

MARTA MAGDYCZ

SYNTEZA ENANCJOMERYCZNIE CZYSTYCH
POLIHIDROKSYLOWYCH ZWIĄZKÓW O STRUKTURZE
BICYKLO[4.3.0]NONANU Z D-GLUKOZY



A-21-6
K-c-125
K-c-132
K-c-123
K-c-119

PRACA WYKONANA W ZESPOLE IV
INSTYTUTU CHEMII ORGANICZNEJ PAN
W LATACH 2007-2012
POD KIEROWNICTWEM
PROFESORA SŁAWOMIRA JAROSZA

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.351/13



90000000186776

WARSZAWA 2012



B. Org. 35 P/13

Praca doktorska została wykonana

w ramach projektu PO IG.01.01.02-14-102/09

„Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”.

Badania były współfinansowane przez Unię Europejską

z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Praca doktorska została wykonana

w ramach projektu PO IG.01.01.02-14-102/09

„Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”.

Badania były współfinansowane przez Unię Europejską

z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



*Chciałabym serdecznie podziękować
mojemu promotorowi prof. Sławomirowi Jaroszowi
za opiekę i wszechstronną pomoc
w trakcie realizacji prac badawczych
ujętych w ramy niniejszej rozprawy doktorskiej*

Chciałabym serdecznie podziękować

Całemu Zespołowi IV za wspólnie spędzony czas

Za stworzenie niepowtarzalnej atmosfery

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów.....	8
1. Wstęp.....	9
2. Część literaturowa.....	11
2.1. Synteza karbacyklicznych analogów cukrowych.....	11
2.1.1. Synteza polihydroksylowych bicyklicznych pochodnych z wykorzystaniem racemicznych lub achiralnych substratów.....	11
2.1.2. Synteza polihydroksylowych bicyklicznych pochodnych z wykorzystaniem chiralnych, optycznie czynnych substratów.....	25
Otrzymywanie i funkcjonalizacja pochodnych bicyklo[4.3.0]nonenu	27
Otrzymywanie i funkcjonalizacja pochodnych bicyklo[4.4.0]decenu	33
2.2. Synteza azacyklicznych analogów cukrowych.....	42
2.2.1. Metody syntezy polihydroksylowych azacyklicznych pochodnych zawierających zwornikowy atom azotu.....	42
Substytucja nukleofilowa.....	43
Atak atomu azotu z utworzeniem amidu	47
Reduktywne aminowanie.....	48
Metateza.....	49
2.2.2. Synteza polihydroksylowych, azacyklicznych pochodnych z atomem azotu w jednym z pierścieni.....	51
3. Badania własne.....	54
3.1. Synteza substratu - dienaldehydu z α -D-glukozydu metylowego.....	54
3.2. Polihydroksylowe pochodne karbacykliczne	56
Otrzymywanie szkieletu bicyklo[4.3.0]nonenu	56
Dihydroksylowanie wiązania podwójnego bicyklicznych związków 3.20 i 3.21	60
Wprowadzanie funkcji tlenowej poprzez reakcję Baeyera-Villigera	63
Próba hydroksylowania centrum przy atomie węgla C-4.....	67
3.3. Polihydroksylowe pochodne azacykliczne	75
Otrzymywanie szkieletu azacyklo[4.3.0]nonenu	76
Dihydroksylacja wiązania podwójnego azacyklo[4.3.0]nonenu	78
Synteza polihydroksylowej pochodnej bicyklo[5.3.0]dekanu	82
Dihydroksylacja wiązania podwójnego azacyklo[4.3.0]dekenu	85
3.4. Podsumowanie.....	88
4. Część eksperymentalna.....	90
4.1. Uwagi ogólne.....	90
4.2. Przepisy ogólne.....	91

4.3.	Otrzymywanie substratu.....	93
4.4.	Syntezy własne.....	96
5.	Literatura	130

WYKAZ SKRÓTÓW

AIBN - azobisisobutyronitryl;

Bn – benzyl;

***t*-Bu, sec- Bu-** *tert*-butyl, *sec*-butyl;

Bz - benzoil;

***m*-CPBA** – kwas *meta*- chloronadbenzoesowy;

DBU – diazabicykloundekan;

DIBAL- H – wodorek diizobutyloglinu;

DIAD – azadikarboksylan izopropylu;

DMAP – N,N-dimetyloaminopirydyna;

HMPA- N,N,N,N,N,N- heksametyloamid kwasu fosforowego;

Im- N- imidazoil;

PCC- C₅H₅Nx HCl xCrO₃₃;

PDC- C₅H₅N xH₂O xCrO₃;

MOMCl- chlorek metoksymetylu;

Ms- metanosulfonyl;

TBAB – bromek *tetr* – butyloamoniowy;

TFA- kwas trifluorooctowy;

Tf- trifluorometanosulfonian (triflan);

TBDMS- *tert*- butyldimetylosilil;

TPSCI- chlorek *tert*- butylodifenylosililowy;

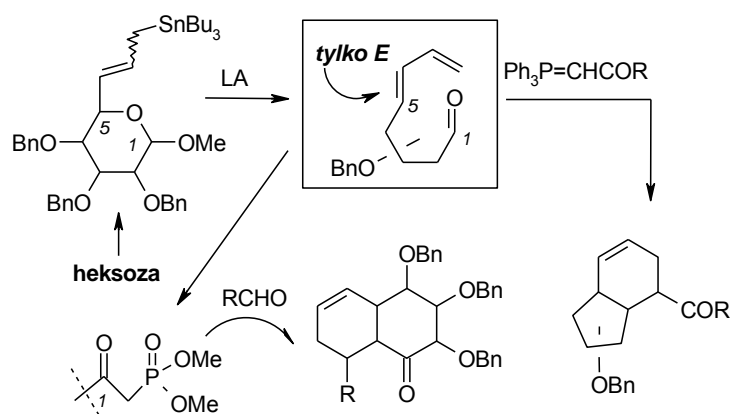
1. WSTĘP

W ostatnich latach duża część badań z zakresu chemii organicznej koncentruje się na otrzymywaniu związków wykazujących znaczącą aktywność biologiczną. Jedną ze ścieżek jest poszukiwanie nowych, wydajnych i selektywnie działających glikomimetyków. Oddziałują one z enzymami analogicznie jak ich natywne analogi, jednak w przeciwieństwie do nich nie ulegają typowym reakcjom zachodzącym w miejscu aktywnym enzymu, tylko wiążąc się z nim hamują jego działanie. Inhibicja ta spowodowana jest budową glikomimetyków. Dzięki strukturze zbliżonej (lub wręcz analogicznej) do oddziałujących z enzymami cukrów idealnie wpasowują się one w miejsce aktywne enzymu ale brak wiązania hemiacetalowego (zastąpienie atomu tlenu np. grupą metylenową lub aminową) hamuje katalityczne właściwości enzymu. Związki tego typu mogą mieć zastosowanie w leczeniu wielu chorób związanych z nieprawidłowym metabolizmem cukrów poprzez selektywne zablokowanie poszczególnych glikozydaz (np. cukrzyca, infekcje wirusowe, nowotwory czy AIDS).¹

Znane są glikomimetyki o strukturze karbacukrów¹ lub iminocukrów.² Prowadzono również badania nad właściwościami bicyklicznych analogów cukrów prostych. Wprowadzenie dodatkowego pierścienia powoduje znaczne usztywnienie struktury. Wykazano, że niektóre tego typu pochodne wykazują silne działanie inhibujące wobec glikozydaz.³

W zespole Jarosza wykorzystuje się cukry proste jako chiralne bloki budulcowe w syntezie karbacyklicznych analogów cukrowych.⁴ Opracowano dogodną metodologię syntezy polihydroksylowych pochodnych zarówno bicyklo[4.3.0]nonanu jak i bicyklo[4.4.0]dekanu poprzez allilocynowe pochodne cukrów prostych (schemat 1.1).

Kluczowym etapem jest tu wytworzenie dienoaldehydu z allilocynowej pochodnej cukru prostego. Kolejny krok to przekształcenie go w odpowiedni trien i wewnątrzcząsteczkowa reakcja cykloaddycji Dielsa-Aldera prowadząca do prekursorów pochodnych bicyklicznych.



Schemat 1.1. Metodologia syntezy bicyklicznych pochodnych z heksoz.

W mojej pracy postanowiłam wykorzystać opracowaną metodologię fragmentacji allilowej pochodnej i na przykładzie glukozy zaproponować stereoselektywną syntezę polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu o szkielecie zawierającym zarówno wyłącznie atomy węgla jak i takim, w którym jeden atom węgla sześciocłonowego pierścienia zastąpiono atomem azotu. Otrzymane przeze mnie prekursorzy poddam dalszej funkcjonalizacji. Wybrane polihydroksylowe pochodne po zdjęciu zabezpieczeń benzylo- wych poddam badaniom aktywności wobec glikozydaz.

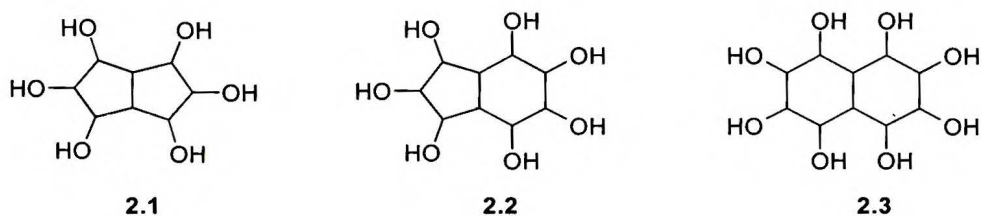
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. SYNTEZA KARBABICYKLICZNYCH ANALOGÓW CUKROWYCH

W literaturze znane są dwa podejścia do syntezy polihydroksylowych karbacyklicznych związków. Najczęściej stosowaną ścieżką jest pełna funkcjonalizacja bicyklicznego szkieletu otrzymanego wcześniej na klasycznej drodze. Takie podejście często prowadzi do racemicznych produktów. Drugą metodą jest wykorzystanie optycznie czystych substratów jako nośników chiralności (do tego celu idealnie nadają się cukry proste). Odpowiednie przekształcenie chiralnej cząsteczki pozwala na otrzymanie bicyklicznego szkieletu o ściśle zdefiniowanych centrach stereogenicznych pochodzących z optycznie czystego substratu.

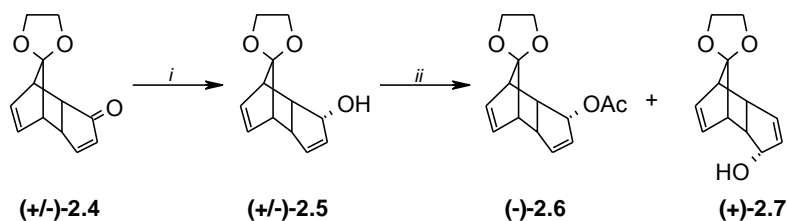
2.1.1. SYNTEZA POLIHYDROKSYLOWYCH BICYKLICZNYCH POCHODNYCH Z WYKORZYSTANIEM RACEMICZNYCH LUB ACHIRALNYCH SUBSTRATÓW

Najszerze badania nad bicyklicznymi polioliami podjął zespół Mehty. Otrzymywał on pochodne o szkielecie dichinanu **2.1**, hydrindanu **2.2** oraz dekaliny **2.3** (Rys.1.).



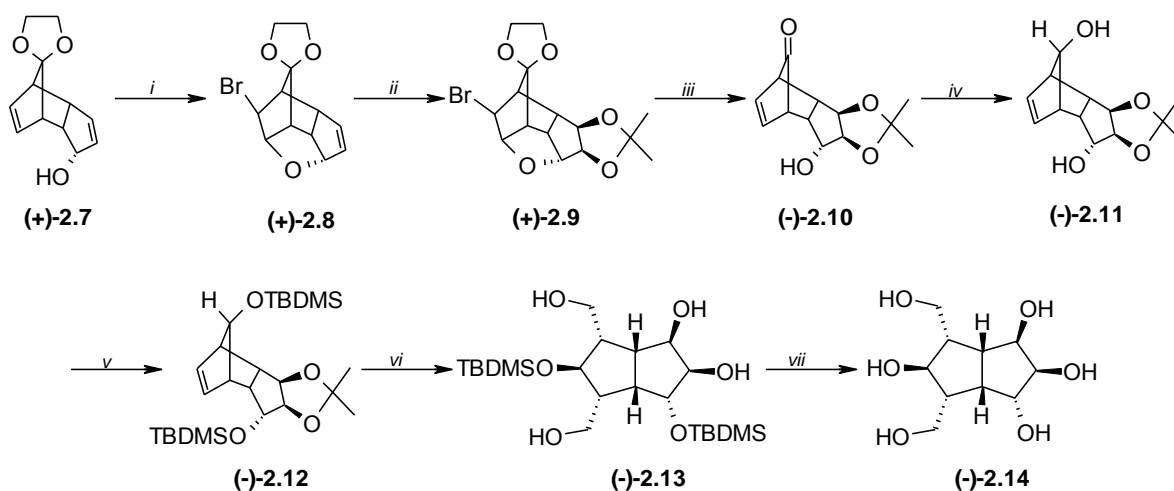
Rys. 2.1. Bicykliczne analogi strukturalne karbacukrów

Mehta przedstawił syntezę bicyklicznych polihydroksylowych pochodnych wykorzystując, otrzymywany w reakcji Dielsa-Aldera, odpowiednio zabezpieczony racemiczny dimer cyklopentadienu **2.4**. Po redukcji grupy karbonylowej w tym prekursorze powstawał *endo*-alkohol **2.5** ze 100% selektywnością (atak nastąpił od strony mniej zatłoczonej). Wykorzystując enzymatyczne acylowanie katalizowane przez lipazę rozdzielił enancjomery otrzymując optycznie czysty alkohol **2.7** i ester **2.6**⁵ (Schemat 2.1.).



Schemat 2.1. (i) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 50%; (ii) lipaza PS, octan winylu, THF, 90% (-)-**2.6**: 99% ee; (+)-**2.7**: 99% ee)

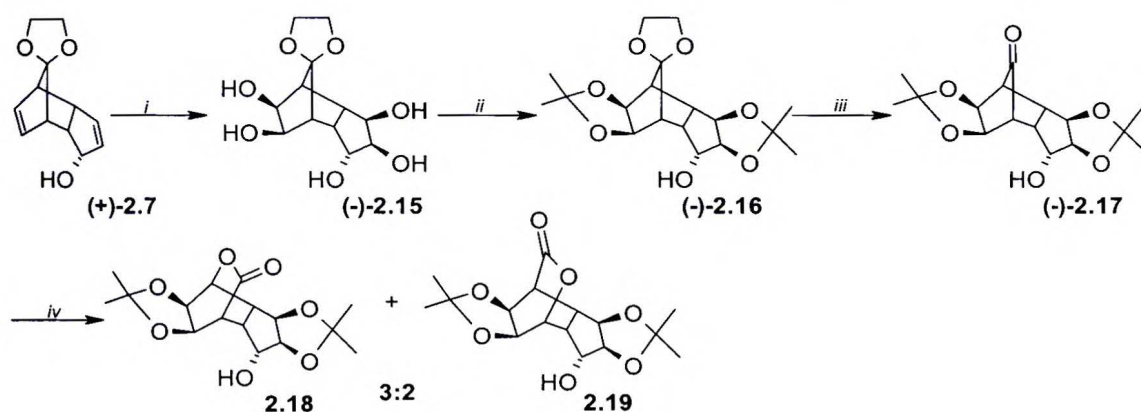
Otrzymany optycznie czysty alkohol został poddany dalszym przekształceniom. Zabezpieczono jedno z wiązań podwójnych cząsteczki. Po reakcji **2.7** z NBS powstał cykliczny kation bromoniowy, który ulegał otwarciu obecną w cząsteczce grupę hydroksylową, co doprowadziło do bromopochodnej **2.8**. *Cis*-di-hydroksylacja pozostałego w cząsteczce wiązania podwójnego (selektywnie od strony *egzo*), a następnie zabezpieczenie nowopowstałych grup hydroksylowych doprowadziło do acetonidu **2.9**. Następnie odbezpieczono grupę karbonylową (w tych warunkach nastąpiło również odblokowanie uprzednio chronionego wiązania podwójnego) i poddano ją redukcji borowodorkiem sodu otrzymując alkohol **2.11**. Wolne grupy hydroksylowe w **2.11** zabezpieczono chlorkiem *t*-butylo-dimetylosililowym, a obecne w cząsteczce wiązanie podwójne poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji, rozcięciu otrzymanego diolu nadjodanem sodu, a następnie redukcji dialdehydu.



Schemat 2.2. (i) NBS, DCM, 80%; (ii) a) OsO₄, NMMO, b) Amberlist, aceton, 75%; (iii) a) Zn-AcOH, b) Amberlist, aceton, 75%; (iv) NaBH₄, MeOH, 90%; (v) TBDMSCl, imidazol, DMAP, DCM, 100%; (vi) a) OsO₄, NMMO, b) NaIO₄, c) NaBH₄, 60%; (vii) 50% TFA, 90%;

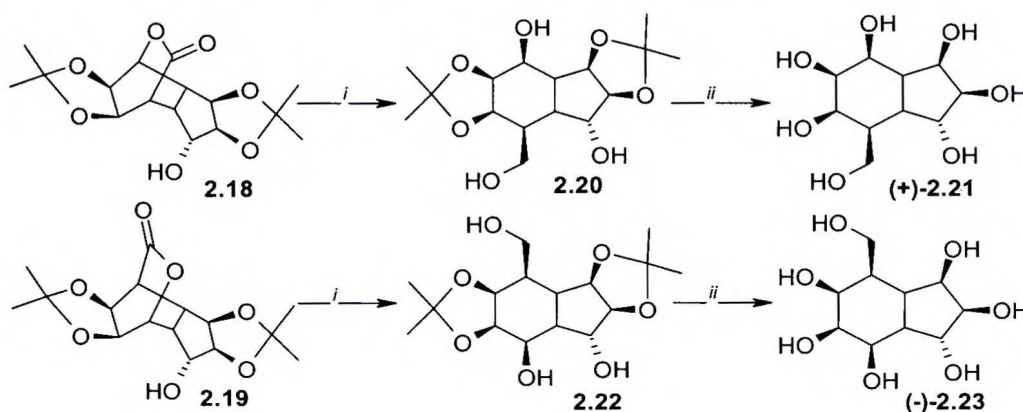
Usunięcie wszystkich zabezpieczeń doprowadziło do polihydroksylowej pochodnej bicyklo[3.3.0]oktanu **2.14**.⁶ Związek ten przebadano biologicznie w stronę inhibicji glikozydaz, jednak nie wykazywał on aktywności.

Optycznie czysty związek **2.7** wykorzystano również do otrzymania polihydroksylowych bicyklononanów. Oba wiązania podwójne cząsteczki poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji. Atak nastąpił selektywnie od strony *egzo* wiązań podwójnych oraz *anti* do allilowej grupy hydroksylowej. Otrzymano jeden produkt **2.15**, w którym następnie zabezpieczono nowopowstałe grupy hydroksylowe i selektywnie odbezpieczono grupę karbonylową otrzymując związek **2.17**. Keton ten poddano reakcji utleniania Baeyera-Villigera co doprowadziło do dwóch regioizomerów **2.18** i **2.19** powstających w stosunku 3:2.⁷



Schemat 2.3. (i) a) OsO₄, NMMO, 50% (ii) Amberlist, aceton, 100%; (iii) Amberlist, aceton, ΔT, 92%; (iv) MCPBA, DCM, 90%;

Oba laktony zredukowano za pomocą glinowodoru litu, a następnie odbezpieczono grupy hydroksylowe otrzymując dwa optycznie czyste heptaole **2.21** i **2.23**.⁷

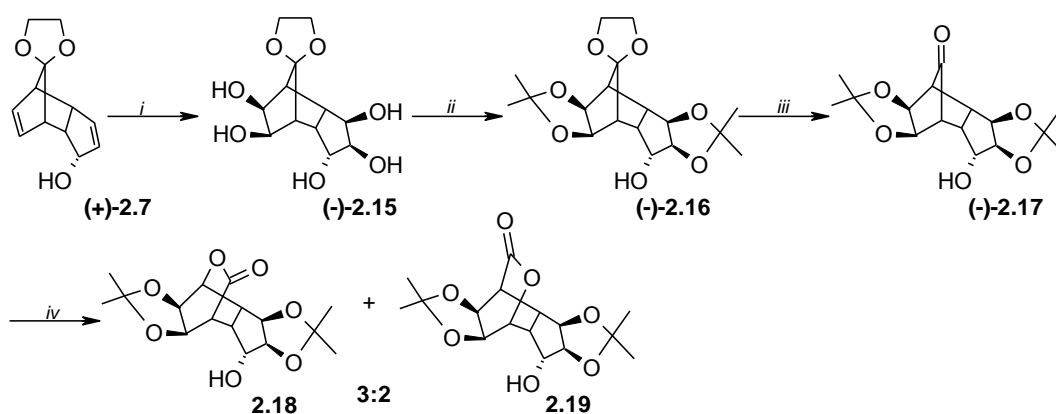


Schemat 2.4. (i) LiAlH₄, THF, 70%; (ii) 30% TFA, 95%;



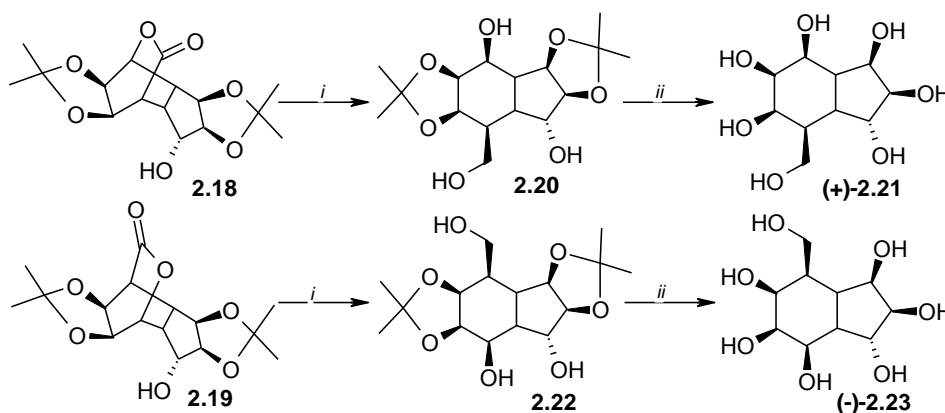
Usunięcie wszystkich zabezpieczeń doprowadziło do polihydroksylowej pochodnej bicyklo[3.3.0]oktanu **2.14**.⁶ Związek ten przebadano biologicznie w stronę inhibicji glikozydaz, jednak nie wykazywał on aktywności.

Optycznie czysty związek **2.7** wykorzystano również do otrzymania polihydroksylowych bicyklononanów. Oba wiązania podwójne cząsteczki poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji. Atak nastąpił selektywnie od strony *egzo* wiązań podwójnych oraz *anti* do allilowej grupy hydroksylowej. Otrzymano jeden produkt **2.15**, w którym następnie zabezpieczono nowopowstałe grupy hydroksylowe i selektywnie odzabezpieczono grupę karbonylową otrzymując związek **2.17**. Keton ten poddano reakcji utleniania Baeyera-Villigera co doprowadziło do dwóch regioizomerów **2.18** i **2.19** powstających w stosunku 3:2.⁷



Schemat 2.3. (i) a) OsO₄, NMMO, 50% (ii) Amberlist, aceton, 100%; (iii) Amberlist, aceton, ΔT, 92%; (iv) MCPBA, DCM, 90%;

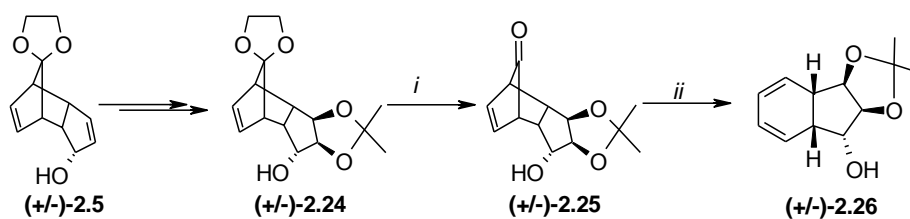
Oba laktony zredukowano za pomocą glinowodoru litu, a następnie odzabezpieczono grupy hydroksylowe otrzymując dwa optycznie czyste heptaole **2.21** i **2.23**.⁷



Schemat 2.4. (i) LiAlH₄, THF, 70%; (ii) 30% TFA, 95%;

Przeprowadzono badania biologiczne na aktywność tych związków w stosunku do wybranych enzymów (alfa-glukozydazy, beta-galaktozydazy i beta-mannozydazy), jednak nie okazały się one aktywnymi inhibitorami.

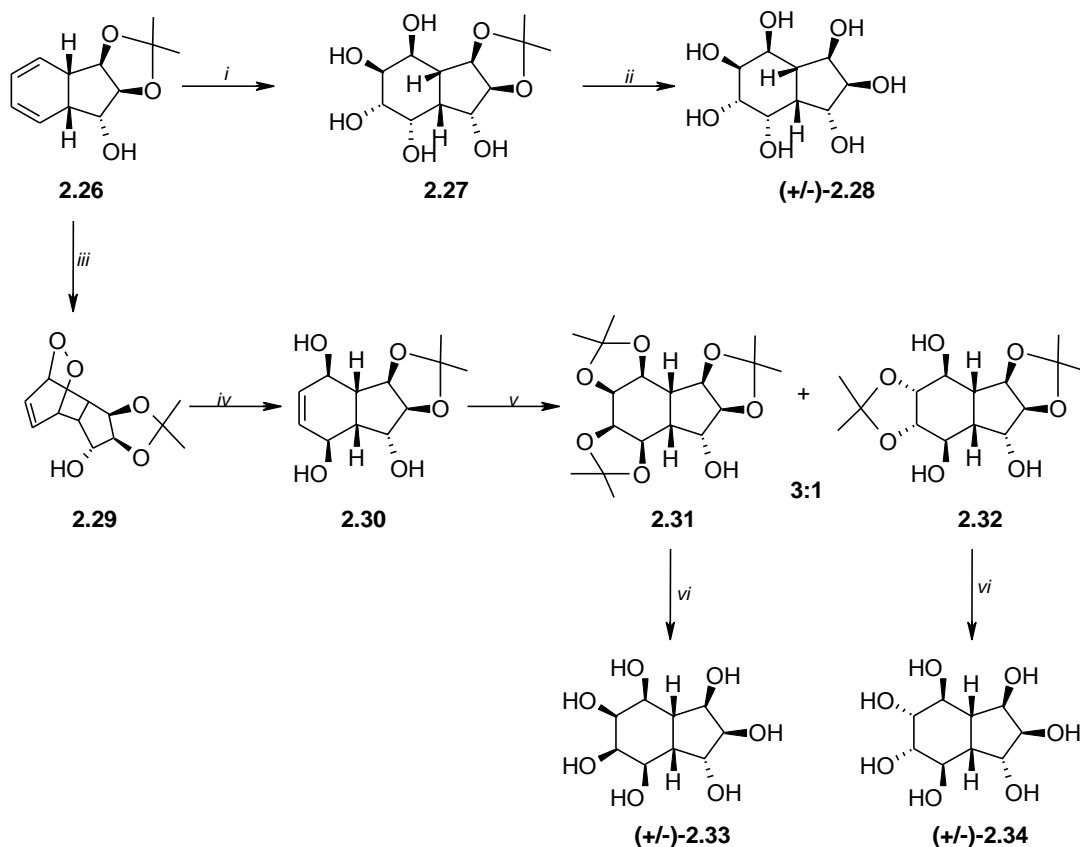
Kolejną syntezę polihydroksylowych pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu zespół Mehty przeprowadził wykorzystując mieszaninę racemiczną alkoholu **2.5**. Zabezpieczono (analogicznie do opisanej już wcześniej syntezy; patrz Schemat. **2.2.**) wiązanie podwójne, a powstały związek przejściowy poddano *cis*-di-hydroksylacji. Grupy hydroksylowe nowopowstałego diolu zabezpieczono i następnie odtworzono wiązanie podwójne (poprzez reakcję z cynkiem) otrzymując związek **2.24**. W kolejnym etapie zdjęto zabezpieczenie z grupy karbonylowej otrzymując keton **2.25**. Termiczna aktywacja pochodnej **2.25** doprowadziła do ekstruzji cząsteczki tlenku węgla co doprowadziło do bicyklicznego dienu **2.26**.⁸



Schemat 2.5. (i) Amberlist, aceton, ΔT , 81%; (ii) $C_6H_5NO_2$, 160°C, 67%;

Nowopowstałe wiązania podwójne zostały poddane funkcjonalizacji w celu uzyskania szeregu polioli. Oba wiązania poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji otrzymując związek **2.27** (atak nastąpił z obu stron cząsteczki). Hydroliza acetonidu doprowadziła do w pełni sfunkcjonalizowanej pochodnej bicyklononanu **2.28**.⁸

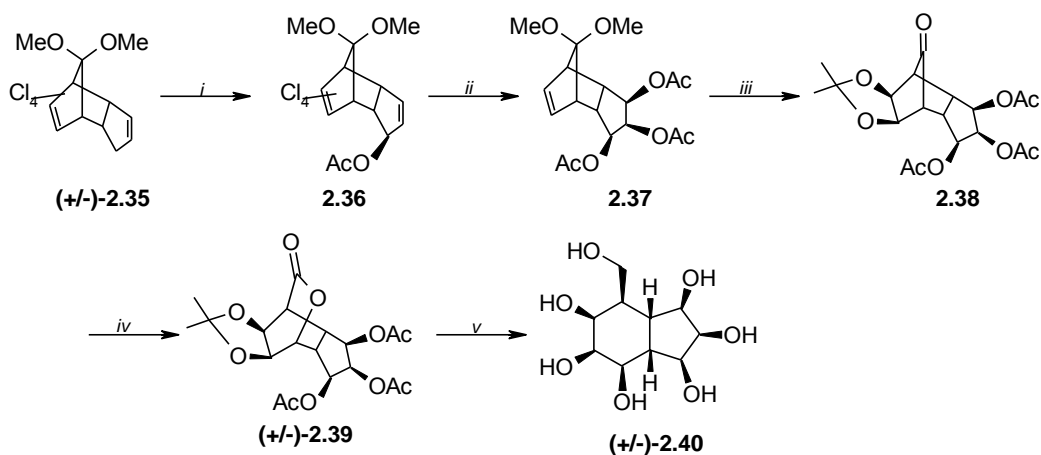
Bicykloheksadien **2.26** poddano również reakcji fotooksygenacji tlenem singletowym uzyskując *endo*-nadtlenek **2.29** (atak nastąpił od strony mniej zatłoczonej). Następnie przeprowadzono redukcję glinowodorkiem litu otrzymując pochodną *cis*-1,4-dihydroksylową **2.30**. *Cis*-di-hydroksylacja wiązania podwójnego pozwoliła otrzymać mieszaninę dwóch produktów w stosunku 3:1, które zostały wydzielone w postaci acetonidów. Następnie przy (pomocy kwasu trifluorooctowego) usunięto zabezpieczenia i otrzymano dwie mieszaniny racemiczne (+/-)-**2.33** i (+/-)-**2.34**.



Schemat 2.6. (i) OsO₄, NMMO, aceton:H₂O:*t*BuOH (5:5:2), 83%; (ii) 30% TFA, 89%; (iii) O₂, *hν*, błękit metylenowy, CHCl₃, 90%; (iv) LiAlH₄, THF, 54%; (v) a) OsO₄, aceton:H₂O:*t*BuOH (5:5:2), b) aceton, Amberlist-15, 62% dla **2.31**, 21% dla **2.32**; (vi) 30% TFA, 92% dla **2.33**, 88% dla **2.34**;

Wszystkie trzy bicykliczne pochodne hydrindanu sprawdzono jako inhibitory alfa i beta-glikozydazy, jednak nie wykazały one znaczącej aktywności biologicznej.⁸

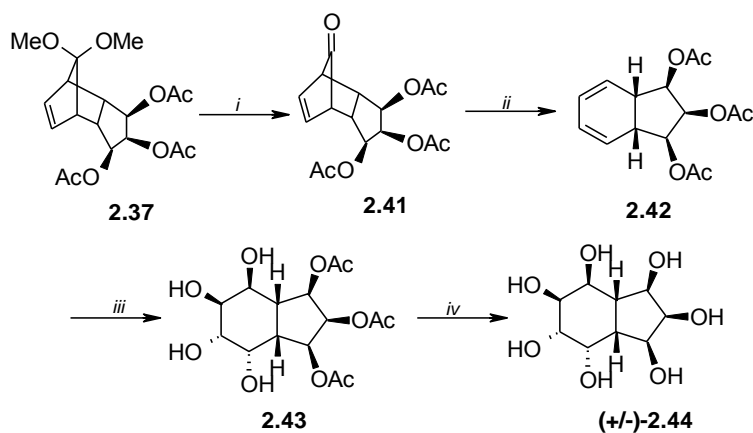
Do kolejnej syntezy polihydroksylowego bicyklononanu Mehta użył produktu reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy 5,5-dimetoksy-1,2,3,4-tetra-chloro-cyklopentadienem i cyklopentadienem (**2.35**). W wyniku utlenienia allilowego tego produktu octanem manganu otrzymano pochodną **2.36**. Następnie przeprowadzono *cis*-di-hydroksylację, reduktywną dehalogenację i acylowanie otrzymując trioctan **2.37**. Warto zauważyć, że wszystkie grupy octanowe skierowane są w jedną stronę, co spowodowane jest wyraźną różnicą w załoczeniu stron *egzo* i *endo* cząsteczki.



Schemat 2.7. (i) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, AcOH , ΔT , 64%, (ii) a) OsO_4 , NMMO; b) Na/NH_3 , THF; c) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{py}/\text{DMAP}$, 41%; (iii) a) OsO_4 , NMMO; b) Amberlist, aceton, 88%; (iv) MCPBA, DCM, 95%; (v) a) LiAlH_4 , THF; b) 30% TFA, 60%;

Kolejnym etapem była *cis*-di-hydroksylacja odbezpieczonego wiązania podwójnego (ponownie atak następował od tej samej strony cząsteczki) a następnie zabezpieczenie ugrupowania diolu w postaci acetonidu z jednoczesnym odbezpieczeniem grupy karbonylowej. Tak otrzymany keton **2.38** poddano reakcji Beayera-Villigera otrzymując racemiczny produkt **2.39**. Redukcja glinowodorkiem litu i totalna deprotekcja pozwoliła otrzymać mieszaninę racemiczną polioli **2.40**.

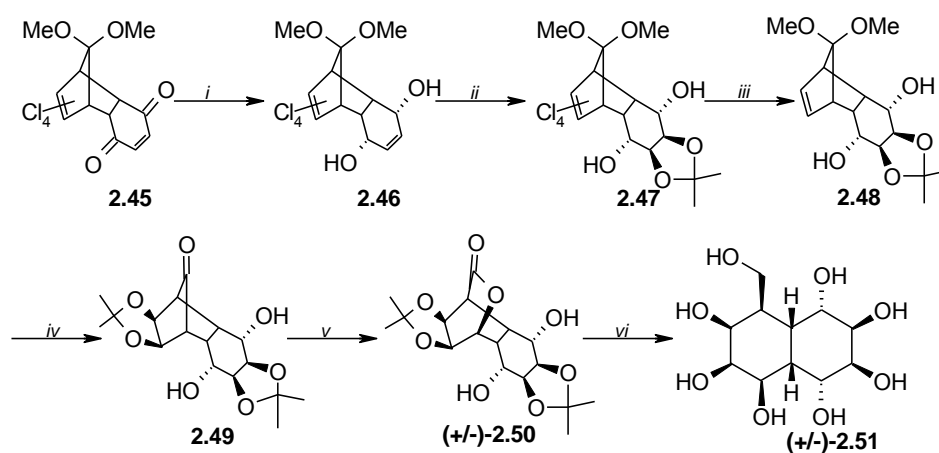
Wykorzystując związek **2.37**, zespół Mehty przeprowadził również syntezę kolejnej pochodnej bicyklononanu. Pierwszym etapem była deprotekcja grupy karbonylowej prowadząca do ketonu **2.41**, a następnie termiczna eliminacja tlenku węgla prowadząca do dienu **2.42**.



Schemat 2.8. (i) Amberlist-15, aceton, 89%; (ii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, 160°C , 50%; (iii) OsO_4 , NMMO, 88%; (iv) aq. NaOH , 60%;

Wiązania podwójne w **2.42**. poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji, a następnie usunięto zabezpieczenia otrzymując racemiczny bicyklitol (+/-)-**2.44**. Zarówno związek **2.40** jak i **2.44** został sprawdzony jako potencjalny inhibitor glikozydaz. Bicyklononan **2.40** nie wykazywał aktywności biologicznej, natomiast okazało się, że spośród wybranych do badania enzymów: α i β -glukozydazy, związek **2.44** wykazuje selektywne, choć umiarkowane, działanie tylko wobec α -glukozydazy.

Zespół Mehty przedstawił również syntezę polihydroksylowych pochodnych dekalin. Jako substratu użyto tu produktu cykloaddycji Dielsa-Aldera wspomnianego już wcześniej 5,5-dimetoksy-1,2,3,4-tetrachlorocyklopentadienu oraz benzochinonu (**2.45**). Po stereoselektywnej redukcji grup karbonylowych (w warunkach opisanych przez Luche'a⁹), w których anion borowodorku podchodził od strony *egzo*, otrzymano diol **2.46**.¹⁰

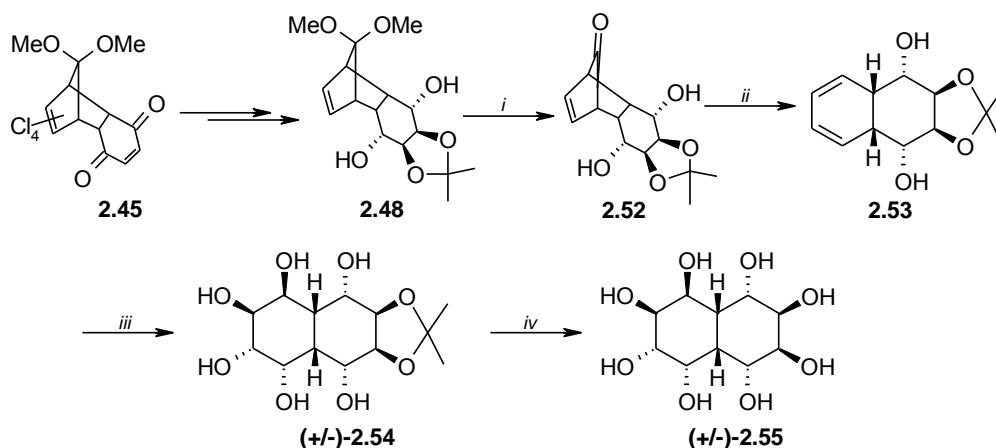


Schemat 2.9. (i) $\text{CeCl}_3/\text{NaBH}_4$; (ii) a) OsO_4 , NMMO; b) Amberlist, aceton, 58%; (iii) Na/NH_3 , THF, 88%; (iv) a) OsO_4 , NMMO; b) Amberlist, aceton, 91%; (v) MCPBA, NaHCO_3 , CHCl_3 , 43%; (vi) a) LiAlH_4 , THF; b) 30% TFA, 55%;

Następnie wiązanie podwójne poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji, a otrzymany diol zabezpieczono. Atak czterotlenku osmu zachodził od strony *egzo* wiązania podwójnego wprowadzając układ diolu w relacji *anti* do obecnych już w cząsteczce grup hydroksylowych. Następnie przeprowadzono dehalogenację za pomocą sodu w ciekłym amoniaku otrzymując związek **2.48**. Wiązanie podwójne cząsteczki poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji (atak nastąpił ponownie od strony *egzo*). Zabezpieczono dwie nowe grupy hydroksylowe jednocześnie odbezpieczając mostkową grupę karbonylową. Tak otrzymany keton **2.49** poddano reakcji Baeyera-Villigera otrzymując lakton **2.50**. Następnie zredukowano ugrupowanie laktonowe i usunięto wszystkie zabezpieczenia. Otrzymany

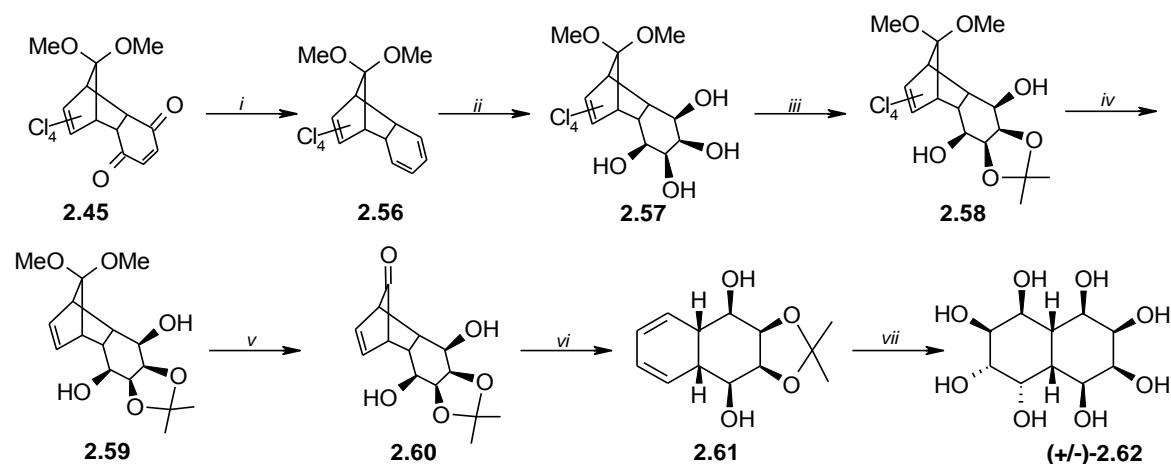
racemiczny produkt (+/-)-**2.51** poddano badaniom na aktywność wobec glikozydaz; niestety nie wykazał on znaczącej aktywności.⁶

Wykorzystując związek **2.45**, Mehta otrzymał jeszcze dwa inne poliole o szkieletie dekaliny. Do syntezy pierwszego z nich wykorzystano opisaną już wcześniej ścieżkę (schemat 2.9.) otrzymując związek **2.48**. Następnie usunięto zabezpieczenie grupy karbonylowej i poprzez termiczną dekarbonylację otrzymano pochodną cykloheksadienu **2.53**. Wiązania podwójne poddano katalitycznej *cis*-di-hydroksylacji otrzymując, z wysoką stereoselektywnością, oktaol **2.54**. Po zdjęciu zabezpieczeń, w pełni sfunkcjonalizowaną racemiczną pochodną dekaliny (+/-)-**2.55** przebadano w kierunku inhibicji α -glukozydazy oraz α -mannozydazy. Niestety związek nie wykazał aktywności biologicznej.³



Schemat 2.10. (i) Amberlist-15, aceton, 95%; (ii) C₆H₅NO₂, 160°C, 34%; (iii) OsO₄, NMMO, 73%; (iv) 30% TFA, 90%;

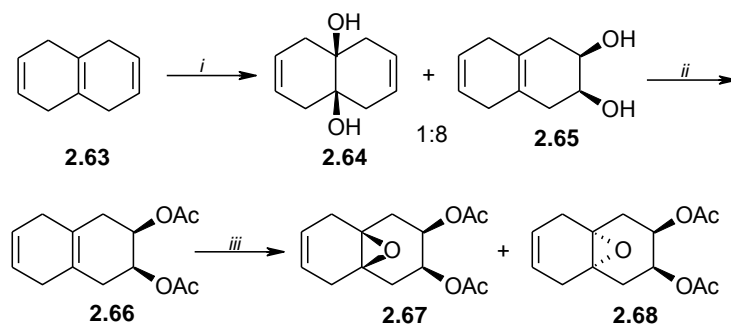
W kolejnej syntezie związek **2.45** przekształcono w tricykliczną pochodną **2.56** posiadającą ugrupowanie sprzężonego dienu w jednym z pierścieni. Następnie oba wiązania podwójne poddano katalitycznej *cis*-di-hydroksylacji (atak na oba wiązania podwójne od strony *egzo*). Zabezpieczenie dwóch 'środkowych' grup hydroksylowych oraz reduktywna dehalogenacja pozwoliła otrzymać nienasycony keton **2.60**. Termiczna dekarbonylacja doprowadziła do dienu **2.61**, który został poddany *cis*-di-hydroksylacji. Tym razem atak czterotlenku osmu nastąpił z obu stron cząsteczki. Deprotekcja zabezpieczonych grup hydroksylowych pozwoliła otrzymać racemiczną polihydroksylową pochodną dekaliny (+/-)-**2.62**.³



Schemat 2.11. (i) a) $\text{CeCl}_3/\text{NaBH}_4$; b) MsCl , Et_3N , DCM; c) NaI , 2-butanon, 73%; (ii) OsO_4 , NMMO, 66%; (iii) Amberlist-15, aceton, 75%; (iv) Na , $\text{NH}_3(\text{c})$, THF, EtOH, 49%; (v) Amberlist-15, aceton, 98%; (vi) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, 160°C , 62%; (vii) a) OsO_4 , NMMO; b) 30% TFA, 80%;

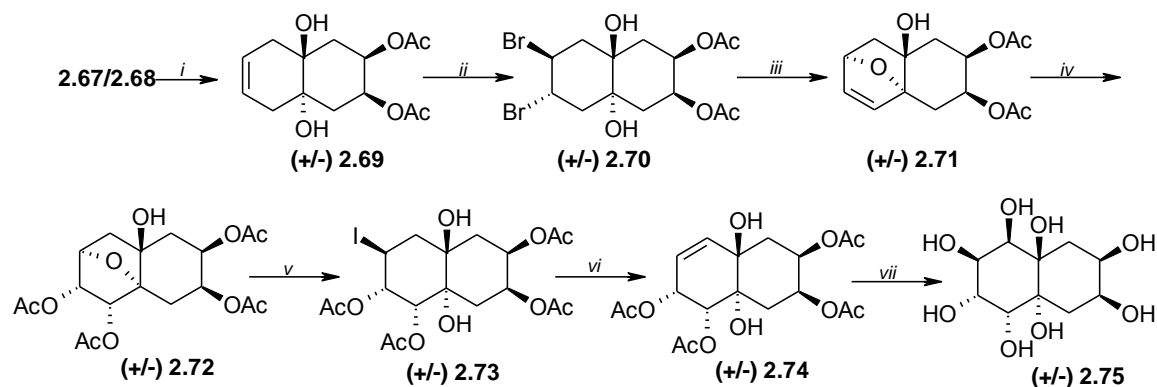
Związek ten został również poddany badaniom aktywności względem wybranych glikozydaz i wykazał bardzo wysoką aktywność wobec α -glukozydazy z drożdży piekarskich ($K_i = 12\mu\text{M}$; K_i jest to stała dysocjacji kompleksu enzym-inhibitor; dla porównania K_i dla deoksynojiromycyny wynosi $25,4\mu\text{M}$). Dodatkowo stwierdzono wysoką selektywność pochodnej (+/-)-2.62 gdyż nie przejawiała ona znaczącej aktywności wobec β -glukozydazy z migdałów.

W 2003 roku zespół Mehty przedstawił syntezę polihydroksylowych pochodnych dekalin wykorzystując 1,4,6,9-tetrahydronaftalen (2.63) otrzymywany poprzez redukcję naftalenu metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku. Pierwszy etap syntezy obejmował kontrolowaną *cis*-di-hydroksylację, co prowadziło do dwóch regioizomerów 2.64 i 2.65 w stosunku 1:8 (atak na bardziej odsłonięte wiązanie podwójne).¹¹



Schemat 2.12. (i) OsO_4 , (1%mol) NMMO, 10°C , 60%; (ii) Ac_2O , py, DMAP; (iii) MCPBA, DCM, $-5-0^\circ\text{C}$, 86%, 2.67:2.68=1:10;

Następnie, powstający w znaczącej przewadze diol **2.65**, zabezpieczono w postaci octanów i poddano reakcji epoksydacji prowadzącej do mieszaniny dwóch diastereoizomerów: **2.67** i **2.68**. Pierścienie oksiranowe w obu epoksydach otworzono do układu *trans*-diolu **2.69** z zastosowaniem 85% roztworu kwasu octowego.

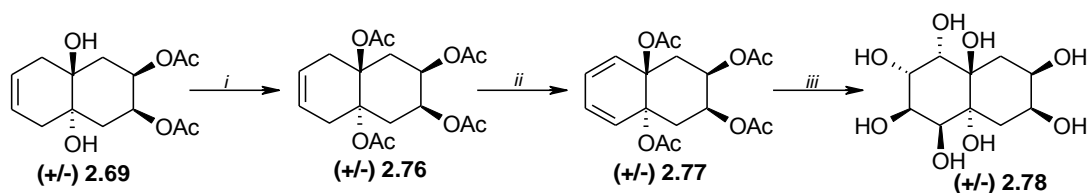


Schemat 2.13. (i) 10% AcOH, 85%; (ii) $C_5H_5N^+HBr_3^-$, DCM, 77%; (iii) BuOK, BuOH:dioksan (1:2); 60°C, 45%; (iv) a) OsO_4 , (1% mol), NMMO, 2h; b) Ac_2O , DMAP, DCM, 75%; (v) $Bu_4N^+I^-$, $BF_3 \cdot xOEt_2$, $CHCl_3$, ΔT , 73%; (vi) *t*BuOK, *t*BuOH:dioksan (1:2), 60°C, 63%; (vii) a) OsO_4 , NMMO, 60%; b) K_2CO_3 , MeOH, 40%;

Obecne w cząsteczce ostatnie wiązanie podwójne poddano następnie reakcji bromowania prowadzącej do dibromopochodnej **2.70**, która w warunkach zasadowych tworzyła wewnątrzcząsteczkowy eter z jednoczesnym utworzeniem nowego wiązania podwójnego.

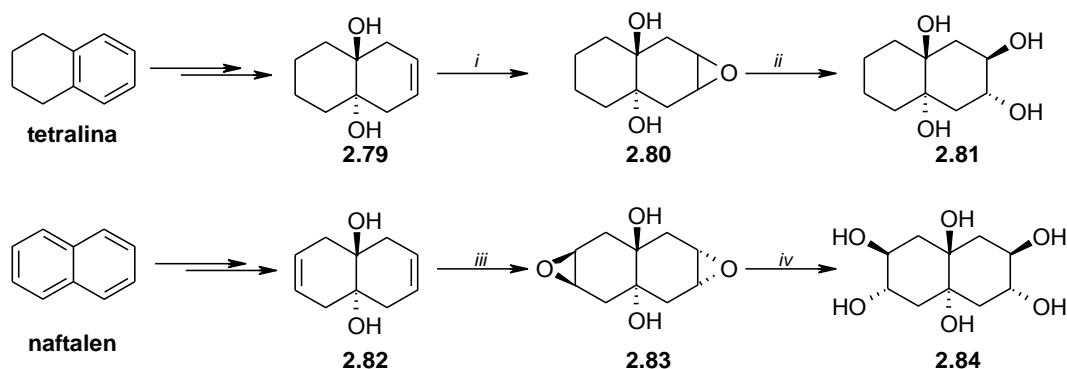
Cis-di-hydroksylacja związku **2.71** i acetylowanie nowopowstałych grup hydroksylowych doprowadziło do tetraoctanu **2.72**. W kolejnym etapie otworzono pierścień furanozowy za pomocą jodku tetrabutylamoniowego w obecności eteratu trifluorku boru otrzymując jodek **2.73**. Następnie, poprzez eliminację cząsteczki jodowodoru, otrzymano wiązanie podwójne, które poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji. Po zdjęciu zabezpieczeń acetoksylowych otrzymano oktahydroksylową pochodną dekaliny **2.75**.¹¹

Grupy hydroksylowe w związku **2.69** zabezpieczono w postaci octanów i tak powstały tetraoctan **2.76**. Poddano rodnikowej reakcji z NBS, a następnie, w zasadowych warunkach, wyeliminowano bromowodór otrzymując dien **2.77**. Związek ten poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji i po zdjęciu zabezpieczeń acetoksylowych otrzymano oktaol **2.78**.¹¹



Schemat 2.14. (i) Ac_2O , $\text{BF}_3\cdot\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 88%; (ii) a) NBS, AIBN, CCl_4 , ΔT ; b) DBU, DMSO, 56%; (iii) a) OsO_4 , NMMO, 52%; K_2CO_3 , MeOH, 95%;

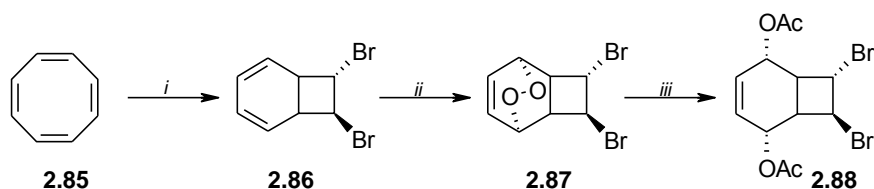
Kontrolowana epoksydacja tetraliny i naftalenu, oraz następcze otwarcie pierścienia oksiranowego kwasem octowym, doprowadziła do odpowiednich *trans*-dioli: **2.79** (z tetraliny) oraz **2.82** (z naftalenu). Kolejnym etapem była epoksydacja pozostałych wiązań podwójnych i otwarcie nowopowstałych epoksydów do polioli (tetraol **2.81** i heksaol **2.84**).¹²



Schemat 2.15. (i) MCPBA, DCM, 85%; (ii) 10% AcOH, 90%; (iii) MCPBA, DCM, 87%; (iv) a) *p*TSA, DCM; b) Ac_2O , py; c) MeONa, MeOH, 65%;

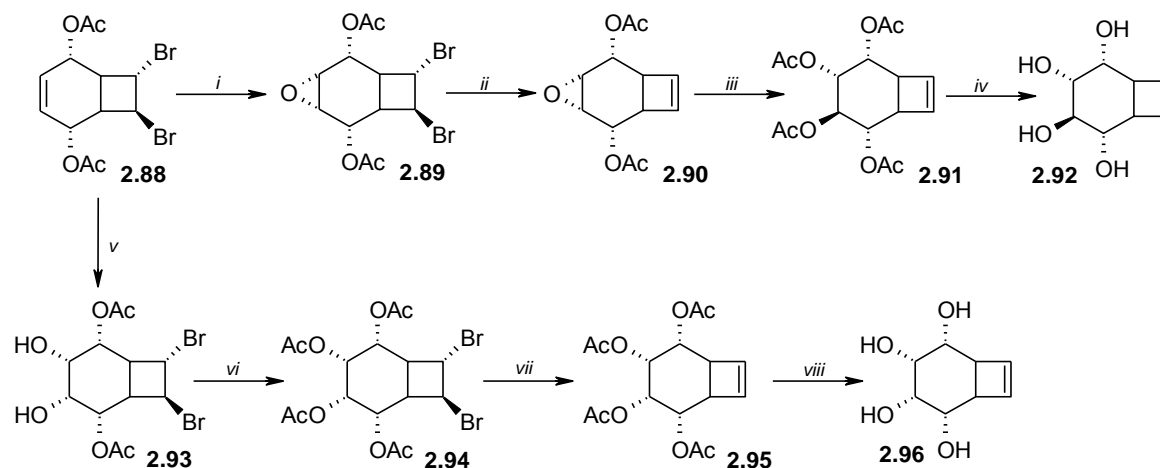
Zespół Mehty nie zbadał aktywności biologicznej otrzymanych polihydroksylowych pochodnych dekaliny (**2.75**, **2.78**, **2.81** i **2.84**). Zajęto się natomiast badaniem właściwości krystalicznych i strukturą wiązań wodorowych między cząsteczkami.^{11,12}

Kolejnym zespołem zajmującym się syntezą bicyklicznych polioli jest zespół Balci. W 1994 roku przedstawił on syntezę bicyklicznych cyklooktenów zawierających cztery grupy hydroksylowe. Substratem wykorzystywanym przez nich był tetracyklookten **2.85**, który poddano reakcji bromowania prowadzącej do *trans*-7,8-dibromobicyklo[4.2.0]okta-2,4-dienu (**2.86**).¹³



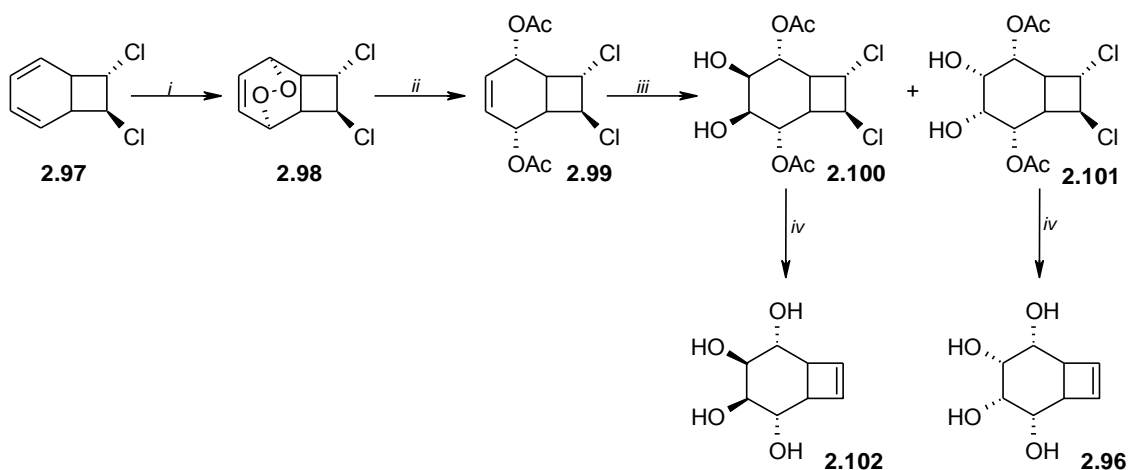
Schemat 2.16. (i) Br₂, CHCl₃, -40°C, 87%; (ii) O₂, TPP, CCl₄, 80%; (iii) a) tiomocznik, DCM/MeOH; b) Ac₂O, py, 72%;

Związek ten poddano reakcji foto-oksygenacji tlenem singletowym, a następnie acetylowania otrzymując diocetan **2.87**. W kolejnych etapach przeprowadzono *cis*- oraz *trans*-di-hydroksylację oraz odtworzono wiązanie podwójne. Po zdjęciu zabezpieczeń octanowych otrzymano dwa diastereoizomeryczne bicykliczne tetraole **2.92** i **2.96**¹⁴ (Schemat 2.17.).



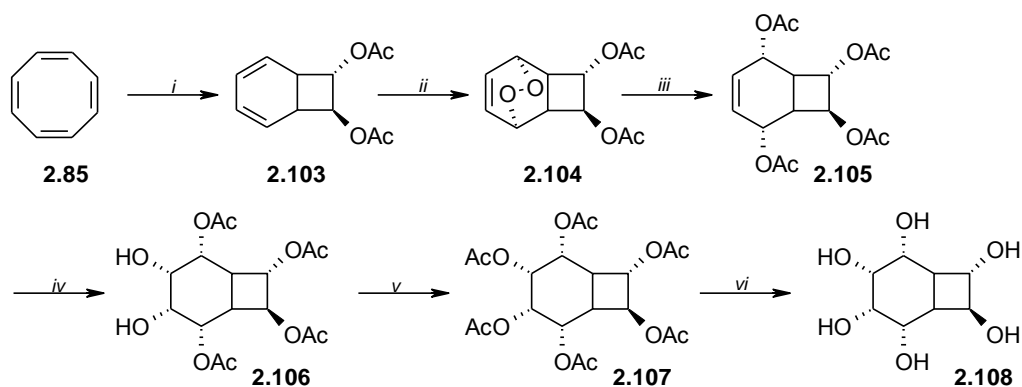
Schemat 2.17. (i) MCPBA, CHCl₃, 78%; (ii) Zn/DMSO, 84%; (iii) Ac₂O, H₂SO₄, 90%; (iv) NH₃/MeOH, 98%; (v) KMnO₄, MeOH/H₂O; (vi) Ac₂O, py, 26% względem 2.88; (vii) Zn/DMSO, 68%; (viii) NH₃, MeOH, 98%;

Przeprowadzając reakcję związku **2.85** z chlorem, otrzymano dichloropochodną **2.97**. Po foto-oksygenacji tlenem i acetylowaniu otrzymano diocetan **2.99**. Związek ten poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji prowadzącej do mieszaniny dwóch diastereoizomerycznych dioli **2.100** i **2.101** w proporcji 1:1. Po odtworzeniu wiązania podwójnego oraz zdjęciu zabezpieczeń acetoksylowych otrzymano związek **2.96** (zsyntetyzowany już uprzednio; patrz schemat 2.17) oraz jego diastereoizomer **2.102**.¹⁵



Schemat 2.18. (i) O_2 , $h\nu$, TPP, CCl_4 , 75%; (ii) a) tiomocznik, MeOH; b) Ac_2O , py, 94%; (iii) $KMnO_4$, EtOH/ H_2O (1/1), 77%; (iv) a) antracen, NaTHF; b) NH_3 , MeOH, 45%;

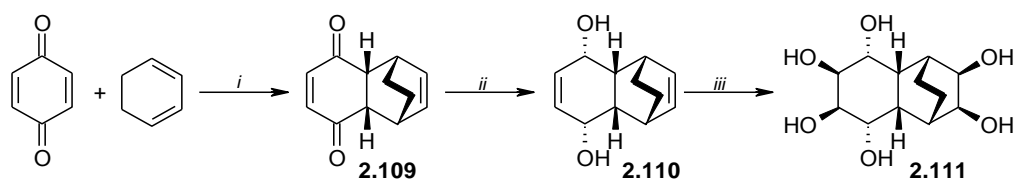
W późniejszych badaniach ten sam zespół przeprowadził analogiczną syntezę otrzymując pochodną bicyklooktanu, jednak z całkowicie sfunkcjonalizowanymi oboma pierścieniami. Jako substratu użyto również tetracyklooktenu, jednak nie poddano go – jak poprzednio – reakcji z bromem, tylko zastosowano octan rtęci. Pozwoliło to otrzymać dioctan **2.103**, który następnie poddano cykloaddycji [4+2] z tlenem singletowym, redukcji do diolu i zabezpieczeniu nowopowstałych grup hydroksylowych, otrzymując tetraoctan **2.105**. Kolejnym etapem była katalityczna *cis*-di-hydroksylacja prowadząca do jednego tylko produktu: **2.106** (atak następował od strony grup octanowych). Następnie zabezpieczono nowopowstałe grupy i zdjęto wszystkie zabezpieczenia, co doprowadziło do bicyklicznego heksanolu **2.108**.¹⁶



Schemat 2.19. (i) $Hg(OAc)_2$, AcOH, 84%; (ii) O_2 , TPP, $h\nu$, CCl_4 , 70%; (iii) a) tiomocznik; b) Ac_2O , py, 73%; (iv) a) $KMnO_4$, $MgSO_4$, EtOH, H_2O , 30%; (v) Ac_2O , py, 80%; (vi) NH_3 , MeOH, 98%;

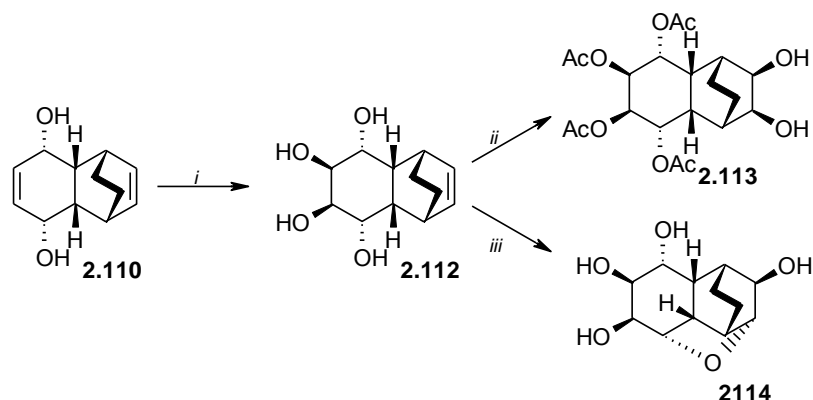
Niestety Balci, mimo iż w publikacjach wspominał o analogicznej budowie otrzymanych przez siebie związków do aktywnych biologicznie konduritoli, nie przeprowadził badań biologicznych otrzymanych polioli.

W 1994 roku zespół Billingtona zajął się syntezą i badaniem tricyklicznych polihydroksylowych związków jako analogów konduritoli. Tricykliczny szkielet **2.109** otrzymany został na drodze reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy cykloheksadienem i benzochinonem. Redukcja obu grup karbonylowych w tak powstałym cykloaddukcie **2.109** oraz utlenienie obu wiązań podwójnych na drodze *cis*-di-hydroksylacji dało heksaol **2.111**.¹⁷



Schemat 2.20. (i) toluen, ΔT ; (ii) $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$; (iii) OsO_4 , 50°C ;

Diol **2.110** poddano również częściowej *cis*-di-hydroksylacji utleniając tylko jedno wiązanie podwójne (do **2.112**). Następnie zabezpieczono wszystkie grupy hydroksylowe w postaci octanów i utleniono pozostałe wiązanie podwójne czterotlenkiem osmu, otrzymując tetraoctan **2.113**. Tetraol **2.112** poddano również reakcji z MCPBA otrzymując epoksyd, który ulegał następnie wewnątrzcząsteczkowemu otwarciu poprzez atak jednej z grup hydroksylowych, co doprowadziło do pochodnej **2.114**.¹⁷

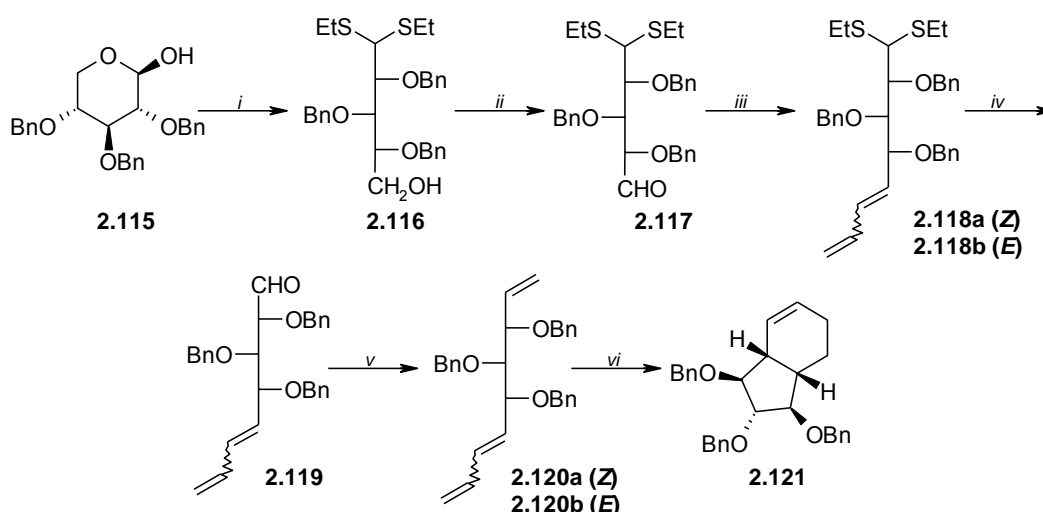


Schemat 2.21. (i) OsO_4 , NMMO, 20°C ; (ii) a) Ac_2O , py; b) OsO_4 , NMMO, 50°C ; (iii) MCPBA;

Związki **2.111**, **2.113** i **2.114** zostały zbadane jako inhibitory insuliny w roztworze glukozy. Wszystkie okazały się być inhibitorami o podobnych właściwościach co konduritole.

2.1.2. SYNTEZA POLIHIDROKSYLOWYCH BICYKLICZNYCH POCHODNYCH Z
WYKORZYSTANIEM CHIRALNYCH, OPTYCZNIE CZYNNYCH SUBSTRATÓW

Jak przedstawiono powyżej, stosując achiralne substraty często otrzymujemy w końcowym etapie syntezy mieszaniny racemiczne. Dlatego też podjęto próby otrzymywania bicyklicznych pochodnych polioli ze związków enancjomerycznie czystych. Dogodnym substratem do tego typu syntezy, posiadającym ściśle zdefiniowane centra stereogeniczne, wydają się cukry proste. Są to również związki szeroko dostępne i stosunkowo tanie. W 1988 roku Herczegh opublikował pierwszą pracę prezentującą wykorzystanie **D**-ksylozy w syntezie polihydroksylowej pochodnej bicyklo[4.3.0] nonenu.¹⁸

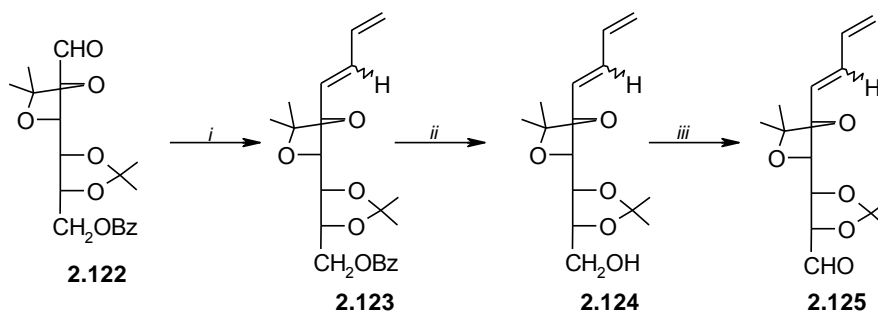


Schemat 2.22. (i) EtSH, HCl, 88%; (ii) PCC, DCM, 65%; (iii) CH₂=CHCH=PPh₃, toluen, 44%; (iv) HgCl₂, CdCO₃, aceton, 94%; (v) CH₂=PPh₃, toluen, 61%; (vi) toluen, 160°C;

Zabezpieczoną eterami benzyłowymi **D**-ksylozę **2.115** poddano reakcji z merkaptanem etylowym otrzymując ditioacetal **2.116**. Następnie utleniono pierwszorzędową grupę hydroksylową do aldehydowej i przeprowadzono reakcję Wittiga, co doprowadziło do mieszaniny dienów **2.118a** i **2.118b** w stosunku *E/Z*= 4/6. W kolejnym etapie odbezpieczono funkcję karbonylową i poddano produkt kolejnej reakcji Wittiga otrzymując trieny **2.120a** i **2.120b**. Termiczna cykloadycja (160°C w toluenie) pozwoliła na otrzymanie bicyklononanu **2.121** o konfiguracji *cis* na zwornikowych atomach węgla bez względu na konfigurację wiązania podwójnego dienu.¹⁸

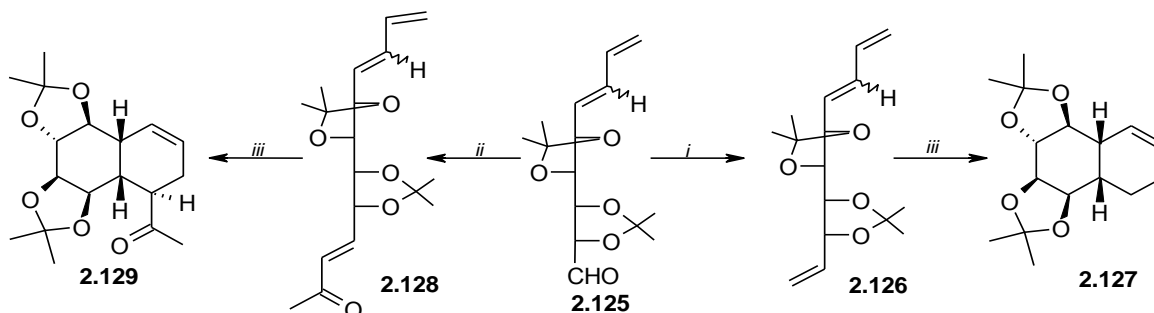
Zespół Herczegha przeprowadził analogiczną syntezę stosując pochodną **D**-glukozy **2.122**. Najpierw, poprzez reakcję Wittiga, utworzono dien **2.123** (*E/Z*=5/1), a następnie

odblokowano pierwszorzędową grupę hydroksylową, którą utleniono do aldehydu **2.125**.¹⁹



Schemat 2. 23. (i) $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{PPh}_3$, toluen, 47%; (ii) MeONa, MeOH, 93%; (iii) $\text{CrO}_3 \cdot \text{xPy}_2$, 91%;

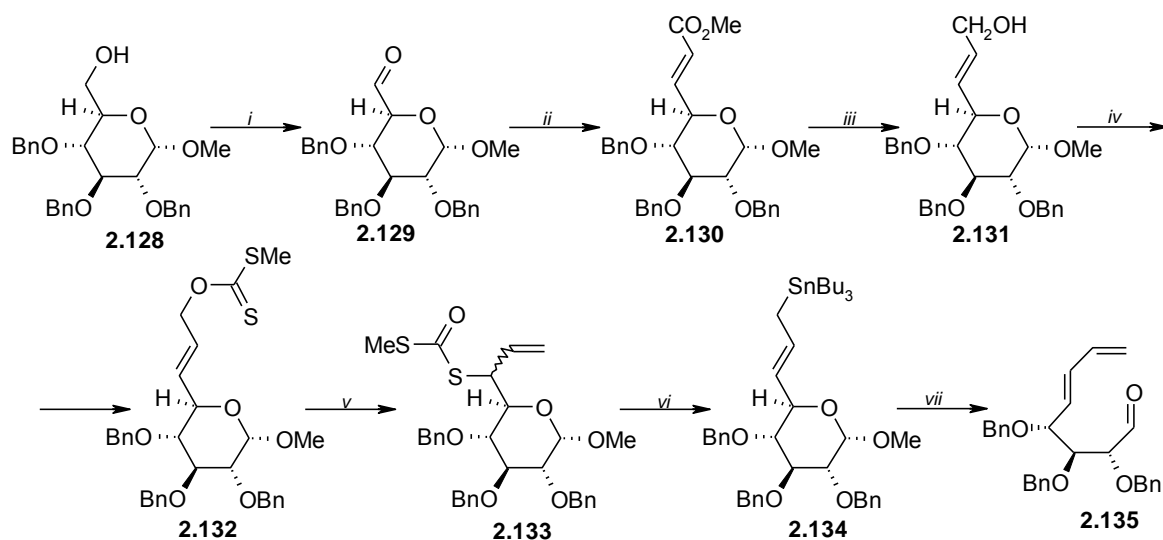
Aldehyd poddano ponownie reakcji Wittiga tym razem z dwoma różnymi odczynnikami otrzymując odpowiednio związki **2.126** i **2.128**. Oba trieny przekształcono na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera, otrzymując odpowiednio bicykliczne pochodne **2.127** i **2.129** o konfiguracji *cis* na mostkowych atomach węgla bez względu na konfigurację na wiązaniu podwójnym dienu.¹⁹



Schemat 2.24. (i) $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, toluen; (ii) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CHCH}=\text{PPh}_3$, toluen, (iii) toluen, 160°C, 36% dla **2.127**, 48% dla **2.129**;

Niestety Herczegh nie zajął się dalszą funkcjonalizacją otrzymanych przez siebie związków.

Również w zespole Jarosza opracowano metodologię otrzymywania bicyklicznych polihydroksylowych pochodnych z cukrów prostych (glukoza, mannoza, galaktoza) poprzez stereokontrolowane przemiany ich allilocynowych pochodnych (na schemacie przedstawiono syntezę prowadzoną z glukozy).²⁰

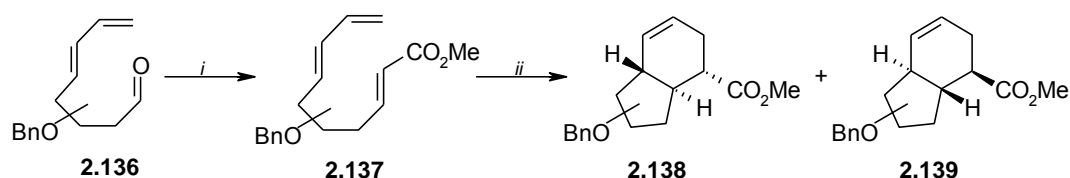


Schemat 2.25. (i) utlenianie Swerna; (ii) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, toluen; (iii) DIBAL-H, DCM; (iv) NaH, CS_2 , MeI, THF; (v) toluen, ΔT ; (vi) Bu_3SnH , AIBN, toluen, ΔT ; (vii) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM;

Do syntezy wykorzystano odpowiednio zabezpieczony cukier **2.128**, który został utleniony (na drodze reakcji Swerna) do aldehydu **2.129**. Reakcja ze stabilizowanym odczynnikiem Wittiga doprowadziła do estru metylowego **2.130**. Po redukcji estru, powstały alkohol allilowy przekształcono w ksantogeanian, a następnie pod wpływem temperatury nastąpiło przegrupowanie sigmatropowe [3,3] prowadzące do di-tiowęglanu **2.133**. W kolejnym etapie poprzez reakcję rodnikową z wodorkiem tributyllocyny otrzymano allilocynową pochodną glukozy **2.134**, która w obecności kwasu Lewisa ulega fragmentacji do dienoidaldehydu **2.135** (powstawał tylko jeden produkt o konfiguracji *E* nowopowstałego wewnętrznego wiązania podwójnego). Związek ten posłużył do syntezy szkieletu zarówno perhydroindenu jak i dekaliny poprzez wykorzystanie reakcji Dielsa-Aldera.

OTRZYMYWANIE I FUNKCJONALIZACJA POCHODNYCH BICYKLO[4.3.0]NONENU

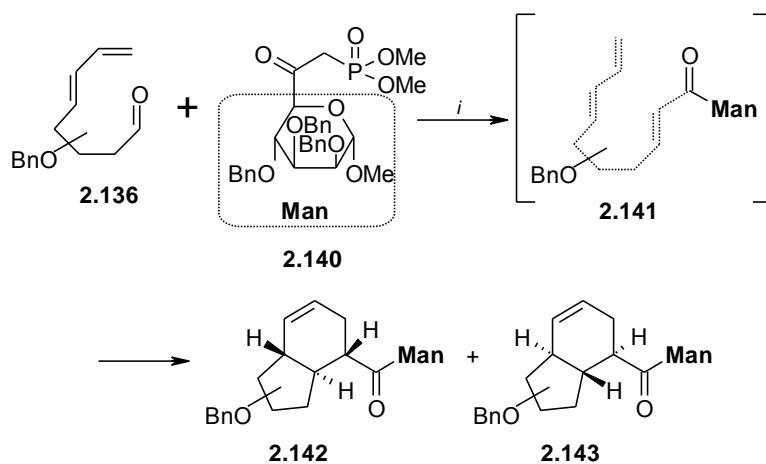
Dienoidaldehyd **2.136** poddano reakcji Wittiga ze stabilizowanym odczynnikiem Wittiga otrzymując trien **2.137** o konfiguracji *E* nowo powstałego wiązania podwójnego. W kolejnym etapie, pod wpływem wysokiego ciśnienia (10 000 bar), trien ulegał wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera, co pozwalało na otrzymanie dwóch diastereoizomerów o konfiguracji *trans* na zwornikowych atomach węgla (oba produkty *endo*).²¹



Schemat 2.26. (i) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, toluen, (ii) toluen:benzen=4:1, 10 kbar.

W zależności od użytego cukru stosunek diastereoizomerów **2.138** : **2.139** był różny: dla glukozy 3:1, dla mannozy 9:1, dla galaktozy powstawał tylko jeden diastereoizomer (**2.139**). Jak widać, na diastereoselektywność reakcji duży ma wpływ konfiguracja pochodząca z wyjściowych cukrów.⁴

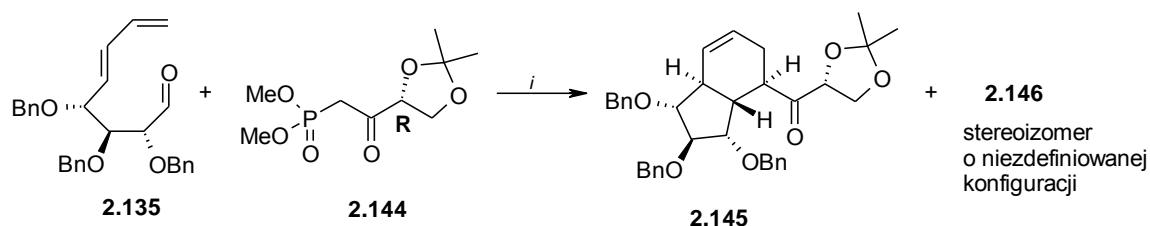
Skóra przeprowadził również reakcję Hornera-Wadswortha-Emmons (HWE) na dienialdehydzie wykorzystując fosfonian **2.140** otrzymany z mannozy. Produktem tej reakcji nie był oczekiwany trien **2.141**, tylko mieszanina związków bicyklicznych **2.142/2.143**. Również w tym przypadku diastereoselektywność reakcji cyklizacji zależała od konfiguracji wyjściowego cukru (dla glukozy i mannozy powstawał tylko jeden diastereoizomer **2.142**, zaś dla galaktozy nastąpiło zmniejszenie selektywności i utworzenie dwóch diastereoizomerów **2.142** i **2.143** w stosunku 3:1).²²



Schemat 2.27. (i) K_2CO_3 , 18-korona-6, toluen.

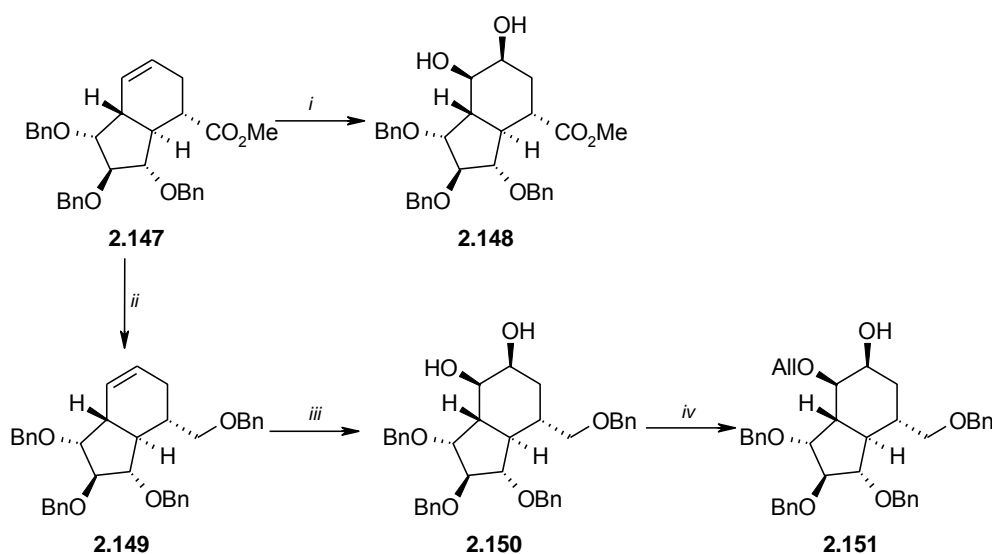
Skóra podejrzewał, że duży wpływ na stereochemię tej cyklizacji miała konfiguracja na atomie węgla α w stosunku do grupy karbonylowej. Dlatego przeprowadził również reakcję dienialdehydu **2.135** (otrzymanego z glukozy) z fosfonianem otrzymanym z aldehydu glicerynowego (konfiguracja *R*, przeciwna do konfiguracji fosfonianu mannozowego). Tak jak przypuszczał, w znaczącej przewadze powstał produkt o przeciwnej

konfiguracji na mostkowych atomach węgla (drugiego produktu nie udało się scharakteryzować).²²



Schemat 2.28. (*i*) K_2CO_3 , 18-korona-6, toluen.

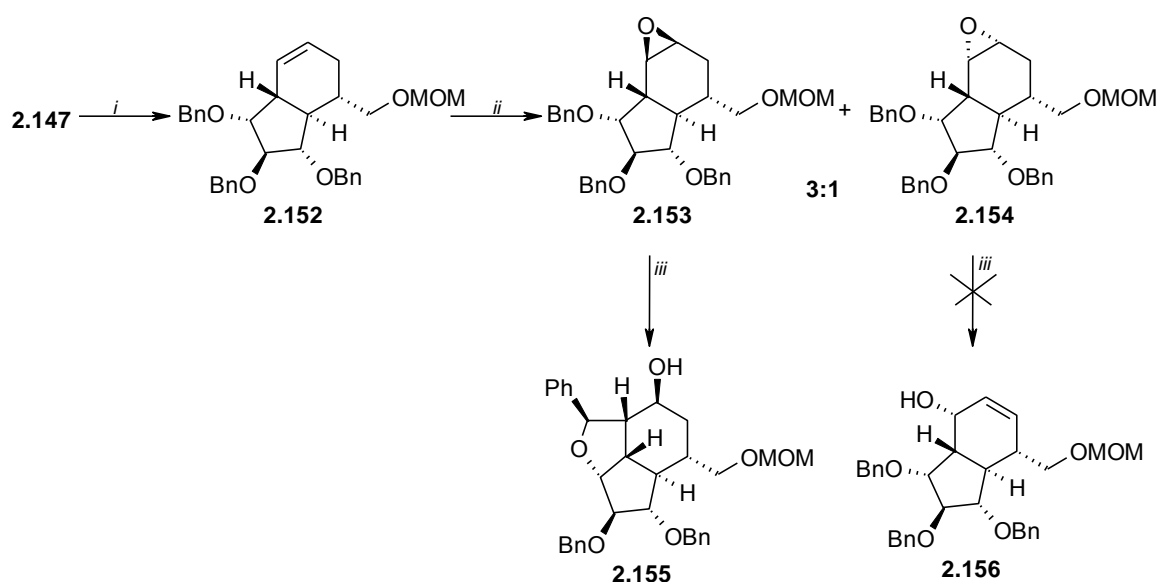
Kolejne prace prowadzone były na bicyklicznych pochodnych **2.138** i **2.139** otrzymanych z estrowego odczynnika Wittiga. Kozłowska zajęła się funkcjonalizacją wiązania podwójnego pochodnej **2.138** otrzymanej z glukozy (**2.147**). Przeprowadziła ona *cis*-di-hydroksylację tego wiązania otrzymując jeden produkt **2.148** (atak nastąpił od strony mniej zatłoczonej).²³ Natomiast Boryczko postanowił najpierw zredukować grupę estrową i po zabezpieczeniu jej eterem benzylowym poddał wiązanie podwójne katalitycznej reakcji *cis*-di-hydroksylacji otrzymując diol **2.150**.²⁴



Schemat 2.29. (*i*) OsO_4 , NMO, 90%; (*ii*) a) $LiAlH_4$, b) NaH, BnBr, 80%; (*iii*) OsO_4 , MNO; 94%; (*iv*) a) $Bu_2Sn=O$, benzen, ΔT ; b) All-I, DMF, $100^\circ C$, 19%;

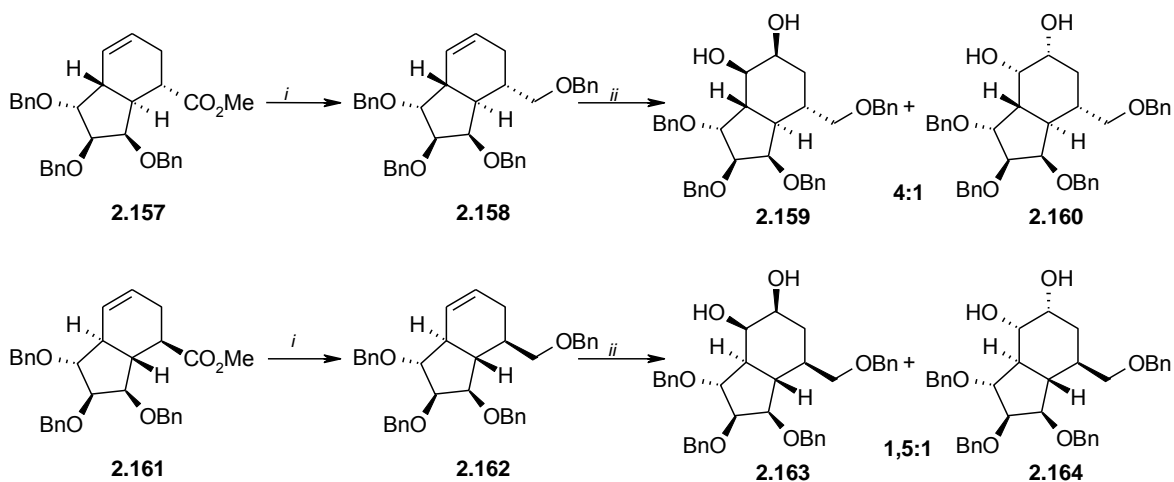
Następnie selektywnie zabezpieczył grupę hydroksylową w postaci eteru allilowego otrzymując związek **2.151**. Związek ten chciał poddać eliminacji cząsteczki wody i *cis*-di-hydroksylacji, co prowadziłoby do heksaolu, jednak ze względu na niską wydajność selektywnego zabezpieczenia nie udało mu się przeprowadzić dalszych przemian.

Boryczko podjął też próbę funkcjonalizacji pozycji allilowej poprzez izomeryzację epoksydów za pomocą LDA.²⁵ W tym celu zredukował grupę estrową związku **2.147** i po zabezpieczeniu nowopowstałej grupy hydroksylowej za pomocą chlorku metoksymetylowego i epoksydowaniu obecnego w cząsteczce wiązania podwójnego otrzymał dwa oksirany **2.153** i **2.154** w stosunku 3:1. Oba epoksydy poddano działaniu silnych zasad. W wyniku ogrzewania w HMPA wobec diizopropylamidku litu mieszaniny epoksydów nie zostały niestety wydzielone oczekiwane alkohole allilowe (np. alkohol **2.156**). Zauważono natomiast powstawanie tricyklicznego produktu **2.155**. Jedna z sąsiadujących grup benzytowych ulegała deprotonowaniu pod wpływem LDA i następowało wewnątrzcząsteczkowe otwarcie epoksydu.²⁴



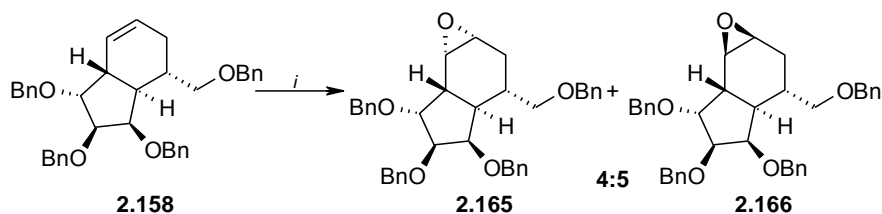
Schemat 2.30. (i) a) DIBAL-H, DCM; b) MOMCl, NaH, DMF; (ii) *m*-CPBA; DCM; (iii) LDA, HMPA, ΔT ;

Kolejne prace nad funkcjonalizacją indenów podjęła Błońska. Badania prowadziła na układzie bicyklo[4.3.0]nonenu otrzymanym z mannozy. Związki **2.157** i **2.161** poddała, podobnie jak Boryczko, redukcji i zabezpieczyła otrzymany alkohol w postaci eteru benzylowego. Następnie przeprowadziła katalityczną *cis*-di-hydroksylację otrzymując w obu przypadkach dwa produkty.²⁶



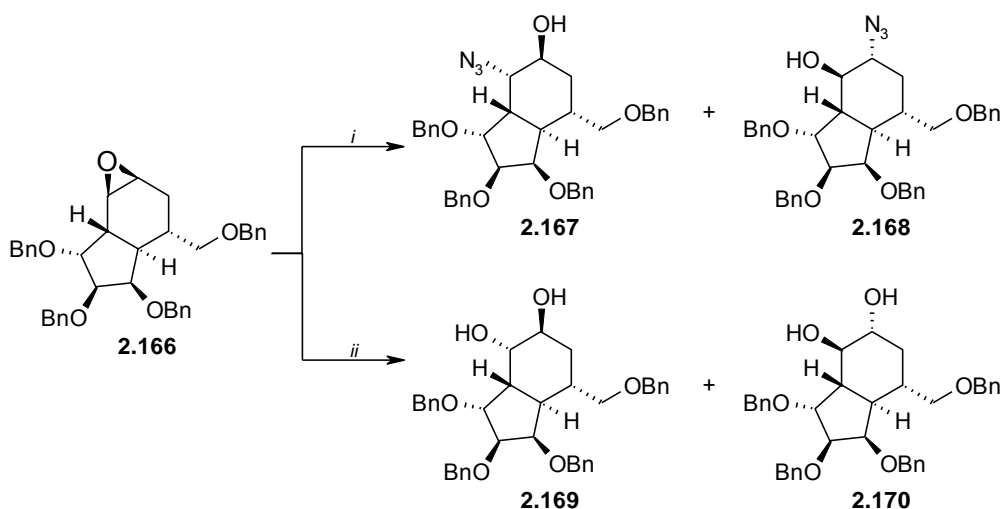
Schemat 2.31. (i) a) DIBAL-H, DCM; b) NaH, BnBr, DMF; (ii) OsO₄, NMO;

Błońska przeprowadziła również epoksydację wiązania podwójnego związku **2.158** otrzymując dwa epoksydy **2.165** i **2.166** w stosunku 4:5.²⁷



Schemat 2.32. (i) *m*-CPBA, DCM;

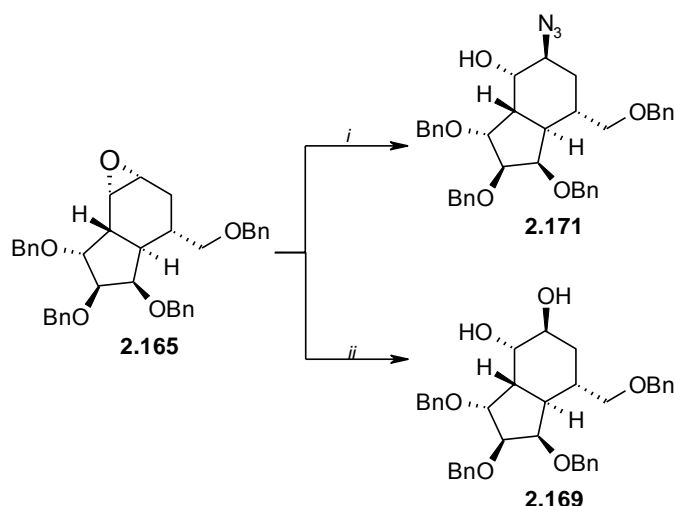
Oba epoksydy Błońska otworzyła na drodze substitucji nukleofilowej zarówno jonem azydowym jak i wodą.²⁷



Schemat 2.33. (i) NaN₃, THF, EtOH, H₂O; (ii) HClO₄, aceton, H₂O;

W wyniku ataku jonu azydowego na pierścień epoksydowy związku **2.166** powstały, z niską wydajnością, dwa regioizomery **2.167** i **2.168** w proporcji 4:3. Podobnie kwaśna hydroliza prowadzi do dwóch produktów **2.169** i **2.170** w stosunku 3:2 (Schemat 2.33).

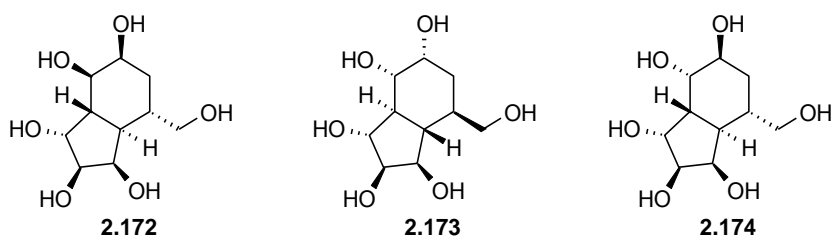
Drugi epoksyd reaguje z nukleofilami o wiele bardziej selektywnie. Otwarcie pierścienia epoksydowego zarówno przez anion azydowy jak i przez kwaśną hydrolizę prowadzi wyłącznie do di-aksjalnych produktów **2.171** i **2.169** (Schemat 2.34).²⁷



Schemat 2.34. (i) NaN_3 , THF, EtOH, H_2O ; (ii) HClO_4 , aceton, H_2O ;

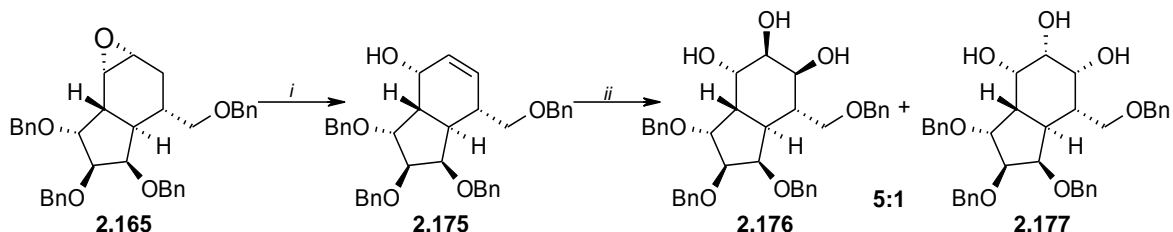
W przypadku epoksydu **2.166** również w przewodzie powstają di-aksjalne produkty. Jednak tutaj atak od strony aksjalnej wydaje się być częściowo utrudniony poprzez bliskość pierścienia pięciocłonowego, co by wyjaśniało powstawanie również di-ekwatorialnych produktów.

Z wybranych związków (**2.159**, **2.164** i **2.169**) usunięto zabezpieczenia benzytowe poprzez reakcję uwodornienia z katalizowaną 10% Pd/C i uzyskano polihydroksylowe pochodne perhydroindanu **2.172**, **2.173** i **2.174**.²⁸



Schemat 2.35. W pełni odzabezpieczone polihydroksylowe pochodne perhydroindanu

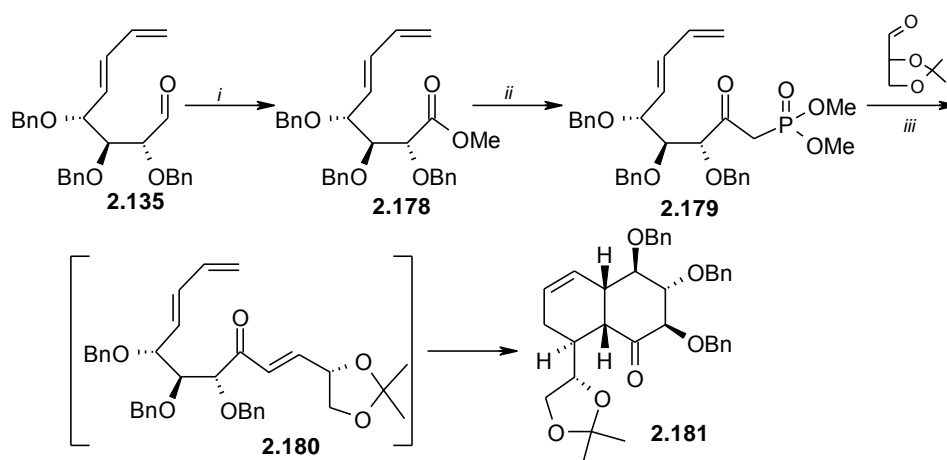
Błońska podjęła również próbę funkcjonalizacji pozycji allilowej pierścienia sześciocłonowego perhydroindenu **2.158**. Po opisanej wcześniej epoksydacji wiązania podwójnego jeden z produktów (**2.165**) poddała substytucji nukleofilowej fenyloselenkiem sodu. Następnie utlenienie produktu 30% wodą utlenioną (bez wydzielenia go z mieszaniny reakcyjnej) pozwoliło otrzymać oczekiwany alkohol allilowy **2.176**. Związek ten poddała następnie reakcji *cis*-di-hydroksylacji otrzymując dwa diastereoizomery **2.177** i **2.178** w stosunku 5:1.²⁶



Schemat 2.36. (i) a) PhSe-SePh, NaBH₄, b) H₂O₂, 37%; (ii) OsO₄, NMO, 70%;

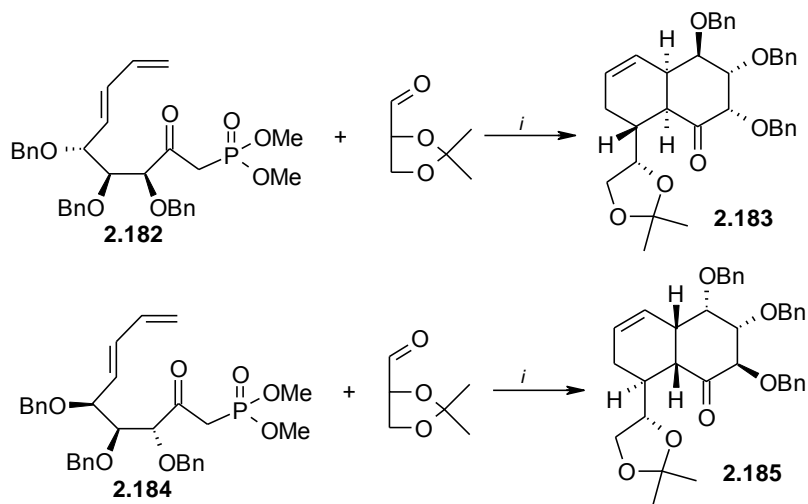
OTRZYMYWANIE I FUNKCJONALIZACJA POCHODNYCH BICYKLO[4.4.0]DECENU

Dienoaldehyd **2.135** wykorzystany został również do syntezy polihydroksylowych pochodnych dekaliny. Pierwszy etap polegał na przekształceniu go w ester **2.178**, a następnie konwersji do fosfonianu **2.179** poprzez reakcję z anionem estru dimetylowego kwasu metylofosforowego. W reakcja Hornera-Wadswortha-Emmonsa (HWE) tego fosfonianu z zabezpieczonym aldehydem glicerynowym otrzymano trien **2.180**, który *in situ* ulegał cyklizacji dając, z bardzo wysoką diastereoselektywnością, pochodną bicyklo [4.3.0]dekanu **2.181**.²⁹



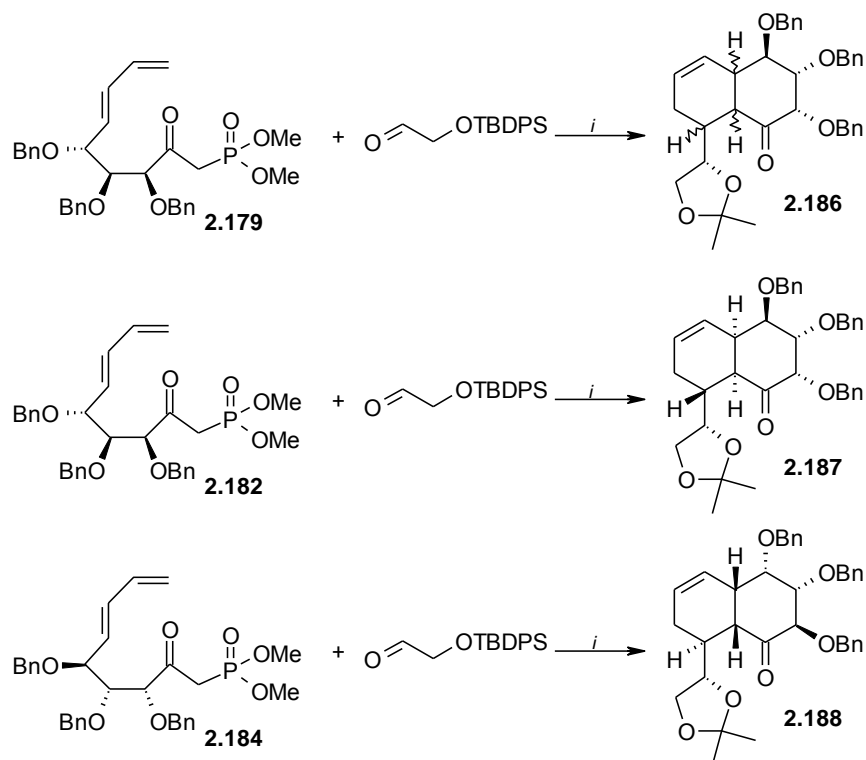
Schemat 2.37. (i) a) utlenianie Jones'a; b) CH₂N₂; (ii) K₂CO₃, 18-korona-6, toluen;

W analogiczny sposób otrzymano odpowiednie fosfoniany wywodzące się z mannozy i galaktozy: **2.182** i **2.184**, które następnie poddano reakcji z tym samym aldehydem otrzymując odpowiednie pochodne dekaliny **2.183** i **2.185**.³⁰



Schemat 2.38. (i) K_2CO_3 , 18-korona-6, toluen;

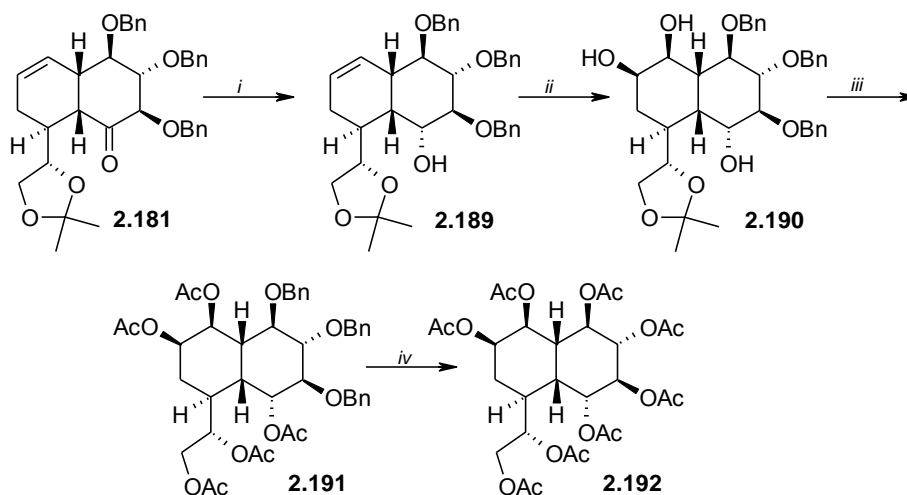
Skóra przeprowadził również analogiczne reakcję fosfonianów **2.179**, **2.182** i **2.184** wykorzystując achiralny aldehyd.³⁰ Dla pochodnej glukozy otrzymał on mieszaninę produktów, której niestety nie udało mu się rozdzielić. Reakcja z fosfonianem pochodzącym zarówno od mannozy (**2.182**) jak i od galaktozy (**2.184**) dała pochodne dekaliny o tej samej konfiguracji na mostkowych atomach węgla co w reakcji z zabezpieczonym aldehydem glicerynowym (schemat 2.37 i schemat 2.38). Wynika z tego, że decydującą wpływ na stereoselektywność wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera odgrywa tu konfiguracja centrum stereogenicznego na atomie węgla α w stosunku do grupy karbonylowej w stosowanych fosfonianach.



Schemat 2.39. (i) K_2CO_3 , 18-korona-6, toluen;

Warto zauważyć, że we wszystkich analizowanych przypadkach syntezy bicyklo[4.4.0]dekanów powstają wyłącznie pochodne o konfiguracji *cis* na mostkowych atomach węgla.

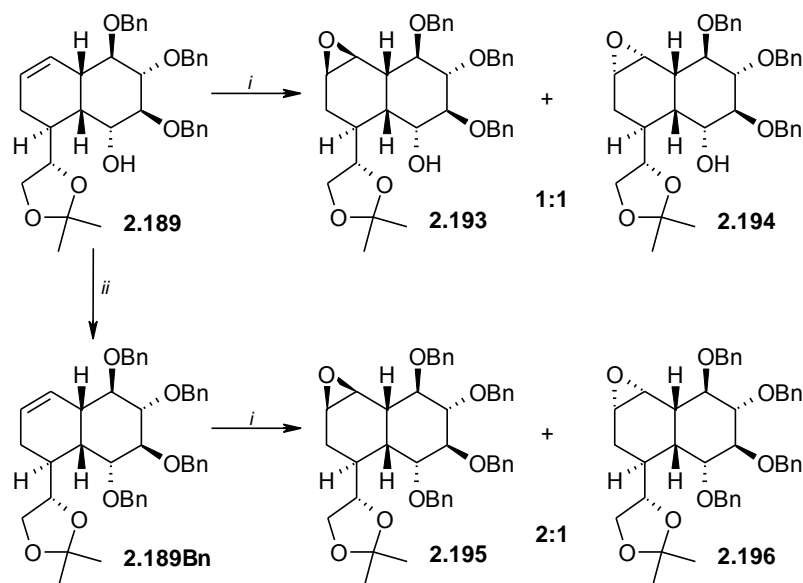
Związek **2.181** został poddany szeregowi reakcji prowadzących do polihydroksylowej pochodnej dekaliny. Pierwszym krokiem była redukcja grupy karbonylowej za pomocą borowodorku sodu, pozwalająca selektywnie otrzymać tylko jeden diastereoizomer **2.189** (powstawała bardziej korzystana energetycznie cząsteczka z nową grupą hydroksylową w pozycji ekwatorialnej).³¹



Schemat 2.40. (i) NaBH₄, THF/MeOH; (ii) OsO₄, NMO; (iii) a) H₂SO₄, THF, H₂O, b) Ac₂O, py, (iv) a) H₂, Pd/C, b) Ac₂O, py;

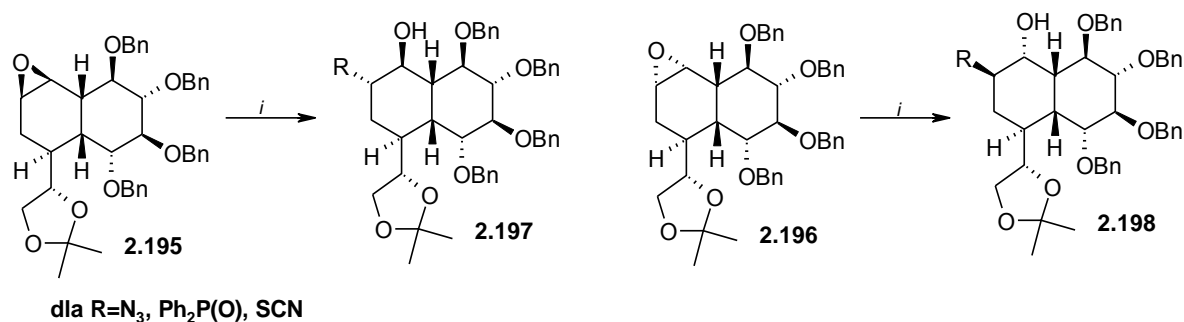
Następnie Skóra przeprowadził katalityczną *cis*-di-hydroksylację wiązania podwójnego otrzymując również tylko jeden produkt **2.190**. Tak otrzymany triol został poddany reakcji kwaśnej hydrolizy w celu usunięcia zabezpieczenia izopropylidenu. Otrzymany pentaol zabezpieczono w postaci pięciooctanu **2.191**, a następnie związek ten poddano reakcji uwodornienia wobec 10% Pd/C przy dodatku katalitycznej ilości kwasu octowego; związek został scharakteryzowany w postaci oktaoctanu **2.192**.³¹ Niestety, nie udało się otrzymać całkowicie odbezpieczonej pochodnej nadającej się do przeprowadzenia badań biologicznych.

Wiązanie podwójne w bicyklicznej pochodnej **2.189** poddano również reakcji epoksydowania kwasem *m*-chloronadbenzoesowym. W wyniku tej reakcji powstały dwa diastereoizomery **2.193** i **2.194** w stosunku 1:1. Wcześniejsze zabezpieczenie otrzymanej po redukcji grupy hydroksylowej pozwoliło na zwiększenie selektywności reakcji epoksydowania (stosunek izomerów = 2:1).³¹



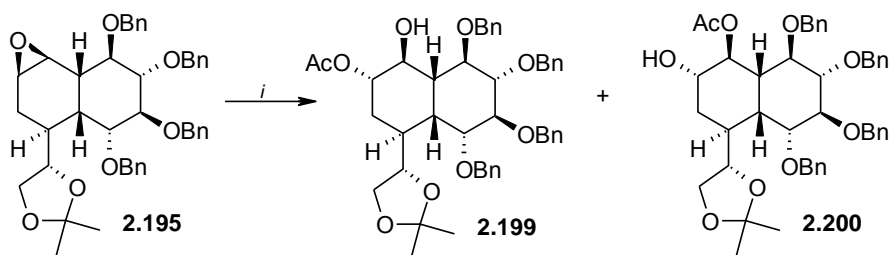
Schemat 2.41. (i) *m*-CPBA, DCM; (ii) NaH, BnBr, DMF;

Kolejnym krokiem były badania podjęte nad otwarciem pierścienia oksiranowego tych epoksydów na drodze substytucji nukleofilowej. Nukleofilami użytymi były kolejno jony: octanowy (AcONa)³¹, azydkowy (NaN_3)³¹, rodankowy (HSCN)³² oraz fosfidowy (Ph_2PK).³²



Schemat 2.42. i NaN_3 , THF – dla $\text{R}=\text{N}_3$; a) Ph_2PK , THF, b) tlen z powietrza – dla $\text{R}=\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$; HSCN , Et_2O – dla $\text{R}=\text{SCN}$;

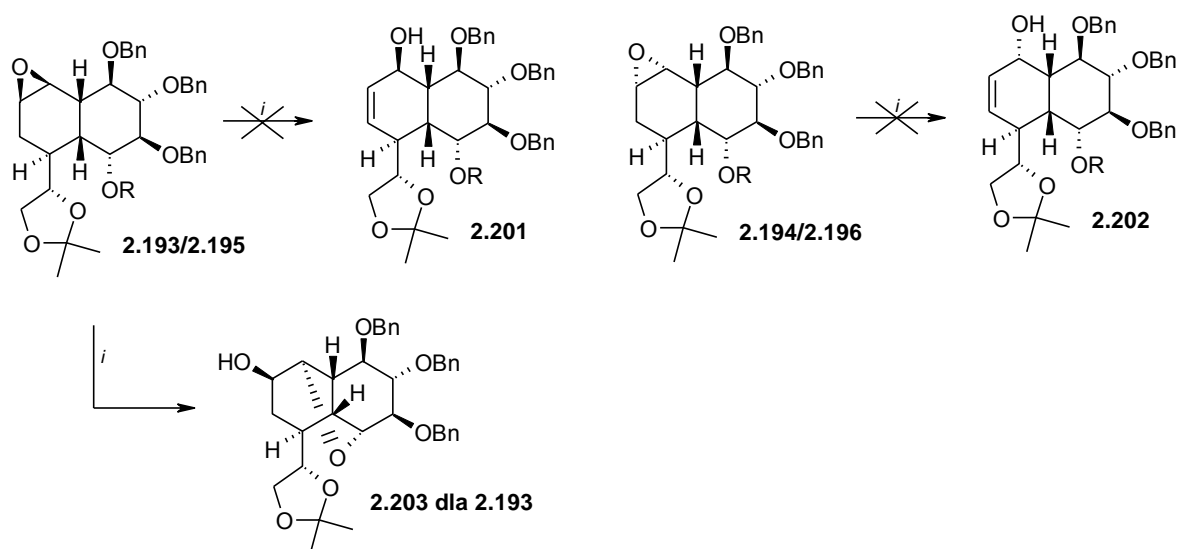
Zgodnie z oczekiwaniem powstawały tylko produkty diaksjalne. Jedynym zaskoczeniem była reakcja epoksydu **2.195** z octanem sodu. Otrzymano w niej dwa produkty w stosunku 4:1. Jednak po starannej analizie ustalono, że poza spodziewanym produktem otwarcia **2.199** powstaje również produkt migracji grupy octanowej na wolną grupę hydroksylową **2.200**.



Schemat 2.43. (i) NaOAc, DMF, AcOH, ΔT ;

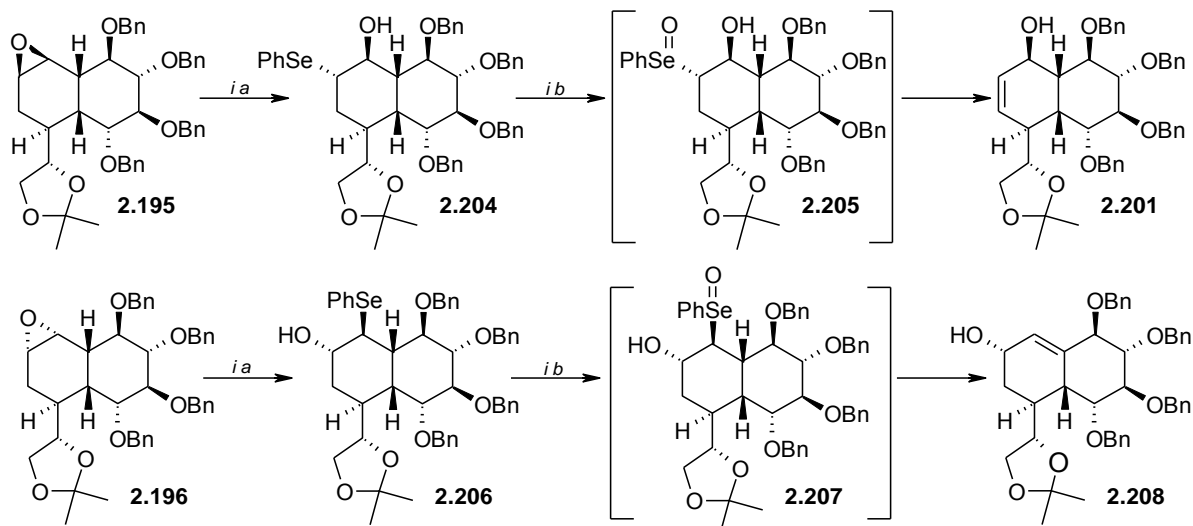
Ogrzewanie głównego produktu **2.199** potwierdziło, iż pod wpływem temperatury następuje obserwowana migracja (prowadząca do **2.200**).

Epoksydy poddano reakcji izomeryzacji do alkoholu allilowego za pomocą di-izopropylu-amidku litu. Tylko podczas próby ze związkiem **2.193** zaobserwowano tworzenie się nowego produktu. Jednak po analizie okazało się, że w reakcji tej powstaje produkt ataku wolnej grupy hydroksylowej na pierścień epoksydowy i powstaje tricykliczna pochodna **2.203**.³¹



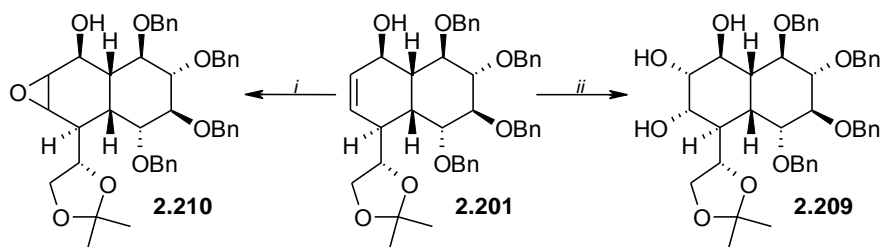
Schemat 2.44. (i) LDA, THF

Po nieudanych próbach izomeryzacji epoksydów za pomocą LDA, Nowogródzki postanowił poddać oksirany **2.195** i **2.196** reakcji nukleofilowego otwarcia za pomocą anionu fenylselenowego. Następnie utlenienie powstałego fenylselenku (bez wydzielania z mieszaniny reakcyjnej) doprowadziło do eliminacji kwasu fenylselenawego, co pozwoliło otrzymać dwa alkohole allilowe **2.201** i **2.208** (Schemat 2.45).³³



Schemat 2.45. (i) a) PhSe-SePh, NaBH₄, b) H₂O₂,

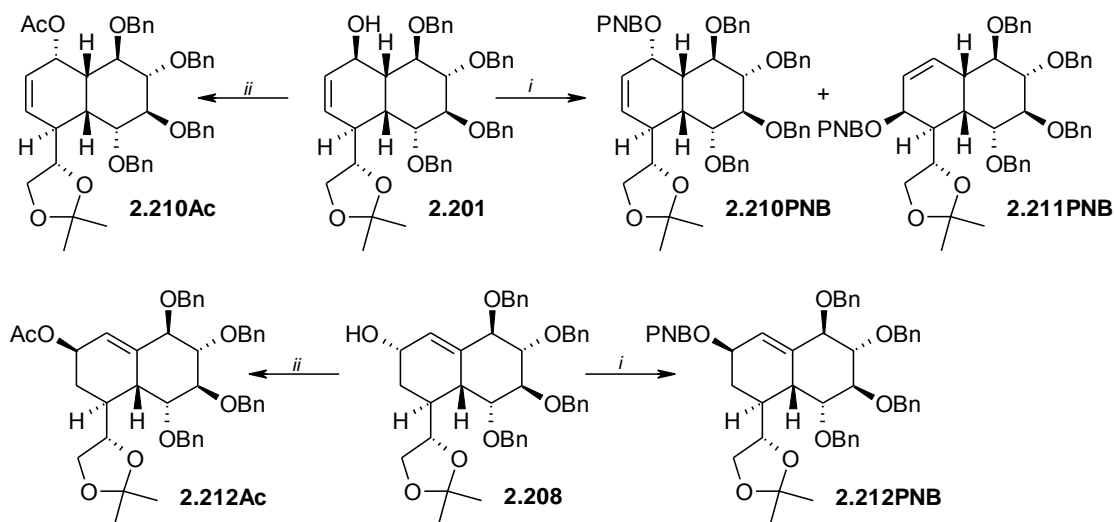
Wiązanie podwójne alkoholu **2.201** poddano reakcji *cis*-di-hydroksylacji oraz reakcji epoksydacji. Utlenianie czterotlenkiem osmu pozwoliło na otrzymanie selektywnie jednego produktu **2.209** (atak od strony przeciwnej do grupy hydroksylowej). W reakcji epoksydacji powstawał tylko jeden produkt, jednak nie udało się w jednoznaczny sposób przypisać jego struktury (ze względu na nakładanie się sygnałów w widmie NMR; zarówno związku **2.210** jak i jego pochodnej octanowej).



Schemat 2.46. (i) *m*-CPBA, DCM; (ii) OsO₄, NMO;

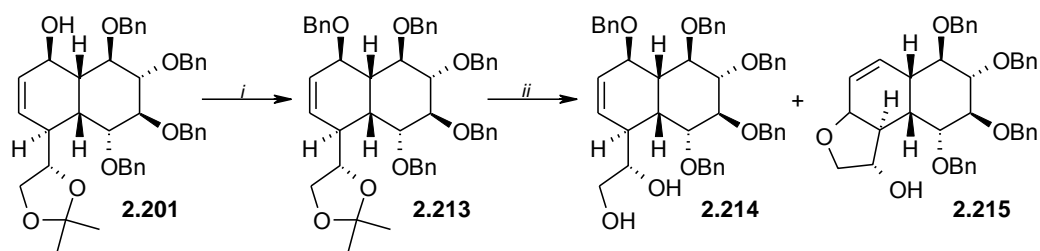
Otrzymane alkohole allilowe **2.201** i **2.208** Nowogródzki poddał inwersji konfiguracji na centrum karbinolowym na dwóch drogach: poprzez reakcję Mitsunobu³⁴ lub wymiany grupy mesylowej na nukleofil tlenowy (jon octanowy). W reakcji Mitsunobu związku **2.201** z kwasem *p*-nitrobenzoesowym otrzymał dwa produkty. Jednym z nich był (powstający jako produkt uboczny) spodziewany ester aryłowy **2.210**; drugim natomiast związek **2.211**, będący wynikiem bardzo rzadko obserwowanej w reakcji Mitsunobu allilowej substytucji nukleofilowej (S_N2'). Natomiast reakcja pochodnej mesylowej z octanem sodu prowadziła już tylko do jednego produktu **2.210**. Związek **2.208** zarówno

poprzez reakcję Mitsunobu jak i wymianę grupy metylowej na jon octanowy dawał tylko oczekiwany ester **2.212**. (schemat 2.47)



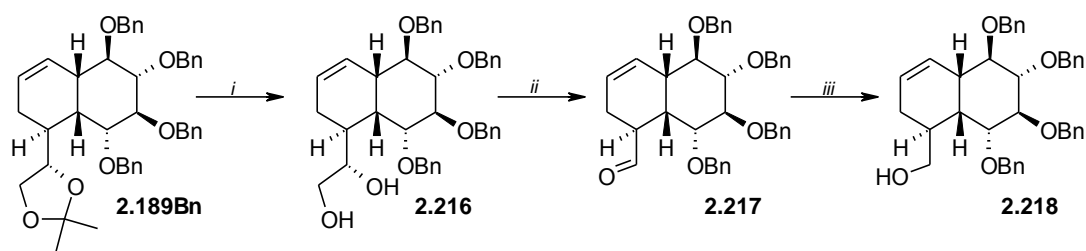
Schemat 2.47. (i) a) MsCl, Et₃N, DCM, b) AcONa, DMF, 100°C, (ii) DIAD, Ph₃P, 4-NO₂PhCOOH, THF;

Kolejnym krokiem było skrócenie łańcucha bocznego w pochodnej **2.201**. Nowogródzki zabezpieczył grupę hydroksylową eterem benzylowym, a następnie zdjął zabezpieczenie acetonidowe. Reakcja ta prowadziła jednak do mieszaniny dwóch produktów. Jednym okazał się oczekiwany diol **2.214**, drugim zaś (powstającym w znacznej przewadze) związek **2.215**.



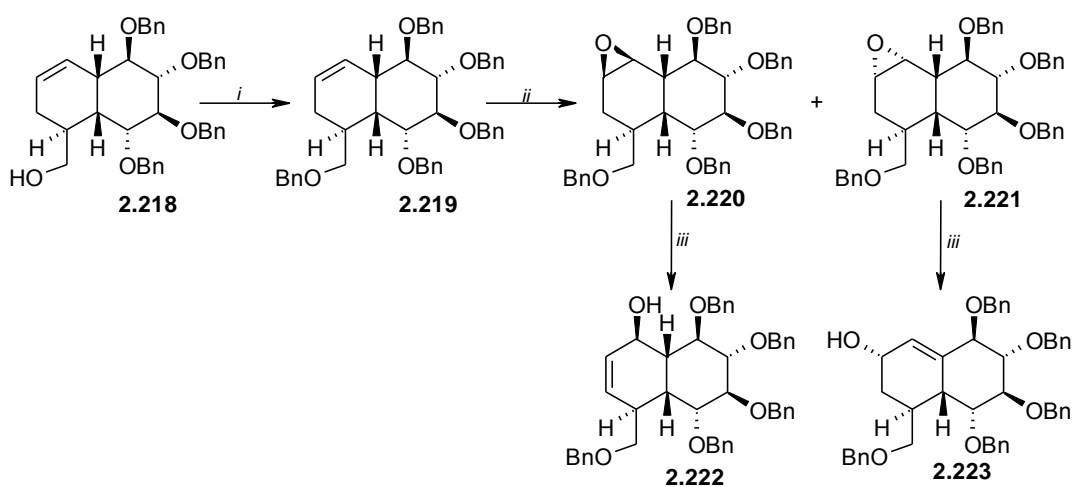
Schemat 2.48. (i) BnBr, NaH, DMF, 60%, (ii) H₂SO₄, H₂O, THF;

Ze względu na niską wydajność powyższej reakcji, Nowogródzki zmienił kolejność przeprowadzanych etapów i postanowił skrócić łańcuch boczny przed otrzymywaniem epoksydu. Zdjął zabezpieczenie acetonidowe ze związku **2.189** następnie rozciął diol nadjodanem sodu i otrzymany aldehyd zredukował do alkoholu **2.218**.



Schemat 2.49. (i) H_2SO_4 , H_2O , THF, (ii) $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$, DCM, (iii) NaBH_4 , MeOH;

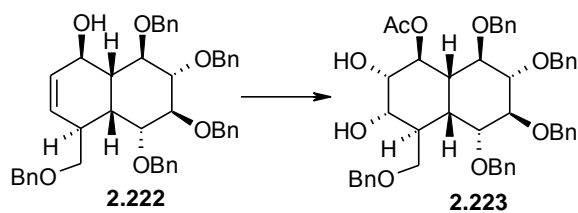
Nowopowstałą grupę hydroksylową związku **2.218** zabezpieczono w postaci eteru benzyłowego i poddano reakcji epoksydacji za pomocą kwasu *m*-chloronadbenzoesowego. Otrzymano mieszaninę epoksydów **2.220** oraz **2.221** w stosunku 1:1.



Schemat 2.50. (i) BnBr , NaH , DMF, (ii) MCPBA, DCM, (iii) a) PhSe-SePh , NaBH_4 , EtOH, b) H_2O_2 ,

Epoksydy poddano reakcji z fenyloselenkiem sodu i, po utlenieniu 30% roztworem nadtlenu wodoru w wodzie, otrzymano dwa alkohole allilowe **2.222** i **2.223** o budowie analogicznej do omawianej powyżej (Schemat 2.50).

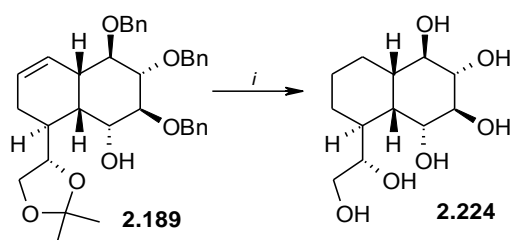
Wolną grupę hydroksylową w związku **2.222** zabezpieczono octanem i przeprowadzono katalityczną *cis*-di-hydroksylację, otrzymując w pełni sfunkcjonalizowaną pochodną dekaliny **2.223**.



Schemat 2.51. (i) a) Ac_2O , py, b) OsO_4 , MNO;

Nowogródzki podjął próby debenzylowania niektórych otrzymanych przez siebie pochodnych jednak nie udało mu się usunąć w pełni wszystkich grup benzytowych.³⁵

Jedynie związek **2.189** przekształcony został w polioliol **2.224** poprzez zdjęcie zabezpieczeń zarówno acetonidowego jak i benzytowych wraz z jednoczesną redukcją wiązania podwójnego.



Schemat 2.52. (i) H₂, Pd/C, EtOH/AcOEt;

Zostały przeprowadzone badania biologiczne tej struktury jednak nie zaobserwowano znaczących właściwości inhibujących w stosunku do badanych glikozydaz.³⁶

2.2. SYNTEZA AZABICYKLICZNYCH ANALOGÓW CUKROWYCH

2.2.1. METODY SYNTEZY POLIHIDROKSYLOWYCH AZABICYKLICZNYCH POCHODNYCH ZAWIERAJĄCYCH ZWORNIKOWY ATOM AZOTU.

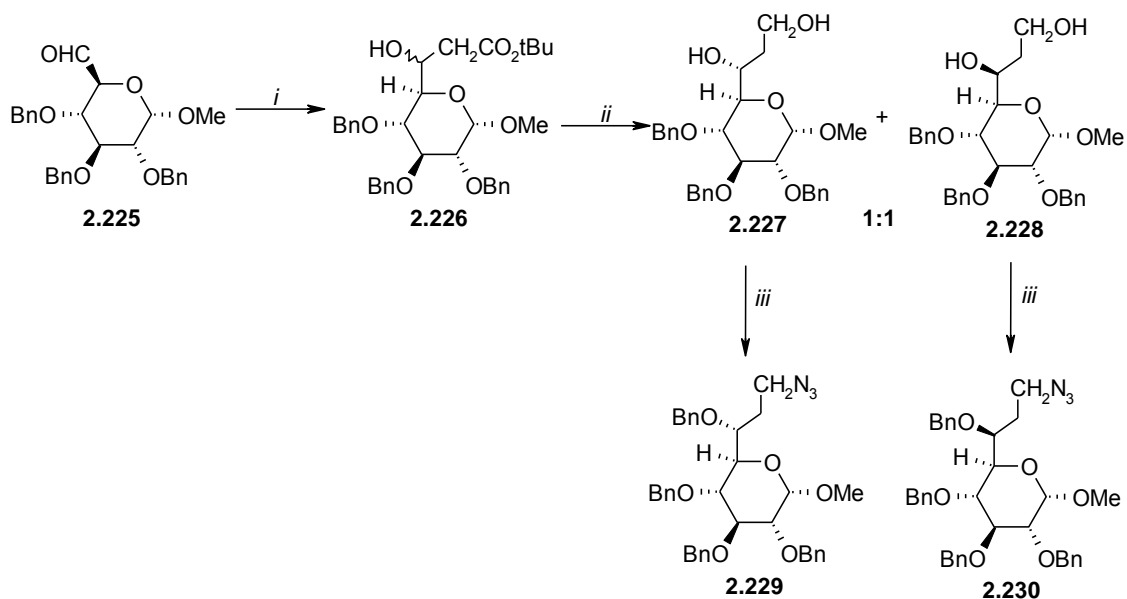
Wprowadzenie funkcji azotowej do szkieletu cząsteczki w wielu przypadkach wpływa dodatnio na jej właściwości biologiczne. Najczęściej atom azotu umieszczany jest w pozycji zwornikowej, jednak badane są również aktywności biologiczne bicyklicznych pochodnych z atomem azotu w jednym z pierścieni. Jednym z najbardziej aktywnych przedstawicieli tej grupy jest kastanospermina. Jako bardzo aktywny inhibitor α - i β -glukozydazy badana jest w celu wykorzystania jej w leczeniu HIV, zapalenia wątroby typu C czy HSV-1. Kastanospermina oraz jej stereoizomery badane są również w leczeniu sklerozy, raka oraz cukrzycy. Tak szerokie zastosowanie odzwierciedla się w coraz to nowych metodach syntezy tego typu związków. Do otrzymywania polihydroksylowych pochodnych indolizydyn wykorzystuje się zarówno chiralne jak i achiralne substraty.³⁷ Tak jak do syntezy karbacyklicznych pochodnych tak i tu dogodnymi (i często stosowanymi) substratami są cukry. Wykorzystując ich budowę można przeprowadzić

syntezę całej rodziny pochodnych o tym samym szkielecie, różniących się ułożeniem grup hydroksylowych.

W przeglądzie literaturowym przedstawię najczęściej wykorzystywane metody syntezy pochodnych indolizydynowych wykorzystujące cukry i ich pochodne oraz omówię nieliczne przykłady syntezy polihydroksylowych bicyklicznych pochodnych zawierających atom azotu w jednym z pierścieni. We wszystkich metodach występuje analogiczny sposób działania. Podstawowy, najczęściej sześciowęglowy, szkielet cukrowy należy przedłużyć wstawiając funkcję azotową oraz zamknąć pierścienie (pięcio- i sześcioczłonowy). W celu przedłużenia szkieletu węglowego najczęściej stosowana jest reakcja Wittiga, Grignarda lub reduktywne aminowanie. Ostatnia reakcja wzbogaca również cząsteczkę w atom azotu. Jest to szeroko stosowana metoda wprowadzania funkcji azotowej. Inną dogodną ścieżką, jest substytucja nukleofilowa przekształcająca najczęściej pochodną tosyłową czy mesyłową w azydek. Kluczowym w syntezie wydaje się być etap cyklizacji dlatego też, w prezentowanym przeze mnie przeglądzie, dokonam podziału ze względu na wykorzystywane metody tworzenia pierścieni.

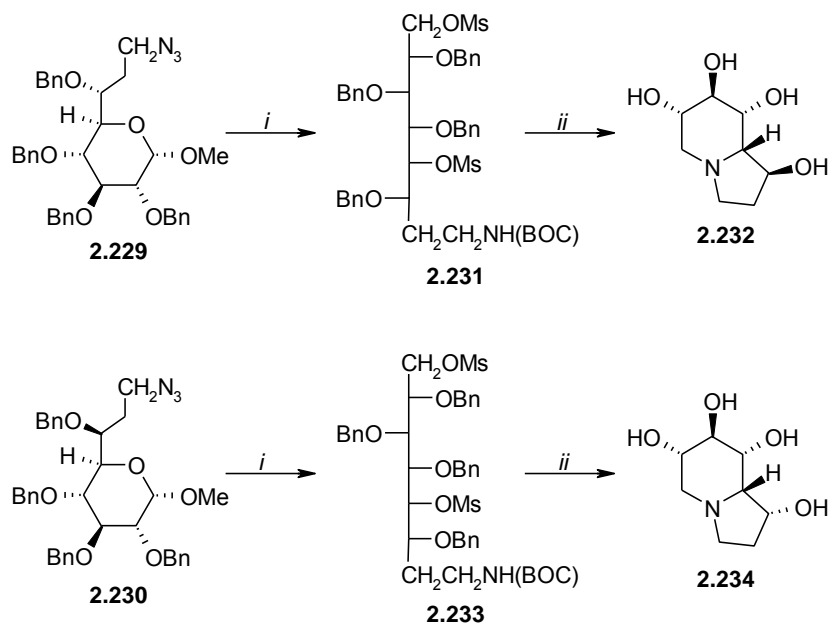
SUBSTYTUCJA NUKLEOFILOWA

Jedną z najpowszechniej wykorzystywanych metod otrzymywania związków heterocyklicznych jest atak heteroatomu (w tym przypadku atomu azotu) na atom węgla posiadający grupę dobrze odchodzącą (najczęściej jest to grupa mesyłowa, tosyłowa, atom bromu).³⁸ Ze względu na nukleofilowe właściwości atomu azotu, atak ten przebiega samoistnie bez potrzeby użycia dodatkowych zasad. Przykładem takiego zamknięcia pierścieni jest, wykorzystująca glukozyd metylowy, synteza epimerów kastanosperminy zaproponowana przez Zamojskiego.³⁹ Odpowiednie zabezpieczenie i przedłużenie łańcucha węglowego poprzez reakcję z octanem *t*-butylu prowadzi do dwóch diastereoizomerów **2.226**. Redukcja estru oraz odpowiednie zabezpieczenie pozwoliło otrzymać terminalną pochodną mesyłową, która reaguje z azydkiem sodu wprowadzając funkcję azotową (**2.229** i **2.230**).



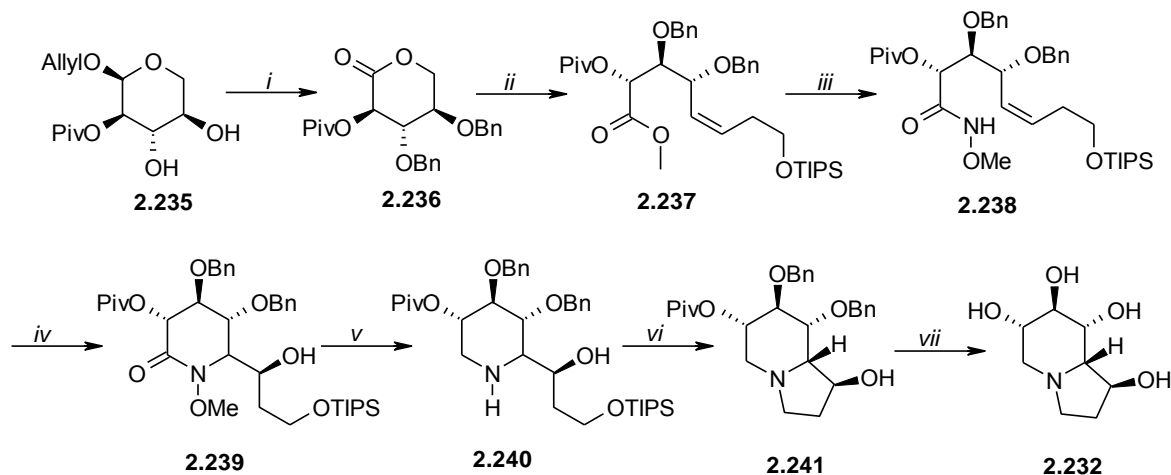
Schemat 2.53. (i) MeCO_2tBu , LDA, THF, -78°C , 57%; (ii) a) HBF_4 , H_2O , DCM, 98%; b) BH_3 -THF, THF, 95%; (iii) a) TBDPSCl, imidazol, DMF, 95%; b) BnBr , NaH, DMF, 88%; c) BuNF_4 , THF, 87%; d) MsCl , DMAP, py, -10°C , 96%; NaN_3 , DMF, 60°C , 92%;

Otwarcie pierścienia piranozowego, redukcja azydku i zabezpieczenie ugrupowania aminowego oraz aktywacja nowopowstałych grup hydroksylowych w postaci mesylanów, pozwoliło na otrzymanie dogodnego łańcucha do cyklizacji. Zdjęcie zabezpieczenia z atomu azotu wywołało samoistną cyklizację zarówno pięcio- jak i sześciocłonowego pierścienia z odejściem kwasu metylosulfonowego. Ostateczne wodorowanie w obecności palladu osadzonego na węglu doprowadziło do otrzymania dwóch epimerów kastanosperminy **2.232** oraz **2.234**.



Schemat 2.53. (i) a) Ac_2O , AcOEt , H_2SO_4 , 91%; b) NaBH_4 , EtOH , ΔT , c) NaBH_4 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 90% d) $(\text{Boc})_2\text{O}$, $\text{AcOEt}/\text{NaHCO}_3\text{aq}$, e) MsCl , DMAP , -10°C , 81%; (ii) a) PhOH , Me_3SiCl , DCM , b) AcONa , EtOH , ΔT , 52%, c) H_2 , 10% Pd/C , MeOH , HCl , 69%;

Zespół Wardrop przedstawił syntezę kastanosperminy wychodząc z pochodnej α -D-ksylopiranozydu **2.235**.⁴⁰

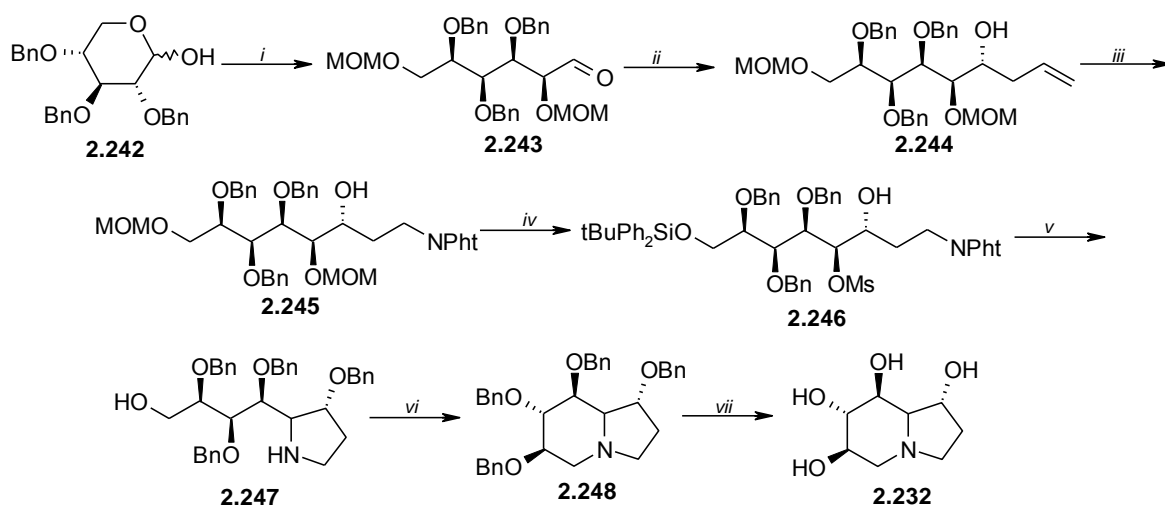


Schemat 2.53. (i) a) Me_3SiCl , imidazol; b) PhCHO , TMSOTf , Et_3SiH , 52% w dwóch etapach; c) $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{H}$ (cat), HgCl_2 , HgO , H_2O , d) Ac_2O , DMSO , 74% w dwóch etapach; (ii) a) kwas kamforowo-sulfonowy, MeOH , b) TEMPO , TCCA , $\text{TIPSO}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{Br}$, $n\text{-BuLi}$, THF , 77%; (iii) a) KOH , H_2O , b) $i\text{-BuOCOC}$, MMN , $\text{MeONH}_2 \cdot \text{xHCl}$, 51%; (iv) a) PIFA , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CHCl_3 ; b) NH_3 , MeOH , 56%; (v) a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, CH_3CN , b) $\text{BF}_3 \cdot \text{xTHF}$, 53%; (vi) a) TBAF , b) CBr_4 , PPh_3 , 86%; (vii) a) NaOH , H_2O , b) H_2 , PdCl_2 , 74%;

Zabezpieczono wolne grupy hydroksylowe w postaci eterów benzytowych i przekształcono w odpowiedni lakton **2.236**. Hydroliza kwaśna, a następnie utlenienie otrzymanego alkoholu do aldehydu pozwoliło na przedłużenie łańcucha poprzez reakcję Wittiga. Atom azotu wprowadzono poprzez hydrolizę estru, a następnie reakcję z metylohydroksyloaminą (**2.238**). Następnie powstałe w reakcji Wittiga wiązanie podwójne utleniono do epoksydu, którego pierścień od razu został otwarty przez nukleofilowy atom azotu. Dzięki temu jednocześnie zamknięto sześciocząłowy pierścień wraz z utworzeniem nowej grupy hydroksylowej. W kolejnym etapie rozcięto wiązanie N-O i zredukowano amid do aminy. Następnie odbezpieczono terminalną grupę hydroksylową i przekształcono w bromopochodną. Poprzez samoistny atak atomu azotu z odejściem bromowodoru zamknięto drugi pięciocząłowy pierścień. Zdjęcie wszystkich zabezpieczeń doprowadziło do kastanosperminy (**2.232**).⁴⁰

Kolejnym przykładem wykorzystania substytucji nukleofilowej do zamknięcia pierścieni jest synteza kastanosperminy oraz 1-epi-kastanosperminy opisana przez Mulzera.⁴¹

Wykorzystał on pochodną ksylozy, którą po odpowiednich zabezpieczeniach poddano reakcji Grignarda przedłużając łańcuch do ośmiowęglowego (**2.244**).

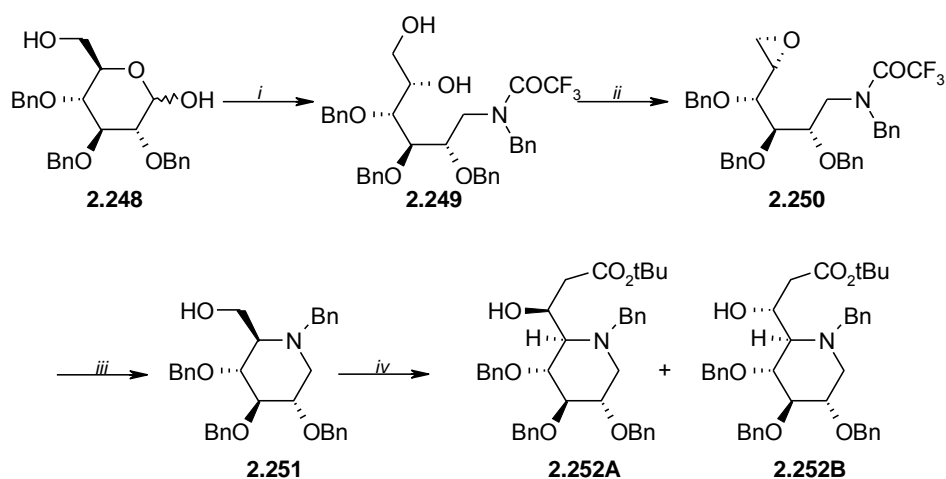


Schemat 2.53. (i) a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, 94%; b) MOMCl, EtNiPr₂, DCM, 82%; c) O_3 , DCM, PPh₃, (ii) a) AllBr, CrCl₃, LiAlH₄, 55%; b) NaH, BnBr, DMF, 77%; (iii) a) O_3 , DCM, Ph₃P, b) LiAlH₄, Et₂O, 60% w dwóch etapach; c) ftalamid, Ph₃P, DEAD, THF, 85%, (iv) a) HCl, MeOH, 55°C, b) MsCl, pirydyna, 0°C, 82% c) tBuPh₂SiCl, DMF, imidazol, 91%; (v) a) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH, b) Bu₄NF, THF, 88%; (vi) Ph₃P, DEAD, THF, 23%; (vii) H_2 , 10% Pd/C, MeOH, 91%

W kolejnym etapie odbezpieczono terminalną grupę hydroksylową i zamknięto pierścień sześciocłonowy poprzez reakcję Mitsunobu, otrzymując bicykliczną pochodną **2.248**. Zdjęcie zabezpieczeń benzylowych prowadziło do kastanosperminy.⁴¹

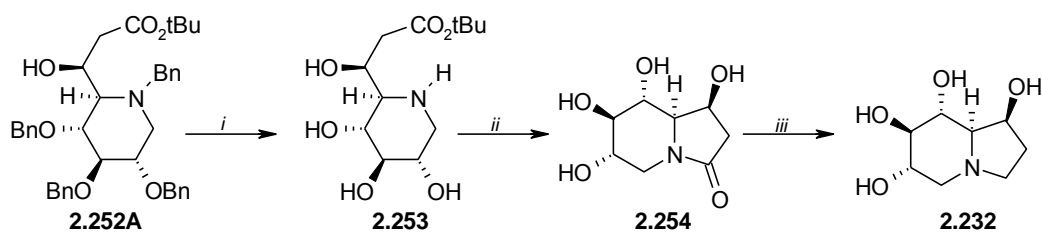
ATAK ATOMU AZOTU Z UTWORZENIEM AMIDU

Kolejną metodą zamykania pierścieni prowadzącą do pochodnych perhydroindolizydy jest atak atomu azotu na grupę estrową, a następnie redukcja otrzymanego amidu.⁴² Przykładem tego podejścia jest opisana przez Gamen'a synteza kastanosperminy wykorzystująca odpowiednio zabezpieczoną α -D-glukopiranozę **2.248**;⁴³ wprowadzono atom azotu poprzez reakcję z benzyloaminą i następczą redukcją oraz zabezpieczenie grupy aminowej. Selektywne mesylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej a następnie zamknięcie pierścienia oksiranowego w warunkach zasadowych doprowadziło do pochodnej **2.250** (schemat 2.54).



Schemat 2.54. (i) a) BnNH_2 , CHCl_3 , 77%, b) LiAlH_4 , THF, c) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 78%; (ii) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, imidazol, b) MsCl , c) Bu_4NF , d) MeONa , MeOH , 75%; (iii) NaBH_4 , EtOH , 45%; (iv) a) utlenianie Swerna, 90%, b) $\text{LiCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$, dwa diastereoizomery w stosunku 1:1;

Następnie odbezpieczono atom azotu, co spowodowało zamknięcie pierścienia sześciocłonowego (**2.251**). Utleniono pierwszorzędową grupę hydroksylową do aldehydu i przedłużono łańcuch węglowy, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów **2.252A** i **2.252B** w stosunku 1:1 (schemat 2.54).

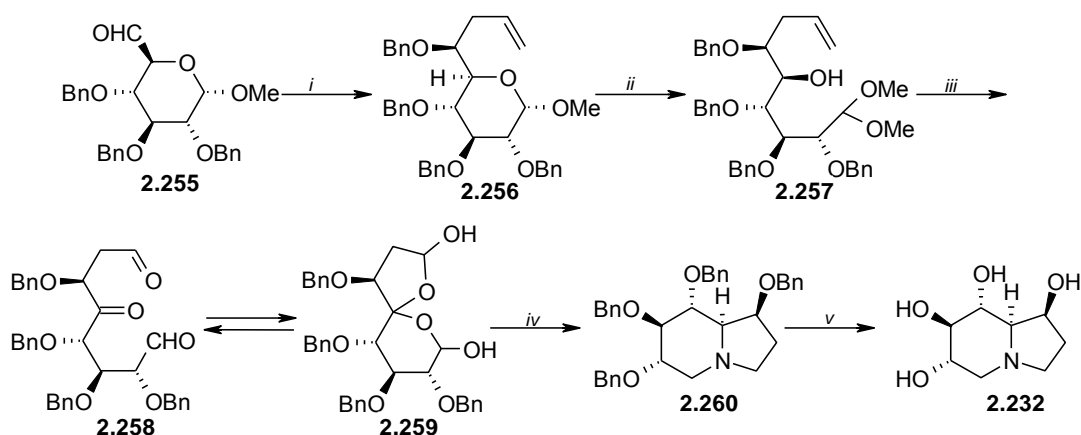


Schemat 2.55. (i) H₂, Pd/C, (ii) TFA-H₂O, (iii) *i*Bu₂AlH₄,

Związek **2.252A** poddano reakcji katalicznego uwodornienia, odbezpieczając wszystkie grupy hydroksylowe, a następnie – pod wpływem kwasu trifluorooctowego – zamknięto pięciocłonowy pierścień z utworzeniem amidu. Ostatnim etapem była redukcja za pomocą wodorku diizobutyloglinowego prowadząca do oczekiwanej kastanosperminy.⁴³

REDUKTYWNE AMINOWANIE

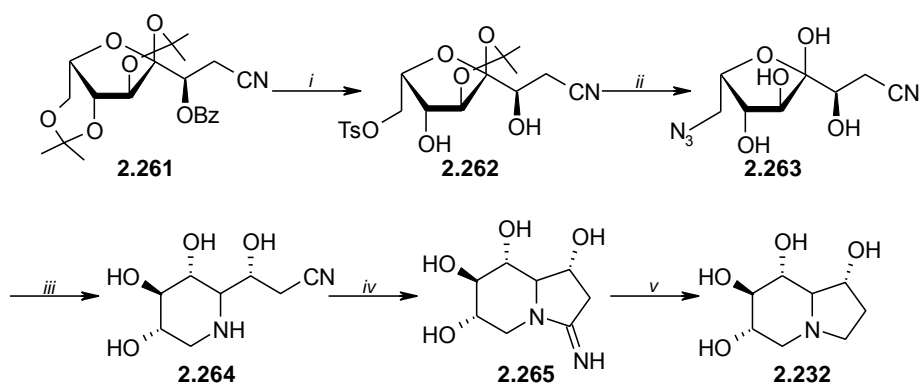
Dogodną reakcją służącą zarówno do wprowadzania funkcji azotowej jak i do zamykania pierścienia jest reakcja reduktywnego aminowania.⁴⁴ Ciekawym przykładem jest synteza opisana przez zespół Mootoo.⁴⁵ Wykorzystując pochodną α -D-glukopiranozydu, przedłużyli oni łańcuch węglowy poprzez reakcję z bromkiem allilowym w obecności cyny otrzymując z wysoką selektywnością głównie związek **2.256** (stosunek otrzymanych diastereoizomerów 10:1). W kolejnym etapie otworzyli pierścień cukrowy i poprzez utlenianie Swerna i reakcję ozonolizy otrzymali łańcuch posiadający trzy grupy karboksylowe.



Schemat 2.56. (i) a) AllBr, Sn, CH₃CN, H₂O, ultradźwięki, b) BnBr, NaH, Bu₄NI, DMF, (ii) a) IDCP, DCM, MeOH, b) Zn, EtOH, (iii) a) utlenianie Swerna, b) O₃, DCM, -78°C, c) 1M HCl, THF, (iv) NH₄HCO₂, NaCNBH₃, MeOH, (v) 10% Pd/C, H₂, MeOH, HCOOH;

Następnie związek ten poddali reakcji reduktywnego aminowania z wodorowęglanem amonu jednocześnie wzbogacając cząsteczkę w funkcję azotową oraz zamykając oba pierścienie. Ostateczne odbezpieczenie grup hydroksylowych pozwoliło otrzymać kastanosperminę.

Kolejnym przykładem wykorzystującym reakcję reduktywnego aminowania jest synteza 1-*epi*-kastanosperminy zaprezentowana przez Izquierdo.⁴⁶ W odpowiednio przekształconej L-sorbozie odbezpieczono selektywnie dwie grupy hydroksylowe, a następnie pierwszorzędowy alkohol zabezpieczono w postaci tosylanu. Zdjęto zabezpieczenie benzoilowe i – poprzez reakcję substytucji nukleofilowej – wprowadzono funkcję azotową w postaci azydku (próbowano wprowadzić azydek bez hydrolizy estru benzoilowego jednak związek ulegał rozpadowi). Następnie po deprotekcji ostatnich dwóch grup hydroksylowych związek poddano reakcji wodorowania redukując azydek do aminy.



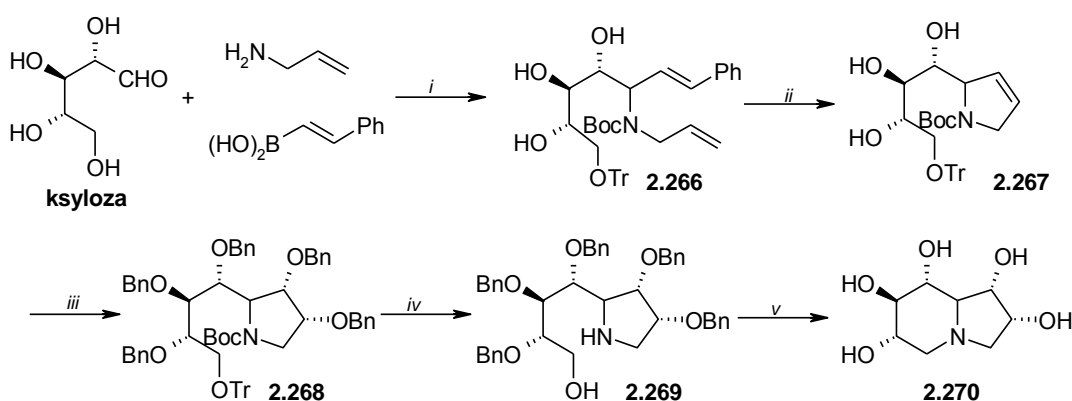
Schemat 2.57. (i) a) AcOH, H₂O, 50°C, 92%, b) TsCl, DMAP, DCM, 91%, c) MeONa, MeOH, 60%, d) LiN₃, DMF, ilościowo, (ii) TFA, H₂O, 75%, (iii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, (iv) H₂, 10% Pd/C, AcOH, H₂O, 25%;

Nukleofilowy atom azotu zaatakował hemiacetal z utworzeniem iminy, która uległa redukcji w warunkach reakcji tworząc pochodną piperydyny **2.264** (utworzenie pierścienia sześciocznego). Kolejny pierścień zamknięto również wykorzystując reduktywne aminowanie. Tym razem atom azotu zaatakował nitrylowy atom węgla prowadząc do 1-*epi*-kastanosperminy.

METATEZA

Dogodną metodą zamykania pierścieni jest reakcja metatezy. Wykorzystywana jest ona zarówno do cyklizacji małych pierścieni (pięcio- sześciocłonowych) jak i do tworzenia

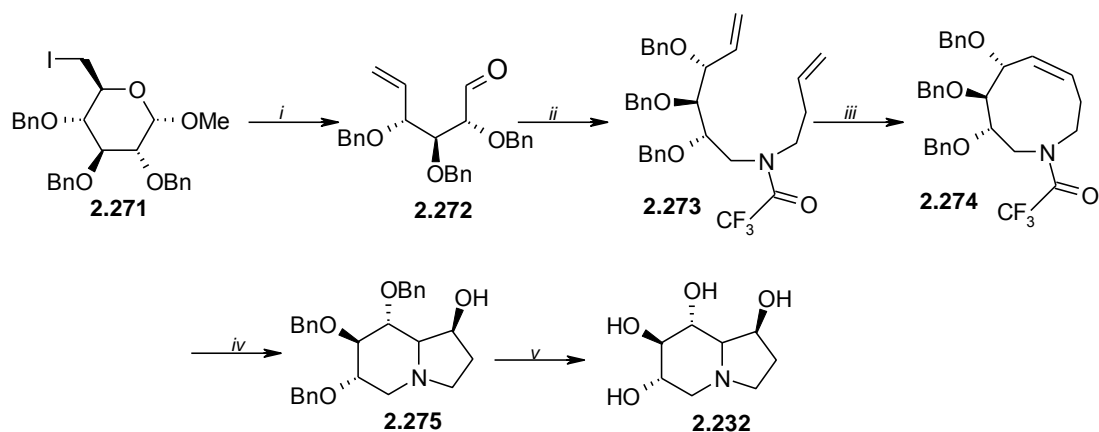
większych cząsteczek cyklicznych. Zastosowanie jej w syntezie polihydroksylowych pochodnych perhydroindolizyn⁴⁷ nie tylko pozwala na otrzymanie oczekiwanego pierścienia, ale również umożliwia dalszą jego funkcjonalizację ze względu na obecne w produkcie wiązanie podwójne. Reakcja ta została wykorzystana przez zespół Pyne'a w syntezie analogu kastanosperminy.⁴⁸ Nośnikiem chiralności była w tym przypadku L-ksyloza, która w reakcji Petasisa⁴⁹ prowadziła do pochodnej **2.266** zawierającej dwa wiązania podwójne. Związek ten, po odpowiednim zabezpieczeniu, poddano reakcji metatezy prowadzącej do zamknięcia pierścienia pięcioczłonowego.



Schemat 2.58. (i) EtOH, wymiennik jonów, 73%, b) (Boc)₂O, Et₃N, MeCN, DMF, 51%, c) TrCl, pirydyna, 68%, (ii) katalizator Grubbsa, DCM, ΔT, 86%, (iii) a) K₂OsO₄, NMO, aceton, H₂O, 88%, b) NaH, BnBr, Bu₄NI, THF, 6%, (iv) TFA, DCM, (v) a) Ph₃P, CBr₄, NEt₃, DCM, 75%, b) H₂, PdCl₂, MeOH, 63%;

Następnie poddano funkcjonalizacji nowopowstałe wiązanie podwójne i zamknięto sześcioczłonowy pierścień poprzez substytucje nukleofilową z odejściem atomu bromu. Odbezpieczenie eterów benzytowych doprowadziło do heksaolowej pochodnej perhydroindolizyny **2.270**.⁴⁸

Ciekawą syntezą wykorzystującą reakcję metatezy jest zaproponowana przez Madsena metodologia otrzymywania kastanosperminy.⁵⁰ W syntezie wykorzystano jodopochodną glukozydu metylowego **2.271**, która – poprzez reakcję z cynkiem – została przekształcona w nienasycony aldehyd **2.272**. Następnie wprowadzono funkcję azotową i drugie podwójne wiązanie poprzez reduktywne aminowanie i – po zabezpieczeniu atomu azotu – związek poddano reakcji metatezy prowadzącej do dziewięcioczłonowego układu pierścieniowego **2.274**.

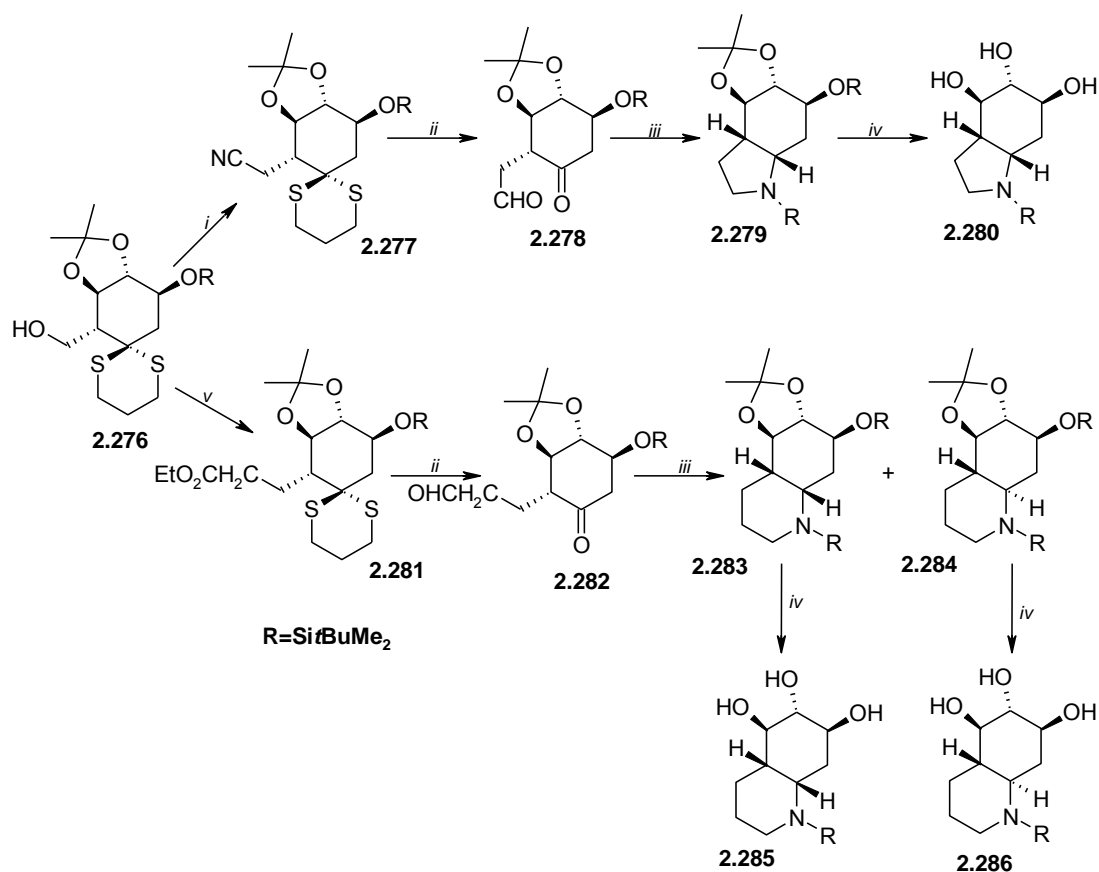


Schemat 2.59. (i) Zn, DCM, (ii) a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, NaBH_4 , b) $(\text{CF}_3\text{O})_2\text{O}$, (iii) Kat. Grubbs I generacji, (iv), MCPBA, DCM, (v) H_2 , Pd/C;

Epoksydacja nowopowstałego wiązania podwójnego, a następnie zdjęcie zabezpieczenia z ugrupowania amidowego doprowadziło do ataku atomu azotu na epoksyd i otrzymania oczekiwanej pochodnej.

2.2.2. SYNTEZA POLIHYDROKSYLOWYCH, AZABICYKLICZNYCH POCHODNYCH Z ATOMEM AZOTU W JEDNYM Z PIERŚCIENI.

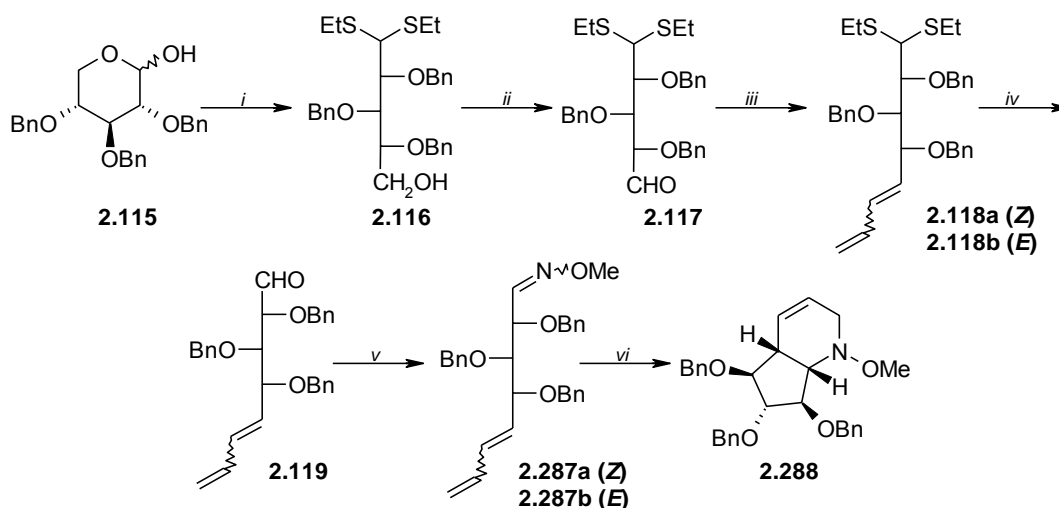
Przebadano wiele związków bicyklicznych zawierających atom azotu w pozycji zwornikowej. Często wykazywały one ciekawe właściwości biologiczne. Dlatego też rozpoczęto pracę nad syntezą pochodnych, w których atom azotu znajduje się w jednym z pierścieni. W literaturze można znaleźć tylko nieliczne przykłady takiej syntezy. Jednym z nich są prace Merrer'a.⁵¹ Substratem wykorzystywanym do tej syntezy jest **D**-glukocykloheksanon **2.276**. Łańcuch węglowy przedłużono o jeden atom węgla poprzez reakcję z nitylem (związek **2.277**) lub o dwa atomy węgla poprzez reakcję Wittiga (związek **2.281**), wprowadzając jednocześnie grupę karbonylową. Następnie, poprzez reduktywne aminowanie, jednocześnie wprowadzono atom azotu oraz zamknięto drugi pierścień otrzymując docelowe struktury (**2.280**, **2.285** i **2.286**). Wykorzystując różne aminy pierwszorzędowe otrzymano szereg pochodnych z różnymi podstawnikami przy atomie azotu.



Schemat 2.60. (i) a) TsCl, DMAP, Et₃N, DCM, 98%, b) NaCN, DMSO, 90°C, 92%, (ii) a) DIBAL-H, toluen, -78°C, 78%, b) NBS, aceton, H₂O, -50°C, 75% (iii) RNH₂, NaBH₃CN, MeOH, AcOH, 50-70%, (iv) TFA, H₂O, 50-75%, (v) a) DMSO, SO₃, py, Et₃N, DCM, b) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, tBuOH, -78°C, 71%, c) TsNHNH₂, NaOAc, THF:H₂O, 80°C, 93%,

Związki te zostały przebadane jako inhibitory glikozydaz. Mimo iż nie wykazały one tak wysokiej aktywności jak kastanospermina, okazało się, że niektóre z nich wykazują wysoką selektywność wobec α -fruktozydazy (inhibicja α -fruktozydazy na poziomie 18 μM związku **2.285** i **2.286** dla $R = -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$).

Dużo wcześniej Herczegh przedstawił syntezę azabicyklicznych pochodnych.⁵² Przedłużył układ węglowy poprzez reakcję Wittiga, jednocześnie tworząc dien (synteza wykorzystywana również przy otrzymywaniu karbacyklicznych pochodnych – schemat 2.22) i wprowadził atom azotu poprzez sprzężanie aldehydu z metoksyloaminą. Do cyklizacji obu pierścieni wykorzystano wewnątrzcząsteczkową reakcję Diels-Aldera. Mimo użycia mieszaniny trienów (**2.287a** i **2.287b**) otrzymano tylko jeden produkt **2.288** o konfiguracji *cis* na mostkowych atomach węgla. Otrzymany w tej reakcji bicykliczny produkt posiada nowe wiązanie podwójne w pierścieniu, co umożliwia dalszą funkcjonalizację cząsteczki.



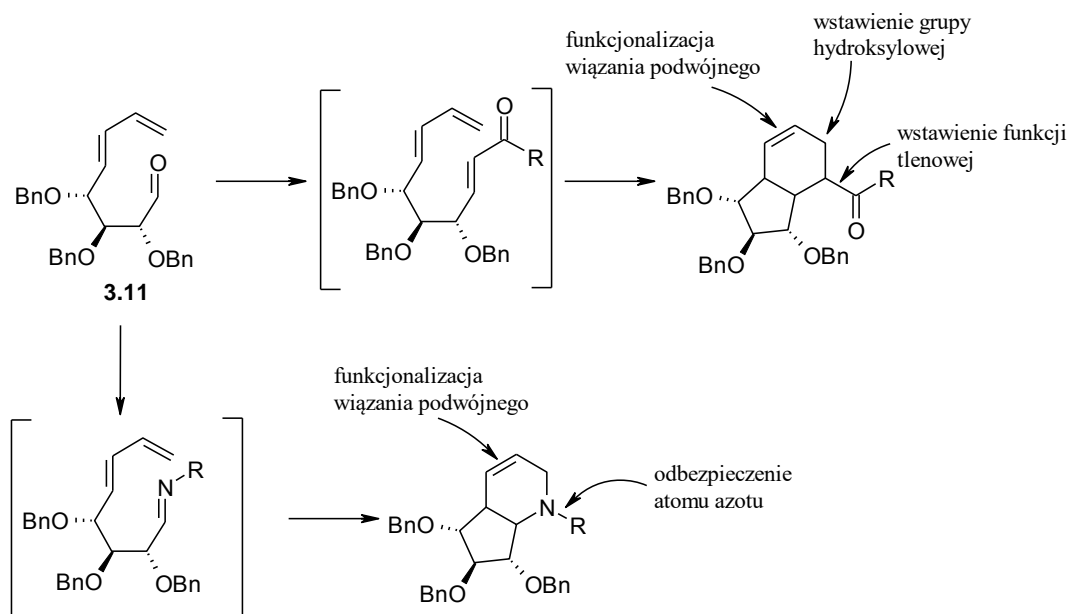
Schemat 2.61. (i) EtSH, HCl, 88%; (ii) PCC, DCM, 65%; (iii) $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{PPh}_3$, toluen, 44%; (iv) HgCl_2 , CdCO_3 , aceton, 94%; (v) NH_2OMe , DCM; (vi) toluen, 160°C ;

Niestety Herczegh nie zajął się dalszą modyfikacją cząsteczki i, tak jak w przypadku otrzymanych wcześniej przez jego zespół karbacyklicznych pochodnych (**2.121** i **2.127**), nie przebadał ich właściwości biologicznych.

Z przedstawionych tu krótko przykładów widać, że synteza ‘nietypowych’ (t.j. takich posiadających atom azotu tylko w jednym pierścieniu) iminocukrów jest traktowana raczej marginalnie. Wykazano jednak, że mogą one mieć (i mają) interesujące właściwości biologiczne. Brak systematycznych badań oraz mała liczba takich ‘nietypowych’ mimetyków skłania do zainteresowania się tym polem badawczym, zarówno pod względem metodologii syntezy jak i badania profilu aktywności biologicznej.

3. BADANIA WŁASNE

Jak przedstawiłam w części literaturowej, zarówno związki karbacykliczne jak i azacykliczne wykazują interesujące właściwości biologiczne. Dlatego też w swojej pracy doktorskiej postanowiłam wykorzystać opracowaną w zespole Jarosza syntezę dienoaldehydu i przekształcić go w nowe, wysoce sfunkcjonalizowane bicykliczne pochodne. Pierwszym etapem było opracowanie syntezy szkieletu bicyklicznego wykorzystując reakcję Dielsa-Aldera zarówno w wersji klasycznej jak i z heteroatomem.



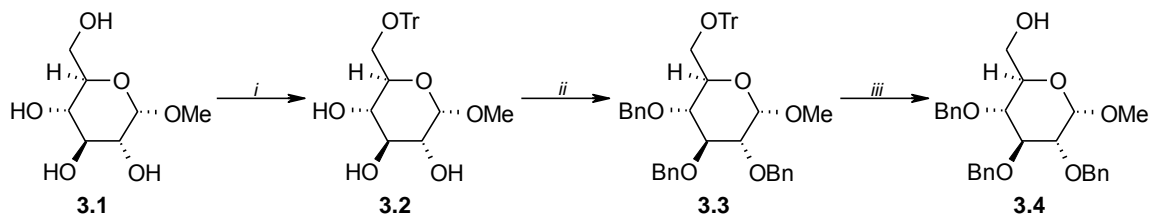
Rysunek 3.1. Planowana synteza szkieletów bicyklicznych;

Następca polihydroksylacja nowopowstałego pierścienia sześciocząłowego prowadziła do docelowych struktur. Zdjęcie zabezpieczeń benzytowych dałoby pochodne polihydroksylowe, które mogły być aktywne biologicznie. Przebadanie otrzymanych związków pod względem ich aktywności wobec różnych glikozydaz było jednym z celów mojej pracy.

3.1. SYNTEZA SUBSTRATU - DIENOALDEHYDU Z α -D-GLUKOZYDU METYLOWEGO.

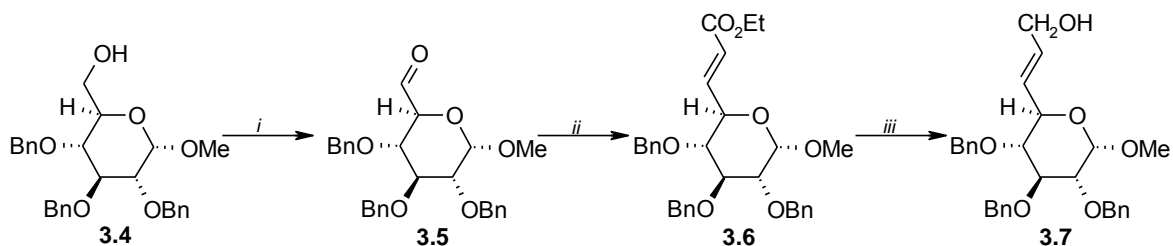
Substratem wykorzystywanym do moich badań był α -D-glukozyd metylowy **3.1**. Pierwszym etapem syntezy było otrzymanie pochodnej glukozy **3.4** posiadającej wolną grupę hydroksylową przy pierwszorzędownym atomie węgla. Do tego celu w glukozydzie **3.1** zabezpieczyłam pierwszorzędowną grupę hydroksylową chlorkiem trifenylometylo-

wym (trytylowym), a następnie pozostałe grupy hydroksylowe przekształciłam w etery benzytowe, otrzymując pochodną **3.3**. W kolejnym etapie przeprowadziłam reakcję detrytylowania otrzymując pożądany alkohol **3.4**.



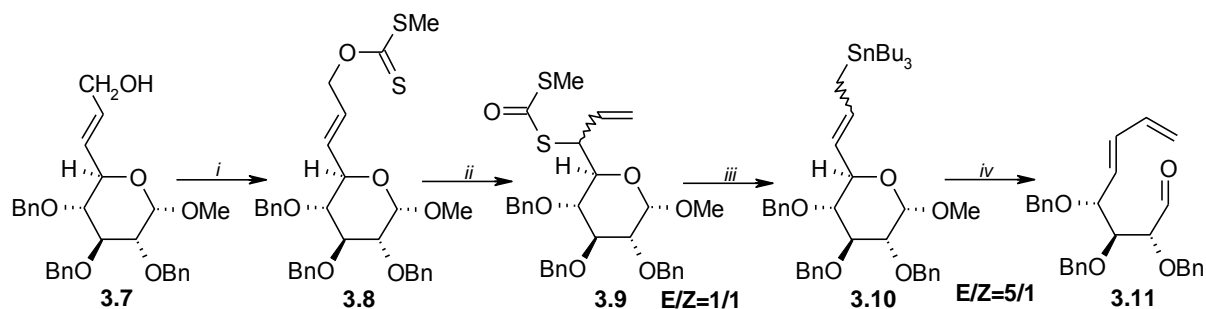
Schemat 3.1. (i) TrCl, py, (ii) BnBr, NaH, DMF, (iii) H₂SO₄, MeOH;

Otrzymany alkohol **3.4** utleniłam do aldehydu **3.5** i następnie przeprowadziłam reakcję alkenylowania ze stabilizowanym odczynnikiem Wittiga, w wyniku której powstał nienasycony ester **3.6** o konfiguracji *E* na wiązaniu podwójnym ($J_{\text{olef.}} = 15.7$ Hz). Otrzymany ester poddałam reakcji redukcji za pomocą wodorku diizobutyloglinowego (DIBAL-H) prowadzącej do alkoholu allilowego **3.7**.



Schemat 3.2. (i) utlenianie Swerna, (ii) Ph₃PCHCO₂Me, toluen, (iii) DIBAL-H, DCM;

W kolejnych etapach wykorzystałam ten alkohol do otrzymania związku allilocynowego metodą ksantogeanową. Alkohol **3.7** poddałam reakcji z dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu prowadzącej do ksantogeanianu **3.8**. Następnie surowy produkt ogrzewany w temperaturze wrzenia toluenu ulegał przegrupowaniu sigmatropowemu do ditiowęgla **3.9**. W wyniku tego przegrupowania powstaje mieszanina diastereoizomerów w stosunku 1:1 bez względu na konfigurację wiązania podwójnego w użytym substracie.



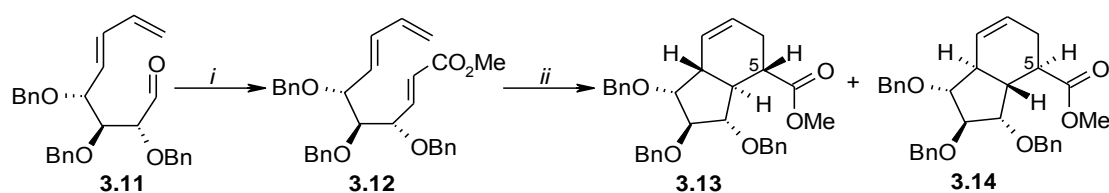
Schemat 3.3. (i) NaH, CS₂, MeI, THF, (ii) toluen, ΔT, (iii) Bu₃SnH, AIBN, toluen, ΔT, (iv) ZnCl₂·Et₂O, DCM;

Następnie do wrzącego roztworu diastereometrycznych ditiowęglanów **3.9** w toluenie dodałam wodorek tributyllocynowy i azobis-izobutyronitryl (AIBN) inicjując rodnikową reakcję stannylowania. W reakcji tej powstawała mieszanina izomerów geometrycznych allilocynowej pochodnej glukozy **3.10** (*E/Z* w stosunku 5/1). W kolejnym etapie, allilocynową pochodną przekształciłam w dienolaldehid poprzez reakcję z eterowym kompleksem chłorku cynku, w wyniku której powstawał – z wysoką wydajnością – tylko jeden produkt o konfiguracji *E* na wewnętrznym wiązaniu podwójnym dienu. Do tej reakcji stosowano również chłorku glinu jako kwasu Lewisa otrzymując ten sam produkt.

3.2. POLIHIDROKSYLOWE POCHODNE KARBABICYKLICZNE

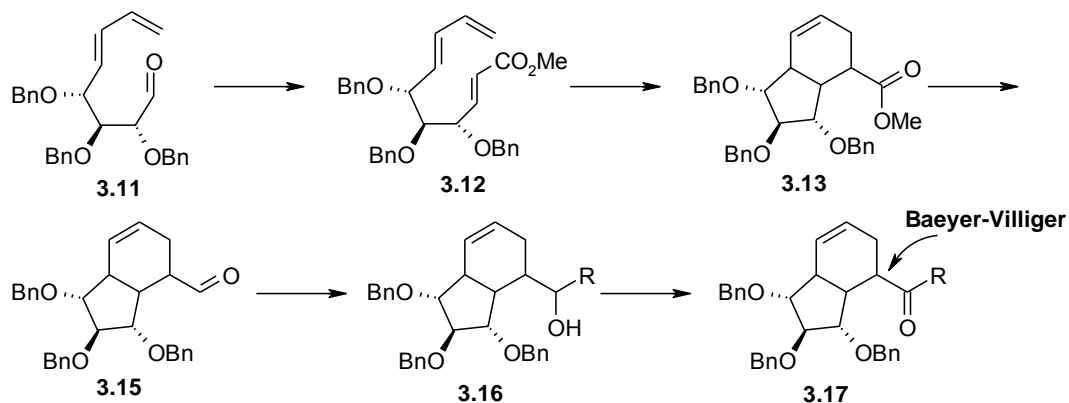
OTRZYMYWANIE SZKIELETU BICYKLO[4.3.0]NONENU

Dienolaldehid wykorzystywany był w zespole Jarosza do otrzymywania pochodnych perhydroindenu i dekaliny.⁴ W celu otrzymania pochodnej bicyklo[4.3.0]nonanu, aldehyd poddawano reakcji z estrowym oczynnikiem Wittiga, a następnie – pod wpływem wysokiego ciśnienia (10 000 atm.) – trien **3.12** ulegał wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji dając dwie diastereoizomeryczne kabrabicykliczne pochodne (**3.13** i **3.14**). Następnie zredukowano ugrupowanie estrowe cząsteczki i funkcjonalizowano pierścień sześcioczłonowy (patrz też część literaturowa str 28).



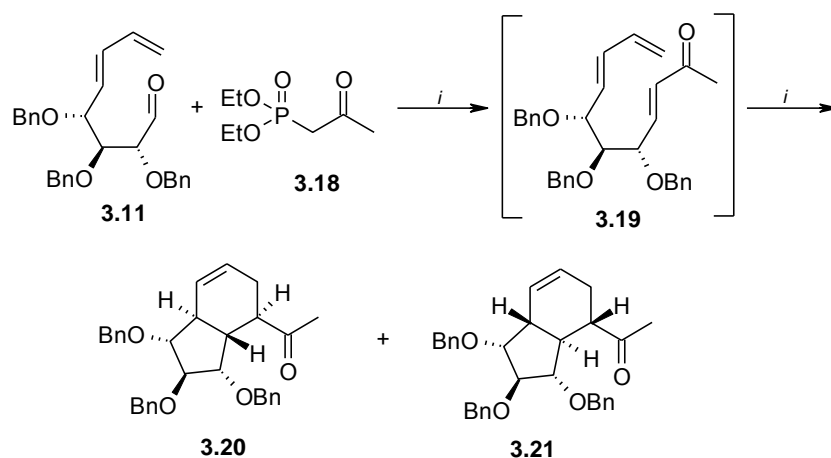
Schemat 3.4. (i) Ph₃PCHCO₂Me, toluen, (ii) toluen/benzen=4/1, 10000 atm;

W swojej pracy podjęłam próbę hydroksylowania pozycji C-5 szkieletu **3.13**. Na schemacie 3.5 przedstawione zostało klasyczne podejście do takiej syntezy. W pierwszej kolejności należałoby ester **3.13** poddać reakcji redukcji do aldehydu (**3.15**) i przeprowadzić reakcję Grignarda z halogenkiem *n*-alkilu (do **3.16**).



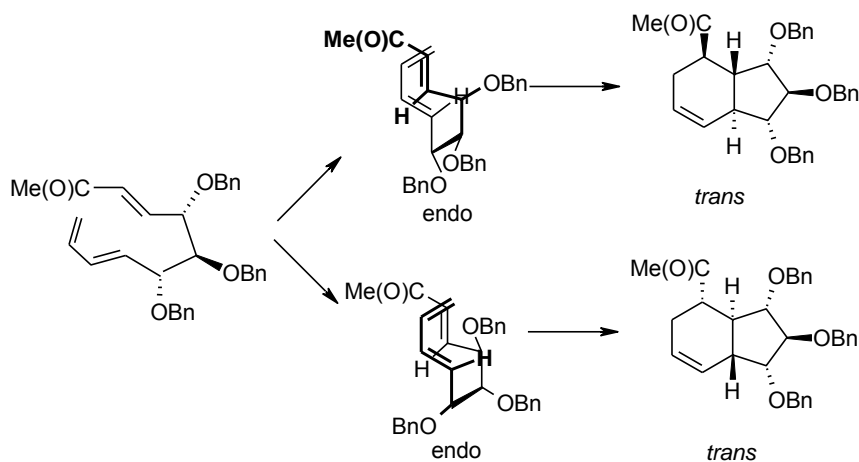
Schemat 3.5. Analiza retrosyntetyczna umożliwiającą wstawienie grupy hydroksylowej w pozycję C-5

W kolejnym etapie następuje utlenienie otrzymanego alkoholu do ketonu (**3.17**), po czym rozcina się wiązanie węgiel-węgiel w reakcji Baeyera-Villigera (po wcześniejszym zabezpieczeniu lub funkcjonalizacji wiązania podwójnego) wprowadzając atomu tlenu. Ścieżka ta pozwalałaby otrzymać oczekiwaną strukturę, jednak byłaby długa. Wydawało się, że znacznie korzystniej będzie wprowadzić funkcję ketonową w cząsteczce już na etapie reakcji Wittiga. Dienoaldehyd **3.11** poddałam reakcji z handlowo dostępnym fosfoniem **3.18**, zawierającym już gotową grupę ketonową. Reakcję prowadziłam w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego ciecz-ciało stałe w toluenie wobec węglanu potasu jako zasady. Jako katalizatora używałam eteru koronowego 18-korona-6.



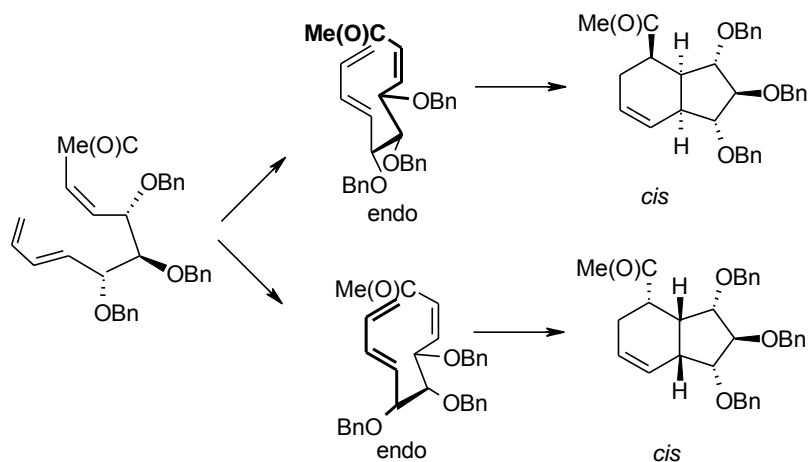
Schemat 3.6. (i) toluen, K_2CO_3 , 18-korona-6;

Okazało się, że otrzymanym przeze mnie produktem nie był oczekiwany trien **3.19**, tylko produkt następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera (w widmie $^1\text{H-NMR}$ obu związków widoczne były tylko dwa protony o przesunięciu charakterystycznym dla wiązania podwójnego 5,5-6,0 ppm). Powstały dwie diastereoizomeryczne bicykliczne pochodne **3.20** i **3.21** (w stosunku 1:1) ze złączeniem pierścieni typu *trans* (dowód struktury przedstawiono na rys. 3.2) Stany przejściowe obu cyklizacji, przedstawione na schemacie 3.7, przebiegają poprzez preferowany stan *endo*.



Schemat 3.7. Stany przejściowe cyklizacji Dielsa-Aldera dla enonu o konfiguracji E.

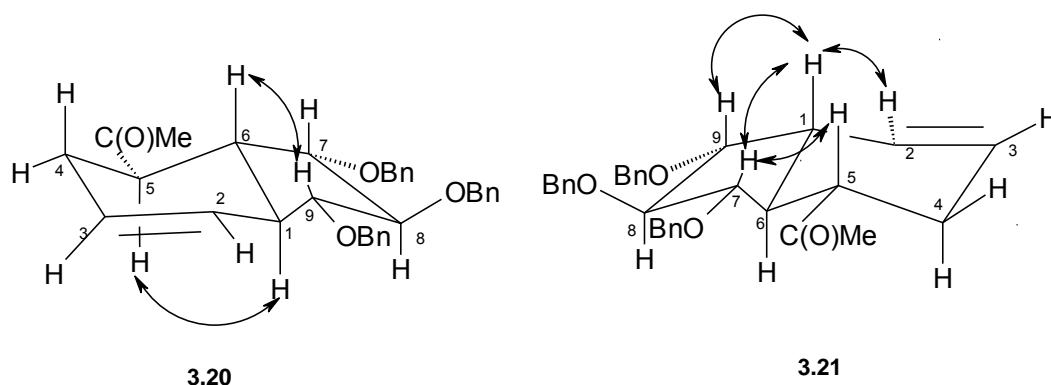
Zaproponowany model cyklizacji zakłada geometrię *E* dla nowopowstałego wiązania podwójnego w reakcji Wittiga w związku **3.19** (protony atomów węgla C-4 i C-5 w ułożeniu *trans*). Wyniki eksperymentu w pełni potwierdzają słuszność takiego założenia. Gdyby geometria była *Z* to przy stanie przejściowym *endo* powstawałyby bicykliczne struktury o konfiguracji *cis* mostkowych atomów węgla, a protony atomów węgla C-4 i C-5 byłyby również w relacji *cis*.



Schemat 3.8. Stany przejściowe cyklizacji Dielsa-Aldera dla enonu o konfiguracji Z.

Produkty reakcji początkowo rozdzielalam przez chromatografię kolumnową. Okazało się jednak, że jeden diastereoizomer **3.21** łatwo krystalizuje, natomiast drugi jest bezbarwnym olejem. Dlatego powtarzając syntezę postanowiłam rozdzielić mieszaninę poprzez krystalizację. Dogodnym rozpuszczalnikiem okazał się metanol. W ten sposób udało się wyizolować większość bardziej polarnego produktu **3.21** z mieszaniny (resztę rozdzielalam przez chromatografię).

Budowę przestrzenną obu diastereoizomerów przypisałam na podstawie eksperymentu NMR NOESY. Występujące efekty zaznaczone zostały strzałkami i przedstawione na rysunku 3.2.



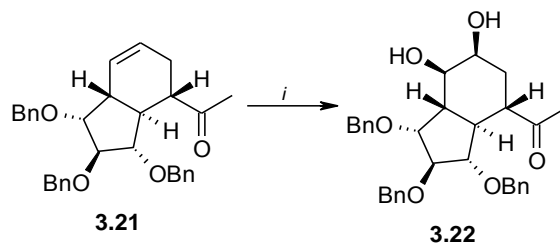
Rysunek 3.2. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.20** i **3.21**;

W obu związkach występowało oddziaływanie między protonami H-1 i H-5; nie znalazłam natomiast oddziaływań z protonem H-6. Dowodzi to struktury *trans* na mostkowych atomach węgla. W związku **3.20** zaobserwowałam wyłącznie oddziaływanie między protonami H-6 i H-9. Natomiast w związku **3.21** widać było oddziaływanie pomiędzy atomami wodoru H-1 i H-9, H-1 i H-7, a także między H-5 i H-7. Ponieważ stereochemia trzech centrów w pierścieniu pięciocłonowym pochodzi z wyjściowego cukru i nie zmienia się w żadnej z reakcji, to można jednoznacznie określić struktury dla obu związków (rysunek 3.2).

Poprzez zmodyfikowanie odczynnika Wittiga biorącego udział w syntezie szkieletu bicyklicznego udało mi się, nie wydłużając ścieżki syntetycznej, otrzymać dogodny związek do wstawienia grupy hydroksylowej w pozycję C-5.

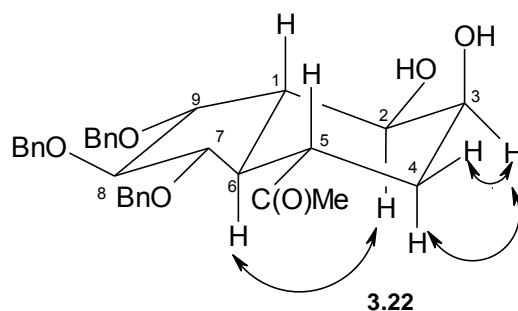
DIHYDROKSYLOWANIE WIĄZANIA PODWÓJNEGO BICYKLIKARNYCH ZWIĄZKÓW **3.20** I **3.21**

W pierwszym etapie syntezy pochodnych polihydroksylowych należało przeprowadzić funkcjonalizację obecnego w cząsteczce wiązania podwójnego. Chcąc uzyskać jak największą liczbę związków do badań biologicznych postanowiłam wprowadzić grupy hydroksylowe zarówno w układzie *cis* jak i *trans* względem siebie. Związek **3.21** poddałam katalitycznej reakcji *cis*-di-hydroksylacji. Reakcję prowadziłam w mieszaninie THF/*t*BuOH/H₂O (w stosunku 10/1/0,1) z katalityczną ilością czterotlenku osmu z nadmiarem *N*-metylomorfoliny. Otrzymałam z wysoką wydajnością (88%) tylko jeden produkt **3.22**, który oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową. W widmie protonowym tego związku nie było sygnałów charakterystycznych dla wiązania podwójnego, pojawiły się natomiast dodatkowe dwa sygnały w zakresie 3,5-4,4 ppm świadczące o obecności dwóch nowych grup hydroksylowych.



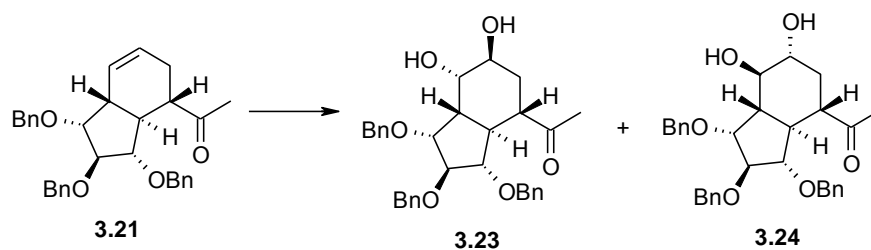
Schemat 3.9. (i) OsO₄, NMO, THF/*t*-BuOH/H₂O = 10/1/0,1, 87%

Określenia budowy przestrzennej związku **3.22** dokonałam na podstawie eksperymentu NOESY magnetycznego rezonansu jądrowego (rysunek 3.3). Silna korelacja w widmie między protonami H-2 i H-6 jednoznacznie wskazuje na aksjalną pozycję protonu H-2 i tym samym wyznacza usytuowanie przestrzenne obu grup hydroksylowych. Ponadto, korelacja pomiędzy oboma protonami drugorzędowego atomu węgla C-4, a protonem przy H-3 i brak oddziaływania między atomami wodorów H-1 i H-3 potwierdzają zaproponowaną strukturę.



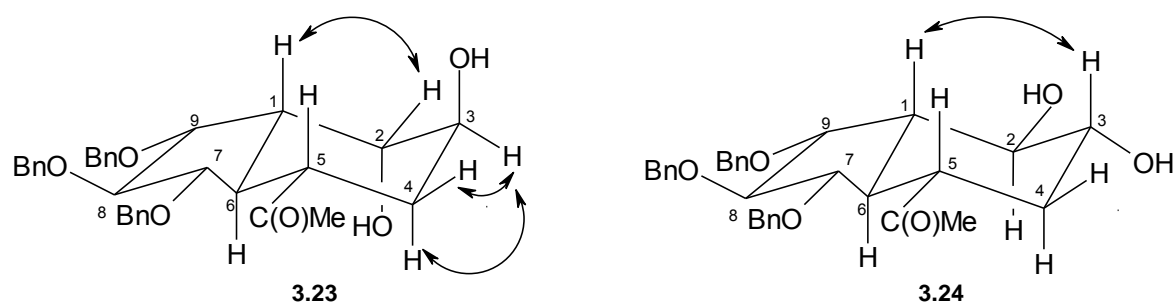
Rysunek 3.3. Obserwowane efekty NOESY w związku **3.22**;

Tę samą, bicykliczną pochodną poddałam reakcji *trans*-di-hydroksylacji. Reakcję prowadziłam w kwasie mrówkowym przy użyciu 30% wody utlenionej do momentu całkowitego zaniku substratu. Obserwowałam powstanie kilku nowych związków; wszystkie były bardziej polarne od substratu. Wynikało to z częściowej estryfikacji nowopowstałych grup hydroksylowych kwasem mrówkowym. W związku z tym przeprowadziłam wyczerpującą hydrolizę surowej mieszaniny poreakcyjnej w metanolu z dodatkiem 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Po tej operacji na płytce TLC widziałam już tylko dwa najbardziej polarne związki. Otrzymane pochodne oczyściłam na drodze chromatografii kolumnowej; wyizolowałam dwa diastereoizomery **3.23** i **3.24** w proporcji: 1,2/1. Zanik sygnałów pochodzących od wiązania podwójnego widmie NMR i pojawienie się dwóch dodatkowych sygnałów w zakresie 3,5-4,5 ppm jednoznacznie świadczył o utworzeniu oczekiwanych dioli.



Schemat 3.10. (i) a) HCO_2H , 30% H_2O_2 , b) MeOH , 10% NaOH aq;

W widmie NOESY NMR związku **3.23** korelacja między protonami H-1 i H-2 oraz oddziaływania między oboma protonami związanymi z atomem węgla C-4 a protonem H-3 jednoznacznie wskazywała na di-ekwatorialne położenie protonów H-2 i H-3 (rysunek 3.4).

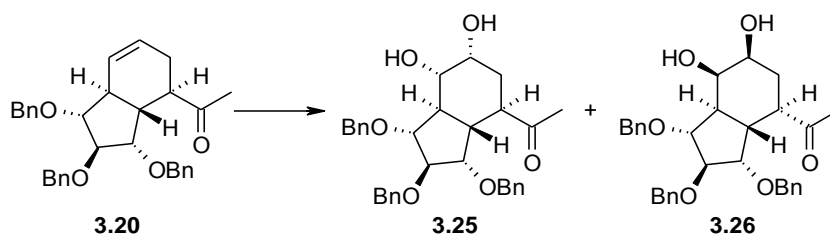


Rysunek 3.4. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.23** i **3.24**;

Drugiemu otrzymanemu w tej reakcji związkowi przypisałam, na podstawie korelacji protonów H-1 i H-3, strukturę z dwoma ekwatorialnymi grupami hydroksylowymi (nie

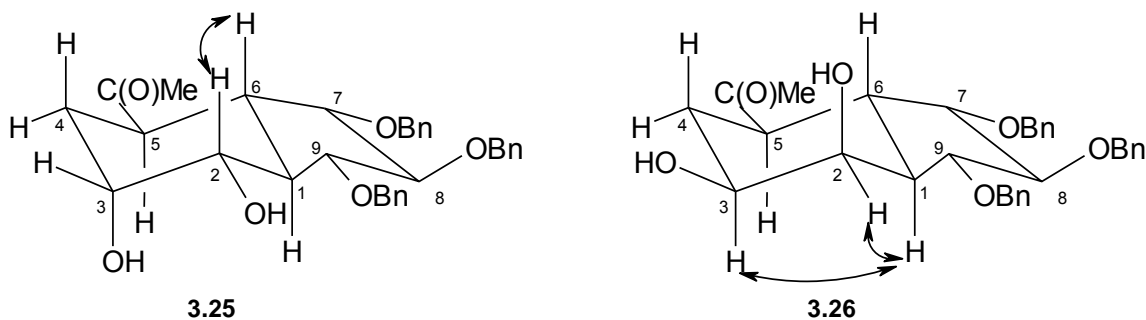
można było jednoznacznie określić korelacji między protonami H-2 i H-6 ponieważ w widmie sygnały protonów H-5 i H-6 nałożyły się) (rysunek 3.4).

Drugi bicyklo[4.3.0]nonen **3.20** poddałam analogicznym reakcjom *cis*- i *trans*-di-hydroksylacji. W tym przypadku produktami *cis*-dihydroksylacji były dwa związki: **3.25** i **3.26** w stosunku 1:1, które rozdzieliłam poprzez chromatografię kolumnową. Tak jak poprzednio w widmie $^1\text{H-NMR}$ nie było sygnałów pochodzących od wiązania podwójnego, a w ich miejsce pojawiły się sygnały potwierdzające wstawienie dwóch grup hydroksylowych (3,3-4,5 ppm).



Schemat 3.11. (i) OsO_4 , NMO, THF/*t*-BuOH/ H_2O = 10/1/0,1,

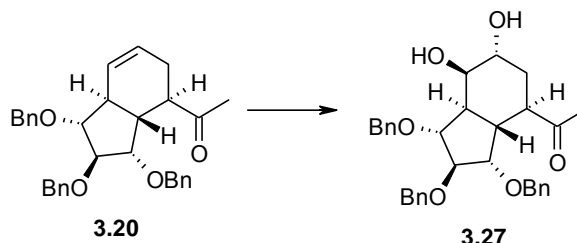
Ułożenie przestrzenne nowych grup hydroksylowych określiłam za pomocą widma NOESY NMR. W związku **3.25** korelacja między protonami H-2 i H-6 oraz brak oddziaływania protonu H-1 z H-2 oraz H-5 z H-3 jednoznacznie wskazuje, że nowe grupy hydroksylowe zajmują położenie aksjalno-ekwatorialne. Takie ułożenie grup hydroksylowych jednoznacznie wskazuje, że atak OsO_4 musiał nastąpić od dołu cząsteczki.



Rysunek 3.5. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.25** i **3.26**;

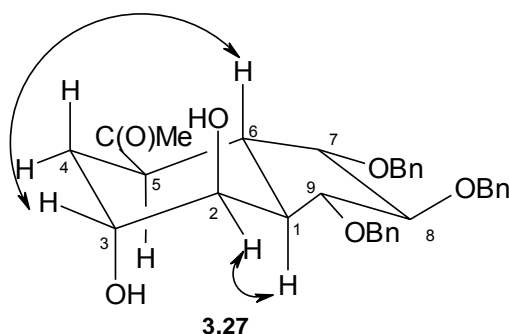
W drugim otrzymanym przeze mnie diastereoizomerze **3.26** w widmie NOESY NMR widać korelację między protonami H-1/H-2 i H-1/H-3 oraz między atomami wodorów H-3/H-5 potwierdza aksjalno-ekwatorialne położenie grup hydroksylowych, ale tym razem atak OsO_4 nastąpił od góry cząsteczki.

Trans-di-hydroksylacja pochodnej **3.20**, przeprowadzona w analogiczny sposób jak dla poprzedniego związku, prowadziła selektywnie do otrzymania jednego diastereoizomeru **3.27**. Tutaj również pojawiły się dwa nowe sygnały charakterystyczne dla protonów ‘alkoholowych’ w miejsce sygnałów od wiązania podwójnego.



Schemat 3.12. (i) a) HCO_2H , 30% H_2O_2 , b) MeOH , 10% NaOH_{aq} ;

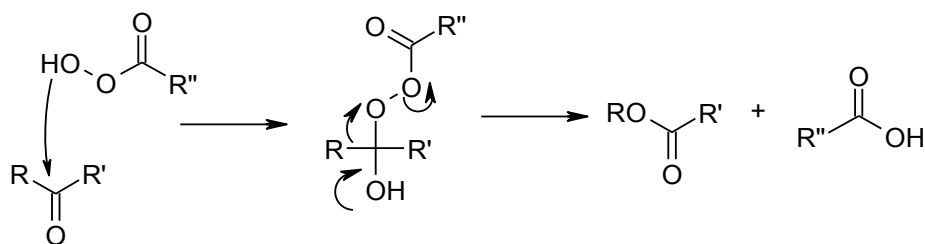
Z wykonanego dla tego związku widma NOESY NMR wynika, że obie nowe grupy hydroksylowe w pierścieniu sześciocłonowym są w pozycjach aksjalnych (występuje oddziaływanie między protonami H-3 i H-6 oraz między protonami H-1 i H-2. Brak natomiast korelacji H-3 i H-5 oraz H-2 i H-6).



Rysunek 3.6. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.27**;

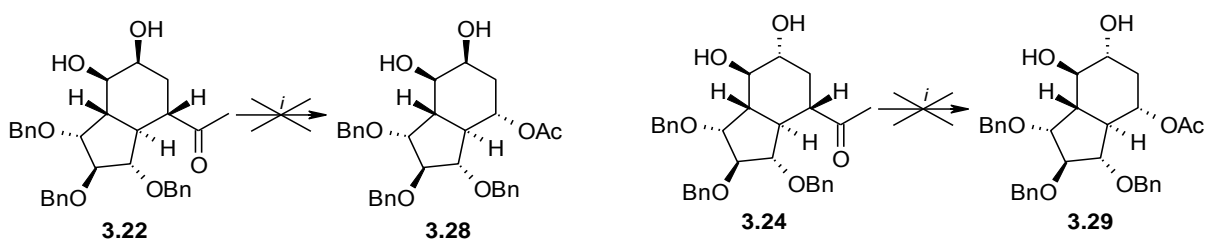
WPROWADZANIE FUNKCJI TLENOWEJ POPRZECZ REAKCJĄ BAEYERA-VILLIGERA

Wszystkie sześć otrzymanych dioli poddałam następnie reakcji Baeyera-Villigera⁵³ w celu wprowadzenia grupy hydroksylowej w pozycję C-5 bicyklononanu. Reakcji tej ulegają ketony, które pod wpływem nadkwasu utleniają się do estrów.⁵⁴ Zgodnie z danymi literaturowymi, atak nadkwasu zachodzi na atomie węgla o wyższej rzędowości⁵⁵ a reakcja przebiega z retencją konfiguracji.⁵⁶



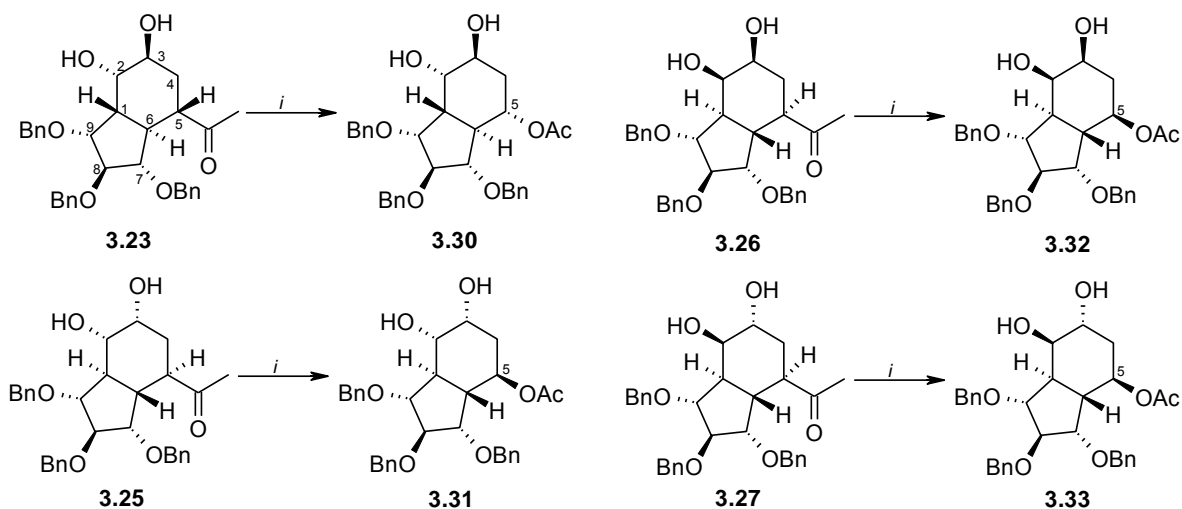
Schemat 3.13. Mechanizm reakcji Baeyera-Villigera.

Najbardziej typowe warunki reakcji (utleniacz: kwas *m*-chloronadbenzoesowy; zasada: NaHCO₃ lub Na₂HPO₄)⁵⁷ nie były we wszystkich przypadkach wystarczające. Z pochodnymi **3.22** i **3.24** nie obserwowałam postępu reakcji.



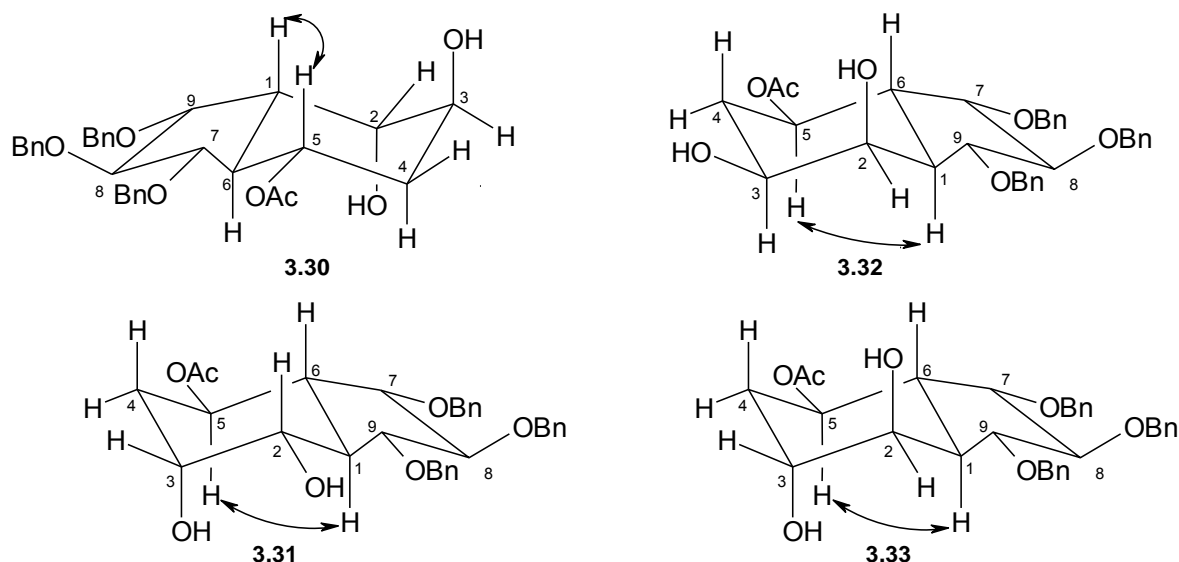
Schemat 3.14. (i) MCPBA, Na₂HPO₄, DCM;

W pozostałych przypadkach otrzymałam oczekiwane produkty, jednak z niskimi wydajnościami. Związki te oczyszczałam poprzez chromatografię kolumnową odzyskując znaczną ilość substratu. W widmie ¹H-NMR produktów za każdym razem widać było sygnał pochodzący od protonu H-5 o przesunięciu około 5,5 ppm, charakterystyczny dla powstającej w reakcji grupy octanowej.



Schemat 3.15. (i) MCPBA, Na₂HPO₄, DCM;

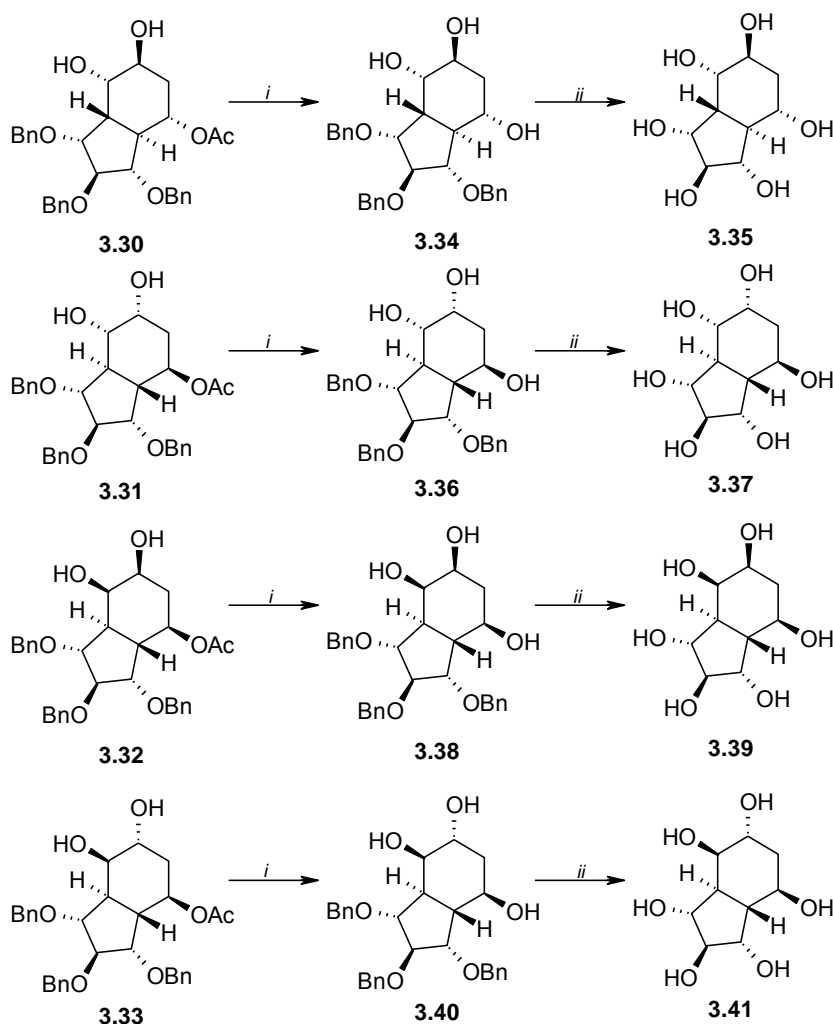
Dla potwierdzenia retencji konfiguracji centrum stereogenicznego na atomie węgla C-5 zostały wykonane eksperymenty NOESY NMR. Na rysunku 3.7. przedstawione zostały korelacje między protonami H-1 i H-5 potwierdzające zachowanie konfiguracji na centrum C-5.



Rysunek 3.7. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.30**, **3.31**, **3.32** i **3.33**;

Otrzymane pochodne, przy współpracy z Państwowym Zakładem Higieny, miały zostać zbadane jako inhibitory wybranych glikozydaz. Do tego celu należało jednak zabezpieczyć wszystkie grupy hydroksylowe obecne w cząsteczce. Dlatego też przeprowadziłam hydrolizę obecnego w cząsteczkach zabezpieczenia octanowego otrzymując triole **3.34**, **3.36**, **3.38** oraz **3.40** (Schemat 3.16); w każdym przypadku strukturę potwierdziłam obserwując zanik charakterystycznego sygnału od grupy CH_3CO_2^- w widmie $^1\text{H-NMR}$ oraz sygnału pochodzącego od grupy karbonylowej w widmie $^{13}\text{C-NMR}$. Następnie, poprzez reakcję katalitycznego wodorowania, zdjęłam zabezpieczenia benzylove otrzymując oczekiwane heksaole (**3.35**, **3.37**, **3.39** oraz **3.41**). Reakcję tę prowadziłam w etanolu wobec 10% palladu osadzonego na węglu w atmosferze wodoru. Na początku wodór podawałam pod ciśnieniem atmosferycznym, do momentu całkowitego zaniku sygnałów aromatycznych w widmie NMR. Wcześniej monitorowałam reakcję za pomocą płytki TLC (produkt nie świeci pod lampą UV). Okazało się jednak, że przy małym stężeniu związków pośrednich nie było już widać plamki pod lampą UV dlatego lepszą techniką była analiza widma NMR. Wodorowanie w takich warunkach nie zawsze było w stu procentach skuteczne i wymagało dość długiego czasu reakcji (kilka dni). Dlatego też

postanowiłam przeprowadzić reakcję pod zwiększonym ciśnieniem (około 30 atm), co znacznie skróciło czas; już po kilku godzinach nie obserwowałam ani substratu ani produktów pośrednich. Produkty reakcji oczyszczałam poprzez odsączenie katalizatora i odparowanie rozpuszczalnika.



Schemat 3.16. (i) MCPBA, Na₂HPO₄, DCM, (ii) 10% NaOH_{aq}, MeOH;

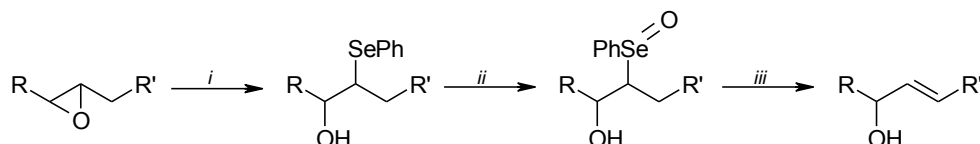
Trzy z tych związków **3.37**, **3.39** i **3.41** zostały przekazane na badania biologiczne na aktywność wobec wybranych glikozydaz (α -D-glukozydazy, β -D-glukozydazy, α -D-mannozydazy oraz α -L-fukozydazy). Wyniki tych badań zostały zamieszczone w tabeli 1. Niestety związki te nie wykazywały znaczących właściwości inhibujących wobec żadnego z enzymów.

Symbol		3.37	3.39	3.41
Masa molowa		220,22	220,22	220,22
alfa-D-glukozydaza	mg/ml	3,78	3,05	3,92
	mmol/l	17,16	13,85	17,8
	uzyskany % inhibicji enzymu	15,30%	12,58%	3,25%
beta-D-glukozydaza	mg/ml	3,78	3,05	1,58
	mmol/l	17,16	13,85	7,19
	uzyskany % inhibicji enzymu	26,87%	3,47%	0%
alfa-D-mannozydaza	mg/ml	3,78	3,05	3,92
	mmol/l	17,16	13,85	17,8
	uzyskany % inhibicji enzymu	10,13%	22,78%	11,57%
alfa-L-fukozydaza	mg/ml	3,78	3,05	3,92
	mmol/l	17,16	13,85	17,8
	uzyskany % inhibicji enzymu	39,68%	19,59%	34,60%

Tabela 3.1. Wyniki badań biologicznych bicyklicznych pochodnych;

PRÓBA HYDROKSYLOWANIA CENTRUM PRZY ATOMIE WĘGLA C-4.

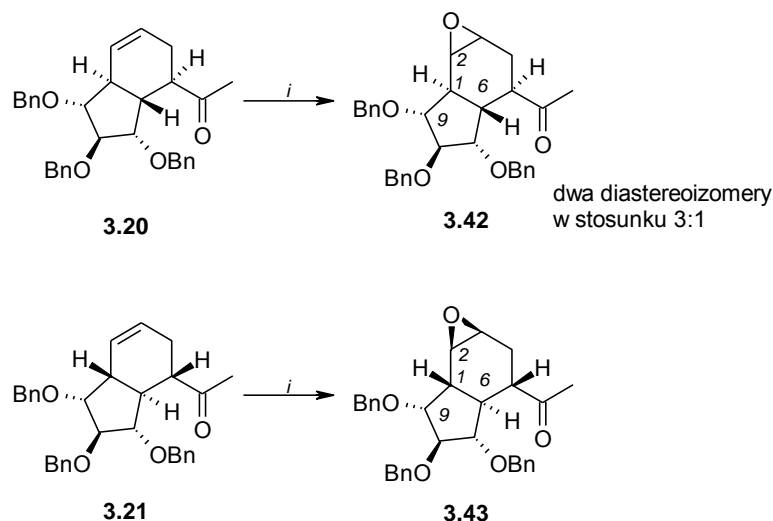
W kolejnym etapie pracy podjęłam próbę hydroksylowania pozycji C-4. Zamierzałam przeprowadzić epoksydację wiązania podwójnego otrzymanych przeze mnie bicyklo-nonenów, a następnie – poprzez reakcję z fenyloselenkiem i utlenienie – przekształcić otrzymane epoksydy w alkohole allilowe zgodnie ze schematem 3.18.⁵⁸



Schemat 3.17. *i* PhSeNa, EtOH, *ii* H₂O₂, *iii* ΔT;

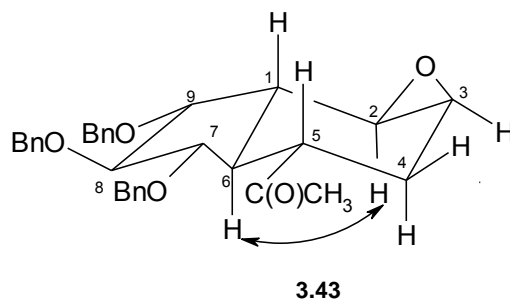
Reakcja epoksydacji (kwas *m*-chloroperbenzoesowy, chlorek metylenu) przeprowadzona dla pochodnej **3.20** prowadziła do, niedającej się rozdzielić chromatograficznie, miesza-

niny dwóch epoksydów w stosunku 1:1. Analogiczna przemiana drugiego diastereoizomeru (**3.21**) prowadziła selektywnie do jednego tylko produktu.



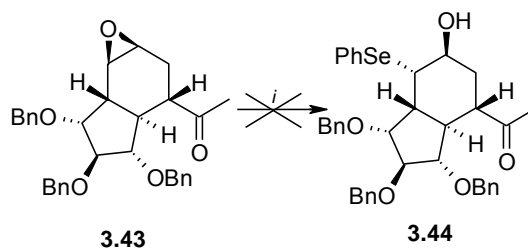
Schemat 3.18. (i) MCPBA, NaHCO₃,

W widmie NOESY związku **3.43** widoczna korelacja między protonami H-2 i H-6 oraz jej brak między protonami H-1 i H-2 oraz H-1 i H-3 jednoznacznie potwierdza, że atak nadkwasu nastąpił *od góry* cząsteczki (rys. 3.8).



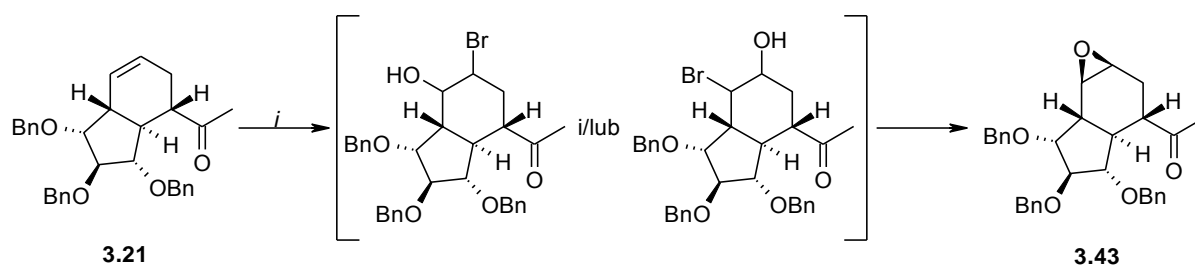
Rysunek 3.8. Obserwowane efekty NOESY w związku **3.43**;

Z danych literaturowych wiadomo, że anion fenyloselenowy atakuje epoksydy tak, aby zarówno podstawnik fenyloselenowy jak i powstająca po otwarciu epoksydu grupa hydroksylowa znajdowały się w pozycji aksjalnej.⁵⁹ Niestety, otrzymany przeze mnie oksiran – zgodnie z preferowaną stroną ataku anionu selenowego – powinien prowadzić do produktu **3.44**, którego eliminacja nie dałaby oczekiwanego produktu. Mimo to przeprowadziłam reakcję z fenyloselenkiem i nie zaobserwowałam pojawiania się nowego produktu.



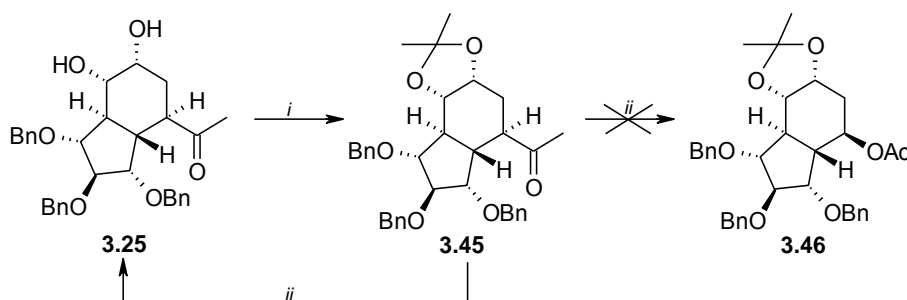
Schemat 3.19. (i) a) PhSeNa, EtOH, b) H₂O₂, c) ΔT;

Zachęcona jednak tak wysoką selektywnością epoksydacji postanowiłam otrzymać epoksyd o przeciwnej konfiguracji poprzez bromohydrynę. W tym przypadku jednak powstał również otrzymany już wcześniej diastereoizomer **3.43** (schemat 3.20). Strukturę potwierdziłam na podstawie widm NMR.



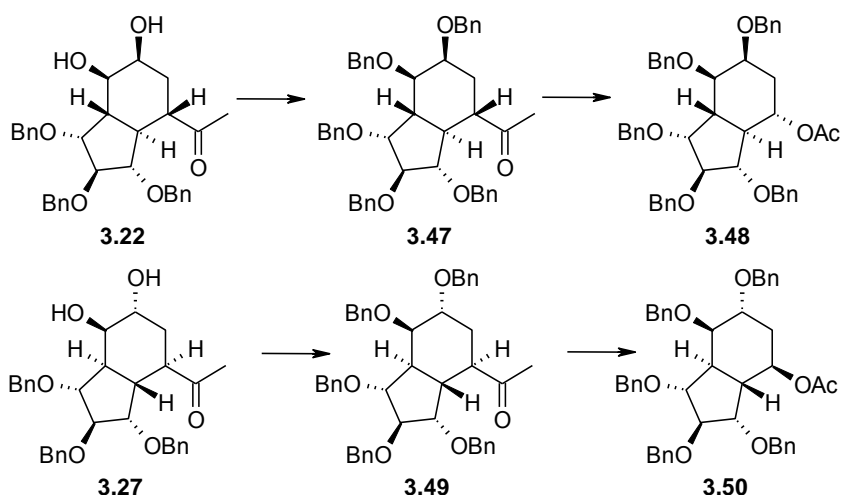
Schemat 3.20. (i) NBS, dioksan, woda, HClO₄;

Po nieudanych próbach otrzymania alkoholu allilowego poprzez związki selenu postanowiłam wykorzystać możliwość otrzymania alkoholu przy atomie węgla C-5 wprowadzając w to miejsce selektywnie grupę metylenosulfonową i następnie przeprowadzić eliminację w warunkach zasadowych. Przeprowadziłam próbną reakcję dla pochodnej **3.25** przekształcając ją w acetonid otrzymując pochodną **3.45** (w widmie NMR pojawiły się charakterystyczne dwa singlety przy około 1,5 ppm). Jednak próba otrzymania estru poprzez reakcję Baeyera-Villigera w najłagodniejszych warunkach prowadziła tylko do zdjęcia zabezpieczenia z diolu.



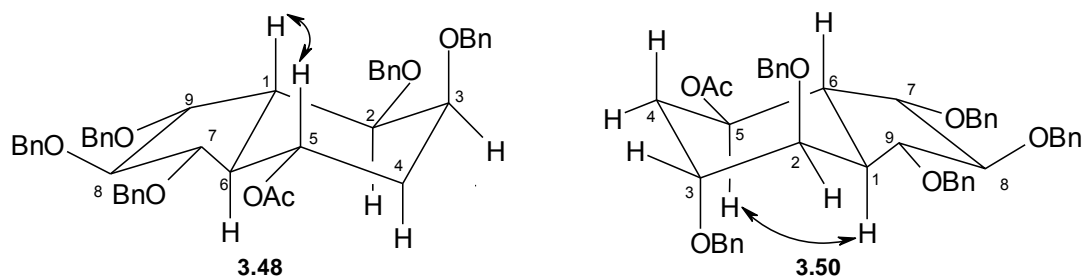
Schemat 3.21. (i) (CH₃O)₂C(CH₃)₂, TsOH, Aceton, (ii) MCPBA, Na₂HPO₂, DCM;

Dalsze badania prowadziłam na pochodnych **3.22** oraz **3.27** ze względu na selektywność i wydajność ich otrzymywania. Grupy hydroksylowe obu diastereoizomerów zabezpieczyłam w postaci eterów benzytowych. Reakcję prowadziłam w warunkach PTC; jako zasady użyłam 50% wodnego roztworu NaOH, rozpuszczalnikiem był THF, czynnikiem benzylicyjnym chlorek benzylu, a katalizatorem bromek tetrabutylamoniowy. Próbowałam też wprowadzać etery benzytowe poprzez reakcję z wodorkiem sodu i bromkiem benzylu, jednak metoda ta jest droższa oraz wymaga bezwodnych warunków a w moim przypadku dawała również znacznie mniejsze wydajności. W reakcji otrzymałam odpowiednio związki **3.47** i **3.49** (w widmie węglowym NMR widać było pięć sygnałów pochodzących od czwartorzędowych atomów węgla w pierścieniu aromatycznym ~ 140 ppm). Następnie związki te poddałam reakcji Baeyera-Villigera z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym. Kolejny raz nadkwas ten okazał się za słaby i oczekiwane produkty nie powstawały. Estry **3.48** i **3.50** udało mi się otrzymać wykorzystując nadkwas generowany *in situ* z bezwodnika trifluorooctowego i 50% roztworu nadtlenku wodoru.



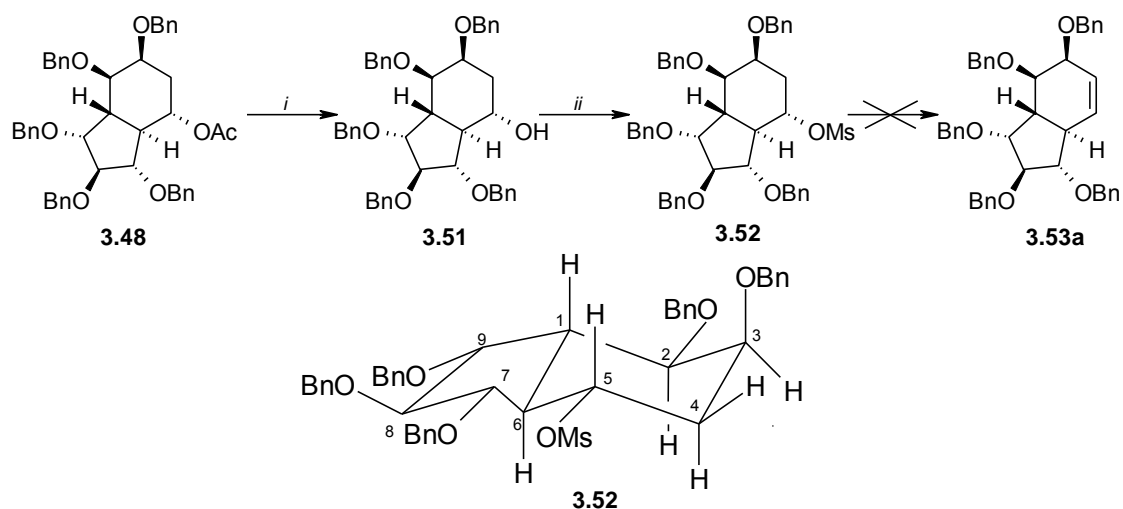
Schemat 3.22. (i) BnCl, TBABr, 50%NaOHaq, THF; (ii) (CF₃CO)₂O, 50%H₂O₂aq, DCM;

Zgodnie z oczekiwaniami, reakcja przebiegała z retencją konfiguracji (co potwierdziłam poprzez eksperyment NOESY NMR – rysunek 3.9.); nowopowstała grupa octanowa zajmowała zatem pozycję ekwatorialną.



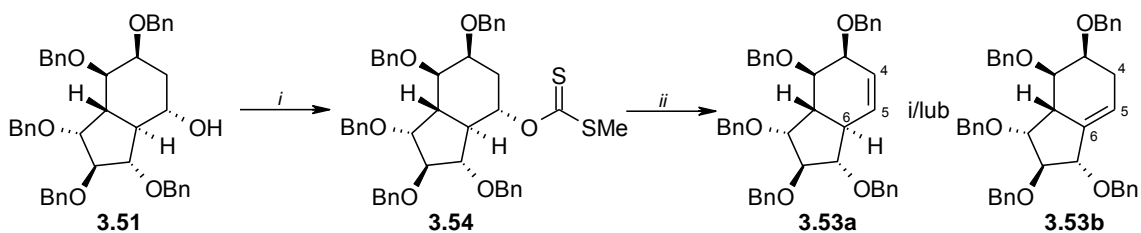
Rysunek 3.9. Obserwowane efekty NOESY w związkach **3.48** i **3.50**;

Następnie octan **3.48** poddałam hydrolizie zasadowej (MeOH, 10% NaOH_{aq}) prowadzącej do alkoholu **3.51**, który przekształciłam w mesylan **3.52** w reakcji z chlorkiem mesylu. Podjęłam teraz próbę eliminacji kwasu metylenosulfonowego; niestety, oczekiwany bicyklononen **3.53** nie powstawał. Prawdopodobną przyczyną jest to, że grupa mesylowa ułożona jest w pozycji ekwatorialnej, a pierścień pięcioczłonowy uniemożliwia inwersję konfiguracji. Dlatego też eliminacja taka może być bardzo utrudniona.



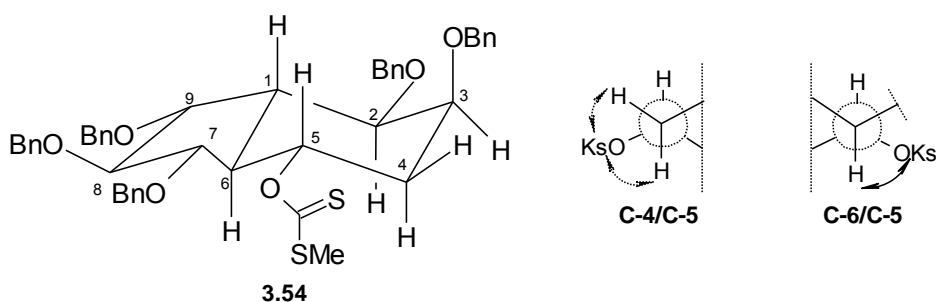
Schemat 3.23. (i) 10% NaOH_{aq}, MeOH, (ii) MsCl, Et₃N, DCM;

Kolejną próbę eliminacji przeprowadziłam na pochodnej ksantogenianowej. Przekształciłam alkohol **3.51** w ksantogenian poprzez reakcję z wodorkiem sodu, disiarczkiem węgla i jodkiem metylu. Produkt, bez oczyszczania na kolumnie, poddałam reakcji eliminacji w 200 °C. Całość monitorowałam za pomocą płytki TLC. Po godzinie przerwałam reakcję (związek zaczął się rozkładać) i wydzieliłam głównie nieprzereagowany substrat oraz produkt reakcji (wydajność 10%).



Schemat 3.24. (i) NaH, CS₂, MeI, THF, (ii) ΔT

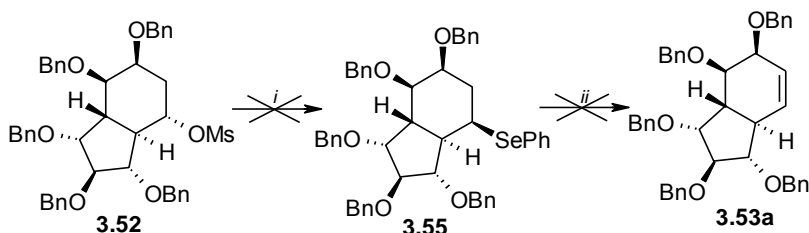
Wiedząc, że piroliza ksantogenianu ma charakter *cis*-eliminacji spodziewałam się otrzymać mieszaninę dwóch produktów (w obu przypadkach kąt między ugrupowaniem ksantogenianowym a atomem wodoru wynosił 60°) (rysunek 3.9).



Rysunek 3.9. Przestrzenna budowa ksantogenianu **3.54** i możliwość eliminacji;

Niestety, z widma NMR jednoznacznie wynikało, że jedynym produktem reakcji był produkt eliminacji **3.53b**. W widmie protonowym NMR widoczny był sygnał pochodzący tylko od jednego protonu w zakresie charakterystycznym dla wiązań podwójnych (5,7 ppm). Strukturę produktu potwierdził również eksperyment DEPT 135°, gdzie widoczny był sygnał pochodzący od drugorzędowego atomu węgla C-4 (31 ppm).

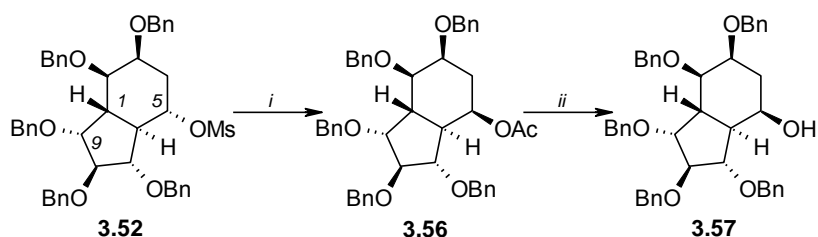
Postanowiłam więc ponownie spróbować wykorzystać pochodne selenowe i poddałam otrzymany przeze mnie mesylan reakcji z anionem fenylselenowym spodziewając się otrzymać fenylselenian w pozycji aksjalnej. Wiedząc, że eliminacja fenylselenianu jest typu *cis*, oczekiwałam powstania selektywnie jednego produktu (**3.53a**).



Schemat 3.25. (i) PhSeNa, EtOH, (ii) a) H₂O₂, b) ΔT;

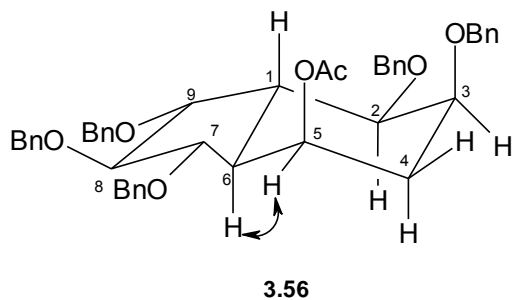
Niestety próba ta zakończyła się niepowodzeniem i nie udało się otrzymać spodziewanego produktu.

Otrzymany przeze mnie mesylan **3.52** wykorzystałam do inwersji konfiguracji na centrum C-5. Początkowo poddałam go reakcji z octanem sodu, jednak mimo prowadzenia reakcji we wrzącym DMF nie obserwowałam powstawania żadnego nowego związku. Dopiero zamiana octanu sodu na octan cezu doprowadziła do oczekiwanego produktu. Produkt oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową.



Schemat 3.26. (i) AcOCs, DMF, ΔT , (ii) 10% NaOH aq, MeOH;

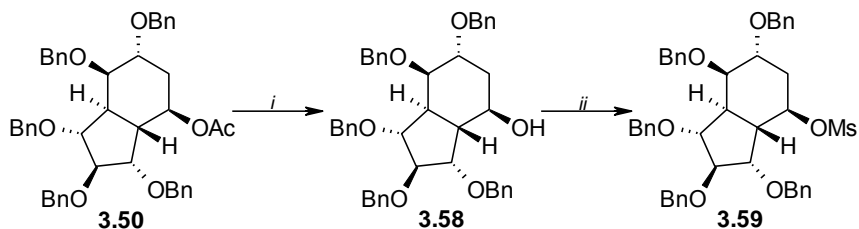
W widmie H-NMR wykonanym w benzenie zanikł charakterystyczny dla mesylianów singlet przy 2,2 ppm pochodzący od grupy CH₃, pojawił się natomiast singlet przy 1,5 ppm od grupy CH₃ octanu. Dodatkowo, w widmie ¹³C-NMR pojawił się sygnał przy 170 ppm od wprowadzonej grupy estrowej.



Rysunek 3.9. Obserwowane efekty NOESY w związku **3.56**;

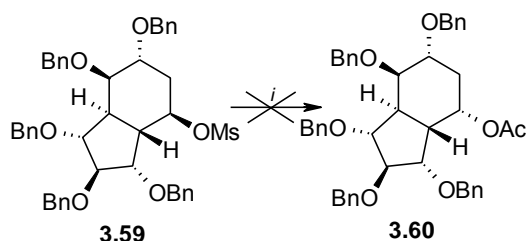
Z analizy eksperymentu NOESY NMR widać, że proton H-5 koreluje z protonem H-6, natomiast nie ma już korelacji między protonami H-1 i H-5, co wskazuje na inwersję konfiguracji przy atomie C-5. Niestety, z powodu zbyt małej ilości tego produktu nie można już było przeprowadzić reakcji całkowitego odbezpieczenia grup hydroksylowych i otrzymania związku odpowiedniego do badań biologicznych. Otrzymany octan **3.56** został tylko przekształcony w alkohol **3.57**.

Analogiczną sekwencję reakcji przeprowadziłam również dla diastereoizomeru **3.50**. Tutaj też hydroliza zasadowa, a następnie reakcja z chlorkiem mesyłu, pozwoliła na otrzymanie mesylanu **3.59**.



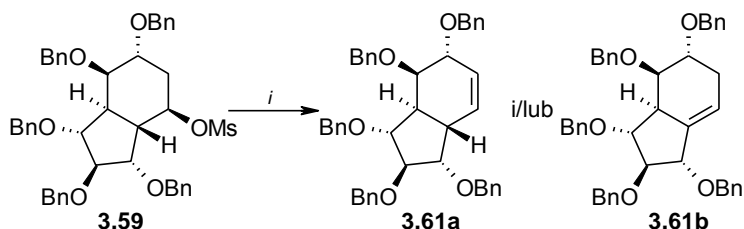
Schemat 3.27. (i) 10% NaOH_{aq}, MeOH, (ii) MsCl, Et₃N, DCM;

Z powodu wcześniejszych niepowodzeń i niekorzystnej konfiguracji produktu tym razem nie podjęłam próby eliminacji mesylanu w **2.59**. Od razu postanowiłam przeprowadzić reakcję odwrócenia konfiguracji za pomocą octanu cezu spodziewając się związku **2.60**.



Schemat 3.28. (i) AcOCs, DMF, ΔT,

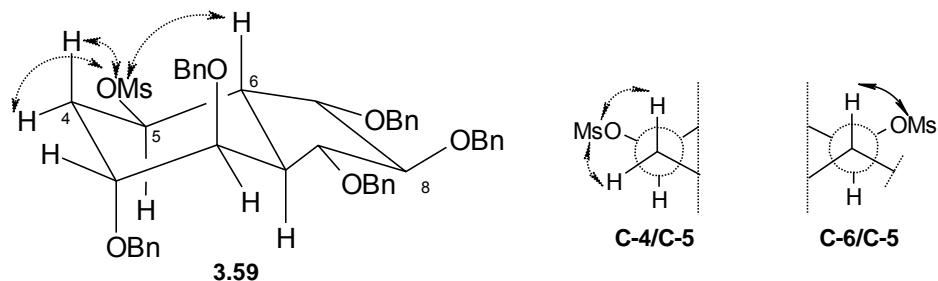
Tym razem jednak ogrzewanie związku **3.59** w DMF z dodatkiem octanu cezu prowadziło nieoczekiwanie do bicyklononenu **3.61a**, niestety z bardzo słabą wydajnością (12%) (duża część związku uległa rozkładowi). Udało mi się jednak wyizolować na drodze chromatografii kolumnowej nienasyconą pochodną bicykliczną i określić jej strukturę za pomocą widm NMR.



Schemat 3.29. (i) AcOCs, DMF, ΔT,

Możliwe były dwa kierunki eliminacji prowadzące do **3.61a** lub **3.61b**. W obu przypadkach kąt między ugrupowaniem mesylanowym a protonem wynosił 60°. Mogła również

zachodzi eliminacja dopiero po przekształceniu w octan (bardzo korzystne, aksjalne, ułożenie eliminowanego *trans*-protonu) jednak piroliza octanów zachodzi w temperaturach rzędu 400 °C, więc droga ta wydaje się raczej bardzo mało prawdopodobna.

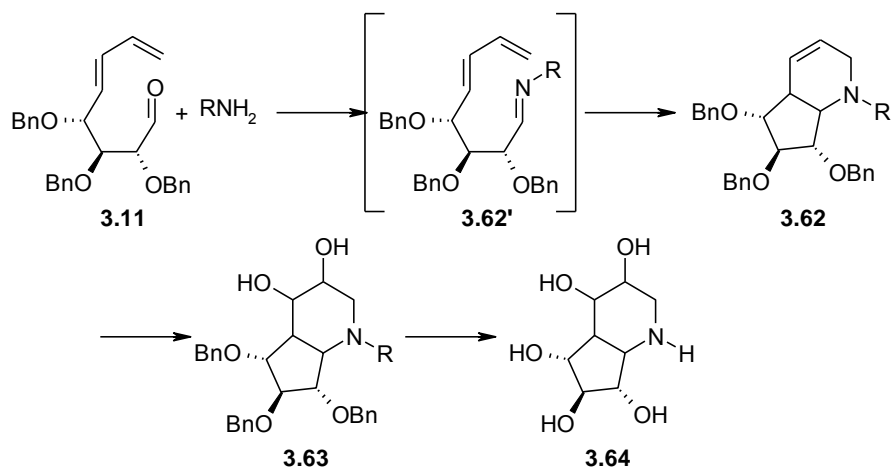


Rysunek 3.10. Przestrzenna budowa mesylanu **3.59** i możliwość eliminacji;

W widmie DEPT ^{13}C -NMR widać było zanik sygnału drugorzędowego atomu węgla oraz dwa sygnały trzecio- lub pierwszorzędowe w zakresie (20-50 ppm). W widmie ^1H -NMR sygnały dwóch protony w zakresie charakterystycznym dla występowania wiązań podwójnych (5,5-6,5 ppm) jednoznacznie potwierdzały kierunek eliminacji, wskazując na powstawanie związku **3.61a**. Niestety mała ilość otrzymanej przeze mnie pochodnej nie pozwoliła na dalsze hydroksylowanie nowopowstałego wiązania podwójnego.

3.3. POLIHIDROKSYLOWE POCHODNE AZABICYKLICZNE

Jak opisałam w przeglądzie literaturowym, polihydroksylowe bicykliczne pochodne zawierające atom azotu w cząsteczce wykazują bardzo ciekawe właściwości biologiczne. Wykorzystując metodę otrzymywania dienoldehydu opracowaną w zespole Jarosza postanowiłam otrzymać polihydroksylowe bicyklonony zawierające atom azotu w jednym z pierścieni. Do cyklizacji planowałam zastosować, tak jak w przypadku karba-bicyklicznych pochodnych, reakcję Dielsa-Aldera z wykorzystaniem grupy iminowej jako dienofila.

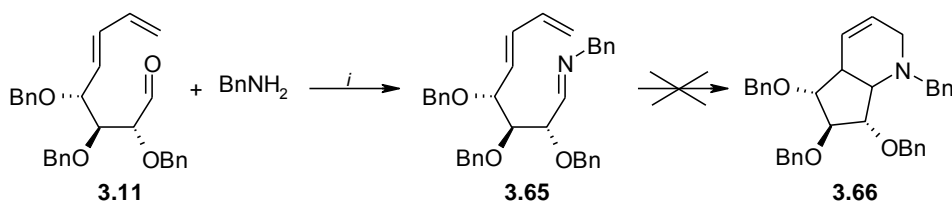


Schemat 3.30. Planowana synteza polihydroksylowej pochodnej azabicyklo[4.3.0]nonanu;

Następnie planowałam poddać hydroksylacji nowopowstałe w reakcji wiązanie podwójne i odbezpieczyć otrzymane pochodne w celu przebadania ich na aktywność biologiczną jako inhibitory glikozydaz.

OTRZYMYWANIE SZKIELETU AZABICYKLO[4.3.0]NONENU

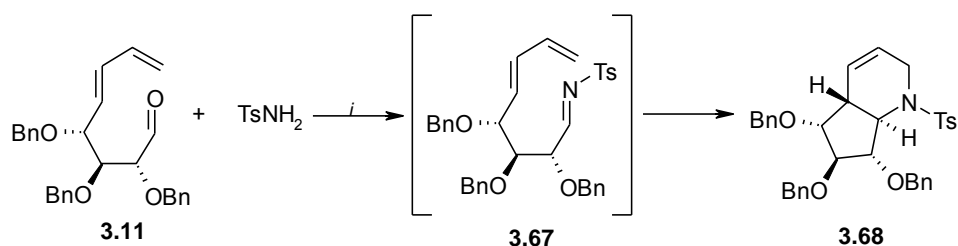
Pierwszym etapem było otrzymanie zasady Schiffa i wewnątrzcząsteczkowa cykloaddycja [4+2]. Do tego celu wybrałam benzyloaminę, gdyż po reakcji cyklizacji miałabym dodatkową grupę benzylową, którą na koniec możnaby w stosunkowo łatwy sposób usunąć wraz z pozostałymi zabezpieczeniami benzyłowymi obecnymi na atomach tlenu poprzez reakcję wodorolizy.



Schemat 3.31. (i) BnNH₂, MgSO₄, DCM

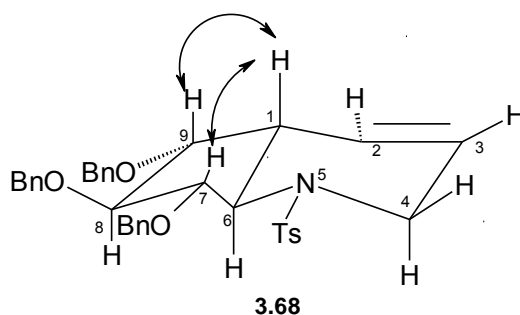
Niestety, o ile reakcja otrzymywania zasady Schiffa zachodziła łatwo i nie nastęczała trudności, to dalsza reakcja cyklizacji nie powiodła się. Przeprowadziłam wiele prób w różnych temperaturach, a także z zastosowaniem wysokiego ciśnienia (10.000 atm) oraz z użyciem różnych kwasów Lewisa (ZnCl₂, AlCl₃); za każdym razem wynik eksperymentu był jednak negatywny. Wydzielonym przeze mnie po reakcji związkiem, była zawsze trwała zasada Schiffa **3.65**. Stało się oczywiste, że imina z grupą benzylową jest zbyt mało aktywna aby możliwa była reakcja Dielsa-Aldera.

Do kolejnych prób wybrałam aminę posiadającą grupę elektronoakceptorową, która dawałaby lepsze szanse przebiegu reakcji Dielsa-Aldera. Przeprowadziłam reakcję z tosyloamidem w chlorku metylenu, z dodatkiem siarczanu magnezu w celu wyłapania powstającej wody i przesunięcia równowagi reakcji w stronę produktu. Jednak w warunkach tych nie obserwowałam powstawania ani iminy ani produktu cyklizacji. Dopiero dodatek kwasu p-toluenosulfonowego katalizował reakcję i udało mi się wydzielić bicykliczną pochodną **3.68**. Powstawał tylko jeden diastereoizomer, który oczyściłam na kolumnie chromatograficznej.



Schemat 3.32. (i) TsNH₂, TsOH, DCM;

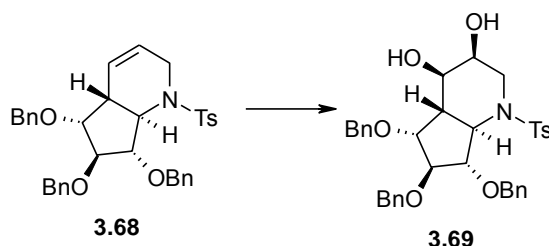
Konfigurację na zwornikowych atomach węgla określiłam na podstawie widm NMR. W widmie ¹H NMR widoczne były sygnały od dwóch atomów wodoru wiązania podwójnego (5,1 oraz 5,5 ppm). W widmie NOESY widać było korelację między protonami H-1 i H-9 oraz H-1 i H-7, co świadczyło o konfiguracji *trans* na zwornikowych atomach węgla. Ponadto, stała sprzężenia między protonami H1-H6 wynosiła 11,3 Hz co jest typową stałą sprzężenia dla diaksjalnych protonów wicynalnych w pierścieniu cykloheksanu.



Rysunek 3.11. Obserwowane efekty NOESY w związku **3.68**;

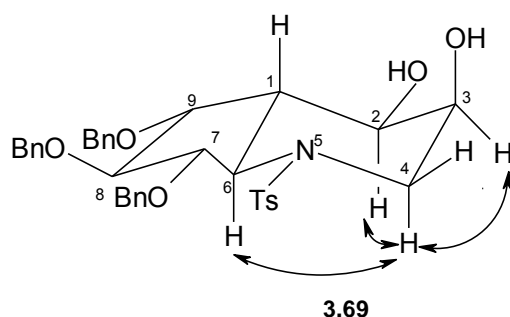
DIHYDROKSYLACJA WIĄZANIA PODWÓJNEGO AZABICYKLO[4.3.0]NONENU

W kolejnym etapie przeprowadziłam di-hydroksylację wiązania podwójnego cząsteczki poprzez jego *cis*- jak i *trans*-dihydroksylację w opisanych wcześniej warunkach. Reakcja z czterotlenkiem osmu prowadziła selektywnie tylko do jednego diastereoizomeru. W widmie $^1\text{H-NMR}$ zanik sygnałów typowych dla wiązania podwójnego i pojawienie się sygnałów o przesunięciu od 3,5 do 5 ppm świadczył o powstaniu oczekiwanego diolu.



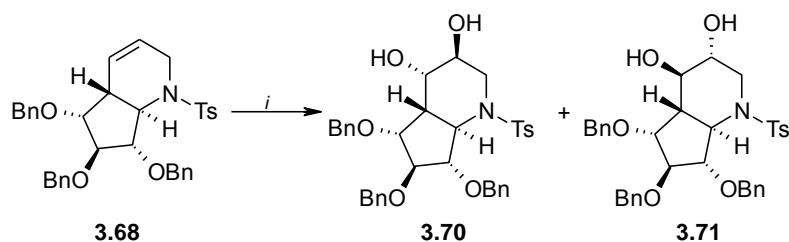
Schemat 3.33. (i) OsO_4 , NMO, THF/*t*-BuOH/ H_2O = 10/1/0,1,

Niestety, w widmie $^1\text{H-NMR}$ sygnały protonów H-2 i H-3 nałożyły się co nie pozwoliło oznaczyć stałych sprzężenia. W widmie NOESY też nie było wyraźnie widać korelacji między protonami H-1 (lub H-6) z protonami H-2 (lub H-3). Widoczna za to była korelacja między atomami H-6 i jednym z protonów przy węglu C-4, co dowodziło aksjalnego ułożenia tego protonu. Aksjalny proton przy atomie węgla C-4 korelował z sygnałem atomem wodoru przy węglu C-2 lub C-3. Dowodzi to ułożenia nowych grup hydroksylowych w taki sposób, że grupa hydroksylowa przy atomie węgla C-2 zajmuje pozycję ekwatorialną, zaś przy atomie węgla C-3 pozycję aksjalną.



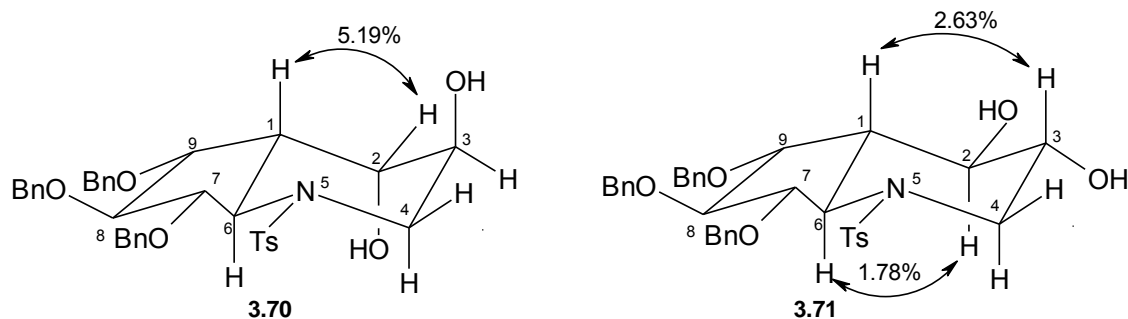
Rysunek 3.12. Obserwowane efekty NOESY w związku 3.69;

Związek 3.68 poddałam również reakcji *trans*-dihydroksylacji. W reakcji tej powstały dwa diastereoizomery 3.70 i 3.71 w stosunku 6:1.



Schemat 3.34. (i) a) HCO₂H, 30% H₂O₂, b) MeOH, 10% NaOHaq;

Przestrzenne ułożenie nowych grup hydroksylowych określiłam za pomocą efektu NOE (Rysunek 3.13). W związku **3.70** (głównym produkcie) naświetlone zostały sygnały H-1, H-2, H-3 (niestety ten sygnał nałożył się z jednym z protonów przy atomie węgla C-4) oraz H-6. Z widma NOE widać oddziaływanie między H-1/H-2 (5,19%). Dowodzi to aksjalnego ułożenia grupy hydroksylowej zarówno przy atomie węgla C-2 jak i przy atomie węgla C-3. Gdyby przy atomie węgla C-3 był aksjalnie usytuowany proton dawałby on bardzo silne oddziaływanie przy naświetlaniu atomu wodoru H-1. W eksperymencie NOE nie widać takich oddziaływań. Naświetlenie protonu H-6 potwierdziło brak aksjalnego protonu przy węglu C-2 (nie obserwowałam oddziaływania w eksperymencie NOE).



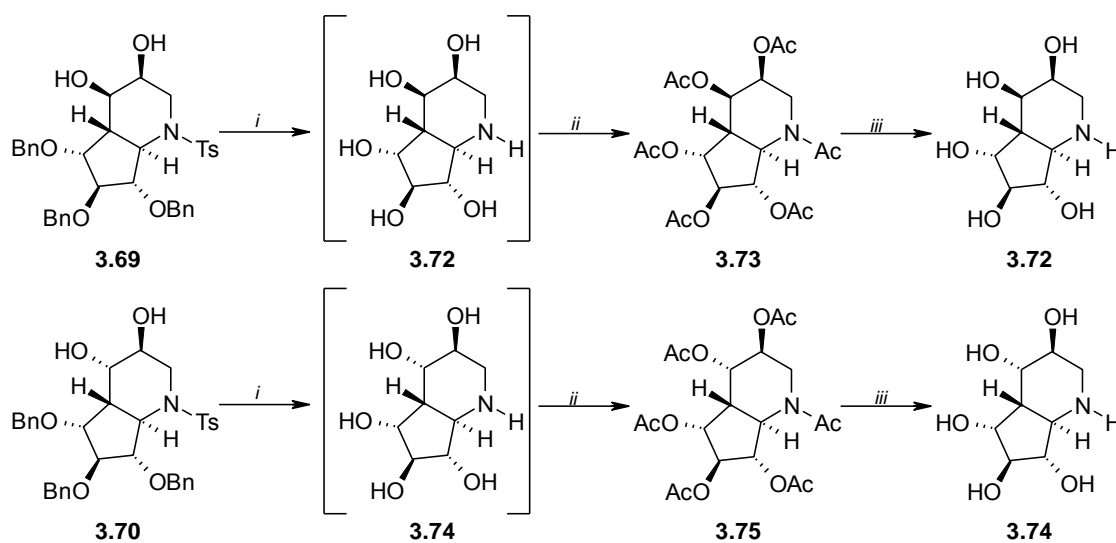
Rysunek 3.13. Obserwowane efekty NOE w związkach **3.70** i **3.71**;

Do określania budowy przestrzennej drugiego produktu również wykorzystałam eksperyment NOE naświetlając te same sygnały (H-1, H-2, H-3 i H-6). Oddziaływanie między protonami H-1 i H-3 (2,63%) wskazuje na ekwatorialne ułożenie grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-3. Natomiast oddziaływanie między protonami H-2 i H-6 (1,78%) potwierdza usytuowanie *trans* grup hydroksylowych przy czym obie grupy hydroksylowe zajmują położenia ekwatorialne.

Kolejnym etapem było zdjęcie zabezpieczeń benzytowych z grup hydroksylowych oraz odbezpieczenie atomu azotu. Najbardziej dogodną metodą pozwalającą w jednym etapie

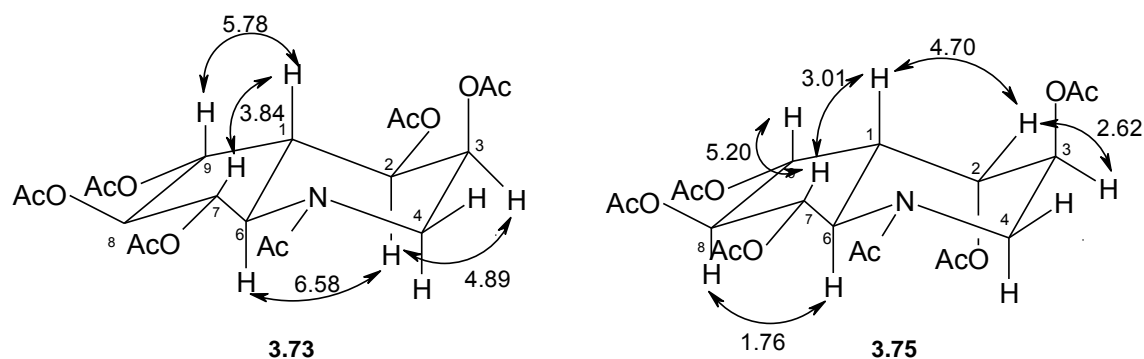
odbezpieczyć zarówno grupy hydroksylowe jak i aminę jest zastosowanie sodu w ciełym amoniaku. Ja, ze względu na znaczący ubytek masy cząsteczki w reakcji deprotekcji (strata 2/3 masy), przeprowadziłam tę reakcję tylko na dwóch otrzymanych przeze mnie pochodnych (**3.69** oraz **3.70**). Związek **3.71** otrzymałam w zbyt małej ilości żeby po deprotekcji otrzymać wystarczającą ilość do przeprowadzenia badań biologicznych.

Niestety, w obu przypadkach przy redukcji **3.69** i **3.70**, mimo zastosowania znacznej ilości sodu, w reakcji pozostawały jeszcze nie do końca zredukowane produkty pośrednie (z jednym lub dwoma eterami benzyłowymi). Aby wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej produkty całkowicie zredukowane, ekstrahowałam fazę wodną eterem dietylowym. Wykorzystałam tutaj fakt, że związki te były dobrze rozpuszczalne w wodzie, a produkty tylko częściowej redukcji nie. Było to korzystne z punktu widzenia izolowania pożądanych związków, jednak nastęrczało pewnych kłopotów w doprowadzeniu ich do czystości analitycznej. Aby oczyścić otrzymane produkty na żelu krzemionkowym musiałam wstępnie przeprowadzić je w pochodne rozpuszczalne w rozpuszczalnikach mało polarnych i dopiero w takiej postaci chromatografowa. Obydwa związki **3.69** i **3.70** poddałam reakcji wyczerpującego acetylowani, a pochodne acetylowe łatwo już było oczyścić poprzez chromatografię. Czyste produkty acetylowania hydrolizowałam następnie wodorotlenkiem sodu w roztworze wodno-metanolowym. W celu pozbycia się resztek sodu z mieszanin reakcyjnych musiałam jeszcze przesączyć je przez kwaśny DOWEX. Ponieważ wolnych amin nie da się wymyć z DOWEX'u za pomocą wody, dlatego też do ich wymycia używałam 2M roztworu amoniaku. Następnie po odparowaniu wody otrzymałam czyste azabicykliczne pochodne **3.72** i **3.74**.



Schemat 3.35. (i) Na, NH₃(c), THF; (ii) Ac₂O, py, (iii) 10% NaOHaq;

Przy okazji otrzymania octanowych pochodnych jeszcze raz potwierdziłam ich budowę przestrzenną stosując eksperyment NOE. W związku **3.73** widoczne były oddziaływania pomiędzy atomami wodoru H-2 i H-6 (6,58%) oraz pomiędzy H-2 i H-3 (4,89%), co potwierdziło usytuowanie grup hydroksylowych wprowadzonych w reakcji *cis*-dihydroksylacji. Dodatkowo, naświetlanie protonu H-1 dawało mocne oddziaływania z protonami H-7 (3,84%) oraz H-9 (5,78%) co świadczyło o poprawnym przypisaniu stereochemii zwornikowych atomów węgla (Rysunek 3.14).



Rysunek 3.14. Obserwowane efekty NOE w związków **3.73** i **3.75**;

W związku **3.75** oddziaływanie między protonami H-1 i H-2 (4,7%) oraz oddziaływanie pomiędzy protonami H-2 i H-3 (2,62%) potwierdzało diaksjalne ułożenie grup hydroksylowych po *trans*-dihydroksylacji. Tutaj też można łatwo znaleźć potwierdzenie poprawnego przypisania struktury na zwornikowych atomach węgla. Przy naświetlaniu protonu H-1 widać oddziaływanie między atomami wodoru H-1 i H-7 (3,0%) oraz między atomami wodoru H-1 i H-9 (5,2%). Natomiast przy naświetlaniu protonu H-6 widoczne jest oddziaływanie między protonami H-6 i H-8 (1,76 %).

Otrzymane azabicykliczne pochodne zostały przebadane jako inhibitory czterech glikozydaz. Wyniki tych badań zostały przedstawione w tabeli 3.2.

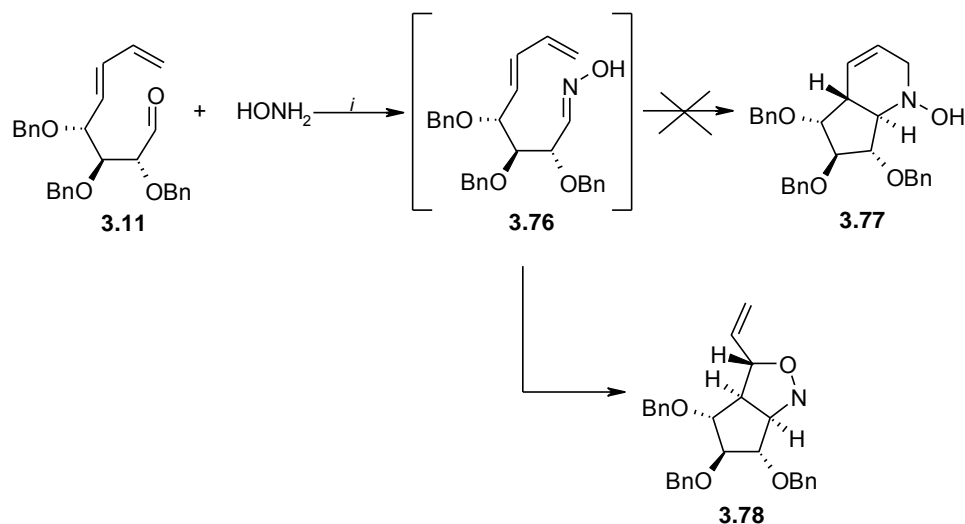
Symbol		3.72	3.74
Masa molowa		205,21	205,21
alfa-D-glukozydaza	mg/ml	3,39	4,19
	mmol/l	16,5	20,4
	uzyskany % inhibicji enzymu	0%	12,27%
beta-D-glukozydaza	mg/ml	3,39	4,19
	mmol/l	16,5	20,4
	uzyskany % inhibicji enzymu	31,22%	27,95%
alfa-D-mannozydaza	mg/ml	3,39	4,19
	mmol/l	16,5	20,4
	uzyskany % inhibicji enzymu	0%	23,17%
alfa-L-fukozydaza	mg/ml	3,39	4,19
	mmol/l	16,5	20,4
	uzyskany % inhibicji enzymu	18,15%	16,24%

Tabela 3.2

Niestety związki poddane badaniom nie wykazywały znaczących właściwości inhibujących.

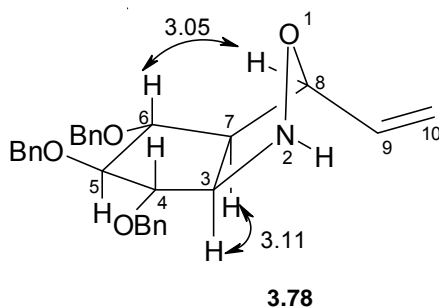
SYNTEZA POLIHYDROKSYLOWEJ POCHODNEJ BICYKLO[5.3.0]DEKANU

W czasie mojej pracy chciałam również otrzymać związek analogiczny do **3.64**, jednak posiadający grupę hydroksylową przy atomie azotu. Do tego celu przeprowadziłam reakcję sprzęgania dienoaldehydu **3.11** z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w etanolu w obecności pirydyny (w stosunku 6/1). I tak jak w reakcji z benzyloaminą odparowałam rozpuszczalnik i surowy produkt (na płycie TLC widać było bardziej polarną plamkę) poddałam reakcji pod ciśnieniem 10000 atm. Po oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej okazało się, że w reakcji tej nie udało mi się otrzymać oczekiwanego azabicyklononanu **3.77** ani iminy **3.76**. Powstał selektywnie produkt [1,3]-dipolarnej cykloaddycji **3.78** (Schemat 3.36).



Schemat 3.36. (i) NH_2OH , py/EtOH, (ii) Toluen/benzen, ΔP ;

W widmie NMR widać było terminalne wiązanie podwójne (w widmie protonowym w zakresie wiązania podwójnego widoczne były trzy sygnały przy δ : 5,24, 5,26 oraz 5,72 ppm; a w widmie węglowym sygnał pochodzący od terminalnego wiązania podwójnego: 117 ppm, który w eksperymencie DEPT był skierowany do dołu (sygnał drugorzędowego atomu węgla). W eksperymencie NOE przypisana została stereochemia cząsteczki.

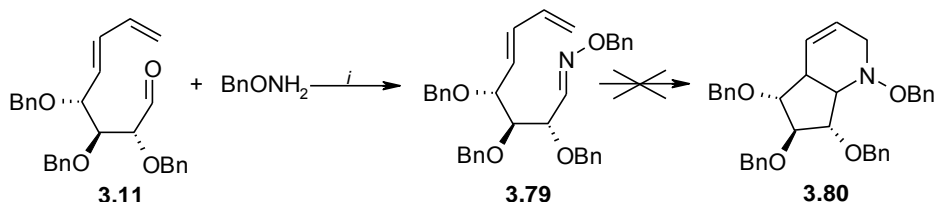


Rysunek 3.15. Obserwowane efekty NOE w związków **3.78**;

Oddziaływanie między protonami H-3 i H-7 (3,11%) świadczy o konfiguracji *cis* na mostkowych atomach węgla. Naświetlanie sygnału H-8 daje oddziaływanie z protonem H-6 (3,05%) co świadczy o skierowaniu protonu przy atomie węgla C-8 do góry. Dodatkowo brak oddziaływań między protonami H-7 oraz H-8 dowodzi ułożenia *trans* tych protonów.⁶⁰

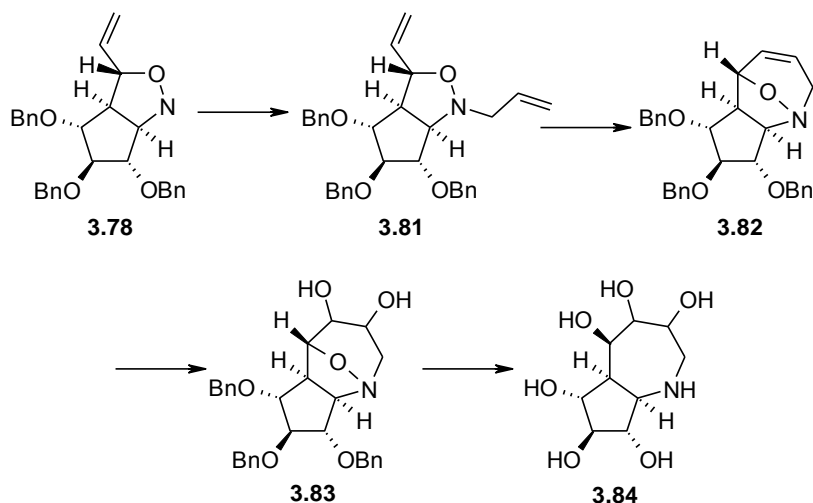
Przeprowadziłam analogiczną reakcję pod ciśnieniem atmosferycznym. Okazało się, że powstaje ten sam bicykliczny związek, jednak czas reakcji znacznie się wydłużył (z kilku godzin do kilku dni). Postanowiłam więc, zamiast hydroksyloaminy, użyć benzyloksy-

aminę. W reakcji tej głównym produktem była zasada Schiffa **3.79**. Wydzieloną iminę poddałam próbą cyklizacji pod ciśnieniem 10000 atm zarówno w temperaturze pokojowej jak i w podwyższonej (100 °C) jednak nie doprowadziło to do powstania bicyklicznego produktu.



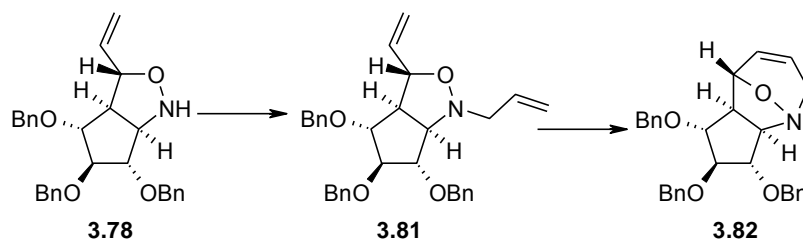
Schemat 3.37. (i) BnONH_2 , MgSO_4 , DCM;

Otrzymany przeze mnie związek **3.78** postanowiłam przekształcić w azabicykliczną pochodną o pierścieniach pięcio- i siedmio-członowym. Do tego celu należało wprowadzić funkcję allilową na atom azotu, utworzyć pierścień siedmioczłonowy poprzez reakcję metatezy (RCM), następnie zaś sfunkcjonalizować wiązanie podwójne i rozciąć wiązanie N-O wraz ze zdjęciem zabezpieczeń



Schemat 3.38. Planowana synteza polihydroksylowej pochodnej azabicyklo[5.3.0]dekanu;

Allilowanie atomu azotu przeprowadziłam za pomocą bromku allilu. Próbowałam kilku metod (NaH w DMF, PTC gdzie zasadą był 50% roztwór NaOH_{aq} , K_2CO_3 w toluenie), jednak jedynymi warunkami pozwalającymi na uzyskanie produktu była reakcja w acetonitrylu z węglanem potasu jako zasadą. Reakcję prowadziłam przez 24 godziny w temperaturze wrzenia.

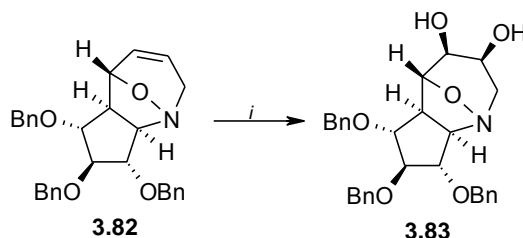


Schemat 3.39. (i) AlIBr , K_2CO_3 , CH_3CN , ΔT , (ii) kat. Grubbsa I generacji, DCM , ΔT ;

Analiza widma NMR produktu alkilowania **3.81** wykazała pojawienie się nowego podwójnego wiązania terminalnego (charakterystyczne sygnały w zakresie δ : 5,15-5,98 ppm) oraz dodatkowego drugorzędowego atomu węgla 61,34 ppm co potwierdzało obecność ugrupowania allilowego w cząsteczce. Kolejnym etapem było zamknięcie pierścienia siedmioczłonowego poprzez reakcję metatezy. Do tego celu wykorzystałam katalizator Grubbs'a pierwszej generacji. Reakcję prowadziłam w chlorku metylenu w temperaturze wrzenia. Na płytce TLC po 8 godzinach nie było już śladu substratu. Produkt oczyszczałam poprzez chromatografię kolumnową. W widmie protonowym NMR widoczne były tylko dwa sygnały protonów w zakresie charakterystycznym dla wiązania podwójnego co świadczyło o zamknięciu pierścienia i utworzenie związku **3.82**.

DIHYDROKSYLACJA WIĄZANIA PODWÓJNEGO AZABICYKLO[4.3.0]DEKENU

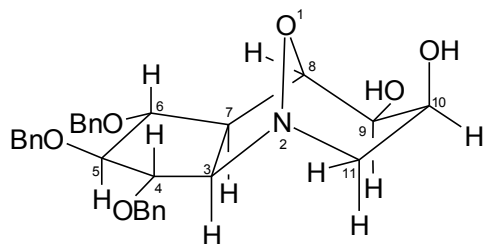
Poprzez katalityczną *cis*-dihydroksylację przyłączyłam dwie grupy hydroksylowe do wiązania podwójnego. W reakcji powstawał tylko jeden produkt: **3.83**. W widmie ^1H -NMR nie było już sygnałów między 5,5 a 6,0 ppm, pojawiły się natomiast dwa sygnały charakterystyczne dla protonów przy atomach węgla związanych z grupą hydroksylową.



Schemat 3.40. (i) OsO_4 , NMO, $\text{THF}/t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 10/1/0,1$;

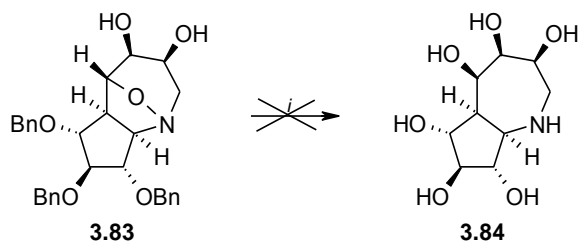
W eksperymencie NOE naświetlony został sygnał H-2 skierowany do góry cząsteczki. Brak korelacji między protonami H-2 oraz H-3 i H-4 jednoznacznie świadczy o skierowaniu ich w przeciwną stronę. Jest to zgodne w warunkami przestrzennymi

substratu, gdzie jedna ze stron ma znaczne zatłoczenie przestrzenne uniemożliwiając reakcję z dużą cząsteczką czterotlenku osmu.



Rysunek 3.16. Przestrzenna budowa tricyklicznej pochodnej **3.83**

W kolejnym etapie zamierzałam jednocześnie rozciąć wiązanie N-O oraz odbezpieczyć wszystkie grupy hydroksylowe. Z literatury wiadomo, że katalizowane palladem na węglu wodorowanie jest dogodną metodą do przeprowadzenia obu tych reakcji w jednym etapie.

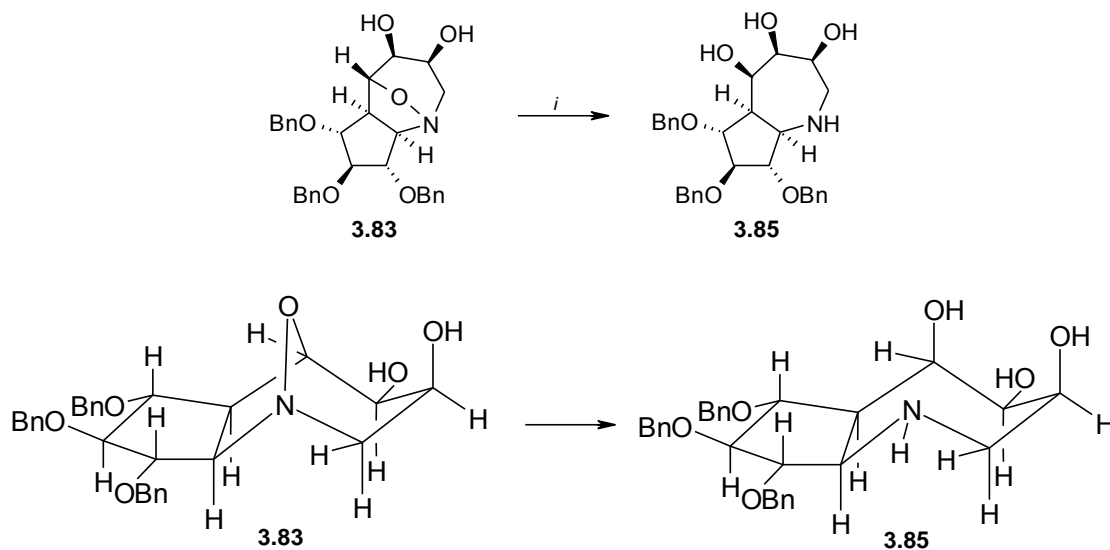


Schemat 3.41. (i) H_2 , Pd/C, EtOH

Okazało się jednak, że mimo długiego czasu reakcji (5 dni) jak i prób pod zwiększonym ciśnieniem oraz w podwyższonej temperaturze (60 atm, 50°C), z mieszaniny reakcyjnej odzyskiwałam wyłącznie nieprzereagowany substrat. Podjęłam więc analogiczne próby z innymi katalizatorami. Do wodorowania użyłam platynę oraz wodorotlenek palladu. Jednak i w tych przypadkach nie powstawał oczekiwany produkt (w mieszaninie reakcyjnej obecny był tylko substrat).

Ponieważ próby jednoczesnego przeprowadzenia reakcji zawiodły postanowiłam najpierw rozciąć wiązanie N-O, a następnie wrócić do deprotekcji grup hydroksylowych. W literaturze opisanych jest kilka metod redukcji tego typu. Wypróbowałam szereg metod (Zn w kwasie octowym, i w THF z dodatkiem 10% HCl_{aq}, w MeOH z NaBH₄) i dopiero znaczny (stukrotny) nadmiar metalicznego cynku wobec chlorku amonu w metanolu przyniósł rozwiązanie. Okazało się, że już po godzinie ogrzewania (40 °C) w

mieszaniu reakcyjnej nie ma śladów substratu i pojawił się nowy bardziej polarny produkt **3.85**.



Schemat 3.41. (i) Zn, NH₄Cl, MeOH, 40°C;

Na bicyklicznej pochodnej **3.85** ponownie przeprowadziłam próby wodorowania w tych samych warunkach co poprzednio. Jednak i tym razem nie otrzymałam oczekiwanego heksaolu. Grupy hydroksylowe odbezpieczyłam dopiero w reakcji z sodem w ciekłym amoniaku. Produkt oczyściłam poprzez sączenie przez DOWEX w celu pozbycia się zanieczyszczeń nieorganicznych z mieszaniny poreakcyjnej. Tym razem reakcja przebiegła do końca (w widmie NMR nie było sygnałów pochodzących od protonów aromatycznych) i otrzymałam czysty azabicykliczny związek **3.84**.

Związek ten również oddałam na badania biologiczne wobec wybranych glikozydaz.

Związek	Stężenie [mmol/L]	α -D-glikozydaza % inhibicji	β -D-glikozydaza % inhibicji	α -D-Mannozydaza % inhibicji	α -L-Fukozydaza % inhibicji
MK502	0,234	3,5	0	0	6,55
	0,468	6,55	1,19	1,23	7,2
	2,337	7,29	33,31	13,95	9,66

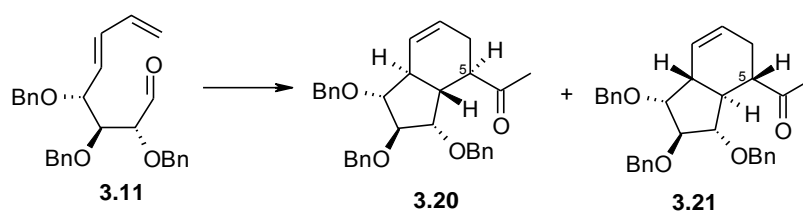
Tabela 3.3

Niestety jego właściwości inhibujące były zbyt małe aby stanowił on interesujący materiał do dalszych badań.

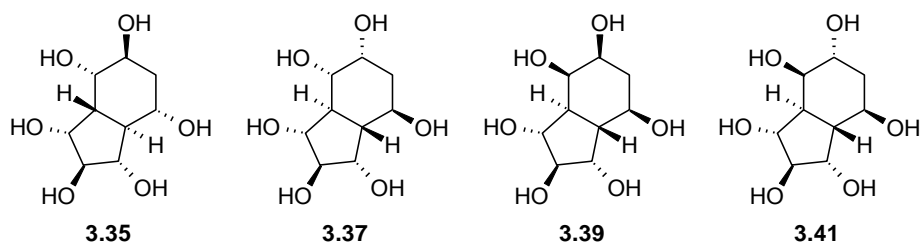
3.4. PODSUMOWANIE

W trakcie moich badań wykorzystałam opracowaną w zespole Jarosza metodologię otrzymywania dienoaldehydu **3.11** z allilocynowej pochodnej glukozy.

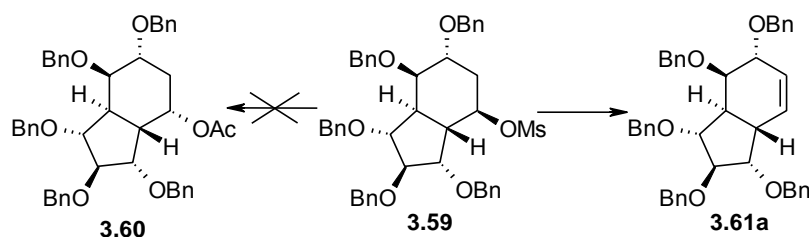
Opracowałam metodologię otrzymywania polihydroksylowych szkieletów bicyklo [4.3.0]nonenu zawierających grupę karbonylową. Pozwoliło to na wstawienie funkcji hydroksylowej w pozycję C-5 poprzez reakcję Baeyera-Villigera.

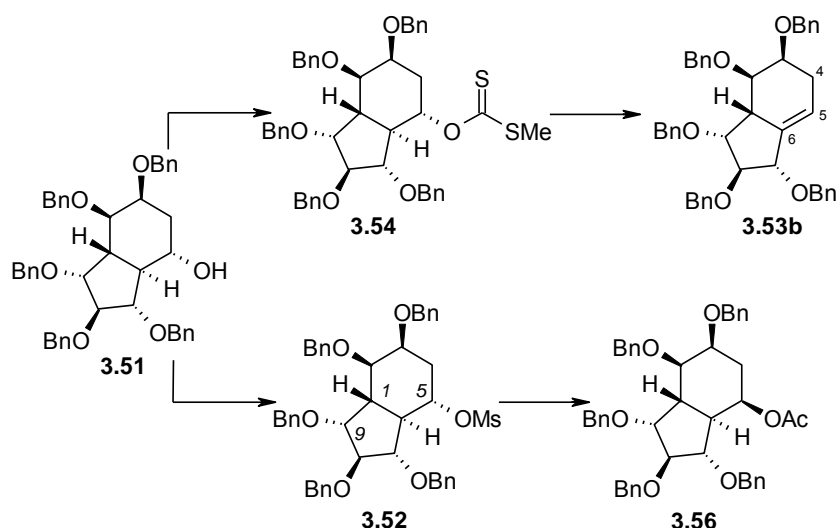


Wykorzystując to przekształcenie otrzymałam diastereoizomery zawierające sześć funkcji hydroksylowych. Związki te poddałam całkowitej deprotekcji i trzy z nich (**3.35**, **3.37** i **3.39**) przekazałam do Państwowego Zakładu Higieny w celu przebadania ich jako inhibitory wybranych glikozydaz.

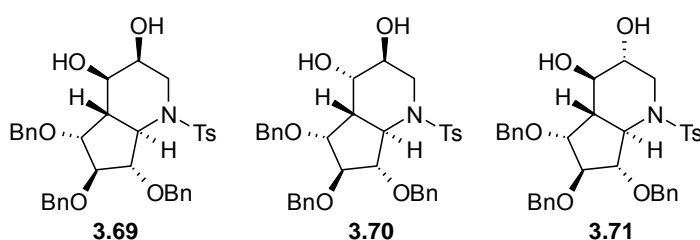


Dla dwóch wybranych związków (**3.60** i **3.51**) przebadalam możliwość inwersji konfiguracji na atomie węgla C-5 oraz eliminacji do wiązania podwójnego.

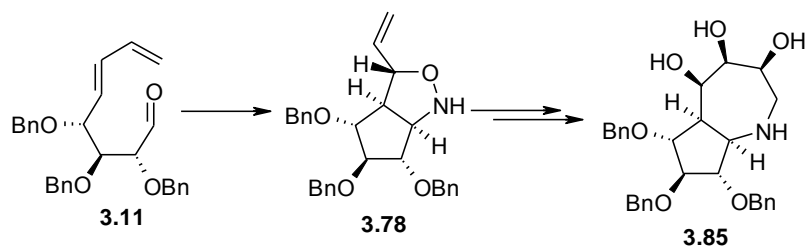




Otrzymałam polihydroksylowe bicykliczne pochodne bicyklo[4.3.0]nonanu zawierające atom azotu w pierścieniu sześcioczłonowym.



Dzienoaldehyd **3.11** przekształciłam również w polihydroksylową pochodną bicyklo [5.3.0]dekanu zawierającą atom azotu w pierścieniu siedmioczłonowym.



Trzy wybrane azabicykliczne pochodne (**3.69**, **3.70** i **3.85**) poddałam całkowitej deprotekcji. Zostały one przebadane w Państwowym Zakładzie Higieny jako inhibitory glikozydaz.

Niestety wszystkie przebadane związki nie wykazały znaczących właściwości biologicznych.

4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

4.1. UWAGI OGÓLNE

Widma NMR zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometrów Bruker AM-500 (500Hz) lub Varian AM-600 (600Hz). Rozpuszczalnikiem w których rejestrowane były widma był CDCl_3 (chyba że podano inaczej). Przesunięcia chemiczne sygnałów wyrażono w skali δ [ppm] w stosunku do tetrametylosilanu TMS (Me_4Si) jako wzorca wewnętrznego. Wartość stałych sprzężenia J podano w Hercach. Przypisania sygnałów atomów dokonano na podstawie widm korelacyjnych ^1H - ^1H i ^1H - ^{13}C oraz technik NOE, NOESY i DEPT 135°. W opisach ^1H -NMR i ^{13}C -NMR zwykle pominięto sygnały pochodzące od grup benzytowych zabezpieczających grupy hydroksylowe.

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

Wartość skręcalności właściwych oznaczono przy pomocy polarymetru Jasco P 1020 w kuwecie 100 mm lub 50 mm dla stężeń 1 g / 100 cm^3 w CHCl_3 dla linii D lampy sodowej w temperaturze pokojowej.

Analizę elementarną wykonano w Laboratorium Mikroanalitycznym Instytutu Chemii Organicznej PAN w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240.

Dla celów chromatograficznych stosowano żel krzemionkowy Kieselgel 60 firmy Merck o wielkości ziaren w przedziale 0,063-0,200 mm lub 0,040-0,063 mm. Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonano przy pomocy gotowych płyt z żelem 60 F254 firmy Merck naniesionym na folię aluminiową. Jako wywoływacza używano roztworu składającego się z 10 g siarczanu ceru i 20 g kwasu molibdenowego rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego (150 cm^3 stężonego H_2SO_4 w 800 cm^3 wody). Jako eluentów najczęściej stosowano mieszaniny heksanu i octanu etylu. Rozpuszczalniki te, dostępne w handlu w formie czystej, były przed użyciem oczyszczane przez destylację.

Do oczyszczania związków rozpuszczalnych w wodzie z zasadowych pozostałości nieorganicznych używałam żywicy Dowex 50 WX 8 (200 – 300 mesh). Żywicę przez

użyciem przemywano wodą, metanolem, 2M wodnym roztworem HCl, a następnie jeszcze raz wodą, aż do odczynu obojętnego.

Bezwodny tetrahydrofuran i chlorek metylenu destylowano bezpośrednio przed użyciem, odpowiednio z nadpotasem i wodorkiem wapnia. Eter dietylowy, benzen i toluen suszono i przechowywano nad sodem. Pirydynę osuszano nad KOH. Dimetyloformamid suszono przez destylację z nadpotasem i wodorkiem wapnia i przechowywano nad sitami molekularnymi A-4. Pozostałe, dostępne handlowo odczynniki używano bez oczyszczenia. Do suszenia wszystkich roztworów stosowano bezwodny siarczan magnezu lub siarczan sodu. Jako gazu obojętnego używano argonu. Brak podanej temperatury topnienia przy charakterystyce związku oznacza, że występuje on w postaci oleju, syropu lub szkła.

4.2. PRZEPISY OGÓLNE

Cis-dihydroksylacja wiązania podwójnego (procedura A)

Odpowiedni substrat z wiązaniem podwójnym (1 mmol), *N*-tlenek-*N*-metylomorfoliny (0.16 g, 1.2 mmola), OsO₄ (0,1 ml 1% roztworu w alkoholu *tetr*-butylowym) w THF (10 ml), alkoholu *tetr*-butylowym (1 ml), z dodatkiem wody (0,1 ml) mieszano w temperaturze pokojowej aż (na podstawie analizy TLC) stwierdzono zanik substratu i powstanie nowego (nowych) bardziej polarnych produktów (czas reakcji około 24 godzin). Dodano metanol (5 ml) i nasycony roztwór siarczynu sodu (10 ml) i mieszano przez kolejne 0,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit, dodano wodę (20 ml) i ekstrahowano octanem etylu (2 x 50 ml). Połączone fazy organiczne przemyto jeden raz wodą i jeden raz solanką. Osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt (produkty) reakcji oczyszczano poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym.

Trans-dihydroksylacja wiązania podwójnego (procedura B)

Do roztworu odpowiedniego substratu zawierającego wiązanie podwójne (1 mmol) w kwasie mrówkowym (15 ml) dodano 30% roztwór nadtlenku wodoru (0,3 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej, aż na podstawie analizy TLC stwierdzono zanik substratu i pojawienie się bardziej polarnych produktów (czas reakcji około 30 minut). Oddestylowano kwas mrówkowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w metanolu (20 ml) i dodano 10% wodny roztwór wodorotlenku sodu (5 ml). Reakcję

kontrolowano za pomocą analizy TLC, aż do momentu powstania na płytce jednego lub dwóch najbardziej polarnych produktów. Dodano wodę i chlorek metylenu. Fazę wodną ekstrahowano dwa razy chlorkiem metylenu. Połączone fazy organiczne przemyto wodnym roztworem NaCl i osuszono. Odparowano rozpuszczalnik i surowy produkt (produkty) reakcji oczyszczano poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym.

Utlenianie Baeyera-Villigera (procedura C)

Odpowiedni ketonu (1 mmol), Na₂HPO₄ (213 mg, 1,5 mmol), kwas *m*-chloronadbenzoesowy w postaci 55% roztworu (466 mg, 1,5 mmol) w chlorku metylenu (30 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 7 dni (w analizie TLC obserwowano pojawienie się mniej polarnego produktu). Dodano wodę i chlorek metylenu. Fazę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu (30 ml). Połączone fazy organiczne przemyto wodą i osuszono. Odparowano rozpuszczalnik i surowy produkt oczyszczano poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym.

Hydroliza octanu (procedura D)

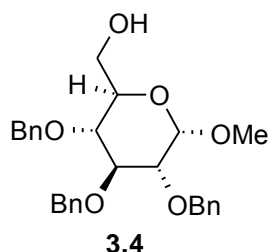
Do odpowiedniego octanu (1 mmol) w metanolu (20 ml) dodano 5 ml 10% wodnego roztworu NaOH. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej do całkowitego zaniku substratu na płytce TLC (obserwowano pojawienie się znacznie bardziej polarnego produktu). Dodano wodę i chlorek metylenu. Fazę wodną ekstrahowano trzy razy chlorkiem metylenu. Połączone fazy organiczne przemyto wodnym roztworem NaCl i osuszono. Odparowano rozpuszczalnik i surowy produkt oczyszczano poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym.

Debenzylowanie (procedura E)

Do odpowiedniego eteru benzyłowego (1 mmol) rozpuszczonego w etanolu (10 ml) dodano 10% Pd/C (ok. 300 mg). Całość umieszczono w autoklawie w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 20 atmosfer. Po 3 godzinach mieszaninę poreakcyjną przesączono przez Celit i odparowano rozpuszczalnik.

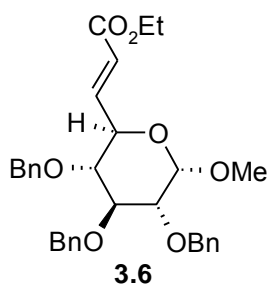
4.3. OTRZYMYWANIE SUBSTRATU

*2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glukopiranozyd metylowy (3.4)*⁶¹



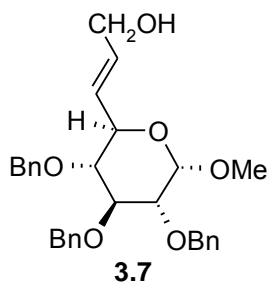
Mieszaninę α -D-glukopiranozydu metylowego **3.1** (70,0 g, 0,36 mola), trifenylochlorometanu (110,5 g, 0,40 mol), katalitycznej ilości DMAP (100 mg) w 300 ml pirydyny ogrzewałam w temperaturze 55 - 60 °C przez 24 godziny. Przebieg reakcji kontrolowałam poprzez analizę TLC (eluent: AcOEt). Po całkowitym zaniku substratu (powstawał mniej polarny produkt) odparowałam pirydynę i do pozostałości dodałam octan etylu (500 ml) i wodę (500 ml). Po rozpuszczeniu oleju rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 200 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i zatężyłam do objętości około 250 ml. Do mieszaniny dodałam heksan (400 ml) co spowodowało wytrącenie się osadu. Powstały osad odsączyłam i wysuszyłam a następnie rozpuściłam w dimetyloformamidzie (600 ml) i dodałam porcjami NaH (44,71 g, 1,10 mola) oraz katalityczną ilość imidazolu. Po 30 minutach schłodziłam mieszaninę do 0 °C i powoli wkropiłam bromek benzylu (138,5 ml, 1,66 mola). Po 15 minutach odstawiłam chłodzenie. Całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez 3 godziny (reakcję monitorowałam za pomocą analizy TLC – H/AcOEt=4/1 – powstawał dużo mniej polarny produkt). Po całkowitym przereagowaniu powoli dodałam metanol (20 ml) w celu rozłożenia nieprzereagowanego wodoru sodu. Dodałam wodę (700 ml) i Et₂O (500 ml) a następnie rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam Et₂O (3 x 300 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość **3.3** rozpuściłam w metanolu i powoli dodałam roztwór kwasu siarkowego w metanolu (37 ml H₂SO₄ w 50 ml MeOH). Mieszałam przez 5 godzin (reakcję monitorowano za pomocą analizy TLC – heksan/octan etylu = 4/1). Po całkowitym zaniku substratu (powstawał bardziej polarny produkt) dodałam nasycony wodny roztwór węgla potasu do uzyskania odczynu obojętnego. Dodałam 300 ml wody oraz 500 ml octanu etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 150 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam jeden raz wodą i jeden raz wodnym roztworem NaCl. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Produkt **3.4** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (heksan/octan etylu od 5:1 do 2:1). Sumaryczna wydajność kolejnych trzech etapów wyniosła 49,3% (66,2 g).

Ester metylowy kwasu uronowego 2,3,4-tri-O-benzyl-5,6-dideoksy- α -D-gluko-okt-6(E)-enopiranozydu metylowego (3.6)⁶¹



Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie umieściłam 250 ml bezw. chlorku metylenu i schłodziłam w łaźni aceton - suchy lód (-78°C). Mieszając wkropiłam chlorek oksalilu (22,3 ml 0,256 mola) a następnie powoli dimetylosulfotlenek (72,8 ml 1,028 mola) rozpuszczony w 50 ml bezw. chlorku metylenu. Zaobserwowałam obfite wydzielanie gazu. Odczekałam 20 min. i wkropiłam substrat **3.4** (35,0 g, 0,075 mola) rozpuszczony w 50 ml toluenu. Po upływie 30 min. wkropiłam trietyloaminę (71,6 mL 0,510 mola). Po kolejnych 15 min. odstawiam łaźnię chłodzącą i poczekałam do osiągnięcia przez mieszaninę temperatury pokojowej. Następnie dodałam powoli wodę (50 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką i osuszyłam. Odparowałam rozpuszczalnik i surowy produkt **3.5** rozpuściłam w 300 ml toluenu. Mieszając dodałam (metoksykarbonylo-metyleno)trifenylfosforan (30,50 g 0,091 mola). Kolbę zaopatrzyłam w rurkę z bezw. CaCl₂ i mieszałam przez 24 h. Po tym czasie wykonałam analizę TLC (H:AcOEt=3:1) i stwierdziłam zanik substratu i powstanie mniej polarnego produktu widocznego w świetle UV. Dodałam do mieszaniny wodę (50 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 2 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Produkt **3.6** oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (H:AcOEt od 10:1 do 7:1). Wydajność powyższych dwóch etapów wyniosła 87% (34,1 g)

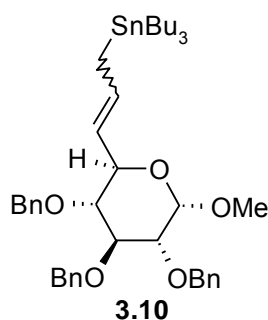
2,3,4-Tri-O-benzyl-6,7-di-deoksy- α -D-gluko-okt-6(E)-eno-piranozyd metylowy (3.7)⁶¹



Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze -23 °C. W kolbie rozpuściłam α,β -nienasycony ester **3.6** (36,7 g 65,8 mmola) w 200 ml bezw. chlorku metylenu. Następnie wkropiłam DIBAL-H w postaci 1M roztworu w heksanie (133,4 mL 131,6 mmola). Reakcję monitorowałam za pomocą analizy TLC (H:AcOEt=2:1). Po 20 h stwierdziłam prawie całkowity zanik substratu. Ostrożnie dodałam wodę (50 ml), octan etylu (100 ml) i 2% roztwór kwasu siarkowego (50 ml) a następnie rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam 100 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne przemyłam 2 x wodą i 1 x solanką. Wysuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Alkohol **3.7** oczyściłam na

kolumnie chromatograficznej (H:AcOEt od 5:1 do 2:1). Otrzymałam produkt z 69% wydajnością (21,8 g).

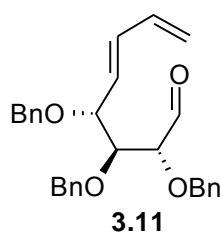
2,3,4-Tri-O-benzyl-6,7,8-trideoksy-8-(tri-n-butylo)cyno- α -D-gluko-okt-6(E)-enopiranozyd metylowy (3.10)⁶¹



Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. Alkohol **3.7** (21,85 g, 44,6 mmola) rozpuściłam w 200 mL bezw. THF i mieszając dodałam NaH w postaci 60% roztworu w oleju (2,70 g, 67,5 mmola) oraz imidazol (ilość katalityczna). Po 30 min. dodałam CS₂ (3,3 ml, 55,0 mmola). Po kolejnych 30 min. dodałam MeI (3,4 ml, 55,0 mmol) i mieszałam aż do zaniku substratu (1h), co monitorowałam za pomocą analizy TLC (H:AcOEt=3:1).

Następnie powoli dodałam wodę (100 ml) i Et₂O (100 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam Et₂O (2 x 50 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 2 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy ksantogean **3.8** rozpuściłam w 200 ml toluenu. Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Reakcję monitorowałam za pomocą analizy TLC. Po 2,5 h stwierdziłam zanik substratu i pojawienie się dwóch mniej polarnych produktów **3.9** (dwa izomery). Do mieszaniny reakcyjnej dodałam azobisisobutyronitryl (AIBN) (ilość katalityczna) i wkropiłam wodorek tributyllocyny (18,3 ml, 66,9 mmola). Całość ogrzewałam w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Roztwór z jasnożółtego zmienił barwę na ciemnobrązową i wytrącił się osad. Stosując analizę TLC (H:AcOEt=5:1) stwierdziłam zanik obu substratów. Mieszaninę schłodziłam do temperatury pokojowej i odparowałam rozpuszczalnik. Produkt **3.10** oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (H:Et₂O od 200:1 do 20:1). Wydajność w przeliczeniu na α,β -nienasycony alkohol **3.7** wyniosła 67% (21,8 g).

Aldehyd 2(R),3(S),4(R)-tribenzyloksi-okta-5(E),7-dienowy (3.11)⁶¹



Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie rozpuściłam allilocynową pochodną **3.10** (5,23 g, 6,9 mmol) w 100 ml bezw. chlorku metylenu. Mieszając dodałam ZnCl₂·Et₂O w postaci 2,2M roztworu w DCM (6,3 ml, 13,5 mmola). Reakcję kontrolowałam za pomocą analizy TLC i po 40 min. stwierdziłam zanik substratu

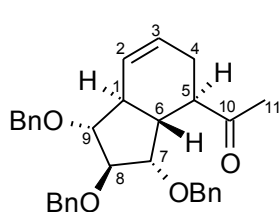
i pojawienie się nowego bardziej polarnego produktu. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczyłam wodą (50 mL) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Produkt **3.11** oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (H:AcOEt = 12/1). Wydajność wynosiła 96% (2,9 g).

4.4. SYNTEZY WŁASNE

Otrzymywanie pochodnych bicyklo[4.3.0]nonenu

Mieszaninę aldehydu **3.11** (4,1g 9,25 mmola), fosfonianu **3.18** (2,0 g, 10,2 mmola), K₂CO₃ (3,8 g, 27,8 mmola), eteru koronowego 18-crown-6 (ilość katalityczna) w 100 ml toluenu mieszałam w temperaturze pokojowej. Reakcję kontrolowałam za pomocą analizy TLC (H:AcOEt=3:1) i po 24 godzinach stwierdziłam zanik substratu i pojawienie się dwóch bardziej polarnych produktów (**3.20** i **3.21**). Do mieszaniny dodałam wodę (25 ml), octan etylu (25 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam 25 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Następnie osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Związek **3.21** krystalizowałam z metanolu. Pozostałość po krystalizacji oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 12/1). Otrzymałam dwa diastereoizomery w stosunku 1:1 z 86% wydajnością (3,82 g): 1,87 g (**3.20**) i 1,95 g (**3.21**)

1(R),5(S),6(S),7(S),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzylloksy-5-metylokarbonylbicyklo[4,3,0]non-2-en (3.20)



3.20

$$[\alpha]_D = +43.8$$

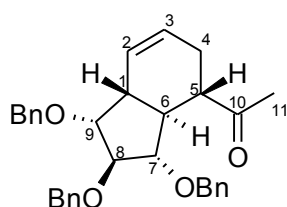
¹H-NMR (500 MHz) δ : 5.97 (dd, $J_1 = 1.44$, $J_2 = 9.81$, 1H, H-2), 5.62 (m, 1H, H-3), 4.63 (m, 4H, 4 x OCH₂Ph), 4.50 (d, $J = 11.5$, 1H, OCH₂Ph), 4.34 (d, $J = 11.5$, 1H, OCH₂Ph), 3.96 (m, 2H, H-7 i H-8), 3.64 (dd, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 10.5$, 1H, H-9), 3.12 (dt, $J_d = 6.3$, $J_t = 11.2$, 1H, H-5), 2.73 (m, 1H, H-1), 2.42 (m, 1H, H-4a), 2.12 (s, 3H, H-11), 2.06 (m, 1H, H-4b), 1.98 (m, 1H, H-6);

¹³C-NMR (125 MHz) δ : 211.0 (C-10), 128.2 (C-2), 126.2 (C-3), 89.9, 81.2 (C-7 i C-8), 88.6 (C-9), 72.3, 71.7, 70.8 (3 x OCH₂Ph), 46.9 (C-5), 43.5 (C-6), 43.3 (C-1), 29.6 (C-4), 29.2 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₃₂H₃₄O₄Na (M+Na⁺) = 505.2349], otrzymano 505.2343;

Anal. dla C₃₂H₃₄O₄: obl.: C: 79.64, H: 7.10; ozn.: C: 79.43, H: 7.05;

1(S),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzylloksy-5-metylokarbonylobicyklo[4,3,0]non-2-en (3.21)



3.21

$[\alpha]_D = +13.6$

¹H-NMR (500 MHz) δ : 5.85 (m, 1H, H-2), 5.75 (m, 1H, H-3), 4.32-4.70 (m, 6H, 6 x OCH₂Ph), 3.93 (d, 1H, $J = 3.3$, H-8), 3.82 (m, 1H, H-9), 3.70 (dd, 1H, $J_1 = 3.3$, $J_2 = 9.7$, 1H, H-7), 2.75 (m, 1H, H-5), 2.64 (m, 1H, H-6), 2.47 i 2.31 (2 x m, 2H, H-4), 2.40

(m, 1H, H-1), 2.12 (s, 3H, H-11);

¹³C-NMR (125 MHz) δ : 211.2 (C-10), 127.6 (C-3), 125.8 (C-2), 89.4 (C-8), 88.5 (C-7), 80.7 (C-9), 72.2, 71.8, 71.0 (3 x OCH₂Ph), 53.7 (C-5), 44.5 (C-6), 43.5 (C-1), 28.5 (C-4), 27.6 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczone [C₃₂H₃₄O₄Na (M+Na⁺) = 505.2349], otrzymano 505.2339;

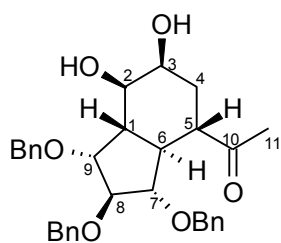
Anal. dla C₃₂H₃₄O₄: obl.: C: 79.64, H: 7.10; ozn.: C: 79.36, H: 7.22;

T_{top}=127 °C

Cis-dihydroksylacja pochodnej bicyklo[4.3.0]nonenu 3.21

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury A*, wychodząc ze związku **3.21** (1.36 g, 2,8 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 1/1). Wydajność czystego związku **3.22** wynosi 88% (1.27 g).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.22)



3.22

¹H-NMR (600 MHz) δ : 4.70 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH₂Ph), 4.51 m, 2H, 2 x OCH₂Ph), 4.45 d, $J = 11.6$, 1H, OCH₂Ph), 4.39 (m, 2H, 2 x OCH₂Ph), 4.07 (m, 1H, H-3), 3.95 (dd, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 10.6$, 1H, H-2), 3.87 (m, 2H, H-8 i H-9), 3.74 (m, 1H, H-7), 2.71 (\approx dt, $J_d = 3.6$, $J_t = 12.2$, 1H, H-5), 2.19 (m, 1H, H-6), 2.06 (s, 3H, H-11), 2.01 (m, 1H, H-1), 1.94 (\approx dt, $J_d = 3.6$, $J_t = 14.2$, 1H, H-4a), 1.62

(ddd, $J_1 = 14.2$, $J_2 = 12.2$, $J_3 = 2.4$, 1H, H-4b);

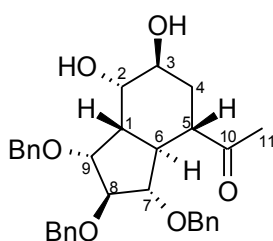
¹³C-NMR (150 MHz) δ : 211.2 (C-10), 89.6 (C-7), 88.2 i 79.2 (C-8 i C-9), 71.8, 71.7, 71.0 (3 x OCH₂Ph), 69.6 (C-2), 69.3 (C-3), 49.2 (C-5), 45.9 (C-6), 44.2 (C-1), 33.8 (C-4), 29.1 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$C_{32}H_{36}O_6Na$ ($M+Na^+$) = 539.2404], otrzymano 539.2388;

Trans-dihydroksylacja pochodnej bicyklo[4.3.0]nonenu 3.21

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury B*, wychodząc ze związku **3.21** (1 g, 2 mmol). Powstały dwa diastereoizomery **3.23** i **3.24** w stosunku 1.2:1. Związki oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (3% MeOH/DCM). Wydajność wynosi 88% (804 mg): 436 mg (**3.23**) i 368 mg (**3.24**).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.23)



3.23

$[\alpha]_D = +32.9$

1H -NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.52 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.43 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.32 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.20 (m, 2H, H-2 i OCH_2Ph), 3.91 (m, 1H, H-3), 3.83 (m, 2H, H-8 i H-9), 3.78 (dd, $J = 9.32$, $J = 3.80$, 1H, H-7), 2.94 (m, 1H, H-6), 2.81 (m, 1H, H-5), 2.19 (m, 2H, H-1 i H-4a), 1.97 (s, 3H, H-11), 1.45

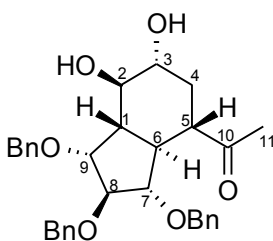
(m, 1H, H-4b);

^{13}C -NMR (150 MHz, C_6D_6) δ : 209.8 (C-10), 90.4 (C-7), 88.5 i 88.2 (C-8 i C-9), 72.5, 71.6, 70.9 (3 x OCH_2Ph), 71.0 (C-2), 69.3 (C-3), 52.2 (C-5), 41.6 (C-1), 40.9 (C-6), 30.6 (C-4), 27.3 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$C_{32}H_{36}O_6Na$ ($M+Na^+$) = 539.2404], otrzymano 539.2404;

Anal. dla $C_{32}H_{36}O_6$: obl.: C: 74.40, H: 7.02; ozn.: C: 74.34, H: 7.17;

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksy-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.24)



3.24

$[\alpha]_D = +14.8$

1H -NMR (600 MHz) δ : 4.69 (d, $J = 12$, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 12$, 1H, OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.24 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.36 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 3.89 (m, 2H, H-8 i H-9), 3.75 (~t, $J = 9.5$, 1H, H-2), 3.65 (m, 1H, H-7), 3.47 (m, 1H, H-3), 2.33 (m, 2H, H-5 i H-6), 2.06 (s, 3H, H-11), 1.96 (m,

1H, H-4a), 1.63 (m, 2H, H-1 i H-4b);

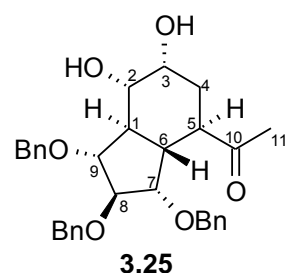
^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 209.9 (C-10), 89.1 (C-7), 89.0 i 78.6 (C-8 i C-9), 74.8 (C-3), 73.0 (C-2), 72.1, 71.7, 71.3 (3 x OCH_2Ph), 53.7 i 46.1 (C-5 i C-6), 48.8 (C-1), 35.2 (C-4), 27.8 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 539.2404], otrzymano 539.2408;

Cis-dihydroksylacja pochodnej bicyklo[4.3.0]nonenu 3.20

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury A*, wychodząc ze związku **3.20** (0,85 g, 1,7 mmol). Powstały dwa diastereoizomery **3.25** i **3.26** w stosunku 1:1.3. Związki oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (2% *i*PrOH/DCM). Wydajność wynosi 96% (847 mg): 365 mg (**3.25**) i 482 mg (**3.26**).

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksy bicyklo[4.3.0]nonan (3.25)



$[\alpha]_{\text{D}} = -29.5$

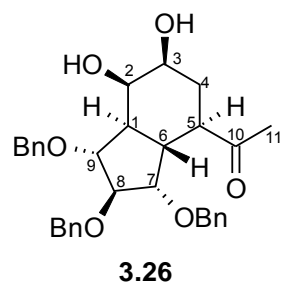
^1H -NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.61 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.18 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.07 (d, $J = 5.0$, 1H, H-9), 3.94 (d, $J = 4.1$, 1H, H-8), 3.86 (d, $J = 4.1$, 1H, H-7), 3.84 (m, 1H, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 3.24 (m, 1H, H-2), 2.61 (m, 1H, H-1), 2.04 (dt, $J = 13.9$, $J = 3.5$, 1H, H-4a), 1.87 (ddd, $J = 5.0$, $J = 10.8$, $J = 13.6$, 1H, H-6), 1.75 (s, 3H, H-11), 0.96 (m, 1H, H-4b);

^{13}C -NMR (150 MHz, C_6D_6) δ : 209.8 (C-10), 90.1 (C-7), 89.7 (C-8), 81.7 (C-9), 76.4 (C-2), 72.2, 71.8, 71.2 (3 x OCH_2Ph), 68.5 (C-3), 43.8 (C-5), 43.2 (C-1, C-6), 33.4 (C-4), 28.4 (C-11)

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 539.2404], otrzymano 539.2400;

Anal. dla $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6$: obl.: C: 74.40, H: 7.02; ozn.: C: 74.43, H: 7.17;

1(R),2(R),3(S),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksy bicyklo[4.3.0]nonan (3.26)



$T_{\text{top}} = 118\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}} = -15.6$

^1H -NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.63 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.39 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.29 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.25 (m, 1H, H-9), 4.08 (d, $J = 11.4$, 1H,

OCH₂Ph), 4.01 (m, 3H, H-2, H-7 i H-8), 3.23 (m, 1H, H-3), 2.57 (dt, $J_d = 4.3$, $J_t = 11.3$, 1H, H-5), 2.50 (m, 1H, H-6), 2.09 (m, 1H, H-1), 1.71 (s, 3H, H-11), 1.48 (m, 2H, H-4);
¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ: 208.5 (C-10), 89.7 i 81.5 (C-7 i C-8), 84.8 (C-9), 72.6, 71.7, 71.1 (3 x OCH₂Ph), 72.0 (C-3), 68.4 (C-2), 48.1 (C-1), 47.6 (C-5), 38.2 (C-6), 31.2 (C-4), 28.1 (C-11);

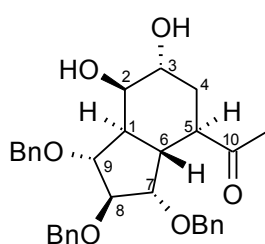
HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₃₂H₃₆O₆Na (M+Na⁺) = 539.2404], otrzymano 539.2420;

Anal. dla C₃₂H₃₆O₆: obl.: C: 74.40, H: 7.02; ozn.: C: 74.31, H: 7.04;

Trans-dihydroksylacja pochodniej bicyklo[4.3.0]nonenu 3.20

Reakcję prowadziłam wg **ogólnej procedury B**, wychodząc ze związku **3.20** (750 g, 1,5 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 1/1). Wydajność czystego związku **3.27** wynosi 90% (699 mg).

1(R),2(R),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-5-metylokarbonylo-2,3-dihydroksy bicyklo[4.3.0]nonan (3.27)



3.27

$[\alpha]_D = -2.3$

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 4.63 (q, $J = 11.9$, 2H, 2 x OCH₂Ph), 4.42 (m, 2H, 2 x OCH₂Ph), 3.86 (m, 1H, H-2), 4.28 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH₂Ph), 4.24 (dd, $J = 3.9$, $J = 10.0$, 1H, H-9), 4.14 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH₂Ph), 4.06 (d, $J = 5.2$, 1H, H-7), 4.02 (d, $J = 3.9$, 1H, H-8), 3.68 (s, 1H, H-3), 3.26 (m, 1H, H-5), 2.69 (m, 1H, H-

1), 2.47 (m, 1H, H-6), 1.78 (s, 3H, H-11), 1.66 (m, 2H, H-4)

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ: 210.8 (C-10), 89.4 (C-8), 85.3 (C-9), 81.9 (C-7), 72.5, 71.8, 71.1 (3 x OCH₂Ph), 70.3 (C-3), 68.6 (C-2), 44.9 (C-5), 43.7 (C-1), 38.6 (C-6), 30.6 (C-4), 28.3 (C-11);

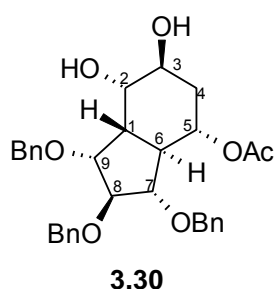
HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₃₂H₃₆O₆Na (M+Na⁺) = 539.2404], otrzymano 539.2393;

Anal. dla C₃₂H₃₆O₆: obl.: C: 74.40, H: 7.02; ozn.: C: 74.25, H: 6.96;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.23

Reakcję prowadziłam wg **ogólnej procedury C**, wychodząc ze związku **3.23** (435 g, 0,83 mmol). Produkt oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 10/9). Wydajność czystego związku **3.30** wynosi 28% (115 mg).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-O-acetylhydroksy-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.30)



$[\alpha]_D = +23.2$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.54 (m, 1H, H-5), 4.30 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.20 (m, 2H, H-7 i OCH_2Ph), 4.12 (m, 1H, H-2), 4.03 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 3.94 (m, 1H, H-3), 3.86 (d, $J = 3.1$, 1H, H-8), 3.8 (d, $J = 4.9$, 1H, H-9), 3.94 (m, 1H, H-6), 2.35 (ddd, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 4.9$, $J_3 = 14.1$), 2.24 (m, 1H, H-4a), 1.87 (m, 1H, H-

4b), 1.68 (s, 3H, H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 170.4 (C-10), 90.7 (C-7), 88.6 (C-8), 84.8 (C-9), 72.7 (C-5), 72.4, 71.6, 70.7 (3 x OCH_2Ph), 70.9 (C-3), 70.6 (C-2), 44.0 (C-6), 41.4 (C-1), 34.2 (C-4), 21.09 (C-11);

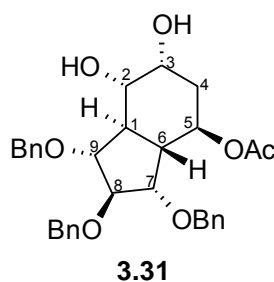
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 555.2359], otrzymano 555.2344;

Anal. dla $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7$: obl.: C: 72.16, H: 6.81; ozn.: C: 71.94, H: 6.91;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.25

Reakcję prowadziłam wg **ogólnej procedury C**, wychodząc ze związku **3.25** (103 g, 0,19 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 10/9). Wydajność czystego związku **3.31** wynosi 24% (26 mg).

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-O-acetylhydroksy-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.31)



$[\alpha]_D = -46.9$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 5.39 (dt, $J_d = 4.7$, $J_t = 10.8$, 1H, H-5), 4.37-4.59 (m, 6H, 6 x OCH_2Ph), 4.01 (m, 1H, H-2), 3.88 (m, 2H, H-7 i H-8), 3.75 (d, $J = 4.4$, 1H, H-9), 3.60 (m, 1H, H-3), 2.55 (m, 2H, H-1 i H-4a), 1.94 (s, 3H, H-11), 1.27 (m, 1H, H-4b);

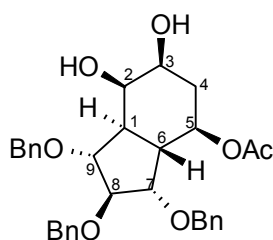
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 169.9 (C-10), 90.2, 88.1 (C-7 i C-8), 78.4 (C-9), 76.0 (C-3), 72.1, 71.8, 70.9 (3 x OCH_2Ph), 69.5 (C-2), 67.2 (C-5), 45.9 (C-6), 42.5 (C-1), 35.3 (C-4), 21.2 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 555.2359], otrzymano 555.2364;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.26

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury C*, wychodząc ze związku **3.26** (462 mg, 0,86 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 3/2). Wydajność czystego związku **3.32** wynosi 34% (162 mg).

1(R),2(R),3(S),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-O-acetylhydroksy-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.32)



3.32

$[\alpha]_D = -51.3$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 5.01 (dt, $J_d = 4.5$, $J_t = 10.9$, 1H, H-5), 4.52-4.61 (m, 4H, 4 x OCH_2Ph), 4.46 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.36 (d, $J = 12.2$, 1H, OCH_2Ph), 4.03 (m, 2H, H-2 i H-7), 3.90 (d, $J = 3.4$, 1H, H-8), 3.73 (d, $J = 4.3$, 1H, H-9), 3.68 (m, 1H, H-3), 2.16 (m, 2H, H-4a i H-6), 2.09 (m, 1H, H-1), 1.92 (s, 3H, H-11),

1.58 (q, $J = 11.5$, 1H, H-4b);

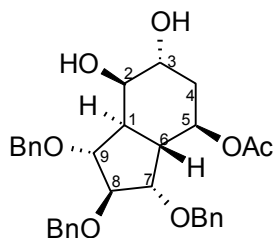
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 170.3 (C-10), 88.5 (C-8), 84.1 (C-7), 78.1 (C-9), 72.2, 71.5, 70.5 (3 x OCH_2Ph), 70.3 (C-3), 67.9 (C-5), 67.4 (C-2), 45.6 (C-1), 40.8 (C-6), 33.6 (C-4), 21.2 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 555.2359], otrzymano 555.2355;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.27

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury C*, wychodząc ze związku **3.27** (110 mg, 0,21 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (DCM/*i*PrOH = 25/1). Wydajność czystego związku **3.33** wynosi 28% (32 mg).

1(R),2(R),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-acetylhydroksy-2,3-dihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.33)



3.33

$[\alpha]_D = -32.3$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.77 (dt, $J_d = 4.5$, $J_t = 11.2$, 1H, H-5), 4.68 (s, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 12.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.42 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.39 (dd, $J_d = 3.3$, $J_t = 9.7$, 1H, C-9), 4.34 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.28 (d, $J = 12.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.08 (d, $J = 3.3$, 1H, H-8), 4.03 (s, 1H, H-2), 3.95 (d, $J =$

4.5, 1H, H-7), 3.90 (m, 1H, H-3), 3.00 (m, 1H, H-1), 2.46 (m, 1H, H-6), 2.36 (m, 1H, H-4a), 1.85 (m, 1H, H-4b), 1.64 (s, 3H, H-11);

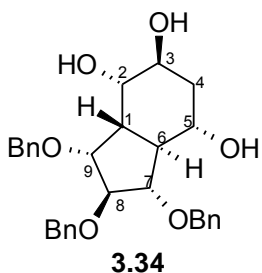
^{13}C -NMR (150 MHz, C_6D_6) δ : 170.5 (C-10), 88.9 (C-8), 85.5 (C-9), 79.3 (C-7), 72.3, 71.6, 70.5 (3 x OCH_2Ph), 72.1 (C-3), 68.9 (C-5), 68.0 (C-2), 44.0 (C-1), 42.1 (C-6), 33.3 (C-4), 21.1 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 555.2359], otrzymano 555.2354;

Hydroliza octanu 3.30

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.30** (110 mg, 0,21 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (DCM/MeOH = 30/1). Wydajność czystego związku **3.34** wynosi 91% (92 mg).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-2,3,5-trihydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.34)



$[\alpha]_{\text{D}} = +19.9$

^1H -NMR (600 MHz) δ : 4.48-4.74 (m, 6H, 6 x OCH_2Ph), 4.08 (d, $J = 5.1$, 1H, H-7), 4.05 (m, 1H, H-2), 4.01 (m, 1H, H-3), 3.93 (d, $J = 3.6$, 1H, H-8), 3.87 (m, 2H, H-5 i H-9), 2.44 (m, 1H, H-6), 2.08 (ddd, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 4.9$, $J_3 = 14.0$, 1H, H-1), 1.95 (m, 1H, H-4a),

1.82 (m, 1H, H-4b);

^{13}C -NMR (150 MHz) δ : 90.2 (C-9), 88.4 (C-8), 84.7 (C-8), 72.1, 71.9, 70.9 (3 x OCH_2Ph), 71.1 (C-3 i C-5), 70.3 (C-2), 44.9 (C-6), 40.3 (C-1), 36.2 (C-4);

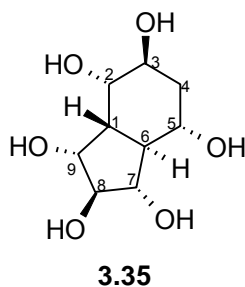
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 513.2253], otrzymano 513.2250;

Anal. dla $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$: obl.: C: 73.45, H: 6.99; ozn.: C: 73.18, H: 6.99;

Debenzylowanie związku 3.34

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury E*, wychodząc ze związku **3.34** (69 mg, 0,20 mmol). Wydajność czystego związku **3.35** wynosi 95% (30 mg).

1(S),2(S),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,5,7,8,9-heksahydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.35)



$[\alpha]_D = +14.8$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 3.66-3.99 (m, 6H, H-2, H-3, H-5, H-7, H-8, H-9), 2.01 (m, 1H, H-1), 1.83 (m, 2H, H-6 i H-4a), 1.58 (m, 1H, H-4b);

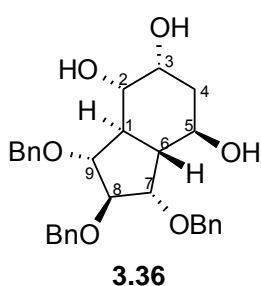
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 86.5, 82.6, 78.5, 70.9, 70.7, 70.1 (C-6, C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 46.2 (C-1), 40.2 (C-6), 36.0 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+) = 243.0845]$, otrzymano 243.0843;

Hydroliza octanu 3.31

Reakcję prowadziłam wg **ogólnej procedury D**, wychodząc ze związku **3.31** (107 mg, 0,21 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (DCM/MeOH=20/1). Wydajność czystego związku **3.36** wynosi 90% (87 mg).

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-2,3,5-trihydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.36)



$[\alpha]_D = -30.7$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 4.72 (d, $J = 12.1$, 1H, OCH_2Ph), 4.48-4.63 (m, 4H, 4 x OCH_2Ph), 4.38 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.32 (dt, $J_d = 4.6$, $J_t = 10.7$, 1H, H-5), 3.99 (m, 1H, H-3), 3.90 (m, 2H, H-7 i H-8), 3.87 (dd, $J_1 = 3.8$, $J_2 = 9.8$, 1H, H-9), 3.57 (dd, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 10.4$, 1H, H-2), 2.44 (m, 1H, H-1), 2.27 (m, 1H, H-4a), 1.53 (m,

1H, H-6), 1.36 (m, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 90.1 (C-9), 89.3, 79.2 (C-7 i C-8), 76.2 (C-2), 72.1, 71.9, 71.3 (3 x OCH_2Ph), 69.7 (C-3), 63.9 (C-5), 48.8 (C-6), 42.4 (C-1), 38.8 (C-4);

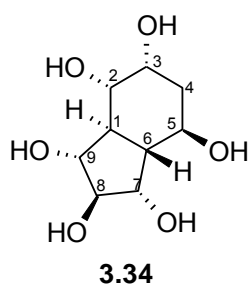
HR-MS (ESI) m/z obliczono $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+) = 513.2253]$, otrzymano 513.2250;

Anal. dla $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$: obl.: C: 73.45, H: 6.99; ozn.: C: 73.53, H: 7.10;

Debenzylowanie związku 3.36

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury E*, wychodząc ze związku **3.36** (80 mg, 0,16 mmol). Wydajność czystego związku **3.37** wynosi 90% (32 mg).

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-2,3,5,7,8,9-heksahydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.34)



$$[\alpha]_D = -51.8$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 3.53-3.92 (m, 6H, H-2, H-3, H-5, H-7, H-8, H-9), 1.98-2.07 (m, 2H, H-4a i H-1 lub H-6) i 1.37-1.47 (m, 2H, H-4b i H-1 lub H-6);

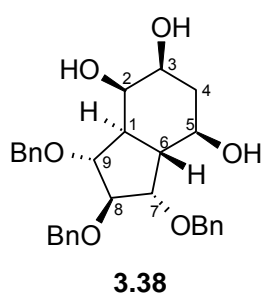
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 86.6, 83.1, 75.6, 75.1, 71.0, 63.8 (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 49.3, 43.8 (C-1 i C-6), 39.4 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 243.0845], otrzymano 243.0842;

Hydroliza octanu 3.32

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.32** (149 mg, 0,28 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (DCM/MeOH=20/1). Wydajność czystego związku **3.38** wynosi 70% (96 mg).

1(R),2(R),3(S),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-2,3,5-trihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.38)



$$[\alpha]_D = -33.1$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 4.46-4.67 (m, 6H, 6 x OCH_2Ph), 4.38 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH_2Ph), 4.02 (m, 2H, H-2 i H-7), 3.88-3.94 (m, 3H, H-5, H-8, H-9), 3.64 (m, 1H, H-3), 1.92-2.04 (m, 3H, H-1, H-6, H-4a), 1.56 (m, 1H, H-4b);

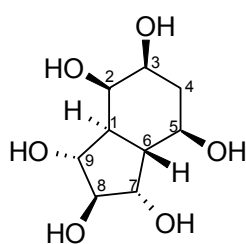
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 89.4, 78.9, 65.6 (C-5, C-8 i C-9), 83.9 (C-7), 72.2, 71.6, 70.8 (3 x OCH_2Ph), 70.8 (C-3), 67.6 (C-2), 45.6, 44.1 (C-1, C-6), 37.4 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 513.2253], otrzymano 513.2255;

Debenzylowanie związku 3.38

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury E*, wychodząc ze związku **3.38** (96 mg, 0,20 mmol). Wydajność czystego związku **3.39** wynosi 86% (37 mg).

1(R),2(R),3(S),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-2,3,5,7,8,9-heksahydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.39)



3.39

$[\alpha]_D = -34.3$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 3.53-3.88 (m, 6H, H-2, H-3, H-5, H-7, H-8, H-9), 1.87 (m, 1H, H-4a), 1.65 (m, 2H, H-1 i H-6), 1.46 (m, 1H, H-4b);

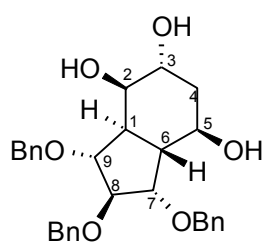
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 86.9, 77.3, 74.8, 70.4, 66.8, 65.3 (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 46.1, 43.4 (C-1 i C-6), 36.2 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 243.0845], otrzymano 243.0839;

Hydroliza octanu 3.33

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.33** (117 mg, 0,21 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (DCM//MeOH=20/1). Wydajność czystego związku **3.40** wynosi 80% (86 mg).

1(R),2(R),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzyloksi-2,3,5-trihydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.40)



3.40

$[\alpha]_D = -13.1$

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz) δ : 4.69 (d, $J = 12.1$, 1H, OCH_2Ph), 4.63 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.52 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.46 (d, $J = 11.6$, 1H, OCH_2Ph), 4.19 (dt, $J_d = 4.5$, $J_t = 10.9$, 1H, H-3), 4.52 (m, 3H, H-7, H-8, H-9), 3.83 (m, 1H, H-5), 2.42 (m, 1H, H-6), 1.96 (m, 1H, H-4a), 1.84 (m, 1H, H-1), 1.64 (m, 1H, H-4b);

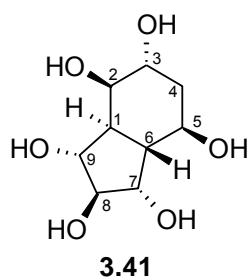
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 89.2, 84.2, 79.3 (C-7, C-8 i C-9), 72.1, 71.7, 70.9 (C-2, 3 x OCH_2Ph), 68.1 (C-5), 64.6 (C-3), 44.7 (C-1), 43.3 (C-6), 36.3 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 513.2253], otrzymano 513.2252;

Debenzylowanie związku 3.40

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury E*, wychodząc ze związku **3.40** (80 mg, 0,16 mmol). Wydajność czystego związku **3.41** wynosi 92% (33 mg).

1(R),2(R),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-2,3,5,7,8,9-heksahydroksybicyklo[4.3.0]nonan (3.41)



$$[\alpha]_D = -2.4$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 3.88-3.92 (m, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.71-3.77 (m, 3H, H-2, H-8, H-9), 2.01 (m, 1H, H-1), 1.88 (m, 1H, H-4a), 1.67 (m, 1H, H-6), 1.53 (m, 1H, H-4b);

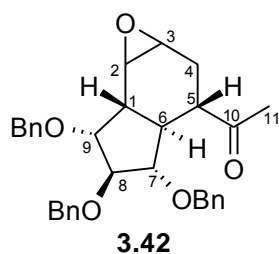
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 86.9, 86.5, 77.7, 75.3, 71.2, 66.8, 64.3 (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 44.0 (C-1), 43.9 (C-6), 35.5 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+) = 243.0845]$, otrzymano 243.0842;

Epoksydacja pochodnej 3.20

Do bicyklo[4.3.0]nonenu **3.20** (102 mg, 0,21 mmol) rozpuściłam w 10 ml chlorku metylenu dodałam kwas *m*-chloroperbenzoesowy (135 mg, 0,42 mmola). Reakcję monitorowałam przy pomocy analizy TLC (H/AcOEt = 3/1). Po 30 minutach nastąpił całkowity zanik substratu. Dodałam wodę (20 ml) oraz chlorek metylenu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Mieszaninę reakcyjną oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 6/1). Produkt został scharakteryzowany jako mieszanina dwóch epoksydów **3.42** (w stosunku 3:1). Wydajność wynosi 92%.

Mieszanina diastereoizomerów epoksydów 1(R),5(S),6(S),7(S),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzyloksi-5-metylokarbonylo-2,3-epoksybicyklo[4,3,0]nonanu (3.42)

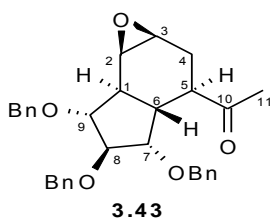


$^1\text{H-NMR}$ (600M Hz, C_6D_6) δ : 3.99 – 4.63 (m, 13.3H), 3.29 (d, $J = 3.9$, 1H), 3.10 (d, $J = 2.7$, 0.35H), 2.71(m, 2H), 2.61 (m, 0.7H), 2.41 (m, 2.7H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (m, 0.7H), 1.69 (s, 3H, H-11), 1.66 (s, 1H, H-11'), 1.60 (m, 1.7H);

Epoksydacja pochodnej 3.21

Do bicyklo[4.3.0]nonenu **3.21** (103 mg, 0,21 mmol) rozpuściłam w 10 ml chlorku metylenu dodałam kwas *m*-chloroperbenzoesowy (135 mg, 0,42 mmol). Reakcję monitorowałam przy pomocy analizy TLC (H/AcOEt = 3/1). Po 30 minutach nastąpił całkowity zanik substratu. Dodałam wodę (20 ml) oraz chlorek metylenu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 6/1). Wydajność czystego związku **3.43** wynosi 84% (87 mg).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzyloksi-5-metylokarbonylo-2,3-epoksybicyklo[4,3,0]nonan (3.43)



$$[\alpha]_D = -12.5$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.50 (d, $J = 11.64$, 1H, OCH_2Ph), 4.44 (m, 1H, OCH_2Ph), 4.35 (d, $J = 12.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.15(dd, $J_1 = 11.9$, $J_2 = 16.2$, 2H, 2 x OCH_2Ph), 3.84 (d, $J = 3.4$, 1H, H8), 3.64 (d, $J = 4.7$, 1H, H-7), 3.58 (dd, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 9.7$, 1H, H-9),

3.36 (d, $J = 3.9$, 1H, H-2), 2.87 (s, 1H, H-3), 2.33 (dt, $J_d = 4.7$, $J_t = 11.3$, 1H, H-5 α), 2.25 (m, 1H, H-1), 1.89 (m, 1H, H-4 α), 1.83 (dd, $J_1 = 4.7$, $J_2 = 13.4$, 1H, H-6), 1.77 (s, 3H, H-11), 1.70 (m, 1H, H-4 β);

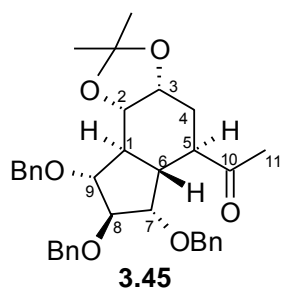
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 208.1 (C-10), 88.7 (C-8), 87.8 (C-9), 81.0 (C-7), 72.2, 71.6, 71.0 (3 x OCH_2Ph), 52.6 (C-3), 51.9 (C-2), 49.5 (C-5), 44.7 (C-6), 44.5 (C-1), 28.8 (C-11), 27.7 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 521.4376], otrzymano 521.4370;

Zakładanie bloku izopropylidenowego

Diol **3.25** (50 mg, 0,1 mmola), 2,2-dimetoksypropan (0,03 ml, 0,2 mmola), kwas *p*-toluenosulfonowy (ilość katalityczna) w 15 ml acetonu mieszałam w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę (do momentu całkowitego zaniku substratu na płytce TLC układ – H/AcOEt = 1/1). Dodałam wodę (5 ml) oraz toluen (10 ml) i odparowałam aceton. Rozdzieliłam fazy i fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 4/1). Wydajność czystego związku **3.45** wynosi 92% (54 mg).

1(R),2(S),3(R),5(S),6(S),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-metylokarbonylo-2,3-O-izopropylidenobicyklo[4.3.0]nonan (3.45)



$[\alpha]_D = -83.3$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.65 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.41 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.05 (m, 1H, H-8), 3.97 (d, $J = 5.3$, 1H, H-7), 3.86 (m, 1H, H-3), 3.75 (m, 1H, H-9), 3.55 (dd, $J_l = 4.7$, $J_2 = 9.2$, 1H, H-2), 3.13 (dt, $J_d = 4.4$, $J_t = 11.6$, 1H, H-5), 2.39 (m, 1H, H-1), 2.08 (m, 1H, H-4a), 1.79 (m, 1H, H-6), 1.68, 1.43 i 1.21

(3 x s, 3 x 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ i C-11), 1.26 (m, 1H, H-4b);

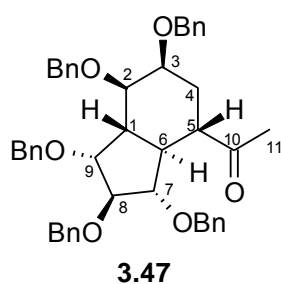
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 209.1 (C-10), 108.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 90.5 (C-9), 88.6 (C-8), 81.0 (C-7), 79.0 (C-2), 73.8 (C-3), 71.6, 71.3, 70.7 (3 x OCH_2Ph), 47.8 (C-1), 44.7 (C-5), 43.1 (C-6), 30.1 (C-4), 28.5, 28.3, 26.2 (2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ i C-11),

Anal. dla $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_6$: obl.: C: 75.51, H: 7.24; ozn.: C: 75.71, H: 7.32;

Benzylowanie związku 3.22

Diol **3.22** (367 mg, 0,71 mmola), chlorek benzylu (2 ml, 1,7 mmola), bromek tetrabutylamoniowy (85 mg, 0,35 mmola) w 15 ml THF-u z 15 ml 50% wodnego roztworu NaOH energicznie mieszałam przez 24 godziny (do całkowitego zaniku substratu i pojawienia się jednego dużo mniej polarnego produktu w analizie TLC – H/AcOEt = 1/1). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (50 ml) i eterem dietylowym (50 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam Et_2O (2 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Wysuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 12/1). Wydajność czystego związku **3.47** wynosi 50% (250 mg).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-metylokarbonylo-bicyklo[4.3.0]nonan (3.47)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 4.32-4.69 (m, 10H, 10 x OCH_2Ph), 4.03 (d, $J = 4.2$, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-3), 3.78 (m, 1H, H-7), 3.76 (m, 1H, H-9), 2.72 (dt, $J_d = 3.3$, $J_t = 12.2$, 1H, H-5), 2.41 (m, 1H, H-1), 2.01 (dt, $J_d = 14.3$, $J_t = 3.3$, 1H, H-6), 2.06 (3H, H-11), 2.27 (m, 1H, H-4a), 1.46 (m, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 211.3 (C-10), 89.8 (C-9), 87.9 (C-8),

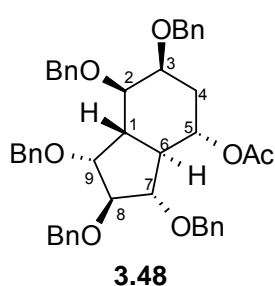
80.0 (C-2), 78.2 (C-7), 72.6 (C-3), 71.8, 71.6, 71.4, 71.0, 70.9 (5 x OCH₂Ph), 49.6 (C-5), 46.4 (C-6), 43.7 (C-1), 31.5 (C-4), 29.0 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₄₆H₄₈O₆Na (M+Na⁺) = 719.3343], otrzymano 719.3348;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.47

Do mieszaniny ketonu **3.47** (250 mg, 0,3 mmola), Na₂HPO₄ (71 mg, 0,41 mmola), bezwodnika trifluorooctowego (0,2 ml, 1,15 mmola) w chlorku metylenu (20 ml) dodałam 50% wodnego roztworu nadtlenu wodoru (0,08 ml, 1,15 mmola). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny (analiza TLC – H/AcOEt = 4/1 wskazywała całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą i chlorkiem metylenu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 12/1). Wydajność czystego związku **3.48** wynosi 58% (149 mg).

1(*S*),2(*R*),3(*S*),5(*R*),6(*R*),7(*S*),8(*R*),9(*R*)-2,3,7,8,9-pentabenzyloksi-5-*O*-acetylhydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.48)



$[\alpha]_D = +46.5$

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ : 5.59 (dt, $J_d = 4.4$, $J_t = 10.9$, 1H, H-5), 4.55 (d, $J = 11.4$, 1H, OCH₂Ph), 4.49 (m, 3H, 3 x OCH₂Ph), 4.41 (d, $J = 12.4$, 1H, OCH₂Ph), 4.36 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH₂Ph), 4.31 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH₂Ph), 4.26 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH₂Ph), 4.21 (m, 2H, H-7 i OCH₂Ph), 4.09 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH₂Ph),

4.05 (d, $J = 4.2$, 1H, H-9), 3.93 (d, $J = 2.9$, 1H, H-8), 3.68 (m, 1H, H-3), 3.65 (dd, $J_1 = 2.5$, $J_2 = 10.7$, 1H, H-2), 2.83 (ddd, $J_1 = 4.43$, $J_2 = 10.7$, $J_3 = 13.7$, 1H, H-1), 2.48 (m, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H, H-4a), 1.67 (s, 3H, H-11), 1.22 (m, 1H, H-4b);

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ : 170.1 (C-5), 90.7 (C-7), 88.8 (C-8), 80.6 (C-9), 78.8 (C-2), 73.5 (C-3), 71.7 (C-5), 72.4, 71.8, 71.6, 71.1, 70.9 (5 x OCH₂Ph), 48.7 (C-6), 43.4 (C-1), 35.1 (C-4), 21.1 (C-11);

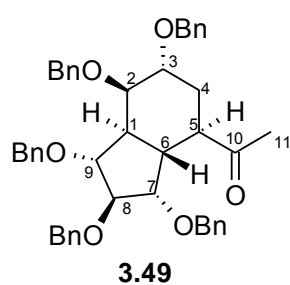
HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₄₆H₄₈O₇Na (M+Na⁺) = 735.3292], otrzymano 735.3314;

Anal. dla C₄₆H₄₈O₇: obl.: C: 77.50, H: 6.79; ozn.: C: 77.23, H: 7.09;

Benzylowanie związku 3.21

Diol **3.21** (332 mg, 0,64 mmola), chlorek benzylu (1,9 ml, 1,58 mmola) i bromek tetrabutylamoniowy (80 mg, 0,32 mmola) w 15 ml THF oraz 15 ml 50% wodnego roztworu NaOH energicznie mieszałam przez 24 godziny (do całkowitego zaniku substratu i pojawienia się jednego dużo mniej polarnego produktu w analizie TLC – H/AcOEt = 4/1). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (20 ml) i eterem dietylowym (30 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką, wysuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 12/1). Wydajność czystego związku **3.49** wynosi 50% (223 mg).

1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzyloksi-5-metylokarbonylbicyklo[4.3.0]nonan (3.49)



$$[\alpha]_D = -2.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.67 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph),
4.52 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.37 (dd, $J_1 = 3.8$, $J_2 = 9.9$, 1H, H-9),
4.32 (d, $J = 11.6$, 1H, OCH_2Ph), 4.27 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.22
(m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.19 (d, $J = 5.1$, 1H, H-7), 4.12 (d, $J = 3.8$,
1H, H-8), 3.93 (t, $J = 2.8$, 1H, H-2), 3.65 (q, $J = 2.8$, 1H, H-3),

3.36 (m, 1H, H-5), 2.93 (ddd, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 13.9$, 1H, H-1), 2.70 (ddd, $J_1 = 5.1$,
 $J_2 = 10.9$, $J_3 = 13.9$, 1H, H-6), 1.85 (dt, $J_d = 13.4$, $J_t = 3.3$, 1H, H-4a), 1.79 (s, 3H, H-11),
1.69 (dt, $J_d = 2.6$, $J_t = 13.4$, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 209.5 (C-10), 89.7 (C-8), 85.0 (C-9), 82.1 (C-7), 74.2 (C-
3), 74.0 (C-2), 72.4, 72.2, 71.8, 71.2, 71.0 (5 x OCH_2Ph), 45.1 (C-5), 44.2 (C-1), 39.6 (C-
6), 28.7 (C-4), 28.2 (C-11);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 719.3343], otrzymano 719.3342;

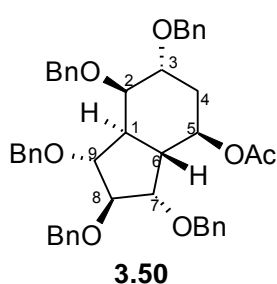
Anal. dla $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_9$: obl.: C: 79.28, H: 6.94; ozn.: C: 79.28, H: 6.73;

Reakcja Baeyera – Villigera związku 3.49

Do mieszaniny ketonu **3.49** (105 mg, 0,2 mmola), Na_2HPO_4 (60 mg, 0,4 mmola), bezwodnika trifluorooctowego (0,1 ml, 0,4 mmola) w chlorku metylenu (15 ml) dodałam 50% wodny roztwór nadtlenu wodoru (0,08 ml, 0,4 mmola). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny (analiza TLC – H/AcOEt = 3/1 wskazywała

całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz chlorkiem metylenu (15 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Wysuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 12/1). Wydajność czystego związku **3.50** wynosi 55% (59 mg).

1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-acetylhydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.50)



$[\alpha]_D = -36.5$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.87 (dt, $J_d = 4.4$, $J_t = 11.0$, 1H, H-5), 4.63 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.51 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.44 (d, $J = 11.6$, 1H, OCH_2Ph), 4.39 (dd, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 9.7$, 1H, H-9), 4.31 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.23 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.14 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.09 (d, $J = 3.4$, 1H, H-8), 4.01 (d,

$J = 4.5$, 1H, H-7), 3.88 (t, $J = 2.9$, 1H, H-2), 3.73 (q, $J = 2.9$, 1H, H-3) 3.15 ddd, $J_1 = 2.7$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 13.9$, 1H, H-1), 2.64 (dt, $J_d = 13.2$, $J_t = 3.8$, 1H, H-4a), 2.55 (ddd, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 11.0$, $J_3 = 13.9$, 1H, H-6), 1.73 (m, 4H, H-4b i H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 169.7 (C-10), 89.2 (C-8), 85.1 (C-9), 79.2 (C-7), 74.9 (C-2), 74.1 (C-3), 72.3, 72.1, 71.7, 70.8, 70.6 (5 x OCH_2Ph), 68.5 (C-5), 44.3 (C-1), 43.1 (C-6), 30.4 (C-4), 21.1 (C-11) ;

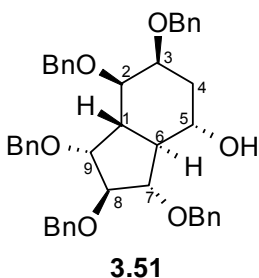
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 735.3292], otrzymano 735.3308;

Anal. dla $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_7$: obl.: C: 77.50, H: 6.79; ozn.: C: 77.51, H: 6.56;

Hydroliza octanu 3.48

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.48** (133 mg, 0,19 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 5/1). Wydajność czystego związku **3.51** wynosi 92% (116 mg).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-hydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.51)



$[\alpha]_D = +39.9$

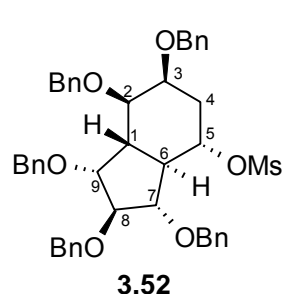
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.59 (d, $J = 11.8$, 1H), 4.55 (d, $J = 11.8$, 1H), 4.45 (m, 4H), 4.31 (d, $J = 11.8$), 4.25 (d, $J = 11.2$, 1H), 4.17 (dt, $J_d = 4.5$, $J_t = 10.4$, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74

(m, 2H) –H-2, H-3, H-5, H-7, H-8, H-9, 5 x OCH₂Ph, 2.69 (m, 1H), 2.42 (dt, $J_d = 13.6$, $J_t = 3.8$, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.23 (m, 1H) – H-1, H-4, H-6;
¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ: 90.8, 89.6, 80.9, 79.1, 74.1 (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 71.9, 71.7, 71.2, 70.8, 70.5 (5 x OCH₂Ph), 50.2, 42.7 (C-1, C-6), 37.7 (C-4);
 HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₄₄H₄₆O₆Na (M+Na⁺) = 693.3186], otrzymano 693.3205;
 Anal. dla C₄₄H₄₆O₆: obl.: C: 78.78, H: 6.91; ozn.: C: 78.72, H: 6.93;

Mesylowanie pochodnej 3.51

Mieszaninę alkoholu **3.51** (100 mg, 0,15 mmola), Et₃N (0,02 ml, 0,30 mmola) w chlorku metylenu (15 ml) schłodziłam do 0°C i dodałam MsCl (0,03 ml, 0,30 mmola). Po godzinie na płytce TLC (toluen/MeOH = 19/1) zaobserwowałam całkowity zanik substratu i pojawienie się nowego produktu. Dodałam wodę (30 ml) oraz chlorek metylenu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę ograniczną osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (toluen/MeOH = 19/1). Wydajność czystego związku **3.52** wynosi 81% (90 mg).

1(S),2(R),3(S),5(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-mesyloksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.52)



$[\alpha]_D = +47.8$

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 5.08 (dt, $J_d = 4.37$, $J_t = 10.85$, 1H, H-5), 4.56 (m, 1H, OCH₂Ph), 4.50 (m, 2H, 2 x OCH₂Ph), 4.44 (d, $J = 12.1$, 1H, OCH₂Ph), 4.36 (m, 2H, 2 x OCH₂Ph), 4.30 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH₂Ph), 4.21 (d, $J = 11.7$, OCH₂Ph), 4.12 (d, $J = 4.2$, 1H), 4.03 (dd, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 8.8$, 1H), 3.95 (d, $J = 2.6$, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.60 (dd, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 10.9$, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H, -OMs), 1.27 (m, 1H);

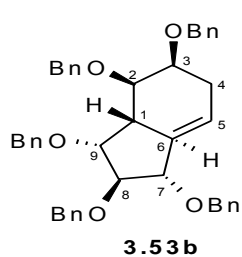
¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ: 89.90, 87.61, 79.89, 79.69, 77.76, 73.13 (C-2, C-3, C-5, C-7, C-8, C-9), 71.84, 71.44, 71.34, 70.83, 70.62 (5 x OCH₂Ph), 47.93, 43.52 (C-1, C-6), 37.16 (-OMs), 36.19 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [C₄₅H₄₈O₈SNa (M+Na⁺) = 771.2962], otrzymano 771.2965;
 Anal. dla C₄₅H₄₈O₈S: obl.: C: 72.17, H: 6.46, S: 4.28; ozn.: C: 72.06, H: 6.32, S: 4.47;

Eliminacja poprzez ksantogonian pochodnej 3.51

Do roztworu alkoholu **3.51** (84 mg, 0,13 mmola) w THF dodałam NaH (7 mg, 0,15 mmola). Po 20 minutach dodałam CS₂ (0,05 ml, 0,65 mmola) a po kolejnych 20 minutach MeI (0,04 ml, 0,65 mmola). Reakcję prowadziłam przez następne 3 godziny (analiza TLC – H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (30 ml) oraz octanem etylu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam octanem etylu (30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt **3.54** grzałam w temperaturze 200°C przez godzinę (analiza TLC – H/AcOEt = 3/1 wskazywała na powstawanie nowego mniej polarnego produktu). Mieszaninę reakcyjną schłodziłam do temperatury pokojowej i surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 11/1). Wydajność czystego związku **3.53b** wynosi 12% (10 mg).

1(S),2(R),3(S),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-bicyklo[4.3.0]non-5,6-en (3.53b)



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 5.79 (m, 1H, H-5), 4.56 (m, 3H, 3 x OCH₂Ph), 4.46 (m, 4H, 4 x OCH₂Ph), 4.32 (m, 4H, 3 x OCH₂Ph i 1H), 4.21 (d, *J* = 5.6, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.31 (m, 1H, H-4a), 1.92 (m, 1H, H-4b);

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ: 117.12 (C-5), 86.90, 85.77, 81.82, 77.49, 72.74 (C-2, C-3, C-7, C-8, C-9), 71.87, 71.78, 71.43, 71.32, 70.83 (5 x OCH₂Ph), 44.21 (C-1), 31.13 (C-4);

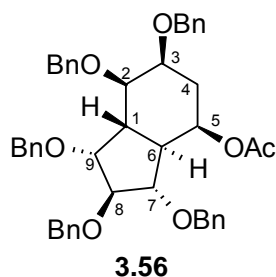
LR-MS (ESI) *m/z* otrzymano [C₄₄H₄₅O₅Na (M+Na⁺) = 675.3];

Substytucja nukleofilowa octanem cezu

Mesyłan **3.52** (50 mg, 0,07 mmola) oraz AcOCs (14 mg, 0,08 mmola) rozpuściłam w 10 ml DMF. Reakcję prowadziłam przez 48 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (analiza TLC – H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się nowego mniej polarnego produktu) a następnie rozcieńczyłam wodą (30 ml) oraz eterem dietylowym (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Wysuszyłam i

odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 9/1). Wydajność czystego związku **3.56** wynosi 68% (35 mg).

1(S),2(R),3(S),5(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-O-acetylhydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.56)



$[\alpha]_D = +7.8$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.33 (m, 1H, H-5), 4.67 (d, $J = 12.3$, 1H, OCH_2Ph), 4.57 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.50 (d, $J = 11.6$, 1H, OCH_2Ph), 4.39 (m, 4H, 4 x OCH_2Ph), 4.32 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.24 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.18 (m, 2H, H-7, H-9), 4.11 (d, $J = 3.2$, 1H, H-8), 3.66 (dd, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 11.0$, 1H, H-2), 3.62 (m, 1H, H-3), 3.05 (ddd, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 10.7$, $J_3 = 13.7$, 1H, H-1), 2.59 (dt, $J_d = 15.8$, $J_t = 2.9$, 1H, H-4a), 2.40 (ddd, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 13.7$, 1H, H-6), 1.55 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 0.92 (m, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 170.36 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 89.29 (C-8), 84.64, 81.01 (C-7 i C-9), 78.88 (C-2), 73.12 (C-3), 71.98, 71.74, 71.66, 71.21, 70.50 (5 x OCH_2Ph), 67.49 (C-5), 47.76 (C-6), 40.11 (C-1), 31.32 (C-4), 20.82 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$);

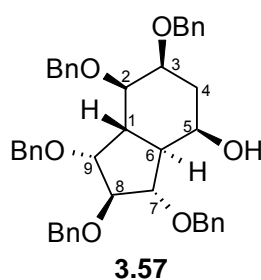
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 735.3292], otrzymano 735.3292;

Anal. dla $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_7$: obl.: C: 77.50, H: 6.99; ozn.: C: 77.29, H: 6.93;

Zdjęcie zabezpieczenia octanowego ze związku 3.56

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.56** (33 mg, 0,05 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 5/1). Wydajność czystego związku **3.57** wynosi 92% (29 mg).

1(S),2(R),3(S),5(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-hydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.57)



$[\alpha]_D = +45.6$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.74 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.55 (m, 3H, H-7 i 2 x OCH_2Ph), 4.50 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.40 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.35 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.24 (m, 2H, H-5 i H-9), 4.14 (d, $J = 3.5$, 1H, H-8), 3.76 (d, $J = 10.1$, 1H, $-\text{OH}$), 3.72 (m, 1H, H-3), 3.64 (dd, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 10.9$, 1H, H-2), 2.87 (ddd, J_1

= 4.8, $J_2 = 11.1$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-1), 2.33 (ddd, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 9.4$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-6), 2.11 (dt, $J_d = 14.9$, $J_t = 3.1$, 1H, H-4a), 0.97 (m, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 88.57 (C-8), 85.89 (C-7), 81.28 (C-9), 79.12 (C-2), 75.54 (C-3), 72.90, 72.36, 71.21, 70.76, 70.59 (5 x OCH_2Ph), 65.74 (C-5), 50.21 (C-6), 38.95 (C-1), 34.60 (C-4);

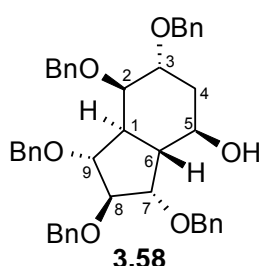
LR-MS (ESI) m/z [$\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 693.4;

Anal. dla $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_6$: obl.: C: 78.78, H: 6.91; ozn.: C: 78.83, H: 6.99;

Zdjęcie zabezpieczenia octanowego ze związku 3.50

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.50** (62 mg, 0,05 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową ($\text{H}/\text{AcOEt} = 5/1$). Wydajność czystego związku **3.58** wynosi 75% (45 mg).

1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-hydroksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.58)



$[\alpha]_D = -18.0$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.61 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.49 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.41 (m, 3H, H-5 i 2 x OCH_2Ph), 4.31 (dd, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 9.9$, 1H, H-9), 4.24 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.15 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.08 (d, $J = 3.6$, 1H, H-8), 4.03 (d, $J = 4.8$, 1H, H-7), 3.82 (m, 1H, H-2), 3.63 (m, 1H, H-3), 2.90 (ddd, $J_1 =$

2.6, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-1), 2.14 (ddd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-6), 2.07 (dt, $J_d = 13.5$, $J_t = 3.8$, 1H, H-4a), 1.62 (m, 1H, H-4b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 89.89 (C-7), 84.72 (C-9), 79.85 (C-8), 75.41 (C-3), 73.51 (C-2), 71.98, 71.72, 71.39, 70.85, 70.58 (5 x OCH_2Ph), 64.70 (C-5), 46.00 (C-6), 43.86 (C-1), 34.62 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 693.3186], otrzymano 693.3187;

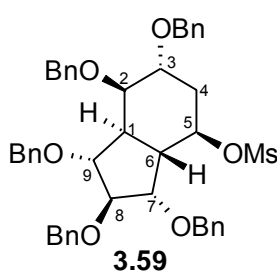
Anal. dla $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_6$: obl.: C: 78.78, H: 6.91; ozn.: C: 78.88, H: 6.69;

Mesyłowanie związku 3.58

Mieszaninę alkoholu **3.58** (43,5 mg, 0,07 mmola), Et_3N (0,01 ml, 0,15 mmola) w chlorku metylenu (10 ml) schłodziłam do 0°C i dodałam MsCl (0,02 ml, 0,15 mmola). Po godzinie (na podstawie analizy TLC $\text{H}/\text{AcOEt} = 3/1$) stwierdziłam całkowity zanik

substratu i pojawienie się nowego mniej polarnego produktu. Dodałam wodę (20 ml) oraz chlorek metylenu (15 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 10/1). Wydajność czystego związku **3.59** wynosi 92% (45 mg).

1(S),2(R),3(R),5(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksy-5-mesyloksy-bicyklo[4.3.0]nonan (3.59)



$[\alpha]_D = -7.4$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.51 (dt, $J_d = 4.5$, $J_t = 10.9$, 1H, H-5), 4.54 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.45 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 11.7$, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.44 (d, $J = 12.1$, 1H, OCH_2Ph), 4.36 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.33 (m, 4H, H-9, 3 x OCH_2Ph), 4.17 (dd, $J_1 = 4.3$, $J_2 = 11.7$, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.08 (d, $J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.03 (m,

2H, H-7 i H-8), 3.79 (m, 1H, H-2), 3.64 (m, 1H, H-3), 3.07 (ddd, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 9.6$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-1), 2.68 (dt, $J_d = 13.4$, $J_t = 3.8$, 1H, H-4a), 2.57 (ddd, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 10.6$, $J_3 = 13.8$, 1H, H-6), 2.31 (s, 3H, -OMs), 1.94 (m, 1H);

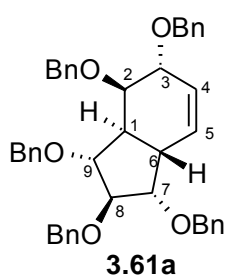
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 87.99, 80.33 (C-7 i C-8), 85.04 (C-9), 76.74 (C-5), 74.95 (C-3), 73.52 (C-2), 72.27, 72.17, 71.74, 70.90, 70.77 (5 x OCH_2Ph), 44.72 (C-1), 43.72 (C-6), 37.72 (-OMs), 32.30 (C-4);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 771.2962], otrzymano 771.2958; Anal. dla $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{S}$: obl.: C: 72.17, H: 6.46; ozn.: C: 72.29, H: 6.43;

Eliminacja mesylowej pochodnej 3.59

Mesyłan **3.59** (33 mg, 0,04 mmola), AcOCs (14 mg, 0,08 mmola) rozpuściłam w 10 ml DMF-u. Reakcję prowadziłam przez 48 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (analiza TLC – H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się nowego mniej polarnego produktu). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz eterem dietylowym (30 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 9/1). Wydajność czystego związku **3.61a** wynosi 45% (14 mg).

1(S),2(R),3(R),6(R),7(S),8(S),9(R)-2,3,7,8,9-pentabenzylloksybicyklo[4.3.0]non-4,5-en (3.61a)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 6.19 (d, $J = 10.2$, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.33 (m, 6H), 4.17 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 3.7$, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 4.8$), 3.05 (ddd, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 12.7$, 1H), 2.88 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 131.39, 126.77 (C-4 i C-5), 91.10, 84.38, 81.74, 75.18, 73.50 (C-2, C-3, C-7, C-8, C-9), 72.19, 71.83,

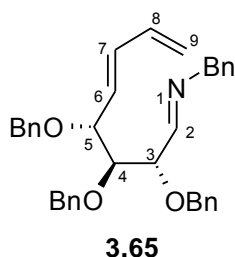
71.65, 71.34, 70.98 (5 x OCH_2Ph), 44.23, 38.76 (C-1 i C-6);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 675.3086], otrzymano 675.3082;

Otrzymywanie zasady Shiffa 3.65

Mieszaninę aldehydu **3.11** (100 mg, 0,22 mmola), BnNH_2 (0,1 ml, 0,22 mmola), MgSO_4 (100 mg) w chlorku metylenu (10 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę (analiza TLC H/AcOEt = 4/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się nowego mniej polarnego produktu). Odsączyłam osad i zateżyłam przesącz. **3.65**.

3(S),4(S),5(R)-3,4,5-Tribenzylloksy-6,7,8,9-tetradeoxy-N-benzyl-D-xylo-oct-6(E),7-dieno-imina (3.65)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): 6.12 (m, 1H, H-8), 6.06 (m, 1H, H-7), 5.45 (m, 1H, H-6), 4.28-4.83 (m, 6H, 6 x OCH_2Ph), 4.01 (m, 1H, H-5); 5.01-5.10 (m, 2H, H-9), 4.14 (m, 1H, H-3), 3.21 (m, 1H, H-4);

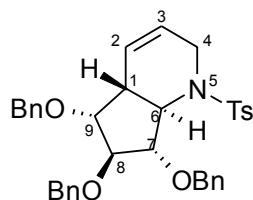
$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz): 147.6 (C-2), 134.2 (C-8), 135.3 (C-7), 128.1 (C-6), 119.3 (C-9), 82.2 (C-4), 81.5 (C-5), 72.5 (C-3);

Reakcja Hetero Dielsa-Aldera

Aldehyd **3.11** (1,5 g, 3,4 mmola), TsNH_2 (640 mg, 3,7 mmola), kwas *p*-toluenosulfonowy (60 mg, 0,35 mmola) w chlorku metylenu (20 ml) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę (analiza - TLC H/AcOEt = 3/1 wykazywała całkowity zanik substratu i pojawienie się bardziej polarnego produktu). Reakcję rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz chlorkiem metylenu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam chlorkiem metylenu (20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i osuszyłam.

Odparowałam rozpuszczalnik i surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 10/1). Wydajność czystego związku **3.68** wynosi 66% (1,3 g).

1(S),6(R),7(S),8(S),9(R)-7,8,9-tribenzylloksy-5-N-tosylo-5-azabicyklo[4,3,0]non-2-en (3.68)



3.68

$[\alpha]_D = +178.7$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.61 (m, 1H, H-2), 5.14 (m, 1H, H-3), 5.06 (d, $J = 8.0$, 1H, H-7), 4.95 (d, $J = 10.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.66 (d, $J = 10.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.29 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.18 (m, 2H, H-4a i OCH_2Ph), 4.13 (d, $J = 12.3$, 1H, OCH_2Ph), 3.97 (d, $J = 2.2$, 1H, H-8), 3.58 (dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 11.3$, 1H, H-6), 3.49 (d, $J = 4.3$, 1H, H-9), 3.02 (m, 1H, H-4b), 2.77 (m, 1H, H-1), 1.77 (s, 3H, -Ts);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 125.14 (C-2), 124.53 (C-3), 88.39 (C-8), 86.61 (C-7), 79.16 (C-9), 72.58, 71.13, 70.97 (3 x OCH_2Ph), 63.49 (C-6), 48.89 (C-4), 45.27 (C-1), 20.68 (C-Ts);

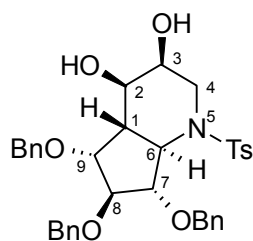
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 618.2285], otrzymano 618.2289;

Anal. dla $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$: obl.: C: 70.68, H: 6.10, N: 2.29; ozn.: C: 70.74, H: 6.14, N: 2.16;

Cis-dihydroksylacja bicyklicznej pochodnej 3.68

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury A*, wychodząc ze związku **3.68** (250 mg, 0,42 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 3/2). Wydajność czystego związku **3.69** wynosi 85% (224 mg).

1(S),2(R),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5—N-tosylo-2,3-dihydroksy-5-azabicyklo[4.3.0]nonan (3.69)



3.69

$[\alpha]_D = +182.7$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 5.06 (d, $J = 7.3$, 1H, H-7), 4.96 (d, $J = 10.5$, 1H, OCH_2Ph), 4.62 (d, $J = 10.5$, 1H, OCH_2Ph), 4.55 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.41 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.24 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.10 (d, $J = 3.8$, 1H, H-9), 4.04 (d, $J = 1.7$, 1H, H-8), 3.96 (dd, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 12.9$, 1H, H-4a), 3.70 (m, 2H, H-2 i H-3), 3.13 (m, 1H, H-6), 2.52 (dt, $J_d = 4.1$, $J_t = 11.5$, 1H, H-1), 1.03 (m, 4H, -Ts i H-4b);

^{13}C -NMR (150 MHz, C_6D_6) δ : 88.12 (C-7), 87.57 (C-8), 78.34 (C-9), 72.87, 72.03, 71.60 (3 x OCH_2Ph), 68.56 (C-2), 67.83 (C-3), 65.56 (C-6), 54.10 (C-4), 48.04 (C-1), 21.05 (C-Ts);

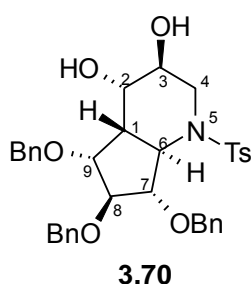
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 652.2339], otrzymano 652.2333;

Anal. dla $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$: obl.: C: 68.66, H: 6.24, N: 2.22, S: 5.09; ozn.: C: 68.48, H: 6.30, N: 2.25, S: 5.07;

Trans-dihydroksylacja bicyklicznej pochodnej 3.68

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury B*, wychodząc ze związku **3.68** (95 mg, 0,16 mmol). Powstały dwa diastereoizomery **3.70** i **3.71** w stosunku 6:1. Związki oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową ($\text{H}/\text{AcOEt} = 2/1$). Wydajność wynosi 64% (75 mg): 64 mg (**3.70**) i 11 mg (**3.71**).

1(S),2(S),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5-N-tosylo-2,3-dihydroksy-5-aza-bicyklo[4.3.0]nonan (3.70)



$[\alpha]_{\text{D}} = +172.9$

^1H -NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.81 (d, $J = 10.6$, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, $J = 7.0$, 1H, H-7), 4.65 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.56 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.46 (m, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.03 (d, $J = 4.2$, 1H, H-9), 3.90 (d, $J = 1.6$, 1H, H-8), 3.72 (m, 2H, H-3 i H-4a), 3.41 (dd, $J_1 = 7.1$, $J_2 = 12.6$, 1H, H-6), 2.71 (m, 1H, H-4b), 2.53 (ddd, $J_1 = 1.9$,

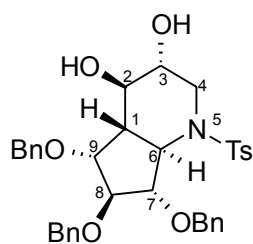
$J_2 = 4.3$, $J_3 = 12.6$, 1H, H-1), 2.32 (s, 3H, -Ts);

^{13}C -NMR (150 MHz, C_6D_6) δ : 86.96 (C-7), 85.75 (C-8), 82.65 (C-9), 72.42, 71.56, 71.20 (3 x OCH_2Ph), 69.14 (C-2), 67.54 (C-3), 60.81 (C-6), 50.12 (C-4), 43.87 (C-1), 21.44 (C-Ts);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 652.2339], otrzymano 652.2358;

Anal. dla $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$: obl.: C: 68.66, H: 6.24, N: 2.22, S: 5.09; ozn.: C: 68.62, H: 6.31, N: 2.21, S: 5.10;

1(S),2(R),3(R),6(R),7(S),8(R),9(R)-7,8,9-Tribenzylloksy-5—N-tosylo-2,3-dihydroksy-5-azabicyklo[4.3.0]nonan (3.71)



3.71

$[\alpha]_D = +130.7$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.98 (dt, $J_d = 7.2$, $J_t = 1.5$, 1H, H-7), 4.89 (d, $J = 10.5$, 1H, OCH_2Ph), 4.54 (d, $J = 10.5$, 1H, OCH_2Ph), 4.41 (d, $J = 12.3$, 1H, OCH_2Ph), 4.34 (d, $J = 12.3$, 1H, OCH_2Ph), 4.26 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.13 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.03 (dd, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 11.5$, 1H, H-4a), 3.96 (d, $J = 1.8$, 1H, H-8),

3.90 (dd, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.0$, 1H, H-9), 3.51 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 10.7$, 1H, H-2), 3.38 (m, 1H, H-3), 3.29 (dd, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 12.0$, 1H, H-6), 2.22 (ddd, $J_1 = 4.1$, $J_2 = 10.8$, $J_3 = 12.0$, 1H, H-1), 1.96 (t, $J = 11.5$, 1H, H-4b), 1.74 (s, 3H, -Ts);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 87.92, 87.88 (C-7 i C-9), 77.43 (C-8), 73.06 (C-3), 72.13 (C-2), 72.80, 71.79, 71.47 (3 x OCH_2Ph), 65.95 (C-6), 53.72 (C-4), 51.07 (C-1), 21.01 (C-Ts);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 652.2339], otrzymano 652.2336;

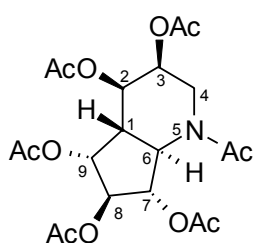
Anal. dla $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{S}$: obl.: C: 68.66, H: 6.24, N: 2.22, S: 5.09; ozn.: C: 68.48, H: 6.30, N: 2.13, S: 5.22;

Debenzylowanie i detosylowanie związku 3.69

Do kolby z wymrażalnikiem skropiłam amoniak i dodałam 100 mg sodu (roztwór zrobił się granatowy). Przedestylowałam suchy amoniak do roztworu bicyklicznej pochodnej **3.69** (228 mg, 0,36 mmola) rozpuszczonej w bezw. THF (5 ml) i dodałam do mieszaniny 150 mg sodu (ponownie mieszanina przyjęła granatową barwę). Reakcję prowadziłam przez 5 godzin w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Do mieszaniny poreakcyjnej dodałam kilka kropel metanolu i odstawiałam chłodzenie oddestylowując amoniak z reakcji. Pozostałość rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz eterem dietylowym (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Odparowałam wodę i pozostałość przesączałam przez Dowex wmywając produkt 2M wodnym roztworem amoniaku. Odparowałam wodę i surowy produkt rozpuściłam w 3 ml pirydyny i dodałam Ac_2O (1 ml). Reakcję prowadziłam przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowałam rozpuszczalnik i bezwodnik octowy. Surowy produkt

oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 2/1). Wydajność czystego związku **3.73** wynosi 57% (95 mg).

1(S),2(R),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentaacetylhydroksy-5-aza-bicyklo[4.3.0]nonan (3.73)



3.73

$[\alpha]_D = +26.9$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 6.45 (dd, $J_1 = 4.4$, $J_2 = 9.8$, 1H, H-7), 5.26 (m, 1H, H-3), 5.17 (d, $J = 5.5$, 1H, H-9), 5.06 (d, $J = 3.2$, 1H, H-2), 5.03 (t, $J = 3.3$, 1H, H-8), 4.03 (dd, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 15.2$, 1H, H-4b), 3.42 (dd, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 12.7$, 1H, H-6), 3.20 (d, $J = 15.0$, 1H, H-4a), 2.70 (ddd, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 11.6$, $J_3 = 12.7$, 1H, H-1), 2.12,

2.10, 2.07, 2.06, 2.04, 1.99 (6 x s, 6 x 3H, 6 x $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 170.52, 170.06, 169.94, 169.63, 169.36, 168.98 (6 x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 81.05 (C-8), 77.81 (C-7), 72.61 (C-9), 68.36 (C-2), 67.00 (C-3), 62.09 (C-6), 50.51 (C-4), 41.79 (C-1), 23.42, 20.83, 20.77, 20.76, 20.64, 20.57 (6 x $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$);

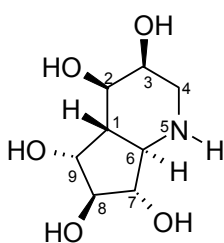
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 480.1482], otrzymano 480.1478;

Anal. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$: obl.: C: 52.51, H: 5.95, N: 3.06; ozn.: C: 52.54, H: 5.97, N: 2.97;

Hydroliza heksocjanu 3.73

Reakcję prowadziłam wg **ogólnej procedury D**, wychodząc ze związku **3.73** (52 mg, 0,11 mmol). Związek oczyściłam wymywając go z Dowexu 2M wodnym roztworem amoniaku. Wydajność czystego związku **3.72** wynosi 98% (23 mg).

1(S),2(R),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentahydroksy-5-aza-bicyklo[4.3.0]nonan (3.72)



3.72

$[\alpha]_D = +54.3$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 3.93 (m, 2H, H-2 i H-3), 3.81 (dd, $J_1 = 3.1$, $J_2 = 11.1$, 1H, H-9), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.19 (dd, $J_1 = 2.7$, $J_2 = 14.1$, 1H, H-4a), 2.81 (m, 2H, H-4b i H-6), 2.03 (m, 1H, H-1);

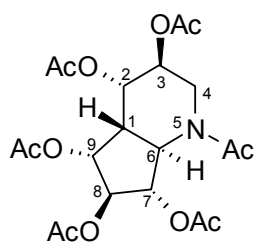
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 84.80, 80.33 (C-7 i C-8), 73.99, 67.01 (C-2 i C-3), 67.88 (C-9), 61.69 (C-6), 50.00 (C-4), 42.60 (C-1);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 228.0848], otrzymano 228.0850;

Debenzylowanie i detosylowanie związku 3.70

Do kolby z wymrażalnikiem skropiłam amoniak i dodałam 100 mg sodu (roztwór zrobił się granatowy). Przedestykowałam suchy amoniak do roztworu bicyklicznej pochodnej **3.70** (223 mg, 0,35 mmola) rozpuszczonej w THF i dodałam do mieszaniny 150 mg sodu (ponownie mieszanina przyjęła granatową barwę). Reakcję prowadziłam przez 5 godzin w temperaturze -78°C . Do mieszaniny poreakcyjnej dodałam kilka kropel metanolu i odstawiłam chłodzenie oddestylowując amoniak z reakcji. Pozostałość rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz eterem dietylowym (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Odparowałam wodę i pozostałość przesaczyłam przez Dowex wymywając produkt 2M wodnym roztworem amoniaku. Odparowałam wodę i surowy produkt rozpuściłam w 3 ml pirydyny i dodałam Ac_2O (1 ml). Reakcję prowadziłam przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowałam rozpuszczalnik i bezwodnik octowy. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej ($\text{H}/\text{AcOEt} = 2/1$). Wydajność czystego związku **3.75** wynosi 67% (112 mg).

1(S),2(S),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentaacetylhydroksy-5-azabicyklo[4.3.0]nonan (3.75)



3.75

$$[\alpha]_{\text{D}} = +21.7$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 5.95 (m, 1H, H-7), 5.31 (t, $J = 2.4$, 1H, H-2), 5.21 (dd, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 5.0$, 1H, H-8), 4.70 (m, 1H, H-3), 4.10 (dd, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 13.3$, 1H, H-8), 3.73 (m, 1H, H-4a), 3.64 (m, 1H, H-4b), 2.64 (ddd, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 13.3$, 1H, H-1), 2.12, 2.10, 2.08, 2.07, 2.04, 2.02 (6 x s, 6 x 3H, 6 x $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 170.77, 169.98, 169.68, 169.62, 169.44, 168.85 (6 x $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 80.86 (C-8), 77.00 (C-7), 73.52 (C-9), 68.92 (C-3), 67.48 (C-2), 56.66 (C-6), 45.97 (C-4), 40.34 (C-1), 22.88, 21.02, 20.89, 20.83, 20.82, 20.79, 20.57 (6 x $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

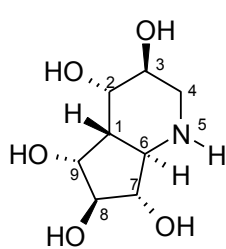
HR-MS (ESI) m/z obliczono $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}\text{Na} (\text{M}+\text{Na}^+) = 480.1482]$, otrzymano 480.1478;

Anal. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$: obl.: C: 52.51, H: 5.95, N: 3.06; ozn.: C: 52.66, H: 6.21, N: 2.83;

Hydroliza heksaoctanu 3.75

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury D*, wychodząc ze związku **3.75** (50 mg, 0,10 mmol). Związek oczyściłam wymywając go z Dowexu 2M wodnym roztworem amoniaku. Wydajność czystego związku **3.72** wynosi 98% (22 mg).

1(S),2(S),3(S),6(R),7(S),8(R),9(R)-2,3,7,8,9-pentahydroksy-5-azabicyklo[4.3.0]nonan (3.74)



3.74

$[\alpha]_D = -16.6$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 4.14 (s, 1H, H-8), 4.03 (d, $J = 6.0$, 1H, H-9), 3.69 (dd, $J_1 = 1.4$, $J_2 = 5.3$, 1H, H-6), 3.60 (m, 2H, H-3 i H-7), 3.12 (dd, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 13.0$, 1H, H-2), 2.96 (m, 1H, H-4a), 2.87 (m, 1H, H-4b), 1.96 (ddd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 6.1$, $J_3 = 13.0$, 1H, H-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O) δ : 85.07 (C-6), 80.59, 67.28 (C-7 i C-3),

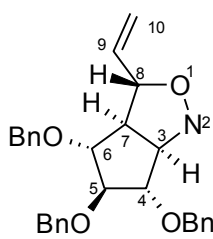
69.27 (C-8), 56.39 (C-2), 46.02 (C-4), 40.05 (C-1);

HR-MS (ESI) m/z obliczono $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na} (\text{M}+\text{H}^+)] = 206.1028$, otrzymano 206.1031;

1,3-Dipolarna cykloaddycja

Aldehyd **3.11** (370 mg, 0,84 mmola), chlorowodorek hydroksyloaminy (70 mg, 1,0 mmola) rozpuściłam w mieszaninie EtOH/py = 6/1. Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowałam rozpuszczalnik i surowy produkt rozpuściłam w mieszance benzen/toluen = 4/1 i wstawiłam w prasę ciśnieniową. Reakcję prowadziłam przez 10 godzin pod ciśnieniem 10000 atm w temperaturze pokojowej. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 10/1). Wydajność czystego związku **3.78** wynosi 99% (380 mg).

7(R),6(R),5(S),4(S),3(R),8(R)-8-C-winylo-4,5,6-tribenzylloksy-hexahydro-1H-cyklopent[c]isoxazol (3.78)



3.78

$[\alpha]_D = -60.2$

$^1\text{H-NMR}$ NMR (500 MHz): 5,72 (ddd, $J = 16.3$, $J = 10.7$, $J = 4.5$, 1H, H-9), 5,26 (m, 1H, H-10b), 5,24 (m, 1H, H-10a), 4,59-4,83 (6H, 6 x OCH_2Ph), 4,38 (m, 1H, H-8), 3,96 (m, 1H, H-5), 3,90 (m, 1H, H-4), 3,83 (m, 1H, H-3), 3,78 (m, 1H, H-6), 2,84 (ddd, $J = 9.6$, 6.9, 2.0, 1H,

H-7);

^{13}C -NMR (125MHz): 134.7 (C-9), 117.6 (C-10), 86.5 (C-5), 85.8 (C-8), 85.3 (C-4), 84.4 (C-6), 72.2, 72.3, 72.7 (3x OCH_2Ph), 66.7 (C-3), 53.6 (C-7);

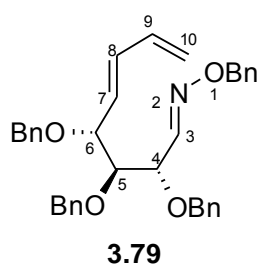
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 480.21453], otrzymano 480.21407;

Anal. dla $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4$: obl.:C: 76.12, H: 6.83, N: 3.06, ozn.: C: 75.88, H: 6.87, N: 3.09;

Synteza zabezpieczonego oksymu 3.79

Do aldehydu **3.11** (515 mg, 1,12 mmola), octanu sodu (115 mg, 1,35 mmola) w 10 ml metanolu dodałam *O*-benzylohydroksyloaminę (200 mg, 1,12 mmola). Reakcję prowadziłam przez 12 godzin w temperaturze pokojowej (analiza TLC H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz chlorkiem metylenu (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką. Osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 13/1). Wydajność czystego związku **3.79** wynosi 72% (442 mg).

4(*S*),5(*S*),6(*R*)-4,5,6-Tribenzyloksy-7,8,9,10-tetradeoxy-*N*-benzyloksy-*D*-xylo-oct-6(*E*),7-dienoimina (3.79)



3.79

^1H -NMR (500 MHz): 6.26 (m, 1H, H-9), 6.18 (m, 1H, H-8), 5.53 (dd, $J = 15.31, 7.79$ Hz, 1H, H-7), 4.26-4.82 (m, 6H, 6 x OCH_2Ph), 4.21 (m, 1H, H-6); 5.09-5.15 (m, 2H, H-10), 4.13 (dd, $J = 7.89, 4.4$ Hz, 1H, H-4), 3.59 (dd, $J = 6.23, 4.4$ Hz, 1H, H-5);

^{13}C -NMR (500 MHz): 149.6 (C-3), 136.3 (C-9), 134.6 (C-8), 130.3 (C-7), 118.0 (C-10), 82.8 (C-5), 80.7 (C-6), 76.4 (C-4);

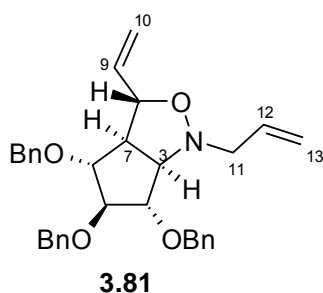
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 570.26148], otrzymano: 570.26203;

Allilowanie związku 3.78

Do mieszaniny oksazoliny **3.78** (175 mg, 0,38 mmola), K_2CO_3 (150 mg) w 15 ml DMF dodałam bromek allilu (0,3 ml, 3,8 mmola). Reakcję prowadziłam przez 24 godziny w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (analiza TLC H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu). Mieszaninę rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz octanem etylu (30 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam 1 x wodą i 1 x solanką.

Wysuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 10/1). Wydajność czystego związku **3.81** wynosi 65% (125 mg).

7(R),6(R),5(S),4(S),3(R),8(R)-8-C-winył-2-N-allyl-4,5,6-tribenzylloksy-hexahydro-1H-cyklopent[c]isoxazol (3.78)



¹H-NMR (500 MHz): 5.84-5.98 (m, 2H, H-9 i H-12), 5.15-5.26 (m, 4H, H-10 i H-13), 3.95 (m, 1H, H-3), 2.81 (m, 1H, H-7);

¹³C-NMR (500 MHz): 133.75, 136.80 (C-9 i C-12), 118.38, 118.57 (C-10 i C-13), 72.87 (C-3), 61.34 (C-11), 55.38 (C-7);

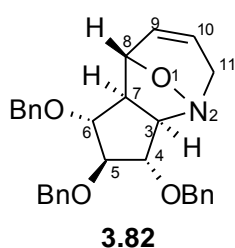
HR-MS (ESI) *m/z* obliczono [C₃₂H₃₅NO₄ (M+Na⁺):

520.24583], otrzymano: 520.24612

Anal. dla C₃₂H₃₅NO₄: obl.: C: 77.24, H: 7.09, N: 2.81; ozn.: C: 77.29, H: 7.10, N: 2.82;

Wewnątrzcząsteczkowa reakcja metatezy pochodnej 3.81

Do di-olefiny **3.81** (22,5 mg, 0,045mmola) w 10 ml chlorku metylenu dodałam katalizator Grubbsa I generacji (3mg). Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego przez 6 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (analiza TLC H/AcOEt = 3/1 wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się bardziej polarnego produktu). Odparowałam rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (H/AcOEt = 10/1). Wydajność czystego związku **3.82** wynosi 97% (21 mg).



¹H-NMR (600 MHz): 5.95 (m, 1H, H-9), 5.44 (ddd, *J*₁ = 10.02, *J*₂ = 3.34, *J*₃ = 1.91, 1H, H-10), 4.01 (d, *J* = 4.77, 1H, H-8), 3.88 (m, 1H, H-5), 3.86 (m, 1H, H-4), 3.69 (~t, *J* = 7.98, 1H, H-6), 3.45 (m, 1H, H-3), 3.04 (~t, *J* = 8.40, 1H, H-7), 2.90 (ddd, *J*₁ = 18.59, *J*₂ = 3.57, *J*₃ = 1.91, 2H, H-11);

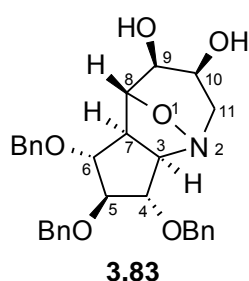
¹³C NMR (600 MHz): 130.32 (C-9), 120.91 (C-10), 82.69, 86.25, 87.55 (C-4, C-5, C-6), 72.66, 72.65, 72.33 (3 x OCH₂Ph), 60.90 (C-7), 56.23 (C-11);

HR-MS (ESI) *m/z* obliczono [C₃₀H₃₁NO₄Na (M+Na⁺) = 492.2145], otrzymano 492.2153;

Anal. dla C₃₀H₃₁NO₄: obl.: C: 76.73, H: 6.65, N: 2.98; ozn.: C: 76.70, H: 6.72, N: 2.90;

Cis hydroksylacja olefiny 3.82

Reakcję prowadziłam wg *ogólnej procedury A*, wychodząc ze związku **3.82** (120 mg, 0,25 mmol). Związek oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową (H/AcOEt = 1/1). Wydajność czystego związku **3.83** wynosi 70% (90 mg).



$$[\alpha]_D = -12.7$$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) δ : 4.84 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.78 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, $J = 11.9$, 1H, OCH_2Ph), 4.69 (s, 2H, 2 x OCH_2Ph), 4.53 (d, $J = 12$, 1H, OCH_2Ph), 4.01 (m, 1H, H-2), 3.88 (t, $J = 8.9$, 1H, H-9), 3.74 (dd, $J_1 = 6.5$, $J_2 = 8.9$, 1H, H-8), 3.63 (m, 1H, H-10), 3.52 (m, 1H, H-3), 3.48 (m, 2H, H-3 i H-7), 3.08 (dd, $J_1 = 11.0$, $J_2 = 14.3$, 1H, H-5a), 2.88 (dd, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 14.3$, 1H, H-5b), 2.59 (dd, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 8.9$, 1H, H-1);

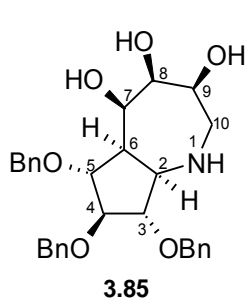
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz) δ : 85.52 (C-9), 85.48 (C-8), 84.23 (C-10), 76.65, 76.40, 76.20 (3 x OCH_2Ph), 70.52, 60.38 (C-4 i C-7), 73.63 (C-3), 57.34 (C-5), 51.43 (C-1);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 504.2380], otrzymano 504.2388; Anal. dla $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: obl.: C: 71.55, H: 6.61, N: 2.78; ozn.: C: 70.92, H: 6.87, N: 2.70 [+1/3 H_2O];

Rozcięcie wiązania NO w pochodnej 3.83

Do oksazoliny **3.83** (95 mg, 0,19 mmola) w 10 ml metanolu dodałam NH_4Cl (50 mg) i Zn (500 mg). Reakcję prowadziłam przez 1 godzinę w temperaturze 40°C (analiza TLC 10% MeOH/DCM wykazała całkowity zanik substratu i pojawienie się nowego bardziej polarnego produktu). Z mieszaniny poreakcyjnej odsączyłam osad i przesącz rozcieńczyłam wodą (20 ml) oraz chlorkiem metylenu (20 ml). Rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną osuszyłam i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyściłam na kolumnie chromatograficznej (7% MeOH/DCM). Wydajność czystego związku **3.85** wynosi 70% (67 mg).

2(R), 3(S),4(R),5(S),6(R),7(R),8(S),9(S)-3,4,5-tribenzylloksy-7,8,9-trihydroksy-1-aza-bicyklo[5,3,0]dekan (3.85)



$[\alpha]_D = +3.0$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ : 4.87 (d, $J = 11.7$, 1H, OCH_2Ph), 4.82 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.76 (d, $J = 11.8$, 1H, OCH_2Ph), 4.60 (m, 3H, 3 x OCH_2Ph), 4.39 (t, $J = 6.8$, 1H, H-5), 4.11 (m, 1H, H-7), 4.01 (t, $J = 8.6$, 1H, H-3), 3.83 (s, 1H, H-9), 3.28 (m, 1H, H-8), 3.21 (dd, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 8.9$, 1H, H-2), 2.86 (dd, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 14.0$, 1H, H-

10a), 2.02 (d, $J = 14.0$, 1H, H-10b), 1.89 (dd, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 10.5$, 1H, H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ : 87.59 (C-3), 86.59 (C-4), 84.33 (C-5), 79.36 (C-7), 75.25 (C-8), 73.24 (C-9), 73.19, 72.74, 72.66 (3 x OCH_2Ph), 62.78 (C-2), 50.21 (C-10), 45.74 (C-6);

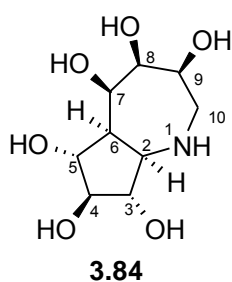
HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 506.2537], otrzymano 506.2544;

Anal. dla $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: obl.: C: 71.27, H: 6.98, N: 2.77; ozn.: C: 71.38, H: 6.77, N: 2.89;

Debenzylowanie pochodnej 3.84

Do kolby z wymrażalnikiem skropliłam amoniak i dodałam 100 mg sodu (roztwór zrobił się granatowy). Przedestylowałam suchy amoniak do roztworu bicyklicznej pochodnej **3.84** (64 mg, 0,13 mmola) rozpuszczonej w THF i dodałam do mieszaniny 150 mg sodu (ponownie mieszanina przyjęła granatową barwę). Reakcję prowadziłam przez 5 godzin w temperaturze -78°C . Do mieszaniny poreakcyjnej dodałam kilka kropel metanolu (do momentu odbarwienia się roztworu) i odstawiłam chłodzenie oddestylowując amoniak z reakcji. Pozostałość rozcieńczyłam wodą (10 ml) oraz eterem dietylowym (20 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Odparowałam wodę i pozostałość przesączyłam przez dowex wymywając produkt 2M wodnym roztworem amoniaku. Wydajność czystego związku **3.84** wynosi 80% (24 mg).

2(R), 3(S),4(R),5(S),6(R),7(R),8(S),9(S)-3,4,5,7,8,9-heksahydroksy-1-azabicyklo[5,3,0]dekan (3.84)



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) δ : 4.04 (s, 1H, H-9), 3.99 (s, 1H, H-7), 3.81 (m, 1H, H-2), 3.62 (m, 2H, H-8 i H-4), 3.56 (m, 1H, H-5), 3.33 (m, 1H, H-3), 3.24 (m, 1H, H-10a), 2.78 (m, 1H, H-10b), 2.02 (m, 1H, H-6);

^{13}C -NMR (150 MHz, D_2O) δ : 78.95 (C-9), 76.61, 73.51 (C-3 i C-8), 75.95 (C-2), 74.50 (C-10), 71.50 (C-7), 49.70 (C-5), 44.86 (C-1);

HR-MS (ESI) m/z obliczono [$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 258.0948], otrzymano 258.0958;

5. LITERATURA

- ¹ a) A.B. Hughes, A. Rudge, *J. Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 135; b) G.S. Jacob, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1995**, 605; c) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 340; d) M. Bols, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 1; e) A. Berecibar, C. Grandjean, A. Sirivardena *Chem. Rev.*, **1999**, 779; e) A.D. McNaught *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 1919; f) P. Compain, O.R. Martin *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 541; g) O. Arjona, A. M. Gomez, J. C. Lopez, J. Plumet *Chem. Rev.* **2007**, 1919; h) Y. Kobayashi “*Carbasugars: Synthesis and Functions*” w *Glycoscience*. Ed. B. Fraser-Reid, K. Tatsuta, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **2008**, 1915-1992;
- ² a) B. G. Davies, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 652; b) *Iminosugars as Glycosidases Inhibitors: Norjirmycin and Beyond* Ed. Stütz, A.; Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) Compain, P.; Martin, O.R.; *Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications*; John Wiley and Sons: Chichester, **2007**; a) C. Ribes, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron*, **2009**, 6965; b) B. Chandrasekhar, B. Venkateswara Rao, K. Veera Mohana Rao, B. Jagadeesh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 1217; c) I. Delso, T. Tejero, A. Goti, P. Merino, *Tetrahedron*, **2010**, 1220; d) S. P. Sanap, S. Ghosh, A. M. Jabgunde, R.V. Pinjari, S. P. Gejji, S. Singh, B. A. Chopade, D. D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 3307;
- ³ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Chem. Comm.*, **2000**, 2429;
- ⁴ S. Jarosz, A. Gaweł, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3415;
- ⁵ G. Mehta, D.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 991;
- ⁶ G. Mehta, D.S. Reddy, S.S. Ramesh, U. Tatu; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 9141;
- ⁷ G. Mehta, D.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 9137;
- ⁸ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 1987;
- ⁹ J. W. Bae, S. H. Lee, Y. J. Jung, C.-O. M. Yoon, C. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 2137;
- ¹⁰ M.A. Forman, W.P. Dailey, *J. Org. Chem.*, **1993**, 1501;
- ¹¹ G. Mehta, S.S. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 3105;
- ¹² G. Mehta, S. Sen, S.S. Ramesh, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 423;
- ¹³ V. Georgian, L. Georgian, A.V. Robertson, *Tertahedron*, **1963**, 1219;
- ¹⁴ Y. Kara, M. Balci, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 3349;
- ¹⁵ L. Kelebekli, Y. Kara, M. Balci, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 1940;
- ¹⁶ Y. Kara, M. Balci, *Tetrahedron*, **2003**, 2063;

-
- ¹⁷ D.C. Bellington, F. Perron-Sierra, I. Picard, S. Beaubras, J. Duhault, J. Espinal, S. Challal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 2307;
- ¹⁸ P. Herczegh, M. Zsely, L. Szilagui, R. Bogнар, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 481;
- ¹⁹ P. Herczegh, M. Zsely, L. Szilagui, Z. Dinya, R. Bogнар, *Tetrahedron*, **1989**, 5995;
- ²⁰ a) S. Jarosz, E. Kozłowska, *Polish J. Chem.*, **1998**, 815; b) S. Jarosz, *Tetrahedron*, **1997**, 10765;
- ²¹ S. Jarosz, E. Kozłowska, J. Sitkowski, *Tetrahedron*, **1997**, 10775;
- ²² S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 1425;
- ²³ E. Kozłowska, S. Jarosz, *Carbohydr. Res.*, **1994**, 889;
- ²⁴ S. Jarosz, B. Boryczko, P. Cmoch, M. Gomez, C. Lopez, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 513;
- ²⁵ a) A.C. Cope, P.A. Trumbull, E.R. Trumbull, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 2844; reviews:
a) J.K. Crandall, M. Appar, *Org. React.*, **1983**, 345; b) D.M. Hodgson, A.R. Gibbs, P.G. Lee, *Tetrahedron*, **1996**, 14361;
- ²⁶ A. Błońska, P. Cmoch, S. Jarosz, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 2728;
- ²⁷ S. Jarosz, A. Błońska, P. Cmoch, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 1127;
- ²⁸ Praca doktorska Anny Błońskiej; otrzymywanie i właściwości biologiczne karbocyklicznych mimetyków cukrów prostych, pochodnych D-mannozy **2012**
- ²⁹ S. Jarosz, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 985;
- ³⁰ S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 1433;
- ³¹ S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 1651;
- ³² M. Nowogródzki, M. Malik, S. Jarosz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, 23, 1501;
- ³³ S. Jarosz, M. Nowogródzki, *J. Carbohydr. Chem.*, **2006**, 139;
- ³⁴ K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem.Rev.*, **2009**, 2551;
- ³⁵ Praca doktorska, Marcina Nowogródzkiego; „Synteza karbocyklicznych mimetyków cukrów prostych”
- ³⁶ Praca magisterska, Marty Kołaczek
- ³⁷ R. C. Bernotas, B. Gamen, *Tetrahedron Lett*, **1984**, 165, b) H. Setoi, H. Takeno, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett*, **1985**, 4617, c) P. B. Anzeveno, P. T. Angell, L. J. Creemer, M. R. Whalon, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 4321, d) J. Mulzer, H. Dehmlow, J. Buschmann, P. Luger, *J. Org. Chem.*, **1992**, 3194, e) H. Ina, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 52, f) R. Bride, R. Mortezaei, A. Scilimati, C. A. Sih, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 4827, g) S. A.

Miller, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 8100, h) J. L. Reymond, A. A. Pinkerton, P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **1991**, 2128, i) M. Gerspacher, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1991**, 3700, j) H. Ina, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett*, **1991**, 4147, k) N. S. Kim, J. R. Choi, J. K. Cha, *J. Org. Chem.*, **1993**, 7096, l) H. Hamana, N. Ikota, B. Gamem, *J. Org. Chem.*, **1987**, 5492, m) H. S. Overkleeft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett*, **1996**, 547, n) S. H. Kang, J. S. Kim, *Chem. Comm.* **1998**, 1353, o) X. Li, Z. Zhu, K. Duan, H. Chen, Z. Li, Z. Li, P. Zhang, *Tetrahedron*, **2009**, 2322; p) H. Yun, J. Kim, J. Sim, S. Lee, Y. Han, D. J. Chang, D. D. Kim, Y. Suh, *J. Org. Chem.*, **2012**, 5389; r) V. Zambrano, G. Rasso, A. Roggio, L. Pinna, F. Zanardi, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 1725; s) J. Louvei, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, E. Demont, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2921; t) G. Liu, T. Wu, Y. Ruan, P. Huang, *Chem.-A Eur J*, **2010**, 5755; u) M. Aguilar-Moncayo, C. O. Mellet, M. I. Garcia-Moreno, J. M. FernAndez, *J. Org. Chem.*, **2009**, 3595; w) N. Wang, L. Zhang, X. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 2639;

³⁸ a) I. Izquierdo, M. T. Plaza, R. Robles, A. J. Mota, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 1015; b) F. Shirai, T. Nakai, *J. Org. Chem.*, **1987**, 5492; c) S. A. Miller, R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 8100; d) P. K. Jadhav, F. J. Woerner, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 8973;

³⁹ E. Bartnicka, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **1999**, 2061;

⁴⁰ E. G. Bowen, D. J. Wardrop, *Org. Lett.*, **2010**, 5330;

⁴¹ J. Mulzer, H. Dehmlow, J. Buschmann, P. Luger, *J. Org. Chem.*, **1992**, 3594;

⁴² a) W. H. Pearson, E. J. Hembre, *J. Org. Chem.*, **1996**, 5546; b) H. Setoi, H. Takeno, M. Hashimito, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 4617; c) L. Cronin, P. V. Murphy, *Org. Lett.*, **2005**, 2691;

⁴³ R. C. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 165;

⁴⁴ a) V. P. Vyavahare, C. Chakraborty, B. Maity, S. Chattopadhyay, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *J. Med. Chem.*, **2007**, 5519, b) N. T. Patil, J. N. Tilekar, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.*, **2001**, 1065; c) K. S. A. Kumar, V. D. Chaudhari, D. D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 703, d) K. S. A. Kumar, V. D. Chaudhari, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4895;

⁴⁵ H. Zhao, S. Hans, X. Cheng, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 1761;

⁴⁶ I. Izquierdo, J. A. Tamayo, M. Redriguez, F. Franco, D. Lo Re, *Tetrahedron*, **2008**, 7910;

- Chem.*, **2008**, 703, d) K. S. A. Kumar, V. D. Chaudhari, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4895;
- ⁴⁵ H. Zhao, S. Hans, X. Cheng, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 1761;
- ⁴⁶ I. Izquierdo, J. A. Tamayo, M. Redriguez, F. Franco, D. Lo Re, *Tetrahedron*, **2008**, 7910;
- ⁴⁷ a) T. Ritthiwigrom, R. J. Nash, S. G. Pyne, *Tetrahedron*, **2010**, 9340, b) T. Ritthiwigrom, A. C. Willis, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.*, **2010**, 815, c) T. Machan, A. S. Davis, B. Liawruangrath, S. G. Pyne, *Tetrahedron*, **2008**, 2725, d) E. M. Sletten, L. J. Liotta, *J. Org. Chem.*, **2006**, 1335;
- ⁴⁸ A. S. Davis, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Org. Chem.*, **2004**, 3139;
- ⁴⁹ M. S. T. Morin, Y. Lu, D. A. Black, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.*, **2012**, 2013;
- ⁵⁰ T. Jensen, M. Mikkelsen, A. Lauritsen, R. L. Andresen, C. H. Gotfredsen, R. Madsen, *J. Org. Chem.*, **2009**, 8886;
- ⁵¹ a) C. Gravier-Pelletier, W. Maton, G. Bertho, Y. Le Merrer *Tetrahedron*, **2003**, 8721; b) C. Gravier-Pelletier, W. Maton, Y. Le Merrer, *Synlett*, **2003**, 333;
- ⁵² P. Herczegh, M. Zsely, L. Szilagyi, G. Batta, I. Bajza, R. Bogndr, *Tetrahedron*, **1989**, 2793;
- ⁵³ R. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 878;
- ⁵⁴ A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem.* **1899**, 32, 3625;
- ⁵⁵ N. Chida, T. Tobe, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 7249
- ⁵⁶ J. D. Rozzell, S. A. Benner, *J. Org. Chem.* **1983**, 1190;
- ⁵⁷ P. A. Wender, J. M. Schaus, *J. Org. Chem.* **1978**, 784;
- ⁵⁸ K. B. Sharpless, R. F. Lauer *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 2697;
- ⁵⁹ A. Furst, P. A. Plattner *Helv. Chim. Acta*, **1949**, 275;
- ⁶⁰ M. Magdycz, P. Cmoch, S. Jarosz, *Heterocycles*, **2010**, 1303;
- ⁶¹ E. Kozłowska, S. Jarosz, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, 889;

B. Org. 351/13



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.351/13



90000000186776