

MICHAŁ M. WIĘCŁAW

*Reduktywna aktywacja amidów jako
metoda otrzymywania
sfunkcjonalizowanych amin: badania
syntetyczne wspomagane metodami
komputerowymi*

PRACA DOKTORSKA
PRZYGOTOWANA POD KIERUNKIEM
PROF. DRA HAB. BARTŁOMIEJA FURMANA

A - 21 - G

K - c - 122

K - c - 130

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.435/22



10000000109212



B. Omg.
435/22

*dziękuję
Magdalenie
bez wsparcia której
ta praca nie zostałaby ukończona*

Spis treści

Streszczenie 7

Summary 9

Przedślowie 11

Konwencje przyjęte w niniejszej dysertacji 11

Cel pracy 13

Publikacje 13

Konferencje 13

Finansowanie 14

Wykaz skrótów 14

Stan wiedzy 17

Trwałość amidów 17

Przekształcenia amidów 18

Aktywatory triflowe 20

Odczynnik Schwartza 31

Nowe perspektywy 48

Struktura a reaktywność 53

Badania syntetyczne 57

Funkcjonalizacja amidoestrów 57

Synteza tetrazolowych pochodnych iminocukrów 62

<i>Dociekania wspomagane komputerowo</i>	73
<i>Przebieg klasycznej reakcji azydo-Ugiiego</i>	73
<i>Rozważania mechanistyczne</i>	74
<i>Stereochemia przemiany</i>	79
<i>Program komputerowy tesliper</i>	85
<i>Istota programu</i>	85
<i>Detale implementacji</i>	90
<i>Podsumowanie</i>	101
<i>Detale techniczne</i>	103
<i>Ogólne procedury aktywacji amidów</i>	103
<i>Substraty do badań nad aktywacją amidoestrów</i>	104
<i>Funkcjonalizowane aminy wywiedzione z amidoestrów</i>	107
<i>Laktamy wywiedzione z cukrów prostych</i>	109
<i>Funkcjonalizowane iminocukry</i>	111
<i>Widma ¹H-NMR wykonane w d₈-THF</i>	119
<i>Dane krystalograficzne</i>	120
<i>Detale optymalizacji syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów</i>	123
<i>Badanie mechanizmu reakcji metodami obliczeniowymi</i>	124
<i>Analiza widm chiralooptycznych</i>	125

Streszczenie

Niniejsza dysertacja poświęcona jest w głównej mierze eksperymentom syntetycznym z zakresu chemii amidów, ale istotna jej część dotyczy badań przeprowadzonych metodami obliczeniowymi oraz programowania komputerowego, które wykonałem z przyczyny tych badań. Moim celem było sprawdzenie, jak współcześnie dostępne metody reduktywnej aktywacji amidów sprawdzają się w roli narzędzi do syntezy sfunkcjonalizowanych amin w złożonych układach reakcyjnych. Bazując na wnikliwych studiach literatury fachowej wyłoniłem cztery takie metody – wykorzystującą bezwodnik triflowy, odczynnik Schwartza, kompleks Vaska oraz kompleks van der Enta.

Badania rozpocząłem używając β -amidoestrów jako substratów w prostych funkcjonalizacjach. Przemiany te okazały się stanowić większe wyzwanie, niż oczekiwałem – udało mi się ich dokonać jedynie przy użyciu odczynnika Schwartza i z przeciętnym sukcesem. Lwią część prac poświęciłem zastosowaniu reduktywnej aktywacji laktamów wywiedzionych z cukrów prostych w wariacie wieloskładnikowej reakcji Ugiego. Otrzymałem na tej drodze kilka tetrazolowych pochodnych iminocukrów z doskonałą diastereoselektywnością.

Podczas tych eksperymentów zaobserwowałem po raz pierwszy, że reakcja azydo-Ugiego może przebiegać w aprotycznym środowisku. To zaskakujące odkrycie skłoniło mnie do pochylenia się nad przebiegiem omawianej reakcji. Zaproponowałem jej mechanizm, opierając się na poczynionych obserwacjach oraz badaniach *in silico*, prowadzonych metodami DFT.

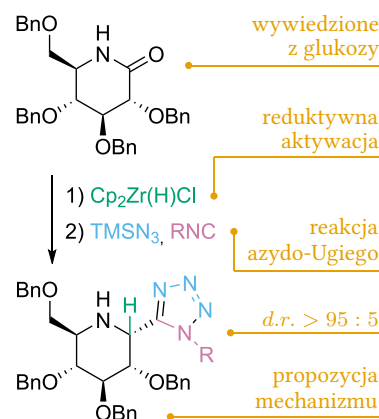
Ze wsparcia metod komputerowych korzystałem również podczas ustalania konfiguracji absolutnej jednego z produktów. Wyzwania, którym musiałem przy tym sprostać były dla mnie przyczynkiem do napisania programu komputerowego *tesliper*, ułatwiającego analizę wyników obliczeń kwantowo-chemicznych – przede wszystkim związanych z optymalizacją struktury i symulacją widm spektroskopowych. Stworzony przeze mnie program udostępniłem na licencji otwartego oprogramowania, a instrukcja jego użytkowania umieściłem w Internecie. W niniejszej dysertacji opisuję jego strukturę i podstawę funkcjonowania.

MICHAŁ M. WIĘCŁAW

Reduktywna aktywacja amidów jako metoda otrzymywania sfunkcjonalizowanych amin: badania syntetyczne wspomagane metodami komputerowymi

PRACA DOKTORSKA
PRZYGOTOWANA POD KIERUNKIEM
PROF. DR. HAB. BARTŁOMIEJA FURMANA

Lwia część niniejszej dysertacji opisuje diastereoselektywne przemiany wywiedzionych z cukrów prostych laktamów w wariacie wieloskładnikowej reakcji azydo-Ugiego z użyciem odczynnika Schwartza. Poniższy schemat prezentuje kluczowe aspekty tej reakcji i moich badań.



Wyzwania, które napotkałem podczas realizacji badań do niniejszej dysertacji doprowadziły do stworzenia programu komputerowego *tesliper*. Jego celem jest ułatwienie pracy przy symulacji widm spektroskopowych.

TESLIPER
Spectral Simulations Simplified

Program pozwala na komunikację poprzez interfejs graficzny lub skrypt w języku Python. Prosty przykład takiego skryptu prezentuję poniżej.

```
# przykład użycia programu
from tesliper import Tesliper
t = Tesliper("/input/path")
t.extract(recursive=True)
t.calculate_spectra()
t.export_spectra(fmt="csv")
```

Instrukcja użytkownika programu dostępna jest pod adresem www.tesliper.readthedocs.io.

Summary

This dissertation is mainly devoted to experiments in the field of chemistry of amides, however its important part concerns studies conducted with the use of computational methods, as well as computer programming that I have done because of these studies. My goal was to verify how relevant are the currently available methods of reductive activation of amides as a tool for synthesis of functionalized amines in complex reaction systems. On the basis of thorough literature research, I have selected four such methods—the ones employing triflic anhydride, Schwartz's reagent, Vaska's complex, and van der Ent's complex.

I began my research using β -amidoesters as substrates in simple functionalizations. These transformations have proved to be more challenging than I have anticipated—I have only managed to conduct them with moderate success by means of the Schwartz's reagent. The lion's share of my work was devoted to the use of reductive activation of sugar-derived lactams in the variant of the Ugi multicomponent reaction. In its course I was able to obtain a few examples of iminosugars-derived tetrazoles with excellent diastereoselectivity.

During these experiments, I have observed for the first time that the Ugi-azide reaction may take place in an aprotic environment. This surprising discovery led me to consider the course of the reaction in question. I have proposed its mechanism based on observations made and *in silico* research conducted by DFT methods.

I also relied on the support of computational methods to determine the absolute configuration of one of the products. The challenges that I had to overcome in this process influenced me to write tesliper software, which facilitates the analysis of the results of quantum-chemical calculations—especially those related to structure optimization and spectral simulations. I made the program I created available on an open source license and posted its usage instructions on the Internet. In this dissertation I describe program's structure and basis of its functioning.

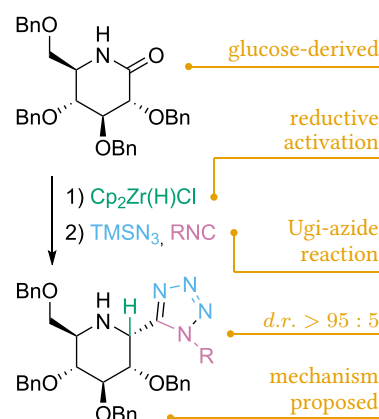
MICHAŁ M. WIĘCŁAW

Reductive activation of amides as a method of obtaining functionalized amines: computer-aided synthetic investigations

DOCTORAL THESIS

UNDER SUPERVISION OF
PROF. DR HAB. BARTŁOMIEJ FURMAN

The lion's share of this dissertation describes diastereoselective transformations of sugar-derived lactams in a variant of the multicomponent Ugi-azide reaction that employs the Schwartz's reagent. The scheme shown below illustrates key aspects of this reaction and of my research.



The challenges that I have faced in the course of this research led me to the creation of tesliper software. Its goal is to facilitate the work on the spectral simulations.



The software allows communication via a graphical interface or a Python script. A simple example of such a script is shown below.

```
# program's usage example
from tesliper import Tesliper
t = Tesliper("/input/path")
t.extract(recursive=True)
t.calculate_spectra()
t.export_spectra(fmt="csv")
```

Software's manual is available under the address www.tesliper.readthedocs.io.

Przedślowie

Konwencje przyjęte w niniejszej dysertacji

Każdy chemik zauważy, że forma graficzna niniejszej rozprawy doktorskiej różni się od zwykle spotykanych w naukach chemicznych. Zapewne najbardziej zwraca uwagę format tekstu — jest on inspirowany pracami Edwarda R. Tuftego¹, uznanego za eksperta w dziedzinie prezentowania informacji i pioniera wizualizacji danych². Tufte zauważa, że odnośniki do spodu strony, a tym bardziej końca tekstu, utrudniają czytanie, rozpraszając uwagę czytelnika. Zamiast tego umieszcza przypisy i komentarze na szerokim marginesie, komentując żartobliwie, że „to miejsce zaplanował dla nich Bóg”. Na takiej szacie graficznej korzysta również główny tekst — zawarty w kolumnie węższej niż cała strona, ma szerokość uznawaną za optymalną do czytania³.

Esencją podejścia Tuftego do prezentowania danych jest położenie nacisku na informatywność, a nie estetykę przekazu. Wizualizacja powinna ułatwić jak najlepsze zrozumienie danych w jak najkrótszym czasie, w jak najmniejszej przestrzeni i przy użyciu jak najprostszej formy. Sposób przedstawienia danych musi być jednoznaczny i nie może ich zniekształcać ani wymuszać ich interpretacji. Dane nie powinny być ozdabiane, a wszystkie zbędne elementy, takie jak ramki czy tło, nie powinny znajdować się na rysunkach, ponieważ odwracają uwagę od treści. Projektując graficzną stronę tego dokumentu starałem się stosować do tych zasad.

Jeden z paradygmatów kształcenia mówi, że nauka, będąc narzędziem poznania, powinna być przystępna. Jako że kolor może nieść istotną część informacji podczas prezentacji danych, przy tworzeniu grafik zawartych w tej pracy użyłem palety przyjaznej osobom z zaburzeniem rozpoznawania barw. Jako paletę jakościową użyłem schematu kolorów zaproponowanego przez Wonga⁴, natomiast jako paletę ilościową wykorzystałem viridis⁵ lub BrBG, zależnie od kontekstu. Wszystkie je prezentuję na rys. 1.

Na przystępność tekstu w ogromnym stopniu wpływa również wybór kroju pisma. Uważny czytelnik może zwrócić uwagę, że nie jest on jednakowy w całej objętości niniejszej dysertacji. Wzory chemiczne zapisuję czcionką zalecaną przez organizację IUPAC (Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej, ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*) zamiast dominującym, klasycznym krojem szeryfowym. W tym miejscu dodam, że doprecyzowu-

¹ E. R. Tufte, *The Visual Display of Quantitative Information*, Cheshire, Connecticut: Graphics Press, 2001, ISBN: 0-9613921-4-2; E. R. Tufte, *Envisioning Information*, Cheshire, Connecticut: Graphics Press, 1990, ISBN: 0-9613921-1-8; E. R. Tufte, *Visual Explanations*, Cheshire, Connecticut: Graphics Press, 1997, ISBN: 0-9613921-2-6; E. R. Tufte, *Beautiful Evidence*, First, Graphics Press, LLC, maj 2006, ISBN: 0-9613921-7-7.

² J. Yaffa, *The Information Sage*, 2011, URL: <https://washingtonmonthly.com/magazine/mayjune-2011/the-information-sage> (dostęp 14. 10. 2020).

³ R. G. Nanavati Anuj A.; Bias, *Visible Language* 2005, 39, s. 121–145.



Rysunek 1: Wykorzystane w niniejszej dysertacji palety kolorów, będące przyjazne osobom z zaburzeniem rozpoznawania barw.

⁴ B. Wong, *Nature Methods* 2011, 8, s. 441–441, DOI: 10.1038/nmeth.1618.

⁵ S. van der Walt i N. Smith, *mpl colormaps*, 2015, URL: <https://bids.github.io/colormap> (dostęp 14. 10. 2020).

jąc podstawniki ogólne⁶, używam znaku równości („=”) pokazując konkretne grupy lub atomy, a znaku tożsamości („≡”) prezentując koncepcje⁷.

Cyfry występujące w tekście również nie zawsze wyglądają tak samo. W większości są to tak zwane cyfry nautyczne, zaprojektowane tak, aby wizualnie współgrały z minuskułami⁸, ale do przedstawienia wielkości fizycznych i matematycznych użyłem cyfr zwykłych, aby zwiększyć ich czytelność. Podobny zabieg zastosowałem w przypadku numerów związków występujących w tekście, które są dodatkowo wyróżnione za pomocą pogrubienia. Kolejnym odstępstwem jest użycie jaśniejszego koloru do zapisu cytowań, co pozwala skupić uwagę na treści, a nie detalach technicznych.

Pewnie jak większość ludzi parających się naukami ścisłymi ulegam pokusie używania skrótów. Większość z nich to skrótownice standardowo używane przez chemików, jednak, dla jasności, wszystkie rozwijam przy ich pierwszym wystąpieniu. Zgodnie z konwencją zamieszczam również wykaz tych akronimów, wraz z ich znaczeniem, na następnych stronach.

Choć główna część tej dysertacji poświęcona jest badaniom z dziedziny syntezy organicznej, podczas pracy nad nią moje zainteresowania poszerzyły się. Stąd też czytelnik natrafi na fragmenty dotyczące obliczeń kwantowo-chemicznych, a nawet programowania komputerowego. Zwłaszcza ten ostatni temat wymaga dodatkowego komentarza jako najbardziej oddalony od podstawowej dyscypliny.

Gdy w tekście pojawia się odniesienie do nazw elementów opisywanego kodu źródłowego, sygnalizuję to używając kroju czcionki o stałej szerokości. Większe bloki kodu są wydzielone z tekstu, jak ten poniżej. Dla poprawienia czytelności **słowa kluczowe**⁹, **komentarze**, **dane tekstowe**, a także **niektóre zmienne** są wyróżnione przy użyciu koloru. Linie tych bloków są ponumerowane na lewym marginesie. Niestety, nie doczekały się one polskiego terminu i nazywane są – z języka angielskiego – listingami. List. 1 jest przykładem takiego bloku kodu.

```
1 if is_first_program():
2     print('Hello_world!')
3 else:
4     pass # nic nie rób
```

Tekst niniejszej rozprawy doktorskiej został przygotowany przy użyciu oprogramowania L^AT_EX, a jej kod źródłowy dostępny jest w dołączonych materiałach elektronicznych oraz w Internecie pod adresem www.github.com/mishioo/dysertacja. Znajdują się tam również, w katalogu „supplementary”, materiały dodatkowe – pliki .cif otrzymane w wyniku analizy rentgenostrukturalnej oraz specyfikacja struktur użytych w symulacji mechanizmu badanej przeze mnie reakcji.

⁶ Czyli grupy i atomy oznaczone jako X, R lub Rⁿ.

⁷ Na przykład „R ≡ alkil” albo „R¹ ≡ R²”.

⁸ Czyli małymi litrami.

⁹ Słowa kluczowe to ciągi znaków zarezerwowane w danym języku programowania, stanowiące część jego składni. Mają one z góry określone znaczenie, definiowane przez ten język.

Listing 1: Przykład formatowania bloku zawierającego kod źródłowy.

Cel pracy

Ramowym celem niniejszej pracy było sprawdzenie, jak współcześnie dostępne metody reduktywnej aktywacji amidów sprawdzają się w roli narzędzi do syntezy sfunkcjonalizowanych amin w złożonych układach reakcyjnych. Takie ujęcie zagadnienia, choć obejmuje meritum, zdecydowanie wymaga doprecyzowania. Wśród badanych przeze mnie „złożonych układów reakcyjnych” znajdują się dwie, wybrane arbitralnie, kategorie. Pierwszą są reakcje z amidami posiadającymi grupę estrową, która w reakcji reduktywnej aktywacji może być potencjalnym konkurentem wobec amidu. Drugą są reakcje wieloskładnikowe laktamów na przykładzie jednego z wariantów reakcji Ugiego. Natomiast do współczesnych metod reduktywnej aktywacji amidów zaliczam metodę opartą o wykorzystanie bezwodnika triflowego, reakcję z odczynnikiem Schwartza oraz katalityczne redukcje wobec kompleksów irydu – kompleksu Vaska i kompleksu van der Enta.

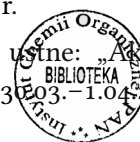
Za główny cel postawiłem sobie sprawdzenie, które z tych metod aktywacji mogą być zastosowane do przekształcenia amidu w funkcjonalizowaną aminę w każdym ze wspomnianych układów reakcyjnych oraz jaki jest zakres stosowalności skutecznych procedur. Podczas jego realizacji natrafiłem na trudności i wyzwania, którym starałem się zaradzić, wykorzystując metody wykraczające poza standardowo wykorzystywane w syntezie organicznej. Dzięki moim zainteresowaniom obejmującym dziedzinę nauk komputerowych, mogłem zastosować obliczenia metodami numerycznymi oraz programowanie komputerowe do uzyskania odpowiedzi na niektóre z powstałych wątpliwości i pokonania pewnych przeszkód. Dociekania te były dla mnie przyczynkiem do postawienia sobie celów dodatkowych – ustalenia przebiegu wariantu reakcji Ugiego, który badałem oraz stworzenie oprogramowania komputerowego, ułatwiającego analizę wyników obliczeń kwantowo-chemicznych.

Publikacje

- M. M. Więclaw i B. Furman, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2021**, 17, s. 115–123, DOI: 10.3762/bjoc.17.12
- M. M. Więclaw i S. Stecko, *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2018, s. 6601–6623, DOI: 10.1002/ejoc.201701537
- M. M. Więclaw, *Journal of Open Source Software*, w recenzji

Konferencje

- 19th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, poster: „Captodative functionalization of amidoesters”, Poland, Łódź, 19.10.2016 r.
- Ogólnopolskie Studenckie Mikrosymposium Chemików, wystąpienie ustne: „Aktywacja amidów na atak nukleofila jako metoda selektywnej funkcjonalizacji”, Białystok, 30.03.–1.04.2017 r.



- V Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, poster: „Aktywacja amidów na atak nukleofila jako metoda selektywnej funkcjonalizacji”, Polska, Łódź, 11.05.–12.05.2017 r.
- XIV Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'17, poster: „Captodative functionalization of amidoesters”, Polska, Warszawa, 9.06.2017 r.
- 26th ISHC Congress, poster, Regensburg, poster: „Chemoselective activation of amide carbonyls towards nucleophilic reagents”, Niemcy, Ratyzbona, 3.–8.09.2017 r.
- XX International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” and XVII International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds, poster: „Schwartz's reagent mediated nojirimycin derivatives synthesis”, Polska, Łódź, 23.–24.11.2017 r.
- XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organiczne, poster: „Synteza cukrowych pochodnych tetrazoli z użyciem odczynnika Schwartza”, Polska, Warszawa, 8.–11.04.2018 r.
- International Congress of Young Chemists YoungChem 2018, wystąpienie ustne: „Short and sweet: An approach to direct synthesis of iminosugar-derived tetrazoles”, Polska, Bydgoszcz, 10.–14.10.2018 r.
- XXI International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, poster: „An approach to direct synthesis of iminosugar derived tetrazoles”, Polska, Łódź, 23.11.2018 r.
- International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019, wystąpienie ustne: „An approach to direct synthesis of iminosugar derived tetrazoles”, Portugalia, Evora, 3.–6.09.2019 r.
- XXII International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, poster: „Iminosugar derived tetrazoles: direct synthesis and mechanistic insights”, Polska, Łódź, 22.11.2019 r.
- Virtual Winter Workshop „Multiscale modeling in materials science, chemistry, and biology: How to meet, greet, and beat scale-bridging challenges”, poster: „Tesliper: Spectral Simulations Simplified”, Niemcy, Karlsruhe, 22.–23.11.2021 r.
- 2022 #RSCPoster Twitter Conference, poster: „Tesliper: Spectral Simulations Simplified”, Internet, 1.03.2021 r.

Finansowanie

- Grant Preludium № 2017/25/N/ST5/00079 Narodowego Centrum Nauki
- Grant obliczeniowy PL-Grid

Wykaz skrótów

mCPBA kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy.

Boc grupa *tert*-butoksykarbonylowa.

CSD Cambridge Structural Database.

Cy grupa cykloheksylowa.

DBU 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en.

DFT teoria funkcjonału gęstości, ang. *density functional theory*.

DIBAL-H wodorek diizobutyloglinu.

DMF dimetyloformamid.

DMSO dimetylosulfotlenek.

DTBMP 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylopirydyna.

DTBP 2,6-di-*tert*-butylopirydyna.

ECD spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego.

HEH ester Hantzsha (ester dietylowy 3,5-dikarboksylanu 1,4-dihydro-2,6-dimetylopirydyny).

HWHM szerokość połówkowa pików w połowie jego maksymalnej wysokości.

IR spektroskopia w podczerwieni.

IUPAC Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej, ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*.

LiHMDS heksametylodisilazan litu.

MOM grupa metoksymetylowa.

MS spektrometria masowa, ang. *mass spectrometry*.

NBS *N*-bromosukcynoimid.

NOE ang. *Nuclear Overhauser Effect*.

NOESY ang. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*.

PMP grupa 4-metoksyfenylowa.

PYPL ang. *Popularity of Programming Language Index*.

RMSD ang. *Root-Mean-Square Deviation of atomic positions*.

SM siatka molekularna.

SPhos 2-dicycloheksylo-fosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl.

TBDPS grupa *tert*-butylo-di-fenylosililowa.

TBS grupa *tert*-butylo(dimetylo)sililowa.

TFA kwas trifluorooctowy.

TfO grupa triflowa.

THF tetrahydrofuran.

THP grupa 2-tetrahydropiranowa.

TLC chromatografia cienkowarstwowa, ang. *thin-layer chromatography*.

TMDS 1,1,3,3-tetrametylodisiloksan.

TMS grupa trimetylosililowa.

Ts grupa tosylowa.

UML *Unified Modeling Language*.

UT-4CR ang. *Ugi Tetrazole Four-Component Reaction*.

UV-Vis spektroskopia w zakresie nadfioletu i światła widzialnego.

VCD spektroskopia oscylacyjnego dichroizmu kołowego.

Stan wiedzy

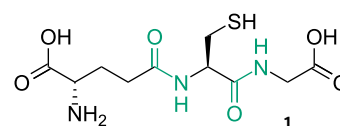
Trwałość amidów

Wiązanie amidowe występuje w naturze powszechnie. Można nawet pokusić się o stwierdzenie, że jest ono jednym z budulców życia – w końcu peptydy, podstawowa struktura biochemiczna złożonych organizmów, to łańcuchy aminokwasów, połączonych wiązaniami amidowymi. Za przykład posłużyć może, przedstawiony na rys. 2, glutation – trójpeptyd o właściwościach przeciwulceniowych, występujący powszechnie w organizmach roślinnych i zwierzęcych¹⁰.

Fragment amidowy można też znaleźć w wielu związkach biologicznie czynnych. Prosty przykładem jest lidokaina, przedstawiona na rys. 3, powszechnie stosowana jako środek miejscowo znieczulający. Przykładów takich można by przytoczyć wiele, bo jak pokazuje analiza produkcji farmaceutyków, 66 % leków syntezuje się tworząc wiązanie amidowe¹¹.

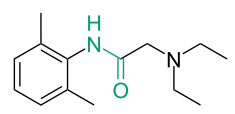
W latach 30. ubiegłego wieku firma DuPont wprowadziła poliamidy na rynek tworzyw sztucznych pod nazwą handlową Nylon. Ten bardzo trwały materiał szybko znalazł zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Stosuje się go przede wszystkim do wytwarzania syntetycznych włókien tekstylnych, ale też do produkcji szczoteczek do zębów, strun do instrumentów, żyłek wędkarskich, czy opakowań żywności.

Tę powszechność – zarówno wśród produktów naturalnych, jak i wytworów cywilizacji – amidy zawdzięczają między innymi swojej wyjątkowo niskiej reaktywności w porównaniu do innych związków karbonylowych. Dobrze obrazuje to liniowa skala reaktywności związków karbonylowych zaproponowana przez Mucsiego i Chassa (rys. 4)¹², nazwana przez nich skalą karbonylowości (ang. *carbonylicity*). Wiązanie amidowe ulega niewielu przemianom chemicznym, a jeśli już, to zwykle wymaga stosowania bardzo ostrych warunków prowadzenia reakcji. Ta niezwykła odporność wynika z bardzo efektywnego nakładania się orbitali molekularnych atomu azotu oraz π



Rysunek 2: Glutation – trójpeptyd o właściwościach przeciwulceniowych, z wiązaniami amidowymi zaznaczonymi na zielono.

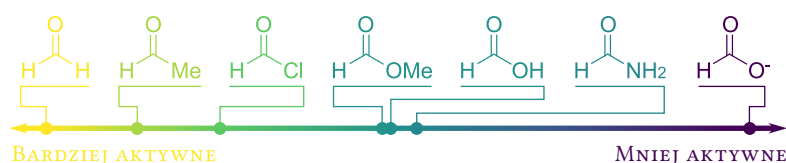
¹⁰ G. Wu i in., *The Journal of Nutrition* **2004**, 134, s. 489–492, DOI: 10.1093/jn/134.3.489.



Rysunek 3: Lidokaina – przykład leku posiadającego ugrupowanie amidowe (zaznaczone na zielono).

¹¹ J. S. Carey i in., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, 4, s. 2337–2347, DOI: 10.1039/B602413K.

¹² Z. Mucsi i in., *The Journal of Physical Chemistry A* **2008**, 112, s. 9153–9165, DOI: 10.1021/jp8048586.

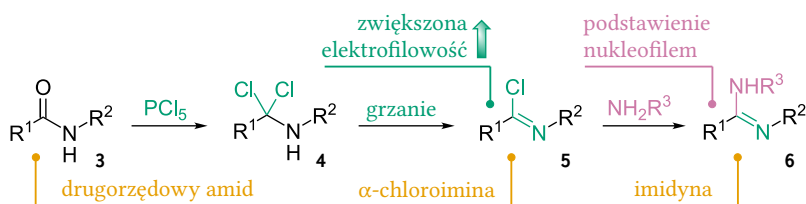


Rysunek 4: Względna reaktywność różnych grup karbonylowych wg skali karbonylowości Mucsiego i Chassa.

wiązania podwójnego C=O. Innymi słowy, różnica elektroujemności między atomami tlenu i azotu w amidach prowadzi do delokalizacji wolnej pary elektronowej atomu azotu. Jak widać na schem. 1, możliwe jest zatem wyrażenie grupy amidowej w postaci struktur rezonansowych: formy obojętnej oraz jonów obojnaczych¹³.

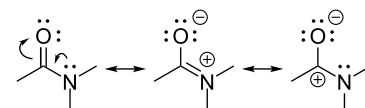
Przekształcenia amidów

Już w drugiej połowie XIX w. chemicy wiedzieli, że pierwszorzędowe amidy mogą ulegać reakcji odwodnienia pod wpływem tlenu fosforu, dając nityle. Amidy drugo- i trzeciorzędowe nie ulegają takiej przemianie, ale badania nad ich reaktywnością doprowadziły Wallacha do odkrycia innej interesującej reakcji. W roku 1877 pokazał on działanie PCl₅ w podwyższonej temperaturze na amidy drugorzędowe¹⁴. To doniesienie jest nie tylko pierwszą, ale i przełomową publikacją na temat przekształceń amidów, jaką można znaleźć w literaturze. Wallach zauważył powstawanie α-dichloroamin **4**, które podczas ogrzewania łatwo ulegają przekształceniu w α-chloroiminy **5**. Zauważył też, że związki te wykazują znaczną elektrofilowość, bowiem wchodzą w reakcję z aminami, dając imidyny **6**. Obserwacje te, przedstawione na schem. 2, były podwaliną kolejnych odkryć w tej dziedzinie.



W 1893 Bischler i Napieralski pokazali, że działając POCl₃ na wywiedziony z 2-fenyletyloaminy amid **7** można otrzymać pochodną dihydroizochinoliny **8**¹⁵. Jakiś czas później wariację tej przemiany przedstawili Pictet i Gams. Wychodząc z 2-hydroksy-2-fenetyloamidu otrzymali w jednym etapie produkt już odwodniony – izochinolinę¹⁶. W roku 1927 Vilsmeier i Haack pokazali, że reakcję tę można prowadzić nie tylko wewnątrzcząsteczkowo. Działając POCl₃ na N,N-dimetyloamid **9** wytworzyli kation chloroiminiowy **10**¹⁷, który ulega addycji do bogatych w elektrony pierścieni aromatycznych, tworząc α-chloroaminę **11**. Reakcji nie da się jednak zatrzymać na tym etapie – podczas przerobu następuje hydroliza adduktu, skutkując powstaniem odpowiedniego aldehydu (lub ketonu) arylowego **13**¹⁸. Mechanizm tego przekształcenia prezentują na schem. 4.

W roku 1881, czyli niedługo po odkryciu Wallacha, Hofmann pokazał pierwszą metodę syntezy amin z amidów¹⁹. W reakcji tej, w wyniku działania wodorotlenkiem sodu i bromem na pierwszorzędowy amid, powstaje izocyjanian, który następnie hydroлізуje z uwolnieniem cząsteczki CO₂. Powstaje pierwszorzędowa amina, która ma łańcuch węglowy krótszy o jeden atom. Obec-

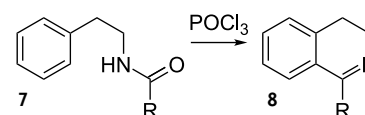


Schemat 1: Struktury rezonansowe wiązania amidowego, zapewniające mu niezwykłą trwałość.

¹³ L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3. ed., Cornell University press Ithaca, NY, 1960.

¹⁴ O. Wallach, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1877**, *184*, s. 1–127, DOI: 10.1002/jlac.18771840102.

Schemat 2: Przelomowe odkrycia Wallacha w dziedzinie chemii amidów.



Schemat 3: Ogólny schemat reakcji Bischlera-Napieralskiego.

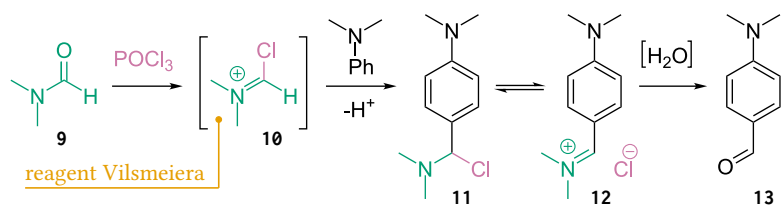
¹⁵ A. Bischler i B. Napieralski, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1893**, *26*, s. 1903–1908, DOI: 10.1002/cber.189302602143.

¹⁶ A. Pictet i A. Gams, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1910**, *43*, s. 2384–2391, DOI: 10.1002/cber.191004302206.

¹⁷ Związek ten nazywany jest reagentem Vilsmeiera.

¹⁸ A. Vilsmeier i A. Haack, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1927**, *60B*, s. 22–119.

¹⁹ A. W. Hofmann, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1881**, *14*, s. 2725–2736, DOI: 10.1002/cber.188101402242.

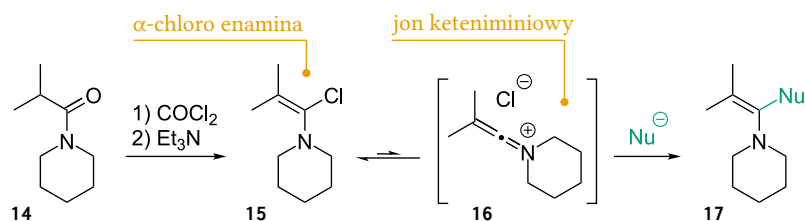


Schemat 4: Mechanizm reakcji Vilsmeiera-Haacka.

nie, ze względu na bezpieczeństwo oraz wygodę eksperymentatora, do przeprowadzenia tej reakcji stosuje się NBS (*N*-bromosukcynoimid)²⁰ jako źródło bromu oraz DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en) jako zasadę. Dopiero niemal 70 lat po publikacji Hofmanna pojawiła się w literaturze wzmianka o bardziej uniwersalnej metodzie syntezy amin z amidów. Nystrom i Brown stwierdzili, że możliwa jest redukcja amidowej grupy karbonylowej za pomocą glinowodoru litu²¹.

Redukcja przy użyciu LiAlH_4 jest dzisiaj najbardziej sztanarowym przykładem reaktywności amidów. Razem z reakcją odwodnienia, hydrolizą, przegrupowaniem Hofmanna, oraz reakcjami Vilsmeiera-Haacka i Bischlera-Napieralskiego, stanowi teraz podręcznikowy kanon. Przez długi czas przemiany te były właściwie jedynymi dostępnymi chemikom metodami modyfikacji grupy amidowej. Wszystkie wymagały użycia agresywnych warunków, które z dużym prawdopodobieństwem byłyby niekompatybilne z innymi grupami funkcyjnymi obecnymi w przekształcanym związku. Chemia amidów była więc raczej uboga, a wykorzystanie wiązania amidowego w syntezie często sprowadzało się do jego obecności w produktach.

Przełomem w tej materii była praca, którą opublikowali Ghosez, Haveaux i Viehe w 1969 roku. Przedstawili oni metodę syntezy α -chloroamin (**15**) z trzyczłonowych amidów (**14**) przy użyciu fosgeny i zasady (trietyloaminy lub pirydyny)²². Autorzy byli zaskoczeni łatwością z jaką związki te ulegają nukleofilowej substytucji atomu chloru. W roli nukleofila przetestowali reagenty Grignarda, związki litoorganiczne, alkoholany, tiolany oraz amidki (oznaczone na schem. 5 ogólnie jako Nu^-), otrzymując produkty z dobrymi wydajnościami (65–90%). Publikacja ta rozpoczęła nową erę w chemii amidów, dając początek idei *aktywacji wiązania amidowego*.

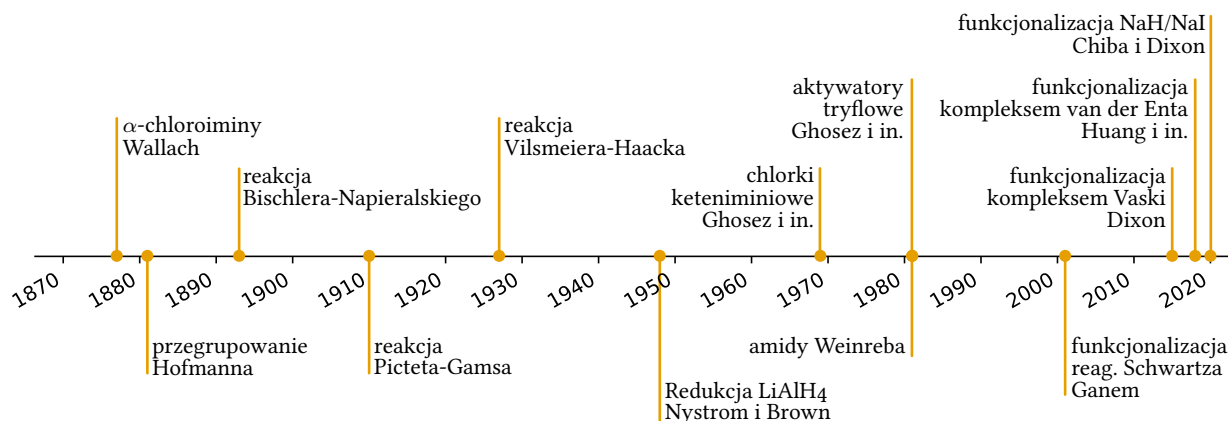


Schemat 5: Aktywacja amidu przez przekształcenie w α -chloroaminę.

²⁰ Właściwie *N*-bromosukcynoimid to nazwa zwyczajowa, wg nazewnictwa systematycznego powinno być: *N*-bromo imid kwasu bursztynowego.

²¹ R. F. Nystrom i W. G. Brown, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, s. 3738–3740, DOI: 10.1021/ja01191a057.

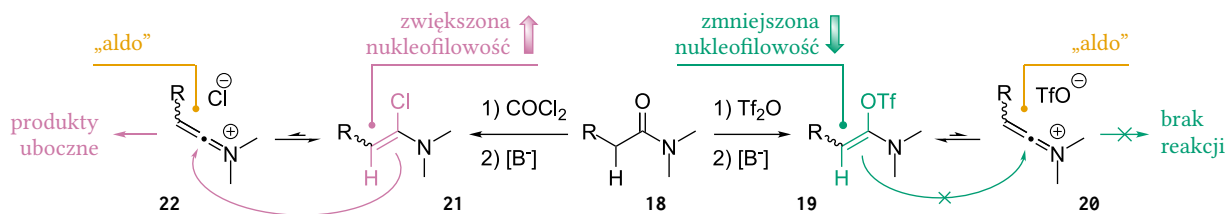
²² L. Ghosez, B. Haveaux i H. G. Viehe, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1969**, *8*, s. 454–455, DOI: 10.1002/anie.196904541.



Rysunek 5: Istotne wydarzenia związane z badaniami reaktywności, właściwości i funkcjonalizacji amidów.

Aktywatory tryflowe

Gdy metodologia zaprezentowana przez Ghoseza i in. została dokładniej przetestowana, okazało się że nie jest wolna od wad – wyzwaniem jest wykorzystanie soli keteniminiowych typu „aldo”²³, takich jak **22**. Ze względu na zwiększoną nukleofilowość ich prekursora – odpowiedniej α -chloroenaminy **21** – istotnym problemem jest znaczna ilość produktów ubocznych, powstających w wyniku reakcji tych dwóch cząsteczek. Sposób na pokonanie tej przeszkody został zaproponowany w latach 80-tych, również przez chemików z zespołu Ghoseza. Używając bezwodnika tryflowego ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$) zamiast fosgenu, otrzymali tryflową sól keteniminy poprzez α -trifloenaminy **19**²⁴. Związek ten jest mniej nukleofilowy i nie wstępuje w reakcję z powstającym dalej triflanem keteniminiowym **20**, co obrazuje schem. 6.



²⁴ J.-B. Falmagne i in., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1981**, 20, s. 879–880, DOI: 10.1002/anie.198108791.

Schemat 6: Różnica w reaktywności chlorowych i tryflowych pochodnych enamin z solami ketenimin. TfO: grupa triflowa.

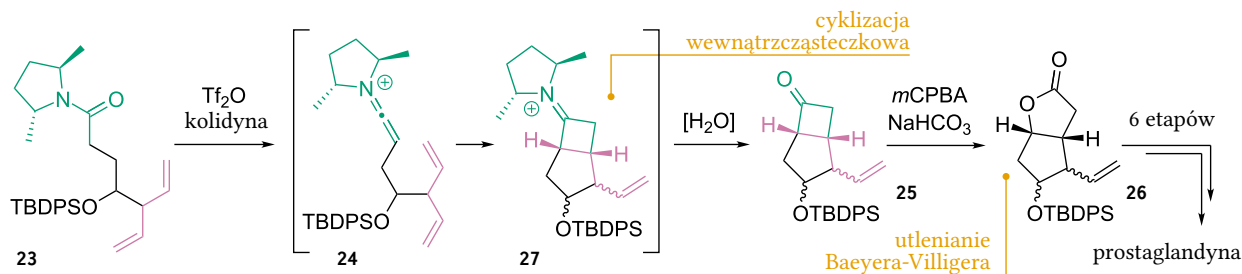
Ówczesnie szczególną wartość dostrzeżono w reakcji formalnej [2+2] cykloaddycji, której mogą ulegać sole ketenimin. Powstające w jej wyniku kationy iminiowe łatwo hydrolyzują, prowadząc do powstania pochodnych cyklobutanonu²⁵. Metodologię tę uznano za wartościową alternatywę cykloaddycji ketenów, zwłaszcza że sole ketenimin wykazują większą aktywność – w przeciwieństwie do tych pierwszych wstępują w reakcje z prostymi alkenami bez potrzeby stosowania podwyższonej temperatury²⁶. Reakcję tę udało się też przeprowadzić w wariacie wewnątrzcząsteczkowym, otrzymując związki o pierścieniach połączonych²⁷, jak **25**. Układy takie mogą być dalej funkcjonalizowane np. poprzez ekspansję czteroczłonowego pierścienia. Przykładem zastosowania tego podejścia w syntezie, zilustrowanym na schem. 7, jest modyfikacja podejścia Co-

²⁵ L. Ghosez, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1972**, 11, s. 852–853, DOI: 10.1002/anie.197208522.

²⁶ D. Kaiser i in., *Chemical Society Reviews* **2018**, 47, s. 7899–7925, DOI: 10.1039/C8CS00335A.

²⁷ I. Marko i in., *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, s. 2192–2194, DOI: 10.1021/ja00293a073.

reya do prostaglandyn²⁸. Warto zwrócić uwagę na stereoselektywność tego procesu – w przeciwieństwie do ketenu, sól keteniminiowa **24**, może przenosić informację stereochemiczną poprzez otaczające atom azotu ustalone centra chiralności.

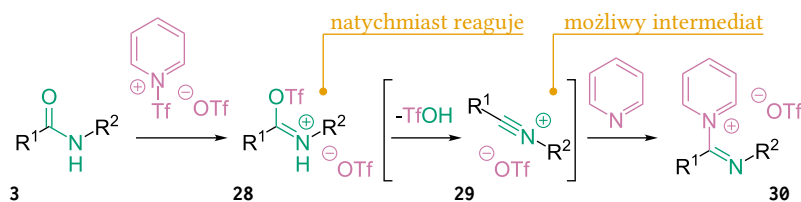


²⁸ L.-Y. Chen i L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, s. 1181–1184, DOI: 10.1016/S0957-4166(00)80017-8.

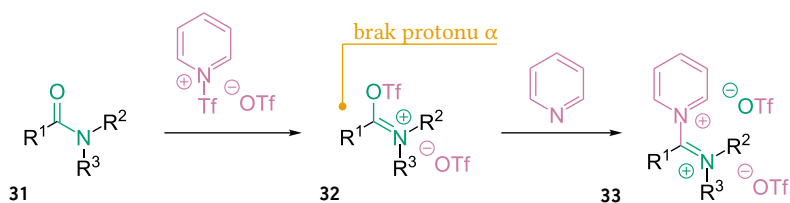
Wnikliwy czytelnik mógł zauważyć, że niemal wszystkie dotąd cytowane prace na ten temat pochodzą z grupy Ghoseza. Metodologia oparta na wykorzystaniu aktywatorów triflowych zaczęła się cieszyć szerszym zainteresowaniem dopiero na początku XXI w. Punktem zwrotnym była bardzo wnikliwa analiza mechanizmu tych przemian, przeprowadzona przez Grenona i Charette'a. Pokazali oni, że bezwodnik triflowy szybciej reaguje z pirydyną, użytą jako zasada, niż z amidem. Powstaje wtedy triflan *N*-(trifluorometanosulfonylo)pirydyniowy, który jest właściwym środkiem triflujującym²⁹. Dopiero on reaguje z amidem, tworząc triflan *O*-triflyliminiowy (**28**, **35**, oraz **32**), postulowany już wcześniej przez Ghoseza jako produkt pośredni. Charette i Grenon udowodnili jednak, że związek ten reaguje natychmiast z obecną w mieszaninie pirydyną, a dokładny przebieg tych przekształceń jest zależny od struktury amidu. Obrazują to ze szczegółami schem. 8 do 10.

Schemat 7: Stereokontrolowana synteza prostaglandyny z wykorzystaniem aktywacji wiązania amidowego bezwodnikiem triflowym. TBDPS: grupa *tert*-butylo-di-fenylosililowa; *m*CPBA: kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy.

²⁹ A. B. Charette i M. Grenon, *Canadian Journal of Chemistry* **2001**, 79, s. 1694–1703, DOI: 10.1139/v01-150.

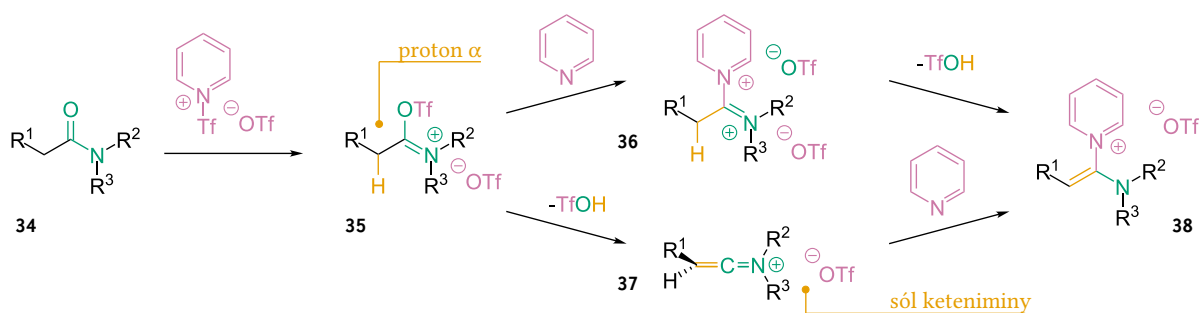


Schemat 8: Mechanizm aktywacji drugorzędowych amidów za pomocą bezwodnika triflowego i pirydyny.



Schemat 9: Mechanizm aktywacji trzeciorzędowych amidów nie posiadających protonu α za pomocą bezwodnika triflowego i pirydyny.

W przypadku amidów drugorzędowych tworzy się triflan 1-pirydyloimidoilu **30**, stabilny w warunkach reakcji, natomiast z amidów trzeciorzędowych powstaje dwutriflan 1-pirydyloiminiowy **33**. W tym drugim przypadku, jeśli w związku występuje proton w pozycji α względem grupy karbonylowej, jak w przypadku **34**, dochodzi



Schemat 10: Mechanizm aktywacji trzeciorzędowych amidów posiadających proton α za pomocą bezwodnika triflowego i pirydyny.

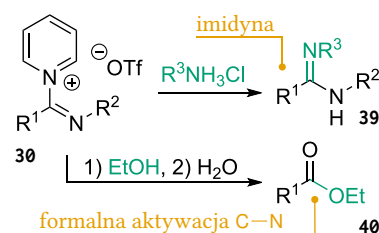
do przesunięcia wiązania podwójnego w tę pozycję, skutkując powstaniem produktu **38**. Autorzy proponują też alternatywną ścieżkę ku wynikowemu związkowi – poprzez sól keteniminiową **37**.

Prześciowe pochodne pirydyniowe **30**, **33**, oraz **38** mogą wstępować w dalsze reakcje z nukleofilem, jeśli jakiś jest obecny w środowisku reakcyjnym. Badacze z grupy Charette'a pokazali, że metodologia ta może być zastosowana do przekształcenia amidu w inne grupy funkcyjne. Przedstawili oni przykłady bezpośredniej transformacji w tioamid, imidynę, czy tiazolinę, syntezę amidów znakowanych izotopem ^{18}O , a także formalną aktywację wiązania C–N poprzez przekształcenie w ester i ortoester³⁰. Synteza tiazolin z amidów została przez DeRoya i Charette'a użyta w praktyce jako jeden z pierwszych etapów syntezy totalnej (+)-cystotiazolu **A31**.

Addycja π -nukleofli

Chemicy na nowo zainteresowali się też możliwościami, jakie daje addycja π -nukleofili do aktywowanych amidów. Okazuje się, że ulegają jej nie tylko alkiiny w eksplorowanej przez Ghozesa formalnej [2+2] cykloaddycji, ale także nukleofilowe alkeny. Bélanger i in. pokazali to syntezując różnorodne 5- i 6-członowe cykliczne i azabicykliczne związki nienasycone, między innymi o strukturze alkaloidów, poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję addycji enamin, allilosilanów, oraz siliilowych eterów enoli do aktywowanych amidów³². Schem. 12 prezentuje przykład takiej przemiany, prowadzącej ostatecznie do alkaloidu indolizydynowego **45** – tazirominy. Cyklizacja siliilowego eteru enolu **42** pod wpływem bezwodnika triflowego i DTBMP (2,6-di-*tert*-butylo-4-metylopirydyna) i hydroliza skutkuje powstaniem enamionu **44**, prekursora wspomnianej indolizydyny **45**. Autorzy zaprezentowali tę metodologię także jako narzędzie w niezwykle eleganckiej syntezie trójpierścieniowych alkaloidów **51** ze związków liniowych **47**. Przemiana ta, widoczna na schem. 13 była przeprowadzona w kaskadowym procesie, biegnącym szybko i z wysoką wydajnością, doskonale obrazując świetną chemoselektywność omawianego procesu aktywacji wiązania amidowego³³.

Metodologię tę wykorzystali później chemicy z grupy Dixona jako kluczowy, finalny etap w syntezie totalnej (–)-nakadomarinu **A34**, alkaloidu wydzielonego z gąbki z rodzaju *Amphimedon*. Początkowo



Schemat 11: Przykłady nukleofilowej funkcjonalizacji przejściowego związku pirydyniowego **30**.

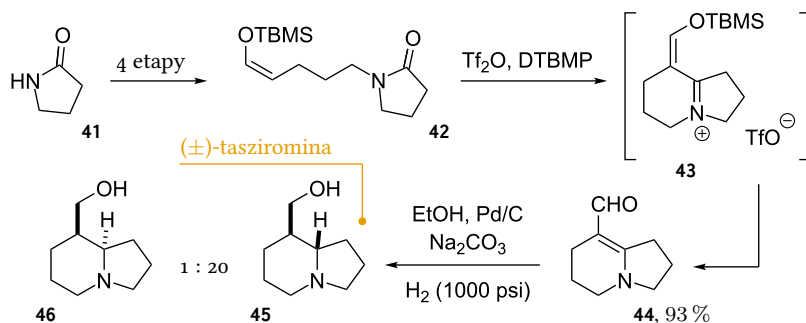
³⁰ Charette i Grenon (2001), cyt. na s. 21.

³¹ P. L. DeRoy i A. B. Charette, *Organic Letters* **2003**, 5, s. 4163–4165, DOI: 10.1021/ol035600s.

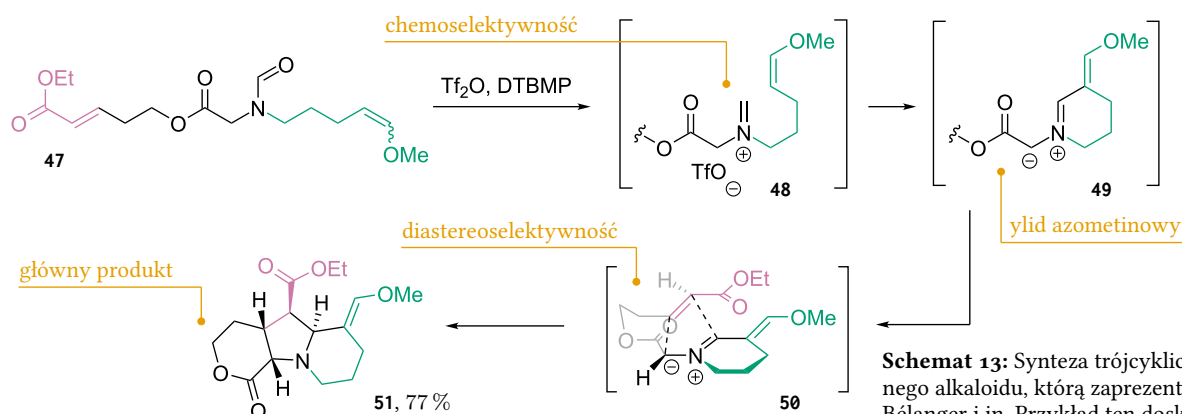
³² G. Bélanger i in., *Organic Letters* **2005**, 7, s. 4431–4434, DOI: 10.1021/ol0516519; G. Bélanger i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, s. 704–712, DOI: 10.1021/jo052141v.

³³ F. Lévesque i G. Bélanger, *Organic Letters* **2008**, 10, s. 4939–4942, DOI: 10.1021/ol802010n.

³⁴ P. Jakubec i in., *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, s. 6094–6097, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.09.016.

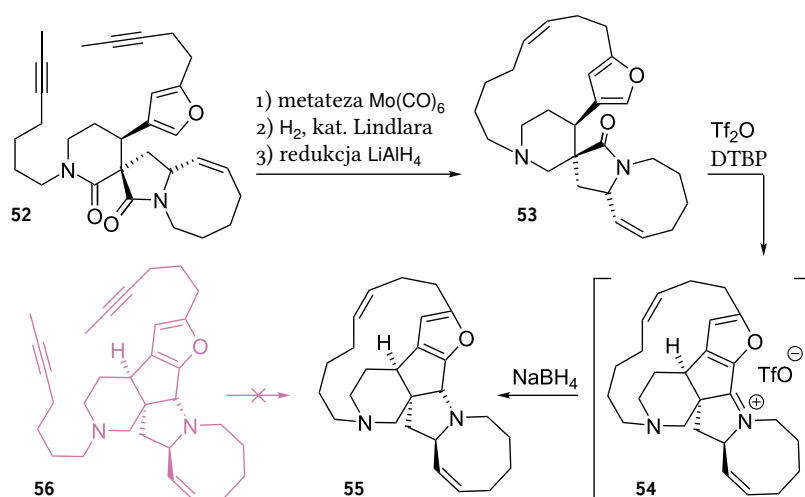


Schemat 12: Wewnątrzcząsteczkowa addycja wiązania podwójnego do amidu poprzez aktywację bezwodnikiem triflowym, przedstawiona na przykładzie syntezy naturalnego alkaloidu (ang. tashiromine, 45).



Schemat 13: Synteza trójcyklicznego alkaloidu, którą zaprezentowali Bélanger i in. Przykład ten doskonale obrazuje chemoselektywność metody względem amidowej grupy karbonylowej.

chcieli oni zsyntezować ten związek kończąc ścieżkę syntetyczną zamknięciem największego, 15-członowego pierścienia poprzez metatezę alkinów (transformacja **56** do **55**), okazało się to jednak niemożliwe. Ostatecznie krok ten przeprowadzili jako jeden z wcześniejszych etapów, a finalny produkt otrzymali prowadząc wewnątrzcząsteczkową addycję furanu do aktywowanego 5-członowego laktamu. Redukcja powstałej soli iminiowej **54** dała oczekiwany alkaloid **55**.

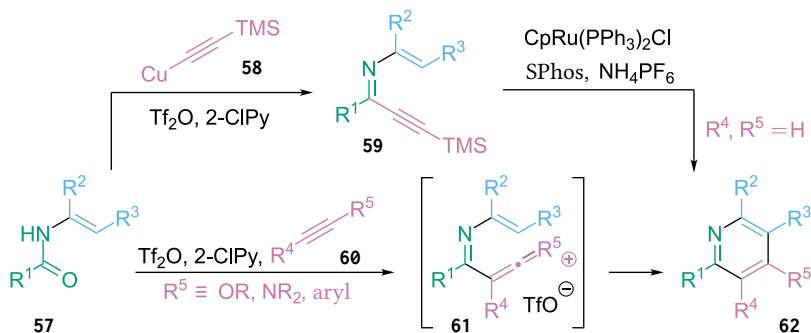


Schemat 14: Wykorzystanie aktywacji amidu bezwodnikiem triflowym w syntezie totalnej nakadomarinu A (**55**), alkaloidu wydzielonego z gąbki z rodzaju *Amphimedon*. DTBP: 2,6-di-*tert*-butylopirydyna.

Movassaghi i Hill zaadaptowali metodę Ghoseza do syntezy pochodnych pirydyny z *N*-winyłowych drugorzędowych amidów³⁵.

³⁵ A także *N*-arylowych, z których otrzymuje się układ policykliczny.

Pierwsza zaproponowana przez nich procedura była dwuetapowa – najpierw funkcjonalizowali amid acetylenkiem miedzi, żeby następnie przeprowadzić cyklizację katalizowaną kompleksem rutenu³⁶. Wiemy już jednak, że bogate w elektrony alkeny i enole sililowe są wystarczająco nukleofilowe, by wchodzić w reakcję z triflanami 1-pirydyloimidoilu **28**, bez konieczności generowania związków miedziorganicznych³⁷. Niedługo później autorzy zaprezentowali opartą o ten fakt bezpośrednią syntezę pochodnych pirydyny, przedstawioną na schem. 15. Addycja π -nukleofili (jak np. **60**) do aktywowanych amidów prowadzi do powstania wysoce reaktywnych intermedii **61**, które ulegają spontanicznej cyklizacji i aromatyzacji, tworząc od razu pochodne pirydyny **62** – w jednym kroku syntetycznym³⁸. W analogicznym procesie, wykorzystując nitryle w roli nukleofila, można otrzymać pochodne pirymidyny³⁹. W każdym z tych przypadków kluczowym jest użycie 2-chloropirydyny jako zasady w mieszaninie z bezwodnikiem triflowym. Autorzy pokazali, że stosowanie innych zasad prowadzi do znacznie niższych wydajności⁴⁰.



³⁶ M. Movassaghi i M. D. Hill, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, s. 4592–4593, DOI: 10.1021/ja060626a; M. D. Hill i M. Movassaghi, *Synthesis* **2007**, *2007*, s. 1115–1119, DOI: 10.1055/s-2007-965940.

³⁷ Możliwe, że Movassaghi, Hill i Ahmad odkryli to niezależnie, bowiem nie powołują się w następnej cytowanej pracy na przytoczone wyżej publikacje.

³⁸ M. Movassaghi, M. D. Hill i O. K. Ahmad, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, s. 10096–10097, DOI: 10.1021/ja073912a.

³⁹ M. Movassaghi i M. D. Hill, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, s. 14254–14255, DOI: 10.1021/ja066405m.

⁴⁰ Tamże.

Schemat 15: Synteza pirydyn wykorzystująca addycję alkenów i alkinów do aktywowanych amidów. Górna ścieżka przedstawia pierwszą, dwuetapową metodę; dolna – nowszą. SPhos: 2-dicycloheksylo-fosfino-2',6'-dimektoksy-1,1'-bifenyl.

Tematyka syntezy azotowych heterocykli tą metodą została jeszcze wzbogacona przez Wang'a i in., którzy użyli diazoocetanu etylu **70** jako nukleofila w reakcji z *N*-aryłowymi amidami **63** w nowej syntezie pochodnych indolu⁴¹. Co ciekawe, do wydajnego przebiegu reakcji potrzebne było dodanie niewielkiej ilości (0,2 ekwiw.) 2,6-dichloropirydyny, która dodatkowo zwiększa reaktywność generowanej soli iminiowej poprzez tworzenie układu **65** (schem. 16). Po addycji diazoocetanu następuje ekstruzja cząsteczki azotu, cyklizacja układu, jego rearomatyzacja i w końcu powstanie pochodnej indolu **69** poprzez 1,3-przeniesienie protonu. Niedawno opublikowane prace rozszerzają wachlarz podobnych przekształceń *N*-arylowych amidów o syntezę różnorodnych chinolin⁴² i 2,3-dihydrochinolin⁴³ w reakcji odpowiednio z alkinami i alkenami.

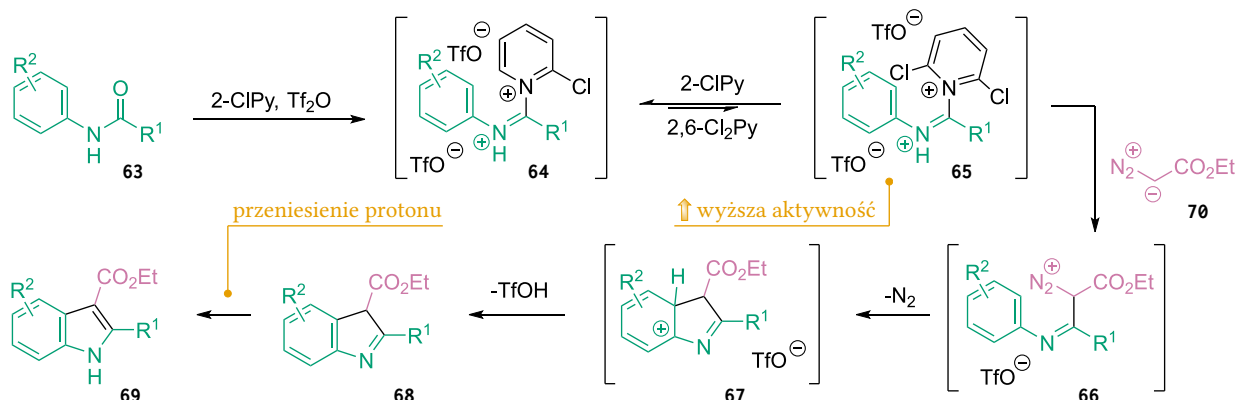
Zamiast pozwalać na samoistne przekształcenia produktów pośrednich, jak w przypadkach opisywanych powyżej, reakcje addycji π -nukleofili do aktywowanych amidów można również terminować reduktywnie, co prowadzi do powstania funkcjonalizowanych amin. Romanens i Bélanger wykorzystali tę technikę opracowując analogiczną do reakcji Mannicha metodę syntezy β -aminoestrów **73**⁴⁴. Użyli w niej aktywowanych amidów jako odpowiedników imin i si-

⁴¹ S.-L. Cui, J. Wang i Y.-G. Wang, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, s. 13526–13527, DOI: 10.1021/ja805706r.

⁴² T. Wezeman i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, s. 3823–3827, DOI: 10.1002/anie.201511385; L.-H. Li, Z.-J. Niu i Y.-M. Liang, *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, s. 15300–15304, DOI: 10.1002/chem.201703832.

⁴³ Y.-H. Huang i in., *Organic Letters* **2019**, *21*, s. 1681–1685, DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00233.

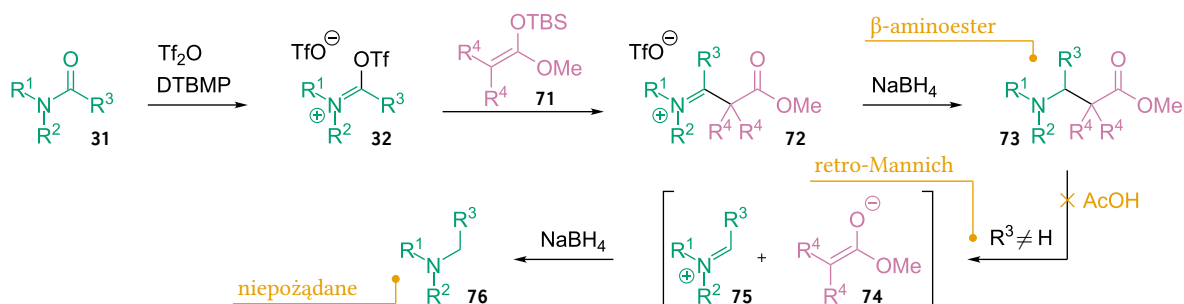
⁴⁴ A. Romanens i G. Bélanger, *Organic Letters* **2015**, *17*, s. 322–325, DOI: 10.1021/o1503432b.



Schemat 16: Synteza indoli wykorzystująca diazoocetan etylu w roli nukleofila z dodatkową aktywacją za pomocą 2,6-dichloropirydyny.

lilowanych acetalu ketenów w roli nukleofila. Powstające produkty pośrednie **72** poddali redukcji za pomocą NaBH_4 , w przypadku amidów innych niż formylowe ($\text{R}^3 \neq \text{H}$ na schem. 17) zakwaszając środowisko kwasem octowym, aby uniknąć niepożądanej reakcji retro-Mannicha. W rezultacie otrzymali rozmaite β -aminoestry **73**, które można łatwo przekształcić w nienaturalne β -aminokwasy⁴⁵. Należy zaznaczyć, że pochodne o takim stopniu rozgałęzienia łańcucha niełatwo otrzymać w reakcji Mannicha, czy za pomocą innych klasycznych metod syntezy związków tego typu.

⁴⁵ Romanens i Bélanger (2015), cyt. na s. 24.



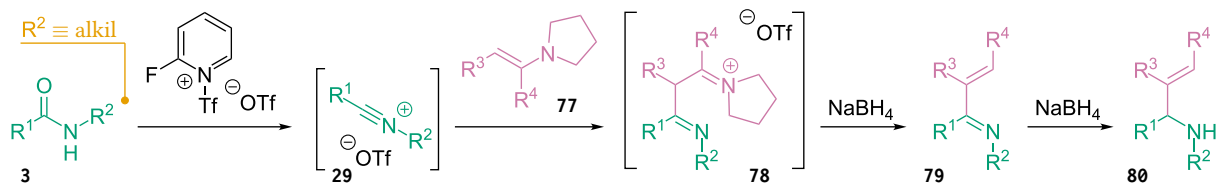
Schemat 17: Synteza rozgałęzionych β -aminoestrów, niedostępnych przy użyciu reakcji Mannicha i innych klasycznych metod. TBS: grupa *tert*-butylo(dimetylo)sililowa.

Podobna reakcja z wykorzystaniem trzeciorzędowej enaminy **77** jako nukleofila również jest możliwa do przeprowadzenia, ale przebiega w dość zaskakujący sposób. Redukcja powstającego intermediatu **78** prowadzi nie do diaminy, jak można by się spodziewać, ale do alliloaminy **80**⁴⁶. Autorzy opisujący tę przemianę z powodzeniem wykorzystują enaminy i drugorzędowe amidy posiadające różne grupy funkcyjne – karbonylową, estrową, czy allilową – kolejny raz dowodząc znacznej chemoselektywności procedury aktywacji opartej na użyciu bezwodnika triflowego. Nie dociekają jednak, czy możliwe jest użycie substratów o innej rzędowości.

⁴⁶ A.-E. Wang i in., *Organic Letters* 2018, 20, s. 999–1002, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03943.

Inne C-nukleofile

Istotnym czynnikiem w ocenie metody syntetycznej jest jej uniwersalność, należy więc poruszyć też kwestię zakresu kompatybilnych z procedurą nukleofili. Pierwsze przykłady przekształceń bie-



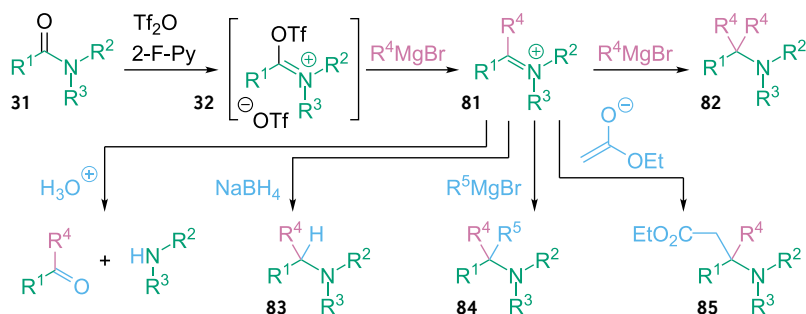
Schemat 18: Niespodziewany przebieg redukcji soli iminoiminowej **78** borowodorkiem sodu, prowadzący do powstania alliloaminy.

⁴⁷ Ghosez, Haveaux i Viehe (1969), cyt. na s. 19.

⁴⁸ K.-J. Xiao i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, s. 3037–3040, DOI: 10.1002/anie.201000652.

gnących wobec bezwodnika triflowego prezentowały mniejszą różnorodność związków użytych w tej roli, niż wspomniana wcześniej przełomowa praca⁴⁷ opisująca przemiany chloroenamin. Dopiero stosunkowo niedawno chemikom przyszło się przekonać, że analogi triflowe nie ustępują chlorowym pierwowzorom w tej materii. Dekadę przed powstaniem niniejszej dysertacji Xiao i in. pokazali, że możliwa jest addycja odczynników Grignarda do aktywowanego za pomocą Tf₂O wiązania amidowego⁴⁸. Z amidów trzeciorzędowych **31** powstają w tej sekwencji przemian kationy iminiowe **81** zdolne do przyłączenia kolejnej cząsteczki nukleofila, prowadząc finalnie do α,α -dwupodstawionych amin **82**.

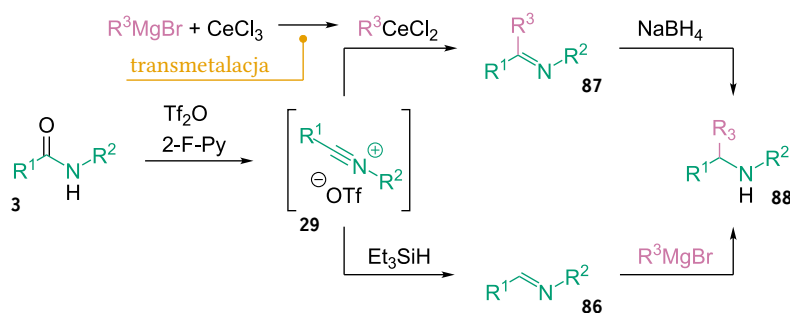
Aktywność kationu iminiowego **81** jest jednak niższa niż *O*-triflyliminiowego **32** i autorzy wykorzystują ten fakt, by różnicować strukturę otrzymywanych produktów. Dowodzą, że stosując równomolową ilość odczynnika Grignarda i manipulując temperaturą prowadzenia reakcji można przeprowadzić ten proces dwuetapowo, dodając inny nukleofil w drugim etapie i otrzymując aminę z dwojgiem różnych podstawników w pozycji α . Ów drugi nukleofil nie musi być już związkiem magnezoorganicznym – Xiao i in. użyli też związków litoorganicznych i enolanów prezentując tę koncepcję⁴⁹. Co więcej, stwierdzili, że można też zaadaptować ideę reduktywnej terminacji reakcji, wspomnianą już wcześniej⁵⁰. Stosując borowodorek sodu lub glinowodorek litu jako drugi nukleofil można otrzymać aminy monopodstawione **83**⁵¹. Autorzy zauważyli też, że powstające po addycji pierwszej cząsteczki nukleofila sole iminiowe **81** można po prostu poddać kwasowej hydrolizie, co prowadzi do powstania odpowiednich ketonu i drugorzędowej aminy⁵².



Schemat 19: Różne, pokazane przez zespół Huang, możliwości funkcjonalizacji amidów trzeciorzędowych poprzez aktywację bezwodnikiem triflowym: wyczerpujące alkilowanie, sekwencyjna difunkcjonalizacja, reduktywne monoalkilowanie, hydroliza do ketonu i aminy.

Te pierwsze eksperymenty badaczy z grupy Huang obejmowały aktywację jedynie amidów trzeciorzędowych, jednak niebawem udowodnili oni, że i drugorzędowe amidy **3** ulegają takim przemianom. Konieczny do ich przeprowadzenia jest dodatek chlorku

ceru (III) – w jego obecności ze związków lito- i magnezoorganicznych powstają *in situ* bardziej nukleofilowe związki ceroorganiczne. Dopiero te ulegają addycji do aktywowanego amidu drugorzędowego, a powstającą iminę **87** można zredukować lub poddać działaniu kolejnego czynnika nukleofilowego⁵³. Procedurę syntezy α -monopodstawionych drugorzędowych amin udało się później usprawnić odwracając kolejność działań. Przeprowadzając kontrolowaną redukcję aktywowanego wiązania amidowego za pomocą Et_3SiH , otrzymuje się iminę **86**, którą można poddawać dalszym przemianom⁵⁴. Autorzy pokazali szerszy zakres kompatybilnych nukleofilów, w tym silanów, enolanów, i związków cynoorganicznych, których użycie w pierwotnej procedurze nie było możliwe. Być może nawet ważniejszą poprawą jest zwiększenie chemoselektywności – wcześniej nie powiodła się funkcjonalizacja związków zawierających grupę nitrylową czy grupę estrową, a dzięki wykorzystaniu usprawnionej metodologii było to możliwe⁵⁵.



⁵³ K.-J. Xiao, A.-E. Wang i P.-Q. Huang, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, s. 8314–8317, DOI: 10.1002/anie.201204098.

⁵⁴ P.-Q. Huang i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, s. 2861–2868, DOI: 10.1021/jo502929x.

⁵⁵ Tamże.

Schemat 20: Dwie ścieżki monofunkcjonalizacji drugorzędowych amidów zaprezentowane przez zespół Huang, przedstawione na przykładzie związku Grignarda jako nukleofila.

Ostatnie prace pochodzące grupy Huang prezentują bardziej złożone przemiany amidów. Pokazują na przykład, że możliwa jest dimeryzacja kationów iminiowych **89**, prowadząca do 1,2-diamin **91** dzięki użyciu jodku samaru (II). Zapewniając lekko zasadowe środowisko poprzez dodatek trietyloaminy można też przeprowadzić sprzężanie krzyżowe imin **86** z ketonami, co pozwala otrzymać i 1,2-aminoalkohole **92**⁵⁶. Tę samą metodę generowania imin wykorzystano do przeprowadzenia wieloskładnikowej reakcji Ugięgo⁵⁷. W standardowej wersji tej reakcji imina **86** generowana jest również *in situ*, w wyniku kondensacji aminy i ketonu. Reakcja Ugięgo jest przemianą bardzo interesującą, choćby ze względu na wysoką ekonomię atomową⁵⁸. Wróć do niej jeszcze niejednokrotnie, gdyż istotna część pracy eksperymentalnej zrealizowanej w ramach niniejszej dysertacji wykorzystuje jeden z jej wariantów.

Pośród wspomnianych doniesień znajdują się też przykłady metod zoptymalizowanych pod kątem funkcjonalizacji za pomocą konkretnego typu nukleofila. W tej kategorii warto wymienić dialkenylowanie trzeciorzędowych amidów⁵⁹, pozwalające otrzymać bloki budulcowe użyteczne na przykład w syntezie związków pochodzenia naturalnego, zawierające ugrupowanie 1,4-dien. Innym typem wyspecjalizowanej podwójnej funkcjonalizacji jest sekwencyjne cyjanowanie-fosforylacja drugorzędowych amidów⁶⁰. Otrzy-

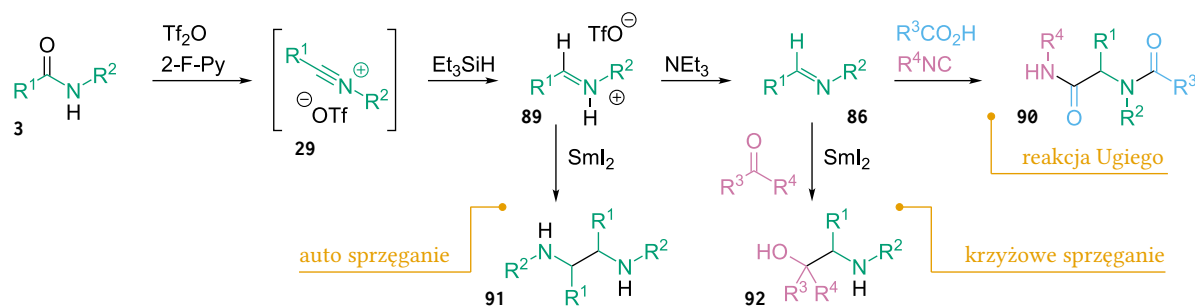
⁵⁶ P.-Q. Huang i in., *Chemical Communications* **2015**, *51*, s. 1096–1099, DOI: 10.1039/C4CC08330J.

⁵⁷ J.-F. Zheng, X.-Y. Qian i P.-Q. Huang, *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2*, s. 927–935, DOI: 10.1039/c5qo00146c.

⁵⁸ Ekonomia atomowa to pojęcie wchodzące w skład koncepcji zielonej chemii, rozumie się przez nie dążenie do maksymalizacji udziału substratów w produkcie (B. M. Trost, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, s. 259–281, DOI: 10.1002/anie.199502591).

⁵⁹ H. Chen i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, s. 9270–9281, DOI: 10.1021/acs.joc.9b01416.

⁶⁰ T.-T. Chen, A.-E. Wang i P.-Q. Huang, *Organic Letters* **2019**, *21*, s. 3808–3812, DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01257.



Schemat 21: Zaprezentowane przez zespół Huang przekształcenia drugorzędowych amidów biegnące poprzez iminę: sprzężanie i reakcja Ugiego.

mywane w jej wyniku pochodne kwasu α -aminofosfoniowego, ze względu na ich aktywność biologiczną, mają liczne zastosowania w biologii, chemii medycznej czy rolnictwie, ale także w syntezie. Warto w końcu zwrócić uwagę na pracę poświęconą syntezie α --(trifluorometylo)amin poprzez bezpośrednie wprowadzenie grupy $-\text{CF}_3$ ⁶¹. Funkcja ta, jako bioizoster⁶² grupy karbonylowej, znajduje się w wielu nowoczesnych lekach, a łatwe w użyciu metody jej wprowadzania do cząsteczki są niezwykle wartościowymi narzędziami dla chemików pracujących nad syntezą nowych związków biologicznie aktywnych. Swoją cegiełkę do wysiłków tworzenia takich narzędzi dołożyli również naukowcy z grupy autora niniejszej dysertacji, o czym można przeczytać w rozdziale *Z własnego podwórka*, str. 46.

Addycja anionu wodorkowego

Nie można pominąć doniesienia naukowców z grupy Huang o opracowaniu nowej metody redukcji amidów do amin. Wysoka reaktywność amidów aktywowanych bezwodnikiem triflowym pozwala na użycie mniej nukleofilowego donora anionu wodorowego oraz przeprowadzenie przemiany w łagodniejszych warunkach niż w przypadku klasycznej redukcji glinowodorkiem litu. W pierwszym podejściu do tego zagadnienia autorzy wykorzystali NaBH_4 jako reduktor. Reakcja ta przebiega w pokojowej temperaturze, ale kluczowym dla powodzenia procesu jest użycie do etapu redukcji tetrahydrofuranu (THF) jako rozpuszczalnika. Xiang i in. stwierdzili, że można w ten sposób prowadzić redukcję amidów drugo- jak i trzeciorzędowych, ale chemoselektywność metody nie jest idealna – grupy estrowe również ulegają redukcji przy jej zastosowaniu⁶³.

Lepsze wyniki osiągnęli Huang, Lang i Wang łącząc⁶⁴ opracowaną dotąd metodologię z podejściem wykorzystującym TMSD (1,1,3,3-tetrametylodisiloksan) oraz katalityczną ilość $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ⁶⁵. Drugi z wymienionych jest silnym kwasem Lewisa; postuluje się, że zwiększa on aktywność TMSD, tworząc separowaną parę jonową⁶⁶. Opracowana metoda jest niezwykle łagodna i selektywna – pozwala na redukcję wiązania amidowego w obecności wiązań wielokrotnych, estrów, nitylu, grupy nitrowej, czy eterów silylowych. Na podstawie zakresu przykładów przedstawionych w cytowanej pracy można jed-

⁶¹ H. Chen, J.-L. Ye i P.-Q. Huang, *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, 5, s. 943–947, DOI: 10.1039/C7QO01031A.

⁶² Więcej o bioizosteryzmie, choć w kontekście tetrazoli, można znaleźć w rozdziale *Bioizosteryzm i inne zalety tetrazoli*, str. 62.

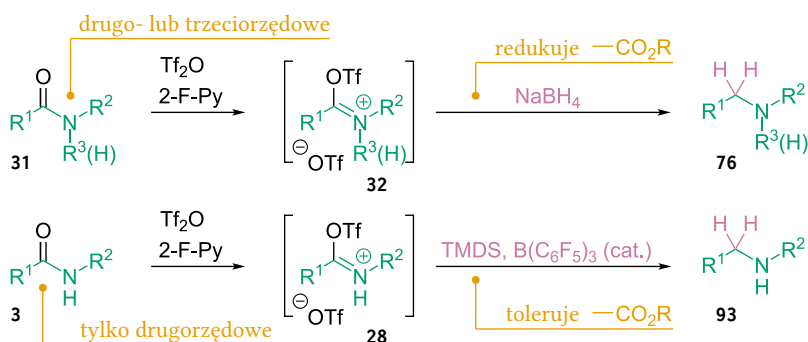
⁶³ S.-H. Xiang i in., *Synlett* **2010**, 2010, s. 1829–1832, DOI: 10.1055/s-0030-1258111.

⁶⁴ P.-Q. Huang, Q.-W. Lang i Y.-R. Wang, *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, 81, s. 4235–4243, DOI: 10.1021/acs.joc.6b00572.

⁶⁵ M. Tan i Y. Zhang, *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, s. 4912–4915, DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.06.066; R. C. Chadwick i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, s. 7728–7733, DOI: 10.1021/jo501299j; E. Blondiaux i T. Cantat, *Chemical Communications* **2014**, 50, s. 9349–9352, DOI: 10.1039/C4CC02894E.

⁶⁶ Ang. *frustrated Lewis pair*. To bardzo ciekawy temat, wykracza jednak poza zakres zagadnień niezbędnych do omówienia w ramach niniejszej dysertacji. Zainteresowanym proponuję zapoznać się z odnośną literaturą, np. D. W. Stephan i G. Erker, *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54, s. 6400–6441, DOI: 10.1002/anie.201409800.

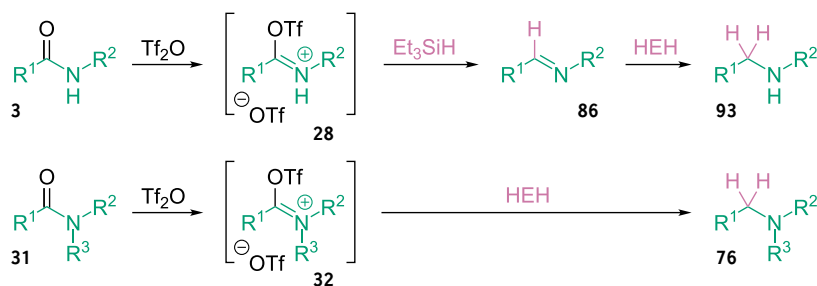
nak wnioskować, że metoda ta jest ograniczona do liniowych amidów drugorzędowych⁶⁷.



⁶⁷ Warto wspomnieć, że w czasie ukazania się omawianej publikacji znane były też już inne metody łagodnej redukcji amidów. Więcej o nich opowiem w dalszej części tej pracy.

Schemat 22: Porównanie opracowanych przez zespół Huang'a metod redukcji amidowej grupy karbonylowej.

Alternatywną, dwuetapową procedurę redukcji drugorzędowych amidów **3** zaproponował zespół Charette'a. Polega ona na hydrosililowaniu aktywowanego amidu za pomocą Et_3SiH , co prowadzi do powstania iminy **86**. Dodając w następnym kroku HEH (ester Hantzsch (ester dietylowy 3,5-dikarboksylanu 1,4-dihydro-2,6-dimetylopirydyny)) otrzymuje się produkt dalszej redukcji – aminę **93**. Metoda ta jest bardzo selektywna, autorzy pokazują przykłady jej wydajnego zastosowania w obecności nawet szerszego wachlarza grup funkcyjnych niż w przypadku procedury zaproponowanej przez Huang'a. Dodatkową zaletą jest możliwość zatrzymania reakcji na etapie iminy albo przeprowadzenia hydrolizy do aldehydu. W takim wypadku tolerowana jest nawet obecność innej grupy aldehydowej w cząsteczce⁶⁸. Redukcja amidów trzeciorzędowych **31** jest nawet prostsza – po ich aktywacji za pomocą Tf_2O , HEH redukuje je bezpośrednio do amin⁶⁹.



⁶⁸ G. Pelletier, W. S. Bechara i A. B. Charette, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, s. 12817–12819, DOI: 10.1021/ja105194s.

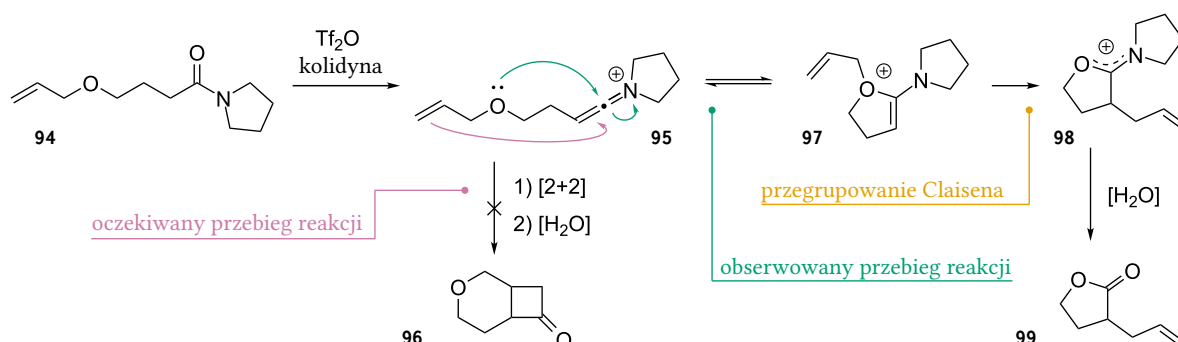
⁶⁹ G. Barbe i A. B. Charette, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, s. 18–19, DOI: 10.1021/ja077463q.

Schemat 23: Redukcja drugo- i trzeciorzędowych amidów za pomocą HEH według metody Charette'a.

Przegrupowania wywołane aktywatorami triflowymi

Naukowcy z grupy Maulide odkryli, że amidy trzeciorzędowe mogą być aktywowane bezwodnikiem triflowym w kierunku reakcji innego typu niż opisywane dotąd – w kierunku formalnej C–H aktywacji w pozycji α . Nazwali tę metodologię *umpolungiem amidów* – przez analogię do reakcji przebiegunowania aldehydów lub ketonów. Prace poświęcone temu tematowi są obszerne i warte wspomnienia, jednak odbiegają od tematyki niniejszej dysertacji – zainteresowanego czytelnika zachęcam do własnych studiów literatury. Tutaj zo-

stanę jeszcze przy reakcjach angażujących karbonylowy atom wiązania amidowego, ale odkrytych w toku badań nad wspomnianym zagadnieniem. Badacze zaobserwowali kilka przypadków niespodziewanego przegrupowania aktywowanej cząsteczki. Pierwszym z takich spostrzeżeń był przebieg cyklizacji związku **94**, zawierającego fragment eteru allilowego, który pokazuję na schem. 24⁷⁰. Zamiast prowadzić do powstania dwupierścieniowego związku **96**, cyklizacja biegnie przez kation oksoniowy **97**, który następnie ulega przegrupowaniu Claisena. Przerób wodny mieszaniny reakcyjnej pozwala wydzielić lakton **99**, którego różne pochodne badacze otrzymali też w dwóch późniejszych pracach⁷¹.



⁷⁰ C. Madelaine, V. Valerio i N. Maulide, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, s. 1583, DOI: 10.1002/anie.200906416.

⁷¹ B. Peng i in., *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, s. 16292–16296, DOI: 10.1002/chem.201203293; M. Padmanaban i in., *Tetrahedron* **2015**, *71*, s. 5994–6005, DOI: 10.1016/j.tet.2015.06.027.

Schemat 24: Nieoczekiwany przebieg cyklizacji aktywowanego amidu **94** z następczym przegrupowaniem Claisena.

Inny przypadek nieoczekiwanej reaktywności aktywowanego amidu naukowcy zauważyli badając przemiany pochodnych proliny. Amidoester **100** poddany działaniu samego bezwodnika triflowego cyklizuje do soli alkoksyoksazolinowej **103**, ale obecność pochodnej pirydyny, zwykle ułatwiającej przebieg procesu aktywacji, uniemożliwia tę przemianę⁷². Zrozumienie tego fenomenu jest łatwiejsze po przypomnieniu sobie mechanizmu aktywacji triflanami amidów trzeciorzędowych posiadających atom wodoru w pozycji α : reakcja z Tf_2O jest zawsze pierwszym etapem (powstaje **102**), ale w obecności pirydyny przekształcenie do pochodnej **101** następuje natychmiast⁷³. W przeciwieństwie do **102**, związek **101** o strukturze enaminy nie ma możliwości cyklizacji do **103**, a jego hydroliza prowadzi głównie do odzyskania substratu **100**. Schem. 25 prezentuje te przemiany razem z przykładem zastosowania związku **103** w syntezie, jako substrat do formalnej [2+2] cykloaddycji⁷⁴. Warto wspomnieć, że autorzy cytowanej pracy zwrócili uwagę, że w przypadku bardziej rozgałęzionego podstawnika, utrudniony dostęp do protonu w pozycji α również promuje powstawanie produktów typu **103**.

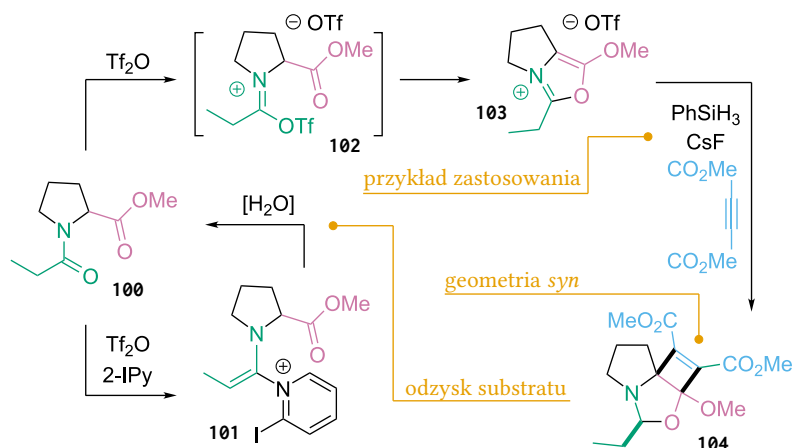
W kolejnej pracy badacze z grupy Maulide przedstawili przegrupowanie prowadzące do powstania nieudokumentowanej wcześniej klasy 7-członowych związków heterocyklicznych o ogólnej strukturze **108**⁷⁵. Substratem w tym procesie jest imidoamid **105**, który, poddany aktywacji triflanami, cyklizuje, podobnie jak w poprzednim przykładzie. Produkt pośredni **106** ulega ekspansji nowo utworzonego pierścienia poprzez insercję cząsteczki acetonitrylu, a produkt otrzymuje się po hydrolizie powstającej soli iminiowej **107**. Co cie-

⁷² E. Spinuzzi, A. Bauer i N. Maulide, *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019*, s. 5230–5233, DOI: 10.1002/ejoc.201900985.

⁷³ Patrz: schem. 10, str 22, tam będą to odpowiednio struktury **35** oraz **38**.

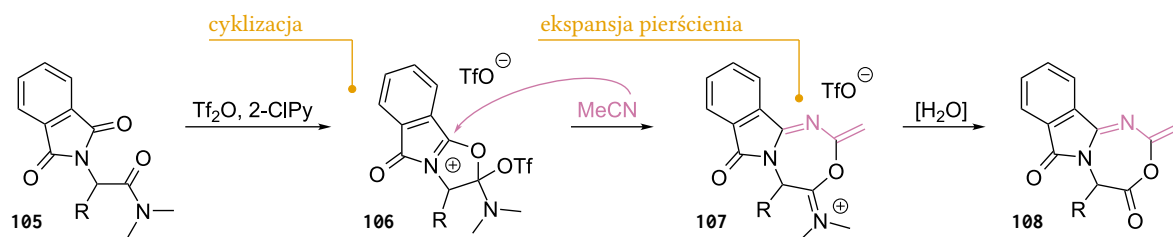
⁷⁴ Tamże.

⁷⁵ A. Bauer, E. Borsos i N. Maulide, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, s. 3971–3974, DOI: 10.1002/ejoc.202000363.



Schemat 25: Zaproponowana przez Maulide i in. metoda otrzymywania bicyklicznych soli alkoksyoksazolinowych **103** z pochodnej proliny **100** wraz z przykładem zastosowania otrzymanego związku w syntezie. Nietypowo, standardowy w procesie aktywacji dodatek zasady (pochodnej pirydyny) uniemożliwia pożądany przebieg reakcji (patrz: zw. **101**).

kawe, w przypadku gdy R na schem. 26 jest protonem lub fenylem, w ogóle nie otrzymuje się oczekiwanego związku, a złożoną mieszaninę, natomiast prosty α -sukcynoimidoamid nie ulega tej reakcji wcale. Przyczyna występowania tych zaskakujących wyjątków pozostaje nieznaną.



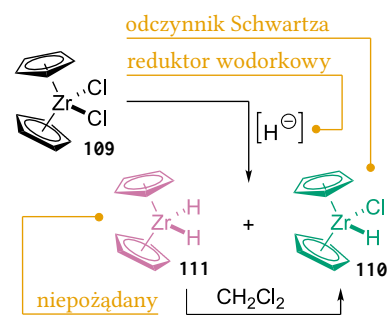
Schemat 26: Uproszczona ścieżka przekształcenia imidoamidu **105** do związku **108** o 7-członowym pierścieniu w obecności aktywatora triflowego i acetonitrylu.

Odczynnik Schwartza

Bezwodnik triflowy na dobre zagościł już w warsztacie chemika-syntetyka jako narzędzie do aktywacji wiązania amidowego. Jego użycie nie jest jednak jedyną dostępną metodą – w ciągu ostatnich 30 lat różni badacze zaproponowali kilka innych podejść do tego problemu, a jednym z nich jest wykorzystanie wodorku chlorocykonocenu ($[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, **110**). Związek ten został wprowadzony do użytku w chemii syntetycznej przez Jeffreya Schwartza⁷⁶, stąd zwyczajowo nazywany jest od jego nazwiska – odczynnikiem Schwartza.

Jak na związek metaloorganiczny jest dość stabilny – zauważalna degradacja pod wpływem światła, tlenu, czy wilgoci następuje dopiero po kilkudniowej ekspozycji. Przechowywanie w atmosferze gazu obojętnego pozwala na utrzymanie jego pierwotnej reaktywności nawet przez kilka miesięcy. Zazwyczaj jest przygotowywany poprzez redukcję $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ (**109**) za pomocą glinowodorku litu albo podobnego reduktora, oznaczonego ogólnie na schem. 27 jako jon wodorkowy. Sposób ten jest prosty, choć nie pozbawiony mankamentów – wymaga zastosowania beztlenowych i bezwodnych warunków oraz ochrony przed światłem. Co więcej, często dochodzi

⁷⁶ D. W. Hart i J. Schwartz, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, s. 8115–8116, DOI: 10.1021/ja00833a048.



Schemat 27: Standardowa metoda syntezy odczynnika Schwartza **110**.

do powstania $[\text{Cp}_2\text{ZrH}_2]$ (**111**), który jest mniej aktywnym reduktorem niż odczynnik Schwartza. Prace Buchwalda i in. zapewniły dogodne rozwiązanie tego ostatniego problemu: nadmiar diwodorku **111** można przekształcić w pożądany związek **110**, przemywając mieszaninę produktów chlorkiem metylenu⁷⁷. Diwodorek **111** reaguje z CH_2Cl_2 o wiele szybciej niż odczynnik Schwartza, nie ma więc niebezpieczeństwa otrzymania z powrotem substratu **109**.

Alternatywą jest generowanie odczynnika Schwartza *in situ*, redukując dichlorek **109** za pomocą Red-Al⁷⁸, LiEt_3BH ⁷⁹, $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ ⁸⁰, czy DIBAL-H (wodorek diizobutyloglinu)⁸¹. Ostatnia z wymienionych metod wymaga dodatkowego komentarza – według badań przeprowadzonych przez Negishi i Huanga⁸² jako jedyna nie jest narażona na powstawanie niepożądanego diwodorku **111**. Należy jednak pamiętać, że w wyniku jej zastosowania tworzy się równomolowa mieszanina $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ i $^i\text{Bu}_2\text{AlCl} \cdot \text{THF}$. Nie jest ona dokładnym odpowiednikiem odczynnika Schwartza – obecność $^i\text{Bu}_2\text{AlCl} \cdot \text{THF}$ może mieć wpływ na przebieg procesu hydrocyrkonowania.

Reakcje z odczynnikiem Schwartza zwykle prowadzi się w chlorku metylenu lub tetrahydrofuranie. Sam $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ jest nierozpuszczalny w tych, jak i w większości innych rozpuszczalników organicznych, ale metaloorganiczne pochodne powstające w wyniku hydrocyrkonowania rozpuszczają się już bardzo dobrze we wspomnianych CH_2Cl_2 i THF. Można dzięki temu łatwo śledzić postępek reakcji wraz z klarowaniem się początkowo heterogenicznej mieszaniny. Rozpuszczalność, a zarazem i reaktywność związku **110** można zwiększyć, zastępując ligandy cyklopentadienylowe lub atom chloru innymi podstawnikami. Przykładami takich modyfikacji mogą być pochodna z pentametylowanym ligandem $[(\text{Cp}^*)_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ ⁸³ czy pochodna triflowa $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{OTf}]$ ⁸⁴. Związki takie mają pewne zalety, ale ich przygotowanie jest znacznie bardziej pracochłonne i kosztowne niż w przypadku odczynnika Schwartza, przez co nie cieszą się tak dużym zainteresowaniem chemików.

Długo spekulowano na temat dokładnej struktury $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ – mimo wielu lat jego powszechnego użytku w syntezie, nikomu nie udało się dotąd przeprowadzić wiarygodnych badań rentgenograficznych. Wailes i Weigold postulowali polimeryczną strukturę tego związku⁸⁵, bazując na jego słabej rozpuszczalności i analizie spektroskopowej w podczerwieni, sugerującej występowanie mostków Zr–H. Więcej informacji przyniosły dopiero wykonane 40 lat później pomiary ³⁵Cl-NMR w ciele stałym, według których **110** ma raczej budowę dimeryczną, podobnie do $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Me}]$ ⁸⁶. Niedawno ostateczny tego dowód dostarczyli Jones i in. – wykorzystując technikę dyfrakcji elektronowej na mikrokryształach (MicroED) uzyskali obraz rzeczywistej struktury wodorku chlorocyrcenocenu **110**⁸⁷, pokazany na rys. 6.

⁷⁷ S. L. Buchwald i in., *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, s. 3895–3898, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)96413-X.

⁷⁸ T. Gibson, *Organometallics* **1987**, 6, s. 918–922, DOI: 10.1021/om00148a003.

⁷⁹ B. H. Lipshutz, R. Keil i E. L. Eii-sworth, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, s. 7257–7260, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88538-X.

⁸⁰ Y. Zhao i V. Snieckus, *Organic Letters* **2014**, 16, s. 390–393, DOI: 10.1021/ol403183a.

⁸¹ Z. Huang i E.-i. Negishi, *Organic Letters* **2006**, 8, s. 3675–3678, DOI: 10.1021/ol061202o.

⁸² Tamże.

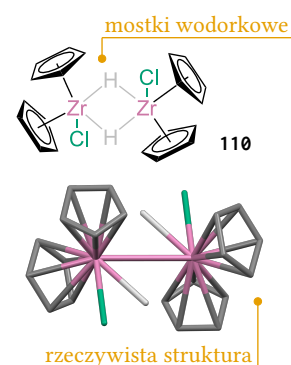
⁸³ P. T. Barger i J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, 3, s. 278–284, DOI: 10.1021/om00080a020.

⁸⁴ N. S. Hüsgen i G. A. Luinstra, *Inorganica Chimica Acta* **1997**, 259, s. 185–196, DOI: 10.1016/S0020-1693(97)05447-9; G. A. Luinstra, U. Rief i M. H. Prosen, *Organometallics* **1995**, 14, s. 1551–1552, DOI: 10.1021/om00004a003.

⁸⁵ P. C. Wailes i H. Weigold, *Journal of Organometallic Chemistry* **1970**, 24, s. 405–411, DOI: 10.1016/S0022-328X(00)80281-8.

⁸⁶ A. J. Rossini i in., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, s. 3317–3330, DOI: 10.1021/ja808390a.

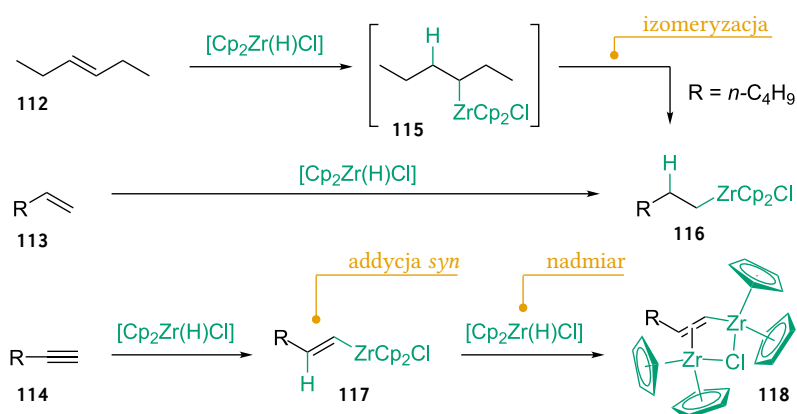
⁸⁷ C. G. Jones i in., *ACS Central Science* **2019**, 5, s. 1507–1513, DOI: 10.1021/acscentsci.9b00403.



Rysunek 6: Rzeczywista, dimeryczna struktura odczynnika Schwartza **110**, ustalona przy pomocy techniki MicroED. Atomy wodoru przy pierścieniach Cp zostały pominięte dla większej przejrzystości.

Hydrocyrkonowanie

Pierwszym zastosowaniem odczynnika Schwartza było hydrocyrkonowanie alkenów i alkinów i w tej roli wciąż jest on wykorzystywany najczęściej. Duży rozmiar cząsteczki **110** sprawia, że na regio-selektywność przyłączenia do wiązania wielokrotnego wpływ mają przede wszystkim względy steryczne. W przypadku wewnętrznych alkenów, takich jak **112** na schem. 28, często dochodzi do izomeryzacji w kierunku terminalnego, najbardziej trwałego termodynamicznie izomeru. Takie samo zjawisko występuje w procesie hydroborowania olefin w podwyższonej temperaturze. Alkiny, w obecności nadmiaru $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, mogą tworzyć dimeryczne kompleksy typu **118**⁸⁸. Powstające związki cyrkonooorganiczne mają nukleofilowość zbliżoną do enamin, siliowych eterów enoli⁸⁹, czy związków cynoorganicznych⁹⁰, a więc niższą niż najczęściej używane odczynniki metaloorganiczne. Są zwykle wrażliwe na wilgoć, światło i tlen, więc podczas pracy z nimi należy zachować odpowiednie środki ostrożności⁹¹.



Schwartz i in. pokazali, że alkilowe pochodne cyrkonocenu **116** mogą zostać przekształcone w alkohole⁹², związki karbonylowe⁹³, czy halogenki alkilowe⁹⁴. Od czasu tych doniesień naukowcy zaproponowali wiele nowych metod wykorzystania związków cyrkonooorganicznych w syntezie. Można zastosować je jako reagenty w krzyżowym sprzęganiu katalizowanym kompleksami metali⁹⁵, albo przeprowadzić z ich użyciem reakcję substytucji $\text{S}_{\text{N}}2'$. Związki te ulegają też addycji do wiązań podwójnych węgiel-heteroatom oraz sprzężonych. Co istotne, wszystkie te przemiany, zebrane na schem. 29, zostały też zaprezentowane w wersji asymetrycznej. Tematyka ta jest bardzo rozległa, ale została wyczerpująco opisana w wydanych ostatnio przeglądach⁹⁶. Dociekliwych czytelników odsyłam do tych materiałów po szczegółowe wiadomości z zakresu zastosowania alkilowych pochodnych cyrkonocenu **116** oraz **117**.

Oprócz alkenów i alkinów, odczynnik Schwartza może redukować również wiązania wielokrotne węgiel-heteroatom. Nie licząc addycji do amidów i laktamów, o których więcej w kolejnych sekcjach tego rozdziału, są to raczej przemiany słabo zbadane, a czasem tylko poje-

⁸⁸ G. Erker i in., *Organometallics* **1983**, 2, s. 1555–1561, DOI: 10.1021/om50005a013.

⁸⁹ G. Berionni i in., *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22, s. 11196–11200, DOI: 10.1002/chem.201602452.

⁹⁰ F. Corral-Bautista i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54, s. 12497–12500, DOI: 10.1002/anie.201501385.

⁹¹ T. F. Blackburn, J. A. Labinger i J. Schwartz, *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, s. 3041–3044, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)75067-2.

Schemat 28: Reaktywność odczynnika Schwartza wobec alkanów i alkenów. Kierunek addycji, która zawsze jest typu *syn*, dyktowany jest względami sterycznymi.

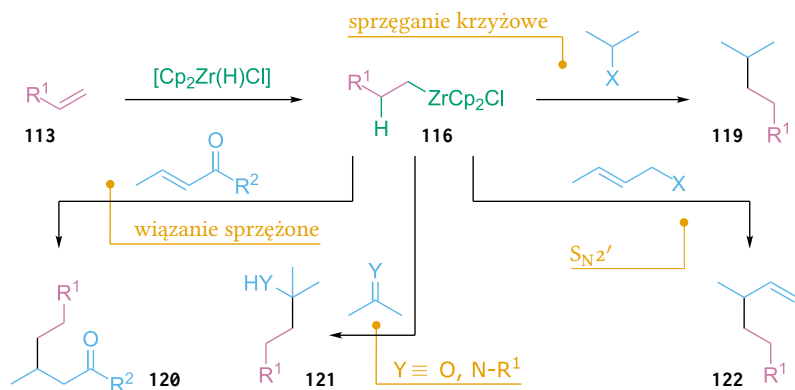
⁹² Tamże.

⁹³ C. A. Bertelo i J. Schwartz, *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, s. 228–230, DOI: 10.1021/ja00834a061.

⁹⁴ D. W. Hart, T. F. Blackburn i J. Schwartz, *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, s. 679–680, DOI: 10.1021/ja00836a056.

⁹⁵ Zazwyczaj palladu lub niklu.

⁹⁶ I. Némethová i R. Šebesta, *Synthesis* **2021**, 53, s. 447–460, DOI: 10.1055/s-0040-1706055; D. L. J. Pinheiro, P. P. de Castro i G. W. Amarante, *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2018, s. 4828–4844, DOI: 10.1002/ejoc.201800852.

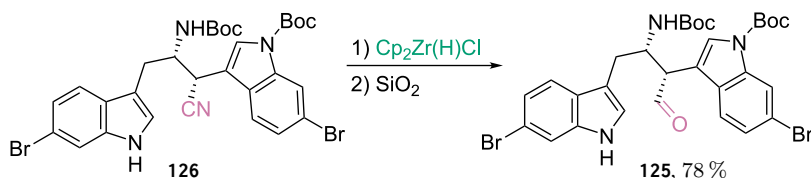


dyncze obserwacje. Warto o nich jednak wspomnieć, aby zapewnić pełniejszy obraz reaktywności $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, zwłaszcza w kontekście chemoselektywnych metod wykorzystujących ten związek.

Redukcja nitryli

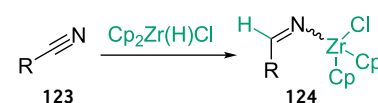
W połowie lat 80-tych Erker i in. zauważyli, że nitryle łatwo reagują z odczynnikiem Schwartza, tworząc metaloiminy, takie jak **124** na schem. 30⁹⁷. Obserwacja ta stała się podstawą badań nad hydrocyrkonowaniem cyjanofosfin i geminalnych dinitryli, prowadzonych przez Majorala i in.⁹⁸ Powstające mono- i dicyrkonowane kompleksy iminowe mogą reagować z różnymi elektrofilowymi reagentami, na przykład chlorofosfinami, chlorkami acylowymi czy solami iminiowymi. Zastosowanie takiej ścieżki przemiany pozwoliło otrzymać szeroki wachlarz *N*-funkcjonalizowanych amin oraz diamin.

Nityl zredukowany za pomocą odczynnika Schwartza może być poddany hydrolizie, w wyniku czego powstaje aldehyd. Baran i jego grupa użyli tej strategii w jedenastoetapowej totalnej syntezie związku z rodziny alkaloidów araiosaminowych⁹⁹. Omawiany etap tej syntezy zaprezentowany jest na schem. 31. Warto zwrócić uwagę, że redukcja biegnie w obecności karbonylu z grupy *tert*-butoksykarbonylowej (Boc), którą zabezpieczona została amina. Proces biegnie wydajnie w dużej, jak na laboratoryjną, skali – w ramach cytowanej pracy autorzy otrzymali gram związku **125**.



Floreancig i in. zaproponowali reakcję wieloskładnikowej syntezy amidów, której elementem jest hydrocyrkonowanie nitryli¹⁰⁰. W obecności chlorków acylowych kompleks **128** przekształcany jest w acyloiminę **129**, która następnie może zostać poddana reakcji z nukleofilem. Przykłady takich przekształceń, wykorzystujące α -etoksy

Schemat 29: Najistotniejsze typy przemian związków cyrkonooorganicznych wywiedzionych z alkanów. Wszystkie prezentowane przemiany mogą być prowadzone w wariacie asymetrycznym.



Schemat 30: Hydrocyrkonowanie nitryli prowadzi do powstania kompleksu **124**, podatnego m. in. na atak czynnika elektrofilowego.

⁹⁷ G. Erker i in., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1984**, 23, s. 68–69, DOI: 10.1002/anie.198400681.

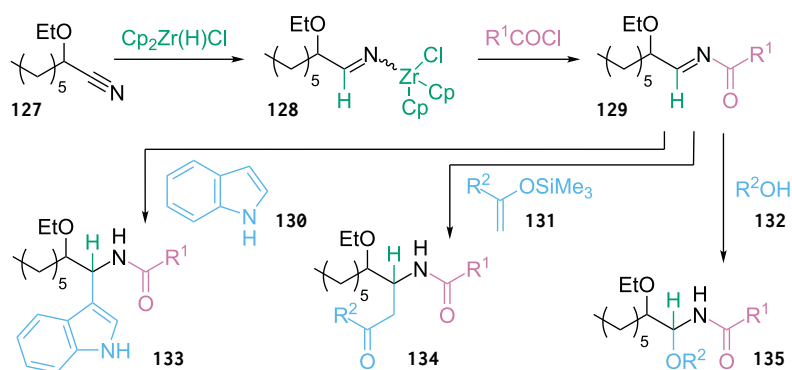
⁹⁸ A. Maraval i in., *Organometallics* **2001**, 20, s. 1716–1718, DOI: 10.1021/om010105q; A. Maraval i in., *Organometallics* **2001**, 20, s. 25–34, DOI: 10.1021/om000704h; A. Maraval i in., *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, s. 385–394, DOI: 10.1002/ejoc.200390045.

⁹⁹ M. Tian, M. Yan i P. S. Baran, *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, s. 14234–14237, DOI: 10.1021/jacs.6b09701.

Schemat 31: Redukcja nitrylu za pomocą $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ do aldehydu. Przytoczony przykład jest jednym z etapów syntezy totalnej, wykonanej na skalę gramową.

¹⁰⁰ S. Wan i in., *Organic Letters* **2007**, 9, s. 5385–5388, DOI: 10.1021/ol1702184n; M. V. DeBenedetto i in., *Organic Letters* **2009**, 11, s. 835–838, DOI: 10.1021/ol1802764j.

nitryl **127** oraz różne nukleofile, przedstawiam na schem. 32. Autorzy metody donoszą, że jest ona w pewnym stopniu diastereoselektywna, ale, ze względu na konkurencję możliwych ścieżek przemiany, dużą rolę gra struktura użytych substratów. Reakcja ta biegnie wydajnie również w przypadku nitryli nierozgałęzione w pozycji α , także aromatycznych. Warto dodać, że została ona zastosowana w syntezie totalnej cytotoksyn: pederyny i psimberyny oraz ich pochodnych¹⁰¹.



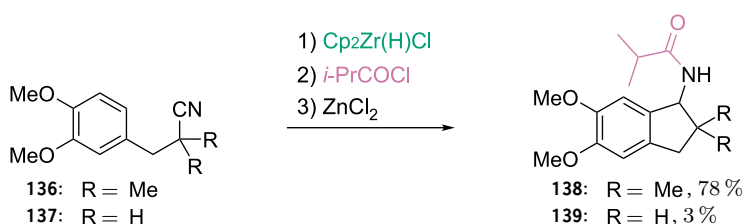
¹⁰¹ F. Wu, M. E. Green i P. E. Floreancig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, s. 1131, DOI: 10.1002/anie.201006438; S.-Y. Wan i in., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, s. 16668–16679, DOI: 10.1021/ja207331m.

Schemat 32: Wieloskładnikowa reakcja syntezy rozgałęzionych amidów i *N*-acylowanych hemiaminali, której jednym z etapów jest redukcja nitryli odczynnikiem Schwartza. Proces ten jest diastereoselektywny, a stereochemia produktów zależy od struktury substratów.

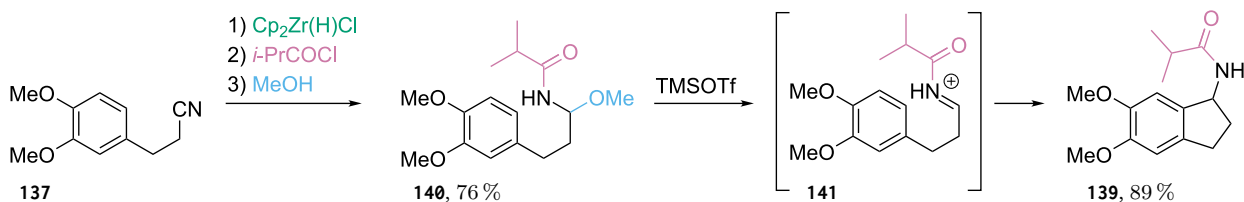
W obecności podstawnika arylowego w nitrylowym substracie reakcję można przeprowadzić wewnątrzcząsteczkowo, dodając chlorek cynku (II) zamiast nukleofila¹⁰². Okazuje się, że dla powodzenia tak prowadzonej reakcji Friedla-Craftsa kluczowa jest obecność podstawnika w pozycji α względem grupy $-\text{CN}$. Jak widać na schem. 33, zastosowanie związku **137** jako substratu w tej przemianie owocuje tylko śladowymi ilościami oczekiwanego produktu, zupełnie inaczej niż w przypadku pochodnej metylowej **136**. Autorzy zaproponowali alternatywną dwuetapową procedurę pozwalającą wydajnie otrzymać związki typu **139**¹⁰³. Wykorzystuje ona opracowaną wcześniej metodologię, jak obrazuje schem. 34. Związek **140**, potraktowany TMSOTf, tworzy kation acyloiminiowy **141**, który łatwo ulega cyklizacji do **139**.

¹⁰² L. Zhang i in., *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, *11*, s. 640–644, DOI: 10.1021/cc800200h; Q. Xiao i P. E. Floreancig, *Organic Letters* **2008**, *10*, s. 1139–1142, DOI: 10.1021/ol8000409.

¹⁰³ Xiao i Floreancig (2008), cyt. na s. 35.



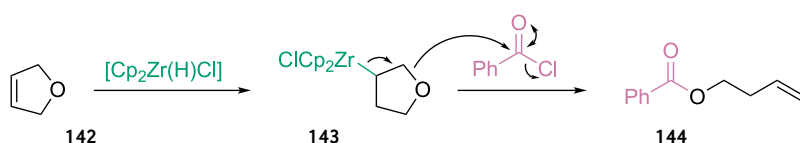
Schemat 33: Wewnątrzcząsteczkowy wariant reakcji zaproponowanej przez Floreanciga i in., biegnący poprzez reakcję alkirowania Friedla-Craftsa.



Schemat 34: Dwuetapowa alternatywa syntezy związków **139**, nieosiągalnych metodą prezentowaną powyżej.

Redukcja pierścieni heterocyklicznych.

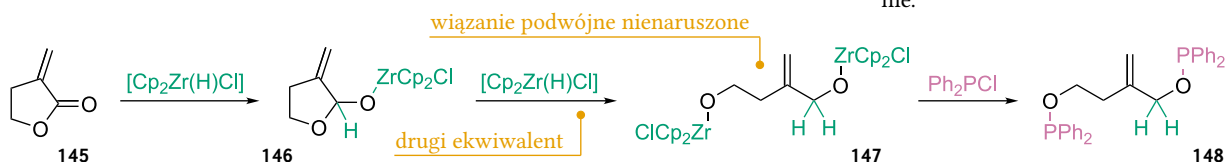
Cénac i in. zauważyli, że możliwe jest hydrocyrkonowanie nienasyconych pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych zawierających atom fosforu, azotu lub tlenu¹⁰⁴. Addycja elektrofila do powstającego kompleksu, przebiegająca z otwarciem pierścienia, prowadzi do powstania pochodnych odpowiednio fosfin, amin albo alkoholi. Prosty przykład, w którym tworzy się ester **144**, prezentuje na schem. 35. Autorzy opisywanej pracy zastosowali w roli elektrofila też inne reagenty, niż BzCl, na przykład Ph₂PCl, [CH₂=N⁺Me₂]Cl[−], czy TfOH.



¹⁰⁴ N. Cénac i in., *Organometallics* **1994**, *13*, s. 5166–5168, DOI: 10.1021/om00024a070.

Schemat 35: Otwarcie 1,4-dihydrofuranu pod wpływem odczynnika Schwartza i elektrofila, w przedstawionym przykładzie – chlorku benzoilu.

Dalsze prace tych naukowców udowodniły, że możliwe jest też reduktywne otwarcie pierścieni laktonów oraz cyklicznych bezwodników¹⁰⁵. W przypadku takich substratów hydrocyrkonowaniu ulega wiązanie C=O, a kolejny ekwiwalent odczynnika Schwartza powoduje otwarcie pierścienia. Tworzy się wtedy kompleks typu **147**, w którym podstawniki cyrkonowe na atomach tlenu mogą zostać podstawione elektrofilem – w cytowanej publikacji autorzy użyli Ph₂PCl, otrzymując oligofosfininy. Substratem w przykładzie przywołanym na schem. 36 jest nienasycony lakton **145**, a ugrupowanie karbonylowe redukowane jest selektywnie.



¹⁰⁵ N. Cénac i in., *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, s. 796–798, DOI: 10.1021/jo951222w.

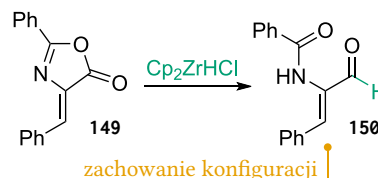
Schemat 36: Synteza oligofosfinin poprzez otwarcie pierścienia laktonu **145** za pomocą odczynnika Schwartza. Wiązanie C=O jest selektywnie redukowane w obecności wiązania podwójnego podstawionego geminalnie.

Pinheiro i in. zastosowali tę metodę do redukcji nasyconych i nienasyconych pochodnych azalaktónów¹⁰⁶. W wyniku reduktywnego otwarcia pierścienia powstają α -amino- i α -amino- α,β -nienasycone aldehydy, w tym drugim przypadku z zachowaniem konfiguracji wiązania podwójnego. Schem. 37 obrazuje takie przekształcenie na przykładzie nienasyconego azalaktónu **149**. Zastosowanie nadmiaru odczynnika Schwartza (4 ekwiw.) w przypadku tych związków prowadzi do otrzymania odpowiedniego aminoalkoholu.

Redukcja innych grup funkcyjnych

Izocyjaniiny łatwo ulegają addycji wszelkich czynników nukleofilnych ze względu na znaczną elektrofilowość ugrupowania $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$. Silne reduktory wodorkowe, takie jak LiAlH₄ redukują je wyczerpująco, czyli do metyloamin, jak pokazuje przykład

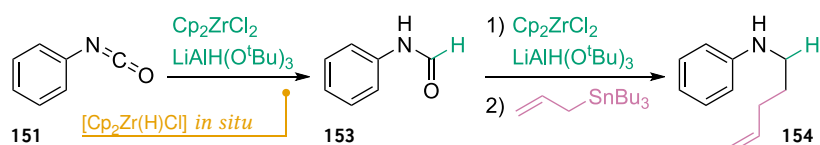
¹⁰⁶ D. L. J. Pinheiro i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, s. 5981–5985, DOI: 10.1021/acs.joc.7b00820.



Schemat 37: Przykład reduktywnego otwarcia pierścienia nienasyconego azalaktónu.

na schem. 38. Częściowa redukcja do formamidu może zostać przeprowadzona dzięki wykorzystaniu łagodniejszego NaBH_4 ¹⁰⁷, ale metoda ta nie toleruje wielu grup funkcyjnych.

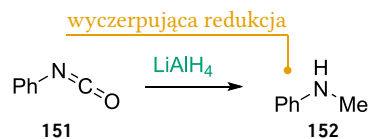
Pace i in. zaproponowali podejście oparte o hydrocyrkonowanie odczynnikiem Schwartza generowanym *in situ* za pomocą $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ ¹⁰⁸, pokazane na schem. 39. Opracowana przez nich procedura jest bardzo wydajna i niezwykle chemoselektywna. Pokazali, że otrzymana pochodna formamidu **153** może zostać bezpośrednio aktywowana kolejnym ekwiwalentem odczynnika Schwartza i łatwo poddana dalszej funkcjonalizacji, czego wynikiem jest powstanie niesymetrycznej drugorzędowej aminy **154**. Naukowcy z tej samej grupy pokazali niedawno, że tioizocyjanki mogą być poddane analogicznej przemianie, co prowadzi do powstania pochodnych tioformamidu¹⁰⁹.



Fosfiny są stosowane w syntezie organicznej nie tylko jako reagenty, ale również organokatalizatory oraz ligandy w katalizie metalami. Zazwyczaj otrzymuje się je w wyniku redukcji odpowiednich tlenków fosfin¹¹⁰, ale znaczna siła wiązania $\text{P}=\text{O}$ wymusza użycie do tego celu silnych reduktorów, głównie wodorkowych. Czyny to niemożliwym zastosowanie tego prostego podejścia, jeśli cząsteczka zawiera wrażliwe grupy funkcyjne. Zablocka i in. udowodnili, że można przeprowadzić redukcję wiązania $\text{P}=\text{O}$ ¹¹¹ selektywnie, używając odczynnika Schwartza¹¹². Jak widać na schem. 40 metoda ta toleruje wewnętrzne wiązania podwójne, choć w niektórych przypadkach badacze zaobserwowali jego migrację. Zwracają też uwagę, że terminalne wiązania podwójne oraz aldehydy reagują z $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ szybciej.

W 1992 Godfrey i Ganem opublikowali wyniki badań nad reaktywnością $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ względem β -ketoestrów **160**, opisując redukcję tych związków do estrów α,β -nienasyconych¹¹³. Pierwszym etapem tej przemiany jest tworzenie enolanu litu **162** pod wpływem LiHMDS (heksametylodisilazanu litu), który następnie ulega reakcji transmetalacji z odczynnikiem Schwartza. Mechanizm zachodzącej później eliminacji nie był dla autorów jasny, ale podejrzewali, że związek przejściowy **163** ulega hydrocyrkonowaniu, po którym zachodzi β -eliminacja, prowadząca do obserwowanego produktu **161**, jak obrazuje schem. 41. Transformacji tej ulegają zarówno β -ketoestry liniowe, jak i cykliczne, z podobną, umiarkowaną wysoką wydajnością. Ulegają jej także β -diketony, ale już nie z tak dobrym efektem – autorzy wydzielili jedynie około 30% oczekiwanego produktu przemiany cykloheksano-1,3-dionu.

¹⁰⁷ P. Szcześniak, M. Pieczykolan i S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, s. 1057–1074, DOI: 10.1021/acs.joc.5b02628.



Schemat 38: Redukcja izocyjanów za pomocą LiAlH_4 przebiega wyczerpująco.

¹⁰⁸ V. Pace i in., *Organic Letters* **2016**, *18*, s. 2750–2753, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01226.

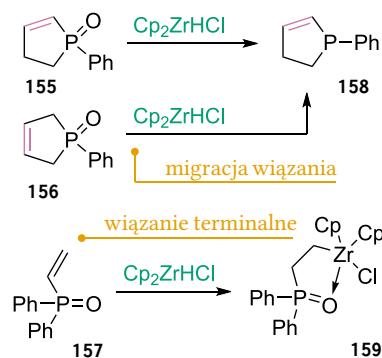
¹⁰⁹ K. de la Vega-Hernández i in., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, s. 1970–1978, DOI: 10.1039/C8OB02312C.

Schemat 39: Przykład częściowej redukcji izocyjanidu, i następującej po niej funkcjonalizacji, z użyciem odczynnika Schwartza generowanego *in situ* z Cp_2ZrCl_2 oraz $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$.

¹¹⁰ O. I. Kolodiazhnyi, *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016.

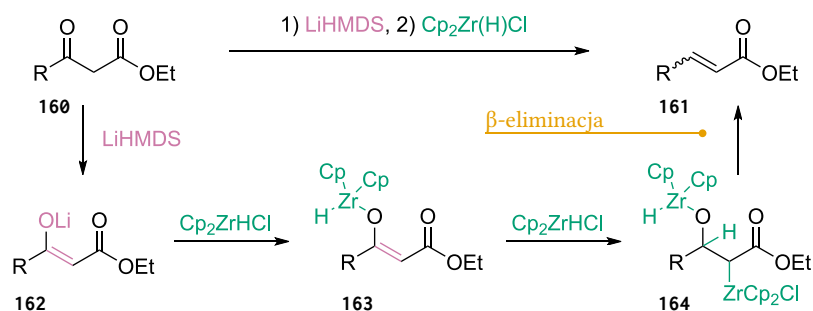
¹¹¹ A także wiązania $\text{P}=\text{S}$.

¹¹² M. Zablocka i in., *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, s. 5997–6000, DOI: 10.1016/S0040-4039(97)01365-8.



Schemat 40: Przykłady redukcji tlenków fosfiny odczynnikiem Schwartza, pokazujące granicę selektywności metody wobec wiązań podwójnych $\text{C}=\text{C}$.

¹¹³ A. G. Godfrey i B. Ganem, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, s. 7461–7464, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)60795-5.



Schemat 41: Redukcja β -ketoestru odczynnikiem Schwartza wraz z mechanizmem tej przemiany, zaproponowanym przez jej autorów.

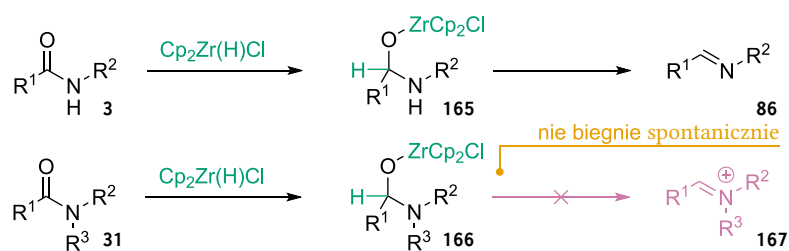
Redukcja amidów odczynnikiem Schwartza

W 1993 badawcze z grupy Ganema, opierając się na poprzednich odkryciach¹¹⁴ w dziedzinie redukcji elektrofilowych układów π , przeprowadzili próby zastosowania odczynnika Schwartza do redukcji amidów. Sądzieli, że niezbędna będzie wstępna enolizacja wiązania C=O wodorkiem potasu, podobnie jak w przypadku ich wcześniejszych badań¹¹⁵, ale przeprowadzone przez nich eksperymenty pokazały, że $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ może reagować z amidami bezpośrednio, prowadząc do powstania imin¹¹⁶. Przedstawiona w górnej części schem. 42 procedura była pierwszą pozwalającą w kontrolowany i selektywny sposób przekształcić amid **3** w odpowiednią *N*-podstawioną iminę **86**.

¹¹⁴ Godfrey i Ganem (1992), cyt. na s. 37.

¹¹⁵ Są one opisane w poprzednim akapicie.

¹¹⁶ D. J. A. Schedler, A. G. Godfrey i B. Ganem, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, s. 5035–8, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)60669-X.



Schemat 42: W przeciwieństwie do wywiedzionych z amidów drugorzędowych kompleksów **165**, wiązanie C–O[Zr] w **166** nie ulega samoczynnemu rozpadowi. Być może właśnie z tego powodu Schedler, Godfrey i Ganem nie zaobserwowali redukcji amidów trzeciorzędowych **31** odczynnikiem Schwartza.

Badając zakres stosowalności nowej metody, Schedler, Godfrey i Ganem uznali, że amidy trzeciorzędowe **31** nie ulegają redukcji wobec odczynnika Schwartza. Na samym początku obecnego wieku White, Tunoori i Georg udowodnili, że nie jest to prawdą, pokazując redukcję tych związków do aldehydów¹¹⁷. Z przeprowadzonych później wnikliwych badań mechanistycznych¹¹⁸ wynika, że przemiana ta biegnie nie przez kation iminiowy **166a**, jak proponowali w pierwszej pracy, ale przez 18-elektronowy kompleks cyrkonu **166b**¹¹⁹. Obydwie ścieżki przemiany prezentują na schem. 43. Spletstoser i in. dowiedli jak selektywna jest ta metoda, obserwując konkurencyjne hydrocyrkonowanie tylko w przypadku terminalnego alkinu oraz ketonu – toleruje ona estry, nityle, grupy $-\text{NO}_2$ i $-\text{NHBoc}$, czy wiązania podwójne¹²⁰.

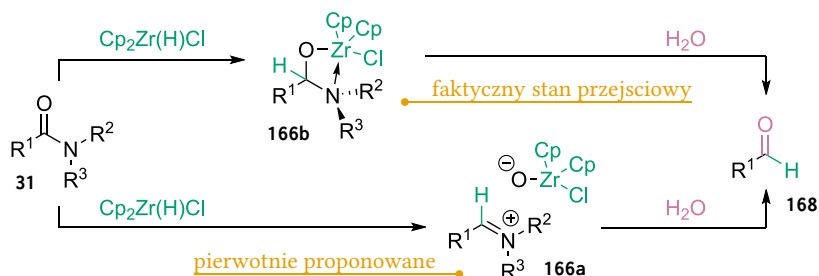
¹¹⁷ J. M. White, A. R. Tunoori i G. I. Georg, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, s. 11995–11996, DOI: 10.1021/ja002149g.

¹¹⁸ Badania te obejmowały analizę mieszanin reakcyjnych przy użyciu technik $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ oraz IR, a także eksperymenty z użyciem związków znaczących izotopami D i ^{18}O .

¹¹⁹ J. T. Spletstoser i in., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, s. 3408–3419, DOI: 10.1021/ja066362+.

¹²⁰ Jak wspominałem w poprzedniej sekcji, wiązania podwójne i nityle również ulegają hydrocyrkonowaniu, choć z różną szybkością.

Dodatkowe światło na sprawę mechanizmu tej przemiany rzucili Wang i in., publikując wyniki badań teoretycznych z użyciem metod DFT (teoria funkcjonału gęstości, ang. *density functional theory*). Wykonane przez nich obliczenia sugerują, że pierwszym etapem reakcji



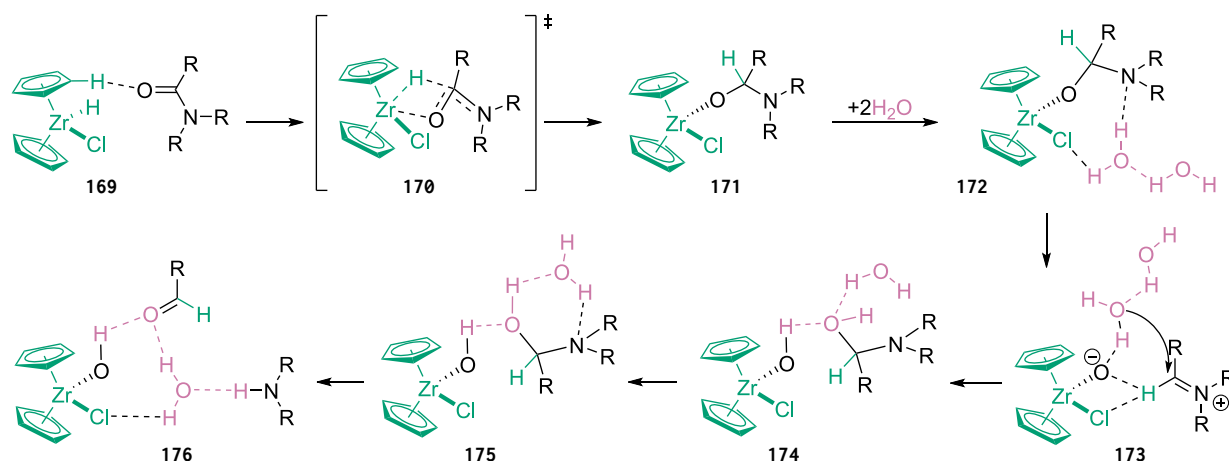
Schemat 43: Pierwotnie zaproponowana (dolna) i faktyczna (górną) ścieżka przemiany trzeciorzędowego amidu w odpowiedni aldehyd pod wpływem odczynnika Schwartza.

jest atak $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ na amid poprzez kompleks **169**, a następnie przeniesienie anionu wodorkowego przez czterocząłkowy stan przejściowy **170**. Powstały w wyniku tych transformacji stabilny związek pośredni **171** hydrolizuje pod wpływem wody, a kolejne etapy tego procesu obrazują struktury **172–176** na schem. 44¹²¹.

W środowisku bezwodnym rozpad wiązania C–O w **171** jest niekorzystny zarówno kinetycznie, jak i termodynamicznie, ale wiązania wodorowe, powstające w obecności wody, promują tę przemianę. Tworzący się, wysoce reaktywny kation iminiowy **173** ulega nukleofilowemu atakowi cząsteczki H_2O , w rezultacie hydrolizując do aldehydu i aminy. Symulacje te sugerują, że karbonyłowy atom tlenu oraz atom wodoru obecne w produkcie pochodzą odpowiednio z cząsteczki wody oraz odczynnika Schwartza, co jest zgodne z obserwacjami dokonanymi wcześniej przez grupę badawczą pod kierunkiem Georg¹²².

¹²¹ J. Wang i in., *Organometallics* **2010**, 29, s. 42–51, DOI: 10.1021/om900371u.

¹²² Spletstoser i in. (2007), cyt. na s. 38.



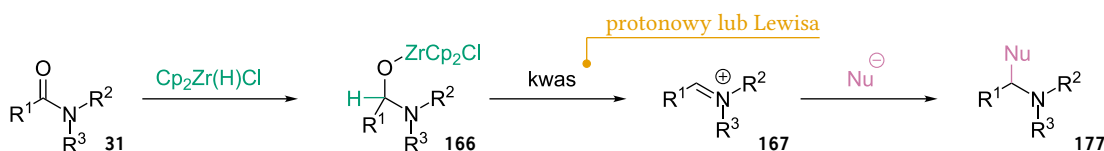
Schemat 44: Mechanizm redukcji trzeciorzędowego amidu odczynnikiem Schwartza i hydrolizy do aldehydu, zaproponowany na podstawie obliczeń DFT.

Iminy są związkami dość mało stabilnymi, łatwo ulegającymi hydrolizie. Ich bezpośrednia funkcjonalizacja poprzedzona generowaniem *in situ* jest rozwiązaniem o wiele dogodniejszym niż ich wydzielanie i operowanie czystymi iminami. Problemem może być stosunkowo niska elektrofilowość tych związków, jednak Chida, Sato i in. dowiedli, że można tę trudność pokonać używając dodatku kwasu¹²³. Przeprowadzili oni wnikliwe badania nad możliwościami zastosowania tej metody do reduktywnej funkcjonalizacji, przede

¹²³ M. Nakajima i in., *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20, s. 17565–17571, DOI: 10.1002/chem.201404648.

wszystkim allilowania, amidów drugo- i trzeciorzędowych, a także amidów Weinreba¹²⁴.

Przeobrażenia te prowadzili generując $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ *in situ* za pomocą Red-Al w CH_2Cl_2 , a zredukowany amid aktywując za pomocą TFA (kwas trifluorooctowy). Obecność kwasu¹²⁵ promuje rozpad kompleksu **166** powstającego w wyniku redukcji odczynnikiem Schwartza. Dzięki temu poddane działaniu $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ amidy trzeciorzędowe **31** zostają przekształcone w odpowiednie kationy iminiowe **167**, podobnie jak w początkowym etapie hydrolizy pod wpływem H_2O . Kationy iminiowe łatwo ulegające addycji nukleofila, prowadząc do powstania rozgałęzionych, funkcjonalizowanych amin **177**. Schem. 45 obrazuje ten ciąg przekształceń, razem z finalną funkcjonalizacją nukleofilem, oznaczonym ogólnie jako Nu^\ominus . Warto może przypomnieć, że drugorzędowe amidy ulegają rozpadowi do imin samoistnie¹²⁶, co obrazował schem. 42.



Amidy trzeciorzędowe ulegają tym przemianom wydajnie i selektywnie. Konkurencyjny proces hydrocyrkonowania przebiega jedynie wobec terminalnego wiązania potrójnego, jeśli jest ono obecne w zredukowanej cząsteczce. Większą przeszkodą są wolne grupy hydroksylowe, w obecności których redukcja nie biegnie w ogóle. Warto zwrócić uwagę, że wrażliwe na kwaśne środowisko grupy zabezpieczające – Boc (grupa *tert*-butoksykarbonylowa), THP (grupa 2-tetrahydropiranyowa), MOM (grupa metoksymetylowa) – pozostały nienaruszone mimo obecności TFA.

Analogiczny proces prowadzony wobec amidów drugorzędowych okazał się być zdecydowanie mniej efektywny – konieczne było użycie aż 2,8 ekwiw. odczynnika Schwartza, a wydajność i selektywność były niższe. Jak widać na schem. 46 wynik tej przemiany zależy od użytego czynnika allilującego, w przypadku allilopinakoloboranu **182** autorzy wydzielili wyłącznie alkohol **181** zamiast oczekiwanej aminy **180**. Wspomniane wcześniej grupy wrażliwe na kwaśne środowisko nie przetrwały warunków reakcji, podobnie jak terminalne wiązanie potrójne. Jako sposób na ominięcie tych przeszkód autorzy zaproponowali wykorzystanie amidów Weinreba z użyciem katalitycznej ilości $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ jako kwaśnego aktywatora. Ich reaktywność w takich warunkach jest zbliżona do wykazywanej przez amidy trzeciorzędowe, a rozszczepienie wiązania N–OMe, prowadzące do amidów drugorzędowych, można przeprowadzić stosunkowo łatwo.

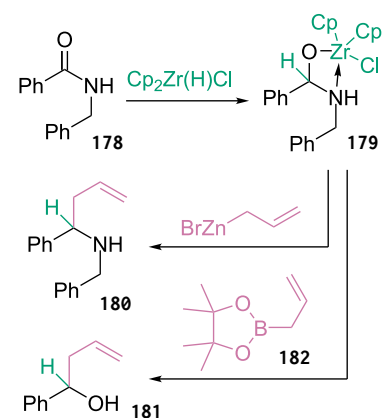
Wysoka chemoselektywność opracowanej procedury redukcji i nukleofilowej addycji czyni z niej wartościowe narzędzie syntetyczne. Podejście to zostało zaadaptowane w syntezie total-

¹²⁴ Czyli *N*-metoksyamidów, więcej na ich temat w *Amidy Weinreba*, str. 56

¹²⁵ Zarówno kwasu protonowego, jak i kwasu Lewisa.

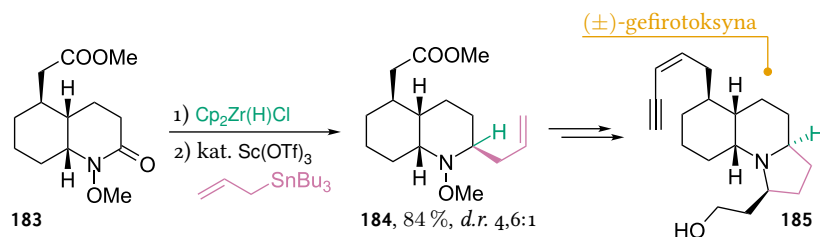
¹²⁶ Choć niektóre źródła sugerują, że pod wpływem dodatkowej cząsteczki $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$. Należy do nich, między innymi, opisywana właśnie praca.

Schemat 45: Przekształcenie trzeciorzędowego amidu w kation iminiowy na drodze redukcji i aktywacji kwasem z następującą później funkcjonalizacją nukleofilem.



Schemat 46: Zmiana rezultatu reduktywnej funkcjonalizacji drugorzędowego amidu w zależności od użytego czynnika allilującego.

nej związków naturalnych, na przykład (\pm)-gefirotoksyny, **185** na schem. 47¹²⁷. Ważnym jest, że metoda nie jest ograniczona jedynie do allilowania aktywnego kompleksu typu **165** oraz **166**. Możliwe jest zastosowanie różnych czynników nukleofilowych jako partnerów reakcyjnych w etapie funkcjonalizacji – Chida, Sato i in. zademonstrowali użycie sililowych eterów enoli, cyjanku trimeetylosililu, *N*-metyloindolu oraz allenu tributylcynowego¹²⁸. Inne prace, opisane w kolejnych akapitach niniejszej dysertacji, pokazały jeszcze więcej możliwości.

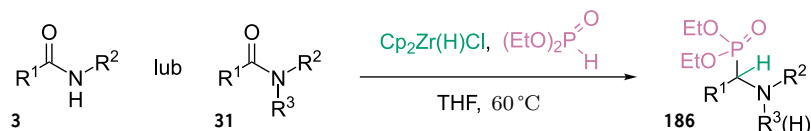


¹²⁷ K. Shirokane i in., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, s. 512–516, DOI: 10.1002/anie.201308905.

¹²⁸ Nakajima i in. (2014), cyt. na s. 39.

Schemat 47: Fragment syntezy totalnej (\pm)-gefirotoksyny **185**, wykorzystującej reduktywną funkcjonalizację amidu **183**

Gao i in. zaproponowali ogólną metodę syntezy α -aminofosfonianów – związków, które grają istotną rolę w chemii medycznej¹²⁹. Oparta o hydrocyrkonowanie amidów i następczą addycję fosfonianu, metoda pozwala na otrzymanie pożądaných związków wydajnie i łatwo, w procesie prowadzonym w jednym etapie. Istotną różnicą względem opisanych dotąd przemian jest konieczność zastosowania podwyższonej temperatury – najlepiej 60 °C, poniżej której wydajność wyraźnie spada. Zarówno amidy drugo- jak i trzeciorzędowe ulegają tej przemianie, jak obrazuje schem. 48.



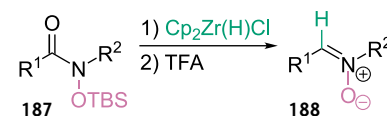
¹²⁹ Y. Gao i in., *Organic Letters* **2013**, *15*, s. 4214–4217, DOI: 10.1021/ol4019419.

Schemat 48: Metoda syntezy α -aminofosfonianów z amidów wymaga zastosowania podwyższonej temperatury prowadzenia procesu, ale może być łatwo przeprowadzona w jednym etapie.

Katahara i in. odkryli, że trzeciorzędowe *N*-silyloksyamidy **187** mogą być przekształcone w nitrony **188** działaniem $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ oraz TFA, jak obrazuje schem. 49¹³⁰. Ta nowa metoda syntezy funkcjonalizowanych nitronów, dzięki wyjątkowej selektywności odczynnika Schwartza oraz prostocie procedury, jest godną uwagi alternatywą dla typowych sposobów ich otrzymywania. Co więcej, pozwala na syntezę nitronów cyklicznych i makrocyklicznych, do których dostęp metodami stosowanymi zazwyczaj jest znacznie trudniejszy.

Jeszcze inny sposób wykorzystania selektywnej redukcji amidów odczynnikiem Schwartza, widoczny na schem. 50, zaproponowali Sultane, Mete i Bhat. W oparciu o wcześniejsze prace zespołów Ganema¹³¹ i Georg¹³² opracowali procedurę błyskawicznego, reduktywnego *N*-deacylowania amidów. Pokazali, że różne *N*-acylowane amidy ulegają przekształceniu do odpowiednich wolnych amin pod wpływem $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ i następnej hydrolizy w zaledwie 2–5 min, w pokojowej temperaturze¹³³. Zarówno amidy alifatyczne, aroma-

¹³⁰ S. Katahara i in., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2017**, *90*, s. 893–904, DOI: 10.1246/bcsj.20170086.



Schemat 49: Prowadząca do otrzymania nitronu redukcja amidów z podstawnikiem –O–TBS na atomie azotu.

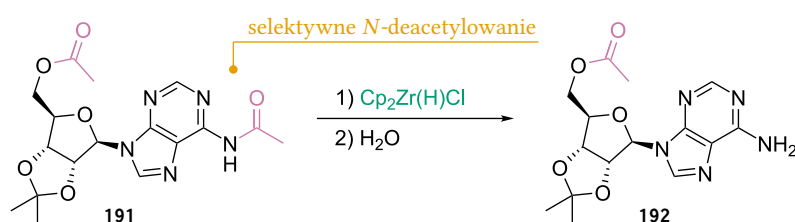
¹³¹ D. J. A. Schedler, J. Li i B. Ganem, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, s. 4115–4119, DOI: 10.1021/J0960286J.

¹³² White, Tunoori i Georg (2000), cyt. na s. 38.

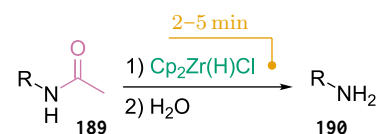
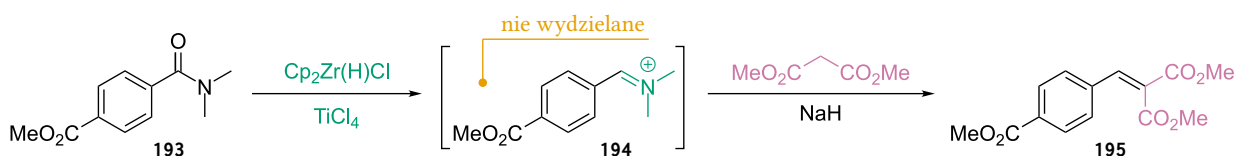
¹³³ P. R. Sultane, T. B. Mete i R. G. Bhat, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, s. 261–264, DOI: 10.1039/C3OB41971A.

tyczne, jak i heteroaromatyczne mogą być poddane takiemu odbezpieczeniu bez trudności. Metoda ta nadaje także się do pracy z chiralnymi *N*-acylowanymi aminami – jej zastosowanie nie wiąże się z utratą czystości optycznej odbezpieczanego związku. Autorzy tej pracy udowodnili, że *N*-acylowane aminokwasy też ulegają temu procesowi bez racemizacji.

Ferrari i in. wykorzystali to podejście do deacetylowania serii nukleozydów i nukleotydów, choć z umiarkowanym powodzeniem – wydajność procesu wahała się w granicach 40–70%, a konwersja substratu była niepełna¹³⁴. Przykład takiego przekształcenia widoczny jest na schem. 51. Próby dalszej optymalizacji nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Wyraźną poprawą zaowocowało zastosowanie procedury *in situ* zaproponowanej przez Zhao i Snieckusa¹³⁵, ale autorzy zastosowali ją w tylko jednym przykładzie.



Fakt, że zredukowany odczynnikiem Schwartza trzeciorzędowy amid może zostać przekształcony w kation iminiowy¹³⁶, został błyskotliwie wykorzystany przez Ou i Huanga. Użyli oni częściowo zredukowanego amidu w reakcji kondensacji Knoevenagla zamiast iminy, typowo generowanej *in situ* z aldehydu i aminy¹³⁷. Większość cytowanej publikacji opisuje wykorzystanie litoorganicznego wodorku glinu, ale autorzy dowiedli, że $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ również może być użyty w roli reduktora. Jeden z dwóch przedstawionych przez nich przykładów cytuję na schem. 52.



Schemat 50: Błyskawiczne deacetylowanie za pomocą odczynnika Schwartza.

¹³⁴ V. Ferrari i in., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2015**, *34*, s. 799–814, DOI: 10.1080/15257770.2015.1075552.

¹³⁵ Zhao i Snieckus (2014), cyt. na s. 32.

Schemat 51: Przykład selektywnego deacetylowania nukleozydu **191**.

¹³⁶ Patrz: schem. 45, str. 40.

¹³⁷ W. Ou i P.-Q. Huang, *Science China Chemistry* **2020**, *63*, s. 11–15, DOI: 10.1007/s11426-019-9586-3.

Redukcja laktamów

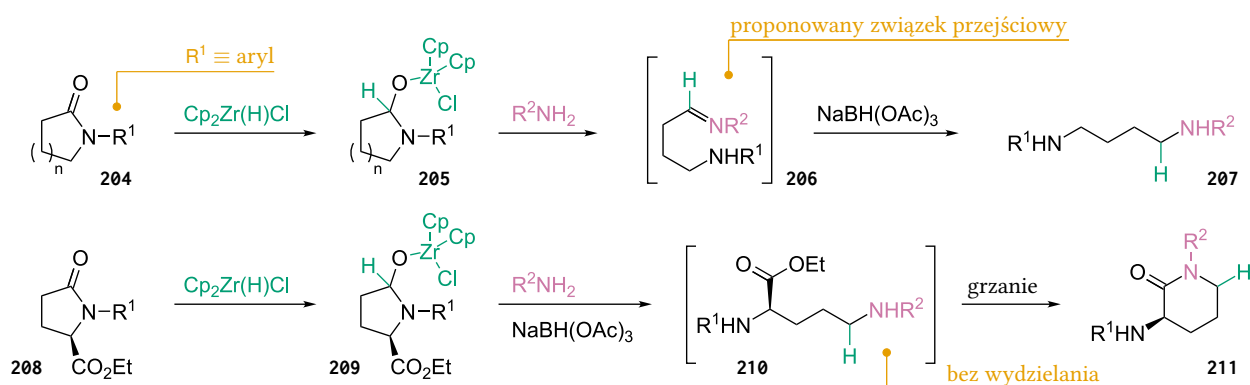
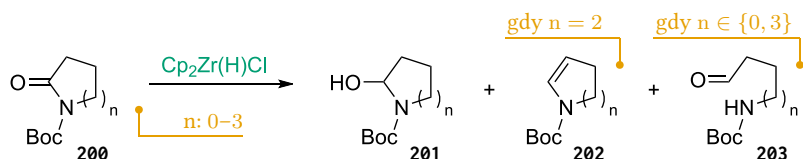
Schem. 53 obrazuje, że reakcja reduktywnej addycji izocyjanoacetatów **199** do amidów drugo- **3** i trzeciorzędowych **31** skutkuje powstaniem pochodnych 5-metoksyoksoazolu **197**¹³⁸. Co ciekawe, *N*-niepodstawione laktamy **196** w tych samych warunkach ulegają przekształceniu do bicyklicznych pochodnych imidazolini **198**. Proces biegnie wydajnie w przypadku laktamów pięcioczłonowych. Sześciorzędowe analogi ulegają tej przemianie, lecz z gorszymi wydajnościami. Co prawda redukcja tych drugich przebiega bez problemu,

Schemat 52: Jeden z dwóch pokazanych przez Ou i Huanga przykładów redukcji amidów odczynnikiem Schwartza i następczej kondensacji typu Knoevenagla.

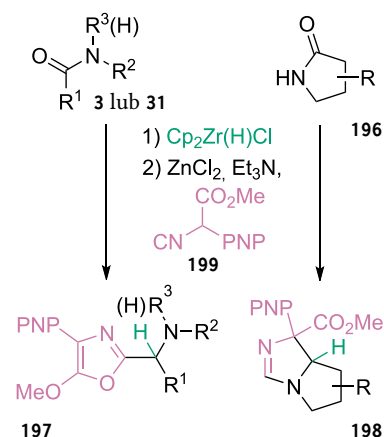
¹³⁸ J.-F. Zheng i in., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, s. 9693–9703, DOI: 10.1021/acs.joc.7b01768.

ale addycja izocyjanku jest trudniejsza ze względu na niższą elektrofilowość sześcioczłonowych imin. Zheng i in. zaproponowali mechanizmy tych przemian, według których trietyloamina jest aktywatorem izocyjanoacetatu, a chlorek cynku, jako kwas Lewisa, promuje rozpad zredukowanego amidu do iminy lub soli iminiowej. Czytelnik zainteresowany szczegółami odsyłam do cytowanego wcześniej źródła.

Tak różny przebieg tych reakcji jest jaskrawym przykładem, obrazującym nieco odmienną reaktywność laktamów i amidów liniowych. Inny tego dowód przedstawili Piperno i in. przeprowadzając reakcję *N*-Boc zabezpieczonych laktamów **200** z odczynnikiem Schwartza. W jej wyniku powstają hemiaminal **201** oraz inne produkty redukcji¹³⁹, pokazane na schem. 54. Skład mieszaniny poreakcyjnej zależy od rozmiaru pierścienia redukowanego laktamu – pięcioczłonowy laktam redukuje się czysto do hemiaminalu **201**, sześcioczłonowy częściowo do enaminy **202**, a redukcja laktamów cztero- oraz siedmioczłonowego skutkuje powstaniem równomolewowej mieszaniny hemiaminalu **201** i aminoaldehydu **203**. Kontrastuje to z opisanym wcześniej przypadkiem liniowych amidów trzeciorzędowych, które, choć wchodzi w reakcję z $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, to nie ulegają samoistnie dalszym przemianom. Należy zaznaczyć, że przemiana ta jest specyficzna dla *N*-alkoksykarbonylowych laktamów – w przypadku *N*-*H*- oraz *N*-metylo- γ -laktamu nie zachodzi¹⁴⁰, a *N*-benzoylo- γ -laktam ulega w jej warunkach debenzoilowaniu.



Redukcja pochodnych *N*-Boc-pirolidynonu do hemiaminali, a także ich dalsze przekształcenia do funkcjonalizowanych liniowych amin były znane już wcześniej¹⁴¹. Prince i in. jako pierwsi użyli odczynnika Schwartza w tandemie z reduktywnym aminowaniem do realizacji tego typu syntezy, widocznej na schem. 55. Przemianie tej poddali różne *N*-arylowane laktamy **204**, w drugim



Schemat 53: Reduktywna addycja izocyjanoacetatów prowadzi do powstania różnych produktów, w zależności od charakteru wiązania amidowego w substracie.

¹³⁹ A. Piperno i in., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, s. 6880–6882, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.10.006.

¹⁴⁰ Jednakże *N*-*H*-laktamy mogą być zredukowane do cyklicznych amin, patrz: schem. 62, str 45.

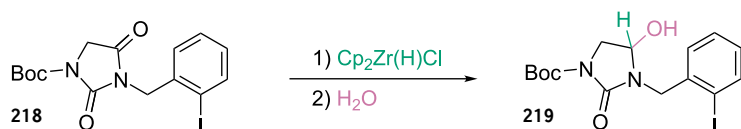
Schemat 54: Inaczej niż liniowe amidy trzeciorzędowe, *N*-Boc zabezpieczone laktamy **200** redukują się pod wpływem $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ do hemiaminali **201**. Inne produkty redukcji, **202** oraz **203**, mogą powstawać jako produkty uboczne.

Schemat 55: Reduktywne aminowanie cyrkonowych kompleksów otrzymanych w wyniku hydrocyrkonowania laktamów.

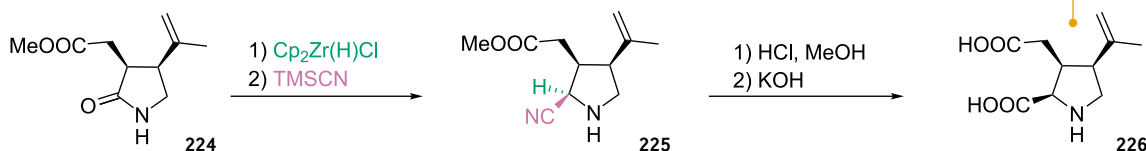
¹⁴¹ R. J. Prince i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, 84, s. 7936–7949, DOI: 10.1021/acs.joc.9b00816.

etapie używając amin zarówno pierwszo-, jak i drugorzędowych oraz NaHB(OAc)_3 jako drugiego reduktora¹⁴². Dowodząc wyższości zastosowania $[\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}]$ nad innymi czynnikami redukującymi laktamy, autorzy pokazują przypadek substratu **208**, zawierającego grupę estrową. Laktam jest wobec niej redukowany selektywnie, a powstający związek **210** może zostać od razu poddany cyklizacji do związku o większym pierścieniu **211**.

Dandepally, Elgoumadi i Williams zademonstrowali redukcję tiazolidyno-2,4-dionów **212** i hydantoin **213** oraz **214** przeprowadzoną przy użyciu odczynnika Schwartza¹⁴³. Reakcja ta biegnie z dobrymi wydajnościami i skutkuje powstaniem tiazolonów **215** i imidazolonów **216** oraz **217** na drodze redukcji i następującej po niej eliminacji. W przeciwieństwie do *N*-alkilohydantoin **213** i *N,N*-dialkiłohydantoin **214**, jedynym produktem reakcji *N*-Boc-hydantoiny **218** z $[\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}]$ jest związek hydroksylowy **219**. Wynik ten, zobrazony na schem. 57, jest zgodny z opisanymi powyżej doniesieniami o redukcji *N*-Boc-laktamów **200**.



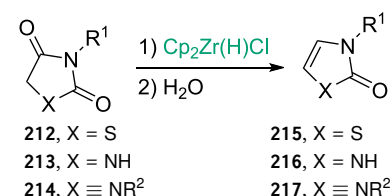
Istotny wpływ podstawnika na atomie azotu na przebieg reakcji hydrocyrkonowania został dostrzeżony również przez innych badaczy. Lanza i in. zauważyli, że *N*-alkoksykarbonyłowe pochodne izooksazolidynonu **220** selektywnie i wydajnie redukują się do hemiaminali **222**, ale *N*-benzoiloizooksazolidynon **221** ulega w tych warunkach rozpadowi wiązania N–Bz, dając izokazolidyn-3-on **223**. Różnica w reaktywności tych związków zaintrygowała ich na tyle, że podjęli się wyjaśnienia jej metodami modelowania kwantowo-mechanicznego. Przeprowadzone przez nich obliczenia DFT są zgodne z wynikami wspomnianymi wcześniej¹⁴⁴ w kwestii przebiegu redukcji, która następuje przez przeniesienie anionu wodorokowego¹⁴⁵. Bariera aktywacji tego procesu w znacznej mierze zależy od charakteru podstawnika na atomie azotu, co najpewniej jest przyczyną innego zachowania laktamów *N*-acylowych i *N*-karbamylowych¹⁴⁶.



Powyższe przykłady mogą sprawiać mylne wrażenie, że laktamy nie są w tej metodologii użytecznymi substratami. Liczne przykłady zastosowania ich w syntezie związków pochodzenia naturalnego do-

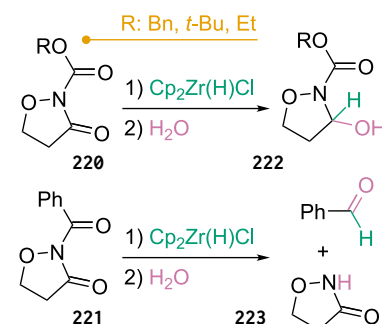
¹⁴² Prince i in. (2019), cyt. na s. 43.

¹⁴³ S. R. Dandepally, R. Elgoumadi i A. L. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, s. 925–928, DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.12.015.



Schemat 56: Redukcja tiazolidyno-2,4-dionów **212** i hydantoin **213** oraz **214**.

Schemat 57: Odmienne przebieg redukcji hydantoiny odczynnikiem Schwartza w obecności grupy *N*-Boc.



Schemat 58: Przebieg redukcji pochodnych izooksazolidynonu zależy od charakteru podstawnika na atomie azotu.

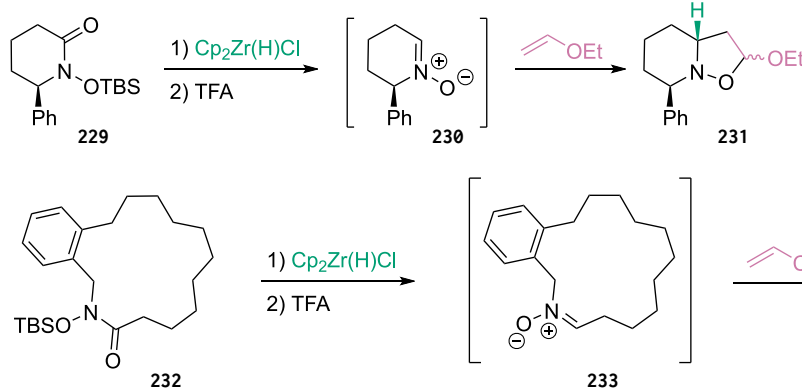
¹⁴⁴ Wang i in. (2010), cyt. na s. 38.

¹⁴⁵ Patrz: schem. 44, str. 39.

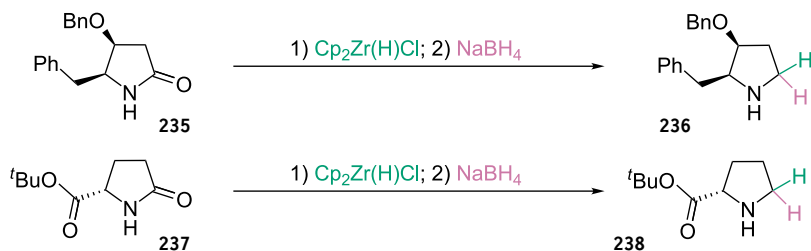
¹⁴⁶ G. Lanza i in., *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013*, s. 95–104, DOI: 10.1002/ejoc.201201186.

wodzą, że w większości przypadków laktamy reagują z odczynnikiem Schwartza w sposób przewidywalny. Jednym z takich przykładów jest wspomniana wcześniej procedura syntezy (\pm)-gefirotoksyny¹⁴⁷. Innym — synteza kwasu kainowego **226**, którą zaproponowali Xia i Ganem¹⁴⁸. Poddali oni pochodną 2-pirolidynonu **224** działaniu $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, i Me_3SiCN , a otrzymany nityl **225** epimeryzacji i hydrolizie. Ten tok przemian widoczny jest na schem. 59.

Niektóre z prac cytowanych w sekcji *Redukcja amidów odczynnikiem Schwartza* prezentują też zastosowanie opisywanych metodologii do przekształcenia laktamów. Zazwyczaj są to pojedyncze, proste przykłady, służące weryfikacji koncepcji. W jednym z pierwszych doniesień o redukcji amidów odczynnikiem Schwartza Schedler, Godfrey i Ganem przeprowadzili redukcję lauro-laktamu **227** do cyklicznej iminy **228**¹⁴⁹, jak widać na schem. 60. Katahara i in. zaprezentowali syntezę dwóch cyklicznych nitronów wraz z przykładami ich dalszych przekształceń¹⁵⁰, ujęte na schem. 61. Cykliczne i makrocykliczne nitrony typu **230** oraz **233** trudno otrzymać konwencjonalnymi metodami.

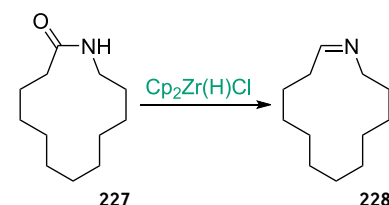


Należy również wspomnieć, że laktamy mogą zostać zredukowane bezpośrednio do amin przy użyciu odczynnika Schwartza oraz donora anionu wodorkowego. Dowód na to znajduje się w pracy Huanga i Ganga, poświęconej głównie przemianom promowanym bezwodnikiem triflowym¹⁵¹. Autorzy przedstawili przemianę dwóch γ -laktamów do odpowiednich pochodnych pirolidyny, używając $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ oraz NaBH_4 . Jak widać na schem. 62, metoda ta jest na tyle selektywna, że nie redukuje karbonylu z grupy estrowej, obecnej w związku **237**.



¹⁴⁷ Patrz: schem. 47, str. 41.

¹⁴⁸ Q. Xia i B. Ganem, *Organic Letters* **2001**, 3, s. 485–487, DOI: 10.1021/ol1007009q.



Schemat 60: Redukcja lauro-laktamu do odpowiedniej cyklicznej iminy, zaprezentowana w jednej z pierwszych prac poświęconych redukcji amidów odczynnikiem Schwartza.

¹⁴⁹ Schedler, Godfrey i Ganem (1993), cyt. na s. 38.

¹⁵⁰ Katahara i in. (2017), cyt. na s. 41.

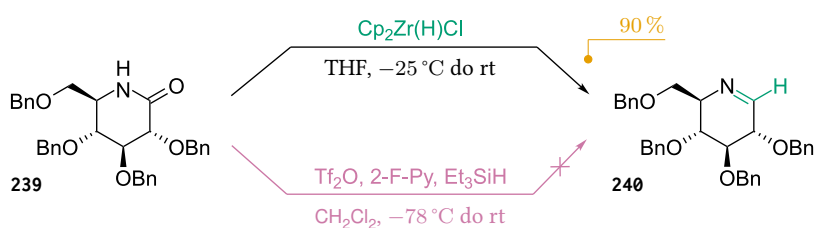
Schemat 61: Cykliczny **230** i makrocykliczny **233** nitron otrzymane w wyniku redukcji odpowiednich laktamów **229** oraz **232**.

¹⁵¹ P.-Q. Huang i H. Geng, *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, 2, s. 150–158, DOI: 10.1039/C4QO00317A.

Schemat 62: Redukcja wiązania amidowego do aminy jest możliwa przy użyciu NaBH_4 jako donora anionu wodorkowego. Selektowności metody dowodzi obecność nienaruszonej grupy estrowej w produkcie **238**.

Z własnego podwórka

Grupa badawcza działająca pod kierunkiem Furmana, w której wykonana została praca opisana w niniejszej dysertacji, ma znaczny wkład w rozwój metodologii reduktywnej funkcjonalizacji amidów. Czerpiąc inspirację z prac Ganema, Szcześniak i in. dokonali redukcji laktamu **239**, wywiedzionego z glukozy¹⁵². Rozważny dobór metody terminacji reakcji i oczyszczania produktu pozwolił im na wydzielenie i scharakteryzowanie iminy **240**, pokazanej na schem. 63, a także innych pięcio- i sześcioczłonowych imin, pochodnych cukrów prostych. Podejście to zdaje się być bardziej atrakcyjne niż inne metody, jak na przykład deoksygenacja nitronu czy *N*-chlorowanie/eliminacja aminy. Co więcej, taka przemiana nie jest możliwa przy zastosowaniu metodologii opartej o aktywację bezwodnikiem triflowym¹⁵³.

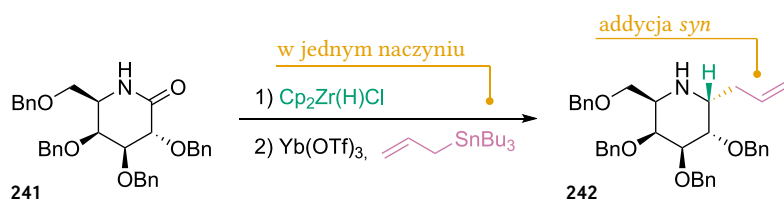


¹⁵² P. Szcześniak i in., *Tetrahedron* **2014**, *70*, s. 1880–1888, DOI: 10.1016/j.tet.2014.01.039.

¹⁵³ Tamże.

Schemat 63: Synteza *gluko*-iminy z odpowiedniego *gluko*-laktamu jest możliwa przy użyciu odczynnika Schwartza, podczas gdy metoda z bezwodnikiem triflowym jest nieskuteczna.

Ponieważ mała stabilność cyklicznych imin utrudnia ich stosowanie w praktyce laboratoryjnej, Furman i in. zaproponowali prowadzony w jednym naczyniu proces redukcji i diastereoselektywnej funkcjonalizacji laktamów wywiedzionych z cukrów prostych, prowadzący do polihydroksylowanych 2-podstawionych piperidyn i piperidyn. Przedstawiona na schem. 64 reakcja wykorzystuje allilotributylocynę jako reagent do funkcjonalizacji, ale inne nukleofilowe związki również mogą zostać użyte w tej procedurze. W opisywanej pracy Szcześniak i in. pokazują przykłady zastosowania odczynników Grignarda, siliowych eterów enoli, czy Me_3SiCN w tej roli.



Schemat 64: Reduktywna funkcjonalizacja laktamu wywiedzionego z galaktozy za pomocą odczynnika Schwartza. Proces biegnie diastereoselektywnie, ale na kierunek addycji może wpływać struktura zarówno substratu, jak i nukleofila (patrz: schem. 65, str 47).

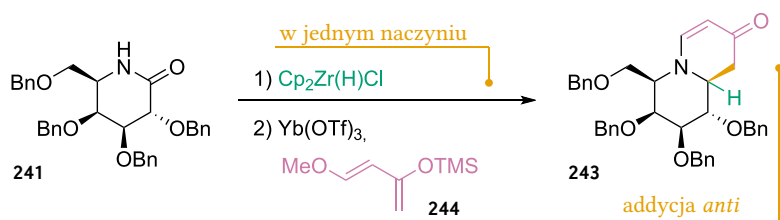
Inna praca¹⁵⁴ pochodząca z grupy Furmana dowodzi, że z wykorzystaniem opracowanej metody można przeprowadzić cyklokondensację aktywowanego laktamu z dienem Danishefskiego **244**. Proces biegnie poprzez tandemową reakcję Mannicha i kondensację Michaela, a schem. 65 przedstawia jego skrót na przykładzie laktamu **241**. Jest to dogodna metoda syntezy polihydroksylowanych chinolizydyn i indolizydyn¹⁵⁵, układów obecnych w znacznej liczbie biologicznie aktywnych alkaloidów i iminiocukrów¹⁵⁶. Otrzymuje się je z dobrą wydajnością i diastereoselektywnością, choć kierunek

¹⁵⁴ P. Szcześniak i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, s. 10487–10503, DOI: 10.1021/jo502146z.

¹⁵⁵ W przypadku zastosowania laktamów odpowiednio sześci- i pięcioczłonowych w roli substratu.

¹⁵⁶ G. Horne, *Top. Med. Chem.* **2014**, *12*, s. 23–51, DOI: 10.1007/7355_2014_50.

addycji nukleofila jest determinowany przez strukturę substratu. Porównanie z poprzednimi wynikami pozwala wnioskować, że struktura czynnika nukleofilowego również może mieć na to wpływ.



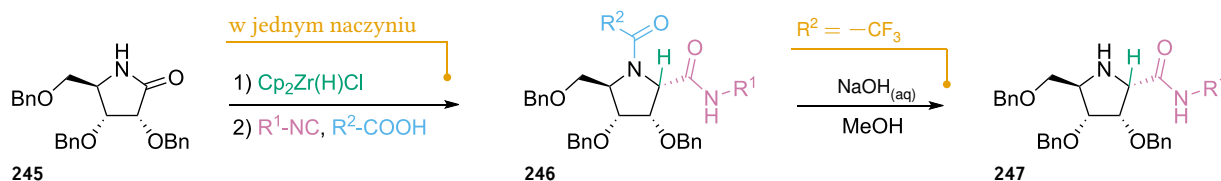
Schemat 65: Synteza polihydroksylowej pochodnej chinolizydyny **243** z laktamu o strukturze galaktopiranozy **241**. Proces biegnie diastereo-selektywnie, a na kierunek addycji wpływa struktura zarówno substratu, jak i nukleofila (patrz: schem. 64, str 46).

Kolejne badania pokazały, że hydrocyrkonowanie laktamów może być łatwo połączone z wieloskładnikową reakcją Joullié-Ugiego, zapewniając dostęp do polihydroksylowych, amidowych pochodnych kwasu pipekolinyowego oraz proliny¹⁵⁷. Schem. 66 przedstawia tę przemianę na przykładzie funkcjonalizacji laktamu **245** wywiedzionego z rybozy. Związki o takiej strukturze jak produkt **247** wykazują aktywność biologiczną w obrębie, między innymi, inhibicji enzymu, którego niewłaściwy poziom w organizmie może prowadzić do chorób lizosomalnych, jak choćby choroba Alzheimera¹⁵⁸. Możliwość połączenia tej procedury z reakcją wieloskładnikową jest zaletą samą w sobie – taki sposób prowadzenia syntezy jest bardzo atrakcyjny, choćby ze względu na wysoką ekonomię atomową, o której wspominałem już wcześniej¹⁵⁹.

¹⁵⁷ P. Szcześniak i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, s. 3621–3633, DOI: 10.1021/acs.joc.5b00335.

¹⁵⁸ B. J. Ayers i in., *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, s. 3398–3409, DOI: 10.1021/jo500157p.

¹⁵⁹ Patrz: przypis 58, str. 27.



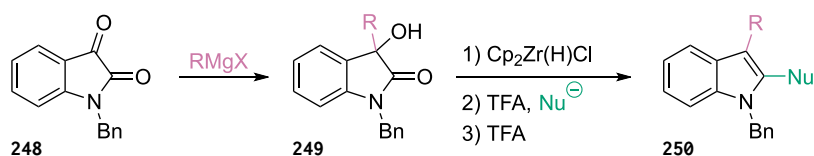
Schemat 66: Połączenie częściowej redukcji odczynnikami Schwartza z wieloskładnikową reakcją Joullié-Ugiego daje dostęp do amidowych pochodnych cyklicznych aminokwasów. Przykład przedstawia funkcjonalizację laktamu wywiedzionego z rybozy.

¹⁶⁰ A. Ulikowski i B. Furman, *Organic Letters* **2016**, *18*, s. 149–151, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03449.

Tematyka zespołu dotyczy nie tylko pochodnych cukrów – Ulikowski i Furman przedstawili metodę syntezy 2,3-podstawionych indoli **250** z izatyn¹⁶⁰. Opiera się ona na wykorzystaniu różnicy charakteru obydwu grup karboksylowych obecnych w substracie **248** do jego regiospecyficznego funkcjonalizacji, zgodnie ze schem. 67. Izatyna **248**, poddana działaniu odczynnika Grignarda, reaguje wyłącznie w pozycji 3, dając 3-podstawiony oksindol **249**. Grupa karbonylowa w pozycji 2, o amidowej strukturze, reaguje dopiero przy zastosowaniu protokołu reduktywnej aktywacji odczynnikami Schwartza. Interesującym jest, że proces hydrocyrkonowania biegnie wydajnie, mimo obecności grupy hydroksylowej w pozycji 3 związku **249**. Ostatnia porcja TFA jest niezbędna do przeprowadzenia odwodnienia do finalnego indolu **250**.

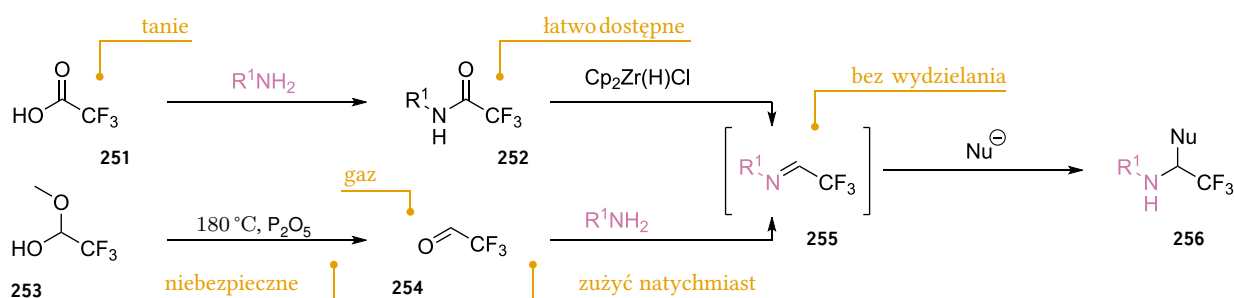
Nie tylko wspomniana wcześniej mała stabilność imin jest przeszkodą w ich wykorzystaniu w praktyce laboratoryjnej, w niektórych przypadkach sam dostęp do nich jest trudny lub niemożliwy. W jednej z ostatnich prac¹⁶¹ zespołu Czerwiński i Furman przywo-

¹⁶¹ P. J. Czerwiński i B. Furman, *Chemical Communications* **2019**, *55*, s. 9436–9439, DOI: 10.1039/C9CC04111G.



Schemat 67: Regiospecyficzna synteza 2,3-podstawionych indoli **250** z izatyn **248**, wykorzystująca różnice w reaktywności grup karbonylowych.

lują przykład imin, które najprościej byłoby otrzymać w kondensacji aminy i aldehydu trifluorooctowego **254**. Związek ten jest znany, ale w warunkach atmosferycznych jest gazem, otrzymywanym przez ogrzewanie odpowiedniego hemiacetalu **253** w obecności silnego kwasu mineralnego albo tlenku fosforu (V), i musi być użyty natychmiast ze względu na tendencję do polimeryzacji. O wiele prostsze jest przygotowanie pochodnych trifluoroacetamidu **252** – stabilnych i łatwo dostępnych z kwasu trifluorooctowego **251**. Jak pokazuje schem. 68, redukcja takich amidów odczynnikami Schwartza może być postrzegana jako alternatywna metoda syntezy imin, pochodnych aldehydów fluorooctowych. Na dowód prawdziwości tej tezy, Czerwiński i Furman otrzymali szereg funkcjonalizowanych α -trifluoroamin **256** z amidów **252**.



Schemat 68: Redukcja amidów odczynnikami Schwartza jako alternatywa w syntezie trudno dostępnych imin.

Nowe perspektywy

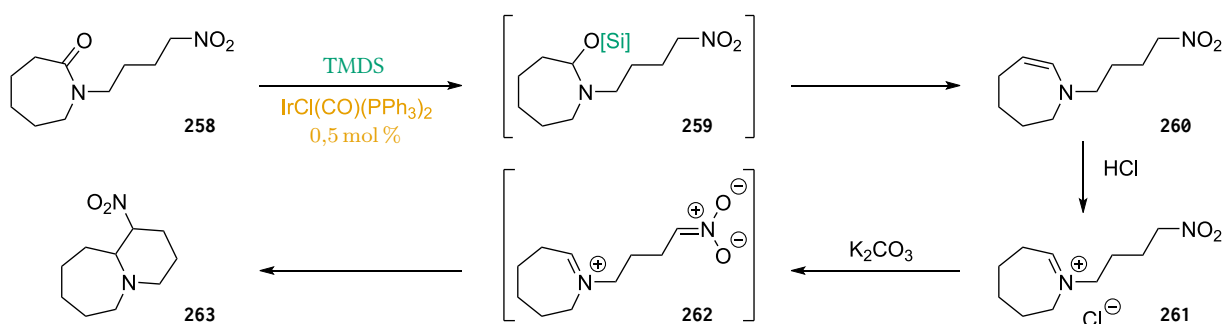
Zarówno aktywacja amidów bezwodnikiem triflowym jak i ich częściowa redukcja odczynnikami Schwartza znajdują się w arsenale chemików-syntetyków już od dłuższego czasu. Są sprawdzonymi i uznanymi metodami, które z powodzeniem znalazły zastosowanie we współczesnej syntezie organicznej. Zainteresowanie badaczy dziedziną aktywacji amidów jednak wciąż nie słabnie i kilka ostatnich lat przyniosło nowe odkrycia. Prawie wszystkie opisane w tej części doniesienia zostały opublikowane już podczas realizacji niniejszej pracy doktorskiej. Siłą rzeczy, ich zastosowanie w przeprowadzonych przeze mnie eksperymentach, w większości przypadków, nie było możliwe. Mimo tego, te wybitne odkrycia zasługują, aby przynajmniej o nich wspomnieć.

Kompleks Vaski

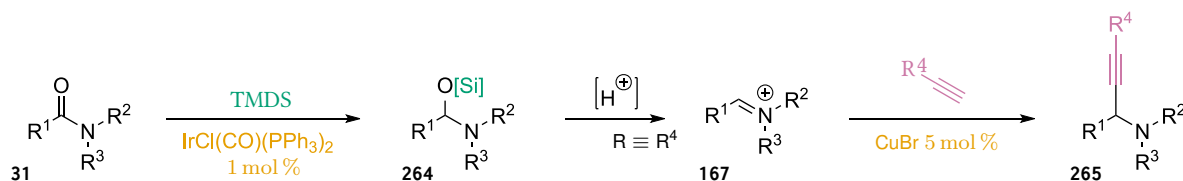
W 2009 roku grupa badaczy pod kierunkiem Nagashimy dowiodła, że $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, nazywany potocznie kompleksem Vaski, w tan-

demie z TMDS redukuje do enamin **257** trzeciorzędowe amidy **34**, posiadające proton w pozycji α ¹⁶². Zobrazowana na schem. 69 reakcja biegnie bardzo wydajnie, wymaga użycia jedynie 0,5 mol % $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ jako katalizatora i toleruje obecność innych grup karbonylowych w cząsteczce amidu. Jakiś czas później stała się ona inspiracją dla zespołów badawczych Dixona i Huanga, które, pracując niezależnie, opracowały na jej podstawie pierwszy katalityczny protokół aktywacji amidów przez częściową redukcję.

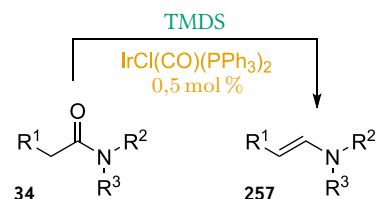
W roku 2015 badacze z grupy prowadzonej przez Dixona przedstawili reduktywną cyklizację trzeciorzędowych amidów, posiadających grupę nitrową w łańcuchu bocznym¹⁶³, pokazaną na schem. 70. Bazując na procedurze zaproponowanej przez Nagashimę, przeprowadzili częściową redukcję laktamu **258**. Powstająca enamina **260**, podczas terminacji reakcji 1 M kwasem solnym, ulega przekształceniu w kation iminiowy **261**, a następnie wewnątrzcząsteczkowej reakcji nitro-Manicha¹⁶⁴. Procedura pozwala otrzymać bicykliczne związki typu **263** diastereoselektywnie, z wydajnością umiarkowaną do dobrej.



Rok później Huang, Ou i Han zaproponowali reduktywną funkcjonalizację amidów poprzez sekwencję dwóch katalitycznych przemian: częściowej redukcji katalizowanej $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ i addycji acetyleny, promowanej solami miedzi (I)¹⁶⁵. Co istotne, transformacji tej ulegają również amidy **31**, nie posiadające protonu w pozycji α , a zatem takie, które nie mogą utworzyć enaminy. Kluczowym dla przeprowadzenia funkcjonalizacji jest zatem redukcja do hemiaminalu eteru silylowego **264** i jego przekształcenie do kationu iminioowego **167**, a nie powstawanie enaminy. Warto dodać, że przemiana biegnie selektywnie w obecności innych grup karbonylowych, grupy nitrowej, a także nitylu.



¹⁶² Y. Motoyama i in., *Chemical Communications* **2009**, s. 1574–1576, DOI: 10.1039/B821317H.



Schemat 69: Redukcja trzeciorzędowych amidów do enaminy katalizowana kompleksem Vaski.

¹⁶³ A. W. Gregory i in., *Chemistry – A European Journal* **2015**, 21, s. 111–114, DOI: 10.1002/chem.201405256.

¹⁶⁴ Tamże.

Schemat 70: Pierwszy przykład reduktywnej funkcjonalizacji amidu w układzie katalitycznym – wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja poprzez wariant reakcji Mannicha.

¹⁶⁵ P. Q. Huang, W. Ou i F. Han, *Chemical Communications* **2016**, 52, s. 11967–11970, DOI: 10.1039/c6cc05318a.

Schemat 71: Prace Huanga i in. pokazały, że trzeciorzędowe amidy, które nie mogą utworzyć enaminy również ulegają reduktywnej funkcjonalizacji katalizowanej kompleksem Vaski. Schemat przedstawia ten proces, zwieńczony addycją acetyleny promowaną solami miedzi (I).

W kolejnych latach naukowcy z grupy Dixona znacznie poszerzyli wachlarz dostępnych przemian możliwych do zrealizowania tą metodą. Przedstawili syntezę α -cyjanoamin w katalizowanym kompleksem Vaski wariancie reakcji Streckera¹⁶⁶, reduktywną addycję odczynników Grignarda do karbonylowej grupy amidowej¹⁶⁷, użycie jej w tandemie z reakcjami wieloskładnikowymi typu reakcji Ugiego¹⁶⁸, czy syntezę związków spiro z indoli¹⁶⁹. Bardziej szczegółowy opis tych przemian, ich przykłady zastosowania w syntezie związków pochodzenia naturalnego, a nawet rozważania na temat mechanizmu katalizowanej $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ aktywacji amidów zainteresowany czytelnik może znaleźć dogodnie zebrane w wydanej niedawno przeglądowej publikacji autorstwa Dixona i in.¹⁷⁰.

Kompleks van der Enta

Istotnym ograniczeniem procedury opartej na kompleksie Vaski jest jej niekompatybilność z amidami drugorzędowymi. Pierwszy krok do zaproponowania komplementarnej metody ich aktywacji zrobili Cheng i Brookhart, prezentując redukcję dietylosilanem katalizowaną innym kompleksem irydu — $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ ¹⁷¹. Autorzy pokazali, że redukcja może być zatrzymana na etapie iminy lub aminy, w zależności od ilości użytego reduktora. Zaproponowali też mechanizm tej redukcji i dowiedli dobrej chemoselektywności kompleksu van der Enta¹⁷² względem amidów.

Naukowcom z grupy badawczej Huanga udało się zbudować na tej podstawie protokół reduktywnej aktywacji prowadzonej w jednym naczyniu reakcyjnym. Aby poddać funkcjonalizacji powstającą iminę potrzebny jest dodatek kwasu Lewisa — Ou i in. z powodzeniem użyli do tego celu $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ¹⁷³. Otrzymali szeroki wachlarz produktów, prowadząc nukleofilową addycję różnych związków metaloorganicznych, anionu cyjankowego, allilotributylocyny, czy *H*-fosfonianu. Nie udało im się jednak łatwo przeprowadzić trifluorometylowania, reakcji Ugiego, laktamizacji, ani reakcji imino-Dielsa-Aldera w tym reduktywnym systemie katalitycznym. Niezbędne było opracowanie warunków reakcji indywidualnie w każdym z przypadków.

Chida i Sato niezależnie prowadzili badania na tym samym polu i zaproponowali bardzo podobne warunki, z tym, że używając $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ w roli kwasu Lewisa¹⁷⁴. Przedstawili porównanie różnych dostępnych metod aktywacji amidów drugorzędowych, pokazując wprost przewagę kompleksu van der Enta nad kompleksem Vaski w tej materii. Jak widać na schem. 72, zastosowanie tego drugiego co prawda prowadzi do powstania oczekiwanego produktu, ale z bardzo niską wydajnością. Sprawdzili też zachowanie odczynnika Schwartza w tej reakcji, jego zastosowanie przyniosło rezultat niewiele gorszy niż nowo opracowana procedura katalityczna.

Zaskoczeniem dla autorów było zachowanie się γ -laktamu **269** w badanych warunkach — nie ulegał on w ogóle reakcji wobec $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$, ale redukował się wobec $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, choć niezbyt efektywnie. Najlepsze wyniki dało zastosowanie obydwu systemów

¹⁶⁶ A. L. Fuentes de Arriba i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56, s. 3655–3659, DOI: 10.1002/anie.201612367.

¹⁶⁷ L.-G. Xie i D. J. Dixon, *Chemical Science* **2017**, 8, s. 7492–7497, DOI: 10.1039/C7SC03613B.

¹⁶⁸ L.-G. Xie i D. J. Dixon, *Nature Communications* **2018**, 9, s. 2841, DOI: 10.1038/s41467-018-05192-7.

¹⁶⁹ P. Gabriel, A. W. Gregory i D. J. Dixon, *Organic Letters* **2019**, 21, s. 6658–6662, DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02194.

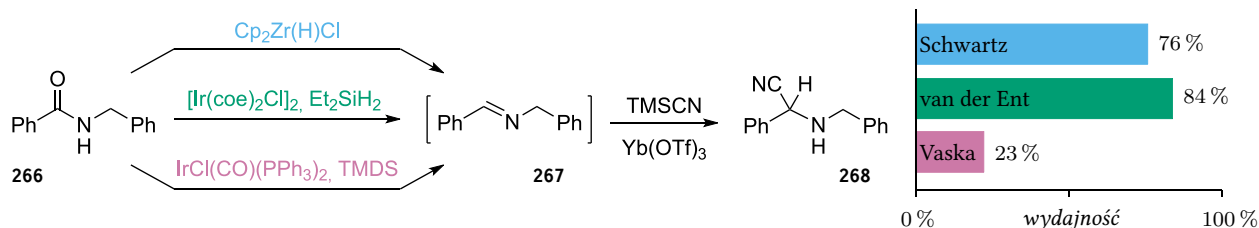
¹⁷⁰ D. Matheau-Raven i in., *ACS Catalysis* **2020**, 10, s. 8880–8897, DOI: 10.1021/acscatal.0c02377.

¹⁷¹ C. Cheng i M. Brookhart, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, s. 11304–7, DOI: 10.1021/ja304547s.

¹⁷² W literaturze zwykle wspominany jest przy użyciu wzoru sumarycznego, rzadko występuje pod nazwiskiem odkrywcy: A. van der Ent, A. L. Onderdelinden i R. A. Schunn, „Chlorobis(cyclooctene)rhodium(I) and -Iridium(I) Complexes”, w: *Inorganic Syntheses*, 1973, s. 92–95, DOI: 10.1002/9780470132456.ch18.

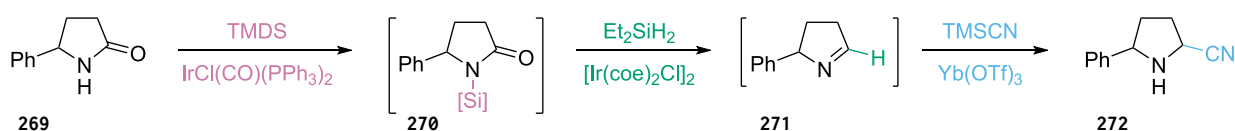
¹⁷³ W. Ou i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57, s. 11354–11358, DOI: 10.1002/anie.201806747.

¹⁷⁴ Y. Takahashi i in., *Organic Letters* **2018**, 20, s. 5705–5708, DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02421.



Schemat 72: Porównanie metod reduktywnej aktywacji drugorzędowego amidu dokonane przez Chidę, Sato i in. Wykres po prawej stronie przedstawia wydajności otrzymania produktu funkcjonalizacji **268** w zależności od użytej metody aktywacji.

katalitycznej redukcji po kolei, zaczynając od kompleksu Vaski, jak widać na schem. 73. Użycie katalizatorów w odwrotnej kolejności prowadziło jedynie do odzyskania substratu. Przyczyny tego zjawiska autorzy dopatrują się w szczególnym mechanizmie tego typu reduktywnej aktywacji amidów drugorzędowych. Uważają, że następuje ona poprzez *N*-silylowanie substratu, a następnie redukcję do iminy, zamiast przez bezpośrednie hydrosilylowanie grupy karbonylowej. Dlaczego kompleks van der Enta katalizuje tworzenie *N*-silylowanej pochodnej amidów liniowych, ale nie laktamów nie zostało dotąd wyjaśnione.



Schemat 73: Wydajna funkcjonalizacja γ -laktamu **269** wymagała zastosowania obydwu katalitycznych protokołów aktywacji w tandemie.

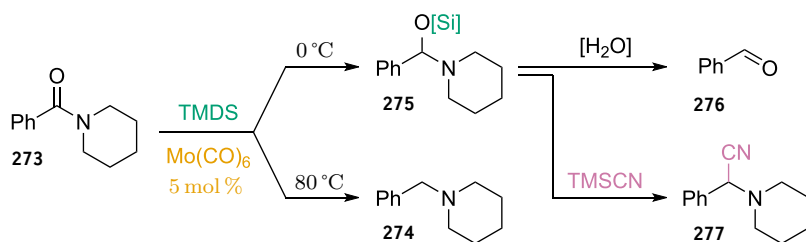
Heksakarbonylek molibdenu

Wszystkie opisane dotąd reduktywne metody aktywacji amidów pozwalają na przeprowadzenie wyczerpującej redukcji, prowadzącej do otrzymania amin. Wymaga to zastosowania wodorku o nukleofilowych właściwościach jako odczynnika do funkcjonalizacji. W przypadku odczynnika Schwartza może to być na przykład NaBH_4 , a w protokołach wykorzystujących katalizatory irydowe – dodatkowa porcja silanu. Jako, że reduktora do aktywacji zwykle używa się w nadmiarze względem amidowego substratu, niekiedy problemem może być następowanie niepożądanego redukcji do aminy, zasygnalizowane w wielu cytowanych dotąd pracach.

Niedawno Adolfsson i in. zaproponowali nową metodę reduktywnej aktywacji, w której kontrolę nad procesem można sprawować temperaturą prowadzenia reakcji¹⁷⁵. Katalizowana $\text{Mo}(\text{CO})_6$ redukcja amidu **273** za pomocą TMSD w 0°C prowadzi do powstania aktywnej pochodnej silylowej **275**, ale podniesienie temperatury procesu do 80°C skutkuje powstaniem wyłącznie aminy **274**, przy użyciu tej samej ilości odczynnika redukującego. W pierwszej pracy poświęconej temu tematowi autorzy wydzielili aldehyd **276** powstający w wyniku hydrolizy związku **275**. W wyniku dalszych badań dowiedli, że można zamiast tego przeprowadzić jego funkcjonalizację, co pokazali na przykładzie otrzymania produktu reakcji Streckera **277**¹⁷⁶.

¹⁷⁵ F. Tinnis i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55, s. 4562–4566, DOI: 10.1002/anie.201600097.

¹⁷⁶ P. Trillo, T. Slagbrand i H. Adolfsson, *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57, s. 12347–12351, DOI: 10.1002/anie.201807735.



Schemat 74: Reduktywna aktywacja amidu katalizowana heksakarbonyliem molibdenu. Przebiegiem procesu można sterować zmieniając temperaturę prowadzenia reakcji.

Autorzy pokazali, że opracowany protokół pozwala aktywować amidy selektywnie wobec innych karbonyli – estry, ketony i aldehydy nie są redukowane nawet w przypadku syntezy amin w podwyższonej temperaturze. Reduktywna funkcjonalizacja została przeprowadzona nawet wobec niezabezpieczonej grupy karboksylowej¹⁷⁷, co jest nieosiągalne przy użyciu innych protokołów. Niestety, metoda ta nie jest uniwersalna. Podobnie jak w przypadku kompleksu Vaski, amidy drugorzędowe ulegają *N*-silylowaniu w warunkach przemiany i nie poddają się procesowi aktywacji. Ponadto optymalna temperatura aktywacji zależy od substratu, wśród przytoczonych przykładów waha się między -5 a 65°C .

Redukcja wodorkiem sodu

Dość zaskakująca, i przez to niezwykle interesująca, jest najnowsza metoda aktywacji, zaproponowana przez Chibę, Dixona i in., w której zastosowali wodorek sodu jako reduktor. NaH, mimo obecności anionu wodorkowego, nie jest raczej wykorzystywany w tej roli. Można wymienić po temu kilka przyczyn, począwszy od jego nierozpuszczalności w mediach organicznych, po mały rozmiar orbitalu $1s$, utrudniający nakładanie się z orbitalem antywiążącym grupy karbonylowej¹⁷⁸. Niezwykle istotnym czynnikiem jest też zwięzłość i regularność sieci krystalicznej NaH, która skutecznie ogranicza dostęp anionu wodorkowego do elektrofila. Badaczom udało się wpłynąć na ten ostatni aspekt dzięki dodatkowi NaI – wprowadzenie atomów jodu do struktury prowadzi do jej zaburzenia i pozwala na „odsłonięcie” części anionów wodorkowych¹⁷⁹. Rys. 7 schematycznie przedstawia to zjawisko.

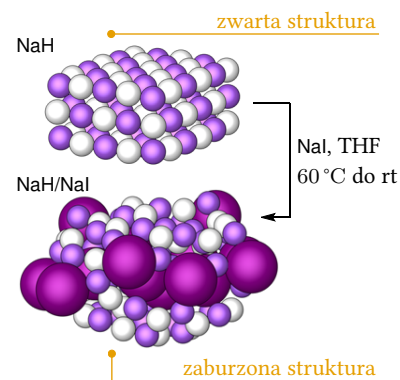
Schem. 75 przedstawia przemiany amidów, jakich udało się dotąd dokonać stosując tę metodę. Początkowo zaprezentowana została jedynie redukcja do aminoalkoholanu **279** i jego hydroliza do aldehydu **168**¹⁸⁰. Późniejsze badania pokazały, że terminacja reakcji za pomocą TMSCl owocuje powstaniem silylowego hemiaminalu **278**, łatwo rozpadającego się do soli iminiowej **280**. Dzięki temu badacze mogli przeprowadzić funkcjonalizację do α -rozgałęzionych trzeciorzędowych amin. Zaprezentowane zostały reakcja z odczynnikami Grignarda oraz cyjanowanie, prowadzące odpowiednio do struktur **83** oraz **281**¹⁸¹.

Na podstawie przedstawionych dotąd przykładów trudno osądzić czy metodę można nazwać chemoselektywną, ale bez wątplenia ma

¹⁷⁷ Trillo, Slagbrand i Adolfsson (2018), cyt. na s. 51.

¹⁷⁸ P. J. Czerwiński i B. Furman, *Trends in Chemistry* **2020**, 2, s. 782–784, DOI: 10.1016/j.trechm.2020.07.001.

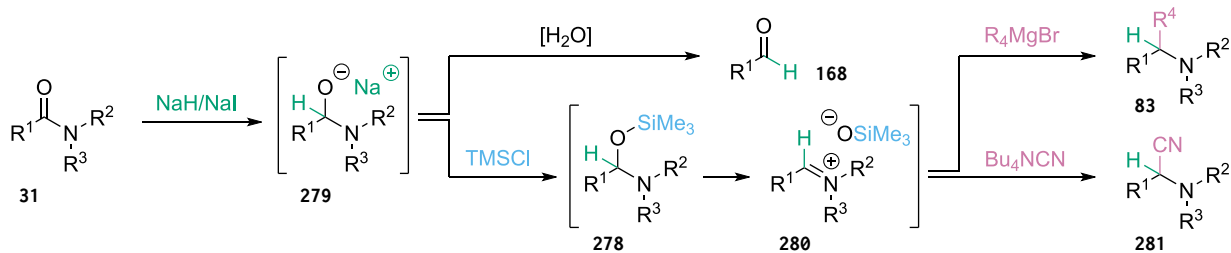
¹⁷⁹ Z. Hong i in., *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22, s. 7108–7114, DOI: 10.1002/chem.201600340.



Rysunek 7: Zaburzenie regularności sieci krystalicznej NaH poprzez wprowadzenie do struktury atomów jodu pozwala na „odsłonięcie” części anionów wodorkowych i uwydatnienie nukleofilowych właściwości.

¹⁸⁰ P. C. Too i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55, s. 3719–3723, DOI: 10.1002/anie.201600305.

¹⁸¹ D. Y. Ong i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, 10.1002/anie.202004272, DOI: 10.1002/anie.202004272.



Schemat 75: Najnowsza metoda reduktywnej aktywacji amidów, wykorzystująca jako reduktor wodorek sodu o zaburzonej strukturze krystalicznej.

inne istotne zalety. Pozwala z wysoką efektywnością przekształcać amidy alifatyczne, karbo- i heteroaromatyczne, a także laktamy, dobrze radzi sobie ze strukturami silnie rozgałęzionymi. Z umiarkowanym sukcesem została zastosowana do przeprowadzenia przemiany w sposób diastereoselektywny. Przede wszystkim natomiast, jest to pierwsza prawdziwie tania i wygodna w użyciu metoda reduktywnej aktywacji amidów, nie wymagająca nawet pracy w atmosferze gazu obojętnego. Z jej zastosowaniem z łatwością powinien poradzić sobie nie tylko chemik obeznany z pracą z odczynnikami metaloorganicznymi, ale każdy zainteresowany.

Struktura a reaktywność

We wstępie do niniejszej dysertacji wspomniałem o wyjątkowej trwałości wiązania amidowego. Dziś wiadomo, że wynika ona z wydajnego rezonansu w obrębie wiązania, zobrazowanego na schem. 1 w sekcji *Trwałość amidów*, str. 17. Takie wyjaśnienie proponował już Pauling w *Naturze Wiązania Chemicznego*, pracy fundamentalnej dla dzisiejszego rozumienia chemii. Na przykładzie amidu wyjaśnia jak określić co może, a co nie może być uznane za strukturę rezonansową danego związku; oblicza też wartość energii rezonansu w obrębie wiązania amidowego, wynoszącą 21 kcal/mol¹⁸².

A jednak ta sprawa przez długi czas była kwestią sporną wśród chemików. Sporo kontrowersji wzbudziła praca Wiberga i in.¹⁸³, podważająca słuszność modelu rezonansowego. W oparciu o teorię atomów w cząsteczkach¹⁸⁴ Badera badacze ci zasugerowali, że rozkład elektronów w obrębie wiązania amidowego jest inny, niż wynikałoby z dużego udziału dwujonowej struktury rezonansowej. Inne metody analizy ładunku nie potwierdziły tego twierdzenia¹⁸⁵.

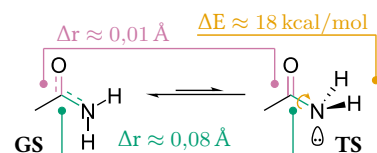
Naukowcy zgłębiali kwestię występowania bariery rotacji wokół wiązania C–N w ugrupowaniu amidowym, która wynosi ok. 18 kcal/mol w przypadku formamidu¹⁸⁶. Istotnym zarzutem wobec teorii o rezonansie była niejednakowa zmiana długości wiązań C=O i C–N podczas tej rotacji, przedstawionej na schem. 76. W stanie przejściowym TS wiązanie C–N jest o około 0,08 Å dłuższe niż w stanie stacjonarnym GS, a wiązanie C=O tylko o około 0,01 Å krótsze. Podobnej dysproporcji podlega różnica wartości ładunków na atomie azotu i tlenu. Alternatywną teorią, tłumaczącą te rozbieżności, był model według którego jedynym wkładem atomu tlenu w utrudnioną rotację jest polaryzacja wiązania C=O, a stabilizacja wiązania

¹⁸² Pauling (1960), cyt. na s. 18, str. 192–197.

¹⁸³ K. B. Wiberg i K. E. Laidig, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, s. 5935–5943, DOI: 10.1021/ja00254a006.

¹⁸⁴ Ang. *atoms in molecules*, jeden z modeli pozwalających (między innymi) na obliczenie wartości cząstkowych ładunków na poszczególnych atomach w cząsteczce, R. F. W. Bader, *Chemical Reviews* **1991**, *91*, s. 893–928, DOI: 10.1021/cr00005a013.

¹⁸⁵ K. B. Wiberg i C. M. Breneman, *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, s. 831–840, DOI: 10.1021/ja00029a005.



Schemat 76: Dysproporcja zmian długości wiązań C=O i C–N między stanem stacjonarnym a stanem przejściowym podczas rotacji wokół wiązania C–N w formamidzie.

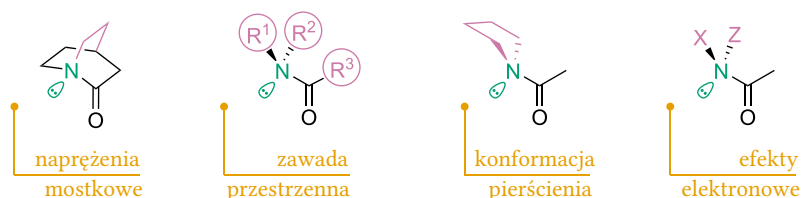
¹⁸⁶ B. Sunners, L. H. Piette i W. G. Schneider, *Canadian Journal of Chemistry* **1960**, *38*, s. 681–688, DOI: 10.1139/v60-098.

C–N następuje poprzez przesunięcie gęstości wolnej pary elektronowej z atomu azotu w kierunku dodatnio naładowanego atomu węgla¹⁸⁷.

Model polaryzacyjny spotkał się z bardzo mieszanym odbiorem i wywołał lawinę publikacji poświęconych temu tematowi – niektórzy naukowcy przychylali się do nowej hipotezy, inni bronili teorii o rezonansie, albo szukali pośrednich możliwości. Następne prace, uwzględniające zaktualizowaną teorię rezonansu chemicznego¹⁸⁸, teorię wiązań walencyjnych¹⁸⁹, a także analizę ładunków atomowych Mulliklena¹⁹⁰ przekonały społeczność naukowców, że to rezonans chemiczny odpowiada za badane zjawisko. Dopiero dekadę później Kemnitz i Loewen w pełni rozwiali wątpliwości przytoczone w poprzednim akapicie. Porównali oni długości wiązań w strukturach analogicznych do postulowanych form rezonansowych amidu i były one w pełni spójne z przyjętym modelem¹⁹¹. Zjawisko, w którym podczas rotacji wiązanie C–N wydłuża się znacznie bardziej niż wiązanie C=O się skraca, choć nieintuicyjne, okazuje się oczekiwane.

Rezonans zakłócony geometrią

Wiązanie amidowe stabilizowane rezonansem jest płaskie – wszystkie wiązania w jego obrębie leżą w jednej płaszczyźnie. W niektórych przypadkach struktura pozostałej części cząsteczki uniemożliwia przyjęcie takiej konformacji. Bezpośrednich źródeł tego zniekształcenia, jak obrazuje rys. 8 może być kilka: naprężenia w układach mostkowych, zawada przestrzenna, efekty konformacyjne, czy efekty elektronowe podstawników. Niezależnie od przyczyny, dochodzi wtedy do zaburzenia rezonansu w obrębie wiązania amidowego, a tym samym do jego gorszej stabilizacji.



¹⁸⁷ K. B. Wiberg i in., *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, s. 8644–8654, DOI: 10.1021/ja00048a044.

¹⁸⁸ D. Lauvergnat i P. C. Hiberty, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, s. 9478–9482, DOI: 10.1021/ja9639426.

¹⁸⁹ E. D. Glendening i J. A. Hrabal, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, s. 12940–12946, DOI: 10.1021/ja970074j.

¹⁹⁰ G. Fogarasi i P. G. Szalay, *The Journal of Physical Chemistry A* **1997**, *101*, s. 1400–1408, DOI: 10.1021/jp963765v.

¹⁹¹ C. R. Kemnitz i M. J. Loewen, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, s. 2521–2528, DOI: 10.1021/ja0663024.

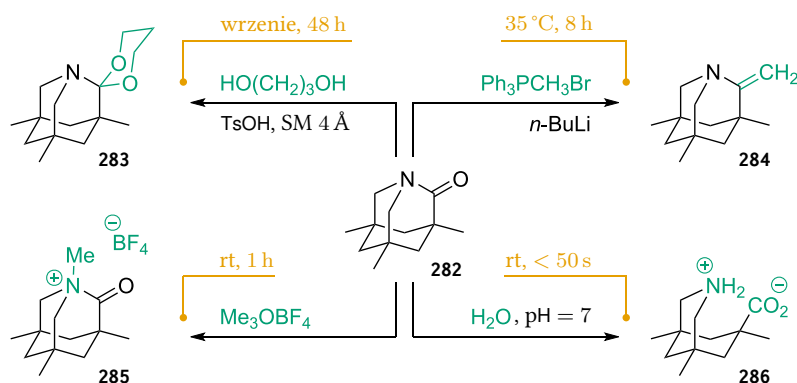
Rysunek 8: Możliwe przyczyny wymuszenia niepłaskiej konformacji wiązania amidowego, zaburzające rezonans elektronowy w jego obrębie.

Takie niepłaskie amidy, nazywane często amidami skręconymi, wykazują reaktywność bardziej zbliżoną do typowych estrów lub ketonów. Ulegają redukcji, addycji nukleofila do wiązania C=O, a także *N*-metylowaniu. Wiązanie C–N może zostać łatwo rozerwane w reakcji hydrolizy, transamidowania, czy w różnych reakcjach sprzężania krzyżowego. Szostak i in. opublikowali kilka artykułów przeglądowych¹⁹², wyczerpująco omawiających chemię tych związków. Schem. 77 przedstawia przykłady niektórych ze wspomnianych przemian¹⁹³.

Niezwykle ciekawą pracę opublikowali niedawno Takezawa, Shitozawa i Fujita. Zamykając prosty amid w samoorganizującej się klatce koordynacyjnej, zbyt ciasnej by amid przyjął najbardziej korzystną konformację, wymusili jego skręcenie w osi wiązania

¹⁹² M. Szostak i J. Aubé, *Chemical Reviews* **2013**, *113*, s. 5701–5765, DOI: 10.1021/cr4000144; C. Liu i M. Szostak, *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, s. 7157–7173, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201605012>; G. Li, S. Ma i M. Szostak, *Trends in Chemistry* **2020**, *2*, s. 914–928, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.08.001>.

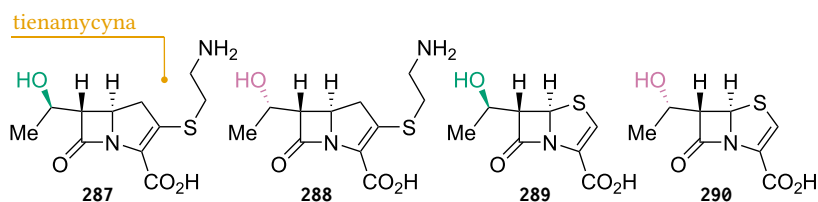
¹⁹³ A. J. Kirby, I. V. Komarov i N. Feeder, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, s. 522–529, DOI: 10.1039/B008270H.



Schemat 77: Przykładowe przemiany jednego z najbardziej zniekształconych amidów – 1-azaadamantan-2-onu **282**. Związek ten ulega przemianom typowym dla karbonyli – tworzeniu acetalu **283** czy reakcji Wittiga, dając enaminę **284**. Ponadto łatwo hydroлізуje do dwujonowej formy **286** i ulega metylowaniu do czwartorzędowej aminy **285**. Ts: grupa tosylowa; SM: sita molekularne.

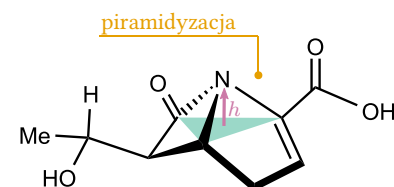
C–N¹⁹⁴. Tak aktywowany amid z łatwością poddano hydrolizie w łagodnych warunkach. Jest to pierwszy przykład *stricte* mechanicznego zakłócenia rezonansu w obrębie wiązania amidowego, choć, jak zauważają sami autorzy, wcześniej udało się osiągnąć podobny efekt z pomocą oddziaływań koordynacyjnych¹⁹⁵. Cytowana publikacja zawiera również bardzo obrazowe wizualizacje i objaśnienia tego procesu, zainteresowanego czytelnika odsyłam do źródła.

Idea zakłócenia rezonansu geometrią wiązania amidowego ma duże znaczenie w chemii medycznej. Już w roku 1980 Woodward zauważył zależność między konformacją pierścienia β-laktamowego a aktywnością biologiczną karbapenemów. Jak pisze w swoim eseju¹⁹⁶, wydawać się może, że struktura podstawników nie ma wielkiego wpływu na ten parametr, ale grupa badaczy z firmy Merck doniosła o drastycznej różnicy w aktywności tienamycyny **287** i jej diastereoizomeru **288**, widocznych na rys. 9. Podobną zależność Woodward dostrzegł w przypadku analogicznych penemów **289** oraz **290**.



Rysunek 9: Pary diastereoizomerycznych penemów, na które uwagę zwrócił Woodward. W każdej parze jeden ze związków (**288** oraz **290**) wykazuje diametralnie niższą aktywność biologiczną.

W wyniku studiów struktury przestrzennej tych związków zwrócił uwagę, że w tych aktywniejszych atom azotu i związane z nim podstawniki przyjmują bardziej kształt piramidy niż płaskiego trójkąta. Im wiązanie amidowe przyjmuje mniej płaską, a bardziej piramidalną konformację, tym większa jest też jego aktywność chemiczna wiązania amidowego i łatwość otwierania pierścienia β-laktamu. Woodward zaproponował, że aktywność biologiczna jest również związana z „piramidyzacją” – przy zbyt dobrej stabilizacji bioaktywność nie występuje w ogóle, później rośnie razem z aktywnością chemiczną, a gdy wiązanie amidowe staje się zbyt labilne, związek staje się zbyt nietrwały, by wykorzystać go w farmakologii. Przeprowadzona później analiza znanych ówczynie penemów



Rysunek 10: Wartość „piramidytacji” atomu azotu w wiązaniu amidowym określa się poprzez wysokość *h* atomu azotu nad płaszczyzną wyznaczoną przez wiązanie z nim atomy.

¹⁹⁴ H. Takezawa, K. Shitozawa i M. Fujita, *Nature Chemistry* **2020**, *12*, s. 574–578, DOI: 10.1038/s41557-020-0455-y.

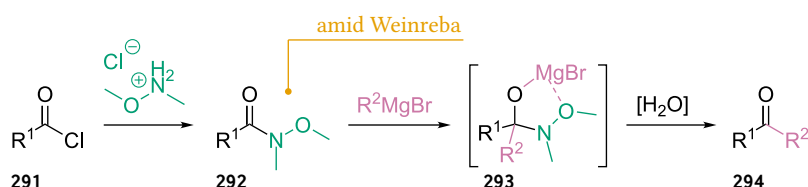
¹⁹⁵ Tamże.

¹⁹⁶ R. B. Woodward, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences* **1980**, *289*, s. 239–250, DOI: doi : 10.1098/rstb.1980.0042.

mów dostępnych w CSD (*Cambridge Structural Database*) pokazała, że znaczna większość struktur wykazujących aktywność biologiczną ma wartość parametru h (patrz rys. 10) w zakresie 0,35–0,45 Å¹⁹⁷, co może potwierdzać tę teorię.

Amidy Weinreba

Silnie elektronodonorowy lub elektronoakceptorowy charakter podstawników na atomie azotu również przyczynia się do zaburzenia stabilizacji wiązania amidowego. Najbardziej znanym przykładem zastosowania takich amidów jest prawdopodobnie synteza ketonów zaproponowana przez Weinreba i Nahma¹⁹⁸, zilustrowana przeze mnie na schem. 78. *N*-Metoksy-*N*-metylo amid **292**, nazywany zwyczajowo amidem Weinreba, łatwo ulega addycji odczynnika metaloorganicznego, tworząc kompleks **293**, który z kolei hydrolizuje do ketonu **294**. Hydroliza następuje dopiero podczas terminacji reakcji, nie ma zatem niebezpieczeństwa przyłączenia kolejnej cząsteczki nukleofila, jak ma to miejsce w przypadku estrów czy chlorku kwasowego **291**.



¹⁹⁷ A. Nangia, K. Biradha i G. R. Desiraju, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1996**, s. 943–953, DOI: 10.1039/P29960000943.

¹⁹⁸ S. Nahm i S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, s. 3815–3818, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)91316-4.

Schemat 78: Synteza ketonów zaproponowana przez Weinreba i Nahma, wykorzystująca destabilizację wiązania amidowego pod wpływem elektronodonorowej grupy –OMe.

Amidy Weinreba szybko zostały dostrzeżone przez chemików jako wartościowe narzędzie syntetyczne¹⁹⁹. Znalazły one zastosowanie w chemii związków heterocyklicznych, syntezie totalnej, a nawet z powodzeniem zostały zaadaptowane w wielkoskalowych syntezach przemysłowych²⁰⁰. Powstały liczne wariacje oryginalnej procedury, na przykład wykorzystujące odczynniki Wittiga zamiast związków metaloorganicznych²⁰¹. Synteza ketonów i aldehydów pozostaje główną sferą użycia związków tego typu, jednak naukowcy odkrywają też inne sposoby ich wykorzystania. Baker, Gallagher i Donohoe pokazali na przykład, że są one dogodnym zamiennikiem ketonów winylowych w reakcjach sprzęgania Hecka²⁰².

¹⁹⁹ M. Mentzel i H. M. R. Hoffmann, *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1997**, 339, s. 517–524, DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19973390194>.

²⁰⁰ S. Balasubramaniam i I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 2008, s. 3707–3738.

²⁰¹ K. Hisler, R. Tripoli i J. A. Murphy, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, s. 6293–6295, DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.06.118.

²⁰² D. B. Baker, P. T. Gallagher i T. J. Donohoe, *Tetrahedron* **2013**, 69, s. 3690–3697, DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.009.

Badania syntetyczne

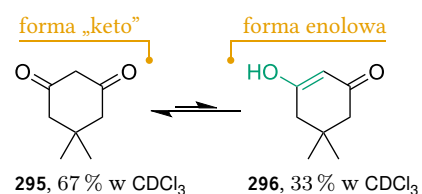
Podczas prac nad syntezą sfunkcjonalizowanych amin poprzez aktywację amidów stosowałem najczęściej metodologię opartą o użycie odczynnika Schwartza. Wybór ten nie był arbitralny – w przypadku każdego typu badanych przeze mnie amidów opisuję też próby wykorzystujące inne procedury, jednak zwykle próby te nie były owocne. Studia opisane w niniejszej dysertacji obejmują dwa typy amidów: związki, w których wiązanie amidowe jest częścią układu 1,3-dikarbonylowego oraz, w znacznie większym stopniu, laktamy wywiedzione z cukrów prostych. Obydwu klasom związków poświęciłem oddzielną sekcję w tym rozdziale.

Funkcjonalizacja amidoestrów

Niezwykle istotną cechą metod aktywacji amidów jest ich selektywność względem ugrupowania amidowego, wspomniana wielokrotnie we wstępie. Wysoka selektywność danej metody funkcjonalizacji dodaje jej atrakcyjności w oczach chemika-syntetyka, ponieważ pozwala na przeprowadzenie pożądanego transformacji w mniejszej liczbie kroków syntetycznych, bez potrzeby zabezpieczania wrażliwych grup, często z lepszą wydajnością. Co więcej, obecność innych grup funkcyjnych w cząsteczce umożliwia jej dalsze modyfikacje. Interesującym typem substratu z tego punktu widzenia mogą być β -karboksamidy **297**.

Reaktywność związków 1,3-dikarbonylowych opiera się przede wszystkim na łatwości ich enolizacji. W przypadku wielu tego typu związków forma enolowa jest stabilna – schem. 79 obrazuje przykład dimedonu²⁰³, który w roztworze CDCl_3 przyjmuje postać ketonową **295** i enolową **296** w proporcji 2 do 1²⁰⁴. Struktura takich związków ułatwia też deprotonowanie, ponieważ powstający anion jest dobrze stabilizowany przez obydwie grupy karbonylowe. Zarówno taki anion, jak i sam enol chętnie wstępują w reakcje z elektrofilami, pozwalając na łatwą funkcjonalizację w pozycji 2.

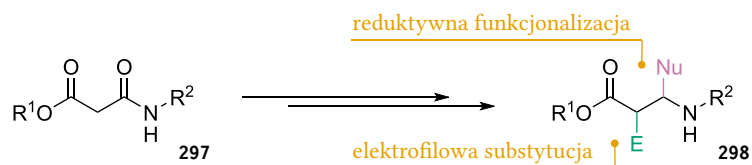
Struktura β -karboksamidu daje możliwość dwutorowej modyfikacji – oprócz tradycyjnej funkcjonalizacji układu 1,3-dikarbonylowego elektrofilem w pozycji 2, obecne w cząsteczce wiązanie amidowe może być poddane reduktywnej funkcjonalizacji nukleofilem. Jak widać na schem. 80, prowadziłoby to do otrzymania pochodnych 1,2-difunkcjonalizowanych- β -aminokwasów **298**. Taka reaktywność, choć niewątpliwie atrakcyjna, nie została dotąd w ogóle



Schemat 79: Forma ketonowa i enolowa dimedonu w roztworze CDCl_3 .

²⁰³ Nazwa systematyczna to 5,5-dimetylocykloheksan-1,3-dion.

²⁰⁴ N. Cyr i L. W. Reeves, *Canadian Journal of Chemistry* **1965**, *43*, s. 3057–3062, DOI: 10.1139/v65-421.

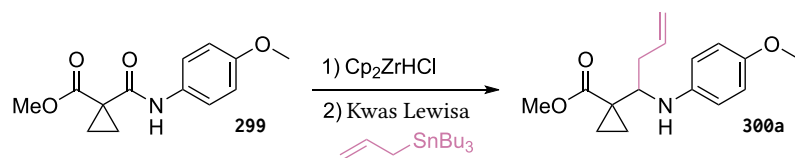


opisana w literaturze, jej osiągnięcie może się więc okazać niejakim wyzwaniem. Podstawę do optymizmu daje natomiast fakt, że większość metod aktywacji amidów toleruje obecność grupy estrowej w cząsteczce, na przykład w postaci grupy N–Boc²⁰⁵ lub jako odległy od amidu podstawnik²⁰⁶.

Postanowiłem sprawdzić, czy dwutorowa funkcjonalizacja amidoestrów **297** jest możliwa. Zacząłem od prób aktywacji amidu prowadzonych na prostej pochodnej kwasu malonowego, która nie posiada atomów wodoru w pozycji 2. W serii prostych przekształceń przygotowałem amidoester **299** z grupą cyclopropylową w pozycji 2. Schemat tej syntezy, detale prowadzenia reakcji oraz opis analiz tego i innych substratów znajduje się w sekcji *Substraty do badań nad aktywacją amidoestrów*.

Optymalizacja

Badania zacząłem od próby optymalizacji metody wykorzystującej odczynnik Schwartza. Modelowy związek **299** poddałem funkcjonalizacji za pomocą alilotributylocyny, nukleofila często wykorzy-



Nº	Cp ₂ ZrHCl /ekwiw.	Aktywator	Konwersja /%	Wydajność /%	Temp.
1.	0,9	Yb(OTf) ₃	56	21	–10 °C
2.	1,0	Yb(OTf) ₃	58	28	–10 °C
3.	1,3	Yb(OTf) ₃	67	21	–10 °C
4.	1,8	Yb(OTf) ₃	75	17	–10 °C
5.	0,9	Yb(OTf) ₃	53	28	RT
6.	1,0	Yb(OTf) ₃	84	31	RT
7.	1,0	Sc(OTf) ₃	56	22	–10 °C
8.	1,0	Sn(OTf) ₂	—	—	–10 °C
9.	1,0	TMSOTf	—	—	–10 °C
10.	1,0	TFA	49	22	–10 °C
11.	1,0	TFA	56	26	RT
12.	1,0	BF ₃ ·OEt ₂	—	ślady	–10 °C
13.	1,0	TiCl ₄	—	—	–10 °C
14.	1,0	(PhO) ₂ PO ₂ H	—	—	RT
15.	1,0	PhCO ₂ H	49	20	RT

Schemat 80: Schematyczne przedstawienie dwutorowej funkcjonalizacji amidoestrów.

²⁰⁵ Nakajima i in. (2014), cyt. na s. 39.

²⁰⁶ Spletstoser i in. (2007), cyt. na s. 38; Huang i in. (2015b), cyt. na s. 27.

Tabela 1: Optymalizacja reduktywnej funkcjonalizacji amidoestru odczynnikiem Schwartza. Błękitnym kolorem zaznaczyłem wiersz zawierający optymalne warunki. Eksperymenty prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego (argonu), na skalę 2 mmol substratu **299**. W etapie funkcjonalizacji używałem 2 ekwiw. aktywatora oraz 3 ekwiw. alilotributylocyny. Stosowałem THF (tetrahydrofuran) jako rozpuszczalnik. Pełen opis procedury znajduje się w sekcji *Funkcjonalizowane aminy wywiedzione z amidoestrów*.

stywanego w próbnym reakcjach tego typu. Sprawdziłem wpływ ilości $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, rodzaju użytego aktywatora (kwasu Lewisa lub protonowego) oraz, w ograniczonym stopniu, temperatury na przebieg reakcji. Wyniki tych studiów zebrałem w tab. 1.

Spośród przetestowanych aktywatorów jedynie $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, TFA oraz kwas benzoesowy pozwoliły otrzymać oczekiwany produkt funkcjonalizacji. Pozostałe, których użycie w tego typu reakcjach znalazłem w literaturze, prowadziły do rozkładu substratu lub – w przypadku $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ – powstania jedynie śladowych ilości związku **300a**. Wbrew doświadczeniu uzyskanemu w toku badań prowadzonych wcześniej w grupie Furmana, zwiększenie ilości użytego do redukcji odczynnika Schwartza wpłynęło negatywnie na wydajność procesu. Podobnie, niesprzyjające było obniżenie temperatury prowadzenia reakcji.

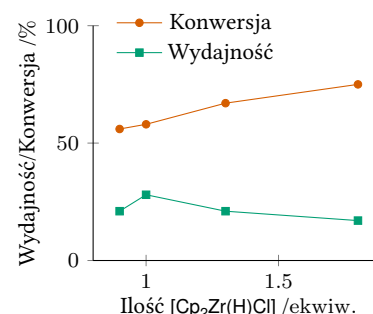
Najlepszy rezultat uzyskałem stosując 1,0 ekwiw. $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ w połączeniu z $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ w temperaturze pokojowej. Niestety, nawet w tym wypadku wydajność pożądanego produktu jest dość niska, pomimo wysokiej konwersji substratu. Takie obserwacje sugerują, że selektywność odczynnika Schwartza w tym układzie jest gorsza, niż można by spodziewać się na podstawie opisanych w literaturze przykładów. Świadczy o tym spadek wydajności produktu połączony ze wzrostem konwersji substratu, następujące wraz ze zwiększaniem powyżej 1 ekwiw. ilości użytego reduktora. Problem ten zobrazony jest w postaci wykresu na rys. 11.

Trudno z przekonaniem powiedzieć jakim reakcjom ubocznym ulega substrat w badanych warunkach. Testy wykonane techniką TLC (chromatografia cienkowarstwowa, ang. *thin-layer chromatography*) sugerowały, że w mieszaninie poreakcyjnej znajdują się związki o znacznie większej polarności niż substrat czy spodziewany produkt, ale nie udało mi się ich wydzielić typowymi metodami chromatograficznymi²⁰⁷. Przymuszczałyby to związki zawierające grupy $-\text{OH}$ oraz $-\text{NH}_2$, powstałe w skutek nadmiarowej redukcji lub hydrolizy produktów pośrednich.

Zakres stosowalności

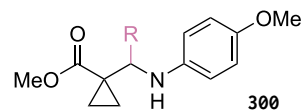
Mimo niezadowalających wyników optymalizacji postanowiłem poddać metodę dalszym próbom. Przetestowałem jej kompatybilność z innymi nukleofilami, a także wpływ struktury substratu na przebieg reakcji. Niektóre wyniki tych badań, zebranych poniżej, były dość zaskakujące, zwłaszcza w kontekście serii eksperymentów poświęconych innym substratom.

Spis użytych do testów nukleofilów, wraz z rezultatami, znajduje się w tab. 2. Oprócz allilotributylocyny z modelowego przykładu, sprawdziłem też anion cyjankowy (TMSCN), anilinę, odczynnik Grignarda (PhMgBr) oraz π -nukleofile o różnym charakterze (indol i skatol²⁰⁸). Spośród nich tylko użycie cyjanku trimetylosililu zaowocowało powstaniem oczekiwanego produktu. Pozostałe prowadziły



Rysunek 11: Konwersja i wydajność reduktywnej funkcjonalizacji amidoestru **299** w zależności od ilości użytego odczynnika Schwartza. Naniiesione na wykres dane pochodzą z serii eksperymentów prowadzonych w obniżonej temperaturze (wiersze 1, 3, 5 oraz 6 w tab. 1).

²⁰⁷ Mam tu na myśli chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym. Nie próbowałem stosować chromatografii na fazach odwróconych ani innych specjalistycznych metod.



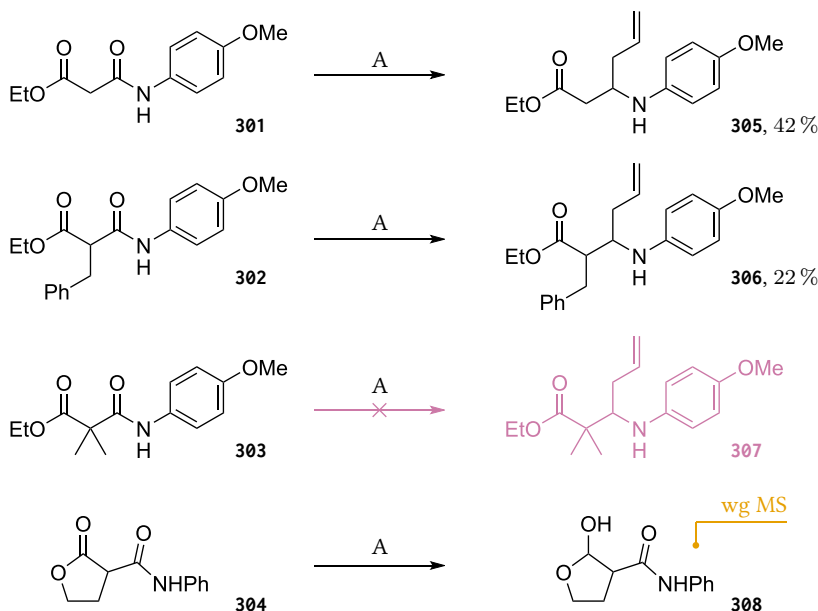
Nr	Nukleofil	Wydajność / %
1.	SnBu_3	31 (300a)
2.	TMSCN	39 (300b)
3.	PhNH_2	— ^a
4.	PhMgBr	— ^b
5.	indol	— ^a
6.	skatol	— ^a

Tabela 2: Wyniki studiów nad kompatybilnością różnych typów nukleofilów z badaną metodą. W każdym przypadku zastosowałem warunki reakcji ustalone podczas opisanej wcześniej optymalizacji. Na górze tabeli znajduje się ogólna struktura oczekiwanego produktu. ^aBrak reakcji. ^bRozkład substratu.

²⁰⁸ Czyli 3-metyloindol.

do rozkładu substratu (PhMgBr) lub w ogóle nie wchodziły w reakcję z aktywowanym amidem **299** (PhNH₂, indol i skatol).

Podstawowe testy poświęcone wpływowi struktury substratu na przebieg reakcji, zebrane na schem. 81, również zaowocowały umiarkowanym sukcesem. Prosty, wywiedziony z kwasu malonowego amid **301** przekształciłem w odpowiednią alliloaminę **305** z wydajnością nieco lepszą niż w przypadku modelowego substratu. Trochę gorszy wynik uzyskałem w reakcji 2-benzylowej pochodnej **302**, ale oczekiwany związek **306** udało mi się wydzielić i scharakteryzować. Zwracam uwagę, że produkt **306** jest jednym z dwóch diastereoizomerów, które mogą powstać w reakcji, jednak zidentyfikowanie go nie było możliwe bez porównania z drugim diastereoizomerem. Analiza ¹H-NMR mieszaniny poreakcyjnej sugeruje, że on również powstaje w tej reakcji, ale w ilościach tak małych, że nie udało się go wydzielić.



Schemat 81: Zastosowanie metodologii reduktywnej aktywacji amidów odczynnikiem Schwartza do funkcjonalizacji innych β-amidoestrów. A symbolizuje optymalne warunki prowadzenia reakcji według wykonanej wcześniej optymalizacji, z użyciem allilotributylocyny jako nukleofila. Szczegółowy opis procedury znajduje się w *Funkcjonalizowane aminy wywiedzione z amidoestrów*, str. 107.

Zaskoczeniem był dla mnie wynik próby przekształcenia dimetylowej pochodnej **303**. Choć związek ten ma strukturę bardzo podobną do modelowego substratu **299**, jego funkcjonalizacja w opracowanych warunkach nie powiodła się, a oczekiwany produkt **307** w ogóle nie powstał. Jak pokazali pionierzy metody²⁰⁹ oraz jej wnikliwi badacze²¹⁰, rozpad kompleksu powstałego po addycji odczynnika Schwartza prowadzi do iminy²¹¹. Dopiero ten produkt pośredni ulega addycji nukleofila. Zaobserwowany fenomen można próbować wyjaśnić przez porównanie przeszkody sterycznej, jaką wprowadzają układ cyklopropylowy oraz dimetylowy – większej w drugim przypadku. Choć różnica wydaje się niewielka, być może wystarczy by uniemożliwić przebieg, i tak niezbyt wydajniej, reakcji addycji.

Odnotowania wymaga też niespodziewany przebieg redukcji laktonu **304** z funkcją amidową w łańcuch bocznym. Analiza miesza-

²⁰⁹ Schedler, Godfrey i Ganem (1993), cyt. na s. 38.

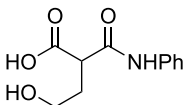
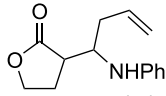
²¹⁰ Nakajima i in. (2014), cyt. na s. 39.

²¹¹ Albo kationu iminiowego, jeśli redukcji poddawany jest amid trzeciorzędowy.

niny reakcyjnej przy użyciu technik MS (spektrometria masowa, ang. *mass spectrometry*) pozwala sądzić, że w tym wypadku redukcji pod wpływem $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ uległ fragment laktonowy zamiast amidu, prowadząc do powstania hemiacetalu **308**. Pierwsze próby użycia odczynnika Schwartza w syntezie, wykonane przez zespół Ganema, zarejestrowały pewną jego aktywność wobec związków dikarbonylowych, ale przeprowadzenie redukcji wymagało wstępnej aktywacji²¹². Zbliżoną reaktywność – a dokładnie powstawanie hemiaminalu – zaobserwowano również w przypadku niektórych pochodnych hydantoiny oraz izooksazolidynonu²¹³. Preferencja redukcji laktamu nad grupą amidową byłaby bezprecedensowa, ale pozostaje jedynie hipotezą, ponieważ zaobserwowanego w eksperymencie MS związku **308** nie udało mi się wydzielić.

Inne metody aktywacji

Wobec nie w pełni zadowalających wyników osiągniętych przy użyciu metody opartej o $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ sięgnąłem po inne dostępne procedury – wykorzystujące katalityczne ilości kompleksów irydu. W eksperymentach tych wykorzystałem dwa spośród używanych dotąd substratów. W tab. 3 zebrałem wyniki prób przeprowadzonych w tym zakresie, wraz z wynikami uzyskanymi poprzednio, dla porównania. Prowadziły one do rozkładu substratu, z wyjątkiem zastosowania procedury wykorzystującej kompleks Vaski do redukcji związku **304** – w tym przypadku zaobserwowałem otwarcie laktonu.

Substrat	Zastosowana procedura aktywacji			
	Schwartz	Vaska	van der Ent	2-F-Py · Tf ₂ O
302	306 , 22 %	rozkład	rozkład	306 , ślady
304	308 , 15 %	 309 , 75 %	rozkład	 310 , ślady

Nadzieję na lepszy wynik dawała początkowo metoda oparta o bezwodnik triflowy. Według analizy techniką MS w obydwu przypadkach w mieszanina reakcyjna zawierała pożądaną związek funkcjonalizowany grupą allilową, jednak w zarejestrowanych widmach ¹H-NMR tych mieszanin nieobecne były charakterystyczne sygnały pochodzące od protonów położonych przy wiązaniu C=C. Na tej podstawie wnioskuję, że w reakcji powstały jedynie śladowe ilości związków **306** oraz **310**.

Takim samym próbom poddałem prostą pochodną hydantoiny – heterocyklicznego związku 1,3-dikarbonylowego o zupełnie innej budowie elektronowej niż badane dotąd amidoestry. Przywołany niedawno fakt powstawania hemiaminalu pod wpływem odczynnika Schwartza pozwala sądzić, że w sprzyjających warunkach związki te mogłyby być poddane reduktywnej funkcjonalizacji. Mimo poczynionych w tym kierunku starań, nie udało mi się jednak tego

²¹² Godfrey i Ganem (1992), cyt. na s. 37.

²¹³ Patrz: schem. 57 oraz 58 na str. 44

Tabela 3: Próby zastosowania do redukcji amidoestrów procedur wykorzystujących katalityczne ilości kompleksów irydu. „Schwartz”, „Vaska”, „van der Ent” oraz 2-F-Py · Tf₂O w nagłówku reprezentują metody wykorzystujące odpowiadające kompleksy. Szczegółowe procedury znajdują się w *Funkcjonalizowane aminy wywiedzione z amidoestrów*, str. 107.

osiągnąć. Zarówno użycie $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$, metod wykorzystujących kompleksy irydu, jak i procedury z bezwodnikiem triflowym nie zaowocowało powstaniem pożądanego produktu **312**, widocznego na schem. 82.

Funkcjonalizacja β -karbonylowych amidów okazała się zadaniem trudniejszym niż wskazywałyby na to przesłanki z literatury. Znane są przykłady selektywnej aktywacji amidów posiadających izolowaną grupę karbonylową lub estrową w strukturze, jednak zastosowane w nich procedury nie pozwoliły na osiągnięcie podobnych wyników w przypadku badanych związków. Jedynie użycie odczynnika Schwartza zaowocowało powstaniem oczekiwanych produktów funkcjonalizacji, choć z niewysoką wydajnością i w ograniczonym zakresie substratowym. W obliczu zupełnej nieskuteczności innych metod aktywacji poczytuję to za mały sukces, choć niedostateczny, by kontynuować badania na tym polu.

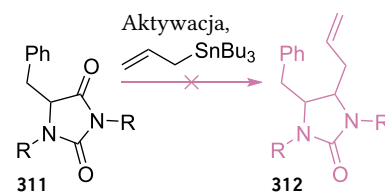
Synteza tetrazolowych pochodnych iminocukrów

Jak wspomniałem w rozdziale *Stan wiedzy*²¹⁴, z grupy badawczej, w której realizowałem studia zawarte w niniejszej dysertacji, pochodzą prace poświęcone reduktywnej aktywacji laktamów wywiedzionych z cukrów prostych. Przedstawiony w nich proces pozwala na syntezę α -funkcjonalizowanych iminocukrów – związków nietrywialnych do otrzymania klasycznymi metodami. Zainteresowany możliwościami oferowanymi przez tę metodę postanowiłem kontynuować badania nad nią.

Za punkt wyjścia posłużyło mi, zawierające kilka przykładów, doniesienie o połączeniu reduktywnej aktywacji odczynnikami Schwartza z wieloskładnikową reakcją Ugiego²¹⁵. Wykorzystałem modyfikację tej przemiany – mariaż reakcji azydo-Ugiego i Joullie-Ugiego – aby otrzymać tetrazolowe pochodne iminocukrów. W dalszej części tekstu opisuję pracę włożoną w realizację tego przedsięwzięcia, wyzwania jakie przy tym napotkałem i dokonane w tym procesie obserwacje. Pokazuję również dalsze przekształcenia otrzymanych związków oraz inne ścieżki, którymi próbowałem dotrzeć do obranego celu. Następny rozdział niniejszej dysertacji – *Dociekania wspomagane komputerowo* – jest kontynuacją treści zawartej w tej sekcji i zawiera omówienie prac prowadzonych celem lepszego poznania przedstawionego tu procesu.

Bioizosteryzm i inne zalety tetrazoli

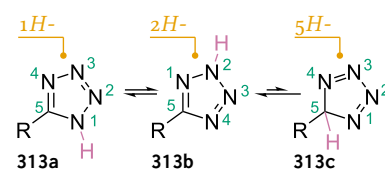
Zanim jednak przejdę do sedna, myślę, że warto pochylić się nad tetrazolami i ich miejscem w chemii. Te heterocykliczne związki, o strukturze pokazanej na schem. 83, występują w trzech tautomerycznych formach: *1H*-, *2H*- oraz *5H*-. Dwie pierwsze są strukturami aromatycznymi – para elektronowa atomu azotu jest zaangażowana w delokalizację w obrębie pierścienia, a izomery *1H*- i *2H*- występują w roztworach w równowadze²¹⁶. *5H*-Tetrazol jest natomiast niearo-



Schemat 82: Schematyczne przedstawienie prób funkcjonalizacji hydantoin, zakończonych niepowodzeniem. Jako metodę aktywacji przetestowałem procedury wykorzystujące odczynnik Schwartza, kompleks Vaski, kompleks van der Enta oraz bezwodnik triflowy. Przetestowałem dwa substraty o strukturze **311**: niepodstawiony oraz metylowany (odpowiednio $\text{R} = \text{H}$ oraz $\text{R} = \text{CH}_3$).

²¹⁴ A dokładnie w sekcji *Z własnego podwórka*, str. 46.

²¹⁵ Szcześniak i in. (2015), cyt. na s. 47.



Schemat 83: Tautomeryczne struktury tetrazolu. Izomery **313a** oraz **313b**, w przeciwieństwie do izomeru **313c**, są związkami aromatycznymi.

²¹⁶ V. G. Kiselev, P. B. Cheblakov i N. P. Gritsan, *The Journal of Physical Chemistry A* **2011**, *115*, s. 1743–1753, DOI: 10.1021/jp112374t.

matyczny – tym samym mniej trwały, oraz zdecydowanie mniej powszechny²¹⁷. Podobnie jak ich trójazotowe analogi, związki tetrazolowe wykazują aktywność organokatalityczną w różnych typach przekształceń. Można znaleźć doniesienia o ich zastosowaniu w reakcji aldolowej²¹⁸, addycji Michaela²¹⁹, reakcji Mannicha²²⁰, czy reakcjach uwodornienia²²¹.

Ważniejsza wydaje mi się jednak rola tetrazoli w kontekście aktywności biologicznej, jaką nadają zawierającym je cząsteczkom. Najbardziej znaną grupą leków posiadających w strukturze to ugrupowanie są sartany, czyli antagoniści receptora angiotensyny II, stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Pierwszym zarejestrowany lekiem tego typu jest Losartan **314**, przedstawiony na rys. 12. Pochodne tetrazoli wykazują jednak znacznie szerszą gamę aktywności – znaleźć można liczne doniesienia o ich działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym, ale dostępne są też prace poświęcone przeciwnowotworowemu, przeciwzapalnemu, przeciwwirusowemu i wielu innym właściwościom tych związków²²².

Uważam, że najciekawszą cechą pierścienia tetrazolowego jest jego bioizosteryzm. Termin ten używany jest przede wszystkim w chemii medycznej, a oznacza podobieństwo atomów lub grup funkcyjnych w kontekście ich aktywności biochemicznej²²³. Zaproponował go Friedman w 1950²²⁴ biorąc za podstawę wcześniejsze prace definiujące pojęcie izosteryczności – czyli podobieństwa elektronowego i fizykochemicznego, zwłaszcza małych cząsteczek²²⁵. Starszy z konceptów zdaje się być nieco zapomniany, a obydwie pojęcia bywają – czasem niepoprawnie – używane wymiennie.

Zamiana fragmentu cząsteczki na jego bioizoster pozwala zmodyfikować jej niektóre właściwości, przy zachowaniu czynności farmakologicznej. Dzięki rozważnemu wyborowi takiej grupy na etapie projektowania cząsteczki możliwe jest na przykład zmniejszenie toksyczności, dostosowanie lipofilowości czy wydłużenie czasu metabolizmu nowego kandydata na lek. Chyba najbardziej znanym i jednym z najprostszymi przykładów jest atom fluoru jako bioizoster atomu wodoru. Zamiana H na F w strukturze powoduje zazwyczaj wzrost lipofilowości związku²²⁶, a w przypadku Ezetymibu **315**, pokazanego na rys. 13, wprowadzenie dwóch atomów fluoru okazało się kluczowe do uzyskania odpowiedniej stabilności metabolicznej²²⁷.

Rys. 14 przedstawia bioizosteryczne relacje tetrazolu z innymi grupami funkcyjnymi: pierścień NH-tetrazolowy jest bioizosterelem kwasu karboksylowego, lub – w formie zdeprotonowanej – odpowiedniego anionu, natomiast 1-podstawiony tetrazol uważa się za bioizoster drugorzędowego amidu. Najczęściej oczekiwaną korzyścią z wprowadzenia tej grupy do biologicznie aktywnej cząsteczki jest zwiększenie jej biodostępności, czy łatwości przyswajania substancji przez organizm. Wspomniany wcześniej Losartan (rys. 12) jest tego przykładem – obecność tetrazolu w jego strukturze zwiększa 10-krotnie jego aktywność w stosunku do pochodnej posiadającej w tej pozycji podstawnik –COOH²²⁸.

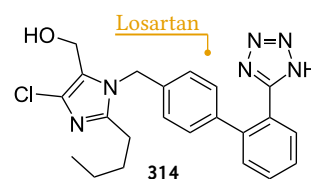
²¹⁷ Wg bazy Reaxys około 1,3% znanych tetrazoli to 5H-tetrazole (dostęp: 13.10.2021).

²¹⁸ A. Hartikka i P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, s. 1831–1834, DOI: 10.1016/j.tetasy.2004.04.029.

²¹⁹ H. Chen i in., *Tetrahedron* **2013**, *69*, s. 3141–3148, DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.078.

²²⁰ I. Kumar i in., *Chemical Communications* **2013**, *49*, s. 5645–5647, DOI: 10.1039/C3CC42431F.

²²¹ Y. Mirabal-Gallardo i in., *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, s. 3672–3675, DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.05.033.



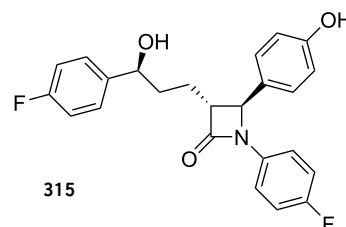
Rysunek 12: Pierwszy zarejestrowany lek z grupy sartanów o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

²²² C.-X. Wei, M. Bian i G.-H. Gong, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2015**, *20*, s. 5528–5553, DOI: 10.3390/molecules20045528.

²²³ N. A. Meanwell, *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, s. 2529–2591, DOI: 10.1021/jm1013693.

²²⁴ H. L. Friedman, *Natl. Research Council, Natl. Acad. Sci., Washington, D.C., Chem.-Biol. Coordination Center, Pub.* **1950**, *9*, s. 295–358.

²²⁵ Na tej podstawie Langmuir przewidział właściwości fizyczne ketenu na 18 lat przed jego scharakteryzowaniem: I. Langmuir, *Journal of the American Chemical Society* **1919**, *41*, s. 1543–1559, DOI: 10.1021/ja02231a009.

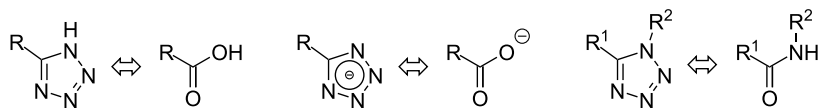


Rysunek 13: Ezetymib – wykorzystywany w formie leku laktam, w przypadku którego obecność atomów fluoru w strukturze jest kluczowa dla jego aktywności biologicznej.

²²⁶ Meanwell (2011), cyt. na s. 63.

²²⁷ J. W. Clader, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, s. 1–9, DOI: 10.1021/jm030283g.

²²⁸ D. J. Carini i in., *Pharm Biotechnol* **1998**, *11*, s. 29–56, DOI: 10.1007/0-306-47384-4_3.



Rysunek 14: Bioizosteryczne pary tetrazoli: kwas karboksylowy, odpowiedni anion, oraz drugorzędowy amid.

Ze względu na rosnące zainteresowanie pochodnymi tetrazolu, dostępnych jest coraz więcej metod syntezy tych związków. Większość z nich to wariacje najpopularniejszego podejścia, czyli reakcji cykloaddycji azydku do nityryli. Obszerny opis tych, jak i alternatywnych, sposobów otrzymywania tetrazoli można znaleźć w, wydanym podczas przygotowywania niniejszej dysertacji, przeglądowym artykule²²⁹.

Wieloskładnikowe reakcje typu reakcji Ugiego

Wśród różnych metod syntezy tetrazoli wyróżniają się reakcje wieloskładnikowe – cechuje je wysoka ekonomia atomowa²³⁰, pozwalają stosować strategię syntezy zbieżnej, a jako przebiegające w jednym naczyniu reakcyjnym są wygodne dla eksperymentatora²³¹. Najbardziej znaną i najpowszechniej stosowaną reakcją tego typu jest bez wątpienia reakcja Ugiego²³². Przemiana ta została zaproponowana przez Ivara Ugiego w 1959 roku²³³. Biorą w niej udział cztery komponenty: kwas karboksylowy **318**, pierwszorzędowa amina **190**, keton **294** lub aldehyd oraz izocyjanek **316**. Jak pokazuje schem. 84, formalnie jest reakcją kondensacji, a w jej wyniku powstaje diamid **317**.



Jak zazwyczaj w przypadku reakcji wieloskładnikowych, przemiana ta prawdopodobnie zachodzi według różnych mechanizmów jednocześnie. Badania prowadzone nad tym zagadnieniem są zgodne co do pierwszego i ostatniego etapu reakcji, czyli rozpoczęcia przemiany powstawaniem iminy **319** oraz jej zakończenia przegrupowaniem Mumma imidatu **322**. Ostatnie doniesienia w tej materii sugerują, że przeważająca jest ścieżka przedstawiona na schem. 85, przebiegająca przez kation iminiowy **167** oraz nityliowy **321**²³⁴. Zazwyczaj reakcja ta przebiega najwydajniej w polarnym protonowym rozpuszczalniku, takim jak metanol – możliwe, że odpowiada za to stabilizacja polarnych stanów przejściowych. W niektórych przypadkach dobre rezultaty może również przynieść użycie polarnego aprotycznego rozpuszczalnika, najczęściej CH₂Cl₂²³⁵.

Produkt reakcji Ugiego może być postrzegany jako oligopeptyd, z czego wynikają długotrwałe wysiłki badaczy w przeprowadzeniu tej reakcji w sposób enancjoselektywny. Pierwsza zakończona powodzeniem próba miała miejsce dopiero w 2018 – po niemal 60 latach od jej odkrycia. Udało się tego dokonać, prowadząc reakcję w obec-

²²⁹ S. Leyva-Ramos i J. Cardoso-Ortiz, *Current Organic Chemistry* **2021**, 25, s. 388–403, DOI: 10.2174/1385272824999201210193344.

²³⁰ Patrz: przypis 58, str. 27.

²³¹ C. G. Neochoritis, T. Zhao i A. Dömling, *Chemical Reviews* **2019**, 119, s. 1970–2042, DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00564.

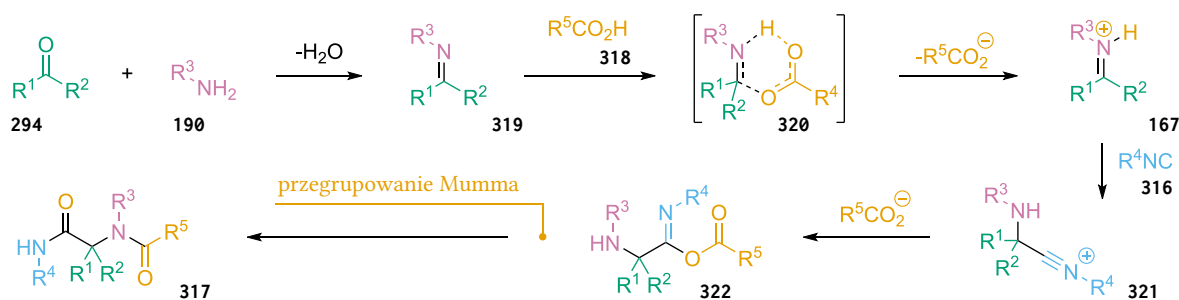
²³² J. D. Sunderhaus i S. F. Martin, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2009**, 15, s. 1300–1308, DOI: 10.1002/chem.200802140.

²³³ I. Ugi i in., *Angewandte Chemie* **1959**, 71, DOI: 10.1002/ange.19590711110.

Schemat 84: Uproszczony schemat czteroskładnikowej reakcji Ugiego.

²³⁴ R. O. Rocha, M. O. Rodrigues i B. A. D. Neto, *ACS Omega* **2020**, 5, s. 972–979, DOI: 10.1021/acsomega.9b03684.

²³⁵ Tamże.



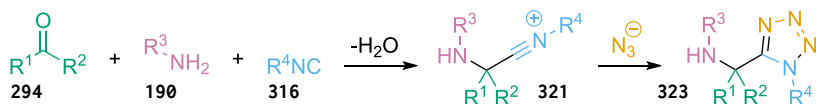
Schemat 85: Jeden z możliwych mechanizmów tworzenia produktu w reakcji Ugiego.

²³⁶ J. Zhang i in., *Science* **2018**, *361*, eaas8707, DOI: doi:10.1126/science.aas8707.

ności chiralnej pochodnej kwasu fosforowego jako katalizatora²³⁶. Używając jednego z dwóch zaproponowanych katalizatorów, autorzy pracy byli w stanie sterować stereochemią przemiany, otrzymując (*R*)- lub (*S*)-produkty z doskonałą wydajnością i wysokim nadmiarem enancjomerycznym.

Duże zainteresowanie reakcją Ugiego zaowocowało jej różnymi modyfikacjami. Wiele z nich proponuje wykorzystanie substratów o strukturze pozwalającej na przeprowadzenie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji po, przebiegającym standardowo, etapie kondensacji. Spośród licznych przykładów można wymienić reakcję Ugiego-Dielsa-Aldera, kończącą się spontaniczną reakcją Dielsa-Aldera, albo reakcję Ugiego-Hecka, dodającą etap cyklizacji produktu z wykorzystaniem wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka²³⁷. Inne natomiast ingerują w przebieg samego procesu kondensacji przez zmianę grup funkcyjnych biorących udział w przemianie – na przykład w reakcji Ugiego-Smilesa finalne przegrupowanie Mumma jest zastąpione przegrupowaniem Smilesa, ze względu na użycie fenolu zamiast kwasu karboksylowego²³⁸.

Jednym z wariantów tego drugiego typu jest reakcja azydo-Ugiego²³⁹, w której kwas karboksylowy zastąpiony jest azydkiem. Została ona zaproponowana przez Ugiego i Steinbrücknera dwa lata po ukazaniu się doniesienia o oryginalnej wersji czteroskładnikowej reakcji Ugiego²⁴⁰. Schem. 86 pokazuje przebieg tej reakcji – azydek wchodzi w reakcję z kationem nitryliowym **321**, prowadząc do powstania 2-podstawionej pochodnej tetrazolu **323**. Jest to zdecydowanie najczęściej wykorzystywana wieloskładnikowa metoda syntezy tetrazoli²⁴¹.



²³⁷ Sunderhaus i Martin (2009), cyt. na s. 64.

²³⁸ L. El Kaim i in., *Organic Letters* **2006**, *8*, s. 4019–4021, DOI: 10.1021/ol061605o.

²³⁹ Ang. *Ugi-Azide Reaction*, czasem określana też akronimem UT-4CR (ang. *Ugi Tetrazole Four-Component Reaction*).

²⁴⁰ I. Ugi i C. Steinbrückner, *Chemische Berichte* **1961**, *94*, s. 734–742, DOI: 10.1002/cber.19610940323.

²⁴¹ Neochoritis, Zhao i Dömling (2019), cyt. na s. 64.

Schemat 86: Przebieg reakcji azydo-Ugiego.

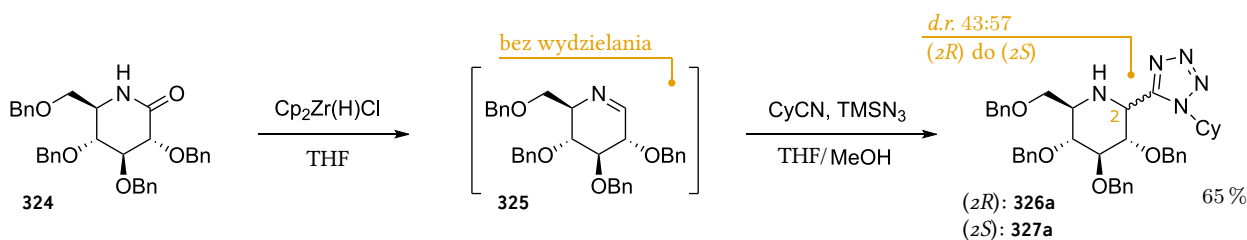
Model i optymalizacja

W 2013 Shmatova i Nenajdenko pokazali, że możliwe jest przeprowadzenie reakcji azydo-Ugiego w wariantcie Joullié-Ugiego^{242, 243}. W zespole badawczym, w którym realizowana była niniejsza dysertacja, w podobnym czasie z sukcesem zastosowano tę wersję reakcji

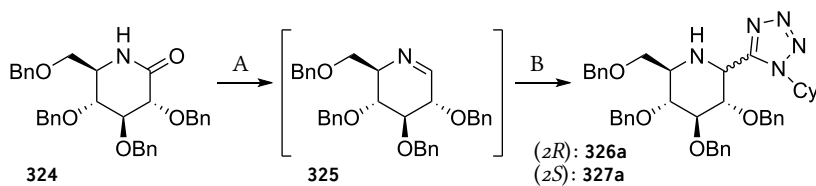
²⁴² Czyli wariantcie, w którym aminę i keton/aldehyd zastępuje się przygotowaną wcześniej iminą.

²⁴³ O. I. Shmatova i V. G. Nenajdenko, *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, s. 9214–9222, DOI: 10.1021/jo401428q.

Ugiego do funkcjonalizacji imin otrzymanych z laktamów na drodze reduktywnej aktywacji odczynnikami Schwartza²⁴⁴. Doniesienia te dają dobrą podstawę, by spodziewać się, że reakcja azydo-Ugiego poprzedzona reduktywną aktywacją laktamu również będzie owocna. Trafność tej hipotezy udowodniłem, przeprowadzając przemianę zobrazowaną na schem. 87. Wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i stosując ustalone wcześniej, optymalne warunki prowadzenia reduktywnej aktywacji odczynnikami Schwartza²⁴⁵ oraz typowe warunki prowadzenia reakcji azydo-Ugiego²⁴⁶, otrzymałem z zadowalającą, jak na pierwszą próbę, wydajnością diastereoizomeryczne tetrazolowe pochodne: **326a** oraz **327a**.



Podjąłem próbę optymalizacji procesu, szukając najlepszego donora protonu do aktywacji TMSN₃, będącego źródłem anionów azydowych, odpowiedzialnych za powstawanie pierścienia tetrazolowego. Tab. 4 zawiera zbiór prób przeprowadzonych w tym zakresie (pozycje 1. do 7.). Zaskakująco, oczekiwany produkt powstaje, nawet jeśli żaden donor protonów nie zostanie użyty. Co więcej, takie warunki okazały się najlepsze dla przebiegu reakcji – zapewniają najwyższą wydajność oraz diastereoselektywność procesu. Przeprowadziłem również próbę wydzielenia powstającej jako związek pośredni iminy i realizacji reakcji azydo-Joullie-Ugiego w osobnym etapie (pozycje 8. oraz 9.). Prowadziło to jednak do znacznego spadku wydajności, prawdopodobnie ze względu na niską trwałość imin o strukturze takiej jak **325**.



Nº	Dodatek	Rozpuszczalnik	Wydajność /%	d.r. ^a
1.	MeOH ^b	THF	65	43 : 57
2.	CF ₃ CO ₂ H	THF	24	43 : 57
3.	AcOH	THF	47	80 : 20
4.	Et ₃ N·HCl	THF	45	74 : 26
5.	H ₂ O	THF	34	> 95 : 5
6.	(CF ₃) ₂ CHOH	THF	35	> 95 : 5
7.	brak	THF	73	> 95 : 5
8.	brak	MeOH	19 ^c	> 95 : 5
9.	brak	DCM	36 ^c	> 95 : 5

²⁴⁴ Patrz: schem. 66, str 47 w sekcji Z własnego podwórka.

²⁴⁵ Szcześniak i in. (2014a), cyt. na s. 46.

²⁴⁶ Shmatova i Nenajdenko (2013a), cyt. na s. 65.

Schemat 87: Pierwszy eksperyment sprawdzający możliwość syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów w sekwencji aktywacja amidu – reakcja azydo-Ugiego. Użyłem 1,6 ekwiw. [Cp₂Zr(H)Cl], 1,1 ekwiw. CyNC oraz 1,1 ekwiw. TMSN₃. Cy – grupa cykloheksylova; TMS – grupa trimetylosililowa.

Tabela 4: Optymalizacja syntezy 2-(1H-tetrazol-5-ylo)-iminocurów poprzez redukcję laktamu odczynnikami Schwartza i reakcję azydo-Ugiego. A: 1,6 ekwiw. Cp₂Zr(H)Cl w THF w atmosferze argonu; B: 1,6 ekwiw. dodatku (jeśli występuje), 1,1 ekwiw. CyNC oraz 1,1 ekwiw. TMSN₃. ^aStosunek diastereoizomerów (2R) do (2S), wg wydajności wydzielonych produktów. ^bDodatek użyty w nadmiarze. ^cImina wydzielona po etapie redukcji.

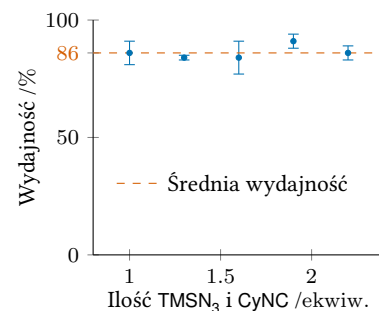
Prace źródłowe dotyczące reakcji azydo-Ugięgo proponują użycie różnych proporcji reagentów – zwykle od 1 do 3 ekwiwalentów TMSN_3 i CyNC względem iminy. Postanowiłem sprawdzić, czy parametr ten ma wpływ na wydajność w przypadku badanej przez mnie wersji przemiany. Przeprowadziłem szereg eksperymentów w warunkach uznanych za optymalne, ale zmieniając ilość użytych w ostatnim etapie odczynników. Aby zminimalizować wpływ innych czynników na przebieg tego eksperymentu, wydajność reakcji określałem na podstawie analizy $^1\text{H-NMR}$ surowej mieszaniny – w tym celu dodałem do reakcji 1,0 ekwiw. trifenylometanu²⁴⁷ jako wzorca wewnętrznego. Wyniki tych testów, razem z odchyleniem standardowym z trzech prób w postaci słupków błędów, przedstawiłem na rys. 15. Sugerują one, że w badanym zakresie, czyli powyżej 1 ekwiw., ilość użytych TMSN_3 i CyNC nie ma wpływu na wydajność powstawania produktu²⁴⁸. Średnia wydajność, również naniesiona na rys. 15, wynosi $(86 \pm 5) \%$.

Bardzo niedawno ukazała się praca łącząca reakcję azydo-Ugięgo z protokołem aktywacji amidów opartym o kompleks Vaski²⁴⁹. Poza doskonałymi wynikami prób prowadzonych z użyciem amidów liniowych, Xie i Dixon pokazali w niej tylko jeden przykład funkcjonalizacji laktamu, a efekt tej próby był raczej przeciętny – otrzymali produkt z wydajnością 41 %, wychodząc z *N*-tertbutylokaprolaktamu. Zaznaczają też, że metoda jest ograniczona do laktamów trzeciorzędowych. Podczas prac optymalizacyjnych – jeszcze przed ukazaniem się wspomnianego doniesienia – próbowałem zastosować zarówno tę, jak i wykorzystującą kompleks van der Enta, metodę aktywacji amidów do funkcjonalizacji laktamu **324**, jednak bez powodzenia. Z wcześniejszych prac²⁵⁰ wiadomo natomiast, że procedura wykorzystująca bezwodnik triflowy również nie znajduje zastosowania w przypadku takich substratów.

Wyniki i zakres stosowalności

Opracowane przeze mnie optymalne warunki prowadzenia reakcji zastosowałem do otrzymania kilku tetrazolowych pochodnych iminocukrów – ich spis, wraz z wydajnościami wydzielania, znajduje się w tab. 5. Zmieniając izocyjanek użyty do tej przemiany byłem w stanie otrzymać ugrupowanie pierścienia tetrazolowego z różnymi podstawnikami na atomie azotu (pozycje 1. do 7.). Użycie niektórych z nich wymagało wydłużenia czasu prowadzenia addycji – reakcja z izocyjankiem tertbutylu (pozycja 6.) zakończyła się dopiero po 12 dniach. Wydajności otrzymanych produktów nie są tak wysokie jak w przypadku modelowej reakcji – utrzymują się przeważnie na poziomie około 40 %. Zwraca uwagę przypadek izocyjanku *p*-metoksyfenylu, który jako jedyny spowodował spadek diastereoselektywności procesu.

Jako substratów do tych prac użyłem laktamów, wywiedzionych odpowiednio z glukozy (pozycje 1. do 7.) oraz galaktozy (pozycje



Rysunek 15: Wykres przedstawiający wydajność tworzenia związku **326a**, w zależności od użytej ilości TMSN_3 i CyNC , wg analizy $^1\text{H-NMR}$.

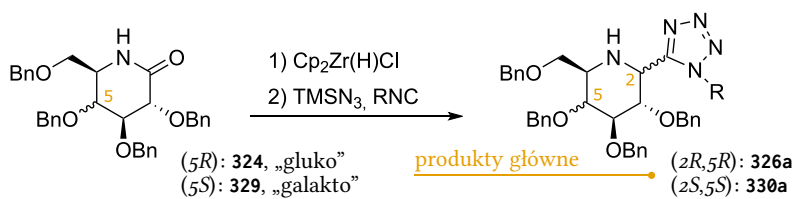
²⁴⁷ Sprawdziwszy uprzednio, że nie ulega on żadnym przemianom w warunkach reakcji, ani nie wpływa na jej przebieg.

²⁴⁸ Choć przedstawiony powyżej wykres zdaje się nie pozostawiać wątpliwości co do trafności takiej interpretacji, to stawianie hipotez na temat danych bez ich analizy raczej nie jest dobrą praktyką. Z tego powodu zamieszczam adekwatne detale techniczne, a także szczegóły przyjętej metodologii, w dalszej części tej pracy, w sekcji *Detale optymalizacji syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów*, str. 123.

²⁴⁹ Xie i Dixon (2018), cyt. na s. 50.

²⁵⁰ Szcześniak i in. (2014a), cyt. na s. 46.

8. i 9.). Przeprowadziłem również liczne próby otrzymania iminocukrów o pięcioczłonowym pierścieniu – przede wszystkim wywiedzionych z rybozy oraz arabinozy. Niestety, eksperymenty te nie były owocne – mimo, że obserwowałem powstawanie pożądaných związków za pomocą analizy MS surowych mieszanin, to nie udało mi się ich wydzielić. Zastosowanie alternatywnych procedur aktywacji pięcioczłonowych laktamów również nie przyniosło rezultatu – tetrazolowe pochodne iminocukrów nie powstawały w ogóle, tak samo jak w przypadku reakcji modelowej. Przypuszczam, że takie rezultaty wynikają z małej trwałości imin wywiedzionych z pięcioczłonowych laktamów, jednak nie prowadziłem dalszych badań mających na celu wyjaśnienie tego fenomenu.



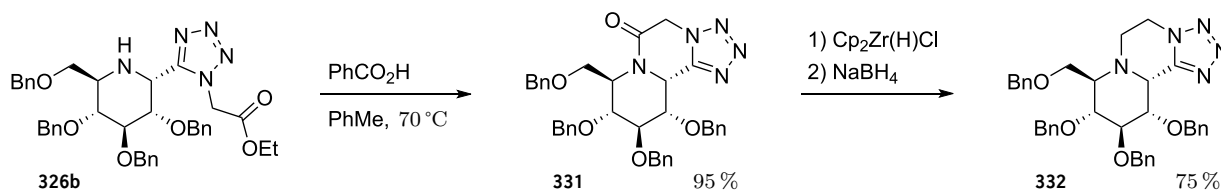
Nº	Substrat	-R	Produkt główny	Wydajność /%	d.r. ^a
1.	324	-Cy	326a	73	> 95 : 5
2.	324	-CH ₂ CO ₂ Et	326b	49	> 95 : 5
3.	324	-Bn	326c	18	> 95 : 5
4.	324	-PMP	326d	29	79 : 21
5.	324	-PMB	326e	42	> 95 : 5
6.	324	- ^t Bu	326f	40	> 95 : 5
7.	324	- ^t Oct	326g	48	> 95 : 5
8.	329	-Cy	330a	33	> 95 : 5
9.	329	-CH ₂ CO ₂ Et	330b	16	> 95 : 5

Dalsze przekształcenia produktów

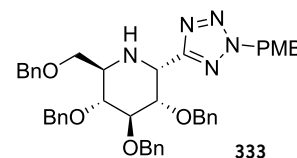
Struktura niektórych związków otrzymanych w toku tych badań umożliwia ich dalsze, interesujące przemiany. Związek **326b** posiada grupę estrową, potencjalnie zdolną do wewnątrzcząsteczkowego przekształcenia w amid z iminocukrowym atomem azotu. Jak przedstawia schem. 88, transformację tę udało mi się przeprowadzić niemal ilościowo, działając na substrat kwasem benzoesowym w podwyższonej temperaturze. Aby przeprowadzić deoksygenację otrzymanego związku musiałem uciec się do jego aktywacji odczynnikiem Schwartza i redukcji z użyciem NaBH₄ – standardowa metoda wykorzystująca LiAlH₄ okazała się nieskuteczna. Uzyskany na drodze tych przemian związek **332** posiada trzy pierścienie skondensowane i może być postrzegany jako nieznaną dotąd klasa nienaturalnych, chiralnych alkaloidów, być może aktywnych biologicznie²⁵¹.

Tabela 5: Synteza różnych 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-iminocukrów przy użyciu optymalnych warunków prowadzenia reakcji, opracowanych przeze mnie w toku opisywanych tu badań. Różnice w konfiguracji absolutnej na nowym centrum stereogenicznym w produktach wywiedzionych z glukozy i galaktozy dyskutuję w sekcji *Stereochemia przemiany*, str. 79.
^aStosunek diastereoizomerów (2*R*) do (2*S*), według wydajności wydzielonych produktów.

²⁵¹ *Tetrahydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrazines as ROR-gamma inhibitors*, Patent, WO2015090507A1, Merck Patent GmbH, Germany, 2015.



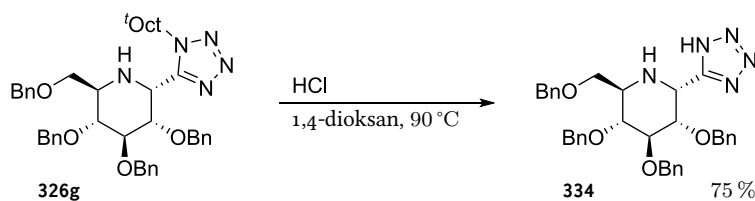
Schemat 88: Synteza związku **332** o strukturze podobnej do alkaloidów chinolizydynowych z iminocukru **326b**, otrzymanego przy użyciu opracowanej przeze mnie metodologii.



Rysunek 16: Produkt przegrupowania związku **326e** następującego pod wpływem TFA.

Drugim celem syntetycznym, który chciałem osiągnąć, było otrzymanie *NH*-tetrazolowej pochodnej iminocukru, naśladującej układ chiralnej 1,2-diaminy. Liczne próby uzyskania takiego wyniku przez usunięcie grupy *p*-metoksybenzylowej ze związku **326e** nie powiodły się. Nieoczekiwanie, jeden z tych eksperymentów doprowadził do przegrupowania w obrębie pierścienia tetrazolowego i powstania związku **333**, przedstawionego na rys. 16. Pożądaný związek **334** udało mi się uzyskać, poddając pochodną *tert*-oktylową **326g** działaniu suchego HCl w podwyższonej temperaturze. Przemiana ta, przedstawiona na schem. 89, biegnie z dobrą wydajnością. Jej produkt wart jest uwagi ze względu na podobieństwo do układów stosowanych jako organokatalizatory²⁵², może być również postrzegany jako tetrazolowa pochodna 1-deoksynojirimycyny.

²⁵² Wspomniałem o nich w sekcji *Bioizosteryzm i inne zalety tetrazoli*, str. 62.

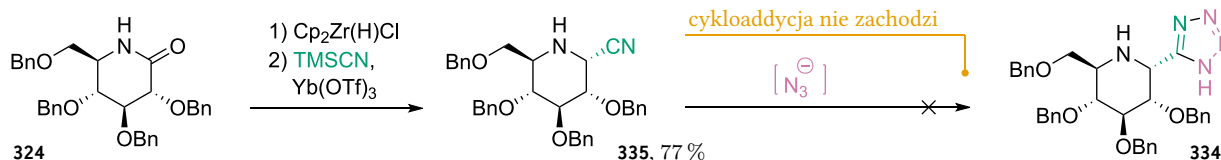


Schemat 89: Otrzymywanie *N*-niezabezpieczonej pochodnej 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-iminocukru.

Ślepe zaułki

Do syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów próbowałem podejść również inaczej niż na drodze wariantu reakcji Ugiego. Pierwsze próby zakładały przeprowadzenie syntezy w dwóch etapach – reduktywnej addycji anionu cyjankowego do aktywowanego laktamu, a następnie cykloaddycji azydku do grupy nitrylowej. Funkcjonalizacja anionem cyjankowym przebiega dość wydajnie, dając tylko jeden diastereoizomer **335**. Niestety, jak widać na schem. 90, związek **335** nie ulega reakcji cykloaddycji azydku.

Schemat 90: Planowana metoda syntezy w dwóch etapach *N*-niepodstawionej tetrazolowej pochodnej iminocukru okazała się nieskuteczna ze względu na niepowodzenie w cykloaddycji azydku.



Niepowodzenie w tej materii było niejakiem zaskoczeniem, ponieważ przemiana tego typu jest znana i wielokrotnie opisana w literaturze²⁵³. Wypróbowałem różne spośród dostępnych metod prowa-

²⁵³ F. Himo i in., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, s. 9983–9987, DOI: 10.1021/ja030204q.

dzenia reakcji cykloaddycji azydku do grupy nitrylowej, wykorzystujące jako aktywator $\text{Bu}_2\text{SnO}^{254}$, $\text{Bu}_4\text{NF}^{255}$, Zn w butanolu²⁵⁶, czy jod²⁵⁷. Eksperymentowałem również z próbami wzbudzenia reakcji podwyższoną temperaturą oraz promieniowaniem mikrofalowym. W obliczu nieskuteczności każdego z przetestowanych podejść, zrezygnowałem z dalszych prac w tym kierunku.

Choć było dla mnie jasnym, że szanse powodzenia takiego przedsięwzięcia są niskie – i to mówiąc ogólnie – pozwoliłem sobie rozważyć odwrócenie kolejności etapów tej nieudanej syntezy. Anion azydkowy nie wykazuje znacznych właściwości nukleofilowych, ale jednak może ulegać zarówno klasycznej, jak i aromatycznej nukleofilowej substytucji²⁵⁸. W literaturze odnalazłem jednak tylko dwa przykłady addycji nukleofilowej N_3^- do iminy, obydwie przebiegające z niezwykle aktywnym, fluorowanym partnerem²⁵⁹. Reakcje te przedstawiam na schem. 91. Dla spokoju sumienia przeprowadziłem próbę reduktywnej funkcjonalizacji laktamu aktywowanego odczynnikami Schwartza za pomocą TMSN_3 . Jej wynik, zgodnie z oczekiwaniami, był negatywny.

Szukając bardziej odległych koncepcyjnie alternatyw dla 2-tetra-zolowych pochodnych iminocukrów próbowałem przeprowadzić reduktywną funkcjonalizację laktamu **324**, używając indolu jako nukleofila. Przemiana tego typu została opisana w jednej z prac pochodzących z zespołu badawczego, w którym realizowałem badania²⁶⁰. Próba ta nie przyniosła jednak pożądanego rezultatu. Zamiast tego, w mieszaninie poreakcyjnej znalazłem związek, który formalnie jest produktem sprzęgania z cyklopentadienem. Dwa diastereoizomery tego związku, oznaczone wspólnym numerem **341** na schem. 92, powstają w proporcji 1:1 z sumaryczną wydajnością 23%. Izomerów tych nie udało mi się ich rozdzielić – ani za pomocą chromatografii klasycznej, ani wysokociśnieniowej.

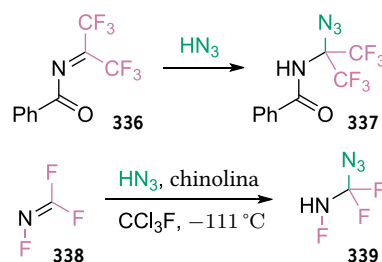
Ulikowski i Furman zaobserwowali, jako reakcję uboczną w reduktywnej funkcjonalizacji 3-hydroksy-2-oksoindolu z użyciem $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ i TMSCN , uwalnianie się cyklopentadienu z kompleksu cyrkonu²⁶¹. Autorzy postulowali, że następuje to pod wpływem anionu cyjankowego, który zastępuje ligand cyklopentadienylowy w otoczeniu atomu cyrkonu. Uwolniony cyklopentadien wstępuje

²⁵⁴ P. Quinodoz i in., *Chemical Communications* **2016**, 52, s. 10072–10075, DOI: 10.1039/C6CC05713F.

²⁵⁵ P. Liu i in., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22, s. 1596–1607, DOI: 10.1016/j.bmc.2014.01.032.

²⁵⁶ S. Vorona i in., *Synthesis* **2014**, 46, s. 781–786, DOI: 10.1055/s-0033-1340616.

²⁵⁷ B. Das i in., *Synlett* **2010**, 2010, s. 391–394, DOI: 10.1055/s-0029-1219150.



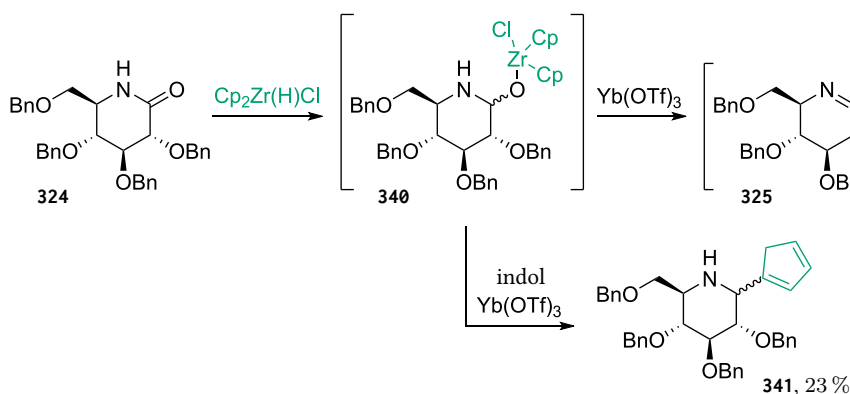
Schemat 91: Dwa przykłady nukleofilowej addycji anionu azydkowego do iminy, które udało mi się znaleźć. Na górze addycja w podwyższonej temperaturze, na dole addycja katalizowana chinoliną.

²⁵⁸ S. Bräse i in., *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, s. 5188–5240, DOI: 10.1002/anie.200400657.

²⁵⁹ K. Burger i T. Kahl, *Journal of Fluorine Chemistry* **1987**, 36, s. 329–338, DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82075-8; M. M. Douglas i F. Simon, *Nitrogen fluorine compounds and method of synthesis*, Patent, US-3405143-A, American Cyanamid Co, USA, 1966.

²⁶⁰ Czerwiński i Furman (2019), cyt. na s. 47.

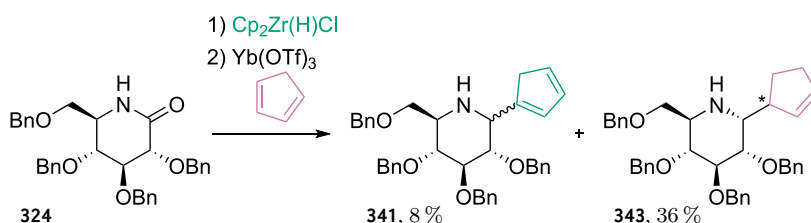
²⁶¹ A dokładnie z Cp_2ZrO , powstającego po redukcji amidu odczynnikami Schwartza.



Schemat 92: Formalna cykloaddycja cyklopentadienu do iminy **325**, następująca zamiast funkcjonalizacji indolem w badanych warunkach.

następnie w reakcję z aktywnym kationem iminiowym, w tym wypadku jako dienofil²⁶².

W osobnym eksperymencie przeprowadziłem próbę funkcjonalizacji laktamu **324**, używając świeżo przedestylowanego cyklopentadienu zamiast indolu. Związek **341** powstał w tej reakcji w niewielkiej ilości, otrzymanym w przewodzie był produkt reduktywnej nukleofilowej addycji cyklopentadienu do iminy, oznaczony na schem. 93 numerem **343**. Istotną obserwacją jest, że w tym wypadku powstaje tylko jeden izomer. Konfigurację centrum stereogenicznego w pozycji 2. ustaliłem za pomocą eksperymentu NOESY (ang. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*). Nieznana pozostaje konfiguracja centrum znajdującego się w obrębie pierścienia cyklopentenu, oznaczonego gwiazdką na wspomnianym schemacie. Analiza ¹H-NMR świadczy, że powstaje tylko jeden diastereoizomer²⁶³ ale konfiguracji absolutnej takiego układu wirującego nie można ustalić na podstawie efektów NOE (ang. *Nuclear Overhauser Effect*).



O addycji prowadzącej do struktury takiego typu jak **343** donosi chyba jedynie praca Coffineta i in. z 2016 roku. Pokazuje ona, że taka przemiana może zachodzić pod wpływem katalitycznej ilości Cp_2TiCl_2 w obecności DIBAL-H²⁶⁴. W zastosowanym przeze mnie układzie reakcyjnym można dostrzec znaczne podobieństwo, szczególnie, jeśli wziąć pod uwagę, że odczynnik Schwartza można generować *in situ* z Cp_2ZrCl_2 w połączeniu z DIBAL-H²⁶⁵. Mechanizm tej reakcji mógłby więc być analogiczny do zaproponowanego we wspomnianej pracy, z tą różnicą, że $[\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}]$ musiałby odpowiadać zarówno za redukcję laktamu do iminy, jak i aktywację cyklopentadienu poprzez hydrocyrkonowanie jednego z wiązań podwójnych. Schem. 94 przedstawia graficznie tę propozycję, razem z porównaniem do przebiegu oryginalnej przemiany.

Bardziej zagadkowe wydaje się przekształcenie pokazane na schem. 92. Obecność produktu **341** w reakcji bez żadnego nukleofila, mogącego zastąpić ligand cyklopentadienylowy w otoczeniu cyrkonu, sugeruje, że mechanizm tej reakcji jest inny niż w przypadku reakcji ubocznej opisanej przez Ulikowskiego i Furmana²⁶⁶. Można by przypuszczać, że kompleks cyrkonu po redukcji rozpada się samoczynnie, uwalniając cyklopentadien, lub, że proces ten następuje pod wpływem Yb(OTf)_3 . Takie założenie nasuwa jednak pytanie – dlaczego związek **343** obserwuję tylko w reakcji z dodatkiem cyklopentadienu? Inną możliwością jest powstawanie produktu **341** bezpośrednio w wyniku degradacji kompleksu **340**. Spletstoser i in.

²⁶² Ulikowski i Furman (2016), cyt. na s. 47.

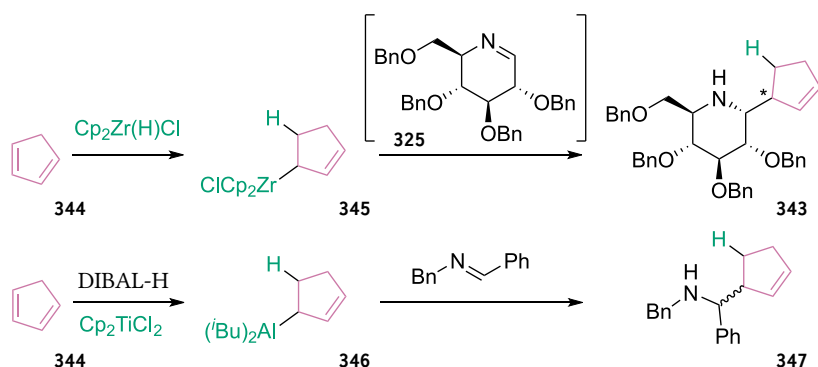
²⁶³ Przynajmniej w granicach dokładności metody pomiaru.

Schemat 93: Przebieg funkcjonalizacji z dodatkiem cyklopentadienu. Przemiana do związku **341** następuje pod nieobecność innych czynników nukleofilowych, ale głównym produktem reakcji jest, nie obserwowany wcześniej, związek **343**.

²⁶⁴ M. Coffinet i in., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14, s. 69–73, DOI: 10.1039/C5OB02184G.

²⁶⁵ Wspominałem o tym wcześniej, we wstępie do sekcji *Odczynnik Schwartza*, str. 31.

²⁶⁶ Ulikowski i Furman (2016), cyt. na s. 47.



Schemat 94: Propozycja mechanizmu powstawania związku **343** (na górze) w porównaniu z przebiegiem metaloallilowania imin według Coffineta (na dole).

pokazali, że kompleksy tego typu są nietrwałe i ulegają rozpadowi z utworzeniem dimerycznego kompleksu $\text{ClCp}_2\text{Zr}-\text{O}-\text{ZrCp}_2\text{Cl}$ ²⁶⁷. Być może obecność kwasu Lewisa ma wpływ na ten proces i promuje rozpad tego kompleksu z przeniesieniem grupy cyklopentadienylowej?

Choć takie spekulacyjne rozważania są na pewno interesujące, zaczynają wykraczać poza tematykę niniejszej dysertacji. Nie przeprowadziłem dodatkowych eksperymentów w tym kierunku, a literatura nie dostarcza wielu wskazówek w tej materii. Postawione powyżej pytania pozostaną więc, niestety, bez odpowiedzi. Dalsza część mojej pracy skupia się na zgłębianiu innych zagadnień, związanych z przebiegiem opisanego wcześniej wariantu reakcji azydo-Ugiiego.

²⁶⁷ Spletstoser i in. (2007), cyt. na s. 38.

Dociekania wspomagane komputerowo

Opisana w sekcji *Synteza tetrazolowych pochodnych iminocukrów* przemiana ma dwa istotne aspekty, które mogą się wydać niejasne lub zaskakujące. Pierwszym jest jej mechanizm – raportowane w literaturze przykłady reakcji tworzenia tetrazoli z izocyjanku i azydku trimetylosililu biegną w obecności protonowego medium²⁶⁸. Zwykle jest to protonowy rozpuszczalnik, najczęściej metanol, ale może też być to woda powstała z kondensacji aminy z aldehydem lub ketonem, jeśli jest to wariant czteroskładnikowej reakcji Ugiego. Proponowane mechanizmy tych przemian zakładają zaangażowanie protonu w hydrolizę TMSN₃ i udział anionu azydkowego w cyklizacji do tetrazolu. W środowisku reakcji opisywanej tutaj brakuje protonowego medium, a jednak reakcja ta biegnie dość wydajnie. Drugą nieoczywistą sprawą jest kwestia stereochemii tej reakcji – przebiega ona zwykle z utworzeniem tylko jednego diastereoizomeru, którego konfiguracji nie sposób przewidzieć na podstawie intuicji²⁶⁹.

Jeden i drugi z tych wątków rozwijam w tej części niniejszej dysertacji. Oprócz eksperymentów syntetycznych i przesłanek literaturowych, istotną rolę odgrywają w tych rozważaniach badania *in silico*, a w szczególności obliczenia kwantowo-chemiczne, wykonane przeze mnie z użyciem oprogramowania Gaussian²⁷⁰. Końcówka tego fragmentu pracy, poświęcona symulacji widm ECD (spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego) badanych cząsteczek, będzie jednocześnie punktem wyjścia do opisu oprogramowania komputerowego, stworzonego przeze mnie aby ułatwić prowadzenie takich prac.

Przebieg klasycznej reakcji azydo-Ugiego

W sekcji *Wieloskładnikowe reakcje typu reakcji Ugiego*, str. 64 cytowałem pracę Ugiego i Steinbrücknera²⁷¹, którzy zaprezentowali metodę wieloskładnikowej syntezy tetrazoli. Autorzy użyli do jej przeprowadzenia warunków znanych z oryginalnej czteroskładnikowej reakcji Ugiego²⁷², z tą różnicą, że kwas zastąpili źródłem anionu azydkowego. Zależnie od przykładu, był to azotowodor (HN₃) w benzenie z metanolem albo azydek sodu w acetonie z dodatkiem wody i HCl. Późniejsze prace często używają azydku trimetylosililu (TMSN₃) jako źródła anionu azydkowego, zazwyczaj w obecności metanolu jako rozpuszczalnika.

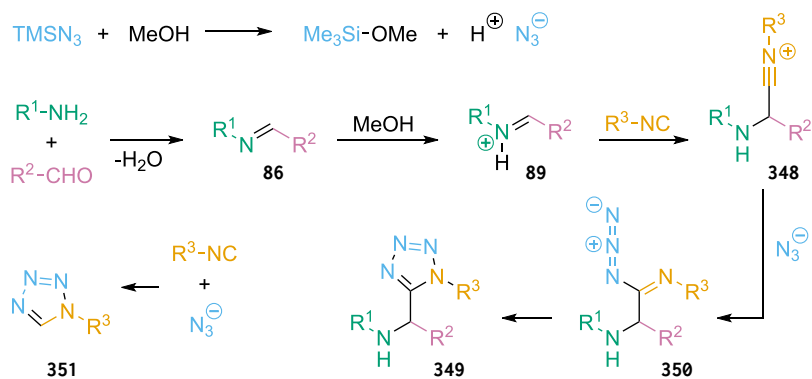
²⁶⁸ A. Maleki i A. Sarvary, *RSC Advances* 2015, 5, s. 60938–60955, DOI: 10.1039/C5RA11531K.

²⁶⁹ Uwaga ta dotyczy konfiguracji nowopowstającego centrum stereogenicznego w pozycji 2, patrz: tab. 5, str. 68.

²⁷⁰ M. J. Frisch i in., *Gaussian 09 Revision E.01*, Gaussian Inc. Wallingford CT, 2016; M. J. Frisch i in., *Gaussian 16 Revision C.01*, Gaussian Inc. Wallingford CT, 2016.

²⁷¹ Ugi i Steinbrückner (1961), cyt. na s. 65.

²⁷² Ugi i in. (1959), cyt. na s. 64.



Schemat 95: Ogólnie przyjęty mechanizm reakcji azydo-Ugiego, wykorzystujący TMSN_3 . Metanol (lub inne źródło protonu) jest niezbędny zarówno do aktywacji iminy **86** na atak izocyjanku, jak i do wytworzenia anionu azydkowego. W takich warunkach reakcji może powstawać też produkt uboczny **351** w wyniku cyklizacji samego izocyjanku z anionem azydkowym.

Badacze zdają się być zgodni co do konieczności użycia źródła protonu do przeprowadzenia tej reakcji – czy to w postaci protonowego medium reakcyjnego, czy dodatku kwasu²⁷³. Owo źródło protonu przyczynia się zarówno do aktywacji iminy na atak izocyjanku, jak i do hydrolizy TMSN_3 do anionu azydkowego, który jest faktycznym reagentem. Schem. 95 prezentuje ogólnie przyjęty mechanizm powstawania tetrazolu w klasycznej wersji reakcji azydo-Ugiego, wykorzystującej kondensację pierwszorzędowej aminy i aldehydu do utworzenia iminy **86**. Kation iminiowy **89** łatwo ulega addycji izocyjanku, prowadząc do powstania kationu nitryliowego, który to ulega addycji anionu azydkowego. Cyklizacja do **349** następuje prawdopodobnie poprzez stan przejściowy **350**, a nie w jednym etapie z **348**²⁷⁴.

Kutovaya i in., którzy wnikliwie badali różne warianty tego typu reakcji, dowiedli, że w opisywanych warunkach może powstawać również C-niepodstawiony tetrazol **351**, jako produkt ubocznej, bezpośredniej reakcji izocyjanku i anionu azydkowego²⁷⁵. Pokazali też, że możliwe jest przeprowadzenie reakcji azydo-Ugiego w wariantcie Joullié-Ugiego, czyli używając przygotowanej z góry iminy²⁷⁶. Wspominałem o tym już wcześniej²⁷⁷, tutaj jednak chcę podkreślić, że cytowani autorzy używają zawsze protonowych rozpuszczalników do przeprowadzenia tych przemian.

Rozważania mechanistyczne

Opisana w niniejszej dysertacji synteza tetrazoli będzie wydajnie w warunkach ściśle bezprotonowych, nosząc znamiona bezprecedensowości w świetle przytoczonych danych z literatury. Zaintrygowany, pochyliłem się niżej nad tą kwestią, starając się dociec, jak powstają obserwowane przeze mnie produkty. Punktem wyjścia do tych rozważań była myśl, że azydek trimetylosililu może pełnić rolę nie tylko źródła anionu azydkowego, ale również aktywatora iminy. Przyjmując takie założenie, proponuję mechanizm przemiany widoczny na schem. 96.

Sugeruję, że kompleks **353**, powstały w wyniku redukcji lak-tamu **352**, ulega samoistnemu rozpadowi z uwolnieniem iminy **354**.

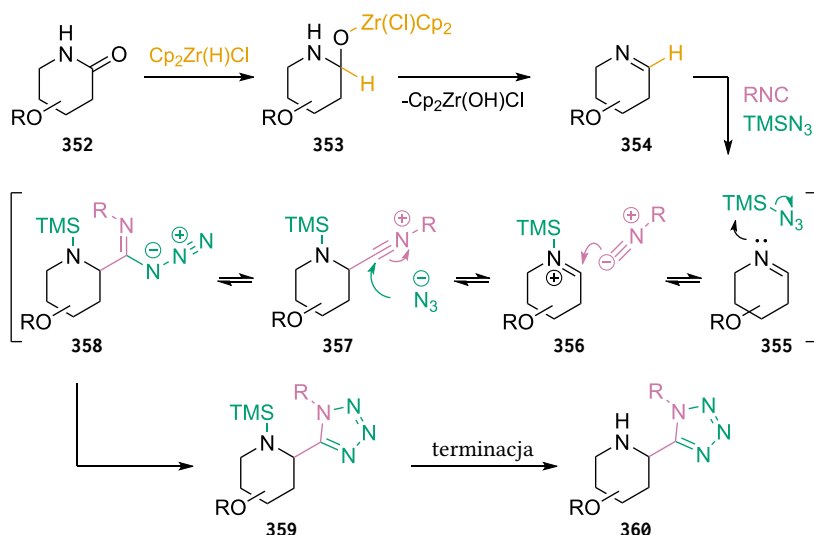
²⁷³ Neochoritis, Zhao i Dömling (2019), cyt. na s. 64.

²⁷⁴ F. Himo i in., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, s. 12210–12216, DOI: 10.1021/ja0206644.

²⁷⁵ I. V. Kutovaya i in., *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019, s. 3908–3915, DOI: 10.1002/ejoc.201900662; O. I. Shmatova i V. G. Nenajdenko, *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2013, s. 6397–6403, DOI: 10.1002/ejoc.201300861.

²⁷⁶ Shmatova i Nenajdenko (2013a), cyt. na s. 65; Shmatova i Nenajdenko (2013b), cyt. na s. 74.

²⁷⁷ We wstępie do sekcji *Model i optymalizacja*, str. 65.



Schemat 96: Propozycja mechanizmu powstawania aminotetrazolu **360** w opisywanym, bezportonowym wariantcie reakcji azydo-Ugiego.

Wolna para elektronowa atomu azotu owej iminy jest czynnikiem prowadzącym do uwolnienia anionu azydkowego z TMSN_3 , tak jak obrazuje to struktura **355**. Powstający sililowany kation iminiowy **356** ulega addycji izocyjanianu, by następnie przyłączyć uwolniony wcześniej anion N_3^- . Obojętna elektronowo struktura przejściowa **358** ulega cyklizacji do stabilniejszego *N*-sililowanego aminotetrazolu **359**. Finalny związek **360** powstaje na etapie terminacji reakcji, w wyniku spontanicznej hydrolizy. W kolejnych akapitach staram się obronić tę propozycję, omawiając przesłanki literaturowe i wyniki moich eksperymentów, przemawiające na jej korzyść.

Samoistny rozpad do iminy

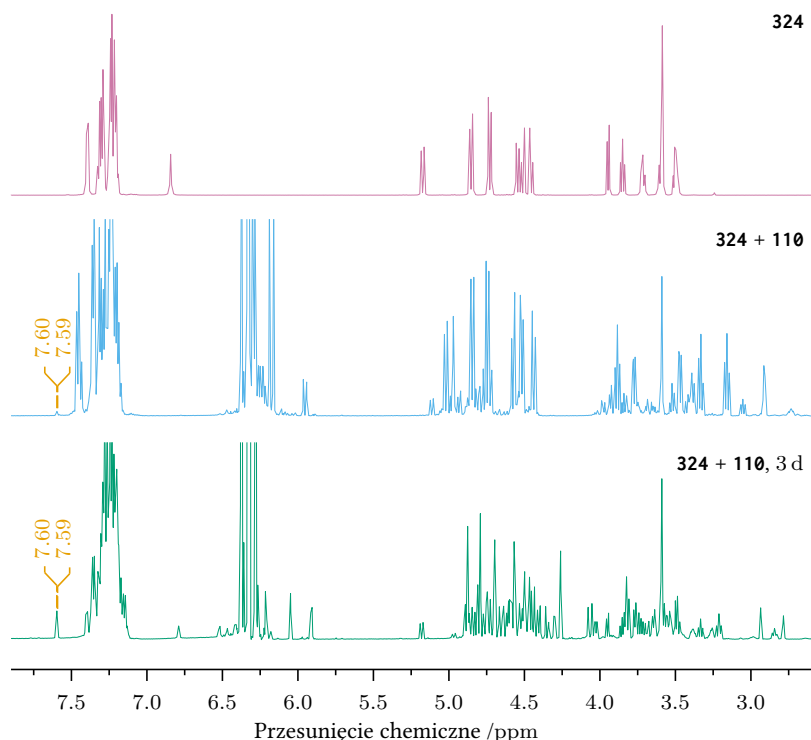
Jedne z pierwszych badań poświęconych redukcji amidów do imin²⁷⁸, przeprowadzone przez Schedlera, Godfreya i Ganema, sugerują, że rozpad cyrkonowego kompleksu takiego jak **353** nie następuje spontanicznie. Autorzy zwracają uwagę, że użycie mniej niż 2,0 ekwiw. odczynnika Schwartza do redukcji amidu skutkuje znacznym obniżeniem wydajności wydzielanej przez nich iminy. Wnoszą na tej podstawie, że drugi ekwiwalent $[\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}]$ jest czynnikiem powodującym rozkład cyrkonowego kompleksu i utworzenie właściwego produktu.

Kolejne prace z tej dziedziny, opisane gruntownie w sekcji *Odczynnik Schwartza*, str. 31, jak i doświadczenie zespołu badawczego, w którym wykonane zostały badania zawarte w niniejszej dysertacji, zdają się dawać podobne świadectwo. Zazwyczaj motorem rozważanej przemiany jest raczej kwas Lewisa lub kwas protonowy, niż kolejny ekwiwalent reduktora, jednak wspomniane źródła istotnie wskazują, że niezbędny jest dodatkowy bodziec, aby nastąpiła rozważana przemiana. Choć w warunkach stosowanych przeze mnie nie występuje żaden z tych czynników²⁷⁹, to trudno wyobrazić sobie, by proces ten biegł inaczej niż poprzez iminę. Mimo braku jej solidnego

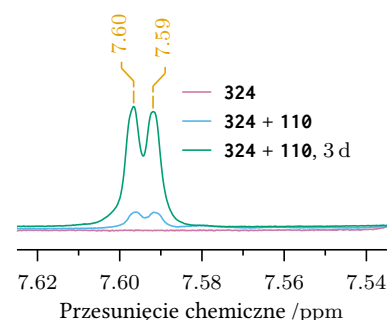
²⁷⁸ Schedler, Godfrey i Ganem (1993), cyt. na s. 38.

²⁷⁹ Z wyjątkiem 0,6 ekwiw. nadmiaru odczynnika Schwartza, które jednak nie byłoby wystarczające do otrzymania średnio 86% wydajności, jaką obserwowałem w eksperymentach optymalizacyjnych (patrz: rys. 15, str 67).

poparcia w dostępnej literaturze, postanowiłem poddać moją teorię próbie eksperymentalnej.



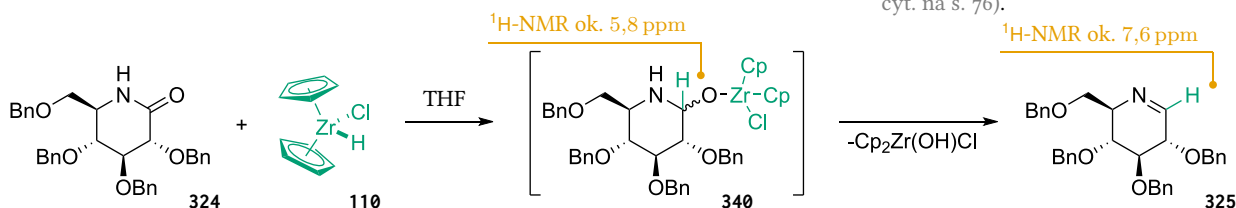
Rysunek 17: Widma $^1\text{H-NMR}$ substratu **324** oraz jego mieszaniny z odczynnikiem Schwartza: po homogenizacji roztworu (**324** + **110**) i po kolejnych trzech dniach (**324** + **110**, 3 d). Pomiar został wykonany w szczelnie zamkniętej probówce w atmosferze argonu, w d_8 -THF.



Rysunek 18: Zbliżenie na dublet widoczny na rys. 17, będący najpewniej sygnałem pochodzącym od iminowego protonu, zaznaczonego zielonym kolorem w strukturze na schem. 97 (struktura **325**).

Przeprowadziłem reakcję redukcji modelowego substratu **324** za pomocą odczynnika Schwartza w szczelnie zamkniętej probówce NMR, w atmosferze gazu obojętnego, używając suszonego nad sitami molekularnymi d_8 -THF jako rozpuszczalnika. Zarejestrowałem widmo $^1\text{H-NMR}$ po sklarowaniu się (homogenizacji) mieszaniny – przedstawia je rys. 17 (**324** + **110**). Jest na nim widoczny niewysoki dublet przy przesunięciu chemicznym 7,59–7,60 ppm, nieobecny w widmie związku **324**. Intensywność tego sygnału nasila się wraz z rozkładem cyrkonowego kompleksu **353**, wyraźnie widocznym po kolejnych 3 dniach (**324** + **110**, 3 d).

Schemat 97: Samoistny rozpad cyrkonowego kompleksu o strukturze **353** do iminy na przykładzie modelowej reakcji z wywiedzionym z glukozy laktamem **324**. Zaznaczone na schemacie orientacyjne wartości przesunięć chemicznych pochodzą z cytowanej literatury (Spletstoser i in. (2007), cyt. na s. 38; Reich (2022), cyt. na s. 76).



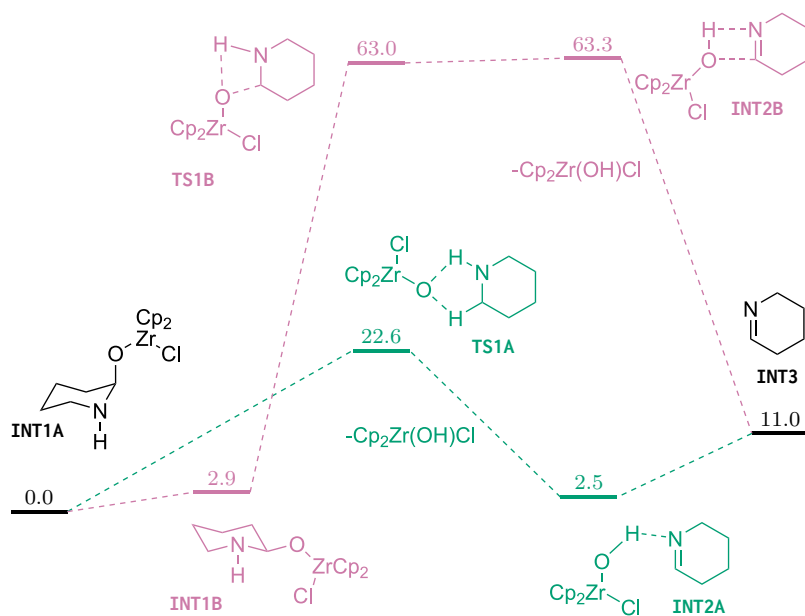
Sygnal ten, pokazany w powiększeniu na rys. 18, jest położony przy przesunięciu chemicznym, w pobliżu którego zazwyczaj znajduje się sygnał protonu połączonego z iminowym atomem węgla²⁸⁰. Proton ten wyszczególniłem zielonym kolorem w strukturze **325** na schem. 97. Przeprowadzone równoległe eksperymenty, w których do mieszaniny po sklarowaniu dodałem jeszcze TMSN_3 albo izocyjanian, nie prowadziły do zwiększenia intensywności tego sygnału²⁸¹.

²⁸⁰ H. J. Reich, *Organic Chemistry Data Collection*, 2022, URL: <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/nmr> (dostęp 04.02.2022).

²⁸¹ Co więcej, w przypadku dodatku TMSN_3 do mieszaniny po redukcji, intensywność tego sygnału nie rośnie z czasem. Obserwacja ta popiera tezę o reakcji iminy z azydkiem, której będę bronił w kolejnej sekcji.

Obserwacje te mogą świadczyć, że wolna imina jest rzeczywiście obecna w środowisku reakcji, i że jej tworzenie rzeczywiście następuje w wyniku samoistnego rozpadu cyrkonowego kompleksu.

Przeprowadziłem również wstępne badania DFT celem dalszej weryfikacji proponowanego mechanizmu. Obliczenia wykonałem na uproszczonym modelu²⁸², posługując się oprogramowaniem Gaussian 09²⁸³. Geometrię struktur zaangażowanych w przebieg symulowanej reakcji optymalizowałem, przyjmując funkcjonal B3LYP i stosując bazę LANL2DZ do opisu atomów Zr oraz 6-31G(d,p) do opisu pozostałych atomów. Użyłem również empirycznej poprawki dyspersyjnej GD3. Zoptymalizowane struktury poddałem powtórnej analizie, używając większej bazy Def2TZVP z zastosowaniem modelu solwatacyjnego PCM dla THF, tak jak został on zaimplementowany w programie Gaussian 09. Raportowane wartości energii to względne wartości sum energii elektronowych i punktu zerowego, dane w kcal/mol.



Schem. 98 porównuje dwie możliwe ścieżki spontanicznego rozkładu cyrkonowego kompleksu **INT1A** do wolnej iminy **INT3**. W obliczu nieobecności kwasu Lewisa, który mógłby katalizować tę przemianę, zakładam po prostu odłączenie $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{OH})\text{Cl}$ od początkowej struktury, którą traktuję jako punkt odniesienia. Zaznaczona zielonym kolorem ścieżka, biegnąca przez pięciocząłony cykliczny stan przejściowy **TS1A**, jest zdecydowanie bardziej prawdopodobna niż ścieżka alternatywna. Wyraźnie wskazuje na to bardzo duża różnica w energii aktywacji, wynosząca ponad 40 kcal/mol. Bariera energetyczna preferowanej ścieżki, równa 22,6 kcal/mol, wydaje się realistyczna. Nie jest ona wiele większa niż raportowana przez Wanga i in. bariera hydrolizy kompleksu wywiedzonego z amidu trzeciorzędowego, prowadząca do utworzenia kationu iminiowego, która jest równa 19,8 kcal/mol²⁸⁴.

²⁸² Uproszczenie to polega przede wszystkim na zastąpieniu struktury wywiedzonego z glukozy związku **324** strukturą prostego δ -laktamu. Labilne grupy benzoksyłowe, obecne w oryginalnym modelu, znacznie utrudniają skuteczną symulację układu, co dotkliwie odczułem podczas wspomnianych modelowaniem komputerowym prób ustalenia konfiguracji absolutnej jednego z wydzielonych produktów. Zmagania te opisuję w kolejnych sekcjach.

²⁸³ Frisch i in. (2016a), cyt. na s. 73.

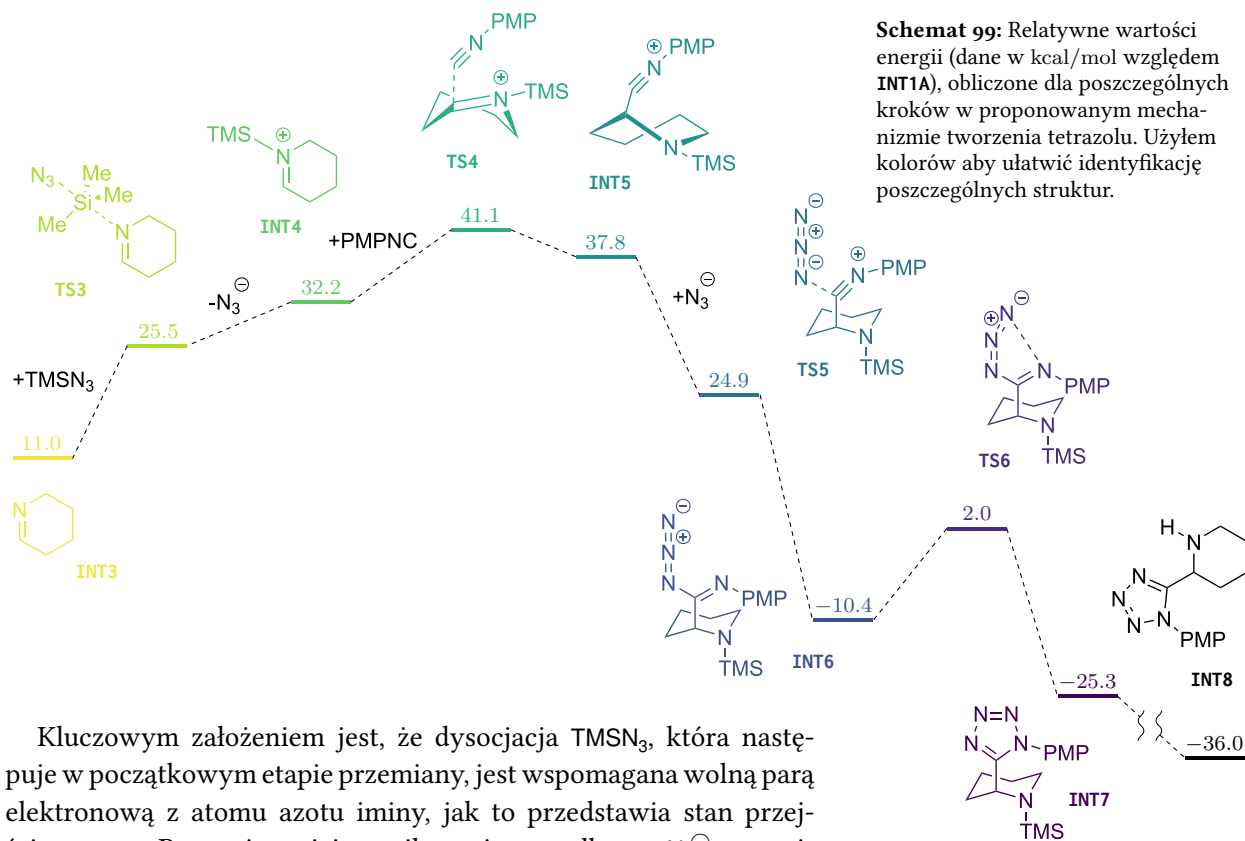
Schemat 98: Porównanie możliwych ścieżek samoistnego rozpadu cyrkonowego kompleksu **INT1A** do iminy **INT3** w uproszczonym układzie reakcyjnym. Prezentowane wartości energii to względne wartości sum energii elektronowych i punktu zerowego, dane w kcal/mol. Bariera energetyczna obydwu ścieżek to 22,6 kcal/mol w przypadku zaznaczonej na zielono ścieżki biegnącej przez pięciocząłony stan przejściowy **TS1A** oraz 63,0 kcal/mol w przypadku zaznaczonej na różowo ścieżki biegnącej przez czterocząłony stan przejściowy **TS1B**.

²⁸⁴ Wang i in. (2010), cyt. na s. 38.

Formowanie się tetrazolu

Przeprowadziłem również wstępną symulację przebiegu etapu formowania się pierścienia tetrazolu, korzystając z takiej samej metodologii, jaką opisałem w poprzednich akapitach. Jej wyniki prezentuję na schem. 99 – znajdujące się na nim wartości energii poszczególnych etapów odnoszą się do **INT1A**²⁸⁵. Zamiast izocyjanku cykloheksyłu, stosuję tu izocyjanek 4-metoksyfenyłu (PMPNC), z którym reakcja ta również zachodzi. Robię to celem dalszego uproszczenia układu, a tym samym minimalizacji kosztu obliczeń.

²⁸⁵ Patrz: schem. 98, str 77.



Schemat 99: Relatywne wartości energii (dane w kcal/mol względem **INT1A**), obliczone dla poszczególnych kroków w proponowanym mechanizmie tworzenia tetrazolu. Użyłem kolorów aby ułatwić identyfikację poszczególnych struktur.

Kluczowym założeniem jest, że dysocjacja TMSN_3 , która następuje w początkowym etapie przemiany, jest wspomagana wolną parą elektronową z atomu azotu iminy, jak to przedstawia stan przejściowy **TS3**. Powstaje w jej wyniku anion azydkowy N_3^- oraz silylowany kation iminiowy **INT4**. Dalsza część tego wariantu reakcji azydo-Ugiego przebiega analogicznie do opisanego wcześniej, ogólnie przyjętego mechanizmu²⁸⁶. Aktywowana imina **INT4** ulega addycji izocyjanku poprzez stan przejściowy **TS4**, a następnie przyłączeniu zdysocjowanego wcześniej N_3^- . Powstaje obojętna elektronowo struktura pośrednia **INT6**, ulegająca następnie cyklizacji do tetrazolu **INT7**.

²⁸⁶ Patrz: schem. 95, str 74.

Finalne przekształcenie **INT7** do produktu o strukturze **INT8** nie zostało ujęte w tym eksperymencie. *N*-Trimetylosililowe pochodne amin są znane i wiadomo, że łatwo hydrolizują w kwaśnym środowisku²⁸⁷. W opisywanym przypadku może to mieć miejsce podczas terminacji reakcji, albo pod wpływem wilgoci zawartej w wykorzystanym przy oczyszczaniu żelu krzemionkowym. Nie mam wątpliwości, że wydzielanym przeze mnie produktem jest faktycznie związek N–H, a nie N–TMS. Świadczą o tym niezaprzecalnie badania kry-

²⁸⁷ P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5 wyd., John Wiley & Sons, Ltd, 2014, ISBN: 978-1-118-90512-8, DOI: 10.1002/9781118905074.

stalograficzne struktury związków **326a** oraz **326e**, wyniki których znajdują się w sekcji *Dane krystalograficzne*, str. 120.

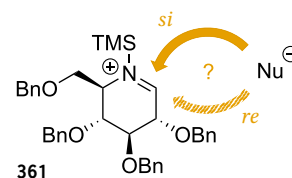
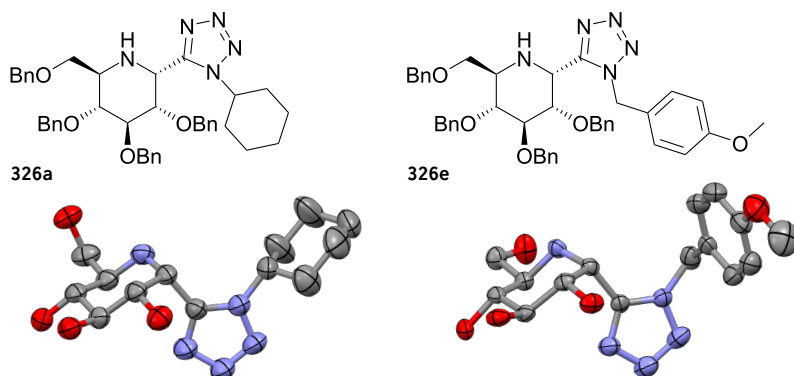
Na korzyść tezy o oddziaływaniu między TMSN_3 a iminą mogą świadczyć wyniki eksperymentów przytoczone w poprzedniej sekcji. W przypadku dodatku azydku do mieszaniny reakcyjnej po redukcji laktamu odczynnikiem Schwartza, charakterystyczny sygnał $^1\text{H-NMR}$ iminy przy około 7,6 ppm pojawia się, ale jego intensywność nie rośnie wraz z degradacją cyrkonowego kompleksu **340**. Powstająca imina jest zatem jednocześnie konsumowana, tak jak wynikałoby z proponowanego mechanizmu.

Moment przyłączenia izocyjanku do kationu iminiowego, reprezentowany stanem przejściowym **TS4**, jest bez wątpienia krokiem limitującym szybkość procesu. Różnica energii między nim a iminą **INT3** wynosi 30,1 kcal/mol. To dość dużo jak na wolny proces biegnący w temperaturze pokojowej, nie dość jednak, by proponowany mechanizm uznać za zupełnie nieprawdopodobny. Zbliżone bariery energetyczne raportował zespół badawczy Sharplessa dla różnych wariantów prostej reakcji tworzenia się tetrazolu z nitrylu i azydku²⁸⁸.

Analiza różnic energii między poszczególnymi stanami, odczytanych przed zastosowaniem modelu solwacyjnego, pokazuje istotną rolę rozpuszczalnika w procesie²⁸⁹. Istotność ta jest oczekiwana, jeśli wziąć pod uwagę jonowy charakter kluczowych stanów przejściowych, ale warto zaznaczyć, że ogólny trend przebiegu reakcji jest zachowany również w próżni.

Stereochemia przemiany

Rys. 19 przedstawia możliwe kierunki ataku nukleofila na kation iminiowy **361** – wywiedziony z glukozy odpowiednik produktu pośredniego **INT4** w proponowanym wcześniej mechanizmie. Na podstawie płaskiej reprezentacji tego związku, intuicja może podpowiadać, że atak ów nastąpi raczej od strony *si*, czyli przeciwnej do sąsiedniego podstawnika benzoksylogowego w pozycji 3. W końcu stanowi on stosunkowo dużą zawadę steryczną, więc podejście czynnika nukleofilowego *anti* względem tego podstawnika wydaje się być naturalne.



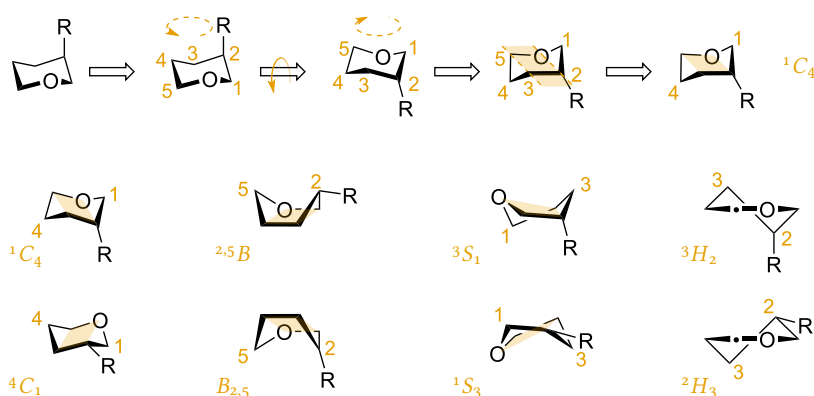
Rysunek 19: Możliwe kierunki ataku nukleofila na przejściowy kation iminiowy **361**. W obserwowanej przemianie, wbrew intuicji, preferowana jest addycja od strony *re*.

Rysunek 20: Uproszczone struktury związków **326a** oraz **326e** przedstawione w stylu ORTEP, w reprezentacji elipsoid termalnych na poziomie prawdopodobieństwa 35%. Pominięte zostały atomy wodoru oraz grupy benzylowe.

²⁸⁸ Himo i in. (2002), cyt. na s. 74.

²⁸⁹ Więcej szczegółów na temat wyników obliczeń, jak i samego procesu, przedstawiam na końcu niniejszej dysertacji, w sekcji *Badanie mechanizmu reakcji metodami obliczeniowymi*, str. 124.

A jednak, dominującym produktem addycji do wywiedzionego z glukozy związku **361**, a w większości przypadków nawet jedynym, jest ten powstający w wyniku ataku od strony *re*. Niezbitym na to dowodem jest analiza rentgenostrukturalna związków **326a** oraz **326e**, której wyniki w uproszczeniu przedstawia rys. 20, a szczegółowy ich opis znajduje się w sekcji *Dane krystalograficzne*, str. 120. Fenomen nieoczekiwanego kierunku tej addycji wyjaśnić można na podstawie modelu Woerpla²⁹⁰, opisującego stereochemię analogicznej nukleofilowej addycji do kationów oksokarboniowych, będących częścią sześcioczłonowego pierścienia. Kluczową rolę w tym modelu odgrywa stabilność poszczególnych konformerów kationu i produktu. Aby ułatwić dyskusję na ten temat, na rys. 21 przypominam ich nazewnictwo²⁹¹.



Model Woerpla

W modelu Woerpla kierunek addycji nukleofila do cyklicznego kationu oksokarboniowego zależy nie od bezpośredniego otoczenia centrum reakcyjnego, ale od stabilności konformacyjnej powstających produktów. Ze względu na płaską geometrię wiązania $\text{C}=\text{O}^{\oplus}$, jak obrazuje to schem. 100, sześcioczłonowy cykliczny kation oksokarboniowy będzie znajdował się zawsze w konformacji pół-krzeselkowej 3H_4 lub 4H_3 . Atak nukleofila na to wiązanie, zależnie od strony, z której nastąpi, może prowadzić do powstania produktu w konformacji krzeselkowej lub w konformacji skręconej łódki. Preferowany będzie zawsze atak prowadzący do powstania konformacji krzeselkowej, ponieważ biegnie on poprzez niższy energetyczny stan przejściowy o analogicznej konformacji.

Aby przewidzieć przebieg reakcji w tym modelu, należy w pierwszej kolejności ustalić, która z konformacji rozważanego kationu będzie stabilniejsza – 3H_4 czy 4H_3 . Gdy to już wiadomo, można wnioskować czy w przewodzie będzie powstawał produkt ataku, odpowiednio, „z góry”, czyli *anti* do podstawnika w pozycji 4 w przykładzie ze schem. 100, czy „z dołu”, czyli *syn* do tego podstawnika²⁹². Larsen i in. zaproponowali również taki model dla pierścieni pięcioczłonowych²⁹³, nie będą go tu jednak omawiać. Warto natomiast

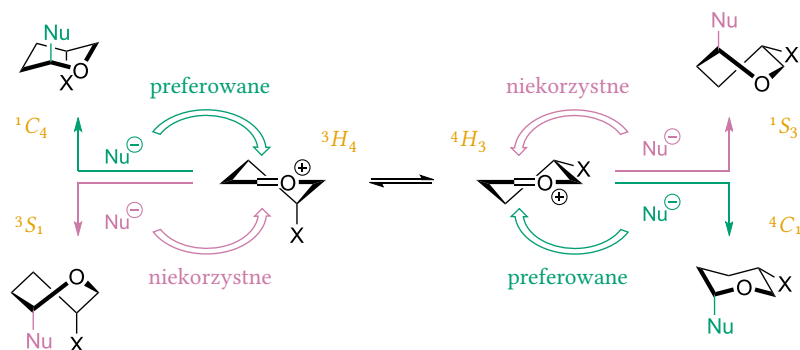
²⁹⁰ J. A. C. Romero, S. A. Tabacco i K. A. Woerpel, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, s. 168–169, DOI: 10.1021/ja993366o.

²⁹¹ IUPAC, *Pure and Applied Chemistry* **1981**, *53*, s. 1901–1905, DOI: 10.1351/pac198153101901.

Rysunek 21: Nomenklatura konformerów pochodnych tetrahydropiranu. Aby nazwać daną konformację niezbędne jest ustalenie jej kształtu: krzeselka (*C*), pół-krzeselka (*H*), łódki (*B*), lub skręconej łódki (*S*). Podanego w nawiasie symbolu używa się do oznaczenia danego kształtu. Należy ułożyć pierścienie w taki sposób, aby, patrząc „z góry”, numery pozycji rosły zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Następnym krokiem jest znalezienie czterech atomów pierścienia położonych w jednej płaszczyźnie. Numery atomów położonych poza wyznaczoną płaszczyzną odniesienia należy dodać do symbolu kształtu – numer atomu nad płaszczyzną podaje się przed symbolem w indeksie górnym, a atomu pod płaszczyzną za symbolem w indeksie dolnym.

²⁹² Z rozmysłem nie używam tu terminologii *re* i *si*, gdyż nazwy stron wiązania mogą być różne, zależnie od faktycznych podstawników w pierścieniu.

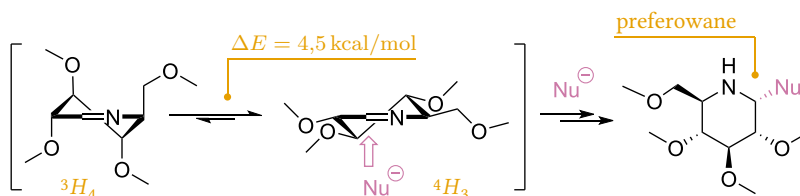
²⁹³ C. H. Larsen i in., *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, s. 12208–12209, DOI: 10.1021/ja993349z.



Schemat 100: Kierunek addycji nukleofila do kationu oksokarboniowego według modelu Woerpla zależy od stabilności konformacyjnej potencjalnego produktu addycji oraz samego kationu. Możliwe ścieżki przemiany przedstawiam na przykładzie 4-podstawionej piranozy.

wspomnieć, że rozstrzygnięcie, który z konformerów cyklicznego kationu oksokarboniowego będzie trwalszy, może nie być trywialne ze względu na występowanie efektu anomerycznego w pierścieniach zawierających heteroatomy²⁹⁴. Ponadto, intuicja, podpowiadająca, że podstawniki w pozycji aksjalnej nie będą korzystne może zawieść, bowiem w przypadku takich pierścieni zależy to od elektronowego charakteru podstawnika²⁹⁵.

Wykonana wcześniej w zespole badawczym Furmana analiza konformacyjna wywiedzionej z glukozy iminy²⁹⁶ sugeruje zgodność wyników z modelem Woerpla. Analiza została przeprowadzona na uproszczonym modelu, w którym podstawniki benzoksyłowe zostały zastąpione zbliżonymi elektronowo, ale nie tak labilnymi grupami metoksyłowymi. Niżej energetyczny jest konformer 4H_3 , w przypadku którego preferowany jest atak nukleofila „od dołu”, prowadzący do powstania produktu o takiej samej konfiguracji, jak wydzielany przez mnie związek **326a**.



Różnica w stabilności konformerów 3H_4 i 4H_3 , pokazanych na schem. 101 jest znaczna i wynosi 4,5 kcal/mol. Stosując analizę rozkładu Boltzmanna można oszacować w jakiej proporcji te konformery będą występowały w mieszaninie reakcyjnej²⁹⁷. Wskazuje on, że w temperaturze pokojowej stabilniejszy z konformerów będzie stanowił zdecydowaną większość, około 99,95 % składu. Estymacja ta dobrze koresponduje z eksperymentem, w którym obserwowałem tylko jeden z diastereoizomerów produktu.

Konfiguracja produktów wywiedzionych z galaktozy

Ustalenie konfiguracji absolutnej centrum stereogenicznego w pozycji 2. wywiedzionych z galaktozy związków o strukturze **330** okazało się znacznie większym wyzwaniem. Wszystkie próby otrzymania monokryształu któregoś z tych produktów zakończyły się

²⁹⁴ T. B. Grindley, „Structure and Conformation of Carbohydrates”, w: *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, red. B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta i J. Thiem, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, s. 3–55, ISBN: 978-3-540-30429-6, DOI: 10.1007/978-3-540-30429-6_1.

²⁹⁵ Romero, Tabacco i Woerpel (2000), cyt. na s. 80.

²⁹⁶ Szcześniak i in. (2014b), cyt. na s. 46.

Schemat 101: Porównanie stabilności konformerów cyklicznej iminy o konfiguracji glukozy, według badań DFT przeprowadzonych przez zespół badawczy Furmana. Addycja nukleofila do stabilniejszego konformera prowadziła do powstania centrum chiralnego o konfiguracji (2*R*).

²⁹⁷ O detalach technicznych tej analizy piszę więcej w sekcji *Analiza rozkładem Boltzmanna*, str. 94.

fiaskiem, uniemożliwiając wykorzystanie najbardziej bezpośredniej metody, czyli rentgenografii strukturalnej. Korzystając ze zmodyfikowanej procedury syntetycznej²⁹⁸ udało mi się otrzymać niewielką ilość związku **362a**, będącego diastereoizomerem produktu **330a**. Mogłem dzięki temu uciec się do innych dostępnych metod – analizy ¹H-NMR i efektów NOE oraz spektroskopii chiralooptycznej, które dalej opisuję.

Zwykle można wnioskować o konfiguracji absolutnej centrum stereogenicznego w obrębie pierścienia na podstawie analizy stałych sprzężenia położonego przy nim protonu²⁹⁹. Sama znajomość tej stałej sprzężenia jest zazwyczaj niewystarczająca, ale porównanie stałych, z jakimi sprzęgają protony w obydwu konfiguracjach, często pozwala skutecznie zidentyfikować te konfiguracje. Stała sprzężenia między protonami H² oraz H³ w związku **330a** wynosi $J = 8,5$ Hz, co nie może zostać wprost powiązane z konkretną konfiguracją centrum w pozycji 2. Stała w diastereoizomerycznym związku **362a** jest, niestety, niemożliwa do odczytania ze względu na poszerzenie i nakładanie się sygnałów.

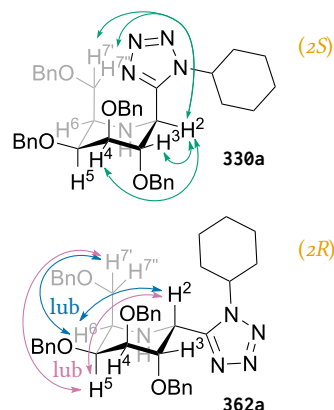
Ten sam problem uniemożliwia skuteczne przeprowadzenie analizy efektów NOE, wizualizowanych na rys. 22. O ile w związku **330a** efekty między poszczególnymi protonami są łatwe do zidentyfikowania, to w związku **362a** są niejednoznaczne. Ponadto, analiza zidentyfikowanych efektów nie jest wcale łatwa do interpretacji – widoczne są oddziaływania protonu H² zarówno z protonem H⁴ jak i protonami H⁷ po przeciwnej stronie pierścienia. Struktury obydwu związków, przedstawione na rys. 22, są propozycjami wstępnymi, opartymi o przypuszczenie, że protony H² i H⁴, znajdujące się w obrębie pierścienia, powinny być położone po tej samej stronie.

Inną współczesną metodą ustalania konfiguracji absolutnej związków chiralnych jest analiza ich widm chiralooptycznych, na przykład widm ECD³⁰⁰. Polega to zwykle na porównaniu widma zarejestrowanego z widmami symulowanymi na podstawie rozważanych konfiguracji absolutnych badanego związku. Widma symulowane otrzymuje się, opracowując dane otrzymane na drodze analizy konformacyjnej i obliczeń kwantowo chemicznych³⁰¹. Typowy przebieg tego procesu dokładniej opisuję w kolejnym rozdziale³⁰². W tym miejscu chcę jedynie zaznaczyć, że zarówno dokładność analizy konformacyjnej, jak i poziom teorii przyjęty podczas obliczeń ma znaczny wpływ na skuteczność tych wysiłków.

Rys. 23 przedstawia porównanie eksperymentalnych widm ECD związków **330a** oraz **362a** z widmami obliczonymi³⁰³. Niestety, już pierwszy rzut oka pozwala stwierdzić, że porównanie to nie wnosi wiele. Dominujące pasmo w zakresie 180–200 nm pochodzi najpewniej od grup –OBn i nie wnosi nic do analizy. Pozostałe pasma, lepiej widoczne na rys. 24, są słabo wykształcone i trudne do interpretacji. Żadne z symulowanych widm nie koresponduje dobrze z eksperymentem, nie pomagając tym samym w ustaleniu konfiguracji absolutnej diskutowanych tu diastereoizomerów.

²⁹⁸ Opisuję ją w sekcji *Funkcjonalizowane iminocukry*, str. 115.

²⁹⁹ Zakładając, oczywiście, że położony jest w sąsiedztwie innego protonu, z którym może się sprzęgać. W opisywanym przypadku rolę tę pełni proton w pozycji 3.



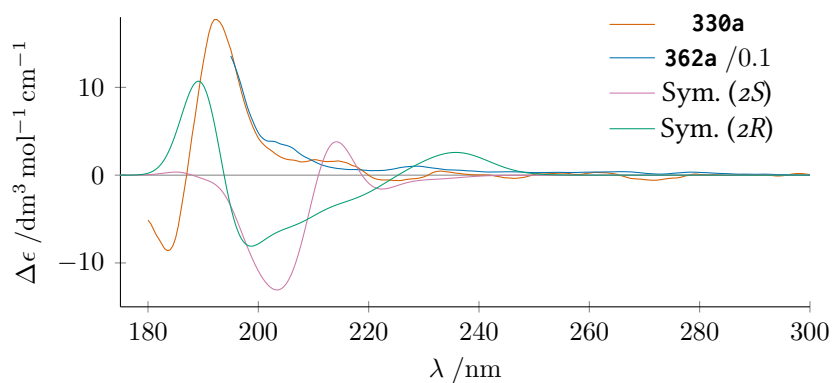
Rysunek 22: Proponowane struktury związków **330a** oraz **362a** z zaznaczonymi efektami NOE.

³⁰⁰ G. Pescitelli, *Chirality* **2022**, *34*, s. 333–363, DOI: 10.1002/chir.23393.

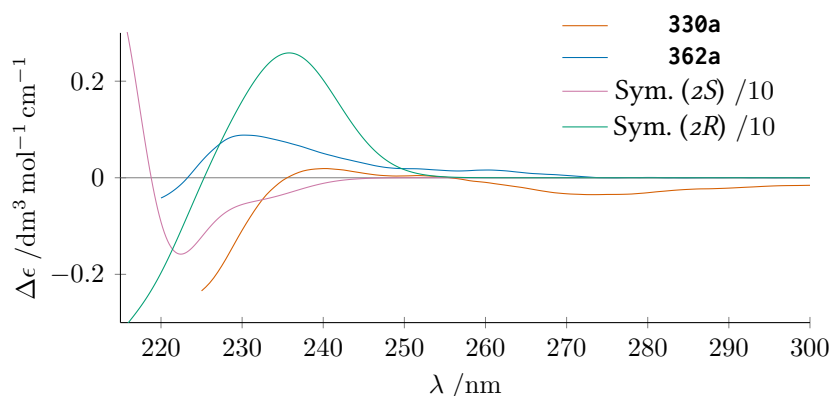
³⁰¹ G. Pescitelli i T. Bruhn, *Chirality* **2016**, *28*, s. 466–474, DOI: 10.1002/chir.22600.

³⁰² W sekcji *Proces symulacji widm*, str. 85.

³⁰³ Detale techniczne odnośnie rejestracji i symulacji tych widm znajdują się na końcu niniejszej dysertacji w sekcji *Analiza widm chiralooptycznych*, str. 125.



Rysunek 23: Zarejestrowane widma ECD badanych związków **330a** oraz **362a** w porównaniu z ich symulowanymi odpowiednikami. Dla lepszej czytelności wartości intensywności poszczególnych widm zostały przeskalowane o współczynnik podany w legendzie.



Rysunek 24: Zarejestrowane w węższym zakresie widma ECD badanych związków **330a** oraz **362a** w porównaniu z ich symulowanymi odpowiednikami. Dla lepszej czytelności wartości intensywności poszczególnych widm zostały przeskalowane o współczynnik podany w legendzie.

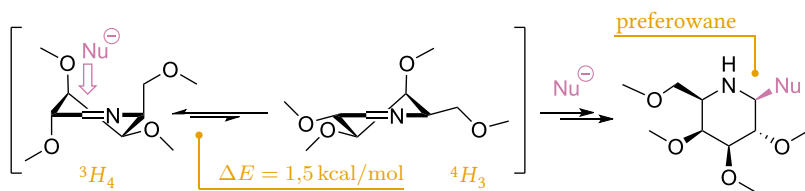
Wspomniana wcześniej znaczna labilność badanych układów gra istotną rolę w niepowodzeniu opisanych analiz. Analiza konformacyjna proponowanych struktur prowadzi do otrzymania tysięcy konformerów do optymalizacji, a nawet po restrykcyjnym odsiewie tych podobnych i mniej stabilnych, wciąż pozostają setki konformerów o potencjalnie istotnym wpływie na kształt widma. Prawdopodobnie korzystny byłby wybór wyższego poziomu teorii do symulacji właściwości chiralooptycznych lub objęcie nimi szerszego zakresu konformerów, jednak czas trwania i koszt takich obliczeń byłby niewspółmierny do ich wartości dla tej pracy. Alternatywą mogłoby być uproszczenie modelu przez zamianę labilnych grup benzoksylowych na prostsze, na przykład metoksylowe, nie ma jednak gwarancji, że taki eksperyment byłby owocny³⁰⁴.

W obliczu niepowodzenia analizy chiralooptycznej i wątpliwości w kwestii inwestowania w nią dalszych wysiłków, odwołałem się ponownie do modelu Woerpla. Cytowane wcześniej badania DFT przeprowadzone na uproszczonym modelu przez grupę Furmana³⁰⁵ obejmują również układ o konfiguracji galaktozy. Jak widać na schem. 102 równowaga między konformerami iminy jest odwrotna niż w przypadku pochodnej o konfiguracji glukozy.

Różnica energii wynosi 1,5 kcal/mol na korzyść konformeru 3H_4 . Ulegałby on addycji nukleofila, tworząc produkt o konfiguracji (zS), czyli takiej, jaką wstępnie przypisałem powstającemu w przewa-

³⁰⁴ Krytyczny czytelnik może zastanawiać się dlaczego opisuję te próby, skoro wyraźnie nie przyniosły oczekiwanych rezultatów i nie dały żadnych odpowiedzi. Otóż badania te – a w szczególności uciążliwość i mozolność analizy wyników obliczeń obejmujących dużą ilość konformerów – były dla mnie bodźcem do stworzenia oprogramowania komputerowego, mającego ułatwić taką pracę. Jest mu poświęcony kolejny rozdział nieniejszej dysertacji.

³⁰⁵ Szcześniak i in. (2014b), cyt. na s. 46.



dze związkowi **330a**. Ponadto, Szcześniak i in. w wyniku innych reduktywnych funkcjonalizacji wywiedzionego z galaktozy laktamu **329** uzyskiwali jako główne produkty właśnie te o konfiguracji ($2S$)³⁰⁶. Choć prezentowane dowody nie są mocne, uważam, że ich suma wystarcza aby podtrzymać propozycję przypisania konfiguracji ($2S$) związkowi **330a**³⁰⁷ i konfiguracji ($2R$) diastereoizomerycznemu związkowi **362a**.

Schemat 102: Porównanie stabilności konformerów cyklicznej iminy o konfiguracji galaktozy, według badań DFT przeprowadzonych przez zespół badawczy Furmana. Addycja nukleofila do stabilniejszego konformera prowadziła do powstania centrum chiralnego o konfiguracji ($2S$).

³⁰⁶ Szcześniak i in. (2014b), cyt. na s. 46.

³⁰⁷ A przez analogię również związkowi **330b**

Program komputerowy *tesliper*

Symulacja widm spektroskopowych związków organicznych wymaga analizy dużych ilości danych. W przypadku prób opisanych w poprzednim rozdziale³⁰⁸ analiza konformacyjna obydwu badanych diastereoizomerów prowadziła do zapisania 3316 różnych struktur³⁰⁹, a wygenerowane w procesie modelowania dane miały sumaryczną objętość około 16 gigabajtów. Podczas ich przetwarzania korzystałem ze swoich zdolności programistycznych, automatyzując znaczną część pracy. Ręczna analiza takiej ilości danych nie byłaby możliwa do przeprowadzenia w rozsądnym czasie.

Muszę zaznaczyć, że przypadek tysięcy konformerów wykorzystanych do modelowania jest ekstremalny, a tym samym niezbyt reprezentacyjny. Problem czasochłonności i mozolności procesu pozostaje jednak w mocy, nawet przy typowej ilości materiału. Ręczne sprawdzenie, porównanie, selekcja, ekstrakcja danych i ich przeliczenie z choćby kilkudziesięciu plików wynikowych programu do obliczeń kwantowo-chemicznych wymaga niemało pracy. Chcąc ułatwić to zadanie innym badaczom, postanowiłem uporządkować i usystematyzować zestaw skryptów, których używałem podczas prac przy modelowaniu – wynikiem tego jest program komputerowy *tesliper*³¹⁰, który opisuję w tej części niniejszej dysertacji³¹¹.

Istota programu

Zadaniem stworzonego przeze mnie oprogramowania jest wsadowe przetwarzanie plików wynikowych programu Gaussian^{312, 313}, w szczególności takich plików, które zawierają dane pochodzące z optymalizacji struktury oraz obliczania jej „aktywności spektroskopowej”³¹⁴. Finalnym efektem działania *tesliper*a jest symulowane widmo spektroskopowe badanego związku, powstałe przez uśrednienie teoretycznych widm każdego z wybranych konformerów. Program asystuje w realizacji tych kroków procesu symulacji, które wymagają analizy danych ze wspomnianych plików oraz w przygotowaniu kolejnego etapu obliczeń.

Proces symulacji widm

Jak można wywnioskować z poprzednich akapitów, symulacja widma spektroskopowego jest procesem kilkietapowym. Dokładnie opisują go Pescitelli i Bruhn, podając wskazówki i sugerując dobrą

³⁰⁸ W sekcji *Konfiguracja produktów wywiedzionych z galaktozy*, str. 81.

³⁰⁹ I to nie nadwyraz dokładna analiza – celowo zawężyłem jej zakres, starając się zminimalizować liczbę konformerów do optymalizacji. O trudnościach wynikających z labilności układu wiedziałem bowiem z wczesnego czasu – nie zdawałem sobie jedynie sprawy z ich skali.

³¹⁰ Nazwa programu jest skrótem angielskiej frazy *theoretical spectroscopist's little helper*, czyli, w wolnym tłumaczeniu, „mały pomocnik spektroskopisty-teoretyka”.

³¹¹ Oprócz tego, przygotowałem też jego instrukcję użycia i obszerną dokumentację, dostępne w języku angielskim pod adresem internetowym www.tesliper.readthedocs.io. Załączam je również, w formie pliku PDF, do materiałów dodatkowych.

³¹² Frisch i in. (2016a), cyt. na s. 73; Frisch i in. (2016b), cyt. na s. 73.

³¹³ Gaussian nie jest jedynym programem zdolnym do przeprowadzenia takich obliczeń, jednak ograniczam się do niego, gdyż jest on powszechnie stosowany.

³¹⁴ Termin ten nie funkcjonuje w literaturze, proponuję go tutaj dla uproszczenia narracji. Rozumiem przez niego pewne właściwości kwantowo-chemiczne cząsteczek, które wyjaśniam dokładnie w sekcji *Obliczanie symulowanego widma*, str. 98.

praktykę w tej pracy³¹⁵. Na potrzeby dyskusji zawartej w niniejszej dysertacji poniższe ogólne przedstawienie stosowanej metodologii wydaje mi się wystarczające.

Punktem wyjścia jest proponowana konfiguracja absolutna badanego związku. Należy poddać ją wnikliwej analizie konformacyjnej, to znaczy znaleźć możliwie dużo potencjalnie stabilnych konformerów związku o zakładanej konfiguracji. Dokonuje się tego zwykle za pomocą dedykowanych programów komputerowych, operujących w obrębie modelu mechaniki molekularnej. Ich geometrie optymalizuje się korzystając z metod DFT, a później porównuje się ze sobą, odrzucając duplikaty³¹⁶.

Następnie należy przeprowadzić obliczenia częstości, aby potwierdzić, że uzyskane struktury są punktami stacjonarnymi, oraz obliczenia energii, niezbędnych do przeprowadzenia analizy rozkładu Boltzmanna³¹⁷. Jako, że kolejny etap obliczeń jest kosztowny³¹⁸, zwykle liczbę wziętych do niego konformerów ogranicza się, odrzucając te, które mają marginalny udział w populacji. Wtedy dopiero poddaje się pozostałe konformery obliczeniom wybranej „aktywności spektroskopowej” w funkcji częstości albo długości falowej³¹⁹. Wartości te nie są jeszcze symulowanym widmem. Jego otrzymanie wymaga wykonania dalszej pracy – przeliczenia ich na intensywność pików, symulacji kształtu pików, i w końcu uśrednienia uzyskanych w ten sposób teoretycznych widm poszczególnych konformerów.

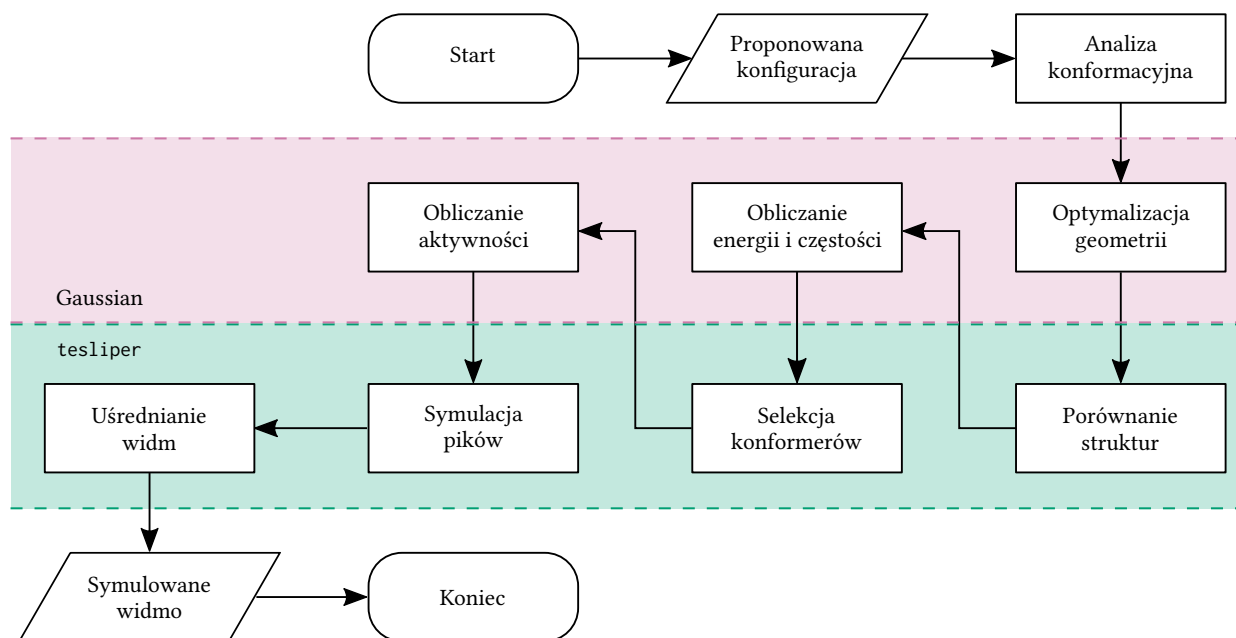
³¹⁵ Pescitelli i Bruhn (2016), cyt. na s. 82.

³¹⁶ Zdarza się bowiem, że różne struktury uzyskane w wyniku analizy konformacyjnej zostaną zoptymalizowane do takiej samej geometrii.

³¹⁷ Prowadzącego do oszacowania udziału każdego z konforemrów w populacji.

³¹⁸ W sensie wymaganego czasu obliczeniowego.

³¹⁹ Zależnie od typu symulowanego widma.



Rys. 25 przedstawia schematycznie ten proces, wyszczególniając kolejne etapy. Jedynie niektóre z tych etapów można wykonać za pomocą programu do obliczeń kwantowo-chemicznych, o realizację pozostałych musi zadbać badacz. Na wspomnianym schemacie zaznaczam kolorowymi obszarami etapy, które mogą być zrealizowane

Rysunek 25: Schemat przedstawiający proces symulacji widma spektroskopowego metodami numerycznymi. Zazaczyłem na nim etapy, które mogą zostać wykonane w programie Gaussian i autorskim programie tesliper.

w programie Gaussian oraz te, w których można użyć opisywanego programu tesliper.

Funkcje programu

Przedstawivszy ogólny przebieg typowego procesu symulacji widma spektroskopowego, mogę szczegółowo omówić funkcje, które tesliper oferuje. Jak wspominałem we wstępie do tego rozdziału, oprócz samej symulacji widma, tesliper dostarcza kilku dodatkowych funkcjonalności, pomocnych przy tym zadaniu. Najważniejsze z nich wymieniam poniżej. Wszystkie one są realizowane w trybie wsadowym³²⁰.

1. Przeprowadzenie ekstrakcji danych z plików wynikowych programu Gaussian. Odczytywanie i przechowywanie jedynie tych danych, które są istotne z punktu widzenia symulacji spektroskopowych pozwala na wydajne i szybkie przetwarzanie wskazanych plików.
2. Obliczanie składu populacji konformerów metodą analizy Boltzmann³²¹. Wykorzystywane do tego są wartości energii konformerów obliczone przez program Gaussian. Otrzymane wartości mogą zostać użyte w kolejnych krokach – selekcji konformerów: do wykluczenia tych o małym wkładzie oraz symulacji widm: do ich uśrednienia.
3. Wykluczanie konformerów niepodlegających dalszej analizie (selekcja). Dotyczy to zarówno prostego filtrowania obliczeń, które zakończyły się niepowodzeniem, albo konformerów, których nie udało się zoptymalizować, ale również bardziej złożonych operacji – na przykład wykrywania struktur, które nie znajdują się w lokalnym minimum energetycznym. Program tesliper może również ograniczyć analizowane konformery do takich, których pewna właściwość zawiera się w danym przedziale – na przykład których różnica energii względem konformeru najniższej energetycznego jest nie większa niż 5 kcal/mol.
4. Porównanie geometrii konformerów metodą matematyczną. Krok ten pozwala na zminimalizowanie ilości podobnych do siebie struktur, a co za tym idzie, zminimalizowanie poniesionych kosztów obliczeniowych. Program dokonuje tego porównując konformery metodą RMSD (ang. *Root-Mean-Square Deviation of atomic positions*).³²².
5. Przygotowanie kolejnego kroku obliczeń numerycznych. Polega ono na utworzeniu szeregu plików tekstowych, po jednym na każdy analizowany konformer, zgodnych ze specyfikacją plików wejściowych programu Gaussian. Po wprowadzeniu do pamięci tesliperu pożądaných parametrów obliczeń, generuje on takie pliki.

³²⁰ Warto może w tym miejscu wyjaśnić ten termin szczegółowo. Wywodzi się on z tradycyjnej klasyfikacji metod produkcji, w której oznacza wytwarzanie określonej ilości produktów na raz, zazwyczaj w kilkietapowym procesie. Do użytku w naukach komputerowych wszedł już za czasów komputerów sterowanych kartami dziurkowanymi, gdzie odnosił się do systemu automatyzującego podawanie większej liczby takich kart komputerowi, wykonującemu określone zadanie. Tutaj używam go w kontekście przetwarzania pewnej ilości plików lub danych według zadanych parametrów.

³²¹ Opisuję ją w kolejnym rozdziale, w sekcji *Analiza rozkładem Boltzmann*, str. 94.

³²² Detale na ten temat również podejść w kolejnym rozdziale, w sekcji *Metoda porównania geometrii*, str. 96.

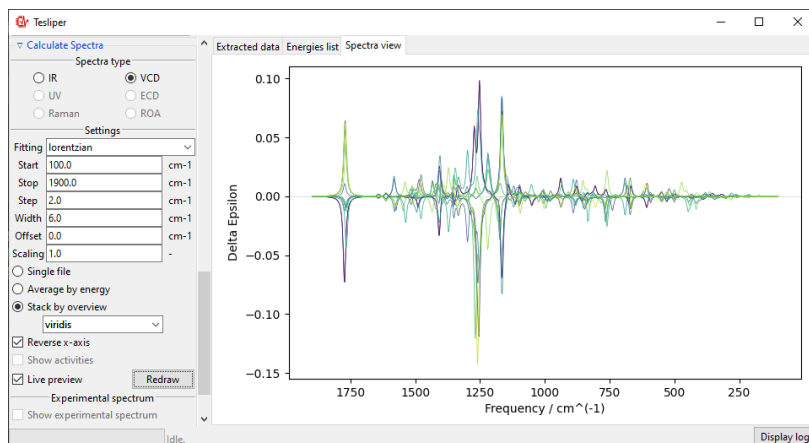
6. Obliczanie symulowanego widma. Wychodząc z aktywności obliczonych przez program Gaussian, tesliper oblicza teoretyczne widmo dla każdego z analizowanych konformerów, zgodnie z zadanymi parametrami. Kształt pików symuluje za pomocą funkcji Gaussa lub funkcji Lorentza³²³. Otrzymany zestaw widm uśrednia według populacji otrzymanych w wyniku analizy Boltzmannia.
7. Zapis danych na dysk twardy. Zarówno dane obliczone przez tesliper, jak i te odczytane z plików wynikowych programu Gaussian, mogą zostać zapisane na dysk twardy komputera w wybranej formie. Dostępne są: format tekstowy .txt, danych oddzielonych przecinkami .csv oraz arkusza programu Excel .xlsx. Ponadto, komplet danych może zostać zachowany w natywnym formacie teslipera i bezstratnie odtworzony w pamięci programu w późniejszym czasie.

Korzystanie z programu

Dostęp do oferowanych funkcji tesliper umożliwia poprzez interfejs graficzny, jak i programistyczny, pozwalając na preferowaną przez użytkownika metodę komunikacji – wizualną lub tekstową. Przygotowana przeze mnie szczegółowa instrukcja korzystania z programu obejmuje obydwa sposoby. Po wytyczne odnośnie instalacji programu oraz jego uruchomienia również odsyłam do tego dokumentu. Jak wspomniałem już wcześniej, jest on dostępna w Internecie³²⁴, a także, w formie pliku PDF, wśród materiałów dodatkowych dołączonych do niniejszej dysertacji. Zarówno interfejs, komunikaty programu, jak i instrukcję, napisałem w języku angielskim.

³²³ Ponownie, więcej na ten temat w kolejnym rozdziale, w sekcji *Obliczanie symulowanego widma*, str. 98.

³²⁴ Pod adresem www.tesliper.readthedocs.io.



Rysunek 26: Przykład graficznego interfejsu programu tesliper w użyciu. W oknie programu widoczne są nałożone na siebie teoretyczne widma VCD (spektroskopia oscylacyjnego dichroizmu kołowego) wybranych konformerów. Po lewej stronie widać panel kontrolny z zadanymi parametrami symulacji widma.

W tej sekcji chciałbym jedynie wstępnie przybliżyć sposób korzystania z teslipera. Na rys. 26 prezentuję wygląd jego interfejsu graficznego. Zakładki na górze okna pozwalają przełączać widok między kartami ukazującymi listę danych odczytanych dla każdego z konformerów, listę wartości ich energii i wartości pochodnych, i, w końcu, podgląd symulowanego widma. Lewą stronę okna zajmuje panel z kontrolkami pozwalającymi sterować programem – widocznych

na rys. 26 jest tylko ich część, odpowiadająca za parametry symulacji widma. Nieujęte są te odpowiedzialne za odczyt i zapis danych oraz selekcję konformerów.

W przypadku zarówno graficznego interfejsu, jak i skryptów wykorzystujących interfejs programistyczny, porządek działań jest taki sam³²⁵. Pierwszym etapem jest zawsze wskazanie plików wyników programu Gaussian i ich odczytanie przez tesliper. Następnie użytkownik może porównać ze sobą konformery i dokonać ich selekcji według oczekiwań. Kolejnym krokiem będzie obliczenie widm teoretycznych i ich uśrednienie, a w końcu zapis wybranych danych na dysk twardy komputera. Przykład realizacji tego procesu poprzez interfejs programistyczny przedstawiam w, opatrzonym komentarzami, list. 2.

³²⁵ Z tą tylko różnicą, że interfejs graficzny część akcji dodatkowo automatyzuje, na przykład uśrednianie widma.

```

1 from tesliper import Tesliper # dostęp do funkcjonalności teslipera
2
3 # przetworzenie plików wyjściowych Gaussian
4 tslr = Tesliper(input_dir="./opt_and_freq")
5 tslr.extract() # odczytaj wszystkie ze wskazanego folderu
6
7 # selekcja konformerów do analizy
8 # odrzuć konformery, których obliczenia nie zakończyły się normalnie
9 tslr.conformers.trim_non_normal_termination()
10 # a także te niezoptymalizowane
11 tslr.conformers.trim_not_optimized()
12 # oraz nie będące w lokalnym minimum energetycznym
13 tslr.conformers.trim_imaginary_frequencies()
14 # zatrzymaj konformery do +10 kcal względem najtrwalszego
15 tslr.conformers.trim_to_range("gib", maximum=10, attribute="deltas")
16 # porównaj geometrię i odrzuć duplikaty
17 tslr.conformers.trim_rmsd(threshold=1, window_size=0.5, energy_genre="gib")
18
19 # oblicz widma z dostępnych danych według standardowych parametrów
20 tslr.calculate_spectra()
21 # uśrednij obliczone widma teoretyczne według rozkładu Boltzmanna
22 tslr.average_spectra()
23 # zapisz wartości energii i pochodne do plików tekstowych
24 tslr.export_energies(fmt="txt")
25 # zapisz uśrednione widma do plików w formacie CSV
26 tslr.export_averaged(fmt="csv")

```

Listing 2: Przykład skryptu wykorzystującego interfejs programistyczny teslipera.

Podobne narzędzia

Program tesliper nie jest jedynym programem z graficznym interfejsem, który pozwala na uzyskanie symulowanego widma spektroskopowego. Dostępne są zarówno takie komercyjne, jak i darmowe programy. Do tych pierwszych zaliczyć można GausView³²⁶

³²⁶ R. Dennington, T. A. Keith i J. M. Millam, *GaussView Version 6*, Semichem Inc. Shawnee Mission KS, 2016.

dedykowany pracy z programem Gaussian, dostarczany przez producenta sprzętu spektroskopowego ComputeVOA³²⁷, oraz niezależny ChemCraft³²⁸. Bezpłatne są natomiast programy przygotowane przez społeczność naukową – CDspecTech³²⁹ oraz SpecDis³³⁰.

Na tle ich wszystkich tesliper wyróżnia się otwartością kodu źródłowego – użytkownik ma wgląd w jego strukturę i detale implementacji. Model ten ma szereg zalet, jak choćby przejrzystość kodu i wynikające z niej niezawodność i bezpieczeństwo – każdy może upewnić się, że działanie programu jest zgodne z jego opisem, poznać sposób jego funkcjonowania, zaproponować poprawki i usprawnienia. Unikalną cechą teslipera jest funkcja selekcji konformerów, to znaczy dopuszczenia do analizy tylko konformerów o zadanych przez użytkownika właściwościach. Pozwala to na łatwe odrzucenie błędnych wyników obliczeń, czy zawężenie puli struktur do najniższej energetycznych.

	tesliper	GaussView	ComputeVOA	CDspecTech	ChemCraft	SpecDis
Darmowy	+	–	–	+	–	+
Otwartoźródłowy	+	–	–	–	–	–
Wieloplatformowy ^a	+	+	–	–	± ^b	+
Przetwarzanie wsadowe	+	± ^c	–	+	± ^d	–
Porównanie geometrii	+	–	+	–	+	–
Rozkład Boltzmann	+	–	–	+	–	+
Selekcja konformerów	+	–	–	–	–	–
Przygotowanie obliczeń	+	+	+	–	+	–
Widma elektronowe	+	+	–	+	–	+
Widma ramanowskie	+	+	+	+	+	–
Analiza konformacyjna	–	± ^e	+	–	–	–

Tab. 6 zawiera porównanie tych programów pod kątem funkcjonalności, jakie oferują. Poza kwestią unikalnych cech teslipera, wymienione aplikacje mają też inne istotne braki, choćby w kwestii ich dostępności na różnych systemach operacyjnych. Oprócz teslipera, jedynie CDspecTech zapewnia wsadowe przetwarzanie danych w pełnym zakresie oferowanej funkcjonalności – w pozostałych aplikacjach jest ono niemożliwe lub znacznie ograniczone. Nie wszystkie są też w stanie przeprowadzić pełną symulację widma, włącznie z uśrednianiem danych z analizy poszczególnych konformerów. Funkcją, której nie oferuje tesliper jest natomiast analiza konformacyjna – do jej przeprowadzenia zdolne są jedynie niektóre programy komercyjne.

Detale implementacji

Program tesliper napisałem w języku programowania Python 3.6³³¹. Korzystałem przy tym z pakietu NumPy³³², będącego

³²⁷ E. Debie, P. B. nd L. A. Nafie i R. K. Dukor, *ComputeVOA*, 2010.

³²⁸ *Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations*.

³²⁹ C. L. Covington i P. L. Polavarapu, *Chirality* **2017**, 29, s. 178–192, DOI: 10.1002/chir.22691.

³³⁰ T. Bruhn i in., *Chirality* **2013**, 25, s. 243–249, DOI: 10.1002/chir.22138.

Tabela 6: Porównanie różnych programów oferujących interfejs graficzny, które pozwalają na symulację widm z plików wynikowych programu Gaussian. Otwartość kodu źródłowego i funkcja warunkowego wyboru konformerów są unikalnymi cechami autorskiego programu tesliper. ^aCzyli funkcjonuje na różnych systemach operacyjnych. ^bWymaga użycia dodatkowego oprogramowania. ^cTylko masowy eksport plików wejściowych. ^dTylko masowa modyfikacja plików wejściowych. ^eDostępne jako dodatkowy moduł.

³³¹ G. van Rossum i P. D. Team, *Python 3.6 Language Reference*, London, GBR: Samurai Media Limited, 2016, ISBN: 9780888406883.

³³² C. R. Harris i in., *Nature* **2020**, 585, s. 357–362, DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2.

standardem wśród naukowej społeczności użytkowników Pythona, zapewniającym wydają pracę w zakresie obliczeń numerycznych. Po wyłożeniu motywów wyboru języka, przybliżam ogólną strukturę kodu tesliper'a i sposób realizacji jego podstawowych zadań, ale bez wdawania się w szczegóły. Zainteresowanego czytelnika odsyłam raczej do wspomnianej wcześniej instrukcji³³³. Dokładniej opisuję jedynie wybrane, ważne lub po prostu bardziej interesujące, zagadnienia – przede wszystkim stojącą za realizacją niektórych zadań logikę i matematykę.

Wybór języka programowania

Wybrany przeze mnie Python jest interpretowanym językiem programowania wysokiego poziomu. Interpretowanym, czyli nie wymagającym kompilacji kodu do jego wykonania – program nazywany interpreterem odczytuje napisane przez użytkownika instrukcje i bezpośrednio je wykonuje³³⁴. Wysokiego poziomu, znaczy natomiast, że jest on „bardziej przyjazny” programiście niż komputerowi – niezależny od platformy, łatwiejszy do zrozumienia, bliższy językowi naturalnemu niż kodowi binarnemu.

Cechy te, razem z filozofią Pythona³³⁵, stawiającą na prostotę i czytelność, sprawiają, że popularność tego języka wśród programistów sukcesywnie rośnie od kilku lat. W czasie pisania niniejszej dysertacji jest on najbardziej popularnym językiem programowania według indeksu TIOBE³³⁶, sprawdzającego na ilu stronach internetowych dany język jest wspominany, jak i indeksu PYPL (ang. *Popularity of Programming Language Index*)³³⁷, mierzącego ilość wyszukiwań samouczków dla danego języka. W rankingu RedMonk³³⁸, biorącym pod uwagę ilość wpisów związanych z danym językiem w popularnych serwisach internetowych³³⁹, jest natomiast na drugiej pozycji.

Ochota z jaką programiści sięgają po to narzędzie wynika też z jego dużej przystępności, łatwości pracy z nim i z zaangażowania społeczności programistów Pythona. Ze względu na nieskomplikowaną składnię i dostępność wielu gotowych rozwiązań, Python jest zarówno łatwy do nauczenia, jak i zapewniający rozległe możliwości. Istnienie dodatków takich jak NumPy³⁴⁰ – pakiet służący do wydajnego prowadzenia obliczeń na macierzach – pozwala przekroczyć część ograniczeń Pythona, wynikających z jego wysokiego poziomu abstrakcji³⁴¹. Stąd też został on szeroko zaadaptowany w nauce – zwłaszcza w naukach o danych i w uczeniu maszynowym. Reasumując – liczne zalety Pythona oraz jego popularność wśród naukowców przyczyniły się do mojego wyboru.

Ogólna architektura kodu

Program tesliper ma strukturę obiektową, to znaczy wykorzystuje konstrukcje zwane obiektami, które zawierają zarówno dane, jak i kod odpowiedzialny za działania. Ten styl programowania próbuje do pewnego stopnia naśladować rzeczywisty świat – obiekty

³³³ www.tesliper.readthedocs.io

³³⁴ W przeciwieństwie do języków kompilowanych, których kod źródłowy trzeba najpierw „przetłumaczyć” na język zrozumiały przez komputer, tak zwany kod maszynowy.

³³⁵ T. Peters, *The Zen of Python*, PEP 20, 2004, URL: <https://peps.python.org/pep-0020/>.

³³⁶ T. S. BV, *TIOBE Index for March 2022*, 2022, URL: <https://www.tiobe.com/tiobe-index/> (dostęp 14.03.2022).

³³⁷ P. Carbone, *PYPL Popularity of Programming Language*, 2022, URL: <https://pypi.github.io/PYPL.html> (dostęp 14.03.2022).

³³⁸ S. O'Grady, *The RedMonk Programming Language Rankings: June 2021*, 2021, URL: <https://redmonk.com/sogrady/2021/08/05/language-rankings-6-21/> (dostęp 14.03.2022).

³³⁹ Chodzi dokładnie o serwis GitHub (www.github.com), pozwalający na upublicznianie kodu źródłowego oraz forum StackOverflow (www.stackoverflow.com), będące istotnym miejscem wymiany wiedzy między programistami.

³⁴⁰ Harris i in. (2020), cyt. na s. 90.

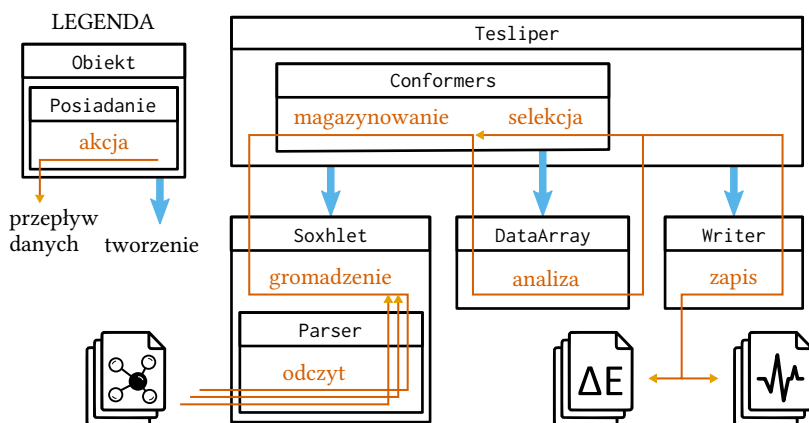
³⁴¹ Chodzi tu o ukrycie detali związanych z implementacją różnych algorytmów, komunikacji z systemem operacyjnym i podzespołami komputera.

mogą „posiadać” i „robić”; reprezentują rzeczy lub idee. Gdy obiekty „posiadają”, posiadane przez nich dane nazywa się atrybutami, natomiast możliwe działania obiektów są reprezentowane przez fragmenty kodu nazywane metodami³⁴².

Obiekty mogą posiadać inne obiekty – taka relacja nazywana jest kompozycją. Innym rodzajem relacji między obiektami jest dziedziczenie. Mówi się o nim, gdy obiekt implementuje swoją funkcjonalność na bazie innego obiektu. Po obiektach, będących w relacji dziedziczenia względem tego samego „rodzica”, można spodziewać się, że realizują podobne zadania i – zależnie od kontekstu – można ich używać zamiennie.

Charakterystyczną cechą obiektów jest to, że mają pewien czas istnienia w obrębie używającego ich programu komputerowego – są tworzone w konkretnym celu i przechowywane na czas jego realizacji. Programista, pisząc kod zorientowany obiektowo, przygotowuje szablony tworzenia obiektów, nazywane klasami. Konkretny obiekt stworzony przez program na podstawie takiego szablonu to egzemplarz klasy.

Ten skoncentrowany wstęp do programowania obiektowego wystarczy, aby przybliżyć relacje między poszczególnymi konstruktami, z których składa się kod *teslipera* oraz sposób jego działania. Rys. 27 przedstawia uogólniony diagram klas³⁴³ wchodzących w skład programu. Ująłem na nim również przepływ danych, aby unaocznić w jaki sposób obiekty współpracują ze sobą.



Obiekt *Tesliper* jest obiektem fasadowym, nazywanym tak przez nawiązanie do architektury. Tak jak fasada budynku, obiekt tego typu jest pierwszym, z czym ma do czynienia użytkownik. Stanowi główny punkt dostępu do funkcjonalności programu, ukrywając skomplikowane elementy systemu i ułatwiając jego użycie. *Tesliper* posiada obiekt *Conformers*, który jest głównym magazynem danych *teslipera*. W jego obrębie wykonywana jest selekcja danych – posiada metody pozwalające na zatrzymanie lub odrzucenie³⁴⁴ konformerów według zadanych parametrów. Zapewnia również dostęp do przechowywanych danych w formie wyspecjalizowa-

³⁴² Dla ścisłości muszę tu zaznaczyć, że *tesliper* nie jest w pełni utrzymany w stylu obiektowym. Python nie wymusza konkretnego paradygmatu programowania, pozwalając mieszać ze sobą różne wzorce. Te jego części, które odpowiadają za przeliczanie konkretnych danych w inne – bez uwzględniania kontekstu wcześniejszych działań – są napisane w formie niezależnych funkcji, czerpiąc częściowo z paradygmatu programowania funkcjonalnego. Takie podejście jest typowe dla programów napisanych w języku Python, i można traktować je jako szczegół w organizacji kodu. W związku z tym nie opisuję tej kwestii bardziej drobiazgowo.

³⁴³ Nie w ścisłym znaczeniu diagramu UML (*Unified Modeling Language*), jakie zwykle się za tym sformułowaniem kryje. Wspomniany rys. 27 to raczej luźna graficzna reprezentacja.

Rysunek 27: Schematyczne przedstawienie architektury programu *tesliper* oraz przepływu danych, począwszy od plików wynikowych programu Gaussian do zapisu przetworzonych danych na dysk twardy. Legenda po lewej stronie przybliża znaczenie poszczególnych elementów.

³⁴⁴ A właściwie na tymczasowe ignorowanie.

nych egzemplarzy klasy `dataArray`, a dokładnie — klas po niej dziedziczących.

Obiekty typu `dataArray` są centralnym elementem funkcjonalności `tesliper`. Zapewniają dostęp do metod odpowiedzialnych za analizę danych dotyczących wybranych konformerów oraz przeliczanie tych danych na finalne wartości. Każdy rodzaj danych — wartości energii, geometria struktur, „aktywności spektroskopowe”, itd. — jest reprezentowany przez obiekt dedykowanej klasy, dziedziczącej po `dataArray`. Owa dedykowana klasa dostarcza adekwatnych metod transformacji danych, które do niej należą. Ponadto, podczas tworzenia tych obiektów, przeprowadzana jest dokładna walidacja danych — sprawdzana jest ich spójność i są one przekształcane w formę tablic, na których można wydajnie przeprowadzać operacje matematyczne.

Odczyt i zapis danych

Przetworzone dane na dysk twardy `tesliper` zapisuje za pomocą wyspecjalizowanych na format pliku docelowego obiektów typu `Writer`³⁴⁵. Klasy te definiują metody zapisu i sposób formatowania różnych rodzajów danych do obsługiwanego przez siebie formatu plików. Bardziej interesujący i godny komentarza jest proces odczytu plików wynikowych programu `Gaussian`, zarządzany przez obiekt `Soxhlet`³⁴⁶.

`Soxhlet` posiada wyspecjalizowany obiekt typu `Parser`³⁴⁷ który odpowiada za odczyt danych tekstowych ze wskazanego pliku i przetworzenie ich na dane liczbowe. `Parser` odczytuje jeden plik na raz. Wyekstrahowane wartości przekazuje do obiektu `Soxhlet`, który magazynuje je przed przekazaniem kompletu danych do obiektu `Tesliper`. `Soxhlet` jest też odpowiedzialny za zawiadywanie pracą obiektu `Parser`. Ustala, które pliki we wskazanym folderze należy przetworzyć i po kolei przekazuje je obiektowi `Parser`.

Warto może w tym miejscu powiedzieć czym w ogóle jest parser. W ogólnym znaczeniu to program³⁴⁸ odpowiedzialny za przetwarzanie tekstu — jego odczytywanie, wydobywanie z niego informacji i przedstawienie ich w języku i formie, które zrozumie komputer³⁴⁹. W przypadku danych zawartych w plikach wynikowych programu `Gaussian` ważny jest również kontekst odczytywanych informacji. `Parser` musi nie tylko rozpoznać, że dany ciąg znaków to liczba, ale również przypisać jej znaczenie — czy ta liczba to wartość energii czy ładunku cząsteczki; czy te koordynaty reprezentują geometrię zoptymalizowaną czy nie?

Aby umożliwić wydajne odczytywanie informacji z takiej kontekstowej treści, zaimplementowałem obiekt `Parser` w formie automatu skończonego. Angielski odpowiednik tego terminu — *finite state machine* — zdradza więcej informacji o naturze modelu. Jest to rodzaj „maszyny”, która może znajdować się w pewnej skończonej liczbie stanów i reagować na bodźce w sposób zależny od tego, w jakim stanie się akurat znajduje. W przypadku obiektu `Parser` bodźcami

³⁴⁵ Dziedziczących tak na prawdę po klasie `WriterBase`, nieuwzględnionej na rys. 27.

³⁴⁶ Jest to, prawdopodobnie oczywiście, nawiązanie do aparatu Soxhleta. Uznałem je za adekwatne, bo w końcu aparat ten również służy do ekstrakcji. Jeśli, czytelniku, uznasz, że jest ono nie na miejscu, odpowiem, cytując Phila Karltona, który twierdził, że „są tylko dwa trudne zagadnienia w naukach komputerowych: unieważnienie pamięci podręcznej i nazywanie rzeczy”.

³⁴⁷ Podobnie jak w poprzednim przypadku, jest to obiekt dziedziczący tak na prawdę po klasie `ParserBase`, również nie uwzględnionej na rys. 27. W przypadku opisywanych tutaj plików wynikowych programu `Gaussian` używany jest egzemplarz klasy `GaussianParser`.

³⁴⁸ Lub jego część.

³⁴⁹ Takie wyjaśnienie jest, oczywiście, dalekie od formalnej definicji parsera jako analizatora składniowego, ale myślę, że na potrzeby niniejszej dysertacji jest wystarczające.

są informacje odczytywane z przetwarzanego pliku, a stany są też same z kontekstem, w jakim te informacje się znajdują. Taki sposób przetwarzania danych pozwala nie tylko „zrozumieć” znaczenie odczytanych danych, ale również zminimalizować liczbę testów, które należy przeprowadzić w danym momencie.

Przykładowo — jeśli Parser napotyka frazę „Optimization completed”, to wejdzie w stan „odczytywania zoptymalizowanej geometrii”. Będzie wiedział, że ciągi liczb, które odczytuje, są reprezentacją atomów w przestrzeni, i że ma zapisać je w pamięci jako geometrię optymalną właśnie. Będzie wiedział też, że nie musi sprawdzać czy w danym fragmencie znajduje się informacja o wartości energii swobodnej Gibbsa, ani o przejściach elektronowych w stanie wzbudzonym. Zacznie szukać tych innych treści dopiero gdy opuści obecny stan pod wpływem konkretnego bodźca — w przykładowej sytuacji byłaby to pusta linia po koordynatach ostatniego z atomów.

Analiza rozkładem Boltzmanna

Symulacji finalnego widma spektroskopowego, tesliper dokonuje, uśredniając widma teoretyczne, obliczone dla każdego z konformerów. Aby jak najlepiej odwzorować dane eksperymentalne, liczy średnią ważoną tych widm, za wagę biorąc powszechność występowania poszczególnych konformerów w badanym systemie. Liczbowo wyrazić ją można jako procentową zawartość każdego z możliwych konformerów w mieszaninie, inaczej mówiąc jako wkład w populację. Populacja konformerów może natomiast być oszacowana na podstawie rozkładu Boltzmanna³⁵⁰.

Jest to rozkład prawdopodobieństwa, opisujący szansę na znalezienie układu w określonym stanie, na podstawie energii tego stanu i temperatury układu. Prawdopodobieństwo obsadzenia stanu rośnie w nim wykładniczo wraz ze zmianą tych parametrów, zgodnie z poniższym równaniem.

$$p_i \propto e^{-E_i/kT} \quad (1)$$

p_i w tym równaniu jest wspomnianym prawdopodobieństwem występowania układu w stanie i , E_i jest wartością energii tego stanu wyrażona w kcal/mol, $k = 0,001\,987\,204\text{ kcal mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$ to stała Boltzmanna, a T to temperatura układu w kelwinach. Symbol \propto oznacza proporcjonalność. Stosunek prawdopodobieństw dwóch stanów nazywany jest współczynnikiem Boltzmanna tych stanów i wyrażony jest poniższym równ. (2), a zatem jest zależny przede wszystkim od różnicy energii między stanami.

$$B_b^a = \frac{p_a}{p_b} = e^{(E_b - E_a)/kt} \quad (2)$$

W przypadku zastosowania tego rozkładu do opisu konformerów, pod prawdopodobieństwem p_i możemy rozumieć szansę, że losowo wybrana cząsteczka badanego związku będzie miała konformację i .

³⁵⁰ Nazywanego też rozkładem Gibbsa. Boltzmann zaproponował go po raz pierwszy podczas swoich studiów nad mechaniką statystyczną gazów w równowadze cieplnej (L. Boltzmann, *Wiener Berichte* 1868, 58, s. 517–560), ale w formie używanej obecnie został wyrażony przez Gibbsa właśnie (J. W. Gibbs, *Elementary Principles in Statistical Mechanics*, Charles Scribner's Sons, 1902).

A zatem współczynnik Boltzmann pokazuje na ile bardziej prawdopodobne jest, że cząsteczka ta przybierze raczej konformację a niż konformację b ³⁵¹. Znając wartość tego współczynnika względem konformeru o najniższej energii dla każdego z konformerów można znaleźć bezwzględną wartość prawdopodobieństwa występowania cząsteczki w formie każdego konformeru. W poniższym równ. (3) B_0^i oraz B_0^j są właśnie współczynnikami Boltzmann względem konformeru o najniższej energii, oznaczonego umownie stanem 0.

$$p_i = \frac{B_0^i}{\sum_{j=0}^N B_0^j} \quad (3)$$

Jak obliczeń tych można dokonać za pomocą kodu Pythona pokazuje list. 3. Po przygotowaniu pustych list do przechowania wyników obliczeń w linii 4 oraz ustaleniu wartości stałych w danych warunkach w liniach 5 i 6, przedstawiam właściwy algorytm, wykonany w trzech kolejnych pętlach `for ... in ...`. W pierwszej pętli obliczam różnicę energii każdego z danych konformerów względem konformeru o najniższej energii, przechowując je w liście `deltas`. Na podstawie tych wartości obliczam następnie wartości odpowiednich współczynników Boltzmann, korzystając z funkcji eksponencjalnej `math.exp()`, dostępnej w bibliotece standardowej Pythona. W wyrażeniu na wartość współczynnika Boltzmann człony energii konformerów występują w odwrotnym porządku niż w linii 11, stąd minus w wyrażeniu `-delta / kt`. W linii 15 sumuję wartości współczynników, po czym używam tej sumy do obliczenia ułamka populacji, jaki stanowi każdy z konformerów w ostatnich liniach algorytmu. Wynik przechowuję w liście `populations`.

```

1 # DANE: energies, temperature
2 # STAŁE: BOLTZMANN_CONSTANT
3 # puste listy na przechowanie wyników
4 deltas, factors, populations = [], [], []
5 # wartości stałe w danych warunkach
6 energy_zero = min(energies)
7 kt = temperature * BOLTZMANN_CONSTANT
8 # właściwy algorytm
9 for energy in energies:
10     # oblicz różnice energii
11     deltas += [energy - energy_zero]
12 for delta in deltas:
13     # oblicz współczynniki Boltzmann
14     factors += [math.exp(-delta / kt)]
15 factors_sum = sum(factors)
16 for factor in factors:
17     # oblicz populacje konformerów
18     populations += [factor / factors_sum]
```

³⁵¹ Zakładając, że konformer a ma niższą energię niż konformer b .

Listing 3: Algorytm obliczania populacji konformerów na podstawie rozkładu Boltzmann. Po jego wykonaniu, zmienna `populations` zawiera listę ułamkowych wartości populacji każdego z konformerów wziętych pod uwagę, sumujących się do jedności. Algorytm zakłada, że dostarczona zostanie lista wartości energii tych konformerów jako zmienna `energies` oraz temperatura układu jako zmienna `temperature`. Zakłada także, że znana wartość stałej Boltzmann przechowywana jest w zmiennej `BOLTZMANN_CONSTANT`. Wyrażenie `lista += [wartość]` oznacza dodanie danej wartości na koniec listy.

Jak widać na list. 4, te same obliczenia można wykonać w sposób o wiele bardziej zwięzły, jeśli wykorzystać wspomniany wcześniej pakiet NumPy do wydajnych obliczeń numerycznych na tablicach liczb. Tak właśnie tesliper w rzeczywistości oblicza ułamkowe wartości populacji konformerów.

```

1 # DANE: energies, temperature
2 # STAŁE: BOLTZMANN_CONSTANT
3 import numpy as np # przygotuj pakiet NumPy
4 kt = temperature * BOLTZMANN_CONSTANT
5 deltas = np.array(energies) - np.min(energies)
6 factors = np.exp(-deltas / kt)
7 populations = factors / factors.sum()

```

Metoda porównania geometrii

Do określenia, na ile dwie struktury są do siebie podobne, tesliper używa metody RMSD, to znaczy znajduje średnią odległość między odpowiadającymi sobie atomami w dwóch nałożonych na siebie strukturach. Mówiąc precyzyjniej, RMSD to pierwiastek ze średniej kwadratów odchyleń między tymi atomami. Łatwiej jest prawdopodobnie wyrazić to w języku matematyki, poniżej przedstawiam więc wzór (4) na obliczenie wartości RMSD dwóch konformerów, oznaczonych A oraz B , których kolejne atomy reprezentowane są odpowiednio przez symbole a_i oraz b_i .

$$RMSD_B^A = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^N \|a_i - b_i\|^2} \quad (4)$$

W kodzie Pythona algorytm do obliczenia tak zdefiniowanej wartości RMSD mógłby wyglądać tak, jak prezentuję to w list. 5. Obliczam kolejno odległość między wszystkimi odpowiadającymi sobie atomami obydwu konformerów na poszczególnych osiach układu współrzędnych. Następnie sumuję kwadraty tych odległości i dodaję

```

1 # DANE: CONF_A, CONF_B jako listy list koordynat
2 num_atoms = len(CONF_A) # identyczne dla obydwu
3 deviation = 0 # globalna suma odchyleń
4 for i in range(num_atoms):
5     a, b = CONF_A[i], CONF_B[i] # koordynaty xyz
6     abx = (a[0] - b[0]) # odległość na osi x
7     aby = (a[1] - b[1]) # odległość na osi y
8     abz = (a[2] - b[2]) # odległość na osi z
9     # suma kwadratów odchyleń
10    deviation += abx**2 + aby**2 + abz**2
11 RMSD = math.sqrt(deviation / num_atoms)

```

Listing 4: Rzeczywisty sposób obliczania populacji konformerów na podstawie rozkładu Boltzmana przy użyciu pakietu NumPy do wydajnych obliczeń numerycznych na tablicach liczb. Obowiązują takie same założenia jak opisałem w list. 3.

Listing 5: Algorytm obliczania wartości RMSD dwóch konformerów. Obydwie listy muszą składać się z atomów ułożonych w tym samym porządku. Zakładam, że konformer reprezentowany jest przez listę koordynat położenia każdego z atomów w trzech wymiarach, czyli CONF = [[x0, y0, z0], [x1, y1, z1], ...]. Wyrażenie zmienna += wartość oznacza dodanie danej wartości do wartości zmiennej.

do globalnej sumy przechowywanej w zmiennej *deviation*. W końcu dzielę tę kumulatywną wartość przez liczbę atomów i wyciągam pierwiastek kwadratowy, uzyskując wartość RMSD.

Wyznaczona w ten jedynie sposób miara podobieństwa może okazać się nie w pełni adekwatna, nie ma bowiem pewności, że badane konformery są ułożone względem siebie w optymalny sposób. Aby zminimalizować otrzymywaną wartość RMSD konformery należy najpierw dopasować do siebie. Program *tesliper* dokonuje tego przy użyciu algorytmu Kabscha³⁵². Polega on na przesunięciu centroidu obydwu struktur do środka układu współrzędnych, wyznaczeniu ich macierzy kowariancji i w końcu obliczeniu macierzy optymalnego obrotu jednej struktury na drugą³⁵³. Dla ułatwienia dyskusji, przedstawioną wcześniej reprezentację struktury – listę koordynat każdego z atomów – traktuję dalej jak macierz o wymiarach $N \times 3$, gdzie N jest liczbą atomów.

$$\begin{bmatrix} x_1 & y_1 & z_1 \\ x_2 & y_2 & z_2 \\ \dots & \dots & \dots \\ x_n & y_n & z_n \end{bmatrix} \quad (5)$$

Pierwszy krok algorytmu Kabscha realizowany jest przez obliczenie średniej pozycji wszystkich atomów w strukturze i translację struktury o wektor od owej średniej pozycji do środka układu współrzędnych. Inaczej mówiąc – odjęcie tej średniej wartości od koordynat każdego z atomów.

$${}^0a_{ij} = a_{ij} - \sum_{i=1}^n a_{ij} \quad (6)$$

Następnie należy obliczyć macierz kowariancji H obydwu wyśrodkowanych struktur, reprezentowanych w poniższym wzorze (7) przez macierze 0A oraz 0B .

$$H = ({}^0A)^\top ({}^0B) \quad (7)$$

Macierz kowariancji H poddaje się dalej rozkładowi według wartości osobliwych, uzyskując macierze ortogonalne U oraz V i macierz diagonalną Σ , takie, że zachodzi poniższa równość (8).

$$H = U\Sigma V^\top \quad (8)$$

Stąd można już obliczyć macierz optymalnego obrotu R zgodnie z poniższymi równ. (9) i (10). Zastosowanie tej macierzy na macierzy reprezentującej analizowany konformer 0A prowadzi do optymalnego ułożenia go względem konformeru odniesienia 0B .

$$d = \text{sgn}(\det(VU^\top)) \quad (9)$$

$$R = V \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & d \end{bmatrix} U^\top \quad (10)$$

³⁵² W. Kabsch, *Acta Crystallographica Section A* 1976, 32, s. 922–923, DOI: 10.1107/S0567739476001873.

³⁵³ M. H. Protter i C. B. Morrey, „Analytic Geometry in Three Dimensions”, w: *Intermediate Calculus*, Springer New York, 1985, s. 1–35, ISBN: 978-1-4612-1086-3, DOI: 10.1007/978-1-4612-1086-3_1.

Warto wspomnieć jeszcze o samym procesie selekcji konformerów prowadzonej na podstawie podobieństwa ich struktury. Głównym założeniem jest, że jeśli wartość RMSD dwóch konformerów jest niższa niż ustalony arbitralnie próg, to uznaje się je za identyczne. W takim przypadku *tesliper* zachowuje tylko strukturę niższej energetycznej, a „duplikat” wyklucza z dalszej analizy³⁵⁴. Pozwala to zminimalizować koszt kolejnych kroków numerycznych obliczeń kwantowo-chemicznych, ale także zniwelować niebezpieczeństwo sztucznego zawyżania wkładu niektórych konformerów w populację.

Obliczenie wartości optymalnego RMSD dla każdej możliwej pary konformerów mogłoby jednak zająć stosunkowo dużo czasu, liczba niezbędnych porównań rośnie bowiem wykładniczo z liczbą konformerów. Aby usprawnić ten proces, porównania wykonywane są w obrębie tak zwanego ruchomego okna – mieści się w nim jedynie pewien podzbiór wszystkich analizowanych konformerów, a wszystkie te, które znajdują się poza oknem są automatycznie uważane za niepodobne. Domyślnie *tesliper* grupuje konformery zgodnie z wartością ich energii – wewnątrz okna jednorazowo znajdują się tylko takie konformery, których energia różni się co najwyżej o zadaną wartość. Podejście to jest kompromisem pomiędzy skutecznością wykrywania „duplikatów” a szybkością dokonania analizy.

Obliczanie symulowanego widma

Na koniec zostawiam krótkie omówienie meritum funkcjonalności programu *tesliper*, czyli obliczanie symulowanego widma z danych dostarczonych przez program Gaussian. Jako wynik przeprowadzonych obliczeń, Gaussian prezentuje nie widma, a jedynie pewne właściwości kwantowo-chemiczne, nazywane przeze mnie dotąd zbiorczo „aktywnościami spektroskopowymi”. Są to: siła dipola w przypadku widm IR (spektroskopia w podczerwieni), siła dipola oraz siła oscylatora dla widm UV-Vis (spektroskopia w zakresie nadfioletu i światła widzialnego), a także siła rotatora dla widm chiralooptycznych – VCD i ECD³⁵⁵. Czym wartości te są w sensie fizycznym nie sposób w pełni wyjaśnić bez wdawania się w analizę równań chemii kwantowej – analizę zbyt szczegółową jak na potrzeby niniejszej dysertacji. Sądzę, iż dość będzie powiedzieć, że charakteryzują one pasma poszczególnych typów widm – wielkość danej „aktywności spektroskopowej” jest wprost proporcjonalna do pola powierzchni pod krzywą odpowiadającego jej pasma w widmie³⁵⁶. Czytelnika zainteresowanego tłem teoretycznym odsyłam do cytowanego podręcznika, w którym Polavarapu szczegółowo opisał temat, włącznie z wyprowadzeniem przytaczanych dalej wzorów z odpowiednich równań mechaniki kwantowej.

Siła dipola D_k , obliczona dla cząsteczki w stanie podstawowym, powiązana jest z intensywnością I_k pasm w widmie IR przedstawioną poniżej zależnością (11) natomiast siła rotatora R_k , obliczona w stanie podstawowym cząsteczki, powiązana jest z intensywno-

³⁵⁴ Zakładamy bowiem, że konformery są stanami niezdegenerowanymi, to znaczy każdy konformer może występować na jednym tylko poziomie energetycznym.

³⁵⁵ Wnikliwy czytelnik może zwrócić uwagę, że w wyliczeniu tym nie występują wielkości używane do obliczenia intensywności widm ramanowskich. Gaussian oblicza te intensywności na żądanie użytkownika i *tesliper* używa ich bezpośrednio w opisanym dalej etapie symulacji kształtu pików – nie ma więc potrzeby obliczać tych wartości powtórnie.

³⁵⁶ P. Polavarapu, *Chiroptical Spectroscopy: Fundamentals and Applications*, Taylor & Francis, 2017, ISBN: 9781420092462.

ścią I_k pasma w widmie VCD tak jak pokazuje to równ. (12). Zakładam tu, że siła dipola D_k dana jest w 10^{-40} esu² cm², siła rotatora R_k w 10^{-44} esu² cm², a k -te przejście następuje przy częstotliwości ν_k , wyrażonej w cm⁻¹. Podobnie, siłę dipola i siłę rotatora obliczone dla cząsteczki w stanie wzbudzonej można przeliczyć, odpowiednio, na teoretyczną intensywność pasm w widmie UV-Vis oraz ECD, z tą tylko różnicą, że należy użyć długości fali danego przejścia λ_k , wyrażonej w nm, zamiast częstotliwości. Znaczenie pozostałych użytych symboli, wraz z wartościami reprezentowanych przez nie stałych fizycznych, objaśniam dalej.

$$I_k = \frac{8\pi^3 N_A}{3 \cdot \ln(10) \cdot hc} D_k \nu_k = 0.010886 \cdot D_k \nu_k \quad (11)$$

$$I_k = \frac{4 \cdot 8\pi^3 N_A}{3 \cdot \ln(10) \cdot hc} R_k \nu_k = 0.0435441 \cdot R_k \nu_k \quad (12)$$

$c = 2,997\,924\,58 \times 10^{10}$ cm s ⁻¹	Prędkość światła.
$h = 6,626\,068\,96 \times 10^{-30}$ kg cm ² s ⁻¹	Stała Plancka.
$N_A = 6,022\,141\,99 \times 10^{23}$ mol ⁻¹	Stała Avogadro.
$m_e = 9,109\,38 \times 10^{-28}$ g	Masa elektronu.
$e = 4,803\,204 \times 10^{-10}$ esu	Ładunek elektronu.

Do przekształcenia wartości siły oscylatora na intensywności widma UV-Vis używam natomiast wzoru (13), dostarczonego przez twórców programu Gaussian³⁵⁷. W równaniu tym f_k to właśnie wartość siły oscylatora k -tego przejścia. Jest to wartość bezjednostkowa, powiązana z siłą dipola, charakterystyczna dla przejść elektronowych. Wartości stałych fizycznych są takie same, jak podałem wyżej.

$$I_k = \frac{e^2 N_A}{10^3 \ln(10) m_e c^2} f_k = 2.315351857 \times 10^8 f_k \quad (13)$$

Nawet po wspomnianym przekształceniu, obliczone wartości intensywności mają postać dyskretną. Pokazują maksymalną teoretyczną wartość intensywności przy częstotliwości, przy której występuje dane przejście. Aby otrzymać wykres przypominający widmo eksperymentalne, należy przeprowadzić symulację kształtu pików o arbitralnej szerokości połówkowej. Program tesliper udostępnia dwie, najpowszechniej w tym celu używane funkcje – funkcję Lorentza (14), zwykle stosowaną do opisanie sygnałów w widmach oscylacyjnych oraz funkcję Gaussa (15), której zazwyczaj używa się w przypadku widm elektronowych³⁵⁸.

$$f(\nu_i) = \frac{\gamma}{\pi} \sum_k \frac{I_k}{(\nu_i - \nu_k)^2 + \gamma^2} \quad (14)$$

$$f(\nu_i) = \frac{1}{2\omega\sqrt{\pi}} \sum_k I_k e^{-(\nu_i - \nu_k)^2 / (2\omega)^2} \quad (15)$$

W obydwu przypadkach, aby obliczyć wartość intensywności sygnału w symulowanym widmie w arbitralnie wybranym punkcie ν_i na osi częstotliwości ν należy zsumować wyniki zastosowania wybranego

³⁵⁷ Gaussian Inc., *Creating UV/Visible Plots from the Results of Excited States Calculations*, 2017, URL: <https://gaussian.com/uvvisplot/> (dostęp 16.03.2022).

³⁵⁸ Polavarapu (2017), cyt. na s. 98.

równania na wszystkich pasmach występujących w widmie. A zatem, na wartość siły sygnału przy częstotliwości ν_i w symulowanym widmie ma wpływ teoretyczna intensywność I_k wszystkich pasm obliczonych dla danej struktury, ale w różnym stopniu. Stopień ten jest zależny, między innymi, od tego jaka jest odległość pomiędzy częstotliwością ν_k , przy której występuje k -te pasmo, a częstotliwością ν_i , dla której wartość obliczamy. Drugim wpływającym na to czynnikiem jest zadana szerokość symulowanego pików, posiadająca nieco inne znaczenie w obydwu przypadkach. Występująca w funkcji Lorentza (14) γ to połowa szerokości pików na wysokości połowy jego maksymalnej wysokości, oznaczana często HWHM. Natomiast ω w funkcji Gaussa (15)³⁵⁹ jest szerokością połówkową pików, ale na $\frac{1}{e}$ jego maksymalnej wysokości.

Jak wynika wyraźnie z powyższych opisów, proces symulacji widma spektroskopowego jest wieloetapowy i wymaga znacznej ilości obliczeń numerycznych. Celem usystematyzowania przebiegu tego procesu, poniżej podsumowuję, jak wygląda typowa procedura symulacji widma, począwszy od zakończenia obliczeń kwantowochemicznych, do finalnego porównania z eksperymentem. Wszystkie wymienione kroki, oczywiście oprócz samego porównania widm, trzeba wykonać według żądań użytkownika, znacznie ułatwiając spektroskopistom pracę.

1. Wybrany typ danych dostarczonych przez program Gaussian należy przeliczyć na teoretyczne wartości intensywności absorpcji.
2. Należy wybrać funkcję oraz wartość szerokości połówkowej, które zostaną użyte do opisu kształtu symulowanych pików, a także zakres i krok częstotliwości, dla których ma zostać przeprowadzona symulacja.
3. Każdą wartość obliczoną w etapie pierwszym intensywności należy przekształcić w pik o symulowanym kształcie. Robi się to poprzez zastosowanie, osobno względem każdego pasma, wybranej funkcji na każdym kroku uzgodnionego zakresu częstotliwości.
4. Symulowane piki pochodzące z danych dotyczących jednego konformeru należy zsumować, otrzymując tym samym teoretyczne widmo pojedynczego konformeru.
5. Należy obliczyć zawartość każdego z analizowanych konformerów w populacji, zgodnie z rozkładem Boltzmanna, opisanym wcześniej.
6. Otrzymanego składu populacji należy użyć jako wag do przeprowadzenia uśrednienia teoretycznych widm konformerów otrzymanych w kroku 4.
7. Dopiero tak otrzymane symulowane widmo można porównywać z adekwatnym widmem eksperymentalnym.

³⁵⁹ W kanonicznym jej zapisie występuje odchylenie standardowe $\sigma = \sqrt{2}\omega$.

Podsumowanie

Podczas prac powadzonych w ramach niniejszej dysertacji w pełni zrealizowałem wszystkie przedsięwzięte cele badawcze. Podałem próbie współcześnie dostępne metody reduktywnej aktywacji amidów, używając ich w złożonych układach reakcyjnych – stosując niebanalne substraty i przemiany. Skuteczne przekształcenie wybranych amidów w oczekiwane funkcjonalizowane aminy okazało się być wyzwaniem znacznie większym, niż można by przypuszczać na podstawie przeprowadzonych przeze mnie wnikliwych studiów literatury fachowej.

Analizie poddałem dwa typy układów reakcyjnych – proste funkcjonalizacje amidoestrów wywiedzionych z kwasu malonowego oraz przekształcenia laktamów wywiedzionych z cukrów prostych w wariacie wieloskładnikowej reakcji Ugiiego. Pokazałem, że w obydwu tych przypadkach jedynie zastosowanie odczynnika Schwartza pozwala przeprowadzić reduktywną aktywację zgodnie z oczekiwaniami. Zarówno procedury wykorzystujące katalityczne ilości kompleksów irydu, jak i lepiej poznana metoda oparta o użycie bezwodnika triflowego okazały się nieskuteczne.

Pokazałem również, że nawet w przypadku powodzenia w zastosowaniu procedury reduktywnej aktywacji, skala sukcesu jest w znacznym stopniu zależna od dokładnej struktury substratu. Nawet niewielka zmiana może znacząco wpłynąć na wynik – najbardziej świadczy o tym chyba przykład zastąpienia pierścienia cyklopropylowego dwoma geminalnymi grupami metylowymi³⁶⁰, prowadzącego do całkowitej degradacji reaktywności pobliskiej grupy amidowej. Podobnie, zmiana rozmiaru pierścienia laktamu z 6- na 5-członowy niespodziewanie prowadziła do powstawania jedynie śladów oczekiwanego produktu reakcji azydo-Ugiiego. Mimo tych trudności przygotowałem kilka przykładów funkcjonalizowanych β -aminoestrów oraz pochodnych iminocukrów.

Podczas prac optymalizacyjnych dokonałem zaskakującego odkrycia – że źródło protonów nie jest niezbędne do przeprowadzenia reakcji azydo-Ugiiego w badanym przeze mnie układzie. O ile mogę stwierdzić na podstawie studiów literatury, jest to pierwszy raz, kiedy reakcję tego typu, wykorzystującą azydek trimetylosililu jako źródło anionu azydkowego, udało się przeprowadzić pod nieobecność protonowego kwasu lub protonowego rozpuszczalnika. Zaproponowałem mechanizm tej przemiany, na poparcie prezentu-

³⁶⁰ Chodzi tu o przykład związków **299** oraz **303**, patrz: schem. 81, str 60 i wcześniej.

jąc szereg przesłanek, w tym dostarczając wyników eksperymentów symulacji komputerowych, prowadzonych metodami DFT.

Jako jednej z technik potwierdzania konfiguracji absolutnej otrzymanych związków, używałem metody symulacji i porównania ich widm spektroskopowych. Poznałem niezbędny do tego proces, a także wyzwania i trudności, stojące przed badaczem usiłującym takiej analizy dokonać. Dysponując tymi doświadczeniami oraz umiejętnościami programistycznymi, zaprojektowałem i stworzyłem program komputerowy tesLiper, którego zadaniem jest ułatwienie tej pracy. Wyjątkowymi jego cechami na tle innych dostępnych rozwiązań są otwartość jego kodu źródłowego oraz funkcja łatwej selekcji konformerów według wydanych przez użytkownika dyspozycji.

Detale techniczne

Ogólne procedury aktywacji amidów

Procedura wykorzystująca odczynnik Schwartza

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 0,2 mmol odczynnika Schwartza oraz 0,2 mmol amidu³⁶¹, dodałem 1,0 mL suchego THF³⁶². Mieszałem do sklarowania roztworu. W przepływie argonu dodałem 0,4 mmol wybranego kwasu oraz 0,2 mmol nukleofila³⁶³. Metodę terminacji reakcji oraz oczyszczania produktów doбираłem do każdego przypadku osobno.

Procedura wykorzystująca kompleks Vaska

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 0,002 mmol $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ oraz 0,2 mmol amidu. Rozpuściłem w 2,0 ml suchego toluenu. Dodałem 0,4 mmol TMDS i mieszałem przez noc. Po tym czasie dodałem 0,6 mmol allilotributylocyny oraz 0,4 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Mieszałem jeszcze przez 3 d, po czym wylałem na 4 ml $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, ekstrahowałem 2×4 mL Et_2O , zebrane frakcje organiczne przemyłem 3×5 mL 10% $\text{NH}_4\text{F}(\text{aq})$, suszyłem MgSO_4 , po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej.

Procedura wykorzystująca kompleks van der Enta

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 0,002 mmol $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ oraz 0,2 mmol amidu. Rozpuściłem w 2,0 ml CH_2Cl_2 . Dodałem 0,4 mmol Et_2SiH_2 i mieszałem przez noc. Po tym czasie dodałem 0,6 mmol allilotributylocyny oraz 0,4 mmol $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Mieszałem jeszcze przez 3 d, po czym wylałem na 5 ml $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, ekstrahowałem 2×4 mL Et_2O , zebrane frakcje organiczne przemyłem 3×5 mL 10% $\text{NH}_4\text{F}(\text{aq})$, suszyłem MgSO_4 , po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej.

Procedura wykorzystująca bezwodnik triflowy

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 0,2 mmol amidu i rozpuściłem w 2,0 ml CH_2Cl_2 . Dodałem 0,24 mmol 2-fluoropirydyny, po

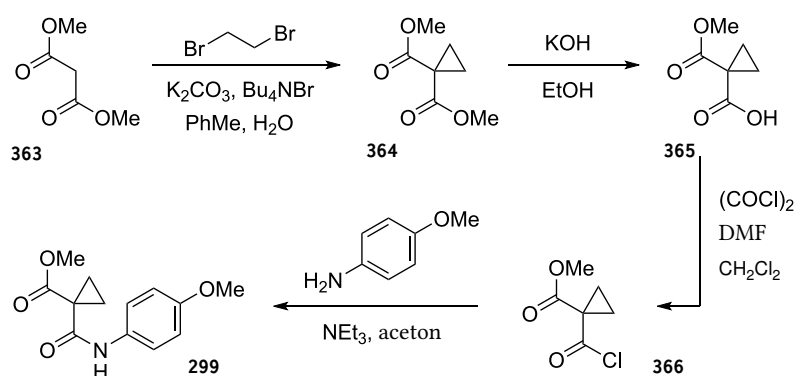
³⁶¹ W przypadku amidu będącego cieczą lub olejem dodawałem przygotowany osobno roztwór amidu do zawiesiny odczynnika Schwartza.

³⁶² W przypadku prowadzenia reakcji w obniżonej temperaturze dodałem rozpuszczalnik do samego odczynnika Schwartza, ochłodziłem w łaźni izopropanol–suchy lód, i dopiero dodałem amid.

³⁶³ W przypadku allilotributylocyny użyłem 0,6 mmol.

czym ochłodziłem do 0 °C w łaźni izopropanol-suchy lód i dodałem 0,22 mmol Tf₂O. Mieszałem przez 20 min, po czym dodałem 0,22 mmol Et₃SiH w 0 °C, a następnie pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej i mieszałem przez noc. Ponownie ochłodziłem mieszaninę do 0 °C, dodałem 0,3 mmol BF₃·Et₂O, a po 40 min dodałem jeszcze 0,6 mmol allilotributylocyny. Mieszałem przez noc, pozwalając by mieszanina ogrzała się do temperatury pokojowej. Po tym czasie wylałem na 5 ml NaHCO_{3(aq)}, ekstrahowałem 3 × 4 mL CH₂Cl₂, zebrane frakcje organiczne przemyłem 3 × 5 mL 10 % NH₄F_(aq), suszyłem MgSO₄, po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej.

Substraty do badań nad aktywacją amidoestrów

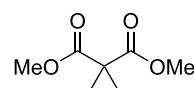


Schemat 103: Synteza związku modelowego **299** do prób aktywacji i reduktywnej funkcjonalizacji amidoestrów o strukturze kwasu malonowego.

364: 1,1-cyclopropylodikarboksylan dimetylu

W kolbie umieściłem 17,25 g K₂CO₃, 25 mL PhMe, 0,25 mL H₂O, 0,2 g Bn₄N⁺Br⁻, 5,8 mL malonianu dimetylu oraz 8,7 mL 1,2-dibromoetanu. Mieszałem intensywnie przez 4 d, po czym odsączyłem. Osad przemyłem 3 × 25 mL toluenu. Zebrane frakcje organiczne odparowałem przy użyciu wyparki rotacyjnej. Na podstawie analizy ¹H-NMR oszacowałem skład mieszaniny na ok. 1 : 1 substratu i produktu. Dodałem do mieszaniny jeszcze 9 g K₂CO₃, 25 mL PhMe, 2 mL H₂O, 0,1 g Bn₄N⁺Br⁻ oraz 4,5 mL 1,2-dibromoetanu. Mieszałem przez noc w atmosferze argonu pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 115 °C. Po tym czasie odsączyłem i destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mbar). Otrzymałem 3,14 g cieczy (40 % wydajności).

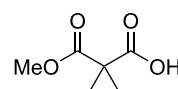
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,73 (s, 6 H), 1,45 (s, 4 H)



Analiza ¹H-NMR zgodna z literaturą.

365: kwas 1-(metoksykarbonylo)cyklopropanokarboksylowy

Do 3 g związku **364** dodałem 1066 mg KOH rozpuszczonego w 15 mL bezwodnego MeOH w atmosferze argonu. Mieszałem we wrzeniu przez 2 h, po czym usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany osad rozpuściłem w 10 mL H₂O, doprowadziłem do pH = 7 za pomocą 10 % HCl_{aq}, nasyciłem NaCl

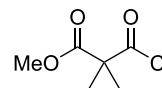


i ekstrahowałem 4×10 mL Et₂O. Zebrane frakcje organiczne suszyłem MgSO₄ i usunąłem z nich rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymałem 2,22 g cieczy, będącej mieszaniną substratu i produktu w stosunku 1 : 4,44 wg. analizy ¹H-NMR (66 % wydajności). Mieszaninę użyłem w następnym etapie syntezy bez oczyszczania.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,79 (s, 3 H), 1,88–1,82 (m, 2 H), 1,80–1,73 (m, 2 H)

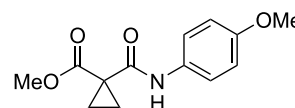
366: chlorek kwasu 1-(metoksykarbonylo)cyklopropanokarboksylowego

Nieoczyszczony związek **365** rozpuściłem w 40 mL bezwodnego CH₂Cl₂ w atmosferze argonu. Dodałem 2,2 mL chlorku oksalilu i 3 krople DMF (dimetyloformamid). Mieszałem w temperaturze pokojowej przez 100 min, po czym usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produktu użyłem w następnym etapie syntezy bez oczyszczania.



299: 1-[(4-metoksyfenylo)karbamilo]cyklopropanokarboksylan metylu

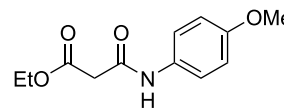
W atmosferze argonu rozpuściłem surową mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek **366** w 20 mL acetonu. Dodałem 1550 mg p-anizydyny oraz 1,75 mL Et₃N. Mieszałem w temperaturze pokojowej przez noc, po czym usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany osad zawiesiłem w 25 mL, ekstrahowałem 4×15 mL, suszyłem MgSO₄, odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 20 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem 2,5 g produktu (80 % wydajności).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,65 (s, 1 H), 7,57–7,37 (m, 2 H), 6,93–6,76 (m, 2 H), 3,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 3 H), 3,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 3 H), 1,83–1,75 (m, 2 H), 1,67–1,60 (m, 2 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 174,4, 166,5, 156,3, 131,4, 121,8, 114,1, 55,5, 52,4, 26,4, 20,5; **IR (film)** 3277, 3234, 3136, 3078, 3029, 2961, 2841, 2045, 1889, 1769, 1700, 1658, 1613, 1598, 1544, 1512, 1444, 1409, 1354, 1322, 1305, 1280, 1248, 1202, 1150, 1113, 1087, 1027; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₅NO₄Na: 272,0899 zarejestrowane: 272,0902

301: 3-[(4-metoksyfenylo)amino]-3-oksopropanian etylu

W kolbie umieściłem 2,24 g anizydyny i 2,8 mL trietyloaminy, które rozpuściłem w 70 mL acetonu. Następnie dodałem 2,53 mL chlorku etylomalonylu, powoli wkraplając. Mieszałem przez 1 h w temperaturze pokojowej, po czym usunąłem rozpuszczalnik za pomocą wyparki obrotowej. Dodałem 50 mL 2 M HCl_(aq), a otrzymaną zawiesinę poddałem ekstrakcji używając 5×30 mL Et₂O. Zebrane frakcje organiczne suszyłem MgSO₄, po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Odmyłem barwne zanieczyszczenie zimnym Et₂O, a pozostała ciał stałe suszyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem 2,96 g produktu w postaci białego ciała stałego (68 % wydajności).



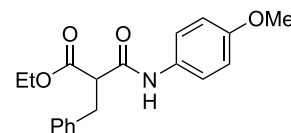
Analiza ¹H-NMR zgodna z literaturą.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6,82–6,73 (m, 2 H), 6,67–6,55 (m, 2 H), 5,88–5,75 (m, 1 H), 5,15–5,11 (m, 1 H), 5,11–5,06 (m, 1 H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,84–3,76 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,65–3,47 (m, 1 H), 2,59–2,43

(m, 2 H), 2,41–2,28 (m, 2 H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171,9, 152,5, 141,0, 134,3, 118,2, 115,5, 115,0, 60,4, 55,8, 51,2, 38,6, 38,6, 14,2

302: 2-benzylo-3-[(4-metoksyfenylo)amino]-3-oksopropanian etylu

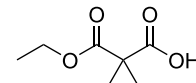
Do wygrzanej w płomieniu palnika i wypełnionej argonem kolby odważyłem 1,66 g związku **301**, dodałem 40 mL THF i ochłodziłem do -10°C w łaźni izopropanol-suchy lód. Dodałem 280 mg NaH w postaci 60 % zawiesiny w oleju mineralnym i mieszałem w -10°C przez 30 min. Wyjąłem mieszaninę z łaźni chłodzącej i po chwili dodałem 2,49 mL PhCH_2Br . Mieszałem w temperaturze pokojowej przez noc. Po tym czasie odsączyłem sole nieorganiczne na celicie i odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem za pomocą chromatografii *flash* używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 10–40 %. Otrzymałem 1,25 g produktu w postaci białego ciała stałego (55 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,41 (s, 1 H), 7,40–7,32 (m, 2 H), 7,29–7,16 (m, 5 H), 6,89–6,77 (m, 2 H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,61 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1 H), 3,37–3,30 (m, 1 H), 3,29–3,22 (m, 1 H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171,6, 165,7, 156,6, 137,6, 130,6, 128,9, 128,5, 126,9, 121,9, 114,1, 61,7, 55,4, 55,3, 37,0, 13,9; IR (film) 3302, 3138, 3063, 3030, 2980, 2935, 2836, 1738, 1658, 1604, 1545, 1512, 1455, 1442, 1414, 1369, 1298, 1245, 1171, 1111, 1033; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 350,1372 zarejestrowane: 350,1372

367: 2,2-dimetylomalonian monoetylu

W 100 ml bezwodnego EtOH w atmosferze argonu rozpuściłem 4,6 g metalicznego sodu, po czym powoli dodałem 15,2 g malonianu dietylu, a następnie 15,4 g jodku metylu. Grzałem pod chłodnicą zwrotną przez 1 h. Po ostygnięciu mieszaniny usunąłem rozpuszczalnik i nadmiar MeI za pomocą wyparki rotacyjnej. Otrzymałą zawiesinę wylałem na 50 ml H_2O , rozdzieliłem fazy i ekstrahowałem fazę wodną 2×25 mL Et_2O . Połączone fazy organiczne przemyłem 25 ml solanki i suszyłem MgSO_4 .



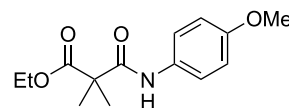
Analiza $^1\text{H-NMR}$ zgodna z literaturą.

Bez dalszego oczyszczania rozpuściłem 7,0 g otrzymanego 2,2-dimetylomalonianu dietylu w 30 ml THF i dodałem 300 ml H_2O . Ochłodziłem mieszaninę do 0°C , po czym powoli dodałem 1,67 g KOH rozpuszczonego w 60 ml H_2O i mieszałem przez 1 h, utrzymując roztwór w temperaturze 0°C . Następnie dodałem 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ do uzyskania pHw zakresie 2–3. Nasyciłem roztwór chlorkiem sodu, ekstrahowałem 4×100 mL Et_2O , suszyłem MgSO_4 , po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem destylując pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierałem destylat w temperaturze 120 – 125°C , otrzymując 2,76 g produktu w postaci bezbarwnej cieczy (58 % wydajności.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,47 (s, 6 H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

303: 2,2-dimetylo-3-[(4-metoksyfenylo)amino]-3-oksopropanian etylu

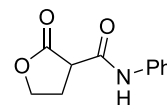
957 mg związku **367** rozpuściłem w 20 ml suchego CHCl_2 w atmosferze argonu, dodałem 1,0 ml chlorku oksalilu i 2 krople DMF. Po 2 h mieszania w temperaturze pokojowej, usunąłem z mieszaniny lotne ciecze przy użyciu wyparki rotacyjnej. Do przygotowanego w ten sposób chlorku kwasowego wkropliłem powoli przygotowany wcześniej roztwór 741 mg anizydyny i 840 μl Et_3N w 10 ml acetonitrylu. Mieszałem w temperaturze pokojowej przez 1 h, po czym usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany surowy produkt zawiesiłem w 12 ml 2 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, ekstrahowałem $4 \times 8 \text{ mL}$ Et_2O , suszyłem MgSO_4 i usunąłem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem krystalizując z mieszaniny octanu etylu z heksanem, otrzymując 1,22 g produktu w postaci białego ciała stałego (77 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,44 (s, 1 H), 7,46–7,33 (m, 1 H), 6,89–6,76 (m, 2 H), 4,21 (q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 1,52 (s, 6 H), 1,28 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3 H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 175,5, 169,6, 156,4, 130,9, 121,7, 114,1, 61,9, 55,5, 50,2, 23,9, 14,0; **IR (film)** 3291, 3131, 3062, 2982, 2940, 2838, 1730, 1653, 1602, 1535, 1513, 1469, 1443, 1414, 1388, 1364, 1316, 1301, 1237, 1176, 1140, 1112, 1030; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$: 288,1212 zarejestrowane: 288,1216

304: 2-okso-N-fenylotetrahydrofuran-3-karboksyamid

Związek ten był dostępny na stanie zespołu badawczego w którym realizowana była niniejsza dysertacja. Analiza $^1\text{H-NMR}$ oraz $^{13}\text{C-NMR}$, zgodna z danymi dostępnymi w literaturze, jednoznacznie potwierdza jego strukturę.

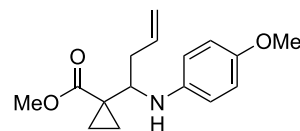


Analiza $^1\text{H-NMR}$ zgodna z literaturą.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,91 (s, 1 H), 7,57–7,51 (m, 2 H), 7,36–7,29 (m, 2 H), 7,16–7,10 (m, 1 H), 4,47 (td, $J = 8,9, 4,1 \text{ Hz}$, 1 H), 4,35 (td, $J = 8,8, 7,4 \text{ Hz}$, 1 H), 3,60 (t, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1 H), 2,81 (dq, $J = 13,3, 8,8 \text{ Hz}$, 1 H), 2,59 (dddd, $J = 13,6, 9,7, 7,5, 4,1 \text{ Hz}$, 1 H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 175,8, 163,0, 137,2, 129,0, 124,8, 120,0, 67,6, 45,8, 24,5

Funkcjonalizowane aminy wywiedzione z amido-estrów
300a: 1-(1-[(4-metoksyfenylo)amino]but-3-en-1-yl)cyklopropanokarboksylan metylu

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego argonem naczynia Schlenka odważyłem 51,5 mg odczynnika Schwartza oraz 50,0 mg amidu **299**, dodałem 1,0 mL THF. Mieszałem do sklarowania roztworu. W przepływie argonu dodałem 249 mg $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ oraz 186 μL allilotributylocyny. Mieszałem jeszcze przez noc, po czym wylałem na 5 mL $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$, przemyłem $3 \times 5 \text{ mL}$ 10 % $\text{NH}_4\text{F}_{\text{aq}}$. Zebrane frakcje organiczne suszyłem MgSO_4 , po czym odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 15 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem 16,9 mg produktu w postaci oleju (31 % wydajności).

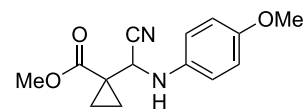


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,77–6,68 (m, 2 H), 6,60–6,51 (m, 2 H), 5,88–5,75 (m, 1 H), 5,09–5,04 (m, 1 H), 5,04–5,00 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,43 (dd, $J = 8,3, 5,5 \text{ Hz}$, 1 H), 2,62–2,48 (m, 1 H), 2,40–2,25

(m, 1 H), 1,20–1,13 (m, 2 H), 0,84–0,76 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 174,8, 135,7, 117,0, 115,1, 114,8, 56,6, 55,7, 51,7, 39,0, 26,7, 14,8, 13,0; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 276,1600 zarejestrowane: 276,1597; **IR (film)** 3399, 3074, 3000, 2951, 2907, 2832, 1715, 1640, 1619, 1513, 1438, 1366, 1293, 1240, 1192, 1158, 1129, 1092, 1038

300b: 1-(cyjano[(4-metoksyfenylo)amino]metylo)cyklopropanokarboksylan metylu

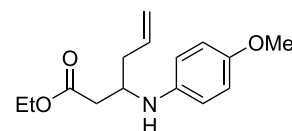
Synteza wg procedury **300a**. Użyłem 80 μL TMSCN jako nukleofila do funkcjonalizacji. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 20 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem 20,4 mg produktu w postaci oleju (39 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,85–6,79 (m, 2 H), 6,76–6,68 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,76 (s, 4 H), 3,74 (s, 0 H), 1,58–1,51 (m, 1 H), 1,47–1,39 (m, 1 H), 1,21–1,13 (m, 1 H), 1,14–1,06 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172,3, 154,4, 138,7, 118,0, 117,1, 115,0, 55,6, 52,6, 51,9, 26,6, 15,9, 13,9; **IR (film)** 3365, 3003, 2955, 2835, 1722, 1619, 1514, 1439, 1362, 1240, 1199, 1167, 1129, 1096, 1036; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 261,1239 zarejestrowane: 261,1241

305: 3-[(4-metoksyfenylo)amino]hex-5-enolan etylu

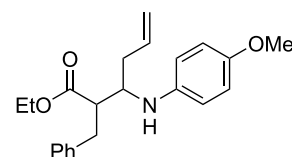
Synteza wg procedury **300a**. Użyłem 50,0 mg (0,21 mmol) **301** jako substratu i odpowiednią ilość pozostałych reagentów. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 10 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem 23,0 mg produktu w postaci oleju (42 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,82–6,73 (m, 2 H), 6,67–6,55 (m, 2 H), 5,88–5,75 (m, 1 H), 5,15–5,11 (m, 1 H), 5,11–5,06 (m, 1 H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,84–3,76 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,65–3,47 (m, 1 H), 2,59–2,43 (m, 2 H), 2,41–2,28 (m, 2 H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171,9, 152,5, 141,0, 134,3, 118,2, 115,5, 115,0, 60,4, 55,8, 51,2, 38,6, 38,6, 14,2; **IR (film)** 3374, 3074, 2979, 2934, 2832, 1729, 1639, 1619, 1512, 1465, 1442, 1411, 1373, 1295, 1239, 1178, 1094, 1036; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 264,1600 zarejestrowane: 264,1601

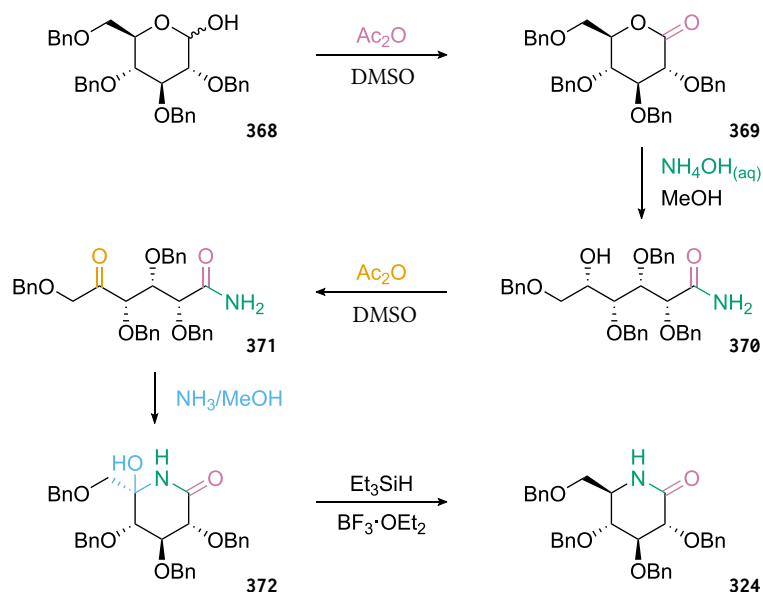
306: 2-benzyl-3-[(4-metoksyfenylo)amino]hex-5-enolan etylu

Synteza wg procedury **300a**. Użyłem 100 mg (0,306 mmol) **302** jako substratu i odpowiednią ilość pozostałych reagentów. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 10 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem 24,0 mg produktu w postaci oleju (22 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,28–7,25 (m, 1 H), 7,21–7,17 (m, 1 H), 7,16–7,13 (m, 2 H), 6,74–6,69 (m, 2 H), 6,48–6,43 (m, 2 H), 5,87–5,77 (m, 1 H), 5,11–5,09 (m, 1 H), 5,09–5,05 (m, 1 H), 4,11–4,00 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,58 (td, $J = 6,9, 4,4$ Hz, 1 H), 3,05–2,99 (m, 1 H), 2,99–2,94 (m, 1 H), 2,85 (dt, $J = 9,2, 6,0$ Hz, 1 H), 2,48–2,41 (m, 1 H), 2,22–2,13 (m, 1 H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 173,6, 152,3, 141,3, 139,3, 134,5, 128,9, 128,4, 126,3, 118,0, 115,3, 114,9, 60,4, 55,7, 55,2, 51,0, 36,2, 35,2, 14,2; **IR (film)** 3386, 3062, 3028, 2979, 2932, 2832, 1725, 1639, 1619, 1512, 1454, 1442, 1375, 1293, 1241, 1177, 1096, 1038; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 354,2069 zarejestrowane: 354,2070

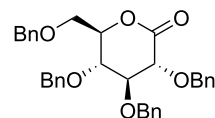
Laktamy wywiedzione z cukrów prostych



Rysunek 28: Synteza wywiedzionego z glukozy laktamu **324**. Kolorem zaznaczyłem ulegające przemianie fragmenty struktur, aby ułatwić śledzenie zmian następujących w każdym z etapów.

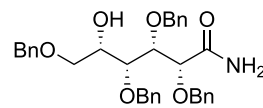
369: (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-tetrahydro-2*H*-piran-2-on

10,0 g perbenzylowanej glukozy rozpuściłem w 50 mL DMSO (dimetylosulfotlenek) i dodałem 30 mL Ac₂O. Mieszałem w temperaturze pokojowej, kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC, używając 40 % octanu etylu w heksanie jako eluentu. Reakcja zakończyła się dopiero po nocy; dodałem wtedy 200 mL H₂O i mieszałem intensywnie przez 15 min, a następnie zdekantowałem fazę wodną z nad organicznej. Płukałem w ten sposób jeszcze trzykrotnie. Otrzymany olej rozpuściłem w 50 mL CH₂Cl₂ i przemyłem 3 × 50 mL H₂O, suszyłem Na₂SO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Produktu użyłem w następnym etapie syntezy bez oczyszczania.



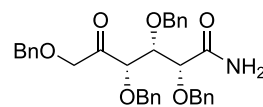
370: (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2,3,4,6-teterakis(benzylloksy)-5-hydroksyheksanamid

Nieoczyszczony związek **369** rozpuściłem w 40 mL MeOH, dodałem 60 mL wody amoniakalnej i mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Osad, który wytrącił się z mieszaniny odsączyłem na lejku szklanym pod zmniejszonym ciśnieniem i osuszyłem na powietrzu, otrzymując surowy związek **370**.



371: (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2,3,4,6-teterakis(benzylloksy)-5-oksoksyheksanamid

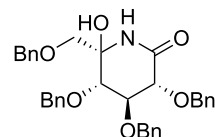
Związek **370** z poprzedniego etapu rozpuściłem w 40 mL DMSO i dodałem 25 mL Ac₂O i mieszałem w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą TLC, używając 50 % octanu etylu w heksanie jako eluentu. Reakcja zakończyła się dopiero po nocy; dodałem wtedy do mieszaniny 200 mL H₂O i mieszałem intensywnie przez 15 min. Zdekantowałem fazę wodną z nad powstałego



woskowatego oleju, który następnie rozpuściłem w 100 mL Et₂O oraz 50 mL CH₂Cl₂ i przemyłem 2 × 150 mL H₂O oraz 2 × 50 mL solanki. Suszyłem MgSO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany w ten sposób surowy związek **371** wykorzystałem bez oczyszczania w kolejnym etapie syntezy.

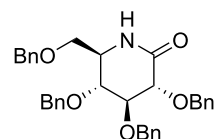
372: (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-6-hydroksypiperydyn-2-on

Surowy związek **371** rozpuściłem w 300 mL przygotowanego wcześniej 8 M roztworu NH₃ w MeOH. Mieszałem przez 2 h, kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC, 50 % octanu etylu w heksanie jako eluentu, a następnie pozwoliłem by amoniak odparował przez noc. Pozostały rozpuszczalnik usunąłem przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany w ten sposób surowy związek **372** wykorzystałem bez oczyszczania w kolejnym etapie syntezy.



324: (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-piperydyn-2-on

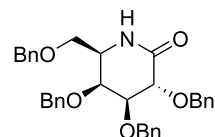
Rozpuściłem 14,4 mL Et₃SiH w 250 mL suchego acetonitrylu, ochłodziłem do -25 °C i dodałem 11,3 mL BF₃·OEt₂. Mieszałem przez 15 min, pozwalając mieszaninie ogrzać się do 0 °C, po czym wkropliłem w ciągu 1 h roztwór uzyskanego w poprzednim etapie surowego związku **372** w 250 mL CH₂Cl₂, utrzymując stałą temperaturę. Prowadziłem reakcję przez dodatkowe 30 min a następnie terminowałem ją, dodając 150 mL NaHCO_{3(aq)}. Rozcieńczyłem mieszaninę 200 mL CH₂Cl₂ i oddzieliłem fazę wodną, którą następnie ekstrahowałem 2 × 50 mL CH₂Cl₂. Połączone fazy organiczne suszyłem MgSO₄, usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej i oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 10–40 %. Otrzymałem 4,4 g produktu w postaci białego ciała stałego (46 % wydajności całej syntezy).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,45–7,14 (m, 20 H), 5,98 (s, 1 H), 5,17 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,84 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,90 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 3,63–3,55 (m, 2 H), 3,53 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,32–3,20 (m, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 170,4, 137,8, 137,5, 137,2, 128,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 82,3, 78,7, 77,0, 74,7, 74,6, 73,3, 70,0, 53,7; **IR (film)** 3206, 3030, 2867, 1682, 1454, 1070, 696; **HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for C₃₄H₃₅NNaO₅:** 560,2407 found: 560,2394; [α_D^{23}] = 121,1 (*c* = 0.08, CH₂Cl₂); **tmp. topnieni** 105–106 °C

329: (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-piperydyn-2-on

Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy wywiedzionego z glukozy laktamu **324**, wychodząc 5,0 g z galaktozy. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 30–50 %. Otrzymałem produkt w postaci żółtego oleju (47 % wydajności całej syntezy).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37–7,19 (m, 20 H), 6,06 (s, 1 H), 4,92–4,89 (m, 1 H), 4,65 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 4,56–4,54 (m, 1 H), 4,48 (dd, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 2 H), 4,36 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 3,92 (td, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 4,2, 2,1 Hz, 1 H), 3,77 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 3,68 (dd, *J* = 9,1, 3,4 Hz, 1 H), 3,31 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 171,1,

137,7, 137,5, 137,4, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 75,1, 73,6, 73,4, 73,3, 73,1, 72,4, 71,7, 71,2, 52,2; **IR (film)** 3211, 3030, 2867, 1676, 1453, 1454, 1107, 736, 697; **HRMS (ESI-TOF)** m/z calcd for $C_{34}H_{35}NNaO_5$: 560,2407 found: 560,2402; $[\alpha_D^{23}] = 64$ ($c = 0.35$, $CHCl_3$)

Funkcjonalizowane iminocukry

Procedura syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów

Poniższa procedura jest zmodyfikowaną wersją ogólnej procedury wykorzystującej odczynnik Schwartza.

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 0,36 mmol odczynnika Schwartza³⁶⁴ oraz 0,2 mmol laktamu i dodałem 4,0 mL suchego THF³⁶⁵. Mieszałem do sklarowania roztworu, zwykle około 2 h. W przepływie argonu dodałem 0,22 mmol wybranego izocyjanku³⁶⁶ oraz 0,22 mmol (29,1 μ L) $TMSN_3$. Mieszałem przez noc, po czym odparowałem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej i oczyszczałem chromatograficznie.

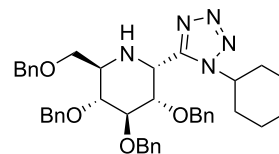
³⁶⁴ Według doświadczeń z badań prowadzonych wcześniej w zespole Furmana 1,6 ekwiw. jest optymalną ilością odczynnika Schwartza do aktywacji laktamów wywiedzonych z cukrów prostych: Szcześniak i in. (2014a), cyt. na s. 46.

³⁶⁵ W przypadku laktamu nie będącego ciałem stałym dodawałem 2,0 ml jego roztworu w THF do zawiesiny odczynnika Schwartza w 2,0 ml THF.

³⁶⁶ Rozpuszczonego w 0,5 mL suchego THF, jeśli nie była to ciecz.

326a: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloksi)-6-((benzyloksi)metylo)-2-(1-cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-yl)pi-perydyna

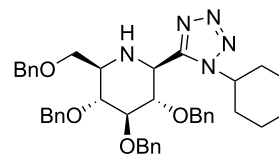
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 26,7 μ L (0,22 mmol) izocyjanku cykloheksyłu. Oczyszczałem chromatograficznie na Florisilu[®], używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 25–40%. Otrzymałem produkt w postaci białych igieł (73% wydajności). Rekrystalizowałem z mieszaniny eteru dietylowego i heksanu aby uzyskać kryształy do analizy rentgenostrukturalnej.



¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,58–6,95 (m, 20 H), 4,97–4,87 (m, 2 H), 4,90, 4,55 (ABq, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 4,84, 4,58 (ABq, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 4,67 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,39, 4,34 (ABq, $J = 11,8$ Hz, 2 H), 4,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 4,02–3,92 (m, 1 H), 3,84 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Hz, 1 H), 3,61–3,54 (m, 1 H), 3,51 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 3,51–3,45 (m, 1 H), 3,43–3,34 (m, 1 H), 2,04–1,64 (m, 7 H), 1,31–1,10 (m, 3 H); **¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 152,3, 138,7, 138,7, 138,3, 137,9, 128,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,0, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,6, 127,6, 127,5, 83,2, 80,9, 80,4, 75,6, 74,6, 74,5, 73,2, 69,6, 57,6, 53,9, 49,8, 33,3, 32,5, 25,3, 25,3, 24,8; **IR (film)** 3334, 3087, 3062, 3030, 2934, 2861, 1953, 1874, 1811, 1604, 1586, 1496, 1453, 1362, 1292, 1247, 1209, 1095, 1068, 1028, 1002; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{41}H_{47}N_5O_4Na$: 696,3526, zarejestrowane: 696,3503; $[\alpha_D^{23}] = 27,3$ ($c = 2.10$, CH_2Cl_2); **t. topnienia** 166–167°C

327a: (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloksi)-6-((benzyloksi)metylo)-2-(1-cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-yl)pi-perydyna

Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, ale dodając przed etapem addycji izocyjanku 0,5 μ L suchego MeOH do mieszaniny. Wyszedłem z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i użyłem 26,7 μ L (0,22 mmol) izocyjanku cykloheksyłu. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie

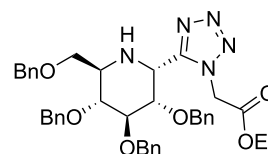


30–40 %. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (37 % wydajności).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,62–7,12 (m, 20 H), 4,83, 4,74 (ABq, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 4,78, 4,68 (ABq, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 4,76, 4,46 (ABq, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 4,58, 4,44 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,05–4,00 (m, 1 H), 3,83–3,76 (m, 1 H), 3,70–3,59 (m, 3 H), 3,53–3,47 (m, 1 H), 3,44–3,37 (m, 1 H), 3,03–2,98 (m, 1 H), 1,85–1,75 (m, 2 H), 1,62–1,50 (m, 3 H), 1,37–1,27 (m, 3 H), 1,19–1,01 (m, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 168,5, 137,3, 137,2, 137,1, 136,3, 127,5, 127,4, 127,3, 127,3, 127,2, 127,1, 127,0, 126,9, 126,9, 126,7, 126,7, 126,6, 81,7, 78,8, 78,6, 73,9, 73,6, 73,1, 71,9, 68,9, 55,1, 54,0, 46,6, 31,9, 24,5, 23,4; **IR (film)** 3340, 3087, 3062, 3030, 2928, 2854, 1951, 1874, 1809, 1666, 1529, 1496, 1453, 1363, 1311, 1252, 1208, 1070, 1028; **HRMS (ESI-TOF) m/z** obliczone dla C₄₁H₄₈N₅O₄: 674,3706, zarejestrowane: 674,3685; [α_D²³] = 21,5 (*c* = 1.00, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 153–154°C

326b: (5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)piperdyn-2-ylo)-1*H*-tetrazol-1-ylo)-octan etylu

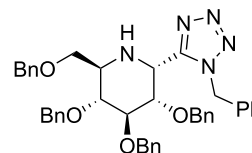
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 24,0 μL (0,22 mmol) izocyjanooctanu etylu. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w CH₂Cl₂ w gradiencie 3–7 %. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (49 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,35–7,03 (m, 20 H), 5,12, 4,61 (ABq, *J* = 17,7 Hz, 2 H), 4,85, 4,78 (ABq, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 4,79, 4,45 (ABq, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 4,71, 4,49 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,46–4,42 (m, 1 H), 4,33, 4,27 (ABq, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 4,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,81 (dd, *J* = 8,9, 5,7 Hz, 1 H), 3,48 (dd, *J* = 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 3,43 (dd, *J* = 9,7, 8,4 Hz, 1 H), 3,40 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,15 (ddd, *J* = 9,7, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 164,8, 153,1, 137,6, 137,5, 137,2, 136,8, 127,6, 127,4, 127,3, 127,3, 127,0, 127,0, 127,0, 126,8, 126,7, 126,7, 126,6, 126,5, 81,5, 79,5, 78,7, 74,4, 73,5, 73,1, 72,1, 68,4, 61,5, 52,9, 48,9, 47,1, 13,0; **IR (film)** 3337, 3087, 3062, 3030, 2982, 2908, 2868, 1955, 1877, 1811, 1751, 1604, 1496, 1453, 1396, 1373, 1308, 1211, 1094, 1069, 1027; **HRMS (ESI-TOF) m/z** obliczone dla C₃₉H₄₃N₅O₆: 678,3292, zarejestrowane: 678,3286; [α_D²³] = 23,0 (*c* = 1.00, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 94–95°C

326c: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-[(benzylloksy)metylo]-2-(1-benzyl-1*H*-tetrazol-5-ylo)piperdyna

Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 26,8 μL (0,22 mmol) izocyjanu benzylu. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 10–40 %. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (18 % wydajności).

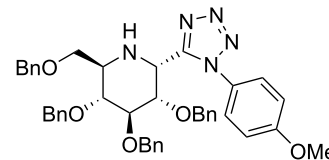


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,30–6,89 (m, 25 H), 5,44, 5,06 (ABq, *J* = 15,6 Hz, 2 H), 4,86, 4,81 (ABq, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,80, 4,44 (ABq, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 4,61, 4,35 (ABq, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 4,59 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,26, 4,21 (ABq, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 4,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 3,70 (dd, *J* = 9,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,36–3,29 (m, 3 H), 3,12 (ddd, *J* = 9,7, 5,1, 2,8 Hz, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, cdcl₃):** δ (ppm) 153,1, 138,7, 138,5, 138,3, 137,8, 133,7, 129,2, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,3, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,6, 127,5, 127,5, 127,1, 83,0, 80,6, 80,1, 75,7, 74,6, 73,9, 73,1, 69,6, 53,6, 50,7, 49,6; **IR (film)** 3334, 3087, 3062, 3031, 2923, 2858, 1954, 1875, 1811, 1731, 1680, 1604, 1496, 1453, 1361, 1313, 1259, 1208, 1069, 1028, 1002; **HRMS (ESI-TOF) m/z**

obliczone dla $C_{42}H_{44}N_5O_4$: 682,3393, zarejestrowane: 682,3383; $[\alpha_D^{23}] = 19,4$ ($c = 1,07$, CH_2Cl_2); **t. topnienia** 160–161°C

326d: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-(4-metoksyfenylo)-1*H*-tetrazol-5-ylo)piperydyna

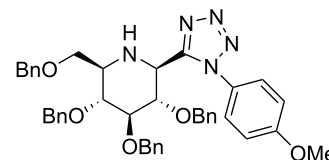
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 29,3 mg (0,22 mmol) izocyjanku 4-metoksyfenylnu rozpuszczonego w 0,5 mL suchego THF. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 25 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (23 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,35–7,14 (m, 20 H), 7,03–6,99 (m, 2 H), 6,91–6,86 (m, 2 H), 4,94 (ABq, $J = 11,1$ Hz, 2 H), 4,92, 4,56 (ABq, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 4,85–4,79 (m, 1 H), 4,69, 4,43 (ABq, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 4,40, 4,34 (ABq, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 4,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,72 (dd, $J = 9,5, 6,3$ Hz, 1 H), 3,60–3,51 (m, 2 H), 3,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160,9, 153,5, 138,8, 138,7, 138,0, 137,9, 128,4, 128,4, 128,4, 128,3, 128,0, 127,8, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,5, 127,5, 127,1, 126,3, 114,7, 83,2, 80,8, 80,4, 75,7, 74,7, 73,8, 73,2, 69,7, 55,7, 53,7, 49,2; **IR (film)** 3652, 3329, 3062, 3030, 2909, 2867, 2053, 1955, 1879, 1813, 1607, 1589, 1517, 1454, 1362, 1306, 1255, 1209, 1098, 1068, 1027; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{42}H_{44}N_5O_5$: 698,3342, zarejestrowane: 698,3341; $[\alpha_D^{23}] = 54,5$ ($c = 0,99$, CH_2Cl_2); **t. topnienia** 156–157°C

327b: (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-(4-metoksyfenylo)-1*H*-tetrazol-5-ylo)piperydyna

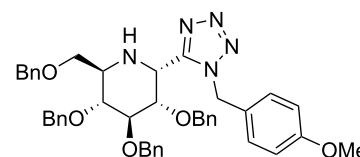
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 29,3 mg (0,22 mmol) izocyjanku 4-metoksyfenylnu rozpuszczonego w 0,5 mL suchego THF. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 25 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem produkt w postaci żółtego, woskowatego oleju (6 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,63–7,55 (m, 2 H), 7,49–7,28 (m, 20 H), 7,10–7,02 (m, 2 H), 4,88, 4,65 (ABq, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,80, 4,59 (ABq, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 4,52–4,48 (m, 1 H), 4,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 4,41–4,36 (m, 1 H), 4,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,81 (dd, $J = 9,3, 5,0$ Hz, 1 H), 3,57 (dd, $J = 9,3, 4,1$ Hz, 1 H), 3,05 (bs, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160,8, 153,8, 138,5, 138,5, 138,3, 138,1, 128,4, 128,4, 128,3, 127,9, 127,8, 127,8, 127,8, 127,6, 127,6, 127,6, 127,5, 126,7, 126,6, 114,6, 79,0, 76,7, 76,0, 73,8, 73,1, 73,0, 72,8, 69,0, 55,6, 55,4, 48,9; **IR (film)** 3330, 3061, 3029, 2924, 2854, 1952, 1878, 1728, 1607, 1517, 1497, 1454, 1364, 1306, 1256, 1208, 1174, 1096, 1027; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{42}H_{44}N_5O_5$: 698,3342, zarejestrowane: 698,3348; $[\alpha_D^{23}] = 8,7$ ($c = 0,27$, CH_2Cl_2)

326e: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-(4-metoksybenzylo)-1*H*-tetrazol-5-ylo)piperydyna

Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 32,4 mg (0,22 mmol) izocyjanku 4-metoksybenzylnu rozpuszczonego w 0,5 mL suchego THF. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu eteru

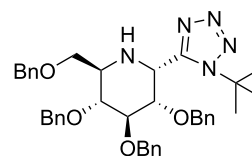


tert-butyloowo metylowego w CH₂Cl₂ w gradiencie 0–3%. Otrzymałem produkt w postaci białych igieł (42% wydajności).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,33–7,18 (m, 18 H), 7,13–7,09 (m, 2 H), 6,97–6,94 (m, 2 H), 6,75–6,72 (m, 2 H), 5,43, 5,09 (ABq, *J* = 15,4 Hz, 2 H), 4,92, 4,88 (ABq, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,87, 4,51 (ABq, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 4,68, 4,42 (ABq, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 4,65 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,34, 4,30 (ABq, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 4,29 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 3,81–3,76 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,45–3,37 (m, 3 H), 3,24–3,18 (m, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 159,8, 152,9, 138,8, 138,6, 138,3, 137,8, 128,8, 128,6, 128,4, 128,4, 128,3, 128,1, 127,9, 127,8, 127,8, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 114,6, 83,1, 80,7, 80,0, 75,7, 74,6, 73,9, 73,1, 69,5, 55,2, 53,7, 50,4, 49,6; **IR (film)** 3335, 3087, 3062, 3030, 2908, 2866, 1954, 1877, 1812, 1613, 1586, 1515, 1496, 1454, 1398, 1361, 1306, 1293, 1252, 1208, 1178, 1093, 1069, 1029, 1002; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₄₃H₄₆N₅O₅: 712,3499, zarejestrowane: 712,3484; [α_D²³] = 22,1 (*c* = 1,00, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 139–142°C

326f: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-(*tert*-butylo)-1*H*-tetrazol-5-yl)pi-perydyna

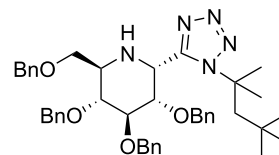
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 22,6 μL (0,22 mmol) izocyjanku *tert*-butylu. Etap addycji prowadziłem przez 12 d. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 10–40%. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (40% wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32–6,96 (m, 20 H), 4,98 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,88, 4,87 (ABq, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,85, 4,49 (ABq, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 4,76, 4,53 (ABq, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 4,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,30, 4,27 (ABq, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 3,79 (dd, *J* = 9,5, 6,4 Hz, 1 H), 3,52–3,46 (m, 1 H), 3,43 (t, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 3,40–3,37 (m, 1 H), 3,09 (ddd, *J* = 10,0, 4,7, 2,7 Hz, 1 H), 1,54 (s, 9 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 152,4, 138,9, 138,7, 138,2, 137,9, 128,4, 128,4, 128,4, 128,3, 128,1, 127,7, 127,7, 127,7, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 83,5, 81,4, 80,6, 75,7, 74,6, 74,3, 73,1, 69,7, 61,2, 53,2, 50,5, 30,2; **IR (film)** 3328, 3087, 3061, 3030, 2984, 2915, 2866, 1954, 1875, 1812, 1728, 1604, 1496, 1453, 1400, 1363, 1334, 1285, 1238, 1211, 1094, 1069, 1028; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₃₉H₄₆N₅O₄: 648,3550, zarejestrowane: 648,3542; [α_D²³] = 37,1 (*c* = 0,54, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 164–165°C

326g: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-(*tert*-oktylo)-1*H*-tetrazol-5-yl)pi-perydyna

Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z glukozy laktamu **324** i używając 40,9 μL (0,22 mmol) izocyjanku *tert*-oktylu. Etap addycji prowadziłem przez 3 d. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 40% octanu etylu w heksanie. Otrzymałem produkt w postaci żółtego oleju (48% wydajności).

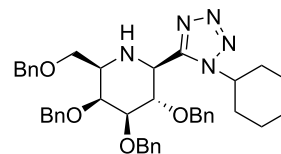


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34–7,01 (m, 20 H), 5,07 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,89, 4,87 (ABq, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,85, 4,50 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 4,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,74, 4,54 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,27, 4,27 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,77 (dd, *J* = 9,5, 6,4 Hz, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 9,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,45 (dd, *J* = 10,1, 8,9 Hz, 1 H), 3,35 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 3,02 (ddd, *J* = 10,1, 4,6, 2,7 Hz, 1 H), 2,06 (s, 1 H), 1,99 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 1,74 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 0,62 (s, 9 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 152,2, 138,9, 138,8, 138,2, 137,9, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,1, 127,8, 127,7, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 127,0, 83,6, 81,5, 80,7, 75,7, 74,6, 74,1, 73,2, 69,5, 65,1, 53,7, 53,0, 50,7, 31,6, 30,8, 30,5, 30,0; **IR**

(film) 3327, 3087, 3062, 3030, 2952, 2906, 2868, 1952, 1874, 1810, 1604, 1586, 1496, 1453, 1394, 1362, 1334, 1286, 1247, 1209, 1139, 1098, 1068, 1028, 1001; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{41}H_{55}N_5O_4Na$: 704,4152, zarejestrowane: 704,4152; $[\alpha_D^{23}] = 24,2$ ($c = 0.83$, CH_2Cl_2)

330a: (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloksi)-6-((benzyloksi)metylo)-2-(1-cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-ylo)pi-perydyna

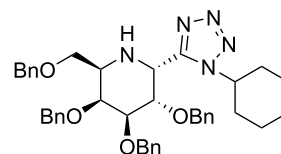
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z galaktozy laktamu **329** i używając 26,7 μ L (0,22 mmol) izocyjanku cykloheksyłu. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu mieszaniny $Et_3N/AcOEt$ /heksan w stosunku objętościowym 2:28:70. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (33 % wydajności).



1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,30–7,12 (m, 18 H), 6,97–6,91 (m, 2 H), 4,69, 4,33 (ABq, $J = 10,8$ Hz, 2 H), 4,60, 4,52 (ABq, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 4,53–4,50 (m, 2 H), 4,42, 4,41 (ABq, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 4,39 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,35–4,29 (m, 1 H), 4,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 3,88 (dd, $J = 3,7, 2,9$ Hz, 1 H), 3,84 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Hz, 1 H), 3,56 (dd, $J = 9,6, 5,1$ Hz, 1 H), 3,50 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1 H), 3,20 (q, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 1,94–1,49 (m, 7 H), 1,21–0,99 (m, 3 H); **^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 154,2, 138,6, 138,5, 138,4, 138,1, 128,8, 128,7, 128,7, 128,6, 128,2, 128,2, 128,1, 128,0, 128,0, 127,7, 79,2, 75,2, 75,0, 73,8, 72,4, 72,2, 70,3, 58,1, 55,2, 51,8, 33,4, 32,8, 25,5, 25,5, 25,1; **IR (film)** 3328, 3087, 3062, 3030, 2933, 2860, 1952, 1872, 1811, 1670, 1604, 1496, 1453, 1365, 1261, 1207, 1097, 1027; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{41}H_{48}N_5O_4$: 674,3706, zarejestrowane: 674,3694; $[\alpha_D^{23}] = 33,4$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2); **t. topnienia** 158–159°C

362a: (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloksi)-6-((benzyloksi)metylo)-2-(1-cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-ylo)pi-perydyna

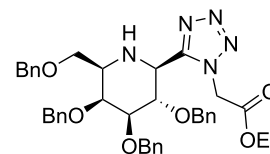
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, ale dodając przed etapem addycji izocyjanku 0,5 μ L suchego MeOH do mieszaniny. Wyszedłem z wywiedzionego z galaktozy laktamu **329** i użyłem 26,7 μ L (0,22 mmol) izocyjanku cykloheksyłu. Oczyszczałem metodą preparatywnej chromatografii wysokociśnieniowej, używając jako eluentu 10 % acetonu w toluenie. Otrzymałem produkt w postaci białego woskowatego oleju (3 % wydajności).



1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,37–7,23 (m, 18 H), 7,16–7,12 (m, 2 H), 4,91, 4,56 (ABq, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 4,79, 4,75 (ABq, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 4,78, 4,59 (ABq, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 4,46 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 4,43, 4,40 (ABq, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,32–4,25 (m, 1 H), 4,17–4,07 (bs, 1 H), 4,09 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 3,72 (td, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1 H), 3,52–3,44 (m, 1 H), 3,43–3,35 (m, 1 H), 2,00–1,91 (m, 1 H), 1,91–1,86 (m, 1 H), 1,86–1,74 (m, 3 H), 1,72–1,63 (m, 1 H), 1,25–1,11 (m, 4 H); **^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 152,8, 138,8, 138,6, 138,3, 138,0, 128,4, 128,4, 128,3, 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,5, 76,6, 75,3, 74,4, 74,2, 73,2, 72,9, 69,5, 57,8, 53,2, 49,9, 33,2, 32,5, 25,3, 25,2, 24,8; **IR (film)** 3316, 3061, 3031, 2923, 2855, 1952, 1876, 1811, 1733, 1668, 1604, 1496, 1453, 1365, 1266, 1208, 1097, 1027; **HRMS (ESI-TOF)** m/z obliczone dla $C_{41}H_{48}N_5O_4$: 674,3706, zarejestrowane: 674,3707; $[\alpha_D^{23}] = 21,8$ ($c = 0.17$, CH_2Cl_2)

330b: (5-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)piperydyn-2-yl)-1*H*-tetrazol-1-yl)-octan etylu

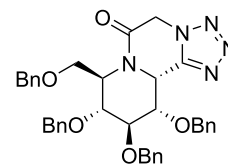
Otrzymałem zgodnie z procedurą syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów, wychodząc z wywiedzionego z galaktozy lak坦amu **329** i używając 24,0 μL (0,22 mmol) izocyjanooctanu etylu. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 30 % AcOEt w cykloheksanie. Otrzymałem produkt w postaci białego ciała stałego (30 % wydajności).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,38–7,13 (m, 20 H), 5,29, 5,26 (ABq, *J* = 17,3 Hz, 2 H), 4,74 (t, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,53, 4,44 (ABq, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 4,50, 4,46 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,40, 4,32 (ABq, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 4,36–4,32 (m, 1 H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,91–3,85 (m, 2 H), 3,71 (dd, *J* = 9,3, 4,2 Hz, 1 H), 3,53 (dd, *J* = 9,3, 3,8 Hz, 1 H), 3,16–2,98 (m, 1 H), 2,41 (s, 1 H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165,1, 153,8, 137,1, 136,9, 136,9, 136,8, 127,5, 127,4, 127,3, 127,3, 127,1, 126,9, 126,8, 126,8, 126,7, 126,6, 126,6, 126,5, 75,1, 72,4, 72,2, 72,1, 70,5, 70,1, 68,2, 61,1, 51,1, 50,5, 48,5, 13,1; **IR (film)** 3341, 3061, 3030, 2924, 2866, 1955, 1879, 1813, 1751, 1604, 1496, 1453, 1396, 1373, 1308, 1260, 1211, 1100, 1026; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₃₉H₄₃N₅O₆: 678,3292, zarejestrowane: 678,3298; [α_D²³] = –48,9 (*c* = 0.43, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 144–145°C

373: (8*R*,9*R*,10*R*,11*S*,11*aR*)-9,10,11-tris(benzylloksy)-8-((benzylloksy)metylo)-9,10,11,11*a*-tetrahydro-8*H*-pirydo[1,6-*a*]tetrazolo[5,1-*c*]pirazyn-6(5*H*)-on

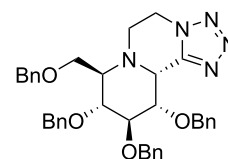
Rozpuściłem 70 mg (0,10 mmol) związku **326b** oraz 14,7 mg (0,12 mmol, 1,2 ekwiw.) kwasu benzoowego w 5,0 mL toluenu. Mieszankę ogrzałem do 70 °C i mieszałem przez 16 h. Po tym czasie schłodziłem do temperatury pokojowej, wylałem na 10 mL nasyconego NaHCO_{3(aq)} i ekstrahowałem 2 × 10 mL AcOEt. Zebrane fazy organiczne przemyłem 10 mL H₂O, suszyłem MgSO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 40 % eteru *tert*-butylowo-metylowego w heksanie. Otrzymałem produkt w postaci jasnożółtego, woskowatego oleju (95 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37–7,13 (m, 18 H), 6,80–6,77 (m, 2 H), 5,36–5,33 (m, 1 H), 5,29–5,25 (m, 1 H), 5,01 (dd, *J* = 17,3, 1,0 Hz, 1 H), 4,83 (dd, *J* = 17,3, 1,0 Hz, 1 H), 4,69, 4,53 (ABq, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 4,51, 4,48 (ABq, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 4,48, 4,39 (ABq, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,34, 4,01 (ABq, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 3,98 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 3,82 (t, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 3,81–3,78 (m, 2 H), 3,68 (dd, *J* = 10,4, 5,7 Hz, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161,6, 148,4, 137,6, 137,5, 136,9, 136,5, 128,7, 128,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,6, 77,5, 74,9, 73,0, 73,0, 72,6, 72,3, 72,3, 66,2, 52,1, 49,5, 47,9; **IR (film)** 3087, 3062, 3031, 2923, 2868, 1956, 1879, 1813, 1725, 1671, 1604, 1585, 1567, 1496, 1454, 1421, 1393, 1367, 1347, 1256, 1207, 1177, 1092, 1028; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₃₇H₃₇N₅O₅Na: 654,2692, zarejestrowane: 654,2670; [α_D²³] = –10,8 (*c* = 1.00, CH₂Cl₂)

374: (8*R*,9*S*,10*R*,11*S*,11*aR*)-9,10,11-tris(benzylloksy)-8-((benzylloksy)metylo)-5,6,9,10,11,11*a*-heksahydro-8*H*-pirydo[1,6-*a*]tetrazolo[5,1-*c*]pirazyna

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 6,6 mg (0,026 mmol, 1,6 ekwiw.) Cp₂Zr(H)Cl, dodałem 10 mg (0,016 mmol) związku **373** rozpuszczonego w 0,3 mL suchego THF i mieszałem w temperaturze pokojowej do sklarowania się mieszaniny (około 4 h). Dodałem

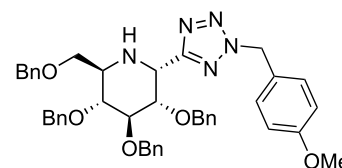


2,0 mg (0,048 mmol, 3,0 ekwiw.) NaBH₄ i mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałem 0,048 mL 1,0 M roztworu BH₃·THF w THF (0,048 mmol, 3,0 ekwiw.). Po kolejnych 3 d mieszania w temperaturze pokojowej wylałem na 2 mL H₂O, ekstrahowałem 3 × 5 mL AcOEt, zebrane fazy organiczne suszyłem MgSO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, jako eluentu używając eteru *tert*-butylowo-metylowego w CH₂Cl₂ w gradiencie 10–40 %. Otrzymałem produkt w postaci żółtego oleju (75 % wydajności).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34–7,24 (m, 12 H), 7,24–7,20 (m, 4 H), 7,18–7,14 (m, 2 H), 7,13–7,09 (m, 2 H), 4,58, 4,48 (ABq, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 4,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,53 (ddd, *J* = 12,7, 8,5, 4,5 Hz, 1 H), 4,46–4,38 (m, 4 H), 4,40, 4,27 (ABq, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 4,36 (dt, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 1 H), 4,20–4,16 (m, 1 H), 3,80 (dd, *J* = 10,1, 6,3 Hz, 1 H), 3,67 (dt, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1 H), 3,61 (dt, *J* = 7,5, 3,2 Hz, 2 H), 3,58 (dd, *J* = 10,1, 5,5 Hz, 1 H), 3,41–3,37 (m, 1 H), 3,18 (dt, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 150,8, 137,1, 136,8, 136,6, 136,4, 127,5, 127,5, 127,4, 127,4, 127,3, 126,9, 126,9, 126,8, 126,8, 126,7, 126,7, 126,6, 75,3, 73,0, 72,8, 72,6, 72,3, 71,5, 71,1, 66,1, 61,0, 50,6, 47,0, 44,2; **IR (film)** 3059, 3031, 2923, 2852, 1953, 1878, 1812, 1728, 1676, 1604, 1544, 1496, 1454, 1364, 1265, 1207, 1172, 1090, 1028; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₃₇H₃₉N₅O₄Na: 640,2900, zarejestrowane: 640,2892; [α_D²³] = 3,8 (*c* = 0.41, CH₂Cl₂)

333: (*2R,3S,4R,5R,6R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(2-(4-metoksyfenylo)-2*H*-tetrazol-5-ylo)piperydyna

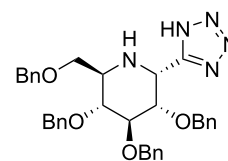
Rozpuściłem 20,0 mg (0,028 mmol) związku **326e** w 0,5 mL TFA i mieszałem w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie odparowałem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej, rozpuściłem pozostałość w 20 mL CH₂Cl₂, przemyłem 20 mL nasyconego NaHCO_{3(aq)} oraz 20 mL solanki, suszyłem MgSO₄ i ponownie usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym w eluencie 5 % AcOEt w CH₂Cl₂. Otrzymałem produkt w postaci bezbarwnego oleju (95 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,32–7,12 (m, 22 H), 6,84–6,79 (m, 2 H), 5,68 (ABq, *J* = 14,5 Hz, 2 H), 4,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,88, 4,52 (ABq, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,87, 4,77 (ABq, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,66, 4,57 (ABq, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 4,36 (ABq, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 4,38–4,32 (m, 1 H), 3,90 (dd, *J* = 9,2, 6,5 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,63–3,58 (m, 1 H), 3,49–3,41 (m, 3 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165,2, 159,8, 138,9, 138,4, 137,9, 137,8, 129,7, 128,3, 128,2, 128,2, 128,2, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,6, 127,5, 127,5, 127,4, 125,4, 114,2, 82,9, 80,4, 80,0, 75,5, 74,9, 73,0, 72,2, 70,2, 56,2, 55,2, 53,9, 50,9; **IR (film)** 3341, 3087, 3062, 3030, 3005, 2925, 2864, 2056, 1954, 1877, 1812, 1613, 1586, 1515, 1496, 1454, 1394, 1362, 1330, 1305, 1251, 1208, 1178, 1088, 1070, 1029; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₄₃H₄₆N₅O₅: 712,3499, zarejestrowane: 712,3477; [α_D²³] = 49,6 (*c* = 0.87, CH₂Cl₂)

334: (*2R,3S,4R,5R,6R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1*H*-tetrazol-5-ylo)piperydyna

Rozpuściłem 44,3 mg (0,063 mmol) związku **326g** w 6,0 mL 4,0 M roztworu HCl w dioksanie i mieszałem w szczelnej zamkniętej ampule w 90 °C przez 24 h. Po tym czasie schłodziłem do temperatury pokojowej, rozcieńczyłem 10 mL eteru *tert*-butylowo-metylowego oraz 10 mL H₂O. Mieszając, dodawałem powoli NaHCO₃ do osiągnięcia pH = 7, po czym rozdzieliłem fazy. Fazę wodną ekstrak-

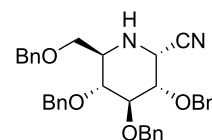


walem 2 × 5 mL eteru *tert*-butyloowo-metylowego. Zebrane fazy organiczne suszyłem MgSO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, jako eluentu używając mieszaniny NH_{3(aq)}/MeOH/CH₂Cl₂ w gradiencie proporcji 0 : 10 : 90 do 1 : 20 : 80. Otrzymałem produkt w postaci jasnoszarego ciała stałego (75 % wydajności).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34–7,10 (m, 20 H), 4,86, 4,71 (ABq, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 4,81, 4,78 (ABq, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,77, 4,46 (ABq, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,69–4,66 (m, 1 H), 4,55, 4,41 (ABq, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 4,03 (dd, *J* = 9,2, 5,7 Hz, 1 H), 3,64 (dd, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1 H), 3,54 (dd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,51–3,42 (m, 2 H), 3,16–3,07 (m, 1 H); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 154,8, 138,1, 137,8, 137,6, 136,8, 128,9, 128,7, 128,5, 128,4, 128,4, 128,2, 128,1, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,8, 83,1, 79,6, 79,4, 75,7, 75,1, 74,8, 73,1, 69,1, 54,6, 51,0; **IR (film)** 3316, 3087, 3062, 3031, 2955, 2925, 2855, 1951, 1875, 1810, 1737, 1667, 1590, 1554, 1496, 1454, 1399, 1364, 1332, 1312, 1277, 1248, 1208, 1187, 1085, 1028; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* obliczone dla C₃₅H₃₈N₅O₄: 592,2924, zarejestrowane: 592,2925; [α_D²³] = 57,2 (*c* = 0.60, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 180–183°C

335: (*2R,3S,4R,5R,6R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-karbonitrylopiperydyna

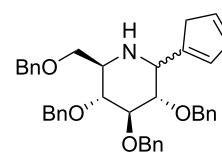
Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego gazem obojętnym naczynia Schlenka odważyłem 206 mg (0,8 mmol) odczynnika Schwartza i dodałem 5,0 mL suchego THF. Ochłodziłem zawiesinę do –25 °C, po czym dodałem 270 mg (0,5 mmol) laktamu **324** rozpuszczonego w 5 mL suchego THF. Mieszałem, pozwalając mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Po ok. 1 h roztwór sklarował się, schłodziłem go wtedy do –40 °C, dodałem 0,09 mL TMSOTf, a po 10 min 0,13 mL TMSCN. Pozwoliłem mieszaninie powoli ogrzać się do temperatury pokojowej przez noc. Po tym czasie dodałem 5 mL NaHCO_{3(aq)} i mieszałem przez 0,5 h. Następnie ekstrahowałem 3 × 5 mL Et₂O, zebrane fazy organiczne suszyłem MgSO₄ i usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 25 % octanu etylu w heksanie. Otrzymałem produkt w postaci białych igieł (77 % wydajności).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42–7,18 (m, 20 H), 4,97 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 14,8, 10,9 Hz, 2 H), 4,77 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 3,84 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,69 (dd, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 3,59 (dd, *J* = 9,4, 5,6 Hz, 1 H), 3,36 (dd, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 1 H), 3,27–3,23 (m, 1 H), 3,23–3,19 (m, 1 H); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 138,4, 138,0, 137,6, 137,5, 128,6, 128,5, 128,4, 128,4, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,7, 117,5, 84,2, 79,0, 78,6, 76,0, 75,1, 73,3, 73,2, 69,9, 55,6, 49,7; **IR (film)** 2909, 2861, 2230, 1453, 1072, 745, 696; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* calcd for C₃₅H₃₆N₂NaO₄: 571,2573 found: 571,2581 [α_D²³] = 52,6 (*c* = 0.78, CH₂Cl₂); **t. topnienia** 144 °C

341: (*2R*)- oraz (*2S,3S,4R,5R,6R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(cykolpenta-1,3-dien-1-ylo)-piperydyna

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego argonem naczynia Schlenka odważyłem 82,5 mg (0,32 mmol) odczynnika Schwartza oraz 107,4 mg (0,2 mmol) laktamu **324**, dodałem 4,0 mL THF. Mieszałem do sklarowania roztworu. W przepływie argonu dodałem 620 mg (0,4 mmol) Yb(OTf)₃ oraz 70 mg (0,6 mmol) indolu.

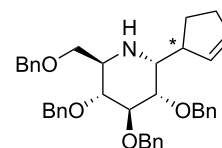


Mieszałem jeszcze przez noc, po czym wylałem na 5 mL $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ i ekstrahowałem 3×5 mL AcOEt. Zebrane frakcje organiczne suszyłem MgSO_4 , a następnie odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu octanu etylu w heksanie w gradiencie 20–40 %, a następnie na płytce preparatywnej, rozwijając czterokrotnie w układzie 20 % eteru *tert*-butylowo metylowego w cykloheksanie. Otrzymałem 27,0 mg mieszaniny diastereoizomerów w proporcji 1:1 w postaci oleju (sumarycznie 23 % wydajności).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,36–7,23 (m, 36 H), 7,18–7,14 (m, 4 H), 6,75–6,72 (m, 1 H), 6,72–6,69 (m, 1 H), 6,64–6,60 (m, 1 H), 6,47–6,44 (m, 1 H), 6,44–6,41 (m, 1 H), 6,36–6,32 (m, 1 H), 4,98 (ABq, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,83 (ABq, $J = 3,0$ Hz, 2 H), 4,79–4,64 (m, 6 H), 4,52–4,38 (m, 6 H), 4,28–4,24 (m, 1 H), 4,24–4,20 (m, 2 H), 3,98–3,93 (m, 1 H), 3,93–3,87 (m, 1 H), 3,84–3,75 (m, 2 H), 3,65–3,60 (m, 2 H), 3,56–3,49 (m, 2 H), 3,45–3,37 (m, 2 H), 3,09–3,04 (m, 2 H), 3,02–2,99 (m, 2 H), 2,98–2,94 (m, 1 H), 2,93–2,90 (m, 1 H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 146,0, 144,2, 139,0, 138,9, 138,7, 138,6, 138,4, 138,4, 138,2, 138,1, 133,9, 133,3, 132,0, 130,7, 130,2, 128,4, 128,4, 128,3, 128,3, 128,3, 128,3, 128,3, 128,1, 128,1, 128,0, 128,0, 127,7, 127,7, 127,6, 127,6, 127,5, 127,5, 127,5, 83,2, 83,1, 83,1, 80,7, 80,7, 75,5, 75,5, 75,1, 75,1, 73,3, 73,2, 72,3, 72,2, 70,4, 70,3, 54,2, 54,0, 53,8, 52,7, 43,2, 41,7; **HRMS** (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{NO}_4$: 587,3036 found: 587,3049

343: (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-((1?)-cykolpent-2-en-1-ylo)piperodyna

Do wygrzanego w płomieniu palnika i wypełnionego argonem naczynia Schlenka odważyłem 82,5 mg (0,32 mmol) odczynnika Schwartza oraz 107,4 mg (0,2 mmol) laktamu **324**, dodałem 4,0 mL THF. Mieszałem do sklarowania roztworu. W przepływie argonu dodałem 620 mg (0,4 mmol) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ oraz 75 mL (1,0 mmol) świeżo przedestylowanego cyklopentadienu. Mieszałem jeszcze przez noc, po czym wylałem na 5 mL $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ i ekstrahowałem 3×5 mL AcOEt. Zebrane frakcje organiczne suszyłem MgSO_4 , a następnie odparowałem rozpuszczalnik za pomocą wyparki rotacyjnej. Oczyszczałem chromatograficznie na żelu krzemionkowym, używając jako eluentu 10 % octanu etylu w toluenie. Otrzymałem 43,4 mg produktu w postaci oleju (36 % wydajności).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,36–7,26 (m, 18 H), 7,21–7,17 (m, 2 H), 6,10–5,96 (m, 1 H), 5,76 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 4,93, 4,75 (ABq, $J = 10,9$ Hz, 2 H), 4,82, 4,48 (ABq, $J = 11,1$ Hz, 2 H), 4,68, 4,60 (ABq, $J = 11,5$ Hz, 2 H), 4,51, 4,44 (ABq, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 3,90 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 3,73 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1 H), 3,66 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1 H), 3,45 (dd, $J = 9,0, 6,6$ Hz, 1 H), 3,38 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Hz, 1 H), 3,18–3,10 (m, 1 H), 3,06 (ddd, $J = 9,5, 6,6, 3,1$ Hz, 1 H), 2,95 (dd, $J = 10,7, 4,7$ Hz, 1 H), 2,36–2,28 (m, 2 H), 2,26–2,17 (m, 1 H), 2,07 (dtd, $J = 12,2, 8,2, 3,7$ Hz, 1 H), 1,61 (ddt, $J = 12,8, 9,1, 7,3$ Hz, 1 H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 138,8, 138,5, 138,5, 138,2, 134,0, 131,2, 128,3, 128,3, 128,3, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,6, 127,6, 127,6, 127,6, 127,5, 127,5, 82,8, 82,5, 80,1, 75,2, 74,7, 73,2, 72,5, 70,8, 57,4, 53,6, 44,7, 30,9, 28,0; **HRMS** (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NO}_4$: 590,3270 found: 590,3267

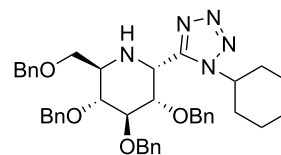
Widma $^1\text{H-NMR}$ wykonane w d_8 -THF

Celem przygotowania do, realizowanych poprzez eksperymenty $^1\text{H-NMR}$, badań mechanizmu przedstawionego w niniejszej dysertacji wariantu reakcji azydo-Ugiego, zarejestrowałem widma oczyszczonych modelowych substratów i odpowiedniego produktu tej

przemiany w deuterowanym THF. Rozpuszczalnik uprzednio suszyłem używając 4 Å sit molekularnych. Za punkt odniesienia przesunięcia chemicznego posłużyły mi w tych przypadkach piki resztkowe THF: 3,58 ppm oraz 1,73 ppm.

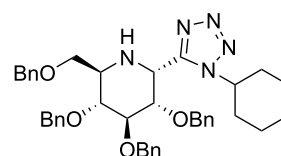
326a: (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-piperdyn-2-on

¹H-NMR (600 MHz, d₈-THF): δ 7,41–7,36 (m, 2 H), 7,34–7,26 (m, 6 H), 7,26–7,17 (m, 12 H), 6,83 (s, 1 H), 5,16 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 4,72 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 4,53 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,84 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 3,73–3,68 (m, 1 H), 3,62–3,58 (m, 1 H), 3,53–3,45 (m, 2 H)



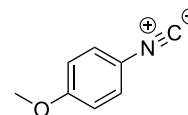
326a: (2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-((benzylloksy)metylo)-2-(1-cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ylo)piperdyna

¹H-NMR (600 MHz, d₈-THF): δ 7,33–7,28 (m, 2 H), 7,28–7,15 (m, 18 H), 4,92–4,86 (m, 3 H), 4,76 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,65–4,56 (m, 4 H), 4,41 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,17 (tt, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 9,5, 6,2 Hz, 1 H), 3,61 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 3,51 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 3,49–3,44 (m, 1 H), 3,43–3,37 (m, 1 H), 2,00–1,87 (m, 2 H), 1,84–1,75 (m, 3 H), 1,74–1,70 (m, 2 H), 1,69–1,63 (m, 0 H), 1,40–1,29 (m, 1 H), 1,30–1,21 (m, 2 H)



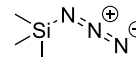
Izocyjanek cykloheksylo

¹H-NMR (600 MHz, d₈-THF): δ 3,67–3,59 (m, 1 H), 1,91–1,80 (m, 2 H), 1,76–1,65 (m, 2 H), 1,65–1,54 (m, 2 H), 1,52–1,40 (m, 1 H), 1,41–1,30 (m, 3 H)



Azydek trimetylosililu

¹H-NMR (600 MHz, d₈-THF): δ 0,25 (s, 9 H)



Dane krystalograficzne

Dane krystalograficzne zostały otrzymane przy użyciu aparatu Bruker APEX II CCD z wykorzystaniem monochromatyzowanego promieniowania Cu-Kα ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) przy $(296 \pm 2) \text{ K}$ i pracy w trybie skanu $\phi - \omega$. Struktury zostały rozwiązane przy użyciu metod bezpośrednich SHELXS-2014³⁶⁷ i dopracowane za pomocą pełnomacierzowych obliczeń metodą najmniejszych kwadratów na F^2 w programie SHELX-2014.³⁶⁸ Wszystkie atomy nie będące wodorami obliczono anizotropowo. Pozycje atomów wodoru zostały geometrycznie wyidealizowane i powiązane z ich atomami macierzystymi. Komplet danych dostępny jest w bazie krystalograficznej Cambridge³⁶⁹, w dołączonych do dysertacji materiałach elektronicznych oraz w repozytorium³⁷⁰ z kodem źródłowym tej pracy w katalogu „supplementary”.

³⁶⁷ G. M. Sheldrick, *SHELXL-2014. Program for the Refinement of Crystal Structures from Diffraction Data*, University of Göttingen, Germany, 2014.

³⁶⁸ Tamże.

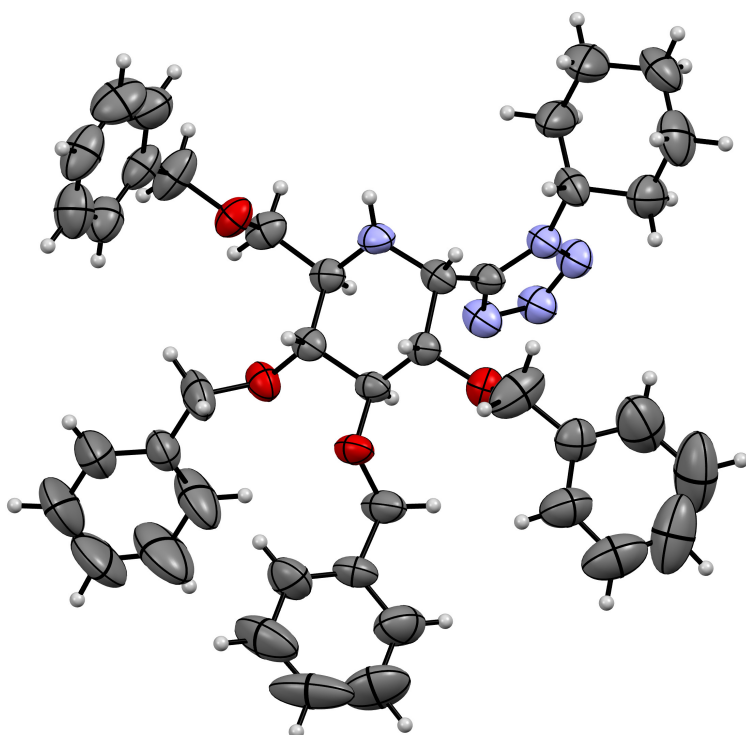
³⁶⁹ Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB21EZ, www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html, fax: (+44) 1223-336-033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

³⁷⁰ www.github.com/mishioo/dysertacja

Struktura kryształu związku 326a

Kryształ odpowiedni do pomiarów techniką rentgenografii strukturalnej otrzymałem, związek **326a** rozpuszczając w mieszaninie heksanu i eteru dietylowego, a następnie poddając roztwór powolnemu³⁷¹ odparowaniu. Poniżej prezentuję, na rys. 29, strukturę przedstawioną w stylu ORTEP oraz, w tab. 7, wartości wybranych parametrów krystalograficznych.

³⁷¹ Na przestrzeni kilku dni.



Rysunek 29: Rysunek w stylu ORTEP, przedstawiający strukturę kryształu **326a**, w reprezentacji elipsoid termalnych na poziomie prawdopodobieństwa 35%.

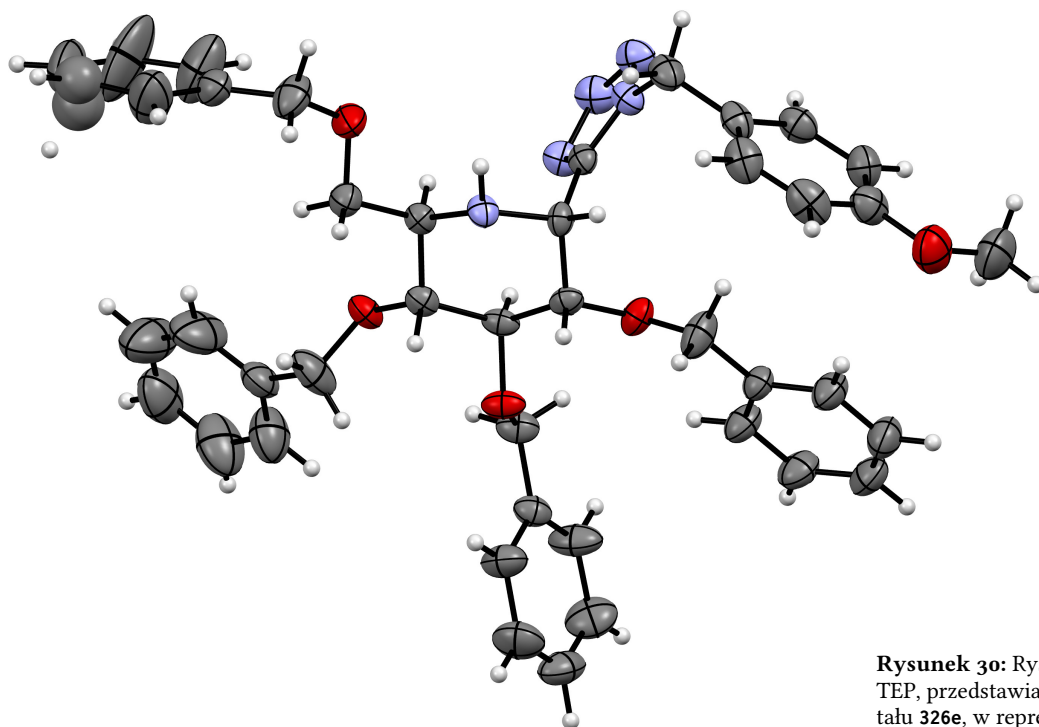
Wzór sumaryczny	C ₄₁ H ₄₇ N ₅ O ₄
Masa molowa	673,83 g mol ⁻¹
Numer CCDC	2001373
Wygląd kryształu	sześcienny, bezbarwny
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P 2 ₁
a	(11,7353 ± 0,0005) Å
b	(10,8296 ± 0,0004) Å
c	(15,1159 ± 0,0006) Å
α	90°
β	(93,981 ± 0,003)°
γ	90°
Objętość	(1916,42 ± 0,13) Å ³
Z	2
Współczynnik R	5,77 %

Tabela 7: Wybrane parametry krystalograficzne związku **326a**.

Struktura kryształu związku 326e

Kryształ odpowiedni do pomiarów techniką rentgenografii strukturalnej otrzymałem, związek **326e** rozpuszczając w mieszaninie heptanu i eteru dietylowego, a następnie poddając roztwór powolnemu³⁷² odparowaniu. Poniżej prezentuję, na rys. 30, strukturę przedstawioną w stylu ORTEP oraz, w tab. 8, wartości wybranych parametrów krystalograficznych.

³⁷² Na przestrzeni kilku dni.



Rysunek 30: Rysunek w stylu ORTEP, przedstawiający strukturę kryształu **326e**, w reprezentacji elipsoid termalnych na poziomie prawdopodobieństwa 35 %.

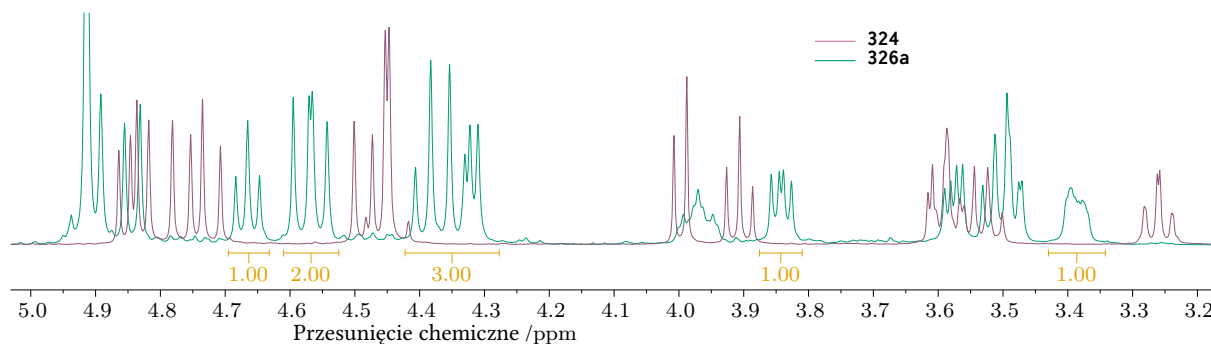
Wzór sumaryczny	$C_{43}H_{45}N_5O_5$
Masa molowa	$711,84 \text{ g mol}^{-1}$
Numer CCDC	2001372
Wygląd kryształu	plytkowy, żółto-bezbarwny
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	$P 2_1$
a	$(5,8938 \pm 0,0018) \text{ \AA}$
b	$(19,634 \pm 0,006) \text{ \AA}$
c	$(16,520 \pm 0,005) \text{ \AA}$
α	90°
β	$(92,037 \pm 0,017)^\circ$
γ	90°
Objętość	$(1910,5 \pm 1,0) \text{ \AA}^3$
Z	2
Współczynnik R	4,01 %

Tabela 8: Wybrane parametry krystalograficzne związku **326e**.

Detale optymalizacji syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów

Badania wpływu ilości użytych TMSN_3 i CyNC prowadziłem stosując procedurę syntezy tetrazolowych pochodnych iminocukrów z następującymi modyfikacjami: 1. do naczynia Schlenka, oprócz odczynnika Schwartza i amidu **324**, odważyłem 1,0 ekwiw. trifenylometanu; 2. po etapie redukcji mieszaninę reakcyjną podzieliłem na 5 równych części; 3. do każdej części mieszaniny reakcyjnej dodałem inną ilość TMSN_3 i CyNC , wyszczególnioną w tab. 9; 4. po zakończeniu reakcji z mieszaniny usunąłem rozpuszczalnik przy użyciu wyparki rotacyjnej i pompy próżniowej; 5. surową mieszaninę rozpuściłem w CDCl_3 i analizowałem techniką $^1\text{H-NMR}$.

Wybrałem trifenylometan jako wzorzec wewnętrzny do tych badań, ponieważ diagnostyczny sygnał protonu metylowego tego związku³⁷³ nie nakłada się z sygnałami substratów ani produktu reakcji, a sam wzorzec pozostaje bierny w warunkach prowadzenia przemiany. Wydajność reakcji wyznaczyłem porównując obszar pod powierzchnią pików protonu alifatycznego wzorca ze średnią powierzchnią pików przypadającą na jeden proton produktu. Do porównania wybierałem dobrze wykształcone piki, które nie nakładają się z sygnałami pochodzącymi od substratu ani pozostałych reagentów. Rys. 31 przedstawia wycinek nałożonych na siebie widm substratu **324** oraz produktu **326a** zaznaczonymi sygnałami, które brałem pod uwagę.



Na pierwszy rzut oka można zaobserwować, że wszystkie zarejestrowane wartości wydajności są zbliżone do wartości średniej – 85% z odchyleniem standardowym $\sigma = 5\%$, można więc pokusić się o stwierdzenie, że wydajność nie zależy od proporcji reagentów. Najprostszym sposobem na potwierdzenie lub obalenie tej tezy jest próba dopasowania danych do modelu aproksymacji wielomianowej i sprawdzenie czy wyznaczone parametry funkcji są statystycznie istotne. W opisywanym przypadku zwykła dwuparametrowa regresja liniowa w postaci $y = a \cdot x + b$ wydaje się być wystarczającym przybliżeniem.

Korzystając z metody najmniejszych kwadratów wyznaczyłem parametry $a = 82,0$ oraz $b = 2,6$. Interesującą mnie istotność parametru b można wyznaczyć korzystając z testu t-Studenta. Niezbędny

№	Ilość reagentów /ekwiw.				
	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2
1.	89	83	87	91	86
2.	79	85	74	87	83
3.	88	85	91	94	90

Tabela 9: Procentowa wydajność badanej reakcji w zależności od ilości użytych reagentów: TMSN_3 i CyNC . Wydajność zmierzona na podstawie analizy widm $^1\text{H-NMR}$ surowych mieszanin reakcyjnych z wzorcem wewnętrznym.

³⁷³ 5,535 ppm w CDCl_3 .

Rysunek 31: Diagnostyczny wycinek widm $^1\text{H-NMR}$ produktu **326a** oraz substratu **324**. Pod wybranymi sygnałami umieściłem względne wartości pola pod powierzchnią pików.

jest do tego jeszcze błąd standardowy parametru b , który wynosi $SE_b = 3,1$ oraz liczba stopni swobody, równa liczbie niezależnych pomiarów pomniejszonej o 2, $d_f = n - 2 = 13$. Na potrzeby tego testu przyjmuję hipotezę zerową H_0 : parametr b jest tak naprawdę równy zero oraz hipotezę alternatywną H_a : parametr b nie jest równy zero. Obliczam wartość zmiennej losowej $t = b/SE_b = 0,846$ i porównuję z rozkładem t-Studenta dla 13 stopni swobody, otrzymując parametr $P(t > 0,846) = 0,206$ oraz $P(t < -0,846) = 0,206$. Suma tych parametrów $P = 0,412$ jest większa niż typowo przyjmowany przedział wartości $\alpha = 0,1$, a zatem nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej.

Badanie mechanizmu reakcji metodami obliczeniowymi

Obliczenia związane z symulacją mechanizmu badanego wariantu reakcji azydo-Ugiego przeprowadziłem korzystając z oprogramowania Gaussian 09³⁷⁴. Konstruując początkowe geometrie stanów stacjonarnych INT1A, INT2A, oraz INT1B, a także stanu przejściowego TS1A, wzorowałem się na strukturach kompleksów cyrkonowych zaproponowanych przez Wanga i in. w ich badaniach DFT mechanizmu redukcji amidów trzeciorzędowych odczynnikiem Schwartz³⁷⁵. W przypadku struktur INT5, INT6, TS4, TS5, oraz TS6 za punkt odniesienia posłużyły mi geometrie zaprezentowane przez

³⁷⁴ Frisch i in. (2016a), cyt. na s. 73.

³⁷⁵ Wang i in. (2010), cyt. na s. 38.

N ^o	Struktura	W próżni	W rozpuszczalniku ^a
1.	INT1A	-1221,100 727	-1221,110 627
2.	TS1A	-1221,056 261	-1221,074 579
3.	INT1B	-1221,097 576	-1221,106 030
4.	TS1B	-1220,997 720	-1221,010 227
5.	INT2A	-1221,095 618	-1221,106 694
6.	INT2B	-1220,996 618	-1221,009 687
7.	INT3	-250,657 212	-250,661 194
8.	TS3	-824,136 544	-824,174 398
9.	INT4	-659,723 031	-659,784 677
10.	TS4	-1098,757 589	-1098,809 155
11.	INT5	-1098,761 665	-1098,814 285
12.	TS5	-1263,191 306	-1263,213 899
13.	INT6	-1263,263 938	-1263,270 157
14.	TS6	-1263,244 227	-1263,250 449
15.	INT7	-1263,282 628	-1263,293 985
16.	INT8	-854,597 569	-854,609 153
17.	PhCH ₂ NC	-439,032 036	-439,038 580
18.	TMSN ₃	-573,532 370	-573,536 386
19.	Me ₃ SiOH	-485,145 316	-485,149 910
20.	Cp ₂ Zr(OH)Cl	-970,420 570	-970,431 956
21.	H ₂ O	-76,441 875	-76,448 012
22.	N ₃ [⊖]	-164,290 536	-164,379 062

Tabela 10: Podane w jednostkach Hartree wartości sum energii elektro- nowych i punktu zerowego, tak jak je podaje program Gaussian 09, obliczone dla struktur zaangażowanych w przebieg badanej reakcji przy użyciu teorii na poziomie B₃LYP/Def2TZVP oraz z uwzględnieniem empirycznej poprawki dyspersyjnej GD3. ^a Z zastosowaniem modelu solwatacyjnego PCM dla THF.

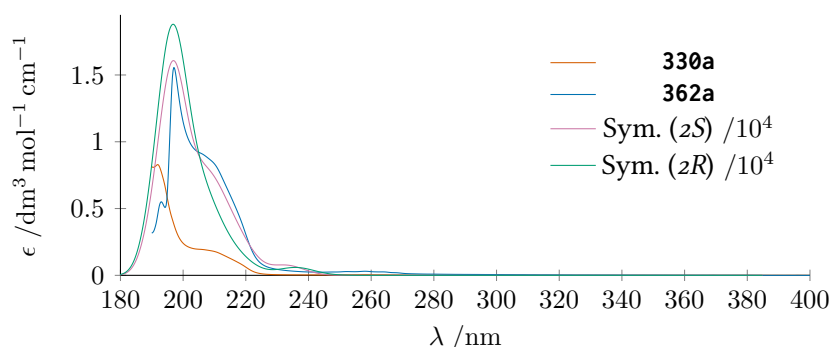
zespół Sharplessa w ramach ich prac nad ustaleniem mechanizmu formowania się tetrazoli w wyniku reakcji azydków z nityrlami³⁷⁶.

Wszystkie struktury zoptymalizowałem używając funkcjonału B₃LYP i stosując bazę LANL2DZ do opisu atomów Zr oraz 6-31G(d,p) do opisu pozostałych atomów, z uwzględnieniem empirycznej poprawki dyspersyjnej GD3. Potwierdziłem, że proponowane stany przejściowe rzeczywiście łączą postulowane stany stacjonarne, wyznaczając ścieżkę reakcji w obydwu kierunkach³⁷⁷. Geometrie zoptymalizowanych struktur dostępne są w fw ormie elektronicznej w dołączonych do dysertacji materiałach elektronicznych oraz w repozytorium³⁷⁸ z kodem źródłowym tej pracy w katalogu „supplementary”.

Zoptymalizowane struktury poddałem powtórnej analizie, używając większej bazy Def2TZVP. Porównałem wyniki symulacji w próżni z uzyskanymi przy zastosowaniu modelu solwatacyjnego PCM dla THF, tak jak został on zaimplementowany w programie Gaussian 09. W pobliskiej tab. 10 prezentuję wartości energii poszczególnych struktur, uzyskanych w obydwu przypadkach.

Analiza widm chiralooptycznych

Widma UV-Vis związków **330a** oraz **362a** zostały zarejestrowane przy użyciu spektrofotometru Jasco V-670 w CH₃CN. Widma te, wraz z ich symulowanymi odpowiednikami, prezentuję na rys. 32. Widma ECD również zostały zarejestrowane w CH₃CN, ale za pomocą spektropolarymetru Jasco J-815 w zakresach 195–450 nm oraz 225–450 nm w kuwetach kwarcowych o drodze optycznej odpowiednio 0,02–2,0 cm. Widma rejestrowane były przy stężeniu próbki 0,000 29 mol dm⁻³, z szybkością 100 nm min⁻¹, szerokością szczeliny 1 nm, liczbą akumulacji 5 i 5 punktami na nanometr.



³⁷⁶ Himo i in. (2002), cyt. na s. 74.

³⁷⁷ W języku angielskim nazywa się tego typu eksperyment *following the intrinsic reaction coordinate (IRC)*.

³⁷⁸ www.github.com/mishioo/dysertacja

Rysunek 32: Zarejestrowane i symulowane widma UV-Vis badanych związków **330a** oraz **362a**. Dla lepszej czytelności wartości intensywności poszczególnych widm zostały przeskalowane o współczynnik podany w legendzie.

Pierwszym krokiem do symulacji widm było przeprowadzenie analizy konformacyjnej proponowanych struktur związków **330a** oraz **362a**, którą wykonałem za pomocą programu CONFLEX³⁷⁹. Otrzymane struktury konformerów zoptymalizowałem korzystając z programu Gaussian 09³⁸⁰ na poziomie teorii B₃LYP/6-31G**. Zoptymalizowane, najniższej energetyczne struktury (do 3 kcal/mol) wykorzystałem w obliczeniach właściwości chiralooptycznych w programie Gaussian 16³⁸¹, stosując teorię na pozio-

³⁷⁹ H. Goto i E. Osawa, CONFLEX, CONFLEX Corporation, 2000.

³⁸⁰ Frisch i in. (2016a), cyt. na s. 73.

³⁸¹ Frisch i in. (2016b), cyt. na s. 73.

mie B₃LYP/TZVP z zastosowaniem modelu rozpuszczalnikowego PCM dla CH₃CN. Na podstawie tych właściwości obliczyłem widma symulowane do porównania z eksperymentalnymi przy użyciu autorskiego programu komputerowego tesliper³⁸². Prezentowane widma zostały uzyskane z użyciem rozkładu Gaussa o szerokości 0,15 eV do opisu kształtu pików i skorygowane hipsokromowo o 15 nm.

³⁸² Program ten opisałem w niniejszej dysertacji w rozdziale *Program komputerowy tesliper*, str. 85.



B. Onuf.
435/22

itktp.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.435/22



10000000109212