

PRACA
DOKTORSKA

Anna Błońska

**OTRZYMYWANIE I WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE
KARBOCYKLICZNYCH MIMETYKÓW CUKRÓW
PROSTYCH, POCHODNYCH D-MANNOZY**

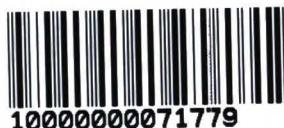
A-21-6
K-C-119
K-C-132
K-C-130

Praca wykonana w Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2005-2011 pod kierownictwem Profesora Sławomira Jarosza

H. N. K.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.333



1000000071779

Warszawa 2011

Anna Bluska

OTRZYMANYMI I WŁASNOŚCI BIOLOGICZNE
KARBONYLICYCH MIMETYKÓW CUKRÓW
PROSTYCH WOCIOBANYCH P-MANNOZY

B. Org. 333/12

Instytut Chemii i Techniki Jądrowej (Instytut Chemii Jądrowej PAN)
ul. Świerkowa 20B, 05-400 Otwock, tel. 22 710 54 00, fax 22 710 54 01

Warszawa 2011

*Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi,
Panu Profesorowi **Sławomirowi Jaroszowi**,
za wybór interesującej tematyki badawczej
oraz za wszechstronną pomoc podczas realizacji
niniejszej rozprawy doktorskiej*

Koleżankom i Kolegom z Zespołu IV
serdecznie dziękuję za stworzenie miłej atmosfery
pracy i nauki oraz wszelką okazaną pomoc

Moim bliskim

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	11
1. WSTĘP	13
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	17
2.1. WPROWADZENIE	17
2.2. OTRZYMYWANIE ZWIĄZKÓW ALLILOCYNOWYCH.....	18
2.2.1. <i>Metody wykorzystujące pochodną metaloallilową</i>	19
2.2.2. <i>Reakcje substratów allilowych z nukleofilami cynowymi typu R_3SnM</i>	21
2.2.3. <i>Reakcje z użyciem Bu_3SnH</i>	26
2.2.4. <i>Reakcje polegające na rozbudowaniu podstawnika przy atomie Sn do allilu.</i>	29
2.3. OTRZYMYWANIE CUKROWYCH ZWIĄZKÓW ALLILOCYNOWYCH....	30
2.3.1. <i>Metoda z użyciem 'Bu_3SnCu'</i>	30
2.3.2. <i>Metoda ksantogianowa</i>	34
2.4. REAKCJE POCHODNYCH ALLILOCYNOWYCH.....	36
2.4.1. <i>Wpływ temperatury i ciśnienia na przebieg reakcji</i>	36
2.4.2. <i>Wpływ katalizatora</i>	37
2.5. REAKCJE CUKROWYCH POCHODNYCH ALLILOCYNOWYCH.....	38
2.5.1. <i>Otrzymywanie cukrów wyższych</i>	38
2.5.2. <i>Kontrolowana fragmentacja allilocynowych pochodnych cukrowych</i>	43
2.6. SYNTEZA POLIHIDROKSYLOWYCH POCHODNYCH KARBOBICYKLICZNYCH Z CUKROWYCH ZWIĄZKÓW ALLILOCYNOWYCH	46
2.7. SYNTEZA POLIHIDROKSYLOWYCH POCHODNYCH KARBOBICYKLICZNYCH - INNE METODY	47
2.7.1. <i>Synteza bicyklononanów i bicyklodekanów w postaci racematów</i>	48
2.7.2. <i>Synteza optycznie czystych polihydroksylowych pochodnych bicyklicznych na drodze rozdziału racematu</i>	62
2.7.3. <i>Synteza pochodnych bicyklicznych z enancjomerycznie czystych związków wyjściowych – wybrane przykłady</i>	64

2.8. PODSUMOWANIE	67
3. BADANIA WŁASNE	69
3.1. WSTĘP	69
3.2. OTRZYMYWANIE ALLILOCYNOWEJ POCHODNEJ D-MANNOZY	72
3.3. CYKLIZACJA – OTRZYMYWANIE ZWIĄZKÓW BICYKLICZNYCH	76
3.4. CIS-DIHYDROKSYLACJA ZWIĄZKÓW BICYKICZNYCH	87
3.5. EPOKSYDOWANIE I OTWIERANIE PIERŚCIENIA	92
3.6. OTRZYMYWANIE W PEŁNI PODSTAWIONEGO UKŁADU BICYKLICZNEGO	98
3.7. OTRZYMYWANIE W PEŁNI ODBEZPIECZONYCH POCHODNYCH BICYKLO[4.3.0]NONANU	104
3.8. PODSUMOWANIE	106
4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	109
4.1. UWAGI OGÓLNE	109
4.2. PRZEPISY WSTĘPNE – OTRZYMYWANIE SUBSTRATU CYNOORGANICZNEGO	111
4.3. WYKORZYSTANIE ZWIĄZKU CYNOORGANICZNEGO DO SYNTEZY UKŁADÓW BICYKLICZNYCH	116
5. SUPLEMENT	133
LITERATURA CYTOWANA	137

WYKAZ SKRÓTÓW

Ac, Ac ₂ O, AcOH	– acetyl, bezwodnik octowy, kwas octowy
AIBN	– azobisisobutyronitryl
aq	– roztwór wodny
BHT	– 2,6-di- <i>tert</i> -butylo- <i>p</i> -krezol
Bn, BnBr, BnCl	– benzyl, bromek benzylu, chlorek benzylu
Bu, <i>t</i> -Bu, <i>t</i> -BuOH	– butyl, <i>tert</i> -butyl, alkohol <i>tert</i> -butylowy (<i>tert</i> -butanol)
COSY	– spektroskopia korelacyjna (ang. <i>Correlation Spectroscopy</i>)
DBU	– diazabicykloundekan
DIBAL-H	– wodorek diizobutyloglinu
DMAP	– 4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
Δp	– podwyższone ciśnienie
ΔT , <i>t</i> .pok, <i>t</i> .wrz.	– podwyższona temperatura, temperature pokojowa, temperature wrzenia
HMPA	– <i>N,N,N,N,N,N</i> -heksametyloamid kwasu fosforowego
LA	– kwas Lewisa
LAH	– wodorek litowo-glinowy
LDA	– diizopropylamid litu
<i>m</i> -CPBA	– kwas <i>meta</i> -chloronadbenzoesowy
MMPP	– mononadtlenoftalan magnezu
MOM	– metoksymetyl
MS (HR-MS)	– spektrometria mas (wysokorozdzielcza spektrometria mas)
Ms, MsCl	– metanosulfonyl (mesyl), chlorek metanosulfonylu (chlorek mesylu)
NBS	– <i>N</i> -butylosukcynimid
NMO, NMMO	– <i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylomorfoliny
NMP	– <i>N</i> -metylo-2-pirolidon
NMR	– magnetyczny rezonans jądrowy

WYKAZ SKRÓTÓW

NOE	– jądrowy efekt Overhausera
PCC	– chlorochromian pirydyny ($C_5H_5N \cdot HCl \cdot CrO_3$)
Ph	– fenyl
PMB	– <i>p</i> -metoksybenzyl
Py	– pirydyna
TBAB	– bromek tetrabutylamoniowy
TBDPS	– <i>tert</i> -butylodifenylsilil
TBS, TBSCl	– <i>tert</i> -butylodimetylosilil, chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TLC	– chromatografia cienkowarstwowa
TMS	– trimetylosilil
Tr, TrCl	– trifenyloetyl (trytyl), chlorek trifenyloetyl (chlorek trytylu)
Ts, TsOH	– <i>para</i> -toluenosulfonyl (tosyl), kwas <i>para</i> - toluenosulfonowy

1. WSTĘP

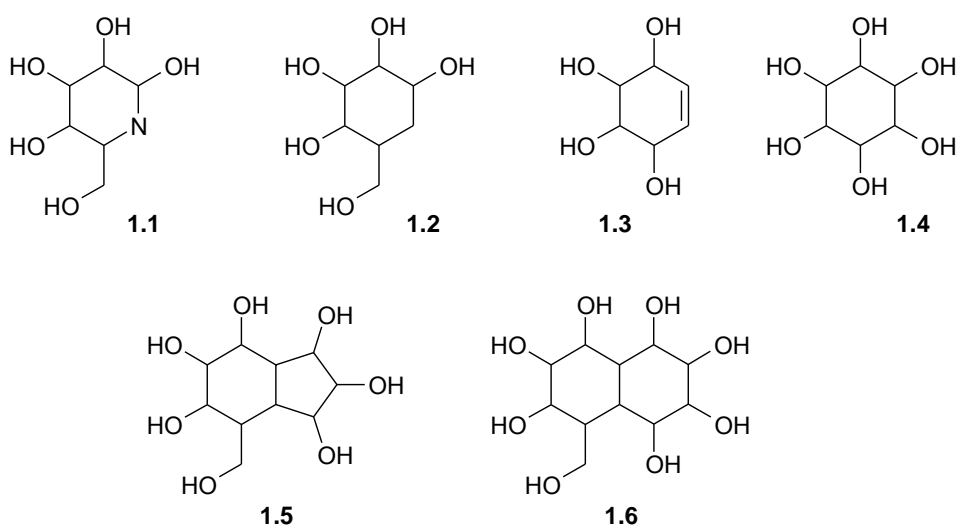
Od wielu lat prowadzone są na całym świecie badania nad związkami, których cząsteczki swoją budową przypominają cukry, tzw. glikomimetykami. Do jednej z klas takich analogów należą iminocukry (1.1). Mogą one posiadać strukturę mono- lub bicykliczną. Szereg z nich wykazuje właściwości polegające na inhibowaniu glikozydaz,¹ a reprezentanci tej grupy, na przykład GlysetTM i ZavescaTM, znajdują zastosowanie terapeutyczne. Działanie takich związków polihydroksylowych polega na tym, iż jako molekuly podobne strukturalnie do cukrów, są rozpoznawane przez odpowiednie enzymy, jednakże dzięki niewielkim różnicom w budowie nie są metabolizowane, lecz blokują ich centra aktywne.²

Karbocykliczne pochodne takie jak kondutriole (1.3),³ inozytole (1.4),⁴ i karbacukry (1.2)⁵ również posiadają aktywność biologiczną, a ich synteza i właściwości są tematem wielu prac. Przytaczane są zazwyczaj badania dotyczące chemii pochodnych monocyklicznych, podczas gdy znacznie mniej wiadomo o syntezie i właściwościach polihydroksylowych pochodnych bicyklicznych. Tego typu związki, oparte na szkielecie perhydroindanu (1.5) i dekaliny (1.6), są również interesującymi celami syntetycznymi, ze względu na duże podobieństwo zarówno do karbacukrów, jak i do bicyklicznych analogów iminocukrów.⁶ Te ostatnie (polihydroksylowe pochodne indolizydyny), na przykład kastanospermina (1.7),⁷ (-)-unifloryna A i B (1.8),⁸ swainsonina (1.9),^{7c,9} są naturalnymi inhibitorami glikozydaz.

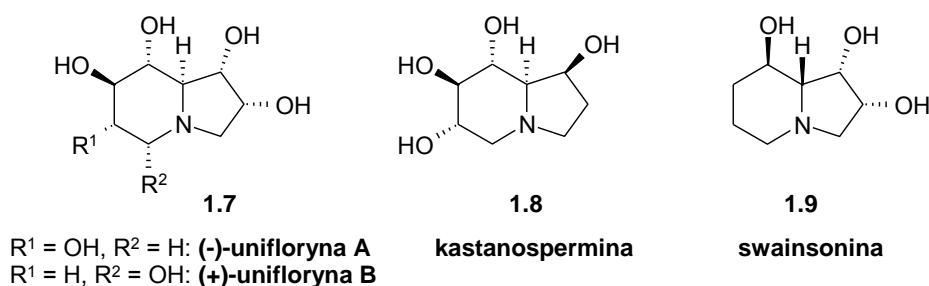
Ponadto, polihydroksylowe związki bicykliczne mogą być również głównym fragmentem bardziej złożonych produktów naturalnych takich jak antybiotyki: *Nargenicyna A₁* i *Nodusmycyna* (aktywne względem bakterii Gram-dodatnich),¹⁰ *Branimycyna*^{10b,11} lub *Agarofurany* (o właściwościach antyfidantnych).¹²

Wobec informacji zamieszczonych powyżej oraz doniesień o aktywności biologicznej polihydroksylowych pochodnych dekalin (jeden ze stereoizomerów w pełni utlenionej dekaliny inhibuje funkcję α - i β -glikozydaz), interesujące wydają się badania nad odpowiednikami tych związków opartymi na szkielecie hydrindanu.

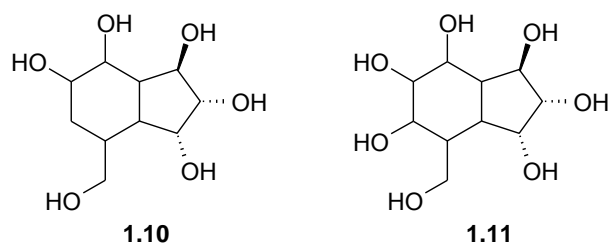


Rys. 1.1.

Polihydroksylowe pochodne indolizydyny:



Celem mojej pracy była synteza polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanów wywodzących się z *D*-mannozy. Obecność licznych centrów stereogenicznych w polihydroksylowanym szkielecie hydrindanu **1.10** i **1.11** generuje wiele możliwych stereoizomerów. Sytuacja taka wydaje się tym bardziej interesująca ze względu na fakt, iż biologiczna aktywność tych molekuł może różnić się znacznie w zależności od liczby, pozycji i konfiguracji centrów karbinolowych w szkielecie.

Rys. 1.2.

W mojej pracy zamierzałam otrzymać pochodne **1.10** i **1.11** różniące się względną konfiguracją wszystkich centrów stereogenicznych poza tymi, przeniesionymi z **D**-mannozy. Kilka z uzyskanych produktów – najbardziej różniących się między sobą pod względem stereochemii, postanowiłam otrzymać w postaci wolnej (odblokowanej) celem zbadania ich aktywności względem glikozydaz.

2. CZEŚĆ LITERATUROWA

2.1. WPROWADZENIE

Pierwszy związek cynoorganiczny został opisany już w 1849 roku, kiedy Frankland otrzymał dijodek dietylocyny w bezpośredniej reakcji jodku etylu z metaliczną cyną.¹³ Ponad pięćdziesiąt lat później Pope i Peachey zaprezentowali reakcje odczynnika Grignarda z chlorkiem tetrachlorocyny lub halogenkiem alkilocynowym prowadzące do związków tetraalkilo- i tetrafenyllocynowych. Procedura ta stała się standardową metodą otrzymywania organostannanów wykorzystywaną do dziś. W 1937 roku Kraule i Grosse w przeglądzie „Organometalische Chemie”¹⁴ umieścili zarówno pracę Pope’a i Peacheya jak i opisy wielu innych pochodnych organocynowych m.in. halogenków, wodorków, wodorotlenków, tlenków, pochodnych alkoksylowych oraz distannanów (R_3SnSnR_3) i oligostannanów ($(R_3Sn)_n$). Odkrycie różnorodności zastosowań tych pochodnych sprawiło, że cyna odegrała ważną rolę w rozwoju chemii metaloorganicznej. Rozwój zastosowań związków organocynowych do tworzenia wiązań C-C zaowocował m.in. niezwykle ważną reakcją allilostannanów ze związkami karbonyłowymi prowadzącą do alkoholi homoallilowych z wysoką chemo-, regio- i stereoselektywnością.¹⁵ Natomiast dzięki pracom opublikowanym przez Kuivile,¹⁶ doceniono również ogromną użyteczność związków organocynowych w reakcjach rodnikowych, przykładem czego jest zaproponowana przez Bartona i McCombie’ego¹⁷ reakcja deoksygenacji, do dziś bardzo często wykorzystywana w syntezie organicznej.

Długoletnie badania nad właściwościami związków cynoorganicznych przyczyniły się do znacznego zwiększenia możliwości ich wykorzystania jako reagentów i intermediatów w syntezie organicznej.¹⁸ Poza badaniami laboratoryjnymi, związki cynoorganiczne znalazły szereg różnorodnych zastosowań w przemyśle [m.in. w stabilizacji poli(chlorku winylu), wulkanizacji polimerów silikonowych], rolnictwie (zabezpieczanie drewna, środki grzybo- i owadobójcze), jak i w medycynie (obejujące wyniki w terapii przeciwnowotworowej oraz przy infekcjach grzybami).¹⁹

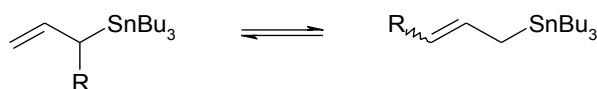
W związkach cynoorganicznych wiązanie C-Sn ma charakter kowalencyjny, a jego długość (2.2 Å) sugeruje, że jest ono dość słabe (dla porównania długości wiązań

C-C i C-Si wynoszą odpowiednio 1.53 i 1.89 Å).²⁰ Równocześnie połączenie to jest na tyle stabilne, że związki cynoorganiczne można destylować, izolować na kolumnach chromatograficznych i przechowywać przez wiele miesięcy; wiele z nich jest również dostępnych handlowo.²¹

Moc wiązania C-Sn zależy od charakteru podstawnika organicznego i może być uszeregowana w następującej kolejności: allil ~ benzyl < etynyl < fenyl ~ winyl < alkil.²² Ponieważ wiązanie Sn-Allil jest słabsze niż wiązanie Sn-Alkil, to allilostannany o wzorze ogólnym (Alkil)₃CR₂CR=CR₂ są postrzegane jako dogodny źródło grupy allilowej. Nie dziwi zatem fakt, iż pochodne allilocynowe są jedną z najbardziej użytecznych klas intermediatów wśród związków organocynowych.

Należy jednak pamiętać, iż allilostannany, w których podstawnik cynoorganiczny znajduje się przy rozbudowanym końcu ugrupowania allilowego są trudniej dostępne i chociaż są względnie stabilne w rozpuszczalnikach niepolarnych, to mają tendencję do przegrupowania w rozpuszczalnikach polarnych i w obecności kwasów Lewisa (**Rys. 2.1.**).²³

Rys. 2.1. Migracja 1,3 grupy cynowej.



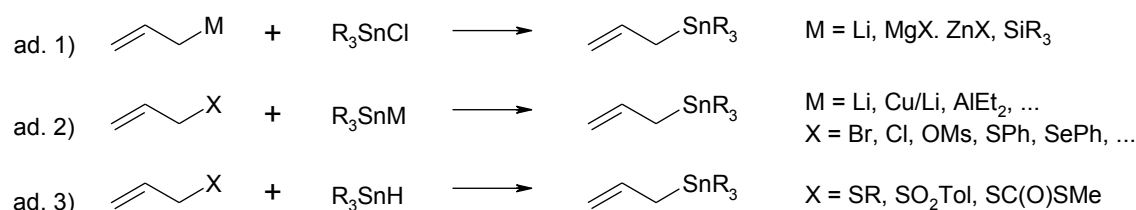
Ze względu na nieco bardziej elektrododatni charakter atomu cyny w porównaniu do atomu węgla,²¹ organostannany wykazują reaktywność jako karboaniony lub rodniki. Możliwe jest również otrzymanie karbokationu, jednakże wymaga to przekształcenia związku cynoorganicznego w taloorganiczny.²⁴

2.2. OTRZYMYWANIE ZWIĄZKÓW ALLILOCYNOWYCH

Istnieje kilka metod otrzymywania związków allilocynowych, których większość opiera się na tworzeniu wiązania cyna-węgiel między dwiema reagującymi jednostkami.

Metody te można podzielić w zależności od stosowanego związku cynowego na cztery grupy:

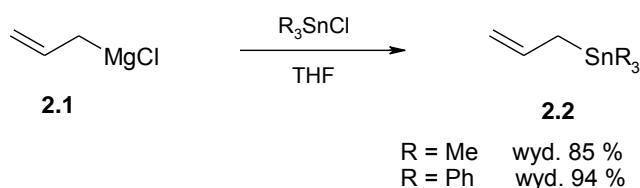
1. Reakcje związków allilometalicznych z chlorkiem (ew. tlenkiem) cynoorganicznym;
2. Substytucje anionem cynoorganicznym grupy odchodzącej w pochodnej allilowej;
3. Reakcje rodnikowe z wykorzystaniem wodorku tributyllocyny;
4. Rozbudowywanie wprowadzonego wcześniej podstawnika przy atomie Sn w ugrupowanie allilowe.



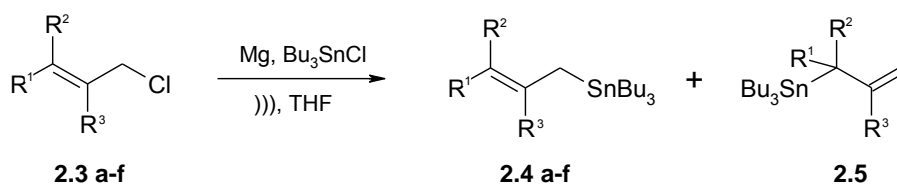
2.2.1. Metody wykorzystujące pochodną metaloallilową

Pierwszym przykładem tej metody jest reakcja chlorku trialkilo- lub triarylocyny z odczynnikiem Grignarda zawierającym podstawnik allilowy. Według procedury zaproponowanej przez Abel'a i Rowley'a²⁵ (**Schemat 2.1.**), polegającej na dodaniu R_3SnCl do wygenerowanego wcześniej chlorku magnezoorganicznego **2.1.**, w przypadku prostych związków allilomagnezowych oczekiwane produkty otrzymujemy z bardzo dobrą wydajnością.

Schemat 2.1.

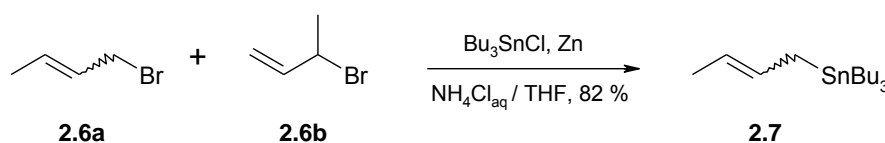


W następnych latach wprowadzono kilka modyfikacji tej metody. Jedną z nich polegała na generowaniu związku magnezoorganicznego *in situ* i wykorzystaniu ultradźwięków²⁶ (**Schemat 2.2.**). Regioselektywność tej reakcji zależy od typu i liczby grup przy wiązaniu podwójnym. Powstawaniu produktu **2.4** sprzyja większa zawada steryczna po przeciwnej do atomu chloru stronie układu allilowego (**2.3 c-e**). W przypadku podstawnika fenyłowego w pozycji γ (**2.3 e**) lub podstawników zawierających wiązania podwójne sprzężone z wiązaniem podwójnym ugrupowania allilowego (**2.3 d**) obserwujemy zarówno wysoką regio- jak i stereoselektywność.

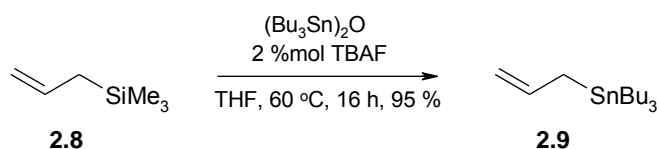
Schemat 2.2.

	R ¹	R ²	R ³	Wydajność 2.4 + 2.5	Proporcje izomerów 2.4/2.5	2.4 : <i>E/Z</i>
a	H	H	H	100 %	-	-
b	Me	H	H	100 %	1/1	55/45
c	Me	Me	H	100 %	100/0	-
d	CH=CH ₂	H	H	96 %	100/0	92/8
e	Ph	H	H	100 %	100/0	100/0
f	H	H	Me	96 %	100/0	-

W 1992 roku przedstawiona została metoda²⁷, która nietypowo jak na tę grupę związków proponuje otrzymywanie allilostannanów w obecności tlenu i wody. Jest to reakcja bromków allilowych z chlorkiem tributyllocynowym prowadzona w obecności cynku w mieszaninie NH₄Cl_{aq}/THF (**Schemat 2.3.**). Izomeryczna mieszanina bromków krotylu **2.6a** (76 % *E* / 9 % *Z*) oraz formy α -metyloallilowej **2.6b** (15 %) prowadzi w tych warunkach do produktu **2.7** w formie izomerów *E* i *Z* w stosunku 59:41 i z całkowitą wydajnością 82 %.

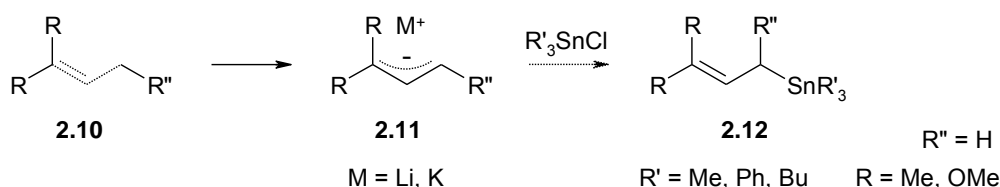
Schemat 2.3.

Inna, należąca do tej grupy, metoda polega na przekształceniu allilosilanu w odpowiedni allilostannan przy użyciu tlenku heksabutylocynku²⁸ (**Schemat 2.4.**).

Schemat 2.4.

Reakcja prowadzona jest w obecności katalizatora – fluorku tetrabutylamoniowego, który umożliwia usunięcie grupy trimetylosililowej z cząsteczki, a utworzony w ten sposób anion reaguje z tlenkiem heksabutylodicyny prowadząc do pożądanego produktu allilocynowego z wydajnością 95 %.

Reakcje butylolitu lub *tert*-butanolanu potasu z odpowiednimi olefinami **2.10** prowadzą do pochodnych allilolitu lub allilopotasu.²⁹ Związki te są kolejnym przykładem substratów wykorzystywanych w reakcji z chlorkami trialkilocynowymi. W wyniku transmetalacji niesymetrycznie podstawionych pochodnych **2.10** typu $[\text{R}_2\text{CCHCH}_2]\text{M}$ (gdzie $\text{M} = \text{Li}, \text{K}$) otrzymujemy produkt podstawiony atomem cyny od mniej zatłoczonej strony (**Schemat 2.5.**)³⁰ Wydajności wahają się w granicach 70-80 %.

Schemat 2.5.

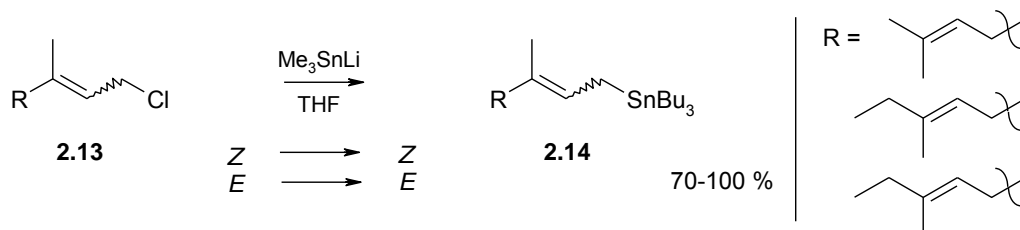
Istnieje również asymetryczna wersja tej reakcji. Zastosowanie *n*-BuLi i (-)-sparteiny, powoduje utworzenie kompleksu z substratem zawierającym jako podstawnik R'' grupę $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2$. Pozwala to na otrzymanie produktów z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (82-95 % ee).³¹

2.2.2. Reakcje substratów allilowych z nukleofilami cynowymi typu R_3SnM

W tej grupie metod Bu_3SnLi i Me_3SnLi są najczęściej stosowanym źródłem anionu trialkilocynowego. Reaguje on według mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}2$ (lub ewentualnie konkurencyjnego $\text{S}_{\text{N}}2'$) z pochodnymi halogenków allilowych.

W przypadku reakcji γ,γ -podstawionych chlorków allilowych **2.13** otrzymujemy z wysokimi wydajnościami odpowiednie pochodne cyjnoorganiczne **2.14** (*Schemat 2.6.*) z zachowaną geometrią wiązania podwójnego.³²

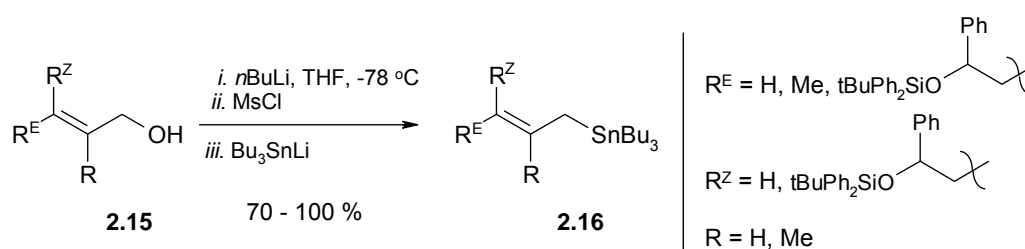
Schemat 2.6.



Zastąpienie chlorków allilowych odpowiednimi bromkami³³ nie prowadzi do satysfakcjonujących rezultatów.

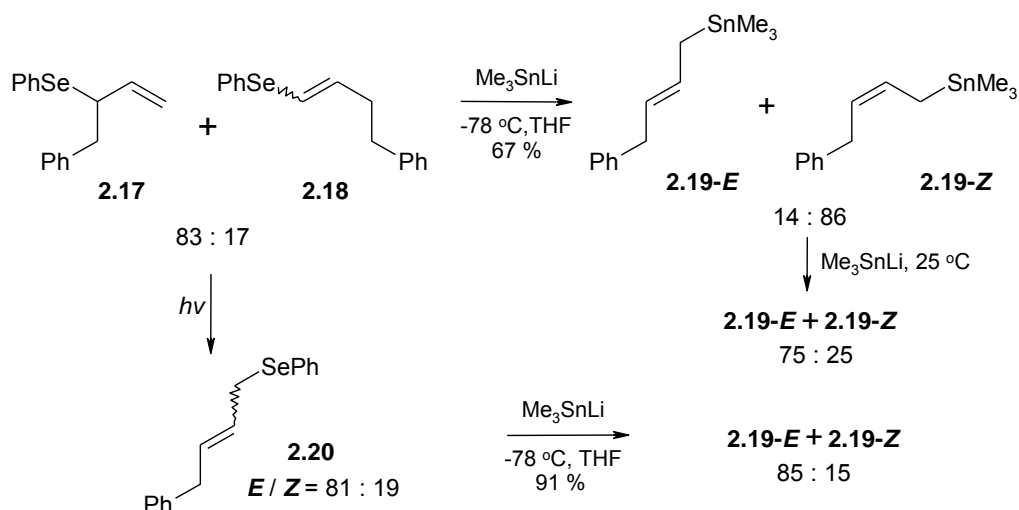
W otrzymywaniu β - lub γ -podstawionych allilostannanów bardzo dobrze sprawdza się reakcja substytucji mesylianów tri-*n*-butylcynolitem.³⁴ Procedurę można przeprowadzić w jednym naczyniu wychodząc z odpowiednich pierwszorzędowych alkoholi, a produkty allilocynowe otrzymuje się z bardzo dobrymi wydajnościami rzędu 70-100 % (*Schemat 2.7.*). W przypadku γ -podstawionych alkoholi reakcje przebiegają całkowicie regioselektywnie (według mechanizmu S_N2) z zachowaniem geometrii układu allilowego.

Schemat 2.7.



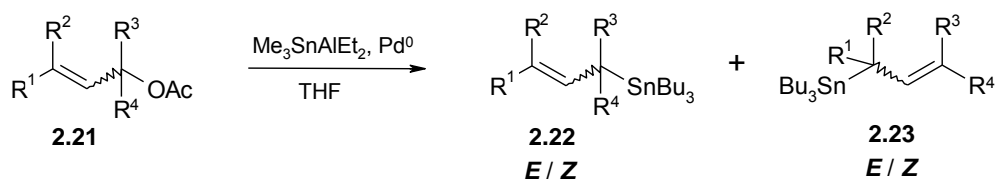
Wydajności i selektywności uzyskiwane w tych reakcjach są często wyższe niż w przypadku metod wymienionych wcześniej, np. w reakcjach z wykorzystaniem pochodnych chlorków allilomagnezowych, reakcjach z użyciem bromku allilu w obecności cynku i Bu_3SnCl oraz reakcji pochodnych bromków allilu z Bu_3SnLi .

Reich,³⁵ podczas badań nad selenkami wykazał, iż grupę fenyloselenkową również można łatwo zastąpić trimetylostannyłową. Pochodne selenków allilu **2.17** i winylu **2.18** (otrzymane w reakcji α -litoallilofenyloselenku z bromkiem benzylu jako mieszanina izomerów w stosunku 83/17) poddano reakcji z trimetylostannyłolitem w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, otrzymując jedynie terminalne pierwszorzędowe produkty allilocynowe **2.19-E** i **2.19-Z** w stosunku 14/86 (*Schemat 2.8.*). Proporcję tę można odwrócić poprzez potraktowanie otrzymanej mieszaniny izomerów Me_3SnLi w $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, co wskazuje, że izomer *E* jest produktem stabilniejszym. Co więcej, selenki **2.17** i **2.18** poddane fotochemicznej izomeryzacji prowadzą do pochodnej pierwszorzędowej **2.20**, która pod wpływem odczynnika cynowego w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ prowadzi do oczekiwanych allilostannanów **2.19 E** i **Z** z zachowaniem geometrii wiązania podwójnego.

Schemat 2.8.

W powyższym przykładzie i we wszystkich innych przypadkach, które zbadano, preferowanym regioizomerem był ten z atomem cyny przy mniej podstawionym końcu ugrupowania allilowego, niezależnie od początkowego umiejscowienia grupy fenyloselenowej.

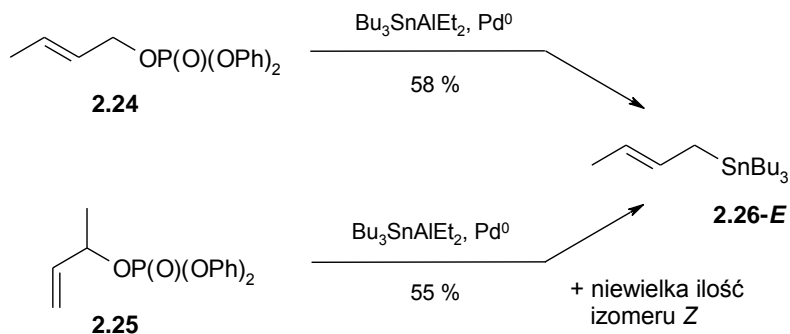
Trost i Herndon zaprezentowali metodę opartą na reakcji octanów allilowych ze związkami stannyloglinowymi (otrzymanym w reakcji tributylostannyłolitu z chlorkiem dietyloglinowym³⁶) w obecności katalizatora palladowego (*Schemat 2.9.*)³⁷

Schemat 2.9.

Reakcja odznacza się dość wysoką regioselektywnością. W przypadku octanów pierwszorzędowych proces zachodzi według mechanizmu S_N2, a dla trzeciorzędowych produkty powstają zgodnie z mechanizmem S_N2'. Natomiast w przypadku octanów drugorzędowych obserwujemy powstawanie obu regioizomerów w różnych proporcjach. Metoda ta odznacza się również wysoką chemoselektywnością, gdyż możliwe jest przeprowadzenie jej bez naruszania innych istniejących w cząsteczce grup elektrofilowych, takich jak: grupa karbonylowa, estrowa lub halogenowa. Tym sposobem w łagodnych warunkach łatwo otrzymujemy pożądany produkt allilocynowy z dobrą wydajnością (w granicach 60-74 %), jednakże w postaci mieszaniny izomerów geometrycznych.

Podobne, co do wydajności i selektywności, wyniki uzyskano w modyfikacjach powyższej metody, prowadząc reakcję pochodnych octanu allilu a) z (Bu₃Sn)(Bu)CuLi/LiCN³⁸ oraz b) z Bu₃SnCl w obecności katalitycznej ilości układu Pd⁽⁰⁾-SmI₂.³⁹

Alternatywnymi substratami allilowymi w przedstawionej powyżej metodzie są fosforany.⁴⁰

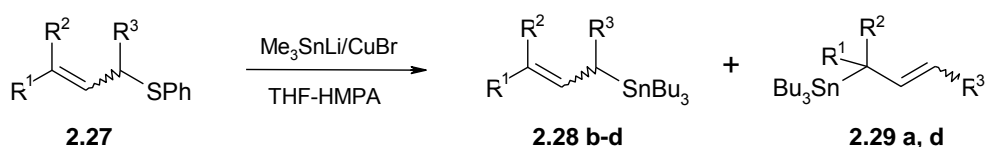
Schemat 2.10.

Stosując tą samą procedurę, co w przypadku octanów, a wychodząc z α- lub γ-monopodstawionej pochodnej allilofosforanu otrzymujemy ten sam produkt 2.26 o konfiguracji E (Schemat 2.10). Świadczy to o odmiennych mechanizmach (S_N2

i S_N2') reakcji w zależności od miejsca podstawnika. Niezbyt satysfakcjonujące wydajności reakcji autorzy tłumaczą problemami w izolowaniu produktów i proponują ominięcie ich poprzez bezpośrednie przeprowadzenie kolejnej reakcji (bez wyodrębniania związku allilocynowego).

Kolejną grupą związków, którą próbowano wykorzystać do otrzymywania produktów cynoorganicznych, były pochodne fenylsiarczków allilu. Zespół Takedy⁴¹ poddał je reakcji z Bu₃SnLi z dodatkiem bromku miedzi (I) (*Schemat 2.11.*).

Schemat 2.11.

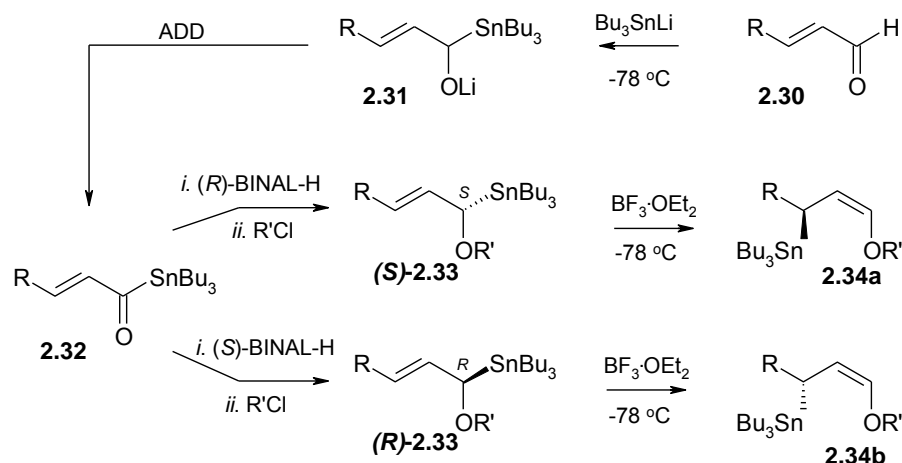


	R ¹	R ²	R ³	Wydajność 2.28	Wydajność 2.29
a	H	H	PhCH ₂	-	83 %
b	H	PhCH ₂	H	83 %	-
c	Me	Me	PhCH ₂	78 %	-
d	H	CH ₃	PhCH ₂	44 %	39 %

Na przykładach, dla których przeprowadzono powyższą reakcję wyraźnie widać, że przebiega ona z dobrą regioselektywnością. Mechanizm S_N2' jest obserwowany w przypadku, gdy zastosujemy α-monopodstawione siarczki, a dla γ-mono- oraz tripodstawionych pochodnych proces przebiega według mechanizmu S_N2 i powstaje produkt **2.28**. Allilostannany powstają jako mieszaniny stereoizomerów.

Addycja Bu₃SnLi do α,β-nienasyconych aldehydów daje możliwość syntezy do obu enancjomerów zarówno α- jak i γ-alkoksyallilostannanów.⁴² Reakcja aldehydu **2.30** ze związkiem cynowym i następnie utlenienie powstałego 1,2-adduktu **2.31** za pomocą 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidyny (ADD) prowadzi do karbonylowych związków allilowych **2.32** (*Schemat 2.12.*). Ich redukcja za pomocą chiralnego czynnika redukującego [litowo-glinowego wodoru 2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyli (BINAL-H) lub wzbogaconego chiralnie LiAlH₄] daje odpowiednio (*S*)- lub (*R*)-α-alkoksyallilostannany (*S*)-**2.33** i (*R*)-**2.33** z nadmiarami enancjomerycznymi w zakresie 65-95 %.

Schemat 2.12.

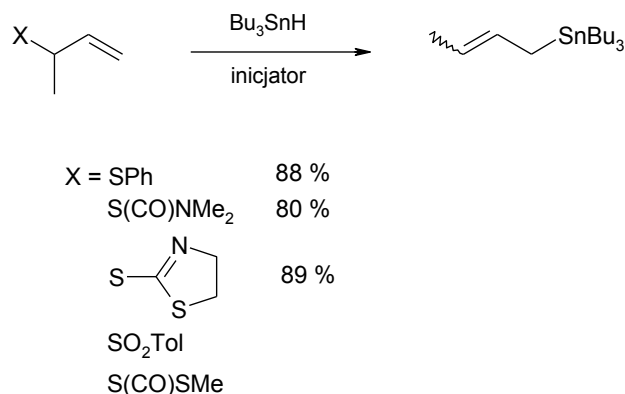


Marshall opisał również łatwą do przeprowadzenia przemianę α -alkoksylowych allilostannanów (2.33) w pochodne γ -(Z)-alkoksylowe 2.34.⁴³ Reakcja ta przeprowadzona z dodatkiem katalitycznej ilości $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ w -78°C jest procesem nieodwracalnym i przebiega według międzycząsteczkowego mechanizmu 1,3-izomeryzacji w sposób wysoce selektywny ee wynosi 90-95 % dla (S)-2.34a oraz 54-86 % dla (R)-2.34b, w których $\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}, \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R}' = \text{MOM}$.

2.2.3. Reakcje z użyciem Bu_3SnH

Kolejna duża grupa metod syntezy związków allilocynowych polega na przemianach rodnikowych, w których wykorzystywana jest skłonność wodoru tributylocynu do rozpadu homolitycznego. Pod wpływem działania promieniowania

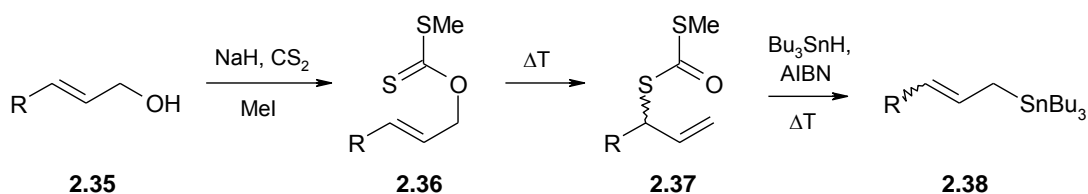
Rys. 2.2.



ultrafioletowego lub inicjatora powstaje rodnik $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, który wchodząc w reakcje z allilowymi pochodnymi związków siarki (siarczków, sulfonów, ditiowęglanów i in.) prowadzi wyłącznie do pierwszorzędowych pochodnych allilostannanów (**Rys. 2.2.**).

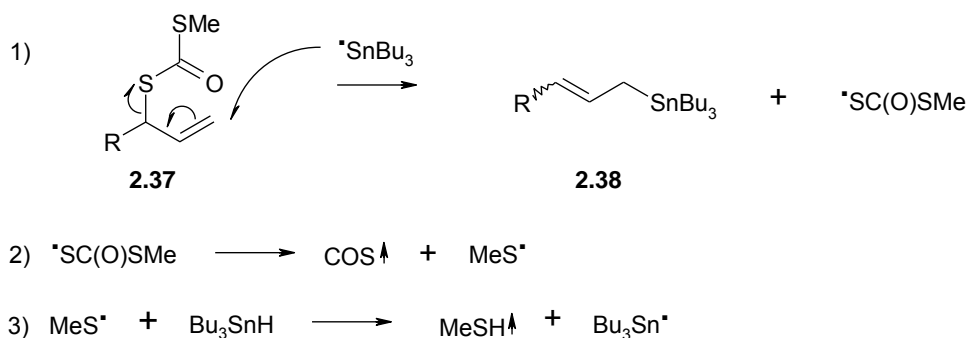
Jedną z bardziej użytecznych i powtarzalnych metod jest procedura opracowana przez Ueno i współpracowników.⁴⁴ Polega ona na przekształceniu alkoholu allilowego w ksantogean **2.36**, który w wyniku przegrupowania sigmatropowego [3,3] prowadzi do ditiowęglanu **2.37** (**Schemat 2.13.**). W kolejnym etapie związek ten traktowany jest wodorkiem tributyllocynowym w obecności azo-*bis*-izobutyronitrylu (AIBN), czego rezultatem jest utworzenie pierwszorzędowego związku allilocynowego **2.38**. Powstaje mieszanina izomerów geometrycznych, ale zawsze dominującym jest izomer *E*.

Schemat 2.13.



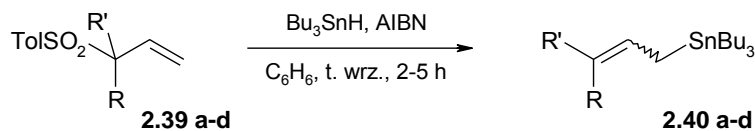
Kluczowa reakcja inicjowana jest atakiem rodnika tributyllocynowego na terminalny atom węgla wiązania podwójnego ditiowęglanu (**Schemat 2.14.**). W jej wyniku, oprócz pierwszorzędowego związku allilocynowego, powstaje rodnik MeSC(O)S^\bullet , który następnie ulega rozpadowi z wydzieleniem gazowego tlenosiarczku węgla i utworzeniem rodnika MeS^\bullet . Ten ostatni wchodzi w reakcję z wodorkiem tributyllocynowym tworząc metanotiol. Powstawanie gazowych produktów można uznać za zaletę tej metody, zwłaszcza w porównaniu z metodami wykorzystującymi sulfidy i sulfony, ponieważ ułatwia oczyszczenie produktu od zawierających siarkę związków cyny.

Schemat 2.14.



Sulfony allilowe są drugą grupą substratów równie często wykorzystywaną w reakcji rodnikowej z $\text{Bu}_3\text{SnH}^{45}$ i zasługującą na szczególną uwagę.

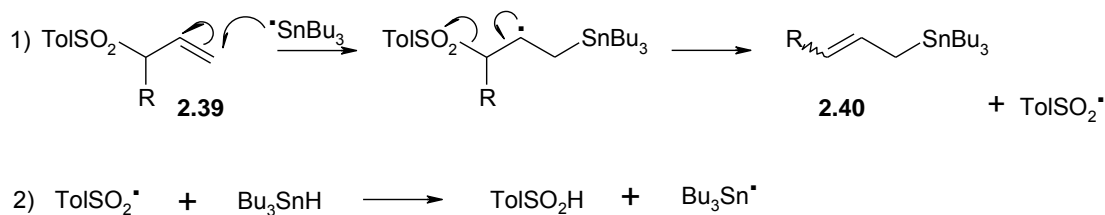
Schemat 2.15.



	R	R'	Wydajność 2.40
a	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	Me	85 %
b	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$	Me	100 %
c	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$	Me	82 %
d	CH_2COOMe	H	94 %
e	C_8H_{17}	CH_2OH	96 %

Metoda ta opiera się na procesie desulfonylacji związków typu **2.39**, połączonym z migracją wiązania podwójnego. Podobnie jak w poprzednim przykładzie, tutaj również rozszczepienie wiązania C-S i utworzenie wiązania C-Sn następuje w procesie homolitycznym (*Schemat 2.16.*).

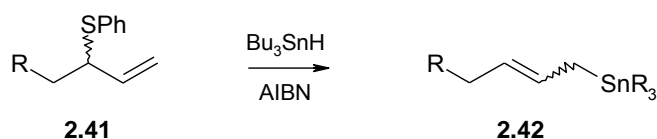
Schemat 2.16.



Ponadto reakcja jest chemoselektywna – grupy estrowa, nitrylowa oraz sulfonylowa obecna w pozycji innej niż allilowa, pozostają nienaruszone w warunkach reakcji (przypadki **a-d**). Tu również otrzymujemy mieszaninę izomerów geometrycznych, z przewagą izomeru *E*, np. dla **2.40d** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) proporcja *E/Z* = 71/29. Jedynie dla pochodnych zawierających grupę hydroksymetylową w pozycji α ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$) odpowiednie produkty otrzymano w sposób wysoce stereoselektywny (*Z/E* = 96:4, dla **2.40e**).⁴⁶

Podobnie reagują siarczki fenylo-allilowe.⁴⁷

Schemat 2.17.



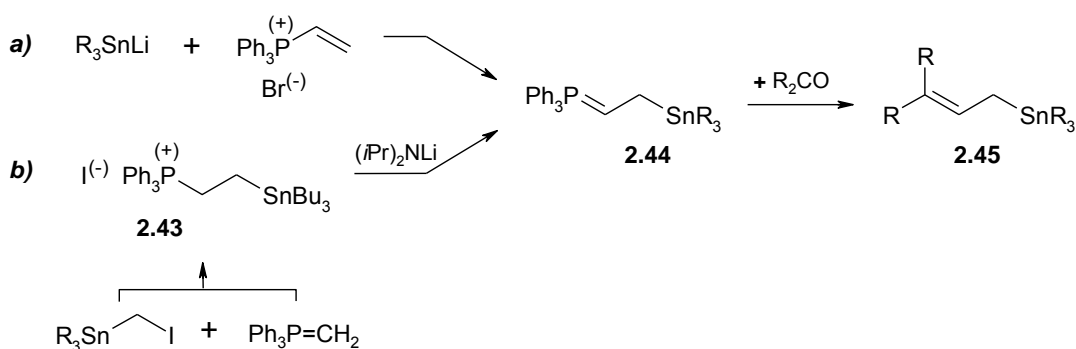
W wyniku powyższego procesu (**Schemat 2.17.**) powstaje mieszanina produktów *E* i *Z* z przewagą izomeru *E*. Wadą reakcji jest powstawanie trudnych do usunięcia produktów ubocznych (typu PhS-SnBu₃), uniemożliwiających wyizolowanie allilostannanu w czystej postaci.

2.2.4. Reakcje polegające na rozbudowaniu podstawnika przy atomie Sn do allilu.

Wszystkie przedstawione do tej pory przykłady metod syntezy związków alliocynowych (pkt. 1-3) opierały się na tworzeniu wiązania C-Sn między ugrupowaniem allilowym a jednostką zawierającą atom cyny. Istnieje jeszcze możliwość przekształcenia istniejącego już w cząsteczce związku organocynowego podstawnika w tenże allil.

Przykładem takiej strategii jest pomysł zaproponowany przez Hannon'a i Traylor'a⁴⁸ polegający na reakcji Wittiga stannylovej pochodnej ylidu **2.44** z aldehydem lub ketonem, w wyniku czego otrzymano związek alliocynowy **2.45** (**Schemat 2.18.**) z dobrą wydajnością.

Schemat 2.18.



Ylid β -trimetylostannyloetylidenotrifenylofosforowy (**2.44**) otrzymać można w reakcji bromku winylotrifenylofosfoniowego z trimetylostannylolem (ścieżka *a*) lub w sposób zaproponowany przez Seyferth'a,⁴⁹ w wyniku deprotonowania jodku β -trimetylostannyloetylofosfoniowego za pomocą diizopropylamidku litu (*b*). Natomiast jodek powstaje w wyniku reakcji ylidu metylenowego z trimetylostannylojodometanem.

Jednakże obie procedury, choć wydają się bardzo atrakcyjne, wykazują się brakiem powtarzalności, dlatego ich zastosowanie w syntezie związków allilocynowych jest bardzo ograniczone.

2.3. OTRZYMYWANIE CUKROWYCH ZWIĄZKÓW

ALLILOCYNOWYCH

Jak pokazano w poprzednim rozdziale, istnieje szereg różnych dróg otrzymywania związków allilocynowych. Jednakże bardzo trudno zastosować je wszystkie w przypadku tak specyficznej grupy związków, jaką są cukry. Większość z tych metod zwykle nie prowadzi do pochodnych allilocynowych, powodując często rozkład substratu cukrowego.

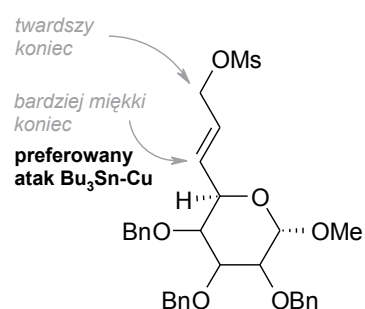
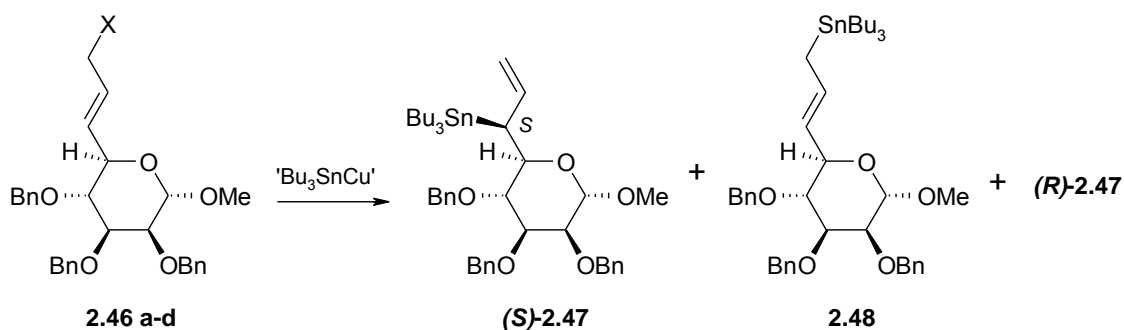
2.3.1. Metoda z użyciem 'Bu₃SnCu'

Jedną z pomyślnie przeprowadzonych metod otrzymywania cukrowych związków allilocynowych jest reakcja odpowiednich prekursorów allilocukrowych z nukleofilami cynoorganicznymi. W reakcji z cukrowymi bromkami i mesyfanami allilowymi sprawdzono takie reagenty, jak tributylostannylolem, tributylostannylosód lub tributylostannylomiedź. Okazuje się, iż jedynie miedziowe pochodne związków cynoorganicznymi w satysfakcjonujący sposób reagowały z pochodnymi allilowymi; pozostałe wcale nie ulegały reakcji lub prowadziły do degradacji substratu.⁵⁰

Jak widzieliśmy na wcześniejszych przykładach nukleofile typu Bu₃Sn⁻ mogą reagować zgodnie z mechanizmem S_N2 lub S_N2'. Związki miedziocynoorganiczne jako miękkie nukleofile powinny atakować preferencyjnie miękki koniec układu allilowego.

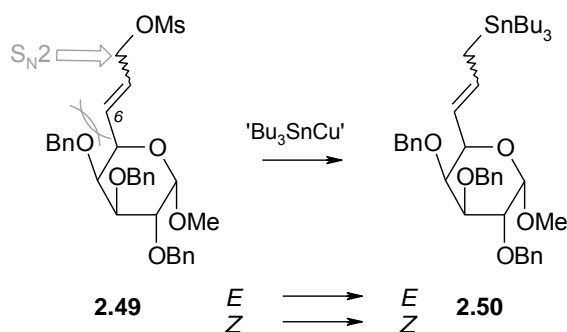
Zatem odpowiednia aktywacja cukrowego ugrupowania allilowego powinna pozwolić na kontrolę regioselektywności tej reakcji. Mechanizm S_N2 , w wyniku którego powstają pierwszorzędowe pochodne allilocynowe, powinien być preferowany, gdy użyjemy pochodnych allilowych z miękkim podstawnikiem (np. $X = I$). Natomiast proces S_N2' powinien dominować dla „twardych” pochodnych allilowych (gdzie $X = OMs$, **Rys. 2.3.**).

I rzeczywiście, założenia te zostały potwierdzone w reakcji $'Bu_3SnCu'$ ⁵¹ z pochodnymi α -D-mannopiranozy (**Schemat 2.19.**). Drugorzędową pochodną **2.47** otrzymano z najwyższą wydajnością w reakcji mesylanu **2.46d.** z twardym podstawnikiem $X = OMs$. Co więcej, powstał tylko jeden stereoisomer (o konfiguracji *S* nowoutworzonego centrum stereogenicznego).⁵⁰

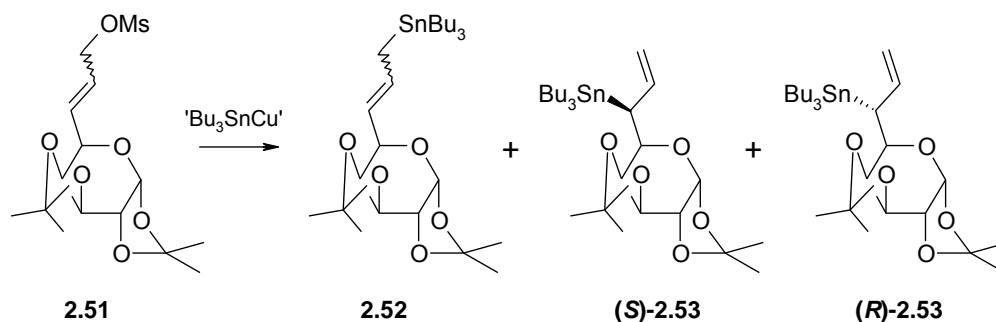
Rys. 2.3.

Schemat 2.19.


	Podstawnik X	Wydajność. (S)-2.47	Wydajność 2.48	Wydajność (R)-2.47	2.47/2.48
a	I	18 %	20 %	-	1/1
b	Br	30 %	16 %	ślady	1/2
c	Cl	50 %	2 %	-	1/25
d	OMs	57 %	2 %	-	1/29

W przypadku analogicznych pochodnych galaktozy proces S_N2' jest mało prawdopodobny ze względu na wyraźne przesłanianie atomu węgla C-6 (γ), w związku z czym powstają jedynie pierwszorzędowe pochodne **2.50** o zachowanej geometrii wiązania podwójnego (*Schemat 2.20*).⁵²

Schemat 2.20.

Nieco inną sytuację mamy dla pochodnych „diacetonogalaktozy”. Mesylan **E-2.51** reaguje z $'Bu_3SnCu'$ prowadząc wyłącznie do pierwszorzędowej pochodnej organometalicznej **E-2.52**, podczas gdy izomer **Z** (w kontakcie z tym samym reagentem) poza produktem pierwszorzędowym **Z-2.51** tworzy również związki drugorzędowe (**S-2.53** i **R-2.53**), choć ze zdecydowanie niższą wydajnością (*Schemat 2.21*).⁵³

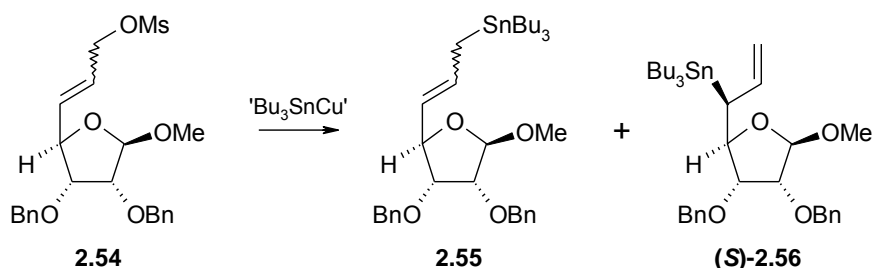
Schemat 2.21.

2.51	Wydajność 2.52	Wydajność (S)- 2.53	Wydajność (R)- 2.53
E	E : 61 %	-	-
Z	Z : 44 %	13 %	7 %

Reakcja miedziowego nukleofila tributylcynowego z *E*-allilomesylową pochodną **D**-glukozy prowadzi do powstawania dwóch produktów allilocynowych – pierwszorzędowego (o geometrii *E*) i jednego produktu drugorzędowego (o konfiguracji (*S*)), przy czym proporcje tych dwóch związków zależą od warunków procesu.^{50,52} I tak, dla reakcji prowadzonej w -78 °C przez 0,5 godz. mamy proporcje równomolowe, a przy obniżeniu temperatury do -82 °C i wydłużeniu czasu generowania 'Bu₃SnCu' do 1,5 godz. obserwujemy dominację produktu S_N2 (proporcja 2:1, wydajność 53 %).

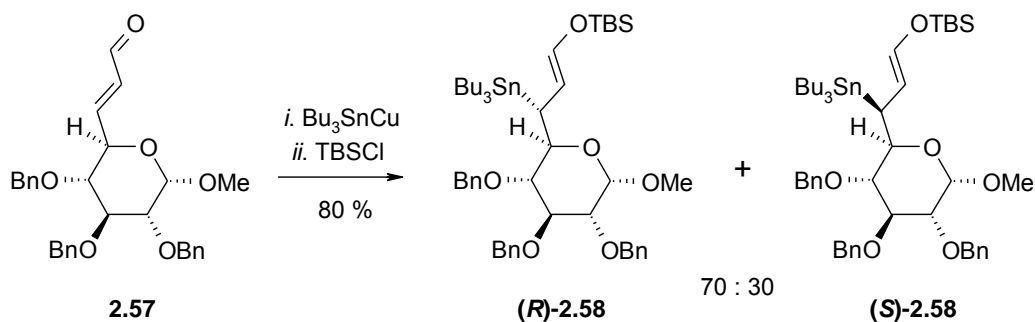
Drugorzędowe związki allilocynowe można otrzymać również z reakcji pochodnych rybofuranozy z 'Bu₃SnCu' (**Schemat 2.22**).⁵⁰ Warto odnotowania jest fakt, iż konfiguracja powstającego centrum stereogenicznego w regioizomerze **2.56** nie zależy w tym przypadku od wyjściowego mesylanu allilowego, gdyż ta sama pochodna (*S*)-**2.56** została utworzona z obu izomerów *E*- i *Z*-**2.54**.

Schemat 2.22.

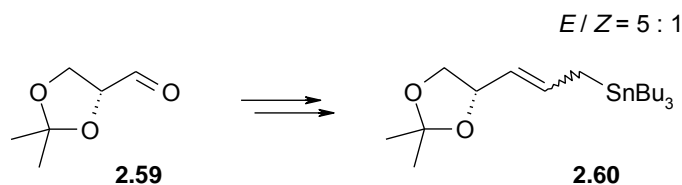


2.54	Wydajność 2.55	Wydajność (R)- 2.56	Wydajność (R)- 2.56	<u>1° / 2°</u>
E	E: 47 %	16 %	-	3 : 4
Z	Z: 5 %	20 %	ślady	1 : 4

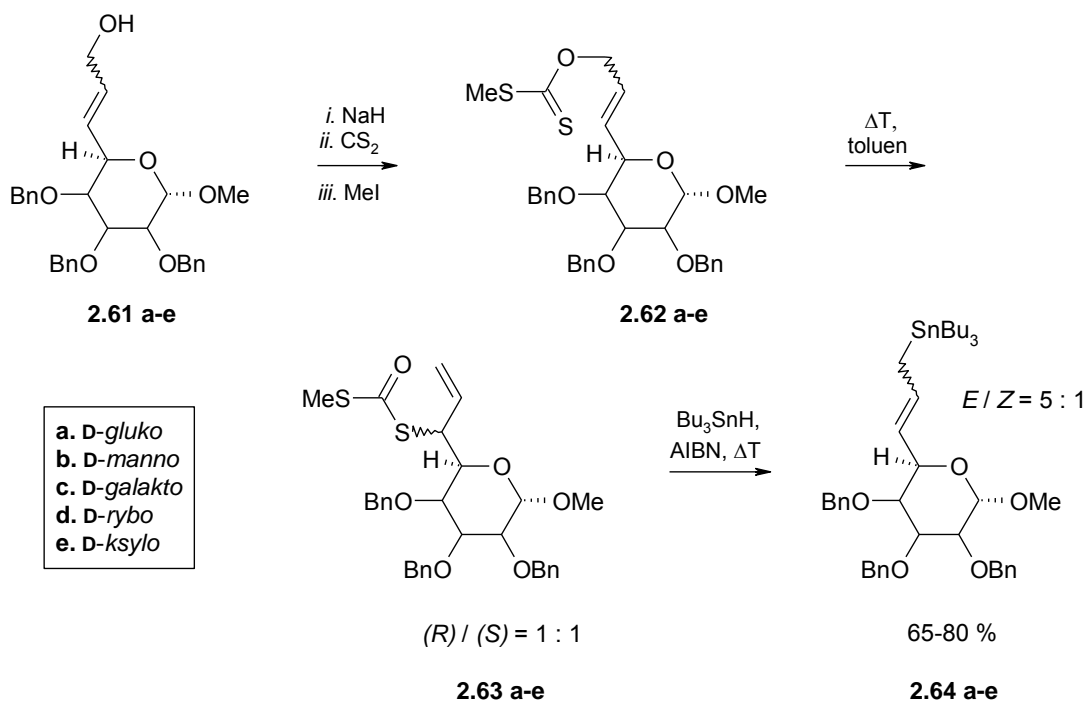
Inną klasą cukrowych związków allilocynowych są pochodne **2.58** (**Schemat 2.23**.) otrzymane przez Marshall'a i Elliott'a⁵⁴ w reakcji 1,4-addycji 'Bu₃SnCu' do α,β-nienasyconego aldehydu cukrowego **2.57**, a następnie potraktowanie powstałego intermediatu chlorkiem sililu. Powstałe produkty posłużyły do syntezy cukrów wyższych (zob. dalej, rozdz. 2.5.1.).

Schemat 2.23.**2.3.2. Metoda ksantogenianowa**

Najbardziej niezawodna i powtarzalna spośród metod pozwalających otrzymać allilocynowe pochodne cukrowe okazała się reakcja odpowiednich związków allilowych z rodnikami stannyłowymi. Zaproponowany przez Ueno i Okawarę⁴⁵ sposób, polegający na wykorzystaniu ksantogenianów jako związków pośrednich, został zastosowany przez Mortlock'a i Thomas'a⁵⁵ w pierwszej syntezie cukrowej pochodnej allilocynowej **2.60** z 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-gliceraldehydu (**Schemat 2.24.**).

Schemat 2.24.

Później metodę tę zaadoptował również Jarosz.⁵⁶ Cukrowe pochodne alkoholi allilowych **2.61** (**Schemat 2.25.**) przekształcono w ksantogeniany **2.62**, które poddano sigmatropowemu przegrupowaniu [3,3] do ditiowęglanów **2.63** (jako mieszaniny stereoizomerów (*R*)/(*S*) 1:1). Te natomiast pod wpływem wodorku tributyllocyny ulegają reakcji rodnikowej prowadzącej do cukrowych allilostannanów **2.64** w postaci mieszaniny izomerów geometrycznych, gdzie zawartość związku *Z* wynosi około 15 %, niezależnie od geometrii wiązania podwójnego w wyjściowej pochodnej alkoholu allilowego (**2.61**).

Schemat 2.25.

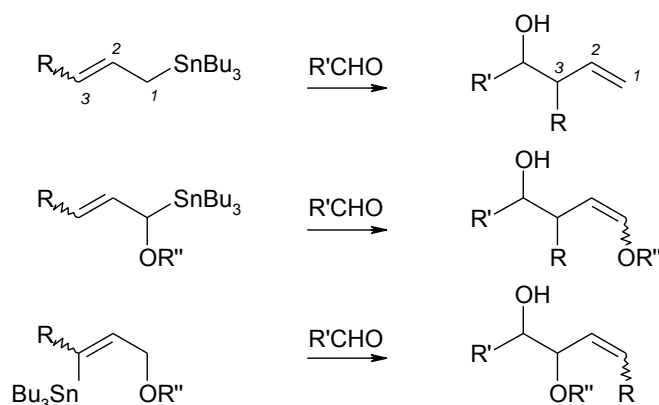
W ten sposób mogą być otrzymywane zarówno pochodne piranozy jak i furanozy.

Chociaż powyższa metoda jest powtarzalna i prowadzi do pierwszorzędowych produktów allilocynowych z wysoką wydajnością, to ma ona jedno główne ograniczenie. Związki allilocynowe otrzymywane tą drogą są zawsze mieszaninami izomerów geometrycznych, z dominującą formą *E*. Natomiast do wielu celów syntetycznych (np. opisanej poniżej reakcji z aldehydami - zob. **Schemat 2.26.**), gdzie konfiguracja produktu może zależeć od geometrii wiązania podwójnego substratu allilocynowego, wymagane są czyste izomery geometryczne *E* lub *Z*. W przedstawionej powyżej metodzie dostępność cukrowych *Z*-allilostannanów jest bardzo ograniczona. Można je natomiast uzyskać w reakcji odpowiednich pochodnych z anionem R₃Sn⁻ (zob. rozdz. 2.3.1, **Schemat 2.19.**).

2.4. REAKCJE POCHODNYCH ALLILOCYNOWYCH

Jedną z najważniejszych reakcji związków allilocynowych jest reakcja z aldehydami prowadząca do alkoholi homoallilowych. Jak przedstawione zostało na *Schemacie 2.26.*, przebiega ona z przegrupowaniem we fragmencie allilowym.^{23,,57} Istnieje wiele przykładów, gdzie tego typu addycje są etapami kluczowymi w syntezach skomplikowanych produktów naturalnych.⁵⁸

Schemat 2.26.



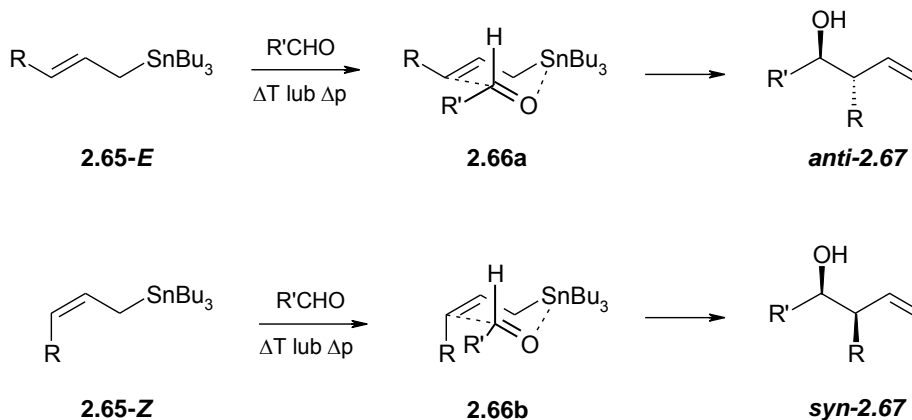
Popularność zastosowań tej reakcji wynika z faktu, iż jest to proces, który zazwyczaj można zaplanować tak, aby przebiegał z wysoką stereoselektywnością. Alkohole homoallilowe możemy otrzymać na drodze procesu katalizowanego kwasami Lewisa, prowadzonego w podwyższonej temperaturze lub pod zwiększonym ciśnieniem. I właśnie od wybranych warunków zależeć będzie kierunek stereochemiczny reakcji.

2.4.1. Wpływ temperatury i ciśnienia na przebieg reakcji

W przypadku procesu prowadzonego w podwyższonej temperaturze, bądź przy podwyższonym ciśnieniu obserwujemy wysoką stereoselektywność.^{57b,59} Konfiguracja produktu ściśle zależy od geometrii wiązania podwójnego w wyjściowym związku allilocynowym. Substraty o konfiguracji *E* prowadzą do alkoholi homoallilowych, w których podstawniki przy nowopowstałych centrach stereogenicznych są w relacji *anti*. I analogicznie w przypadku izomeru *Z* otrzymujemy alkohol *syn* (*Schemat 2.27.*). Stereoselektywność powyższej reakcji tłumaczy cykliczny sześciocząłonowy model stanu przejściowego (**2.66 a-b**) zaproponowany przez Yamamoto^{57b,59b,60}. Karbonylowy atom tlenu oddziałuje tu z atomem cyny partnera nukleofilowego, a podstawnik R

przyjmuje pozycję pseudoekwatorialną bądź pseudoaksjalną w zależności od geometrii wiązania podwójnego w ugrupowaniu allilowym substratu.

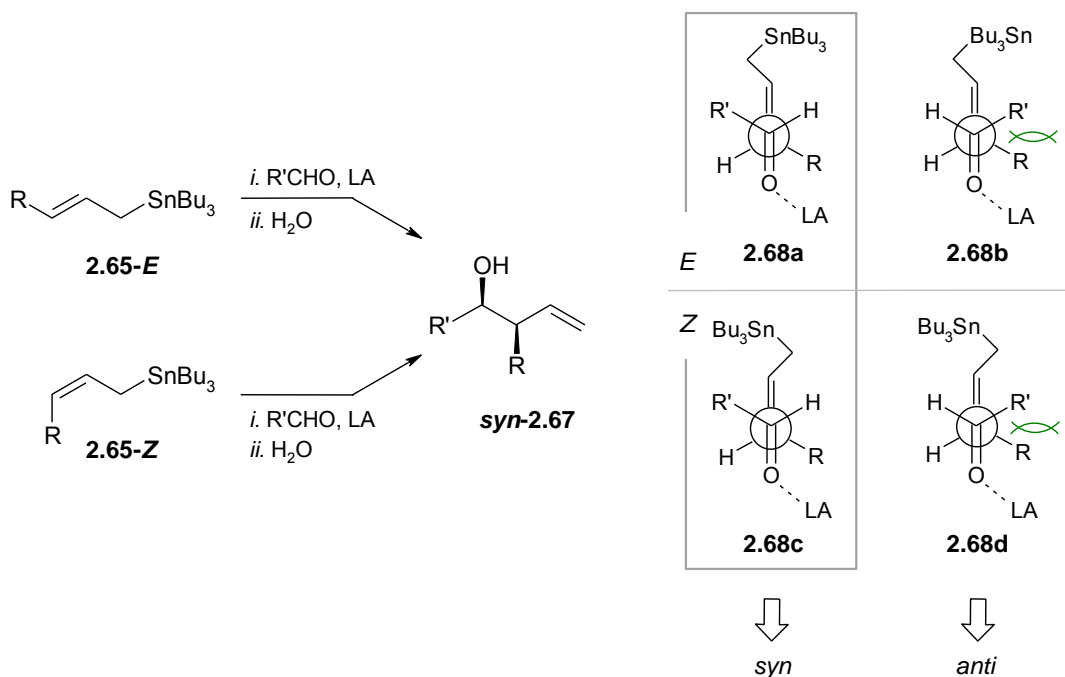
Schemat 2.27.



2.4.2. Wpływ katalizatora

Według zupełnie innego mechanizmu przebiegają procesy katalizowane kwasami Lewisa.^{15a,59b,61} W tej sytuacji to już nie atom cyny, tylko bardziej kwaśna cząsteczka dodanego do mieszaniny reakcyjnej kwasu Lewisa koordynuje do atomu tlenu ugrupowania karbonylowego.

Schemat 2.28.



Dopiero powstały kompleks aldehyd-kwas Lewisa wchodzi w reakcję z cząsteczką związku allilocynowego, a mechanizm i kontrolę stereochemiczną tego procesu tłumaczą acykliczne antiperiplanarne modele stanów przejściowych **2.68** (*Schemat 2.28*). Jak widać bez względu na geometrię wiązania podwójnego w cząsteczce substratu preferowany jest produkt *syn*. Spośród kilku możliwych konformacji stanu przejściowego układy **2.68a** i **2.68c** są uprzywilejowane, ponieważ grupy R związku allilocynowego i R' aldehydu zorientowane są antiperiplanarnie. W stanach przejściowych **2.68b** i **2.68d**, gdzie podstawniki te są w konformacji synklinalnolnej, wskutek niekorzystnych oddziaływań sterycznych między nimi, utworzenie izomeru *anti* nie jest preferowane.

2.5. REAKCJE CUKROWYCH POCHODNYCH

ALLILOCYNOWYCH

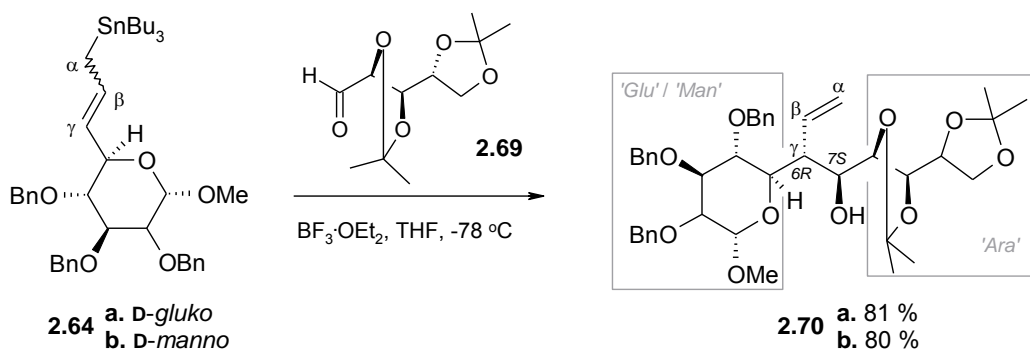
2.5.1. Otrzymywanie cukrów wyższych

Opisaną w poprzednim rozdziale reakcję, prowadzącą do alkoholi homoallilowych wykorzystano w syntezie cukrów wyższych, cieszących się w ostatnich trzech dziesięcioleciach znaczącym zainteresowaniem grup badawczych.⁶² Jarosz wraz ze współpracownikami zaproponował metodę otrzymywania tych skomplikowanych związków opartą na sprzęganiu cukrowej pochodnej allilocynowej z aldehydem również zawierającym ugrupowanie cukru prostego.⁶³ Powstały w ten sposób alkohol homoallilowy powinien zawierać centra stereogeniczne o zdefiniowanej konfiguracji absolutnej, te pochodzące z substratów cukrowych oraz dwa nowe, powstałe w wyniku addycji.

Kondensację allilocynowej pochodnej piranozy **2.64** (D-glukozy **a.** lub D-mannozy **b.**) z zabezpieczoną pochodną arabinozy **2.69** przeprowadzono w wersji katalitycznej, ponieważ ani w warunkach termicznych ani pod wysokim ciśnieniem reakcja nie przebiegała. Okazało się, że najlepszym w tym przypadku kwasem Lewisa jest $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (*Schemat 2.29*), a produkt *syn*-**2.70** powstaje z wysoką wydajnością

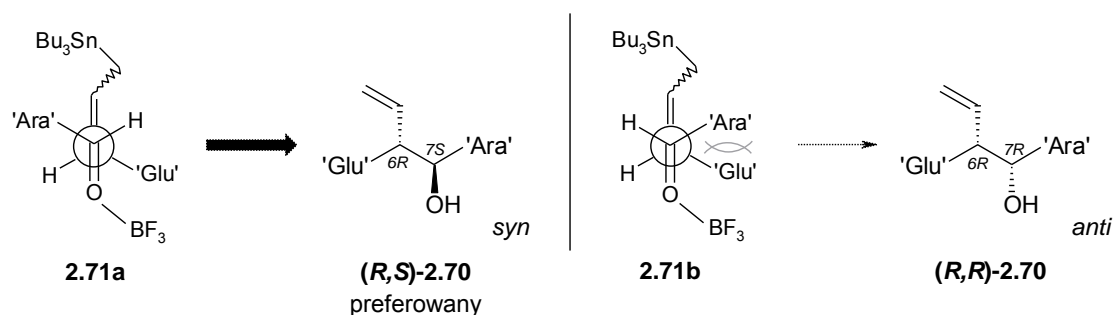
i bardzo wysoką diastereoselektywnością.^{63b} W reakcjach prowadzonych z użyciem innych katalizatorów (SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2) zachodził całkowity lub częściowy rozkład cukrowego substratu organometalicznego. Warto przy tej okazji wspomnieć, iż ten uboczny proces fragmentacji może być kontrolowany, a powstający w jego wyniku dieno-aldehyd (**2.81a** lub **2.81b**, przedstawione dalej na *Schemacie 2.32.*, rozdz. 2.5.2.) okazał się użytecznym związkiem wyjściowym w stereoselektywnej syntezie polihydroksylowych pochodnych karbocyklicznych (zob. rozdział 2.6.).

Schemat 2.29.

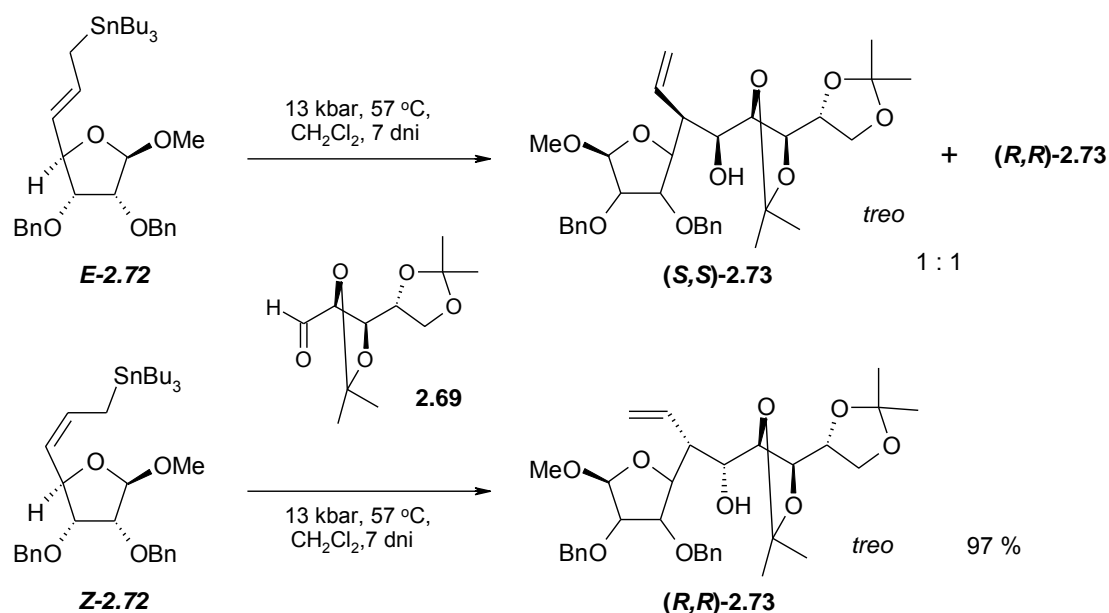


W reakcji pochodnej D-glukozy **2.64a** z aldehydem **2.69** prowadzonej w obecności trifluorku boru jako jedyny produkt powstaje prekursor cukru wyższego **2.70a** z wydajnością 81%. W przypadku pochodnej D-mannozy **2.64b** otrzymujemy również jako główny produkt alkohol homoallilowy **2.70b** (z wydajnością 80%) oraz śladowe ilości izomerycznych związków ubocznych. Względna stereochemia produktu, wyprowadzonego zarówno z D-glukozy jak i D-mannozy, pozostaje w zgodzie z opisywanymi wcześniej (rozdz. 2.4.2.) założeniami dla katalizowanej kwasami Lewisa kondensacji związków allilocynowych z aldehydami. Wysoką stereoselektywność reakcji tłumaczą zatem acykliczne antiperiplanarne modele stanów przejściowych **2.71a** i **2.71b** (*Rys. 2.4*). Bez względu na geometrię wiązania podwójnego pochodnej allilocynowej nieuprzywilejowane jest powstawanie stereoisomeru *anti* (względna konfiguracja grup 'Glu' i OH według konwencji Yamamoto), co wynika z niekorzystnych oddziaływań sterycznych występujących dla stanu przejściowego opisanego modelem **2.71b**.

Rys. 2.4.



Sytuacja przedstawia się nieco inaczej, gdy allilometaliczną pochodną *D*-heksopiranozy zastąpimy pochodną furanozy.^{63b} W przypadku zastosowania trifluorku boru jako kwasu Lewisa kondensacja nie przebiega; otrzymano jedynie produkty rozkładu allilometalicznej pochodnej rybozy **2.72**. Aby przeprowadzić pożądaną transformację posłużono się techniką wysokich ciśnień równocześnie podwyższając temperaturę do 57 °C. W procesach przeprowadzonych niezależnie w wysokiej temperaturze (~140 °C) lub pod ciśnieniem (11 kbar) pozostawał jedynie nieprzereagowany substrat. Izomer *Z*-**2.72** w reakcji z aldehydem **2.69** prowadzonej pod ciśnieniem 13 kbar i w podwyższonej temperaturze daje jako jedyny produkt *treo*: **(S,S)-2.73** z wydajnością 97 % (*Schemat 3.30*).

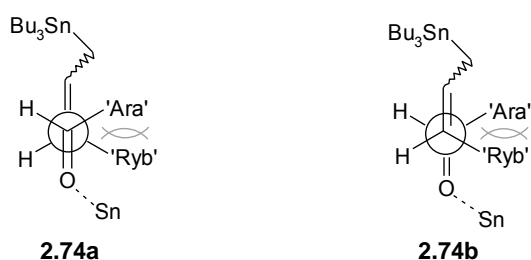
Schemat 2.30.

Natomiast użycie izomeru *E* pochodnej furanozy **E-2.72** prowadzi z podobną wydajnością do dwóch produktów - tej samej, co w przypadku izomeru *Z*, pochodnej (*S,S*)-**2.73** oraz drugiego *treo*-diastereoizomeru alkoholu allilowego (*R,R*)-**2.73** w proporcji 1:1.

Teoria, oparta na zaproponowanych przez Yamamoto modelach cyklicznych stanów przejściowych, mówi, że w przypadku reakcji prowadzonych w podwyższonym ciśnieniu z substratów *E* oczekiwać powinniśmy produktu *treo* i w tym przypadku faktycznie tak jest. Jednakże reakcja izomeru *Z* według tego samego modelu prowadzić powinna do alkoholu *erythro*, a w tym przypadku eksperyment nie potwierdza ogólnie przyjętej reguły. Autorzy wykluczyli możliwość izomeryzacji izomeru *Z* do **E-2.72**. Należało zatem rozważyć inne możliwości.

Związki cynoorganiczne są bardzo słabymi kwasami Lewisa, jednak w warunkach wysokiego ciśnienia ich kwasowość prawdopodobnie wzrasta na tyle, że mogą one zachowywać się jak kwasy typu Lewisa (**Rys. 2.5**). Jednak również w tym przypadku mało prawdopodobny jest model otwartopierścieniowy antiperiplanarny, gdyż produkty *treo* musiałyby powstawać ze stanu przejściowego **2.74 a** i **b** nieuprzywilejowanego ze względu na silne oddziaływania steryczne między ugrupowaniami cukrowymi ('Ara' i 'Ryb') aldehydu i związku allilocynowego.

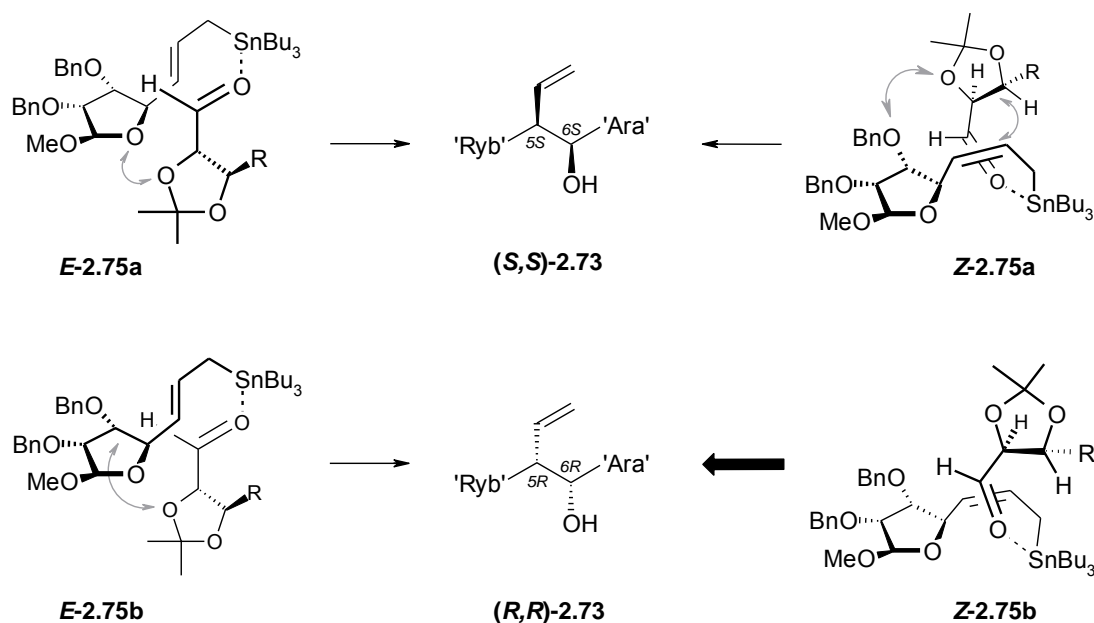
Rys. 2.5.



Sytuację wyjaśnia dopiero, oparty na zaproponowanym przez Nishigachi'ego i Takuwę⁶⁴, synklinalny model otwatołańcuchowy. Postuluje on, że fragmenty olefinowy i karbonylowy obu reagujących ze sobą cząsteczek są względem siebie w położeniu synklinalnym, które w tym przypadku stabilizowane jest przez ugrupowanie tributylcynowe będące częścią tej samej reagującej cząsteczki olefiny. Taki stan przejściowy jest cykliczny, a konformacja sześciocząłowego pierścienia jest silnie skrzyżowana w porównaniu z klasyczną formą krzesłową. Według tego modelu w reakcji między związkiem allilocynowym o konfiguracji *E* **E-2.72** a arabinozą **2.69**

powstają stany przejściowe **E-2.75a** i **E-2.75b**, a w reakcji izomeru **Z** **Z-2.72** - stany przejściowe **Z-2.75a** i **Z-2.75b** (Rys. 2.6.). Wszystkie one prowadzą do adduktów *treo* **2.73**. W stanach **E-2.75a** i **E-2.75b** obserwujemy zbliżone interakcje steryczne, co potwierdza niską stereoselektywność procesu, w którym udział bierze izomer *E*. W przypadku pochodnej **Z** **Z-2.72** stan przejściowy **Z-2.75b** jest na tyle bardziej faworyzowany niż alternatywny **Z-2.75a**, że możliwe jest powstawanie wyłącznie jednego stereoizomeru alkoholu *treo*-homoallilowego (**R,R**)-**2.73**.

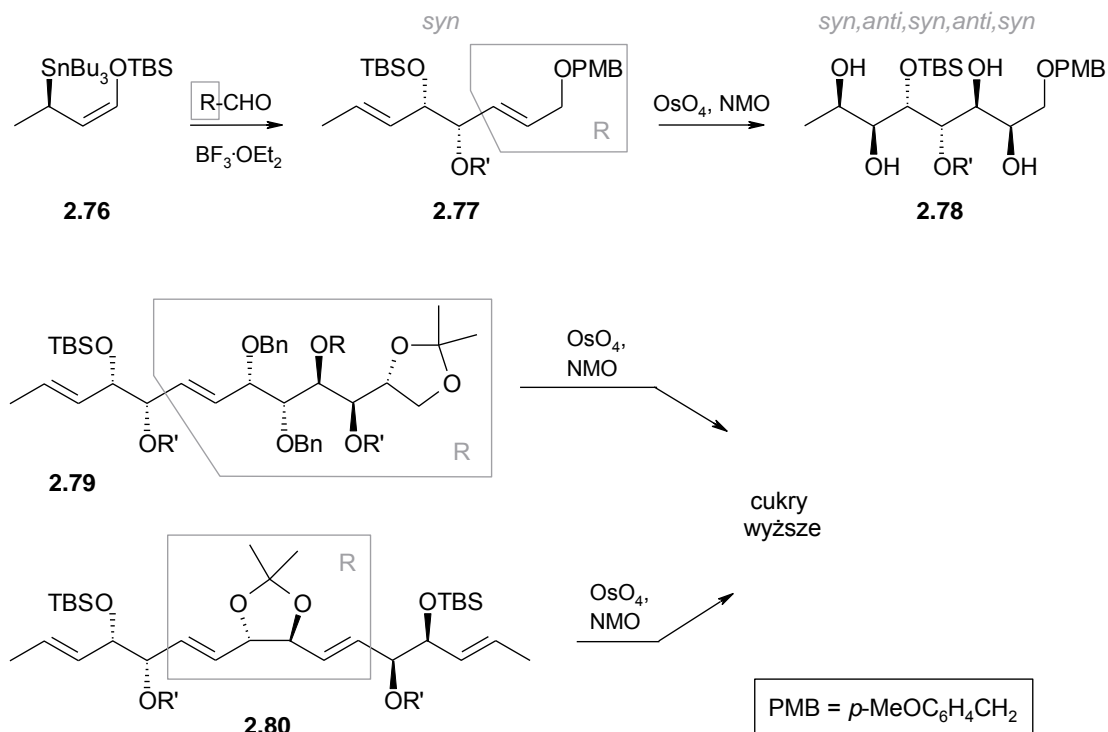
Rys. 2.6.



Marshall^{15a} zaproponował metodę, w której jako kluczową przemianę wykorzystuje wysoce stereoselektywną reakcję γ -alkoksylovej pochodnej allilocynowej **2.76** z odpowiednim aldehydem, katalizowaną $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Schemat 2.31.). W wyniku *cis*-dihydroksylacji powstałego produktu **2.77** otrzymał *syn,anti, syn,anti*-poliol **2.78** z ponad 95 % ee oraz ponad 90 % diastereoselektywnością. Tak uzyskane produkty wykorzystano następnie w syntezie cukrów długołańcuchowych. W reakcji tego samego związku allilocynowego **2.76** z bardziej rozbudowanym aldehydem (przykład 2. na Schemacie 2.31.) oraz z dialdehydem (przykład 3.) otrzymano odpowiednio związki **2.79** (z wydajnością 72 %) oraz **2.80** (86 %). Powstałe alkohole homoallilowe poddane

cis-dihydroksylacji przebiegającej według reguły Kishi'ego,⁶⁵ stanowią prekursorzy cukrów wyższych.

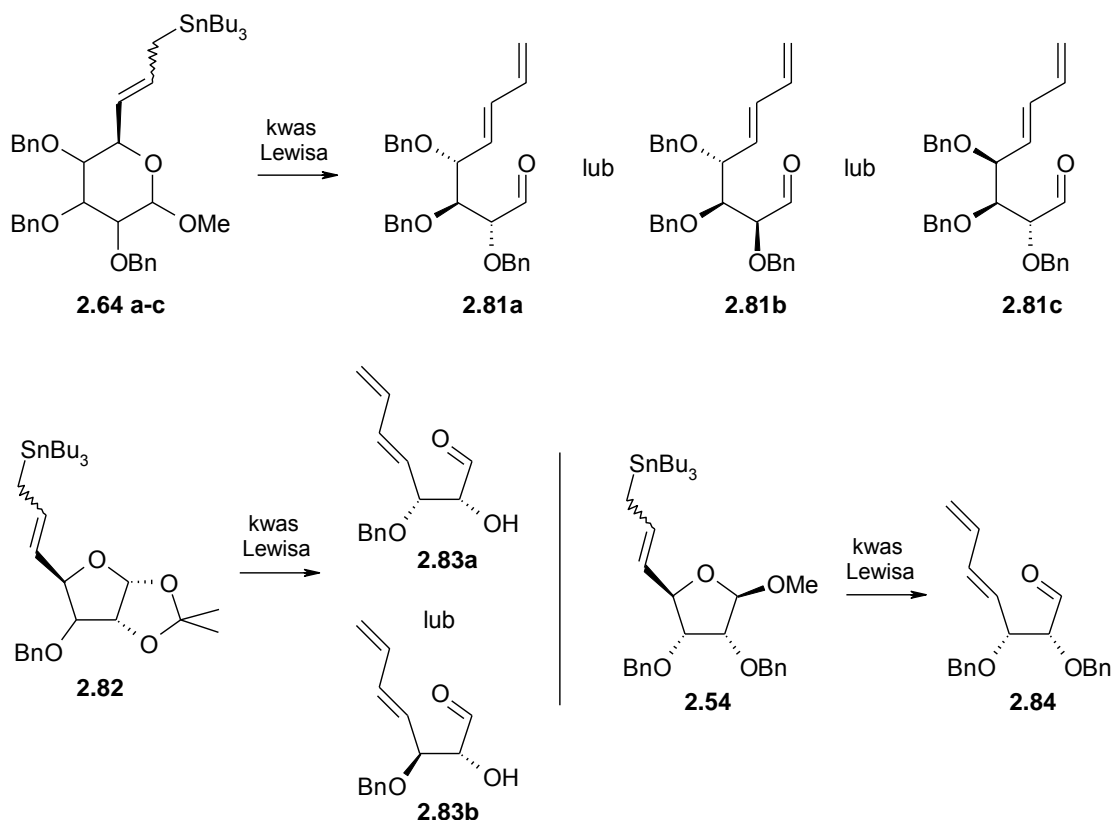
Schemat 2.31.



2.5.2. Kontrolowana fragmentacja allilocynowych pochodnych cukrowych

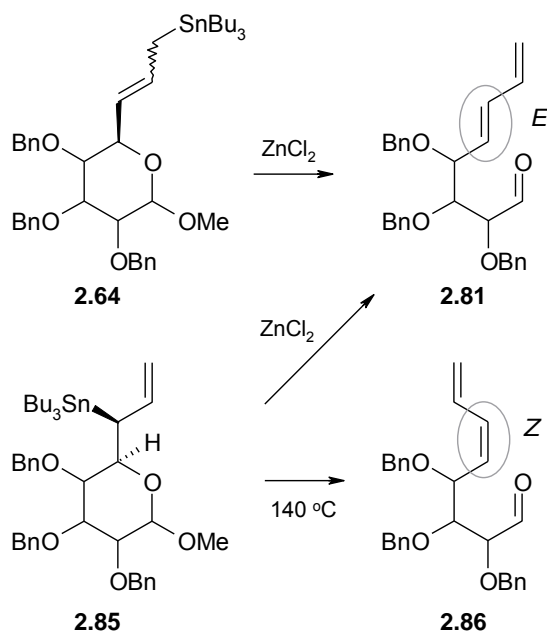
Podczas pracy nad cukrami wyższymi Jarosz i Fraser-Reid poddali reakcji kondensacji allilocynową pochodną **D**-glukozy **2.64a** z aldehydem cukrowym w obecności kwasu Lewisa (TiCl₄).^{63a} Zamiast oczekiwanego alkoholu homoallilowego, który powstał w małej ilości, jako główny produkt otrzymano dieno-aldehyd **2.81a**, utworzony na skutek fragmentacji cukrowego związku allilometalicznego.

To nieoczekiwane przegrupowanie stało się wkrótce w zespole Jarosza standardową metodą otrzymywania dieno-aldehydów wyłącznie o geometrii *E* wiązania podwójnego (**Schemat 2.32.**).

Schemat 2.32.

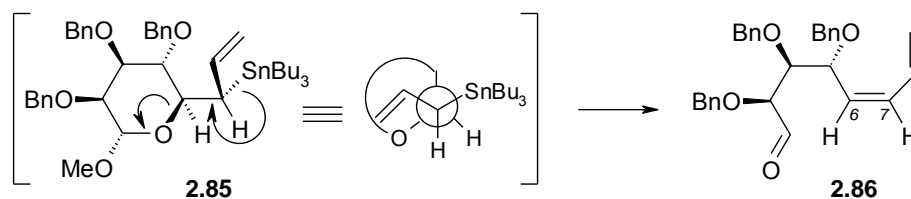
Po przetestowaniu kilku różnych kwasów Lewisa, najbardziej efektywny okazał się ZnCl_2 . Wykorzystanie go w reakcji z cukrowymi związkami allilocynowymi wyprowadzonymi z **D**-glukozy, **D**-mannozy i **D**-galaktozy,⁶⁶ jak również pochodnych furanozy⁶⁷ prowadzi do szeregu dieno-aldehydów **2.81a-c**, **2.83a-b** i **2.84** z bardzo dobrymi wydajnościami.

Warto nadmienić, że te same cukrowe związki allilocynowe **2.64**, które opisano powyżej, wykazują dużą stabilność w wysokich temperaturach, nawet do $214\text{ }^\circ\text{C}$ (wrzący trichlorobenzen). Natomiast ich drugorzędowe izomery **2.85** już we wrzącym ksylenie ($\sim 140\text{ }^\circ\text{C}$) ulegają fragmentacji z eliminacją grupy cynoorganicznej prowadząc do dieno-aldehydów, lecz o konfiguracji *Z* wiązania podwójnego (**Schemat 2.33**).⁵⁰ Co więcej, drugorzędowe cukrowe allilostannany można przekształcić również w dieny o geometrii *E* pod wpływem ZnCl_2 (dokładnie jak w przypadku pierwszorzędowych pochodnych cynowych).

Schemat 2.33.

W ten sposób można z wysoką stereoselektywnością kontrolować przebieg reakcji i otrzymywać dieny *Z* lub *E* w zależności od dalszych potrzeb. Wyniki te dają nową, interesującą możliwość stereoselektywnej syntezy polihydroksylowych pochodnych związków karbocyklicznych, opisanych w rozdziale 2.6 i 2.7.

Przebieg fragmentacji termicznej drugorzędowych związków allilocynowych przedstawiony jest na **Rys. 2.7.** i polega na przegrupowaniu szkieletu cukrowego i eliminacji grupy tributyllocynowej według mechanizmu uzgodnionego E2.⁶⁸

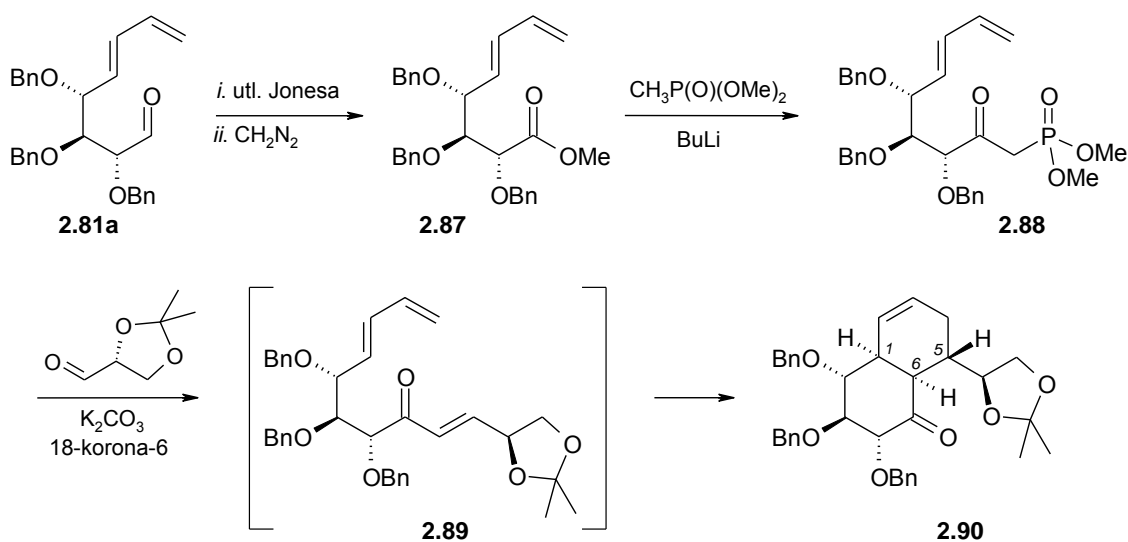
Rys. 2.7.

Niestety mechanizm zaprezentowanej fragmentacji wywołanej dodatkiem kwasu Lewisa nie został poznany.

2.6. SYNTEZA POLIHYDROKSYLOWYCH POCHODNYCH KARBOBICYKLICZNYCH Z CUKROWYCH ZWIĄZKÓW ALLILOCYNOWYCH

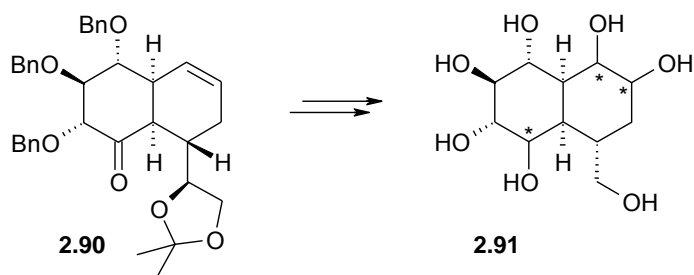
Reakcję fragmentacji pierwszorzędowego związku allilocynowego prowadzoną pod wpływem kwasu Lewisa, jakim był $ZnCl_2$, i prowadzącą do dieno-aldehydu o konfiguracji *E* wewnętrznego wiązania podwójnego wykorzystano do syntezy polihydroksylowych pochodnych bicyklicznych.

Schemat 2.34.



Dieno-aldehyd **2.81a**, otrzymany w opisanej powyżej reakcji kontrolowanej fragmentacji pierwszorzędowej pochodnej allilocynowej, wykorzystano do syntezy polihydroksylowych pochodnych dekaliny (*Schemat 2.34.*).⁶⁹ Pod wpływem utlenienia Jonesa i reakcji metylowania diazometanem, aldehyd przekształcono w ester metylowy. Ten natomiast poddano reakcji z metylofosfonianem dimetylu otrzymując pochodną **2.88**, która potraktowana aldehydem glicerynowym w reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa prowadzi do keto trienu **2.89**. Następnie w wyniku spontanicznej [4+2] cykloaddycji uzyskano bicykliczną pochodną **2.90** – o względnej konfiguracji *trans* na atomach węgla C5 i C6 oraz *cis* na złączeniu pierścieni. Związek ten poddany dalszym przekształceniom może prowadzić do pochodnych polihydroksylowych typu **2.91** w postaci kilku różnych diastereoizomerów (*Schemat 2.35.*).

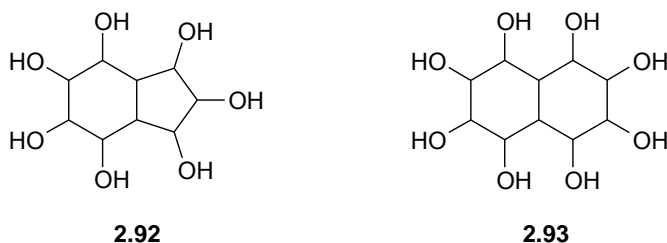
Schemat 2.35.



2.7. SYNTEZA POLIHIDROKSYLOWYCH POCHODNYCH KARBOBICYKLICZNYCH - INNE METODY

Wyróżnić można dwa główne typy polihydroksylowych związków karbobicyklicznych: pochodne dekaliny i perhydroindanu (**Rys. 2.8**).

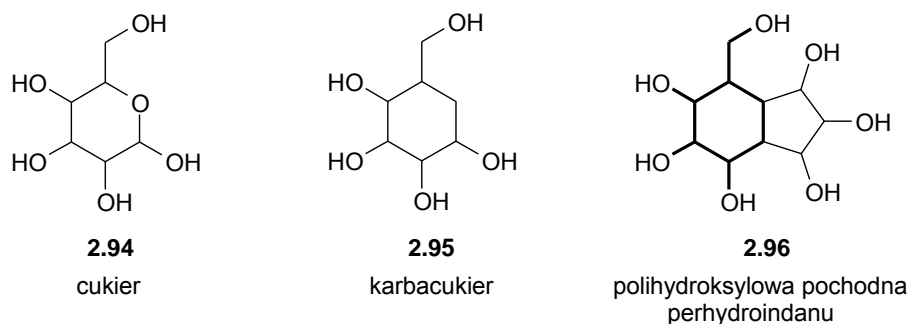
Rys. 2.8.



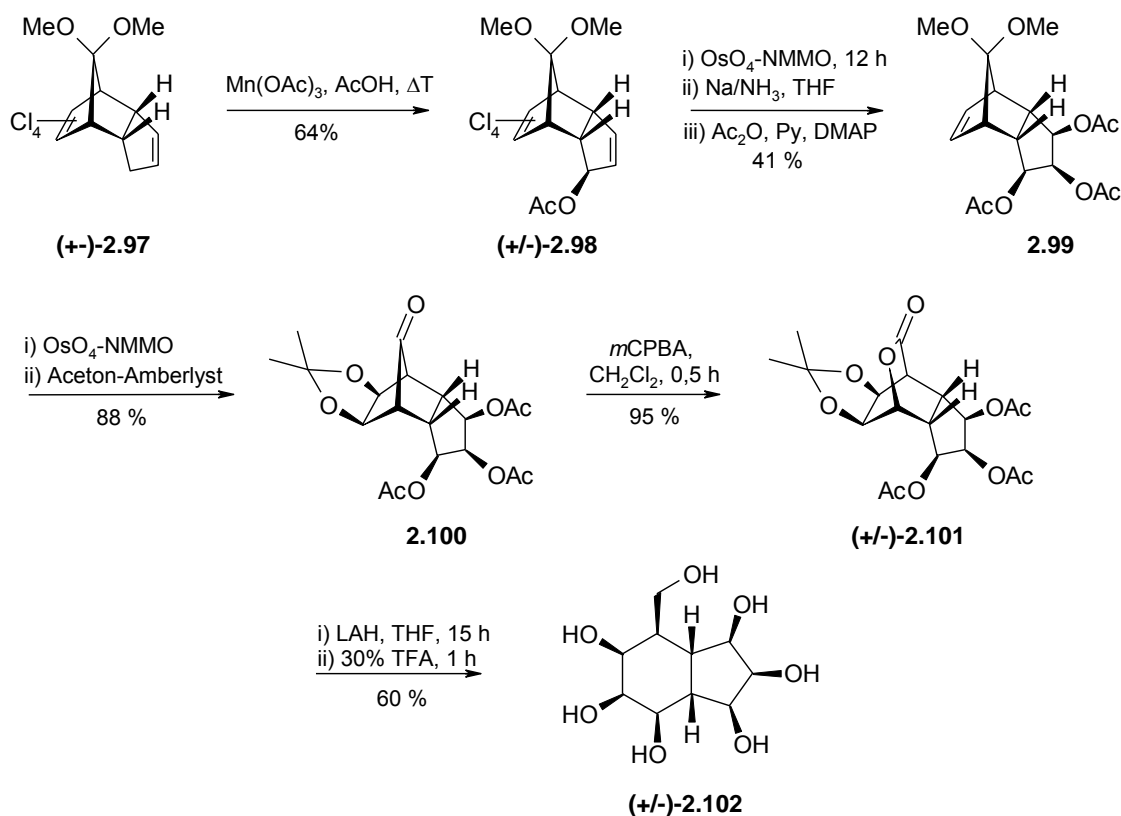
Zarówno struktury jak i metodologie obu tych klas związków są do siebie bardzo zbliżone. Jednakże w literaturze częściej spotykamy prace dotyczące otrzymywania pololi pochodnych dekaliny. Ze względu na podobieństwo w budowie oraz w sposobie otrzymywania tych dwóch klas produktów **2.92** i **2.93**, poza omówieniem syntez polihydroksylowych pochodnych perhydroindanu, w drugiej części rozdziału przedstawię również odpowiednie wyniki dla pochodnych dekalin.

2.7.1. Synteza bicyklononanów i bicyklodekanów w postaci racematów**2.7.1.A. Pochodne perhydroindanu**

Najszerzej zakrojone badania nad syntezą polihydroksylowych pochodnych bicyklicznych zostały przeprowadzone przez Mehtë i współpracowników. Struktura cząsteczek związków będących przedmiotem ich zainteresowań wykazuje duże podobieństwo do karbacukrów (**Rys. 2.9.**)^{6a}

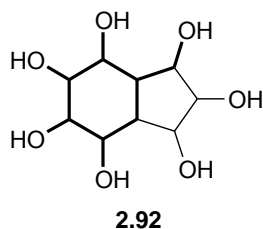
Rys. 2.9.

W 1999r. przedstawiono metodę otrzymywania kilku takich racemicznych pochodnych.^{6b} Syntezę związku (+/-)-**2.102** (**Schemat 2.36.**) przeprowadzono wychodząc z adduktu (+/-)-**2.97**, otrzymanego w reakcji Dielsa-Aldera 5,5-dimetoksy-1,2,3,4-tetrachlorocyklopentadienu z cyklopentadienem.⁷⁰ Utlenienie pozycji allilowej dało *egzo*-octan (+/-)-**2.98**, który został poddany sekwencji reakcji: katalitycznej *cis*-dihydroksylacji wiązania podwójnego ugrupowania cyklopentenowego (wyłącznie od strony *egzo*), reduktywnej dehalogenacji i acetylowaniu, prowadzącym do powstania trioctanu **2.99**. Następna reakcja *cis*-dihydroksylacji norbornenowego wiązania podwójnego dała diol, który zabezpieczono w postaci acetalu, usuwając jednocześnie zabezpieczenie z grupy karbonylowej. Uzyskano keton **2.100**, który w wyniku utlenienia Baeyer'a-Villiger'a utworzył z dobrą wydajnością pojedynczy racemiczny lakton (+/-)-**2.101**. Natomiast redukcja grupy estrowej za pomocą LiAlH₄ i odbezpieczenie grup hydroksylowych doprowadziło do pożądanego racemicznego heptaolu (+/-)-**2.102**.

Schemat 2.36.

Otrzymany produkt nie wykazywał żadnej aktywności biologicznej względem α - i β -galaktozydazy ani β -mannozydazy.

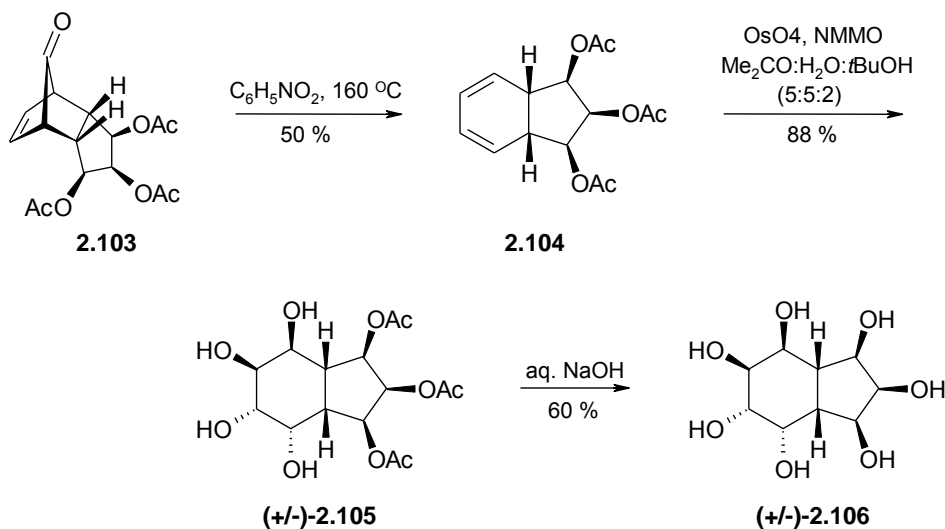
Dwa lata później zespół Mehty zaprezentował kolejną syntezę związków zbliżonych strukturalnie do opisanego powyżej **2.102**, z tą różnicą, że wszystkie siedem grup hydroksylowych było tym razem przyłączonych bezpośrednio do atomów węgla należących do pierścieni (**Rys. 2.10**).^{6a}

Rys. 2.10.

Związek wyjściowy **2.103**,⁷⁰ otrzymany w zbliżony sposób do powyższego **2.100**, poddano indukowanej termicznie cheletropowej reakcji ekstruzji tlenku węgla uzyskując bicykliczny dien **2.104** (**Schemat 2.37**). Katalizowana OsO_4 podwójna

dihydroksylacja tego związku, przebiegła z dobrą wydajnością prowadząc do utworzenia pochodnej tetrahydroksy-triacetoksyłowej (+/-)-**2.105**. Hydroliza trioctanu **2.105** dała oczekiwany heptahydroksyłowy związek **2.106** w postaci racematu.

Schemat 2.37.



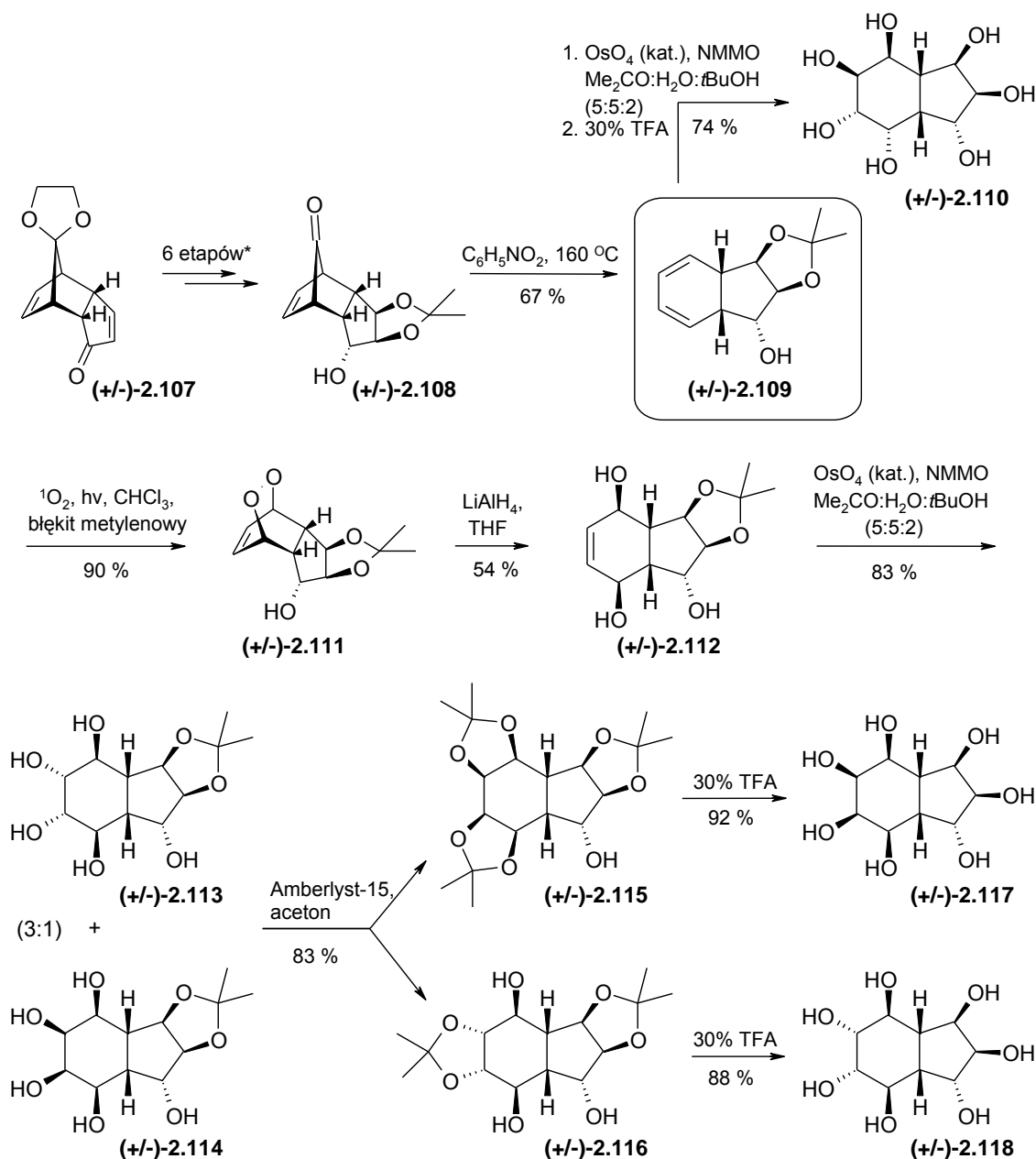
Badania aktywności biologicznej bicyklitolu (+/-)-**2.106** dowiodły, iż związek ten wykazuje umiarkowaną inhibicję w stosunku do α -glikozydazy z drożdży piekarskich ($K_i = 84\text{ }\mu M$) oraz nie wykazuje aktywności w stosunku do β -glikozydazy, co wskazuje na selektywność diastereoizomeru względem dwóch badanych glikozydaz.

Właściwości biologiczne zaobserwowane dla produktu (+/-)-**2.106** zmotywowały zespół Mehty do poszukiwań kolejnych stereoizomerów tego związku, ponieważ nawet niewielkie różnice w przestrzennym rozmieszczeniu grup hydroksyłowych w cząsteczce mogą znacząco wpłynąć na aktywność oraz selektywność danego związku względem enzymu.

W tym celu zmodyfikowano nieco zaproponowaną powyżej ścieżkę syntetyczną. Związkiem wyjściowym do syntezy nowych stereoizomerów był łatwo dostępny racemiczny *endo*-tricykliczny enon **2.107**, który przekształcono w **2.108** w sekwencji reakcji^{6b} obejmującej: stereoselektywną redukcję grupy karbonyłowej, tymczasowe zabezpieczenie wiązania podwójnego w pierścieniu norbornenu (poprzez reakcję z NBS i utworzenie wewnątrzcząsteczkowego eteru), *cis*-dihydroksylację wiązania podwójnego cyklopentenu, a następnie odtworzenie wiązania podwójnego w ugrupowaniu norbornenu i zdjęcie zabezpieczenia acetalowego z ketonu. Termiczna

konwersja związku **2.108**, której skutkiem była ekstruzja CO, dała bicykliczny dien **2.109**, który został użyty jako związek wyjściowy do otrzymywania różnych stereoizomerów polihydroksylowych pochodnych perhydroindanu (*Schemat 2.38.*).

Schemat 2.38.



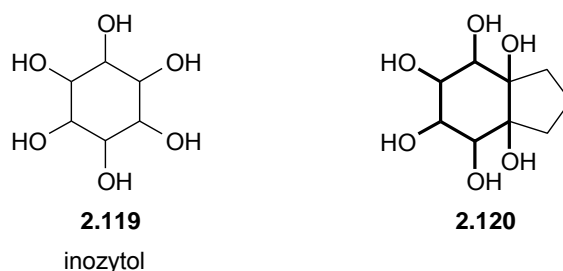
* a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 85 %; b) NBS, CH_2Cl_2 , 3 h, 80 %; c) *i.* OsO_4 , NMMO, 12 h; *ii.* Aceton, Amberlyst-15, 75 % (dla obu etapów); d) *i.* Zn, AcOH; *ii.* Aceton, Amberlyst-15, 75 % (dla obu etapów).

Zatem, w wyniku bezpośredniej *cis*-dihydroksylacji obu wiązań podwójnych w związku (+/-)-**2.109** i hydrolizy wprowadzonego wcześniej zabezpieczenia acetalowego otrzymano diastereoizomer (+/-)-**2.110**. Natomiast w wyniku [4+2]-cykloaddycji tlenu singletowego do dienu **2.109** powstał nadtlenek **2.111**, który przekształcono w en-diol **2.112**. Katalityczna *cis*-dihydroksylacja tego ostatniego i końcowe odbezpieczenie grup hydroksylowych doprowadziło do otrzymania dwóch kolejnych diastereoizomerycznych hepta-hydroksy bicyklononanów (+/-)-**2.117** i (+/-)-**2.118**.

Podobnie jak w przypadku związku (+/-)-**2.106**, bicyklitole (+/-)-**2.110**, (+/-)-**2.117** i (+/-)-**2.118** również poddano badaniom enzymatycznym: α - i β -glukozydazach. Jednakże żaden z nich nie wykazywał znaczącej aktywności inhibującej.

Za następny cel syntetyczny zespół Mehta obrał inozytyle **2.119** (*Rys. 2.11.*), czyli stereoizomery 1,2,3,4,5,6-heksahydroksycykloheksanu (inozytyle), które pełnią zróżnicowane funkcje biologiczne obejmujące m.in. udział w komunikacji międzykomórkowej, magazynowaniu i transporcie fosforanów, wykazują właściwości antynowotworowe i wiele innych.⁷¹

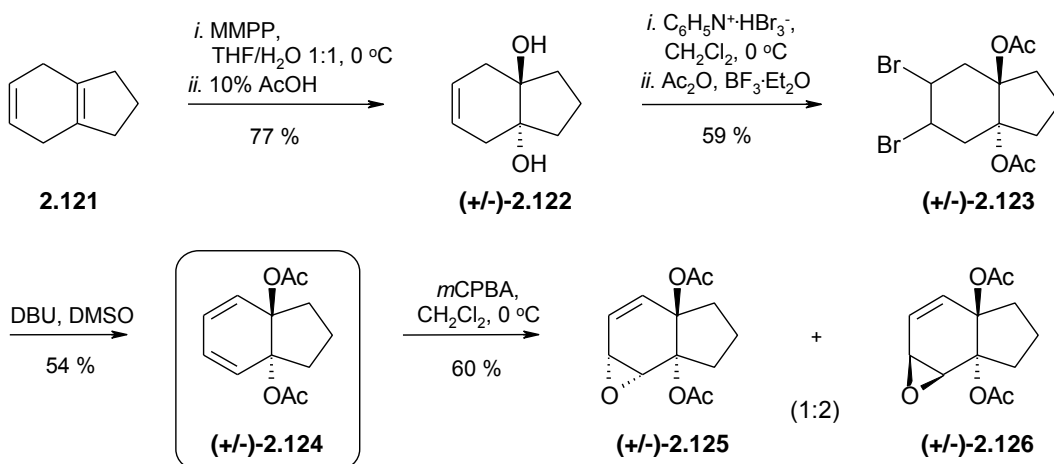
Rys. 2.11.



Mehta zaproponował ścieżkę syntetyczną prowadzącą do bicyklicznych *trans*-skonfigurowanych pochodnych inozytoli **2.120**,⁷² które w odróżnieniu od **2.119**, mają usztywnioną konformację i mogą być „zamrożone” w formach wysokoenergetycznych, nieosiągalnych dla **2.119** [np. związek (+/-)-**2.131** (*Schemat 2.41.*), w którym występują aż trzy niekorzystne oddziaływania 1,3-diaksjalne między podstawnikami hydroksylowymi].

Jako substrat do otrzymywania racemicznych pochodnych inozytoli zawierających dobudowane ugrupowanie cyklopentanu zastosowano 1,4-dihydroindan **2.121** (*Schemat 2.39.*).

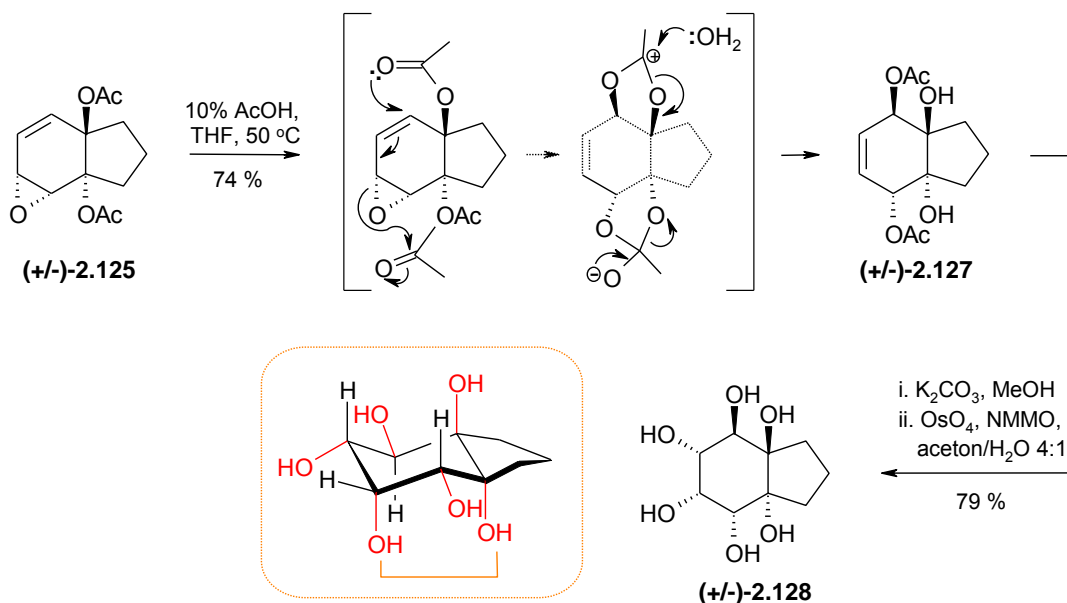
Schemat 2.39.



W tym przypadku produkt pośredni $(+/-)\text{-2.124}$ posłużył jako materiał wyjściowy do otrzymywania nowej rodziny inozytoli. Poddano go reakcji epoksydowania, która przebiegła z małą streoselektywnością prowadząc do mieszaniny (2:1) epoksydów $(+/-)\text{-2.125}$ i $(+/-)\text{-2.126}$.

Przeprowadzone w warunkach kwaśnych rozszczepienie pierścienia epoksydu **2.125**, powstającego w mniejszej ilości, dało jako jedyny produkt **2.127**, powstały w wyniku skomplikowanej migracji obu grup acetylowych (*Schemat 2.40.*).

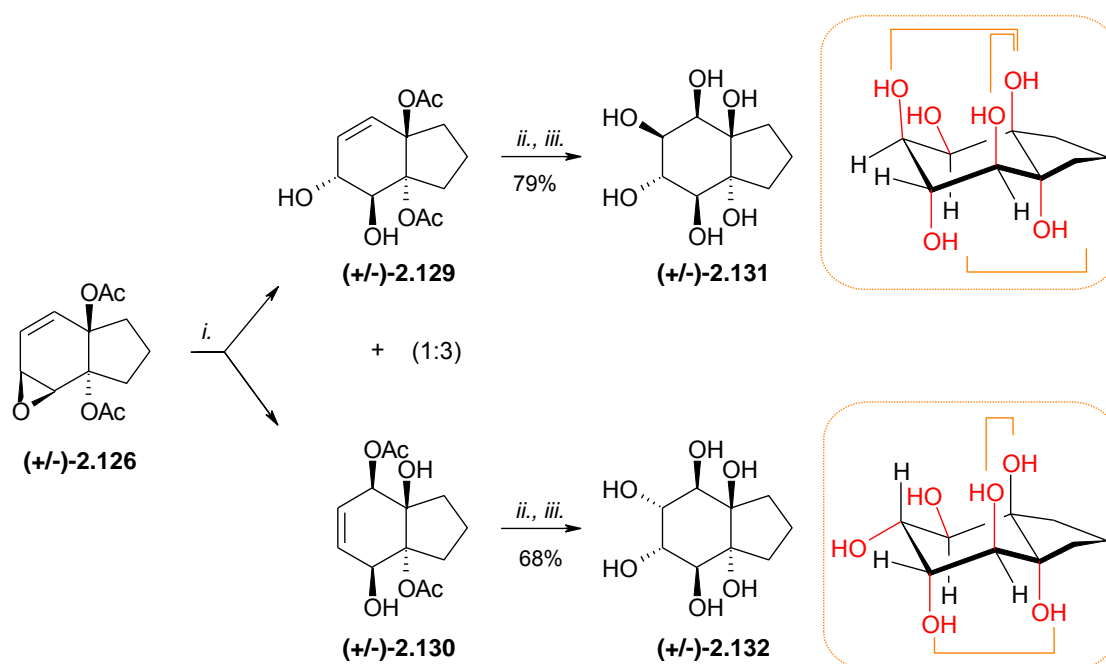
Schemat 2.40.



Hydroliza związku **2.127** doprowadziła do bicyklicznej pochodnej *konduritolu E*, której dalsza *cis*-dihydroksylacja utworzyła poliol (+/-)-**2.128**.⁷³

W przypadku głównego epoksydu **2.126** reakcja otwarcia pierścienia przebiegła z utworzeniem zarówno diolu **2.129** jak i **2.130** w proporcji 3:1 (*Schemat 2.41*). Główny produkt został otrzymany, podobnie jak w przypadku opisanego wcześniej produktu **2.127**, poprzez migrację jednej z grup octanowych.

Schemat 2.41.

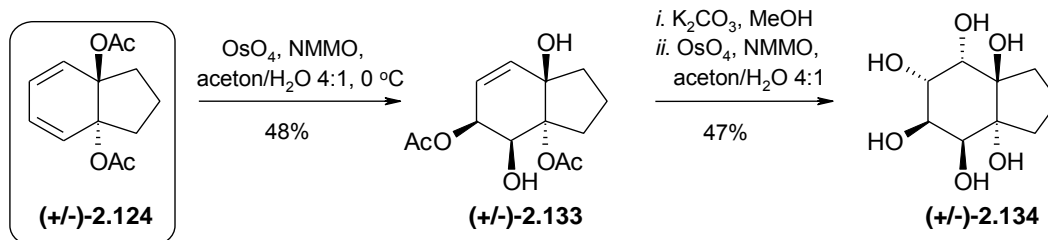


i. 10 % AcOH, THF, 50 °C, 60 %; *ii.* K₂CO₃, MeOH; *iii.* OsO₄, NMMO, aceton/H₂O 4:1.

Hydroliza octanów w pochodnych **2.129** i **2.130**, a następnie *cis*-hydroksylacja otrzymanych tatraoli w sposób stereoselektywny doprowadziła do polihydroksylowych produktów bicyklicznych – odpowiednio: (+/-)-**2.131** i (+/-)-**2.132**.⁷³

Na koniec bicykliczny *trans*-dioctan (+/-)-**2.124** poddano jeszcze katalitycznej *cis*-dihydroksylacji, w wyniku czego w sposób stereospecyficzny powstał diol (+/-)-**2.133** z towarzyszącą 1,4-migracją acetylu (*Schemat 2.42*). Hydroliza octanów w **2.133** i kolejna *cis*-dihydroksylacja doprowadziły do finalnego produktu (+/-)-**2.134**.⁷³

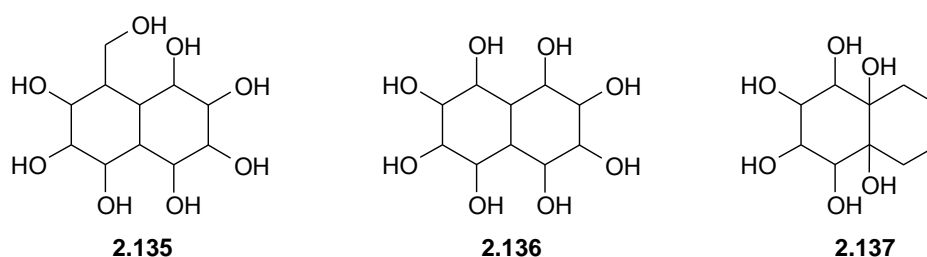
Schemat 2.42.



2.7.1.B. Pochodne dekaliny

Drugą grupę bicyklicznych analogów karbacukrów, cyklitolii i inozytoli, badanych równie często, co pochodne perhydroindanu, stanowią pokrewne im układy dekaliny (*Rys. 2.12.*).

Rys. 2.12.

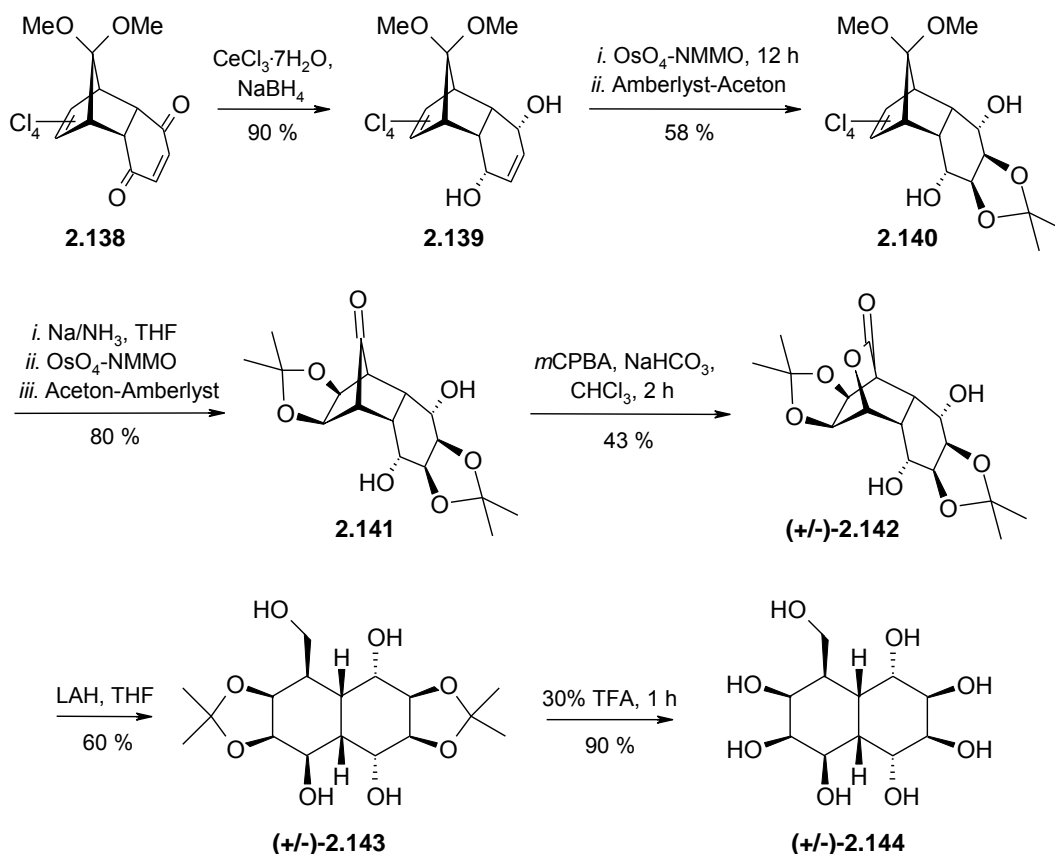


Równoległe do eksperymentów prowadzonych nad metodologią syntezy polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanów, opisanych we wcześniejszym rozdziale, prowadzono badania nad odpowiadającymi im pochodnymi dekaliny, co przedstawiono w pracach prezentujących poniższe syntezy.⁷⁴

W celu przeprowadzenia jednej z takich syntez *endo*-addukt **2.138**,⁷⁰ powstały w wyniku reakcji Dielsa-Aldera 5,5-metoksy-1,2,3,4-tetrachlorocyklopentadienu z benzochinonem, przekształcono selektywnie w *endo*-diol **2.139**⁷⁵ (*Schemat 2.43.*). Następca *cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego w pierścieniu cykloheksenu zaszła od strony *egzo*, a powstałe ugrupowanie diolu wicynalnego zabezpieczono w postaci acetalu **2.140**. Reduktywna dehalogenacja tego związku, a następnie funkcjonalizacja wiązania podwójnego norbornenu oraz katalizowane kwasem usunięcie bloku acetalowego z jednoczesnym zabezpieczeniem nowo powstałego 1,2-diolu doprowadziło do otrzymania keto-diacetalu **2.141**. Utlenienie Baeyera-Villigera

przebiegło z umiarkowaną wydajnością, a redukcja LiAlH_4 powstałego laktonu **2.142** utworzyła pochodną dekaliny **2.143**. W wyniku zdjęcia grup ochronnych otrzymano polioli (+/-)-**2.144** posiadający osiem grup hydroksylowych.

Schemat 2.43.



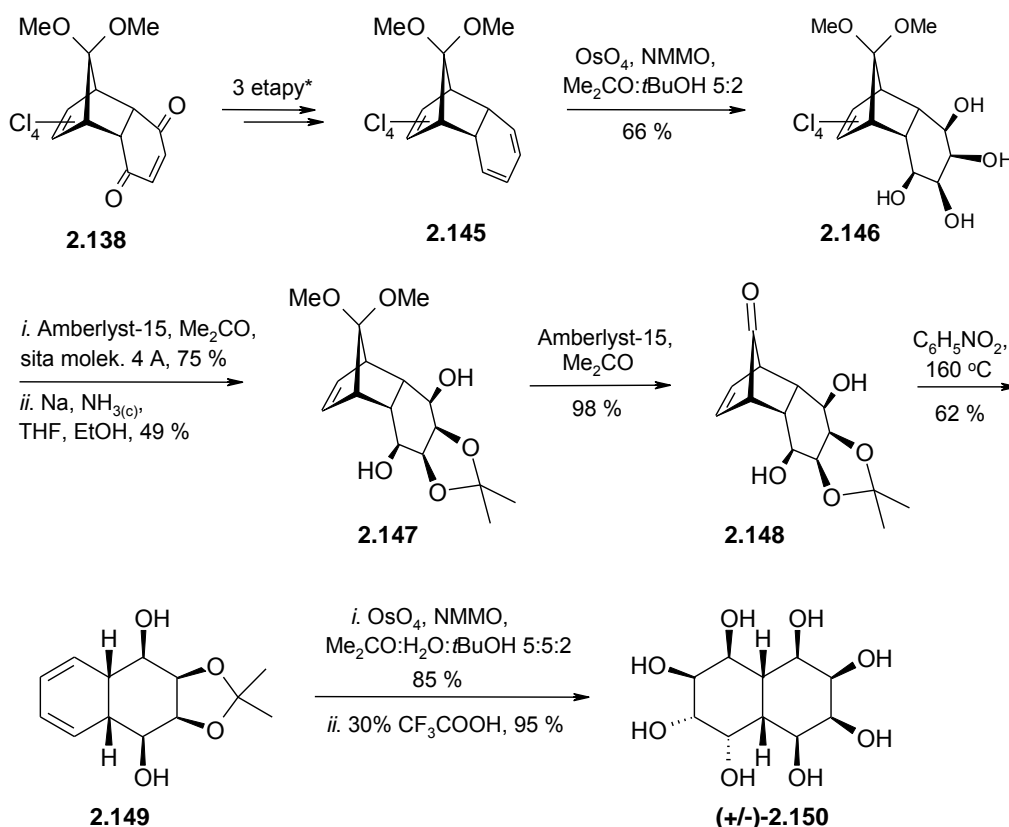
Badania związku (+/-)-**2.144** pod względem właściwości inhibujących wobec trzech enzymów: α -i β -galaktozydazy oraz β -mannozydazy nie przyniosły pomyślnych rezultatów.

Ten sam addukt Dielsa-Aldera **2.138** został wykorzystany do syntezy pochodnych bicyklicznych innego rodzaju – **2.136** (Rys. 2.12.).⁷⁶

Przekształcono go w tricykliczny dien **2.145**, postępując według opisaną w literaturze^{75,77} procedury. Wyczerpująca, katalizowana OsO_4 , dihydroksylacja związku **2.145** zaszła wyłącznie od strony *egzo* prowadząc do *syn, syn, syn*-tetrolu **2.146** (Schemat 2.44.). Selektywne zabezpieczenie dwóch (z czterech) grup hydroksylowych i reduktywne usunięcie atomów chloru z cząsteczki doprowadziło do symetrycznej pochodnej **2.147**. Selektywne hydroliza acetalu dimetylowego bez naruszania grupy

acetonidowej doprowadziło do pożądanej pochodnej nonbornen-7-onu **2.148**. Indukowane termicznie dekarbonylowanie związku **2.148** dało pochodną cykloheksadienu **2.149**, a dalsza *cis*-dihydroksylacja obu wiązań podwójnych zaszła stereoselektywnie tworząc jeden diastereoizomer, który po zdjęciu zabezpieczenia acetonidowego doprowadził do produktu (+/-)-**2.150**.

Schemat 2.44.



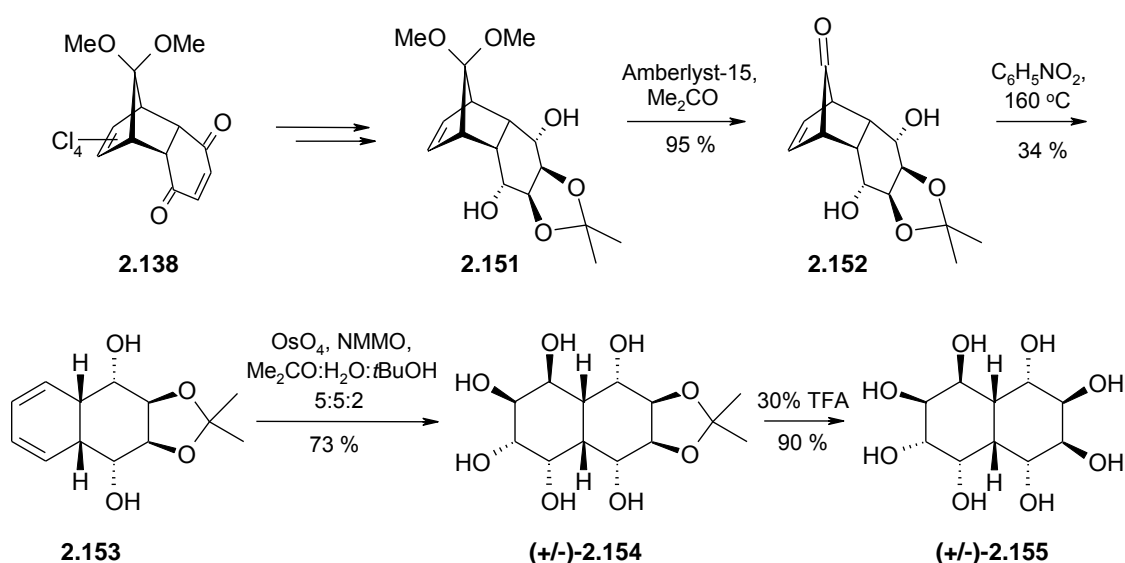
* a) i. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , ii. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 90% (oba etapy); b) NaI , 2-butanon, temp. wrz., 81%.

Otrzymany bicyklitol (+/-)-**2.150** został poddany badaniom na aktywność biologiczną względem α - i β -glukozydaz (odpowiednio z drożdży piekarniczych i migdałów) i okazało się, iż wykazuje on imponującą inhibicję α -glukozydazy z $K_i = 12 \mu\text{M}$ (dla porównania dla deoksynojirimycyny, DNJ: $K_i = 25.4 \mu\text{M}$). Interesujący jest również fakt, że związek **6** nie wykazywał (w stężeniu mM) aktywności inhibującej względem β -glukozydazy.

Zespół Mehty postanowił otrzymać diastereoizomer (+/-)-**2.155**, różniący się od aktywnego biologicznie produktu (+/-)-**2.150** konfiguracją na dwóch atomach węgla.

Pomysł ten nasuwa się sam po prześledzeniu wcześniejszych prac tego zespołu, gdyż zaproponowana dla związku (+/-)-**2.155** metodologia wykorzystuje wstępne etapy syntezy związku (+/-)-**2.106** (*Schemat 2.37.*), czyli selektywne przekształcenie wyjściowego związku **2.138** w *endo*-diol, a dopiero następnie poddanie *cis*-dihydroksylacji wiązania podwójnego ugrupowania cykloheksenu, dzięki czemu po zabezpieczeniu dwóch grup hydroksylowych w położeniu *egzo* otrzymano produkt pośredni **2.151** (*Schemat 2.45.*). Dalsze etapy reakcji przeprowadzono analogicznie, jak dla związku **2.151** na wcześniejszym *Schemacie 2.44.*

Schemat 2.45.

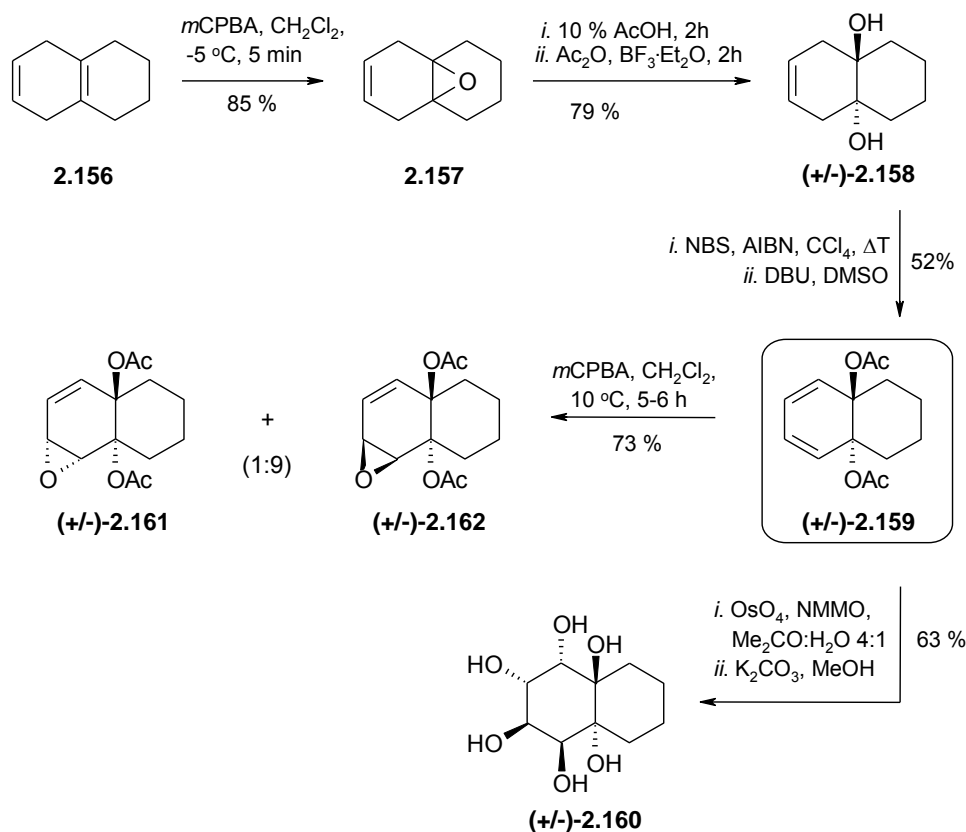


Kiedy diastereoizomer (+/-)-**2.155** zbadano na aktywność względem α - i β -glukozydaz, nie zaobserwowano znaczącej inhibicji żadnego z enzymów przy stężeniach rzędu mM, wskazując na to, jak bardzo stereochemiczne różnice podstawników hydroksylowych wpływają na aktywność inhibującą enzym.

W podobny sposób, jak w przypadku pochodnych perhydroindanu **2.120** (*Rys. 2.11.*) opisanych w rozdziale 2.7.1.A., w 2003r. przeprowadzono syntezę bicyklicznych pochodnych inozytoli opartych na szkieletcie dekaliny – **2.137** (*Rys. 2.12.*)⁷²

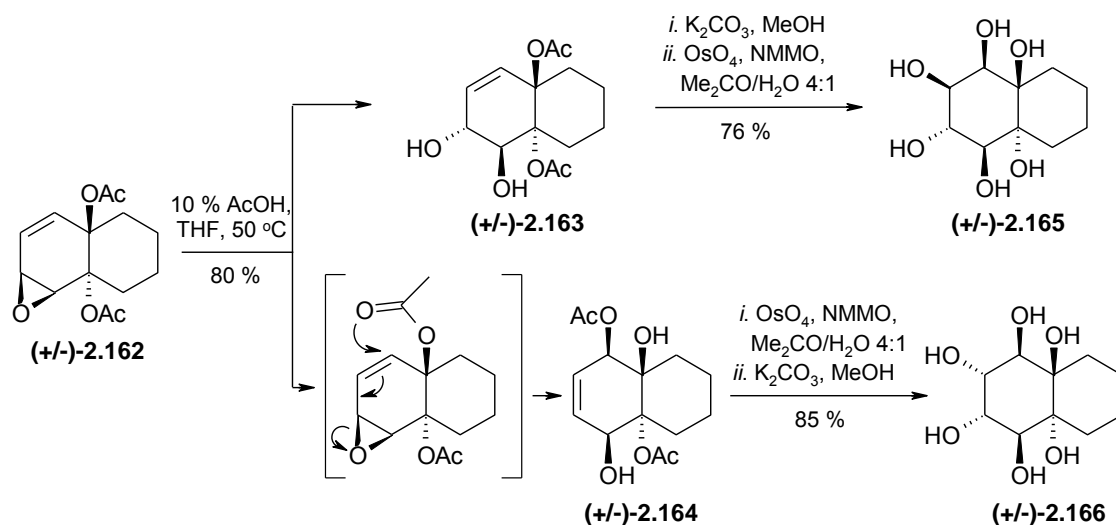
Jako związek wyjściowy wykorzystano dihydrotetralinę **2.156** (otrzymaną z tetraliny). Poddana regioselektywnej reakcji z *m*CPBA dała epoksyd **2.157**. Katalizowane kwasem otwarcie pierścienia oksiranowego i acetylowanie powstałego

trans-diolu doprowadziło do uzyskania pochodnej (+/-)-**2.158** (*Schemat 2.46.*), którą przekształcono w dien (+/-)-**2.159** według standardowej procedury. Pochodna ta jest dogodnym substratem do wprowadzania kolejnych grup hydroksylowych w różnych konfiguracjach. I tak, na przykład w wyniku podwójnej dihydroksylacji katalizowanej OsO₄ otrzymano produkt finalny (+/-)-**2.160**.

Schemat 2.46.

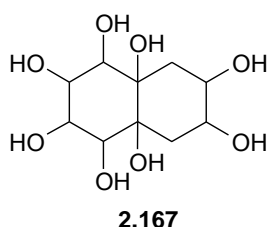
Natomiast dwa kolejne diastereoizomery uzyskano wykorzystując oksiran (+/-)-**2.162** otrzymany w zdecydowanej przewadze w reakcji monoepoksydowania dienu (+/-)-**2.159**. Analogicznie, jak w przypadku pochodnych hydroindanu opisanych w rozdziale 2.7.1.A., związek (+/-)-**2.162** poddano reakcji otwarcia pierścienia oksiranowego, co dało dwa produkty (+/-)-**2.163** i (+/-)-**2.164** w proporcji 3:1 (*Schemat 2.47.*). Oba te diole poddano *cis*-dihydroksylacji otrzymując produkty końcowe, odpowiednio: (+/-)-**2.165** i (+/-)-**2.166**.

Schemat 2.47.



Zdając sobie sprawę z ogromnej roli, jaką odgrywają inozytyle (**2.119** / **Rys. 2.11.**), jako nowy cel syntetyczny obrano związki typu **2.167**,⁷⁸ posiadające w porównaniu z przedstawionymi powyżej produktami (+/-)-**2.160**, (+/-)-**2.165** i (+/-)-**2.166** dwie dodatkowe grupy hydroksylowe podstawione przy drugim pierścieniu cykloheksanowym dekaliny (**Rys. 2.13.**).

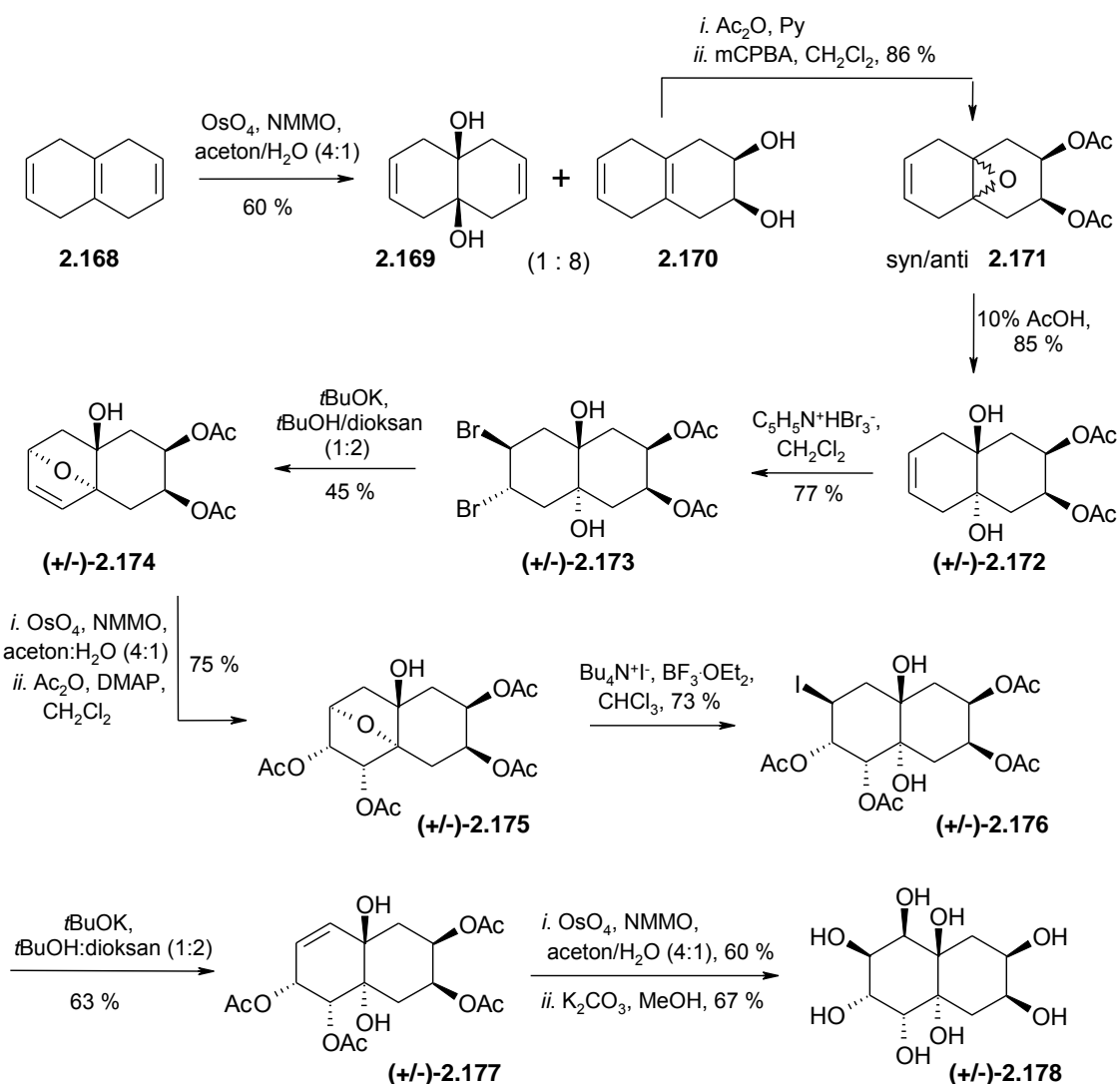
Rys. 2.13.



Droga otrzymywania tego typu związków rozpoczyna się od tetrahydronaftalenu **2.168** (dostępnego z naftalenu po redukcji metalem w amoniaku), którego kontrolowana *cis*-dihydroksylacja prowadzi do występujących w formach *mezo* dwóch *cis*-dioli **2.169** i **2.170** w proporcji 1:8 (**Schemat 2.48.**). Epoksydowanie głównego regioizomeru **2.170** daje mieszaninę *syn*- i *anti*-epoksydu **2.171** (2:1). Mieszaninę tych związków zacetylowano; poddając powstałe dioctany działaniu łagodnego kwasu otrzymano jeden diol (+/-)-**2.172** o względnej konfiguracji *trans* nowo powstałych grup hydroksylowych. Diol ten poddano bromowaniu, a utworzony związek (+/-)-**2.173** w wyniku

potraktowania zasadą uległ zarówno dehydrobromowaniu jak i regio- i stereoselektywnej transestryfikacji tworząc tricykliczną pochodną (+/-)-**2.174**. *Cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego była procesem stereoselektywnym prowadzącym do produktu (+/-)-**2.175**, który przekształcono w pochodną jodoorganiczną (+/-)-**2.176**, w celu ponownego przeprowadzenia dehydrohalogenacji (z utworzeniem (+/-)-**2.177**) i stereoselektywnej *cis*-dihydroksylacji wygenerowanej olefiny, otrzymując, po odbezpieczeniu grup hydroksylowych, finalny produkt (+/-)-**2.178**.

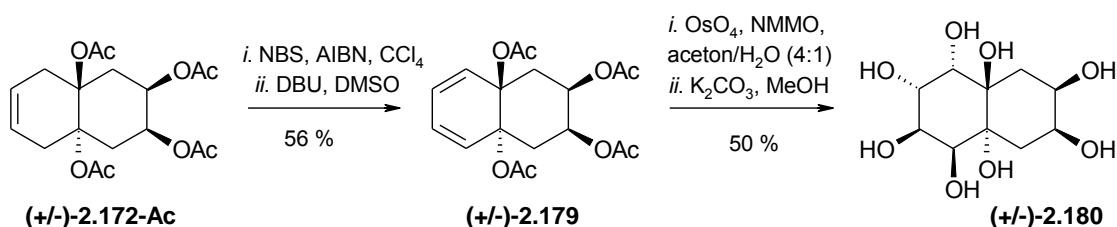
Schemat 2.48.



Drugi diastereoizomer otrzymano wychodząc z tetraacetylowej pochodnej związku (+/-)-**2.172**. Bromowanie wiązania podwójnego i reakcja dehydrobromowania przeprowadzona przy użyciu DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu) utworzyły dien (+/-)-**2.179** (Schemat 2.49). Następnie oba wiązania podwójne poddano

katalitycznej dihydroksylacji otrzymując, po zdjęciu zabezpieczeń octanowych, oktaol (+/-)-**2.180**.

Schemat 2.49.

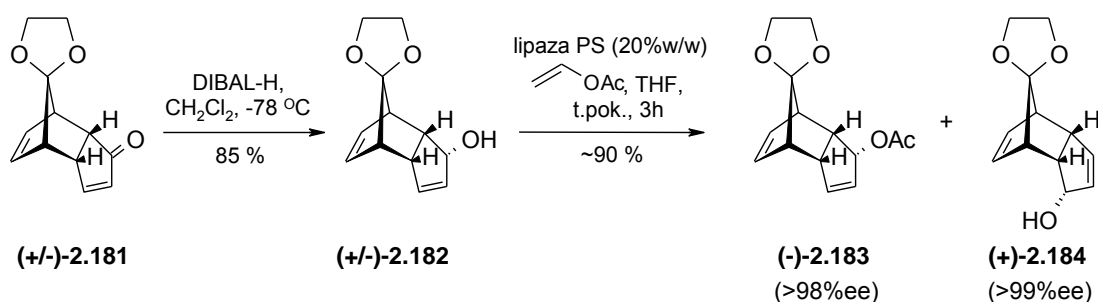


2.7.2. Synteza optycznie czystych polihydroksylowych pochodnych

bicyklicznych na drodze rozdziału racematu

Kinetyczne enzymatyczne acetylowanie tricyklicznego *endo*-alkoholu allilowego (+/-)-**2.182**, otrzymanego z pochodnej dicyklopentadienonu (+/-)-**2.181**, prowadzi do octanu (-)-**2.183** (>98 % ee, 44 % wydajności) i alkoholu (+)-**2.184** (z >99 % ee, 47 % wydajnością)⁷⁹ przedstawionych na **Schemacie 2.50**.

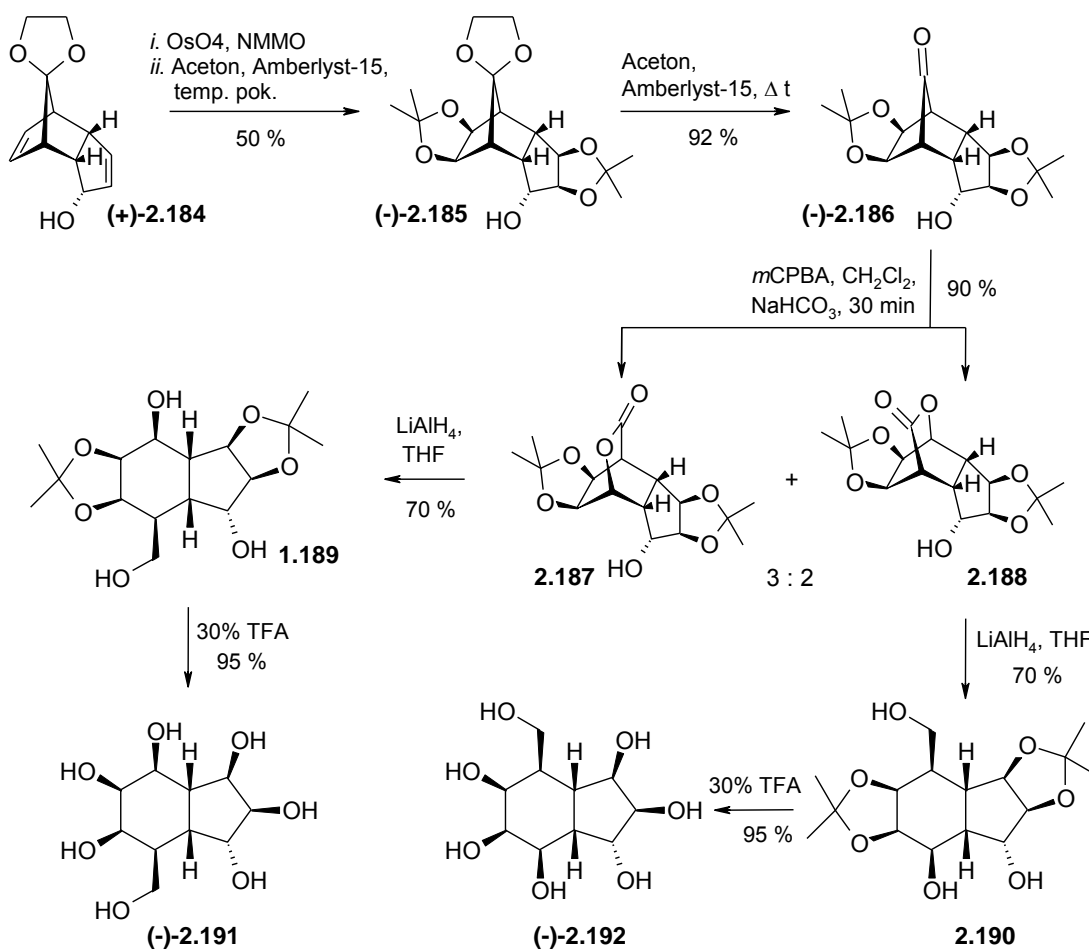
Schemat 2.50.



Mimo, że oba te enancjomery (-)-**2.183** i (+)-**2.184** mogłyby zostać wykorzystane w syntezie optycznie czystych polihydroksylowych bicyklononanów, to jak dotąd zaprezentowano jedynie zastosowanie w tym celu enancjomery (+)-**2.184**. Związek ten posłużył do otrzymywania optycznie czynnych izomerów (+)-**2.191** i (-)-**2.192**^{6b} przedstawionych na **Schemacie 2.51**. Katalityczna *cis*-dihydroksylacja obu wiązań podwójnych w enancjomerycznie czystym alkoholu allilowym (+)-**2.184** przebiega z całkowitą *egzo* selektywnością, a zabezpieczenie obu powstałych

ugrupowań *cis*-dioli prowadzi do bis-acetonidu (-)-**2.185**. Ten ostatni przekształcono w keton (-)-**2.186**, który poddano utlenieniu Baeyera-Villigera. W wyniku reakcji z nadkwasem uzyskano dwa regioizomery **2.187** i **2.188** w proporcji 3:2. Redukcja ugrupowania estrowego wodorkiem litowo-glinowym w obu laktonach i odbezpieczenie grup hydroksylowych dostarczyło pożądanych optycznie czynnych produktów (+)-**2.191** i (-)-**2.192**.

Schemat 2.51.



Żadna z dwóch otrzymanych według powyższego schematu polihydroksylowych pochodnych bicyklicznych nie wykazywała aktywności względem α -galaktozydazy, β -galaktozydazy, ani β -mannozydazy.

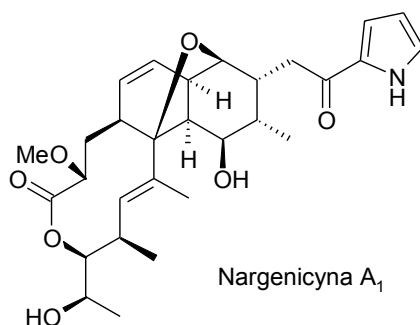
2.7.3. Synteza pochodnych bicyklicznych z enancjomerycznie czystych związków wyjściowych – wybrane przykłady

Innym sposobem syntezy optycznie czystych produktów (poza opisanym powyżej rozdziałem racematu) jest metoda polegająca na zastosowaniu czystego enancjomeru jako związku wyjściowego i jej właśnie poświęcona będzie ta część.

Poza tym, że polihydroksylowe pochodne bicyklononanu i bicyklodekanu same w sobie wykazują aktywność biologiczną i są postrzegane jako mimetyki cukrów, to mogą one stanowić jednostkę strukturalną bardziej rozbudowanych cząsteczek związków naturalnych. Ze względu na skomplikowaną budowę takich szkieletów, jak i ich wysoką funkcjonalizację, chętnie wybieranymi metodami tworzenia pierścieni bicyklicznych w tego typu systemach są te, w których kluczową przemianą jest reakcja Dielsa-Aldera⁸⁰ lub reakcja metatezy.⁸¹ Istnieją liczne przykłady ilustrujące użycie wymienionych cyklizacji w celu skonstruowania ugrupowania bicyklicznego, jednakże w tym rozdziale przedstawię jedynie kilka takich, które można potencjalnie zaadoptować do syntezy polihydroksylowych bicyklodekanów i bicyklononanów.

Przykładem otrzymywania optycznie czystych pochodnych dekaliny są związki uzyskane przez zespół Raush'a jako produkty pośrednie w syntezie analogów antybiotyku *Nargenicyny A* (**Rys. 2.14.**).⁸²

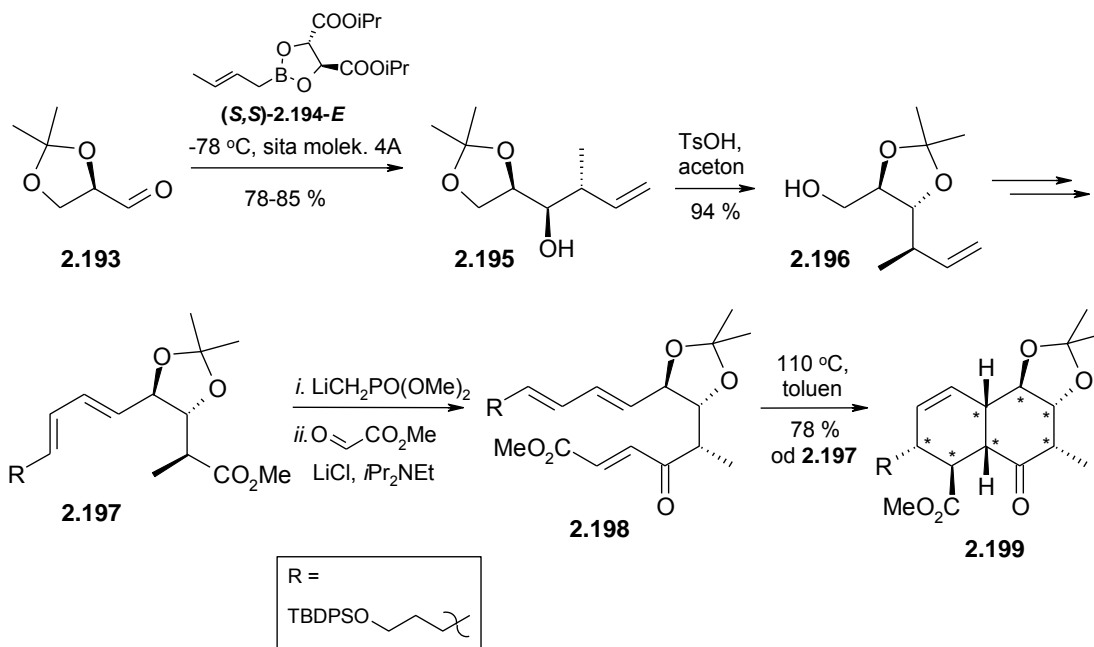
Rys. 2.14.



Syntezę jednego z bicyklicznych prekursorów tego związku rozpoczyna reakcja pochodnej aldehydu *D*-glicerynowego **2.193** z chiralnym boranem *E*-krotylu **2.194** o konfiguracji centrów stereogenicznych (*S,S*), w której otrzymano związek **2.195** (**Schemat 2.52.**) z bardzo wysoką diastereoselektywnością. Sekwencja przekształceń olefiny **2.196** doprowadziła do związku **2.197**. Ten natomiast przekształcono w trien

2.198 – substrat do reakcji cyklizacji Dielsa-Aldera, w wyniku której uzyskano wyłącznie jeden diastereoizomer bicyklicznego produktu **2.299**.

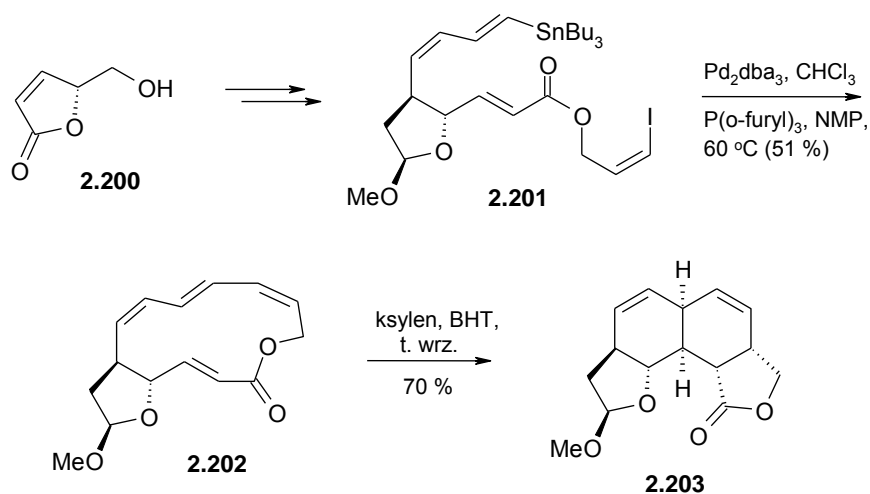
Schemat 2.52.



Wychodząc z tego samego aldehydu D-glicerynowego **2.193** przeprowadzono zbliżone syntezy z użyciem różnych izomerów reagentu **2.194**, otrzymując serię diastereoizomerycznych analogów bicyklicznego produktu **2.199**. Stereoselektywność wewnątrzcząsteczkowej reakcji [4+2]-cyklizacji silnie zależy od konfiguracji na trzech centrach stereogenicznych trienu **2.198**.

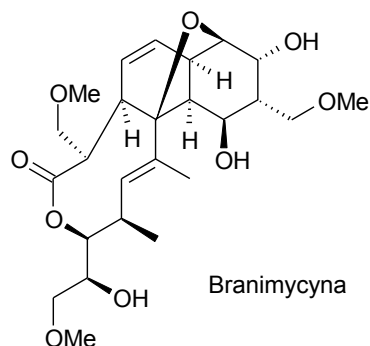
W 2006r. Mulzer i współpracownicy opisali stereoselektywną metodę konstruowania *cis*-heksahydronaftalenu **2.203** (**Schemat 2.53.**),⁸³ wychodzącą z nieracemicznego związku **2.200**. Istotnym etapem jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stille'a przeprowadzona na pochodnej **2.201**, która dała pożądaną makrocykliczną tetraen **2.202** z wydajnością 51%. Natomiast wewnątrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera powstałego tetraenu **2.202**, doprowadziła do bicyklicznego produktu **2.203** jako jednego diastereoizomeru.

Schemat 2.53.



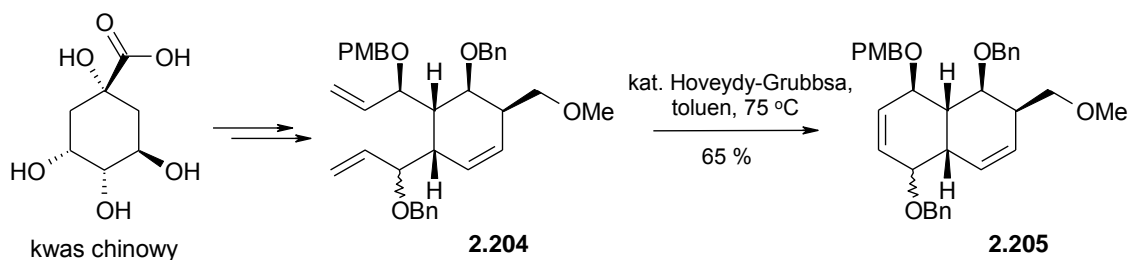
Związek ten jest kluczowym intermedialem w syntezie *Branimycyny* (Rys. 2.15.) – antybiotyku z rodziny *Nargenicyn* i o potwierdzonej aktywności biologicznej względem bakterii *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, a w szczególności *Streptomyces viridochromogenes*.

Rys. 2.15.



Ta sama grupa naukowców przeprowadziła syntezę prekursorów *Branimycyny*, adaptując do tego celu reakcję metatezy.

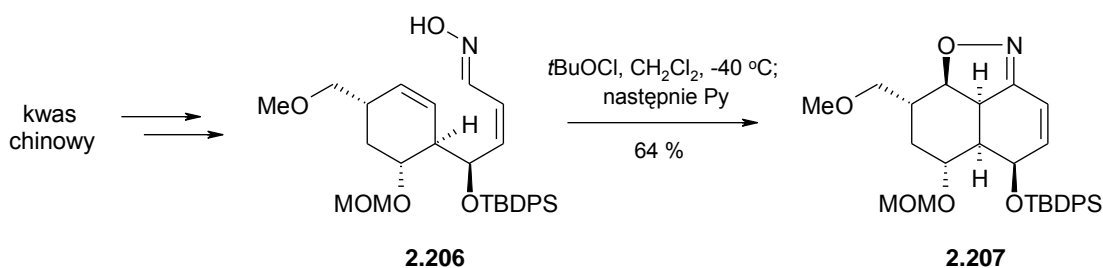
Schemat 2.54.



Jako związku wyjściowego użyto optycznie czystego kwasu chinowego, który w szeregu reakcji przekształcono w trien **2.204** (*Schemat 2.54.*).⁸⁴ Następnie reakcja metatezy pozwoliła na zamknięcie drugiego pierścienia w cząsteczce, tworząc tym samym *cis*-dekalinę **2.205**.

Rok wcześniej zaproponowano jeszcze inne podejście do syntezy bicyklicznego prekursora *Branimycyny*. W metodzie tej również jako substrat wykorzystano kwas chinowy, jednakże przekształcono go w oksym **2.206** (*Schemat 2.55.*)⁸⁵, który poddano reakcji 1,3-dipolarnej cyklizacji z utworzeniem bicyklicznego produktu **2.207**.

Schemat 2.55.



2.8. PODSUMOWANIE

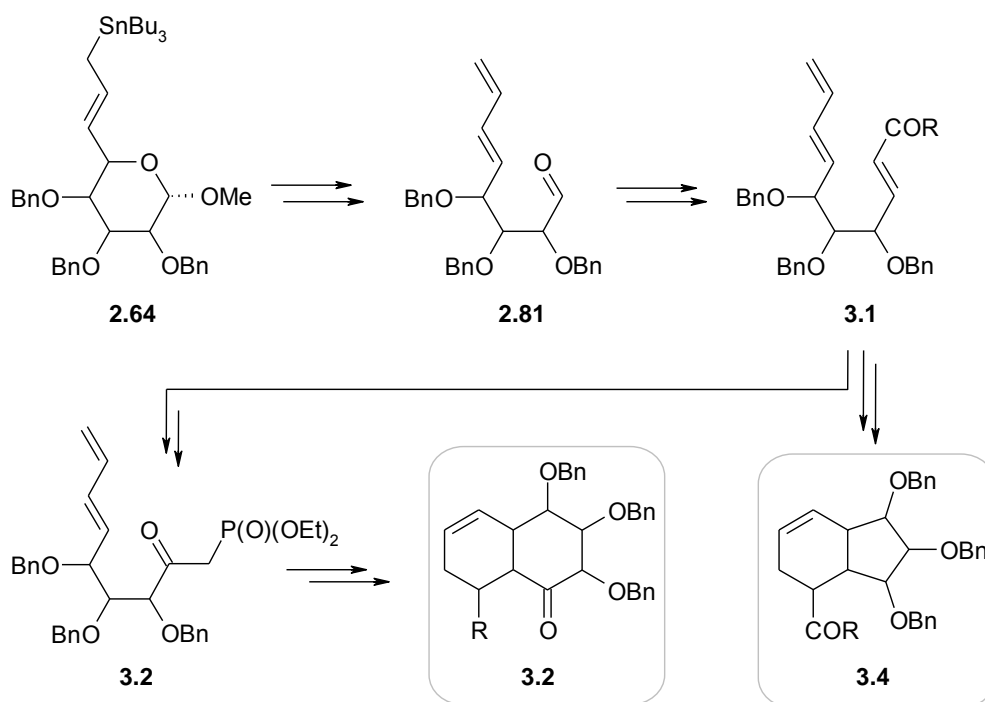
W powyższym rozdziale zaprezentowałam wybrane metody syntezy polihydroksylowych pochodnych hydrindanu i dekaliny – zarówno w wersji racemicznej, jak i enancjomerycznie czystej. Ten drugi sposób, prowadzący do produktów optycznie czynnych, wykorzystuje różne naturalne chirony, choć brak jest wśród tych przykładów najbardziej oczywistych z nich, czyli cukrów prostych posiadających ściśle określone karbinolowe centra stereogeniczne. Substraty cukrowe w syntezie związków karbocyklicznych zostały wykorzystane przez Herczegh'a, prace na ten temat zostaną omówione w części Badania własne.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. WSTĘP

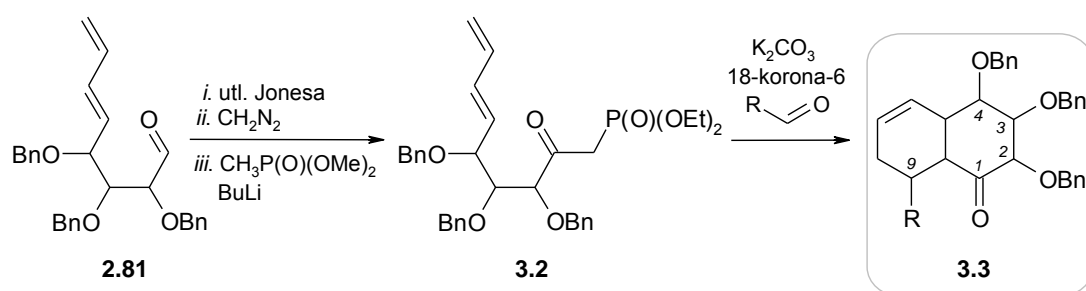
W części literaturowej zaprezentowałam pokrótce metody otrzymywania polihydroksylowych pochodnych karbocyklicznych. Na syntezie takich właśnie związków badania swoje skoncentrował przede wszystkim zespół Mehty, jednak otrzymywane przez nich produkty były najczęściej w formie racematu. Przedstawiłam również kilka przykładów syntezy tego typu układów w postaci optycznie czystej – to jest na drodze enzymatycznego rozdzielenia racematu zaproponowanego przez Mehtę lub prace innych grup badawczych, gdzie stosowane są optycznie czyste związki wyjściowe. Jednak w tym drugim przypadku przykładów otrzymywania interesujących nas produktów jest znacznie mniej i często zawierają one funkcje inne niż hydroksylowe, np. dodatkowe łańcuchy alkilowe. Wciąż mała liczba prac na temat syntezy enancjomerycznie czystych form polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu oraz mnogość stereoizomerów, jaką możemy sobie dla nich wyobrazić, zachęcają do dalszych badań w obrębie tego tematu, tj. opracowania użytecznej metodologii syntezy takich optycznie czynnych produktów.

Schemat 3.1.



Zaobserwowana w 1989r. fragmentacja cukrowych związków allilocynowych^{63a} była punktem wyjścia w syntezie enancjomerycznie czystych pochodnych dekaliny i hydrindanu (*Schemat 3.1.*). Uzyskane przez Jarosza wyniki dotyczące otrzymywania związków allilocynowych i ich konwersji w dieno-aldehydy wykorzystano, opracowując wydajną drogę syntezy pochodnych bicyklo[4.4.0]dekanu⁶⁹ (*Schemat 3.2.*). Polega ona na przekształceniu dieno-aldehydu **2.81** kolejno poprzez utlenienie Jonesa do kwasu i estryfikację przy pomocy diazometanu. Otrzymany ester potraktowano anionem fosfonianowym $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$.

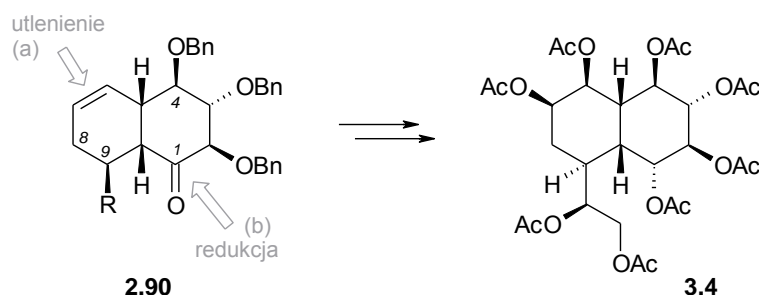
Schemat 3.2.



W wyniku reakcji fosfonianu **3.2** z aldehydem powstaje trien, który *in situ* ulega diastereoselektywnej cyklizacji do pochodnej bicyklicznej **3.3** o względnej konfiguracji *cis* zwornikowych atomów węgla. Jako związków wyjściowych do tej syntezy użyto metylopiranozydu *D*-glukozydowego, *D*-mannozydowego oraz *D*-galaktozydowego, uzyskując za każdym razem jeden produkt bicykliczny o konfiguracji *cis* na złączeniu pierścieni i jednocześnie o różnych względnych konfiguracjach na atomach węgla C-2, C-3 i C-4 – pochodzących z wyjściowego cukru.

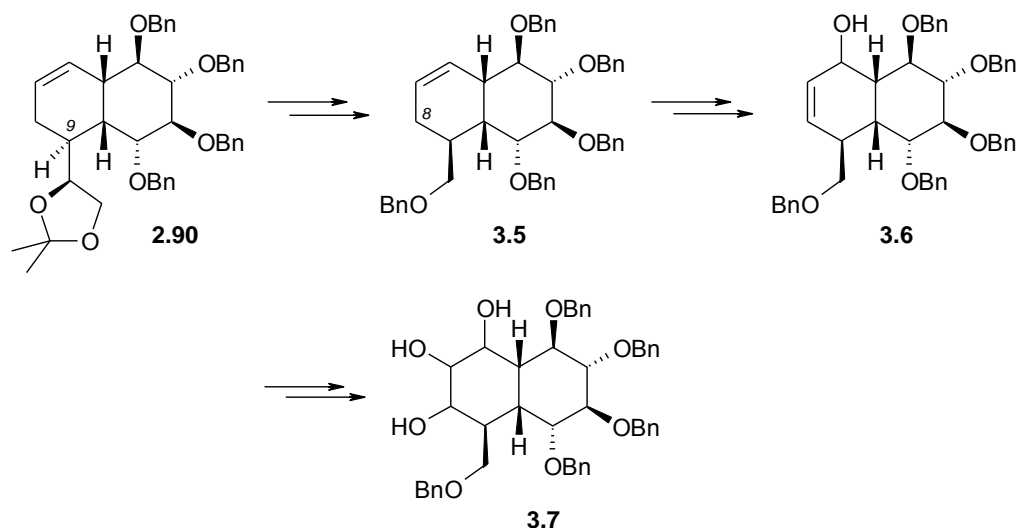
Skóra przeprowadził również funkcjonalizację cząsteczki **2.90** (wyprowadzonej z *D*-glukozy) poprzez m.in. selektywną redukcję grupy karbonylowej (a) i wprowadzenie podstawników hydroksylowych w miejsce wiązania podwójnego (b). Tym sposobem uzyskał jeden polihydroksylowy związek finalny **3.4**.⁸⁶

Schemat 3.3.



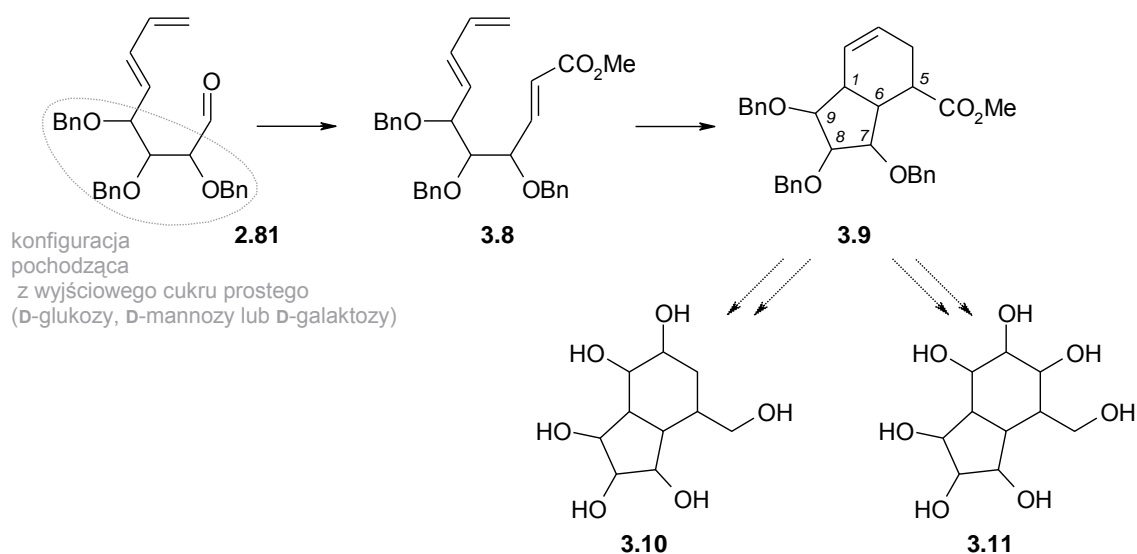
Kontynuację prac Skóry nad układem dekaliny wyprowadzonym z **D**-glukozy prowadził Nowogródzki.⁸⁷ Miedzy innymi skrócił on łańcuch boczny przy atomie węgla C-9, wprowadził grupę hydroksylową w pozycję C-8, a następnie utlenił wiązanie podwójne w powstałym alkoholu allilowym. W ten sposób otrzymał kilka stereoisomerycznych oktahydroksylowych pochodnych dekaliny (*Schemat 3.4.*).

Schemat 3.4.



Jak przedstawiłam na *Schemacie 3.1.* dieno-aldehyd **2.81** można również wykorzystać do otrzymywania analogicznych do dekaliny układów perhydroindanu.

Schemat 3.5.



Zespół Jarosza dokonał tego poprzez przekształcenie wyjściowego aldehydu **2.81** w trien **3.8**⁶⁶ i zastosowanie wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji Dielsa-Aldera (*Schemat 3.5*).⁸⁸ Przemiany te przeprowadzono dla trzech różnie skonfigurowanych aldehydów – otrzymanych z **D**-glukozy, **D**-mannozy i **D**-galaktozy, dzięki czemu możliwe jest uzyskanie w przyszłości szerokiej gamy stereoizomerów bicyklicznych produktów finalnych **3.10** i **3.11**. Ze względu na zbliżoną strukturę do karbacukrów (patrz Część literaturowa, *Rys. 2.9.*, rozdz. 2.7.1.A.) związki tego typu mogą posiadać interesujące właściwości biologiczne. Potwierdzają to badania przeprowadzone na racemicznych produktach otrzymanych w zespole Mehty (przytoczone w Części literaturowej). Dowiedziono, iż niektóre z opisywanych przez niego związków wykazują aktywność wobec glikozydaz, a co za tym idzie czyste enancjomery tych konkretnie związków lub pokrewne im pochodne mogłyby w przyszłości odegrać ważną rolę w medycynie, np. jako leki przeciwko infekcjom, cukrzycy lub HIV.

W swojej pracy skoncentrowałam się na wykorzystaniu jednego z cukrów prostych - **D**-mannozy do syntezy polihydroksylowych układów hydrindanu. Otrzymany, w zarysowany powyżej sposób wykorzystujący pochodną allilocynową, szkielet bicyklo[4.3.0]nonenu **3.9** wykorzystywałam dalej w swoich badaniach. Związek ten ma określoną konfigurację na sześciu centrach stereogenicznych – trzech pochodzących z macierzystego cukru prostego, wykorzystanego właśnie jako źródło informacji chiralnej i kolejnych trzech powstałych w reakcji Dielsa-Aldera. Addycja ta prowadzi do otrzymania związków bicyklicznych o względnej konfiguracji *trans* na złączu pierścieni, natomiast analogiczne pochodne zarówno perhydroindanu jak i dekaliny otrzymywane do tej pory w zespole Mehty były skonfigurowane *cis*.

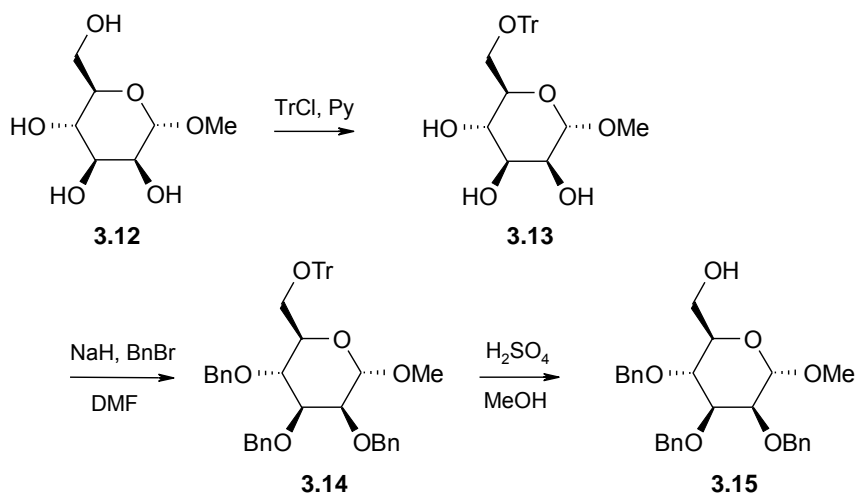
3.2. OTRZYMYWANIE ALLILOCYNOWEJ POCHODNEJ

D-MANNOZY

Substratem wyjściowym do moich syntez był dostępny handlowo α -**D**-mannopiranozyd metylowy. Związek ten zawiera jedną pierwszorzędową oraz trzy drugorzędowe grupy hydroksylowe. Te ostatnie należało zabezpieczyć przed przeprowadzeniem planowanych eksperymentów, natomiast grupę OH przy atomie

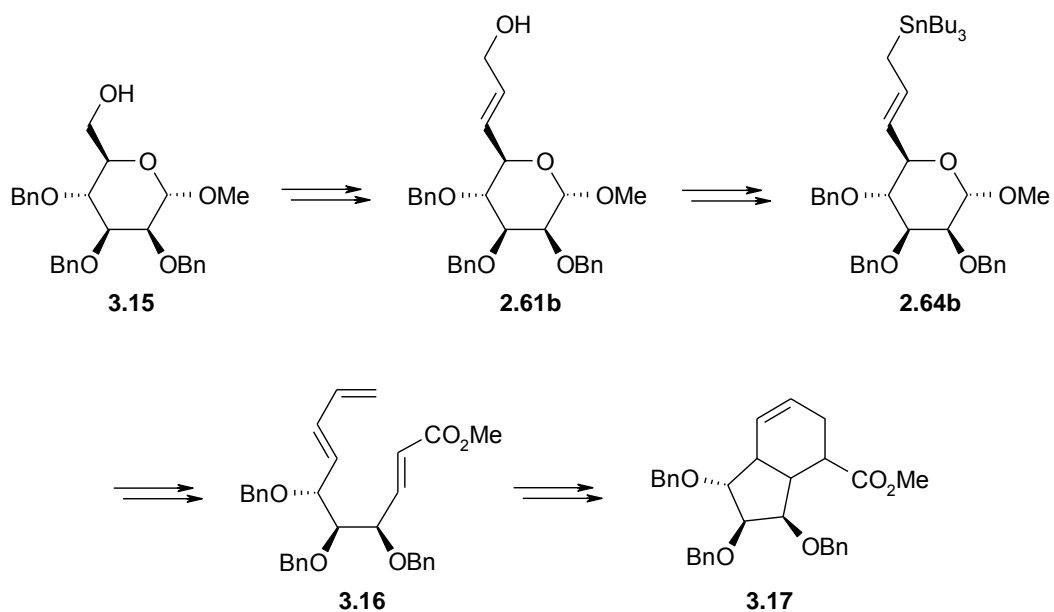
węgla C-6 zostawić wolną do dalszych przemian. Osiągnęłam to na drodze sekwencji trzech reakcji (*Schemat 3.6.*): trytylowania grupy pierwszorzędowej, benzylowania pozostałych drugorzędowych grup hydroksylowych i reakcji detrytylowania.

Schemat 3.6.



Zgodnie z planem syntezy rozpoczęłam cykl przemian zmierzający do uzyskania allilocynowej pochodnej cukrowej, która posłuży mi później jako związek wyjściowy do otrzymania pochodnych bicyklicznych (*Schemat 3.7.*). Efektywna metoda prowadząca do odpowiednich pochodnych allilocynowych poprzez cukrowe alkohole allilowe, została opracowana kilka lat temu, a opisałam ją dokładniej w Części literaturowej, rozdz. 2.3.2.

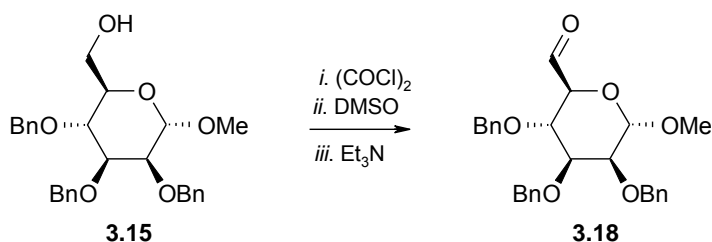
Schemat 3.7.



Zatem, aby podążać tą ścieżką syntetyczną musiałam pierwszorzędowy alkohol otrzymany z **D**-mannozy przekształcić w alkohol allilowy – źródło związku allilocynowego.

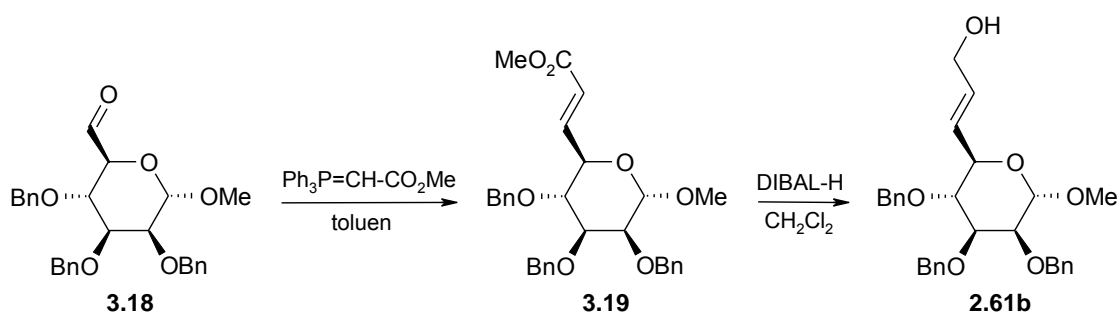
W pierwszym etapie grupę hydroksylową w pozycji C-6 w alkoholu **3.15** poddałam reakcji utlenienia metodą Swerna otrzymując 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6-aldo- α -**D**-mannopiranozyd metylowy (**3.18**).

Schemat 3.8.



Uzyskany aldehyd przeprowadziłam w reakcji Wittiga z metoksykarbonylometyleno trifenylfosforanem ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$) w α,β -nienasycony ester **3.19**. Użyty przeze mnie odczynnik jest tzw. ylidem stabilizowanym, co pozwoliło mi otrzymać olefinę o konfiguracji *E* powstałego wiązania podwójnego.

Schemat 3.9.

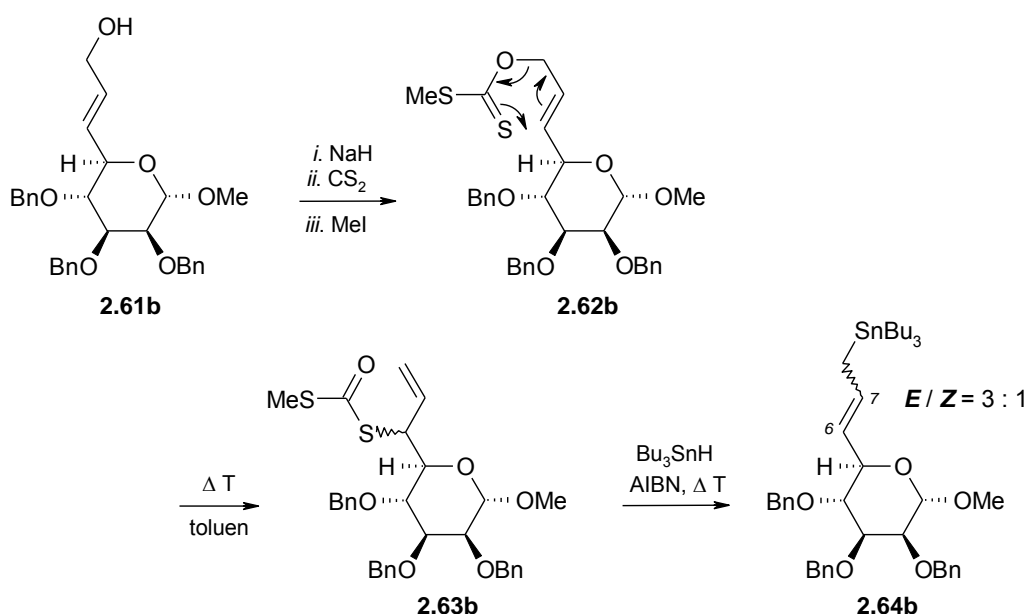


Dalej ester **3.19** zredukowałam do odpowiedniego alkoholu allilowego (**2.61b**) za pomocą wodoru diizobutyloglinowego (DIBAL-H). W przemianie tej zamiast zastosować popularny wodorek litowo-glinowy, który jest tani, efektywny i łatwy do usunięcia po reakcji, posłużyłam się mniej wydajnym i droższym wodorkiem diizobutyloglinowym ze względu na obecność wiązania podwójnego w cząsteczce **3.19**. Jak zaobserwowano we wcześniej prowadzonych eksperymentach na tym i tego typu

związkach, LAH poza grupą estrową redukuje również częściowo wiązanie podwójne sprzężone z grupą karbonylową estru.

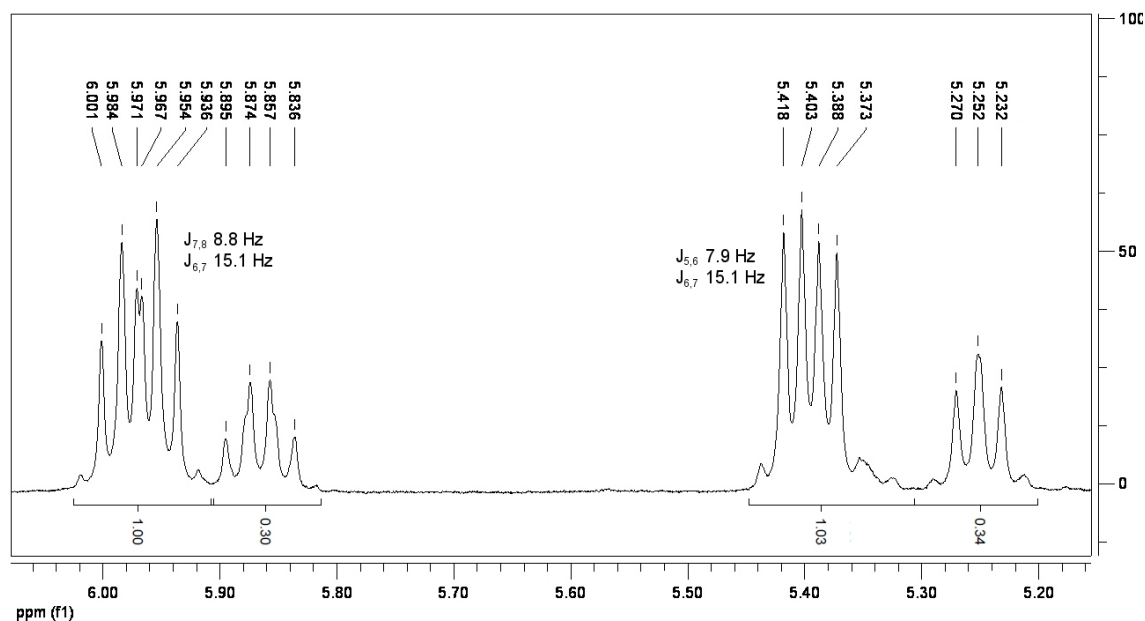
Następnie postępowałam według metody przedstawionej przez Ueno,⁴⁴ i wykorzystanej później przez Jarosza⁶⁶ w syntezie allilocynowych pochodnych glukozy, mannozy i galaktozy. W pierwszym etapie otrzymałam ksantogienian **2.62b**, który w kolejnym kroku poddałam przegrupowaniu sigmatropowemu [3,3] w warunkach termicznych (*Schemat 3.10.*). Analiza TLC sugerowała, że ditiowęgłan **2.63b** powstaje jako mieszanina dwóch diastereoizomerów (w proporcji około 1:1), które następnie przekształciłam w związek allilocynowy poprzez przeprowadzenie reakcji z wodorkiem tri-*n*-butylocynowym w warunkach rodnikowych. Mechanizm ostatniej reakcji polega na ataku rodnika tributylocynowego na terminalny atom węgla wiązania podwójnego i zobrazony został na *Schemacie 2.14.* w rozdziale 2.2.3.

Schemat 3.10.



Cukrową pochodną allilocynową **2.64b** otrzymałam w postaci dwóch izomerów geometrycznych *E* i *Z* w proporcji 3:1. Relację tę określiłam na podstawie porównania integracji sygnałów o przesunięciach chemicznych δ 5.97 (główny izomer) i 5.87 oraz 5.40 (główny izomer) i 5.25 ppm przypisanych protonom H-7 i H-6 obu izomerów i zarejestrowanych na widmie NMR wykonanym przy 500 MHz w CDCl₃ jako rozpuszczalniku. Różnice wielkości powierzchni wymienionych pików obrazuje *Rys. 3.1.*

Rys. 3.1. Sygnały protonów winylowych izomerów *E* i *Z* pochodnej **2.64b** zarejestrowane w widmie ^1H NMR.



Ponadto, przedstawiony powyżej fragment widma ^1H NMR potwierdza, że głównemu izomerowi możemy przypisać konfigurację *E* wiązania podwójnego. Dowodem na to jest odczytana stała sprzężenia między protonami H-6 i H-7, której wielkość ($^E J_{6,7} = 15.1 \text{ Hz}$) odpowiada usytuowaniu *E* podstawników przy wiązaniu podwójnym. Dla porównania stała sprzężenia między tymi samymi protonami, ale dla drugiego izomeru $^Z J_{6,7}$ wynosi 10.1 Hz, wskazując na geometrię *Z* wiązania podwójnego.

Wydajność sumaryczna przemian od alkoholu allilowego **2.61b** do pochodnej allilocynowej **2.64b** wynosi 72 %.

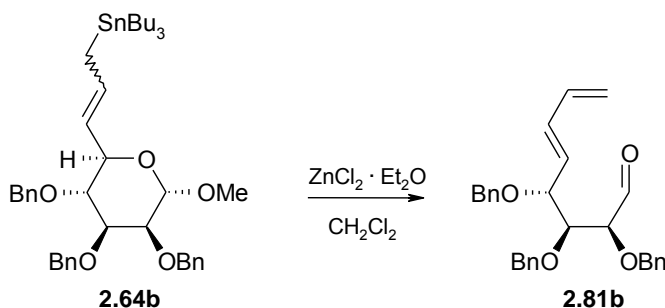
3.3. CYKLIZACJA – OTRZYMYWANIE ZWIĄZKÓW

BICYKLICZNYCH

Jak prezentowałam we wcześniejszym rozdziale, cukrowe związki allilocynowe ulegają interesującej reakcji fragmentacji do dieno-aldehydów pod wpływem eterowego

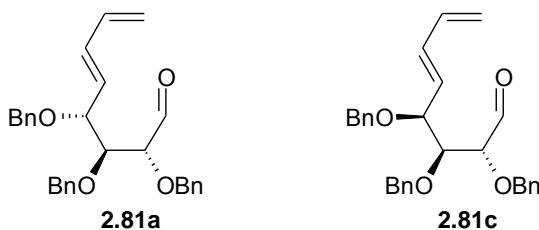
kompleksu chlorku cynku. Zatem zgodnie z opisaną metodą, pierwszorzędową mannozydową pochodną allilocynową (**2.64b**) przekształciłam w dieno-aldehyd **2.81b**.

Schemat 3.11.



Jarosz i Kozłowska w reakcji fragmentacji allilocynowych pochodnych **D**-mannozy oraz **D**-glukozy i **D**-galaktozy otrzymali trzy dieno-aldehydy⁶⁶ – odpowiednio **2.81b** (**Schemat 3.11.**), **2.81a** i **2.81c** (**Rys. 3.2.**) – wszystkie o geometrii *E* wewnętrznego wiązania podwójnego, ale różniące się konfiguracją na centrach stereogenicznych, gdyż pochodzących z różnych wyjściowych cukrów prostych.

Rys. 3.2.



Zgodnie z tymi wynikami, gdy powtórzyłam eksperyment z chlorkiem cynku dla związku **2.64b**, otrzymałam aldehyd o konfiguracji *E* (**2.81b**), bez względu na geometrię wiązania podwójnego w cząsteczce pochodnej allilocynowej.

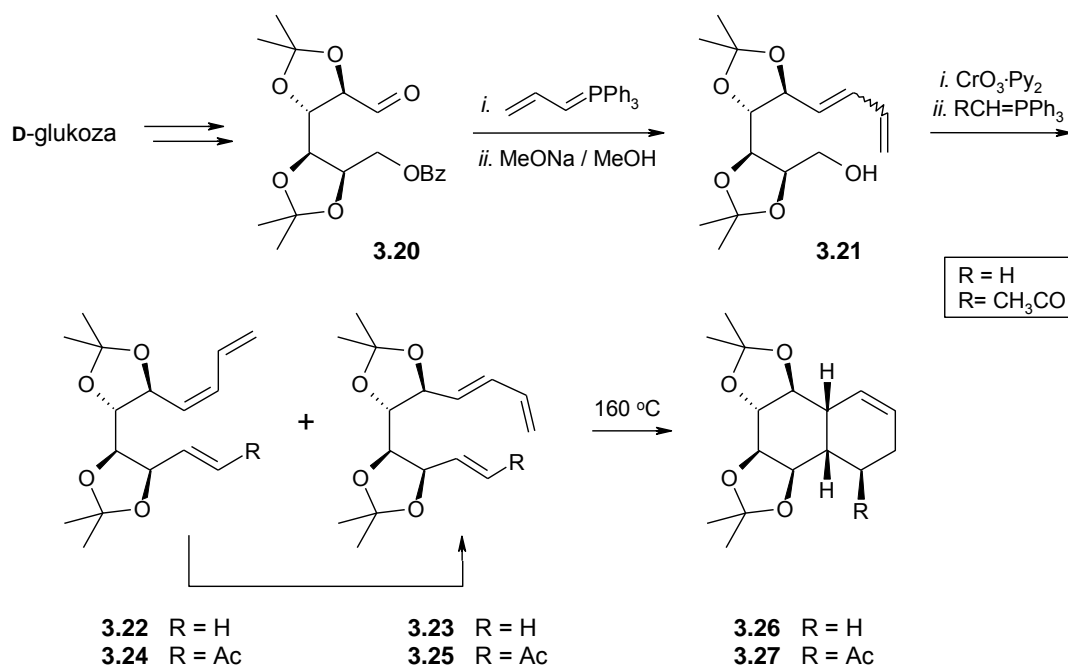
Przedstawione powyżej dieno-aldehydy wykorzystano w stereoselektywnej syntezie związków karbocyklicznych – pochodnych perhydroindanu i dekaliny. Metodę otrzymywania bicyklicznych związków opartych na szkieletcie dekaliny przedstawiłam w rozdziale 2.

Warto w tym miejscu przytoczyć również prace Herczegha.⁸⁹ Podobnie jak w moich badaniach, wykorzystuje on cukry proste jako źródło informacji chiralnej w stereoselektywnej syntezie zarówno pochodnych dekaliny, jak i perhydroindanu.

Główne przemiany polegają na przekształceniu wyjściowej piranozy w odpowiedni aldehyd, a następnie wewnątrzcząsteczkowej reakcji [4+2] cykloaddycji trienów uzyskanych w przekształceniu Wittiga.

W celu syntezy pochodnej dekaliny jako substrat użyto *D*-glukozy (*Schemat 3.12.*). Aldehyd **3.20** poddano reakcji z ylidem allilofosforowym otrzymując niemożliwą do rozdzielenia mieszaninę dienów *E* i *Z*. Po usunięciu grupy benzoilowej alkohol **3.21** utleniono za pomocą kompleksu dipirydyny z tlenkiem chromu (VI), a następnie w reakcji z kolejnym odczynnikiem Wittiga otrzymano mieszaninę trienów **3.22** i **3.23** (dla R = H) lub **3.24** i **3.25** (dla R = Ac). Zarówno izomer *E* jak i *Z* (**3.22** i **3.23**) w podwyższonej temperaturze (160 °C) prowadzą wyłącznie do pochodnej *cis*-oktahydronaftalenu **3.26**. Również mieszanina trienów **3.24** i **3.25** poddana termicznej cyklizacji prowadzi do jednego produktu **3.27**.

Schemat 3.12.

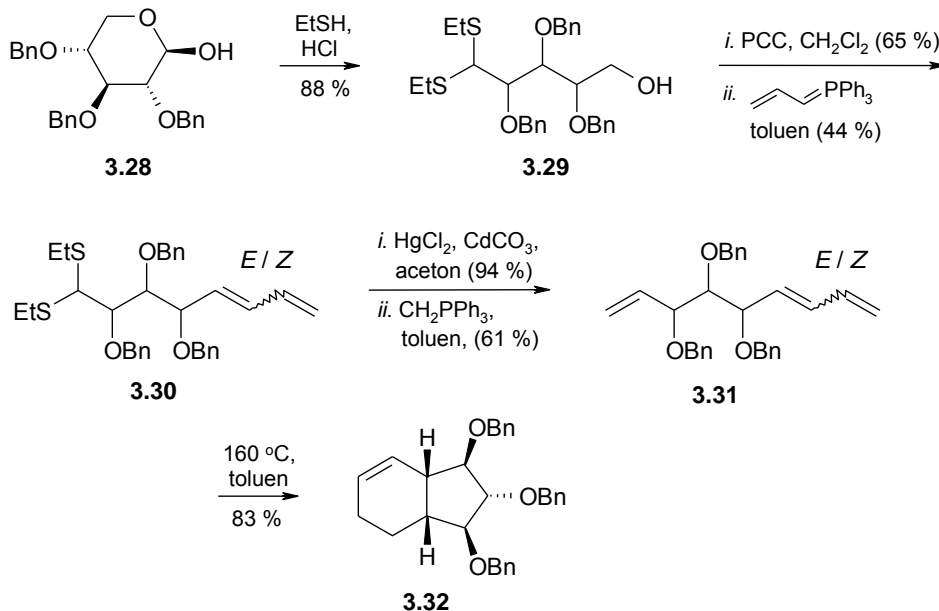


Stosując zbliżoną metodologię Herczegh otrzymał również pochodną perhydroindanu (*Schemat 3.13.*).⁹⁰

Zabezpieczoną grupami benzyłowymi *D*-ksylozę **3.28** poddano reakcji z etanotiolem otrzymując ditioacetal **3.29**, który po utlenieniu chlorochromianem pirydyny (PCC) i reakcji Wittiga z otrzymanym aldehydem doprowadził do mieszaniny (4:6) dienów *E* i *Z* **3.30**. Bez separacji poddano je dalszym przekształceniom (usunięcia grup tioacetylowych i kolejnej reakcji Wittiga z ylidem metylenofosforowym)

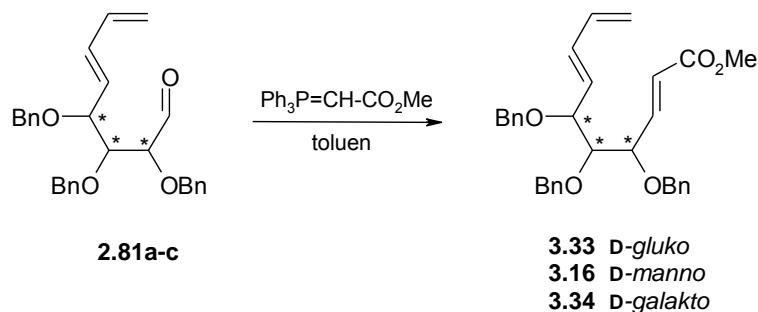
otrzymując trieny **3.31-E** i **3.31-Z**, które po ogrzaniu w 160 °C przez 2 godz. doprowadziły do jednego bicyklicznego produktu **3.32**.

Schemat 3.13.



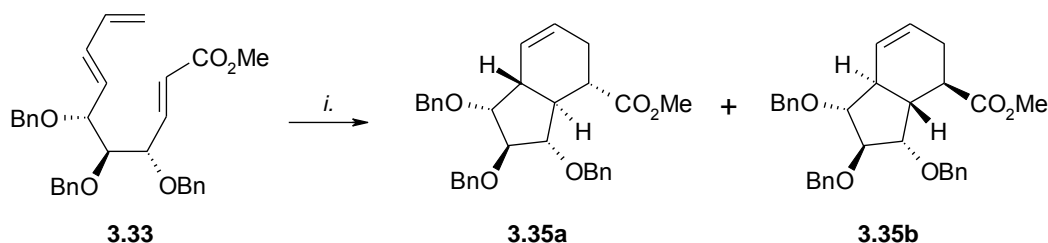
Wzorując się na pracach Herczegha i posiadając „w rękę” dieno-aldehydy **2.81a-c** wyprowadzone z allilocynowych pochodnych cukrów prostych, można było również wykorzystać je w syntezie układów bicyklo[4.3.0]nonenu. W tym celu Kozłowska,⁸⁸ a później również Skóra⁹¹ przekształcili odpowiednie substraty w reakcji Wittiga (z $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$) w trieno-estry **3.33**, **3.16**, **3.34** (**Schemat 3.14.**), w których nowopowstałe wiązanie podwójne ma konfigurację *E*.

Schemat 3.14.

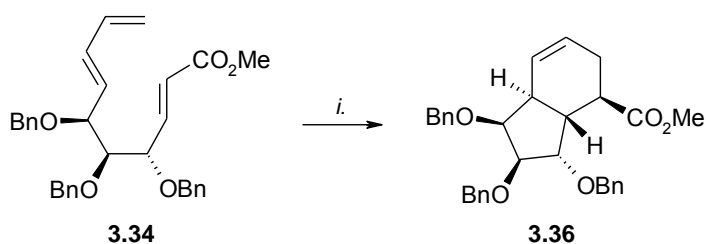


W następnym etapie produkty te poddano wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera. Mimo istnienia w cząsteczkach **3.33**, **3.16** i **3.34** grupy aktywującej dienofil (CO_2Me), reakcja nie przebiega w warunkach standardowych, ani w wyższej

temperaturze. Ale dzięki zastosowaniu kwasu Lewisa, którym jest AlCl_3 , proces zachodzi łatwo z utworzeniem bicyklicznych adduktów **3.35**, **3.36** i **3.37** z wydajnością 78 – 85 % (*Schemat 3.15*. i *3.16*).

Schemat 3.15.

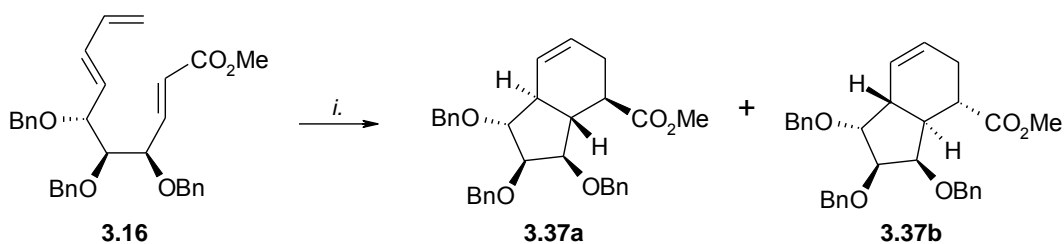
ⁱ⁾ warunki	3.35a / 3.35b	wydajność
AlCl_3	2.5 : 1	85 %
15 kbar	1 : 0	78 %



i. AlCl_3 , 80 % lub 15 kbar, 70 %.

Wewnątrzcząsteczkowa cykloaddycja trienu **3.33** wprowadzonego z allilocynowej pochodnej *D*-glukozy prowadzi do dwóch łatwych do rozdzielenia produktów **3.35a** i **3.35b** w proporcji 2.5:1. Cyklizacja **3.34** dała karbocykliczną pochodną **3.36** jako jedyny produkt, podczas gdy związek **3.16** w tych samych warunkach uległ przemianę w mieszaninę adduktów **3.37a** i **3.37b** w proporcji 2:1.

W każdym z wymienionych przypadków produkty cykliczne powstają w wyniku tworzenia stanu przejściowego *endo*. Wszystkie przedstawione tu pochodne bicyklononanu mają konfigurację *trans* na złączeniu obu pierścieni. Cecha ta odróżnia je od produktów opartych na szkielecie perhydroindanu otrzymywanych w grupach Mehty i Herczegh'a, gdzie względna konfiguracja na tych dwóch atomach węgla była zawsze *cis*.

Schemat 3.16.

ⁱ⁾ warunki	3.37a / 3.37b	wydajność
AlCl ₃	2 : 1	78 %
15 kbar	1 : 0	80 %

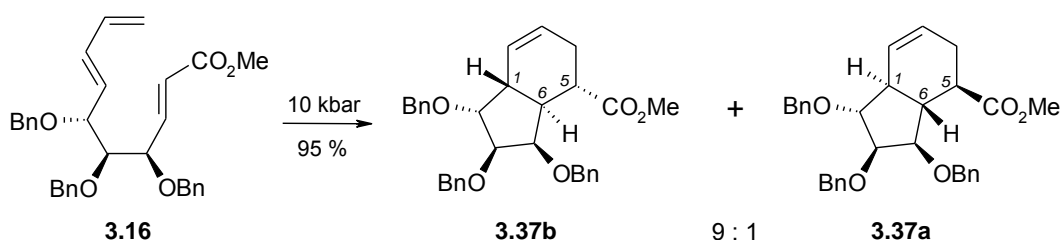
Reakcje Diels-Aldera przebiegają szybciej pod wysokim ciśnieniem, osiągając często lepsze selektywności. W publikacji Jarosza i Kozłowskiej opisane są również wyniki uzyskane dla tej techniki.⁸⁸ Przy ciśnieniu równym 15 kbar i temperaturze 50 °C okazało się, iż metoda ta prowadzi wyłącznie do produktów **3.35a**, **3.36** i **3.37a** z dobrymi wydajnościami i nie powstały inne stereoizomery. Podobnie Skóra przeprowadził eksperyment stosując ciśnienie 10 kbar w temperaturze pokojowej i uzyskał wyłącznie pojedyncze izomery **3.35a**, **3.36** lub **3.37a**.⁹¹

Powtarzając reakcję Diels-Aldera dla związku **3.16** i stosując technikę wysokich ciśnień (10 kbar w temp. pok.) zaobserwowałam jednak obecność nie jednego lecz dwóch produktów, chociaż ten drugi występował w znacznie mniejszej ilości. Proporcja obu diastereoizomerów, określona po rozseparowaniu za pomocą chromatografii kolumnowej i pomiarze ich mas, wynosiła około 9:1.

Po wnikliwych analizach widm NMR, opisanych w dalszej części rozdziału, głównemu otrzymanemu przeze mnie cykloadduktowi przypisałam strukturę **3.37b** (a nie **3.37a** jak miało to miejsce w pracach Kozłowskiej i Skóry), natomiast **3.37a** okazał się być związkiem powstającym w zdecydowanie mniejszej ilości (**Schemat 3.17**). Precyzyjne określenie struktury przestrzennej tych związków już wcześniej sprawiało problemy. Początkowo izomerowi powstającemu w mniejszej ilości w reakcji prowadzonej z dodatkiem kwasu Lewisa przypisano konfigurację *cis* na złączeniu pierścieni,⁸⁸ tłumacząc ją podejściem *egzo*. W następnej pracy⁹¹ strukturę skorygowano na *trans*, lecz wzór **3.37a** pozostawał błędny, gdyż nie dotyczył właściwego diastereoizomeru. Zaplanowana przeze mnie strategia syntezy wymogła powtórzenie powyższego eksperymentu na większą skalę, dzięki czemu, prawdopodobnie w

odróżnieniu od moich poprzedników, nie umknął mojej uwadze produkt powstający w niedomiarze. Jednakże, mimo że posiadałam oba te związki w ilościach wystarczających do wykonania niezbędnych analiz, widma NMR wykonane dla obu cykloadduktów nie dawały jednoznacznej odpowiedzi ze względu na nakładanie się kluczowych do określenia struktury przestrzennej sygnałów. Okazało się to możliwe dopiero po otrzymaniu pochodnych tych związków bicyklicznych.

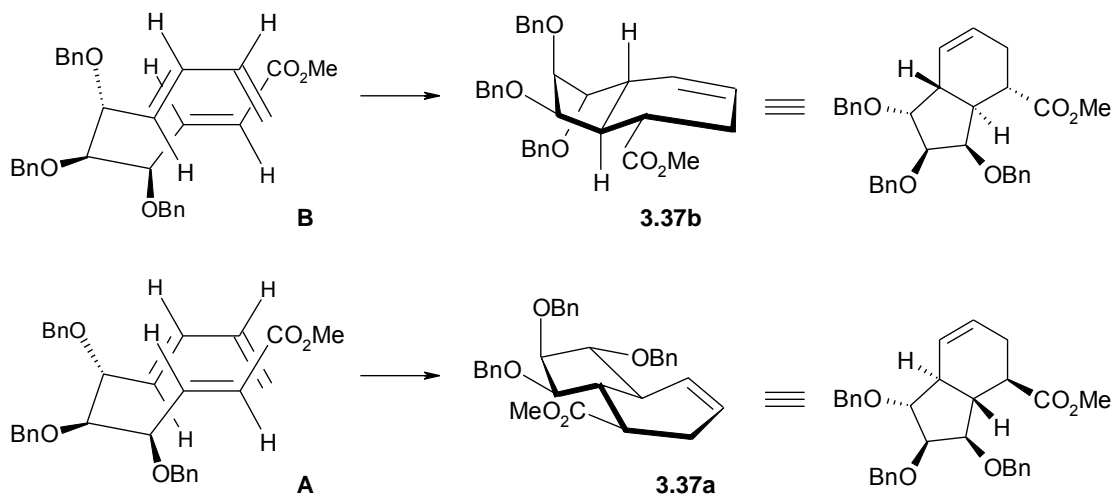
Schemat 3.17.



Konfigurację trzech nowych centrów stereogenicznych powstałych w produktach **3.37b** i **3.37a** (na atomach węgla C-1, C-5 i C-6), udowodniłam na podstawie wyników spektroskopii NMR wykonanych dla ich pochodnych **3.40a** i **3.40b** zawierających grupy CH_2OBn zamiast CO_2Me , ze względu na większą czytelność tych widm w porównaniu do analiz wykonanych dla odpowiednich estrów i alkoholi. Wnioski opisałam dalej, na stronach 84-87.

Eksperymenty te dowiodły, że produktem tworzącym się w zdecydowanej przewadze jest bicyklononen **3.37b**. Powstawanie tej struktury można tłumaczyć stanem przejściowym **B** (Schemat 3.18.). Natomiast cykloaddukt **3.37a** tworzy się w wyniku oddziaływań między atomami związku zobrazowanego formą **A**.

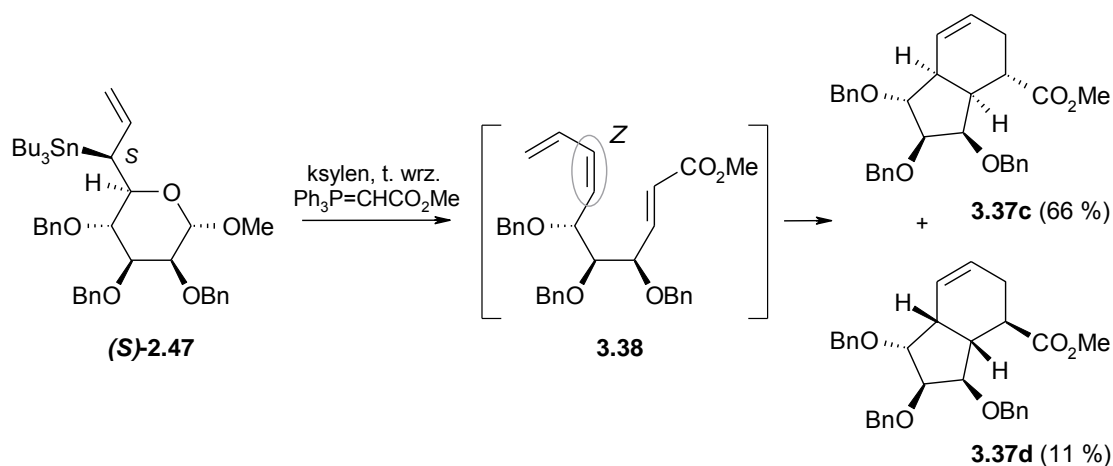
Schemat 3.18.



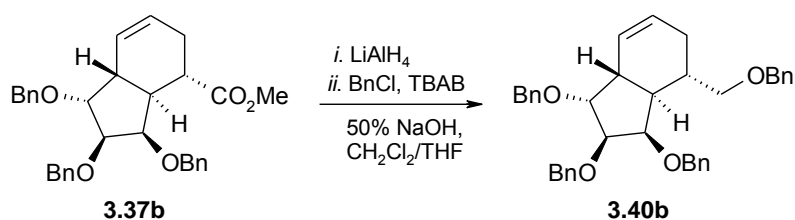
Oba stany przejściowe są stanami *endo*, a co za tym idzie, patrząc na struktury **B** i **A**, względna konfiguracja na atomach węgla łączących oba pierścienie w bicyklicznych produktach jest *trans*. Natomiast nie powstaje żaden stereoizomer *cis*, co tłumaczyć można niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi w stanach przejściowych *egzo*. W obu przypadkach jedna z grup benzyloksylowych nachodzi na atom H ugrupowania dienowego.

Dostęp do bicyklo[4.3.0]nonanów o konfiguracji *cis* dają drugorzędowe pochodne allilocynowe.⁹² Na przykładzie pochodnej (**S**)-**2.47** wyprowadzonej z **D**-mannozy widzimy, iż w wyniku termicznej fragmentacji otrzymujemy *Z*-dienoaldehyd (Część literaturowa, rozdz. 2.5.2.), który w reakcji z $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ tworzy odpowiedni trieno-ester (**Schemat 3.19.**). Ten zaś ulega spontanicznej [4+2]-cyklizacji prowadząc do dwóch produktów **3.37c** i **3.37d**.

Schemat 3.19.



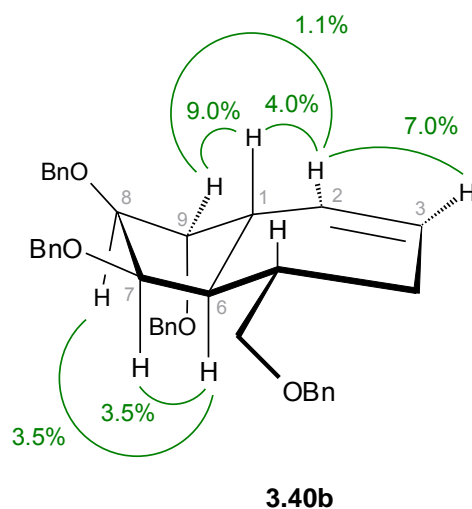
W kolejnych etapach zredukowałam grupę estrową do alkoholu i zabezpieczyłam powstałą grupę hydroksylową w postaci eteru benzyłowego (**Schemat 3.20.**). Przemianę tę przeprowadziłam osobno dla obu diastereoizomerów (**3.37b** i **3.37a**) otrzymanych w reakcji Dielsa-Aldera.

Schemat 3.20.

Strukturę i ułożenie przestrzenne podstawników w pochodnych bicyklononenu, a co za tym idzie opisany powyżej przebieg wcześniejszej reakcji [4+2]-cykloaddycji sprawdziłam, wykonując szczegółowe analizy NMR na pochodnych **3.40b** i **3.40a**.

Przypisanie względnej konfiguracji protonów w związku **3.40b** przeprowadziłam poprzez analizę różnych eksperymentów NMR wykonanych w CDCl_3 . Prawidłowe oznaczenia wartości przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C NMR dla tej cząsteczki opierają się głównie na wynikach zastosowanych technik dwuwymiarowych: HSQC i HMBC i zostały zebrane w rozdz. 4.3.5. Widmo ^{13}C NMR wykonane metodą DEPT-135 oraz korelacje ^1H - ^{13}C pozwoliły na jednoznaczne przypisanie sygnałów drugorzędowym atomom węgla i odpowiadającym im protonom, czyli między innymi protonom H-4. Natomiast wszystkie pozostałe protony określono na podstawie widm ^1H - ^1H zarówno bliskiego (COSY) jak i dalekiego zasięgu (HMBC).

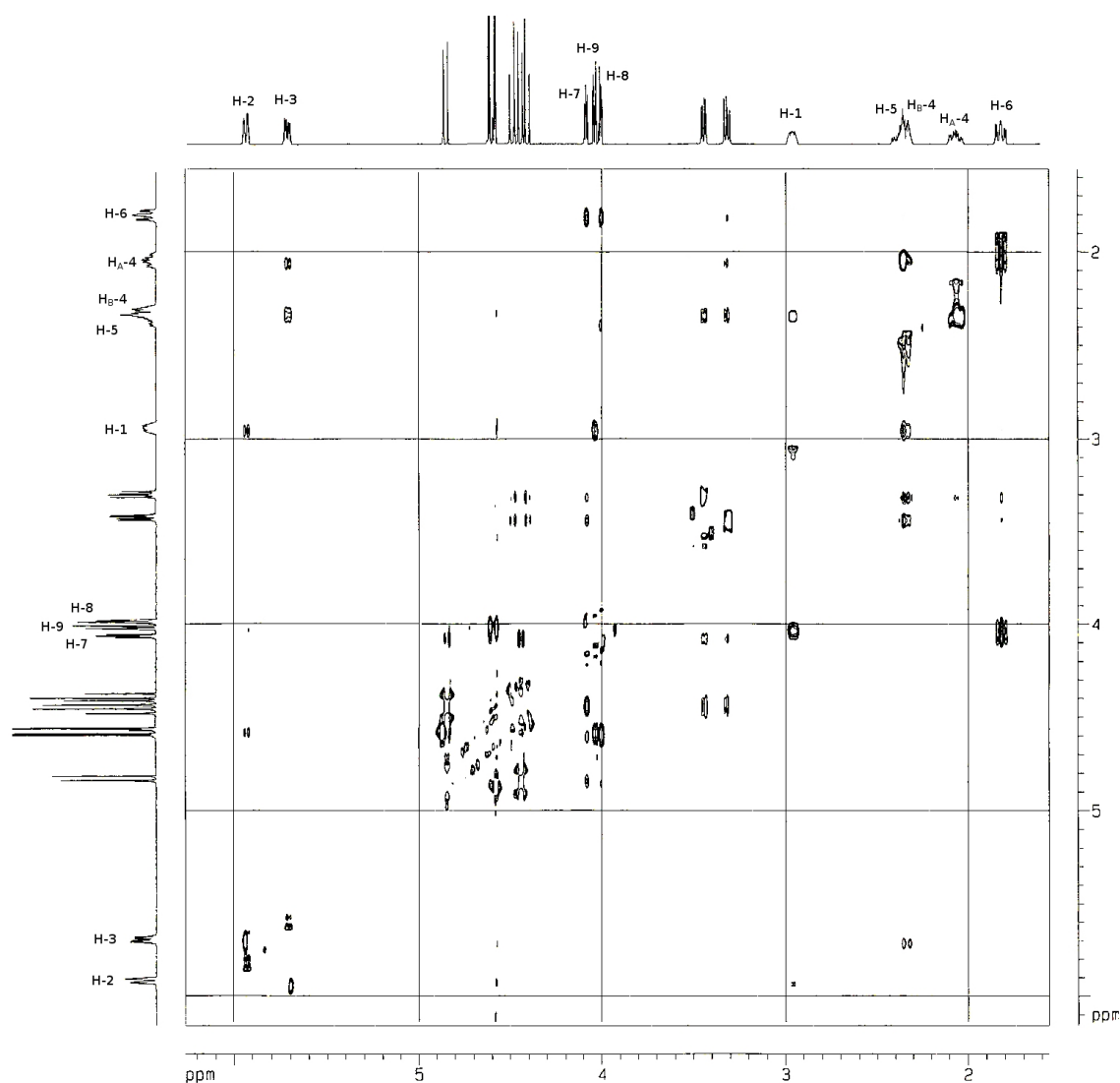
Rys. 3.3. Wartości efektów NOE dla związku **3.40b**.



Jednak dane te nie były wystarczające do określenia konfiguracji trzech nowych centrów stereogenicznych powstałych w reakcji [4+2] cykloaddycji. Dlatego znając przypisanie sygnałów ^1H NMR, pięć protonów (H-1, H-2, H-3, jeden z H-4 i H-6) zostało dodatkowo wybranych i naświetlonych w eksperymencie różnicowym NOE.

Najsilniejsze jądrowe efekty Overhausera zaobserwowałam dla protonów H-1, H-2 oraz H-6 i przedstawiłam je na **Rys.3.3**. Naświetlenie protonu H-2 prowadzi do zmian intensywności sygnałów H-1 (4.0 %), H-9 (1.1 %) i H-3 (7.0 %). Naświetlanie protonu H-1 skutkuje odpowiedzią protonów H-9 (9.0 %) i H-2 (4.0 %), natomiast po podziałaniu odpowiednim promieniowaniem na proton H-6, efekty NOE obserwowane są tylko dla H-7 (3.5 %) i H-8 (3.5 %). Analiza wymienionych powyżej efektów NOE zaobserwowanych dla związku **3.40b** potwierdziła konfigurację *trans* protonów H-1 i H-6, jak zaprezentowałam na **Rys. 3.3**. Poniższy **Rys. 3.4**. przedstawia dwuwymiarowy zapis przytoczonych relacji jądrowego efektu Overhausera dla cząsteczki związku **3.40b**.

Rys. 3.4. Widmo NOESY produktu **3.40b**.

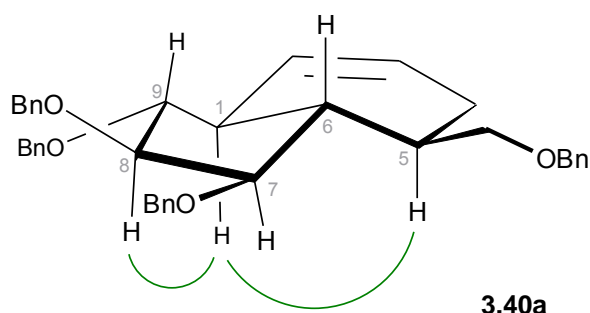


Zatem zbadanie związku **3.40b** za pomocą eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego jednoznacznie wskazało, że głównemu produktowi cyklizacji

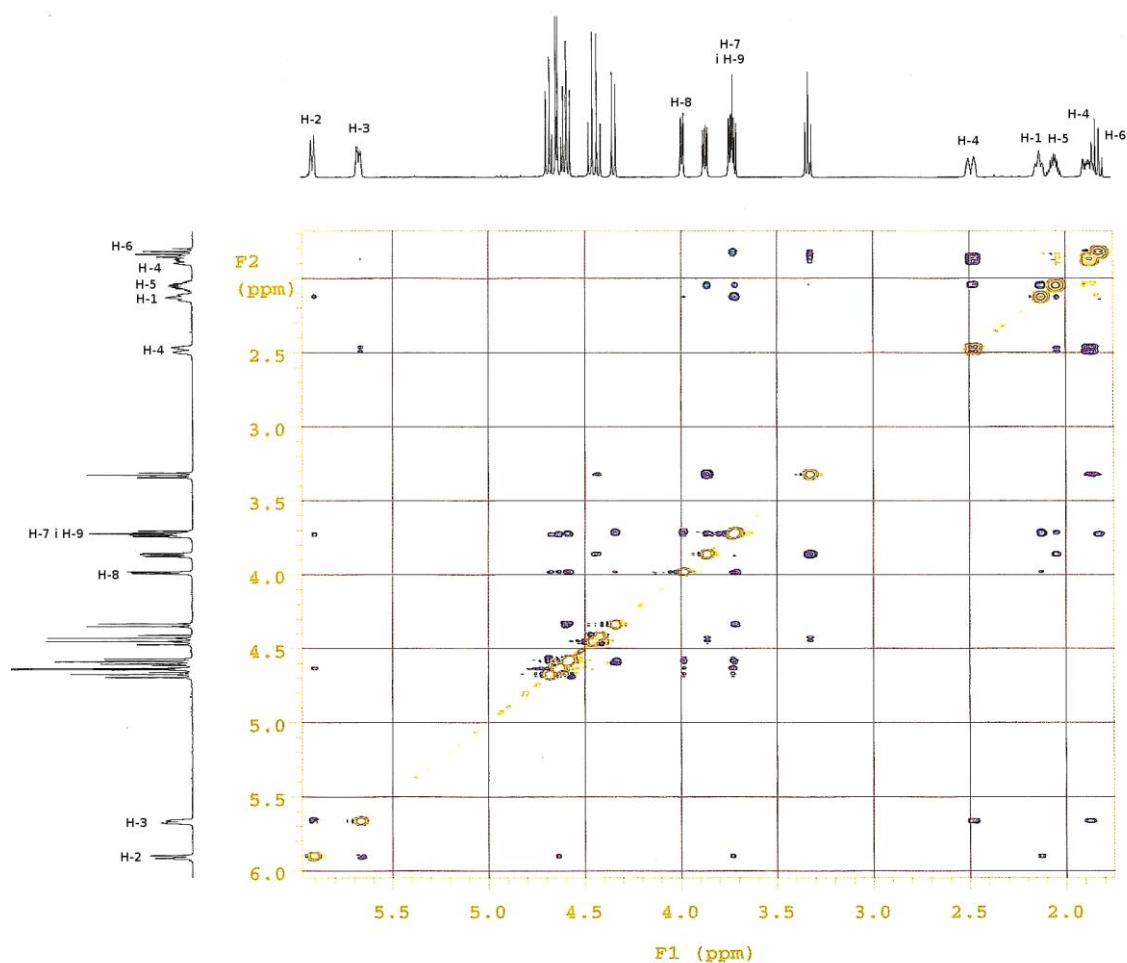
trieniu **3.16** powinna być przypisana konfiguracja 1(*R*),5(*S*),6(*S*), co ostatecznie dowodzi, że to bicyklo-ester **3.37b** (a nie **3.37a**) powstał w wewnątrzcząsteczkowej reakcji [4+2]-cykloaddycji *endo* jako główny produkt.

Konfigurację *trans* na złączeniu pierścieni w drugim izomerze (**3.40a**), która powinna być taka sama, jak w addukcie **3.37a**, ustaliłam na podstawie zaawansowanych eksperymentów NMR przeprowadzonych dla związku **3.40a**. Dwuwymiarowe widma ^1H - ^1H COSY i ^1H - ^{13}C (HMQC) pozwoliły na przypisanie wszystkich przesunięć chemicznych do protonów tej cząsteczki (zob. rozdz. 4.3.5.). Stałe sprzężenia w widmie ^1H NMR dla sygnałów odpowiadających H-1 i H-5 były nieczytelne, natomiast dla H-6 przyjmowały wartości $J = 3.4$, 11.1 i 14.2 Hz. Dwie duże stałe wskazują na sprzężenia między protonami H-6/H-1 oraz H-6/H-5, które są do siebie w relacjach *trans*-diaksjalnych, natomiast mniejszą $J = 3.4$ Hz przypisać można sprzężeniu H-6/H-7, gdzie mamy kąt torsyjny mniejszy niż 180° .

Rys. 3.5. Oddziaływania NOESY dla struktury **3.40a**.



Dodatkowo przeprowadzono eksperyment NOESY (**Rys. 3.6.**). Na widmie tym istotne korelacje zaobserwowałam między protonami H-1 i H-5 oraz H-1 i H-8. Niestety sygnały H-7 i H-9 zachodziły na siebie, skutkiem czego informacja o korelacji z H-6 nie dawała żadnej diagnostycznej informacji. Ponadto nie zaobserwowałam korelacji między protonami H-6 i H-8, co sugeruje, że te dwa protony są usytuowane po przeciwnych stronach płaszczyzny cząsteczki. W odwrotnym przypadku, kiedy proton H-6 byłby skierowany do dołu, powinny być zaobserwowane silne sygnały między tymi protonami na widmie NOESY.

Rys. 3.6. Widmo NOESY produktu **3.40a**.

Konfiguracje związków **3.40b** i **3.40a** zostały dalej dodatkowo potwierdzone przez dane NMR zapisane dla ich pochodnych dihydroksylowych opisanych poniżej w rozdziałach 3.4. i 3.5.).

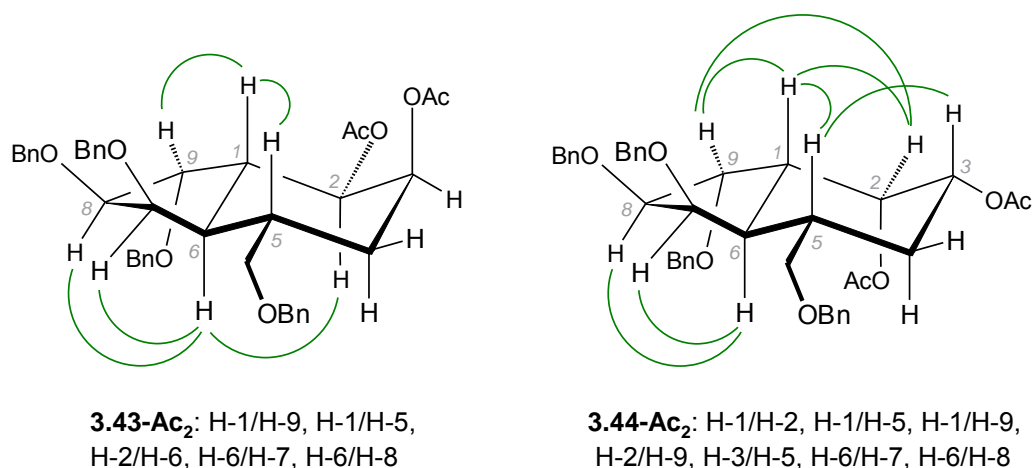
3.4. CIS-DIHYDROSYLACJA ZWIĄZKÓW BICYKICZNYCH

Głównym celem mojej pracy było uzyskanie w pełni utlenionego produktu bicyklicznego **3.41** (Rys. 3.7.). Aby to osiągnąć, należy wprowadzić grupy hydroksylowe zarówno w miejsce wiązania podwójnego w cząsteczce związku **3.40b**, jak i w pozycję allilową. Zanim jednak osiągnęłam ten finalny cel, postanowiłam utlenić samo wiązanie podwójne, otrzymując tym samym produkt **3.42**.

Struktury i konfiguracje wszystkich czterech *cis*-dioli zostały przypisane na podstawie analiz jedno- i dwuwymiarowych widm ^1H i ^{13}C NMR przeprowadzonych dla odpowiednich dioctanów (**3.43-Ac₂** - **3.46-Ac₂**). Na widmach węglowych zaobserwowałam po dwa charakterystyczne sygnały w okolicach 170 ppm odpowiadające karbonylowym atomom węgla w grupach octanowych, natomiast na widmach ^1H NMR pojawiły się po dwa singlety, każdy około 2.0 ppm, o względnej intensywności odpowiadającej trzem protonom, przypisane grupom CH_3 . Potwierdza to wprowadzenie grup zabezpieczających otrzymane diole **3.43**, **3.44**, **3.45** i **3.46**. Ponadto korelacje wykonane metodą COSY pozwoliły na przypisanie protonów obu pierścieni we wszystkich czterech diastereoizomerach.

Pełne struktury przestrzenne dioli **3.43** i **3.44** uzyskanych z głównego stereoisomeru **3.40b** zostały określone na podstawie widm NOESY ich pochodnych dioctanowych. Cross-piki na widmie NOESY dioctanu **3.43-Ac₂** między H-1/H-9, H-1/H-5, H-2/H-6 i H-6/H-8 (*Rys. 3.8.*) jednoznacznie wskazały na strukturę **3.43**. Zatem struktura izomeru otrzymanego w mniejszej ilości powinna być narysowana jako **3.44**, co zostało poparte widmami NOESY dioctanu **3.44-Ac₂**, w którym korelacje między H-1/H-2 i H-3/H-5 należały do najbardziej diagnostycznych.

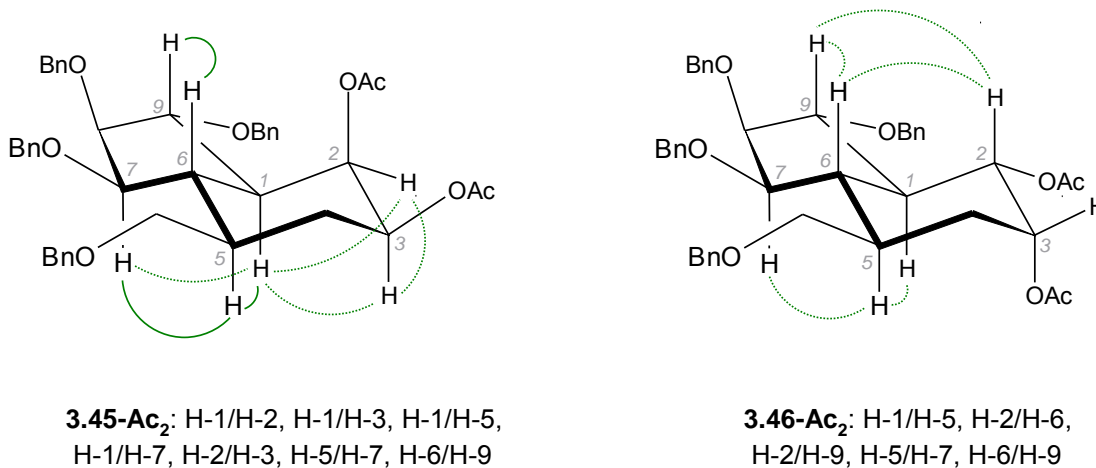
Rys. 3.8.



Dokładne struktury produktów osmylowania olefiny **3.40a** przypisano również na podstawie widm NMR wykonanych dla form zawierających dwie grupy octanowe **3.45-Ac₂** i **3.46-Ac₂**. Najistotniejsze sygnały na widmie NOE obserwowane dla

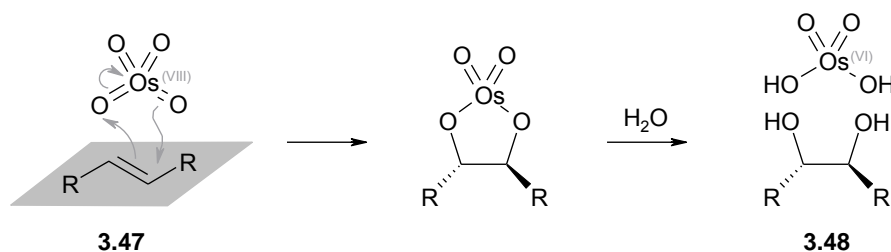
pochodnej **3.45-Ac₂** to H-1/H-2, H-1/H-3 i H-3/H-5, natomiast dla izomeru **3.46-Ac₂**: H-2/H-6 i H-2/H-9 (**Rys. 3.9**).

Rys. 3.9.



Mechanizm przeprowadzonej przeze mnie reakcji utlenienia polega na *syn*-addycji czterotlenku osmu do wiązania podwójnego olefiny **3.47** (**Rys. 3.10**), co oznacza, że istnieje możliwość przyłączenia grup hydroksylowych na dwa sposoby. Zależy to od podejścia reagenta nieorganicznego do aktywnego fragmentu cząsteczki substratu. W tym przypadku równie prawdopodobny jest zatem atak od góry jak i od dołu płaszczyzny cząsteczki.

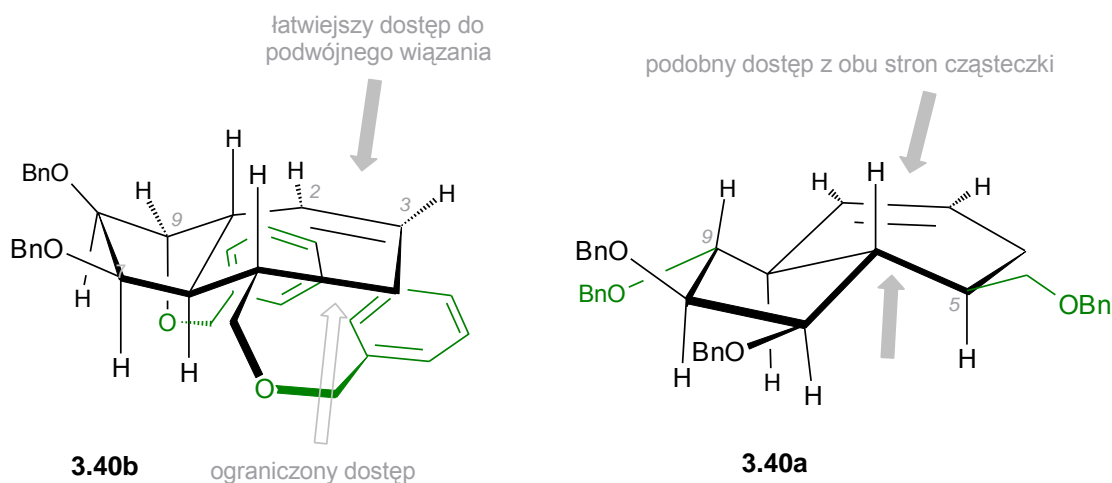
Rys. 3.10.



Różnice w stereoselektywności przeprowadzonych przeze mnie reakcji *cis*-dihydroksylacji znajdują odzwierciedlenie w relacji 4:1 dla produktów utworzonych z olefiny **3.40b** oraz około 4:3 dla adduktów powstających z alkenu **3.40a**. Wyniki te wytłumaczyć można odmiennością w budowie struktur przestrzennych obu tych olefin. Bicyklononen **3.40b** o konfiguracji centrów stereogenicznych 1(*R*),5(*R*),6(*R*),7(*R*),8(*R*),9(*R*), posiada grupę CH_2OBn przy atomie C-5 skierowaną w dół. Ponadto konfiguracja taka wymusza położenie podstawnika benzyloksylowego

przy atomie węgla C-9 również skierowanego w dół, ale *pseudo*-aksjalnie (**Rys. 3.11.**). W tych warunkach oba te podstawniki benzyloksylowe lub jeden z nich obracając się swobodnie wokół wiązań pojedynczych mogą przesłaniać wiązanie podwójne od dolnej strony cząsteczki, jak zaznaczono na **Rys. 3.11.** W takiej sytuacji cząsteczka czterotlenku osmu ma utrudnione podejście do wiązania podwójnego od tej właśnie dolnej strony płaszczyzny cząsteczki **3.40b**.

Rys. 3.11.



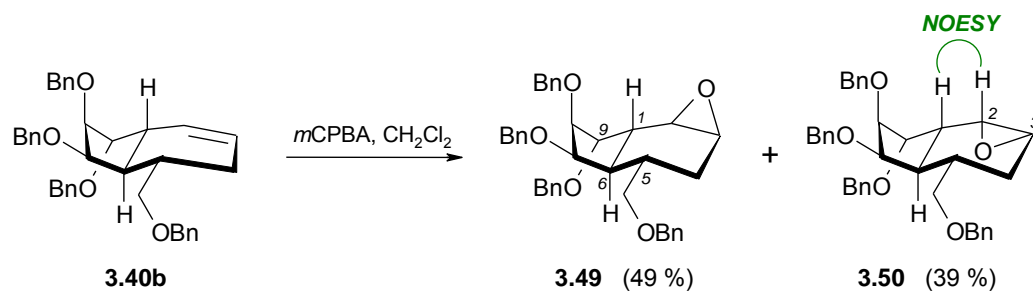
W przypadku olefiny **3.40a** mamy przeciwną konfigurację na nowopowstałych atomach węgla, a mianowicie 1(*S*),5(*S*),6(*S*),7(*R*),8(*R*),9(*R*). Układ taki wymusza *pseudo*-ekwatorialne położenie podstawnika OBn przy atomie węgla C-9 (mimo, że tu również skierowany jest do dołu) oraz wygięcie szkieletu cząsteczki w taki sposób, że mało prawdopodobne jest przesłanianie wiązania podwójnego przez tę właśnie grupę OBn. Ponadto, podstawnik benzyloksymetylowy przy atomie C-5 jest skierowany do góry. Z tych powodów prawdopodobieństwo ataku reagenta OsO₄ na wiązanie podwójne w cząsteczce **3.40a** wydaje się równie prawdopodobne z obu stron jej płaszczyzny.

3.5. EPOKSYDOWANIE I OTWIERANIE PIERŚCIENIA

Stereochemiczną alternatywą dla przedstawionej powyżej funkcjonalizacji *cis* wiązania podwójnego w cząsteczce bicyklononenu jest utworzenie dihydroksylowej pochodnej o względnej konfiguracji *trans* nowopowstałych grup hydroksylowych. Sposobem na uzyskanie takich pochodnych jest dwuetapowy proces polegający na reakcji epoksydowania wiązania podwójnego, a następnie otwarciu pierścienia oksiranu nukleofilem tlenowym. Atak nukleofila następuje od strony przeciwnej do odejścia anionu tlenu – według mechanizmu S_N2 , dzięki czemu powstaje produkt *trans*.

Standardowa reakcja epoksydowania olefiny **3.40b** kwasem *m*-chloronadbenzoesowym dała dwa epoksydy **3.49** i **3.50** z wydajnością 88 % i w proporcji 5:4 (*Schemat 3.23.*). Stosunek ten określiłam po rozdzieleniu obu izomerów za pomocą chromatografii kolumnowej. Konfiguracja tych produktów została przypisana na podstawie zaawansowanych eksperymentów NMR. Cross-piki NOE między H-1 i H-2 na widmie NOESY, otrzymanego w mniejszej ilości, epoksydu **3.50** wskazywały na ułożenie *cis* wymienionych protonów, potwierdzając konfigurację 2(*S*),3(*R*) tego oksiranu. Konsekwentnie głównemu produktowi **3.49** została przypisana konfiguracja 2(*R*),3(*S*).

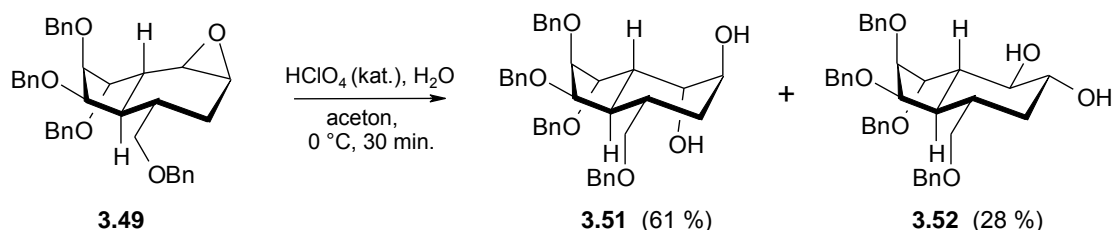
Schemat 3.23.



Jak w przypadku reakcji *cis*-dihydroksylacji związku **3.40b**, tutaj również jako główny powstaje produkt z przyłączonym atomem tlenu od góry w stosunku do płaszczyzny cząsteczki przedstawionej jak na *Schemacie 3.23.* Wprawdzie różnica w proporcji obu izomerów nie jest już taka duża, jak w przypadku *cis*-dioli, ale wciąż atak reagentu (w tym przypadku kwasu *m*-chloronadbenzoesowego) następuje w przewodzie od mniej osłanianej strony.

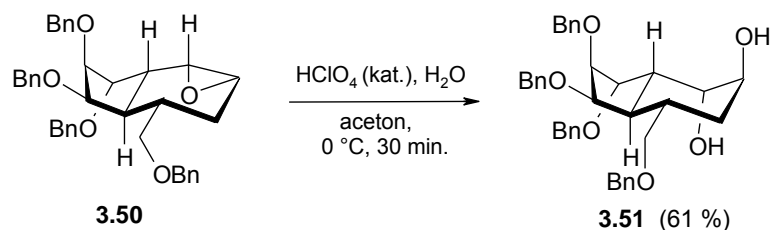
Otwarcie pierścienia oksiranu w głównym izomerze **3.49** wodą w środowisku kwaśnym prowadzi do dwóch diastereomerycznych *trans*-dioli: **3.51** – o aksjalnie zorientowanych grupach hydroksylowych oraz **3.52** – z ekwatorialnie podstawionymi grupami OH.

Schemat 3.24.

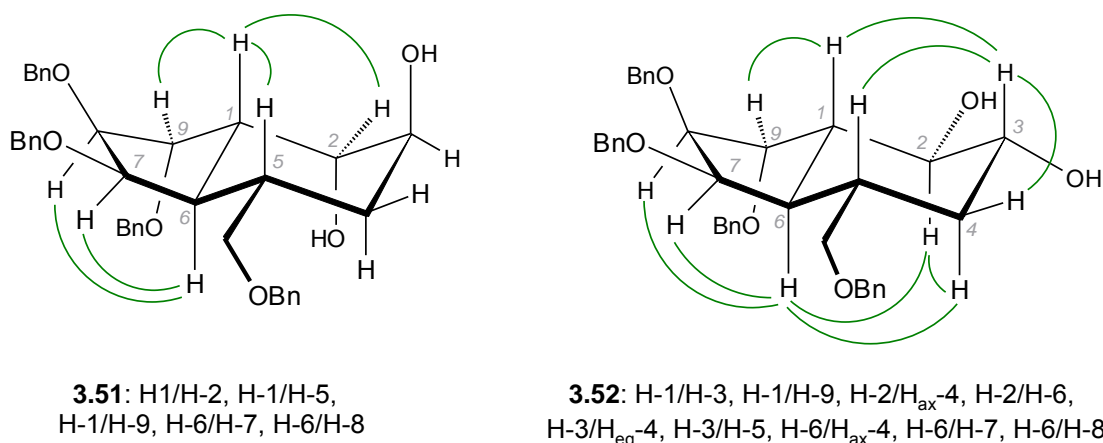


Proporcja tych izomerów wynosi 2:1, na korzyść *trans*-diaksjalnego otwarcia pierścienia trójczłonowego (**Schemat 3.24.**). Natomiast reakcja epoksydu **3.50** przeprowadzona w tych samych warunkach tworzy jako jedyny *trans*-diaksjalny diol **3.51**.

Schemat 3.25.

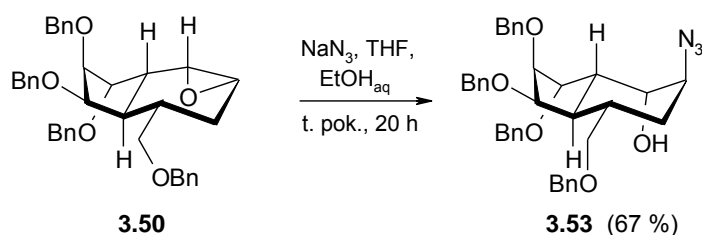


Struktury **3.51** i **3.52** zostały przypisane na podstawie analizy MS-HR oraz eksperymentów jądrowego rezonansu magnetycznego tych dioli (rozdz. 4.3.7b.). Widma ^1H i ^{13}C NMR dla głównego produktu otwarcia epoksydu **3.49** dokładnie zgadzały się z widmami uzyskanymi dla produktu tej samej reakcji, ale przeprowadzonej na związku **3.50**. Natomiast o poprawności przypisania konfiguracji do struktur świadczy fakt, iż na widmie NOESY związku **3.51**, wyraźnie widoczne są cross-piki między protonami H-1 i H-2, podczas gdy w izomerycznym diolu **3.52**, taka korelacja nie występuje (**Rys. 3.12.**). W tym ostatnim poprawne przypisanie konfiguracji 2(*R*),3(*R*) potwierdzają korelacje H-2/ $\text{H}_{\text{ax}}-4$, H-2/ $\text{H}-6$ oraz dające odpowiedź naświetlanemu protonowi H-3 protony H-1, H-5 i $\text{H}_{\text{eq}}-4$.

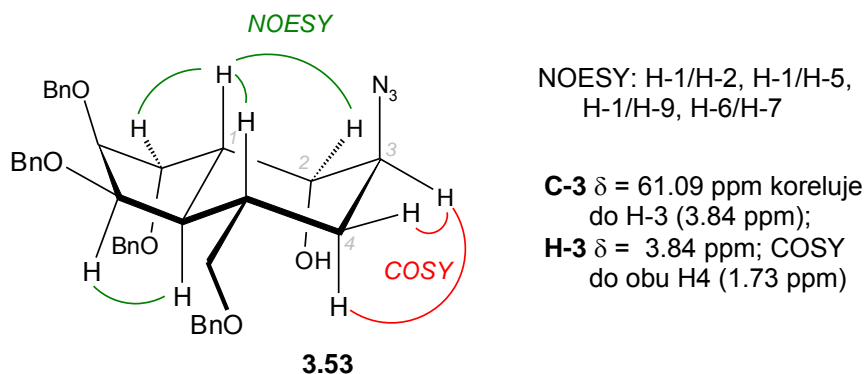
Rys. 3.12. Wybrane korelacje NOESY dla produktów **3.51** i **3.52**.

Reakcje z nukleofilami innymi niż tlenowe dają dostęp do szeregu interesujących pochodnych. Wprowadzenie grupy azydkowej daje możliwość zredukowania jej do aminy, a w konsekwencji prowadzić może do uzyskania bicyklicznych analogów aminocukrów.⁹³ Przeprowadziłam zatem reakcje otwierania epoksydów **3.49** i **3.50**, zastępując nukleofil tlenowy azotowym.

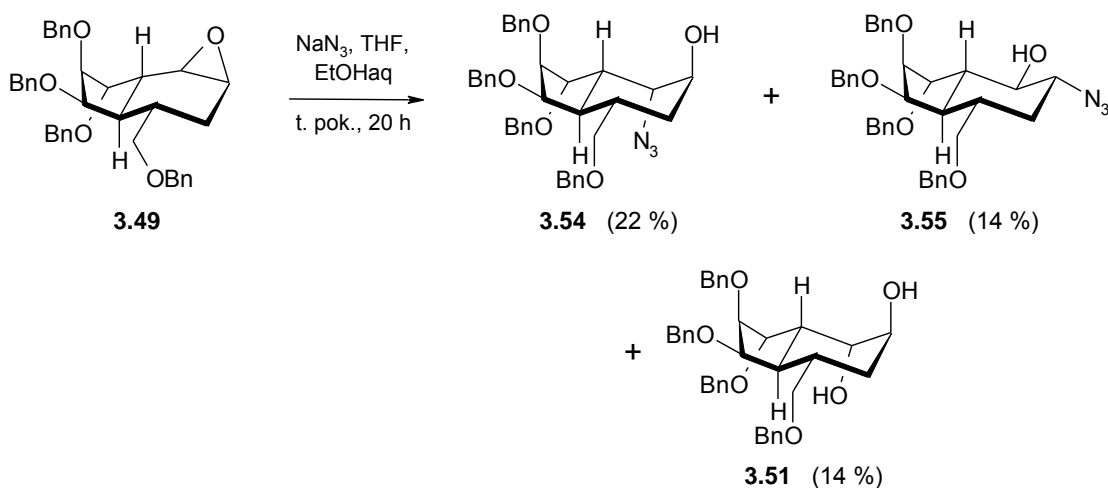
Tym razem rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji otwarcia pierścienia epoksydu w izomerze **3.50** (*Schemat 3.26*). Potraktowanie go azydkiem sodu w mieszaninie rozpuszczalników THF i EtOH_{aq} jest procesem wysoce regioselektywnym i prowadzi do jednego azydo-alkoholu, któremu na podstawie danych NMR przypisałam strukturę **3.53**.

Schemat 3.26.

Na widmie wykonanym techniką HMQC charakterystyczny sygnał atomu węgla połączonego z podstawnikiem azydkowym ($\delta = 61.09$ ppm) koreluje do rezonansu protonowego występującego przy $\delta = 3.84$ ppm. Ten zaś daje odpowiedź w postaci cross-pików do obu protonów H-4 ($\delta = 1.73$ ppm) na widmie COSY. Dowodzi to, że otwarcie pierścienia oksiranu następuje w pozycji C-3, co jest dalej potwierdzone przez cross-pik na widmie NOESY między protonami H-1 i H-2 w **3.53** (zob. **Rys.3. 13**).

Rys. 3.13. Diagnostyczne korelacje NOESY i COSY dla struktury 3.53.

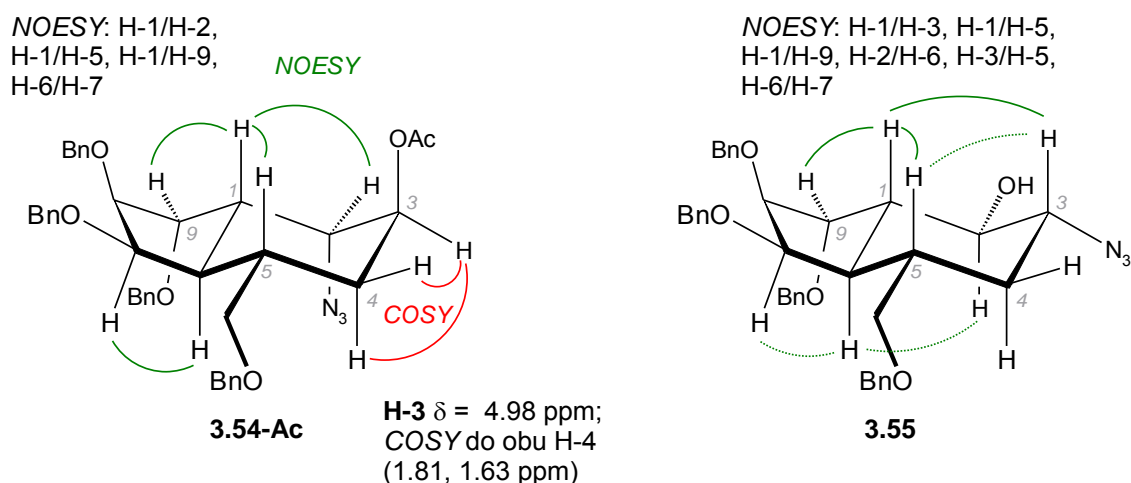
W przypadku otwarcia pierścienia epoksydu azydkiem sodu w związku **3.49** reakcja zachodzi dużo trudniej. Należy znacznie zwiększyć ilość użytego reagentu i podwyższyć temperaturę do wrzenia. W rezultacie po upływie doby uzyskałam trzy produkty (*Schemat 3.27.*). Dwa z nich – **3.54** i **3.55**, są odpowiednimi azydkami, natomiast trzeci, najbardziej polarny produkt wyizolowany z tej reakcji okazał się być *trans*-diolem, któremu przypisałam strukturę **3.51**. W przypadku tego ostatniego produktu, wyniki analiz MS i NMR są identyczne pod każdym względem z głównym stereoizomerem tworzonym w katalizowanej kwasem reakcji epoksydu **3.49** z wodą.

Schemat 3.27.

Obecność grupy N_3 w pozostałych dwóch produktach sprawdziłam najpierw za pomocą spektroskopii IR. Zaobserwowałam potwierdzające obecność podstawnika azotowego silne pasma przy $\nu = 2100 \text{ cm}^{-1}$ dla produktu **3.55** i $\nu = 2114 \text{ cm}^{-1}$ dla **3.54**. Natomiast dokładną strukturę głównego stereoizomerycznego azydku **3.54** ustaliłam

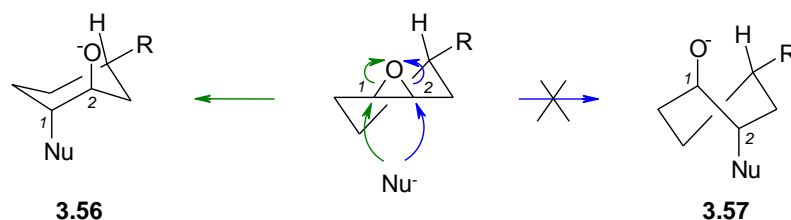
na bazie eksperymentów NMR przeprowadzonych na jego pochodnej octanowej **3.54-Ac** (zob. **Rys. 3.14**). Sygnał rezonujący przy najniższym polu na widmie ^1H NMR wykonanym dla tego związku ($\delta = 4.98$ ppm) korelował do dwóch wysokopolowych protonów H-4 ($\delta = 1.81$ i 1.63 ppm) i do sygnału o przesunięciu chemicznym $\delta = 71.39$ ppm na widmie ^{13}C NMR, co silnie wskazywało na obecność grupy acetoksylowej w pozycji C-3. Dlatego otwarcie pierścienia trójczłonowego musiało zajść w pozycji C-2, dając w konsekwencji związek **3.54**. Zostało to dodatkowo udowodnione przez obecność cross-pików między protonami H-1 i H-2 na widmie NOESY, wskazujących na ułożenie *cis* tych protonów względem siebie.

Rys. 3.14. Diagnostyczne korelacje NOESY i COSY dla związku **3.54-Ac** oraz NOESY dla struktury **3.55**.

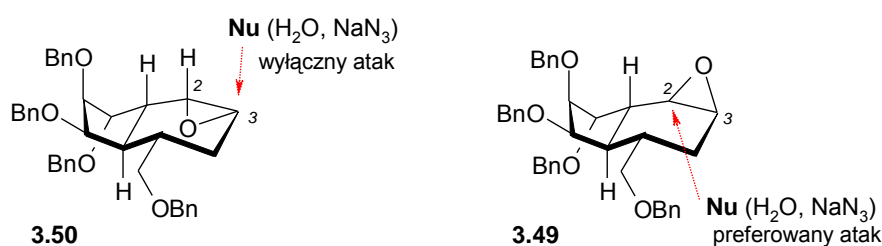


Konsekwentnie alternatywna pochodna otrzymana w wyniku otwarcia pierścienia trójczłonowego w pozycji C-3 miała strukturę przedstawioną przez formułę **3.55**. Z protonowego widma NMR wynika, że sygnał odpowiadający protonowi H-2 ma stałe sprzężenia $J_{1,2} = 10.6$ i $J_{2,3} = 9.3$ Hz. Obie wartości sugerują zależności diaksjalne między protonami H-1/H-2 i H-2/H-3. Natomiast stałe odczytane dla sygnału protonu H-3 wskazują na relację aksjalno-aksjalną ($J_{3,4ax} = 13.9$ Hz) i ekwatorialno-ekwatorialną ($J_{3,4eq} = 4.7$ Hz) z protonami H_{ax-4} (1.32 ppm) i H_{eq-4} (2.14 ppm) korelującymi do C-4 (33.67 ppm) w dwuwymiarowym widmie HMQC. Wszelkie ewentualne wątpliwości, co do oznaczenia struktury, rozstrzyga eksperyment NOESY, w którym obserwujemy cross-piki między protonami zaznaczonymi na **Rys. 3.14**.

Przeprowadzone na oksiranach eksperymenty, jakie przedstawiłam powyżej pokazały, że otwarcie pierścienia epoksydu **3.50** jest wysoce selektywne zarówno przy użyciu nukleofila tlenowego jak i azotowego i daje diol **3.51** i azydo-alkohol **3.53** jako jedyne produkty reakcji. Stereochemię tych przemian można było przewidzieć z reguły Fürsta-Plattnera⁹⁴ dla *trans* diaksjalnego otwarcia trójczłonowego pierścienia w pochodnych cykloheksanu. Mówi ona, że w przypadku nukleofilowego otwarcia pierścienia epoksydu w pochodnych cykloheksanu główny produkt powstaje z ataku na pozycję „1” (**Rys. 3.15.**) ze względu na niestabilność produktu o konformacji skręconej łódki (**3.57**) tworzonego w wyniku addycji w pozycję „2”.

Rys. 3.15.

W obliczu powyższej teorii, zaskoczeniem okazały się znaczące ilości produktów *trans*-diekwatorialnych: diolu **3.52** w przypadku otwierania pierścienia oksiranu **3.49** czynnikiem tlenowym oraz hydroksy-azydku **3.55** – powstałego w reakcji z nukleofilem azotowym.

Rys. 3.16.

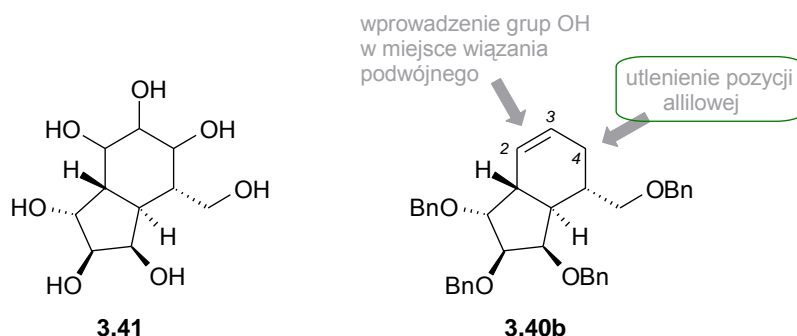
Najprawdopodobniej wynika to z czynników sterycznych. Tak samo, jak w procesie *cis*-dihydroksylacji olefiny **3.40b**, gdzie atak następował preferencyjnie od górnej strony płaszczyzny cząsteczki, również w tym przypadku pozycja C-2 w związku **3.49** może być przesłaniana od dolnej strony przez sąsiedni pierścień pięciocząłony i grupę benzoksyłową, przyłączoną do atomu węgla C-9. Powstawanie związku **3.51** (14%)

w reakcji przedstawionej na *Schemacie 3.27.* sugeruje również, że znacznie łatwiej zachodzi reakcja z nukleofilem tlenowym niż z azydkiem.

3.6. OTRZYMYWANIE W PEŁNI PODSTAWIONEGO UKŁADU BICYKLICZNEGO

Następnym krokiem w mojej pracy było otrzymanie w pełni podstawionych pochodnych bicyklononanu **3.41**. Aby zrealizować to założenie należało, poza wprowadzeniem grup hydroksylowych w miejsce wiązania podwójnego w pochodnej **3.40b**, utlenić również pozycję C-4 (*Rys. 3.17.*).

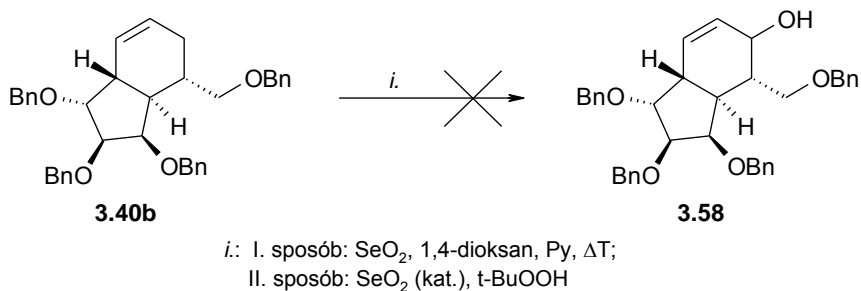
Rys. 3.17.



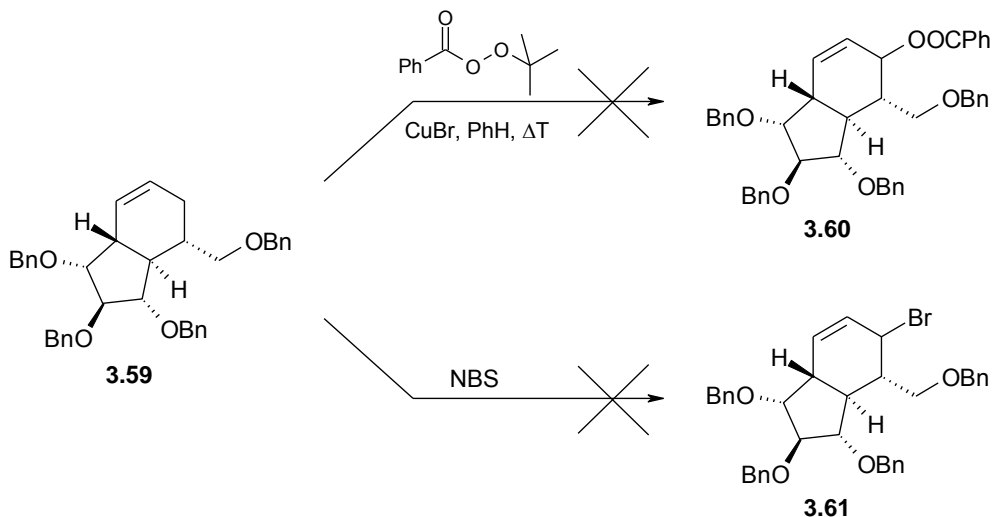
Funkcjonalizacja szkieletu bicyklicznego prowadząca do w pełni podstawionych pochodnych może być przeprowadzona poprzez: w pierwszej kolejności utlenienie pozycji C-4, a następnie utlenienie podwójnego wiązania C-2=C-3 (*Rys 3.17.*).

Istnieje kilka metod bezpośredniego utlenienia pozycji allilowej, jednak w naszym przypadku okazuje się, że zadanie to sprawia dużo problemów.

Przeprowadzone przeze mnie próby utlenienia olefiny **3.40b** za pomocą dwutlenku selenu⁹⁵ (*Schemat 3.28.*) nie powiodły się. W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam jedynie nieprzereagowany substrat lub produkty jego rozkładu w przypadku prowadzenia reakcji przez dłuższy czas (kilka dni) i w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (dioksan).

Schemat 3.28.

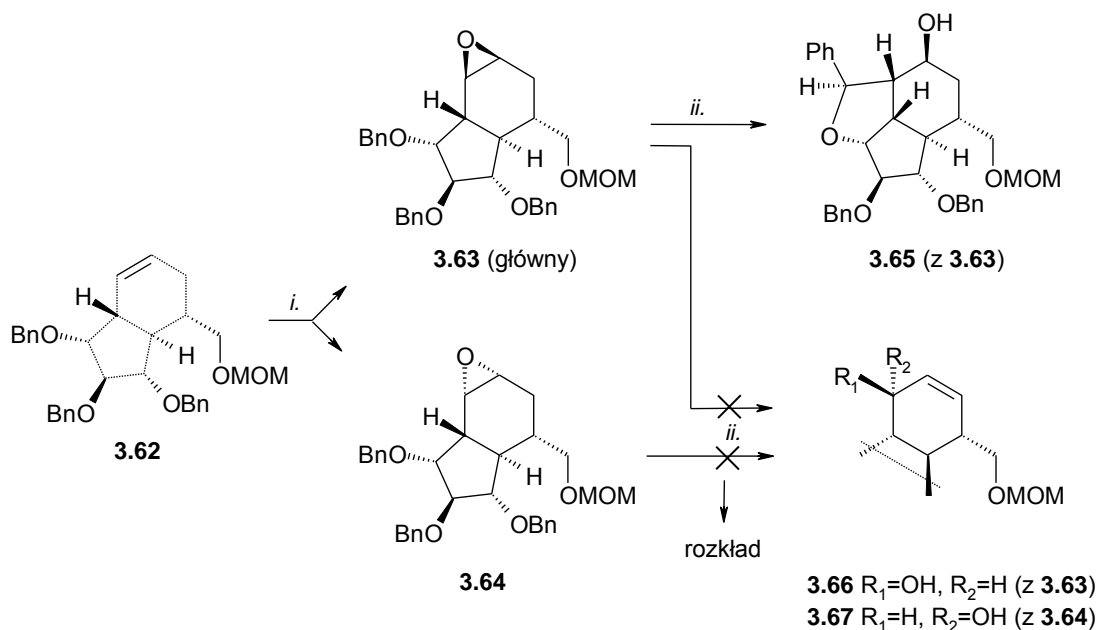
Innym sposobem bezpośredniego utlenienia pozycji allilowej jest reakcja katalizowana solami miedzi (I).^{96,97} Jednakże trudności z wykorzystaniem tej reakcji do funkcjonalizacji pozycji allilowej w tego typu pochodnych bicyklicznych sygnalizowane są również w doniesieniach literaturowych.⁹⁸ Próby przeprowadzone dla analogicznego do **3.40b** związku **3.59** nie dały oczekiwanych produktów (**Schemat 3.29.**). Z pracy tej dowiadujemy się również, że bromowanie tego samego substratu **3.59** za pomocą NBS prowadzone w różnych warunkach nie powiodło się dając jedynie produkty rozkładu substratu.

Schemat 3.29.

Do pośrednich metod utlenienia pozycji allilowych należy m.in. izomeryzacja epoksydów indukowana LDA⁹⁹. I w tym przypadku również opisane przez Jarosza i Boryczkę użycie tego reagentu względem bicyklicznych epoksydów **3.63** i **3.64** nie daje oczekiwanych produktów (**Schemat 3.30.**),⁹⁸ lecz powoduje całkowity rozkład

substratu lub utworzenie nieoczekiwanego produktu zamknięcia pierścienia pięciocząłowego, jak w przypadku związku **3.65**.

Schemat 3.30.



i. mCPBA, CH₂Cl₂, temp. pok.; *ii.* 1. LDA, HMPA, 80 °C, 30 h.

Pomimo negatywnych wyników dla epoksydów **3.63** i **3.64** podjęłam próbę przeprowadzenia tej reakcji na związkach **3.40b** i **3.40a**. Jednakże mi również nie udało się osiągnąć tą drogą pożądaných alkoholi allilowych, a jedynie produkty rozkładu substratów. Zatem na podstawie wyników własnych, jak i literaturowych^{86,98,100} wnioskuję, iż metoda ta nie jest skuteczna w przypadku tak złożonych pochodnych bicyklicznych.

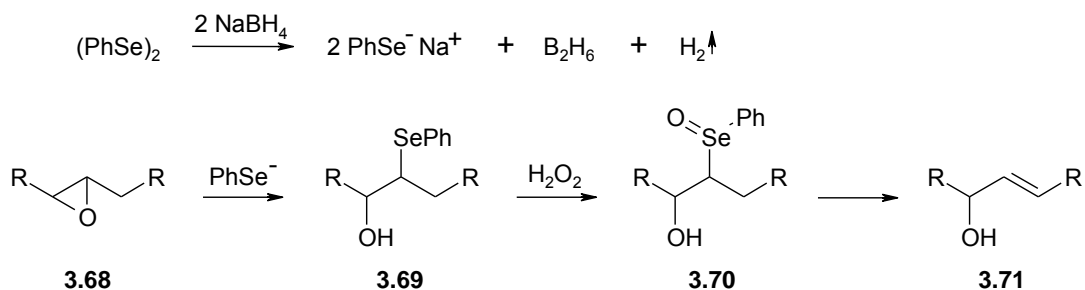
3.6.1. Reakcja z (PhSe)₂ i *cis*-dihydroksylacja

Podczas poszukiwania kolejnego sposobu utlenienia pozycji C-4 w związku **3.40b**, zwróciłam uwagę na inną metodologię, która bardzo dobrze sprawdziła się w przypadku układów dekalin,¹⁰¹ a polega na wykorzystaniu chemii selenu w reakcji z oksiranami.¹⁰²

W pierwszym etapie anion selenkowy PhSe⁻, otrzymany z (PhSe)₂ w reakcji z NaBH₄, atakuje pierścień epoksydu (*Schemat 3.31*). Następnie pod wpływem H₂O₂

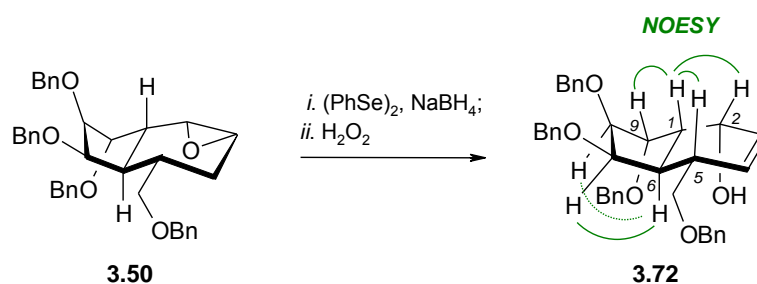
zachodzi utlenienie atomu selenu i spontaniczna eliminacja PhSeOH z utworzeniem alkoholu allilowego **3.71**.

Schemat 3.31.



Do reakcji z anionem selenowym wybrałam epoksyd **3.50** ze względu na ułatwione podejście nukleofila w porównaniu z jego izomerem **3.49**, co obserwowałam już wcześniej (rozdz. 3.5.) w reakcjach z nukleofilami typu H_2O i N_3^- . Jak się spodziewałam, przemiana, polegająca na zastosowaniu diselenku difenyłu w obecności borowodorku sodu i następcze utlenienie powstałego produktu pośredniego, prowadzi do jednego produktu – pożądanego alkoholu allilowego **3.72** (*Schemat 3.32.*).

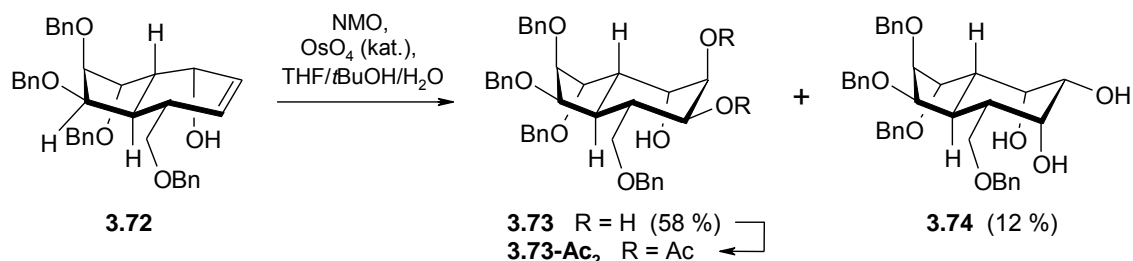
Schemat 3.32.



Zatem w tym przypadku ponownie, zgodnie z teorią, mamy aksjalny atak nukleofila (tym razem PhSe^-) na atom węgla C-3 w pierścieniu oksiranu z utworzeniem grupy O^- w pozycji C-2. Strukturę produktu potwierdziły widma magnetycznego rezonansu jądrowego. Niskopolowe sygnały przy δ 5.91 ppm (ddd, $J_{2,3}$ 5.2, $J_{3,5}$ 2.5, $J_{3,4}$ 9.9, H-3) i δ 5.83 ppm (dd, $J_{4,5}$ 1.8, H-4) na widnie ^1H NMR oraz odpowiadające im piki przy δ 132.57 (C-4) i δ 128.85 (C-3) zapisane w ^{13}C NMR potwierdziły obecność wiązania podwójnego. Natomiast wartość przesunięcia chemicznego dla protonu H-2 wynosi δ 4.48 ppm, a dla C-2: δ 64.59 ppm. Eksperyment NOESY potwierdził kierunek odejścia grupy OH, a najważniejsze korelacje przestrzenne protonów (H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-6/H-7, H-6/H-8) przedstawiłam na *Schemacie 3.32.*

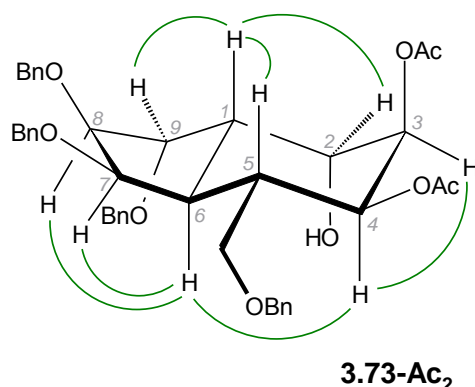
Cis-dihydroksylacja otrzymanego alkoholu allilowego **3.72** w standardowych warunkach prowadzi do dwóch stereoizomerycznych trioli z dobrą selektywnością (5:1) i z dobrą wydajnością (*Schemat 3.33*).

Schemat 3.33.



Acetylowanie głównego produktu dało diocetan **3.73-Ac₂**; w warunkach tych nie powstała natomiast pochodna triacetylowa. Konfiguracja związku **3.73-Ac₂** została udowodniona stosując efekty NOE obserwowane dla następujących par protonów: H-1/H-2, H-1/H-5, H-3/H-4, H-4/H-6, H-6/H-7, H-6/H-8 i H-1/H-9 (*Rys. 3.18*).

Rys. 3.18. Korelacje zaobserwowane w widmie NOESY **3.73-Ac₂**.

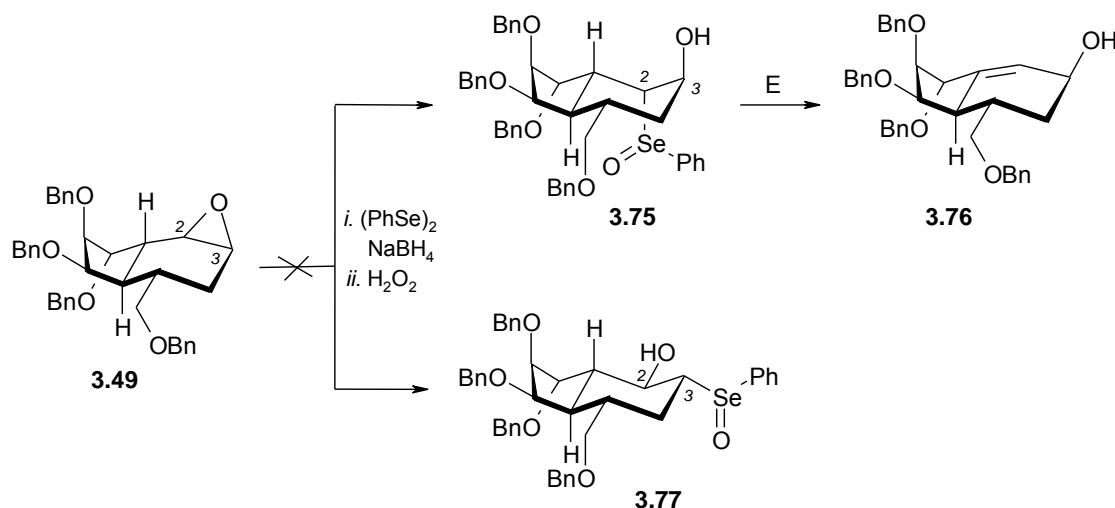


Ponownie, preferowany atak czterotlenku osmu zachodził od mniej przesłanianej strony cząsteczki, będącej również stroną przeciwną do grupy hydroksylowej obecnej w cząsteczce, co jest zgodne z regułą Kishi'ego.⁶⁵

Ponadto przeprowadziłam próbę wprowadzenia anionu fenyloselenkowego do drugiego epoksydu **3.49** (*Schemat 3.34*). Opierając się na wynikach wcześniejszych badań, mimo że proces wydaje się trudniejszy, to oczekiwałam ataku na pozycję C-2 z utworzeniem hydroksylo-selenowej pochodnej **3.75**, będącej wynikiem, preferowanego według teorii, diaksjalnego otwarcia pierścienia oksiranu. W tym

przypadku eliminacja PhSeOH prowadziłyby do alkoholu allilowego **3.76** o wiązaniu podwójnym umiejscowionym przy złączu pierścieni. Taki produkt daje potencjalną możliwość wprowadzenia grupy hydroksylowej w pozycję zwornikową C-1.

Schemat 3.34.

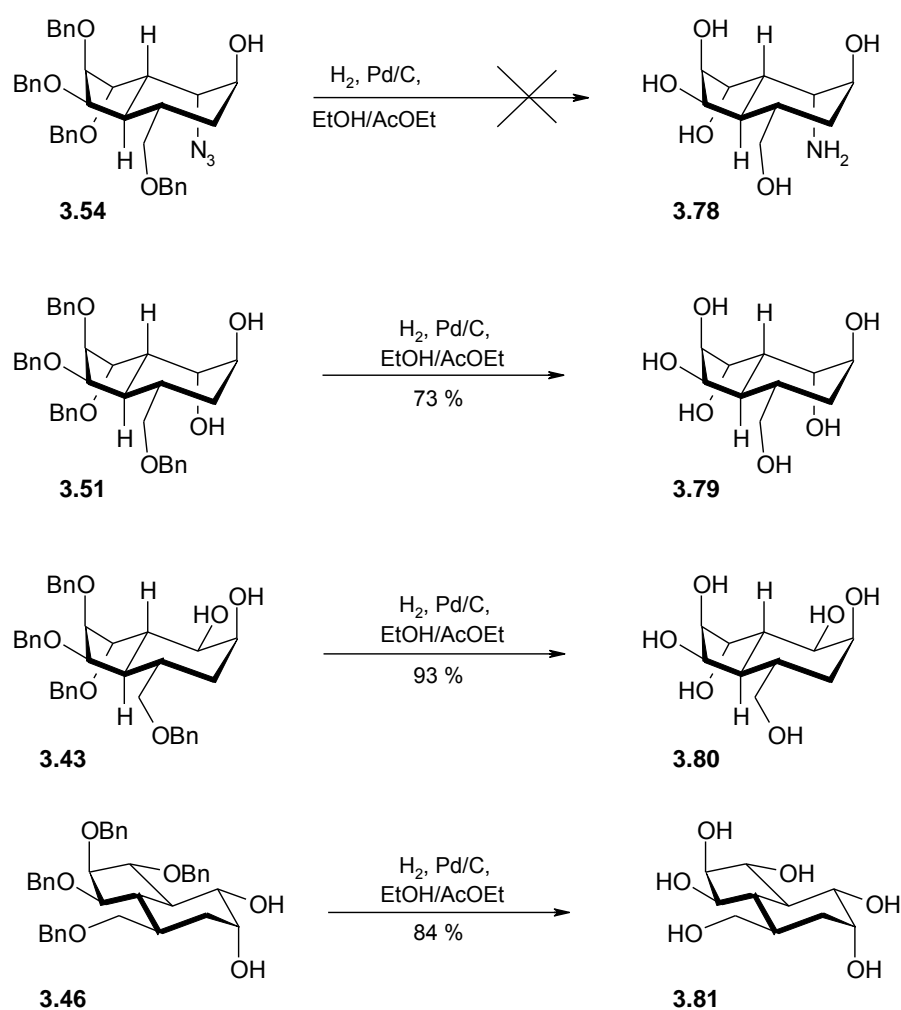


Mimo że monitorowanie przebiegu reakcji wskazywało na powstawanie produktu pośredniego, to wyniki eksperymentów prowadzonych w różnych warunkach nie potwierdziły występowania oczekiwanego produktu (**3.76**). Analizując wyniki eksperymentów przeprowadzonych wcześniej wnioskuję, iż w reakcji tej istniała możliwość ataku nukleofila selenowego zarówno na pozycję „2” (prowadzącego do wspomnianego powyżej produktu **3.75**) jak i pozycję „3” (z utworzeniem diekwatorialnej pochodnej **3.77**). Monitorowanie reakcji metodą TLC wskazywało na utworzenie jednego produktu pośredniego, jednak nie udało się go wyodrębnić w celu zbadania jego struktury.

3.7. OTRZYMYWANIE W PEŁNI ODBEZPIECZONYCH

POCHODNYCH BICYKLO[4.3.0]NONANU

W celu przebadania niektórych z otrzymanych przeze mnie produktów pod kątem aktywności biologicznej względem glikozydaz, należało związki te uzyskać w postaci wolnej, czyli niezabezpieczonej grupami benzyłowymi. Natomiast te z nich, które zawierały podstawnik azydkowy przekształcić w aminy. Zatem wybrane do tego celu produkty **3.54**, **3.51**, **3.43** i **3.46** poddałam finalnej reakcji uwodornienia katalizowanej 10 % Pd/C w mieszaninie rozpuszczalników octan etylu – etanol (1:1), aby uzyskać polihydroksylowe oraz polihydroksylowo-aminowe pochodne perhydroindanu.

Schemat 3.35.

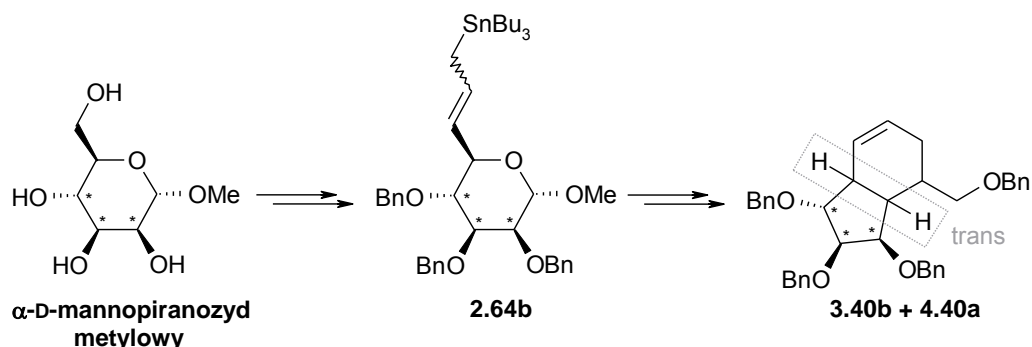
Podczas prowadzenia przedstawionych powyżej czterech reakcji obserwowałam stopniowy zanik substratu, jednak właściwe produkty udało mi się wydzielić jedynie w przypadku reakcji dioli. Analiza mieszaniny poreakcyjnej hydroksylo-azydku **3.54**, wykonana metodą spektrometrii mas, nie dostarczyła wyników wskazujących na powstawanie produktu **3.78**. Co więcej, wśród wielu sygnałów obserwowanych na widmie masowym nie było nawet pików pochodzących od częściowo odbezpieczonego substratu. Z powodu braku większej ilości tego związku, nie mogłam podjąć dalszych prób debenzylowania innymi metodami.

Zupełnie inaczej przedatwawia się sytuacja dla dioli **3.51**, **3.43** i **3.46**. W wyniku uwodornienia tych związków otrzymałam czyste polihydroksylowe produkty z wydajnościami odpowiednio 73 %, 93 % i 84 %. Zdjęcie zabezpieczeń benzylowych z grup hydroksylowych wymienionych tu dioli potwierdziłam za pomocą spektrometrii mas oraz wykonując analizy magnetycznego rezonansu jądrowego (zamieszczone w rozdz. 4.3.10). W każdym z trzech przypadków obserwowałam jedynie całkowicie wolne od grup benzylowych pojedyncze produkty **3.79**, **3.80** i **3.81**.

3.8. PODSUMOWANIE

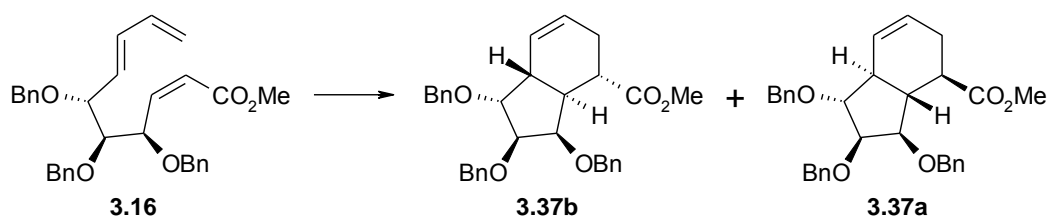
- Zrealizowałam główny cel niniejszej pracy, którym było opracowanie metody otrzymywania polihydroksylowych pochodnych *trans*-bicyklo[4.3.0]nonanu. Wykorzystałam do tego syntezę, w której produktem pośrednim był związek allilocynowy, pochodna **D**-mannozy.

Schemat 3.36.

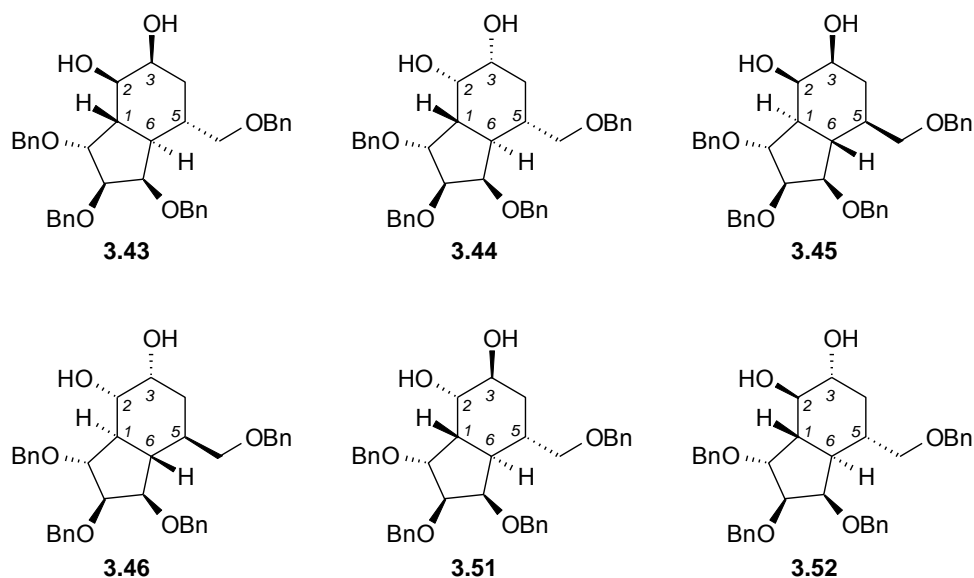


- Dowiodłam, iż w reakcji wewnątrzcząsteczkowej [4+2]-cyklizacji trienu **3.16**, prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia, powstają dwa produkty. Określiłam również, mylnie przypisane wcześniej, struktury przestrzenne obu stereoizomerów.

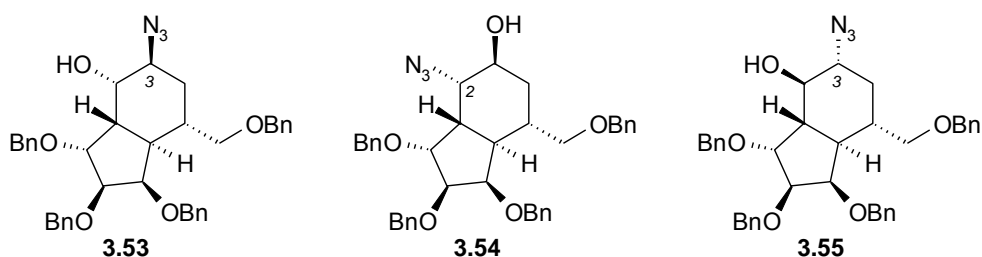
Schemat 3.37.



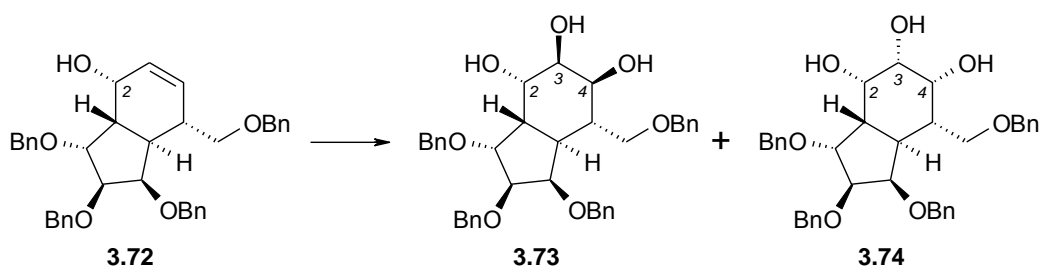
- Przeprowadziłam syntezę polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanów otrzymując szereg produktów: **3.43**, **3.44**, **3.45**, **3.46**, **3.51** oraz **3.52**, różniących się stereochemią na pięciu centrach stereogenicznych C-2, C-3 oraz C-1, C-5 i C-6 (**Rys. 3.19.**). Sprawdziłam, w jaki sposób można selektywnie otrzymać poszczególne diastereoizomery.

Rys. 3.19.

- Wprowadziłam funkcję azotową w miejsce jednej z grup hydroksylowych (w pozycji C-2 oraz C-3) uzyskując trzy diastereoizomeryczne produkty, które po zredukowaniu grupy azydkowej i odbezpieczeniu grup hydroksylowych są karbocyklicznymi analogami aminocukrów.

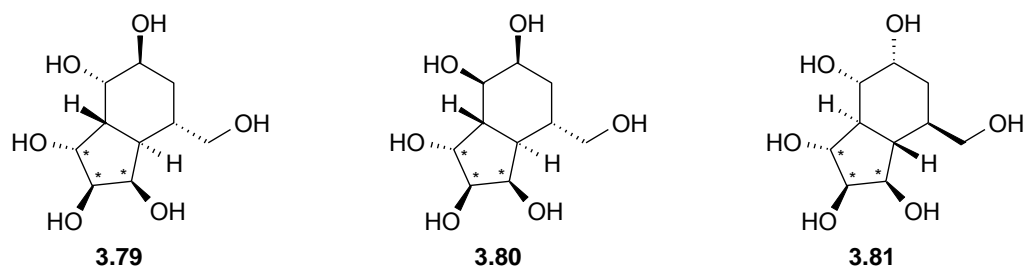
Rys. 3.20.

- Przeprowadziłam utlenienie allilowe związku **3.40b**, a następnie otrzymałam w pełni podstawione grupami hydroksylowymi pochodne **3.73** i **3.74**.

Schemat 3.38.

- Odbezpieczyłam wybrane związki, otrzymując 2,3,7,8,9-pentahydroksi-5-hydroksymetylobicyklo[4.3.0]nonany **3.79** – **3.81**, w celu poddania ich badaniom na aktywność względem glikozydaz.

Rys. 3.21.



4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

4.1. UWAGI OGÓLNE

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego zostały zarejestrowane na spektrometrach Bruker AM 500 (500 MHz), Varian AM 600 (600 MHz), Varian Mercury (400 MHz) i Varian Gemini AC 200 (200 MHz) w CDCl_3 , C_6H_6 lub CD_3OD oraz z dodatkiem TMS (δ 0.00) jako wzorca wewnętrznego. Przypisania sygnałów atomów dokonano na podstawie widm korelacyjnych ^1H - ^1H i ^1H - ^{13}C oraz technik NOE, NOESY i DEPT 135°. Wartości stałych sprzężenia J podano w hercach. Niediagnostyczne sygnały pochodzące od protonów aromatycznych zostały pominięte w opisach ^1H NMR i ^{13}C NMR.

Oznaczenia masy (m/z) wykonano przy pomocy spektrometru mas Mariner PerSeptive Biosystems wykorzystując technikę ESI.

Wartości skręcalności właściwej mierzono na polarymetrze Jasco P 1020 w świetle monochromatycznym, przy długości fali odpowiadającej linii D promieniowania sodu w temperaturze pokojowej, dla stężeń ~ 1 g/100 mL w CHCl_3 .

Analizę elementarną C, H, N wykonano w Pracowni Analizy Elementarnej Instytutu Chemii Organicznej PAN w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240.

Do celów chromatograficznych stosowano żel krzemionkowy Si-60 firmy Merck o średnicy ziaren w przedziale 0.063-0.200 mm oraz 0.040-0.063 mm. Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonywano na płytkach aluminiowych pokrytych żelem krzemionkowym Si-60 F₂₅₄ firmy Merck lub w przypadku preparatywnej TLC płytkach szklanych pokrytych żelem krzemionkowym G-50 UV₂₅₄ o grubości warstwy żelu 0.5 mm. Chromatografy spryskiwano wywoływaczem molibdenowo-cerowym [15 % kwas siarkowy (VI), tlenek molibdenu (IV) i siarczany (VI) ceru (III)].

Preparatywną wysokosprawną chromatografię cieczą (HPLC) wykonywano wykorzystując chromatograf cieczowy Shimadzu LC-8A i detektora UV Shimadzu SPD-6A na kolumnie firmy Machery-Nagel: Nucleosil 100-7.

Bezwodne rozpuszczalniki otrzymywano w następujący sposób:
chlerek metylenu – destylowany z nad CaH_2 bezpośrednio przed użyciem,
tetrahydrofuran – destylowany z nad potasu bezpośrednio przed użyciem,

etanol – destylowany z nad magnezu,

eter dietylowy – suszony i przechowywany nad sodem,

toluen – suszony i przechowywany nad sodem,

pirydyna – suszona nad KOH,

dimetyloformamid – osuszany azeotropowo z benzenem i przechowywany nad sitami molekularnymi 4Å.

Pozostałe odczynniki dostępne handlowo używano bez oczyszczenia.

Po ekstrakcji fazy organiczne suszono za pomocą bezwodnego siarczanu (VI) magnezu lub siarczanu (VI) sodu. Reakcje z odczynnikami wrażliwymi na wodę prowadzono w atmosferze argonu, w aparaturze suszonej przez kilka godzin w temperaturze 100 °C.

Brak podanej temperatury topnienia przy charakterystyce związku oznacza, że występuje on w postaci oleju, syropu lub szkła.

Przy opisywaniu widm ^1H NMR stosowałam następujące oznaczenia:

s	singlet	q	kwartet
d	dublet	m	multiplet
dd	dublet dubletów	br	sygnał poszerzony
t	triplet		

4.2. PRZEPISY WSTĘPNE – OTRZYMYWANIE SUBSTRATU CYNOORGANICZNEGO

4.2.1. Otrzymywanie zabezpieczonego grupami benzyłowymi mannopiranozydu

a. Trytylowanie

α ,D-Mannopiranozyd metylowy **3.12** (50 g, 0.26 mol) i chlorek trytylu (1.2 równ., 86.3 g, 0.31 mol) rozpuszczono w pirydynie (300 mL) w temperaturze 40 °C przez 30 min. Następnie mieszano w temp. pok. przez 16 godz. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik, a do żółtej lepkiej pozostałości dodano octan etylu (400 mL) i wodę (200 mL). Całość mieszano do momentu rozpuszczenia syropu, a następnie rozdzielono fazy. Warstwę organiczną przemyto wodą (200 mL) i solanką, osuszono i odparowano rozpuszczalnik.

b. Benzylowanie

Do roztworu surowego (uzyskanego w poprzednim etapie) trytylowanego mannozydu metylowego **3.13** (0.26 mol) w DMF (800 mL) dodawano porcjami NaH w postaci 60 % zawiesiny w oleju (36.3 g, 0.94 mol) oraz katalityczną ilość imidazolu. Po 2 godzinach prowadzenia reakcji mieszaninę reakcyjną schłodzono do 5 °C (łaznia woda/lód) i powoli wkroplono bromek benzylu (108 mL, 0.94 mol). Godzinę po wkropleniu całości bromku usunięto łaźnię chłodzącą, po kolejnych 20 godzinach mieszania w temp. pok. dodano ostrożnie około 100 mL wody (w celu rozłożenia nieprzereagowanego NaH), a 30 min. później kolejną porcję wody (500 mL). Całość przelano do rozdzielacza, produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 × 400 mL). Warstwę organiczną osuszono, a po odparowaniu rozpuszczalników surowy produkt **3.14** poddano kolejnej reakcji.

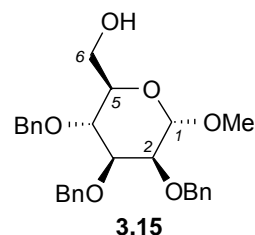
c. Reakcja detrytylowania

Do mieszanego w temp. pok. roztworu substratu (**3.14**) w metanolu (400 mL) wkroplono stęż. H₂SO₄. (12 mL). Po 20 godz. mieszania w temp. pokojowej dodano

porcjami nasycony roztwór K_2CO_3 , a następnie wodę (200 mL), octan etylu (200 mL) i rozdzielono fazy. Produkt ekstrahowano octanem etylu (3×100 mL), połączone fazy organiczne przemyto wodą i solanką, osuszono, odparowano rozpuszczalniki, a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Alkohol **3.15** (84.8 g, 71 %) eluowano układem heksan - octan etylu 85:15.

2,3,4-Tri-*O*-benzylo- α -D-manno-piranozyd metylowy (3.15):⁸⁶

1H NMR (400 MHz) δ : 7.25-7.36 (15H, $3 \times C_6H_5$), 4.99 (1H, d), 4.78-4.90 (3H, m), 4.62-4.68 (2H, m) oraz 4.56 (1H, d) – sygnały $3 \times \underline{CH_2}OBn$ i H-1, 4.01 (1H, ~t), 3.62-3.79 (3H, m), 3.48-3.55 (2H, m) – sygnały H-2, H-3, H-4 i H-5 i obu H-6, 3.36 (3H, s, OCH_3), 1.65 (br s, OH).



^{13}C NMR (100 MHz) δ : 127.61-128.41 (Ar), 98.14 (C-1), 81.92, 79.91, 77.33, 70.61 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.73, 75.00, 73.40 ($3 \times OCH_2Ph$), 61.81 (C-6), 55.16 (OCH_3).

4.2.2. Utlenienie alkoholu 3.15 do aldehydu 3.18 metodą Swerna

Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego. W dwulitrowej kulistej kolbie dwuszyjnej umieszczono 200 mL bezw. chlorku metylenu i schłodzono go do temp. $-78^\circ C$. Dodano chlorek oksalilu (25 mL, 287 mmol), a następnie podczas energicznego mieszania powoli wkroplono dimetylosulfotlenek (85 mL, 1.2 mol) rozpuszczony w 100 mL CH_2Cl_2 . Po upływie 15 min. dodano roztwór alkoholu **3.15** (40 g, 86 mmol) w CH_2Cl_2 (100 mL), a 30 min. później trietyloaminę (84 mL, 1.2 mol). Po kolejnych 30 min. usunięto łaźnię chłodzącą, a po osiągnięciu temp. pok. dodano ostrożnie wodę i przeniesiono do rozdzielacza. Po oddzieleniu warstwy organicznej, przemyto ją dwukrotnie wodą oraz solanką, wysuszono oraz odparowano rozpuszczalnik.

4.2.3. Reakcja aldehydu ze stabilizowanym ylidem: $Ph_3P=CH-CO_2Me$

Surowy aldehyd **3.18** (45 g, 85 mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (300 mL) i dodano $Ph_3P=CH-CO_2Me$ (1.2 równ., 34 g, 102 mmol). Po 20 godz. mieszania w temp. pok. dodano wodę (50 mL), rozdzielono fazy i warstwę wodną

ekstrahowano octanem etylu. Połączone fazy organiczne osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej eluując układem heksan - octan etylu 93:7. Otrzymano oleisty ester metylowy kwasu uronowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo-5,6-dideoksy- α -D-*manno*-okt-6(*E*)-enopiranozydu metylowego **3.19** (38 g, 85 %).

a. (Metoksykarbonylometyleno)trifenylfosforan: $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$

Trifenylfosfinę (50 g; 0.19 mol) rozpuszczono w bezwodnym toluenie (300 mL), dodano bromooctan metylu (19 mL, 0.20 mol) i mieszano w temp. pok. przez 12 godzin. Następnie odsączono biały osad, który w tym czasie się wytrącił, przemyto go bezwodnym tolueniem (100 mL) i rozpuszczono w chlorku metylenu (300 mL). Dodano wodę (100 mL), fenoloftaleinę i podczas energicznego mieszania dodawano roztwór wodorotlenku sodu (10 g, 0.25 mmola w 50 mL H_2O) do momentu aż lekko malinowe zabarwienie mieszaniny reakcyjnej pozostanie trwałe. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do rozdzielacza. Fazę organiczną przemyto wodą (2×100 mL) i osuszono. Otrzymany roztwór zateżono do objętości około 100 mL i dodawano heksanu do momentu wytrącenia się osadu, który następnie odsączono i wysuszono. Uzyskano 51 g (80 %) produktu.

4.2.4. Redukcja α,β -nienasyconego estru

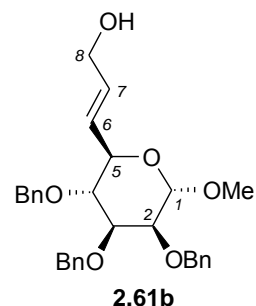
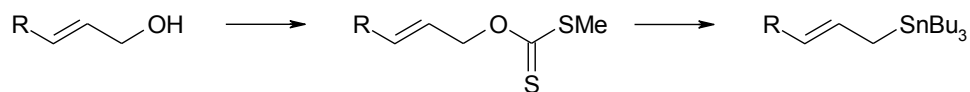
α,β -nienasycony ester **3.19** (32 g, 62 mmol) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (250 mL). Roztwór schłodzono do temp. -20°C (solanka / lód) i w atmosferze gazu obojętnego ostrożnie wkroplono DIBAL-H (1M roztwór w heksanie, 2 równ., 130 mL). Po 20 godz. mieszania w temperaturze pokojowej dodano powoli wodę (100 mL), a następnie 5 % roztwór kwasu siarkowego (100 mL). Rozdzielono fazy, produkt ekstrahowano CH_2Cl_2 , połączone fazy organiczne przemyto solanką i osuszono. Odparowaną pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Eluując mieszaniną heksan – octan etylu 7:3 otrzymano alkohol allilowy **2.61b** (27 g, 90 %) w postaci bezbarwnego oleju.

2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7-dideoksy- α -D-manno-okt-6-(*E*)-enopiranozyd metylowy (2.61b):⁸⁶

LR-MS (ESI) m/z : 513.1 [$C_{30}H_{34}O_6Na$ ($M+Na^+$)].

1H NMR (400 MHz) δ : 7.43-7.60 (15H, $3 \times C_6H_5$), 5.94 (ddd, H-6), 5.65 (ddt, H-7), 4.57-4.95 (7H, $3 \times OCH_2Ph$ i H-1), 4.08 (3H, oba CH_2OH i H-5), 3.98 (1H, t), 3.52 (1H, dd), 3.23 (1H, dd) – sygnały H-2, H-3 i H-4, 3.36 (3H, s, OCH_3), 1.50 (br s, OH).

^{13}C NMR (100 MHz) δ : 138.67, 138.16, 138.07 ($3 \times C_{ipso}$), 133.02 oraz 127.6-128.41 (Ar, C-6 i C-7), 98.06 (C-1), 81.99, 81.66, 79.77, 70.53 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.83, 75.03, 73.35 ($3 \times OCH_2Ph$), 62.83 (CH_2OH), 55.19 (OCH_3).

**4.2.5. Przekształcenie alkoholu allilowego w pochodną allilocynową (metoda ksantogeanowa)**

Reakcje prowadzono w atmosferze gazu obojętnego. Do alkoholu allilowego **2.61b** (25 g, 51 mmol) rozpuszczonego w bezw. THF (250 mL) dodano katalityczną ilość imidazolu oraz wodorek sodu (60 % zawiesina w oleju, 1.2 równ., 2.5 g, 61 mmol). Po 40 min. mieszania w temp. pok. wkroplono disiarczek węgla (1.2 równ., 3.7 mL, 61 mmol) i mieszano przez kolejne 30 min. Następnie wkroplono CH_3I (1.2 równ., 3.8 mL, 61 mmol) i mieszano dalej w temp. pok. Po 2 godzinach reakcję zakończono dodając ostrożnie wodę. Produkt ekstrahowano eterem dietylowym (2×80 mL), połączone warstwy organiczne przemyto solanką, osuszono i odparowano rozpuszczalniki.

Surowy ksantogean rozpuszczono w suchym toluenie (250 mL) i poddano termicznemu przegrupowaniu [3,3] sigmatropowemu w temp. wrzenia rozpuszczalnika i w atmosferze gazu obojętnego. Po 1.5 godz. (gdy na TLC zaobserwowano zanik substratu, a powstały dwa mniej polarne izomery ditiowęglanu) wkroplono wodorek tri-*n*-butylocynowy (1.5 równ., 20 mL, 76 mmol) oraz dodano katalityczną ilość AIBN (100 mg). Po 2 godz. w temp. wrzenia mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pok.,

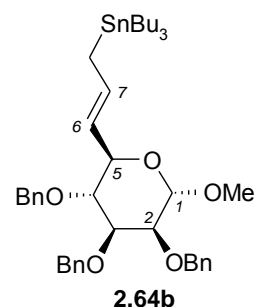
odparowano toluen. Bezbarwny oleisty produkt **2.64b** (28 g, 72 %) wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując mieszaninę rozpuszczalników heksan – eter dietylowy 95:5.

2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8-trideoksy-8-(tri-*n*-butylo)cyno- α -D-manno-okt-6(*E*)-enopiranozyd metylowy (2.64b**):⁸⁶**

Widmo NMR wykonano dla mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Poniżej podano sygnały odpowiadające głównemu izomerowi *E* (**2.64b**):

¹H NMR (400 MHz) δ : 7.25-7.32 (15H, 3 \times C₆H₅), 5.97 (dt, $J_{6,8}$ 8.8, $J_{6,7}$ 15.1, H-7), 5.39 (dd, $J_{5,6}$ 7.9, H-6), 4.81-4.58 (7H, 3 \times OCH₂Ph i H-1), 3.92 (1H, m, H-5), 3.83 (dd, $J_{2,3}$ 3.2, $J_{3,4}$ 9.5, H-3), 3.76 (1H, m, H-2), 3.70 (~t, $J_{3,4} = J_{3,5}$ 9.5, H-4), 3.28 (3H, s, OCH₃), 1.80 (2H, m, oba H-8);

¹³C NMR (100 MHz) δ : 138.80, 138.73, 138.42 (3 \times C_{ipso}), 135.30 i 122.56 (C-6 i C-7), oraz 127.35-128.28 (Ar), 98.95 (C-1), 79.85, 79.26, 74.89, 73.44 (C-2, C-3, C-4, C-5), 74.83, 72.71, 72.45 (3 \times OCH₂Ph), 54.41 (OCH₃), 29.08(1), 27.82(2), 27.29(1) i 26.83(2), [Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], 17.50 (C-8), 13.69(1) i 13.59(2) [Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], 9.23(3) [Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃].



4.3. WYKORZYSTANIE ZWIĄZKU CYNOORGANICZNEGO DO SYNTEZY UKŁADÓW BICYKLICZNYCH

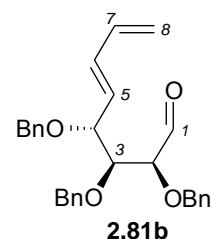
4.3.1. Reakcja fragmentacji związku allilocynowego prowadząca do dieno-aldehydu

Do mieszanego roztworu cukrowej pochodnej allilocynowej **2.64b** (4.4 g, 5.7 mmol) w bezwodnym CH₂Cl₂ (45 mL), w atmosferze gazu obojętnego wkroplono roztwór kompleksu ZnCl₂•Et₂O w CH₂Cl₂ (2.2 M w CH₂Cl₂, 1.7 równ., 4.5 mL, 9.9 mmol). Po 2 godz. dodano wodę (30 mL), produkt ekstrahowano CH₂Cl₂, a połączone fazy organiczne osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Dieno-aldehyd **2.81b** (2.4 g, 95 %) eluowano układem heksan – octan etylu 95:5.

2(S),3(S),4(R)-Tribenzyloksy-okta-5(E),7-dienal (2.81b):⁸⁶

¹H NMR (400 MHz) δ: 9.62 (d, *J*_{1,2} 1.5, H-1), 7.28-7.31 (15H, 3 × C₆H₅), 6.26-6.40 (2H, m), 5.67 (1H, m) – H-5, H-6 i H-7, 5.26 (1H, m) i 5.16 (1H, m) – oba H-8, 4.38-4.68 (6H, 3 × OCH₂Ph), 4.14 (dd, *J*_{3,4} 5.8, *J* 7.8, H-4), 4.06 (dd, *J*_{2,3} 3.7, H-2), 3.87 (dd, H-3);

¹³C NMR (100 MHz) δ: 201.71 (C-1), 138.06, 137.79 i 137.26 (3 × C_{ipso}), 135.95, 135.34 i 130.32 (C-5, C-6 i C-7), 118.55 (C-8), 83.65, 82.96 i 79.67 (C-2, C-3 i C-4), 74.11, 72.81 i 70.76 (3 × OCH₂Ph).



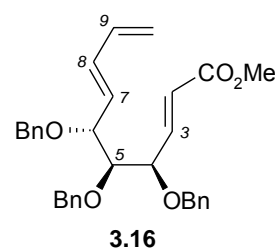
4.3.2. Reakcja Wittiga związku 2.81b

Reakcję dieno-aldehydu **2.81b** (4.58 mg, 10.4 mmol) przeprowadzono wg procedury przedstawionej w punkcie 4.2.3. i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Eluując układem heksan – octan etylu 98:2 uzyskano trieno-ester **3.16** z wydajnością 71 % (3.66 g).

Ester metylowy kwasu 4(R),5(S),6(R)-tribenzyloksy-deka-2(E),7(E),9-trienowego (3.16):⁶⁶

¹H NMR (200 MHz) δ : 7.18-7.33 (15H, 3 \times C₆H₅), 7.03 (1H, dd), 6.20-6.41 (2H, m), 6.10 (1H, dd), 5.63 (1H, m), 5.20 (2H, m) – sygnały dla H-2, H-3, H-7, H-8, H-9 i obu H-10, 4.20-4.64 (6H, 3 \times OCH₂Ph), 4.11 (2H, m) i 3.58 (1H, m) – sygnały dla H-4, H-5 i H-6, 3.74 (3H, s, OCH₃)

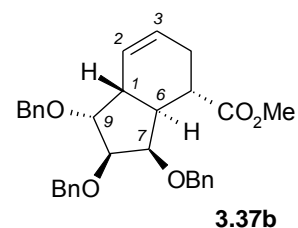
¹³C NMR (50 MHz) δ : 166.33 (CO₂Me), 145.98 (C-2), 138.17, 137.79, 137.67 (3 \times C_{ipso}), 136.02, 134.37, 130.85 i 122.97 (C-3, C-7, C-8 i C-9), 127.58-128.41 (Ar), 118.03 (C-10), 83.67, 79.21, 78.17 (C-4, C-5 i C-6), 74.98, 71.26, 70.57 (3 \times OCH₂Ph), 51.52 (OCH₃).

**4.3.3. Reakcja Dielsa-Aldera prowadzona pod wysokim ciśnieniem**

Trien **3.16** (1.27 g, 2.6 mmol) rozpuszczono w mieszaninie bezwodnych rozpuszczalników toluen - benzen 4:1 (10 mL) i po przeniesieniu do aparatury wysokociśnieniowej¹⁰³ poddano działaniu ciśnienia 1 GPa przez 2 doby. Po zdjęciu mieszaniny reakcyjnej z prasy i odparowaniu rozpuszczalników otrzymano mieszaninę dwóch izomerycznych produktów cyklizacji **3.37b** i **3.37a** (wydajność sumaryczna 95 %, 1.21 g), które bez rozdzielania poddano reakcji redukcji.

Dla głównego izomeru: **1(R),5(S),6(S),7(R),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzyloksy-5-metoksykarbonylobicyklo[4,3,0]non-2-en (3.37b):⁹¹**

¹H NMR (200 MHz) δ : 5.91 (1H, m) i 5.62 (1H, m) – H-2 i H-3, 4.42-4.80 (6H, 3 \times OCH₂Ph), 4.27 (1H, ~t) i 3.99 (2H, m) – H-7, H-8 i H-9, 3.63 (3H, s, OCH₃), 2.98 (1H, ddd), 2.83 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.09-2.33 (2H, m) – H-1, H-5, H-6 i oba H-4).



¹³C NMR (50 MHz) δ : 175.52 (CO₂Me), 138.79, 138.43, 138.06 (3 \times C_{ipso}), 126.12-128.35 (Ar, C2 i C3), 88.89, 82.52, 77.79 (C7, C8, C9), 74.04, 72.16, 71.25 (3 \times OCH₂Ph), 51.52 (OCH₃), 43.72, 42.33, 40.10 (C1, C5 i C6), 29.73 (C4).

4.3.4. Redukcja estru

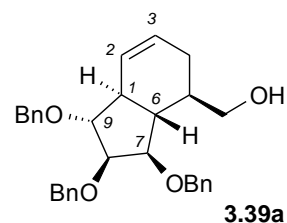
Do zawiesiny LiAlH_4 (1.5 równ., 137.4 mg, 3.62 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (10 mL) mieszanej w temp. 0°C wkroplono roztwór izomerycznych estrów **3.37b** i **3.37a** (1.2 g, 2.41 mmol) w bezw. THF (5 mL). Następnie usunięto łaźnię chłodzącą i po 2 godz. mieszania w temperaturze pokojowej wylano do nasyconego roztworu NaHCO_3 z lodem. Produkty ekstrahowano octanem etylu. Zebrane warstwy organiczne osuszono i odparowano rozpuszczalniki. Produkty rozdzielono na drodze chromatografii kolumnowej. Alkohol **3.39a** (101 mg, 9 %) eluowano układem heksan – octan etylu 9:1, a **3.39b** (875 mg, 78 %) układem 85:15.

1(S),5(R),6(R),7(R),8(S),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-5-hydroksymetylobicyklo[4,3,0]non-2-en (3.39a):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 493.23493], otrzymano: 493.23464.

^1H NMR (500 MHz) δ : 7.25-7.38 (15H, $3 \times \text{C}_6\text{H}_5$), 5.91 (m, H-2), 5.64 (m, H-3), 4.37-4.74 (6H, $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.07 (dd, J 2.1, 6.4, H-8), 3.82 (dd, J 6.4, 10.7, H-7 lub H-9), 3.76 (dd, J 2.0, 9.3, H-7 lub H-9), 3.57 (dd, J 2.8, J_{gem} 11.9, jeden z CH_2OBn), 3.41 (dd, J 5.8, J_{gem} 11.9, jeden z CH_2OBn), 2.20 (m, H-1 lub H-6), 2.09 (m, jeden z H-4), 1.92 (q, J 11.2, H-1 lub H-6), 1.83 (m, jeden z H-4 i H-5);

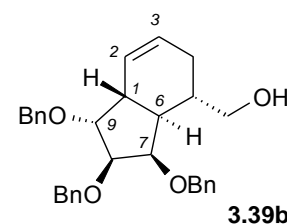
^{13}C NMR (125 MHz) δ : 138.10, 137.73, 136.63 ($3 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 127.66-128.56 (Ar, C-3), 127.24 (C-2), 87.01 i 80.26 (C-7, C-9), 81.16 (C-8), 72.10, 71.96, 71.18 ($3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 65.81 (CH_2OBn), 45.76 i 44.68 (C-1, C-6), 41.52 (C-5), 29.19 (C-4);



1(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-5-hydroksymetylobicyklo[4,3,0]non-2-en (3.39b):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 493.23493], otrzymano: 493.23464.

^1H NMR (500 MHz) δ : 7.23-7.36 (15H, $3 \times \text{C}_6\text{H}_5$), 5.90 (m, H-2), 5.66 (m, H-3), 4.46-4.96 (6H, $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.22 (m, H-8), 4.01 (m, H-7 i H-9), 3.53 (dd, J 5.3, J_{gem} 10.5, jeden z CH_2OBn), 3.46 (dd, J 5.5, J_{gem} 10.5, jeden z CH_2OBn), 2.91 (m, H-1), 2.21 (m, jeden z H-4), 2.18 (m, H-5), 1.86 (m, jeden z H-4), 1.76 (m, H-6);



^{13}C NMR (125 MHz) δ : 127.41-128.38 (Ar, C-3), 126.47 (C-2), 89.97 i 82.77 (C-8, C-9), 77.97 (C-7), 73.72, 72.38, 71.50 ($3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 66.41 (CH_2OBn), 44.75 i 44.68 (C-6), 43.36 (C-1), 36.56 (C-5), 29.29 (C-4);

4.3.5. Benzylowanie (metoda PTC)

Do energicznie mieszanego roztworu alkoholu **3.39b** (1.86 g, 3.94 mmol) w CH_2Cl_2 (60 mL), THF (20 mL) i 50 % NaOH_{aq} (40 mL) dodano chlorek benzylu (10 równ., 39.40 mmol, 4.5 mL) oraz bromek tetrabutylamoniowy (1 równ., 3.94 mmol, 1.27 g). Po 48 godzinach energicznego mieszania rozdzielono fazy. Warstwę organiczną przemyto wodą aż do jej zneutralizowania, a wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone fazy organiczne wysuszono, odparowano rozpuszczalniki, a produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 98:2) uzyskując **3.40b** (1.84 g (83 %) jako amorficzne ciało stałe.

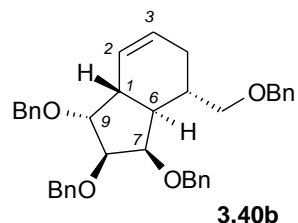
1(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-benzylloksymetylobicyklo

[4.3.0]non-2-en (**3.40b**):

$[\alpha]_{\text{D}} = +46.2$;

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 583.28188], otrzymano: 583.28072.

^1H NMR (500 MHz) δ : 5.89 (dd, $J_{1,2}$ 1.6, $J_{2,3}$ 10.0, H-2), 5.66 (m, H-3), 4.36-4.80 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.04 (dd, $J_{6,7}$ 3.4, $J_{7,8}$



4.6, H-7), 3.99 (dd, $J_{8,9}$ 2.1, $J_{1,9}$ 6.7, H-9), 3.96 (dd, H-8), 3.40 (dd, J 3.9, J_{gem} 9.1, jeden z CH_2OBn), 3.27 (dd, J 6.2, jeden z CH_2OBn), 2.92 (m, H-1), 2.34 (m, H-5), 2.30 (m, H_B -4), 2.02 (m, H_A -4), 1.78 (ddd, J 11.1, J 14.2, H-6).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 139.22, 138.71, 138.65, 138.27 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 127.43-128.33 (Ar), 127.7 (C-3), 126.2 (C-2), 90.3 (C-8), 83.0 (C-9), 77.6 (C-7), 73.2 (CH_2OBn), 73.7, 73.0, 72.2 i 71.5 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 44.3 (C-6), 43.1 (C-1), 34.1 (C-5), 29.9 (C-4).

NOESY: H-1/ H_B -4, H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-3, H-3/ H_A -4, H-3/ H_B -4, H_A -4/H-6, H-6/H-7, H-6/H-8, H-8/H-9;

NOE: H-1: H_B -4/H-5 4.0 %, H-9 (9.0 %); H-2: H-1 (4.0 %), H-3 (7.0 %), H-9 (1.1 %); H-6: H-7 (3.5 %), H-8 (3.5 %).

Anal. El. dla $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_4$: obliczono: C 81.40, H 7.19; oznaczono: C 81.37, H 7.21.

- Analogicznie przeprowadzono reakcję alkoholu **3.39a** (261 mg, 555 mmol) otrzymując **3.40a** (167 mg 54 %) oraz nie przereagowany substrat (27 mg, 10 %).

1(S),5(S),6(S),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-5-benzyloksymetylobicyklo[4.3.0]non-2-en (3.40a):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{38}H_{40}O_4Na (M+Na^+)] = 583.28188$, otrzymano: 583.28072.

$[\alpha]_D +62.9$;

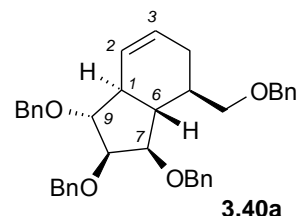
1H NMR (600 MHz) δ : 5.91 (dd, $J_{1,2}$ 2.1, $J_{2,3}$ 10.0, H-2), 5.67

(m, H-3), 4.33-4.69 (8H, $4 \times OCH_2Ph$), 3.99 (dd, J 2.9, 6.8, H-8), 3.86 (dd, J 4.5, J_{gem} 9.3, jeden z CH_2OBn), 3.70-3.74 (2H, m, H-7 i H-9), 3.33 (~t, J 9.3, jeden z CH_2OBn), 2.48 (m, jeden z H-4), 2.13 (m, H-1), 2.05 (m, H-5), 1.87 (m, jeden z H-4), 1.82 (m, H-6);

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.77, 138.28, 138.16, 138.15 ($4 \times C_{ipso}$), 127.39-128.47 (Ar, C-3), 126.97 (C-2), 87.23 i 80.68 (C-7, C-9), 81.60 (C-8), 73.92 (CH_2OBn), 73.00, 72.17, 72.02, 71.59 ($4 \times OCH_2Ph$), 45.04 (C-6), 44.19 (C-1), 39.69 (C-5), 31.50 (C-4);

NOESY: H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-8, H-2/H-3, H-3/oba H-4, H_A -4/H-5;

Anal. El. dla $C_{38}H_{40}O_4$: obliczono: C 81.40, H 7.19; oznaczono: C 81.39, H 7.08.



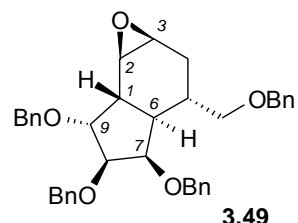
4.3.6. Epoksydowanie wiązania podwójnego w związku 3.40b

Do roztworu olefiny **3.40b** (1.00 g, 1.78 mmol) w chlorku metylenu (25 mL) dodano kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (55 %, 1.3 równ., 730 mg). Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej dodano 2 % roztwór wodny NaOH (ok. 8 mL). Produkty ekstrahowano CH_2Cl_2 . Połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozdzielono stosując wysokosprawną chromatografię kolumnową. Eluując mieszaniną heksan – octan etylu 85:15 wyizolowano najpierw epoksyd **3.49** (503 mg, 49 %), a następnie **3.50** (402 mg, 39 %).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2,3-epoksybicyklo[4.3.0]nonan (3.49):

$[\alpha]_D +43.9;$

HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{38}H_{40}O_5Na (M+Na^+) = 599.27680]$, otrzymano: 599.27527.



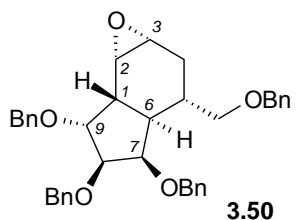
1H NMR (500 MHz) δ : 4.29-4.80 (8H, $4 \times OCH_2Ph$), 4.11 (dd, $J_{8,9}$ 1.8, $J_{1,9}$ 7.0, H-9), 3.92 (m, H-8), 3.91 (m, H-7), 3.46 (d, $J_{2,3}$ 3.9, H-2), 3.27 (2H, ~d, CH_2OBn), 3.18 (m, H-3), 2.42 (dd, $J_{1,6}$ 13.9, H-1), 2.24 (dd, $J_{4,5}$ 4.8, J_{gem} 15.0, H_{eq-4}), 1.89 (m, H-5), 1.74 (ddd, $J_{3,4}$ 2.5, $J_{4,5}$ 11.4, H_{ax-4}), 1.54 (ddd, $J_{6,7}$ 3.0, $J_{5,6}$ 10.9, H-6); ^{13}C NMR (125 MHz) δ : 89.90 (C-8), 82.62 (C-9), 76.48 (C-7), 73.61, 72.91, 72.32, 71.46 ($4 \times OCH_2Ph$), 71.88 (CH_2OBn), 53.43 (C-3), 52.77 (C-2), 43.15 (C-6), 42.94 (C-1), 31.43 (C-5), 28.61 (C-4).

NOESY (wybrane): H-1/H-9, H-6/H-7 i/lub H-8.

1(S),2(S),3(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2,3-epoksybicyklo[4.3.0]nonan (3.50):

$[\alpha]_D +35.3;$

HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{38}H_{40}O_5Na (M+Na^+) = 599.27680]$, otrzymano: 599.2773.



1H NMR (500 MHz) δ : 4.27-4.87 (8H, $4 \times OCH_2Ph$), 4.14 (dd, $J_{8,9}$ 2.8, $J_{1,9}$ 7.1, H-9), 3.91-3.94 (2H, m, H-7 i H-8), 3.70 (d, $J_{2,3}$ 4.1, H-2), 3.26 (dd J 4.2, J_{gem} 9.0, jeden z CH_2OBn), 3.11 (dd, J 6.8, jeden z CH_2OBn), 3.08 (dd, $J_{3,4eq}$ 4.7, H-3), 2.67 (dd, $J_{1,6}$ 12.9, H-1), 2.14 (m, H_{eq-4}), 2.00 (m, H-5), 1.86 (m, H-6), 1.78 (dd, $J_{4,5}$ 10.6 J_{gem} 15.6, H_{ax-4}); ^{13}C NMR (125 MHz) δ : 83.11 (C-9), 90.49 i 77.46 (C-7 i C-8), 73.61, 72.98, 72.85, 72.30, 71.75 ($4 \times OCH_2Ph$ i CH_2OBn), 52.65 (C-2), 50.25 (C-3), 43.99 (C-1), 39.07 (C-6), 32.98 (C-5), 27.30 (C-4).

NOESY (wybrane): H-1/H-2, H-1/H-9, H-3/ H_{eq-4} , H-6/H-7 i/lub H-8.

4.3.7. Otwieranie pierścienia oksiranowego**a. Reakcja epoksydu 3.49 z wodą**

Do schłodzonego do 0 °C roztworu **3.49** (70 mg, 121.4 μmol) w acetonie (10 mL) z dodatkiem wody (0.5 mL) dodano HClO₄ (3 krople 35 % roztworu wodnego). Mieszano 30 min. w temp. 0 °C, a następnie dodano roztwór Na₂CO_{3(aq)} i rozdzielono fazy między wodę a (10 mL) a octan etylu (15 mL). Fazę organiczną oddzielono, osuszono, zateżono, a produkty wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (hexan – octan etylu 84:16 i 36:24) uzyskując **3.51** (44 mg, 61 %) i **3.52** (20 mg, 28 %).

b. Reakcja epoksydu 3.50 z wodą

Reakcja epoksydu **3.50** (40 mg, 0.07 mmol) prowadzona w tych samych warunkach jak opisano w punkcie 4.3.7.a. dała diol **3.51** z wydajnością 65 %.

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2,3-dihydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.51):

[α]_D -1.3;

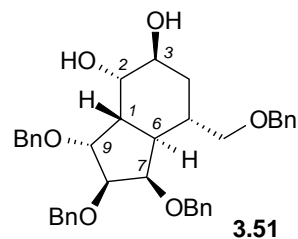
HR-MS (ESI) *m/z*: obliczono [C₃₈H₄₂O₆Na (M+Na⁺) = 617.28736], otrzymano: 617.28444.

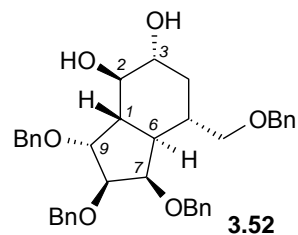
¹H NMR (500 MHz) δ: 4.38-4.75 (8H, 4 × OCH₂Ph), 4.26 (dd, *J*_{8,9} 3.8, *J*_{1,9} 8.3, H-9), 4.12 (~t, H-2), 4.05 (~t, H-7), 3.92

(dd, *J*_{2,3} 2.9, *J*_{3,4} 6.0, H-3), 3.86 (~t, H-8), 3.32 (dd, *J* 4.7, *J*_{gem} 9.1, jeden z CH₂OBn), 3.24 (dd, *J* 6.0, jeden z CH₂OBn), 2.65 (ddd, *J*_{1,2} 2.2, *J*_{1,6} 13.7, H-1), 2.25 (m, H-5), 2.00 (ddd, *J*_{6,7} 3.0, *J*_{5,6} 10.9, H-6), 1.71-1.74 (2H, m, H-4);

¹³C NMR (125 MHz) δ: 90.52 (C-8), 85.80 (C-9), 76.91 (C-7), 73.47, 73.30, 73.04, 72.19, 72.01 (4 × OCH₂Ph i CH₂OBn), 70.39 (C-2), 69.59 (C-3), 41.14 (C-1), 40.13 (C-6), 31.63 (C-5), 31.40 (C-4).

NOESY (wybrane): H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-6/H-7, H-6/H-8.



1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-benzylloksymetylo-2,3-dihydroksy bicyklo[4.3.0]nonan (3.52):[α]_D +33.8;HR-MS (ESI) *m/z*: obliczono [C₃₈H₄₂O₆Na (M+Na⁺) = 617.28736], otrzymano: 617.28769.¹H NMR (500 MHz) δ : 4.44-4.76 (8H, 4 \times OCH₂Ph), 4.12 (dd, *J*_{8,9} 3.0, *J*_{1,9} 7.5, H-9), 3.99 (~t, H-7), 3.91 (~t, H-8), 3.60 (~t, H-2), 3.54 (ddd, *J*_{3,4eq} 4.4, *J*_{2,3} 8.7, *J*_{3,4ax} 12.6, H-3), 3.29 (dd, *J*4.4, *J*_{gem} 9.1, jeden z CH₂OBn), 3.19 (dd, *J* 5.9, jeden z CH₂OBn), 2.24 (ddd, *J*_{1,2} 10.4, *J*_{1,6} 13.2, H-1), 2.10 (ddd, *J*_{3,4eq} = *J*_{4eq,5} 4.3, *J*_{gem} 12.7, H_{eq}-4), 2.02 (m, H-5), 1.63 (ddd, *J*_{6,7} 3.2, *J*_{5,6} 10.9, H-6), 1.30 (m, H_{ax}-4);¹³C NMR (125 MHz) δ : 90.17 (C-8), 81.91 (C-9), 70.01 (C-7), 74.78 i 74.72 (C-2 i C-3), 73.57, 73.10, 72.25, 71.50 (4 \times OCH₂Ph), 72.47 (CH₂OBn), 47.59 (C-1), 45.45 (C-6), 35.91 (C-4), 34.56 (C-5).NOESY (wybrane): H-1/H-3, H-1/H-9, H-2/H_{ax}-4, H-2/H-6, H-3/H_{eq}-4, H-3/H-5, H-6/H_{ax}-4, H-6/H-7, H-6/H-8.**c. Reakcja epoksydu 3.49 z azydkiem sodu**

Do roztworu epoksydu **3.49** (105 mg, 0.18 mmol) w mieszaninie rozpuszczalników: THF (3.5 mL), etanol (10 mL) i woda (3 mL) dodano NaN₃ (1.25 mmol, 81 mg) i NH₄Cl (1.55 mmol, 83 mg). Po 20 godzinach mieszania w temp. wrzenia zawartość kolby schłodzono do temp. pok., rozcieńczono octanem etylu (10 mL), przemyto wodą (10 mL), solanką i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników produkty rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu, 92:8, 84:16 a później 60:40) otrzymując: **3.55** (16 mg, 14 %), **3.54** (25 mg, 22 %), oraz diol **3.51** (15 mg, 14 %).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-2-Azydo-7,8,9-tribenzylloksy-5-benzylloksymetylo-3-hydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.54):[α]_D +6.5;HR-MS (ESI) *m/z*: obliczono [C₃₈H₄₁N₃O₅Na (M+Na⁺) = 642.29384], otrzymano: 642.29110.

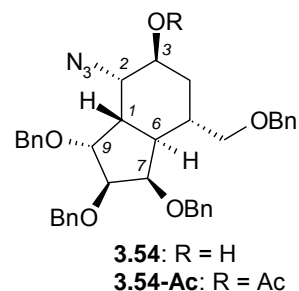
Produkt ten był dalej charakteryzowany w postaci octanu **3.54-Ac**:

^1H NMR (500 MHz) δ : 4.98 (dd, $J_{2,3}$ 3.0, $J_{3,4}$ 6.3, H-3), 4.35-4.75 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.18 (dd, $J_{8,9}$ 5.2, $J_{1,9}$ 9.3, H-9), 3.98 (~t, H-7), 3.88 (dd, $J_{7,8}$ 3.6, H-8), 3.84 (~t, H-2), 3.25 (dd, J 4.3, J_{gem} 9.1, jeden z CH_2OBn), 3.14 (dd, J 6.1, jeden z CH_2OBn), 2.60 (ddd, $J_{1,2}$ 2.3, $J_{1,6}$ 13.1, H-1), 2.10 (m, H-5), 2.04 (3H, s, CH_3CO), 1.92 (ddd, $J_{6,7}$ 3.0, $J_{5,6}$ 8.8, H-6), 1.81 (m, jeden z H-4), 1.63 (ddd, $J_{4,5}$ 12.6, J_{gem} 15.0, jeden z H-4);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 169.97 (CH_3CO), 91.04 (C-8), 82.51 (C-9), 76.52 (C-7), 73.41, 73.16, 72.53, 72.37 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ i CH_2OBn), 71.39 (C-3), 60.34 (C-2), 40.84 (C-1), 40.34 (C-6), 32.87 (C-5), 28.85 (C-4), 21.33 (CH_3CO);

NOESY (wybrane): H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-6/H-7, H-6/H-8;

IR ν cm^{-1} (film): 2114 (silne, $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$).



1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-3-Azydo-7,8,9-tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2-hydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.55)

$[\alpha]_{\text{D}} +23.7$;

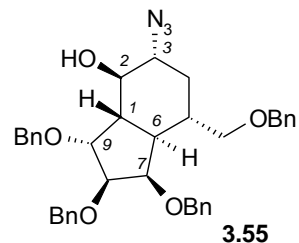
HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 642.29384], otrzymano: 642.291460.

^1H NMR (500 MHz) δ : 4.33-4.78 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.12 (dd, $J_{8,9}$ 2.8, $J_{1,9}$ 7.2, H-9), 3.95 (~t, H-7), 3.90 (~t, H-8), 3.66 (~t, H-2), 3.32 (ddd, $J_{3,4\text{eq}}$ 4.7, $J_{2,3}$ 9.3, $J_{3,4\text{ax}}$ 13.9, H-3), 3.28 (dd, J 4.0, J_{gem} 9.1, jeden z CH_2OBn), 3.15 (dd, J 6.1, jeden z CH_2OBn), 2.25 (ddd, $J_{1,2}$ 10.6, $J_{1,6}$ 17.9 H-1), 2.14 (m, $\text{H}_{\text{eq-4}}$), 2.01 (m, H-5), 1.60 (m, H-6), 1.32 (m, $\text{H}_{\text{ax-4}}$);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 89.87 (C-8), 81.77 (C-9), 76.87 (C-7), 73.65, 73.15, 72.29, 71.92 i 71.68 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ i CH_2OBn), 73.03 (C-2), 65.91 (C-3), 48.36 (C-1), 44.72 (C-6), 34.93 (C-5), 33.67 (C-4);

NOESY (wybrane): H-1/H-3, H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-6, H-3/H-5, H-6/H-7;

IR ν cm^{-1} (film): 2100 (silne, $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$).



d. Reakcja epoksydu 3.50 z azydkiem sodu

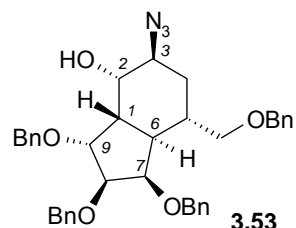
Do roztworu epoksydu **3.50** (62 mg, 0.108 mmol) w mieszaninie rozpuszczalników: THF (2 mL), etanol (4 mL) i woda (0.5 mL) dodano NaN₃ (1.3 równ., 0.140 mmol, 9 mg) i NH₄Cl (1.5 równ., 0.170 mmol, 9 mg). Po 20 godzinach mieszania w temp. wrzenia, zawartość kolby schłodzono do temp. pok., rozcieńczono octanem etylu (10 mL), przemyto wodą (4 mL), solanką, osuszono i odparowano rozpuszczalniki. Produkt **3.53** (45 mg, 67 %) wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu, 96:4).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-3-Azydo-7,8,9-tribenzyloksi-5-benzyloksymetylo-2-hydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.53):

[α]_D -7.4;

HR-MS (ESI) *m/z*: obliczono [C₃₈H₄₁N₃O₅Na (M+Na⁺) = 642.29384], otrzymano: 642.29403.

¹H NMR (500 MHz) δ: 4.28-4.67 (8H, 4 × OCH₂Ph), 4.17 (dd, *J*_{8,9} 3.6, *J*_{1,9} 8.2, H-9), 4.06 (m, H-2), 3.96 (~t, H-7), 3.78 (~t, H-8), 3.73 (m, H-3), 3.22 (dd, *J* 4.4, *J*_{gem} 9.2, jeden z



CH₂OBn), 3.14 (dd, *J* 5.7, jeden z CH₂OBn), 2.46 (ddd, *J*_{1,2} 1.4, *J*_{1,6} 13.6, H-1), 2.07 (m, H-5), 1.95 (m, H-6), 1.73 (2H, m, H-4);

¹³C NMR (125 MHz) δ: 90.25 (C-8), 85.60 (C-9), 76.66 (C-7), 73.55, 73.02, 72.27, 72.07 (4 × OCH₂Ph), 72.67 (CH₂OBn), 68.54 (C-2), 61.09 (C-3), 41.40 (C-1), 39.74 (C-6), 32.26 (C-5), 28.00 (C-4).

NOESY (wybrane): H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-6/H-7, H-6/H-8.

e. Reakcja epoksydu 3.50 z (PhSe)₂

Do difenyloselenenu (70 mg, 0.23 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym etanolu (6 mL), dodano porcjami borowodorek sodu (17 mg, 0.46 mmol) i mieszano do zaniku żółtego zabarwienia (ok. 1 godz.). Następnie wkroplono roztwór epoksydu **3.50** (130 mg, 0.23 mmol) w THF (2 mL) i przez kolejne 5 godzin utrzymywano mieszaninę w temp. wrzenia. Po schłodzeniu jej do 5 °C dodano nadtlenek wodoru (30 % roztwór wodny, 0.75 mL) i mieszano 24 godz. w temp. pok. Po tym czasie dodano nasycony roztw. Na₂CO₃ (6 mL), następnie wodę (20 mL), rozdzielono fazy, a produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 × 15 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką,

odparowano rozpuszczalniki i wyizolowano produkt na drodze HPLC (heksan – octan etylu, 84:16), aby otrzymać alkohol **3.72** (48 mg; 37 %) w postaci bezbarwnego oleju.

1(R),2(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-benzylloksymetylo-2-hydroksybicyklo[4.3.0]non-3-en (3.72):

$[\alpha]_D -29.6;$

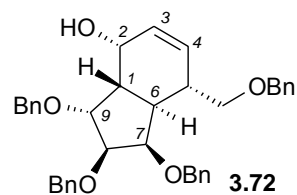
HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{38}H_{40}O_5Na (M+Na^+)]$
= 599.2768], otrzymano: 599.27974.

1H NMR (500 MHz) δ : 5.91 (ddd, $J_{2,3}$ 5.2, $J_{3,5}$ 2.5, $J_{3,4}$ 9.9, H-3), 5.83 (dd, $J_{4,5}$ 1.8, H-4), 4.47-4.79 (8H, $4 \times OCH_2Ph$), 4.48 (m, H-2), 4.43 (dd, $J_{8,9}$ 5.8, $J_{1,9}$ 9.7, H-9), 4.15 (~t, H-7), 3.96 (dd, $J_{7,8}$ 3.5, H-8), 3.40 (2H, m, CH_2OBn), 2.77 (m, H-5), 2.38 (ddd, $J_{1,2}$ 2.9, $J_{1,6}$ 13.2, H-1), 2.17 (ddd, $J_{6,7}$ 2.8, $J_{5,6}$ 10.5, H-6);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 139.04, 138.42, 137.97, 137.83 ($4 \times C_{ipso}$), 132.57 (C-4), 128.85 (C-3), 90.93 (C-8), 84.65 (C-9), 76.55 (C-7), 72.23-73.34 ($4 \times OCH_2Ph$), 64.59 (C-2), 43.40 (C-1), 38.44 (C-6), 38.05 (C-5).

NOESY: H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-3, H-3/H-4, H-4/H-5, H-6/H-7, H-6/H-8, H-7/H-8.

Anal. El. dla $[C_{38}H_{40}O_5]$ obliczono: C 79.14, H 6.99; oznaczono: C 78.89, H 7.16.



4.3.8. Cis-dihydroksylacja (ogólna procedura)

Odpowiednią olefinę (0.50 mmol) rozpuszczono w mieszaninie rozpuszczalników THF (5 mL), *tert*-butanol (0.5 mL) i woda (0.05 mL), a następnie dodano *N*-tlenek *N*-metylomofroliny (1.2 eq., 0.60 mmol, 70 mg) oraz tetratlenek osmu (0.25 mL ok. 2 % roztworu w *tert*-BuOH). Całość mieszano w temp. pok. do momentu zaniku substratu, co monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie dodano metanol (15 mL) oraz nasycony wodny roztwór $NaHCO_3$, mieszano 30 min. i rozdzielono między wodę (20 mL) i octan etylu (50 mL). Fazę organiczną oddzielono, przemyto wodą (50 mL), solanką (20 mL), osuszono, odparowano rozpuszczalniki, a pozostałość oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej lub HPLC.

- Reakcję związku **3.40b** (400 mg, 0.714 mmol) prowadzono przez 40 godz. otrzymując produkty: **3.43** (318 mg, 75 %) i **3.44** (76 mg, 18 %), które rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan – octan etylu 4:1).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.43):

Ten produkt scharakteryzowano jako diocetan **3.43-Ac₂**:

$[\alpha]_D +55.6$;

HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{42}H_{46}O_8Na (M+Na^+)]$

= 701.30849], otrzymano: 701.30602.

1H NMR (500 MHz) δ : 5.48 (m, H-3), 5.03 (dd, $J_{2,3}$ 3.0, $J_{1,2}$

11.7, H-2), 4.31-4.78 (8H, 4 \times OCH_2Ph), 4.02 (m, H-7), 3.93

(dd, $J_{8,9}$ 1.5, $J_{1,9}$ 6.2, H-9), 3.90 (dd, $J_{7,8}$ 4.8, H-8), 3.26 (dd, J 4.1, J_{gem} 9.1, jeden

z CH_2OBn), 3.15 (dd, J 6.0, jeden z CH_2OBn), 2.75 (ddd, $J_{1,6}$ 13.4, H-1), 2.26 (m, H-5),

2.05 (3H, s, CH_3), 1.99 (m, H_{eq-4}), 1.89 (3H, s, CH_3), 1.71 (ddd, $J_{6,7}$ 3.8, $J_{5,6}$ 11.4, H-6),

1.50 (m, H_{ax-4});

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.40, 170.16 (2 \times CH_3CO), 138.93, 138.38, 138.08, 138.02

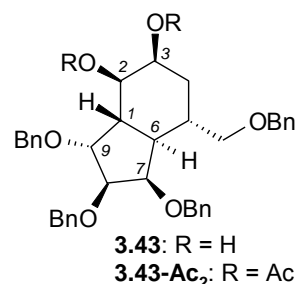
(4 \times C_{ipso}), 88.29 (C-8), 81.31 (C-9), 77.53 (C-7), 73.71, 73.08, 72.24, 72.10, 71.29

(4 \times OCH_2Ph i CH_2OBn), 71.53 (C-2), 69.18 (C-3), 45.10 (C-6), 41.65 (C-1), 32.78

(C-4), 31.21 (C-5), 21.13 i 20.90 (2 \times CH_3);

NOE: H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-3, H-2/ H_{ax-4} , H-2/H-6, H-6/ H_{ax-4} , H-6/H-7, H-6/H-8,

H-7/H-8, H-8/H-9, H-9/H-7.



1(S),2(S),3(R),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-benzyloksymetylo-2,3-dihydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.44):

Produkt scharakteryzowany jako diocetan **3.44-Ac₂**:

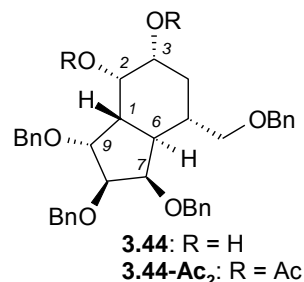
$[\alpha]_D +10.3$;

HR-MS (ESI) m/z : obliczono $[C_{42}H_{46}O_8Na (M+Na^+)] =$

701.30849], otrzymano: 701.31159.

1H NMR (500 MHz) δ : 5.28-5.22 (2H, m, H-2, H-3), 4.40-

4.90 (8H, 4 \times OCH_2Ph), 3.93-3.97 (3H, H-7, H-8, H-9), 3.52



(dd, J 7.7, J_{gem} 9.1, jeden z CH_2OBn), 3.33 (dd, J 5.9, jeden z CH_2OBn), 2.43 (m, H-6), 2.30 (m, H-1), 2.20 (m, H-5), 2.08 (m, jeden z H-4), 2.02 (3H, s, CH_3), 2.00 (3H, s, CH_3), 1.72 (m, jeden z H-4);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.27, 170.17 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 138.70, 138.44, 138.42, 138.37 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 87.54, 87.22, 82.07 (C-7, C-8, C-9), 74.13 (CH_2OBn), 73.43, 72.93, 72.49, 71.98 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.70 (C-2), 79.17 (C-3), 41.80 (C-1), 39.30 (C-6), 32.26 (C-5), 29.19 (C-4), 21.17 i 21.07 ($2 \times \text{CH}_3$).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ : ^1H NMR δ : 5.66 (dd, $J_{2,3}$ 3.1, $J_{1,2}$ 9.0, H-2), 5.52 (m, H-3), 4.30-4.79 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.18 (~t, H-9), 3.90 (~t, $J_{7,8} \sim J_{8,9}$ 4.6, H-8), 3.71 (~t, $J_{6,7} \sim J_{7,8}$ 4.4, H-7), 3.44 (dd, J 7.0, J_{gem} 9.0, jeden z CH_2OBn), 3.31 (dd, J 5.9, jeden z CH_2OBn), 2.50 (ddd, $J_{1,9}$ 4.2, $J_{1,2} \sim J_{1,6} \sim 8.9$, H-1), 2.44 (m, H-6), 2.27 (m, H-5), 2.04 (ddd, $J_{3,4\text{eq}}$ 4.1, $J_{4\text{eq},5}$ 10.0, J_{gem} 14.2, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}$), 1.81 (dd, $J_{3,4\text{ax}}$ 7.0, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}$), 1.77 (3H, s, CH_3), 1.70 (3H, s, CH_3);

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ : 169.73, 169.51 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 139.28, 139.27, 139.21, 139.08 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 87.62 (C-9), 87.13 (C-8), 82.42 (C-7), 74.27 (CH_2OBn), 73.49, 73.04, 72.67, 72.20 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.70 (C-2), 69.17 (C-3), 42.95 (C-1), 39.55 (C-6), 32.95 (C-5), 29.53 (C-4), 20.81 i 20.78 ($2 \times \text{CH}_3$);

NOESY: H-1/H-2, H-1/H-9, H-2/H-3, H-2/H-9, H-3/H-5, H-6/H-7, H-6/H-8, H-7/H-8, H-8/H9.

- Reakcję związku **3.40a** (250 mg, 0.446 mmol) prowadzono przez 40 godz. uzyskując dwa produkty: **3.45** (114 mg, 43 %) i **3.46** (84.5 mg, 33 %), rozdzielone za pomocą HPLC (heksan – octan etylu 7:3).

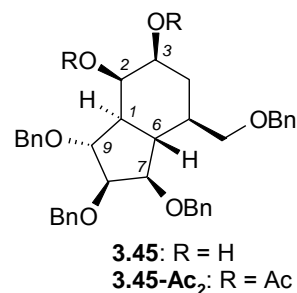
1(R),2(R),3(S),5(S),6(S),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-5-benzyloksymetylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.45):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 617.28736], otrzymano: 617.28785.

Produkt zanalizowano dalej w postaci dioctanu **3.45-Ac₂**:

$[\alpha]_{\text{D}} +21.1$;

^1H NMR (500 MHz) δ : 5.62 (m, H-2), 4.86 (ddd, $J_{2,3}$ 2.9, $J_{3,4\text{eq}}$ 4.8, $J_{3,4\text{ax}}$ 12.3, H-3), 4.31-4.63 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.93 (dd, $J_{8,9}$ 2.7, $J_{7,8}$ 6.5, H-8), 3.88 (dd, J 3.9, J_{gem} 9.5, jeden z CH_2OBn), 3.67 (dd, $J_{1,9}$ 8.8,



H-9), 3.61 (dd, $J_{6,7}$ 10.3, H-7), 3.29 (~t, J 9.3, jeden z $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$), 2.13 (ddd, $J_{4\text{eq},5}$ 4.0, J_{gem} 12.8, $\text{H}_{\text{eq}-4}$), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.04 (m, H-6), 1.98 (3H, s, CH_3), 1.76 (m, H-5), 1.63 (m, H-1), 1.51 (m, $\text{H}_{\text{ax}-4}$);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.48, 170.11 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 138.54, 137.92, 137.86, 137.73 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 82.22 (C-9), 81.23, 81.22 (C-7 i C-8) 71.72-73.06 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ i $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$), 72.11 (C-3), 67.97 (C-2), 46.90 (C-1), 40.62 (C-5), 40.34 (C-6), 29.93 (C-4), 20.93, 20.88 ($2 \times \underline{\text{CH}_3}$);

NOESY: H-1/H-2, H-1/H-3, H-1/H-5, H-1/H-7, H-2/H-3, H-5/H-7, H-6/H-9, H-7/H-8.

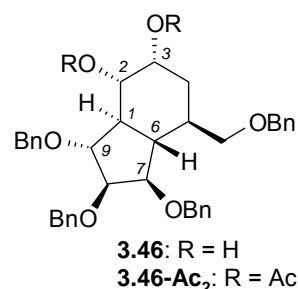
1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-benzylloksymetylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.46):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 617.28736], otrzymano: 617.28775.

Produkt scharakteryzowany dalej jako dioctan **3.46-Ac₂**:

$[\alpha]_{\text{D}} +22.2$;

^1H NMR (500 MHz) δ : 5.39 (m, H-3), 4.92 (dd, $J_{2,3}$ 3.1, $J_{1,2}$ 11.4, H-2), 4.36-4.64 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.90 (dd, $J_{8,9}$ 1.9, $J_{7,8}$ 5.9, H-8), 3.89 (dd, J 3.8, J_{gem} 9.3, jeden z $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$), 3.82 (dd, $J_{1,9}$ 7.9, H-9), 3.74 (dd, $J_{6,7}$ 10.5, H-7), 3.28 (~t, J 9.1,



jeden z $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$), 2.24 (m, $\text{H}_{\text{eq}-4}$), 2.06 (3H, s, CH_3), 2.03 (m, H-1), 1.97 (m, H-5), 1.91 (3H, s, CH_3), 1.85 (m, H-6), 1.38 (ddd, $J_{3,4\text{ax}}$ 2.6, $J_{4\text{ax},5}$ 12.0, J_{gem} 14.8, $\text{H}_{\text{ax}-4}$);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.58, 170.18 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 138.52, 138.07, 137.97, 137.89 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 86.22 (C-9), 81.83 (C-7), 80.45 (C-8), 75.05 (C-2), 71.70-73.09 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ i $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$), 69.27 (C-3), 45.05 (C-6), 43.33 (C-1), 37.18 (C-5), 34.12 (C-4), 21.20, 21.02 ($2 \times \underline{\text{CH}_3}$);

NOESY: H-2/H-3, H-2/ $\text{H}_{\text{ax}-4}$, H-2/H-6, H-2/H-9, $\text{H}_{\text{ax}-4}$ /H-6, $\text{H}_{\text{eq}-4}$ /H-5, H-6/H-9, H-6/ $\underline{\text{CH}_2\text{OBn}}$, H-7/H-1, H-7/H-5.

- Reakcję alkoholu allilowego **3.72** (58 mg, 0.1 mmol) prowadzono 18 godz. otrzymując mieszaninę dwóch izomerów (całkowita wydajność: 44.4 mg, 70 %): 1(S),2(S),3(S),4(S),5(S),6(R),7(R),8(R),9(R)-7,8,9-tribenzylloksy-5-benzylloksymetylo-

2,3,4-trihydroxybicyclo[4.3.0]nonanu (3.73) oraz 1(*S*),2(*S*),3(*R*),4(*R*),5(*S*),6(*R*),7(*R*),8(*R*),9(*R*)-7,8,9-tribenzyloksi-5-benzyloksymetylo-2,3,4-trihydroxybicyclo[4.3.0]nonanu (3.74) w proporcji 5:1 – określonej na podstawie obliczeń całki z pola pików odpowiadającego jednemu z protonów $\underline{\text{CH}}_2\text{OBn}$ przy 3.18 (główny) i 3.15 ppm (drugi izomer) w widmie ^1H NMR wykonanym dla mieszaniny obu izomerów przy 600 MHz i w CDCl_3 .

Dla mieszaniny obu diastereoizomerów (3.73 i 3.74):

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 633.28228], otrzymano: 633.28529.

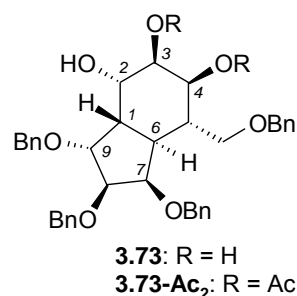
Główny produkt 1(*S*),2(*S*),3(*R*),4(*R*),5(*S*),6(*R*),7(*R*),8(*R*),9(*R*)-7,8,9-tribenzyloksi-5-benzyloksymetylo-2,3,4-trihydroksybicyclo[4.3.0]nonan (3.73)

scharakteryzowano dalej jako dioctan 3.73- Ac_2 :

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.33 (dd, $J_{3,4}$ 3.1, $J_{4,5}$ 11.4, H-4), 5.28 (~t, $J_{2,3}$ 3.5, H-3), 4.36-4.77 (8H, $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.23 (dd, $J_{8,9}$ 3.4, $J_{1,9}$ 8.3, H-9), 4.20 (m, H-2), 4.07 (~t, H-7), 3.95 (~t, $J_{7,8}$ 3.8, H-8), 3.33 (dd, J 3.5, J_{gem} 9.3, jeden z $\underline{\text{CH}}_2\text{OBn}$), 3.19 (dd, J 3.1, jeden z $\underline{\text{CH}}_2\text{OBn}$), 2.60 (ddd, $J_{1,2}$ 1.7, $J_{1,6}$ 13.8, H-1), 2.40 (ddd, $J_{6,7}$ 3.5, $J_{5,6}$ 11.4, H-6), 2.26 (m, H-5), 2.05 (3H, s, CH_3), 1.88 (3H, s, CH_3);

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.79 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 138.81, 138.30, 137.74, 137.25 ($4 \times \text{C}_{\text{ipso}}$), 90.32 (C-8), 85.19 (C-9), 76.40 (C-7), 73.57, 73.20, 72.37, 71.91 ($4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 70.78 (C-3), 69.50 (C-4), 68.61 (C-2), 67.07 ($\underline{\text{CH}}_2\text{OBn}$), 41.66 (C-1), 38.11 (C-6), 36.95 (C-5), 21.04, 20.84 ($2 \times \underline{\text{CH}}_3$);

NOESY: H-1/H-2, H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-3, H-3/H-4, H-4/H-6, H-6/H-7, H-6/H-8, H-7/H-8.



4.3.9. Reakcja acetylowania (ogólna procedura)

Reakcje acetylowania prowadzone były w standardowych warunkach: Ac_2O , Py lub TEA jako zasada, suchy chlorek metylenu jako rozpuszczalnik i DMAP jako katalizator. Wydajność po chromatografii: 80-90 %.

4.3.10. Uwodornienie pochodnych bicyklononanów (ogólna procedura)

Substrat (20 mg) rozpuszczono w mieszaninie octan etylu – etanol 1:1 (5 mL), dodano 10 % pallad na węglu aktywnym (20 mg), następnie dwukrotnie odpowietrzono mieszaninę reakcyjną i poddano reakcji wodorownia do momentu zaniku substratu (monitorując przebieg reakcji za pomocą chromatografii TLC). Następnie przesączono przez celit i odparowano rozpuszczalniki.

- Reakcji wodorownia poddano osobno związki **3.51** (105 mg, 0.177 mmol), **3.43** (125 mg, 0.210 mmol) i **3.46** (90 mg, 0.151 mmol) otrzymując odpowiednio polihydroksylowe produkty **3.79** (30 mg, 73 %), **3.80** (46 mg, 93 %) oraz **3.81** (29 mg, 84 %).

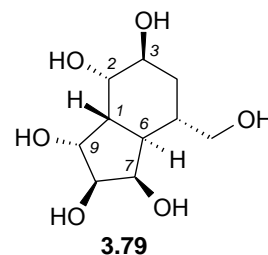
1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-Pentahydroksy-5-hydroksymetylo bicyklo[4.3.0]nonan (3.79)

LR-MS (ESI): m/z : 233.1 [$C_{10}H_{17}O_6$ (M-H)].

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 4.18 (dd, $J_{6,7}$ 4.3, $J_{7,8}$ 5.6, H-7), 4.01 (dd, $J_{8,9}$ 1.3, $J_{1,9}$ 5.4, H-9), 4.00 (1H, m, H-3), 3.89 (dd, H-8), 3.62 (dd, $J_{2,3}$ 3.2, $J_{1,2}$ 4.1, H-2), 3.61 (dd, J 5.2, J_{gem} 10.8, jeden z CH_2OH), 3.52 (dd, J 5.7, jeden z CH_2OH), 2.24 (ddd, $J_{1,6}$ 13.2, H-1), 2.08 (1H, m, H-5), 1.96 (1H, m, H_{eq-4}), 1.49

(ddd, $J_{5,6}$ 11.3, H-6), 1.31 (ddd, $J_{3,4ax}$ 2.4, $J_{4ax,5}$ 12.6, J_{gem} 14.1, H_{ax-4});

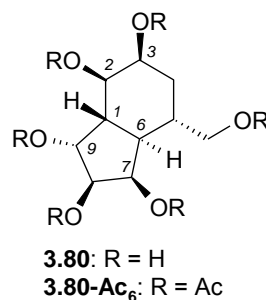
^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 82.23, 78.59, 72.01, 71.70, 71.29, 65.62 (sygnały pochodzące od atomów węgla: C-2, C-3, C-7, C-8, C-9 oraz CH_2OH), 46.59, 44.58, 35.85, 33.89 (sygnały pochodzące od atomów węgla C-1, C-4, C-5 i C-6).

**1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(R),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-Pentahydroksy-5-hydroksymetylo bicyklo[4.3.0]nonan (3.80)**

HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$C_{10}H_{18}O_6Na$ (M+Na⁺) = 257.09956], otrzymano: 257.09863.

Produkt ten scharakteryzowano dalej jako heksaoctan **3.80-Ac₆**:

1H NMR (600 MHz) δ : 5.55 (dd, $J_{6,7}$ 3.7, $J_{7,8}$ 5.2, H-7), 5.40 (m, H-3), 5.29 (dd, $J_{8,9}$ 2.2, $J_{1,9}$ 6.7, H-9), 5.16 (dd, H-8), 4.93 (dd, $J_{2,3}$ 3.12, $J_{1,2}$ 11.6, H-2), 3.98 (dd, J 4.9, J_{gem} 11.39, jeden



z CH_2OAc), 3.92 (dd, J 6.5, J_{gem} 11.4, jeden z CH_2OAc), 2.79 (ddd, $J_{1,6}$ 13.3, H-1), 2.18 (m, H-5), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.94 (m, $\text{H}_{\text{eq-4}}$), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.80 (ddd, $J_{5,6}$ 11.2, H-6), 1.46 (ddd, $J_{3,4}$ 2.5, $J_{4\text{ax},5}$ 12.8, J_{gem} 15.00, $\text{H}_{\text{ax-4}}$);

^{13}C NMR (150 MHz) \square : 170.82, 170.19, 170.00, 169.82, 169.49, 169.23 ($6 \times \text{COCH}_3$), 79.16 (C-8), 74.96 (C-9), 72.15 (C-7), 69.81 (C-2), 68.38 (C-3), 66.23 (CH_2OAc), 45.35 (C-6), 41.73 (C-1), 32.19 (C-4), 30.48 (C-5), 21.07, 20.73, 20.68, 20.64, 20.54, 20.41 ($6 \times \text{CH}_3$);

NOESY: H-1/H-5, H-1/H-9, H-2/H-3, H-2/H-6, H-3/H_{ax-4}, H-3/H_{eq-4}, H_{ax-4}/H_{eq-4}, H_{ax-4}/H-6, H_{eq-4}/H-5, H-6/H-7, H-6/H-8, H-7/H-8, H-8/H-9.

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(R),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-Pentahydroksy-5-hydroksymetylo bicyklo[4.3.0]nonan (3.81)

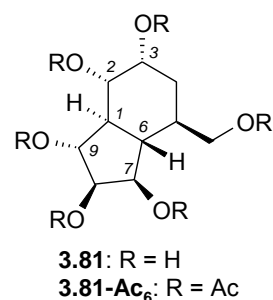
HR-MS (ESI) m/z : obliczono [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 257.09956], otrzymano: 257.09843.

Produkt ten scharakteryzowano dalej jako heksaoctan **3.80-Ac₆**:

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.41 (m, H-3), 5.24 (dd, H-8), 5.09-5.13 (m, 2H, H-7 i H-9), 4.07 (dd, jeden z CH_2OAc), 3.92 (dd, jeden z CH_2OAc), 2.15 (m, H-1), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.06 (m, H-5), 2.05 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 2.01 (s, 3H, CH_3), 1.98 (m, $\text{H}_{\text{eq-4}}$), 1.94 (s, 3H, CH_3), 1.87 (m, H-6), 1.55 (m, $\text{H}_{\text{ax-4}}$);

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.69, 169.94, 169.91, 169.73, 169.62, 169.40 ($6 \times \text{COCH}_3$), 78.14 (C-7 lub C-9), 74.22, 74.15 (C-2 i C-8), 71.95 (C-7 lub C-9), 68.49 (C-3), 65.18 (CH_2OAc), 44.46 (C-6), 40.70 (C-1), 35.14 (C-5), 32.98 (C-4), 21.11, 20.81, 20.68, 20.64, 20.50 i 20.40 ($6 \times \text{CH}_3$);

NOESY: H-1/H-5, H-2/H-3, H-2/H_{ax-4}, H-2/H-6, H-3/H_{ax-4}, H-3/H_{eq-4}, H_{ax-4}/H_{eq-4}, H_{ax-4}/H-6.



5. SUPPLEMENT

Prezentowany w niniejszej rozprawie materiał naukowy został opublikowany w formie artykułów:

- S. Jarosz, A. Błońska, P. Cmoch, „*Synthesis of highly oxygenated bicyclo[4.3.0]nonanes from sugar allyltins: model transformations of the adduct derived from the D-mannose.*” *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 1127;
- Błońska, S. Jarosz,, P. Cmoch, „*Sugar allyltins In the synthesis of carbohydrate mimice. Study on the cis-hydroxylation of the bicycle[4.3.0]nonanes derived from D-mannose.*” *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 2728.

Dodatkowo w trakcie studiów doktoranckich uczestniczyłam w przygotowaniu pracy:

- P. Kwiatkowski, J. Jurczak, A. Lumbroso, A. Błońska, E. Le Grogneć, I. Beaudet, S. Jarosz, J. P. Quintard, „*Addition of gamma-silyloxyallyltins on ethyl glyoxylate: evaluation of the influence of the experimental conditions on the stereochemical course of the reaction.*” *Tetrahedron* **2010**, 66, 1570-1580.

Wyniki mojej pracy prezentowałam na poniższych konferencjach:

- S. Jarosz, A. Błońska „Convenient synthesis of highly oxygenated bicyclo[4.3.0]nonane derivatives from sugar allyltins” – komunikat na konferencji „Sugars as Renewable Materials for the Synthesis of Compounds of Biological Interest” (Klekotki, IX.2006r.);
- S. Jarosz, A. Błońska „Synteza polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu z allilocynowych pochodnych mannozy” – poster na Ogólnopolskim Sympozjum Chemii Organicznej (Łódź, 10 – 12.IV.2008r.);
- S. Jarosz, A. Błońska „Synteza polyhydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu z allilocynowych pochodnych mannozy” - poster prezentowany podczas V Warszawskiego Seminarium Doktorantów Chemików – ChemSession (Warszawa, 15.V.2009r.);
- A. Błońska, S. Jarosz, “Synthesis of polyhydroxylated bicyclo[4.3.0]nanane derivatives from sugar allyltin” – poster, Tenth Tetrahedron Symposium (Paryż, 23-26.VI.2009);
- A. Błońska, S. Jarosz, “Synthesis of polyhydroxylated bicycle[4.3.0]nanane derivatives from sugar allyltin” - poster, XXII Conference on Advances in Organic Synthesis (Karpacz, 8-12.VII.2009).

Stypendia przyznane podczas studiów:

- W 2009 roku otrzymałam Mazowieckie Stypendium Doktoranckie. Stypendium w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego „Regionalne Strategie Innowacyjne i Transfer Wiedzy” finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz ze środków Budżetu Państwa.
- W 2007 uzyskałam Stypendium Naukowo-Badawcze Rządu Francuskiego. Stypendium obejmowało staż badawczy w Laboratorium Syntezy Organicznej na Pracowni Chemii Metaloorganicznej Uniwersytetu w Nantes (Francja).

LITERATURA CYTOWANA

- ¹ a) B.G. Davies, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, *20*, 652-671; b) *Iminosugars as Glycosidases Inhibitors: Nojirimycin and Beyond* Ed. A. Stütz, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) P. Compain, O.R. Martin, *Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications*; John Wiley and Sons: Chichester, **2007**;
- ² a) I. Robina, A.J. Moreno-Vargas, A.T. Carmona, P. Vogel, *Current Drug Metabolism* **2004**, *5*, 329; b) B. Ganem „*Glycomimetics that Inhibit Carbohydrate Metabolism*” w *Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods*, Ed. Y. Chapleur, Wiley, Weinheim **1998**, str. 239-258;
- ³ a) M. Lang, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 768-776; b) D.C. Billington, F. Perron-Sierra, L. Picard, S. Beaubras, J. Duhault, J. Espinal, S. Challal, “*Conduritols and Analogues as Insulin Modulators*”, w „*Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods*” Ed. Yves Chapleur **1998**, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, str. 433-442; c) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem* **1990**, *48*, 319-384;
- ⁴ M.J. Berridge, R.F. Irvine, *Nature* **1989**, *341*, 197-2005; K. Hinterding, D. Alonso-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 688-749;
- ⁵ O. Ariona, A.M. Gómez, J.C. López, J. Plumet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919-2036; S.-H. Yu, S.-K. Chung, *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 2729-2747;
- ⁶ a) G. Mehta, S.S. Ramesh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1987-1990; b) G. Mehta, D.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9137-9140;
- ⁷ a) P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2969-2978; b) A.A. Bell, L. Pickering, A.A. Watson, R.J. Nash, R.C. Griffiths, M.G. Jones, G.W.J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8561-9564; c) H. Yoda, T. Nakajima, K. Takabe, *Synlett* **1997**, 911-912;
- ⁸ a) N.S. Karanjule, S.D. Markad, D.D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6273-6276; b) T. Matsumura, M. Kasai, T. Hayashi, M. Arisawa, Y. Momose, I. Arai, S. Amagaya, Y. Komatsu, *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 302-307;
- ⁹ a) W.H. Pearson, E.J. Hembre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5537-5545;

- ¹⁰ a) W. R. Roush, K. Koyama, M.L. Curtin, K.J. Moriarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502-7512; b) W. Felzmann, V.B. Arion, J.-L. Miesusset, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3849-3851;
- ¹¹ a) V.S. Enev, M. Drescher, H. Kählig, J. Mulzer, *Synlett* **2005**, *14*, 2227-2229; b) S. Marchart, J. Mulzer, V.S. Enev, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 813-816;
- ¹² C.Descoins Jr, G.V. Thanh, F.-D. Boyer, P.-H. Ducrot, C. Descoins, J.-Y. Lallemand, *Synlett* **1999**, *2*, 240-241;
- ¹³ A.L. Davies, *Organotin Chemistry*, Wiley-VCH, wydanie drugie, **2004**;
- ¹⁴ E. Krause, A. von Grosse, *Die Chemie der Metal-organischen Verbindungen*, Borntraeger, Berlin, **1937**.
- ¹⁵ a) J.A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31-47; b) W.A. Nugent, B.E. Smart, *J. Org. Chem.* **1983**, *256*, C9-C11;
- ¹⁶ a) H.G. Kuivila, L.W. Menapace, C.R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3584-3586; b) H.G. Kuivila, *Adv. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 47;
- ¹⁷ D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574;
- ¹⁸ M. Pereyre, J.P. Quintard, A. Rahn "Tin in Organic Synthesis", Butterworths London, **1987**;
- ¹⁹ C. J. Evans, S. Karpel, *Organotin Compounds in Modern Technology*, Elsevier, Amsterdam, **1985**;
- ²⁰ a) M. Sugawara, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3135-3142; b) J. Clyden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford Press **2001**, 1305;
- ²¹ T. Sato, *Synthesis*, **1990**, 259;
- ²² M. Gielen, *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 198;
- ²³ E. J. Thomas, *Houben-Weyl: Methods in Organic Chemistry*, vol. E21, 1508;
- ²⁴ a) M. Ochiai, E. Fujita, M. Arimoto, H. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 86-96; b) M. Ochiai, E. Fujita, M. Arimoto, H. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 41-47;
- ²⁵ E. W. Abel, R. J. Rowley, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *84*, 199;
- ²⁶ Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *Chem. Lett.*, **1986**, 1857;
- ²⁷ T. Carofiglio, D. Marton, G. Tagliavini, *Organometallics*, **1992**, *11*, 2961;
- ²⁸ B. P. Warner, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5822;
- ²⁹ M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 1627;

- ³⁰ a) D. Seyferth, T.F. Jula, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, 195; b) D. Seyferth, R.E. Mammarella, H.A. Klein, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *194*, 1; c) M. Schlosser, J. Hartman, V. David, *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *54*, 1567;
- ³¹ H. Paulsen, C. Graeve, D. Hoppe, *Synthesis*, **1996**, 141;
- ³² G. Naruta, K. Maruyama, *Chem. Lett.*, **1979**, 881;
- ³³ E. Winter, R. Bruckner, *Synlett*, **1994**, 1049–1053;
- ³⁴ S. Weigand, R. Brückner, *Synthesis*, **1996**, 475;
- ³⁵ H. J. Reich, J. W. Ringer, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 455;
- ³⁶ L. Rösch, W. Erb, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 604;
- ³⁷ B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835–6839;
- ³⁸ J.M. Cuerva, E. Gómez-Bengoa, M. Méndez, A.M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7540-7541;
- ³⁹ T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 215;
- ⁴⁰ S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 1196;
- ⁴¹ T. Takeda, S. Ogawa, N. Ohta, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, **1987**, 1967;
- ⁴² J. A. Marshall, G. S. Welmaker, B. W. Gung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 647;
- ⁴³ J.A. Marshall, W.Y. Gung, *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 7349-7352;
- ⁴⁴ Y. Ueno, H. Sano, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1767-1770;
- ⁴⁵ Y. Ueno, M. Ohta, M. Okawara, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *197*, C1–C4;
- ⁴⁶ Y. Ueno, H. Sano, S. Aoki, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2675-2678;
- ⁴⁷ G. E. Keck, A. Palani, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113–3122.
- ⁴⁸ S.J. Hannon, T.G. Traylor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1975**, 630.
- ⁴⁹ D. Seyferth, R. E. Mammarella, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *177*, 53–65.
- ⁵⁰ S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1715–1723;
- ⁵¹ B.H. Lipshutz, E.L. Ellsworth, S.H. Dimock, D.C. Reuter, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2065.
- ⁵² S. Jarosz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10765-10774;
- ⁵³ S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza, *Polish J. Chem.* **2003**, *77*, 985-994;
- ⁵⁴ J.A. Marshall, L.M. Elliott, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4611-4616;
- ⁵⁵ S.V. Mortlock, E.J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2479-2482;
- ⁵⁶ E. Kozłowska, S. Jarosz, *J. Carbohydrate Chem.* **1994**, *13*, 889-898;

- ⁵⁷ a) M.Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworth: London, **1987**; b) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293;
- ⁵⁸ a) G.E. Keck, M. Park, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3787-3788;
- ⁵⁹ a) A.J. Pratt, E.J. Thomas, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* **1982**, 1115-1117, b) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 243-249; c) B. Jousseume, N. Noiret, M. Pereyre, J.M. Francès, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* **1992**, 739-740;
- ⁶⁰ a) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles*, **1982**, 18, 357;
- ⁶¹ a) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2239-2246; b) B.W. Gung, D. T. Smith, M.A. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 13-16; c) A.H. McNeill, E.J. Thomas, *Synthesis* **1994**, 322-334;
- ⁶² a) Z. Gyorgydeak, I. Pelyvas, *Monosaccharide sugars: chemical synthesis by chain elongation, degradation and epimerization*, Academic Press, **1998**; b) M. Joergensen, E.H. Iversen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4625–4629; c) S. Jarosz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7655-7658; d) S. Jarosz, S. Skóra, A. Stefanowicz, M. Mach, J. Frelek, *J. Carbohydrate Chem.* **1999**, 18, 961-974; d) S. Jarosz, *Polish J. Chem.* **1996**, 70, 141-157;
- ⁶³ a) S. Jarosz, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4011-4013; b) S. Jarosz, S. Skóra, K. Szewczyk, Z. Ciunik, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1895-1905;
- ⁶⁴ a) Y. Nishigaichi, A. Takuwa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3045; b) Y. Nishigaichi, A. Takuwa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1405.
- ⁶⁵ J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2247-2255;
- ⁶⁶ E. Kozłowska, S. Jarosz, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, 13, 889-898;
- ⁶⁷ S. Jarosz, S. Skóra, K. Szewczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1997-2006;
- ⁶⁸ S. Jarosz, K. Szewczyk, J. Sitkowski, A. Gawel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2653–2656;
- ⁶⁹ S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1433-1448;
- ⁷⁰ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 581-594;
- ⁷¹ a) M.J. Berridge, R.F. Irvine, *Nature* **1984**, 312, 315; b) M.J.; Berridge, R.F. Irvine, *Nature* **1989**, 341, 197; c) B.V.L. Potter, *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 1; d) M.J. Berridge, *Nature* **1993**, 361, 315;
- ⁷² G. Mehta, S.S. Ramesh, M.K. Bera, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2264-2272;
- ⁷³ G. Mehta, S. Sen, *CrystEngComm* **2005**, 7, 656-663;

- ⁷⁴ G. Mehta, R.S. Reddy, S.S. Ramesh, U. Tatu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *7*, 9141-9144;
- ⁷⁵ M.A. Forman, W.P. Dailey, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1501;
- ⁷⁶ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Chem. Comm.*, **2000**, 2429-2430;
- ⁷⁷ a) T.-C. Chou, J.H. Chiou, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1986**, *33*, 227;
- ⁷⁸ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3105-3108;
- ⁷⁹ G. Mehta, D.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 991-994;
- ⁸⁰ a) A.G. Fallis, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 464-474; b) K.C. Nicolau, S.A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698; c) K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807; d) B.R. Bear, S.M. Sparks, K.J. Shea, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820-849;
- ⁸¹ a) S. Blechert, S.J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923; b) A. Deiters, S.F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; c) R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399-415;
- ⁸² a) J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 915-930; b) W.R. Roush, K. Koyama, M.L. Curtin, K.J. Moriarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502-7512;
- ⁸³ W. Felzmann, V. B. Arion, J.-L. Miesusset, J. Mulzer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3849-3851;
- ⁸⁴ S. Marchart, J. Mulzer, V.S. Enev, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 813-816;
- ⁸⁵ V.S. Enev, M. Drescher, H. Kählig, J. Mulzer, *Synlett*, **2005**, *14*, 2224-2229;
- ⁸⁶ S. Skóra, rozprawa doktorska: *Stereokontrolowana synteza układów karbocyklicznych z pochodnych allilocynowych cukrów prostych*, IChO PAN, Warszawa, **2002**;
- ⁸⁷ M. Nowogródzki, S. Jarosz, *Chem. Eur. J.*, w druku.
- ⁸⁸ S. Jarosz, E. Kozłowska, A. Jeżewski, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 10775-10782;
- ⁸⁹ P. Herczegh, M. Zsély, L. Szilágyi, Z. Dinya, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5995-6002;
- ⁹⁰ P. Herczegh, M. Zsély, L. Szilágyi, R. Bognár, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 481-484;
- ⁹¹ S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1425-1432;
- ⁹² a) S. Jarosz, K. Szewczyk, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3021-3024; b) S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1709-1713;
- ⁹³ S.G. Wilkinson, K.A. Carby, *J. Gen. Microbiol.* **1971**, *66*.221-227;
- ⁹⁴ a) A. Fürst, P.A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275; b) A.J. Kirby, *Stereoelectronic Effects*, New York: Oxford Science Publications, **2002**, 54; c) W. Chrisman, J.N. Camara, K. Marcellini, B. Singaram, C.T. Goralski, D.L. Hasha, P.R. Rudolf, L.W. Nicholson, K.K. Borodychuck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5805-5807;

- ⁹⁵ a) J.M. Coxon, E. Dansted, M.P. Hartshorn, *Organic Syntheses* **1988**, *6*, 946 oraz *Organic Syntheses* **1977**, *56*, 25; b) M.A. Umbreit, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528;
- ⁹⁶ a) M.S. Kharasch, G. Sosnovsky, N.C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819; b) M.S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756;
- ⁹⁷ M.B. Andrus, J.C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866;
- ⁹⁸ S. Jarosz, B. Boryczko, P. Cmoch, A.M. Gomez, C. Lopez, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 513;
- ⁹⁹ a) K.M. Morgan, J.J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 820-821; b) D.M. Hodgson, A.R. Gibbs, G.P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *46*, 14361-14384;
- ¹⁰⁰ M. Nowogródzki, *Synteza karbocyklicznych mimetyków cukrów prostych*, rozprawa doktorska, IChO PAN, Warszawa **2010**;
- ¹⁰¹ S. Jarosz, M. Nowogrodzki, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 139;
- ¹⁰² K.B. Sharpless, R.F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697;
- ¹⁰³ J. Jurczak, M. Chmielewski, S. Filipek, *Synthesis*, **1979**, 41.

B. Org. 333/11



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.333



10000000071779