

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKA AKADEMIA NAUK

ROZPRAWA DOKTORSKA

ASYMETRYCZNA SYNTEZA ALKALOIDÓW Z
RODZINY *ERYTHRINA*

A-21-6
K-c-125
K-c-127
K-c-129

mgr inż. Mirosław Dygas

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

Promotor: dr hab. Zbigniew Kałuża, prof. nadzw.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.367/15



90000000191374

Warszawa, 2015



B. Orig. 367/
15

Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi Panu prof. dr hab. Zbigniewowi Kałuży za wskazanie tematu pracy, naukową opiekę oraz cenne wskazówki udzielane mi w trakcie badań i opracowywania wyników

Serdecznie dziękuję Pani dr Danucie Mostowicz za pomoc i opiekę udzieloną w trakcie realizacji badań

Dziękuję również dr Oldze Staszewskiej-Krajewskiej za pomoc przy wyznaczaniu struktur otrzymanych związków

Koleżankom, Kolegom i Pracownikom zespołów XII i II za pomoc i życzliwą atmosferę w pracy

*Niniejszą pracę dedykuję
rodzicom*

Wyniki badań opublikowano w czasopiśmie:

Mostowicz, D.; Dygas, M.; Kałuża, Z.

„Heck Cyclization Strategy for Preparation of Erythrinan Alkaloids: Asymmetric Synthesis of Unnatural (-)-Erysotramidine from L-Tartaric Acid" *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1957-1963.

Wyniki badań prezentowano na następujących konferencjach:

1. „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, 17-20 października 2012, Polanica Zdrój, komunikat ustny
2. 57 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 14-18 września 2014, Częstochowa, prezentacja posteru
3. XVII Międzynarodowe Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych”, 21 listopada 2014 Łódź, prezentacja posteru

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

))))	Ultradźwięki	MTBE	Eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
Δ	Ogrzewanie	NMO	N-tlenek N-metylomorfoliny
Ac	Acetyl	NMR	Magnetyczny rezonans jądrowy
AIBN	Azobisisobutyronitryl	NOE	Jądrowy efekt Overhausera
Boc	<i>tert</i> -Butoksykarbonyl	Ph	Fenyl
Bu	Butyl	PMB	<i>p</i> -Metoksybenzyl
Bn	Benzyl	PPE	Ester kwasu polifosforowego
Bz	Benzoil	PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonian pirydyny
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]oktan	Py	Pirydyna
DBU	1,8-Diazabicyklo-[5.4.0]undek-7-en	Red-Al	bis(2-metoksyetoksy)-glinowodorek sodu
DCM	Dichlorometan	sia	1,2-dimetylopropyl
DIPEA	Diizopropylowoetyloamina	TBAF	Fluorek tetrabutylamoniowy
DMAP	<i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna	TBDMS	<i>tert</i> -Butylodimetylosilil
DMF	Dimetyloformamid	TBDPS	<i>tert</i> -Butylodifenylosilil
DMP	Nadjodan Dessa-Martina	TEA	Trietyloamina
DMPU	1,3-Dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirymidinon	TES	Trietylosilil
DMS	Sulfid dimetylowy	Tf	Trifluorometanosulfonyl
DMSO	Sulfotlenek dimetylowy	TFA	Kwas trifluoroctowy
dppp	1,3-Bis(difenylofosfino)propan	TFAA	Bezwodnik kwasu trifluoroctowego
dppf	1,1'-Bis(difenylofosfino)ferrocen	THF	Tetrahydrofuran
EI	Jonizacja elektronowa	THP	Tetrahydropiranyl
ES	Jonizacja techniką elektrosprej	TIPS	Triizopropylsilil
Et	Etyl	TLC	Chromatografia cienkowarstwowa
FVP	Szybka piroliza próżniowa	TMS	Trimetylosilil
HMDS	Heksametylodisilazan	t.p.	temperatura pokojowa
HMPA	Heksametyloamid kwasu fosforowego	t.t.	temperatura topnienia
IBX	Kwas 2-jodoksybenzoesowy	t.w.	temperatura wrzenia
LAH	Glinowodorek litu	TPAP	Nadrutenian tetrapropylamoniowy
LDA	Diizopropylamidek litu	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonyl
<i>m</i> CPBA	Kwas <i>m</i> -chloroperoksybenzoesowy		
Me	Metyl		
min.	minuta		
MOM	Metoksymetyl		
Ms	Metanosulfonyl		
MS	Spektrometria mas		
MS4Å	Sita molekularne 4Å		

Spis treści

1. Wprowadzenie i cel pracy	11
2. Część literaturowa	16
2.1. Wstęp	16
2.2. Synteza związków zawierających szkielet erytrinianowy	19
2.3. Synteza racemicznych alkaloidów <i>Erythrina</i>	21
2.3.1. Kokulolidyna	22
2.3.2. 8-Oksoerymelantyna.....	24
2.4. Synteza asymetryczna alkaloidów <i>Erythrina</i>	27
2.4.1. 3-Demetoksyerytratydynon	27
2.4.2. Eryzotramidyna i eryzotryna	35
2.4.3. O-Metyloeryzodienon.....	41
2.4.4. 11-Hydroksyerytratydyna	43
2.4.5. β -Erytroidyna	48
3. Badania własne	53
3.1. Wprowadzenie	53
3.2. Synteza kluczowego związku 15 z kwasu (<i>L</i>)-jabłkowego	53
3.3. Synteza (+)-eryzotramidyny	61
3.4. Synteza prekursorów alkaloidów <i>Erythrina</i> typu alkenoidowego	72
4. Podsumowanie	79
5. Część eksperymentalna	81
6. Literatura	100

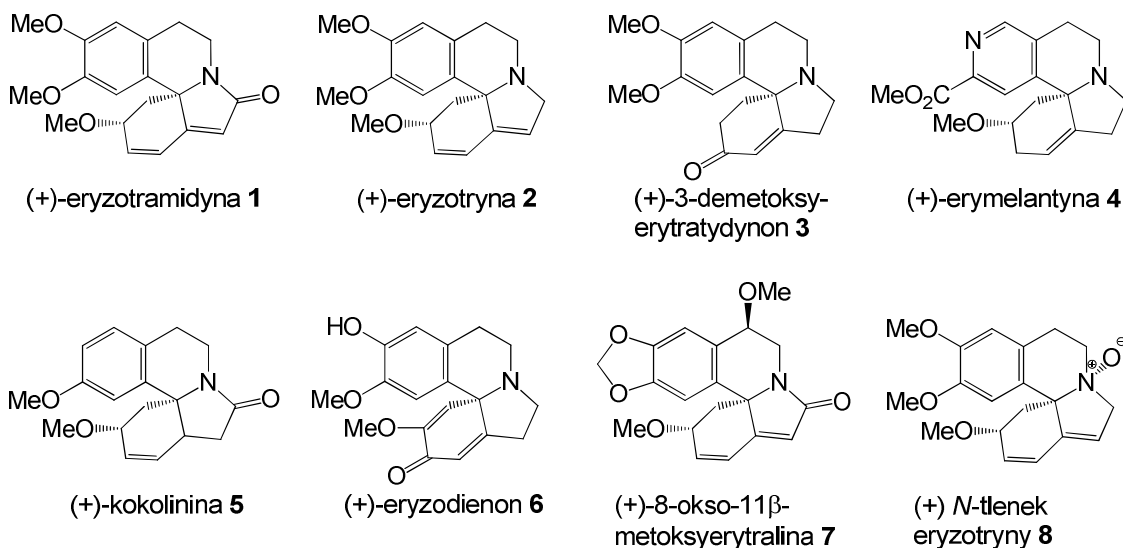
1. Wprowadzenie i cel pracy

Na przestrzeni dziejów medycyna ludowa stanowiła jedyny system działań leczniczych. Oparty był on bardziej na tradycyjnych przekazach, czy na przypisywaniu danym substancjom właściwości magicznych, niż na eksperymentalnym wykazaniu skuteczności. Przełom nastąpił w XVII wieku kiedy zaczęto bliżej badać otaczającą przyrodę oraz dogłębniej analizować towarzyszące jej zjawiska. Rozwój nauk przyrodniczych, a szczególnie chemii, pozwolił na coraz głębsze wnikanie w tajniki przyrody. Rosła liczba wydzielanych z surowca roślinnego substancji czynnych o działaniu leczniczym. W zależności od budowy, czy też funkcji jakie pełnią w organizmie żywym związki te sklasyfikowano w takie grupy jak: alkaloidy, glikozydy, saponiny, olejki eteryczne, śluzy, flawonoidy, witaminy i in. Często występują one nie jako pojedyncze substancje, lecz jako mieszaniny kilku lub wielu złożonych związków, z czego jedne wykazują działanie lecznicze, natomiast inne mogą wywierać szkodliwy wpływ na żywy organizm. Rozdział takich mieszanin w celu wyizolowania pożądanego produktu w postaci czystej jest trudny, tym bardziej, gdy mamy do czynienia z mieszaniną związków o podobnej strukturze.

Alkaloidy *Erythrina* stanowią grupę ponad 100 znanych i scharakteryzowanych związków,^{1a} przy czym ciągle odkrywane są nowe.^{1b-d} Stanowią one część większej rodziny alkaloidów izochinolinowych szczególnie rozpowszechnionych w roślinności strefy tropikalnej i subtropikalnej, gdzie stosowane są w medycynie ludowej po dzień dzisiejszy.² Najbardziej znanymi przedstawicielami alkaloidów *Erythrina* są eryzotramidyna **1**, eryzotryna **2** oraz 3-demetoksyerytratydynon **3** (Rysunek 1.1). Wszystkie związki z tej rodziny są prawoskrętne i posiadają konfigurację 3*R*, 5*S*, za wyjątkiem 3-demetoksyerytratydynonu **3** oraz eryzodienonu **6**, które nie posiadają centrum stereogenicznego na atomie węgla C-3.

Związki te wykazują silną i różnorodną aktywność biologiczną związaną z centralnym układem nerwowym. Mają działanie nasenne, narkotyczne, uspokajające, przeciwdrgawkowe, wykazują działanie podobne do alkaloidów kurary, obniżają ciśnienie krwi itp.³ Inne badania wykazały również, iż niektóre z nich są antyoksydantami wychwytyjącymi wolne rodniki.^{1b,c} Interesującej obserwacji dokonał Ohsaki wraz ze współpracownikami, którzy w wyniku przeprowadzonych badań wykazali, iż szereg alkaloidów *Erythrina* jest cytotoksyczna w stosunku do komórek

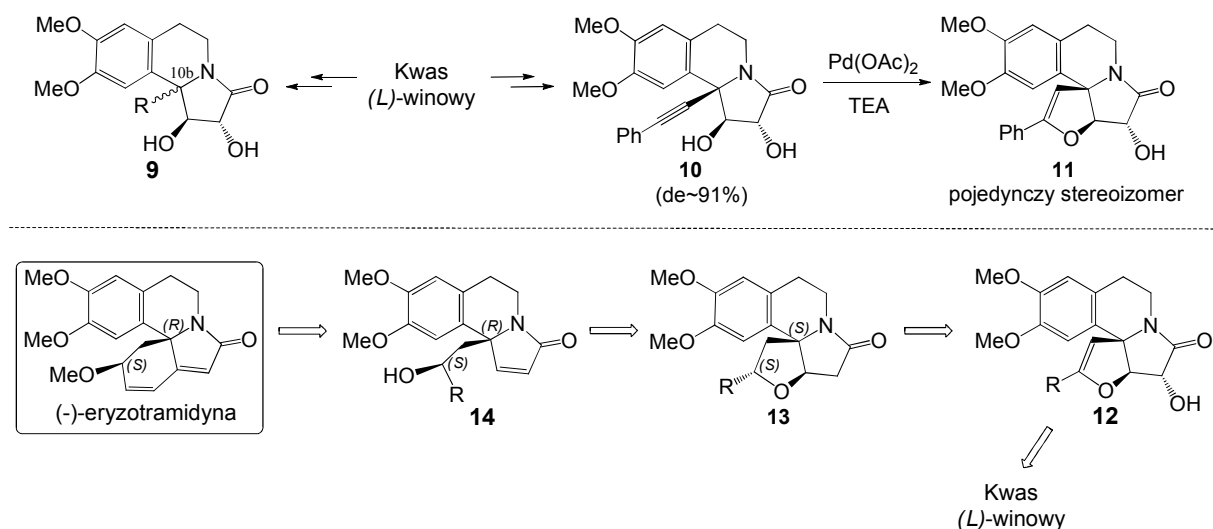
nowotworowych, a co istotniejsze, działają synergicznie z białkami TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), powodując apoptozę komórek nowotworowych.^{1d} Zaobserwowano również, iż eryzotryna **2**, która sama nie jest cytotoksyczna, wykazuje najwyższy efekt synergiczny z białkami TRAIL.



Rysunek 1.1

Alkaloidy *Erythrina* są trudne do wydzielenia w czystej postaci, gdyż w naturze występują na ogół jako mieszaniny kilku, kilkunastu związków o zbliżonej strukturze, co komplikuje ich rozdział.^{1b-d} Z tego powodu oraz wysokiej aktywności biologicznej interesującej przemysł farmaceutyczny istnieje duże zainteresowanie stereoselektywną syntezą tej grupy związków. Poszukuje się przy tym takich metod syntezy, które umożliwią łatwą modyfikację struktury otrzymywanych związków, w celu znalezienia pochodnej o optymalnych właściwościach.

W zespole XII Instytutu Chemii Organicznej prowadzone są prace nad asymetryczną syntezą alkaloidów izochinolinowych oraz ligandów wzorowanych na ich strukturze.⁴ W rezultacie tych badań opracowano prostą i wydajną metodę syntezy enancjomerycznie czystych dihydroksy-tetrahydropirolizochinolin o wzorze ogólnym **9**,^{4a} z łatwo dostępnego kwasu (*L*)-winowego (Schemat 1.1).

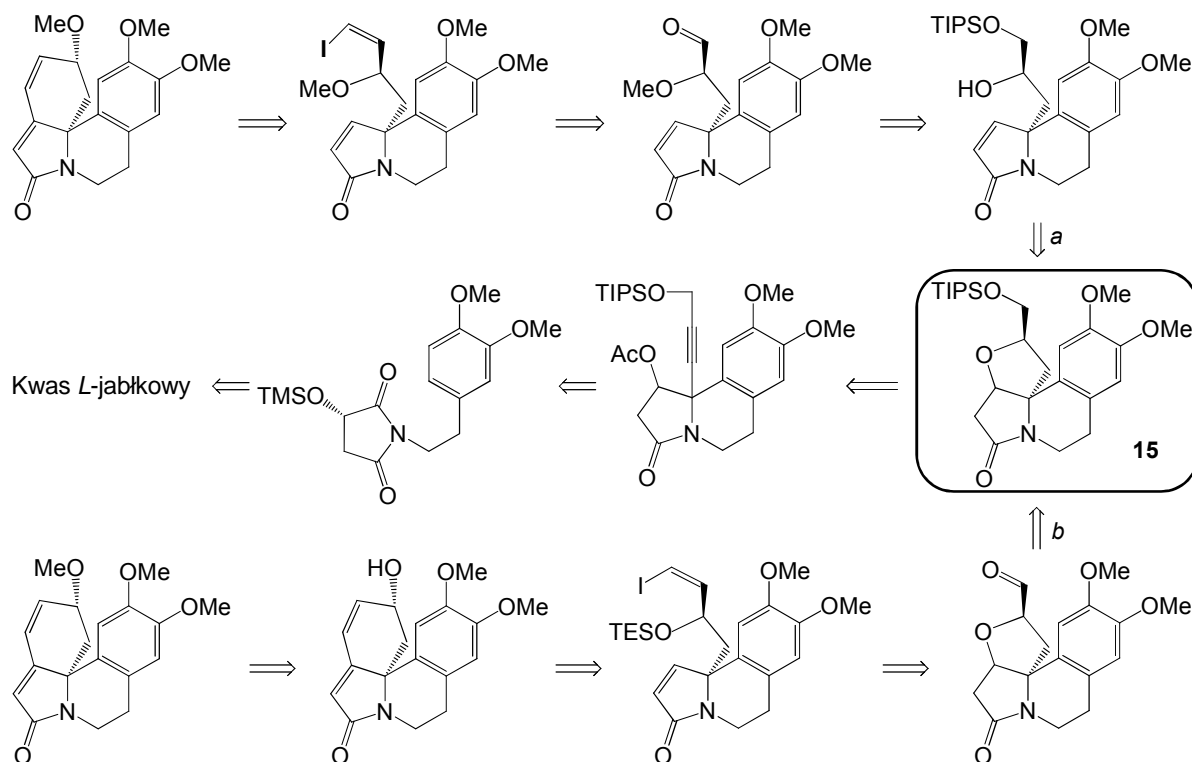


Schemat 1.1

Konfigurację względną na mostkowym atomie węgla C-10b w nowo otrzymanych związkach **9**, ustalano za pomocą pomiarów NOE. Jedynie w przypadku pochodnej **10**, w której fenyloacetylenowy podstawnik nie posiada diagnostycznych protonów zdolnych do oddziaływania z sąsiadującymi protonami, konfigurację względną oznaczono na drodze syntezy cyklicznej pochodnej **11** (Schemat 1.1).^{4b} Zaobserwowano, że podczas cyklizacji epimerycznej mieszaniny dioli **10** (de 91%) katalizowanej octanem palladu powstawała enancjomerycznie czysta pochodna dihydropiranylowa **11**, natomiast drugi epimer w tych warunkach ulegał rozkładowi.^{4a} Na podstawie przeprowadzonej analizy budowy związku **11** zauważono, że analog **12** posiadający odpowiedni podstawnik R, może być dogodnym substratem do syntezy nienaturalnej (-)-eryzotramidyny. (Schemat 1.1). Redukcja eteru enolu **12** powinna przebiegać preferencyjnie od sterycznie mniej zatłoczonej strony, prowadząc do produktu **13** o konfiguracji S na nowo utworzonym centrum stereogenicznym. Eliminacja alkoholu (reakcja retro Michaela) powinna prowadzić do związku **14**, w którym na obu centrach stereogenicznych konfiguracja jest taka sama jak w nienaturalnej (-)-eryzotramidynie.

W kontynuacji rozpoczętych w zespole prac opartych na przedstawionej powyżej retrosyntezie (Schemat 1.1) zaproponowałem krótszą, zmodyfikowaną syntezę naturalnej (+)-eryzotramidyny z łatwo dostępnego kwasu (L)-jabłkowego (Schemat 1.2).

Kwas jabłkowy posiada tylko jedną grupę hydroksylową, dlatego w porównaniu z kwasem winowym, nie ma potrzeby usuwania zbędnej z punktu widzenia syntezy drugiej grupy. Zaproponowałem również alternatywną drogę syntezy (+)-eryzotramidyny z kluczowego związku **15** (Schemat 1.2).



Schemat 1.2

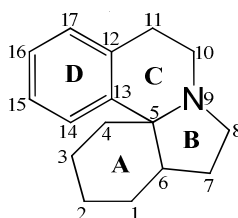
Eksperymenty opisane w niniejszej pracy zakończyły się pełnym sukcesem. Wychodząc z naturalnego kwasu (*L*)-jabłkowego, otrzymałem imid, który posłużył mi do syntezy enancjomerycznie czystej tetrahydrofuranylowej pochodnej piroloizochinoliny **15**. Zaproponowałem i zrealizowałem wieloetapową syntezę naturalnej (+)-eryzotramidyny z kluczowego związku **15**. Opracowałem dwie alternatywne nowe drogi syntezy tego alkaloidu.

Wymienione powyżej przemiany stanowią treść niniejszej dysertacji.

2. Część literaturowa

2.1. Wstęp

Budowa większości alkaloidów z rodziny *Erythrina* oparta jest na tetracyklicznym szkielecie 2,3,4,4a,5,6,8,9-oktahydro-1H-indolo[7a,1-a]izochinoliny. Jego struktura wraz z przyjętą numeracją atomów przedstawiona jest na Rysunku 2.1. We wszystkich związkach jedno centrum stereogeniczne zlokalizowane jest na czwartorzędowym atomie węgla C-5, leżącym w bezpośrednim sąsiedztwie atomu azotu, a drugie, w większości związków, na atomie węgla C-3. Istnieje także kilka alkaloidów posiadających więcej niż dwa centra stereogeniczne.



Rysunek 2.1

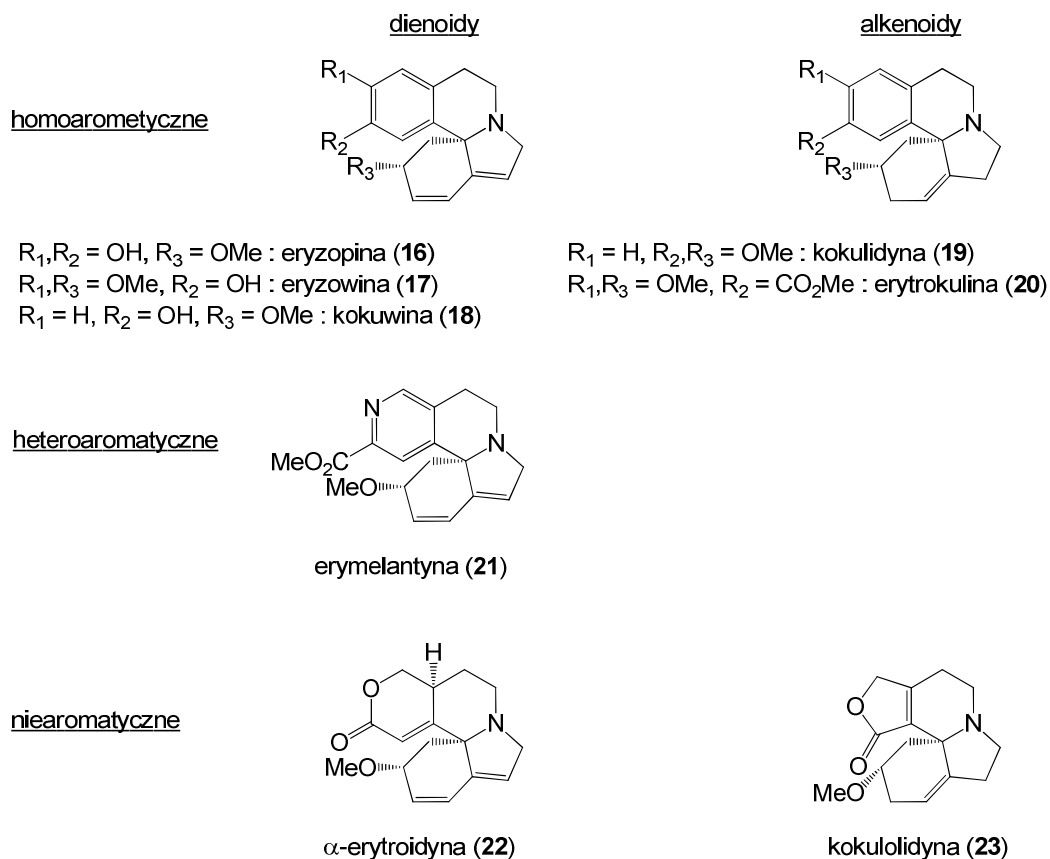
Pod względem strukturalnym związku te dzieli się na kilka grup (Rysunek 2.2). W zależności od natury pierścienia D wyróżniamy aromatyczne oraz niearomatyczne alkaloidy *Erythrina*. Struktury aromatyczne możemy dalej podzielić na homo- oraz heteroaromatyczne. Innym kryterium podziału jest pozycja oraz ilość wiązań podwójnych w pierścieniach A i B. Na tej podstawie wyróżniamy alkaloidy dienoidowe (dwa wiązania podwójne), a także alkenoidowe (jedno wiązanie podwójne).

Klasyfikacja metod syntezy szkieletu erytrinianowego opiera się na kryterium, który z alicyklicznych pierścieni A, B lub C jest otrzymany jako ostatni.⁵ W praktyce możemy wyróżnić dwie alternatywne strategie:

- utworzenie jednego z trzech wspomnianych pierścieni (pokazane jako "droga A, B lub C", Schemat 2.1)

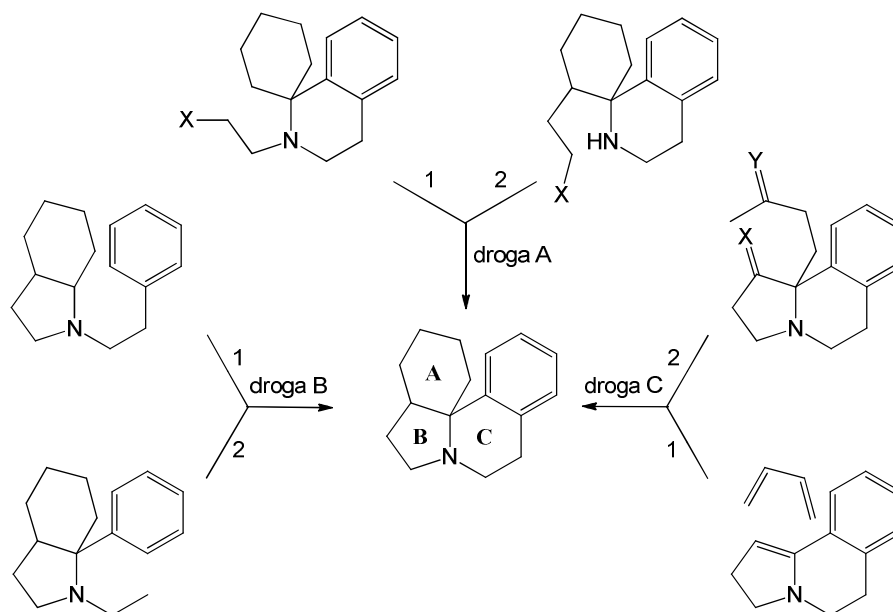
lub

- sekwencyjne bądź jednoczesne uformowanie się więcej niż jednego pierścienia np. A/B, A/C, B/C, czy też A/B/C w jednym etapie (pokazane jako "droga A/B, A/C, B/C lub A/B/C", Schemat 2.2).

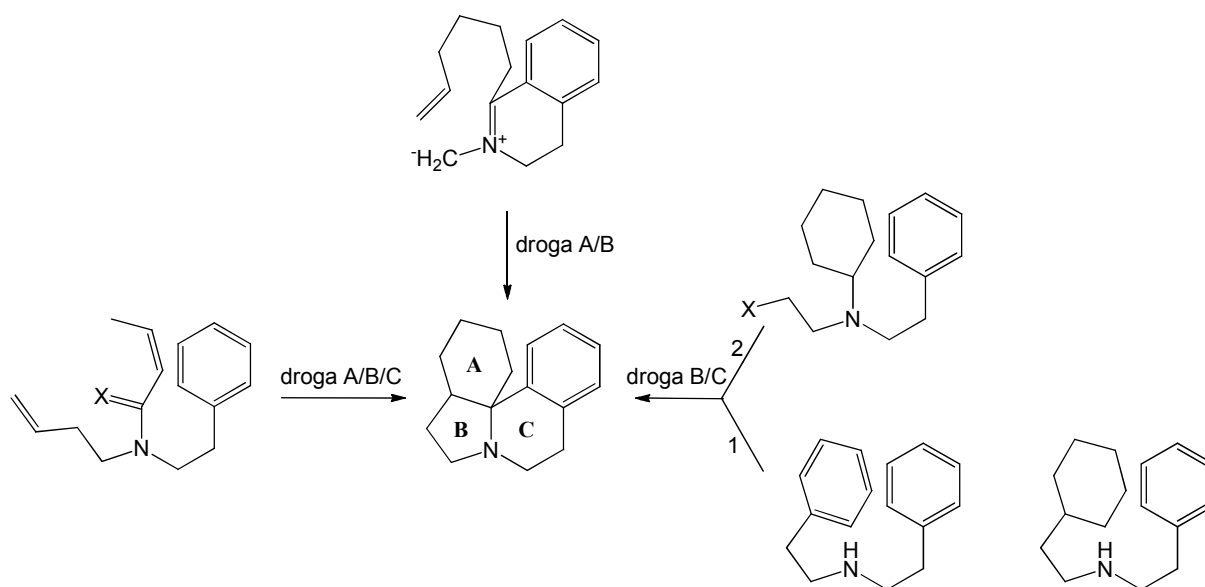


Rysunek 2.2

W zależności które wiązania są formowane w procesie cyklizacji poszczególnych pierścieni, można dokonać kolejnego podziału metod syntezy, które przedstawiono na Schematach 2.1 i 2.2. Przykładowo uformowanie pierścienia C może się odbyć metodą (1) lub metodą (2) [droga C(1) lub C(2)]. Podobnie ma to miejsce w przypadku jednoczesnego tworzenia się np. pierścieni B/C [droga B/C(1) lub B/C(2)].



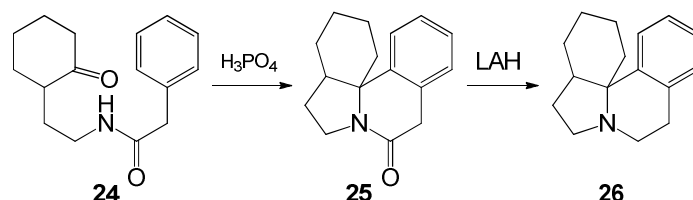
Schemat 2.1



Schemat 2.2

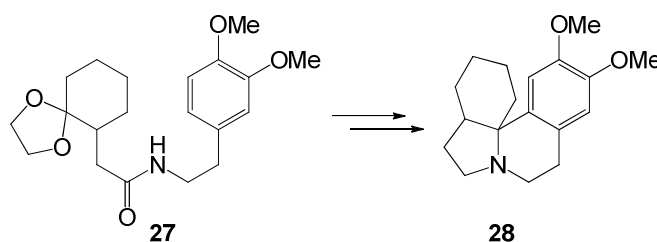
2.2. Synteza związków zawierających szkielet erytrinianowy

Racemiczny związek **26** zawierający pełny szkielet *Erythrina* po raz pierwszy otrzymał Belleau poddając cyklizacji *N*-acyliminiowej ketoamid **24** (Schemat 2.3).⁶ Redukcja powstałego amidu **25** wodorkiem litowoglinowym dała wspomniany **26** w postaci wolnej zasady.



Schemat 2.3

Kilka lat później Mondon stosując zbliżoną metodologię, otrzymał z amidu **27** związek **28**, dimetoksyłowy analog **26** (Schemat 2.4).⁷

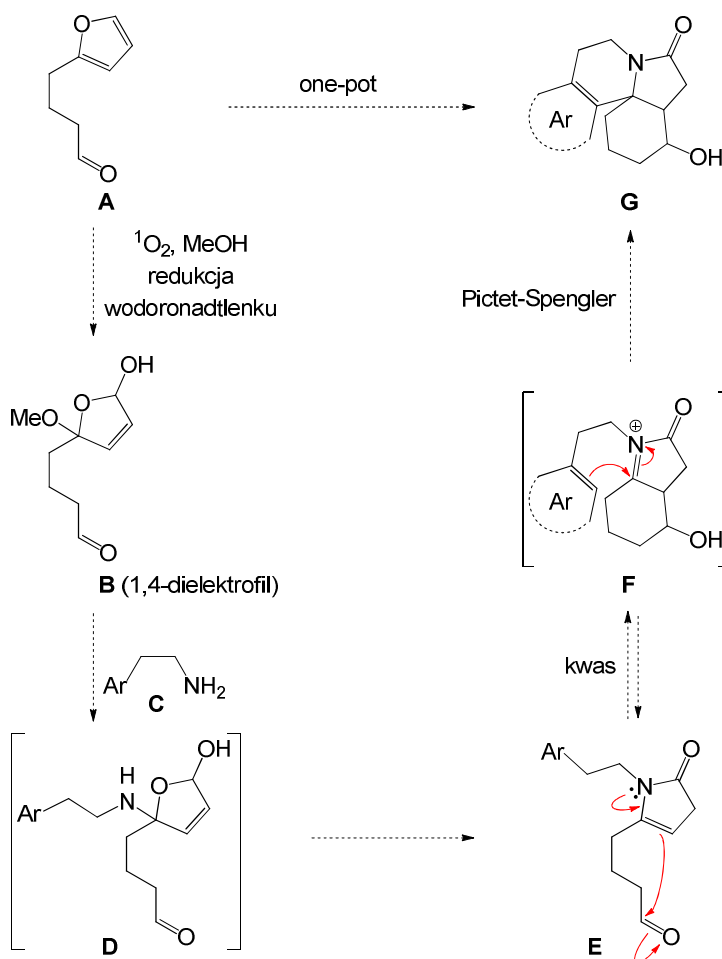


Schemat 2.4

Od tamtego czasu pojawiło się wiele doniesień literaturowych dotyczących syntezy układów zawierających szkielet alkaloidów *Erythrina*.⁸ Prace te ze względu na stosunkowo małe znaczenie, nie będą omawiane, poza jedną, która na tle innych wydaje się godna uwagi.

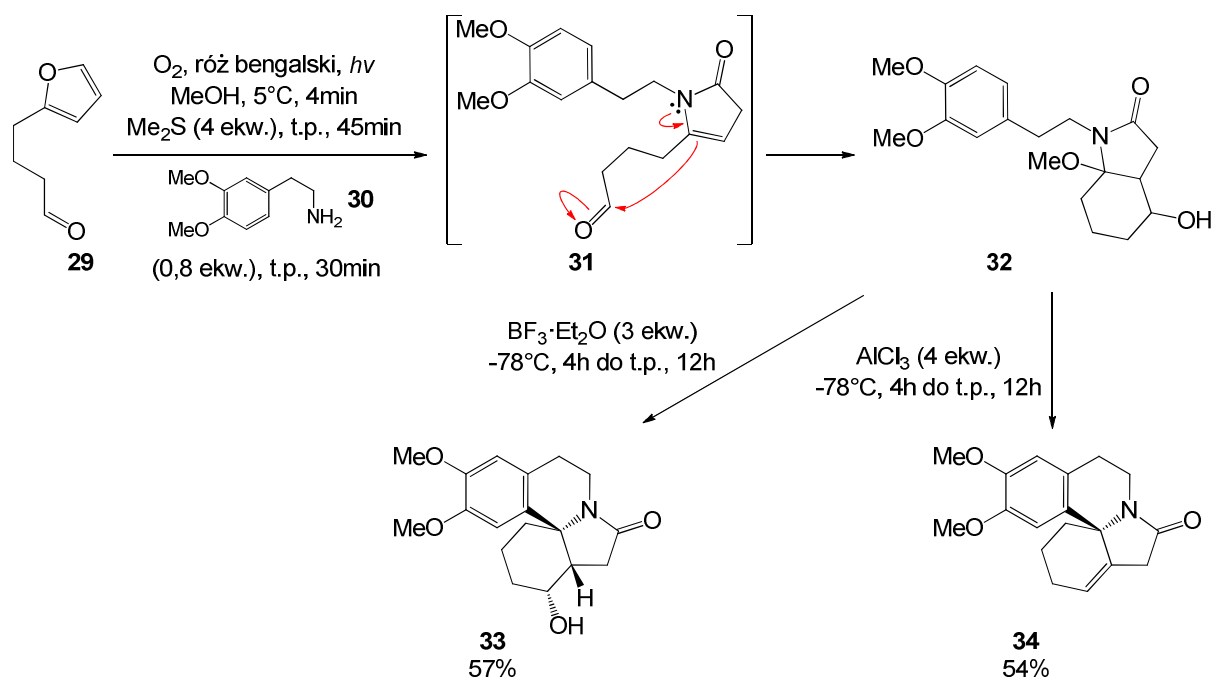
W 2013 roku ukazała się praca Vassilikogiannakisa i współpracowników opisująca syntezę pełnego szkieletu erytrinianowego z prostej pochodnej furanu⁹ w jednym naczyniu reakcyjnym (one-pot reaction). Poszczególne etapy tego procesu przedstawia mechanistyczny schemat 2.5: fotoutlenianie furanu **A** tlenem singletowym,¹⁰ kondensacja otrzymanego 1,4-dielektrofila **B** z fenetyloaminą i przegrupowanie produktu **D** dały pochodną 2-pirolidynową **E**. Następnie cyklizacja aldehydu **E** i utworzenie kationu *N*-acyliminiowego **F** inicjuje reakcję Picteta-Spenglera w wyniku której powstaje końcowy produkt **G**. Istotnym elementem tej efektywnej metody syntezy jest to, iż nie wymaga ona długiej syntezy substratu. Co

jest również ważne, w krótkim czasie z prostego materiału wyjściowego otrzymuje się związek o złożonej budowie. Dzięki tym cechom, małej liczbie etapów¹¹ oraz ekonomice atomów¹² metoda ta znakomicie wpasowuje się w kryteria idealnej syntezy.¹³



Schemat 2.5

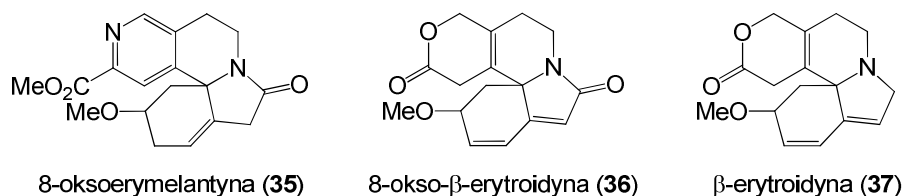
Zgodnie z powyższym schematem wyjściowy aldehyd **29** poddano kolejno fotoutlenieniu i kondensacji z dimetoksy-fenetyloaminą **30** otrzymując enamid **31** (Schemat 2.6). Związek ten ulega spontanicznej cyklizacji do bicyklicznego prekursora kationu *N*-acyliminiowego **32**. Reakcja Picteta-Spenglera prekursora **32** katalizowana $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ prowadziła do oczekiwanego związku **33**, natomiast w reakcji z AlCl_3 otrzymano tetracykliczną olefinę **34**, produkt następczej eliminacji wody.



Schemat 2.6

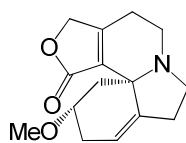
2.3. Synteza racemicznych alkaloidów *Erythrina*

Synteza racemicznych alkaloidów *Erythrina* od wielu lat jest w centrum zainteresowania wielu grup badawczych. Większość z nich dotyczy związków zawierających homoaromatyczny pierścień D, jako że w przyrodzie grupa ta występuje najliczniej. W przypadku alkaloidów *Erythrina* posiadających heterocykliczny pierścień D, do tej pory opisano syntezę totalną (\pm)-kokulolidyny **23**,¹⁴ (\pm)-8-oksoerymelantyny **35**,¹⁵ a także (\pm)-8-okso- β -erytroidyny **36** i jej zredukowanej pochodnej (\pm)- β -erytroidyny **37**, również w wariacie asymetrycznym (Rysunek 2.3).^{16,17}

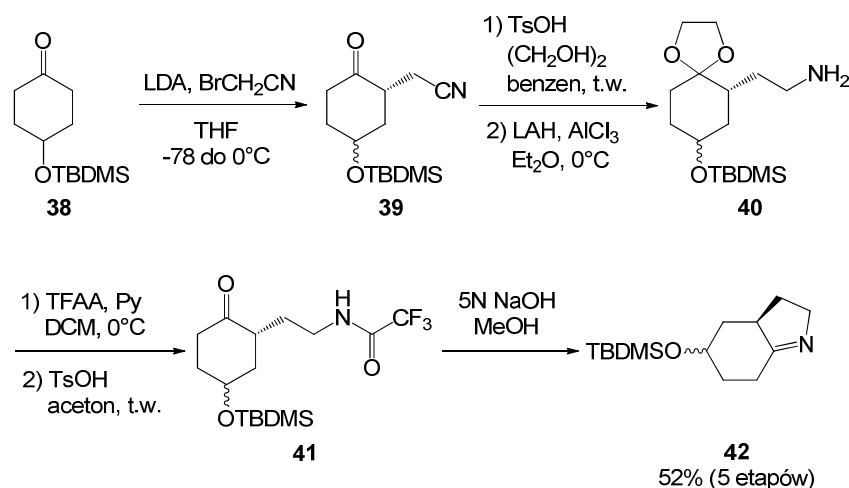


Rysunek 2.3

2.3.1. Kokulolidyna



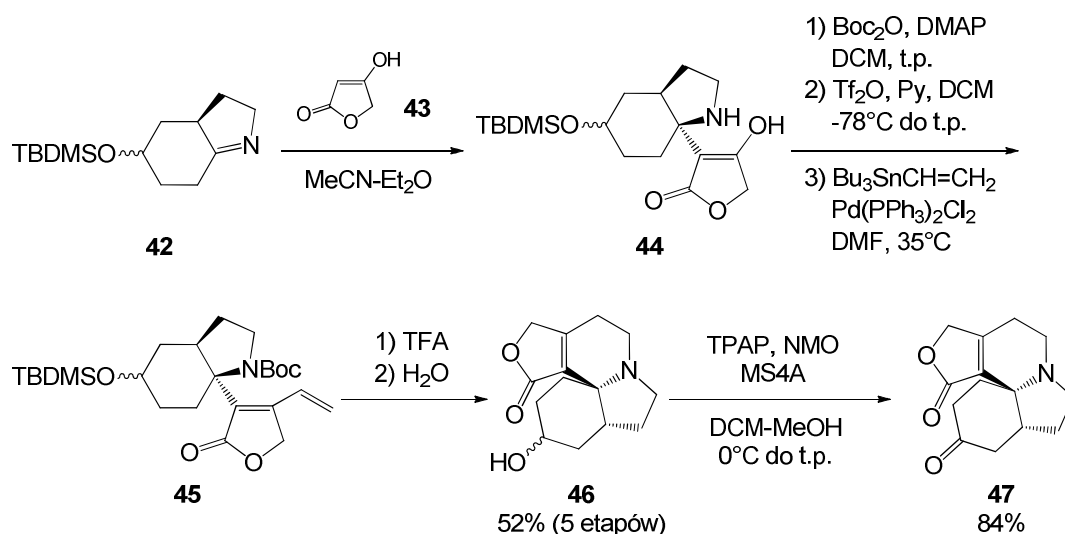
Niearomatyczny alkaloid *Erythrina*, kokulolidyna **23**, została po raz pierwszy zsyntezowana przez Kawasaki i współpracowników w 2001 roku.¹⁴ Kluczowymi etapami syntezy tego owadobójczego¹⁸ związku była reakcja pomiędzy iminą a kwasem tetronowym oraz wewnątrzcząsteczkowa addycja 1,6. Wyjściowy keton **38**¹⁹ poddano alkirowaniu bromoacetonitrylem otrzymując **39** w postaci równomolowej mieszaniny izomerów *cis/trans* (Schemat 2.7). Ze względu na planowane dalsze etapy izomerów nie rozdzielano. Grupę karbonylową w **39** zabezpieczono w postaci acetalu, a nityrł zredukowano do aminy **40**. Próby odbezpieczenia ketonu prowadziły do niepożądanego usunięcia grupy TBDMS. Zabezpieczenie grupy aminowej grupą trifluoroacetylową wyeliminowało ten proces co umożliwiło otrzymanie ketonu **41**. Zasadowa hydroliza trifluoroacetamidu i wewnątrzcząsteczkowa kondensacja dały iminę **42**.



Schemat 2.7

W kluczowej reakcji sprzężania iminy **42** z kwasem tetronowym **43**²⁰ otrzymano związek **44** (Schemat 2.8). Aminę zabezpieczono w postaci karbaminianu *t*-butylowego, a enolową grupę hydroksylową przekształcono w trifluorometanosulfonian. Tak uzyskany tryflan poddano reakcji Stille'a otrzymując winylową pochodną **45**,²¹ która posłużyła do konstrukcji pierścienia C.

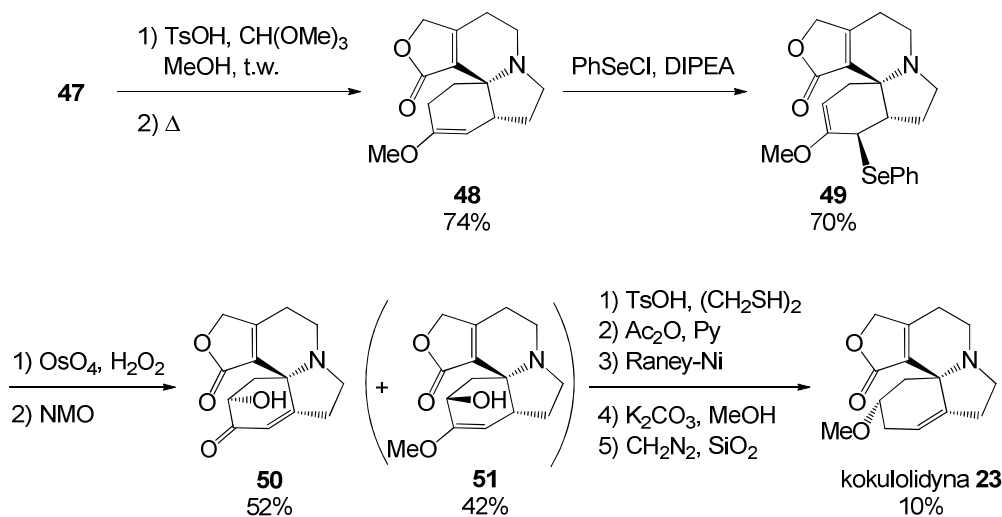
Odbezpieczenie aminy kwasem trifluoroctowym oraz spontaniczna wewnątrzcząsteczkowa addycja 1,6 dały alkohol **46**, który następnie utleniono mieszaniną TPAP i NMO do ketonu **47**.



Schemat 2.8

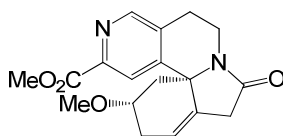
W celu dalszej funkcjonalizacji pierścienia A keton **47** przekształcono w acetal dimetylowy, który poddano termicznej eliminacji metanolu (Schemat 2.9). Otrzymaną mieszaninę regioizomerów rozdzielono chromatograficznie, uzyskując główny produkt reakcji, związek **48** z wydajnością 74%. α -Selenylowanie eteru enolu **48** chlorkiem fenylselenylowym dało selenek **49**, który utleniono nadtlenkiem wodoru wobec czterotlenku osmu jako katalizatora. Selenotlenek bez wydzielania poddano kolejno eliminacji wobec silnej zasady (NMO) oraz cis-hydroksylacji, otrzymując mieszaninę hydroksyketonu **50** (52%) i produktu przegrupowania sigmatropowego, selenotlenku **51** (42%).

Grupę ketonową enonu **50** poddano deoksygenacji w sekwencji reakcji: przekształcenia w ditioacetal, zabezpieczenia grupy hydroksylowej w postaci octanu oraz redukcji ditioacetalu niklem Raneya. Po odbezpieczeniu grupy hydroksylowej otrzymano demetylokokulolidynę. Największe trudności syntetyczne pojawiły się na etapie metylowania grupy hydroksylowej. W środowisku zasadowym nie obserwowano powstawania pożądanego produktu. Reakcja zachodziła jedynie przy użyciu diazometanu w obecności żelu krzemionkowego, jako kwasowego katalizatora²² dając racemiczną kokulolidynę **23** z wydajnością 10% (z **50**).



Schemat 2.9

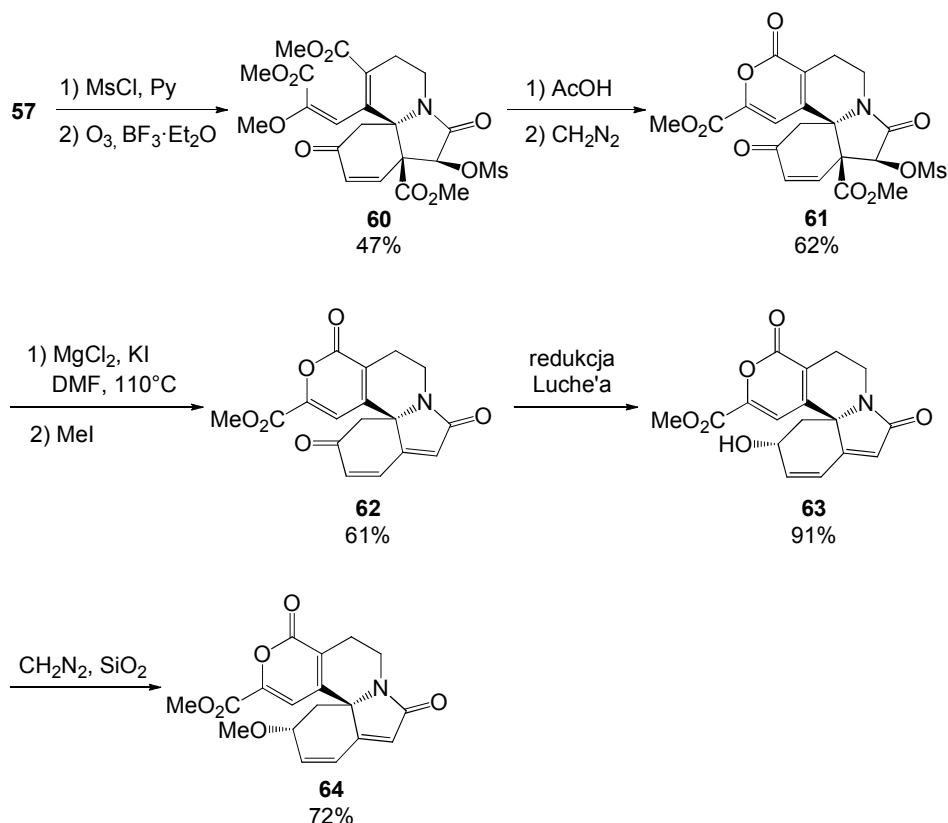
2.3.2. 8-Oksoerymelantyna



Pierwsza i jak do tej pory jedyna synteza heteroaromatycznego alkaloidu *Erythrina* 8-oksoerymelantyny **35** została opublikowana w 2009 roku przez Yoshidę i współpracowników.¹⁵ Kluczowe etapy tej syntezy: oksydacyjne rozcięcie aromatycznego pierścienia D,²³ wprowadzenie atomu azotu do pierścienia D, a także zastosowanie jako materiału wyjściowego pochodnej dopaminy wiążą się ściśle z biosyntezą tego związku.²⁴

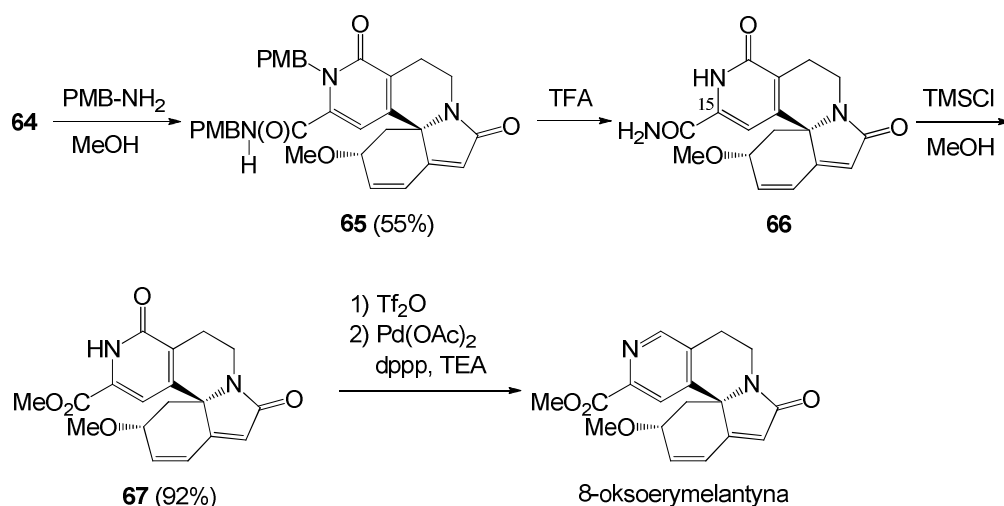
Zgodnie z procedurą Kuboty,²⁵ wychodząc z 2,3,4-trimetoksybenzaldehydu, otrzymano aminę **53**, którą zacylowano chlorkiem metylomalonowym. (Schemat 2.10) Wydzielony amid **54** poddano kolejno cyklizacji Picteta–Spenglera i reakcji z chlorkiem oksalilu co dało z wysoką wydajnością tricykliczną pochodną **56**. Ostatni pierścień A utworzono w reakcji Dielsa-Aldera dioksopirroliny z aktywnym dienem Danishefsky'ego.²⁶ Surową mieszaninę poreakcyjną zredukowano borowodorkiem litu, otrzymując mieszaninę enonów **57**, **58** i **59**. Do dalszej syntezy użyto głównego produktu reakcji, enonu **57**.

która jest spokrewniona strukturalnie z erymelantyną, pozwoliło ustalić konfigurację względną na nowo wygenerowanym centrum stereogenicznym jako 3a.^{30,31} Metylowanie **63** diazometanem w obecności żelu krzemionkowego prowadziło do eteru **64**.²²



Schemat 2.11

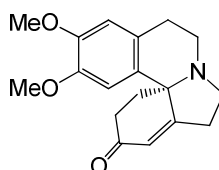
Aminoliza **64** *p*-metoksybenzylaminą (PMB-NH₂) dała diamid, z którego następnie usunięto kwasem trifluorooctowym obie grupy PMB (Schemat 2.12). Grupę amidową przy C-15 przekształcono w grupę estrową w reakcji z chlorotrimetylosilanem w metanolu.³² Ostatnim krokiem prowadzącym do otrzymania tytułowej 8-oksoerymelantyny była aromatyzacja pierścienia D. W reakcji pirydonu **67** z bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym, otrzymano odpowiedni tryflan, który poddano redukcji metodą Ortara³³ w zmodyfikowanych warunkach. Modyfikacja polegała na użyciu innego efektywnego liganda, 1,3-bis-(difenylfosfino)propanu (dppp),³⁴ dzięki czemu ilościowo otrzymano (±)-8-oksoerymelantynę **35**.



Schemat 2.12

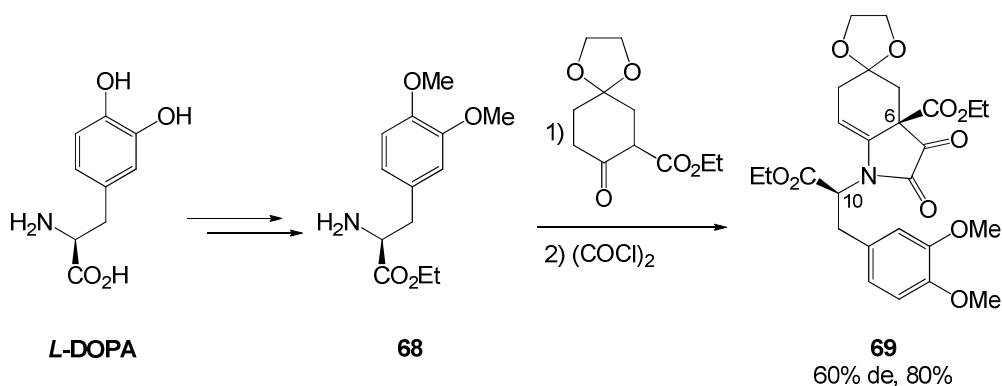
2.4. Synteza asymetryczna alkaloidów *Erythrina*

2.4.1. 3-demetoksyerytratydynon



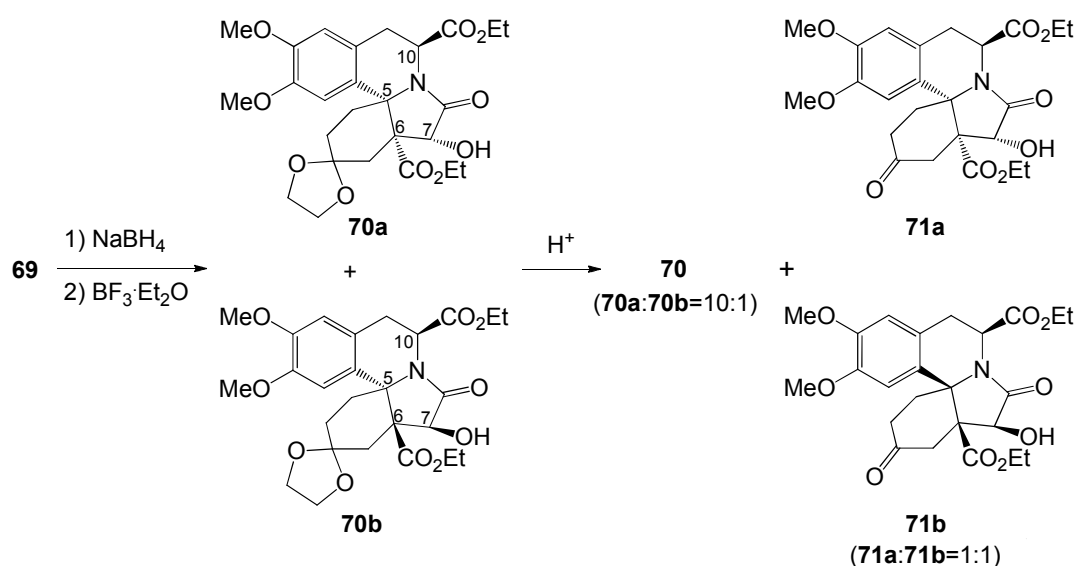
Pierwsza asymetryczna synteza najprostszego alkaloidu z tej grupy 3-demetoksyerytratydynonu **3** została przeprowadzona przez Tsudę w 1992 roku.³⁵ Związkiem wyjściowym do syntezy był naturalny aminokwas *L*-DOPA, który w wyniku prostych przemian przekształcono w związek **68**. Kondensacja z 5,5-etylenodiokso-2-okso-cykloheksanokarboksylenem etylu prowadziła do enaminoestru, który w reakcji z chlorkiem oksalilu utworzył epimeryczną mieszaninę dioksopirolin **69** z wydajnością 80% i nadmiarem diastereomerycznym 60% (Schemat 2.13).

Mieszaninę diastereomerów **69** poddano redukcji borowodorkiem sodu oraz cyklizacji katalizowanej kwasem Lewisa otrzymując mieszaninę erytrinianów **70** (93%, 60% de). Częściowa hydroliza w środowisku kwasowym prowadziła do mieszaniny acetalu **70** (62%) oraz ketonów **71** (17%, Schemat 2.14). Stwierdzono przy tym, że nadmiar diastereoizomeryczny acetalu **70** oraz ketonów **71** wyniósł odpowiednio 80% i 0%, wskazując, że występujący w mniejszości izomer (5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*S*) szybciej ulegał hydrolizie. Autorzy tłumaczyli to różnicami konformacyjnymi i

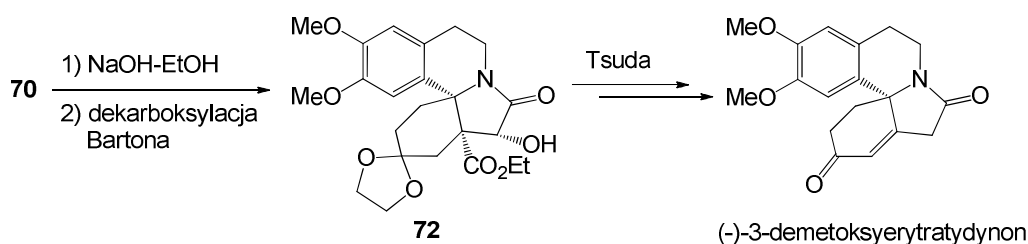


Schemat 2.13

załączeniem sterycznym poszczególnych izomerów. Zasadowa hydroliza **70** (80% de) oraz dekarboksylacja powstałego kwasu metodą Bartona³⁶ dały znany związek **72**, otrzymany przez Tsudę w syntezie racemicznego 3-demetoksyerytrydynonu.³⁷ Stosując analogiczną procedurę jako pierwszy zsyntetyzował nienaturalny alkaloid **(-)-3** (Schemat 2.15).

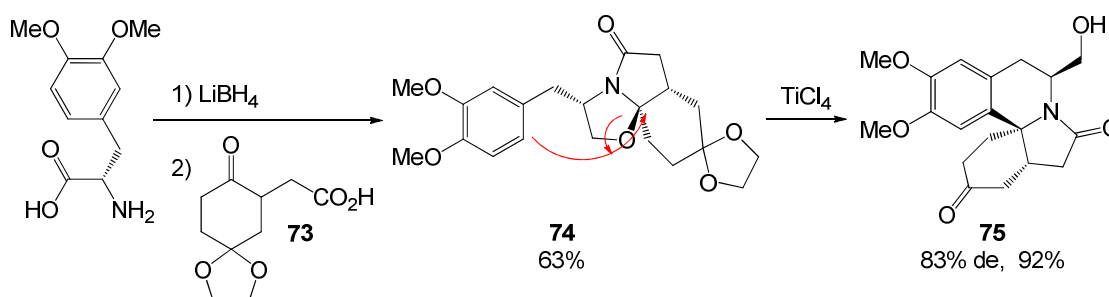


Schemat 2.14



Schemat 2.15

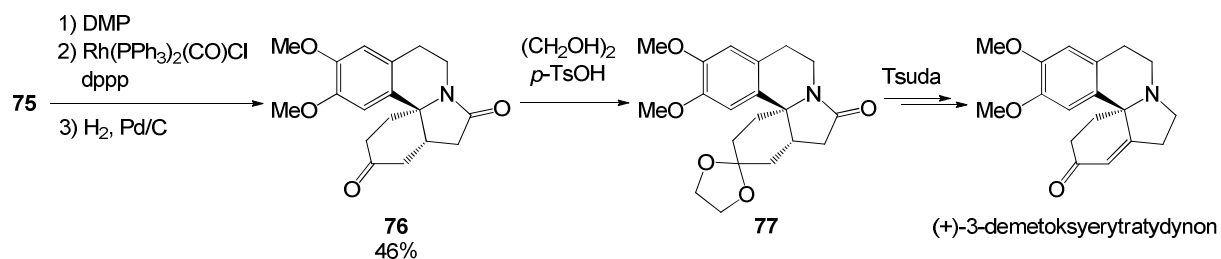
Kolejna formalna asymetryczna synteza obu enancjomerów 3-demetoksyerytrydynonu została opisana dopiero w 2004 roku przez Allina wraz ze współpracownikami.³⁸ Kluczowym etapem tej metody była synteza laktamu typu Meyersa oraz jego cyklizacja prowadząca do indoloizochinoliny zawierającej pełny szkielet alkaloidów *Erythrina*. Związkiem wyjściowym do syntezy był komercyjnie dostępny aminokwas 3-(3,4-dimetoksyfenylo)-*L*-alanina, który poddano redukcji, a następnie kondensacji z ketokwasem **73**. W rezultacie otrzymano laktam Meyersa **74** w postaci pojedynczego diastereoizomeru. Utworzenie jednego diastereoizomeru związku **74** z racemicznego ketokwasu **73** wymagało epimeryzacji centrum stereogenicznego przy grupie karbonylowej w trakcie reakcji. Fakt ten został zaobserwowany przez grupy Ragana oraz Ennisa w trakcie ich wcześniejszych badań nad syntezą policyklicznych laktamów jako prekursorów *N*-acyliminiowych.³⁹ Katalizowana kwasem Lewisa cyklizacja laktamu **74** prowadziła do powstania mieszaniny diastereomerycznych indoloizochinolin **75** z wydajnością 92% i nadmiarem diastereomerycznym 83% (Schemat 2.16). Główny diastereoizomer wydzielono metodą chromatografii kolumnowej.



Schemat 2.16

Grupę hydroksymetylową usunięto w sekwencji reakcji: utlenienia, dekarbonylacji i katalitycznej redukcji (Schemat 2.17). Funkcję ketonową zabezpieczono w postaci acetalu z glikolem etylenowym uzyskując pochodną **77**. Związek ten został przekształcony w naturalny alkaloid w wyniku czteroetapowej sekwencji opisanej przez Tsudę dla formy racemicznej.⁴⁰

W 2011 roku ukazały się dwie prace, w których opisano syntezę 3-demetoksyerytrydynonu. Moon wraz ze współpracownikami opublikował formalną syntezę naturalnego enancjomeru tego związku wychodząc z kwasu *L*-jabłkowego (Schemat 2.18).⁴¹ Stosując procedurę opisaną przez Lee⁴² otrzymał enamid **78**, którego cyklizacja kwasem *p*-toluenosulfonowym doprowadziła do powstania estru **79**

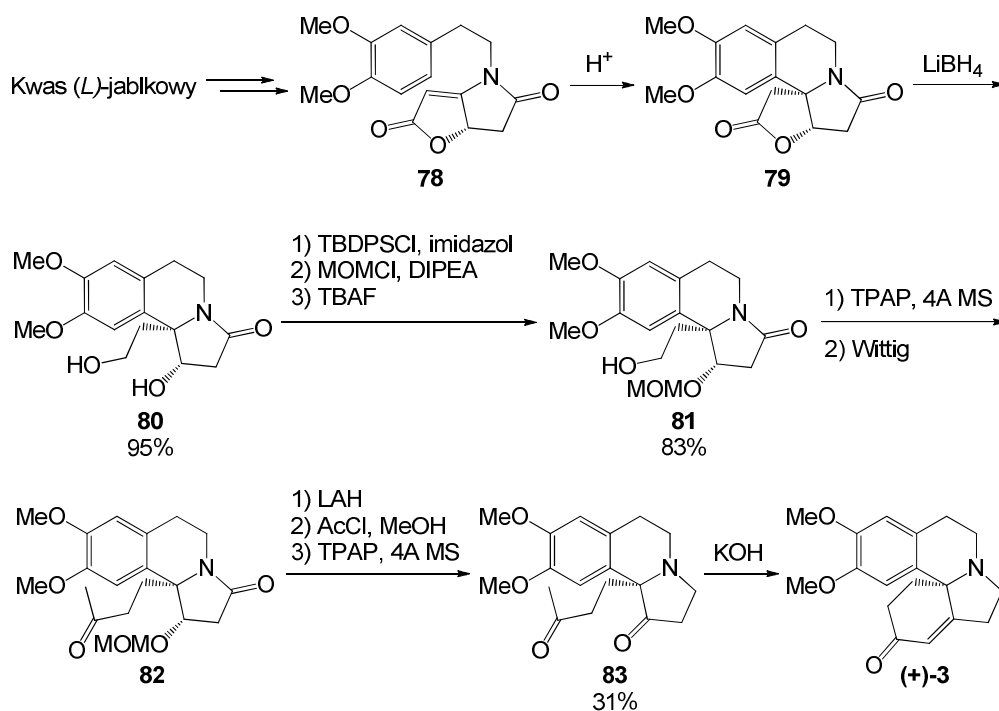


Schemat 2.17

w postaci pojedynczego diastereoizomeru. Tak wysoką stereoselektywną cyklizację *N*-acyliminiową autorzy tłumaczą nukleofilowym atakiem pierścienia aromatycznego od strony mniej zatłoczonej, czego efektem jest mniej naprężony czteropierścieniowy układ. Redukcja estru borowodorkiem litu pozwoliła uzyskać odpowiedni diol **80** z wydajnością 95%. Zabezpieczenie drugorzędowej grupy hydroksylowej zrealizowano w trzech krokach: zabezpieczenie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w postaci eteru silylowego, zabezpieczenie drugorzędowej grupy hydroksylowej w postaci eteru MOM, odbezpieczenie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej. Łączna wydajność tych przemian sięgnęła 83%. Utlenienie alkoholu **81** do aldehydu przeprowadzono nadrużenianem tetrapropylamoniowym (TPAP),⁴³ a wydłużenie łańcucha węglowego przeprowadzono w reakcji Wittiga z ylidem wytworzonym z Ph₃CH(OCH₃)CH₃Cl otrzymując **82**. Związek ten w wyniku sekwencji reakcji: redukcji, odbezpieczenia drugorzędowej grupy hydroksylowej oraz utlenienia, prowadził do dienu **83** z wydajnością 31%. (+)-3-Demetoksyerytrytrydynon otrzymano w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej.^{44,45}

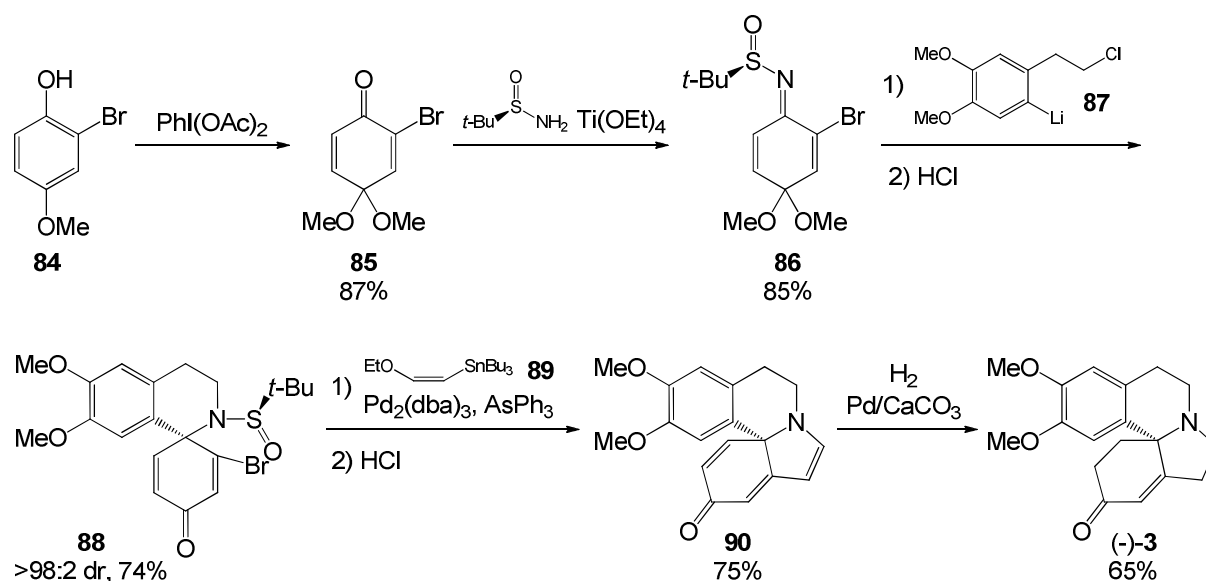
Druga z prac opublikowanych w 2011 roku dotyczyła możliwości zastosowania chiralnych sulfinamidów w syntezie alkaloidów. W zespole Reisman opracowano metodę syntezy enancjomerycznie wzbogaconych 4-aminocykloheksadienonów i stwierdzono, iż mogą być one wykorzystane m.in. do konstrukcji alkaloidów z rodziny *Erythrina*.⁴⁶

Komercyjnie dostępny fenol **84** poddano utlenianiu diacetoksydobenzenem do monoketalu benzochinonu **85**, którego kondensacja z (*R*)-*tert*-butanosulfinamidem dała odpowiednią sulfiniminę **86** (Schemat 2.19). W wyniku addycji litopochodnej **87** oraz wewnątrzcząsteczkowego *N*-alkilowania otrzymano spirozwiązek **88** (>98:2 dr) z wydajnością 74%.



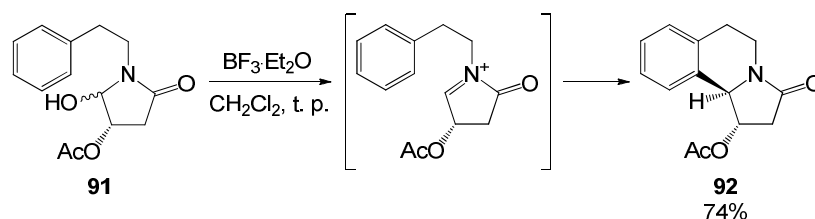
Schemat 2.18

Syntezę pięciocłonowego pierścienia B dokonano na drodze następujących przemian: sprzężenie sulfonamidu **88** ze związkiem cyanoorganicznym **89** w reakcji Stille'a, odbezpieczenie funkcji aminowej oraz kondensacja *in situ* w warunkach kwasowych. W rezultacie otrzymano czteropierścieniowy związek **90**. Finalnym krokiem syntezy było selektywne uwodornienie dwóch podwójnych wiązań trienu **90** co dało (-)-**3** z wydajnością 65%.



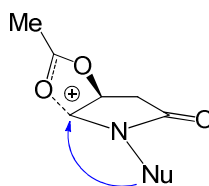
Schemat 2.19

Jony *N*-acyliminiowe stanowią ważną grupę związków pośrednich, szczególnie użytecznych w syntezie alkaloidów, pozwalających na kontrolowane tworzenie wiązań C-C zarówno wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych z szeroką gamą nukleofilów.⁴⁷ W roku 1995 Lee wraz ze współpracownikami opublikował syntezę pochodnej piroloizochinoliny na drodze cyklizacji hydroksylaktamu **91** do trójcyklicznego produktu **92** jako pojedynczego diastereomeru (Schemat 2.20).⁴⁸



Schemat 2.20

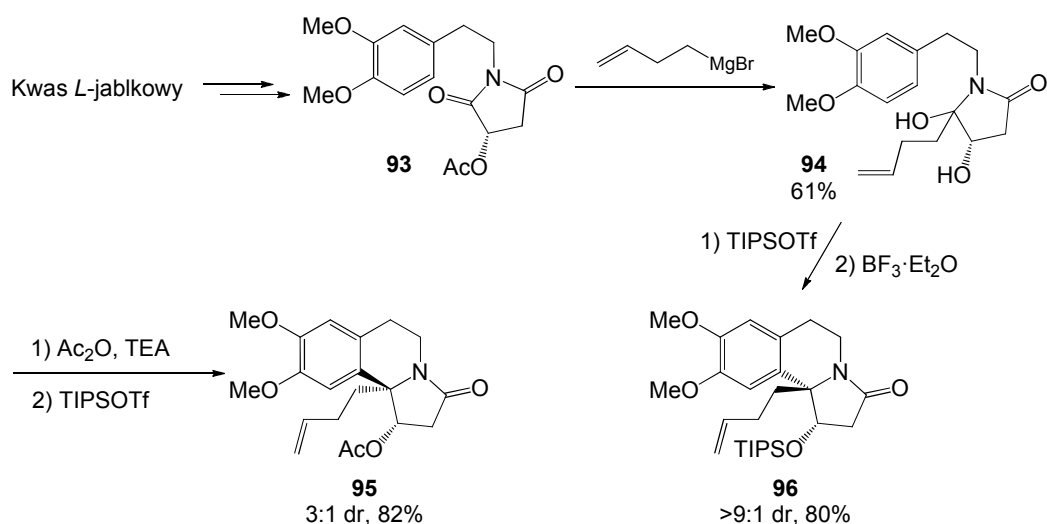
Tak wysoka stereoselektywność reakcji jest rezultatem ataku nukleofila od strony *anti* w stosunku do sąsiadującej grupy octanowej stabilizującej centrum kationowe poprzez mostkowanie (Rysunek 2.4).⁴⁹



Rysunek 2.4

Opierając się na powyższych przesłankach grupa Simpkinsa zaproponowała syntezę (+)-3-demetoksyerytrydynonu, w której jednym z głównych etapów była cyklizacja poprzez jon *N*-acyliminiowy.⁴⁴ Łatwodostępny kwas *L*-jabłkowy, w analogii do procedury stosowanej przez Pilli'ego, w kilku krokach przekształcono w imid **93** (Schemat 2.21).⁵⁰ Addycja bromku but-3-enylomagnezowego prowadziła z pełną regioselektywnością do hydroksylaktamu **94**, w którym w trakcie reakcji grupa acetylowa została usunięta. Ponowne acetylowanie obu grup hydroksylowych i katalizowana kwasem Lewisa (TIPSOTf) cyklizacja otrzymanego dioctanu dały trójpierścieniowy laktam **95** z dobrą wydajnością chemiczną, lecz niskim nadmiarem diastereoizomerycznym (3:1). Wynik ten okazał się dla autorów dość zaskakujący. W celu poprawienia selektywności reakcji postanowiono zmienić zabezpieczającą grupę octanową na sterycznie rozbudowaną triizopropylsilylową.

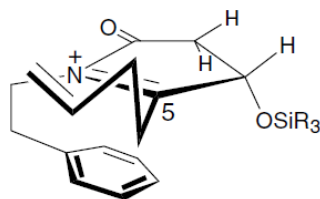
Na podstawie doniesień literaturowych autorzy doszli do wniosku, iż addycja związku Grignarda do sterycznie zatłoczonego O-sililowanego imidu może przebiegać z niską regioselektywnością, dlatego użycie go jako materiału wyjściowego byłoby nieatrakcyjne.⁵¹ W związku z tym drugorzędową grupę hydroksylową zabezpieczono w postaci eteru sililowego po etapie addycji związku Grignarda. Cyklizacja tak zabezpieczonego związku dała mieszaninę laktamów **96** z dobrą wydajnością i umiarkowaną stereoselektywnością >9:1 (Schemat 2.21). Otrzymany wynik jednak ponownie zaskoczył autorów, kiedy okazało się, że główny diastereoizomer ma przeciwną konfigurację do tej, jaką posiadał diastereoizomer **95**. Zatem atak pierścienia aromatycznego musiał nastąpić od strony *syn* w stosunku do grupy O-sililowej, a nie *anti* jak w przypadku octanu.



Schemat 2.21

Ten nieoczekiwany efekt *syn* addycji nie był wcześniej obserwowany w reakcjach cyklizacji dla podobnych struktur, ani w żadnych układach, w których czynnikiem nukleofilowym był pierścień aromatyczny.

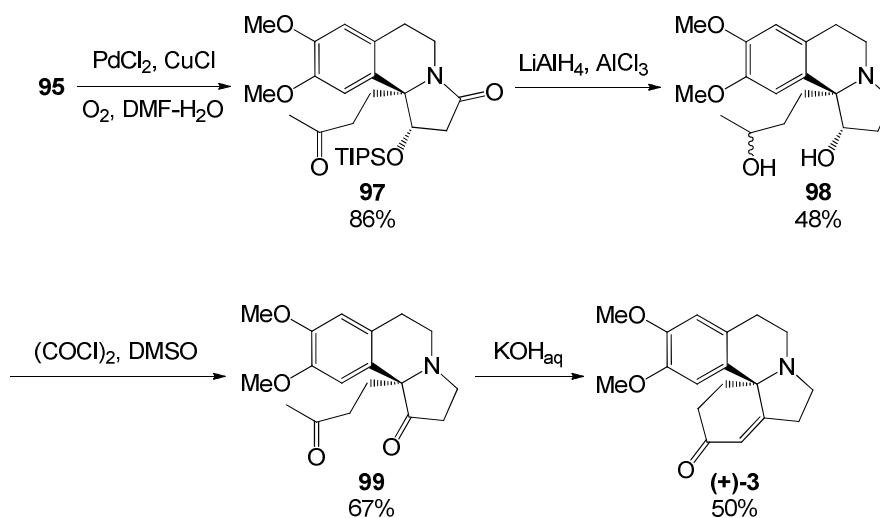
Wg autorów najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie selektywnego tworzenia się laktamu **96** oparte jest na zmianie konformacyjnej podstawnika przy atomie węgla C-5 jak to przedstawiono na Rysunku 2.5. Wyjaśnienie podobnego zjawiska proponowane było przez Pilli'ego w reakcjach pokrewnych regioizomerycznych laktamów.⁵²



Rysunek 2.5

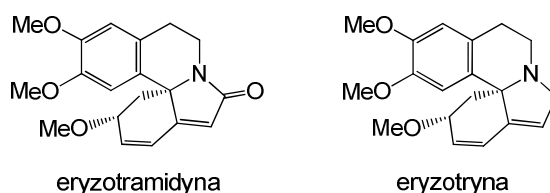
Analiza modeli molekularnych wykazała, że ułożenie konformacyjne przejściowego kationu *N*-acyliminiowego przedstawione na rysunku 2.5 jest najbardziej uprzywilejowane. Sterycznie zatłoczona grupa triizopropylsilylowa ($R=iPr$) powoduje wypychanie podstawnika butenylowego nad płaszczyznę pierścienia laktamowego, co w efekcie skutkuje atakiem pierścienia aromatycznego od strony podstawnika silylowego.

W wyniku utleniania Wackera diastereoizomeru **95** otrzymano ketolaktam **97**, który zredukowano wodorkiem glinu do diolu **98** (Schemat 2.22). Związek ten był już wcześniej otrzymany przez Wassermana i Amiciego w syntezie racemicznego 3-demetoksyerytrydynonu.⁴⁵



Schemat 2.22

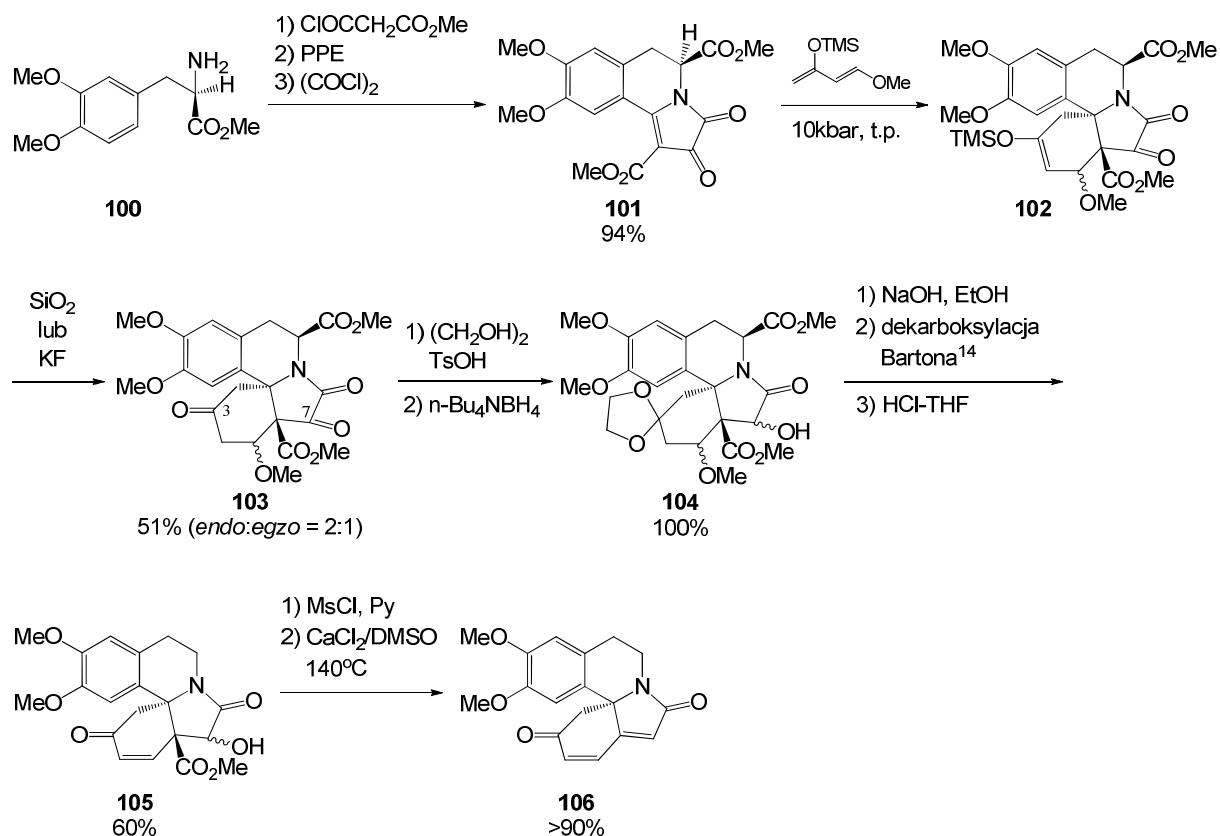
2.4.2. Eryzotramidyna i eryzotryna



Alkaloidy te charakteryzują się bardziej złożoną budową w porównaniu z 3-demetoksyerytratydynonem, gdyż zawierają dodatkowo drugie centrum asymetrii zlokalizowane na atomie węgla C-3. Z tego względu synteza tych związków, podobnie jak większości alkaloidów *Erythrina*, jest trudniejsza i bardziej problematyczna.

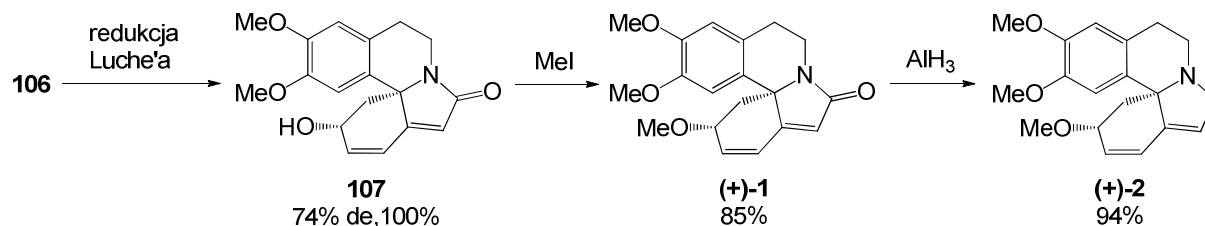
Pierwsza totalna synteza naturalnie występującej (+)-eryzotramidyny **1** oraz (+)-eryzotryny **2** dokonana została przez Tsudę wraz ze współpracownikami w 1993 roku.⁵³ Kluczowym etapem syntezy była wysokociśnieniowa asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera dienu Danishefsky'ego z odpowiednią piroloizochinoliną otrzymaną z pochodnej *L*-DOPA. W wyniku sprzęgania metylowego estru (*S*)-(+)-3,4-dimetoksyfenyloalaniny⁵⁴ **100** z chloroformylooctanem metylu otrzymano amid, który poddano cyklizacji Bischlera-Napieralskiego, a następnie reakcji z chlorkiem oksalilu. W rezultacie otrzymano piroloizochinolinę **101** z bardzo dobrą wydajnością 94% (Schemat 2.23). W wyniku reakcji **101** z 1-metoksy-3-trimetylosililoksybutadienem przeprowadzonej pod ciśnieniem 10kbar i następnie poddanej działaniu SiO₂ lub KF otrzymano pożądany addukt **103**, który powstał z wydajnością 51%. Na podstawie sygnałów z widma ¹H NMR stwierdzono, że stanowił on mieszaninę izomerów *endo* oraz *egzo* w proporcji 2:1.

Grupę karbonylową przy atomie C-3 zabezpieczono w postaci acetalu, a drugą przy C-7 zredukowano. Uzyskaną w ten sposób mieszaninę izomerycznych alkoholi **104** poddano sekwencji reakcji: alkalicznej hydrolizy, dekarboksylacji Bartona³⁶ oraz hydrolizy w środowisku kwasowym, otrzymując mieszaninę enonów **105** z łączną wydajnością 60%. Związki te rozdzielono chromatograficznie uzyskując izomery 7 α -OH oraz 7 β -OH. Każdy z wyizolowanych epimerów osobno poddano mesylowaniu, a następnie dekarbonylometoksylacji,⁵⁵ otrzymując w rezultacie ten sam dienon **106**.



Schemat 2.23

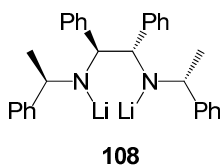
W wyniku redukcji Luche'a²⁹ dienonu **106** otrzymano alkohol **107**, którego nadmiar diastereoizomeryczny wyniósł 74%. Finalnym krokiem było metylowanie alkoholu prowadzące do (+)-eryzotramidyny **1** z wydajnością 85%. Redukcja **1** wodorkiem glinu prowadziła do powstania kolejnego alkaloidu *Erythrina*, (+)-eryzotryny **2** (Schemat 2.24).



Schemat 2.24

Kolejna asymetryczna synteza (+)-eryzotramidyny opracowana została przez Simpkinsa wraz ze współpracownikami dopiero w 2005 roku.⁵⁶ W analogii do prac Lete⁵⁷ autorzy wykorzystali imid kwasu maleinowego **109**, w którym wiązanie podwójne zostało zamaskowane w reakcji Dielsa-Aldera w postaci termicznie

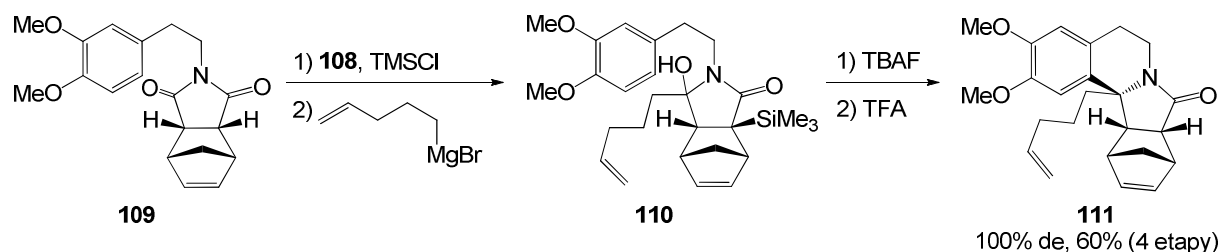
labilnego cykloadduktu z cyklopentadienem. W porównaniu do prac Lete, autorzy zastosowali w niej nowatorskie podejście do syntezy układów erytrinianowych, wykorzystując wcześniej opracowany proces desymetryzacji imidów⁵⁸ przy użyciu chiralnej zasady **108** (Rysunek 2.6).⁵⁹



Rysunek 2.6

Imid **109** poddano deprotonowaniu chiralną zasadą **108** a następnie w reakcji z chlorkiem trimetylosililowym otrzymano C-sililowany produkt z dobrą wydajnością (82%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (92-94% ee). Addycja bromku pent-4-enylmagnezowego zachodziła z pełną regioselektywnością do grupy karbonylowej bardziej oddalonej od podstawnika sililowego dając pochodną **110** z dobrą wydajnością. Desililowanie fluorkiem tetrabutylamoniowym i następcza cyklizacja *N*-acyliminiowa prowadziły z bardzo dobrą wydajnością do związku **111** jako pojedynczego diastereomeru (Schemat 2.25).

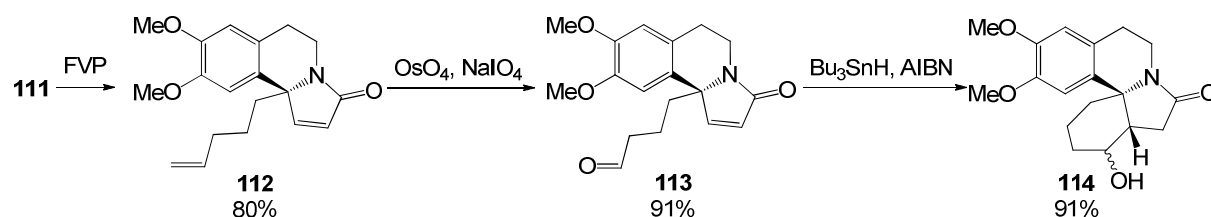
W trakcie cyklizacji nie zachodziła reakcja kationu *N*-acyliminiowego z alkenyłowym łańcuchem bocznym, co niekiedy jest obserwowane.⁶⁰



Schemat 2.25

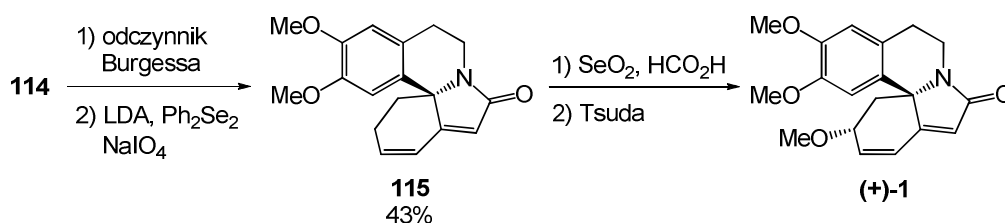
Szybka piroliza próżniowa (FVP) związku **111** prowadziła z dobrą wydajnością do laktamu **112** (Schemat 2.26). Oksydacyjne rozcięcie podwójnego wiązania w łańcuchu bocznym nadjodanem sodu katalizowane czterotlenkiem osmu dało aldehyd **113** z wydajnością 91%.⁶¹ Dysponując aldehydem autorzy mieli kilka możliwości otrzymania 6-członowego pierścienia A szkieletu erytrinianowego, spośród których wybrali reduktywną cyklizację w warunkach wolnorodnikowych. Ekspozycja **113** na wodorek tributylcynowy w warunkach opisanych przez Mullera i

współpracowników efektywnie prowadziła do hydroksylaktamu **114** jako mieszaniny diastereoizomerów (~3:1) na nowo utworzonym centrum karbinolowym.⁶² Wcześniej mieszaninę takich epimerycznych alkoholi w formie racemicznej otrzymał Mondon.⁶³



Schemat 2.26

Przekształcenia mieszaniny alkoholi do dienolaktamu **115** dokonano na drodze: regioselektywnej dehydratacji odczynnikiem Burgessa⁶⁴ oraz odwodornienia z zastosowaniem klasycznej chemii selenu. Związek **115** został wcześniej opisany przez Padwę w pracy poświęconej syntezie eryzotramidyny w formie racemicznej.⁶⁵ Utlenienie w pozycji allilowej ditlenkiem selenu prowadziło do alkoholu **107** (21%, 79% uwzględniając regenerację **115**), który następnie poddano metylowaniu w warunkach opisanych przez Tsudę⁵³ otrzymując (+)-eryzotramidynę **1** (Schemat 2.27).

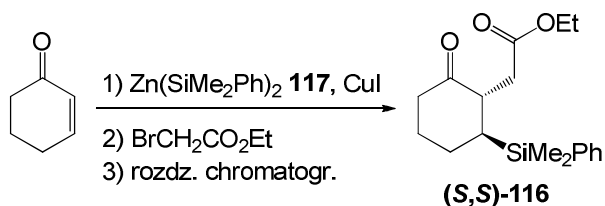


Schemat 2.27

W 2009 roku ukazała się praca Tietze i współpracowników dotycząca formalnej syntezy (+)-eryzotramidyny.⁶⁶ W procesie domino składającym się z amidowania, spirocyklizacji, tworzenia jonu iminiowego oraz substytucji fenetyloaminy **30** z ketoestrem **116** otrzymano szkielet erytrinianowy, który łatwo można przekształcić do związku **114**, a dalej do naturalnego alkaloidu.

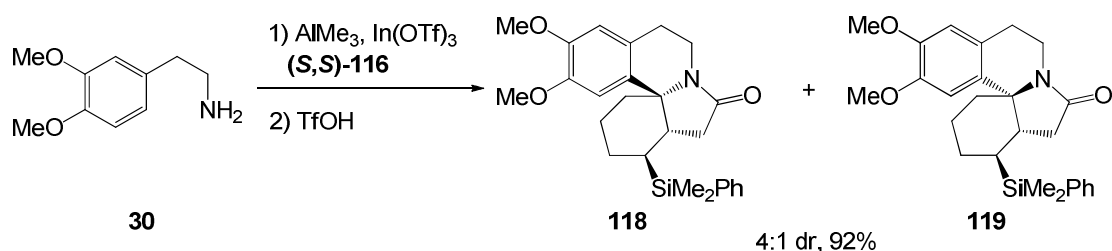
Kluczowy dla syntezy substrat **116** otrzymano na drodze sprzężonej addycji bis(triorganosililo)cynku **117**⁶⁷ do cykloheksenonu (Schemat 2.28). Wygenerowany *in situ* enolan w reakcji z bromooctanem etylu prowadził do powstania ketoestru **116** z wydajnością 96% w postaci pojedynczego diastereomeru o konfiguracji 2,3-trans.

Przy pomocy kolumny z chiralną fazą stałą enancjomery rozdzielono otrzymując (*S,S*)-**116** i (*R,R*)-**116** o czystości optycznej $\geq 99\%$.



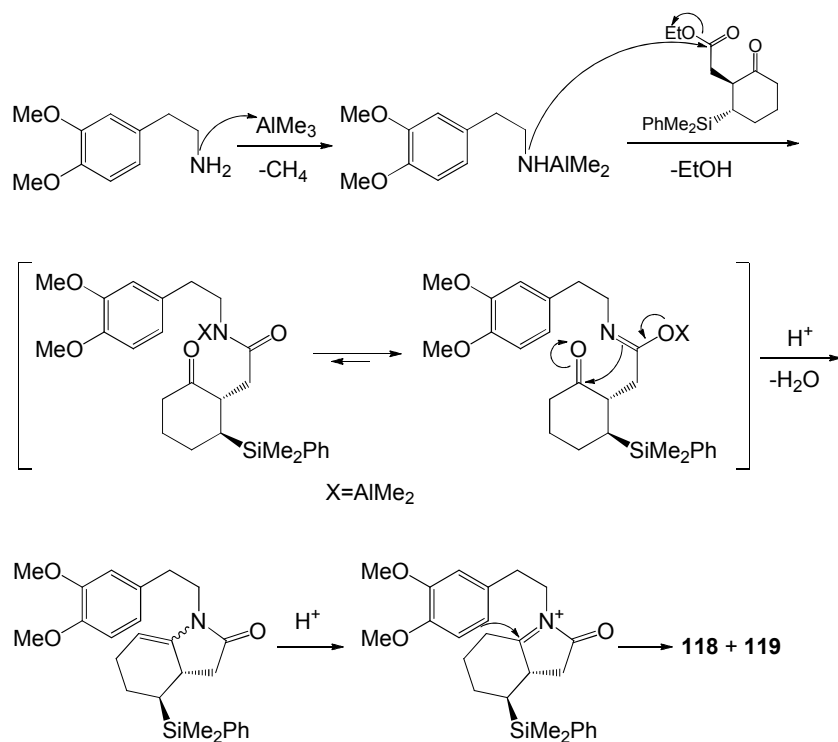
Schemat 2.28

Izomer (**S,S**)-**116** poddano reakcji z aminą **30** w obecności trimetyloglinu oraz tryflanu indu, a następnie katalizowanej kwasem tryflowym cyklizacji *N*-acyliminiowej otrzymując mieszaninę diastereomerów **118** i **119** (w proporcji 4:1) z wydajnością 92% (Schemat 2.29). Izomery następnie rozdzielono chromatograficznie.



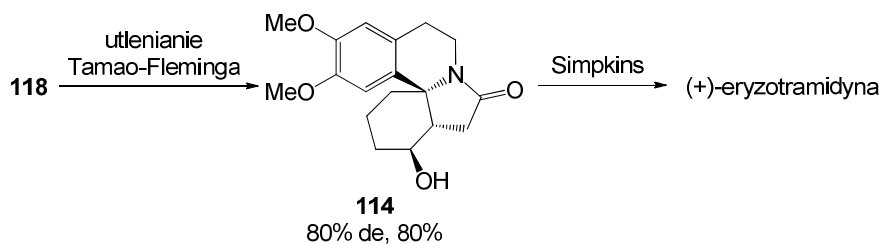
Schemat 2.29

Proponowany przez autorów mechanizm tego procesu polega na utworzeniu się metalamidu w reakcji aminy **30** z AlMe_3 , który następnie atakuje funkcję estrową prowadząc do azaenolanu. Cyklizacja enolanu prowadzi do powstania dwóch izomerycznych enamin, które w wyniku protonowania tworzą jon iminiowy. Reakcję kończy spontaniczna cyklizacja do szkieletu erytrinianowego (Schemat 2.30).



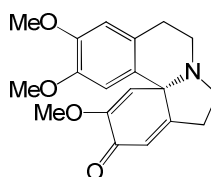
Schemat 2.30

Ostatnim etapem formalnej syntezy (+)-eryzotramidyny **1** było przekształcenie związku **118** do znanego alkoholu **114** w wyniku utleniania Tamao-Fleminga z wydajnością 80% oraz nadmiarem diastereomerycznym wynoszącym 80% (Schemat 2.31).



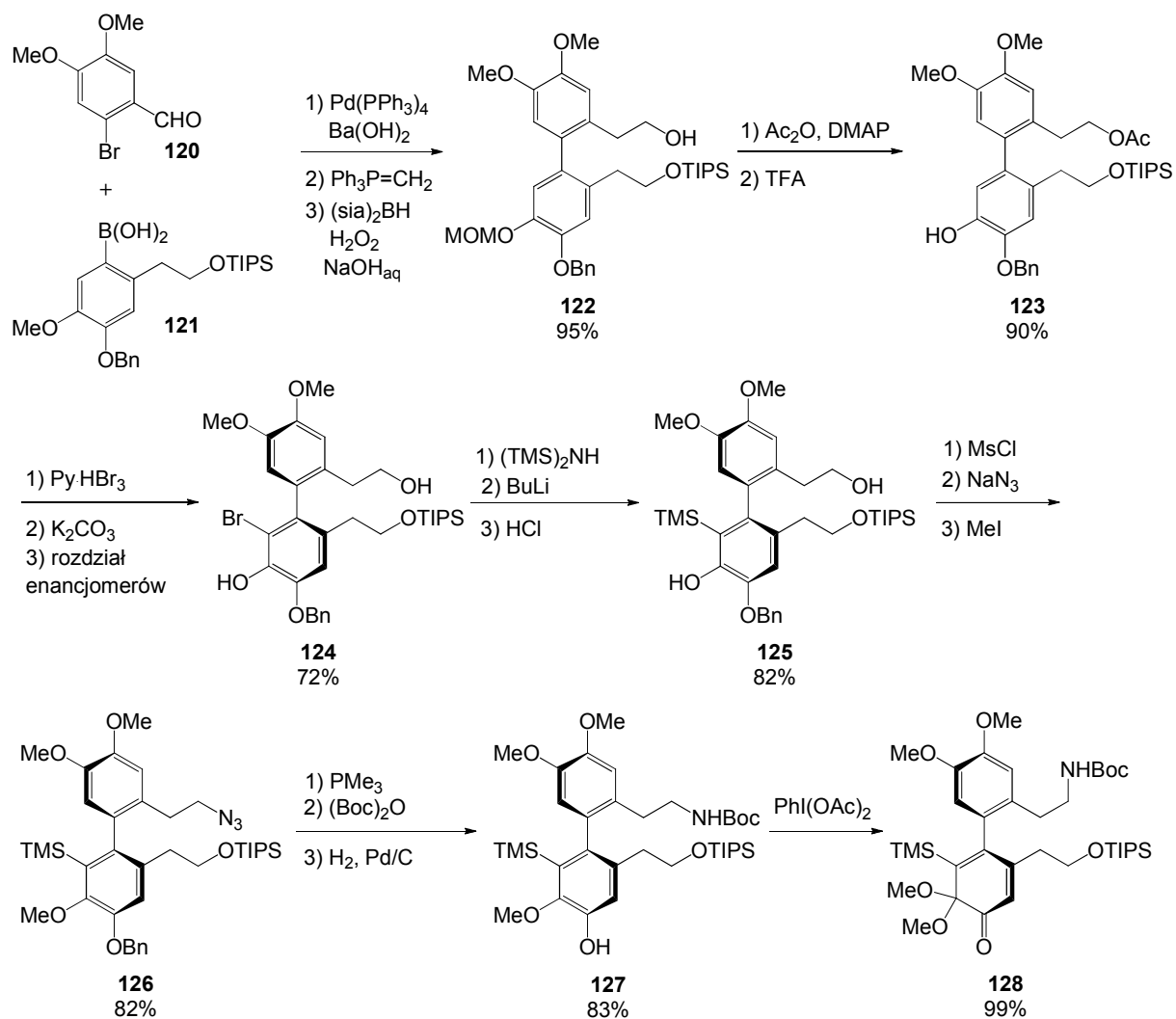
Schemat 2.31

2.4.3. O-metyloeryzodienon



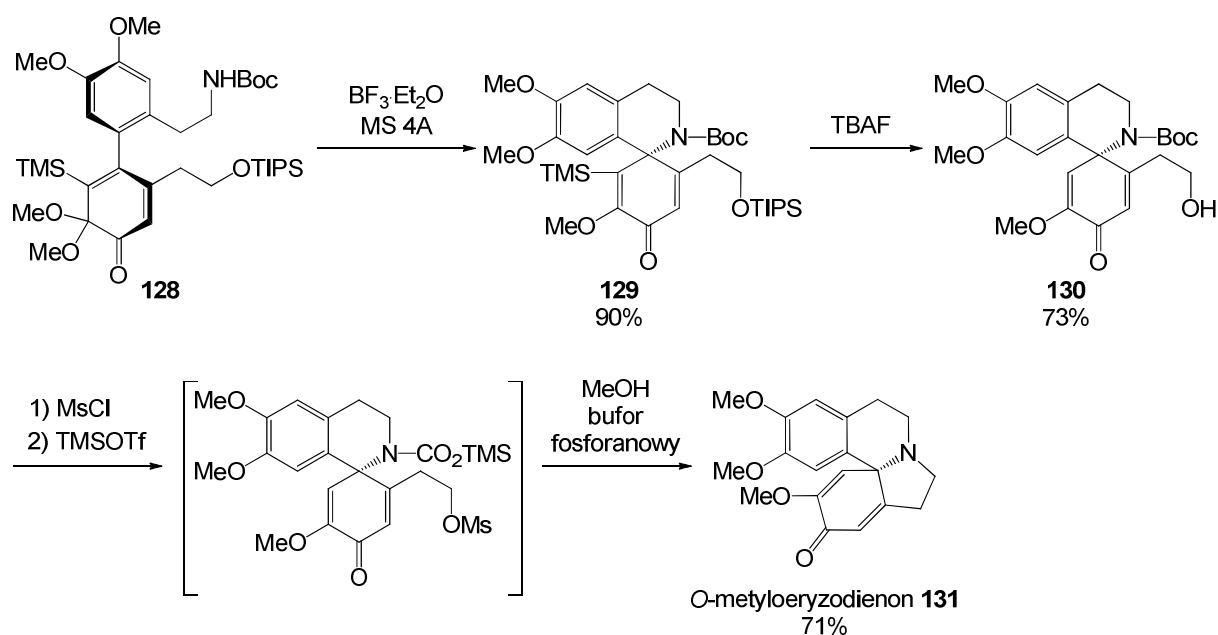
W 2004 roku ukazały się dwie publikacje Yasui i współpracowników opisujące syntezę O-metyloeryzodienonu **131**, zarówno racematu,^{68a} jak i w postaci enancjomerycznie czystej.^{68b} Strategia syntezy opierała się na wykorzystaniu pochodnych bifenylowych jako bloków budulcowych. Jednym z kluczowych etapów syntezy była katalizowana kwasem Lewisa spirocyklizacja monoacetalu *orto*-chinonu otrzymanego ze związku bifenylowego. W wariacie enancjoselektywnym związek ten posiadał w pozycji *orto* dodatkowy podstawnik ograniczający swobodną rotację wokół osiowego wiązania C-C, co w konsekwencji umożliwiło powstanie pary atropoizomerów.

Wychodząc z bromku arylowego **120** i kwasu aryloboronowego **121** w wyniku sekwencji reakcji: sprzęgania Suzuki-Miyaura, olefinacji Wittiga oraz reakcji hydroborowania połączonej z utlenianiem otrzymuje się alkohol **122** (Schemat 2.32). Acetylowanie alkoholu oraz kwasowa hydroliza ugrupowania MOM prowadzą do związku **123** z wydajnością 90%. Bifenylową pochodną **123** poddano selektywnemu *orto*-bromowaniu kompleksem Py-HBr₃, a otrzymany bromek zhydrolizowano do enancjomerycznych dioli. Zahamowana rotacja wokół osiowego wiązania C-C spowodowana przez trzy podstawniki w pozycji *orto*, umożliwiła rozdział na kolumnie z chiralną fazą stałą powstałych atropoizomerów. Enancjomer **124** poddano kolejno: silylowaniu grup hydroksylowych, wymianie halogen-metal połączonej z migracją grupy trimetylosilylowej oraz kwasowej hydrolizie pozostałej grupy trimetylosilylowej. Wydzielony z łączną wydajnością 82% produkt **125** przekształcono następnie w fenol **127** w sześciu etapach obejmujących: mesylowanie alkoholu, podstawienie azydkiem, metylowanie fenolu, redukcja azydku, zabezpieczenie aminy i finalnie usunięcie zabezpieczającej fenol grupy benzylowej. Otrzymany związek utleniono do acetalu *orto*-chinonu **128** przy pomocy hiperwaleńnego związku jodu.⁶⁹ Optycznie czyste enancjomery **128** były stabilne i nie ulegały racemizacji w temperaturze pokojowej, jak również podczas przeprowadzonych transformacji.



Schemat 2.32

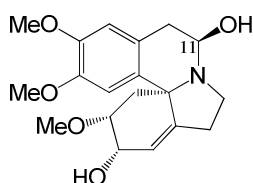
W wyniku katalizowanej kwasem Lewisa spirocyklizacji **128** otrzymano z wydajnością 90% spiroizochinolinę **129** (Schemat 2.33). Usunięcie grup siliowych fluorkiem tertabutyloamoniowym prowadziło do alkoholu **130**, który poddano mesyłowaniu. Odbezpieczenie funkcji aminowej zrealizowano w reakcji z trylfanem trimetylosililowym, a powstały karbaminian siliowy zhydrolizowano buforem fosforanowym w metanolu.⁷⁰ Zachodząca w tych warunkach spontaniczna cyklizacja pierścienia B erytrinianu dała O-metyloeryzdienon **131** z wydajnością 71% jako czysty enancjomer.



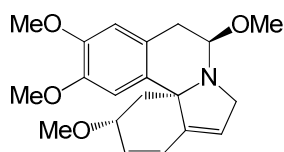
Schemat 2.33

Przedstawione wyniki wykazały, że chiralność osiową związku **124** można stereoselektywnie przenieść na chiralność czwartorzędowego centrum asymetrii w produkcie finalnym **131**. Otwiera to nowe możliwości efektywnego, a co najważniejsze enancjoselektywnego dostępu do alkaloidów *Erythrina*.

2.4.4. 11-Hydroksyerytrydyna



(+)-11-Hydroksyerytrydyna **132** reprezentuje mniejszą podgrupę alkaloidów *Erythrina*, posiadających dodatkową funkcję tlenową zlokalizowaną na atomie węgla C-11.⁷¹ Związek ten posiada aż cztery centra stereogeniczne co sprawia, że jego synteza jest bardziej skomplikowana w porównaniu z eryzotramidyną **1**, eryzotryną **2** czy 3-demetoksyerytrydynonem **3**. Do tej pory ukazała się zaledwie jedna praca opisująca syntezę pochodnej eryzotryny **2** z funkcją tlenową na węglu C-11 - eryzysteminy **133**, lecz w postaci racemicznej (Rysunek 2.7).⁷² Tego typu pochodne otrzymane zostały także metodami półsyntetycznymi ze związków naturalnych w wyniku utleniania metylenowego atomu węgla C-11.⁷³

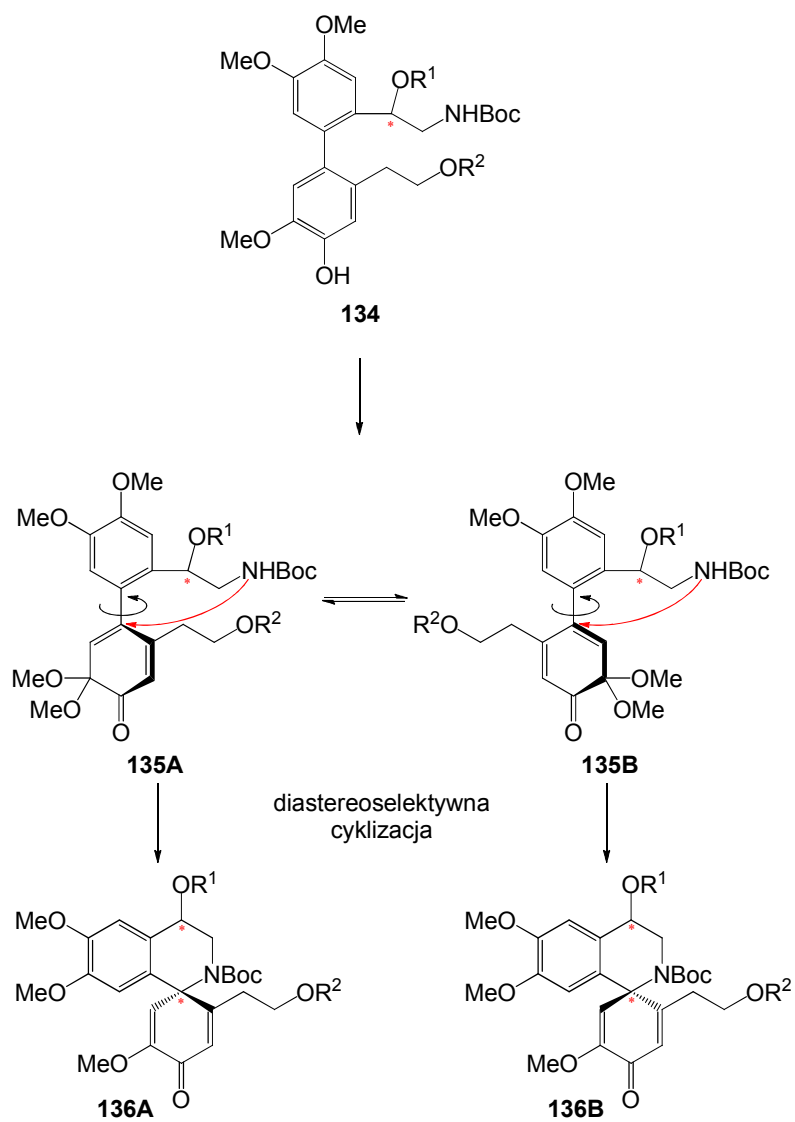
erytrystemina **133**

Rysunek 2.7

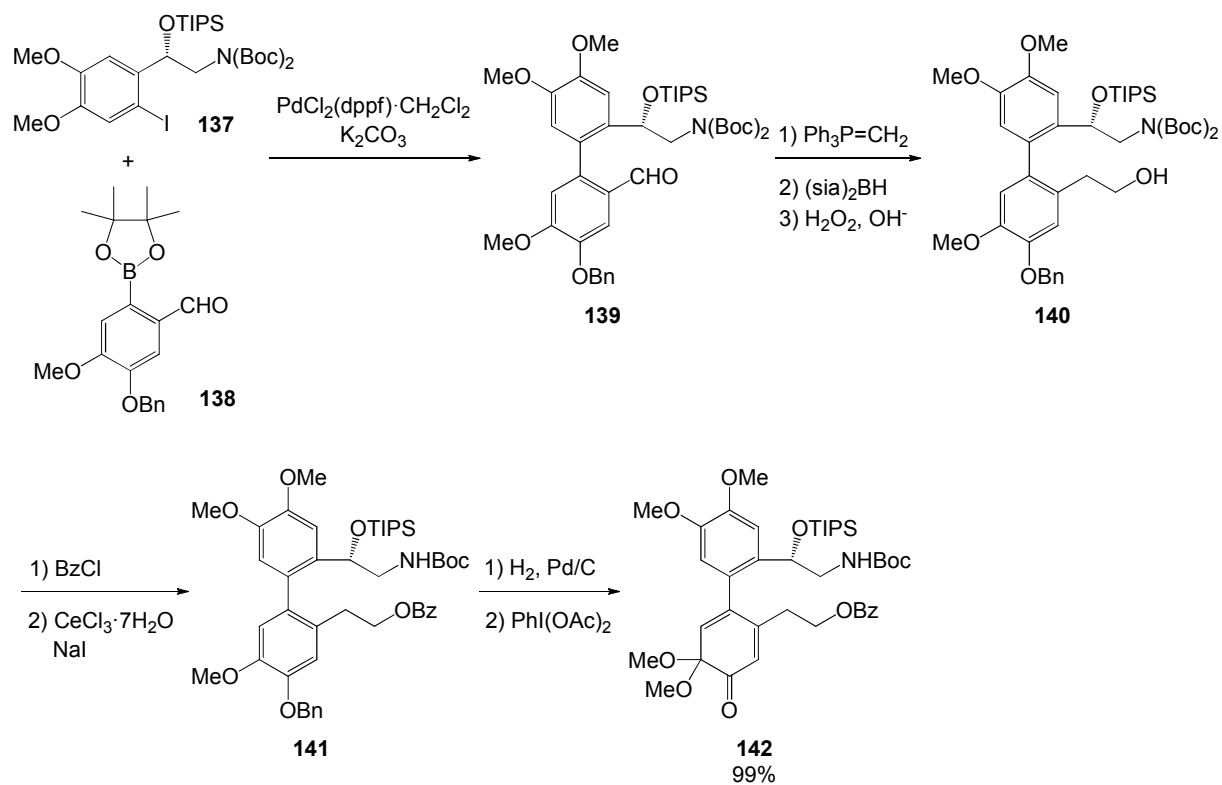
W kontynuacji badań Yasui⁶⁸ nad syntezą alkaloidów *Erythrina* z pochodnych bifenylowych, Onoda zamierzał przebadać wpływ centrum stereogenicznego w łańcuchu bocznym bifenyłu **134** na kierunek indukcji asymetrycznej podczas cyklizacji acetalu *orto*-chinonu **135**.⁷⁴ Ze względu na niewielką zawadę steryczną dwóch *orto*-podstawników, rotamery **135A** i **135B** ulegają szybkiej interkonwersji; jednakże w odpowiednich warunkach równowaga ta może być przesunięta na korzyść jednego z rotamerów prowadząc tym samym do diastereoselektywnej cyklizacji (Schemat 2.34).

W wyniku sprzęgania jodku arylowego **137** z estrem boronowym **138** (reakcja Suzuki-Miyaura) otrzymano z bardzo dobrą wydajnością produkt bifenyłowy **139** (Schemat 2.35).⁷⁵ Związek ten poddano sekwencji reakcji: olefinacji Wittiga, hydroborowania oraz utleniania w warunkach zasadowych otrzymując alkohol **140**. Po zabezpieczeniu grupy hydroksylowej w postaci benzoesu, usunięto kolejno jedną grupę Boc,⁷⁶ a następnie grupę benzyłową. Powstały w ten sposób fenol utleniono diacetoksyjodobenzenem otrzymując prawie ilościowo pożądaną acetal *orto*-chinonu **142**.

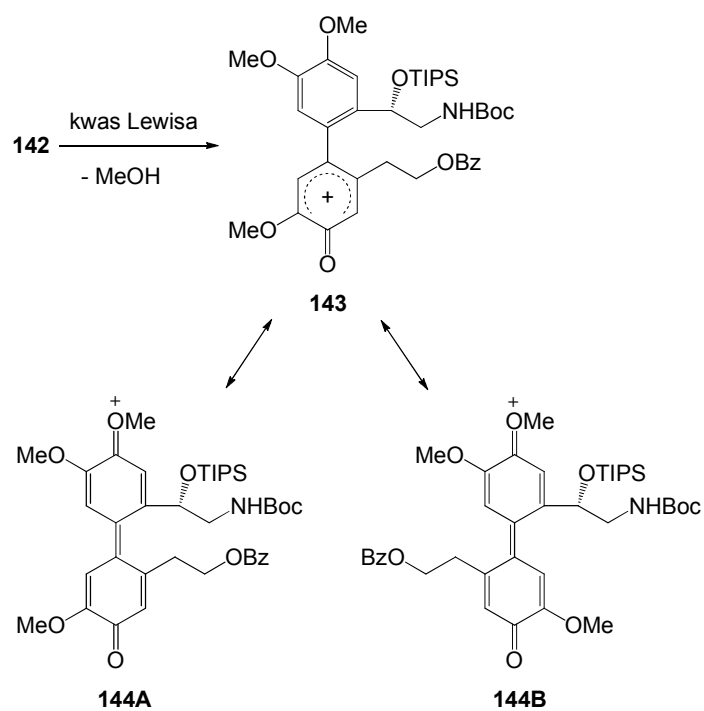
Analiza NMR wykazała, że oba rotamery **142** występują w proporcji ~1:1 i wolno przechodzą jeden w drugi. Nie ulegały one koalescencji nawet w 70°C, a dalsze ogrzewanie prowadziło do dekompozycji. Bariera rotacji na poziomie >18kcal/mol również nie pozwalała na ich rozdział. Pomimo tego autorzy postanowili poddać mieszaninę spirocyklizacji mając nadzieję, że powstające w stanie przejściowym kationy oksofenoniowe **143** dzięki udziałowi planarnego ułożenia układu aromatycznego spowodowanego przez rozciągnięty układ elektronów π będą faworyzować jeden ze stanów (**144A** lub **144B**) prowadząc do jednego z produktów w przewodzie (Schemat 2.36).



Schemat 2.34

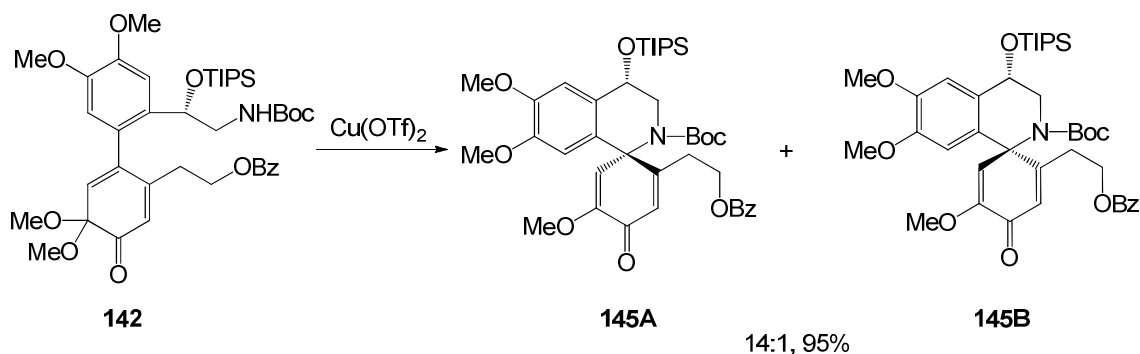


Schemat 2.35



Schemat 2.36

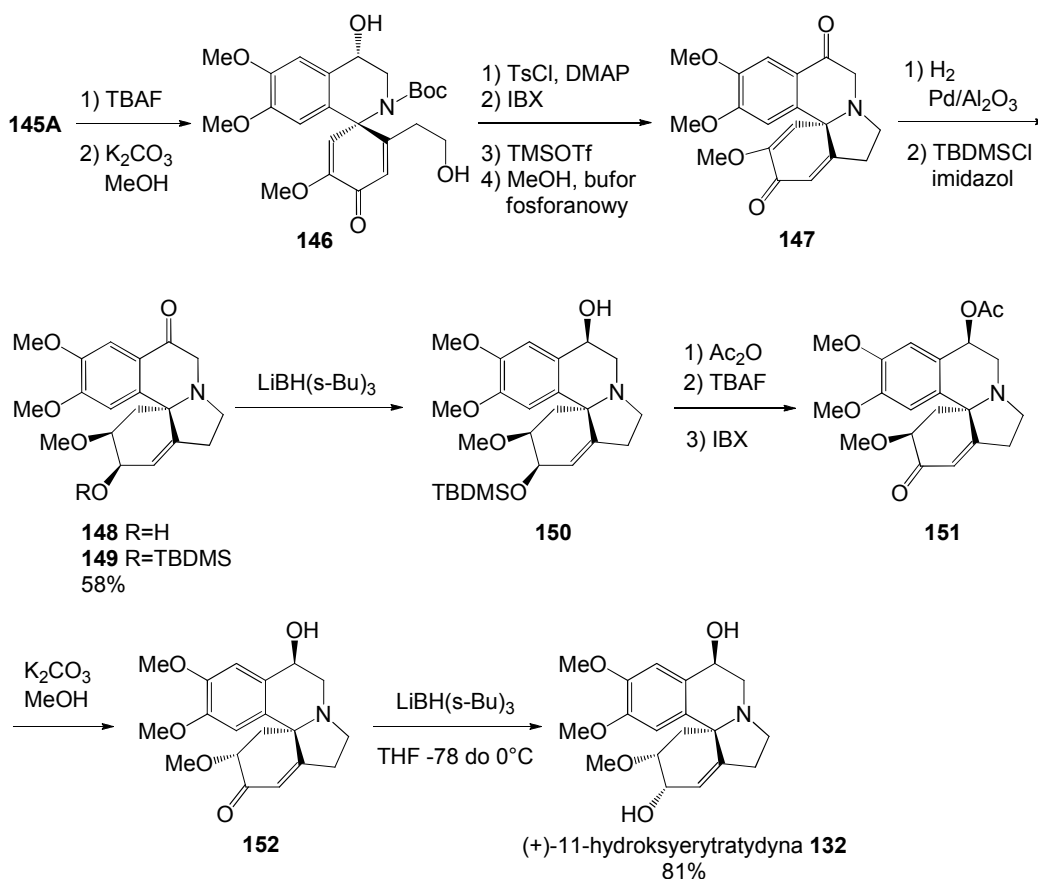
Spirocyclizacja katalizowana tryflanem miedzi(II) prowadziła do mieszaniny diastereomerów **145A** i **145B** z wydajnością 95% w proporcji 14:1 (Schemat 2.37). Analiza rentgenostrukturalna diolu **146** otrzymanego z **145A** w reakcji z fluorkiem tetrabutylamoniowym pokazała, że nowo powstałe spirocentrum ma konfigurację *S*, czyli taką jaką mają naturalne alkaloidy *Erythrina*.



Schemat 2.37

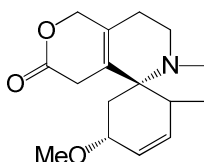
W celu utworzenia pierścienia B pierwszorzędową grupę OH w **146** poddano tosylowaniu, natomiast grupę drugorzędową utleniono kwasem 2-jodoksybenzoesowym (IBX).⁷⁷ Odbezpieczenie funkcji aminowej dokonano poprzez przekształcenie karbaminianu alkilowego w karbaminian silylowy, który pod wpływem buforu fosforanowego uległ hydrolizie. Zachodząca w tych warunkach spontaniczna cyklizacja pierścienia B prowadziła do tetracyklicznego związku **147**, który posiadał pełny szkielet erytrinianowy (Schemat 2.38).

Selektywna redukcja podwójnego wiązania C3-C4 powodowała również redukcję grupy karbonylowej przy C-2. Uzyskany alkohol **148** zabezpieczono w postaci eteru silylowego. Redukcja grupy karbonylowej przy C-11 w **149** za pomocą $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ dała 11 β -alkohol **150**, który przekształcono w keton **151** w wyniku acetylowania grupy hydroksylowej, usunięcia grupy TBDMS oraz utlenienia powstałego alkoholu. Pochodna **151** w reakcji z K_2CO_3 w metanolu uległa szybkiej epimeryzacji na węglu C-3 oraz jednoczesnej hydrolizie estru na węglu C-11 dając z 91% wydajnością alkohol **152**. Ostatnim etapem syntezy była stereoselektywna redukcja grupy karbonylowej na węglu C-2 za pomocą $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$, w wyniku której po raz pierwszy otrzymano naturalnie występującą (+)-11-hydroksyerytrydynę **132**.



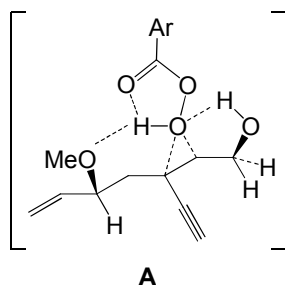
Schemat 2.38

2.4.5. β -Erytroidyna



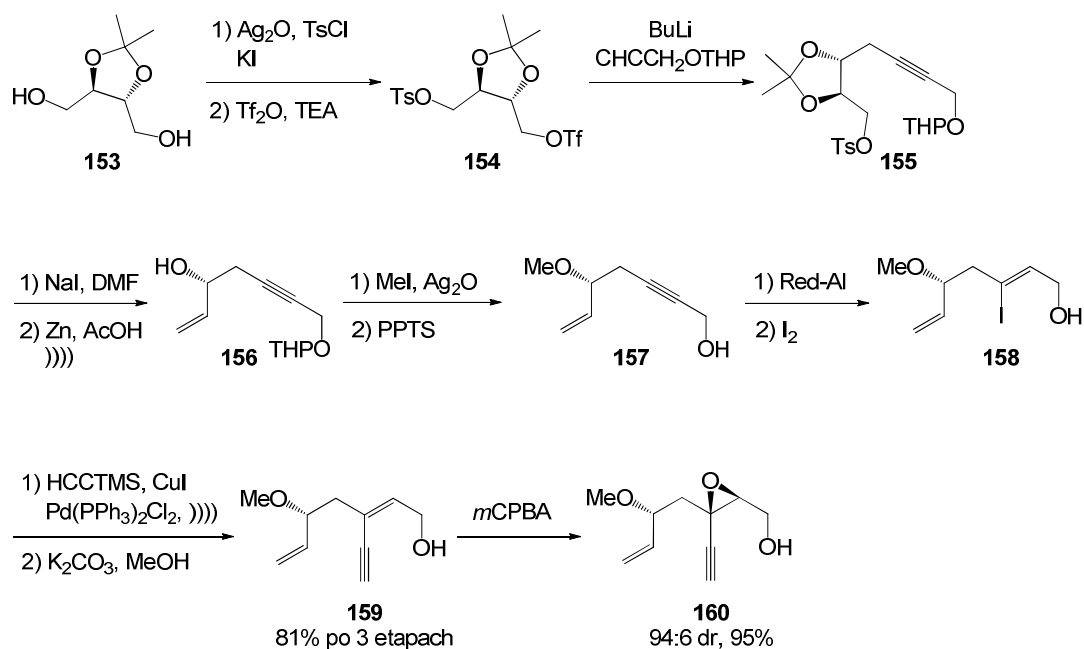
β -Erytroidyna jest przedstawicielem podgrupy alkaloidów *Erythrina*, zawierających w swojej strukturze nienasycony pierścień D, który stanowi nienasycony lakton. Pomimo wielu koncepcji syntezy alkaloidów z aromatycznym pierścieniem D, jak dotąd powstały zaledwie trzy prace opisujące syntezę związków z tej wąskiej grupy, przy czym tylko jedna prowadziła do związku optycznie czystego.^{14,16,17} Dotyczy ona syntezy naturalnie występującej (+)- β -erytroidyny, którą otrzymano wykorzystując opracowaną przez autorów metodologię konstrukcji szkieletu erytrinianowego na drodze metatezy odpowiednich dienynów.⁷⁸ Podobną metodologię opracował Mori ze współpracownikami dokonując syntezy erytokariny.⁷⁹

Zgodnie z procedurą Kotsuki,⁸⁰ tryflan **154** otrzymany z łatwo dostępnej 2,3-O-izopropylideno-D-treozy **153**, poddano działaniu litowej pochodnej eteru propargilowo-tetrahydropiranylowego otrzymując **155** (Schemat 2.39). Podstawienie grupy tosylowej przez jod w reakcji z jodkiem sodu oraz następcze reduktywne rozcięcie otrzymanej pochodnej prowadziło do alkoholu **156**. Alkohol ten poddano metylowaniu, a następnie odbezpieczeniu do alkoholu propargilowego **157**. W wyniku reakcji z Red-Al-em oraz jodem otrzymano stereo- oraz regioselektywnie Z-jodoalken **158**. Wprowadzenie funkcji acetylenowej uzyskano na drodze reakcji Sonogashiry z siliową pochodną acetyleny, a po desililowaniu otrzymano ilościowo alkohol Z-allilowy **159**. Epoksydowanie nadkwasem prowadziło do otrzymania związku **160**, który stanowił niepodzielną mieszaninę diastereomerów α oraz β (w proporcji odpowiednio 6:94). Obserwowany efekt autorzy tłumaczą na podstawie stanu przejściowego **A**, w którym podejście *m*CPBA jest ograniczone do strony β w wyniku tworzenia się wiązania wodorowego (Rysunek 2.8).

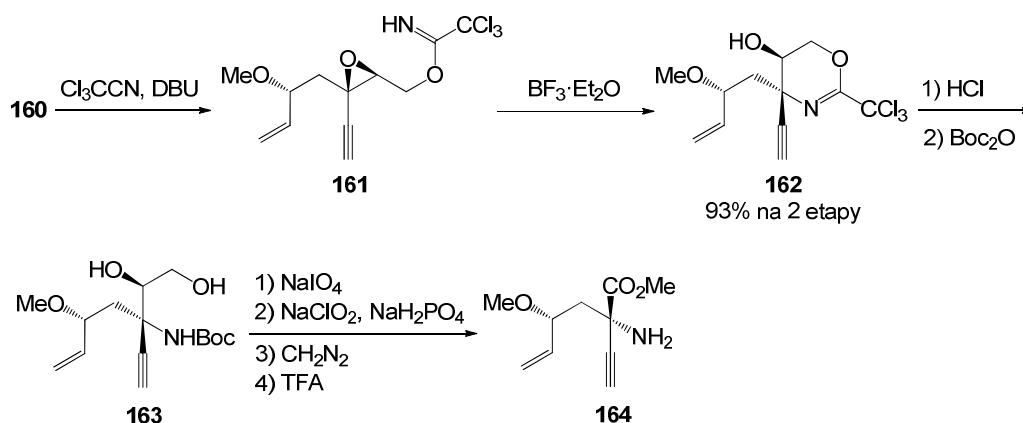


Rysunek 2.8

Alkohol **160** w reakcji z trichloro-acetonitrylem przekształcono w imidat **161**, który pod wpływem kwasu Lewisa uległ wewnątrzcząsteczkowej substytucji.⁸¹ Reakcja przebiegła selektywnie z całkowitą inwersją konfiguracji dając w rezultacie dihydrooksazynę **162** (Schemat 2.40). Kwasowa hydroliza **162** oraz zabezpieczenie funkcji aminowej dały ilościowo diol **163**. Związek ten przekształcono w aminoester **164** w czterech krokach: utlenianie nadjodanem, utlenianie Pinnicka,⁸² estryfikacja oraz odbezpieczenie grupy aminowej.



Schemat 2.39

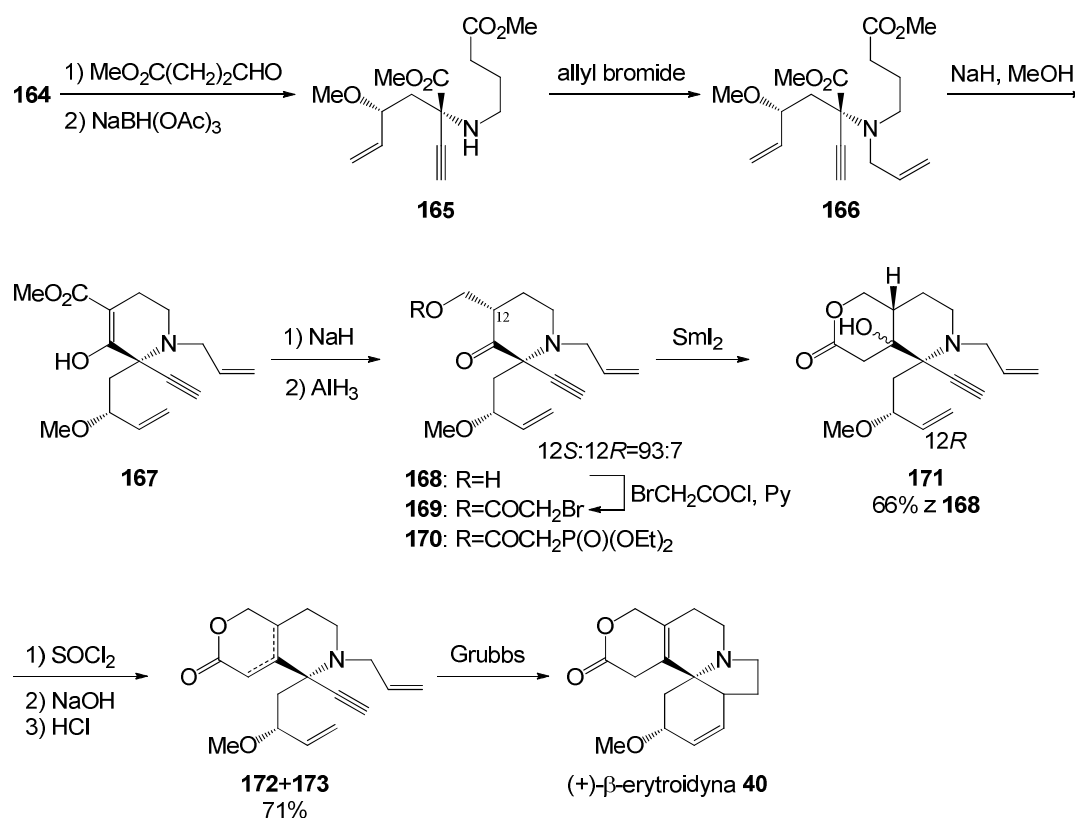


Schemat 2.40

W reakcji **164** z 3-formylopropionianem metylu otrzymano iminę, którą zredukowano triacetoksyborowodorkiem sodu do aminy **165**,⁸³ a tę poddano alkilowaniu bromkiem allilu do aminy **166** z dobrą wydajnością. Utworzenie pierścienia C w wyniku kondensacji Dieckmanna prowadziło do związku **167**, który występuje w formie enolowej. Jego transformacja w enolan połączona z redukcją *in situ* wodorkiem glinu dała mieszaninę aldolu **168** oraz jego C-12 epimeru w proporcji 93:7.

Próby skonstruowania pierścienia D na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hornera-Emmonsa⁸⁴ odpowiedniego fosfonianu **170** nie powiodły się, gdyż otrzymane produkty były inne niż się spodziewano. W związku z tym zmieniono

koncepcję i zastosowano wspomaganą przez jodek samaru(II) wewnątrzcząsteczkową reakcję Reformatskiego. W wyniku acylowania **168** chlorkiem bromoacetylu uzyskano bromooctan **169**, który poddano reakcji z SmI_2 prowadzącej do powstania mieszaniny epimerycznych laktonów **171** w proporcji 60:40 (Schemat 2.41). Po dehydratacji otrzymano nie dającą się rozdzielić mieszaninę α,β -nienasyconego laktonu **172** oraz β,γ -nienasyconego laktonu **173** w proporcji 74:26. Zmydlenie, a następnie zakwaszenie powstałej mieszaniny umożliwiło otrzymanie z wysoką selektywnością β,γ -laktonu w proporcji **172:173** = 6:94. Finalnym krokiem syntezy była równoczesna konstrukcja pierścieni A i B na drodze metatezy (RCM). Pod wpływem katalizatora Grubbsa pierwszej generacji uzyskano (+)- β -erytroidynę **40** z wydajnością 42%, przy czym zregenerowano sporą ilość laktonu **173** (31%). Zastosowanie katalizatora Grubbsa drugiej generacji dało (+)- β -erytroidynę z niższą wydajnością (30%).

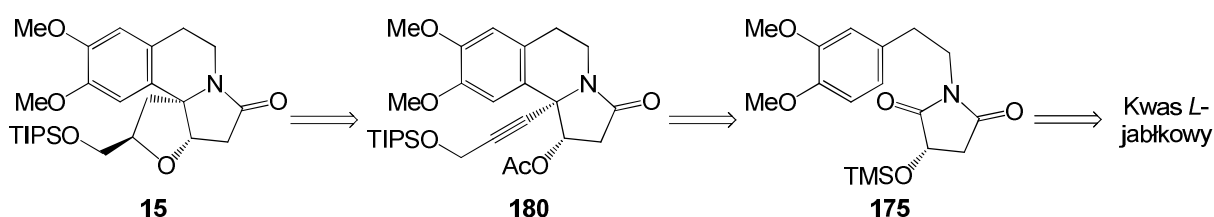


Schemat 2.41

3. Badania własne

3.1. Wprowadzenie

Na podstawie przeprowadzonej analizy retrosyntetycznej (+)-eryzotramidyny, (Schemat 1.2, str. 12) której fragment przedstawiony jest na schemacie 3.1, pierwszym zadaniem jakie sobie postawiłem było otrzymanie kluczowego związku **15**. Pochodna **15** posiada dwa centra stereogeniczne na atomach C-3 i C-5 o odpowiedniej konfiguracji umożliwiające otrzymanie alkaloidu w naturalnej formie. W analogii do prowadzonych aktualnie w zespole badań nad syntezą nienaturalnej (–)-eryzotramidyny z kwasu (*L*)-winowego, związek **15** mogłem otrzymać z kwasu (*D*)-winowego. Jednak biorąc pod uwagę efektywność planowanej syntezy i element nowości, jako materiał wyjściowy wybrałem tani, handlowo dostępny kwas (*L*)-jabłkowy. Założyłem, że zgodnie z opracowaną w naszym zespole metodologią⁴ przedstawioną skrótowo na schemacie 1.1 wychodząc z kwasu (*L*)-jabłkowego poprzez imid **175** i piroloizocinolinę **180** otrzymam tetrahydrofuranylową pochodną **15** (Schemat 3.1). Dalsze przekształcenia kluczowego związku **15** do (+)-eryzotramidyny, jak zaproponowałem na schemacie 1.2, mogły być prowadzone dwiema różnymi drogami. Zamierzałem sprawdzić w praktyce obie ścieżki syntetyczne w celu znalezienia optymalnej.



Schemat 3.1

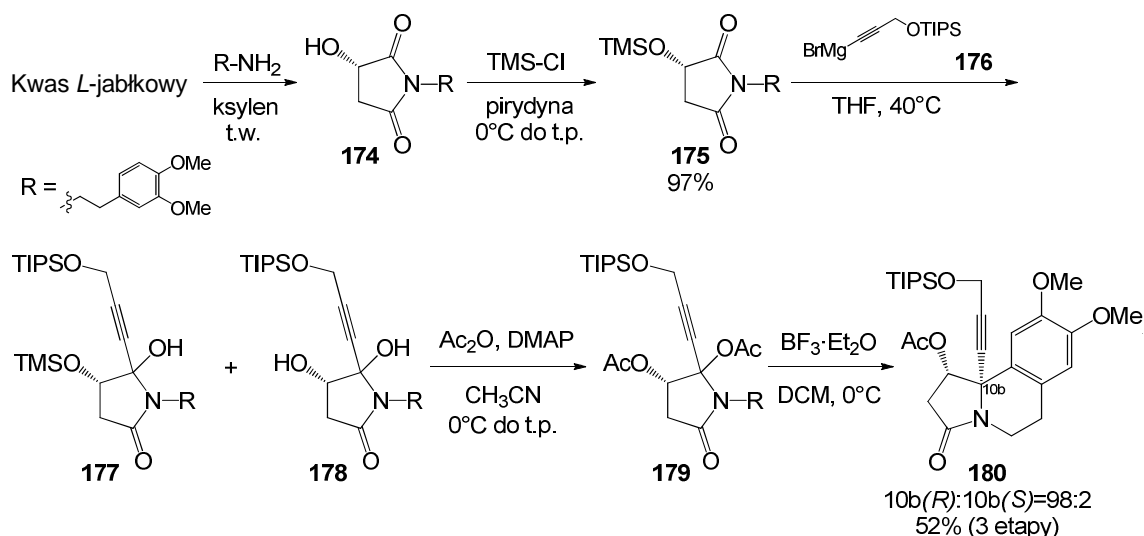
3.2. Synteza kluczowego związku **15** z kwasu (*L*)-jabłkowego.

Syntezę rozpocząłem od przygotowania imidu **174**. W tym celu kwas (*L*)-jabłkowy poddałem kondensacji z 3,4-dimetyloxyfenyloetyloaminą wg procedury opisaną przez Parka i współpracowników (Schemat 3.2).⁴² Krystalizacja z etanolu dała związek **174** z wydajnością 60%. W kolejnym etapie grupę hydroksylową imidu zabezpieczyłem w postaci eteru silylowego w reakcji z chlorkiem trimetylosilylowym.

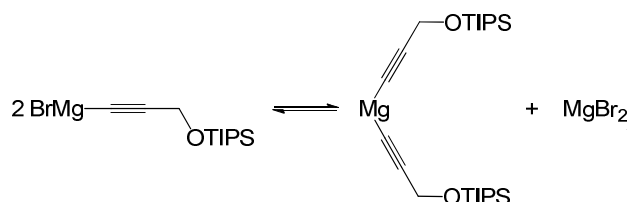
Powstały produkt oczyściłem w wyniku destylacji próżniowej "bulb to bulb" otrzymując z wydajnością 97% silylowany imid **175**. Imid ten poddałem reakcji ze związkiem magnezoorganicznym **176** zgodnie z opracowaną w zespole procedurą stosowaną z powodzeniem dla O-silylowanego imidu otrzymanego z kwasu winowego. W przypadku propynyłowej pochodnej **176**, otrzymanej z silylowanego alkoholu propargilowego⁸⁵ napotkałem istotne trudności. Podczas wkraplania roztworu związku magnezoorganicznego **176** (~1M/THF), jeśli temperatura roztworu spadała poniżej ok. 40°C, następowała krystalizacja związku, lub też alternatywnie na skutek równowagi Schlenka⁸⁶ wytrącał się bromek magnezu, co uniemożliwiało dalsze wkraplanie (Schemat 3.3). W celu uniknięcia wypadania osadu podczas wkraplania, roztwór należało lekko podgrzewać, lub też użyć znacznie bardziej rozcieńczonego roztworu. W drugim przypadku reakcja biegła znacznie wolniej i z niższą wydajnością. Zmiana rozpuszczalnika na eter dietylowy, w którym związki Grignarda na ogół są lepiej rozpuszczalne, nie rozwiązała problemu z wypadaniem osadu. W związku z tymi trudnościami, zmodyfikowałem oryginalną procedurę: do roztworu **176** w temperaturze 40°C, wkraplałem ochłodzony do ok. 0°C roztwór imidu **175**. Reakcja przebiegała w krótkim czasie (<1 h, kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej) dając po przerobieniu wodnym mieszaninę hydroksylaktamów **177** i **178**. Analiza widma NMR surowej mieszaniny wykazała, że związki te powstały w proporcji ok. 1: 1.

Etery trimetylosilylowe są stosunkowo odporne na działanie związków magnezoorganicznych, natomiast łatwo ulegają hydrolizie w obecności wody⁸⁷ i/lub kwasu,⁸⁸ co prawdopodobnie było przyczyną powstawania związku **178**.

Na podstawie wcześniejszych prac prowadzonych w naszym zespole zauważono, że cyklizacja pokrewnych hydroksylaktamów otrzymanych z kwasu winowego przebiegająca poprzez kation *N*-acyliminiowy zachodzi z niską wydajnością rzędu kilku, kilkunastu %.^{4a} Prawdopodobnie związki te szybciej ulegają rozkładowi niż procesowi tworzenia pierścienia. Etapem limitującym szybkość reakcji zachodzącej poprzez kation *N*-acyliminiowy jest szybkość tworzenia się kationu.⁸⁹ W celu zwiększenia szybkości tego etapu, hemiaminalową grupę hydroksylową należy przekształcić w lepszą grupę opuszczającą np. acetoksyłową.



Schemat 3.2



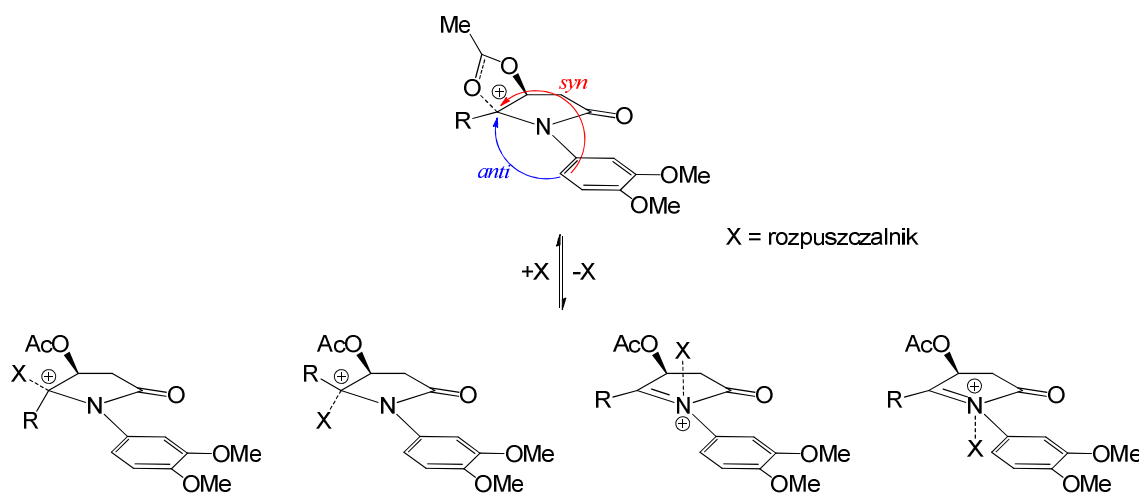
Schemat 3.3

Surową mieszaninę hydroksylaktamów, zgodnie z opracowaną w zespole procedurą,⁹⁰ poddałem acetylowaniu bezwodnikiem octowym w obecności DMAP-u w roztworze acetonitrylu. W tych warunkach nastąpiło acetylowanie drugo- i trzeciorzędowej grupy hydroksylowej, a także wymiana grupy trimetylosililowej na grupę acetylową.⁹¹ W wyniku tych przemian otrzymałem dioctan **179**. Ze względu na niską trwałość termiczną oraz chemiczną tego związku do następnego etapu użyłem surowy produkt.^{4a}

W celu uzyskania piroloizochinoliny **180** z wysoką stereoselektywnością, cyklizację przeprowadziłem wg procedury opracowanej dla pochodnych z kwasu (*L*)-winowego.^{4b} reakcję prowadziłem w CH_2Cl_2 w temperaturze 0°C , w obecności 4 ekw. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. W tych warunkach atak pierścienia aromatycznego następuje preferencyjnie *anti* w stosunku do sąsiadującej grupy octanowej stabilizującej kation *N*-acyliminiowy. Równie istotny wpływ na stereoselektywność odgrywa w tych reakcjach stężenie roztworu: im jest ono mniejsze tym więcej powstaje produktu *anti*-addycji.^{4b} Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż uwalniany w trakcie cyklizacji

kwasy octowe kompleksuje kation w konkurencji do sąsiadującej grupy octanowej, powodując spadek selektywności *anti*-addycji (Schemat 3.4). Kompleksowanie tego typu jest reakcją drugiego rzędu, której szybkość zależy od stężenia reagentów. Oznacza to, iż rozcieńczanie roztworu nie zmienia szybkości cyklizacji, lecz spowalnia proces kompleksowania kationu przez kwas octowy i w konsekwencji prowadzi do zwiększenia produktu addycji *anti*. W porównaniu z oryginalną procedurą cyklizację **179** przeprowadziłem w bardziej rozcieńczonym roztworze (0,033 M zamiast 0,05 M). Reakcja przebiegała szybko, już po kilku minutach nie obserwowałem obecności substratu w mieszaninie reakcyjnej (kontrola TLC). W rezultacie uzyskałem mieszaninę nie dających się rozdzielić chromatograficznie, lub poprzez krystalizację diastereoizomerycznych piroloizochinolin **180** z łączną wydajnością 52% (liczoną na 3 etapy). Na podstawie analizy widma ^1H NMR określiłem stosunek powstałych epimerów, który wyniósł 98:2.

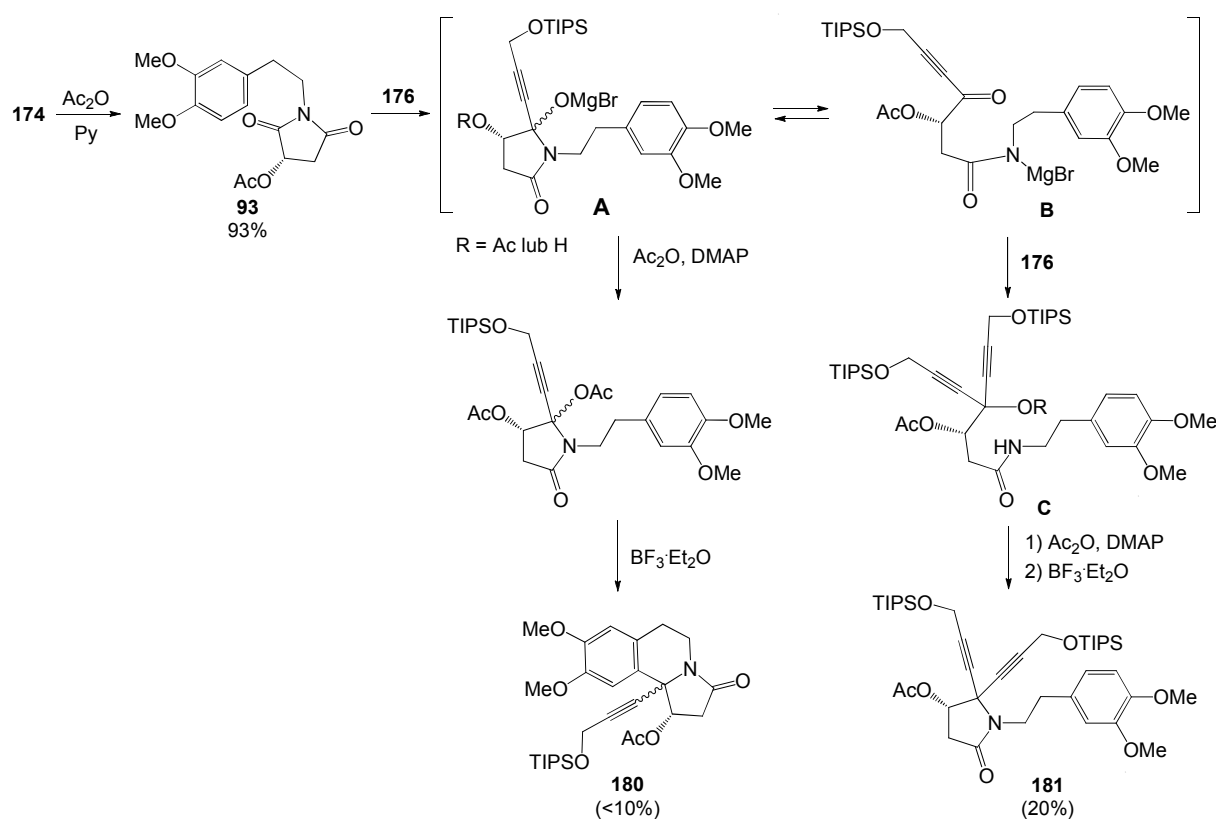
W przypadku pokrewnej piroloizochinoliny otrzymanej z kwasu (*L*)-winowego, głównym produktem był diastereomer 10b(S). Zmiana materiału wyjściowego na kwas (*L*)-jabłkowy powinna zatem prowadzić analogicznie do epimeru 10b(R). Zostało to potwierdzone w dalszej części syntezy (+)-eryzotramidyny (Schemat 3.7).



Schemat 3.4

Piroloizochinolinę **180** otrzymałem z dobrą wydajnością (52% liczoną na trzy etapy) i wysoką stereoselektywnością (96% de). Niemniej jednak, na podstawie prac Simpkinsa,⁴⁴ który opisał syntezę strukturalnie zbliżonych związków z acetoksyłowej pochodnej **93**, postanowiłem sprawdzić, czy stosując ten związek jako materiał wyjściowy do syntezy można otrzymać związek **180** z lepszą wydajnością i/lub

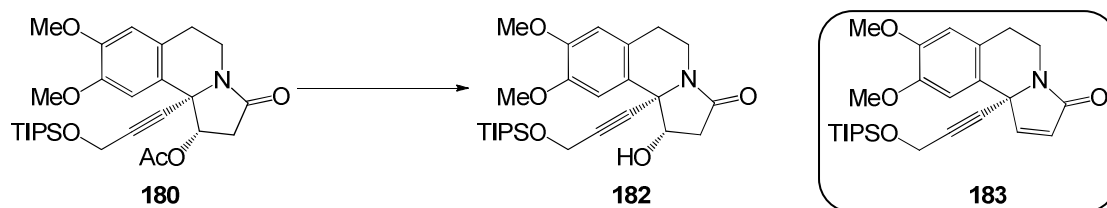
wyższym nadmiarem diastereomerycznym. W tym celu, imid **174** poddałem acetylowaniu, a otrzymany octan **93** reakcji ze związkiem Grignarda **176**. W wyniku tych przekształceń, wydzieliłem z niską wydajnością piroloizochinolinę **180** (<10%) oraz zanieczyszczony związek **181** (ok. 20%). Nieoczekiwany produkt **181**, powstał prawdopodobnie w wyniku addycji kolejnej cząsteczki związku Grignarda do ketonu **B** i następczej cyklizacji, tak jak jest to zaproponowane na schemacie 3.5. Ze względu na otrzymanie **180** z niską wydajnością nie oznaczałem proporcji powstałych diastereoizomerów. Nie badałem również mechanizmu powstawania produktu **181**.



Schemat 3.5

W kolejnym etapie, zgodnie z procedurą,^{4a} mieszaninę piroloizochinolin **180** poddałem hydrolizie metanolanem sodu w metanolu. W reakcji tej poza oczekiwaną mieszaniną diastereoizomerycznych alkoholi **182** powstał również enamid **183**, produkt eliminacji cząsteczki kwasu octowego (Schemat 3.6). Aby zminimalizować powstawanie niepożądanego produktu ubocznego **183** postanowiłem użyć słabszej zasady. W tym celu przeprowadziłem szereg eksperymentów, których wyniki są przedstawione w tabeli 3.1. Najlepszy rezultat osiągnąłem stosując wodorotlenek litu

w mieszaninie metanol-woda (5:1) w temperaturze 0°C, otrzymując hydroksypiroloizochinolinę **182** z wydajnością 94%. Do kolejnego etapu użyłem nieoczyszczonej mieszaniny **182**.



Schemat 3.6

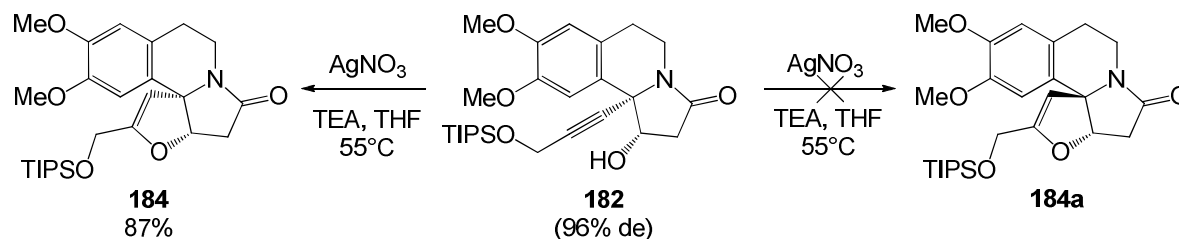
Tabela 3.1. Optymalizacja hydrolizy piroloizochinolin **180**^a

	Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura (°C)	Czas (min)	Wydajność (%)	
					182	183
1	MeONa	MeOH	25	15	73	9
2	MeONa	MeOH	0	60	84	15
3	NaOH	MeOH	0	60	68	13
4	NEt ₃	THF-H ₂ O (10:1 - 2:1)	25	60	brak reakcji	
5	LiOH	THF-H ₂ O (5:1)	25	60	ślady	-
6	LiOH	MeOH-H ₂ O (5:1)	0	15	94	ślady

^a Reakcje prowadzono w skali 0.2 mmol w rozpuszczalniku (2.5 ml); MeONa użyto w ilości 0.25 ekw., NEt₃ (3 ekw.), NaOH oraz LiOH (1 ekw.).

Wg danych literaturowych β-etynylopodstawione alkohole zgodnie z regułami Baldwina⁹² łatwo ulegają cyklizacji 5-*endo-dig* prowadząc do odpowiednich furanów i dihydrofuranów. Reakcje te katalizowane są przez silne zasady takie jak *t*-BuOK,⁹³ a także przez sole metali przejściowych 10 i 11 grupy układu okresowego, głównie Pd⁹⁴ oraz Ag⁹⁵. Katalizowaną octanem palladu(II) cyklizację fenyloacetylenowej pochodnej piroloizochinolinyl otrzymanej z kwasu (*L*)-winowego wykorzystano do określenia konfiguracji względnej centrum stereogenicznego na atomie C-10b.⁴ Hammond w swoich badaniach nad syntezą odpowiednich dihydrofuranów do aktywacji wiązania potrójnego stosował tańszy azotan srebra.⁹⁶ W trakcie równoległe prowadzonych w zespole prac nad syntezą nienaturalnej eryzotramidyny, cyklizacja pochodnej kwasu (*L*)-winowego (typu **182**) katalizowana AgNO₃ przebiegała szybciej i wydajniej w porównaniu z Pd(OAc)₂ (odpowiednio 91% i 69% wydajności).

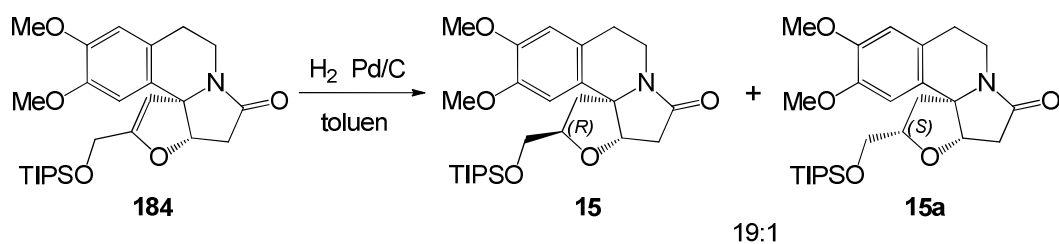
Bazując na tych danych mieszaninę epimerów **182** (96% de) poddałem katalizowanej azotanem srebra cyklizacji otrzymując enancjomerycznie czysty związek **184** jako jedyny produkt reakcji. Drugi epimer, w którym pierścień dihydrofuranowy byłby silnie naprężony ze względu na trans-połączenie z drugim pierścieniem pięciocłonowym (**184a**), nie ulegał cyklizacji (Schemat 3.7). Wynik ten potwierdza wcześniejsze założenie, iż główny diastereomer w mieszaninie piroloizochinolin **180** posiadał konfigurację 10b(*R*).



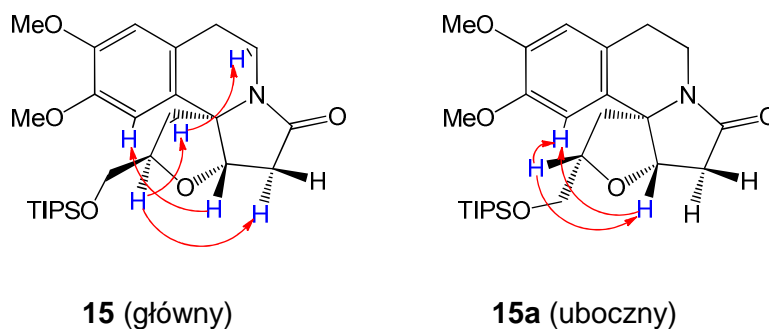
Schemat 3.7

Uzyskanie kluczowego związku **15** wymagało redukcji wiązania podwójnego eteru enolu **184**. W przypadku katalizowanej palladem redukcji wodorem pokrewnej pochodnej kwasu (*L*)-winowego, wysoką diastereoselektywność uzyskano prowadząc reakcję w roztworze toluenowym (dr 25:1). W innych typowych rozpuszczalnikach używanych do katalizycznej redukcji wodorem, takich jak metanol, stereoselektywność była znacznie niższa (dr 3.5:1).

Redukcja podwójnego wiązania w **184** w toluenie prowadziła ilościowo do otrzymania mieszaniny diastereoizomerów **15** (Schemat 3.8). Na podstawie analizy widma protonowego określiłem proporcję powstałych produktów **15** i **15a**, która wyniosła odpowiednio 19:1. Powstałą mieszaninę związków rozdzieliłem chromatograficznie. Konfigurację względną na nowo wygenerowanym centrum stereogenicznym w każdym z nich określiłem przy pomocy eksperymentu NOE. Obserwowane oddziaływania pomiędzy zaznaczonymi na rysunku 3.1 diagnostycznymi atomami wodoru w izomerach **15** i **15a** jednoznacznie określają budowę otrzymanych pochodnych, potwierdzając tym samym, że główny produkt **15** ma konfigurację 2*R*.

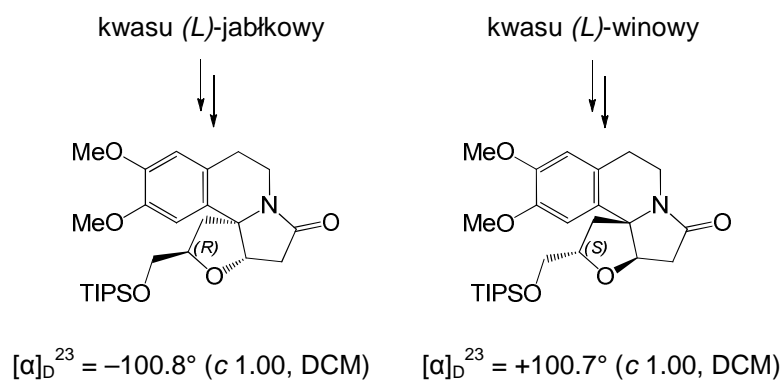


Schemat 3.8



Rysunek 3.1

Wartość skręcalności optycznej otrzymanego z kwasu (*L*)-jabłkowego związku **15** jest niemal identyczna ze skręcalnością optyczną jego enancjomeru, otrzymanego z kwasu (*L*)-winowego; wartości te różnią się znakiem (Rysunek 3.2).

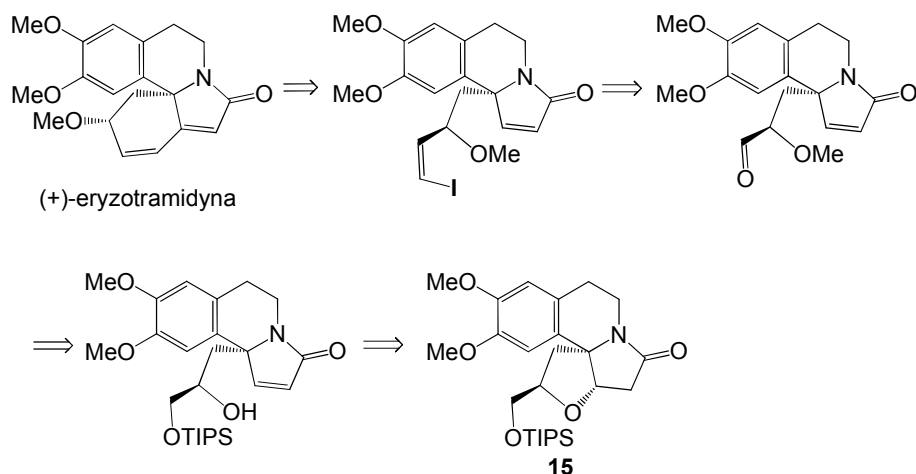


Rysunek 3.2

Dysponując enancjomerycznie czystym kluczowym związkiem **15**, kolejnym krokiem było przetestowanie obu zaproponowanych ścieżek syntezy naturalnej (+)-eryzotramidyny (Schemat 1.2).

3.3. Synteza (+)-eryzotramidyny

Wychodząc z kluczowego związku **15** (+)-eryzotramidynę zamierzałem otrzymać w sekwencji następujących reakcji: reakcja retro Michaela, metylowanie, usunięcie silylowej grupy zabezpieczającej i utlenienie alkoholu do odpowiedniego aldehydu, reakcja Wittiga i finalnie reakcja Hecka. Dla przejrzystości tych przemian na schemacie 3.9 zamieściłem retrosyntezę prowadzącą do związku **15**.



Schemat 3.9

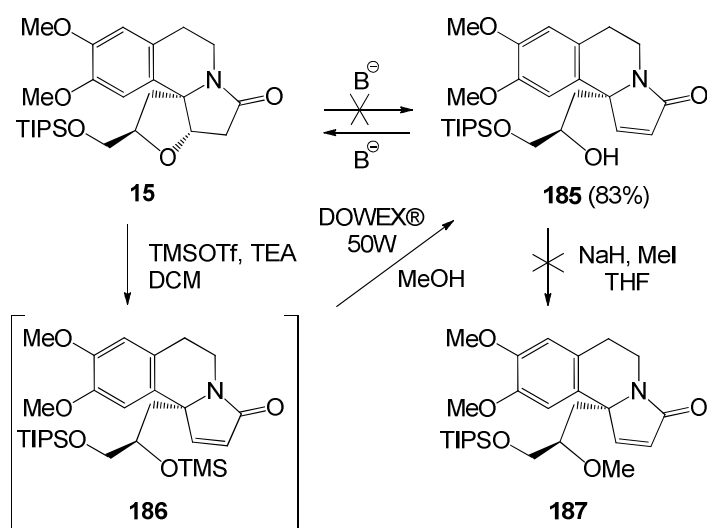
Enancjomerycznie czysty związek **15** poddałem β -eliminacji stosując różne warunki reakcji i typowe dla takich procesów zasady jak LDA,^{97a} KOTMS,^{97b} DBU,^{97c} *t*-BuOK, NaHMDS. Niestety we wszystkich eksperymentach nie obserwowałem przebiegu reakcji, a podnoszenie temperatury i wydłużanie czasu reakcji powodowało jedynie powolny rozkład substratu. Przegląd literatury pod kątem metod eliminacji retro oksa-Michaela wykazał, że tego typu reakcje łatwo zachodzą w obecności mieszaniny tryfluanu trimetylosililowego i trietyloaminy.^{98,99}

Zgodnie z opisanymi procedurami związek **15** poddałem eliminacji, otrzymując w wyniku szybkiej reakcji (<30 min.) labilny eter silylowy **186**, który po desililowaniu (metanol + Dowex 50W) wydzieliłem w postaci alkoholu **185** (Schemat 3.10).

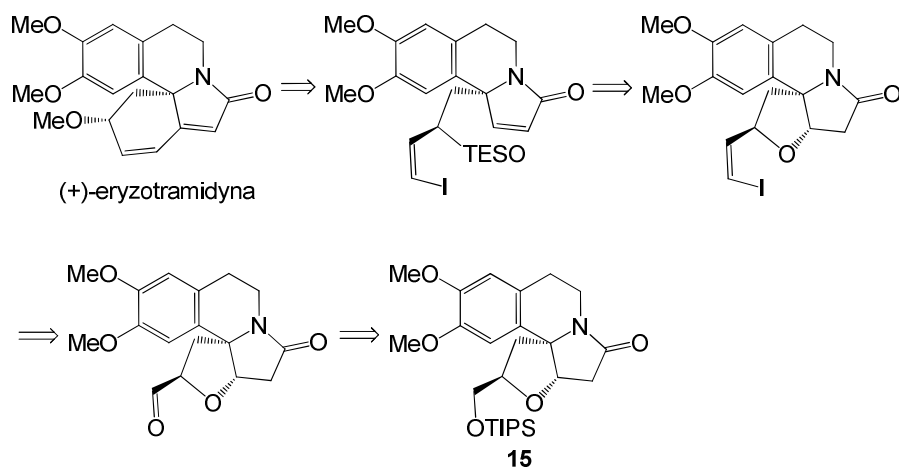
Próby metylowania **185** jodkiem metylu wobec takich silnych zasad jak NaH lub *t*-butanolan potasu nie powiodły się. Obserwowałem jedynie szybką addycję Michaela z odtworzeniem tetrahydropiranylowej pochodnej **15**. Fakt ten tłumaczy moje wcześniejsze niepowodzenia otrzymania alkoholu **185** działając silnymi zasadami na **15**. Równowaga pomiędzy **15** i **185** w środowisku zasadowym jest prawdopodobnie przesunięta w stronę eteru **15**, co uniemożliwia metylowanie

alkoholu. W celu uniknięcia stosowania silnych zasad przetestowałem inne powszechnie używane układy metylujące takie jak MeI/Ag₂O, CH₂N₂/HBF₄ czy też sól Meerweina/lutydyna niestety bez powodzenia.

Trudności w otrzymaniu eteru metylowego **187** skłoniły mnie do wstrzymania prac nad syntezą (+)-eryzotramidyny drogą przedstawioną na schemacie 3.9 i przetestowania drugiej z zaplanowanych ścieżek. Różnica pomiędzy tymi drogami polega na kolejności reakcji metylowania alkoholu i cyklizacji Hecka: w przedstawionej na schemacie 3.9 retrosyntezie etap metylowania poprzedza reakcję Hecka, natomiast druga ścieżka wymaga odwrotnej kolejności tych etapów co przedstawiłem na retrosyntetycznym schemacie 3.11.

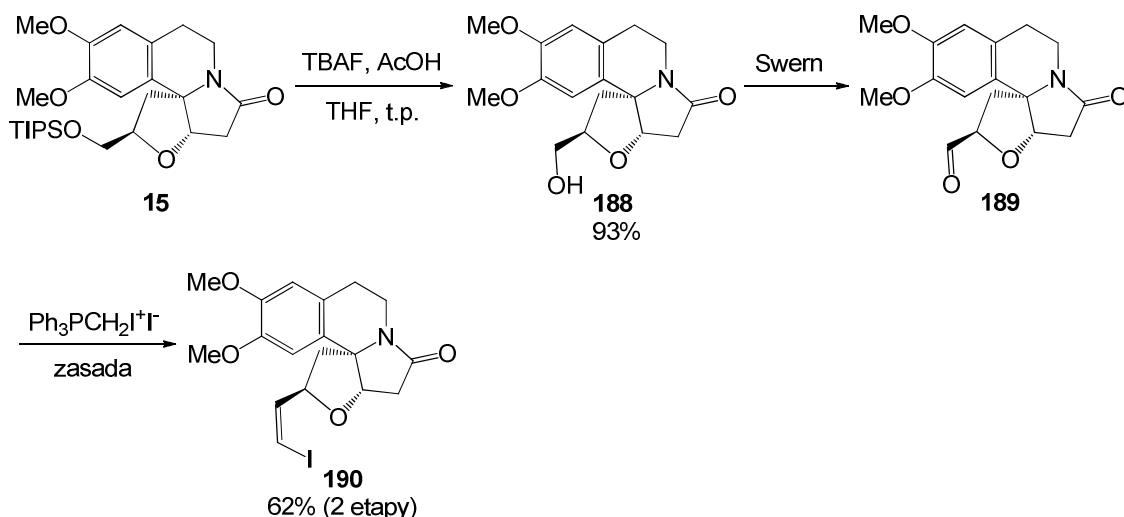


Schemat 3.10



Schemat 3.11

Odbezpieczenie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej eteru **15** przeprowadziłem w reakcji z fluorkiem tetrabutylamoniowym w obecności kwasu octowego (Schemat 3.12). Surowy produkt oczyściłem na żelu krzemionkowym, a następnie poddałem krystalizacji otrzymując z wysoką wydajnością alkohol **188** (93%). Wykorzystując metodę utleniania Swerna¹⁰⁰ przekształciłem go w aldehyd **189**, który bez oczyszczania użyłem do kolejnej reakcji.

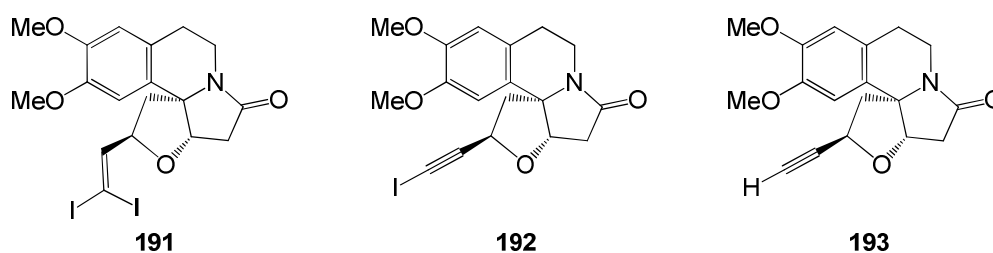


Schemat 3.12

Kolejnym krokiem było otrzymanie Z-jodoolefiny **190**. Jodki winylowe znajdują szerokie zastosowanie w syntezie organicznej, są ważnymi blokami budulcowymi, a także prekursorami wielu produktów naturalnych i związków biologicznie czynnych, w tym leków.¹⁰¹ Uczestniczą w reakcjach tworzenia nowych połączeń węgiel-węgiel m.in. w reakcji Hecka, Sonogashiry czy Suzuki. Istnieje kilka metod syntezy tych związków, spośród których najczęściej stosowane to: olefinacja Wittiga,¹⁰² olefinacja Takai,¹⁰³ synteza z terminalnych alkinów¹⁰⁴ i jodoalkinów,¹⁰⁵ a także reakcje substytucji.¹⁰⁶ Wychodząc z aldehydu jako prekursora jodku miałem do wyboru reakcję Wittiga bądź też alternatywnie reakcję Takai. Moim celem było otrzymanie izomeru Z, dlatego zastosowałem procedurę Wittiga, gdyż w drugim przypadku otrzymuje się w przewadze izomery E.

Z-jodek winylowy **190** zamierzałem otrzymać sprzęgając aldehyd **189** z ylidem fosforowym $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHI}$. Niezbędną do wygenerowania ylidu sól fosfoniową $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}^+\text{I}^-$ otrzymałem zgodnie z procedurą Conwaya.¹⁰⁷ Jak wykazały prace Storka i Zhao,¹⁰⁸ jodometylenotrifenylofosforan powstaje łatwo w reakcji soli fosfoniowej z heksametylodisilazaniem sodu w tetrahydrofuranie. Autorzy zauważyli, że

Z/E-selektywność reakcji sprzęgania jest zależna od temperatury - im jest ona niższa tym większy jest udział izomeru *Z*. Również dodatek polarnego HMPA sprzyja zmianie proporcji jodków winylowych na korzyść izomeru *Z*. Bazując na tych danych olefinację **189** przeprowadziłem według następującej procedury: ylid generowałem w temperaturze 0°C wkrapając roztwór NaHMDS do zawiesiny soli fosfoniowej w THF, po minucie obniżałem temperaturę do -78°C, dodawałem HMPA i na koniec wkraplałem roztwór aldehydu. Analiza widm ¹H NMR i ¹³C NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazała, że składa się ona z kilku produktów. W wyniku żmudnej chromatografii kolumnowej, z mieszaniny tej wydzieliłem czysty *Z*-jodek **190** z wydajnością 22%. Na podstawie danych spektralnych (NMR i MS) pozostałych frakcji chromatograficznych (łącznie ok. 15% wydajności) zidentyfikowałem ubocznie powstające produkty **191**, **192** i **193**. Związków tych nie udało mi się wydzielić w czystej postaci (Rysunek 3.3).

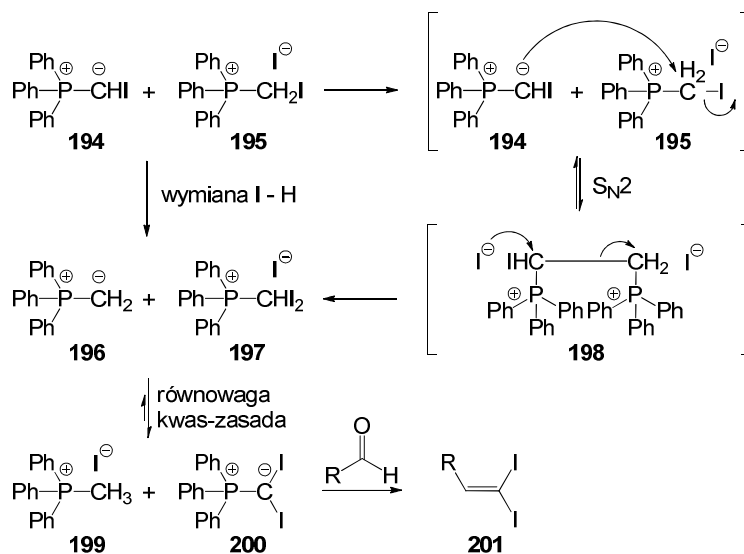


Rysunek 3.3

Prowadząc próby optymalizacji syntezy **190**, za każdym razem obserwowałem powstawanie związków **191-193** w mieszaninie reakcyjnej. Zmiana parametrów reakcji takich jak czas, stężenie, temperatura generowania ylidu, czy temperatura reakcji sprzęgania wpływała jedynie na zmianę proporcji poszczególnych produktów, których wydajność nie przekraczała 40%. W trakcie badań nie obserwowałem powstawania izomeru *E* związku **190**, ani produktów epimeryzacji na centrum stereogenicznym aldehydu w pozycji α do grupy karbonylowej.

Aby wyjaśnić przyczynę powstawania niepożądanych produktów i ją wyeliminować szczegółowo przejrzałem literaturę dotyczącą syntezy *Z*-jodków winylowych. W 2010 roku ukazała się praca Li, w której opisano podobny problem.¹⁰⁹ W trakcie reakcji Wittiga pomiędzy aldehydem i $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHI}$, autorzy poza oczekiwanym *Z*-jodkiem winylowym otrzymywali również geminalny dijodek (typu **190**). Podobnej obserwacji dokonała wcześniej grupa Bestmanna,¹¹⁰ która

zapropowała proces wymiany jod–wodór w celu wyjaśnienia powstania produktu o takiej strukturze (Schemat 3.13). Zgodnie z proponowanym modelem ylid **194** oraz sól fosfoniowa **195** mogą wymienić pomiędzy sobą wodór i jod, co prowadzi do nowego, pozbawionego jodu ylidu **196** oraz nowej soli **197** z dwoma kowalencyjnie związanymi geminalnymi atomami jodu. Oba te indywidua mogą dalej reagować ze sobą poprzez transfer protonu, w wyniku czego powstaje ylid **200**, który następnie w reakcji z aldehydem daje diioddek **201**.



Schemat 3.13

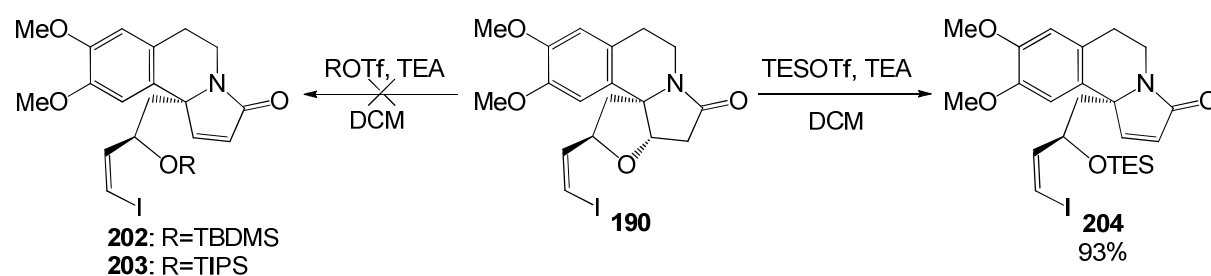
Li wraz ze współpracownikami zaproponowali możliwy mechanizm takiej wymiany. Zgodnie z nim sól **195** może zostać zaatakowana przez ylid **194** wg mechanizmu podstawienia nukleofilowego, dając jako produkt pośredni dimeryczną sól **198**. Kolejne podstawienie, tym razem przez anion jodkowy, może prowadzić do rozcięcia wiązania C–C i uformowania ylidu **196** oraz soli **197**. Analogiczny proces wymiany brom–wodór obserwowany był już wcześniej.¹¹¹

Zgodnie z proponowanym mechanizmem, wymiana I–H inicjowana jest przez udział dwóch indywiduów **194** oraz **195** obecnych na etapie deprotonowania. Zatem zminimalizowanie ilości soli **195** biorącej udział w tym procesie w stosunku do generowanego ylidu powinno zapobiegać ubocznemu tworzeniu się diiodku. Reakcja deprotonowania soli fosfoniowych wobec silnych zasad takich jak heksametylodisilazan sodu jest procesem szybkim, a więc powolne dodawanie zawiesiny soli fosfoniowej do roztworu zasady powinno wykluczyć, a przynajmniej zminimalizować wymianę I–H.

Metodologię tą zastosowałem do wygenerowania ylidu **194**: w temperaturze 0°C do roztworu NaHMDS powoli wkraplałem zawiesinę **195** w THF. Po obniżeniu temperatury do -78°C dodawałem DMPU (w miejsce toksycznego HMPA),¹¹² a następnie wkraplałem roztwór aldehydu **189**. Po chromatograficznym oczyszczeniu surowej mieszaniny uzyskałem *Z*-jodek **190** z wydajnością 47%. Pomimo zmiany metody generowania ylidu nadal obserwowałem powstawanie związków **191-193**. Zastanawiający jest fakt powstawania produktów dehydrohalogenacji **192** i **193**. Ich obecność wskazuje, że w mieszaninie reakcyjnej oprócz aldehydu, ylidu oraz jodków **190** i **191** musiała znajdować się silna zasada. Na tej podstawie można przypuszczać, że podczas generowania ylidu nie cała ilość zasady przereagowała, co ze względu na szybki proces deprotonowania soli wydaje się mało prawdopodobne.

Próby optymalizacji reakcji Wittiga zakończyły się uzyskaniem **190** z wydajnością 62%. Reakcję prowadziłem w temperaturze 0°C w czasie ok.10 min. Także w tym przypadku obserwowałem powstawanie produktów **191-193**, jednak były to ilości śladowe.

Kolejnym celem mojej pracy było otrzymanie z *Z*-jodku **190** produktu eliminacji analogicznego do **185**. Wiedząc jednak, że alkohole takie jak **185** w środowisku zasadowym ulegają szybkiej addycji Michaela, postanowiłem otrzymać *O*-zabezpieczoną pochodną, która będzie trwała w warunkach cyklizacji Hecka. W tym celu *Z*-jodek **190** zamierzałem przekształcić w stabilny eter sililowy z dużym objętościowo podstawnikiem. Niestety próby otrzymania pochodnych sililowych z użyciem tryfanów TBDMS-u i TIPS-u nie powiodły się, najprawdopodobniej ze względu na zawadę steryczną obu grup. Jedynie reakcja z tryfanem trietylosililowym wobec trietyloaminy dała relatywnie stabilną pochodną **204** z bardzo dobrą wydajnością.



Schemat 3.14

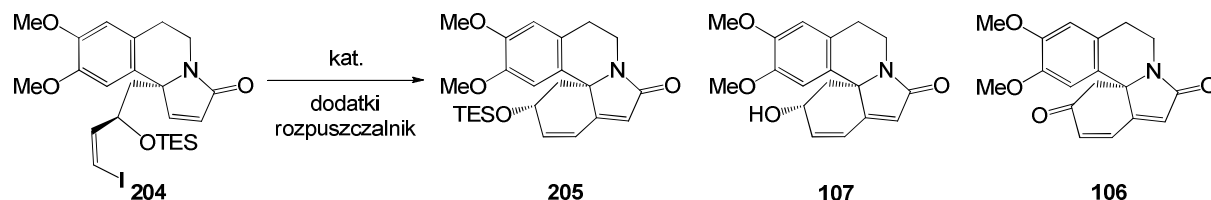
Tetracykliczny szkielet erytrinianowy zamierzałem otrzymać poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję Hecka. W analogi do procedury opisanej przez Alibésa,^{113a} Z-jodoolefinę **204** poddałem cyklizacji, otrzymując w rezultacie mieszaninę trzech produktów: oczekiwanego związku **205** (4%), alkoholu **107** (40%) i ketonu **106** (40%) (Schemat 3.15; Tabela 3.2, pozycja 1). Uboczne powstanie alkoholu **107** nie stanowiło problemu, gdyż związek ten planowałem otrzymać w kolejnym etapie w wyniku desililowania eteru **205**. Natomiast powstający keton **106**, znacznie obniżał wydajność pożądaných produktów. Związek ten można oczywiście zredukować do alkoholu **107**, jednak wymaga to dodatkowego etapu, w którym powstaje mieszanina trudnych do rozdzielenia diastereoizomerów.⁵³

Analizując przebieg reakcji doszedłem do wniosku, że jedynym reagentem zdolnym do utlenienia alkoholu był użyty katalizator, w którym pallad znajduje się na +2 stopniu utleniania. Wskazywało na to powstanie czarnego osadu, zredukowanego, metalicznego palladu. Aby wyeliminować niekorzystny proces utleniania alkoholu **107** zastosowałem kompleks palladu na zerowym stopniu utleniania, tetrakis(trifenylofosfino)pallad(0). W wyniku reakcji katalizowanej tym kompleksem otrzymałem alkohol **107** jako jedyny produkt z wydajnością 62% (pozycja 2).

Próby optymalizacji tego procesu poprzez zmianę warunków reakcji: stężenie, temperatura, czas, zasada nie wpływały na poprawę wydajności. Dopiero zmiana rozpuszczalnika z dimetyloformamidu na toluen, przy zastosowaniu tego katalizatora, zaowocowała powstaniem eteru siliłowego **205** (63%) oraz alkoholu **107** (24%) (pozycja 3). Alternatywnie, w celu uproszczenia procedury wydzielenia alkoholu, surową mieszaninę związków **205** i **107** poddałem działaniu kwaśnej żywicy DOWEX w metanolu. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałem **107** z wydajnością 83% (pozycja 4).

Sprawdziłem również, czy inne rozpuszczalniki mogą zwiększyć wydajność testowanej reakcji Hecka. Cyklizacje prowadzone w acetonitrylu, DMSO lub DMPU nie zachodziły, a substrat ulegał powolnemu rozkładowi. Również zmiana katalizatora nie przyniosła poprawy wydajności. Opisywany przez Li aktywny układ katalityczny reakcji Hecka Pd(OAc)₂/DABCO okazał się mało skuteczny:¹¹⁴ stosując jako rozpuszczalnik DMF otrzymałem związek **205** z wydajnością 23%, natomiast w toluenie wydajność **205** wyniosła <15%.

Finalnym krokiem syntezy (+)-eryzotramidyny **1** było metylowanie alkoholu **107** (Schemat 3.16). Etap ten przeprowadziłem w analogii do procedury Tsudy,⁵³ zmieniając jedynie katalizator przeniesienia międzyfazowego Et₄NBr na *n*-Bu₄NBr. W rezultacie otrzymałem związek docelowy z bardzo dobrą wydajnością 96%. Dane spektroskopowe powstałego alkaloidu w pełni zgadzały się z danymi literaturowymi.⁵³

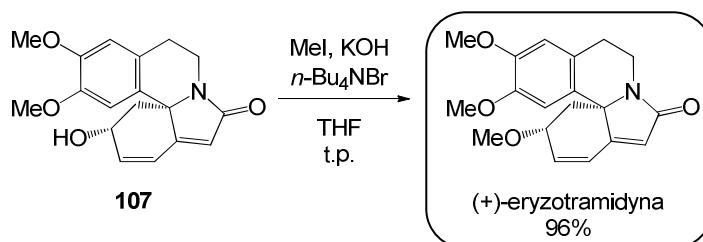


Schemat 3.15

Tabela 3.2. Konstrukcja pierścienia A eryzotramidyny. Optymalizacja warunków reakcji Hecka^a

	Katalizator	Dodatki	Rozpuszczalnik	Temp. (°C)	Czas (h)	Wydajność (%)		
						205	107	106
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu ₄ NBr, PPh ₃ ^b	DMF	90	18	4	40	40
2	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMF	80	24	0	62	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	toluen	90	24	63	24	0
4 ^c	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	toluen	90	24	0	83	0
5	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	CH ₃ CN	70	48	rozkład		
6	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMSO	70	24	rozkład		
7	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMPU	60	20	rozkład		
8 ^d	Pd(OAc) ₂	DABCO	DMF	80	16	23	0	0
9 ^d	Pd(OAc) ₂	DABCO	toluen	80	24	<15	0	0

^a Reakcje prowadzono w skali 0.1 mmol w rozpuszczalniku (2.5 ml); Pd kat. (25% mol), Na₂CO₃ (2.5 ekw.), *n*-Bu₄NBr (1 ekw.); ^b PPh₃ (1 ekw.); ^c Surowy produkt rozpuszczono w metanolu (2 ml), dodano kwaśną żywicę Dowex W40 (50 mg) i mieszano przez 15 min. Po przerobieniu wodnym oczyszczono na żelu krzemionkowym; ^d Pd(OAc)₂ (2% mol), DABCO (4% mol), użyto K₂CO₃ (2 ekw.).



Schemat 3.16

Pomimo iż przeprowadziłem w pełni stereokontrolowaną syntezę naturalnej (+)-eryzotramidyny, to moje przemyślenia i nowe informacje literaturowe dotyczące metod metylowania alkoholi, skłoniły mnie do kontynuacji wstrzymanych badań na drodze a.

Sililowe etery **186** i **204** otrzymałem w reakcji retro oksa-Michaela z użyciem odpowiednio tryflanów TMS-u i TES-u. W analogii do tych przemian postanowiłem sprawdzić, czy tryflan metylu będzie reagować tak samo jak tryflany sililowe, co mogłoby prowadzić bezpośrednio ze związku **15** do eteru **187**. Niestety, testowa reakcja tetrahydrofuranylowej pochodnej **15** nie zachodziła nawet w podniesionej temperaturze.

Zastosowanie dużego nadmiaru (10 ekw.) diazometanu w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pozwoliło przekształcić alkohol **185** w eter metylowy **187** z niską wydajnością <5%, którego obecność potwierdziłem jedynie za pomocą spektrometrii mas. Kimura w swoich badaniach używał jako czynnika metylującego układ CH_2N_2 -żel krzemionkowy.¹¹⁵ Działając tą mieszaniną na alkohol **185** nie zaobserwowałem powstawania **187**. Podobnie zastosowanie innego przedstawionego w pracy układu CH_2N_2 - $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ oraz CH_2N_2 - SnCl_2 nie prowadziło do pożądanego związku **187**.

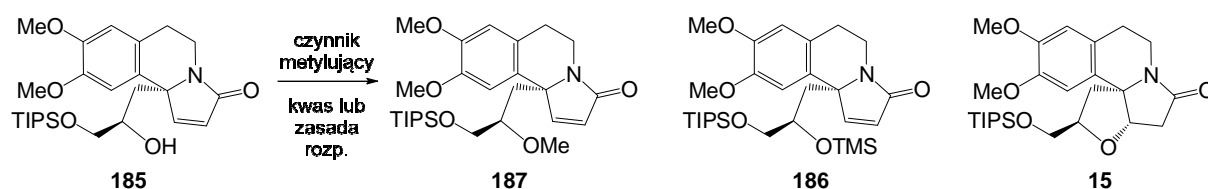
Diazometan jest związkiem toksycznym, mało stabilnym, a także potencjalnie wybuchowym. Jako alternatywę dla tego czynnika metylującego Aoyama stosował bezpieczniejszy i stabilniejszy trimetylosililodiazometan (TMS-CHN_2),¹¹⁶ za pomocą którego przekształcał kwasy karboksylowe w estry metylowe.¹¹⁷ Tą pochodną diazometanu Aoyama również używał do O-metylowania alkoholi.¹¹⁸ W 2004 roku ukazała się praca Pressera, w której autor zastosował trimetylosililodiazometan w reakcji metylowania sterycznie zatłoczonych alkoholi, które były całkowicie niereaktywne na działanie diazometanu.¹¹⁹ W przypadku użycia TMS-CHN_2 Presser otrzymał odpowiednie etery metylowe ze średnimi wydajnościami. Podlech również zauważył, iż w niektórych przypadkach związek ten daje znacząco lepsze wyniki w reakcji metylowania alkoholi w porównaniu z CH_2N_2 .¹²⁰ W analogii do procedury Aoyamy,¹¹⁸ związek **185** poddałem działaniu TMS-CHN_2 . W wyniku tego otrzymałem eter **187** z niską wydajnością około 10%.

W 1987 roku Mukaiyama zaprezentował wysoce aktywny układ katalityczny składający się z chlorotrimetylosilanu i chlorku cyny(II) (TMSCl-SnCl_2 , tzw. kwas Mukaiyamy).¹²¹ Autor stosował wymieniony układ do aktywacji związków

karbonylowych i ich pochodnych, które następnie poddawał reakcji Michaela z siliowanymi eterami enoli. W porównaniu z SnCl_2 czy ZnCl_2 , z którymi reakcja nie biegła, zastosowanie mieszaniny TMSCl i SnCl_2 dramatycznie przyspieszało reakcję, dając addukty Michaela z dobrymi wydajnościami. Postanowiłem sprawdzić, czy kwas Mukaiyamy okaże się równie skutecznym katalizatorem metylowania alkoholu **185**. Reakcje przeprowadziłem według procedury Aoyamy, zastępując kwas tetrafluoroborowy kwasem Mukaiyamy. Zmiana ta zaowocowała otrzymaniem związku **187** z wydajnością dochodzącą do 18%. Produktem ubocznym w tych warunkach był siliowany eter **186**, z którego po reakcji z Dowexem w metanolu regenerowałem wyjściowy alkohol.

Wydajność na poziomie 18% ciągle była zbyt niska, więc dalej poszukiwałem sposobu jej poprawienia. Do mieszaniny reakcyjnej zacząłem dodawać różne substancje takie jak żel krzemionkowy, montmorylonit K10, sita molekularne i inne. Pomocne okazało się zastosowanie sit molekularnych 4\AA - otrzymałem **187** z wydajnością 86% (Schemat 3.17). Co ciekawe, prowadząc reakcję w skali 0.2 mmol, gdy użyłem niewielkiej ilości sit (50 mg), w zupełności wystarczającej do związania śladów wody w chlorku metylenu (świeżo destylowanym z nad wodorku wapnia), wydajność metylowania wzrastała tylko w niewielkim stopniu (<30%). Dopiero dodatek dużej ilości sit (350 mg) spowodował skokowy wzrost wydajności reakcji do 86%. Na podstawie danych literaturowych, jak i własnych rozważań, póki co nie udało mi się wytłumaczyć wpływu sit na wzrost wydajności w reakcji metylowania **185**.

W kolejnym etapie odbezpieczyłem pierwszorzędową grupę hydroksylową w reakcji z fluorkiem tetrabutylamoniowym w obecności kwasu octowego (Schemat 3.18). W wyniku tego otrzymałem alkohol **206** z doskonałą wydajnością 99%. Stosując utlenianie Swerna związek ten przekształciłem następnie w aldehyd **207**. Następująca po nim reakcja Wittiga prowadząca do Z-jodku winylowego **208** sprawiała podobne problemy jak olefinacja **189**; prawdopodobnie powstawały w różnych proporcjach produkty uboczne **209**, **210** oraz **211** (Rysunek 3.4), jednak związków tych nie wydzielałem i nie analizowałem. Zauważyłem jednak, iż w przypadku aldehydu **207** reakcja ta przebiegała wydajniej (69%) i z mniejszą ilością produktów ubocznych. Ma to zapewne związek z łatwiejszą dostępnością grupy karbonylowej w aldehydzie **207** (labilny łańcuch alifatyczny) niż w związku **189**, w którym grupa ta jest umiejscowiona na sztywnym pierścieniu tetrahydrofuranowym.

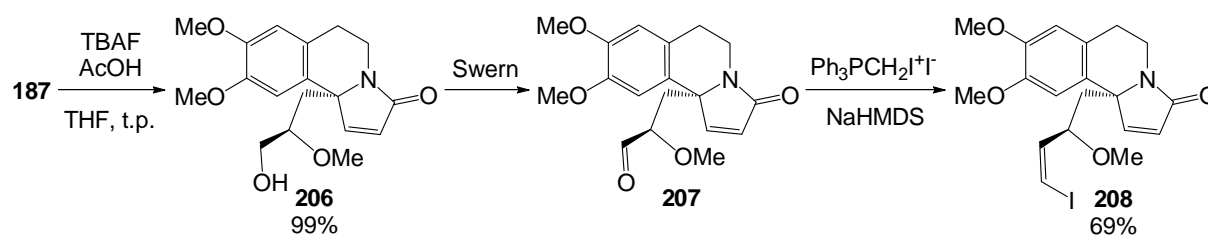


Schemat 3.17

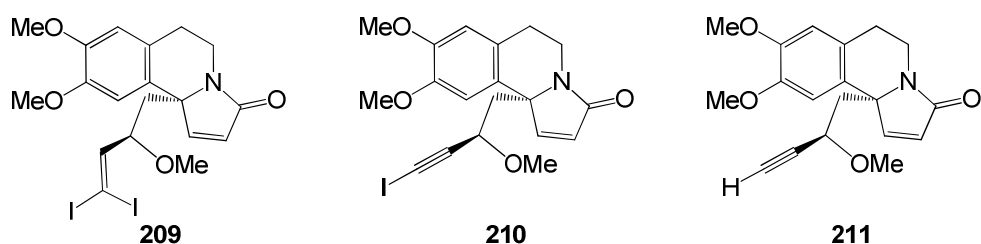
Tabela 3.3. Metylowanie alkoholu **185** wobec różnych czynników metylujących^a

	Czynnik metylujący	Zasada/Kwas	Rozpuszczalnik	Wydajność (%)		
				187	186	15
1	CH ₂ N ₂	SiO ₂ (żel)	Et ₂ O		b.r.	
2	CH ₂ N ₂	SnCl ₂	Et ₂ O		b.r.	
3	CH ₂ N ₂	SnCl ₂	CH ₂ Cl ₂		b.r.	
4	CH ₂ N ₂ ^b	BF ₃ ·Et ₂ O	Et ₂ O	<5		ślady
5	TMS- CHN ₂	HBF ₄	CH ₂ Cl ₂	10	^c	
6	TMS- CHN ₂	SnCl ₂ -TMSCl	CH ₂ Cl ₂	18	^c	
7 ^d	TMS- CHN ₂	SnCl ₂ -TMSCl	CH ₂ Cl ₂	29	^c	
8 ^e	TMS- CHN ₂	SnCl ₂ -TMSCl	CH ₂ Cl ₂	86		

^a Reakcje prowadzono w skali 0.2 mmol w rozpuszczalniku (6 ml) w 0°C; użyto: CH₂N₂ i TMS-CHN₂ (5 ekw.), żel krzemionkowy (20 mg), pozostałe kwasy (1 ekw.); b.r. - brak reakcji; ^b użyto 10 ekw.; ^c Produkt obserwowany w reakcji. Po przerobieniu wodnym mieszaniny reakcyjnej i desililowaniu (Dowex + metanol) wydzielany jako **185**; ^d Dodano sit molekularnych MS 4Å (50 mg); ^e Dodano sit molekularnych MS 4Å (350 mg);

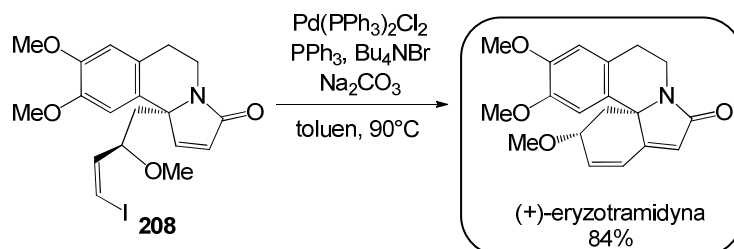


Schemat 3.18



Rysunek 3.4

Ostatnim krokiem syntezy docelowego alkaloidu *Erythrina* była cyklizacja Z-jodoolefiny **208** poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję Hecca (Schemat 3.19). Ze względu na budowę eteru metylowego **208** nie występowało niebezpieczeństwo utlenienia grupy hydroksylowej, dlatego zastosowałem katalizator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ zawierający pallad na +2 stopniu utlenienia. Prowadząc reakcję w takich samych warunkach jak dla cyklizacji Z-jodku **204** (Tabela 3.2, pozycja 1) otrzymałem (+)-eryzotramidynę z wydajnością 51%, przy czym obserwowałem powolny rozkład substratu. Zmiana rozpuszczalnika na toluen wpłynęła na wzrost wydajności pożądanego produktu do 84%. W tych warunkach cyklizacja przebiegała szybciej i czyszej.

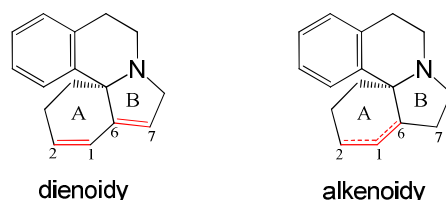


Schemat 3.19

3.4. Synteza prekursorów alkaloidów *Erythrina* typu alkenoidowego

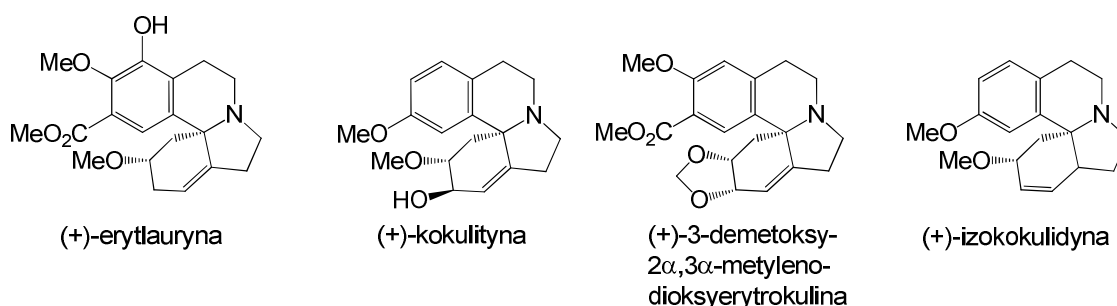
Spośród około 100 wyizolowanych i opisanych do tej pory alkaloidów *Erythrina* struktury dienoidowe stanowią najliczniejszą grupę.^{1a} Alkaloidy typu dienoidowego charakteryzuje obecność sprzężonego układu dwóch wiązań podwójnych: jedno znajduje się w pierścieniu A, natomiast drugie w pierścieniu B (Schemat 3.20). Do tej grupy zalicza się eryzotramidynę **1**, a także jej pochodną eryzotrynę **2**. Mniejszą, choć także liczną grupę stanowią erytriny o budowie alkenoidowej. Związki te posiadają tylko jedno wiązanie podwójne, które jest zlokalizowane w pierścieniu A. W przypadku większości alkenoidów, znajduje się ono pomiędzy atomami węgla

C1–C6, ale istnieje kilka związków z tej grupy, w których wiązanie to znajduje się pomiędzy atomami C1–C2 (Rysunek 3.5). Najbardziej znanym przedstawicielem alkaloidów *Erythrina* typu alkenoidowego jest 3-demetoksyerytrydynon **3**. Innym znanym związkiem jest niearomatyczna kokulolidyna **23**.



Schemat 3.20

Tetracykliczne pochodne **212** i **213** zawierające szkielet alkenoidowy zamierzałem uzyskać odpowiednio z *Z*-jodoolefin **204** oraz **208**. Do wyboru miałem dwie reakcje, przebiegające według odmiennych mechanizmów: sprzężonej addycji odpowiednich pochodnych miedziorganicznych do fragmentu nienasyconego amidu lub też reakcji Hecka przebiegającej w warunkach reduktywnych. Zamierzałem sprawdzić i porównać obie wspomniane drogi syntezy.

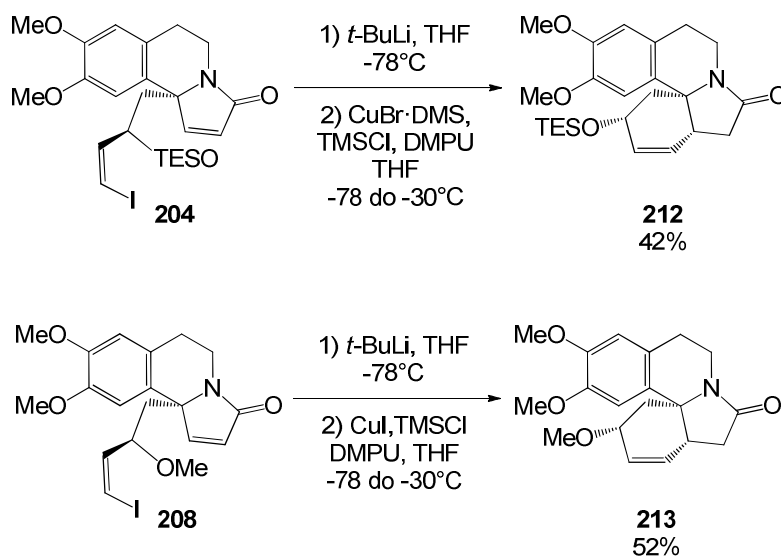


Rysunek 3.5

Zgodnie z literaturą, związek miedziorganiczny,¹²² zamierzałem wygenerować z *Z*-jodku (**204** lub **208**) w dwuetapowym procesie: w reakcji wymiany jod–lit z alkiolitem (RLi) powstanie pochodna litoorganiczna, która w obecności związku miedzi(I) utworzy związek miedziolitoorganiczny. Powinien on ulegać cyklizacji dając pochodną o strukturze alkenoidowej.

Reakcję przeprowadziłem według procedury opisanej przez Hanessianą.¹²³ Działając na **204** *tert*-butylolitem, a następnie kompleksem miedzi(I) otrzymałem pochodną **212** z wydajnością 42% (Schemat 3.21). Postępując analogicznie z *Z*-jodkiem **208**, przy zastosowaniu jodku miedzi(I), otrzymałem związek **213** z

wydajnością 52%. Dane spektralne **213** zgadzają się z danymi literaturowymi.⁵⁵ Procesy te nie były optymalizowane.



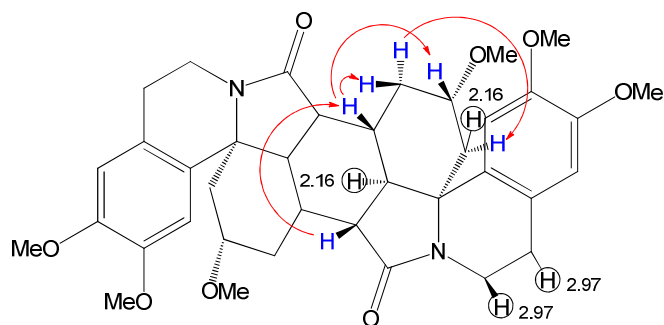
Schemat 3.21

Możliwość syntezy tetracyklicznych związków **212** i **213** zamierzałem również sprawdzić na drodze reakcji Hecka przebiegającej w warunkach redukcyjnych.¹²⁴ Tego typu reakcje były wykorzystywane np. w syntezie totalnej związków naturalnych, takich jak: epibatydyna,^{124a} ibogamina,^{124f} engleryn^{124g} i wielu innych. Proces ten składa się z dwóch etapów: w pierwszym tworzy się wiązanie pojedyncze węgiel-węgiel, w drugim następuje redukcja wiązania podwójnego. Czynnikiem redukującym jest anion wodorkowy (H^-), którego donorem zwykle jest kwas mrówkowy lub jego sole.

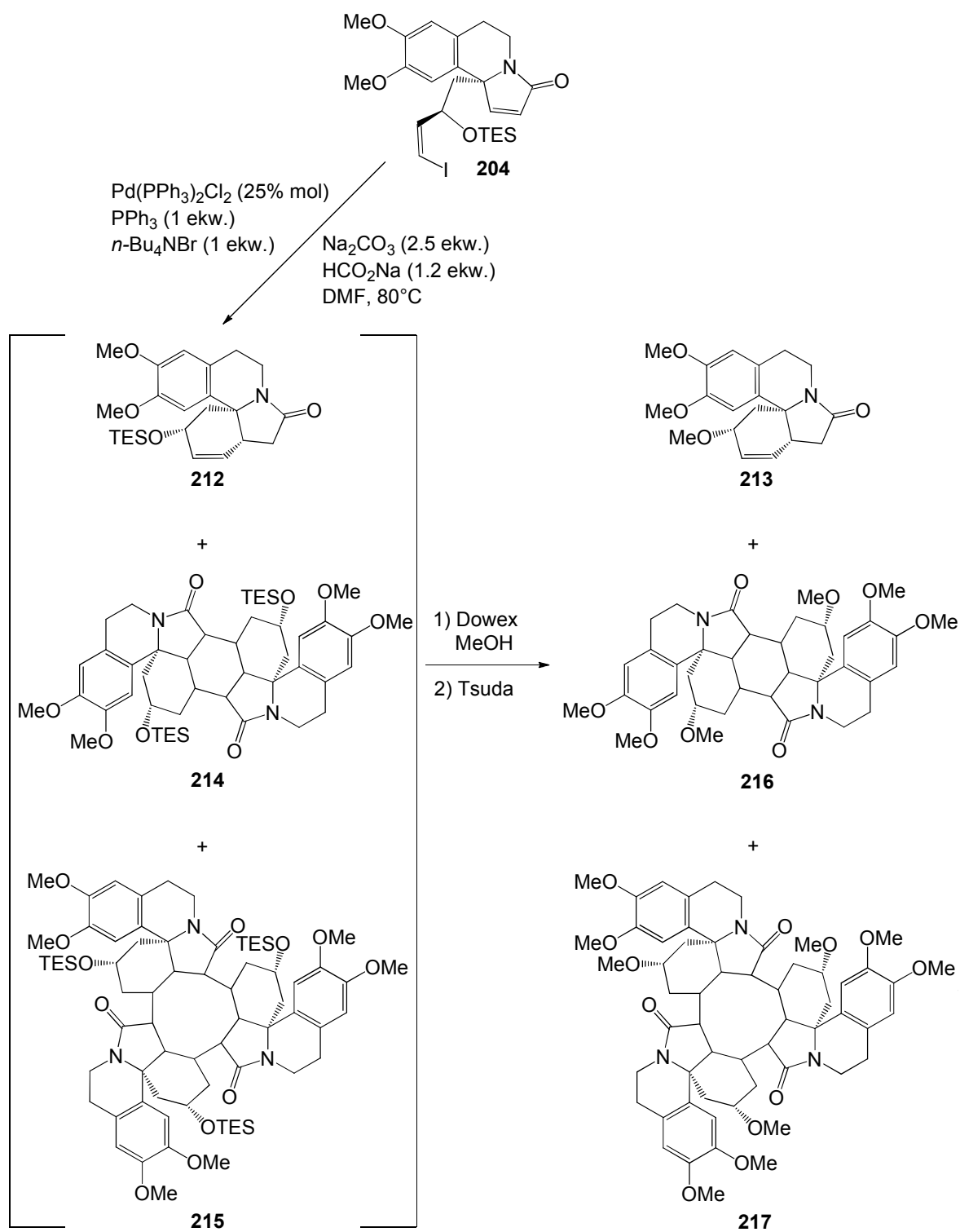
Redukcyjną reakcję Hecka przeprowadziłem w warunkach opisanych przez Alibésa,^{113a} w obecności mrówczanu sodu jako reduktora (Schemat 3.22). W tych warunkach cyklizacja Z-jodku **204** przebiegała znacznie szybciej (~3 h, kontrola TLC) w porównaniu do analogicznej reakcji Hecka bez użycia reduktora (18 h, Tabela 3.2, poz. 1). W efekcie otrzymałem mieszaninę produktów, których nie udało się rozdzielić chromatograficznie ze względu na zbliżone wartości R_f . Analiza danych spektralnych 1H i ^{13}C NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, ze względu na złożoność i nakładanie się sygnałów pochodzących od kilku związków, nie pozwoliła mi na identyfikację produktów. Dodatkowym problemem była nietrwałość składników mieszaniny. Związki te ulegały powolnemu rozkładowi, prawdopodobnie ze względu na obecność labilnej, zabezpieczającej alkohol grupy trietylosililowej. Widma NMR

otrzymanych wcześniej trwałych metoksyowych pochodnych **213** i eryzotramidyny, są łatwe do analizy. Mając na uwadze wykorzystanie tych związków jako wzorców, postanowiłem surową mieszaninę przekształcić w metylowe pochodne. W reakcji z Dowexem w metanolu usunąłem zabezpieczenie grupy hydroksylowej, po czym, w analogii do procedury Tsudy, przeprowadziłem metylowanie, uzyskując odpowiednie etery metylowe. Wstępnie oczyszczoną chromatograficznie mieszaninę produktów, poddałem analizie NMR i spektrometrii mas. Na widmie masowym, pik odpowiadający masie $[M+Na]^+ = 352.3$ przypisałem związkowi **213**. Porównanie sygnałów z widm 1H NMR mieszaniny eterów metylowych i wzorcowego **213** potwierdziło obecność w mieszaninie tego związku. Co ciekawe, w widmie masowym występowały także intensywne sygnały odpowiadające masom $[M + Na]^+ = 681,2$ oraz $[M + Na]^+ = 1010,3$. Prosta analiza matematyczna wskazywała, że piki te mogły odpowiadać kolejno dimerowi **216** oraz trimerowi **217**. Z widma protonowego mieszaniny produktów określiłem proporcję związków **213** i **216**, która wyniosła ~7:10. Ilość otrzymanego trimeru **217** była zbyt mała, aby można ją było wyznaczyć na podstawie widma 1H NMR z dobrą dokładnością. Ilość sygnałów na widmach NMR może sugerować, że związek **216** (dimer) posiada symetrię C_2 .

Struktura dimeru wraz z prawdopodobną konfiguracją względną jest przedstawiona na rysunku 3.6. Określenie konfiguracji na podstawie pomiaru NOE było w tym przypadku niepewne, ze względu na nakładanie się sygnałów (protony zaznaczone kółkiem). Mimo wielokrotnej zmiany rozpuszczalnika, sygnałów tych nie udało się rozseparować, tak aby możliwe było wiarygodne odczytanie efektów NOE. Jednak z dużym prawdopodobieństwem struktura dimeru wygląda tak jak na rysunku 3.6, ponieważ pozostałe efekty jakie udało się uzyskać są spójne i przemawiają za taką konfiguracją; oddziaływania te zaznaczono na rysunku.



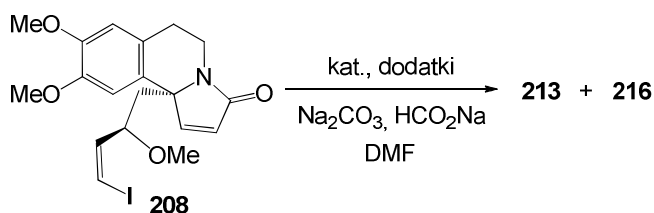
Rysunek 3.6



Schemat 3.22

Z-jodoolefina **208** poddana reakcji Hecka w warunkach reduktywnych prowadziła do powstania mieszaniny produktów **213** i **216** w proporcji 17:10 z łączną wydajnością 58% (Schemat 3.23). Na widmie masowym nie obserwowałem pików pochodzących od trimeru **217**. Zmiana katalizatora na octan palladu(II) spowodowała

przyrost ilości monomeru **213** kosztem dimeru **216** z 17:10 na 37:10. Wydajność w tym przypadku wyniosła 60% (Tabela 3.4).



Schemat 3.23

Tabela 3.4. Synteza prekursorów alkaloidów alkenoidowych. Reakcja Hecka w warunkach redukcyjnych^a

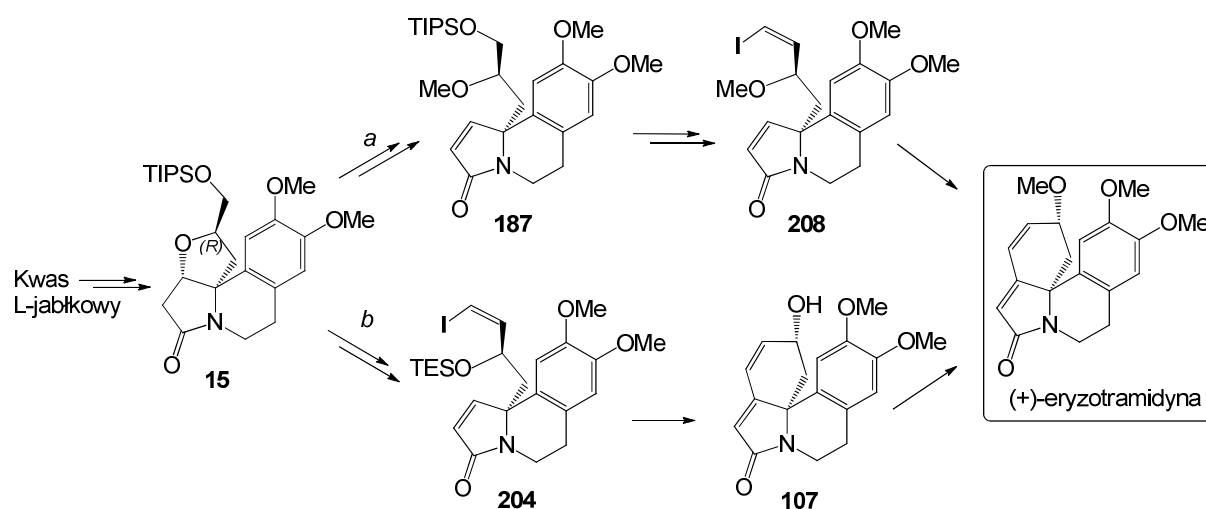
Z-jodek	Katalizator	Dodatki	Temp. (°C)	Czas (h)	Wyd. ^b (%)	Proporcja produktów
204^c	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu ₄ NBr, PPh ₃	80	3	80	213:216 (7:10)
208	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu ₄ NBr, PPh ₃	70	2	58	213:216 (17:10)
208	Pd(OAc) ₂	-	60	2	60	213:216 (37:10)

^a Reakcje prowadzono w skali 0.1 mmol w rozpuszczalniku (2.5 ml); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25% mol), Pd(OAc)₂ (20% mol), Na₂CO₃ (2.5 ekw.), *n*-Bu₄NBr (1 ekw.), PPh₃ (1 ekw.), HCO₂Na (1.2 ekw.). ^b Łączna wydajność produktów w mieszaninie; ^c Usunięto zabezpieczenie grup hydroksylowych (metanol + Dowex), a następnie poddano je metylowaniu (MeI, KOH, *n*-Bu₄NBr, THF).

4. Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa doktorska prezentuje wyniki badań nad stereoselektywną syntezą naturalnej (+)-eryzotramidyny, jak również alkenoidowych alkaloidów *Erythrina*.

W ramach tej tematyki opracowałem syntezę naturalnej (+)-eryzotramidyny w enancjomerycznie czystej formie z łatwo dostępnego kwasu (*L*)-jabłkowego. (Schemat 4.1). Otrzymaną z kwasu kluczową pochodną **15** przekształciłem w związek docelowy dwiema różnymi ścieżkami syntetycznymi, *a* i *b*.

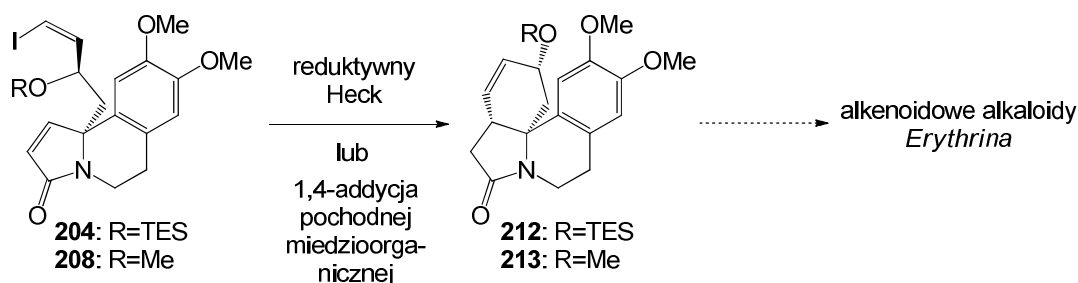


Schemat 4.1

Ścieżki *a* i *b* różnią się kolejnością sekwencji reakcji: metylowania grupy hydroksylowej i cyklizacji poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję Hecka. W trakcie prowadzonych badań, opracowałem nową, efektywną metodę metylowania trimetylosililodiazometanem sterycznie zatłoczonego alkoholu **185**. Kluczowymi elementami tej metody są zarówno katalizator, kwas Mukayamy ($\text{SnCl}_2 + \text{TMS-Cl}$) jak i sita molekularne stosowane w znacznej ilości, których rola nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniona. Opracowana procedura metylowania może perspektywnie znaleźć zastosowanie do eteryfikacji tzw. „trudnych alkoholi” które ze względu na nietrwałość lub niską reaktywność z powodów sterycznych, są niezwykle mało reaktywne.

Całkowita wydajność syntezy (+)-eryzotramidyny z kwasu (*L*)-jabłkowego drogą *a* i *b* wyniosła w obu przypadkach ok. 10%. Jest to najwyższa wydajność z dotychczas opublikowanych syntez tego alkaloidu (Tsuda: <1%, Simpkins: 8%) .

Mając również na celu syntezę alkenoidowych alkaloidów *Erythrina*, opracowałem nową drogę otrzymywania tetracyklicznych związków **212** i **213**, które posiadają jedno wiązanie podwójne w pierścieniu A (Schemat 4.2). Syntezę tych związków przeprowadziłem poddając *Z*-jodoolefiny **204** i **208** wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka w warunkach redukcyjnych, lub alternatywnie cyklizacji poprzez 1,4-addycję odpowiednich pochodnych miedziorganicznych. Otrzymane w ten sposób związki **212** i **213** mogą być dalej przekształcone w alkaloidy *Erythrina* typu alkenoidowego.



Schemat 4.2

Opracowana metodologia syntezy eryzotramidyny, może być również zastosowana do syntezy innych alkaloidów z tej rodziny.

Zaprezentowane w niniejszej rozprawie pozytywne wyniki badań nad syntezą naturalnego alkaloidu (+)-eryzotramidyny oraz jej pochodnych, dowodzą słuszności wyboru tej tematyki pracy jak również koncepcji syntezy.

5. Część eksperymentalna

Informacje ogólne

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego NMR zarejestrowano stosując aparaturę: *Varian Mercury 400*, *Bruker DRX 500*, *Varian VNMRS 500* oraz *Varian VNMRS 600*. Przesunięcia chemiczne wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (SiMe_4) użytego jako wzorzec wewnętrzny. Do opisu krotności sygnałów widm ^1H NMR użyto następujących skrótów: s-singlet, d-dublet, t-triplet, kw-kwartet, dd-dublet dubletów, dt-dublet trypletów, m-multiplet, br-poszerzenie sygnału. Pomiar absorpcji w zakresie IR wykonano na spektrometrze *FTIR Jasco 6200*. Przy ich opisie podano jedynie przesunięcia charakterystyczne dla wybranych grup funkcyjnych. Widma spektrometrii masowej wysokiej rozdzielczości (HR MS) wykonano za pomocą aparatu *AutoSpec Premier*, wykorzystującego technikę jonizacji elektronowej (EI) lub aparatu oraz *MaldiSYNAPT G2-S HDMS*, wykorzystującego technikę elektrorozpylania. Do pomiaru skręcalności optycznej stosowano aparat *JASCO P 2000* w temperaturze pokojowej. Temperatury topnienia mierzono aparatem *Kriometr Boëtiusa Franz Küstner (Dresden)* z mikroskopem lub aparatem *Melting Point Meter MPM-H2*. Do destylacji typu "bulb to bulb" stosowano aparaturę *Buchi B 585*.

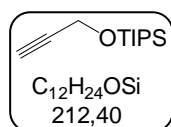
Do chromatografii cienkwarstwowej (TLC) stosowano płytki chromatograficzne *Kieselgel 60/F₂₅₄* firmy Merck (No. 60738) na podłożu aluminiowym. Ich wizualizację prowadzono w świetle UV (254 nm) albo wywoływano stosując roztwór molibdenowo-cerowy (15% H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{MoO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) lub pary jodu. Preparatywną chromatografię wykonano na kolumnach otwartych metodą grawitacyjną lub techniką "flash" według Stilla,¹²⁵ wypełnionych żelem krzemionkowym *Kieselgel 60*, 230-400 mesh (Merck No. 60738).

Rozpuszczalniki stosowane w procedurach oczyszczano i suszono według ogólnie przyjętych metod opisanych w literaturze.¹²⁶ Reagenty dostępne handlowo stosowano bez oczyszczania. Do suszenia fazy organicznej po przerobieniu wodnym stosowano bezwodny siarczan(VI) magnezu.

Imid **174** został otrzymany zgodnie z procedurą opisaną przez Parka.⁴²

Synteza triizopropyl(prop-2-yn-1-yloksy)silanu

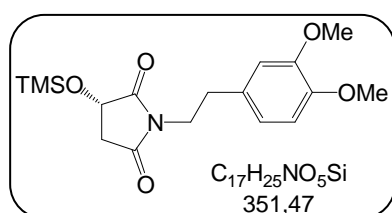
Do roztworu alkoholu propargilowego (3.8 ml, 65 mmol) oraz imidazolu (6.06 g, 89 mmol) w CH_2Cl_2 (120 ml) w temperaturze 0°C wkroplono chlorek triizopropylsililowy (10 ml, 47 mmol). Zawartość kolby doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano 18 h. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano eterem *tert*-butylo-metylowym (3 x 50 ml). Połączone ekstrakty osuszono oraz zatężono. Po destylacji (78°C , 2 mmHg) otrzymano 9,4 g (95% wydajności) bezbarwnej cieczy.



Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.⁸⁵

Synteza (S)-1-(3,4-dimetoksyfenetylo)-3-(trimetylosililoksy)pirolidyno-2,5-dionu [175]

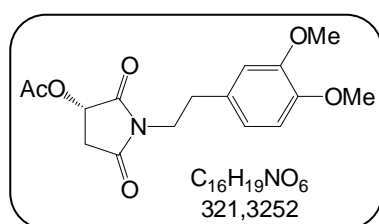
Do roztworu **174** (27.9 g, 0.1 mol) w CH_2Cl_2 (300 ml) dodano pirydynę (25 ml, ~0.3 mol), zawartość ochłodzono do 0°C i wkroplono chlorek trimetylosililowy (16.5 ml, 0,13 mol). Po doprowadzeniu do temperatury pokojowej zawartość kolby mieszano 1 h, a następnie wylano do wody z lodem (500 ml). Fazę organiczną oddzielono, przemyto zimną wodą (2 x 100 ml), osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono za pomocą destylacji "bulb to bulb" (temperatura pieca: $200\text{-}210^\circ\text{C}$, ~0.1 Torr). Otrzymano:



175. Wydajność: 34 g, 97%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -49.3^\circ$ (*c* 1.30, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 2954, 2836, 1712, 1517; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 6.81-6.70 (m, 3H), 4.5 (dd, 1H, *J* = 8.2, 4.5 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H, *J* = 17.9, 8.2 Hz), 2.83 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.55 (dd, 1H, *J* = 17.9, 4.5 Hz), 0.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 176.6, 173.9, 148.9, 147.8, 130.1, 120.8, 112.0, 111.3, 67.4, 55.9, 55.8, 39.9, 38.7, 33.0, -0.1; MS (EI, HR) *m/z* : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Si}$: 351.1502, zmierzono : 351.1486.

Synteza octanu (S)-1-(3,4-dimetoksyfenetylo)-2,5-dioksopiperolidyn-3-ylu [93]

Do roztworu imidu **174** (419 mg, 1.5 mmol) w pirydynie (3 ml) ochłodzonego do 0°C wkroplono bezwodnik octowy (230 µl, 2.25 mmol, 1.5 ekw.). Roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano do zaniku substratu (ok. 15-20 min., kontrola TLC). Całość wylano do nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ (20 ml) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto wodą (2 x 3 ml), osuszono oraz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (octan etylu:heksan, 7:3 v/v). Otrzymano:



93. Wydajność: 448 mg, 93%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23} = -28.6^\circ$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 2955, 2830, 1748, 1714, 1516; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.82-6.70 (m, 3H), 5.36 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.8 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, *J* = 18.3, 8.7

Hz), 2.86 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.60 (dd, 1H, *J* = 18.3, 4.7 Hz), 2.15 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 173.3, 172.9, 169.8, 149.0, 147.9, 129.9, 120.9, 112.0, 111.3, 67.4, 55.9, 40.2, 35.7, 32.9, 20.5; MS (EI, HR) *m/z* : (M⁺) obliczono dla C₁₆H₁₉NO₆ : 321.1212, zmierzono : 321.1206.

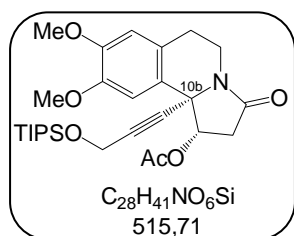
Synteza octanu (1S,10bR)-8,9-dimetoksy-3-okso-10b-(3-(triizopropylsilyloksy)-prop-1-yn-1-yl)-1,2,3,5,6,10b-heksahidropirol[2,1-a]izochinolin-1-ylu [180]

Etap 1: Addycja związku Grignarda. Do roztworu triizopropyl(prop-2-yn-1-yl)silanu (435 mg, 2.05 mmol) w THF (2 ml) dodano bromek etylomagnezowy (0.67 ml, 3.0 M w Et₂O, 2 mmol) i reakcję prowadzono w temperaturze 40°C w czasie 1 h. Następnie wkroplono ochłodzony do 0°C roztwór imidu **175** (351 mg, 1 mmol) w THF (2 ml) i reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej do zaniku substratu (ok. 1-1.5 h). Zawartość kolby wylano do mieszaniny nasyconego roztworu NaHCO₃ z lodem (15 ml) i ekstrahowano MTBE (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Etap 2: Acetylowanie. Surowy produkt z etapu 1 rozpuszczono w CH₃CN (5 ml), dodano DMAP (135 mg, 1.1 mmol, 1.1 ekw.), po czym roztwór ochłodzono do 0°C i wkroplono Ac₂O (255 µl, 2.7 mmol). Po 15 min. zdjęto łaźnię chłodzącą i reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej do zaniku substratu (ok. 1-1.5 h,

kontrola TLC). Mieszaninę reakcyjną wylano do wody z lodem i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 15 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą (2 x 15 ml), osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie suszono 2 h pod wysoką próżnią (<0.1 Torr).

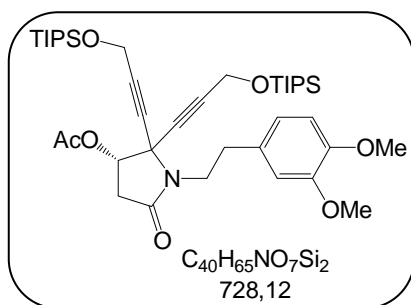
Etap 3. Cyklizacja. Surowy produkt z etapu 2 rozpuszczono w chlorku metylenu (30 ml), roztwór ochłodzono do 0°C i przy intensywnym mieszaniu dodano w jednej porcji BF₃·Et₂O (495 µl, 4 mmol, 4 ekw.). Po 15 min. dodano nasycony roztwór NaHCO₃ (15 ml) i rozdzielono fazy. Fazę wodną ekstrahowano CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), połączone fazy osuszono, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono chromatograficznie (octan etylu:heksan, 1:1 v/v) otrzymując:



180. Wydajność: 268 mg, 52% w postaci mieszaniny diastereoizomerów 10b(S) i 10b(R) w proporcji 98:2; Dane NMR podano dla izomeru 10b(S). Bezbarwny olej; IR (CH₂Cl₂): 2942, 2866, 1747, 1710, 1517. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.98 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.31 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.41 (s, 2H), 4.31 (dd, 1H, *J* = 13.2, 5.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (dt, 1H, *J* = 12.3, 4.4 Hz), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.04-1.00 (m, 21H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 206.9, 170.2, 148.8, 148.2, 128.0, 125.6, 111.5, 108.5, 86.4, 81.4, 77.1, 76.9, 74.5, 62.4, 55.9, 55.8, 52.0, 36.6, 35.2, 30.9, 27.4, 21.0, 17.9, 17.8, 11.9, 11.8; MS (EI, HR) *m/z* : (M⁺) obliczono dla C₂₈H₄₁NO₆Si : 515.2703, zmierzono : 515.2700.

Synteza octanu (S)-1-(3,4-dimetoksyfenetylo)-5-okso-2,2-bis(3-(triizopropylsilyloksy)prop-1-yn-1-ylo)pirolidyn-3-ylu [181]

Syntezę przeprowadzono zgodnie z procedurą dla związku **180**. W miejsce imidu **175** użyto imid **93** (321 mg, 1 mmol). Po etapie cyklizacji i przerobieniu wodnym surowy produkt podczyszczono na żelu krzemionkowym (MTBE:heksan, 1:1 v/v). Otrzymano:

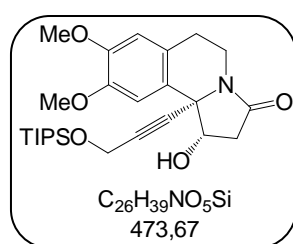


181. Wydajność: 143 mg, 20%. Wybrane dane spektralne uzyskano z zanieczyszczonej frakcji chromatograficznej: 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): 6.79-6.74 (m, 3H), 5.49 (dd, 1H, $J = 6.2, 2.6$ Hz), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H, $J = 17.2, 6.2$

Hz), 2.41 (dd, 1H, $J = 17.2, 2.8$ Hz), 2.1 (s, 3H), 1.13-1.02 (m, 42H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): 170.8, 169.6, 148.8, 147.5, 131.6, 120.8, 112.1, 111.2, 86.4, 84.4, 79.7, 73.3, 59.9, 55.9, 55.8, 51.8, 51.7, 43.2, 36.0, 34.0, 20.8, 17.9, 17.8, 11.9; MS (ES, HR) m/z : ($M+Na^+$) obliczono dla $C_{40}H_{65}NO_7Si_2Na$: 750.4192, zmierzono : 750.4167.

Synteza (1*S*,10*bR*)-1-hydroksy-8,9-dimetoksy-10*b*-(3-(triizopropylsilyloksy)-prop-1-yn-1-yl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropirololo[2,1-*a*]izochinolin-3(2*H*)-onu [182]

Mieszaninę diastereoizomerów **180** (515 mg, 1.0 mmol) rozpuszczono w metanolu (10 ml) i ochłodzono do 0°C. Mieszając wkraplano roztwór LiOH·H₂O (42 mg, 1.0 mmol) w H₂O (2 ml) i reakcję prowadzono w tej temperaturze. Po ok. 20 min. dodano kwas octowy (50 μl), po czym roztwór zatężono na wyparce. Pozostałość rozpuszczono w CH₂Cl₂ (5 ml), osuszono, przesączono przez cellit, a rozpuszczalnik odparowano. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (octan etylu:heksan, 7:3 v/v). Otrzymano:

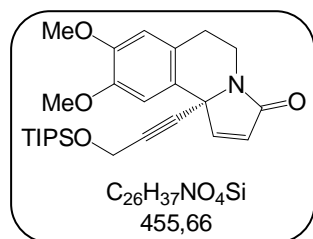


182. Wydajność: 444 mg, 94% w postaci mieszaniny diastereoizomerów 10*b*(*S*) i 10*b*(*R*) w proporcji 98:2; Jasnożółty lepki olej; IR (CH_2Cl_2): 3348, 2942, 2865, 1681, 1516; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7.10 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (dq, 1H, $J = 6.7, 1.7$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J =$

9.8, 7.6 Hz), 3.89-3.84 (m, 7H), 3.16 (dt, 1H, $J = 12.0, 4.5$ Hz), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, $J = 15.9, 7.5$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $J = 16.2, 7.0$ Hz), 2.55 (dd, 1H, $J = 16.2, 9.9$ Hz), 1.13-1.01 (m, 21H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 168.9, 148.8, 148.3, 128.4, 124.7, 111.3, 108.2, 88.0, 81.0, 74.9, 63.0, 5.0, 55.9, 52.0, 39.9, 35.0, 27.8, 17.8, 11.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{26}H_{39}NO_5Si$: 473.2598, zmierzono : 473.2590.

(R)-8,9-dimetoksy-10b-(3-(triizopropylsilyloksy)prop-1-yn-1-ylo)-5,6-dihydro-pirololo[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-on [183]

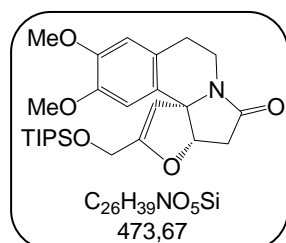
Związek ten powstaje jako produkt uboczny w syntezie alkoholu **182**, gdy jako zasady używa się MeONa lub NaOH (Tabela 3.1, str. 55). Wydzielenie związku następuje w wyniku chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (octan etylu:heksan, 1:1 v/v). Wydajności zestawiono w Tabeli 3.1.



183. w postaci mieszaniny enancjomerów 10b(S) i 10b(R) w proporcji 98:2. Ciemnożółty olej; IR (CH₂Cl₂): 3079, 2941, 285, 1700, 1517; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): 7.30 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.16 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 4.40-4.36 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (dt, 1H, *J* = 12.6, 4.5 Hz), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H, *J* = 16.2, 3.6 Hz), 1.04 -1.01 (m, 21H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 169.6, 148.8, 148.7, 148.0, 126.5, 125.9, 125.4, 111.9, 109.5, 84.4, 81.5, 61.9, 56.1, 55.9, 52.0, 35.5, 28.6, 17.8, 12.0, 11.9; MS (EI, HR) *m/z* : (M⁺) obliczono dla C₂₆H₃₇NO₄Si : 455.2492, zmierzono : 455.2507.

Synteza (3aS,12bR)-10,11-dimetoksy-2-(triizopropylsilyloksy)metylo-7,8-dihydro-3aH-furo[3',2':2,3]pirololo[2,1-a]izochinolin-5(4H)-onu [183]

Mieszaninę diastereoizomerów **181** (1.42 g, 3 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (25 ml), dodano AgNO₃ (102 mg, 0.6 mmol, 20% mol) oraz trietyloaminę (81 μl, 0.6 mmol, 20% mol) i mieszano w temperaturze 55-60°C przez 6 h. Po tym czasie roztwór przesączono przez cellit, który przemyto następnie eterem *tert*-butylowo-metylowym (20 ml), a przesącz zatężono. Produkt oczyszczono na żelu krzemionkowym (octan etylu:heksan, 6:4, v/v). Otrzymano:

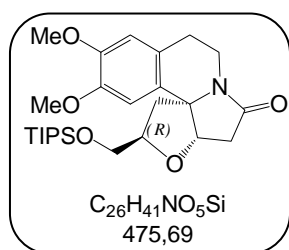


183. Wydajność: 1.24 g, 87%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23} = -149.2^\circ$ (c 1.00, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3374, 2944, 2867, 1687, 1516; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.66 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.07 (dd, 1H, *J* = 8.3, 3.4 Hz), 4.38-4.32 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.04 (dt, 1H, *J* = 12.3, 3.8 Hz), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H, *J* = 18.3, 3.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, *J* = 16.1, 3.7 Hz), 1.11-1.00 (m, 21H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 170.3, 160.3, 148.5, 148.2, 130.0, 125.7, 111.3, 108.8, 102.3, 85.2, 75.2, 59.0, 56.0, 55.9, 39.6, 36.0, 27.7, 17.9,

11.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{26}H_{39}NO_5Si$: 473.2597, zmierzono : 473.2590.

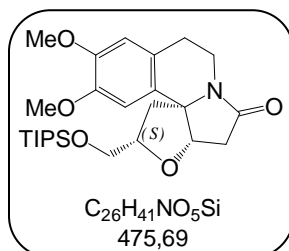
Synteza związków 15 i 15a

Do roztworu **183** (1.419 g, 3 mmol) w toluenie (90 ml) dodano 10% Pd/C (0,51 g, Fluka 75990). Otrzymaną zawiesinę mieszano energicznie w atmosferze H_2 w ciągu 14 h. Następnie usunięto katalizator sącząc mieszaninę przez cellit, którego warstwę przepłukano chlorkiem metylenu (30 ml), a otrzymany filtrat zatężono. Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów rozdzielono na kolumnie stosując układ octan etylu:heksan, 1:1 v/v na frakcje **15**, **15a** oraz mieszaninę **15** i **15a**, którą dodatkowo rozdzielono w tym samym układzie. Otrzymano:



(2*R*,3*aS*,12*bR*)-10,11-dimetoksy-2-(triizopropylosilyloksy)metylo-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-on (**15**). Wydajność: 1.336 g, 94%. Bezpostaciowe ciało stałe. $[\alpha]_D^{23} = -100.8^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3384, 2942, 2865, 1698, 1612, 1515; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):

6.73 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.78 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 4.42 (dd, 1H, $J = 13.0, 6.0$ Hz), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H, $J = 10.9, 3.9$ Hz), 3.90-3.83 (m, 7H), 3.09 (dt, 1H, $J = 12.6, 4.3$ Hz), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H, $J = 18.5, 7.8$ Hz), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.32 (dd, 1H, $J = 13.2, 4.6$ Hz), 2.23 (dd, 1H, $J = 13.2, 10.8$ Hz), 1.15-1.00 (m, 21H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 172.9, 148.4, 148.3, 129.7, 126.3, 111.5, 107.6, 82.6, 79.2, 73.2, 63.8, 56.1, 55.9, 44.1, 39.0, 36.1, 27.4, 18.0, 12.0; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{26}H_{41}NO_5Si$: 475,2754, zmierzono : 475,2745.



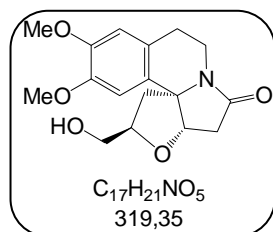
(2*S*,3*aS*,12*bR*)-10,11-dimetoksy-2-(triizopropylosilyloksy)metylo-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-on (**15a**). Wydajność: 55 mg, 4%. Bezpostaciowe ciało stałe. $[\alpha]_D^{23} = -99.1^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3498, 3383, 2941, 2865, 1695, 1514; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 6.72 (s,

1H), 6.56 (s, 1H), 4.69 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H, $J = 12.9, 5.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, 1H, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 3.09 (dt, 1H, $J = 12.3, 4.5$ Hz), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 21H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 172.0, 148.4, 148.2, 130.4, 126.2, 111.8, 107.3, 83.2, 81.7, 72.7, 65.5, 56.2, 55.9, 45.1, 38.8, 36.0, 29.7, 27.2, 17.9,

17.7, 12.0, 11.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{26}H_{41}NO_5Si$: 475,2754, zmierzono: 475,2749.

Synteza (2*R*,3*aS*,12*bR*)-2-(hydroksymetylo)-10,11-dimetoksy-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-onu [188]

Do roztworu **15** (1.425 g, 3 mmol) w THF (40 ml) dodano fluorek tetrabutylamoniowy (4.8 ml, 4.8 mmol, 1M w THF) oraz kwas octowy (0,35 ml, 6 mmol, 2 ekw.). Roztwór mieszano w temp. pokojowej do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę wylano do nasyconego roztworu NH_4Cl (100 ml) i ekstrahowano octanem etylu 4 x 40 ml. Połączone ekstrakty osuszono i zateżono. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (MTBE:metanol, 9:1 v/v), a następnie poddano krystalizacji (octan etylu-heksan). Otrzymano:



188. Wydajność: 890 mg, 93%. Białe kryształy; t.t. 144°C (octan etylu-heksan); $[\alpha]_D^{23} = -154.6^\circ$ (c 1.01, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3396, 2935, 2865, 1675, 1612, 1515; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 6.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.81 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 4.41 (dd, 1H, $J = 13.1, 6.0$ Hz), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H, $J = 12.0, 2.9$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 12.0, 4.4$ Hz), 3.08 (dt, 1H, $J = 12.6, 4.2$ Hz), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, $J = 18.5, 7.9$ Hz), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.32 (dd, 1H, $J = 13.3, 4.7$ Hz), 2.16 (dd, 1H, $J = 13.3, 10.8$ Hz), 1.90 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 172.7, 148.5, 148.3, 129.3, 126.3, 111.5, 107.6, 82.9, 78.9, 73.4, 63.2, 56.2, 55.9, 43.6, 38.9, 36.1, 27.4; MS (EI, HR) m/z : (M^+): obliczono dla $C_{17}H_{21}NO_5$: 319.1420, zmierzono: 319.1422; Analiza elementarna: obliczono: C, 63.94; H, 6.63; N, 4.39. zmierzono: C, 63.64; H, 6.64; N, 4.35.

Synteza (2*R*,3*aS*,12*bR*)-2-((*Z*)-2-jodowinylo)-10,11-dimetoksy-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-onu [190]

Etap 1: Utlenianie alkoholu. Do roztworu chlorku oksalilu (111 μ l, 1,3 mmol) w bezwodnym DCM (5 ml) w temperaturze $-60^\circ C$ dodano roztwór sulfotlenku dimetylowego (181 μ l, 2,6 mmol) i zawartość mieszano w tej temp. przez 15 min. Następnie wkroplono roztwór alkoholu **188** (203 mg, 0,64 mmol) w bezwodnym DCM (5 ml) w $-60^\circ C$. Po 30 min. dodano trietyloaminę (550 μ l, 4 mmol) i mieszano przez 15 min, a następnie zdjęto łaźnię chłodzącą pozwalając mieszaninie osiągnąć $0^\circ C$.

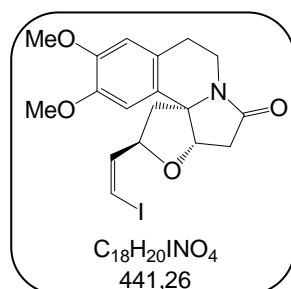
Zawartość kolby wylano do nasyconego roztworu NaHCO_3 i ekstrahowano DCM (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w THF, odsączono osad, a filtrat zatężono. Otrzymany surowy aldehyd użyto w kolejnym etapie bez oczyszczania.

Etap 2: Olefinacja Wittiga. Procedura 1. Do zawiesiny $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}^+\text{I}^-$ (557 mg, 1.05 mmol) w THF (5 ml) w temperaturze 0°C wkraplano roztwór NaHMDS (1 ml, 1 mmol, 1M roztwór w THF). Zawartość mieszano w czasie 1 min., po czym temperaturę obniżono do -78°C , dodano HMPA (0.5 ml) i wkraplano roztwór aldehydu **189** (otrzymanego w etapie 1, 0,64 mmol) w THF (4 ml). Reakcję prowadzono w tej temperaturze w czasie 0.5 h, po czym zawartość wylano do nasyconego roztworu NH_4Cl (20 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 15 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Surowy produkt oczyszczono na żelu krzemionkowym za pomocą dwóch kolejnych chromatografii kolumnowych. W pierwszej użyto mieszaniny DCM:Aceton:Heksan (9:1:3 v/v/v) jako eluentu, w drugiej heksan:MTBE:metanol (6:3:1, v/v/v). Otrzymano:

190. Wydajność: 62 mg, 22%.

frakcje wzbogacone w związki **191**, **192** i **193** o łącznej wydajności: 41 mg, 15%.

Procedura 2. Do szybko mieszanego roztworu NaHMDS (1 ml, 1 mmol, 1M roztwór w THF) w THF (2 ml) ochłodzonego do 0°C pomału wkraplano zawiesinę $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}^+\text{I}^-$ (557 mg, 1.05 mmol) w THF (5 ml). Po 5 min. dodano DMPU (0.5 ml), a następnie dodano roztwór aldehydu (otrzymanego w etapie 1, 0,64 mmol) w THF (4 ml) w 0°C . Po zaniku substratu (~ 10 min., kontrola TLC) zawartość kolby wylano do nasyconego roztworu NH_4Cl (20 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 15 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Surowy produkt oczyszczono na żelu krzemionkowym za pomocą dwóch kolejnych chromatografii kolumnowych. W pierwszej użyto mieszaniny DCM:Aceton:Heksan (9:1:3 v/v/v) jako eluentu, w drugiej heksan:MTBE:metanol (6:3:1, v/v/v). Otrzymano:

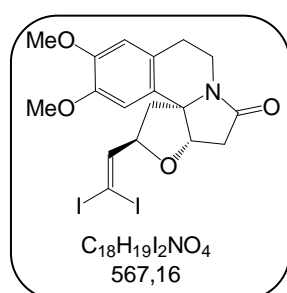


190. Wydajność: 174 mg, 62%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{23} = +2.0^\circ$ (c 1.00, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3499, 3064, 2927, 2854, 1691, 1672, 1515; ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz): 6.56 (s, 1H), 6.20 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.7$ Hz), 6.15 (s, 1H), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.0$ Hz), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.79-

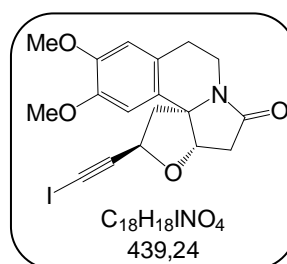
2.69 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.52 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 2.42 (dd, 1H, $J = 13.2, 4.7$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 18.3, 8.0$ Hz), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.68 (dd, 1H, $J = 13.2, 10.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 172.6, 148.5, 148.4, 139.2, 129.1, 126.4, 111.5, 107.4, 84.1, 82.5, 80.7, 73.1, 56.3, 55.9, 47.1, 38.8, 36.2, 27.3; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{I}$: 441.0437, zmierzono : 441,0440.

Produkty uboczne 191-193

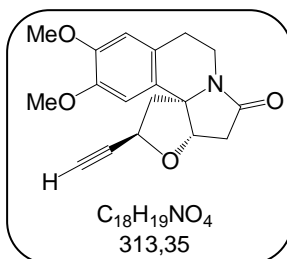
Wybrane dane spektralne uzyskano z frakcji chromatograficznych wzbogaconych w poszczególne produkty uboczne:



(2*R*,3*aS*,12*bR*)-2-(2,2-dijodowinylo)-10,11-dimetoksy-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-on (**191**). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 7.26 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (dt, 1H, $J = 12.8, 4.5$ Hz), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H, $J = 18.6, 8.0$ Hz), 2.63-2.57 (m, 3H), 1.93 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): 172.6, 149.9, 148.6, 148.4, 128.6, 126.4, 111.6, 107.3, 83.6, 82.4, 72.9, 56.3, 55.9, 46.3, 38.7, 26.2, 27.3, 14.4; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{I}_2$: 567.9403, zmierzono : 567.9408.



(2*R*,3*aS*,12*bR*)-2-jodoetynylo-10,11-dimetoksy-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-on (**192**). ^1H NMR (C_6D_6 , 600 MHz): 6.62 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.44 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.39 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.4$ Hz), 4.36 (dd, 1H, $J = 13.2, 5.9$ Hz), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.41 (dt, 1H, $J = 13.1, 4.5$ Hz), 2.35 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 2.17 (dd, 1H, $J = 18.3, 7.4$ Hz), 1.98-1.93 (m, 3H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 125 MHz): 171.8, 149.5, 149.4, 126.6, 112.5, 108.5, 96.4, 93.3, 82.8, 72.3, 69.5, 55.9, 55.5, 49.4, 38.0, 36.1, 29.1, 27.2; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{I}_2$: 439.0281, zmierzono : 439.0279.

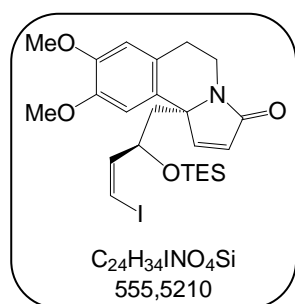


(2*R*,3*aS*,12*bR*)-2-etynylo-10,11-dimetoksy-3*a*,4,7,8-tetrahydro-1*H*-furo[3',2':2,3]pirolo[2,1-*a*]izochinolin-5(2*H*)-on (**193**). ^1H NMR (C_6D_6 , 600 MHz): 6.64 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.43 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.6$ Hz), 4.37 (dt, 1H, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 4.28 (dd, 1H, $J =$

13.0, 6.0 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.43 (dt, 1H, $J = 12.8, 4.5$ Hz), 2.37 (d, 1H, $J = 18.2$ Hz), 2.19 (dd, 1H, $J = 18.2, 7.5$ Hz), 2.05-2.01 (m, 3H), 1.96 (dd, 1H, $J = 16.2, 4.4$ Hz); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 150 MHz): 171.5, 149.1, 128.7, 126.3, 127.9, 112.1, 108.3, 82.5, 82.1, 73.9, 72.0, 67.5, 55.3, 55.2, 49.1, 37.7, 35.7, 26.8; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 313.1314, zmierzono : 313.1311.

Synteza (S)-10b-((R,Z)-4-iodo-2-(trietylosilyloksy)but-3-en-1-ylo)-8,9-dimetoksy-5,6-dihidropirolu[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-onu [206]

Do roztworu tryflanu trietylosililowego (43 μl , 0,2 mmol) w bezwodnym DCM (1 ml) ochłodzonego do -20°C dodano trietyloaminę (35 μl , 0,25 mmol) po czym powoli wkraplano roztwór **190** (44 mg, 0,1 mmol) w bezwodnym DCM (1 ml). Zdjęto łaźnię chłodzącą i zawartość kolby doprowadzono do temp. pokojowej. Po 3 h mieszaninę wylano do nasyconego roztworu NaHCO_3 z lodem i ekstrahowano chlorkiem metylenu 3 x 3 ml. Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie (MTBE:heksan, 7:3 v/v) otrzymując:

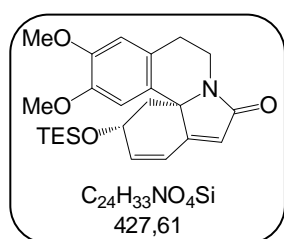


206. Wydajność 52 mg, 93%. Jasnożółty olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -86.3^\circ$ (c 1.01, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 3072, 2952, 2875, 1690, 1518; ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz): 7.15 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.48 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 5.91 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 5.70 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 4.46 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 (dt, 1H, $J = 12.2, 4.4$ Hz), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H, $J = 14.7, 8.8$ Hz), 2.12 (dd, 1H, $J = 16.1, 4.4$ Hz), 1.88 (dd, 1H, $J = 14.7, 2.0$ Hz), 0.97 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz), 0.58 (q, 6H, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 125 MHz): 171.5, 153.2, 149.3, 148.8, 144.1, 130.0, 125.8, 124.6, 113.3, 110.8, 80.3, 72.7, 67.1, 56.0, 55.5, 46.5, 35.6, 28.8, 7.2, 5.5; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$: 555.1302, zmierzono : 555.1300.

Synteza związków 207, 107 i 106

Procedura ogólna. Do kolby zawierającej jodek **206** (56 mg, 0.1 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (32 mg, 0.1 mmol, 1 ekw.) i Na_2CO_3 (27 mg, 0.25 mmol, 2.5 ekw.) w atmosferze argonu dodano bezwodny DMF (lub toluen) (2.5 ml) oraz katalizator Pd

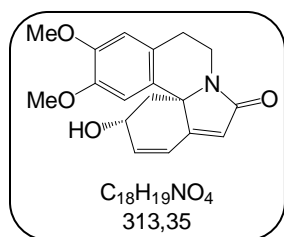
(25% mol; w przypadku użycia Pd(PPh₃)₂Cl₂ należy także dodać PPh₃ (26 mg, 0.1 mmol, 1 ekw.)). Zawartość naczynia ogrzewano i mieszano w określonej temperaturze, po czym wylano do nasyconego roztworu wodnego NaHCO₃ (10 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 4 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość oczyszczono na żelu krzemionkowym stosując mieszaninę octan etylu:heksan:TEA (7:3:0.05 v/v/v) w celu wyizolowania **207** i/lub octan etylu:metanol (98:2, v/v) w celu wyizolowania **106** i **107**. Warunki reakcji oraz otrzymane wydajności poszczególnych produktów zestawiono w Tabeli 3.2.



(2*R*,13*bS*)-11,12-dimetoksy-2-(trietylosilyloksy)-8,9-dihydro-1*H*-indolo[7*a*,1-*a*]izochinolin-6(2*H*)-on (**207**): Jasnożółty olej;

[α]_D²² = +13.5° (c 1.43, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂ film): 2953, 2875, 1686, 1514; ¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz): 6.88 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H, *J* = 10.1, 2.5 Hz), 5.95 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz),

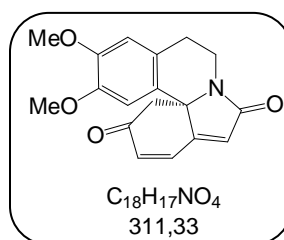
5.90 (s, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.2 Hz), 2.55 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.85 (dd, 1H, *J* = 11.3, 10.1 Hz), 0.86 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz), 0.45 (q, 6H, *J* = 7.9 Hz); ¹³C NMR (C₆D₆, 125 MHz): 170.7, 157.0, 148.1, 139.5, 129.7, 127.1, 123.4, 121.0, 113.4, 109.8, 67.6, 66.2, 56.1, 55.4, 46.1, 37.6, 27.2, 6.9, 5.3, 4.9; MS (EI) *m/z*: (M⁺) : 427.1 (100%).



(2*R*,13*bS*)-2-hydroksy-11,12-dimetoksy-8,9-dihydro-1*H*-indolo[7*a*,1-*a*]izochinolin-6(2*H*)-on (**107**): Bezbarwne kryształy; t.t. 85–86°C (octan etylu) (lit⁵³ 86–87°C); [α]_D²² = +185.6° (c 1.10,

CHCl₃) (lit⁵³ +182.4° (c 0.25, CHCl₃)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.86 (dd, 1H, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H),

6.29 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.01 (s, 1H), 4.30 (brs, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 6.8, 5.4 Hz), 3.11-2.93 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H, *J* = 11.5, 5.1 Hz), 2.11 (brs, 1H), 1.69 (dd, 1H, *J* = 11.3, 10.3 Hz).



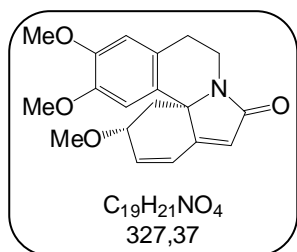
(*S*)-11,12-dimetoksy-8,9-dihydro-1*H*-indolo[7*a*,1-*a*]izochinolin-2,6-dioni (**106**): Bezpostaciowe ciało stałe; [α]_D²² = +187.4°

(c 1.20, CHCl₃) (lit⁵³ +217° (c 0.26, CHCl₃)); IR (CH₂Cl₂ film): 3484, 2935, 1677, 1513; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.74 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, *J* = 10.1

Hz), 6.37 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.27 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 195.2, 169.7, 154.8, 148.9, 147.4, 138.5, 131.9, 128.1, 126.0, 125.5, 112.6, 108.0, 67.7, 56.0, 55.9, 52.5, 36.9, 27.6; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 311.1158, zmierzono : 311.1161.

Synteza (+)-Eryzotramidyny

Zastosowano zmodyfikowaną procedurę Tsudy.⁵³ W miejsce Et_4NBr użyto $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$. Mieszaninę alkoholu **107** (47 mg, 0.15 mmol), KOH (84 mg, 1.5 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (145 mg, 0.45 mmol) oraz MeI (3 ml) w THF (6 ml) mieszano w temp. pokojowej przez 24 h. Po przerobieniu wodnym oraz chromatograficznym oczyszczeniu otrzymano:

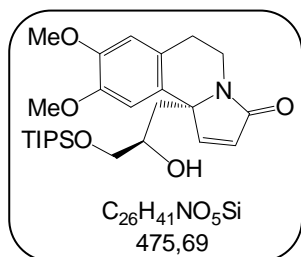


(+)-Eryzotramidyna. Wydajność: 47 mg, 96%. Jasnożółty olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +144.3^\circ$ (c 1.5, CHCl_3) (lit⁵³ $+148.5^\circ$ (c 1.20, CHCl_3)); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 6.90 (dd, 1H, $J = 10.2, 1.8$ Hz), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 6.05 (s, 1H), 4.01 (dt, 1H, $J = 12.9, 7.7$ Hz), 3.86 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H, $J = 11.5, 5.0$ Hz), 1.71 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 170.9, 157.2, 148.6, 147.1, 136.4, 128.6, 126.5, 124.1, 120.2, 112.3, 108.3, 74.9, 66.5, 56.4, 56.2, 55.9, 41.4, 37.3, 27.1; MS (EI) m/z : (M^+): 327 (100%).

Synteza (S)-10b-((R)-2-hydroksy-3-(triizopropylsilyloksy)propylo)-8,9-dimetyksy-5,6-dihydropirololo[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-onu [185]

Do roztworu TMSOTf (417 μl , 2,3 mmol) w bezwodnym DCM (8 ml) ochłodzonego do -20°C dodano TEA (403 μl , 2,9 mmol). Następnie powoli wkroplono roztwór **15** (556 mg, 1,2 mmol) w bezwodnym DCM (8 ml) utrzymując temperaturę -20°C . Po ok. 20 min. zawartość kolby wylano do nasyconego roztworu wodnego NaHCO_3 z lodem i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość rozpuszczono w metanolu (10 ml), dodano Dowex 50W (300 mg) i mieszano do zaniku eteru silylowego (kontrola TLC) ok. 10 min w temp. pokojowej. Żywicę odsączono i

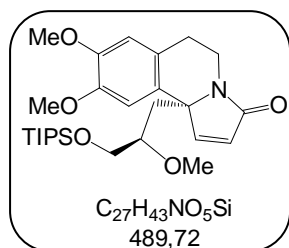
przemyci metanolem, a filtrat zatężono. Surowy alkohol oczyszczono chromatograficznie na kolumnie (MTBE:MeOH, 97:3 v/v). Otrzymano:



185. Wydajność: 460 mg, 83%. Białe kryształy; t.t. 174-175°C (octan etylu-heksan); $[\alpha]_D^{19} = -168,6^\circ$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂): 3383, 2942, 2865, 1674, 1519; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.48 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.11 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 4.42 (dd, 1H, *J* = 13.3, 6.4 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, *J* = 13.3, 7.9 Hz), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 16.0, 4.0 Hz), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 21H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 171.7, 153.3, 148.2, 147.8, 129.1, 125.2, 124.6, 112.1, 109.4, 67.6, 67.5, 67.4, 56.2, 55.9, 42.3, 34.7, 28.9, 17.9, 11.9; MS (EI, HR) *m/z* : (*M*⁺) obliczono dla C₂₆H₄₁NO₅Si : 475.2754, zmierzono : 475.2747; Analiza elementarna: obliczono: C, 65.65; H, 8.69; N, 2.94, zmierzono: C, 65.43; H, 8.61; N, 2.96.

Synteza (S)-8,9-dimetoksy-10b-((R)-2-metoksy-3-(triizopropylsilyloksy)propyl)-5,6-dihydropiropolo[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-onu [187]

Mieszaninę bezwodnego SnCl₂ (38 mg, 0,2 mmol, 1 ekw.) oraz TMS-Cl (26 μl, 0,2 mmol, 1 ekw.) w bezwodnym DCM (4 ml) mieszano w temp. 0°C. Po 1 h dodano rozdrobnione sita molekularne MS 4Å (350 mg) i mieszano dodatkowe 5 min. Następnie wkroplono roztwór składający się z alkoholu **185** (95 mg, 0,2 mmol) oraz TMS-CHN₂ (0.5 ml 2M roztworu w heksanie, 1 mmol, 5 ekw.) w bezwodnym DCM (1.5 ml) i reakcję prowadzono w 0°C. Po zaniku substratu (ok. 20-30 min., kontrola TLC) mieszaninę przesączono przez cellit, a przesącz wylano do nasyconego roztworu NaHCO₃ i ekstrahowano chlorkiem metylenu (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (octan etylu:heksan, 6:4 v/v). Otrzymano:

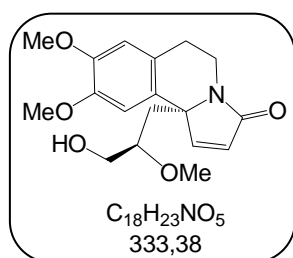


187. Wydajność: 251 mg, 86%. Bezbarwny olej; $[\alpha]_D^{22} = -131.4^\circ$ (*c* 1.10, CH₂Cl₂); IR (film CH₂Cl₂): 3374, 2940, 2865, 1693, 1518; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.46 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.40 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, *J* = 9.9, 4.8 Hz), 3.46 (dd, 1H, *J* = 9.9, 7.0 Hz), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.99-2.90 (m,

1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H, $J = 16.1, 4.0$ Hz), 2.33 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 2.13 (dd, 1H, $J = 15.0, 9.5$ Hz), 1.08-1.02 (m, 21H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 171.8, 153.9, 148.1, 147.7, 129.1, 125.2, 122.9, 112.0, 109.2, 77.4, 67.6, 64.0, 57.3, 56.1, 55.9, 42.8, 34.5, 29.0, 17.9, 11.8; MS (ES, HR) m/z : ($\text{M}+\text{Na}^+$) obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 512.2803, zmierzono : 512.2818

Synteza (S)-10b-((R)-3-hydroksy-2-metoksypropylo)-8,9-dimetoksy-5,6-dihydro-pirololo[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-onu [206]

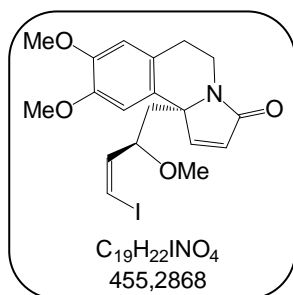
Do roztworu **187** (489 mg, 1 mmol) w THF (15 ml) dodano fluorek tetrabutylamoniowy (1.6 ml, 1.6 mmol, 1M w THF) oraz kwas octowy (114 μl , 2 mmol, 2 ekw.). Roztwór mieszano w temp. pokojowej do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę wylano do nasyconego roztworu NH_4Cl (40 ml) i ekstrahowano octanem etylu 4 x 15 ml. Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (eter *t*-butylowo-metylowy:metanol, 9:1 v/v). Otrzymano:



206. Wydajność: 329 mg, 99%. Olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -198.2^\circ$ (c 0.87, CH_2Cl_2); IR (film CH_2Cl_2): 3408, 3076, 2931, 2850, 1675, 1518; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 7.44 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.10 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.41 (dd, 1H, $J = 13.4, 6.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (dd, 1H, $J = 11.5, 4.3$ Hz), 3.42 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.3$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H, $J = 16.1, 4.3$ Hz), 2.32 (dd, 1H, $J = 16.4, 8.7$ Hz), 2.20 (dd, 1H, $J = 15.4, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 171.8, 153.6, 148.2, 147.8, 128.8, 125.1, 123.3, 112.0, 109.2, 67.6, 63.0, 56.2, 49.4, 42.3, 34.7, 29.7, 28.9, 26.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 333.1576, zmierzono : 333.1577.

Synteza (S)-10b-((R,Z)-4-jodo-2-metoksybut-3-en-1-ylo)-8,9-dimetoksy-5,6-dihydro-pirololo[2,1-a]izochinolin-3(10bH)-onu [208]

Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą syntezy Z-jodku **190**. Do reakcji wzięto alkohol **206** (213 mg, 0,64 mmol). Surowy produkt oczyszczono w analogii do **190**. Otrzymano:



208. Wydajność: 200 mg, 69%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{22} = -77.9^\circ$ (c 0.41, CH₂Cl₂); IR (film CH₂Cl₂): 3065, 2929, 2848, 1686, 1516; ¹H NMR (CDCl₃; 500 MHz): 7.42 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 6.72 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 6.14 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.10 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 13.6, 6.4$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H, $J = 16.1, 4.3$ Hz), 2.33 (dd, 1H, $J = 15.0, 9.3$ Hz), 2.08 (dd, 1H, $J = 15.0, 1.5$ Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 171.8, 153.2, 148.2, 147.7, 141.0, 128.7, 125.4, 123.2, 112.1, 109.2, 83.9, 79.5, 67.4, 56.3, 56.2, 55.9, 44.3, 35.1, 28.9; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla C₁₉H₂₂INO₄ : 455.0594, zmierzono : 455.0598.

Synteza (+)-Eryzotramidyny

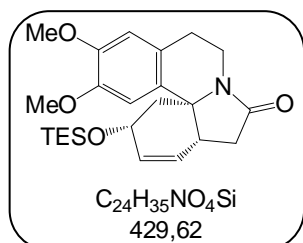
Do kolby zawierającej jodek **208** (46 mg, 0.1 mmol), *n*-Bu₄NBr (32 mg, 0.1 mmol, 1 ekw.), PPh₃ (26 mg, 0.1 mmol, 1 ekw.) i Na₂CO₃ (27 mg, 0.25 mmol, 2.5 ekw.) w atmosferze argonu dodano toluen (2.5 ml) oraz katalizator Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,25 mmol, 25% mol). Reakcję prowadzono w 90°C do zaniku substratu (ok. 8-9 h, kontrola TLC) po czym mieszaninę wylano do nasyconego roztworu wodnego NaHCO₃ (10 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 4 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość oczyszczono na żelu krzemionkowym stosując układ MTBE:metanol (98:2 v/v). Otrzymano: **(+)-eryzotramidynę**. Wydajność: 27.5 mg, 84%. Dane analityczne przedstawiono na stronie 87.

Synteza związków 212, 213 i 216

Poprzez związki miedziorganiczne. Procedura ogólna. Do roztworu Z-jodku winylowego (0.1 mmol) w THF (1 ml) ochłodzonego do -78°C wkroplono *t*-BuLi (118 μl, 0.2 mmol, 2 ekw., 1.7 M roztwór w pentanie) i mieszano w tej temperaturze 50 min. Następnie dodano DMPU (12 μl, 0.1 mmol, 1 ekw.), TMS-Cl (13 μl, 0.1 mmol, 1 ekw.) oraz związek miedzi(I) (0.1 mmol, 1 ekw.) i mieszaninę doprowadzono do -30°C. Po 1 h całość wylano do mieszaniny nasyconego roztworu NH₄Cl z NH₄OH (1:1, 5 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 3 ml). Ekstrakty połączone, osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem.

**(2R,13bS)-11,12-dimetoksy-2-trietylosilyloksy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo-
[7a,1-a]izochinolin-6(2H)-on [212]**

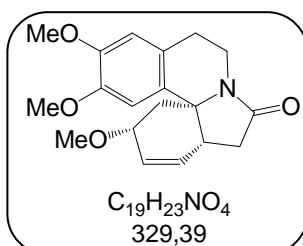
Do reakcji użyto 56 mg jodku **204** oraz 19 mg CuI. Surowy produkt oczyszczono na żelu krzemionkowym (MTBE:heksan, 8:2 v/v). Otrzymano:



212. Wydajność: 18 mg, 42%. Jasnożółty olej; IR (CH_2Cl_2): 2951, 2855, 1698, 1516; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 6.66 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.01 (dq, 1H, $J = 10.3, 2.0$ Hz), 5.95 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.3$ Hz), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 3H), 2.70 (dd, 1H, $J = 16.5, 9.4$ Hz), 2.42 (dd, 1H, $J = 16.5, 11.2$ Hz), 2.27 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.6$ Hz), 1.72 (dd, 1H, $J = 12.0, 10.2$ Hz), 0.9 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.53 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 170.7, 148.1, 147.6, 133.2, 128.8, 125.2, 111.7, 107.1, 65.9, 61.8, 55.9, 55.8, 41.1, 39.7, 37.8, 34.9, 29.7, 27.3, 6.7, 4.8; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{24}H_{35}NO_4Si$: 429.2335, zmierzono: 429.2343.

**(2R,13bS)-2,11,12-trimetoksy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]izo-
chinolin6(2H)-on [213]**

Do reakcji użyto 46 mg jodku **208** oraz 20 mg CuBr-DMS. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na kolumnie stosując octan etylu. Otrzymano:



213. Wydajność: 17.1 mg, 52%. Bezpostaciowe ciało stałe; $[\alpha]_D^{22} = +28.6^\circ$ (c 0.59, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2): 2925, 2852, 1685, 1517; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 6.67 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.41 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.73 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.48 (dd, 1H, $J = 12.0, 5.4$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 16.4, 11.2, 1.1$ Hz), 1.64 (dd, 1H, $J = 12.0, 10.3$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 170.7, 148.3, 147.7, 133.1, 129.9, 129.6, 125.3, 111.8, 107.4, 74.0, 61.7, 56.1, 56.0, 55.9, 40.0, 37.8, 37.2, 34.9, 29.7; MS (EI, HR) m/z : (M^+) obliczono dla $C_{19}H_{23}NO_4$: 329.1627, zmierzono: 329.1627.

Reakcja Hecka w warunkach redukcyjnych. Procedura ogólna. Do kolby zawierającej odpowiedni Z-jodek winylowy (0.1 mmol), Na_2CO_3 (27 mg, 0.25 mmol, 2.5 ekw.), $HCOONa$ (8.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 ekw.), $n-Bu_4NBr$ (32 mg, 0.1 mmol,

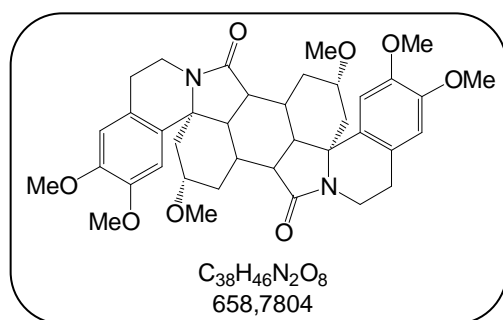
1 ekw.), PPh_3 (26 mg, 0.1 mmol, 1 ekw.) w atmosferze argonu dodano bezwodny DMF (2.5 ml) oraz katalizator Pd. Zawartość naczynia ogrzewano i mieszano w określonej temperaturze do zaniku substratu (kontrola TLC). Mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego roztworu wodnego NaHCO_3 (10 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

1. Do reakcji użyto 56 mg jodku **204** i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 25% mol). Reakcję prowadzono w temperaturze 80°C w czasie 3h. Surowy produkt po przerobieniu wodnym rozpuszczono w metanolu (5 ml) dodano żywicę Dowex W40 (50 mg) i mieszano do zaniku substratu (ok. 15 min., kontrola TLC). Żwicę odsączono i przepłukano metanolem, a filtrat zatężono. Pozostałość rozpuszczono w THF (4 ml) i dodano KOH (56 mg, 1.0 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (96 mg, 0.3 mmol) oraz MeI (2 ml). Zawartość mieszano w temp. pokojowej przez 5 h. Mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego roztworu wodnego NaHCO_3 (10 ml) i ekstrahowano eterem *tert*-butyloowo-metylowym (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt podczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt:heksan, 8:2, v/v). Otrzymano: frakcję nie dających się rozdzielić chromatograficznie związków **213** i **216** w proporcji 7:10. Wydajność: 26 mg, 80%

2. Do reakcji użyto 46 mg jodku **208** oraz $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 25% mol). Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C w czasie 2h. Surowy produkt podczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt:heksan, 8:2, v/v). Otrzymano: frakcję nie dających się rozdzielić chromatograficznie związków **213** i **216** w proporcji 17:10. Wydajność: 19 mg, 58%

3. Do reakcji użyto 46 mg jodku **208** oraz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5 mg, 20% mol). W tym przypadku nie stosowano $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ani PPh_3 . Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C w czasie 2h. Surowy produkt podczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (AcOEt:heksan, 8:2, v/v). Otrzymano: frakcję nie dających się rozdzielić chromatograficznie związków **213** i **216** w proporcji 37:10. Wydajność: 19,6 mg, 60%

Dane spektralne **213** zestawiono na str. 98



216. Wybrane dane spektralne uzyskano z widma mieszaniny związków **213** i **216**. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): 6.56 (s, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 4H), 2.06 (dd, 2H, $J = 8.4, 6.4$ Hz), 1.78 (dd, 2H, $J = 15.1, 6.1$ Hz); MS (ES, HR)

m/z : ($M+Na^+$) obliczono dla $C_{38}H_{46}N_2O_8$: 681.3152, zmierzono : 681.3159.

6. Literatura

- ¹ a) Amer, M. E.; Shama, M.; Freyer, A. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 329-363; b) Tanaka, H.; Hattori, H.; Tanaka, T.; Sakay, E.; Tanaka, N.; Kulkarni, A.; Etoh, H. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 228-231; c) Juma, B. F.; Majinda, R. R. T.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1397-1404; d) Ozawa, M.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kishida, A.; Ohsaki, A. *Bioorg. Med. Lett.* **2009**, *19*, 234-236.
- ² a) Dyke, S.F.; Quessy, S. N. *The Alkaloids*; Rodrigo, R. G. A., Eds., Academic Press: New York, **1981**, 1; b) Tanaka, H. Tanaka, T. Etoh, H.; Goto, S.; Terada, Y. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2759-2764.
- ³ a) Padwa, A.; Henning, R.; Kappe, C. O.; Reger, T. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 1144-1155 i cytowana tam literatura; b) Dantas, M. C.; De Oliveira, F. S.; Bandeira, S. M.; Batista, J. S.; Silva, C. D.; Alves, P.B; Antonioli, A. R.; Marchioro, M. J. *Ethnopharmacol.* **2004**, *94*, 129.
- ⁴ a) Mostowicz, D.; Wójcik, R.; Dołęga, G.; Kałuża, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6011-6015; b) Kałuża, Z.; Mostowicz, D.; Dołęga, G.; Mroczo, K.; Wójcik, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 943-953; c) Kałuża, Z.; Mostowicz, D.; Dołęga, G.; Wójcik, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2321-2328.
- ⁵ Reimann, E. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2007**, *88*, 1-62.
- ⁶ Belleau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5765-5766.
- ⁷ Mondon, A. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1461-1471.
- ⁸ a) Westling, M.; Smith, R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1159-1165; b) Ahmed-Schofield, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1478-1482; c) Padwa, A.; Kappe, O.; Reger, T. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4888-4889; d) Kim, G.; Kim, J. H.; Lee, K. Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2185-2187; e) Stanislawski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2143-2146.
- ⁹ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3714-3717.

-
- ¹⁰ a) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868; b) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardaji, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 10.1002/chem.201301571.
- ¹¹ Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature* **2009**, *460*, 197.
- ¹² Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- ¹³ a) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193; b) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657; c) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
- ¹⁴ Kawasaki, T.; Onoda, N.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8003.
- ¹⁵ Yoshida, Y.; Mohri, K.; Isobe, K.; Itoh, T.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6010–6015.
- ¹⁶ He, Y.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3689-3692.
- ¹⁷ Fukumoto, H.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2731-2734.
- ¹⁸ a) Wada, K.; Marumo, S.; Munakata, K. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *42*, 5179; b) Wada, K.; Munakata, K. *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 336.
- ¹⁹ Pitt, C. G.; Gu, Z.; Ingram, P.; Hendren, R. W. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1987**, *25*, 955.
- ²⁰ Maischein, J.; Vilsmaier, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 355.
- ²¹ Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- ²² Ohno, K.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4405.
- ²³ Dagne, E.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5067–5070.
- ²⁴ Jackson, A. H. In *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*; Phillipson, J. D., Roberts, M. F., Zenk, M. H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1985; pp 62-78.

-
- ²⁵ Kubota, S.; Masui, T.; Fujita, E.; Kupchan, S. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 516–520.
- ²⁶ Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- ²⁷ Bugg, T. D. H.; Winfield, C. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 515-530.
- ²⁸ a) Isobe, K.; Mohri, K.; Tokoro, K.; Fukushima, C.; Higuchi, F.; Taga, J.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1275–1282; b) Yoshida, Y.; Ichikawa, S.; Shinozuka, Y.; Satoh, M.; Mohri, K.; Isobe, K. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1481–1490.
- ²⁹ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- ³⁰ a) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479–500; b) Sano, T.; Toda, J.; Maehara, N.; Tsuda, Y. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 94–98; c) Sano, T.; Toda, J.; Shoda, M.; Yamamoto, R.; Ando, H.; Isobe, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3145–3156; d) Hosoi, S.; Nagao, M.; Tsuda, Y.; Isobe, K.; Sano, T.; Ohta, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1505–1511.
- ³¹ Ito, K.; Furukawa, H.; Haruna, M. *Yakugaku Zasshi* **1973**, *93*, 1611–1616.
- ³² Xue, C.; Luo, F.-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 359–362.
- ³³ Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *45*, 5541–5544.
- ³⁴ Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Hayakawa, H.; Suenaga, H. *Synthesis* **1995**, 1348–1350.
- ³⁵ Hosoi, S.; Ishida, K.; Sangai, M.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3115-3117.
- ³⁶ Barton, D. H. R.; Herve, Y.; Potier, P.; Thierry, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1298.
- ³⁷ Tsuda, Y.; Sakai, A.; Nakai, M.; Kaneko, Y.; Ishiguro, Y.; Isobe, K.; Taga, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1462.
- ³⁸ Allin, S. M.; Streetley, G. B.; Slater, M.; James, S. L.; Martin, W. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5493-5496.

-
- ³⁹ a) Ragan, J. A.; Claffey, M.C. *Heterocycles* **1995**, *41*, 57-70; b) Ennis, M. D.; Hoffman, R. L.; Ghazal, N. B.; Old, D. W.; Mooney, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813-5817; c) Allin, S. M.; James, S. L.; Martin, W. P.; Smith, T. A. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9464-9467.
- ⁴⁰ Tsuda, Y.; Nakai, A.; Ito, K.; Suzuki, F.; Haruna, M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1817-1820.
- ⁴¹ Moon, J.T.; Jung, J.A.; Ha, S. H.; Song, S. H.; Park, S. J.; Kim, J.; Choo, D. J.; Lee, Y. S.; Lee, J. Y. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1282-1292.
- ⁴² Lee, J. Y.; Lee, Y. S.; Chung, B. Y.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2449-2458.
- ⁴³ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.
- ⁴⁴ Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5942-5947.
- ⁴⁵ Wasserman, H. H.; Amici, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5843-5844.
- ⁴⁶ Chuang, K. V.; Navarro, R.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1086-1089.
- ⁴⁷ a) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431; b) Huang, P. Q. *Synlett* **2006**, 1133; c) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817; d) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.
- ⁴⁸ Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149.
- ⁴⁹ Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603.
- ⁵⁰ Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.
- ⁵¹ a) He, B. Y.; Wu, T. J.; Yu, X. Y.; Huang, P. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2101; b) Ye, J. L.; Huang, P. Q.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 35.
- ⁵² Schuch, C.M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973.
- ⁵³ Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2087.

-
- ⁵⁴ Schrecker, A. W.; Hartwell, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3827.
- ⁵⁵ Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Nakai, A.; Sakai, Y.; Abe, T.; Ishi, Y.; Kiuchi, F.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1365.
- ⁵⁶ Blake, A. J.; Gill, C.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S.; Zhang, F. *Synthesis* **2005**, *19*, 3287-3292.
- ⁵⁷ a) Gonzalez-Temprano, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Synlett* **2002**, 593; b) Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7841-7844.
- ⁵⁸ Adams, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Gill, C. D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4603.
- ⁵⁹ Gill, C.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7803.
- ⁶⁰ Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12361.
- ⁶¹ Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.
- ⁶² Muller, E.; Gasparutto, D.; Jaquinod, M.; Romieu, A.; Cadet, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8689.
- ⁶³ Mondon, A.; Hansen, K. F.; Boehme, K.; Faro, H. P.; Nestler, H. J.; Vilhuber, H. G.; Bottcher, K. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 615.
- ⁶⁴ Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, H. R. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26.
- ⁶⁵ Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8209.
- ⁶⁶ Tietze, L. F.; Tölle, N.; Kratzert, D.; Stalke, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5230-5233.
- ⁶⁷ Oestreich, M.; Weiner, B. *Synlett* **2004**, 2139-2142.
- ⁶⁸ a) Yasui, Y.; Koga, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2004**, 615-618; b) Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2004**, 619-622
- ⁶⁹ a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927; b) Lewis, N.; Wallbank, P. *Synthesis* **1987**, 1103; c) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273.

-
- ⁷⁰ Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870.
- ⁷¹ a) Chawla, A. S.; Jackson, A. H. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 565; b) Soto-Hernandez, M.; Jackson, A. H. *Planta Med.* **1994**, *60*, 175; c) Jackson, A. H.; Chawla, A. S. *Allertonia* **1982**, *3*, 39.
- ⁷² Isobe, K.; Mohri, K.; Takeda, N.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1357.
- ⁷³ a) Isobe, K.; Mohri, K.; Suzuki, K.; Haruna, M.; Ito, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1195; b) Isobe, K.; Mohri, K.; Takeda, N.; Suzuki, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 197.
- ⁷⁴ Onoda, T.; Takikawa, Y.; Fujimoto, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2009**, 1041-1046.
- ⁷⁵ Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447.
- ⁷⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. S. *Synlett* **2002**, 468.
- ⁷⁷ a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019; b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- ⁷⁸ Fukumoto, H.; Esumi, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8047-8049.
- ⁷⁹ Shimizu, K.; Takimoto, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2323 – 2325.
- ⁸⁰ Kotsuki, H.; Kadota, I.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4609 – 4612.
- ⁸¹ Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275 – 2279.
- ⁸² Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091 – 2096.
- ⁸³ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849 – 3862.
- ⁸⁴ a) Nangia, A.; Rao, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2375-2378; b) Tsuda, Y.; Ishiura, A.; Hosoi, S.; Isobe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1697-1702.

-
- ⁸⁵ Keck, D.; Vanderheiden, S.; Braese, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 21, 4916-4923.
- ⁸⁶ W. Schlenk; W. Schlenk, Jr. "Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen". *Chem. Ber.* **1929**, 62, 920.
- ⁸⁷ a) Fuerstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349-12357; b) Kindler, B. L. J.; Spitteller, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8076-8078.
- ⁸⁸ a) Kocieński, P. J. *Protecting Groups* 3rd Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2005; b) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis* 4th Edition, Wiley Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey 2007.
- ⁸⁹ Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 1047-1082.
- ⁹⁰ Dołęga, G. Praca doktorska, IChO PAN Warszawa, 2009.
- ⁹¹ a) Hiyama, T. Inoue, M.; Saito, K. *Synthesis* **1986**, 645; b) Ohata, H.; Kimura, Y.; Sugano, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 52, 6957.
- ⁹² Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- ⁹³ Marshall, J. A.; DuBay, W. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1703-1708.
- ⁹⁴ Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11633.
- ⁹⁵ Marshall, J. A.; Sehon, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5966-5968.
- ⁹⁶ Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8559-8561.
- ⁹⁷ a) Seth, P. P.; Totah, N. I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2507-2509; b) Mejorado, L. H.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1535-1538; c) Tinarelli, A.; Paolucci, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6630-6633.
- ⁹⁸ Chi, S.; Heathcock, C. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 3-5.
- ⁹⁹ Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3243-3246.
- ¹⁰⁰ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660.

-
- ¹⁰¹ a) Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823-236; b) Langille, N. F.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206; c) Marshal, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.
- ¹⁰² a) Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678-11679; b) Menzel, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718-3719; c) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575.
- ¹⁰³ a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410; b) Gallagher, W. P.; Maleczka Jr., R. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775-6779; c) Tortosa, M.; Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2722-2723.
- ¹⁰⁴ a) Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Cintrat, J.-C.; Duchene, A. *Synthesis* **1996**, 82-86; b) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599-4602.
- ¹⁰⁵ a) Larock, R. C.; Varaprath, S.; Lau, H. H.; Fellows, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5274-5284; b) Bernard, N.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Mostefai, N.; Normant, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3139-3147.
- ¹⁰⁶ a) Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844-14845; b) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5786; c) Das, J. P.; Sujit, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861-7864; d) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647-8650.
- ¹⁰⁷ Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910-11923.
- ¹⁰⁸ Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- ¹⁰⁹ Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429-2444.
- ¹¹⁰ Bestmann, H. J.; Rippel, H. C.; Dostalek, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5261.
- ¹¹¹ a) Fischer, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 658; b) Bestmann, H. *J. Chem. Ber.* **1962**, *95*, 58.
- ¹¹² Mizuno, T.; Nakai, T.; Mihara, M. *Synthesis* **2010**, *24*, 4251-4255.

-
- ¹¹³ a) Alibés, R.; Ballbé, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font. *J. Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813–1816; b) Hua, D. H.; Zhao, H.; Battina, S. K.; Lou, K.; Jimenez, A. L.; Desper, J.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J-P. H.; Chiang, P. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5232–5246; c) Bennasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2042–2045; d) Bennasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2534–2541; e) Obase, A.; Kageyama, A.; Manabe, Y.; Ozawa, T.; Araki, T.; Yokoe, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3666–3669.
- ¹¹⁴ Li, J.-H.; Wang, D.-P.; Xie, Y.-X. *Synthesis* **2005**, *13*, 2193-2197.
- ¹¹⁵ Kimura, M.; Kuboki, A.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1059-1068.
- ¹¹⁶ Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Phar. Bull.* **1981**, *29*, 1475.
- ¹¹⁷ Shioiri, T.; Aoyama, T. *Adv. Use Synthons Org. Chem.* **1993**, *1*, 51.
- ¹¹⁸ Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5507- 5508.
- ¹¹⁹ Presser, A.; Hüfner, A. *Monatsh Chem.* **2004**, *135*, 1015-1022.
- ¹²⁰ Podlech, J. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 679-682.
- ¹²¹ Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 463-466.
- ¹²² Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771.
- ¹²³ Hanessian, S.; Bayraktarian, M.; Luo, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716-4721.
- ¹²⁴ a) Clayton, S. C.; Regan, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7493; b) Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590; c) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155; d) Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368; e) Peng, R.; Van Nieuwenhze, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1962; f) Jana, G. K.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1671-1674; g) Gao, P.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3340-3343.
- ¹²⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

¹²⁶ Armarego, W.; Chai, C. *Purification of laboratory Chemicals* wyd. V; Butterworth-Heinemann 2003.

B. Org. 367/15



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.367/15



90000000191374