

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

BARTŁOMIEJ FURMAN

**INDUKCJA ASYMETRYCZNA W REAKCJACH
[2+2]CYKLOADDYCJI IZOCYJANIANU
CHLOROSULFONYLOWEGO DO CHIRALNYCH
ETERÓW WINYLOWYCH**

A-21-6
K-c-130
K-c-125

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

Promotor:

Prof. dr hab. Marek Chmielewski

Warszawa 1997

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.220/98





B. Org. 220 / 98

Panu prof. dr hab. Markowi Chmielewskiemu
serdecznie dziękuję za wskazanie tematu,
cenne rady i wszechstronną pomoc
przy realizacji niniejszej dysertacji.

Całemu zespołowi II pragnę podziękować
za miłą i twórczą atmosferę pracy.

Materiał przedstawiony w niniejszej dysertacji został opublikowany w następujących pracach:

1. Z. Kałuża, B. Furman, M. Patel, M. Chmielewski, „Asymmetric Induction in [2+2]Cycloaddition of Chlorosulfonyl Isocyanate to 1,2-*O*-Isopropylidene-3-*O*-vinyl-glycofuranoses”; *Tetrahedron:Asymmetry*, (1994), **5**, 2179.
2. Z. Kałuża, B. Furman, M. Chmielewski, „Asymmetric Induction in [2+2]Cycloaddition of Chlorosulfonyl Isocyanate to 1,2-*O*-Isopropylidene-5-*O*-vinyl-D-glycofuranoses”; *Tetrahedron:Asymmetry*, (1995), **6**, 1719.
3. B. Furman, Z. Kałuża, M. Chmielewski, „Stereochemical Course of [2+2]Cycloaddition of Chlorosulfonyl Isocyanate to *cis* and *trans* 3-*O*-But-1'-enyl-1,2-*O*-isopropylidene-5-*O*-vinyl- α -D-xylofuranose”; *Tetrahedron*, (1996), **52**, 6019.
4. B. Furman, Z. Kałuża, M. Chmielewski, „An Approach to Clavams and 1-Oxacephams from Hydroxy Acids”; *J. Org. Chem.*, (1997), **62**, 3135.
5. B. Furman, S. Molotov, R. Thürmer, Z. Kałuża, W. Voelter, M. Chmielewski, „Synthesis of a 1-Oxacephems Structurally Related to Clavulanic Acid from D-Glucuronolactone”; *Tetrahedron*, (1997), **53**, 5883.

Stosowane skróty i symbole reagentów oraz grup zabezpieczających

I. Reagenty i związki chemiczne:

AIBN - azo-bis(izobutyronitryl)
CSI - izocyjanian chlorosulfonylowy
DIBAL-H - wodorek diizobutyloglinowy
DIPEA - diizopropylodimetyloamina
DMF - *N,N*-dimetyloformamid
DMAP - 4-*N,N*-dimetyloaminopirydyna
DMSO - dimetylosulfotlenek
HMDS - 1,1,1,3,3,3-heksametylodisilazan
HMPA - heksametylotriamid kwasu fosforowego
LDA - diizopropylodimetyloaminolit
MCPBA - kwas *m*-chloronadbenzoesowy
MPh - bis(2,6-difenylofenoksy)metyloglin
NBS - *N*-bromoimid kwasu bursztynowego
PCC - chlorochromian pirydyny
PDC - dichromian pirydyny
Py - pirydyna
Red-Al - bis(2-metoksyetoksy)glinowodorek sodowy
TMEDA - *N,N,N',N'*-terametyloetylenodiamina
TMSOTf - triflan trimetylosililowy
TFA - kwas trifluorooctowy
THF - tetrahydrofuran

II. Grupy zabezpieczające:

Ac - acetyl
Bzh - difenyloetyl = benzhydryl
Bn - benzyl
Et - etyl
Me - metyl
Ms - metanosulfonyl = mesyl
TBS - *t*-butylodimetylosilil
Tf - trifluorometanosulfonyl
TIBS - triizopropylbenzenosulfonyl
TMS - trimetylosilil
Ts - *p*-toluenosulfonyl = tosyl
Tr - trifenyloetyl = trityl

SPIS TREŚCI

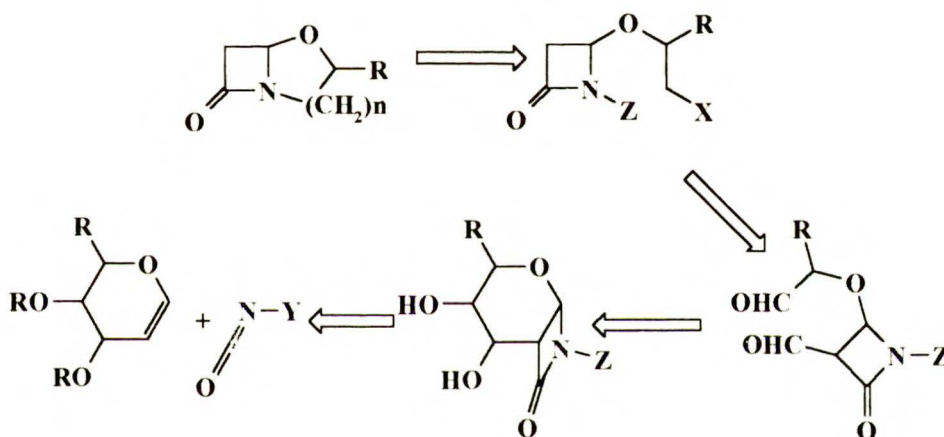
1. WSTĘP	1
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	5
2.1. Metody syntezy eterów winylowych	5
2.1.1. Reakcja Wittiga i reakcje pokrewne	5
2.1.2. Addycja alkoholi do alkinów	9
2.1.3. Reakcje eterów winylowych z elektrofilami	11
2.1.4. Synteza eterów winylowych z acetalami	14
2.1.5. Eliminacja α i β podstawionych halogenoalkoksyalkanów jako metoda syntezy eterów winylowych	17
2.1.6. Migracja wiązania podwójnego węgiel-węgiel, jako metoda syntezy eterów winylowych	19
2.1.7. Redukcja wiązań potrójnych węgiel-węgiel lub redukcyjne usunięcie heterogrupy jako metoda syntezy eterów winylowych	20
2.2. Zastosowanie eterów winylowych w syntezie organicznej	22
2.2.1. [4+2]Cykloaddycja, reakcja Dielsa-Aldera	22
2.2.2. 1,3-Dipolarna cykloaddycja	28
2.2.3. [2+2]Cykloaddycja	30
2.2.4. [2+1]Cykloaddycja, synteza pochodnych cyklopropanu	32
2.2.5. Inne zastosowania syntetyczne chiralnych eterów winylowych	35
2.3. [2+2]Cykloaddycja izocyjanianów do związków zawierających wiązanie podwójne węgiel-węgiel	35
2.4. Mechanizm reakcji cykloaddycji izocyjanianów do wiązania podwójnego węgiel-węgiel	46
3. BADANIA WŁASNE	52
3.1. Wprowadzenie	52
3.2. Indukcja asymetryczna w [2+2]cykloaddycji CSI do 3- <i>O</i> -winylofuranów	53
3.3. Stereochemia [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do (<i>Z</i>) i (<i>E</i>) 3- <i>O</i> -but-1'-enylowych eterów pochodnych ksylofuranu	58
3.4. Synteza 1-oksacefemu z kwasu D-glukuronowego	61
3.5. Indukcja asymetryczna w [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do 5- <i>O</i> -winyloglukofuranów	64

3.6. Stereokontrolowana synteza klawamów i 1-oksacefamów z hydroksykwasów ..	68
3.7. Synteza klawamu strukturalnie pokrewnego do kwasu klawulanowego z kwasu L-winowego	73
3.8. Metody ustalania konfiguracji absolutnej w klawamach	74
3.9. Konformacje chiralnych eterów winylowych	78
3.10. Porównanie metod syntezy 4-alkoksyazetydynonów	85
3.11. Podsumowanie	86
4. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	88
5. LITERATURA CYTOWANA	124

1. WSTĘP

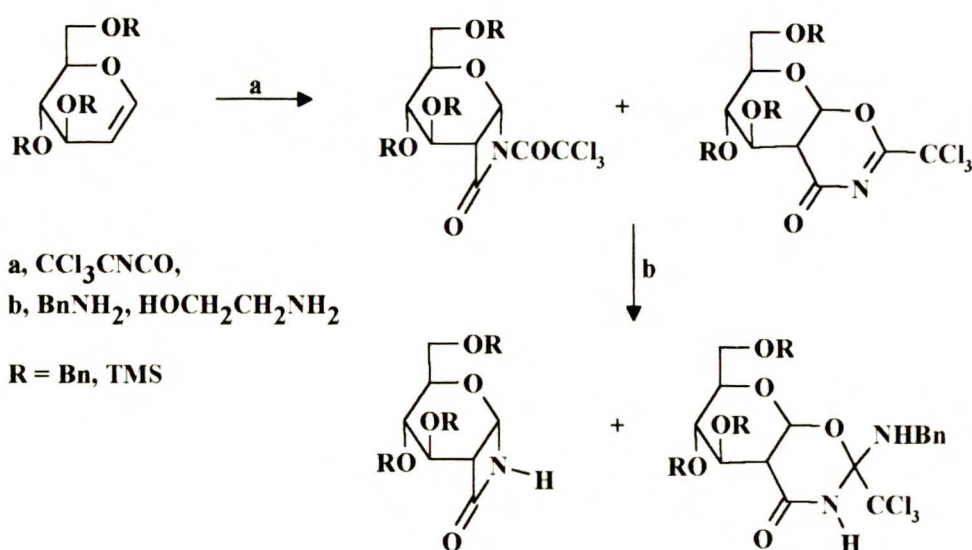
Kilka lat temu w zespole prof. Marka Chmielewskiego zaproponowano nowe podejście do syntezy szkieletów 1-oksabicyklicznych antybiotyków β -laktamowych.^{1,2,3,4} Ideę syntezy ilustruje analiza retrosyntetyczna pokazana na schemacie 1.1.

Schemat 1.1



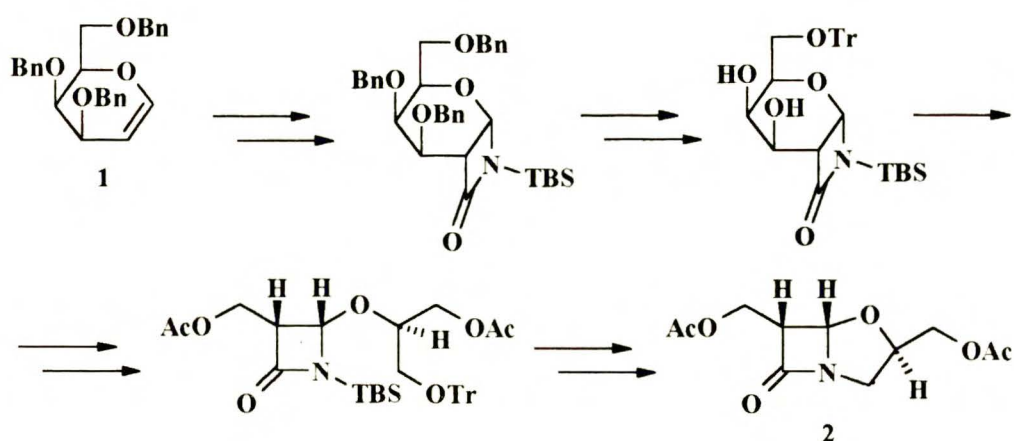
Kluczowym etapem syntezy była wysoce stereoselektywna [2+2]cykloaddycja izocyjanianów do glikali, która w konsekwencji umożliwiła kontrolę stereochemiczną produktu. Obecny w glikalu układ cyklicznego eteru winylowego oraz elektronoakceptorowy podstawnik związany z resztą izocyjanianową, niezbędne do przeprowadzenia reakcji, są odpowiedzialne za niewielką trwałość cykloadduktów. Uzyskanie trwałego układu β -laktamowego wymaga natychmiastowego usunięcia podstawnika elektronoakceptorowego z atomu azotu, zanim zostaną podjęte jakiegokolwiek dalsze przemiany, bądź próby oczyszczenia produktu. Ten sposób postępowania udało się zrealizować stosując izocyjanian trichloroacetylowy i *O*-benzylo lub *O*-silylopodstawione glikale (Schemat 1.2).^{1,2}

Schemat 1.2



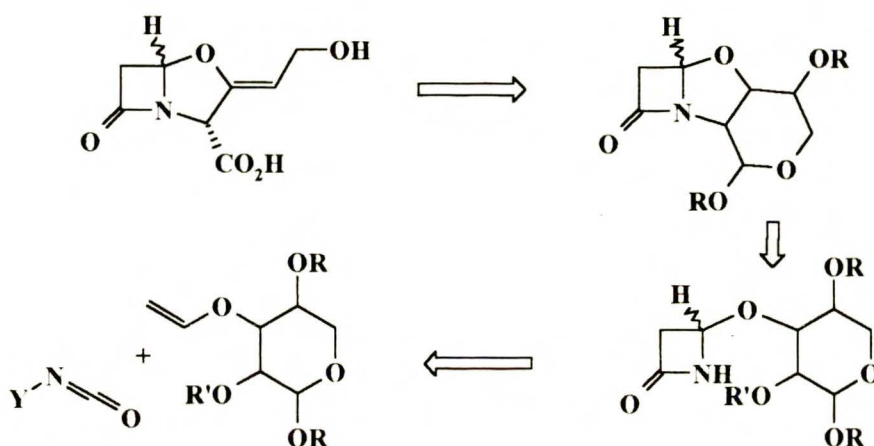
Izocyjanian atakuje cząsteczkę glikalu wyłącznie *anti* względem podstawnika przy atomie C-3. Wysoka stereoselektywność cykloaddycji pozwala na kontrolę konfiguracji azetydyn-2-onu poprzez dobór glikalu. Pięcio lub sześcioczłonowy pierścień skondensowany z β -laktamowym tworzy się w wyniku rozcięcia glikolowego cukrowego pierścienia piranoidowego i cyklizacji z użyciem podstawnika alkoksylogowego w pozycji C-4 pierścienia azetydynonu. Koncepcja syntezy ma charakter ogólny i może być zastosowana do otrzymania klawamów, cefamów, cefemów, a ogólniej 1-detia-1-oksa bicyklicznych β -laktamów, w których mostkowy atom węgla (C-4 azetydyn-2-onu) jest połączony z atomem tlenu. Przykładem ilustrującym możliwości tej drogi jest synteza klawamu **2** z tri-*O*-benzylo-D-galaktalu **1** (Schemat 1.3).⁵

Schemat 1.3



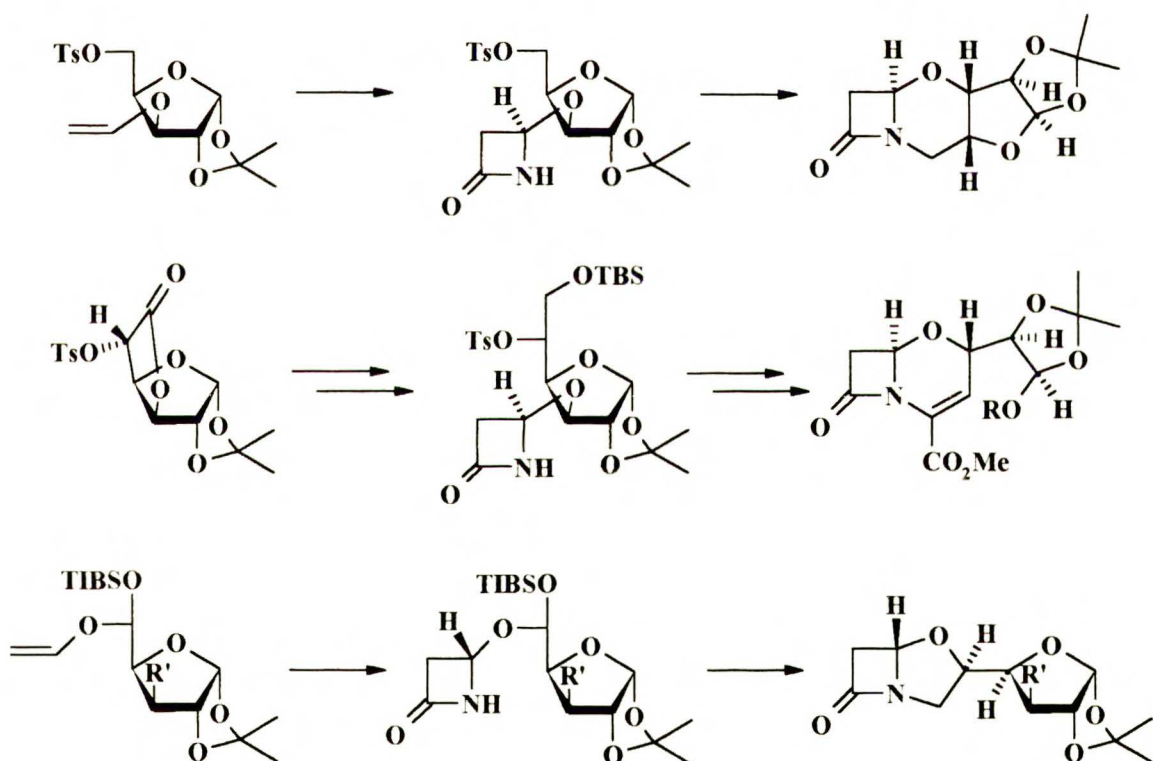
Przedstawiona schematem 1.1 koncepcja syntezy 1-oksabicyklicznych antybiotyków β -laktamowych wykorzystywała glikale i izocyjanian trichloroacetylowy jako kluczowe reagenty rozpoczynające cykl przemian. Główne wady tej koncepcji to: stosunkowo duży udział [4+2]cykloadduktu (Schemat 1.2), znaczna ilość tworzących się pochodnych zawierających grupę trichloroacetylową i obecność w produkcie końcowym trudnego do usunięcia atomu węgla przy C-3 pierścienia azetydynonu (naturalne klawamy nie mają w tym miejscu podstawnika; Schemat 1.2). Wady te związane są z obu substratami. Cztery lata temu okazało się że zdyskwalifikowany pierwotnie izocyjanian chlorosulfonylowy (CSI), może być zastosowany w reakcji z eterami winylowymi jeśli zostanie pozbawiony zanieczyszczeń kwaśnych; chlorowodoru i trójtlenku siarki.⁶ To proste odkrycie nie tylko usprawniło praktyczną realizację koncepcji przedstawionej schematem 1.1, ale umożliwiło również przeprowadzenie reakcji [2+2]cykloaddycji do prostych eterów winylowych z którymi izocyjanian trichloroacetylowy daje wyłącznie [4+2]cykloaddukty.⁷ Wstępne prace nad [2+2]cykloaddycją CSI do 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-3-*O*-winylo- α -D-glukofuranozy wykonane przez dr Z. Kałużę wykazały nie tylko możliwość efektywnego przeprowadzenia tej reakcji, ale również możliwość uzyskania interesującego stereoróżnicowania.⁶ Wyniki tych prac stały się punktem wyjścia mojej dysertacji doktorskiej. Otworzyły one bowiem możliwość zrealizowania nowego podejścia do syntezy 1-oksabicyklicznych antybiotyków, które wykorzystuje [2+2]cykloaddycję izocyjanianu chlorosulfonylowego do chiralnych eterów winylowych.⁶ Ideę syntezy, w której źródłem chiralności jest pierścień cukru przedstawia schemat 1.4. W retrosyntetycznym schemacie przykładowym produktem finalnym jest kwas klawulanowy. Choć otrzymanie tego związku nie było celem mojej dysertacji, schemat 1.4 dobrze oddaje koncepcję syntezy, która ma charakter znacznie ogólniejszy, a produktami mogą być różnorodne klawamy i 1-oksacefamy.

Schemat 1.4



Wszystkie zaplanowane przeze mnie badania zakończyły się sukcesem. Powiodło się, wychodząc z eteru winylowego 1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-ksylozy, otrzymanie z wysoką stereoselektywnością związku zawierającego szkielet cefamu, a wychodząc z glukuronolaktonu i postępując podobnie, otrzymanie cefemu (Schemat 1.4). Otrzymanie (*Z*) i (*E*) eterów butenylowych pochodnych 1,2-*O*-izopropylideno- α -*D*-ksylofuranozy pokazało, że reakcja [2+2]cykloaddycji jest stereospecyficzna tzn. konfiguracja wiązania podwójnego eteru winylowego determinuje względną konfigurację produktu. Dalsze prace, w których olefiną były 5-*O*-winylocukry wykazały, że ułożenie ugrupowania winylowego w łańcuchu otwartym umożliwia również wysoką indukcję asymetryczną reakcji cykloaddycji i praktyczną syntezę związków zawierających układ klawamu (Schemat 1.4).

Schemat 1.4



Jednoznaczne zależności pomiędzy strukturą eteru winylowego cukru, a wielkością i kierunkiem indukcji skłoniły mnie do podjęcia badań nad modelem stereochemicznym [2+2]cykloaddycji z udziałem CSI. W tym celu, wychodząc z łatwo dostępnych kwasów, otrzymałem proste chiralne etery winylowe. Podjąłem badania nad konformacją tych eterów zakładając, że uprzywilejowana konformacja będzie odpowiadać konformacji cząsteczki eteru w stanie przejściowym. Podjąłem próbę przedstawienia spójnego modelu cykloaddycji CSI do eterów winylowych, który wyjaśniłby wielkość i kierunek indukcji.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Metody syntezy eterów winylowych.

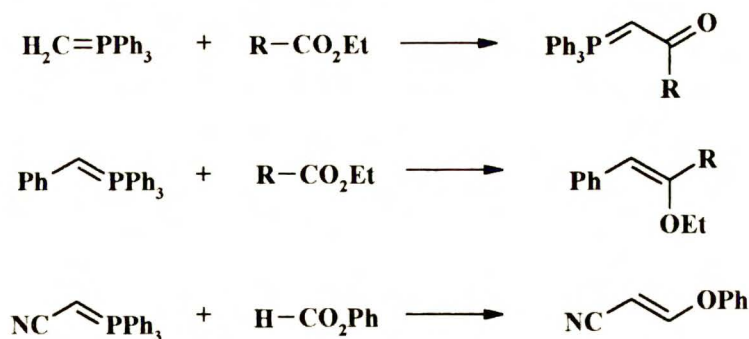
Etery winylowe - etery enoli stanowią ważną klasę związków organicznych - przede wszystkim jako reaktywne substraty w syntezie złożonych cząsteczek. Ich nukleofilowe wiązanie podwójne stwarza szerokie możliwości w reakcjach addycji i cykloaddycji z udziałem reagentów elektrofilowych, bądź w reakcjach katalizowanych kwasami. Atrakcyjność eteru winylowego w syntezie spowodowała rozwój licznych metod wprowadzania tego ugrupowania do związków organicznych. W przypadku 2-podstawionych eterów winylowych kontrola konfiguracji izomerów geometrycznych staje się również istotnym problemem syntetycznym. W dalszej części niniejszego przeglądu podane będą przykłady syntez eterów winylowych, omówione według reakcji i stosowanych substratów.

2.1.1 Reakcja Wittiga i reakcje pokrewne.

Reakcja trzeciorzędowej fosfiny z chlorowcoalkilem daje sól fosfoniową, w której atom wodoru przy węglu α jest dostatecznie kwasowy, aby mógł być usunięty przez mocną zasadę. Powstający w reakcji z zasadą ylid jest stabilizowany przez nałożenie orbitalu p atomu węgla i jednego z orbitali d atomu fosforu.⁸ Reakcja ylidów z aldehydami lub ketonami jest atrakcyjną metodą syntezy alkenów, zwaną reakcją Wittiga.⁹

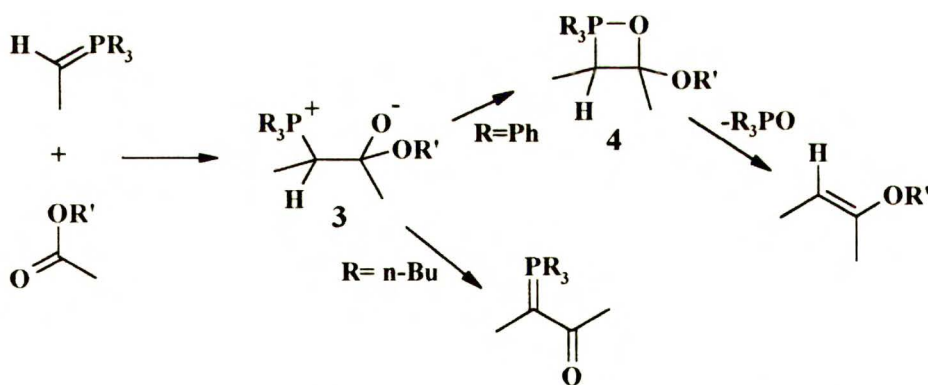
Użycie ylidów fosfoniowych w reakcji z estrami kwasów karboksylowych powinno prowadzić do utworzenia eterów winylowych. Le Corre¹⁰ badając reakcję ylidów fosforowych z estrami stwierdził że, reakcja metylenotrifenylofosforanu z estrami daje wyłącznie β -keto fosforany (Schemat 2.1).¹⁰ Fosforany stabilizowane grupą fenylową w reakcji z estrami tworzą etery enoli; najlepsze wyniki kondensacji zaobserwowano gdy reakcje prowadzono z estrami kwasu mrówkowego i szczawiowego (67-91%). Ylidy stabilizowane przez sąsiednią grupę karbonylową lub cyjanową, w reakcjach z estrami, tworzą etery enoli z wydajnościami (60-85%; Schemat 2.1).¹⁰ Zastąpienie w soli fosfoniowej grup fenylowych, n-butyłowymi prowadzi do β -ketofosforanów.¹⁰

Schemat 2.1



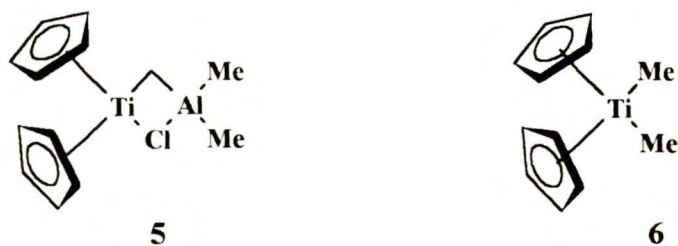
Le Corre¹⁰ zauważa, że grupy elektroakceptorowe (CN, CO₂Et) powiązane z komponentem zawierającym grupę karbonylową, przyspieszają powstawanie olefiny. Zamiana grup fenylowych na alkilowe (n-Bu) w reszcie fosfoniowej ylidu, powoduje stabilizację przejściowej betainy **3**, która ulega rozpadowi do β-ketofosforanu. Grupy fenylowe połączone z atomem fosforu wywołują przeciwny efekt, zwiększają one deficyt elektronowy na atomie fosforu i przyspieszają tworzenie oksafosfetanu **4**. Eliminacja tlenku fosfiny z oksafosfetanu **4** prowadzi do eteru enolu (Schemat 2.2).¹⁰

Schemat 2.2



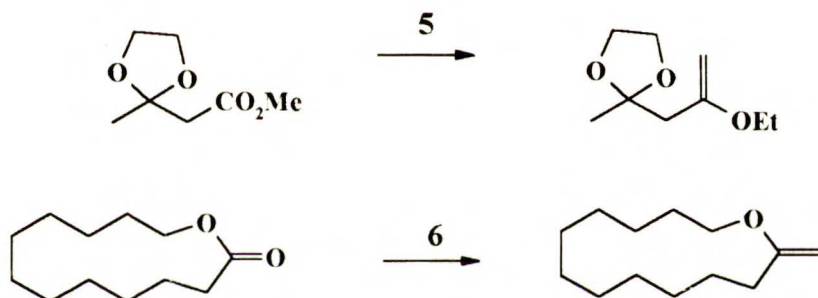
Niezależnie od wielu skutecznych zastosowań w syntezie eterów winylowych, reakcja Wittiga posiada pewne ograniczenia. Mianowicie estry i laktony w reakcji Wittiga dają odpowiednie etery winylowe wyłącznie z ylidami stabilizowanymi grupą elektroakceptorową. Zastosowanie kompleksów tytanowych pozwoliło rozwiązać tę niedogodność. Kompleks bis(cyklopentadienyl)dichloro tytanu z trimetyloglinem (odczynnik Tebbego)¹¹ **5** i bis(cyklopentadienyl)dimetylo tytan **6**¹² są związkami metylującymi reaktywniejszymi od ylidów fosfoniowych (Schemat 2.3).

Schemat 2.3



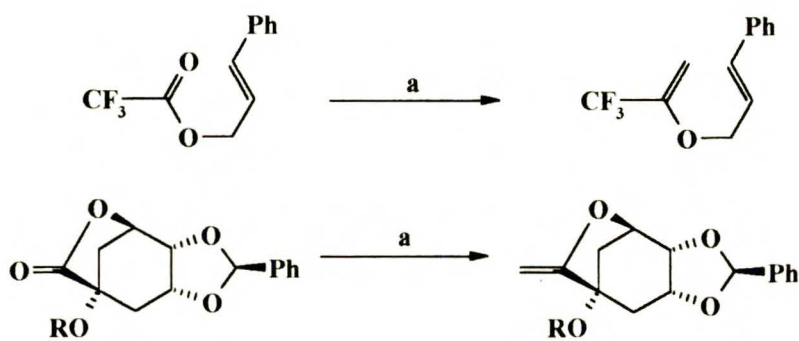
Estry poddane reakcji z odczynnikiem Tebbego **5** lub dimetylotytanoceniem **6** dają w łagodnych warunkach etery winylowe z wysokimi wydajnościami (Schemat 2.4).^{13,14}

Schemat 2.4



Mieszanina $\text{CH}_2\text{Br}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ tworzy kompleks o nieznannej budowie. Mieszanina ta jest wykorzystywana do syntezy alkenów z aldehydów¹⁵ i ketonów¹⁶, a w obecności TMEDA reaguje z estrami i laktonami tworząc odpowiednie etery winylowe (Schemat 2.5).^{17,18}

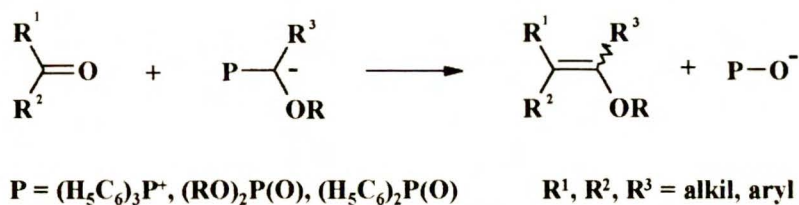
Schemat 2.5



a, TiCl_4 , CH_2Br_2 , Zn, TMEDA, THF, 25°C

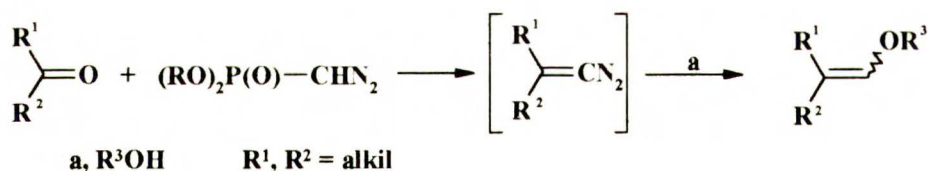
Sole fosfoniowe otrzymane z α -chlorowcoeterów i związków pokrewnych zostały zastosowane w reakcji Wittiga do otrzymania eterów winylowych (Schemat 2.6).¹⁹

Schemat 2.6



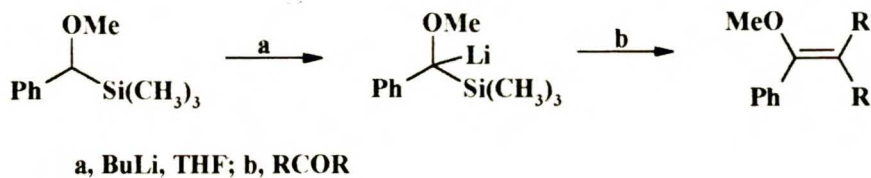
Inna modyfikacja reakcji Wittiga prowadząca do eterów enoli polega na reakcji dietylo diazometylofosforanu z ketonami w obecności alkoholi.²⁰ Reakcja ta prawdopodobnie biegnie przez stadium diazoalkenu. Diazoalken powstały z ketonu w obecności alkoholu tworzy eter winylowy (Schemat 2.7).²⁰

Schemat 2.7



(α -Metoksybenzylo) trimetylosilan ulega deprotonowaniu pod wpływem silnej zasady, a następnie podany reakcji ze związkami karbonyłowymi daje etery winylowe (reakcja Petersona; Schemat 2.8).²¹

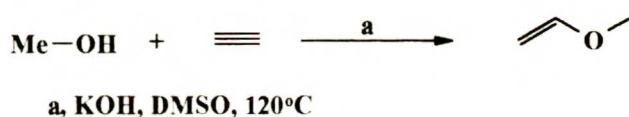
Schemat 2.8



2.1.2. Addycja alkoholi do alkinów.

Katalizowana zasadami addycja nukleofilowa alkoholu do acetyleny prowadzi do powstania eterów winylowych.²² Schemat 2.9 przedstawia reakcje otrzymywania eteru metylo-winyloowego, substancji znajdującej szerokie zastosowanie jako półprodukt w przemyśle organicznym.²³

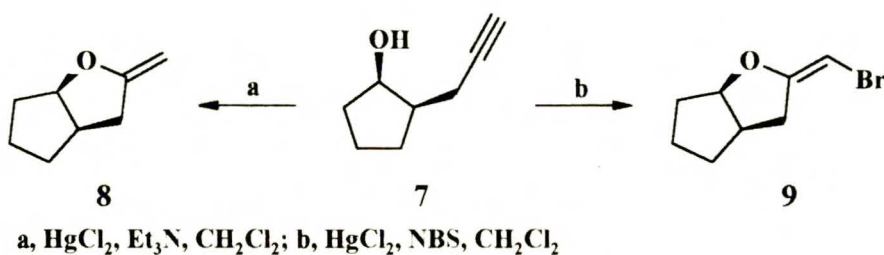
Schemat 2.9



Drastyczne warunki prowadzenia procesu, ograniczają zastosowanie tej metody w laboratorium. Dodanie do mieszaniny reakcyjnej eteru koronowego (18-c-6) pozwala prowadzić reakcje przyłączenia alkoholi do acetylenów w znacznie łagodniejszych warunkach.²⁴ Fenylacetyleny w reakcji z pierwszo- i drugorzędowymi alkoholami pod wpływem t-butanolanu potasu w obecności eteru koronowego w temp. 35°C tworzą w przewodzie (Z) alkeny.²⁴

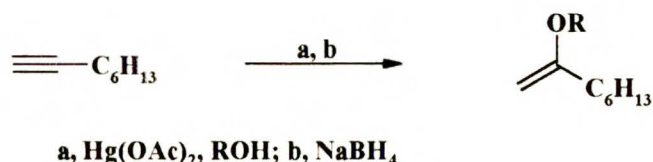
Sole rtęciowe stosuje się jako katalizatory w reakcjach przyłączenia nukleofili do acetylenów.²⁵ Chlorek rtęciowy katalizuje wewnątrzcząsteczkową reakcję addycji nukleofilowej, w wyniku której alkohol **7** zostaje przekształcony w eter winylowy **8**. Podobny efekt można uzyskać poddając związek **7** działaniu N-bromoimidu kwasu bursztynowego; w wyniku wewnątrzcząsteczkowego bromoalkoksylowania wiązania potrójnego tworzy się eter 2-bromo winylowy **9** (Schemat 2.10).²⁶

Schemat 2.10



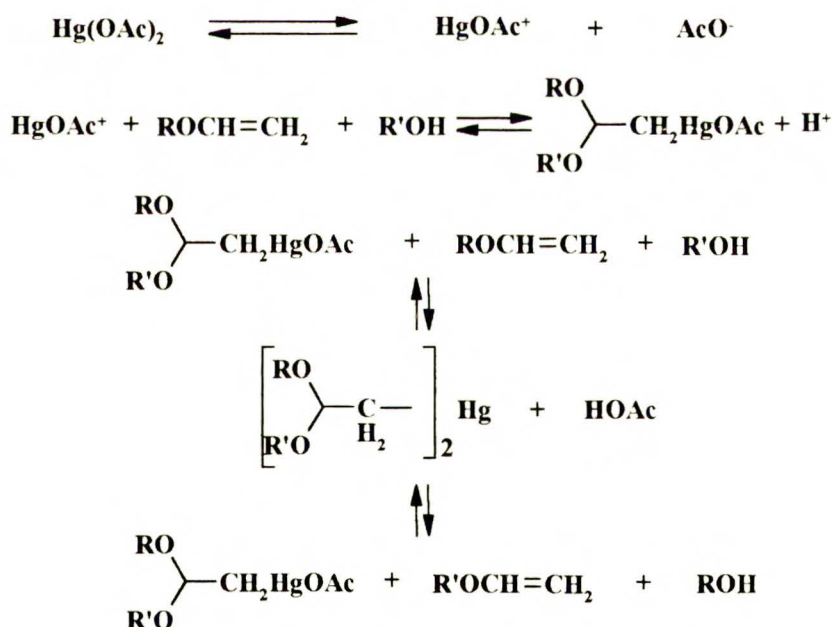
Alkoksyręciowanie alkinów to kolejna metoda syntezy eterów winylowych.²⁷ Do syntezy stosuje się octan rtęciowy, reakcje prowadzi się w alkoholu, którego reszta alkoksylova wchodzi w skład otrzymanego eteru (Schemat 2.11).

Schemat 2.11



Sole rtęciowe stosowano również w charakterze katalizatorów wymiany grup winylowych (transwinylowanie) w reakcjach eterów winylowych z alkoholami.²⁸ Prawdopodobny mechanizm reakcji przedstawiono na schemacie 2.12.

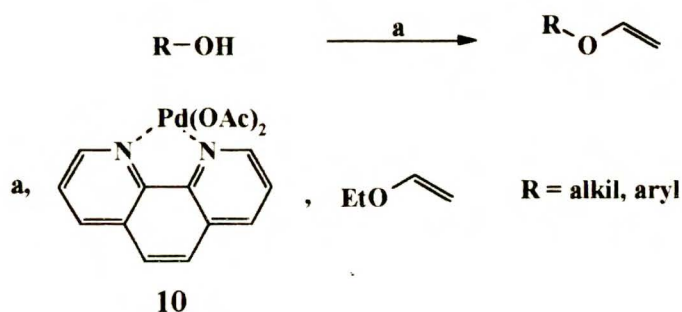
Schemat 2.12



Reakcja transwinylowania, mimo trudności w doborze optymalnej temperatury prowadzenia reakcji (obok eteru winylowego powstaje mieszany acetal), jest najczęściej stosowaną metodą syntezy optycznie czynnych niepodstawionych eterów winylowych. Wysoka toksyczność soli rtęci i konieczność doboru optymalnych warunków procesu skłoniły do poszukiwań innych katalizatorów transestryfikacji.

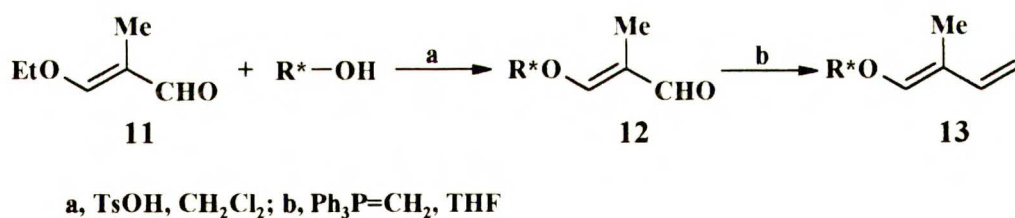
Kompleks octanu palladu z 1,10-fenantroliną **10** doskonale zastępuje octan rtęci w reakcji transwinylowania.²⁹ W obecności kompleksu palladu nie zaobserwowano powstawania acetalu, a wydajności z jakimi otrzymano etery winylowe były wysokie (Schemat 2.13).²⁹

Schemat 2.13



Kwas p-toluenosulfonowy katalizuje reakcję transwinylowania chiralnych alkoholi w reakcji z 2-etoksy-2-metyloakroleiną **11** dając optycznie czynne 3-alkoksy-2-metyloakroleiny **12**, które służą do syntezy chiralnych eterów izoprenylowych **13** (Schemat 2.14).³⁰

Schemat 2.14

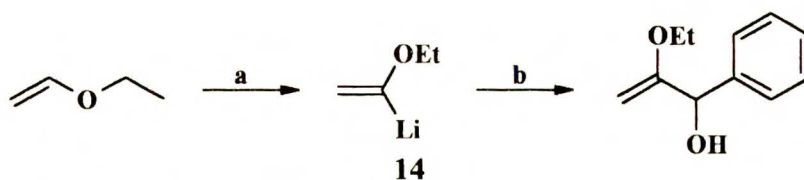


4-Metoksy-3-buten-2-on ulega podobnej reakcji wymiany z alkoholami, dając 4-alkoksy-3-buten-2-ony.³¹

2.1.3. Reakcje eterów winylowych z elektrofilami.

Duże praktyczne znaczenie w syntezie organicznej odgrywają produkty reakcji metalacji eterów enoli. Wytworzony w reakcji t-butyloplitu z eterem etylowo-winylowym 1-etoksywinyloplit **14**, w reakcji z odczynnikiem elektrofilowym spełnia rolę anionu acylowego (Schemat 2.15).³²

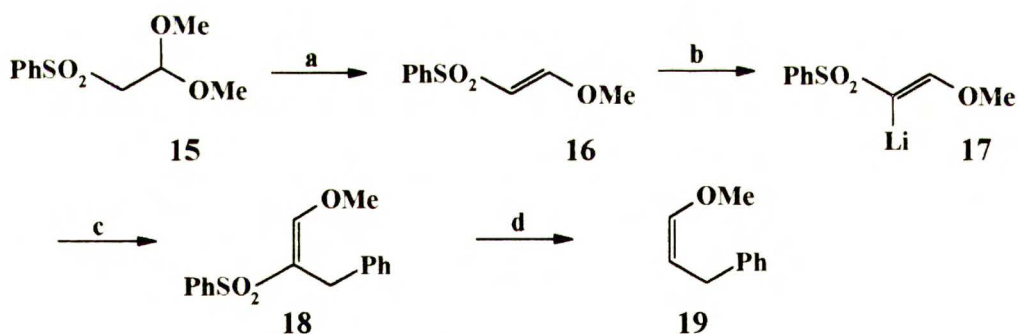
Schemat 2.15



a, t-BuLi, THF; b, PhCHO

Reakcja metalacji eterów winylowych w pozycji β jest możliwa dla eterów (E)-1-alkoksy- i (E)-1-aryloksy-2-arylosulfonylowych.³³ Obecność elektronoakceptorowej grupy sulfonylowej umożliwia regioselektywne deprotonowanie w sąsiedztwie atomu siarki. β -Sulfonyloacetale **15** pod wpływem butylolitu ulegają stereospecyficznej eliminacji metanolu tworząc eter winylowy **16** z wysoką (E)-selektywnością. Regioselektywna metalacja eteru **16** daje karboanion winylowy **17**, który w reakcji z elektrofilem tworzy eter enolu **18**. Usunięcie grupy arylosulfonylowej prowadzi do eteru winylowego **19** o konfiguracji (Z) (Schemat 2.16).³⁴

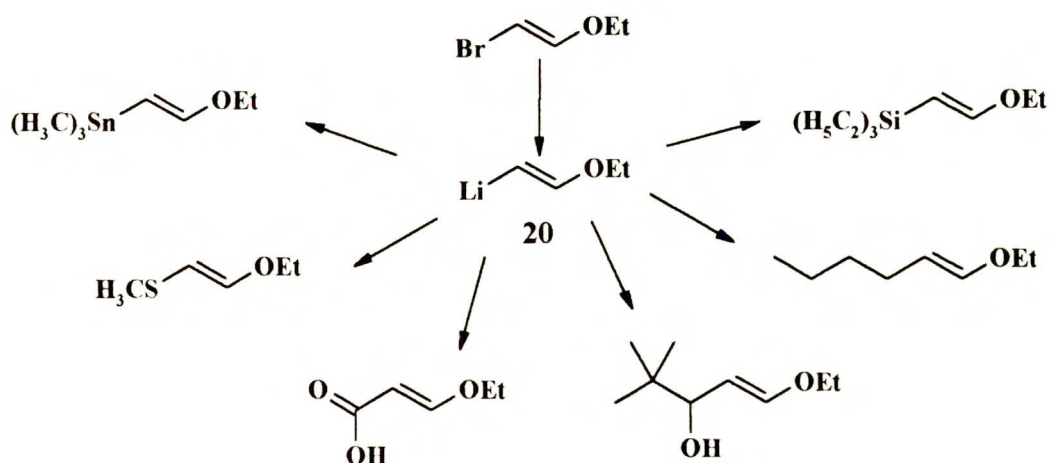
Schemat 2.16



a, BuLi, THF; b, t-BuLi, THF; c, PhCH₂Br; d, Na₂S₂O₄, DMF

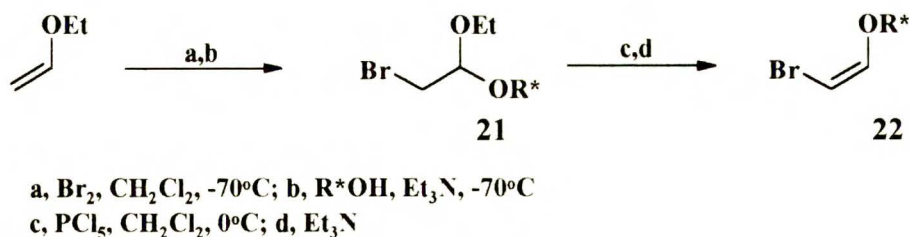
(E)-2-Etoksywinylolit **20** jest otrzymywany w wyniku wymiany halogen/metal między (E)-1-bromo-2-etoksyetenem i t-butylolem.³⁵ Reakcja soli litowej **20** z elektrofilemi pozwala uzyskać β -podstawione etery winylowe z wysoką (E)-selektywnością (Schemat 2.17).³⁶

Schemat 2.17



Badacze francuscy³⁷ zaproponowali oryginalną metodę syntezy chiralnych eterów enoli. Addycja bromu do eteru etylowo-winyłowego daje dibromopochodną, która w reakcji z chiralnym alkoholem tworzy mieszany bromoacetal **21**. Usunięcie grupy etoksyłowej następuje w wyniku selektywnego rozszczepienia mieszanego acetalu pod wpływem pięciochlorku fosforu. Otrzymany w ten sposób 1-alkoksy-2-bromo-1-chloroetan pod wpływem zasady ulega eliminacji chlorowodoru tworząc (Z)-2-bromo enol eter **22** (Schemat 2.18). Wymiana brom/lit przeprowadzona t-butyloitem w tetrahydrofuranie pozwala otrzymać chiralną sól litową, która w reakcji z elektrofilem tworzy z wysoką selektywnością β -podstawione optycznie czynne etery winyłowe.³⁷

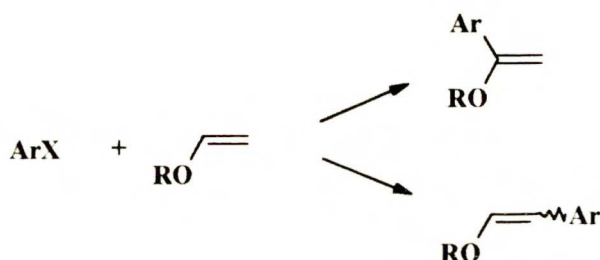
Schemat 2.18



Reakcja halogenków aryłowych z eterami winyłowymi w obecności katalizatora palladowego (reakcja Hecka) odznacza się wysoką regioselektywnością (Schemat 2.19).³⁸ Nukleofilowe halogenki aryłowe (np. 4-metoksyfenylowy) tworzą α -arylowane etery winyłowe, podczas gdy elektrofilowe halogenki aryłowe (np. 4-nitrofenylowy) dają β -podstawione etery enoli. Rodzaj

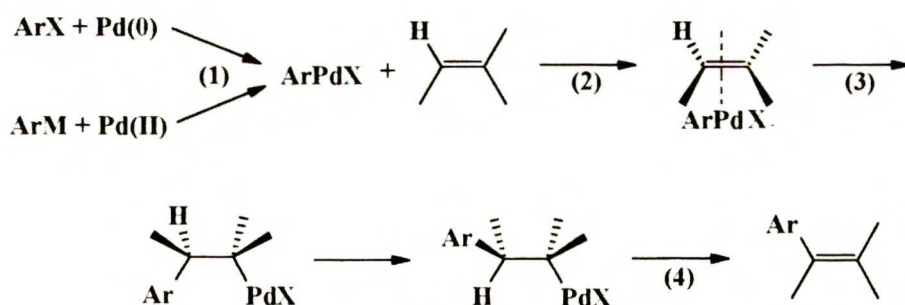
katalizatora, wywiera także istotny wpływ na regioselektywność reakcji Hecka. W obecności octanu palladowego następuje β -podstawienie, natomiast nukleofilowy kompleks palladu ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{PPh}_3$) katalizuje podstawienie w pozycję α (Schemat 2.19).³⁸

Schemat 2.19



Mechanizm reakcji Hecka zaproponowany przez Anderssona³⁹ składa się z czterech następujących po sobie etapów: (1) Utworzenia związku arylopalladowego w wyniku oksydatywnej addycji palladu do halogenuk arylowych lub w wyniku transmetalacji. (2) Utworzenie π -kompleksu arylopalladu z wiązaniem podwójnym. (3) Rozpad π -kompleksu do adduktu organopalladowego; ten etap jest odpowiedzialny za regiochemię arylowania. (4) Rozpad adduktu prowadzący do arylowanej olefiny. (Schemat 2.20).³⁹

Schemat 2.20

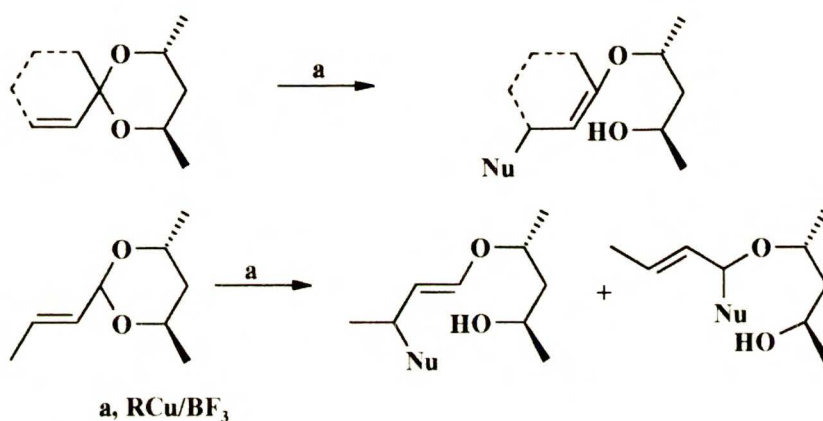


2.1.4. Synteza eterów winylowych z acetalami.

Reakcja acetalu nienasyconych związków karbonylowych ze związkami magnezo i litoorganicznymi w obecności bromku miedziawego prowadzi do eterów winylowych.⁴⁰ Cykliczne nienasycone acetale reagują z czynnikami nukleofilowymi w dwojaki sposób.⁴¹

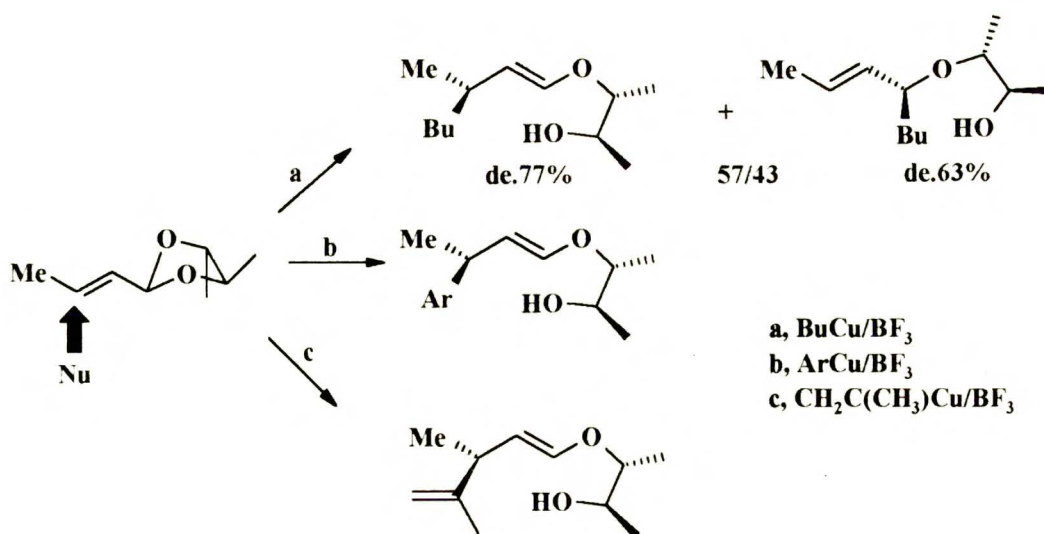
Otwarcie pierścienia acetalowego może nastąpić jako efekt substytucji nukleofilowej (S_N2), lub w wyniku ataku nukleofilowego na wiązanie podwójne i przegrupowania alilowego (S_N'). Ketałe reagują zawsze regioselektywnie (S_N'), podczas gdy acetale reagują nieselektywnie (S_N2+S_N') tworząc mieszaniny produktów (Schemat 2.21).⁴¹

Schemat 2.21



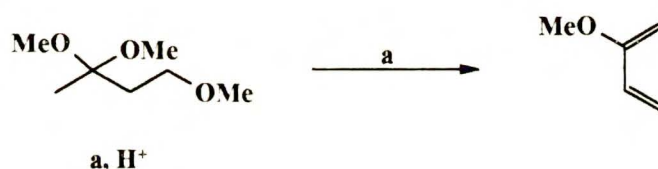
Chiralny acetal aldehydu krotonowego w reakcji addycji z udziałem kompleksu związku miedziokalkilowego z BF₃ (a) daje mieszaninę eterów z niską regioselektywnością i umiarkowaną diastereoselektywnością. Arylowe i alkenylowe związki miedzi (b,c) reagują regioselektywnie i diastereoselektywnie z acetałem tworząc wyłącznie (E) alkoksyaleny (Schemat 2.22).⁴²

Schemat 2.22



Katalizowana mocnymi kwasami termiczna eliminacja grupy alkoksylowej z acetalu i ketali prowadzi do powstania eterów winylowych.⁴³ Eliminacja dwóch grup metoksylowych z 1,3,3-trimetoksybutanu, prowadzi do 2-metoksy-1,3-butadienu⁴⁴ (Schemat 2.23), który znalazł zastosowanie w reakcji Dielsa-Aldera⁴⁵. Szeroko wykorzystywany w syntezie cukrów⁴⁶ 1-metoksy-1,3-butadien powstaje w wyniku analogicznej eliminacji z udziałem 1,1,3-trimetoksybutanu.

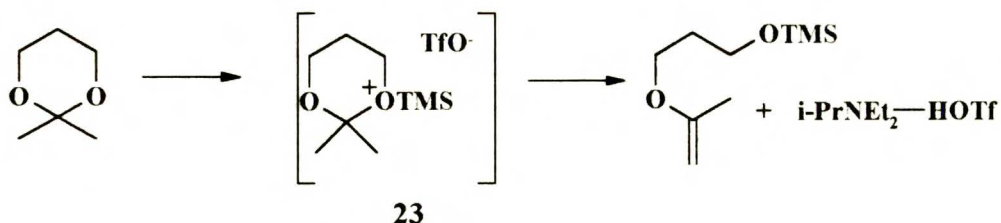
Schemat 2.23



Acetale przekształcano również w etery enoli przepuszczając ich pary nad rozgrzanym P₂O₅ lub Al₂O₃.⁴⁷ Jest to reakcja zbliżona do degradacji ketali pod wpływem kwasów i choć nie ma szerszego zastosowania, służy z powodzeniem do przekształcenia acetalu w proste etery winylowe.

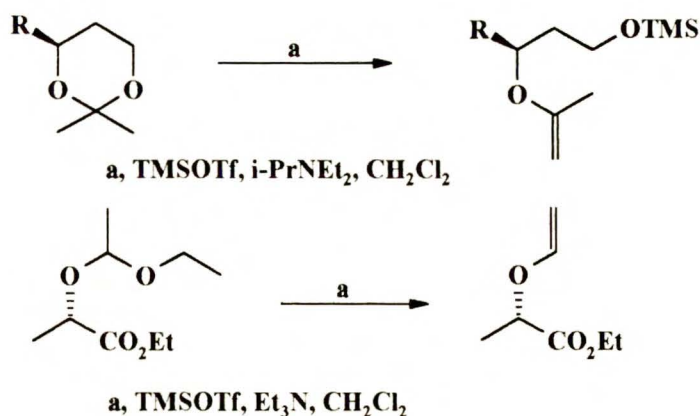
Pod wpływem kwasów Lewisa AlCl₃/Et₃N⁴⁸, MgBr₂/Et₃N⁴⁸, TMSI/HMDS⁴⁹, TMSOTf/DIPEA⁵⁰, (CO)₅MnSi(CH₃)₃⁵¹, acetale ulegają rozszczepieniu tworząc etery enoli. Sól oksoniowa **23** powstała z acetalu pod wpływem triflanu trimetylosililowego (kwas Lewisa), ulega w obecności zasady rozpadowi dając eter winylowy (Schemat 2.24).⁵²

Schemat 2.24



Duża cząsteczka kwasu Lewisa tworzy pierwotny jon oksoniowy z łatwiej dostępnym acetalowym atomem tlenu (Schemat 2.25).^{52,53}

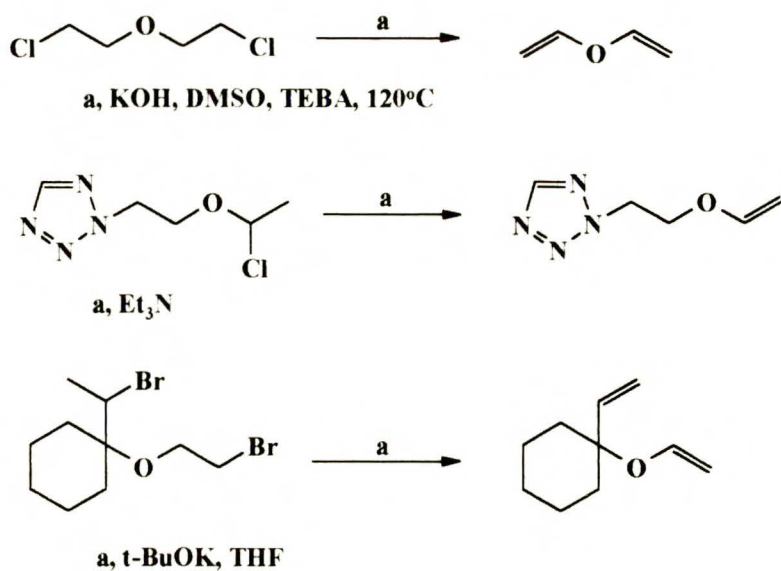
Schemat 2.25



2.1.5. Eliminacja α i β podstawionych halogenoalkoksyalkanów jako metoda syntezy eterów winylovych.

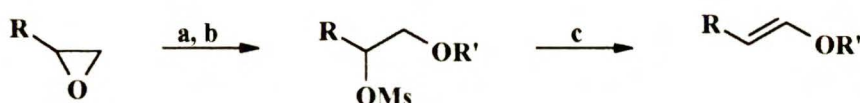
Odszczepienie chlorowcowodorów od halogenków alkoksylovych, stanowi wazny sposob wprowadzania do czasteczki wiązania podwójnego. Jako zasady używa się najczęściej gorące roztwory wodorotlenku potasowego w DMSO⁵⁴ lub alkoholach, stosuje się również mocniejsze (t-butanolan potasu)⁵⁵, lub słabsze (np. aminy)⁵⁶ zasady. Poniższe przykłady obrazują zakres i możliwości stosowania tej metody (Schemat 2.26).

Schemat 2.26



W podobny sposób ulegają eliminacji pod wpływem silnych zasad estry sulfonylowe alkoksyalcoholi tworząc etery enoli.⁵⁷ Etery otrzymuje się z wysoką wydajnością ogrzewając mesylany w mieszaninie t-BuOK/DMSO. Schemat 2.27 przedstawia metodę syntezy alkoksyalcoholenów z epoksydów.⁵⁸

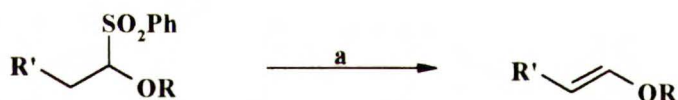
Schemat 2.27



a, R'OH; b, MeSO₂Cl, C₂H₅N; c, t-BuOK, DMSO

Alkoksylsulfony zawierające atom wodoru β ulegają eliminacji pod wpływem jonów alkoksylowych tworząc etery enoli z wysoką (E)-selektywnością (Schemat 2.28).⁵⁹

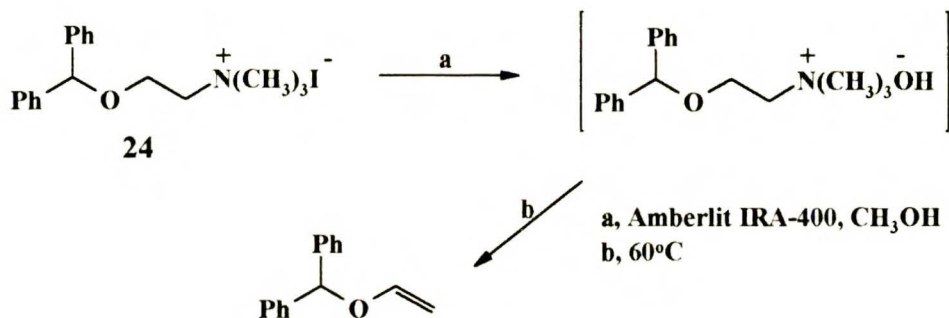
Schemat 2.28



a, t-BuOK, THF

Rozszczepienie czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych stanowi prostą metodę syntezy eterów winylowych.⁶⁰ Czwartorzędowy jodek amoniowy **24** pod wpływem zasadowej żywicy przekształca się w wodorotlenek. Rozszczepienie z utworzeniem eteru enolu zachodzi podczas ogrzewania alkoholowego roztworu wodorotlenku (Schemat 2.29).⁶⁰

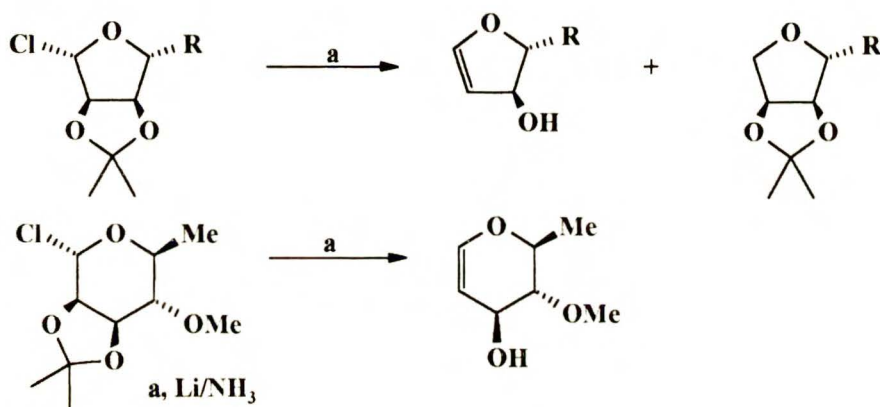
Schemat 2.29



a, Amberlit IRA-400, CH₃OH
b, 60°C

Reduktywna eliminacja halogenków glikozydowych ma szerokie zastosowanie w syntezie glikali.⁶¹ Jako odczynników używa się cynku lub magnezu, a osiągalne wydajności są wysokie. Atrakcyjną metodą syntezy glikali jest również redukcja halogenków glikozydowych litem w ciekłym amoniaku⁶² lub potasem na graficie⁶³ (Schemat 2.30).

Schemat 2.30

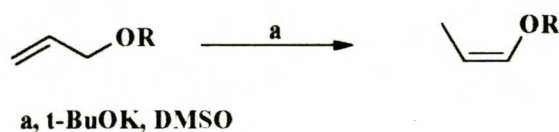


2.1.6. Migracja wiązania podwójnego węgiel-węgiel, jako metoda syntezy eterów winylowych.

Przesunięcie wiązania podwójnego może nastąpić pod wpływem odczynników zasadowych. Pierwszym etapem jest odszczepienie protonu i powstanie mezomerycznego karboanionu. Powtórne przyłączenie protonu prowadzi do utworzenia eteru winylowego, który jest termodynamicznie trwalszy dzięki sprzężeniu wolnej pary atomu tlenu z elektronami π wiązania podwójnego.

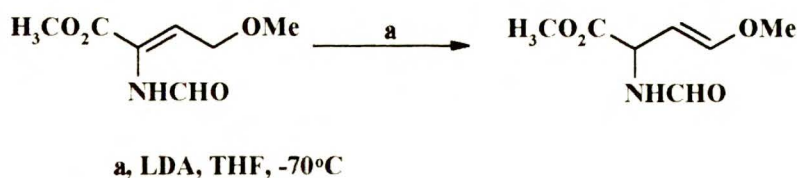
Etery allilowe pod wpływem silnych zasad t-BuOK/DMSO ulegają reakcji przesunięcia wiązania podwójnego tworząc z wysoką (Z) selektywnością etery winylowe (Schemat 2.31).⁶⁴

Schemat 2.31



Estry aminokwasów pod wpływem amidku diizopropylolitowego (LDA) w tetrahydrofuranie ulegają regio- i stereoselektywnej izomeryzacji do eterów winylowych wyłącznie jako (E) izomery (Schemat 2.32).⁶⁵

Schemat 2.32

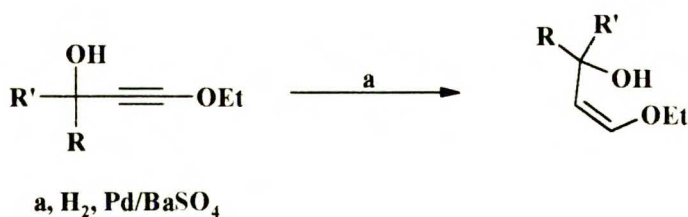


Etery allilowe izomeryzują dając etery winylowe, także pod wpływem kompleksów palladu⁶⁶, rodu⁶⁷, irydu⁶⁸ lub rutenu⁶⁹ w obecności donora protonu. Mechanizm tej reakcji został zaproponowany przez Bellmanna i Junga.⁷⁰ Izomeryzacja w obecności przestrzennie zabudowanego katalizatora irydowego cechuje się wysoką (Z) selektywnością.⁶⁸

2.1.7. Redukcja wiązań potrójnych węgiel-węgiel lub redukcyjne usunięcie heterogrupy jako metoda syntezy eterów winylowych.

Częściowe uwodornienie 1-alkoksy-1-alkinów jest koncepcyjnie prostą metodą syntezy eterów enoli, trudną do praktycznej realizacji. Próby częściowej redukcji eterów acetylenowych dają zwykle trudne do rozdzielania mieszaniny. Wśród nielicznych opisanych w literaturze przykładów chemoselektywnego częściowego uwodornienia alkoksy alkinów na uwagę zasługuje uwodornienie 1-etoksy-3-hydroksy-1-alkinów w obecności katalizatora Lindlara (Pd/BaSO₄) (Schemat 2.33).⁷¹

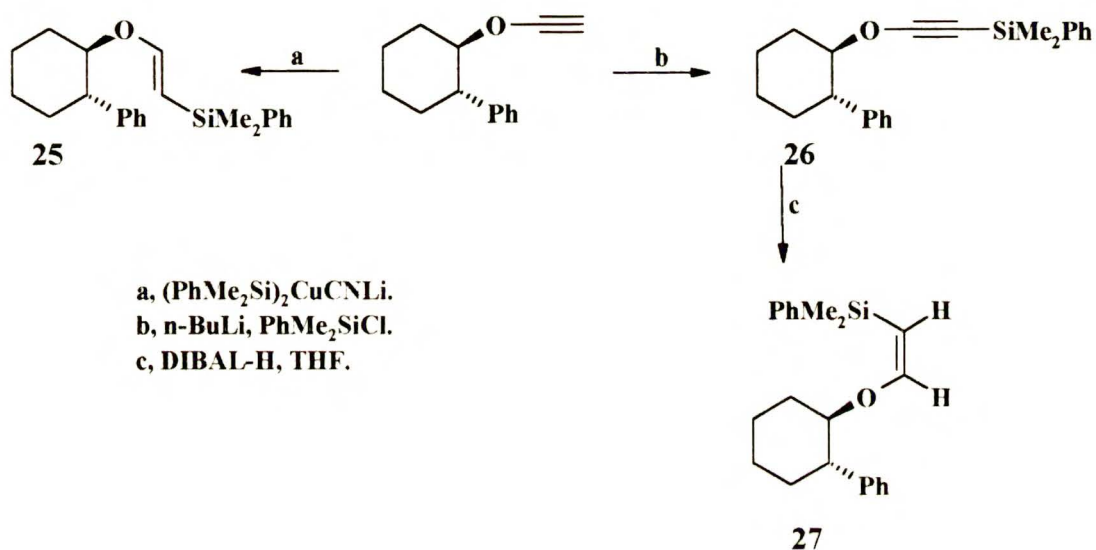
Schemat 2.33



Zaobserwowano, że redukcja eterów alkinylowych bis(2-metoksyetoksy)glinowodorkiem sodowym, w tetrahydrofuranie pozwala uzyskać alkeny o konfiguracji (E). Dodatek do mieszaniny reakcyjnej jednego ekwiwalentu alkoholu metylowego prowadzi do eterów enoli o konfiguracji (Z).⁷²

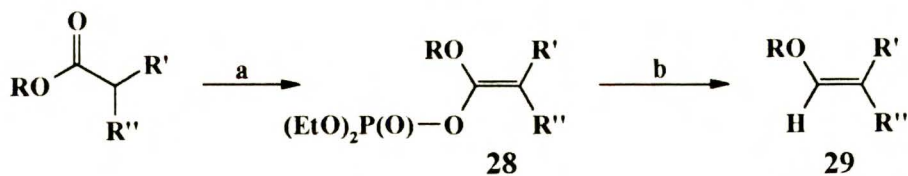
Etery 2-sililopropynylowe **26** w wyniku redukcji wodorkiem triizobutyloglinu (DIBAL-H) tworzą etery 2-sililowinylowe **27** o konfiguracji (Z).⁷³ Aby otrzymać eter (E)-2-winylosililowy **25** autorzy pracy⁷³ zastosowali wysoce regio- i stereoselektywną addycję związku miedziorganicznego do eteru acetylenowego (Schemat 2.34).

Schemat 2.34



Otrzymane z odpowiednich estrów kwasów karbonylowych enolo-estry α -alkoksy fosforanowe **28**, pod wpływem litu w ciekłym amoniaku lub trietyloglinu w obecności soli palladu, ulegają reduktywnemu rozszczepieniu tworząc etery winylowe **29** (Schemat 2.35).⁷⁴

Schemat 2.35



a, LDA, CIPO(OEt)₂, THF; b, Li/NH₃ lub AlEt₃-Pd

2.2. Zastosowanie eterów winylowych w syntezie organicznej.

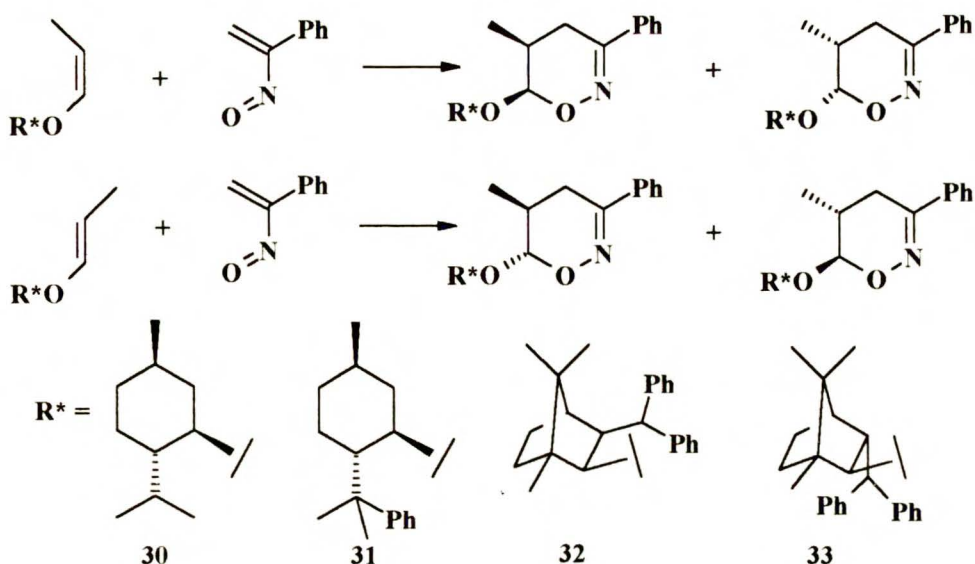
Do chwili obecnej ukazało się wiele oryginalnych prac poświęconych zastosowaniom prostych eterów winylowych.⁷⁵ Chiralne etery enoli pochodne optycznie czynnych drugorzędowych alkoholi są atrakcyjnym reagentem w stereokontrolowanej syntezie organicznej. Znalazły one zastosowanie głównie w reakcjach cykloaddycji i addycji. Materiał eksperymentalny zebrany w tym rozdziale został podzielony według typów reakcji i odnosi się wyłącznie do chiralnych eterów winylowych, których centrum stereogeniczne jest umieszczone w reszcie alkoksylowej eteru.

2.2.1. [4+2]Cykloaddycja, reakcja Dielsa-Aldera.

Reakcja [4+2]cykloaddycji biegnie z wysoką wydajnością gdy dienofil posiada grupę elektronoakceptorową, a dien elektronodonorową. Sytuacja odwrotna jest też możliwa. W przypadku eterów enoli nukleofilowa olefina (eter winylowy) ulega reakcji [4+2]cykloaddycji z elektrofilowymi dienami dając cykliczne addukty.

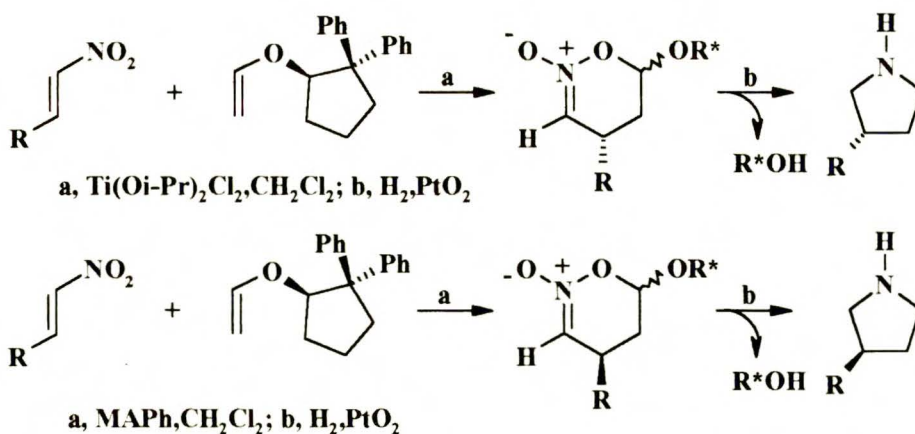
Heterodienowa [4+2]cykloaddycja α -nitrozostyrenu do chiralnych eterów 1-propenyłowych daje 5,6-dihydro-4H-1,2-oksazyny.⁷⁶ Cykloaddukty otrzymane z eterów **32** i **33** wykazują najwyższą czystość optyczną, jest to prawdopodobnie spowodowane obecnością objętościowego podstawnika benzhydrylowego w bezpośrednim sąsiedztwie olefiny. Grupa ta osłania jedną z diastereostron wiązania podwójnego, co powoduje że cykloaddycja α -nitrozostyrenu zachodzi od strony nieosłoniętej przez grupę difenylometylową, dając niemal wyłącznie jeden produkt cykloaddycji (Schemat 2.36).⁷⁶

Schemat 2.36



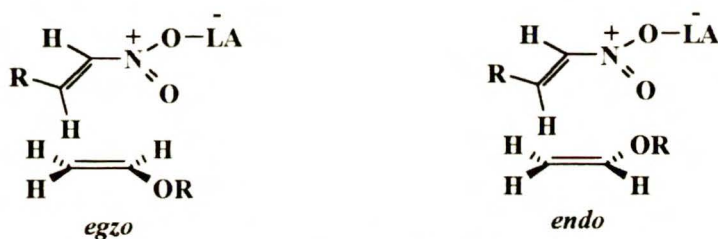
Praktyczną metodą syntezy enancjomerycznie czystych 3-podstawionych pirolidyn jest [4+2]cykloaddycja 1-nitroalkenów do chiralnych eterów winylowych.⁷⁷ Katalizowana kwasami Lewisa międzycząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera eterów enoli, pochodnych (R)-2,2-difenylocyklopentanolu do 1-nitroalkenów daje cykliczne nitronestry o wysokiej czystości optycznej. Redukcja nitronestru wodorem w obecności tlenu platyny pozwala otrzymać enancjomerycznie czyste pirolidyny, równocześnie odzyskany zostaje chiralny pomocnik (Schemat 2.37).⁷⁷

Schemat 2.37



W przedstawionej wyżej reakcji dienowej istotny wpływ na kierunek indukcji wywiera katalizator. Spełniający rolę kwasu Lewisa kompleks glinu (M₂Ph) preferuje *egzo* cykloaddycję, podczas gdy relatywnie mniejszy dichloro(diizopropoksy)tytan preferuje *endo* (Schemat 2.38). O różnicowaniu diastereoefacjalnym decyduje pomocnik chiralny i konformacja eteru winylowego (*s-cis*, *s-trans*), w stanie przejściowym (Schemat 2.38).⁷⁷

Schemat 2.38

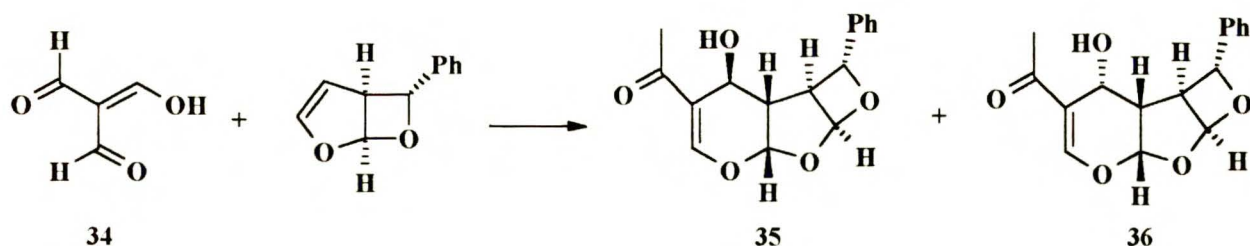
Podejście dienofila *endo/egzo*

konformacje eteru enolu



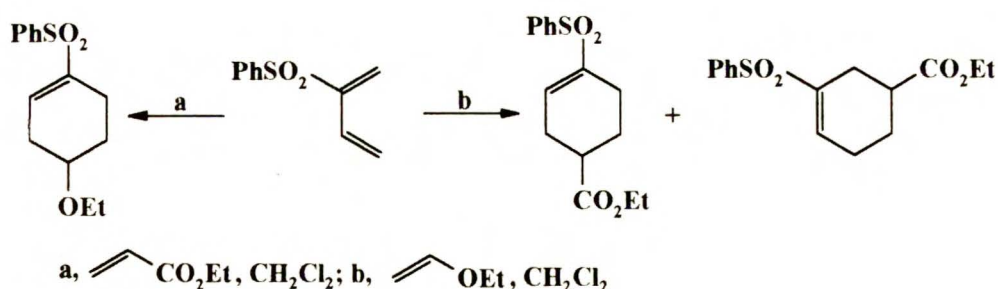
Fotocykloaddukt Paterno-Büchi benzaldehydu do furanu ulega [4+2]cykloaddycji do formy enolowej triformylometanu **34** tworząc mieszaninę dwu diastereomerycznych związków **35** i **36** (*egzo/endo*) w proporcji 87:13 (Schemat 2.39).⁷⁸

Schemat 2.39



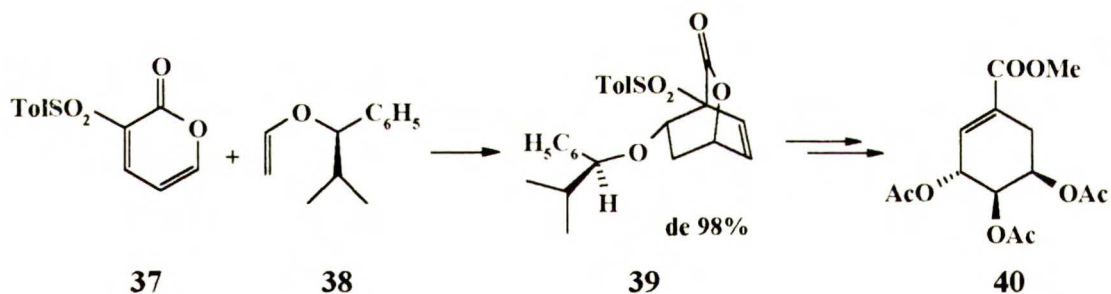
2-(Fenylosulfonylo)-1,3-dieny ulegają reakcji [4+2]cykloaddycji zarówno z nukleofilowymi, jak i z elektrofilowymi olefinami.⁷⁹ Zaobserwowano, że 2-fenylosulfonylo-1,3-butadien w reakcji z akrylanem metylu tworzy mieszaninę 1,2- i 1,4-regioizomerów, podczas gdy w reakcji z eterem etylowo-winyłowym powstaje wyłącznie 1,4-regioizomer (Schemat 2.40).⁷⁹

Schemat 2.40



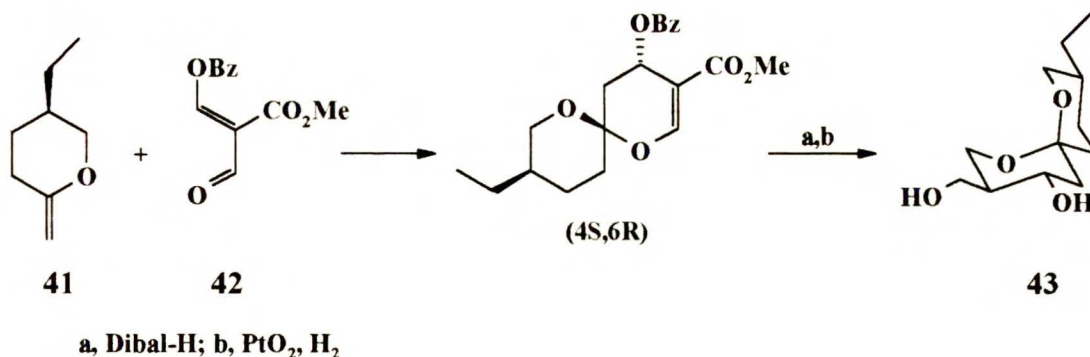
Zastosowanie chiralnego eteru winylowego **38** jako dienofila i 3-(p-toluenosulfonylo)-2-pyronu **37**, pozwoliło osiągnąć wysoką indukcję asymetryczną w addycji. Dien **37** w reakcji z eterem **38** tworzy bicykliczne laktony.⁸⁰ Lakton **39** posłużył jako substrat w syntezie pochodnej kwasu szikimowego **40** (Schemat 2.41).⁸¹

Schemat 2.41



Enancjoselektywna synteza (-)-talaromycyny B **43** naturalnego spiroacetalu wykorzystuje reakcję [4+2]cykloaddycji eteru winylowego **41** z heterodieniem **42**.⁸² W wyniku addycji otrzymano mieszaninę czterech diastereoizomerycznych adduktów, głównym produktem był oczekiwany spiroacetal o konfiguracji (4S, 6R). Redukcja cykloadduktu prowadzi do nietrwałego diolu, który uwodorniony daje enancjomerycznie czystą (-)-talaromycynę B **43** (Schemat 2.42).⁸²

Schemat 2.42



Cykloaddycja soli izochinolini 44 do optycznie czynnych eterów winylowych zwana także cykloaddycją Bradshera, pozwala uzyskać mieszaninę izomerycznych tetralin 45 i 46 (Schemat 2.43).⁸³ Wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej jest zależny od budowy dienofila (Tabela 2.1). Usunięcie z powstałego adduktu matrycy cukrowej i grupy dinitrofenylowej prowadzi do optycznie czystszej tetraliny.⁸³

Schemat 2.43

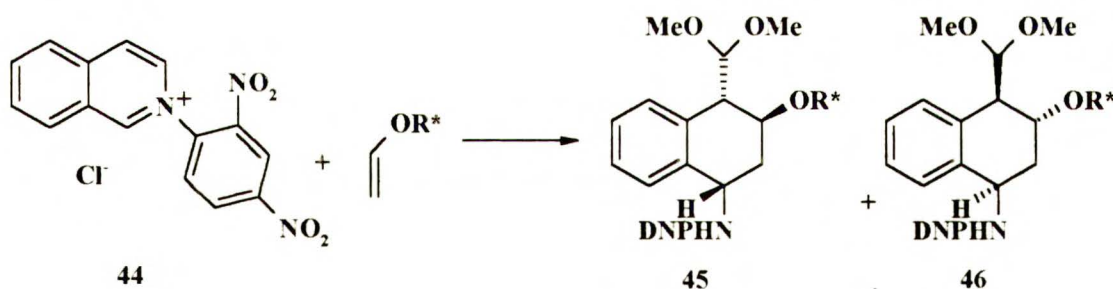
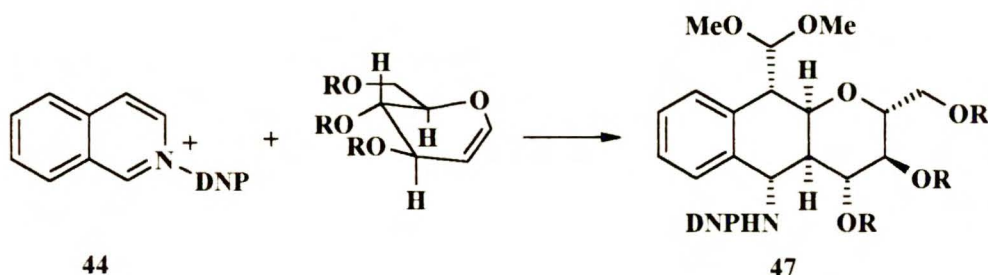


Tabela 2.1

R*	45:46	Wydajność (%)
	68:32	57
	97.5:2.5	91
	2.5:97.5	70

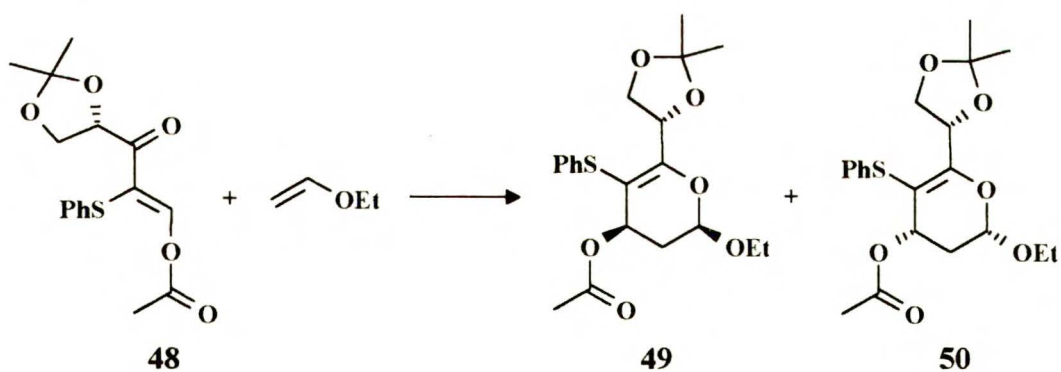
Izochinolina **44** poddana cykloaddycji Bradshera z glukoaliami tworzy tricykliczne addukty **47** z wysokimi wydajnościami i 100% stereoselektywnością (Schemat 2.44).⁸⁴

Schemat 2.44



Reakcja Dielsa-Aldera jest dobrą metodą syntezy węglowodanów niedostępnych ze źródeł naturalnych, lub trudnych do otrzymania w wyniku modyfikacji innych cukrów. Chiralny enon **48** otrzymany z kwasu L-askorbinowego w reakcji z eterem etylowo-winylowym daje mieszaninę adduktów **49** i **50** w stosunku 5:1 [(2R,4R)/(2S,4S)] (Schemat 2.45).⁸⁵ Oba addukty są wynikiem *endo* addycji (wydzielono tylko śladowe ilości izomeru *egzo*). Addukt o konfiguracji (2R, 4R) **49** wykorzystano do stereoselektywnej syntezy 2-deoksy-L-galaktoheptozy.⁸⁵

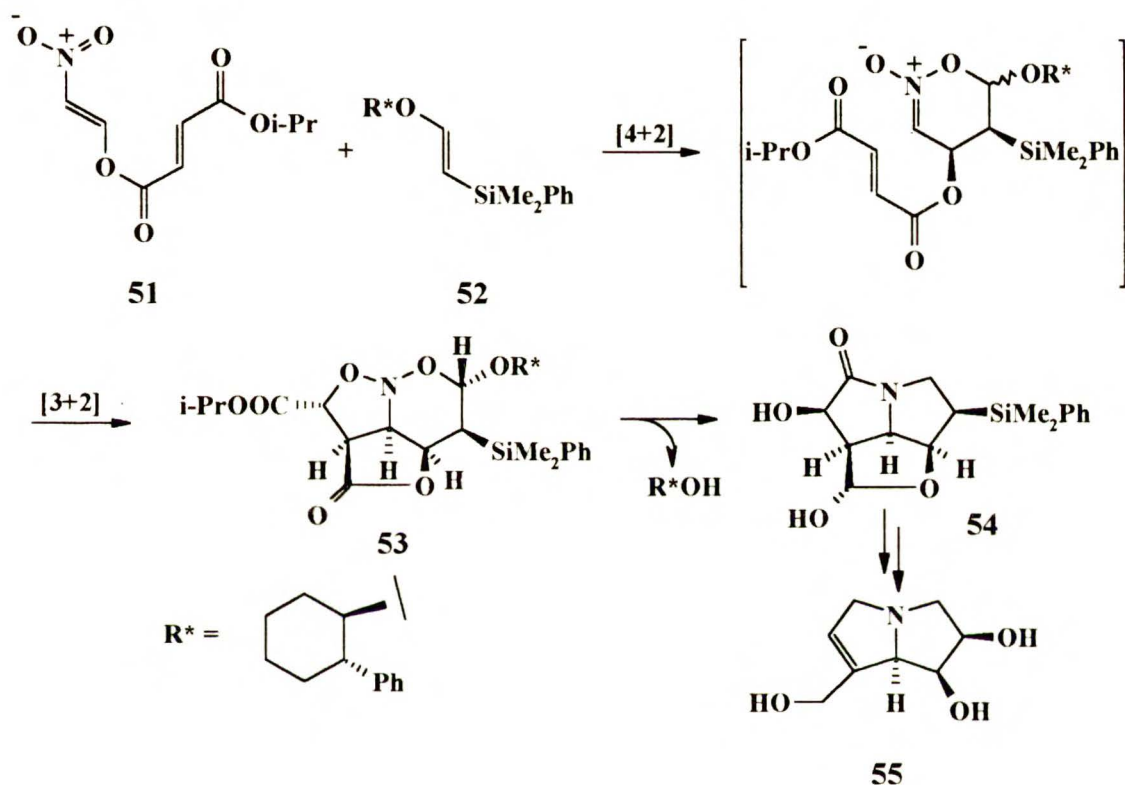
Schemat 2.45



Wysoką indukcję asymetryczną zaobserwowano w złożonym procesie polegającym na międzycząsteczkowej [4+2]cykloaddycji eteru enolu **52** do nitroalkenu **51** i następującej po niej wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzącej do nitrozoacetalu **53**.⁷³ Konfiguracja absolutna nitrozoacetalu **53** została potwierdzona pomiarami dyfraktometrycznymi. Na podstawie tych danych stwierdzono, że [4+2]cykloaddycja eteru enolu do nitroalkenu jest *egzo*-selektywna, a następująca po niej wewnątrzcząsteczkowa dipolarna cykloaddycja *endo*-

selektywna. Wodorolityczne rozszczepienie nitrozoacetalu **53** daje α -hydroksy laktam **54**, na tym etapie odzyskano również pomocnik chiralny. W następstwie kolejnych reakcji laktam **54** został przekształcony w (+)-krotanecynę **55** z łączną wydajnością 10.2% (Schemat 2.46).⁷³

Schemat 2.46



2.2.2. 1,3-Dipolarna cykloaddycja.

1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów do eterów winylowych prowadzi do izoksazolidyn. W celu uzyskania indukcji asymetrycznej stosowano zarówno chiralne nitrony jak i chiralne dipolarofile.⁸⁶ 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronu do eteru enolu została wykorzystana przez Cogginsa⁸⁷ do syntezy 2-(N-benzylpiperdyn-2-yl)etanolu (Schemat 2.47).⁸⁷ Optycznie czynnymi substratami były chiralne etery winylowe pochodne drugorzędowych alkoholi (Tabela 2.2).

Schemat 2.47

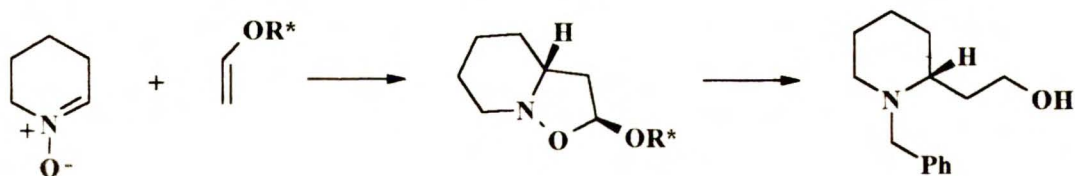
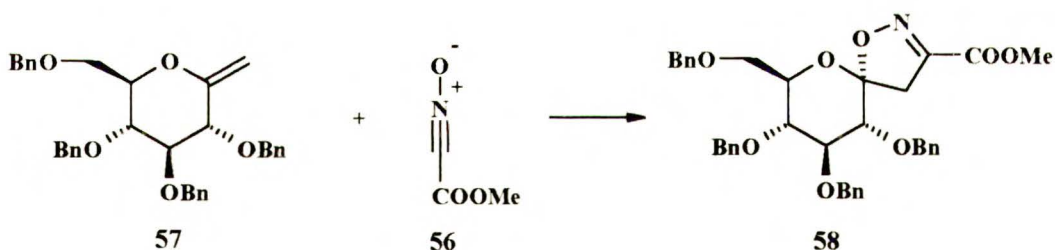


Tabela 2.2

R*	e.e. (%)	Wydajność (%)
(S)-MeCHPh-	50	50
(S)-Pr ¹ CHPh-	62	74
(R)-Bu ¹ CHPh-	>95	89

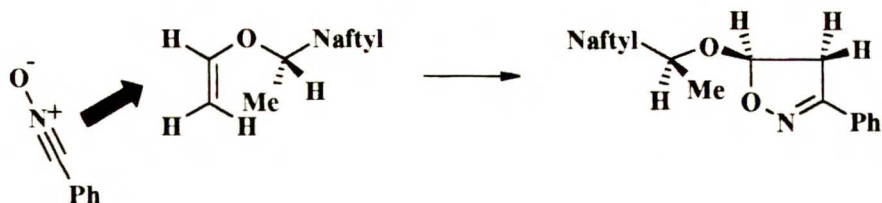
Chiralny eter winylowy **57**, otrzymany w reakcji 1,3,4,6-tetra-*O*-benzyloglukono-1,5-laktonu z odczynnikiem Tebbego w reakcji z tlenkiem nitrylu **56** prowadzi do optycznie czystej spiroizoksazolidyny **58** (Schemat 2.48).⁸⁸

Schemat 2.48



1,3-Dipolarna cykloaddycja tlenu benzonitrylu do eteru (S)-1-(2-naftylo)-etylowo-winylowego pozwala uzyskać izoksazolidyny o wysokiej czystości optycznej.⁸⁹ Zdaniem autorów za kierunek i wielkość indukcji odpowiada przedstawiona poniżej konformacja eteru (Schemat 2.49). W eterze winylowym grupa naftyłowa jest położona *anti* względem wiązania podwójnego daje to najlepsze pokrywanie się orbitali molekularnych. Przyjmując taki model, różnicowanie stron wiązania podwójnego w eterze enolu, następuje między protonem a grupą metylową (Schemat 2.49).⁸⁹

Schemat 2.49



2.2.3. [2+2]Cykloaddycja.

Termicznie dozwolona [2+2]cykloaddycja kumulenów z alkenami, iminami i związkami karbonyłowymi jest najlepiej poznaną metodą syntezy związków zawierających pierścień czteroczłonowy.

Stosunkowo niedawno osiągnięto wysoką stereoselektywność addycji ketenów do chiralnych eterów winylowych. [2+2]Cykloaddycja dichloroketenu do chiralnego eteru (*Z*)-propenylowego pozwala uzyskać 2,2-dichlorocyklobutanony **60** i **61**. Odpowiedni dobór pomocnika chiralnego (Tabela 2.3) pozwala sterować stereochemicznym przebiegiem cykloaddycji (Schemat 2.50).⁹⁰

Schemat 2.50

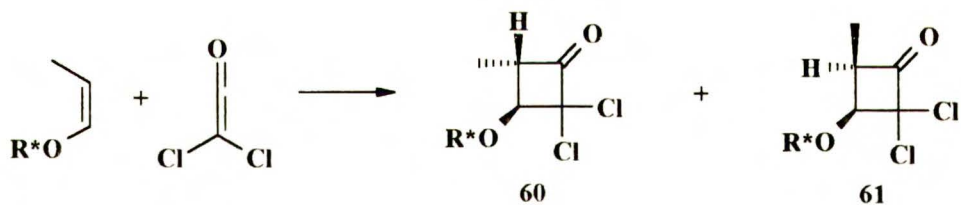
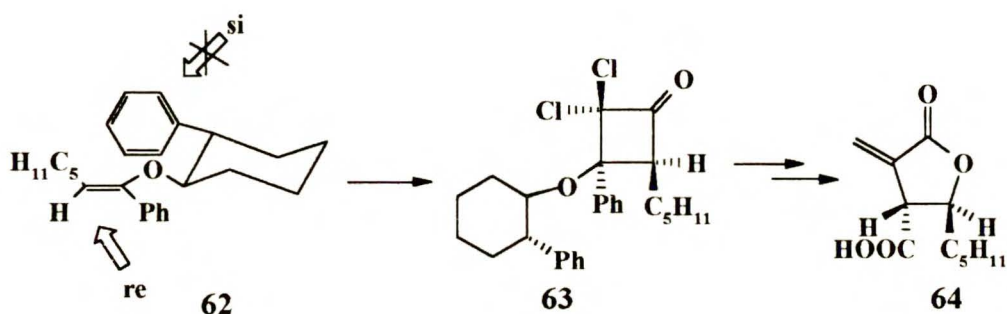


Tabela 2.3

R*	60:61
	75:25
	10:90
	90:10

Cyklobutanon **63** otrzymany w stereokontrolowanej cykloaddycji dichloro ketenu do eteru enolu **62** posłużył do syntezy metylenolaktocyny **64**, antybiotyku o potencjalnych właściwościach antynowotworowych (Schemat 2.51).⁹¹

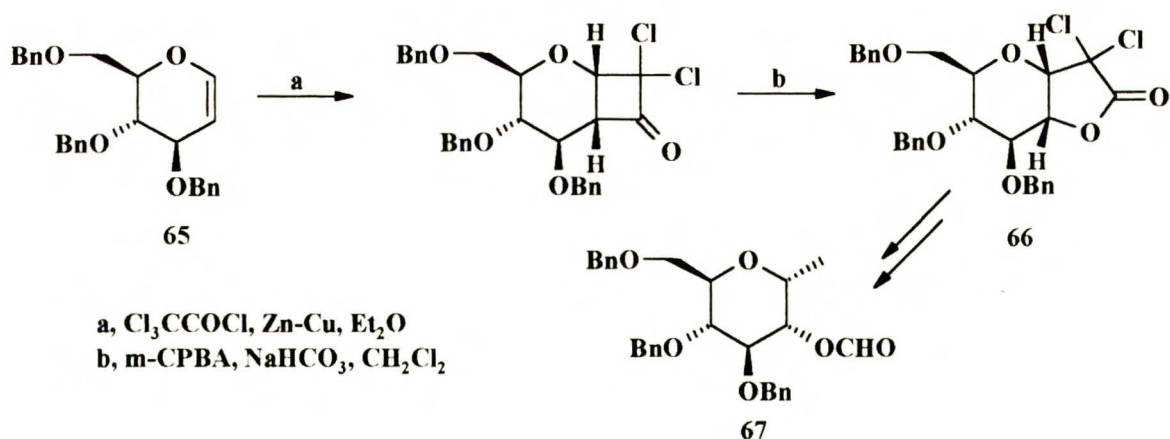
Schemat 2.51



Jak wynika z przytoczonego wyżej przykładu, reakcja cykloaddycji ketenu do wiązania podwójnego eteru winylowego zachodzi z wysoką stereoselektywnością po stronie *Re*.⁹¹

Cykloaddycja dichloro ketenu do tri-*O*-benzylo-D-glukalu **65** pozwala stereoselektywnie uzyskać C-glikozyd **67**.⁹² Addycja ketenu do glukalu następuje *anti* w stosunku do podstawnika C-3. Otrzymany addukt został przekształcony w bicykliczny γ -lakton **66**, który w wyniku czteroetapowych przemian utworzył anhydroalditol **67** (Schemat 2.52).⁹²

Schemat 2.52



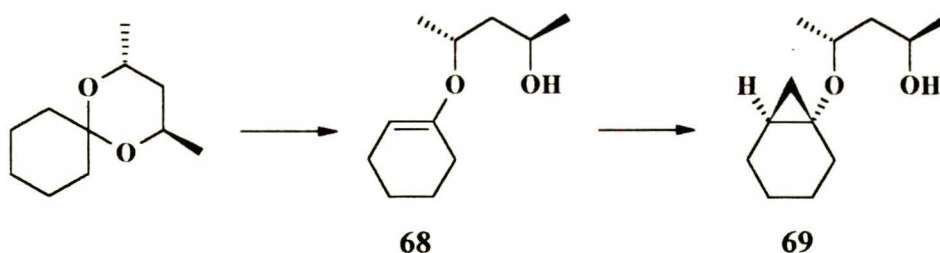
Zastosowaniom izocyjanianów w [2+2]cykloaddycji do wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel poświęcony zostanie kolejny rozdział pracy. W rozdziale tym zostaną także omówione czynniki

wpływające na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w cykloaddycji izocyjanianów do nukleofilowych olefin.

2.2.4. [2+1]Cykloaddycja, synteza pochodnych cyklopropanu.

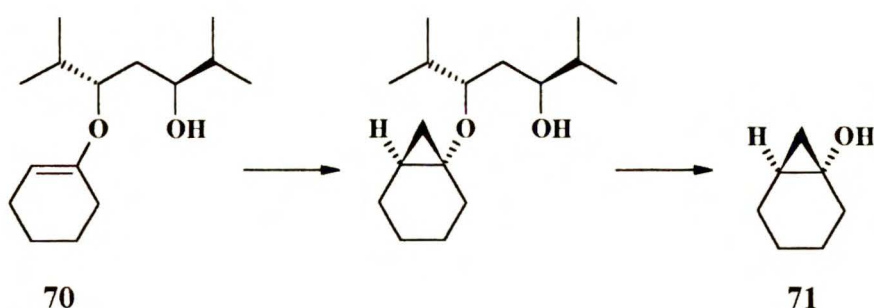
W metodzie opracowanej przez Simmonsa i Smitha⁹³ otrzymuje się cyklopropany, formalnie jako produkty przyłączenia karbenu do wiązanie podwójnego. Udowodniono, że wolny karben nie powstaje bezpośrednio w tej reakcji. Częsteczką atakującą wiązanie podwójne jest powstający w wyniku przereagowania CH_2I_2 z Zn-Cu związek cynkoorganiczny, prawdopodobnie $\text{ICH}_2\text{Zn}\cdot\text{ZnI}_2$. Przyłączenie do wiązania podwójnego następuje w sposób *cis* i przyjmuje się, że mechanizm reakcji polega na równoczesnym tworzeniu się obydwu wiązań. Zastosowanie w reakcji cyklopropanowania chiralnego alkenu **68** umożliwia uzyskanie indukcji asymetrycznej (Schemat 2.53).⁹⁴ Autorzy przyjęli, że enol **68** ma w stanie przejściowym konformację *s-cis*, a podstawnik 3-hydroksypropionowy leży w płaszczyźnie wiązania podwójnego. W konsekwencji, wiązanie podwójne jest bardziej osłonięte od strony znajdującej się pod płaszczyzną rysunku. Istotny wpływ na wielkość indukcji wywiera również grupa hydroksylowa umożliwiająca utworzenie w pierwszym etapie reakcji chelatu pomiędzy obu atomami tlenu. W wyniku addycji odczynnika Simmonsa-Smitha powstaje w przewadze jeden z cyklopropanów **69** z 90 % d.e. (Schemat 2.53).⁹⁴

Schemat 2.53



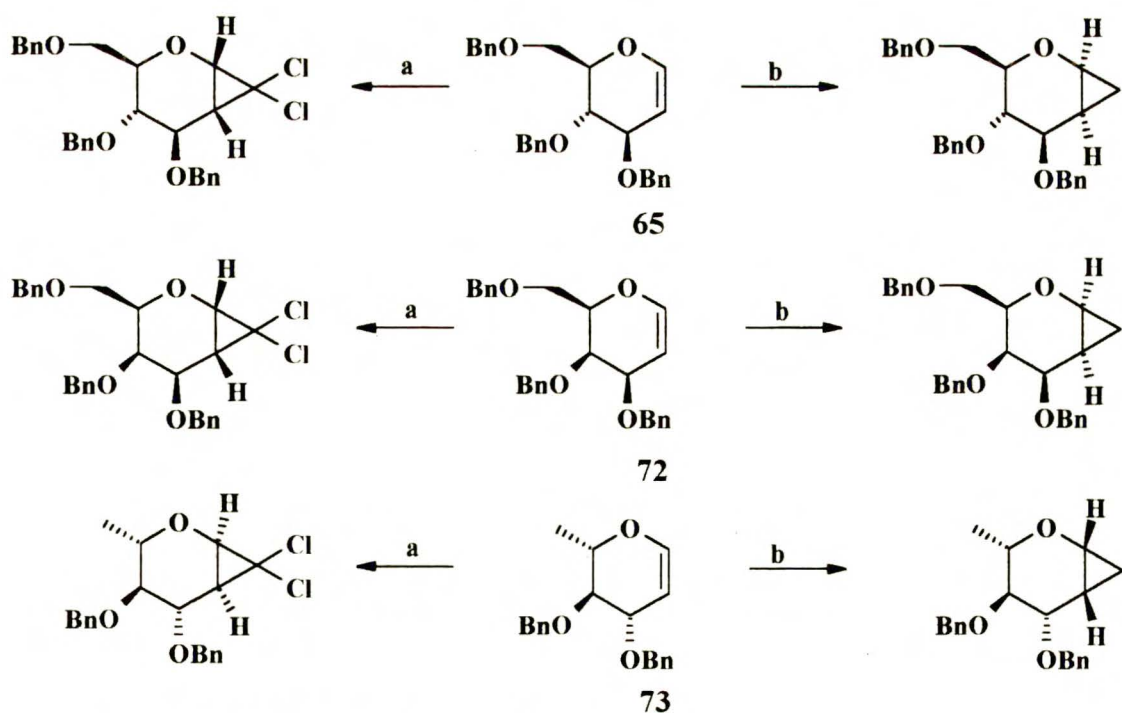
Zamiana grup metylowych na izopropylowe w eterze winylowym **70** powoduje zwiększenie diastereoselektywności reakcji.⁹⁵ W wyniku addycji powstaje wyłącznie jeden cyklopropan. Usunięcie pomocnika chiralnego pozwala uzyskać optycznie czysty (+)-(1*S*,6*S*)-bicyklo[4.1.0]heptan-1-ol **71** z 60% wydajnością (Schemat 2.54).⁹⁵

Schemat 2.54



Tri-*O*-benzylo-D-glukal **65**, tri-*O*-benzylo-D-galaktal **72** i di-*O*-benzylo-L-ramnal **73** w warunkach reakcji Simmons-Smitha dają z wysoką wydajnością cyklopropany, w którym pierścień trójczłonowy usytuowany jest *syn* względem podstawnika przy C-3 cukru. Odwrotną stereochemię cykloaddycji zaobserwowano gdy glikale zostały poddane reakcji z generowanym w warunkach katalizy przeniesienia fazowego dichlorokarbenem (Schemat 2.55).⁹⁶ W obu przypadkach stereochemia addycji jest zależna od konfiguracji przy węglu C-3. Związek cynkoorganiczny tworzy nietrwały kompleks z atomem tlenu eteru benzyłowego przy C-3 i w wyniku tego addycja następuje po tej samej stronie pierścienia. W przypadku dichlorokarbenu nie występuje kompleksowanie, dlatego atak na wiązanie podwójne następuje od strony mniej osłoniętej (Schemat 2.55).⁹⁶

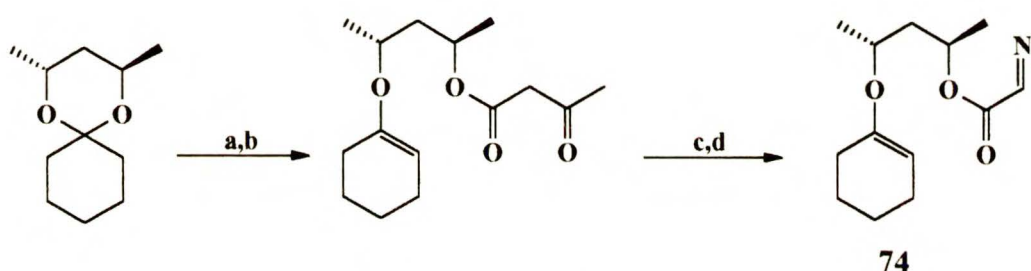
Schemat 2.55



a, CH_3Cl , 50% NaOH , BnEt_3NBr ; b, CH_2I_2 , Zn , Et_2O .

Wewnątrzcząsteczkowa addycja diazoestu do wiązania podwójnego eteru enolu została wykorzystana do stereoselektywnej syntezy podstawionych cyklopropanów.⁹⁷ Diazoester **74** został otrzymany w czteroetapowej sekwencji reakcji: (1) acetalizacja cykloheksanonu chiralnym (2*R*, 4*R*)-2,4-pentanodiolem, (2) otwarcie ketalu pod wpływem triizobutyloglinu, (3) estryfikacja otrzymanego związku acetylooctanem metylu, (4) wprowadzenie grupy diazowej azydkiem tosyłu w obecności trietyloaminy, a następnie hydrolytyczne rozszczepienie β-ketoestu prowadzące do diazoestu **74** (Schemat 2.56).⁹⁷

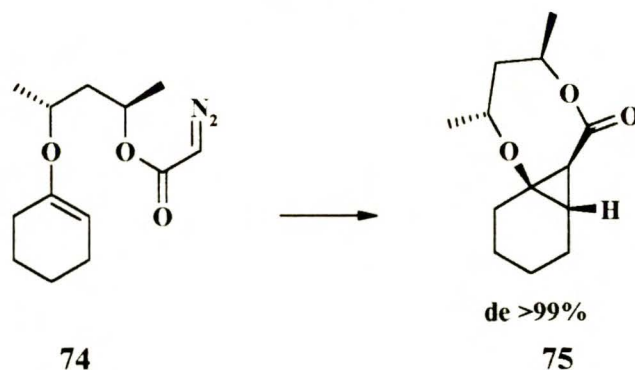
Schemat 2.56



a, (iBu)₃Al; b, acac-Me; c, TsN₃, Et₃N; d, 1M NaOH

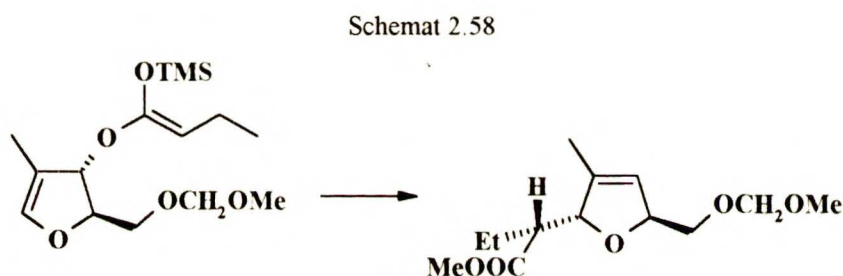
Katalizowana solami miedzi reakcja wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania pozwala uzyskać pochodną cyklopropanu **75** jako pojedynczy diastereoizomer (Schemat 2.57). Konfiguracja cyklopropanu (1*R*, 8*S*, 9*S*) **75** została udowodniona na drodze korelacji chemicznej.⁹⁷

Schemat 2.57



2.2.5. Inne zastosowania syntetyczne chiralnych eterów enoli.

Spośród wielu zastosowań syntetycznych eterów winylowych na uwagę zasługuje przegrupowanie Claisena chiralnych eterów allilowo-winyłowych.⁹⁸ Jest to jedna z najbardziej skutecznych reakcji przeniesienia chiralności. Przegrupowanie Claisena doczekało się wielu użytecznych wariantów, oferujących wysoką stereoselektywność.⁹⁹ Wariant Irelanda przegrupowania Claisena, w którym udział bierze generowany z estru eter silylowy ilustruje Schemat 2.58. W wyniku przegrupowania tworzą się dwa nowe centra chiralności.¹⁰⁰ Produkt przegrupowania zespół Irelanda¹⁰⁰ zastosował w syntezie lasalocidu A.



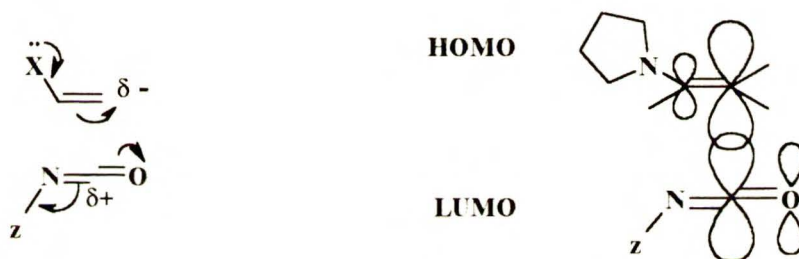
Epoksydy stanowią ważną klasę związków organicznych. Jedną z metod syntezy tych cząsteczek jest epoksydowanie alkenów. Indukcja asymetryczna w epoksydowaniu prochiralnych alkenów nadkwasami, wodoronadtlenkami lub nadtlenkami była przedmiotem rozległych badań.¹⁰¹ Wyczerpujące omówienie reakcji stereoselektywnego epoksydowania przekracza ramy niniejszego przeglądu. Szczególnie atrakcyjnym odczynnikiem epoksydującym etery winylowe okazał się dimetyldioksyran. Glikale w reakcji z dimetyldioksyranem tworzą epoksydy z wysoką diastereoselektywnością.¹⁰² Epoksydy otrzymane z glikali znajdują szerokie zastosowanie w syntezie związków naturalnych, Danishefsky¹⁰² wykorzystał chiralne epoksydy otrzymane z glikalu w syntezach oligosacharydów.

2.3. [2+2]Cykloaddycja izocyjanianów do związków zawierających wiązanie podwójne węgiel-węgiel.

Pierwszy β -laktam został otrzymany przez Staudingera¹⁰³ w 1907r, lecz dopiero odkrycie, penicyliny spowodowało gwałtowny rozwój metod syntezy czterocząłowego pierścienia laktamowego. Wśród wielu metod cykloaddycja ketenów do imin oraz izocyjanianów do olefin zasługują na uwagę ze względu na bezpośrednie tworzenie pierścienia β -laktamowego. Pierwsza, bardziej popularna, była przedmiotem licznych opracowań¹⁰⁴, druga, nadal jest obiektem badań.

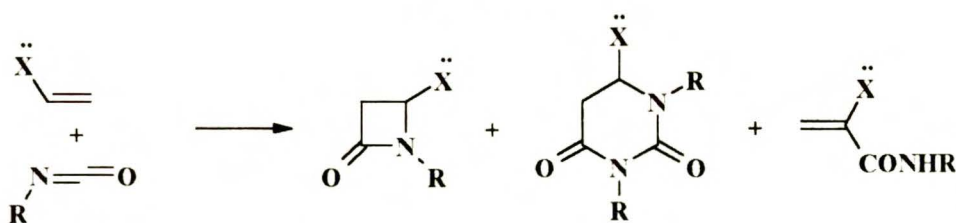
Z licznych przykładów cykloaddycji izocyjanianów do wiązań podwójnych węgiel-węgiel wynika, że elektronoakceptorowy charakter izocyjanianu i elektronodonorowy olefiny ułatwiają cykloaddycję. Oddziaływanie HOMO olefiny z LUMO izocyjanianu decyduje o szybkości reakcji i jej kierunku. Podstawniki elektronoakceptorowe obniżają LUMO izocyjanianu, a podstawniki elektronodonorowe podwyższają HOMO olefiny wyrównując energię oddziaływających orbitali granicznych.¹⁰⁵ Prowadzi to do korzystniejszego nakładania, a tym samym do zwiększenia szybkości reakcji. Kierunek przyłączenia izocyjanianu do olefiny wynika z rozkładu gęstości ładunku w obu komponentach, jak również z preferowanego łączenia się atomów, których współczynniki orbitali granicznych mają największą wartość (Schemat 2.59).

Schemat 2.59



Niewielka elektrofilowość izocyjanianów alkilowych i arylowych jest przyczyną ich niskiej reaktywności. Alkeny i etery enoli nie wступują w reakcje z izocyjanianami alkilowymi, tylko najbogatsze w elektrony wiązania podwójne (enaminy¹⁰⁶, acetale ketenów¹⁰⁷) tworzą w reakcji z izocyjanianami alkilowymi i aryłowymi β -laktamy. Często głównym produktem przyłączenia są α,β -nienasycone amidy¹⁰⁸, lub produkty addycji dwóch cząsteczek izocyjanianu¹⁰⁹ (Schemat 2.60).

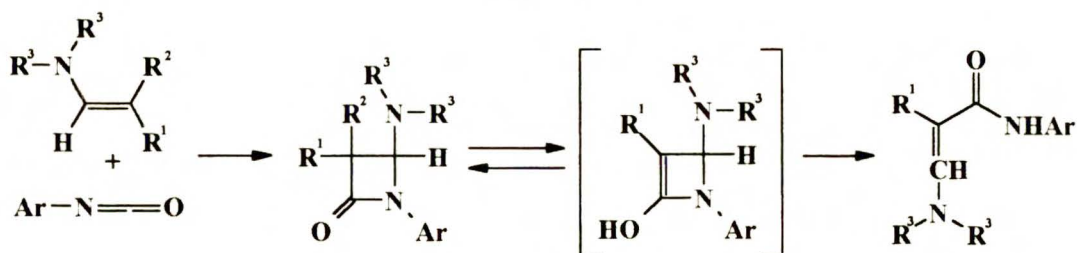
Schemat 2.60



Pierwszym etapem reakcji izocyjanianu fenyłowego z enaminą jest β -laktam, który jest trwały gdy nie posiada protonów związanych z atomem węgla C-3 azetydynonu. Gdy podstawnik R^1 lub R^2

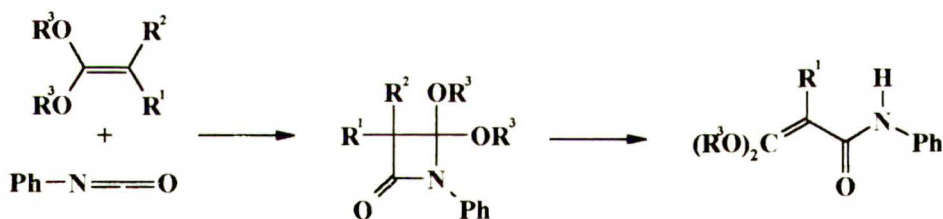
jest atomem wodoru następuje enolizacja i szybkie elektrocykliczne otwarcie pierścienia czteroczłonowego prowadzące do związku łańcuchowego (Schemat 2.61).¹⁰⁶

Schemat 2.61



Reakcja acetalu ketenów z izocyjanianem fenylowym biegnie podobnie (Schemat 2.62). W obu przypadkach siłą napędową przegrupowania jest dążenie do usunięcia naprężenia występującego w czteroczłonowym pierścieniu β -laktamowym i obecność elektronodonorowej grupy w pozycji C-4.¹⁰⁶

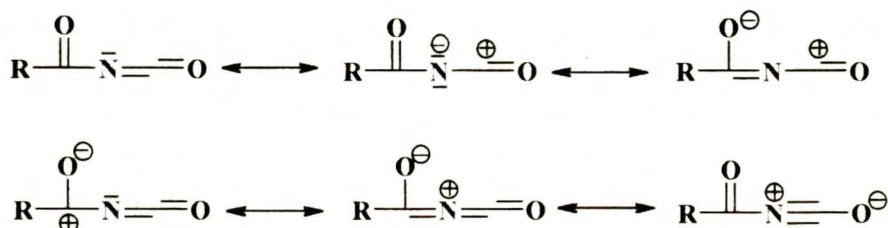
Schemat 2.62



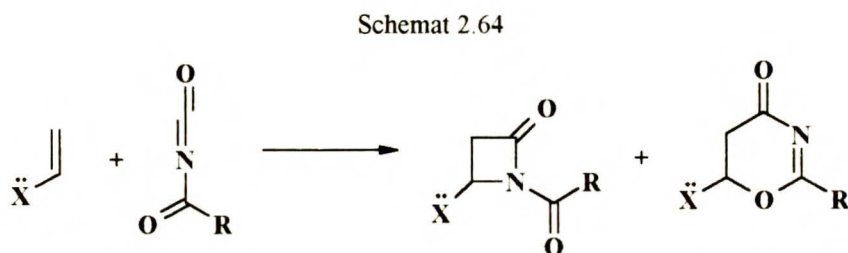
Izocyjaniany alkilowe i aryłowe mają małe znaczenie w syntezie β -laktamów, ze względu na niewielką reaktywność, oraz, z wyjątkiem grupy benzyłowej i p-metoksyfenylowej, na brak możliwości usunięcia podstawnika z atomu azotu pierścienia β -laktamowego.

Izocyjaniany acylowe są zdecydowanie bardziej reaktywne od izocyjanianów alkilowych. Wysoką reaktywność, oraz właściwości chemiczne najlepiej ilustrują przedstawione struktury rezonansowe (Schemat 2.63).

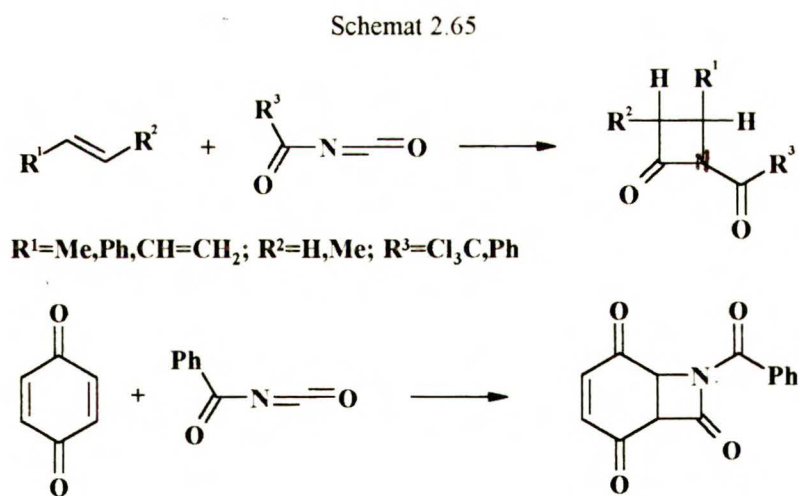
Schemat 2.63



Obecność w cząsteczce izocyjanianu acylowego sprzężonego układu wiązań podwójnych obejmującego grupę karbonylową acylu i wiązanie węgiel-azot umożliwia tworzenie ze związkami zawierającymi wiązanie wielokrotne obok [2+2], również [4+2]cykloadduktów (Schemat 2.64).¹¹⁰

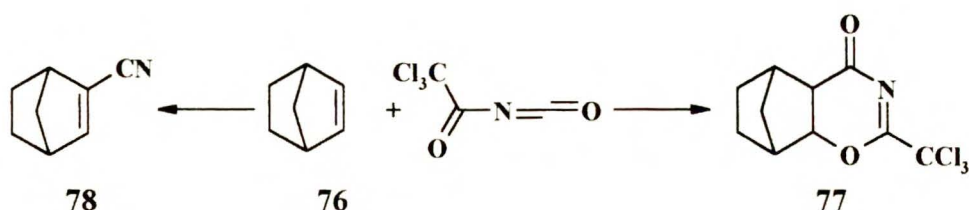


Izocyjaniany acylowe reagują z alkenami i 1,3-dienami tworząc [2+2]cykloaddukty z niskimi wydajnościami.¹¹¹ Należy zwrócić uwagę, iż w pracach tych nie analizowano mieszaniny reakcyjnej, a tylko wydzielone krystaliczne produkty. Chinony poddane reakcji z izocyjanianami acylowymi tworzą [2+2]cykloaddukty z umiarkowanymi wydajnościami (Schemat 2.65).¹¹²



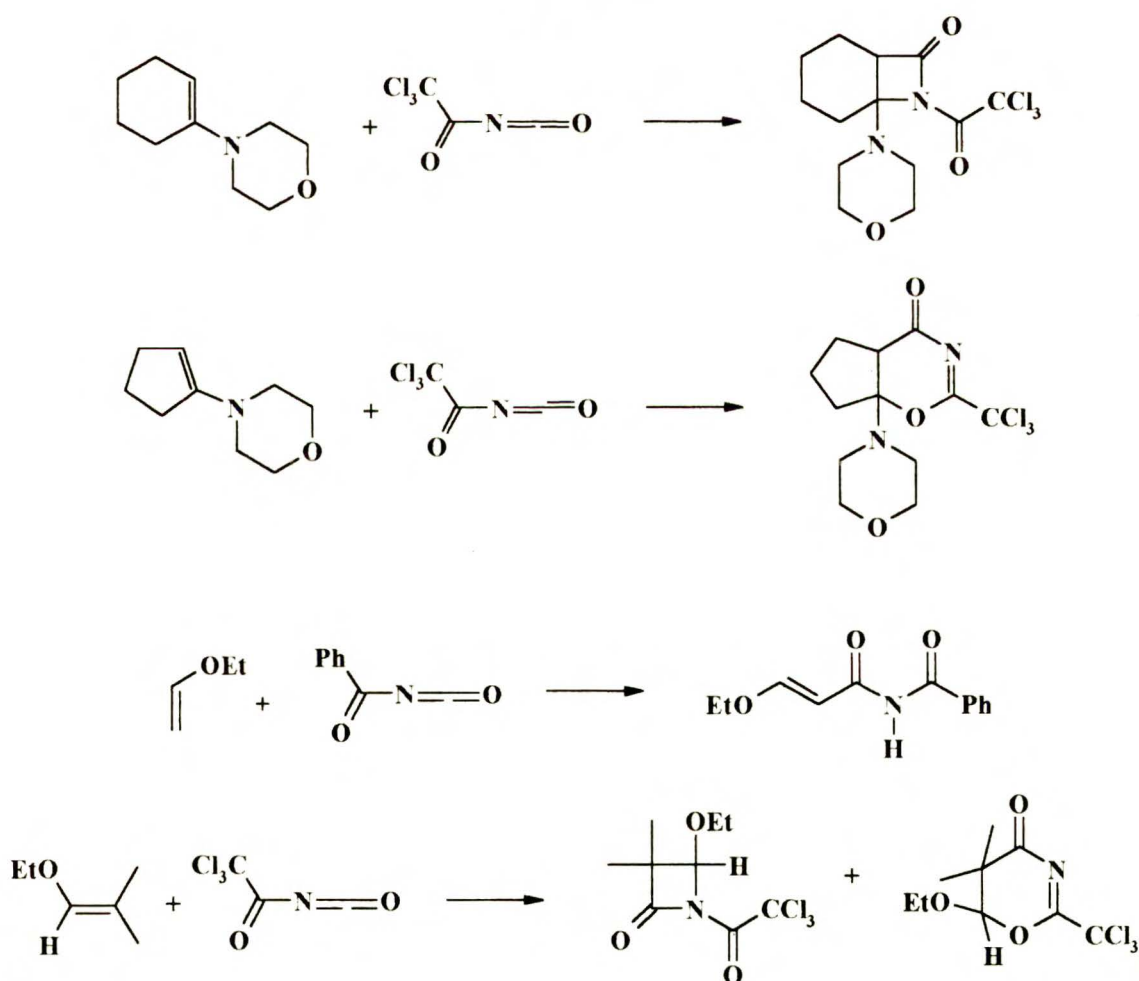
Addycja izocyjanianów acylowych do symetrycznych bicyklicznych olefin prowadzona w niskiej temperaturze daje z wysoką wydajnością produkty [4+2]cykloaddycji **77**.¹¹³ Reakcja norbornenu **76** z izocyjanianem trichloroacetylowym w gorącym p-ksylenie prowadzi do α,β -nienasyconego nitylu **78**. Zdaniem autorów nityl **78** powstaje w efekcie dysproporcjonowania α,β -nienasyconego amidu, ten zaś tworzy się w wyniku rozpadu [2+2]cykloadduktu, będącego pierwotnym produktem reakcji (Schemat 2.66).¹¹³

Schemat 2.66



Addycja izocyjanianów acylowych do bardziej nukleofilowych alkenów takich jak enaminy i etery enoli prowadzi do mieszaniny [2+2] i [4+2]cykloadduktów oraz produktów otwarcia pierścienia. Niewielkie zmiany w strukturze reagującej olefiny i w warunkach prowadzenia reakcji wywierają widoczny wpływ na chemoselektywność cykloaddycji (Schemat 2.67).^{108,114,115}

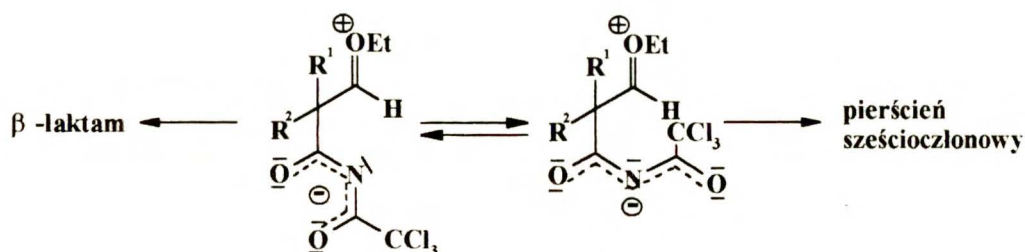
Schemat 2.67



Różnorodność powstających produktów najlepiej wyjaśnić tworzeniem się 1,4-dipolarnego produktu pośredniego. Cyklizacja jednej z konformacji prowadzi do powstania β -laktamu, drugiej

do heterocyklicznego pierścienia sześciocznego. Produkt otwarcia pierścienia powstaje gdy podstawnik R^1 lub R^2 jest protonem (Schemat 2.68).¹¹⁶

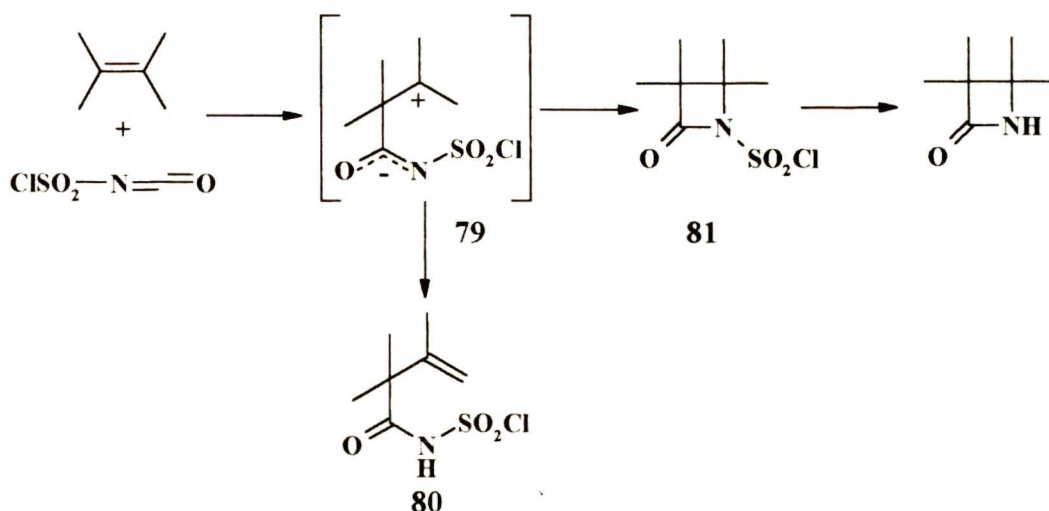
Schemat 2.68



Izocyjaniany sulfonylowe dzięki silnie elektronoakceptorowej grupie sulfonylowej należą do najaktywniejszych w reakcjach cykloaddycji. Izocyjaniany te ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne węgiel-węgiel, tworzą [2+2]cykloaddukty, lub produkty przegrupowania pierścienia czterocznego. Izocyjaniany sulfonylowe nie ulegają [4+2]cykloaddycji charakterystycznej dla izocyjanianów acylowych. Łatwość tworzenia cykloadduktów i wysoka wydajność reakcji czyni izocyjaniany sulfonylowe atrakcyjnymi substratami w syntezie β -laktamów. Wśród izocyjanianów sulfonylowych praktyczne znaczenie mają tylko te, których reszty sulfonylowe są łatwo usuwalne z β -laktamowego atomu azotu. To ograniczenie powoduje, że z licznej rodziny izocyjanianów sulfonylowych praktyczne znaczenie w syntezie znalazł tylko izocyjanian chlorosulfonylowy (CSI). [2+2]Cykloaddycja CSI do wiązań podwójnych węgiel-węgiel daje N-chlorosulfonylo- β -laktamy, reduktywna hydroliza grupy chlorosulfonylowej pozwala uzyskać N-niepodstawione azetydynony-2.¹¹⁷

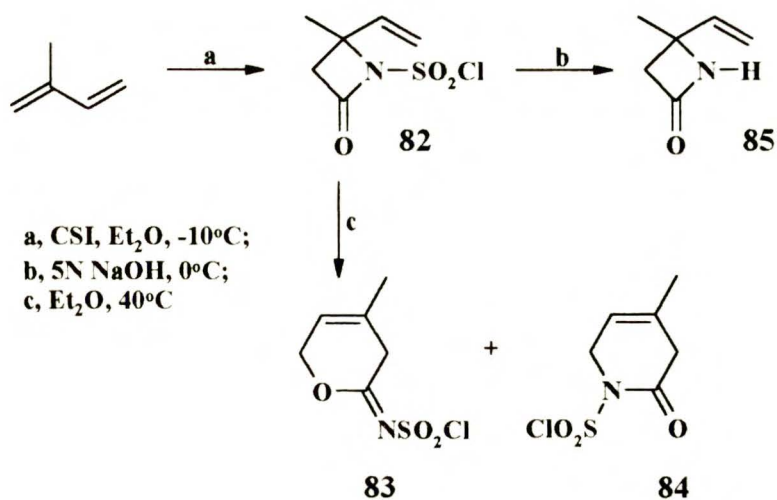
Cykloaddycja CSI do alkenów i dienów prowadzi do N-chlorosulfonylo-azetydynonów-2, oraz produktów łańcuchowych. Według propozycji Graffa¹¹⁸ [2+2]cykloaddycja CSI do wiązań podwójnych węgiel-węgiel przebiega poprzez jonowy produkt pośredni **79**, a więc N-chlorosulfonylo amid **80** i β -laktam **81** powinny powstawać niezależnie (Schemat 2.69).^{118,119}

Schemat 2.69



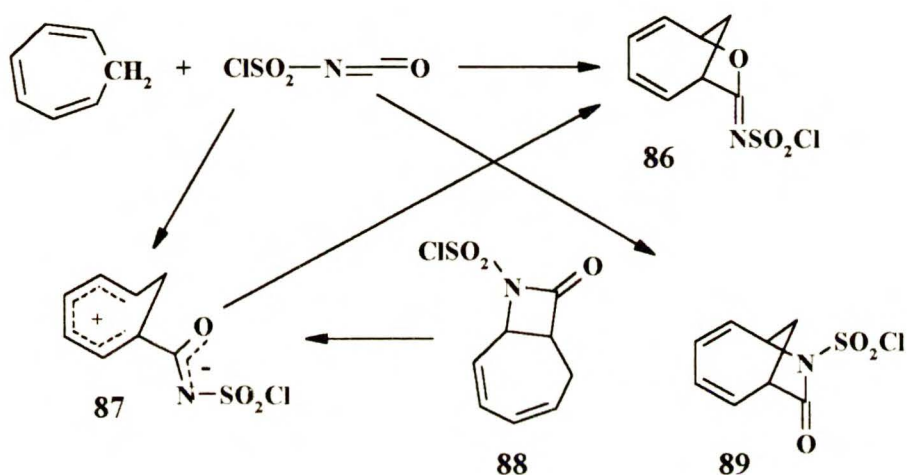
Późniejsze badania dowiodły niesłuszności tego modelu. Moriconi ze współpracownikami^{120,121} ustalili że powstające produkty łańcuchowe są wynikiem przegrupowania pierścienia β -laktamowego. Niejednoznaczny mechanizm [2+2]cykloaddycji CSI do alkenów utrudnia interpretację wyników eksperymentalnych. Kolejny rozdział pracy zostanie poświęcony omówieniu proponowanych mechanizmów [2+2]cykloaddycji izocyjanianów do alkenów. Ciekawemu przegrupowaniu ulegają cykloaddukty CSI do 1,3-dienów.¹²² W wyniku przegrupowania [2+2]cykloadduktu **82** powstaje cykliczny N-chlorosulfonyloimino eter **83** i N-chlorosulfonylo- δ -laktam **84**. Przegrupowaniu temu można zapobiec redukując *in situ* N-chlorosulfonylowy- β -laktam **82** do trwałego NH β -laktamu **85** (Schemat 2.70).¹²²

Schemat 2.70



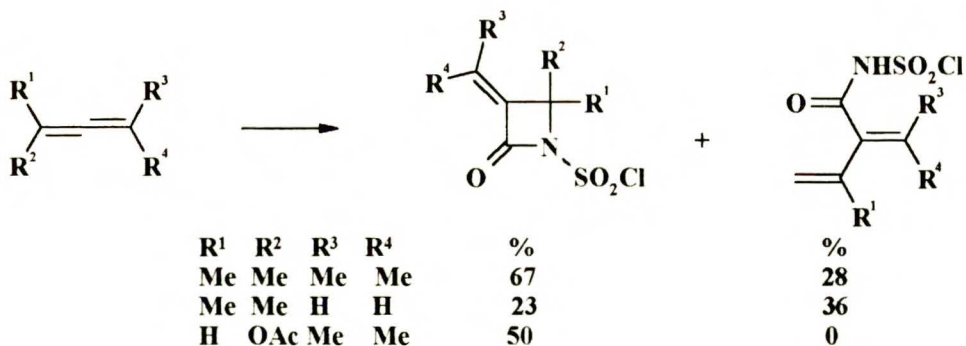
Reakcja przyłączenia izocyjanianu chlorosulfonylowego do cykloheptatrienu zachodzi prawdopodobnie jako [6+2]cykloaddycja.¹²³ Do otrzymanego związku **86** prowadzą dwie możliwe drogi. Pierwsza z nich polega na utworzeniu z substratów dwujonu **87**, a następnie na cyklizacji do **86**, w drugiej pierwotną reakcją jest uzgodniona [2+2] lub [6+2]cykloaddycja, a następnie otwarcie adduktów do dwujonu **87** i dalej utworzenie związku **86** (Schemat 2.71).¹²³

Schemat 2.71



Alleny w reakcji z CSI dają 3-alkilideno- β -laktamy i niewielkie ilości 2-winyloakryloamidu. Zaobserwowano, że 2-winyloakryloamid powstaje tylko wtedy gdy podstawnik R^2 jest grupą metylową (Schemat 2.72).¹²⁴

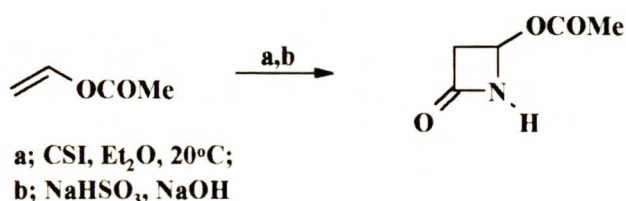
Schemat 2.72



Estry enoli w reakcji z CSI tworzą N-chlorosulfonylo β -laktamy, które po redukcji grupy chlorosulfonylowej dają N-niepodstawione pochodne (Schemat 2.73).¹²⁵ Reakcja ta jest

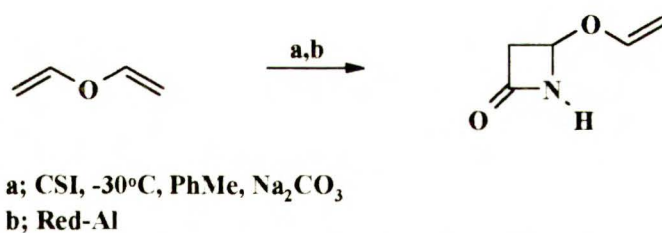
praktyczną metodą syntezy 4-acetoksy-azetydynonu-2 związku wyjściowego w syntezie antybiotyków β -laktamowych z grupy karbapenemów i penemów.¹²⁶ Otrzymane tą drogą β -laktamy są dogodnym prekursorem *erythro*- i *treo*-aminokwasów.¹²⁷

Schemat 2.73



Addycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów enoli, w kontrolowanych warunkach prowadzi do β -laktamów. Warunkiem koniecznym powodzenia cykloaddycji jest dokładne usunięcie kwaśnych zanieczyszczeń zawsze występujących w CSI.⁶ Postępując w ten sposób Kałuża i Park¹²⁸ zrealizowali [2+2]cykloaddycję CSI do eteru diwinylowego uzyskując atrakcyjny w syntezie antybiotyków β -laktamowych 4-podstawiony azetydynon (Schemat 2.74).¹²⁸

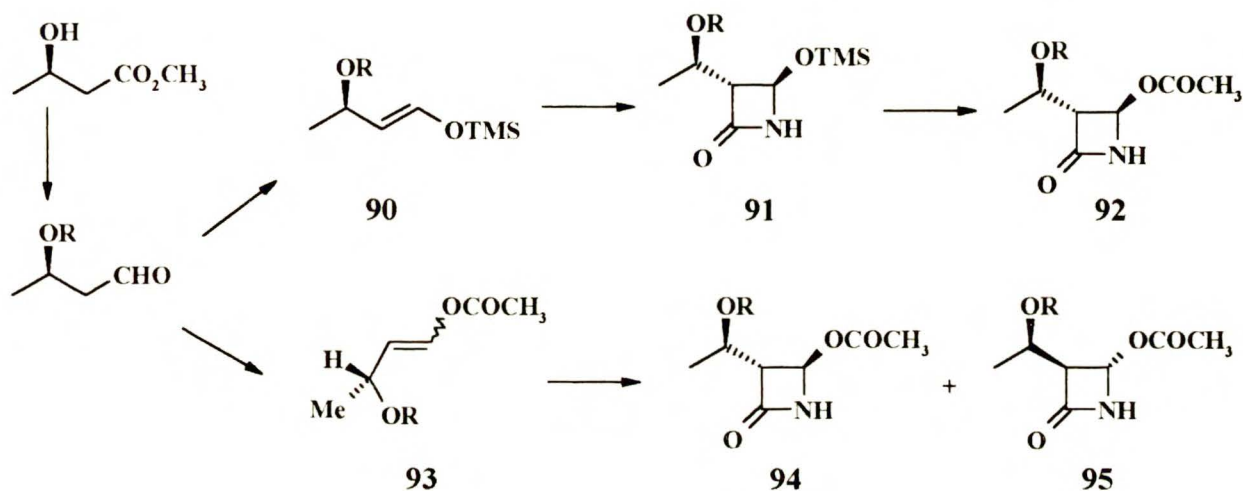
Schemat 2.74



Wysokie indukcje asymetryczne w reakcjach [2+2]cykloaddycji izocyjanianów do olefin osiągnięto stosunkowo niedawno. Odkrycie w drugiej połowie lat siedemdziesiątych szeregu karbapenemów występujących w przyrodzie w ilościach śladowych, a mających wysoką aktywność antybiotyczną, spowodowało szybki rozwój metod syntezy tych związków. [2+2]Cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do chiralnych estrów winylowych i silylowych eterów enoli otrzymanych z kwasu (R) lub (S)- β -hydroksymasłowego jest użyteczną metodą syntezy 3-podstawionych-4-acetoksy-azetydyn-2-onów. Odpowiednie silylowe etery enoli lub estry winylowe zostały otrzymane z chiralnego β -hydroksykwasu w efekcie trójetapowej syntezy (Schemat 2.75). Reakcja cykloaddycji CSI do związku **90** pozwala uzyskać β -laktam **91** z wydajnością 70%.¹²⁹ Addukt **91** zostaje przekształcony w 4-acetoksy-azetydynon **92**.¹³⁰ W

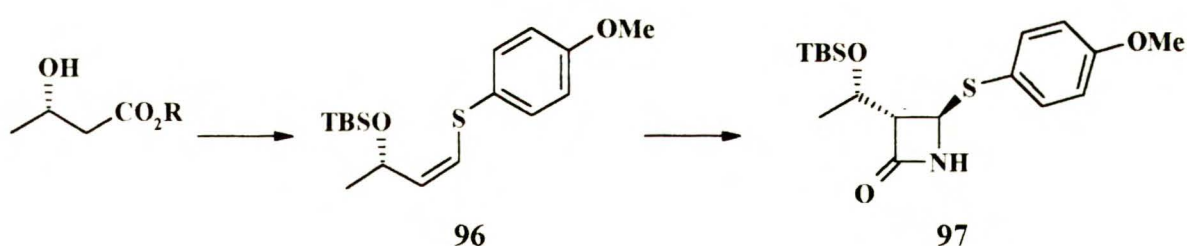
przypadku estru winylowego **93** wydajność addycji nie przekracza 17%, a otrzymany produkt jest mieszaniną izomerów (1'R, 3R, 4R) **94** i (1'R, 3S, 4S) **95** w stosunku 9:1¹³¹ (Schemat 2.75).

Schemat 2.75



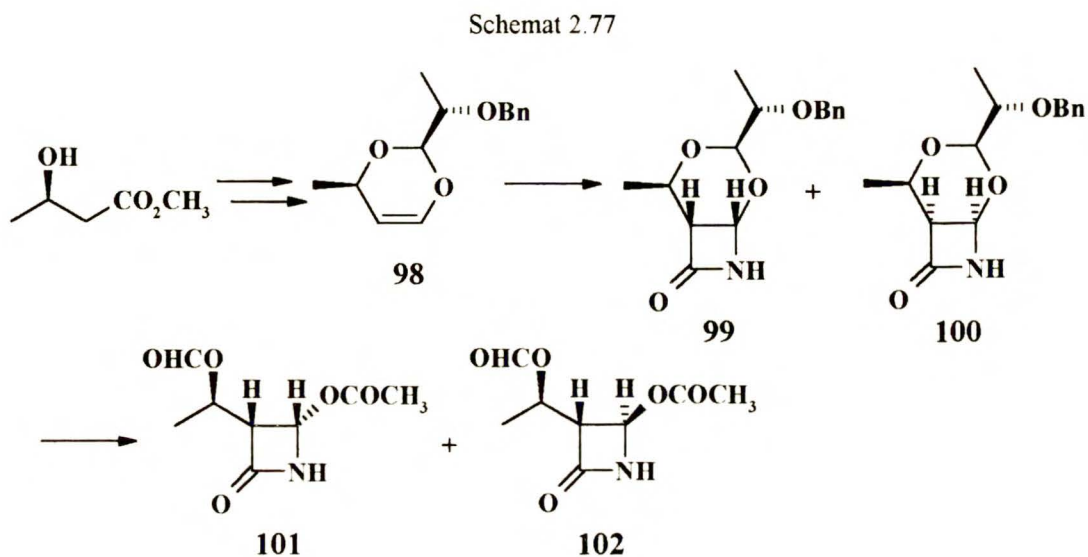
Schmid¹³² wychodząc z kwasu (S)-β-hydroksymasłowego zsyntetyzował chiralny tioenol eter **96** o konfiguracji (Z). [2+2]Cykloaddycja CSI do tioeteru **96** pozwala uzyskać β-laktam **97** jako pojedynczy diastereoizomer (Schemat 2.76).¹³²

Schemat 2.76

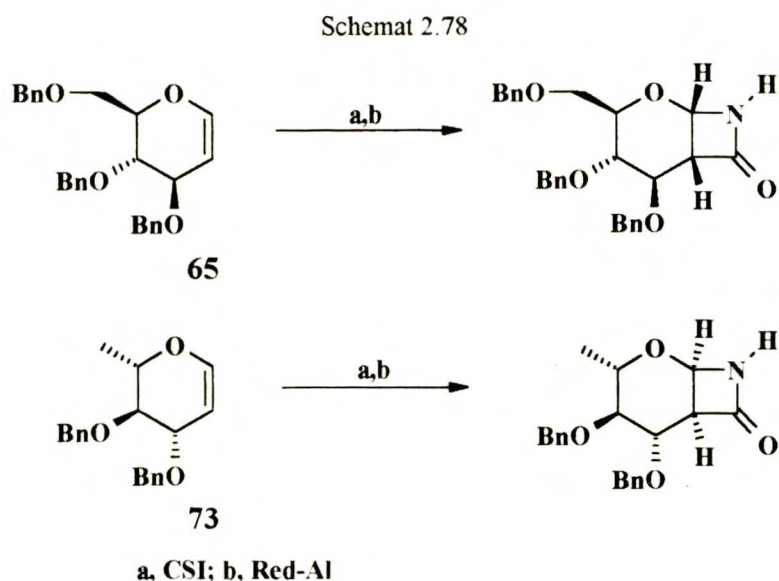


Ciekawą metodę syntezy chiralnych 4-acetoksy-azetydynonów zaproponowali badacze japońscy.¹³³ W wyniku kondensacji kwasu (R)-β-hydroksybutyrowego z (S)-2-benzylksypropanalem powstaje (Z)-podstawiony 1,3-dioksan-4-on.¹³³ Redukcja otrzymanego związku wodorkiem diizobutyloglinowym, a następnie eliminacja wody prowadzi do optycznie czynnego 1,3-dioksenu **98**. [2+2]Cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do wiązania podwójnego w 1,3-dioksenie **98** daje mieszaninę dwóch diastereomerycznych β-laktamów **99** i **100** (98:2).¹³³ Kolejne etapy syntezy prowadzą do 3-podstawionych-4-acetoksy-azetydynonów

101-102, chiralnych bloków budulcowych stosowanych w syntezie bicyklicznych β -laktamów (Schemat 2.77).¹³³

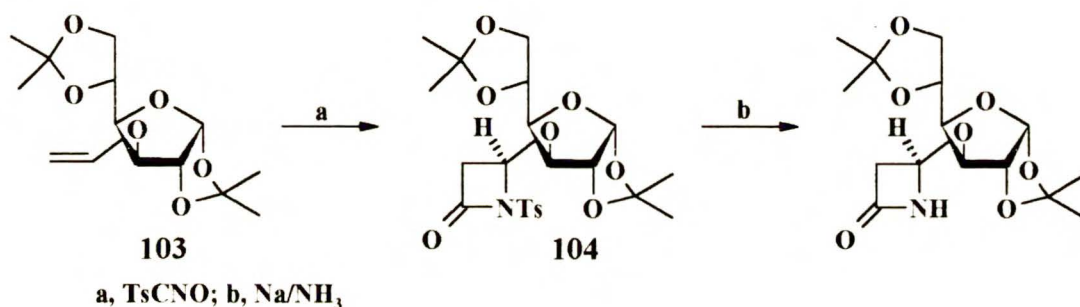


[2+2]Cykloaddycja izocyjanianów do glikali jest reakcją przebiegającą z wysoką stereoselektywnością; cząsteczka izocyjanianu atakuje wiązanie podwójne w glikalu *anti* w stosunku do podstawnika przy atomie C-3. Zdefiniowana stereochemia cykloaddycji oferuje możliwość sterowania konfiguracją atomów C-3 i C-4 powstającego azetydyn-2-onu. Addycja izocyjanianów do D-glukalu, D-galakталu, L-arabinalu i D-ksylalu pozwala uzyskać konfigurację (S) atomu C-4 azetydynonu. Zastosowanie D-arabinalu, L-ksylalu, L-ramnalu i D-allalu daje konfigurację (R). Poniższy schemat przedstawia reakcję cykloaddycji CSI do tri-*O*-benzylo-D-glukalu **65** i di-*O*-benzylo-L-ramnalu **73** (Schemat 2.78)^{134,6}



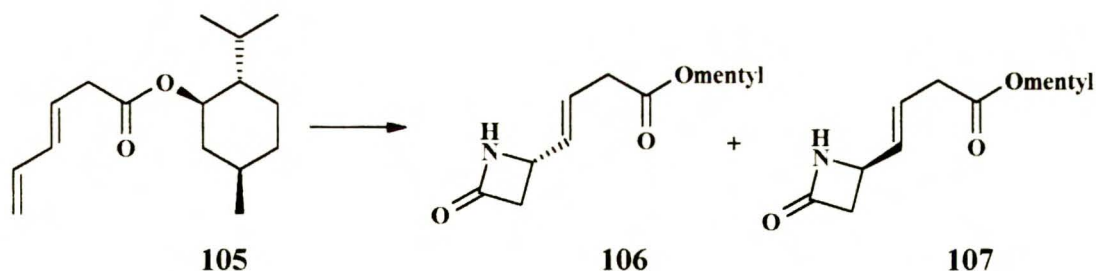
Otrzymany w wyniku transestryfikacji chiralny eter winylowy 1,2:5,6-di-*O*-izopropylidenoglucofuranozy **103** został poddany reakcji z izocyjanianem tosyłowym, dając w przewodzie (70% d.e.) β -laktam **104** o konfiguracji (4*R*).⁷ Przykład ten miał charakter czysto modelowy, ponieważ usunięcie podstawnika sulfonylowego z atomu azotu przebiegało z niską wydajnością (Schemat 2.79).⁷

Schemat 2.79



Izocyjanian chlorosulfonyłowy w reakcji z chiralnym dienem **105** tworzy z wysoką regioselektywnością mieszaninę β -laktamów 28% (*S*) **106**, 21% (*R*) **107**, tak niska indukcja asymetryczna cykloaddycji jest spowodowana dużym oddaleniem wiązania podwójnego od stereoróżnicującego centrum cząsteczki (Schemat 2.80).¹³⁵

Schemat 2.80

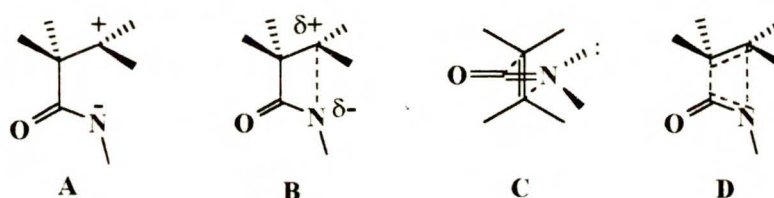


2.4. Mechanizm reakcji cykloaddycji izocyjanianów do wiązania podwójnego węgiel-węgiel.

Cykloaddycje termicznie uzgodnione typu $2\pi+2\pi$ są dozwolone jako *supra-antara*, zatem dwa reagujące składniki znajdują się względem siebie w płaszczyznach prostopadłych (Schemat 2.81, C). Nakrywanie najwyższego zajętego orbitalu molekularnego jednego z komponentów z

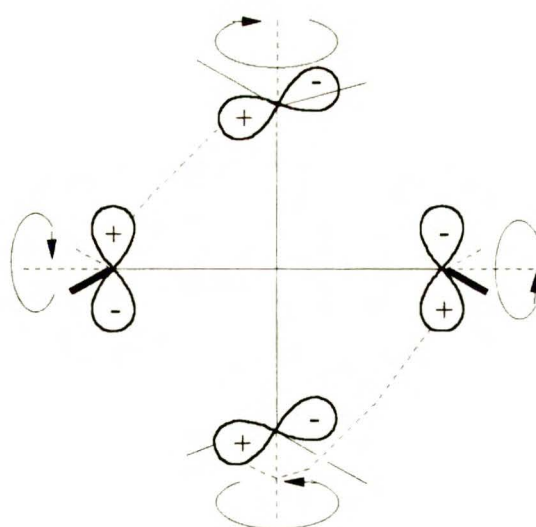
najniższym wolnym orbitalem drugiego przy takiej geometrii stanu przejściowego jest utrudnione, i aby nastąpiło, orbitale muszą ulec skręceniu, jak to pokazano na schemacie 2.82. Zbliżenie się reagentów jest również utrudnione z uwagi na steryczne oddziaływania pomiędzy podstawnikami związanymi z obu wiązaniami podwójnymi. [2+2]Cykloaddycje o geometrii *supra-antara* przebiegają jako procesy uzgodnione tylko w nielicznych przypadkach, większość reakcji zachodzi jako procesy wieloetapowe.

Schemat 2.81



Mechanizm cykloaddycji izocyjanianów do wiązań podwójnych węgiel-węgiel, pozostaje przedmiotem wielu kontrowersji. Bezsporny jest fakt, że reakcja jest dozwolona w warunkach termicznych. Autorzy wielu publikacji nie są zgodni, czy jest to proces jonowy dwuetapowy (2.81, A), synchroniczny (2.81, D), czy też prawie synchroniczny (2.81, B).

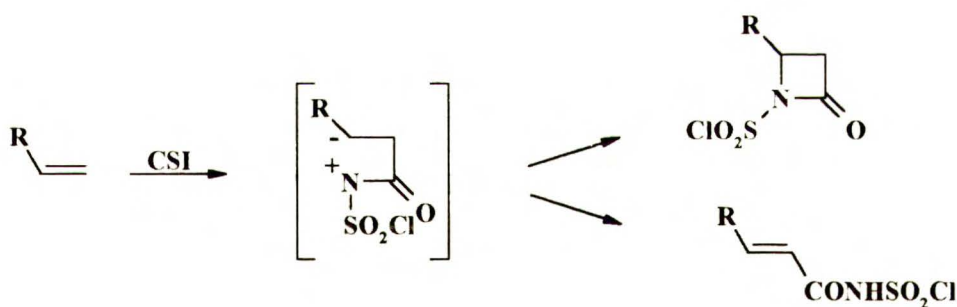
Schemat 2.82



R. Graf¹³⁶, odkrywca izocyjanianu chlorosulfonylowego, zaproponował oparty na dowodach eksperymentalnych dwuetapowy mechanizm addycji izocyjanianów do alkenów (2.81, A).

[2+2]Cykloaddycja poprzez jonowe produkty pośrednie zachodzi tylko wtedy gdy jeden ze składników posiada grupę elektronoakceptorową, a drugi elektronodonorową, ponieważ grupy tego rodzaju mogą stabilizować dodatnio i ujemnie naładowane centra utworzonego przejściowo 1,4-dipola (Schemat 2.81, A). Typowymi związkami nienasyconymi zawierającymi grupy elektronodonorowe są etery enoli lub enaminy. Związkami nienasyconymi zawierającymi grupy elektronoakceptorowe są na przykład izocyjaniany sulfonylowe. W 1,4-dipolach dwa atomy węgla rozdzielają dodatnie i ujemne centra, które nie mogą zmieniać swych ładunków. Gdy w położeniu β do ujemnego centrum 1,4-dipola znajduje się atom wodoru, wtedy przeniesienie protonu do atomu azotu konkuruje z procesem zamknięcia pierścienia czterocząłowego. W produktach reakcji obserwowanych przez Grafa występowały zarówno β -laktamy jak i produkty przeniesienia protonu (α,β -nienasycone amidy; Schemat 2.83). Dowodem na jonowy przebieg cykloaddycji według Grafa była szybkość reakcji zwiększająca się w miarę zwiększania się polarności rozpuszczalnika i wpływ nukleofilowości olefiny na szybkość reakcji.¹³⁶

Schemat 2.83



Jonowe reakcje cykloaddycji biegnące przez stadium 1,4-dipola nie są stereoselektywne, gdyż może nastąpić rotacja, zanim nastąpi cykloaddycja. Obserwacje eksperymentalne dowodzą stereospecyficzności [2+2]cykloaddycji. Przyłączenie izocyjanianu do wiązania podwójnego jest *syn* addycją, a konfiguracja olefiny determinuje konfigurację pierścienia czterocząłowego. Aby wyjaśnić ten fakt zaproponowano model (2.81, B). Elektrostatyczne przyciąganie pomiędzy końcami 1,4-dipola uprzywilejowuje tworzenie się związku pośredniego (2.81, B), w tym przypadku jonowa cykloaddycja jest stereoselektywna.

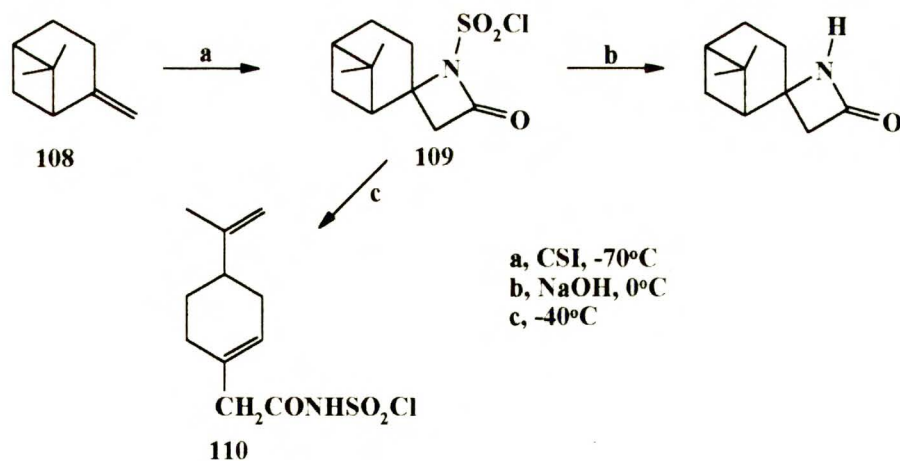
Zagadnieniu stereospecyficzności cykloaddycji wiele uwagi poświęcił Moriconi.¹²⁰ W wyniku przeprowadzonej analizy danych eksperymentalnych zaproponował mechanizm tłumaczący stereospecyficzność reakcji. Jest to oryginalny mechanizm, określane jako prawie synchroniczna

[2+2]cykloaddycja. W cykloaddycji synchronicznej oba wiązania tworzą się równocześnie, natomiast w prawie synchronicznej tworzenie się wiązań jest zaawansowane w niejednakowym stopniu (2.81, D).¹²⁰

W reakcjach synchronicznych alkeny są składnikami typu $\pi 2s$, a izocyjaniany typu $\pi 2a$. Woodward i Hoffmann¹³⁷ wyjaśniają uprzywilejowanie uzgodnionej, $\pi 2s + \pi 2a$ cykloaddycji (Schemat 2.81, C) w stosunku do wieloetapowej drugorzędymi efektami, oddziaływaniem pomiędzy najwyższym zajęтым orbitalem alkenu a najniższym wolnym orbitalem izocyjanianu.¹³⁷

Istotnym argumentem przemawiającym za synchronicznym lub prawie synchronicznym przebiegiem addycji, jest reakcja CSI z mostkowymi olefinami. Wytworzone poprzez addycję elektrofila karbokationy ulegają przegrupowaniu do układów termodynamicznie trwalszych.¹³⁸ β -Pinen **108** w reakcji z izocyjaniem chlorosulfonylowym w temp. -60°C daje β -laktam **109**, trwały jako niepodstawiona pochodna. Addukt powstały w reakcji pinenu z CSI w temp. -40°C ulega przegrupowaniu tworząc α, β -nienasycony amid **110** (Schemat 2.84).¹³⁹ Z powyższych danych wynika, że produkty łańcuchowe powstają w wyniku przegrupowania pierścienia β -laktamowego, a nie jak uważał Graf¹³⁶ niezależnie od siebie. Możliwość wydzielania z reakcji cykloaddycji CSI do alkenów nieprzegrupowanych adduktów i jej stereospecyficzność cykloaddycji są dowodami na uzgodniony, lub prawie uzgodniony przebieg procesu (Schemat 2.84).

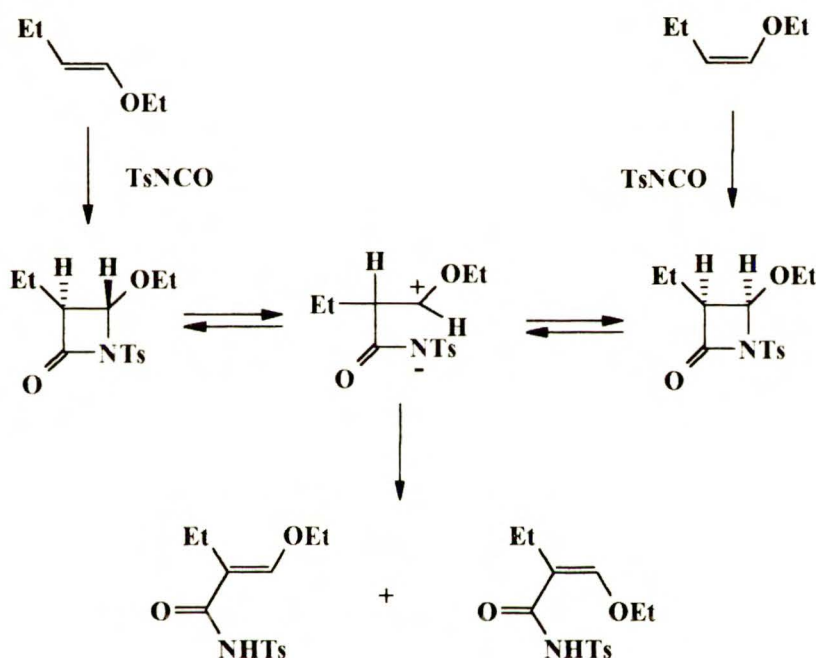
Schemat 2.84



Heterolityczne rozerwanie wiązania C-N w β -laktamach prowadzi do jonu dwubiegunowego, który ulega przegrupowaniu do produktów termodynamicznie trwalszych. Effenberger¹⁴⁰ badając

[2+2]cykloaddycję izocyjanianu tosyłowego do (Z) i (E) 1-butenylo-etyloeteru ustalił ze, addycja izocyjanianu tosyłowego do eteru winylowego przebiega synchronicznie. Pod wpływem temperatury następuje rozpad wiązania C-N, z utworzeniem dwubiegunowego związku, który następnie ulega cyklizacji do związku termodynamicznie trwalszego. W wyniku cyklizacji związku dwujonowego następuje epimeryzacja na atomie węgla C-4. Równowagowa mieszanina cykloadduktów po kilku godzinach ulega przegrupowaniu tworząc α,β -nienasycone amidy (Schemat 2.85).¹⁴⁰

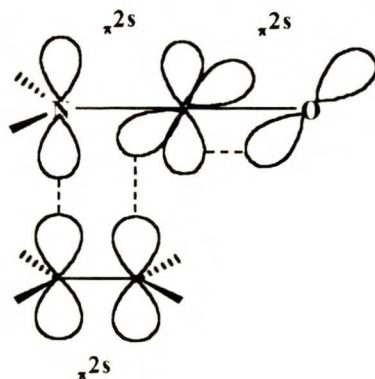
Schemat 2.85



Moriconi¹²¹ proponował również mechanizm cykloaddycji CSI do olefin nie stosujący się do reguł Woodwarda-Hoffmanna. W modelu tym orbitale d atomu siarki z grupy chlorosulfonylowej wywierają wpływ na budowę stanu przejściowego.¹²¹

Niedawno Cossio i współpracownicy¹⁴¹ zaproponowali aby cykloaddycję izocyjanianu chlorosulfonylowego do alkenów traktować jako proces zachodzący z udziałem sześciu elektronów [$\pi 2s + \pi 2s + \pi 2s$]. Dwa dodatkowe elektrony pochodzą w tym przypadku od atomu tlenu cząsteczki izocyjanianu (Schemat 2.86).

Schemat 2.86



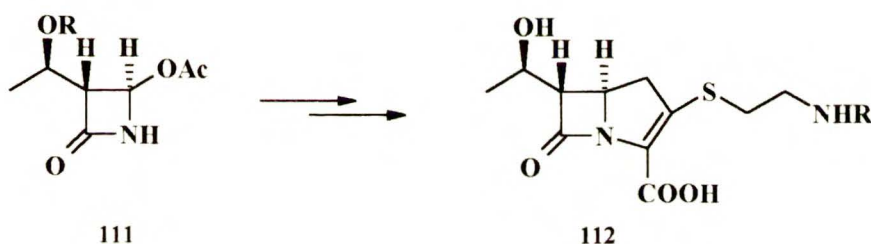
Posługując się przyjętym modelem przebiegu reakcji Hiszpanie wyjaśnili znane fakty eksperymentalne takie jak: (1) najefektywniejszy przebieg gdy izocyjanian zawiera grupę elektronoakceptorową, a olefina elektronodonorową. (2) powstawanie wyłącznie regioizomeru podstawionego w pozycji C-4 gdy w wyjściowym alkenie znajdują się podstawniki elektronodonorowe. (3) otrzymywanie 3-akilideno- β -laktamów w reakcji allenów z CSI. (4) wpływ rozpuszczalnika, może powodować zmianę mechanizmu cykloaddycji z synchronicznego na dwuetapowy, związany z utratą stereospecyficzności.¹⁴¹

3. BADANIA WŁASNE

3.1 Wprowadzenie

W części literaturowej niniejszej pracy (rozdział 2.3) pokazałem, że wysoce stereoselektywne syntezy β -laktamów, drogą [2+2]cykloaddycji CSI do prochiralnych wiązań podwójnych węgiel-węgiel są nieliczne. Większość wymienionych prac ma za cel syntezę jednego konkretnego 4-acetoksy- β -laktamu **111**, będącego produktem wyjściowym w syntezie tienamycyny (**112**) (Schemat 3.1).

Schemat 3.1



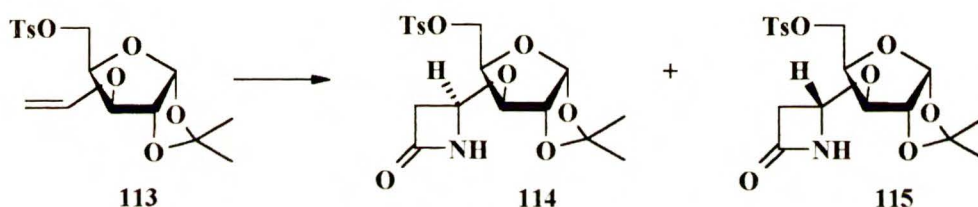
Glikale-cykliczne etery winylowe w reakcji z izocyjanianem trichloroacetylowym tworzą z umiarkowaną wydajnością β -laktamy. Reakcja ta posłużyła jako punkt wyjścia w syntezie klawamów i cefamów; jej ideę przedstawia schemat 1.1. Wadą syntezy antybiotyków β -laktamowych, która wykorzystuje glikale i izocyjanian trichloroacetylowy jest stosunkowo duży udział [4+2]cykloadduktu i obecność trudnego do usunięcia, w końcowych etapach syntezy, atomu węgla przy C-3 pierścienia azetydynonu (Schemat 1.1). Warto przypomnieć, iż proste etery winylowe w reakcji z izocyjanianem trichloroacetylowym tworzą wyłącznie produkty [4+2]cykloaddycji.⁷

Podstawową trudność w operowaniu eterami winylowymi w reakcjach cykloaddycji z udziałem CSI sprawia ich wrażliwość na kwaśne zanieczyszczenia, które zawsze występują w handlowym izocyjanianie. W toku badań prowadzonych w naszym zespole nad cykloaddycją izocyjanianów do glikali zaobserwowano, że dokładne usunięcie kwaśnych zanieczyszczeń z CSI przez dodanie sproszkowanego Na_2CO_3 do handlowego izocyjanianu i prowadzenie reakcji cykloaddycji w obecności bezwodnego węgla sodu pozwala, na otrzymanie z dobrymi wydajnościami odpowiednich β -laktamów.⁶ Drugim czynnikiem limitującym zastosowanie prostych eterów winylowych są trudności związane z syntezą tych połączeń. Opracowana przez Watanabe i

Conlona²⁸, katalizowana octanem rtęci, reakcja transwinylowania była do niedawna jedyną praktyczną metodą syntezy prostych eterów winylowych.

Przystępując do pracy nad otrzymaniem β -laktamów z CSI i chiralnych eterów winylowych, jako pierwsze olefiny wybrałem 3-*O*-winylo pochodne 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylofuranozy. Wybór ten był konsekwencją wstępnych badań wykonanych w zespole II IChO PAN^{4,6} nad cykloaddycją CSI do 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-3-*O*-winylo- α -D-glukofuranozy i 1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-3-*O*-winylo- α -D-ksylofuranozy **113**. W wyniku [2+2]cykloaddycji CSI do eteru **113** otrzymano mieszaninę diastereoizomerycznych 4-alkoksyazetydynonów **114**, **115** w stosunku 2:1 z wydajnością 50% (Schemat 3.2).

Schemat 3.2

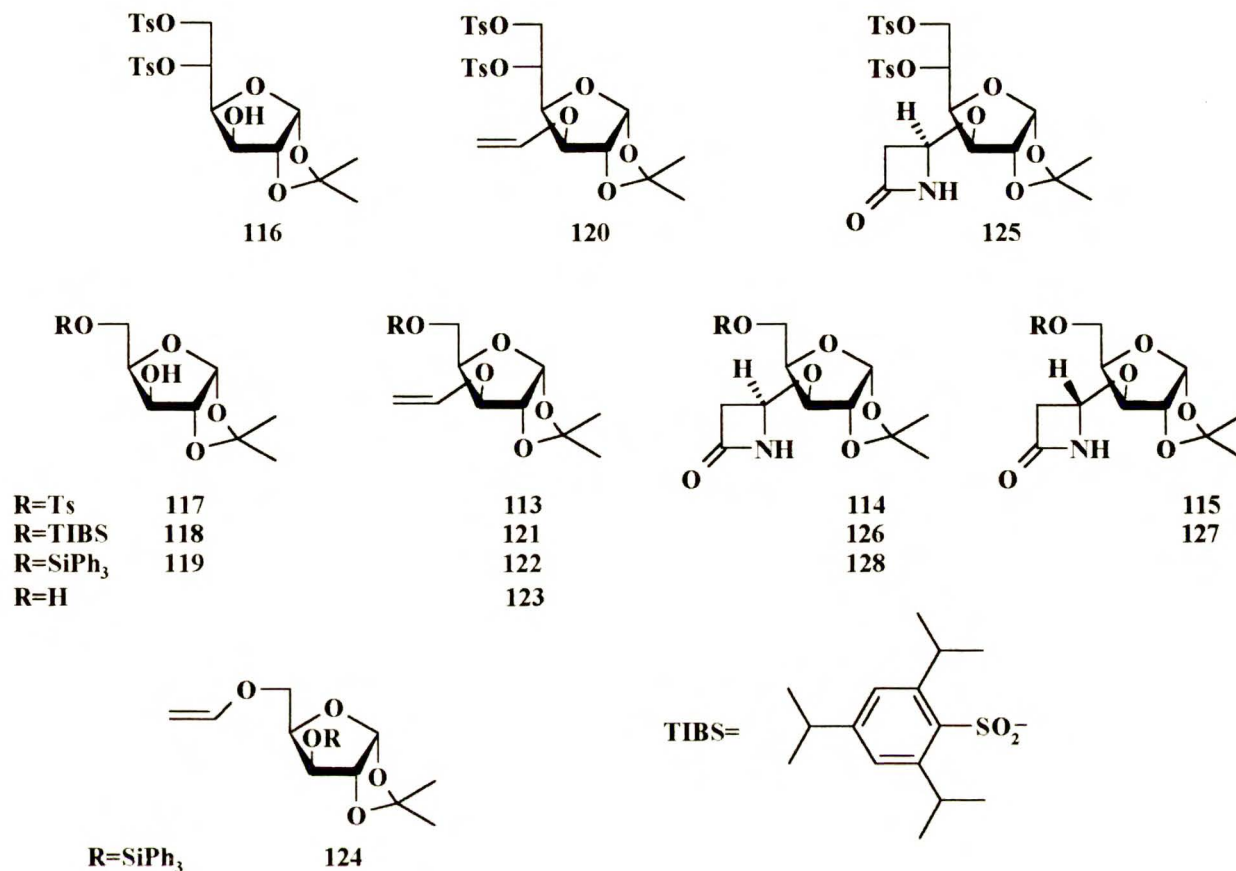


Mimo, znacznej odległości centrum prochiralnego od diastereoróżnicującej części cząsteczki, fakt wystąpienia stereoselektywności, skłonił mnie do powtórzenia powyższego eksperymentu. Podjąłem także próbę odpowiedzi na pytanie, jak wpływa wielkość i rodzaj podstawnika przy atomie C-5 substratu cukrowego na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w powyższej addycji.

3.2 Indukcja asymetryczna w [2+2]cykloaddycji CSI do 3-*O*-winylofuranoz.

Opisana w literaturze [2+2]cykloaddycja izocyjanianu tosyłowego do eteru winylowego pochodnej diacetonoglukozy (Schemat 2.79) pozwala na otrzymanie mieszaniny diastereoizomerycznych β -laktamów w stosunku 86:14. Istotnym mankamentem syntezy było stosowanie izocyjanianu tosyłowego i w konsekwencji niska wydajność etapu usunięcia reszty sulfonylej z β -laktamowego atomu azotu. Jak pokazały wstępne prace, wyeliminowanie kwaśnych zanieczyszczeń z CSI pozwala na przeprowadzenie tych reakcji z użyciem izocyjanianu chlorosulfonylej.⁶ Pracę rozpocząłem od syntezy szeregu 3-*O*-winylofuranoz **113**, **120-122** (Schemat 3.3), kontynuując badania rozpoczęte w Zespole II przez Z. Kałużę.

Schemat 3.3



Wyjściowymi substratami w syntezie eterów winylowych były 3-hydroksy prekursorzy **116-119**, które otrzymałem znanymi metodami. W części eksperymentalnej zawarte są odnośniki literaturowe do preparatyki znanych związków lub pełne charakterystyki związków dotychczas nieopisanych. Jako metodę konwersji związków **116-119** w etery winylowe **113**, **120-122** wybrałem katalizowaną solami rtęci reakcję wymiany grup winylowych. Oryginalną procedurę zmodyfikowałem rezygnując z użycia jako reagenta i rozpuszczalnika łatwotłotnego eteru etylowo-winyłowego zastępując go eterem butylowo-winyłowym. W wyniku transwinylowania związku **119**, obok oczekiwanego eteru winylowego **122** wydzieliłem regioizomer **124** (30%), powstający w wyniku migracji grupy silylowej. Czysty związek **122** otrzymałem na drodze dwuetapowej syntezy ze związku **113**. Grupę tosyłową usunąłem sodem w ciekłym amoniaku otrzymując związek **123**, a następnie terminalną grupę hydroksylową poddałem reakcji z trifenylochlorosilanem wobec pirydyny uzyskując czysty związek **122**. Produktem ubocznym powstającym zawsze podczas reakcji wymiany grup winylowych są trudne do oddzielenia mieszane acetale. Stosując podczas chromatografii kolumnowej dwuskładnikowe eluenty takie jak: heksan:octan etylu, heksan:eter t-butyłowo-metyłowy, chlorek metylenu:octan etylu, nie

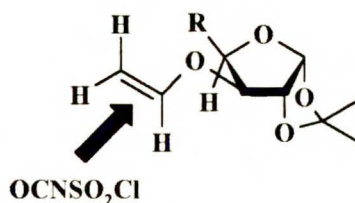
uzyskiwałem całkowitego rozdziału powstającego eteru winylowego od towarzyszących mu acetalu. Zaobserwowałem, że trójskładnikowy eluent heksan:toluen:octan etylu umożliwia skuteczny rozdział mieszaniny reakcyjnej i wydzielenie wystarczająco czystych eterów winylowych. Otrzymane etery enoli **113**, **120-122** poddałem reakcji [2+2]cykloaddycji z izocyjanianem chlorosulfonylowym, w obecności nadmiaru węgla sodu. Grupę chlorosulfonylową w nietrwałych [2+2]cykloadduktach usunąłem 1M roztworem bis(2-metoksyetoksy)glinowodoru sodu (Red-Al) otrzymując trwałe N-niezabezpieczone β -laktamy **114-115**, **125-128** (Schemat 3.3). W tabeli 3.1 zestawione zostały wyniki cykloaddycji CSI do eterów winylowych **113**, **120-122**. Wydajność reakcji i proporcje produktów określono po usunięciu grupy chlorosulfonylowej. Tabela 3.1 obrazuje wpływ jaki wywiera podstawnik przy atomie węgla C-5 na wielkość indukcji asymetrycznej w cykloaddycji.

Tabela 3.1. Diastereoselektywność [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do 3-*O*-winylofuranów.

Związek	t (°C)	czas(min)	produkty	wydajność(%)	diastereoselektywność(%)
120	-40	90	125	60	>95
113	-40	90	114:115	50	66:34
121	-40	120	126:127	25	76:24
122	-40	120	128	50	>95

Interpretując dane zawarte w powyższej tabeli zaproponowałem model stereochemiczny cząsteczki 3-*O*-winylofuranu w stanie przejściowym, w którym podstawnik R w pozycji C-4 pierścienia furanowego blokuje dostęp cząsteczki izocyjanianu do jednej z dia-stron wiązania podwójnego (Rysunek 3.1). Nukleofilowy charakter wiązania podwójnego w eterach winylowych i elektrofilowy grupy sulfonylowej może prowadzić do powstania kompleksu z przeniesieniem ładunku. Oddziaływanie takie powinno powodować skuteczniejsze osłanianie jednej ze stron wiązania podwójnego, a co za tym idzie zapewniać wyższą indukcję asymetryczną w cykloaddycji dla związków posiadających bardziej elektrofilowe grupy w pozycji C-5. Przedstawione w tabeli 3.1 wyniki [2+2]cykloaddycji CSI do 3-*O*-winylofuranów nie potwierdzają powyższego założenia. Grupa triizopropylbenzenosulfonylowa w związku **121** jest mniej elektrofilowa (donorowy charakter grup izopropylowych) od grupy tosylowej w eterze winylowym **113**, równocześnie stwarza ona większą zawadę przestrzenną. Wyższa indukcja asymetryczna w cykloaddycji do **121** jednoznacznie wskazuje na zależność stereoróżnicowania od wielkości podstawnika R, a nie od kompleksowania nukleofilowej olefiny z elektrofilowym arenem.

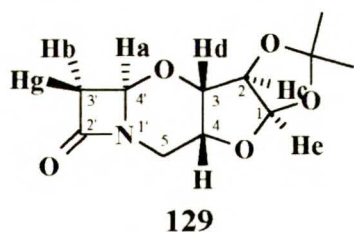
Rysunek 3.1



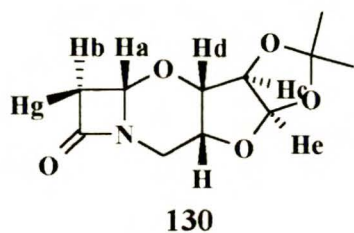
W przypadku eterów winylowych **120** i **122** addycja izocyjanianu zachodzi wyłącznie od strony *Si*. Problemowi budowy reaktywnych konformacji eterów enoli biorących udział w reakcji cykloaddycji poświęcony zostanie jeden z kolejnych rozdziałów niniejszej dysertacji.

Istotnym problemem przed którym stanąłem, było ustalenie budowy przestrzennej otrzymanych produktów. W chemii antybiotyków β -laktamowych zagadnienie konfiguracji podstawników wokół pierścienia czterocłonowego ma dodatkowo ważne znaczenie. Biologicznie aktywny jest zwykle tylko jeden z możliwych izomerów. Aby określić konfigurację absolutną nowo generowanego centrum chiralności, 4-alkoksyazetydynony **114** i **115** (zawierają one w szkielecie cukrowym grupę 5-*O*-tosylową) poddałem reakcji wewnątrzcząsteczkowego alkirowania w warunkach dwufazowych (bezwodny węglan potasu/bromek tetrabutylamoniowy) w acetonitrylu otrzymując z wydajnością 90% związki pierścieniowe o strukturze cefamu **129** i **130** (Schemat 3.4).

Schemat 3.4



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _c	2.2
	H _c	3.4
	H _b	5.2
	H _d	0
H _c	H _a	1.9
	H _c	6.5
H _d	H _a	0

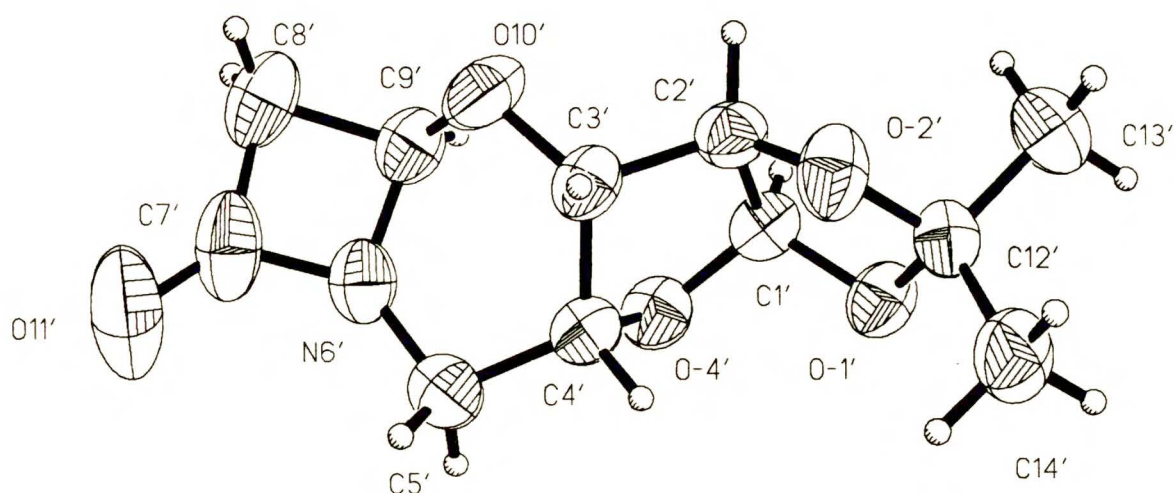
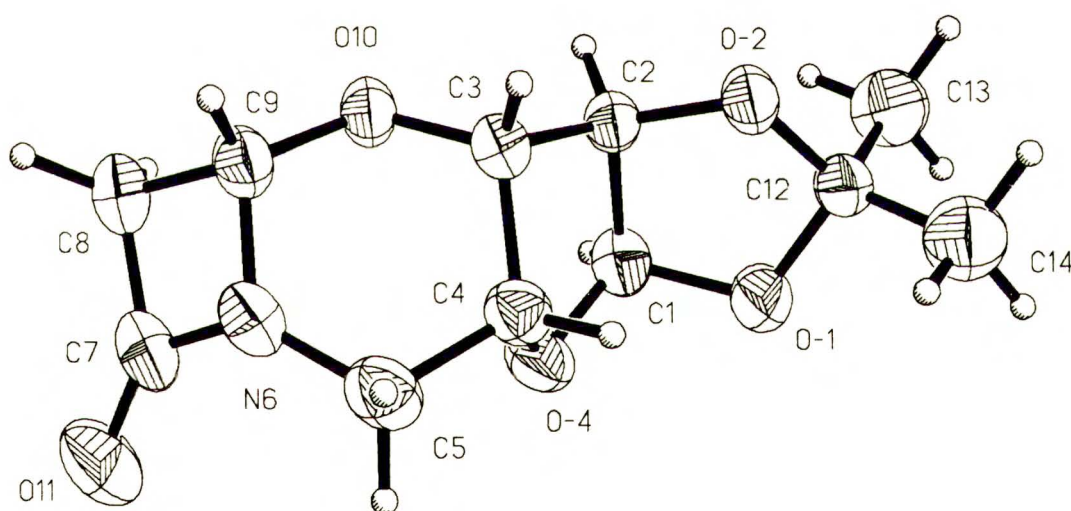


naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _d	2.8
H _d	H _a	3.5
H _c	H _c	2.9

Szttywna struktura otrzymanych cefamów pozwala na wykorzystanie eksperymentu $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ NOE, w celu ustalenia wzajemnego ułożenia atomów wodoru w przestrzeni. Przydatność tego eksperymentu została wielokrotnie potwierdzona, przy ustalaniu równowag konformacyjnych penicylin¹⁴² i cefalosporyn.¹⁴³ Naświetlając, proton H-C3(H_d), a następnie proton H-C4'(H_a) w cefamach **129**, **130** obserwowałem zmiany intensywności pozostałych sygnałów. Zebrane wyniki przedstawiają tabele na schemacie 3.4.

Analizując wynikające z tych pomiarów informacje można zauważyć, że dla związku **130** naświetlanie protonu przy atomie C-3(H_d) powoduje wzrost intensywności sygnału protonu przy węzłowym atomie węgla C4'(H_a). Efekt ten został potwierdzony eksperymentem polegającym na naświetlaniu protonu przy C-4'(H_a). Uzyskane wyniki jednoznacznie wykazują, że w związku **130** proton H-C3(H_d) jest po tej samej stronie pierścienia 1,3-oksazyny co proton związany z węglem C-4'(H_a). Brak zmian intensywności sygnału protonu H-C4'(H_a) podczas naświetlania protonu H-C3(H_d) w związku **129** wskazuje że protony (H_a) i (H_d) leżą po przeciwnych stronach pierścienia 1,3-oksazyny. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów ustaliłem konfigurację atomu C-4' w otrzymanych adduktach. Powstający w przewodze 4-alkoksyazetydynon **129** posiada konfigurację (R) węzłowego atomu węgla.

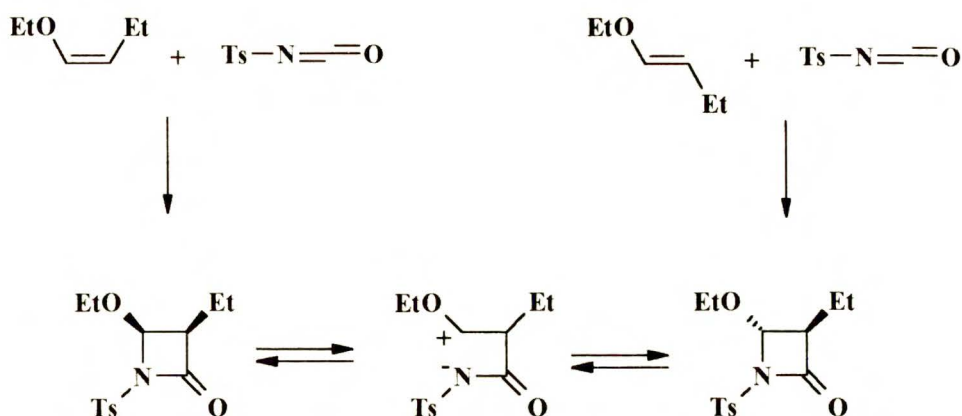
Potwierdzeniem wyciągniętych wniosków stereochemicznych, a jednocześnie weryfikacją, zastosowanej metody badawczej byłoby ustalenie struktury na niezależnej drodze. Taką możliwość jednoznacznego określenia budowy przestrzennej daje pomiar dyfrakcji promieni rentgenowskich w kryształach. Do badań krystalograficznych przekazałem kryształy cefamów **129** i **130**. Uzyskane dane krystalograficzne w pełni potwierdzają założoną uprzednio budowę. Rysunki 3.2 i 3.3 jednoznacznie podają absolutną konfigurację centrum stereogenicznego przy C-4'.

Rysunek 3.2. (4'R) 5-Amino-5-deoksy-1,2-O-izopropylideno-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1',4'-di-yl)- α -D-ksylofuranaza (129).Rysunek 3.3. (4'S) 5-Amino-5-deoksy-1,2-O-izopropylideno-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1',4'-di-yl)- α -D-ksylofuranaza (130).

3.3 Stereochemia [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do (Z) i (E) 3-O-but-1'-enyłowych eterów pochodnych ksylofuranazy.

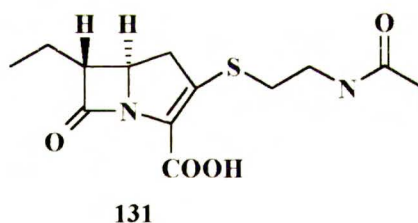
Kiefer i Effenberger¹⁴⁰ śledząc przy pomocy spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego postęp cykloaddycji izocyjanianu tosyłowego do (E) i (Z) 1-butenylo-etyloeteru stwierdzili, że: pod wpływem temperatury następuje rozpad wiązania C-N, prowadzący do powstania związku dwubiegunowego, który ulega cyklizacji do związku termodynamicznie trwalszego. W wyniku cyklizacji związku dwubiegunowego następuje epimeryzacja na węglu C-4 (Schemat 3.5).

Schemat 3.5



Wydzielony na początku lat osiemdziesiątych 6-alkilokarbapenem (PS-5)¹⁴⁴ **131** jest antybiotykiem o szerokim spektrum i wykazuje silną odporność na działanie β -laktamaz enzymów dezaktywujących antybiotyki (Schemat 3.6).

Schemat 3.6

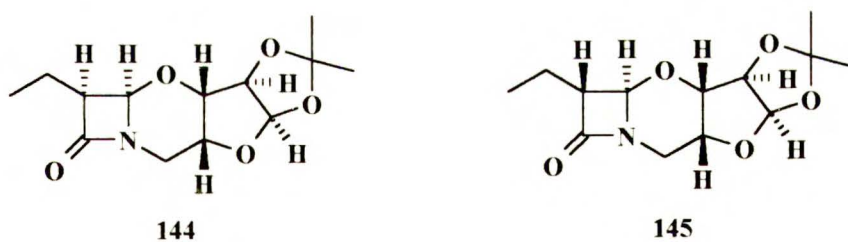


Postanowiłem sprawdzić czy [2+2]cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do (Z) i (E) 3-O-but-1'-enyowych eterów pochodnych ksylofuranozy **136** i **137** przebiega stereospecyficznie, zachowując konfigurację olefiny w powstającym addukcie, czy też następuje epimeryzacja na atomie węgla C-4 azetydyn-2-onu. Eksperymenty te pozwolą mi także zweryfikować model stereochemiczny zaproponowany dla 3-O-winylofuranoz. Ponadto otrzymane 1-oksacefamy będą zawierać podstawnik etylowy podobnie jak aktywne antybiotyki β -laktamowe (PS-5) i mogą posiadać interesujące właściwości biologiczne.

Opisana przez Davida i współpracowników¹⁴⁵ katalizowana wodorotlenkiem potasu addycja alkoholi do 2,7-dimetylo-3,5-oktadiyn-2,7-diolu **133** prowadzi do eterów 3-O-but-1'-en-3'-ynyloowych. Zastosowałem tą reakcję do syntezy optycznie czynnych eterów (Z) i (E) 3-O-but-1'-enyloowych **136** i **137** (Schemat 3.7). Jako chiralny związek wyjściowy użyłem znaną w literaturze 1,2-O-izopropylideno-5-O-tritylo- α -D-ksylofuranozę¹⁴⁶ **132**, która w reakcji z glikolem

[2+2]Cykloaddycja CSI do eterów winylowych **136** i **137** prowadzona w obecności węgla sodowego, a następnie redukcja grupy chlorosulfonylowej 1M roztworem (Red-Al) daje odpowiednie azetydyny **138** i **139** z wydajnością 75-80%. Wysoka wydajność etapu cykloaddycji jest prawdopodobnie spowodowana obecnością grupy etylowej w pozycji C-3. Doświadczalnie stwierdzono istnienie ścisłej zależności trwałości pierścienia β -laktamowego od stopnia podstawienia. Ogólnie, wzrost trwałości cykloadduktu następuje wraz ze wzrostem podstawienia atomów węgla C-3 i C-4. Na podstawie otrzymanych rezultatów stwierdziłem, że reakcje cykloaddycji przebiegają stereospecyficznie, zachowując konfigurację olefiny w tworzonym cykloaddukcie. Olefina o konfiguracji (Z) **136** w wyniku addycji CSI tworzy jako wyłączny produkt (Z) 3,4-dipodstawiony azetydynon **138**, podczas gdy olefina o konfiguracji (E) daje wyłącznie (E) azetydynon **139** (Schemat 3.7). Hydroliza grupy trifenyloetylowej w adduktach **138** i **139**, a następnie tosylowanie terminalnej grupy hydroksylowej daje 4-alkoksyazetydyny **142** i **143**, które poddane wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu atomu azotu tworzą związki o strukturze cefamów **144** i **145** (Schemat 3.8).

Schemat 3.8



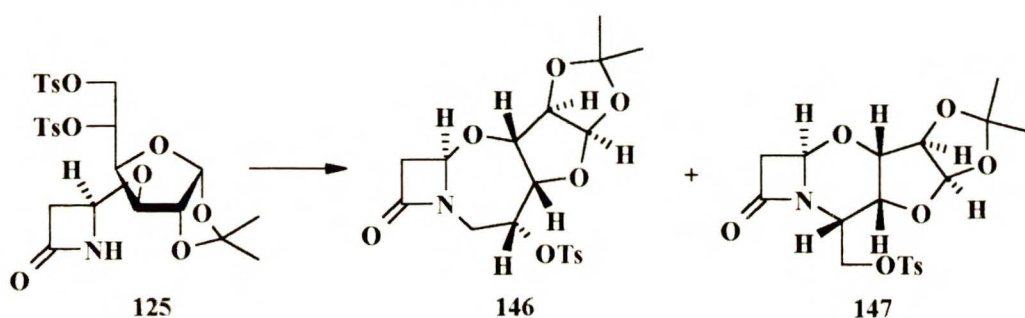
Konfigurację absolutną centrum C-4' określiłem na podstawie wyników eksperymentu $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ NOE wykonanego na cefamach **144** i **145**. Stwierdziłem, że oba powstające w wyniku cykloaddycji (Z) i (E) 4-alkoksyazetydyny posiadają konfigurację (R) atomu C-4'. Dokładne wartości obserwowanego jądrowego efektu Overhausera dla związków **144** i **145** zamieściłem w części eksperymentalnej niniejszej pracy.

3.4 Synteza 1-oksacefemu z kwasu D-glukuronowego.

Opisana przeze mnie stereoselektywna [2+2]cykloaddycja CSI do 1,2-O-izopropylideno-5,6-di-O-tosylo-3-O-winylo- α -D-glukofuranozy **120** prowadzi do 4-alkoksyazetydynonu **125**. Związek **125** mógłby otworzyć drogę do syntezy cefamów z podstawnikiem przy atomie C-4, gdyby

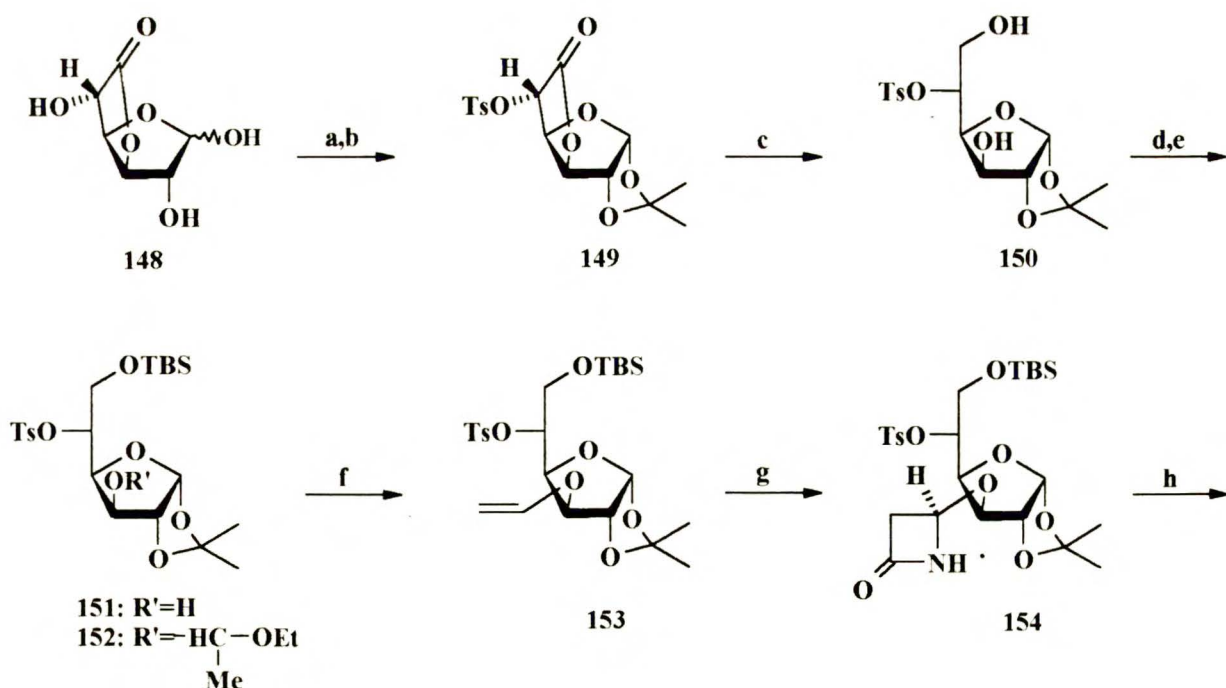
wewnątrzcząsteczkowe alkirowanie nastąpiło drugorzędowym atomem węgla. Niestety β -laktam **125** w efekcie wewnątrzcząsteczkowego alkirowania w warunkach dwufazowych tworzy 1-oksahomocefam **146** z wydajnością 80% (Schemat 3.9). W widmie $^1\text{H-NMR}$ surowej mieszaniny reakcyjnej, obok związku **146** zaobserwowałem obecność 1-oksacefam **147** (<3%), którego nie udało mi się wydzielić. Na podstawie wyników eksperymentu NOE dla związku **146** potwierdziłem, że w wyniku [2+2]cykloaddykcji CSI do eteru winylowego **120** powstaje β -laktam **125** o konfiguracji (R) atomu węgla C-4'.

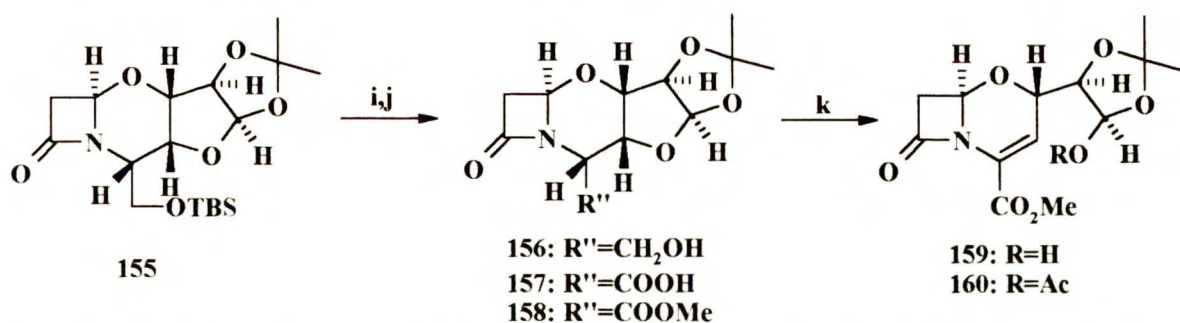
Schemat 3.9



Wobec niepowodzenia otrzymania **147** zaplanowałem i zrealizowałem syntezę zbliżonego strukturalnie związku **155** stosując jako substrat tani, handlowo dostępny kwas D-glukuronowy. Syntezę przedstawia poniższy schemat 3.10.

Schemat 3.10





a, lit.¹⁴⁸; b, TsCl, C₅H₅N, CH₂Cl₂, rt, 12 h; c, NaBH₄, THF:H₂O (9:1), 0°C; d, TBSCl, CH₃CN, imidazol; e, eter etylowo-winyłowy, CF₃COOH; f, TMSOTf, CH₂Cl₂, Et₃N, 5°C, 2 h; g, CSI, Na₂CO₃, -78°C, 3 h, następnie 1M Red-Al; h, 2.2 ekw. BuLi, 1.1 ekw. Bu₄NHSO₄, THF, 0°C → 25°C, 4 h; i, C₅H₅N·HF, C₅H₅N; j, RuCl₃, NaIO₄, CCl₄:CH₃CN:H₂O (2:2:3), następnie CH₂N₂; k, 2.0 ekw. BuLi, THF, -70°C → -40°C, następnie AcOH i C₅H₅N, Ac₂O.

Syntezę rozpocząłem od zabezpieczenia drugorzędowej grupy hydroksylowej w 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukuronolaktonie **148** (związek ten otrzymałem z kwasu D-glukuronowego powtarzając procedurę opracowaną przez Fleeta i współpracowników¹⁴⁸). Tosylan **149** w wyniku redukcji borowodorkiem sodu w mieszaninie THF:H₂O (9:1) daje diol **150** z wydajnością 97%. Stosując podane w części eksperymentalnej warunki prowadzenia redukcji nie obserwowałem powstawania 4,5-epoksydu. Pierwszorzędową grupę hydroksylową w związku **150** poddałem reakcji z *t*-butyłodimetylochlorosilanem wobec imidazolu w acetonitrylu, w wyniku czego otrzymałem krystaliczny związek **151** z wydajnością 89%. Drugorzędową grupę hydroksylową poddałem katalizowanej kwasem trifluorooctowym reakcji z eterem etylowo-winyłowym, otrzymując z wysoką wydajnością mieszany acetal **152**. Opisaną w rozdziale 2.1.4 reakcję rozszczepienia acetalu pod wpływem kwasów Lewisa, zastosowałem do syntezy eteru winyłowego **153**. Eliminacja etanolu z acetalu **152** pod wpływem mieszaniny TMSOTf / Et₃N prowadzi do powstania eteru winyłowego **153** z 87% wydajnością. [2+2]Cykloaddycja CSI do eteru enolu **153** prowadzona w standardowych warunkach daje β -laktam **154** jako pojedynczy diastereoizomer z wydajnością 57%. Opisana przeze mnie dwufazowa (Bu₄NBr, K₂CO₃, CH₃CN) metoda konwersji 3-*O*-winylofuranoz w związki o budowie cefamów, okazała się nieprzydatna. Związek **154** poddany wewnątrzcząsteczkowemu alkiłowaniu w warunkach dwufazowych tworzy oczekiwany cefam **155** z wydajnością 8%. Próby zastosowania innych opisanych w literaturze metod wewnątrzcząsteczkowego alkiłowania atomu azotu (HMPA, NaI), prowadzące do układów klawamu lub cefamu nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Zadowolające rezultaty cyklizacji otrzymałem stosując na 1 ekw. substratu **154** kompleks 1.1 ekw. Bu₄NHSO₄ i 2.2 ekw. BuLi w tetrahydrofuranie. Wewnątrzcząsteczkowe alkiłowanie w obecności tej mieszaniny

pozwała uzyskać 1-oksacefam **155** z wydajnością 75%. Rozszczepienie eteru siliowego kompleksem fluorowodoru z pirydyną daje alkohol **156** z ilościową wydajnością. Grupę hydroksylową w związku **156** utleniłem czterotlenkiem rutenu ($\text{RuCl}_3 / \text{NaIO}_4$) do kwasu **157**, a następnie surowy związek **157** poddałem reakcji estryfikacji roztworem diazometanu w octanie etylu otrzymując ester metylowy 1-oksacefamu **158** z wydajnością 93%. W ostatnim etapie omawianej syntezy 1-oksacefam **158** przekształciłem w 1-oksacefem **160**. Wytworzenie karboanionu w bezpośrednim sąsiedztwie podstawnika alkoksyłowego powoduje β -eliminację. β -Eliminacja związku **158** przeprowadzona butylolitem w temperaturze -40°C prowadzi do otwarcia pierścienia furanozowego i powstania wiązania podwójnego w pierścieniu sześciocłonowym. Produktem powstałym w efekcie tej przemiany jest nietrwały 1-oksacefem **159**, który wydzieliłem w postaci octanu **160**.

Konfigurację absolutną centrum stereogenicznego, które zostało generowane podczas cykloaddycji określiłem na podstawie wyników eksperymentu $^1\text{H}\{^1\text{H}\}\text{NOE}$. 1-Oksacefam **158** posiada konfigurację (R) atomu węgla C-6.

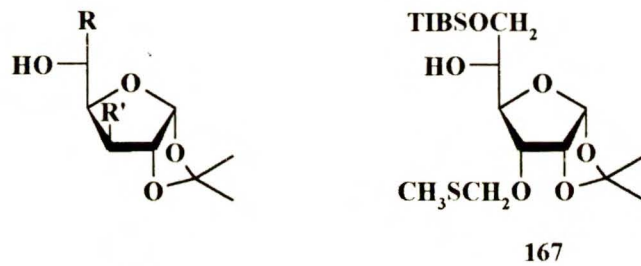
Otrzymany przeze mnie cefam **158** został poddany testom aktywności biologicznej. Wartość nowego antybiotyku zależy głównie od jego przeciwbakteryjnej aktywności. Aktywność tą określa się *in vitro* najmniejszym stężeniem antybiotyku (w $\mu\text{g/ml}$ lub mg/ml) hamującym wzrost bakterii (MIC-Minimal Inhibitory Concentration). Cefam **158** posiada niewielkie działanie bakteriobójcze przeciwko drobnoustrojowi *E. Coli* (MIC $800\mu\text{g/ml}$), nie wykazuje również aktywności anty-penicylinazowej (w przeciwieństwie do strukturalnie podobnych klawamów), posiada natomiast aktywność anty-cefalosporynazową. W mieszaninie z cefotaksymem: przy stężeniu cefamu **158** 1.2mg/ml , MIC antybiotyku użytego przeciwko drobnoustrojowi *E. Coli* ulega zmniejszeniu z $0.032\mu\text{g/ml}$ do $0.024\mu\text{g/ml}$; przy stężeniu 3.2mg/ml , MIC cefotaksymu zastosowanego przeciwko drobnoustrojowi *Klebsiella pneumonia* ulega zmniejszeniu z $0.256\mu\text{g/ml}$ do $0.064\mu\text{g/ml}$.

3.5 Indukcja asymetryczna w [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonyłowego do 5-O-winyloglukofuranoz.

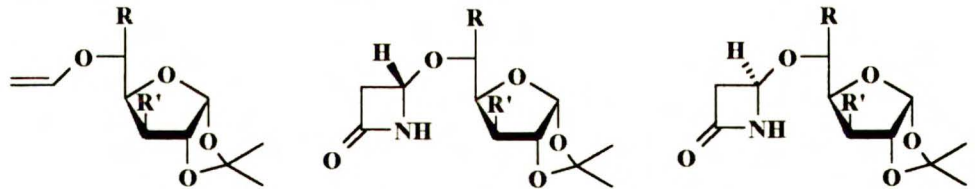
Głównym celem mojej pracy doktorskiej jest próba określenia wpływu jaki wywiera rodzaj zastosowanej matrycy chiralnej na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej w [2+2]cykloaddycji CSI do chiralnych eterów winylowych. Wyniki cykloaddycji CSI do 3-O-winylofuranoz wskazują, że objętość podstawnika przy atomie C-4 pierścienia furanowego

odpowiada za wielkość indukcji asymetrycznej w cykloaddycji. Równocześnie próba wyjaśnienia kierunku i wielkości indukcji modelem stereochemicznym, w którym elektrofilowy aren kompleksuje nukleofilowe wiązanie podwójne nie znalazła potwierdzenia. W poniższym rozdziale mojej pracy zbadałem wpływ wielkości i charakteru podstawników na wielkość i kierunek indukcji w cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranoz. W tym celu otrzymałem grupę 1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-winylo- α -D-glukofuranoz **168-174** z 5-hydroksy prekursorów **161-167** (Schemat 3.11).

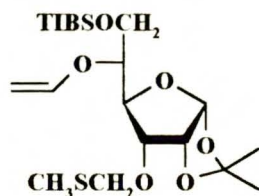
Schemat 3.11



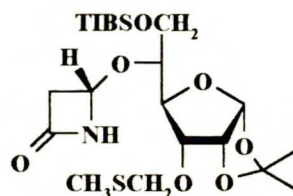
R=CH ₂ OTIBS, R'=OBzh	161
R=CH ₂ OTIBS, R'=OBn	162
R=CH ₂ OTIBS, R'=OCH ₂ SCH ₃	163
R=CH ₂ OTIBS, R'=OCH ₃	164
R=CH ₂ OTIBS, R'=H	165
R=CH ₃ , R'=OBzh	166



R=CH ₂ OTIBS, R'=OBzh	168	175	176
R=CH ₂ OTIBS, R'=OBn	169	177	178
R=CH ₂ OTIBS, R'=OCH ₂ SCH ₃	170	179	180
R=CH ₂ OTIBS, R'=OCH ₃	171	181	182
R=CH ₂ OTIBS, R'=H	172	183	-
R=CH ₃ , R'=OBzh	173	184	185



174



186

Związki **161-164** otrzymałem z 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozy, wykorzystując standardową sekwencję reakcji, która polegała na zabezpieczeniu grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-3 w diacetonoglukozy, hydrolizie kwasowej grupy 5,6-*O*-izopropylidenu, sulfonylowanie terminalnej grupy hydroksylowej chlorkiem triizopropylbenzenosulfonowym (TIBSCI) w pirydynie. Związek **165** otrzymałem stosując następującą sekwencję reakcji: grupę hydroksylową przy atomie węgla C-3 w diacetonoglukozy przekształciłem w ksantogienian, który w reakcji z wodorkiem tributyllocyny wobec AIBN tworzy 3-deoksy-1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksosfuranozę. Grupę 5,6-*O*-izopropylidenu w otrzymanym deoksycukrze poddałem kwaśnej hydrolizie, a następnie surowy produkt poddałem reakcji sulfonylowania chlorkiem triizopropylbenzenosulfonowym wobec pirydyny otrzymując związek **165**. Związek **167** otrzymałem z handlowej 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-allofuranozy stosując analogiczną, jak w przypadku syntezy związku **163**, sekwencję reakcji. 6-Deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-difenylo-metylo- α -D-glukofuranozę (**166**) otrzymałem na drodze redukcji estru sulfonylowego w związku **161** glinowodorkiem litu w tetrahydrofuranie. Etery winylowe **168-174** otrzymałem w katalizowanej octanem rtęci reakcji wymiany grup winylowych między eterem butylowo-winylowym, a cukrami **161-167**. [2+2]Cykloaddycje izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów enoli **168-174** prowadziłem w roztworze toluenowym w temperaturach -78°C lub -40°C w obecności węglanu sodu, grupę chlorosulfonylową w powstających adduktach usunąłem 1M roztworem Red-Al otrzymując addukty **175-186**. Wyniki cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranoz **168-174** przedstawia tabela 3.2.

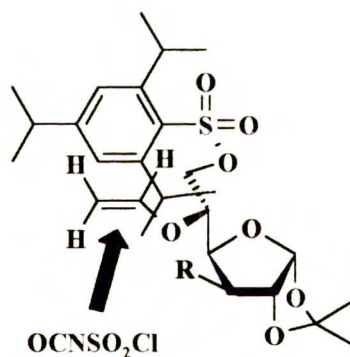
Tabela 3.2. Diastereoselektywność [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do 5-*O*-winylofuranoz.

Związek	t ($^{\circ}\text{C}$)	czas(min)	produkty	wydajność(%)	diastereoselektywność(%)
168	-78	100	175:176	52	54 : 46
	-40	60		60	50 : 50
169	-78	90	177:178	51	86 : 14
	-40	30		49	82 : 18
170	-78	60	179:180	52	69 : 31
171	-78	60	181:182	50	96 : 4
172	-78	75	183	43	>97
173	-78	60	184:185	51	30 : 70
174	-78	60	186	53	>97

Tabela przedstawia wpływ wielkości podstawników przy atomach C-3 i C-6 na wielkość indukcji asymetrycznej w cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranoz. Mały podstawnik przy węglu C-3, (-

OMe, -H związki **171,172**) położony nad pierścieniem furanozowym, zapewnia wysoką indukcję asymetryczną. Podstawnik ten w niewielkim stopniu osłania jedną z dia-stron wiązania podwójnego w eterze winylowym i pozwala na łatwy dostęp izocyjanianu chlorosulfonylowego do wiązania podwójnego enolu od strony *Re*. Znajdujący się w pozycji C-6 duży podstawnik (TIBS) blokuje dostęp CSI do wiązania podwójnego od strony *Si*. W przypadku 5-*O*-winyloalofuranozy **174** duży podstawnik metylotiometylowy skierowany jest pod płaszczyznę pierścienia furanowego i nie powoduje osłaniania wiązania podwójnego. Duże podstawniki w pozycjach C-3 i C-5 osłaniają obie strony wiązania podwójnego w eterach **168, 170** co powoduje niską indukcję asymetryczną w cykloaddycji (obie strony wiązania podwójnego są trudno dostępne). Usunięcie objętościowego podstawnika z pozycji C-6 w związku **173** spowodowało odwrócenie kierunku indukcji w cykloaddycji. Dla związków **168, 169** reakcję cykloaddycji prowadziłem w dwóch temperaturach. Zmiana temperatury nie spowodowała istotnych zmian w wydajności otrzymywanych adduktów i indukcji asymetrycznej. Rysunek 3.4 przedstawia stereochemiczny model [2+2]cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranoz.

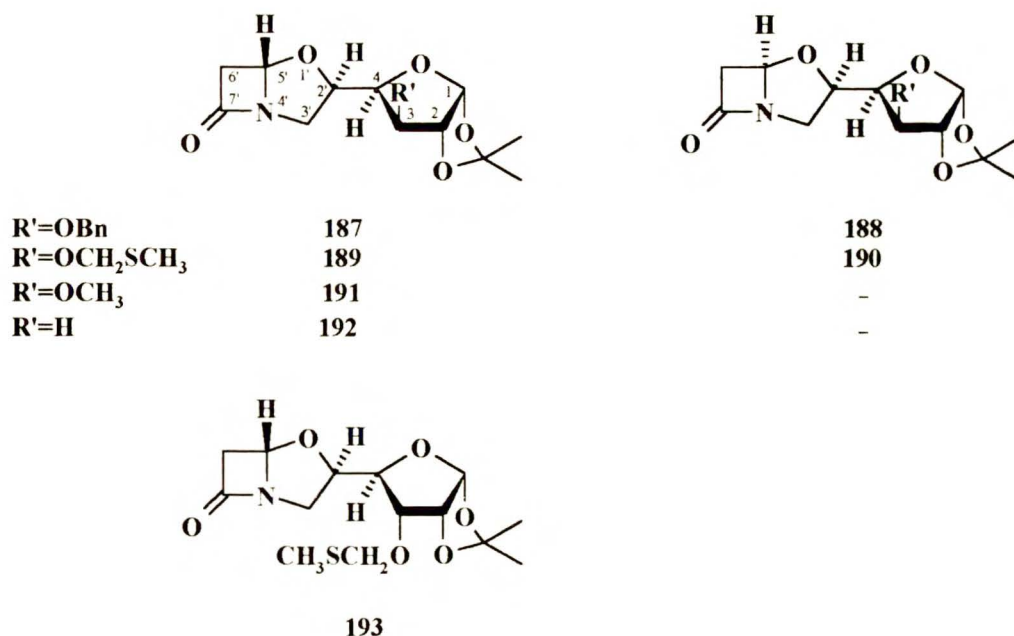
Rysunek 3.4



Bliskie położenie nukleofilowej olefiny i elektrofilowego podstawnika arylowego może prowadzić do kompleksowania, a to powoduje skuteczne osłanianie jednej ze stron wiązania podwójnego. Szczegółową dyskusję poświęconą stereochemicznemu modelowi [2+2]cykloaddycji CSI do chiralnych eterów winylowych przeprowadziłem w rozdziale 3.9 mojej pracy.

Konfigurację otrzymanych 4-alkoksyazetydynonów ustaliłem po przekształceniu ich w sztywne związki o strukturze klawamów **187-193** (Schemat 3.12). Wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie przeprowadziłem opisaną wcześniej metodą (K_2CO_3 , Bu_4NBr , CH_3CN).

Schemat 3.12



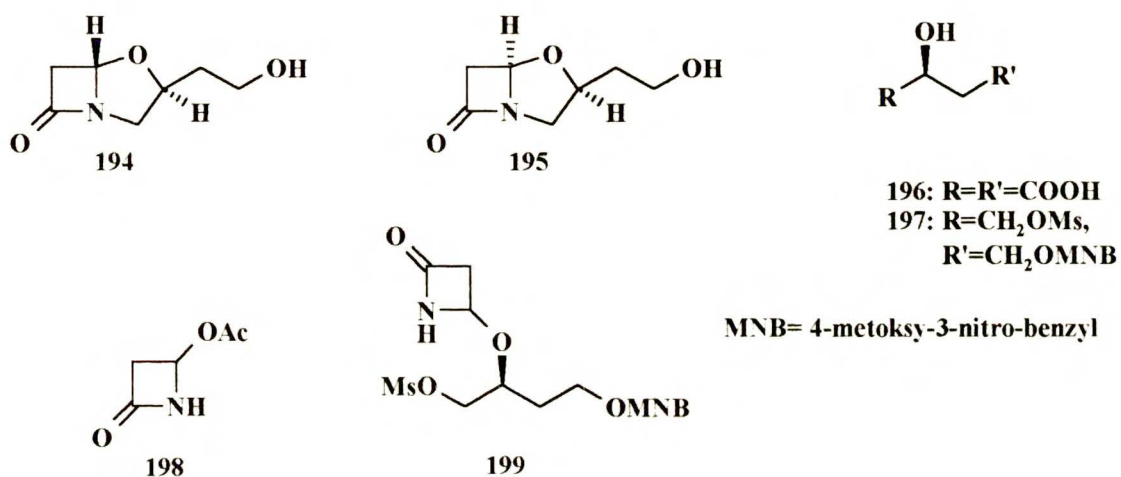
Eksperyment NOE posłużył mi do określenia wzajemnego położenia protonów w otrzymanych klawamach. Stwierdziłem, że powstające w przewodzie 4-alkoksyazetydynony (Tabela 3.2) posiadają konfigurację (S) atomu C-4'. Problem określenia konfiguracji absolutnej i właściwości spektroskopowych otrzymanych klawamów wymaga szczegółowego omówienia i został osobno przedstawiony w rozdziale 3.8 mojej pracy.

3.6 Stereokontrolowana synteza klawamów i 1-oksacefamów z hydroksykwasów.

Większość naturalnych klawamów produkowana jest w przyrodzie w ilościach śladowych, a 1-oksacefamy w ogóle w niej nie występują. Stąd synteza chemiczna jest głównym źródłem tych związków. Ze względu na wysoką aktywność 1-oksabicyklicznych antybiotyków β -laktamowych nowe metody syntezy tych połączeń stanowią przedmiot zainteresowania wielu laboratoriów badawczych. W przedstawionej przez Hoppego i Hilperta¹⁴⁹ stereoselektywnej syntezie (-)-(2S, 5S)-2-(2'-hydroksyetylo)klawamu **194** i epimeru (+)-(2S, 5R) **195**, jako chiralny związek wyjściowy zastosowany został kwas (S)-jabłkowy **196**. Etapem decydującym o stereoselektywności syntezy jest kondensacja 4-acetoksyazetydynonu **198** z odpowiednio zabezpieczonym chiralnym alkoholem **197**, w wyniku której otrzymano monocykliczny β -laktam **199**. Poważnym mankamentem syntezy jest niska indukcja asymetryczna etapu kondensacji. W cytowanym artykule stosunek izomerów 4(S) do 4(R) w 4-alkoksyazetydynonie **199** wynosił

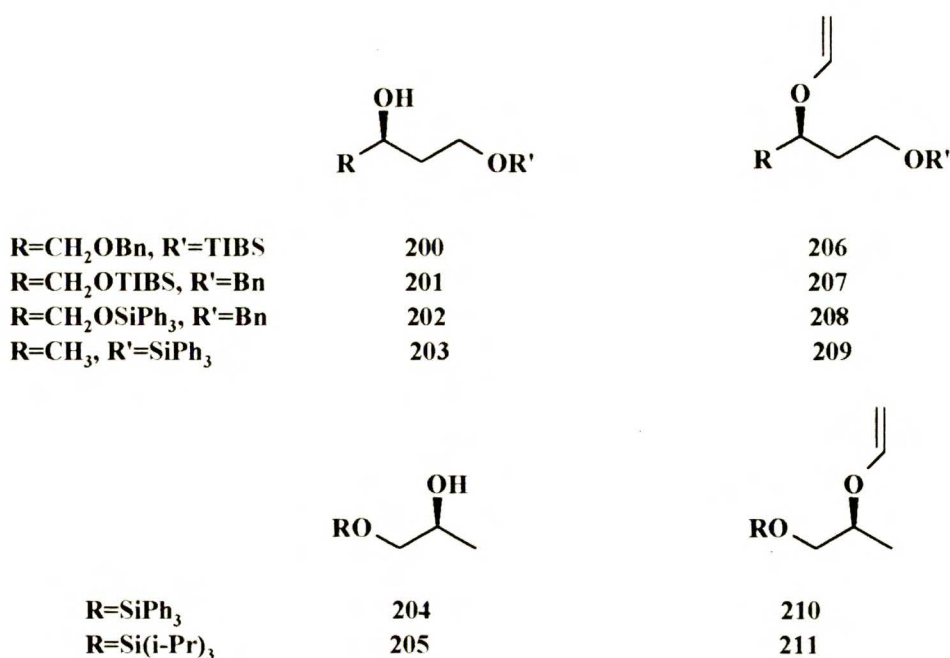
odpowiednio 5:6, (Schemat 3.13).¹⁴⁹ Niewielka stereoselektywność kondensacji 4-acetoksyazetydynonu z chiralnymi alkoholami była obserwowana przez wszystkie zespoły podejmujące syntezę klawamów tą drogą.¹⁵⁵

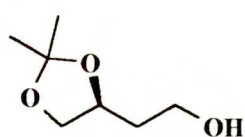
Schemat 3.13



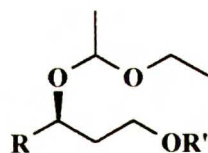
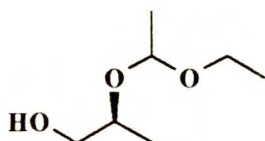
W opisanych poniżej syntezach klawamów i cefamów jako chiralne związki wyjściowe zastosowałem dostępne w formie enancjomerycznie czystej otrzymane z naturalnych hydroksykwasów poliole (Schemat 3.14).

Schemat 3.14

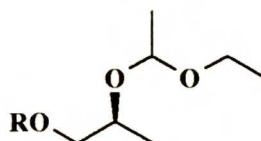




212

213: R=CH₂OSiPh₃, R'=Bn214: R=CH₃, R'=SiPh₃

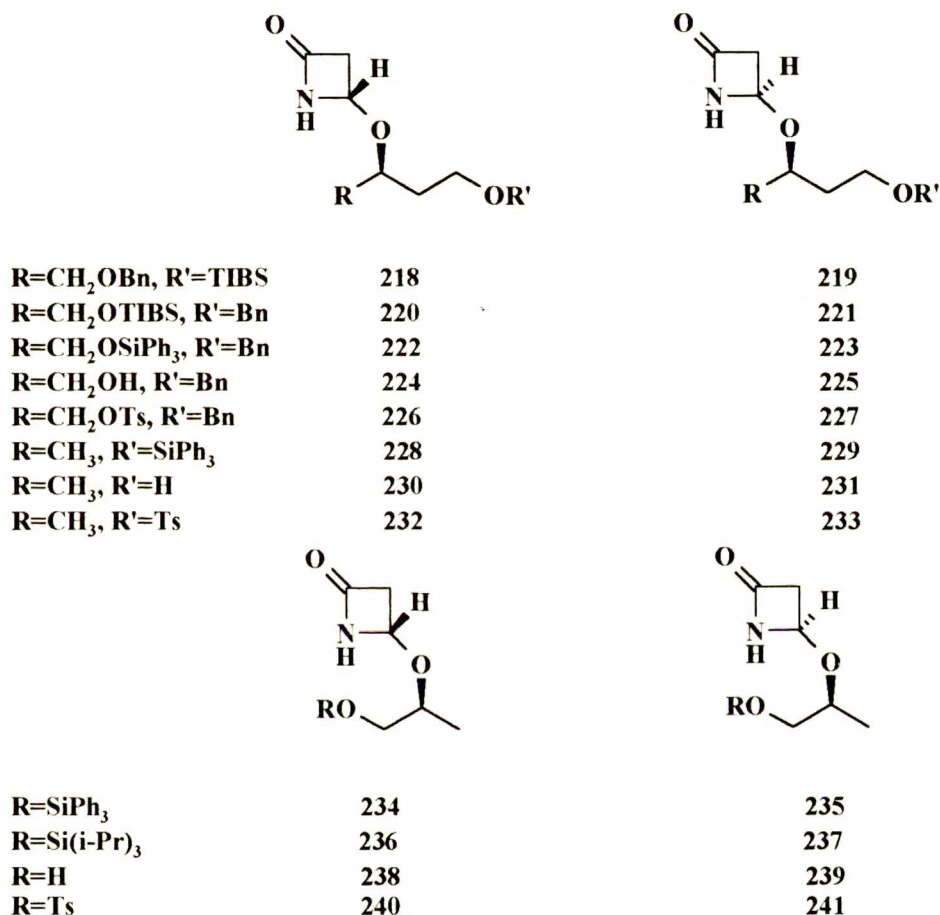
215

216: R=SiPh₃217: R=Si(i-Pr)₃

2,2-Dimetylo-4-(2-hydroksyetylo)-1,3-dioksolan **212**, prekursor 1,4-di-*O*-podstawionych butano-1,2,4-trioli **200-202** otrzymałem z estru metylowego kwasu (*S*)-jabłkowego, zgodnie z sekwencją reakcji opisaną przez Coreya i współpracowników.¹⁵⁰ Przekształcenie acetonidu **212** w związki **200-202** wykonałem stosując standardowe procedury, polegające na: zabezpieczeniu terminalnej grupy hydroksylowej (benzylowanie lub sulfonylowanie), hydrolizie grupy izopropylidenu, sulfonylowaniu, benzylowaniu lub silylowaniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w otrzymanym diolu. Reakcja handlowo dostępnego (*R*)-1,3-butanodiolu z chlorkiem trifenylsilylowym w obecności pirydyny daje związek **203**. Alkohole **200**, **201** przekształciłem w odpowiednie etery winylowe **206**, **207** stosując katalizowaną solami rtęci reakcję transwinylowania. Zaobserwowana przeze mnie migracja grupy silylowej w obecności octanu rtęci uniemożliwia konwersję związków **202**, **203** w etery enoli **208**, **209** na drodze wymiany grup winylowych. Etery winylowe **208**, **209** otrzymałem stosując metodę opisaną przez Dujardina i współpracowników⁵³. Mieszane acetale **213**, **214** otrzymałem w reakcji alkoholi **202**, **203** z eterem etylowo-winylowym w obecności kwasu trifluorooctowego, następnie pod wpływem triflanu trimetylosilylowego rozszczepiłem je otrzymując etery winylowe **208**, **209**. Kwas (*S*)-mlekowy przekształciłem w znany (*S*)-2-(1-etoksyetylo)propan-1-ol (**215**).¹⁵¹ Pierwszorzędową grupę hydroksylową w acetalu **215** zabezpieczyłem resztami silylowymi, uzyskując związki **216**, **217**. Rozszczenie mieszanych acetali **216**, **217** pod wpływem kwasu Lewisa (TMSOTf) pozwoliło mi na otrzymanie eterów enoli **210**, **211** z wysokimi wydajnościami. Właściwości spektralne wszystkich wymienionych związków opisałem w części eksperymentalnej pracy.

[2+2]Cykloaddycje izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów winylowych **206-211** przeprowadziłem w toluenie w temp -78°C , grupę chlorosulfonylową usunąłem 1M roztworem Red-Al (Schemat 3.15).

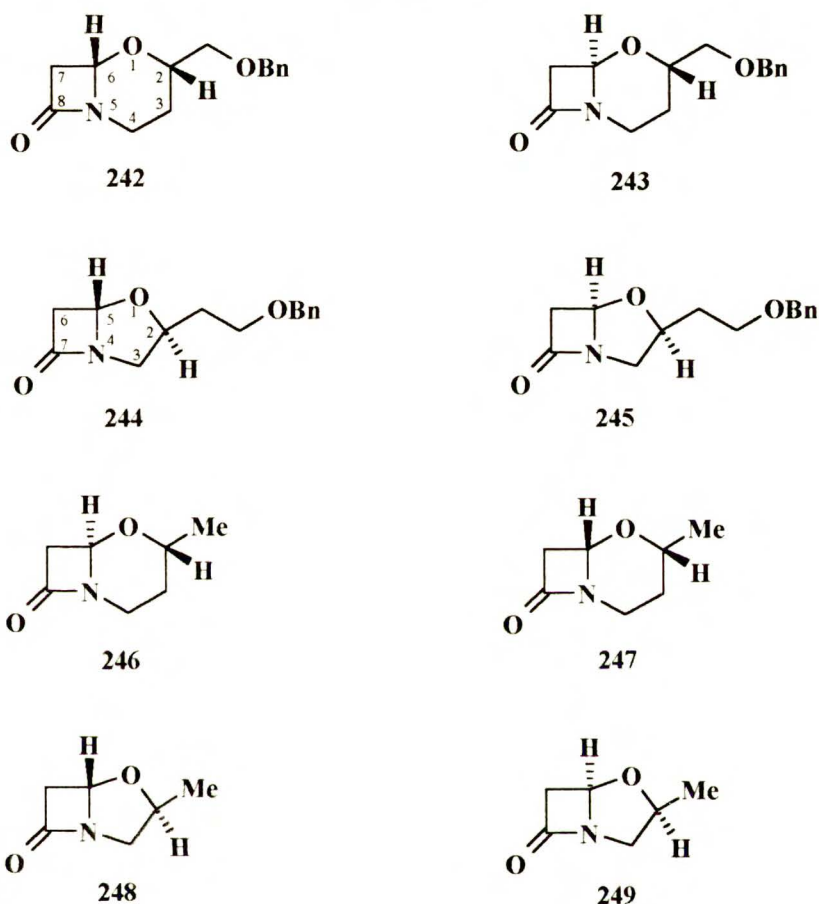
Schemat 3.15



Cykloaddycja CSI do eteru winylowego **206** daje mieszaninę β -laktamów **218** i **219** w proporcji 1:1. Zamiana miejscami grup benzylovej i TIBS w eterze winylowym **207** daje związek **220** z 40% nadmiarem diastereoizomerycznym. Zastąpienie grupy sulfonylovej (TIBS) większym objętościowo podstawnikiem trifenylosililowym w związku **208** powoduje skuteczniejsze różnicowanie - związek **222** powstaje z 65% nadmiarem diastereoizomerycznym. Eter winylowy **209** w wyniku cykloaddycji daje β -laktam **229** z 45% d.e. Należy zwrócić uwagę, że w tym przypadku kierunek indukcji asymetrycznej ulega zmiania. Pochodne kwasu (S)-mlekowego **216**, **217** zawierają objętościowe podstawniki sililowe w położeniu α do centrum diastereoróżnicującego cząsteczki, tworzą 4-alkoksyazetydynony **234** i **236** odpowiednio z 74% d.e. i 69% d.e.

Konfigurację nowo utworzonego centrum chiralności (C-4 pierścienia azetydyn-2-onu) ustaliłem po przekształceniu 4-alkoksyazetydynonów w odpowiednie 1-oksacefamy i klawamy (Schemat 3.16).

Schemat 3.16



Diastereoizomeryczne 1-oksacefamy **242** i **243** otrzymane w wyniku wewnątrzcząsteczkowego alkilowania atomu azotu w mieszaninie **218** i **219**, rozdzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej. Konfigurację obu cefamów **242** i **243** ustaliłem na podstawie eksperymentu NOE. Podczas naświetlania protonu H-2 (δ 4.19) w cefamie **242** następuje silne wzmocnienie (7.1%) sygnału protonu H-6 (δ 5.18). Gdy naświetlany został proton H-6, w tym samym związku, zaobserwowałem (6.2%) wzmocnienie sygnału H-2. W przypadku epimeru **243** naświetlenie protonu H-2 (δ 3.82) nie powoduje wzmocnienia sygnału H-6 (δ 4.98). Na podstawie powyższego eksperymentu związkowi **242** przypisałem konfigurację (2S, 6S), a dla **243** (2S, 6R). Po cyklizacji mieszaniny adduktów **220/221** otrzymałem odpowiednie klawamy **244** i **245** w proporcji 7:3. Mieszaninę β -laktamów **222** i **223** przekształciłem w związki **226** i **227** zawierające łatwo ulegającą substytucji wewnątrzcząsteczkowej grupę -OTs, a następnie poddałem reakcji

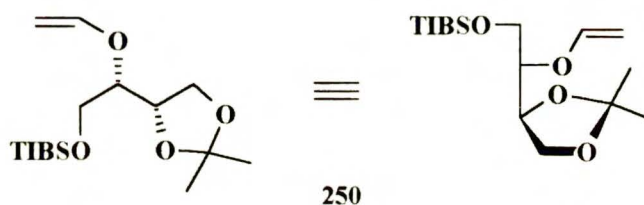
cyklizacji otrzymując mieszaninę klawamów **244** i **245** w proporcji 5:1. Podobną sekwencję reakcji zastosowałem do mieszaniny 4-alkoksyazetydynonów **228** i **229** przekształcając je w 1-oksacefamy **246** i **247** w proporcji 1:3, a także do mieszaniny **234** i **235** otrzymując klawamy **248** i **249** jako mieszaninę epimerów 6.7:1. Eksperyment NOE wykonany dla głównego izomeru mieszanin **244/245**, **246/247** i **248/249** nie wykazał podczas nasświetlania protonu H-2 wzmocnienia sygnału protonu H-6. Na tej podstawie związkom **244**, **248** przypisałem konfigurację (2S, 5S), natomiast dla cefamu **247** (2R, 6S).

3.7 Synteza klawamu strukturalnie pokrewnego do kwasu klawulanowego z kwasu L-winowego.

Poniższa praca została zaplanowana przeze mnie, a w całości wykonana przez O. Neußa, który w zespole prof. M. Chmielewskiego odbywał trzymiesięczny staż jako stypendysta Fundacji Volkswagena. Dokładna preparatyka i pełne charakterystyki spektralne nowo otrzymanych związków zostały opublikowane w *Heterocycles*, (1997), **45**, 265.

Wysoka indukcja asymetryczna, którą obserwowałem w reakcji [2+2]cykloaddycji CSI do 5-*O*-winyloglukofuranoz, jest ściśle powiązana z wielkością podstawnika znajdującego się przy atomie C-3 pierścienia furanoidowego i jego konfiguracją. Mały podstawnik związany z atomem C-3 lub konfiguracja allo cukru zapewniają wysoką stereoselektywność tworzenia 4-alkoksyazetydynonów o konfiguracji (S) atomu C-4'. Obecność pierścienia np. furanoidowego w bezpośrednim sąsiedztwie stereogenicznego centrum cząsteczki jest jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za wielkość indukcji asymetrycznej w cykloaddycji. Aby dowieść powyższej tezy otrzymano związek posiadający zamiast pierścienia furanoidowego grupę 1,3-dioksolanową. Eter winylowy **250** (schemat 3.17) otrzymany z kwasu L-winowego posiada przeciwną, niż w opisanych wcześniej 5-*O*-winylofuranozach konfigurację centrum stereogenicznego, a więc powstający w wyniku cykloaddycji β-laktam powinien posiadać konfigurację (R) atomu C-4'.

Schemat 3.17



[2+2]Cykloaddycja CSI do eteru enolu **250** przebiega z wysoką diastereoselektywnością dając mieszaninę β -laktamów w proporcji 95.5:4.5. Otrzymaną mieszaninę adduktów przeprowadzono w klawamy, stosując opisaną wcześniej procedurę (Bu_4NBr , K_2CO_3 , CH_3CN). Chromatografia kolumnowa pozwoliła na rozdzielenie mieszaniny epimerycznych klawamów **251** i **252** (Schemat 3.18).

Schemat 3.18



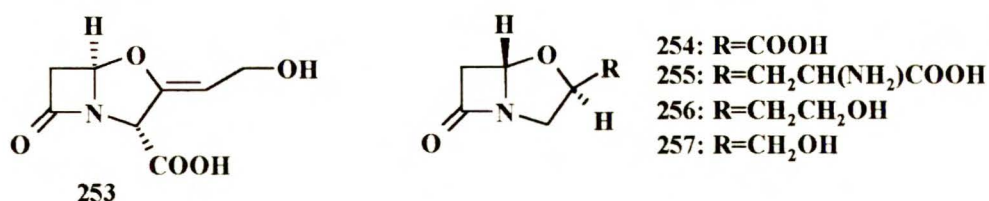
Na podstawie eksperymentu NOE, który wykonano dla głównego izomeru **251** stwierdzono, że węzłowy atom węgla posiada konfigurację (5R). Wynik ten dowiódł słuszności wstępnych założeń.

Testy aktywności biologicznej przeprowadzone na związku **251** nie wykazały aktywności przeciwbakteryjnej, stwierdzono natomiast że testowany klawam jest silnym inhibitorem β -laktamaz. W mieszaninie z ampicyliną przy stężeniu klawamu $8.5\mu\text{g/ml}$ MIC antybiotyku użytego przeciwko drobnoustrojom *E.coli* ulega zmniejszeniu z $64\mu\text{g/ml}$ do $8\mu\text{g/ml}$.

3.8 Metody ustalania konfiguracji absolutnej w klawamach.

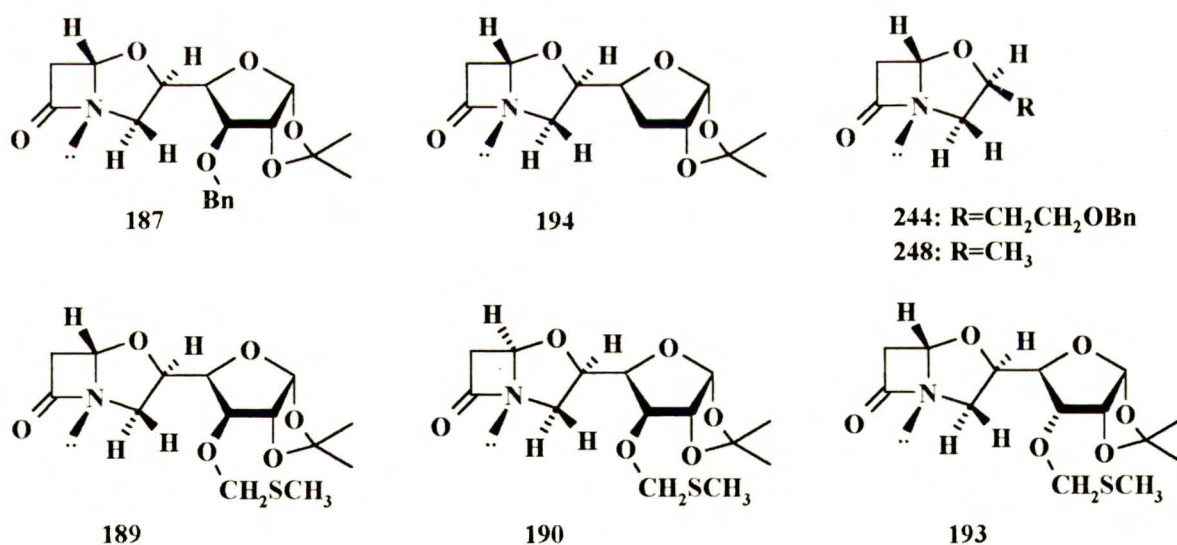
Badania aktywności biologicznej nowoodkrytych klawamów wykazały, że konfiguracja absolutna mostkowego atomu węgla C-5 jest istotna dla rodzaju tej aktywności.¹⁵² I tak kwas klawulanowy **253** posiada konfigurację (R) atomu C-5 i jest inhibitorem β -laktamaz, wykazuje również słabe właściwości antybakteryjne, natomiast klawamy **254-257** mają konfigurację (S) i są silnie grzybobójcze.¹⁵² Oba typy aktywności biologicznej klawamów są interesujące z punktu widzenia poszukiwania nowych chemoterapeutyków (Schemat 3.19).

Schemat 3.19



W otrzymanych przez mnie klawamach (struktury rozpatrywanych związków przedstawione są na schemacie 3.20) względne konfiguracje atomu węgla C-5 przypisałem na podstawie równowagowego eksperymentu NOE. Uzyskane rezultaty są łatwe do interpretacji, ponieważ szkielety wszystkich klawamów są usztywnione. Wskazuje na to fakt, że wicynalne stałe sprzężenia pomiędzy protonami w szkielecie klawamu są bardzo podobne, a zmiana rozpuszczalnika nie wpływa na ich wartość.

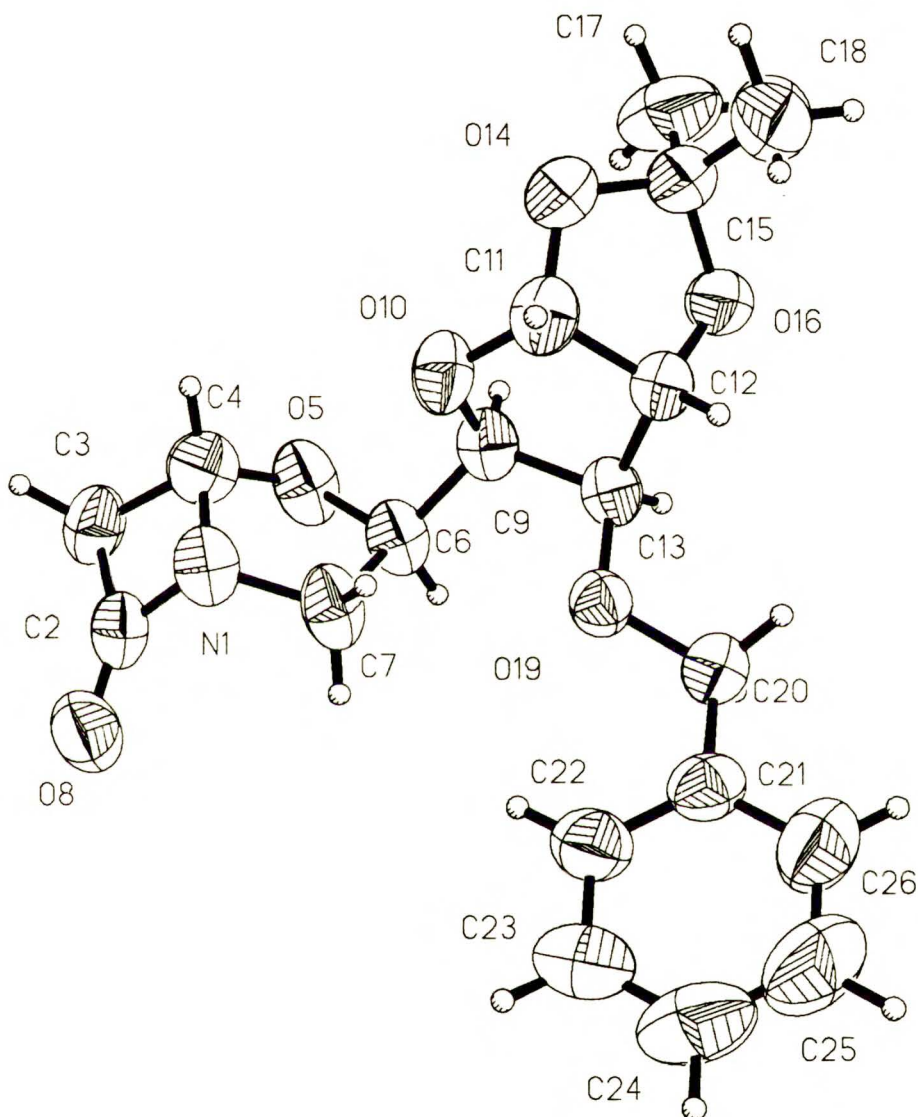
Schemat 3.20



W dostępnych danych literaturowych nie odnalazłem wyników badań rentgenostrukturalnych dotyczących klawamów. W toku mojej pracy udało mi się otrzymać odpowiednie monokryształy klawamu **187**, które poddano badaniom dyfraktometrycznym. Otrzymane wyniki przedstawia (Rysunek 3.5). Badania krystalograficzne dostarczają istotnych informacji dotyczących geometrii szkieletu 2-podstawionych klawamów. Związek **187** posiada dość długie wiązanie N4-C7 i krótkie C7-O8 charakterystyczne dla pierścienia β-laktamowego w aktywnych penemach i cefamach. Badania rentgenograficzne wyraźnie pokazują, piramidalną budowę β-laktamowego.

Miarą piramidalności atomu azotu jest suma trzech kątów walencyjnych, która wynosi dla związku **187** 327.2° .

Rysunek 3.5. (2'R, 5'S) 3-O-Benzyl-4-C-(klawamyl-2')-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylotetrafuranoza (**187**).



W konsekwencji połączony układ dwóch pierścieni nie jest płaski i ma on kształt „otwartej książki”. Połączenie dwu pierścieni jest zawsze *cis*. Oznacza to, że konfiguracja na atomie węgla C-5 i konfiguracja azotu są skorelowane w taki sposób, że proton H-5 i wolna para elektronowa atomu azotu muszą leżeć po tej samej stronie pierścienia. Po przypisaniu sygnałów w widmie $^1\text{H-NMR}$ diastereotopowym parom protonów wspólnie z P. Krajewskim (z. XI IChO PAN) zaproponowaliśmy metodę korelacji między przesunięciami chemicznymi i konfiguracją na atomie C-5. Proton H-3 który znajduje się po tej samej stronie pierścienia co wolna para elektronowa

atomu azotu jest przesłaniany względem swojego geminalnego partnera. Efekt ten znany w literaturze¹⁵³ można wyjaśnić anizotropią przesunięcia chemicznego w otoczeniu wolnej pary elektronowej. Zatem gdy określona jest topowość protonów H-3, to konfiguracja na atomie C-5, może być określona na podstawie przesunięć chemicznych.

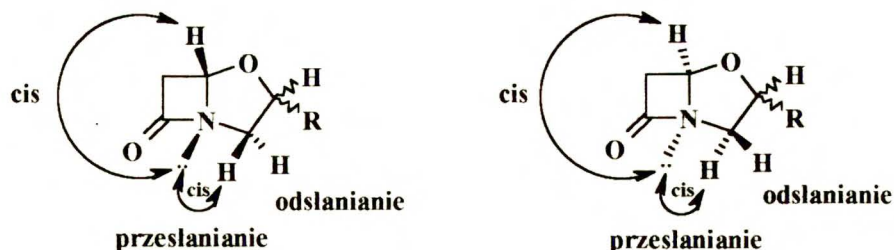
Bentley i Hunt¹⁵⁴ na podstawie obserwacji widm ¹H-NMR wyprowadzili empiryczną regułę pozwalającą na rozróżnienie epimerycznych 2-podstawionych klawamów. Stwierdzili oni, że różnica przesunięć chemicznych między diastereotopowymi protonami grupy metylenowej przy atomie węgla C-3, pozwala na określenie konfiguracji względnej na węzłowym atomie węgla C-5 w klawamach. Gdy różnica przesunięć chemicznych między metylenowymi protonami przy węglu C-3 wynosi 1-1.4 ppm wtedy protony H-3 i H-5 są względem siebie w położeniu *anti*, natomiast gdy różnica ta wynosi 0.4-0.5 ppm, protony H-3 i H-5 są względem siebie *syn*.¹⁵⁴ Obserwacja ta została zastosowana, przez innych autorów do wyznaczania konfiguracji względnej w nowych klawamach.^{149,155} Wyniki przedstawione w tabeli 3.3 pokazują, że ta empiryczna reguła nie może zostać zastosowana do określania konfiguracji w rozpatrywanej serii klawamów.

Tabela 3.3. Korelacja znaku różnicy przesunięć chemicznych diastereotopowych protonów H-3 ze względną konfiguracją atomów C-2 i C-5.

Klawam	Układ protonów H-2 i H-5	3↑	3↓	$\Delta\delta(3\uparrow-3\downarrow)$
187	<i>syn</i>	3.12	3.97	-0.85
189	<i>syn</i>	3.08	3.98	-0.90
190	<i>anti</i>	3.93	3.14	0.79
192	<i>syn</i>	2.89	3.89	-1.09
193	<i>syn</i>	3.06	3.94	-0.88
218	<i>syn</i>	2.65	3.98	-1.33
222	<i>syn</i>	2.53	3.96	-1.43

Przypisanie konfiguracji przy wykorzystaniu zaproponowanej reguły jest proste. Wystarczy tylko określić położenie protonów H-3 względem protonu związanego z węglem C-2, rozwiązuje to prosty eksperyment NOE. Gdy ta relacja zostanie ustalona wtedy należy określić, który z protonów jest *cis* w stosunku do wolnej pary na azocie (leży on w wyższym polu niż jego partner). Ponieważ znamy relację między konfiguracjami na azocie i węglu C-5 oraz konfigurację na C-2 na tej podstawie możemy określić konfigurację na C-5 (Rysunek 3.6).

Rysunek 3.6



Prostą i pewną metodą ustalania konfiguracji absolutnej węzłowego atomu węgla w klawamach jest znak efektu Cottona krzywej CD. Ustalono, że klawamy o dużej amplitudzie dodatniego efektu Cottona przy $230\mu\text{m}$ posiadają konfigurację (R) mostkowego atomu węgla, epimery o konfiguracji (S) charakteryzują się ujemnym efektem Cottona.¹⁵⁶

Pomiary CD i UV-VIS wykonane dla serii związków **187**, **189**, **190**, **192**, **193** przedstawia rysunek 3.7 i tabela 3.4.

Dla związków **187**, **189**, **192**, **193** krzywe dichroizmu kołowego (CD) posiadają w zakresie fal dłuższych ujemny efekt Cottona, przy ok. $230\mu\text{m}$, dla wzbudzenia $n-\pi^*$ grupy karbonylowej. Krzywa CD dla związku **190** charakteryzuje się dodatnim efektem Cottona, przy $232\mu\text{m}$ (Rysunek 3.7). Porównując powyższe wyniki z danymi literaturowymi¹⁵⁶ związkom **187**, **189**, **192**, **193** przypisałem konfigurację (S) węzłowego atomu węgla, natomiast dla związku **190** (dodatni efekt Cottona) konfigurację absolutną (R).

3.9 Konformacje chiralnych eterów winylowych.

Konformacje prostych eterów winylowych badano szczegółowo na przestrzeni ostatnich 20 lat. Przypuszcza się, że eter metyloowo-winyłowy występuje w postaci dwóch ulegających szybkiej inwersji rotamerów. Badania spektroskopowe pozwoliły na ustalenie, że najtrwalszą konformacją eteru metyloowo-winyłowego jest konformacja synklinalna s-cis, konformacja s-trans jest od niej o 1.15 kcal/mol mniej trwała.¹⁵⁷ Duża grupa alkoksyłowa (t-butyłowa) powoduje zmianę konformacji w prostych eterach winylowych. Ustalono, że dla eteru t-butyłowo-winyłowego konformacja s-trans jest dominująca.¹⁵⁸

Rysunek 3.7. Krzywe CD związków 193 (—), 192 (---), 189 (•••••), 190 (—) i 187 (- - - -) rozpuszczalnik acetonitryl.

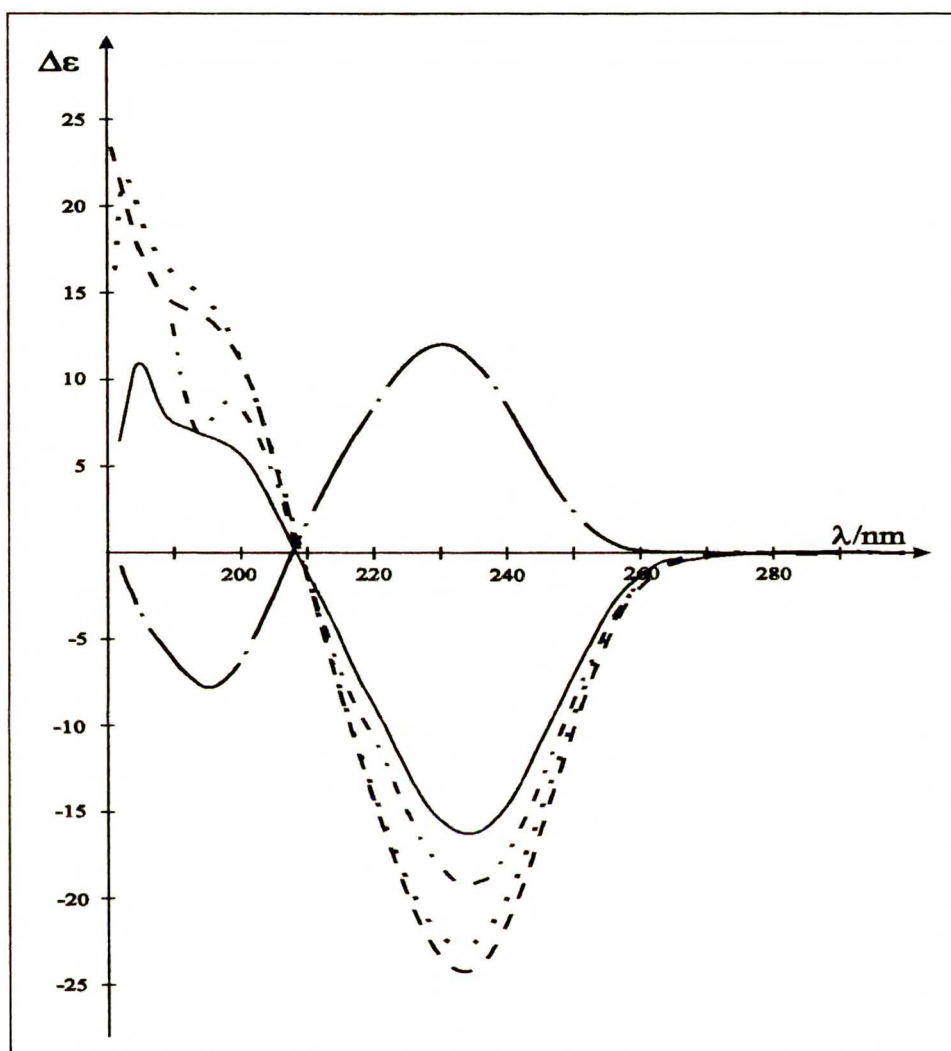


Tabela 3.4.

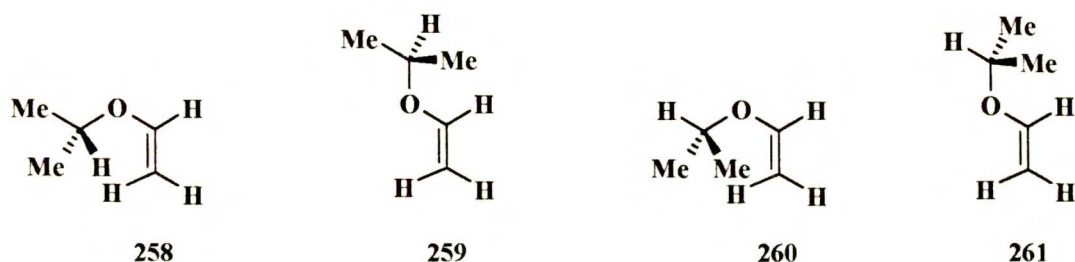
Związek	UV ϵ	(λ_{\max}/nm)	CD	$\Delta\epsilon$ (λ_{\max}/nm)	
193	9300 (199)	1700 (230)	+11.11 (185)	+6.23 (197.9)	-16.26 (234.2)
192	5790 (198)	730 (232)	+ ^a	+13.68 (194.2)	-24.06 (233.3)
189	6990 (200)	950 (233)	+21.73 (183)	+15.80 (190.8)	-22.75 (232.8)
190	5434 (196)	714 (228)		-7.79 (195.0)	+12.03 (231.8)
187	17014 (195) 12840 (204)	690 (235)	+ ^a	+9.07 (197.5)	-19.68 (233.9)

^a maksimum poza zakresem pomiarowym 178 nm.

Eter winylowo-izopropylowy, który jest modelowym związkiem dla wszystkich badanych przeze mnie połączeń może występować w czterech konformacjach, dwie: s-cis (**258**) lub s-trans (**259**) z

synklinalnym ($\theta \sim 60^\circ$) położeniem wodoru i α atomu węgla i s-cis (**260**) lub s-trans (**261**) z antiperiplanarnym ($\theta \sim 180^\circ$) ułożeniem tych atomów (Schemat 3.21).¹⁵⁹

Schemat 3.21

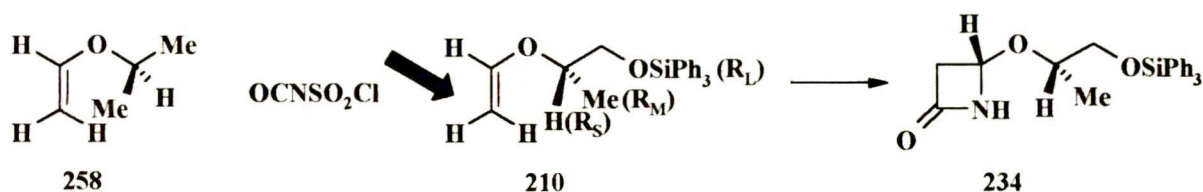


Wkłady jakie wnoszą poszczególne konformacje synklinalna i antiperiplanarna, s-cis i s-trans w budowę eteru izopropylowo-winyłowego zostały *ab initio* policzone przez Denmarka i współpracowników.¹⁵⁹ Opierając się wyłącznie na obliczeniach, zaproponował on dla eteru izopropylowo-winyłowego konformację synklinalną s-cis (**258**) jako najtrwalszą. Konformacja s-trans (**259**) jest o 1.2 kcal/mol mniej trwała. Konformacje antiperiplanarne s-cis (**260**) i s-trans (**261**) są mniej trwałe od konformeru (**258**) odpowiednio o 3.4 i 4.6 kcal/mol.¹⁵⁹ Ze względu na niewielką różnicę energii pomiędzy konformacjami s-cis (**258**) i s-trans (**259**) w eterze izopropylowo-winyłowym, ta druga (**259**) powinna być również brana pod uwagę, zwłaszcza jeśli przechodzimy od eteru izopropylowego do pochodnej, w której fragment alkilowy jest bardziej rozbudowany. Populacja konformeru nie jest czynnikiem odpowiadającym za stereochemię reakcji. O kierunku i wielkości indukcji asymetrycznej decydują czynniki steryczne i elektronowe w stanie przejściowym [2+2]cykloaddycji. Preferowana konformacja jednego z reagentów może być, zatem, jedynie punktem wyjścia do rozważań na temat budowy stanu przejściowego reakcji. Tak więc, przy poszukiwaniu stereochemicznego modelu [2+2]cykloaddycji CSI do chiralnych eterów winyłowych obie konformacje s-cis i s-trans muszą zostać rozpatrzone jako potencjalne konformacje cząsteczki w stanie przejściowym.

Najkorzystniejszą zdaniem Denmarka,¹⁵⁹ konformację s-cis eteru izopropylowo-winyłowego (**258**) wykorzystałem przy próbie ustalenia stereochemicznego modelu [2+2]cykloaddycji CSI do chiralnych eterów winyłowych. Postępując dalej, największy z podstawników-grupę sililoksymetylową (R_L) umieściłem w płaszczyźnie wiązania podwójnego, antiperiplanarnie w stosunku do winyloksylogowego atomu tlenu. Różnicowanie diastereoefacjalne następuje między grupą metylową (R_M) i atomem wodoru (R_S). Cząsteczka izocyjanianu atakuje wiązanie

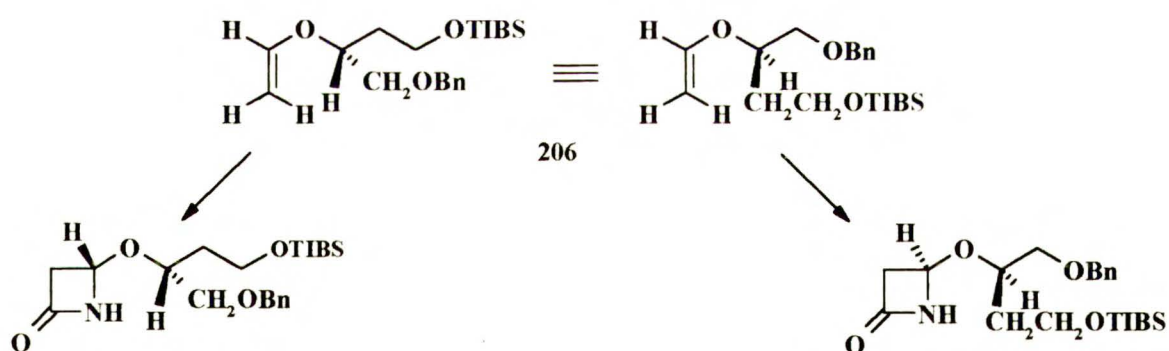
podwójne w eterze winylowym od strony mniej osłoniętej $R_S(H)$ tworząc w przewodzie β -laktam **234** (Schemat 3.22).

Schemat 3.22



Niską indukcję asymetryczną w przypadku [2+2]cykloaddycji CSI do związku **206** można wyjaśnić tym, że podstawniki R_L i R_M mają podobną wielkość, stąd w płaszczyźnie wiązania podwójnego może być położony każdy z tych podstawników (Schemat 3.23).

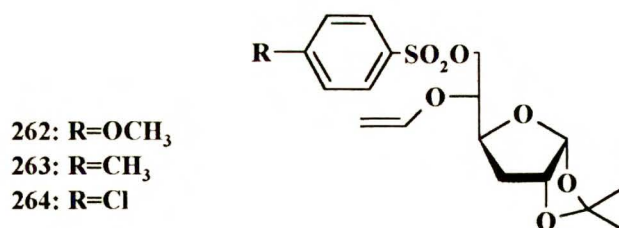
Schemat 3.23



Z powyższej analizy wynika, że indukcja asymetryczna jest tym bardziej efektywna, im większa jest różnica objętości między podstawnikami R_M i R_L w cząsteczce chiralnego eteru enolu.

W rozdziale 3.5 niniejszej pracy zaproponowałem stereochemiczny model [2+2]cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranów. W modelu tym elektrofilowy podstawnik arylowy może powodować kompleksowanie nukleofilowego eteru winylowego. Oddziaływanie to wywiera decydujący wpływ na geometrię stanu przejściowego, a w konsekwencji także na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w cykloaddycji. Aby potwierdzić to założenie otrzymałem trzy etery winylowe **262-264** posiadające przy atomie węgla C-5 odpowiednio grupy: *p*-metoksy, *p*-metylo i *p*-chlorofenylosulfonylowe (Schemat 3.24).

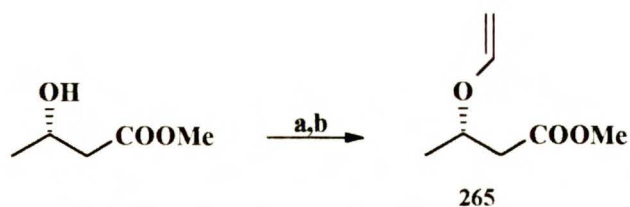
Schemat 3.24



[2+2]Cykloaddycja CSI do eterów winylowych **262-264** daje 4-alkoksyazetydynony jako pojedyncze izomery. Eksperyment NOE wykonany dla eterów enoli **262-264** wykazał oddziaływania między protonami aryłowymi i protonami grupy winylowej tylko dla związku **264**, który posiada najsilniej elektrofilowy podstawnik przy węglu C-5. Wartość NOE zależy m. in. od odległości między protonami sprzęgającymi się dipolowo - jest ona tym większa im mniejsza jest odległość. Tak więc na podstawie powyższego eksperymentu można jedynie stwierdzić, że dla związku **264** odległość między protonami aryłowymi a winylowymi jest najmniejsza, nie można natomiast wykluczyć przesłaniania jednej ze stron diastereotopowego wiązania podwójnego eteru winylowego przez pierścień aryłowy w związkach **262** i **263**. Aby jedna ze stron wiązania podwójnego w eterze winylowy mogła być osłaniana przez podstawnik aryłowy musi on być ułożony synklinalnie w stosunku do grupy winylowej. Jest to drugi wniosek, który wyciągnąłem z powyższego eksperymentu.

Kolejnym etapem moich badań była próba ustalenia konformacji eterów winylowych. Badania te wykonane we współpracy z P. Krajewskim z zespołu XI IChO polegały na porównaniu teoretycznych współczynników wzmocnienia NOE z danymi eksperymentalnymi, oraz na dopasowaniu danych eksperymentalnych do wygenerowanych przez program mechaniki molekularnej konformacji eteru winylowego. Pełne przypisanie sygnałów w widmie rezonansowym jest oczywiście warunkiem wstępnym przeprowadzenia pomiarów NOE. Widma ¹H-NMR omawianych wcześniej eterów enoli **262-264** są zbyt skomplikowane, przesunięcia chemiczne dla poszczególnych protonów są zbliżone co uniemożliwia przeprowadzenie precyzyjnego pomiaru NOE. Do badań wykorzystałem modelowy chiralny eter winylowy **265** otrzymany w wyniku dwuetapowej syntezy (Schemat 3.25). Pełną preparatykę i dane spektralne dla wszystkich omawianych związków zamieściłem w części eksperymentalnej pracy.

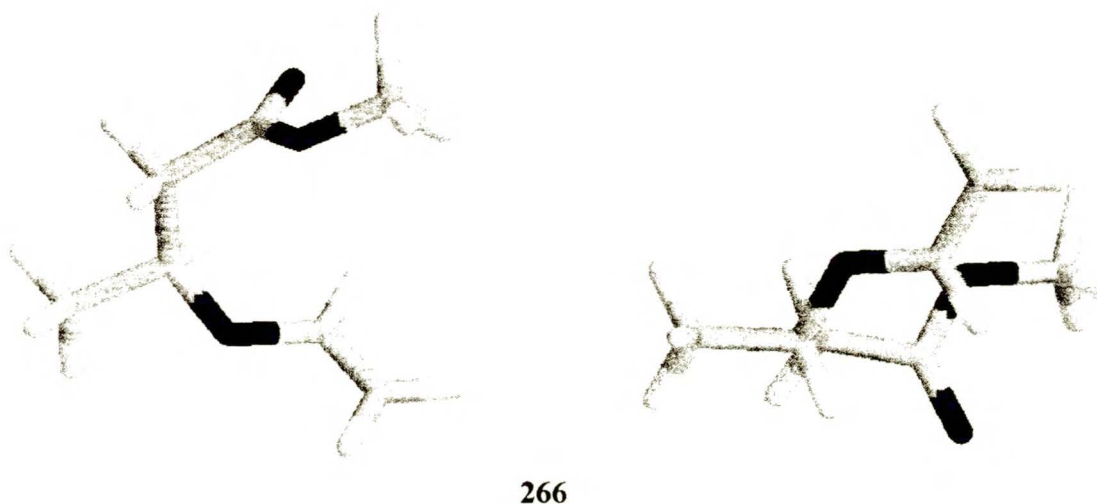
Schemat 3.25

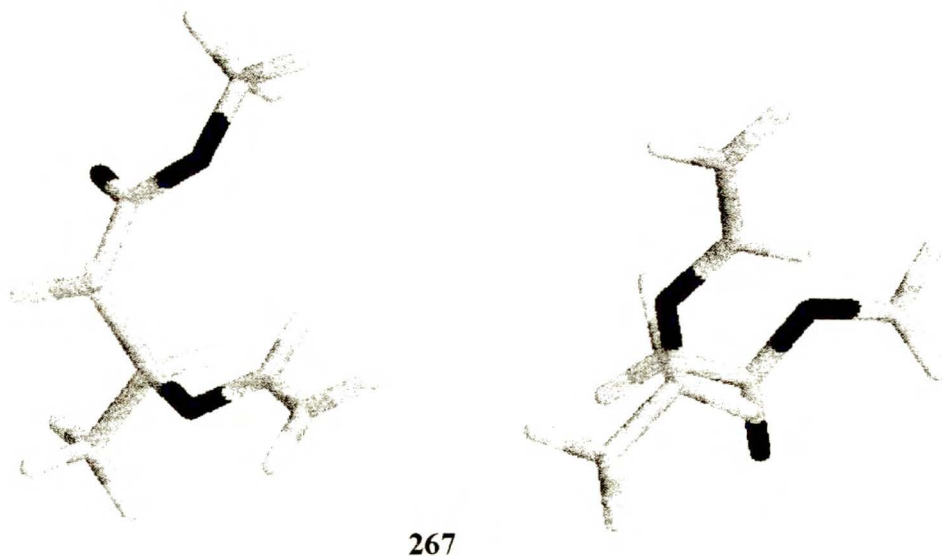


a, eter etylowo-winyłowy, CF_3COOH ; b, TMSOTf, CH_2Cl_2 , Et_3N , 5°C .

Porównanie danych eksperymentalnych (eksperyment NOE w stanie stacjonarnym wykonany w temperaturze pokojowej) wykonanych dla eteru winylowego **265** z obliczonymi współczynnikami wzmocnienia NOE dla modeli generowanych przez program mechaniki molekularnej pozwala z wysokim prawdopodobieństwem stwierdzić, że dominującą konformacją badanego eteru winylowego jest konformacja s-trans. Modelami, które najlepiej opisują budowę związku **265** są konformacje **266** i **267**. Różnica energii dla tej pary konformerów wynosi ponad 3 kcal/mol. Sugeruje to, że obecność konformera **266** jest dużo bardziej prawdopodobna niż **267**. Obie konformacje są bardzo do siebie podobne, główna różnica występuje na kącie torsyjnym opisującym rotację wokół wiązania C-2 i C-3. Dla **266** jest to rotamer naprzemianległy, a dla **267** naprzeciwległy (Schemat 3.26). Przedstawione schematem 3.26 konformacje **266** i **267** odpowiadają konformacji Danmarkska s-trans eteru izopropylowo-winyłowego (**259**)¹⁵⁹, w której grupa metylowa leży w płaszczyźnie wiązania podwójnego, a grupa metoksykarbonylometylowa jest położona synklinalnie w stosunku do C-1 olefiny.

Schemat 3.26

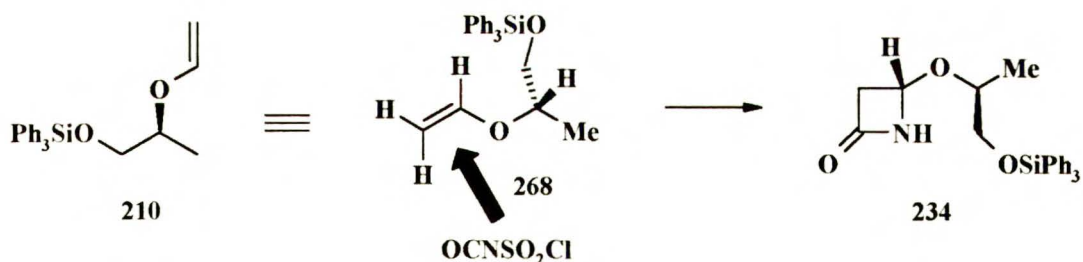




267

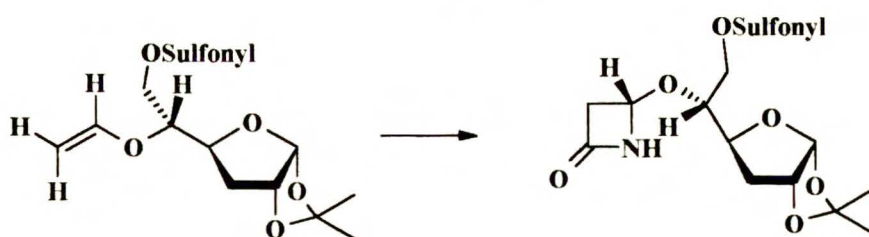
Podobne obliczenia zostały wykonane dla eteru winylowego **210**. Modelem konformacyjnym, który najlepiej opisuje sytuację w roztworze może być konformacja **268**, w której eter enolu **210** posiada konformację s-trans z synklinalnym położeniem atomu C-1 wiązania podwójnego i dużego podstawnika siloksymetylowego (Schemat 3.27). Podobnie jak konformacje **266** i **267**, konformacja **268** koreponduje z Denmarkowską przedstawioną wzorem **259**.

Schemat 3.27



Model konformacyjny **268** pozwala przewidzieć kierunek reakcji cykloaddycji. Stereogeniczna grupa winylowa jest otoczona przez proton i podstawnik siloksymetylowy, podczas gdy grupa metylowa jest w położeniu antiperiplanarnym. Izocyjanian chlorosulfonylowy zbliża się do wiązania podwójnego eteru winylowego od strony najmniejszego podstawnika (proton). W wyniku [2+2] cykloaddycji CSI do eteru winylowego **210** powstaje w przewadze β -laktam **234** o konfiguracji (S) (Schemat 3.27), rezultat ten jest zgodny z wynikami, które otrzymałem na drodze eksperymentalnej. Przedstawiony na powyższym schemacie model pozwala także przewidzieć kierunek cykloaddycji CSI do 5-O-winylofuranoz (Schemat 3.28).

Schemat 3.28

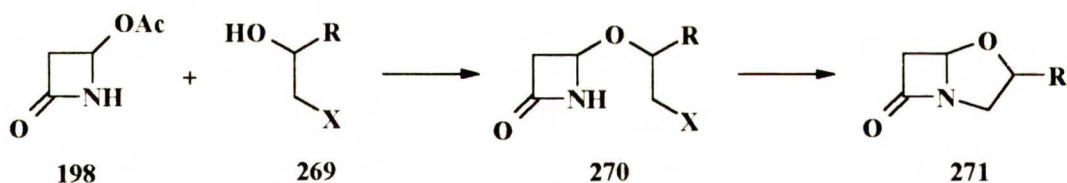


Warto zwrócić uwagę, iż modele stereochemiczne przedstawione schematami 3.22 i 3.27 dają tę samą odpowiedź na pytanie o przewidywany kierunek indukcji asymetrycznej. W porównaniu do konformacji **210** przyjętej w pierwszym modelu stanu przejściowego, przejście do **268** wymaga zmiany dwóch elementów decydujących o kierunku indukcji, których wpływ znosi się wzajemnie.

3.10. Porównanie metod syntezy 4-alkoksyazetydynonów.

Większość znanych z literatury syntez klawamów polega na przedstawionej schematem 3.29 sekwencji reakcji.^{149,160}

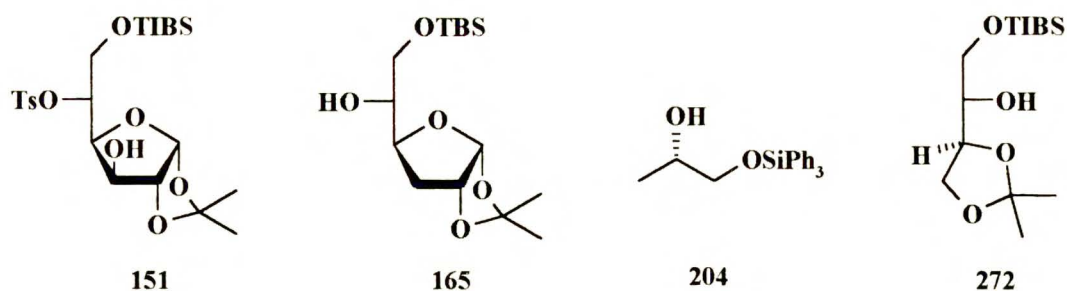
Schemat 3.29



4-Acetoksyazetydynon **198** ulega kondensacji z odpowiednio zabezpieczonym chiralnym alkoholem **269** tworząc 4-alkoksyazetydynon **270**, który następnie poddawany jest wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu dając szkielet klawamu **271**. Takie podejście do syntezy klawamów ma zasadniczą wadę, którą jest niska indukcja asymetryczna nowego centrum stereogenicznego (Schemat 3.29).^{149,160}

Jest oczywistym, że podejmując badania nad syntezą 1-oksabicyklicznych antybiotyków β -laktamowych drogą [2+2]cykloaddycji CSI do eterów winylowych musiałem skonfrontować własne wyniki z alternatywną metodą syntezy tych samych związków, która wykorzystuje kondensację alkoholi z 4-acetoksyazetydynonem. Do badań porównawczych użyłem cztery chiralne alkohole (Schemat 3.30).

Schemat 3.30



Optycznie czynne alkohole **151**, **165**, **204**, **272** są źródłem chiralności w reakcji kondensacji z 4-acetoksyazetydynonem **198**. Te same alkohole wykorzystywałem wcześniej jako chiralne związki wyjściowe w syntezie eterów winylowych, które w reakcji z CSI tworzyły β -laktamy o wysokiej czystości optycznej (Tabela 3.5) (metoda A). Reakcję kondensacji racemicznego 4-acetoksyazetydynonu **198** z alkoholami **151**, **165**, **204**, **272** prowadziłem w roztworze toluenowym stosując octan palladu jako katalizator. Wyniki indukcji asymetrycznej dla reakcji kondensacji przedstawia (Tabela 3.5) (metoda B).

Tabela 3.5. Porównanie diastereoselektywności w alternatywnych metodach syntezy 4-alkoksyazetydynonów.

Związek	Diastereoselektywność (%)	
	Metoda (A)	Metoda (B)
151	>97	91:9
165	>97	86:14
204	87:13	54.5:45.5
272	95.5:4.5	72:28

Jak widać z tabeli [2+2]cykloaddycja CSI do chiralnych eterów winylowych otrzymanych z alkoholi **151**, **165**, **204**, **272** (metoda A) zapewnia wyższą kontrolę stereochemiczną na nowo tworzonym centrum stereogenicznym 4-alkoksyazetydynonów.

3.11 Podsumowanie

W czasie pracy w Instytucie Chemii Organicznej PAN podjąłem badania nad [2+2]cykloaddycją izocyjanianu chlorosulfonylowego do prostych eterów winylowych otrzymywanych z cukrów i z łatwo dostępnych polioli. Przedmiotem szczególnego zainteresowania była kontrola

stereochemiczna cykloaddycji oraz synteza związków o strukturze klawamu i 1-oksacefamu wykorzystująca 4-alkoksyazetydynony otrzymywane w reakcjach [2+2]cykloaddycji. Efektem moich prac było:

- a. Zbadanie stereoselektywności [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do pochodnych 3-*O*-winylofuranów. Powiodło się uzyskanie z wysoką stereoselektywnością >95% d.e. 4-alkoksyazetydynonów o konfiguracji (R) atomu C-4'. β -Laktamy otrzymane z eterów 3-*O*-winylocukrów zostały poddane wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu atomu azotu dając odpowiednie 1-oksacefamy.
- b. Zbadanie reakcji cykloaddycji do (Z) i (E) 3-*O*-but-1'-enylowych eterów pochodnych ksylofuranów. Stwierdziłem, że reakcje cykloaddycji przebiegają stereospecyficznie, zachowując konfigurację olefiny w tworzonym addukcie. Oba (Z) i (E) 4-alkoksyazetydynony posiadały konfigurację (R) atomu C-4' i zostały przeprowadzone w odpowiednie 7-etylo-1-oksacefamy.
- c. Zbadanie stereoselektywności [2+2]cykloaddycji CSI do 5-*O*-winylofuranów. Otrzymanie z wysoką stereoselektywnością >97% d.e. 4-alkoksyazetydynonów o konfiguracji (S) atomu C-4'. Uzyskane β -laktamy poddałem cyklizacji uzyskując odpowiednie klawamy.
- d. Zbadanie cykloaddycji CSI do eterów winylowych otrzymanych z polioli. Otrzymałem szereg prostych klawamów i c. łamów
- e. Wychodząc z kwasu D-glukuronowego otrzymałem 3-*O*-winylo eter, który w reakcji z izocyjanianem chlorosulfonylowym tworzy β -laktam, a ten z kolei przekształciłem w 1-oksacefam. 1-Oksacefam w wyniku β -eliminacji daje 1-oksacefem. Zaplanowana i realizowana synteza demonstruje możliwości opracowanego przeze mnie ogólnego podejścia do syntezy 1-oksabicyklicznych antybiotyków β -laktamowych.
- f. Zaproponowałem prostą metodę ustalania konfiguracji w otrzymanych klawamach.
- g. Podjąłem próbę zaproponowania stereochemicznego modelu [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów winylowych. Przyjęty model tłumaczy fakty doświadczalne i umożliwia zaplanowanie syntezy w taki sposób, aby uzyskiwać pełną kontrolę stereochemiczną etapu cykloaddycji.

4. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonano na aparatach *Brucker AM-500* lub *Varian GEM 200*. Przesunięcia chemiczne sygnałów wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (TMS) użytego jako wzorzec wewnętrzny.

Skręcalności optyczne mierzono na aparacie *JASCO DIP 360 Digital Polarimeter* w chlorku metylenu. Temperatury topnienia były mierzone na aparacie Koflera i nie były korygowane.

Pomiary absorpcji w zakresie IR wykonano na aparacie *Perkin Elmer FT-IR*. Widma spektroskopii masowej wysokiej rozdzielczości (HR-MS) wykonano na aparacie *ADM 604 Intectra GmbH*, stosując jonizację elektronową (EI) lub wtórną jonizację jonami metali (LSI). Pomiary CD zostały wykonane na aparacie *Aviv 62 DS*. Analizy elementarne wykonało Laboratorium Mikroanalityczne Instytutu Chemii Organicznej PAN.

Postęp reakcji kontrolowano chromatograficznie. Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowano płytki chromatograficzne *Kieselgel 60/F₂₅₄* firmy Merck (Merck No. 60738) na podłożu aluminiowym. Chromatogramy wywoływano poprzez spryskanie wywoływaczem molibdenowo-cerowym i wypalenie. Preparatywną chromatografię kolumnową wykonano metodą "flash" na żelu krzemionkowym *Kieselgel 60*, 230-400 mesh (Merck No. 60738).

Rozpuszczalniki i reagenty handlowe oczyszczano lub osuszono według ogólnie przyjętych metod.

Proporcje izomerów otrzymanych w reakcji [2+2]cykloaddycji CSI do odpowiednich eterów winylowych określono na podstawie integracji odpowiednich sygnałów widm ¹H-NMR.

Wszystkie reakcje sulfonylowania lub silylowania grup hydroksylowych chlorkiem tosyłu, chlorkiem triizopropylbenzenosulfonylowym lub trifenylochlorosilanem, jeśli nie zaznaczono inaczej, przeprowadzono wykorzystując następującą procedurę:

Do roztworu 12 mmoli alkoholu w pirydynie (20 cm³) w temp. 0°C dodano roztwór odpowiedniego chlorku sulfonylowego lub trifenylochlorosilanu (15 mmoli) w CH₂Cl₂ (10 cm³). Łażnię chłodzącą usunięto, a zawartość kolby mieszano w temp. pokojowej przez 4-20 godz., kontrolując postęp reakcji (TLC). Mieszaninę reakcyjną wylano do wody z lodem (200 cm³) i ekstrahowano toluenem (3×50 cm³). Połączone ekstrakty toluenowe przemyto wodą, osuszono MgSO₄, a toluen odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po zatężeniu oczyszczano chromatograficznie.

1,2-*O*-Izopropylideno-5,6-di-*O*-tosylo- α -D-glukopiranoza (116). Otrzymano zgodnie z przepisem literaturowym.¹⁶¹ Wyd. 56%, t.t. 160-161°C, $[\alpha]_D$ -5.8 (c 0.7, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶¹ t.t. 160-162°C, $[\alpha]_D$ -6.85 (c 2.7, CHCl₃)).

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tosylo- α -D-ksylofuranaza (117). Otrzymano zgodnie z przepisem literaturowym.¹⁶² Wyd. 75%, t.t. 137-138°C, $[\alpha]_D$ -6.2 (c 0.5, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶² t.t. 137-138°C).

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-triizopropylbenzenosulfonylo- α -D-ksylofuranaza (118).

Otrzymano standardową metodą z 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylofuranozy i chlorku triizopropylbenzenosulfonylowego. Produkt oczyszczono chromatograficznie eluując układem heksan:octan etylu (1:1). Wyd. 64%, $[\alpha]_D$ -10.3 (c 0.2, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3530 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 2.92 (sept. 1H, p-i-Pr), 4.12 (sept. 2H, o-i-Pr), 4.18 (m, 1H, H-5), 4.35-4.43 (m, 3H, H-3,4,5'), 4.55 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-2), 5.90 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 7.19 (s, 2H, Aryl). Anal. elemen. dla C₂₃H₃₆O₇S: Oblicz.: C, 60.52; H, 7.89; S, 7.02. Otrzym.: C, 60.9; H, 8.2; S, 7.5.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-trifenylsilylo- α -D-ksylofuranaza (119). Otrzymano standardową metodą z 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylofuranozy i trifenylochlorosilanu. Produkt oczyszczono chromatograficznie eluując układem heksan : octan etylu (2:1). Wyd. 64%, t.t. 158-159°C, $[\alpha]_D$ -12.3 (c 1.2, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3560 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 3.51 (d, 1H, *J* 3.5 Hz, H-4), 4.19 (m, 2H, H-5,5a), 4.33 (m, 1H, H-3), 4.51 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.94 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 7.3-7.7 (m, 15H, 2Ar). Anal. elemen. dla C₂₆H₂₈O₅Si: Oblicz.: C, 69.64; H, 6.25. Otrzym.: C, 69.5; H, 5.9.

Ogólna metoda syntezy 3-*O*-winylofuranoz 113, 120-122.

3-*O*-Winylofuranozy **113, 120-122** otrzymano metodą opisaną przez Watanabe i Conlona.²⁸ Alkohol **116-119** (10 mmoli) i octan rtęci (0.08 g, 0.25 mmol) ogrzewano w eterze butyloowo-winylowym (150 cm³) w temp. wrzenia w ciągu 5-20 godz. Postęp reakcji kontrolowano chromatograficznie (TLC). Po całkowitym zaniku alkoholu eter butyloowo-winylowy usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w eterze etylowym (200 cm³), a następnie przemyto nasyconym roztworem Na₂CO₃ (2×50 cm³). Warstwę eterową suszono nad MgSO₄, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent mieszaninę heksan:toluen:octan etylu 8.0:1.5:0.5.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tosylo-3-*O*-winylo- α -D-ksylofuranoza (113). Wyd. 60%, t.t. 128-129°C; $[\alpha]_D$ -19.9 (*c* 1.2, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1622 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.29, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 4.14 (dd, 1H, *J* 2.6, 6.7 Hz, H-2'a), 4.19 (dd, 1H, *J* 6.3, 10.3 Hz, H-5), 4.25 (dd, 1H, *J* 5.9, 10.3 Hz, H-5'), 4.31 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-3), 4.33 (dd, 1H, *J* 2.6, 14.4 Hz, H-2'b), 4.45 (m, 1H, H-4), 4.54 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.84 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.24 (dd, 1H, *J* 6.7, 14.4 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-CH₃) obliczono dla C₁₆H₁₉O₇S: 355.08514. Otrzym.: 355.08500.

1,2-*O*-Izopropylideno-5,6-di-*O*-tosylo-3-*O*-winylo- α -D-glukopiranoza (120). Wyd. 42%, $[\alpha]_D$ -23.0 (*c* 0.7, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1621 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.48 (2s, 6H, izoprop.), 2.44 (s, 6H, 2Ts), 3.70-4.02 (m, 2H, H-6a, 6b) 4.17 (dd, 1H, *J* 2.6, 6.8 Hz, H-2'a), 4.26 (m, 1H, H-3), 4.33 (dd, 1H, *J* 2.6, 14.4 Hz, H-2'b), 4.54 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 5.77 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1), 6.22 (dd, 1H, *J* 6.8, 14.4 Hz, H-1'), 7.3-7.8 (m, 8H, 2Ar); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-CH₃) obliczono dla C₂₄H₂₇O₁₀S₂: 539.10456. Otrzym.: 539.10407.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-triizopropyllobenzenosulfonylo-3-*O*-winylo- α -D-ksylofuranoza (121). Wyd. 52%, $[\alpha]_D$ -11.6 (*c* 2.2, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1622 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 2.9 (sept., 1H, *p-i*-Pr), 4.13 (sept., 2H, *o-i*-Pr), 4.16 (dd, 1H, *J* 2.7, 6.8 Hz, H-2'a), 4.20 (m, 1H, H-5), 4.33-4.38 (m, 3H, H-3,5,2'b), 4.58 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.88 (m, 1H, H-4), 5.87 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.31 (dd, 1H, *J* 6.8, 14.3 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-CH₃) obliczono dla C₂₄H₃₅O₇S: 467.21034. Otrzym.: 467.21050.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-trifenylosililo-3-*O*-winylo- α -D-ksylofuranoza (122) i 1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-trifenylosililo-5-*O*-winylo- α -D-ksylofuranoza (124). Wyd. 47%, $[\alpha]_D$ -42.5 (*c* 0.1, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1621 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.48 (2s, 6H, izoprop.), 4.02 (m, 2H, H-5,5'), 4.09 (dd, 1H, *J* 2.3, 6.8 Hz, H-2'a), 4.35 (dd, 1H, *J* 2.3, 14.4 Hz, H-2'b), 4.38-4.47 (m, 2H, H-3,4), 4.57 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-2), 5.87 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-1), 6.28 (dd, 1H, *J* 6.8, 14.4 Hz, H-1'); **124:** ¹H-NMR (CDCl₃) widmo wykonano dla mieszaniny **122** (70%) i **124** (30%): 1.20, 1.43 (2 s, 6H, isoprop.), 3.83 (dd, 1H *J* 5.6, 10.0 Hz, H-5), 3.91 (dd, 1H, *J* 6.5, 10.0 Hz, H-5'), 3.95 (d, 1H, *J* 2.3, 6.8 Hz, H-2'a), 4.47 (d, 1H, *J* 2.7 Hz, H-3), 5.96 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 6.39 (dd, 1H, *J* 6.7, 14.4 Hz, H-1'). MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-CH₃) obliczono dla C₂₇H₂₇O₅Si: 459.16277. Otrzym.: 459.16270. Czysty związek **122** otrzymałem stosując procedurę opisaną poniżej.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-trifenylosililo-3-*O*-winylo- α -D-ksylofuranaza (122)

Do roztworu sodu (0.74 g, 32 mmol) w ciekłym amoniaku (200 cm³), dodano kroplami roztwór **113** (3.1 g, 8.1 mmol) w suchym tetrahydrofuranie (10 cm³). Reakcję redukcji prowadzono w temperaturze -33°C, przez 1.5 godz. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano porcjami chlorek amonu (5 g), a następnie usunięto amoniak ogrzewając kolbę do temp. pokojowej. Do pozostałości, po odparowaniu amoniaku, dodano wody (20 cm³) i ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty suszono nad MgSO₄, zateżono pod próżnią. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym w układzie heksan:octan etylu (1:1) otrzymując 1.25 g (76%) **123** jako bezbarwny olej; [α]_D -47.0 (*c* 0.3, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3560, 1623 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.52 (2s, 6H, isoprop.), 3.84 (dd, 1H, *J* 4.9, 11.9 Hz, H-5), 3.94 (dd, 1H, *J* 5.7, 11.9 Hz, H-5'), 4.19 (dd, 1H, *J* 2.5, 6.8 Hz, H-2'a), 4.40 (dd, 1H, *J* 2.5, 14.4 Hz, H-2'b), ~4.4 (m, 2H, H-3,4), 4.61 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-2), 5.95 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-1), 6.37 (dd, 1H, *J* 6.8, 14.4 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (*M*⁺-15) obliczono dla C₉H₁₃O₅: 201.0763. Otrzym.: 201.0762. Związek **123** (0.16 g, 0.8 mmol) rozpuszczono w mieszaninie CH₂Cl₂ (3 cm³) i pirydyny (5 cm³), a następnie dodano kroplami dodano kroplami roztwór trifenylochlosilanu (0.3 g, 1.0 mmol) w CH₂Cl₂ (3 cm³). Po całkowitym zaniku substratu (20 min.) zawartość kolby wylano do wody i ekstrahowano toluenem, połączone ekstrakty przemyto wodą i suszono nad MgSO₄. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika chromatografowano w układzie heksan:octan etylu (9:1) otrzymując **122** 0.24 g (65%).

[2+2]Cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do 3-*O*-winylofuranoz **113, **120**-**

122. Przepis ogólny. Do intensywnie mieszanej zawiesiny bezwodnego, sproszkowanego Na₂CO₃ (0.21 g, 2 mmole) w toluenie (2 cm³) dodano kroplami izocyjanianu chlorosulfonylowy (114 μ l, 1.3 mmola). Roztwór schłodzono do -78°C i utrzymując tę temperaturę dodano porcjami roztwór 1 mmola eteru winyloвого **113**, **120**, **121** lub **122** w toluenie (2 cm³). Po wkropleniu eteru enolu mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury -40 lub -70 °C i utrzymywano w niej przez 1-3 godz. Po tym czasie roztwór schłodzono do ok. -78 °C i rozcieńczono 10 cm³ toluenu. Następnie wkroplono 1.4 cm³ 1M roztworu Red-Al w toluenie i mieszano 20 min. w temperaturze -78°C, a następnie usunięto łaźnię chłodzącą doprowadzając zawartość kolby do 5 °C. W celu rozłożenia nadmiaru Red-Al do mieszaniny reakcyjnej dodano wody (0.5 cm³). Po 30 min intensywnego mieszania zawartość kolby przesączono przez warstwę celitu, osad przemyto dwukrotnie toluenem, a połączone przesącze zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, eluent heksan:octan etylu 7:3.

(4'R) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5,6-di-O-tosylo- α -D-glukofuranoza (125); Otrzymano ze związku **120**; wyd. 60%; $[\alpha]_D -22.9$ (c 0.6, CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): 1776 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.30, 1.44 (2s, 6H, izoprop.), 2.44, 2.47 (2s, 6H, Ts), 3.02 (dd, 1H, J 1.7, 15.5 Hz, H-3'a), 3.22 (ddd, 1H, J 3.5, 4.0, 15.5 Hz, H-3'b), 4.00 (dd, 1H, J 5.6, 11.4 Hz, H-6a), 4.20-4.36 (m, 3H, H-3, 4, 6b), 4.54 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.10 (m, 1H, H-5), 5.38 (dd, 1H, J 1.7, 4.0 Hz, H-4'), 5.82 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : M^+ obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}\text{S}_2$: 597.1338. Otrzym.: 597.1336.

(4'R) i (4'S) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tosylo- α -D-ksylofuranosa (114 i 115) Wychodząc ze związku **113** otrzymano mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **114/115** w proporcji 2:1. Wyd. 50%; IR(CHCl_3): 1769 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) **114** *inter alia*: 1.30, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 2.46 (s, 3H, Ts), 2.88 (dd, 1H, J 1.5, 15.3 Hz, H-3'a), 3.11 (ddd, 1H, J 3.3, 4.0, 15.3 Hz, H-3'b), 4.09 (d, 1H, J 3.3 Hz, H-3), 4.11 (dd, 1H, J 5.1, 9.6 Hz, H-5a), 4.24 (dd, 1H, J 8.1 Hz, H-5b), 4.39 (m, 1H, H-4), 4.53 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.21 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'), 5.87 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); **115**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) *inter alia*: 1.31, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 2.82 (dd, 1H, J 1.3, 15.0 Hz, H-3'a), 3.16 (ddd, 1H, J 2.9, 3.9, 15.0 Hz, H-3'b), 4.06 (d, 1H, J 3.2 Hz, H-3), 4.11 (dd, 1H, H-5a), 4.26 (dd, 1H, J 8.2, 9.7 Hz, H-5b), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.51 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-2), 5.17 (dd, 1H, J 1.3, 1.9 Hz, H-4'), 5.86 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) pomiar wykonano dla mieszaniny izomerów, m/z : M^+ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{S}$: 413.11444. Otrzym.: 413.11449.

(4'R) i (4'S) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-triizopropylbenzeno-sulfonylo- α -D-ksylofuranosa (126 i 127) Wychodząc ze związku **121** otrzymano mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **126/127** w proporcji 3.3:1. Wyd. 25%; IR (CHCl_3): 1783 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały związku **126** *inter alia*: 2.96 (dd, 1H, J 1.5, 15.3 Hz, H-3'a), 3.17 (ddd, 1H, J 3.3, 4.0, 15.3, H-3'b), 4.15 (d, 1H, J 3.2 Hz, H-3), 4.34 (dd, 1H, J 8.0, 9.7 Hz, H-5b), 4.56 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.29 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'), 5.89 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1), 6.45 (bs, 1H, NH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały związku **127** *inter alia*: 2.89 (dd, 1H, J 1.4, 15.0 Hz, H-3'a), 3.19 (ddd, 1H, J 2.9, 3.9, 15.0 Hz, H-3'b), 4.53 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.21 (dd, 1H, J 1.4, 3.9 Hz, H-4'), 5.89 (d, 1H, H-1), 6.58 (bs, 1H, NH); MS (EI, HR) pomiar wykonano dla mieszaniny izomerów, m/z : M^+ obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{S}$: 525.23963. Otrzym.: 525.2396.

(4'R) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-trifenylosililo- α -D-ksylofuranosa (128): Otrzymano ze związku **122**; wyd. 50%, t.t. 135-136°C; $[\alpha]_D$ -25.6 (*c* 1, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1780 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 2.77 (dd, 1H, *J* 1.5, 15.2 Hz, H-3'a), 2.85 (ddd, 1H, *J* 3.0, 3.9, 15.2 Hz, H-3'b), 3.94 (dd, 1H, *J* 8.9, 9.8 Hz, H-5a), 4.04 (dd, 1H, *J* 4.8 Hz, H-5b), 4.10 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.35 (m, 1H, H-4), 4.55 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.11 (dd, 1H, *J* 1.5, 3.9 Hz, H-4'), 5.87 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.22 (bs, 1H, NH); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-CH₃) obliczono dla C₂₈H₂₈NO₆Si: 502.16859. Otrzym.: 502.16847.

(4'R) i (4'S) 5-Amino-5-deoksy-1,2-O-izopropylideno-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1', 4'-di-yl)- α -D-ksylofuranosa (129 i 130). Do roztworu zawierającego **114/115** (0.21 g, 0.5 mmola) w acetonitrylu (15 cm³) dodano bromek tetrabutylamoniowy (0.17 g, 0.5 mmola) i bezwodny sproszkowany K₂CO₃ (0.7 g, 0.5 mmola). Zawiesinę intensywnie mieszano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika do zaniku substratu (~40 min.). Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej na żelu krzemionkowym. Mieszaninę reakcyjną przesączono, rozcieńczono toluenem (10 cm³), przemyto wodą (2×10 cm³), fazę organiczną suszono nad MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent układ heksan:octan etylu 1:1. Otrzymano dwie frakcje chromatograficzne w proporcji *ca.* 2:1.

129: Pierwsza frakcja (0.066 g, 65%), bezbarwne kryształy t.t. 161-165°C; $[\alpha]_D$ 121.1 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1765 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.50 (2s, 6H, izoprop.), 2.75 (d, 1H, *J* 15.1 Hz, H-3'a), 3.15 (m, 1H, H-3'b), 3.53 (dt, 1H, H-5a), 3.79 (dd, 1H, *J* 4.4, 13.8 Hz, H-5b), 4.33 (dd, 1H, *J* 0.3, 3.2 Hz, H-3), 4.43 (m, 1H, H-4), 4.62 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.98 (dd, 1H, *J* 0.7, 3.2 Hz, H-4'), 5.97 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1). Anal. elemen. dla C₁₁H₁₄NO₅: Oblicz.: C, 55.0; H, 5.83; N, 5.83. Otrzym.: C, 55.1; H, 5.9; N, 5.5.

130: Druga frakcja (0.043 g, 35%), bezbarwne kryształy t.t. 156-158°C; $[\alpha]_D$ -29.8 (*c* 0.8, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1771 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.49 (2s, 6H, izoprop.), 2.79 (d, 1H, *J* 14.9 Hz, H-3'a), 3.18 (ddd, 1H, *J* 1.9, 3.2, 14.9 Hz, H-3'b), 3.25 (ddd, 1H, *J* 1.9, 3.9, 15.0 Hz, H-5a), 4.06 (m, 1H, H-4), 4.07 (d, 1H, *J* 15.0 Hz, H-5b), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.51 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 4.86 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-4'), 5.90 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1). Anal. elemen. dla C₁₁H₁₄NO₅: Oblicz.: C, 55.0; H, 5.83; N, 5.83. Otrzym.: C, 55.3; H, 5.7; N, 5.5.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tritylo- α -D-ksylofuranoza (132). Otrzymano zgodnie z przepisem literaturowym.¹⁴⁶ Wyd. 76%, t.t. 119-120°C; $[\alpha]_D$ 10.2 (*c* 1.5, CH₂Cl₂), (lit.¹⁴⁶ t.t. 118-120°C; $[\alpha]_D$ 13.3 (*c* 2.0, CHCl₃)).

(Z) i (E) 3-*O*-(But-1'-en-3'-yn-yl)-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tritylo- α -D-ksylofuranoza (134 i 135). Do wrzącego roztworu zawierającego **132** (4.3 g, 10.0 mmola), sproszkowany KOH (0.08 g, 0.002 mmola) w tetrahydrofuranu (25 cm³) dodano kroplami roztwór 2,7-dimetylo-3,5-oktadiyn-2,7-diolu (3.2 g, 20.0 mmoli) w tetrahydrofuranie (40 cm³). Zawartość kolby intensywnie mieszano (4 godz.) w temp. wrzenia rozpuszczalnika, po czym ochłodzono do temp. pokojowej, przesączono przez florisil i zatężono. Po odparowaniu rozpuszczalnika surową mieszaninę rozpuszczono w eterze t-butylo-metylowego (100 cm³), przemyto wodą, osuszono nad MgSO₄ i zatężono. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent układ heksan : eter t-butylo-metylowy (9:1). Otrzymano dwie frakcje chromatograficzne w proporcji *ca.* 3:7.

134: Pierwsza frakcja (1.3 g, 27%), $[\alpha]_D$ -92.8 (*c* 0.65, CH₂Cl₂); IR (CCl₄): 1635, 2107, 3315 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.52 (2s, 6H, izoprop.), 2.91 (dd, 1H, *J* 0.8, 2.5 Hz, ≡CH), 3.36 (dd, 1H, *J* 8.1, 9.2 Hz, H-5), 3.53 (dd, 1H, *J* 5.5, 9.2 Hz, H-5'), 4.36 (m, 1H, H-4), 4.43 (d, 1H, *J* 3.0 Hz, H-3), 4.46 (dd, 1H, *J* 2.5, 6.4 Hz CCH=), 4.61 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.93 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.38 (dd, 1H, *J* 0.8, 6.4 Hz, OCH=), 7.1-7.5 (m, 15 H, trityl). Anal. elemen. dla C₃₁H₃₀O₅: Oblicz.: C, 77.18; H, 6.22. Otrzym.: C, 76.9; H, 6.4.

135: Druga frakcja (3.0 g, 63%), $[\alpha]_D$ -3.8 (*c* 2.0, CH₂Cl₂); IR (CCl₄): 1619, 1638, 2108, 3314 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.52 (2s, 6H, izoprop.), 2.76 (d, 1H, *J* 2.4 Hz, ≡CH), 3.26, 3.46 (2m, 2H, H-5,5'), 4.35 (m, 2H, H-3,4), 4.52 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-2), 4.94 (dd, 1H, *J* 2.4, 12.8 Hz, CCH≡), 5.85 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-1), 6.75 (d, 1H, *J* 12.8 Hz, OCH=), 7.1-7.5 (m, 15H, trityl). Anal. elemen. dla C₃₁H₃₀O₅: Oblicz.: C, 77.18; H, 6.22. Otrzym.: C, 77.0; H, 6.4.

(Z) 3-*O*-(But-1-en-ylo)-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tritylo- α -D-ksylofuranoza (136). Do 50 cm³ mieszaniny heksan-octan etylu (9:1) dodano **134** (2.4 g, 5.0 mmola), chinolinę (0.1 g) i (0.1 g, 5%, Pd/BaSO₄). Otrzymany roztwór mieszano w atmosferze wodoru. Po 1 godz. zawartość kolby przesączono przez celit i zatężono pod próżnią. Chromatografia kolumnowa w układzie heksan:eter t-butylo-metylowy (9.5:0.5) dała 2.4 g, (99%) **136**; $[\alpha]_D$ -36.5 (*c* 0.65, CH₂Cl₂); IR (KBr) 1651, 1651 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, CH₃), 1.32, 1.53 (2s, 6H, izoprop.), 1.87 (m, 2H, CH₂), 3.34 (dd, 1H, *J* 7.2, 9.2 Hz, H-5), 3.43 (dd, 1H, *J* 5.7, 9.2 Hz, H-5'), 4.21 (d, 1H, *J* 3.0 Hz, H-3),

4.31-4.44 (m, 2H, H-4, CCH=), 4.53 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 5.88 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1), 5.92 (dt, 1H, J 1.5, 1.5, 6.2 Hz, OCH=), 7.1-7.5 (m, 15 H, trityl). Anal. elemen. dla $C_{31}H_{34}O_5$: Oblicz.: C, 76.54; H, 6.99. Otrzym.: C, 75.8; H, 7.1.

(E)-3-O-(But-1-en-ylo)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tritylo- α -D-ksylofuranoza (137).

Uwodornienie związku **135** przeprowadzono tak jak opisano dla przemiany **134** \rightarrow **136**. Produkt wydzielono poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym (eluent heksan:eter t-butylo-*metylowy* 9.5:0.5). Wyd. 97%, $[\alpha]_D$ -26.5 (c 0.29, CH_2Cl_2); IR (CCl_4): 1652, 1672 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.96 (t, 3H, CH_3), 1.32, 1.53 (2s, 6H, izoprop.), 3.35 (dd, 1H, J 6.9, 9.2 Hz, H-5), 3.40 (dd, 1H, J 5.6, 9.2 Hz, H-5'), 4.27 (d, 1H, J 3.1 Hz, H-3), 4.36 (m, 1H, H-4), 4.55 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 4.92 (dt, 1H, J 7.0, 7.0, 12.6 Hz, -CCH=), 5.86 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1), 6.09 (dt, 1H, J 1.3, 1.3, 12.6 Hz, -OCH=), 7.1-7.5 (m, 15H, trityl). Anal. elemen. dla $C_{31}H_{34}O_5$: Oblicz.: C, 76.54; H, 6.99. Otrzym.: C, 76.2; H, 7.0.

(3'S, 4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tritylo- α -D-ksylofuranoza (138). Do intensywnie mieszanej zawiesiny bezwodnego, sproszkowanego Na_2CO_3 (0.21 g, 2 mmole) w toluenie (3 cm^3) dodano kroplami izocyjanian chlorosulfonylowy (156 μ l, 1.8 mmola). Następnie roztwór schłodzono do $-78^\circ C$ i utrzymując tę temperaturę dodano porcjami roztwór **136** (0.62 g, 1.2 mmola) w toluenie (3 cm^3). Po wkropleniu eteru winylowego mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temp. $-78^\circ C$ przez 3 godz. Po tym czasie zawartość kolby rozcieńczono toluenem (10 cm^3) i wkroplono 2.0 cm^3 1M roztworu Red-Al w toluenie. Po 20 min. usunięto łaźnię chłodzącą doprowadzając zawartość kolby do $5^\circ C$, a następnie dodano 0.5 cm^3 wody w celu rozłożenia nadmiaru Red-Al. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez warstwę celitu, osad przemyto dwukrotnie toluenem i połączone przesącze zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, eluent heksan:octan etylu 6:4. Otrzymano 0.52 g, (80%) **138**, $[\alpha]_D$ -32.7 (c 0.36, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 1773, 3398 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$); IR (CH_2Cl_2): 1773, 3398 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): 0.78 (t, 3H, CH_3), 1.33, 1.55 (2d, 6H, izopr.), 1.46 (m, 2H, CH_2), 2.84 (m, 1H, H-3'), 3.16 (dd, 1H, J 7.9, 9.1 Hz, H-5a), 3.58 (dd, 1H, J 5.1, 9.1 Hz, H-5b), 4.07 (d, 1H, J 3.1 Hz, H-3), 4.43 (ddd, 1H, J 3.1, 5.1, 7.9 Hz, H-4), 4.54 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 5.01 (d, 1H, J 4.4 Hz, H-4'), 5.87 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1), 7.1-7.5 (m, 15H, trityl); MS (EI, HR) m/z : ($M^+ + H$) obliczono dla $C_{32}H_{35}NO_6$: 529.24643. Otrzym.: 529.246652.

(3'R, 4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tritylo- α -D-ksylofuranosa (139). Wychodząc z eteru **137** otrzymano analogicznie do procedury opisanej powyżej. Wyd. 75%. $[\alpha]_D -30.3$ (*c* 0.67, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 1778, 3398 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (t, 1H, CH₃), 1.32, 1.53 (2s, 6H, izoprop.), 1.53, 1.64 (2m, 2H, CH₂), 2.91 (ddd, 1H, *J* 1.1, 6.6, 8.2 Hz, H-3'), 3.18 (dd, 1H, *J* 8.9, 9.2 Hz, H-5a), 3.55 (dd, 1H, *J* 5.3, 9.2 Hz, H-5b), 4.06 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.35 (m, 1H, H-4), 4.51 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.79 (d, 1H, *J* 1.1 Hz, H-4'), 5.88 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.18 (bs, 1H, NH), 7.1-7.5 (m, 15H, trityl); MS (EI, HR) *m/z*: (*M*⁺+H) obliczono dla C₃₂H₃₅NO₆: 529.24643. Otrzym.: 529.246652.

(3'S,4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylofuranosa (140). Do 20 cm³ 0.5% roztworu kwasu p-toluenosulfonylowego w metanolu dodano **138** (0.52g, 1 mmola). Mieszanie kontynuowano w temp. pokojowej (20 godz.) do zaniku substratu (TLC). Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość chromatografowano w układzie heksan : octan etylu (2:8), otrzymując 0.21 g, (75%) **140**, $[\alpha]_D +5.4$ (*c* 0.5, CH₃OH); IR (film): 1759, 3300, 3413 cm⁻¹; ¹H-NMR (acetone-d₆): 1.00 (t, 3H, CH₃), 1.27, 1.42 (2s, 6H, izoprop.), 1.66 (m, 2H, CH₂), 3.13 (m, 1H, H-3'), 3.7-3.8 (m, 2H, H-5a, 5b), 4.11 (d, 1H, *J* 3.1 Hz, H-3), 4.23 (m, 1H, H-4), 4.68 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 5.28 (d, 1H, *J* 4.4 Hz, H-4'), 5.85 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1); MS (HR, LSIMS) *m/z*: (*M*⁺+H) obliczono dla C₁₃H₂₃NO₆: 289.15253. Otrzym.: 289.15237.

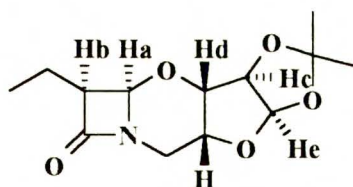
(3'R,4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylofuranosa (141). Wychodząc ze związku **139** otrzymano **141** zgodnie z procedurą opisaną dla **140**. Wyd. 70%, $[\alpha]_D -12.3$ (*c* 0.26, CH₃OH); IR (CH₂Cl₂): 1778, 3399, 3507 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.06 (t, 3H, CH₃), 1.33, 1.51 (2s, 6H, izoprop.), 1.68, 1.80 (2m, 2H, CH₂), 3.05 (ddd, 1H, *J* 1.2, 6.3, 8.6 Hz, H-3'), 3.80, 3.92 (2m, 2H, H-5a, 5b), 4.06 (d, 1H, *J* 3.4 Hz, H-3), 4.33 (dt, 1H, *J* 3.4, 5.8, 5.8 Hz, H-4), 4.57 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.96 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.31 (bs, 1H, NH); MS (HR, LSIMS) *m/z*: (*M*⁺+H) obliczono dla C₁₃H₂₂NO₆: 288.14471. Otrzym.: 288.14471.

(3'S, 4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tosylo- α -D-ksylofuranosa (142). Związek **140** poddano tosyłowaniu chlorkiem tosyłu w pirydynie jak opisano w przepisie ogólnym. Wyd. 72%; $[\alpha]_D -20.0$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂); IR (film): 1766, 3330 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 0.98 (t, 3H, CH₃), 1.30, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 1.57, 1.67 (2 m, 2H, CH₂), 2.46 (s, 3H, tosyl), 3.15 (m, 1H, H-3'), 4.04 (d, 1H, *J* 3.3 Hz, H-3), 4.12 (dd, 1H, *J* 5.4, 9.8 Hz, H-5a), 4.22 (dd, 1H, *J* 7.5, 9.8 Hz, H-5b), 4.40 (ddd, 1H, *J* 3.3, 5.4, 7.5 Hz, H-4), 4.56 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 5.12 (d,

1H, J 4.4 Hz, H-4'), 5.87 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1), 6.39 (bs, 1H, NH), 7.37, 7.79 (2m, 4H, tosyl); MS (HR, LSIMS) m/z : (M^+ +H) obliczono dla $C_{20}H_{28}NO_8S$: 442.15356. Otrzym.: 442.15343.

(4'R, 4'R) 3-O-(3'-Etylo-azetydyn-2'-on-4'-yl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tosylo- α -D-ksylofuranosa (143). Związek **143** otrzymano z **141** stosując standardową reakcję sulfonylowania chlorkiem tosyłu w pirydynie. Wyd. 75%; $[\alpha]_D +2.5$ (c 0.24, CH_3OH), IR (CH_2Cl_2): 1780, 3398 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.30, 1.46 (2s, 6H, isoprop.), 1.68, 1.79 (2m, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, tosyl), 3.02 (ddd, 1H, J 1.2, 6.4, 8.4 Hz, H-3'), 4.09 (d, 1H, J 3.2 Hz, H-3), 4.10 (dd, 1H, J 5.1, 9.7 Hz, H-5a), 4.26 (dd, 1H, J 8.0, 9.7 Hz, H-5b), 4.38 (ddd, 1H, J 3.2, 5.1, 8.0 Hz, H-4), 4.52 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 4.94 (d, 1H, J 1.2 Hz, H-4'), 5.08 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1), 6.34 (bs, 1H, NH), 7.37, 7.79 (2m, 4H, tosyl). MS (EI, HR) m/z : M^+ obliczono dla $C_{20}H_{27}NO_8S$: 441.14573. Otrzym.: 441.14553.

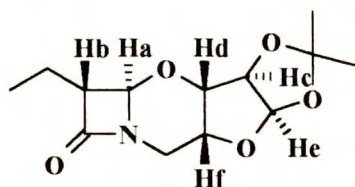
(3'S, 4'R) 5-Amino-5-deoksy-3-O: 5-N-(3'-etylo-azetydyn-2'-on-1', 4'-diyl)-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylofuranosa (144). Wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie związku **142** przeprowadzono tak jak opisano dla przemiany **114/115** \rightarrow **129/130**. Produkt wydzielono poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym (eluent heksan:octan etylu 8:2). Wyd. 90%; $[\alpha]_D +105.0$ (c 0.4, CH_2Cl_2): IR (film): 1765 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.00 (t, 3H, CH_3), 1.33, 1.50 (2s, 6H, izoprop.), 1.69 (quint, 2H, CH_2), 3.14 (m, 1H, H-3'), 3.50 (dt, 1H, J 1.5, 1.7, 13.8 Hz, H-5a), 3.77 (dd, 1H, J 4.5, 13.8 Hz, H-5b), 4.31 (d, 1H, J 3.2 Hz, H-3), 4.43 (ddd, 1H, J 1.5, 3.2, 4.5 Hz, H-4), 4.63 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 4.99 (d, 1H, J 3.5 Hz, H-4'), 5.97 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1); MS (HR LSIMS) m/z : (M^+ +H) obliczono dla $C_{13}H_{20}NO_5$: 270.13414. Otrzym.: 270.14313.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H_a	H_c	1.1
	H_e	5.5
	H_b	12.4
	H_d	0

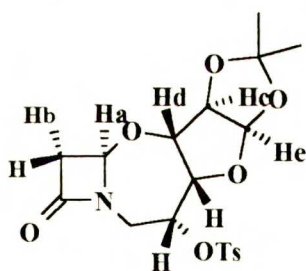
(3'R, 4'R) 5-Amino-5-deoksy-3-O:5-N-(3'-etylo-azetydyn-2'-on-1', 4'-diyl)-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylofuranosa (145). Wychodząc ze związku **143**, reakcję przeprowadzono tak jak opisano dla przemiany **114/115** \rightarrow **129/130**. Produkt wydzielono poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym (eluent heksan:octan etylu 8:2). Wyd. 93%; $[\alpha]_D +114.4$ (c 0.64, CH_2Cl_2): 1763 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.33, 1.49 (2s, 6H, izoprop.), 1.67, 1.77 (2m, 2H, CH_2), 2.91

(dd, 1H, J 6.3, 8.2 Hz, H-3'), 3.53 (dd, 1H, J 1.8, 13.8 Hz, H-5a), 3.79 (dd, 1H, J 4.5, 13.8 Hz, H-5b), 4.31 (dd, 1H, J 0.4, 3.2 Hz, H-3), 4.42 (ddd, 1H, J 1.8, 3.2, 4.5 Hz, H-4), 4.62 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 4.71 (d, 1H, J 0.4 Hz, H-4'), 5.97 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1): MS (EI, HR) m/z : M^+ obliczono dla $C_{13}H_{19}NO_5$: 269.12632. Otrzym.: 269.12634.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _e	3.7
	H _d	0.2
H _d	H _f	5.9
	H _b	2.5

(4'R) 6-Deoksy-6-C:3-O-(azetydyn-2'-on-1',4'-diyl)-1,2-O-izopropylideno-5-O-tosylo-α-D-glukofuranoza (146). Wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie 4-alkoksyazetydynonu **125** (0.06 g, 0.10 mmola) przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla mieszaniny **114/115**. Otrzymano (0.034g, 80%) **146** jako bezpostaciowy proszek; $[\alpha]_D +58.3$ (c 0.3, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$): 1760cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(CDCl_3)$: 1.31, 1.45 (2s, 6H, izoprop.), 2.46 (s, 3H, Ts), 2.76 (d, 1H, J 15.0 Hz, H-3'a), 3.11 (ddd, 1H, J 1.9, 3.8, 15.5 Hz, H-3'b), 3.40 (bt, 1H, J , 12.9 Hz, H-6a), 3.79 (dd, 1H, J 4.7, 12.9 Hz, H-6b), 4.30 (d, 1H, J 4.1 Hz, H-3), 4.58 (dd, 1H, J 4.1, 9.8 Hz, H-4), 4.60 (d, 1H, J 4.0 Hz, H-2), 4.81 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-4'), 4.88 (dd, 1H, J 4.7, 9.8 Hz, H-5), 5.91 (d, 1H, J , 4.0 Hz, H-1); Anal. elemen. dla $C_{19}H_{23}O_8NS$: Oblicz.: C, 53.65; H, 5.41; N, 3.29; S, 7.53. Otrzym.: C, 53.62; H, 5.30; N, 3.08; S, 7.61.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _e	4.8
	H _c	2.6
	H _b	6.2
	H _d	0
H _c	H _a	2.1
	H _c	8.6

1,2-O-Izopropylideno-α-D-glukuronolakton. Otrzymano zgodnie z przepisem opracowanym przez Fleeta i współpracowników.¹⁴⁸ T.t. 119-120°C, $[\alpha]_D$ 46.0 (c 1.0, CH_2Cl_2), (lit.¹⁴⁸ t.t. 120.5-121.5°C, $[\alpha]_D$ 52.5 (c 1.95, $CHCl_3$)).

1,2-O-Izopropylideno-5-O-tosylo-α-D-glukuronolakton (149). Reakcję sulfonowania 1,2-O-izopropylideno-α-D-glukuronolaktonu przeprowadzono zgodnie z przepisem ogólnym. Wyd.

89%; $[\alpha]_D +49.3$ (c 0.9, CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): 1817cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33, 1.48 (2s, 6H, izoprop.), 2.45 (s, 3H, Ts), 4.78 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-2), 4.83 (d, 1H, J 2.8 Hz, H-5), 4.96 (dd, 1H, J 2.8, 4.2 Hz, H-4), 5.22 (d, 1H, J 4.2 Hz, H-3), 5.97 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); Anal. elemen. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{S}$: Oblicz.: C, 51.89; H, 4.86; S, 8.65. Otrzym.: C, 51.80; H, 5.08; S, 8.58.

1,2-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tosylo- α -D-glukofuranoza (150). Do intensywnie mieszanego roztworu **149** (11.10 g, 30 mmoli) w $\text{THF:H}_2\text{O}$ (9:1, 450 cm^3) w temp. 0°C dodano w jednej porcji NaBH_4 (11.40 g, 300 mmoli). Mieszanie kontynuowano w temp. 0°C przez 1 godz., po czym zimną mieszaninę reakcyjną rozcieńczono octanem etylu (700 cm^3), a następnie przemyto 10% AcOH (200 cm^3) i solanką. Po osuszeniu nad MgSO_4 rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując (11.0 g) surowego produktu, który oczyszczono na drodze krystalizacji z mieszaniny heksan-octan etylu (6:4). Otrzymano 10.90 g (97%) **150**, bezbarwne kryształy t.t. $122\text{-}123^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D +11.7$ (c 1.4, CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): 3528 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 2.27 (s, 3H, Ts), 3.75 (dd, 1H, J 5.7, 12.9 Hz, H-6a), 3.76 (dd, 1H, J 1.8, 12.9 Hz, H-6b), 4.27 (dd, 1H, J 2.3, 9.4 Hz, H-4), 4.35 (d, 1H, J 2.3 Hz, H-3), 4.57 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-2), 4.83 (ddd, 1H, J 1.8, 5.7, 9.4 Hz, H-5), 5.90 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); Anal. elemen. dl $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$: Oblicz.: C, 51.34; H, 5.88; S, 8.56. Otrzym.: C, 51.32; H, 5.79; S, 8.60.

6-*O*-*t*-Butylodimetylosililo-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo- α -D-glukofuranoza (151)
Do oziębionego do temp. 0°C roztworu zawierającego imidazol (1.29 g, 19.0 mmola) i *t*-butylodimetylochlorosilan (2.85 g, 19.0 mmola) w acetonitrylu (70 cm^3) dodano **150** (6.57 g, 17.6 mmola) w acetonitrylu (20 cm^3). Całość doprowadzono do temp. pokojowej i mieszano przez 3 godz. Przebieg reakcji śledzono wykorzystując technikę chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono eterem *t*-butylowo-metylowym (300 cm^3), przemyto wodą ($3\times 100\text{ cm}^3$), a po osuszeniu nad MgSO_4 , zateżono pod próżnią. Otrzymano biały krystaliczny osad, który oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny heksan-eter etylowy (20:1) otrzymując **151** 7.65 g (89%) jako bezbarwne kryształy, t.t. $143\text{-}144^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D -6.4$ (c 0.4, CH_2Cl_2); IR (CHCl_3): $1174, 3524\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.83 (s, 9H, *t*-Bu), 1.31, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 2.46 (s, 2H, Ts), 3.78 (m, 2H, H-6a,6b), 4.27 (dd, 1H, J 2.3, 9.4 Hz, H-4), 4.28 (d, 1H, J 2.3 Hz, H-3), 4.52 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-2), 4.78 (ddd, 1H, J 2.0, 3.3, 9.4 Hz, H-5), 5.87 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1). MS (LSIMS, HR) m/z , (M-CH_3) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{SSi}$:

473.165845. Otrzym.: 473.16654. Anal. elemen. dla $C_{22}H_{36}O_8SSi$: Oblicz.: C, 54.09; H, 7.38. Otrzym.: C, 53.87; H, 7.47.

6-*O*-*t*-Butylodimetylosililo-3-*O*-(1'-etoksyetylo)-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo- α -D-glukofuranoza (152) Do roztworu **151** (3.30 g, 6.75 mmola) w eterze etylowo-winylowego (40 cm^3) dodano w temp. 0°C kwas trifluorooctowy ($10\mu\text{l}$). Zawartość kolby doprowadzono do temp. pokojowej i mieszano przez 5 dni, a następnie dodano sproszkowanego Na_2CO_3 (1.0 g) w celu zobojętnienia kwasu. Roztwór przesączono i zatężono. Surowy produkt chromatografowano na żelu krzemionkowym w układzie heksan:eter *t*-butylowo-metylowy (9:1), otrzymując związek **152** 3.678 g, (97%) jako równomolową mieszaninę diastereoizomerów. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) wybrane sygnały pochodzące od pary diastereoizomerów: 1.22, 1.24 (2t, 3H, CH_2CH_3), 1.37, 1.41 (2d, 3H, CHCH_3), 3.63, 3.72 (2q, 2H, CH_2CH_3), 4.84, 4.87 (2q, 1H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$). MS (LSIMS, HR) m/z , $(\text{M}+\text{Na})^+$ obliczono dla $C_{26}H_{44}O_9SSi\text{Na}$: 583.236937. Otrzym.: 583.237303. Anal. elemen. dla $C_{26}H_{44}O_9SSi$: Oblicz.: C, 55.71; H, 7.86. Otrzym.: C, 55.65; H, 8.07.

6-*O*-*t*-Butylodimetylosililo-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-3-*O*-winylo- α -D-glukofuranoza (153) Do roztworu acetalu **152** (3.92 g, 7.0 mmoli) w CH_2Cl_2 (7 cm^3) dodano w atmosferze argonu trietyloamine (1.46 cm^3 , 10.5 mmoli). Mieszaninę schłodzono do temp. 0°C i wkroplono TMSOTf (1.76 cm^3 , 9.1 mmola). Zawartość kolby mieszano w temp. 0°C przez 2 godz. do zaniku substratu (TLC), po czym dodano 10% NaOH (10 cm^3) i mieszaninę rozcieńczono heksanem (100 cm^3). Po rozdzieleniu faz warstwę organiczną suszono nad MgSO_4 , a następnie zatężono. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie, stosując jako eluent układ heksan:eter *t*-butylowo-metylowy (9:1). Otrzymano 3.13 g, (87 %) **153** jako gęsty olej, $[\alpha]_D -17.0$ ($c\ 0.5$, CH_2Cl_2); IR (film): 1621 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.84 (s, 9H, *t*-Bu), 1.29, 1.46 (2s, 6H, izoprop.), 2.42 (s, 3H, Ts), 3.81 (dd, 1H, $J\ 3.2$, 12.0 Hz, H-6b), 3.98 (dd, 1H, $J\ 2.0$, 12.0 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1H, $J\ 2.4$, 6.8 Hz, H-2'a), 4.28 (d, 1H, $J\ 3.0$ Hz, H-3), 4.32 (dd, 1H, $J\ 2.4$, 14.3 Hz, H-2'b), 4.50 (dd, 1H, $J\ 3.0$, 8.7 Hz, H-4), 4.56 (d, 1H, $J\ 3.8$ Hz, H-2), 4.88 (ddd, 1H, $J\ 2.0$, 3.2, 8.7 Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J\ 3.8$ Hz, H-1), 6.21 (dd, 1H, $J\ 6.8$, 14.3 Hz, H-1'); MS (LSIMS, HR) m/z , $(\text{M}+\text{H})^+$ obliczono dla $C_{24}H_{39}O_8SSi$: 515.21349. Oblicz.: 515.212974. Anal. elemen. dla $C_{24}H_{38}O_8SSi$: Oblicz.: C, 56.03; H, 7.39. Otrzym.: C, 56.35; H, 7.32.

(4'R) 3-*O*-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-*O*-*t*-butylodimetylosililo-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo- α -D-glukofuranoza (154) Reakcję eteru winylowego **153** (2.69 g, 5.2 mmol) z CSI

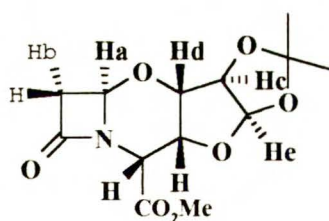
przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla związku **125**. Otrzymano **154** (1.67 g, 57 %); bezbarwny olej; $[\alpha]_D -32.5$ (*c* 0.2, CH₂Cl₂); IR (film): 1776 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 0.78 (s, 9H, t-Bu), 1.31, 1.45 (2s, 6H, izoprop.), 3.07 (dd, 1H, *J* 1.8, 15.5 Hz, H-3'a), 3.22 (ddd, 1H, *J* 3.3, 4.0, 15.5 Hz, H-3'b), 3.72 (m, 2H, H-6a, 6b), 4.25 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.48 (dd, 1H, *J* 3.2, 9.4 Hz, H-4), 4.56 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-2), 4.93 (ddd, 1H, *J* 2.2, 2.3, 9.4 Hz, H-5), 5.40 (dd, 1H, *J* 1.8, 4.0 Hz, H-4'), 5.90 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1); MS (LSIMS, HR) *m/z*, (M+H)⁺ obliczono dla C₂₅H₄₀O₉NSSi: 558.2193. Otrzym.: 558.218875. Anal. elemen. dla C₂₅H₃₉O₉NSSi: Oblicz.: C, 53.86; H, 7.00; N, 2.51. Otrzym.: C, 53.75; H, 7.21; N, 2.38.

(4'R) 5-Amino-6-O-t-butylodimetylosililo-5-deoksy-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1',4'-di-yl)-1,2-O-izopropylideno-β-L-idofuranoza (155). Do ochłodzonego (-78°C), intensywnie mieszanego roztworu zawierającego **154** (0.57 g, 1.02 mmola) i Bu₄NHSO₄ (0.38 g, 1.12 mmola) w THF (20 cm³) wdroplono w atmosferze argonu 1.10 cm³, 2.7 mmola 2.5 M roztworu BuLi w heksanie. Mieszanie kontynuowano w temp. -78°C przez 30 min., po czym roztwór doprowadzono do temp. pokojowej. Po 4 godz. zawartość kolby wylano do wody (100 cm³) i ekstrahowano eterem t-butylo-metylowym (2×30 cm³). Ekstrakt przemyto wodą, osuszono nad MgSO₄ i zateżono. Pozostałość chromatografowano w układzie heksan:eter t-butylo-metylowy (1:1), otrzymując 0.28 g (75%) **155** w postaci bezbarwnego oleju; $[\alpha]_D +124.3$ (*c* 0.9, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1764 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 0.89 (s, 9H, t-Bu), 1.32, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 2.70 (d, 1H, *J* 15.2 Hz, H-3'a), 3.13 (ddd, 1H, *J* 0.7, 3.2, 15.2 Hz, H-3'b), 3.76-3.86 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 4.36 (d, 1H, *J* 3.4 Hz, H-3), 4.53 (dd, 1H, *J* 2.6, 3.4 Hz, H-4), 4.61 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.86 (dd, 1H, *J* 0.7, 3.2 Hz, H-4'), 5.92 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1). MS (LSIMS, HR) *m/z*, (M-CH₃)⁺ obliczono dla C₁₇H₂₈O₆NSi: 370.169757. Otrzym.: 370.16977. Anal. elemen. dla C₁₈H₃₁O₆NSi: Oblicz.: C, 56.10; H, 8.05; N, 3.64. Otrzym.: C, 56.12; H, 8.30; N, 3.57.

(4'R) 5-Amino-5-deoksy-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1', 4'-di-yl)-1,2-O-izopropylideno-β-L-idofuranoza (156) Do roztworu **155** (0.17g, 0.45 mmola) w bezwodnej pirydynie (2 cm³) dodano powoli 0.2 cm³ kompleksu fluorowodoru w pirydynie (~70% fluorowodoru, ~30% pirydyny). Zawartość kolby mieszano w temp. pokojowej 3 godz., po czym całość zateżono na wyparce. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym stosując układ heksan:octan etylu (2:8) jako eluent, otrzymano **156** (0.12 g, 98%) olej, $[\alpha]_D +107.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 1766, 3455 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.50 (2s, 6H, izoprop.), 2.79 (d, 1H, *J* 15.2 Hz, H-3'a), 3.20 (ddd, 1H, *J* 0.7, 3.2, 15.2 Hz, H-3'b), 3.78-3.90 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 4.39 (d, 1H, *J* 3.4 Hz,

H-3), 4.50 (dd, 1H, J 3.4, 3.2 Hz, H-4), 4.63 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 4.95 (dd, 1H, J 0.7, 3.2 Hz, H-4'), 5.95 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1); MS (LSIMS, HR) m/z , $(M+H)^+$ obliczono dla $C_{12}H_{18}O_6N$: 272.11341. Otrzym.: 272.11424. Anal. elemen. dla $C_{12}H_{17}O_6N$: Oblicz.: C, 53.14; H, 6.27; N, 5.17. Otrzym.: C, 53.04; H, 6.50; N, 4.90.

(4'R) Ester metylowy kwasu 5-amino-3-O:5-N-(azetydyn-2'-on-1',4'-di-yl)-1,2-O-izopropylideno- β -L-idofuranouronowego (158). Do 10 cm³ dwufazowego roztworu $CH_3CN:CCl_4:H_2O$ (2:2:3) dodano **156** (0.068 g, 0.25 mmola), $NaIO_4$ (0.214 g, 1.0 mmol) i uwodnionego $RuCl_3$ (0.001 g, 0.005 mmola). Zawartość kolby intensywnie mieszano, śledząc postęp reakcji przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Po 20 godz. zawartość kolby rozcieńczono octanem etylu (20 cm³), warstwę organiczną suszono nad $MgSO_4$ i przesączono. Surowy roztwór schłodzono do temp. 0°C i powoli dodano roztwór diazometanu w eterze etylowym. Po godzinie zawartość kolby zatężono, a pozostałość chromatografowano w układzie heksan:eter t-butyloowo-metylowy (2:8), otrzymując 0.07 g, (93%) **158**, olej; $[\alpha]_D +147.7$ (c 0.8, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$): 1775cm⁻¹; ¹H-NMR ($CDCl_3$): 1.31, 1.51 (2s, 6H, izoprop.), 2.78 (d, 1H, J 15.2 Hz, H-3'a), 3.28 (ddd, 1H, J 0.7, 3.3, 15.2 Hz, H-3'b), 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.41 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, J 3.4 Hz, H-3), 4.63 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 4.72 (dd, 1H, J 3.4, 3.7 Hz, H-4), 5.02 (dd, 1H, J 0.7, 3.3 Hz, H-4'), 5.94 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1). MS (LSIMS, HR) m/z , $(M+Na)^+$ obliczono dla $C_{13}H_{17}O_7NNa$: 322.090272. Otrzym.: 322.089291. Anal. elemen. dla $C_{13}H_{17}O_7N$: Oblicz.: C, 52.17; H, 5.68; N, 4.68. Otrzym.: C, 52.30; H, 5.96; N, 4.45.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _c	7.0
	H _c	1.9
	H _b	5.6
	H _d	0.1
H _c	H _a	6.7
	H _c	9.8

(6R, 2S, 4'R, 5'S) Ester metylowy kwasu 2-(5'-acetoksy-2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolanylo-4')-7-deamino-1-detia-1-oksa-cef-3-em-4-karboksyłowego (160) Do schłodzonego (-78 °C) roztworu **158** (0.039 g, 0.125 mmola) w THF (2 cm³) dodano w atmosferze argonu 0.100 cm³, 0.25 mmola 2.5 M roztworu BuLi. Mieszanie kontynuowano w -78°C przez 10 min., po czym zawartość kolby ogrzano do -40°C i ostrożnie dodano AcOH (0.3 cm³). Mieszaninę doprowadzono do temp. pokojowej i zatężono. Pozostałość rozpuszczono w pirydynie (3 cm³) i dodano $(CH_3CO)_2O$ (0.050 g, 0.50 mmola). Po 4 godz. mieszaninę reakcyjną rozcieńczono

toluenum, a następnie zatężono pod próżnią. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent heksan : octan etylu (3:2), otrzymując 0.031 g, (70 %) czystego **160** bezbarwny olej; $[\alpha]_D +75.3$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); IR (film): 1749, 1788 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (s, 6H, izoprop.), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.99 (bd, 1H, *J* 15.2 Hz, H-7a), 3.40 (dd, 1H, *J* 3.2, 15.2 Hz, H-7b), 3.77 (s, 3H, CH₃), 4.53 (m, 1H, H-4'), 4.76 (dd, 1H, *J* 1.4, 3.7 Hz, H-2), 5.28 (dd, 1H, *J* 0.8, 3.7 Hz, H-3), 5.29 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-6), 6.22 (d, 1H, *J* 2.3 Hz, H-1). MS (LSIMS, HR) *m/z*: (*M*⁺-CH₃) obliczono dla C₁₄H₁₆O₈N: 326.087592. Otrzym.: 326.087372.

Poniższych sześć 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoz otrzymano z 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozy powtarzając przepisy literaturowe. Podane wydajności w przeliczeniu na diacetonoglukozę.

3-*O*-Difenylometylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza¹⁶³ wyd. 76%, $[\alpha]_D -79$ (*c* 2.1, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶³ $[\alpha]_D -70$ (*c* 1.3, CHCl₃)).

3-*O*-Benzylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza¹⁶⁴ wyd. 79%, $[\alpha]_D -46.8$ (*c* 2.0, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶⁴ $[\alpha]_D -46$ (*c* 2.0, CH₂Cl₂)).

1,2-*O*-Izopropylideno-3-*O*-metylo- α -D-glukofuranoza¹⁶⁵ wyd. 58%, $[\alpha]_D -49.3$ (*c* 1.6, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶⁵ $[\alpha]_D -54.38$ (*c* 4.0, CHCl₃)).

3-Deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksosofuranoza. Otrzymano z 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozy powtarzając oryginalną procedurę.¹⁶⁶ Wyd. 69%, t.t. 81-83°C, (lit.¹⁶⁶ t.t. 82-83°C)).

1,2-*O*-Izopropylideno-3-*O*-metylotiometylo- α -D-allofuranoza Otrzymano z 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-allofuranozy powtarzając procedurę zaproponowaną przez Saito i współpracowników.¹⁶⁷ Wyd. 62%, $[\alpha]_D 167.2$ (*c* 1.3, CH₂Cl₂), (lit.¹⁶⁷ $[\alpha]_D 198$ (*c* 1.0, CHCl₃)).

1,2-*O*-Izopropylideno-3-*O*-metylotiometylo- α -D-glukofuranoza Do oziębionego do temp. -20°C roztworu diacetonoglukozy (5.20 g, 20 mmoli) w THF (50 cm³) dodano 1.4 g, ~30 mmoli NaH (50% dyspersja w oleju). Zawartość kolby powoli ogrzano do temp. pokojowej i wkroplono

CH₃SCH₂Cl (2.12 g, 22 mmole). Po 4 godz. do mieszaniny reakcyjnej dodano CH₃OH (3 cm³) i mieszano 30 min. Zawartość kolby wylano do wody, ekstrahowano eterem etylowym, suszono nad MgSO₄ i zateżono. Surowy gęsty olej rozpuszczono w 70% AcOH (40 cm³) i pozostawiono w temp. pokojowej na 12 godz. Po tym czasie zawartość kolby zateżono, a pozostałość odparowano dwukrotnie z dodatkiem toluenu. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym eluent heksan:octan etylu (3 : 7). Otrzymano 3.47 g, (62 %); [α]_D -32.3 (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3425 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.50 (2s, 6H, izoprop.), 2.23 (s, 3H, SCH₃), 3.65-3.98 (m, 3H, H-5, 6a, 6b), 4.15 (dd, 1H, *J* 3.0, 8.5 Hz, H-4), 4.27 (d, 1H, *J* 3.0 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.76 (2d, 2H, *J* 11.8 Hz, CH₂S), 5.90 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1); Anal. element. dla C₁₁H₂₀O₆S: Oblicz.: C, 47.14; H, 7.14; S, 11.43. Otrzym.: C, 46.9; H, 7.2; S, 12.0.

5-Hydroksy związki **161-167**, otrzymano z odpowiednich 1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoz wykorzystując standardową procedurę sulfonylowania.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-difenylometrylo- α -D-glukofuranoza (161): olej, wyd. 72%; [α]_D -25.8 (c 2.2, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3580 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.26, 1.44 (2s, 6H, izoprop.), 4.02 (dd, 1H, *J* 3.2, 8.4 Hz, H-4), 4.80 (dd, 1H, *J* 7.4, 10.5 Hz, H-6a), 4.15 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.31 (m, 1H, H-5), 4.34 (dd, 1H, *J* 2.5, 10.5 Hz, H-6b), 4.52 (d, 1H, *J* 3.7 Hz), 5.57 (s, 1H, CHPh₂), 5.89 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M-17)⁺, obliczono dla C₃₇H₄₇O₇S: 635.30424. Otrzym.: 635.30422.

3-*O*-Benzylo-6-*O*-(triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza (162): olej, wyd. 69%; [α]_D -16.4 (c 2.1, CH₂Cl₂); IR (film): 3582 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.26, 1.49 (2s, 6H, izoprop.), 4.08 (dd, 1H, *J* 3.3, 7.9 Hz, H-4), 4.09-4.17 (m, 4H, H-6a, 2 CH(CH₃)₂), 4.25 (m, 1H, H-5), 4.31 (dd, 1H, *J* 2.9, 10.5 Hz, H-6b), 4.58 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 4.58, 4.70 (2d, 2H, *J* 11.6 Hz, Benzylo), 5.88 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M-15)⁺ obliczono dla C₃₀H₄₁O₈S: 561.25221. Otrzym.: 561.2520.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylotiometrylo- α -D-glukofuranoza (163): olej, wyd. 74%; [α]_D -41.8 (c 1.4, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3405 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.29, 1.35 (2s, 6H, izoprop.), 2.20 (s, 3H, SCH₃), 4.03-4.24 (m, 5H, H-6a, H-4, H-5, 2CHMe₂), 4.27-4.40 (m, 2H, H-3, H-6b), 4.56 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 4.67, 4.81 (2d, 2H, *J* 11.8 Hz,

CH₂S), 5.86 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₂₅H₃₉O₈S₂: 531.20863. Otrzym.: 531.20857.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- α -D-glukofuranoza (164): olej, wyd. 67%; [α]_D -50.4 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); IR (film): 3526 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.22, 1.31 (2s, 6H, izoprop.), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.04-4.34 (m, 6H, H-4,5,6a,6b, 2CHMe₂), 4.57 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.87 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₂₄H₃₇O₈S: 485.22091. Otrzym.: 485.2209.

3-Deoksy-6-*O*-(triizopropylobenzosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksafuranoza (165): olej, wyd. 70%; [α]_D -5.8 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); IR (film): 3426 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.83 (ddd, 1H, *J* 4.7, 10.4, 13.5 Hz, H-3a), 2.15 (dd, 1H, 4.6, 13.5 Hz, H-3b), 3.96-4.25 (m, 6H, H-4.5, 6a, 6b, CHMe₂), 4.74 (t, 1H, *J* 3.6, 4.7 Hz, H-2), 5.78 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₂₃H₃₅O₇S: 455.2103. Otrzym.: 455.2103.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylotiometylo- α -D-allofuranoza (167): olej, wyd. 65%; [α]_D 75.0 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3580 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.26, 1.34 (2s, 6H, izoprop.), 2.10 (s, 3H, SCH₃), 4.08-4.28 (m, 7H, H-3,4,5,6a,6b, 2CHMe₂), 4.66, 4.76 (2d, 2H, *J* 11.9 Hz, CH₂S), 4.69 (t, 1H, *J* 3.3, 4.6 Hz, H-2), 5.76 (d, 1H, *J* 4.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₂₅H₃₉O₈S₂: 531.20863. Otrzym.: 531.20858.

6-Deoksy-1,2-izopropylideno-3-*O*-difenylometylo- α -D-glukofuranoza (166). Do roztworu 0.05 g, 1.10 mmola LiAlH₄ w suchym tetrahydrofuranie (20 cm³) dodano kroplami **161** (1.02 g, 1.57 mmola) w THF (10 cm³). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temp. wrzenia rozpuszczalnika 20 min., po czym zawartość kolby ochłodzono do temp. pokojowej i dodano kolejno 1 cm³ wody, 1 cm³ 15% roztworu NaOH i 1 cm³ wody. Zawartość kolby przesączono przez warstwę celitu i zatężono. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu (7:3), otrzymując 0.45 g, (78%) **166** olej; [α]_D -77.1 (*c* 0.4, CH₂Cl₂); IR (film): 3500 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.28, 1.34 (2s, 6H, izoprop.), 1.22 (d, 3H, CH₃), 3.89 (dd, 1H, *J* 3.2, 7.6 Hz, H-4), 4.13 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.15 (m, 1H, H-5), 4.12 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-2), 5.99 (d, 1H, *J* 3.9 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺); obliczono dla C₂₂H₂₆O₅: 370.17802. Otrzym.: 370.17819.

Etery 5-*O*-winylowe **168-174** otrzymano z odpowiednich 5-hydroksy związków **161-167** wykorzystując katalizowaną octanem rtęci reakcję transwinylowania. Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla 3-*O*-winylofuranoz.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-difenylometylo-5-*O*-winylo- α -D-glukofuranoza (168**):** wyd. 25%; $[\alpha]_D$ -17.4 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film): 1638 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) *inter alia*: 3.91 (dd, 1H, *J* 1.9, 6.5 Hz, H-2a'), 4.47 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-2), 4.57 (dd, 1H, *J* 2.0, 10.7 Hz, H-6b), 5.48 (s, 1H, CHPh₂), 5.84 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 6.08 (dd, 1H, *J* 6.5, 14.0 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₃₈H₄₇O₈S: 663.29916. Otrzym.: 663.29908.

3-*O*-Benzyl-6-*O*-(triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-winylo- α -D-glukofuranoza (169**):** wyd. 69%; $[\alpha]_D$ -17.8 (*c* 1.7, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1638 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.40 (2s, 6H, izoprop.), 3.99 (dd, 1H, *J* 1.9, 6.4 Hz, H-2a'), 4.01 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), ~4.15 (m, 1H, H-6a), 4.17 (dd, 1H, *J* 3.2, 3.7 Hz, H-4), 4.29 (dd, 1H, *J* 1.9, 13.9 Hz, H-2b'), 4.38 (ddd, 1H, *J* 2.1, 6.9, 8.7 Hz, H-5), 4.48 (dd, 1H, *J* 2.1, 11.0 Hz, H-6b), 4.52, 4.60 (2d, 2H, *J* 11.4 Hz, Benzyl), 4.56 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 5.85 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1), 6.22 (dd, 1H, *J* 6.4, 13.9 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺-15), obliczono dla C₃₂H₄₃O₈S: 587.26786. Otrzym.: 587.26788.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylotiometylo-5-*O*-winylo- α -D-glukofuranoza (170**):** wyd. 72%; $[\alpha]_D$ -9.8 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); IR (CCl₄) 1637 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) *inter alia*: 4.04 (dd, 1H, *J* 1.9, 6.5 Hz, H-2'a), 4.50 (dd, 1H, *J* 1.9, 10.9 Hz, H-6b), 4.62 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 4.65, 4.70 (2d, 2H, *J* 11.8 Hz, CH₂SMe), 5.84 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1), 6.28 (dd, 1H, *J* 6.5, 13.9 Hz, H-1'); MS (LSIMS, HR) *m/z*: (M+Na)⁺, obliczono dla C₂₈H₄₄O₈S₂Na: 595.236722. Otrzym.: 595.236722.

6-*O*-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo-5-*O*-winylo- α -D-glukofuranoza (171**):** wyd. 85%; $[\alpha]_D$ -20.9 (*c* 1.9, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1637 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.41 (2s, 6H, izoprop.), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (d, 1H, *J* 3.2 Hz, H-3), 4.00 (dd, 1H, *J* 1.8, 6.4 Hz, H-2'a), 4.05-4.23 (m, 4H, H-4,6a, 2CHMe₂), 4.32 (dd, 1H, *J* 1.8, 13.9 Hz, H-2'b), 4.33 (m, 1H, H-5), 4.44 (dd, 1H, *J* 1.9, 10.7 Hz, H-6b), 4.54 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-2), 5.83 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1), 6.25 (dd, 1H, *J* 6.4, 13.9 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M⁺), obliczono dla C₂₇H₄₃O₈S: 527.26706. Otrzym.: 527.26760.

3-Deoksy-6-O-(triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-O-izopropylideno-5-O-winylo- α -D-ryboheksosofuranoza (172); wyd. 70%; $[\alpha]_D$ -3.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 1638 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.28, 1.39 (2s, 6H, izoprop.), 1.82 (ddd, 1H, *J* 4.7, 10.4, 13.4 Hz, H-3a), 2.14 (dd, 1H, *J* 4.7, 13.4 Hz, H-3b), 4.00 (dd, 1H, *J* 1.9, 6.4 Hz, H-2'a), 4.00–4.34 (m, 6H, H-4,5,6a,6b,2CHMe₂), 4.30 (dd, 1H, *J* 1.9, 13.9 Hz, H-2'b), 4.72 (t, 1H, *J* 3.6, 4.7 Hz, H-2), 5.75 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 6.27 (dd, 1H, *J* 6.4, 13.9 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (*M*⁺-15), obliczono dla C₂₅H₃₇O₇S: 481.22599. Otrzym.: 481.22560.

6-Deoksy-1,2-O-izopropylideno-3-O-difenylo-metylo-5-O-winylo- α -D-glukofuranoza (173); wyd. 63%; $[\alpha]_D$ -28.9 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1636 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.41 (2s, 6H, izoprop.), 1.38 (d, 3H, *J* 6.2 Hz, CH₃), 4.00 (dd, 1H, *J* 1.7, 6.6 Hz, H-2'a), 4.04 (dd, 1H, *J* 3.0, 8.6 Hz, H-4), 4.08 (d, 1H, *J* 3.0 Hz, H-3), 4.27 (dd, 1H, *J* 1.7, 14.1 Hz, H-2'b), 4.35 (dq, 1H, *J* 6.2, 8.6 Hz, H-5), 4.54 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-2), 5.91 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1), 6.17 (dd, 1H, *J* 6.6, 14.1 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (*M*⁺), obliczono dla C₂₄H₂₈O₅: 396.19367. Otrzym.: 396.19373.; (*M*⁺-15), obliczono dla C₂₃H₂₅O₅: 381.1702. Otrzym.: 381.1703.

6-O-(Triizopropylobenzenosulfonylo)-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylotiometylo-5-O-winylo- α -D-allofuranoza (174); wyd. 78%; $[\alpha]_D$ +69.7 (*c* 0.3, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1638 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.25, 1.34 (2s, 6H, izoprop.), 4.00 (dd, 1H, *J* 1.9, 6.4 Hz, H-2'a), 4.02–4.40 (m, 7H, H-3,4,5,6a,6b, 2CHMe₂), 4.35 (dd, 1H, *J* 1.9, 13.9 Hz, H-2'b), 4.67 (t, 1H, *J* 3.2, 3.6 Hz, H-2), 4.66, 4.73 (2d, 2H, *J* 11.8 Hz, CH₂SMe), 5.73 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 6.27 (dd, 1H, *J* 6.4, 13.9 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (*M*⁺-15), obliczono dla C₂₇H₄₁O₈S₂: 557.22428. Otrzym.: 557.2240.

[2+2]Cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów winylowych 168-174. Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla 3-O-winylofuranoz, w temp. -78°C lub -40°C przez 0.5-2 godz.. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej, eluent heksan:octan etylu (6:4).

(4'S) i (4'R) 5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-O-triizopropylobenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno-3-O-difenylo-metylo- α -D-glukofuranoza (175 i 176). Wychodząc z 168 otrzymano mieszaninę β -laktamów 175/176 w proporcji 1:1. IR (CCl₄): 1789 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne 175, *inter alia*: główny izomer ~54%: 2.48 (bd, 1H, *J* 14.9 Hz, H-3'a), 2.53 (dd, 1H, *J* 2.5, 3.9, 14.9 Hz, H-3'b), 4.76 (dd, *J* 1.5, 3.9 Hz, H-4'), 5.43 (s, 1H, CHPh₂), 5.80 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-1);

176 *inter alia*: ~46%, 2.76 (dd, 1H, J 1.2 Hz, H-3'a), 3.00 (dt, 1H, J 3.1, 3.8, 15.2 Hz, H-3'b), 4.99 (dd, 1H, J 1.2, 3.8 Hz, H-4'), 5.47 (s, 1H, CHPh₂), 5.78 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla C₄₀H₅₁NO₉S: 721.328455. Otrzym.: 721.32809..

(4'S) i **(4'R)** **5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-3-O-benzylo-6-O-triizopropylbenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranoza (177 i 178)**. Wychodząc z **169** otrzymano mieszaninę β -laktamów **177/178** w proporcji 7:1. IR (CHCl₃): 1773 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **177**, *inter alia*: główny izomer ~86%: 2.82 (dd, 1H, J 1.1, 15.2 Hz, H-3'a), 3.07 (dd, 1H, J 2.9, 3.9, 15.2 Hz, H-3'b), 4.41 (dd, 1H, J 1.8, 11.0 Hz, H-4), 4.44, 4.77 (2d, 1H, J 11.8 Hz, Benzylo), 4.65 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 5.19 (dd, 1H, J 1.2, 3.9 Hz, H-4'), 5.68 (bs, 1H, NH), 5.86 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1); **178** *inter alia* ~14%: 2.68 (dd, 1H, J 1.4, 15.2 Hz, H-3a), 2.84 (ddd, 1H, J 2.6, 4.0, 15.2 Hz, H-3'b), 4.62 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.04 (dd, 1H, J 1.4, 4.0 Hz, H-4'), 5.85 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1). MS (EI,HR) m/z , (M^+) obliczono dla C₃₄H₄₇NO₄S: 645.297154. Otrzym.: 645.29723.

(4'S) i **(4'R)** **5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-O-triizopropylbenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylotiometylo- α -D-glukofuranoza (179 i 180)**; Wychodząc z **170** otrzymano mieszaninę **179/180**, IR (CHCl₃): 1773 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **179** *inter alia*: główny izomer ~69%, 2.24 (s, 3H, SCH₃), 3.17 (ddd, 1H, J 2.7, 3.9, 15.2 Hz, H-3'b), 4.61 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.36 (dd, J 1.4, 3.9 Hz, H-4'), 5.82 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); **180** *inter alia* ~31%, 2.21 (s, 3H, SCH₂), 3.14 (ddd, 1H, J 2.6, 4.0, 14.9 Hz, H-3'b), 5.23 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'). MS (EI, HR) m/z : ($M-15$), obliczono dla C₂₈H₄₂NO₉S₂: 600.23016. Otrzym.: 600.23003.

(4'S) i **(4'R)** **5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-O-triizopropylbenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- α -D-glukofuranoza (181 i 182)**; Wychodząc z **171** otrzymano mieszaninę **181/182**, IR (CCl₄): 1788 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **181**, główny izomer 96%, 2.83-3.00 (m, 2H, H-3'a, CHMe₂), 3.17 (ddd, 1H, J 2.7, 3.8, 15.2 Hz, H-3'b), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (d, 1H, J 3.0, H-3), 3.96-4.46 (m, 6H, H-4,5,6a, 6b, 2CHMe₂), 4.57 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-2), 5.43 (dd, 1H, J 1.4, 3.8 Hz, H-4'), 5.81 (d, 1H, J 3.8 Hz, H-1); **182** *inter alia*: 4%, 5.22 (dd, 1H, J 1.5, 3.9 Hz, H-4'); MS (EI, HR), m/z : (M^+) obliczono dla C₂₇H₄₀NO₉S: 554.24238. Otrzym.: 554.2422..

(4'S) **5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-3-deoksy-6-O-triizopropylbenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno- α -D-ryboheksosofuranoza (183)**; Wychodząc z **172** otrzymano **183**, [α]_D -4.7 (c 1.1, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1773 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.85 (ddd, 1H, J 4.7, 10.7, 13.2 Hz, H-3a), 1.00

(dd, 1H, J 4.5, 13.2 Hz, H-3b), 2.84 (ddd, 1H, J 0.6, 1.4, 15.2 Hz, H-3'a), 3.10 (ddd, 1H, J 2.6, 4.0, 15.2 Hz, H-3'b), 3.97 (dd, 1H, J 7.5, 10.7 Hz, H-6a), 4.03-4.15 (m, 4H, H-5, 6b, 2CHMe₂), 4.19 (dt, 1H, H-4), 4.74 (t, 1H, H-2), 5.19 (dd, 1H, J 1.4, 4.0 Hz, H-4'), 5.75 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1). MS (EI,HR), m/z : (M^+), obliczono dla C₂₇H₄₁NO₈S: 539.25528. Otrzym.: 539.2553.

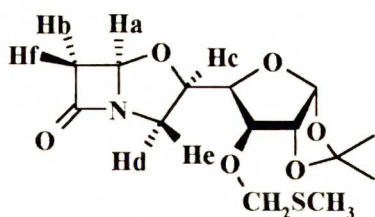
(4'S) i (4'R) 5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-3-O-difenylo-metylo- α -D-glukofuranoza (184 i 185). Wychodząc z **173** otrzymano mieszaninę **184/185**, IR (CHCl₃): 1771 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **184**, *inter alia*: 30%: 1.31 (d, 3H, J 6.1 Hz, CH₃), 2.72 (ddd, 1H, 0.6, 1.4, 14.9 Hz, H-3'a), 2.99 (ddd, 1H, J 2.8, 3.8, 14.9 Hz, H-3'b), 4.16 (d, 1H, J 2.8 Hz, H-3), 4.40 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 4.84 (dd, 1H, J 1.4, 3.8 Hz, H-4), 5.49 (s, 1H, CHPh₂), 5.87 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); główny izomer **185**, *inter alia*: 70%: 1.34 (d, 3H, J 6.1 Hz, CH₃), 2.56 (ddd, 1H, J 0.4, 1.6, 15.0 Hz, H-3'a), 2.69 (ddd, 1H, J 3.0, 4.1, 15.0 Hz, H-3'b), 4.13 (d, 1H, J 3.0 Hz, H-3), 4.47 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 4.79 (dd, 1H, J 1.6, 4.1 Hz, H-4'), 5.88 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : ($M-15$)⁺ obliczono dla C₂₄H₂₆NO₆: 424.17601. Otrzym.: 427.1760.

(4'S) 5-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-6-O-triizopropyllobenzenosulfonylo-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylotiometylo- α -D-allofuranoza (186). Wychodząc z **174** otrzymano **186**, [α]_D 61.8 (c 0.3, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1773 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 2.02 (s, 3H, SCH₃), 2.90 (bd, 1H, H-3'a), 3.11 (ddd, 1H, J 2.5, 4.0, 15.2 Hz, H-3'b), 4.03 (dd, 1H, J 1.8, 8.9 Hz, H-6a), 4.05-4.11 (m, 4H, H-3,5, 2CHMe₂), 4.17 (bd, 1H, H-6b), 4.21 (dd, 1H, J 4.2, 9.0 Hz, H-4), 4.63, 4.68 (2d, 2H, J 11.8 Hz, CH₂S), 4.70 (t, 1H, H-2), 5.15 (dd, 1H, H-2), 5.15 (dd, 1H, J 1.4, 4.0 Hz, H-4'), 5.73 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : (M^+-15) obliczono dla C₂₈H₄₂NO₉S₂: 600.23009. Otrzym.: 600.23003..

Reakcję cyklizacji 4-alkoksyazetydynonów **177/178**, **179/180**, **181/182**, **183**, **184/185**, **186** prowadzącą do związków o budowie klawamu przeprowadzono powtarzając procedurę opisaną dla przemiany **125** → **146**.

(2'R, 5'S) i (2'R, 5'R) 3-O-Benzyl-4-C-(klawamylo-2')-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylotetrafuranoza (187 i 188) Reakcję wewnątrzcząsteczkowego alkilowania mieszaniny **177/178** przeprowadzono w opisanym wcześniej układzie dwufazowym (Bu₄NBr, K₂CO₃, CH₃CN). W wyniku chromatograficznego rozdziału mieszaniny poreakcyjnej, heksan:octan etylu (7:3), otrzymano **187** (80%) i **188** (20%).

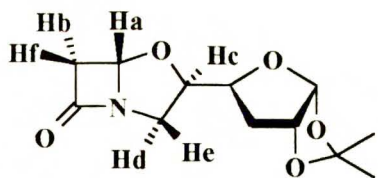
J 11.7 Hz, benzyl), 5.19 (d, 1H, J 2.3 Hz, H-5'), 5.89 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : ($M-15$)⁺, obliczono dla C₁₃H₁₈NO₆S: 316.08548. Otrzym.: 316.0855.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _b	4.7
	H _c	4.5
H _b	H _a	12.8
	H _d	10.5
H _c	H _d	7.2
	H _a	7.2

(2'R, 5'S) 4-C-(Klawamylo-2')-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo-α-D-ksylotetrafuranoza (191). Otrzymano z **181**; wyd 82%; $[\alpha]_D$ -136.4 (c 1.2, CH₂Cl₂); IR (CCl₄) 1789 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.50 (2s, 6H, izoprop.), 2.82 (dd, 1H, J 0.7, 16.1 Hz, H-6'a), 3.07 (ddd, 1H, J 0.9, 6.5, 12.0 Hz, h-6a), 3.26 (ddd, 1H, J 0.9, 2.7, 16.1 Hz, H-6'b), 3.41 (s, 3H, SCH₃), 3.77 (d, 1H, J 3.4 Hz, H-3), 3.96 (dd, 1H, J 6.8, 12.0 Hz, H-6b), 4.27 (dd, 1H, J 3.4, 5.8 Hz, H-4), 4.52 (q, 1H, H-5), 4.56 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-2), 5.33 (d, 1H, J 2.7 Hz, H-5'), 5.88 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : (M^+), obliczono dla C₁₃H₁₉NO₆: 285.12123. Otrzym.: 285.12162.

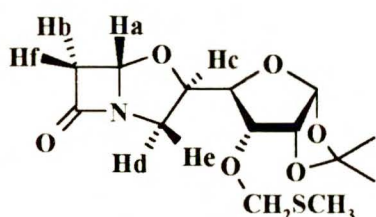
(2'R, 5'S) 4-C-(Klawamylo-2')-3-deoksy-1,2-O-izopropylideno-α-D-erytrotetrafuranoza (192) Otrzymano z **183** powtarzając ogólną procedurę. Wyd. 79%; $[\alpha]_D$ -134.3 (c 0.7, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1780 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.51 (2s, 6H, izoprop.), 1.62 (ddd, 1H, J 4.8, 10.6, 13.4 Hz, H-3a), 2.19 (dd, 1H, J 4.4, 13.4 Hz, H-3b), 2.84 (dd, 1H, J 0.5, 16.2 Hz, H-6'a), 2.89 (ddd, J 0.8, 6.3, 11.6 Hz, H-6a), 3.27 (ddd, 1H, J 0.9, 2.8, 16.2 Hz, H-6'b), 3.98 (dd, 1H, J 6.6, 11.6 Hz, H-6b), 4.24-4.33 (m, 2H, H-2', 4), 4.75 (t, 1H, H-2), 5.34 (d, 1H, J 2.8 Hz, H-5'), 5.82 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : obliczono dla C₁₂H₁₇NO₅: 255.11067. Otrzym.: 255.11031.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _c	5.3
	H _f	6.9
	H _c	0
H _f	H _a	14.1
	H _d	7.2
H _c	H _a	0

(2'R,5'S) 4-C-(Klawamylo-2')-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylotiometylo-α-D-rybotetrafuranoza (193). Otrzymano z **186**; wyd. 83%; $[\alpha]_D$ 48.5 (c 0.1, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 1780 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.36, 1.53 (2s, 6H, izoprop.), 2.18 (s, 3H, SCH₃), 2.85 (dd, 1H, J 0.6, 16.2 Hz, H-6'a), 3.06 (ddd, 1H, J 0.8, 6.7 Hz, H-6a), 3.28 (ddd, 1H, J 0.9, 2.8, 16.2 Hz, H-6b), 3.94 (dd, 1H, J

7.0, 11.6 Hz, H-6b), 4.06 (dd, 1H, J 4.4, 9.1 Hz, H-3), 4.19 (dd, 1H, J 3.3, 9.1 Hz, H-4), 4.52 (dt, 1H, H-5), 4.68 (t, 1H, H-2), 4.69, 4.84 (2d, 2H, J 11.9 Hz, benzyl), 5.41 (d, 1H, J 2.8 Hz, H-5'), 5.79 (d, 1H, J 3.7 Hz, H-1); MS (EI, HR) m/z : (M-15)⁺, obliczono dla C₁₃H₁₈NO₆S: 316.08548. Otrzym.: 316.085623.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _c	4.2
	H _f	7.1
	H _e	0
H _f	H _a	17.2
H _c	H _d	6.4
	H _a	0

(S)-1,2-O-izopropylideno-1,2,4-butanotriol (212) otrzymano z estru metylowego kwasu (S)-jabłkowego powtarzając procedurę opracowaną przez Coreya i współpracowników¹⁵⁰. $[\alpha]_D$ -2.1 (c 1.0, CH₃OH), (lit.¹⁵⁰ $[\alpha]_D$ -1.86 (c 1.6, CH₃OH)).

(S)-2-(1-etoksyetylo)propan-1-ol (215) otrzymano z kwasu (S)-mlekowego stosując opisany przez Hintzera¹⁵¹ dwuetapowy cykl przemian, t.wrz. 62°C (4 mmHg), (lit.¹⁵¹ t.wrz. 71°C (12 mmHg)).

(S) 1-O-Benzyl-4-O-(triizopropylbenzenosulfonylo)-1,2,4-butanotriol (200), **(S) 4-O-benzyl-1-O-(triizopropylbenzenosulfonylo)-1,2,4-butanotriol (201)** i **(S) 4-O-benzyl-1-O-trifenylsilylo-1,2,4-butanotriol (202)** otrzymano z (S)-1,2-O-izopropylideno-1,2,4-butanotriolu (212) wykorzystując standardową sekwencję reakcji: 1) sulfonylowanie lub benzylowanie, 2) kwaśna hydroliza grupy izopropylidenu, 3) sulfonylowanie, benzylowanie lub silylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w otrzymanym diolu. Produktów pośrednich nie analizowano.

200: $[\alpha]_D$ -7.3 (c 1.2, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3580 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.24, 1.27 (2s, 18H, 3 x izoprop.), 1.70-1.98 (m, 2H, H-3,3'), 2.85 (sept., 1H, izoprop.), 3.36 (dd, 1H, J 7.3, 9.4 Hz, H-1), 3.50 (dd, 1H, J 3.3, 9.4 Hz, H-1'), 3.98 (m, 1H, H-2), 4.18 (sept., 2H, 2x izoprop.) 4.08-4.32 (m, 2H, H-4a,4b), 4.54 (s, 2H, Benzyl); MS (EI, HR) m/z (M⁺), obliczono dla C₂₆H₃₈O₅S: 462.24399. Otrzym.: 462.24377. Anal. elemen. dla C₂₆H₃₈O₅S: C, 67.50; H, 8.28; S, 6.93. Otrzym.: C, 67.53; H, 8.37; S, 6.89.

201: $[\alpha]_D$ -5.0 (c 0.98, CH₂Cl₂); IR (CHCl₃): 3498 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.24, 1.27 (2s, 18H, 3 x izoprop.), 1.69-1.92 (m, 2H, H-3,3'), 2.91 (sept. 1H, izoprop.), 3.57-3.78 (m, 2H, H-4a, 4b),

3.92-4.16 (m, 3H, H-1,1',2), 4.13 (sept. 2H, izoprop.), 4.50 (s, 2H, Benzyl); MS (EI, HR) m/z (M^+), obliczono dla $C_{26}H_{38}O_5S$: 462.24399. Otrzym.: 462.24377. Anal. elemen. dla $C_{26}H_{38}O_5S$: C, 67.50; H, 8.28; S, 6.93. Otrzym.: C, 67.62; H, 8.20; S, 7.02.

202: $[\alpha]_D$ -0.55 (*c* 1.5, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$): 3531 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.67-1.87 (m, 2H, H-3a, 3b), 3.52-3.83 (m, 4H, H-1a, 1b, 4a, 4b), 3.95 (m, 1H, H-2), 4.46 (s, 2H, Benzyl); MS (HR, LSIMS) m/z ($M+Na$)⁺, obliczono dla $C_{29}H_{30}O_3SiNa$: 477.186985. Otrzym.: 477.18632. Anal. elemen. dla $C_{29}H_{30}O_3Si$: C, 76.61; H, 6.65. Otrzym.: C, 76.44; H, 6.63.

(3R)-1-O-(Trifenylosililo)butano-1,3-diol (203). Związek **203** otrzymano z handlowo dostępnego (R)-1,3-butanodiolu w wyniku standardowej reakcji silylowania trifenylochlorosilanem, wyd. (70%); $[\alpha]_D$ -2.4 (*c* 1.4, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$): 3507 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.17 (d, 3H, CH_3), 1.60-1.85 (m, 2H, H-2a, 2b), 3.90-4.15 (m, 3H, H-1a, 1b, 3); MS (HR, LSIMS) m/z ($M+H$)⁺, obliczono dla $C_{22}H_{25}O_2Si$: 349.16238. Otrzym.: 349.163026. Anal. elemen. dla $C_{22}H_{24}O_2Si$: C, 75.82; H, 6.94. Otrzym.: C, 75.70; H, 6.85.

(S)-1-O-Benzyl-2-O-winylo-4-O-(triizopropylbenzenosulfonylo)butano-1,2,4-triol (206). Roztwór **200** (0.46 g, 1 mmol) i octanu rtęci (0.08 g, 0.25 mmol) ogrzewano w eterze butylowo-winyłowym (15 cm^3) w temp. wrzenia w ciągu 6 godz. Postęp reakcji kontrolowano chromatograficznie (TLC). Po całkowitym zaniku alkoholu eter butylowo-winyłowy usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w eterze etylowym (100 cm^3), a następnie przemyto nasyconym roztworem Na_2CO_3 (2×50 cm^3). Warstwę eterową suszono nad $MgSO_4$, a rozpuszczalnik usunięto na wyparce. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu 9.5:0.5. Otrzymano **206** (0.3 g, 62%) bezbarwny olej, $[\alpha]_D$ -6.7 (*c* 0.30, CH_2Cl_2); IR (film): 1650 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.23, 1.24, 1.26, 1.27 (4s, 18H, izoprop.), 1.90-2.15 (m, 2H, H-3a, 3b), 2.91 (sept. 1H, izoprop.), 3.44-3.64 (m, 2H, H-1a, 1b), 4.00 (dd, 1H, *J* 1.8, 6.6 Hz, H-2'a), 4.02-4.22 (m, 5H, H-2, 4a, 4b, 2x izoprop.), 4.30 (dd, 1H, *J* 1.8, 14.1 Hz, H-2'b), 4.53 (s, 2H, Benzyl), 6.28 (dd, 1H, *J* 6.6, 14.1 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z (M^+H), obliczono dla $C_{28}H_{41}O_5S$: 489.26747. Otrzym.: 489.2673. Anal. elemen. dla $C_{28}H_{40}O_5S$: C, 68.85; H, 8.20; S, 6.56. Otrzym.: C, 68.40; H, 8.10; S, 6.28.

(S)-4-O-Benzyl-2-O-winylo-1-O-(triizopropylbenzenosulfonylo)butano-1,2,4-triol (207). Związek **207** otrzymano z **201** powtarzając procedurę zastosowaną dla przemiany **200** →

206. Wyd. 56%; IR (film): 1703 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} -17.8$ (c 0.50, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24, 1.27 (2s, 18 H, izoprop.), 1.88 (m, 1H, H-3a, 3b), 2.91 (sept. 1H, izoprop.), 3.54 (t, 2H, H-4a, 4b), 3.96 (dd, 1H, J 1.8, 6.6 Hz, H-2'a), 4.03-4.32 (m, 5H, H-1a, 1b, 2, 2x izoprop.), 4.25 (dd, 1H, J 1.8, 14.0 Hz, H-2'b), 4.46 (s, 2H, Bn), 6.22 (dd, 1H, J 6.6, 14.0 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{SNa}$: 511.24802. Otrzym.: 511.2473.

(2S)-4-O-Benzyl-2-O-(1'-etoksyetylo)-1-O-(trifenylosililo)butano-1,2,4-triol (213).

Do roztworu **202** (1.00 g, 2.2 mmol) w eterze etylowo-winylowym (5 cm^3) dodano w temp. 0°C kwas trifluoroctowy (1 μl). Zawartość kolby doprowadzono do temp. pokojowej i mieszano przez 4 dni, a następnie dodano sproszkowanego Na_2CO_3 (1.0 g) do zobojętnienia kwasu. Roztwór przesączono i zatężono. Surowy produkt chromatografowano na żelu krzemionkowym w układzie heksan:eter t-butyloowo-metylowy (9:1), otrzymując związek **213** (1.01 g, 94%); jako równomolową mieszaninę diastereoizomerów. IR (film): 1436 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) wybrane sygnały pochodzące od pary diastereoizomerów: 1.01, 1.11 (2t, 3H, CH_2CH_3), 1.21, 1.24 (2d, 3H, CH_3), 4.63, 4.79 (2q, 1H, O-CH(CH_3)-O); MS (HR, LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$: 527.26176. Otrzym.: 527.2619. Anal. elemen. dla $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$: C, 75.25; H, 7.27. Otrzym.: C, 75.10; H, 7.15.

(3R)-3-O-(1'-Etoksyetylo)-1-O-(trifenylosililo)butano-1,3-diol (214). Związek **214**

otrzymano z **203** powtarzając procedurę zastosowaną dla przemiany **202**→**213**. Wyd. 99%, IR (film): 1117, 1429 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) wybrane sygnały pochodzące od pary diastereoizomerów: 4.60, 4.71 (2q, 1H, J 5.3 Hz, 2x O-CH(CH_3)-O); MS (HR, LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$: 443.201843. Otrzym.: 443.2018. Anal. element. dla $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: C, 72.28; H, 7.62. Otrzym.: C, 72.10; H, 7.46.

(2S)-2-O-(1'-Etoksyetylo)-1-O-(trifenylosililo)propano-1,2-diol (216). Związek **216**

otrzymano z **215** (4.86 g, 33 mmole) w wyniku standardowej reakcji silylowania. Otrzymano (13.0 g, 96%) **216** olej. IR (film): 1171; 1429 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) *inter alia*: 1.07, 1.15 (2t, 3H, CH_2CH_3), 1.16, 1.18 (2d, 3H, CHCH_3), 1.26 (d, 1H, CH_3), 4.74, 4.80 (2q, 1H, O-CH-O); MS (HR, LSIMS) m/z : ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$: 429.186189. Otrzym.: 429.186017. Anal. element. dla $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: C, 73.85; H, 7.44. Otrzym.: C, 73.87; H, 7.20.

(2S)-2-O-(1'-Etoksyetylo)-1-O-(triizopropylsililo)propano-1,2-diol (217). Związek

217 otrzymano z **215** powtarzając standardową reakcję silylowania. Wyd. 85%; IR (film): 1101, 1463 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) *inter alia*: 4.79, 4.88 (2q, 1H, O-CH(CH₃)-O); MS (HR, LSIMS) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$, obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$: 305.25119. Otrzym.: 305.2513. Anal. element. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$: C, 63.16; H, 11.84. Otrzym.: C, 63.22; H, 11.80.

(S)-4-O-benzylo-1-O-(trifenylsilylo)-2-O-winylobutano-1,2,4-triol (208). Do roztworu acetalu **213** (1.05 g, 2.0 mmole) w CH_2Cl_2 (2 cm^3) dodano w atmosferze argonu trietyloamine (0.42 cm^3 , 3.0 mmola). Mieszaninę schłodzono do temp. 0°C i wkroplono TMSOTf (0.50 cm^3 , 2.6 mmola). Zawartość kolby mieszano w temp. 0°C przez 3 godz. do zaniku substratu (TLC), po czym dodano 10% NaOH (1 cm^3) i mieszaninę rozcieńczono heksanem (20 cm^3). Po rozdzieleniu faz warstwę organiczną suszono nad MgSO_4 , a następnie zatężono. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie, stosując jako eluent układ heksan:eter t-butyloowo-metylowy (9.5:0.5). Otrzymano **208** (0.8 g, 83%); $[\alpha]_D$ -15.5 (*c* 0.5, CH_2Cl_2); IR (film): 1632 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.73-2.05 (m, 2H, CH_2), 3.45-3.62 (m, 2H, CH_2OBn), 3.83 (d, 2H, CH_2OSi), 3.91 (dd, 1H, *J* 1.5, 6.5 Hz, H-2'a), 4.07 (m, 1H, H-2), 4.25 (dd, 1H, *J* 1.5, 14.1 Hz, H-2'b), 4.45 (s, 2H, Benzyl), 6.31 (dd, 1H, *J* 6.5, 14.1 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z (M^+Na), obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$: 503.20184. Otrzym.: 503.2028. Anal. element. dla $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: C, 77.50; H, 6.67. Otrzym.: C, 77.28; H, 6.60.

(R)-1-O-(Trifenylsilylo)-3-O-winylobutano-1,3-diol (209). Związek **209** otrzymano z **214** w wyniku procedury opisaney dla związku **208**. Wyd. 72%; $[\alpha]_D$ +3.2 (*c* 0.6, CH_2Cl_2); IR (film): 1642 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (d, 3H, CH_3), 1.60-1.98 (m, 2H, H-2a, 2b), 3.75-4.15 (m, 4H, H-1a, 1b, 3, 2'a), 4.25 (dd, 1H, *J* 1.5, 14.2 Hz, H-2'b), 6.26 (dd, 1H, *J* 6.6, 14.2 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z (M^+Na), obliczono : 397.159845. Otrzym.: 397.1600.

(S)-1-O-(Trifenylsilylo)-2-O-winylopropano-1,2-diol (210). Związek **210** otrzymano z **216** podobnie jak eter winylowy **208**. Wyd. 80%; $[\alpha]_D$ +1.8 (*c* 1.5, CH_2Cl_2); IR (film): 1638 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (d, 3H, *J* 6.3 Hz, CH_3), 3.71 (dd, 1H, *J* 5.2, 10.5 Hz, H-1a), 3.84 (dd, 1H, *J* 5.8, 10.5 Hz, H-1b), 3.94 (dd, 1H, *J* 1.5, 6.5 Hz, H-2'a), 4.02 (m, 1H, H-2), 4.23 (dd, 1H, *J* 1.5, 14.1 Hz, H-2'b), 6.31 (dd, 1H, *J* 6.5, 14.1 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa}$: 383.144325. Otrzym.: 383.144413.

(S)-1-O-(Triizopropylsilylo)-2-O-winylopropano-1,2-diol (211). Związek **211** otrzyma

no podobnie jak eter winylowy **208**. Wyd. 71%; $[\alpha]_D +4.3$ (c 0.7, CH_2Cl_2); IR (film): 1633 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 (d, 1H, J 6.3 Hz, CH_3), 3.61 (dd, 1H, J 5.5, 10.1 Hz, H-1a), 3.77 (dd, 1H, J 5.7, 10.1 Hz, H-1b), 3.96 (dd, 1H, J 1.5, 6.6 Hz, H-2'a), 3.97 (sext. 1H, H-2), 4.28 (dd, 1H, J 1.5, 14.1 Hz, H-2'b), 6.38 (dd, 1H, J 6.6, 14.1 Hz, H-1'), MS (HR, LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$: 259.20933. Otrzym.: 259.20934. Anal. element. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 65.12; H, 11.63. Otrzym.: C, 64.86; H, 11.60.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-benzylo-4-O-(triizopropylbenzenosulfonyl)butano-1,2,4-triol (**218 i 219**). Reakcję [2+2]cykloaddycji CSI do eteru winylowego **206** (0.24 g, 0.5 mmola) przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla przemiany **136**→**138**, otrzymano 0.13 g, 50% **218/219** jako równomolową mieszaninę diastereoizomerów. IR (CHCl_3): $1769, 3412\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały należne **218** *inter alia*: 2.83 (ddd, 1H, J 0.7, 1.4, 15.0 Hz, H-3'a), 3.08 (ddd, 1H, J 2.8, 3.9, 15.0 Hz, H-3'b), 5.26 (dd, 1H, J 1.4, 3.9 Hz, H-4'); sygnały należne **219** *inter alia*: 2.76 (ddd, 1H, J 0.9, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 3.06 (ddd, 1H, J 2.7, 4.1, 15.0 Hz, H-3'b), 5.04 (dd, 1H, J 1.5, 4.1 Hz, H-4'). MS (HR, LSIMS) m/z (M^++1), obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_6\text{S}$: 532.27328. Otrzym.: 532.27306.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-4-O-benzylo-1-O-(triizopropylbenzenosulfonyl)butano-1,2,4-triol (**220 i 221**). Mieszaninę **220/221** w proporcji 7:3 otrzymano w reakcji CSI z eterem winylowym **207** z wydajnością (58%). IR (CHCl_3): $1772, 3409\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały należne **220** *inter alia*: 2.79 (ddd, 1H, J 0.7, 1.5, 15.2 Hz, H-3'a), 3.05 (ddd, 1H, J 2.6, 4.0, 15.2 Hz, H-3'b), 5.14 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'); sygnały należne **221** *inter alia*: 2.74 (ddd, 1H, J 0.9, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 5.05 (dd, 1H, J 1.5, 3.9 Hz, H-4'); MS (EI, HR) m/z (M^+), obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S}$: 531.26545. Otrzym.: 531.26540.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-4-O-benzylo-1-O-(trifenylsilylo)butano-1,2,4-triol (**222 i 223**). Mieszaninę **222/223** w proporcji 4.7:1 otrzymano w reakcji CSI z eterem winylowym **208** z wydajnością (56%). IR (film): $1770, 3267\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały należne **222** *inter alia*: 2.74 (ddd, 1H, J 0.8, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 2.90 (ddd, 1H, J 2.6, 4.0, 15.0 Hz, H-3'b), 5.14 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'); sygnały należne **223** *inter alia*: 2.95 (ddd, 1H, J 2.5, 4.0, 15.0 Hz, H-3'b), 5.03 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'); MS (HR LSIMS) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺, obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NSi}$: 524.226192. Otrzym.: 524.2257.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-4-O-benzyl-1-O-tosylobutano-1,2,4-triol (226 i 227). Do roztworu 0.10 g, 0.20 mmola **222/223** (stosunek izomerów 5:1) w bezwodnej pirydynie (1 cm³) dodano powoli kompleks fluorowodoru w pirydynie (0.026 g, 0.26 mmol). Zawartość kolby mieszano w temp. pokojowej 3 godz., po czym całość zatężono na wyparce. Surową mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w bezwodnej pirydynie (1 cm³), a następnie dodano chlorku tosyłu (0.10 g, 0.5 mmol). Po 4 godz. zawartość kolby wylano do wody i ekstrahowano octanem etylu (2×10 cm³). Po zatężeniu surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluent heksan:octan etylu (4:1). Otrzymano mieszaninę **226/227** (81%). IR (film): 1774, 3282 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **226**: 1.61, 1.74 (2m, 2H, H-3a, 3b), 2.73 (ddd, 1H, *J* 0.7, 1.4, 15.1 Hz, H-3'a), 3.02 (ddd, 1H, *J* 2.7, 4.0, 15.1 Hz, H-3'b), 3.49 (m, 1H, H-4a), 3.60 (dt, 1H, H-4b), 3.89 (m, 1H, H-2), 3.97 (dd, 1H, *J* 7.4, 10.5 Hz, H-1a), 4.06 (dd, 1H, *J* 3.0, 10.5 Hz, H-1b), 4.41, 4.51 (2d, 2H, *J* 11.8 Hz, Benzyl), 5.08 (dd, 1H, *J* 1.4, 4.0 Hz, H-4'); sygnały należne **227** *inter alia*: 2.71 (ddd, 1H, *J* 0.6, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 2.98 (ddd, 1H, *J* 2.7, 4.0, 15.0 Hz, H-3'b), 5.00 (dd, 1H, *J* 1.5, 4.0 Hz, H-4'); MS (HR, LSIMS) *m/z* (M+H)⁺, obliczono dla C₂₁H₂₆O₆NS: 420.148092. Otrzym.: 420.148085.

(3R, 4'S) i (3I, 4'R) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-(trifenylosililo)butano-1,3-diol (228 i 229). Mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **228/229** w proporcji 1:2.6 otrzymano w wyniku [2+2]cykloaddykcji CSI do **209**, warunki reakcji podobne jak dla przemiany **136**→**138**. Wyd. 25%. IR (film): 1767, 3257 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **228** *inter alia*: 1.15 (d, 1H, *J* 6.5 Hz, CH₃), 2.78 (ddd, 1H, *J* 0.7, 1.4, 14.9 Hz, H-3'a), 3.04 (ddd, 1H, *J* 2.7, 3.9, 14.9 Hz, H-3'b), 4.99 (dd, 1H, *J* 1.5, 2.8 Hz, H-4'); sygnały należne **229** *inter alia*: 1.17 (d, 1H, *J* 6.3 Hz, CH₃), 2.72 (dd, 1H, *J* 0.6, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 2.94 (dd, 1H, *J* 2.9, 4.0, 15.0 Hz, H-3'b), 4.96 (dd, 1H, *J* 1.5, 4.0 Hz, H-4'). MS (HR, LSIMS) *m/z* (M+Na)⁺, obliczono dla C₂₅H₂₇O₃NSiNa: 440.165788. Otrzym.: 440.165753.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-(trifenylosililo)propano-1,2-diol (234 i 235). Mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **234/235** w proporcji 6.7:1 otrzymano w wyniku [2+2]cykloaddykcji CSI do **210**, warunki reakcji podobne jak dla przemiany **136**→**138**. Wyd. 25%. IR (film): 1769, 3269 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **234** *inter alia*: 1.15 (d, 1H, *J* 6.2 Hz, CH₃), 2.77 (ddd, 1H, *J* 0.5, 1.5, 15.1 Hz, H-3'a), 2.96 (ddd, 1H, *J* 2.9, 3.9, 15.1 Hz, H-3'b), 5.21 (dd, 1H, *J* 1.5, 3.9 Hz, H-4'); sygnały należne **235** *inter alia*: 1.10 (d, 1H, *J* 6.4 Hz, CH₃), 2.79 (ddd, 1H, *J* 0.7, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 3.05 (ddd, 1H, *J* 2.8, 4.0, 15.0 Hz, H-3'b), 5.11 (dd,

1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'). MS (HR, LSIMS) m/z (M+H)⁺, obliczono dla C₂₄H₂₆O₃NSi: 404.168194. Otrzym.: 404.167923.

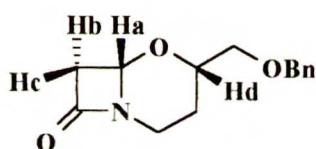
(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-(triizopropylsilylo)propano-1,2-diol (236 i 237). Mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **236/237** w proporcji 5.5:1 otrzymano w wyniku [2+2]cykloaddycji CSI do **211**, warunki reakcji podobne jak dla przemiany **136**→**138**. Wyd. 27%; IR (film): 1771, 3263 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **236** *inter alia*: 2.87 (ddd, 1H, J 0.6, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 3.11 (ddd, 1H, J 2.7, 3.9, 15.0 Hz, H-3'b), 5.34 (dd, 1H, J 1.5, 3.9 Hz, H-4'); sygnały należne **237** *inter alia*: 2.83 (ddd, 1H, J 0.9, 1.5, 15.0 Hz, H-3'a), 5.18 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'). MS (HR, LSIMS) m/z (M+H)⁺, obliczono dla C₁₅H₃₁NO₃Si : 302.215147. Otrzym.: 302.213864.

(3R, 4'S) i (3R, 4'R) 3-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-tosylobutano-1,3-diol (232 i 233). Mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **228/229** (1:2.7) poddano dwuetapowej sekwencji reakcji opisanej dla przemiany **222/223** → **226/227**. Otrzymano mieszaninę **232/233** (65%). IR (film): 1770, 3279 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **232** *inter alia*: 2.78 (ddd, 1H, J 0.6, 1.5, 14.9 Hz, H-3'a), 3.11 (ddd, 1H, J 2.7, 4.0, 14.9 Hz, H-3'b), 4.01 (dt, 1H, J 4.5, 4.5, 9.9 Hz, H-1a), 4.26 (dt, 1H, J 3.5, 9.9, 10.0 Hz, H-1b), 5.08 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'); sygnały należne **233** *inter alia*: 1.19 (d, 1H, 6.2 Hz, CH₃), 2.46 (s, 1H, Ts), 2.74 (ddd, 1H, J 0.3, 1.5, 15.1 Hz, H-3'a), 3.05 (ddd, 1H, J 2.9, 4.0, 15.1 Hz, H-3'b), 4.07 (dt, 1H, J 5.0, 5.0, 9.9 Hz, H-1a), 4.17 (ddd, 1H, J 4.6, 9.0, 9.9 Hz, H-1b), 5.03 (dd, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'). MS (HR, EI) m/z M⁺, obliczono dla C₁₄H₁₉O₅NS : 313.098395. Otrzym.: 313.098016.

(2S, 4'S) i (2S, 4'R) 2-O-(Azetydyn-2'-on-4'-yl)-1-O-tosylopropano-1,2-diol (240 i 241). Mieszaninę 4-alkoksyazetydynonów **234/235** (6.7:1) poddano dwuetapowej sekwencji reakcji opisanej dla przemiany **222/223** → **226/227**. Otrzymano mieszaninę **240/241** (73%). IR (film): 1772, 3266, 3349 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) sygnały należne **240** *inter alia*: 1.18 (d, 3H, J 6.3 Hz, CH₃), 2.46 (s, 3H, Ts), 2.77 (ddd, J 0.4, 1.5, 15.1 Hz, H-3'a), 3.07 (ddd, 1H, J 2.9, 3.9, 15.1 Hz, H-3'b), 3.88 (m, 1H, H-2), 3.94 (dd, 1H, J 7.1, 10.5 Hz, H-1a), 4.00 (dd, 1H, J 3.5, 10.5 Hz, H-1b), 5.16 (dd, 1H, J 1.5, 3.9 Hz, H-4'); sygnały należne **241** *inter alia*: 1.17 (d, 3H, J 6.4 Hz), 2.79 (ddd, 1H, J 0.5, 1.5, 15.1 Hz, H-3'a), 3.10 (ddd, 1H, J 2.8, 4.0, 15.1 Hz, H-3'b), 5.11 (dd, 1H, J 1.5, 4.0 Hz, H-4'); MS (HR, LSIMS) m/z (M+H)⁺, obliczono dla C₁₃H₁₈O₅SN : 300.090565. Otrzym.: 300.091288.

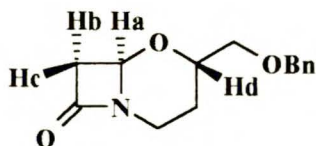
(2S, 6R) i (2S, 6S) 2-[(Benzyloksy)metylo]-1-oksacefamy (242 i 243). Mieszaninę β -laktamów 218/219 poddano reakcji wewnątrzcząsteczkowego alkilowania w warunkach opisanych dla przemiany 114/115 \rightarrow 129/130. Mieszaninę reakcyjną podzielono na żelu krzemionkowym (eluent, heksan:octan etylu 3:2), otrzymując dwie frakcje chromatograficzne w stosunku 1:1. Wyd. 82%.

242: pierwsza frakcja: $[\alpha]_D -24.7$ (*c* 0.3, CH₂Cl₂); IR (film) 1763, 3497 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (m, 1H, H-3), 1.98 (m, 1H, H-3'), 2.79 (dd, *J* 0.6, 14.9 Hz, H-7), 3.12 (ddd, 1H, *J* 1.8, 3.2, 14.9 Hz, H-7'), 3.19 (m, 1H, H-4), 3.69 (dd, 1H, *J* 4.9, 10.2 Hz, CH_AH_BOBn), 3.72 (ddd, 1H, *J* 4.0, 13.2 Hz, H-4'), 3.79 (dd, 1H, *J* 6.1, 10.2 Hz, CH_AH_BOBn), 4.19 (quint, 1H, H-2), 4.59 (s, 2H, Benzyl), 5.18 (dd, 1H, *J* 0.6, 3.2 Hz, H-6); MS (EI, HR) *m/z* (M⁺), obliczono dla C₁₄H₁₇NO₃: 247.12084. Otrzym.: 247.120513.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _c	3.4
	H _d	6.2
H _d	H _a	7.1
	CH _a H _b OBn	2.5

243: druga frakcja: $[\alpha]_D +37.6$ (*c* 0.2, CH₂Cl₂); IR (film) 1766, 3501 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.51-1.57 (m, 2H, H-3,3'), 2.87 (dd, *J* 0.6, 14.9 Hz, H-7), 3.00 (m, 1H, H-4), 3.15 (ddd, 1H, *J* 1.8, 3.3, 14.9 Hz, H-7'), 3.45 (dd, 1H, *J* 4.2, 10.2 Hz, CH_AH_BOBn), 3.54 (dd, 1H, *J* 6.4, 10.2 Hz, CH_AH_BOBn), 3.82 (m, 1H, H-2), 3.91 (m, 1H, H-4'), 4.55, 4.61 (2d, 2H, *J* 12.2 Hz, Benzyl), 4.98 (dd, 1H, *J* 0.6, 3.3 Hz, H-6); MS (HR, EI) *m/z* (M+H)⁺, obliczono dla C₁₄H₁₇NO₃: 247.12084. Otrzym.: 247.120513.



naświetlany	obserwowany	% NOE
H _a	H _b	5.7
	CH _a H _b OBn	3.1
	H _d	0
H _d	CH _a H _b OBn	2.6
	CH _a H _b OBn	2.0
	H _a	0

(2S, 6S) i (2S, 6R) 2-[(2'Benzyloksy)etylo]klawam (244 i 245). Mieszaninę β -laktamów 220/221 poddano reakcji wewnątrzcząsteczkowego alkilowania w warunkach opisanych dla

przemiany **114/115**→**129/130**. Otrzymano mieszaninę klawamów **244/245**, w stosunku 2.4:1. Mieszanina **226/227** podana alkilowaniu daje mieszaninę klawamów **244/245**, w stosunku 7:1; IR (film) 1770 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), **244**: 1.81-1.98 (m, 2H, CH_2), 2.65 (ddd, 1H, J 0.9, 7.5, 11.7 Hz, H-3a), 2.23 (dd, 1H, J 0.9, 16.4 Hz, H-6a), 3.27 (ddd, 1H, J 0.9, 2.9, 16.4 Hz, H-6b), 3.58 (m, 2H, CH_2OBn), 3.98 (dd, 1H, J 6.0, 11.7 Hz, H-3b), 4.38 (m, 1H, H-2), 4.49, 4.51 (2d, 2H, J 11.9 Hz, Benzyl), 5.29 (bd, 1H, J 2.9 Hz, H-5); **245**: 1.94 (m, 2H, CH_2), ~2.83 (1H, H-6a), 3.15 (ddd, 1H, J 0.6, 5.7, 10.6 Hz, H-3a), 3.23 (ddd, 1H, J 0.8, 2.7, 16.0 Hz, H-6b), 3.42 (dd, J 7.2, 10.6 Hz, H-3b), ~3.53 (m, 2H, CH_2OBn), 4.45 (m, 1H, H-2), 5.12 (bd, 1H, J 2.7 Hz, H-5); MS (HR EI) $m/z\ M^+$, obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.12084. Otrzym.: 247. 120513.

(2R, 6S) i (2R, 6R) 2-Metylo-1-oksacefam (246 i 247). W wyniku wewnątrzcząsteczkowego alkilowania mieszaniny **232/233** otrzymano cefamy **246 i 247** w proporcji 1:3. Wyd. 72%; IR (film): 1767 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) sygnały należne **246** *inter alia*: 1.26 (d, 3H, J 6.3 Hz, CH_3), 1.49-1.52 (m, 2H, H-3a, 3b), 2.83 (dd, 1H, J 0.6, 14.8 Hz, H-7), 2.97 (m, 1H, H-4a), ~3.14 (1H, H-7b), 3.68 (m, 1H, H-2), 3.88 (ddd, 1H, J 1.6, 5.6, 13.5 Hz, H-4b), 4.94 (d, 1H, J 3.2 Hz, H-6); sygnały należne **247** *inter alia*: 1.26 (d, 3H, J 6.8 Hz, CH_3), 1.43 (m, 1H, H-3a), 2.01 (m, 1H, H-3b), 2.80 (dd, 1H, J 0.6, 14.8 Hz, H-7a), 3.14 (ddd, 1H, J 1.8, 3.3, 14.8 Hz, H-7b), 3.19 (m, 1H, H-4a), 3.76 (ddd, 1H, J 3.3, 6.7, 13.5 Hz, H-4b), 4.27 (m, 1H, H-2), 5.14 (d, 1H, J 0.6, 3.3 Hz, H-6). MS (EI, HR) $m/z\ M^+$, obliczono dla $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 141.078979. Otrzym.: 141.077352. Anal. element. dla $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 59.57; H, 7.80; N, 9.93. Otrzym.: C, 59.32; H, 7.68; N, 9.42.

(2S, 5S) i (2S, 5R) 2-Metyloklawam (248 i 249). W wyniku wewnątrzcząsteczkowego alkilowania mieszaniny **240/241** otrzymano klawamy **248 i 249** w proporcji 7:1. Wyd. 89%; IR (film): 1784 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): sygnały należne **248** *inter alia*: 1.30 (d, 3H, J 6.1 Hz, CH_3), 2.53 (ddd, 1H, J 0.9, 7.5, 11.6 Hz, H-3a), 2.83 (dd, 1H, J 1.0, 16.4 Hz, H-6a), 3.28 (ddd, 1H, J 0.9, 2.9, 16.4 Hz, H-6b), 3.96 (ddd, 1H, J 0.3, 5.9, 11.5 Hz, H-4b), 4.36 (m, 1H, H-2), 5.33 (dd, 1H, J 0.4, 2.9 Hz, H-5); sygnały należne **249** *inter alia*: 1.36 (d, 3H, J 6.2 Hz, CH_3), 2.86 (dd, 1H, J 16.0 Hz, H-6a), 3.16 (ddd, 1H, J 0.9, 6.5, 10.5 Hz, H-4a), 3.24 (ddd, 1H, J 0.8, 2.7, 16.0 Hz, H-6b), 3.29 (dd, 1H, J 6.9, 10.5 Hz, H-3b), 4.41 (m, 1H, H-2), 5.13 (d, 1H, J 2.7 Hz, H-5); MS (HR, EI) $m/z\ M^+$, obliczono dla $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$: 127.06333. Otrzym.: 127.063362.

Poniższe 5-hydroksy cukry otrzymano z 3-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksa-furanozy w wyniku standardowej reakcji sulfonylowania.

3-Deoksy-6-*O*-(*p*-metoksybenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksa-furanoza: olej, wyd. 68%; $[\alpha]_D -3.8$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3588 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.80 (ddd, 1H, *J* 4.5, 10.5, 13.5 Hz, H-3a), 2.12 (dd, 1H, *J* 4.5, 13.5 Hz, H-3b), 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 3.95-4.20 (m, 4H, H-4,5,6a,6b), 4.75 (m, 1H, H-2), 5.76 (d, 1H, *J* 3.8 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M-CH₃)⁺, obliczono dla C₁₅H₁₉O₈S: 359.08006. Otrzym.: 359.079959.

3-Deoksy-6-*O*-tosylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksa-furanoza: olej, wyd. 74%; $[\alpha]_D -4.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film): 3480 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (ddd, 1H, *J* 4.5, 10.5, 13.5 Hz, H-3a), 2.10 (dd, 1H, *J* 4.5, 13.5 Hz, H-3b), 2.45 (s, 3H, Ts), 3.93-4.20 (m, 4H, H-4,5,6a,6b), 4.72 (m, 1H, H-2), 5.76 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M-CH₃)⁺, obliczono dla C₁₅H₁₉O₇S: 343.08514. Otrzym.: 343.084877.

3-Deoksy-6-*O*-(*p*-chlorobenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ryboheksa-furanoza: olej, wyd. 70%; $[\alpha]_D -3.4$ (*c* 0.4, CH₂Cl₂); IR (film): 3475 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.80 (ddd, 1H, *J* 4.5, 10.5, 13.4 Hz, H-3a), 2.11 (dd, 1H, *J* 4.5, 13.4 Hz, H-3b), 3.93-4.24 (m, 4H, H-4,5,6a,6b), 4.73 (m, 1H, H-2), 5.76 (d, 1H, *J* 3.4 Hz, H-1); MS (EI, HR) *m/z*: (M-CH₃)⁺, obliczono dla C₁₄H₁₆O₇ClS: 363.03052. Otrzym.: 363.030168.

Etery 5-*O*-winyłowe **262-264** otrzymano z powyższych 5-hydroksy cukry wykorzystując katalizowaną octanem rtęci reakcję transwinyłowania. Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną dla 3-*O*-winylofuranoz.

3-Deoksy-6-*O*-(*p*-metoksybenzenosulfonylo)-1,2-*O*-izopropylideno-5-*O*-winylo- α -D-ryboheksa-furanoza (262): wyd. 65%; $[\alpha]_D -1.1$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂); IR (film) 1638 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 1.77 (ddd, 1H, *J* 4.6, 10.5, 13.4 Hz, H-3a), 2.14 (dd, 1H, *J* 4.6, 13.4 Hz, H-3b), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.00-4.25 (m, 5H, H-2'a 4,5,6a,6b), 4.30 (dd, 1H, *J* 1.9, 13.9 Hz, H-2'b), 4.70 (t, 1H, *J* 3.6, 4.2 Hz, H-2), 5.75 (d, 1H, *J* 3.6 Hz, H-1), 6.25 (dd, 1H, *J* 6.4, 13.9 Hz, H-1'); MS (EI, HR) *m/z*: (M-CH₃)⁺, obliczono dla C₁₇H₂₁O₈S: 385.095708. Otrzym.: 385.095539.

3-Deoksy-6-O-tosylo-1,2-O-izopropylideno-5-O-winylo- α -D-ryboheksosofuranoza (263);

wyd. 74%; $[\alpha]_D -1.3$ (c 0.2, CH_2Cl_2); IR (film) 1637 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.30, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 1.82 (ddd, 1H, J 4.7, 10.4, 13.5 Hz, H-3a), 2.14 (dd, 1H, J 4.7, 13.5 Hz, H-3b), 2.44 (s, 3H, Ts), 4.01 (dd, 1H, J 1.9, 6.3 Hz, H-2'a), 4.04-4.25 (m, 4H, H-4,5,6a,6b), 4.30 (dd, 1H, J 1.9, 13.9 Hz, H-2'b), 4.70 (t, 1H, J 3.6, 4.2 Hz, H-2), 5.75 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1), 6.27 (dd, 1H, J 6.4, 13.5 Hz, H-1'); MS (EI, HR) m/z : $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{S}$: 369.10079. Otrzym.: 396.10044.

3-Deoksy-6-O-(p-chlorobenzenosulfonylo)-1,2-O-izopropylideno-5-O-winylo- α -D-ryboheksosofuranoza (264); wyd. 74%; $[\alpha]_D -2.7$ (c 0.9, CH_2Cl_2); IR (film) 1643 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.30, 1.47 (2s, 6H, izoprop.), 1.74 (ddd, 1H, J 2.7, 9.7, 16.1 Hz, H-3a), 2.14 (dd, 1H, J 2.7, 16.1 Hz, H-3b), 4.01 (dd, 1H, J 2.0, 6.5 Hz, H-2'a), 4.06-4.25 (m, 4H, H-4,5,6a,6b), 4.30 (dd, 1H, J 2.0, 14.0 Hz, H-2'b), 4.70 (t, 1H, J 3.6, 4.2 Hz, H-2), 5.75 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-1), 6.27 (dd, 1H, J 6.5, 14.0 Hz, H-1'); MS (HR, LSIMS) m/z : $(\text{M}+\text{Na})^+$, obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{ClSNa}$: 427.05942. Otrzym.: 427.059144.

(S)-2-O-Winylomaślan metylu (265) Otrzymano z handlowego kwasu (S)-masłowego powtarzając dwuetapową sekwencję reakcji opracowaną przez Dujardina⁵³; t.wrz. 72°C (12 mmHg); $[\alpha]_D +96$ (c 1.2, CH_2Cl_2); IR (film) $1643, 1690\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1.17 (d, 3H, J 6.2 Hz, CH_3), 2.25 (dd, 1H, J 6.0, 15.6 Hz, H-3a), 2.67 (dd, 1H, J 7.0, 15.6 Hz, H-3b), 3.44 (s, 3H, CO_2Me), 4.13 (dd, 1H, J 1.5, 6.6 Hz, H-2'a), 4.39 (m, 1H, H-2), 4.53 (dd, 1H, J 1.5, 14.2 Hz, H-2'b), 6.35 (dd, 1H, J 6.6, 14.2 Hz, H-1'); Anal. element. dla $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$: Oblicz.: C, 58.33, H, 8.33. Otrzym.: C, 57.9, H, 8.3.

(S)-1-O-(Trifenylsilylo)propano-1,2-diol (204). Do roztworu zawierającego **216** (2.0 g, 5 mmoli) w eterze etylowym (30 cm^3) dodano kwas p-toluenosulfonylowy (0.5 g). Postęp reakcji kontrolowano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Po zaniku substratu (4 godz.) do mieszaniny reakcyjnej dodano NaHCO_3 (1 g), a następnie roztwór przesączono i zatężono. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (eluent heksan:octan etylu 1:1) otrzymując 1.3 g. (80%) **204** jako bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D +3.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3480 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.11 (d, 3H, J 6.3 Hz, CH_3), 3.55 (dd, 1H, J 7.8, 10.0 Hz, H-1a), 3.76 (dd, 1H, J 3.3, 10.0 Hz, H-1b), 3.92 (m, 1H, H-2); Anal. element. dla $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$: Oblicz.: C, 75.45, H, 6.58. Otrzym.: C, 75.6, H, 6.7.

(2S, 3S)-4-O-(Triizopropylbenzenosulfonylo)-1,2-O-izopropylideno-L-treitol (272).

Otrzymano zgodnie z przepisem literaturowym.¹⁶⁸

Kondensacja 4-acetoksyazetydynonu z chiralnymi alkoholami 151, 165, 204, 272.

Przepis ogólny. Do intensywnie mieszanego roztworu zawierającego 0.5 mmola alkoholu i Pd(OAc)₂ (0.007 g, 0.03 mmola) w 2 cm³ benzenu dodano w temp. pokojowej mieszaninę 4-acetoksyazetydynonu (0.064 g, 0.5 mmola) i trietyloaminy (0.051 g, 0.5 mmola) w 1 cm³ benzenu. Zawartość kolby mieszano przez 12 godz. kontrolując postęp reakcji (TLC). Roztwór przesączono, przemyto solanką, suszono nad MgSO₄ i zateżono. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

5. LITERATURA CYTOWANA

- ¹ M. Chmielewski, Z. Kałuża, *Carbohydr. Res.*, (1987), **167**, 143.
- ² M. Chmielewski, Z. Kałuża, W. Abramski, D. Mostowicz, B. Hintze, C. Bełzecki, *Bull. Pol. Ac.: Chem.*, (1987), **35**, 245.
- ³ Z. Kałuża, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, (1989), **45**, 7195.
- ⁴ M. Chmielewski, J. Grodner, Wang Fudong, Z. Urbańczyk-Lipkowska, *Tetrahedron*, (1992), **48**, 2935.
- ⁵ M. Chmielewski, J. Grodner, *J. Carbohydr. Chem.*, (1992), **11**, 691.
- ⁶ Z. Kałuża, W. Abramski, C. Bełzecki, J. Grodner, D. Mostowicz, R. Urbański, M. Chmielewski, *Synlett*, (1994), 539.
- ⁷ Z. Kałuża, Wang Fudong, C. Bełzecki, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.*, (1990), **30**, 5171.
- ⁸ A.W. Johnson, *Ylides and Imines of Phosphorus*, John Wiley & Sons, INC, New York, 1993, 275-302.
- ⁹ A.W. Johnson, *Ylides and Imines of Phosphorus*, John Wiley & Sons, INC, New York, 1993, 221-263.
- ¹⁰ M. Le Corre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974), 2005
- ¹¹ F.N. Tebbe, G.W. Parshall, G.S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, (1978), **100**, 3611.
- ¹² N.A. Petatis, E.I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.*, (1990), **112**, 6392.
- ¹³ S.H. Pine, R. Zahler, D.A. Evans, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 3270.
- ¹⁴ N.A. Petatis, E.I. Bzowej, *Tetrahedron Lett.*, (1993), **34**, 1721.
- ¹⁵ T. Okazoe, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, (1985), **26**, 5581.
- ¹⁶ R.T. Jacobs, G.I. Feutrill, J. Meinwald, *J. Org. Chem.*, (1990), **55**, 4051; T. Imagawa, T. Sonobe, H. Ishiwari, T. Akiyama, M. Kawanisi, *J. Org. Chem.*, (1980), **45**, 2005.
- ¹⁷ J.J. Gajewski, K.R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.*, (1990), **55**, 1813
- ¹⁸ B.M. Johnson, K.P.C. Vollhardt, *Synlett*, (1990), 209.
- ¹⁹ P.A. Cole, C.H. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1990), 2119; L. Castedo, C.F. Mercos, M. Ruiz, G. Tojo, *Heterocycles*, (1990), **31**, 37; A.F. Kluge, *Tetrahedron Lett.*, (1978), **19**, 3629; M.J. Davies, C.J. Moody, R.J. Taylor, *Synlett*, (1990), 93; C. Earnshaw, C.J. Wallis, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979), 3099.
- ²⁰ J.C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 1837; J.C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 4997.
- ²¹ S. Kanemasa, J. Tanaka, H. Nagahama, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1985), **58**, 3385.

- ²² M.F. Shostakovski, B.A. Trofimov, A.S. Atavin, W.I. Lavrov, *Russian Chem. Rev.*, (1968), **37**, 907.
- ²³ B.A. Trofimov, L.A. Oparina, W.I. Lavrov, L.N. Parszina, *Zh. Org. Khim.*, (1995), **31**, 647.
- ²⁴ G. Bellucci, C. Chiappe, G. Lo Moro, *Synlett*, (1996), 880.
- ²⁵ M. Bassetti, B. Floris, *J. Org. Chem.*, (1986), **51**, 4140; M. Bassetti, B. Floris, G. Spadafora, *J. Org. Chem.*, (1989), **54**, 5934.
- ²⁶ M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), **104**, 5842.
- ²⁷ P.F. Hudrlik, A.M. Hudrlik, *J. Org. Chem.*, (1973), **38**, 4254.
- ²⁸ W.H. Watanabe, L.E. Conlon, *J. Am. Chem. Soc.*, (1956), **79**, 2828.
- ²⁹ P.M. Weintraub, Chi-Hsin R. King, *J. Org. Chem.*, (1997), **62**, 1560.
- ³⁰ R. Thiem, K. Rotscheidt, E. Breitmaier, *Synthesis*, (1989), 836; R. Rieger, E. Breitmaier, *Synthesis*, (1990), 697.
- ³¹ S. Danishefsky, M. Bednarski, T. Izawa, C. Maring, *J. Org. Chem.*, (1984), **49**, 2290.
- ³² J.E. Baldwin, G.A. Höfle, O.W. Lever, *J. Am. Chem. Soc.*, (1974), **96**, 7125.
- ³³ S.W. McComdie, B.B. Shankar, A.K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.*, (1985), **26**, 6301.
- ³⁴ N.S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 989.
- ³⁵ K.S.Y. Lau, M. Schlosser, *J. Org. Chem.*, (1978), **43**, 1595.
- ³⁶ M. Schlosser, Heng-xu Wei, *Tetrahedron*, (1997), **53**, 1735.
- ³⁷ V. Godebout, S. Lecomte, F. Levasseur, L. Duhamel, *Tetrahedron Lett.*, (1996), **37**, 7255.
- ³⁸ R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, (1979), **12**, 146; J.-L. Malleron, J.-C. Fiand, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press (1997), 61.
- ³⁹ C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, (1987), **52**, 3529.
- ⁴⁰ J.F. Normant, A. Commercon, M. Bourgain, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, (1975), **16**, 3833; Y. Gendreau, J.F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1979), 305.
- ⁴¹ A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, (1990), **8**, 489.
- ⁴² A. Alexakis, P. Mangeney, J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, (1986), **27**, 3143; A. Alexakis, P. Mangeney, J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 2363; A. Alexakis, F. Mhamdi, F. Lagasse, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, (1996), **12**, 3343.
- ⁴³ R.A. Wohl, *Synthesis*, (1974), 38; K. Alder, H. Niklas, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1954), **585**, 97; C.B. Reese, R. Saffill, J.E. Sulston, *Tetrahedron*, (1970), **26**, 1023; A.F. Kluge, I.S. Cloudsale, *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 4847.
- ⁴⁴ L.J. Dolby, K.S. Marshall, *Org. Prep. Proced.*, (1969), **1**, 229.

- ⁴⁵ E.J. Corey, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.*, (1994), **116**, 12089; I. Alonso, J.C. Carretero, J.L. Ruano, *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 3231.
- ⁴⁶ A. Zamojski, G. Gryniewicz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, (1982), **40**, 1; J. Jurczak, A. Gołębiowski, T. Bauer, *Synthesis*, (1985), 928; J. Jurczak, A. Gołębiowski, T. Bauer, S. Jarosz, *Tetrahedron*, (1986), **42**, 6477.
- ⁴⁷ P.M. Hatton, S. Sternhell, *J. Heterocycl. Chem.*, (1992), **29**, 935.
- ⁴⁸ F. Barbot, P. Miginiac, *Helv. Chim. Acta.*, (1979), **62**, 1451.
- ⁴⁹ R.D. Miller, D.R. Mac Kean, *Tetrahedron Lett.*, (1982), **23**, 323.
- ⁵⁰ P.G. Gassman, S.J. Burns, *J. Org. Chem.*, (1988), **53**, 7219; P.G. Gassman, S.J. Burns, K.B. Pfister, *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 1449.
- ⁵¹ M. Marsi, J.A. Gladysz, *Tetrahedron Lett.*, (1982), **23**, 631.
- ⁵² S.D. Rychnovsky, J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, (1991), **32**, 7223; S.D. Rychnovsky, J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, (1991), **32**, 7219.
- ⁵³ G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, (1995), **36**, 1653.
- ⁵⁴ S.M. Shostakovskij, V.G. Kozyrev, G.I. Ilina, O.B. Bannikova, *Zh. Prikl. Khim.*, (1977), **50**, 463.
- ⁵⁵ G.A. Gareev, L.P. Kirillova, A.M. Belousov, N.S. Bukina, L.I. Vereshchagin, *J. Org. Chem. USSR* (1980), **16**, 1494.
- ⁵⁶ E.R. de Ward, J. Kattenberg, H.O. Huisman, *Tetrahedron Lett.*, (1970), **11**, 4427.
- ⁵⁷ T. Mandai, K. Hara, T. Nakajima, M. Kadawa, J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, (1983), **24**, 4993.
- ⁵⁸ J. Otera, Y. Niibo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1986), **59**, 3977.
- ⁵⁹ M. Julia, D. Uguen, J.-N. Verpeaux, D. Zhang, *Synlett*, (1991), 505.
- ⁶⁰ C. Kaiser, J. Weinstock, C. Kaiser, J. Weinstock, *Org. Synth.*, (1976), **55**, 3.
- ⁶¹ W. Roth, W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.*, (1963), **2**, 405; R. Csuk, A. Fürstner, B.I. Glänzer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1986), 1149.
- ⁶² R.E. Ireland, C.S. Wilcox, S. Thaisrivongs, *J. Org. Chem.*, (1978), **43**, 786.
- ⁶³ A. Fürstner, H. Weidmann, *J. Carbohydr. Chem.*, (1988), **7**, 773.
- ⁶⁴ C.C. Price, W.H. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, (1961), **83**, 1773; H. Kloosterziel, J.A.A. van Drunen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, (1970), **89**, 32.
- ⁶⁵ M. Dumas, L. Vo-Quang, Y. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Tetrahedron Lett.*, (1989), **30**, 5121
- ⁶⁶ P. Golborn, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, (1973), 2870.
- ⁶⁷ E.J. Corey, J.W. Suggs, *J. Org. Chem.*, (1973), **38**, 3224; A.I. Meyers, J.R. Flisak, R.A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), **109**, 5446.

- ⁶⁸ D. Baudry, M. Ephritikine, H. Felkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1978), 694.
- ⁶⁹ H. Suzuki, H. Yashima, T. Hirose, M. Takahashi, Y. Moro-Oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.*, (1980), **21**, 4927; D.P. Curran, P.B. Jacobs, R.L. Elliot, B.-H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), **109**, 5280.
- ⁷⁰ J.F. Biellmann, M.J. Jung, *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), **90**, 1673.
- ⁷¹ E.N. Marvell, T. Li, *Synthesis*, (1973), 457.
- ⁷² L. Solá, J. Castro, A. Moyano, M.A. Pericás, A. Riera, *Tetrahedron Lett.*, (1992), **33**, 2863.
- ⁷³ S.E. Denmark, A. Thorarensen, *J. Am. Chem. Soc.*, (1997), **119**, 125.
- ⁷⁴ F. Charbonnier, A. Moyano, A.E. Greene, *J. Org. Chem.*, (1987), **52**, 2303.
- ⁷⁵ J. Jurczak, T. Bauer, C. Chapuis, *Methods of Organic Chemistry*, (Houben-Weyl), (1995) E 21, 2905.
- ⁷⁶ T. Arnold, H.-U. Reissig, *Synlett*, (1990), 514.
- ⁷⁷ S.E. Denmark, L.R. Marcin, *J. Org. Chem.*, (1995), **60**, 3221.
- ⁷⁸ S.L. Schreiber, A.H. Hovayda, H.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, (1983), **105**, 660.
- ⁷⁹ J.E. Bäckvall, S.K. Juntunen, *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), **109**, 6396.
- ⁸⁰ G.H. Posner, D.G. Wettlaufer, *Tetrahedron Lett.*, (1986), **27**, 667.
- ⁸¹ G.H. Posner, D.G. Wettlaufer, *J. Am. Chem. Soc.*, (1986), **108**, 7373.
- ⁸² L.F. Tietze, Ch. Schneider, *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 2476.
- ⁸³ A. Choudhury, R.W. Franck, R.B. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, (1989), **30**, 4921.
- ⁸⁴ R.W. Franck, T.V. John, *J. Org. Chem.*, (1983), **48**, 3269; R.B. Gupta, R.W. Franck, *J. Am. Chem. Soc.*, (1989), **111**, 7668.
- ⁸⁵ L. De Gaudenzi, S. Apparao, R.R. Schmidt, *Tetrahedron*, (1990), **46**, 277.
- ⁸⁶ J.J. Tufariello, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed., A. Padwa.; John Wiley and Sons: New York, (1984); **2**, 83; K.B.G. Torsell, *Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH: New York, (1988); M. Frederickson, *Tetrahedron*, (1997), **53**, 403.
- ⁸⁷ W. Carruthers, P. Coggins, J.B. Weston, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1991), 117.
- ⁸⁸ T.V. RajanBabu, G.S. Reddy, *J. Org. Chem.*, (1986), **51**, 5458.
- ⁸⁹ A.N. Boa, S.E. Booth, D.A. Dawkins, P.R. Jenkins, J. Fawcett, D.R. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1993), 1277; A.N. Boa, S.E. Booth, D.A. Dawkins, A.R. Hergueta, P.R. Jenkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1994), 953.
- ⁹⁰ E.A. Greene, F. Charbonnier, *Tetrahedron Lett.*, (1985), **26**, 5525.
- ⁹¹ M.B.M. de Azevedo, M.M. Murta, E.A. Greene, *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 4567.
- ⁹² J. Oh, *Tetrahedron Lett.*, (1997), **38**, 3249.

- ⁹³ H.E. Simmons, T.L. Cairns, S.A. Vladuchick, C.M. Hoiness, *Org. React.*, (1972), **12**, 83.
- ⁹⁴ T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Futugawa, *Tetrahedron*, (1990), **46**, 5955.
- ⁹⁵ T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Yoneda, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1990), **63**, 1080.
- ⁹⁶ R. Murali, C.V. Ramana, M. Nagarajan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1995), 217.
- ⁹⁷ A. Mori, T. Sugimura, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry*, (1997), **8**, 661.
- ⁹⁸ F.E. Ziegler, *Acc. Chem. Res.*, (1977), 227.
- ⁹⁹ P. Wipf, *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed., B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press: (1991), **5**, 827.
- ¹⁰⁰ R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 1155.
- ¹⁰¹ R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed., B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press: (1991), **7**, 389; R. Schwesinger, J. Willaredt, T. Bauer, *Methods of Organic Chemistry*, (Houben-Weyl), (1995) E 21e, 4599.
- ¹⁰² M. Gallant, J.T. Link, S.J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 343.
- ¹⁰³ H. Staudinger, *Liebig Ann. Chem.*, (1905), **356**, 51.
- ¹⁰⁴ L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert, *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed., B.M. Trost, Pergamon Press: Oxford (1991), **4**, 85; C. Palomo, *Recent Advances in the Synthesis of PS-5 and PS-6 Antibiotics* w *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Springer-Verlag, Berlin Haidelberg, (1990).
- ¹⁰⁵ I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, John Willey and Sons.
- ¹⁰⁶ J.M. Piper, M. Allard, M. Mamel, V. Chow, *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 4261.
- ¹⁰⁷ T. Sasaki, S. Eguchi, H. Yamada, *J. Org. Chem.*, (1973), **38**, 679.
- ¹⁰⁸ F. Effenberger, R. Gleiter, G. Kiefer, *Chem. Ber.*, (1966), **99**, 3892.
- ¹⁰⁹ M. Coenen, *Chem. Ber.*, (1947), **80**, 546.
- ¹¹⁰ B.A. Arbuzov, N.N. Zobova, *Synthesis*, (1982), 433.
- ¹¹¹ B.A. Arbuzov, N.N. Zobova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, (1966), **170**, 1317; B.A. Arbuzov, N.N. Zobova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1971), 203.
- ¹¹² B.A. Arbuzov, N.N. Zobova, R.N. Babasina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1968), 2137.
- ¹¹³ B. Byrne, Ch.A. Wilson II, W.C. Agosta, *Tetrahedron Lett.*, (1976), **26**, 2189.
- ¹¹⁴ S. Kawamura, Y. Sanemitsu, *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 414.
- ¹¹⁵ B.A. Arbuzov, N.N. Zobova, F.B. Balabanova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1973), 2056.
- ¹¹⁶ J. L. Chitwood, P.G. Gott, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, (1971), **36**, 2229.
- ¹¹⁷ P. Goebel, K. Clauss, *Liebigs Ann. Chem.*, (1969), **722**, 122.

- ¹¹⁸ R. Graf, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, (1968), **7**, 172.
- ¹¹⁹ W.A. Szabo, *Aldrichim. Acta*, (1977), **10**, 23.
- ¹²⁰ E.J. Moriconi, W.C. Meyer, *J. Org. Chem.*, (1971), **36**, 2841.
- ¹²¹ E.J. Moriconi, J.F. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, (1968), **12**, 1435.
- ¹²² D.B.R. Johnston, S.M. Schmitt, F.A. Bouffard, B.G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, (1978), **100**, 313.
- ¹²³ E.J. Moriconi, C.F. Hummel, J.F. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, (1969), **13**, 5325.
- ¹²⁴ J.D. Buynak, M. Narayana Rao, H. Pajouhesh, R.Y. Chandrasekaran, K. Finn, *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 4245; J.D. Buynak, M. Narayana Rao, *J. Org. Chem.*, (1986), **51**, 1571.
- ¹²⁵ K. Clauss, D. Grimm, G. Prossel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1974), 539.
- ¹²⁶ G. Franceschi, M. Alpegiani, C. Batistini, A. Bedeschi, E. Perrone, F. Zanni, *Pure Appl. Chem.*, (1987), **59**, 467.
- ¹²⁷ A.I. Mayers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, Wiley: New York, (1974), 285.
- ¹²⁸ Z. Kałuża, S.-H. Park, *Synlett*, (1996), 895.
- ¹²⁹ T. Ohashi, K. Kazunori, I. Soda, A. Miyama, K. Watanabe, E. P. A. 167154/167155, January 8, 1986.
- ¹³⁰ K. Kan, N. Ueyama, I. Soda, T. Ohashi, K. Watanabe, E. P. A. 247378, December 2, 1987.
- ¹³¹ E. Hungerbühler, E. P. A. 259268, March 9, 1988.
- ¹³² G. Schmid, E. P. A. 179318, April 30, 1986.
- ¹³³ Y. Kobayashi, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron*, (1992), **48**, 55.
- ¹³⁴ J. Grodner, R. Urbański, C. Bełżecki, M. Chmielewski, *Polish J. Chem.*, (1992), **66**, 813.
- ¹³⁵ Y. Ueda, C. E. Damas, V. Vinet, *Can. J. Chem.*, (1983), **61**, 2257.
- ¹³⁶ R. Graf, *Chem. Ber.*, (1956), **89**, 1071.
- ¹³⁷ R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, (1969), **8**, 781.
- ¹³⁸ T.J. Barton, R. Rogilo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1972), 878.
- ¹³⁹ J.R. Malpass, *Tetrahedron Lett.*, (1972), 4951.
- ¹⁴⁰ F. Effenberger, G. Prossel, P. Fischer, *Chem. Ber.*, (1971), **104**, 2002.
- ¹⁴¹ F.P. Cossio, G. Roa, B. Lecea, J.M. Ugalde, *J. Am. Chem. Soc.*, (1995), **117**, 12306.
- ¹⁴² R.D.G. Cooper, P.V. Demarco, D.O. Spry, *J. Am. Chem. Soc.*, (1969), **91**, 1528.
- ¹⁴³ G.V. Kaiser, C.W. Asbrook, T. Goodson, I.G. Wright, E.M. Van Heyningen, *J. Med. Chem.*, (1971), **14**, 426.
- ¹⁴⁴ J. R. E. Hoover, *Antibiotics II*, Ed. A. L. Demain, N. A. Solomon, Springer Verlag Berlin, (1983), 186.

- ¹⁴⁵ S. David, J. Eustache, A. Lubineau, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1974), 2274.
- ¹⁴⁶ W. Sowa, *Can. J. Chem.*, (1968), **46**, 1586.
- ¹⁴⁷ A.I. Vogel, *Preparatyka Organiczna*, WNT; Warszawa, 1984, 295.
- ¹⁴⁸ P.B. Bharat, L.E. Fellows, G.W.J. Fleet, *Tetrahedron*, (1987), **43**, 415.
- ¹⁴⁹ D. Hoppe, T. Hilpert, *Tetrahedron*, (1987), **43**, 2467.
- ¹⁵⁰ E.J. Corey, H. Niwo, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.*, (1978), **100**, 1942.
- ¹⁵¹ K. Hintzer, B. Koppenhoefer, V. Schuring, *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 3850.
- ¹⁵² T. Konosu, S. Oida, *Chem. Pharm. Bull.*, (1991), **39**, 2212.
- ¹⁵³ J.B. Lambert, H.F. Shurvall, L. Verbit, R.G. Cooks, G.H. Stont, *Organic Structural Analysis*, Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1976), 104.
- ¹⁵⁴ P.H. Bentley, E. Hunt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1980), 2222.
- ¹⁵⁵ J.-C. Müller, V. Toome, D.L. Pruess, J.F. Blount, M. Weigele, *J. Antibiot.*, (1983), **36**, 217.
- ¹⁵⁶ R. Busson, H. Vanderhaeghe, *J. Org. Chem.*, (1978), **43**, 4438; M. Wanning, H. Zähler, B. Krone, A. Zeek, *Tetrahedron Lett.*, (1981), **43**, 2539.
- ¹⁵⁷ N.L. Owen, N. Sheppard, *Trans. Faraday Soc.*, (1964), **60**, 634; E. Gallinella, B. Cadioli, *J. Mol. Struct.*, (1991), **249**, 343.
- ¹⁵⁸ E. Taskinen, *Tetrahedron*, (1978), **34**, 353.
- ¹⁵⁹ S.E. Denmark, M.E. Schnute, L.R. Marcin, A. Thorarensen, *J. Org. Chem.*, (1995), **60**, 3205.
- ¹⁶⁰ S. De Bernardo, J.P. Teng, G.J. Sasso, M. Weigele, *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 3457.
- ¹⁶¹ L.D. Hall, *J. Chem. Soc.*, (1961), 1537.
- ¹⁶² P.A. Lavene, R.L. Raymond, *J. Biol. Chem.*, (1933), **102**, 317.
- ¹⁶³ G. Jackson, H.F. Jones, S. Petursson, J. Webber, *Carbohydr. Res.*, (1982), **102**, 147.
- ¹⁶⁴ I.J. Goldstein, F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, (1957), **79**, 1188.
- ¹⁶⁵ R.S. Nevin, K. Sarkanen, C. Schnerch, *J. Am. Chem. Soc.*, (1962), **84**, 78.
- ¹⁶⁶ J.J. Patroni, R.V. Stick, *Austr. J. Chem.*, (1978), **31**, 445.
- ¹⁶⁷ O. Sakanaka, T. Ohmori, S. Kozaki, T. Snami, T. Ishii, S. Ohba, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1986), **59**, 1753.
- ¹⁶⁸ O. Neuß, B. Furman, Z. Kałuża, M. Chmielewski, *Heterocycles*, (1997), **45**, 265.

B Org. 220/98



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.220/98



8000000091011