

TOMASZ BAUER

CHIRALNE ALDEHYDY JAKO DIENOFIŁE W WYSOKOCIŚNIENIOWEJ
(4+2) CYKLOADDYCJI

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

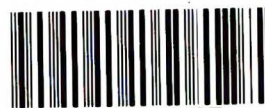
Promotor:

Doc. dr hab. Janusz Jurczak

W A R S Z A W A 1 9 8 5

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.156/86



8000000097037



B.Org. 156 | 86

Praca niniejsza została wykonana w latach 1982-1985 w Zakładzie Syntezy Organicznej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane (J.Chem.Soc.Chem.Comm. 540 /1983/; Tetrahedron Lett. 25, 4809 /1984/).

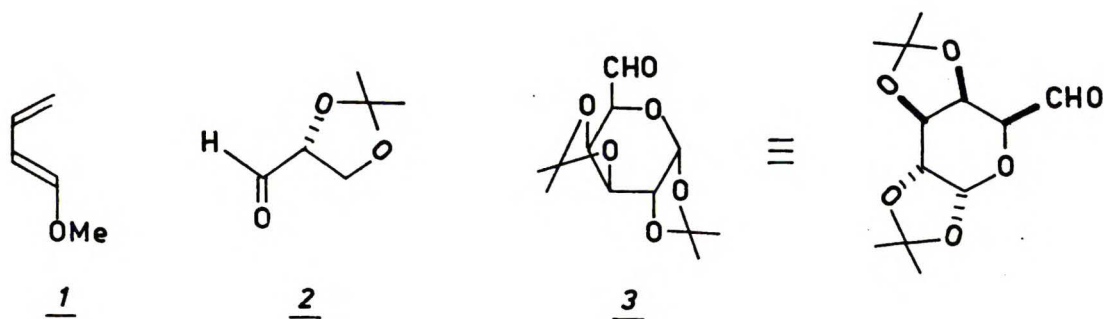
Promotorowi, Panu Docentowi dr hab. Januszowi Jurczakowi wyrażam głęboką wdzięczność za wszechstronną opiekę oraz twórczą i życzliwą krytykę otrzymanych rezultatów.

WSTĘP	1
I CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA-ASYMETRYCZNA SYNTEZA DIBNOMA	
I.1. Wprowadzenie	4
I.2. Reakcje z chiralnymi dienofilami	6
I.3. Reakcje z chiralnymi dienami	22
I.4. Reakcje z użyciem chiralnych katalizatorów	24
I.5. Poglądy na mechanizm indukcji asymetrycznej	25
II BADANIA WŁASNE	
II.1. Wprowadzenie	31
II.2. Synteza pochodnych aldehydu D-glicerynowego	33
II.3. Wysokociśnieniowa (4+2) cykloaddycja 1-metoksybutadienu-1,3 do aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego	38
II.4. Indukcja asymetryczna w wysokociśnieniowej (4+2) cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 do aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego	43
II.5. Zastosowanie Eu/fod/ ₃ w wysokociśnieniowej (4+2) cykloaddycji	45
II.6. Wysokociśnieniowa (4+2) cykloaddycja dienu <u>1</u> do pochodnych aldehydu D-glicerynowego <u>47</u> , <u>51</u> , <u>54</u> oraz <u>57</u>	46
II.7. Badania indukcji asymetrycznej w katalizowanych Eu/fod/ ₃ wysokociśnieniowych reakcjach (4+2) cykloaddycji dienu <u>1</u> do aldehydów <u>2</u> , <u>47</u> , <u>51</u> , <u>54</u> oraz <u>57</u>	51

II. 8.(4+2) Cykloaddycja dienu <u>1</u> do optycznie czynnych ułoż <u>3</u> , <u>72</u> , <u>74</u> . Badania indukcji asymetrycznej w tych reakcjach	53
II. 9. Analiza stereochemiczna uzyskanych wyników	59
II.10. Synteza optycznie czynnych 4-deoksyheptoz	69
II.11. Synteza form otwartych z adduktów <u>67</u> i <u>68</u>	75
II.12. Podsumowanie	80
III CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	82
IV LITERATURA CYTOWANA	102
V KATALOG WIDM ¹ H NMR	

Od kilku lat w Zespole Zastosowań Wysokich Ciśnień w Chemii Organicznej IChO PAN prowadzone są badania nad reakcjami (4+2) cykloaddycji. Jednym z podstawowych elementów programu badawczego jest określenie wpływu ciśnienia na indukcję asymetryczną w reakcji Dielsa-Aldera, której wysoce uporządkowany stan przejściowy pozwala oczekiwać dużych wydajności optycznych. Szczególny nacisk położono na syntezę dienową z użyciem pochodnych aldehydów jako heterodienofili, które w reakcjach z podstawionymi butadienami - 1,3 prowadzą do układu 5,6-dihydro-2H-piranu. Dotychczasowe badania (4+2) cykloaddycji z użyciem optycznie czynnych glioksalanów ^{1,2/} doprowadziły do wniosku, że w reakcjach niekatalizowanych, nawet w warunkach wysokociśnieniowych, usytuowanie chiralnego układu indukującego * w pozycji γ do reagującej grupy formylowej nie zapewnia wysokiej indukcji asymetrycznej. Wyniki tych badań oraz wcześniejsze opracowanie warunków efektywnego prowadzenia reakcji cykloaddycji z użyciem nieaktywowanych heterodienofili ^{3/} skierowały nasze zainteresowanie na zastosowanie aldehydów posiadających centrum chiralności w pozycji α do grupy formylowej. Jako związek modelowy do badań reakcji z 1-metoksybutadienem -1,3 /1/ wybrano aldehyd 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/, łatwy do otrzymania z naturalnego D-mannitolu.

* W niniejszej pracy pojęcie "chiralny układ indukujący" będzie stosował jako polski odpowiednik angielskiego terminu "chiral auxiliary" oznaczającego optycznie czynny fragment układu reagującego pozwalający na uzyskanie indukcji asymetrycznej.



SCHEMAT I

Oczekiwaliśmy, że obecność pierścienia dioksolanowego w cząsteczce aldehydu powinna dodatkowo podwyższyć indukcję asymetryczną ze względu na znaczną zawadę przestrzenną.

W celu sprawdzenia tego założenia otrzymano serię pochodnych aldehydu D-glicerynowego o różnie zabezpieczonych grupach hydroksylowych. Badania nad wpływem zawady przestrzennej na indukcję asymetryczną rozszerzono na inne optycznie czynne aldehydy - pochodne cukrów prostych np.: **3**, dla których na podstawie rozważań modelowych należało oczekiwać znacznego zwiększenia przestrzennego przesłaniania grupy formylowej.

W wysokociśnieniowej reakcji (4+2) cykloaddycji dienu **1** do aldehydu **2** powstaje mieszanina diastereoizomerycznych pochodnych 2-metoksy-5,6-dihydro-2H-piranu z dobrą wydajnością oraz wysoką stereoselektywnością, zarówno endo - egzo jak i R - S. Optycznie czyste diastereoizomery można wydzielić na drodze chromatografii kolumnowej. Diastereoizomeryczne addukty poddane specyficznym przemianom prowadzą z wysoką stereoselektywnością do interesujących pochodnych cukrów wyższych np.: 4-deoksyheptoz. Mogą być one także zastosowane jako substancje wyjściowe do syntezy szeregu związków naturalnych.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań nad nową drogą otrzymywania różnie zabezpieczonych pochodnych aldehydu D-glicerynowego i ich zastosowanie w wysokociśnieniowych

(4+2) cykloaddycjach z 1-metoksybutadienem-1,3 /1/. Wpływ ciśnienia na indukcję asymetryczną w badanych reakcjach okazał się bardzo korzystny, co pozwoliło na otrzymanie optycznie czynnych produktów reakcji aldehydu 2 i dienu 1 na skalę preparatywną i w konsekwencji na wykorzystanie ich w przykładowych syntezach cukrów. Dane otrzymane z badań indukcji asymetrycznej umożliwiły zaproponowanie przestrzennego modelu stanów przejściowych wysokociśnieniowej reakcji Dielsa-Aldera prowadzącej do układu heterocyklicznego.

I. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA

ASYMETRYCZNA SYNTEZA DIENOWA

I.1. Wprowadzenie

W roku 1928 Diels i Alder opublikowali ^{4/} pierwsze doniesienie na temat addycji olefiny do dienu z utworzeniem pierścienia sześciocząłowego. Możliwość jednoetapowej syntezy pochodnych cykloheksenu natychmiast zafascynowała chemików specjalizujących się w syntezie organicznej. Równocześnie z badaniami syntetycznymi rozpoczęły się prace nad mechanizmem nowo odkrytej reakcji. Została ona zaliczona do grupy reakcji wielocentrowych, wyróżniających się trzema charakterystycznymi cechami:

- 1° dogodnym profilem energetycznym reakcji
- 2° w stanie przejściowym reakcji następuje znaczne uporządkowanie reagujących indywiduów chemicznych
$$/\Delta S^\ddagger = - 35 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{stopień}^{-1}/$$
- 3° w stanie przejściowym zmiana rozkładu ładunków elektrycznych jest niewielka, a więc na ogół nie obserwuje się efektów rozpuszczalnikowych.

Dla zdecydowanej większości reakcji Dielsa-Aldera przyjmuje się mechanizm jednoczesny, tzn. oba nowo tworzące się wiązania powstają równocześnie. Z tego postulatu nie wynika jednakże symetryczność stanu przejściowego i najnowsze obliczenia pół-empiryczne potwierdzają fakt, że dla niesymetrycznych substratów oba wiązania powstają z różną szybkością ^{5/}. W reakcjach kontrolowanych kinetycznie głównym produktem jest na ogół mniej stabilny termodynamicznie produkt addycji endo. Zjawisko to wyjaśniała tzw. "reguła endo"^{6/}, jednak dopiero rozwój teorii orbitali molekularnych pozwolił na stworzenie ogólnego modelu opisującego dominację endo - addycji, a także na

wyjaśnienie tych przypadków, gdy powstaje produkt egzo - addycji. Przedstawiając ów model w bardzo dużym uproszczeniu można powiedzieć, że w stanie przejściowym następuje uporządkowanie reagentów umożliwiające maksymalne nakładanie się fragmentów orbitali granicznych nie uczestniczących w procesie tworzenia nowych wiązań ^{7/}.

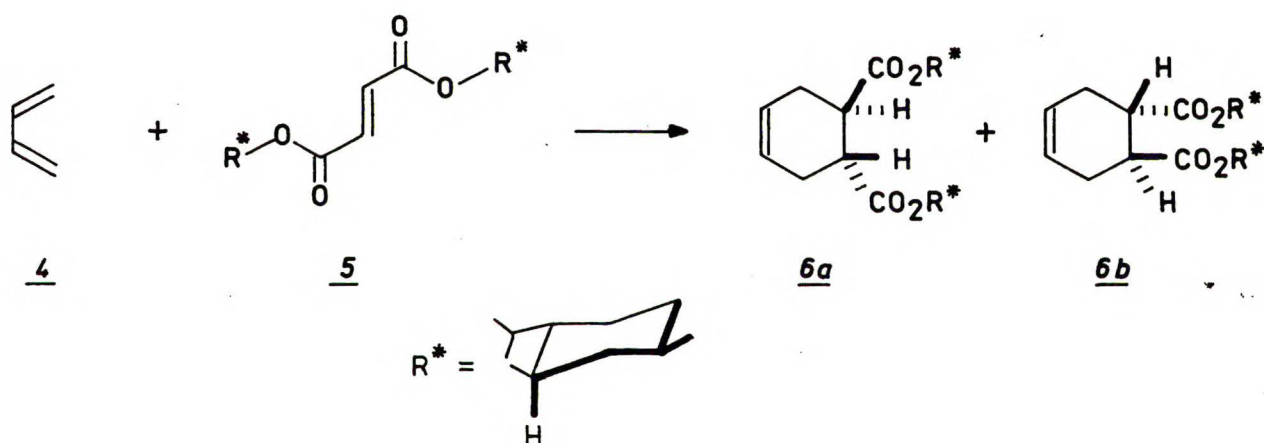
Aczkolwiek od początku doceniono wagę odkrycia Dielsa i Aldera, to jednak dopiero w dwadzieścia lat później Korolew i Mur ^{8/} podjęli pierwszą próbę przeprowadzenia asymetrycznej syntezy dienowej.

Ta pionierska praca zainicjowała w latach późniejszych wszechstronne badania indukacji asymetrycznej w reakcjach (4+2) cykloaddycji. Przyczyną zainteresowania tym problemem jest wielka użyteczność reakcji Dielsa-Aldera w syntezie produktów naturalnych, w której kluczowe znaczenie ma czynność optyczna związków pośrednich. Miarą wzrastającej aktywności badawczej w obszarze asymetrycznej syntezy dienowej jest ilość ukazujących się ostatnio prac oryginalnych i opracowań monograficznych. Przykładem niech będą artykuły przeglądowe opublikowane w latach osiemdziesiątych przez Bodalskiego ^{9/}, Oppolzera ^{10/}, Mori ^{11/} czy Paquetta ^{12/}. W niniejszym opracowaniu przedstawię rys historyczny oraz najnowsze osiągnięcia w dziedzinie asymetrycznej (4+2) cykloaddycji. Aby osiągnąć możliwie najbardziej przejrzysty obraz problemu indukacji asymetrycznej w reakcji Dielsa-Aldera podzieliłem materiał na cztery części:

- 1° Reakcje z chiralnymi dienofilami
- 2° Reakcje z chiralnymi dienami
- 3° Reakcje z użyciem chiralnych katalizatorów
- 4° Poglądy na mechanizm indukacji asymetrycznej.

I.2. Reakcje z chiralnymi dienofilami

Korolew i Mur ^{8/} badali reakcję fumaranianu dimetylowego 5 z butadienem 4 /SCHEMAT II/ otrzymując, po hydrolizie powstałej mieszaniny adduktów 6a i 6b, prawoskrętny kwas cyklohekseno-4-dikarboksylowy-1,2 z wydajnością optyczną 16,5%. Badania te zostały powtórzone później przez Walborsky'ego i współpracowników ^{13/}. Wykazali oni, że w reakcji cykloaddycji powstaje w przewodzie addukt 6a, który w warunkach hydrolizy stosowanych przez Korolewa i Mura ulega epimeryzacji. Uzyskane przez autorów amerykańskich wydajności optyczne były niskie i wahały się od 0,8 do 3,0% w zależności od warunków reakcji.



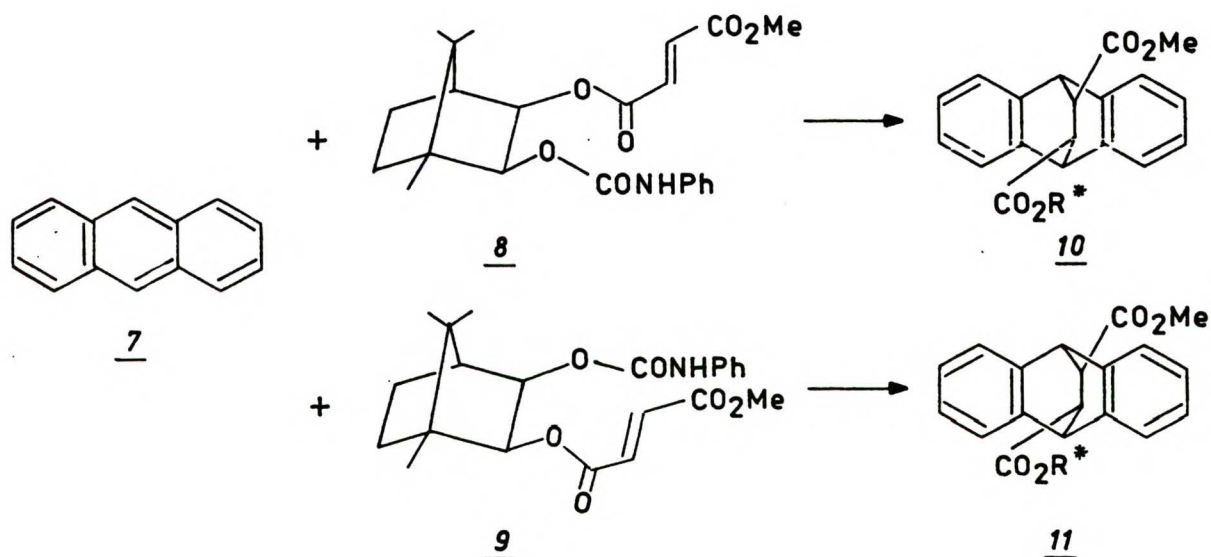
SCHEMAT II

Termiczną (4+2) cykloaddycję fumaranianu dimetylowego 5 badali również Sauer i Kredel ^{14/}, którzy w reakcji z cyklopentadienem uzyskali wartości indukcji zbliżone do podawanych przez Walborsky'ego. Zastosowanie wysokich ciśnień do omawianej reakcji ^{15/} przyniosło wielokrotny wzrost wydajności optycznej. Stwierdzono, że w badanym zakresie ciśnień /4,0 - 8,4 kbar/ zmienia się ona w granicach 6,2 - 12,8%.

Walborsky i współpracownicy ^{13/} przeprowadzili również asymetryczną syntezę dienową z użyciem kwasów Lewisa jako

katalizatorów uzyskując bardzo wysokie wartości indukcji asymetrycznej /76-78% d.e./. Stwierdzili oni również, że w tym przypadku otrzymuje się w przewadze addukt 6b o odwrotnej konfiguracji niż w przypadku reakcji niekatalizowanej.

Helmchen i Schmierer ^{15/} użyli jako dienofili niesymetrycznych fumaranianów 8 i 9, w których chiralny układ indukujący był pochodną izoborneolu. W katalizowanej trójchlorkiem glinu reakcji z antracenenem 7 uzyskali oni bardzo wysokie wydajności optyczne: 99% dla fumaranianu 8 i 92% dla fumaranianu 9 /SCHEMAT III/.

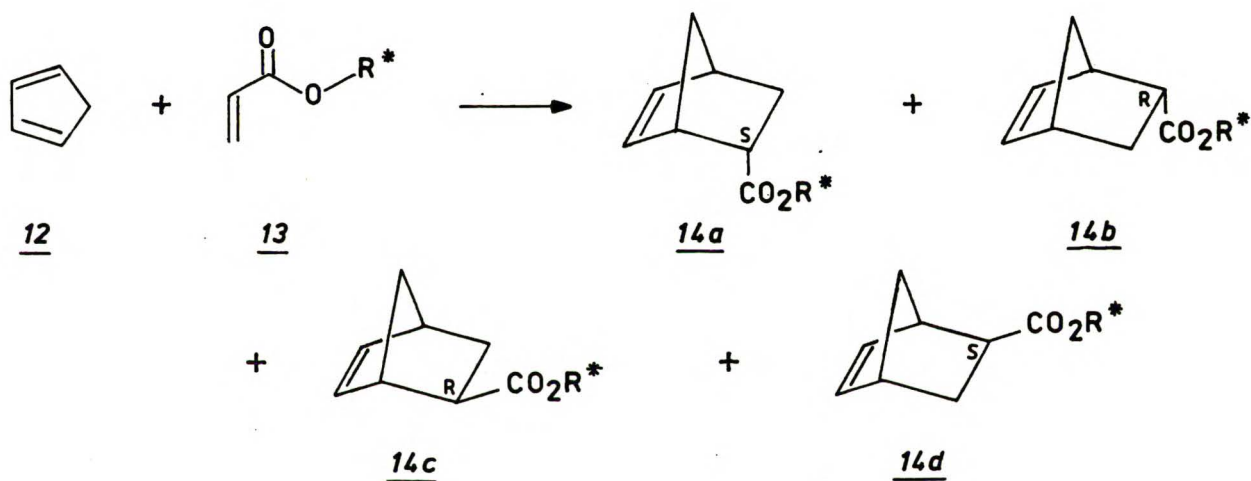


SCHEMAT III

Najczęściej używanymi w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera dienofilami są optycznie czynne estry kwasu akrylowego 13. Ze względu na swoją niesymetryczną budowę mogą tworzyć produkty tak endo - jak i egzo - addycji /odpowiednio 14a i 14b oraz 14c i 14d na SCHEMACIE IV/.

W termicznych reakcjach akrylanów, podobnie jak w przypadku fumaranianów uzyskuje się bardzo niskie wydajności optyczne ^{14,17/}.

nieco wyższe pozwala uzyskać zastosowanie wysokiego ciśnienia ^{18/}. W ostatnim dziesięcioleciu pojawiły się liczne doniesienia ^{19,20/} o uzyskaniu wysokiej stereoselektywności w (4+2) cykloaddycjach z akrylanami, warto jednak podkreślić, że znakomita większość opublikowanych wyników dotyczy reakcji katalizowanych kwasami Lewisa. Najbardziej interesujące wyniki, uzyskane dla reakcji o ogólnym równaniu przedstawionym na SCHEMACIE IV podano w TABELI I



SCHEMAT IV

TABELA I. Wyniki [4+2] cykloaddycji dienu 12 do akrylanów 13

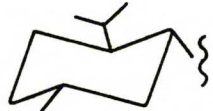
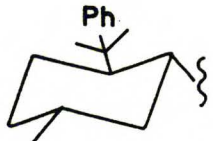
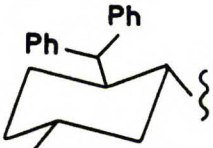
N ^o	R [*]	Kw.Lewisa	Wydajność %	Endo %	Wyd.optyczna %	Konf.abs.	Literatura
1.		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	81	95	74	R	20a
2.		TiCl_4	86	86	93	R	20a
3.		TiCl_4	-	-	88	R	20b

TABELA I c.d.

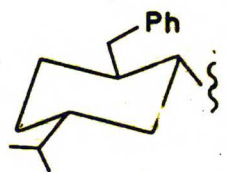
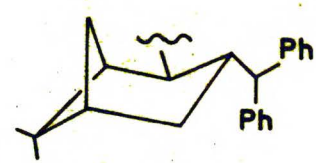
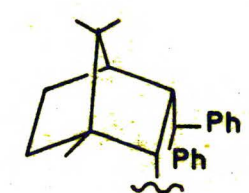
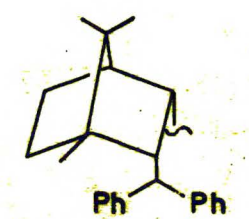
4.		TiCl ₄	-	-	63	R	20b
5.		TiCl ₄	-	-	85	R	20b
6.		TiCl ₄	-	-	82	R	20b
7.		TiCl ₄	-	-	83	S	20b

TABELA I c.d.

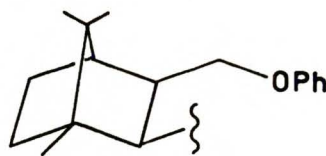
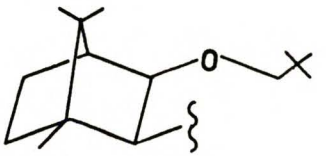
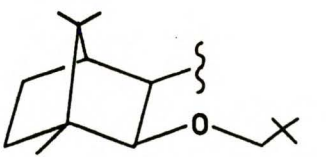
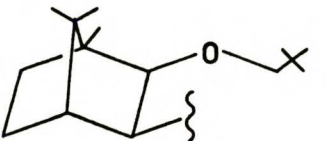
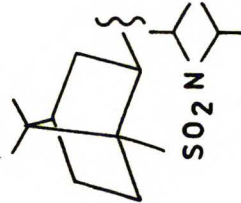

8.		TiCl_4	-	-	88	S	20b
9.		$\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$	95	96	97	S	20c
10.		$\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$	96	96	99,4	R	20c
11.		$\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$	98	95	99,4	S	20c

TABELLA I c.d.

12.		TiCl ₂ (OiPr) ₂	89	97	88	R	20d
13.		TiCl ₂ (OiPr) ₂	98	95	66	R	20d

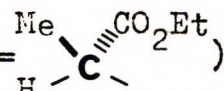
Poszukiwania nowych chiralnych układów indukujących mają na celu znalezienie takiego związku, który indukowałby nowe centrum chiralności z wysoką wydajnością, był tani i łatwo dostępny w formie lewo- i prawoskrętnej. Dodatkową cechą chiralnego układu indukującego powinna być łatwość krystalizacji zarówno jego samego, jak i uzyskanych adduktów. W tym świetle bardzo interesująco prezentują się pochodne kwasu kamforosulfonowego /np.poz.12 w TABELI I/.

Całkowicie inny typ akrylanu zaproponował Helmchen ^{21/}. /S/-/-/- Mleczan etylowy użyty jako chiralny układ indukujący

/SCHEMAT IV, R* = $\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array}$ /, charakteryzuje się wysoką

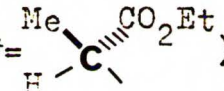
zdolnością indukowania czynności optycznej tak w reakcjach niekatalizowanych /TABELA II/, jak i w katalizowanych kwasami Lewisa /TABELA III/, jest łatwo dostępny i tani. W reakcjach niekatalizowanych wartości indukcji bardzo silnie zależą od rodzaju stosowanego rozpuszczalnika i maleją wraz ze wzrostem jego zdolności do solwatacji wyrażonej przy pomocy parametru E_T /TABELA II/. W omawianych reakcjach katalizowanych kwasami Lewisa kierunek indukcji zależy od rodzaju stosowanego katalizatora. W przypadku katalizatorów czterokoordynacyjnych np.: AlCl_3 czy $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ kierunek indukcji jest taki sam, jak w przypadku reakcji niekatalizowanych, natomiast użycie katalizatorów o większych liczbach koordynacyjnych np.: TiCl_4 , SnCl_4 , pozwala uzyskać addukty o przeciwnej konfiguracji /TABELA III/.

TABELA II. Indukcja asymetryczna w niekatalizowanej [4+2] cyklo-

addycji dienu 12 do akrylanu 13 (SCHEMAT IV, R* = )

Rozpuszczalnik	E_T	<u>14a:14b</u>	<u>14c:14d</u>	(<u>14a+14b</u>):(<u>14c+14d</u>)
n - heksan	30,9	80:20	85:15	63:37
czterochlorek węgla	32,5	77:23	82:18	64:36
toluen	33,9	73:27	80:20	66:34
chlorek metylenu	41,1	58:42	68:32	77:23

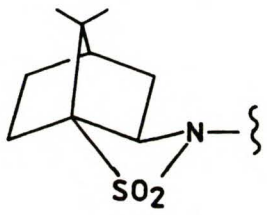
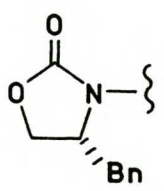
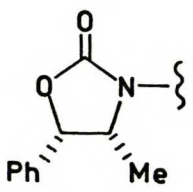
TABELA III. Indukcja asymetryczna w katalizowanej kwasami Lewisa [4+2] cykloaddycji dienu 12 do akrylanu 13

(SCHEMAT IV, R* = )

Rozpuszczalnik	Kwas Lewisa	<u>14a:14b</u>	(<u>14a+14b</u>):(<u>14c+14d</u>)
chlorek metylenu	TiCl ₄	15:85	16:1
- " -	SnCl ₄	16:84	18:1
- " -	ZrCl ₄	52:48	17:1
- " -	BF ₃ ·Et ₂ O	62:14	12:1
- " -	AlCl ₃	64:36	13:1
chlorek metylenu n-heksan 1:1	TiCl ₄	7:93	39:1

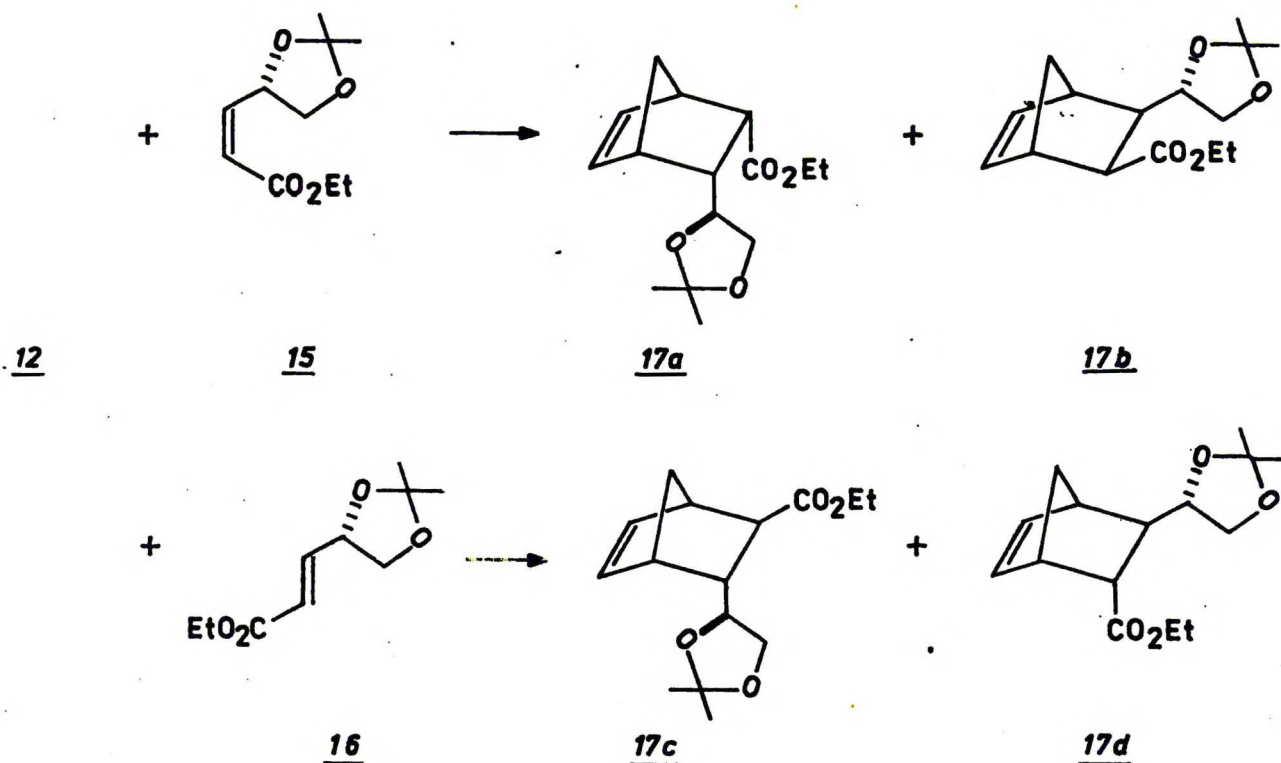
Oprócz omawianych dotychczas estrów kwasu akrylowego badano również jego pochodne amidowe. Optycznie czynne 2-okszolidyny są doskonałymi chiralnymi układami indukującymi i pozwalają na uzyskanie bardzo wysokich indukcji ^{22/} /TABELA IV, poz.1 i 2/. Bardzo dobre wyniki uzyskano także w przypadkach, gdy chiralnym układem indukującym były sultamy kamfory ^{20e/} /TABELA IV, poz.3/.

TABELA IV. Wyniki (4+2) cykloadycji dienu 12 do pochodnych amidowych kwasu akrylowego

N ^o	R*	Kw.Lewisa	Wyd. %	Endo %	Wyd.opt. %	Konf. abs.
1.		EtAlCl ₂	96	95,5	91	S
2.		EtAlCl ₂	78	100	95	S
3.		EtAlCl ₂	82	100	95	R

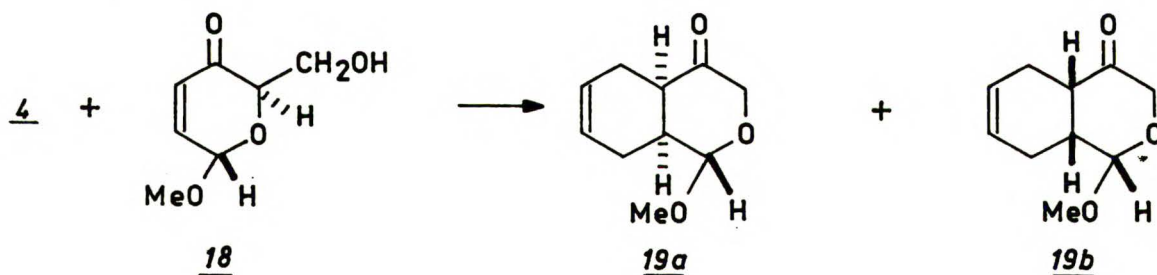
W omówionych wyżej pochodnych kwasu akrylowego chiralny układ indukujący jest połączony wiązaniem estrowym z częścią olefinową. Ostatnio pojawiło się doniesienie ^{23/} o użyciu estrów akrylowych 15 i 16, w których chiralny układ indukujący jest połączony wiązaniem C-C z wiązaniem podwójnym. Pozwala to na przeprowadzenie syntezy, w której uzyskiwane produkty posiadają trwale wbudowany optycznie czynny fragment wywodzący się z chiralnego układu indukującego /SCHEMAT V/.

Reakcje cykloaddycji z udziałem 15 i 16 różnią się istotnie selektywnością endo - egzo i prowadzą do mieszanin diastereoizomerów 17a i 17b /92:8/ oraz 17c i 17d /60:40/. Natomiast w obu tych reakcjach uzyskano ilościową wydajność optyczną, co jest przypadkiem dotychczas bardzo rzadkim w niekatalitycznych reakcjach Dielsa-Aldera.



SCHEMAT V

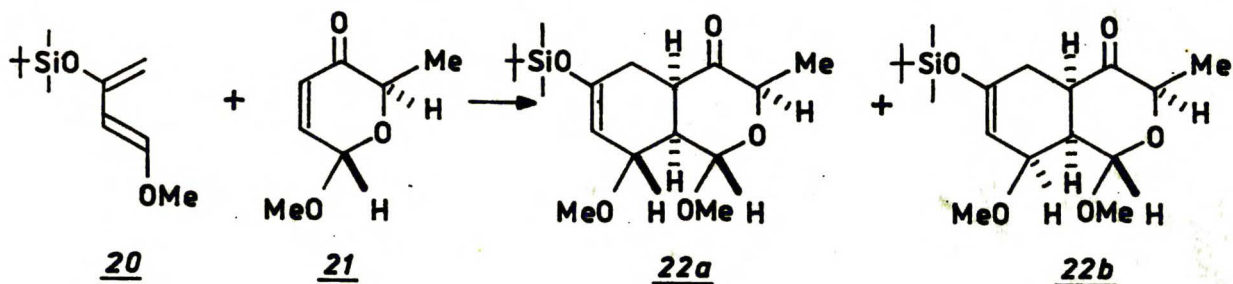
Odmienny typ dienofili stanowią chiralne enony. W jednej z prac z naszego laboratorium przedstawiono ^{24/} zastosowanie ułozy 18 w niekatalizowanej reakcji (4+2) cykloaddycji do butadienu 4 /SCHEMAT VI/. Addukt 19a uzyskano z bardzo wysoką indukcją wynoszącą 86%. Uložę 18 poddano ^{25/} także wysokociśnieniowej reakcji z dienem 4. Uzyskano praktycznie czysty diastereoizomer 19a / > 96% d.e./ . Aczkolwiek dla reakcji termicznej uzyskano również bardzo wysoką wartość indukcji, to jednak zastosowanie wysokiego ciśnienia pozwala uniknąć pracochłonnego rozdziaku diastereoizomerów, co ma niebagatelne znaczenie dla dalszej syntezy z wykorzystaniem uzyskanych adduktów.



SCHEMAT VI

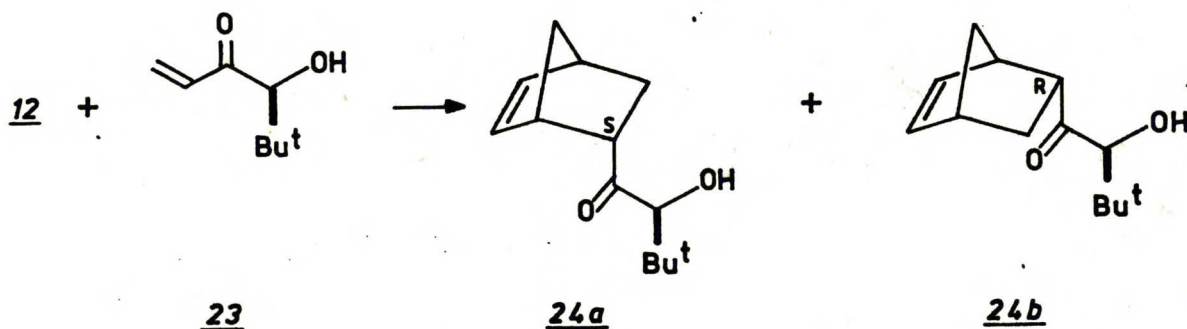
Badaniami nad użyciem ułozy jako dienofili zajmował się również Fraser-Reid ^{26/}. W jednej z ostatnich prac ^{27/} donosi on o uzyskaniu 100% indukcji w reakcji ułozy 21 z modyfikowanym dienem Danishefsky'ego 20 /SCHEMAT VII/.





SCHEMAT VII

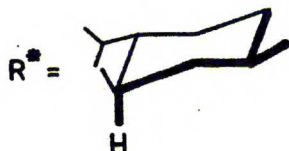
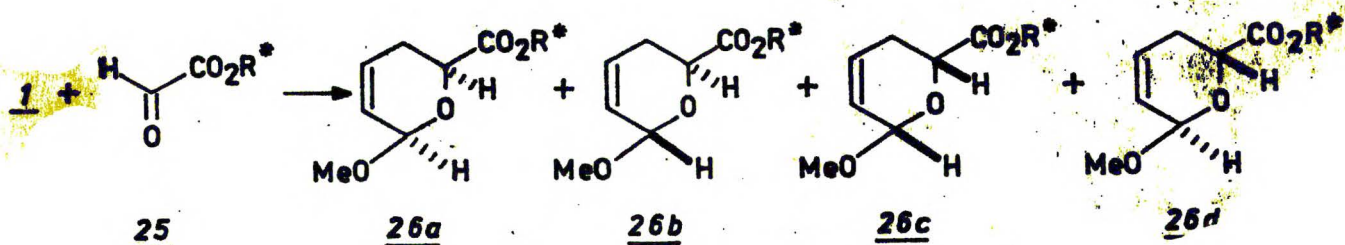
Bardzo interesujący typ enonu o strukturze łańcuchowej 23 wprowadził Masamune ^{28/}. Związek ten w reakcjach z cyklopentadienem /SCHEMAT VIII/ pozwala w warunkach niekatalitycznych na uzyskanie adduktu 24a z indukcją 100:1 i 90% wydajnością. W reakcjach katalizowanych $ZnCl_2$ i $Ti/OiPr_4$ indukcja asymetryczna przewyższa proporcje 100:1 przy bardzo wysokiej wydajności chemicznej. Jediną wadą tego układu wydaje się być konieczność zniszczenia pracowicie zsyntetyzowanego chiralnego układu indukującego w trakcie dalszego przekształcania uzyskanego adduktu /np. w syntezie produktów naturalnych ^{28/}.



SCHEMAT VIII

Wszystkie omówione dotychczas przykłady asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera dotyczyły otrzymywania związków alicyklicznych. Możliwe jest jednak zastosowanie w syntezie układów, w których funkcję dienofila spełnia podwójne wiązanie węgiel-heteroatom, co w efekcie prowadzi do uzyskania związków heterocyklicznych, bardzo często spotykanych w produktach naturalnych. Użycie heterodienofili, w których w addycji wchodzi podwójne wiązanie węgiel-tlen /grupa karbonylowa aldehydów lub ketonów/ prowadzi do uzyskania pierścieni piranowych stanowiących szkielet bardzo ważnej grupy produktów naturalnych - cukrów.

Najczęściej używanymi heterodienofilami tego typu są bardzo aktywne w reakcji dienowej estry kwasu glioksalowego. Termiczne reakcje optycznie czynnych glioksalanów zostały dokładnie przebadane ^{1/}. Stwierdzono, że w niekatalitycznej reakcji Dielsa-Aldera wydajności optyczne są niskie i wahają się od 0,4 do 13,0% w zależności od warunków reakcji i zastosowanego chiralnego układu indukującego /najlepiej spełniała swoją rolę grupa /R/-/-/-mentylowa/. Wyniki te były zgodne z danymi innych autorów uzyskanymi dla podobnych, labilnych konformacyjnie, układów ^{13,14,17/} /SCHEMAT IX/.



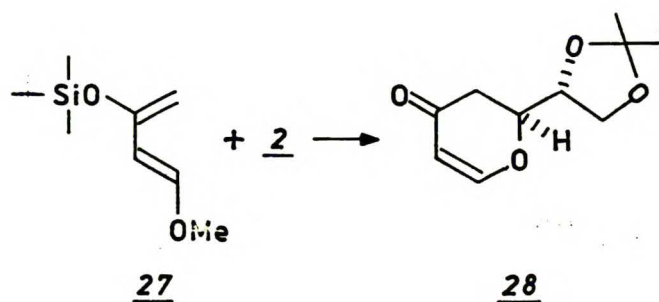
SCHEMAT IX

W opublikowanej następnie serii prac ^{2,29,30/} przedstawiono wpływ wysokiego ciśnienia na indukcję asymetryczną w cykloaddycji optycznie czynnych glioksalanów do szeregu dienów. Uzyskane wyniki potwierdziły dodatni wpływ wysokiego ciśnienia na stereoselektywność (4+2) cykloaddycji. Przykładowe wyniki przedstawiono w TABELI V. Badanie nad reakcją Dielsa-Aldera optycznie czynnych glioksalanów pozwoliły na sformułowanie koncepcji równoległych stanów przejściowych, która zostanie omówiona w części czwartej niniejszego opracowania.

TABELA V. Wyniki (4+2) cykloaddycji dienu 1 do glioksalanu /R/-/-/-mentylowego /25/

Rozpuszczalnik	Ciśnienie kbar	Wydajność optyczna	
		%	konfiguracja
toluen	4,4	6,0	R
"	8,7	8,8	R
eter etylowy	8,5	5,8	R
" "	12,5	8,3	R
chlerek metylenu	2,5	4,4	S
" "	4,0	3,8	S
" "	7,9	2,4	S
heksan	3,1	3,0	S
"	4,9	2,0	S
"	6,8	0,8	S
"	9,3	0,6	R
"	10,4	1,2	R
"	11,1	1,7	R

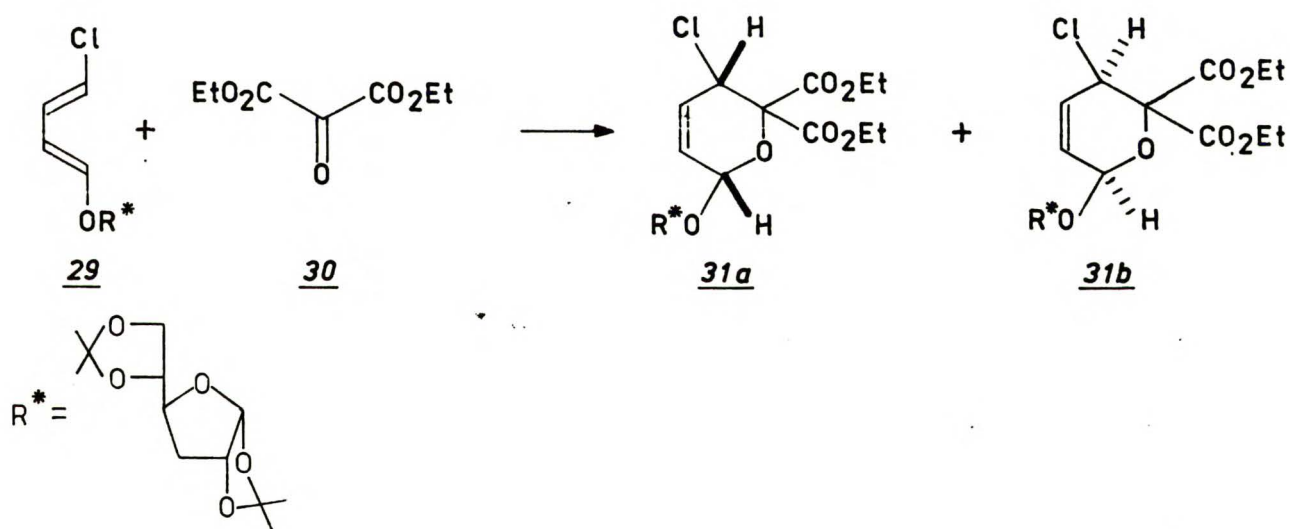
Wprowadzenie bardzo aktywnych 3-sililoksydienów- 1,3 pozwoliło Danishefsky'emu na przeprowadzenie asymetrycznej syntezy dienowej z użyciem nieaktywowanych aldehydów ^{31/}. Aldehyd 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/ reagował w obecności ZnCl₂ z dienem 27 ze 100% stereoselektywnością /SCHEMAT X/.



SCHEMAT X

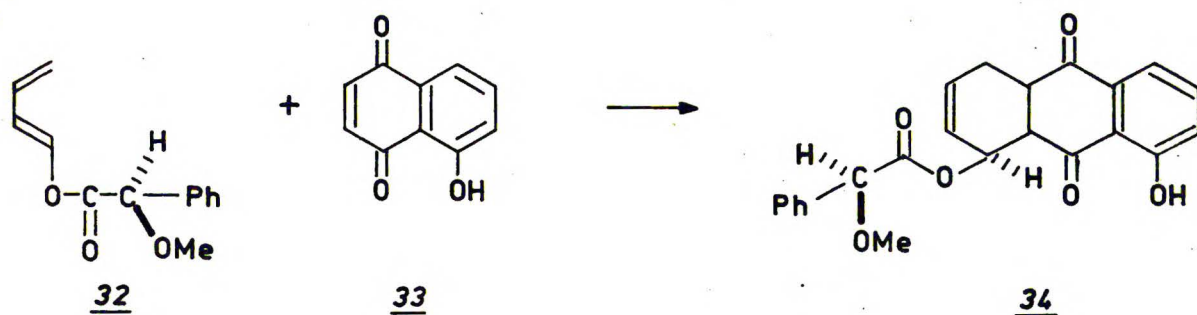
I.3. Reakcje z chiralnymi dienami

W ciągu ostatnich dziesięciu lat podjęto szereg prób uzyskania wysokiej indukcji asymetrycznej przez wprowadzenie chiralnego układu indukującego do dienu. Zapoczątkowała te badania seria prac Davida i współpracowników ^{32,33,34/} przedstawiająca możliwości syntezy oligosacharydów w oparciu o stereoselektywną (4+2) cykloaddycję pochodnych butadienu-1,3 przyłączonych do cząsteczki cukru prostego. W reakcji mezoksalanu etylowego 30 z dienem 29 uzyskano addukt 31a z 56% wydajnością optyczną ^{33/}/SCHEMAT XI/.



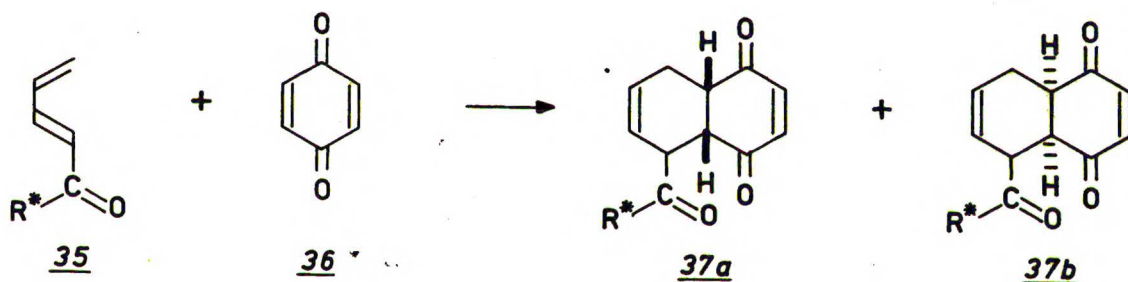
SCHEMAT XI

Bardzo dobre wyniki uzyskał Trost ^{35/} w reakcjach Dielsa-Aldera z użyciem dienu 32. W cykloaddycji 32 do akroleiny uzyskano 64% indukcji asymetrycznej, natomiast w reakcji 32 z juglonem 33, katalizowanej trójoctanem boru, addukt 34 powstał jako jedyny produkt. Rolę chiralnego układu indukującego w dienie 32 spełnia pochodna kwasu S-migdałowego /SCHEMAT XII/.



SCHEMAT XII

Optycznie czynne dieny typu 35 były używane przez Daubena^{36/} w wysokociśnieniowej reakcji z p-benzochinonem 36 /SCHEMAT XIII/



SCHEMAT XIII

Reszta R^* na SCHEMACIE XIII oznacza serię optycznie czynnych amin i alkoholi. Produkty 37a i 37b powstały z wydajnością optyczną nie przekraczającą 50%.

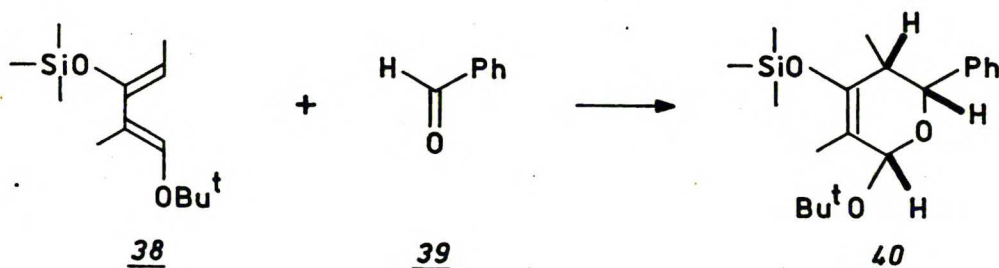
Modyfikowany dien Danishefsky'ego, w którym grupę alkoksylową zastąpiono cząsteczką peracetylo-D-glukopiranozy wykorzystany został przez Stoodley'a i współpracowników^{37/} do syntezy +/- 4-demetoksydaunomycynonu. Obecność cząsteczki cukru jako chiralnego układu indukującego pozwoliła uzyskać produkt (4+2) cykloaddycji z 80% wydajnością optyczną.

I.4. Reakcje z użyciem chiralnych katalizatorów

Najbardziej wykorzystywaną możliwością indukowania czynności optycznej w produktach cykloaddycji jest przeprowadzenie reakcji w obecności chiralnych katalizatorów.

W 1976 roku po raz pierwszy pojawiło się w literaturze doniesienie dotyczące użycia optycznie czynnych katalizatorów w reakcji Dielsa-Aldera. Gusejnow i współpracownicy ^{38/} donieśli o fakcie, że kompleks trójfluorku boru z eterem etylowo-/-/-mentylowym katalizuje addycję akrylanu metylu do cyklopentadienu z 3,3% wydajnością optyczną. Znacznie lepsze wyniki uzyskali Koga i współpracownicy ^{39/}, którzy zastosowali optycznie czynne mentyloksy- i bornyloksydwuchloroglin. W reakcji z metakroleiną uzyskali wydajności optyczne od 25 do 75% w zależności od rodzaju użytego katalizatora.

W ostatnim czasie grupa Danishefsky'ego wykazała ^{40/}, że kompleksy lantanowców są efektywnymi katalizatorami reakcji Dielsa-Aldera. Stwierdzono również, że chiralne kompleksy lantanowców pozwalają przeprowadzić (4+2) cykloaddycję prostych, achiralnych aldehydów ze znaczącą indukcją asymetryczną ^{41/}. Problem ten został przebadany na przykładzie reakcji benzaldehydu 39 z różnie podstawionymi dienami; np.: w reakcji aldehydu 39 z dienem 38, katalizowanej Eu/hfc/₃ uzyskano 42% wydajności optycznej /SCHEMAT XIV/



SCHEMAT XIV

I.5. Poglądy na mechanizm indukcji asymetrycznej

Przedstawione powyżej dotychczasowe dokonania w dziedzinie asymetrycznej syntezy dienowej wymagają pewnych komentarzy dotyczących prawdopodobnego mechanizmu indukcji asymetrycznej.

Najczęściej używane w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera dienofile to pochodne kwasów: akrylowego, fumarowego i glioksalowego. Związki te charakteryzują się labilnością konformacyjną i ta ich cecha ma wyraźny wpływ na uzyskiwane wielkości i kierunek indukcji asymetrycznej.

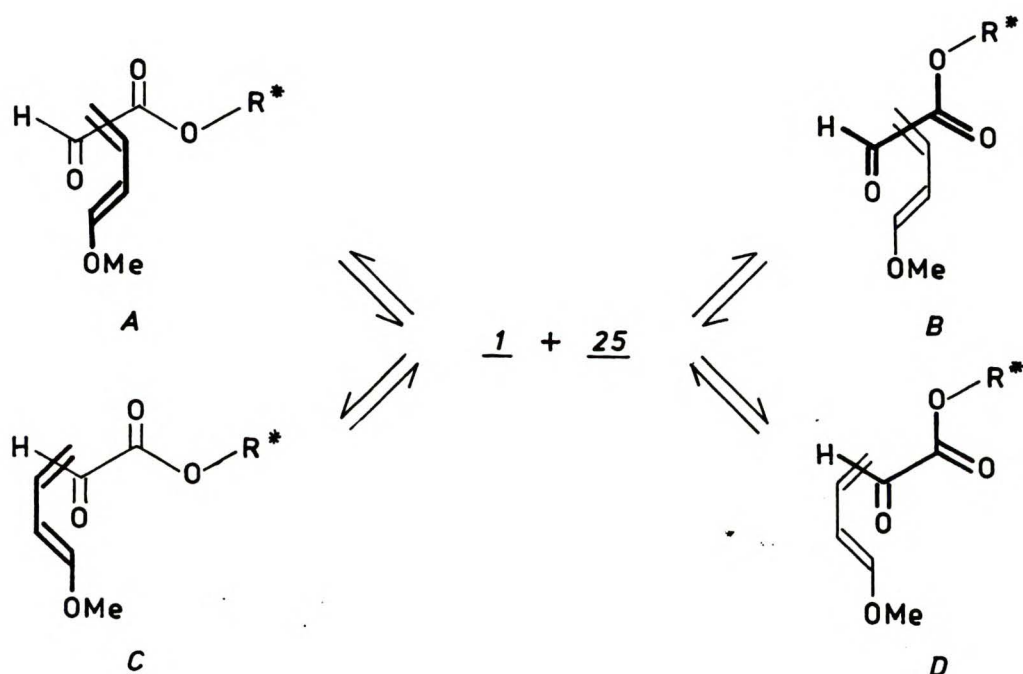
Zależność między wielkością i kierunkiem indukcji a konformacją dienofila w przypadku reakcji niekatalizowanych jest dobrze wyjaśniona przez koncepcję równoległych stanów przejściowych^{2/}. Koncepcja ta została opracowana w oparciu o badania reakcji Dielsa-Aldera z glioksalanem /R/-/-/-mentylu /25/ jako dienofilem i w tym ujęciu zostanie tu przedstawiona; pozwala ona również interpretować wyniki uzyskiwane dla innych dienofili np. chiralnych akrylanów.

Koncepcja równoległych stanów przejściowych oparta jest na założeniu, że stopień indukcji asymetrycznej jest funkcją prawdopodobieństwa powstania stanów przejściowych A/B i C/D, gdzie A i B opisuje endo, a C i D egzo - addycję /SCHEMAT XV/*. Im stosowane ciśnienie jest wyższe, tym silniej preferowany jest bardziej "zwarty" kompleks aktywny B. W tych reakcjach, które prowadzono w toluenie pod ciśnieniem atmosferycznym, kompleks aktywny B jest również faworyzowany, prawdopodobnie wskutek specyficznej aromatycznej solwatacji. Tak więc ciśnienie i solwatacja współdziałają w indukowaniu konfiguracji R na atomie węgla C-6 powstającego adduktu.

Natomiast chlorek metylenu lub heksan wykazują odmienny typ solwatacji faworyzujący kompleks aktywny A i pod ciśnieniem

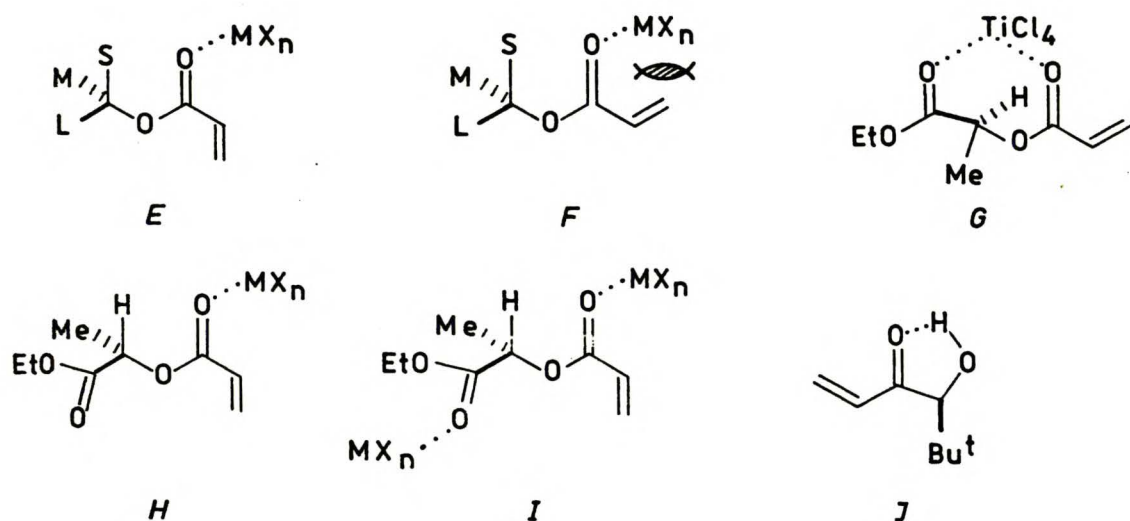
* Dla uproszczenia dalsze rozważania ograniczono do endo addycji.

atmosferycznym indukowana jest konfiguracja S. Zwiększenie ciśnienia powoduje zmniejszenie wydajności optycznej, co wskazuje na przeciwny wpływ solwatacji i ciśnienia na indukcję asymetryczną. W przypadku heksanu jako rozpuszczalnika zmiana kierunku indukcji przy ciśnieniu około 8 kbar oznacza punkt, w którym wpływ ciśnienia na pseudorównowagę $A \rightleftharpoons B$ zaczyna dominować nad wpływem solwatacji.



SCHEMAT XV

W warunkach reakcji katalizowanej kwasami Lewisa dominujący wpływ na preferowaną konformację ma koordynacja katalizatora do tlenu grupy karbonylowej. Niekorzystne oddziaływania steryczne między kwasem Lewisa i podwójnym wiązaniem /konformacja cisoidowa F/ wymuszają przyjęcie konformacji transoidowej E /SCHEMAT XVI/. Prawdopodobnie ten sam czynnik powoduje przyjęcie konformacji, w której najmniejszy podstawnik /3/ chiralnego układu indukującego jest syn-planarny z grupą C=O, a podstawniki duży /L/ i średni /M/ są najbardziej oddalone od zatłoczonego centrum reagującego. <http://www.rcin.org.pl>



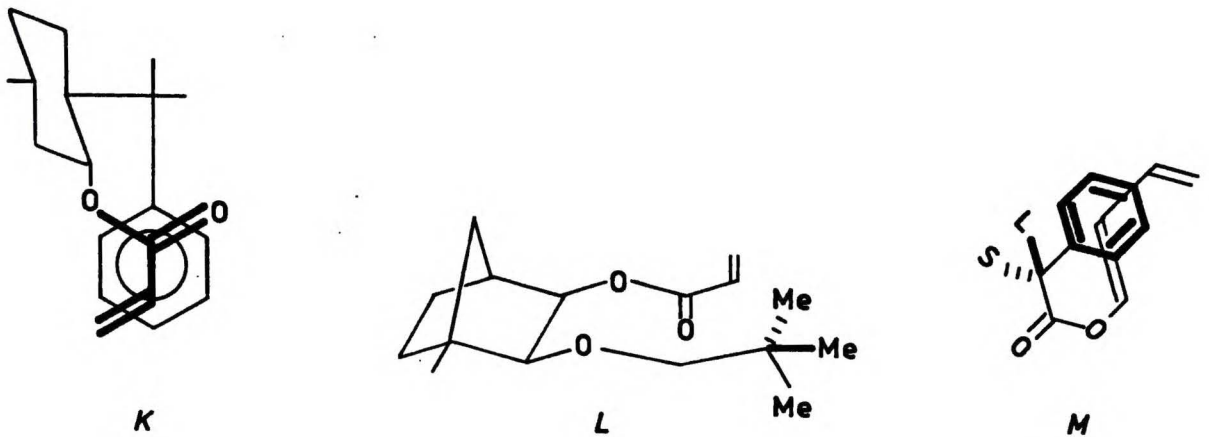
SCHEMAT XVI

Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku kwasu akrylowego zestryfikowanego /S/-/-/-mleczanem etylowym ^{21/}. Obecność grupy karbonylowej w chiralnym układzie indukującym sprzyja podwójnej koordynacji kwasu Lewisa. Autorom ^{42/} udało się otrzymać krystaliczny kompleks akrylanu i czterochlorku tytanu oraz przeprowadzić jego analizę rentgenostrukturalną. Zaproponowana na tej podstawie struktura G przedstawiona jest na SCHEMACIE XVI. Warto zwrócić uwagę na fakt, że dienofil występuje tu w konformacji cisoidowej, a atom tytanu leży daleko poza płaszczyzną tworzoną przez grupy estrowe. Uzyskane w badaniach rentgenostrukturalnych dane dobrze wyjaśniają kierunek i wartość indukcji asymetrycznej w reakcjach katalizowanych TiCl_4 , o ile uzyskany krystaliczny kompleks jest rzeczywiście indywiduum reagującym w roztworze. W przypadku czterokoordynacyjnych katalizatorów, takich jak AlCl_3 lub $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dominują struktury H oraz I, co wyjaśnia przeciwny kierunek indukcji uzyskiwany przy użyciu tych katalizatorów. Ten sam

typ struktur znajduje się w równowadze ze strukturą G w reakcjach katalizowanych $TiCl_4$, co powoduje znaczny spadek indukcji przy użyciu nadmiaru katalizatora.

Enon 23 zaproponowany przez Masamune ^{28/} jest dienofilem innego typu niż omawiane wyżej akrylany i glioksalany. Badania spektroskopowe pozwoliły na ustalenie, że ilość możliwych konformerów jest ograniczona dzięki bardzo silnemu wiązaniu wodorowemu /struktura J, SCHEMAT XVI/. Duża objętościowo grupa t-butylova wymusza konformację cisoidową enonu, sprzyjając równocześnie wysokiej indukcji wskutek przesłaniania jednej ze stron podwójnego wiązania.

Drugim, obok konformacji, bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na uzyskiwane wydajności optyczne jest rodzaj chiralnego układu indukującego. Szeroko rozpowszechniony /R/-/-/-mentol jest mało efektywną grupą indukującą, toteż dużo uwagi poświęcono zaproponowanej przez Corey'a ^{19/} grupie /-/-8-fenylometylowej jako znacznie lepszemu chiralnemu układowi indukującemu. Aczkolwiek doniesienia Corey'a o 100% indukcji w reakcji cyklopentadienu 12 z akrylanem typu 13 nie znalazły potwierdzenia, niemniej bardzo wysoka indukcja, tłumaczona przez oddziaływania typu π między pierścieniem fenylowym a układem podwójnych wiązań akrylanu /struktura K, SCHEMAT XVII/ skłoniła innych badaczy do syntezy szeregu chiralnych układów indukujących o podobnych właściwościach /TABELA I, poz.2-8/.



SCHEMAT XVII

Uzyskiwane wydajności optyczne nie osiągnęły jednak oczekiwanych wartości, co nasunęło wątpliwości, czy rzeczywiście tzw. efekt " π -stacking" jest powodem dobrej indukcji.

W celu rozstrzygnięcia tego problemu otrzymano alkohole o zbliżonej budowie, lecz nie posiadające pierścieni fenyłowych /TABELA I, poz. 9, 10, 11/, które okazały się znakomitymi chiralnymi układami indukującymi, pozwalającymi na osiągnięcie praktycznie 100% indukcji asymetrycznej w wybranym kierunku.

Potwierdziło to przypuszczenie, że o wartości indukcji dla danej konformacji decyduje w głównej mierze efektywność przesłaniania jednej ze stron podwójnego wiązania przez przestrzennie rozbudowany podstawnik /struktura L, SCHEMAT XVII/.

Podobny efekt oddziaływań typu π był postulowany ^{35/} dla chiralnego dienu 32 /struktura M, SCHEMAT XVII/. I w tym przypadku przeprowadzono kontrolny eksperyment ^{43/}, w którym podstawnik fenyłowy zastąpiono cykloheksylowym. Nie zmieniło to wielkości uzyskiwanej indukcji, co potwierdziło decydujące znaczenie zawady przestrzennej.

Mimo wyraźnego postępu w próbach wyjaśnienia mechanizmu indukcji asymetrycznej w reakcjach Dielsa-Aldera, nie udało się dotąd sformułować ogólnych zasad pozwalających na precyzyjne przewidywanie konfiguracji absolutnej nowo powstającego centrum chiralności. Rosnąca ilość prac z tej dziedziny pozwala mieć nadzieję na rozwiązanie tego problemu w niedalekiej przyszłości.

II. BADANIA WŁASNE

II.1. Wprowadzenie

(4+2) Cykloaddycja charakteryzuje się ujemną wartością objętości aktywacji ΔV^\ddagger , tzn. objętość zajmowana przez stan przejściowy reakcji jest mniejsza od objętości zajmowanej przez substraty. Znaczna ujemna objętość aktywacji oznacza, że reakcje posiadające tę właściwość powinny być przyspieszane ze wzrostem ciśnienia. Stwierdzenie tego faktu otworzyło w chemii organicznej nową dziedzinę badań opartych o zastosowanie techniki wysokich ciśnień statycznych. W ostatnich latach wykryły się dwa kierunki tych badań związane z syntezą organiczną oraz mechanizmami reakcji.

W dziedzinie zastosowania reakcji cykloaddycji w syntezie organicznej na czoło wysuwają się dwa zagadnienia, których rozwiązanie staje się możliwe dzięki technikom wysokociśnieniowym.

- 1° Wysokowydajne realizowanie reakcji, które w warunkach termicznych lub katalitycznych nie przebiegają ze względu na rozkład, polimeryzację lub kopolimeryzację substratów. Dotyczy to również procesów, w których nie można uzyskać produktów ze względu na reakcje następcze lub rozkład produktów pod wpływem temperatury lub katalizatora.
- 2° Stereochemiczne modyfikowanie reakcji, pozwalające często uzyskiwać wyłącznie jeden diastereoizomer produktu, co szczególnie w syntezach docelowych posiada wielkie znaczenie.

Drugi nowy kierunek badań wysokociśnieniowych reakcji cykloaddycji stanowią studia nad strukturą i właściwościami stanów przejściowych umożliwiające dokładniejsze zrozumienie mechanizmów reakcji. Metoda wysokociśnieniowa otwiera nowe podejście

badawcze, dostarczające informacji niedostępnych na innej drodze, a niezbędnych do ustalenia struktury i właściwości kompleksu aktywnego, mianowicie informacji o zmianach objętości aktywacji ΔV^\ddagger w zależności od ciśnienia:

$$\Delta V^\ddagger = -RT(\partial \ln k / \partial P)_T$$

Wprowadzenie do badań mechanistycznych (4+2) cykloaddycji nowego parametru - ciśnienia, pozwala wnikać głębiej w istotę stanu przejściowego reakcji. Mamy więc do czynienia z sytuacją analogiczną jak w przypadku syntezy asymetrycznej, kiedy na skutek posługiwanie się optycznie czynnym reagentem możliwe jest uchwycenie subtelności budowy stanu przejściowego nieosiągalne w badaniach reakcji z achiralnymi reagentami.

Badania prowadzone w Zespole Zastosowań Wysokich Ciśnień w Chemii Organicznej IChO PAN pozwoliły na stworzenie ogólnego obrazu wpływu ciśnienia na indukcję asymetryczną w reakcji Dielsa-Aldera. Analiza prac ^{2,15,18,30/} poświęconych zależności indukcji asymetrycznej od ciśnienia w (4+2) cykloaddycji optycznie czynnych glioksalanów, pozwala na sformułowanie wniosku, że oddalenie chiralnego centrum indukującego o trzy wiązania od reagującej grupy formylowej nie sprzyja uzyskaniu wysokich wydajności optycznych. Wniosek ten zdaje się znajdować potwierdzenie w bardzo wysokich wydajnościach optycznych uzyskanych w reakcjach Dielsa-Aldera optycznie czynnej ułożony 18 posiadającej centrum chiralności w pozycji α do podwójnego wiązania pełniącego rolę dienofila ^{25/}.

Powyższe rozważania stały się podstawą założenia, że użycie jako dienofila - aldehydu, w którym chiralny układ indukujący połączony jest bezpośrednio z grupą formylową powinno umożliwić uzyskanie wysokiej indukcji asymetrycznej. Jako związek

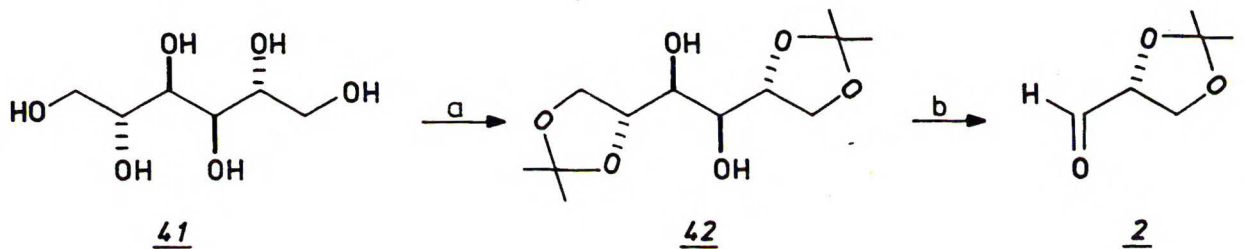
modelowy wybrałem aldehyd 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/. Aldehyd ten niestety nie ulega reakcji Dielsa-Aldera w warunkach termicznych nawet z użyciem bardzo aktywnego dienu, jakim jest 1-metoksybutadien-1,3 /1/. Jednakże we wcześniejszych pracach naszego Zespołu wykazano, że zastosowanie wysokiego ciśnienia pozwala efektywnie przeprowadzić reakcję (4+2) cykloaddycji z nieaktywowanymi dienofilami ^{3/}. Jest rzeczą ogólnie znaną, że indukcja asymetryczna w reakcji Dielsa-Aldera zależy przede wszystkim od wymagań przestrzennych chiralnego fragmentu dienofila. Wybór aldehydu D-glicerynowego jako modelowego dienofila pozwala poprzez wprowadzenie różnych grup zabezpieczających do układu 1,2-diolu, na zmianę wielkości i charakteru zawady przestrzennej.

II.2. Synteza pochodnych aldehydu D-glicerynowego

Podstawowym dienofilem w prowadzonych przeze mnie badaniach była pochodna O-izopropylidenu 2. Inne pochodne aldehydu D-glicerynowego - tak zawierające usztywniający cząsteczkę pierścień dioksolanowy /pochodne O-cykloheksylidenu 54 i O-diizopropylometylidenu 57/, jak i posiadające swobodę obrotu wokół wiązania C-2-C-3 /pochodne O-acetylowe 51 i O-benzylowe 47/, traktowałem jako związki o zróżnicowanej w stosunku do 2 zawadzie przestrzennej.

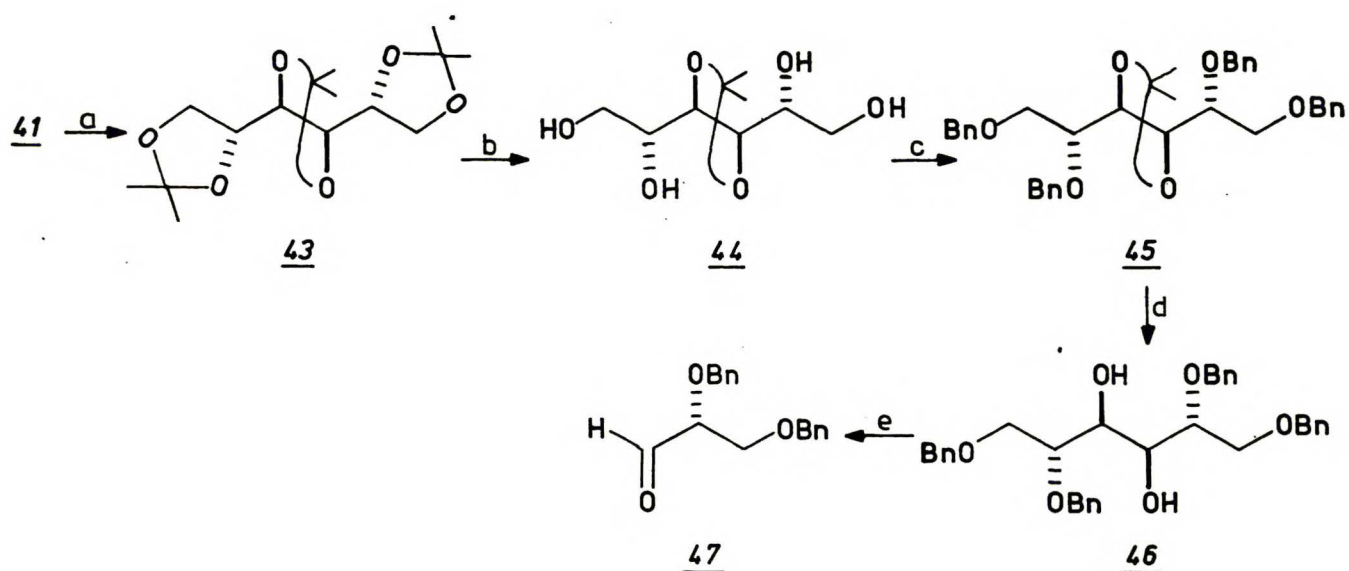
Pierwszym etapem mojej pracy była synteza powyższych pochodnych aldehydu D-glicerynowego. Baer i Fischer ^{44/} opublikowali w 1939r., do dziś najszerzej stosowaną, metodę otrzymywania aldehydu 2. Jako materiału wyjściowego użyto D-mannitolu /41/, taniego, łatwo dostępnego ze źródeł naturalnych alditolu. Związek 41 przeprowadzono w jego 1,2,5,6 -di-O-izopropylidenu pochodną 42, którą utleniono przy pomocy czteroocianu

ołowiu, otrzymując aldehyd 2. W 1983 roku Kierstead i współpracownicy ^{45/} opublikowali nową metodę otrzymywania związku 42 polegającą na reakcji 2,2-dimetoksypropanu z D-mannitolem /41/ w obecności katalitycznych ilości kwasu p-toluenosulfonowego. Ta właśnie metoda postanowiłem zastąpić używaną wcześniej procedurę Baera i Fischera, ponieważ daje ona nie tylko lepsze wydajności diolu 42, ale także pozwala bardzo poważnie zredukować ilości stosowanych rozpuszczalników oraz znacznie upraszcza przerób mieszaniny poreakcyjnej /SCHEMAT XVIII/.



SCHEMAT XVIII. a/ $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2, \text{DMSO}, \text{p-TsOH}$. b/ $\text{Pb}(\text{OAc})_4, \text{C}_6\text{H}_6$

Synteze aldehydu 1,2-di-O-benzyl-D-glicerynowego /47/ przeprowadziłem modyfikując metodę Garegga i współpracowników ^{46/}. Związek 41 poddałem wyczerpującemu izopropylidenowaniu otrzymując z dobrą wydajnością związek 43, który hydrolizowałem 70% kwasem octowym w temperaturze 40°C uzyskując tetraol 44 z wydajnością 90%. Związek 45 otrzymałem zastępując klasyczną metodą benzylowania stosowaną przez autorów szwedzkich, znacznie prostrzą i bardzo wydajną eteryfikacją w warunkach katalizy międzyfazowej. Hydroliza związku 45 70% kwasem octowym w temperaturze 100% prowadziła do diolu 46, który następnie utleniałem czteroocentanem ołowiu otrzymując aldehyd 47 /SCHEMAT XIX/.



SCHEMAT XIX. a/Me₂CO, H⁺. b/70% AcOH, 40°C. c/BnBr, 50% NaOH, n-Bu₄N⁺Br⁻. d/70% AcOH, 100°C. e/Pb(OAc)₄, C₆H₆

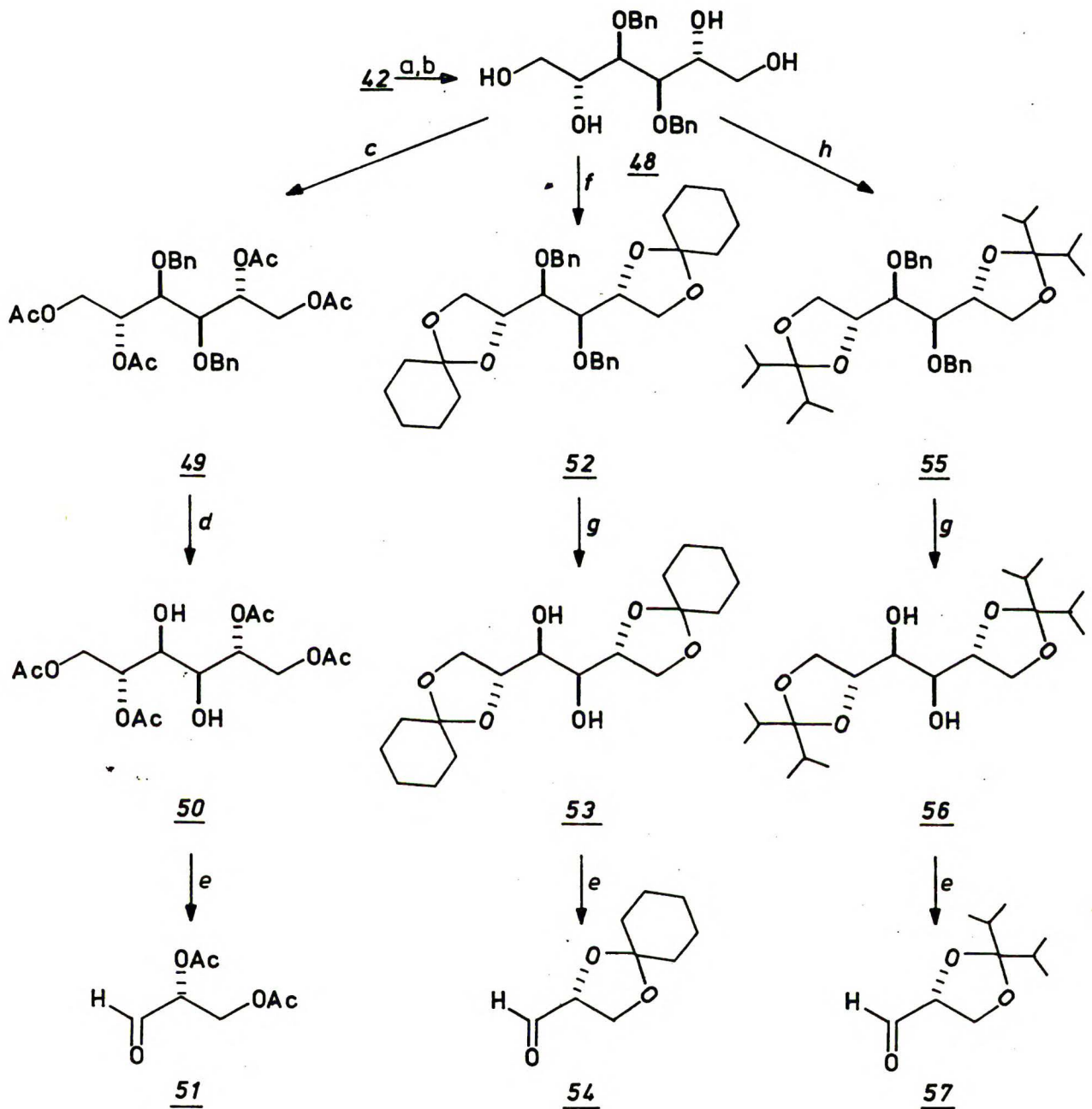
Do syntezy pochodnej octanowej 51 postanowikiem zaadaptować metodę użytą przy otrzymywaniu aldehydu 47. Jednak w trakcie prób hydrolizy grupy izopropylidenowej w 1,2,5,6 - tetra-O-acetylo-3,4-O-izopropylideno-D-mannitolu okazało się, że w warunkach koniecznych do jej usunięcia następuje również hydroliza grup octanowych. Wprawdzie związek 50 można otrzymać metodą Dahhoffa ^{47/}, ale ze względu na niedogodności w prowadzeniu reakcji i jej przerobieniu, podjąłem się zadania opracowania nowego sposobu otrzymywania pochodnej 51. Postanowikiem zastąpić zabezpieczenie izopropylidenoowe grup hydroksylowych w pozycjach 3 i 4, inną grupą ochronną, która spełniałaby następujące warunki:

- 1° można ją łatwo usunąć bez naruszenia zabezpieczeń estrowych
- 2° jest odporna na kwaśną hydrolizę.

Oba te warunki znakomicie spełnia zabezpieczenie benzylowe,

które umożliwia syntezę nie tylko pochodnych estrowych, ale również acetalowych, co nadaje zaproponowanej przeze mnie metodzie charakter ogólny. 3,4-Di-O-benzylo-D-mannitol /48/ otrzymałem w wyniku benzylowania związku 42 w warunkach katalizy międzyfazowej, a następnie hydrolizy skrajnych grup izopropylidenowych 70% kwasem octowym w temperaturze 40°C /wydajność po dwóch przejściach 74%/. Związek 48 po wyczerpującym acetylowaniu poddałem katalitycznemu uwodornianiu wobec 10% Pd/C pod ciśnieniem 8 atm w octanie etylu jako rozpuszczalniku. Zabezpieczenia benzytowe okazały się w tych warunkach bardzo trwałe; dopiero dodatek do mieszaniny reakcyjnej 25% / v/v / lodowatego kwasu octowego oraz prowadzenie procesu wodorowania w podwyższonej temperaturze /40-45°C/ pozwoliło otrzymać związek 50 z wysoką wydajnością.

W syntezie acetalowych pochodnych aldehydu D-glicerynowego, O-cykloheksylidenowej 53 i O-diizopropylometylidenowej 56, wykorzystałem metodę otrzymywania ketali z dioli i ketonów w obecności trójmetylochlorosilanu ^{48/}. Reakcja związku 48 z cykloheksanonem prowadzona w chlorku metylenu wobec nadmiaru trójmetylochlorosilanu daje pochodną 52 z wydajnością 70%. Ta sama reakcja z ketonem diizopropylowym prowadzi do uzyskania związku 55 z wydajnością 55%. W następnym etapie, w obu pochodnych acetalowych 52 i 55 usunąłem zabezpieczenie benzytowe. Ponieważ kwaśne warunki, konieczne do wodorolizy grup benzytowych w omawianych pochodnych, powodowałyby równocześnie hydrolizę acetalu, zastosowałem metodę odbezpieczania polegającą na działaniu sodem w ciekłym amoniaku ^{49/}, otrzymując ze związków 52 i 55 odpowiednie diole 53 i 56 z bardzo wysoką wydajnością. Końcowy etap syntezy aldehydów 51,54,57 został przeprowadzony na klasycznej drodze utleniania czteroocetanem ołowiu /SCHEMAT XX/.



SCHEMAT XX. a/BnBr, 50% NaOH, $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$. b/70% AcOH, 40°C.

c/Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂. d/H₂, Pd/C, 8atm.

e/Pb(OAc)₄, C₆H₆. f/cykloheksanon, TMSCl, CH₂Cl₂.

g/Na, NH₃ ciekły. h/keton diizopropylowy, TMSCl, CH₂Cl₂.

Przebieg wszystkich wyżej opisanych reakcji śledziłem w chromatografii cienkowarstwowej, a struktury związków pośrednich zostały potwierdzone przez widma ^1H NMR. W widmie każdego z produktów utleniania czteroocentanem ołowiu występował między innymi charakterystyczny sygnał przy $\delta \sim 9\text{ppm}$ odpowiadający protonowi grupy aldehydowej.

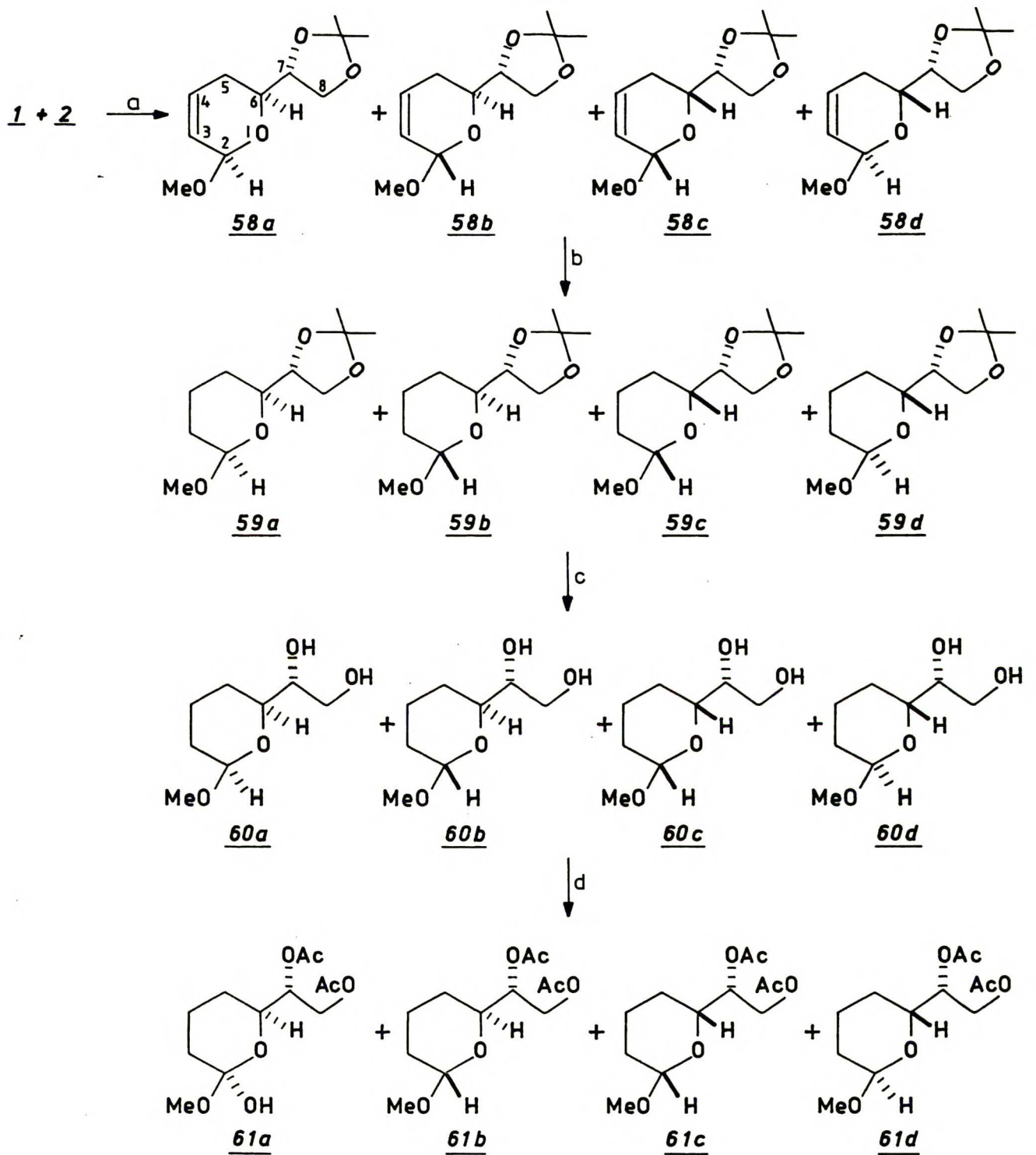
II.3. Wysokociśnieniowa (4+2) cykloaddycja 1-metoksybutadienu- -1,3/1/ do aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego/2/

Aldehyd 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/ jest ze względu na łatwość uzyskania go w optycznie czystej postaci jednym z częściej używanych chironów w stereokontrolowanej syntezie organicznej. Większość spotykanych w literaturze zastosowań aldehydu 2 związana jest z nukleofilową addycją do grupy karbonylowej ^{50/}, natomiast jak dotąd tylko raz był użyty w reakcji Dielsa-Aldera ^{31/}. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że aldehyd 2 jest bardzo mało aktywnym heterodienofilem. Badania przeprowadzone w naszym zespole ^{3/} dowiodły, że zastosowanie wysokiego ciśnienia umożliwia przeprowadzenie (4+2) cykloaddycji z udziałem nieaktywowanych aldehydów z bardzo dobrą wydajnością. Rzeczywiście, omawiana reakcja przeprowadzona w ekstremalnych warunkach ciśnienia /22kbar, 53°C/ pozwoliła uzyskać diastereoizomeryczną mieszaninę cykloadduktów /SCHEMAT KXII/, która w chromatografii cienkowarstwowej rozdzielała się na dwie frakcje. Obie te frakcje wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej /całkowita wydajność reakcji 73%/.

Widmo ^1H NMR mniej polarnej frakcji, wykonane przy 360 MHz, przedstawione jest w Katalogu Widm zamieszczonym jako appendix do niniejszej pracy /widmo nr 1/. Analiza tego widma potwierdziła oczekiwaną strukturę adduktu Dielsa-Aldera oraz wskazywała,

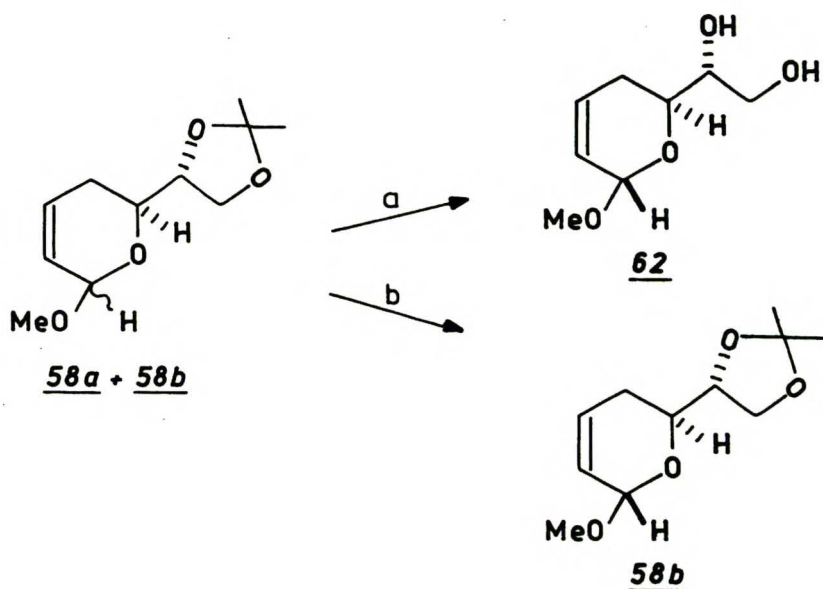
że badana frakcja zawiera mieszaninę dwóch diastereoizomerów. W zakresie protonów olefinowych występują następujące sygnały: nierozdzielony multiplet / δ 5,98ppm/ odpowiadający protonowi związanemu z atomem węgla C-4 oraz dwa multiplety /5,73 i 5,66/ w proporcji 2:8 odpowiadające jednemu protonowi przy C-3. Przy δ 4,96 i 4,84ppm znajdują się dwa szerokie singlety w proporcji 8:2 /proton przy C-2/. W zakresie δ 4,3-3,6ppm występuje grupa multipletów /4 protony/ odpowiadających wodorom związanym z atomami węgla C-6, C-7 i C-8. Z grupy tej można wyodrębnić dwa multiplety odpowiadające protonowi przy C-6 /3,85 i 3,69ppm/ w proporcji 2:8. Przy δ 3,43 i 3,41ppm znajdują się dwa ostre singlety pochodzące od grupy metoksylovej, w proporcji 8:2. W widmie znajdują się również: dwuprotonowy multiplet w zakresie 2,3 - 2,1ppm /protony przy C-5/ oraz dwa singlety /1,42 i 1,32ppm/ odpowiadające protonom grupy izopropylideneowej. W widmie drugiej, bardziej polarnej frakcji, występują te same grupy sygnałów, różniące się niektórymi przesunięciami chemicznymi /por.widmo nr 2 w Katalogu/.

Kolejnym etapem pracy było ustalenie, czy mieszanina produktów reakcji dzieli się na dwie pary diastereoizomerów o tej samej konfiguracji na atomie węgla C-2 tzn. odpowiednio 58a, 58d oraz 58b i 58c, czy też o tej samej konfiguracji na atomie węgla C-6, tzn. 58a i 58b oraz 58c i 58d. Obie rozdzielone frakcje poddałem wodorowaniu wobec katalizatora Adamsa. Otrzymane nasycone pochodne można było ponownie rozdzielić w każdym przypadku na dwa związki, używając chromatografii kolumnowej. W rezultacie dysponowałem czterema rozdzielonymi pochodnymi tetrahydropiranyowymi 59a - 59d, które poddałem oddzielnie hydrolizie 1% roztworem chlorowodoru w metanolu



SCHEMAT XXI. a/ Δ P b/ H₂/Pt, 1atm. c/ 1% HCl/MeOH, t.wrz.
d/ Ac₂O/Py

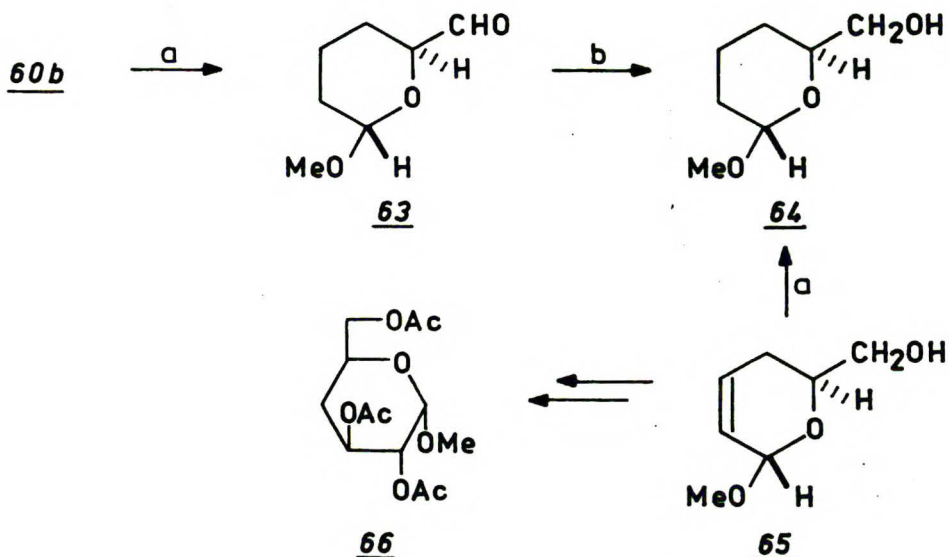
otrzymując w każdym przypadku dwa diole jako wynik równowagowania centrum anomerycznego. Hydroliza związku 59a prowadziła do mieszaniny 60a + 60b, identycznej do tej jaką otrzymuje się z hydrolizy pochodnej 59b. Natomiast w wyniku hydrolizy diastereoizomerów 59c i 59d powstaje w obu przypadkach mieszanina 60c + 60d. W ten sposób otrzymane mieszaniny diastereoizomerów acetylowałem uzyskując odpowiednie pochodne 61, które bez kłopotów dawały się rozdzielić chromatograficznie na czyste izomery. Te z kolei w wyniku redukcji glinowodorkiem litowym dawały cztery diastereoizomerycznie czyste diole 60. Fakty te stanowiły pierwszą przesłankę wskazującą, że dwie wydzielone frakcje produktów cykloaddycji są wynikiem podziału na atomie węgla C-6. Kolejnego argumentu przemawiającego za tym założeniem dostarczyły wyniki hydrolizy ugrupowania O-izopropylidenowego przeprowadzonej na mieszaninie 58a + 58b; stosując p-toluenosulfonian pirydyny /PPTS/ w metanolu w temperaturze 55°C otrzymałem trans - diol 62. W widmie ¹H NMR tego związku występował tylko jeden sygnał odpowiadający protonowi związanemu z C-2. Jeżeli tę samą mieszaninę /58a + 58b/ poddaje się działaniu PPTS w acetonie w temperaturze pokojowej, otrzymuje się produkt izomeryzacji /anomeryzacji/ trans - 58a /SCHEMAT XXII/, co w pełni potwierdziły widna ¹H NMR /zanik sygnału protonu anomerycznego w niższym polu i wzrost intensywności odpowiadającego mu sygnału w wyższym polu, por. wiadmo nr 1 w Katalogu/.



SCHEMAT XXII. a/PPTS, MeOH, 55°C. b/PPTS, Me₂CO, 20°C

Ostatecznym potwierdzeniem powyższej hipotezy była korelacja chemiczna. Z otrzymanej w wyżej opisany sposób z mniej polarnej frakcji pary dioli 60a i 60b wydzieliłem w postaci czystej 60b. Diol ten poddałem utlenianiu metanadjoanem sodu do aldehydu 63, a ten zredukowałem glinowodorkiem litowym otrzymując alkohol 64. Skręcalność właściwa otrzymanego alkoholu 64 była niemal identyczna ze skręcalnością wzorca odpowiednio $(\alpha)_D^{20} + 129,7^\circ (c 4,3, C_6H_6)$ i $(\alpha)_D^{12} + 136,7 (c 2,06, C_6H_6)$.

Wzorcowy alkohol uzyskano przez wodorowanie nienasyconego alkoholu 65, którego konfigurację ustalono wcześniej na drodze korelacji chemicznej do cukru 66 o znanej konfiguracji absolutnej S na atomie węgla C-6 /SCHEMAT XXIII/.



SCHEMAT XXIII. a/NaJO₄. b/LiAlH₄. c/H₂/Pt.

Analogiczny cykl przemian przeprowadziłem dla bardziej polarnej frakcji potwierdzając, że konfiguracja absolutna na C-6 jest R.

II.4. Indukcja asymetryczna w wysokociśnieniowej (4+2) cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3/1/ do aldehydu 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowego /2/

Badania nad indukcją asymetryczną w reakcji aldehydu 2 z dienem 1 prowadziłem przy trzech wartościach ciśnień: 14,5; 20,0; 22,0 kbar w temperaturze 25^o i 50^oC stosując trzy rodzaje rozpuszczalników: eter etylowy, chlorek metylenu i mieszaninę toluen-benzen 7:3 /^v/v/. Uzyskane wyniki przedstawione są w TABELI VI. Analiza tych wyników pozwala na określenie pewnych prawidłowości.

- 1° Wzrost ciśnienia powoduje wzrost wydajności reakcji.
- 2° Wzrost temperatury powoduje wzrost wydajności reakcji.

TABELA VI. Wyniki [4+2] cykloaddycji dienu 1 do aldehydu 2

N ^o	Rozpuszczalnik	P [kbar]	T [°C]	Wydajność [%]	Procentowy udział diastereoizomerów				Cis:trans (58a+58b):(58c+58d)	d.e.(endo) [%]	d.e.(egzo) [%]
					58a	58b	58c	58d			
1.	eter etylowy	14,5	50	42	63,0	15,5	15,0	6,5	78:22	61,5	40,9
2.	- " -	20,0	25	15	69,0	15,0	12,0	4,0	81:19	70,4	57,9
3.	- " -	20,0	50	75	65,5	14,5	14,5	5,5	80:20	63,8	45,0
4.	- " -	22,0	25	18	71,5	14,5	10,5	3,5	82:18	74,4	61,1
5.	- " -	22,0	50	80	66,0	16,0	13,0	5,0	79:21	67,1	52,4
6.	toluen:benzen 7:3	14,5	50	40	61,5	16,0	15,5	7,0	77:23	59,1	39,1
7.	- " -	20,0	25	11	74,0	13,0	10,0	3,0	84:16	76,2	62,5
8.	- " -	20,0	50	71	66,0	14,5	14,0	5,5	80:20	65,0	45,0
9.	- " -	22,0	50	73	67,5	14,0	13,5	5,0	81:19	66,7	47,4
10.	chlorek metylenu	14,5	50	58	55,0	18,0	18,0	9,0	73:27	50,7	33,3
11.	- " -	20,0	25	20	64,0	16,0	14,0	6,0	78:22	64,1	45,5
12.	- " -	20,0	50	79	59,5	16,5	16,5	7,5	76:24	56,6	37,5
13.	- " -	22,0	25	21	68,5	13,5	13,5	4,5	82:18	67,1	50,0
14.	- " -	22,0	50	86	64,0	15,0	15,0	6,0	79:21	62,0	42,9

- 3° Procentowy udział produktów endo-addycji /diastereoizomerów o konfiguracji cis/ rośnie ze wzrostem ciśnienia.
- 4° W badanym zakresie ciśnień zawsze w przewodzie powstają izomery o konfiguracji S na atomie węgla C-6.
- 5° Wartość indukcji asymetrycznej jest wyraźnie zależna od ciśnienia; zwiększenie ciśnienia powoduje uzyskiwanie wyższej indukcji asymetrycznej.
- 6° Wartość indukcji asymetrycznej w endo-addycji jest większa niż w egzo-addycji.
- 7° Wartość indukcji asymetrycznej zmniejsza się ze wzrostem temperatury, przy czym efekt ten jest wyraźniejszy w przypadku egzo-indukcji.
- 8° Najwyższe wartości indukcji asymetrycznej osiągnęte są, gdy reakcja prowadzona jest w mieszaninie toluen-benzen, natomiast najniższe w chlorku metylenu.

Stereochemicznej analizie uzyskanych wyników poświęciłem osobny rozdział w dalszej części niniejszej pracy.

II.5. Zastosowanie $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ w wysokociśnieniowej (4+2)cykloaddycji.

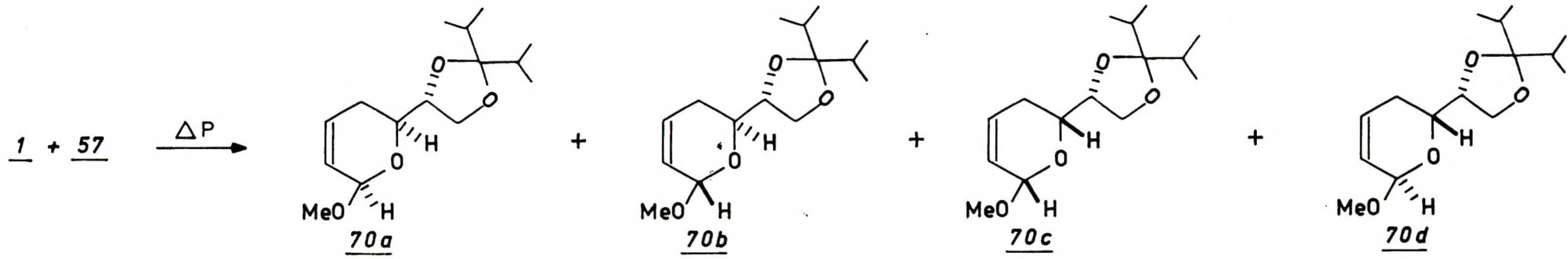
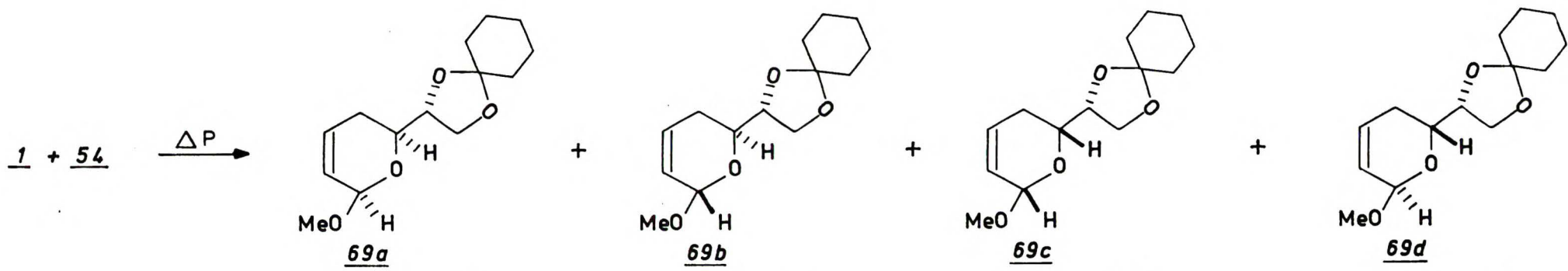
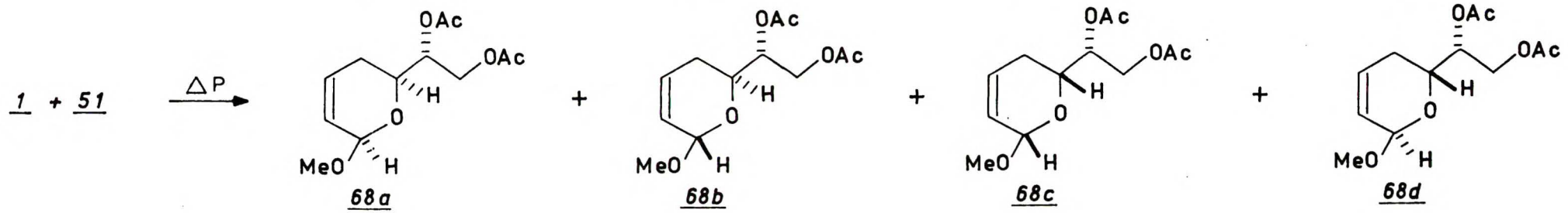
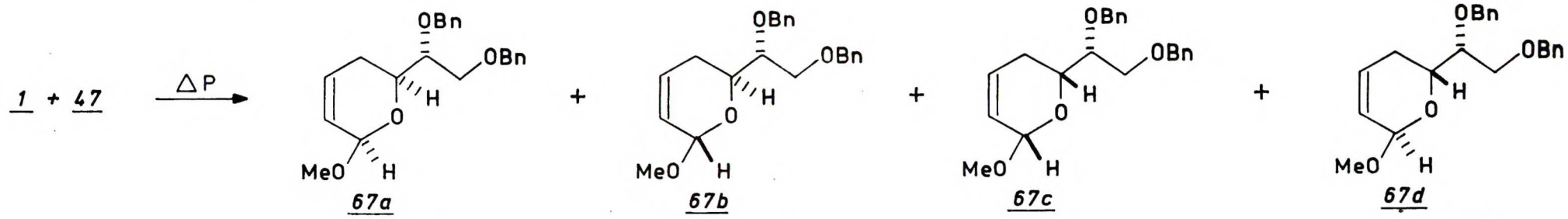
W reakcji aldehydu 2 z dienem 1 wysokie wartości indukcji asymetrycznej oraz dobre wydajności uzyskano stosując bardzo wysokie ciśnienia 20 i 22 kbar; dlatego dużą wartość miałaby metoda pozwalająca na obniżenie ciśnienia bez istotnego spadku zarówno wydajności, jak i indukcji asymetrycznej. Niestety, użycie kwasów Lewisa jako katalizatorów jest w tym przypadku niemożliwe; 1-metoksybutadien-1,3/1/ polimeryzuje natychmiast w obecności nawet śladowych ilości tych katalizatorów.

W 1983 roku Danishefsky i Bednarski ^{40/} opublikowali pracę, w której wykazali, że kationy metali ziem rzadkich związane

z ligandami zwiększającymi rozpuszczalność w typowych rozpuszczalnikach organicznych np.: Eu/fod/₃, Yb/fod/₃, Eu/hfc/₃, są bardzo łagodnymi kwasami Lewisa i znakomicie katalizują reakcję hetero-Dielsa-Aldera. Niedawno stwierdziliśmy ^{52/}, że Eu/fod/₃ niemal nie powoduje polimeryzacji dienu 1, a więc może być stosowany jako katalizator w (4+2) cykloaddycji nieaktywowanych aldehydów. Okazało się, że pod normalnym ciśnieniem reakcje w obecności Eu/fod/₃ są zbyt wolne, by mogły mieć znaczenie choćby analityczne. Dopiero zastosowanie ciśnienia 11 kbar i temperatury 50°C umożliwiło przeprowadzenie reakcji cykloaddycji z dobrymi wydajnościami. Aldehyd 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/ reagował w tych warunkach z wydajnością 53% i średnią /liczoną bez rozdziału na produkty endo-i egzo-addycji/ indukcją asymetryczną 52%. Inne nieaktywowane związki karbonylowe, które uprzednio reagowały dopiero pod ciśnieniem rzędu 20 kbar, dawały również odpowiednie produkty z dobrymi wydajnościami pod ciśnieniem ~ 10 kbar w obecności Eu/fod/₃. Charakterystyczną cechą reakcji prowadzonych w obecności Eu/fod/₃ jest zwiększona ilość izomeru trans w porównaniu z wynikami uzyskanymi w ciśnieniowych reakcjach niekatalitycznych ^{3,52/}. Jest to zapewne wynikiem częściowego równowagowania powstającego adduktu wywołanego obecnością słabego kwasu Lewisa, jakim jest Eu/fod/₃.

II.6. Wysokociśnieniowa (4+2) cykloaddycja dienu 1 do pochodnych aldehydu D-glicerynowego 47,51,54 oraz 57.

Badania (4+2) cykloaddycji pochodnych aldehydu D-glicerynowego /47,51,54,57/ rozpocząłem od doświadczeń pod ciśnieniem 20 kbar w temperaturze 50°C, stosując jako rozpuszczalnik chlorek metylenu. Podobnie jak w przypadku aldehydu 2,



produkty reakcji odpowiednio 67,68,69 i 70 otrzymane z dobrymi wydajnościami, dzieliły się w chromatografii cienkowarstwowej na dwie pary diastereoizomerów. Struktury produktów potwierdziły widma $^1\text{H NMR}$ /TABELA VII, widma nr 3 i 4 w Katalogu/. Przez analogię do związku 58, pierwszej parze przypisałem konfigurację S, a drugiej konfigurację R na atomie węgla C-6. Aby potwierdzić to założenie przeprowadziłem korelację chemiczną otrzymanych związków.

Parę diastereoizomerów 67a i 67b poddałem katalitycznemu wodorowaniu wobec 10% Pd/C pod ciśnieniem 5 atm w octanie etylu jako rozpuszczalniku, otrzymując mieszaninę dioli 60a i 60b, która w wyniku acetylowania grup hydroksylowych przekształcona została w pochodne octanowe 61a i 61b. Wodorowanie diastereoizomerów 68a i 68b wobec katalizatora Adamsa pozwoliło otrzymać w jednym etapie nasycone pochodne octanowe 61a i 61b. Mieszaninę diastereoizomerów 69a i 69b po wodorowaniu na katalizatorze Adamsa poddałem hydrolizie 1% chlorowodorem w metanolu uzyskując mieszaninę dioli 60a i 60b, którą acetylowałem otrzymując octany 61a i 61b. Analogiczny cykl przemian przeprowadziłem dla pary diastereoizomerów 70a i 70b. We wszystkich przypadkach skręcalności właściwe otrzymanych, a następnie rozdzielonych na czyste diastereoizomery pochodnych octanowych 61a i 61b były w pełni zgodne z danymi wzorcowych octanów, co potwierdziło przypisaną a priori konfigurację absolutną.

TABELA VII. Wartości przesunięć chemicznym (δ , ppm) w widmach ^1H NMR adduktów 58,67,68,69 i 70

Związek	H-2	H-3	H-4	H-5,5'	H-6	H-7	H-8,8'	OMe	CH ₂ -Ph	OAc	C(Me) ₂
58a	4,96	5,66			3,69			3,42	-	-	
			5,98	2,1-2,3			3,88-4,22				1,41;1,34
58b	4,84	5,73			3,83			3,41	-	-	
58c	5,11	5,66						3,47	-	-	
			6,00	1,9-2,2	3,88	4,29	3,82;4,03				1,44;1,38
58d	4,91	5,76						3,44	-	-	
67a	5,00	5,61			3,91			3,39			
			5,97	2,02-2,25			3,61-3,77		4,76;4,55;7,33	-	-
67b	4,85	5,67			4,07			3,37			
67c	5,08	5,63			3,99			3,48			
			5,96	1,6-2,3			3,58-3,80		4,76;4,55;7,33	-	-
67d	4,90	5,70			4,10			3,39			
68b	4,35	5,73	6,00	2,0	4,05	5,08	4,22;4,66	3,39	-	2,09;2,06	-
68c	5,07	5,65			3,97			3,47			
			5,97	1,9-2,2		5,22	4,20;4,22		-	2,12;2,06	-
68d	4,90	5,73			4,12			3,41			

TABELA VII c.d.

Związek	H-2	H-3	H-4	H-5,5'	H-6	H-7	H-8,8'	OMe	$-\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}$	Me- $\underline{\text{CH}}$ -Me	C(Me) ₂
<u>69a</u>	4,97	5,66			3,67			3,44			
			5,99	2,1-2,3			3,89-4,32		1,60	-	-
<u>69b</u>	4,85	5,73			3,80			3,42			
<u>69c</u>	5,09	5,66						3,47			
			6,00	1,8-2,2	3,90	4,3	3,82;4,02		1,60	-	-
<u>69d</u>	4,91	5,75						3,44			
<u>70a</u>	4,96	5,66			3,78			3,42			
			6,00	2,1-2,3		3,87	4,25		-		0,89-0,92
<u>70b</u>	4,80	5,72			3,85			3,39			
<u>70c</u>	5,20	5,66						3,56			
			6,00	2,1-2,3	3,70	-	4,30		-		0,90-0,99
<u>70d</u>	5,06	5,75						3,50			

II.7. Badania indukcji asymetrycznej w katalizowanych $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ wysokociśnieniowych reakcjach (4+2) cykloaddycji dienu 1 do aldehydów 2,47,51,54,57.

Jak wykazałem w jednym z poprzednich rozdziałów, dodatek katalitycznych ilości $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ przyspiesza znacznie reakcje Dielsa-Aldera z nieaktywowanymi heterodienofilami typu związków karbonwlowych, przy czym pozwala wydatnie obniżyć ciśnienie niezbędne do efektywnego przeprowadzenia cykloaddycji. W trakcie badań indukcji asymetrycznej w reakcjach dienu 1 z aldehydami 47,51,54,57 postanowiłem wykorzystać katalityczne właściwości $\text{Eu}/\text{fod}/_3$. Doświadczenia przeprowadzałem w zakresie ciśnień 7-20 kbar wobec 1 mol % $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ w chlorku metylenu jako rozpuszczalniku. Dla porównania przeprowadziłem reakcje dienu 1 ze wszystkimi powyższymi aldehydami pod ciśnieniem 20 kbar bez użycia katalizatora. W celu uzupełnienia obrazu wpływu katalizatora na indukcję asymetryczną wykonałem w tym samym zakresie ciśnień /7-20 kbar/ serię reakcji dienu 1 z aldehydem 2 wobec 1 mol % $\text{Eu}/\text{fod}/_3$. Wyniki wszystkich tych badań zebrałem w TABELI VIII. Doświadczenia te potwierdziły dodatni wpływ $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ na wydajność (4+2) cykloaddycji. Szczególnie wyraźne jest to w przypadku wyjątkowo mało aktywnego dienofila, jakim jest aldehyd 47. W reakcji katalitycznej pod ciśnieniem 20 kbar, addukt 67 powstaje z wydajnością dwukrotnie wyższą niż w reakcji niekatalizowanej. Niewielkie obniżenie wydajności obserwowane pod ciśnieniem 20 kbar w reakcjach z udziałem pozostałych aldehydów związane jest najprawdopodobniej z przyspieszeniem polimeryzacji dienu 1 wywołanym obecnością $\text{Eu}/\text{fod}/_3$.

TABELA VIII. Wyniki [4+2] cykloaddycji dienu 1 do aldehydów 2,47,51,54 oraz 57

Warunki reakcji			<u>67</u>			<u>68</u>			<u>58</u>			<u>69</u>			<u>70</u>		
P [kbar]	T [°C]	Katalizator	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]
7	50	1% Eu(fod) ₃	24	S	2	-	-	-	27	S	54	-	-	-	-	-	-
10	50	1% Eu(fod) ₃	-	-	-	-	-	-	48	S	52	-	-	-	-	-	-
15	50	1% Eu(fod) ₃	48	R	50	55	S	48	80	S	46	52	S	46	-	-	-
20	50	1% Eu(fod) ₃	60	R	38	65	S	30	70	S	58	-	-	-	64	S	72
20	50	1% Eu(fod) ₃	36	S	48	66	S	42	79	S	52	65	S	50	57	S	70

Ta konkurencyjna reakcja nie odgrywa jednak istotnej roli przy niższych ciśnieniach; np. aldehyd 2 reaguje pod ciśnieniem 15 kbar w reakcji katalitycznej z wydajnością o ~25% wyższą niż w reakcji niekatalizowanej.

Nadzwyczaj interesujący jest wpływ Eu/fod/_3 na stereochemiczny przebieg reakcji. Dodatek 1 mol % Eu/fod/_3 do mieszaniny reakcyjnej zawierającej aldehyd 47 i dien 1 powoduje odwrócenie kierunku indukcji. W reakcji katalitycznej powstaje w przewadze produkt 67c i 68d, o przeciwnej konfiguracji na atomie węgla C-6 w porównaniu z reakcją prowadzoną bez udziału katalizatora. Obserwacja ta ma potencjalnie duże znaczenie, ponieważ możliwość kierowania stereochemicznym przebiegiem reakcji jest szczególnie ważna w syntezie związków naturalnych.

Szczegółowa analiza stereochemiczna uzyskanych wyników zostanie podana w dalszej części niniejszej pracy.

II.8. (4+2) Cykloaddycja dienu 1 do optycznie czynnych uloz 3,72,74. Badanie indukcji asymetrycznej w tych reakcjach.

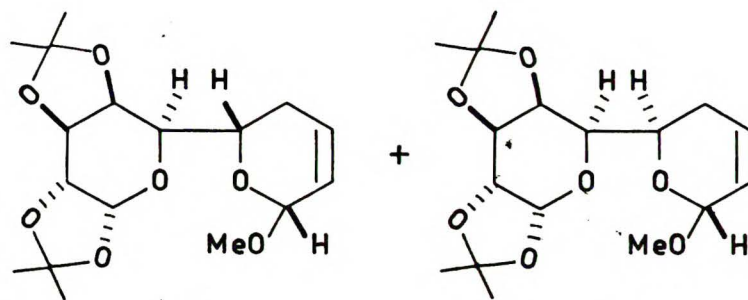
Analiza wyników indukcji asymetrycznej w reakcjach dienu 1 z różnie zabezpieczonymi pochodnymi aldehydu D-glicerynowego wskazuje, że uzyskanie w tych przypadkach stereoselektywności zbliżonej do 100% jest mało prawdopodobne. Z rozważań modeli różnego typu aldehydów posiadających centrum chiralności w pozycji α do grupy formylowej wynika, że wprowadzenie do cząsteczki rozbudowanego przestrzennie ugrupowania np. pierścienia cukrowego powinno bardzo silnie wpłynąć na przesłanianie jednej ze stron grupy formylowej, a co za tym idzie, znacznie zwiększyć indukcję asymetryczną.

ABELA IX. Wartości przesunięć chemicznych (δ , ppm) w widmach ^1H NMR adduktów 71,73,75

Łącznik	H-2	H-3	H-4	H-5,5'	H-6	H-2''	H-3''	H-4''	H-5''	H-6''	OMe	C(Me) ₂	-CH ₂	-Ph
<u>71a</u>	5,04	5,66	6,00	2,22	4,04	5,50	4,29	4,61	4,49	3,84	3,49	1,51;1,46;1,38;1,32		
<u>71*</u>	4,85	5,73	6,05	2,22	4,16	5,52	4,30	4,60	4,48	3,69	3,44	1,53;1,44;1,37;1,33		
<u>71b</u>	4,91	5,77	5,99	2,15	4,12	5,60	4,24	4,60	4,32	3,73	3,49	1,55;1,48;1,41;1,38		
<u>73a</u>	5,00	5,64									3,39			
			6,06	2,25	4,18	5,91	4,71	4,13	4,25	-		1,51;1,49;1,32	4,62	7,34
<u>73b</u>	4,85	5,74									3,31			
<u>73c</u>	5,07	5,66			4,13						3,52			
			5,88	1,95		6,01	4,44	4,37	3,90	-		1,51;1,34	4,64	7,34
<u>73d</u>	4,89	5,75			4,22						3,44			
<u>75a</u>		5,68												
	5,00		5,99	2,23	3,71	4,95	4,59	4,91	4,27	-	3,49;3,33	1,48;1,34		
<u>75b</u>		5,74												
<u>75c</u>		5,70												
	5,04		5,98	2,12	3,76	5,04	4,58	4,58	4,25	-	3,52;3,41	1,51;1,33		
<u>75d</u>		5,76												

71* - Związek o konfiguracji trans otrzymany na drodze izomeryzacji PPTS związku 71a

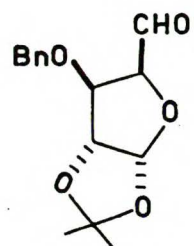
1 + 3



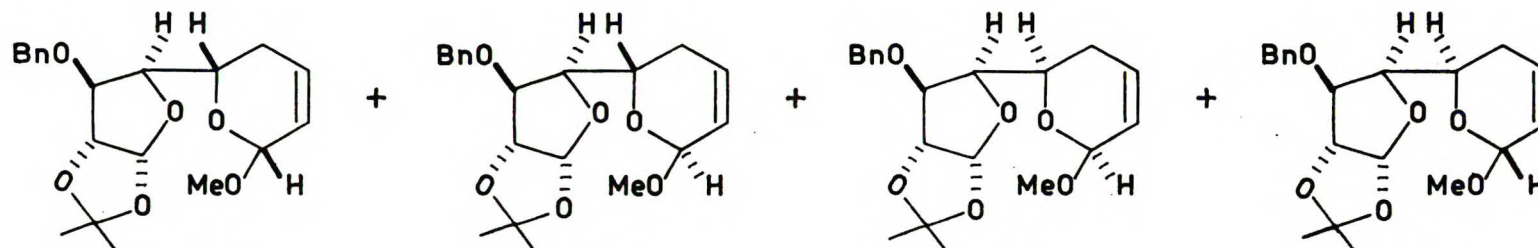
71a

71b

1 +



72



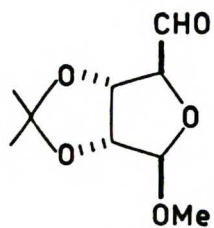
73a

73b

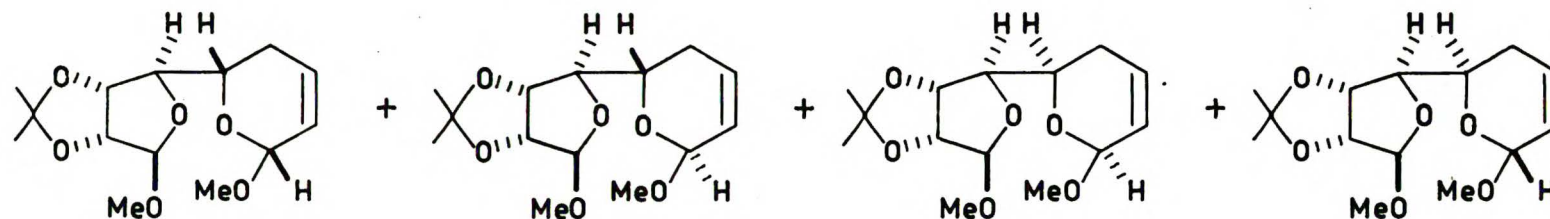
73c

73d

1 +



74



75a

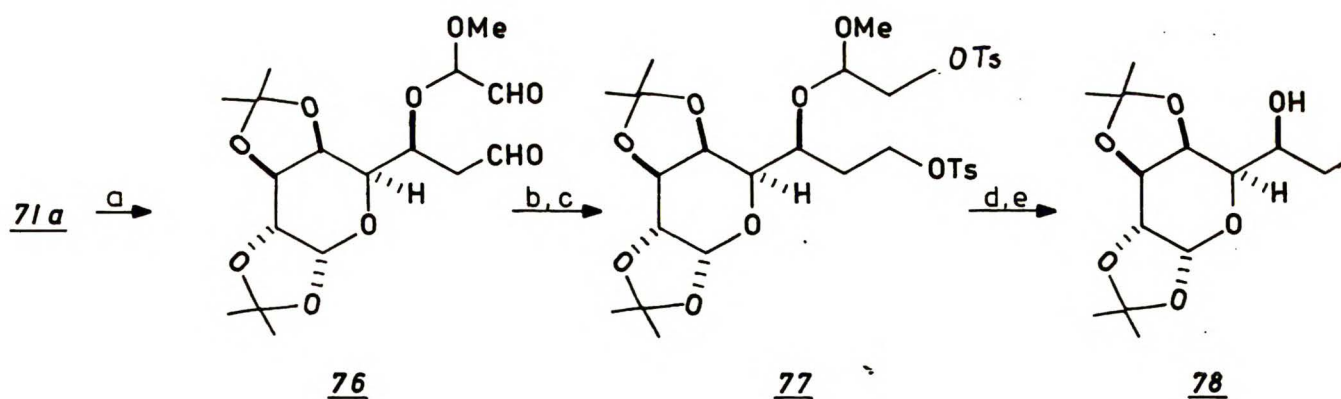
75b

75c

75d

SCHEMAT XXV

W celu sprawdzenia tej hipotezy postanowiłem przeprowadzić reakcję (4+2) cykloaddycji dienu 1 z trzema aldehydami, pochodnymi cukrów prostych: galaktozy ^{53/} 3, liksozy ^{54/} 72 i rybozy ^{53/} 74 /SCHEMAT XXIV/. Reakcje prowadziłem pod ciśnieniem 20 kbar w temperaturze 53°C w eterze etylowym jako rozpuszczalniku. Stwierdziłem, że w reakcji z udziałem aldehydu 3 otrzymuje się diastereoizomerycznie jednorodny produkt 71a z wydajnością 72%. Widmo ¹H NMR związku 71a wskazuje, że mamy do czynienia z izomerem cis - produktem endo-addycji /TABELA IX, Katalog Widm, widmo nr 5/. Potwierdziły to również badania z użyciem odczynnika przesunięcia chemicznego Bu/fod/₃ oraz wyniki izomeryzacji pod wpływem PPTS, prowadzącej do diastereoizomeru o konfiguracji trans. Na podstawie powyższych danych mogłem stwierdzić, że indukcja asymetryczna w badanej reakcji wynosiła 100%. Konfiguracja absolutna adduktu 71a została ustalona na drodze korelacji chemicznej /SCHEMAT XXVI/.



SCHEMAT XXVI. a/i O₃, ii.Me₂S. b/i.LiAlH₄, ii.TsCl, pirydyna.
d/NaBH₄, DMSO, 80°C. e/kwas p-toluenosulfonowy,
aceton-woda 95:5, 55°C.

Związek 71a poddany ozonolizie daje, w wyniku rozkładu ozonku trifenylofosfiną, dialdehyd 76. W kolejnej sekwencji reakcji, 76 jest redukowany glinowodorkiem litowym i powstały diol poddaje się tosylowaniu prowadzącemu do ditosylowej pochodnej 77. Kluczowym etapem omawianej korelacji jest wybiórcza hydroliza zabezpieczenia acetalowego w pozycji 7 bez naruszenia grup izopropylidenowych, którą najwydajniej przeprowadzić można po uprzedniej redukcji funkcji tosylowych borowodorkiem sodowym w sulfotlenku dimetylowym ^{55/}. Otrzymana w powyższy sposób 7,8-dideoksyoktoza 78 o skręcalności właściwej $(\alpha)_D -53^\circ /c 1, CHCl_3/$ była identyczna z opisanym przez Gonzalesa i współpracowników ^{56/} związkiem o znanej konfiguracji absolutnej S na atomie węgla C-7. Skręcalność właściwa podana przez autorów hiszpańskich wynosi $(\alpha)_D -50^\circ /c 1, CHCl_3/$, podczas, gdy diastereoizomer o konfiguracji R na centrum C-7 charakteryzuje się skręcalnością $(\alpha)_D -80^\circ /c 1, CHCl_3/$.

W wysokościennej reakcji z udziałem aldehydu 72 powstały dwa produkty w proporcji 92:8 /55% wydajności/. Widma wydzielonych przy pomocy chromatografii kolumnowej produktów reakcji świadczą o tym, że każda z frakcji jest mieszaniną diastereoizomerów odpowiednio 73a i 73b /w stosunku 71:29/ oraz 73c i 73d / w stosunku 69:31/. Mieszaninę diastereoizomerów 73a i 73b poddałem działaniu PPTS w acetonie; w widmie ¹H NMR produktu izomeryzacji obserwowałem zanik sygnału protonu przy atomie węgla C-2 w pierścieniu dihydropiranowym / $\delta 5,00$ ppm/ przy jednoczesnym wzroście intensywności sygnału przy 4,85 ppm. Potwierdziło to przypuszczenie, że mieszanina związków 73a i 73b jest mieszaniną cis-trans, a więc oba diastereoizomery posiadają tę samą konfigurację na atomie węgla C-6. Fakt ten potwierdza charakterystyczne przesunięcie "w dół pola" sygnału

protonu anomerycznego w pierścieniu dihydropiranyowym przy przejściu od związku o konfiguracji S do związku o konfiguracji R na atomie węgla C-6 /TABELA VI i IX/. Zjawisko to występuje we wszystkich badanych przeze mnie adduktach. Indukcja asymetryczna wynosiła 84,5% dla endo-addycji i 82,7% dla egzo-addycji.

W reakcji aldehydu 74 z dienem 1 uzyskano dwa związki 75a i 75c w proporcji 88:12. Analiza widma $^1\text{H NMR}$ /TABELA IX/ wskazuje, że mamy tutaj do czynienia wyłącznie z endo-addycją. Również w tym przypadku zmiany przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od protonu przy C-2 świadczą o podziale na związki różniące się konfiguracją na atomie C-6. Wartość indukcji asymetrycznej wynosiła 76%.

Przeprowadziłem również reakcję aldehydów 3,72,74 z dienem 1 pod ciśnieniem 11 kbar w temperaturze 50°C w obecności 1 mol % Eu/fod/_3 . W każdym przypadku nastąpiło obniżenie wydajności optycznej. W produktach reakcji aldehydu 3 stwierdziłem obecność 2% diastereoizomeru 71b, którego budowę przestrzenną określiłem na podstawie widma $^1\text{H NMR}$ /TABELA II/. W reakcjach aldehydów 72 i 74 nastąpiło obniżenie wydajności optycznej do odpowiednio 62% i 60%, przy czym w produktach reakcji aldehydu 74 pojawiły się w ilości około 10% produkty egzo-addycji 75b i 75d.

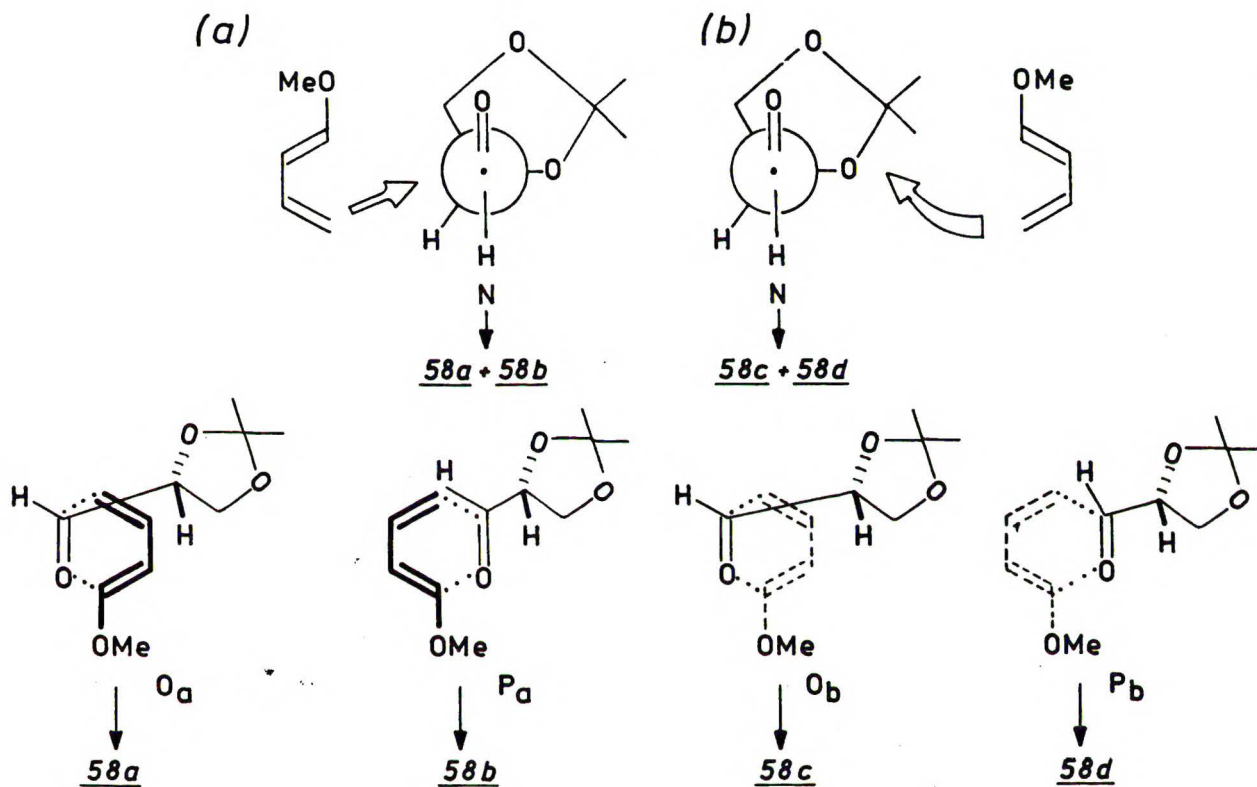
Analiza stereochemiczna przedstawionych rezultatów zostanie przeprowadzona w następnym rozdziale tej pracy.

II.9. Analiza stereochemiczna uzyskanych wyników

Przedstawione w poprzednich rozdziałach niniejszej pracy wyniki indukcji asymetrycznej w reakcji (4+2) cykloaddycji 1-metoksybutadienu- 1,3 /1/ do chiralnych aldehydów posiadających centrum chiralności zlokalizowane w pozycji α do dienofilowej grupy formylowej, stwarzają interesującą perspektywę zastosowania otrzymywanych optycznie czynnych adduktów w stereo-kontrolowanej syntezie organicznej. Zastosowania te powinny być jednak celowe i skuteczne, a to pociąga za sobą konieczność dogłębnego zrozumienia stereochemicznego przebiegu reakcji z uwzględnieniem wszelkich czynników mających wpływ na mechanizm indukcji asymetrycznej. Podjąłem więc próbę analizy stereochemicznej uzyskanych wyników, stawiając sobie za cel znalezienie w miarę możliwości dokładnego uogólnienia interpretacyjnego.

Chronologicznie pierwsza z badanych przeze mnie reakcji, a mianowicie dienu 1 z pochodną aldehydu D-glicerynowego 2 posłuży jako podstawowy model analizy stereochemicznej, do którego odnosić będę pozostałe wyniki. Do analizy przestrzennego przebiegu tej reakcji zastosowałem model Felkina ^{57/}, używany powszechnie do interpretacji indukcji asymetrycznej w addycjach do grupy karbonylowej. Z modelu Felkina wynika, że uprzywilejowaną konformacją związku 2 jest pokazana na SCHEMACIE XXVII struktura N, powinno więc dominować podejście dienu do grupy karbonylowej od strony mniej osłoniętej /a/. W omawianym przypadku możliwe są dwa takie podejścia, endo /O_a/ i egzo /P_a/, oba prowadzące do indukowania konfiguracji S na tworzącym się centrum C-6 /addukty 58a i 58b/. Jeżeli ugrupowanie 2,3-O-izopropylidenowe w 2 nie różnicuje w pełni

diastereotopowych stron grupy karbonylowej, to należy oczekiwać podejścia dienu także w sposób pokazany na rysunku /b/ /SCHEMAT XXVII/; wtedy również możliwe są podejścia endo /O_b/ i egzo /P_b/, prowadzące do indukowania konfiguracji R na centrum C-6 /addukty 58c i 58d/.



SCHEMAT XXVII

Miarą indukcji asymetrycznej będzie następujące wyrażenie:

$$d.e. = (\underline{58a} + \underline{58b}) - (\underline{58c} + \underline{58d}) / (\underline{58a} + \underline{58b}) + (\underline{58c} + \underline{58d})$$

W przypadku, gdy jesteśmy w stanie wyznaczyć ułamki molowe poszczególnych diastereoizomerów, a nie tylko ich sumy, można określić wartość indukcji bardziej precyzyjnie, a mianowicie osobno dla endo - i egzo - addycji:

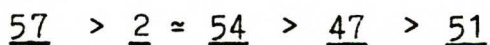
$$d.e./\underline{endo}/ = (\underline{58a} - \underline{58c}) / (\underline{58a} + \underline{58c})$$

$$d.e./\underline{egzo}/ = (\underline{58b} - \underline{58d}) / (\underline{58b} + \underline{58d})$$

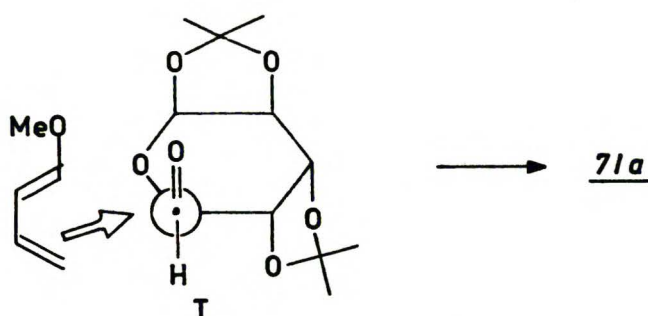
Powyższe jakościowe rozważania modelowe w pełni korespondują z wynikami uzyskanymi dla wysokociśnieniowej reakcji 1+2 /TABELA VI/. Zaobserwowane zmiany ilościowe indukcji asymetrycznej w zależności od stosowanego ciśnienia dają się również dobrze wytłumaczyć w obrębie przyjętego modelu. Jak wcześniej udowodniono ^{2/}, wzrost ciśnienia w tego typu reakcjach powoduje wzrost przewagi addycji endo nad egzo, co bezpośrednio wynika z budowy stanów przejściowych endo i egzo /stan przejściowy endo jest bardziej zwarty/. Należy także przyjąć, że wzrost ciśnienia faworyzował będzie w parach endo i egzo, podejście do grupy karbonylowej od strony mniej przesłoniętej, co z kolei wynika z większej ściśliwości stanów przejściowych O_a względem O_b oraz P_a względem P_b /SCHEMAT XXVII/. Wpływ temperatury na indukcję asymetryczną w warunkach wysokociśnieniowych jest tego samego charakteru jak w warunkach normalnych tzn. prowadzi do zmniejszenia wartości indukcji ze względu na niekorzystny kierunek zmian entropii. Wpływ rozpuszczalnika na indukcję asymetryczną w omawianym przypadku jest nieznaczny i wiąże się ze zmianami solwatacyjnymi wywołanymi przez wysokie ciśnienie.

Wyżej omówione efekty zaobserwowałem również dla reakcji dienu 1 z różnie zabezpieczonymi pochodnymi aldehydu D-glicerynowego /47,51,54 oraz 57/. We wszystkich przypadkach reakcje prowadzone pod ciśnieniem 20 kbar w temperaturze 50°C dawały odpowiednie addukty o konfiguracji S na centrum C-6. Porównanie wartości indukcji asymetrycznej pozwoliło zgodnie z oczekiwaniami na stwierdzenie, że stereoselektywność w pierwszym rzędzie zależy od wielkości zawady przestrzennej wnoszonej przez grupy zabezpieczające. Najwyższą wartość indukcji asymetrycznej zanotowałem dla pochodnej O-diizopropylometylidenowej /57/, najniższą zaś dla O-diacetylowej /51/; wyniki indukcji asymetrycznej

przy ustalonych pozostałych parametrach reakcji, były zgodne z poniższym szeregiem efektywności przesłaniania grupy karbonylowej:



Na podstawie powyższej analizy usprawiedliwione było oczekiwanie, że użycie aldehydu o większej zawadzie przestrzennej powinno prowadzić do jeszcze wyższej diastereoselektywności. Wyniki (4+2) cykloaddycji dienu 1 do trzech reprezentatywnych aldehydów cukrowych /3,72,74/ w pełni potwierdziły te oczekiwania. Podobnie jak w przypadku reakcji dienu 1 z pochodnymi aldehydu D-glicerynowego, model Felkina pozwala na spójną interpretację uzyskanych wyników. Rozpatrzmy stereochemiczny przebieg tych reakcji na przykładzie (4+2) cykloaddycji dienu 1 do aldehydu 3. Uprzywilejowana konformacja T, praktycznie daje tylko jedną możliwość podejścia dienu do grupy karbonylowej, a mianowicie od strony mniej osłoniętej, w addycji endo /SCHEMAT XXVIII/. W rezultacie, w warunkach reakcji wysokociśnieniowej /20 kbar, 53°C/ otrzymuje się wyłącznie jeden diastereoizomer 71a. W reakcjach aldehydów cukrowych 72 i 74, charakteryzujących się mniejszą zawadą przestrzenną w porównaniu z 3, wartości indukcji asymetrycznej są odpowiednio niższe, co także pozostaje w zgodzie z przyjętym modelem Felkina.



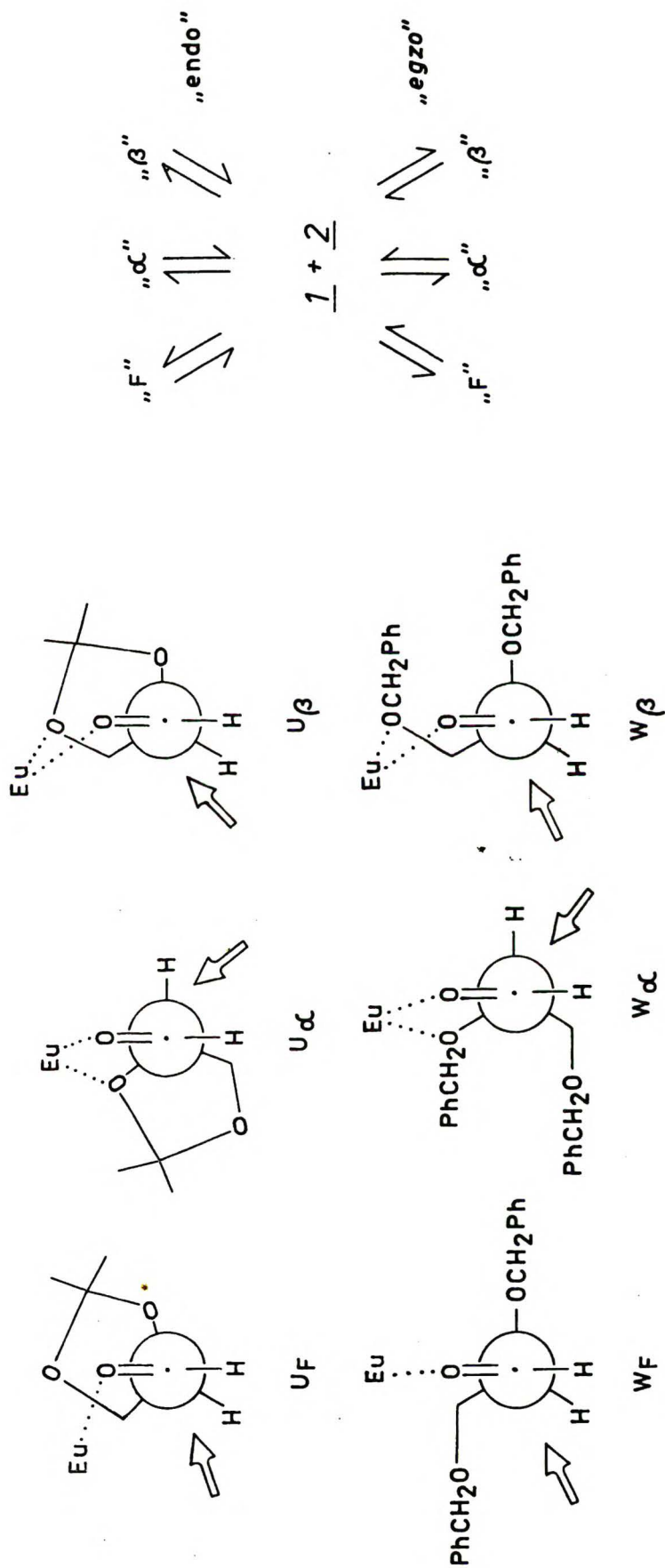
SCHEMAT XXVIII

Zastosowanie $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ jako katalizatora (4+2) cykloaddycji dienu 1 do pochodnych aldehydu D-glicerynowego prowadzi do zmian w stereochemicznym przebiegu tych reakcji, interesujących nie tylko z teoretycznego punktu widzenia, ale także bardzo istotnych dla potencjalnych zastosowań w stereokontrolowanej syntezie. Na przykład, katalizowana wysokociśnieniowa reakcja dienu 1 z O-dibenzylową pochodną 47 /15 kbar, 50°C, 1 mol % $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ / prowadzi do mieszaniny adduktów 67 z przewagą diastereoizomerów o konfiguracji R na atomie węgla C-6. Wynik ten jest w całkowitej sprzeczności z przyjętym przeze mnie modelem Felkina. Zaskakujące były również wyniki indukcji asymetrycznej uzyskane dla tej reakcji w przypadkach zmiany ciśnienia przy zachowaniu pozostałych parametrów. Wzrost ciśnienia do 20 kbar powodował zwiększenie indukcji przy zachowaniu jej kierunku; natomiast obniżenie ciśnienia do 7 kbar powodowało powstawanie w przewodzie diastereoizomerów o konfiguracji S na C-6 /TABELA VIII/. Badając reakcję dienu 1 z pochodną O-izopropylidenową aldehydu D-glicerynowego 2, prowadzoną w analogicznych warunkach jak w przypadku 47, stwierdziłem również nieoczekiwane zmiany zależności indukcji asymetrycznej od ciśnienia. Próbę wyjaśnienia opisywanych zjawisk oparłem na następujących założeniach:

- 1° $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ jako katalizator typu kwasu Lewisa może oddziaływać nie tylko z grupą karbonylową, ale również z innymi centrami elektrodonorowymi, w omawianym przypadku z atomami tlenu w pozycjach 2 i 3 pochodnych aldehydu D-glicerynowego
- 2° powyższe oddziaływania mają charakter dynamiczny, oba te założenia wynikają jednoznacznie z badań nad procesami tzw. "pseudo-contact shift" w magnetycznym rezonansie jądrowym 58/

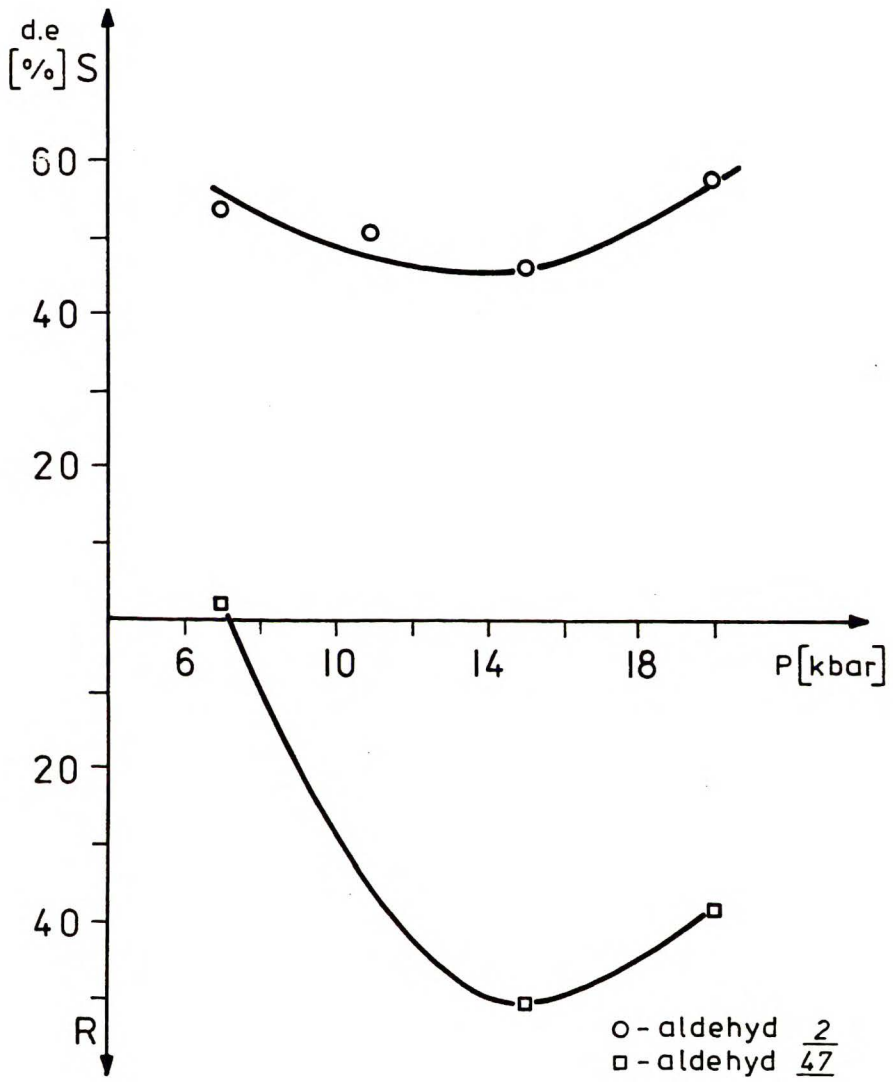
3° w warunkach wysokiego ciśnienia możliwe jest oddziaływanie $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ jednocześnie z dwoma centrami elektrodonorowymi.

Przyjęcie tych założeń pozwala na następującą interpretację uzyskanych wyników. SCHEMAT XXIX przedstawia trzy typy stanów przejściowych reakcji dienu 1 z pochodnymi aldehydu D-glicerynowego 2 oraz 47. Pierwszy typ stanu przejściowego zgodny z modelem Felkina $/U_F$ dla 2 oraz W_F dla 47/ został omówiony poprzednio dla reakcji niekatalizowanych. W dwóch następnych $/U_\alpha$ i U_β dla 2 oraz W_α i W_β dla 47/ przyjmuję kompleksowanie $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ do grupy karbonylowej i odpowiednio do atomu tlenu w pozycji α lub β . Z modeli tych wynika, że w przypadku stanów przejściowych: zgodnego z modelem Felkina $/U_F$ lub W_F / oraz zawierającego $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ dokoordynowany do atomu tlenu w pozycji β $/U_\beta$ lub W_β /, w powstających adduktach indukowana będzie konfiguracja S na centrum C-6. Natomiast w przypadku stanu przejściowego zawierającego $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ dokoordynowany do atomu tlenu w pozycji α $/U_\alpha$ lub W_α / indukowana będzie konfiguracja R. Pamiętając o przyjętym założeniu o dynamicznym charakterze oddziaływań $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ z elektrodonorowymi grupami funkcyjnymi oraz o fakcie, że używana jest katalityczna ilość $/1\%$ molowy/ $\text{Eu}/\text{fod}/_3$, można rozważać model opisany równowagowo na SCHEMACIE XXIX. Model ten jest w swej warstwie koncepcyjnej zgodny z zaproponowaną wcześniej, dla reakcji optycznie czynnych glioksalanów z dienem 1, hipotezą równoległych stanów przejściowych ^{2/}. Z modelu tego wynika, że indukowanie konfiguracji R lub S na powstającym centrum C-6 w ustalonych warunkach ciśnienia i temperatury jest funkcją prawdopodobieństwa utworzenia się każdego z sześciu stanów przejściowych /po trzy dla endo i egzo addycji/.



SCHÉMAT XXIX

Zmiana każdego z parametrów - ciśnienia, temperatury i ilości katalizatora /ze względu na dysponowanie ograniczonymi ilościami $\text{Eu}/\text{fod}/_3$, ten ostatni parametr zbadany zostanie gruntownie w późniejszym czasie/ - powinna w istotny sposób wpłynąć na indukcję asymetryczną. Wniosek ten potwierdzają uzyskane wyniki przedstawione na wykresach /SCHEMAT XIX/. W przypadku reakcji $1 + 47 + 67$ prowadzonej pod ciśnieniem 20 kbar bez katalizatora, w przewodzie powstają addukty o konfiguracji S na centrum C-6 /d.e.=48%/; w tych samych warunkach z dodatkiem $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ kierunek indukcji jest przeciwny - prowadzący do konfiguracji R na C-6 /d.e.=38%/. Opierając się na przedstawionej wyżej koncepcji należy stwierdzić, że w tym przypadku mamy do czynienia z dużym udziałem stanu przejściowego W_α . Obniżenie ciśnienia do 15 kbar z zachowaniem pozostałych warunków prowadzi do wzrostu indukcji przy nie zmienionej konfiguracji R /d.e.=50%/. Dalsze obniżenie ciśnienia do 7 kbar powoduje otrzymanie prawie jednakowych ilości adduktów o konfiguracji R i S na C-6. Fakty te pozostają w zgodzie z zaproponowanym modelem. Przy ciśnieniu 7 kbar występuje silna konkurencja pomiędzy stanami przejściowymi W_β i W_α ; ciśnienie to jest zbyt niskie aby udział W_β był znaczący. Przy ciśnieniu 15 kbar wzrastają udziały W_α i prawdopodobnie W_β kosztem W_β , przy czym dominuje W_α . Przy zwiększeniu ciśnienia do 20 kbar, następuje dalszy wzrost udziału W_α i W_β , przy czym udział W_β zaczyna odgrywać poważniejszą rolę, co znajduje odbicie w niższej indukcji w porównaniu z ciśnieniem 15 kbar.



SCHEMAT XXV

Podobny charakter przebiegu zależności indukcji asymetrycznej od ciśnienia dla reakcji katalitycznej z udziałem pochodnej aldehydu D-glicerynowego 2 daje się zinterpretować w analogiczny sposób. Jednak znacznie bardziej "płaski" przebieg /bez zmiany kierunku indukcji/ dowodzi dominującej roli stanu przejściowego U_F w całym zakresie ciśnień.

Przedstawiona interpretacja wyników uzyskanych dla katalizowanych $Eu/fod/3$ reakcji dienu 1 z pochodnymi aldehydu D-glicerynowego mimo, że dobrze opisuje stereochemiczny przebieg badanych (4+2) cykloaddycji, ma charakter wstępny, wymagający dalszych wszechstronnych badań, które nota bene są w toku. Niemniej nawet w takiej formie spełnia swe zadanie, pozwalając na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących projektowania warunków, w jakich należy prowadzić omawiane reakcje, aby osiągnąć produkty o pożądanej stereochemii z jak najwyższą indukcją asymetryczną. Mogłoby się wydawać, że maksymalne wydajności optyczne powinno się uzyskać przy najwyższym możliwym ciśnieniu, jednakże otrzymane przeze mnie wyniki wskazują, że istnieje pewne optimum ciśnienia, inne dla każdego typu dienofila. Przedstawiona przeze mnie interpretacja tych wyników na swym obecnym poziomie nie pozwala wprowadzić na precyzyjne wskazanie tego optimum, ale w znacznej mierze ułatwia to zadanie, zawężając obszar, w którym należy prowadzić optymalizację. Podsumowując, należy stwierdzić, że badane przeze mnie wysokociśnieniowe (4+2) cykloaddycje, zarówno te prowadzone bez użycia katalizatora, jak i katalizowane $Eu/fod/3$, dają się dość dobrze opisać przedstawionymi wyżej modelami.

II.10. Synteza optycznie czynnych 4-deoksyheptoz.

Badania indukcji asymetrycznej w (4+2) cykloaddycji pochodnych aldehydu D-glicerynowego wykazały realną możliwość uzyskania adduktów 58 z wysoką wydajnością optyczną. Umożliwiło to na drodze funkcjonalizacji podwójnego wiązania stereoselektywne syntezy optycznie czystych 4-deoksyheptoz *.

Zamianę podwójnego wiązania na układ diolu w związkach 58 najprościej dokonać można, używając poniższych metod:

- 1° cis-hydroksylowanie podwójnego wiązania przy pomocy czterotlenku osmu;
- 2° epoksydowania podwójnego wiązania, a następnie nukleofilowego otwarcia pierścienia oksiranowego jonem OH^- .

Pierwsza z metod umożliwia syntezę 4-deoksyheptoz posiadających grupy hydroksylowe w pozycjach 2 i 3 w relacji cis, natomiast druga prowadzi do związków z grupami hydroksylowymi 2 i 3 w relacji trans.

cis-Hydroksylowanie adduktów 58 prowadziłem używając metody van Rheenena ^{59/}, polegającej na użyciu katalitycznych ilości czterotlenku osmu w obecności N-tlenku-N-metylomorfoliny. Reakcja przeprowadzona na mieszaninie diastereoizomerów 58a i 58b w stosunku 7:3 pozwalała, po acetylowaniu i rozdziale chromatograficznym, otrzymać związki 79 i 80 /SCHEMAT XXXI/ z zachowaniem proporcji wyjściowych diastereoizomerów. Na podstawie widm ¹H NMR/TABELA X i XI/ głównemu produktowi 79 przypisałem strukturę metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno-β-D-allo-heptopiranozydu, a związkowi 80 α-D-manno-heptopiranozydu. Reakcja cis-hydroksylowania adduktu 58b uzyskanego na drodze izomeryzacji mieszaniny

* W tym rozdziale stosuję numerację atomów węgla używaną w chemii cukrów.

TABELA X. Wartości przesunięć chemicznych (δ , ppm) w widmach ^1H NMR epoksydów 83-86 i 88-91 oraz 4-deoksyheptoz 79-82,87 i 92

Związek	H-1	H-2	H-3	H-4,4'	H-5	H-6	H-7,7'	OMe	OAc	C(CH ₃) ₂
<u>83</u>	4,80	3,21	3,50	2,34;1,95	3,90	-	4,20	3,62	-	1,47;1,40
<u>84</u>	4,88	2,99	3,37	2,09;1,88	3,66	4,07	3,92;3,85	3,46	-	1,41;1,34
<u>85</u>	4,94	3,40	3,43	2,22;1,75	3,70	-	4,10	3,45	-	1,40;1,35
<u>86</u>	4,79	3,15	3,38	2,49;1,90	3,38	3,90-4,08		3,54	-	1,40;1,34
<u>88</u>	4,75	3,15	3,40	1,96;1,94	3,50-3,60	3,80-4,14		3,55	-	1,42;1,36
<u>89</u>	4,95	3,00	3,40	1,90;1,75	3,70	-	4,20	3,50	-	1,40;1,30
<u>90</u>	5,00	3,34	3,42	2,00;1,80	3,75	-	4,36	3,47	-	1,43;1,37
<u>91</u>	4,81	3,12	3,37	1,89;1,77	3,61	4,20	3,98;3,83	3,56	-	1,41;1,34
<u>79</u>	4,71	5,00	5,61	1,93;1,89	3,73	-	3,93	3,26	1,76;1,74	1,39;1,29
<u>80</u>	4,58	5,37	5,47	1,89;2,12	3,69	-	3,99	2,99	1,76;1,72	1,37;1,28
<u>81</u>	4,73	5,02	5,60	~ 2	3,60	-	4,00	3,30	1,74;1,70	1,39;1,29
<u>82</u>	4,75	5,06	5,26	1,83;1,77	3,80	-	4,20	3,39	2,13;2,01	1,44;1,38
<u>87</u>	4,70	4,93	5,12	1,97;1,82	3,68	4,01-4,10		3,50	2,13;2,10;1,41;1,34	
<u>92</u>	4,71	4,93	5,12	1,88;1,66	3,82	-	4,32	3,53	2,13;2,10	1,44;1,36

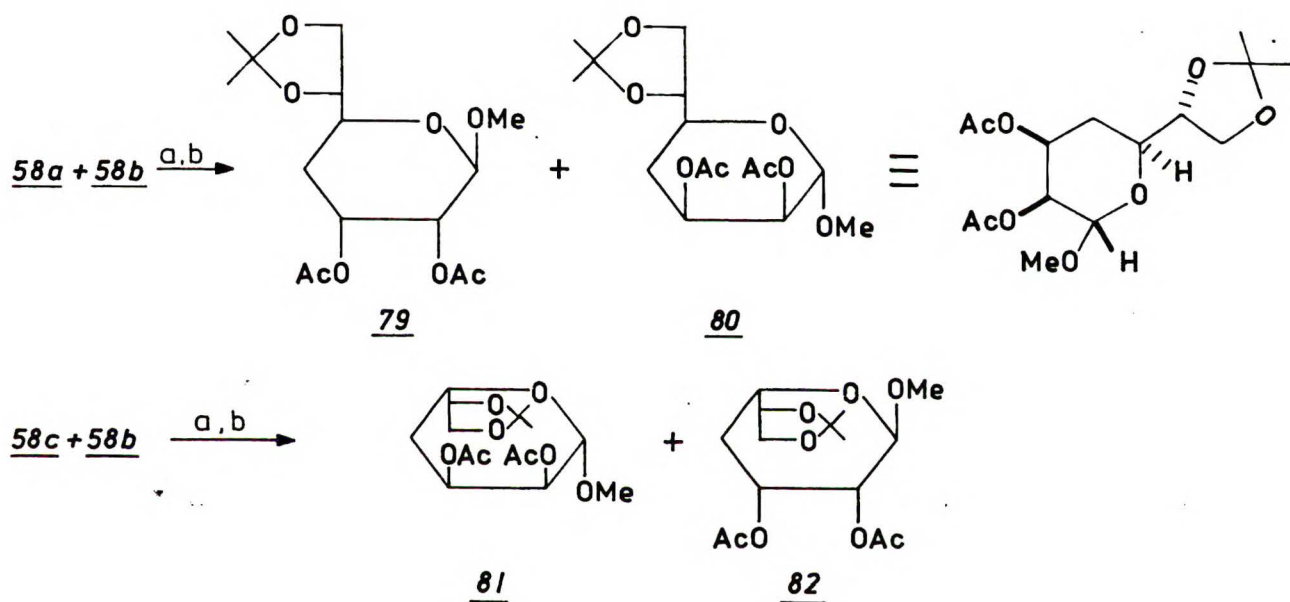
TABELA XI. Wartości wybranych stałych sprzężenia $J(\text{Hz})$ w widmach ^1H NMR epoksydów 83-86,88-91 oraz 4-deoksyheptoz 79-82,87 oraz 92.

Związek	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4e}$	$J_{3,4a}$	$J_{4e,4a}$	$J_{4e,5}$	$J_{4a,5}$
<u>83</u>	0	4	2,0	1,5	14,4	-	-
<u>84</u>	0	3,6	0	5,76	15,0	4,32	11,2
<u>85</u>	3,24	3,6	2,2	1	14,4	2,2	11,2
<u>86</u>	0	4,68	4,68	0	15,5	4,68	10,5
<u>88</u>	0	4	1,8	1,45	-	4,5	16,92
<u>89</u>	0	4	-	-	-	-	-
<u>90</u>	3,24	3,24	2,88	3,6	14,4	2,88	11,2
<u>91</u>	0	4	4,68	0	15,1	4,68	10,8
<u>79</u>	8,28	3,24	0	6,5	-	-	-
<u>80</u>	1,44	3,24	4,68	12,24	-	-	-
<u>81</u>	8,28	3,24	0	6,5	-	-	-
<u>82</u>	1,44	3,24	5,04	11,88	-	-	-
<u>87</u>	0*	3,24	0	6,84	-	-	-
<u>92</u>	1,44	4	0	7	-	-	-

* Poniżej rozdzielczości

58a+58b p-toluenosulfonianem pirydyny dała, zgodnie z oczekiwaniami, związek 80 jako jedyny produkt. cis-Hydroksylowanie mieszaniny diastereoizomerów 58c+58d w proporcji 7:3 pozwoliło uzyskać 4-deoksyheptozy 81 i 82 z zachowaniem proporcji wyjściowych diastereoizomerów. Z diastereoizomerycznie czystego adduktu 58d otrzymano wyłącznie związek 82 /SCHEMAT XXXI/.

Na podstawie widm ^1H NMR produktowi 81 przypisałem konfigurację α -D-talo, zaś 82 β -D-gulo.



SCHEMAT XXXI. a/ OsO_4 , N-tlenek N-metylmorfoliny, THF, b/ Ac_2O /Py.

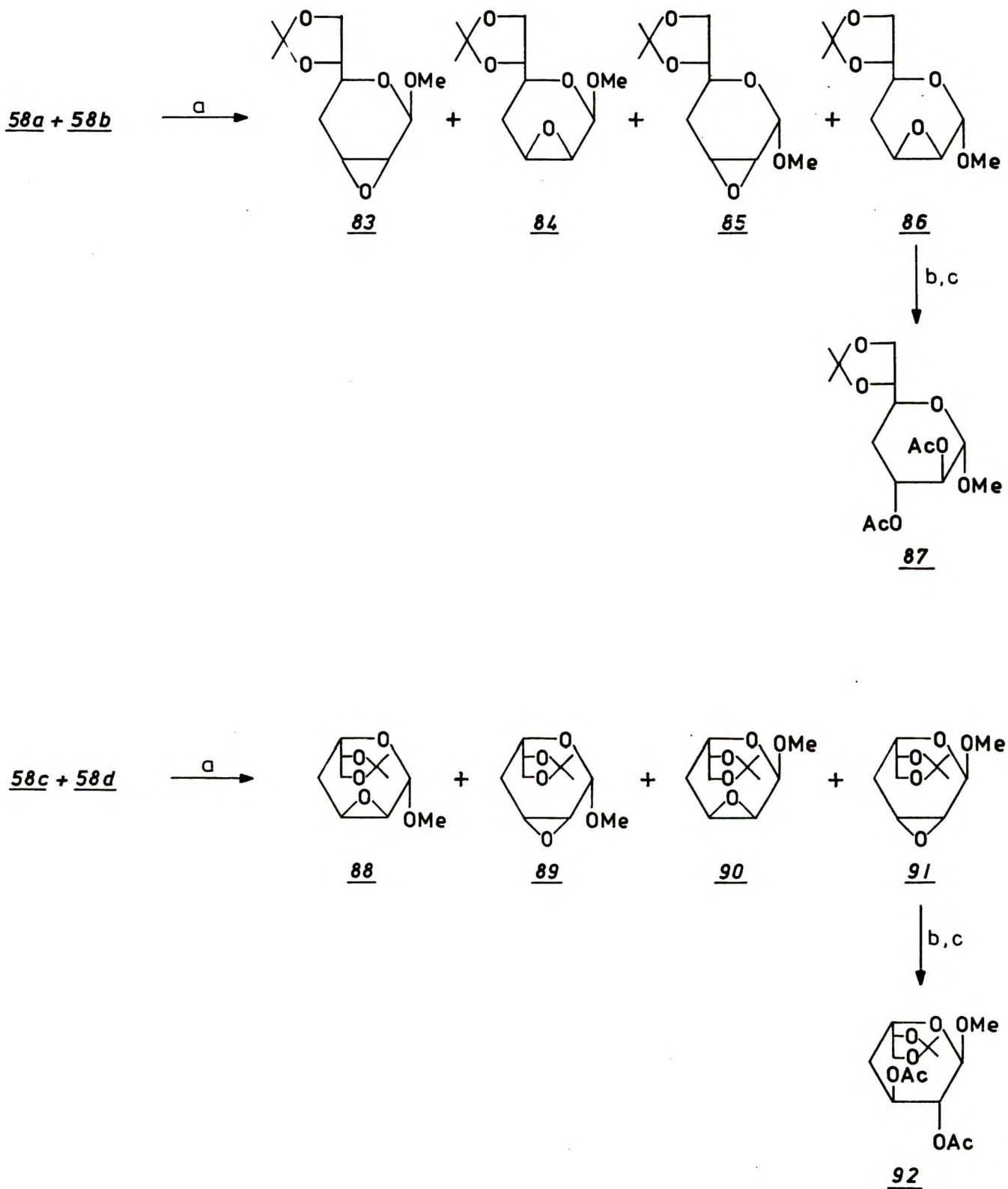
Synteza 4-deoksyheptoz posiadających grupy hydroksylowe w pozycjach 2 i 3 w relacji trans wymagała otrzymania odpowiednich epoksydów. Wykorzystałem w tym celu metodę Payne'a ^{60/} działanie na olefinę mieszaniną benzonitryl-nadtlenek wodoru- K_2CO_3 /, ponieważ w tych warunkach nie istniało niebezpieczeństwo hydrolizy zabezpieczenia izopropylidenu.

W reakcji epoksydowania mieszaniny diastereoizomerów 58a i 58b w stosunku 7:3 powstały cztery epoksydy 83-86 w propor-

cyjach 18:10:15:57 z całkowitą wydajnością 83% /SCHEMAT XXXII/. Struktury wydzielonych na drodze chromatografii kolumnowej produktów ustaliłem w oparciu o widma ^1H NMR/TABELA X i XI/ określając związek 83 jako metylo 2,3-anhydro-4-deoksy-6,7-0-izopropylidenc- β -D-allo-heptopiranozyd, 84 - metylo 2,3-anhydro-4-deoksy-6,7-0-izopropylideno- β -D-manno-heptopiranozyd, 85 - metylo 2,3-anhydro-4-deoksy-6,7-0-izopropylideno- α -D-allo-heptopiranozyd, a związek 86 jako metylo 2,3-anhydro-4-deoksy-6,7-izopropylideno- α -D-manno-heptopiranozyd. Znaczna przewaga epoksydów o konfiguracji R centrum anomerycznego świadczy, że w warunkach reakcji następuje częściowa epimeryzacja na tym centrum. Epoksydowanie diastereoizomerycznie czystego adduktu 58b prowadziło do mieszaniny związków 85 i 86 w proporcji 3:7 z wydajnością 79%. Mieszanina diastereoizomerów 58c + 58d epoksydowana w tych samych warunkach dawała z całkowitą wydajnością 61% mieszaninę czterech epoksydów 88-91 /SCHEMAT XXXII/. Związki te, powstające w proporcji 12:8:15:65 rozdzieliłem stosując chromatografię kolumnową. Epoksydowanie czystego adduktu 58d pozwoliło otrzymać mieszaninę epoksydów 90 i 91 w proporcji 3:7 z wydajnością 57%. Na podstawie widm ^1H NMR /TABELA X i XI/ epoksydom 89-91 przypisałem odpowiednio struktury α -D-talo, α -D-gulo β -D-talo i β -D-gulo.

Przykładowe syntezy 4-deoksyheptoz o układzie trans grup hydroksylowych w pozycjach 2 i 3 przeprowadziłem wychodząc z czystych diastereoizomerycznie epoksydów 86 i 91.

Epoksyd 86 poddałem działaniu 5% wodnego roztworu wodorotlenku potasowego w temperaturze $\sim 100^\circ\text{C}^{61/}$, a następnie mieszaninę poreakcyjną doprowadziłem do pH $\sim 6,5$ używając żywicy jonowymiennej Dowex WX-50/ H^+ /.



SCHEMAT XXXII. a/PhCN, H₂O₂, MeOH, K₂CO₃ b/5% KOH, 100°C c/Ac₂O/Py

Po acetylowaniu wydzieliłem związek 87 z wydajnością 85%. Analogiczny cykl przemian epoksydu 91 prowadził do związku 92 z wydajnością 82% /SCHEMAT KXXII/. Na podstawie widm ^1H NMR /TABELA X i XI/ związek 87 określiłem jako metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- α -D-altro-heptopiranozyd, a związek 91 jako metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- β -D-galakto-heptopiranozyd. /Katalog Widm, widmo nr 6/.

II.11. Synteza form otwartych z adduktów 67 i 68

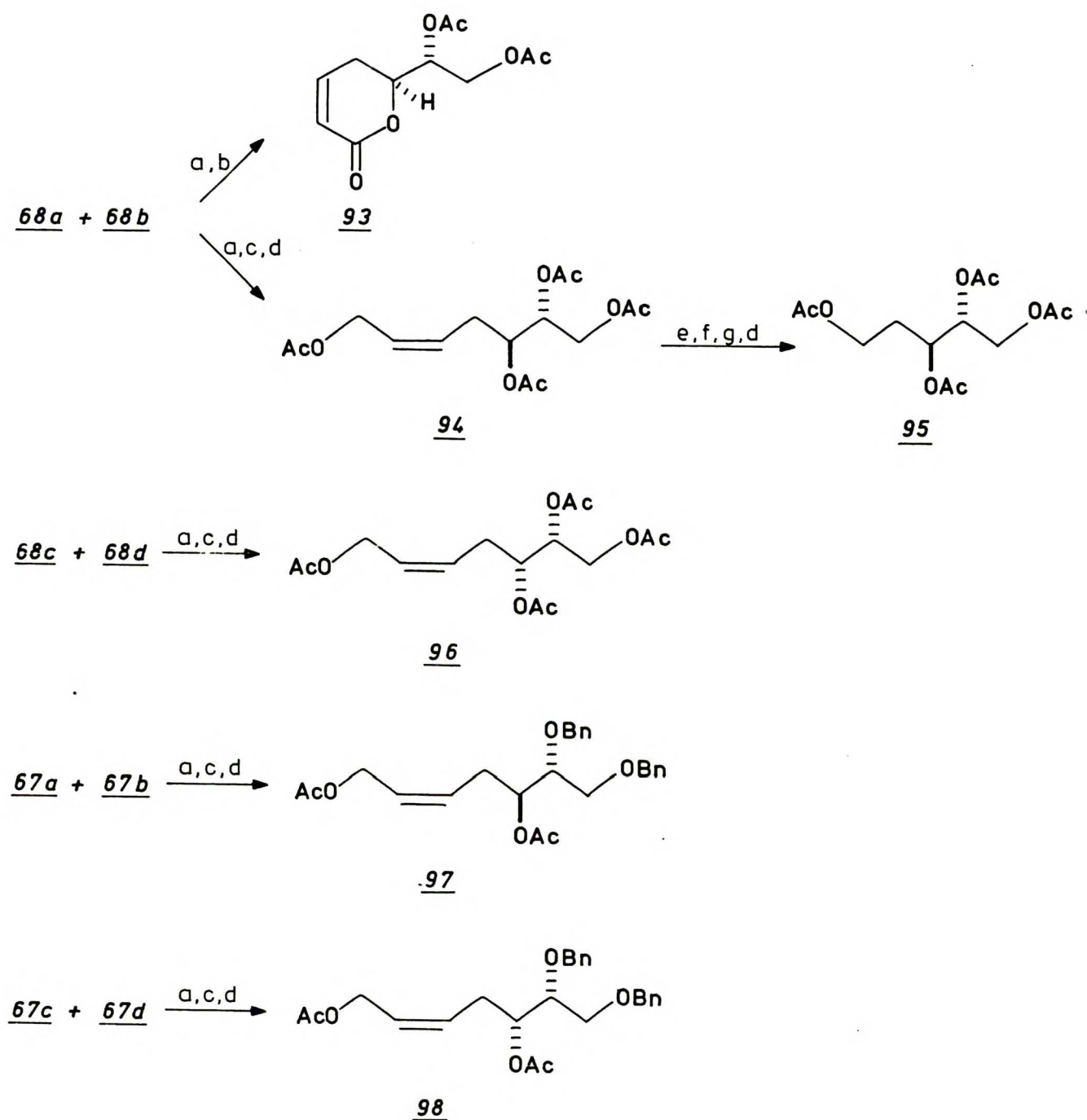
We współczesnej syntezie organicznej bardzo często stosuje się zaproponowaną przez Hanessianą ^{62/} metodę chironów, wykorzystującą łatwo dostępne ze źródeł naturalnych, optycznie czynne i tanie substancje, między innymi monosacharydy. Niejednokrotnie strategia syntezy docelowej wymaga użycia chironów cukrowych w postaci związków nienasyconych, pozbawionych jednej lub więcej grup hydroksylowych /deoksycukry/, a także monosacharydów i ich pochodnych występujących w formie otwartej /łańcuchowej/.

Optycznie czynne produkty reakcji Dielsa-Aldera pochodnych aldehydu D-glicerynowego z dienem 1, które otrzymałem w trakcie badań, mogą być bardzo interesującymi substratami w syntezie docelowej, jednak dopiero przekształcenie ich w pochodne łańcuchowe bez naruszenia podwójnego wiązania uczyniłoby z nich w pełni wartościowe chirony. Otrzymane przeze mnie addukty można przekształcić w formy otwarte ^{63/}, lecz w opisanej metodzie hydroliza ugrupowania glikozydowego przy C-2 połączona jest z równoczesną izomeryzacją podwójnego wiązania do konfiguracji E.

W celu uzyskania pochodnych łańcuchowych adduktów 58,67 i 68 z zachowaniem konfiguracji Z podwójnego wiązania postanowiłem

wykorzystać opisaną wcześniej metodę otrzymywania α, β -nienasyconych laktonów 64/. Metoda ta polega na utlenianiu układu acetalowego adduktu nadtlaniem wodoru wobec katalitycznych ilości MoO_3 , prowadzącym do odpowiedniego wodoronadtlenku, który pod działaniem mieszaniny bezwódnika octowego z pirydyną daje pożądaną lakton. Proponowana przeze mnie modyfikacja polega na redukcji otrzymanego w powyższy sposób wodoronadtlenku. Niestety, pierwsze próby przeprowadzenia takiej reakcji z udziałem adduktu 58 zakończyły się niepowodzeniem, ponieważ związek 58 ulegał rozkładowi w warunkach reakcji. W tej sytuacji użyłem jako związku wyjściowego adduktu 68 posiadającego trwalsze grupy zabezpieczające. Katalizowana MoO_3 reakcja utleniania nadtlaniem wodoru przebiegała bardzo czysto, i z mieszaniny związków 68a i 68b uzyskałem, stosując klasyczną metodę, α, β -nienasycony lakton 93 z wydajnością 67% /SCHEMAT XXXIII/. W przypadku, kiedy powstający wodoronadtlenek redukowałem borowodorkiem sodowym w izopropanolu / $\sim 0^\circ\text{C}$ / otrzymałem po zwykłym przerobieniu i wyczerpującym acetylowaniu związek 94 z wydajnością 81%. Strukturę produktu określiłem na podstawie widma $^1\text{H NMR}$: podstawowego i dwuwymiarowego /2D/ /Katalog Widm, widma nr 7a i 7b/. Warto poświęcić kilka słów omówienia temu ostatniemu. Wzdłuż przekątnej kwadratu umieszczone są /w postaci rzutu prostokątnego na płaszczyznę/ sygnały protonów, odpowiadające widmu podstawowemu. Poza przekątną znajdują się punkty obrazujące występowanie sprzężeń między dwoma protonami. Jeżeli dany punkt /np. oznaczony w widmie Nr 7a liczbą 1,2/ znajduje się na przecięciu dwóch prostych prostokątnych wyznaczonych z dwóch punktów (np. 1 /4,6ppm/ i 2 /5,66ppm/) leżących na przekątnej, świadczy to o występowaniu sprzężeń między protonami, których sygnały oznaczono jako 1 i 2.

Podobnie punkt 3,4 leżący na przecięciu prostych prostopadłych wyprowadzonych z punktów 3 /5,6ppm/ i 4 /2,46ppm/ świadczy o istnieniu sprzężeń między protonami dającymi w widmie te sygnały. Łączna analiza widma 2 D i podstawowego umożliwia niemal natychmiastowe przypisanie poszczególnych sygnałów odpowiednim protonom w badanym związku, bez potrzeby przeprowadzania licznych odsprzężeń. Te ostatnie są oczywiście nadal bardzo przydatne, gdy chcemy poznać stałe sprzężenia /niestety, nie można ich odczytać z widma 2 D/. W przypadku analizowanego widma odsprzęganie pomogło ustalić wartość stałej $J_{2,3}=12$ Hz, co potwierdza przypisaną Z - konfigurację wiązania podwójnego. Ostateczny rezultat analizy widma związku 94 umieszczono w TABELI XII. Opisany cykl przemian dla mieszaniny diastereoizomerów 68a+68b, powtórzony dla 68c+68d prowadził do związku 96 z wydajnością 57%. Związek 94 przeprowadziłem w 1,3,4,5-tetra-O-acetylo-D-rybo-pentitol 95 z wydajnością 46% /SCHEMAT XXXIII/. Porównanie skręcalności właściwej tego produktu z wzorcem otrzymanym z naturalnej 2-deoksy-D-rybozy w sekwencji prostych reakcji /redukcja i acetylowanie/ ostatecznie potwierdziło konfigurację absolutną na centrum C-6 w adduktach 68a i 68b. Taki sam cykl przemian pozwolił uzyskać z mieszaniny diastereoizomerów 67a i 67b związek 97, a z mieszaniny 67c, 67d związek 98 z wydajnością odpowiednio 75 i 57% /SCHEMAT XXXIII/. I w tych przypadkach zaproponowane struktury zostały w pełni potwierdzone przez widma ^1H NMR /TABELA XII/.



SCHEMAT XXVIII. a/30% H₂O₂, MoO₃·2H₂O. b/Ac₂O/Py. c/NaBF₄, i-PrOH, 0°C. d/Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂. e/OsO₄, N-tlenek N-metylomorfoliny, THF. f/NaJO₄. g/BH₃·Me₂S, THF, 0°C

TABELA XII. Wartości przesunięć chemicznych (δ , ppm) i wybrane stałe sprzężenia J(Hz) w widmach ^1H NMR form otwartych 94, 96, 97 oraz 98

Związek	H-1,1'	H-2	H-4	H-4,4'	H-5	H-6	H-7,7'	OAc	-CH ₂ -Ph	J _{2,3}
<u>94</u>	4,60	5,66	5,60	2,46	5,14	5,14	4,31;4,16	2,092;2,065 2,061;2,056	-	11
<u>96</u>	4,59	5,67	5,59	2,42	5,15	5,21	4,29;4,02	2,05;2,07 2,06;2,09	-	11
<u>97</u>	4,58	5,62	5,60	2,48	5,13	3,72	3,62;3,65	2,03;1,98	4,72-4,50;7,32	12,5
<u>98</u>	4,57	5,60	5,52	2,39	5,11	3,68	3,58	2,03;2,00	4,64-4,50;7,33	10,8

II.12. Podsumowanie.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują, że zastosowanie metody wysokociśnieniowej stwarza nowe, fascynujące możliwości rozwiązywania zaawansowanych problemów stereochemicznych i syntetycznych. Wpływ ciśnienia na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej w (4+2) cykloaddycji z użyciem chiralnych heterodienofili modyfikowany innymi parametrami: temperaturą, polarnością rozpuszczalnika, a przede wszystkim katalizatorem, wykorzystany został do opracowania efektywnej metody otrzymywania optycznie czynnych układów dihydropiranych, często używanych w syntezie związków naturalnych.

Zastosowanie w wysokociśnieniowych reakcjach (4+2) cykloaddycji różnie zabezpieczonych pochodnych aldehydu D-glicerynowego pozwoliło na głębsze wniknięcie w mechanizm indukcji asymetrycznej, co w konsekwencji otworzyło drogę do otrzymywania pochodnych dihydropiranych o z góry wybranej stereochemii. Użycie $\text{Eu}/\text{fod}/_3$ jako katalizatora zaowocowało nie tylko wynikami stereochemicznymi, ale także umożliwiło skuteczne prowadzenie badanych reakcji pod znacznie niższym ciśnieniem, co ma oczywisty walor praktyczny.

Analiza stereochemiczna (4+2) cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 do chiralnych aldehydów pozwoliło również na wyselekcjonowanie typu dienofila, który powinien zapewnić 100% indukcję asymetryczną w warunkach wysokociśnieniowych. Dienofilem takim okazał się 1:2,3:4-di-O-izopropylideno- α -D-galaktopiranozo-6-uloza, której reakcja z 1-metoksybutadienem-1,3 przebiega w pełni stereospecyficznie.

Mając do dyspozycji dogodną metodę otrzymywania optycznie czystych pochodnych dihydropiranu przedstawiono przykładowe

możliwości ich zastosowania w stereokontrolowanej syntezie 4 - deoksyheptoz oraz do utleniająco-reduktywnego przekształcenia w formy otwarte. Szczególnie ta druga transformacja otwiera szerokie możliwości zastosowań w syntezie.

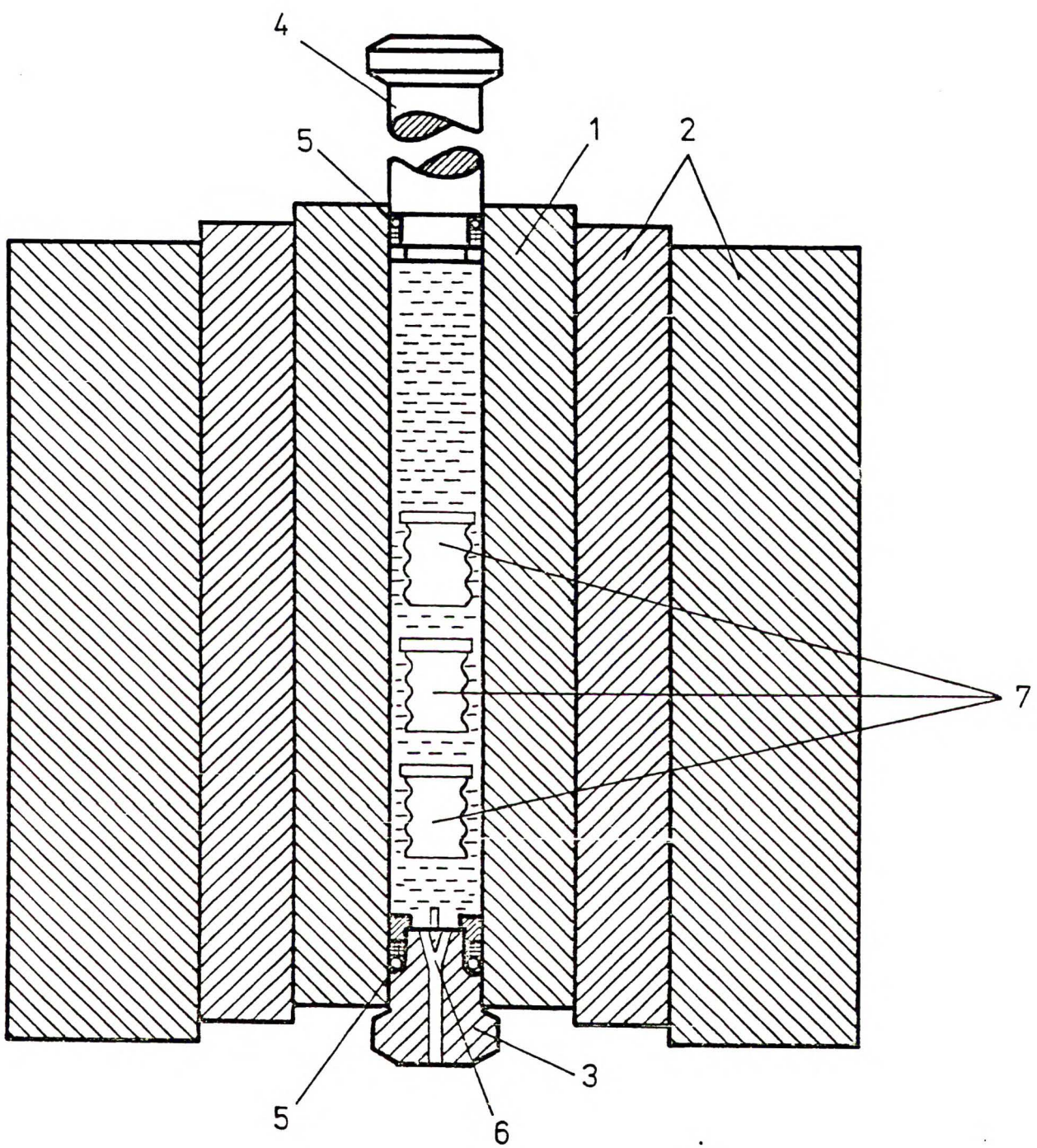
Przedstawione tutaj główne wątki badawcze prezentowanej pracy wydają się być także punktem wyjścia do dalszych badań, które powinny doprowadzić do dokładniejszego opisu indukcji asymetrycznej i w konsekwencji do rozszerzenia zakresu stosowania metody wysokociśnieniowej w stereokontrolowanej syntezie organicznej.

III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Temperatury wrzenia i topnienia nie były korygowane.

Do chromatografii cienkowarstwowej używano żel krzemionkowy G wg Stahla, Merck lub gotowe płytki Merck F254. Do chromatografii kolumnowej stosowano żele krzemionkowe Merck 60 o grubości ziarna 100-230 lub 230-400 mesh. Wysokosprawną chromatografię cieczą wykonywano na aparacie Siemens z detektorem refrakcyjnym /RI/, używając jako wypełnienia kolumn Lichrosorb Si 60 /10 m/. Widma w podczerwieni wykonywano w filmie lub w pastylkach KBr na spektrofotometrze Beckman IR4240. Widma ^1H NMR wykonywano na aparatach Varian EM-360 /60 MHz/, Joel-4H-100 /100 MHz/, Nicolet 360 /360 MHz/, Bruker AM-500 /500 MHz/, używając tetrametylosilanu jako wzorca. Skręcalności substancji mierzono na spektropolarymetrze Perkin-Elmer PE-141, przy różnych długościach fal światła monochromatycznego. Badania spektrometrii masowej prowadzono na aparacie LKB-2091. Analizy elementarne wykonywano w skali mikro. Wszystkie reakcje wysokociśnieniowe prowadzono w aparaturze działającej na zasadzie tłok-cylinder. Używano trzech typów aparatów pracujących w zakresach ciśnień: do 11 kbar /objętość początkowa 10 mL/, do 20 kbar /objętość początkowa 50 mL/ i do 32 kbar /objętość początkowa 90 mL/. Ogólną budowę aparatury wysokociśnieniowej przedstawiono na SCHEMACIE XXXIV.

Komora wysokociśnieniowa składa się z dwóch pierścieni stalowych /2/ otaczających wewnętrzną stożkową komorę z wysoko hartowanej stali /1/. Od dołu zamyka komorę stalowy korek /3/, w którym umieszczona jest stożkowa elektroda /6/, służąca do wprowadzania cewki manganinowej /pomiar ciśnienia/ i termopary. Od góry komorę zamyka ruchomy tłok /4/, poruszany przez prasę hydrauliczną. Tłok i korek są uszczelnione pierścieniami wykonanymi z gumy i mosiądzu /5/.



SCHEMAT XXXIV

W reakcjach prowadzonych w wyższych temperaturach używano zewnętrznego płaszcza grzejnego. Reakcje wysokociśnieniowe prowadzono bezpośrednio w komorze lub używając teflonowych naczynek reakcyjnych /7/. Ze względu na analogię, niektóre preparacje opisane będą na przykładach.

1. 1:2,5:6-Di-O-izopropylideno-D-mannitol /42/^{44,45/}

A. W reaktorze o pojemności 4000 mL umieszczono 170g /0,93 mola/ D-mannitolu /41/ /suszonego uprzednio przez 12 godz. w temperaturze 120°C/ i dodano 1500 mL roztworu bezwodnego chlorku cynku w bezwodnym acetonie. Całość mieszano przez 2,5 godz. w temperaturze pokojowej, a następnie odsączono nieprzereagowany 41 / ~50g/. Klarowny roztwór wlane do mieszaniny 340g K₂CO₃ w 340 mL wody i 1000 mL absolutnego eteru i mieszano około 1,5 godz., po czym odsączono osad, który przemyto trzykrotnie 200 mL mieszaniny eter-aceton 1:1 / v/v /. Roztwór suszono przez noc nad bezwodnym K₂CO₃. Po odsączeniu środka suszącego odparowano rozpuszczelnik, a pozostałość krystalizowano z mieszaniny aceton-ligroina. Otrzymano 74g produktu /wydajność 42%.

B. 273g D-mannitolu /41/ mieszano w kolbie 1000 mL, dodano 450 mL bezwodnego sulfotlenku dimetylowego, 390g /3,75 mola/ 2,2-dimetoksypropanu i 1,5g kwasu p-toluenosulfonowego i mieszano przez noc. Mieszaninę reakcyjną wylano do 1500 mL 3% roztworu NaHCO₃ i ekstrahowano 3x2000 mL octanu etylu, a następnie suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, który odsączono i odparowano octan etylu. Pozostałość krystalizowano z układu aceton-ligroina otrzymując 243g produktu /wydajność 62%.

2. Aldehyd 1,2-O-izopropylideno-D-glicerynowy /2/ ^{44/}.

W reaktorze 500 mL, zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne, termometr i rurkę z bezwodnym CaCl_2 , umieszczono 25g /0,095mola/ pochodnej 42 w 250 mL bezwodnego benzenu i powoli, podczas mieszania, dodawano czteroctan ołowiowy /90g/, tak aby temperatura nie przekroczyła 20°C . Mieszanie kontynuowano przez 3 godz., następnie odsączono osad, a przesącz mieszano z bezwodnym K_2CO_3 przez 1,5 godz. w temperaturze $10-15^\circ\text{C}$. Po odsączeniu osadu i odparowaniu benzenu otrzymano 24g aldehydu 2 /wydajność 97%/.

Analogicznie otrzymano aldehydy 47, 51, 54 oraz 57.

3. 1:2, 3:4, 5:6 - Tri-O-izopropylideno-D-mannitol /43/ ^{65/}

Do mieszaniny 40g D-mannitolu /41/ w 500 mL bezwodnego acetonu dodano 4 mL stężonego kwasu siarkowego i wytrząsano przez 18 godz. Dodano 150g K_2CO_3 w 350 mL wody i rozdzielono powstałe dwie fazy. Warstwę wodną ekstrahowano wielokrotnie eterem etylowym. Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym HgSO_4 . Odsączono środek suszący, następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizowano z układu eter etylowy-ligroina uzyskując 41g związku 43 o t.t. $64-68^\circ\text{C}$ /wydajność 61%/.

4. 3,4 - O-Izopropylideno-D-mannitol /44/ ^{65/}

41g /0,17 mola/ związku 43 rozpuszczono w 1000 mL 70% /v/v / kwasu octowego i ogrzewano w temperaturze $40-45^\circ\text{C}$ przez 1,5godz. Następnie odparowano kwas octowy pod próżnią nie przekraczając temperatury 40°C . Pozostałość krystalizowano z układu aceton-eter otrzymując 27g związku 44 o t.t. $80-82^\circ\text{C}$ /wydajność 90%/.

5. 1,2,5,6 - Tetra-O-benzylo-3,4-O-izopropylideno-D-mannitol /45/.

Do kolby, zawierającej 100 mL 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 50 mL THF, 2g /6,2 mmola/ bromku tetrabutylamonowego i 24 mL /200 mmoli/ bromku benzylo, wkraplano powoli roztwór 10g /45 mmoli/ pochodnej 44 w 50 mL THF. Zawartość kolby mieszano przez 60 godz. w temperaturze około 40°C, a następnie po rozdzieleniu odparowano rozpuszczalnik z warstwy organicznej, a pozostałość chromatografowano na kolumnie żelu krzemionkowego układem ligroina-octan etylu 9:1 / v/v / uzyskując 25g związku 45 /wydajność 95%/.

6. 1,2,5,6 - Tetra-O-benzylo-D-mannitol /46/ ^{46/}

3g /5,15 mmola/ związku 45 ogrzewano w 70% / v/v / kwasie octowym w temperaturze 100°C przez 2 godz., a następnie odparowano kwas octowy pod próżnią. Pozostałość chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego układem ligroina:octan 7:3 otrzymując 2,3g związku 46 /wydajność 95%/.

7. 3,4-Di-O-benzylo-D-mannitol /48/.

1:2,5:6 - Di-O-izopropylideno-3,4-di-O-benzylo-D-mannitol otrzymany w analogiczny sposób jak związek 45 z pochodnej 42 /10g/ hydrolizowano 70% / v/v / kwasem octowym w temperaturze 40-50°C przez 6 godz., po czym odparowano kwas octowy, a pozostałość krystalizowano z układu aceton-eter etylowy uzyskując bardzo silnie hygroscopijne białe kryształy /9g/; wydajność po dwóch przejściach 74%. ¹H NMR /δppm/: 7,50 /bs, 10H, Ph/, 4,80 /bs, 4H, CH₂-Ph/, 4,20-3,70 /m, 12H, H1+H6, OH/.

8. 1,2,5,6 - Tetra-O-acetylo-3,4-di-O-benzylo-D-mannitol /49/

1,8g /5,0 mmoli/ związku 48 rozpuszczono w 30 mL chlorku metylenu, dodano 2 mL bezwodnika octowego, 3 mL trójetyloaminy,

katalityczną ilość N,N-dimetylo-4-amino-pirydyny /DMAP/ i pozostawiono na 1 godz. w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny poreakcyjnej dodano 10 mL ksylenu i całość odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przesączono przez żel krzemionkowy otrzymując 2,3g pochodnej octanowej 49 /wydajność 87%/. $^1\text{H NMR}$ / δ , ppm/: 7,50/bs, 10H, Ph/ 5,40/m, 2H, $\underline{\text{CH}}-\text{OAc}$ /, 4,80/bs, 4H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{Ph}$ /, 4,80-4,10/m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{OAc}$ /, 4,10-3,75/m, 2H, $\underline{\text{CH}}-\text{OBn}$ /.

9. 1,2,5,6 - Tetra-O-acetylo-D-mannitol /50/

2g /3,77 mmola/ związku 49 rozpuszczono w 25 mL mieszaniny octan etylu:kwas octowy 3:1 / v/v / i wodorowano w aparacie Parra wobec 10% Pd/C pod ciśnieniem 8 atm w temperaturze 40-45 $^{\circ}\text{C}$ przez 24 godz. Po reakcji odsączono katalizator i odparowano rozpuszczalnik uzyskując 1g związku 50 /wydajność 75%/. $^1\text{H NMR}$: 5,40-5,0 /m, 2H, $\underline{\text{CH}}-\text{OAc}$ /, 4,80-4,10/m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{OAc}$ /, 3,90-3,60 /m, 4H, $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{OH}}$ /, 2,1/bs, 12H, Ac/.

10. 1:2, 5:6 - Di-O-cykloheksylideno-3,4-di-O-benzylo-D-mannitol /52/.

1,5g /4,15 mmola/ tetraolu 48 rozpuszczono w 25 mL chlorku metylenu, dodano 2 mL cykloheksanonu, 4 mL trójmetylochlorosilanu i mieszano 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną zobojętniono nasyconym roztworem NaHCO_3 , nasycono warstwę wodną chlorkiem sodowym, rozdzielono warstwy i suszono bezwodnym MgSO_4 . Po odsączeniu środka suszącego odparowano chlorek metylenu i nadmiar cykloheksanonu, a pozostałość przesączono przez żel krzemionkowy otrzymując 1,5g pochodnej 52 /wydajność 70%/. $^1\text{H NMR}$ / δ , ppm/: 7,50/bs, 10H, Ph/, 4,80 /bs, 4H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{Ph}$ /, 4,50-3,30/m, 8H, H1+H6/, 1,6/bs, 20H, C- $\underline{\text{CH}}_2$ -C/.

W analogiczny sposób otrzymano pochodną O-diizopropylometyli-
denową 55. $^1\text{H NMR}$ / δ ,ppm/: 7,50/bs,10H,Ph/,4,80/d,4H,CH₂-Ph/,
4,60-3,30 /m,8H,H1+H6/ 2,0 /m, 4H,CH/CH₃/₂/, 1,0-0,9 /d,24H,
CH/CH₃/₂/.

11. 1:2, 5:6 - Di-O-cykloheksylideno-D-mannitol /53/

Roztwór 1,3g /2,9 mmola/ pochodnej 52 w 20 mL bezwodnego
THF wkraplano do mieszaniny 150 mL ciekłego amoniaku oraz
30 mL THF i mieszano w temperaturze wrzenia amoniaku dodając
porcjami sól, aż do uzyskania trwałego, niebieskiego zabarwie-
nia. Następnie dodano powoli stały chlorek amonu, a po odbar-
wieniu roztworu odparowano amoniak i odsączono sole nieorga-
niczne. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizo-
wano z układu aceton-heksan uzyskując 0,89g związku 53 /wydaj-
ność 90%. $^1\text{H NMR}$: 4,3-3,6 /m,10H,H1+H6,OH/, 1,6 /bs,20H,C-CH₂-C/.
Analogicznie otrzymano 1:2, 5:6 - di-O-diizopropylideno-D-man-
nitol/56/. $^1\text{H NMR}$: 4,5-3,6 /m,10H,H1+H6,OH/, 2,0/m,4H,CH/CH₃/₂/.
1,0-0,9 /d,24H,CH/CH₃/₂/.

12. Wysokociśnieniowa (4+2) cykloaddycja dienu 1 do pochodnych
aldehydu D-glicerynowego.

Wysokociśnieniowe reakcje dienu 1 z aldehydami 2, 3, 47, 51,
54, 57, 72 oraz 74 prowadzono w aparaturze opisanej na początku
tego rozdziału. Poniżej jako przykład przedstawiono sposób
przeprowadzenia reakcji dienu 1 z aldehydem 2.

W naczynku teflonowym umieszczono 404 mg /1,88 mmola/ świeżo
otrzymanego aldehydu 2 i 0,7 mL /6 mmoli/ dienu 1 w roztworze
chlorku metylenu. Naczynko umieszczono w aparaturze wysokociś-
nieniowej wypełnionej ligrociną jako cieczą transmisyjną i pod-
dano działaniu ciśnienia /22 kbar/ w temperaturze 50°C przez
20 godz. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej i rozprężeniu

TABELA XIII. Dane analityczne związków 58, 67, 68, 69, 70, 71, 73 oraz 75

Związek	$[\alpha]_D^{20}$	Analiza elementarna				Spektrometria masowa m/z	IR [cm ⁻¹]		
		Obliczone		Znalezione [%]			C-O-C	C=C	C=O
		C	H	C	H				
<u>58a+58b</u>	-13,2 ^o (c ₄ ,0,c ₆ H ₆)	61,7	8,5	61,4	8,6	-	1050	700;1405	-
<u>58c+58d</u>	+61,1 ^o (c ₃ ,2,c ₆ H ₆)	61,7	8,5	62,2	8,6	-	1065	705;1400	-
<u>67a+67b</u>	-15,4 ^o (c ₁ ,56;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;353(0,01);113(14);91(100)	1240;1050-1150	700;1405	-
<u>67c+67d</u>	+13,9 ^o (c ₀ ,45;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;322(15,7);231(17,7);91(100)	1220;1050-1130	700;1400	-
<u>68a+68b</u>	+18,1 ^o (c ₁ ,33;CHCl ₃)	55,8	7,03	55,45	6,95	-	1230;1020-1140	710;1400	1730
<u>68c+68d</u>	+48,2 ^o (c ₁ ,99;CHCl ₃)	55,8	7,03	55,86	7,05	-	1230;1050-1120	650;1435	1740
<u>69a+69b</u>	-32,5 ^o (c ₀ ,83;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;223(14,3);211(100);141(66,5)	1040-1200	715;1440	-
<u>69c+69d</u>	+41,7 ^o (c ₀ ,54;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;223(20,3);211(95);141(100)	1050-1170	710;1440	-
<u>70a+70b</u>	+0,36 ^o (c ₁ ,39;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;239(10,3);227(100);143(3,4)	1040-1200	720;1405	-
<u>70c+70d</u>	+31,5 ^o (c ₀ ,89;CHCl ₃)	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>71a</u>	-41,6 ^o (c ₃ ,08;c ₆ H ₆)	59,63	7,35	59,48	8,00	-	1010-1260	700;1440	-
<u>73a+73b</u>	-12,5 ^o (c ₁ ,6;CHCl ₃)	66,28	7,23	66,20	7,56	-	1220;1030-1170	730;1380	-
<u>73c+73d</u>	-46,3 ^o (c ₃ ,02;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;331(1,6);249(19);91(100)	1220;1020-1170	740;1380	-
<u>75a+75b</u>	-15,5 ^o (c ₁ ,03;CHCl ₃)	58,73	7,75	58,42	8,16	-	1220;1030-1120	720;1380	-
<u>75c+75d</u>	-21,1 ^o (c ₀ ,57;CHCl ₃)	-	-	-	-	M ⁺ ;285(3,8);173(100);113(63)	1220;1030-1220	720;1380	-

do ciśnienia atmosferycznego mieszaninę poreakcyjną odparowano, a pozostałość chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego układem ligroina-octan etylu 9:1 / v/v / uzyskując 371 mg mieszaniny diastereoizomerów 58a i 58b oraz 161 mg mieszaniny 58c i 58d /całkowita wydajność 82%/. Reakcje katalityczne prowadziłem analogicznie, dodając do mieszaniny reakcyjnej 1% mol Eu/fod/₃. Dane widmowe: TABELA VII i IX. Dane analityczne: TABELA XIII.

13. Wodorowanie adduktów 58.

214 mg /1 mmol/ 58a + 58b rozpuszczono w 10 mL octanu etylu i wodorowano na katalizatorze Adamsa. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsączono katalizator i odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan etylu 95:5 / v/v /. Otrzymano dwie frakcje, zawierające odpowiednio związki: 59a - 140 mg i 59b - 65 mg z całkowitą wydajnością 95%. Analogicznie postępowano w przypadku wodorowania mieszaniny 58c + 58d.

Dane widmowe: TABELA XV. Dane analityczne: TABELA XIV.

14. Hydroliza zabezpieczenia izopropylidenu w związku 59.

520 mg /2,3 mmola/ 59a rozpuszczono w 50 mL 1% HCl/MeOH i ogrzewano do wrzenia przez 1,5 godz. Po ochłodzeniu mieszaninę zobojętniono Amberlitem IR-45 /forma OH⁻/otrzymując po odparowaniu rozpuszczalnika 376 mg mieszaniny dioli 60a i 60b /wydajność 88%/. Analogicznie postępowano przy hydrolizie związków 59c - 59d. Dane widmowe: TABELA XV. Dane analityczne: TABELA XIV.

15. Acetylowanie dioli 60

345 mg /1,97 mmola/ mieszaniny dioli 60a + 60b poddano działaniu bezwodnika octowego wobec pirydyny. Po zwykłym

TABELA XIV. Dane analityczne związków 59, 60, 61

Związek	$[\alpha]_D^{20}$ w C_6H_6	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna [%]				IR [cm^{-1}]		
			Obliczone		Znalezione		C-O-C	OH	C=O
			C	H	C	H			
<u>59a</u>	+98,2°(c2,5)	$C_{11}H_{20}O_4$	61,1	9,3	61,0	9,2	1140,1065	-	
<u>59b</u>	-28,3°(c2,7)	"	"	"	60,9	9,3	1080,1040	-	
<u>59c</u>	-72,9°(c2,5)	"	"	"	61,0	9,4	1065,1040	-	
<u>59d</u>	+58,7°(c2,7)	"	"	"	61,1	9,4	1080,1040	-	
<u>60a</u>	+130,6°(c2,1)	$C_8H_{16}O_4$				a	1060,1035	3400	
<u>60b</u>	-47,6°(c2,2)	"				a	1070,1025	3400	
<u>60c</u>	-112,1°(c2,0)	"				a	1060,1025	3400	
<u>60d</u>	-17,2°(c2,05)	"				a	1070,1030	3400	
<u>61a</u>	+107,1°(c2,3)	$C_{12}H_{20}O_6$	55,4	7,8	55,3	7,8	1055,1030		1740
<u>61b</u>	-20,5°(c2,0)	"	"	"	55,2	7,8	1070,1030		1740
<u>61c</u>	-43,1°(c2,1)	"	"	"	55,7	8,0	1055,1030		1740
<u>61d</u>	+30,3°(c2,95)	"	"	"	55,5	7,8	1070,1025		1740

^a Analizy elementarne związków 60 wykonalem po przeprowadzeniu ich w pochodne octanowe 61

TABELA XV. Wartości przesunięć chemicznych (δ , ppm) w widmach ^1H NMR związków 59,60,61

Związek	H -2	H -3	H-4	H-5,5'	H-6	H-7	H-8,8'	OMe	C(CH ₃) ₂	OH	OAc
<u>59a</u>	4,38		2,00-1,10		3,45		4,25-3,95	3,51	1,44;1,43		-
<u>59b</u>	4,77		2,00-1,20		3,65		4,25-3,85	3,35	1,43;1,37		-
<u>59c</u>	4,16		2,10-1,10		3,56		4,45-3,75	3,53	1,44;1,38		-
<u>59d</u>	4,83		1,85-1,15				4,25 - 3,55	3,47	1,48;1,42		-
<u>60a</u>	4,41		2,20-1,20				3,95 - 3,15	3,57	-	2,81	-
<u>60b</u>	4,80		2,00-1,15				4,00 - 3,10	3,42	-	3,00	-
<u>60c</u>	4,44		2,10-1,30				4,00 - 3,45	3,54	-	3,00	-
<u>60d</u>	4,84		2,10-1,10				4,00 - 3,40	3,42	-	2,66	-
<u>61a</u>	4,45		2,10-1,10		3,60	5,13	4,65-4,20	3,53	-	-	2,10
<u>61b</u>	4,82		2,20-1,20		3,98	5,06	4,65-4,10	3,46	-	-	2,13;2,11
<u>61c</u>	4,43		2,05-1,10		3,71	5,25	4,65-4,10	3,54	-	-	2,16;2,08
<u>61d</u>	4,83		2,25-1,25		4,02	5,17	4,55-4,10	3,40	-	-	2,13;2,04

przerobie mieszaninę poreakcyjną chromatografowano na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan etylu 9:1 / v/v / uzyskując 140 mg związku 61a i 270 mg związku 61b /wydajność 80%/ W analogiczny sposób otrzymano związki 61c i 61d.

Dane widmowe: TABELA XV. Dane analityczne: TABELA XIV.

16. Redukcja pochodnych octanowych 61.

250 mg /1,15 mmola/ 61b poddano redukcji glinowodorkiem litowym w eterze etylowym. Po rozłożeniu nadmiaru wodorku i zwykłym przerobie otrzymano 182 mg diolu 60b /wydajność 90%. Analogicznie otrzymano związki 60a, 60c, 60d. Dane widmowe: TABELA XV. Dane analityczne: TABELA XIV.

17. /6S/-Hydroksymetylo-/2S/-metoksy-tetrahydropiran /64/.

580 mg /2,7 mmola/ metanadżodanu sodowego rozpuszczono w 20 mL wody, dodano stały NaHCO_3 do zmętnienia roztworu i całość wiano do 20 mL eteru zawierającego 211 mg diolu 60b. Po 2,5 godz. mieszania oddzielono warstwę eterową, a warstwę wodną wysycono chlorkiem sodowym i ekstrahowano eterem etylowym /3x20 mL/. Połączone ekstrakty suszono bezwodnym K_2CO_3 i po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość użyto do następnej reakcji bez dalszego oczyszczania. Otrzymany surowy aldehyd zredukowano glinowodorkiem litowym w eterze etylowym i po zwykłym przerobie otrzymano 43mg alkoholu 64 o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} +129,7 /c4,3, C_6H_6/$. Analogiczny cykl przemian przeprowadzono w przypadku diolu 60d otrzymując enancjomer alkoholu 64 o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} - 127,8^{\circ} /c1,8, C_6H_6/$.

18. Hydroliza zabezpieczenia izopropylidenowego w addukcie 58^{66/}.

214 mg /1 mmol/ mieszaniny diastereoizomerów 58a + 58b oraz 25 mg /0,1 mmola/ PPTS w 10 mL metanolu ogrzewano w temperaturze 55°C przez 3 godz. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej

dodano 80 mg NaHCO_3 i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godz. Po odsączeniu soli odparowano metanol, a pozostałość chromatografowano układem chloroform:metanol 99:1 / v/v / na kolumnie z obojętnego tlenku glinu II akt., otrzymując 132 mg diolu 62 /wydajność 76%/ (α)_D²⁰-13,2°/c_{2,0}, C_6H_6 /. Analizę elementarną wykonano dla pochodnej di-O-acetylowej ; obliczono: C%-55,8; H%-7,03, znaleziono: C%-55,2; H%-6,90.

19. Izomeryzacja adduktu 58a/cis/ do 58b/trans/ 67/

214 mg /1 mmol/ mieszaniny diastereoizomerów 58a + 58b rozpuszczono w 10 mL bezwodnego acetonu, dodano 25 mg /0,1mmola/ PPTS i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Dodano 80 mg stałego NaHCO_3 , kontynuując mieszanie przez następne 2 godz., po czym odsączono sole, odparowano metanol i pozostałość przesączono przez żel krzemionkowy, otrzymując 195 mg czystego 58b /wydajność 91%/.

20. 1:2, 5:6 -Di-O-izopropylideno- α -D-galakto-heksapiranozo-
-6-uloza /3/ 53/

1 mL chlorku oksalilu dodano do 20 mL bezwodnego chlorku metylenu, całość oziębiono do temperatury - 78°C, a następnie wkroplono 1,7 mL sulfotlenku dimetylowego w 5 mL chlorku metylenu i 2,6g /10 mmoli/ 1:2;5:6 - di-O-izopropylideno- α -D-galakto-heksapiranozy. Roztwór mieszano przez 20 min., dodano 7 mL trójetyloaminy, mieszano dalsze 5 min. i pozwolono mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury 0°C, a następnie dodano 20 mL wody. Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu, a następnie połączone ekstrakty przemyto 1N HCl, wodą i suszono nad bezwodnym K_2CO_3 .

Po odparowaniu otrzymano 2,2g 3 /wydajność 85%/ . W analogiczny sposób otrzymano metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybo-pentofuranczo-5-ulozę /73/ 53/

21. 1,2-O-izopropylideno-3-O-benzylo-D-likso-pentafuranozo-
-5-uloza /72/.⁵⁴/

1,4 g /5 mmoli/ 1,2-O-izopropylideno-3-O-benzylo-D-gluko-
heksafuranczy rozpuszczono w 50 mL eteru etylowego i wiano
do 50 mL wodnego roztworu metanodjodanu sodu /1 g/. Mieszano
przez 1 godz. w temperaturze pokojowej i po zwykłym przerobie
wydzielono 1,1 g aldehydu 72 /wydajność 80%/.

22. Korelacja chemiczna adduktów 67, 68, 69, 70.

Mieszaninę diastereoizomerów 67a + 67b /100 mg, 0,28 mmola/
wodorowano 2 godz. wobec 10% Pd/C, w octanie etylu jako roz-
puszczalniku, pod ciśnieniem 5 atm. Po odsączeniu katalizato-
ra i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość acetylowano
/Ac₂O/Et₃N/DMAP/CH₂Cl₂ /. Po zwykłym przerobie, surową miesza-
ninę produktów chromatografowano układem ligroina-octan etylu
9:1 / v/v / otrzymując 15 mg 61a o skręcalności właściwej
(α)_D²⁰ - 21,1° /c 1,09, C₆H₆/ i 23 mg dioctanu 61b o skręcalności
właściwej (α)_D²⁰ + 104,5° /c 0,81, C₆H₆/.

Mieszaninę diastereoizomerów 68a i 68b /100mg, 0,39 mmola/
poddano wodorowaniu na katalizatorze Adamsa. Po zwykłym prze-
robie otrzymano nasycone pochodne 61a /63mg/ o skręcalności
właściwej (α)_D²⁰ -20,3° /c 0,72, C₆H₆/ i 61b /27mg/ - (α)_D²⁰ +
+105,7°/c 0,93, C₆H₆/.

W przypadku mieszaniny diastereoizomerów 69a + 69b
/100mg, 0,3 mmola/ postępowano analogicznie jak w przypadku
adduktu 58 otrzymując dioctany 61a (α)_D²⁰ - 19,2° /c 0,75, C₆H₆/
i 61b o skręcalności właściwej (α)_D²⁰ - 101,4°/c 0,92, C₆H₆/
Analogicznie z mieszaniny adduktów 70a + 70b /100mg, 0,37 mmola/
otrzymano octany 61a - (α)_D²⁰ 20,1° /c 1,05, C₆H₆/ i 61b
(α)_D²⁰ + 103,2°/c 1,8, C₆H₆/.

23. Korelacja chemiczna adduktu 71a

530 mg /1,38 mmola/ związku 71a poddano ozonolizie w chlorku metylenu w -78°C . Ozonek rozkładano siarczkiem dimetylu, odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość zawierającą aldehyd zredukowano glinowodorkiem litowym. Uzyskany po zwykłym przerobieniu diol tosylowano chlorkiem tosyłu wobec pirydyny. Otrzymany ditosylan 77 zredukowano borowodorkiem sodowym w sulfotlenku dimetylowym ^{55/} w temperaturze 80°C . Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody, ekstrahowano eterem, wysuszono i po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość hydrolizowano kwasem p-toluensulfonowym w 20 mL mieszaniny aceton-woda 95:5 / v/v /. Po zubożeniu kwasu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego układem ligroina-octan etylu 8:2 / v/v / otrzymując 14 mg związku 78 o skręcalności właściwej $(\alpha)_{\text{D}}^{20} - 53^{\circ} / c 1, \text{CHCl}_3 /$.

24. Cis - hydroksylowanie adduktu 58 ^{59/}

214 mg /1 mmol/ diastereoizomerów 58a + 58b /w proporcjach 7:3/ rozpuszczono w 6 mL THF, dodano roztwór 130 mg /1,1mmola/ N-tlenku N-metylomorfoliny w 1 mL t - BuOH i katalityczną ilość czterotlenku osmu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz., następnie oddestylowano THF, a pozostałość poddano acetylowaniu bezwodnikiem octowym w pirydynie. Po zwykłym przerobieniu surowy produkt chromatografowano na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan etylu 85:15 / v/v /. Uzyskano 65 mg metylo 2,3 -di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- α -D-manno-heptopiranozydu/80/ i 158 mg metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- β -D-allo-heptopiranozydu /79/ /całkowita wydajność 67%/. W analogiczny sposób ze związku 58b otrzymano związek 80 z wydajnością 73%. Stosując tę

samą metodę z mieszaniny 58c + 58d otrzymano metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- β -D-gulo-heptopiranozyd /82/ i metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- α -D-talo-heptopiranozyd /81/ z całkowitą wydajnością 65%, a z czystego 58d związek 82 z wydajnością 59%. Dane widmowe: TABELA X i XI. Dane analityczne: TABELA XVI.

25. Epoksydowanie adduktu 58 ^{60/}

1 g /4,7 mmola/ mieszaniny diastereoizomerów 58a + 58b rozpuszczono w 20 mL metanolu, dodano 2 mL benzonitrylu, 4 mL 30% nadtlenku wodoru oraz 1 g K_2CO_3 i mieszano w temperaturze pokojowej przez 6 dni. Mieszaninę poreakcyjną odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość naniesiono na kolumnę z żelu krzemionkowego i chromatografowano układem ligroina-octan etylu 3:2 / v/v /, otrzymując 161 mg epoksydu 83, 87 mg - 84, 131 mg - 85 oraz 512 mg epoksydu 86 /całkowita wydajność 83%/. Analogicznie prowadzono reakcje epoksydowania mieszaniny 58c + 58d oraz czystych diastereocizomerycznie związków 58b i 58d. Dane widmowe: TABELA X i XI. Dane analityczne TABELA XVI.

26. Metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-6,7-O-izopropylideno- α -D-altro-heptopiranozyd /87/ ^{61/}

100 mg /0,43 mmola/ epoksydu 86 rozpuszczono w 5 mL 5% wodnego roztworu KOH i ogrzewano do wrzenia przez 1 godz., następnie ochłodzono do temperatury pokojowej i doprowadzono do pH 6,5 przy pomocy żywicy jonowymiennej Dowex WK-50/H⁺/. Odsączono żywicę, odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość acetylowano w zwykły sposób. Chromatografia kolumnowa na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan 8:2 / v/v / dała czysty 87 w ilości 137 mg /wydajność 85%/.
W analogiczny sposób otrzymano metylo 2,3-di-O-acetylo-4-deoksy-

TABELA XVI. Dane analityczne epoksydów 83-86 i 89-91 oraz 4-deoksyheptoz 79-82 oraz 87 i 92

Związek	$[\alpha]_D^{20}$ w C_6H_6	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna [%]				IR			
			Obliczone		Znalezione		C-O-C _{epoksyd.}	C-O-C _{acetal}	C-O-C _{ester}	C=O
			C	H	C	H				
<u>83</u>	-20,9°(c=3,77)	C ₁₁ H ₁₈ O ₅	57,38	7,88	57,49	7,95	-	-	-	-
<u>84</u>	-31,5°(c=1,18)	"	"	"	57,42	8,25				
<u>85</u>	+62,3°(c=1,02)	"	"	"	57,47	8,14	750-860	1030-1260	-	-
<u>86</u>	+15,3°(c=1,2)	"	"	"	56,99	7,88	750-860	1030-1240	-	-
<u>88</u>	+49,9°(c=3,14)	"	"	"	57,37	7,83	790-860	1030-1250	-	-
<u>89</u>	+69,3°(c=3,46)	"	"	"	57,04	7,75	-	-	-	-
<u>90</u>	+22,0°(c=1,47)	"	"	"	57,40	8,05	770-850	1030-1250	-	-
<u>91</u>	+29,6°(c=1,54)	"	"	"	57,42	8,10	770-870	1070-1220	-	-
<u>79</u>	-20,9°(c=1,31)	C ₁₅ H ₂₄ O ₈	54,21	7,28	54,11	7,50	-	1020-1200	1240	1740
<u>80</u>	+25,6°(c=1,27)	"	"	"	54,13	7,53	-	1040-1220	1240	1740
<u>81</u>	-53,4°(c=1,32)	"	"	"	54,09	7,53				
<u>82</u>	+138,3°(c=1,37)	"	"	"	54,12	7,41				
<u>87</u>	-87,4°(c=1,05)	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	51,06	6,43	50,70	6,50				
<u>92</u>	+108,2°(c=2,23)	C ₁₅ H ₂₄ O ₈	54,21	7,28	54,12	7,14				

-6,7-0-izopropylideno- β -D-galakto-heptopiranozyd /92/.

Dane widmowe: TABELLE X i XI. Dane analityczne: TABELA XVI.

27. Utlenianie adduktu 58 do laktonu ^{64/}

135 mg /0,52 mmola/ mieszaniny diastereoizomerów 68a+68b rozpuszczone w 10 mL 30% nadtlenu wodoru, dodano katalityczną $\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i mieszanó w temperaturze pokojowej przez 3 godz. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano chloroformem /5x20 mL/, ekstrakt przesączono przez krótką kolumnę z bezwodnego Na_2SO_4 i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość zadano mieszaniną bezwodnik octowy-pirydyna. Po zwykłym przerobie chromatografowano na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan etylu 6:4 / v/v /. Otrzymano 84 mg 93 /wydajność 67%/.

$(\alpha)_D - 44^\circ/\text{c } 0,66, \text{CHCl}_3/$. $^1\text{H NMR}$: 6,92/m,1H,H-4/, 6,06/d,1H,H-3/, 5,22/m,1H,H-7/,4,63/m,1H,H-6/, 4,52/kw,1H,H-7/ 4,20/kw,1H,H-7' /, 2,48/m,2H,H-5,5' /, 2,214, 2,08/2s,6H,Ac/

28. Otrzymywanie związku łańcuchowego 94

30 mg /0,12 mmola/ mieszaniny diastereoizomerów 68a + 68b rozpuszczono w 3 mL 30% nadtlenu wodoru i dodano katalityczną ilość $\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godz., a następnie ekstrahowano chloroformem /5x10 mL/. Ekstrakt suszono bezwodnym MgSO_4 i odparowano chloroform /nie przekraczając temperatury łańi 20°C /. Pozostałość rozpuszczono w 10 mL izopropanolu i roztwór oziębiono do $\sim 0^\circ\text{C}$, a następnie dodano porcjami 32 mg /1 mmol/ borowodoru sodowego. Po zakończeniu reakcji izopropanol odparowano, a pozostałość rozpuszczono w eterze i przemyto solanką. Warstwę organiczną suszono MgSO_4 bezw., a następnie odparowano eter. Pozostałość acetylowano i po zwykłym przerobie chromatografowano na żelu krzemionkowym układem ligroina-octan etylu 7:3 / v/v /

TABELA XVII. Dane analityczne związków 94, 96, 97 oraz 98

Związek	$[\alpha]_D^{20}$	Spektroskopia masowa [n/z [%]]	IR [cm^{-1}]		
			C-O-C	C=C	C=O
<u>94</u>	$[\alpha]_D^{20} + 19,5^\circ$ (c1,0; CHCl_3)	H^+ ; 271(2,31); 223(4,6); 168(30,4); 108(100)	1030-1230	700; 1440	1740
<u>96</u>	$[\alpha]_D^{20} - 6,7^\circ$ (c0,67; CHCl_3)	H^+ ; 271(5,3); 223(3,2); 168(27,2); 108(100)	1030-1220	695; 1430	1740
<u>97</u>	$[\alpha]_D^{20} + 8,2^\circ$ (c1,11; CHCl_3)	H^+ ; 279(3,6); 229(50,3); 167(9,4); 91(100)	1030-1230	700; 1450	1740
<u>98</u>	$[\alpha]_D^{20} - 21,6^\circ$ (c0,49; CHCl_3)	H^+ ; 279(6,4); 229(3,6); 167(10,9); 91(7,05)	1030-1240	700; 1450	1740

uzyskując 30 mg związku 94 /wydajność 81%/.

Analogicznie otrzymano związki 96, 97, 98.

Dane widmowe: TABELA XII. Dane analityczne: TABELA XVII.

29. Korelacja chemiczna związku 94.

75 mg /0,22 mmola/ związku 94 rozpuszczono w 10 mL THF, dodano 38 mg /0,33 mmola/ N-tlenku-N-metylomorfoliny w 1 mL t-BuOH i katalityczną ilość OsO_4 . Całość mieszano przez noc, a następnie oddestylowano THF i pozostałość przesączono przez żel krzemionkowy. Po odparowaniu surowy diol /45 mg, 0,12 mmola/ rozpuszczono w 5 mL eteru etylowego i dodano do roztworu 40 mg NaJO_4 w 5 mL wody. Po 1 godz. rozdzielono warstwy i warstwę wodną kilkakrotnie ekstrahowano eterem. Połączone ekstrakty suszono K_2CO_3 bezw. i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w bezwodnym THF, dodano 0,1 mL $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, mieszano w temperaturze $\sim 0^\circ\text{C}$ przez 1 godz. Dodano metanolu, przemyto solanką, suszono K_2CO_3 bezw. Acetylowano mieszaniną Ac_2O , Et_3N , DMAP w roztworze chlorku metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego układem ligroina-octan etylu 8:2 / v/v / uzyskując 30 mg tetraacetylo-2-deoksy-D-erytro-pentitolu o skręcalności właściwej $(\alpha)_D - 8,5^\circ/\text{c } 0,9, \text{CHCl}_3/$. Wzorzec otrzymany przez redukcję 2-deoksy-D-rybozy borowodorkiem sodowym, a następnie acetylowanie miał skręcalność właściwą $(\alpha)_D - 10^\circ/\text{c } 1,1, \text{CHCl}_3/$.

IV. LITERATURA CYTOWANA

1. J.Jurczak, A.Zamojski Tetrahedron 28, 1505 /1972/
2. J.Jurczak, M.Tkacz J.Org.Chem. 44, 3347 /1979/
3. J.Jurczak, M.Chmielewski, S.Filipek Synthesis 41 /1979/
4. D.Diels, K.Alder Justus Liebig's Ann.Chem. 460, 98 /1928/
5. M.J.S.Dewar, A.B.Perini J.Am.Chem.Soc. 106, 203 /1984/
6. K.Alder, G.Stein Angew.Chem. 50, 510 /1937/
7. I.Fleming "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions"
John Wiley and Sons, Nowy Jork, 1983
8. A.Korolew, W.Mur, Dokl.Akad.Nauk ZSRR 59, 251 /1948/;
A.Korolew, W.Mur, W.Awaykyan Zhur.Obszcz.Chim. 34, 708 /1964/
9. J.Koszak, R.Bodalski Wied.Chem. 549 /1983/
10. W.Oppolzer Angew Chem. 96, 840 /1984/; Angew.Chem.Int.Ed.Eng
23, 876 /1984/
11. Y.Mori J.Synth.Org.Chem.Jpn 40, 321 /1982/
12. L.A.Paquette w J.D.Morrison: Asymmetric Synthesis Vol.3
Academic Press, New York /1984/
13. H.H.Walborsky, L.Barash, T.C.Davis J.Org.Chem. 26, 4778/1961/;
Tetrahedron 19, 2333 /1963/
14. J.Sauer, J.Kredel Tetrahedron Lett. 6359 /1966/
15. J.Jurczak Bull.Chem.Soc.Jpn 52, 3438 /1979/
16. G.Helmchen, R.Schmierer Angew.Chem. 93, 208 /1981/; Angew.
Chem.Int.Ed.Eng. 20, 205 /1981/
17. R.F.Farmer, J.Hamer J.Org.Chem. 31, 2418 /1966/
18. J.Jurczak, M.Tkacz Bull.Pol.Ac.Sci. 32, 59 /1984/
19. E.J.Corey, H.E.Ensley J.Am.Chem.Soc. 97, 6908 /1975/
20. a/W.Oppolzer, M.Kurth, D.Reichlin, F.Moffat Tetrahedron Lett
22, 2545 /1981/

- b/ W.Oppolzer, M.Kurth, D.Reichlin, Ch.Chapuis, M.Mohnhaupt,
F.Moffat *Helv.Chim.Acta* 64, 2802 /1981/
- c/ W.Oppolzer, Ch.Chapuis, Guo Mao Dao, W.Reichlin, T.Godel
Tetrahedron Lett. 23, 4781 /1982/
- d/ W.Oppolzer, Ch.Chapuis, M.J.Kelly *Helv.Chim.Acta* 66,
2358 /1983/
- e/ W.Oppolzer, Ch.Chapuis, G.Bernardinelli *Helv.Chim.Acta*
67, 1397 /1984/
- f/ W.Oppolzer, Ch.Chapuis *Tetrahedron Lett* 25, 2191 /1984/
21. T.Poll, G.Helmchen, B.Bauer *Tetrahedron Lett* 25, 5383 /1984/
22. W.A.Evans, K.T.Chapman, J.Bisaha *J.Am.Chem.Soc.* 106,
4261 /1984/
23. J.Mulzer, M.Kappert *Tetrahedron Lett.* 26, 1631 /1985/
24. J.Jurczak *Pol.J.Chem.* 53, 209 /1979/
25. J.Jurczak, M.Tkacz *Synthesis* 42 /1979/
26. J.L.Primeau, R.C.Anderson, B.Fraser-Reid *J.Am.Chem.Soc.*
105, 5874 /1983/
27. M.D.Rahman, D.R.Kelly, R.M.Srivastava, B.Fraser-Reid
Carbohydr.Res 136, 91 /1985/
28. S.Masamune, L.A.Reed III, J.T.Davis, W.Choy *J.Org.Chem.*
48, 4441 /1983/; W.Choy, L.A.Reed III, S.Masamune *ibid* 48,
1137 /1983/
29. J.Jurczak, B.Baranowski *Pol.J.Chem.* 52, 1857 /1978/
30. J.Jurczak *Pol.J.Chem.* 53, 2539 /1979/
31. S.Danishefsky, S.Kobayashi, J.F.Kerwin Jr. *J.Org.Chem.*
47, 1981 /1981/
32. S.David, J.Eustache *J.Chem.Soc.Perkin Trans I* 2230 /1979/
33. S.David J.Eustache *ibid.* 2521 /1979/
34. S.David, A.Lubineau, J.M.Vatella *Nouv J.Chim.* 4, 547/1980/
35. B.M.Trost, D.O'Krongly, J.L.Belletire *J.Am.Chem.Soc.* 102,
7595 /1980/

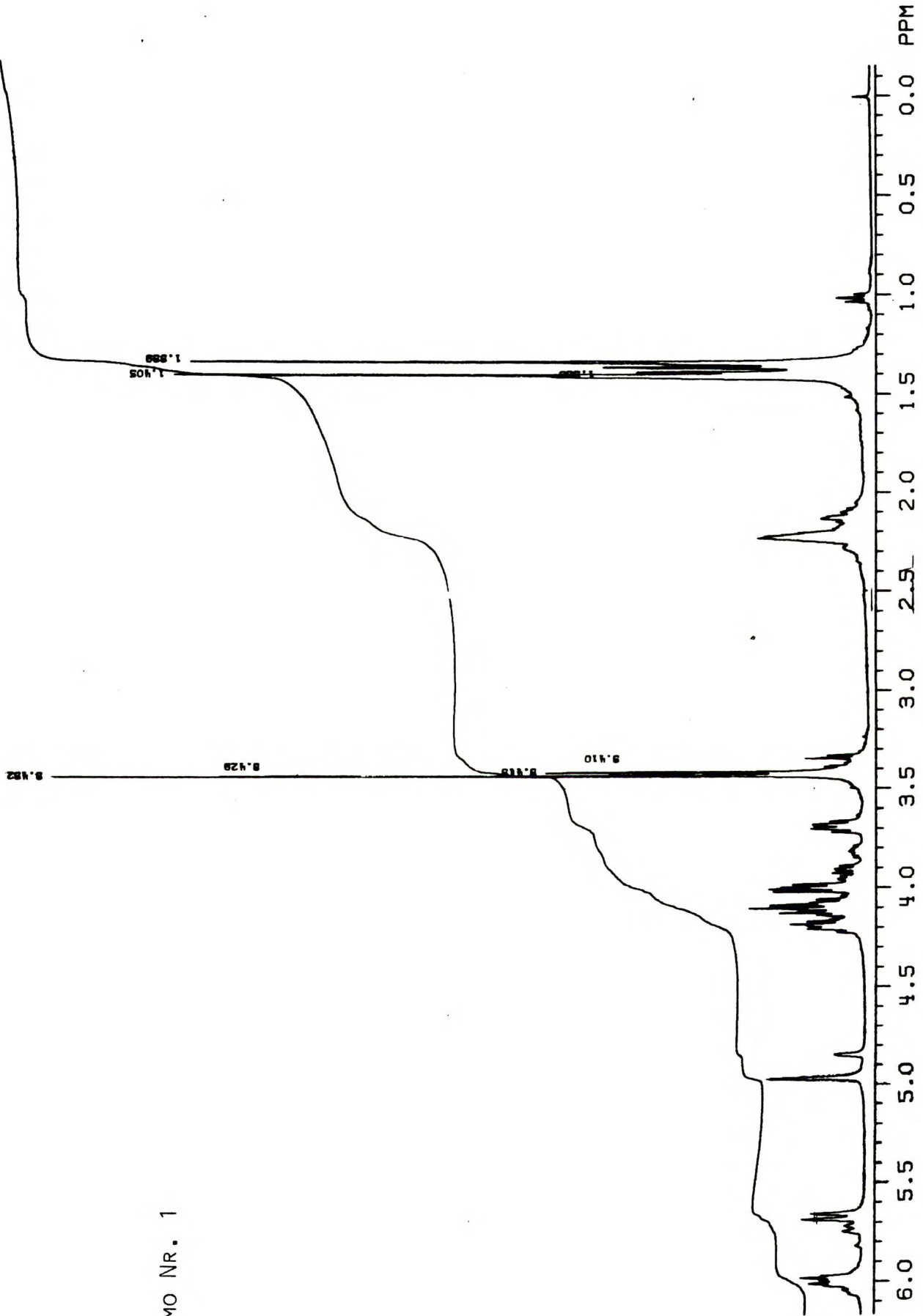
36. W.G.Dauben, R.A.Burce Tetrahedron Lett 23, 4875 /1982/
37. R.C.Gupta, P.A.Harland, R.J.Stoodley Tetrahedron 40, 4657 /1984/
38. H.Gusejnow, H.Akhmedow, E.Mamedow Azerb.Chim.Z 46/1976/;
Chem.Abstr. 85, 176925
39. S.Hashimoto, N.Komeshima, K.Koga J.Chem.Soc.Chem.Commun
437 /1979/
40. M.Bednarski, S.Danishefsky J.Am.Chem.Soc. 105, 3716 /1983/
41. M.Bednarski, S.Danishefsky J.Am.Chem.soc. 105, 6963 /1983/
42. T.Poll, I.D.Metter, G.Helmchen Angew Chem. 97, 116 /1985/
43. S.Masamune, W.Choy, J.S.Petersen, L.R.Sita Angew.Chem.Int.
Ed.Eng. 24, 1 /1985/
44. E.Baer, H.O.L.Fischer J.Biol.Chem. 128, 463 /1939/;
E.Baer Biochem.Preparations 2, 31 /1952/
45. R.W.Kierstead, A.Faraone, F.Mennona, J.Mullin, R.W.Guthrie,
H.Crowley, B.Simko, L.C.Blaber J.Med.Chem. 26, 1561 /1983/
46. H.F.G.Bering, H.B.Boren, P.J.Garegg Acta.Chem.Scan. 21.
2957 /1969/
47. W.V.Dahnoff, W.Schussler, A.Koester Justus Liebig's Ann.
Chem. 387 /1976/
48. T.H.Chan. M.A.Brook, T.Chaly Synthesis 203 /1983/
49. C.M.McCloskey, Adv.Carbohydr.Chem. 12, 137 /1957/
50. J.Jurczak, S.Pikul, T.Bauer Tetrahedron, w druku
51. A.Konowaz, J.Jurczak, A.Zamojski Tetrahedron 34, 2977/1978/
52. J.Jurczak, A.Golębiowski, T.Bauer Synthesis, w druku
53. R.E.Arwick, D.C.Baker, D.Horton Carbohydr.Res. 26,441/1973/
54. M.L.Wolfrom, S.Hanessian J.Org.Chem. 27,1800 /1962/
55. I.Thiem, B.Meyer Chem.Ber. 113, 3067 /1980/
56. A.Gonzales, A.Ilamas, R.Mestres Carbohydr.Res.59,598/1977/

57. M.Cherest, H.Felkin, N.Prudent Tetrahedron Lett. 2201 /1968/; M.Cherest, H.Felkin, ibid. 2205 /1968/
58. D.S.Dyer, I.A.Cunnigham, J.J.Brodes, R.E.Sivers, R.E.Rondeu "Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents" Academic Press. New York 1973
59. V.Van Rheenen, R.C.Kelly, D.Y.Cha Tetrahedron Lett. 1973 /1976/
60. G.B.Payne, P.H.Deming, P.H.Williams J.Org.Chem. 26. 659 /1961/
61. A.Banaszek, A.Zamojski Rocznik Chem. 45, 391 /1971/
62. S.Hanessian "Total Synthesis of Natural Product - The Chiron Approach" Pergamon Press. 1984
63. A.Konowak, J.Jurczak, A.Zamojski Rocznik Chem. 42, 2045 /1968/
64. J.Mieczkowski, J.Jurczak, M.Chmielewski, A.Zamojski Carbohydr.Res. 56, 180 /1977/
65. J.Wiggins J.Chem.Soc., 13 /1946/
66. M.Miyashita, M.Yoshikosh, P.A.Grieco J.Org.Chem. 42, 3772 /1977/
67. J.Jurczak, T.Bauer, A.Gołębiowski, Bull.Pol.Ac.Sci., w druku



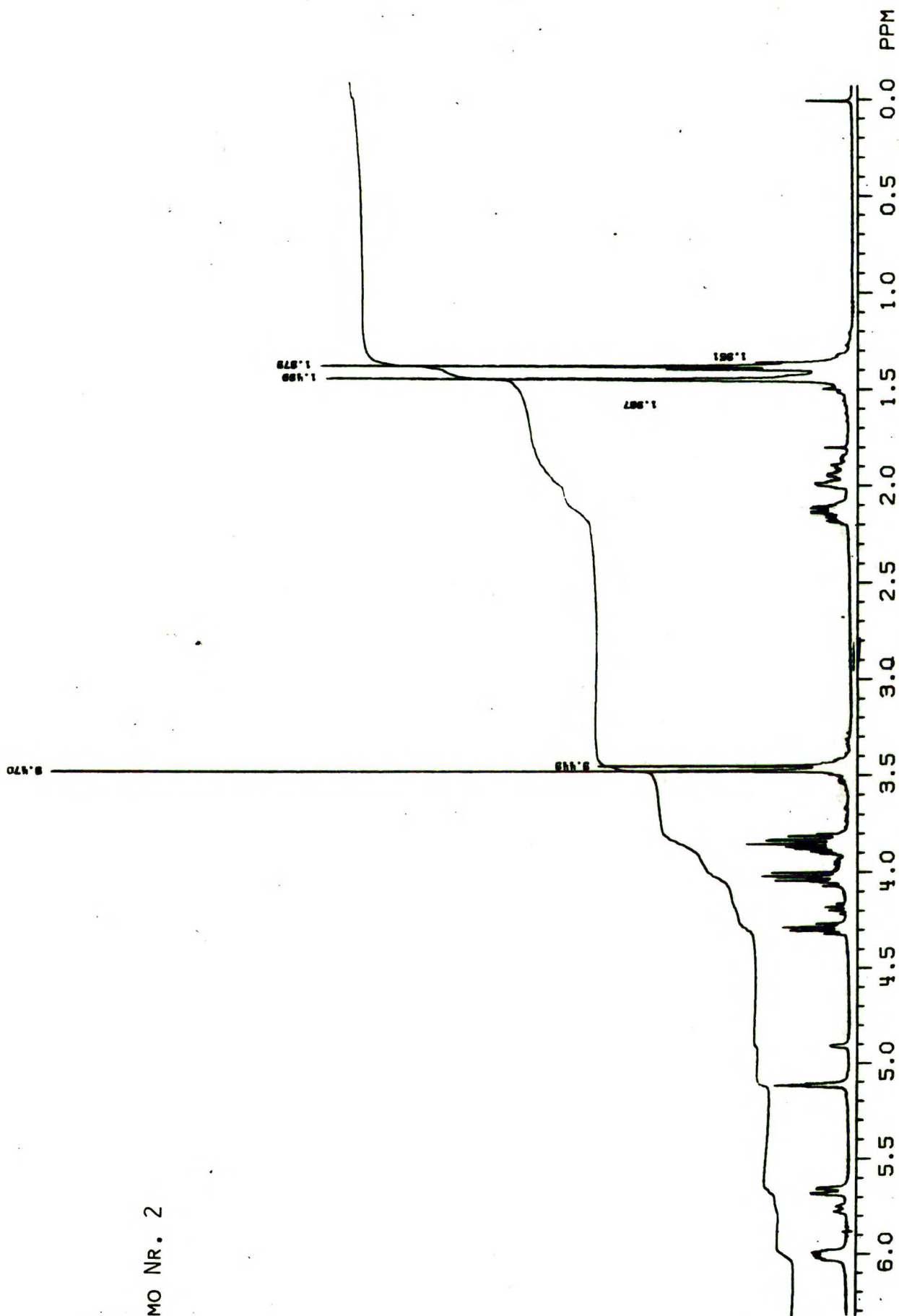
B. Ony. 156/36

V. KATALOG WIDM ¹H NMR

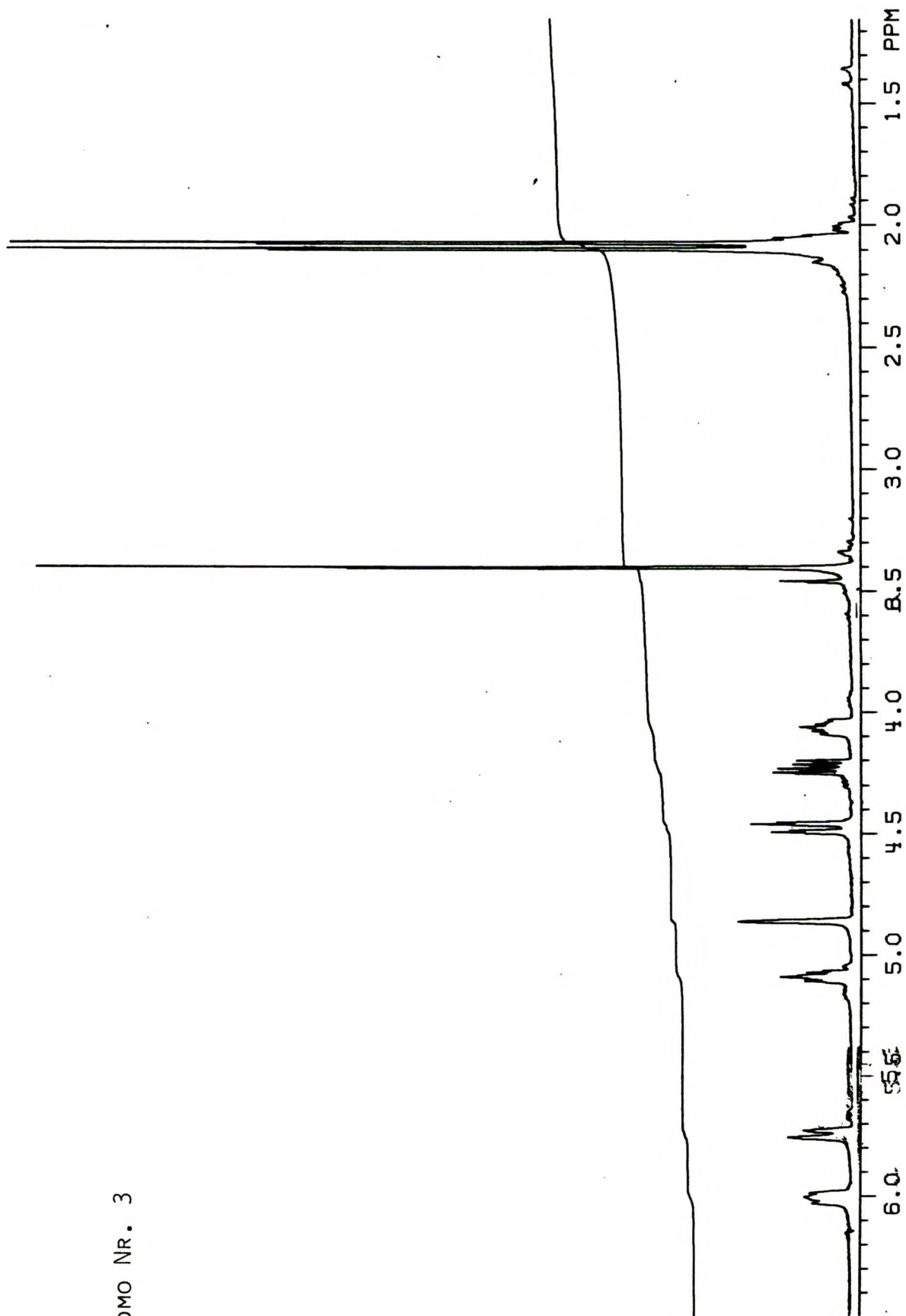


WIDMO NR. 1

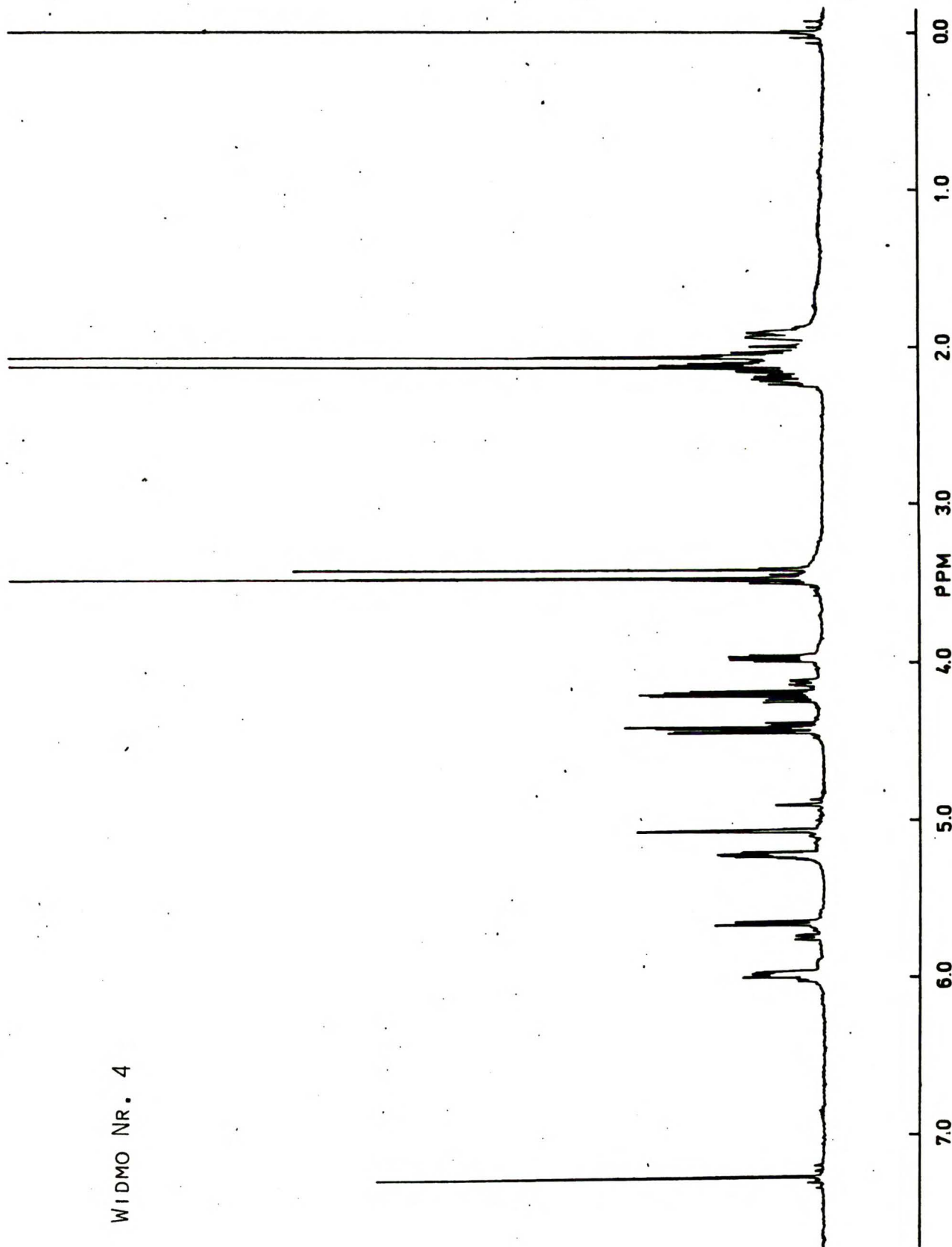
WIDMO NR. 2



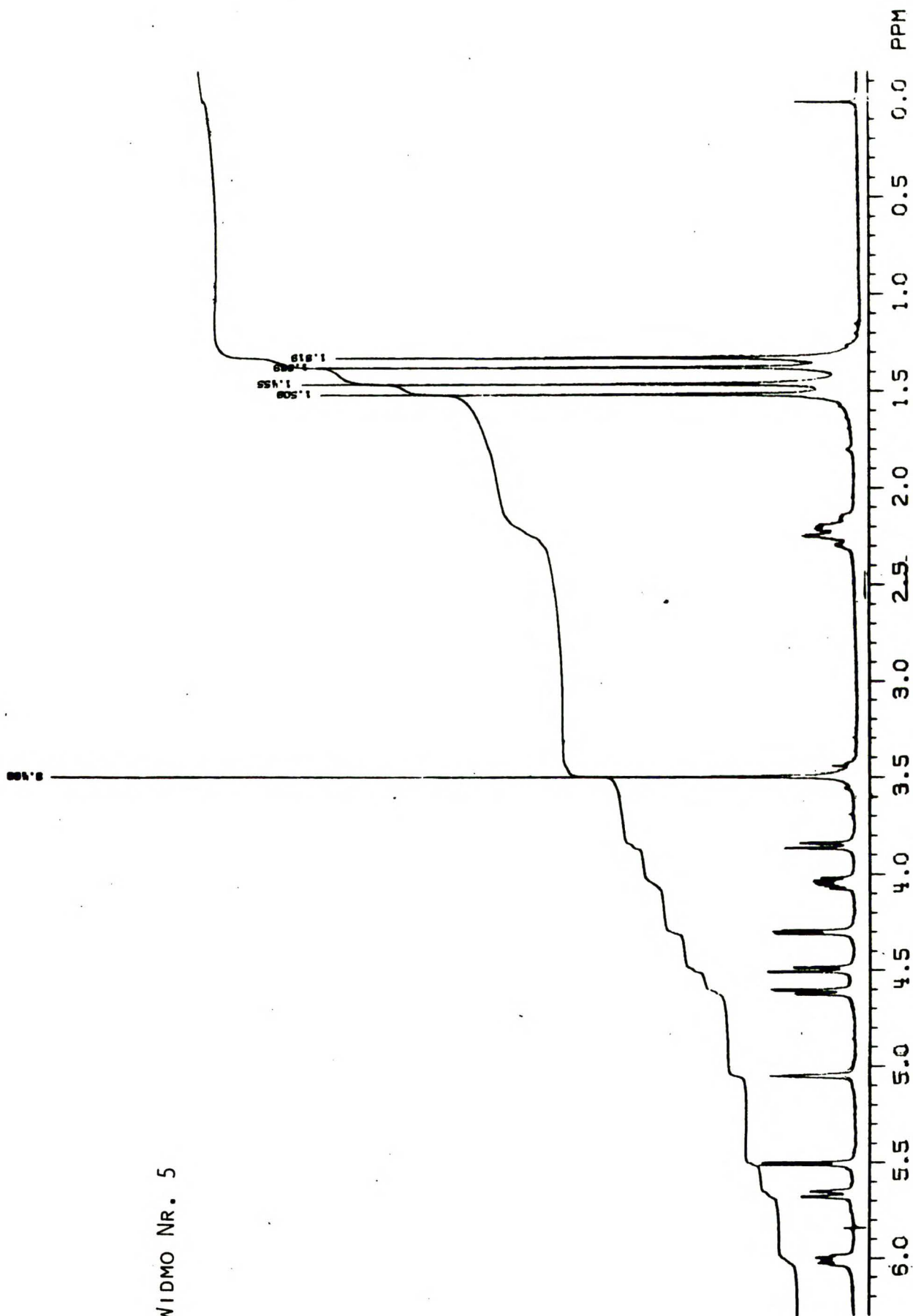
WIDMO NR. 3



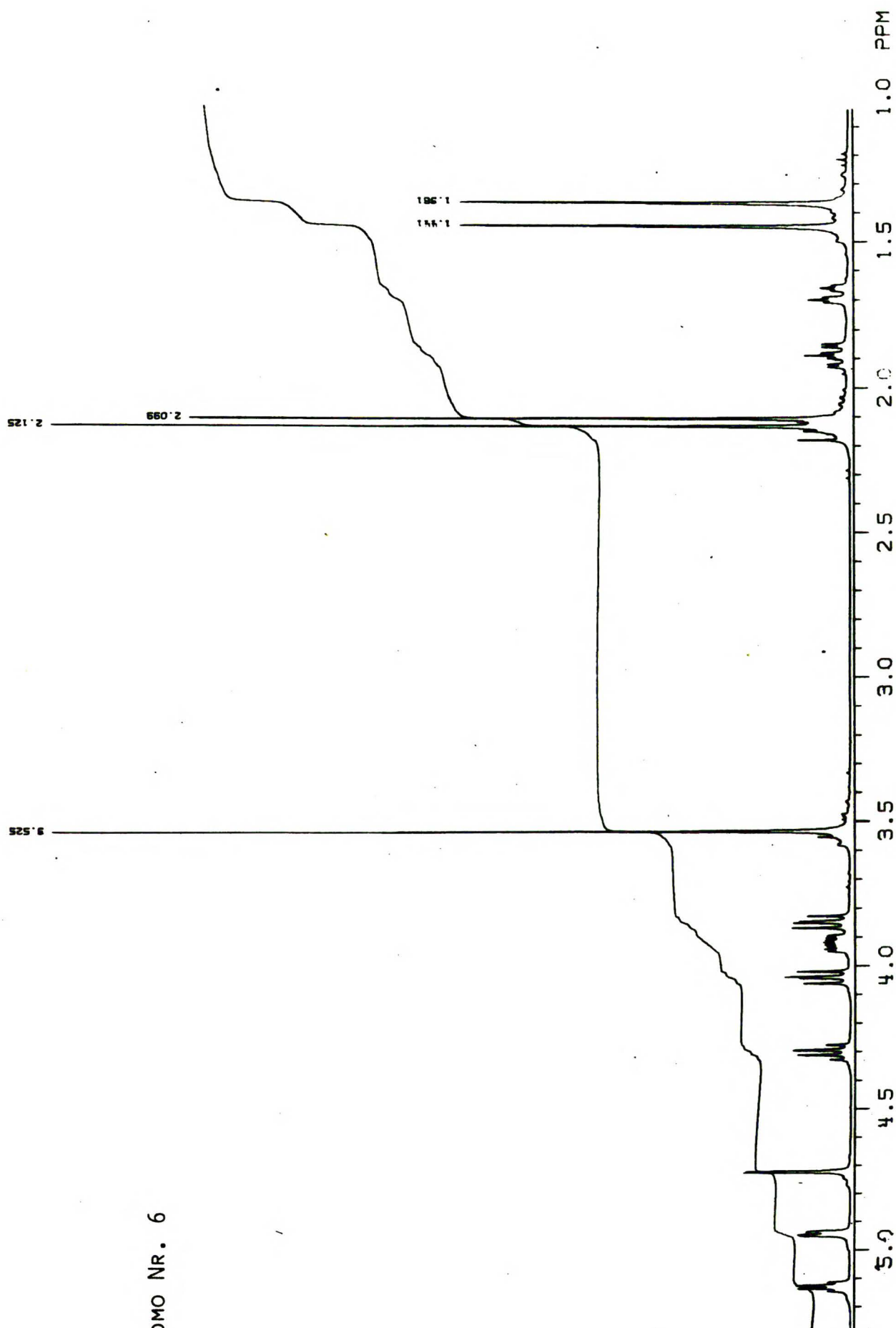
WIDMO NR. 4



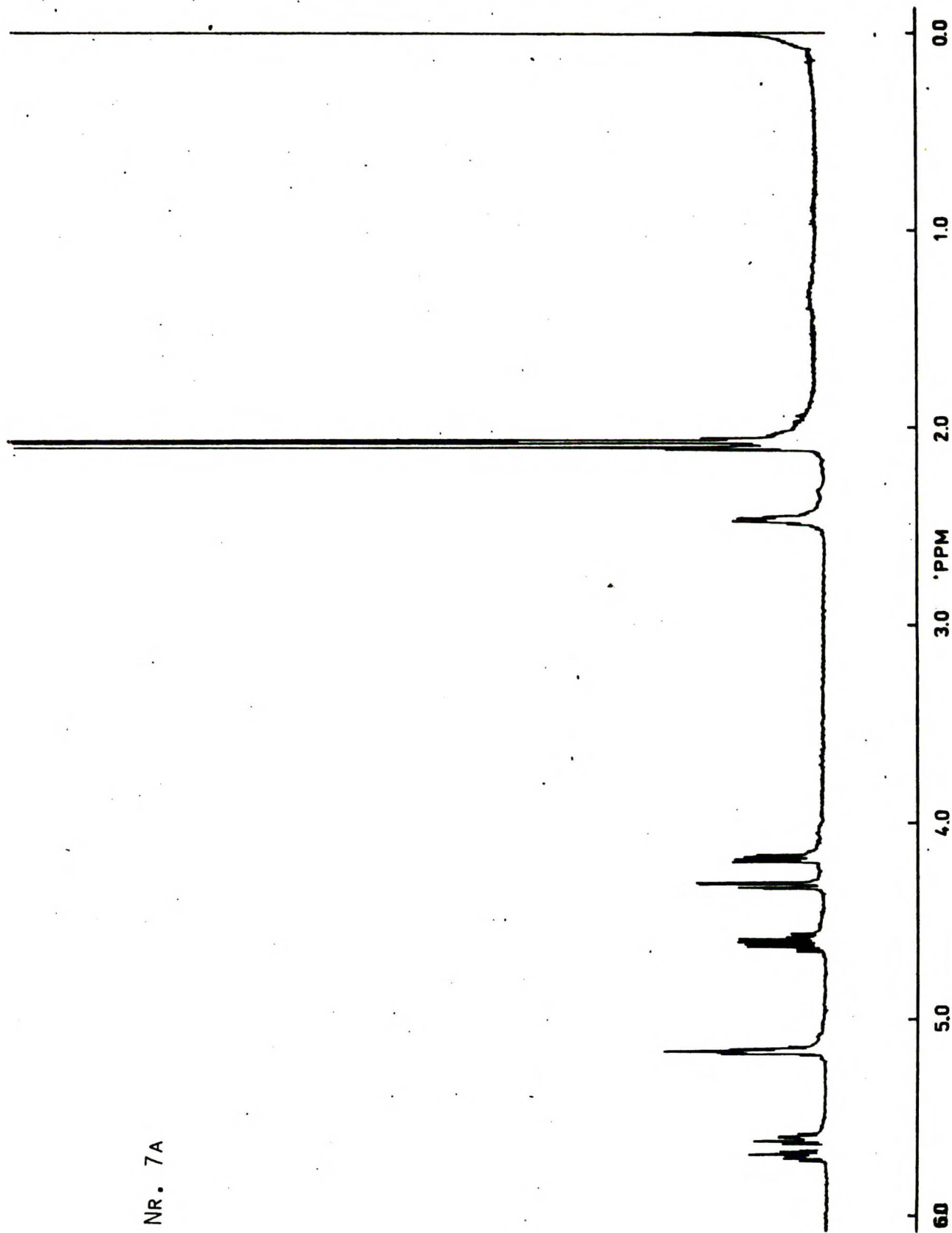
WIDMO NR. 5

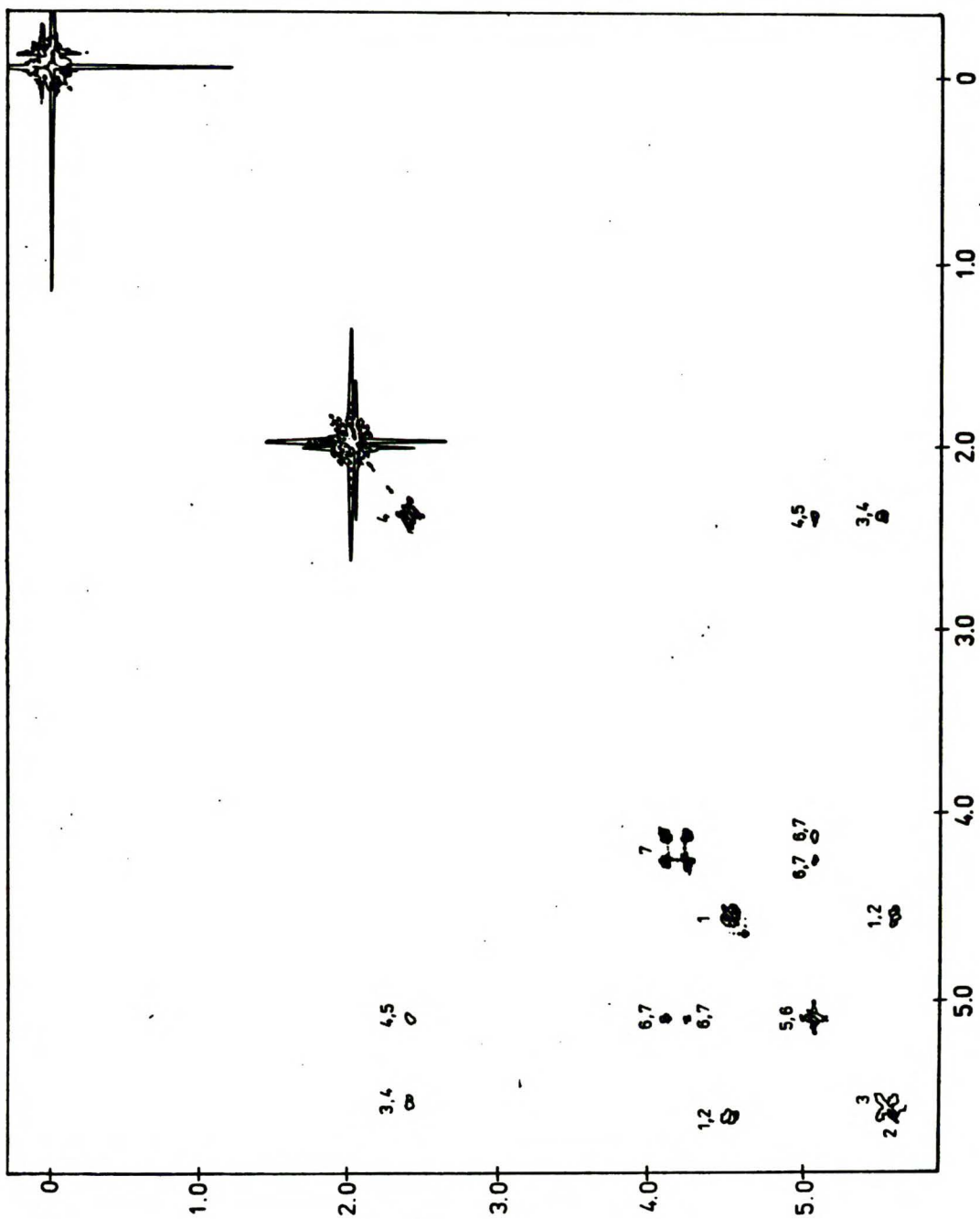


WIDMO NR. 6



WIDMO NR. 7A





WIDMO NR. 7B

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.156/86



80000000097037