



# Zastosowanie reakcji *hetero-Dielsa-Aldera* w syntezie heterocyklicznych analogów mimetyków cukrowych

mgr inż. Karolina Tiara

Promotor – dr hab. Mykhaylo Potopnyk

Warszawa 2022



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

A-21-6  
K-C-125  
K-C-132

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.437/22





B. Onp. 437/22

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,  
Dr hab. Mykhaylo Potopnykowi  
za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej,  
poświęcony czas, przekazaną wiedzę oraz ogromną motywację.*



*Pracę pragnę zadedykować moim Rodzicom, Rodzeństwu oraz Mężowi  
za wiarę w moje możliwości oraz nieustające wsparcie.*



## Spis treści

---

1. Wstęp .....	15
1.1. Znaczenie mimetyków cukrowych .....	15
1.2. Cel Pracy.....	16
2. Część literaturowa.....	19
2.1. Iminocukry.....	19
2.2. Karbacukry .....	26
2.3. Tiocukry.....	32
2.4. 4-Tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on .....	37
2.5. Reakcja Dielsa-Aldera.....	38
2.5.1. Zastosowanie reakcji Dielsa-Aldera w syntezie karbacukrów .....	40
2.5.2. Zastosowanie reakcji <i>hetero</i> -Dielsa-Aldera w syntezie związków <i>N</i> -heterocyklicznych, w tym iminocukrów .....	41
2.5.3. Reakcja <i>tio</i> -Dielsa-Aldera.....	43
2.6. Reakcja Knoevenagela i jej zastosowanie .....	48
2.6.1. Modyfikacja Doebnera.....	49
2.6.2. Modyfikacja Verleya.....	50
2.7. Reakcja tandemowa Knoevenagela- <i>hetero</i> -Dielsa-Aldera.....	51
2.8. Podsumowanie.....	59
3. Badania własne .....	61
3.1. Synteza substratów .....	61
3.2. Reakcja tandemowa cukrowych enoaldehydów i izorodaniny.....	62
3.3. Metody rozdziału otrzymanych diastereoizomerów.....	75
3.4. Synteza związku z dodatkową grupą w pozycji C-5a .....	87
3.5. Próby wykorzystania dłuższych polihydroksylowych łączników w reakcji KHDA.....	88



3.6. Reakcja Mitsunobu i modyfikacje grupy hydroksylowej w pozycji C-6 .....	91
3.7. Otrzymywanie związków z grupą amidową w łańcuchu bocznym.....	94
3.8. Badania aktywności przeciwnowotworowej .....	97
3.9. Podsumowanie.....	99
4. Część eksperymentalna .....	101
4.1 Uwagi ogólne.....	101
4.2 Przepisy ogólne.....	102
4.3 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków .....	104
5. Suplement .....	151
Literatura .....	152

## Wykaz skrótów

2,2-DMP – 2,2-dimetoksypropan

BnBr – bromek benzylu

CAN – azotan cerowo-amoniowy

DEAD – azodikarboksylan dietylu

DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna

DMP – odczynnik Dess-Martina

EDC·HCl – chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu

EDDA – kwas etylenodiamino-N,N'-dioctowy

HBTU – hydroksybenzotriazol

KHDA – tandemowa reakcja Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera

MsCl – chlorek metanosulfonylu

NBE – norbornen

NMMO – tlenek 4-metylomorfoliny

PCC – chlorochromian pirydyny

PMB – grupa para-metoksybenzylowa

Py – pirydyna

RCM – reakcja metatezy

Rfx – reflux

TFA – kwas trifluoroctowy

TMSOTf – trifluorometanosulfonian trimetylosililu



## Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie nowej stereoselektywnej metody otrzymywania optycznie czystych polihydroksylowych tiocyklicznych glikomimetyków cukrowych z wykorzystaniem tandemowej reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera. Obecnie w literaturze nie występują publikacje opisujące wspomnianą reakcję umożliwiającą otrzymanie tioglikomimetyków.

W pierwszym rozdziale podane zostały ogólne informacje na temat mimetyków cukrowych, opisano ich właściwości oraz znaczenie w sektorze farmaceutycznym, a także zwrócono uwagę na niewystarczającą ilość metod umożliwiających ich otrzymanie w wydajny sposób. W świetle tych informacji sformułowany został cel pracy.

Przegląd literaturowy obejmuje dwie zasadnicze części. W pierwszej z nich omówione zostały główne grupy mimetyków cukrowych; metody ich otrzymywania, właściwości oraz zastosowanie. W drugiej części omówiono reakcje Dielsa-Aldera i Knoevenagela, przedstawiono modyfikacje tych reakcji oraz przykłady ich zastosowania. W ostatnim podrozdziale tej części opisano reakcję tandemową Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera.

W trzecim rozdziale, zatytułowanym *Badania własne*, zaprezentowano wyniki uzyskane w toku realizacji prac badawczych. Opisano metody syntezy substratów: izorodaniny oraz cukrowych enoaldehydów, które następnie wykorzystano w tytułowej tandemowej reakcji. Proces optymalizacji reakcji, a także rozdziału otrzymanych diastereoizomerów został szczegółowo opisany i skomentowany. W tej części przedstawiono również rozważania dotyczące nowopowstałych centrów stereogenicznych. Przedstawiono sposoby modyfikacji otrzymanych związków, w tym metody syntezy związków z grupą amidową w łańcuchu bocznym dla których wykonane zostały badania aktywności przeciwnowotworowej.

Rozdział, *Część eksperymentalna*, zawiera opis przeprowadzonych eksperymentów wraz ze szczegółową charakterystyką otrzymanych związków.



## Summary of Ph.D. Thesis

The main goal of this Ph.D. was to develop a new stereoselective method for the preparation of optically pure polyhydroxy thiocyclic sugar glycomimetics using the tandem Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder reaction. Currently, there are no publications in the literature describing the above-mentioned reaction that would enable the preparation of thioglycomimetics.

The first chapter provides general information on sugar mimetics, describes their properties and importance in the pharmaceutical sector, and highlights the insufficient number of methods to obtain them efficiently. In the context of these considerations, the detailed purpose of this dissertation is depicted.

The literature review includes two main parts. The first one discusses the main groups of sugar mimetics; methods of obtaining them, properties and application. The second part discusses the Diels-Alder and Knoevenagel reactions, presents modifications of these reactions and examples of their application. The last subsection of this chapter describes the Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder tandem reaction.

The third chapter, entitled *Own research*, presents the results obtained in the course of research. The methods of synthesizing the substrates: isorhodanine and sugar enoaldehydes, which were used in the title tandem reaction, were described. The process of optimization of the reaction as well as the separation of the obtained diastereoisomers has been described in detail and commented on. This part also presents considerations regarding the newly formed stereogenic centers. The methods of modification of the compounds were presented, including the methods of obtaining compounds with an amide group in the side chain for which tests of anticancer activity were performed.

The chapter, *Experimental part*, contains a description of the conducted experiments along with a detailed description of the obtained compounds.





# 1. Wstęp

---

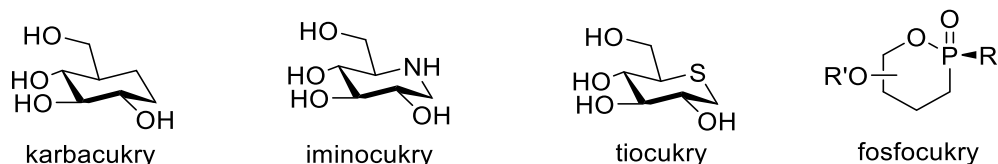
## 1.1. Znaczenie mimetyków cukrowych

Glikomimetyki, zwane również mimetykami cukrowymi, są strukturalnymi analogami węglowodanów. Dzięki budowie zbliżonej do cukrów wpasowują się one w miejsce aktywne enzymów, jednak brak wiązania hemiacetalowego w ich strukturze powoduje, że aktywność katalityczna enzymów zostaje zahamowana.<sup>1,2</sup> W ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost zainteresowania syntezą glikomimetyków ze względu na lepsze poznanie ich właściwości biochemicznych.<sup>3,4</sup> Związki te biorą udział w procesach wnikania wirusów do zdrowych komórek, infekcjach oraz odpowiedziach zapalnych. Znajdują się również na powierzchni komórek w formie znaczników i receptorów w których część cukrowa pełni funkcję sygnałową odpowiadając za udział w rozpoznawaniu międzykomórkowym.<sup>5,6</sup> Z tego też powodu mimetyki cukrowe coraz częściej badane są pod kątem wykorzystania ich w nowych metodach terapeutycznych,<sup>7</sup> między innymi w projektowaniu innowacyjnych szczepionek, dzięki zdolności rozpoznawania przez limfocyty T części węglowodanowej.<sup>8,9</sup>

Mimo ogromnego zapotrzebowania, opracowanie metod syntezy mimetyków cukrowych nadal pozostaje wyzwaniem ze względu na dużą liczbę grup funkcyjnych oraz centrów stereogenicznych obecnych w ich strukturze. Pod tym względem, doskonałym rozwiązaniem tego problemu jest wykorzystanie reakcji tandemowych w syntezie glikomimetyków, które umożliwiają otrzymanie wysoce sfunkcjonalizowanych związków. Zaletą reakcji tego typu jest przede wszystkim brak konieczności izolacji produktów pośrednich, które w szeregu następujących po sobie reakcji przekształcane są do docelowej struktury, a także wysoka ekonomia atomowa procesu oraz ograniczenie odpadów generowanych przez kilka niezależnych reakcji chemicznych.<sup>10</sup>

W literaturze możemy znaleźć wiele informacji na temat syntezy iminocukrów<sup>1</sup> oraz karbacukrów,<sup>11</sup> natomiast niewiele uwagi poświęcono tiocyklicznym mimetykom cukrowym.<sup>9</sup> Wyróżnia się cztery główne grupy mimetyków cukrowych, które zostały otrzymane poprzez zastąpienie endo- lub exo-cyklicznego tlenu innym atomem – węglem, azotem, siarką lub fosforem (Rysunek 1.1). Zastąpienie atomu tlenu innym atomem powoduje między innymi modyfikację polarności, stabilności chemicznej i enzymatycznej, elastyczności konformacyjnej, wpływając ostatecznie na lepsze powinowactwo mimetyków cukrowych do docelowego białka w stosunku do ich natywnych analogów (węglowodanów).<sup>12</sup>



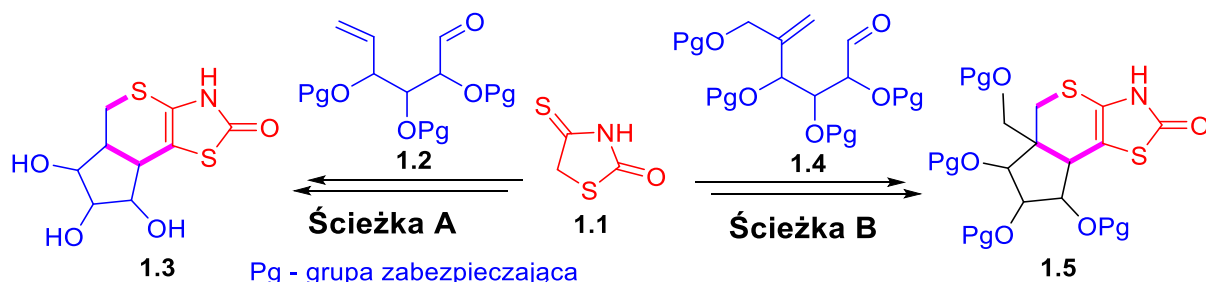


**Rysunek 1.1.** Przykładowe struktury imino-, karba-, tio- oraz fosfocukrów.

Poszczególne grupy mimetyków zostały opisane w sposób szczegółowy w kolejnych podrozdziałach.

## 1.2. Cel Pracy

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest opracowanie nowej stereoselektywnej metody otrzymywania optycznie czystych polihydroksylowych tiocyklicznych glikomimetyków cukrowych z wykorzystaniem tandemowej reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera (KHDA). Substratami będą izorodanina (**1.1**) oraz odpowiednio sfunkcjonalizowane cukrowe enoaldehydy (**1.2**, **1.4**, Schemat 1.1).



**Schemat 1.1.** Planowana synteza tricyklicznych mimetyków.

Wykorzystanie izorodaniny w cyklu tandemowej reakcji przemawia na korzyść zaproponowanej metody ze względu na przeciwnowotworowe,<sup>13</sup> przeciwzapalne<sup>14</sup> oraz przeciwgrzybicze<sup>15</sup> właściwości związków zsyntezowanych na jej platformie. Z drugiej strony zastosowanie enoaldehydów cukrowych **1.2** i **1.4** pozwoli otrzymać związki typu **1.3** i **1.5** z wieloma grupami hydroksylowymi – nowymi analogami glikomimetyków zawierających w swojej strukturze siarkę. Zastosowanie przedstawionej metodologii w syntezie wysoce sfunkcjonalizowanych cyklicznych mimetyków cukrowych pozostaje do tej pory niezbadane, jednakże pochodne tiomimetyków charakteryzują się udowodnionymi wysokimi aktywnościami biologicznymi.<sup>16</sup> Atutem zaproponowanego przeze mnie podejścia jest możliwość otrzymywania związków z wysoką ekonomią atomową oraz wydajnością, a także otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych mimetyków cukrowych dzięki syntezie typu *one-pot*.

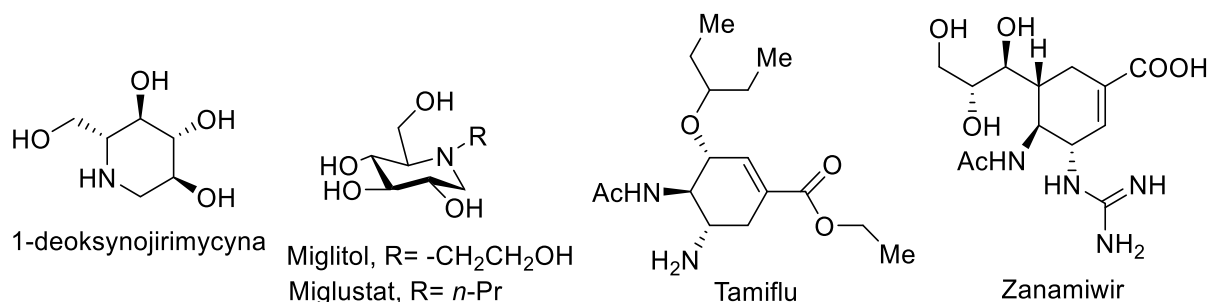
Wiedza naukowa na temat reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera dla substratów cukrowych, w tym istotne informacje dotyczące stereochemii tej transformacji zostaną rozszerzone w znaczącej mierze.



## 2. Część literaturowa

### 2.1. Iminocukry

Iminocukry, czyli związki przypominające swoją budową naturalne węglowodany i zawierające atom (lub atomy) azotu, są największą i zarazem najlepiej poznaną grupą mimetyków cukrowych,<sup>1,17</sup> świadczy o tym fakt, że obecnie większość opublikowanych metod syntezy glikomimetyków odnosi się do syntezy iminocukrów. W literaturze można znaleźć wiele informacji na temat ich otrzymywania, głównie w wyniku reakcji cyklizacji S<sub>N</sub>2 oraz reakcji z wykorzystaniem cyklicznych imin<sup>18</sup> lub cyklicznych nitronów,<sup>19</sup> a także w reakcji metatezy.<sup>20</sup> Związki te występują w przyrodzie, a wiele z nich posiada właściwości inhibujące enzymy, dzięki czemu znalazły zastosowanie w leczeniu szerokiego spektrum chorób związanych z nieprawidłowym metabolizmem cukrów. Analogi deoksynoijirimycyny takie jak *Miglitol* i *Miglustat* wykorzystywane są w leczeniu cukrzycy typu 2<sup>21</sup> oraz stosowane są w leczeniu choroby Gauchera.<sup>22</sup> Lek o nazwie *Tamiflu* posiada działanie przeciwwirusowe,<sup>23</sup> a *Zanamiwir* stosowany jest w leczeniu grypy<sup>24</sup> (Rysunek 2.1).



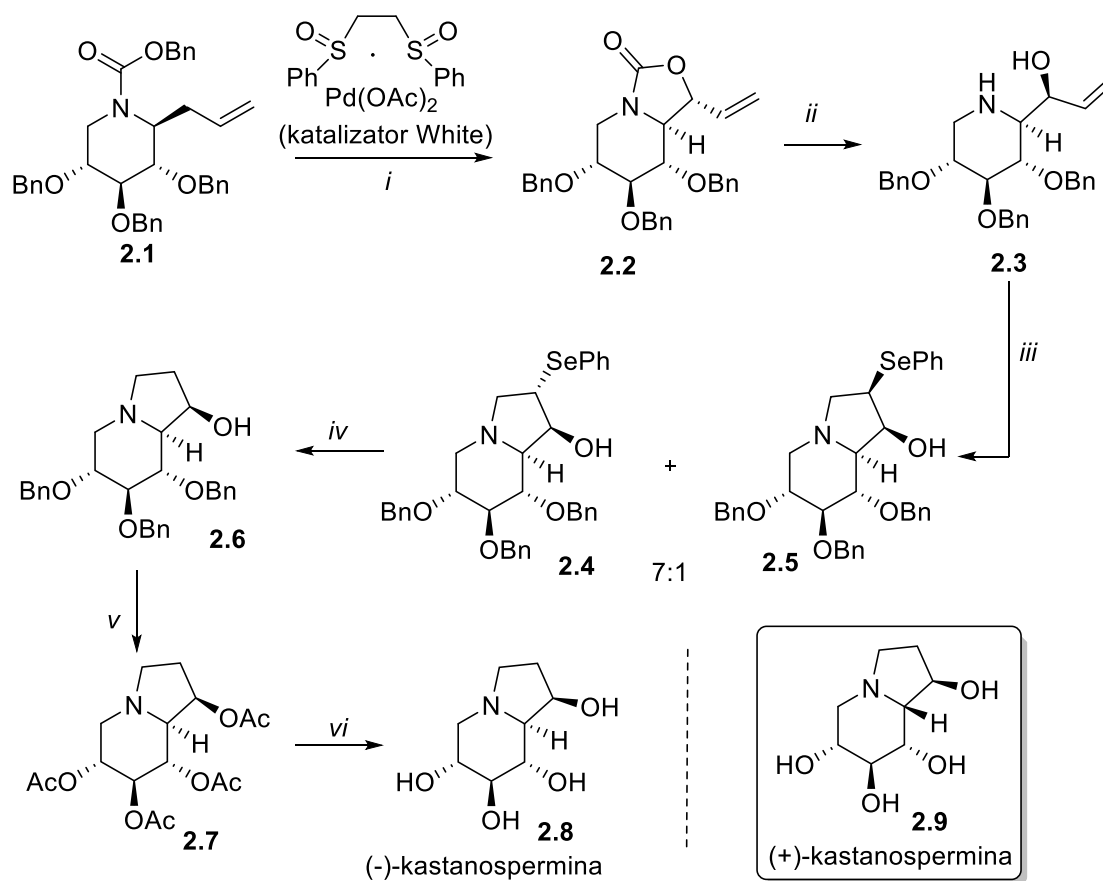
**Rysunek 2.1.** Przykłady wysoce aktywnych biologicznie iminocukrów.

Poniżej przedstawione zostały wybrane metody otrzymywania iminocukrów z uwzględnieniem najnowszej literatury.

Naturalnie występującym bicyklicznym iminocukrem jest (+)-kastanospermina, która charakteryzuje się inhibicją wobec  $\alpha$ - oraz  $\beta$ -glikozydaz.<sup>25</sup> Opracowaniu dogodnych metod jej syntezy oraz jej analogów poświęcono wiele uwagi wśród naukowców z różnych krajów.<sup>22,26</sup>

Synteza opracowana przez Malika jest jednym z przykładów wpływu zespołu profesora Jarosza na rozwój nowych ścieżek w tematyce mimetyków cukrowych. Autor opracował syntezę enancjomeru (-)-kastanosperminy (Schemat 2.1).<sup>27</sup> Metodologia tej syntezy w głównej mierze opiera się na wykorzystaniu karbaminianu **2.1**, który posłużył jako *O*-nukleofil w

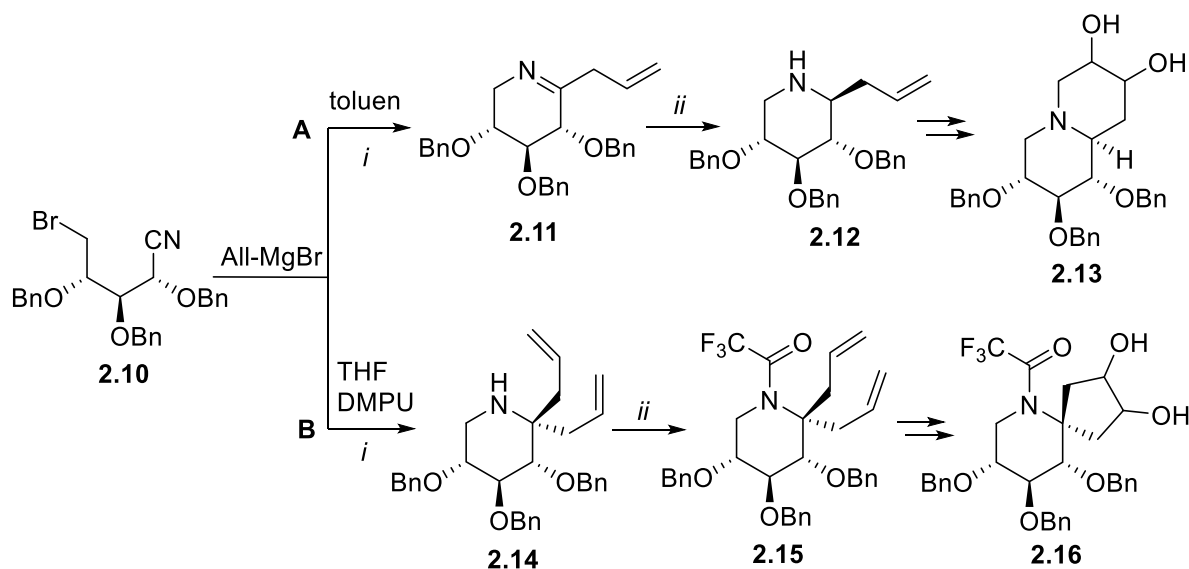
syntezie oksazolidinonu **2.2**. W reakcji wykorzystany został katalizator White, który w połączeniu z kwasem Lewisa [trifluorometanosulfonianu iterbu (III)] prowadzi do otrzymania związku z całkowitą enancjoselektywnością. Brak dodatku w postaci kwasu Lewisa powodował powstawanie jedynie śladowych ilości produktu. Otrzymany oksazolidynon **2.2** został następnie poddany reakcji metanolizy dając aminoalkohol **2.3** z bardzo dobrą wydajnością – 85%, w wyniku reakcji z bromkiem fenyloselenylowym pozwolił on otrzymać dwa diastereoizomery **2.4** i **2.5**, które zostały rozdzielone chromatograficznie. W kolejnym etapie usunięto grupę fenyloselenową z wykorzystaniem borku niklu sporządzonego *in situ*, ponieważ klasyczne metody usuwania tejże grupy nie przynosiły pozytywnego rezultatu. Następujące po sobie wodorowanie z Pd(OH)<sub>2</sub>/C z acetylowaniem oraz następczym deacetylowaniem doprowadziły ostatecznie do otrzymania (-)-kastanosperminy (**2.8**).



**Schemat 2.1.** Synteza (-)-kastanosperminy przedstawiona w zespole Jarosza. Warunki przedstawionej reakcji: (i) benzochinon, Yb(OTf)<sub>3</sub>, 71% (ii) KOH, MeOH, 12h, 75°C, 85%, (iii) PhSeBr, DCM/pirydyna, 10 minut, rt, (iv) NaBH<sub>4</sub>, NiCl<sub>2</sub>·6 H<sub>2</sub>O, MeOH, THF, 2h, 0°C, 60% (v) 1. Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 2. Ac<sub>2</sub>O, DMAP, pirydyna, 24h, rt, 79% (vi) MeONa, MeOH, 12h, rt, Amberlyst, ilościowo.

Cała ścieżka syntetyczna umożliwiająca otrzymanie (-)-kastanosperminy obejmuje tylko 11 etapów, a wydajność całkowita wynosi 20%. Poprzednia metodologia przedstawiona w literaturze składa się z 13 etapów, a związek otrzymywany był z wydajnością jedynie 10%.<sup>28</sup>

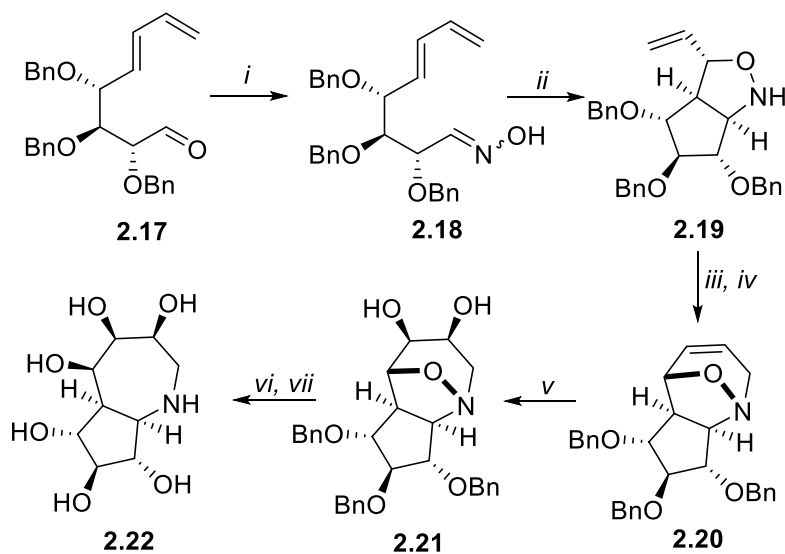
Kolejnym, wartym uwagi, przykładem syntezy opracowanej w zespole Jarosza jest nowa metoda otrzymywania polihydroksylowych pochodnych chinolizydyń oraz azaspiro[4.5]dekanów (przedstawionych na Schemacie 2.2). Kluczowym etapem tej procedury było wykorzystanie  $\omega$ -bromonitrylu **2.10**, zsyntezowanego na bazie D-ksylozy, w reakcji z bromkiem allilomagnezowym w wyniku czego następowała wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja z wytworzeniem iminy **2.11** (ścieżka A) z wydajnością 74% oraz aminy **2.14** (ścieżka B) z wydajnością 70%. Iminę **2.11** zredukowano za pomocą NaBH<sub>4</sub> uzyskując związek **2.12** z ilościową wydajnością, a w aminie **2.14** zabezpieczono grupę -NH przy użyciu bezwodnika trifluorooctowego uzyskując związek **2.15**. Ostateczne związki **2.13** i **2.16** otrzymano w wyniku tandemowej reakcji metatezy oraz *syn*-dihydroksylacji.<sup>29</sup> Metoda ta umożliwia otrzymanie wielu bicyklicznych iminocukrów o różnej konfiguracji, co czyni ją bardzo atrakcyjną.



**Schemat 2.2.** Synteza pochodnych chinolizydyń oraz azaspiro[4.5]dekanów. Warunki reakcji: ścieżka **A** (i) All-MgBr, toluen, 0°C, 74%, (ii) NaBH<sub>4</sub>, toluen, MeOH, ilościowo; ścieżka **B** (i) All-MgBr, THF, DMPU, 0°C, 70%, (ii) TFAA, pirydyna DMAP, 94%.

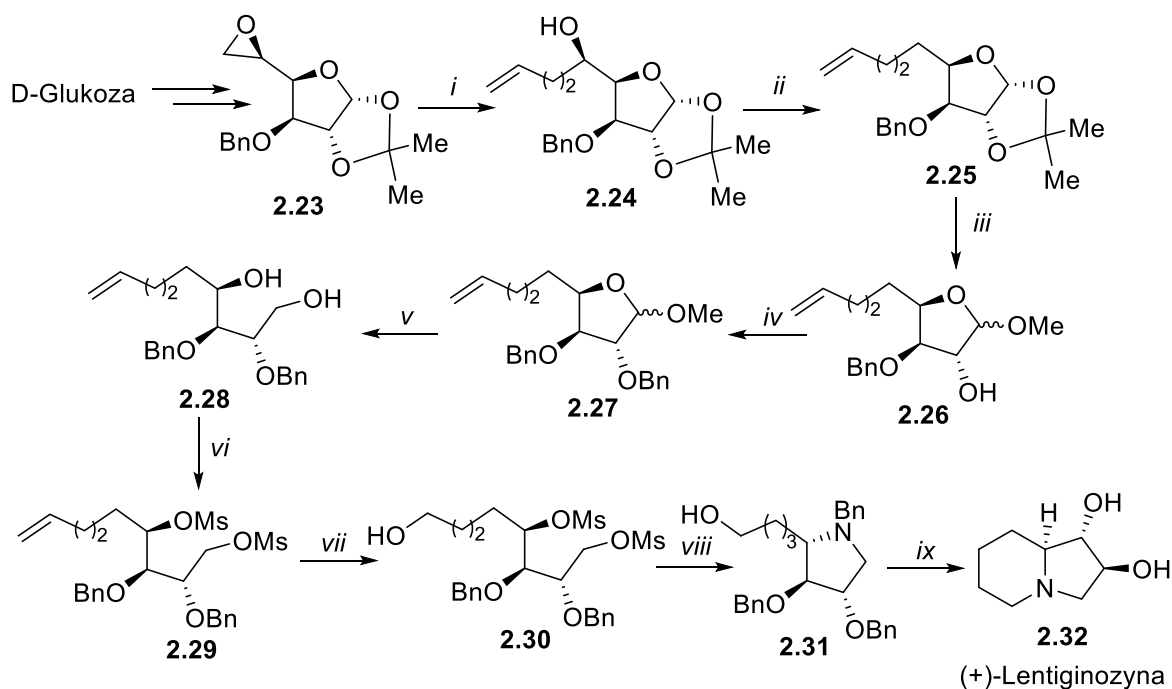
Synteza opracowana przez M. Magdycz (Schemat 2.3) przedstawia ścieżkę prowadzącą do otrzymania polihydroksylowych, bicyklicznych iminocukrów. Autorka wykorzystała (*E*)-dienoaldehyd (**2.17**), otrzymany w wyniku wcześniejszych transformacji glukozydu metylowego, a następnie przekształciła go w oksym **2.18**, który według oczekiwań miał bezpośrednio ulegać wewnątrzcząsteczkowej reakcji *aza*-Dielsa-Aldera prowadząc do

otrzymania bicyklicznej hydroksyloaminy. Nieoczekiwanie jednak okazało się, że w trakcie reakcji nie powstawał azabicyklononan, a wyłącznie produkt [1,3]-dipolarnej cykloaddycji **2.19** z wydajnością 99%. Związek **2.19** został poddany reakcji allilowania i metatezy z katalizatorem Grubbsa I generacji dając olefinę **2.20**. Po reakcji *syn*-dihydroksylacji z OsO<sub>4</sub> otrzymano wyłącznie jeden izomer w którym następnie rozcięte zostało wiązanie N–O (z użyciem Zn oraz NH<sub>4</sub>Cl), a po debenzylowaniu w ciekłym amoniaku otrzymano [5.7.0]-bicykliczną pochodną **2.22**.



**Schemat 2.3.** Synteza polihydroksylowego iminocukru. Warunki reakcji: (i) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH/Py, rt, 3h, (ii) benzen/toluen, rt, 10 kbar, 10 h, 99%, (iii) All-Br, DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflux, 24h, 65%; (iv) kat. Grubbsa (10 mol%), DCM, reflux, 6h, 97%; (v) OsO<sub>4</sub>, NMO·H<sub>2</sub>O, THF/*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, rt, 24h, 70%; (vi) MeOH, NH<sub>4</sub>Cl, Zn, 40 °C, 1h, 70%; (vii) Na/NH<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 5h, 80%.

Przykładem wykorzystania reakcji substytucji nukleofilowej w syntezie iminocukrów są prace z zespołu Vankara.<sup>30</sup> Ścieżki syntetyczne wykorzystujące tę metodologię są zazwyczaj dość złożone ze względu na konieczność manipulacji grupami zabezpieczającymi obecnymi w cząsteczce. Poniżej przedstawiona została synteza (+)-Lentiginozyny (**2.32**) z wykorzystaniem reakcji S<sub>N</sub>2 (Schemat 2.4). Związek ten jest bicyklicznym iminocukrem, naturalnie występującą pochodną indolizodiny, która została wyizolowana z liści *Astragalus lentiginosus*.<sup>31</sup> Obecnie jest on związkiem wykazującym najsilniejsze działanie jako inhibitor amyloglukozydazy spośród dotąd znanych.



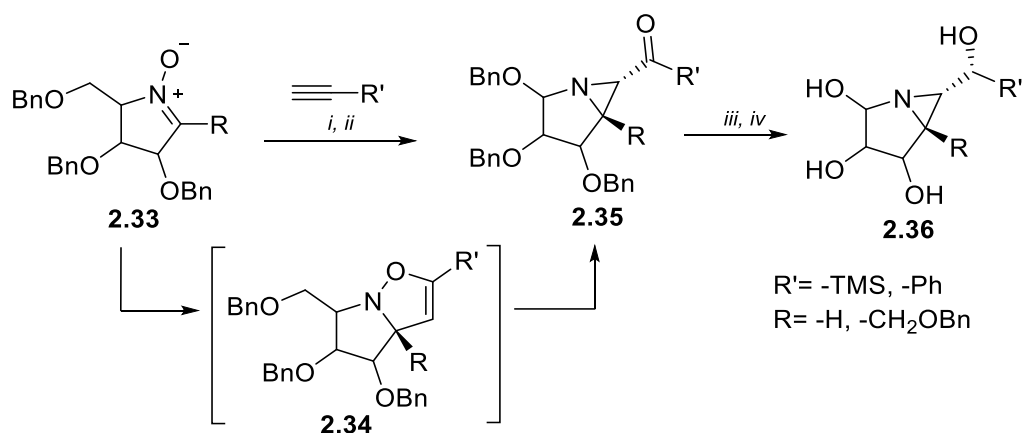
**Schemat 2.4.** Synteza (+)-Lentiginozyny. Warunki reakcji: (i) All-MgCl, THF, -20°C, 95%, (ii) 1. PhOCSCl, 0°C, 2. TBTH, AIBN, toluen, reflux, 75%, (iii) 10% HCl w MeOH, rt, 98%, (iv) NaH, BnBr, DMF, 0°C, rt, 97%, (v) 1. 3N HCl, dioksan, reflux, 2. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 88% po dwóch etapach, (vi) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0°C, 97%, (vii) 1. OsO<sub>4</sub>, NMO, rt, 2. NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O, 0°C, 3. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 90% po 3 etapach, (viii) BnNH<sub>2</sub>, 80°C, 91%, (ix) 1. MsCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0°C, 2. 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 5 atm, 81% po dwóch etapach.

Epoksyd **2.23**, otrzymany z D-glukozy, po reakcji z chlorkiem allilomagnezowym dał hydroksylową pochodną **2.24** z wydajnością 95%. Grupa hydroksylowa w związku **2.24** została usunięta w wyniku reakcji deoksygenacji Bartona dając olefinę **2.25**. Następnie po reakcji z 10% HCl otrzymano odbezpieczony acetal **2.26** w którym kolejno zabezpieczono grupę hydroksylową w postaci eteru benzyłowego z wydajnością 98%. Po reakcji hydrolizy i redukcji otrzymano diol **2.28** z bardzo wysoką wydajnością (88%), który następnie przekształcono w pochodną dimesylową **2.29**. Wiązanie podwójne w związku **2.29** zostało rozcięte przy użyciu NaIO<sub>4</sub>/OsO<sub>4</sub> i zredukowane NaBH<sub>4</sub> do alkoholu **2.30** z wydajnością 97%, po reakcji z benzyloaminą otrzymano pochodną pirolidyny **2.31**. Przedostatni etap z MsCl i Et<sub>3</sub>N doprowadził do otrzymania pochodnej (+)-Lentiginozyny, którą ostatecznie odbezpieczono w wyniku reakcji wodorowania z Pd/C.

Nawiązując do wcześniej wspomnianych sposobów otrzymywania iminocukrów, w zespole Py<sup>32</sup> opracowano metodę wykorzystującą cykliczne cukrowe nitrony, które w wyniku całkowitej regio- i stereoselektywnej reakcji 1,3-cykloaddykcji z różnymi alkinami oraz



następczego przegrupowania Baldwina powstałych izoksazolin prowadzą do otrzymania 2-acyloazyrydyn. Po całkowitym odbezpieczeniu grup zabezpieczających w związkach, autorzy otrzymali szereg różnych, stabilnych iminocukrów (Schemat 2.5).



**Schemat 2.5.** Synteza iminocukrów **2.36**. Warunki reakcji: (i) pochodna alkilowa (5 eq), EtOH, 80 °C, (ii) EtOH, 110 °C, mikrofalę, (iii) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C, (iv) Li (18–27 eq), NH<sub>3</sub>, THF, -78 °C (67%–97%).

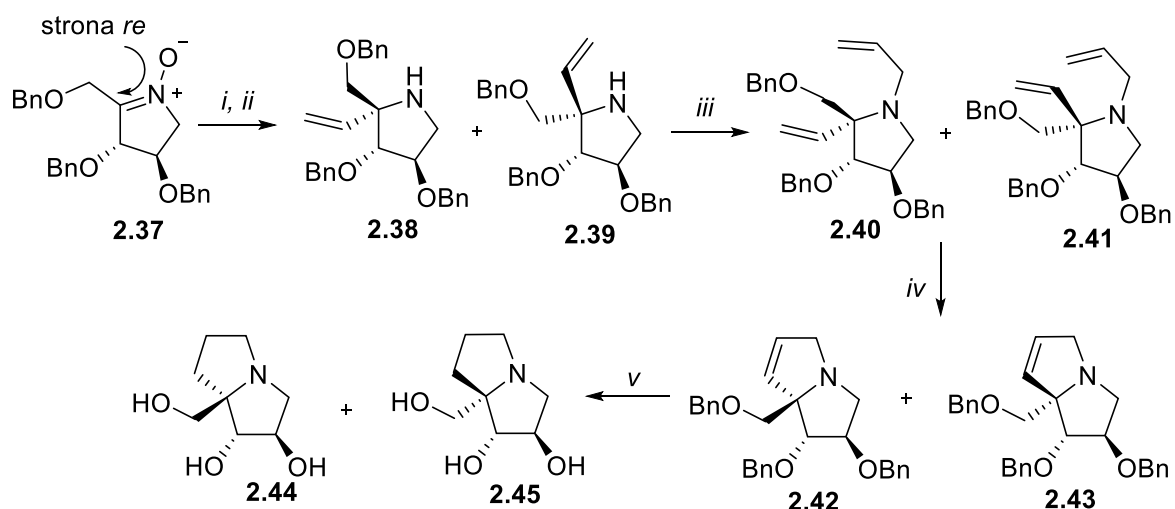
Dzięki tej metodzie po raz pierwszy możliwe było otrzymanie 1-azabicyclo[3.1.0]heksanów i 1-azabicyclo[4.1.0]heptanów z podstawionym pierścieniem azyrydynowym.

Kolejnym bardzo interesującym połączeniem wykorzystania cyklicznych nitronów oraz reakcji metatezy jest koncepcja przedstawiona przez Bera w zespole Py.<sup>33</sup>

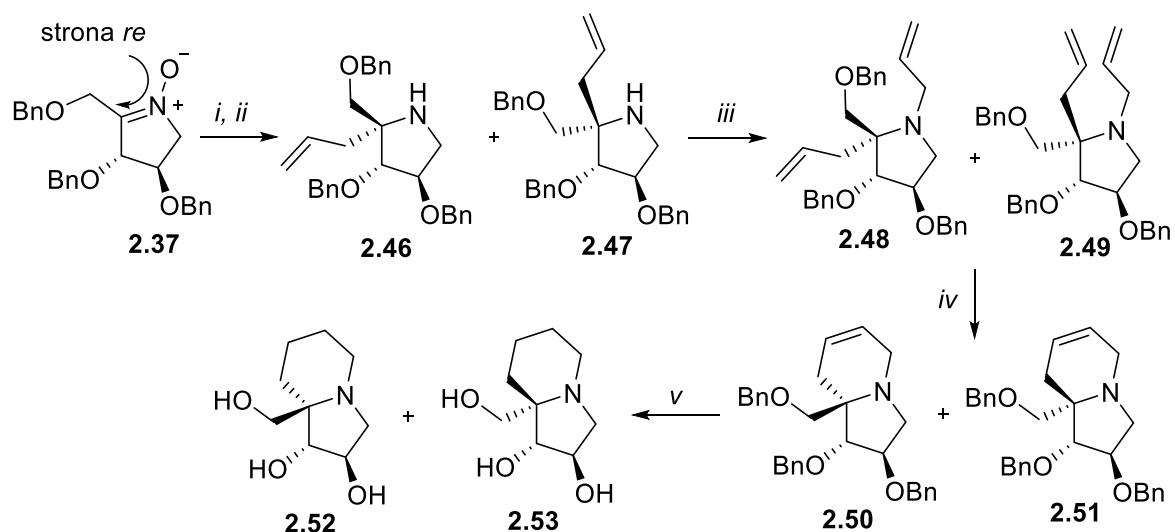
Autorzy przedstawili, że nukleofilowa addycja odczynnika metaloorganicznego (RMgCl) do nitronów (**2.37**) wraz z następczym zredukowaniem wiązania N-OH z użyciem cynku i kwasu octowego prowadzi do otrzymania dwóch izomerów (**2.38/2.39** lub **2.46/2.47**), które można rozdzielić za pomocą chromatografii i które stanowią podstawę do syntezy odpowiednich pirolizydyń **2.44** i **2.45** (Schemat 2.6a) oraz indolizydyń **2.52** i **2.53** (Schemat 2.6b). Konfiguracja w odpowiednich izomerach została określona na podstawie analizy widm NOE NMR. Autorzy analizując otrzymane wyniki sformułowali wnioski przedstawione poniżej:

- 1) Atak nukleofilowy następuje głównie od strony *re* nitronu, prowadząc do otrzymania izomerów 2,3-*trans* jako głównych produktów addycji. Związane jest to głównie z występowaniem dużej przestrzennie grupy OBn w pozycji C-3, co w następstwie indukuje zawadę przestrzenną i promuje atak odczynnika Grignarda od omawianej strony *re*.

- 2) Obniżenie temperatury do  $-78^{\circ}\text{C}$  powoduje zwiększenie kontroli nad diastereoselektywnością reakcji (dla temperatury  $-78^{\circ}\text{C}$  dr  $\sim 1:9$ , dla  $-30^{\circ}\text{C}$  dr  $\sim 1:2$ ).
- 3) Dodatek  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  osłabia atak od strony *re*, umożliwiając otrzymanie większej ilości drugiego izomeru.



**Schemat 2.6a.** Synteza pirolizydyń **2.44** i **2.45**. Warunki przedstawionych reakcji: (i)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{MgCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-30^{\circ}\text{C}$ , (ii)  $\text{Zn}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ , 72%, (iii)  $\text{All-Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $82^{\circ}\text{C}$ , 90%, (iv)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , katalizator Grubbsa II generacji (0,05 eq),  $40^{\circ}\text{C}$ , 50%, (v) 20%  $\text{Pd/C}$ , 6M  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2$ , 1 atm, 48h.

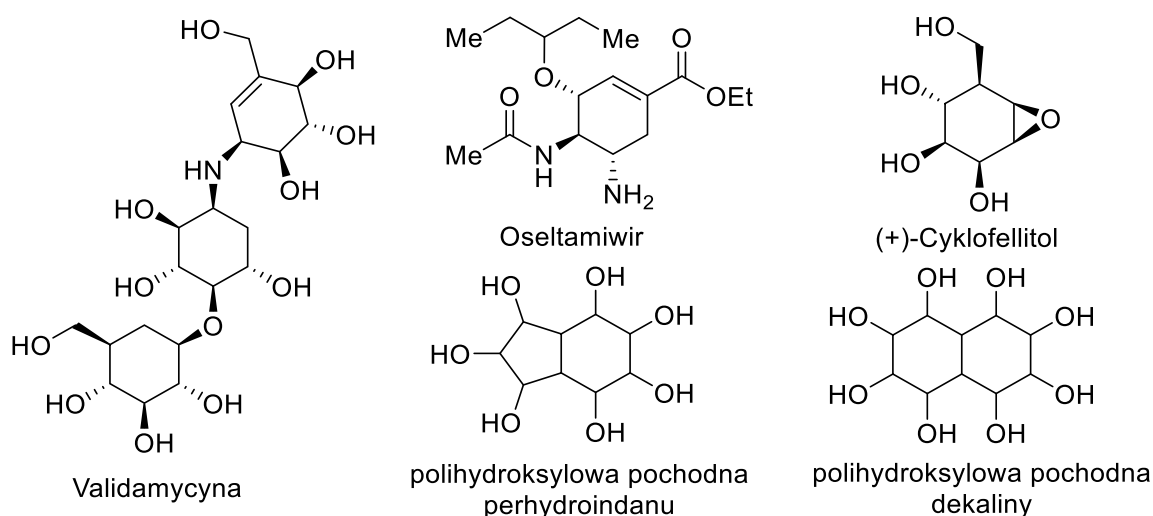


**Schemat 2.6b.** Synteza indolizydyń **2.52** i **2.53**. Warunki przedstawionych reakcji: (i)  $\text{All-MgCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-30^{\circ}\text{C}$ , (ii)  $\text{Zn}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ , (iii)  $\text{All-Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $82^{\circ}\text{C}$ , 90%, (iv)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , katalizator Grubbsa II generacji (0.05 eq),  $40^{\circ}\text{C}$ , 54%, (v) 20%  $\text{Pd/C}$ , 6M  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2$ , 1 atm, 48h, 51%.

Dokończenie syntezy było możliwe dzięki *N*-alkilowaniu z wykorzystaniem bromku alkilu z wydajnościami ok. 90% oraz reakcji metatezy w której wykorzystano katalizator Grubbsa II generacji otrzymując związki bicykliczne z wydajnościami 51–83%. Po redukcji wiązania podwójnego i usunięciu zabezpieczeń benzytowych otrzymano pochodne, które poddano badaniom biologicznym. Badania te dostarczyły informacji o silnym działaniu inhibującym wobec  $\alpha$ -glukozydazy dla otrzymanych pochodnych.

## 2.2. Karbacukry

Termin karbacukry został pierwszy raz wprowadzony przez McCaslanda<sup>34</sup> w 1966 i określa pochodne cukrowe w których endocykliczny atom węgla został zastąpiony grupą metylenową. Karbacukry są mimetykami cukrowymi charakteryzującymi się większą stabilnością chemiczną i metaboliczną w porównaniu z ich natywnymi węglowodanami (Rysunek 2.2). Związki tego typu były szeroko badane, co w efekcie doprowadziło do otrzymania antybiotyku o właściwościach przeciwwirusowych – Validamycyny.<sup>35</sup> Udowodniono również, że wiele karbacukrów posiada właściwości przeciwwirusowe,<sup>36</sup> przeciwcukrzycowe,<sup>37</sup> a także przeciwnowotworowe.<sup>38</sup>

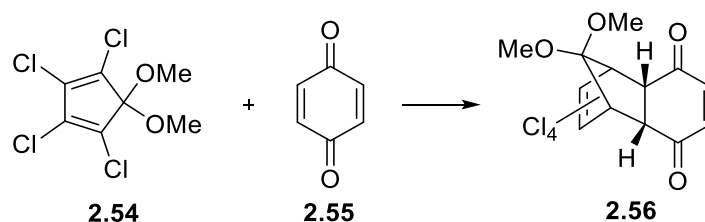


**Rysunek 2.2.** Przykłady aktywnych biologicznie karbacukrów.

Jednakże, do tej pory w literaturze pojawiło się niewiele doniesień na temat syntezy karbabicyklicznych pochodnych mimetyków. Znaczna większość publikacji odnosi się do syntezy monocyklicznych (w szczególności pięcio- i sześcioczłonowych) karbacukrów.<sup>39,40</sup> Wynikać to może z faktu dużej trudności i złożoności syntezy związków opartych na szkielecie perhydroindanu oraz dekaliny.

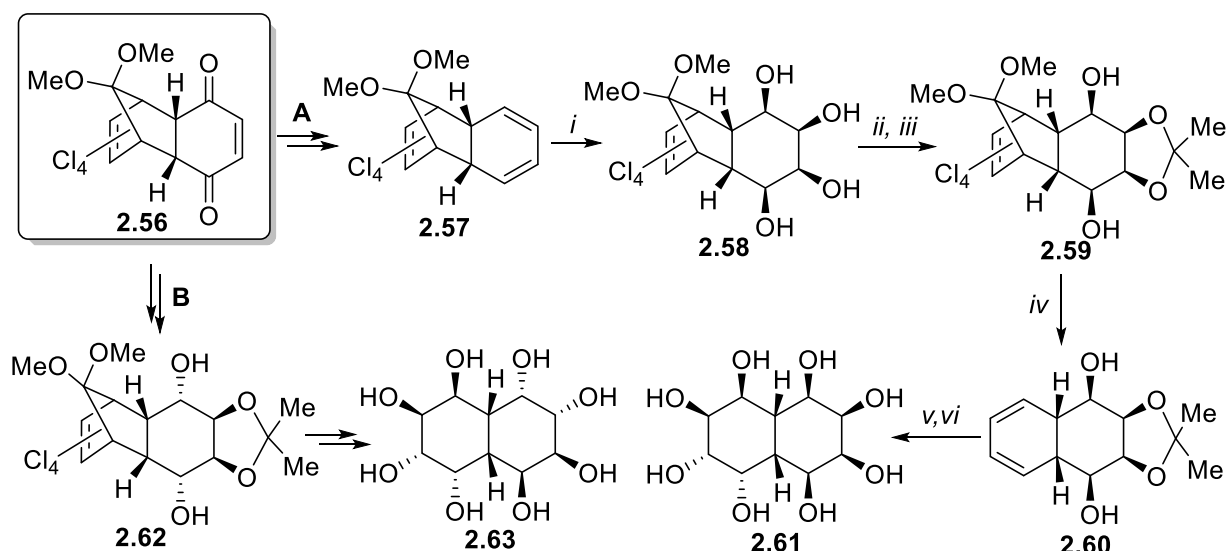
Duży wkład w rozwój syntezy bicyklicznych karbacukrów o właściwościach inhibujących glukozydazy posiada zespół Mehty.<sup>41</sup> Synteza związku **2.56** (Schemat 2.7) z

wykorzystaniem reakcji Diels-Aldera pomiędzy 5,5-dimetoksy-1,2,3,4-tetrachlorocyklopentadienem (**2.54**) i *p*-benzochinonem (**2.55**) umożliwiła syntezę bicyklicznych diastereoizomerycznych pochodnych (**2.61** i **2.63**, Schemat 2.8).



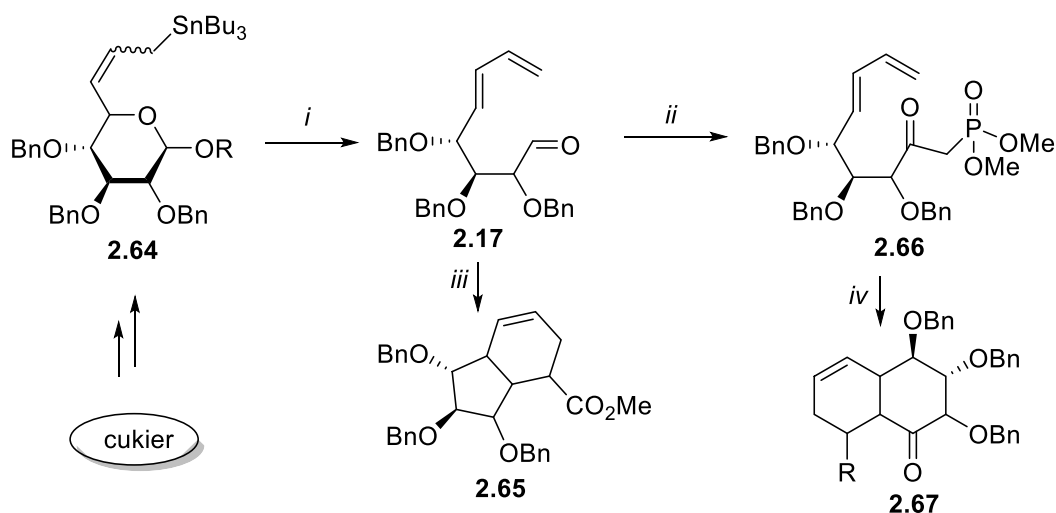
**Schemat 2.7.** Reakcja Diels-Aldera 5,5-dimetoksy-1,2,3,4-tetrachlorocyklopentadienu (**2.54**) i *p*-benzochinonu (**2.55**).

W pierwszym wariantcie (Schemat 2.8, ścieżka A) po stereoselektywnej reakcji dihydroksylacji związku **2.57** otrzymano poliol **2.58**, a po reakcji zabezpieczenia oraz reduktywnego odchlorowania otrzymano związek **2.60** z wydajnością 85%, który po raz drugi poddano reakcji *cis*-dihydroksylacji otrzymując polihydroksylową pochodną dekaliny **2.61** z wydajnością 95%. W drugim przypadku (ścieżka B) pochodną **2.56** poddano reakcji hydroksylacji, zabezpieczono grupy hydroksylowe zabezpieczeniem izopropylidenowym, a następnie zredukowano diketon otrzymując związek **2.62**, który następnie poddano usunięciu zabezpieczenia grupy karbonylowej, termicznej dekarbonylacji oraz podwójnej *cis*-dihydroksylacji otrzymując związek **2.63**, kolejną diastereoizomeryczną polihydroksylową pochodną dekaliny.



**Schemat 2.8.** Synteza karbacyklicznych pochodnych na szkielecie dekaliny. Warunki: (i) OsO<sub>4</sub> (kat.), NMMO, aceton:<sup>t</sup>BuOH, 66%; (ii) 1. Amberlyst-15, aceton, sita molekularne 4Å, 75%; 2. Na/NH<sub>3</sub>, THF, EtOH, -78 °, 49%, (iii) Amberlyst-15, aceton, 98%, (iv) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 160 °C, 62%, (v) OsO<sub>4</sub> (cat.), NMMO, 85%, (vi) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 95%.

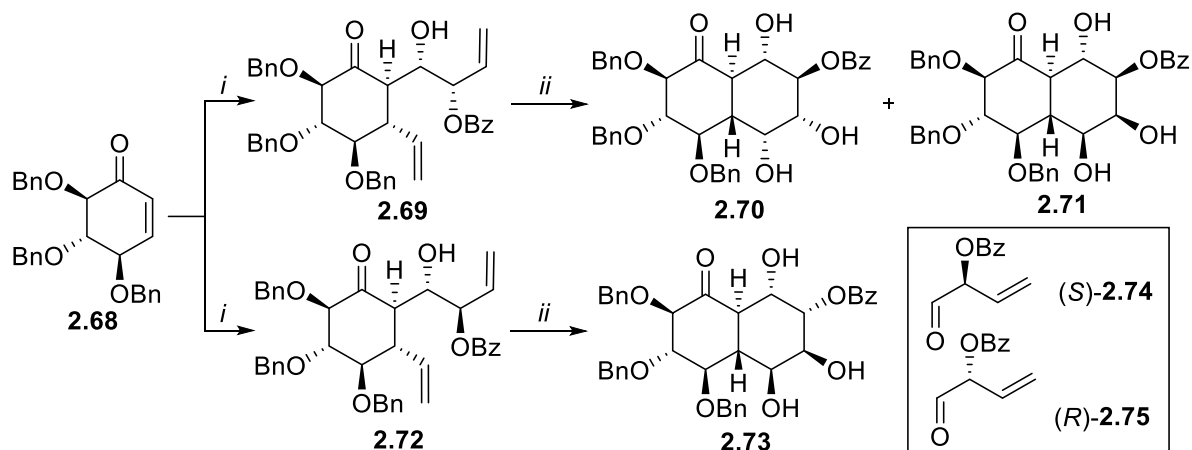
Zespół profesora Jarosza również posiada wkład w opracowaniu metod syntezy bicyklicznych karbacukrów – polihydroksylowych dekalin oraz pochodnych indenu – bazujących na wykorzystaniu allilocynowych pochodnych cukrowych (Schemat 2.9).<sup>42</sup> Opracowanie możliwości otrzymania pochodnej allilocynowej **2.64**, która skutecznie zostaje przekształcana w dienolaldehid **2.17** w wyniku reakcji z  $\text{ZnCl}_2$ , było kluczowe w celu otrzymania szeregu różnych związków karbacyklicznych. Dienolaldehid **2.17** w wyniku reakcji tandemowej Wittiga-Dielsa-Aldera pod wysokim ciśnieniem (10 kbar) umożliwia otrzymanie związku **2.65** z wydajnością 70%, zbudowanego z dwóch pierścieni (pięcio- i sześciocłonowego). Natomiast, otrzymany z dienolaldehidu **2.17**, fosfonian **2.66** w wyniku reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa prowadzi do powstania pochodnych dekalin **2.67** z wydajnością 75% niezależnie od typu zastosowanego aldehydu jako drugiego substratu.<sup>43</sup>



**Schemat 2.9.** Metoda otrzymywania karbacukrów **2.65** i **2.67** opracowana w zespole Jarosza. Warunki reakcji: (i)  $\text{ZnCl}_2$ , toluen, (ii)  $\text{MeP(O)(OMe)}_2$ , BuLi, THF, 15 min., 86%, (iii)  $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Me}$ , 10 kbar, 70%, (iv) RCHO, PTC, 75%.

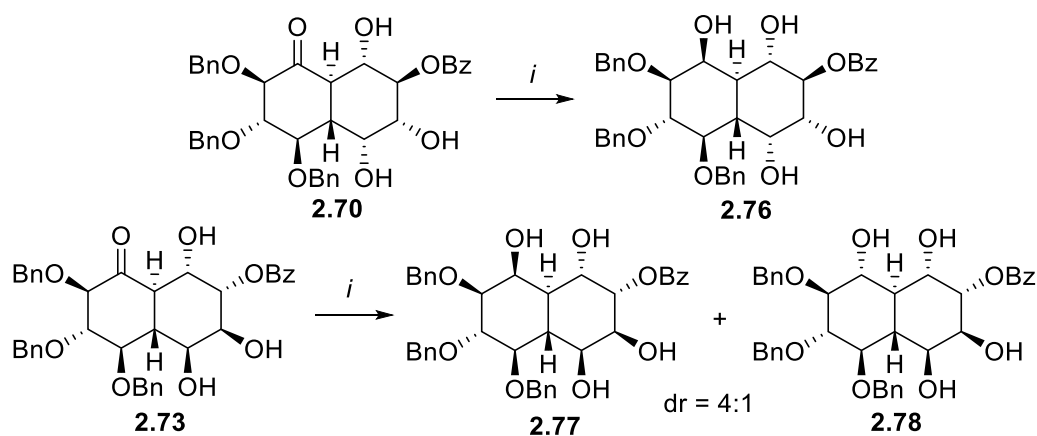
Malik przedstawił również metodę otrzymywania polihydroksylowych pochodnych dekalin polegającą na katalizowanej miedzią reakcji 1,4-addycji odczynnika Grignarda (bromku winylomagnezowego) do cyklicznych  $\alpha,\beta$ -ketonów **2.68** z następczą reakcją aldolową. Otrzymany dien został wykorzystany w tandemowej reakcji: metatezy oraz *syn*-dihydroksylacji wspomaganą ponownym użyciem katalizatora rutenowego. W wyniku tej transformacji powstają trzy nowe centra stereogeniczne.<sup>44</sup> Addycję odczynnika Grignarda do  $\alpha,\beta$ -ketonu **2.68** przeprowadzono w temperaturze  $-45^\circ\text{C}$  w obecności  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ . Początkowo bezpośrednio do mieszaniny dodawano roztwór aldehydu o konfiguracji *S* (**2.74**) (jak przedstawiono na Schemacie 2.10), co w efekcie doprowadziło do otrzymania i wyizolowania głównego diastereoizomeru **2.69** (z teoretycznie 8 możliwych) z wydajnością 54%. W przypadku reakcji

aldolowej z aldehydem o konfiguracji *R* (**2.75**) główny izomer **2.72** został wyizolowany z 48% wydajnością. W obu przypadkach powstawały głównie produkty o konfiguracji *E*, co jest zgodne z modelem Zimmermana-Traxlera. Zamknięcie pierścienia nastąpiło poprzez reakcję metatezy z katalizatorem Hoveydy-Grubbsa II generacji.



**Schemat 2.10.** Synteza umożliwiająca otrzymanie polihydroksylowych dekalin. (i)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-MgBr}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ , THF,  $-45^\circ\text{C}$ , 15 min, następnie (S)-**2.74** lub (R)-**2.75**, od  $-45^\circ\text{C}$  do  $-20^\circ\text{C}$ , 15 min, 54% (**2.69**) lub 48% (**2.72**), (ii) (a) Hoveyda-Grubbs II generacji (5 mol %), toluen,  $50^\circ\text{C}$ , 2h, następnie  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (15 mol %),  $\text{MeCN}/\text{AcOEt}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 20 min, 56% (**2.70:2.71**; dr = 8:1) i 53% (**2.73**; dr > 99:1).

Związki **2.70** i **2.73** poddano redukcji Evansa-Saksena za pomocą  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  w mieszaninie acetonitrylu i tetrahydrofuranu z dodatkiem kwasu octowego. W tych warunkach związek **2.76** powstawał z dobrą wydajnością (67%) oraz wysoką stereoselektywnością (dr = 99:1). Redukcja analogu **2.73** doprowadziła natomiast do otrzymania dwóch izomerów **2.77** i **2.78** w stosunku 4:1 z całkowitą wydajnością 74% (Schemat 2.11).

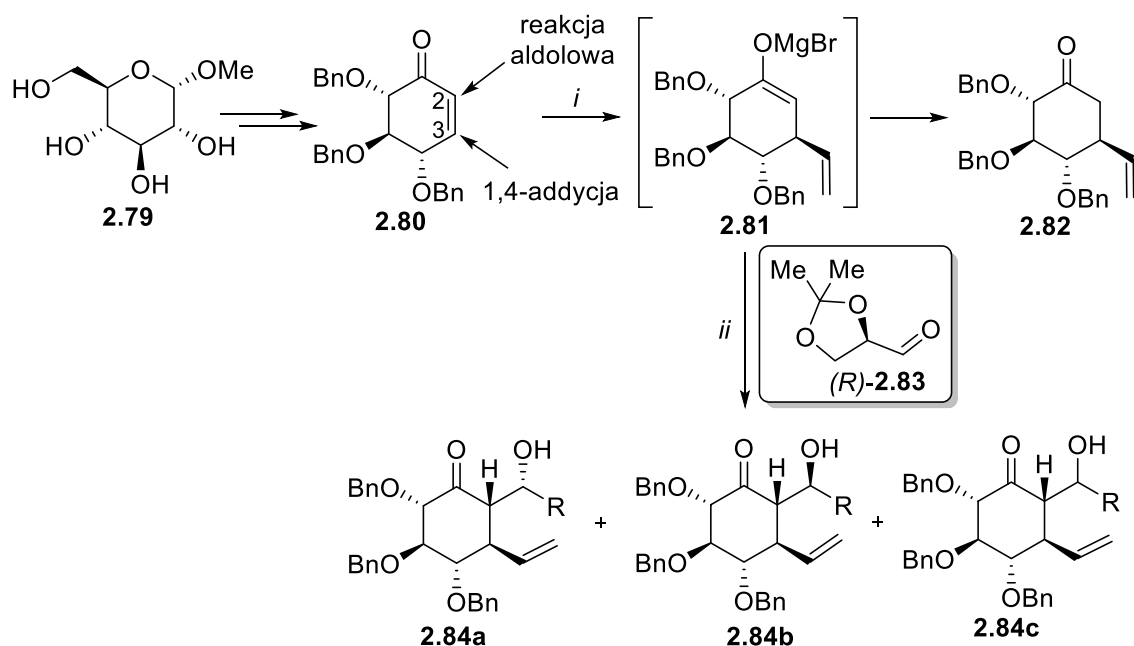


**Schemat 2.11.** Redukcja Evansa-Saksena. Warunki reakcji: (i)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{MeCN}/\text{THF}/\text{AcOH}$ , rt, 24h, 67% (**2.76**, dr = 99:1) i 74% (**2.77**, **2.78**, dr = 4:1).

Jak można zauważyć zastosowanie przedstawionej procedury opartej na dwóch tandemowych transformacjach prowadzi do otrzymania wysoce utlenionych *trans*-dekalin z dobrymi wydajnościami oraz stwarza możliwość syntezy wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych w niewielkiej ilości etapów, co jest bardzo pożądanym podejściem.

W kolejnej pracy w zespole Jarosza przedstawiono nową, stereoselektywną syntezę polihydroksylowych bicyklicznych tetrahydrofuranów i tetrahydropiranów otrzymanych w wyniku reakcji domino obejmującej wewnątrzcząsteczkową migrację jednostki izopropylidenu, indukowaną kwasem Lewisa, po której następuje zamknięcie pierścienia powstałego hemiketalu i jego dalsza redukcja za pomocą trietylosilanu.<sup>45</sup> W zależności od konfiguracji substratu i warunków reakcji można otrzymać różne enancjomerycznie czyste bicykliczne polihydroksylowe pochodne.

Syntezę polihydroksylowych pochodnych rozpoczęto od wykorzystania cykloheksenonu **2.80**, który może być w łatwy sposób otrzymany z  $\alpha$ -D-glukozydu metylu (**2.79**).<sup>46</sup>

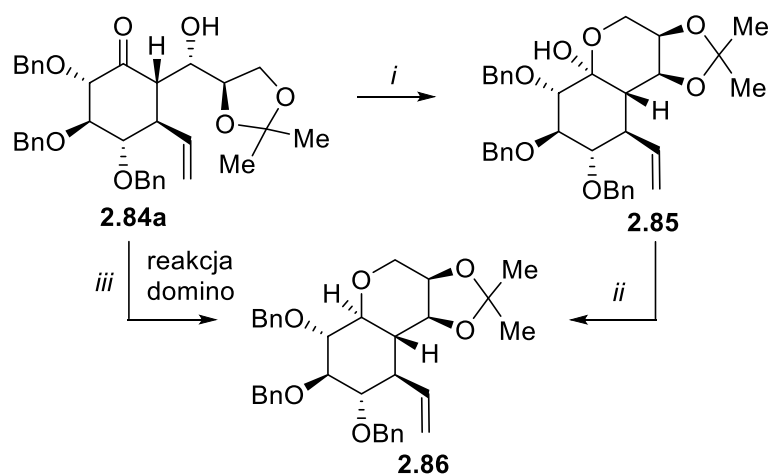


**Schemat 2.12.** Synteza polihydroksylowych karbacyklicznych pochodnych **2.84a-c**. Warunki reakcji: (i)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 15 min, (ii)  $78^\circ\text{C}$ , 4.2 eq aldehydu **2.84**, 71%.

Cykloheksenon **2.80** został poddany reakcji 1,4-addycji Michaela z bromkiem winylomagnezowym, po której następowała reakcja aldolowa z 3-O-izopropylideno-D-aldehydem glicerynowym **2.83**, prowadząc do konfiguracji *trans* w związków **2.84a-c**.

Addycja bromku winylomagnezowego w obecności  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  do cykloheksenonu **2.80** pozwoliła otrzymać pochodną **2.82** (Schemat 2.12).

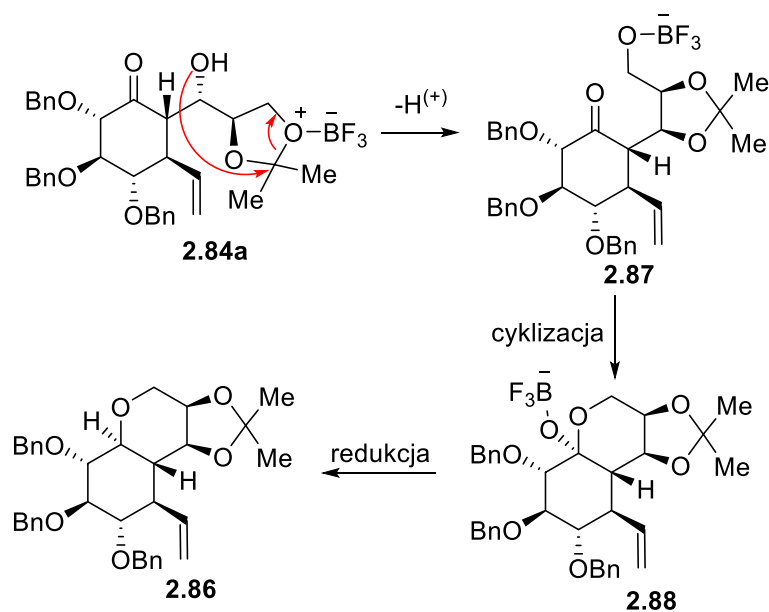
Optymalizacja reakcji *ii* (Schemat 2.12) spowodowała, że stosunek związków **2.84a**:**2.84b**:**2.84c** wynosił 88:8:4, a głównymi czynnikami warunkującymi odpowiednią diastereoselektywność były dobór temperatury i ilość wykorzystanego aldehydu. Zauważono, że reakcja daje zadowalające rezultaty w temperaturze  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , przy dużym nadmiarze aldehydu (4.2 eq) z wysoką wydajnością 71%. W kolejnym etapie przedstawionym na Schemacie 2.13 (reakcja *i*) w związku **2.84a** następowała migracja grupy izopropylidenowej indukowana kwasem Lewisa ( $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ). Migracja grupy izopropylidenowej pozwoliła na odblokowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, co spowodowało zamknięcie pierścienia z wytworzeniem hemiacetalu **2.85** jako jedynego izomeru z wydajnością 73%. Redukcja związku **2.85** w układzie trietylosilan- $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  doprowadziła z wysoką stereoselektywnością do związku **2.86** z wydajnością 82% (61% wydajności po 2 etapach). Ostatecznie autorzy opracowali równoległą ścieżkę umożliwiającą otrzymanie związku **2.86** z wykorzystaniem reakcji tandemowej z taką samą wydajnością - 61%.



**Schemat 2.13.** Dwie konkurencyjne reakcje umożliwiające otrzymanie pochodnej karbacyklicznej **2.86**. Warunki: (*i*)  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , DCM,  $-46\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 73%, (*ii*)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , DCM,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 40 min, 82%, (*iii*)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , DCM,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 61%.

Przegrupowanie związku **2.84a** do związku **2.86** w wariacie domino następowało w temperaturze  $-46\text{ }^\circ\text{C}$ , w niższych temperaturach konwersja substratu była niewystarczająca, natomiast w wyższych powstawały skomplikowane mieszaniny bardziej polarnych związków. Autorzy zaproponowali również prawdopodobny mechanizm reakcji, który został przedstawiony na Schemacie 2.14.



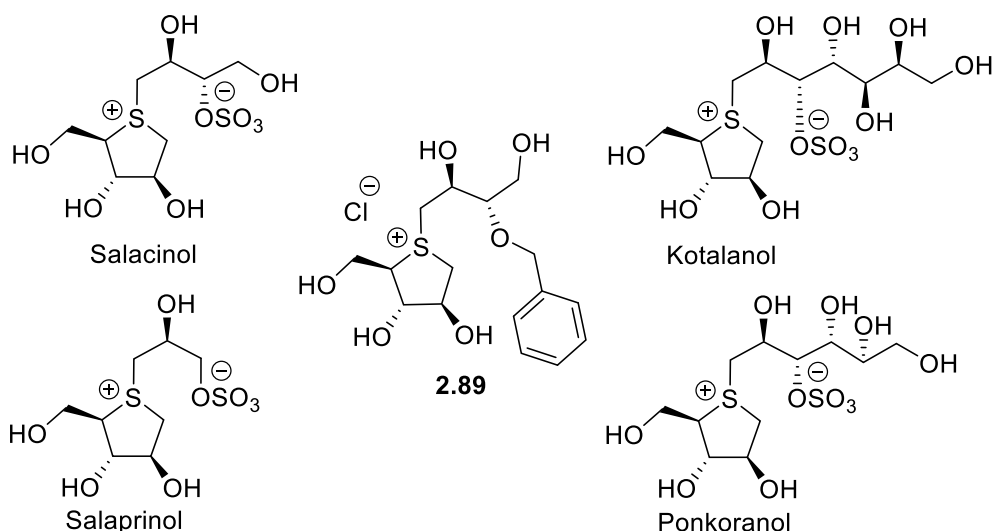


**Schemat 2.14.** Proponowany mechanizm powstawania polihydroksylowej pochodnej dekaliny.

Analogiczną sekwencję przeprowadzono również dla izomeru **2.84b** (który powstawał w niewielkiej ilości). W wyniku reakcji otrzymano jeden izomer z wydajnością 59%.

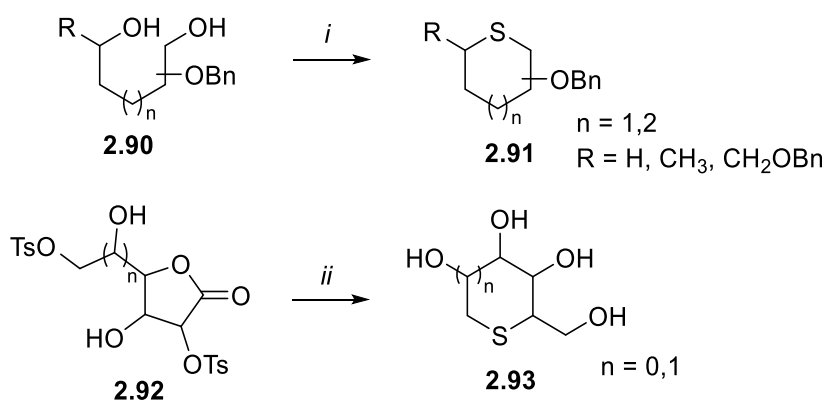
### 2.3. Tiocukry

Tiocukry są analogami węglowodanów w których atom tlenu został zastąpiony siarką. Związki te posiadają unikalne właściwości fizykochemiczne, charakteryzują się między innymi większą rozpuszczalnością w wodzie w porównaniu do klasycznych monosacharydów.<sup>47</sup> Różnice w aktywności biologicznej tiocukrów i ich tlenowych analogów zależą między innymi od geometrii, konformacji i właściwości elektronowych. Sulfidy charakteryzują się mniejszą elektroujemnością i większą polaryzacją niż ugrupowania eterowe.<sup>48</sup> Ze względu na wspomniane właściwości związki te znalazły szerokie zastosowanie w chemii medycznej w szczególności jako inhibitory glukozydazy. Najbardziej znanymi naturalnie występującymi tiocukrami są: salacinol, wyizolowany z rośliny *Salacia*, który jest silnym inhibitorem jelitowej  $\alpha$ -glukozydazy oraz kotalanol będący pochodną salacinolu (przedstawione na Rysunku 2.3), a także salaprinol, ponkoranol i ich analogi.<sup>49</sup> Wymienione tiocukry silnie inhibują ludzkie jelitowe glukozydazy (m. in. maltazę i sacharazę) dzięki czemu mogą zostać wykorzystane jako leki na przykład w leczeniu cukrzycy typu 2. Dodatkowo, doniesienia literaturowe wskazują na wzrost inhibicji dla syntetycznie otrzymanych 3'-*O*-alkilowanych pochodnych salicynolu z wprowadzonym podstawnikiem hydrofobowym (**2.89**),<sup>50</sup> co sprawia, że synteza pochodnych nowych analogów tiocukrów jest ważna i potrzebna z punktu widzenia chemii medycznej.



**Rysunek 2.3.** Naturalnie występujące tiocukry.

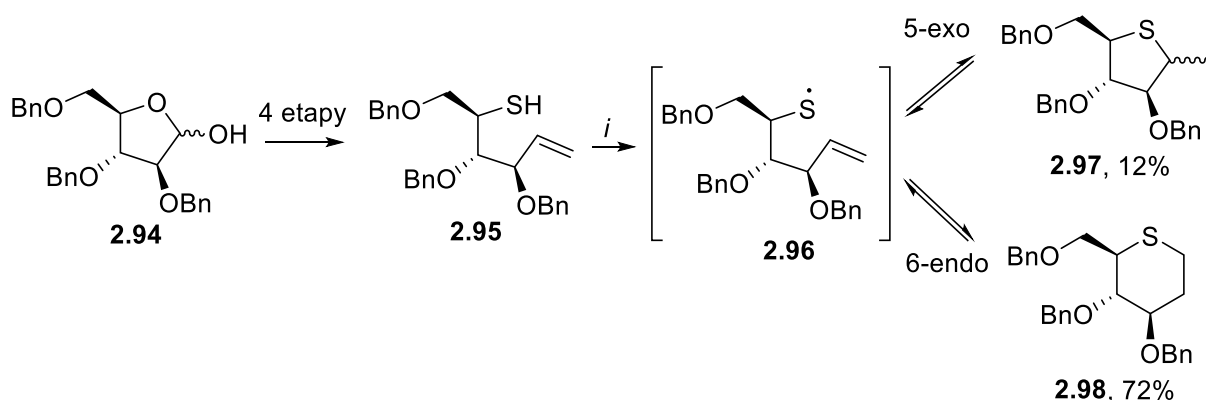
W literaturze opisanych zostało kilka metod syntezy tiocukrów; jedną z najnowszych jest zaprezentowana przez grupę Zhanga<sup>51</sup> (Schemat 2.15, ścieżka *i*), dzięki syntezie typu *one-pot* następuje podwójne nukleofilowe podstawienie dla różnych alditolowych prekursorów (np. xylono-, rybo-, manno-, gluko-, galakto-), co skutkuje otrzymaniem szeregu produktów o zróżnicowanej konfiguracji.



**Schemat 2.15.** Metody umożliwiające otrzymywanie tiocukrów. Warunki reakcji: (*i*) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, Na<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>O, DMF, do 60%; (*ii*) [BnEt<sub>3</sub>N]<sub>2</sub>MoS<sub>4</sub>, żywica jonowymienna, do 58%.

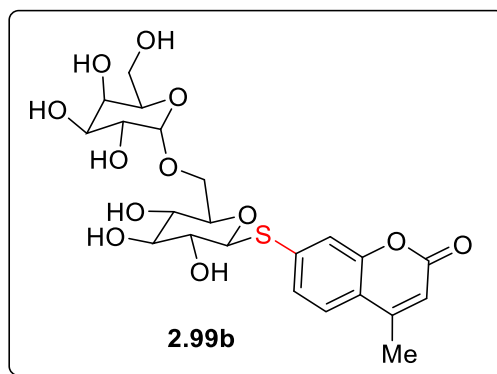
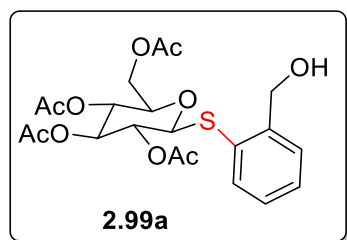
Wprowadzenie siarki do szkieletu furanozy oraz piranozy można również osiągnąć poprzez wewnątrzcząsteczkowe podwójne podstawienie tosyłanu w  $\alpha$ - $\omega$ -di-*O*-tosyloaldolkatonach dzięki wykorzystaniu [BnEt<sub>3</sub>N]<sub>2</sub>MoS<sub>4</sub> (Schemat 2.15, ścieżka *ii*). W wyniku redukcji laktonów tiocukrowych **2.92** borowodorkową żywicą jonowymienną otrzymano tiocukry **2.93** z dobrymi wydajnościami (do 58%).<sup>52</sup>

Jedną z głównych metod syntezy tiocukrów niewątpliwie jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja w której rodniki tylowe ulegają reakcji typu „click” z wytworzeniem pięcio- lub sześcioczłonowych heterocykli zawierających siarkę. Regioselektywność cyklizacji zależy od rodzaju podstawienia alkenu, w większości jednak obserwuje się mieszaniny diastereoizomerów powstające w wyniku wystąpienia cyklizacji *egzo* i *endo*. Malone i Scalan<sup>53</sup> przedstawili publikację w której zoptymalizowana została reakcja „click” tiolenu, co spowodowało, że produkt 6-*endo* powstawał z wydajnością 72%, a produkt 5-*egzo* z wydajnością 12% jako mieszanina diastereoizomerów. Tiol **2.95** przygotowano w 4-etapowej syntezie z handlowo dostępnej 2,3,5-tri-*O*-benzyloarabinozy (**2.94**), a następnie związek naświetlano w obecności 10% mol. 2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenonu jako inicjatora rodnikowego i 10% mol. 4-metoksyacetofenonu, który pełnił rolę fotouczulacza, uzyskując po cyklizacji związku pośredniego **2.96**, produkt **2.97** z 12 % wydajnością jak również produkt **2.98** z wydajnością 72% (Schemat 2.16.).



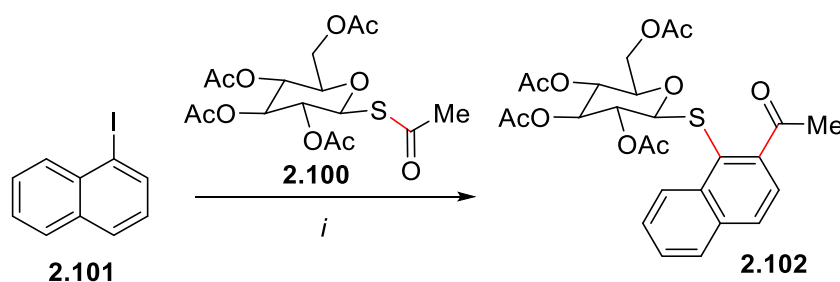
**Schemat 2.16.** Synteza tiocukrów **2.97** i **2.98**. Reagenty: (*i*)  $h\nu$ , 2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenon, 4-metoksyacetofenon.

W wyniku połączenia monosacharydów (np. tiocukrów) z częścią niecukrową za pomocą wiązania glikozydowego powstają glikozydy, które stanowią bardzo zróżnicowaną grupę związków chemicznych pod względem budowy jak i właściwości biochemicznych. Połączenie dwóch substancji o różnych właściwościach posiada wiele zalet, ponieważ po glikozydacji nierozpuszczalny wcześniej aglikon może rozpuszczać się w wodzie, a to wpływa na większą bioaktywność glikozydów.<sup>54</sup> Na uwagę niewątpliwie zasługują *S*-glikozydy, które charakteryzują się większą odpornością na hydrolizę enzymatyczną, niż ich tlenowe analogi, znajdując zastosowanie jako inhibitory; w tym związek **2.99a** – inhibitor hSLGT1 (*human sodium-glucose cotransporter*) przedstawiony na Rysunku 2.4.



**Rysunek 2.4.** Wybrane przykłady aktywnych biologicznie tioglikozydów.

Grupa Y. M. Lianga przedstawiła syntezę domino arylowych *S*-glikozydów z wykorzystaniem katalizatorów Pd/NBE.<sup>55</sup> Reakcję zoptymalizowano z wykorzystaniem 1-jodonaftalenu (**2.101**) jako substratu. Rodzaj wykorzystanej zasady miał wpływ na wydajność reakcji, dodanie Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pozwoliło otrzymać produkt **2.102** z umiarkowaną 54% wydajnością, reakcja z K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> powodowała wzrost wydajność do 72%. Nie zaobserwowano powstawania produktu w przypadku braku zasady i/lub katalizatora.



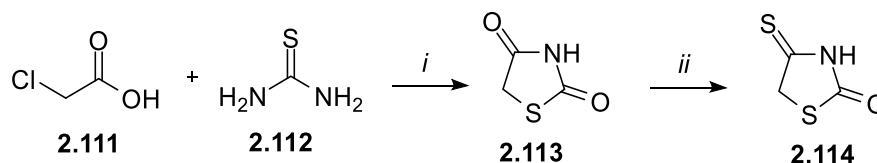
**Schemat 2.17.** Optymalizacja reakcji powstawania arylowych *S*-glikozydów. Warunki reakcji: (i) Pd(TFA)<sub>2</sub> (10 mol %), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 eq), norbornen (4 eq), 1,4-dioksan, 100°C, 17 h, Ar.

W wyniku reakcji otrzymano 17 nowych  $\beta$ -tioglikozydów z wykorzystaniem glukozy, mannozy, arabinozy, ksylozy i galaktozy. Na Schemacie 2.18 przedstawiono proponowany mechanizm reakcji.



## 2.4. 4-Tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on

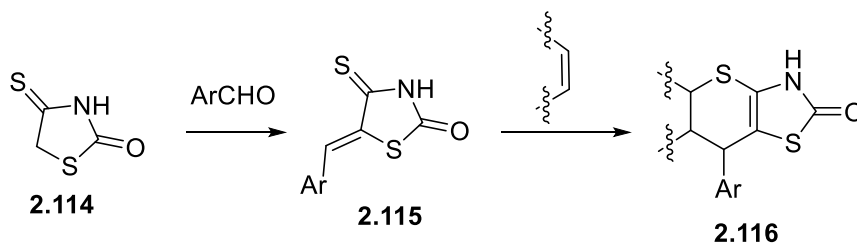
Izorodanina (4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on, **2.114**) może być otrzymana w wyniku reakcji tionowania tiazolidino-2,4-dionu (**2.113**) za pomocą  $P_2S_5$  w temperaturze wrzenia dioksanu,<sup>56</sup> 1,3-tiazolidino-2,4-dion otrzymywany jest natomiast z tiomocznika (**2.112**) oraz kwasu chlorooctowego (**2.111**) z ilościową wydajnością w środowisku wodnego roztworu kwasu solnego (Schemat 2.19).



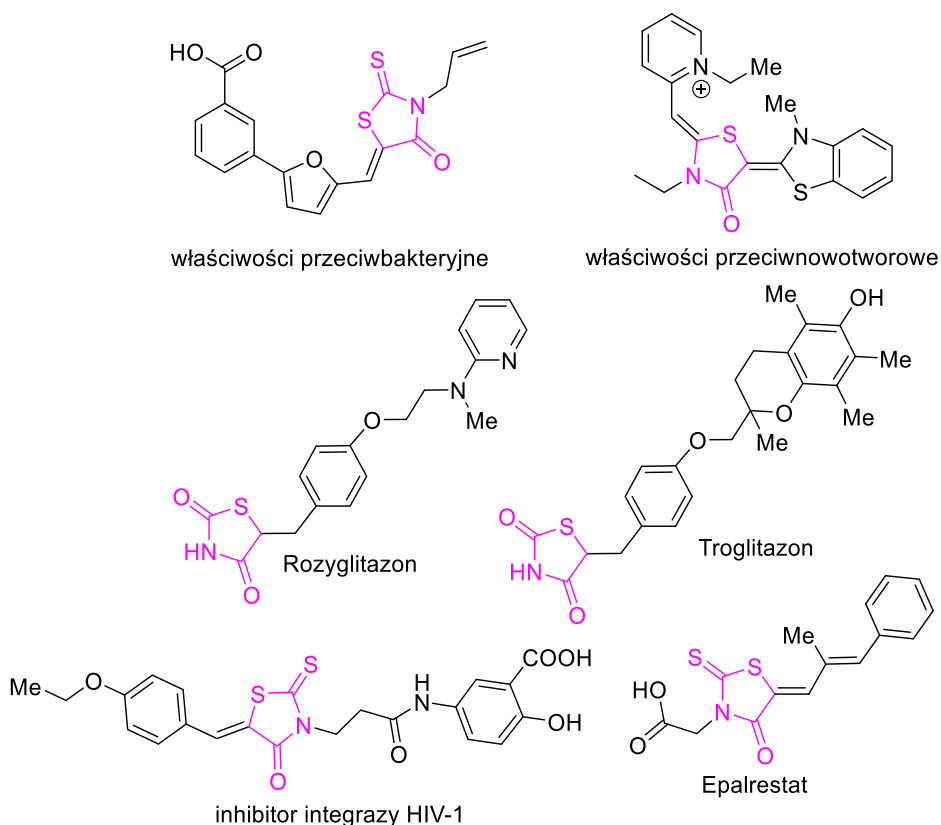
**Schemat 2.19.** Synteza izorodaniny. Warunki reakcji: (i) HCl/H<sub>2</sub>O, 80 °C, 24h, ilościowo; (ii) P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, dioksan, reflux, 3h, 60%.

Izorodanina posiada szerokie spektrum udowodnionych właściwości antybakteryjnych, antywirusowych, przeciwnowotworowych, przeciwgrzybiczych oraz przeciwzapalnych.<sup>13,14,15</sup> Pochodne izorodaniny są również ważną grupą związków o właściwościach przeciwcukrzycowych.<sup>57</sup> Na Rysunku 2.5 przedstawione zostały leki, które w swojej strukturze zawierają ugrupowanie rodaniny oraz tiazolidino-2,4-dionu. Związki te wykorzystywane są w leczeniu cukrzycy typu 2 (Rozyglitazon), stanów zapalnych- Troglitazona, a Epalrestat<sup>58</sup> stosowany jest w leczeniu neuropatii cukrzycowej, która jest jednym z najczęstszych długotrwałych powikłań u pacjentów z niewyrównaną glikemią.<sup>59</sup>

Na szczególną uwagę zasługuje połączenie pierścieni tiazolu i tiopiranu w formie skondensowanej z użyciem reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera (Schemat 2.20).<sup>60,61,62</sup> Uzyskane w ten sposób pochodne tiopirano[2,3-*d*]tiazolu **2.116** wykazują właściwości takie jak biomimetyki farmakologiczne,<sup>13,14</sup> a zatem wprowadzenie tego szkieletu heterocyklicznego do cząsteczek zawierających układy polihydroksylowe jest niezwykle obiecujące ze względu na potencjalną aktywność tak zaprojektowanych pochodnych.



**Schemat 2.20.** Synteza tiopiranotiazolu **2.116**.

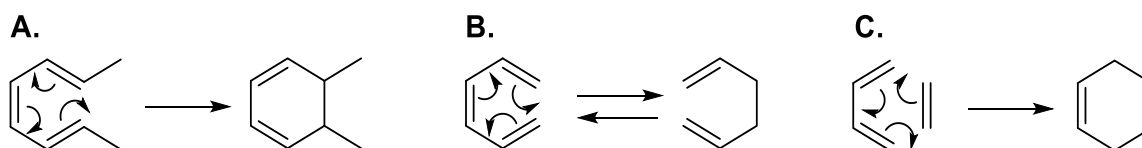


**Rysunek 2.5.** Wybrane związki aktywne biologicznie zawierające pochodne izorodaniny lub tiazolidino-2,4-dionu w strukturze.

## 2.5. Reakcja Dielsa-Aldera

Reakcje pericykliczne są rodzajem reakcji chemicznych w których stan przejściowy ma geometrię cykliczną, a reakcja przebiega w sposób skoordynowany. Reakcje pericykliczne można podzielić na trzy główne grupy (Rysunek 2.6):

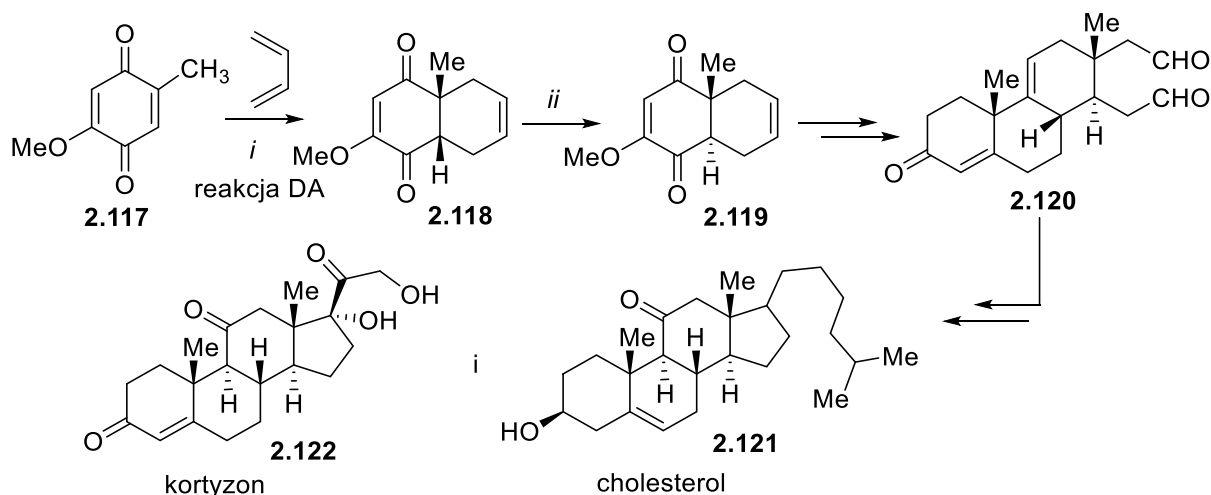
- 1) reakcje elektrocykliczne – w których wiązanie  $\pi$  ulega przekształceniu do wiązania  $\sigma$  (lub odwrotnie), mogą być indukowane fotochemicznie lub termicznie. W zależności od typu może przebiegać zgodnie z mechanizmem konrotacyjnym lub dysrotacyjnym.
- 2) przegrupowanie sigmatropowe – w których grupa wraz ze swoim wiązaniem  $\sigma$  przemieszcza się wewnątrz układu sprzężonych elektronów  $\pi$  alkenu.
- 3) reakcje cykloaddycji – w wyniku nakładania się  $\pi$ -orbitali dwóch nienasyconych fragmentów cząsteczki powstają cykliczne produkty.<sup>63</sup>



**Rysunek 2.6.** Rodzaje reakcji pericyklicznych: A) reakcja elektrocykliczna, B) przegrupowanie sigmatropowe, C) reakcja cykloaddycji.

Szczególnym rodzajem reakcji pericyklicznej, w tym cykloaddycji [4+2], jest reakcja Dielsa-Aldera, której kluczowym etapem jest skoordynowane nakładanie się czterech orbitali  $\pi$  dienu i dwóch orbitali  $\pi$  dienofila w wyniku której powstają cykliczne węglowodory. Przebiega przez wysoce uporządkowany stan przejściowy, co jest wynikiem dużej ujemnej entropii aktywacji.

Reakcja ta została po raz pierwszy opisana przez Otto Dielsa i Kurta Aldera w 1928,<sup>64,65</sup> a za jej odkrycie autorzy w 1950 roku otrzymali Nagrodę Nobla. Od tamtego czasu zainteresowanie tą tematyką nie słabnie, a sama reakcja została wykorzystana wielokrotnie w syntezie produktów naturalnych zapoczątkowanych w 1952 przez Woodwarda, który to po raz pierwszy przedstawił metodę syntezy sterydów: cholesterolu (**2.121**) i kortyzonu (**2.122**) (Schemat 2.21).<sup>66</sup>



**Schemat 2.21.** Pionierskie wykorzystanie reakcji Dielsa-Aldera jako kluczowego etapu w syntezie hormonów steroidowych cholesterolu i kortyzonu.

Niewątpliwą zaletą reakcji Dielsa-Aldera jest: wysoka ekonomia atomowa procesu, duże szybkości reakcji przy zachowaniu łagodnych warunków, otrzymanie wysoce sfunkcjonalizowanych związków, możliwość skalowania procesu, a także wysoka stereo- i regioselektywność.

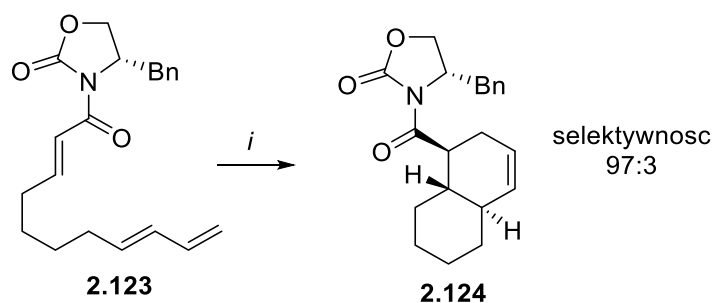
Klasyczna wersja reakcji Dielsa-Aldera (*karba-*) zachodzi pomiędzy pochodnymi 1,3-butadienu oraz etylenem i prowadzi do powstania produktów zawierających pierścienie cykloheksenowy. Analogiczna cyklizacja może również przebiegać pomiędzy substratami zawierającymi heteroatomy (*hetero-dieny* lub/*i hetero-dienofile*). W wyniku reakcji *hetero-Dielsa-Aldera* produktami są pochodne sześcioczłonowych heterocykli. Szczególnym przypadkiem tej reakcji jest asymetryczna wersja reakcji *hetero-Dielsa-Aldera* umożliwiająca syntezę chiralnych heterocyklicznych związków z możliwością stereokontrolowanego



tworzenia nowych wiązań chemicznych.<sup>67</sup> W związku z powyższym, jednym z głównych celów jakie stawiają przed sobą naukowcy zaangażowani w pracę nad wspomnianą reakcją jest opracowanie enancjoselektywnej metody otrzymywania chiralnych związków przy jednoczesnej maksymalizacji ekonomii atomowej procesu.<sup>68</sup>

### 2.5.1. Zastosowanie reakcji Dielsa-Aldera w syntezie karbacukrów

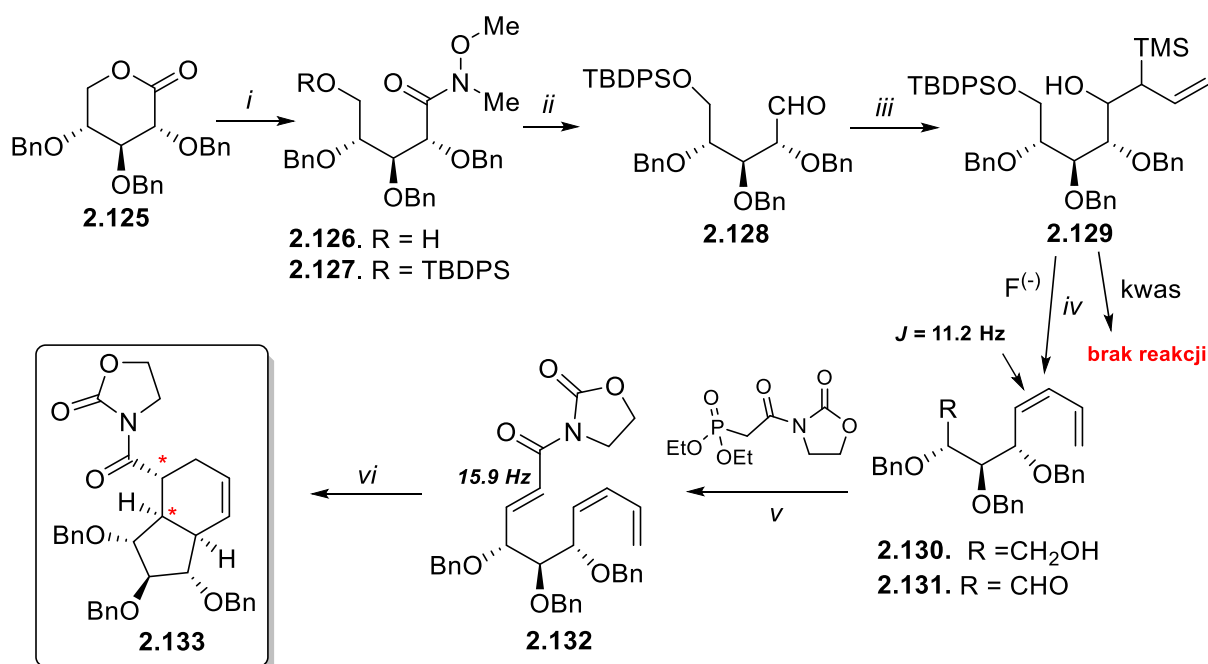
Duży wkład w syntezę karbacukrów z wykorzystaniem reakcji Dielsa-Aldera posiada zespół IV Instytutu Chemii Organicznej PAN. W ramach pracy doktorskiej Witkowski opracował metodę otrzymywania polihydroksylogowego bicyklo[4.3.0]nonenu, w której kluczowe było wprowadzenie *Z*-dienu w pozycję anomeryczną cukru. Co ciekawe, autor udowodnił, że reakcji w tych warunkach ulega wyłącznie związek zsyntezowany na szkielecie *D*-ksylozy. W przypadku, gdy substratem była *D*-glukoza nie otrzymano produktu nawet, gdy reakcję prowadzono pod wysokim ciśnieniem. Witkowski wzorował się na pracach Evansa, który jako pierwszy zaobserwował, że dla trienu **2.123** z fragmentem *N*-acyloksazolidinonowym, wewnątrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera zachodzi w wydajny i diastereoselektywny sposób (produkt **2.124**, Schemat 2.22).



**Schemat 2.22.** Cyklizacja trienu przedstawiona przez Evansa. Warunki: (i)  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ .

Witkowski zapoczątkował swoją syntezę korzystając ze znanego laktonu **2.125**, otrzymanego poprzez utlenienie 2,3,4-tri-*O*-benzylo-*D*-ksylozy. Lakton **2.125** ulegał reakcji z wygenerowanym *in situ* kompleksem  $\text{Me}_3\text{Al}$  oraz *N,O*-dimetylohydroksyloaminą, dzięki czemu otrzymano amid Weinreba **2.126**. Ze względu na to, że amid Weinreba okazał się być związkiem szczególnie niestabilnym (łatwo ulegał rozkładowi) został niezwłocznie przekształcony w sililową pochodną **2.127** i aldehyd **2.128**. Powstający aldehyd poddano reakcji z odczynnikiem allilotytanowym otrzymując mieszaninę silanów **2.129**, którą następnie przekształcono w dien **2.130**, przy użyciu fluorku tetrabutylamoniowego. Konfiguracja *Z* wewnętrznego wiązania podwójnego w produkcie **2.130** została określona na podstawie widma

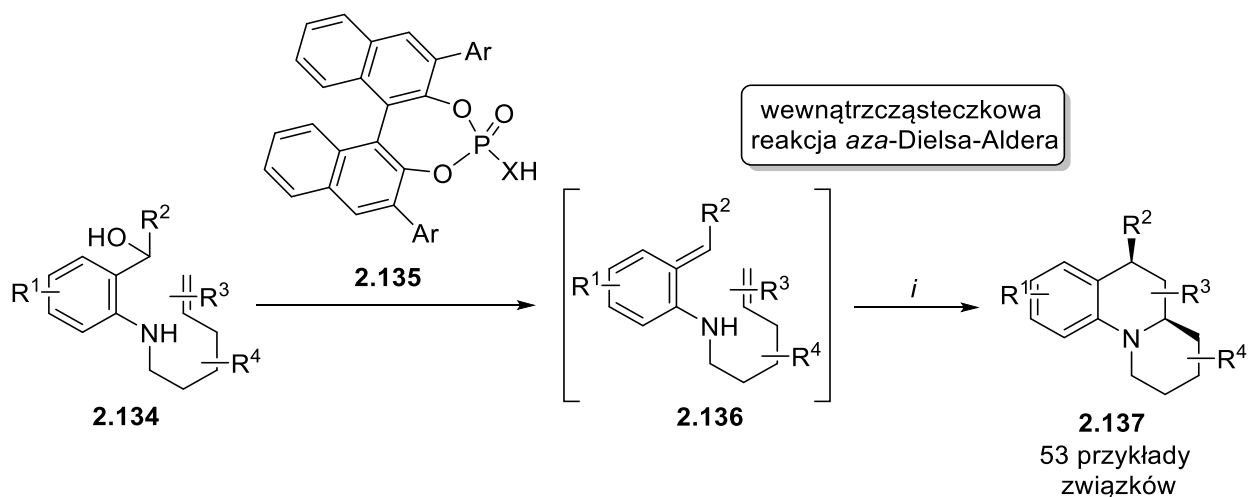
$^1\text{H}$  NMR. Alkohol **2.130** przekształcono w aldehyd **2.131**, a następnie w trien **2.132** za pomocą reakcji Hornera–Wadswortha–Emmons. Finalną cyklizację zaindukowano  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , otrzymując w efekcie związek bicykliczny **2.133** w postaci jednego stereoizomeru.



**Schemat 2.23.** Stereoselektywna metoda otrzymywania bicyklo[4.3.0]nonenu **2.133**. Warunki: (i)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{Al}$ , wodny roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 86%, (ii) imidazol, *tert*-butylodifenylochlosilan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%, (iii) allilotrimetylosilan,  $\text{BuLi}$ , THF,  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ , (iv) a) TBAF, THF, b) TEMPO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , kwas trichloroizocyjanurowy, 73%, (v)  $\text{LiBr}$ , *N*-etylo-diizopropylamina,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 76%, (vi)  $\text{Me}_2\text{Al}\text{-Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 68%.

## 2.5.2. Zastosowanie reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera w syntezie związków *N*-heterocyklicznych, w tym iminocukrów

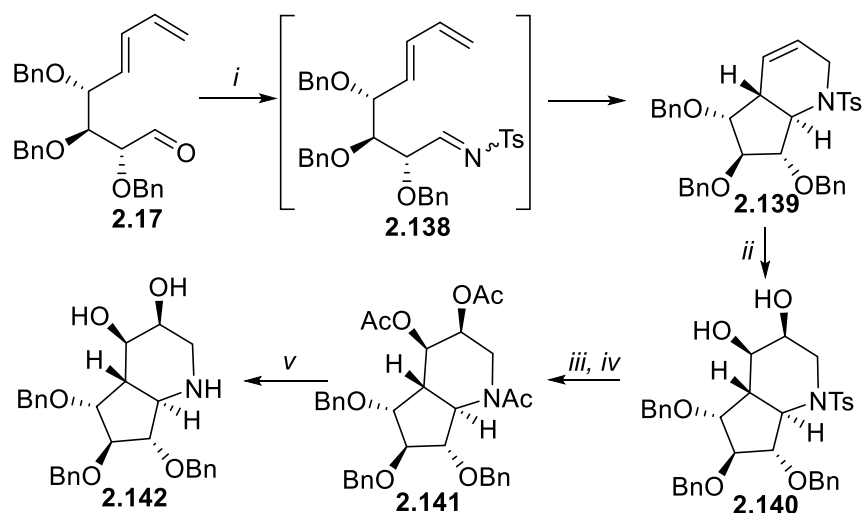
Reakcja *hetero*-Dielsa-Aldera, a w szczególności *aza*-Dielsa-Aldera, wydaje się być idealnym narzędziem do otrzymywania związków *N*-heterocyklicznych z wysoką ekonomią atomową oraz wysoką stereoselektywnością. Ciekawym przykładem wykorzystania wspomnianej reakcji jest praca grupy Schneidera w której przedstawiono metodę otrzymywania tetrahydrochinolin **2.137** w sposób diastereospecyficzny (Schemat 2.24).<sup>69</sup>



**Schemat 2.24.** Schemat syntezy tetrahydrochinolin **2.137**. Warunki: (i)  $\text{CHCl}_3$ , 10% mol. kat., do 95% wydajności.

Autorzy wykorzystali *ortho*-amino alkohole **2.134** oraz fosforylowy chiralny katalizator **2.135**, dzięki czemu w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji *aza*-Dielsa-Aldera otrzymali szereg pirydo[1,2-*a*]chinolin **2.137** z wydajnościami do 95% posiadającymi trzy nowe centra stereogeniczne. Cykloaddukty otrzymane z dienofili zawierających fragmenty aromatyczne powstawały z całkowitą diastereospecyficznością oraz z umiarkowaną enancjoselektywnością.

W zespole Jarosza opracowano również metodę syntezy azabicyklo[4.3.0]nonenu.<sup>70</sup> Opisany wcześniej dienoaldehyd **2.17** otrzymany z allilocynowej pochodnej został przekształcony w iminę **2.138** zawierającą grupę elektronoakceptorową (tosylową) w wyniku czego następowała spontaniczna reakcja *aza*-Dielsa-Aldera prowadząc do otrzymania bicyklicznego produktu **2.139** w sposób całkowicie diastereoselektywny z wydajnością 66%. Tak jak i w poprzednich przykładach, po otrzymaniu związku z wiązaniem podwójnym przeprowadzono reakcję *syn*-dihydroksylacji, w wyniku czego wyizolowano tylko jeden diastereoizomer **2.140**, a następnie wykonano reakcję acylowania, celem oczyszczenia związku chromatograficznie. W ostatnim etapie usunięto wszystkie zabezpieczenia acylowe, otrzymując bicykliczny diol **2.142** (Schemat 2.25).

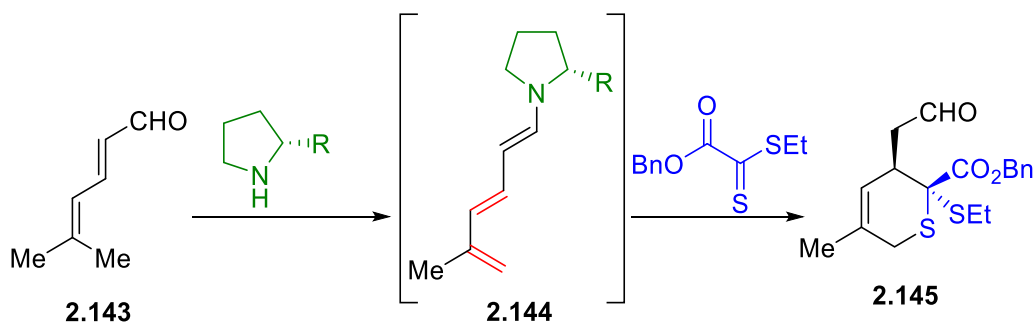


**Schemat 2.25.** Synteza azabicyklononanu **2.142**. Warunki reakcji: (i) TsNH<sub>2</sub>, *p*-TsOH, DCM, rt, 1h, 66%; (ii) OsO<sub>4</sub>, NMO·H<sub>2</sub>O, THF/*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, rt, 24h, 85%; (iii) Na/NH<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 5h; (iv) Ac<sub>2</sub>O, Py, rt, 10h, 57% (2 etapy); (v) MeOH, aq. NaOH, następnie Dowex H, ilościowo.

### 2.5.3. Reakcja *tio*-Dielsa-Aldera

Wraz z coraz to nowszymi doniesieniami naukowymi na temat wysokiej aktywności oraz biodostępności heterocykli zawierających siarkę w swojej strukturze, zrozumiałym wydaje się być fakt wykorzystania reakcji *tio*-Dielsa-Aldera, która umożliwia syntezę takich związków.

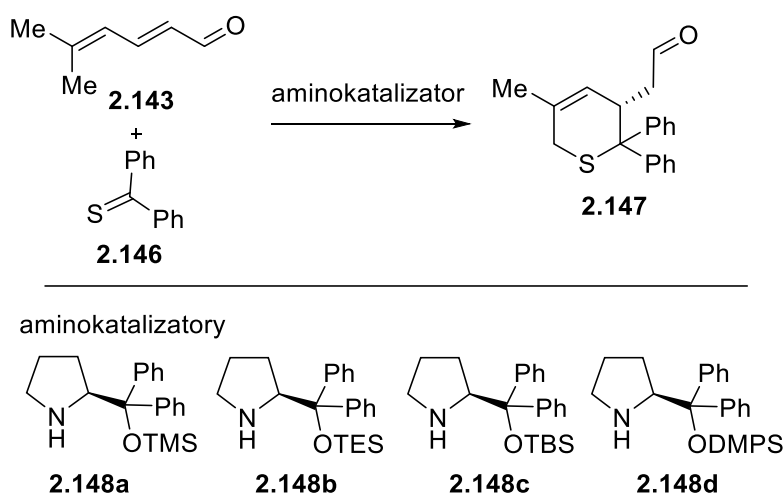
W 2013 r. ukazała się praca zespołu Jorgensena,<sup>71</sup> w której autorzy przedstawili metodę otrzymywania związków *tio*-heterocyklicznych **2.145** wzbogaconych enancjomerycznie z wykorzystaniem asymetrycznej reakcji *tio*-Dielsa-Aldera. Aby rozwiązać problem zbyt wysokiej reaktywności przedstawionych tiokarbonylo-heterodienofili posiadających grupy wyciągające elektrony (co zazwyczaj skutkuje niską enancjoselektywnością) oraz charakteryzujących się słabą zdolnością koordynacji chiralnych katalizatorów, zastosowano dieny związane bezpośrednio z katalizatorem (Schemat 2.26).



**Schemat 2.26.** Metoda otrzymywania dihydro-2*H*-tiopiranów **2.145** przedstawiona przez zespół Jorgensena.

Reakcję zoptymalizowano i udowodniono, że najlepsze warunki to temperatura 4 °C, dodatek PhCO<sub>2</sub>H oraz czas reakcji wynoszący 24 godziny. Diastereoselektywność wynosiła 94:6, enancjoselektywność 92%.

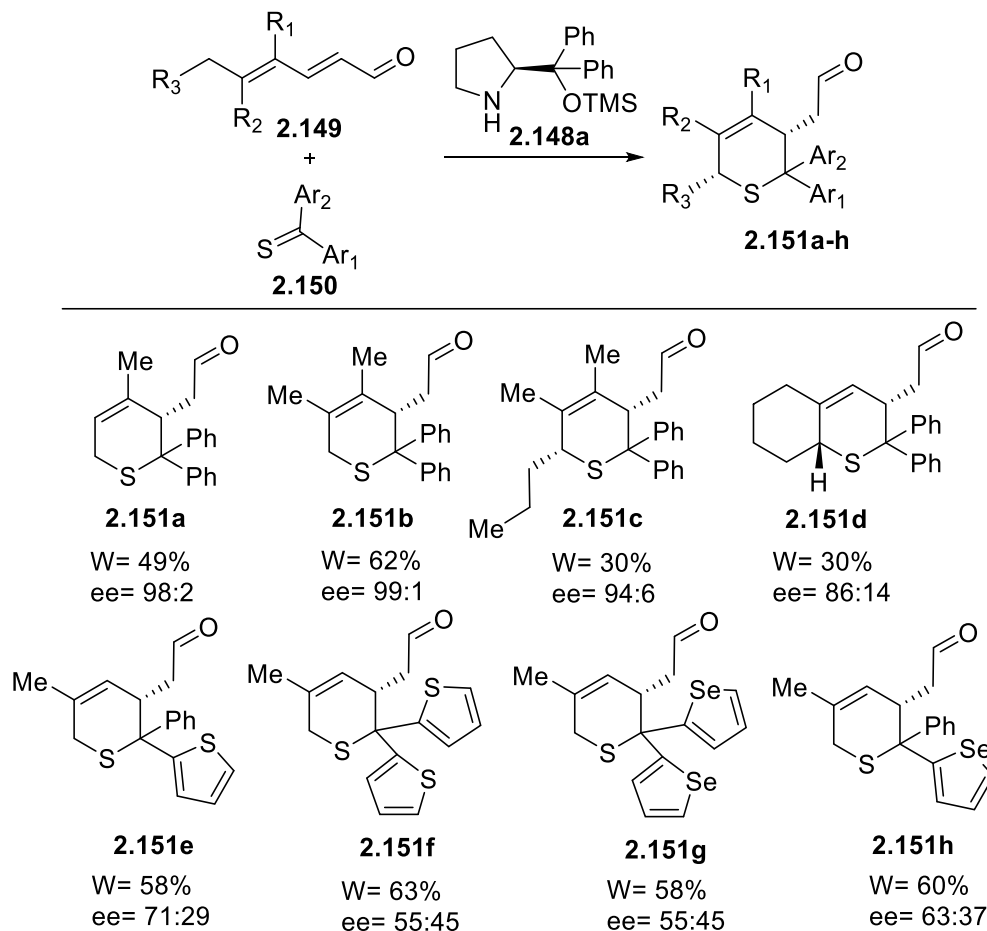
Kolejnym ciekawym przykładem wykorzystania reakcji *tio*-Dielsa-Aldera jest praca zespołu Albrechta, w której przedstawione zostało zastosowanie arylowych i heteroarylowych tioketonów jako substratów. Naukowcy udowodnili, że przetestowane tioketony pełnią funkcję heterodienofili w reakcji cykloaddycji [4+2] z dienalami.<sup>72</sup> Badania z wykorzystaniem omawianych ketonów są w pewnym stopniu ograniczone ze względu na szybki rozkład, jednak jak przekonują autorzy, nietrwałe są wyłącznie tioketony alifatyczne, natomiast pochodne aromatyczne mogą być przechowywane w warunkach laboratoryjnych przez dłuższy czas. Zastosowanie ich jako substratów skutkowało otrzymaniem nowej grupy aktywnych biologicznie dihydro-2*H*-tiopiranów **2.147** (Schemat 2.27).



**Schemat 2.27.** Synteza dihydro-2*H*-tiopiranów **2.147**.

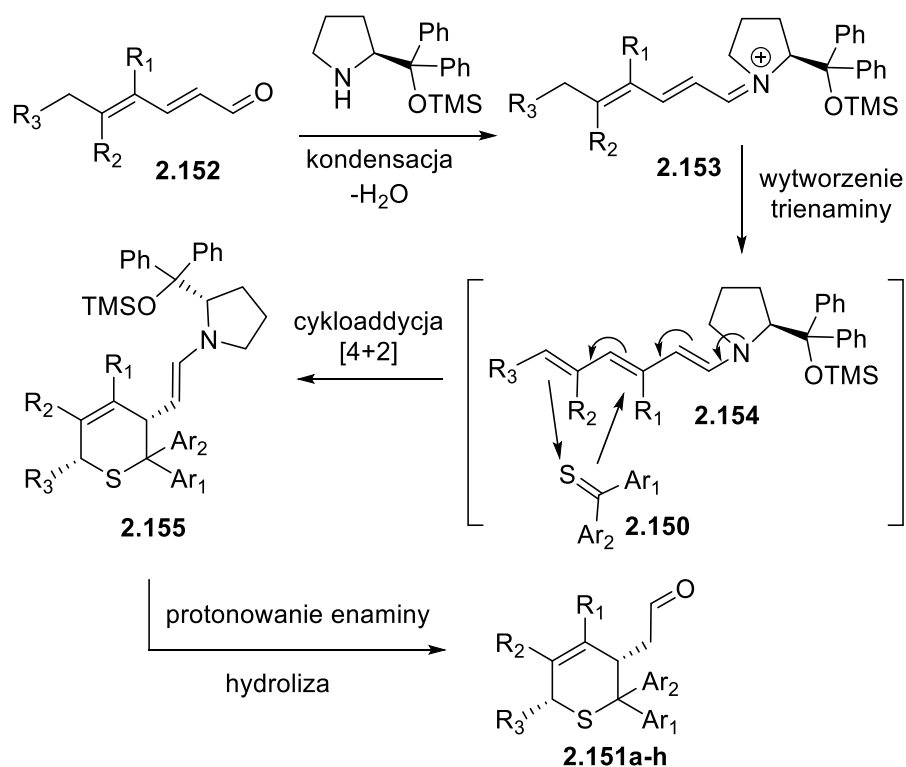
Reakcja została zoptymalizowana w oparciu o modelowe substraty przedstawione na Schemacie 2.27 – 5-metyloheksa-2,4-dienal (**2.143**) oraz tzw. superdienofilowy tiobenzofenon **2.146**. Początkowo reakcję przetestowano w toluenie w temperaturze pokojowej z wykorzystaniem katalizatora **2.148a**. Jednak w tych warunkach nie zaobserwowano powstawania produktu, a jedynie rozkład tiobenzofenonu. W kolejnych etapach przetestowano szereg innych rozpuszczalników oraz katalizatorów, co miało kluczowy wpływ na przebieg reakcji. Udowodniono, że cykloaddycja [4+2] jest zależna od użytego rozpuszczalnika. Produkt nie powstaje w polarnych aprotycznych rozpuszczalnikach, jak sądzono wcześniej, natomiast reakcja przebiega enancjoselektywnie z dobrymi wydajnościami w rozpuszczalnikach chlorowcowanych. Najlepszym katalizatorem okazał się być związek **2.148a**. Przetestowano

szereg różnych dienoaldehydów oraz tioketonów, w każdym przypadku enancjoselektywność była wysoka.



**Schemat 2.28.** Przykłady wykorzystanych 2,4-dienoaldehydów oraz tioketonów w pracy zespołu Albrechta.

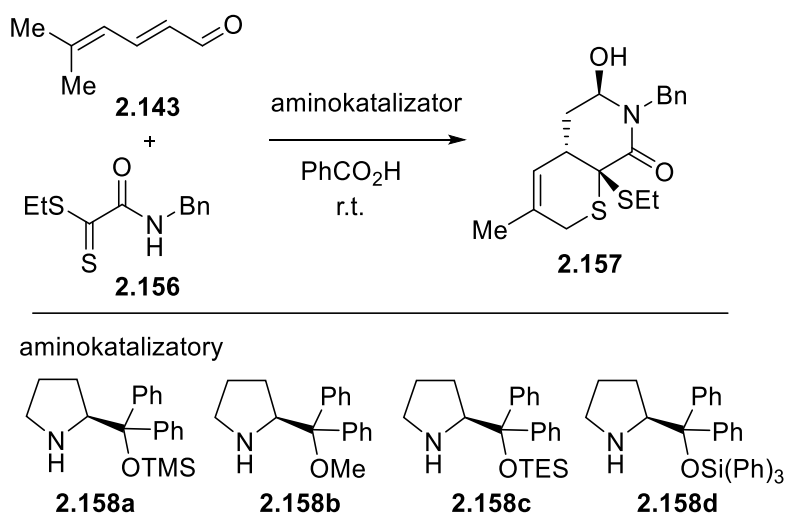
W kolejnych etapach badań sprawdzono również wpływ tioketonów na przebieg reakcji. Reakcja z aromatycznymi, symetrycznymi tioketonami przebiegała z dobrymi wydajnościami (około 65%), jednakże w przypadku zastosowania heteroaromatycznych tioketonów enancjoselektywność drastycznie spadła. Autorzy zaproponowali również mechanizm, który został przedstawiony na Schemacie 2.29. Dzięki niemu można zauważyć, że kondensacja aminokatalizatora z 2,4-dienalem prowadzi do powstania reaktywnego jonu iminowego **2.153**, co z kolei inicjuje katalityczny cykl reakcji. Następcza deprotonacja w pozycji  $\epsilon$  powoduje wytworzenie trienaminy, umożliwiając atak na podwójne wiązanie C=S w tioketonie. Cykloaddycja [4+2] prowadzi do otrzymania 5,6-dihydro-tiopiranu, a protonowanie oraz hydroliza umożliwiają otrzymanie ostatecznego związku **2.151** oraz odtworzenie aminokatalizatora, który może zostać wykorzystany w kolejnym cyklu.



**Schemat 2.29.** Mechanizm powstania produktów **2.151a-h**.

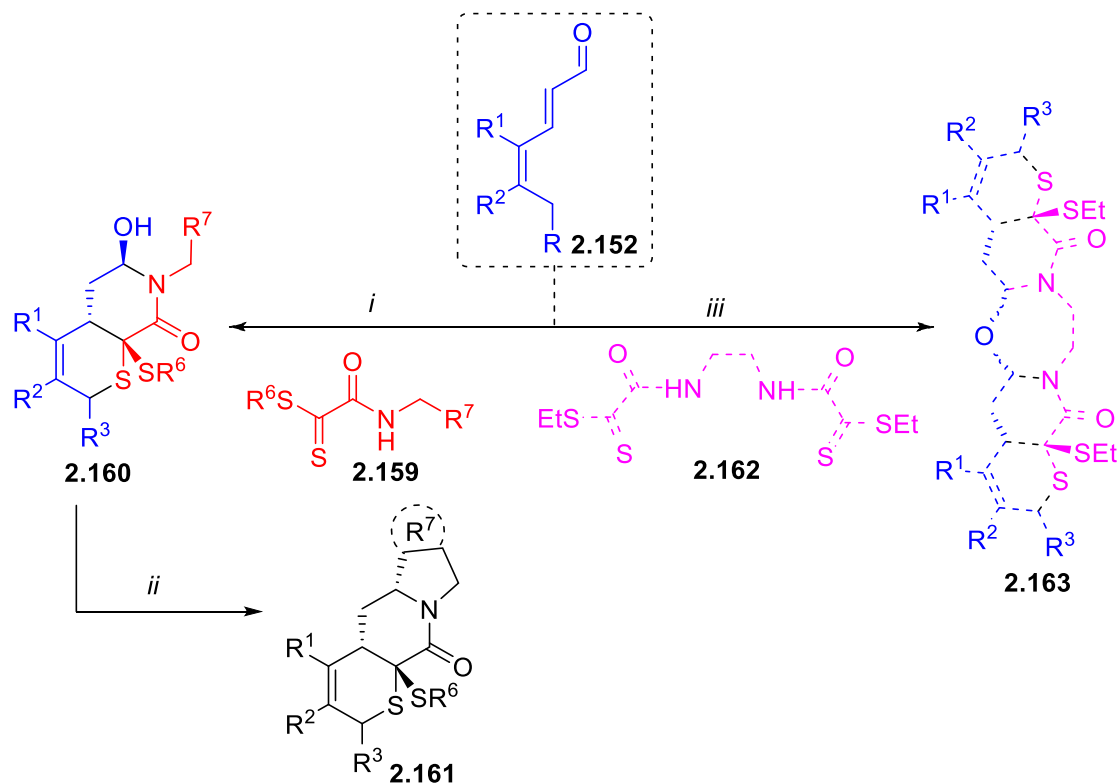
Rozszerzeniem przedstawionych powyżej wyników Jorgensena i Albrechta było opracowanie przez Gomeza i Cruza kaskadowej reakcji *tio*-Dielsa-Aldera z następczym nukleofilowym zamknięciem pierścienia w syntezie skondensowanych pierścieni tiopirano-piperidynowych.<sup>73</sup> Jako substraty wykorzystane zostały aktywowane heterodienofile w postaci ditioamidów oraz dienoidaldehydy. Substratami modelowymi był 2,4-dienoidaldehyd **2.143** oraz ditioamid **2.156**, które zostały przedstawione na Schemacie 2.30.

Po optymalizacji udowodniono, że reakcja prowadzona z katalizatorem Jorgensena-Hayashi (**2.158a**) w ilości 20% mol. z dodatkiem kwasu benzoowego oraz  $\text{CHCl}_3$  jako rozpuszczalnika umożliwia otrzymanie produktu (po 24 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej) z wydajnością 93% oraz selektywnością  $\text{dr} = 93:7$ ,  $\text{ee} = 92\%$ . W przypadku zmiany katalizatora (**2.158b-d**) nieznacznie wzrastała diastereoselektywność natomiast wyraźnie spadała wydajność oraz enancjoselektywność, dlatego nie kontynuowano pracy z tymi katalizatorami.



**Schemat 2.30.** Optymalizacja reakcji tio-Diels-Aldera z następczym nukleofilowym zamknięciem pierścienia.

Dodatkowo do budowania znacznie bardziej złożonych związków **2.160**, **2.161**, oraz **2.163** autorzy zaprezentowali metodę na którą składają się reakcje kaskadowe: *tio*-Diels-Aldera – nukleofilowe zamknięcie pierścienia - reakcja Picteta-Spenglera, a wszystko to odbywa się w strategii *one-pot*, co jest niezwykle cennym osiągnięciem (Schemat 2.31).

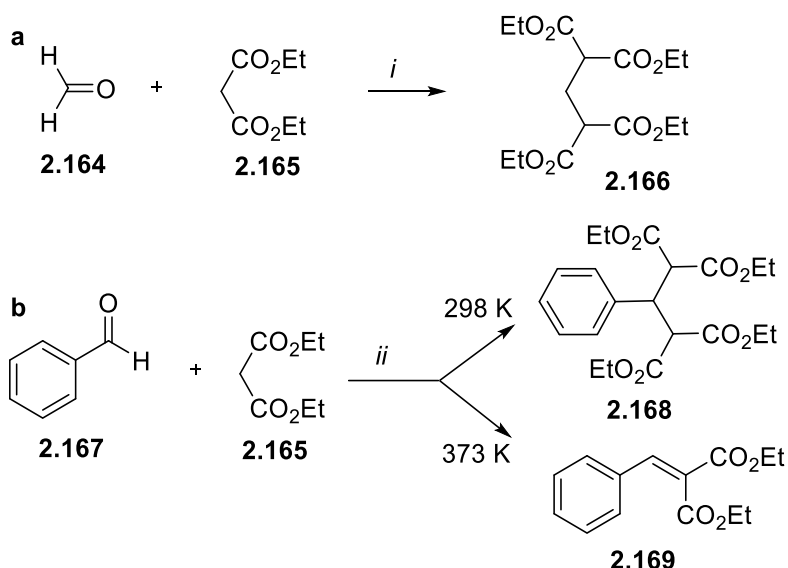


**Schemat 2.31.** Metody umożliwiające otrzymanie wysoce rozbudowanych tiopiranych pochodnych **2.160**, **2.161**, oraz **2.163**. Warunki reakcji: (i) PhCO<sub>2</sub>H, 20% mol. kat., CHCl<sub>3</sub>, (ii) 1 eq. TFA, CHCl<sub>3</sub>, (iii) PhCO<sub>2</sub>H, 20% mol. kat., CHCl<sub>3</sub>, rt.



## 2.6. Reakcja Knoevenagela i jej zastosowanie

Tworzenie wiązań węgiel-węgiel jest wyzwaniem, które było nieustannie badane przez ostatnie 125 lat ze względu na możliwość otrzymania ogromnej gamy półproduktów, które następnie mogą zostać wykorzystane w syntezie np. leków, polimerów i produktów kosmetycznych. Pionierem w tej dziedzinie niewątpliwie jest Emil Knoevenagel, którego odkrycie w 1894r. – reakcja formaldehydu (**2.164**) z malonianem dietylu (**2.165**) w obecności dietyloaminy pozwoliło otrzymać związek **2.166**.<sup>74</sup> Dwa lata później, Knoevenagel uzupełnił swoje wyniki o możliwość wykorzystania piperydyny jako katalizatora reakcji dla aromatycznych aldehydów (**2.167**) w wyniku czego istnieje możliwość otrzymania produktu mono (**2.169**) i bipodstawionego (**2.168**) w zależności od temperatury reakcji.



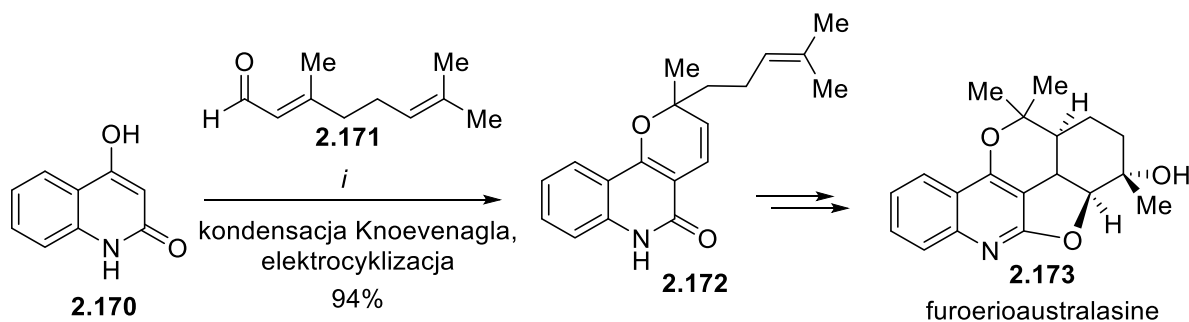
**Schemat 2.32.** Reakcja Knoevenagela: *i*) reakcja formaldehydu i malonianu dietylowego katalizowana etylenodiaminą prowadząca do produktu bipodstawionego, *ii*) reakcja benzaldehydu i malonianu dietylowego prowadząca do produktu bipodstawionego w temperaturze 298 K i produktu nienasyconego w temperaturze 373 K.

Oprócz tego, Knoevenagel był pierwszym, który udowodnił, że wykorzystane przez niego aminy pełnią rolę katalizatorów, czego dowodem były wyizolowane produkty pośrednie reakcji. Jest to niewątpliwym dowód, że dzięki jego odkryciu stworzone zostały również podstawy organokatalizy. Organokataliza wykorzystuje jako katalizatory małe cząsteczki organiczne zamiast tradycyjnie stosowanych toksycznych związków metali przejściowych, co jest niewątpliwą zaletą. Dodatkowo reakcje z użyciem organokatalizatorów nie wymagają stosowania bardzo rygorystycznych warunków prowadzenia reakcji, w tym prowadzenia

reakcji w warunkach gazu obojętnego, ponieważ w przeciwieństwie do związków metali przejściowych, organokatalizatory nie są wrażliwe na tlen. Dodatkowo, szeroka gama naturalnie dostępnych organicznych odczynników takich jak np. aminokwasy, węglowodany i steroidy występujących w postaci jednego izomeru umożliwia wykorzystanie ich jako katalizatorów w asymetrycznych wariantach reakcji. Ponadto, większość organokatalizatorów jest niedroga, łatwo dostępna i nietoksyczna.

Współcześni naukowcy starają się połączyć swoje wyniki w celu opracowania przyjaznych dla środowiska warunków prowadzenia reakcji kondensacji Knoevenagela, które mogą zapewnić wielu branżom niezliczone ilości związków. Dla przykładu w branży medycznej w ten sposób syntezowane są związki o aktywności przeciwwirusowej i przeciwcukrzycowej.<sup>75</sup> Kondensacja Knoevenagela doczekała się wielu modyfikacji, a jednymi z najczęściej wykorzystywanych są: modyfikacja Doebnera<sup>76</sup> oraz Verleya.<sup>77</sup>

Reakcję Knoevenagela często stosuje się również w połączeniu z innymi reakcjami, które umożliwiają otrzymanie wysoce złożonych produktów. W 2019 roku w publikacji autorstwa zespołu J. H. Geoga przedstawione zostało wykorzystanie tej reakcji w pierwszym etapie syntezy Furoerioaustralasine (**2.173**) – alkaloidu znajdującego się w roślinach *Eriostemon*.<sup>78</sup> W wyniku reakcji 2,4-dihydrochinoliny (**2.170**) z cytralem (**2.171**) katalizowanej kwasem etylenodiamino-*N,N'*-dioctowym (EDDA) powstaje piranolina **2.172** z wydajnością 94% (Schemat 2.33).

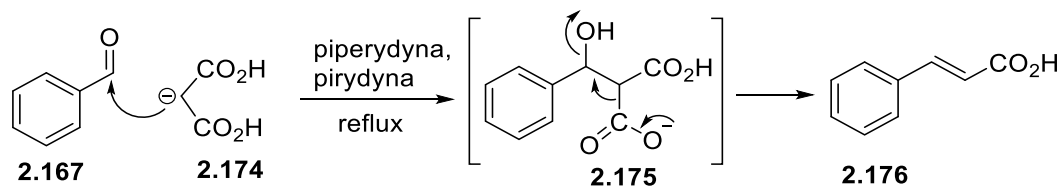


**Schemat 2.33.** Warunki reakcji Knoevenagela (i) EDDA, PhMe, 110°C.

### 2.6.1. Modyfikacja Doebnera

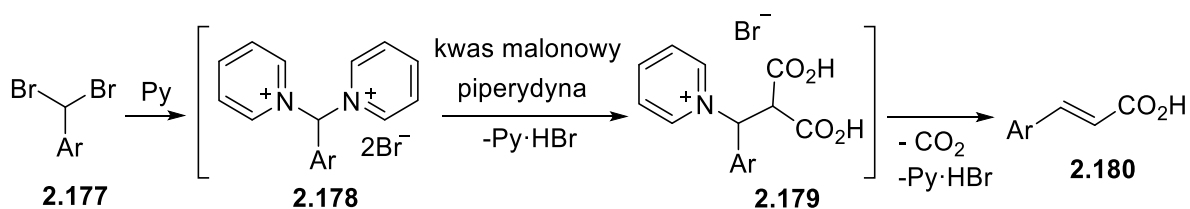
Reakcja Knoevenagela-Doebnera polega na konwersji aromatycznych aldehydów (**2.167**) z wykorzystaniem piperydyny jako reaktywnej zasady. Znaczącą różnicą w stosunku do klasycznej reakcji Knoevenagela jest możliwość wykorzystania organicznych dikwasów np. kwasu malonowego (**2.174**) zamiast malonianu dietylu (**2.165**). W trakcie reakcji kondensacji następuje równoczesna dekarboksylacja dikwasu promowana przez rozpuszczalnik – pirydynę

i powstanie  $\alpha,\beta$ -nienasyconego kwasu **2.176** (Schemat 2.34). Modyfikacja ta charakteryzuje się dużym potencjałem ze względu na kluczowy etap dekarboksylacji, który zwiększa entropię reakcji.



**Schemat 2.34.** Mechanizm reakcji Knoevenagela-Doebnera.

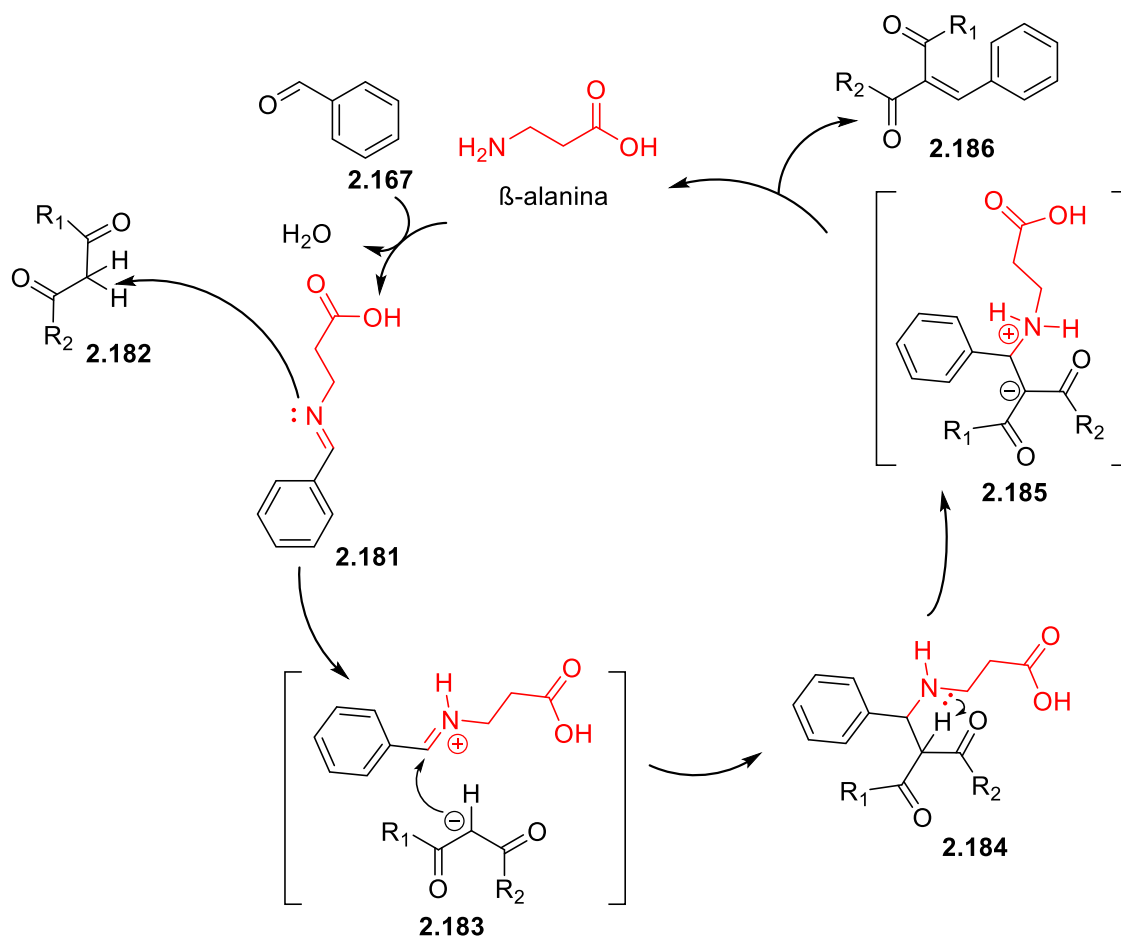
W pracy autorstwa J. K. Augustine<sup>79</sup> wykorzystano gem-dibromometyloareny **2.177** (zamiast klasycznie aldehydów) w syntezie  $\alpha,\beta$ -nienasyconych **2.180** kwasów karboksylowych, na Schemacie 2.35 został przedstawiony prawdopodobny mechanizm reakcji.



**Schemat 2.35.** Mechanizm reakcji między gem-dibromoetyloarenami i kwasem malonowym w pirydynie.

## 2.6.2. Modyfikacja Verleya

W tym samym czasie co Doebner, Verley również przedstawił swoją wersję reakcji Knoevenagela dla aromatycznych aldehydów. Verley wprowadził  $\beta$ -alaninę jako kokatalizator, dzięki czemu piperidyna nie jest używana w trakcie reakcji. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w pirydynie jako rozpuszczalniku (Schemat 2.36). Wymiana piperydyny na  $\beta$ -alaninę jest krokiem w stronę zielonej chemii, jednak konieczność zastosowania pirydyny może być nieodpowiednim porównaniem uwzględniając wpływ na środowisko.



**Schemat 2.36.** Proponowany mechanizm reakcji dla benzaldehidów i  $\beta$ -keto związków ( $R_1$ ,  $R_2 = \text{OH}$ , OAlk) prowadzący do diketo  $\alpha,\beta$ -nienasyconego związku katalizowanego przez tworzoną in situ zasadę Schiffa z pierwszorzędowej  $\beta$ -alaniny.

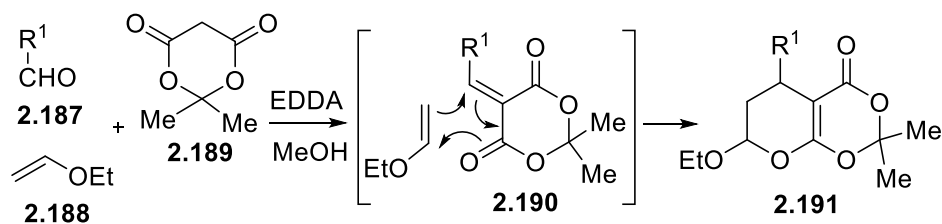
## 2.7. Reakcja tandemowa Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera

Głównymi wyzwaniem dla współczesnej chemii organicznej, której celem jest otrzymanie skutecznych leków oraz opracowanie metod syntezy produktów naturalnych, agrochemikaliów i innych ważnych substancji, jest między innymi poprawa wydajności, ograniczenie stosowania toksycznych odczynników, redukcja odpadów oraz odpowiedzialne zarządzanie zasobami.<sup>80</sup> Jedną z możliwości spełnienia tych wymagań jest zastosowanie reakcji tandemowych, które umożliwiają wysoce wydajną syntezę złożonych cząsteczek, w zredukowanej ilości etapów, zaczynając od prostych substratów. Reakcje kaskadowe obejmują co najmniej dwie następujące po sobie reakcje tak, aby każda kolejna reakcja zachodziła tylko na podstawie funkcyjności chemicznej wytworzonej w poprzednim etapie.<sup>81</sup> W reakcjach tego typu izolacja półproduktów nie jest wymagana, ponieważ każda reakcja wchodząca w skład sekwencji zachodzi spontanicznie. Warto podkreślić fakt, że warunki reakcji nie zmieniają się

między kolejnymi etapami i po etapie początkowym nie są dodawane żadne nowe odczynniki. W przeciwieństwie do reakcji kaskadowej, reakcje *one-pot* również pozwalają na przeprowadzenie co najmniej dwóch reakcji bez izolacji półproduktów, ale nie wykluczają dodania nowych odczynników lub zmiany warunków po pierwszej reakcji. Zatem każda reakcja kaskadowa jest również reakcją *one-pot*, podczas gdy odwrotna sytuacja jest wykluczona.

W literaturze można odszukać przykłady wykorzystania reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera (KHDA); dzięki niej otrzymano wiele aktywnych alkaloidów takich jak (-)-hirsutyne, która ma silne działanie inhibujące wirusa grypy typu A, a także między innymi (-)-cefalotaksyne, która ma właściwości hamujące rozwój białaczki.

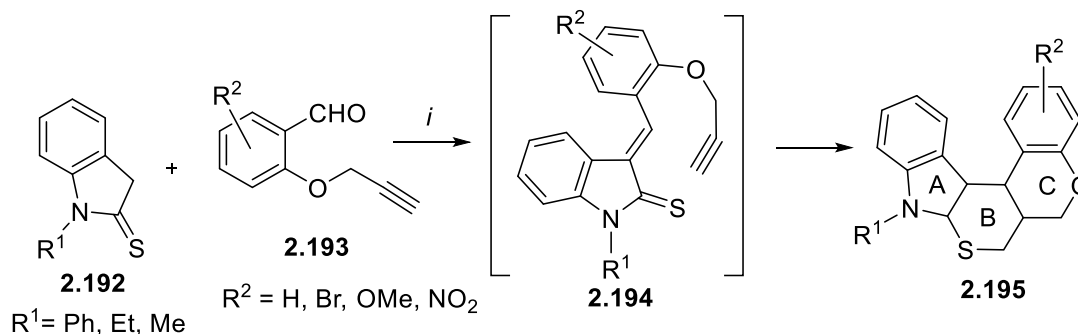
Na Schemacie 2.37 przedstawione zostało zastosowanie międzycząsteczkowej, 3-komponentowej reakcji domino Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera z wykorzystaniem aldehydu **2.187**, eteru alkilowo-winyłowego **2.188**, kwasu Meldruma **2.189** jako związku 1,3-dikarbonylowego, katalizowanej słabą zasadą (EDDA) w metanolu. W rezultacie kondensacji Knoevenagela pomiędzy substratami **2.187** i **2.189** powstaje produkt **2.190**, który, w warunkach reakcji, natychmiast reaguje z dienofilem **2.188**, dając związek bicykliczny **2.191**.<sup>82</sup>



**Schemat 2.37.** 3-komponentowa reakcja Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera.

Tandemowa reakcja Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera może zostać wykorzystana również do syntezy pentacyklicznych pochodnych indolu (**2.195**).<sup>83</sup> Pochodne tego typu znajdują szerokie zastosowanie w medycynie i rolnictwie wykazując właściwości do kompleksowania biometali. Pentacykliczne indolowe alkaloidy takie jak rezerpina, johembina czy aspidospermidyna wykazują szeroki profil bioaktywności.<sup>84</sup> Zatem zrozumiałym wydaje się być fakt zastosowania wspomnianej tandemowej reakcji do pozyskania złożonych związków w stereokontrolowany i ekonomiczny sposób. Mimo, że przez wiele lat użycie alkinów w reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera było ograniczone ze względu na niską aktywność, obecnie wiadomo, że dodatek kwasów Lewisa prowadzi do zwiększenia ich reaktywności. Na Schemacie 2.38 przedstawiono syntezę w wyniku której możliwe jest otrzymanie pochodnych indoli z *O*-propargilowych salicyloaldehydów **2.193** i siarkowych pochodnych indoliny **2.192**. Reakcja prowadzona we wrzącym acetonitrylu z ZnO pozwalała na otrzymanie produktów

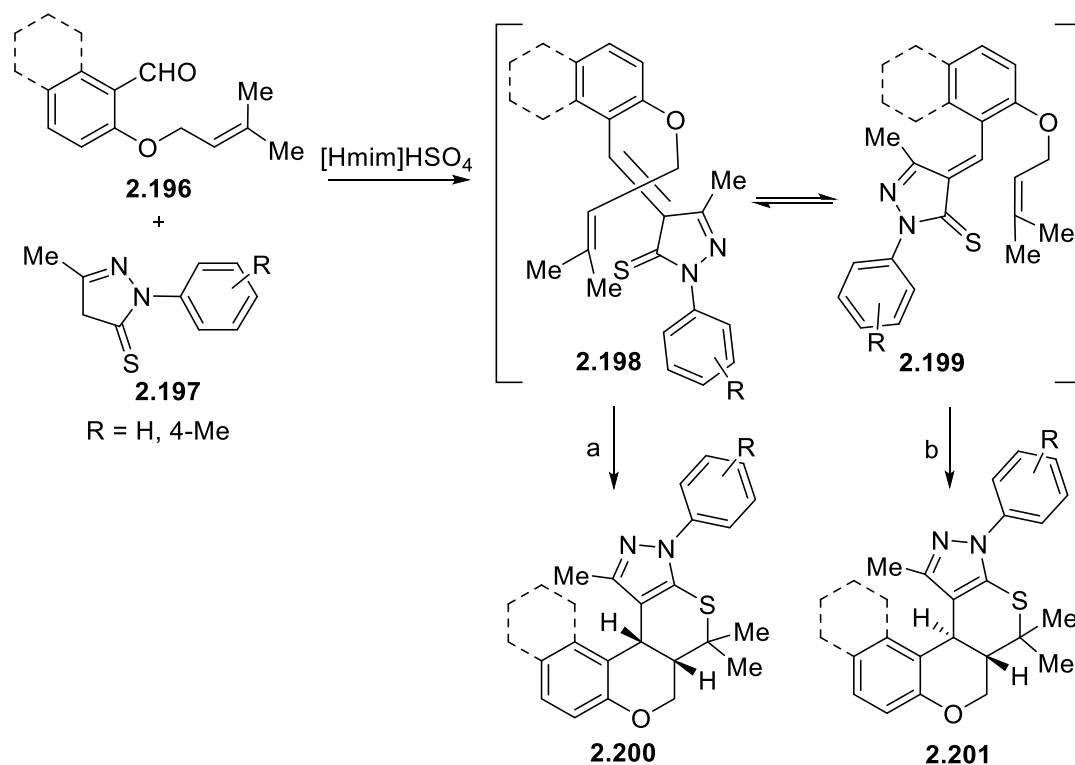
**2.195** z wydajnością do 90%. Dla porównania reakcja prowadzona przez 48 godzin w temperaturze pokojowej prowadziła do 35% wydajności.



**Schemat 2.38.** Synteza pochodnych indolu z wykorzystaniem tandemowej reakcji KHDA. Warunki: (i) ZnO, 3h, MeCN, reflux.

Niewątpliwą zaletą reakcji przedstawionej na Schemacie 2.38 jest możliwość izolowania produktów bez użycia chromatografii, a także użycie katalizatora reakcji w postaci ZnO, który jest nietoksyczny, dostępny handlowo, a także niedrogi.

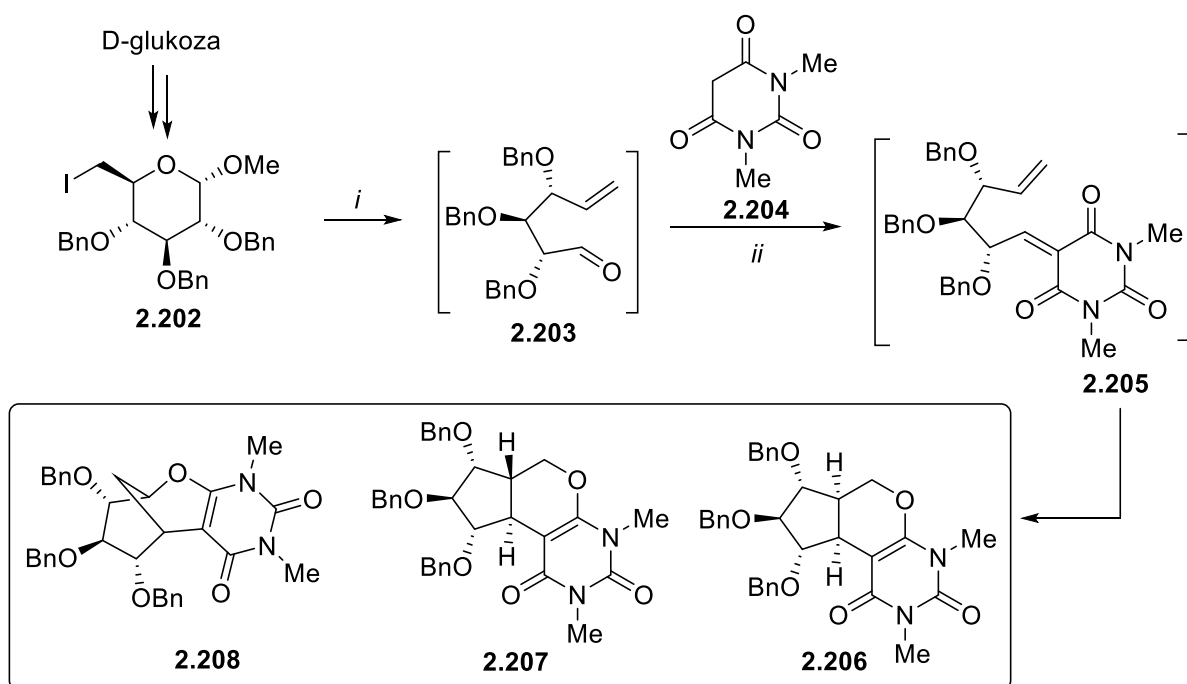
Kolejnym, bardzo ciekawym, przykładem jest wydajna synteza pochodnych tiopirano-pirazolu z wykorzystaniem reakcji domino Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera (Schemat 2.39).<sup>85</sup> Związki heterocykliczne **2.196** i **2.197** zawierające pierścień pirazolu skondensowany z innym układem heterocyklicznym cieszą się również dużym zainteresowaniem naukowców ze względu na ich szerokie spektrum aktywności biologicznej. Dodatkowo pochodne pirolopirazolu zawierające siarkę w swojej strukturze są efektywnymi inhibitorami interleukiny 1 i cyklooksygenazy,<sup>86</sup> czego dowodem jest benzotiopirano-pirazol wykazujący niesteroidowe działanie przeciwzapalne bez toksycznego wpływu na żołądek i nerki.



**Schemat 2.39.** Synteza policyklicznych pochodnych **2.200** i **2.201** z wykorzystaniem reakcji domino KHDA.

Reakcję przedstawioną na Schemacie 2.39 prowadzono w temperaturze 80°C z wykorzystaniem cieczy jonowej w postaci kwasu Bronsteda – [Hmim]HSO<sub>4</sub>. Diastereoselektywność reakcji była bardzo wysoka aż do 99:1. W zdecydowanej większości przypadków powstawał wyłącznie *cis*-produkt (**2.200**) poprzez stan przejściowy *endo-E-syn* (**2.198**). Dodatkowo autorzy zbadali możliwość ponownego wykorzystania cieczy jonowej z pozostałości poreakcyjnych. Dzięki eksperymentowi udowodniono, że medium to można wykorzystać trzykrotnie bez spadku wydajności produktu, co wydaje się być pożądanym efektem z punktu widzenia zielonej chemii.

Reakcja domino Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera jest również idealnym narzędziem w syntezie pochodnych cukrowych, czego dowodem jest publikacja Johna K. Gallosa i Alexandrosa E. Koumbisa w której zamieszczono syntezę karbocyklicznych pochodnych cukrowych z wykorzystaniem tej metody (Schemat 2.40).<sup>87</sup>

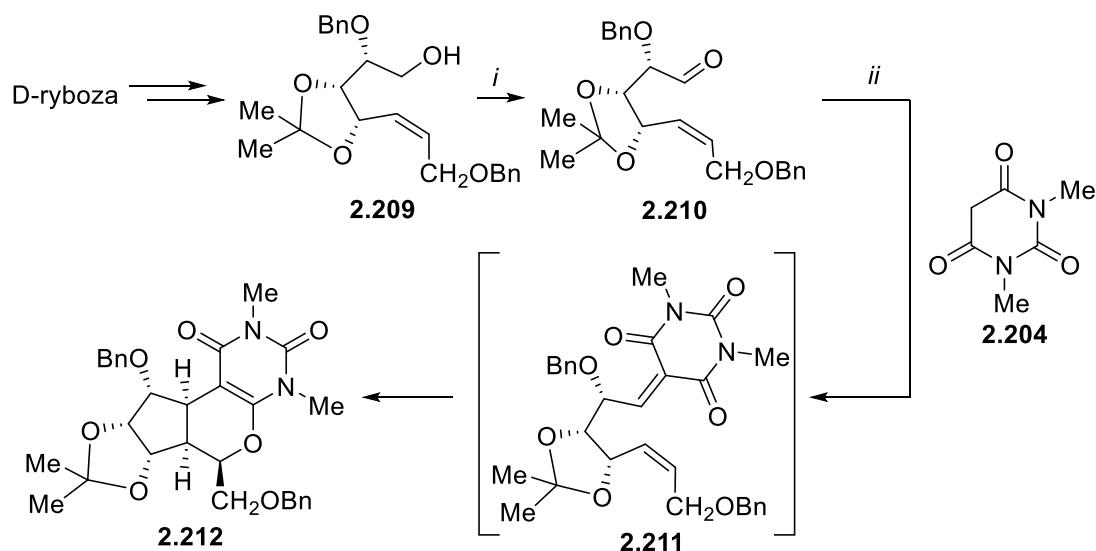


**Schemat 2.40.** Synteza związków **2.206–2.208**. Warunki reakcji: (i) Zn, THF, H<sub>2</sub>O, ilościowo, (ii) EDDA, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, reflux, 47%, stosunek **2.206/2.207/2.208** ok. 3.4:2.8:1.

Redukcja jodopochodnej **2.202** umożliwiła otrzymanie enoaldehydu **2.203**, który reagował z kwasem *N,N*-dimetylobarbiturowym (**2.204**) we wrzącym acetonitrylu. W wyniku tej kaskadowej reakcji powstawały trzy produkty **2.206/2.207/2.208** w stosunku ok. 3.4:2.8:1. Produkt powstający w najmniejszej ilości został odseparowany od dwóch pozostałych izomerów za pomocą chromatografii kolumnowej, a po analizie udowodniono, że jest to regioizomer posiadający strukturę mostkową (**2.208**).

W kolejnych etapach prac autorzy zbadali wpływ dużej grupy benzylowej w podstawionej olefinie **2.210** na przebieg kondensacji, a następnie cyklizacji. W tym wypadku wyizolowano wyłącznie jeden związek **2.212** (Schemat 2.41). Niemniej jednak, w trakcie reakcji zauważono, że powstają jeszcze dwa dodatkowe produkty w ilości mniejszej niż 5%, które nie zostały zidentyfikowane ze względu na brak możliwości ich oczyszczenia.

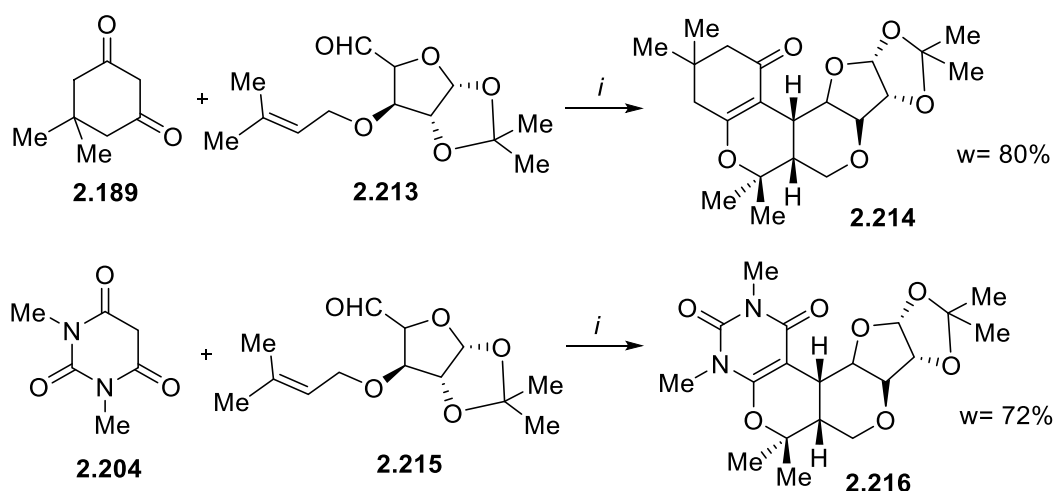




**Schemat 2.41.** Synteza związku **2.212**. Warunki reakcji: (i) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65%, (ii) EDDA, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, reflux, 43%.

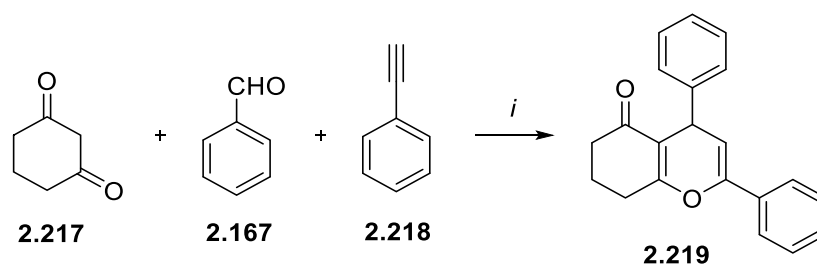
Podjęto również próby przeprowadzenia reakcji KHDA z kwasem Meldruma, jednak w przeciwieństwie do reakcji z kwasem *N,N*-dimetylo-barbiturowym nie otrzymano produktu stosując aldehydy **2.203** i **2.210**. Zaobserwowano jedynie powstawanie skomplikowanych mieszanin, które świadczą o produktach rozkładu aniżeli o ostatecznym produkcie cyklizacji. Rezultaty te nie są zgodne z wynikami zgłoszonymi przez zespół Tietze, Takano czy Yadawa, gdzie reakcja domino KHDA dla kwasu Meldruma oraz nienasyconych aldehydów jako substratów przebiegała łatwo.

W grupie Yadawy przedstawiono syntezę z wykorzystaniem 1,3-dionów w tym pochodnych kwasu Meldruma i cukrowych aldehydów, uzyskując bardzo dobre wyniki.<sup>88</sup> Reakcja jest wysoce stereoselektywna, a dzięki niej można otrzymać izomer *cis* pirano[3,2-*c*] pochodnych kumaryny. Na Schemacie 2.42 przedstawiono możliwość wykorzystania zarówno kwasu Meldruma (**2.189**) oraz *N,N*-dimetylo-barbiturowego (**2.204**). Reakcje przebiegały z wydajnością od 72 do 80%.



**Schemat 2.42.** Reakcji KHDA aldehydu **2.213** z kwasem Meldruma oraz *N,N*-dimetylobarbiturowym. Warunki reakcji: (i) AcONa, AcOH.

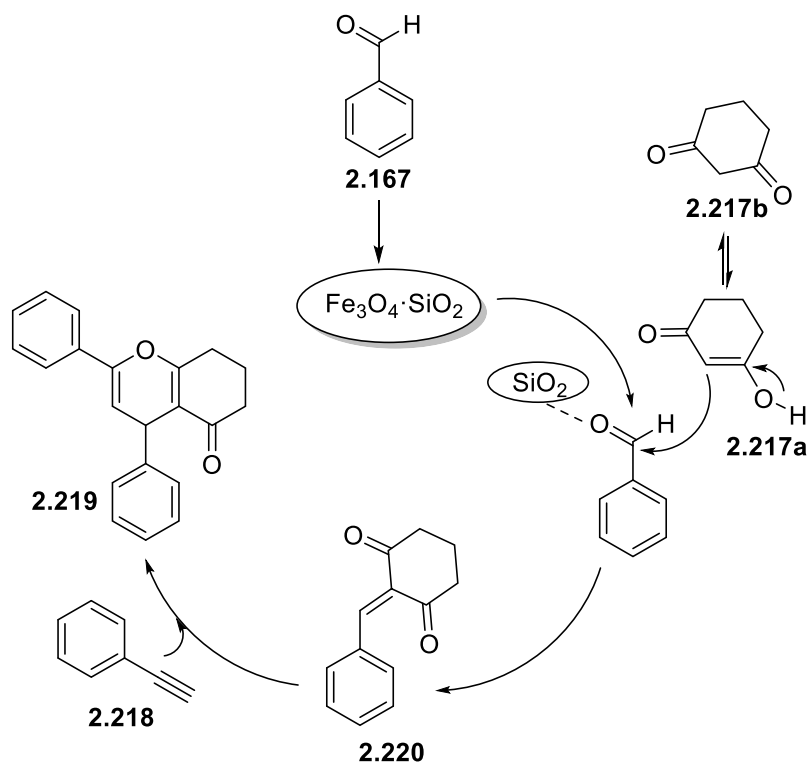
W 2020 roku przedstawiono pierwszą trzykomponentową reakcję KHDA, dzięki której w łatwy sposób można otrzymać chromenony, dihydrochromenony oraz spirocykliczne chromenony.<sup>89</sup> Do modelowej reakcji użyto: 1,3-cykloheksanodion (**2.217**), benzaldehyd (**2.167**) i fenyloacetylen (**2.218**), a także katalizator  $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$  (Schemat 2.43).



**Schemat 2.43.** Optymalizacja 3-komponentowej reakcji KHDA. Warunki reakcji: (i) 10 %  $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$ , 100 °C.

Użycie katalizatorów krzemionkowych w chemii organicznej charakteryzuje się wieloma zaletami tzn. katalizatory te są nietoksyczne, posiadają porowatą strukturę, są bardzo stabilne, tanie i w dużych ilościach dostępne handlowo.

Przetestowana reakcja przebiegała bez użycia rozpuszczalnika, a wykorzystany w tej reakcji  $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$  posiada właściwości magnetyczne, co wpływa na skuteczne oddzielenie go od produktu. W wyniku procesu otrzymano 19 nowych chromenonów/dihydrochromenonów oraz 7 spirochromenonów. Poniżej przedstawiony został mechanizm reakcji (Schemat 2.44).



**Schemat 2.44.** Mechanizm reakcji KHDA katalizowanej  $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$ .

W pierwszym etapie  $\text{SiO}_2$  katalizuje kondensację pomiędzy 1,3-dikarbonylem **2.217** a aldehydem **2.167** prowadząc do enonowego produktu pośredniego **2.220**. W kolejnym etapie 1,3-dien ulega termicznej cykloadycji [4+2] z alkinem **2.218**, co ostatecznie umożliwia otrzymanie chromenonu **2.219**.

## 2.8. Podsumowanie

W pierwszej części tego rozdziału przedstawiłam znaczenie mimetyków cukrowych z chemicznej i biologicznej perspektywy. Skupiłam się na charakterystyce karbacukrów, iminocukrów oraz tiocukrów, które są interesującym celem syntetycznym ze względu na obecność wielu centrów stereogenicznych, wskazując, że opracowanie nowych metod syntezy przedstawionych pochodnych jest niezwykle wymagającym zadaniem. Należy zauważyć, że w literaturze pojawia się niewiele doniesień na temat syntezy karbacukrów oraz tiocukrów mimo tego, że związki te, jak przedstawiłam, charakteryzują się wieloma bardzo ciekawymi właściwościami.

W kolejnej części rozdziału opisałam znaczenie reakcji Dielsa-Aldera w kontekście syntezy związków *N*-heterocyklicznych, a także karba- oraz tiocyklicznych. Z pełnym przekonaniem można stwierdzić, że zastosowanie tej reakcji stwarza ogromne możliwości syntetyczne, co potwierdzają skomplikowane struktury zaprezentowanych związków. W szczególności skupiłam się na przedstawieniu tej transformacji w wariacie wewnątrzcząsteczkowym, nie mniej jednak przykłady oddziaływania międzycząsteczkowego również zostały opisane. Niewątpliwą zaletą reakcji jest: wysoka ekonomia atomowa procesu, duże szybkości reakcji przy zachowaniu łagodnych warunków, a także otrzymanie wysoce sfunkcjonalizowanych związków, możliwość skalowania procesu, wysoka stereo- i regioselektywność.

W kolejnym etapie scharakteryzowałam reakcję Knoevenagela wraz z różnymi modyfikacjami, które wpływają na szeroką możliwość jej zastosowania. Dzięki reakcji Knoevenagela zazwyczaj otrzymywane są półprodukty, dlatego stosowana jest w przeważającej większości w połączeniu z innymi reakcjami, w tym szczególnie chętnie w szeregu reakcji kaskadowych. Połączenie reakcji Knoevenagela z następczą reakcją Dielsa-Aldera prowadzi do otrzymania wysoce złożonych związków zwykle z dobrymi wydajnościami. W związku z korzyściami płynącymi z zastosowania opisanego procesu kaskadowego przeanalizowałam doniesienia literaturowe w zakresie prac dla reakcji KHDA z wykorzystaniem cukrowych substratów, dzięki którym można otrzymywać związki z dużą ilością nowych centrów stereogenicznych oraz z licznymi grupami hydroksylowymi wpływającymi na ich biodostępność. Ostatecznie ilość prac w tym temacie była bardzo znikoma, a z uwagi na opisane wcześniej właściwości mimetyków stwierdziłam, że zastosowanie tejże reakcji w ich syntezie znacząco wpłynęłoby na poszerzenie wiedzy w tej

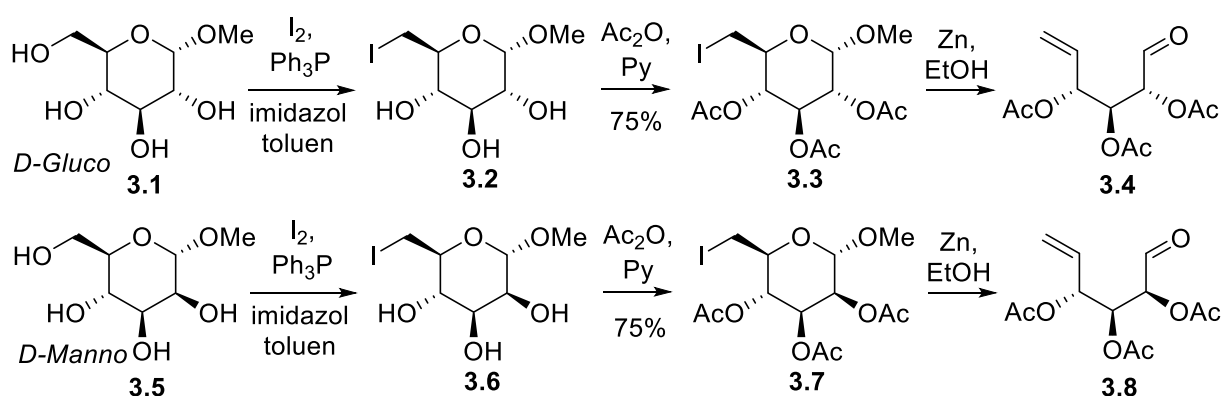
dziedzinie oraz umożliwiłoby otrzymanie potencjalnie aktywnych, nowych mimetyków nieopisanych do tej pory w literaturze.

W związku z powyższym postanowiłam rozpocząć badania w tym kierunku, a wyniki mojej pracy zostały przedstawione w kolejnym rozdziale.

### 3. Badania własne

#### 3.1. Synteza substratów

Tak jak przedstawiłam w poprzednim rozdziale celem pracy było opracowanie nowej stereoselektywnej metody otrzymywania czystych optycznie polihydroksylowych tiocyklicznych glikomimetyków cukrowych z wykorzystaniem tandemowej reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera. Na pierwszym etapie badań, jako substraty modelowe, wykorzystywałam enoaldehydy (**3.4**, **3.8**) zsyntezowane na szkielecie  $\alpha$ -D-glukozydu metylowego (**3.1**) oraz  $\alpha$ -D-mannozydu metylowego (**3.5**), a także izorodaninę (**3.12**). Enoaldehydy te są znane i mogą zostać otrzymane w 3-etapowej syntezie. Pierwszy etap polega na regioselektywnym przekształceniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w jodopochodną (**3.2** lub **3.6**) z wykorzystaniem reakcji Garegga-Samuelssona.<sup>90</sup> Drugim etapem było acetylowanie pozostałych grup hydroksylowych prowadząc do  $\alpha$ -D-2,3,4-triacetoksy-6-deoksy-6-jodopiranozydów (**3.3**, **3.7**) z wydajnością 75% po dwóch etapach dla obydwu związków. Trzeci etap syntezy zakładał wykorzystanie reakcji Vaselli<sup>91</sup> - reduktywnej dehalogenacji odpowiedniego jodocukru z użyciem nadmiaru aktywowanego cynku<sup>a</sup> - dzięki czemu możliwe było równoczesne generowanie aldehydu i wiązania podwójnego w związku (**3.4**, **3.8**, Schemat 3.1). Reakcję Vaselli zoptymalizowałam pod kątem ilości dodawanego cynku (15 ekw.) oraz temperatury (70 °C) w której prowadzona była reakcja, otrzymując ostateczne produkty z ilościową wydajnością.<sup>92</sup>



Schemat 3.1. Metoda otrzymywania enoaldehydów **3.4**, **3.8**.

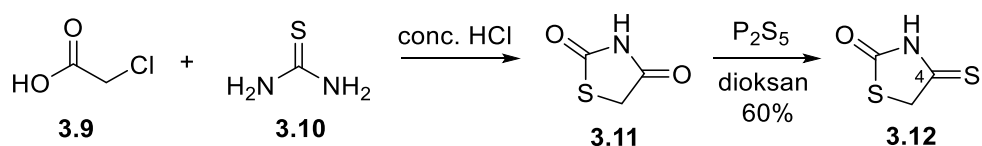
<sup>a</sup> **Aktywacja cynku:** Pył cynkowy mieszałam z 1M wodnym roztworem HCl (0.5 ml/ 1 mmol cynku) przez 5 minut, następnie całość dekantowałam i użyłam bezpośrednio do reakcji.

Zaprezentowana trzyetapowa synteza dobrze sprawdza się również w większej skali, dzięki czemu z łatwością mogłam otrzymywać duże ilości substratu (6,5 g, 0,024 mol).

Zastosowanie przedstawionych enoaldehydów (**3.4** i **3.8**) wpływa na możliwość wyboru konfiguracji na różnych centrach stereogenicznych, co jednocześnie umożliwia znaczne poszerzenie stosowania wyżej wymienionych związków w celu ostatecznego porównania aktywności biologicznej otrzymanych produktów stanowiących względem siebie izomery.

Jako grupy zabezpieczające funkcję hydroksylową w otrzymanych enoaldehydach zastosowałam zabezpieczenia acetylowe. Niewątpliwą zaletą tych grup jest łatwość w zakładaniu ich dla produktów pośrednich (np. reakcja z bezwodnikiem) oraz odbezpieczeniu końcowych związków w łagodnych warunkach (hydroliza kwasowa lub zasadowa). Niestety, odbezpieczanie związku w łagodnych warunkach może być nie tylko zaletą, ale niekiedy również wadą ze względu na trudność w projektowaniu po sobie następujących etapów reakcji tak, aby nie dopuścić do samoistnego odbezpieczenia związku.

Drugim substratem wykorzystanym w tytułowej reakcji była izorodanina (4-tio-1,3-tiazolidyn-2-on, **3.12**), ze względu na udowodnioną aktywność w kondensacji Knoevenagela oraz dużą reaktywność atomu siarki w pozycji 4, co wpływa również na wysoką aktywność w reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera. Syntezę izorodaniny rozpoczęłam od reakcji kwasu chlorooctowego (**3.9**) z tiomocznikiem (**3.10**), mieszając wszystko we wrzącej wodzie z dodatkiem stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej, 1,3-tiazolidyno-2,4-dion (**3.11**) wykrył się w postaci białych kryształów. Następnie potraktowanie związku **3.11** siarczkiem fosforu (V) w gorącym dioksanie doprowadziło do powstania izorodaniny (**3.12**), którą wyizolowałam z wydajnością całkowitą 60% (Schemat 3.2).



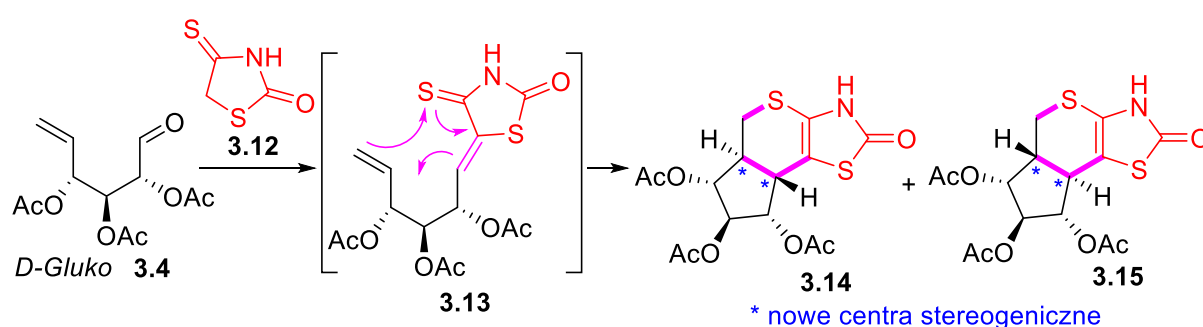
**Schemat 3.2.** Synteza izorodaniny.

## 3.2. Reakcja tandemowa cukrowych enoaldehydów i izorodaniny

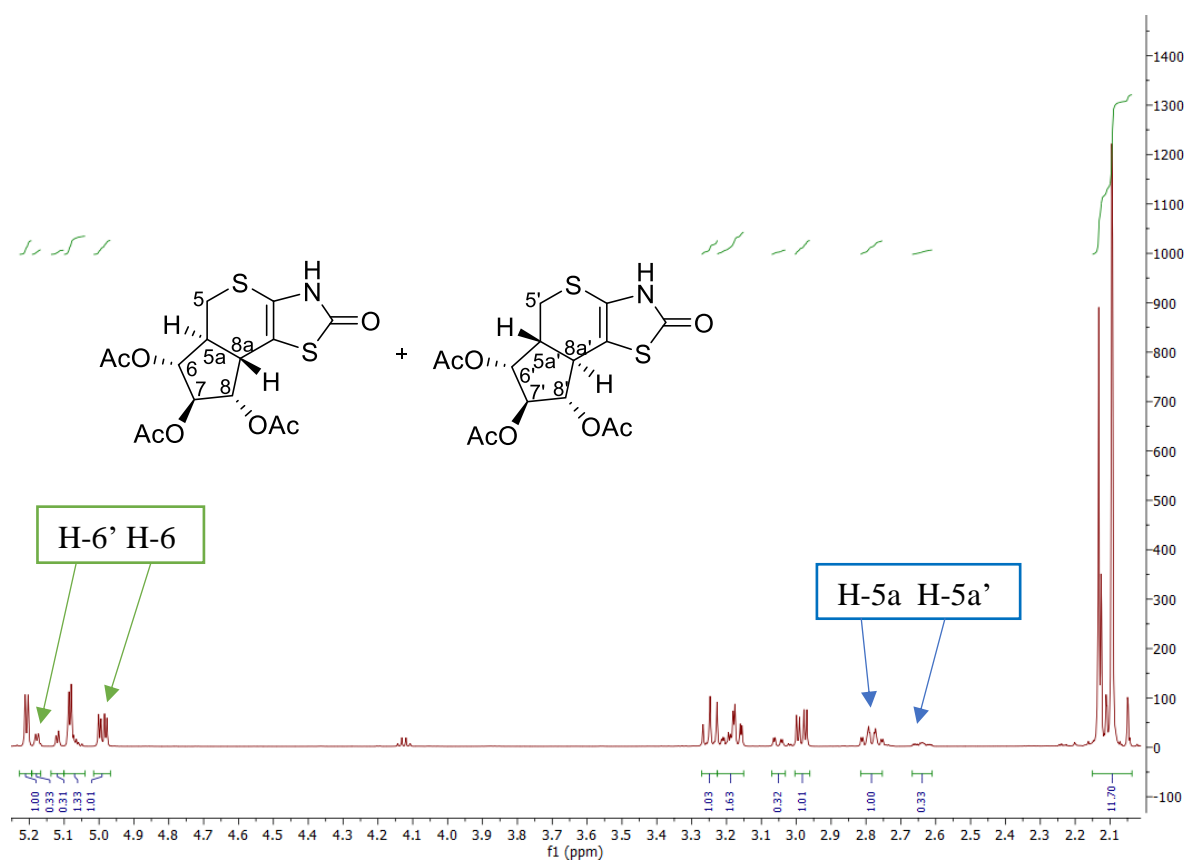
Po zsyntezowaniu substratów przystąpiłam do pracy nad reakcją tandemową – kondensacją Knoevenagela połączoną z cykloaddycją *hetero*-Dielsa-Aldera.

Do testowej reakcji wybrałam enoaldehyd **3.4** zsyntezowany z wykorzystaniem glukozy, który rozpuściłam w toluenie, po czym do mieszaniny dodałam 1,3 ekw. izorodaniny (**3.12**). Całość podgrzałam do temperatury wrzenia i mieszałam przez 2 godziny.

Kondensacja aldehydu **3.4** z izorodaniną w podwyższonej temperaturze prowadzi do powstania związku przejściowego **3.13**. Obecność układu 1,3-tiadenowego wraz z terminalną grupą olefinową w związku **3.13** umożliwia wewnątrzcząsteczkową [4+2]-cykloaddycję, która zachodzi natychmiast w warunkach reakcji kondensacji (Schemat 3.3). Przedstawiona reakcja tandemowa prowadzi do powstania związku z dwoma nowymi centrami stereogenicznymi, w wyniku czego z wysoką wydajnością (55%) powstaje para diastereoizomerów **3.14** i **3.15**. Widmo  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny dwóch otrzymanych izomerów przedstawione zostało na Rysunku 3.1. Integracja sygnałów na widmie  $^1\text{H}$  NMR wskazuje na obecność izomerów w stosunku  $\sim 3:1$ .



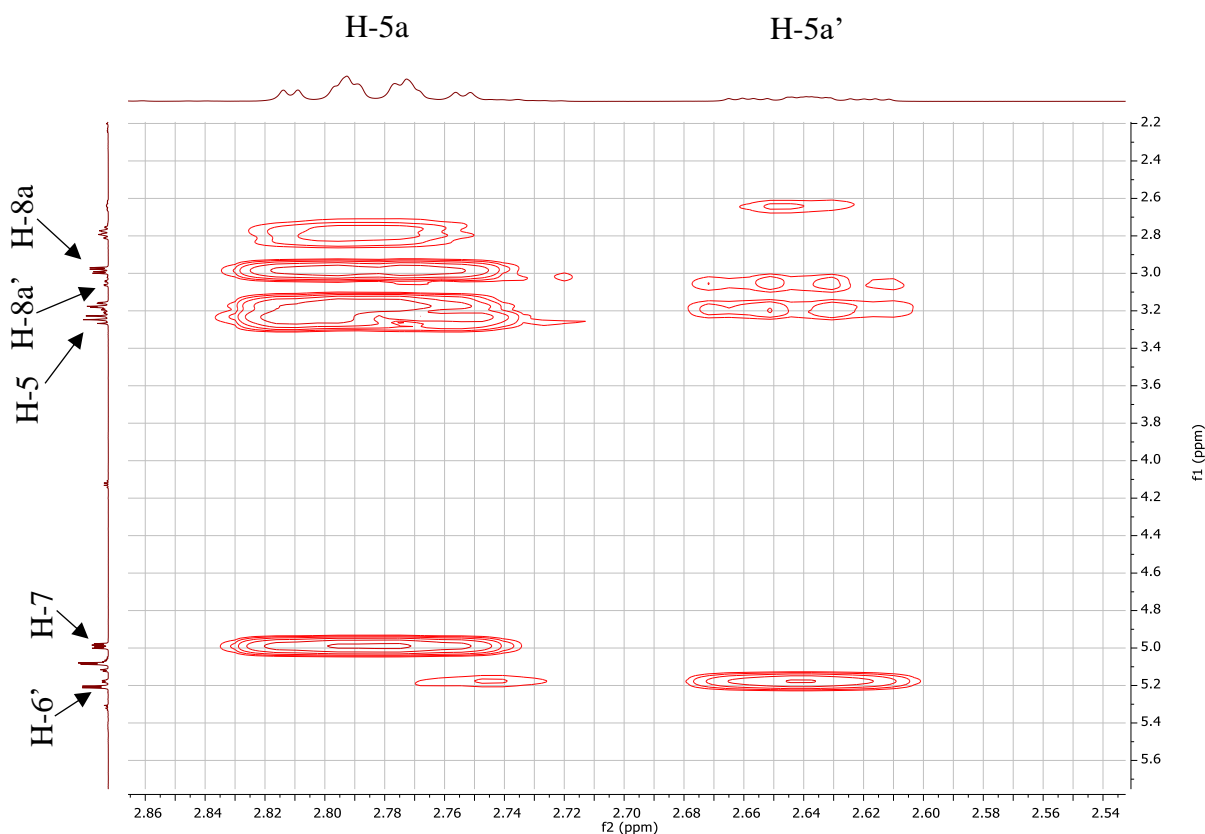
**Schemat 3.3.** Reakcja enoaldehydu **3.4** z izorodaniną.



**Rysunek 3.1.** Widmo  $^1\text{H}$  NMR diastereoizomerów **3.14** i **3.15**.

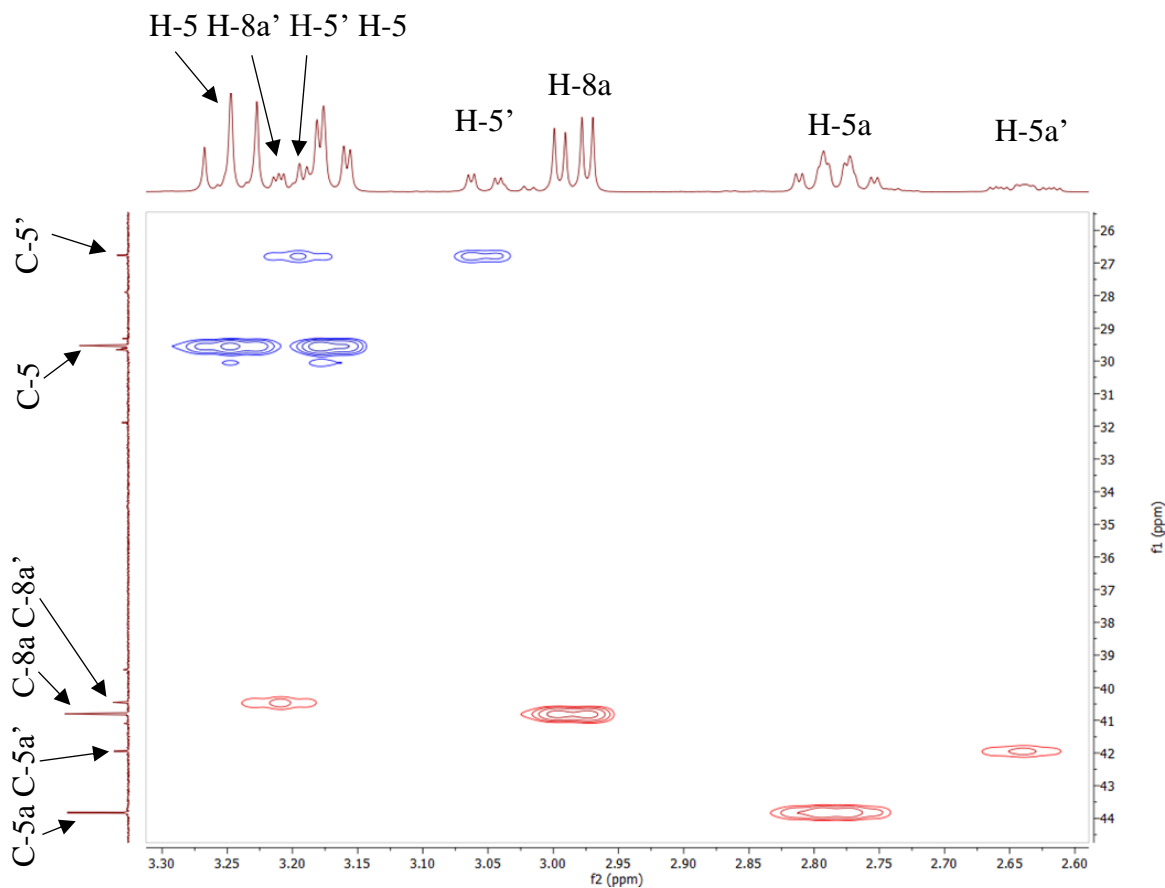


Przypisanie sygnałów na widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR było możliwe dzięki wykonaniu widm korelacyjnych: COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) oraz HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Na widmie COSY (Rysunek 3.2) widać oddziaływania protonu H-5a (2,79 ppm) dla izomeru powstającego w większej ilości (**3.15**) z protonem H-8a (2,98 ppm), dwoma protonami H-5 (3,22 i 3,25 ppm) oraz z protonem H-6 (4,98 ppm). Natomiast dla drugiego izomeru widoczne są silne oddziaływania protonu H-5a' (2,63 ppm) z atomem H-8a' (3,21 ppm), dwoma protonami H-5' (3,05 i 3,18 ppm) oraz atomem H-6' (5,18 ppm).



**Rysunek 3.2.** Fragment widma COSY dla mieszaniny związków **3.14** i **3.15**.

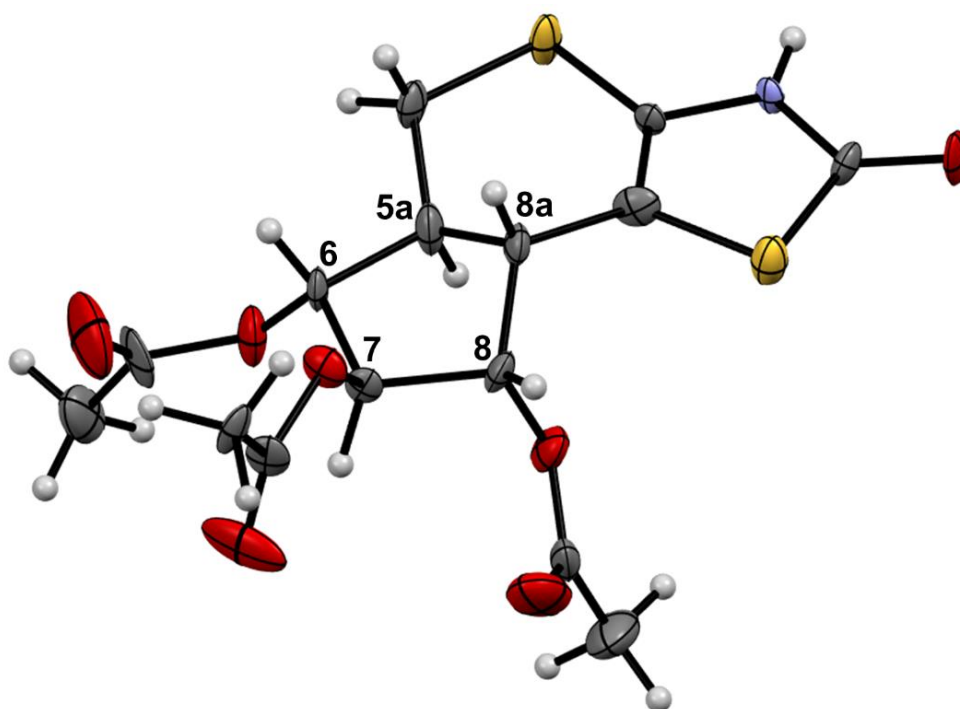
Analiza widma  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC dostarczyła informacji o położeniu charakterystycznych sygnałów węglowych w związkach **3.14** i **3.15** (Rysunek 3.3). Sygnał pochodzący od drugorzędowego węgla C-5 (związku **3.14**) znajduje się w położeniu 29,53 ppm, natomiast sygnał węglowy C-5a' (związku **3.15**) znajduje się w położeniu 27,89 ppm. Analogicznie przypisane zostały wszystkie sygnały od pierwszorzędowych atomów węgla dla obu izomerów.



**Rysunek 3.3.** Fragment widma HSQC produktów **3.14** i **3.15**.

Zaproponowany model cyklizacji zakłada geometrię Z dla nowopowstałego wiązania podwójnego w związku przejściowym **3.13** w wyniku kondensacji Knoevenagela. Wyniki eksperymentu w pełni potwierdzają słuszność tego stwierdzenia (protony H-5a i H-8a oraz H-5a' i H-8a' odpowiednio w produktach **3.14** oraz **3.15** znajdują się w ułożeniu trans względem siebie), co było potwierdzono również w dalszych etapach badań (związki **3.53** i **3.54**).

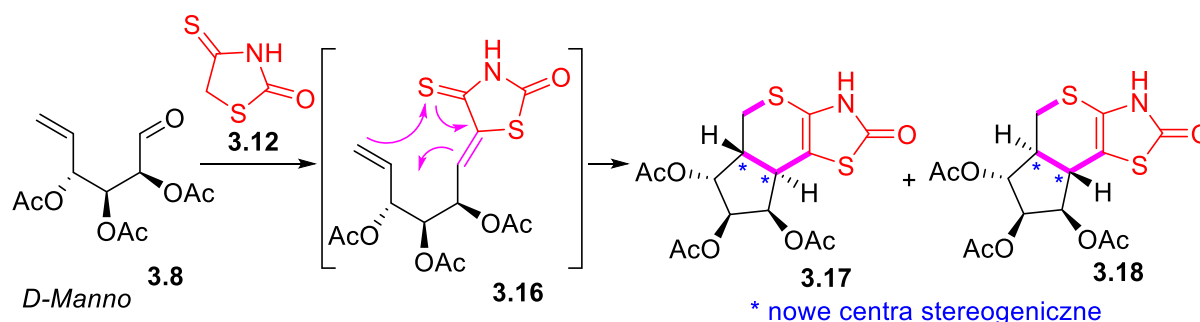
Niestety, wielokrotne próby rozdzielenia produktów **3.14** i **3.15** za pomocą technik chromatograficznych zakończyły się niepowodzeniem. Jednakże z mieszaniny izomerów **3.14/3.15** w układzie dichlorometan:heksan (1:1) przy powolnym odparowaniu rozpuszczalników, wykrystalizowano izomer powstający w przewodzie (**3.14**), dzięki czemu została wykonana analiza rentgenograficzna tego związku (Rysunek 3.4) oraz ostatecznie potwierdzona została jego struktura.



rozdzielić za pomocą chromatografii. Wydajność reakcji była bardzo wysoka i wynosiła 70%, co wskazuje na możliwość szerokiego zastosowania przedstawionej przeze mnie metody dla różnych cukrowych substratów.

**Tabela 3.1.** Optymalizacja reakcji enoaldehydu **3.4** z izorodaniną.

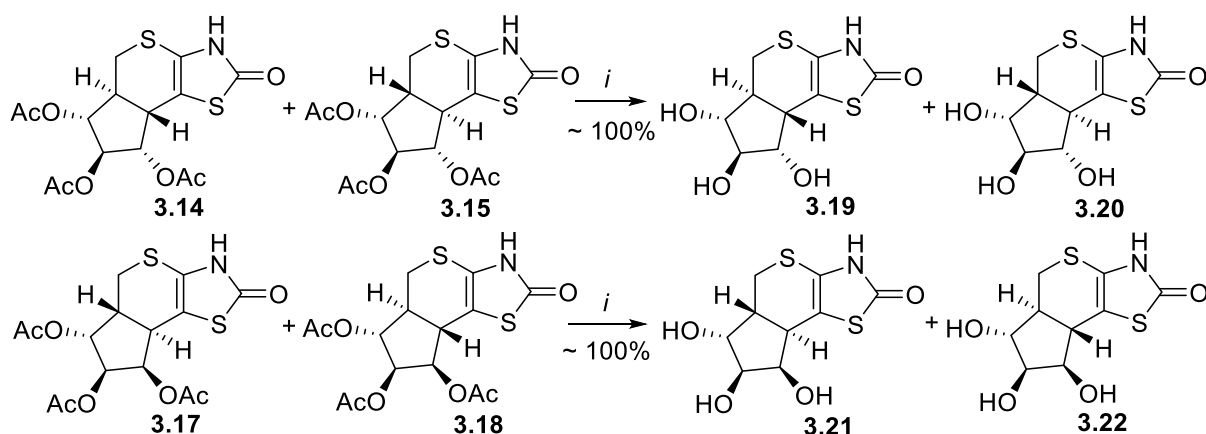
Lp	Rozpuszczalnik	Czas (h)	T (°C)	Dodatek soli/zasady	Wydajność (%)
1	Toluen	2	reflux	-	55
2	Toluen	2	70	-	56
3	DMF	2	70	-	60
4	MeCN	-	rt	-	brak produktu
<b>5</b>	<b>MeCN</b>	<b>2</b>	<b>70</b>	-	<b>70</b>
6	MeCN	10	40	MgSO <sub>4</sub> /NaOAc	50
7	MeCN	8	50	MgSO <sub>4</sub>	38
8	MeCN	8	70	CeCl <sub>3</sub>	15
9	MeCN	2	70	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N·HCl	37



**Schemat 3.4.** Reakcja tandemowa prowadząca do otrzymania produktów **3.17** i **3.18**.

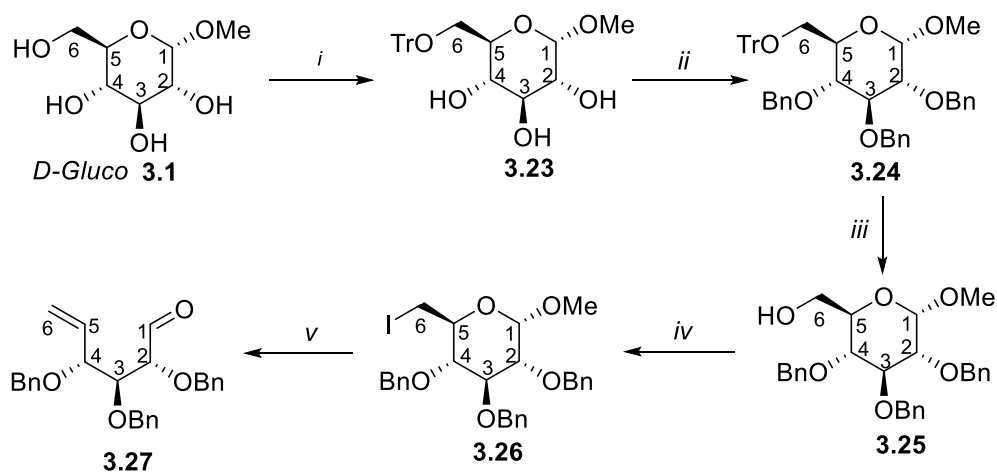
W celu oznaczenia aktywności biologicznej, dokonałam zdjęcia zabezpieczających grup acetylowych w amidach **3.14/3.15** oraz **3.17/3.18** (Schemat 3.5). Uzyskane wyniki aktywności biologicznej przedstawione zostały w kolejnym podrozdziale. Reakcję hydrolizy wykonałam z użyciem roztworu metanolanu sodu ( $C_M = 0,5$  M) w temperaturze pokojowej. Do oczyszczenia związków od pozostałości poreakcyjnych wykorzystałam żywicę jonowymienną

AMBERLYST, którą dodałam do mieszaniny 30 minut przed zakończeniem reakcji. Produkty zostały wydzielone z ilościową wydajnością.



**Schemat 3.5.** Końcowe odbezpieczenie grup acetylowych. Warunki reakcji: (i) MeONa, MeOH, 30 min, rt.

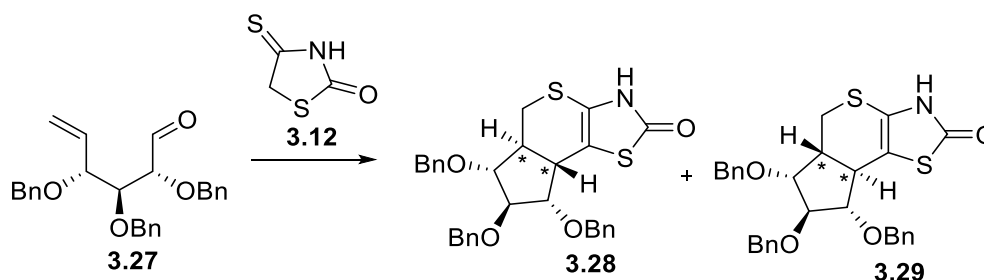
W kolejnym etapie moich badań przetestowałam również substrat z grupami zabezpieczającymi w formie eterów benzylowych **3.27** (Schemat 3.6), który wykorzystałam w tandemowej reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera, tak, aby sprawdzić wpływ tych grup na selektywność reakcji. Warto podkreślić że zaletą zastosowania bloków benzylowych jest ich stabilność w warunkach zarówno zasadowych jak i kwasowych oraz wzrost załoczenia sterycznego, który w wybranych eksperymentach był cechą pożądaną. Wadą wykorzystania takich grup ochronnych jest z kolei znaczne zwiększenie masy związków pośrednich. Bloki benzylowe mogą być z powodzeniem usunięte w reakcji wodorowania w obecności palladu lub z zastosowaniem sodu w ciekłym amoniaku.



**Schemat 3.6.** Metoda otrzymywania enoaldehydu **3.27** z grupami hydroksylowymi zabezpieczonymi benzylami. Warunki reakcji: (i) TrCl, Py, (ii) BnBr, NaH, DMF, 75%, (iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 82%, (iv) I<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, imidazol, 96%, (v) Zn, EtOH, ~ 100%.

W celu uzyskania aldehydu **3.27**, początkowo zoptymalizowałam procedurę umożliwiającą otrzymanie jodo-benzylo-piranozydu metylowego **3.26**. Syntezę rozpoczęłam od zabezpieczenia pierwszorzędowej grupy hydroksylowej  $\alpha$ -D-glukozydu metylowego (**3.1**) chlorkiem trifenylometylowym, otrzymując produkt pośredni **3.23**, który bez doczyszczania został poddany reakcji benzylowania pozostałych drugorzędowych grup hydroksylowych. Wydajność po dwóch etapach wynosiła 75%. W kolejnym etapie przeprowadziłam reakcję detrytylowania, przy użyciu katalitycznej ilości kwasu siarkowego z wykorzystaniem metanolu jako rozpuszczalnika, otrzymując alkohol **3.25** z wydajnością 82%. Posiadając związek z grupą hydroksylową w pozycji C-6 wykorzystałam reakcję Garegga-Samuelszona;<sup>90</sup> użyłam jodu oraz niewielkiego nadmiaru trifenylfosfiny (1,05 eq), a także imidazolu, otrzymując produkt jodowania **3.26**, który został poddany opracowanej przeze mnie reakcji redukcji dając związek **3.27**.

W kolejnym etapie, po zoptymalizowaniu procedury otrzymywania aldehydu **3.27**, przeprowadziłam reakcję z jego wykorzystaniem oraz izorodaniną (Schemat 3.7) zgodnie z warunkami podanymi w Tabeli 3.2.



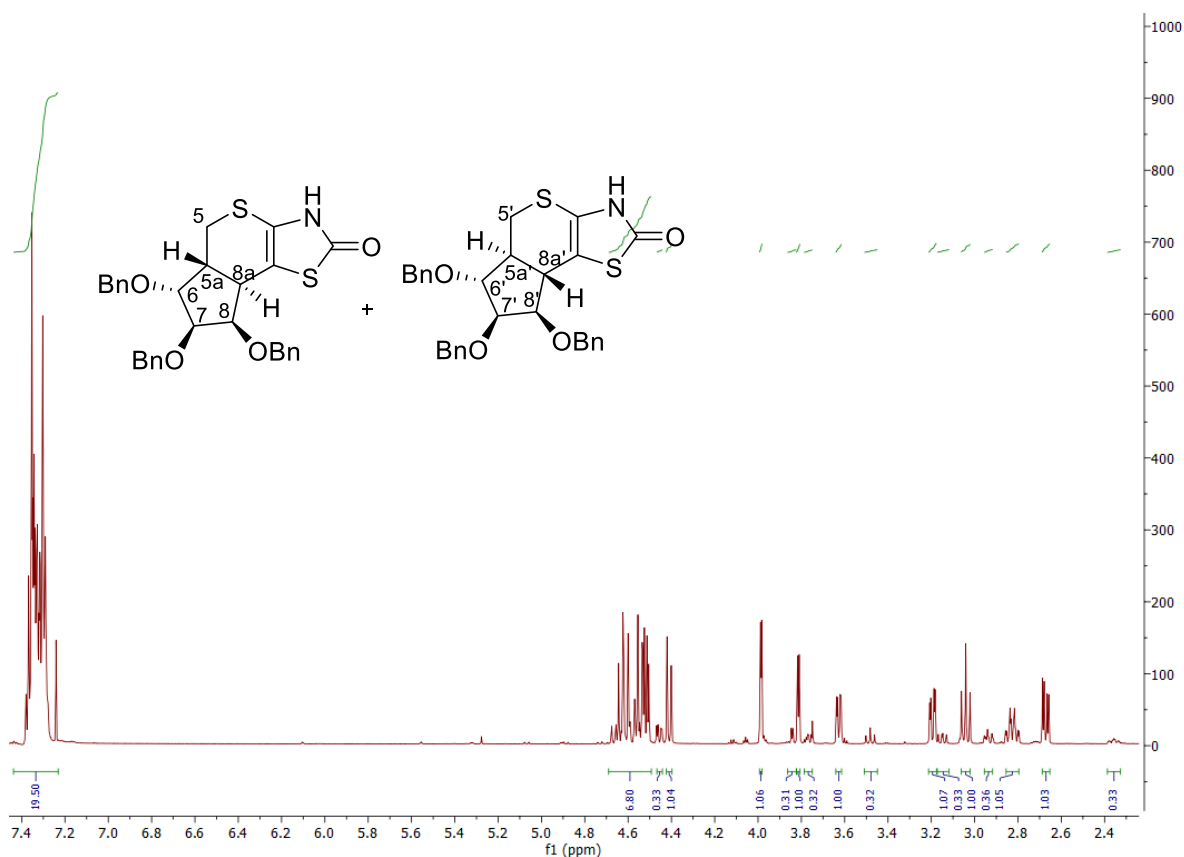
**Schemat 3.7.** Synteza związków **3.28** i **3.29** z zabezpieczeniem benzylowym.

Jako rozpuszczalnik wybrałam toluen, a w kolejnych próbach DMF oraz acetonitryl otrzymując mieszaninę diastereoizomerów z najwyższą wydajnością dla reakcji w środowisku acetonitrylu (66%) w temperaturze 82°C. Reakcja w toluenie prowadziła do otrzymania produktów z sumaryczną wydajnością 63%, w DMF z 50% wydajnością.

**Tabela 3.2.** Warunki reakcji dla enoaldehydu **3.27** z zabezpieczeniem benzylowym.

Rozpuszczalnik	Temperatura (°C)	Czas (h)	Wydajność (%)
Toluen	100	4	63
DMF	110	4	50
Acetonitryl	82	4	66

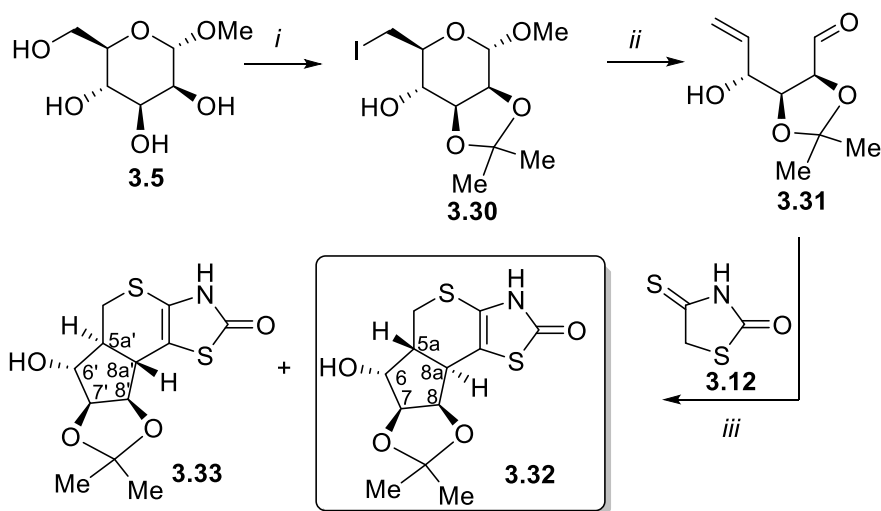
Reakcja charakteryzowała się dłuższym czasem trwania (4 godziny) niż w przypadku, gdy zastosowałam aldehyd zawierający grupy acetylowe (2 godziny) oraz nieco niższą wydajnością - 66%. We wszystkich przykładach otrzymałam dwa izomery w stosunku ~ 3:1, których widmo  $^1\text{H}$  NMR przedstawione zostało na Rysunku 3.5.



**Rysunek 3.5.** Widmo  $^1\text{H}$  NMR izomerów **3.28** i **3.29**.

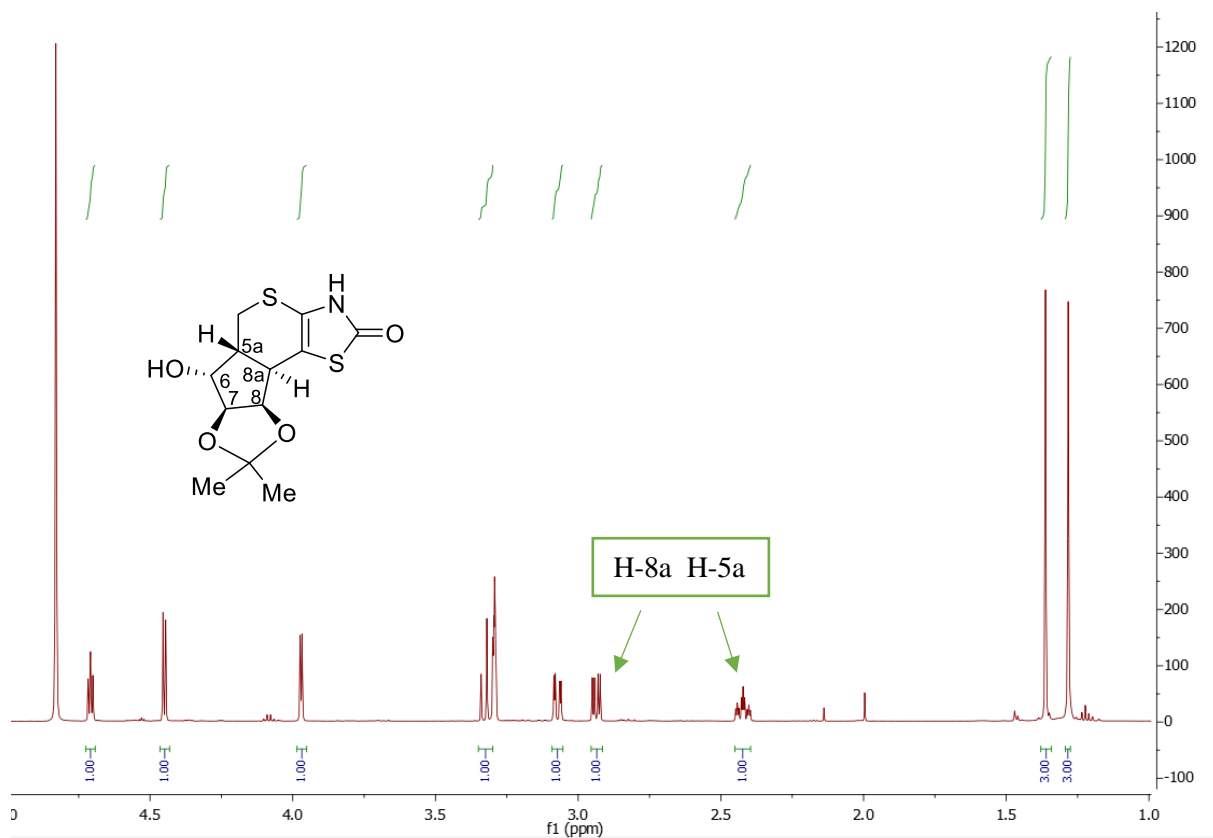
W celu zbadania wpływu grup zabezpieczających w substratach cukrowych na stereochemię reakcji KHDA, sprawdziłam również wariant z zabezpieczeniem izopropylidenowym. Zablokowanie dwóch grup hydroksylowych pozostających ze sobą w relacji *cis* możliwe jest w reakcji z acetonem, 2,2-dimetoksypropanem i katalityczną ilością kwasu. Zastosowanie tych warunków umożliwiło otrzymanie enoaldehydu **3.31** (Schemat 3.8), który wykorzystałam w reakcji z izorodaniną stosując standardową procedurę (z wykorzystaniem acetonitrylu jako rozpuszczalnika) dla reakcji KHDA.

Dzięki zablokowaniu funkcji tlenowych przy atomach C-7 i C-8, a także usztywnieniu struktury możliwe było wyizolowanie niewielkiej ilości diastereoizomeru **3.32** (51 mg, 0,17 mmol). Procedura rozdzielenia diastereoizomerów była jednak na tyle niepowtarzalna, że nie kontynuowałam jej w dalszych badaniach.



**Schemat 3.8.** Synteza związków **3.32** i **3.33**. Warunki reakcji: (i) a)  $I_2$ ,  $Ph_3P$ , imidazol, toluen, b) 2,2-DMP, *p*-TsOH, aceton, 2h, rt,  $Et_3N$ , 93%, (ii) Zn, THF/ $H_2O$ , 65 °C, 30 minut, (iii) MeCN, 70 °C, 15%.

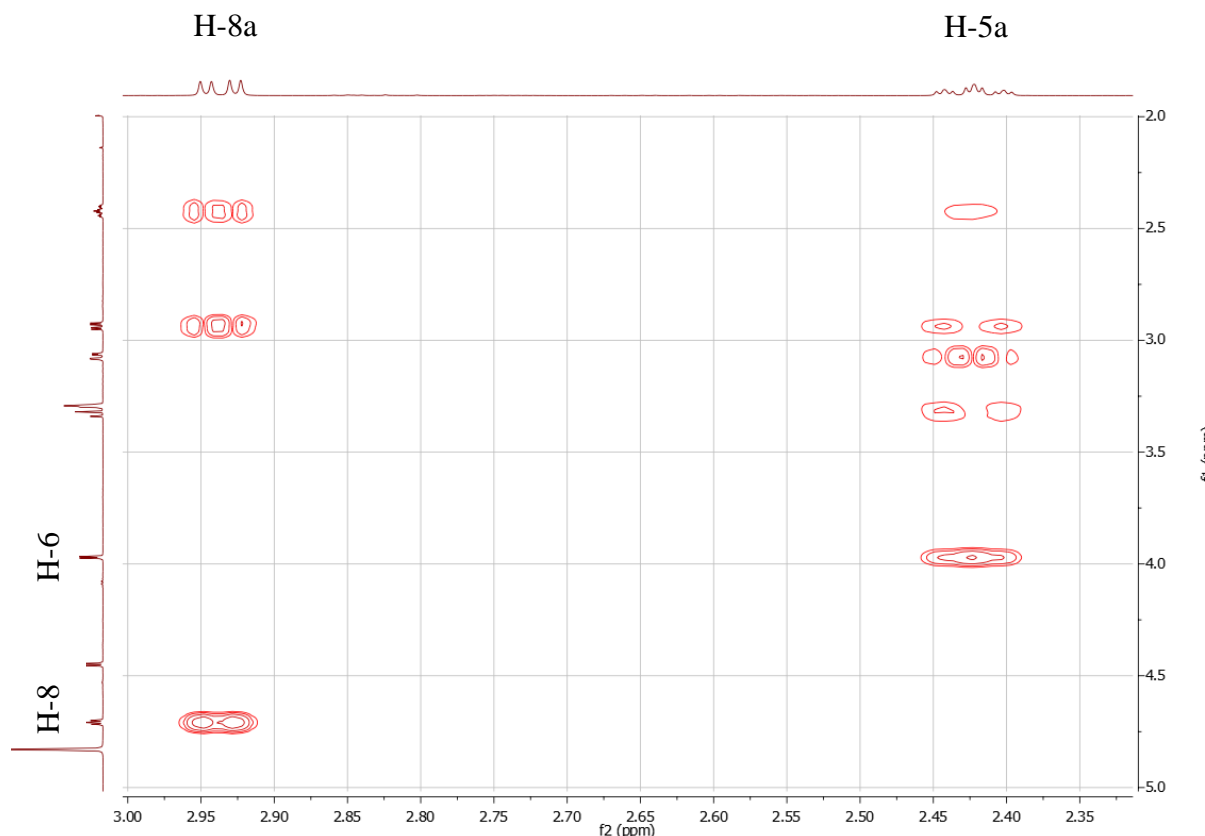
Na Rysunku 3.6. przedstawione zostało widmo  $^1H$  NMR, którego integracja wskazuje na obecność jednego, optycznie czystego diastereoizomeru. Analiza widm  $^1H$ ,  $^{13}C$ , COSY, DEPT oraz HSQC umożliwiła jednoznaczne określenie struktury, w tym położenie wodorów mostkowych w związku **3.32**.



**Rysunek 3.6.** Widmo  $^1H$  NMR produktu **3.32**.

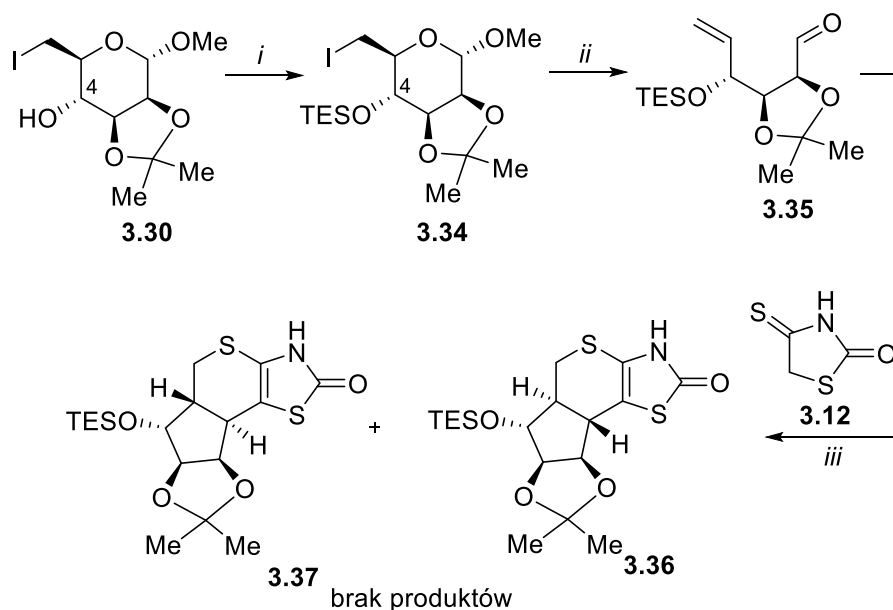


Na widmie COSY (Rysunek 3.7) występują silne oddziaływania pomiędzy protonem H-5a (2.42 ppm) a protonem H-6 (3.97 ppm), a także bardzo silne oddziaływania między protonem H-8a (2.94 ppm) a protonem H-8 (4.71 ppm), co wskazuje na fakt, że obie pary są w relacji *cis* względem siebie. A zatem na podstawie znanego ułożenie grup w pozycjach C-6 i C-8 możliwe było przypisanie ostatecznej struktury w związku **3.32**.



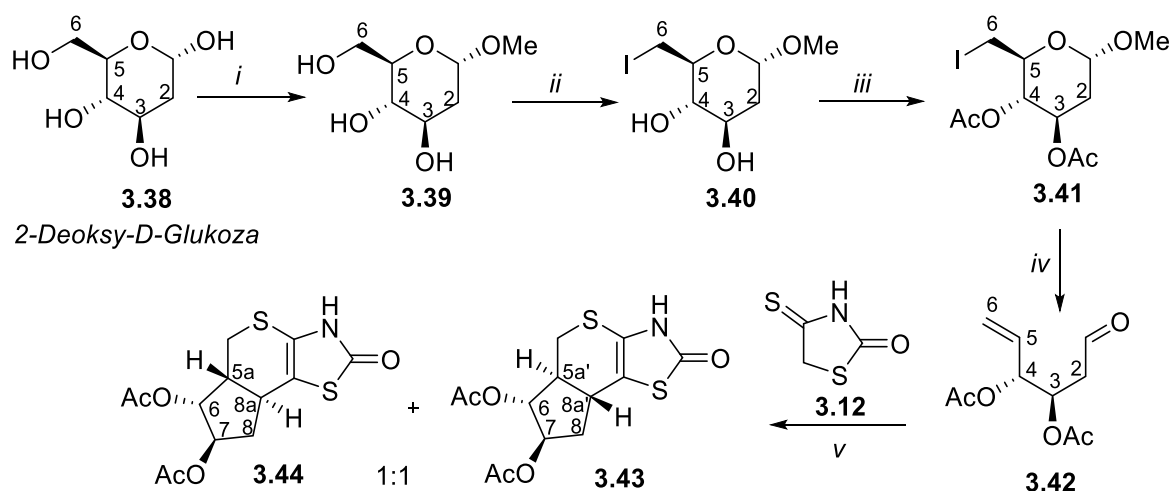
**Rysunek 3.7.** Fragment widma  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY produktu **3.32**.

W kolejnych etapach prac postanowiłam zabezpieczyć wolną grupę hydroksylową w pozycji C-4 zabezpieczeniem silylowym, celem zmniejszenia polarności związków oraz zbadania jej wpływu na ostateczny rozdział izomerów. Związek **3.34** użyłam w reakcji redukcji z cynkiem w THF z dodatkiem wody otrzymując enoaldehyd **3.35** z zabezpieczeniem izopropylidenowym oraz trietylosilylowym, który był związkiem silnie niepolarnym ( $R_f$  w układzie heksan:octan etylu = 8:1 wynosił 0,5). Ostatecznie jednak po reakcji z izorodaniną (**3.12**) nie otrzymałam oczekiwanego produktu.



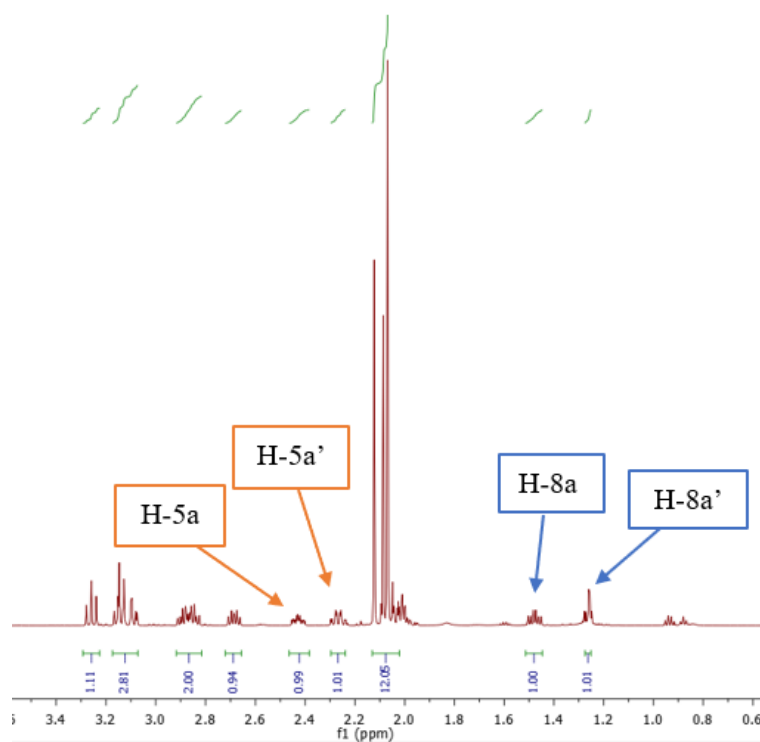
**Schemat 3.9.** Próby syntezy związków **3.36/3.37**. Warunki reakcji: (i) imidazol, chlorotrietylosilan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 20 minut, 91%, (ii) Zn, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 30 minut, 65 °C, (iii) MeCN, 10h, 80 °C.

Testując różne zabezpieczenia grup hydroksylowych zaczęłam się również zastanawiać jaki wpływ może mieć sąsiedztwo funkcji tlenowej lub jej brak przy aldehydzie na selektywność reakcji. Po przeanalizowaniu literatury postanowiłam wykorzystać 2-deoksy-D-glukozę (**3.38**), która w pozycji C-2 nie posiada grupy hydroksylowej, a jej miejsce zastępują atomy wodoru. Dzięki opracowanej przeze mnie funkcjonalizacji substratu otrzymałam enoaldehyd **3.42** z dwoma grupami acetylowymi. Syntezę rozpoczęłam od zabezpieczenia hemiacetalu grupą metylową za pomocą chlorku acetyl w metanolu z ilościową wydajnością, a następnie przeprowadziłam standardową procedurę jodowania pozycji C-6 z tryfenylofosfiną, imidazolem i jodem w toluenie w związku **3.39**. Po reakcji jodowania wykonałam ekstrakcję i bez dalszego oczyszczania wykorzystałam związek **3.40** w dalszym etapie. Poprzez reakcję acylowania dwóch pozostałych grup hydroksylowych otrzymałam związek **3.41** z 45% wydajnością po 3 etapach, a następnie przystąpiłam do reakcji reduktywnej dehalogenacji z użyciem dużego nadmiaru cynku (15 ekw.) w etanolu i temperaturze 70°C. Otrzymany aldehyd **3.42** bez oczyszczania został wykorzystany w reakcji tandemowej Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera (Schemat 3.10). Po reakcji kondensacji otrzymałam dwa diastereoizomery **3.43** i **3.44** w stosunku 1:1 (w każdym poprzednim przypadku 3:1) z wydajnością 30%, co świadczy o tym, że obecność lub też brak atomu tlenu w pozycji C-8 znacząco wpływa na stereoselektywność wewnątrzcząsteczkowej reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera.



**Schemat 3.10.** Synteza mimetyków **3.43** i **3.44** z 2-deoksy-D-glukozy. Warunki reakcji: (i) AcCl, MeOH, rt, 2h, (ii) I<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, imidazol, toluen, 70°C, 2h, (iii) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Py, rt, 5h, 45% po 3 etapach, (iv) Zn, EtOH, ilościowo, (v) MeCN, 80 °C, 3h, 30%.

Na Rysunku 3.8 przedstawiony został fragment widma <sup>1</sup>H NMR charakterystycznych sygnałów protonów mostkowych (H-5a i H-8a oraz H-5a' i H-8a') w związkach **3.43** i **3.44**. Integracja poszczególnych sygnałów wskazuje na ich obecność w stosunku 1:1.

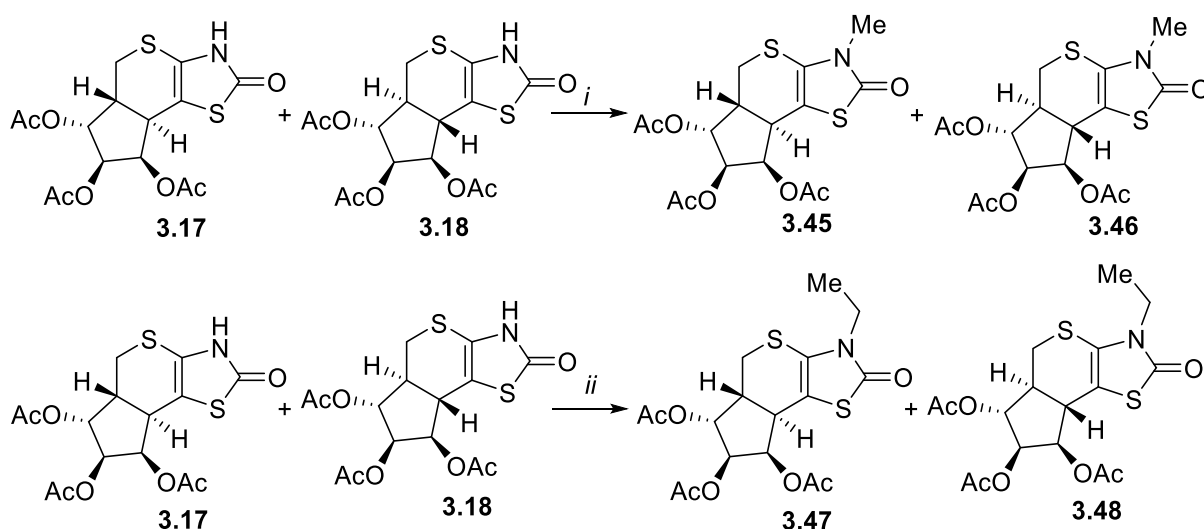


**Rysunek 3.8.** Fragment widma <sup>1</sup>H NMR dla diastereoizomerów **3.43** i **3.44**.

Dużą trudnością w omawianej reakcji tandemowej okazał się ostateczny rozdział otrzymany diastereoizomerów. Przetestowałam szereg eluentów (heksan:AcOEt, DCM:MeOH, DCM:iPrOH, toluen:AcOEt) oczyszczając związki z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej, a także wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) jednak niestety w żadnym wypadku nie otrzymałam idealnie czystych poszczególnych diastereoizomerów. Rozwiązaniem tego problemu okazało się zabezpieczenie grupy amidowej, które przedstawiłam w kolejnym podrozdziale.

### 3.3. Metody rozdziału otrzymanych diastereoizomerów

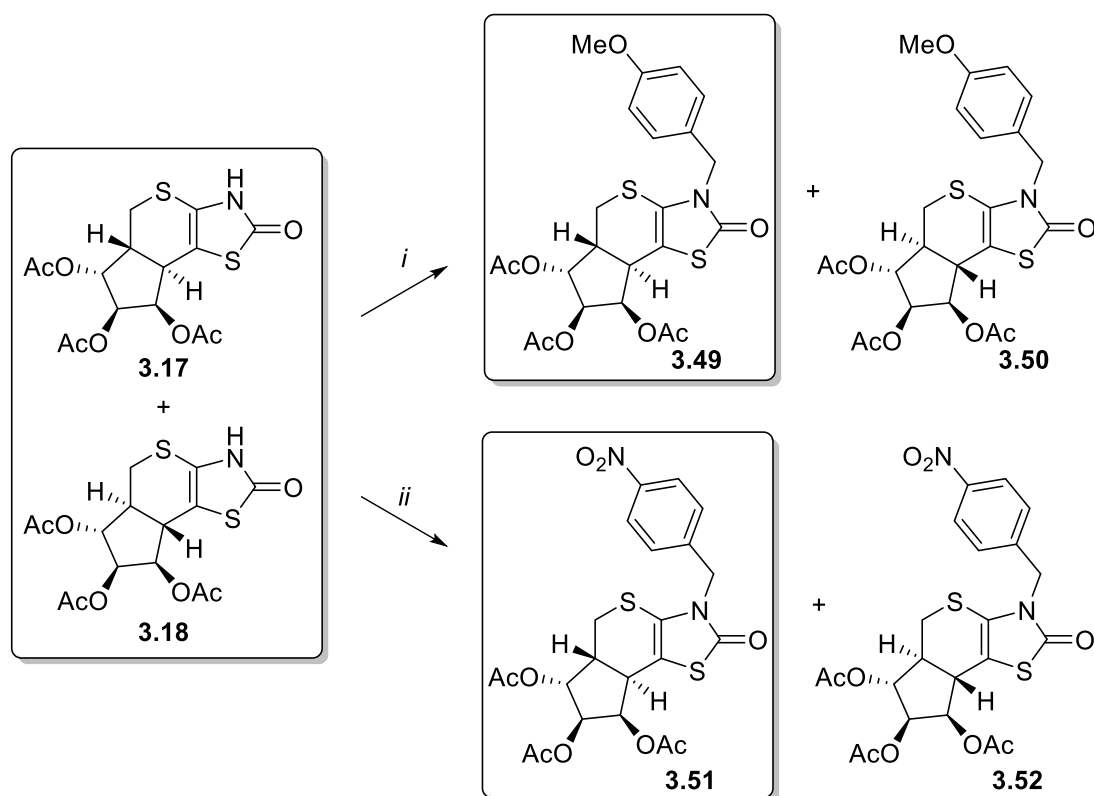
W celu przeprowadzenia rozdziału otrzymanych produktów po reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera, posiadających grupę -NH, postanowiłam przetestować różne metody transformacji tej grupy. Jako wstępną metodę wybrałam reakcję alkirowania. Początkowo wykorzystałam jodometan oraz bromoetan jako odczynniki alkirowujące w reakcji z mieszaniną diastereoizomerów **3.17/3.18**. Reakcję wykonałam z użyciem acetonitrylu jako rozpuszczalnika, 1 ekw. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oraz 1,2 ekw. halogenku alkilu. Dla amidów z zabezpieczeniem metylowym **3.45** i **3.46** sumaryczna wydajność reakcji wynosiła 89%, a dla zabezpieczenia etylowego (**3.47** i **3.48**) - 85% (Schemat 3.11). Po reakcji okazało się jednak, że różnice w polarności produktów **3.45/3.46** oraz **3.47/3.48** nadal były niewystarczające do ostatecznego rozdziału.



**Schemat 3.11.** Alkirowanie grupy amidowej. Warunki reakcji (i) CH<sub>3</sub>Cl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 70°C, 2h, 89%, (ii) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 70°C, 2h, 85%.

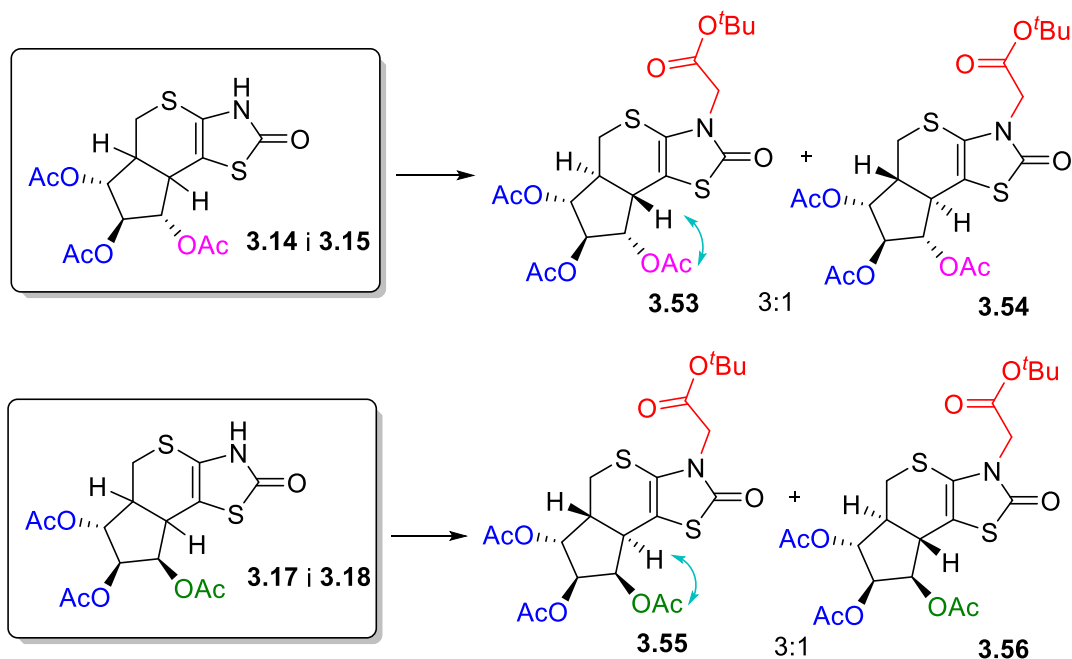
Dlatego w kolejnych etapach skupiłam się na wykorzystaniu czynników alkirowujących posiadających większe lipofilowe grupy. Postanowiłam zastosować bromek *para*-

metoksybenzylu i dodać go do mieszaniny substratów **3.17/3.18** w toluenie z dodatkiem  $K_2CO_3$ . Wydajność reakcji wynosiła 90%. W analogicznej reakcji z bromkiem 4-nitrobenzylu wydajność reakcji wynosiła 92%. Dzięki zastosowaniu grup lipofilowych - 4-metoksybenzylowej i 4-nitrobenzylowej, możliwe było wyizolowanie diastereoizomerów powstających w przewodzie **3.49** i **3.51** o konfiguracji przedstawionej na Schemacie 3.12. W obu przypadkach nie otrzymałam idealnie czystych izomerów **3.50** i **3.52**, które powstały w mniejszej ilości (na widmach NMR zawsze obserwowałam dodatek głównego izomeru **3.49** lub **3.51** w ilości ok. 10%).



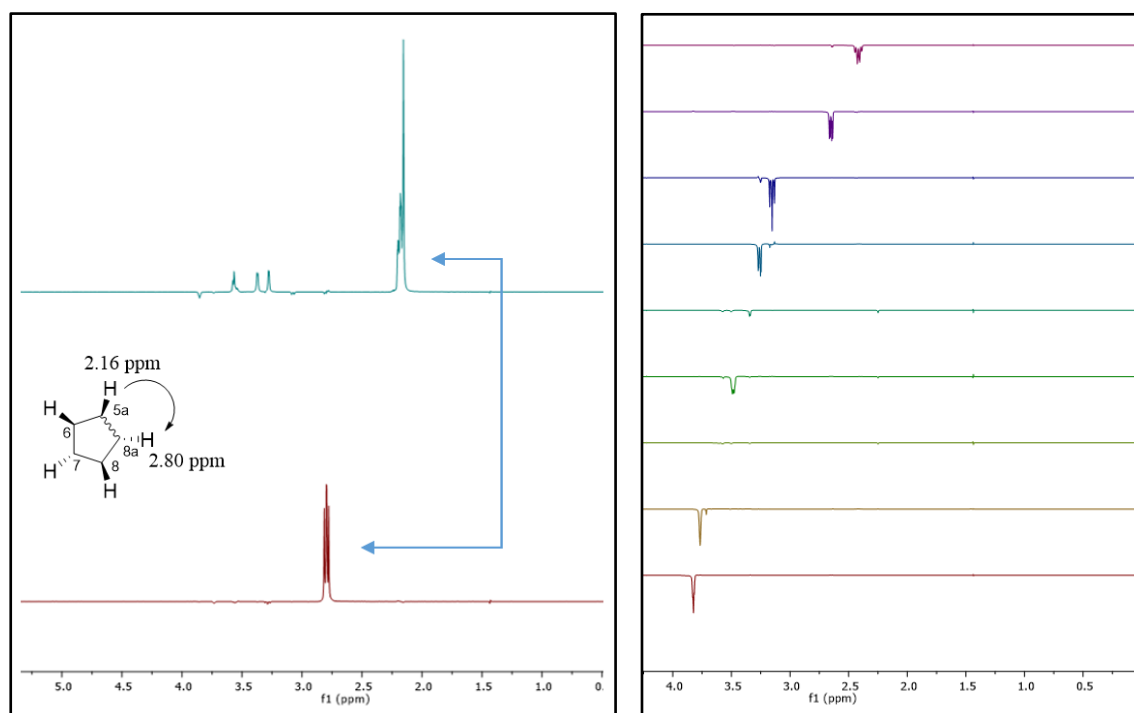
**Schemat 3.12.** Alkilowanie grupy amidowej umożliwiające rozdział diastereoizomerów. Warunki reakcji: (*i*) bromek 4-metoksybenzylu,  $K_2CO_3$ , toluen, 70 °C, 2h, 90%, (*ii*) bromek 4-nitrobenzylu,  $K_2CO_3$ , toluen, 70 °C, 2h, 92%.

Ostatecznie najlepsze wyniki uzyskałam wykorzystując jako czynnik alkilujący bromooctan *tert*-butylu, otrzymując związki **3.53** i **3.54** o konfiguracji grup hydroksylowych *gluko* oraz związki **3.55** i **3.56** o konfiguracji *manno*. Analiza widm NMR dostarczyła następujących informacji: diastereoizomer powstający w przewodzie posiadał relację *trans* dla protonu H-8a oraz najbliższej grupy acetylowej, co zostało potwierdzone zarówno w przypadku związku mannozowego oraz glukozowego (Schemat 3.13).



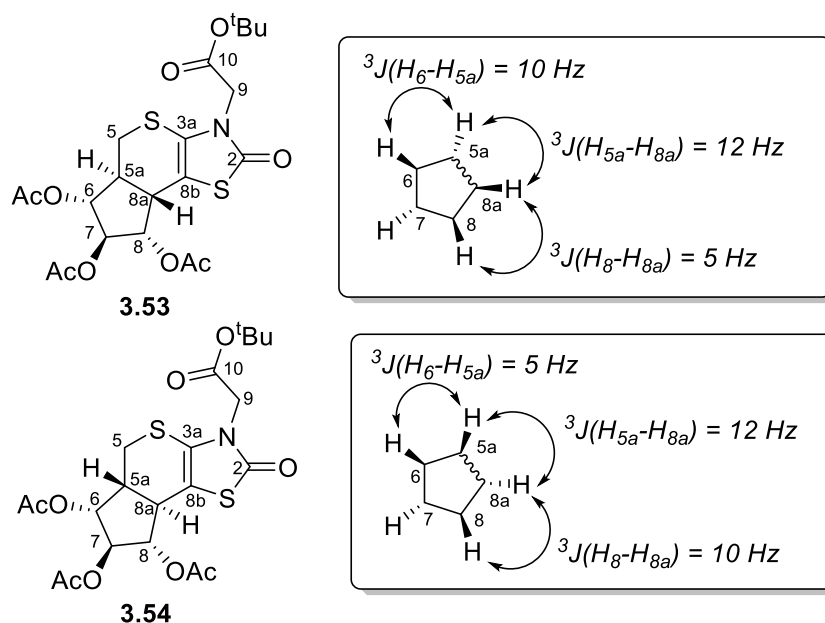
**Schemat 3.13.** Alkilowanie grupy amidowej umożliwiające rozdział diastereoizomerów.

Wszystkie struktury powstających produktów **3.53–3.56** zostały potwierdzone widmami NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC). Tak jak poprzednio rozwiązałam struktury związków dzięki widmom korelacyjnym. Aby dokładnie określić strukturę wyizolowanych diastereoizomerów przeanalizowałam widma  $^1\text{D}$  NOESY oraz  $^1\text{D}$  ROESY, które przedstawione zostały na Rysunku 3.9.



**Rysunek 3.9.** Widmo 1D NOESY oraz 1D ROESY dla diastereoizomeru **3.54**.

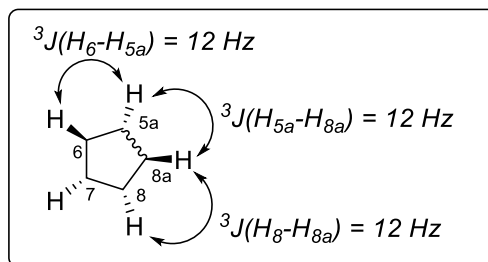
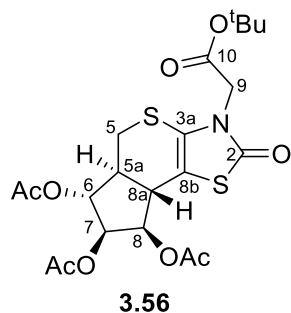
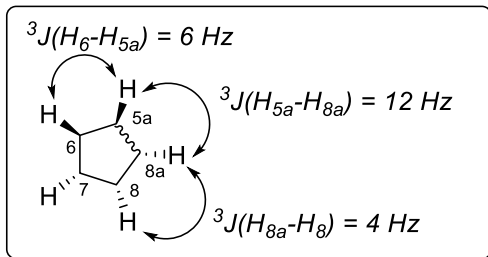
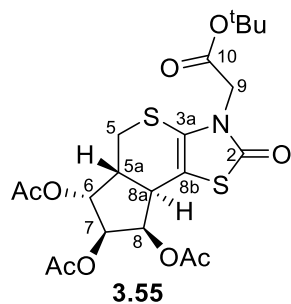
Pomocne przy rozwiązywaniu struktury były również stałe sprzężenia  ${}^3J(H-H)$ , które pozwoliły jednoznacznie określić położenie protonów w pierścieniu pięcioczłonowym. W związku **3.53** oraz **3.54** protony H<sub>5a</sub> oraz H<sub>8a</sub> znajdują się w relacji *trans* ze względu na dużą stałą sprzężenia ok. 12 Hz w każdym przypadku. Dla protonu H<sub>6</sub> w związku **3.54** ( $\delta = 5.17$  ppm) stała sprzężenia  ${}^3J(H_6-H_{5a})$  jest stosunkowo mała (około 5 Hz), co wskazuje na to, że protony H<sub>5a</sub>-H<sub>6</sub> znajdują się względem siebie w relacji *cis*. Natomiast dla H<sub>8</sub>-H<sub>8a</sub> stała  ${}^3J(H_8-H_{8a})$  jest znacznie większa; wynosi 10 Hz i oznacza, że oba protony występują w położeniu *trans*. Zupełnie odwrotnie jest w przypadku protonów H<sub>5a</sub> i H<sub>8a</sub> w związku **3.53**;  ${}^3J(H_6-H_{5a})$  wynosi 10 Hz – relacja *trans*, a  ${}^3J(H_8-H_{8a})$  jest równa ok. 5 Hz – relacja *cis* (Schemat 3.14). Uzyskane wyniki dotyczące struktury przestrzennej w badanych związkach na podstawie analizy sprzężeń  ${}^3J(H-H)$  doskonale korelowały z efektami obserwowanymi w eksperymentach NOESY.



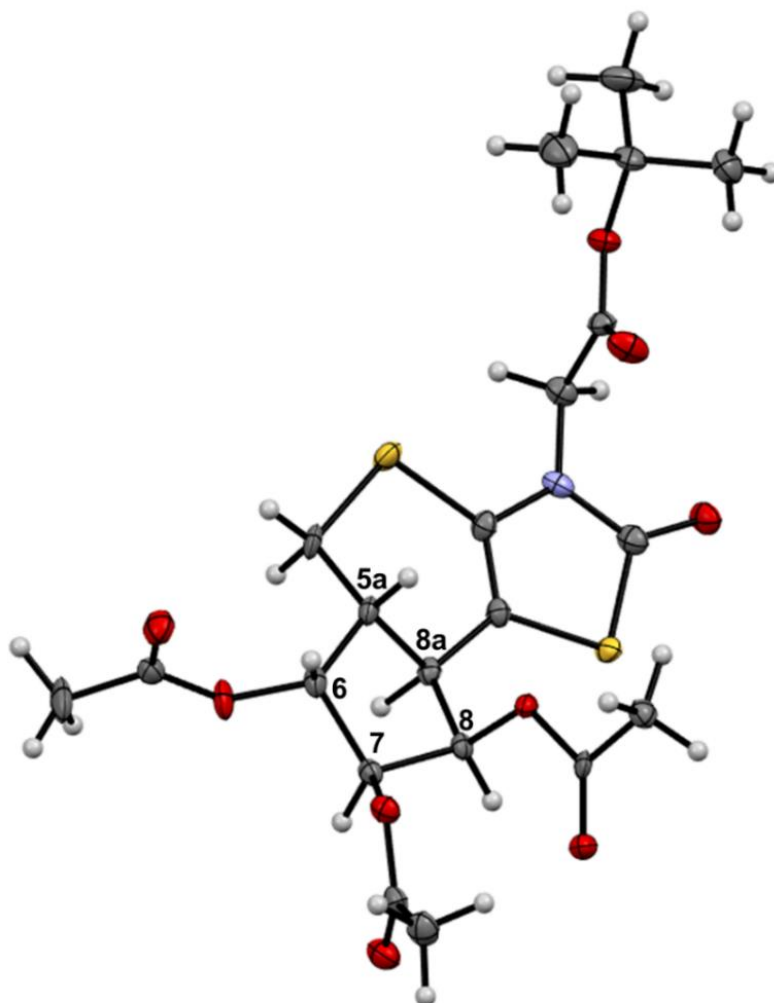
**Schemat 3.14.** Analiza stałych sprzężenia proton-proton dla związków **3.53** i **3.54**.

W przypadku związku **3.55** wartości stałych sprzężeń  ${}^3J(H_{5a}-H_6)$  oraz  ${}^3J(H_{8a}-H_8)$  są niewielkie, kolejno 6 Hz i 4 Hz, dlatego protony te pozostają ze sobą w relacji *cis*, natomiast w związku **3.56** wszystkie stałe sprzężenia przedstawione na Schemacie 3.15 wynoszą około 12 Hz, co świadczy o tym, że występuje relacja *trans* między nimi.

Ponadto diastereoizomer **3.55** powstający w przewodzie w wariacie mannozowym, został również wykrystalizowany i zmierzony metodą rentgenografii strukturalnej, dzięki czemu ostatecznie potwierdzone zostały dane eksperymentalne (Rysunek 3.10).



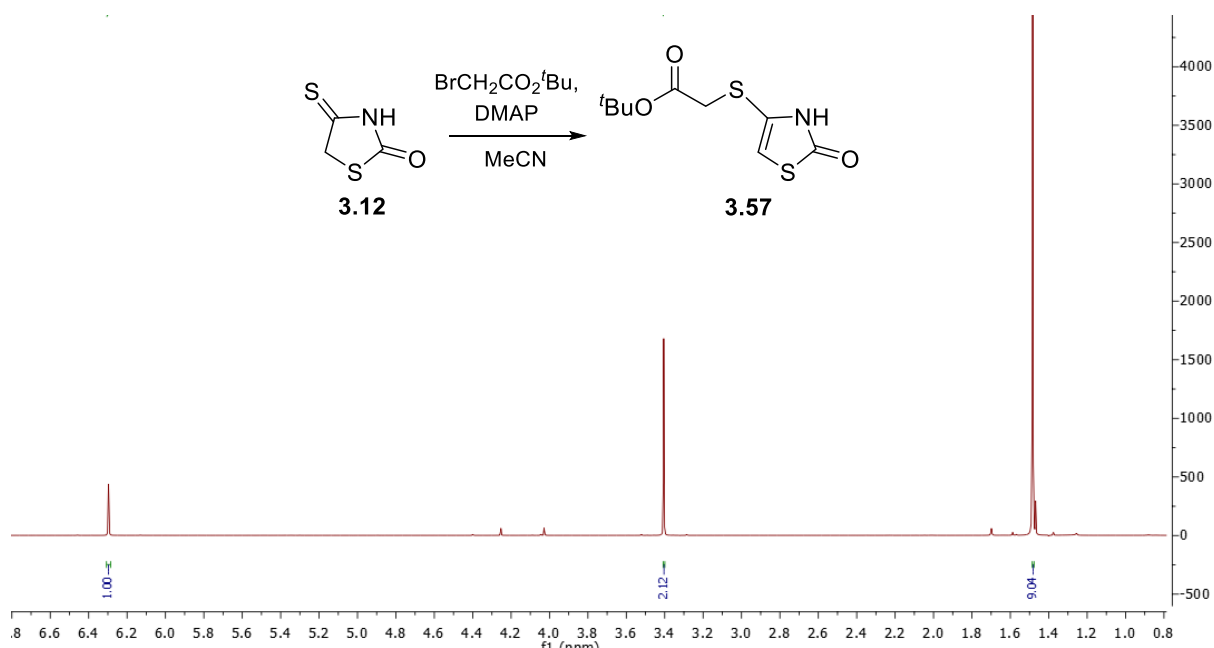
**Schemat 3.15.** Analiza stałych sprzężenia proton-proton dla związków **3.55** i **3.56**.



**Rysunek 3.10.** Struktura X-Ray związku **3.55**.

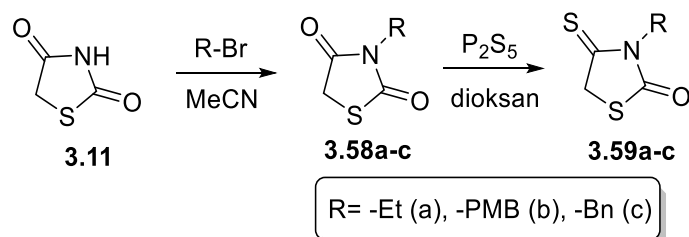


W kolejnych etapach prac postanowiłam również przebadąć analogiczny wariant reakcji tandemowej z wykorzystaniem zmodyfikowanej izorodaniny tak, aby sprawdzić czy jej modyfikacja wpływa na diastereoselektywność całego procesu. W tym celu poddałam reakcji alkilowania bromooctanem *tert*-butylu izorodaninę, nieoczekiwanie otrzymując związek **3.57** przedstawiony na Rysunku 3.11, w którym atom siarki ulegał alkilowaniu, a nie tak jak zakładałam grupa amidowa. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR obserwowałam singlet przy przesunięciu 6.30 ppm, co odpowiada CH-protonowi znajdującym się przy podwójnym wiązaniu. Nie obserwowałam protonu przy -NH ze względu na wymianę wodoru na deuter w amidzie podczas wykonywania pomiaru.



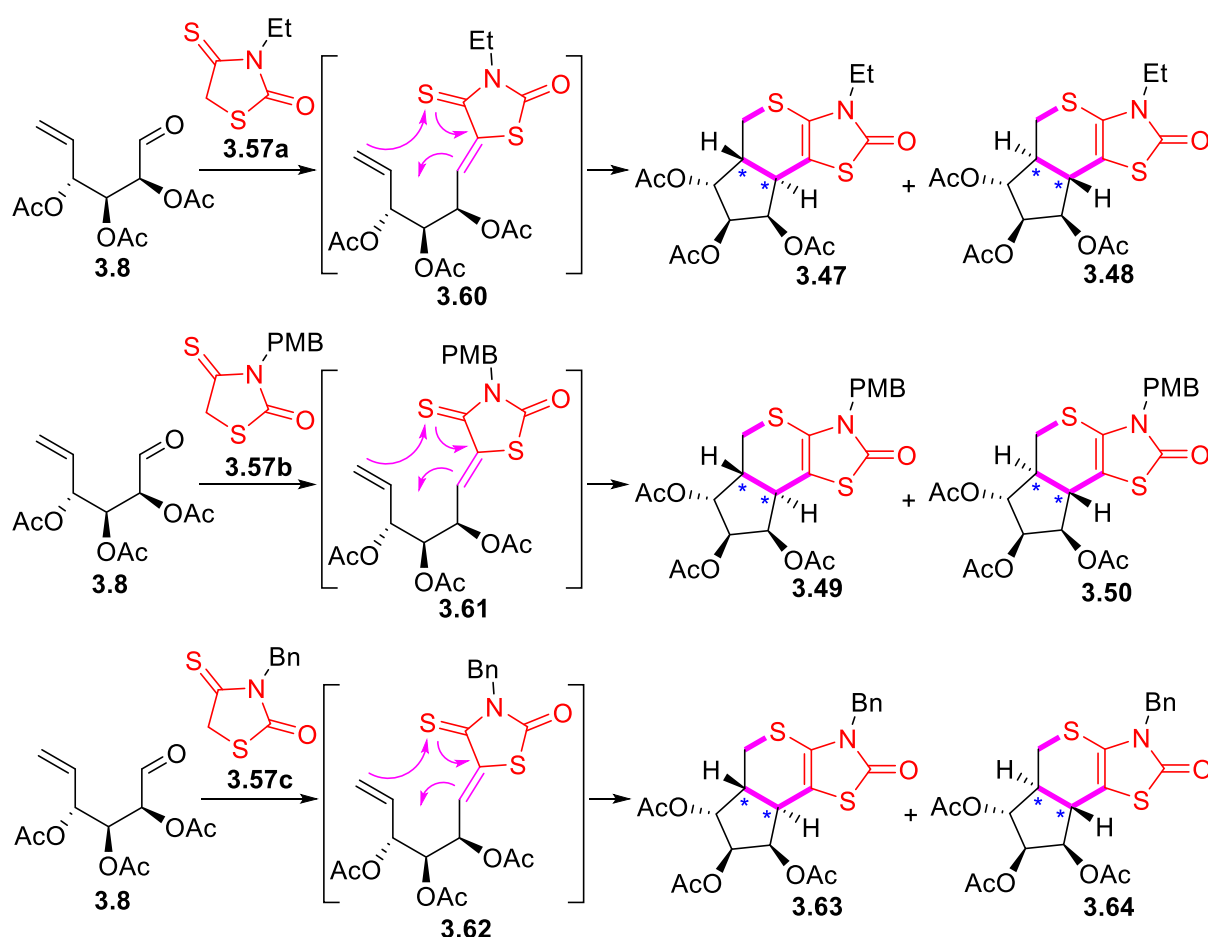
**Rysunek 3.11.** Alkilowanie grupy amidowej izorodaniny (**3.12**) bromooctanem *tert*-butylu oraz widmo  $^1\text{H}$ NMR związku **3.57**.

Zmieniając kolejność poszczególnych etapów syntezy tj. w pierwszym etapie alkilując 2,4-tiazolidinedion **3.11**, a następnie tionując produkty pośredni **3.58a-c** otrzymałam oczekiwane produkty **3.59a-c** z zabezpieczeniem amidowym w formie alkilowej lub arylowej.



**Schemat 3.16.** Alkilowanie grupy amidowej 2,4-tiazolidinedionu.

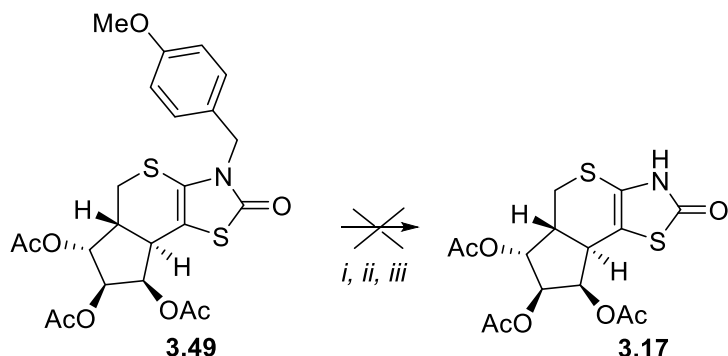
W wyniku reakcji enoaldehydu **3.8** i pochodnych izorodaniny **3.59a–3.59c** z łańcuchem alkilowym otrzymałam analogiczne rezultaty (Schemat 3.17) jak w przypadku wykorzystania niezabezpieczonej izorodaniny (Schematy 3.3 oraz 3.4), zatem modyfikacja grupy amidowej nie wpływa na wydajność oraz diastereoselektywność zaproponowanej metody (w każdym przypadku dr ~ 3:1). Rozdział mieszanin diastereizomerów **3.47/3.48**, **3.49/3.50** oraz **3.63/3.64** nadal pozostawał problematyczny.



**Schemat 3.17.** Reakcja tandemowa z wykorzystaniem zabezpieczonej izorodaniny. Warunki reakcji: (i) MeCN, 70°C, 3h, ~70%.

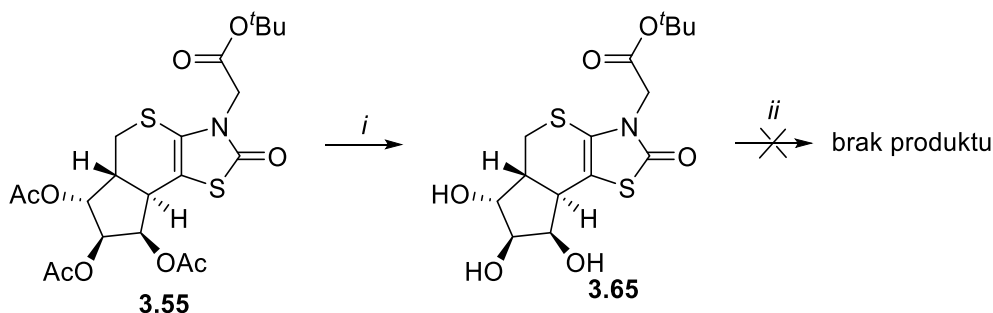
Posiadając rozdzielone wcześniej diastereoizomery z zabezpieczoną grupą NH postanowiłam zbadać możliwość ich odbezpieczenia, co pozwoliłoby mi otrzymać związki zaplanowane na początku mojej pracy, które mogłabym poddać badaniom biologicznym. Skupiłam się na odbezpieczeniu grupy *para*-metoksybenzylowej, ponieważ przegląd literaturowy dostarczył mi informacji o możliwości przeprowadzenia syntezy z wykorzystaniem azotanu amonowo-cerowego w acetonitrylu i podwyższonej temperaturze lub kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie czy też trifluorometanosulfonianu siliowego w dichlorometanie.<sup>93</sup> Sprawdziłam wszystkie z przedstawionych warunków, jednak ostatecznie

żadna z wykorzystanych metod nie doprowadziła do otrzymania produktu **3.17**, szczególnie często natomiast dochodziło do rozłożenia substratu (Schemat 3.18).



**Schemat 3.18.** Próby odbezpieczenia związku **3.49**. Warunki: (i) CAN, MeCN, 60 °C, (ii) TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (iii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

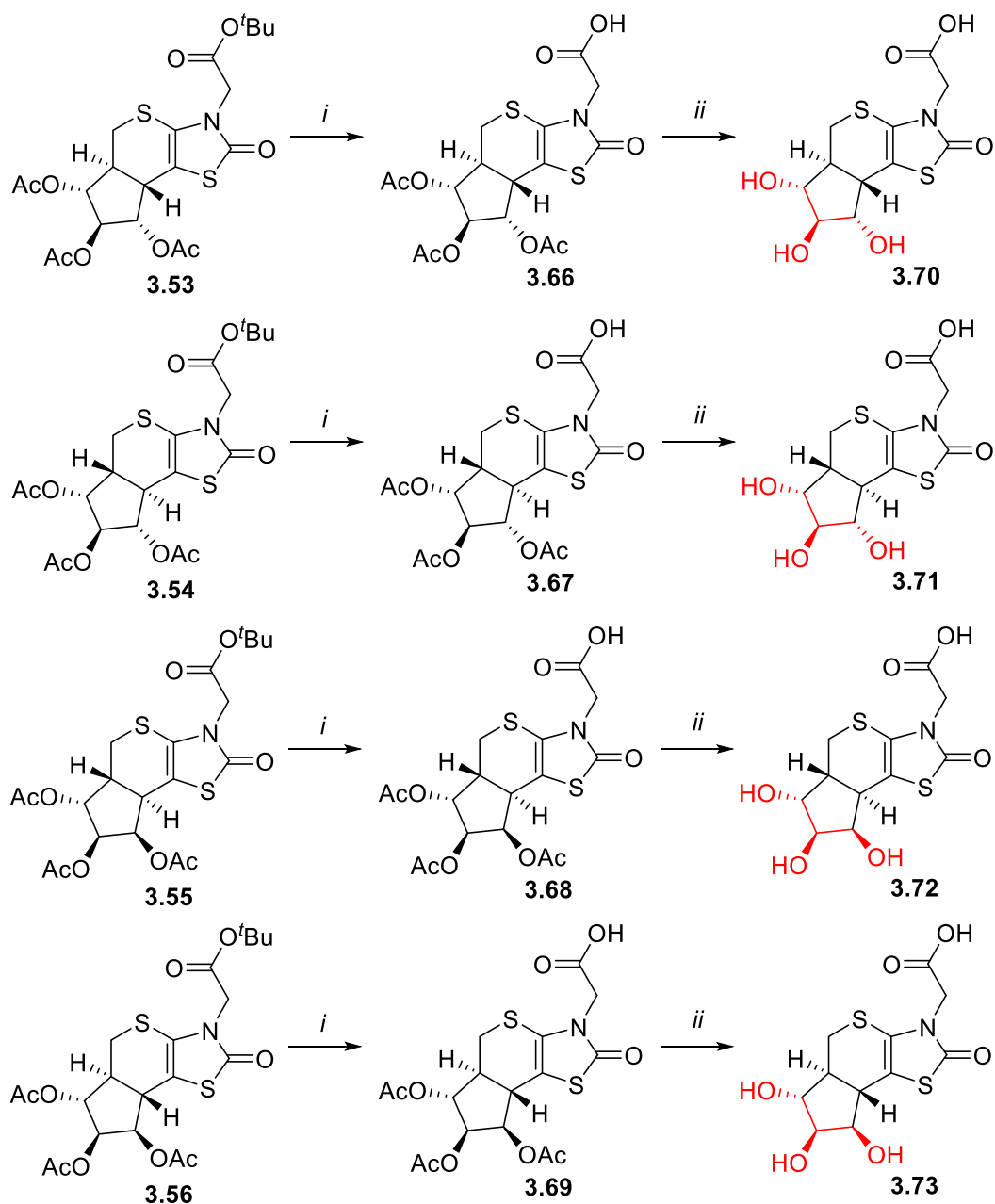
Analizując otrzymane wyniki stwierdziłam, że przy braku możliwości odbezpieczenia grupy amidowej, powinnam skupić się na dalszej jej funkcjonalizacji, co ostatecznie doprowadziło mnie do otrzymania wielu nowych związków. Początkowe odbezpieczenie grup acetylowych w związku **3.55** doprowadziło do otrzymania produktu **3.65** (Schemat 3.56), jednak następcze przekształcenie estru do kwasu nie powiodło się.



**Schemat 3.19.** Metoda otrzymywania odbezpieczonych pochodnych kwasowych: (i) MeONa, MeOH, AMBERLYST, (ii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2h.

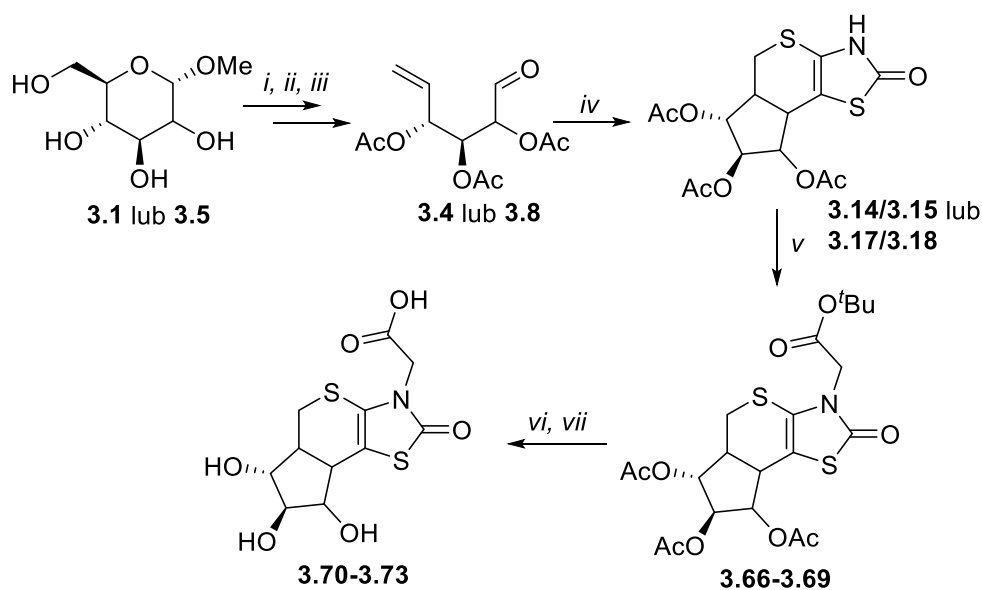
Rozwiązaniem tego problemu okazała się zamiana etapów, tj. przekształcenie estru do kwasu, a następnie hydroliza, dzięki czemu otrzymałam całkowicie odbezpieczone pochodne **3.70–3.73**. W reakcji przekształcenia estru tert-butyłowego do kwasu otrzymałam związki **3.66–3.69** z ilościową wydajnością (Schemat 3.20). Następnie grupy acetylowe zostały usunięte przy użyciu metanolanu sodu również z ilościową wydajnością. Czas reakcji wynosił kilka minut, zazwyczaj już po 5 minutach obserwowałam zanik substratu i obecność wyłącznie produktu. Dzięki opracowaniu ścieżki syntetycznej otrzymywania odbezpieczonych pochodnych kwasowych dla związków **3.70** i **3.71** o konfiguracji *gluco* grup hydroksylowych

w pierścieniu, możliwym było również otrzymanie analogicznych pochodnych **3.72** i **3.73** dla izomerów o konfiguracji *manno* z ilościowymi wydajnościami.



**Schemat 3.20.** Metoda otrzymywania odbezpieczonych pochodnych kwasowych **3.70–3.73**. Warunki: (i) MeONa, MeOH, AMBERLYST, (ii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2h, ilościowo.

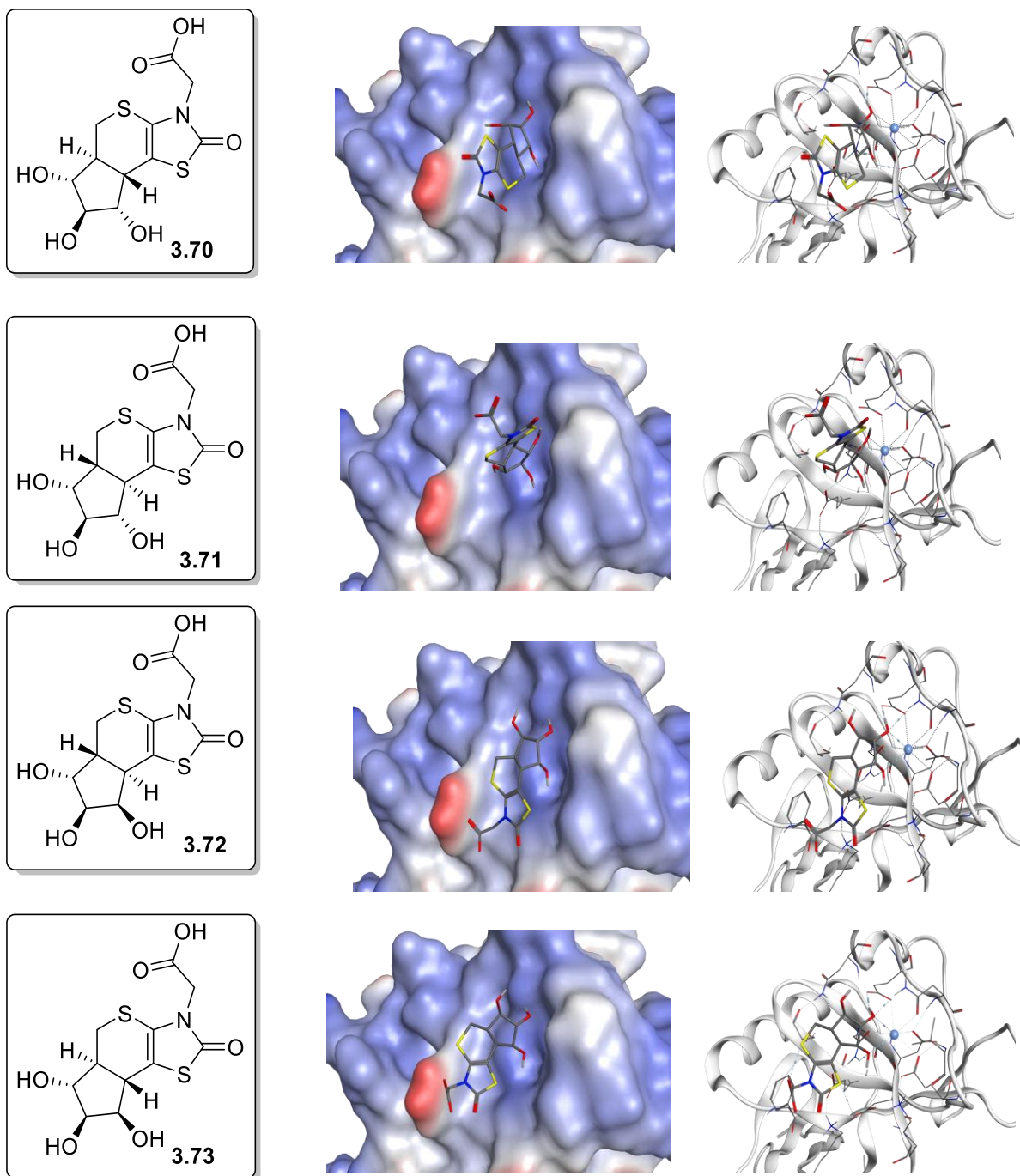
Ostatecznie, po optymalizacji wszystkich etapów opracowałam ścieżkę syntezy korzystając z tanich i łatwo dostępnych substratów ( $\alpha$ -glukozydu metylu i  $\alpha$ -mannozydu metylu) wykorzystując reakcję tandemową Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera jako kluczową, w syntezie tiomimetyków tricyklicznych z grupą karboksylową w łańcuchu bocznym umożliwiającą dalsze modyfikacje, co zostało przedstawione na Schemacie 3.21.



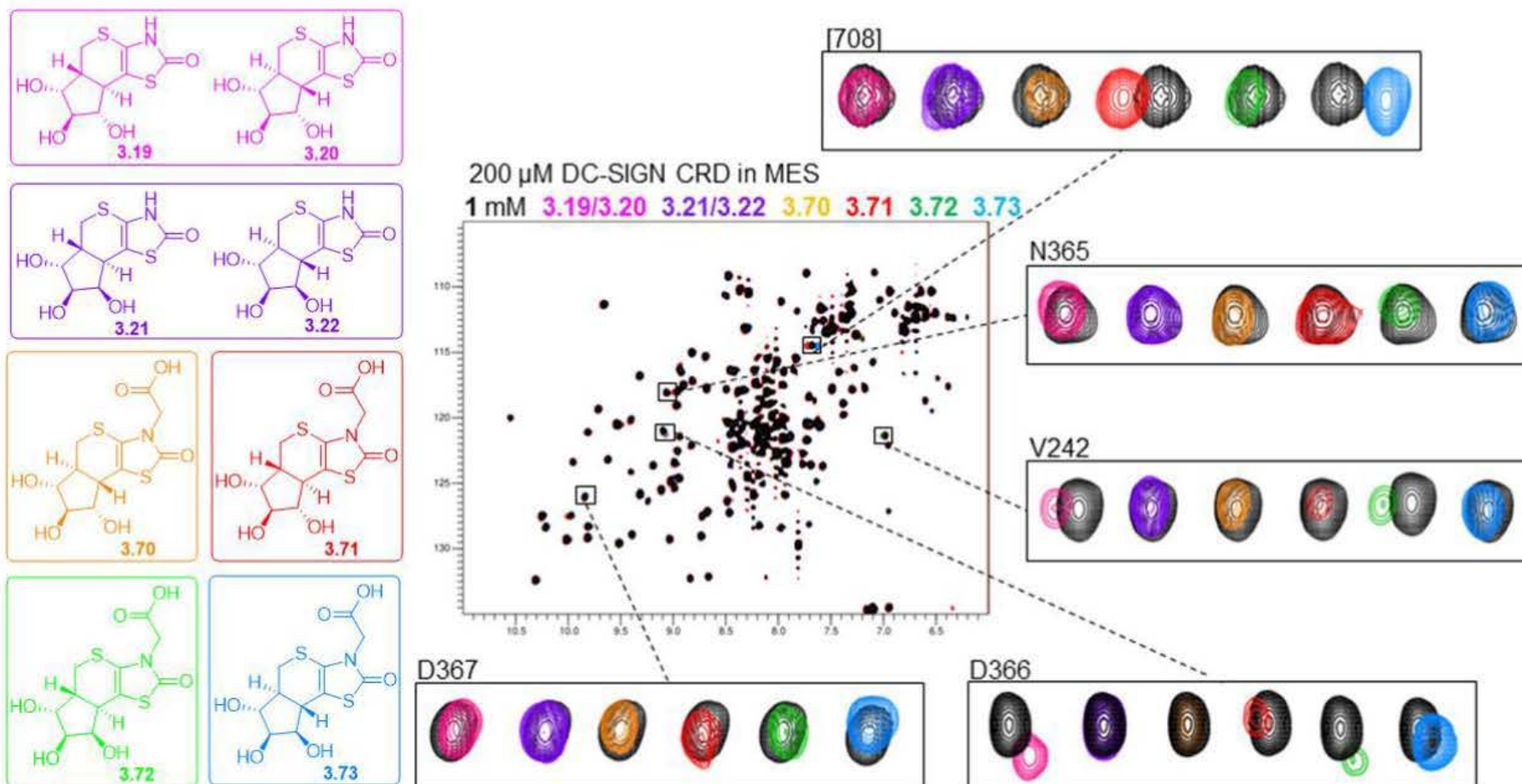
**Schemat 3.21.** Ścieżka otrzymywania tiomimetyków z enoaldehydów i izorodaniny. Warunki: (i)  $I_2$ ,  $Ph_3P$ , imidazol, toluen, 80 °C, 90%, (ii)  $Ac_2O$ , DMAP, py, rt, ilościowo, (iii) Zn, EtOH, 70 °C, 80% (iv) izorodanina, MeCN, 70%, (v)  $BrCH_2COO^tBu$ ,  $K_2CO_3$ , MeCN, 90%, (vi) TFA,  $CH_2Cl_2$ , rt, ilościowo, (vii) MeONa, MeOH, AMBERLYST, ilościowo.

Dla otrzymanych związków wykonane zostały badania aktywności kompleksującej wobec białka DC-SIGN w grupie prof. Rademachera na Uniwersytecie w Wiedniu. Białko DC-SIGN jest receptorem lektynowym typu C obecnym zarówno na powierzchni makrofagów jak i komórek dendrytycznych. Wiąże mikroorganizmy wykorzystując mechanizm rozpoznania glikoprotein o wysokiej zawartości mannozy na ich otoczkach, dzięki czemu działa jak receptor dla wirusów takich jak np. HIV i zapalenia wątroby typu C. Prowadzone badania wykazały również, że białko DC-SIGN może inicjować odporność wrodzoną poprzez modulowanie receptorów Toll-podobnych. Ponadto DC-SIGN wraz z innymi lektynami typu C bierze udział w rozpoznaniu nowotworów przez komórki dendrytyczne,<sup>94</sup> a także jest również potencjalnym celem inżynieryjnym dla szczepionek przeciwnowotworowych opartych na komórkach dendrytycznych.

Badania dokowania molekularnego (Rysunek 3.12) dowiodły, że związkiem wykazującym optymalne wiązania liganda w strukturze receptora jest związek **3.72**. Przeprowadzone badania kompleksowania za pomocą miareczkowania  $^1H$ - $^{15}N$  HSQC NMR (Rysunek 3.13) potwierdziły wyniki otrzymane w trakcie badań teoretycznych w których wytypowano związek **3.72** jako związek najlepiej dopasowujący się do struktury białka. Otrzymane wyniki jednoznacznie wskazują, że zsyntezowane przez mnie tricykliczne pochodne cukrowe są nową potencjalną klasą tioglikomimetyków.



**Rysunek 3.12.** Dokowanie do miejsca wiązania części węglowodanowej w białku DC-SIGN.



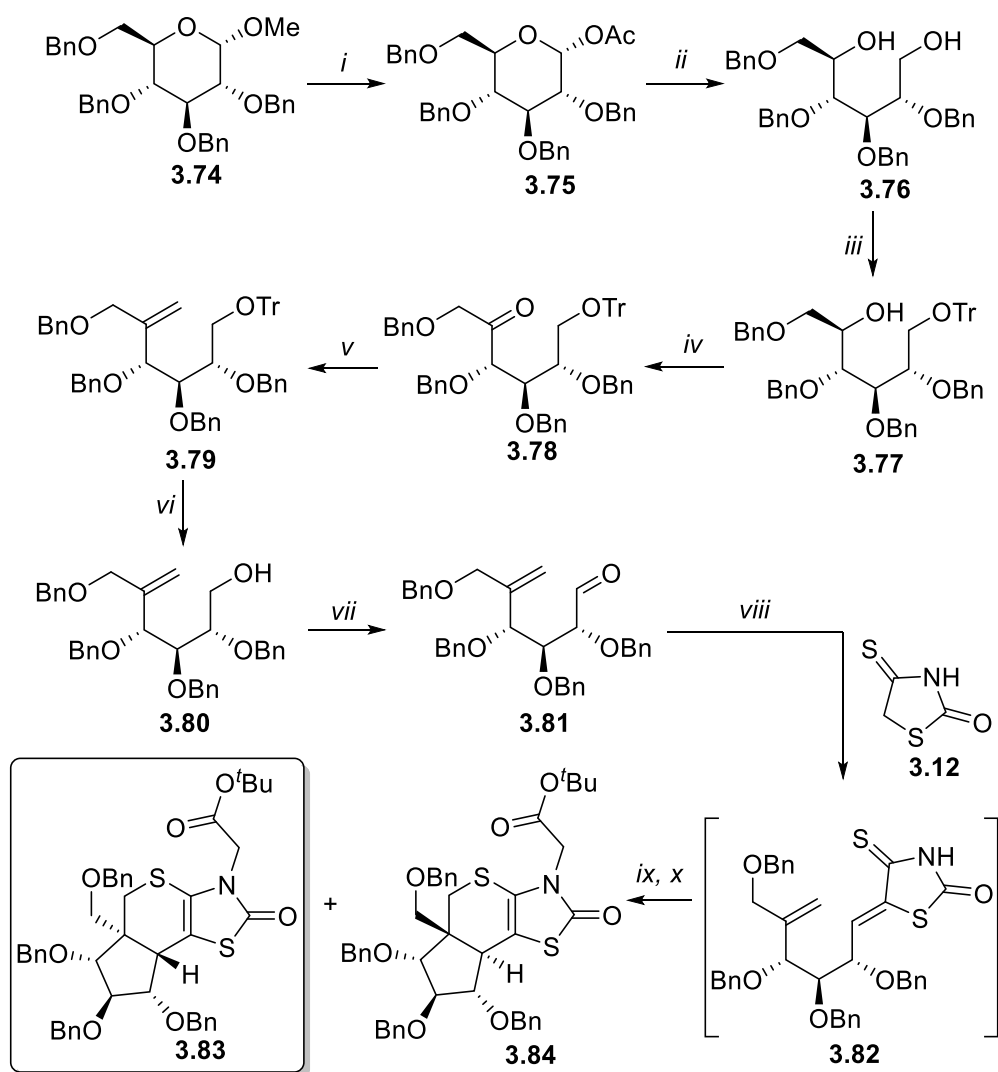
**Rysunek 3.13.** Kompleksowanie tricyklicznych mimetyków cukrowch wobec białka DC-SIGN.

### 3.4. Synteza związku z dodatkową grupą w pozycji C-5a

Kolejnym etapem moich prac było wydłużenie łącznika cukrowego o dodatkowy atom węgla i zbadanie wpływu dodatkowej grupy ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ) w pobliżu pozycji C-5a na diastereoselektywność reakcji. Planując tę syntezę spodziewałam się większych różnic w polarności powstających izomerów niż w przypadku poprzednich związków.

Przygotowania do syntezy przedstawionej na Schemacie 3.22 rozpoczęłam od reakcji benzylowania  $\alpha$ -D-glukozydu metylu, a następnie po reakcji acetolizy otrzymałam związek **3.75** z wydajnością 98%. Kolejnym etapem była reakcja redukcji z użyciem  $\text{NaBH}_4$ . Po 3 godzinach reakcji otrzymałam bardziej polarny produkt **3.76**, który oczyściłam chromatograficznie. Następnie zabezpieczyłam pierwszorzędową grupę hydroksylową chlorkiem trifenylometylowym (trytylowym) w związku **3.77**. Reakcja prowadzona była w środowisku pirydyny w pokojowej temperaturze, a produkt wyizolowałam z wydajnością 90%. Następnie alkohol **3.77** został ilościowo przekształcony w odpowiedni keton **3.78** przy użyciu odczynnika Cornfortha (dichromianu pirydyniowego). W wyniku reakcji Wittiga ketonu **3.78** z bromkiem metylotrifenylfosfoniowym otrzymałam olefinę **3.79** z wydajnością 75%. Potraktowanie związku **3.79** kwasem *p*-toluenosulfoniowym pozwoliło przeprowadzić reakcję detrytylowania otrzymując alkohol **3.80** z wydajnością 90%. Grupę hydroksylową utleniałam w łagodnych warunkach PDC do aldehydu **3.81** (wydajność 88%). Oczyszczony aldehyd użyłam w reakcji tandemowej kondensacji i cykloaddycji z izorodaniną. Ostatecznie reakcja KHDA przebiegała z małą wydajnością (30%) prowadząc do otrzymania mieszaniny izomerów **3.83** i **3.84**. Dzięki wykorzystaniu techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej udało się wyizolować główny izomer **3.83** (Schemat 3.22).



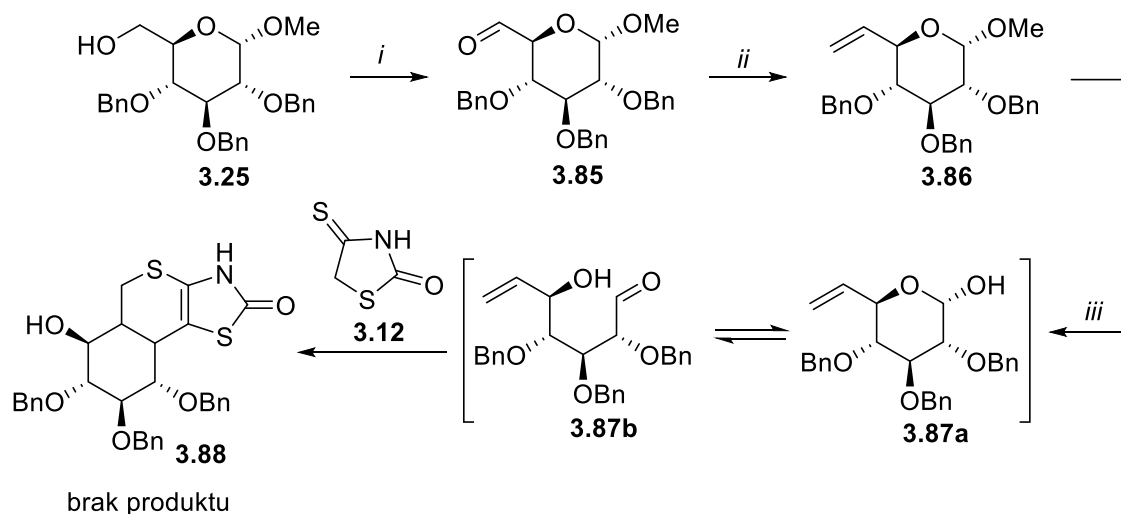


**Schemat 3.22.** Warunki reakcji otrzymywania tiopochodnych cukrowych z dużą grupą w pozycji mostkowej: (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , kat.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{AcOEt}$ , 98%, (ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{DCM}$ , 85% (iii)  $\text{TrCl}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{Py}$ , 90%, (iv)  $\text{PDC}$ ,  $\text{DCM}$ , ilościowo, (v)  $\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ , toluen, 75% (vi)  $p\text{-TSA}$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ , 90%, (vii)  $\text{PDC}$ ,  $\text{MS 4A}$ ,  $\text{DCM}$ , 88%, (viii) izorodanina, kat. piperodyna, 1,4-dioksan, 30%, (ix)  $\text{BrCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , 90%.

### 3.5. Próby wykorzystania dłuższych polihydroksylowych łączników w reakcji KHDA

Kontynuując badania w oparciu o doświadczenie zdobyte podczas pracy w zespole prof. Jarosza postanowiłam przebadać również wykorzystanie hemiacetalu w reakcji kondensacji i cykloaddycji. W tym celu konieczne było zsyntezowanie związku z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-1 (Schemat 3.23). Wykorzystałam alkohol 3.25, który z łatwością może zostać

otrzymany w wyniku trytylowania glukozydu metylowego w pozycji C-6, benzylowania i detrytylowania.<sup>95</sup>



**Schemat 3.23.** Warunki reakcji: (i) odczynnik Dess-Martina, DCM. (ii)  $\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ , toluen,  $80^\circ\text{C}$ , 67% (iii) AcOH, 2M TfOH, 45 %, (iv) Tabela 3.4.

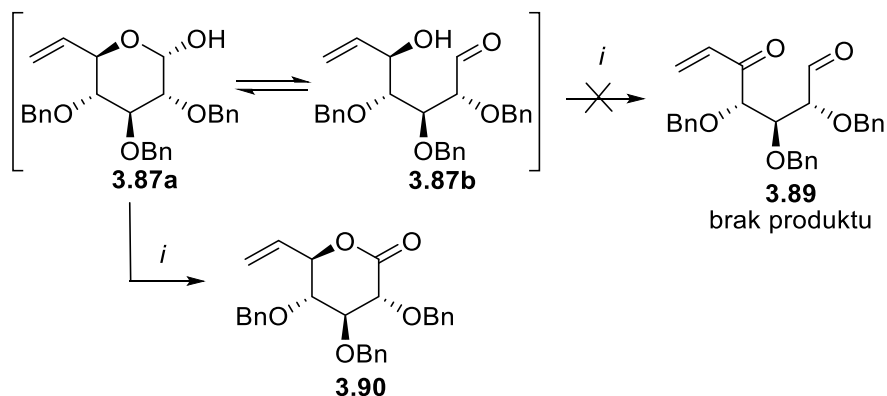
Alkohol **3.25** utleniałam do aldehydu **3.85** z wykorzystaniem odczynnika Dess-Martina, a dzięki reakcji Wittiga z bromkiem metylotrifenylofosfoniowym otrzymałam związek **3.86** z wydajnością 67%. W ostatnim etapie syntezy substratu do reakcji KHDA wykonałam reakcję hydrolizy otrzymując hemiacetal **3.87**, który znajduje się w równowadze dwóch form tautomerycznych (**3.87a** i **3.87b**). Mimo zastosowania wielu prób w różnych warunkach przedstawionych w Tabeli 3.3, nie otrzymałam planowanego produktu. Wynikać to może z faktu zbyt małej reaktywności hemiacetalu, głównie w wyniku przesunięcia równowagi formy otwarte łańcuchowej w kierunku formy cyklicznej (**3.87a**).

**Tabela 3.3.** Przetestowane warunki dla reakcji hemiacetalu **3.87a/3.87b** z izorodaniną.

Warunki reakcji	Obserwacje
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{HCl}$ , acetonitryl $T= 80^\circ\text{C}$	Brak produktu <b>3.88</b>
$\text{Et}_3\text{N}$ , acetonitryl, $T= 80^\circ\text{C}$	Brak produktu <b>3.88</b>
piperydyna, etanol, $T= 80^\circ\text{C}$	Brak produktu <b>3.88</b>
$\text{Et}_3\text{N}$ , kwas octowy, $T \geq 80^\circ\text{C}$	Brak produktu <b>3.88</b>

Zbyt mała reaktywność hemiacetalu **3.87** skłoniła mnie do podjęcia próby utlenienia tego związku do aldehydoketonu (**3.89**) i dalszego testowania tandemowej reakcji KHDA z

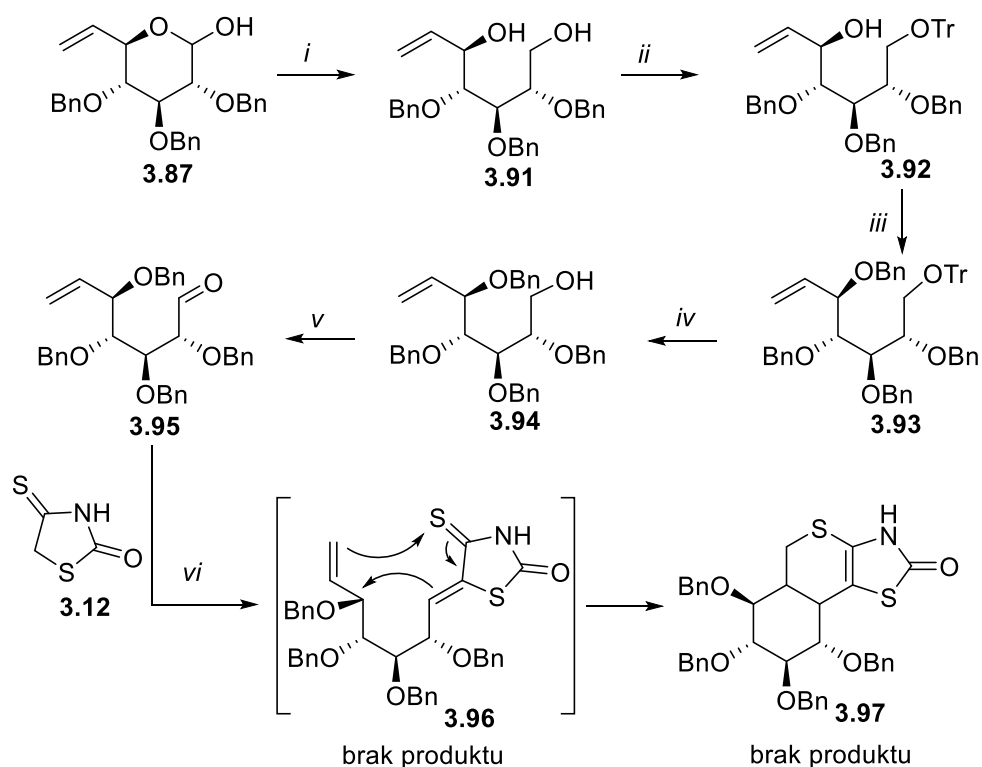
izorodaniną (Schemat 3.24) mając na uwadze większą aktywność łańcuchowych aldehydów w zaproponowanej przeze mnie reakcji.



**Schemat 3.24.** Warunki reakcji: (i) odczynnik Dess-Martina, DCM, 3h, rt.

Jednak, podczas utleniania związku **3.87a/3.87b** zaobserwowałam, że zdecydowanie szybciej zachodzi atak na grupę hemiacetalową z wytworzeniem laktonu **3.90** niż utlenianie grupy hydroksylowej w pozycji 5 łańcuchowej formy **3.87b**, przez co niemożliwym okazało się otrzymanie ketonoaldehydu **3.89** (Schemat 3.24).

Aby rozwiązać ten problem postanowiłam zabezpieczyć grupę hydroksylową w pozycji C-5 za pomocą grupy benzylowej. W tym celu zaplanowałam ścieżkę syntetyczną przedstawioną na Schemacie 3.25. Alkohol **3.87** zredukowałam do diolu **3.91** przy użyciu  $\text{NaBH}_4$  z ilościową wydajnością. Następnie pierwszorzędowną grupę hydroksylową zabezpieczyłam trytylem (otrzymując związek **3.92**), dzięki czemu zróżnicowałam grupy hydroksylowe i z dużym powodzeniem zabezpieczyłam drugorzędową grupę hydroksylową benzylem (produkt **3.93**) z wydajnością 65%, w kolejnym etapie odbezpieczając pierwszorzędowną grupę hydroksylową (związek **3.94**). Następnie utleniałam alkohol do aldehydu przy pomocy odczynnika Dess-Martina otrzymując zaplanowany produkt **3.95**. Niestety, wszystkie testowe reakcje aldehydu **3.95** z izorodaniną w warunkach przeprowadzonych według Tabelach 3.1 i 3.2 nie doprowadziły do powstania cyklicznego produktu reakcji tandemowej **3.97**. Nie zaobserwowano również pośredniego produktu **3.96**, co pozwala wnioskować że aldehyd **3.95** jest nieaktywny w reakcji kondensacji Knoevenagela.

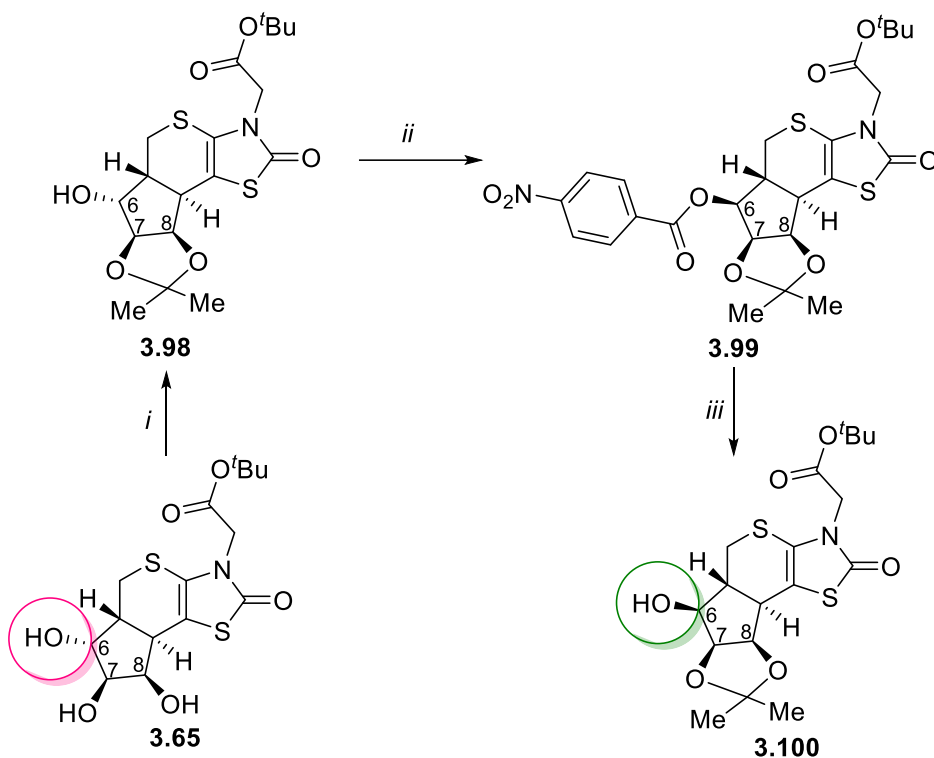


**Schemat 3.25.** Próby syntezy związku z dwoma pierścieniami sześciocłonowymi. Warunki: (i) NaBH<sub>4</sub>, DCM/MeOH, ilościowo, (ii) TrCl, DMAP, pirydyna, 65% (iii) NaH, imidazol, BrBn, DMF, 90%, (iv) kwas *para*-toluenosulfonowy, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 60%, (v) odczynnik Dess-Martina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ilościowo, (vi) acetonitryl, 80 °C.

### 3.6. Reakcja Mitsunobu i modyfikacje grupy hydroksylowej w pozycji C-6

Rozważając inne możliwości modyfikacji przedstawionych związków postanowiłam również wykorzystać reakcję Mitsunobu i przebadać ją na otrzymanych pochodnych mannozowych. Reakcja Mitsunobu zachodzi z inwersją konfiguracji, dlatego opracowana przeze mnie metoda pozwala zmienić konfigurację na centrum stereogenicznym C-6 (Schemat 3.26), co jest bardzo cenne w przypadku badań wstępnych w kierunku ich aktywności biologicznej, poprzez porównywanie aktywności związków posiadających różne warianty konfiguracji na centrach C-6, C-7 i C-8.

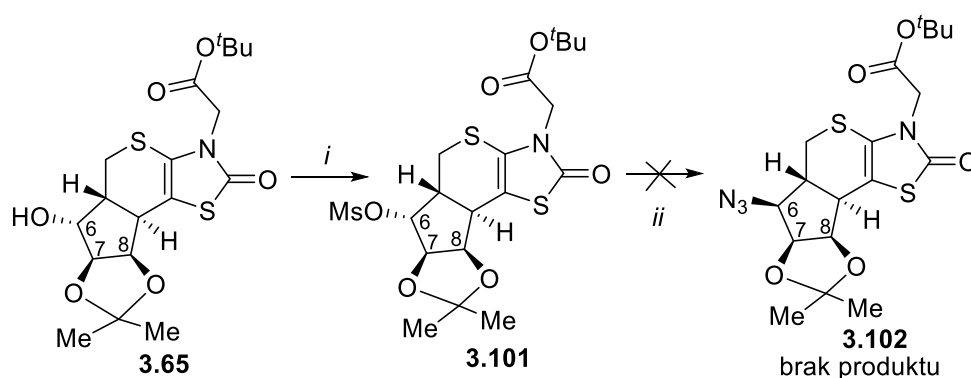
Reakcję rozpoczęłam wykorzystując związek **3.65** jako substrat w którym dwie grupy hydroksylowe (C-7 i C-8) pozostające ze sobą w relacji *cis* zabezpieczyłam grupą izopropylidenową, dzięki czemu uzyskałam związek z tylko jedną wolną grupą hydroksylową w pozycji C-6 (**3.98**), którą mogłam poddać dalszej funkcjonalizacji.



**Schemat 3.26.** Modyfikacje z wykorzystaniem reakcji Mitsunobu pozwalające na zmianę konfiguracji na jednym centrum stereogenicznym. Warunki: (i) aceton, 2,2-DMP, kwas *para*-toluenosulfonowy, Et<sub>3</sub>N, 64%, (ii) Ph<sub>3</sub>P, kwas 4-nitrobenzoesowy, DEAD, THF, 55%, (iii) MeONa, MeOH, 77%.

W kolejnym etapie przeprowadziłam kluczową reakcję Mitsunobu. Substrat rozpuściłam w THF, dodałam 3 ekw. Ph<sub>3</sub>P, wkropliłam DEAD oraz dodałam czynnik nukleofilowy, którym był kwas 4-nitrobenzoesowy. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej nie obserwowałam pojawiania się produktu, natomiast podnosząc temperaturę do 60 °C po upływie kilkunastu minut obserwowałam pojawianie się produktu **3.99**. W ostatnim etapie odbezpieczyłam grupę hydroksylową stosując roztwór metanolanu sodu w metanolu (C<sub>M</sub> = 0,5 M). Czas trwania reakcji wynosił 15 minut. Po tym czasie do mieszaniny dodałam aktywowaną żywicę jonowymienną AMBERLYST celem pozbycia się zanieczyszczeń nieorganicznych. Następnie przesączyłam całość przez filtr strzykawkowy i oczyściłam chromatograficznie otrzymując ostatecznie związek **3.100** z grupą hydroksylową o przeciwnej konfiguracji w stosunku do grupy hydroksylowej w substracie, co jak wspomniałam jest bardzo cennym wynikiem i może zostać wykorzystane w dalszych badaniach.

Podjęłam również kolejne próby modyfikacji grupy hydroksylowej w pozycji C-6 tak, aby otrzymać związek z funkcją azotową w tej pozycji. Wykorzystałam klasyczną reakcję substytucji w celu wymiany grupy MsO na azydek. Do roztworu alkoholu **3.65** w DCM dodałam Et<sub>3</sub>N, następnie całość ochłodziłam do temperatury 0 °C, po czym wkropliłam chlorek mesyłu. Po 40 minutach prowadzenia reakcji zaobserwowałam pojawienie się znacznie mniej polarnego produktu. Mesyłową pochodną **3.101** wyekstrahowałam i wykorzystałam w kolejnej reakcji bez oczyszczania. Niestety wymiana mesyłu na azydek, mimo przetestowania różnych warunków prowadzenia reakcji (Tabela 3.4), nie przyniosła oczekiwanego rezultatu i nie obserwowałam pojawiania się zakładanego produktu.



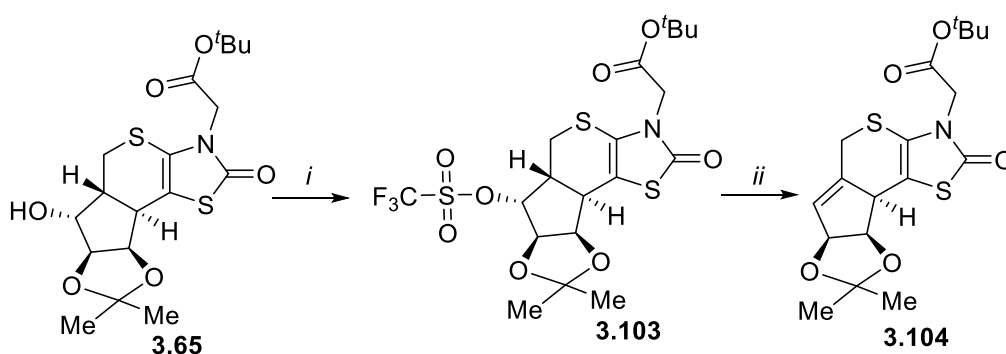
**Schemat 3.27.** Próby przekształcenia pochodnej mesylowej w azydek. Warunki: (i) Et<sub>3</sub>N, MsCl, DCM, 0 °C, 1h, (ii) NaN<sub>3</sub>, DMF, 120 °C, 48h.

**Tabela 3.4.** Przetestowane warunki wymiany mesyłu na azydek.

Rozpuszczalnik	Temperatura (°C)	Czas (h)	Obserwacje
THF	rt	24	brak produktu <b>3.102</b>
THF	66	24	brak produktu <b>3.102</b>
DMF	100	24	brak produktu <b>3.102</b>
DMF	120	24	brak produktu <b>3.102</b>

Analizując otrzymane wyniki stwierdziłam, że ze względu na małą reaktywność grupy mesylowej, powinnam zastosować zmodyfikowaną procedurę i uzyskać związek posiadający lepszą grupę opuszczającą – grupę trifluorometylosulfonowa (triflową). Reakcja alkoholu **3.65** z bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym w pirydynie w 0 °C trwała 20 minut, po tym czasie wykonałam ekstrakcję, a następnie chromatografię kolumnową w układzie 87:13 heksan:AcOEt, otrzymując związek z 40% wydajnością. Posiadając półprodukt **3.103** z zabezpieczeniem triflowym w pozycji C-6 mogłam przystąpić do reakcji substytucji z NaN<sub>3</sub>.

Po 40 minutach prowadzenia reakcji w 115 °C zaobserwowałam pojawienie się bardziej polarnego produktu (**3.104**). Oczyszcziłam otrzymany związek i wykonałam standardowy komplet analiz wymagany dla scharakteryzowania nowopowstałego związku. Po analizie widm masowych zauważyłam, że masa otrzymanego związku znacznie różni się od teoretycznej masy związku (różnica o 43 jednostki). Dlatego w następnej kolejności zaczęłam analizować widma NMR oraz HRMS, zauważając na widmie NMR charakterystyczne przesunięcia dla wiązania podwójnego (C-6:138,35 ppm i C-5a: 126,12 ppm) co doprowadziło mnie do odpowiedzi, że w wyniku reakcji otrzymałam produkt eliminacji **3.104**, nie otrzymałam natomiast produktu substytucji (Schemat 3.28).

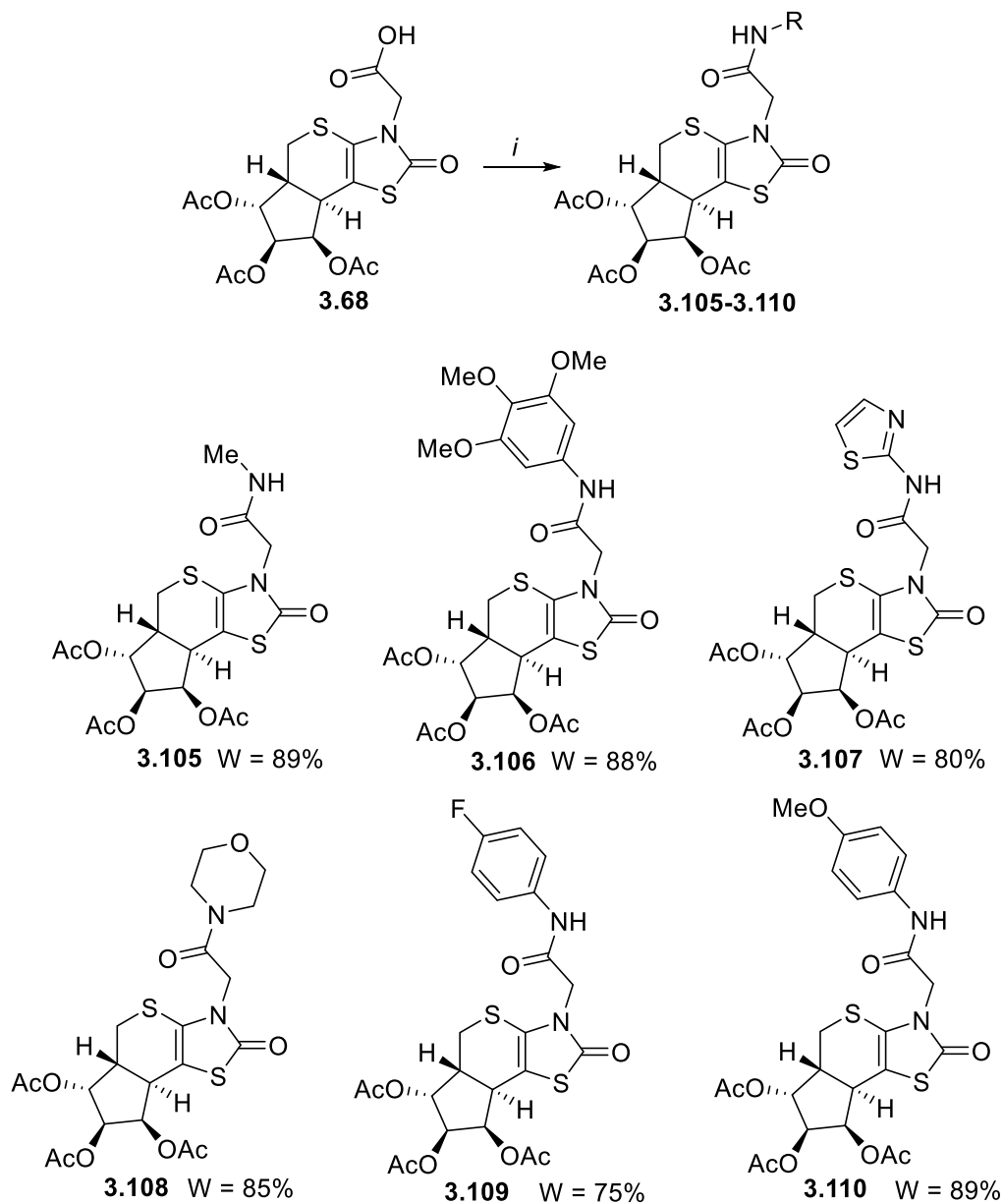


**Schemat 3.28.** Warunki reakcji: (i) kwas trifluorometanosulfonowy, DCM, pirydyna, 0°C, 30 minut, 40%, (ii) NaN<sub>3</sub>, DMF, 80°C, 30 minut 58%.

### 3.7. Otrzymywanie związków z grupą amidową w łańcuchu bocznym

W dalszych etapach prac wykorzystałam otrzymane wcześniej pochodne kwasowe i zastosowałam je jako substraty w syntezie cukrowych amidów, które są potencjalnie aktywnymi związkami mającymi zastosowanie np. jako antybiotyki z których, dla tej klasy związków, jednym z najbardziej znanych jest streptomycyna. Początkowo amidy planowałam otrzymać w wyniku reakcji kwasu z SOCl<sub>2</sub> z odpowiednią aminą, jednak wykorzystując tę metodę nie obserwowałam powstawania produktu. Ostatecznie, z dużym sukcesem, otrzymałam szereg amidów alkilowych i aromatycznych w wyniku reakcji sprzęgania, które zostały przedstawione na Schemacie 3.29 z wydajnościami w zakresie 75–89% po dwóch etapach. Związek **3.68** poddałam reakcji sprzęgania otrzymując pochodne **3.105–3.110**. Jako środek aktywujący grupę karboksylową zastosowałam chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu (EDC·HCl) w połączeniu z hydroksybenzotriazolem (HBTU), który ma za zadanie zwiększenie szybkości reakcji i zapobieganie epimeryzacji.

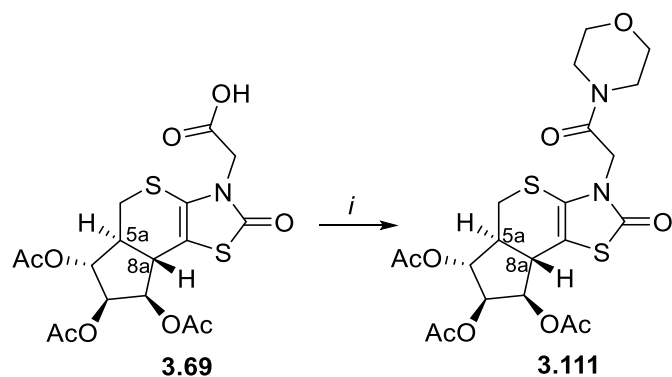
Reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej, a maksymalny czas reakcji wynosił 1 godzinę.



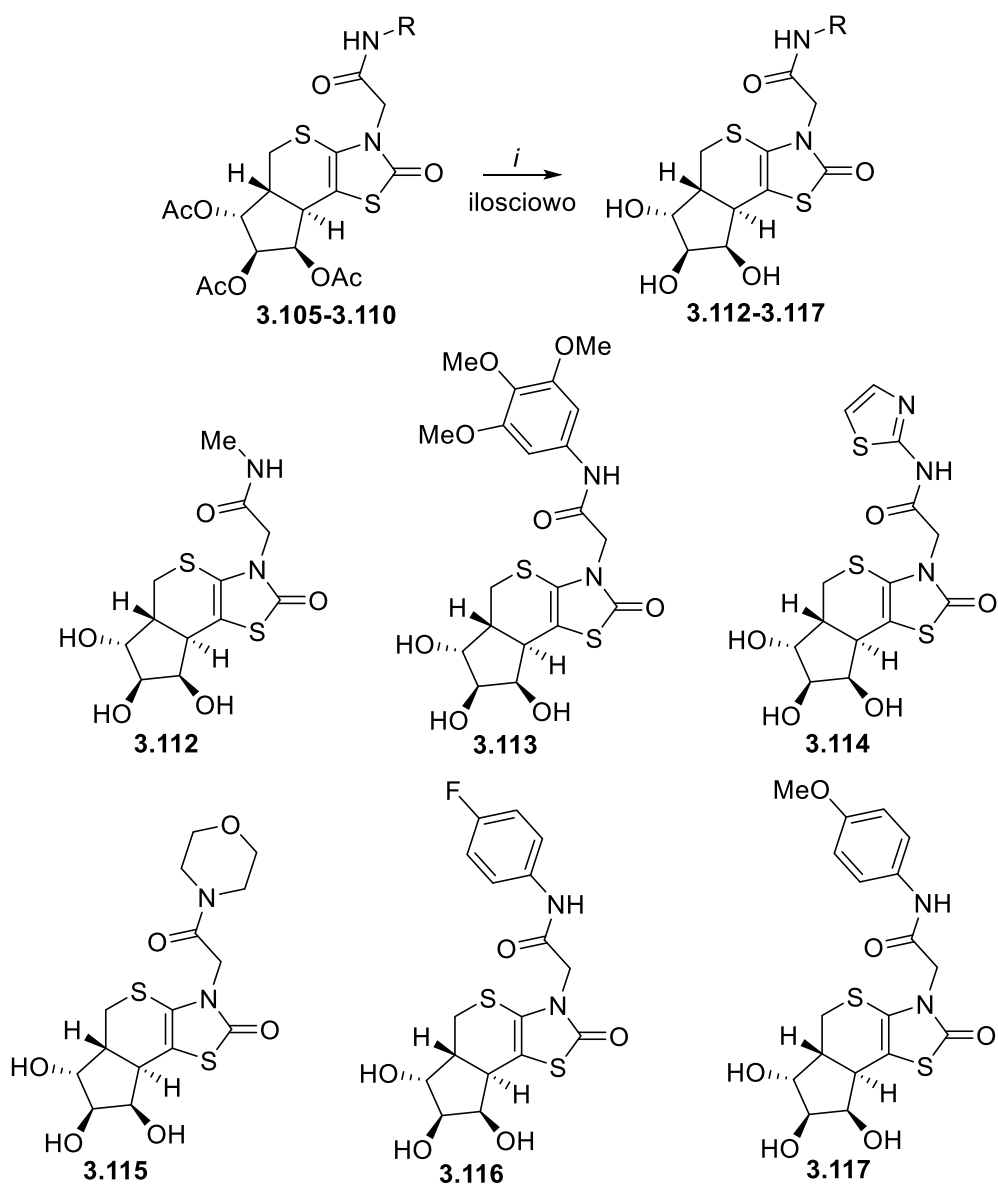
**Schemat 3.29.** Reakcja otrzymywania amidów **3.105–3.110**. Warunki: (i) amina, EDC·HCl, HBTU, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 0 °C, 1h.

Wykonałam także testową reakcję amidowania dla drugiego, otrzymanego w mniejszej ilości diastereoizomeru **3.69**, wydajność reakcji wynosiła ~ 85%, dzięki czemu mogłam otrzymać związek **3.111** z odwrotną konfiguracją w pozycji H-5a i H-8a (Schemat 3.30). Ostatecznie amidy **3.105–3.110** zostały odbezpieczone w reakcji hydrolizy zasadowej z katalityczną ilością metanolanu sodu w metanolu, dzięki czemu produkty **3.112–3.117** (Schemat 3.31) uzyskałam w czystej postaci z ilościową wydajnością.





**Schemat 3.30.** Reakcji otrzymywania amidu **3.111**. Warunki: (i) morfolina, EDC·HCl, HBTU, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 0 °C, 12h.



**Schemat 3.31.** Końcowe odbezpieczenie amidów. Warunki: (i) MeONa (kat.), MeOH, Amberlyst, rt, 12h.

### 3.8. Badania aktywności przeciwnowotworowej

Związki **3.112–3.117**, posiadające wolne grupy hydroksylowe, zostały poddane wstępnym badaniom biologicznym w National Cancer Institute (USA) celem określenia ich aktywności przeciwnowotworowej. Poniżej w Tabelach 3.5 i 3.6 przedstawiona została zależność pomiędzy zastosowanym związkiem, a procentowym wzrostem komórek na wybranych liniach nowotworów ludzkich. Przetestowane związki charakteryzowały się niewielką aktywnością przeciwnowotworową, jednakże najlepszy z otrzymanych wyników dotyczył częściowej inhibicji komórek nowotworu mózgu SNB-75 przez związek **3.112** (procent wzrostu: 77,17; Tabela 3.5) oraz przez wszystkie pozostałe, nastąpiło także częściowe zahamowanie wzrostu linii EKVX podczas zastosowania związku **3.114**.

Analizując otrzymane dane można zauważyć, że wszystkie spośród przedstawionych związków charakteryzują się podobnymi wartościami inhibicji bądź indukcji dla specyficznej linii komórkowej, co może świadczyć o tym, że różnice wynikające tylko z budowy amidów w łańcuchu bocznym nie wpływają na zmianę aktywności nowotworowej, a zatem w dalszych badaniach niezbędne będzie przeanalizowanie aktywności pozostałych otrzymanych diastereoizomerów ze względu na możliwie lepsze dopasowanie i dalszy wpływ na hamowanie wzrostu komórek nowotworowych.

**Tabela 3.5.** Procent wzrostu wybranych linii komórkowych nowotworów ludzkich dla związków **3.112**, **3.113**, **3.114**.

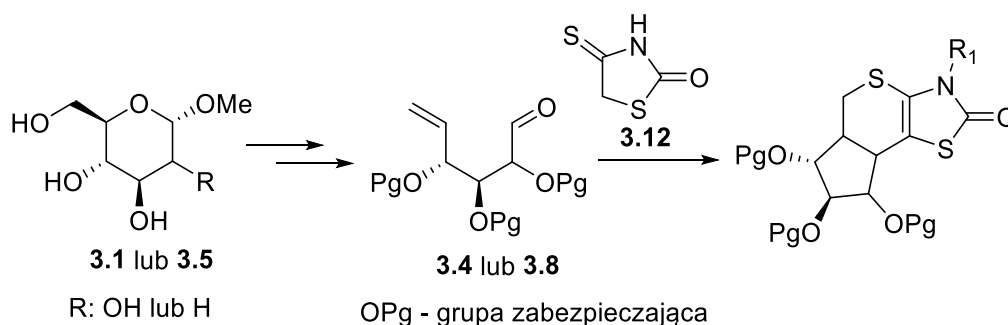
	Związek <b>3.112</b>	Związek <b>3.113</b>	Związek <b>3.114</b>
Nazwa linii komórkowej	Procent wzrostu		
EKVX	97,56%	90,71%	88,14%
HOP-62	94,89%	91,84%	94,88%
NCI-H226	97,52%	95,77%	89,02%
NCI-H522	95,69%	97,52%	96,31%
SF-268	99,07%	98,79%	99,19%
SF-539	101,97%	99,12%	94,33%
SNB-75	77,17%	88,60%	85,48%
SK-MEL-28	97,84%	104,50%	99,15%
UACC-62	98,76%	96,22%	97,85%
IGROV-1	109,04%	98,22%	98,62%
CAKI-1	93,84%	97,46%	93,92%
UO-31	91,62%	86,47%	85,84%
MCF7	95,21%	92,80%	95,85%
T-47D	98,14%	95,69%	95,11%

**Tabela 3.6.** Procent wzrostu wybranych linii komórkowych nowotworów ludzkich dla związków **3.115**, **3.116**, **3.117**.

	Związek <b>3.115</b>	Związek <b>3.116</b>	Związek <b>3.117</b>
Nazwa linii komórkowej	Procent wzrostu		
EKVX	100,18%	105,21%	97,43%
HOP-62	92,86%	95,67%	99,49%
NCI-H226	100,54%	100,6%	96,34%
NCI-H522	91,67%	98,07%	94,16%
SF-268	97,74%	98,94%	101,66%
SF-539	96,78%	102,05%	100,99%
SNB-75	82,33%	85,62%	88,51%
SK-MEL-28	106,80%	110,72%	102,96%
UACC-62	100,93%	100,15%	99,75%
IGROV-1	105,14%	109,23%	103,83%
CAKI-1	94,74%	94,34%	97,20%
UO-31	91,08%	85,21%	90,20%
MCF7	98,43%	101,27%	93,80%
T-47D	93,58%	94,62%	100,32%

### 3.9. Podsumowanie

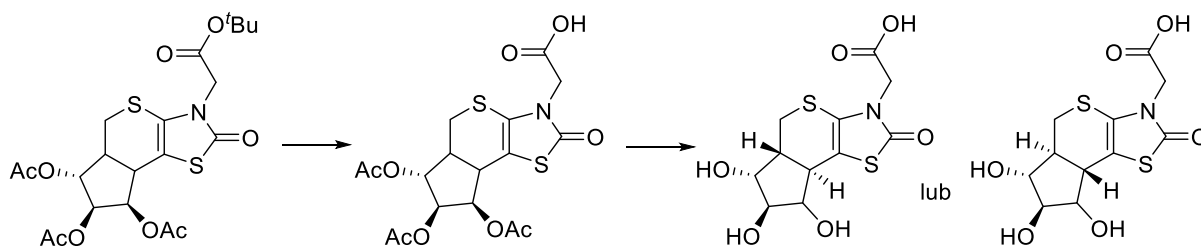
Podsumowując, opracowałam nową metodę umożliwiającą otrzymanie tricyklicznych pochodnych cukrowych, składających się z trzech pierścieni oraz zawierających siarkę w swojej strukturze na drodze tandemowej reakcji Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera. Przygotowania do reakcji rozpoczęłam od wykorzystania tanich i łatwo dostępnych substratów: D-glukozydu metylu, D-mannozydu metylu oraz 2-deoksy-D-glukozy pozwalających otrzymać enoaldehydy cukrowe, które po reakcji z izorodaniną doprowadziły do otrzymania cyklicznych produktów.



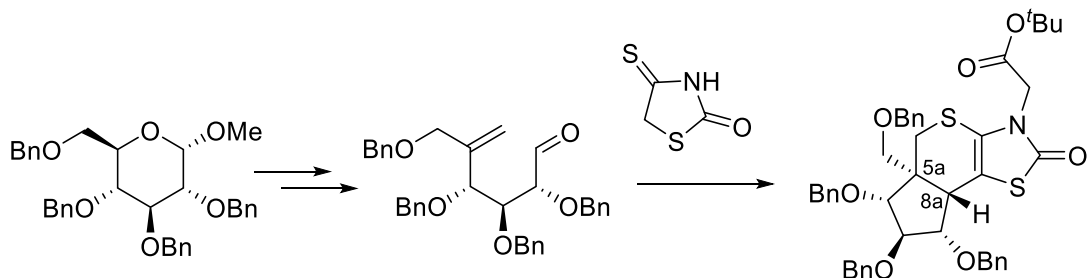
Dla reakcji w której enoaldehydy otrzymałam z mannozydu lub glukozydu metylowego stosunek diastereoizomerów wynosił ~ 3:1 natomiast w przypadku enoaldehydu powstałego z 2-deoksy-D-glukozy stosunek diastereoizomerów wynosił 1:1. Wydajność reakcji w każdym z omawianych przypadków wynosiła 70%.

Niewątpliwie dużą trudnością okazał się rozdział otrzymanych diastereoizomerów, który nastąpił po dalszej funkcjonalizacji otrzymanych izomerów w wyniku reakcji alkilowania części amidowej. Najlepsze rezultaty otrzymałam alkilując amidy bromooctanem *tert*-butylu, dzięki czemu możliwe było odseparowanie od siebie związków **3.53** i **3.54**, a także **3.55** i **3.56**.

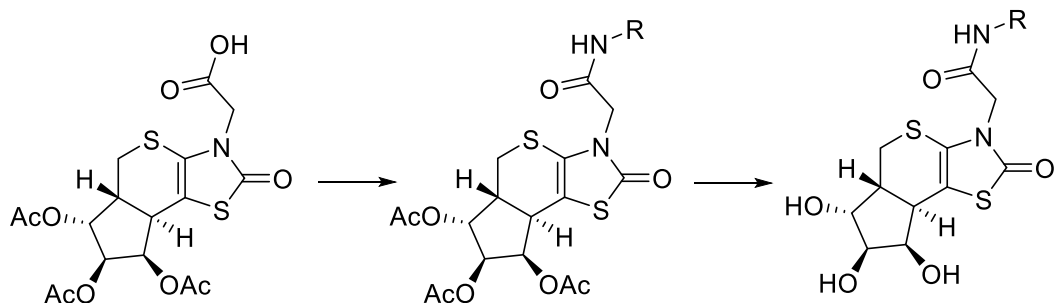
W dalszych etapach badań opracowałam metodę otrzymywania pochodnych kwasowych **3.70–3.73**, dla których wykonane zostały badania kompleksowania wobec białka DC-SIGN wskazując jako najbardziej aktywny związek **3.72**.



Modyfikując kolejne cukrowe substraty otrzymałam również enoaldehyd zawierający 4 grupy hydroksylowe zabezpieczone w postaci eterów benzytowych, dzięki czemu po tandemowej reakcji KHDA otrzymałam kolejny, czysty optycznie związek, tym razem ze sterycznie dużą grupą (OBn) w pozycji mostkowej C-5a.



Z dużym sukcesem udało mi się również opracować ścieżkę syntetyczną umożliwiającą otrzymanie cyklicznych produktów z funkcją amidową w łańcuchu bocznym z wydajnościami od 75% do 89%. Dzięki tej metodzie otrzymałam 6 czystych optycznie, całkowicie odbezpieczonych związków, które zostały poddane badaniom biologicznym. Przedstawiona ścieżka pokazuje, że istnieje wiele metod modyfikacji otrzymanych pochodnych, a w mojej opinii badania wstępne, które przedstawiłam w pracy doktorskiej powinny być kontynuowane ze względu na ich duży potencjał.



## 4. Część eksperymentalna

---

### 4.1 Uwagi ogólne

Widma NMR zostały zarejestrowane z wykorzystaniem spektrometrów Bruker AM 500 (500 MHz dla widm  $^1\text{H}$  NMR oraz 125 MHz dla widm  $^{13}\text{C}$  NMR) lub Varian AM-600 (600 MHz dla widm  $^1\text{H}$  NMR oraz 150 MHz dla widm  $^{13}\text{C}$  NMR) w rozpuszczalnikach takich jak:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{MeCN-}d_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ . Przesunięcia chemiczne wyrażono w skali  $\delta$  [ppm] względem tetrametylosilanu (TMS,  $\text{Me}_4\text{Si}$ ), stosowanego jako wzorzec wewnętrzny. Wartości stałych sprzężenia  $J$  podano w Hercach (Hz). Przypisania sygnałów atomów wodoru i węgla dokonano na podstawie widm jednowymiarowych oraz korelacyjnych COSY ( $^1\text{H-}^1\text{H}$ ), HSQC ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ) oraz HMBC ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ). Stereochemię na nowopowstałych centrach przypisano na podstawie widm 1D-NOE lub 2D-NOESY.

Oznaczenia masy ( $m/z$ ) niskiej i wysokiej rozdzielczości wykonano przy pomocy spektrometru mas MALDI Synapt G2-S HDMS (Waters Inc.) wykorzystując technikę ESI w wysokiej (HRMS) lub niskiej (LRMS) rozdzielczości.

Wartości skręcalności właściwych oznaczono w temperaturze pokojowej przy pomocy polarymetru JASCO P 2000 w kuwecie 100 mm dla stężeń  $\sim 1$  g/100 mL  $\text{CHCl}_3$  dla linii D lampy sodowej.

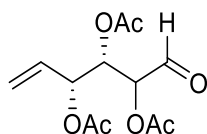
Analizę elementarną (C, H, N) wykonano w Laboratorium Mikroanalitycznym Instytutu Chemii Organicznej PAN w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240.

Dla celów chromatograficznych stosowano żel krzemionkowy Kieselgel 60 firmy Merck o wielkości ziaren w przedziale 0,063–0,200 mm lub 0,040–0,063 mm lub gotowe kolumny chromatograficzne firmy Grace (Resolv i Reveleris z wykorzystaniem aparatów do chromatografii przepływowej typu flash Knauer Smartline oraz Grace Reveleris X2). Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonano przy pomocy gotowych płyt z żelem 60 F254 firmy Merck naniesionym na folię aluminiową. Jako wywoływacza używano roztworu składającego się z 10 g siarczanu ceru i 20 g kwasu molibdenowego rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego (60 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Najczęściej stosowane eluenty to: mieszaniny heksanu i octanu etylu, a także dichlorometanu i izopropanolu. Heksan i octan etylu przed użyciem były oczyszczane przez destylację. Pozostałe, handlowo dostępne rozpuszczalniki firmy Sigma-Aldrich i POCh (dichlorometan, metanol, eter dietylowy, toluen, 1,4-dioksan, acetonitryl) używano bez oczyszczania. Jako gaz obojętny wykorzystywano argon. Do

oczyszczania związków rozpuszczalnych w wodzie z zasadowych pozostałości nieorganicznych używano żywicy AMBERLYST.

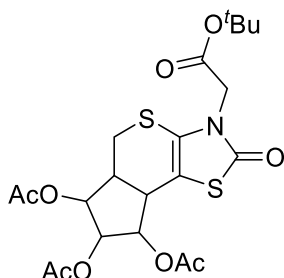
## 4.2 Przepisy ogólne

### A. Synteza enoaldehydów 3.4 i 3.8 z jodopiranozydów 3.3 i 3.7.



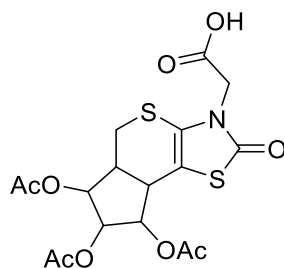
Do roztworu metylo- $\alpha$ -D-2,3,4-triacetoksy-6-jodogluko lub -manno piranozydu (**3.3** lub **3.7**, 10,0 g, 23,25 mmol) w gorącym etanolu (250 ml) dodano pył cynkowy (22,80 g, 348,68 mmol) i ogrzewano mieszaninę w refluxie przez 1 godzinę. Następnie całość ochłodzono do temperatury pokojowej, przefiltrowano przez celit i przemyto dodatkową ilością etanolu (100 ml). Zebrany przesącz zatężono i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując aldehyd **3.4** lub **3.8** w postaci żółtego oleju (6,32 g, ilościowo), który następnie został wykorzystany w dalszych etapach bez dodatkowego doczyszczania.

### B. Tandemowa reakcja Knoevenagela-*hetero*-Dielsa-Aldera.



Surowy aldehyd (**3.4** lub **3.8**, 0,63 g, 2,32 mmol) rozpuszczono w acetonitrylu (15 ml), dodano 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on (**3.12**, 0,34 g, 2,56 mmol) i całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze 60 °C. Po tym czasie dodano K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,32 g, 2,33 mmol) oraz wkroplono bromooctan *tert*-butylu (0,5 g, 2,56 mmol) i mieszano przez 2 godziny. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, odparowano rozpuszczalnik. Produkt ekstrahowano octanem etylu (40 ml), przemyto wodą (25 ml) oraz solanką (15 ml). Fazę organiczną suszono za pomocą bezwodnego Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a następnie przesączono i odparowano rozpuszczalnik. Uzyskane produkty oczyszczono przez chromatografię flash.

### C. Konwersja estru *tert*-butylowego do kwasu

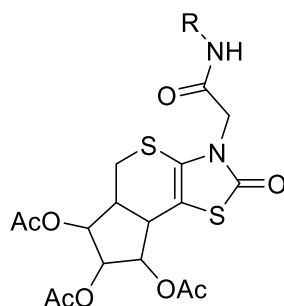


Do roztworu odpowiedniego substratu zawierającego ester *tert*-butylowy (**3.53**, **3.54**, **3.55** lub **3.56**, 0,08 g, 0,16 mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) dodano kwas trifluorooctowy (TFA) (0,5 ml, 4,38 mmol) i całość mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie odparowano rozpuszczalniki, a pozostałość przesączono przez małą ilość żelu (5g) wymywając produkt octanem etylu.

### D. Hydroliza grup acetylowych

Do roztworu związku zawierającego grupy acetylowe (**3.14/3.15**, **3.17/3.18**, **3.66–3.69** lub **3.105–3.110**, 0,08 g) w metanolu, dodano świeżo przygotowany roztwór MeONa w MeOH (C<sub>M</sub> = 0,5 M, 0,5 ml) i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu dodano aktywowany AMBERLYST i mieszano przez kolejne 20 minut. W ostatnim etapie całość przesączono przez filtr strzykawkowy, odparowano rozpuszczalnik oraz suszono na pompie próżniowej przez 12 godzin otrzymując gotowy produkt.

### E. Otrzymywanie amidów z kwasów karboksylowych

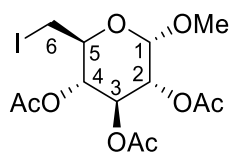


Związek zawierający grupę karboksylową (**3.68** lub **3.69**, 0,09 g, 0,2 mmol) rozpuszczono w acetonitrylu (5 ml), dodano Et<sub>3</sub>N, a następnie ochłodzono do 0°C. Dodano EDC·HCl (0,08 g, 0,4 mmol), HBTU (0,15 g, 0,4 mmol) oraz odpowiednią aminę pierwszo- lub drugorzędową (0,3 mmol). Całość mieszano przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Odparowano rozpuszczalnik i przeprowadzono ekstrakcję w układzie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) oraz H<sub>2</sub>O (5ml). Produkty oczyszczano z wykorzystaniem chromatografii flash.



## 4.3 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków

### $\alpha$ -D-2,3,4-Triacetylo-6-jodo-glukopiranozyd metylu (3.3)

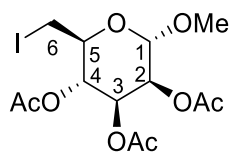


Syntezę przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej.<sup>91</sup> Do roztworu  $\alpha$ -D-glukopiranozydu metylu (**3.1**, 15,00 g, 77,25 mmol) w toluenie (1500 ml) dodałam Ph<sub>3</sub>P (30,39 g, 115,87 mmol), imidazol (15,77 g, 231,7 mmol) oraz jod (27,45 g, 108,15 mmol). Całość początkowo mieszałam w temperaturze pokojowej przez 5 minut, a następnie ogrzałam do 70 °C i mieszałam przez 2 godziny. Po tym czasie ochłodziłam do temperatury pokojowej, a do kolby dodałam 200 ml wody i mieszałam bardzo energicznie przez 15 minut. Warstwę wodną oddzieliłam, fazę organiczną dwukrotnie przepłukałam wodą. Połączone ze sobą fazy wodne odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiłam do wyschnięcia na pompie próżniowej otrzymując  $\alpha$ -D-6-jodo-glukopiranozyd metylu (**3.2**, 28,05 g, 92,25 mmol) jako białe ciało stałe. Następnie związek ten rozpuściłam w pirydynie (150 ml) i dodałam bezwodnik octowy (51,11 ml, 540,74 mmol) oraz DMAP (0,94 g, 7,72 mmol). Reakcja trwała 5 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuściłam w toluenie (300 ml) i przemyłam wodą (200 ml). Fazę organiczną suszyłam bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężyłam. Oczyszcziłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 3:1 heksan:AcOEt otrzymując związek **3.3** z wydajnością 75% po dwóch etapach (25,05 g, 58,23 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.46 (1H, dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 9.2 Hz), 4.96 (1H, d,  $J$  = 3.7 Hz), 4.91–4.83 (2H, m), 3.82–3.76 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.30 (1H, dd,  $J$  = 10.9 Hz,  $J$  = 2.6 Hz), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 10.9 Hz,  $J$  = 8.3 Hz), 2.06 (6H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 2.00 (3H, s) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 170.06, 169.98, 169.61, 96.68, 72.45, 70.88, 69.64, 68.61, 55.73, 20.88, 20.69, 20.64, 3.60 ppm.

### $\alpha$ -D-2,3,4-Triacetylo-6-jodo-mannopiranozyd metylu (3.7)



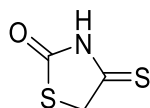
Syntezę przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej.<sup>91</sup> Do roztworu  $\alpha$ -D-mannopiranozydu metylu (**3.5**, 15,00 g, 77,25 mmol) w toluenie (1500 ml) dodałam trifenylofosfinę (30,39 g, 115,87 mmol), imidazol (15,77 g, 231,7 mmol) oraz jod (27,45 g,

108,15 mmol). Całość początkowo mieszałam w temperaturze pokojowej przez 5 minut, a następnie ogrzałam do 70 °C i mieszałam przez 2 godziny. Po tym czasie ochłodziłam do temperatury pokojowej, a do kolby dodałam 200 mL wody i mieszałam bardzo energicznie przez 15 minut. Warstwę wodną oddzieliłam, organiczną dwukrotnie przepłukałam wodą. Połączone ze sobą fazy wodne odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiłam do wyschnięcia na pompie próżniowej otrzymując  $\alpha$ -D-6-jodo-mannopiranozyd metylu (**3.6**, 28,40 g, 93,40 mmol) w postaci przezroczystych kryształów. Następnie związek ten rozpuściłam w pirydynie (150 ml) i dodałam bezwodnik octowy (51,11 ml, 540,74 mmol) oraz DMAP (0,94 g, 7,72 mmol). Reakcja trwała 5 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuściłam w toluenie (300 ml) i przemyłam wodą (200 ml). Fazę organiczną suszyłam bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężyłam. Oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie 3:1 heksan:AcOEt otrzymując związek **3.8** z wydajnością 75% po dwóch etapach (24,90 g, 57,88 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.32 (1H, dd,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 3.4 Hz), 5.22 (1H, dd,  $J$  = 3.5 Hz,  $J$  = 1.8 Hz), 5.11 (1H, dd,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 8.9 Hz), 4.73 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz), 3.83–3.78 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.31 (1H, dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 2.5 Hz), 3.19 (1H, dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 8.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.99 (3H, s) ppm.

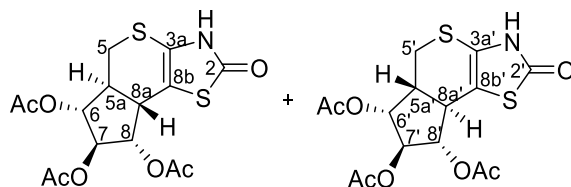
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 169.98, 169.83, 169.79, 98.53, 70.16, 70.01, 69.62, 68.68, 55.55, 20.84, 20.77, 20.64, 3.85 ppm.

#### 4-Tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on (**3.12**)



Do mieszaniny kwasu chlorooctowego (**3.9**, 56,50 g, 597,95 mmol) w wodzie (60 ml) dodałam tiomocznik (**3.10**, 45,52 g, 597,95 mmol) rozpuszczony w 60 ml wody. Całość mieszałam przez 15 minut w temperaturze pokojowej, a następnie wkropiłam 60 ml kwasu solnego i mieszałam w refluksie przez 40 godzin. Po upływie tego czasu zawartość kolby przenieśliam do łaźni z lodem otrzymując produkt **3.11** w postaci białych kryształów, które odsączyłam i przemyłam wodą. Rekrystalizowałam z etanolu otrzymując czysty 1,3-tiazolidyno-2,4-dion. W drugim etapie mieszaninę 1,3-tiazolidyno-2,4-dion (70,00 g, 597,68 mmol) oraz P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (66,42 g, 298,84 mmol) w suchym dioksanie (400 ml) mieszałam przez 3 godziny w temperaturze wrzenia. Po tym czasie całość przesączyłam na lejku Schotta, a dioksan odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt **3.12** (47,80g, 358,91 mmol, 60%) w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 160 °C, co jest zgodne z danymi literaturowymi.<sup>96</sup>

(5*aS*,6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-2-oxo-2,3,5,5*a*,6,7,8,8*a*-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.14) i (5*aR*,6*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-2-oxo-2,3,5,5*a*,6,7,8,8*a*-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.15)



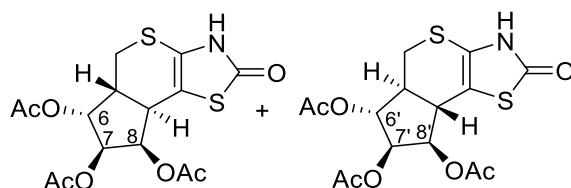
Aldehyd **3.4** (90 mg, 0,33 mmol) otrzymany w wyniku zastosowania głównej procedury A rozpuściłam w 6 ml toluenu, a następnie dodałam 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on (**3.12**, 57 g, 0,43 mmol) i mieszałam w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Następnie wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu/woda i oczyściłam chromatograficznie w układzie heksan:AcOEt = 1,5:1. Wydajność reakcji wyniosła 56% (72 mg, 0,19 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.21 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-8), 5.18 (0.3H, m, H-6'), 5.12 (0.3H, m, H-7'), 5.10–5.04 (1.3H, m, H-7, H-8'), 4.99 (1H, dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, H-6), 3.27–3.22 (1H, m, H-5), 3.22–3.15 (1.7H, m, H-5, H-5', H-8a'), 3.07–3.01 (0.3H, m, H-5'), 2.98 (1H, dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, H-8a), 2.82–2.75 (1H, m, H-5a), 2.66–2.61 (0.3H, m, H-5a') 2.19–2.04 (11,7H, m, OAc) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.66 (C-2), 173.55 (C-2'), 170.66 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.99 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.84 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.60 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.52 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.36 (OCOCH<sub>3</sub>), 120.99 (C-3a), 119.86 (C-3a'), 103.15 (C-8b'), 101.49 (C-8b), 82.82 (C-7'), 82.73 (C-7), 79.78 (C-8'), 79.52 (C-6), 76.92 (C-6'), 74.16 (C-8), 43.83 (C-8a), 41.94 (C-5a'), 40.80 (C-5a), 40.45 (C-8a'), 29.53 (C-5), 27.89 (C-5'), 20.89 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.81 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.77 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.70 (2 × OCOCH<sub>3</sub>), 20.67 (OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

TLC (heksan/ AcOEt = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.35.

(5*aR*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-2-oxo-2,3,5,5*a*,6,7,8,8*a*-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.17) i (5*aS*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aS*)-2-oxo-2,3,5,5*a*,6,7,8,8*a*-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.18)



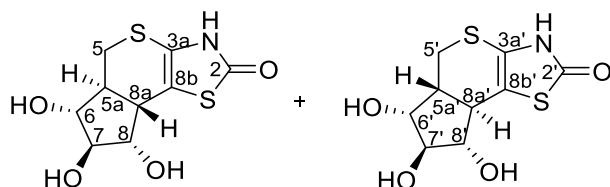
Aldehyd **3.8** (90 mg, 0,33 mmol) otrzymany w wyniku zastosowania głównej procedury A rozpuściłam w 6 ml acetonitrylu, a następnie dodałam 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on (**3.12**, 57

mg, 0,43 mmol) i mieszałam w temperaturze 70 °C przez 2 godziny. Następnie wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu/woda i oczyściłam chromatograficznie w układzie heksan:AcOEt = 1,5:1. Wydajność reakcji wyniosła 70% (90 mg, 0,23 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.20 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz), 5.16 (0,3H, m), 5.10 (0,3H, m), 5.07 (1H, m), 4.96 (1H, dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 4.2 Hz), 4.14–4.10 (0,3H, m), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 10.9 Hz), 3.20 (0,3H, m), 3.10–3.17 (1,3H, m), 3.03 (0,3H, m), 2.95 (1H, dd,  $J$  = 12.8 Hz,  $J$  = 5.0 Hz), 2.80 (1H, m, H-5a), 2.60 (0,3H, m), 2.15–2.05 (11,7H, m, OAc) ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.35.

**(5aR,6R,7S,8S,8aR)-6,7,8-trihydroksy-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol (3.19)** i **(5aS,6R,7S,8S,8aS)-6,7,8-trihydroksy-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol (3.20)**



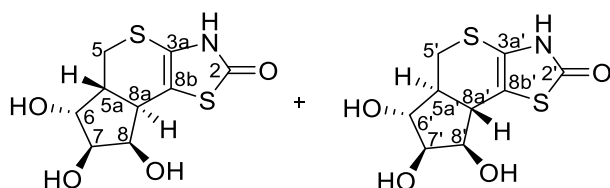
Mieszaninę diastereoizomerów **3.14** i **3.15** odbezpieczyłam korzystając z głównej procedury D, otrzymując związki **3.19** i **3.20** z ilościową wydajnością.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 3.78–3.74 (2,3H, m, H-6, H-8, H-8'), 3.74–3.72 (1,3H, m, H-7, H-7'), 3.50–3.48 (0,3H, m, H-6'), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 11.9 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, H-5), 3.05 (1H, m, H-5), 2.87–2.84 (0,6H, m,  $2 \times$  H-5'), 2.75–2.69 (0,3H, m, H-8a'), 2.56 (1H, dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, H-8a), 2.41 (1H, ddd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 9.9 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, H-5a), 2.15–2.09 (0,3H, m, H-5a') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 176.13 (C-2), 176.09 (C-2'), 120.56 (C-3a), 119.31 (C-3a'), 104.61 (C-8b'), 103.58 (C-8b), 87.33 (C-8), 85.59 (C-8'), 82.41 (C-6'), 81.77 (C-7), 77.33 (C-7'), 75.76 (C-6), 44.43 (C-5a), 42.44 (C-5a'), 41.74 (C-8a'), 41.22 (C-8a), 29.19 (C-5), 26.71 (C-5') ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.35.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-6,7,8-trihydroksy-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol (3.21) i (5aS,6R,7S,8R,8aS)-6,7,8-trihydroksy-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol (3.22)**

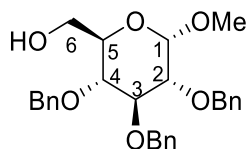


Mieszaninę diastereoizomerów **3.17** i **3.18** odbezpieczyłam korzystając z głównej procedury D, otrzymując związki **3.21** i **3.22** z ilościową wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 4.17–4.14 (0.3H, m), 4.00 (1H, dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 2.1 Hz), 3.96 (1H, dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 2.2 Hz), 3.87–3.76 (1.3H, m), 3.67–3.57 (0.3H, m), 3.17–3.05 (1.3H, m), 3.01 (0.3H, dd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 2.9 Hz), 2.76 (1H, dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 3.8 Hz), 2.47 (0.3H, dd,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 2.9 Hz), 1.84 (1H, ddd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 3.1 Hz), 1.51 (1H, dd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 6.5 Hz), 1.44–1.36 (0.3H, m) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 176.06, 176.03, 121.03, 119.93, 105.21, 104.88, 82.25, 80.34, 77.43, 76.47, 71.96, 70.77, 42.22, 42.08, 41.80, 40.24, 28.64, 26.63 ppm.

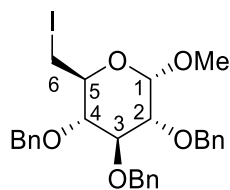
### **2,3,4-Tri-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylowy (3.25)**



Związek **3.25** zsyntezowałam wykorzystując zmodyfikowaną procedurę literaturową.<sup>97</sup> Do  $\alpha$ -D-glukozydu metylowego (7,00 g, 36,05 mmol) rozpuszczonego w pirydynie (30 ml) dodałam chlorek trifenylfosfoniowy (11,05 g, 39,65 mmol), katalityczną ilość DMAP (10 mg) i ogrzewałam w temperaturze 60 °C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowałam na podstawie analizy TLC. Po zakończonej reakcji odparowałam pirydynę, a do pozostałości dodałam 50 ml octanu etylu, 50 ml wody i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2  $\times$  40 ml), a połączone fazy organiczne przemyłam wodą i solanką. Całość osuszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i zączyłam. Do powstałej mieszaniny dodałam heksan dzięki czemu wytrącił się osad, który odsączyłam i wysuszyłam. Suchy osad rozpuściłam w dimetyloformamidzie (50 ml) i do roztworu porcjami dodawałam NaH (60% w oleju mineralnym, 4,47 g, 111,75 mmol) oraz imidazol (kat.). Całość schłodziłam do 0°C i wkropiłam bromek benzylu (13,3 ml, 111,75 mmol). Po 30 minutach odstawiłam łąźnię chłodzącą, prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Po tym czasie na

płytkę TLC w układzie heksan:AcOEt = 4:1 obserwowałam wyłącznie mniej polarny produkt. Celem rozłożenia nieprzereagowanego wodorku sodu dodałam 2 ml metanolu. Następnie dodałam 50 ml wody i eteru dietylowego, rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam Et<sub>2</sub>O, a połączone fazy przemyłam wodą i solanką. Osuszyłam środkiem suszącym (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i odparowałam rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuściłam w metanolu i dodałam roztwór kwasu siarkowego (3 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> w 20 ml MeOH). Reakcję kontynuowałam przez 8 godzin. Po zaniku substratu (analiza TLC, układ heksan:AcOEt = 4:1) i powstaniu bardziej polarnego produktu zobojętniłam mieszaninę za pomocą nasyconego wodnego roztworu węgla potasu, po czym dodałam wodę i octan etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam za pomocą octanu etylu. Zebrane fazy organiczne przemyłam wodą i solanką, osuszyłam, zatężyłam. Produkt **3.25** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan:AcOEt od 7:1 do 2:1. Wydajność po trzech etapach wyniosła 51% (8,50 g, 18,30 mmol).

#### 6-Jodo-2,3,4-tribenzylo-glukopiranozyd metylu (**3.26**)

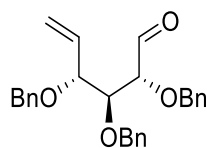


Do roztworu 2,3,4-tri-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozydu metylu (1,08 g, 2,32 mmol) w toluenie (25 ml) dodałam Ph<sub>3</sub>P (0,91 g, 3,49 mmol), imidazol (0,47 g, 6,97 mmol) oraz jod (0,83 g, 3,25 mmol) i mieszałam w 80 °C przez 1,5 godziny. Po tym czasie na płytce TLC w układzie 2:1 heksan:AcOEt zaobserwowałam brak substratu i obecność mniej polarnego produktu, dlatego po tym czasie nadmiar jodu rozłożyłam nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 ml) i wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu: woda. Fazę wodną ekstrahowałam 2 × 25 ml octanem etylu. Połączone fazy organiczne przemyłam solanką (15 ml). Następnie osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Związek **3.26** oczyściłam chromatograficznie w układzie 5:1 heksan:AcOEt. Wydajność reakcji wyniosła 96% (1,80 g, 3,31 mmol). Obecność produktu potwierdziłam za pomocą LRMS.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>IO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 597.12, znaleziono: 597.23.

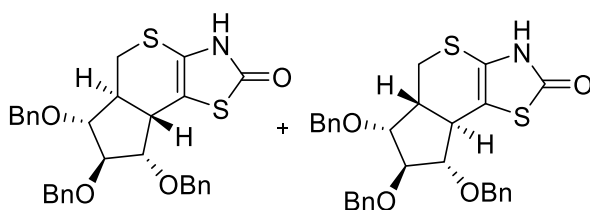
**TLC** (heksan/ AcOEt = 2:1) R<sub>f</sub> = 0.7.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-tri(benzylloksy)heks-5-enal (3.27)**



Aldehyd **3.27** (218 mg, 0,52 mmol, ilościowo) otrzymałam wykorzystując główną procedurę A, wychodząc z substratu **3.26** (300 mg, 0,52 mmol) i cynku (512 mg, 7,83 mmol).

**(5*aR*,6*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-6,7,8-tribenzyl-5,5*a*,6,7,8,8*a*-hexahydrocyclopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol (3.28) i (5*aS*,6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-tribenzyl-5,5*a*,6,7,8,8*aS*-hexahydrocyclopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol (3.29)**

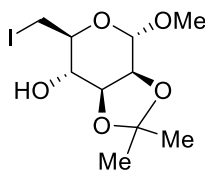


Surowy aldehyd (**3.27** 160 mg, 0,38 mmol) rozpuściłam w acetonitrylu (15 ml), dodałam 4-tioakso-1,3-tiazolidyn-2-on (**3.12**, 67 mg, 0,50 mmol) i całość mieszałam przez 4 godziny w temperaturze 82 °C. Następnie wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu: woda. Produkty **3.28** i **3.29** (135 mg, 0,25 mmol) otrzymałam jako mieszaninę izomerów w stosunku 3:1 po chromatograficznym oczyszczeniu w układzie 4:1 heksan:AcOEt. Wydajność reakcji wyniosła 66%.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.40–7.23 (19.5H, m), 4.69–4.49 (6,8H, m), 3.98 (0.3H, dd,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 3.9 Hz), 4.41 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 3.99 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz), 3.84 (0.3H, d,  $J$  = 4.5 Hz), 3.81 (1H, d,  $J$  = 4.5 Hz), 3.79–3.75 (0.3H, m) 3.63 (1H, dd,  $J$  = 9.7 Hz,  $J$  = 3.1 Hz), 3.48 (0.3H, dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 11.8 Hz), 3.19 (1H, dd,  $J$  = 11.9 Hz,  $J$  = 2.9 Hz), 3.15 (0.3H, dd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 10.1 Hz), 3.04 (1H, dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 10.9 Hz), 2.96–2.92 (0.3H, m), 2.86–2.79 (1H, m), 2.67 (1H, dd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 4.5 Hz), 2.38–2.32 (0.3H, m) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 554.1446.9968, znaleziono: 554.1436.

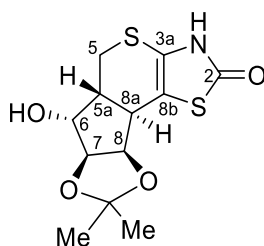
### 6-Jodo-4-hydroksy-2,3-izopropylomannopiranozyd metylu (3.30)



Syntezę związku **3.30** przeprowadziłam według procedury literaturowej.<sup>98</sup> Do roztworu  $\alpha$ -D-mannopiranozydu metylu (**3.5**, 15,00 g, 77,25 mmol) w toluenie (1500 ml) dodałam trifenylofosfinę (30,39 g, 115,87 mmol), imidazol (15,77 g, 231,74 mmol) oraz jod (27,44 g, 108,15 mmol). Całość początkowo mieszałam w temperaturze pokojowej przez 5 minut, a następnie ogrzałam do 70 °C i mieszałam przez 2 godziny. Po tym czasie ochłodziłam do temperatury pokojowej, a do kolby dodałam 200 ml wody i mieszałam bardzo energicznie przez 15 minut. Warstwę wodną oddzieliłam, organiczną dwukrotnie przepłukałam wodą. Połączone ze sobą fazy wodne odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiłam do wyschnięcia na pompie próżniowej otrzymując  $\alpha$ -D-6-jodo-glukopiranozyd metylu (**3.2**, 28,05 g, 92,25 mmol) jako białe ciało stałe. Następnie związek ten rozpuściłam w acetonie (200 ml) i dodałam 2,2-dimetoksypropan (18,93 ml, 154,50 mmol), oraz *p*-TsOH (10 mg). Po 2 godzinach dodałam 20 ml Et<sub>3</sub>N, a następnie wykonałam ekstrakcję w układzie dichlorometan:woda. Zebrane fazy organiczne przemyłam solanką (20 ml) oraz suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Produkt **3.30** oczyściłam chromatograficznie w układzie 4:1 heksan:AcOEt otrzymując związek z 93% (24,80 g, 72,06 mmol) wydajnością.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 367.01, znaleziono: 367.10.

### (5aR,6R,6aS,9aR,9bR)-6-Hydroxy-8,8-dimetylo-5,5a,6,6a,9a,9b-heksahydro-[1,3]dioxolo[4'',5'':4',5']cyclopenta[1',2':4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-2(3H)-on (3.32)



Produkt **3.32** otrzymałam korzystając z głównej procedury B używając aldehydu **3.31** (210 g, 1,13 mmol) jako substratu. Związek oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii flash w układzie 7:1 (DCM:aceton). Wydajność reakcji wyniosła 15% (51 mg, 0,17 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 4.71 (1H, m, H-8), 4.45 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, H-7), 3.97 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-6), 3.33 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, H-5'), 3.07 (1H, dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, H-

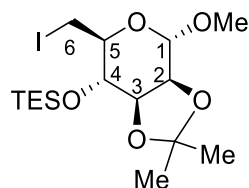


5'), 2.94 (1H, dd,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, H-8a), 2.42 (1H, ddd,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 3.8$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, H-5a), 1.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 174.07$  (C-2), 119.93 (C-3a), 110.82 (C<sub>quart</sub>), 103.96 (C-8b), 86.91 (C-7), 78.32 (C-8), 75.22 (C-6), 41.74 (C-5a), 40.47 (C-8a), 26.56 (C-5), 24.80 (CH<sub>3</sub>), 22.59 (CH<sub>3</sub>) ppm.

TLC (DCM/acetone = 7:1)  $R_f = 0.3$ .  $[\alpha]_D^{23} = 8.9$ .

### 6-jodo-4-trietylosililo-2,3-izopropylomannopiranozyd metylu (3.34)



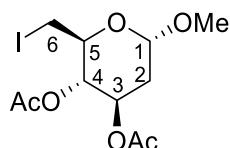
Do roztworu związku **3.30** (3,95 g, 11,48 mmol) w dichlorometanie (40 ml) dodano imidazol (1,17 g, 17,22 mmol) oraz chlorotrietylosilan (2,42 g, 16,07 mmol). Po 20 minutach zaobserwowałam całkowitą konwersję substratu. Po dodaniu wody wykonałam ekstrakcję, po czym zebrane fazy organiczne osuszyłam bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężyłam. Produkt **3.34** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan:AcOEt = 15:1. Wydajność reakcji wyniosła 91% (4,80 g, 10,47 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 4.84$  (1H, br s, H-1), 4.03 (1H, dd,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, H-2), 3.93 (1H, dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, H-5), 3.50 (1H, dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, H-4), 3.41 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (2H, m, H-6), 3.19–3.14 (1H, m, H-3), 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.89 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz, 3 × CH<sub>3</sub>), 0.60 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz, 3 × CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 109.27$  (C<sub>quart</sub>), 98.37 (C-1), 78.89 (C-2), 75.94 (C-3), 74.72 (C-4), 69.46 (C-5), 55.49 (OCH<sub>3</sub>), 27.99 (CH<sub>3</sub>), 26.33 (CH<sub>3</sub>), 7.20 (C-6), 6.84 (3 × CH<sub>2</sub>), 4.94 (3 × CH<sub>3</sub>) ppm.

TLC (heksan/AcOEt = 11:1)  $R_f = 0.5$ .  $[\alpha]_D^{23} = -40.5$ .

### 6-jodo-3,4-diacetylo-2-deoksypiranozyd metylu (3.41)



Do roztworu substratu **3.40** (1,61 g, 5,6 mmol) w pirydynie (10 ml) dodałam katalityczną ilość DMAP oraz bezwodnik octowy (2,28 g, 22,4 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej do zaniku substratu (na podstawie analizy TLC w układzie heksan:AcOEt = 2:1), a następnie dodałam wodę (50 ml), toluen (50 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną

ekstrahowałam toluenem. Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i solanką. Osuszyłam  $\text{MgSO}_4$  i odparowałam rozpuszczalniki. Produkt **3.41** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan: AcOEt = 3:1. Wydajność reakcji wynosiła 85% (1,77 g, 4,8 mmol).

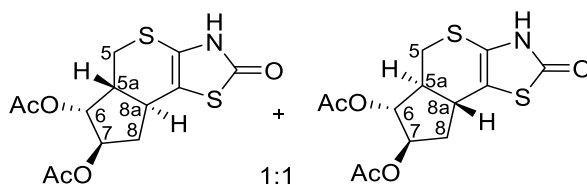
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.31–5.27 (1H, m, H-3), 4.86–4.84 (1H, m, H-1), 4.81 (1H, dd,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 9.3 Hz, H-4), 3.77–3.72 (1H, m, H-5), 3.42 (3H, s, OMe), 3.32 (1H, dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, H-6), 3.15 (1H, dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 8.3 Hz, H-6'), 2.24 (1H, ddd,  $J$  = 13.0 Hz,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, H-2), 2.07 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.01 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.80 (1H, ddd,  $J$  = 13.0 Hz, 11.7 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, H-2')

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170.10 ( $\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ), 169.93 ( $\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ), 97.95 (C-1), 73.52 (C-4), 69.16 (C-5), 68.65 (C-3), 55.23 (OMe), 35.06 (C-2), 20.93 ( $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 20.80 ( $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 4.77 (C-6) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 394.9968, znaleziono: 394.9965.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 2:1)  $R_f$  = 0.6.

**(5aR,6R,7R,8aS)-2-Oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7-diacetylu (3.43) i (5aS,6R,7R,8aR)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7-diacetylu (3.44)**



Do aldehydu **3.42** (0,09 g, 0,4 mmol) otrzymanego w wyniku zastosowania głównej procedury A dodałam 6 ml acetonitrylu oraz 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on **3.12** (0,08 g, 0,6 mmol) i mieszałam w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 3 godziny. Następnie wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu  $\times$  woda i oczyściłam chromatograficznie w układzie heksan:AcOEt = 1,5:1. Wydajność reakcji wyniosła 30% (42 mg, 0,13 mmol).

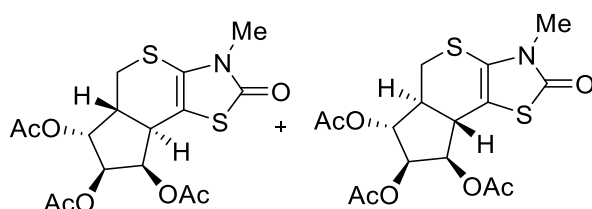
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.28 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz, H-6<sub>A</sub>), 5.24–5.21 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 5.10 (1H, ddd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, H-7<sub>A</sub>), 5.03 (1H, dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, H-7<sub>B</sub>), 3.26 (1H, m, H-5'<sub>B</sub>), 3.17–3.13 (2H, m, H-5<sub>B</sub>, H-5<sub>A</sub>), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, H-5'<sub>A</sub>), 2.91–2.83 (2H, m, H-8<sub>aA</sub>, H-8<sub>aB</sub>), 2.68 (1H, dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, H-8'<sub>A</sub>), 2.43 (1H, ddd,  $J$  = 11.7 Hz,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, H-5<sub>aA</sub>), 2.29–2.24 (1H, m, H-5<sub>aB</sub>), 2.11 (6H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.09 (6H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.07 (6H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.48 (1H, dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 6.1 Hz, H-8<sub>A</sub>), 1.32–1.22 (2H, m, H-8<sub>B</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.70 (C-2<sub>A</sub>), 173.59 (C-2<sub>B</sub>), 170.71 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.18 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.94 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.90 (OCOCH<sub>3</sub>), 118.97 (C-3a<sub>A</sub>), 118.53 (C-3a<sub>B</sub>), 106.31 (C-8b<sub>A</sub>), 105.52 (C-8b<sub>B</sub>), 80.90 (C-7<sub>B</sub>), 79.13 (C-7<sub>A</sub>), 78.52 (C-6<sub>A</sub>), 77.99 (C-6<sub>B</sub>), 47.66 (C-5a<sub>B</sub>), 45.34 (C-5a<sub>A</sub>), 36.60 (C-8a<sub>B</sub>), 36.43 (C-8a<sub>A</sub>), 29.52 (C-5<sub>B</sub>), 29.32, 26.92 (C-5<sub>A</sub>), 20.97 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.90 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.86 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.72 (OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 352.0829, znaleziono: 352.0826.

TLC (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.5.

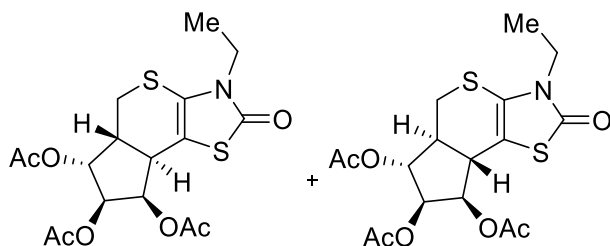
**(5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-metylo-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.45) i (5a*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-3-metylo-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.46)**



Do roztworu mieszaniny diastereoizomerów **3.17** i **3.18** (0,63 g, 1,63 mmol) w acetonitrylu (10 ml) dodałam chlorek metylu (0,09 g, 1,96 mmol) i mieszałam w 70°C przez 2 godziny. Do mieszaniny dodałam octan etylu (20 ml), wodę (15 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam 20 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne przemyłam wodą i solanką, osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Oczyszczyłam chromatograficznie w układzie heksan: AcOEt od 3:1 do 2:1, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów z wydajnością 76%.

LRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 423.06, znaleziono: 423.06.

**(5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Etylo-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.47) i (5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-etylo-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.48)**

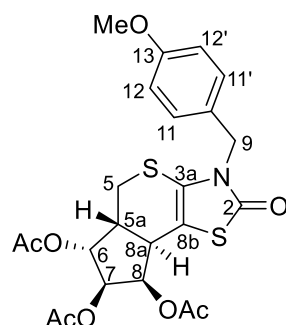


Do roztworu mieszaniny diastereoizomerów **3.17** i **3.18** (0,63 g, 1,63 mmol) w acetonitrylu (10 ml) dodałam bromek etylu (0,2 g, 1,96 mmol) i mieszałam w 70°C przez 2 godziny. Do

mieszaniny dodałam octan etylu (20 ml), wodę (15 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam 20 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne przemyłam wodą i solanką, osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Oczyszczyłam chromatograficznie w układzie heksan: AcOEt od 3:1 do 2:1, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów z wydajnością 65%.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 438.08, znaleziono: 438.08.

**(5a*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-3-(4-Metoksyfenylo)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.49)**



Produkt **3.49** otrzymałam wykorzystując jako substrat mieszaninę diastereoizomerów (**3.17** i **3.18**) (0,28 g, 0,47 mmol) rozpuszczoną w toluenie (15 ml) do której dodałam K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,06 g, 0,47 mmol) i wkropiłam bromek 4-metoksybenzylu (0,12g, 0,56 mmol). Całość grzałam przez 2 godziny w temperaturze 70°C. Po tym czasie ochłodziłam do temperatury pokojowej i przesączyłam przez celit, a następnie oczyszczyłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 99.5:0.5 = DCM:*i*-PrOH. Wydajność reakcji wynosiła 90% z czego większość stanowiły frakcje z mieszaniną diastereoizomerów. Ilość czystego diastereoizomeru, który udało mi się wyizolować to 80 mg.

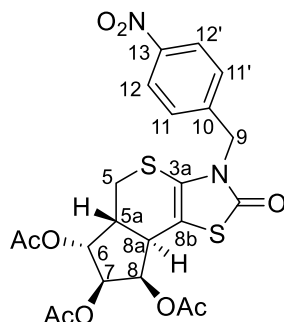
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.31–7.27 (2H, m, Ar-H), 6.85–6.83 (2H, m, Ar-H), 5.55 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, H-6), 5.30 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, H-7), 5.26 (1H, dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, H-8), 4.79–4.74 (2H, m, H-9), 3.78 (3H, s, OMe), 3.15 (1H, t, *J* = 11.9 Hz, H-5), 3.05–3.00 (2H, m, H-5a, H-5'), 2.91 (1H, dddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.2 Hz, H-8a), 2.06 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.03 (C-2), 169.98 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.76 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.06 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 159.33 (C<sub>Ar</sub>), 129.60 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.86 (2C, C<sub>Ar</sub>), 123.30 (C-3a), 113.92 (C<sub>Ar</sub>), 99.49 (C-8b), 79.16 (C-7), 77.02 (C-8), 70.86 (C-6), 55.23 (OCH<sub>3</sub>), 46.82 (C-9), 41.79 (C-8a), 40.80 (C-5a), 27.04 (C-5), 20.63 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.59 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.38 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.4. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 68.6

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 530.0916, znaleziono: 530.0919.  
**AE** obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (507.57): C, 54.43; H, 4.96; N, 2.76; znaleziono: C, 54.51; H, 4.99; N, 2.85.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-3-(4-Nitrobenzylo)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a**  
**cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.50)**



Związek otrzymałam używając jako substrat mieszaninę diastereoizomerów (**3.17** i **3.18**) (0,28 g, 0,47 mmol) rozpuszczonych w 15 ml toluenu do których wkropiłam bromek 4-nitrobenzylo (0,12 g, 0,56 mmol). Całość grzałam przez 2 godziny w temperaturze 70 °C. Po tym czasie ochłodziłam do temperatury pokojowej i przesączyłam przez celit, a następnie oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 99.5:0.5 = DCM:*i*-PrOH. Wydajność reakcji wynosiła 92%, a ilość czystego diastereoizomeru to 60 mg.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.23–8.17 (2H, m, Ar-H), 7.52–7.46 (2H, m, Ar-H), 5.60 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, H-6), 5.31 (2H, m, H-7, H-8), 4.98 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-9), 4.88 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-9'), 3.19 (1H, m, H-5), 3.12–3.05 (2H, m, H-5a, H-5'), 2.95 (1H, ddd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.9 Hz, H-8a), 2.12–2.02 (9H, m, 3 × OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.98 (C-2), 169.96 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.67 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.03 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 147.68(C<sub>Ar</sub>), 142.75 (C<sub>Ar</sub>), 128.65 (2C, C<sub>Ar</sub>), 123.95 (2C, C<sub>Ar</sub>), 122.77 (C-3a), 100.28 (C-8b), 79.12 (C-7), 77.05 (C-8), 70.78 (C-6), 46.48 (C-9), 41.89 (C-8a), 40.76 (C-5a), 27.13 (C-5), 20.63 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.57 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.37 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.4. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 5.7.

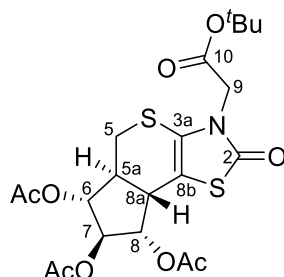
**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 545.0867, znaleziono: 545.0866.  
**AE** obliczono dla: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> (522.54): C, 50.57; H, 4.24; N, 5.36; znaleziono: C, 51.21; H, 4.44; N, 5.29.

### Synteza związków 3.53 i 3.54

Produkty **3.53** i **3.54** otrzymałam korzystając z ogólnej procedury B wychodząc z mieszaniny izomerów **3.14/3.15** (0,3 g, 1,1 mmol). Związki **3.53** i **3.54** zostały oczyszczone

chromatograficznie w układzie toluen:octan etylu = 83:17. Sumaryczna wydajność tandemowej reakcji wyniosła 70% (0,38 g, 0,76 mmol).

**(5a*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-(2-(*tert*-butoksy))-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.53)**



**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.21 (1H, d,  $J_{8,8a}$  = 5.0 Hz, H-8), 5.09 (1H, dd,  $J_{7,6}$  = 4.1 Hz,  $J_{7,8}$  = 0.8 Hz, H-7), 4.98 (1H, dd,  $J_{6,5a}$  = 10.0 Hz,  $J_{6,7}$  = 4.1 Hz, H-6), 4.29 (2H, s, H-9), 3.27 (1H, dd,  $J_{5,5'}$  = 12.0 Hz,  $J_{5,5a}$  = 3.1 Hz, H-5), 3.21 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5',5a}$  = 3.1 Hz, H-5'), 3.01 (1H, dd,  $J_{8a,5a}$  = 12.7 Hz,  $J_{8a,8}$  = 5.1 Hz, H-8a), 2.87–2.78 (1H, m, H-5a), 2.13 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.09 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.08 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) 1.48 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu) ppm.

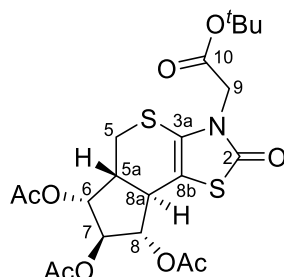
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 170.82 (C-10), 170.60 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.46 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.27 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 165.75 (C-2), 123.22 (C-3a), 99.03 (C-8b), 82.97 (C<sub>quat</sub>, O<sup>t</sup>Bu), 82.73 (C-7), 79.51 (C-6), 74.03 (C-8), 44.99 (C-9), 44.00 (C-5a), 40.90 (C-8a), 29.84 (C-5), 27.95 (3C, O<sup>t</sup>Bu), 20.87 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.80 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.70 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (toluen/AcOEt = 5:1)  $R_f$  = 0.3.  $[\alpha]_D^{23}$  = -19.3.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 524.1019, znaleziono: 524.1025.

**AE** obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub> (501.57): C, 50.29; H, 5.43; N, 2.79; znaleziono: C, 50.88; H, 5.46; N, 2.35.

**(5a*R*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3-(2-(*tert*-butoksy))-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.54)**



**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.17 (1H, dd,  $J_{6,5a} = 5$  Hz,  $J_{6,7} = 0.9$  Hz, H-6), 5.13 (1H, dd,  $J_{7,8} = 4.6$  Hz,  $J_{7,6} = 0.9$  Hz, H-7), 5.10–5.04 (1H, dd,  $J_{8,8a} = 4.6$  Hz,  $J_{8,6} = 6.1$  Hz, H-8), 4.28 (2H, d,  $J_{9,9'} = 3.0$  Hz, H-9), 3.28–3.18 (2H, m, H-5, H-8a), 3.09 (1H, dd,  $J_{5',5} = 12.2$  Hz,  $J_{5',5a} = 2.8$  Hz, H-5'), 2.68 (1H, dddd,  $J_{5a,5} = 12.8$  Hz,  $J_{5a,8a} = 11.6$  Hz,  $J_{5a,6} = 5.0$  Hz,  $J_{5a,5'} = 2.8$  Hz, H-5a), 2.12 (6H, 2 × s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.09 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.47 (9H, s, O'Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.82 (C-10), 169.89 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.81 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.51 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 165.81 (C-2), 122.08 (C-3a), 100.80 (C-8b), 83.05 (C<sub>quat</sub>, O'Bu), 82.86 (C-7), 79.74 (C-8), 76.91 (C-6), 44.84 (C-9), 42.09 (C-5a), 40.44 (C-8a), 27.96 (3C, O'Bu), 27.08 (C-5), 20.76 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.69 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.66 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (toluen/AcOEt = 5:1) R<sub>f</sub> = 0.3. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 21.4.

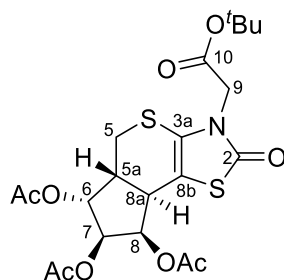
**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 524.1019, znaleziono: 524.1025.

**AE** obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub> (501.57): C, 50.29; H, 5.43; N, 2.79; znaleziono: C, 50.88; H, 5.46; N, 2.35.

### Synteza związków 3.55 i 3.56

Produkty **3.55** i **3.56** otrzymałam korzystając z ogólnej procedury B wychodząc z mieszaniny izomerów **3.16/3.17** (0,25 g, 0,9 mmol). Związki **3.55** i **3.55** zostały oczyszczone chromatograficznie w układzie toluen:octan etylu = 83:17. Sumaryczna wydajność tandemowej reakcji wyniosła 70% (0,32 g, 0,64 mmola).

### (5aR,6R,7S,8R,8aR)3-(2-(tert-butoksy)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.55)



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 5.35 (1H, dd,  $J_{8,7} = 5.2$  Hz,  $J_{8,8a} = 3.9$  Hz, H-8), 5.22 (1H, dd,  $J_{7,8} = 5.2$  Hz,  $J_{7,6} = 2.2$  Hz, H-7), 5.14 (1H, dd,  $J_{6,5a} = 6.5$  Hz,  $J_{6,7} = 2.2$  Hz, H-6), 4.20 (1H, d,  $J_{9,9'} = 17.6$  Hz, H-9), 3.98 (1H, d,  $J_{9',9} = 17.6$  Hz, H-9'), 2.65 (1H, dddd,  $J_{5a,8a} = 12.6$  Hz,  $J_{5a,5} = 12.3$  Hz,  $J_{5a,6} = 6.5$  Hz,  $J_{5a,5'} = 2.8$  Hz, H-5a), 2.48 (1H, dd,  $J_{5,5'} = 11.9$  Hz,  $J_{5,5a} = 11.9$  Hz, H-5), 2.31 (1H, dd,  $J_{5',5} = 11.9$  Hz,  $J_{5',5a} = 2.8$  Hz, H-5'), 2.10 (1H, dd,  $J_{8a,5a} = 12.6$  Hz,  $J_{8a,8} = 3.9$  Hz, H-8a), 1.63 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.61 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.57 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.30 (9H, s, O'Bu) ppm.

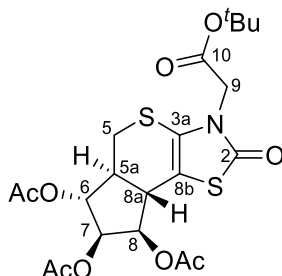
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  = 169.96 (C-10), 168.92 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 168.84 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 168.16 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 165.61 (C-2), 122.33 (C-3a), 99.41 (C-8b), 81.82 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 79.08 (C-7), 76.80 (C-6), 70.80 (C-8), 44.55 (C-9), 41.98 (C-5a), 40.16 (C-8a), 27.46 (3C,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 26.51 (C-5), 19.67 [ $2 \times \text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 19.50 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ] ppm.

TLC (heksan/AcOEt = 3:1)  $R_f$  = 0.4.  $[\alpha]_D^{23}$  = -35.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 524.1014, znaleziono: 524.1025.

AE obliczono dla:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{S}_2$  (501.57): C, 50.29; H, 5.43; N, 2.79; oznaczono: C, 50.88; H, 5.46; N, 2.35.

**(5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-(2-(*tert*-butoksy)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.56)**



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.38 (1H, dd,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 3.0 Hz), 5.03–4.95 (2H, m), 4.35–4.22 (2H, m), 3.34–3.20 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.41–2.33 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm.

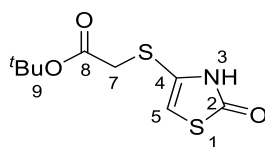
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 170.88, 170.49, 169.40, 169.19, 165.79, 122.56, 100.14, 83.07, 79.02, 74.78, 72.50, 44.86, 44.67, 42.52, 40.32, 29.67, 27.97, 27.88, 20.77, 20.49, 20.37 ppm.

TLC (heksan/AcOEt = 3:1)  $R_f$  = 0.4.  $[\alpha]_D^{23}$  = 85.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 524.1014, znaleziono: 524.1025.

AE obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9\text{S}_2$  (501.57): C, 50.29; H, 5.43; N, 2.79; oznaczono: C, 50.79; H, 5.47; N, 2.45.

***Tert*-butylo- 4-tiookso-tiazolidin-2-on (3.57)**



Substrat **3.12** (0,12 g, 0,9 mmol) rozpuściłam w 5 ml acetonitrylu, po chwili dodałam  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,14 g, 0,99 mmol) oraz wkropiłam bromooctan *tert*-butyłu (0,19 g, 0,99 mmol). Mieszaninę



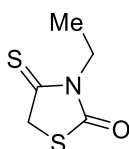
ogrzałam do 80°C, a po godzinie nie obserwowałam obecności substratu. Ochłodziłam do temperatury pokojowej i wykonałam ekstrakcję w układzie octan etylu – woda. Fazę organiczną osuszyłam środkiem suszącym (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i zatężyłam. Oczyszczałam chromatograficznie w układzie 75:25 heksan:AcOEt. Otrzymałam związek **3.57** (0,2 g, 0,81 mmol) z 90% wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.30 (1H, s, H-5), 3.41 (2H, s, H-7), 1.48 (9H, s, O'Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.82 (C-2), 170.03 (C-8), 123.30 (C-4), 108.12 (C-5), 83.52 (C<sub>quat</sub>, O'Bu), 37.83 (C-7), 27.91 (3C, O'Bu) ppm.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 270.03, znaleziono: 270.02.

### 3-etylo-4-thioksotiazolidin-2-on (3.59a)



Związek **3.11** (0,5 g, 4,2 mmol) rozpuściłam w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), dodałam Et<sub>3</sub>N (1,2 g, 12,6 mmol), ochłodziłam mieszaninę do 0°C, a następnie wkropliłam bromek etylu (1,3 g, 12,6 mmol). Mieszałam przez 5 godzin, po czym dodałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), wodę (15 ml) i wykonałam ekstrakcję. Zebrane fazy organiczne przemyłam solanką, osuszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i zatężyłam. Otrzymany związek **3.58a**, bez oczyszczania, rozpuściłam w dioksanie (20 ml), dodałam P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (0,9 g, 4,2 mmol) i mieszałam w refluxie przez 3 godziny. Mieszaninę przesączałam przez celit i zatężyłam przesącz. Związek **3.59a** oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie 8:1 heksan: AcOEt, otrzymując produkt z 37% wydajnością.

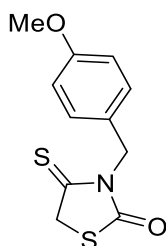
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.38 (2H, s), 4.06 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.39, 43.13, 41.02, 11.80, 11.47 ppm.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NOS<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 184.00, oznaczono: 184.00.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 3:1) R<sub>f</sub> = 0.3.

### Para-metoksy-4-tioksotiazolidin-2-on (3.59b)

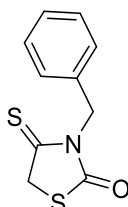


Związek **3.11** (1,0 g, 8,6 mmol) rozpuściłam w DMF (15 ml), dodałam K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 g, 11,1 mmol), a następnie wkropiłam chlorek para-metoksybenzylu (1,6 g, 10,3 mmol). Mieszałam przez 5 godzin, po czym dodałam eter dietylowy (15 ml), wodę (15 ml) i wykonałam ekstrakcję. Zebrane fazy organiczne przemyłam solanką, osuszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i zatężyłam. Otrzymany związek **3.58b** bez wcześniejszego oczyszczania rozpuściłam w dioksanie (20 ml), dodałam P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (0,9 g, 4,2 mmol) i mieszałam w refluxie do momentu pojawienia się na płycie TLC mniej polarnego produktu (5 godzin). Mieszaninę przesączałam przez celit i zatężyłam przesącz. Związek **3.59b** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 5:1 heksan: AcOEt, otrzymując produkt z 68% wydajnością.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 276.02, oznaczono: 276.02.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 3:1) R<sub>f</sub> = 0.3.

### 3-Benzyl-4-tioksotiazolidin-2-on (**3.59c**)



Związek **3.11** (1,0 g, 8,5 mmol) rozpuściłam w DMF (25 ml), dodałam imidazol (0,05g, 0,73 mmol), NaH (0,4g, 10,2 mmol), a następnie wkropiłam bromek benzylu (1,75 g, 10,2 mmol). Mieszałam przez 3 godziny, po czym dodałam AcOEt (15 ml), wodę (15 ml) i wykonałam ekstrakcję. Zebrane fazy organiczne przemyłam solanką, osuszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i zatężyłam. Otrzymany związek **3.58c** bez wcześniejszego oczyszczania rozpuściłam w dioksanie (10 ml), dodałam P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (0,33 g, 1,5 mmol) i mieszałam w refluxie przez 3 godziny. Mieszaninę przesączałam przez celit i zatężyłam. Związek **3.59c** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 15:1 heksan: AcOEt, otrzymując produkt z 72% wydajnością.

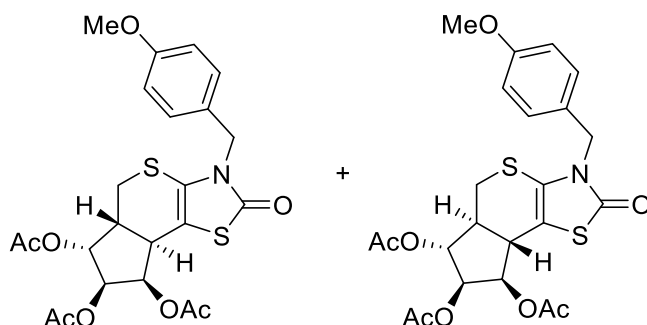
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.39–7.23 (5H, m), 4.75 (2H, s), 3.91 (2H, s) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.59, 171.15, 135.02, 128.96 (2C), 128.71 (2C), 128.29, 45.33, 33.76 ppm.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOS<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 246.01, oznaczono: 246.01.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 3:1) R<sub>f</sub> = 0.3.

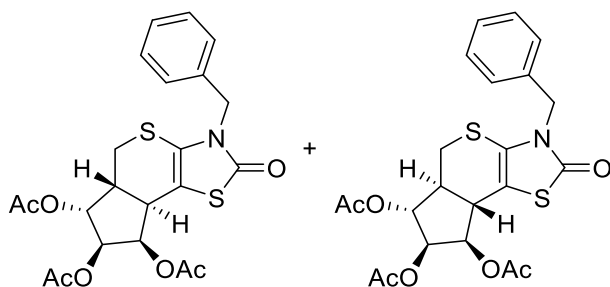
**(5aR,8aR)-3-(4-Metoksybenzyl)-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.49) i (5aS,8aS)-3-(4-metoksybenzyl)-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.50)**



Do enoaldehydu **3.8** (0,35 g, 0,9 mmol) rozpuszczonego w 10 ml substratu dodano odpowiednio zabezpieczoną izorodaninę (0,21 g, 0,99 mmol) i mieszano w 80°C w atmosferze argonu. Po 2,5 godziny na płytce TLC nie obserwowałam obecności substratu. Do mieszaniny dodałam eter dietylowy oraz wodę i wykonałam ekstrakcję. Fazę organiczną przemyłam solanką, osuszyłam i zateżyłam. Produkt oczyściłam chromatograficznie w układzie od 5:1 do 4:1 toluen: AcOEt.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f = 0.3$ .

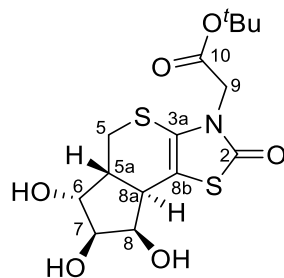
**(5aR,8aR)-3-benzyl-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.63) i (5aS,8aS)-3-benzyl-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazole-6,7,8-triacetylu (3.64)**



Do enoaldehydu **3.8** (0,77 g, 1,8 mmol) rozpuszczonego w 10 ml substratu dodano odpowiednio zabezpieczoną izorodaninę (0,44 g, 1,98 mmol) i mieszano w 80°C w atmosferze argonu. Po 2,5 godziny na płytce TLC nie obserwowałam obecności substratu. Do mieszaniny dodałam eter dietylowy oraz wodę i wykonałam ekstrakcję. Fazę organiczną przemyłam solanką, osuszyłam i zateżyłam. Produkt oczyściłam chromatograficznie w układzie 5:1 toluen: AcOEt.

**TLC** (heksan/AcOEt = 1:1)  $R_f = 0.3$ .

**Ester**                      **tert-butyl-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-6,7,8-trihydroxy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolu (3.65)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.55** (0,08 g, 0,18 mmol). Produkt oczyszczono chromatograficznie w układzie DCM:MeOH 89:11. Wydajność reakcji wyniosła 69%.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 4.22 (2H, d,  $J_{9,9'}$  = 17.7 Hz, H-9), 3.85 (1H, m, H-6), 3.73 (1H, m, H-7), 3.56 (2H, m, H-8, OH), 3.37 (1H, d,  $J$  = 5Hz, OH), 3.29 (1H, m, H-5), 3.28 (1H, s, OH), 3.08 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5',5a}$  = 2.9 Hz, H-5'), 2.80 (1H, dd,  $J_{8a,5a}$  = 12.3 Hz,  $J_{8a,8}$  = 9.7 Hz, H-8a), 2.19 (1H, ddd,  $J_{5a,8a}$  = 12.3 Hz,  $J_{5a,6}$  = 5.0 Hz,  $J_{5a,5'}$  = 2.9 Hz, H-5a), 1.43 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu) ppm.

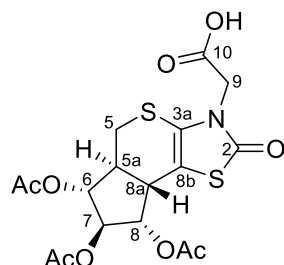
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 172.25 (C-10), 167.39 (C-2), 122.60 (C-3a), 103.77 (C-8b), 89.17 (C-7), 83.39 (C-8), 83.35 (C<sub>quat</sub>, O<sup>t</sup>Bu), 78.31 (C-6), 45.81 (C-9), 43.32 (C-5a), 42.85 (C-8a), 28.60 (C-5), 28.10 (3C, O<sup>t</sup>Bu) ppm.

**TLC** (DCM/ MeOH = 7:1)  $R_f$  = 0.4.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 398.0702, znaleziono: 398.0708.

**AE** obliczono dla: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (375.45): C, 47.99; H, 5.64; N, 3.73; znaleziono: C, 47.86; H, 5.63; N, 3.81.

**Kwas**                                      **2-((5a*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*S*)-6,7,8-triacetylo-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.66)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury C, wychodząc ze związku **3.53** (0,09 g, 0,2 mmol).

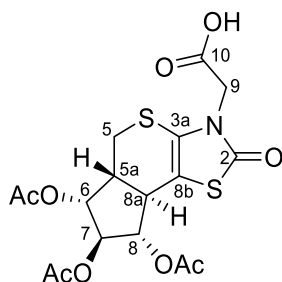
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 5.17 (1H, d,  $J_{8,8a}$  = 5.0 Hz, H-8), 5.00 (1H, m, H-7), 4.96 (1H, dd,  $J_{6,7}$  = 10.0 Hz,  $J_{6,5a}$  = 4.2 Hz, H-6), 4.34 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 18.0 Hz, H-9), 4.29 (1H, d,  $J_{9',9}$  = 18.0 Hz, H-9'), 3.33 (1H, m, H-5), 3.27 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5',5a}$  = 3.1 Hz, H-5'), 3.10 (1H, dd,  $J_{8a,5a}$  = 12.7 Hz,  $J_{8a,8}$  = 5.0 Hz, H-8a), 2.73–2.64 (1H, m, H-5a), 2.03 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 171.44 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 171.40 (C-2), 170.40 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 170.29 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 168.67 (C-10), 124.71 (C-3a), 99.89 (C-8b), 83.67 (C-7), 79.98 (C-6), 75.08 (C-8), 44.99 (C-5a), 44.94 (C-9), 41.16 (C-8a), 30.20 (C-5), 21.08 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 21.03 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.93 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.1.  $[\alpha]_D^{23}$  = -23.6.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 468.04, znaleziono: 468.04.

**Kwas** **2-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-6,7,8-triacetylo-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.67)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury C, wychodząc ze związku **3.54** (0,09 g, 0,2 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 5.09 (1H, dd,  $J_{6,5a}$  = 5.0 Hz,  $J_{6,7}$  = 0.9 Hz, H-6), 5.05 (1H, dd,  $J_{8,8a}$  = 10.4 Hz,  $J_{8,7}$  = 4.5 Hz, H-8), 5.01 (1H, dd,  $J_{7,8}$  = 4.5 Hz,  $J_{7,6}$  = 0.9 Hz, H-7), 4.32 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 2.9 Hz, H-9), 4.05 (1H, dd,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, H-9'), 3.30 (1H, m, H-5), 3.23 (1H, dd,  $J_{8a,5a}$  = 12.8 Hz,  $J_{8a,8}$  = 10.4 Hz, H-8a), 3.13 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5',5a}$  = 2.8 Hz, H-5'), 2.69–2.61 (1H, m, H-5a), 2.06 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.05 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

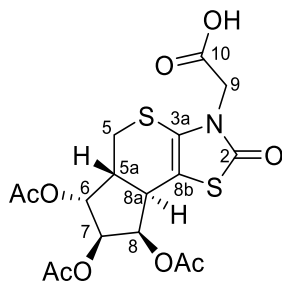
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 170.46 (C-10), 170.45 (C-2), 169.94 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.47 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 167.95 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 122.94 (C-3a), 100.31 (C-8b), 83.11 (C-7), 79.57 (C-8), 76.54 (C-6), 44.02 (C-9), 41.84 (C-5a), 40.29 (C-8a), 26.81 (C-5), 20.10 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 19.94 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 19.88 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (heksan/AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.1.  $[\alpha]_D^{23}$  = -49.8.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 468.0386, znaleziono: 468.0396.

Kwas

**2-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-6,7,8-triacetylo-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.68)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury C wychodząc ze związku **3.55** (0,09 g, 0,2 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.60 (1H, dd,  $J_{8,7}$  = 5.2 Hz,  $J_{8,8a}$  = 3.9 Hz, H-8), 5.38–5.26 (2H, m, H-6, H-7), 4.54 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 18.0 Hz, H-9), 4.37 (1H, d,  $J_{9',9}$  = 18.0 Hz, H-9'), 3.25 (1H, m, H-5), 3.12 (2H, m, H-5', H-5a), 3.00 (1H, m, H-8a), 2.11 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>), 2.07 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>), 2.05 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

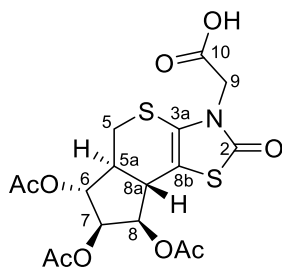
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.52 (C-2), 170.93 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 170.23 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.99 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.28 (C-10), 122.92 (C-3a), 100.33 (C-8b), 79.20 (C-6), 77.01 (C-7), 70.80 (C-8), 43.98 (C-9), 42.10 (C-8a), 40.71 (C-5a), 27.04 (C-5), 20.65 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.56 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.37 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**TLC** (hexanes/AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.1.  $[\alpha]_D^{23}$  = -56.7.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 468.04, znaleziono: 468.04.

Kwas

**2-((5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-6,7,8-triacetoxy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.69)**



Produkt uzyskałam korzystając z ogólnej procedury C, wychodząc ze związku **3.56** (0,09 g, 0,2 mmol).

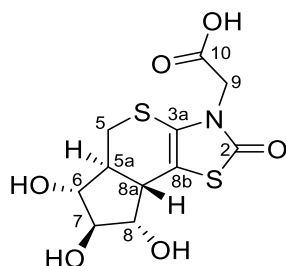
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 5.28 (1H, dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, H-8), 5.01 (1H, dd,  $J$  = 11.2 Hz,  $J$  = 7.4 Hz, H-7), 4.94 (1H, dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, H-6), 3.38–3.35 (3H, m, H-9,

H-5'), 3.04 (1H, m, H-5), 2.29 (2H, m, H-5a, H-8a), 2.04 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.1. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 69.8.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 468.0386, znaleziono: 468.0399.

**Kwas 2-((5a*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*S*)-6,7,8-trihydroxy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.70)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.66** (0,06 g, 0,13 mmol).

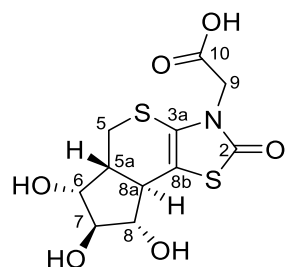
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ = 4.19–4.08 (2H, m, H-9), 3.94 (1H, d, J<sub>8,8a</sub> = 5.2 Hz, H-8), 3.85 (1H, dd, J<sub>7,8</sub> = 4.8 Hz, J<sub>7,8a</sub> = 1.0 Hz, H-7), 3.57 (1H, dd, J<sub>6,5a</sub> = 8.9 Hz, J<sub>6,7</sub> = 4.4 Hz, H-6), 3.24–3.18 (3H, m, H-5, OH), 3.14 (1H, dd, J<sub>5',5a</sub> = 11.9 Hz, H-5'), 2.76 (1H, dd, J<sub>8a,5a</sub> = 12.6 Hz, J<sub>8a,8</sub> = 5.2 Hz, H-8a), 2.39 (1H, ddd, J<sub>5a,8a</sub> = 12.6 Hz, J<sub>5a,5'</sub> = 11.6 Hz, J<sub>5a,5</sub> = 10.1 Hz, H-5a), 1.79 (2H, s, 2 × OH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O) δ = 174.10 (C-2), 173.87 (C-10), 124.88 (C-3a), 101.76 (C-8b), 86.64 (C-7), 80.43 (C-6), 74.89 (C-8), 46.66 (C-9), 44.02 (C-5a), 40.61 (C-8a), 29.14 (C-5) ppm.

**TLC** (DCM/MeOH = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.1. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -14.6.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 342.0071, znaleziono: 342.0082.

**Kwas 2-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-6,7,8-trihydroxy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.71)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.67** (0,08 g, 0,18 mmol).

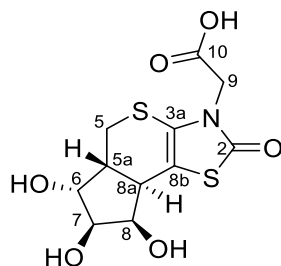
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 4.38 (2H, dd,  $J$  = 17.9 Hz,  $J$  = 5.33 Hz, H-9), 3.92–3.88 (1H, m, H-6), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, H-7), 3.66–3.58 (1H, m, H-8), 3.36–3.31 (2H, m, H-5, OH), 3.10 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.1 Hz,  $J_{5',5a}$  = 2.8 Hz, H-5'), 2.89–2.83 (1H, m, H-8a), 2.25 (1H, ddd,  $J_{5a,8a}$  = 12.1 Hz,  $J_{5a,5}$  = 5.1 Hz,  $J_{5a,5'}$  = 2.8 Hz, H-5a) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 174.18 (C-2), 170.31 (C-10), 123.33 (C-3a), 104.78 (C-8b), 89.39 (C-7), 83.61 (C-8), 78.68 (C-6), 45.05 (C-9), 43.82 (C-5a), 43.12 (C-8a), 28.73 (C-5) ppm.

**TLC** (DCM/MeOH = 1:1)  $R_f$  = 0.1.  $[\alpha]_D^{23}$  = -10.9.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 318.0103, znaleziono: 318.0106.

**Kwas 2-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-6,7,8-trihydroksy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.72)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.68** (0,04 g, 0,09 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 4.20 (1H, dd,  $J_{8,7}$  = 4.9 Hz,  $J_{8,8a}$  = 3.8 Hz, H-8), 4.15 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 17.5 Hz, H-9), 4.09 (1H, d,  $J_{9',9}$  = 17.5 Hz, H-9'), 4.04–3.97 (2H, m, H-6, H-7), 3.18 (1H, m, H-5), 3.08 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.1 Hz,  $J_{5',5a}$  = 2.9 Hz, H-5'), 2.84 (1H, dd,  $J_{8a,5a}$  = 12.8 Hz,  $J_{8a,8}$  = 3.7 Hz, H-8a), 2.54 (1H, m, H-5a) ppm.

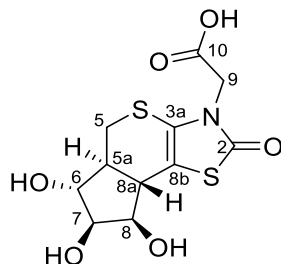
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 176.76 (C-2), 176.46 (C-10), 127.26 (C-3a), 105.32 (C-8b), 85.03 (C-7), 79.94 (C-6), 73.30 (C-8), 49.22 (C-9), 44.64 (C-5a), 43.59 (C-8a), 29.71 (C-5) ppm.

**TLC** (DCM/ MeOH = 1:1)  $R_f$  = 0.1.  $[\alpha]_D^{23}$  = -8.2.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 342.0071, znaleziono: 342.0082.



**Kwas 2-((5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-6,7,8-trihydroxy-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-octowy (3.73)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.69** (0,03 g, 0,07 mmol).

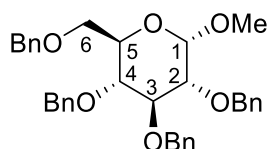
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 4.26 (2H, br s, H-9), 4.03–3.98 (2H, m, H-8, H-7), 3.76 (1H, dd,  $J_{6,5a} = 10.1$  Hz,  $J_{6,7} = 3.1$  Hz, H-6), 3.37 (1H, s, H-5), 3.36–3.23 (1H, m, H-5'), 2.72–2.60 (1H, m, H-8a), 2.11–2.00 (1H, m, C-5a) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 176.81 (C-2), 176.53 (C-10), 125.95 (C-3a), 105.89 (C-8b), 83.21 (C-6), 79.49 (C-7), 74.67 (C-8), 49.29 (C-9), 45.14 (C-5a), 45.00 (C-8a), 31.72 (C-5) ppm.

**TLC** (DCM/MeOH = 1:1)  $R_f = 0.1$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -12.1$ .

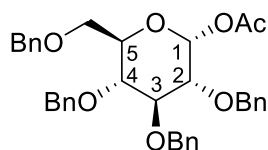
**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.0071, znaleziono: 342.0080.

**2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (3.74)**



Związek **3.74** zsyntezowałam wykorzystując zmodyfikowaną procedurę literaturową.<sup>99</sup> Do D-glukozydu metylu (19,42 g, 10,0 mmol) rozpuszczonego w DMF (100 ml) dodałam 4,8 ekw. 60% zawiesiny NaH oraz 4,4 ekw. bromku benzyli. Reakcję prowadziłam przez 10 godzin, po czym wykonałam ekstrakcję w układzie eter dietylowy: woda. Surowy produkt w postaci bezbarwnego oleju wykorzystałam w kolejnym etapie.

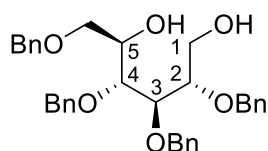
**1-*O*-Acetylo-2,3,4,6-tetra-*O*-benzylo-D-glukopiranozyd (3.75)**



Syntezę przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej.<sup>100</sup> Do roztworu tetra-benzyl-glukozydu metylowego (**3.74**, 5g, 9,0 mmol) w octanie etylu (40 ml) dodałam bezwodnik octowy (50 mL) oraz roztwór kwasu siarkowego w AcOEt (30 ml,  $C_M = 0,05$  M). Ze względu na taką samą polarność substratu i produktu postęp reakcji monitorowałam z wykorzystaniem LRMS. Ostatecznie całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Po tym czasie reakcję zneutralizowałam nasyconym wodnym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ . Dodałam wodę (50 ml) i octan etylu (50 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną osuszyłam bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i odparowałam. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan:AcOEt = 5:1. Wydajność otrzymanego związku **3.78** wynosiła 90% (4,7 g, 8,1 mmol).

LRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 605.26, znaleziono: 605.27.

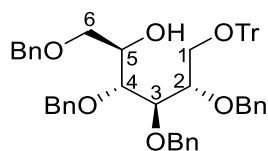
### 2,3,4,6-Tetra-benzyl-heksano-1,5-diol (**3.76**)



Substrat **3.75** (0,31 g, 0,53 mmol) rozpuściłam w mieszaninie dichlorometanu (4 ml) oraz metanolu (4 ml). Następnie całość schłodziłam do 0 °C i dodałam  $\text{NaBH}_4$  (0,06 g, 1,6 mmol), po dodaniu reduktora odstawiłam chłodzenie i prowadziłam do momentu uzyskania temperatury pokojowej. Następnie nieprzereagowany  $\text{NaBH}_4$  rozłożyłam wodą, delikatnie przemywając kolbę, dodałam 5 ml nasyconego wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , zatężyłam, dodałam octan etylu ( $2 \times 15$  ml) i ekstrahowałam. Zebrane fazy organiczne suszyłam bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan: AcOEt = 3:1, 2:1. Wydajność otrzymanego produktu **3.76** wyniosła 75% (0,22 g, 0,4 mmol).

LRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 565.27, znaleziono: 565.27.

### 2,3,4,6-Tetra(benzyl-oksy)-1-(trytylo)hexan-5-ol (**3.77**)



Do roztworu substratu **3.76** (0,19 g, 0,35 mmol) w pirydynie 5 ml dodałam katalityczną ilość DMAP, a następnie chlorek tryfenylometylowy (trytylowy) (0,12 g, 0,42 mmol). Całość mieszałam w temperaturze 80°C przez 48 godzin. Postęp reakcji monitorowałam za pomocą TLC (układ heksan: octan etylu = 2:1). Po zaniku substratu ochłodziłam reakcję do temperatury

pokojujowej, odparowałam pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość naniosłam na żel krzemionkowy. Związek **3.77** oczyściłam chromatograficznie w układzie heksan: octan etylu = 5:1. Wydajność reakcji wyniosła 63% (0,17 g, 0,22 mmol).

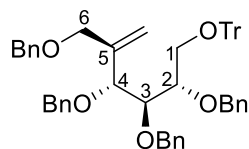
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.47–7.42 (6H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39–7.20 (27H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.07–7.03 (2H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.71 (2H, d,  $J$  = 12.1 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.66 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.61 (1H, d,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.53–4.47 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.40 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.19 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, H-3), 3.94 (2H, m, H-2, H-5), 3.63 (1H, dd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, H-4), 3.61–3.56 (2H, m, H-1), 3.47 (1H, dd,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, H-6), 3.24 (1H, dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 5.2 Hz, H-6'), 2.94–2.89 (1H, m, OH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 143.97 (3C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.45 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.20 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.18 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.13 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.73–126.98 (35C, m,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 86.68 ( $\text{CPh}_3$ ), 79.10 (C-2), 78.48 (C-3), 77.76 (C-4), 74.34 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 73.36 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 73.15 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 72.98 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 71.23 (C-1), 70.71 (C-6), 62.95 (C-5) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{53}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 807.3655, znaleziono: 807.3662.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 2:1)  $R_f$  = 0.85.  $[\alpha]_D^{23}$  = -21.3.

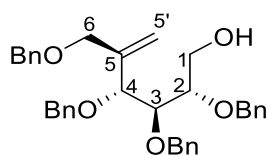
### 2,3,4,6-Tetra(benzylo)-5-winylo-1-(trytylo)heksan (**3.79**)



Substrat **3.78** (0,87 g, 1,11 mmol) rozpuściłam w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dodałam sita molekularne o rozmiarze porów 4 Å, a następnie PDC (2,92 g, 7,76 mmol). Postęp reakcji monitorowałam za pomocą TLC w układzie toluen/AcOEt = 6:1 i prowadziłam w temperaturze pokojowej do momentu otrzymania mniej polarnego produktu (24 godziny). Całość przesączyłam przez celit i wykorzystałam do następnej reakcji bez uprzedniego doczyszczania. W drugim etapie przeprowadziłam reakcję Wittiga. Bromek metylotrifenylofosfoniowy (2,46 g, 6,9 mmol) oraz *tert*-butanolan potasu (0,75 g, 6,67 mmol) rozpuściłam w toluenie (25 ml). Mieszaninę ogrzałam do 80°C i w tej temperaturze mieszałam przez 3 godziny. Następnie wkropiłam roztwór ketonu (1,15 mmola) rozpuszczony w toluenie (15 ml). Po 40 minutach obserwowałam całkowity zanik substratu (TLC heksan/ AcOEt = 10:1). Mieszaninę przesączyłam przez celit, a następnie całość zateżyłam. Produkt **3.79** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan/ AcOEt = 10:1. Wydajność reakcji po dwóch etapach wyniosła 86% (0,7 g, 0,95 mmol). Obecność produktu została potwierdzona za pomocą HRMS.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $C_{54}H_{52}O_5Na$   $[M+Na]^+$ : 803.3846, oznaczono: 803.3845.

### 2,3,4,6-Tetra(benzylo)-5-winylo-1-ol (3.80)



Substrat **3.79** (2.67 g, 3.4 mmol) rozpuściłam w mieszaninie dichlorometanu i metanolu w stosunku 1:1 (18 ml), dodałam katalityczną ilość kwasu para-toluenosulfonowego, mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Po nocy zneutralizowałam  $Et_3N$  i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan/ AcOEt = 3:1, otrzymując związek **3.80**. Wydajność reakcji wyniosła 76%.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.52–7.07 (20H, m,  $H_{Ar}$ ), 5.42 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H-5'), 5.33 (1H, d,  $J$  = 1.9 Hz, H-5'), 4.74–4.65 (2H, m,  $OCH_2Bn$ ), 4.60–4.53 (3H, m,  $OCH_2Bn$ ), 4.52–4.45 (2H, m,  $OCH_2Bn$ ), 4.33 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz,  $OCH_2Bn$ ), 4.27 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz, H-4), 4.07 (1H, d,  $J$  = 12.7 Hz, H-6), 3.98 (1H, d,  $J$  = 12.7 Hz, H-6), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, H-3), 3.67–3.60 (2H, m, H-1, H-2), 3.46 (1H, dt,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, H-1), 2.02 (1H, s, OH) ppm.

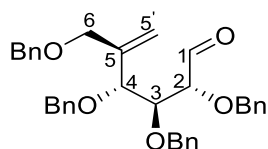
$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 142.51 (C-5), 138.46 ( $C_{Ar}$ ), 138.26 ( $C_{Ar}$ ), 138.19 ( $C_{Ar}$ ), 137.96 ( $C_{Ar}$ ), 128.58–127.59 (20C, m,  $C_{Ar}$ ), 116.73 (C-5'), 80.77 (C-4), 80.53 (C-3), 79.12 (C-2), 74.90 ( $OCH_2Bn$ ), 72.65 ( $OCH_2Bn$ ), 72.62 ( $OCH_2Bn$ ), 70.95 ( $OCH_2Bn$ ), 70.40 (C-6), 61.62 (C-1) ppm.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 3:1)  $R_f$  = 0.35.  $[\alpha]_D^{23}$  = -27,7.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $C_{35}H_{38}O_5Na$   $[M+Na]^+$ : 561.2615, znaleziono: 561.2617.

**AE** obliczono dla:  $C_{35}H_{38}O_5$  (538.68): C, 78.04; H, 7.11; znaleziono: C, 78.06; H, 7.13.

### 2,3,4-Tris(benzyloksy)-5-((benzyloksy)metyl)heks-5-enal (3.81)

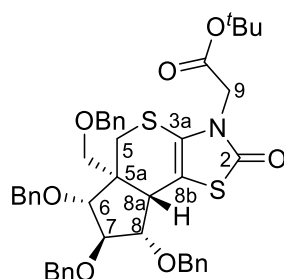


Alkohol **3.80** (0,2 g, 0,37 mmol) rozpuściłam w dichlorometanie (7 ml), następnie dodałam sита molekularne 4 Å, zostawiłam na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie pozostałość poreakcyjną naniosłam na żel i oczyściłam chromatograficznie w układzie 9:1 heksan:ocatn etylu, otrzymując związek **3.81** z 60% wydajnością.

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.56 (1H, s, H-1), 7.35–7.17 (20H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.39 (1H, d,  $J$  = 1.7 Hz, H-5'), 5.30 (1H, d, H-5'), 4.67 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.54–4.41 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.38–4.32 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.08–3.99 (3H, m, H-3, H-4, H-6), 3.94 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz, H-6), 3.88 (1H, d,  $J$  = 4.1 Hz, H-2) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 201.35 (C-1), 142.12 (C-5), 138.09 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.77 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.74 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.34 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.46–126.85 (20C, m,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.33 (C-5'), 82.36 (C-4), 80.77 (C-3), 80.54 (C-2), 74.43 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 73.18 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 72.75 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 71.30 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 70.40 (C-6) ppm.

**Ester-*tert*-butylo-6,7,8-tri(benzyloksy)-5a-(benzyloksy)-2-oxo-5,5a,6,7,8,8a-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-3(2*H*)-yl** (**3.83**)



Do aldehydu **3.81** (0,15 g, 0,28 mmol) rozpuszczonego w etanolu (10 ml) dodałam 4-tiokso-1,3-tiazolidyn-2-on (0,09 g, 0,30 mmol), ogrzałam do 80 °C i mieszałam przez 12 godzin. Po tym czasie odparowałam rozpuszczalnik, a następnie mieszaninę rozpuściłam w acetonitrylu (10 ml), dodałam  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,04 g, 0,28 mmol) i wkropliłam bromooctan *tert*-butyłu (0,6 g, 0,03 mmol) i mieszałam w temperaturze 80°C przez 4 godziny. Po tym czasie odparowałam rozpuszczalnik, a powstałą mieszaninę naniosałam na żel krzemionkowy. Oczyszczałam chromatograficznie w układzie 20:1 [toluen:AcOEt]. Wydajność reakcji wyniosła 25% (70 mg, 0,09 mmol).

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.40–7.17 (20H, m, Ar-H), 4.80 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.62–4.53 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 4.51–4.45 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 4.43–4.37 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 4.32 (1H, d,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.28 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz, H-6), 4.14 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.04–3.96 (3H, m,  $\text{OCH}_2$ , 2 × H-9), 3.57 (2H, m, H-7, H-8), 2.79 (1H, d,  $J$  = 4.7 Hz, H-8a), 2.65 (2H, m, 2 × H-5), 1.26 (9H, s,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ) ppm.

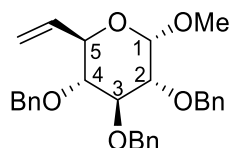
**$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 179.91 (C-10), 178.13 (C-2), 140.05 (C-3a), 138.26 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.85 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.58 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.44 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.56–127.48 (20C, m,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 97.34 (C-8b), 90.84 (C-6), 82.88 ( $\text{C}_{\text{quatr}}$ ,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 78.78 (C-8), 73.79 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.85( $\text{OCH}_2$ ), 72.50 ( $\text{OCH}_2$ ), 71.98

(OCH<sub>2</sub>), 68.08 (OCH<sub>2</sub>), 67.13 (C-7), 44.51 (C-9), 38.55 (C-5a), 32.76 (C-5), 29.64 (3C, O<sup>t</sup>Bu) 28.51 (C-8a) ppm.

**TLC** (heksan/AcOEt = 2:1) R<sub>f</sub> = 0.55. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -30.6.

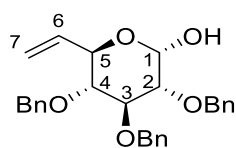
**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 765.2815, oznaczono: 765.2817.

### 2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6-winyloglukopiranozyd metylu (**3.86**)



Związek **3.86** zsyntezowałam wykorzystując zmodyfikowaną procedurę literaturową.<sup>101</sup> Do substratu **3.25** (1,0 g, 2,15 mmol) rozpuszczonego w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dodałam odczynnik Dess-Martina (1,0 g, 2,37 mmol). Reakcję prowadziłam pod argonem w temperaturze pokojowej. Po 2 godzinach na płytce TLC (układ heksan:AcOEt=4:1) nie obserwowałam obecności substratu. Mieszaninę przesączałam przez celit, zateżyłam, aldehyd **3.85** użyłam bez wcześniejszego oczyszczania. W kolejnym etapie reakcji początkowo przygotowałam odczynnik Wittiga. W tym celu rozpuściłam bromek metylotrifenylofosfoniowy (2,76 g, 7,74 mmola) oraz tert-butanolan potasu (0,84 g, 7,48 mmola) w toluenie (20 ml) i ogrzałam do 80°C kontynuując reakcję przez 3 godziny. Po tym czasie dodałam przygotowany aldehyd **3.85**, rozpuszczony w 7 ml toluenu. Mieszałam przez 10 godzin w 80°C, przesączałam przez celit. Mieszaninę zateżyłam, a produkt **3.86** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 9:1 heksan:AcOEt. Wydajność reakcji po dwóch etapach wyniosła 67% (0,66 g, 1,4 mmol).

### (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,3,4-Tri(benzyloksy)-6-winył-pirano-1-ol (**3.87**)



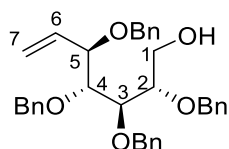
Do roztworu (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tri(benzyloksy)-6-vinylotetrahydro-2*H*-piranozydu metylu **3.86** (0,35 g, 1,04 mmola) w kwasie octowym (10 ml) dodałam 2 M roztwór TfOH (2 ml) i mieszałam w temperaturze 80°C. Po tym czasie mieszaninę ochłodziłam do temperatury pokojowej i dodałam Et<sub>2</sub>O (30 ml) oraz schłodzony nasycony wodny roztwór NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Rozdzielałam fazy, fazę wodną przemyłam 2 × 20 ml eterem dietylowym, osuszyłam MgSO<sub>4</sub> i odparowałam. Oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie od 9:1 do 3:1

heksan:AcOEt otrzymując produkt **3.87** (0, 14 g, 0,3 mmol) w postaci białego ciała stałego z 40% wydajnością.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.40–7.22 (15H, m, Ar-H), 5.90 (1H, ddd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, H-6), 5.47 (1H, dd,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, H-7), 5.34 (1H, dd,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, H-7'), 4.96 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.93 (1H, ddd,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, H-5), 4.68–4.58 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , H-1), 4.55 (2H, d,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.17 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz, H-2), 3.92 (1H, dd,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, H-3), 3.63 (1H, dd,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, H-4), 2.26 (1H, s, OH) ppm.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 469.21, oznaczono: 469.20.

### (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetrabenzylo-hept-6-en-1-ol (**3.94**)



Do roztworu substratu **3.91** (0,3g, 0,7 mmol) w pirydynie (7 ml) dodałam katalityczną ilość DMAP oraz chlorek trytylu (0,27g, 0,98 mmol), mieszałam przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałam eter dietylowy ( $2 \times 15$  ml), wodę i wykonałam ekstrakcję. Zebrane fazy organiczne suszyłam bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan: AcOEt = 5:1. Następnie wykonałam reakcję benzylowania drugorzędowej grupy hydroksylowej w DMF jako rozpuszczalniku (15 ml), dodałam katalityczną ilość imidazolu, 2 ekwiwalenty 60% NaH (0,05g, 1,07 mmol) oraz wkropiłam bromek benzylu (0,12g, 0,65 mmol). Mieszałam w temperaturze pokojowej przez 8 godzin po czym dodałam eter dietylowy i wodę, rozdzieliłam fazy. Warstwę organiczną przemyłam solanką, osuszyłam i zatężyłam, produkt **3.93** bez doczyszczania użyłam w kolejnym etapie. Do związku **3.93** rozpuszczonego w mieszaninie DCM (3 ml) : MeOH (3 ml) dodałam kwas para-toluenosulfonowy (9 mg, 0,05 mmol) i mieszałam do momentu pojawienia się bardziej polarnego produktu, kontrolując reakcję za pomocą TLC (układ heksan: AcOEt 3:1). Następnie wykonałam ekstrakcję w układzie DCM:  $\text{H}_2\text{O}$ , osuszyłam, zatężyłam i oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan: AcOEt 3:1, otrzymując produkt **3.94** po 3 etapach z wydajnością 68%.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.36–7.23 (20H, m, OBn), 5.97 (1H, ddd,  $J$  = 17.8 Hz,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 7.9 Hz, H-6), 5.40–5.30 (2H, m, H-7), 4.82 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.66–4.60 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.56 (3H, d,  $J$  = 13.7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.19 (1H, d,  $J$  = 11.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ),

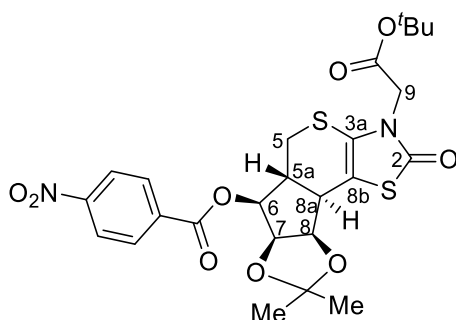
4.03 (1H dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, H-5), 3.84 (2H, m, H-4, H-2), 3.72 (1H, ddd,  $J = 11.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, H-1), 3.65 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-3), 3.56 (1H, dd,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, H-1), 2.03 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz, OH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138.47$  ( $C_{Ar}$ ), 138.42 ( $C_{Ar}$ ), 138.37 ( $C_{Ar}$ ), 138.18 ( $C_{Ar}$ ), 135.78 (C-6), 128.72–127.43 (20C, m,  $C_{Ar}$ ), 119.67 (C-7), 80.62 (C-5), 80.60 (C-4), 78.95 (C-3), 78.86 (C-2), 74.64 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 73.87 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 72.59 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 69.96 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 61.80 (C-1) ppm.

LRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 561.27, znaleziono: 56.27.

TLC (heksan/AcOEt = 3:1)  $R_f = 0.25$ .  $[\alpha]_D^{23} = -19.3$ .

**(6*S*,6*aR*,9*aR*)-3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-7,8-izopropylidocyklopenta-tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-4-nitrobenzoesan (3.99)**



Do roztworu substratu **3.65** (0,33 g, 0,9 mmola) w acetonie (10 ml) dodałam 2,2-DMP (188 mg, 1,8 mmol) oraz katalityczną ilość kwasu *para*-toluenosulfonowego. Po dwóch godzinach prowadzenia reakcji na płytce TLC obserwowałam wyłącznie produkt, dlatego dodałam 100  $\mu\text{l}$  trietyloaminy celem zobojętnienia mieszaniny. Następnie przeprowadziłam ekstrakcję z wykorzystaniem toluenu (50 ml) i wody (30 ml), a zebrane frakcje organiczne przemyłam solanką (20 ml), osuszyłam bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i wykorzystałam w kolejnym etapie bez oczyszczania. Związek **3.98** z zabezpieczonymi dwoma grupami hydroksylowymi (C-7, C-8) za pomocą grupy izopropylidenu (0,06 g, 0,13 mmola) przedmuchałam argonem i rozpuściłam w suchym THF, dodałam trifenylofosfinę (0,11 g, 0,4 mmol), a następnie kwas 4-nitro-benzoowy (0,07g, 0,4 mmol) i ochłodziłam całość do temperatury  $0^\circ\text{C}$ , po czym wkraplałam DEAD. Reakcję prowadziłam w obecności gazu inertnego. Po wkropleniu DEAD odstawiałam chłodzenie i po 30 minutach ogrzałam reakcję do  $60^\circ\text{C}$ . Po godzinie obecny był wyłącznie produkt reakcji. Dodałam AcOEt (10 ml) do mieszaniny, wodę (10 ml) i rozdzieliłam fazy. Otrzymany związek **3.99** oczyściłam na płycie preparatywnej w układzie 3:1 [heksan:AcOEt]. Wydajność reakcji po dwóch etapach wyniosła 55% (150 mg, 0,26 mmol).



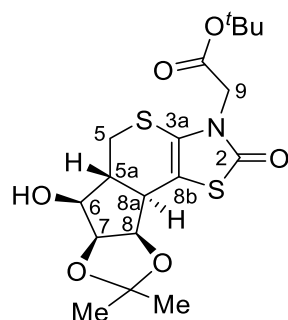
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.35–8.31 (2H, m, Ar-H<sub>Ar</sub>), 7.89–7.86 (2H, m, Ar-H), 5.26 (1H, dd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, H-8), 4.80 (1H, dd,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, H-7), 4.53 (1H, m, H-6), 4.36 (1H, d,  $J$  = 17.7 Hz, H-9), 4.28–4.21 (1H, m, H-9'), 3.41 (1H, m, H-5), 3.18 (1H, dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, H-5'), 2.89 (1H, dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, H-5a), 2.71 (1H, dddd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, H-8a), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.48 (9H, m, O<sup>t</sup>Bu), 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.03 (C-2), 167.21 (C=O), 165.97 (C=O), 130.99 (C<sub>Ar</sub>), 128.87 (C<sub>Ar</sub>), 123.72 (C<sub>Ar</sub>), 123.59 (C<sub>Ar</sub>), 121.46 (C-3a), 114.99 (C<sub>quatr</sub>), 101.53 (C-8b), 84.47 (C-7), 83.08 (C<sub>quatr</sub>, O<sup>t</sup>Bu), 80.51 (C-8), 80.19 (C-6), 45.76 (C-8a), 44.90 (C-9), 44.71 (C-5a), 29.54 (C-5), 28.00 (3C, O<sup>t</sup>Bu), 27.32 (CH<sub>3</sub>), 25.17 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 587.1134, oznaczono: 587.1137.

**TLC** (heksan/ AcOEt = 1:1) R<sub>f</sub> = 0.7. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -45.9.

**Ester**      *tert*-butylo-2-((6*S*,6*aS*,9*aR*)-6-hydroxy-7,8-cyklopenta-tiopirano[2,3-*d*]tiazolu (3.100)



Do roztworu substratu **3.99** (0,05 g, 0,09 mmol) w metanolu (2 ml) dodałam roztwór C<sub>M</sub>=0.05 M MeONa (0,018 mmol, 36  $\mu$ l) i mieszałam przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałam aktywowany Amberlyst (100 mg), a po kolejnych 10 minutach całość przesączałam przez filtr strzykawkowy. Związek oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej w układzie heksan:AcOEt od 7:3 do 1:1. Wydajność reakcji wyniosła 77% (8 mg, 0,02 mmol).

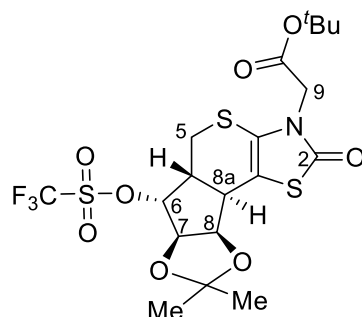
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.51 (1H, dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 3.5 Hz, H-7), 4.41 (1H, m, H-6), 4.32–4.22 (2H, m, 2  $\times$  H-9), 3.92 (1H, dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, H-8), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 3.1 Hz, H-5), 3.19 (1H, m, H-5'), 2.69–2.61 (1H, m, H-5a), 2.37 (1H, dddd,  $J$  = 12.6 Hz,  $J$  = 11.6 Hz,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 3.2 Hz, H-8a), 1.61 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.49 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 1.45 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.21 (C-2), 165.94 (C-10), 121.45 (C-3a), 114.43 ( $\text{C}_{\text{quatr}}$ ), 102.07 (C-8b), 87.13 (C-7), 82.94 ( $\text{C}_{\text{quatr}}$ , O<sup>t</sup>Bu), 80.34 (C-6), 78.91 (C-8), 46.89 (C-8a), 44.90 (C-9), 44.31 (C-5a), 29.41 (C-5), 27.96 ( $\text{CH}_3$ ), 27.95 (3C, O<sup>t</sup>Bu), 27.18 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

TLC (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.45.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = 80.3.

AE obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$  (415.52): C, 52.03; H, 6.06; N, 3.37; znaleziono: C, 52.15; H, 6.36; N, 3.51.

**Ester *tert*-butylo-2-((5*aR*,6*R*,6*aR*,9*aR*,9*bR*)-7,8-izopropyl-2-oxo-6-((trifluorometylo)sulfonylo)-5,5*a*,6,6*a*,9*a*,9*b*-tiopirano[2,3-*d*]thiazolu (3.103)**



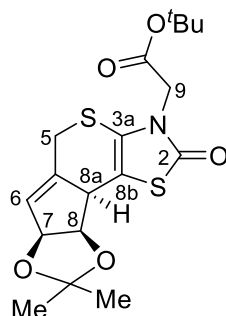
Do substratu **3.65** (0,08 g, 0,193 mmol) rozpuszczonego w suchym dichlorometanie (5 ml) dodałam pirydynę (46  $\mu\text{l}$ ) i schłodziłam do temperatury  $0^\circ\text{C}$ , a następnie wkropiłam bezwodnik kwasu trifluorometanosulfonowego (82 mg, 0,29 mmol) i mieszałam przez 30 minut. Po tym czasie nie obserwowałam substratu. Do mieszaniny dodałam  $\text{CHCl}_3$  (5 ml), nasycony wodny roztwór  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) i rozdzielałam fazy. Fazę wodną przemyłam  $\text{CHCl}_3$  oraz zebrane fazy organiczne przemyłam solanką (5 ml). Związek **3.103** oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii flash w układzie 87:13 heksan:AcOEt. Wydajność reakcji wynosiła 40% (53 mg, 0,09 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.93–4.90 (1H, m, H-6), 4.81 (1H, dd,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 3.2 Hz, H-7), 4.51–4.47 (1H, m, H-8), 4.34 (1H, d,  $J$  = 17.7 Hz, H-9), 4.25 (1H, d,  $J$  = 17.7 Hz, H-9'), 3.34–3.29 (1H, m, H-5), 3.24 (1H, dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, H-5'), 2.76 (2H, m, H-5a, H-8a), 1.53 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu), 1.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 570.0514, oznaczono: 570.0517.

TLC (heksan/ AcOEt = 1:1)  $R_f$  = 0.5.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = -32.7.

**Ester *tert*-butylo-2-((6*aS*,9*aR*,9*bR*)-7,8-izopropyllo-cyklopenta-thiopyrano[2,3-*d*]tiazolu (3.104)**

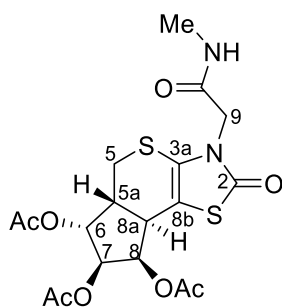


Do roztworu substratu **3.103** (0,32 g, 0,58 mmol) w dimetyloformamidzie (5 ml) dodałam  $\text{NaN}_3$  (57 mg, 0,87 mmol). Całość ogrzewałam w  $60^\circ\text{C}$ , a po kilku minutach nie obserwowałam substratu. Do mieszaniny dodałam wodę, a związek wyekstrahowałam octanem etylu ( $2 \times 10$  ml). Fazy organiczne przemyłam solanką, a surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie 3:1 heksan:AcOEt, otrzymując produkt **3.104** z wydajnością 58% (140 mg, 0,35 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 5.23\text{--}5.21$  (1H, m), 4.79 (1H, m), 4.26 (2H, m), 3.82–3.78 (1H, m), 3.74–3.69 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.30 (6H, br s) ppm.

**LRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 420.10, oznaczono: 420.09.

**(5*aR*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-3-Metylamino-2-oxo-2,3,5,5*a*,6,7,8,8*a*-cyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazolo-6,7,8-triacetyl (3.105)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (0,07 g, 0,16 mmol). Produkt oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie octan etylu: heksan od 7:3 do 4:1. Wydajność reakcji wyniosła 89% (63 mg, 0,14 mmol).

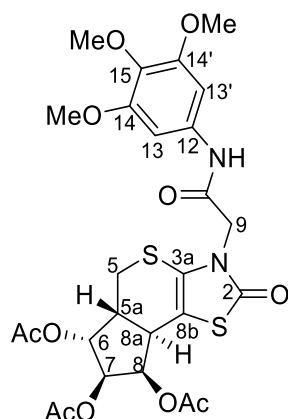
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.02$  (1H, br s, NH), 5.57 (1H, dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 3.9$  Hz, H-8), 5.30 (2H, m, H-7, H-6), 4.32 (1H, d,  $J_{9,9'} = 16.1$  Hz, H-9), 4.22 (1H, d,  $J_{9,9'} = 16.1$  Hz, H-9'), 3.20 (1H, m, H-5), 3.11–3.05 (2H, m, H-5', H-8a), 2.97 (1H, ddd,  $J = 12.1$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, H-5a), 2.81 (3H, d,  $J = 4.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (3H, s,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.05 (3H, s,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.02 (3H, s,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 171.42 (C-10), 169.96 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 169.76 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 169.07 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 166.52 (C-2), 123.57 (C-3a), 100.13 (C-8b), 79.18 (C-7), 76.92 (C-6), 70.75 (C-8), 47.13 (C-9), 41.88 (C-5a), 40.79 (C-8a), 27.05 (C-5), 26.42 ( $\text{CH}_3$ ), 20.63 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 20.59 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 20.37 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ] ppm.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 481.0713, oznaczono: 481.0713.

TLC (octan etylu/ heksan = 3:1)  $R_f$  = 0.25.  $[\alpha]_D^{23}$  = 58.9.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-2-Okso-3-(2-okso-2-((3,4,5-trimetoksyfenyl)amino)ethyl)-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazolo-6,7,8-triacetylu (3.106)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (0,07 g, 0,16 mmol). Product oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie octan etylu: heksan od 7:3 do 4:1. Wydajność reakcji wyniosła 88% (85 mg, 0,14 mmol).

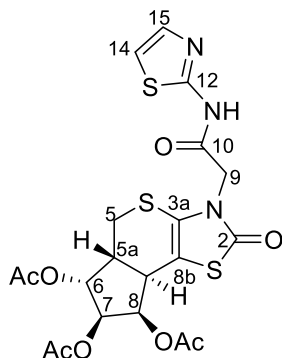
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.19 (1H, br s, NH), 6.80 (2H, s, Ar-H), 5.61 (1H, dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, H-8), 5.34–5.30 (2H, m, H-6, H-7), 4.47 (1H, d,  $J$  = 15.7 Hz, H-9), 4.39 (1H, d,  $J$  = 15.7 Hz, H-9'), 3.82 (6H, s, 2  $\times$  OMe), 3.79 (3H, s, OMe), 3.24 (1H, m, H-5), 3.12 (2H, ddd,  $J$  = 19.6 Hz,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, H-5', H-8a), 3.01 (1H, m, H-5a), 2.10 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.08 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.05 (3H, s,  $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.11 (C-10), 169.98 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 169.77 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 169.07 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 163.93 (C-2), 153.26 (2  $\times$  C-14), 134.87 (C-15), 133.38 (C-12), 123.77 (C-3a), 100.48 (C-8b), 97.37 (2  $\times$  C-13), 79.19 (C-7), 76.86 (C-6), 70.73 (C-8), 60.93 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.12 (2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 48.43 (C-9), 41.90 (C-5a), 40.79 (C-8a), 27.13 (C-5), 20.63 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 20.62 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ], 20.37 [ $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ] ppm.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 611.1356, oznaczono: 611.1369.

TLC (octan etylu/heksan = 3:1)  $R_f$  = 0.25.  $[\alpha]_D^{23}$  = 66.8.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-2-Okso-3-(2-okso-2-(tiazol-2-amino)ethyl)-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.107)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (0,07 g, 0,16 mmol). Produkt oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie heksan:octan etylu od 1:1 do 0.25:0.75. Wydajność reakcji wyniosła 80% (66 mg, 0,13 mmol).

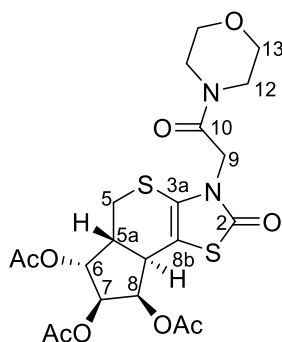
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11.99 (1H, s, NH), 7.51 (1H, d,  $J_{15,14}$  = 3.6 Hz, H-15), 7.04 (1H, d,  $J_{14,15}$  = 3.6 Hz, H-14), 5.62 (1H, dd,  $J_{6,5a}$  = 5.3 Hz,  $J_{6,7}$  = 3.9 Hz, H-6), 5.36–5.29 (2H, m, H-7, H-8), 4.69 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 16.7 Hz, H-9), 4.58 (1H, d,  $J_{9',9}$  = 16.7 Hz, H-9'), 3.24 (1H, m, H-5), 3.14–3.09 (2H, m, H-5a, H-5'), 3.02 (1H, ddd,  $J_{8a,5a}$  = 12.1 Hz,  $J_{8a,8}$  = 6.4 Hz,  $J_{8a,7}$  = 2.9 Hz, H-8a), 2.10 (6H, s, 2 × OC(O)CH<sub>3</sub>), 2.05 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.34 (C-10), 170.00 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.82 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.07 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 163.99 (C-2), 158.85 (C-12), 136.73 (C-15), 123.02 (C-3a), 114.35 (C-14), 100.42 (C-8b), 79.14 (C-7), 77.00 (C-8), 70.74 (C-6), 45.98 (C-9), 42.00 (C-8a), 40.78 (C-5a), 27.16 (C-5), 22.42 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.64 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.38 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 550.0392, oznaczono: 550.0388.

**TLC** (octan etylu/ heksan = 3:1) R<sub>f</sub> = 0.3. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 28.8.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-3-(2-Morfolino-2-oksoetyl)-2-okso-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.108)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (0,09 g, 0,20 mmol). Product oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie dichlorometan:izopropanol od 30:1 do 20:1. Wydajność reakcji wyniosła 85% (88 mg, 0,17 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.60 (1H, dd,  $J_{6,5a}$  = 5.3 Hz,  $J_{6,7}$  = 4.0 Hz, H-6), 5.33 (1H, dd,  $J_{7,8}$  = 2.75 Hz,  $J_{7,6}$  = 4.9 Hz, H-7), 5.27 (1H, m, H-8), 4.46 (2H, m, H-9), 3.72 (4H, m, H-12, H-12'), 3.63 (2H, t,  $J$  = 4.9 Hz, H-13), 3.52–3.47 (2H, m, H-13'), 3.23 (1H, m, H-5), 3.10 (2H, m, H-5', H-5a), 3.01 (1H ddd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, H-8a), 2.09 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>), 2.08 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>), 2.04 (3H, s, OC(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

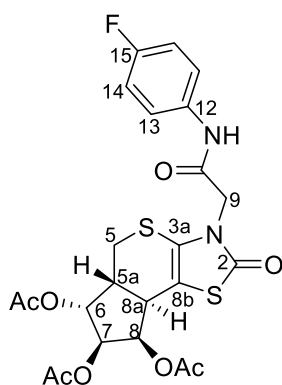
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.17 (C-10), 170.01 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.82 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.06 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 163.99 (C-2), 123.17 (C-3a), 99.75 (C-8b), 79.14 (C-7), 77.04 (C-8) 70.77 (C-6), 66.71 (C-12), 66.31 (C-12'), 45.34 (C-11'), 44.11 (C-9), 42.54 (C-11), 42.11 (C-8a), 40.79 (C-5a), 27.05 (C-5), 20.64 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.59 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.38 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 537.0981, oznaczono: 537.0977.

**TLC** (dichlorometan/ metanol = 20:1) R<sub>f</sub> = 0.4. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 42.7.

**AE** obliczono: dla C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> (514.56): C, 49.02; H, 5.09; N, 5.44; oznaczono: C, 49.47; H, 5.02; N, 5.33.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-3-(2-((4-Fluorofenyl)amino)-2-oksoetyl)-2-okso-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.109)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (0,07 g, 0,16 mmol). Product oczyściłam na płycie preparatywnej w układzie octan etylu: heksan 2:1. Wydajność reakcji wyniosła 75% (64 mg, 0,12 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.23 (1H, br s, NH), 7.48–7.42 (2H, m, Ar-H), 6.98 (2H, m, Ar-H), 5.60 (1H, dd,  $J_{6,7}$  = 5.2 Hz,  $J_{6,5a}$  = 3.8 Hz, H-6), 5.32 (2H, m, H-7, H-8), 4.48 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 15.9 Hz, H-9), 4.40 (1H, d,  $J_{9,9'}$  = 15.9 Hz, H-9'), 3.23 (1H, m, H-5), 3.11 (2H, m, H-5a,

H-5'), 3.00 (1H, m, H-8a), 2.10 (3H, s, [OC(O)CH<sub>3</sub>]), 2.08 (3H, s, [OC(O)CH<sub>3</sub>]), 2.05 (3H, s, [OC(O)CH<sub>3</sub>]) ppm.

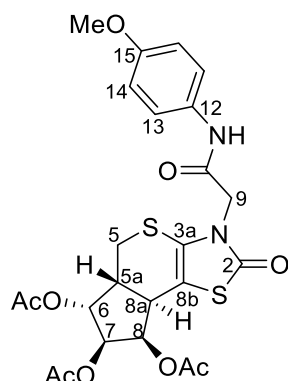
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.04 (C-10), 169.97 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.78 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 169.07 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 164.06 (C-2), 159.53 (C-15, d, J<sub>C-F</sub> = 240.0 Hz), 133.22 (C-12), 123.76 (C-3a), 121.70 (2C, C-13, d, J<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz), 115.64 (2C, C-14, d, J<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 100.49 (C-8b), 79.18 (C-7), 76.87 (C-8), 70.73 (C-6), 48.11 (C-9), 41.91 (C-8a), 40.79 (C-5a), 27.11 (C-5), 20.63 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.61 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 20.37 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 561.0778, oznaczono: 561.0778.

**TLC** (octan etylu/ heksan = 2:1) R<sub>f</sub> = 0.45. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -49.9.

**AE** obliczono dla: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (538.56): C, 51.29; H, 4.30; N, 5.20; S, 11.91; oznaczono: C, 51.21; H, 4.33; N, 5.20; S, 11.85.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-3-(2-((4-Metoksyfenyl)amino)-2-oksoetyl)-2-oxo-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.110)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.68** (50 mg, 0,11 mmol). Produkt oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie octan etylu: heksan od 7:3 do 4:1. Wydajność reakcji wyniosła 89% (55 mg, 0,1 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.30 (1H, s, NH), 7.55–7.51 (2H, m, Ar-H), 6.89–6.85 (2H, m, Ar-H), 5.62 (1H, dd, J<sub>8,7</sub> = 5.3 Hz, J<sub>8,8a</sub> = 4.0 Hz, H-8), 5.33 (1H, dd, J<sub>7,8</sub> = 5.3 Hz, J<sub>7,6</sub> = 2.0 Hz, H-7), 5.25 (1H, dd, J<sub>6,5a</sub> = 6.4 Hz, J<sub>6,7</sub> = 2.0 Hz, H-6), 4.50 (1H, d, J<sub>9,9'</sub> = 16.9 Hz, H-9), 4.41 (1H, d, J = 16.9 Hz, H-9'), 3.76 (3H, s, OMe), 3.33 (1H, m, H-5), 3.27 (1H, dd, J<sub>8a,5a</sub> = 12.7 Hz, J<sub>8a,8</sub> = 4.0 Hz, H-8a), 3.20 (1H, dd, J<sub>5',5</sub> = 12.2 Hz, J<sub>5',5a</sub> = 2.9 Hz, H-5'), 2.96 (1H, dddd, J<sub>5a,8a</sub> = 12.8 Hz, J<sub>5a,5</sub> = 11.8 Hz, J<sub>5a,6</sub> = 6.4 Hz, J<sub>5a,5'</sub> = 2.9 Hz, H-5a), 2.07 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>) ppm.

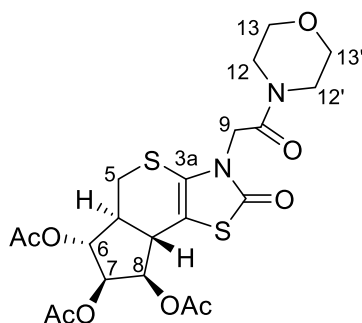
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ = 170.21 (C-10), 169.64 (C-2), 163.60 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 163.50 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 163.94 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 156.19 (C-15), 128.43 (C-12), 123.73 (C-3a), 120.87 (2 ×

C-13 lub C-14), 113.84 (2 × C-14 lub C-13), 99.03 (C-8b), 79.17 (C-7), 77.02 (C-6), 70.95 (C-8), 54.75 (OCH<sub>3</sub>), 45.91 (C-9), 42.27 (C-5a), 40.50 (C-8a), 26.75 (C-5), 19.70 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 19.68 [OC(O)CH<sub>3</sub>], 19.43 [OC(O)CH<sub>3</sub>] ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 573.0977, oznaczono: 573.0977.

**TLC** (octan etylu/ heksan = 3:1) R<sub>f</sub> = 0.4. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 16.8.

**(5a*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-(2-Morfolino-2-oksoetyl)-2-okso-2,3,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrocyclopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-6,7,8-triacetylu (3.111)**



Produkt otrzymałam korzystając z ogólnej procedury E wychodząc ze związku **3.69** (90 mg, 0,20 mmol). Produkt oczyściłam z wykorzystaniem chromatografii typu flash w układzie dichlorometan:izopropanol od 30:1 do 20:1. Wydajność reakcji wyniosła 85% (88 mg, 0,17 mmol).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.38 (1H, dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, H-6), 5.01 (1H, dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, H-7), 4.98 (1H, dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, H-8), 4.48 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, H-9), 4.40 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, H-9'), 3.70–3.74 (4H m, H-13, H-13'), 3.52–3.48 (4H, m, H-13, H-13'), 3.30 (1H, m, H-5), 3.24 (1H, dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 3.1 Hz, H-5'), 3.05 (1H, dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 11.4 Hz, H-5a), 2.45–2.35 (1H, m, H-8a), 2.14–2.06 (9H, s, 3 × [OC(O)CH<sub>3</sub>]) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.15, 170.50, 169.40, 169.20, 163.95, 122.84, 100.25, 79.01, 74.82, 72.49, 66.70 (2C), 45.32 (2C), 44.01, 42.54, 40.34, 29.76, 20.75, 20.50, 20.37 ppm.

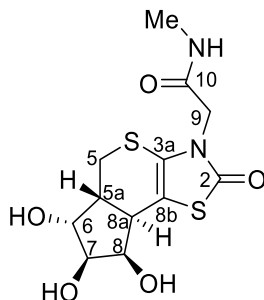
**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 537.0981, znaleziono: 537.0977.

**TLC** (dichlorometan/ metanol = 20:1) R<sub>f</sub> = 0.4. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 42.7.

**AE** obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> (514.56): C, 49.02; H, 5.09; N, 5.44; oznaczono: C, 49.47; H, 5.02; N, 5.33.



***N*-Metylo-2-((5*aR*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-trihydroksy-2-okso-5,5*a*,6,7,8,8*a*-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-3(2*H*)-yl)acetamidu (3.112)**



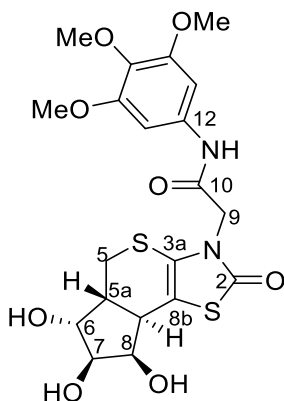
Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D korzystając ze związku **3.105** jako substratu (63 mg, 0,14 mmol). Reakcja postępowała z ilościową wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 4.30 (2H, dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, H-9), 4.20 (1H, dd,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, H-6), 3.99 (2H, m, H-7, H-8), 3.17 (1H, m, H-5), 3.08 (1H, dd,  $J_{5',5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5',5a}$  = 3.0 Hz, H-5'), 2.84 (1H, dd,  $J_{5a,5}$  = 12.0 Hz,  $J_{5a,5'}$  = 3.0 Hz, H-5a), 2.63 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.54–2.49 (1H, m, H-8a) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 174.33 (C-10), 169.04 (C-2), 123.94 (C-3a), 103.31 (C-8b), 82.35 (C-7), 77.21 (C-8), 70.58 (C-6), 45.55 (C-9), 41.96 (C-8a), 40.86 (C-5a), 27.12 (C-5), 25.84 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 355.0395, oznaczono: 355.0392.

**2-((5*aR*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-Trihydroksy-2-okso-5,5*a*,6,7,8,8*a*-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-3(2*H*)-yl)-*N*-(3,4,5-trimetoksyfenyl)acetamidu (3.113)**



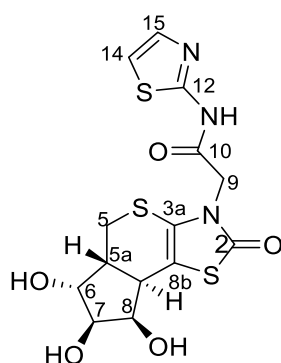
Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.106** (85 mg, 0,14 mmol). Reakcja postępowała z ilościową wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 6.92 (2H, s, Ar-H), 3.98 (1H, dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 4.0 Hz), 3.82 (1H, dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 1.7 Hz), 3.69–3.72 (8H, m), 3.58 (3H, s), 3.13–3.10 (2H, m), 2.72 (1H, dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 3.9 Hz), 2.41 (1H, ddd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 5.8 Hz) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 170.93, 164.56, 153.22, 135.19, 133.93, 122.54, 102.59, 97.01, 82.61, 77.71, 70.68, 66.79, 60.54, 56.10, 46.12, 41.98, 28.15 ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 507.0873, oznaczono: 507.0872.

***N*-(Tiazol-2-yl)-2-((5*aR*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-trihydroxy-2-oxo-5,5*a*,6,7,8,8*a*-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-3(2*H*)-yl)acetamidu (3.114)**



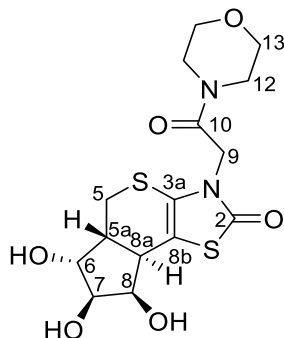
Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.107** (66 mg, 0,13 mmol). Reakcja postępowiała z ilościową wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.55 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz, H-15), 7.29 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz, H-14), 4.69–4.62 (2H, m, H-9), 4.20 (1H, dd,  $J_{6,7}$  = 5.2 Hz,  $J_{6,5a}$  = 4.0 Hz, H-6), 4.01 (1H, dd,  $J_{7,6}$  = 5.2 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, H-7), 3.98 (1H, dd,  $J$  = 5.8 Hz,  $J_{8,8a}$  = 1.6 Hz, H-8), 3.30 (1H, m, H-5), 3.13 (1H, dd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, H-5'), 2.89 (1H, dd,  $J_{5a,8a}$  = 12.2 Hz,  $J_{5a,6}$  = 4.0 Hz, H-5a), 2.65 (1H, ddd,  $J_{8a,5a}$  = 12.2 Hz,  $J_{8a,8}$  = 5.8 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, H-8a) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 172.66 (C-10), 165.38 (C-2), 157.95 (C-12), 136.55 (C-15), 122.61 (C-3a), 114.26 (C-14), 103.23 (C-8b), 82.30 (C-7), 77.76 (C-8), 70.42 (C-6), 44.97 (C-9), 42.10 (C-8a), 41.62 (C-5a), 27.48 (C-5) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 424.0069, oznaczono: 424.0072.

**(5aR,6R,7S,8R,8aR)-6,7,8-Trihydroxy-3-(2-morfolino-2-oksoetyl)-5,5a,6,7,8,8a-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-2(3H)-on (3.115)**



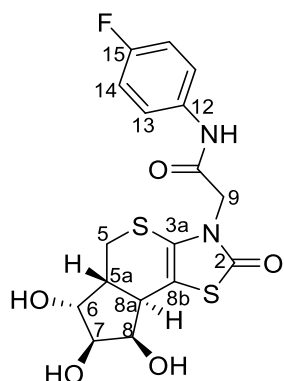
Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D używając jako substratu związku **3.108** (88 mg, 0,17 mmol). Reakcja postępowała z ilościową wydajnością.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 4.56 (2H, m, H-9), 4.18 (1H, dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, H-6), 3.98 (2H, m, H-7, H-8), 3.68 (4H, q,  $J$  = 5.0 Hz, H-13, H-13'), 3.56 (4H, q,  $J$  = 5.0 Hz, H-12, H-12'), 3.30 (1H, m, H-5), 3.11 (1H, dd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, H-5'), 2.86 (1H, dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, H-5a), 2.63 (1H, m, H-8a) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 174.22 (C-10), 166.49 (C-2), 124.51 (C-3a), 104.20 (C-8b), 83.72 (C-7), 79.22 (C-8), 71.82 (C-6), 67.66 (2 × C-13), 46.51 (2 × C-12), 45.32 (C-9), 43.53 (C-8a), 43.10 (C-5a), 28.80 (C-5) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 411.0660, oznaczono: 411.0648.

***N*-(4-Fluorofenyl)-2-((5aR,6R,7S,8R,8aR)-6,7,8-trihydroxy-2-okso-5,5a,6,7,8,8a-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-d]tiazol-3(2H)-yl)acetamidu (3.116)**



Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.109** (64 mg, 0,12 mmol). Reakcja postępowała z ilościową wydajnością.

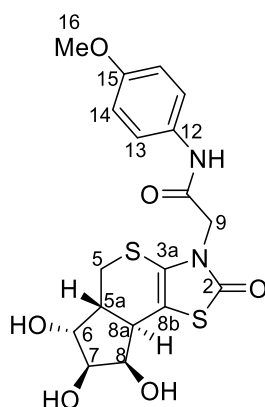
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10.34 (1H, s, NH), 7.56–7.53 (2H, m, Ar-H), 7.15–7.12 (2H, m, Ar-H), 4.37 (2H, s, H-9), 3.98 (1H, dd,  $J_{8,7}$  = 5.1 Hz,  $J_{8,8a}$  = 4.0 Hz, H-8), 3.82 (1H, dd,  $J_{7,8}$  = 5.1 Hz,  $J_{7,6}$  = 1.7 Hz, H-7), 3.79 (1H, dd,  $J_{6,8a}$  = 5.9 Hz,  $J_{6,7}$  = 1.7 Hz, H-6), 3.10–3.14

(2H, m, H-5), 2.72 (1H, dd,  $J_{8a,5a} = 12.0$  Hz,  $J_{8a,8} = 4.0$  Hz, H-8a), 2.41 (1H, ddt,  $J_{5a,5} = 11.9$  Hz,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, H-5a) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 170.94$  (C-10), 164.68 (C-2), 158.55 (C-15, d,  $J_{\text{C-F}} = 240.0$  Hz), 135.43 (C-12), 122.58 (C-3a), 121.21 (2C, C-13, d,  $J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 115.88 (2C, C-14, d,  $J_{\text{C-F}} = 22.4$  Hz), 102.62 (C-8b), 82.60 (C-7), 77.70 (C-6), 70.67 (C-8), 46.10 (C-9), 41.97 (C-5a), 41.73 (C-8a), 28.15 (C-5) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 435.0461, oznaczono: 435.0450.

***N*-(4-Metoksyfenyl)-2-((5a*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8a*R*)-6,7,8-trihydroksy-2-okso-5,5a,6,7,8,8a-heksahydrocyklopenta[4,5]tiopirano[2,3-*d*]tiazol-3(2*H*)-yl)acetamidu (3.117)**



Grupy acetylowe odbezpieczyłam według ogólnej procedury D wychodząc ze związku **3.110** (64 mg, 0,12 mmol). Reakcja postępowła z ilościową wydajnością.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 9.30$  (1H, s, NH), 7.55–7.51 (2H, m, Ar-H), 6.89–6.85 (2H, m, Ar-H), 5.75 (1H, dd,  $J_{8,7} = 5.3$  Hz,  $J_{8,8a} = 4.0$  Hz, H-8), 5.22 (1H, dd,  $J_{7,8} = 5.3$  Hz,  $J_{7,6} = 2.0$  Hz, H-7), 4.79 (1H, dd,  $J_{6,5a} = 6.4$  Hz,  $J_{6,7} = 2.0$  Hz, H-6), 4.26 (1H, d,  $J_{9,9'} = 16.9$  Hz, H-9), 4.41 (1H, d,  $J_{9,9'} = 16.9$  Hz, H-9'), 3.80 (3H, s, OMe), 3.33 (1H, m, H-5), 3.72 (1H, dd,  $J_{8a,5a} = 12.7$  Hz,  $J_{8a,8} = 4.0$  Hz, H-8a), 3.69 (1H, dd,  $J_{5',5} = 12.2$  Hz,  $J_{5',5a} = 2.9$  Hz, H-5'), 1.96 (1H, dddd,  $J_{5a,8a} = 12.8$  Hz,  $J_{5a,5} = 11.8$  Hz,  $J_{5a,6} = 6.4$  Hz,  $J_{5a,5'} = 2.9$  Hz, H-5a) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 170.93$  (C-10), 164.18 (C-2), 155.80 (C-15), 132.20 (C-12), 122.64 (C-3b), 120.84 (2  $\times$  C-13 lub C-14), 114.40 (2  $\times$  C-14 lub C-13), 102.54 (C-8b), 82.61 (C-7), 77.71 (C-6), 70.68 (C-8), 55.61 (C-16), 46.06 (C-9), 41.96 (C-5a), 41.73 (C-8a), 28.14 (C-5) ppm.

**HRMS** (ESI-TOF) obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 447.0653, oznaczono: 447.0660.

**Tabela 4.1.** Dane krystalograficzne dla związku **3.14**.

Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>9</sub> S <sub>2</sub>
Moiety formula	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>9</sub> S <sub>2</sub>
Formula weight	501.55
CCDC No.	CCDC 2064580
Wavelength	0.71073
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 13.1413 (1) Å
	<i>b</i> = 21.9347(2) Å
	<i>c</i> = 24.8627(2) Å
Volume	7166.7(1) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	12
Density Calc.	1.395 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.274 mm <sup>-1</sup>
F(000)	3168
Crystal	White block
Crystal size	0.1 × 0.02 × 0.02 mm
Index ranges	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -24 ≤ <i>k</i> ≤ 26, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 30
Reflections collected (all / independent)	19953 / 11781 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.08]
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Restraints / parameters	0 / 962
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.084
Final <i>R</i> indices [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.073, ω <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.177
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.075, ω <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.181

**Tabela 4.2.** Dane krystalograficzne dla związku **3.55**.

Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S <sub>2</sub>
Moiety formula	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S <sub>2</sub>
Formula weight	387.41
CCDC No.	CCDC 2064579
Wavelength	1.54184
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.4142(7) Å
	<i>b</i> = 8.2426(8) Å
	<i>c</i> = 28.083(3) Å
Volume	1716.2(3) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	4
Density Calc.	1.499 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	3.176 mm <sup>-1</sup>
F(000)	808
Crystal	Colorless needle
Crystal size	0.4 × 0.02 × 0.01 mm
Index ranges	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -34 ≤ <i>l</i> ≤ 34
Reflections collected (all / independent)	11709 / 3190 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.09]
Absorption correction	Multi-scan
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Restraints / parameters	42 / 229
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.12
Final <i>R</i> indices [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.13, ω <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.40
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.16, ω <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.40



## 5. Supplement

---

### Publikacje:

1. Tiara, K.; Potopnyk, M.; Jarosz, S. Synthesis of a sucrose-based macrocycle with unsymmetrical monosaccharides "arms". *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 634–641.
2. Jarosz, S.; Tiara, K.; Potopnyk, M. Stereoselective synthesis of sugar mimetics from simple monosaccharides, *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 1137–1148.
3. Tiara, K.; Potopnyk, M. A.; Świder, P.; Jarosz, S. Stereocontrolled Debenzylative Cycloetherification Reaction as a Route to Enantiopure C-Furanosides with Amino Substituents in the Side Chain. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3517–3526.
4. Witkowski, G.; Potopnyk, M. A.; Tiara, K.; Osuch-Kwiatkowska, A.; Jarosz, S. Synthesis of Highly Oxygenated Bicyclic Carbasugars. Remarkable Difference in the Reactivity of the D-gluco and D-xylo- Derived Trienes. *Molecules*, **2020**, *25*, 3357.
5. Jaźwiński, J.; Łata, P.; Tiara, K.; Jarosz, S. Striking difference in reactivity of trienes and oximes derived from glucose and xylose. *ARKIVOC*, **2021**, *4*, 105–112.
6. Tiara, K.; Cmoch, P.; Ceborska, M.; Potopnyk, M. A. The first synthesis of sulfur-containing sugar mimetics using a tandem reaction Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder, *in print*.

### Konferencje:

- 61. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Kraków, 2018, komunikat.
- 21<sup>st</sup> European Symposium on Organic Chemistry, Vienna, 2019, poster.
- 5<sup>th</sup> Symposium on Asymmetric Synthesis, Warszawa, 2019, poster.



## Literatura

---

- <sup>1</sup> Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- <sup>2</sup> Zoidl, M.; Santana, A. G.; Torvisco, A.; Tysoe, C.; Siriwardena, A.; Withers S. G.; Wrodnigg, T. M. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 62.
- <sup>3</sup> Heineab, V.; Hovorková, M.; Vlachová, M.; Filipová, M.; Bumbaa, L.; Janoušková, O.; Hubálek, M.; Cvačka, J.; Petrásková, L.; Pelantová, H.; Křena, V.; Elling, L.; Bojarová, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 113500.
- <sup>4</sup> (a) Schröder, S. P.; Wu, L.; Artola, M.; Hansen, T.; Offen, W. A.; Ferraz, M. J.; Li, K. Y.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Davies, G. J.; Overkleeft, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5045. (b) Sommer, R.; Wagner, S.; Rox, K.; Varrot, A.; Hauck, D.; Wamhoff, E. C.; Schreiber, J.; Ryckmans, T.; Brunner, T.; Rademacher, C.; Hartmann, R. W.; Brönstrup, M.; Imberty, A.; Titz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2537. (c) Howard, E.; Cousido-Siah, A.; Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlenner, A.; Mitschler, A.; Meli, A.; Izzo, I.; Alvarez, H. A.; Podjarny, A.; Compain, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8002. (d) Wamhoff, E. C.; Schulze, J.; Bellmann, L.; Rentzsch, M.; Bachem, G.; Fuchsberger, F. F.; Rademacher, J.; Hermann, M.; Frari, B. D.; van Dalen, R.; Hartmann, D.; van Sorge, N. M.; Seitz, O.; Stoitzner, P.; Rademacher, C. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 808. (e) Coyle, T.; Wu, L.; Debowski, A. W.; Davies, G. J.; Stubbs, K. A. *ChemBioChem* **2019**, *20*, 1365. (f) Tamburrini, A.; Colombo, C.; Bernardi, A. *Med. Res. Rev.* **2019**, *1*.
- <sup>5</sup> Gabius, H. J. *Biosystems*, **2018**, *164*, 102.
- <sup>6</sup> Gabius, H. J.; Siebert, H. C.; André, S.; Jiménez-Barbero, J.; Rüdiger, H. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 740.
- <sup>7</sup> Bergeron-Brlek, M.; Meanwell, M.; Britton, R. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6903.
- <sup>8</sup> Verez-Bencomo, V.; Fernandez-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M. E.; Rodriguez, M. C.; Heynngnezz, L.; Rodriguez, A.; Baly, A.; Herrera, L.; Izquierdo, M.; Villar, A.; Valdes, Y.; Cosme, K.; Deler, M. L.; Montane, M.; Garcia, E.; Ramos, A.; Aguilar, A.; Medina, E.; Torano, G.; Sosa, I.; Hernandez, I.; Martinez, R.; Muzachio, A.; Carmenates, A.; Costa, L.; Cardoso, F.; Campa, C.; Diaz, M.; Roy, R. *Science* **2004**, *305* (5683), 522.
- <sup>9</sup> Mettu, R.; Chen, C. Y.; Wu, C. Y. *J. Biomed. Sci.* **2020**, *9*, 27.
- <sup>10</sup> Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993. (b) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- <sup>11</sup> Arjona, O.; Gómez, A. M.; Lopez, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919.

- 
- <sup>12</sup> García-Herrero, A.; Montero, E.; Muñoz, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4804.
- <sup>13</sup> (a) Lozynskiy, A.; Zimenkovsky, B.; Nektegayev, I.; Lesyk, R. *Heterocycl. Commun.* **2015**, *21*, 55. (b) Lozynskiy, A.; Zimenkovsky, B.; Lesyk, R.; Lozynskiy, A.; Zimenkovsky, B. *Sci. Pharm.* **2014**, *82*, 723.
- <sup>14</sup> (a) Lesyk, R.; Zimenkovsky, B.; Atamanyuk, D.; Jensen, F.; Kieć-Kononowicz, K.; Gzella, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5230. (b) Zelisko, N.; Atamanyuk, D.; Vasylenko, O.; Grellier, P.; Lesyk, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7071.
- <sup>15</sup> Atamanyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Atamanyuk, V.; Nektegayev, I.; Lesyk, R. *Sci. Pharm.* **2013**, *81*, 423.
- <sup>16</sup> Morikawa, T.; Akaki, J.; Ninomiya, K.; Kinouchi, E.; Tanabe, G.; Pongpiriyadacha, Y.; Yoshikawa, M.; Muraoka, O. *Nutrients* **2015**, *7*, 1480.
- <sup>17</sup> Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102.
- <sup>18</sup> Li, X.; Qin, Z.; Yang, T.; Zhang, H.; Wei, S.; Li, C.; Chen, H.; Meng, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2712.
- <sup>19</sup> (a) D'Adamio, G.; Goti, A.; Parmeggiani, C.; Moreno-Clavijo, E.; Robina, I.; Cardona, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7155. (b) Zhang, W.; Sato, K.; Kato, A.; Yue-Mei, J.; Hu, X. G.; Wilson, F. X.; van Well, R.; Horne, G.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Yu, C. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4414.
- <sup>20</sup> Danoun, G.; Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4221.
- <sup>21</sup> Dhamej, M.; Gupta, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 343.
- <sup>22</sup> Weinreb, N. J.; Barranger, J. A.; Charrow, J.; Grabowski, G. A.; Mankin, H. J.; Mistry, P. *Am. J. Hematol.* **2005**, *80*, 223.
- <sup>23</sup> Sánchez-Fernández, E. M.; García Fernández, J. M.; Mellet, C. O. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5497.
- <sup>24</sup> Tilmanis, D.; Baalen, C.; Oh, D. Y.; Rossignol, J. F.; Hurt, A. C. *Antiviral Res.* **2017**, *147*, 142.
- <sup>25</sup> Yun, H.; Kim, J.; Sim, J.; Lee, S.; Taek, Y.; Jo, H.; Kim, C. D.; Suh, Y. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5389.
- <sup>26</sup> (a) Myeong, I. S.; Lee, Y. T.; Kang, J.; Ham, W. H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4211. (b) Jensen, T.; Mikkelsen, M.; Lauritsen, A.; Andresen, T. L.; Gotfredsen, C. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8886.
- <sup>27</sup> Malik, M.; Witkowski, G.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3816.
- <sup>28</sup> Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194.
- <sup>29</sup> Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214.

- 
- <sup>30</sup> Abrar, M.; Yashwant A.; Vankar, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5534.
- <sup>31</sup> Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
- <sup>32</sup> Aupic, C.; Kanazawa, A.; Poisson, J. F.; Py S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4842.
- <sup>33</sup> Massicot, F.; Messire, G.; Vallée, A.; Vasse, J. L.; Py, S.; Behr, J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7066.
- <sup>34</sup> McCasland, G. E.; Furuta S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516.
- <sup>35</sup> Fukase, H.; Horii, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3651.
- <sup>36</sup> (a) Borthwick, A. D.; Biggadike K.; Paternoster, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2577. (b) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K. L.; Bennett, M.; Schinazi R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736. (c) Yoon, J. S.; Kim, G.; Jarhad, D. B.; Kim, H. R.; Shin, Y. S.; Qu, S.; Sahu, P. K.; Kim, H. O.; Lee, H. W.; Wang, S. B.; Kong, Y. J.; Chang, T. S.; Ogando, N. S.; Kovacicova, K.; Snijder, E. J.; Posthuma, C. C.; van Hemert M. J.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6346.
- <sup>37</sup> Ng, W. L.; Li, H. C.; Lau, K. K. M.; Chan, A. K. N.; Lau C. B. S.; Shing, T. K. M. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 5581.
- <sup>38</sup> (a) Usami, Y.; Takaoka, I.; Ichikawa, H.; Horibe, Y.; Tomiyama, S.; Ohtsuka, M.; Imanishi Y.; Arimoto, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6127. (b) Li, M.; Li, Y.; Ludwik, K. A.; Sandusky, Z. M.; Lannigan, D. A.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2410.
- <sup>39</sup> Arjona, O.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919.
- <sup>40</sup> Mondal, S.; Sureshan, K. M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11635.
- <sup>41</sup> (a) Mehta G.; Ramesh, S. S. *Chem. Commun.* **2000**, 2429. (b) Mehta, G.; Reddy, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 991. (c) Mehta, G.; Reddy, D. S.; Ramesh, S. S.; Tatu, U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 9141. (d) Mehta, G.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 9137. (e) Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 1987.
- <sup>42</sup> (a) Nowogródzki, M.; Malik, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1501. (b) Jarosz, S.; Skora, S.; Kosciółowska, I. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 407. (c) Jarosz, S.; Szewczyk, K.; Zawisza, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1715.
- <sup>43</sup> Jarosz, S.; Gawęł, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3415.
- <sup>44</sup> Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187.
- <sup>45</sup> Malik, M.; Cmoch, P.; Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1750.
- <sup>46</sup> Malik, M.; Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2602.
- <sup>47</sup> Robina, I.; Vogel, P.; Witczak, Z. J. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1177.

- 
- <sup>48</sup> Simone, M. I.; Mares, L. J.; Eveleens, C. A.; McCluskey, A.; Pappin, B. B.; Kiefel, M. J.; Houston, T. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 812.
- <sup>49</sup> Xie W.; Tanabe G.; Akaki J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2015.
- <sup>50</sup> Tanabe G.; Otani T.; Cong W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3159.
- <sup>51</sup> Zhang J.; Niu Y.; Cao X.; Ye X. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 4242.
- <sup>52</sup> Gunasundari T.; Chandrasekaran S. *Carbohydr. Res.* **2013**, *382*, 30.
- <sup>53</sup> Malone, A.; Scanlan E. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10917.
- <sup>54</sup> Lian, G.; Zhang, X.; Yu, B. *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 13. (d) Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 160.
- <sup>55</sup> Ding, Y. N.; Huang, Y. C.; Shi, W. Y.; Zheng, N.; Wang, C. T.; Chen, X.; An, Y.; Zhang, Z.; Liang Y. M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5641.
- <sup>56</sup> Grischuk, A. P.; Komaritsa, I. D.; Baranov, S. N.; Soedinenii, K. G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1966**, *2*, 706.
- <sup>57</sup> Kaminsky, D.; Vasilenko, O.; Atamanyuk, D.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Synlett* **2011**, *10*, 1385.
- <sup>58</sup> Kador, P. F.; Kinoshita, J. H.; Sharpless, N. E. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 841.
- <sup>59</sup> Ramirez M. A.; Borja N. L. *Pharmacotherapy* **2008**, *5*, 646.
- <sup>60</sup> (a) Matiychuk, V. S.; Lesyk, R. B.; Obushak, M. D.; Gzella, A.; Atamanyuk, D. A.; Ostapiuk, Y. V.; Kryshchysyn, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4648. (b) Lozynskyi, A.; Zimenkovsky, B.; Karkhut, A.; Polovkovych, S.; Gzella, A. K.; Lesyk, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3318. (c) Zelisko, N.; Karpenko, O.; Muzychenko, V.; Gzella, A.; Grellier, P.; Lesyk, R. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1751.
- <sup>61</sup> Zhang, Y.; Wang, S.; Wu, S.; Zhu, S.; Dong, G.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C.; Wang, W. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 298.
- <sup>62</sup> Zelisko, N.; Atamanyuk, D.; Vasilenko, O.; Bryhas, A.; Matiychuk, V.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 720.
- <sup>63</sup> Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- <sup>64</sup> Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1928**, *480*, 98.
- <sup>65</sup> Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley Ltd, Chichester, **2002**.
- <sup>66</sup> Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- <sup>67</sup> Osborn, H. M. I.; Coisson, D. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41.
- <sup>68</sup> Girling, P. R.; Kiyoi, T.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3105.

- 
- <sup>69</sup> Hofmann, F.; Gärtner, C.; Kretzschmar, M.; Schneider, C. *Synthesis* **2021**, 53.
- <sup>70</sup> Magdycz, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1412.
- <sup>71</sup> Jiang, H.; Cruz, D.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5200.
- <sup>72</sup> Hejmanowska, J.; Jasiński, M.; Mlostoń, G.; Albrecht, Ł. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 950.
- <sup>73</sup> Mitkari, S. B.; Medina-Ortíz, A.; Olivares-Romero, J. L.; Vázquez, M. A.; Peña-Cabrera, E.; Villegas C.; Gómez, D.; Cruz, C. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 618.
- <sup>74</sup> Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2345.
- <sup>75</sup> (a) Ali, I.; Haque, A.; Hsieh, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3808. (b) Bataille, C. J. R.; Brennan, M. B.; Byrne, S.; Davies, S. G.; Durbin, M.; Fedorov, O.; Huber, K. V. M.; Jones, A. M.; Knapp, S.; Liu, G.; Nadali, A.; Quevedo, C. E.; Russell, A. J.; Walker, R. G.; Westwood, R.; Wynne, G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 2657.
- <sup>76</sup> Doebner, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 53.
- <sup>77</sup> Ragoussis, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 93.
- <sup>78</sup> Coleman, M. A.; Burchill, L.; Sumby, C. J.; George, J. H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8776.
- <sup>79</sup> Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Mandal, A. B.; Chowdappa, N.; Praveen V. B.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9854.
- <sup>80</sup> (a) Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304. (b) Sebastian, A.; Srinivasulu, V.; Abu-Yousef, I. A.; Gorka, O.; Al-Tel, T. H. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 15710.
- <sup>81</sup> (a) Tietze L. F.; Beifuss U. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137. (b) Trost B. M. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285. (c) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3. (d) Tietze L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- <sup>82</sup> Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967.
- <sup>83</sup> Firouz, M. K.; Moghaddam, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6723.
- <sup>84</sup> (a) Sendo, Y.; Iijima, I.; Ban Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 30, 2527. (b) Yamanaka, E.; One, M.; Kasamatsu, S.; Aimi, N.; Sakai S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 818.
- <sup>85</sup> Parmara, N. J.; Parmara, B. D.; Sutariya, T. R.; Kant, R.; Gupta, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6060.
- <sup>86</sup> Rathna Durga, R. S. M.; Jayashankaran, J.; Ramesh, R.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7571.
- <sup>87</sup> Gallos, J. K.; Koumbis, A. E. *ARKIVOC* **2003**, 135.
- <sup>88</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narsimhaswamy, D.; Naga Lakshmi, P.; Narsimulu, K.; Srinivasulu, G.; Kunwar A. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3493.
- <sup>89</sup> Suri, M.; Hussain, F. L.; Gogoi, C.; Das, P. Pahari P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 2058.

- 
- <sup>90</sup> (a) Garegg, P. J.; Samulesson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978. (b) Garcia-Fernandez, J. M.; Gadelle, A.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1994**, 265, 249.
- <sup>91</sup> (a) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990. (b) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2400.
- <sup>92</sup> Paladugu, S. R.; Looper, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6332.
- <sup>93</sup> Li, X.; Saleh, Z.; Egri, B.; Hourani, A.; Harding, L.; Baryal, K. N.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1420.
- <sup>94</sup> den Dunnen, J., Gringhuis, S.I. Geijtenbeek, T. B. H. *Cancer Immunol Immunother.* **2009**, 58, 1149.
- <sup>95</sup> Göllner, C.; Philipp, C.; Dobner, B.; Sippl, W.; Schmidt M. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1628.
- <sup>96</sup> (a) Srivastava A. R.; Bhatia, R.; Chawla, P. *Bioorg. Chem.* **2019**, 89, 102993. (b) Chaban, T. I.; Matiychuk, V. S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2021**, 57, 740.
- <sup>97</sup> Kozłowska, E.; Jarosz, S. *Carbohydr. Chem.* **1994**, 889.
- <sup>98</sup> Ganesh, N. V.; Sadowska, J. M.; Sarkar, S.; Howells, L.; McGiven, J.; Bundle D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 46, 16260.
- <sup>99</sup> Hashimoto, H.; Asano, K.; Fiji, F.; Yoshimura, *Carbohydr. Res.* **1982**, 104, 87.
- <sup>100</sup> Morteza, M.; Vaghefi, Ralph J.; Bernacki, N.; Dalley, K.; Wilson, B. E.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1383.
- <sup>101</sup> Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2466.



B. Chp. 637/22

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.437/22**



**10000000109977**