



**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**„Asymetryczna reakcja Kinugasy, jako atrakcyjna metoda syntezy karbapenamów”**

mgr Adam Mames

A-21-6

K-C-113

K-C-121

K-C-123

K-C-125

K-C-130

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

Promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.359/14**



90000000186620

WARSZAWA 2012



B. Org. 359/14

*Najserdeczniejsze podziękowania składam mojemu promotorowi Panu Profesorowi Markowi Chmielewskiemu za wskazanie tematu, nieustanną motywację i opiekę w trakcie realizacji niniejszej pracy.*

*Serdeczne podziękowania składam również dr. Sebastianowi Stecko za udzieloną pomoc, cenne rady, liczne wskazówki i wspieranie w dążeniu do określonych celów.*

*Wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zespołu II IChO PAN, a zwłaszcza dr. hab. Bartłomiejowi Furmanowi, prof. nadzw. oraz dr. Michałowi Michalakowi za wszelką pomoc, życzliwość oraz wspianą atmosferę pracy.*

*Rodzinie i Przyjaciołom*

*Iwonce i Jasiowi*

## Spis treści

<b>WSTĘP .....</b>	<b>15</b>
<b>Rozdział 1. Studia literaturowe .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 Związki <math>\beta</math>-laktamowe. Struktura, właściwości biologiczne.....</b>	<b>18</b>
1.1.1 Wprowadzenie .....	18
1.1.2 Antybiotyki karbapenemowe.....	20
1.1.3 Mechanizm działania antybiotyków $\beta$ -laktamowych.....	24
<b>1.2 Podstawowe metody syntezy pierścienia <math>\beta</math>-laktamowego.....</b>	<b>25</b>
<b>1.3 Reakcja Kinugasy jako metoda syntezy <math>\beta</math>-laktamów .....</b>	<b>27</b>
1.3.1 Enancjoselektywny wariant reakcji Kinugasy .....	35
1.3.2 Diastereoselektywny wariant reakcji Kinugasy .....	38
<b>1.4 Katalizowana jonami miedzi cykloadycja terminalnych alkinów do azydków .....</b>	<b>40</b>
<b>1.5. Podsumowanie.....</b>	<b>45</b>
<b>Rozdział 2. Badania Własne.....</b>	<b>46</b>
<b>2.1 Cel badań .....</b>	<b>46</b>
<b>2.2 Synteza substratów .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3. Optymalizacja warunków reakcji modelowej.....</b>	<b>54</b>
2.3.1 Wpływ zasady .....	55
2.3.2 Wpływ soli miedzi.....	56
2.3.3 Wpływ liganda .....	58
2.3.4 Wpływ rozpuszczalnika .....	61
2.3.5 Wpływ temperatury .....	62
2.3.6 Wpływ budowy alkinu. Zakres stosowalności i ograniczenia .....	63
<b>2.4 Diastereoselektywna reakcja Kinugasy .....</b>	<b>68</b>
2.4.1 Wpływ podstawienia i konfiguracji nitronu na kierunek indukcji asymetrycznej ...	68
2.4.2 Wpływ konfiguracji alkinu na kierunek indukcji asymetrycznej .....	69
2.4.3 Reakcje enancjomerycznie czystych nitronów i alkinów- kierunek indukcji asymetrycznej.....	72



<b>2.5 Wykorzystanie reakcji Kinugasy w syntezie karbacefamów.....</b>	<b>83</b>
2.5.1 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowym nitronem otrzymanym z kwasu <i>L</i> -glutaminowego .....	85
2.5.2 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowymi nitronami pochodnymi izochinoliny.....	87
2.5.3 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowymi nitronami otrzymanymi z aminokwasów .....	91
<b>2.6 Podsumowanie.....</b>	<b>93</b>
<b>Rozdział 3. Część eksperymentalna .....</b>	<b>96</b>
<b>3.1. Informacje ogólne .....</b>	<b>96</b>
<b>3.2. Synteza cyklicznych nitronów .....</b>	<b>97</b>
3.2.1 Synteza nitronów 5-członowych .....	97
3.2.2 Synteza nitronów 6-członowych .....	97
<b>3.3 Synteza terminalnych acetylenów .....</b>	<b>97</b>
<b>3.4. Reakcje Kinugasy z udziałem cyklicznych 5-członowych nitronów i terminalnych alkinów .....</b>	<b>100</b>
<b>3.5. Reakcje Kinugasy z udziałem cyklicznych 6-członowych nitronów i terminalnych alkinów .....</b>	<b>119</b>

Lista skrótów:

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoił
Cy	cykloheksyl
<i>d.r.</i>	stosunek diastereoizomerów
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
<i>e.e.</i>	nadmiar enancjomeryczny
Et	etyl
<i>m</i> -CPBA	kwasy <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Me	metyl
Ms	mesyl (metanosulfonyl)
Ph	fenyl
Py	pirydyna
t.top.	temperatura topnienia
THF	tetrahydrofuran
Ts	tosyl (4-metylofenylosulfonyl)
TMS	trimetylosilil
wyd.	wydajność reakcji
MeOH	alkohol metylowy
DMSO	dimetylosulfotlenek
PMP	<i>para</i> -metoksy fenyl
CuAAC	katalizowana jonami Cu(I) cykloaddycja alkinów do azydków
ECD	elektronowy dichroizm kołowy
MOM	metoksymetyl
NOE	jądrowy efekt Overhausera
R	alkil
Ar	aryl
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
DMEDA	<i>N,N</i> -dimetyloetylenodiamina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina

Wyniki badań zaprezentowane w niniejszej dysertacji zostały opublikowane i zaprezentowane w następujących czasopismach i konferencjach naukowych.

#### Publikacje:

1. Stecko, S.; **Mames, A.**; Furman, B.; Chmielewski, M. „Diastereoselective synthesis of carbapenams via Kinugasa reaction” *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7402.
2. Stecko, S.; **Mames, A.**; Furman, B.; Chmielewski, M. „Asymmetric Kinugasa reaction of cyclic nitrones and non-racemic acetylenes” *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3094.
3. Woźnica, M.; Masnyk, M.; Stecko, S.; **Mames, A.**; Furman, B.; Chmielewski, M.; Frelek, J. „Structure-chiroptical properties relationship of carbapenams by experiment and theory” *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7219.
4. **Mames, A.**; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. „Direct, catalytic synthesis of carbapenams via cycloaddition/rearrangement cascade reaction: unexpected acetylenes’ structure effect” *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7580.
5. Stecko, S., Michalak, M., Stodulski, M., **Mames, A.**, Panfil, I., Soluch, M., Furman, B., Chmielewski, M. „A formal synthesis of ezetimibe via Kinugasa cycloaddition/rearrangement cascade” *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6931.
6. Grzeszczyk, B., Poławska, K., Shaker, Y. M., Stecko, S., **Mames, A.**, Woźnica, M., Chmielewski, M. Furman, B. „Asymmetric Kinugasa reaction involving six-membered cyclic nitrones” *Tetrahedron* (**2012**), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.031>.

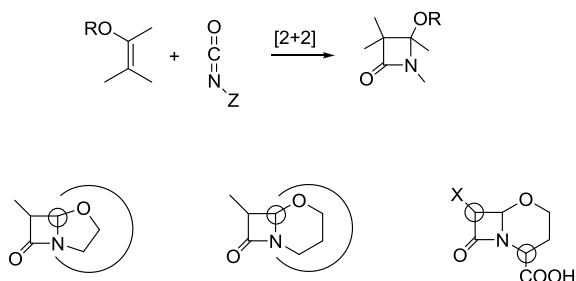
#### Konferencje:

1. VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej 10-12 kwietnia 2008, Łódź, Polska
2. ChemSession'08, V Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemii 16 kwietnia 2008, Warszawa, Polska
3. 10<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium 23- 26 czerwca, 2009, Paryż, Francja
4. XXII Conference on Advances in Organic Synthesis 8-12 lipca 2009 Karpacz, Polska
5. VII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku Zakopane 10-12 maja 2010
6. 17th International Symposium on Homogeneous Catalysis 4-9 lipca 2010, Poznań, Polska
7. 4<sup>th</sup> Microsymposium on Asymmetric Synthesis, 7 września 2011, Warszawa, Polska

## WSTĘP

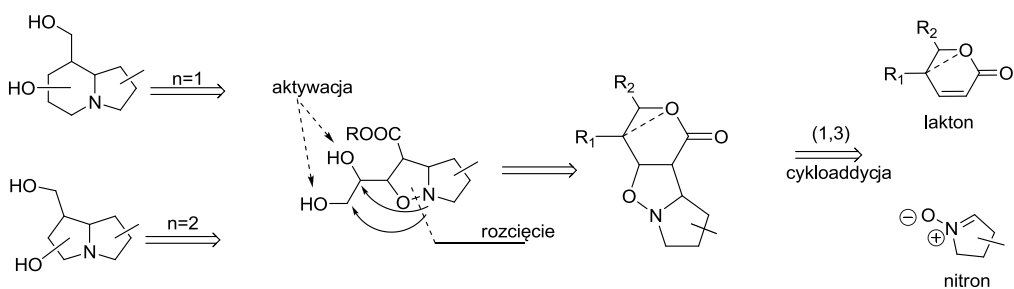
Od blisko trzydziestu lat Zespół II Instytutu Chemii Organicznej PAN zajmuje się metodologią syntezy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych ukierunkowaną, przede wszystkim, na syntezę tlenowych analogów penicylin i cefalosporyn z cukrów prostych i hydroksykwasów. Podstawową metodologią tworzenia pierścienia  $\beta$ -laktamu polegała na [2+2]cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do ugrupowania eteru winylowego (Schemat 1). Przedmiotem szczególnego zainteresowania były następujące cele: tworzenie podstawowych szkieletów antybiotyków, opracowanie metod umożliwiających wprowadzenie grupy karboksylowej zbliżonej do atomu węgla w sąsiedztwie atomu azotu i podstawników w położeniu  $\alpha$ - do grupy karbonylowej  $\beta$ -laktamu, a także kontrola tworzenia centrów stereogenicznych czterocłonowego pierścienia.

W znacznie mniejszym zakresie zajmowano się syntezą karbapenamów oraz *N*,4-diarylo-azetydynonów. Zasadniczym substratem były wówczas nienasycone cukrowe  $\delta$ -laktony, a pierścień azetydynonu otrzymywano drogą cyklizacji  $\beta$ -aminokwasów otrzymywanych z nienasyconych sześciocłonowych laktonów w wyniku addycji Michaela hydroksyloamin lub 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów.



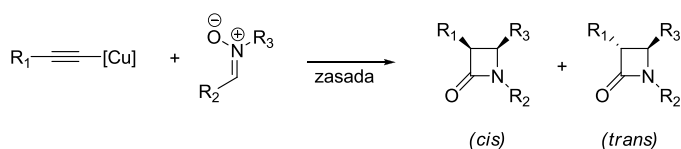
Schemat 1

Równoległe Zespół zajmował się syntezą aminocukrów, wykorzystując reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem nienasyconych  $\gamma$ - i  $\delta$ -laktonów cukrowych oraz cyklicznych nitronów, stanowiących pochodne kwasu winowego i jabłkowego (Schemat 2).



Schemat 2

Wspomniane wyżej wszechstronne doświadczenie w syntezie  $\beta$ -laktamów, a także w zastosowaniu nitronów w 1,3-dipolarnych cykloaddycjach, w naturalny sposób skierowały uwagę Zespołu na tzw. reakcję Kinugasy (Schemat 3), która polega na tworzeniu pierścienia 2-azetydynonowego w katalizowanej jonami miedzi(I) cykloaddycji/przegrupowaniu terminalnych acetylenów i nitronów. Szczególnie atrakcyjne dla Zespołu były addycje chiralnych i achiralnych acetylenów z cyklicznymi nitronami, które stosowano wcześniej w syntezie iminocukrów. Nie bez znaczenia był również fakt, iż w przypadku powodzenia zamierzenia, otrzymany byłby podstawowy szkielet karbapenamów, antybiotyków o wysokiej aktywności, odpornych na  $\beta$ -laktamazy - enzymy niszczące lek. Biorąc pod uwagę te argumenty, opracowanie stereokontrolowanej syntezy podstawowego szkieletu karbapenamów drogą diastereoselektywnej reakcji Kinugasy było w pełni uzasadnione i stało się przedmiotem mojej pracy doktorskiej.



Schemat 3

Postawione przede mną zadania zakładały: (1) zbadanie reakcji prostych terminalnych acetylenów i cyklicznych 5-członowych nitronów, w tym pełną optymalizację warunków reakcji; (2) sprawdzenie możliwości prowadzenia reakcji w wariacie diastereoselektywnym przy użyciu nieracemicznych substratów - alkin lub (i) nitron; (3) określenie wpływu struktury reagentów na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej; (4) sprawdzenie czy w analogiczny sposób, stosując 6-członowe nitrony możliwe jest wydajne tworzenie szkieletu karbacefamu. Należy podkreślić, iż przed rozpoczęciem przeze mnie badań w 2009 r. znane były tylko 4 przykłady reakcji Kinugasy z użyciem cyklicznych nitronów pochodzące

głównie z lat 70-tych zeszłego wieku.<sup>1,2</sup> Podobnie ubogie są doniesienia dotyczące diastereoselektywnego wariantu reakcji z udziałem nieracemicznego acetyleny.<sup>3,4</sup>

Znikoma ilość informacji na temat diastereoselektywnej reakcji Kinugasy, jak również ogromna atrakcyjność powstających w ten sposób bicyklicznych produktów stanowiły główne argumenty uzasadniające celowość podjętych przeze mnie badań nad wykorzystaniem cyklicznych nitronów w syntezie bicyklicznych związków  $\beta$ -laktamowych metodą Kinugasy.

---

<sup>1</sup> Ding, L.K.; Irwing, W.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1976**, 2382.

<sup>2</sup> Basak, A.; Rudra, K.R.; Bdour, H.M. *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 1508.

<sup>3</sup> Ghosh, S.C.; Bhowmick, T.; Das, A.K.; Bertolosi, V.; Basak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499.

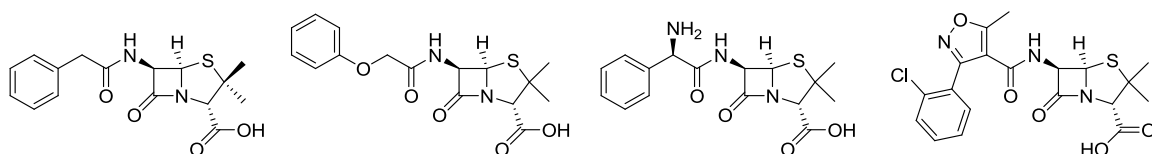
<sup>4</sup> Zhang, X.; Hsung, R. P.; Li, H.; Zhang, Y.; Johnson, W. L.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3477.

## ROZDZIAŁ 1. STUDIA LITERATUROWE

### 1.1 Związki $\beta$ -laktamowe. Struktura, właściwości biologiczne

#### 1.1.1 Wprowadzenie

Ujawnienie antybiotycznych właściwości penicylin stanowi jedno z fundamentalnych odkryć na polu współczesnej medycyny. Pionierskie prace Fleminga, Florey i Chaina, oraz późniejszych kontynuatorów, umożliwiły opracowanie skutecznej broni w walce z chorobami, które przez wieki dziesiątkowały społeczności na całym świecie.



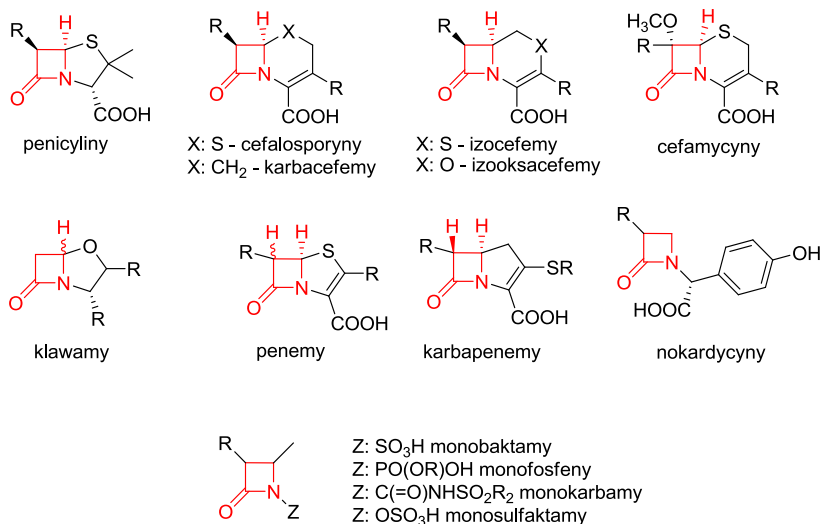
penicylina G (1)

penicylina V (2)

ampicylina (3)

kloksalicyna (4)

Popularne penicyliny, takie jak związki **1-4**, są reprezentantami znacznie serszej grupy związków  $\beta$ -laktamowych, wykazujących aktywność antybiotyczną (Rys. 1). Pomimo dużej różnorodności strukturalnej związków przedstawionych na Rys. 1, ich cechą wspólną jest obecność pierścienia  $\beta$ -laktamowego (azetydyn-2-onu), kluczowego elementu dla ich aktywności biologicznej.



Rysunek 1. Wybrane klasy związków należące do antybiotyków  $\beta$ -laktamowych

Przez długie lata związki  $\beta$ -laktamowe utożsamiano wyłącznie z aktywnością antibakteryjną. Jednakże szczegółowe badania ostatnich kilkunastu lat ujawniły szereg

nowych potencjalnych zastosowań terapeutycznych. Pośród licznych nieantybiotycznych aktywności biologicznych<sup>5</sup> na uwagę zasługują między innymi: zdolność do hamowania działania enzymów, między innymi laktamaz, elastaz, proteaz (m. in. trombiny);<sup>6</sup> aktywność przeciwgrzybicza;<sup>7</sup> antagonistyczne działanie na receptor wazopresynowy typu V1a;<sup>8</sup> aktywność przeciwwirusowa;<sup>9</sup> aktywność hypocholesterolemiczna (6, 7) i przeciwhiperglykemiczna.<sup>10</sup> W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej doniesień o aktywności przeciwnowotworowej niektórych związków  $\beta$ -laktamowych (9).<sup>11</sup>

---

<sup>5</sup> (a) Banik, B.K.(ed.) *Top. Heterocycl. Chem. Heterocyclic Scaffolds I:  $\beta$ -lactams*; Springer: Heidelberg, 2010.

<sup>6</sup> (a) Sternlicht, M. D.; Werb, Z. w: *Extracellular matrix, anchor and adhesion proteins*; Kreis, T.; Vale, R.; (ed.); Oxford University Press: Oxford, UK, 1999, str. 543; (b) Balckwill, F.; Mantovani, A. *Lancet* **2001**, 357, 539; (c) Delclaux, C.; Delacourt, C.; D'Ortho, M.P.; Boyer, V.; Lafuma, C.; Harf, A. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**,14, 288; (d) Esparza, J.; Kruse, M.; Lee, J.; Michaud, M.; Madri, J.A. *FASEB J.* **2004**, 18, 1682.

<sup>7</sup> Khan, M.H.; Nizamuddin, S. *Indian J. Chem.* **1997**, 36B, 625.

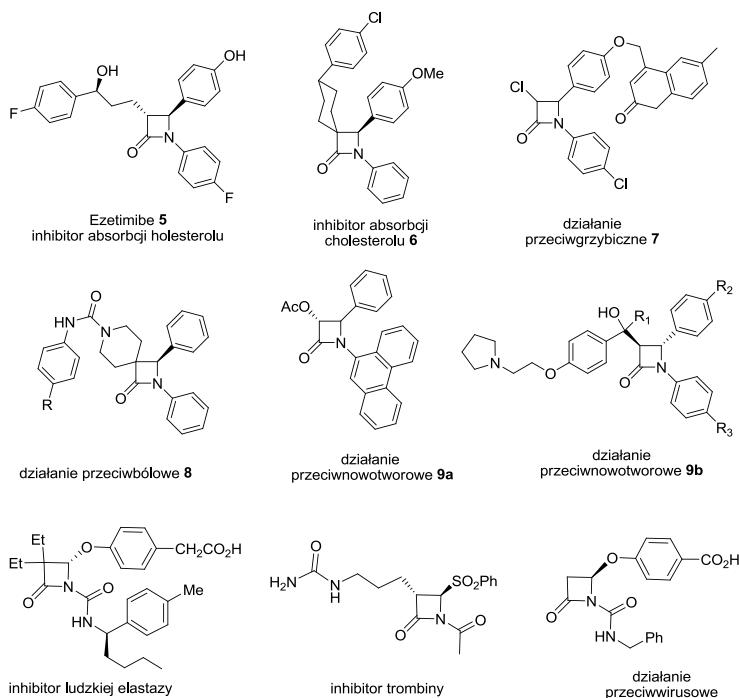
<sup>8</sup> Jard, S.; Elands, J.; Schmidt, A.; Barberis, C. w *Progress in endocrinology*; Imura, H.; Shizume, K.; (ed.); Elsevier, Amsterdam, 1998; str. 1183.

<sup>9</sup> (a) Field, A.K. *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, 10, 219; (b) Holwerda, B.C. *Antiviral Res.* **1997**, 35, 1; (c) Waxman, L.; Darke, P.L. *Antiviral Chem. Chemother.* **2000**, 11, 1.

<sup>10</sup> (a) Rosenblum, S. B. w *The Art of Drug Synthesis*; Johnson, D. J.; Li, J. J. (Ed.); Wiley-Interscience: New Jersey, 2007, 183–196; (b) Thiruvengadam, T. K.; Sudhakar, A. R.; Wu, G. w *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; Gadamasetti, K. G. (Ed.); Marcel Dekker: New York, 1999, 221.

<sup>11</sup> (a) Otani, T.; Oie, S.; Matsumoto, H.; Tempest, M.; Micetich, R.G., Singh, R.; Yamashita, T. WO 01109, **1994**; *Chem. Abst.* **1994**, 121, 57497; (b) Alpegiani, M.; Bissolino, P.; Perrone, E.; Pesenti, E. WO 02603, **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 205179 (c) Veinberg, G.; Vorona, M.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Zharkova, O.; Mezapuke, R.; Turovskis, I.; Kalvinsh, I.; Lukevics, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1033; (d) Finke, P.E.; Dahlgren, M.E.; Weston, H.; Maycock, A.L.; Doherty, J.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2277; (e) Smith, D.M.; Kazi, A.; Smith, L.; Long, T.E.; Heldreth, B.; Turos, E.; Dou, Q.P. *Mol. Pharmacol.* **2002**, 61, 1348; (f) Meegan, M.J.; Carr, M.; Knox, A.J.S.; Zissterr, D.M.; Lloyd, D.G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 668.





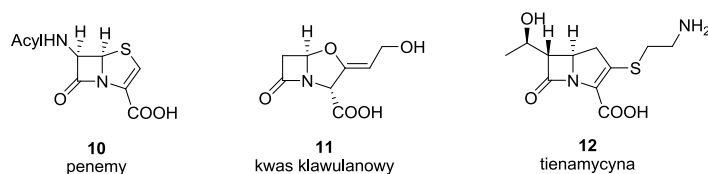
Ogromne znaczenie związków  $\beta$ -laktamowych we współczesnej terapii oraz potencjalne zastosowania w syntezie organicznej sprawiają, że  $\beta$ -laktamy wciąż stanowią intensywnie badaną klasę związków organicznych. Prowadzone prace, zarówno przez ośrodki akademickie, jak i laboratoria koncernów farmaceutycznych, dotyczą nie tylko poszukiwań nowych bioaktywności, ale również koncentrują się na opracowaniu wydajnych, stereokontrolowanych metodologii i strategii ich syntezy. Temu ostatniemu poświęcone są prace prowadzące od kilkudziesięciu lat w Zespole II IChO PAN.

### 1.1.2 Antybiotyki karbapenemowe

W 1976 roku, niespełna pięć dekad po wprowadzeniu penicyliny do lecznictwa i dwie dekady po odkryciu cefalosporyny pojawiły się doniesienia literaturowe opisujące nową grupę związków  $\beta$ -laktamowych – karbapenemów,<sup>12,14</sup> strukturalnych analogów penicylin, w których pierścieniowy atom siarki został zamieniony na czterowiązalny atom węgla. Pomysły otrzymywania związków strukturalnie zbliżonych do penicylin pojawiły się na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku w Instytucie Woodwarda w Bazylei. Opracowano wówczas syntezę tzw. penemów **10**, związków, w których usunięto geminalne

<sup>12</sup>(a) Aoki, H., Sakai, H., Kohsaka, M., Konomi, T., Hosoda, J., Kubochi, Y., Iguchi, E. *J. Antybiot.* **1976**, *29*, 492; (b) Brown, A. G., Butterworth, D., Cole, M., Hanscombe, G., Hood, J. D., Reading, C., Rolinson, G. N. *J. Antybiot.* **1976**, *29*, 668.

grupy metylowe, a wprowadzono wiązanie podwójne.<sup>13</sup> Pierwszym zidentyfikowanym naturalnym analogiem strukturalnym penicylin był wyizolowany z bakterii *Streptomyces clavuligerus*, inhibitor  $\beta$ -laktamaz, kwas klawulanowy **11**,<sup>14</sup> w którym atom siarki zastąpiony jest atomem tlenu. Jednak początkiem nowej ery antybiotyków  $\beta$ -laktamowych było odkrycie nowego rodzaju tlenowych bakterii Gram-dodatnich *Streptomyces cattleya*. Intensywne badania w laboratoriach firmy Merck, Sharp i Dohme wykazały, że płynne hodowle tego drobnoustroju są aktywne w przesiewowych testach dla swoistych inhibitorów syntezy peptydoglikanów. Izolacja aktywnego składnika okazała się trudna z powodu jego nietrwałości chemicznej. W końcu, po zastosowaniu zaawansowanych technik oczyszczania chromatograficznego, uzyskano materiał wysokiej czystości, co umożliwiło jego identyfikację chemiczną. W 1978 roku opisano strukturę nowego antybiotyku, któremu nadano nazwę tienamycyna (**12**).<sup>15</sup> W tym samym roku Johnston i współpracownicy<sup>16</sup> przeprowadzili pierwszą syntezę totalną racemicznej formy tej substancji.



Tienamycyna **12** wpływa na drobnoustroje w sposób typowy dla  $\beta$ -laktamów, hamując biosyntezę ściany komórkowej, przy czym wykazano jej szczególne powinowactwo do transpeptydaz. Należy odnotować, że wykazuje ona bardzo szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego i niespotykaną oporność na  $\beta$ -laktamazy - enzymy bakteryjne hydrolizujące wiązanie  $\beta$ -laktamowe w cząsteczce antybiotyku. Niestety stosowalność tienamycyny została mocno ograniczona na skutek jej nietrwałości chemicznej, zarówno w postaci stałej, jak i w roztworach. Z tego względu rozpoczęto badania mające na celu uzyskanie stabilnych pochodnych tienamycyny.

Niezależnie od odkryć dokonanych w laboratoriach Merck, Sharp oraz Dohme, prowadzono badania w firmie Beecham, które miały na celu poszukiwanie nowych inhibitorów  $\beta$ -laktamaz. Obie firmy, działając niezależnie, doprowadziły do odkrycia nowej

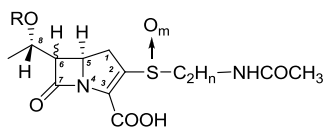
<sup>13</sup> Woodward, R.B. *Phil. Trans. Royal Soc. London (B)* **1980**, 289, 239.

<sup>14</sup> Howarth, T. T.; Brown, A. G.; King, T. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 266.

<sup>15</sup> Albers-Schoenberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhodes, R. E.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491.

<sup>16</sup> Johnston, D. B. R.; Schmitt, S. M.; Bouffard, F. A.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 313.

klasy związków  $\beta$ -laktamowych, mianowicie karbapenemów, które są naturalnymi metabolitami bakterii *Streptomyces olivaceus*<sup>17</sup> (Rysunek 2).



**12**  
tienamycyna

- 12a** R= SO<sub>3</sub>H, m=0, n=4, 6 $\alpha$ -H *trans*  
**12b** R= SO<sub>3</sub>H, m=0, n=2, 6 $\alpha$ -H *trans*  
**12c** R= SO<sub>3</sub>H, m=1, n=2, 6 $\alpha$ -H *trans*  
**12d** R= H, m=0, n=4, 6 $\alpha$ -H *trans*  
**12e** R= H, m=0, n=2, 6 $\alpha$ -H *trans*  
**12f** R= H, m=0, n=4, 6 $\beta$ -H *cis*  
**12g** R= H, m=0, n=2, 6 $\beta$ -H *cis*  
**12h** 2,3- dihydro-12d

Rysunek 2

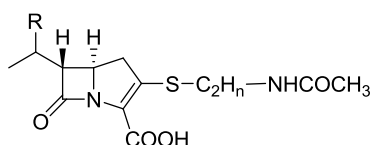
W odróżnieniu od tienamycyny **12** odkryte przez firmę Beecham związki posiadały przeciwną konfigurację w łańcuchu bocznym na atomie węgla C8. Z tego powodu nazwano je *epi*-tienamycynami lub kwasami oliwanowymi. Jednak *epi*-tienamycyny nie posiadały aktywności przeciw bakteriom *pseudomonas*, zachowując równocześnie nietrwałość typową dla tienamycyny. Nie upowszechniły się także jako inhibitory  $\beta$ -laktamaz, gdyż w znacznie mniejszym stopniu blokowały te enzymy w porównaniu z innym odkrytym w tych czasach związkiem – kwasem klawulanowym.

W tym samym czasie japońskie grupy badawcze wyizolowały serię karbapenemów oznaczonych jako związki PS.<sup>18</sup> Były one metabolitami bakterii *Streptomyces cremeus*. Ich odmienność strukturalna w stosunku do tienamycyny polegała na braku grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym lub jej zastąpieniu przez grupę metylową (Rysunek 3). Najefektywniejszym związkiem z tej klasy okazał się związek **PS-5**.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> (a) Brown, A. G.; Corbett, D. F.; Eglington, A. J.; Howarth, T. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 523. (b) Brown, A. G.; Corbett, D. F.; Eglington, A. J.; Howarth, T. T. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 961. (c) Cassidy, P. J.; Stapley, E. O.; Goegelman, R.; Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schönberg, G.; Zimmerman, S. B.; Birnbaum, J. *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother, New York.* **1977**. Pap. No. 81. (Abstr.) (d) Cassidy, P. J.; Stapley, E. O.; Goegelman, R.; Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schönberg, G.; Birnbaum, J.; *J. Antibiot.* **1981**, 34, 637; (e) Hood, J. D.; Box, S. J.; Verrall, M. S. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 295.

<sup>18</sup> (a) Okamura, K.; Hirata, S.; Okumura, Y.; Fukagawa, Y.; Shimauchi, Y.; Kuono, K.; Ishikura, T.; Lein, J. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 480. (b) Yamamoto, K.; Yoshioka, T.; Kato, Y.; Shibamoto, N.; Okamura, K.; Shimauchi, Y.; Ishikura, T.; *J. Antibiot.*, **1980**, 33, 796. (c) Shibamoto, N.; Koki, A.; Nishino, M.; Nakamura, K.; Kiyoshima, K.; Okamura, K.; Okabe, M.; Okamoto, R.; Fukagawa, Y.; Ishikura T.; Shimauchi, Y.; Lein, J. *J. Antibiot.*, **1980**, 33, 1128.

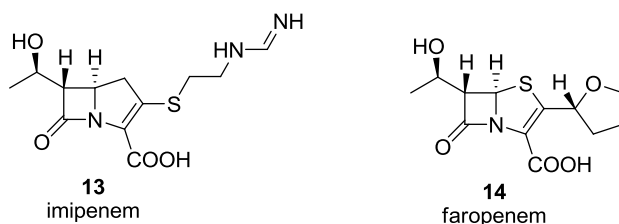
<sup>19</sup> Shibamoto, N. Sakamoto, M.; Iguchi, H.; Tone, H.; Fukagawa, Y.; Ishikura, T.; *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 721.



**PS-5** R=H, n=4  
**PS-7** R=H, n=2  
**PS-6** R=Me, n=4

Rysunek 3

Poszukiwania syntetycznej pochodnej tienamycyny, nieulegającej samoczynnie dezaktywacji doprowadziły do syntezy związku MK0787, czyli krystalicznej *N*-formidylotienamycyny, znanej obecnie pod nazwą imipenemem **13** (Rysunek 4).<sup>20</sup>



Rysunek 4

W formie roztworu lek był bardziej stabilny niż w formie krystalicznej. W badaniach mikrobiologicznych potwierdzono, że imipenem **13** zachował pierwotne spektrum działania przeciwbakteryjnego tienamycyny, zachował także niezwykłą oporność związku macierzystego na  $\beta$ -laktamazy wszystkich typów. W 1985 roku imipenem wraz z cilastatyną (nazwa handlowa Primaxin<sup>®</sup>, wytwórca Merck, Sharp i Dohme) dopuszczono do leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych jako lek przeciwbakteryjny o najszerszym spektrum działania jaki kiedykolwiek stosowano w terapii. W Europie stał się dostępnym farmaceutykiem od 1988 roku.

Grupa karbapenemów nie jest ograniczona do opisanych powyżej substancji aktywnych, które mogą być wykorzystane jako leki. Na całym świecie nieustannie trwają poszukiwania nowych, syntetycznych związków strukturalnie zbliżonych do penicylin i cefalosporyn. Przykładem rozwoju badań nad tej klasy związkami jest fakt, iż stosunkowo niedawno pojawiły się doniesienia o odkryciu pierwszych terapeutyków do zastosowania doustnego z grupy penemów, takich jak faropenem **14**.<sup>21</sup> Jednak związki te są mniej aktywne niż omawiane wcześniej karbapenemy, które podawane są do organizmu ludzkiego przez iniekcję lub drogą wziewną. Szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego karbapenemów,

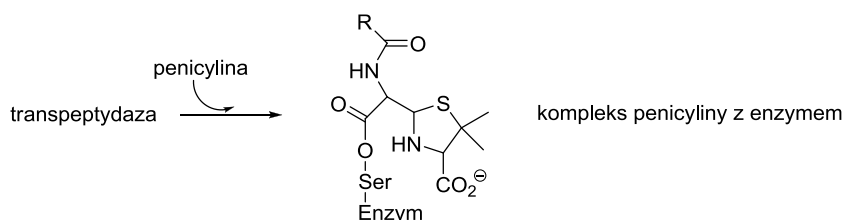
<sup>20</sup> Kesado, T.; Hashizume, T.; Asahi, Y. *Antimicrob Agents Chemother.* **1980.** 17, 912.

<sup>21</sup> Schurek, K. N.; Wiebe, R.; Karlowsky, J. A.; Rubinstein, E.; Hoban, D. J.; Zhanel, G. G.; *Expert Rev. Anti Infect Ther.* **2007.** 5, 185.

najszerzy wśród leków dostępnych do ogólnego stosowania w zakażeniach u człowieka, sprawia że grupa tych związków stanowi obecnie interesujący obiekt badań laboratoriów chemicznych, mikrobiologicznych i biologicznych na całym świecie.

### 1.1.3 Mechanizm działania antybiotyków $\beta$ -laktamowych

Aktywność biologiczna penicylin i cefalosporyn polega na hamowaniu ostatniego etapu syntezy sacharydowej ściany komórek bakteryjnych, zbudowanej z dwóch typów cukrów: kwasu *N*-acetylmuraminowego (NAM) i *N*-acetyloglukozaminy (NAG) oraz z łańcuchów peptydowych przyłączonych do cukrów NAM.<sup>22</sup> W ostatnim etapie biosyntezy łańcuchy peptydowe łączą się ze sobą poprzez wymianę *D*-alaniny z jednego łańcucha na glicynę z innego łańcucha. Przyjmowany mechanizm działania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych zakłada, że cząsteczka penicyliny przyjmuje konformację biorącę w procesie usieciowienia fragmentu D-Ala-D-Ala i zajmuje jego miejsce. Powstaje wówczas kompleks, enzym-(transpeptydaza)- $\beta$ -laktam, z jednoczesnym rozerwaniem pierścienia  $\beta$ -laktamowego. W rozerwaniu tym uczestniczy terminalna grupa hydroksymetylowa seryny. Cząsteczka glicyny nie może wejść do miejsca aktywnego, co sprawia, że prawidłowy szlak biosyntezy zostaje zaburzony. Proces usieciowienia zostaje przerwany, a ściana komórkowa bakterii staje się nieszczelna. Przez uszkodzoną ścianę wnika woda, a komórka pęcznieje i jest rozrywana.

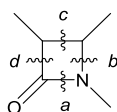


Schemat 4

<sup>22</sup> Patrick, G.L. *Chemia medyczna. Podstawowe zagadnienia*; WNT: Warszawa 2003.

## 1.2 Podstawowe metody syntezy pierścienia $\beta$ -laktamowego

Rosnące zapotrzebowanie na skuteczne i bezpieczne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe stymuluje prace nad poszukiwaniem nowych metod syntezy ich kluczowej jednostki strukturalnej-pierścienia 2-azetydynowego.<sup>23</sup> Teoretycznie możliwa jest synteza każdego z czterech wiązań pierścienia 2-azetydynonu (Rys. 6), jednak najczęściej spotyka się strategie bazujące na syntezie wiązań *a*, *b* lub *c*. Synteza pierścienia  $\beta$ -laktamowego poprzez utworzenie wiązania *d* należy do najtrudniejszych podejść, stąd też liczba przykładów jest ograniczona.<sup>23d</sup>



Rysunek 5

Rysunek 5 przedstawia podstawowe metody syntezy 2-azetydonów.<sup>23</sup> Historycznie pierwszą i powszechnie stosowaną jest reakcja Staudingera, tj. [2+2] cykloaddycja ketenu do iminy, w której tworzone są wiązania *b* i *d*.<sup>24</sup> Aktualnie uważa się, że mechanizm tworzenia pierścienia czteroczłonowego jest dwuetapowy. W pierwszym etapie następuje acylowanie atomu azotu iminy, a następnie elektrocykliczne zamknięcie  $\beta$ -laktamu. Obecnie, równie często co reakcję Staudingera, wykorzystuje się alternatywną metodę cyklocondensacji, która polega na reakcji iminy z enolem estru lub amidu.<sup>23,25</sup>

Atrakcyjną metodą tworzenia  $\beta$ -laktamu jest [2+2] cykloaddycja izocyjanianów do bogatych w elektrony wiązań podwójnych: enaminy, estrów lub eterów winylowych.<sup>26</sup> Reakcje tego typu z udziałem eterów winylowych pochodnych cukrów i izocyjanianu trichloroacetylowego lub chloro sulfonowego były przedmiotem wieloletnich badań prowadzonych w Zespole II IChO PAN. Polarność obu komponentów sugeruje dwuetapowy

<sup>23</sup> (a) Morin, R.B.; Gorman, M. (eds.) *Chemistry and biology of  $\beta$ -lactam antibiotics*; Academic Press, New York: 1982; vol. 1-3; (b) Bruggink, A. *Synthesis of  $\beta$ -lactam antibiotics*; Kluwer, Dordrecht: 2001; (c) Page, M.I. (ed.) *The chemistry of  $\beta$ -lactams*. Chapman and Hall, London: 1992; (d) Georg, G.I. (ed.) *The organic chemistry of  $\beta$ -lactams*; VCH, New York: 1993.

<sup>24</sup> Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51.

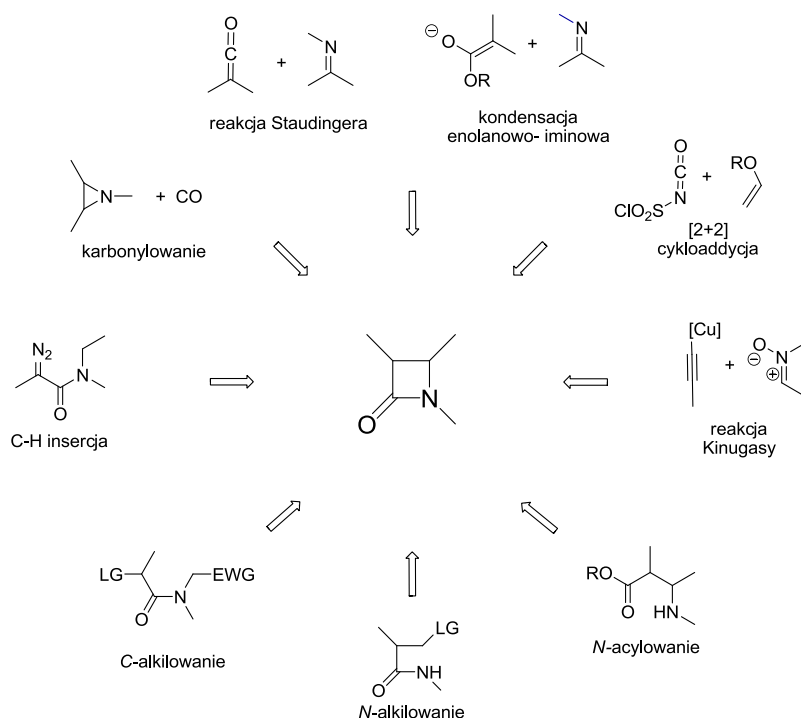
<sup>25</sup> France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A.E.; Lectka, Th. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 592.

<sup>26</sup> (a) Chmielewski, M.; Kałuża, Z., Furman, B. *J.C.S. Chem. Commun.*, 2689-2696 (1996); (b) Furman, B.; Borsuk, K.; Kałuża, Z.; Łysek, R.; Chmielewski, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 463; (c) Łysek, R.; Borsuk, K.; Furman, B.; Kałuża, Z.; Kazimierski, A.; Chmielewski, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1813; (d) Furman, B.; Kałuża, Z.; Stencel, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. w *Top. Heterocycl. Chem.* El Ashry, S. (Ed.); Springer Verlag, **2007**, vol. 7, 101.

proces tworzenia pierścienia, jednakże obliczenia metodami chemii kwantowej wskazują, że równoczesny proces jest też możliwy.<sup>27</sup>

Pierścień  $\beta$ -laktamowy można także uzyskać poprzez utworzenie tylko jednego wiązania. W tym celu stosuje się wewnątrzcząsteczkowe reakcje: *N*-acylowania (wiązanie *a*), lub *N*-alkilowania (wiązanie *b*), rzadziej *C*-alkilowania (wiązanie *c*). Szczególnie ważną jest metoda pierwsza, cyklizacji  $\beta$ -amino kwasów. W ten sposób J. Sheehan dokonał pierwszej chemicznej syntezy penicyliny,<sup>28</sup> a Woodward pierwszej chemicznej syntezy cefalosporyny.<sup>29</sup>

Nowsze strategie konstrukcji pierścienia  $\beta$ -laktamu obejmują reakcje karbonylowania azyrydyn oraz reakcje C-H insercji.<sup>23,26</sup>



Rysunek 6

Jedną z mniej znanych metod konstrukcji pierścienia  $\beta$ -laktamu jest zaprezentowana na Rys. 6 katalizowana jonami Cu(I) reakcja pomiędzy nitronami i terminalnymi acetylenami,

<sup>27</sup> (a) Cossio, F. P.; Lecea, B.; Lopez, X.; Roa, G.; Arriota, A.; Ugalde, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 1450 (b) Cossio, F. P.; Lecea, B.; Roa, G.; Ugalde, J. M. *J. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12306.

<sup>28</sup> Sheehan, J. C; Henery-Logan K. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1262.

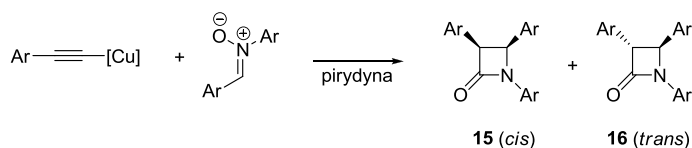
<sup>29</sup> Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 852.

zwana reakcją Kinugasy. Reakcja przebiega w środowisku zasadowym i jest kaskadą następujących po sobie przemian.

Reakcje przedstawione na Rys. 5 można przeprowadzić z pełną lub częściową kontrolą stereochemiczną. Zamykanie pierścienia drogą wymiany nukleofilowej  $S_N2$  (tworzenie wiązań b, c, bądź d) przebiega z inwersją konfiguracji. Metody konstrukcji  $\beta$ -laktamu drogą [2+2] cykloaddycji przebiegają zwykle z wysoką diastereoselektywnością jeśli jeden z substratów jest chiralny (o zdefiniowanej konfiguracji absolutnej). Wynika to z dobrze zdefiniowanego stanu przejściowego etapu tworzenia pierścienia czteroczłonowego. W niektórych przypadkach, na przykład C-H insercji, karbonylowania, lub reakcji Kinugasy, można prowadzić proces w sposób enancjoselektywny używając chiralnych katalizatorów, co często pozwala na uzyskanie związków  $\beta$ -laktamowych o zdefiniowanej konfiguracji i wysokiej czystości enancjomerycznej.<sup>23,26</sup> Jest to bardzo istotne z punktu widzenia aktywności biologicznej tej klasy związków, gdyż jest ona ściśle powiązana z konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego przy atomie węgla łączącym dwa pierścienie.<sup>23,26</sup>

### 1.3 Reakcja Kinugasy jako metoda syntezy $\beta$ -laktamów

W 1972 r. Kinugasa i Hashimoto<sup>30</sup> wykazali, że reakcja arylowych acetylenków miedzi(I) z *C,N*-diaryłowymi nitronami w roztworze pirydyny prowadzi do utworzenia izomerycznych związków  $\beta$ -laktamowych **15** i **16** (Schemat 5). Jako główny produkt uzyskano izomer *cis* **15**, a wydajności przeprowadzanych reakcji wynosiły 50- 60%.



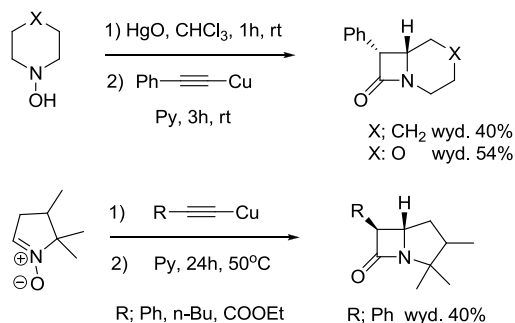
Schemat 5

Cztery lata później Ding i Irwing<sup>1</sup> przedstawili rozszerzone badania nad tą przemianą. Autorzy zastosowali szeroką gamę *C,N*-diarylowych nitronów o zróżnicowanych elektronowo podstawnikach w pierścieniach fenylowych oraz zarówno aryłowe jak i alifatyczne acetylenki miedzi(I). Biorąc pod uwagę treść niniejszej dysertacji, należy zwrócić uwagę, że w tej pracy

<sup>30</sup> Kinugasa, M., Hashimoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466.

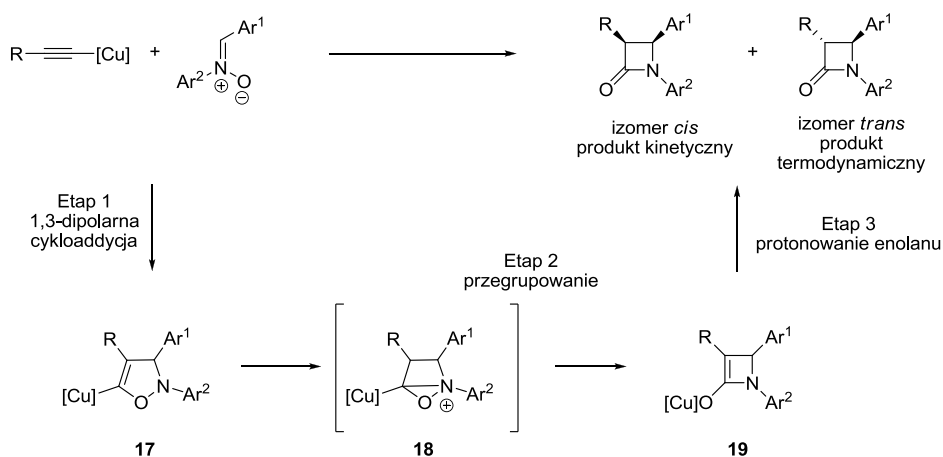


znajduje się również pierwsze doniesienie o zastosowaniu cyklicznych nitronów w reakcji Kinugasy (Schemat 6).



Schemat 6

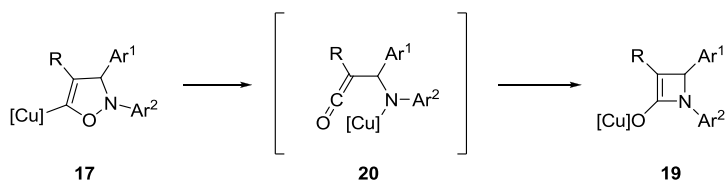
Badania przeprowadzone przez Dinga i Irwinga<sup>1</sup> pozwoliły, między innymi, zaproponować autorom spójny mechanizm badanej przemiany (Schemat 7).



Schemat 7

Zgodnie z zaproponowanym i przedstawionym na schemacie 7 mechanizmem, reakcja Kinugasy jest reakcją kaskadową, która obejmuje utworzenie acetylenku, 1,3-dipolarną cykloaddycję, przegrupowanie i protonowanie. Według propozycji Dinga i Irwinga, powstała w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronu do acetylenku miedzi(I) izoksazolina **17**, ulega przegrupowaniu do enolanu miedziowego **19**, poprzez bicykliczny związek pośredni **18**. Protonowanie związku **18** prowadzi do utworzenia  $\beta$ -laktamów o konfiguracji *cis* lub *trans*, przy czym ze względów sterycznych bardziej preferowane jest tworzenie izomeru *cis* (produkt kinetyczny reakcji), ponieważ proton podchodzi *anti* względem podstawnika przy atomie C-4 pierścienia azetydynonu.

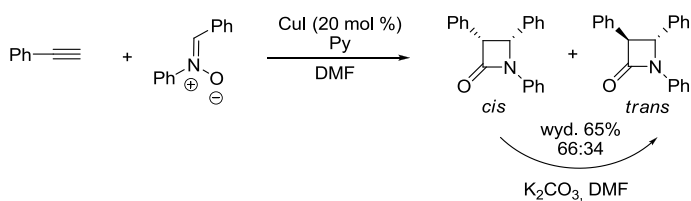
Przedstawiony mechanizm został zweryfikowany dopiero w 2006 przez Tanga,<sup>31</sup> który zaproponował bardziej prawdopodobny przebieg przegrupowania, polegający na rozpadzie izoksazoliny **17** do ketenu **20**, a następnie addycji amidku miedzi do grupy karbonylowej ketenu (Schemat 8).



Schemat 8

Pomimo niewątpliwie interesujących możliwości wykorzystania, zaskakujący jest prawie dwudziestoletni brak zainteresowania reakcją Kinugasy. Po pracach Dinga i Irwina z 1976 r.<sup>1</sup> kolejne doniesienia o syntezie  $\beta$ -laktamów tą metodą ukazały się dopiero w 1993 r.<sup>32</sup>

W komunikacie z 1993 r. badacze japońscy<sup>32</sup> wykazali, że acetylenek miedzi może być tworzony *in situ* w mieszaninie reakcyjnej poprzez bezpośrednie zmieszanie alkinu i jodku miedzi(I) w obecności zasady. Dwa lata później ta sama grupa zademonstrowała możliwość przeprowadzenia reakcji w wariacie katalitycznym (20 mol% CuI) (Schemat 9).<sup>33</sup> Wskazano również na możliwość izomeryzacji produktu kinetycznego - *cis* azetydonu - do *trans* izomeru poprzez ogrzewanie tego pierwszego w dimetyloformamidzie w obecności węglanu potasu<sup>33</sup> (Schemat 9).



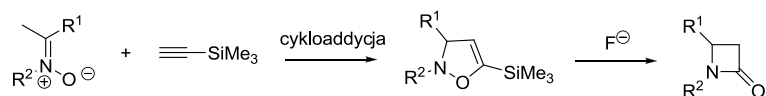
Schemat 9

<sup>31</sup> Ye, M.C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.

<sup>32</sup> Okuro, K.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1107.

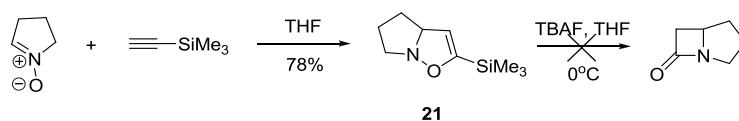
<sup>33</sup> Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999.

Zespół DeShonga, w 1994 roku, zaproponował nową metodę syntezy monocyklicznych związków  $\beta$ -laktamowych, zbliżoną do reakcji Kinugasy<sup>34</sup>. (Schemat 10)



Schemat 10

W reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronu i trimetylosililo-acetyleny otrzymano izoksazolinę, która pod wpływem jonów fluorkowych tworzy pierścień  $\beta$ -laktamu. Etap cykloaddycji przebiegał z wysoka wydajnością, jednak przegrupowanie oksazoliny w azetydynon, na skutek tworzenia się produktu ubocznego, którym jest imina, charakteryzowało się wydajnościami nieprzekraczającymi 40%. Autorzy pracy podjęli także próbę syntezy bicyklicznego związku  $\beta$ -laktamowego o strukturze podstawowego szkieletu karbapenamu, jednak otrzymana izoksazolina **21** okazała się związkiem niestabilnym, a w obecności jonów fluorkowych ulegała rozpadowi (Schemat 11).

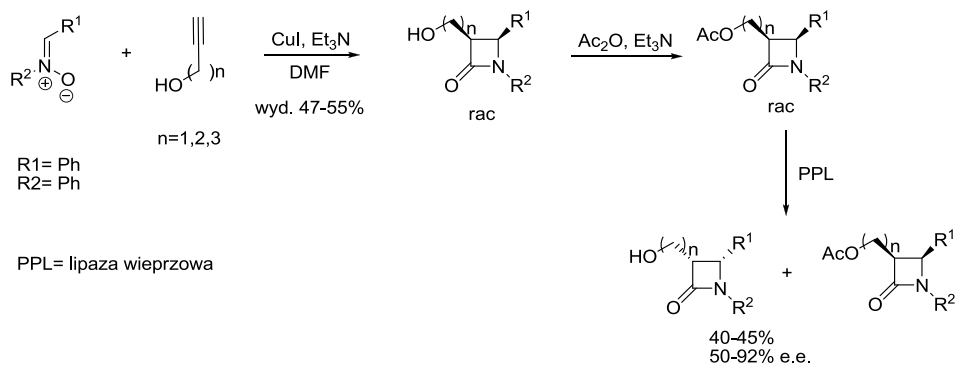


Schemat 11

W 1998 r. Basak i współpracownicy<sup>35</sup> przedstawili syntezę *cis*- $\beta$ -laktamów poprzez reakcję Kinugasy z wykorzystaniem nitronów i 1-alkinoli (Schemat 12). Otrzymane w ten sposób  $\beta$ -laktamy poddawane były najpierw acetylowaniu, a następnie enzymatycznemu kinetycznemu rozdziałowi racematu, który prowadzi do enancjomerycznie wzbogaconego alkoholu i estru (Schemat 12).

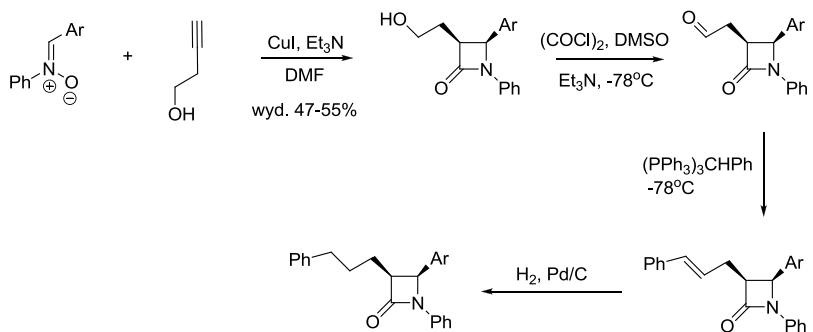
<sup>34</sup> Ahn, C.; Kennington, J. W.; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282.

<sup>35</sup> Basak, A.; Bahattacharya, G.; Bdour, H.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6529.



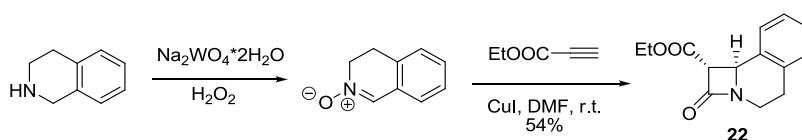
Schemat 12

Kilka lat później zespół Basaka,<sup>2</sup> wykorzystując reakcję Kinugasy, otrzymał racemiczne monocykliczne  $\beta$ -laktamy o potencjalnych właściwościach antyhypercholesterolemicznych i antybakteryjnych (Schemat 13).



Schemat 13

Ten sam zespół wykazał także, że opracowana metodologia może być wykorzystana do syntezy tricyklicznych  $\beta$ -laktamów, jednak aby otrzymać taki związek konieczne było zastosowanie bardzo reaktywnego acetylenu jakim był ester etylowy kwasu propynowego (Schemat 14). Autorzy pracy otrzymali tylko jeden tricykliczny związek  $\beta$ -laktamowy **22** z wydajnością 54%. Wbrew oczekiwaniom, główny produkt stanowił izomer *trans*.



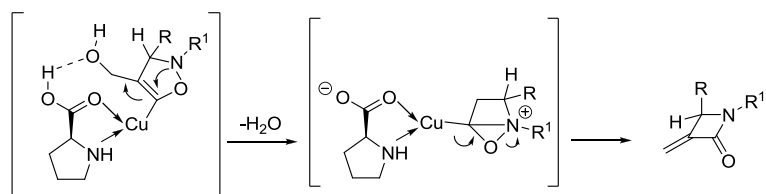
Schemat 14

Dwa lata później zespół z Indii<sup>36</sup> zaobserwował, że *C,N*-difenylowy nitron reaguje w DMF z propargilowym alkoholem w obecności równomolowych ilości soli miedzi(I) oraz *L*-proliny tworząc nie tylko odpowiednie *cis*- $\beta$ -laktamy, ale także 3-egzometylenowe azetydynony, produkty eliminacji cząsteczki wody (Schemat 15).



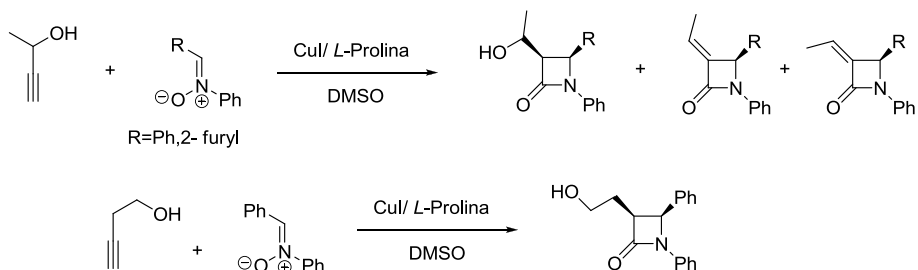
Schemat 15

Użycie DMSO jako rozpuszczalnika spowodowało przesunięcie reakcji w kierunku tworzenia adduktu z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym, który był głównym produktem. W ramach prowadzonych badań inne aminokwasy, jednak *L*-prolina okazała się najefektywniejsza, choć nadmiar enancjomeryczny reakcji wynosił tylko 15%. Autorzy zaproponowali mechanizm tworzenia egzometyleno  $\beta$ -laktamów (Schemat 16).



Schemat 16

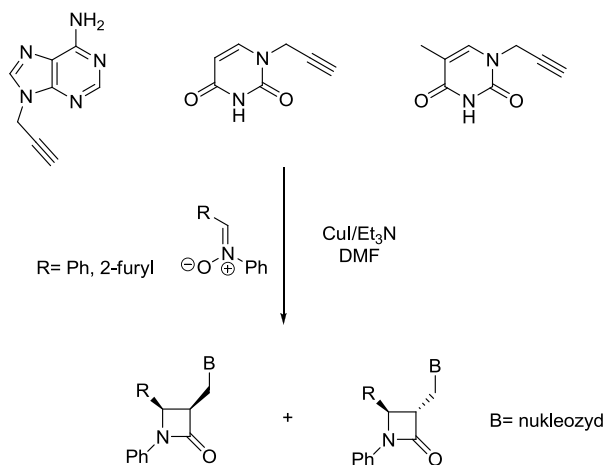
W przypadku użycia 2-hydroksybut-3-ynu uzyskano mieszaninę produktów eliminacji oraz odpowiednie *cis*- $\beta$ -laktamy, a w przypadku zastosowania alkoholu homopropargilowego nie obserwowano produktów eliminacji lub otwarcia pierścienia  $\beta$ -laktamu z utworzeniem  $\gamma$ -laktonu (Schemat 17).



Schemat 17

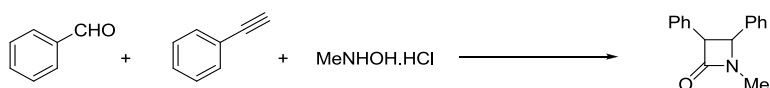
<sup>36</sup> Basak, A.; Ghosh, S. C. *Synlett*, **2004**, 9, 1637.

W 2005<sup>37</sup> oraz w 2007 roku, Basak i współpracownicy<sup>38</sup> opublikowali kolejne prace, w których otrzymano kilka  $\beta$ -laktamów zawierających fragmenty nukleozydowe (Schemat 18). Otrzymane addukty planowano przebadac pod wzgledem ich potencjalnych wlasnosci biologicznych. Chociaz wydajnosci procesow byly stosunkowo wysokie (70-75%), nie udalo sie autorom uzyskac wysokiej diastereo selektywnosci prowadzonych reakcji – proporcje stereoizomerow osiagnely maksymalnie stosunek 2:1 na korzysc *cis* azetydynonu, a w wiecejnosci przypadkow otrzymano rownomolowa mieszanine *cis* i *trans* zwiqzkow.



Schemat 18

W 2006 roku zespól Li<sup>39</sup> wykazal, ze reakcje Kinugasy mozna przeprowadzic w wariantcie multikomponentowym generujac *in situ* nitron w mieszaninie reakcyjnej z aldehydem i hydroksyloaminy (Schemat 19).



Schemat 19

Autorzy pracy dobrali optymalne warunki prowadzonych reakcji. Spośród testowanych soli miedzi najefektywniej dzialal chlorek miedzi (I), a jako zasade wybrano octan sodu. Ponadto zastosowano takze dodatek *N,N*-ligandu, ktorym byla 2,2'-bipirydyna. Wydajnosc modelowej reakcji pomiedzy fenyloacetylenem, benzaldehydem i chlorowodorkiem metylohydroksyloaminy, przeprowadzonej w takich warunkach, wynosila

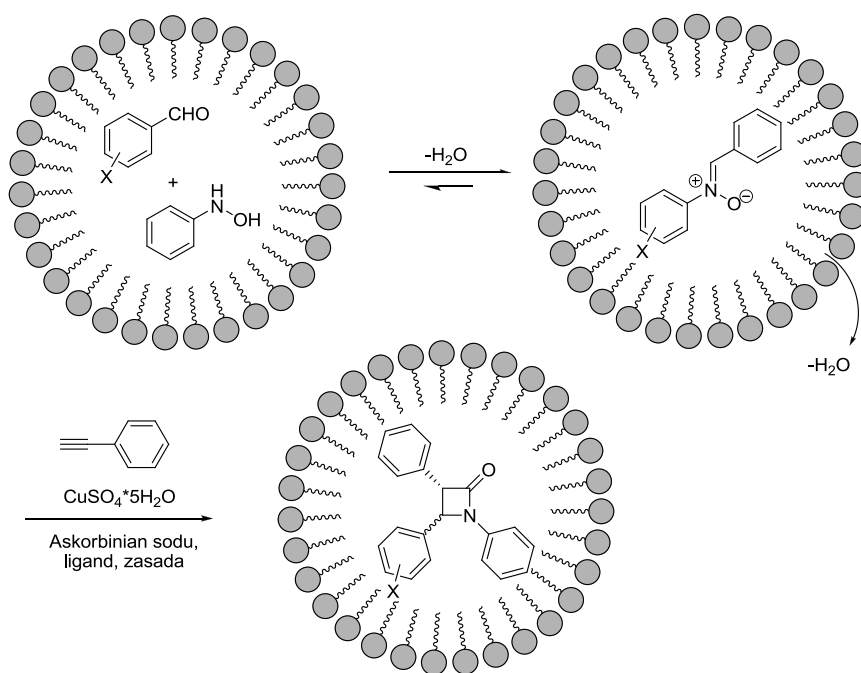
<sup>37</sup> Basak, A.; Pal, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2015.

<sup>38</sup> Basak, A.; Chandra, K.; Pal, S.; Ghosh, S. C. *Synlett*, **2007**, *10*, 1585.

<sup>39</sup> Li, C. J.; Zhao, L. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1-2*, 203.

97%, a proporcja diastereoizomerów 8:2 na korzyść izomeru *cis*. Zsyntetyzowano bibliotekę związków, w której jako substratów użyto aldehydów aromatycznych zawierających w pierścieniu elektronodonorowe i elektronoakceptorowe podstawniki. Oczekiwane *N*-alkilo  $\beta$ -laktamy tworzyły się z dobrymi wydajnościami (od 80-99%) oraz ze znaczną przewagą jednego diastereomeru sięgającą 89:11.

W 2009 roku Pezacki wraz z zespołem<sup>40</sup> przeprowadzili po raz pierwszy katalizowaną solami miedzi multikomponentową reakcję Kinugasy w środowisku wodnym z dodatkiem miceli (Schemat 20).



Schemat 20

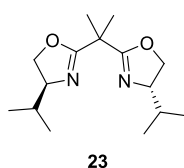
*C,N*-diarylowe nitrony generowane były *in situ* w mieszaninie reakcyjnej, zawierającej micelę SDS (zawieszinę dodecylosiarczanu sodu w wodzie), a jako źródło soli miedzi(I) stosowano układ siarczan(VI) miedzi/askorbinian sodu. Pomimo różnych modyfikacji warunków prowadzenia reakcji (głównie dotyczących typu używanej zasady lub ligandu), wydajność reakcji modelowej pomiędzy benzaldehydem, fenylohydroksyloaminą i fenyloacetylenem nie przekroczyła 46%. Diastereoselekcyjność badanej reakcji była niska, a otrzymana mieszanina zawierała izomery *cis/trans* w stosunku 1.2:1. Stosowanie w reakcji aldehydów zawierających elektronoakceptorowe podstawniki w pierścieniu aromatycznym

<sup>40</sup> Pezacki, J. P.; Kennedy, D. C.; McKay, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1893.

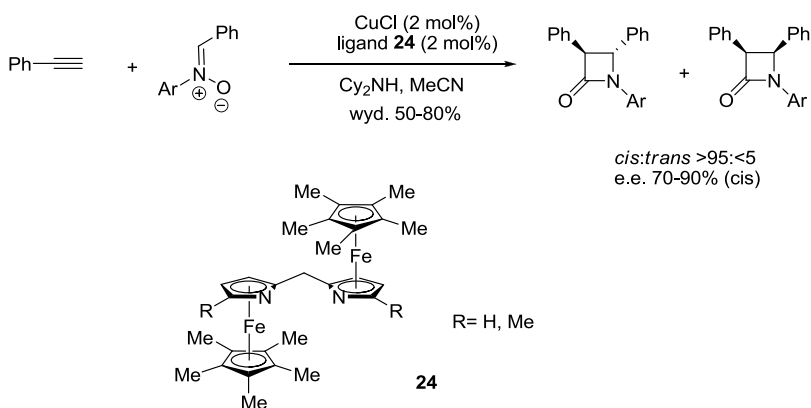
skutkowało podwyższeniem wydajności reakcji do nawet 85%, jednak w dalszym ciągu nie uzyskano lepszej stereoselekcji procesu.

### 1.3.1 Enancjoselektywny wariant reakcji Kinugasy

Pierwszą próbę enancjoselektywnego wariantu reakcji Kinugasy przeprowadził w 1995 roku Miura i współpracownicy.<sup>33</sup> W tym celu zastosowano kompleks CuI z chiralnym ligandem bisoksazolinowym **23**, jednak uzyskane nadmiary enancjomeryczne były umiarkowane (e.e <60 %).



Kompleksy Cu(I) z chiralnymi ligandami bis(azaferrocenyłowymi) **24**<sup>41</sup> pozwalają na syntezę pierścienia  $\beta$ -laktamowego z dobrymi wydajnościami i doskonałą diastereoselektywnością prowadzącą głównie do *cis* produktów o wysokim wzbogaceniu enancjomerycznym (Schemat 21).

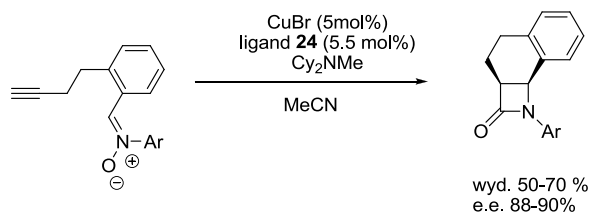


Schemat 21

<sup>41</sup> Lo, M.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.

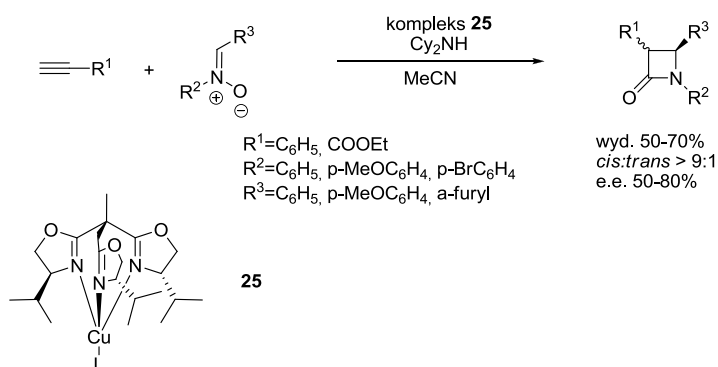


Rok później Fu i współpracownicy<sup>42</sup> zademonstrowali możliwość przeprowadzenia wewnątrzcząsteczkowego enancjoselektywnego katalicznego wariantu reakcji Kinugasy z dobrą wydajnością i wysoką indukcją asymetryczną (Schemat 22).



Schemat 22

Natomiast zespół Tanga<sup>43</sup> wykorzystał jako chiralny katalizator tworzony *in situ* kompleks miedzi z ligandem trioksazolinowym **25** o symetrii C<sub>3</sub>. Zaproponowany kompleks miedzi pozwolił na uzyskanie docelowych 2-azetydynonów z dobrymi wydajnościami, wysoką *cis*-selektywnością oraz z nadmiarem enancjomerycznymi dochodzącymi do 80 % (Schemat 23).



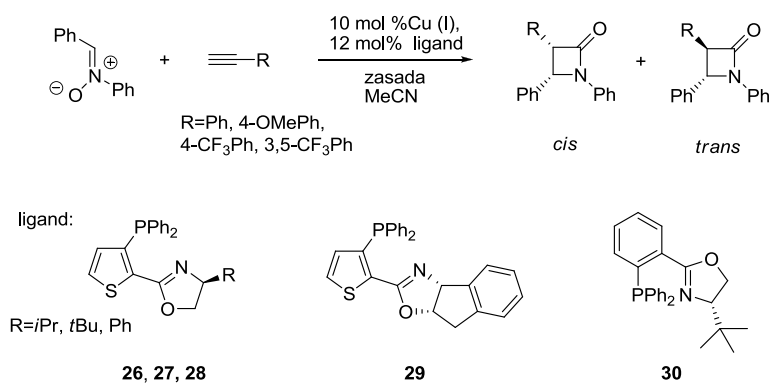
Schemat 23

Autorzy pracy wykazali, że użycie drugorzędowych amin takich jak dicykloheksyloamina wpływa na zwiększenie indukcji asymetrycznej badanych reakcji. Stosowanie pierwszo i trzeciorzędowych zasad dawało gorsze rezultaty. Należy odnotować, że Tang i współpracownicy<sup>43</sup> przeprowadzili po raz pierwszy reakcje Kinugasy w obecności soli miedzi (II) np. Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O.

<sup>42</sup> Shintani, R.; Fu, G.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082.

<sup>43</sup> Ye, M.-C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.

W 2007 roku Coyne wraz z zespołem<sup>44</sup> wykazał, że asymetryczną syntezę  $\beta$ -laktamów na drodze reakcji Kinugasy można przeprowadzić wykorzystując ligandy typu HETPHOX/Cu(I) (**26-30**) (Schemat 24). Autorzy pracy, wzorując się na metodologii opracowanej przez zespół Fu,<sup>41</sup> jako zasadę stosowaną w reakcji wybrali *N,N*-dicykloheksylometyloaminę (Schemat 24). Spośród testowanych źródeł jonów miedzi(I) CuCl dawał najlepsze wydajności oraz najlepszą enancjoselekcję (e.e.=12%). Użycie CuI pozwoliło uzyskać wysoką diastereoselekcję procesu (dr 99:1) jednak wydajność reakcji po 3 dniach wynosiła zaledwie 15%. Spośród sprawdzanych ligandów najefektywniej działał HETPHOX **27** posiadający podstawnik *tert*-butylowy, przy którego użyciu wydajność reakcji po 5 dniach osiągnęła 73%. Stosunek powstałych diastereoizomerów wyniósł 91:9, a nadmiar enancjomeryczny głównego produktu 37%. Tego samego ligandu użyto do dalszych badań, w których zbadano wpływ podstawników ulokowanych w pierścieniu aromatycznym fenyloacetyleny. Otrzymano kilka związków  $\beta$ -laktamowych z dobrymi wydajnościami oraz średnimi nadmiarami enancjomerycznymi. Głównym produktem reakcji był *cis* izomer, jednak w przypadku użycia acetyleny posiadającego w swojej strukturze dwa podstawniki trifluorometylowe otrzymano produkt *trans* z wydajnością równą 38% oraz nadmiarem enancjomerycznym równym 53%. Można przypuszczać, iż podstawniki trifluorometylowe ułatwiają epimeryzację przy atomie węgla C-3 azetydynonu.



Schemat 24

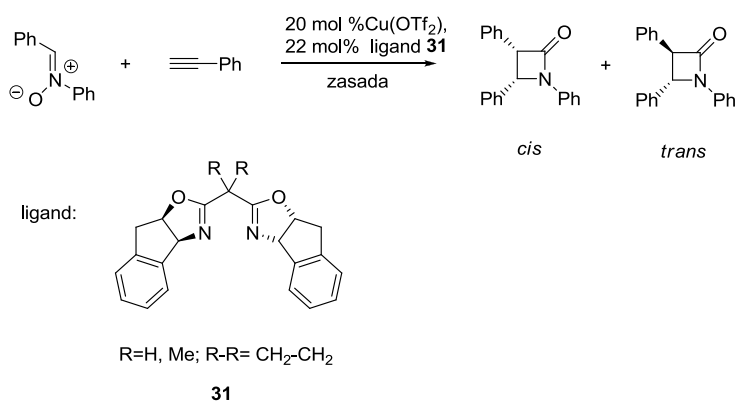
Dwa lata później Otani i współpracownicy<sup>45</sup> wykazali, że stosowanie w reakcji terminalnych acetylenów oraz *C,N*-diarylowych nitronów ligandów typu IndaBox-

<sup>44</sup> Coyne, A.; Muller-Bunz, P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 199.

<sup>45</sup> Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

bisoksazylinowych pochodnych indanu **31**- oraz katalitycznych ilości soli miedzi pozwala uzyskać  $\beta$ -laktamy z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 25).

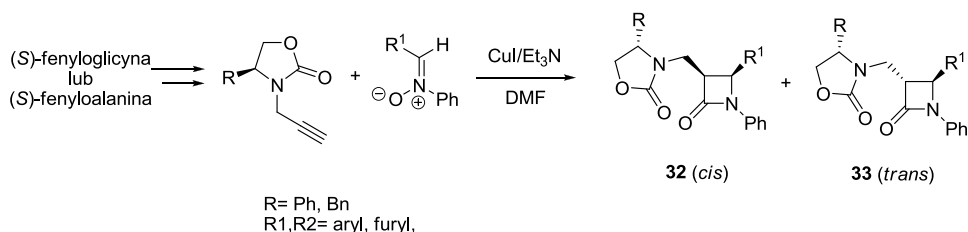
Autorzy pracy reakcję prowadzili w octanie izopropylu, a jako zasady używano 1.5 ekwiwalenta di-*sec*-butyloaminy (Schemat 25). Przeprowadzono serię syntez zmieniając podstawniki zarówno w strukturze acetylenu jak również nitronu. Wydajności badanych reakcji zawierały się w przedziale 30-72 %. Otrzymywano produkty z przewagą *cis* diastereoizomeru (dr. od 70:30 do 91:9), a nadmiary enancjomeryczne były stosunkowo wysokie - nawet do 90% ee.



Schemat 25

### 1.3.2 Diastereoselektywny wariant reakcji Kinugasy

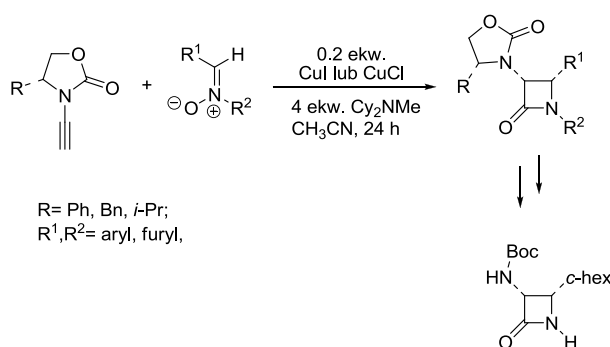
Prace dotyczące wariantu diastereoselektywnego reakcji Kinugasy pojawiły się w literaturze niedawno i są stosunkowo nieliczne. Pierwsze tego typu reakcje przeprowadził w 2002 roku Basak i współpracownicy.<sup>3</sup> W tym celu do reakcji użyto czystych optycznie substratów otrzymanych z (*S*)-fenyloglicyny lub (*S*)-fenyloalaniny (Schemat 26).



Schemat 26

Oczekiwane 2-azetydony **32**, **33** otrzymano z wydajnością 60-70%, a jako główny diastereoizomer powstawał produkt *trans* **33**, przy czym proporcje diastereoizomerów były stosunkowo niskie (od 5:4 do 3:1).

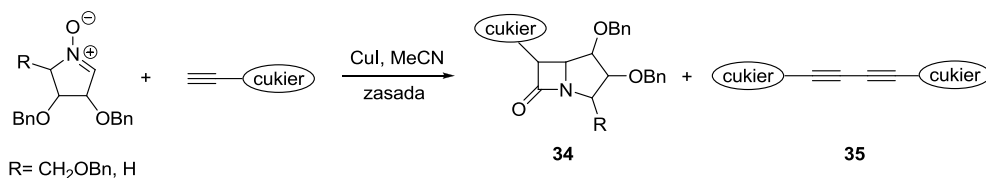
W 2008 roku Hsung<sup>4</sup> wykazał, że chiralne 3-amino-azetydyny można otrzymać na drodze reakcji ynamidów z nitronami (Schemat 27).



Schemat 27

Autorzy pracy otrzymywali głównie cykloaddukty *cis*. Wydajności reakcji zawierały się w granicach 60-80% a proporcje diastereomerów od 82:18 do  $\geq 95:5$ . Zmniejszenie w strukturze acetyleny odległości centrum stereogenicznego od centrum reaktywnego cząsteczki o jedną grupę CH<sub>2</sub> znacznie poprawiło diastereoselekcję reakcji, w porównaniu do prac Basaka.<sup>3</sup> Ponadto wykazano, że otrzymane addukty można łatwo przekształcić w odpowiednie optycznie wzbogacone  $\alpha$ -amino- $\beta$ -laktamy.

W 2011 roku, po opublikowaniu trzech kolejnych naszych prac, grupa badawcza z Indii,<sup>46</sup> wykazała, że użycie w reakcji Kinugasy cyklicznych nitronów pochodzenia cukrowego oraz acetylenów otrzymanych z cukrów prostych pozwala uzyskać optycznie czynne karbapenamowe związki  $\beta$ -laktamowe **34** (Schemat 28).



Schemat 28

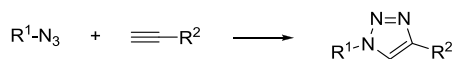
<sup>46</sup> Kaliappan, K, P.; Khangarot, R, K, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6117.

W reakcjach użyto enancjomerycznie czystych zarówno nitronów jak i acetylenów uzyskanych z cukrów. Prowadząc proces w obecności trietyloaminy jako zasady, autorzy pracy otrzymali mieszaninę głównego produktu o strukturze  $\beta$ -laktamu oraz produktu reakcji ubocznej, którym był dimer acetyleny **35**. Zamiana zasady na dicykloheksyloaminę pozwoliła zminimalizować ten niekorzystny kierunek procesu, a produkt reakcji Glassera **35** powstawał z wydajnością nie przekraczającą 10%. Przeprowadzono serię syntez, w których wydajności reakcji zawierały się w przedziale 60-92 %, a jako jedyny diastereoizomer powstawał związek *cis*. Niestety autorzy pracy nie dyskutują ewentualnej możliwości powstawania izomeru *trans*, a wysoką stereoselekcję reakcji tłumaczono specyficznym i uprzywilejowanym tylko z jednej strony podejściem acetylenku miedzi do nitronu oraz obecnością centrów stereogenicznych w strukturze nitronu. Obecność centrum stereogenicznego w strukturze acetyleny nie ma wpływu na kierunek indukcji. Struktura otrzymanych związków *cis* karbapenamowych została potwierdzona eksperymentami NOE.

#### 1.4 Katalizowana jonami miedzi cykloadycja terminalnych alkinów do azydków

Pierwszy etap kaskady Kinugasy tj. katalizowanej jonami miedzi(I) cykloadycji terminalnych acetylenów do nitronów jest bardzo zbliżony do innego procesu, a mianowicie katalizowanej jonami miedzi(I) reakcji Huisgena.<sup>47</sup> Z uwagi na szereg podobieństw pomiędzy obiema reakcjami warto poświęcić trochę miejsca na katalizowane jonami miedzi(I) cykloadycje terminalnych acetylenów do azydków (CuAAC), zwłaszcza, że szereg aspektów tego procesu może być pomocna w analizie mechanizmu reakcji Kinugasy.

Pierwsze przykłady pojawiły się w literaturze w 2002 roku i zostały przeprowadzone równocześnie przez dwie niezależne grupy badawcze: Meldal'a w Danii<sup>48</sup> oraz Sharpless'a w USA<sup>49</sup> (Schemat 30).



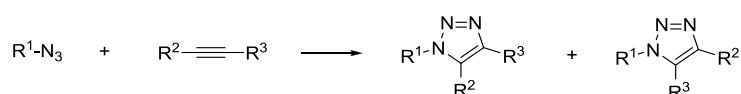
Schemat 29

<sup>47</sup> (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1963**, 2, 633; (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1963**, 10, 565.

<sup>48</sup> Meldal, N.; Tornøe, C.W.; Christensen, C. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.

<sup>49</sup> Sharpless, K. B.; Rostovtsev, V.V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.

Sharpless od razu dostrzegł ogromny potencjał tej reakcji. Jej niesamowita selektywność, możliwość stosowania różnych rozpuszczalników, niewrażliwość na zmiany pH, szeroki zakres temperaturowy oraz tolerancję większości organicznych grup funkcyjnych zarówno w ugrupowaniu acetylenowym jak i w azydkowym pozwoliły zaliczyć ją do reakcji z obszaru „click chemistry”.<sup>50</sup> Jedynym produktem CuAAC są 1,4-dipodstawione 1,2,3-triazole. Dla porównania w klasycznej reakcji Huisgena między organicznymi azydkami i alkinami, bez użycia soli miedzi, powstaje mieszanina regioizomerycznych 1,4 oraz 1,5 triazoli. Reakcje takie wymagają często wysokich temperatur oraz długiego czasu reakcji. (Schemat 30).

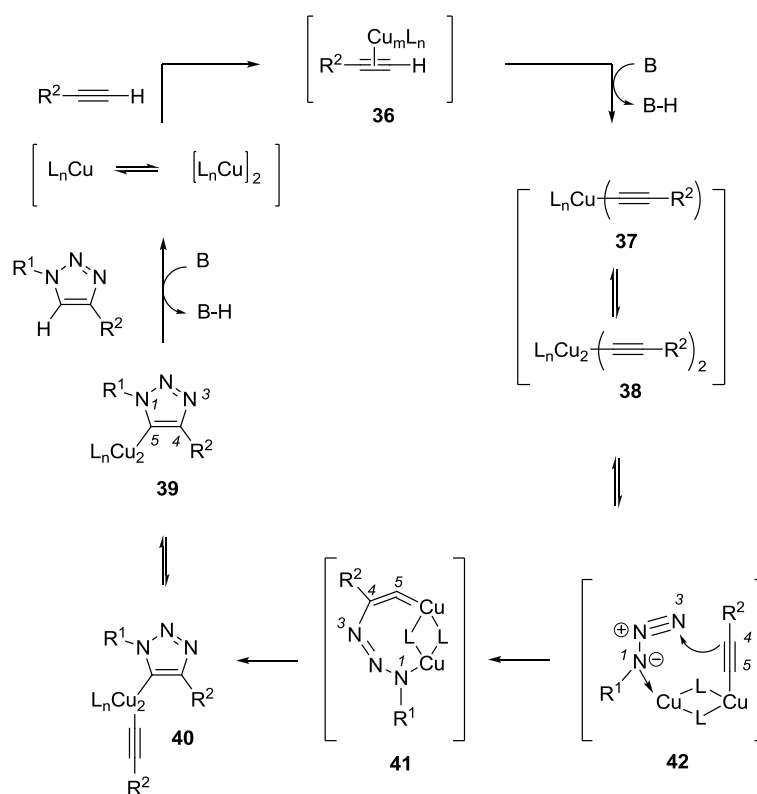


Schemat 30

Mechanizm azydkowo-alkinowej cykloaddycji katalizowanej jonami miedzi(I) (Schemat 31) został zaproponowany przez Sharpless'a i współpracowników na podstawie badań kinetycznych oraz obliczeń kwantowo mechanicznych.<sup>51</sup>

<sup>50</sup> Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.

<sup>51</sup>(a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210; (b) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.



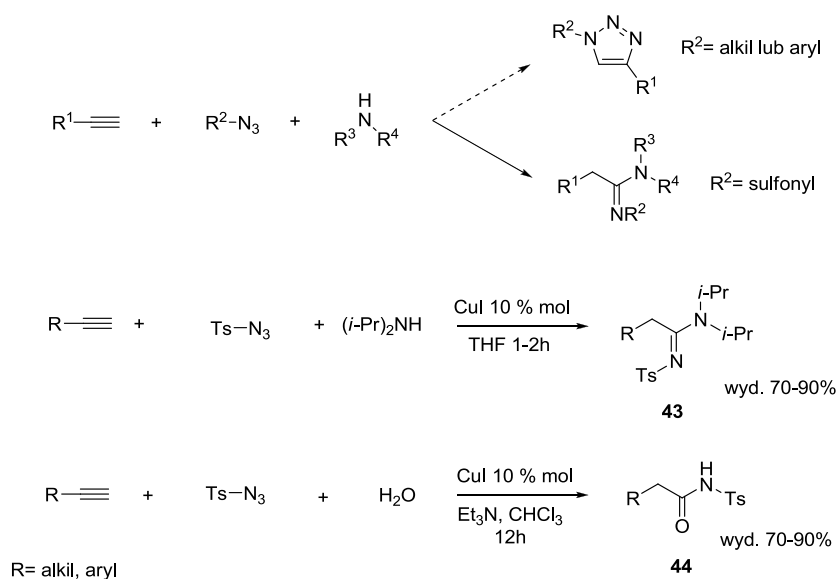
Schemat 31

W pierwszym etapie pomiędzy miedzią a potrójnym wiązaniem acetylenowym powstaje kompleks **36**, który ulega deprotonowaniu przez zasadę, a kompleks przegrupowuje się w acetylenek **37**. Badania wykazały, że miedź może utworzyć kompleksy zarówno z jednym (**37**) jak i z dwoma alkinami równocześnie (**38**). Rolą drugiego jonu miedzi(I) jest aktywacja azydku do cyklizacji. Kompleksowanie grupy azydkowej zwiększa jej podatność na atak nukleofilowy. Następuje więc atak węgla C-4 acetylenku na atom azotu N-3 azydku w kompleksie **42**, czego skutkiem jest powstanie układu cyklicznego **41**. Kolejnym etapem jest zamknięcie pierścienia triazolowego przez związanie wolnej pary elektronowej z N1 z C5 (**40**, **39**). W ostatnim etapie następuje protonowanie powstałego produktu i sól miedzi jest zwracana do kolejnego cyklu katalitycznego.

Jak widać na schemacie 31, pierwszy etap katalizowanej jonami miedzi cykloaddycji azydków do terminalnych alkinów jest identyczny jak w przypadku reakcji Kinugasy. Generowany w obu reakcjach acetylenek miedzi stanowi siłę napędową procesu, przyłącza się on do dipolarofila, azydku lub nitronu tworząc cykliczny stan przejściowy reakcji. Acetylenki miedzi(I) podobnie do innych metali takich jak Ag, Fe, wykazują tendencję do tworzenia struktur polimerycznych. Chociaż dokładny charakter i reaktywność acetylenków miedzi (I)

nie jest jeszcze znana, to ostatnie prace eksperymentalne i obliczeniowe<sup>52,53</sup> pokazują, że bismetaliczne acetylenki miedzi (I) wykazują zwiększoną reaktywność w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji (np. CuAAC).

Katalizowana jonami miedzi(I) reakcja terminalnych acetylenów i azydków zyskała duże zainteresowanie wielu grup badawczych na całym świecie, jednak dopiero w 2005 roku zespół Changa<sup>54</sup> wykazał, że azydki posiadające podstawniki sulfonylowe ulegają tej reakcji w zupełnie inny sposób niż ich alkilowe oraz arylove odpowiedniki (Schemat 32).



Schemat 32

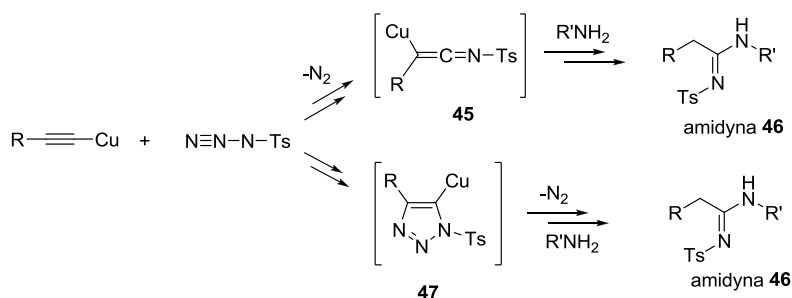
Okazało się, że użycie w katalizowanej solami miedzi reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji tych szczególnych substratów całkowicie uniemożliwia otrzymanie 1,4-dipodstawionych pierścieni triazolowych. Zamiast tego pojawiają się inne ciekawe produkty jakimi są amidyny **43** lub w przypadku prowadzenia reakcji w wodnym środowisku *N*-sulfonyloamidy **44**. Reakcje przebiegały wydajnie zarówno dla alkilowych azydków sulfonylowych oraz alkilowych acetylenów jak również w przypadku użycia arylowych substratów posiadających podstawniki o zróżnicowanym efekcie elektronowym. Autorzy zaproponowali dwie prawdopodobne drogi tworzenia się otrzymanych adduktów w tej katalizowanej solami miedzi trójkomponentowej reakcji sprzężenia (Schemat 33).

<sup>52</sup> Buckey, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6278.

<sup>53</sup> Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389.

<sup>54</sup> (a) Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038; (b) Cho, S. H.; Yoo, J.; Bae, I.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16046.





Schemat 33

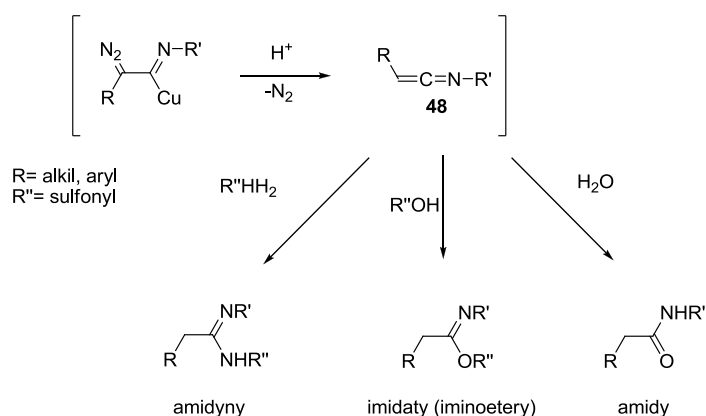
Pierwszym etapem reakcji jest tworzenie acetylenku miedzi o czym świadczy pojawiająca się żółta barwa mieszaniny reakcyjnej powstała po dodaniu soli miedzi. W następnym etapie ma miejsce reakcja sprzęgania wygenerowanego acetylenku i azydku sulfonylowego, która może przejść przez jeden z półproduktów pokazanych na schemacie 34. Pierwszy domniemany produkt pośredni o strukturze ketenoiminy **45** powstaje na skutek nukleofilowego ataku acetylenku miedzi do atomu azotu cząsteczki azydku oraz następczego przegrupowania. Proces ten może zostać przyspieszony przez równoczesne uwalnianie cząsteczki  $N_2$ . Proces aminowania powstałej ketenoiminy **45** i późniejsze przesunięcie wiązania podwójnego mogą być ostatnim etapem omawianego szlaku tworzenia amidyny **46**. Druga z możliwych dróg zawiera układ triazolowy **47** jako produkt pośredni, który powstaje on na skutek klasycznej reakcji „click” między azydkami i terminalnymi acetylenami. Otwarcie pierścienia triazolowego i przegrupowanie powstałego półproduktu prowadzi do tworzenia  $\alpha$ -diazoinminy, z której eliminacja cząsteczki azotu może prowadzić do docelowej amidyny **46**.

Metodologia opracowana przez zespół Chang<sup>54</sup> była dalej rozwijana zarówno przez koreańskich badaczy,<sup>55</sup> jak i przez grupę Wang<sup>56</sup> oraz innych.<sup>57</sup> Jej modyfikacje polegały przeważnie na wykorzystaniu różnych nukleofili, a także na ich addycjach do bardzo reaktywnego produktu przejściowego tej trójskładnikowej reakcji jakim była ketenoimina **48** (Schemat 34).

<sup>55</sup> (a) Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730. (b) Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520. (c) Yoo, E. J.; Bae, I.; Cho, S. H.; Han, H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1347.

<sup>56</sup> (a) Cui, S. L.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4517; (b) Cui, S. L.; Wang, J.; Wang, Y. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 487; (c) Cui, S. L.; Wang, J.; Wang, Y. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5023.

<sup>57</sup> (a) Whiting, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3157; (b) Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Folkin, V. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154; (c) Xu, X. L.; Cheng, D. P.; Li, J. H.; Guo, H. Y.; Yan, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1585.



Schemat 34

Opracowana przez Changa multikomponentowa reakcja sprzęgania sulfonowych azydków i terminalnych acetylenów okazała się łagodną, wydajną, praktyczną i katalityczną metodą syntezy amidów, *N*-sulfonyloimidatów oraz *N*-sulfonyloamidów. Do dziś stanowi ona atrakcyjny obiekt badawczy wielu laboratoriów syntetycznych na całym świecie i jest wykorzystywana m.in. do syntezy związków makrocyklicznych takich jak np. kumaryny.<sup>55c</sup> Jednak pomimo szerokiego spektrum doboru reagentów (alkiny i związki nukleofilowe) jej zakres stosowalności pozostał w dalszym ciągu ograniczony wyłącznie do azydków sulfonowych.

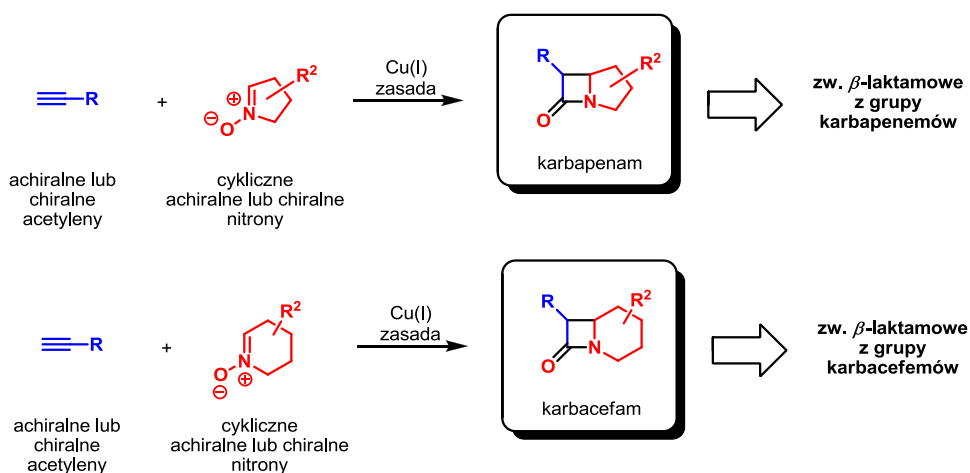
## 1.5. Podsumowanie

Zaprezentowane powyżej przykłady wskazują na ogromny potencjał reakcji Kinugasy jako metody bezpośredniej syntezy pierścienia 2-azetydynowego, ważnego bloku budulcowego w syntezie organicznej i kluczowego elementu strukturalnego szeregu związków o udokumentowanej aktywności biologicznej. Szczególnie istotnym czynnikiem zwiększającym jej atrakcyjność jest możliwość przeprowadzenia reakcji w sposób stereokontrolowany. Można tego dokonać albo stosując chiralne substraty o zdefiniowanej konfiguracji absolutnej, w tym substraty posiadające pomocniki chiralne (wariant diastereoselektywny), albo przy użyciu chiralnych kompleksów miedzi(I) (wariant enancjoselektywny). Zastąpienie prostych *C,N*-diarylowych nitronów związkami cyklicznymi (np. pochodnymi pirolidyny, piperydyny) dodatkowo rozszerza możliwości reakcji Kinugasy, stwarzając w ten sposób dogodną metodę syntezy bicyklicznych związków  $\beta$ -laktamowych z grupy karbapenamów oraz karbacefamów.

## ROZDZIAŁ 2. BADANIA WŁASNE

### 2.1 Cel badań

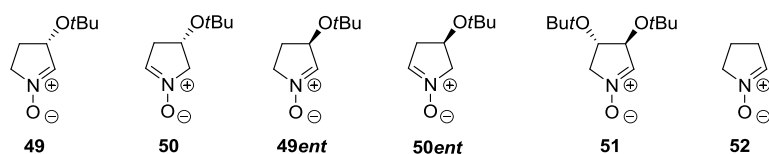
Jak przedstawiłem w części literaturowej niniejszej pracy, reakcja Kinugasy, pomimo iż została opracowana 40 lat temu i przez 25 lat nie była badana, obecnie stanowi interesujący obiekt dla wielu laboratoriów na całym świecie. Dotychczas jako 1,3-dipole w tej katalizowanej jonami miedzi(I) cykloaddycji/przegrupowania terminalnych alkinów i nitronów stosowano, przede wszystkim, acykliczne nitrony posiadające dwa podstawniki aryłowe. Nitrony takie mają zwykle stabilną konfigurację *E/Z* wiązania podwójnego; atom tlenu jest w położeniu *Z* względem podstawnika przy atomie węgla nitronu. Jak wskazałem we wstępie istnieją tylko nieliczne przykłady użycia prostych achiralnych cyklicznych nitronów.<sup>1,2</sup> W przeważającej liczbie prac jako drugi komponent reakcji stosowano terminalne arylo- i heteroaryloalkiny.



Schemat 35

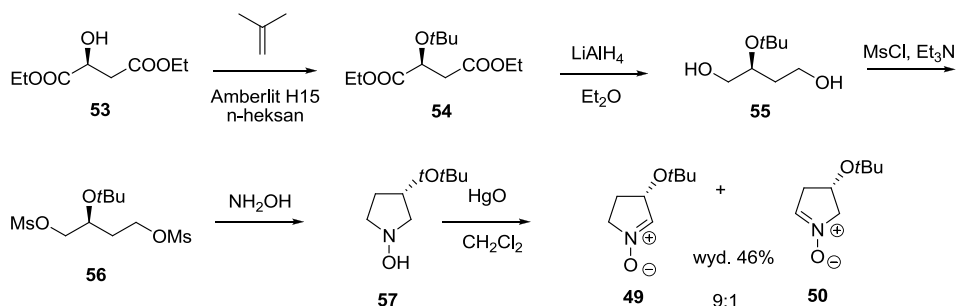
Głównym celem moich badań było sprawdzenie czy odpowiednie cykliczne 5- oraz 6-członowe nitrony będą równie atrakcyjnymi substratami w katalizowanej jonami miedzi(I) kaskadzie Kinugasy (Schemat 35). Zamierzałem prześledzić stereochemiczne aspekty reakcji z udziałem jednego lub obu nieracemicznych reagentów – nitronu i/lub alkinu.





Rysunek 7

Nieracemiczne 5-członowe nitrony **49**, **50** otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową opracowaną przez zespół Brandiego.<sup>59</sup>



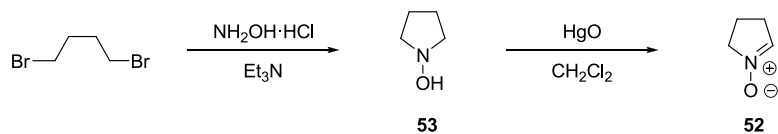
Schemat 37

Handlowo dostępny ester dietylowy kwasu (*S*)-jabłkowego **53** pod wpływem izobutyleny przekształciłem w odpowiednią *tert*-butylową pochodną **54**. Następnie diester etylowy **54** poddałem redukcji za pomocą LiAlH<sub>4</sub> w Et<sub>2</sub>O otrzymując 1,4-diol **55**, który w reakcji z MsCl przekształciłem w odpowiednią pochodną **56**. Kolejnymi etapami syntezy była cyklizacja prowadząca do 5-członowej hydroksyloaminy **57** oraz jej utlenianie za pomocą tlenku rtęci. Oczekiwane nitrony **49**, **50** otrzymałem z sumaryczną wydajnością 46% w stosunku 9:1. Stosując powyższą metodologię z diestru kwasu (*R*)-jabłkowego otrzymałem parę enancjomerycznych nitronów do otrzymanych wcześniej związków **49ent**, **50ent**. Kolejny nitron, zawierający dwa podstawniki *tert*-butoksyłowe w pierścieniu pirolidyny (**51**), otrzymałem wychodząc z handlowo dostępnemu estrowi kwasu *L*-winowego i postępując w analogiczny sposób. Najprostszy achiralny 5-członowy nitron **52** otrzymałem w dwuetapowej syntezie wychodząc z handlowo dostępnemu 1,4-dibromobutanu zgodnie z procedurą opisaną przez zespół Brandiego (Schemat 38).<sup>60</sup> W pierwszym etapie dibromoalkan poddałem reakcji cyklizacji z hydroksyloaminą w trietyloaminie. Uzyskaną hydroksyloaminę **53** poddałem

<sup>59</sup>(a) Cicchi, S., Goti, A., Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743; (b) Cicchi, S.; Hold, I.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5274.

<sup>60</sup>Cordero, F.M.; Machetti, F.; De Sarlo, F.; Brandi, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 25.

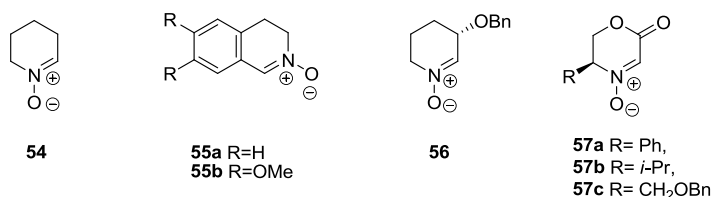
następnie utlenieniu za pomocą tlenku rtęci(II), co prowadziło do uzyskania nitronu **52** z całkowitą wydajnością 75 %.



Schemat 38

Alternatywna metoda polegająca na bezpośrednim utlenianiu handlowo dostępnej pirolidyny za pomocą roztworu nadtlenu wodoru<sup>61</sup> w obecności  $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  okazała się mniej efektywna (wyd. ~45 %).

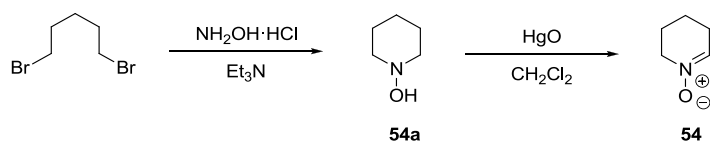
W celu porównania reaktywności nitronów pięcioczłonowych wybrałem do moich badań także trzy achiralne 6-członowe nitrony **54**, **55a**, **55b** oraz nieracemiczny związek **56**. W trakcie badań, obserwując odmienną od pięcioczłonowych trwałość lub reaktywność sześcioczłonowych nitronów zdecydowałem o poszerzeniu liczby testowanych związków o kolejne przykłady **57a**, **57b** i **57c** (Schemat 39).



Schemat 39

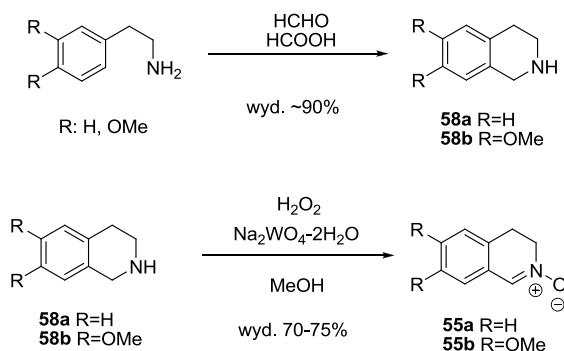
Najprostszy 6-członowy nitron **54** otrzymałem w dwuetapowej syntezie wychodząc z handlowo dostępnego 1,5-dibromopentanu stosując analogiczną procedurę jak w przypadku syntezy nitronu **52** (Schemat 41).<sup>60</sup> W pierwszym etapie dibromoalkan poddałem reakcji cyklizacji z hydroksyloaminą w trietyloaminie. Następnie uzyskaną hydroksyloaminę **54a** poddałem utlenieniu za pomocą tlenku rtęci, co prowadziło do uzyskania pożądanego nitronu **54** z całkowitą wydajnością 70 % (Schemat 40).

<sup>61</sup>(a) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736; (b) Murahashi, S.-I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 265.



Schemat 40

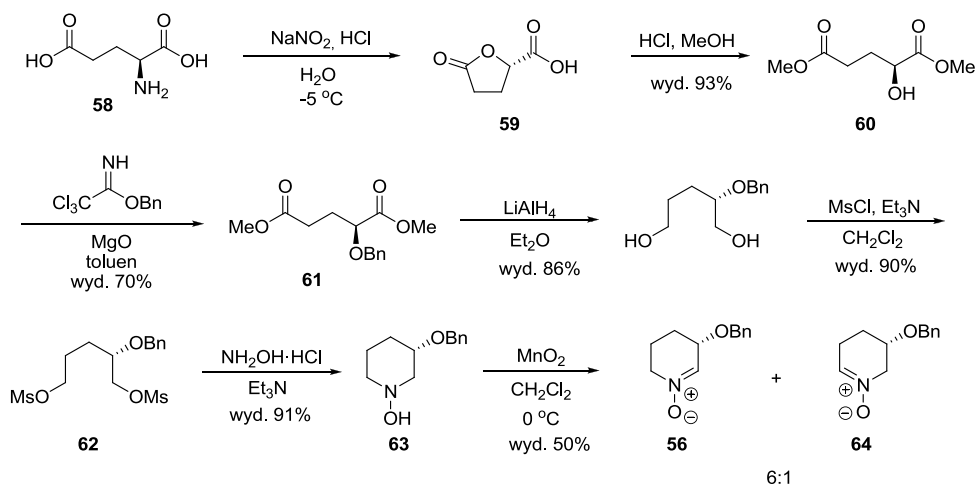
Metoda bezpośredniego utleniania amin do nitronów okazała się skuteczna w przypadku syntezy nitronów **55a** i **55b**. Oba związki otrzymałem stosując procedury literaturowe<sup>61</sup> wychodząc z handlowo dostępnych amin 2-fenyletyloaminy oraz 2-(3,4-dimetoksyfenilo)-etyloaminy. Obie aminy poddałem reakcji z paraformaldehydem w obecności kwasu mrówkowego prowadzącej do tetrahydroizochinolin **58a** i **58b**. (Schemat 41). Docelowe nitrony **55a** i **55b** otrzymałem poprzez bezpośrednie utlenianie amin **58a** i **58b** za pomocą nadtlenku wodoru wobec wolframanu sodu jako katalizatora (Schemat 41).



Schemat 41

Sześciocząonowy nitron **56** otrzymałem w kilkietapowej syntezie z kwasu *D*-glutaminowego **58**, jednak w tym przypadku konieczne były pewne modyfikacje oryginalnej procedury literaturowej (Schemat 42).<sup>62</sup>

<sup>62</sup> Ashoorzadeh, A.; Archibald, G.; Caprio, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4671.



Schemat 42

Według oryginalnej procedury, ester **60** poddawano reakcji z bromkiem benzyłu wobec świeżo przygotowanego tlenku srebra(I). Niestety powtarzalność tej metody okazała się być silnie zależna od jakości otrzymywanego  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Niezadowolające wyniki, jak również wysoka cena handlowego odczynnika zmusiła mnie do poszukania innej metody *O*-benzylowania związku **61**. Benzylowanie w klasycznych warunkach Williamsona ( $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaH}$  w THF) prowadziło do częściowej racemizacji. Skuteczną metodą było benzylowanie przy użyciu 3,3,3-trichloroacetimidatu benzylowego w środowisku kwaśnym.<sup>63</sup> W przypadku tego odczynnika uzyskałem *O*-benzylowaną pochodną **61** z wydajnością 70%. Pierwsze próby syntezy docelowego związku **56** zakończyły się jednak niepowodzeniem. Okazało się, że aby efektywnie dokonać cyklizacji dimesylanu **62** w odpowiednią hydroksyloaminę **63** konieczne jest użycie do reakcji świeżo przekrystalizowanego chlorowodoru hydroksyloaminy. Ostatni etap syntezy był powtarzalny z danymi literaturowymi, a pożądane nitrony **56**, **64** tworzyły się z 50% wydajnością w stosunku regioizomerów równym 6:1.

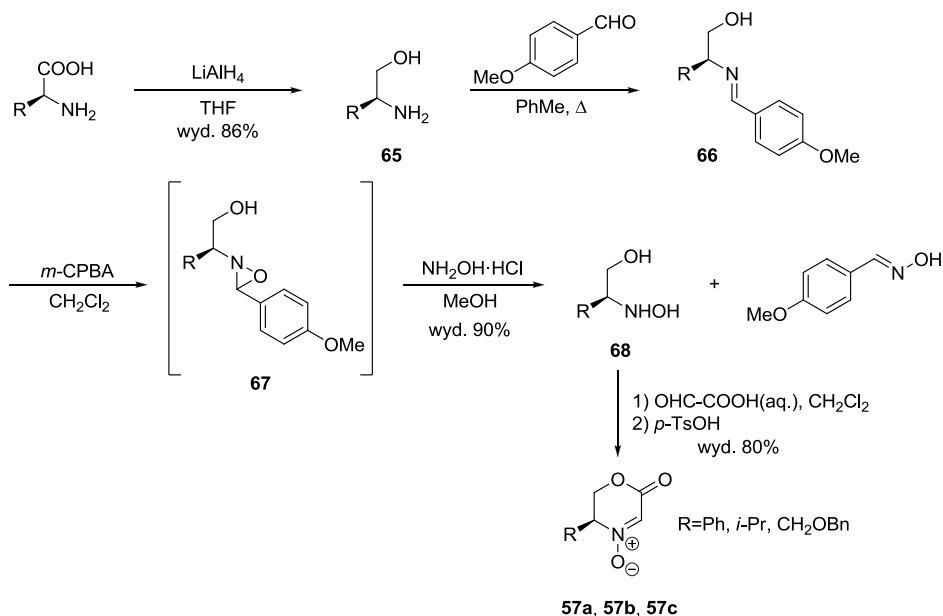
Ostatnie z przewidzianych do badań związków, nitrony **57a**, **57b**, **57c**, przygotowałem w oparciu o procedurę opisaną przez zespół Tamury<sup>64</sup> wychodząc z handlowo dostępnych aminokwasów: *L*-fenyloglicyny, *L*-waliny oraz *O*-benzylowanej *L*-seryny. (Schemat 43). W pierwszym etapie wyjściowy aminokwas poddałem redukcji za pomocą wodoru glinowo-litowego. Uzyskany w ten sposób aminoalkohol **65** poddałem następnie reakcji z 4-metoksybenzaldehydem otrzymując iminę **66**. Jej utlenienie za pomocą kwasu *m*-

<sup>63</sup> Bertus, P.; Zhang, J. H.; Sir, G.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, . 3391.

<sup>64</sup> Tamura, O.; Gotanda, K.; Yoshino, J.; Morita, Y.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Mita, N.; Yamashita, M.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544.



chlorobenzoesowego prowadziło do utworzenia oksazirydyny **67**, którą w reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy przekształciłem w hydroksyloaminę **68**. Związek ten poddałem następnie reakcji z wodnym roztworem kwasu gliksalowego, a następnie z kwasem *p*-toluenosulfonowym, uzyskując w ten sposób docelowe nitrony **57a**, **57b**, **57c** (Schemat 43).



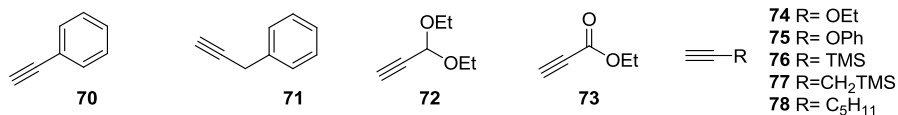
Schemat 43

Wszystkie nieracemiczne testowane przeze mnie nitrony otrzymałem jako czyste enancjomery, weryfikując skręcalności optyczne produktów poszczególnych etapów syntezy. W przypadku, gdy w reakcji tworzenia nitronu powstawała para regioizomerycznych produktów, jako substratów w reakcjach docelowych używałem tylko jednego, wydzielonego metodami chromatograficznymi, odpowiedniego regioizomeru.

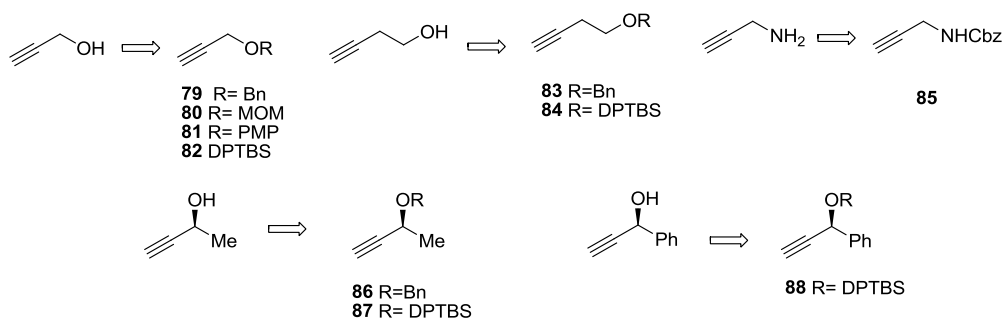
Drugim komponentem w reakcji Kinugasy jest terminalny alkin. W swoich badaniach wykorzystałem handlowo dostępne alkiny (m.in. fenyloacetylen, 3,3-dietoksy-1-propyn, propynian etylu, 1-heptyn, etynylotrimetylsilan) lub też alkiny, które otrzymać można po prostym przekształceniu ich handlowo dostępnych prekursorów takich jak pochodne alkoholu propargilowego, homopropargilowego lub propargiloaminy. Pozostałe terminalne alkiny **89**, **90**, **91**, **91ent**, **92**, **93**, **94** otrzymałem na drodze jednoetapowej reakcji odpowiednich

aldehydów z odczynnikiem Bestmann'a-Ohiry **69**<sup>65</sup> prowadzonej w obecności bezwodnego węgla potasu (Schemat 44).

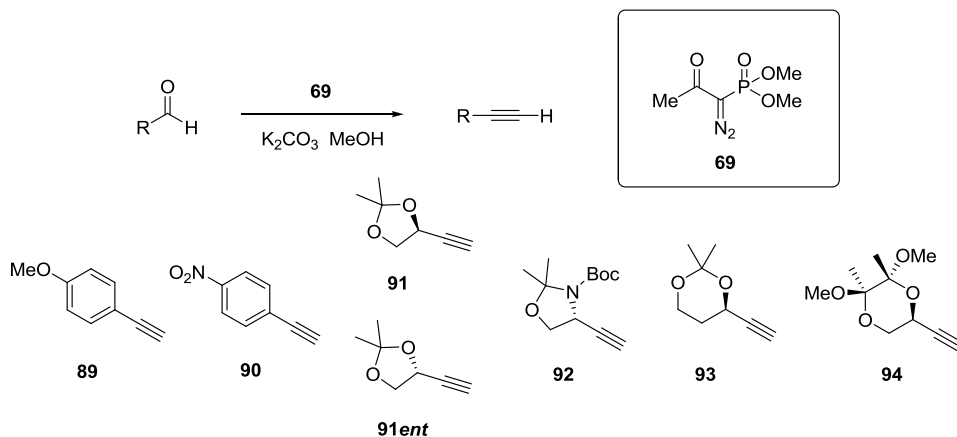
Terminalne alkiny dostępne handlowo:



Alkiny otrzymane na drodze protekcji ich odpowiednich prekursorów:



Acetyleny otrzymane z aldehydów w reakcjach z odczynnikiem Bestmann'a-Ohiry:



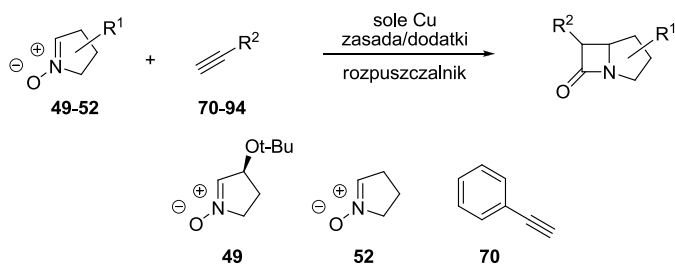
Schemat 44

Wychodząc z handlowo dostępnych aldehydów lub aldehydów otrzymanych w wyniku prostych przekształceń ich handlowo dostępnych prekursorów, uzyskałem szereg niezbędnych do dalszych badań terminalnych alkinów. Szczegółowe informacje dotyczące syntezy stosowanych przeze mnie alkinów znajdują się w dalszej części rozprawy.

<sup>65</sup> (a) Pietruszka, J.; Witt, A., *Synthesis* **2006**, 24, 4266; b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bestman, H.J. *Synlett* **1996**, 521.

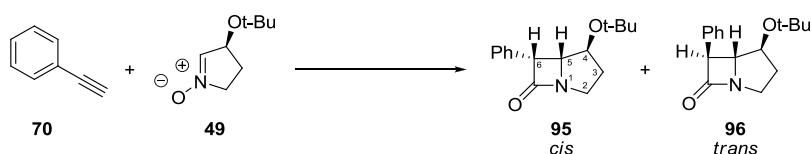
### 2.3. Optymalizacja warunków reakcji modelowej

Ogólny schemat reakcji Kinugasy z udziałem cyklicznych nitronów i terminalnych acetylenów przedstawiono poniżej (Schemat 45). Istnieje szereg czynników determinujących przebieg tej reakcji. Są to: struktura reagentów, nitronu i acetyleny, rodzaj soli miedzi, stosowana zasada, rozpuszczalnik oraz temperatura reakcji, a także ewentualne dodatki (np. ligandy).



Schemat 45

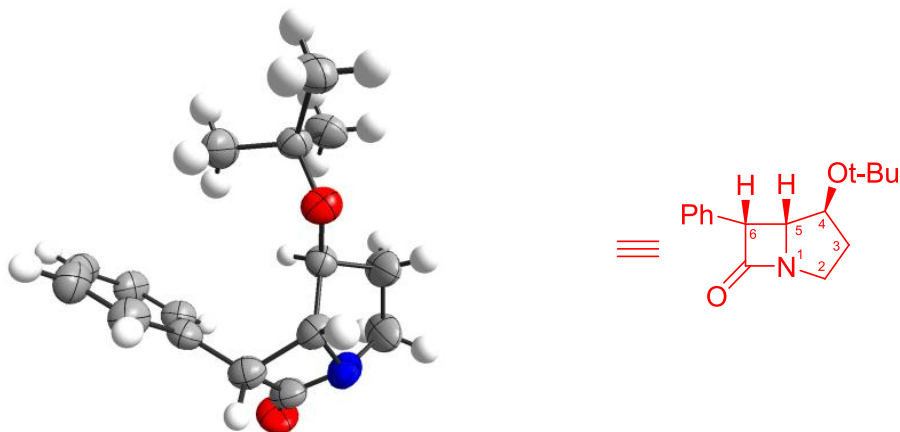
Jako modelową wybrałem reakcję pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylem **70** (Schemat 46). Można sądzić, że dużo odpowiedniejszy do wstępnych badań optymalizacyjnych byłby niepodstawiony nitron **52**. Niestety w przeciwieństwie do związku **49**, nitron **52** jest związkiem nietrwałym, co mogłoby rzutować na powtarzalność uzyskiwanych wyników optymalizacji procesu. Nitron **49** może być przechowywany przez wiele miesięcy w lodówce bez widocznego rozkładu.



Schemat 46

Katalizowana solami miedzi(I) reakcja pomiędzy nitronem **49** a fenyloacetylem **70** prowadzi do utworzenia dwóch diastereoizomerycznych karbapenamów **95** i **96**. Cząsteczka acetyleny podchodzi do nitronu wyłącznie *anti* do grupy *tert*-butoksylowej. Głównym produktem jest izomer **95** posiadający protony przy atomach C-5 i C-6 w położeniu *cis*. Takiej konfiguracji odpowiada stała sprzężenia  $J_{5,6} = 5.3$  Hz obserwowana na widmie <sup>1</sup>H NMR. W przypadku drugiego izomeru stała sprzężenia  $J_{5,6} = 2.1$  Hz, co odpowiada *trans* ułożeniu obu protonów. Budowa i konfiguracja związku **95** została ustalona przy pomocy

pomiarów NOE, a także potwierdzona za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej (Rysunek 8).



Rysunek 8. Rentgenowska analiza strukturalna związku **95**.

### 2.3.1 Wpływ zasady

Pierwszym parametrem jaki postanowiłem sprawdzić podczas moich prac nad optymalizacją reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70** był wpływ zasady na wydajność, czas reakcji oraz proporcję izomerów *cis* i *trans*. Odnotowane wyniki zamieściłem w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Wpływ zasady i dodatków na wydajność i czas reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70**.<sup>a</sup>

L.p.	zasada/dodatki	Czas	Wyd.	<i>cis/trans</i> <sup>b</sup>
		[h]	[%]	
1	Et <sub>3</sub> N (1 ekw.)	20	56	85:15
2	Et <sub>3</sub> N (1 ekw.)	40	58	52:48
3	Et <sub>3</sub> N (4 ekw.)	24	70	80:20
4	Et <sub>3</sub> N (rozpuszczalnik)	24	38	55:45
5	Et <sub>3</sub> N (4 ekw.) + 20mol% NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	24	80	75:25
6	Et <sub>3</sub> N (4 ekw.) + 20mol% NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	48	70	60:40

7	Et <sub>3</sub> N (4 ekw.) + 20mol% PhNHNH <sub>2</sub>	24	80	75:25
8	Et <sub>3</sub> N (4 ekw.) + 20mol% PhNHNH <sub>2</sub>	48	70	60:40
9	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (4 ekw.)	20	38	98:2
10	( <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> NMe (4 ekw.)	21	50	95:5
11	Py (4 ekw.)	72	40	60:40
12	Py (rozpuszczalnik)	24	15	50:50
13	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (4 ekw.)	21	58	70:30

<sup>a</sup> Warunki: acetylen (0.5 mmol), CuI (0.5 mmol), amina (2 mmol), nitron **49** (1 mmol) w MeCN;

<sup>b</sup> proporcje **95/96** oznaczano za pomocą HPLC.

Użycie trietyloaminy oraz dodatek wodzianu hydrazyny lub fenylohydrazyny<sup>66</sup> pozwoliło mi uzyskać oczekiwane produkty z dobrą wydajnością oraz zadowalającymi nadmiarami diastereoizomerycznymi. Przedłużanie czasu reakcji, zwiększanie ilości aminy, lub zasadowości środowiska powodowało epimeryzację na atomie węgla w sąsiedztwie grupy karbonylowej prowadząc do zwiększenia ilości izomeru *trans*. Wykazałem także, że stosowanie bardziej rozbudowanych sterycznie zasad, takich diizopropylamina lub dicykloheksylometylamina zwiększało diastereoselektywność procesu, jednak znacznie obniżało wydajności prowadzonych reakcji.

### 2.3.2 Wpływ soli miedzi

W kolejnym kroku prześledziłem wpływ soli miedzi na wydajność i czas modelowej reakcji pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70**. Jako źródło jonów miedzi wykorzystałem handlowo dostępne sole miedzi(I). Uzyskane rezultaty zostały zebrane w Tabeli 2. Wszystkie reakcje prowadzono w standardowych warunkach w acetonitrylu, używając 0.5 mmol fenyloacetyleny, 0.5 mmol soli miedzi, 2 mmol Et<sub>3</sub>N (w przypadku stosowania dodatków, ich ilości podano w Tabeli 2) oraz 1 mmol nitronu **49**.

<sup>66</sup> Mlostoń, G.; Mucha, P.; Heimgartner, H. *Lett. Org. Chem.*, **2012**, *9*, 89.

**Tabela 2** Wpływ soli miedzi na wydajność i czas modelowej reakcji pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70**.<sup>a</sup>

L.p.	Sól miedzi/dodatki	Czas [h]	Wyd. [%]	cis/trans <sup>b</sup>
1	CuI	24	70	80:20
2	CuI/1,10-phen (1ekw.)/ Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	18	80	80:20
3	CuBr	20	45	80:20
4	CuBr	45	54	68:32
5	CuBr/1,10-phen (1 ekw.)/ Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	20	70	80:20
6	CuBr-Me <sub>2</sub> S	20	49	81:19
7	CuCl	20	10	80:20
8	CuCl	5 dni	50	40:60
9	CuCl/ 1,10-phen (1 ekw.)/ Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	4 dni	53	25:75
10	CuCN	24h	<5	---
11	CuCN	7 dni	25	30 :70
12	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/	40	65	50:50
13	NaASC/Et <sub>3</sub> N CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/	24	30	50:50
14	NaASC/1,10-phen (1 CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O/NaASC/ 1,10-phen (1ekw.)	22	33	5 :95

<sup>a</sup>Warunki: acetylen (0.5 mmol), sól Cu(I) (0.5 mmol), Et<sub>3</sub>N (2 mmol), nitron **49** (1 mmol) w MeCN, temp. pok.; NaASC: L-askorbinian sodu

<sup>b</sup> proporcje **95/96** oznaczano za pomocą HPLC

Zdecydowanie najlepsze wyniki dla rozpatrywanej reakcji uzyskałem w przypadku użycia jodku miedzi(I) (wyd. 70% po 24h). Dodatek 1,10-fenantroliny (1 ekw.) pozwolił na podwyższenie wydajności reakcji do 80% przy jednoczesnym nieznacznym skróceniu jej czasu. W przypadku użycia bromku miedzi wydajności reakcji nie przekraczały 45% po ok. 20h. Wydłużenie czasu reakcji do 45h nieznacznie zwiększyło wydajność reakcji do ok. 54%,

obniżyło jednak jej diastereoselektywność, prawdopodobnie na skutek katalizowanej zasadą epimeryzacji pozycji C6 w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym. Natomiast dodatek 1,10-fenantroliny (1 ekw., Tab. 2, poz. 5) pozwolił na zwiększenie wydajności reakcji do 70% po 20h nie zmieniając przy tym diastereoselektywności reakcji. W obecności kompleksu  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  produkty  $\beta$ -laktamowe **95/96** tworzyły się z umiarkowaną wydajnością.

Chlorek miedzi(I) okazał się najmniej aktywny spośród badanych halogenków. Po 20h wydajność modelowej reakcji wynosiła zaledwie 10%, natomiast po 4 dniach wzrosła tylko do 50% (Tab. 2 poz. 7-8). W tym przypadku dodatek 1,10-fenantroliny nie wpłynął znacząco na wydajność i czas reakcji (Tab. 2 poz. 9), w porównaniu z eksperymentami z udziałem jodku i bromku miedzi(I).

Najgorszym katalizatorem w badanej serii okazał się cyjanek miedzi(I). W przypadku użycia tej soli uzyskałem zaledwie śladowe ilości produktów (Tab. 2 poz. 10) po 24h. Po 7 dniach wydajność reakcji nie przekroczyła 25%.

W przypadku zastosowania jako katalizatora kompleksu  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  uzyskałem wyniki zbliżone tych otrzymanych w przypadku użycia samego bromku miedzi(I).

Wzorując się na licznych przykładach z obszaru „click chemistry” postanowiłem sprawdzić możliwość generowania soli miedzi(I) *in situ* w mieszaninie reakcyjnej. W tym celu wykorzystałem siarczan miedzi(II) oraz *L*-askorbinian sodu jako reduktor. W tych warunkach uzyskałem równomolową mieszaninę karbapenamów **95/96** z wydajnością ok. 65%. Zaskakującym okazał się rezultat wprowadzenia do układu dodatkowo 1,10-fenantroliny. Wydajność reakcji uległa wówczas drastycznemu obniżeniu (Tab. 2 poz. 14). Jeszcze bardziej zaskakujący wynik zanotowano, gdy w tych samych warunkach dodano do reakcji DMSO w celu poprawy rozpuszczalności siarczanu miedzi(II) w acetonitrylu. W tym przypadku, jako główny produkt uzyskano izomer *trans* **96**, nie obserwując jednakże podwyższenia sumarycznej wydajności reakcji (~33%).

### 2.3.3 Wpływ liganda

W celu poprawy wydajności reakcji modelowej między nitronem **49** i fenyloacetylenem **70** postanowiłem sprawdzić jaki wpływ na konwersję substratów mają ligandy dodawane do mieszaniny reakcyjnej. Dodatek takich substancji może wpłynąć na

charakter koordynacji liganda do atomu miedzi, co może skutkować zwiększeniem reaktywności generowanego *in situ* acetylenku miedzi. W Tabeli 3 zamieszczonych zostało kilka przykładów dodatków takich ligandów.

**Tabela 3** Wpływ ligandu i zasady na wydajność i czas reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70**.<sup>a</sup>

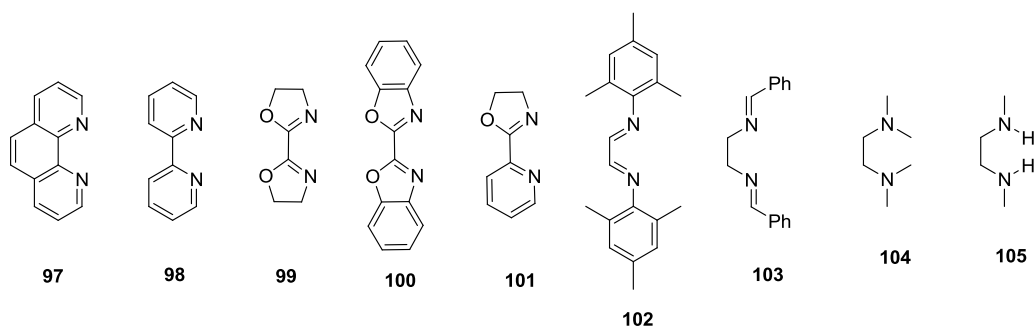
L.p.	ligand/zasada	Czas [h]	Wyd. [%]	cis/trans <sup>b</sup>
1	TMEDA (2 ekw.)	20	26	55:45
2	DMEDA (2 ekw.)	24	<5	---
3	1,10-phen (1 ekw.)/Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	20	80	80:20
4	1,10-phen (2 ekw.)/Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	24	42	64:36
5	1,10-phen (1 ekw.)/Py (2 ekw.)	72	40	50:50
6	1,10-phen(1 ekw.)/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	48	33:67
7	1,10-phen(1 ekw.)/DBU(2eq)	19	<5	---
8	2,2'-bpy(1 ekw.)/Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	21	75	83 :17
9	2,2'-bpy (1ekw.)/ Py(2 ekw.)	72	40	50:50
10	2,2'-bpy (2 ekw.)/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70	35	34:66
11	2,2'-bpy (2 ekw.)/AcONa	72	35	35:65
12	<b>102</b> (1eq)/Et <sub>3</sub> N (2 ekw.)	72	56	58:42

<sup>a</sup> warunki: nitron (1.3 ekw.), acetylen (1 ekw.), zasada, CuI (1 ekw.) w MeCN

<sup>b</sup> proporcje **95/96** oznaczano za pomocą HPLC

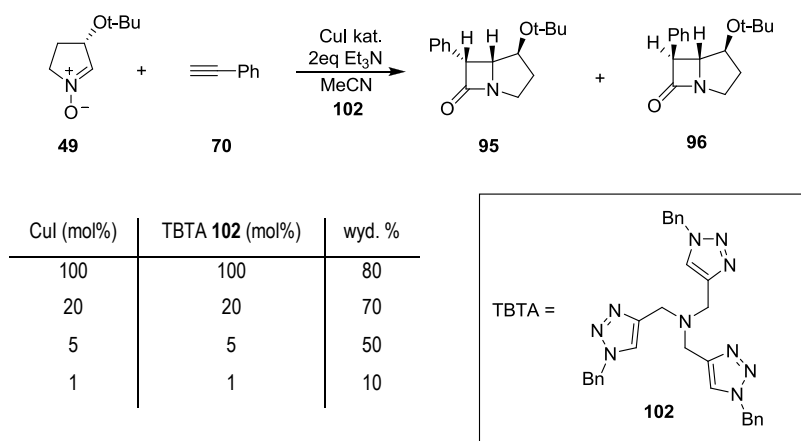
Wybór testowanych przeze mnie ligandów nie był przypadkowy. Postanowiłem sprawdzić takie związki, które już wcześniej były używane w reakcji Kinugasy (np. bipyrydyl **98**), ich strukturalne analogi (np. 1,10-fenantrolina **97**) lub popularne ligandy często używane w syntezie organicznej w katalizowanych jonami miedzi reakcjach takie jak np. TMEDA **104**, DMEDA **105** oraz bisoksazolinowe lub diiminowe ligandy **99-103**.





Spośród testowanych przeze mnie układów ligand/zasada najlepiej działała kombinacja 1,10-fenantrolina/trietyloamina w stosunku 1:1 wspomagając powstanie mieszaniny karbapenamowych produktów **95** i **96** z wysoką wydajnością oraz diastereoselekcją. Porównywalnie dobre rezultaty udało mi się uzyskać stosując także układ 2,2'-bipirydyd/trietyloamina. Ligand **102** pozwolił mi uzyskać niemalże równomolową mieszaninę produktów z wydajnością równą 56%. W przypadku ligandów bisoksazolinowych **99-101** oraz ligandu iminowego **103** reakcja między nitronem **49** i fenyloacetylenem **70** uległa wyraźnemu zahamowaniu, a jako główną przyczyną tego zjawiska można uznać obserwowany proces odtleniania nitronu **49** z utworzeniem iminy.

Kolejne doniesienia literaturowe z zakresu chemii „click”<sup>67</sup> zachęciły mnie do próby wykorzystania w katalizowanej solami miedzi reakcji terminalnych acetylenów z cyklicznymi nitronami jeszcze jednego ligandu. Był nim związek triazolowy TBTA **106**, który otrzymałem na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydku benzylu i tripropargiloaminy.<sup>68</sup>



Schemat 47

<sup>67</sup> Chan, T. R., Hilgraf, R., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.

<sup>68</sup> Maisonial, A.; Serafin, P.; Traïkia, M.; Debiton, E.; Théry, V.; Aitken, D. J.; Lemoine, P.; Viostat, B.; Gautier, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 298.

Jak przedstawiłem na schemacie 47, ligand TBTA **102** okazał się bardzo efektywny w katalitycznych reakcji między nitronem **49** oraz fenyloacetylenem **70**. Wydajność procesu po 24 godzinach wynosiła 80% a stosunek diastereoizomerów **95/96** to 80/20 na korzyść produktu **95 cis**. Okazało się, że w przypadku użycia tego dodatku jest także możliwe katalityczne przeprowadzenie tego procesu. Stopniowo obniżając ilość dodawanego jodku miedzi (I) udało mi się przeprowadzić warianty katalityczne diastereoselektywnej reakcji Kinugasy, uzyskując z niewielką wydajnością mieszaninę produktów karbenamowych **95/96** nawet z 1% molowym dodatkiem soli miedzi. Mimo bardzo ciekawych rezultatów jakie otrzymałem, triazolowy ligand **102** nie był używany w dalszym etapie moich badań. Powodem tego jest fakt, iż pierwszą reakcję z jego udziałem przeprowadziłem po opublikowaniu naszych trzech kolejnych prac z zakresu reakcji Kinugasy.

#### 2.3.4 Wpływ rozpuszczalnika

W kolejnym kroku przystąpiłem do badań jaki wpływ na szybkość oraz wydajność reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i acetylenem **70** będzie miała zmiana rozpuszczalnika, w którym reakcja przebiega. Dobierając rozpuszczalniki kierowałem się doniesieniami literaturowymi dotyczącymi katalizowanej jonami miedzi reakcji terminalnych acetylenów i nitronów, jak również postanowiłem sprawdzić rozpuszczalniki stosowane zwykle w różnego rodzaju reakcjach cykloaddycji. Wyniki eksperymentów zostały zamieszczone w tabeli 4.

**Tabela 4.** Wpływ rozpuszczalnika na wydajność i czas reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70**.<sup>a</sup>

L.p.	Rozpuszczalnik	Czas [h]	Wyd. [%]	<i>cis/trans</i> <sup>b</sup>
1	Toluen	24	46	80:20
2	Dichlorometan	48	<10	-
3	Octan etylu	48	<10	-
4	Aceton	48	<10	-
5	Tetrahydrofuran	23	<35	81:19
6	Dioksan	24(96)	<10(58)	-
7	Dimetoksyetan	24(96)	<10(60)	-
8	<i>N,N</i> -dimetylformamid	24	56	50:50

9	Acetonitryl	24	70	80:20
10	Pirydyna	48	15	50:50
11	Methanol	48	0	-
12	Woda	48	0	-

<sup>a</sup> Warunki: acetylen (0.5 mmol), I CuI, (0.5 mmol), Et<sub>3</sub>N (2 mmol), nitron **49** (1 mmol)

<sup>b</sup> proporcje **95/96** oznaczano za pomocą HPLC

Najefektywniejszym rozpuszczalnikiem stosowanym w reakcji modelowej pomiędzy nitronem **49** i fenyloacetylenem **70** okazał się acetonitryl. Oczekiwane produkty  $\beta$ -laktamowe **95** i **96** tworzyły się ze stosunkowo dobrą wydajnością 70% oraz zadowalającą proporcją diastereoizomerów równą 80:20. Zadowalające rezultaty tzn. porównywalną diastereoselekcję udało się otrzymać stosując także toluen. Jednak w tym przypadku wydajność reakcji wynosiła zaledwie 46%. Użycie *N,N*-dimetylformamidu skutkowało otrzymaniem równomolowej mieszaniny produktów **95**, **96** z równie wysoką wydajnością jak w przypadku acetonitrylu. Zaskakująco, reakcja prowadzona w samej pirydynie, a więc w warunkach opisanych w oryginalnych pracach Kinugasy i Hashimoto<sup>30</sup> pozwala uzyskać oczekiwane produkty z wydajnością zaledwie 15%, a stosowanie rozpuszczalników eterowych takich jak THF, czy dioksan, prowadziło do mało interesujących rezultatów. Alternatywna próba przeprowadzenia reakcji w wodzie z użyciem pięciohydratu siarczanu miedzi(II) w obecności askorbinianu sodu jako reduktora nie przyniosła oczekiwanych rezultatów, a jedynym obserwowanym produktem była imina powstająca na skutek odtleniania nitronu **49**.

### 2.3.5 Wpływ temperatury

Opierając się na doniesieniach literaturowych jako standardową temperaturę prowadzenia wszystkich reakcji Kinugasy przyjęto temperaturę pokojową. Jedynie pierwszy etap reakcji tj. generowanie acetylenku miedzi prowadziłem w temperaturze obniżonej do 0°C. W tej temperaturze dodawałem również roztwór nitronu. Z uwagi na to, iż większość przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów prowadzonych w temperaturze pokojowej wymagała co najmniej 24 godzinnego prowadzenia reakcji, postanowiłem sprawdzić czy możliwe jest zwiększenie szybkości procesu poprzez podwyższenie temperatury. W trakcie prac optymalizacyjnych postanowiłem przebadać wpływ temperatury na przebieg reakcji modelowej w zakresie 40-100°C, w różnych rozpuszczalnikach (MeCN, DMF, toluen). W

przypadku w acetonitrylu, powyżej temperatury wrzenia reakcje przeprowadzałem w ampule ciśnieniowej.

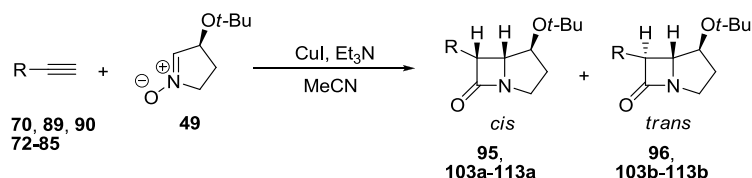
W większości wykonanych reakcji obserwowałem obniżenie wydajności reakcji wraz ze wzrostem temperatury. Można sądzić, iż ten wynik spowodowany był reakcjami ubocznymi, takimi jak odtlenienie nitronu z utworzeniem iminy i sprzężenie acetylenu z utworzeniem diacetyleny. Ponadto nie bez znaczenia jest tu w pewnym stopniu ograniczona trwałość termiczna nitronów.

Mając na uwadze fakt przebiegu ubocznych procesów (głównie odtleniania nitronów do imin) w trakcie prowadzenia reakcji Kinugasy postanowiłem sprawdzić czy możliwe jest ich zahamowanie na skutek obniżenia temperatury. Przeprowadzony przeze mnie eksperyment odniesienia wykazał, że nitron **49** w obecności CuI (reakcja prowadzona w standardowych warunkach bez dodatku acetyleny) ulega degradacji po ok. 30 godzinach. Następnie sprawdziłem jak obniżenie temperatury wpłynie na czas, po którym zaniknie 1,3-dipol. Zaobserwowałem, że w temperaturze  $-30^{\circ}\text{C}$  proces degradacji nitronu **49** zostaje znacznie zahamowany, gdyż w tym przypadku odzykałem stosowany nitron **49** z 75% wydajnością. Wobec takiego rezultatu, zamierzałem sprawdzić czy w tej temperaturze można przeprowadzić samą reakcję Kinugasy z fenyloacetylenem **70**. Niestety oczekiwane produkty **95**, **96** uzyskałem z zaledwie 7% wydajnością po 6 dniach. Z uwagi na tak niską wydajność i uzyskanie małej ilości próbki produktu nie analizowałem jak obniżenie temperatury wpłynęło na stereoselekcję procesu.

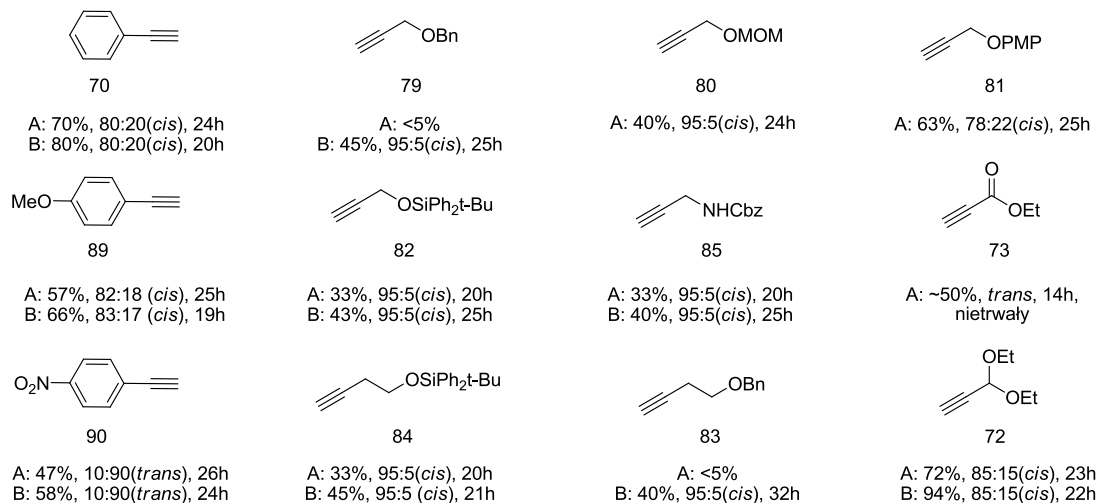
### 2.3.6 Wpływ budowy alkinu. Zakres stosowalności i ograniczenia

Wstępna optymalizacja reakcji pozwoliła mi dobrać odpowiednie warunki dla przeprowadzanych eksperymentów. Kolejnym celem było sprawdzenie jak nitron **49** reaguje z różnymi acetylenami. W tym celu użyłem handlowo dostępnych acetylenów lub takich, które uzyskałem w kilku prostych przekształceniach ich handlowo dostępnych prekursorów. Schemat 48 przedstawia proste, achiralne acetyleny zastosowane w reakcji Kinugasy wraz z informacją o sposobie prowadzenia reakcji, jej wydajności i diastereoselektywności.<sup>69</sup>

<sup>69</sup> Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402.



Metoda A: CuI, Et<sub>3</sub>N 1:4 w MeCN (t.pok., Ar)  
 Metoda B: CuI 1,10-phen, Et<sub>3</sub>N 1:1:2 w MeCN (t.pok., Ar)



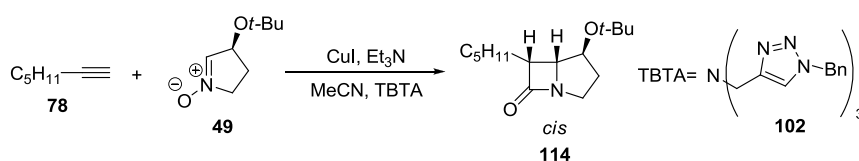
74 R= OEt,  
 75 R= OPh  
 76 R= TMS  
 77 R= CH<sub>2</sub>TMS  
 78 R= C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

brak reakcji

## Schemat 48

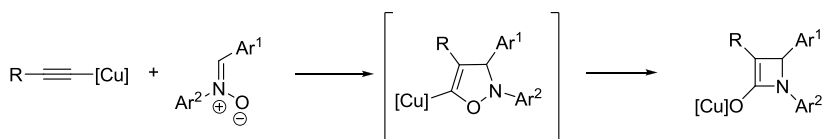
Okazało się, że zarówno alifatyczne jak i aromatyczne terminalne acetyleny **70, 89-90** ulegają reakcją z nitronem **49** tworząc odpowiednie karbapenamy **95** i **96, 103-113**. Oczekiwane produkty powstają z umiarkowanymi wydajnościami typowymi dla reakcji Kinugasy oraz z wysoką diastereoselektywnością, sięgającą nawet >95:5. Związek powstały w reakcji nitronu **49** oraz estru metylowego kwasu propynowego **73** okazał się nietrwały, co uniemożliwiło tym samym jego pełną analizę spektralną. Jednak zarejestrowane dla niego widmo <sup>1</sup>H NMR wykazało, że jest to izomer *trans*. Także w przypadku reakcji z *p*-nitrofenyloacetylenem zaobserwowałem tworzenie się izomeru *trans*. W obu przypadkach rezultat ten wynika ze zwiększonej kwasowości protonu w pozycji α- do grupy karbonylowej związku β-laktamowego. Powstający w reakcji *cis* izomer ulega epimeryzacji do termodynamicznie bardziej trwałego *trans* produktu. W przypadku użycia eterów alkilo-etynowych, alkinów zawierających grupę trimetylosililową, lub resztę pentyłową **74-78**, oczekiwane karbapenamy

nie powstawały. Dodatek do reakcji 1,10-fenantroliny nieznacznie poprawiał wydajności prowadzonych przeze mnie przemian. Reakcję pomiędzy 1-heptynem **78** i nitronem **49** udało mi się przeprowadzić podczas późniejszych eksperymentów (Schemat 49). Okazało się, że użycie równomolowych ilości liganda triazolowego **102** i jodku miedzi(I) umożliwia przeprowadzenie powyższego procesu z zadowalającą wydajnością 42%. Jedynym produktem jaki udało mi się wydzielić za pomocą chromatografii kolumnowej był *cis* karbapenam **114**. Jednakże pomimo wielu starań nie powiodło się przeprowadzenie reakcji Kinugasy z udziałem innych nieaktywowanych terminalnych alkinów, posiadających w swojej budowie łańcuchy alkilowe, które sam zaproponowałem (np. 1,7-oktadiyn).

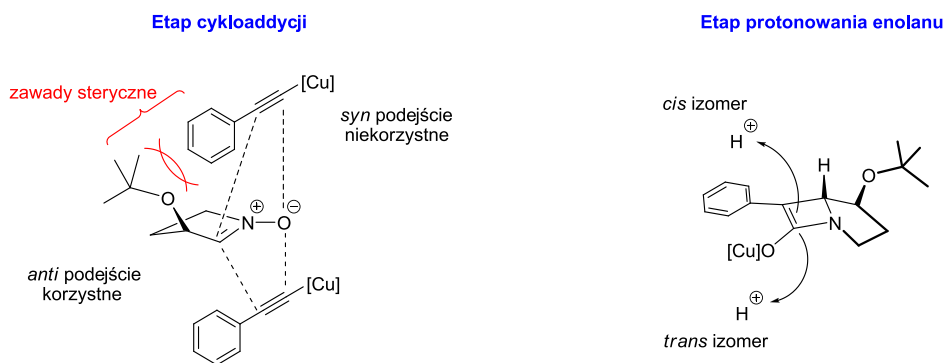


Schemat 49

Na podstawie analizy konfiguracji absolutnej uzyskanych karbapenamów zaproponowałem stereochemiczny model badanych przeze mnie reakcji Kinugasy z udziałem cyklicznych 5-członowych nitronów (Rysunek 10). Należy zaznaczyć, że w reakcji Kinugasy tworzą się dwa nowe centra stereogeniczne; pierwsze na etapie cykloaddycji nitronu do acetylenku miedzi, natomiast drugie, w wyniku protonowania 4-członowego enalanu miedziowego, utworzonego w wyniku przegrupowania izoksazoliny (Schemat 50).



Schemat 50

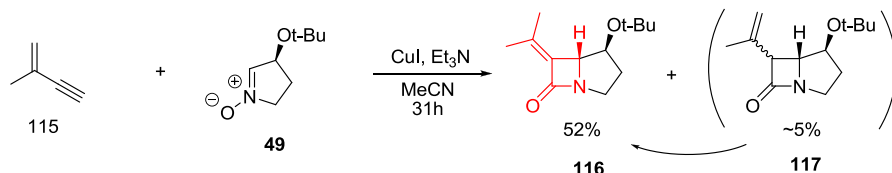


Rysunek 10

Spośród dwóch możliwych podejść cząsteczki acetylenku do nitronu, podejście *syn*-względem podstawnika *tert*-butoksykowego jest mniej korzystne ze względów sterycznych. Takiej przeszkody sterycznej brak jest w przypadku podejścia acetylenku miedzi do drugiej strony nitronu, co obrazują uzyskane przeze mnie wyniki eksperymentalne.

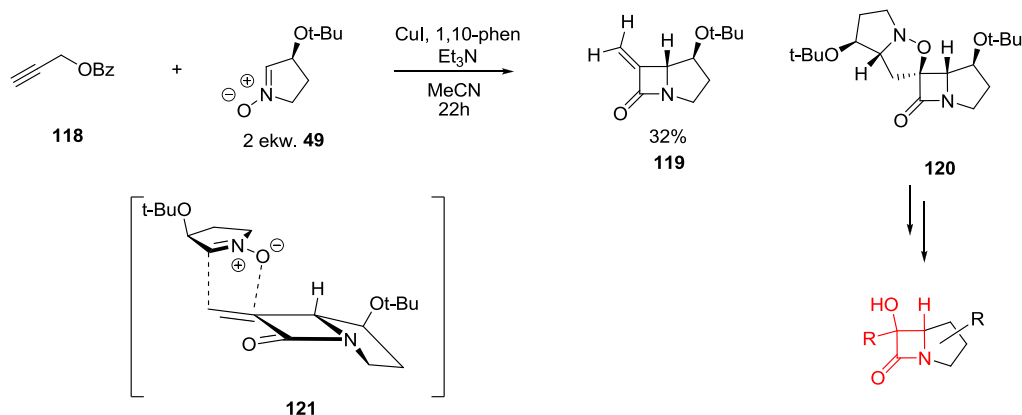
Jak zobrazowano na Rysunku 10 protonowanie enolanu powstałego w wyniku przegrupowania izoksazoliny (zob. mechanizm Schematy 7 i 8), może następować z dwóch stron bicyklicznego szkieletu enolanu. Protonowanie *syn* względem mostkowego atomu wodoru, a więc *anti* względem wiązania C4-C5 fragmentu pirolidyny, jest bardziej preferowane i prowadzi do kinetycznego *cis* produktu (np. **95**). Ze względów sterycznych, mniej preferowane jest protonowanie od strony wiązania C4-C5 fragmentu pirolidyny, które prowadzi do termodynamicznie trwalszego izomeru *trans* (np. **96**). Potwierdzają to eksperymenty z użyciem różnych amin jako zasad; im bardziej rozbudowana zasada (Tabela 1, reakcje z Et<sub>3</sub>N, *i*-PrNEt, *c*-HexNMe) tym większy udział produktu *cis*.

Podczas wykonywania zaplanowanych eksperymentów zaobserwowałem, że nie wszystkie terminalne alkiny w reakcji z nitronem **49** umożliwiają otrzymanie produktów karbapenamowych o oczekiwanej przeze mnie strukturze. W przypadku reakcji nitronu **49** z handlowo dostępnym 2-metylobut-1-en-3-ynem **115** prowadzonej w obniżonej temperaturze (-40°C) obserwowałem tworzenie się dwóch produktów karbapenamowych **116** i **117**. Analiza widm NMR otrzymanych związków wykazała, że nie jest to para diastereoizomerów *cis/trans*. Głównym produktem jest związek z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym, a drugim oczekiwana mieszanina adduktów *cis/trans*. Obecność zasady powoduje migrację wiązania podwójnego w kierunku grupy karbonylowej β-laktamu co skutkuje utworzeniem związku **116** (Schemat 51).



Schemat 51

Kolejnym interesującym eksperymentem, który przeprowadziłem podczas moich badań nad katalizowaną solami miedzi reakcją cyklicznych nitronów i terminalnych acetylenów była reakcja nitronu **49** z acetylenem powstałym na drodze benzoilowania handlowo dostępnego alkoholu propargilowego **118** (Schemat 52).



Schemat 52

Prawdopodobnie na skutek debenzoilowania i eliminacji cząsteczki wody podczas trwania reakcji w jednym z produktów przejściowych powstaje związek karbapenamowy **119**. Związek ten może reagować z kolejnym ekwiwalentem nitronu **43** obecnym w mieszaninie reakcyjnej poprzez stan przejściowy **121** a w konsekwencji tworząc karbapenam **120**, co potwierdziłem na podstawie analizy widm masowych.

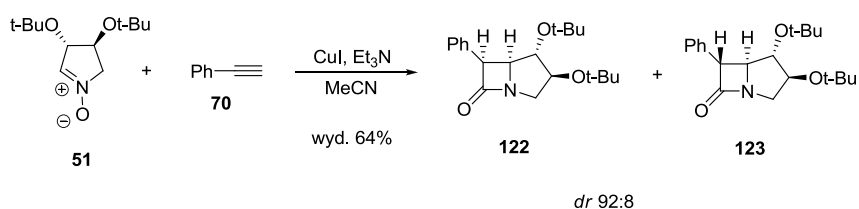


## 2.4 Diastereoselektywna reakcja Kinugasy

### 2.4.1 Wpływ podstawienia i konfiguracji nitronu na kierunek indukcji asymetrycznej

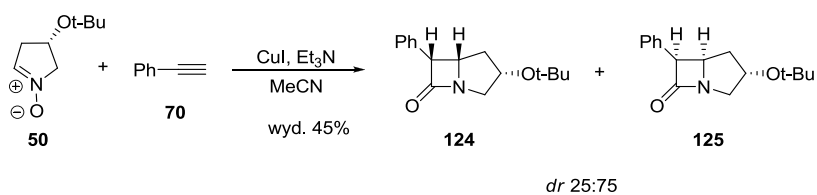
Omawiane w poprzednim rozdziale przykłady podają nie tylko optymalizację parametrów reakcji Kinugasy, są również przykładami diastereoselektywnych procesów, w których bierze udział chiralny nitron z jednym centrum stereogenicznym i achiralny acetylen.

W kolejnych eksperymentach sprawdziłem, jak wprowadzenie dodatkowej grupy *t*-BuO do cząsteczki nitronu wpływa na stereochemiczny przebieg reakcji Kinugasy (Schemat 53). Okazało się, że w reakcji nitronu **51**, otrzymanego z kwasu *L*-winowego, z fenyloacetylenem **70** tworzone są dwa *cis/trans* karbapenamy **122** i **123** w stosunku 92:8. Tak jak poprzednio, o kierunku indukcji pierwszego etapu kaskady Kinugasy decyduje grupa *tert*-butoksylova położona w bezpośrednim sąsiedztwie wiązania podwójnego nitronu, a podejście acetylenku następuje *anti* do tego podstawnika. Druga grupa *tert*-butoksylova nie wpływa zasadniczo na kierunek indukcji asymetrycznej. Oczekiwane karbapenamy tworzą się z umiarkowaną wydajnością, jednak diastereoselektywność procesu ulega nieznacznemu zwiększeniu w porównaniu z reakcją nitronu **49**.



Schemat 53

Przesunięcie grupy *t*-BuO w nitronie z pozycji C3 (nitron **49**) na C4 (nitron **50**) odsunęło centrum stereogeniczne nitronu od miejsca reakcji, co w konsekwencji prowadzi do tworzenia dwóch możliwych *cis* produktów **124** i **125** w proporcji 1:3 oraz śladowych ilości izomerów *trans* (Schemat 54). Niemniej jednak, tak jak poprzednio, preferowana była cykloaddycja acetylenku *anti* względem podstawnika *tert*-butoksylowego w nitronie (Schemat 54).



Schemat 54

### 2.4.2 Wpływ konfiguracji alkinu na kierunek indukcji asymetrycznej

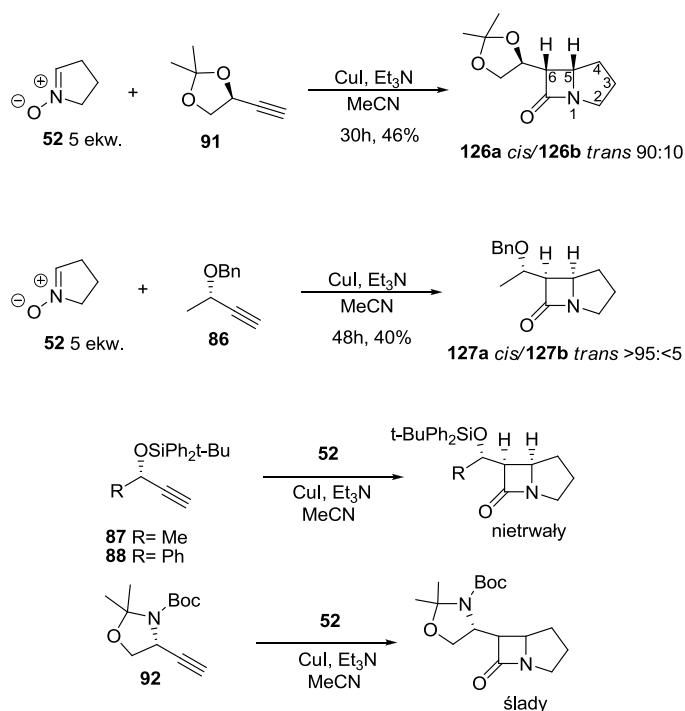
Diastereoselektywną reakcję Kinugasy można także przeprowadzić wykorzystując achiralny nitron **52** oraz chiralne, nieracemiczne alkiiny (Schemat 44).<sup>70</sup> W celu przeprowadzenia planowanych eksperymentów zaistniała konieczność syntezy enancjomerycznie czystych acetylenów. Acetylen **91** otrzymałem z aldehydu *D*-glicerynowego<sup>71</sup> w wyniku reakcji z przygotowanym wcześniej odczynnikiem Bestmana-Ohiry (zobacz Schemat 44).<sup>65</sup> Związki **86** i **87** powstały bezpośrednio z ich handlowo dostępnych prekursorów (*S*)-3-butyn-2-olu i (*R*)-1-fenyl-2-propyn-1-olu stosując standardowe warunki benzyłowania lub sililiowania.<sup>72</sup> Związek **92** otrzymałem z aldehydu Garner'a,<sup>73</sup> stosując identyczną procedurę jak w przypadku syntezy acetylenu **91**.

<sup>70</sup> Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094.

<sup>71</sup> Schmid, C.R.; Bryant, J.D. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6.

<sup>72</sup> Wuts, P. G.; Greene, Th.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley: New York, **2006** and references therein.

<sup>73</sup> Garner, Ph.; Park, J.M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18.



Schemat 55

Wszystkie przedstawione na Schemacie 55 reakcje będą z umiarkowaną wydajnością. Umiarkowana wydajność jest cechą charakterystyczną reakcji Kinugasy, choć w tym przypadku, za niską wydajność, obok procesów ubocznych takich jak odtlenianie nitronu wspomaganie jonami miedzi (I)<sup>74</sup> lub reakcja sprzężenia Glassera,<sup>75</sup> odpowiada również mała trwałość nitronu pięcioczłonowego **52**, który nie zawiera podstawnika *tert*-butoksylogowego.<sup>26b,58g,h,i</sup> Achiralny nitron **52** w reakcji z acetylenem **91**, pochodną aldehydu *D*-glicerynowego, pozwolił mi na uzyskanie karbapenamów **126** z wydajnością 46% w stosunku *cis/trans* równym 9:1. W podobny sposób przebiegała reakcja z użyciem acetyleny **86**. Analizując wartości stałych sprzężenia  $^3J_{\text{H5-H6}}$ , mogłem w obu otrzymanych związkach przypisać względną konfigurację protonów  $\beta$ -laktamu jako *cis*. Konfigurację absolutną nowo generowanych centrów stereogenicznych dla związków **126** i **127** określiłem przez porównanie stałych sprzężenia  $^3J_{\text{H6-H1}}$  do odpowiednich parametrów znalezionych dla analogicznych związków **134** i **135a**.

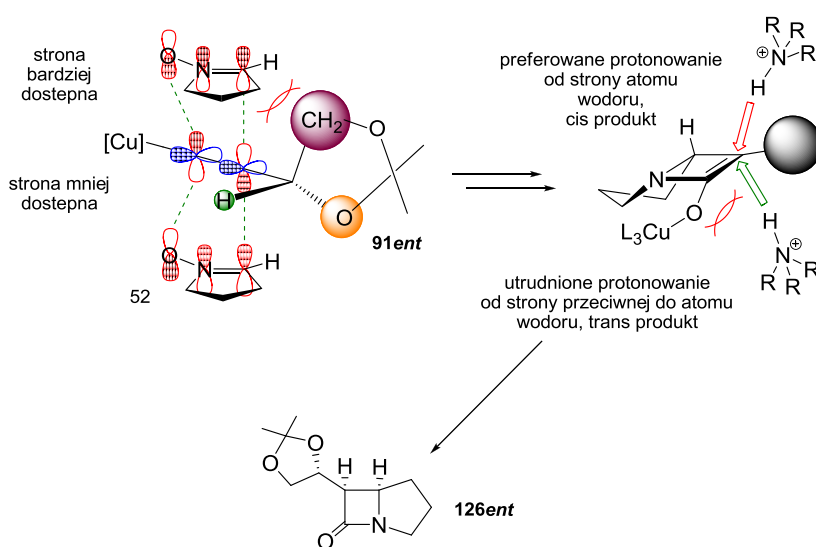
Związki powstałe w reakcji 5-członowego achiralnego nitronu **52** z acetylenami **87**, **88** okazały się nietrwałymi i niestabilnymi podczas standardowych prób oczyszczania.

<sup>74</sup> Singh, S.K., Reddy, M.S., Mangle, M., Ganesh, K.R., *Tetrahedron* **2007**, 63, 126.

<sup>75</sup> Siemsen, O., Livingstone, R.C., Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Engl.* **2000**, 39, 2632.

Karbapenam powstały w reakcji nitronu **52** z acetylenem pochodną aldehydu Garner'a **92** okazał się mało stabilnym związkiem, jego obecność została potwierdzona tylko metodą spektrometrii mas. W tym przypadku całkowita konsumpcja acetyleny podczas trwania reakcji może świadczyć o zachodzącym procesie  $\beta$ -eliminacji co może prowadzić do rozpadu molekuly.

Również w przypadku reakcji z udziałem chiralnych acetylenów zaproponowałem stereochemiczny model tłumaczący wpływ obecności centrum stereogenicznego w acetylenie na tworzenie się centrów w powstającym pierścieniu  $\beta$ -laktamowym (Rysunek 11).

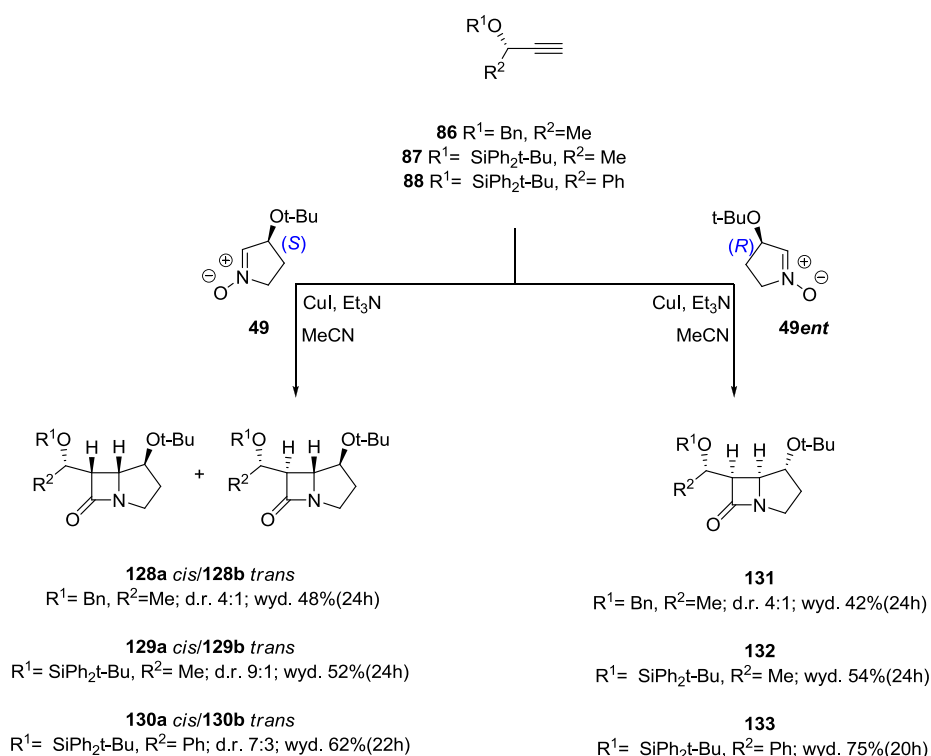


Rysunek 10

Podójście nitronu do acetyleny następuje od strony zajmowanej przez mały i sredni podstawnik. Rysunek 10 ilustruje preferowane podójście chiralnego nitronu do acetyleny otrzymywanego z aldehydu *L*-glicerynowego. W konsekwencji, powstaje produkt **126ent**. Podczas kolejnego etapu reakcji preferowany kierunek protonowania enolanu miedziowego następuje, tak jak w innych przypadkach reakcji Kinugasy, od zewnętrznej strony bicyklicznego szkieletu.

### 2.4.3 Reakcje enancjomerycznie czystych nitronów i alkinów- kierunek indukcji asymetrycznej

Diastereoselektywną reakcję Kinugasy można także prowadzić stosując oba reagenty chiralne, nitron i alkin. Mamy zatem sytuację kiedy oba indukują w tym samym kierunku (para dopasowana - „*matched*”) lub w przeciwnych kierunkach (para niedopasowana - „*mismatched*”). Tak jak poprzednio, zająłem się przykładami reakcji Kinugasy z udziałem cyklicznych 5-członowych nitronów z chiralnymi alkinami. Początkowo, postanowiłem zbadać indukcję asymetryczną reakcji z udziałem chiralnych alkinów **86-88** oraz optycznie czystego nitronu **49/49ent** w obu enancjomerycznie czystych jego formach (Schemat 56).

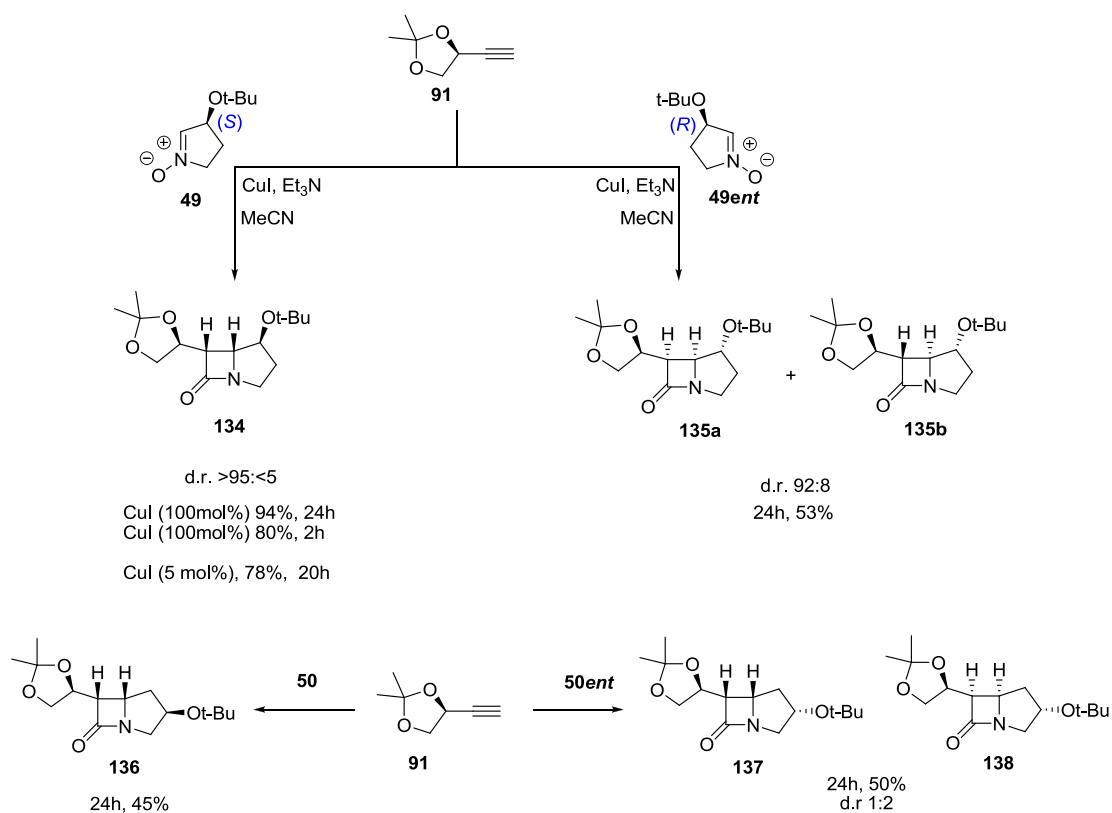


Schemat 56

Wstępne eksperymenty wykazały, że w przypadku użycia acetylenów **86-88** oraz optycznie czystego enancjomery (S) nitronu **49** mamy do czynienia z niedopasowaną parą reagentów (para „*mismatched*”). Produktami reakcji jest mieszanina karbapenamów *cis/trans* w stosunku od 4:1 do 9:1 powstająca z umiarkowanymi wydajnościami. W przypadku przeprowadzenia analogicznych reakcji z użyciem *R*-enancjomery nitronu **49ent** zaobserwowałem, że oba reagenty indukują w tym samym kierunku nowo generowane centra stereogeniczne powstających związków karbapenamowych (para „*matched*”). W tym

przypadku powstaje tylko jeden produkt reakcji, związek *cis*, a wydajność badanego procesu jest nieznacznie wyższa od tej obserwowanej w przypadku użycia w reakcji przeciwnego enancjomeru nitronu **49**. Tak jak poprzednio strukturę i konfigurację produktów określiłem za pomocą widm  $^1\text{H}$  NMR (stałe sprzężenia i efekty NOE). Należy jednak zwrócić uwagę, że w obu diastereomerach związków **128** – **130** konfiguracja na mostkowym atomie węgla jest identyczna i ilustruje dominujący wpływ konfiguracji nitronu, na powstawanie przeciwnych konfiguracji na atomie C6, co może być też spowodowane zasadową epimeryzacją produktu produktu *cis*. Zatem wpływ centrum stereogenicznego alkinu odgrywa pewną rolę w końcowym etapie procesu, którym jest protonowanie enolanu, jednakże określenie wielkości tego wpływu jest trudne do oszacowania.

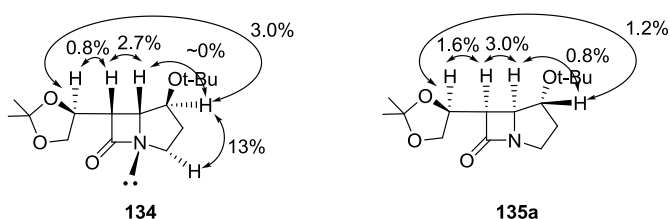
Ostatnim testowanym przeze mnie alkinem w tej części badań był związek **91** otrzymany z aldehydu glicerynowego. Postanowiłem przeprowadzić eksperymenty z udziałem acetyleny **91** oraz enancjomerycznych nitronów **49/49ent**, a także **50/50ent**, w których podstawnik *tert*-butoksyłowy oddalony o jedno wiązanie od wiązania podwójnego nitronu (Schemat 57).



Schemat 57

Podobnie jak we wcześniejszych przykładach para nitron **49** o konfiguracji *S*, acetylen **91** okazała się parą dopasowanych substratów. Wydajność oraz nadmiar diastereoizomeryczny były większe niż w przypadku pary niedopasowanych substratów. Zwiększenie odległości pomiędzy grupą *tert*-butoksyłową a wiązaniem wielokrotnym nitronu spowodowało znaczny spadek wydajności prowadzonych reakcji. Grupa *tert*-butoksyłowa nitronów **50** i **50ent** pomimo nieznacznego oddalenia od centrum reakcyjnego w dalszym ciągu określała preferowany kierunek indukcji w reakcjach z acetylenem **91**. W przypadku nitronu **50** o konfiguracji (*S*) powstał wyłącznie jeden produkt **136**, a w przypadku użycia enancjomeru *R* tworzyła się mieszanina dwóch produktów karbapenamowych **137** i **138** o *cis* ułożeniu protonów przy atomach węgla C-5 i C-6. Ten ostatni eksperyment, prowadzący do związków **137** i **138**, świadczy o wpływie centrum stereogenicznego alkinu w pierwszym etapie kaskady (podejście obu reagentów), a nie w ostatnim, którym jest protonowanie enolanu.

Porównanie danych spektralnych NMR związków **134** i **135a** umożliwiło mi w sposób analogiczny przypisać konfigurację absolutną wszystkich produktów uzyskanych wcześniej (**126a,126b, 128-133**). Potwierdziłem wcześniejszą informację, że grupa *tert*-butoksyłowa w cząsteczce nitronu ma determinujący wpływ na powstawanie produktów o *anti* ułożeniu protonów przy atomach węgla C-4 i C-5.<sup>69</sup> Mając na uwadze wielkość stałych sprzężenia w szkielecie  $\beta$ -laktamu (0-2 Hz dla *anti* i 4-6 Hz dla *syn*), łatwo było również przypisać konfigurację absolutną atomu węgla C-6 karbapenamu. Wykonane eksperymenty NOE dla związków **134** i **135a** potwierdziły wcześniej przypisane konfiguracje absolutne (Rysunek 12).



Rys 12

Okazało się, że protony H-4 i H-1' w związku **134** wykazują spinowo-spinowe interakcje między sobą, których nie można zaobserwować pomiędzy H-4-H-5 i H-6-H-1'. W związku **135a** charakterystyczne oddziaływania można zaobserwować między protonami H-6 i H-1', natomiast protony H-4-H-1' oraz H-4-H-5 nie wykazują interakcji spin-spin.

Karbapenam **134** (6*S*, 1'*S*) charakteryzuje się stałą sprzężenia  $^3J_{6,1'} = 10,1$  Hz, natomiast w przypadku związku **135a** (6*R*, 1'*S*) o alternatywnej relacji obu protonów stałą sprzężenia  $^3J_{6,1'} = 2$  Hz, podobnie jest w przypadku związków **128a** i **131**, w których omawiane stałe sprzężeń wynoszą odpowiednio  $^3J_{6,1'} = 4,7$  Hz oraz  $^3J_{6,1'} = 8,5$  Hz. W konsekwencji tego, w oparciu o duże wartości stałych sprzężeń  $^3J_{6,1'}$  dla karbapenamów **126a** i **127a**, wynoszących odpowiednio: 10,0 i 10,3 Hz mogłem przypisać odpowiednie konfiguracje przy atomach węgla C-5 i C-6. Warto jednak zwrócić uwagę, że jednoznacznie można określić relacje konfiguracyjne w sztywnym bicyklicznym szkielecie karbapenamu, co równocześnie określa konfigurację całej cząsteczki przy pomocy spektroskopii dichroizmu kołowego.<sup>76</sup> Powiązanie parametrami NMR konfiguracji pierścienia ze znaną konfiguracją łańcucha bocznego jest spekulacyjne, ponieważ podstawnik może rotować, zatem stała sprzężenia i efekty NOE są uśrednione.

Wykazałem także, że jeżeli w reakcji użyje się obu nieracemicznych substratów, np. acetyleny **91** i nitrony **49** lub **50**, wówczas o kierunku indukcji asymetrycznej decyduje prawie wyłącznie 1,3-dipol. Wpływ centrum stereogenicznego alkinu odgrywa pewną rolę tylko w nielicznych przypadkach, kiedy to oba reagenty tworzą stereochemicznie niedopasowane pary reagentów (np. reakcja nitronu **49ent** z acetylenem **91**). Ten wpływ konfiguracji alkinu uwidacznia się udziałem diastereoizomeru *trans*, choć, tak jak wspomniałem wyżej, produkt *trans* może być też efektem zasadowej epimeryzacji produktu *cis*. Zatem wpływ centrum stereogenicznego alkinu może odegrać pewną rolę w końcowym etapie procesu, którym jest proponowanie enolu.

Jak jak wspomniałem wyżej, przypisania konfiguracyjne dokonane przy pomocy spektroskopii NMR nie dawały jednoznacznej odpowiedzi jaka jest konfiguracja absolutna otrzymywanych przeze mnie związków karbapenamowych, potwierdzenia dokonano przy pomocy widm dichroizmu kołowego.<sup>76</sup> Na podstawie widm spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) wykazano korelacje między strukturą molekularną, a właściwościami chiralooptycznymi karbapenamów, co w sposób jednoznaczny potwierdziło ustaloną wcześniej na podstawie widm NMR konfigurację absolutną wszystkich centrów stereogenicznych otrzymywanych związków karbapenamowych.

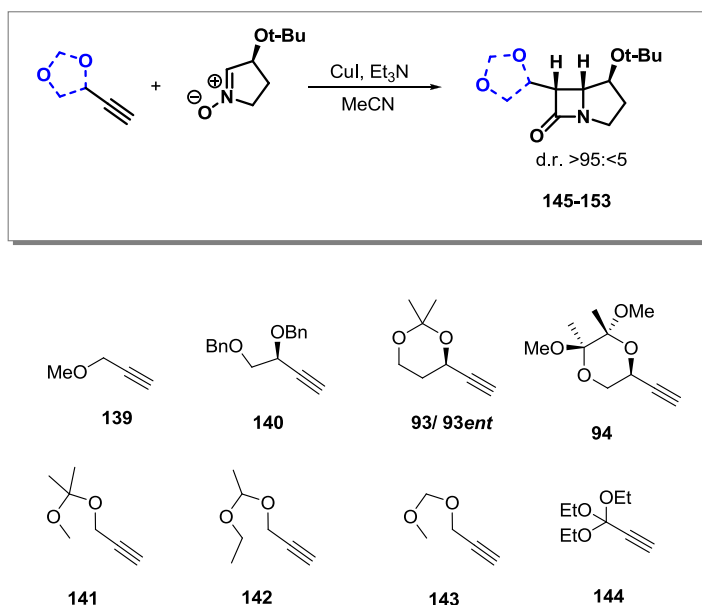
---

<sup>76</sup> Woźnica, M.; Masnyk, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M.; Frelek, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7219.



Dodatkowo eksperymenty z udziałem acetyleny **91**, ujawniły szczególny wpływ obecności fragmentu dioksolanowego na przebieg badanych reakcji z udziałem cyklicznych nitronów. Acetylen ten okazał się być tak aktywnym substratem, iż jego reakcje z nitronem **49** przebiegały z wydajnością powyżej 80% w czasie do 2 godzin, podczas gdy w przypadku większości innych acetylenów czasy reakcji wynosiły od 18 do nawet 72 godzin. Zaobserwowana znacznie większa szybkość reakcji z udziałem acetyleny **91** umożliwiła jednocześnie zredukowanie ilości stosowanej soli miedzi(I) do 5 mol%, bez istotnego zmniejszenia wydajności i indukcji asymetrycznej.

Wysokie wydajności oraz krótkie czasy reakcji prowadzonych z użyciem 3,3-dietoksy-1-propynu oraz acetyleny **91** zasugerowały potrzebę syntezy innych nieracemicznych bądź achiralnych acetylenów, które w swojej budowie posiadałyby fragment strukturalnie zbliżony do dioksolanu położony w niedalekim sąsiedztwie wiązania potrójnego. Synteza tego typu połączeń okazała się nieskomplikowana, a otrzymane addukty posłużyły mi do wyjaśnienia wpływu struktury acetyleny na stereochemiczny przebieg badanej reakcji<sup>77</sup> (Schemat 58).



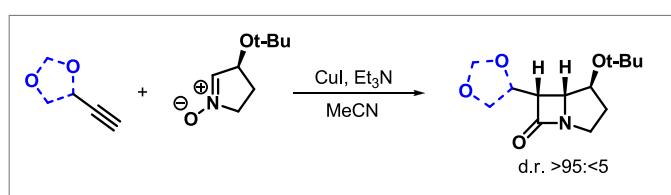
Schemat 58

Acetylen **139** otrzymałem na drodze metylowania za pomocą siarczanu dimetylu, handlowo dostępnego alkoholu propargilowego. Acetylen **136** przygotowałem w

<sup>77</sup> Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580.

dwuetapowej syntezie z pochodnej alkinu **93**,<sup>78</sup> który z kolei otrzymałem w kilkietapowej syntezie z kwasu (*R*) lub (*S*)- jabłkowego<sup>79,80</sup> Kolejny alkin **94** udało mi się uzyskać z *D*-manitolu w krótkiej 3 etapowej syntezie.<sup>81</sup> Acetyleny **141-143** otrzymałem zgodnie ze znanymi procedurami literaturowymi w katalizowanych kwasami reakcji alkoholu propargilowego z odpowiednimi acetalami.<sup>72</sup>

Pierwszym zadaniem było sprawdzenie czy i w jaki sposób nieznaczna zmiana fragmentu struktury promowanego w poprzednich eksperymentach acetyleny **91** wpłynie na wydajność badanych reakcji. W tym celu poddałem nitron **49** reakcji z otrzymanymi wcześniej alkinami<sup>77</sup> (Schemat 59).



Schemat 59

Tabela 5 Wpływ struktury acetyleny na przebieg reakcji z nitronem **49**.

Ilość CuI	Czas	<b>91</b>	<b>141</b>	<b>142</b>	<b>143</b>
100 mol%	24h	94%	75%	41%	40%
100 mol%	2h	80%	46%	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>
5 mol%	24h	78%	30%	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>

*n.d.* = nie oznaczano

Zebrane w Tabeli 5 rezultaty wykazały, że niewielka zmiana struktury acetyleny drastycznie wpływa na obniżenie wydajności prowadzonych reakcji. W przypadku użycia acetyleny **141** obserwowałem tworzenie się produktu z wydajnością równą 75%. Jednakże, użycie katalitycznej ilości soli miedzi(I) zmniejsza znacznie wydajność reakcji. Porównanie wyników dla acetyleny **91** z wynikami uzyskanymi dla związków **141**, **142** i **143** wskazuje także, iż obecność dwóch geminalnych grup metylowych jest również istotna dla

<sup>78</sup> Kojima, N.; Maezaki, N.; Tominaga, H.; Asai, M.; Yanai, M.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4980.

<sup>79</sup> Solladie, G.; Arce, E.; Bauder, C.; Carreno, M.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2332.



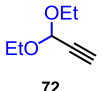
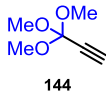

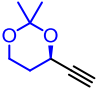
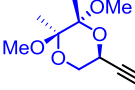
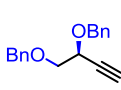
<sup>80</sup> Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839.

<sup>81</sup> (a) Hense, A.; Ley, S.V.; Osborn, H.M.I.; Owen, D.R.; Poisson, J.-F.; Warriner, S.L.; Wesson, K.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2023; (b) Michel, P.; Ley, S.V. *Synthesis* **2003**, 1598.

reaktywności dipolarofila. Widać też, że w przypadku użycia acetylenu **141** zmniejszenie ilości dodawanej soli miedzi do 5% molowych uniemożliwia wydajny przebieg reakcji. Z kolei użycie w reakcji z nitronem **49** acetylenów **142** i **142** w wariacie reakcji ze stechiometryczną ilością CuI obniża wydajność reakcji do 40%, tym samym wykluczając efektywne zastosowanie tych związków w reakcjach katalitycznych. Na podstawie tych obserwacji można twierdzić, że cząsteczki acetylenów posiadających w swoim łańcuchu atom, lub atomy tlenu są reaktywniejsze w reakcjach Kinugasy z 5-członowymi nitronami. Można przypuszczać, że jeden lub oba atomy tlenu wspomagają proces poprzez dodatkową koordynację do jonów miedzi. Wzajemne ułożenie ich wolnych par elektronowych ma kluczowe znaczenie dla takiego kompleksowania. Zwiększona swoboda konformacyjna łańcuchów acetalowych powoduje zapewne osłabienie koordynowania jonu miedzi(I) przez oba atomy tlenu. Można przypuszczać, że geminalne grupy metylowe stabilizują konformację związku **91** i do pewnego stopnia stabilizują również konformację związku **141**, co w konsekwencji sprawia, że koordynacja jonów miedzi przez te alkiiny jest bardziej skuteczna.

Postanowiłem sprawdzić również czy acetyleny zawierające w swojej strukturze 1, 2 lub 3 atomy tlenu **139**, **72**, **144**, które nie tworzą pierścienia dioksolanu, będą równie atrakcyjnymi komponentami w katalizowanej solami miedzi (I) reakcji terminalnych acetylenów z nitronami jak acetylen otrzymany z aldehydu *D*-glicerynowego **91**. Zamierzałem także sprawdzić reaktywność acetylenów posiadających 6- członowe pierścienie dioksanowi **93** i **94** (Tabela 6).

Tabela 6 Wpływ struktury acetylenu na przebieg reakcji z nitronem **49**.

Ilość CuI	Czas				
		<b>91</b>	<b>139</b>	<b>72</b>	<b>144</b>
100 mol%	24h	94% (60%*)	45% (55%*)	72% (94%*)	31% (36%*)
100 mol%	2h	80% (47%*)	12%	62% (68%*)	10%
5 mol%	24h	78%	<i>n.d.</i>	58 (97%*)	<i>n.d.</i>
5 mol%	2h	80%	<i>n.d.</i>	60%*	<i>n.d.</i>
					
		<b>91</b>	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>140</b>
100 mol%	24h	94% (60%*)	55% (52%*)	56% (30%*)	64% (80%*)
100 mol%	2h	80% (47%*)	55%	57 %	36% (49%*)
5 mol%	24h	78%	35% (36%*)	49% (31%*)	54% (72%*)
5 mol%	2h	80%	36%	31%	33% (37%*)

\* iw obecności 1,10-fenantroliny (100 lub 5 mol%); *n. d.* = nie oznaczano

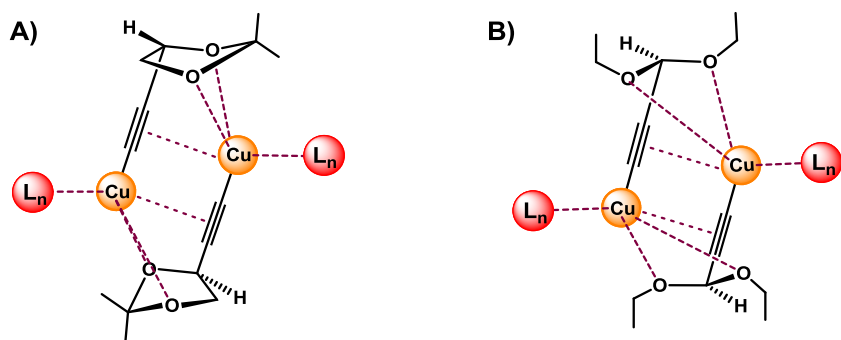
Wyniki zebrane w Tabeli 6 wykazują, że obecność dwóch atomów tlenu jest krytyczna i optymalna dla skutecznego kompleksowania jonu miedzi, a tym samym aktywacji wiązania potrójnego dipolarofila. W każdym innym przypadku (acetyleny **139**, **144**), reakcje dały niższe wydajności w standardowych warunkach. Zamiana pierścienia dioksalanowego na dwie *O*-benzylowe grupy (reakcje z acetylenem **140**) skutkowało zmniejszeniem wydajności reakcji Kinugasy w obu wariantach, stechiometrycznym i katalitycznym. Rozszerzenie 5-członowego pierścienia dioksolanu do 1,3-dioksanu lub 1,4-dioksanu, reakcje ze związkami **93**, **94**, spowodowało podobny efekt, o czym świadczy niższa wydajność reakcji w obu przypadkach. Po raz kolejny okazało się, że pierścień dioksolanowy jest optymalny dla najbardziej efektywnego kompleksowania jonu miedzi. Dla obu alkinów dioksanowych takie oddziaływanie zostaje zakłócone zarówno ze względów sterycznych (brak odpowiedniej odległości między atomami tlenu i miedzi), jak również ze względów konformacyjnych.

Interesujące okazało się porównanie wpływu dodatku 1,10-fenantroliny do przeprowadzanych przeze mnie reakcji. Na przykład w przypadku użycia acetyleny **72** można mówić o synergicznym działaniu atomu azotu *N*-liganda oraz atomu tlenu w cząsteczce alkinu. Dodatek 1,10-fenantroliny w reakcji nitronu **49** oraz acetyleny **139** powoduje tylko nieznaczny wzrost wydajności. Z drugiej strony, obserwowany efekt odwrotny w przypadku zastosowania acetyleny **91** może być wyjaśniony konkurencyjnym kompleksowaniem jonu metalu przez fenantrolinę. Podobny efekt może mieć miejsce, gdy w reakcji uczestniczy alkin **139** lub wzbogacony o dodatkowe grupy metoksylovi **144**. Otrzymane wyniki ponownie potwierdzają kluczową rolę atomów tlenu i ich wzajemnego usytuowania w cząsteczce acetyleny w procesie kompleksowania jonów miedzi.

Na podstawie powyższych obserwacji, mianowicie zwiększenia szybkości reakcji dla alkinów **91** i **72** z 5-członowym nitronem **49**, a także sugestii z badań nad reakcją azydków z acetylenami,<sup>52,82</sup> stwierdziłem, że jest ono prawdopodobnie efektem powstawania wysoce reaktywnych, sztywnych, dwurdzeniowych kompleksów miedzi(I). Hipotetyczne struktury takich kompleksów przedstawione są na Rysunku 13.

---

<sup>82</sup> Meldal, M.; Tornøe, Ch. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

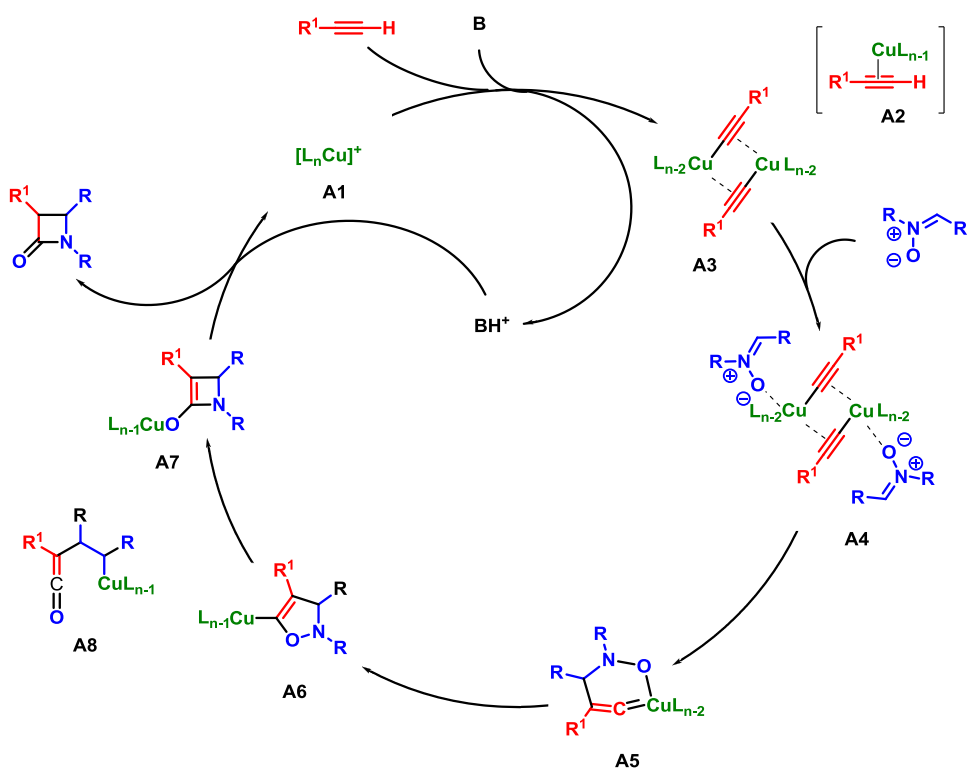


Rysunek 13

W przypadku acetylenu **91**, każdy jon miedzi koordynuje zarówno do atomów tlenu pierścienia dioksoanowego jak i do wiązań potrójnych alkinu (rys. 13a). Pozostałe wolne miejsca w przestrzeni koordynacji miedzi mogą być zajęte przez nitron, ligand lub cząsteczkę rozpuszczalnika. Obecność pierścienia dioksoanowego umożliwia skuteczną i efektywną koordynację atomów tlenu z jonami miedzi i tym samym stabilizuje konformację. Podobna interakcja jak dla acetylenu **91**, ma miejsce w reakcji acetylenu **93** (dietoksypropynu, rys. 13b). Jednak odległości pomiędzy atomami tlenu i jonami miedzi są mniej skuteczne dla optymalnego kompleksowania. Należy podkreślić, że mimo wielu starań nie udało się uzyskać monokryształu acetylenku miedzi(I).

Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty wskazują jednoznacznie, iż skuteczne przeprowadzenie reakcji Kinugasy w wariacie katalitycznym wymaga wysokiej wydajności reakcji z udziałem równomolowych ilości katalizatora. Obniżenie wydajności w standardowych warunkach do około 40 – 50% praktycznie eliminuje możliwość wykonania reakcji w wariacie katalitycznym.

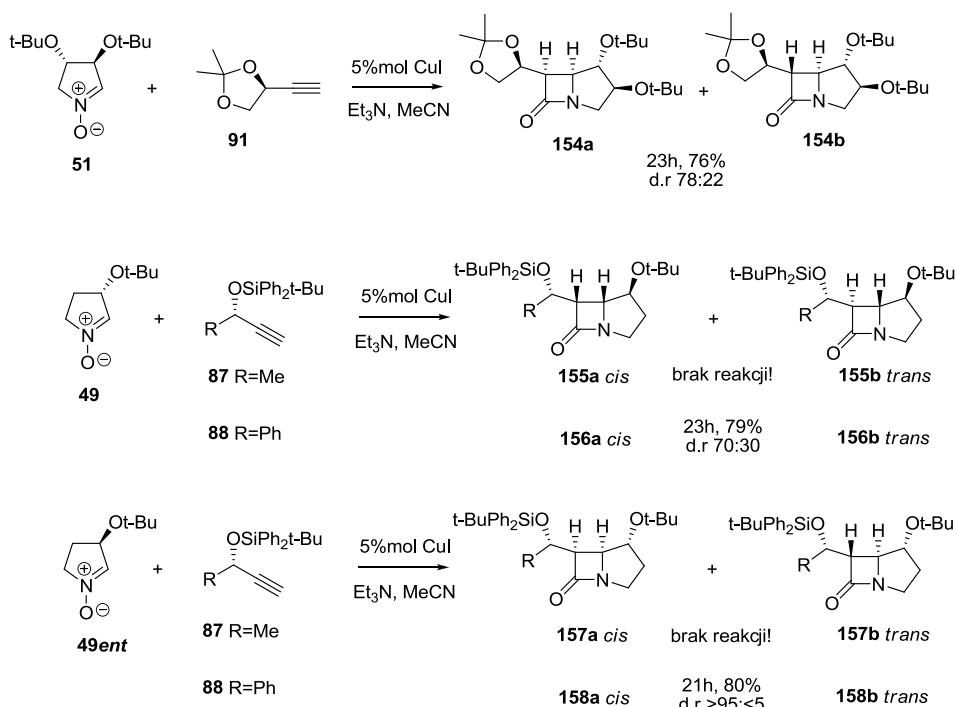
Na podstawie powyższych obserwacji, jak również innych doniesień literaturowych dotyczących katalizowanymi jonami miedzi (I) reakcjami cykloaddycji alkin-azydek<sup>52,82</sup> zaproponowałem mechanizm cyklu katalitycznego badanego procesu kaskadowego (Schemat 60).



Schemat 60

Sekwencja rozpoczyna się koordynacją wiązania potrójnego do atomu miedzi (I) z utworzeniem  $\pi$ -kompleksu **A2**, w którym jon miedzi wiąże się także z innymi nukleofilowymi centrami (atom/ atomy tlenu, pierścień fenyłowy). Deprotonowanie **A2** prowadzi do utworzenia bismetalicznego kompleksu miedzi (I) **A3**, który w obecności nitronu, ulega stopniowej lub uzgodnionej cykloaddycji prowadzącej do związku **A6**. W przypadku katalizy jonami metalu, proces może przejść przez związki przejściowe **A4** i **A5**, analogicznie do mechanizmu reakcji azydków z alkinami, który zaproponował zespół Sharpless'a.<sup>51</sup> Następnie 6-członowy pierścień zawierający miedź **A5** przegrupowuje się do 5-członowego układu izoksazolinowego **A6**, który z kolei, przez etap ketenu, przegrupowuje się do enolanu miedziowego **A7**. Ostatecznie protonowanie **A7** prowadzi do pożądanego 2-azetydynonu i uwalnia skompleksowany jon miedzi, który wchodzi w kolejny cykl katalityczny.

Ciekawe wyniki uzyskałem także przeprowadzając katalityczny wariant reakcji Kinugasy zarówno z udziałem acetyleny **91** oraz nitronu **51**, jak również w przypadku użycia acetylenów **87** i **88** z nitronem **49/49ent** w obu enencjomerycznych formach (Schemat 61).



Schemat 61

Jak pokazałem na schemacie 61, reakcję Kinugasy wobec 5% molowych ilości jodku miedzi można przeprowadzić dla alkinu **91** oraz nitronu **51**, który otrzymałem z kwasu winowego. Eksperyment przebiega bardzo wydajnie. Powstają dwa produkty karbapenamowe **154a**, **154b**, jednak na skutek obecności drugiego podstawnika, diastereoselekcja procesu nieznacznie spada w porównaniu do analogicznego procesu z udziałem nitronu **49**.

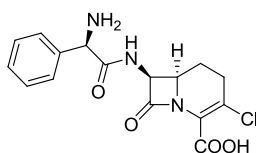
Interesujący jest fakt, że katalityczna reakcja nitronów **49** i **49ent** z alkinem **87** nie przebiega. Nie zaobserwowałem tworzenia się spodziewanych produktów **155** i **156**, podczas gdy te same nitrony z alkinem **88** tworzą oczekiwane produkty karbapenamowe **156** i **158** z wysokimi wydajnościami. Z dwóch diastereomerów produkt *cis* **156a**, **158a** powstaje ze znaczną przewagą, zwłaszcza w przypadku dopasowania przestrzennego obu substratów.

Wykazałem, że zwiększenie szybkości reakcji Kinugasy z udziałem acetylenów pochodnych aldehydów glicerynowego i propargilowego jest prawdopodobnie spowodowane powstawaniem sztywnych i wysoce reaktywnych dimerycznych kompleksów miedzi(I), w których każdy jon miedzi koordynowany może być przez dwa atomy tlenu w cząsteczce acetyleny oraz przez oba wiązania potrójne powstającego kompleksu. Sztywna konstrukcja pierścieni dioksolanowych stabilizuje konformację acetyleny i umożliwia optymalne oddziaływanie atomów tlenu z jonami miedzi. Takie kompleksowanie jest mniej skuteczne w

przypadku bardziej elastycznych struktur. Pierścień fenyłowy może zastąpić jeden z atomów tlenu, umożliwiając koordynację jonu miedzi przez sekstet aromatyczny. Reakcje z udziałem aktywowanych alkinów, które były przeprowadzane wcześniej w warunkach standardowych, a przebiegały z wysokimi wydajnościami można również przeprowadzić w obecności katalitycznych ilości soli miedzi z równie wysoką konwersją substratów i bez obniżenia diastereoselektywności. Często jednak istnieje potrzeba wydłużenia czasów reakcji, która promuje procesy uboczne powodując spadek wydajności, zmniejszając zarazem użyteczność reakcji Kinugasy w syntezie karbapenamów.

## 2.5 Wykorzystanie reakcji Kinugasy w syntezie karbacefamów

Ostatnim planowanym przeze mnie zadaniem było sprawdzenie czy 6-członowe cykliczne nitrony mogą stanowić atrakcyjne substraty w reakcji Kinugasy. Wybór piperidynowych nitronów jako komponentów w reakcji Kinugasy nie jest przypadkowy, gdyż tworzone w jej wyniku bicykliczne produkty o szkielecie karbacefam, mogą stanowić atrakcyjne prekursorzy w syntezie związków  $\beta$ -laktamowych o potencjalnej aktywności biologicznej. Przykładem antybiotyku o szkielecie karbacefemu jest Loracarbef,<sup>83,84</sup> stosowany w nowoczesnym leczeniu w zwalczaniu infekcji bakteryjnych.



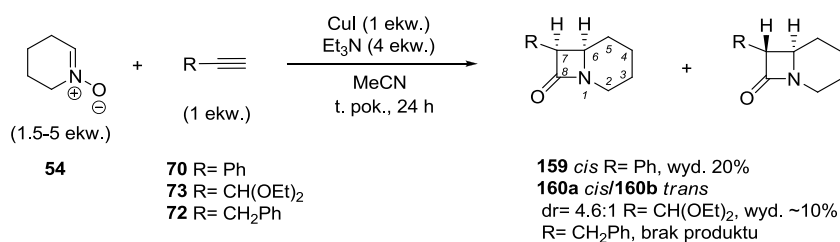
Loracarbef

Syntezę karbacefamów rozpocząłem od reakcji z udziałem najprostszego nitronu **54**. Podobnie jak to miało miejsce w przypadku wcześniejszych prac prowadzonych dla 5-członowego nitronu **49**, jako drugi komponent reakcji użyłem acetyleny **70**, **71** oraz **72**. Jak przedstawiłem na Schemacie 62, reakcję prowadziłem w opracowanych wcześniej standardowych warunkach z udziałem stechiometrycznej ilości jodku miedzi(I) i czterech równoważników zasady ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

<sup>83</sup>(a) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3787; (b) Frazier, J. W.; Staszak, M. A.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 857; (c) Metais, E.; Overman, L. E.; Rodriguez, M. I.; Stearns, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9210; (d) Misner, J. W.; Fisher, J. W.; Gardner, J. P.; Pedersen, S. W.; Trinkle, K. L.; Jackson, B. G.; Zhang, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5991.

<sup>84</sup>(a) Cooper, R. D. G. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S2; (b) DeSante, K. A.; Zeckel, M. L. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S16; (c) Hyslop, D. L. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S65; (d) Hyslop, D. L.; Bischoff, W. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S86; (e) Iravani, A.; Bischoff, W. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S95; (f) McCarty, J. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S74; (g) McCarty, J.; Ruoff, G. E.; Jacobson, K. D. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S80; (h) Zeckel, M. L. *Am. J. Med.* **1992**, 92, S58.





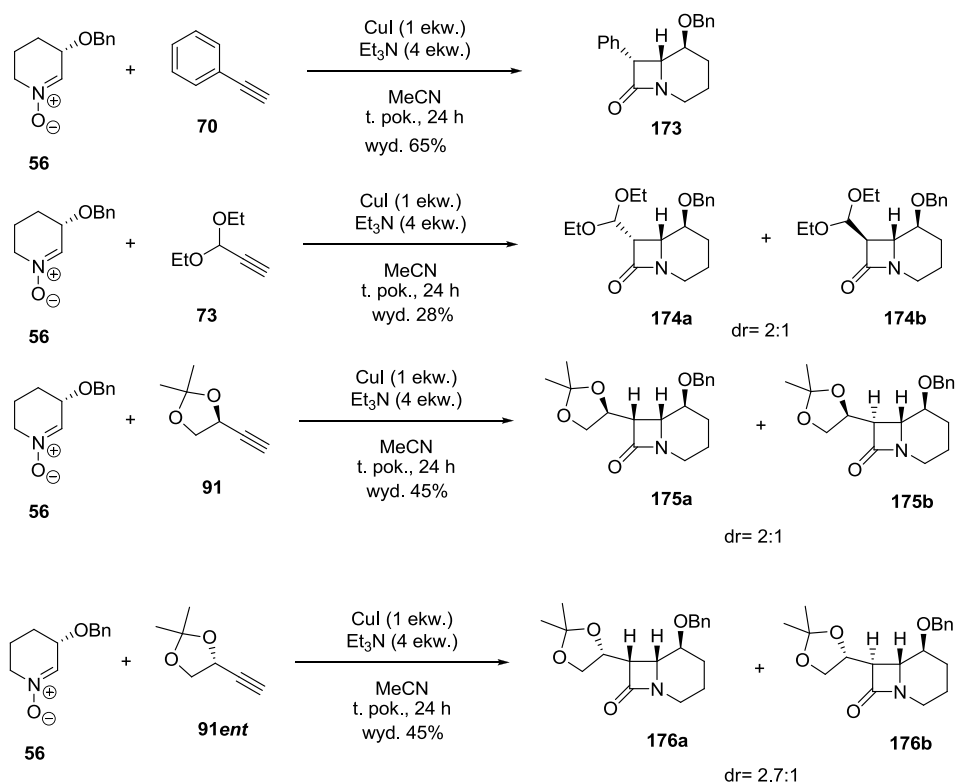
Schemat 62

W wyniku reakcji nitronu **54** z fenyloacetylenem **70** otrzymałem produkt **159** z wydajnością ~20 % po chromatografii kolumnowej. Względną konfigurację protonów w pierścieniu azetydynonowym określiłem na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR. Przypisania dokonałem na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy protonami H6 i H7 w pierścieniu β-laktamowym, która wynosiła 5.0 Hz, co jest typową wartością dla względnej konfiguracji *cis* obu atomów (typowe wartości mieszczą się w przedziale 5,0-6,5 Hz). Analiza widma <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazała obecność dodatkowych sygnałów sugerujących możliwość tworzenia izomerycznego produktu o *trans* ułożeniu protonów. Chociaż widmo protonowe mieszaniny poreakcyjnej było skomplikowane, udało mi się zidentyfikować charakterystyczne sygnały dla tego związku. Stała sprzężenia pomiędzy protonami H6 i H7 wynosiła 2.5 Hz, co odpowiada *trans*-dipodstawionym pierścieniom 2-azetydynonowym. Szacunkowy udział izomeru *trans* na podstawie integracji sygnałów w widmie protonowym wyniósł ok. 12 %. Niestety dalsza optymalizacja warunków reakcji (ilość reagentów, sól miedzi, typ zasady, rozpuszczalnik) nie doprowadziła do poprawy ogólnej wydajności reakcji. Równie niskie wydajności uzyskałem dla reakcji nitronu **54** z 3,3-dietoksypropynem **73**. W tym przypadku mieszaniny produktów **160a/160b** (w stosunku 4.6:1 na podstawie widma NMR) nie udało mi się wydzielić w czystej postaci (wyd. ~10%). Natomiast alkin **72**, w tych samych warunkach nie ulegał reakcji.

Obserwowane niskie wydajności reakcji Kinugasy z udziałem nitronu **54** są prawdopodobnie spowodowane dużą nietrwałością użytego nitronu w warunkach reakcji, który może ulegać reakcjom deoksygenacji, dysproporcjonowania lub oligomeryzacji. Niestety, próba zminimalizowania tego problemu poprzez użycie nawet 5-krotnego nadmiaru nitronu, jak również nadmiaru soli miedzi, w stosunku do alkinu również nie przyniosła pożądanego skutku.

## 2.5.1 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowym nitronem otrzymanym z kwasu *L*-glutaminowego

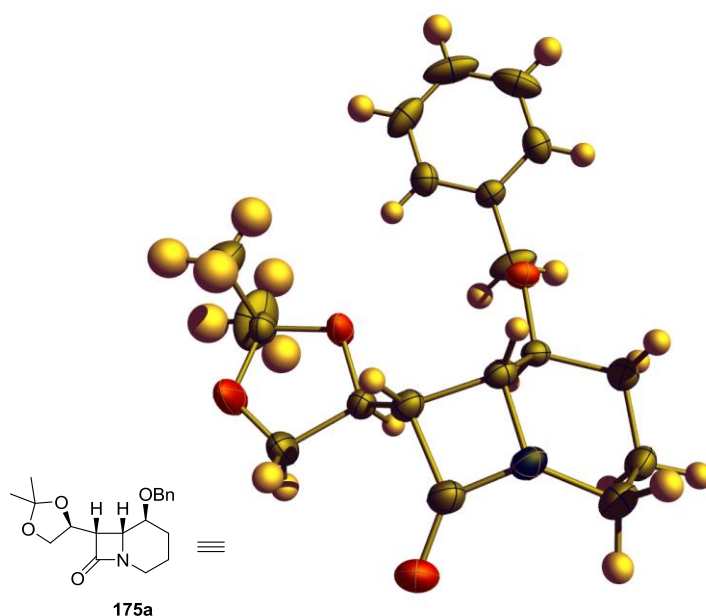
W przypadku przeprowadzenia reakcji Kinugasy prowadzonej w standardowych warunkach pomiędzy nitronem **56**, a fenyloacetylenem **70**, uzyskano z wydajnością 65% tylko jeden *cis* produkt  $\beta$ -laktamowy. Dużo niższą diastereoselektywność obserwowano w przypadku reakcji nitronu **56** z alkinem **73**. W tym przypadku uzyskano mieszaninę izomerycznych produktów **174a** i **174b** w stosunku 2:1. Sumaryczna wydajność mieszaniny po chromatografii wyniosła tylko 28%. Natomiast reakcja z udziałem obu reagentów chiralnych acetyleny **91** i nitronu **56**, uzyskanego z aldehydu *D*-glicerynowego (dopasowana para substratów), charakteryzowała się umiarkowaną diastereoselektywnością (*cis:trans* dr=2:1), a wydajność reakcji obu powstających izomerów wynosiła 45%. W przypadku użycia (*S*)-enancjomeru acetyleny **91ent** (niedopasowana para substratów) zaobserwowano nieznaczny wzrost udziału izomeru *cis* w mieszaninie poreakcyjnej, co świadczy, że konfiguracja acetyleny praktycznie nie ma wpływu na konfigurację i skład adduktów (Schemat 62).



Schemat 62

Na uwagę zasługuje fakt, że w przypadku związków **174a** i **175a** zaobserwowano mniejszą niż obserwowana poprzednio wartość stałej sprzężenia  $J_{6,7}$ , która wynosiła zaledwie 4.6 Hz, podczas gdy dla większości wcześniej otrzymanych  $\beta$ -laktamów wartość w przypadku izomerów *cis* mieściła się w zakresie 5-6 Hz. Bezspornych dowodów co do struktury obu głównych produktów dostarczyły wyniki pomiarów NOE oraz rezultaty analizy rentgenostrukturalnej, przeprowadzonej dla karbacefamu **175a** (Rys 14). Jednoznacznie potwierdziły one, że w obu przypadkach mamy do czynienia z izomerem *cis*.

Chciałbym odnieść się do obecności izomeru *trans* w badanych związkach, a także do względnej ilości obu diastereomerów. Proporcja *cis* do *trans* zależy od wielu czynników, dlatego jednoznaczne wyjaśnienie nie jest obecnie możliwe. W przypadku obu komponentów chiralnych lub kiedy tylko nitron jest chiralny, ilość  $\beta$ -laktamu *trans* zależy, przede wszystkim, od użytej zasady i czasu reakcji ponieważ izomer *trans* jest efektem epimeryzacji  $\alpha$ - do grupy karbonylowej  $\beta$ -laktamu. W przypadku chiralnego acetyleny, lub obu komponentów chiralnych, na ilość izomeru *trans* ma również wpływ konfiguracja centrum stereogenicznego w części acetylenowej. Trudno jednoznacznie określić ten wpływ ponieważ w tworzonym przejściowo enolanie miedzi podstawnik acetyleny może swobodnie rotować. Ewentualne oszacowanie wpływu konfiguracji podstawnika acetylenowego wymagałoby kalkulacji metodami chemii kwantowej. Zastosowanie bowiem modelu Felkina byłoby uproszczeniem, ponieważ nie uwzględnia się już utworzonego centrum stereogenicznego przy mostkowym atomie węgla karbapenamy lub karbacefamu.



Rys 14 Struktura rentgenowska związku **175a**.

### 2.5.2 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowymi nitronami pochodnymi izochinoliny

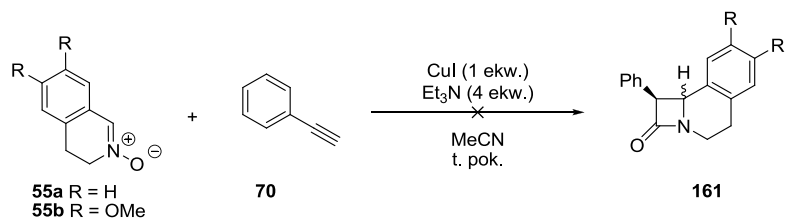
Równolegle prowadzone w zespole prace nad syntezą 4-arylo-azetydynonów<sup>85</sup> skłoniły nas do sprawdzenia jak w reakcji Kinugasy reagują nitrony pochodne dihydroizochinoliny. Badania te były prowadzone wspólnie przez mnie, dr Barbarę Grzeszczyk oraz mgr Kamilę Poławską (dyplomantka Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej).

W przeprowadzonych przez nas eksperymentach wykorzystaliśmy nitrony **55a** i **55b**.<sup>86</sup> Zastosowanie nitronu **55a** w katalizowanej solami miedzi(I) reakcji Kinugasy opisane już było wcześniej w literaturze,<sup>2</sup> jednak autorzy doniesienia ograniczyli się w swoich pracach wyłącznie do jednego przykładu, w którym wykorzystano wysoce reaktywny ester kwasu propynowego **72** (Schemat 15).

<sup>85</sup> (a) Stecko, S., Michalak, M., Stodulski, M., Mames, A., Panfil, I., Soluch, M., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931; (b) Michalak, M., Stodulski, M., Stecko, S., Woźnica, M., Staszewska-Krajewska, O., Kalicki, P., Furman, B., Frelek, J., Chmielewski, M. *Tetrahedron*, **2011**, doi:10.1016/j.tet.2011.11.007; (c) Zambroń, B., Masnyk, M., Furman, B., Chmielewski, M., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4440; (d) Zambroń, B., Masnyk, M., Furman, B., Chmielewski, M. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8974.

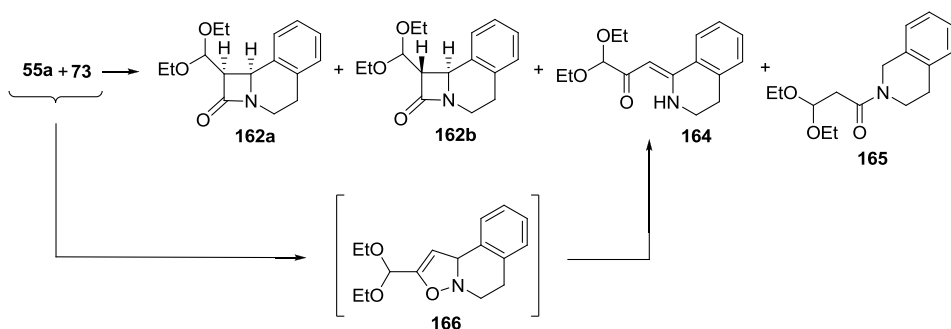
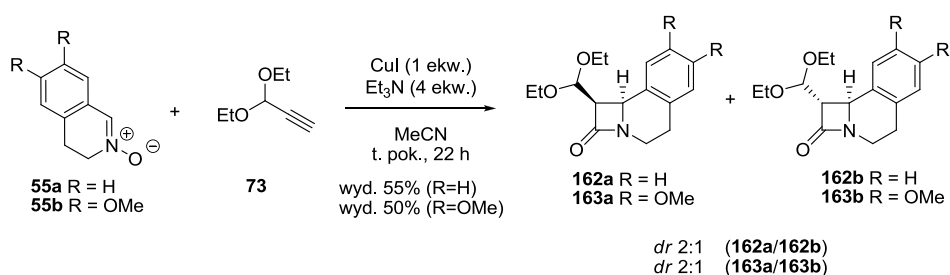
<sup>86</sup> Grzeszczyk, B., Poławska, K., Shaker, Y. M., Stecko, S., Mames, A., Woźnica, M., Chmielewski, M. Furman, B. *Tetrahedron* (**2012**), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.031>

W przypadku reakcji nitronów **55a** i **55b** z fenyloacetylenem **70** nie zaobserwowaliśmy tworzenia spodziewanych tricyklicznych karbacefamów **161** (Schemat 63).



Schemat 63

Lepsze, choć różne od tych, które odnotowałem dla pięciocłonowych nitronów, rezultaty uzyskano w reakcjach nitronów **55a** i **55b** z bardziej reaktywnym acetylenem **73** (Schemat 64). W reakcjach 3,3-dietoksy-1-propynu **73** z pochodnymi izochinoliny uzyskano docelowe karbacefamy z wydajnościami ok. 50% w stosunku diastereoizomerów **162a/162b** i **163a/163b** równym 2:1.

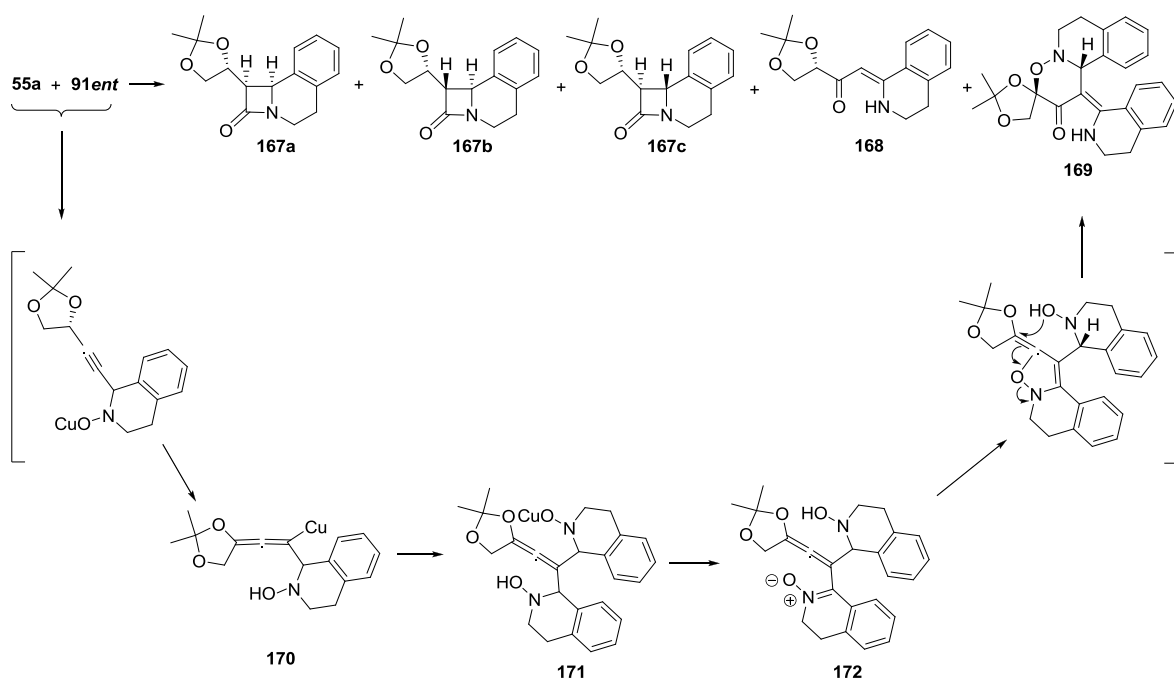


Schemat 61

Dokładna analiza produktów reakcji pokazała, że obok oczekiwanych  $\beta$ -laktamów **162a** i **162b** w reakcji nitronu **55a** z acetylenem **93** powstają interesujące produkty uboczne, które świadczą o możliwości odwrotnej regiochemii podejścia acetyleny do nitronu. Związek **164** niewątpliwie powstał ze związku przejściowego **166**, utworzonego w 1,3-dipolarnej

cykloaddycji, w której podejście reagentów jest odwrotne do obserwowanego w reakcji Kinugasy. W kolejnym etapie następuje otwarcie izoksazoliny z równoczesną migracją wiązania podwójnego. Można sądzić, iż obecność w mieszaninie reakcyjnej związku **165** jest spowodowana reakcjami redoks z udziałem acetylenku miedzi i nitronu, a następnie aryłowaniem atomu azotu.

Bardziej skomplikowana okazała się reakcja nitronu **55a** z alkinem **91ent**. Głównym produktem wydzielonym z mieszaniny reakcyjnej okazał się enaminoketon **168**, który otrzymano z wydajnością równą 25.5%. Oczekiwane produkty karbacefamowe **167a**, **167b** **167c** wydzielono z sumaryczną wydajnością 29% w stosunku diastereoizomerów 7:1:2. Ostatnim związkiem wydzielonym z reakcji nitronu **55a** z acetylenem **91ent** okazał się racemiczny związek składający się z dwóch cząsteczek nitronu i jednej acetyleny **169** (Schemat 62). Konfiguracja produktów  $\beta$ -laktamowych **167a**, **167b** **167c** została określona na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR, jak również przy pomocy spektroskopii CD, która potwierdziła konfigurację mostkowego atomu węgla. Struktura związku **169** została ustalona na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej.



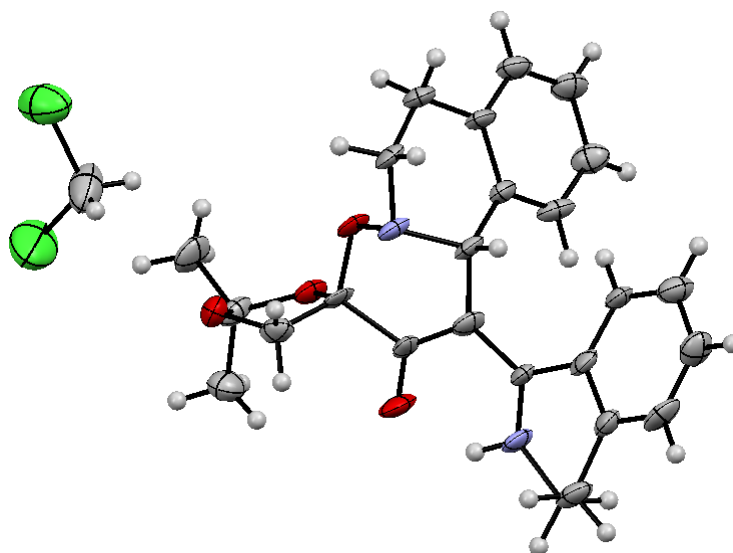
Schemat 62

Związek **169** powstaje prawdopodobnie na skutek znanej reakcji alkilowania nitronu przez acetylenek miedzi.<sup>58h,87</sup> W kolejnym etapie następuje przegrupowanie wiązania potrójnego do utworzenia soli miedzi allenu **170**. Następnie przebiega proces alkilowania drugiej cząsteczki nitronu, przez sól **170** z utworzeniem produktu przejściowego **171**, w którym jedna z funkcji hydroksyloaminowych ulega utlenieniu do nitronu **172**. Nitron **172** reaguje z wiązaniem podwójnym allenu w wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji, tworząc izoksazolinę. Ostatnim etapem jest addycja atomu tlenu wolnej grupy *N*-hydroksyloaminowej do wiązania podwójnego eteru winylowego, której towarzyszy przegrupowanie polegające na migracji wiązania podwójnego wraz z rozerwaniem wiązania atom tlenu atom azotu i utworzeniem związku **169**. Na etapie utworzenia dihydroksyloaminy **171** następuje prawdopodobnie racemizacja.

Odmierna reaktywność nitronu otrzymywanego z dihydroizochinoliny może świadczyć, iż iminowy atom węgla jest w tych związkach bardziej elektrofilowy od cyklicznych alifatycznych nitronów, a także diarylowych nitronów. Można domniemywać, iż o tej zwiększonej elektrofilowości decyduje prawdopodobnie płaski i sztywny układ nitronu, który umożliwia bardziej efektywne sprzężenie pierścienia aromatycznego z wiązaniem podwójnym. Brak produktów o strukturach odpowiadających związkom **164**, **168** i **169** w reakcji nitronu **55b** z alkinem **73** potwierdza wyjaśnienie podane wyżej, ponieważ donorowe grupy metoksyłowe niewątpliwie zmniejszają elektrofilowość iminowego atomu węgla nitronu.

---

<sup>87</sup> (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245; (b) Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2331; (c) Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054; (d) Bunlaksananusorn, T.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1457; (e) Serizawa, M.; Fujinami, S.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 921; (f) Ji, D.-M.; Xu, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2952.

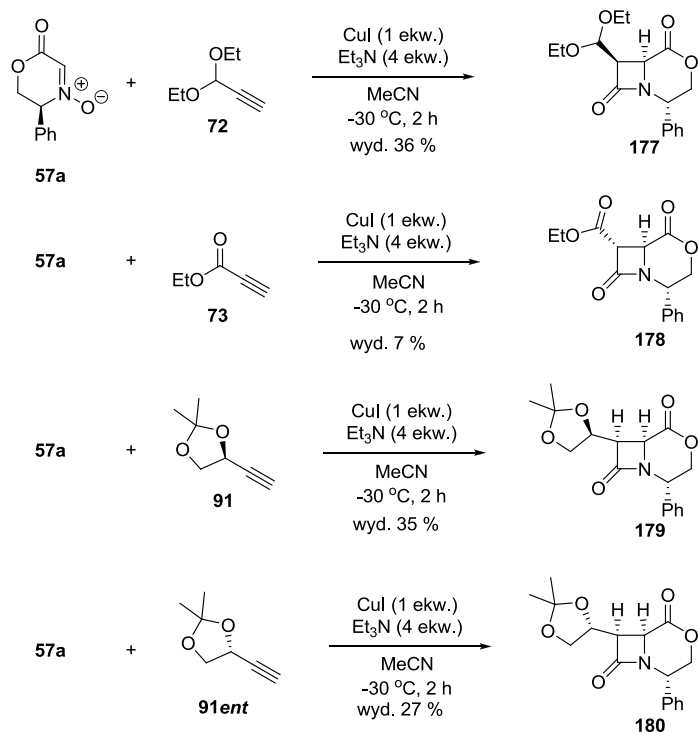


Rys 15 Struktura rentgenowska związku **169** z cząsteczką rozpuszczalnika (chlorek metylenu).

### 2.5.3 Reakcje terminalnych alkinów z 6-członowymi nitronami otrzymanymi z aminokwasów

W ostatniej serii eksperymentów wykorzystałem nitron **57a** otrzymany z *L*-fenyloglicyny (Schemat 63). Nitron **57a** okazał się wysoce nietrwały, uniemożliwiając w standardowych warunkach otrzymanie jakichkolwiek produktów 4-oksacefamowych. Potwierdził to eksperyment, w którym nitron **57a** wprowadziłem do standardowej mieszaniny reakcyjnej pozbawionej acetyleny. Po 30 min analiza TLC wykazała całkowity rozkład substratu. Prowadząc prace optymalizacyjne nad reakcjami z udziałem nitronu **57a** zaobserwowałam, że obniżenie temperatury reakcji do ok.  $-30^{\circ}\text{C}$  i powolne wprowadzanie nitronu do mieszaniny reakcyjnej zawierającej acetylenek miedzi pozwala na uzyskanie oczekiwanych produktów, jednakże z niską wydajnością.



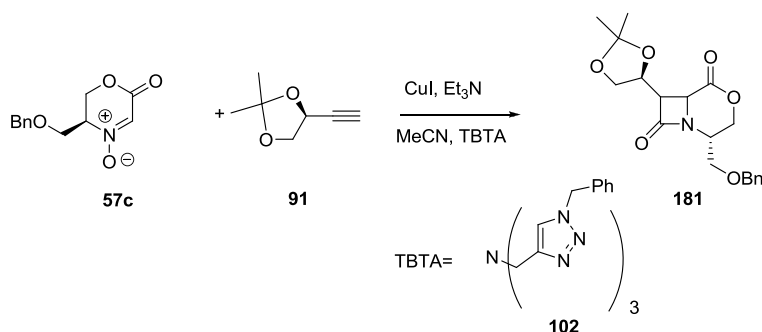


Schemat 63

W reakcji nitronu **57a** z 3,3-dietoksy-1-propynem **72** otrzymałem produkt **177** z wydajnością 36%, obserwując jedynie śladowe ilości izomeru *trans*. W przypadku gdy w reakcji użyłem ubogiego w elektrony propynianu etylu **73** otrzymałam wyłącznie *trans* izomer **178** z 7 % wydajnością. Można założyć, że termodynamicznie trwalszy związek *trans* powstaje w wyniku epimeryzacji powstającego pierwotnie *cis*  $\beta$ -laktamu. Dużo niższa w tym przypadku wydajność jest skutkiem ogólnie znanej nietrwałości związków  $\beta$ -laktamowych posiadających ugrupowanie pochodnej kwasu malonowego. W kolejnych dwóch eksperymentach poddałem nitron **57a** reakcji z acetylenami, otrzymanymi z aldehydu glicerynowego (**91** i **91ent**). W obu przypadkach wyizolowałem jedynie *cis* 2-azetydynony **179** i **180**. Szczegółowa analiza widm protonowych surowych mieszanin poreakcyjnych wykazała, obecność dodatkowych sygnałów, które mogą świadczyć o tworzeniu śladowych ilości odpowiednich izomerów *trans*. Pomimo licznych prób optymalizacji, nitron **57a** nie ulegał reakcji z fenyloacetylenem **70**.

Kontynuując badania nad nitronami o szkielecie morfoliny, postanowiłem sprawdzić reaktywność w reakcji Kinugasy dwóch podobnych strukturalnie nitronów **57b** oraz **57c** otrzymanych odpowiednio z *L*-waniliny oraz *L*-O-benzylowanej seryny. Jednak pomimo wielu prób optymalizacyjnych nie udało mi się wydzielić żadnych produktów o strukturze 4-

oksacefamu. Dopiero wielogodzinne ogrzewanie nitronu **57c** z alkinem pochodnym aldehydu *D*-glicerynowego **91**, w obecności równomolowych ilości CuI oraz TBTA **102** pozwoliło uzyskać śladowe ilości oczekiwanego produktu (<10%), jednak nie powiodła się próba zarejestrowania widma <sup>1</sup>H NMR otrzymanego związku, a tym samym ustalenie jego konfiguracji. Obecność 4-oksacefamu potwierdziłem tylko na podstawie widma masowego, a o obecności ugrupowania β-laktamowego świadczy intensywne pasmo absorpcji przy ok. 1750 cm<sup>-1</sup> w zarejestrowanym widmie IR (Schemat 64).



Schemat 64

Przedstawione powyżej wyniki badań nad reakcją Kinugasy z udziałem cyklicznych 6-członowych nitronów wskazują, że tego typu 1,3-dipole są dużo bardziej wymagającymi substratami od cyklicznych 5-członowych analogów. Badane przeze mnie 6-członowe nitrony tworzą oczekiwane produkty o szkieletie karbacefamu, bądź 4-oksacefamu, jednak uzyskiwane wydajności nigdy nie przekraczały 40%. To co łączy niniejsze prace z wcześniejszymi badaniami nad katalizowaną solami miedzi reakcją 5-członowych nitronów z terminalnymi acetylenami, to obserwowana wysoka stereoselektywność reakcji objawiająca się preferencją do podejścia acetyleny *anti* do podstawnika nitronu i utworzeniem produktu o konfiguracji względnej *cis* w pierścieniu β-laktamowym. W przypadkach, gdy w reakcji stosowałem oba chiralne reagenty, podobnie jak we wcześniejszych pracach, o kierunku indukcji asymetrycznej decydowało centrum stereogeniczne umiejscowione w nitronie.

## 2.6 Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań nad reakcją Kinugasy z udziałem cyklicznych nitronów i terminalnych acetylenów pokazują ogromny potencjał tej reakcji jako metody bezpośredniej syntezy pierścienia 2-azetydynowego. Przeprowadzone przeze mnie prace

optymalizacyjne pozwoliły mi dobrać odpowiednie warunki prowadzenia tego procesu. Wydajności otrzymywanych przeze mnie związków o szkielecie karbapenamu były stosunkowo wysokie. Najistotniejsza jednak dla wykorzystania reakcji Kinugasy w syntezie związków aktywnych jest obserwowana wysoka diastereoselekcja tej reakcji. W większości przypadków otrzymywałem w znacznej przewadze *cis*-addukty. *Trans*-izomery, o tej samej co *cis* konfiguracji mostkowego atomu węgla, powstawały w niewielkiej ilości w przypadkach par niedopasowanych „mismatched”. Powstawanie izomerów *trans* może być przypisane wpływowi centrum stereogenicznego acetyleny na kierunek indukcji. Trzeba jednakże brać też pod uwagę katalizowaną zasadą epimeryzację na atomie węgla  $\alpha$  do grupy karbonylowej  $\beta$ -laktamu. Zjawisko zasadowej epimeryzacji jest oczywiste, ponieważ obserwowano powstawanie diastereoizomerów *trans* w reakcjach z udziałem achiralnych acetylenów. Zaproponowałem stereochemiczny model wyjaśniający kierunek indukcji asymetrycznej w badanych reakcjach, zarówno w przypadkach pojedynczej (jeden z reagentów chiralny) jak i podwójnej (oba reagenty chiralne) indukcji. Przeprowadzone przeze mnie odpowiednie eksperymenty z udziałem chiralnych substratów wykazały, że obecność w cząsteczce nitronu centrum stereogenicznego w sąsiedztwie wiązania podwójnego nitronu jest głównym czynnikiem determinującym kierunek indukcji badanego procesu. Zakres stosowalności i ograniczenia tej reakcji były także istotnym punktem mojej rozprawy. Struktura użytego do reakcji terminalnego acetyleny jest ważnym elementem gwarantującym efektywne przeprowadzenie procesu. Alkiny zawierające w łańcuchu bocznym atom, dwa atomy tlenu, lub też atom tlenu i pierścień aromatyczny, są lepszymi substratami niż te, które mają łańcuch alkilowy lub podstawnik aryłowy. Wysoka wydajność w takich przypadkach przekłada się na możliwość przeprowadzenia katalicznego wariantu reakcji.

W przypadku reakcji z udziałem cyklicznych 6-członowych nitronów okazało się, że tego typu 1,3-dipole są dużo bardziej wymagającymi substratami niż nitrony 5-członowe. Badane przeze mnie 6-członowe nitrony tworzą oczekiwane produkty bicykliczne, jednak uzyskiwane wydajności nigdy nie przekraczały 40%. To co łączy te prace z wcześniejszymi, to obserwowana wysoka stereoselektywność reakcji objawiająca się preferencją do tworzenia produktu o konfiguracji względnej *cis* w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym. W przypadkach gdy w reakcji stosowałem oba chiralne reagenty, podobnie jak we wcześniejszych przypadkach, o kierunku indukcji asymetrycznej decydowało centrum stereogeniczne umiejscowione w nitronie. Główną przyczyną tak niskiej wydajności badanych reakcji należy upatrywać w

nietrwałości stosowanych 1,3-dipoli. Reaktywność ta w połączeniu z faktem, iż proces Kinugasy wymaga długich czasów prowadzenia reakcji (najprawdopodobniej etapem limitującym jego szybkość jest cykloaddycja) sprawia, że znaczenia nabierają procesy uboczne mogące zachodzić w warunkach reakcji. Nitrony na skutek deoksygenacji tworzą relatywnie trwałe iminy, które są w stanie również reagować z acetylenkami miedzi. Z uwagi na obecność pierścienia aromatycznego reakcje z udziałem nitronu uzyskanego z tertahydroizochinoliny posiadały bardziej skomplikowany przebieg. Płaska struktura cząsteczki dipolu powoduje, że w podwójnym wiązaniu C=N cząsteczki nitronu atom węgla jest bardziej elektrofilowy niż to miało miejsce w przypadku uprzednio badanych nitronów. Fakt ten skutkuje otrzymywaniem również produktów o odwróconej regiochemii 1,3-cykloaddycji **164** i **168**, która jest pierwszym etapem, kaskady Kinugasy. O zmianie rozłożenia ładunku w dipolu dihydroizochinolinowym świadczy również otrzymywanie związku **169**, którego utworzenie rozpoczyna się addycją acetylenku do wiązania podwójnego nitronu.

Wyniki moich badań wskazują, że kluczem do zwiększenia efektywności reakcji z udziałem 6-członowych nitronów, jest zmniejszenie szybkości procesów ubocznych. Niemniej jednak, nitrony 5-członowe są zdecydowanie bardziej atrakcyjnymi substratami w reakcji Kinugasy.

## ROZDZIAŁ 3. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 3.1. Informacje ogólne

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR zostały zarejestrowane na aparatach Varian VNMR 600 MHz, Bruker AVANCE 500 MHz oraz Varian Gemini 400 MHz wykorzystując deuterowane rozpuszczalniki oraz TMS jako wzorzec wewnętrzny. Przesunięcia chemiczne zostały podane w skali  $\delta$  w ppm, a stałe sprzężeń zostały wyrażone w Hz. Przy opisywaniu multipletów stosowano następujące skróty: s- singlet, d- dublet, t- tryplet, q- kwartet, dd- dublet dubletów, m- multiplet. Widma w podczerwieni zarejestrowano na spektrometrze FT-IR-1600 Perkin-Elmer. Przy ich opisie uwzględniono tylko najbardziej intensywne i charakterystyczne pasma absorpcji. Wysokiej rozdzielczości widma masowe zarejestrowano na spektrometrach ESI-TOF Marines i AMD 603. Pomiaru skręcalności optycznej dokonano przy użyciu polarymetru Jasco P-2000. Pomiaru dichroizmu kołowego wykonano przy pomocy aparatu JASCO J-715 w pracowni spektroskopii optycznej Instytutu pod kierunkiem prof. J. Frelek, a rentgenograficzne oznaczenia struktury przy pomocy dyfraktometru monokrystalicznego firmy Bruker AXS z czytnikiem pozycyjnie czułym typu APEX II w pracowni rentgenografii Instytutu pod kierunkiem prof. Z. Urbańczyk-Lipkowskiej. Temperatury topnienia zmierzono za pomocą aparatu Kriometr Boetiusa Franz Kustner. Do chromatografii cienkowarstwowej stosowano gotowe płytki aluminiowe pokryte żelem krzemionkowym 60 F<sub>254</sub> (20×20, grubość warstwy 0,2 mm) firmy Macherey-Nagel. Wizualizację płytek prowadzono przy użyciu lampy ultrafioletowej (365 nm, 254 nm) oraz za pomocą roztworów standardowych wywoływaczy. Do chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy lub florisil. Bezwodne rozpuszczalniki niezbędne do reakcji przygotowano stosując standardowe techniki laboratoryjne.<sup>88</sup>

---

<sup>88</sup> Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, V wyd.; Butterwoth-Heinemann, 2003.

## 3.2. Synteza cyklicznych nitronów

### 3.2.1 Synteza nitronów 5-członowych

Stosowane przeze mnie chiralne nitrony **49a**, **49b**, **50a**, **50b** oraz **51** otrzymałem z handlowo dostępnych diestrów kwasu jabłkowego oraz winowego, postępując wedle procedury opracowanej przez zespół Brandiego.<sup>59</sup> Zmodyfikowałem tylko jeden z czterech etapów oryginalnej ścieżki syntetycznej, w której autorzy rekomendowali przekształcenie diolu **55** w ditosylową pochodną. Zastąpienie tosyłu mesylem znacznie przyspieszyło czas reakcji, a otrzymany związek dimesylowy **56** okazał się prostszy do wydzielania i oczyszczania. Najprostrzy chiralny 5-członowy nitron **52** otrzymałem z handlowo dostępnego 1,5-dibromobutanu w prostej dwuetapowej syntezie opracowanej przez włoską grupę badawczą.<sup>60</sup>

### 3.2.2 Synteza nitronów 6-członowych

Prosty achiralny nitron **54** otrzymałem z handlowo dostępnego 1,5-dibromopentanu stosując te same procedury, jak w przypadku jego 5-członowego odpowiednika **52**. Nitrony **55a** i **55b** uzyskałem wychodząc z handlowo dostępnych amin 2-fenyletyloaminy oraz 2-(3,4-dimetoksyfenilo)-etyloaminy, stosując odpowiednie procedury literaturowe.<sup>61</sup> Nieracemiczny nitron **56** otrzymałem z handlowo dostępnego kwasu *D*-glutaminowego, stosując znane przepisy syntetyczne.<sup>62</sup> Benzylowanie estru **60** za pomocą bromku benzylu i tlenku srebra, opisane w oryginalnej pracy, w prowadziło do produktu z niską wydajnością. Skuteczną metodą okazało się benzylowanie przy użyciu 3,3,3-trichloroacetimidatu benzylowego w środowisku kwaśnym.<sup>63</sup> Ostatnie z przewidzianych do badań, nitrony **50a**, **50b**, **50c**, przygotowałem w oparciu o procedurę opisaną przez zespół Tamury,<sup>64</sup> stosując jako substraty odpowiednie handlowo dostępne aminokwasy: *L*-fenyloglicynę, *L*-walinę oraz *O*-benzylowanej *L*-serynę.

## 3.3 Synteza terminalnych acetylenów

W swoich badaniach wykorzystałem handlowo dostępne acetyleny (m.in. fenylacetylen, 3,3-dietoksy-1-propyn, propynian etylu, 1-heptyn, etynylotrimetylsilan). Acetyleny **79**, **83**, **86** otrzymałem w standardowych warunkach, drogą benzylowania

handlowo dostępnych prekursorów: alkoholu propargilowego,<sup>89</sup> homopropargilowego<sup>90</sup> oraz (*S*)-but-3-yn-2-olu.<sup>91</sup>

Alkin **85** otrzymałem na drodze zabezpieczenia handlowo dostępnej propargiloaminy.<sup>92</sup>

Acetyleny **82**, **84**, **87**, **88** uzyskałem na drodze reakcji chlorku difenyl-*tert*-butylosililowego z handlowo dostępnymi acetylenami posiadającymi wolną grupę hydroksylową: alkoholu propargilowego,<sup>93</sup> homopropargilowego,<sup>94</sup> (*S*)-but-3-yn-2-olu<sup>95</sup> oraz (*R*)-1-fenylprop-2-yn-1-olu.<sup>96</sup>

Substraty **141**, **143**, **142**, **139**<sup>77</sup> uzyskałem na drodze reakcji alkoholu propargilowego z odpowiednio: 2-metoksypropenem,<sup>97</sup> chlorkiem metoksymetylu,<sup>98</sup> eterem winylowo-etylowym,<sup>99</sup> siarczanem dimetylu.<sup>100</sup>

Terminalny alkin **144**<sup>77</sup> otrzymałem w znanej w literaturze dwuetapowej syntezie<sup>101</sup> wychodząc z handlowo dostępnego trimetylosililo-acetyleny. Alkin **140** przygotowałem w dwuetapowej syntezie<sup>102,77</sup> z wcześniej otrzymanego związku **91**.

Kolejne, niezbędne do badań terminalne alkiny, uzyskałem na drodze reakcji odpowiednich aldehydów z odczynnikiem Bestmana-Ohiry.<sup>65</sup>

---

<sup>89</sup> Farran, D.; Slawin, A., M., Z.; Kirsch, P.; O'Hagan, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7168.

<sup>90</sup> Ishihara, J.; Ishizaka, T.; Suzuki, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7855.

<sup>91</sup> Ortiz, J.; Ariza, X.; Garcia, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 1127.

<sup>92</sup> Peng, H., M.; Li, X.; Zhao, J. *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 137.

<sup>93</sup> (a) Maleczka, R., E.; Gallagher, W., P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4173; (b) Maleczka, R., E.; Gallagher, W., P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841.

<sup>94</sup> Aurrecoechea, J., M.; Alonso, E.; Solay, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3833.

<sup>95</sup> Adje, N.; Breuilles, P.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4631.

<sup>96</sup> Orsini, A.; Viterisi, A.; Bodlenner, A.; Weibel, J.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2259.

<sup>97</sup> Kotke, M.; Schreiner, P., R. *Synthesis*, **2007**, *5*, 779.

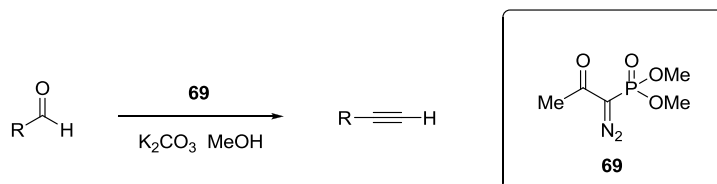
<sup>98</sup> Piers, E.; Tillyer, R., D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5366.

<sup>99</sup> Tarasova, O. A.; Nedolya, N. A.; Albanov, A. I.; Trofimov, B. A.; Brandsma, L. *Russ. J. O.Chem.* **2009**, *45*, 939.

<sup>100</sup> Perez, M.; Canoa, P.; Gomez, G.; Teijeira, M.; Fall, Y. *Synthesis*, **2005**, *3*, 411.

<sup>101</sup> Boche, G.; Bigalke, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 955.

<sup>102</sup> Kojima, N.; Maezaki, N.; Tominaga, H.; Asai, M.; Yanai, M.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4980.



Użycie handlowo dostępnych: *para*-metoksy i *para*-nitro benzaldehydu pozwoliło mi otrzymać w reakcji z odczynnikiem Bestmann’a-Ohiry oczekiwane terminalne acetyleny **89** i **90**.<sup>77</sup> Acetylen **92** otrzymałem w wyniku reakcji aldehydu Garnera<sup>73</sup> z odczynnikiem **69**. Związek **93**<sup>103</sup> uzyskałem w kilkuetapowej syntezie,<sup>104</sup> w której jako substratu użyłem handlowo dostępnego kwasu (*R*)-jabłkowego. Acetylen **94**<sup>105,77</sup> otrzymałem z *D*-manitolu stosując ogólnodostępne procedury literaturowe.<sup>106</sup>

**Przepis ogólny reakcji aldehydów z odczynnikiem Bestmann’a-Ohiry:** W kolbie okrągłodennej rozpuszczono 7.90 mmol aldehydu w 50 ml MeOH, po czym wkroplono 12.6 mmol odczynnika Bestmann’a-Ohiry **69**. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temp. 0°C i stopniowo dodawano przez 30 min. bezwodny węgiel potasu (16.8 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 12 h. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Po zaniku substratu dodano 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i ekstrahowano pentanem (3x 50 ml). Warstwę organiczną wysuszono bezwodnym siarczanem sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent układ heksan/ octan etylu lub pentan/ eter dietylowy.

Wszystkie reakcje otrzymywania poszczególnych substratów prowadziłem według znanych procedur, porównując na każdym z etapów syntezy zgodność danych spektralnych otrzymanych przeze mnie związków z danymi literaturowymi.

<sup>103</sup> Robles, O.; McDonald, F.E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811.

<sup>104</sup> (a) Solladie, G.; Arce, E.; Bauder, C.; Carreno, M.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2332; (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839.

<sup>105</sup> Leyva, A.; Blum, F. Hewitt, P.; Ley, S.V. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2348.

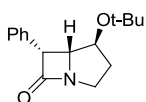
<sup>106</sup> (a) Hense, A.; Ley, S.V.; Osborn, H.M.I.; Owen, D.R.; Poisson, J.-F.; Warriner, S.L.; Wesson, K.E. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1997**, 2023; (b) Michel, P.; Ley, S.V. *Synthesis* **2003**, 1598.



### 3.4. Reakcje Kinugasy z udziałem cyklicznych 5-członowych nitronów i terminalnych alkinów

**Reakcja Kinugasy - ogólna procedura:** Do naczynia Schlenka wprowadzono sól miedzi(I) (1 mmol), a następnie, w atmosferze gazu obojętnego dodano suchy, odtleniony acetonitryl (8 ml) oraz zasadę (4 mmol). Po ochłodzeniu do 0 °C wkroplono terminalny alkin (1 mmol). Kontynuowano mieszanie przez ok. 20 min. Następnie dodano powoli roztwór nitronu (1.2-2 mmol) w MeCN (2 ml). Po dodatkowych 10 min w 0 °C, usunięto łaźnię chłodzącą i mieszanie reakcji kontynuowano w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczono octanem etylu (20-30 ml) i przemyto wodą (10-15 ml). Po wysuszeniu nad środkiem suszącym (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym lub floroslilu. Stosunek diastereoizomerycznych związków β-laktamowych ustalano na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej lub przy pomocy analizy na achiralnej kolumnie HPLC. Przypisania sygnałów w widmach protonowych dokonano w oparciu analizę stałych sprzężenia, widm korelacyjnych COSY i HSQC i HMBC oraz widm NOESY. W przypadku dodawania do reakcji innego rodzaju zasady lub ligandów postępowano analogicznie jak w ogólnej procedurze. Ligandy dodawane były bezpośrednio do roztworu acetyleny w acetonitrylu w ilościach równoważnych ekwiwalentom użytej soli miedzi(I). Reakcje z nitronem **57a** prowadzone były w obniżonej temperaturze (-40°C), a prowadzenie reakcji z nitronami **56** i **57c** było możliwe dzięki dodatkowi DMF w celu poprawienia rozpuszczalności słabo rozpuszczalnych w acetonitrylu nitronów.

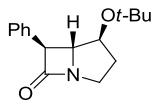
1. Związki **95** i **96** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z fenyloacetylenem **70** z sumaryczną wydajnością 70% w stosunku 8:2:



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (95):**

jasne, żółte kryształy, t. topn. 109-111°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -163.8 (c 0.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1749 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.4-6.9 (5H, m), 4.42 (1H, d,  $J$ =5.8 Hz), 3.69 (1H, dd,  $J$ =5.8, 4.5 Hz), 3.54 (1H, ddd,  $J$ =11.5, 8.1, 6.2 Hz), 3.46 (1H, ddd,  $J$ =10.2, 5.5, 4.5 Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J$ =11.5, 8.1, 6.3 Hz) 1.70 (1H, m), 1.56 (1H, m), 0.76 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 177.3, 134.4, 128.72, 128.71, 127.4, 73.5, 71.1, 63.6, 55.7, 44.5, 38.5, 28.3; MS

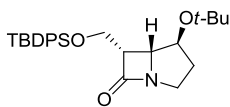
(HR, ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{16}H_{21}NO_2Na$  282.1465. znaleziono 282.1471; Analiza elementarna: obl. dla:  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C 74.10, H 8.16, N 5.40; znaleziono: C 74.08, H 8.09, N 5.38; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 6.5$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).



**(4S,5R,6S)-4-*tert*-Butoksy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (96):** żółte

ciało stałe, temp. topn. 107-109°C;  $[\alpha]_D -27.4$  ( $c$  0.25,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film)  $\nu$ : 1758  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 7.4-6.9 (5H, m), 3.84 (1H, d,  $J$  2.2 Hz), 3.60 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.40 (1H, dd,  $J$  5.0, 2.2 Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J$  13.4, 8.4, 5.0 Hz) 1.84-1.65 (2H, m), 0.94 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 174.9, 136.4, 129.1, 128.3, 127.6, 74.9, 73.6, 65.9, 60.6, 43.8, 37.8, 28.3; HR MS (ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{16}H_{21}NO_2Na$  282.1465; znaleziono 282.1466; Analiza elementarna: obl. dla:  $C_{16}H_{21}NO_2$ : C 74.10, H 8.16, N 5.40; znaleziono: C 74.14, H 8.22, N 5.55; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 9.5$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).

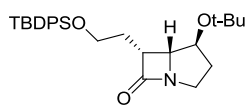
2. Związek **107a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **82** z wydajnością 43%.



**(4S,5R,6S)-4-*tert*-Butoksy-6-(*tert*-butyldifenylsilyloksymetyl)-1-**

**azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (107a):** olej;  $[\alpha]_D -28.2$  ( $c$  0.78,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film)  $\nu$ : 1766  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 8.0-7.20 (10H, m), 4.41 (1H, m), 3.87-3.77 (2H, m,  $J$  11.2, 6.4, 4.0 Hz), 3.65-3.55 (2H, ddd,  $J$  11.6, 8.0, 3.5 Hz oraz  $J$  5.8, 2.5 Hz), 3.26 (1H, ddd,  $J$  6.4, 5.8, 4.0 Hz), 2.79 (1H, ddd,  $J$  11.6, 8.9, 6.9 Hz), 1.96 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.15 (9H, s), 1.06 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 177.1, 136.2, 135.9, 133.1, 132.9, 130.19, 130.14, 128.3, 128.2, 73.7, 70.7, 63.6, 59.8, 54.2, 45.2, 39.6, 28.5, 27.0, 19.3; HR MS (ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{27}H_{37}NO_3SiNa$  474.2435; znaleziono 474.2432; Analiza elementarna: obl. dla:  $C_{27}H_{37}NO_3Si$ : C 71.80, H 8.26.16, N 3.10; znaleziono: C 71.87, H 8.30, N 3.04; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 9.5$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).

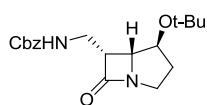
3. Związek **111a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **84** z wydajnością 45%.



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-(2-(tert-butyldifenylosililoksy)etyl)-1-**

**azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (111a):** olej;  $[\alpha]_D$  -22.0 (*c* 0.65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1762 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.70-7.20 (10H, m), 3.91 (1H, m), 3.87-3.72 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, dd, *J* 5.4, 4.1 Hz oraz *J* 11.6, 7.9, 5.4 Hz), 2.95 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.95-1.83 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.13 (9H, s), 1.05 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 180.9, 135.5, 133.6, 129.7, 127.7, 74.1, 70.4, 62.1, 61.5, 47.0, 44.2, 38.8, 28.5, 26.8, 19.2; HR MS (ESI) *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>NaSi 488.2591; znaleziono 488.2574; Analiza elementarna obl. dla: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>Si: C 72.21, H 8.44, N 3.01; znaleziono: C 72.19, H 8.48, N 2.96; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC: *t* = 13.5 min (heksan/*i*-propanol 90:10 v/v, 1 mL/min).

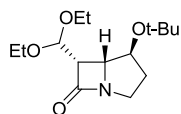
4. Związek **108a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **85** z wydajnością 40%.



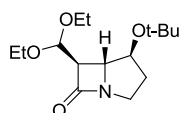
**Benzylo((4S,5R,6R)-4-tert-butoksy-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-6-**

**yl)metylokarbaminian (108a).** olej;  $[\alpha]_D$  +20.5 (*c* 1.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1761, 1721 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.40-6.90 (5H, m), 5.13-4.97 (2H, m), 4.87 (1H, br s), 3.90 (1H, br m), 3.47-3.35 (3H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 2.65 (1H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 0.99 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.9, 154.9, 135.9, 127.3, 127.1, 126.9, 72.6, 68.8, 65.5, 61.3, 49.6, 43.7, 37.8, 36.0, 26.9; HR MS (ESI) *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na 369.1790; znaleziono 369.1782; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 65.87, H 7.56, N 8.09; znaleziono: C 65.79, H 7.61, N 8.08; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (8:1 v/v); HPLC: *t* = 9.2 min (heksan/*i*-propanol 90:10 v/v, 1 mL/min).

5. Związki **113a** i **113b** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **84** z wydajnością 94% w stosunku 85:15.

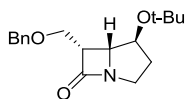


**(4S,5R,6S)-4-tert-Butoksy-6-(dietoksymetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (113a)** olej;  $[\alpha]_D +72.2$  (*c* 1.87, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1768 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.54 (1H, dt, *J* 6.2, 2.1), 4.49 (1H, d, *J* 5.3 Hz), 3.71 (1H, ddd, *J* 11.7, 8.1, 1.8 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* 6.2, 1.6 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* 6.2, 5.3 Hz), 3.51-3.38 (3H, m), 3.24 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.14 (9H, s), 1.08-1.02 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.0, 100.1, 73.8, 71.3, 63.5, 63.4, 63.1, 56.3, 46.1, 39.3, 28.5, 15.4; HR MS (ESI) *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na 308.1832; znaleziono 308.1842; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C 63.13, H 9.54, N 4.91; znaleziono: C 63.19, H 9.65, N 5.02; CC: florisil, heksan/ octan etylu (9:1 v/v).



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-(dietoksymetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (113b)** olej;  $[\alpha]_D -74.8.0$  (*c* 0.53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1765 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.54 (1H, dt, *J* 5.3, 2.2 Hz), 4.49 (1H, d, *J* 5.3 Hz), 3.71 (4H, m), 3.47-3.35 (3H, m), 3.11 (1H, dd, *J* 5.1, 2.5 Hz), 2.71 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.15-1.05 (6H, m), 1.07 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 174.5, 100.5, 74.4, 63.1, 62.3, 60.6, 60.1, 44.6, 38.2, 28.4, 28.0, 15.4; HR MS (ESI) *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na 308.1832; znaleziono 308.1836; Analiza elementarna obl. dla: C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C 63.13, H 9.54, N 4.91; znaleziono: C 63.22, H 9.60, N 4.93; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (9:1 v/v).

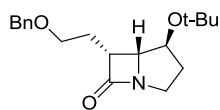
6. Związek **103a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **79** z wydajnością 45%.



**(4S,5R,6S)-4-tert-Butoksy-6-(benzyloksymetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (103a)** olej;  $[\alpha]_D -31.7.0$  (*c* 0.58, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1762 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.22-7.15 (3H, m), 7.10-7.07 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.13 (1H, dt, *J* 2.4 3.9 Hz), 3.60-3.54 (2H, m), 3.41-3.37 (1H, m), 2.76 (1H, ddd, *J* 6.7 3.9 7.8 Hz), 1.79-1.73 (1H, m), 1.63-1.57 (1H, m), 1.19-1.15 (1H, m), 1.10-1.07 (1H, m), 1.02 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 177.0, 138.3, 73.8, 73.4, 70.6, 65.5, 63.6, 52.3, 45.3, 39.5, 28.4;

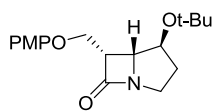
HR MS (ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{18}H_{25}NO_3Na$  308.1766; znaleziono 326.1711; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (9:1 v/v).

7. Związek **112a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **83** z wydajnością 40%.



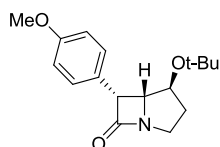
**(4S,5R,6S)-4-tert-Butoksy-6-(benzyloksyetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (112a)** olej; IR (film)  $\nu$ : 1758  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 7.20-7.14 (3H, m), 7.08-7.07 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.09 (1H, m), 3.55-3.50 (2H, m), 3.37-3.34 (1H, m), 2.66 (1H, ddd,  $J$  6.2 4.8 8.0 Hz), 1.70-1.65 (1H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 1.22-1.14 (2H, m), 1.08-1.02 (2H, m), 0.97 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 176.4, 137.5, 73.3, 72.6, 69.9, 65.4, 62.9, 52.2, 44.7, 39.6, 38.3, 27.8; HR MS (ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{19}H_{27}NO_3Na$  340.2648; znaleziono 340.2642; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (9:1 v/v).

8. Związek **105a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **81** z wydajnością 63%.



**(4S,5R,6S)-4-tert-Butoksy-6-(4-metoksyfenylometyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (105a)** olej;  $[\alpha]_D$  -68.01 ( $c$  0.77,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film)  $\nu$ : 1754  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.73-6.66 (4H, m), 4.12-4.08 (1H, m), 3.94 (1H, dd,  $J$  10.3, 4.4 Hz), 3.74 (1H, t,  $J$  9.9 Hz), 3.68 (1H, dd,  $J$  5.7, 2.7 Hz), 3.62-3.50 (2H, m), 3.26 (3H, s), 2.80-2.74 (1H, m), 1.82-1.74 (1H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.01 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 178.2, 158.3, 131.8, 130.9, 115.1, 82.6, 80.3, 61.5, 55.7, 50.5, 41.2, 39.5, 33.0, 28.2; HR MS (ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{18}H_{25}NO_4Na$  342.1676; znaleziono 342.1687; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (9:1 v/v).

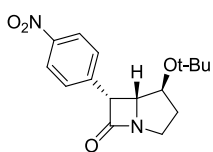
9. Związek **106a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **89** z wydajnością 66%.



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-(4-metoksyfenylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (106a)** olej; IR (film)  $\nu$ : 1756  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.84-6.71

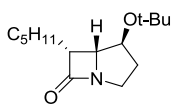
(4H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.96 (1H, dd,  $J$  9.8, 4.2 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  9.6, 5.2 Hz), 3.68-3.53 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.82-2.75 (1H, m), 1.13 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.7, 158.1, 132.1, 129.9, 114.8, 81.7, 63.6, 59.0, 56.1, 50.6, 41.9, 32.7, 28.8; HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$  330.14572; znaleziono 330.1481; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (8:1 v/v).

**10.** Związek **110a** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **90** z wydajnością 58%.



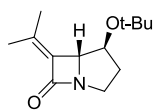
**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-(4-nitrofenylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (110a)** olej; IR (film)  $\nu$ : 1753  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23-8.19 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 4.28-4.20 (1H, m), 3.86 (1H, dd,  $J$  10.2, 4.6 Hz), 3.75 (1H, m), 3.66-3.52 (2H, m), 3.45 (1H, m), 2.52-2.41 (1H, m), 1.21 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.8, 145.8, 145.1, 129.3, 123.7, 81.5, 79.6, 62.7, 52.2, 43.0, 32.4, 29.3; HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}$  325.1753; znaleziono 325.1762; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (8:1 v/v).

**11.** Związek **114** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **78** z wydajnością 42%.



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-pentylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (114)** olej;  $[\alpha]_D$  -71.4 ( $c$  0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film)  $\nu$ : 1765  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 3.69-3.64 (1H, dt,  $J$  4.21, 6.2 Hz), 3.48-3.43 (3H, m), 3.01 (1H, dt,  $J$  6, 6.2 Hz), 2.74-2.68 (2H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.43-1.35 (2H, m), 1.28-1.22 (2H, m), 1.18-1.06 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.82 (3H, t,  $J$  7.1 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 180.0, 127.0, 73.3, 70.4, 62.5, 51.0, 44.1, 38.6, 31.6, 28.2, 25.6, 22.5, 13.9; HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$  276.1934; znaleziono 276.1942; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

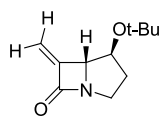
12. Związek **116** otrzymano w reakcji nitronu **49** z handlowo dostępnym acetylenem **115** z wydajnością 52%.



**(4S,5R)-4-tert-Butoksy-6-(propan-2-ilideno)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on**

**(116)** olej; IR (film)  $\nu$ : 1753 cm<sup>-1</sup>; wybrane sygnały <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.72- 3.64 (2H, m), 2.98-2.88 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.68-1.52 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.22-1.18 (1H, m), 0.99 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 174.5, 137.8, 135.6, 73.5, 67.9, 46.0, 38.4, 28.5, 20.8, 20.1; HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na 246.1466 znaleziono 246.11466; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

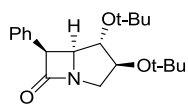
13. Związek **119** otrzymano w reakcji nitronu **49** z handlowo dostępnym acetylenem **118** z wydajnością 32%.



**(4S,5R)-4-tert-butoksy-6-(metyleno)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (119)**

olej; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -21.9 (*c* 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1766 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 5.72 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.03-3.98 (1H, m), 3.70-3.64 (1H, m), 3.11 (1H, dt, *J* 11.6, 7.4 Hz), 2.17-2.11 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.29-1.25 (1H, m), 2.21 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 172.8, 147.9, 111.6, 74.4, 73.8, 67.7, 45.1, 38.3, 28.3; HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na 218.1151; znaleziono 218.1155; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

14. Związek **122** otrzymałem w reakcji nitronu **51** z acetylenem **70** z wydajnością 64%.

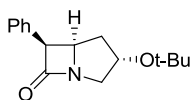


**(3S,4S,5S,6S)-3,4-di-tert-Butoksy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on**

**(122)** olej; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +163.1 (*c* 0.85, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1767 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.40-6.98 (5H, m), 4.52 (1H, d, *J* 5.4 Hz), 3.86 (1H, m), 3.69-3.62 (3H, m), 2.98 (1H, dd, *J* 12.25, 4.9 Hz), 0.93 (9H, s), 0.85 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.7, 134.6, 129.1, 128.3, 127.3, 83.3, 77.3, 74.0, 73.9, 64.2, 57.6, 53.1, 28.5; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: C 72.47, H 8.82, N 4.23; znaleziono: C 72.37, H 8.91, N 4.41; HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Na 354.2040; znaleziono 354.2052; chromatografia: florisil,

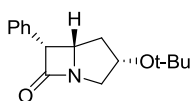
heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 5.5$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).

15. Związki **125** i **124** otrzymałem w reakcji nitronu **50** z acetylenem **70** z sumaryczną wydajnością 45% w stosunku 75:25.



**(3S,5R,6S)-3-*tert*-Butoksy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (125)**

ciało stałe; m.p. 70- 73°C (benzen);  $[\alpha]_D -221.0$  ( $c$  0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1757 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.40- 6.98 (5H, m), 4.46 (1H, d,  $J$  5.7 Hz), 3.91 (1H, m), 3.48 (1H,  $J$  11.2, 5.6 Hz), 3.41 (1H, m), 2.80 (1H, dd,  $J$  11.2, 6.7 Hz), 1.49 (1H, m), 1.28 (1H, m), 0.86 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.6, 134.9, 128.7, 128.6, 127.1, 76.4, 73.3, 56.9, 55.9, 53.0, 35.9, 28.1; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C 74.10, H 8.16, N 5.40; znaleziono: C 74.21, H 8.24, N 5.47; HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na 282.1465; znaleziono 282.1476; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 7.5$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).

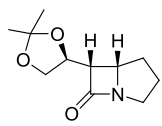


**(3S,5S,6R)-3-*tert*-Butoksy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (124)**

ciało stałe; m.p. 61- 63°C (benzen);  $[\alpha]_D +174.7$  ( $c$  0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film)  $\nu$ : 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.40- 6.90 (5H, m), 4.38 (1H, d,  $J$  5.6 Hz), 3.91 (1H,  $J$  8.2, 6.2, 5.6 Hz), 3.80 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J$  11.8, 5.6 Hz), 2.71 (1H, dd,  $J$  11.8, 2.5 Hz), 1.42 (1H, ddd,  $J$  13.5, 6.2, 2.5 Hz), 1.03 (1H, ddd,  $J$  13.5, 8.2, 6.1 Hz), 0.87 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 177.2, 135.0, 128.7, 128.3, 127.1, 75.9, 73.5, 56.9, 55.4, 54.5, 36.7, 28.1; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C 74.10, H 8.16, N 5.40; znaleziono: C 74.28, H 8.20, N 5.49; HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na 282.1465; znaleziono 282.1455; chromatografia: florisil, heksan/ eter dietylowy (85:15 v/v); HPLC:  $t = 4.6$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).



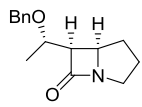
16. Związek **126a** otrzymałem w reakcji nitronu **52** z acetylenem **91** z wydajnością 46%.



(5*S*,6*S*,4'*S*)-6-(2',2'-Dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]

**heptan-7-on (126a)** olej;  $[\alpha]_D -146.5$  ( $c$  0.87,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 4.12 (1H, dd,  $J$  8.4, 6.0 Hz), 3.97 (1H, ddd,  $J$  10.3, 6.0, 6.0 Hz), 3.87 (1H, dd,  $J$  8.4, 6.0 Hz), 3.33 (1H, m, H-5), 3.13 (1H, dd,  $J$  10.3, 5.2 Hz), 2.35 (1H, m), 1.50-1.38 (3H, m), 1.34-1.27 (4H, m), 1.23 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 176.1, 109.0, 71.6, 68.6, 55.3, 54.7, 45.7, 29.7, 27.1, 25.7, 25.6; IR (film)  $1749\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  234.1101; znaleziono 234.1097; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ , C 62.54, H 8.11, N 6.63; znaleziono: C 62.50, H 8.09, N 6.61; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

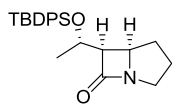
17. Związek **127a** otrzymałem w reakcji nitronu **52** z acetylenem **86** z wydajnością 40%.



(5*R*,6*R*,1'*S*)-6-(1'-Benzyloksy)etyl-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (127a) olej;

$[\alpha]_D +200.0$  ( $c$  0.94,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.40-7.10 (5H, m), 4.34 (1H, d,  $J$  11.6 Hz), 4.07 (1H, d,  $J$  11.6 Hz), 3.50 (1H, dq,  $J$  10.0, 6.0 Hz), 3.37-3.29 (2H, m), 3.18 (1H, dd,  $J$  10.0, 5.3 Hz), 2.43 (1H, m), 1.53-1.23 (7H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph)  $\delta$ : 177.0, 71.1, 70.2, 56.9, 56.2, 45.2, 29.7, 26.1, 18.2; IR (film)  $1761\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$   $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$  268.1313; znaleziono 268.1310; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ , C 73.44, H 7.81, N 5.71; znaleziono: C 73.40, H 7.80, N 5.69; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

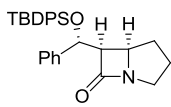
18. Poniższy związek otrzymałem w reakcji nitronu **52** z acetylenem **87**.



(5*R*,6*R*,1'*S*)-6-(1'-*tert*-Butyldifenylosililoksi)etyl-1-azabicyklo[3.2.0]

**heptan-7-on** związek nietrwały  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) wybrane sygnały widma surowego produktu  $\delta$ : 4.04 (1H, dq,  $J$  9.4, 6.1 Hz), 3.18 (1H, dd,  $J$  9.4, 5.1 Hz), 1.34 (3H, d,  $J$  6.1 Hz); IR (film)  $1758\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI):  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$   $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SiNa}$  416.2016; znaleziono 416.2023.

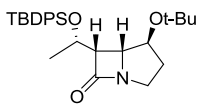
19. Poniższy związek otrzymałem w reakcji nitronu **52** z acetylenem **88**.



(*5R,6R,1'S*)-6-(1'-*tert*-Butyldifenoylsililoksy)benzyl-1-

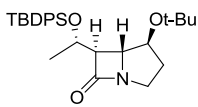
azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on związek nietrwały  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) wybrane sygnały z widma surowego produktu  $\delta$ : 5.01 (1H, d,  $J$  8.0 Hz), 3.60 (1H, dd,  $J$  8.0, 5.2 Hz); IR (film)  $1760\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI):  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}^+]$   $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiNa}$  478.2173; znaleziono 478.2192.

20. Związki **129a** i **129b** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **87** z wydajnością 52% w stosunku 9:1.



(*4S,5R,6S,1'S*)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylsililoksy)etyl-1-

azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (**129a**); olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -37.9 ( $c$  0.34,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.10-7.20 (10H, m), 4.16 (1H, dq,  $J$  8.4, 6.1 Hz), 3.82 (1H, m), 3.48 (1H, ddd,  $J$  11.4, 7.8, 5.8 Hz), 3.38 (dd,  $J$  5.8, 4.2 Hz), 3.28 (1H, dd,  $J$  8.4, 5.8 Hz), 2.72 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.27 (9H, s), 1.07 (3H, d,  $J$  6.1 Hz), 0.90 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR 125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph  $\delta$ : 177.4, 73.7, 71.4, 67.3, 61.6, 58.9, 44.2, 38.6, 28.5, 27.3, 23.6, 19.5; IR (film)  $1761\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  488.2591; znaleziono 488.2590; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ , C 72.21, H 8.44, N 3.01; znaleziono: C 72.29, H 8.43, N 3.00; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t = 4.0$  min (heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, 1 mL/min).

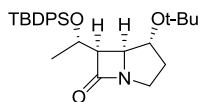


(*4S,5R,6R,1'S*)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylsililoksy)etyl-1-

azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (**129b**); olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -23.8 ( $c$  1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez protonów grup Ph)  $\delta$ : 4.40 (1H, d,  $J$  12.0 Hz), 4.26 (1H, dd,  $J$  12.0 Hz), 3.67 (1H, dq,  $J$  7.4, 6.2 Hz), 3.56-3.49 (2H, m), 3.43 (1H, ddd,  $J$  14.0, 7.6, 6.5 Hz), 2.75 (1H, dd,  $J$  7.4, 2.3 Hz), 2.79 (1H, ddd,  $J$  14.0, 7.6, 6.5 Hz), 1.73-1.63 (2H, m), 1.23 (3H, d,  $J$  6.2 Hz, Me), 0.99 (9H, s), 0.87 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph)  $\delta$ : 176.1, 74.5, 73.5, 73.4, 70.7, 62.1, 62.1, 44.5, 38.3, 28.5, 28.0, 18.7; IR (film)  $1767\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  488.2591; znaleziono 488.2588; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$ , C 72.21, H 8.44, N 3.01; znaleziono: C 72.18, H 8.42, N 3.00;

chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC t= 6.1 min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

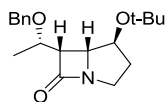
21. Związek **132** otrzymałem w reakcji nitronu **49ent** z acetylenem **87** z wydajnością 54%.



(**4R,5S,6R,1'S**)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylosiloksy)etyl-1-

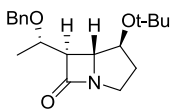
azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (**132**); olej;  $[\alpha]_D +65.0$  (*c* 2.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.10-7.20 (10H, m), 4.93 (1H, m), 4.45 (1H, dq, *J* 4.1, 6.5 Hz), 3.83 (1H, ddd, *J* 11.5, 8.0, 3.2 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* 6.0, 2.5 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* 6.0, 4.1 Hz), 2.95 (1H, ddd, *J* 11.5, 9.3, 6.7 Hz), 2.70 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.28 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.05 (3H, d, *J* 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 177.6, 73.6, 71.3, 67.4, 64.0, 59.6, 45.2, 39.8, 28.9, 27.4, 26.7, 21.9, 19.5; IR (film) 1767 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>] 488.2591. znaleziono 488.2575; Analiza elementarna: obl. dla C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>Si, C 72.21, H 8.44; N 3.01; znaleziono C 72.19, H 8.48, N 2.99; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC t= 4.3 min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

22. Związki **128a** i **128b** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **86** z wydajnością 48% w stosunku 4:1.



(**4S,5R,6S,1'S**)-6-(1'-Benzyloksy)etyl-4-*tert*-butoksy-1-azabicyklo[3.2.0]

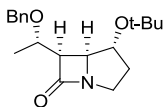
heptan-7-on (**128a**) olej;  $[\alpha]_D +13.3$  (*c* 1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.6-7.20 (5H, Ph), 4.41 (1H, d, *J* 11.8 Hz), 4.23 (1H, d, *J* 11.8 Hz), 4.10 (1H, m), 3.58 (1H, ddd, *J* 11.0, 8.1, 3.7 Hz), 3.53 (1H, dq, *J* 6.3, 4.7 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* 6.0, 2.9 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* 6.0, 4.7 Hz), 2.75 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (3H, d, *J* 6.3 Hz), 1.00 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.9, 71.9, 71.1, 70.7, 63.3, 57.6, 45.0, 39.1, 28.5, 28.0, 18.5; IR (film) 1764 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 340.1883; znaleziono 340.1868; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> C 71.89, H 8.57, N 4.41; znaleziono: C 71.92, H 8.59, N. 4.39; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC t= 8.0 min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.



**(4*S*,5*S*,6*S*,1'*S*)-6-(1'-Benzyloksy)etyl-4-*tert*-butoksy-1-azabicyklo[3.2.0]**

**heptan-7-on (128b)** olej;  $[\alpha]_D -66.5$  ( $c$  0.35,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.50-7.00 (5H, Ph), 3.67 (1H, dq,  $J$  7.4, 6.2 Hz), 3.53 (1H, m), 3.49 (1H, dd,  $J$  4.2, 2.5 Hz), 3.44 (1H, ddd,  $J$  14.0, 7.6, 6.5 Hz), 2.75 (1H, dd,  $J$  7.4, 2.5 Hz), 2.70 (1H, ddd,  $J$  14.0, 7.6, 6.5 Hz), 1.73-1.60 (2H, m), 1.23 (3H, d,  $J$  6.2 Hz), 0.99 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 176.1, 74.5, 73.5, 73.4, 70.7, 62.1, 62.1, 44.5, 38.3, 28.4, 18.8; IR (film)  $1760\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  340.1883; znaleziono 340.1897; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  C 71.89, H 8.57, N 4.41; znaleziono: C 71.87, H 8.55, N. 4.45; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t = 9.2$  min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

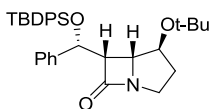
**23.** Związek **131** otrzymałem w reakcji nitronu **49ent** z acetylenem **86** z wydajnością 42%.



**(4*R*,5*S*,6*R*,1'*S*)-6-(1'-Benzyloksy)etyl-4-*tert*-butoksy-1-azabicyklo[3.2.0]**

**heptan-7-on (127)** olej;  $[\alpha]_D +124.5$  ( $c$  2.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.30-7.00 (5H, Ph), 4.32 (1H, d,  $J$  11.4 Hz), 4.23 (1H, m), 4.08 (1H, d,  $J$  11.4 Hz), 3.67-3.60 (2H, H-2a), 3.50 (1H, dq,  $J$  8.5, 6.1 Hz), 3.21 (1H, dd,  $J$  8.5, 5.9 Hz), 2.79 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.22 (3H, d,  $J$  6.1 Hz), 0.99 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph)  $\delta$ : 178.1, 73.8, 71.7, 71.0, 70.2, 64.3, 58.2, 45.7, 39.5, 28.4, 18.2; IR (film)  $17601\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  340.1883; znaleziono 340.1882; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  C 71.89, H 8.57, N 4.41; znaleziono: C 71.87, H 8.56, N 4.40; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t = 5.5$  min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

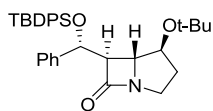
**24.** Związki **130a** i **130b** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **88** z wydajnością 62% w stosunku 7:3.



**(4*S*,5*R*,6*S*,1'*R*)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylsilyloksy)benzyl-**

**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (130a)**; olej;  $[\alpha]_D -15.7$  ( $c$  3.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.10-7.20 (15H, m), 4.73 (1H, d,  $J$  10.4 Hz), 4.07 (1H, dd,  $J$  10.4 Hz, 6.5 Hz),

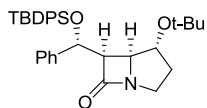
3.71 (1H, br dd,  $J$  11.6, 7.1 Hz), 3.59 (1H, br d,  $J$  5.4 Hz), 3.39 (1H, d,  $J$  6.5 Hz), 2.75 (1H, ddd,  $J$  11.6, 11.4, 5.3 Hz), 1.34-1.26 (2H, m), 1.24 (9H, s), 1.09 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph)  $\delta$ : 179.4, 73.6, 72.7, 70.4, 63.4, 58.5, 45.9, 38.9, 27.8, 27.3, 19.7. 19.2; IR (film)  $1758\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  550.2753. znaleziono 550.2751; Analiza elementarna: obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$ , C 75.10, H 7.83, N 2.65; znaleziono C 75.07, H 7.84, N 2.63; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t=5.9$  min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.



(4*S*,5*R*,6*S*,1'*R*)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylosililoksy)benzyl-

**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (130b)** Próbka zawierała zanieczyszczenia nie możliwe do rozdzielania metodami chromatograficznymi (czystość 90%- oznaczana za pomocą HPLC) olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  bez protonów grup Ph)  $\delta$ : 7.05 (1H, br s), 6.88 (1H, d,  $J$  1.5 Hz), 4.39 (1H, dd,  $J$  3.6, 1.5 Hz), 3.76 (1H, m), 3.62 (1H, ddd,  $J$  11.6, 7.3, 4.9 Hz), 2.90 (1H, m) 1.64-1.52 (2H, m), 1.26 (9H, s), 0.92 (9H, s); IR (film)  $1745\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  488.2591; znaleziono 488.2611; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t=4.8$  min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

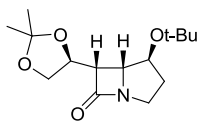
**25.** Związek **133** otrzymałem w reakcji nitronu **49ent** z acetylenem **88** z wydajnością 75%.



(4*R*,5*S*,6*R*,1'*R*)-4-*tert*-Butoksy-6-(1'-*tert*-butylodifenylosililoksy)benzyl-

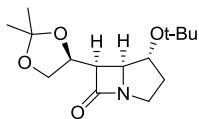
**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (133)** olej;  $[\alpha]_{\text{D}} +344.1$  ( $c$  0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.00-6.80 (15H, m), 5.37 (1H, d,  $J$  3.3 Hz), 4.98 (1H, m), 3.76 (1H, ddd,  $J$  11.5, 7.9, 3.2 Hz), 3.65 (1H, dd,  $J$  6.1, 2.4 Hz), 3.48 (1H, dd,  $J$  6.1, 3.3 Hz), 2.86 (1H, ddd,  $J$  11.5, 9.2, 6.5 Hz), 2.15 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.19 (9H, s), 1.08 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez atomów węgla Ph)  $\delta$ : 177.6, 74.0, 73.8, 71.5, 64.7, 59.7, 45.3, 39.8, 28.9, 27.4, 19.7; IR (film)  $1759\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  550.2748. znaleziono 550.2730; Anal. obl. dla:  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$ , C 75.10, H 7.83, N 2.65; znaleziono: C 75.05, H 7.80, N, 2.67; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC  $t=6.3$  min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

26. Związek **134** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **91** z wydajnością 94%.



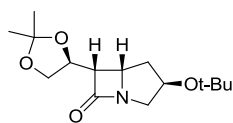
(*4S,5R,6S,4'S*)-4-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksalan-4'-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (**134**) olej;  $[\alpha]_D -77.5$  (*c* 0.78, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.15 (1H, ddd, *J* 6.3, 2.7, 2.2 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* 8.5, 6.0 Hz), 3.88 (1H, ddd, *J* 10.1, 6.0, 5.8 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* 8.5, 6.0 Hz), 3.60 (1H, dd, *J* 5.7, 2.2 Hz), 3.54 (1H, ddd, *J* 11.8, 7.5, 3.1 Hz), 3.16 (1H, dd, *J* 10.1, 5.7 Hz), 2.75 (1H, ddd, *J* 11.6, 9.84, 6.9 Hz), 1.70-1.58 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.4, 109.1, 74.0, 71.8, 70.7, 68.7, 63.1, 55.5, 45.6, 39.5, 28.3, 27.0, 25.5; IR (film) 1763 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 306.1676; znaleziono 306.1681; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, C 63.58, H 8.89, N 4.94; znaleziono: C 63.56, H 8.88, N 4.93; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v); HPLC *t*= 16 min. heksan/*i*-propanol 95/5, v/v 1 mL/min.

27. Związek **135a** otrzymałem w reakcji nitronu **49ent** z acetylenem **91** z wydajnością 53%.



(*4R,5S,6R,4'S*)-4-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksalan-4'-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (**135a**) olej;  $[\alpha]_D +8.3$  (*c* 1.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.52 (1H, m), 4.08 (1H, dd, *J* 9.8, 7.8 Hz), 3.96 (1H, ddd, *J* 9.8, 5.8, 2.0 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* 7.8, 5.8 Hz), 3.54 (1H, ddd, *J* 14.2, 8.1, 5.3 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* 5.6, 3.9 Hz), 2.84 (1H, dd, *J* 5.6, 2.0 Hz), 2.76 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.10 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 175.4, 110.3, 73.6, 72.7, 71.2, 67.8, 62.7, 51.8, 44.6, 38.9, 28.5, 26.9, 26.2; IR (film) 1766 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla. C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 306.1676; znaleziono 306.1683; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, C 63.58, H 8.89, N 4.94; znaleziono: C 63.56, H 8.90, N 4.93; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

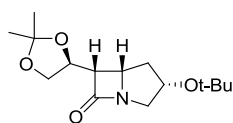
28. Związek **136** otrzymałem w reakcji nitronu **50** z acetylenem **91** z wydajnością 45%.



(3*R*,5*S*,6*S*,4'*S*)-3-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksalan-4'-yl)-

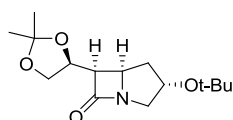
**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (136)** olej;  $[\alpha]_D -123.2$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 4.11 (1H, dd,  $J$  8.2, 6.0 Hz), 4.06 (1H, ddd,  $J$  10.0, 6.0, 5.9 Hz), 3.99 (1H, m), 3.82 (1H, d,  $J$  8.2, 5.9 Hz), 3.76 (1H, m), 3.65 (1H, d,  $J$  11.8, 5.8 Hz), 3.15 (1H, dd,  $J$  10.0, 5.3 Hz), 2.60 (1H, dd,  $J$  11.8, 3.6 Hz), 1.74-1.69 (2H, m), 1.30 (3H, s), 1.24 (3H, s), 0.91 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 175.6, 109.1, 75.8, 73.5, 71.9, 68.6, 55.1, 54.4, 53.83, 35.1, 28.1, 27.1, 25.7; IR (film)  $1758\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla.  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  306.1676; znaleziono 306.1661; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ , C 63.58, H 8.89, N 4.94; znaleziono: C 63.54, H 8.86, N 4.90; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v)

29. Związki **137** i **138** otrzymałem w reakcji nitronu **50ent** z acetylenem **91** z wydajnością 50% w stosunku 1:2.



(3*S*,5*S*,6*S*,4'*S*)-3-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksalan-4'-yl)-

**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (137)** olej;  $[\alpha]_D -103.6$  ( $c$  0.38,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 4.61 (1H, ddd,  $J$  10.0, 8.5, 7.7 Hz), 4.22 (1H, dd,  $J$  7.7, 6.1 Hz), 3.99 (1H, dd,  $J$  8.5, 6.1 Hz), 3.74 (1H, dddd,  $J$  5.6, 4.7, 4.4, 2.8 Hz), 3.52 (1H, dd,  $J$  12.0, 2.8 Hz), 3.45 (1H, dt,  $J$  8.0, 5.3 Hz), 3.32 (1H, dd,  $J$  10.0, 5.3 Hz), 2.45 (1H, dd,  $J$  12.0, 4.7 Hz), 1.87 (1H, ddd,  $J$  14.1, 5.3, 4.4 Hz), 1.64 (1H, ddd,  $J$  14.1, 8.0, 5.6 Hz), 1.40 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.91 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 176.2, 108.7, 75.7, 73.7, 72.2, 68.6, 57.4, 54.7, 54.2, 34.7, 28.1, 27.2, 25.8; IR (film)  $1760\text{ cm}^{-1}$ ; HR MS (ESI) obl. dla.  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  306.1676; znaleziono 306.1677; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ , C 63.58, H 8.89, N 4.94; znaleziono: C 63.55, H 8.87, N 4.95; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

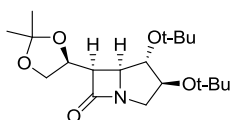


(3*S*,5*R*,6*R*,4'*S*)-3-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksalan-4'-yl)-

**1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (138)** olej;  $[\alpha]_D +20.2$  ( $c$  1.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,

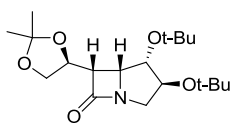
C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.30 (1H, dq, *J* 7.2, 6.2 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* 9.3, 7.8 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* 11.7, 6.3 Hz), 3.70 (1H, ddd, *J* 9.3, 5.9, 2.2 Hz), 3.60 (1H, dd, *J* 7.8, 5.9 Hz), 3.44 (1H, ddd, *J* 8.2, 5.8, 4.7 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* 5.8, 2.2 Hz), 2.61 (1H, dd, *J* 11.7, 6.2 Hz), 2.23 (1H, ddd, *J* 14.3, 7.2, 4.7 Hz), 1.58 (1H, ddd, *J* 14.3, 8.2, 6.2 Hz), 1.51 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.03 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 175.9, 110.2, 74.6, 73.4, 72.4, 67.8, 54.1, 53.4, 53.3, 34.4, 28.1, 27.1, 26.3; IR (film) 1759 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla. C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 306.1676; znaleziono 306.1680; Anal. obl. dla: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, C 63.58, H 8.89, N 4.94; znaleziono: C 63.59, H 8.90, N 4.92; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

**30.** Związki **154a** i **154b** otrzymałem w reakcji nitronu **51** z acetylenem **91** z wydajnością 76%, w stosunku 78:22.



**(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,4'*S*)-3,4-di-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-**

**dioksalan-4'-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (154a)** olej; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +23.94 (*c* 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.98 (1H, dt, *J* 6.1 10.1 Hz), 4.28 (1H, dd, *J* 6.1 8.7 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* 8.1 6.1 Hz), 3.94-3.86 (2H, m), 3.78 (1H, dd, *J* 11.4 8.2 Hz), 3.57 (1H, t, *J* 5.6 Hz), 3.36 (1H, dd, *J* 5.6 13.0 Hz), 2.61-2.58 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.12 (9H, s) 0.94 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.54, 108.68, 82.12, 80.15, 77.19, 74.51, 71.74, 69.34, 66.00, 55.38, 51.12, 28.80, 28.10, 27.55, 27.12; IR (film) 1765 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 378.2251; znaleziono 378.2255; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v)

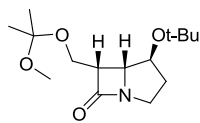


**(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*,4'*S*)-3,4-di-*tert*-Butoksy-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-**

**dioksalan-4'-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (154b)** olej; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +100.47 (*c* 1.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.46 (1H, dt, *J* 5.8 8.4 Hz), 4.27 (1H, t, *J* 4.5 Hz), 3.92 (1H, dd, *J* 7.8 8.4 Hz), 3.89-3.85 (1H, m), 3.82 (1H, dd, *J* 5.9 1.7 Hz), 3.50 (1H, dd, 4.8 11.4 Hz), 3.32 (1H, dd, 4.4 5.8 Hz), 3.08 (1H, t, *J* 5.5 Hz), 2.90 (1H, dd, *J* 5.5 11.4 Hz), 1.46 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.12 (9H, s), 0.94 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 175.03, 110.23, 81.77, 76.45, 74.00, 73.91, 72.90, 68.07, 60.04, 54.28, 51.26, 28.56, 28.36, 26.67, 26.48; IR (film) 1770 cm<sup>-1</sup>; HR MS (ESI) obl. dla. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] 378.2251; znaleziono 378.2267; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).



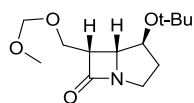
31. Związek **150** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **141** z wydajnością 75%.



(4*S*,5*R*,6*S*)-4-*tert*-Butoksy-6-((2-metoksypropan-2-yloksy)metyl)-1-

azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**150**) olej;  $[\alpha]_D +127.6$  (c 0.44, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.24 (1H, dt, *J* 6.7, 2.3 Hz), 3.65-3.60 (2H, m), 3.57 (1H, dd, *J* 10.5, 4.5 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* 10.5, 7.7 Hz), 3.37-3.34 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.80 (1H, ddd, *J* 11.6, 9.6, 6.6 Hz), 1.88-1.82 (1H, dddd, *J* 13.1, 9.5, 8.0, 6.8 Hz), 1.70-1.58 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.08 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 177.5, 100.1, 73.7, 70.8, 63.9, 56.2, 52.4, 48.6, 45.5, 39.5, 28.4, 24.3; IR (film) 1767 cm<sup>-1</sup>. Analiza elementarna: obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91; znaleziono: C, 63.10; H, 9.56; N, 4.89; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 308.1832; znaleziono 308.1833; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).

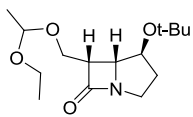
32. Związek **152** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **143** z wydajnością 40%.



(4*S*,5*R*,6*S*)-4-*tert*-Butoksy-6-((metoksymetoksy)metyl)-1-azabicyclo[3.2.0]

heptan-7-on (**152**) olej;  $[\alpha]_D +53.5$  (c 0.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.37 (1H, d, *J* 6.4 Hz); 4.34 (1H, d, *J* 6.4 Hz) 4.13 (1H, dt, *J* 6.3, 2.9 Hz), 3.61 (1H, dd, *J* 10.9, 4.5 Hz), 3.59-3.55 (2H, m), 3.52 (1H, dd, *J* 10.9, 8.0 Hz), 3.38-3.34 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.76 (1H, ddd, *J* 11.6, 9.1, 6.8 Hz), 1.78 (1H, dddd, *J* 13.1, 8.9, 8.0, 6.7 Hz), 1.62 (1H, ddt, *J* 13.1, 6.7, 2.2 Hz), 1.02 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 176.7, 96.2, 73.4, 70.3, 63.0, 62.5, 54.8, 51.9, 44.9, 39.0, 28.0; IR (film) 1767, 1112 cm<sup>-1</sup>. Analiza elementarna: obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>:C: 60.68; H, 9.01; N, 5.44; znaleziono: C, 60.64; H, 8.98; N, 5.45. HR MS (ESI) obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 280.1519; znaleziono: 280.1516; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).

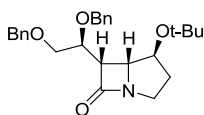
33. Związek **151** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **142** z wydajnością 41%.



**(4*S*,5*R*,6*S*)-4-*tert*-Butoksy-6-((1-etoksyetoksy)metyl)-1-azabicyklo[3.2.0]**

**heptan-7-on (151)** mieszanina diastereoizomerów w stosunku 1:1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.45 (1H, q,  $J$  5.3 Hz), 4.37 (1H, q,  $J$  5.3 Hz), 4.30 (2H, m), 3.73 (1H, dd,  $J$  10.7, 3.8 Hz); 3.67-3.58 (3H, m), 3.54-3.32 (4H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 2.84-2.74 (2H, m), 1.95-1.87 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.70-1.63 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 1.39-1.32 (2H, m), 1.18-1.15 (6H, 2x d,  $J$  5.3 Hz), 1.12 (9H, s), 1.10 (9H, s), 0.90-0.83 (6H, 2x t,  $J$  7.4 Hz); IR (film)  $1768\text{ cm}^{-1}$ . HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 308.1832; znaleziono 308.1836; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

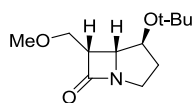
34. Związek **147** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **140** z wydajnością 80%.



**(4*S*,5*R*,6*S*,6'*S*)-1,2-bis(Benzyloksy)etyl)-4-*tert*-butoksy-1-azabicyklo[3.2.0]**

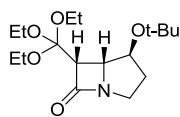
**heptan-7-on (147)** olej;  $[\alpha]_{\text{D}} -46.2$  (c 0.85,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.27-7.00 (10H, m), 4.64 (1H, d,  $J$  11.3 Hz), 4.37 (1H, d,  $J$  11.3 Hz), 4.28 (1H, dt,  $J$  6.2, 1.9 Hz), 4.27 (2H, s), 3.76 (1H, ddd,  $J$  7.5, 5.7, 3.7 Hz), 3.65 (1H, dd,  $J$  10.2, 3.7 Hz), 3.62 (1H, dd,  $J$  6.0, 1.9 Hz), 3.59 (1H, ddd,  $J$  11.3, 7.9, 2.3 Hz), 3.53 - 3.47 (2H, m), 2.77 - 2.71 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.50 (1H, ddt,  $J$  12.8, 6.0, 2.2 Hz), 0.93 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bez sygnałów węgla pochodzących z grup Ph)  $\delta$ : 177.8, 75.0, 73.4, 73.0, 72.2, 71.0, 70.8, 63.8, 53.5, 45.4, 39.1, 28.1. IR (film)  $\nu$ :  $1760\text{ cm}^{-1}$ ; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ : C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31. znaleziono: C, 73.70; H, 7.82; N, 3.30. HRMS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 446.2307; znaleziono: 446.2312; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

35. Związek **145** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **139** z wydajnością 55%.



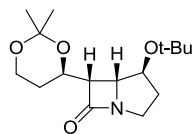
**(4S,5R,6S)-4-tert-Butoksy-6-(metoksymetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (145)** olej;  $[\alpha]_D -132.5$  (c 0.92, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.28 (1H, dt, *J* 6.9, 3.4 Hz), 3.70-3.62 (4H, m), 3.56 (1H, dd, *J* 10.4, 8.0 Hz), 3.38 (3H, s) 2.96 (1H, dt, *J* 11.5, 7.6 Hz), 2.14 (1H, dtd, *J* 13.2, 8.2, 7.1 Hz), 1.92 (1H, ddt, 13.2, 7.5, 3.9 Hz), 1.21 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.5, 74.1, 70.0, 67.5, 62.7, 58.9, 51.4, 44.6, 39.2, 28.3. IR (film) 1765 cm<sup>-1</sup>; Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 63.41; H, 9.31; N, 6.16; znaleziono: C, 63.39; H, 9.33; N, 6.14; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+ Na<sup>+</sup>]: 250.1414; znaleziono: 250.1409; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

36. Związek **144** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **144** z wydajnością 36%.



**(4S,5R,6R)-4-tert-Butoksy-6-(trietoksymetyl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (144)** olej;  $[\alpha]_D -21.7$  (c 1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.70 (1H, d, *J* 6.1 Hz), 3.77 (1H, ddd, *J* 11.6, 8.0, 1.3 Hz), 3.70-3.62 (8H, m), 2.89 (1H, ddd, *J* 11.6, 11.3, 6.0 Hz), 2.20-2.13 (1H, m), 1.66-1.62 (1H, m), 1.11 (9H, s), 1.09-1.07 (9H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 175.2, 112.3, 96.4, 73.5, 63.3, 58.4, 58.2, 46.5, 38.5, 28.6, 15.5; IR (film) 1771 cm<sup>-1</sup>. Analiza elementarna: obl. dla: C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>: C, 61.98; H, 9.48; N, 4.25; znaleziono: C, 62.00; H, 9.50; N, 4.24; HR MS (ESI) obl. dla C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+ Na<sup>+</sup>]: 352.2094; znaleziono: 352.2095; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

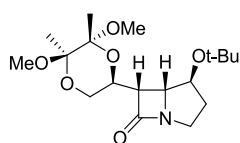
37. Związek **147** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **93** z wydajnością 55%.



**(4S,5R,6S,6'R)-4-tert-Butoksy-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (147)** olej;  $[\alpha]_D -71.7$  (c 0.63, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.26 (1H, br d, *J* 6.2 Hz), 3.73 (1H, ddd, *J* 11.2, 9.8, 2.8 Hz), 3.63 (1H, ddd, *J* 11.5, 7.7, 1.1

Hz), 3.60 (1H, br d,  $J$  5.9 Hz), 3.57-3.49 (2H, m), 3.19 (1H, dd,  $J$  9.5, 5.9 Hz), 2.81 (1H, td,  $J$  11.5, 5.9 Hz), 1.75-1.48 (4H, m), 1.39 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.11 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 177.0, 97.9, 73.6, 70.3, 65.4, 63.7, 59.0, 57.1, 45.7, 39.4, 30.2, 29.6, 28.0, 18.7; IR (film)  $1765\text{ cm}^{-1}$ ; Analiza elementarna: obl. dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ : C, 64.42; H, 9.15; N, 4.71; znaleziono: C, 64.39; H, 9.16; N, 4.69. HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ]: 320.1832; znaleziono 320.1863; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

**38.** Związek **149** otrzymałem w reakcji nitronu **49** z acetylenem **94** z wydajnością 80%.

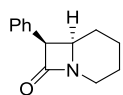


**(4*S*,5*R*,6*S*)-4-*tert*-Butoksy-6-((2'*S*,5'*R*,6'*R*)-5,6-dimetoksy-5,6-dimetylo-**

**1,4-dioksan-2-yl)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (149)** olej;  $[\alpha]_D -188.7$  (c 0.53,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.77 (1H, br d,  $J$  5.8 Hz), 4.22 (1H, ddd,  $J$  11.6, 4.9, 3.4 Hz), 3.80-3.75 (2H, dd,  $J$  11.8, 7.8 Hz, dla H-3 i t,  $J$  11.6, 11.3 Hz, dla H-2'a) 3.68 (1H, br d,  $J$  5.8 Hz), 3.51 (1H, dd,  $J$  11.3, 3.4 Hz), 3.43 (1H, dd,  $J$  5.8, 4.9 Hz), 3.31 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.89(1H, m), 2.09 (1H, m), 1.78 (1H, dd,  $J$  12.8, 5.5 Hz), 1.30 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.24 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 177.5, 99.2, 98.4, 96.5, 73.6, 71.3, 65.0, 64.6, 60.9, 53.0, 48.1, 47.9, 39.5, 28.4, 17.7, 17.6. IR (film)  $1767\text{ cm}^{-1}$ ; Analiza elementarna: obl. dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ : C, 60.48; H, 8.74; N, 3.92; znaleziono: C, 60.50; H, 8.75; N, 3.90. HR MS (ESI) obl. dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$  [ $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ]: 380.2044; znaleziono 380.2054; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

### 3.5. Reakcje Kinugasy z udziałem cyklicznych 6-członowych nitronów i terminalnych alkinów

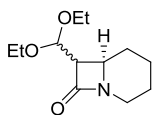
**39.** Związek **159** otrzymałem w reakcji nitronu **54** z acetylenem **70** z wydajnością 20%.



**(6*R*,7*S*)-7-Fenyl-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (159):**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.23 (m, 5H), 4.61 (1H, d,  $J$  5.1, 1.1 Hz), 3.92 (1H, dd,  $J$  13.5, 5.2 Hz), 3.69 (m,  $J$  11.0, 5.1, 4.6 Hz), 2.80-2.72 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.52-1.34 (m, 3H), 0.95-0.84 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.7, 133.6, 128.5, 128.4,

127.1, 58.3, 52.6, 38.7, 26.9, 24.9, 21.8; IR (film)  $\nu$ : 1743  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NONa}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  224.1051; znaleziono 224.1048; chromatografia: florisil, heksan-octan etylu (90:10 v/v).

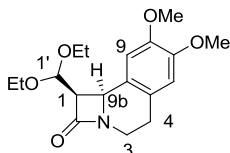
**40.** Związki **160a/160b** otrzymałem w reakcji nitronu **54** z acetylenem **73** otrzymałem z 10% wydajnością w stosunku 4.6:1.



***cis/trans*-7-(Dietoksymetylo)-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (160a/160b)**

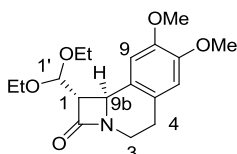
mieszanina diastereoizomerów w stosunku 4.6:1: wybrane sygnały diagnostyczne  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.82 (d,  $J$  7.4 Hz, **160a**), 4.78 (d,  $J$  4.5 Hz, **160b**), 3.50 (m,  $J$  7.4, 5.6, 1.1 Hz, **160a**), 3.09 (dd,  $J$  4.4, 1.6 Hz, **160b**); IR (film)  $\nu$ : 1748  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  250.1419; znaleziono 250.1414; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (90:10 v/v).

**41.** W reakcji nitronu **55b** z acetylenem **73** otrzymano związki **163a,163b** w stosunku 2:1 z sumaryczną wydajnością 50%.



**(1*R*,9*bS*)-1-(Dietoksymetylo)-7,8-dimetoksy-4,5-dihydro-1*H*-azeto[2,1-**

**a]izochinolin-2(9*bH*)-on (163a):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.65 (d,  $J$  5.3 Hz), 4.30 (d,  $J$  5.9 Hz), 4.07 (dd,  $J$  13.4, 6.1 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.54 (d,  $J$  15.5, 3.7 Hz, 1H), 1.14 (t,  $J$  7.1 Hz); 0.99 (t,  $J$  7.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.3, 148.2, 147.5, 127.6, 123.6, 112.0, 110.3, 98.4, 61.9, 60.9, 57.7, 55.9, 50.7, 37.3, 28.8, 15.3, 14.9; HRMS (ESI)  $m/z$  obl dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  358.1625, znaleziono 358.1633; IR (film)  $\nu$ : 1749  $\text{cm}^{-1}$ ; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).

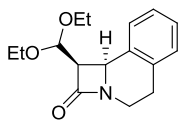


**(1*S*,9*bS*)-1-(Dietoksymetylo)-7,8-dimetoksy-4,5-dihydro-1*H*-azeto[2,1-**

**a]izochinolin-2(9*bH*)-on (56b)**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) wybrane sygnały  $\delta$ : 4.88 (1H, d,

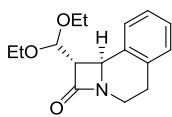
*J* 4.4 Hz), 4.55 (1H, d, *J* 2.2 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* 4.4, 2.2 Hz), chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

42. W reakcji nitronu **55a** z acetylenem **73** otrzymano związki **162a,162b** w stosunku 2:1 z sumaryczną wydajnością 55%, ponadto wydzielono w reakcji związki **164** i **165**.



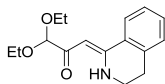
**(1R,9bS)-1-(Dietoksymetylo)-4,5-dihydro-1H-azeto[2,1-a]izochinolin-**

**2(9bH)-on (162a):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30–7.10 (4H), 4.69 (1H, d, *J* 5.4 Hz), 4.27 (1H, d, *J* 5.3 Hz), 4.08 (1H, ddd, *J* 13.5, 5.7, 0.6 Hz), 3.81 (1H, dt, *J* 5.3, 0.6 Hz), 3.62 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.63 (1H, dd, *J* 15.7, 3.8 Hz), 1.14 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 0.89 (3H, t, *J* 7.1 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.3, 135.4, 132.0, 129.5, 127.6, 127.1, 126.1, 98.5, 62.1, 61.2, 58.0, 50.7, 37.3, 29.3, 15.2, 14.7; IR (film)  $\nu$ : 1759  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) *m/z* obl dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 298.1414; znaleziono 298.1428, chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).



**(1S,9bS)-1-(Dietoksymetylo)-4,5-dihydro-1H-azeto[2,1-a]izochinolin-2(9bH)-**

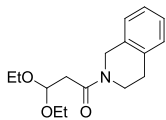
**on (162a):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30–7.10 (4H, m), 4.90 (1H, d, *J* 4.4 Hz), 4.60 (1H, bs), 3.93 (1H, ddd, *J* 12.9, 6.6, 4.1 Hz), 3.29 (1H, dd, *J* 4.4, 2.3 Hz), 3.83 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.14 (1H, ddd, *J* 13.0, 9.3, 5.2 Hz), 3.02 (1H, ddd, *J* 15.7, 9.1, 6.7 Hz), 2.74 (1H, dt, *J* 15.6, 4.4 Hz), 1.272 (3H, t, *J* 7.0 Hz), 1.266 (3H, t, *J* 7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.9, 135.3, 133.8, 129.2, 127.2, 126.9, 126.4, 99.80, 63.9, 63.0, 62.5, 49.7, 37.7, 28.2, 15.31, 15.29; IR (film)  $\nu$ : 1755  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) *m/z* obl dla [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$  298.1414; znaleziono 298.1413, chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).



**(3Z)-3-(3,4-Dihydroizochinolin-1(2H)-yliden)-1,1-dietoksypropan-2-on**

**(164):** olej;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.40 (1H, s), 7.80–7.15 (4H, m), 6.04 (1H,s), 4.73 (1H,s), 3.76–3.70 (2H, m), 3.66–3.60 (2H, m), 3.51–3.47 (2H, m), 2.92 (2H, dd, *J* 6.6, 6.5 Hz), 1.26 (6H, 2x t, *J* 7.1 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.7, 159.3, 136.6, 131.3, 129.0, 128.2, 127.1, 126.0, 102.6, 85.9, 62.4 (2x), 38.6, 28.2, 15.3(2x); IR (film)  $\nu$ : 1727,

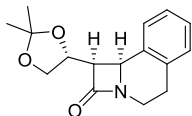
1618, 1561  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$  298.1414; znaleziono 298.1408; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).



**3,3-Dietoksy-N-(1,2,3,4-tetrahydroizochinolino)propionoamid (165)**

mieszanina rotamerów; IR (film): 1640, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.20-7.00 (4H, m), 4.95 (1H, m), 4.74 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.82 (1H, m), 3.78-3.54 (5H, m), 2.90-2.74 (4H, m), 1.22-1.09 (6H, m); LR MS (ESI)  $m/z$  300.16  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

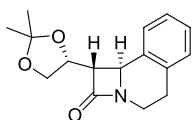
**43.** W reakcji nitronu **55a** z acetylenem **93ent** otrzymano główny produkt **168** z wydajnością 25,5 % , ponadto wydzielono związki **169**, **167a**, **167b**, **167c** w stosunku 5:7:1:2 z sumaryczną wydajnością 29%.



**(1R,9bS)-1-[(4R)-2,2-Dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,5,9b-tetrahydro-**

**2H-azeto[2,1-a]izochinolin-2-on (167a):**

$[\alpha]_{\text{D}} -154$  ( $c$  0.88,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.25–6.60 (4H, m), 4.20 (1H, d,  $J$  5.2 Hz), 3.98 (1H, dd,  $J$  8.5, 6.9 Hz), 3.85 (1H, dd,  $J$  8.5, 6.1 Hz), 3.66–3.61 (2H, m), 3.38 (1H, dd,  $J$  9.7, 5.2 Hz), 2.61 (1H, ddd,  $J$  16.8, 11.3, 7.0 Hz), 2.26 (1H, ddd,  $J$  13.4, 11.3, 4.5 Hz), 1.94 (1H, dd,  $J$  16.0, 4.2 Hz), 1.03 (3H, s), 1.33 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 167.9, 134.6, 132.2, 129.3, 128.2, 127.0, 126.1, 108.4, 71.5, 67.5, 58.1, 51.4, 36.7, 28.6, 26.8, 25.3; IR (film)  $\nu$ : 1751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$  273.1365; znaleziono 273.1357; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

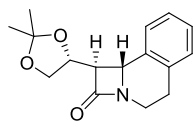


**(1S,9bS)-1-[(4R)-2,2-Dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-**

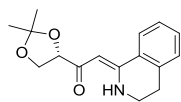
**azeto[2,1-a]izochinolin-2-on (167b):**

$[\alpha]_{\text{D}} -58$  ( $c$  0.94,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.20–6.60 (4H, m), 4.31 (1H, bs), 4.18 (1H, ddd,  $J$  7.5, 6.4, 3.6 Hz), 4.06 (1H, dd,  $J$  8.4, 7.5 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  8.4, 6.4 Hz), 3.56 (1H, m), 2.79 (1H, dd,  $J$  3.6, 2.4 Hz), 2.51–2.42 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.29 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 167.3, 135.5, 134.0, 129.2, 126.8, 126.5, 126.0, 109.4, 72.6, 66.1, 60.5, 50.3, 37.2, 27.8, 26.4, 25.5; IR (film)  $\nu$ : 1751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$

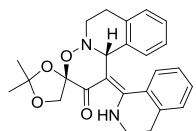
obl. dla  $[M]^+$   $C_{16}H_{19}O_3$  N 273.1365; znalezione 273.1353; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).



**(1R,9bR)-1-[(4R)-2,2-Dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]isochinolin-2-on (167c):** olej;  $[\alpha]_{D+27}$  (*c* 0.16,  $CH_2Cl_2$ );  $^1H$  NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 7.23–6.68 (4H, m), 4.22 (1H, bs), 4.16 (1H, dt, *J* 7.5, 6.2 Hz) 3.87 (1H, dd, *J* 8.5, 6.2 Hz), 3.79 (1H, dd, *J* 8.5, 6.2 Hz), 3.55 (1H, ddd, *J* 12.8, 6.6, 3.8 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* 7.5, 2.1 Hz), 2.48 (1H, m), 2.46 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.22 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 167.1, 135.3, 133.9, 129.2, 126.9, 126.6, 126.3, 108.9, 74.0, 67.7, 62.2, 51.4, 37.1, 27.8, 26.7, 25.2; IR (film)  $\nu$ : 1751  $cm^{-1}$ ; HRMS (EI) *m/z* obl. dla  $[M]^+$   $C_{16}H_{19}O_3$  N 273.1365; znalezione 273.1362; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).



**(2Z)-2-(3,4-Dihydroizochinolin-1(2H)-iliden)-1-(2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl)-etanon (168):** olej;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.4 (1H, s), 7.80–7.19 (4H, m), 6.09 (1H, s), 4.54 (1H, dd, *J* 6.9, 6.4 Hz), 4.31 (1H, dd, *J* 8.1, 7.5 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* 8.1, 6.4 Hz), 3.51 (2H, ddd, *J* 6.9, 6.4, 3.5 Hz), 2.96–2.92 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.45 (3H, s);  $^1H$  NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 11.6 (1H, s), 7.70–6.58 (4H, Ar), 6.46 (1H, s), 4.69 (1H, dd, *J* 7.4, 6.2 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* 8.2, 6.0 Hz), 4.25 (1H, dd, *J* 8.2, 7.5 Hz), 2.54–2.45 (2H, m), 2.07–1.98 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.34 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 195.3, 158.9, 136.7, 131.4, 128.9, 128.3, 127.2, 125.8, 110.3, 85.3, 79.3, 68.3, 38.6, 28.2, 26.3, 25.6; IR (film)  $\nu$ : 1751, 1635  $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla  $[M+Na]^+$   $C_{16}H_{19}NO_3Na$  296.1257; znalezione 296.1249; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (60:40 v/v).

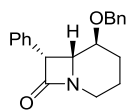


**(1'Z)-1'-(3,4-Dihydroizochinolin-1(2H)-iliden)-2,2-dimetylo-1',6',7',11b'-tetrahydro-2'Hspiro[1,3]dioksolan-4,3'-[1,2]oksazyno[3,2-a]izochinolin-2'-on (169):** ciało stałe; 179–182°C;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 13.4 (1H, s), 7.66–6.40 (8H, m), 4.96 (1H, s), 4.80 (1H, d, *J* 8.4 Hz), 4.62 (1H, d, *J* 8.4 Hz), 3.29 (1H, ddd, *J* 13.9, 7.3, 3.7 Hz), 3.01 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.60–2.50 (2H, m), 2.23 (1H, ddd, *J* 16.4, 7.3, 4.0 Hz), 2.11 (1H, m), 1.84 (1H, dt, *J* 15.0, 3.1 Hz), 1.67 (3H, s), 1.45 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 189.7, 157.0, 138.9, 138.6, 134.7, 130.0, 129.0, 128.6, 128.2, 126.8, 126.2, 125.9, (dwa aromatyczne węgle przysłonięte sygnałami  $C_6D_6$ )  $\delta$ : 113.1, 107.3, 101.1, 75.3, 61.4, 51.5, 38.3, 29.5, 27.4,



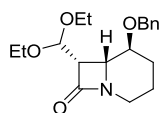
25.3, 24.5; IR (film)  $\nu$ : 1726, 1608  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  441.1785; znaleziono 441.1785; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (60:40 v/v).

**44.** W reakcji nitronu **56** z acetylenem **70** otrzymałem związek **173a** z sumaryczną wydajnością 65%.

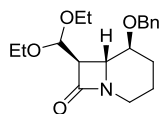


**(5S,6R,7R)-5-(Benzyloksy)-7-fenyl-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (173a):**  $[\alpha]_{\text{D}}$  +1.9 (*c* 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.24 (m, 8H), 7.03 (m, 2H), 4.69 (dd, *J* 5.0, 1.7 Hz, 1H, H-7), 3.97 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* 13.2, 5.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* 8.6, 5.0 Hz, 1H, H-6), 3.60 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* 11.3, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.6, 137.8, 133.1, 129.1, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 74.5, 70.6, 58.6, 57.7, 37.8, 28.1, 24.6; IR (film)  $\nu$ : 1748  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl. dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; 330.1465; znaleziono: 330.1470, chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

**45.** W reakcji nitronu **56** z acetylenem **73** otrzymałem związki **174a**, **174b** z sumaryczną wydajnością 28% stosunku 2:1.



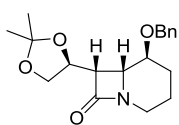
**(5S,6R,7S)-5-(Benzyloksy)-7-(dietoksymetylo)-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (174a)** olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  + 98 (*c* 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.00–7.30 (5H, m), 4.86 (1H, d, *J* 3.8 Hz), 4.39 (1H, d, *J* 11.6 Hz), 4.34 (1H, d, *J* 11.6 Hz), 3.74 (1H, ddd, *J* 11.0, 8.5, 4.2 Hz), 3.43 (1H, m), 3.71-3.53 (3H, m), 3.38 (1H, ddd, *J* 5.0, 3.8, 1.7 Hz), 3.25 (1H, m), 3.08 (1H, dd, *J* 8.5, 5.0 Hz), 1.96 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.06 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 1.03 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 0.89–0.81 (2H, m), 1.04 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 163.4, 139.1, 128.2, 128.1, 127.9, 127.3(2x), 98.9, 73.9, 70.1, 62.4, 60.9, 57.8, 55.0, 37.2, 37.1, 28.3, 15.3, 15.1; IR (film)  $\nu$ : 1753  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl. dla  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$  356.1836; znaleziono 356.1838; chromatografia: florisil, 10% aceton/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10:90 v/v).



**(5S,6R,7R)-5-(Benzyloksy)-7-(dietoksymetylo)-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (174b)**.olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +14 (*c* 0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.35–7.00 (5H, m),

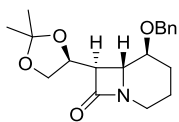
4.71 (1H, d, *J* 4.4 Hz), 4.63 (1H, d, *J* 11.9 Hz), 4.36 (1H, d, *J* 11.9 Hz), 3.62 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.44-3.38 (2H, m) 3.37-3.31 (2H, m) 3.23 (1H, dd, *J* 4.4, 1.6 Hz), 2.87 (1H, ddd, *J* 11.3, 8.4, 3.9 Hz), 1.96 (1H, dt, *J* 12.6, 4.4 Hz); 1.66 (1H, m), 1.05 (3H, t, *J* 7.0 Hz); 1.04 (3H, t, *J* 7.0 Hz); 1.00 (1H, m), 0.94–0.81 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 163.5, 139.0, 128.2(2x), 128.1, 127.6, 127.3, 100.4, 77.6, 70.1, 63.5, 62.7, 62.2, 55.0, 37.2, 29.1, 24.0, 15.1, 15.1; IR (film) ν: 1751 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na 356.1836; znaleziono 356.1837; chromatografia: 10% aceton/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:90 v/v).

**46.** W reakcji nitronu **56** z acetylenem **93** otrzymałem związki **175a**, **175b** z sumaryczną wydajnością 45% stosunku 2:1.



**(5S,6R,7R,4'S)-5-Benzylloksy-7-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-**

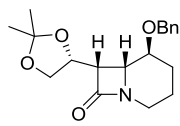
**aza-bicyklo[4.2.0]oktan-8-on (175a):** ciało stałe m.p. 98-100°C; [α]<sub>D</sub> +75 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.27 (5H, m), 4.64 (1H, d, *J* 10.9 Hz), 4.58 (1H, d, *J* 10.9 Hz), 4.37 (1H, m), 4.19 (1H, dd, *J* 8.5, 6.3 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* 8.5, 7.0 Hz), 3.70 (1H, bdd, *J* 13.3, 5.3 Hz), 3.60 (1H, ddd, *J* 10.6, 8.7, 4.1 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* 8.7, 4.6 Hz), 3.45 (1H, ddd, *J* 9.7, 4.6, 1.7 Hz), 2.60 (1H, m), 2.28 (1H, m), 1.77 (1H, m) 1.49 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.36 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.8, 138.2, 128.3(2x), 128.0, 127.9, 127.8, 109.1, 74.2, 71.3, 71.1, 68.2, 57.1, 55.7, 37.7, 28.5, 26.8, 25.6, 24.1; IR (film) ν: 1749 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z* obl. dla [M]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> 331.1784; znaleziono: 331.1799, chromatografia; 10% aceton/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:90 v/v).



**(5S,6R,7S,4'S)-5-Benzylloksy-7-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-**

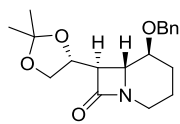
**aza-bicyklo[4.2.0]oktan-8-on (175b):** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, sygnały pochodzące z widma surowej mieszaniny poreakcyjnej δ: 4.62 (1H, d, *J* 11.6 Hz), 4.58 (1H, d, *J* 11.6 Hz), 4.38 (1H, m, *J* 7.0, 6.3, 4.1 Hz), 4.02 (1H, dd, *J* 8.3, 6.3 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* 8.3, 7.0 Hz), 3.71 (1H, m), 3.27 (1H, dd, *J* 8.5, 1.0 Hz), 3.25 (1H, dd, *J* 8.5, 3.3 Hz), 3.09 (1H, dd, *J* 4.1, 1.0 Hz), 2.60 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.40 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.37 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.0, 138.0, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 109.8, 77.9, 72.6, 70.8, 66.3, 59.5, 55.5, 37.8, 28.8, 26.4, 25.5, 24.5.

47. W reakcji nitronu **56** z acetylenem **93ent** otrzymałem związki **176a**, **176b** z sumaryczną wydajnością 45% stosunku 2.7:1.



**(5S,6R,7R,4'R)-5-Benzyloksy-7-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-**

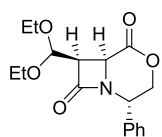
**aza-bicyklo[4.2.0]oktan-8-on (176a)**: olej;  $[\alpha]_D +145$  (c 1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.25–7.05 (5H, m), 4.40 (1H, d, *J* 11.5 Hz), 4.28 (1H, d, *J* 11.5 Hz), 4.14–4.10 (2H, m), 3.93 (1H, ddd *J* 11.3, 8.6, 4.0 Hz), 3.65 (1H, m), 3.43 (1H, dd, *J* 13.1, 5.5 Hz), 2.97 (1H, dd, *J* 8.6, 5.0 Hz), 2.78 (1H, dt, *J* 5.0, 1.4 Hz); 1.96 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.10 (1H, m), 1.00 (1H, m), 0.86 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 164.0, 138.9, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6 (jeden aromatyczny węgiel przesłonięty przez sygnały C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 110.0, 74.9, 72.3, 70.2, 67.7, 55.5, 54.2, 37.1, 26.2, 26.8, 26.2. 23.9; IR (film)  $\nu$ : 1751 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na 354.1681; znaleziono 354.1680; chromatografia: 10% aceton/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:90 v/v).



**(5S,6R,7S,4'R)-5-Benzyloksy-7-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-**

**aza-bicyklo[4.2.0]oktan-8-on (176b)**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, wybrane sygnały pochodzące z widma surowej mieszaniny reakcyjnej)  $\delta$ : 4.54 (1H, d, *J* 11.7 Hz), 4.30 (1H, d, *J* 11.7 Hz), 4.08 (1H, m, *J* 8.0, 6.7, 6.2 Hz), 3.97 (1H, dd *J* 8.4, 6.2 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* 8.4, 6.7 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* 8.2, 1.5 Hz), 2.82 (1H, dd, *J* 8.0, 1.5 Hz), 1.33 (3H, s), 1.20 (3H, s).

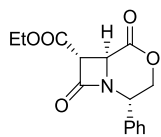
48. W reakcji nitronu **5a** z acetylenem **72** otrzymałem związek **177** z wydajnością 36%.



**(2S,6S,7R)-7-(Dietoksymetylo)-2-fenyl-4-oksa-1-azabicyklo[4.2.0]-oktan-**

**5,8-dion (177)**:  $[\alpha]_D -6,4$  (c 3.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.42–7.31 (m, 4H), 5.05 (t, *J* 4.7 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* 2.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* 11.7, 4.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* 11.7, 5.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* 5.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* 5.8, 2.0 Hz, 1H), 3.85–3.68 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 1.25 (t, *J* 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.8, 167.2, 134.7, 129.1, 128.5, 126.6, 98.7, 70.5, 65.7, 63.1, 58.7, 50.9, 47.8, 15.4, 14.5; IR (film)  $\nu$ : 1760 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na 342.1317; znaleziono: 342.1314, chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

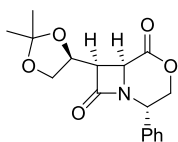
49. W reakcji nitronu **57a** z acetylenem **73** otrzymałem związek z wydajnością 7% .



(**2S,6S,7R**)-5,8-Diokso-2-fenyl-4-oksa-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-7-

**karboksylan etylu (178):**  $[\alpha]_D +33.3$  (*c* 0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.60-7.30 (5H, m), 5.0 (1H, dd, *J* 11.6, 5.2 Hz); 4.68 (1H, d, *J* 2.1 Hz), 4.60 (1H, dd, *J* 12.4, 5.2 Hz), 4.37 (1H, d, *J* 2.1 Hz), 4.36-4.24 (3H, m), 1.34 (3H, t, *J* 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.3, 165.1, 162.9, 134.0, 131.5, 129.3, 126.1, 70.7, 62.6, 59.1, 54.7, 49.4, 14.1; IR (film) *v*: 1766 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 312.0848; znaleziono 312.0851; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

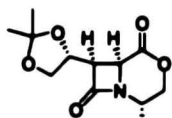
50. W reakcji nitronu **56a** z acetylenem **93** otrzymałem związek **179** z wydajnością 35%.



(**2S,6S,7R**)-7-((*S*)-2,2'-Dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-2-fenyl-4-oksa-1-

**azabicyklo[4.2.0]oktan-5,8-dion (179):** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34-7.31 (5H, m), 5.05 (1H, m), 4.74 (1H, dd, *J* 11.9, 4.6 Hz), 4.60-4.56 (1H, m), 4.52 (1H, dd, *J* 11.9, 5.9 Hz), 4.28 (1H, d, *J* 5.9 Hz), 4.14-4.07 (2H, m), 3.82 (1H, d, *J* 5.9, 2.6 Hz), 1.42 (3H, s), 1.35 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.7, 167.1, 134.7, 129.1, 128.6, 126.5, 110.3, 71.2, 70.7, 66.5, 55.6, 51.4, 48.6, 29.7, 26.2, 25.6; IR (film) *v*: 1759 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* obl. dla C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 340.1161; znaleziono: 340.1120; chromatografia: florisil, heksan/ octan etylu (80:20 v/v).

51. W reakcji nitronu **56a** z acetylenem **93ent** otrzymałem związek **180** z wydajnością 27%.



**(2S,6S,7R)-7-((R)-2,2'-Dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-2-fenyl-4-oxa-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-5,8-dion (180):**  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41-7.31 (5H, m), 5.08 (1H, m), 4.79 (1H, dd,  $J$  11.8, 4.5 Hz), 4.63-4.55 (2H, m), 4.36 (1H, d,  $J$  5.7 Hz), 4.04 (1H, dd,  $J$  7.7, 6.7 Hz), 3.98 (1H, m), 3.90 (1H, dd,  $J$  5.7, 4.2 Hz), 1.45 (3H, s), 1.36 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.1, 166.4, 134.4, 129.2, 128.6, 126.5, 110.3, 71.3, 70.5, 66.4, 55.6, 51.4, 48.9, 25.6, 25.2; IR (film)  $\nu$ : 1764  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  obl. dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  340.1161; znaleziono: 340.1159; chromatografia: florisil, heksan/octan etylu (80:20 v/v).

B. Org. 359/14



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.359/14**



**90000000186820**