

PRACA
DOKTORSKA

ZBIGNIEW KAŁUŻA

SYNTEZA β -LAKTAMÓW Z GLIKALI
I IZOCYJANIANÓW

A-21-6

K-c-125

K-c-132

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

Promotor:
Doc.dr hab. Marek Chmielewski

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.170/88



8000000098461

W A R S Z A W A 1988



B. Ong. 170/88

Promotorowi,

Panu doc.dr hab. MARKOWI CHMIELEWSKIEMU
pragnę serdecznie podziękować za wskazanie
tematyki, opiekę i pomoc udzieloną mi w
trakcie badań.

Panu doc.dr hab. JANUSZOWI JURCZAKOWI
dziękuję za cenne uwagi i wszechstronną pomoc
przy wykonywaniu eksperymentów pod działaniem
wysokiego ciśnienia statycznego.

Panu prof.dr hab. CZESŁAWOWI BEŁŻECKIEMU
dziękuję za życzliwą opiekę w czasie realizacji
niniejszej pracy.

Wyniki uzyskane w trakcie realizacji niniejszej dysertacji są przedmiotem 6 zgłoszeń patentowych i 8 publikacji, opublikowanych w następujących czasopismach:

- I. M.Chmielewski, Z.Kałuża, C.Bełżecki P.Sałański i J.Jurczak. *Tetrahedron Lett.*, 25(42) (1984) 4797-4800.
- II. M.Chmielewski, Z.Kałuża, C.Bełżecki, P.Sałański, J.Jurczak i H.Adamowicz. *Tetrahedron*, 41(12) (1985) 1441-2449.
- III. M.Chmielewski, Z.Kałuża, C.Bełżecki, P.Sałański, J.Jurczak. *Heterocycles* 24(2) (1986) 285-288.
- IV. M.Chmielewski, Z.Kałuża. *J.Org.Chem.*, 51 (1986) 2395-2397.
- V. M.Chmielewski, Z.Kałuża, W.Abramski, C.Bełżecki. *Tetrahedron Lett.*, 28(26) 3036-3038 (1987).
- VI. M.Chmielewski, Z.Kałuża. *Carbohydr.Res.*, 167(1987) 143-152.
- VII. M.Chmielewski, Z.Kałuża, D.Mostowicz, C.Bełżecki, E.Baranowska, J.P.Jacobsen, P.Sałański, J.Jurczak. *Tetrahedron* 43(20) (1987) 4555-4563.
- VIII. M.Chmielewski, Z.Kałuża, W.Abramski, D.Mostowicz, B.Hintze, C.Bełżecki *Bull.Pol.Acad.Sc.Chem.*, 35 (1987) 245-249.

SPIS TREŚCI	Str.
1. WSTĘP	1
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	6
2.1. Synteza anytbiotyków β -laktamowych z cukrów	6
2.1.1. Syntezy tienamycyny z glukozy, Duretta Hanessian, Koga	6
2.1.2. Synteza 6-epitienamycyny z glukozy	8
2.1.3. Synteza tienamycyny z glukozoaminy	9
2.1.4. Synteza (+)i(-) tienamycyny z acetonidu aldehydu D-glicerynowego	11
2.1.5. Synteza carumonamu z acetonidu aldehydu L-(S)-glicerynowego	12
2.1.6. Synteza 3[(3S,5S)-7-okso-1-aza-4-oksabi- cyklo [3,2,0 hept-3-yl]-L-alaniny z D-ksylozy	13
2.2. Izocyjaniany w syntezie 2-azetidionów	14
2.2.1. Aktywność izocyjanianów i związków zawierających wiązania podwójne C=C w (2+2) termicznej cykloaddycji. Kierunek przyłączenia	16
2.2.2. Trwałość pierścienia β -laktamowego	20
2.2.3. Reakcje izocyjanianów ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne C=C	23
2.2.3.1. Izocyjaniany alkilowe i aryłowe	24
2.2.3.2. Halogenoizocyjaniany i halokarbonyloizocyjaniany...	25
2.2.3.3. Izocyjaniany sulfonyłowe	26
2.2.3.4. Izocyjaniany acylowe	34
2.2.4. Mechanizm reakcji cykloaddycji izocyja- nianów do wiązania podwójnego C=C	40
3. WYNIKI WŁASNE	51
3.1. Wysokociśnieniowa 2+2 cykloaddycja izocyjanianu tosyłowego do glikali	53

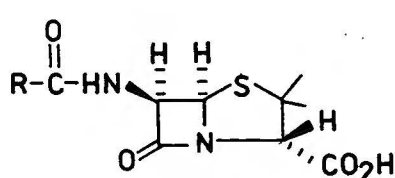
3.2.	Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu (<u>6</u>) i L-ksylalu (<u>5</u>)	61
3.3.	Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu 2,2,2-trichloroetoksy- sulfonylowego do tri-O-acetylo-D-glukalu	66
3.4.	Badania wpływu rozpuszczalnika i wielkości ciśnienia statycznego na chemo- i stereoselektywność cykloaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego do di- O-acetylo-L-ramnalu	69
3.5.	Addycja aktywnych izocyjanianów do glikali pod ciśnieniem atmosferycznym. Wpływ rozpuszczalnika i grup zabezpiecza- jących na szybkość reakcji oraz jej chemo- i stereoselektywność	72
3.6.	Otrzymywanie trwałych N-niepodstawionych β -laktamów cukrowych z izocyjanianu trichloroacetylowego i glikali zawierających niepolarne grupy zabezpieczające reszty hydroksylowe ..	82
3.7.	Fizykochemiczne właściwości bicyklicznych β -laktamów cukrowych oraz analizy badań rentgenograficznych związków <u>70</u> i <u>76</u>	86
3.8.	N-Alkilowanie bicyklicznych β -laktamów	90
3.9.	Rozcięcie glikolowe bicyklicznych β -laktamów cukrowych	92
3.10.	Podsumowanie	97
4.	CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	100

4.1. Synteza substratów	101
4.2. Opis eksperymentów - wyniki własne	104
5. LITERATURA	136

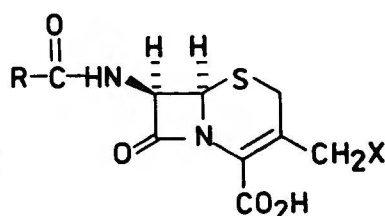
1. WSTĘP

Antybiotyki β -laktamowe (Rys.1), a przede wszystkim penicyliny i cefalosporyny są najważniejszą grupą chemoterapeutyków aktywnych przeciwko zakażeniom bakteryjnym. O tak wielkim znaczeniu tych leków decyduje ich wysoka aktywność, selektywność działania, niska toksyczność i brak efektów ubocznych ¹

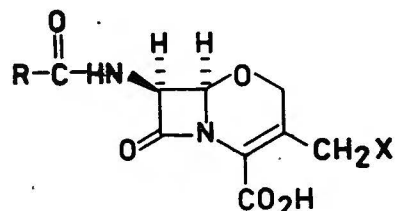
Rys. 1



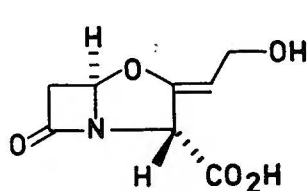
Penicyliny



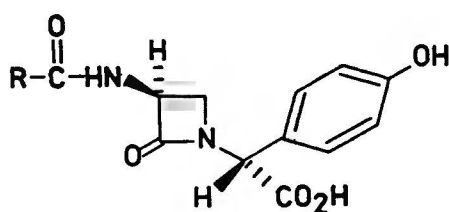
Cefalosporyny



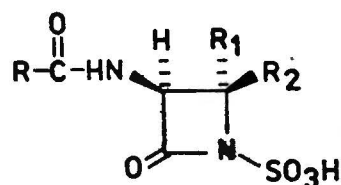
1-oksacefalosporyny



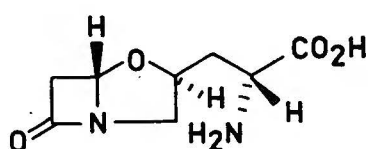
Kwas klawulanowy



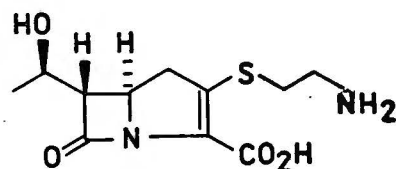
Nokardycyny



Monobaktamy



Klawalanina



Tienamycyna

Podstawowe szkielety bicyklicznych antybiotyków β -laktamowych, kwas 6-aminopenicylanowy (6-APA) i kwas 7-aminocefalosporynowy (7-ACA) otrzymywane są w skali wielu tysięcy ton na drodze fermentacyjnej. Nowoczesna technologia i wielkość produkcji spowodowały niską cenę obu związków, która w

przypadku kwasu 6-APA wynosi jedynie około 60 USD za 1 kilogram. Liczne leki uzyskiwane są z kwasów 6-APA i 7-ACA poprzez przyłączanie do nich różnorodnych łańcuchów bocznych. Marginalne znaczenie mają modyfikacje szkieletu podstawowego. Niska cena biotechnologicznej drogi otrzymywania kwasów 6-APA i 7-ACA powoduje, że pełne syntezy antybiotyków β -laktamowych, choć podejmowane od dawna miały charakter wyłącznie poznawczy¹. Przełom w syntezie β -laktamów nastąpił w drugiej połowie lat siedemdziesiątych i łączył się z odkryciem nowych, aktywnych antybiotyków: tienamycyny, nokardycyny, monobaktamów, a także silnego inhibitora β -laktamazy - kwasu klawulanowego (Rys. 1). Wszystkie nowoodkryte antybiotyki wytwarzane są przez mikroorganizmy jedynie w śladowych ilościach. Zatem rozwiązanie problemu dostępności tych leków mogła przynieść jedynie synteza, pełna lub częściowa.

Antybiotyki β -laktamowe zawierają w swoim szkielecie fragment lub fragmenty α -aminokwasów na przykład kwas 6-APA składa się z L-cysteiny i D-waliny. W żywych organizmach materiałem wyjściowym biosyntezy są również aminokwasy. Jest zatem oczywiste, że podstawowymi substratami w pełnych syntezach szkieletu β -laktamowego były naturalne aminokwasy, bądź związki uzyskiwane z nich w prosty sposób. Istotnym jest tu również atut czystości enancjomerycznej materiału wyjściowego, umożliwiający kontrolę stereochemiczną syntetyzowanego związku.

W drugiej połowie lat siedemdziesiątych i w latach osiemdziesiątych wzrasta zainteresowanie cukrami prostymi jako dogodną chiralną matrycą w syntezie związków naturalnych. Takie zalety cukrów jak: niska cena, dostępność wielu

stereoizomerów, wielu form strukturalnych, liczba i rodzaj grup funkcyjnych są bezsporne i decydują o atrakcyjności prekursorów węglowodanowych w syntezie. Mimo tych licznych zalet i mimo wielu efektownych syntez związków naturalnych z prekursorów cukrowych ^{2,3}, nie jest łatwym zaproponować interesującą drogę przemiany szkieletu węglowodanowego w

β -laktamowy. Dlatego dopiero odkrycie tienamycyny, w której łatwo ulokować łańcuch heksozy (patrz rozdział 2.1), spowodowało podjęcie w kilku laboratoriach prac nad syntezą tej grupy antybiotyków z glukozy, glukozoaminy, lub aldehydu glicerynowego.

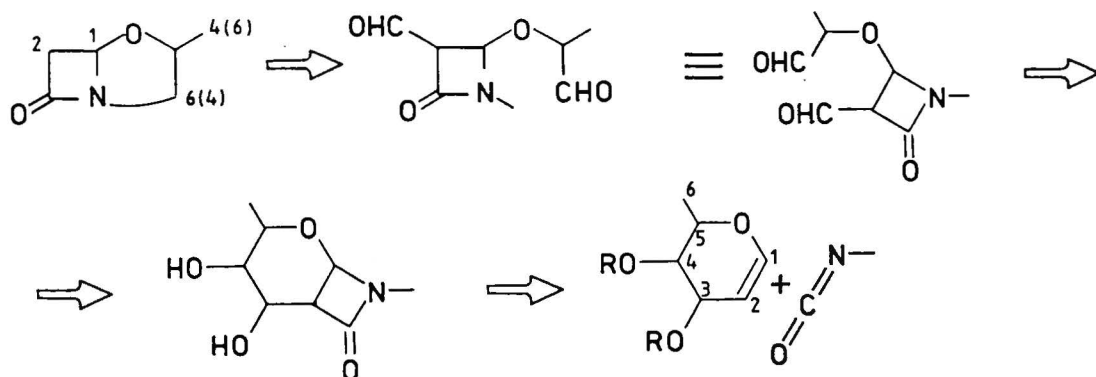
W Instytucie Chemii Organicznej w Zespole Związków Biologicznie Czynnych prowadzone są od kilku lat prace nad pełną syntezą układów β -laktamowych z prekursorów cukrowych. Celem tych badań jest opracowanie ogólnych stereokontrolowanych dróg syntezy 3- i 4- podstawionych azetidionów-2. Jednym z realizowanych tematów jest metodologia syntezy 1-oksa bicyklicznych β -laktamów.

1-Oksapenamy i 1-oksacefemy, reprezentowane na Rys.1 przez kwas klawulanowy, klawalaninę oraz 1-oksacefalosporyny należą do antybiotyków o wysokiej aktywności biologicznej, która w przypadku 1-oksacefalosporyny jest często znacznie wyższa od aktywności naturalnych siarkowych analogów.

1-Oksa bicykliczne β -laktamy mają wspólny istotny element strukturalny. Tym elementem jest atom węgla połączony z atomem tlenu i atomem azotu. Problem konstrukcji określonej konfiguracji na takim atomie węgla podejmowany był w przeszłości wielokrotnie w trakcie syntezy związków

o budowie N-glikozydów. Powiązanie syntezy 1-oksa bicyklicznych β -laktamów z syntezą N-glikozydów narzuca retrosyntetyczną analizę, przedstawioną na Schemacie 1. Sprawdzenie możliwości zrealizowania stereokontrolowanej syntezy zgodnie z przedstawionym schematem retrosyntetycznym, stało się punktem wyjścia moich badań.

Schemat 1*



* Numeracja szkieletów węglowodanowa.

Doświadczenia opisane w niniejszej pracy zakończyły się pełnym sukcesem. Wychodząc z łatwo dostępnych glikali i izocyjanianów opracowano warunki stereokontrolowanej $|2 + 2|$ cykloaddycji o ogólnym charakterze. Addycje prowadzone były pod ciśnieniem atmosferycznym i pod wysokim ciśnieniem. Uzyskane wyniki ujawniły nowe interesujące cechy mechanistyczne cykloaddycji izocyjanianów do podstawionych 3,4-dihydro-2H-piranów. Odbezpieczenie atomu azotu w cykloadduktach doprowadziło do uzyskania trwałych cukrowych β -laktamów o unikalnej bicyklicznej strukturze. Związki te oferują potencjalną aktywność biologiczną i otwierają drogę do nowych i znanych antybiotyków. Dalsze badania

doprowadziły do opracowania warunków rozcięcia glikolowego 3,4-diolu. W trakcie tych prac zaobserwowano nową reakcję kontrakcji pierścienia piranozowego polegającą na wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej.

Wspomniane tu przemiany, oraz inne prowadzące do 2-karbamoilowanych glikozydów i glikali stanowią treść niniejszej dysertacji.

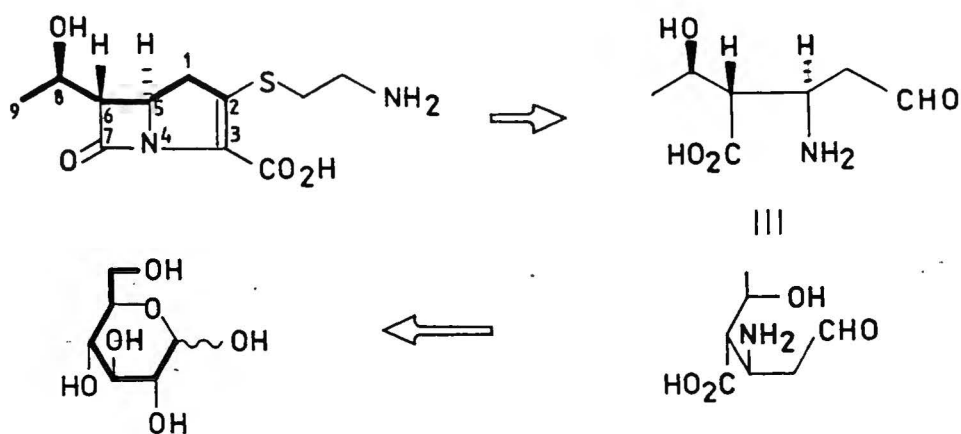
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Syntezy antybiotyków β -laktamowych z cukrów.

2.1.1. Syntezy tienamycyny z glukozy, Duretta, Hanessian, Koga.

Trzy zespoły badawcze, pracujące niezależnie od siebie zakomunikowały prawie równocześnie o formalnej syntezie (+) tienamycyny z glukozy ^{4,5,6}. Niewątpliwe podobieństwo tych syntez, wynika z jednakowego spojrzenia na glukozę jako "chiralną matrycę" tienamycyny. Schemat 2 przedstawia retrosyntetyczną koncepcję metod Durettea ⁴, Koga ⁵ i Hanessian ⁶.

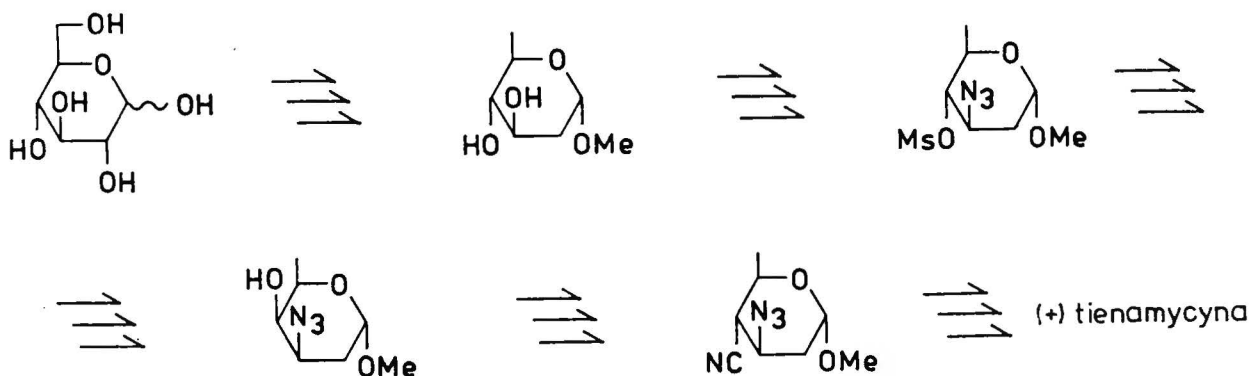
Schemat 2.



Atomy węgla C-1 i C-2 pięciocząłowego pierścienia tienamycyny oraz atom mostkowy C-5 są utworzone odpowiednio z 2,1 i 3 atomu węgla glukozy. Natomiast atom węgla C-6 czterocząłowego pierścienia, oraz C-8 i C-9 z łańcucha bocznego są odpowiednio atomami 4,5 i 6 glukozy. Jediną istotną różnicą w tych syntezach jest sposób prowadzenia grupy karboksylowej do atomu węgla C-4 układu glukozy.

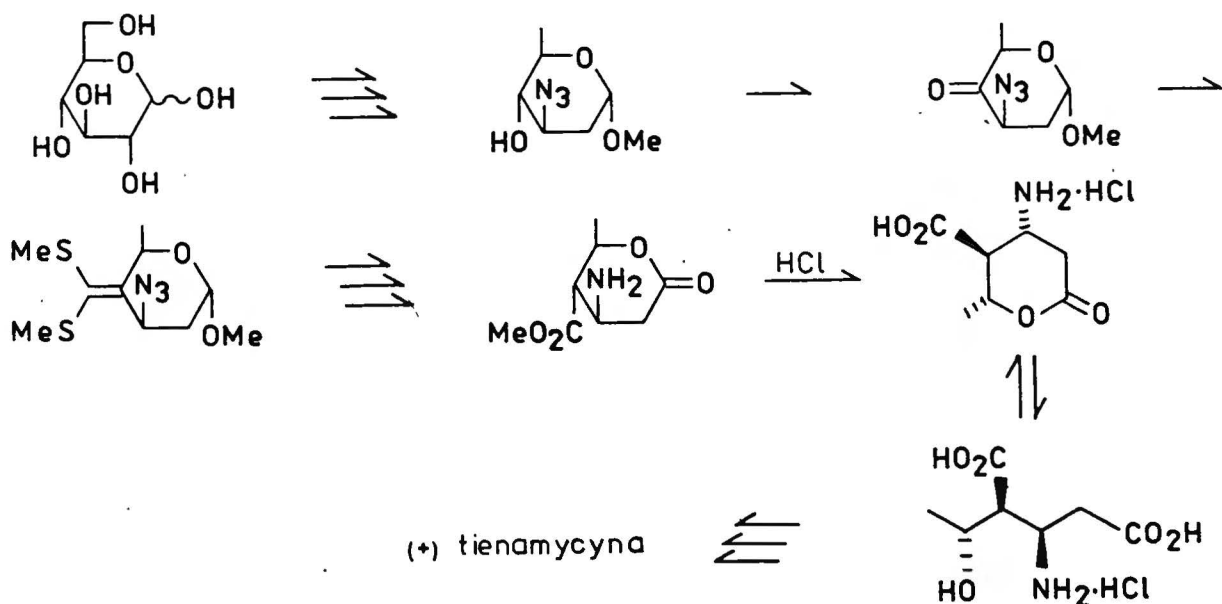
Durette ⁴ funkcję tę wprowadza dokonując dwukrotnej wymiany nukleofilowej na atomie C-4 (Schemat 3.)

Schemat 3.

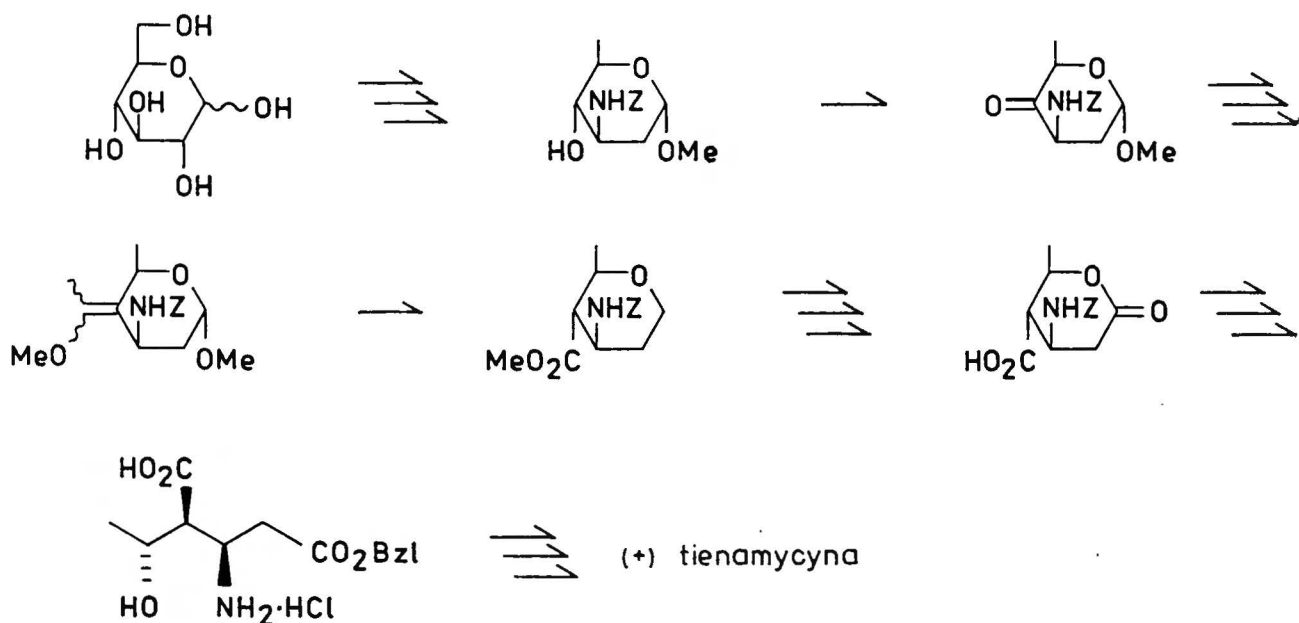


Hanessian ⁶ (Schemat 4) i Koga ⁵ (Schemat 5) w swoich niemal identycznych syntezach, wprowadzali funkcję karbonylową dokonując kolejno: utlenienia grupy hydroksylowej przy C-4 do grupy karbonylowej, następnie w wyniku reakcji Wittiga-Hörnera otrzymano pochodne, które w prosty sposób przeprowadzono w produkty zawierające reszty karboksymetylowe.

Schemat 4.



Schemat 5.

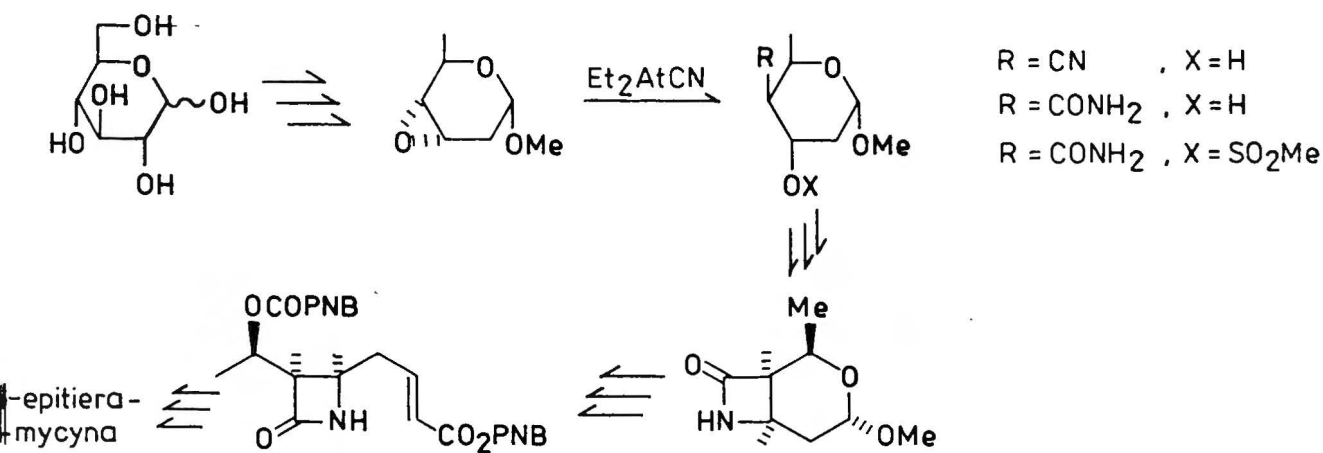


2.1.2. Synteza 6-epitienamycyny z glukozy.

Tienamycyna (5R, 6S, 8R) jest pierwszym, naturalnym antybiotykiem, który posiada protony pierścienia β -laktamowego w konfiguracji anti. Sądzone, iż 6-epitienamycyna o syn konfiguracji pierścienia czteroczłonowego, może okazać się nowym, bardzo aktywnym lekiem, ponieważ znane antybiotyki β -laktamowe posiadają właśnie tę konfigurację. Te przewidywania skłoniły Vasellę⁷ do podjęcia pełnej syntezy 6-epitienamycyny z glukozy (Schemat 6). Koncepcja syntezy jest analogiczna do podejścia Durettea, Hanessiana i Koga. Kluczowym etapem jest stereospecyficzne otwarcie pierścienia oksiranowego w 3,4-anhydrocukrze przeprowadzone działaniem dietylocyjanoglinu. Etap ten wprowadza resztę nitylową do atomu węgla C-4, z równoczesnym utworzeniem grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-3.

Anti konfiguracja podstawników przy C-3 i C-4 umożliwia zamknięcie pierścienia β -laktamowego na drodze wewnątrzcząsteczkowej wymiany nukleofilowej, bez konieczności otwarcia pierścienia piranozowego. Bicykliczny cukrowy β -laktam, po hydrolizie hemiacetalu, zabezpieczeniu grupy hydroksylowej i reakcji Wittiga, przeprowadzono znanymi metodami w 6-epitienamycynę.

Schemat 6

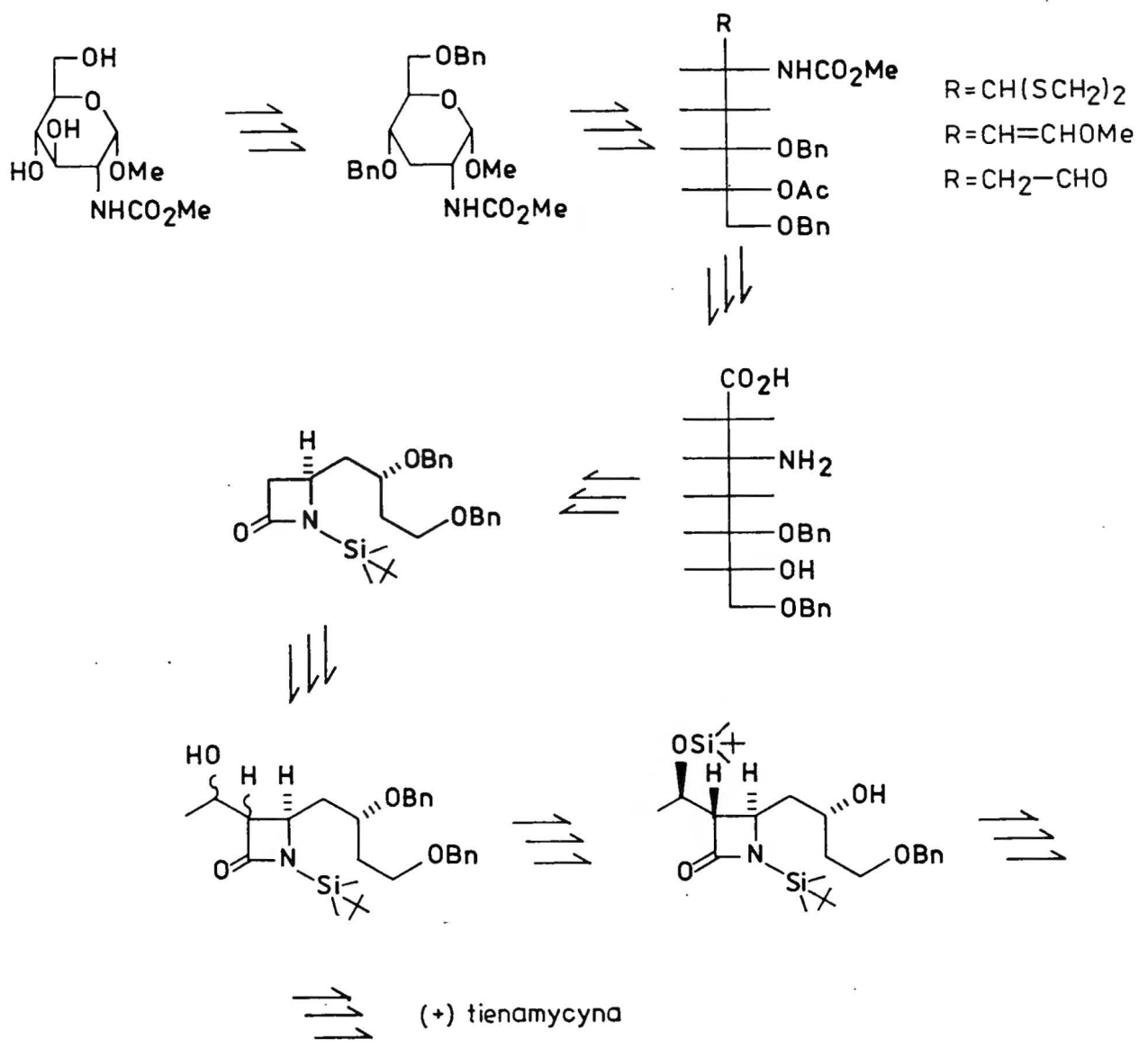


2.1.3. Synteza tienamycyny z glukozoaminy

Odmienne podejście do syntezy tienamycyny zademonstrował Yoshikoshi⁸. Yoshikoshi (Schemat 7) wykorzystał atom węgla C-2 glukozoaminy do uformowania kluczowego β -laktamowego fragmentu tienamycyny. Atom węgla C-1 po przedłużeniu łańcucha posłużył do utworzenia pierścienia β -laktamowego, podczas gdy atomy C-3 ... C-6 posłużyły do zbudowania pierścienia pięcioczłonowego. Synteza ta (Schemat 7) nie zawiera szczególnie interesujących elementów. Składa się z szeregu klasycznych przemian: przedłużenie łańcucha,

cyklizacji β -aminokwasu, usunięcia grup hydroksylowych z atomów C-4 i C-6, oraz cyklizacji pierścienia pięcioronowego.

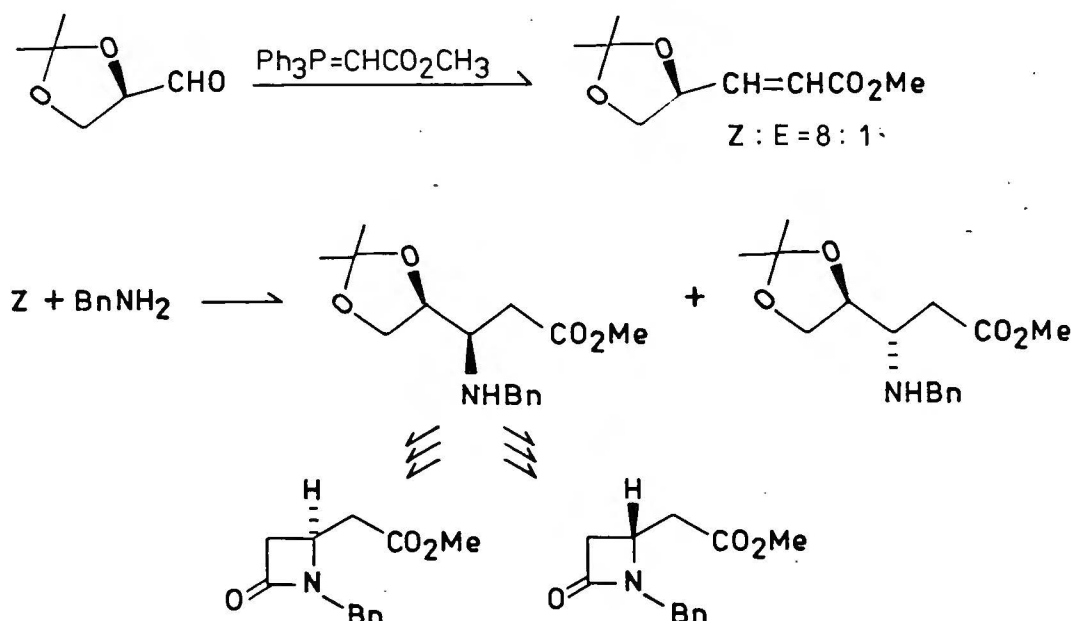
Schemat 7



2.1.4. Synteza (+) i (-) tienamycyny z acetonidu aldehydu D-glicerynowego.

Łatwy do otrzymania z D-mannitolu, acetonid aldehydu D-glicerynowego, był wielokrotnie wykorzystywany jako tani, użyteczny materiał wyjściowy w syntezach optycznie czynnych związków naturalnych⁹. Jednym z przykładów zastosowania aldehydu glicerynowego jest synteza (+) i (-) tienamycyny¹⁰ (Schemat 8). Reakcja Wittiga przekształca aldehyd w mieszaninę Z i E α, β -nienasyconych estrów w proporcji 8 : 1. Kluczowym etapem syntezy jest stereoselektywne przyłączenie benzyloaminy do wiązania podwójnego estru. Reakcji tej poświęcono wiele uwagi. Stwierdzono, że jej stereoselektywność zależy w dużym stopniu od temperatury. W -50°C z estru Z powstaje wyłącznie izomer o konfiguracji absolutnej R nowoutworzonego centrum chiralności. Stereoselektywność przyłączenia benzyloaminy do izomeru E jest również wysoka i prowadzi do tego samego produktu.

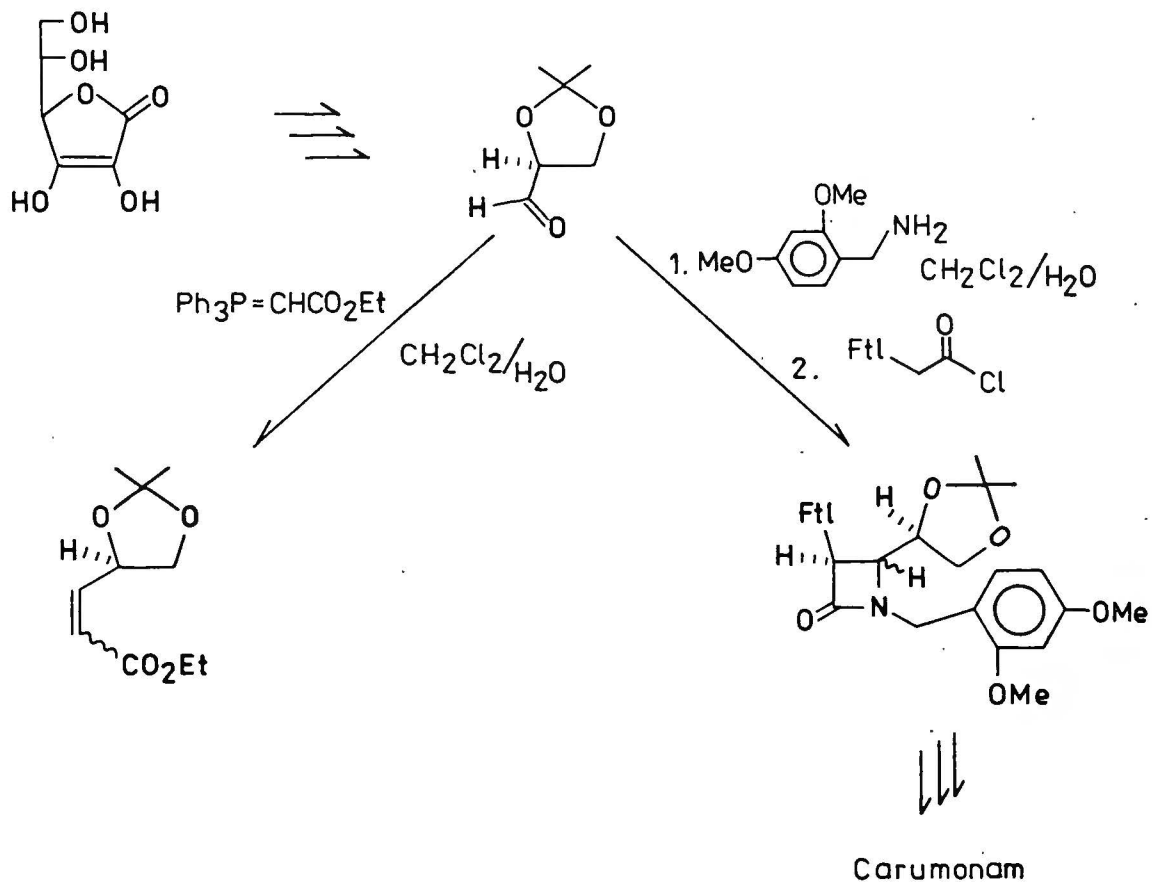
Schemat 8



2.1.5. Synteza carumonamu z acetonidu aldehydu L-(S)-glicerynowego.

Acetonid aldehydu L-(S)-glicerynowego, podobnie jak jego forma enancjomeryczna, jest dogodnym związkiem wyjściowym w wielu syntezach. Jest on jednak znacznie droższy. Hubschwerlen¹¹ wykazał (Schemat 9) że stosunkowo łatwy do uzyskania z witaminy C aldehyd L-glicerynowy może być z powodzeniem zastosowany do otrzymywania syntonów antybiotyków β -laktamowych. Kluczowe etapy obu zaprezentowanych syntez (Schemat 9) zostały przeprowadzone w wodnym roztworze surowego acetonidu w układzie dwufazowym. Na przykład reakcja Wittiga acetonidu z ylidem fosforowym w układzie woda -

Schemat 9

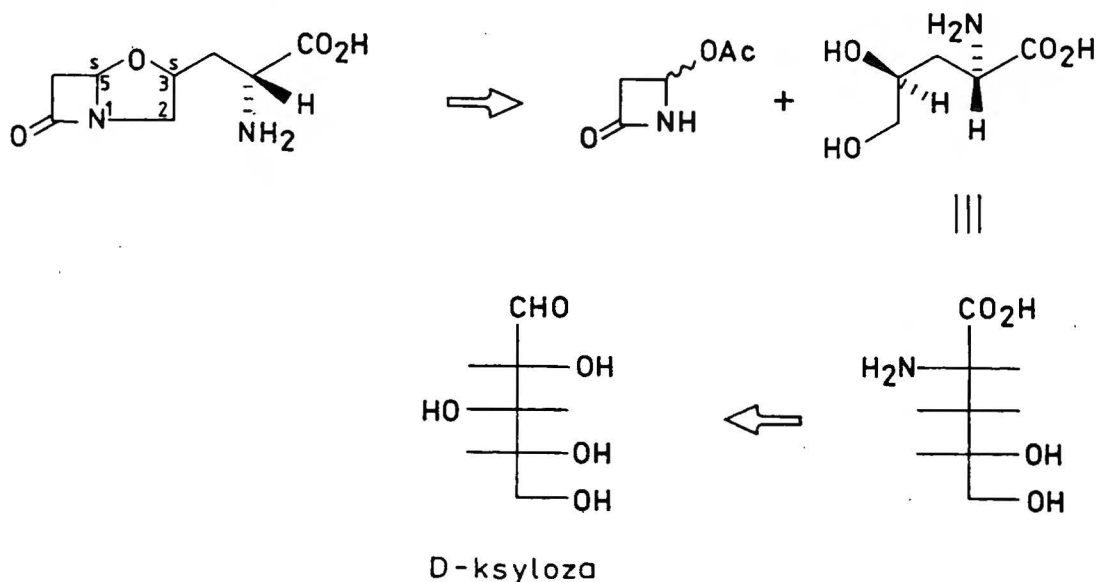


- chlorek metylenu dała odpowiednią pochodną, prekursor tienamycyny z wydajnością 88%. Podobnie wysoką wydajność uzyskał Hubschwerlen prowadząc kondensację acetonidu L-glicerynowego z 2,4-dimetoksybenzyloaminą a następnie z chlorkiem ftaloilowej pochodnej glicyny. W wyniku kondensacji uzyskano prekursor antybiotyku z grupy monobaktamów - carumonamu.

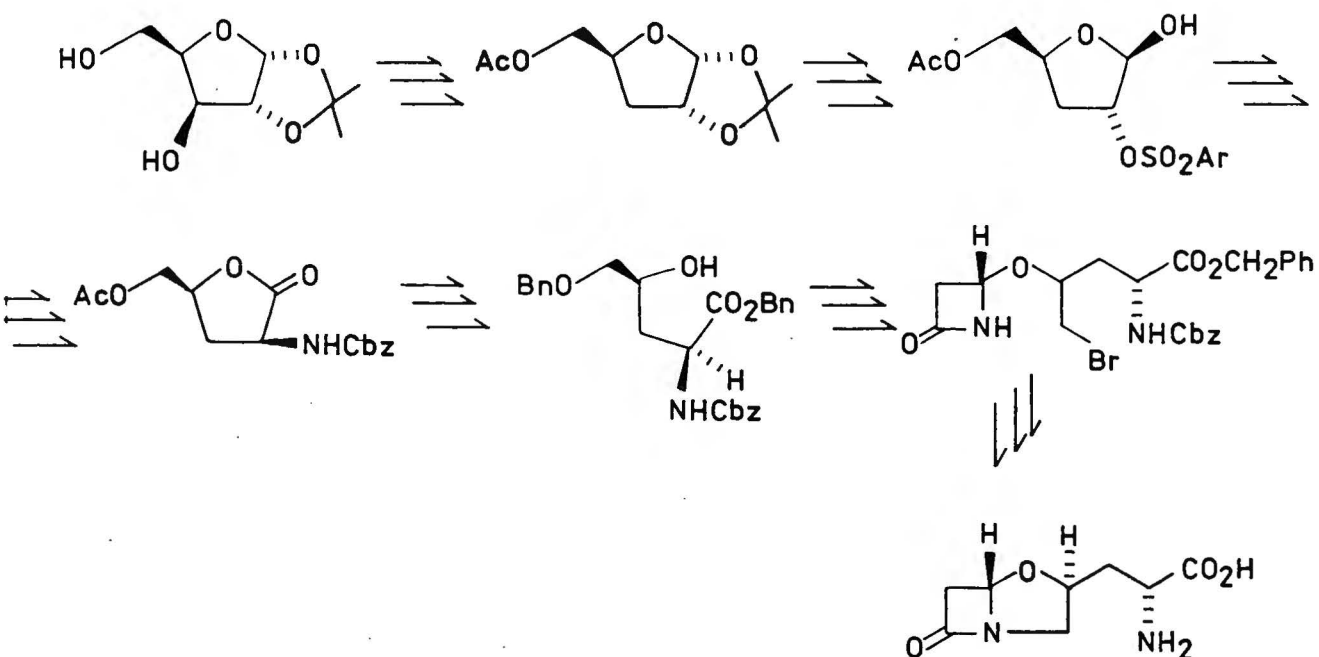
2.1.6. Synteza 3[(3S,5S)-7-okso-1-aza-4-oksabicyklo [3,2,0] hept-3-yl]-L-alaniny z D-ksylozy.

W naturalnych antybiotykach β -laktamowych takich jak penicyliny, cefalosporyny oraz w inhibitorach β -laktamazy np. kwasie klawulanowym mostkowy atom węgla posiada konfigurację absolutną R^1 . Do niedawna sądzono, że jest to warunek konieczny aktywności biologicznej antybiotyku

Schemat 10



Schemat 10 cd.



β -laktamowego. Wydzielenie ze szczepu *Streptomyces Clavuligerus* nowego antybiotyku o konfiguracji absolutnej (3S,5S) zmieniło ten pogląd. Miarą zainteresowania nową strukturą jest szybkie zrealizowanie pełnej syntezy związku ¹² (Schemat 10). Wykorzystano w niej łatwo dostępny, handlowy 4-acetoksy-2-azetidinon i D-ksylozę, z której uformowano fragment pierścienia pięciocząłowego i łańcuch boczny.

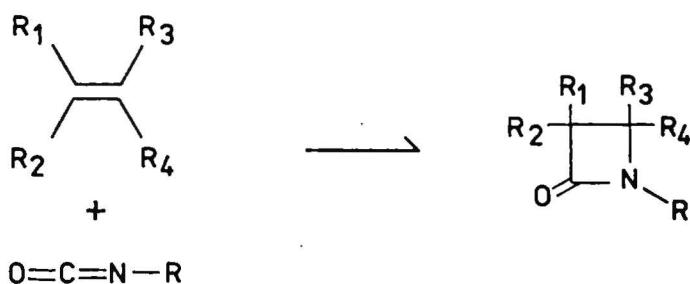
2.2. Izocyjaniany w syntezie 2-azetidinonów.

Izocyjaniany są heterokumulenami o wzorze: $R-N=C=O$, w którym R oznacza dowolny podstawnik. Są zatem trwałe izocyjaniany metali np. srebra, w których reszta izocyjanianowa ma charakter anionu, są halogenoizocyjaniany o właściwościach pseudohalogenów, są również izocyjaniany

alkilowe, aryłowe, acylowe, sulfonyłowe, fosforyłowe itp. Z wyjątkiem izocyjanianów metali, są to związki bardzo aktywne. Reagują z wielką liczbą związków chemicznych i grup funkcyjnych, dając bardzo różnorodne produkty^{13,14,15}.

Szczególnie interesująca jest |2+2| cykloaddycja izocyjanianów do wiązań podwójnych węgiel-węgiel. W wyniku tej addycji tworzą się 2-azetidiny (β-laktamy) Schemat 11.

Schemat 11



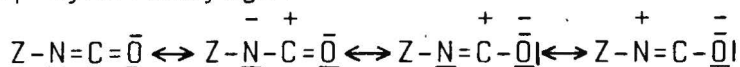
Pomimo, że pierwszy β-laktam otrzymany został przez Staudingera¹⁶ w 1907 r., dopiero odkrycie antybiotyków β-laktamowych, spowodowało rozwój metod syntezy laktamowego pierścienia czteroczłonowego. Cykloaddycja izocyjanianów do olefin jako wyjątkowo prosta, bezpośrednia metoda o ogólnym charakterze została zbadana szczególnie dokładnie.

Złożone zagadnienia reakcji izocyjanianów ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne C=C, zostały przedstawione w niniejszej dysertacji poniżej w kilku podrozdziałach.

2.2.1. Aktywność izocyjanianów i związków zawierających
wiązanie podwójne C=C w |2+2| termicznej cykloaddycji.
Kierunek przyłączenia.

Termin "aktywność" izocyjanianów i związków zawierających wiązanie podwójne C=C, występujący wielokrotnie w dalszej części pracy, odnosi się wyłącznie do termicznej |2+2| cykloaddycji. Z licznych przykładów^{14,15} addycji izocyjanianów do wiązań podwójnych C=C wynika, że elektronoakceptorowy charakter izocyjanianu i elektronodonorowy olefiny ułatwiają cykloaddycję. Zatem oddziaływanie HOMO olefiny z LUMO izocyjanianu decyduje o szybkości reakcji i jej kierunku. Podstawniki elektronoakceptorowe typu Z obniżają LUMO izocyjanianu, a podstawniki donorowe typu X podwyższają HOMO olefiny wyrównując energię oddziaływujących orbitali granicznych⁷⁸. Prowadzi to do korzystniejszego nakładania, a tym samym do podwyższenia szybkości reakcji.

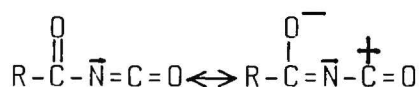
Niewielka elektrofilowość izocyjanianu np. metylu powoduje że przyłącza się on jedynie do bogatych w elektrony (nukleofilowych) wiązań podwójnych np. enamin^{13,17,18}. Podobnie olefiny o niskiej nukleofilowości wymagają dla utworzenia cykloadduktów najaktywniejszych izocyjanianów¹⁹. Struktury rezonansowe przedstawiają zdolność izocyjanianów do |2+2| cykloaddycji:



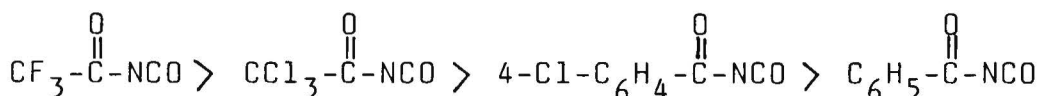
Aktywność (elektrofilowość) izocyjanianów jest tym większa im większy jest cząsteczkowy ładunek dodatni na atomie węgla. Podstawniki elektronoakceptorowe Z zwiększają cząsteczkowy ładunek dodatni na atomie węgla, poprzez

przesunięcia chmury elektronów atomu azotu w kierunku podstawnika Z. Widać to dobrze na przykładzie izocyjanianów acylowych. Ich wysoka aktywność wynika przede wszystkim ze sprzężenia wolnej pary elektronowej atomu azotu z elektronami wiązania podwójnego grupy karbonylowej (Schemat 12). Elektroujemny podstawnik R potęguje aktywność izocyjanianu.

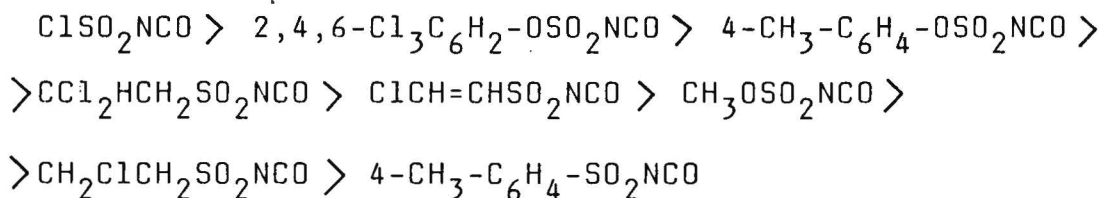
Schemat 12



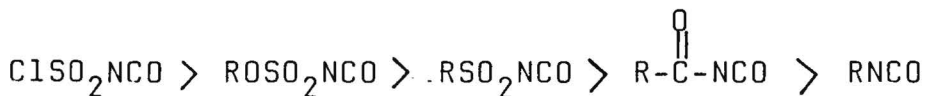
Ilustracją tej zależności jest zmniejszająca się aktywność izocyjanianów w szeregu ^{20,21}:



Również aktywność izocyjanianów sulfonylowych zależy od rodzaju podstawnika związanego z grupą sulfonylową. Na przykład szybkość reakcji addycji do 2-etylo-heksenu-1 w 25° C w chlorku metylenu maleje w szeregu ²²:

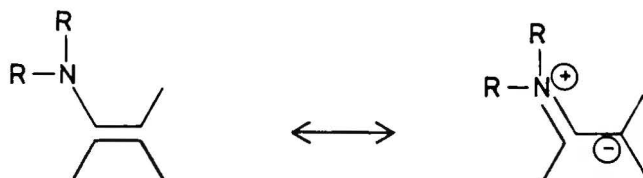


Porównanie izocyjanianów acylowych, alkilowych i sulfonylowych ilustruje malejący szereg aktywności:



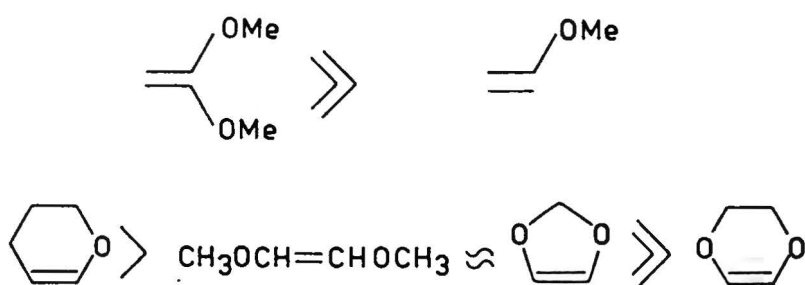
Nukleofilowość olefiny zależy od rodzaju podstawników przy wiązaniu podwójnym C=C. Najaktywniejsze w |2 + 2| cykloaddycji są enaminy. Ich aktywność wynika z silnego elektro-

donorowego charakteru grupy aminowej. Ilustrują to struktury rezonansowe:



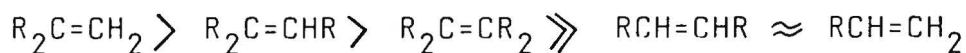
Znacznie mniej aktywne są etery i tioetery enoli, najmniej aktywne są dieny i alkeny. 1,1-Di-podstawione alkeny np. 1,1-dimetoksyetylen, wykazują skokowy wzrost aktywności. Natomiast 1,2 nieznacznie zmienia aktywność alkenu, często nawet ją obniża ²¹ (Schemat 13).

Schemat 13



Reakcja łatwodostępnego izocyjanianu chlorosulfonylowego z alkenami ma duże znaczenie praktyczne, dlatego dokładnie ^{21,22} przebadano wpływ budowy alkenu na jego reaktywność

Zależność tę przedstawia poniższy szereg:



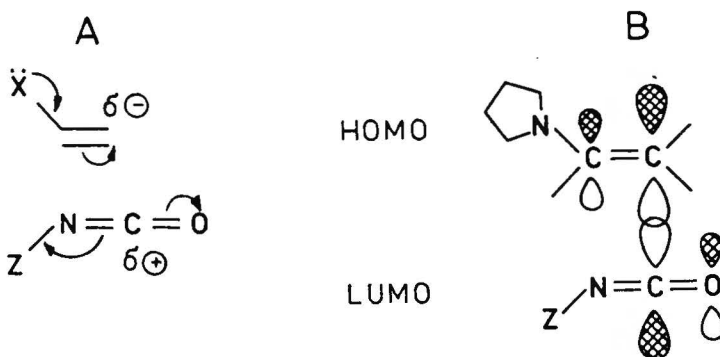
R = alkil

Homopodstawione olefiny i 1,2-di-podstawione reagują najwolniej. Cis olefiny reagują 2-3 razy szybciej niż trans. Geminalne położenie reszt alkilowych prowadzi do skokowego wzrostu szybkości reakcji. Aktywność dienów jest zbliżona do aktywności alkenów i tak samo zależy od budowy.

Etylen nie reaguje z żadnym ze znanych izocyjanianów.

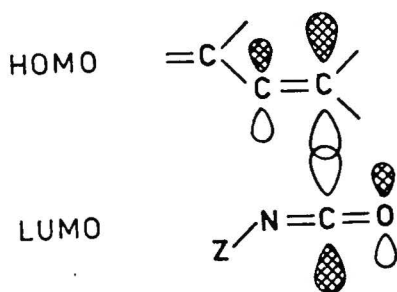
Kierunek przyłączenia izocyjanianu do olefiny wynika z rozkładu gęstości ładunku w obu komponentach (Schemat 14A) a także z preferowanego łączenia się atomów, których współczynniki orbitali granicznych mają największą wartość (Schemat 12 B)

Schemat 14



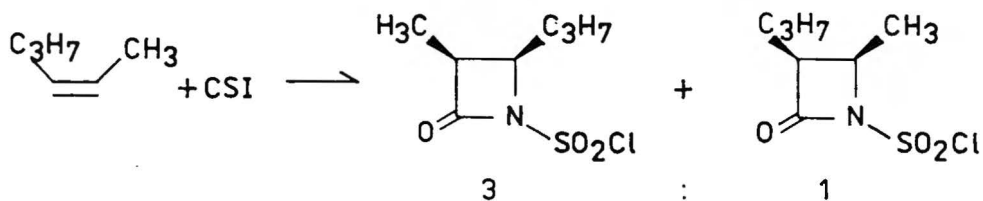
Regiochemia przyłączenia izocyjanianów do C-podstawionych olefin (np. styrenu i butadienu) wynika jednoznacznie z najefektywniejszego oddziaływania orbitali granicznych. (Schemat 15)

Schemat 15



Symetryczne podstawienie wiązania podwójnego grupami o zbliżonej polarności, prowadzi do powstawania obu regioizomerów²³ (Schemat 16)

Schemat 16



2.2.2. Trwałość pierścienia β -laktamowego.

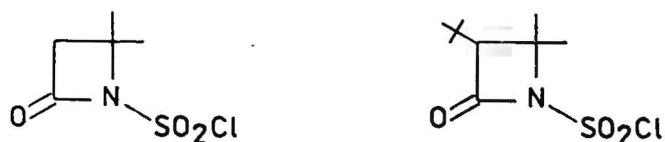
W reakcjach izocyjanianów ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne C=C, [2+2] cykloadduktom towarzyszy tworzenie się α , β lub β , γ - nienasyconych amidów, lub też następuje przegrupowanie szkieletu węglowego^{24,25,26}. Podatność pierścienia β -laktamowego na reakcje przegrupowania, zależy od rodzaju związanych z nim podstawników. Obecność protonu w pozycji α do grupy karbonylowej, obniża niekiedy trwałość cykloadduktu, ponieważ umożliwia przegrupowanie do α , β -nienasyconego amidu. Na przykład niepodstawiony w położeniu 3 β -laktam, po stopieniu przegrupowuje się bardzo szybko, natomiast jego 3,3-dimetylo-pochodna nie ma takiej możliwości i w tych samych warunkach jest trwała^{15,19}. (Schemat 17)

Schemat 17



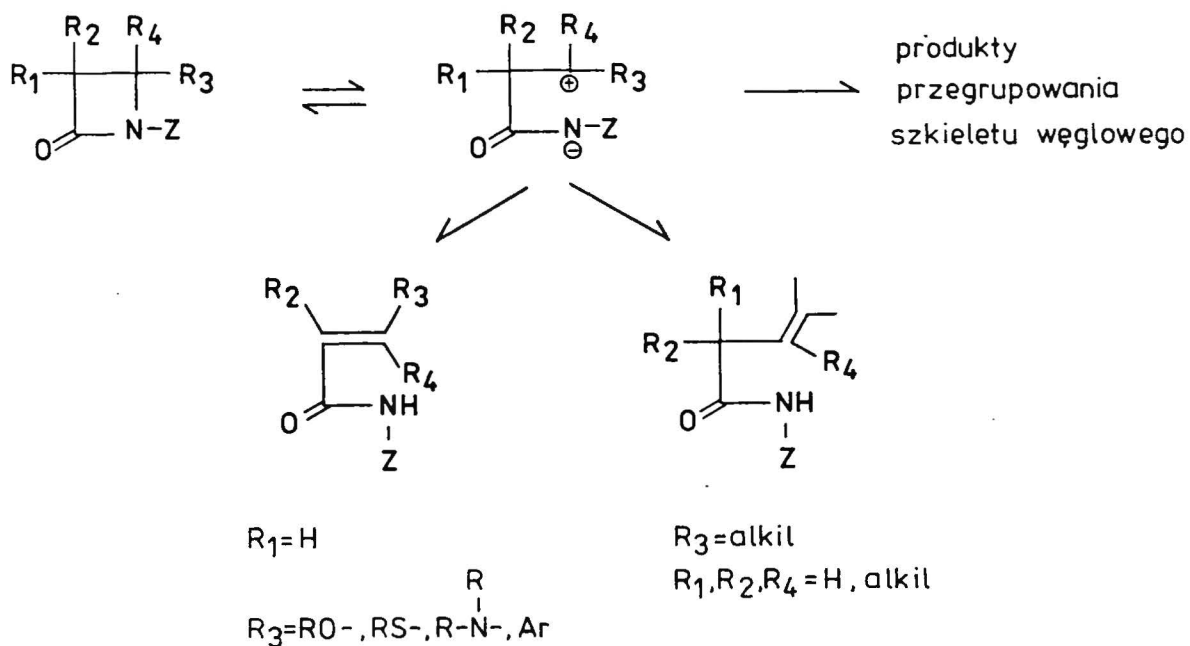
Obecność w sąsiedztwie pierścienia β -laktamowego podstawnika, który łatwo ulega przegrupowaniu np. cyklopropanowego, obniża trwałość cykloadduktu. Doświadczalnie stwierdzono istnienie ścisłej zależności trwałości pierścienia β -laktamowego od stopnia podstawienia¹⁵. Ogólnie, wzrost trwałości cykloadduktu następuje wraz ze wzrostem stopnia podstawienia atomów węgla C-3 i C-4. Na przykład związek 4,4-dipodstawiony ogrzany do 100°C rozkłada się w ciągu kilku minut, podczas gdy związek 3-t-butylo-4,4-dimetylo w tych samych warunkach jest trwały. (Schemat 18). Pozostawiony w temperaturze pokojowej nie ulega rozkładowi nawet po 15 latach przechowywania¹⁵ (Schemat 18).

Schemat 18



Pierwszym etapem termicznego przegrupowania β -laktamu jest heterolityczne rozerwanie wiązania C-4-N z utworzeniem dwujonowego związku przejściowego (Schemat 19). Proces ten zachodzi tym łatwiej, im bardziej stabilizowany jest związek przejściowy. Za stabilizację ładunku ujemnego w "części anionowej" odpowiedzialny jest podstawnik Z, związany z atomem azotu. Elektronoakceptorowy charakter podstawnika Z ułatwia cykloaddycję, ale równocześnie obniża trwałość wiązania C-4-N w cykloaddukcie. Podobnie elektrodonorowy podstawnik typu X aktywuje wiązanie podwójne w reakcjach cykloaddycji, ale równocześnie ułatwia heterolityczny rozpad wiązania C-4-N, stabilizując ładunek dodatni

Schemat 19



na atomie węgla C-4 związku przejściowego. Tak więc, im bardziej elektrofilowy jest izocyjanian i nukleofilowa olefina, tym łatwiej zachodzi |2+2| cykloaddycja, lecz jednocześnie addukt jest podatniejszy na przegrupowanie. Zależność trwałości pierścienia β -laktamowego od elektroujemności podstawnika na atomie azotu, dobrze ilustruje następujący przykład: Cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do olefin prowadzi często do nietrwałych N-Chlorosulfonylo-2-azetidinonów, istniejących jedynie w bardzo niskich temperaturach (patrz rozdziały 2.2.3.3. i 2.2.4.). Odbezpieczenie atomu azotu w tych cykloadduktach na drodze reduktywnej hydrolizy, prowadzi do trwałych, N-niepodstawionych pochodnych ^{27,28}. 2-Azetidinony posiadające na atomie azotu podstawniki, które nie mają charakteru elektroakceptorowego np. alkilowe lub aryłowe, charakteryzują się niską trwałością, jeśli grupy R_3, R_4 są silnie elektrodonorowe. Na przykład, addycja izocyjanianów alkilowych

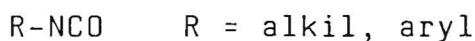
i arylowych do enamin lub amini ketenów prowadzi na ogół do produktów przegrupowanych (Tabela 1).

2.2.3. Reakcje izocyjanianów ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne C=C.

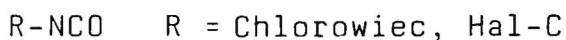
O przydatności izocyjanianów w syntezie β -laktamów decyduje charakter podstawnika związanego z atomem azotu. Powinna to być grupa o charakterze elektronoakceptorowym, gwarantująca wysoką aktywność w reakcjach $|2+2|$ cykloaddycji (patrz rozdział 2.2.1.), a jednocześnie musi być łatwo usuwalna z β -laktamowego atomu azotu⁵⁶. Izocyjaniany należą do bardzo reaktywnych związków i nawet ze stosunkowo prostymi olefinami mogą dawać różnorodne produkty. Zatem chemoselektywność procesu jest również jednym z podstawowych warunków przydatności izocyjanianów w syntezie β -laktamów.

Izocyjaniany można podzielić pod kątem ich przydatności do syntezy β -laktamów na trzy grupy:

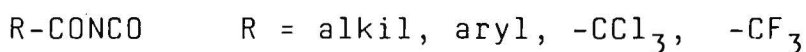
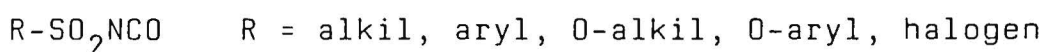
I. Mało aktywne izocyjaniany alkilowe i aryłowe tworzące β -laktamy wyłącznie z silnie nukleofilowymi olefinami



II. Aktywne halogeno i halokarbonyloizocyjaniany, tworzące z olefinami produkty przyłączenia, a tylko sporadycznie i z niewielką wydajnością $|2+2|$ cykloaddukty,



III. Bardzo aktywne izocyjaniany sulfonyłowe i acylowe, przydatne w syntezie 2-azetidionów.



2.2.3.1. Izocyjaniany alkilowe i arylowe.

Izocyjaniany alkilowe i arylowe są słabymi elektrofilami, a co się z tym wiąże, przyłączają się wyłącznie do bogatych w elektrony wiązań podwójnych ¹³ (Tabela 1).

Schemat 20

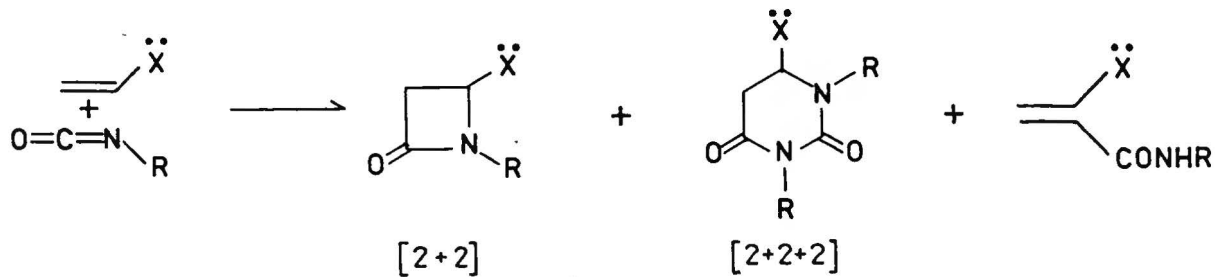


Tabela 1 ¹³

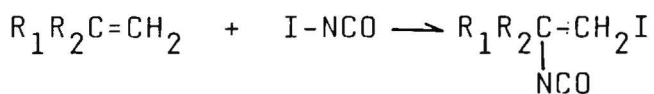
	R w R-NCO	produkt
$(RO)_2C=C(OR)_2$	Ph	2+2
$R_2NCH=CR_2$	Ph, alkil	2+2 , 2+2+2
$R_2NCR=CH_2$	Ph, alkil	$R_2NCR=CHCONHR$ $R_2NCR=C(CONHR)_2$
$(R_2N)_2C=CH_2$: Et, Ph, $NO_2C_6H_4$	$(R_2N)_2C=CHCONHPh$
R_2N C=CR ₂	Ph	2+2+2
R S		
R_2N C=CR ₂	Ph	2+2+2
R O		

Jakkolwiek izocyjaniany alkilowe i aryłowe w reakcjach z enaminami, acetalami ketenów i tioacetalami ketenów tworzą β -laktamy^{18,28,30}, to jednak często jako główny produkt powstają związki o otwartym łańcuchu^{31,32}, lub też produkty addycji dwóch cząstek izocyjanianu^{31,33} do wiązania podwójnego C=C (Schemat 20). Cykloaddycja |2+2+2| tylko sporadycznie jest obserwowana w reakcjach innych izocyjanianów¹⁵. Izocyjaniany alkilowe i aryłowe mają niewielkie znaczenie w syntezie β -laktamów, ze względu na bardzo małą aktywność oraz z wyjątkiem niektórych izocyjanianów aryłowych i benzyłowych nieusuwalność podstawników z atomu azotu pierścienia β -laktamowego.

2.2.3.2. Halogenoizocyjaniany i halokarbonyloizocyjaniany.

Izocyjaniany w których grupa izocyjanianowa jest połączona z atomem chlorowca są aktywnymi, nietrwałymi związkami o właściwościach pseudohalogenów. Bardzo łatwo ulegają polimeryzacji nawet w bardzo niskich temperaturach³⁴. Z tego względu jedynie jodoizocyjanian ma praktyczne znaczenie w syntezie. Jodoizocyjanian przyłącza się do alkenów zgodnie z regułą Markownikowa, tworząc β -jodoizocyjaniany alkilowe³⁴ (Schemat 21).

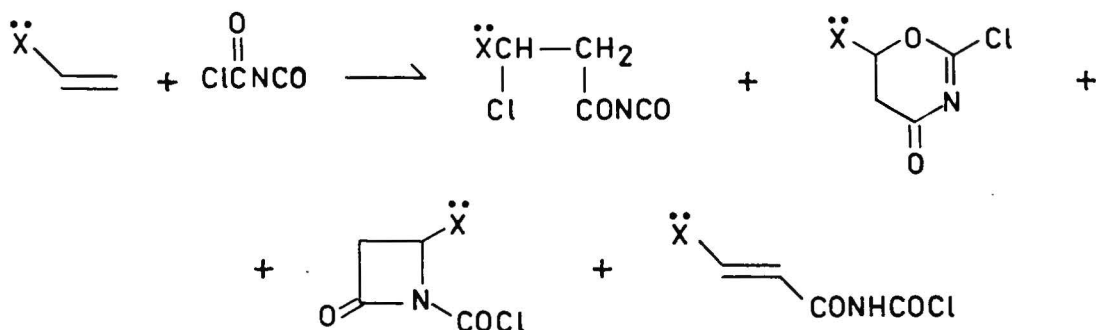
Schemat 21



Podobnie zachowują się halokarbonyloizocyjaniany^{35,36}. Przyłączają się one do wiązań podwójnych tworząc addukty chlorowca i reszty karbonyloizocyjanianowej. Niekiedy pro-

duktem przyłączenia towarzyszą nietrwałe β -laktamy, |4+2| cykloaddukty i nienasycone amidy (Schemat 22). Halogeno i halokarbonyloizocyjaniany nie mają żadnego znaczenia w syntezie β -laktamów.

Schemat 22



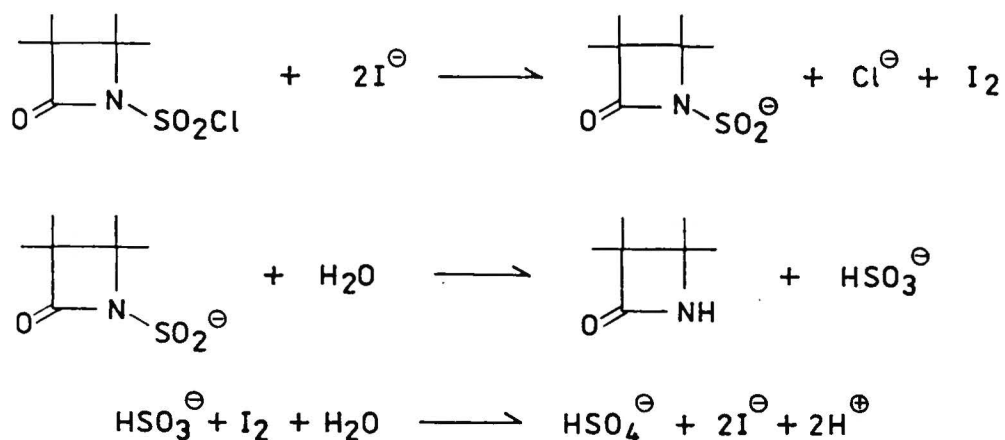
2.2.3.3 Izocyjaniany sulfonylowe.

Izocyjaniany sulfonylowe należą do najaktywniejszych izocyjanianów (patrz rozdział 2.2.1). W reakcji ze związkami zawierającymi wiązanie podwójne C=C, tworzą się prawie wyłącznie |2+2| cykloaddukty lub produkty ich przegrupowania pierścienia czteroczłonowego. Wzajemny stosunek cykloadduktu do produktów przegrupowania zależy od warunków prowadzenia reakcji i trwałości powstałego N-sulfonylo-2-azetidinonu (patrz rozdział 2.2.2). Izocyjaniany sulfonylowe nie ulegają addycji |4+2|, charakterystycznej dla izocyjanianów acylowych (patrz rozdział 2.2.3.4) ani |2+2+2| charakterystycznej dla izocyjanianów alkilowych i arylowych (patrz rozdział 2.2.3.1.). Łatwość tworzenia cykloadduktów i wysoka wydajność reakcji, czyni z izocyjanianów sulfonylowych szczególnie atrakcyjne reagenty w

syntezie β -laktamów. Z wielu izocyjanianów sulfonylowych praktyczne znaczenie mają tylko te, których reszty sulfonylowe są łatwo usuwalne z β -laktamowego atomu azotu. Pozostałe izocyjaniany sulfonylowe, w których reszty te są nieusuwalne, pomimo wysokiej aktywności i łatwości tworzenia z olefinami $[2+2]$ cykloadduktów, stosowane są jedynie jako związki modelowe. Na przykład dostępny w handlu i dość aktywny izocyjanian tosyłowy był wielokrotnie używany w reakcjach cykloaddycji do eteru enoli^{37,38,39,40}. Duża trwałość wiązania siarka-azot w sulfonimidach powoduje, że jedynie trzy izocyjaniany zawierają reszty sulfonylowe łatwo usuwalne z β -laktamowego atomu azotu: izocyjanian chlorosulfonyłowy (CSI); 2,2,2-trichloroetoksylsulfonyłowy i 2,2,2-trichloroetylosulfonyłowy. Ze wszystkich sulfonylowych izocyjanianów najlepiej poznana jest chemia CSI^{15,22,23}. Szczególnie istotną rolę odegrała tutaj $[2+2]$ cykloaddycja CSI do wiązań podwójnych C=C, ze względu na wysoką aktywność izocyjanianu i łatwość usunięcia reszty chlorosulfonyłowej z β -laktamowego atomu azotu.

Istnieje kilka metod reduktywnej hydrolizy grupy chlorosulfonyłowej^{19,41,42,43}. Pierwszym wspólnym etapem dla wszystkich metod jest redukcja grupy N-chlorosulfonyłowej do nietrwałego kwasu N-sulfinowego. Kwas ten następnie hydrolizuje do N-niepodstawionego azetidionu-2. Proces ten można prześledzić na przykładzie reduktywnej hydrolizy wodnym roztworem węglanu sodowego w obecności jonów jodkowych¹⁵ J^- (Schemat 29).

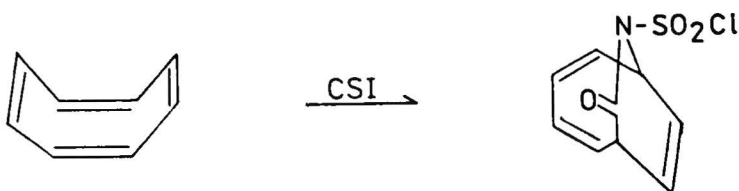
Schemat 23



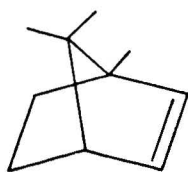
Pomimo, że odblokowanie atomu azotu działaniem siarczyny sodowej^{42,43}, bądź węglanu sodowego w obecności jonów jodkowych^{42,43} jest proste i wydajne, to jednak zastosowanie tych metod ogranicza się jedynie do trwałych w tych warunkach N-chlorosulfonylo-2-azetidionów. Użycie mieszaniny tiofenu i zasady organicznej^{41,42,43} pozwala na łagodną hydrolizę grupy chlorosulfonylowej w bezwodnym środowisku i w niskiej temperaturze. Sposób ten umożliwia przeprowadzenie nawet bardzo nietrwałych N-chlorosulfonylo-2-azetidionów w trwałe niepodstawione pochodne.

Cykloaddycja CSI do alkenów i dienów prowadzi do N-chlorosulfonylo-2-azetidionów oraz produktów przegrupowania^{22,44,45}. W przypadku 1,2 i 1,3 dienów addycja $\hat{\text{S}}\text{Cl}$ następuje tylko do jednego wiązanie podwójnego, natomiast dieny izolowane dają niekiedy produkty addycji do obu wiązań¹⁹. Cykliczne polieny w reakcji z CSI tworzą produkty cykloaddycji do układu wiązań sprzężonych^{46,47} np. w reakcji z cyklooktatetraenem powstaje addukt |6+2| (Schemat 24).

Schemat 24



Cykloaddycja CSI do bi i tricyklicznych olefin mostkowych prowadzi do egzo N-chlorosulfonylo-2-azetidinonów⁴¹. Jeżeli podejście egzo jest utrudnione ze względów na warunki stereyczne, to addycja CSI do takiej olefiny przebiega z niską wydajnością lub nie zachodzi wcale. Na przykład bornylen nie reaguje z CSI nawet w podwyższonej temperaturze⁴¹:



W reakcjach CSI z olefinami obok cykloadduktów powstają produkty przegrupowania pierścienia β -laktamowego. Związki te stają się dominującym produktem w podwyższonej temperaturze (patrz rozdział 2.2.2.). Interesującemu przegrupowaniu ulegają cykloaddukty CSI do 1,3, dienów⁴⁴. W wyniku tego przegrupowania (Schemat 25) powstają N-chlorosulfonimino etery, oraz niewielkie ilości N-chlorosulfonylo β -laktonu i α, β -nienasyconego amidu. Imino etery hydrolyzują łatwo pod działaniem wody tworząc β, γ nienasycone β -laktony, trudno dostępne na innej drodze. (Schemat 25)

Addycja CSI do wiązania podwójnego zaktywizowanego podstawnikiem elektrodonorowym typu X np. eterów enoli³⁷ enaminy⁴⁸, nie prowadzi do β -laktamów lecz wyłącznie do

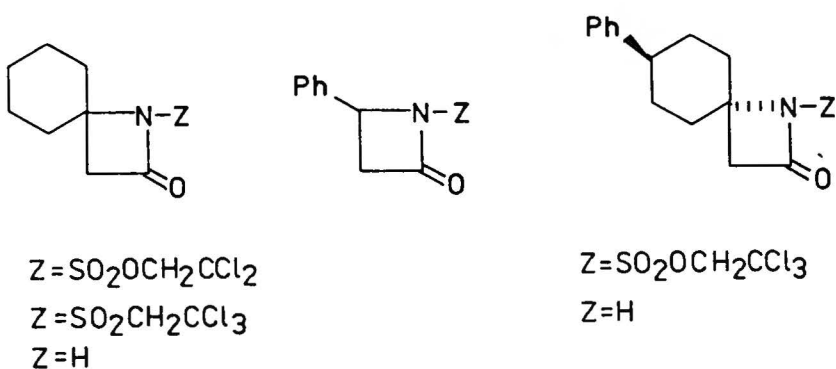
Reakcja ta znalazła zastosowanie praktyczne do otrzymywania 4-acyloksy-2-azetidionów, niezwykle użytecznych związków wyjściowych w wielu syntezach antybiotyków β -laktamowych¹². Tą atrakcyjność 4-acyloksy-2-azetidion zawdzięcza łatwości z jaką resztą acyloksylową można wymienić na inny nukleofil⁴⁹ (Schemat 26).

Izocyjanian chlorosulfonylowy, który sam posiada cechy kwasu Lewisa, jest zawsze zanieczyszczony śladami trójtlenku siarki. Ogranicza to zastosowaniami CSI w syntezie β -laktamów, ponieważ związki wrażliwe na działanie kwasów Lewisa ulegają w tych warunkach rozkładowi^{50,51,52}. Wysoka reaktywność CSI stanowi równocześnie jego wadę. CSI reaguje ze związkami zawierającymi kwasowe protony np. alkohole, tiole, fenole, kwasy karboksylowe, amidy. Przyłącza się do polarnych wiązań podwójnych np. C=O w aldehydach, ketonach i N,N-dialkiloamidach, S=O w sulfotlenkach, N=C w zasadach Shiffa. Reagują również z popularnymi grupami zabezpieczającymi takimi jak ortoestry i acetale^{15,53}. Ta znaczna reaktywność CSI oraz nietrwałość N-chlorosulfonylo-2-azetidionów powoduje że jedynie addycja do prostych alkenów, dienów i estrów winylowych kwasów karboksylowych ma znaczenie w syntezie β -laktamów.

Izocyjaniany 2,2,2-trichloroetoksylsulfonylowy i 2,2,2-trichloroetylosulfonylowy są nieco mniej aktywne od CSI lecz nie mają jego niektórych wad. Nie są kwasami Lewisa i nie mają kwaśnych zanieczyszczeń. Reszta 2,2,2-trichloroetylowa, wprowadzona przez Woodwarda⁵⁴ jako grupa zabezpieczająca kwasy karboksylowe, jest łatwo usuwalna przez redukcję

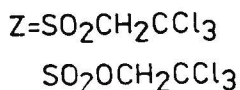
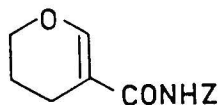
cynkiem w kwasie octowym. Tę właściwość grupy 2,2,2-trichloroetylowej wykorzystał Barrett^{55,56}, który jako pierwszy zastosował znany wcześniej izocyjanian 2,2,2-trichloroetoksylsulfonylowy i otrzymany przez siebie 2,2,2-trichloroetylosulfonylowy do syntezy 2-azetidionów. Izocyjaniany te, łatwo reagują z metylenocykloheksanem, 4-metyleno-1-fenylocykloheksanem i styrenem, tworząc [2+2] cykloaddukty (Schemat 27). Redukcja adduktu izocyjanianu trichloroetoksylsulfonylowego i styrenu solami dwuwartościowego chromu lub cynkiem aktywowanym miedzią, daje z doskonałą wydajnością (98 %) niepodstawione na atomie azotu związki. Natomiast redukcja labilnych spiro-adduktów w podobnych warunkach prowadzi do N-niepodstawionych β -laktamów ze znacznie gorszą wydajnością (30 - 43 %); w czasie redukcji obserwowano powstawanie produktów przegrupowanych. Przeprowadzono również redukcję w katalitycznym układzie dwufazowym za pomocą dwutlionianu sodowego, uzyskując dobre wydajności.

Schemat 27

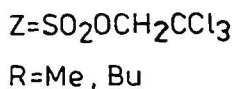
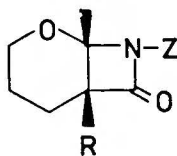


Reakcja izocyjanianów sulfonowych z dihydropiraniem prowadzi

do α, β -nienasyconych amidów:



Tworzące się przejściowo cykloaddukty są obserwowane w spektroskopii w podczerwieni. Trwałe [2+2] cykloaddukty izocyjanianu trichloroetoksylsulfonylowego z pochodnymi dihydropirany można uzyskać jedynie gdy przegrupowanie do α, β -nienasyconego amidu tworzącego się w pierwszym etapie β -laktamu jest niemożliwe. Na przykład 5-metylo- i 5-benzylo-3,4-dihydro-[2H]-pirany, ze względu na brak protonów przy C-5 dają trwałe cykloaddukty^{55,56}:



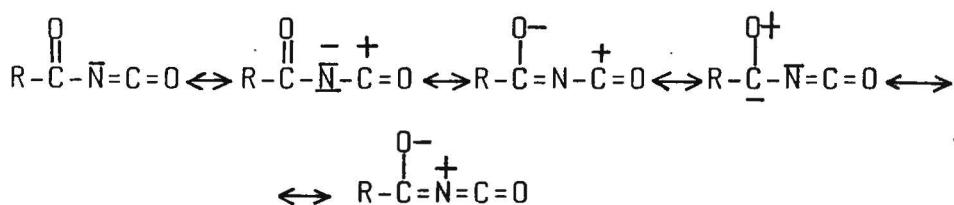
Pomimo uzyskania cykloadduktów, nie powiodło się otrzymać N-niepodstawionych pochodnych drogą reduktywnej hydrolizy^{55,56}

Wprowadzone przez Barretta i współpracowników izocyjaniany mogą być użyteczne w syntezie 2-azetidionów w podobnym zakresie jak CSI. W porównaniu z łatwo usuwalną grupą chlorosulfonylową, reduktywna hydroliza grupy 2,2,2-trichloroetoksy lub 2,2,2-trichloroetylosulfonylowej prze-

biega w ostrzejszych warunkach. Dlatego odbezpieczeniu β -laktamowego atomu azotu towarzyszy konkurencyjna reakcja przegrupowania do α , β -nienasyconych amidów, lub następuje rozkład związku.

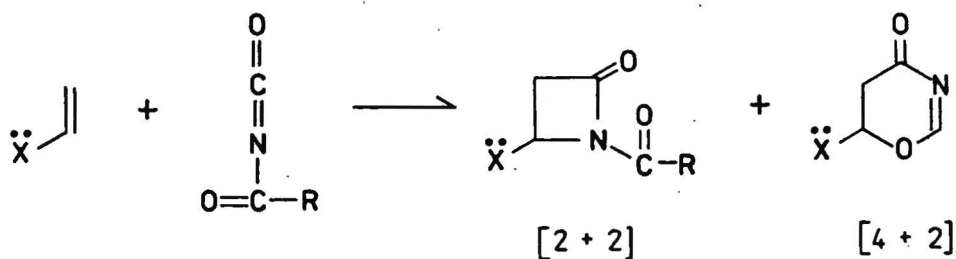
2.2.3.4. Izocyjaniany acylowe.

Izocyjaniany acylowe, których aktywność jest porównywalna z aktywnością sulfonylowych, są niezwykle użyteczne w syntezie układów β -laktamowych. Wysoką aktywność, oraz właściwości chemiczne najlepiej ilustrują przedstawione poniżej struktury rezonansowe:



W odróżnieniu od innych rodzajów izocyjanianów, acylowe mogą tworzyć ze związkami zawierającymi wiązania wielokrotne cykloaddukty $|2+2|$ i $|4+2|$ (Schemat 28)^{14,21}

Schemat 28

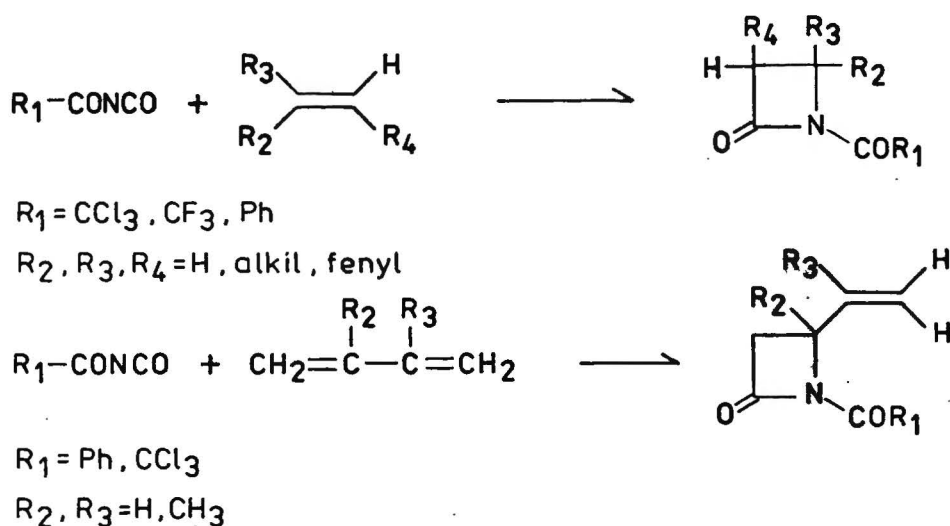


Z karbonylowymi atomami węgla, najczęściej związane są reszty aryłowe lub perhalogenoalkilowe. Wynika to z dwu przyczyn. Pierwszą jest wysoka aktywność takich izocyjanianów. Drugą

jest sposób otrzymywania izocyjanianów acylowych. Uzyskuje się je w reakcji odpowiedniego amidu z chlorkiem oksalilu^{57,58}. Metoda ta zawodzi, gdy amid posiada protony α do grupy karboksylowej. Inne metody syntezy izocyjanianów acylowych są mniej dogodne^{59,60}.

Izocyjaniany acylowe reagują z olefinami i dienami tworząc $|2+2|$ i $|4+2|$ cykloaddukty. Wzajemny stosunek obu produktów zależy od budowy substratów i warunków prowadzenia reakcji. Znane są doniesienia wyizolowania jedynie $|2+2|$ ^{20,21,61,62} (Schemat 29) lub $|4+2|$ ^{21,63} (Schemat 30) cykloadduktów.

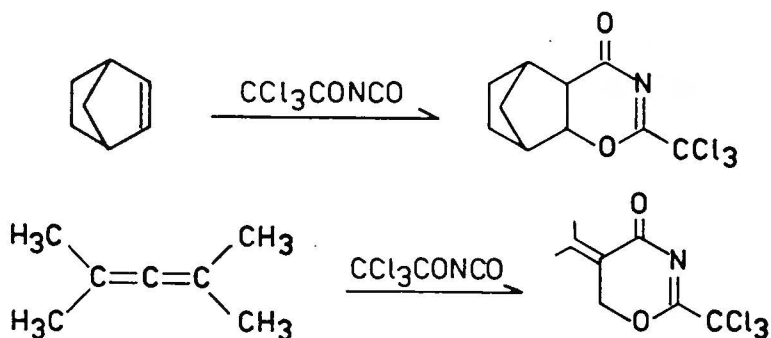
Schemat 29



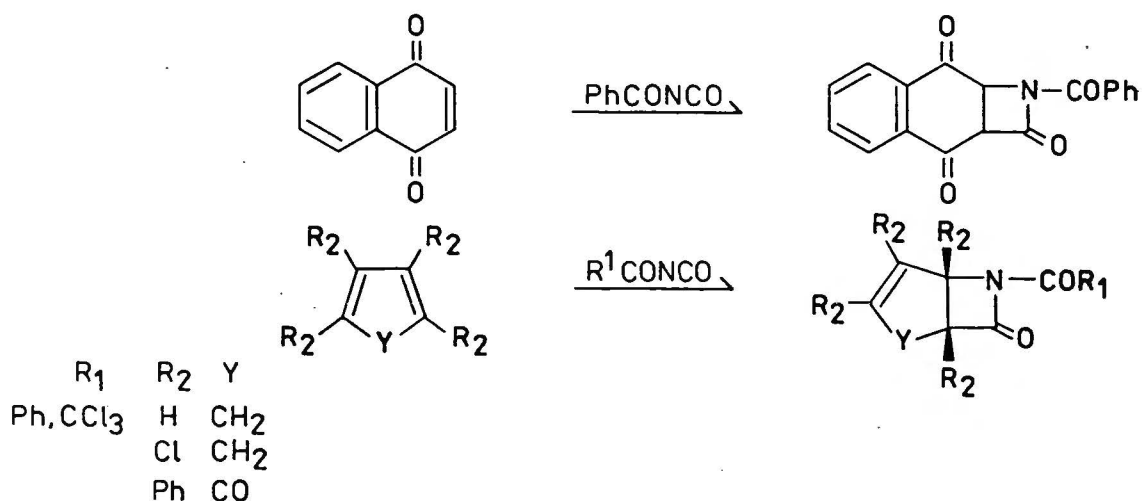
W pracach tych, nie analizowano całej mieszaniny poreakcyjnej, opisując jedynie wydzielone na drodze krystalizacji produkty.

Znane są również przykłady addycji izocyjanianów acylowych do elektrofilowych olefin i dienów^{64,65}. (Schemat 31).

Schemat 30



Schemat 31

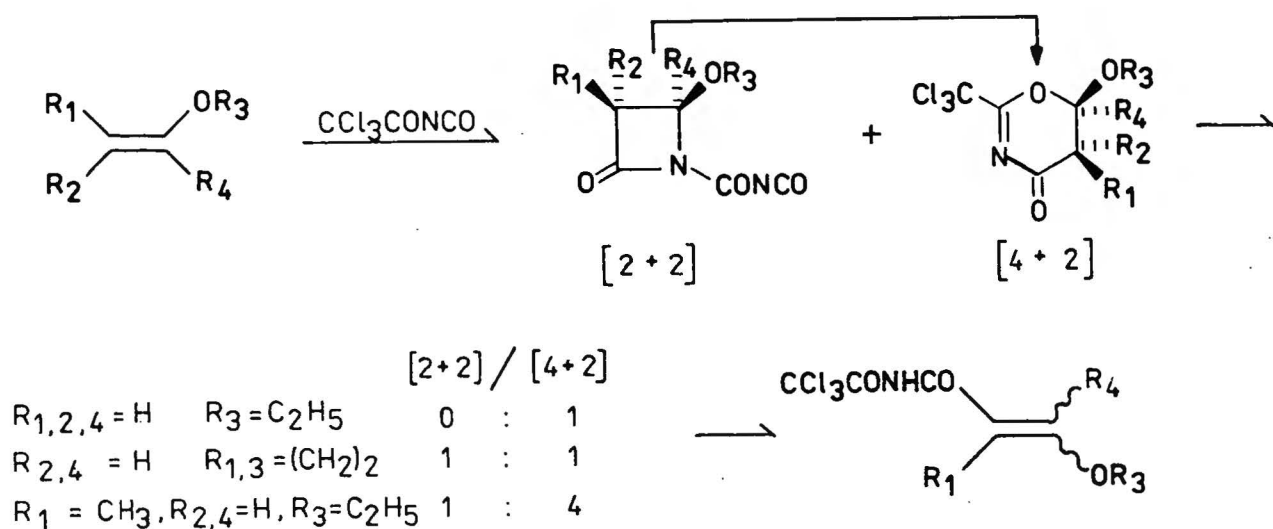


Addycja izocyjanianu trichloroacetylowego do eterów enoli prowadzi do nietrwałych $|2+2|$ i $|4+2|$ cykloadduktów, które w temperaturze pokojowej przegrupowują się powoli do α, β -nienasyconych amidów⁶⁶. (Schemat 32)

Początkowy stosunek cykloadduktów $|4+2|$ i $|2+2|$ zależy od budowy eteru enolu. Śledząc przebieg reakcji za pomocą protonowego rezonansu jądrowego zaobserwowano, że niektóre $|2+2|$ cykloaddukty szybko izomeryzują do $|4+2|$ ⁶⁶. Wzrost temperatury i polarności rozpuszczalnika znacznie przyspiesza przemianę $|2+2|$ cykloadduktu. Izocyjanian benzoilowy

reaguje z liniowymi eterami enoli, lecz nie reaguje z dihydropiraniem. W reakcjach tych jako produkty końcowe wydzielano α , β -nienasycone amidy. Nie podejmowano prób śledzenia związków przejściowych addycji izocyjanianu benzoilowego do eterów enoli⁶⁶. Izocyjaniany trichloro- i trifluoroacetylowy z 1,2-dialkoksyetylenem dają produkty |4+2| i |2+2| cykloaddycji²¹.

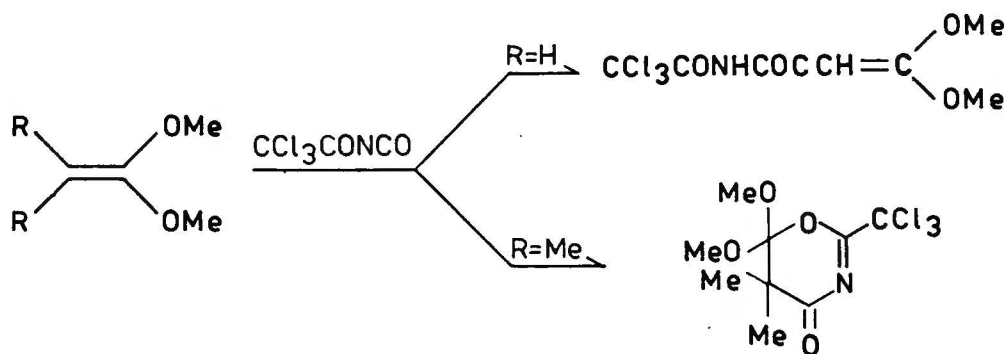
Schemat 32



Większa trwałość tych związków, w porównaniu z adduktami do eterów enoli, pozwala na wydzielenie produktów w stanie czystym.

Izocyjanian benzoilowy i p-chlorobenzoilowy nie reagują z pochodnymi 1,2-dialkoksyetylenem²¹. Bardzo aktywne 1,1-dialkoksyalkeny (acetale ketenów) reagują gwałtownie z izocyjanianami acylowymi z utworzeniem α , β -nienasyconych amidów, lub jeśli przegrupowanie jest niemożliwe, produktów cykloaddycji |4+2|^{20,31,67}. (Schemat 33)

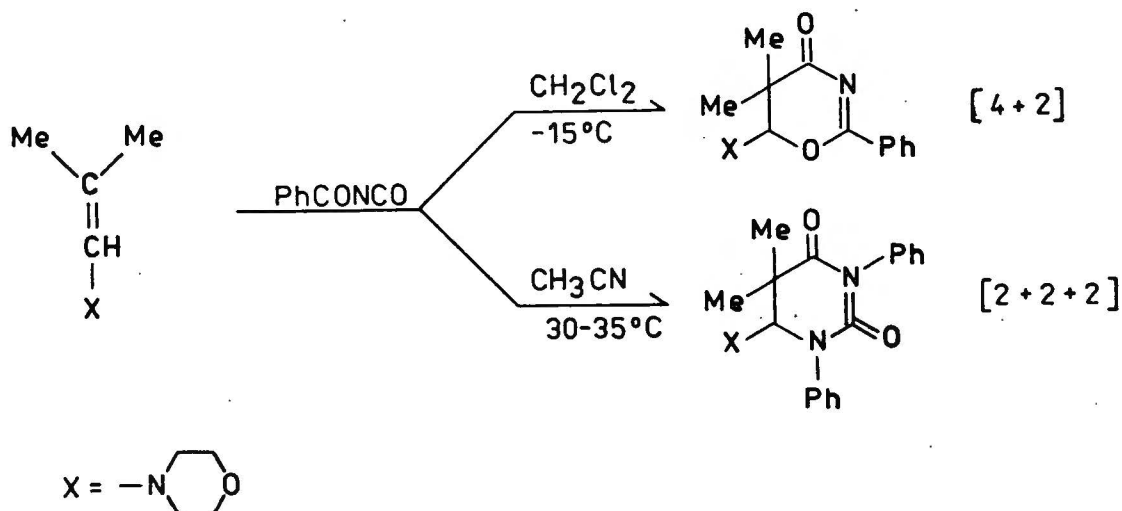
Schemat 33



Tioetery enoli reagują z izocyjanianami acylowymi analogicznie do eterów enoli ^{67,68}.

W niskiej temperaturze i w niepolarnym rozpuszczalniku reakcja izocyjanianów acylowych z enaminami prowadzi do nietrwałych, łatwo przegrupowujących się produktów $|2+2|$ i $|4+2|$ cykloaddycji ^{20,69}. Jeżeli budowa enaminy uniemożliwia przegrupowanie, to w podwyższonej temperaturze i w polarnym rozpuszczalniku można otrzymać produkty $|2+2+2|$ cykloaddycji np. (Schemat 34).²⁰

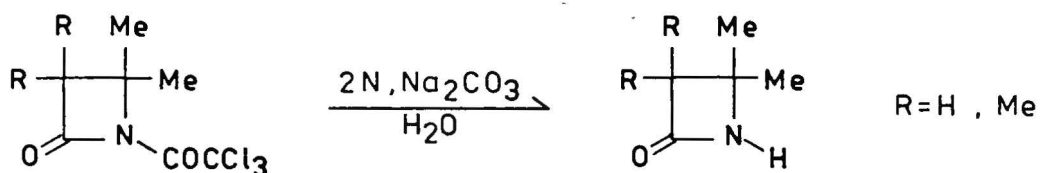
Schemat 34



Pomimo, że usunięcie elektronoakceptorowego podstawnika z atomu azotu cykloadduktu zwiększa jego trwałość, jedynie w dwu pracach podjęto próby usunięcia reszty acylowej z atomu azotu. Lattrell ²¹ dokonał hydrolizy dwóch N-trichloroacetylo-2-azetidionów wodnym, 2n roztworem węgla sodowego.

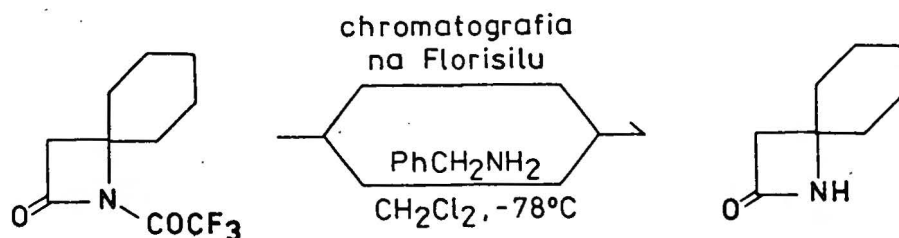
(Schemat 35).

Schemat 35



Barrett ^{55,56} i współpracownicy korzystając z wcześniejszych doniesień o labilności grupy trifluoroacetylowej w N-trifluoroacetylo-β-laktamach ⁷⁰, w warunkach chromatografii na florisilu uzyskał N-niepodstawione β-laktamy. (Schemat 36)

Schemat 36



Grupa trifluoroacetylowa, równie łatwo może być usunięta działaniem benzyloaminy ⁵⁶. Ta ostatnia metoda ma tę zaletę, że umożliwia odblokowanie atomu azotu nawet w nietrwałych β-laktamach, ponieważ reakcję odblokowania można prowadzić w niskiej temperaturze w nieprotonowym rozpuszczalniku.

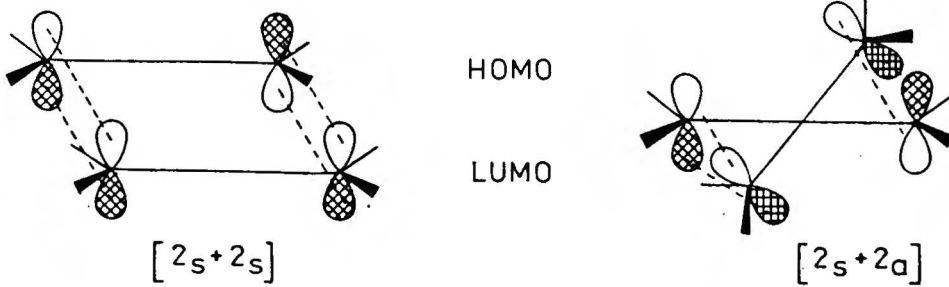
2.2.4. Mechanizm reakcji cykloaddycji izocyjanianów do wiązania podwójnego C=C.

Mechanizm cykloaddycji izocyjanianów do wiązania podwójnego węgiel-węgiel, badany wielokrotnie w przeszłości, pozostaje nadal przedmiotem szeregu kontrowersji. Bezsporny jest jedynie fakt, że reakcja ta dozwolona jest w warunkach termicznych. Autorzy wielu publikacji nie są zgodni, czy jest to proces jonowy dwuetapowy, synchroniczny (concerted), czy też prawie synchroniczny (near concerted).

Zgodnie z regułami Woodward'a-Hofmanna^{71,72}, termiczna cykloaddycja $|2s + 2s|$ pomiędzy dwoma komponentami zawierającymi wiązanie podwójne przebiegająca synchronicznie jest procesem zabronionym. Z drugiej strony, kompleks przejściowy w dozwolonej cykloaddycji $|2s + 2s|$ posiada bardzo niekorzystne oddziaływania steryczne, przy równoczesnym niepełnym pokrywaniu się orbitali molekularnych (Schemat 37). W konsekwencji można by oczekiwać, że termiczna $|2+2|$ cykloaddycja nie przebiega w sposób uzgodniony (synchroniczny).

Bardziej rozbudowaną teorię reakcji przebiegających z zachowaniem symetrii orbitali molekularnych przedstawił w 1974 r. Epiotis⁷³. Swoje rozważania poparł skomplikowanym opisem matematycznym teorii. Dokonał podziału międzycząsteczkowej $|2+2|$ cykloaddycji na polarną i niepolarną. Cykloaddycję niepolarną zdefiniował jako reakcję akceptora elektronów typu A_1 i donora typu D_1 . Analogicznie: Cykloaddycja polarna jest reakcją pomiędzy akceptorem A_2 i donorem D_2 . (Schemat 38).

Schemat 37

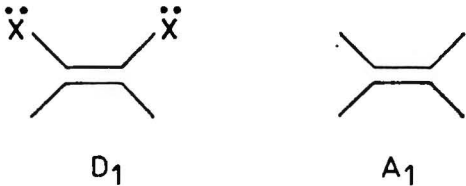


proces niedozwolony
(wysokoenergetyczny)

proces dozwolony
Niekorzystne oddziaływanie
steryczne w kompleksie przej-
ściowym niepełne pokrywanie
się orbitali molekularnych.

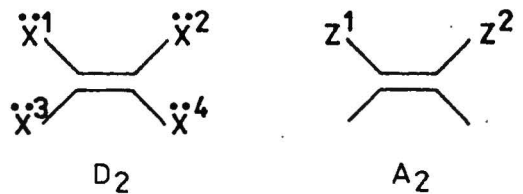
Schemat 38

Cykloaddycja niepolarna



X - heteroatom z wolną
parą elektronów.

Cykloaddycja polarna

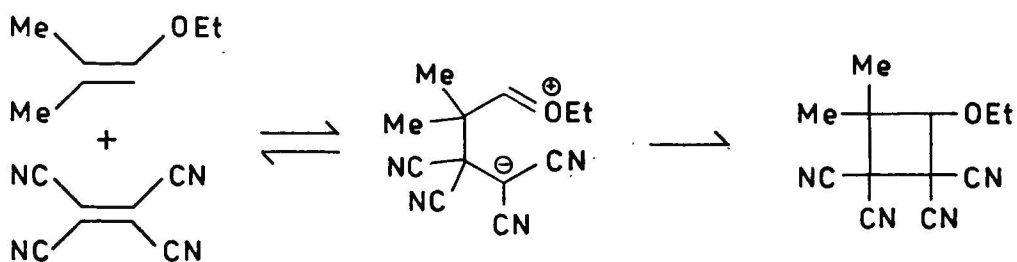


Z - grupa elektronoakcepto-
rowa

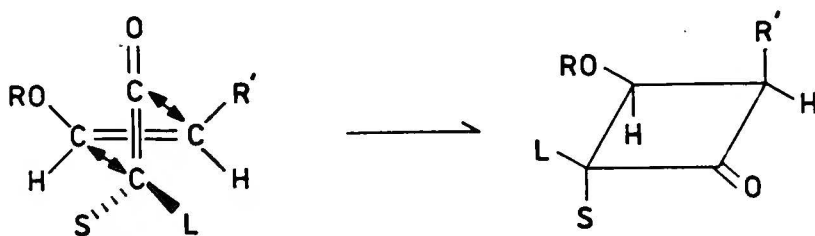
W addycji niepolarnej substraty różnią się nieznacznie w
powinowactwie do elektronów, podczas gdy w polarnej addycji
różnica jest znaczna. Epitiz jest zdania, że reguły Woodward'a-
Hoffmanna odnoszą się do niepolarnej $|2+2|$ cykloaddycji.
Dla polarnej $|2s + 2s|$ cykloaddycji dopuszcza Epitiz mecha-
nizm uzgodniony. Uważa, że pokonanie wysokiej bariery energe-
tycznej w termicznym procesie $|2s + 2s|$ kompensowana jest
dużym efektem stabilizacji ładunku poprzez jego częściowy

rozdziął pomiędzy donor D_2 i akceptor A_2 . W ujęciu Epiotisa termiczna cykloaddycja izocyjanianu do wiązania podwójnego węgiel-węgiel jest cykloaddycją polarną, a więc może przebiegać w sposób uzgodniony. Koncepcja Epiotisa, choć przekonywująca, pozostawia problem mechanizmu $[2+2]$ cykloaddycji nadal otwarty. Huisgen ^{74,75,76,77} podjął kompleksowe badania zmierzające do ustalenia mechanizmu termicznej $[2+2]$ cykloaddycji. Stwierdził on, że mechanizm tej reakcji jest zależny od budowy substratów i polarności rozpuszczalnika. I tak, cykloaddycja tetracyjanoetyleny do eterów i tioeterów enoli przebiega według mechanizmu jonowego ⁷⁵, poprzez 1,4-dipolarny związek przejściowy (Schemat 39). Natomiast wiele faktów wskazuje na uzgodniony mechanizm stereospecyficznej $[2s + 2s]$ addycji ketenów do eterów enoli (Schemat 40) ⁷⁴

Schemat 39

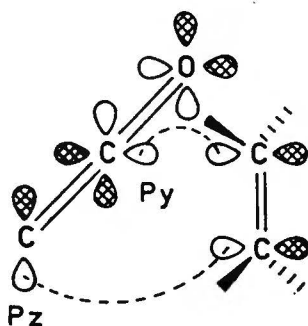


Schemat 40



W przypadku cykloaddycji ketenów lub izocyjanianów do olefin, można znaleźć bardziej efektywną od zaproponowanej przez Huisgena, drogę przebiegu reakcji $|2s + 2s|$. W procesie takim jeden koniec wiązania π olefiny nakłada się z orbitalem p_z terminalnego atomu węgla (atom azotu), podczas gdy drugi koniec wiązania π olefiny nakłada się z orbitalem p_y centralnego atomu ketenu (izocyjanianu ⁷⁸) (Schemat 41).

Schemat 41

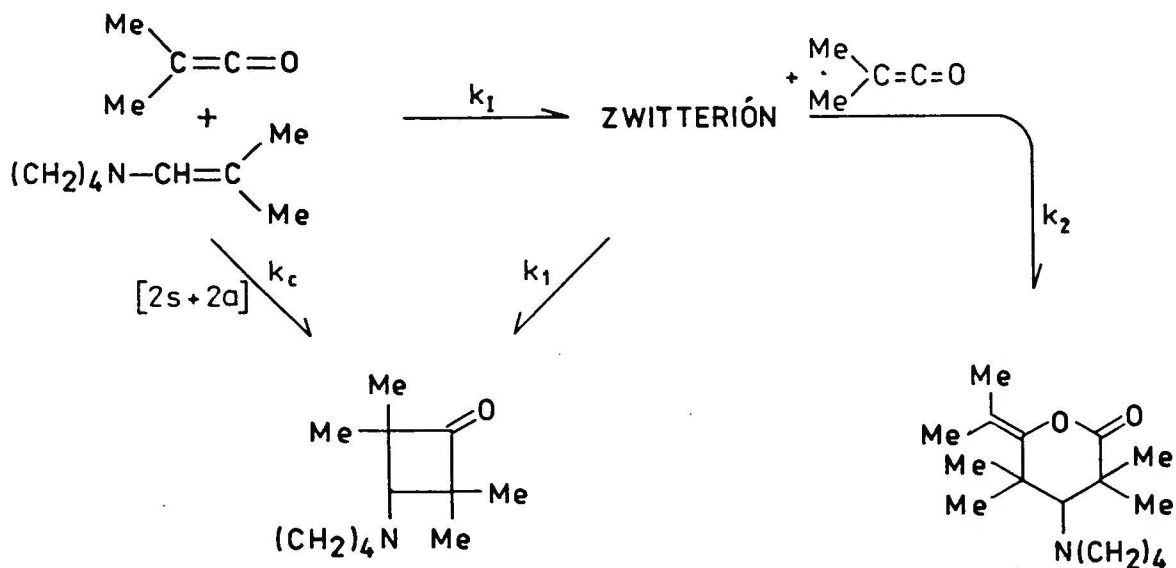


Bardziej złożony przebieg ma reakcja dimetyloketenu z N-izobutyleno-1-dialkiloaminami. Huisgen ⁷⁴ postuluje, że w reakcji przedstawionej na schemacie 42 mogą mieć miejsce dwa konkurujące ze sobą procesy: cykloaddycja jonowa i uzgodniona $|2s + 2s|$. Wzrost polarności rozpuszczalnika wpływa na zwiększenie stałej szybkości k_I w większym stopniu niż k_C , w konsekwencji powoduje to zwiększony udział procentowy mechanizmu jonowego w całym procesie. Swoje rozważania poparł dowodami kinetycznymi.

Niektórzy autorzy przychylają się do koncepcji, że cykloaddycja izocyjanianu do wiązania podwójnego C=C jest procesem synchronicznym ³⁸, analogicznym do addycji ketenu do eterów enoli, inni, że jest to proces jonowy ⁴², ewentualnie oba pro-

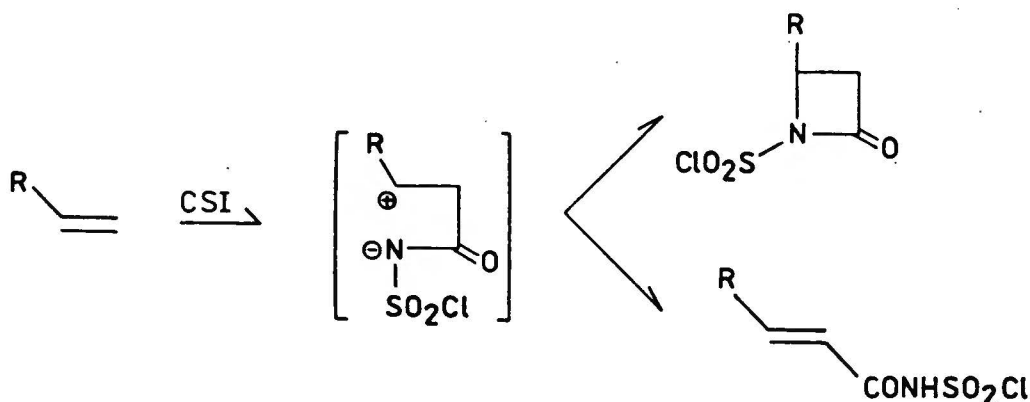
cesy konkurują ze sobą. Prześledzimy najistotniejsze propozycje mechanizmu tej cykloaddycji.

Schemat 42

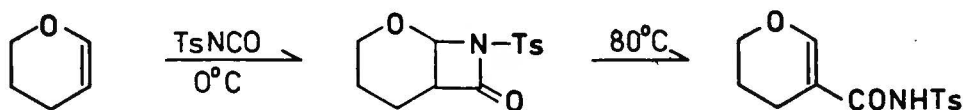


R.Graf ⁴² - odkrywca izocyjanianu chlorosulfonylowego, jako pierwszy zaproponował poparty dowodami eksperymentalnymi mechanizm addycji izocyjanianu do alkeny. Mechanizm ten, nieaktualny w świetle późniejszych badań i teorii zakładał tworzenie się w pierwszym etapie 1,4-dipolarnego związku (Schemat 43), który następnie cyklizuje do β -laktamu, lub w wyniku przeniesienia protonu daje α , β lub β , γ nienasycony amid.

Schemat 43



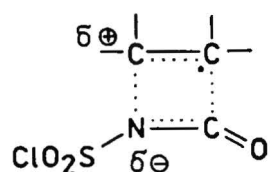
Dowodem takiego przebiegu ma być: znaczny wzrost szybkości reakcji w miarę zwiększenia polarności rozpuszczalnika, wpływ nukleofilowości olefiny na szybkość reakcji, oraz fakt częstego, równoległego tworzenia się cykloadduktów i nienasyconych amidów których stosunek ilościowy nie zależy od warunków prowadzenia reakcji. W świetle obecnej wiedzy, wymienione obserwacje nie stanowią dowodów popierających propozycję Grafa. Postulowany przez Grafa związek przejściowy posiada budowę dwujonu. Wiadomo, że zwiększenie szybkości reakcji na skutek wzrostu polarności rozpuszczalnika ma miejsce, gdy w kompleksie przejściowym zachodzi rozdzielenie ładunku. Nie musi to być rozdział całkowity, w wyniku którego powstaje centrum kationowe i anionowe, lecz może to być rozdział częściowy, prowadzący do związku o charakterze dipolu. Również wpływ nukleofilowości olefiny na szybkość reakcji, zwłaszcza w świetle teorii orbitali granicznych,⁷⁸ nie świadczy o dwuetapowym przebiegu z utworzeniem jonowego związku przejściowego. Doświadczalna obserwacja równoległego tworzenia się β -laktamu i amidu sugerująca ten sam stan przejściowy obu reakcji jest najbardziej wątpliwa. Wzrost temperatury addycji, preferuje zwykle powstawanie amidu i odwrotnie, obniżenie temperatury sprzyja powstawaniu β -laktamu. Często udaje się w pełni kontrolować kierunek reakcji zmieniając temperaturę jej prowadzenia ³⁷:



Świadczy to, że α , β -nienasycony amid powstaje na skutek termicznego przegrupowania pierścienia β -laktamowego. Stereospecyficzność cykloaddycji przeczy także dwuetapowemu mechanizmowi, z dwujonowym związkiem przejściowym. Przyłączenie izocyjanianu do wiązania podwójnego jest syn addycją, a konfiguracja olefiny determinuje konfigurację pierścienia czteroczłonowego ³⁸.

Zagadnieniu stereospecyficzności tej cykloaddycji, wiele uwagi poświęcił Moriconi ^{79,80}. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń, zaproponował trzy możliwe mechanizmy tłumaczące stereospecyficzność reakcji. Pierwszy, pseudosynchroniczny jonowy, zaproponowany przez Graf'a, zakładający dodatkowo bardzo szybką cyklizację dwujonowego związku przejściowego do β -laktamu, lub też zahamowanie rotacji wokół wiązań C-C na skutek oddziaływań dipolarnych. Drugi specyficzny przypadek synchronicznej $|2+2|$ cykloaddycji termicznej, wymagającej zmiany reguł Woodward'a-Hoffmanna. Jako trzecie rozwiązanie, Moriconi zaproponował nowy, oryginalny mechanizm, określony jako prawie synchroniczna cykloaddycja $|2+2|$. Różnica pomiędzy tym mechanizmem i addycją synchroniczną polega na szybkości tworzenia się wiązań C-C i N-C. W cykloaddycji synchronicznej oba wiązania tworzą się równocześnie, natomiast w prawie - synchronicznej szybkość tworzenia się wiązania C-C jest większa niż C-N. Nierównoczesność tworzenia się tych wiązań doprowadza do powstawania stanu przejściowego o charakterze struktury dipolowej w której formowanie wiązania C-C jest bardziej

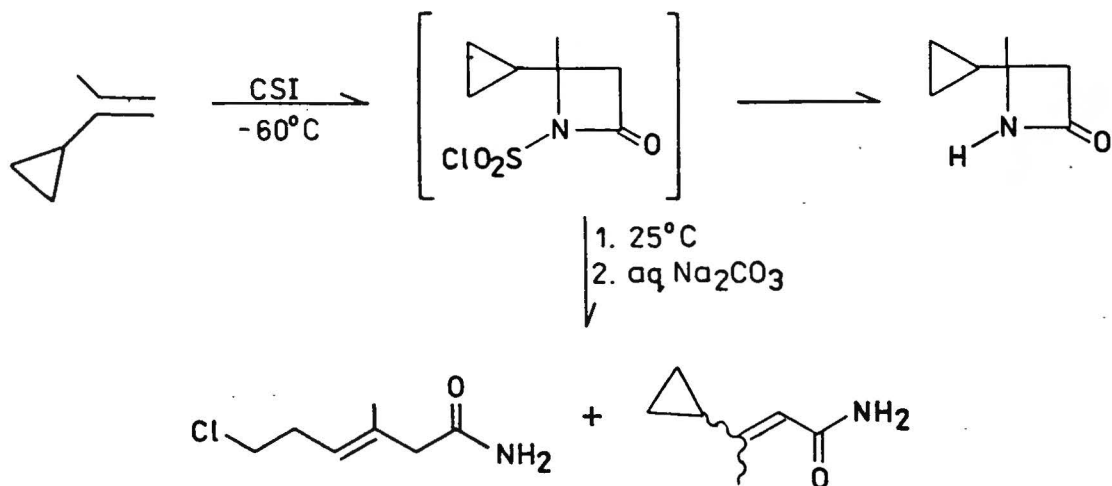
zaawansowane niż C-N:



Taki mechanizm doskonale tłumaczy stereospecyficzność cykloaddycji oraz zależność szybkości reakcji od polarności rozpuszczalnika. Istotnym argumentem przemawiającym za prawie synchroniczną cykloaddycją |2+2|, wykluczającą udział mechanizmu jonowego jest reakcja CSI z bi- i tricyklicznymi olefinami mostkowymi ⁴¹.

Wiadomo, że utworzenie z takiej olefiny karbokationu, np. poprzez addycję elektrofila, powoduje bardzo szybkie przegrupowanie szkieletu węglowego ⁸¹ do termodynamicznie trwalszego układu. Addycja CSI do norborenu, norboradienu, bicyklo |2,2,2| oktenu, endo i egzodicyklopentadienu prowadzi do powstawania nieprzegrupowanych N-chlorosulfonylo β -laktamów ⁸⁰. Również reakcje CSI z innymi olefinami, ulegającymi łatwo przegrupowaniom, wskazują na niejonowy mechanizm cykloaddycji ²⁶. Reakcja CSI z 2-cyklopropenem w -60°C (Schemat 44) prowadzi do nietrwałego N-chlorosulfonylo β -laktamu, który po reduktywnej hydrolizie grupy chlorosulfonylowej daje z dobrą wydajnością trwały związek. Natomiast ogrzanie nietrwałego adduktu do temperatury pokojowej powoduje szybkie otwarcie pierścienia czteroczłonowego do korzystniejszych termodynamicznie struktur ²⁶ (Schemat 44). Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na nietrwałość termiczną niektórych N-chlorosulfonylo β -laktamów. Np w reakcji CSI

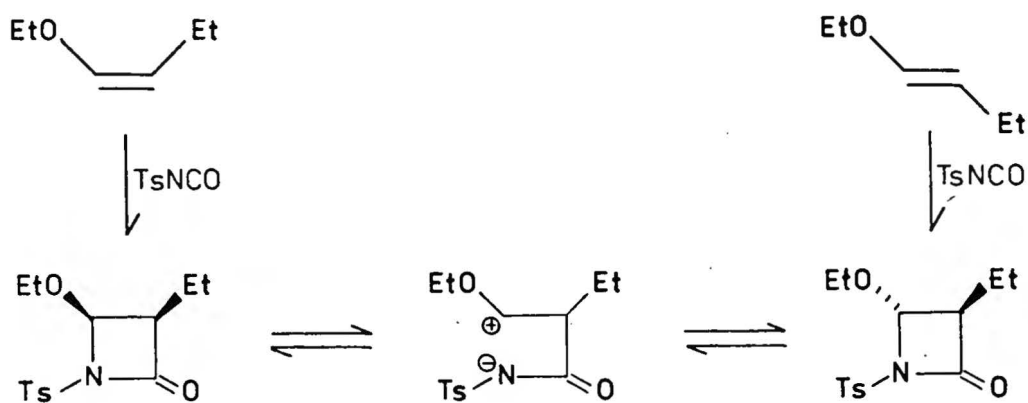
Schemat 44



z β -pinenem w -70°C powstaje β -laktam (Schemat 45), który można wydzielić jako N-niepodstawioną pochodną. Ogrzanie do temperatury -40°C powoduje gwałtowne przegrupowanie do α, β -nienasyconego amidu, który wydzielono jako wolną pochodną karbomoilową ⁽²⁷⁾. Prowadząc przegrupowanie w wyższej temperaturze, otrzymano skomplikowaną mieszaninę, w której głównymi komponentami są β -laktam i α, β -nienasycony amid ⁽²⁸⁾ (Schemat 45). Zasygnalizowana tutaj łatwość otwarcia pierścienia β -laktamowego prowadząca do utworzenia produktów przegrupowania, podważa wiarygodność niektórych wcześniejszych prac, szczególnie tych, które pojawiły się na początku lat sześćdziesiątych ^{15,42}. W pracach tych autorzy stwierdzają równoczesne tworzenie się β -laktamów i produktów przegrupowania. Stereospecyficzność cykloaddycji izocyjanianów do wiązań podwójnych C=C, oraz możliwość wydzielenia w niskich temperaturach nietrwałych, nieprzegrupowanych cykloadduktów, mocno przemawia za mechanizmem

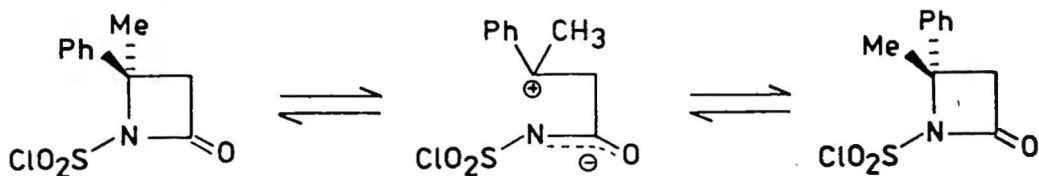
się nieodwracalnie do α, β -nienasyconego amidu. (Schemat 46).

Schemat 46



Podobnych wniosków dostarczyła obserwacja racemizacji S(+) enancjomeru ²³ cykloaddktu CSI do 1-metylo-1-fenyletylenu.

Tak jak poprzednio, jonowy związek przejściowy powstający w wyniku termicznego rozerwania C-N dobrze tłumaczy przebieg procesu:



Niepodstawiony 3,4-dihydro-2H-piran, traktowany izocyjanianem tosylowym reaguje gwałtownie tworząc β -laktam jedynie w niskiej temperaturze (Patrz rozdział 2.2.3.3). Ogrzanie adduktu, bądź prowadzenie reakcji w podwyższonej temperaturze prowadzi do utworzenia α, β -nienasyconego amidu³⁷. Dihydro- β -piran traktowany izocyjanianem trichloroacetylowym w roztworze czterochłorku węgla lub acetonitrylu tworzy początkowo mieszaninę jednakowych ilości $|2 + 2|$ i $|4 + 2|$ cykloadduktu⁶⁶. $|2 + 2|$ Cykloaddukt powoli przegrupowuje się do $|4 + 2|$ adduktu, aby po kilku dniach dać α, β -nienasycony amid (Patrz rozdział 2.2.3.4). W acetonitrylu szybkość reakcji jest wielokrotnie większa. Bardziej aktywne izocyjaniany acylowe i sulfonylowe dają wyłącznie α, β -nienasycone amidy (Patrz rozdział 2.2.3.3). Pomimo, że wiązanie podwójne w glikalu tak jak w niepodstawionych dihydropirany powinno być podatne na utworzenie cykloadduktów z izocyjanianami, dotychczas nie udało się uzyskać takiego połączenia ani produktów reakcji następczych. Analiza danych literaturowych pod kątem uzyskania trwałych cykloadduktów z glikali i izocyjanianów jest zniechęcająca. Wynika z nich że izocyjanian nie może posiadać cech kwasu Lewisa ani kwasowych zanieczyszczeń, katalizujących rozkład glikalu. Powinien być umiarkowanie aktywny, gdyż znaczne podwyższenie aktywności prowadzi do utworzenia nietrwałego $|2 + 2|$ cykloadduktu, przegrupowującego się natychmiast do α, β -nienasyconego amidu. Szybkość przegrupowania β -laktamów zależy również od temperatury. Wzrost temperatury powoduje gwałtowne przyspieszenie przegrupowania. Zatem jeżeli reakcja nie przebiega w temperaturze

pokojuwej, to w wyższej będzie można otrzymać jedynie α , β -nienasycony amid. Powyższe wnioski ograniczają dramatycznie możliwości wyboru metodologii. Podejmując powtórnie problem cykloaddycji izocyjanianów do glikali, postanowiłem osiągnąć cel prowadząc reakcję pod wysokim ciśnieniem statycznym. Sądziłem, że glikale są znacznie mniej reaktywne od ich niepodstawionych pochodnych, a zastosowanie wysokiego ciśnienia umożliwi przeprowadzenie reakcji bez podwyższonej temperatury.

3.1. Wysokociśnieniowa |2 + 2| cykloaddycja izocyjanianu tosyłowego do glikali.

Iloczyn $P \times V$ ma wymiar energii. Oznacza to że wysokie ciśnienia dostarcza energię do układu w sposób nietermiczny. Wpływ wysokiego ciśnienia na szybkość i kierunek reakcji chemicznych biegnących w roztworach jest dobrze poznany^{87,88,89}. Wiadomo, że ciśnienie wpływa na przebieg reakcji zależnie od wielkości i znaku objętości aktywacji oraz objętości reakcji

Substraty \rightleftharpoons Stan przejściowy \rightleftharpoons produkty

V_s

V_{sp}

V_p

objętość aktywacji $V^* = V_{sp} - V_s$

objętość reakcji $V_{rxu} = V_p - V_s$

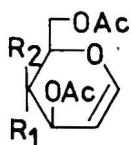
Jeżeli objętość aktywacji jest ujemna, to wysokie ciśnienie przyspiesza reakcję, jeżeli jest dodatnia, to ją spowalnia. Jeśli objętość reakcji jest ujemna, to wysokie ciśnienie przesuwa równowagę reakcji odwracalnej w kierunku produktów,

jeżeli jest dodatnia, to faworyzowana jest reakcja retro. Dla $|2 + 2|$ cykloaddycji objętość aktywacji jest ujemna i wynosi około $-30 \pm -50 \text{ cm}^3/\text{mol}^{90}$. Dlatego można było oczekiwać, że wysokie ciśnienie znacznie przyspieszy reakcję izocyjanianu do glikali. Sądziłem również, że przegrupowanie β -laktamu do α , β -nienasyconego amidu, przebiegającego przez związek przejściowy o charakterze dwujonu, będzie miało dodatnią objętość aktywacji i tym samym będzie przez ciśnienie spowalniane. Jest powszechnie wiadomym, że reakcje prowadzone pod wysokim ciśnieniem przebiegają czysto^{88,89}, brak jest produktów rozkładu towarzyszących zwykle podwyższaniu temperatury. Było to dla mnie bardzo istotne, ponieważ spodziewałem się uzyskać produkty nietrwałe, zatem trudne do oczyszczenia.

Do wstępnych eksperymentów wybrałem cztery glikale 3, 4, 5 i 6 oraz umiarkowanie aktywny i łatwo dostępny izocyjanian tosyłowy (7). Natomiast wybór rozpuszczalnika - eteru etylowego podyktowany był wysokim ciśnieniem krzepnięcia (13 kbar)⁹¹ i dobrą rozpuszczalnością substratów.

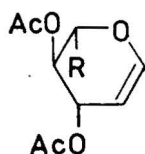
Reakcja glikali 3 6 z izocyjanianem tosyłu, w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 10 kbar ów prowadzi do utworzenia bicyklicznych β -laktamów 8 12 (Rys. 3). Oprócz związku 9, wszystkie cykloaddukty krystalizowały z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością 43-81%. Proces krystalizacji rozpoczynał się już pod wysokim ciśnieniem. Wybór rozpuszczalnika okazał się bardzo trafny, późniejsze eksperymenty, przeprowadzone w chloroformie lub acetonitrylu nie dały krystalicznych produktów.

Rys. 3



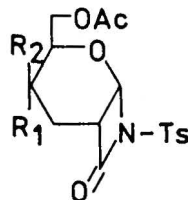
3 R₁=OAc, R₂=H

4 R₁=H, R₂=OAc



5 R=H

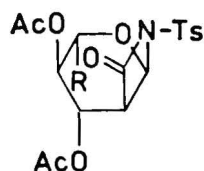
6 R=Me



8 R₁=OAc, R₂=H

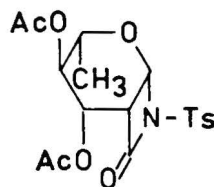
9 R₁=H, R₂=OAc

7 TsNCO



10 R=H

11 R=CH₃



12

Reakcja przebiega regiospecyficznie i z wysoką stereoselektywnością. Powstają wyłącznie produkty anti addycji izocyjanianu w stosunku do grupy acetoksyłowej przy atomie C-3. Tylko addycja do L-ramnalu prowadzi do obu izomerów, przy czym produkt syn addycji 12 rejestrowany w widmie ¹H NMR wysokiej rozdzielności, stanowi około 5%. Diastereo- meryczna czystość produktów była określana przy pomocy widm ¹H NMR czystych, krystalicznych substancji, oddzielonych po przeprowadzeniu eksperymentu wysokociśnieniowego. Jedynie w przypadku produktu o konfiguracji α-galakto (9), sporządziłem widmo surowej mieszaniny poreakcyjnej⁹². Budowę i konfigurację cykloadduktów ustaliłem jednoznacznie na drodze spektralnej i potwierdziłem danymi glikozydów metylowych otrzymanych w kolejnej reakcji (patrz dalej). Badając właściwości otrzymanych cykloadduktów zaobserwowałem

nieznany dotychczas fakt odwracalności $|2 + 2|$ cykloaddycji izocyjanianu do układu eteru winylowego.

Ogrzanie do wrzenia, w roztworze toluenowym któregoś z cykloadduktów 8, 9, 10 lub 11 w ciągu kilku minut powoduje retroaddycję i utworzenie wyjściowego cykloadduktu. Wstępne badania rozkładu cykloadduktu 8 w deuterowanych rozpuszczalnikach, za pomocą protonowego rezonansu jądrowego wykazały że, szybkość retroaddycji wzrasta ze wzrostem temperatury i polarności rozpuszczalnika. Nawet w temperaturze pokojowej obserwowałem powolny proces retroaddycji ujawniający się pojawieniem wyjściowego glukalu. Innym faktem świadczącym o odwracalności reakcji jest stała obecność glikalu w mieszaninie poreakcyjnej, mimo stosowania 30-50 % nadmiaru izocyjanianu.

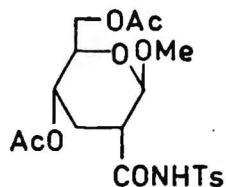
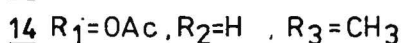
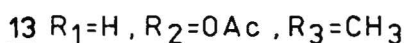
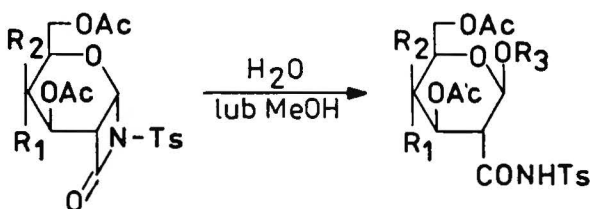
Zaobserwowanie odwracalności cykloaddycji izocyjanianów do glikali wprowadza nowy, element do interpretacji faktów doświadczalnych i mechanizmu reakcji. Wyjaśnia również wcześniejsze niepowodzenia Jordaana i współpracowników ^{50,51,52}, którzy usiłowali uzyskać cykloaddukty izocyjanianu chloro-sulfonylowego do tri-O-acetyloglukalu.

Bicykliczne β -laktamy niezwykle łatwo reagują z wodą i alkoholami, tworząc odpowiednio 2-N-tosylokarbamilo cukry i glikozydy (Schemat 47). Proces otwarcia pierścienia β -laktamowego jest stereospecyficzny i zachodzi z inwersją konfiguracji na atomie C-1. Dane spektralne glikozydów 13 ... 23 potwierdziły przypisanie konfiguracji $|2 + 2|$ cykloadduktów. Duże stałe sprzężenia $J_{12} = 8.2 \sim 8.6$ Hz oraz $J_{23} = 10-13$ Hz wskazują na aksjalne ułożenie protonów H-1, H-2 i H-3 w glikozydach 13, 14, 20, 21, a tym samym jednoznacznie wskazują

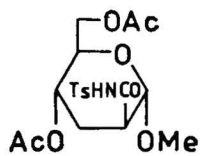
na trans ułożenie grupy acetoksylowej przy C-3 i grupy karbamoilowej przy C-2.

Nietrwałość termiczna i wysoka aktywność chemiczna cykloadduktów uniemożliwiły śledzenie przebiegu reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, oczywiście nie można było również oczyszczać produktów drogą chromatografii kolumnowej.

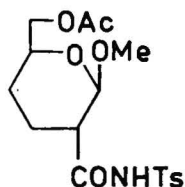
Schemat 47



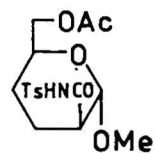
16



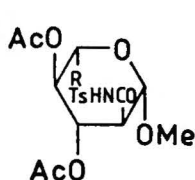
17



18

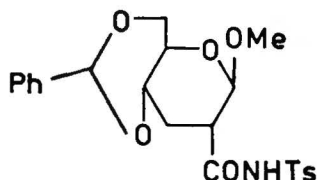


19

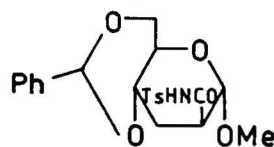


20 R=H

21 R=Me



22

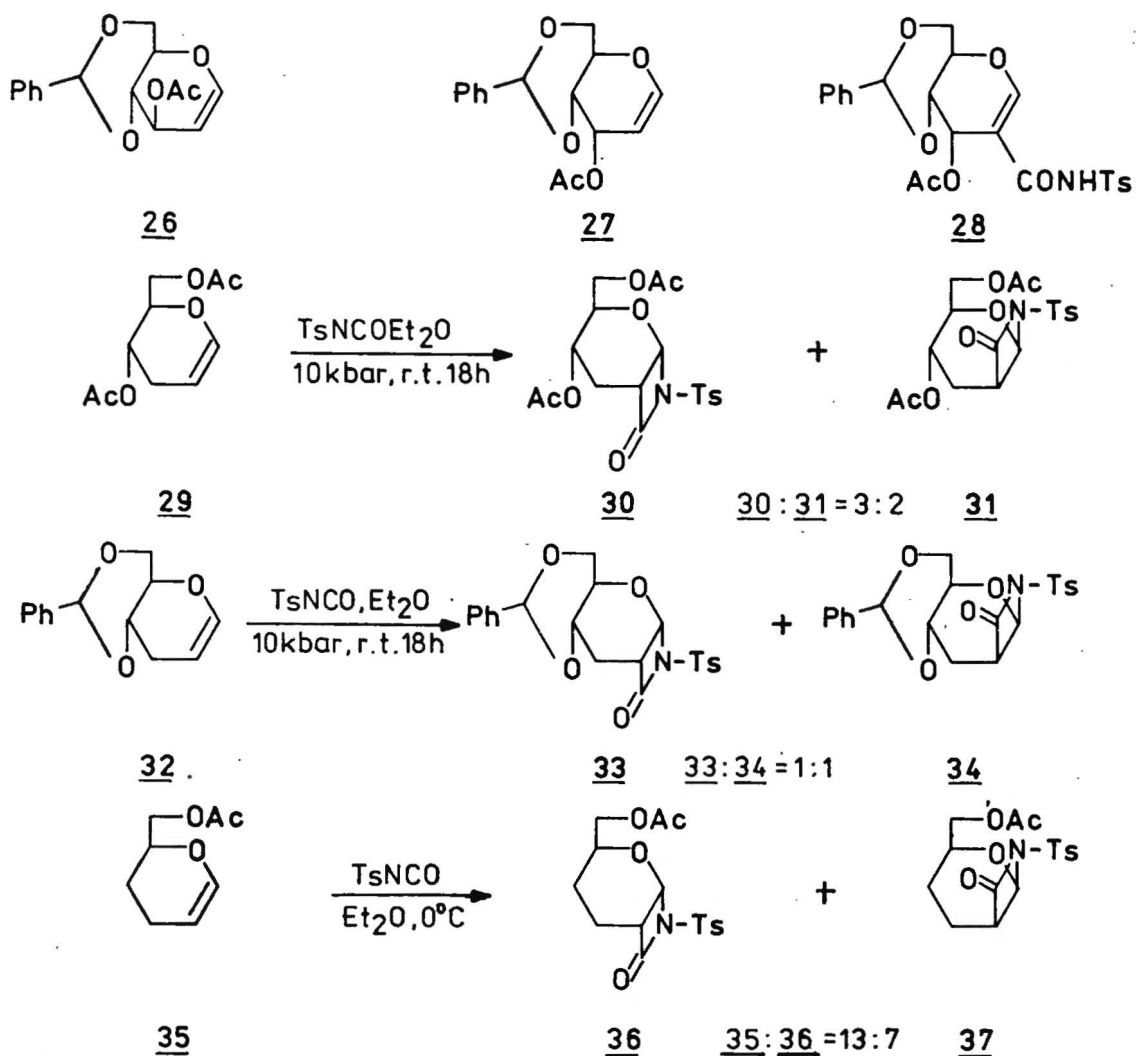


23

Z tego powodu łatwa krystalizacja cykloadduktów z mieszaniny poreakcyjnej w znacznym stopniu zadecydowały o powodzeniu wstępnych eksperymentów.

tosylowym w roztworze eterowym już pod ciśnieniem atmosferycznym z utworzeniem mieszaniny diastereomerycznej adduktów 36 i 37 w proporcji 13 : 7.

Schemat 48



Tak jak poprzednie cykloaddukty 30, 31, 33, 34, 36 i 37 zostały scharakteryzowane przy pomocy widm ^1H NMR. Niezależnego dowodu konfiguracji dostarczyły widma protonowe odpowiednich glikozydów metylowych 16 - 19, 22 i 23. (Schemat 47), otrzymywanych w wyniku traktowania cykloadduktów metanolem (patrz część doświadczalna).

Rezultaty cykloaddycji izocyjanianu tosyłowego do glikali jednoznacznie wskazują na kluczową rolę grupy 3-O-acetylowej w różnicowaniu diastereotopowych stron glikalu. Terminalna grupa acetoksymetylowa jedynie w niewielkim stopniu wpływa na stereoselektywność addycji. Trzeba w tym miejscu stwierdzić, że obserwowana stereoselektywność addycji do glikali 3 6 może być wynikiem nie tyle różnicy energii aktywacji obu procesów, ile odwracalność cykloaddycji i następczych reakcji przegrupowania. Czas jaki upływa od dekompresji do wykonania widma ^1H NMR produktu może być wystarczająco długi, aby nastąpiło przegrupowanie mniej trwałego adduktu bądź uległ on częściowo retroaddycji do wyjściowego glikalu.

Niewyjaśniona pozostaje zależność trwałości bicyklicznych β -laktamów od budowy, a przede wszystkim ich podatność na retroaddycję lub przegrupowanie do amidu. Różnica uwidacznia się przy porównaniu trwałości adduktu z terminalnymi podstawnikami (CH_3 , CH_2OAc , CH_2OBu) i adduktów nie posiadających ich, pochodne ksylalu i niepodstawionego dihydropirinu. Jest oczywistym, że wpływ terminalnego podstawnika na reaktywność odległego, czteroczłonowego pierścienia laktamowego może być jedynie poprzez oddziaływanie konformacyjne. Złożony charakter zjawiska, nietrwałość obiektów badań, a także brak odpowiedniej aparatury na miejscu, skłoniły mnie do odłożenia wyjaśnienia tego problemu na później. Robocza hipoteza zaproponowana w jednej z wcześniejszych prac ⁹³ nie jest w pełni zadawalająca i nie jest analizowana w niniejszej dysertacji.

3.2. Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu (6) i L-ksylalu(5).

Cykloaddycje izocyjanianu tosyłowego do acetylowych glikali ujawniły odwracalność procesu. Wykazały, że powodzenie reakcji zależy nie tylko od reaktywności substratów, ale również od przesunięcia równowagi w kierunku produktów.

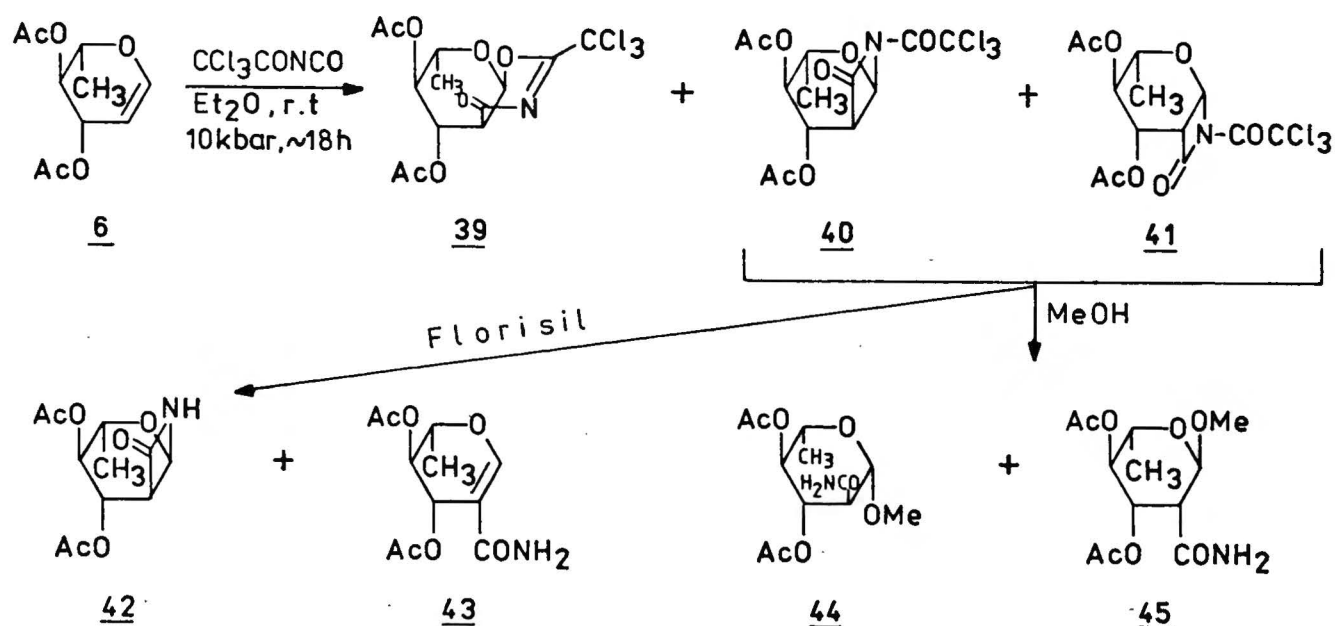
Addukty izocyjanianu tosyłowego ze względu na brak możliwości usunięcia reszty tosyłowej z β -laktamowego atomu azotu nie przedstawiają wartości jako materiał wyjściowy kolejnych etapów syntezy. Dlatego do dalszych badań wybrałem izocyjanian trichloroacetylowy (38) o podobnej do tosyłowego aktywności, a stwarzający większą szansę odbezpieczenia atomu azotu.

Jako komponenty cukrowe wybrałem L-ramnal 6 i L-ksylal 5. O wyborze zadecydował przewidywany kierunek addycji izocyjanianu trichloroacetylowego. Na podstawie wyniku cykloaddycji izocyjanianu tosyłowego sądziłem, że faworyzowane będą produkty o konfiguracji R anomerycznego atomu węgla, podejście anti do grupy acetoksyłowej przy C-3. Konfiguracja absolutna R atomu C-4 pierścienia azetidionu-2 (odpowiednik anomerycznego atomu w cykloadduktach) decyduje o aktywności biologicznej bicyklicznych antybiotyków β -laktamowych ¹.

Reakcja di-O-acetylo-L-ramnalu z izocyjanianem trichloroacetylowym pod ciśnieniem 10 kbarów, w temperaturze pokojowej, w roztworze eterowym prowadzi do mieszaniny jednego |4 + 2| 39 i dwóch |2 + 2| cykloadduktów 40 oraz 41. (Schemat 49). Stosunek ilościowy produktów oznaczony za pomocą spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego ¹³C

wynosi odpowiednio 4 : 1.4 : 1. Cykloaddukt |4 + 2| krystalizuje z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością 43%. |4 + 2| Cykloaddukt (39) po wyodrębnieniu z mieszaniny poreakcyjnej został w pełni scharakteryzowany spektralnie (^1H , ^{13}C -NMR, JR, MS), natomiast oba |2 + 2| cykloaddukty jedynie w mieszaninie.

Schemat 49



Metanoliza β -laktamów **40** i **41**, uzyskanych po oddzieleniu krystalicznego |4 + 2| cykloadduktu, dała zgodnie z przewidywaniem mieszaninę glikozydów metylowych, odpowiednio o konfiguracji β -L-gluco **44** i α -L-manno **45**. Równocześnie zostały usunięte reszty trichloroacetylowe z karbamoilowych atomów azotu.

W literaturze opisano tylko jeden przypadek usunięcia grupy trichloroacetylowej z β -laktamowego atomu azotu działaniem wodnego roztworu węgla sodowego ²¹. Metody tej nie mogłem zastosować do uzyskania N-niepodstawionych adduktów,

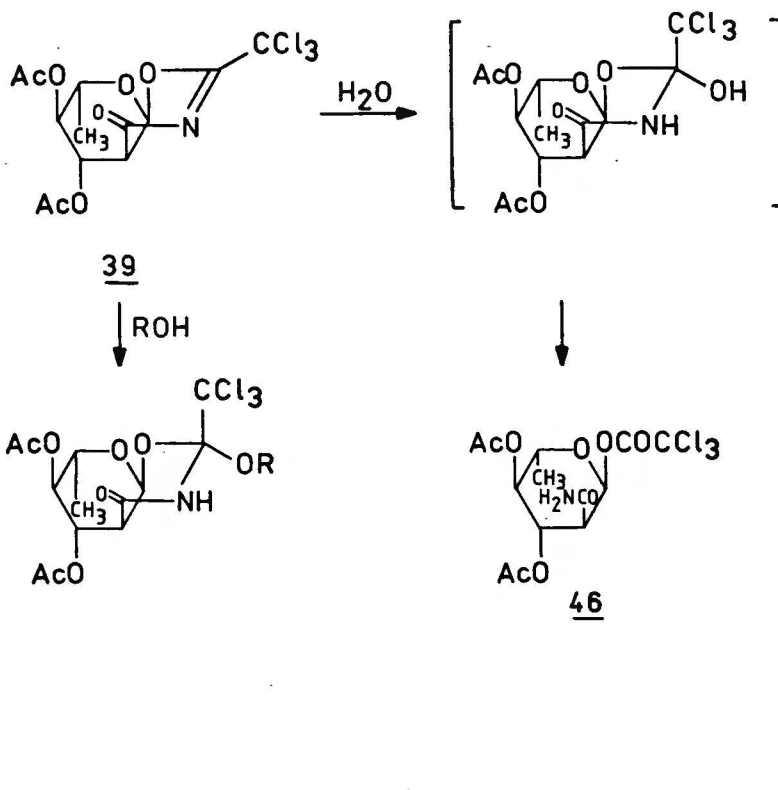
ze względu na nietrwałość materiału wyjściowego w środowisku wodnym. Barret^{55,56} i współpracownicy usunęli grupę trifluoroacetylową z β -laktamowego azotu działaniem benzyloaminy lub Florisilu. Ze względu na labilność grup acetylowych wobec benzyloaminy, postanowiłem usunąć grupę trichloroacetylową w warunkach chromatografii na Florisilu. Po oddzieleniu $[4 + 2]$ cykloadduktu przesącz poddałem chromatografii kolumnowej na Florisilu. W jej wyniku otrzymałem z wydajnością 12% tylko jeden β -laktam 42 oraz α, β -nienasycony amid 43. β -laktam 42, o konfiguracji α -L-gluko jest termicznie trwały i nie reaguje ani z wodą ani z alkoholami.

$[4 + 2]$ Cykloaddukt ma budowę cyklicznego iminoeteru, pochodnego trichloroacetonitrylu. Iminoetery otrzymane z alkoholi i trichloroacetonitrylu odgrywają ważną rolę w syntezie oligosacharydów⁹⁴. Z tego powodu postanowiłem przebadć bliżej właściwości związku 39. Alkohole i woda w środowisku obojętnym nie dają wymiany nukleofilowej na anomerycznym atomie węgla, ale przyłączają się do wiązania podwójnego C=N. Produkty przyłączenia alkoholi 47 i 48, są trwałe, natomiast produkt przyłączenia wody przegrupowuje się natychmiast od formy hemiaminalu do 2-karbamoilo-1-O-trifluoroacetylo- pochodnej 46 (Schemat 50).

Przyłączenie alkoholi do wiązania podwójnego C=N $[4 + 2]$ cykloadduktu izocyjanianu acylowego i eteru enoli była obserwowana już wcześniej²¹.

Wstępne eksperymenty wykazały również, że do adduktu 39 można przyłączać selektywnie zabezpieczone cukry z wolną pierwszorzędową grupą hydroksylową np. 1,2; 3,4-diacetono-

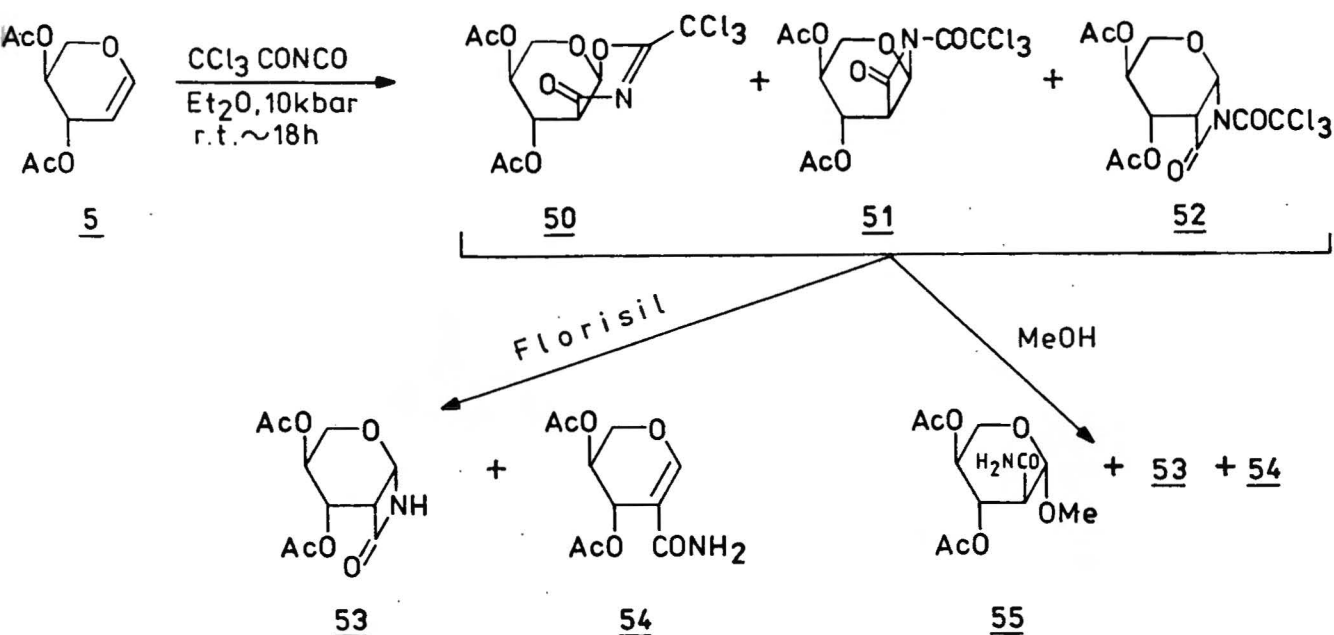
Schemat 50



galaktozę. Przyłączenie to następuje dopiero pod wysokim ciśnieniem (10 kbarów), w rezultacie powstaje pseudodisaccharyd 49 (Schemat 50). Cykloaddycja izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ksylalu pod ciśnieniem 10 kbarów, w temperaturze pokojowej, w roztworze eterowym prowadzi do, podobnie jak w przypadku ramnalu, mieszaniny adduktów 50, 51 i 52 (Schemat 51). Stosunek ilościowy 50 : 51 : 52 wyznaczony za pomocą ¹³C NMR wynosi odpowiednio 4 : 3 : 4. W porównaniu do reakcji di-O-acetylo-L-ramnalu odmienna jest chemio i stereoselektywność addycji. Wprawdzie powstaje też tylko jeden |4 + 2| cykloaddukt, ale więcej jest obu |2 + 2| cykloadduktów 51 i 52, przy czym produkt syn addycji 52 jest w przewadze. Ponieważ |4 + 2| cykloaddukt nie krystalizuje z roztworu

eterowego po zakończeniu reakcji, całą mieszaninę poreakcyjną potraktowałem osobno metanolem oraz przepuściłem przez kolumnę z Florisilem.

Schemat 51



Chromatografia mieszaniny poreakcyjnej na Florisilu prowadzi z wydajnością 16% do β -laktamu 53 i α, β -nienasyconego amidu 54. N-niepodstawiony β -laktam 53 ma konfigurację β -likso i podobnie jak 42 jest termicznie stabilny. Nie reaguje również ani z wodą ani z alkoholami.

Zaskakujący był rezultat metanolizy mieszaniny poreakcyjnej. W jej wyniku wydzieliłem tylko jeden glikozyd 55 o konfiguracji β -ksyło, niewielką ilość α, β -nienasyconego amidu 54, oraz β -laktam 53. Wydzielenie związku 53, świadczy o tym, że reakcja usuwania metanolem reszty trichloroacetylowej z β -laktamowego atomu azotu w cykloaddukcie 52 jest znacznie szybsza od otwarcia pierścienia azetidinonu-2.

Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu i L-ksylalu, a następnie usunięcie reszty trichloroacetylowej z uzyskanych cykloadduktów doprowadziło do nowych, trwałych, bicyklicznych β -laktamów cukrowych. Było to niezwykle istotne na tym etapie badań, ponieważ potwierdziło wstępną hipotezę o trwałości β -laktamów cukrowych z niepodstawionym atomem azotu. Elektroakceptorowy podstawnik z izocyjanianu, niezbędny dla prowadzenia cykloaddycji jest również odpowiedzialny za małą trwałość $|2 + 2|$ cykloadduktów. Podstawnik ten stabilizuje cząstkowy ładunek ujemny na atomie azotu, podczas gdy piranozowy atom tlenu stabilizuje cząstkowy ładunek dodatni na anomerycznym atomie węgla. Ułatwia to heterocykliczne rozzerwanie wiązania glikozylaminowego. Usunięcie podstawnika z atomu azotu prowadzi do utworzenia trwałych związków.

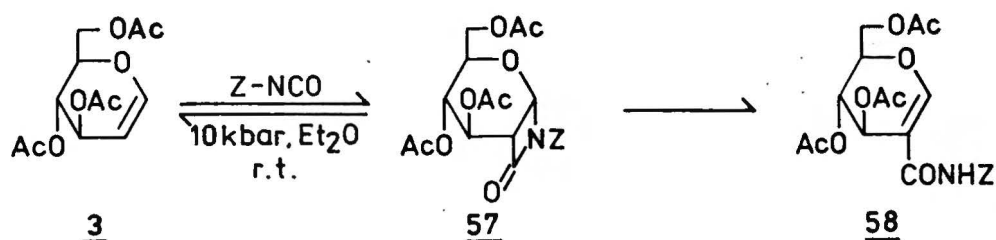
3.3. Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu 2,2,2-trichloroetoksylonylowego do tri-O-acetylo-D-glukalu.

W porównaniu z $|2 + 2|$ cykloaddycją izocyjanianu tosylowego, wysokociśnieniowa addycja izocyjanianu trichloroacetylowego do glikali 5 i 6 przebiegała ze znacznie niższą chemo i stereoselektywnością. Jeśli jednak na podstawie wyników prac J.C.Martina ⁶³ i współpracowników można było spodziewać się powstawania znacznych ilości $|4 + 2|$ cykloadduktów, to niska stereoselektywność tworzenia β -laktamu zwłaszcza w świetle wyników cykloaddycji izocyjanianu tosylowego była dla mnie zaskoczeniem. Wyniki cykladdycji izocyjanianu trichloroacetylowego do glikalu 5 i 6 skłoniły mnie do ponownego zbadania możliwości uzyskania trwałych, N-nie-

podstawionych β -laktamów cukrowych przy użyciu izocyjanianów sulfonylowych. Wobec znanych negatywnych wyników cykloaddycji CSI do glukalu 3^{50,51}, wybrałem do syntezy łatwy do otrzymania⁹⁵, a jednocześnie dający szansę szybkiego odbezpieczenia atomu azotu^{55,56} izocyjanian 2,2,2-trichloroetoksylsulfonylowy (56). Izocyjanian 56 jest znacznie aktywniejszy od tosyłowego i trichloroacetylowego. Można było oczekiwać, że addycja 56 do glikali pod wysokim ciśnieniem będzie zachodziła bardzo łatwo. Jednocześnie tak aktywny izocyjanian powinien dawać nietrwałe cykloaddukty, szybko przegrupowujące się do α , β -nienasyconych amidów (patrz rozdz. 2.2.2).

Reakcja glukalu 3 z izocyjanianem 56, pod ciśnieniem 10 kbarów w roztworze eterowym, w temperaturze pokojowej prowadzi do mieszaniny β -laktamu 57, amidu 58 oraz nieprze-reagowanego glukalu. (Schemat 52).

Schemat 52

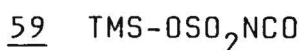


t	h	<u>57/58</u>
1	3	1
5	1,5	1
18	0,6	1

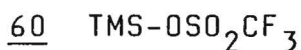
Zawartość glukalu w mieszaninie poreakcyjnej po 1 godzinie prowadzenia reakcji wynosi ok. 25%, natomiast po 5 i 18 godzinach spada do ok. 10-15%. W miarę przedłużania czasu reakcji, następuje wzrost ilości amidu 58 kosztem przegrupowującego się β -laktamu 57. Skład mieszaniny poreakcyjnej określiłem za pomocą protonowego rezonansu jądrowego ⁹², porównując względne intensywności charakterystycznych sygnałów protonów H-1 w amidzie 58 (s, 7,9 ppm); β -laktamie 57 (d, 6,05 ppm, $J_{12} = 5,4$ Hz) i glikalu 3 (d, 6,45 ppm, $J_{12} = 6$ Hz). Krystalizujący z mieszaniny poreakcyjnej cykloaddukt 57 jest wyjątkowo nietrwały. Pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej ulega on szybkiej retroaddycji, powstają przy tym niewielkie ilości amidu 58 (¹H NMR), oraz inne, nieanalizowane przeze mnie produkty rozkładu. Znane metody usuwania reszty 2,2,2-trichloroetoksylsulfonowej z β -laktamowego atomu azotu polegają na długotrwałej (od kilku dni do kilku tygodni) redukcji cynkiem lub innymi odczynnikami redukującymi ^{55,56}. Próby odbezpieczenia atomu azotu w tych warunkach zakończyły się niepowodzeniem. Redukcja cynkiem aktywowanym miedzią, w bezwodnym tetrahydrofuranie prowadzona w temperaturze pokojowej lub 0°C daje całkowity rozkład cykloadduktu z utworzeniem wyjściowego glukalu 3 oraz złożonej mieszaniny produktów (TLC), nie zawierających pierścienia β -laktamowego (IR, ¹H NMR). Mieszanina ta nie była dalej analizowana. Powyższe eksperymenty potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia, że zwiększenie aktywności izocyjanianu powoduje zmniejszenie trwałości cykloadduktów, a o powodzeniu całego procesu decyduje również łatwość odbezpieczenia atomu

azotu. Barret i współpracownicy ⁵⁶ próbowali bez powodzenia zastosować inne izocyjaniany sulfonylowe do syntezy azetidionów-2. Sądziłem, że izocyjanian trimetylosililoksosulfonylowy 59 stworzy szansę przeprowadzenia $|2 + 2|$ cykloaddycji i łatwego odbezpieczenia atomu azotu. Izocyjanian 59 powinien być mniej aktywny od 2,2,2-trichloroetoksosulfonylowego, ze względu na elektronodonorowy charakter grupy związanej z resztą sulfonylową, a jednocześnie podstawnik trimetylosililowy powinien być łatwiej usuwalny od trichloroetoksyłowego.

Rys. 5



TMS = trimetylsilil



Niestety izocyjanian 59, podobnie jak tryflan trimetylosililowy (60) okazał się silnym kwasem, powodującym szybki rozkład glukalu 3.

3.4. Badanie wpływu rozpuszczalnika i wielkości ciśnienia statycznego na chemo i stereoselektywność cykloaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu (6).

Pomimo wysokiej stereoselektywności cykloaddycji izocyjanianów sulfonylowych do glikali, zakończone niepowodzeniem próby usunięcia podstawnika aktywującego z β -laktamowego atomu azotu zadecydowały o powrocie do izocyjanianu trichloroacetylowego, jako jedyne reagenta dającego szansę zrealizowania planowanej syntezy. Wysokociśnieniowa cykload-

dycja izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu (6) i L-ksylalu (5) mimo niskiej chemo i stereoselektywności, po raz pierwszy doprowadziła do uzyskania trwałych, N-niepodstawionych β -laktamów. Podejmując na nowo badania cykloaddycji z udziałem izocyjanianu trichloroacetylowego sądziłem, że zmiana rozpuszczalnika bądź ciśnienia poprawi selektywność reakcji. Wybrałem bardziej od innych aktywny di-O-acetylo-L-ramnal i poddałem go reakcji z izocyjanianem trichloroacetylowym pod ciśnieniem 6, 10 i 15 kbarów w roztworze eterowym, oraz pod ciśnieniem 6 kbarów w roztworze chloroformu i acetonitrylu. We wszystkich reakcjach stosowałem dwukrotny molowy nadmiar izocyjanianu. Zawartość procentową substratu 6 i produktów 39, 40, 41, 61 (Schemat 52) w mieszaninie poreakcyjnej określiłem przy pomocy widm ^1H NMR integrując sygnały protonów H-1. Ze względu na lepszą separację sygnałów, widma ^1H NMR wykonywane były w deuterioacetonitrylu po uprzednim usunięciu rozpuszczalnika. Wstępne eksperymenty wykazały, że szybkie odparowanie rozpuszczalnika w niskiej temperaturze, pod wysoką próżnią, a następnie zmiana rozpuszczalnika na deuterioacetonitryl nie powoduje zauważalnych zmian w składzie mieszaniny poreakcyjnej.

Zebrane w Tabeli 2 wyniki reakcji prowadzonej w eterze wskazują na nieznaczną zależność chemo i stereoselektywności od ciśnienia. W znacznie większym stopniu selektywność reakcji zależy od rozpuszczalnika. Niestety wybór rozpuszczalnika był mocno ograniczony. Polarne rozpuszczalniki, zwiększając szybkość $[2 + 2]$ cykloaddycji, krzepną łatwo pod wysokim ciśnieniem 91 , bądź reagują z izocyjanianem. Dlatego wybrałem chloroform i acetonitryl oraz ograniczyłem się do ciśnie-

nia 6 kbarów, przy którym w temperaturze pokojowej oba czyste rozpuszczalniki krzepną⁹¹.

Schemat 52'

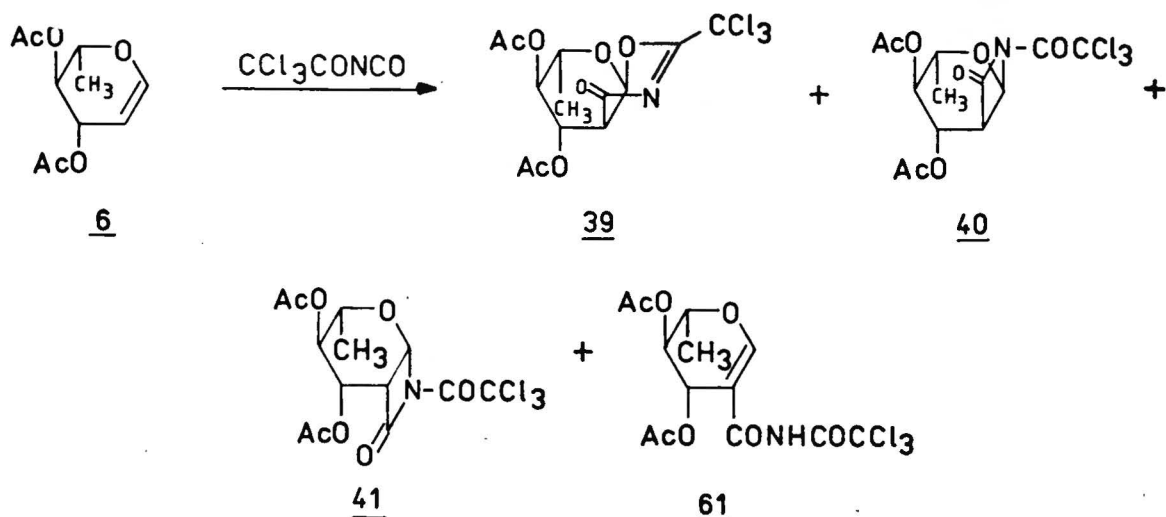


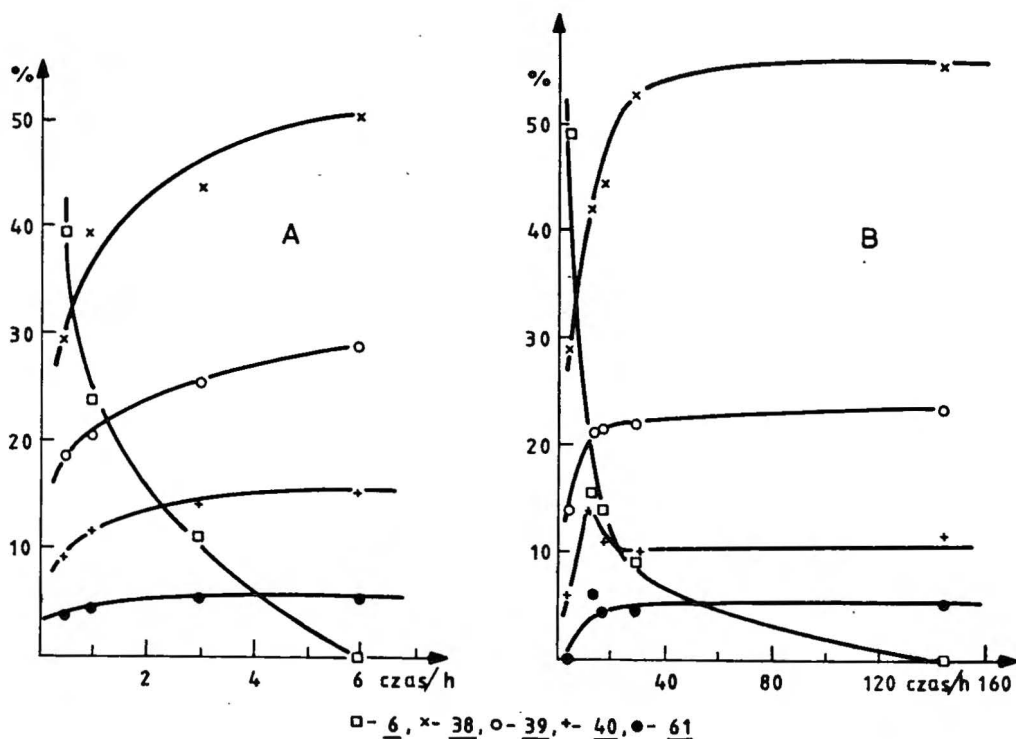
Tabela 2.

P kbar	<u>6</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>41</u>	<u>61</u>
6	19,6	39,8	23,9	13,8	2,9
10	-	56,4	24,1	15,8	3,7
15	-	54,6	25,0	13,9	6,5

Zależność składu mieszaniny reakcyjnej od rozpuszczalnika i czasu przedstawia Rys. 6.

Szybkość addycji izocyjanianu trichloroacetylowego do di-
-0-acetylo-L-ramnalu jest około 10 razy większa w acetonitrylu niż w chloroformie. Stereoselektywność |2 + 2| cykloaddycji w obu rozpuszczalnikach jest taka sama, natomiast różna jest chemoselektywność. W chloroformie cykloaddukty |4 + 2| i oba |2 + 2| pozostają w proporcji ~ 1,6:1, natomiast w acetonitrylu proporcja wynosi ~ 1,1:1.

Rys. 6



A CH₃CN ; r.t. , 6 kbar

B CHCl₃ ; CCl₃CONCO:6 = 2:1

Szybkość reakcji w chloroformie, oraz jej chemo i stereo-selektywność są zbliżone do odpowiednich danych dla reakcji prowadzonej w eterze etylowym. Trzeba tu jednak podkreślić, że jedynie reakcje prowadzone w eterze etylowym umożliwiają oddzielenie krystalicznego adduktu |4 + 2| 39.

3.5. Addycja aktywnych izocyjanianów do glikali pod ciśnieniem atmosferycznym. Wpływ rozpuszczalnika i grup zabezpieczających w glikalach na szybkość reakcji oraz jej chemo- i stereoselektywność.

Rezultaty wysokociśnieniowej cykloaddycji izocyjanianów do acetylowych pochodnych glikali dostarczyły przekonujących dowodów, dlaczego nie udało się uzyskać cykloadduktów w

reakcji prowadzonej pod ciśnieniem atmosferycznym. Zadecydowały mała szybkość cykloaddycji, oraz niekorzystne stan równowagi, faworyzującej substraty. Próby rozwiązania problemu cykloaddycji poprzez zwiększenie aktywności izocyjanianu były błędne, bo w konsekwencji prowadziły do uzyskania nietrwałych cykloadduktów (patrz rozdział "Trwałość pierścienia β -laktamowego"). Należało zastosować takie środki, które podobnie jak wysokie ciśnienie, zwiększają równocześnie stałą równowagi i szybkość reakcji. Zależność prowadzenia reakcji cykloaddycji od stałej równowagi uświadomiła mi, że istnieje szansa przeprowadzenie $|2 + 2|$ cykloaddycji izocyjanianu do glikali pod ciśnieniem atmosferycznym.

Wiadomym jest, że szybkość $|2 + 2|$ cykloaddycji, w tym również addycji izocyjanianu do olefin, rośnie gwałtownie wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Rozpuszczalnik wpływa również na wielkość stałej równowagi. Użycie nadmiaru jednego z reagentów, co prawda nie wpływa na wielkość stałej równowagi reakcji, ale zwiększa jej szybkość i stężenie równowagowe produktów.

Do badań wpływu rozpuszczalnika na przebieg reakcji pomiędzy glikalem i izocyjanianem wybrałem testowany uprzednio ramnal 6 i izocyjanian trichloroacetylowy (38). Przebieg zachodzących procesów śledziłem za pomocą $^1\text{H NMR}$ ⁹². Reakcje prowadzone były w probówce magnetycznego rezonansu jądrowego w deuteriochloroformie i deuterioacetonitrylu. $|2 + 2|$ i $|4 + 2|$ cykloaddukty, tak jak poprzednio charakteryzowałem przesunięciem chemicznym protonu H-1 i stałą sprzężenia J_{12} natomiast α, β -nienasycone amidy charakte-

rystycznym przesunięciem chemicznym protonu H-1

W roztworze deuteriochloroformu ramnal 6 nie reaguje z izocyjanianem trichloroacetylowym, nawet wobec 3,5 molowego nadmiaru izocyjanianu. Kontrolując okresowo przebieg reakcji w ciągu dwóch tygodni, obserwowałem jedynie powolny rozkład substratu. Natomiast w roztworze deuterioacetonitrylu 6 reaguje z izocyjanianem trichloroacetylowym tworząc tak jak pod wysokim ciśnieniem: jeden $|4 + 2|$ cykloaddukt, dwa $|2 + 2|$ cykloaddukty i α, β -nienasycony amid ^{a)}(Schemat 52). Kondensacje 6 z dwukrotnym nadmiarem molowym izocyjanianu trichloroacetylowego prowadzone były w temperaturze 20, 40 i 60°C. Wzajemny stosunek poszczególnych produktów w funkcji czasu przedstawia Rys. 7 A,B,C.

Analiza wykresu i porównanie ich z wynikami uzyskanymi pod wysokim ciśnieniem dostarcza szeregu interesujących wniosków:

1. Szybkość reakcji izocyjanianu 38 z 6 w roztworze deuterioacetonitrylu, w temp. 20°C, pod ciśnieniem atmosferycznym jest około 70 razy mniejsza niż pod ciśnieniem 6 kbarów.
2. Stereoselektywność $|2 + 2|$ cykloaddycji pod ciśnieniem atmosferycznym jest wyższa niż pod ciśnieniem 6 kbarów.

W 20°C, po 24 godzinach, stosunek β -gluko 40 do β -manno 41 jest jak 2 : 1, natomiast po 4 dniach jest jak 4 : 1. Proporcja β -laktamów 40 i 41 w reakcjach wysoko-ciśnieniowych nie przekracza nigdy 2 : 1.

^{a)} Wstępne eksperymenty wykazały, że w roztworze deuterioacetonitrylu również inne acetylowane glikale reagują z izocyjanianem trichloroacetylowym, tworząc cykloaddukty podobne do tych, które uzyskiwałem z ramnalu 6. Reakcje te nie stanowią przedmiotu niniejszej pracy.

3. Zarówno wysokie jak i atmosferyczne ciśnienie preferuje |4 + 2| cykloaddycję, choć więcej cykloadduktu |4 + 2| powstaje pod wysokim ciśnieniem.
4. Zawartość α , β -nienasyconego amidu 61 wzrasta gwałtownie wraz ze wzrostem temperatury i przedłużania czasu reakcji w 60°C po 48 godzinach 61 jest jedynym produktem reakcji
5. Po 24 godzinach, stopień przereagowania ramnalu 6 w 40°C i 60°C jest zbliżony, choć proporcje produktów różnią się znacznie. Świadczy to o znacznym wzroście szybkości reakcji retro.

Zbadałem również wpływ proporcji substratów na przebieg reakcji izocyjanianu trichloroacetylowego z ramnałem 6. Tabela 3 podaje składy mieszaniny poreakcyjnej ramnalu 6 z izocyjanianem 38 po 24 i 72 godzinach. Reakcje były prowadzone w temperaturze 20°C, w roztworze deuterioacetonitrylu, wobec 2,4,6 i 10-krotnego molowego nadmiaru izocyjanianu. Szybkość reakcji wzrasta powoli wraz ze wzrostem nadmiaru izocyjanianu, natomiast chemo i stereoselektywność nie zależą w sposób istotny od proporcji substratów.⁹²

Istotny wpływ na przebieg reakcji odwracalnych ma budowa samych substratów. Ponieważ wybór izocyjanianu jest ograniczony, modyfikacje strukturalne ograniczyłem do cząsteczki glikalu, zmieniając zabezpieczenia grup hydroksylowych. Zaobserwowałem zasadniczą zmianę reaktywności glikali wraz ze zmianą zabezpieczeń acetylowych.

Glikale 62 ... 65, posiadające niepolarnie grupy zabezpieczające takie jak: trimetylosililowa, t-butylo-dimetylo-sililowa, benzyłowa, metylowa, reagują z izocyjanianami

7, 38 i 56 w roztworze deuteriochloroformu w temperaturze pokojowej tworząc odpowiednie cykloaddukty i α, β -nienasycone amidy (Schemat 53).

Rys 7

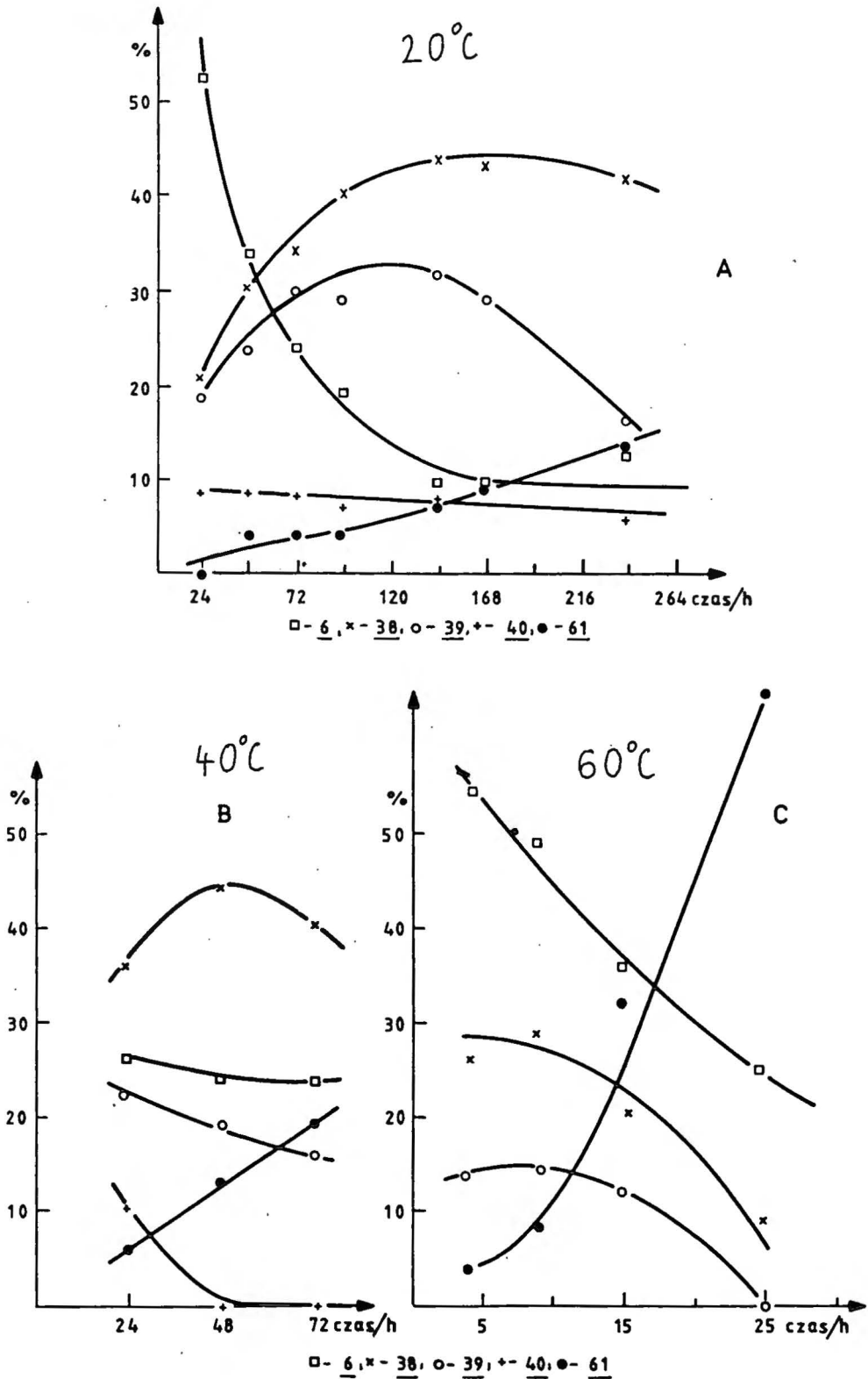
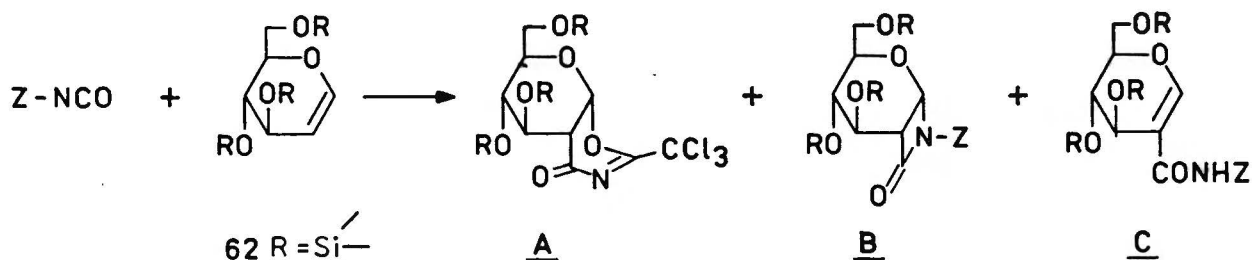


Tabela 3

Substraty <u>6</u> : <u>38</u>	Czas/godz.	Produkty %				
		<u>6</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>41</u>	<u>61</u>
1 : 2	24	52.4	20.7	18.3	8.5	-
	72	24.0	34.7	30.0	8.0	3.3
1 : 4	24	48.4	25.8	23.6	2.2	-
	72	19.4	42.7	28.2	6.5	3.2
1 : 6	24	45.7	27.1	24.3	2.9	-
	72	14.8	45.2	31.3	5.2	3.9
	24	40.0	29.2	27.0	3.4	-
	72	14.3	41.8	31.8	7.7	4.4

Cykloaddycja izocyjanianu 56 do glikali 62 ... 65 jest zakończona po 5-10 minutach, natomiast dla mniej reaktywnych izocyjanianów 7 i 38 po 6-50 godzinach ⁹².

Schemat 53



- 7 Z=Ts
56 Z=SO₂OCH₂CCl₃
38 Z=COCCl₃

- 62 R=Si
63 R=Si
64 R=Me
65 R=Bn

Obserwowałem tworzenie się tylko jednego |2 + 2| cykloadduktu. ⁹²
 Tabela 4 zawiera przykładowo wybrane składy mieszanin reakcyjnych izocyjanianów 7, 38 i 56 (3 mole) z glikalami 62 ... 65 (1 mol) w roztworze deuteriochloroformu po 2, 6, 22 i 50 godzi-

nach. bardzo aktywny izocyjanian 56 reaguje najszybciej, jednakże uzyskane w ten sposób nietrwałe |2 + 2| cykloaddukty szybko przegrupowują się do α , β -nienasyconego amidu. Powstają przy tym inne, nie analizowane przeze mnie produkty rozpadu (zesmolenia), dominujące w miarę wydłużania czasu reakcji. Cykloaddycja izocyjanianów 7, 38, 56 do glikali 62 65 nie prowadzi do całkowitej konwersji substratu, pomimo trzykrotnego nadmiaru izocyjanianu. W reakcjach z udziałem izocyjanianu tosyłowego, równowagowa zawartość glikalu w mieszaninie reakcyjnej wynosi 15-25%, natomiast dla izocyjanianów 38 i 56 ilości te były mniejsze i leżały na granicy czułości aparatu ^1H NMR. Reakcja glikalu 66 z izocyjanianami 7, 38, 56 w roztworze deuteróchloroformu, w temperaturze pokojowej, przy proporcji substratów 1 : 1 prowadzi jedynie do 25-55% konwersji glikalu.

Podobnie jak w warunkach syntezy wysokociśnieniowej, (patrz rozdział 3.4), reakcje glikali 62 68 z izocyjanianami 7, 38, 56 przebiegają kilkakrotnie szybciej w roztworze deuteroacetonitrylu niż w roztworze deuteróchloroformu. Czas przereagowania glikalu z izocyjanianem 38 w roztworze deuteroacetonitrylu, w temperaturze pokojowej waha się od 25 minut do 24 godzin. Do praktycznie całkowitej konwersji glikalu wystarczy dwukrotny nadmiar izocyjanianu ⁹². W Tabeli 5 przedstawione są czasy zaniku glikali, oraz skład mieszaniny poreakcyjnej w deuteroacetonitrylu i deuteróchloroformie. Deuteroacetonitryl bardziej niż deuteróchloroform sprzyja tworzeniu się |2 + 2| cykloadduktu. Natomiast w obu rozpuszczalnikach izocyjanian przy-

łączą się wyłącznie anti do podstawnika przy atomie węgla C-3 tworząc jeden |4 + 2| i jeden |2 + 2| cykloaddukt ⁹².

Tabela 4

Skład mieszaniny reakcyjnej (%)

glikal	izocyjanian	2h			6h			22h			50h		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
<u>62</u>	1	55			77			76			75		
	2	100			90			rozkład					
	3	10		15	25		40	35		65	35		65
<u>63</u>	1	14			37			50			90		
	2	100			100			rozkład					
	3	2		3	12		18	28	15	26	50	32	18
<u>64</u>	1	17			41			75			71		
	2	100						rozkład					
	3	a + c = 10			a + c = 25			19		47	19	7	74
<u>65</u>	3	a + c = 10			a + c = 25			a + c = 60					
<u>66</u>	1	59			73			75			72		
	2	100						rozkład					
	3	8		18	23		51	23	7	70	10	5	85

Rys. 8

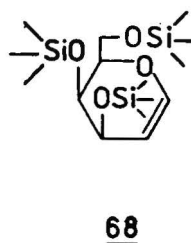
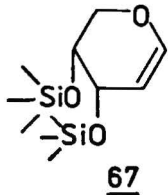
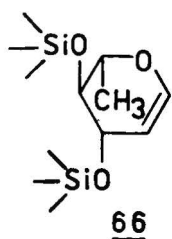


Tabela 5

glikal	roz- puszcza- lnik	Przybli- żony czas zaniku glikalu h	Przybli- żony czas izo- meryza- cji 2+2 - 4+2	Skład mieszaniny reakcyjnej %			
				4+2	2+2	amid	
<u>62</u>	CD ₃ CN	4	nie izome- ryzuje	56	46	ślady	
	CDCl ₃	22		65	35	ślady	
<u>63</u>	CD ₃ CN	24	nie izome- ryzuje	-	40	60	
	CDCl ₃	72		15	50	35	
<u>66</u>	CD ₃ CN	2,5		56	36	8	
	CDCl ₃	22		70	23	7	
	CD ₃ CN			24	66	25	9
	CDCl ₃			48	72	20	8
<u>67</u>	CD ₃ CN	25 min		45	50	5	
	CDCl ₃	5		57	43	ślady	
	CD ₃ CN			24	90	5	5
	CDCl ₃			48	88	6	4
<u>68</u>	CD ₃ CN	1		42	51	7	
	CD ₃ CN			48	80	ślady	20

Niektóre |2 + 2| cykloaddukty izomeryzują stopniowo do |4 + 2|. Proces ten, w roztworze deuterioacetonitrylu jest około dwukrotnie szybszy w porównaniu do reakcji w roztworze deuteriochloroformu. Tak więc wzrost polarności rozpuszczalnika bardziej zwiększa szybkość addycji izocyjanianu do glikali (5-10 razy) niż szybkość izomeryzacji cykloadduktów |2 + 2| w |4 + 2| (około 2 razy). Obserwacje te w pewnym stopniu tłumaczą dlaczego w roztworze deuterioacetonitrylu powstaje

więcej $|2 + 2|$ cykloadduktu.

Cykloaddycja izocyjanianu 38 do glikalu 63 ma odmienny przebieg. W roztworze deuteriochloroformu powstają początkowo $|2 + 2|$ i $|4 + 2|$ cykloaddukty w proporcji 2 : 3. Następnie w trakcie reakcji $|4 + 2|$ cykloaddukt bardzo szybko przegrupowuje się do α , β -nienasyconego amidu. W momencie całkowitej konwersji glikalu, $|4 + 2|$ cykloaddukt stanowił jedynie około 15% mieszaniny reakcyjnej, natomiast amid około 35% (Tabela 5). Zmiana rozpuszczalnika na bardziej polarny deuterioacetonitryl znacznie zwiększa szybkość przegrupowania $|4 + 2|$ cykloadduktu tak, że jest ona większa od szybkości addycji. Jedynymi produktami tej reakcji są $|2 + 2|$ cykloaddukt i α , β -nienasycony amid.

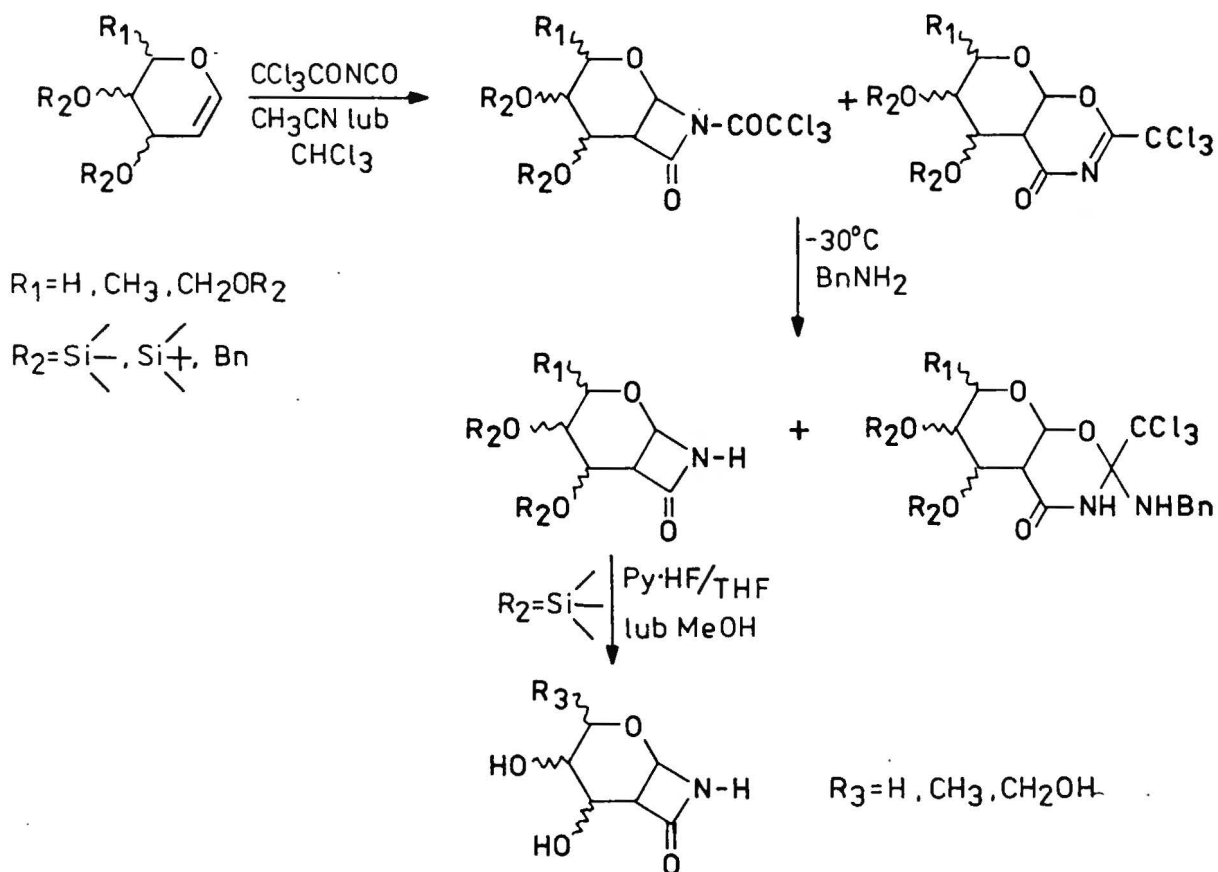
Badania nad cykloaddycją izocyjanianów do glikali pod ciśnieniem atmosferycznym wykazały, że reaktywność glikali 62 ... 68 jest podobna do reaktywności prostych pochodnych dihydropiranu. Stwierdziłem, że decydujący wpływ na szybkość cykloaddycji oraz na chemii- i stereoselektywność reakcji ma rodzaj grup zabezpieczających i konfiguracja glikalu, mniejszą polarność rozpuszczalnika. Badania cykloaddycji przeprowadzone przeze mnie nie miały na celu dokonanie pomiarów kinetycznych służących do wyznaczania parametrów termodynamicznych reakcji, takich jak siła równowagi czy entalpia aktywacji, a jedynie znalezienie optymalnych warunków prowadzenia reakcji. Dokładniejsze badania byłyby trudne ze względu na znaczny błąd metody oznaczania składu mieszaniny reakcyjnej, spowodowany niską jakością spektrometru ^1H NMR.

3.6. Otrzymywanie trwałych N-niepodstawionych β -laktamów cukrowych z izocyjanianu trichloroacetylowego i glikali zawierających niepolarne grupy zabezpieczające reszty hydroksylowe.

Wyodrębnienie w reakcjach addycji izocyjanianu trichloroacetylowego do di-O-acetylo-L-ramnalu (6) i L-ksylalu (5) trwałych, N-niepodstawionych β -laktamów narzuca sposób postępowania umożliwiający uzyskanie trwałych β -laktamów cukrowych. Mianowicie, po znalezieniu przy pomocy pilotującego eksperymentu w probówce magnetycznego rezonansu jądrowego optymalnego czasu tworzenia $|2 + 2|$ cykloadduktu należy obserwować dalszy postęp reakcji, usuwając aktywujący podstawnik z β -laktamowego atomu azotu. Korzystając z doniesienia Barretta⁵⁶ o łatwym usunięciu reszty trifluoroacetylowej z β -laktamowego atomu azotu w warunkach chromatografii na Florisilu lub działaniem benzyloaminy, postanowiłem w podobny sposób usunąć grupę trichloroacetylową.

Chromatografia na Florisilu mieszaniny cykloadduktów wobec znacznego nadmiaru izocyjanianu prowadzi do szybkiego rozkładu produktów bez utworzenia N-niepodstawionego pierścienia β -laktamowego (IR). Natomiast druga metoda usuwania grupy trichloroacetylowej, polegająca na działaniu benzyloaminą dała bardzo dobre rezultaty. Wkroplenie benzyloaminy do wstępnie ochłodzonej ($\sim -30^\circ\text{C}$) mieszaniny reakcyjnej glikalu i izocyjanianu powoduje szybkie odbezpieczenie atomu azotu w $|2 + 2|$ cykloaddukcie oraz neutralizację nadmiaru izocyjanianu (Schemat 54).

Schemat* 54

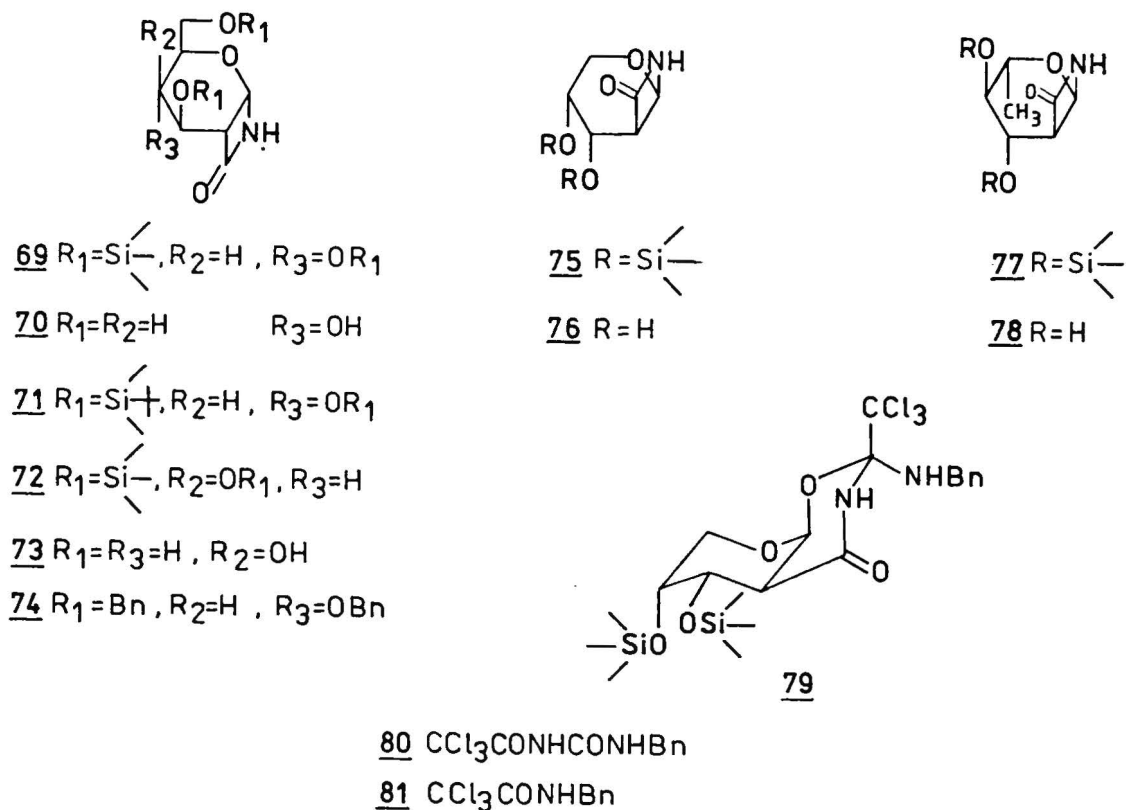


* Schemat nie uwzględnia powstawania niewielkich ilości α β -nienasyconych amidów.

Otrzymane w ten sposób trwale, N-niepodstawione β -laktamy (Rys. 9) wydzieliłem z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej⁹⁶. Na przykład związki 69, 71 i 75 otrzymałem z wydajnością odpowiednio 30, 50 i 40% (Rys 9). Nieduża wydajność całkowita β -laktamu wynika z zawartości |2 + 2| cykloadduktu w mieszaninie poreakcyjnej, wydajność β -laktamu liczona w stosunku do ilości |2 + 2| cykloadduktu jest wysoka i przekracza 90%.

|4 + 2| Cykloaddukt przyłącza benzyloaminę do wiązania podwójnego C=N, tworząc nietrwałe bicykliczne związki. (Schemat 54).

Rys 9



Ulegają one rozkładowi podczas chromatografii kolumnowej. Jeden z nich, produkt 79 wydzieliłem chromatograficznie z niską wydajnością (15%). Analizy spektralne związku 79 (IR, ^1H NMR, ^{13}C -NMR, M.S.) potwierdziły zaproponowaną strukturę (Rys 9). Konfiguracja czwartorzędowego atomu węgla, podobnie jak w produktach przyłączenia alkoholi do |4 + 2| cykloadduktu 39 (patrz rozdział 3.2) została przyjęta przy założeniu aksjalnego podejścia nukleofila⁹⁷.

Odbezpieczenie grup hydroksylowych w trimetylosililowanych β -laktamach cukrowych jest proste i wydajne. Dodanie fluorowodoru pirydyny do roztworu β -laktamu powoduje natychmiastową krystalizację niepodstawionego związku. Druga metoda polega na ogrzaniu do wrzenia w ciągu kilku minut metanolowego roztworu pochodnej trimetylosililowej.

Po ochłodzeniu krystalizuje wolny cukrowy β -laktam. Dodanie do metanolowego roztworu kwaśnego katalizatora (chlorowódór, jonit) powoduje szybką krystalizację produktu już w temperaturze pokojowej.

Biorąc pod uwagę małą zawartość β -laktamu w mieszaninie poreakcyjnej, oczyszczenie bicyklicznych β -laktamów za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym było kłopotliwe. Produkty uboczne reakcji, a mianowicie mocznik 80, amid 81, oraz produkt przyłączenia benzyloaminy do $|4 + 2|$ cykloadduktu stanowią około 85% mieszaniny. Dodatkowym problemem jest częściowe odbezpieczenie adduktów zawierających reszty trimetylosililowe. Wykorzystując dobrą rozpuszczalność O-sililowanych związków w rozpuszczalnikach niepolarnych i łatwą krystalizację z metanolu wolnych β -laktamów cukrowych, opracowałem prostą i wydajną metodę wydzielania tych związków z mieszaniny poreakcyjnej. W przypadku addycji do trimetylosililowanych glikali, zatężoną mieszaninę po dodaniu benzyloaminy rozpuszcza się w gorącym heksanie, z którego po ochłodzeniu krystalizuje mocznik 80 i amid 81. Po odsączeniu kryształów i usunięciu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczam w metanolu. Zakwaszenie roztworu metanolowego niewielką ilością chlorowodoru w metanolu powoduje usunięcie zabezpieczających grup trimetylosililowych i krystalizację wolnego β -laktamu. Metodą tą otrzymałem związki 70, 73 i 76 z wydajnością odpowiednio 31, 36 i 36%.

Nie powiodły się próby wydzielania tym sposobem krystalicznego β -laktamu 78, który trzeba oczyszczać chromatogra-

ficznie. W przypadku O-benzylowanych adduktów, ekstrakcja mieszaniną benzen-heksan umożliwia wstępne oczyszczenie produktu od bardziej polarnych związków ubocznych.

3.7. Fizykochemiczne właściwości bicyklicznych β -laktamów cukrowych oraz analiza badań rentgenograficznych związków 70 i 76.

2-Deoksy-2-karboksy-glikozyloaminolaktamy reprezentują nową klasę bicyklicznych β -laktamów, w których pierścień czteroczłonowy jest skondensowany z sześcioczłonowym pierścieniem piranozowym. Są to związki krystaliczne, o dość wysokich temperaturach topnienia, trwałe w temperaturze pokojowej. Są dobrze rozpuszczalne w wodzie, słabo w metanolu lub etanolu, a nierozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych. Pozostawione w roztworze przez czas dłuższy nie ulegają widocznemu rozkładowi. Przyczyny stosunkowo dużej trwałości tych połączeń nie zostały wyjaśnione. Będą one w przyszłości przedmiotem odrębnych badań.

Wprowadzenie do cząsteczki pierścienia czteroczłonowego i związane z tym zmiany kątów walencyjnych przy C-1 i C-2, oraz wypłaszczenie fragmentu O, C-1, C-2 i C-3, wynikające z cis złącza obu pierścieni, znacznie zmienia geometrię pierścienia tetrahydropiranowego. Analiza modeli Dreidinga przewiduje dla takiego układu dwie 5H_4 i 4H_5 konformacje półkrzesłowe lub równowagę konformacyjną pomiędzy nimi.

Wykonano badania rentgenograficzne β -laktamu cukrowego o konfiguracji α -D-gluko 70 i β -D-arabino 76.

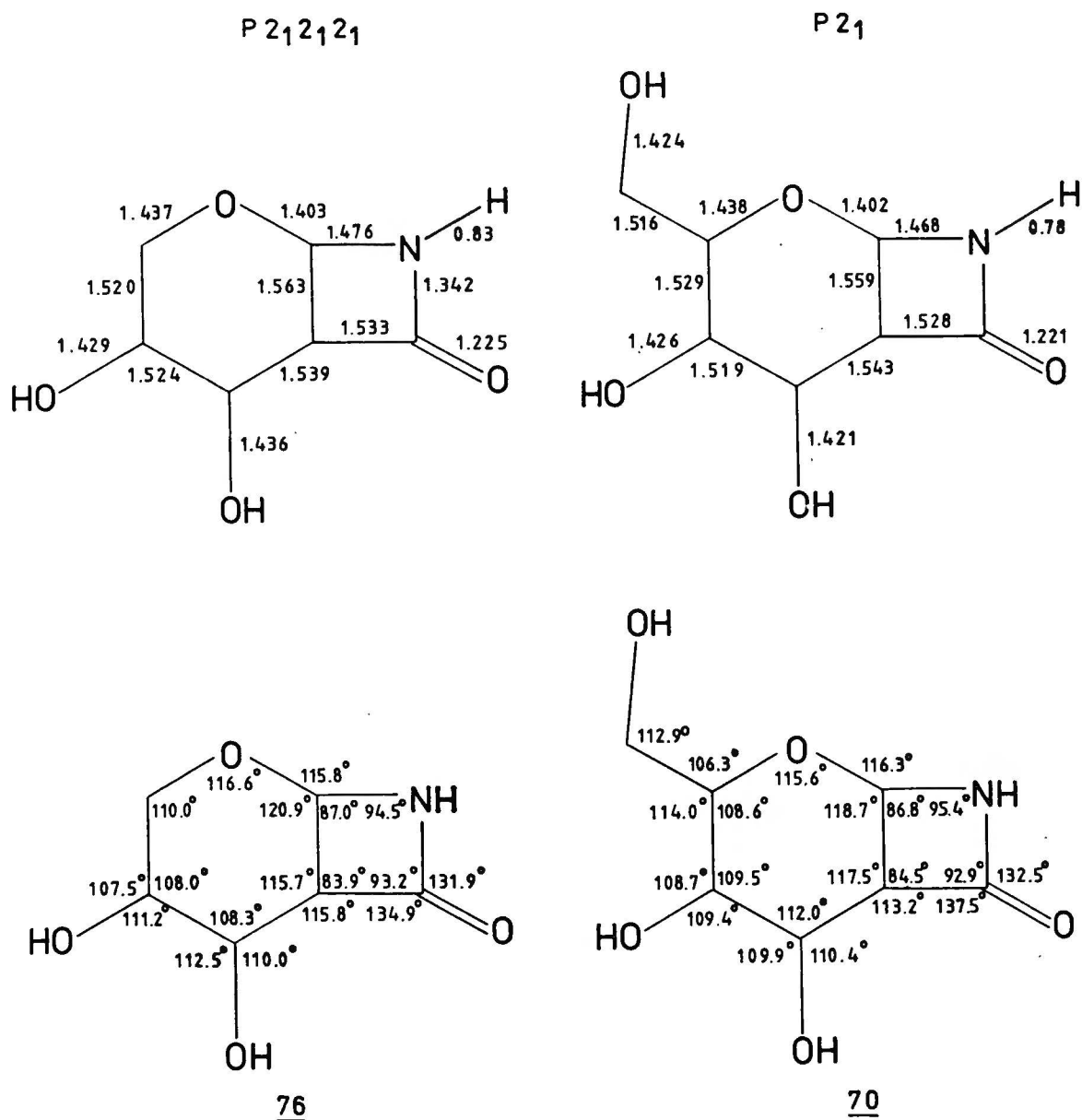
Związek 70 krystalizuje w grupie przestrzennej $P2_1$ z parametrami komórki elementarnej $a = 6.578(1)$, $b = 7.928(2)$, $c = 7.994(1)$ Å, $\beta = 103.37(1)^\circ$, w komórce znajdują się dwie cząsteczki. Związek 76 krystalizuje w grupie przestrzennej $P2_12_12_1$ z parametrami $a = 13.480(2)$, $b = 8.835(1)$, $c = 5.562$; w elementarnej komórce znajdują się cztery cząsteczki. Długości wiązań i wartości kątów walencyjnych przedstawia rysunek 10.

Zgodnie z oczekiwaniem oba związki preferują w stanie krystalicznym konformację półkrzesłową. Dla związku o konfiguracji α -D-gluko jest ona bardziej regularna; atom C-4 znajduje się $0.312(3)$ Å powyżej płaszczyzny utworzonej przez atomy O, C-1, C-2, C-3, natomiast C-5 znajduje się $0.483(3)$ Å poniżej tej płaszczyzny. Dla związku o konfiguracji β -D-arabino konfiguracja jest pośrednia pomiędzy półkrzesłową i sofową. Atom C-4 znajduje się poniżej płaszczyzny O, C-1, C-2, C-3 o $0.600(2)$ Å a atom C-5 o $0.206(2)$ Å powyżej tej płaszczyzny. Widać, że podstawienie przy C-3, C-4, C-5 ma dość istotny wpływ na konformację pierścienia sześciocząłowego.

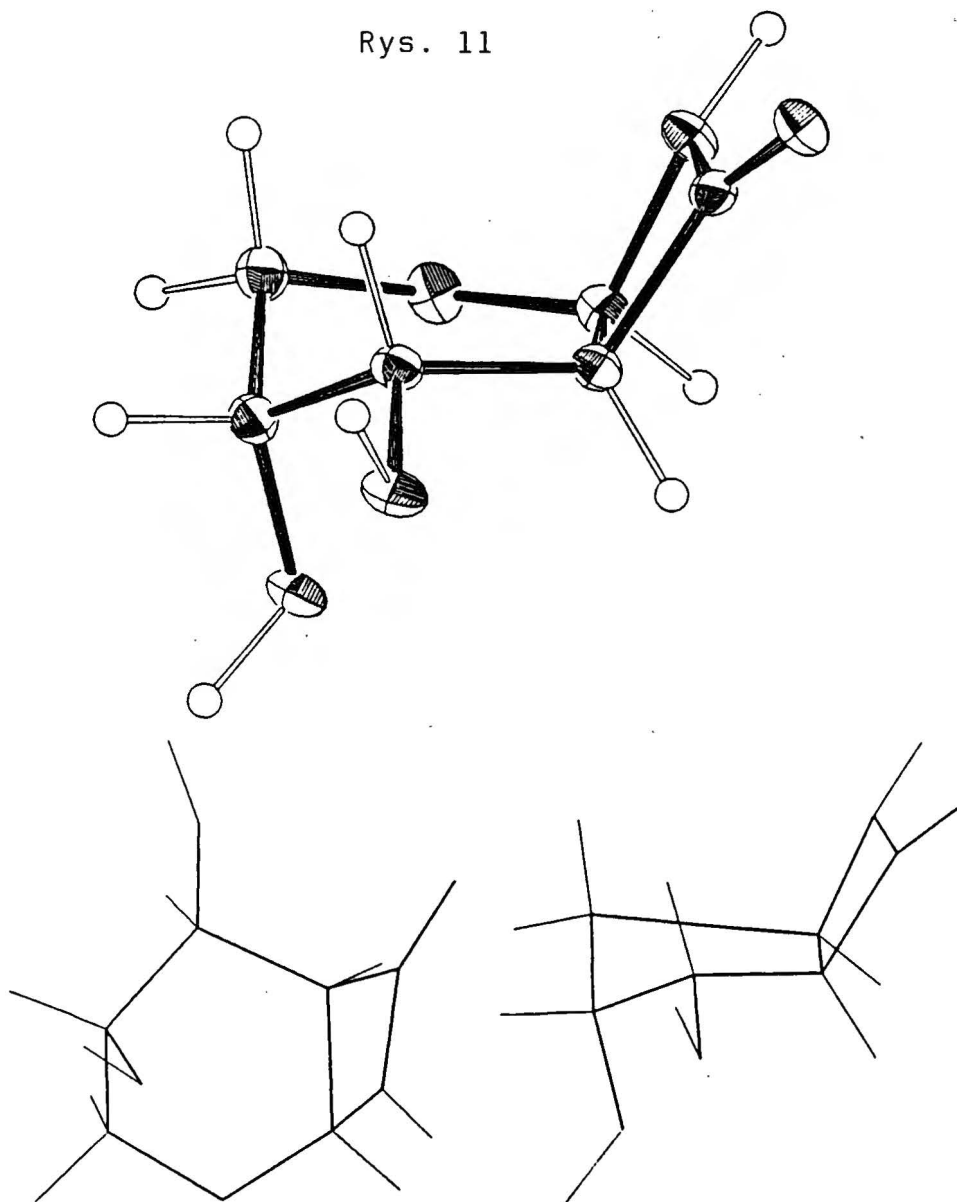
W roztworze wodnym geometria pierścienia sześciocząłowego związku 70 we fragmencie pofałdowanym - atomy C-4 i C-5 - jest zbliżona do półkrzesłowej, o czym świadczy $J_{4,5} = 8.5\text{Hz}$ i $J_{45} = 9.2\text{Hz}$ dla 73 sugerująca prawie aksjonalne położenie obu protonów lub znaczący udział w równowadze takiej konformacji półkrzesłowej. Podobne wnioski można wyciągnąć dla innych bicyklicznych β -laktamów o konfiguracji α -gluko $J_{4,5} = 7.7\text{Hz}$ dla 69 i 7.5 dla 77

w roztworach deuteriochloroformu. Dla związku 76 o konfiguracji β -D-arabino wartości diagnostyczne stałych sprzężenia $J_{3,4} = 2.9$, $J_{4,5} = 5.9$ i $J_{4,5'} = 3.7$ Hz są mniejsze i wskazują na ekwatorialne położenie protonu H-4.

Rys 10



Rys. 11



Cukrowe β -laktamy 70, 73, 76 i 78 lub ich proste pochodne ze względu na obecność w cząsteczce układu β -laktamowego oraz strukturalne powinowactwo do aminokwasów mogą posiadać aktywność biologiczną. Aktywność antybakteryjna i aktywność przeciw β -laktamazowa tych związków jest obecnie przedmiotem testów biologicznych w Tarchomińskich Zakładach Farmaceutycznych. Wstępne rezultaty nie wykazały aktywności biologicznej związków niepodstawionych na atomie azotu. Braku aktywności można było się spodziewać ponieważ wszystkie

aktywne antybiotyki β -laktamowe posiadają zazwyczaj funkcję kwasową w sąsiedztwie β -laktamowego atomu azotu ¹.

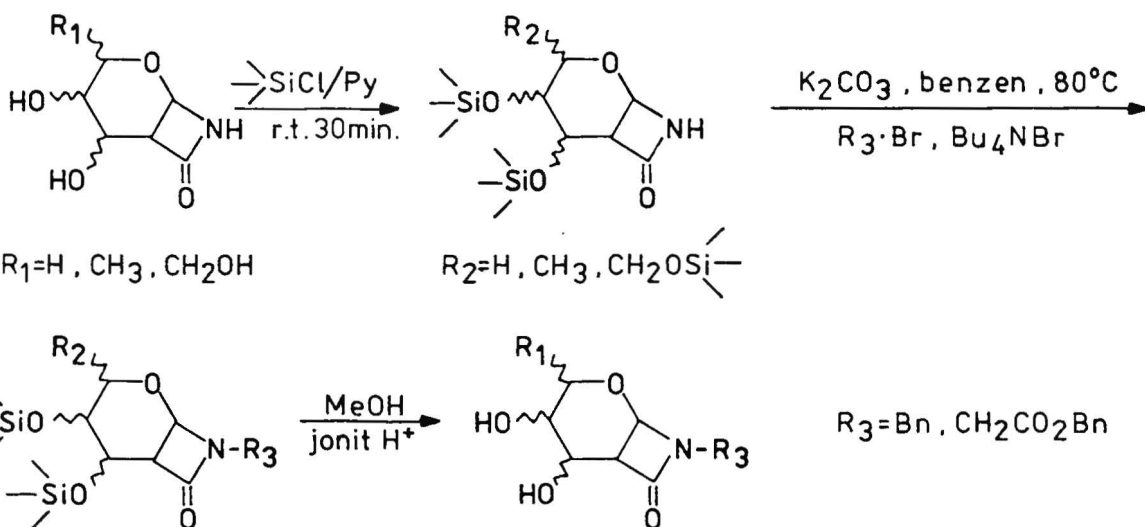
Uzyskanie aktywnych biologicznie połączeń wymagać będzie prawdopodobnie wprowadzenia aktywujących podstawników do atomu azotu.

3.8. N-Alkilowanie bicyklicznych β -laktamów cukrowych.

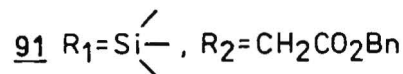
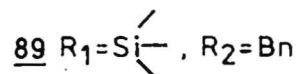
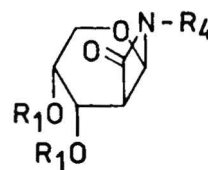
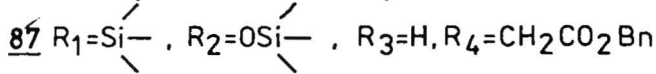
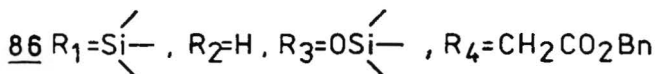
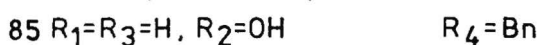
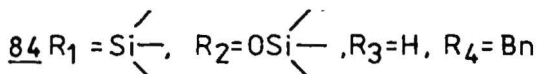
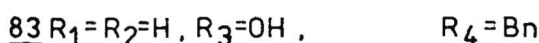
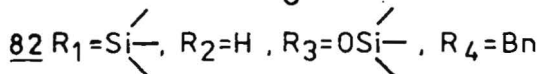
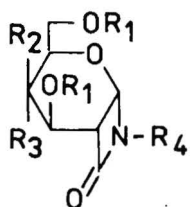
Kolejnym etapem syntezy było alkiłowanie β -laktamowego atomu azotu. Miało ono na celu albo zabezpieczenie ugrupowania β -laktamowego, albo uzyskanie pochodnej o cechach strukturalnych przypominających aktywne antybiotyki ¹. Do zabezpieczenia atomu azotu w β -laktamach 69, 72 i 75 wybrałem stosunkowo trwałą, a zarazem łatwo usuwalną grupę benzyłową, oraz resztę benzyloksykarbonylometyłową wprowadzającą do cząsteczki β -laktamu ugrupowanie aminokwasu, obecne zwykle w aktywnych antybiotykach. Alkiłowaniu poddałem O-sililowane związki 69 i 75. Mogą być one wyodrębnione bezpośrednio z mieszaniny po cykloaddycji i odbezpieczeniu atomu azotu, bądź otrzymane przez powtórne sililowanie wolnych β -laktamów cukrowych. Metoda druga, choć dłuższa okazała się lepszą biorąc pod uwagę opisany wcześniej sposób wyodrębniania czystych β -laktamów cukrowych. N-Alkiłowanie bromkiem benzyłu lub bromooctanem benzyłu związków 69 i 75 prowadzi do odpowiednich pochodnych 82, 86, 89 i 91 (Schemat 55).

Benzyłowanie w roztworze tetrahydrofuranu lub dimetyloformamidu wobec t-butanonanu potasu lub wodoru sodowego dało jedynie $\sim 10\%$ wydajności produktu.

Schemat 55



Rys. 12



Prawdopodobnie w tych warunkach następowało usunięcie labi-
litych grup trimetylisililowych. Dobre rezultaty osiągnąłem
prowadząc reakcję w katalitycznym układzie dwufazowym; bez-
wodny węglan potasowy, bromek czterobutyloamoniowy wrzący
benzen. Na przykład związki 82, 86, 89, 91 otrzymałem z
wydajnością 62-76% (Rys. 12). Reakcja alkilowania przebie-

gała szybko ($\sim 2h$) i bardzo "czysto" (TLC). Częściowe odbezpieczenie grup hydroksylowych podczas chromatograficznego oczyszczania zmniejszało wydajność reakcji. Lepsze wydajności (75-86%) N-alkilowanych związków uzyskałem usuwając zabezpieczenia silylowe z surowego produktu alkiłowania działaniem metanolu wobec kwaśnego katalizatora (jonit H^+). Opracowana przeze mnie metoda syntezy N-alkilowanych β -laktamów (Schemat 55) jest prosta i wydajna, nie zawiera etapów oczyszczania na żelu krzemionkowym i prowadzi do czystych, krystalicznych produktów.

3.9. Rozcięcia glikolowe bicyklicznych β -laktamów cukrowych

Próby utleniania nadjodanem sodowym układu diolu w N-niepodstawionych β -laktamie 76 wykazały, że proces rozszczepienia glikolowego zachodzi stosunkowo łatwo, natomiast tworzący się przejściowy nietrwały dialdehyd ulega natychmiast reakcjom następczym dając w konsekwencji liczne, bardzo polarne produkty, których nie analizowałem. Do dalszych reakcji utleniania wybrałem N-benzylowany

β -laktam 90. Zabezpieczenie atomu azotu zwiększa trwałość pierścienia β -laktamowego i ułatwia wydzielenie z fazy wodnej produktów rozcięcia glikolowego.

Reakcja β -laktamu 90 z 5% molowym nadmiarem nadjodanu sodowego w roztworze wodno-matanolowym prowadzi do utworzenia nietrwałego dialdehydu 92 (Schemat 56). Kontrolując temperaturę, pH roztworu i czas reakcji można otrzymać różne produkty. I tak, jeżeli rozcięcie glikolowe

zachodzi w niskiej temperaturze ($\sim -5^{\circ}\text{C}$) wobec siarczanu amonowego ($\text{pH} \sim 5$), a powstały dialdehyd bez wydzielenia zostaje szybko zredukowany borowodorkiem sodowym, to z wydajnością 82% można otrzymać diol 93, o konfiguracji cis obu podstawników (Schemat 56). W roztworze wodorowęglanu sodowego ($\text{pH} \sim 8$) następuje szybkie utworzenie karboanionu na atomie C-3 dialdehydu 92. Powstanie karboanionu, stabilizowanego przez sasiadujące grupy karbonylowe powoduje izomeryzację dialdehydu 92 do izomeru trans 96. Równocześnie dialdehyd ulega wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej, dając bicykliczny hydroksyaldehyd 99, w którym pierścień furanozowy skondensowany jest z pierścieniem β -laktamowym. Proces izomeryzacji jest znacznie szybszy od kondensacji aldolowej. Pozwala to na zredukowanie trans dialdehydu 96 i uzyskanie trwałego trans diolu 97. Pozostawienie mieszaniny reakcyjnej przez czas dłuższy w środowisku zasadowym, prowadzi do bicyklicznych układów 99. Na przykład dodanie borowodorku sodowego do mieszaniny reakcyjnej po 30 minutach od dodania nadjodanu sodowego, w temperaturze 16°C ($\text{pH} \sim 8$), daje związki 97, 100 i 102 w przybliżonej proporcji 5:3:1. Natomiast redukcja po 20 godzinach (temperatura pokojowa) prowadzi z wydajnością 85% do bicyklicznych β -laktamów 100 i 102 w proporcji 1:1. Epimery 100 i 102 można rozdzielić na drodze krystalizacji. Struktura dioli 93, 97, 100 i 102 została ustalona na podstawie danych spektralnych odpowiednich acetylowych pochodnych 94, 98, 101 i 103. O konfiguracji cis związku 94 świadczy stała sprzężenia $J_{34} = 3.8\text{Hz}$, a o konfiguracji trans związku 98 stała

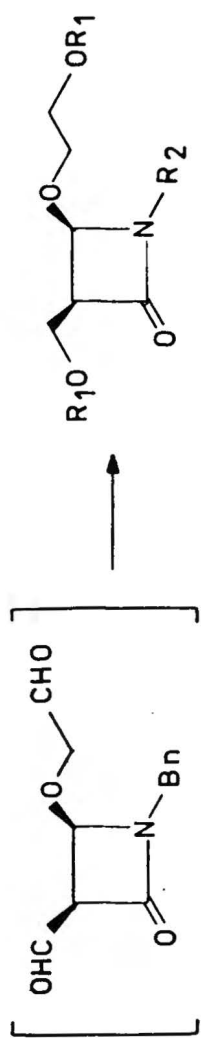
$J_{34} = 1.0$ Hz. Konfigurację związków bicyklicznych 101 i 103 przyjąłem zakładając, że grupa acetoksylova przy C-3 pierścienia furanozowego przesuwaa sygnał cis usytuowanego protonu H-1 do mniejszych wartości pola.

W wyniku wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej uzyskałem nowe, trwałe β -laktamy cukrowe, w których pierścień czteroczłonowy jest skondensowany z pierścieniem furanozowym. tworzące się w reakcji utleniania ugrupowanie α -dikarbonylowe umożliwia oryginalny sposób zmniejszenia pierścienia sześcioczłonowego i uzyskanie cukrów rozgałęzionych o szkielecie furanozy.

Podobne rezultaty uzyskałem poddając rozcięciu glikolowemu β -laktam o konfiguracji α -galakto 73. W wyniku reakcji z nadjodanem sodowym w roztworze wodno-metanolowym (-5°C , pH 5) i następnie szybkiej redukcji borowodorkiem sodowym wydzieliłem z wydajnością 76% triol 104, którego konfigurację cis przypisałem na podstawie wartości stałej sprzężenia w acetylowej pochodnej 105 $J_{34} = 4\text{Hz}$ (Schemat 56). Usunięcia grupy benzylovej z atomu azotu w diolu 93 można dokonać działaniem sodu w ciekłym amoniaku, uzyskując z wydajnością 88% związek 95.

Rozcięcie glikolowe w układzie cukrowego β -laktamu i redukcja nietrwałego dialdehydu do diolu przeprowadza pierścień cukrowy glikalu w 3,4-dipodstawiony pierścień β -laktamowy. Stereospecyficzność $|2 + 2|$ cykloaddycji powoduje, że n konfiguracji kluczowego β -laktamowego atomu węgla C-4 decyduje konfiguracja glikalu i tak np. z D-glikalu, D-galaktalu i L-arabinalu otrzymuje się konfigurację R, a z L-ramnalu i D-arabinalu konfigurację S.

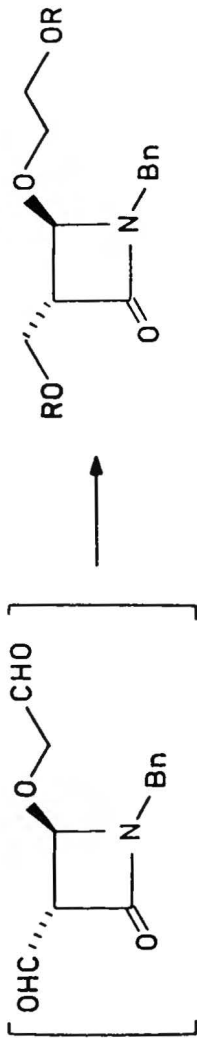
Schemat 56



93 R₁=H, R₂=Bn

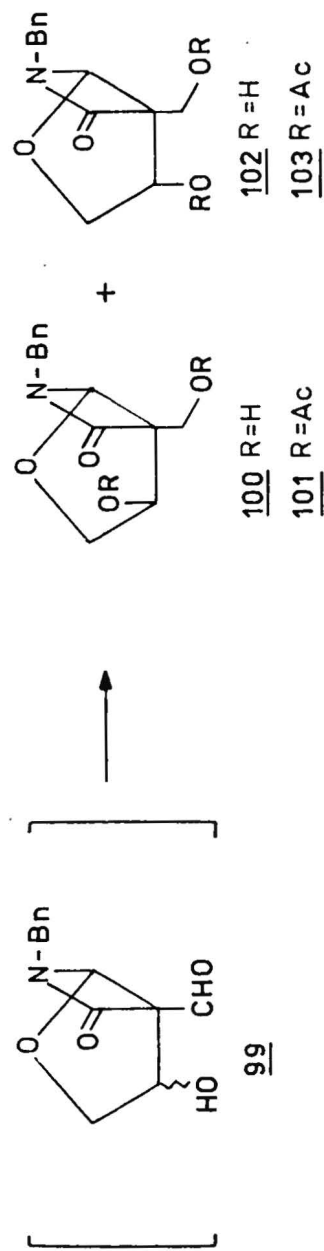
94 R₁=Ac, R₂=Bn

95 R₁=R₂=H



97 R=H

98 R=Ac

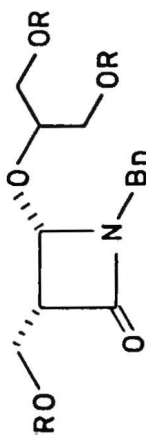
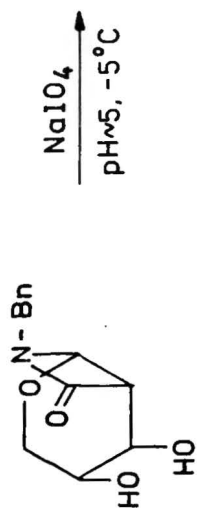


100 R=H

101 R=Ac

102 R=H

103 R=Ac



104 R=H

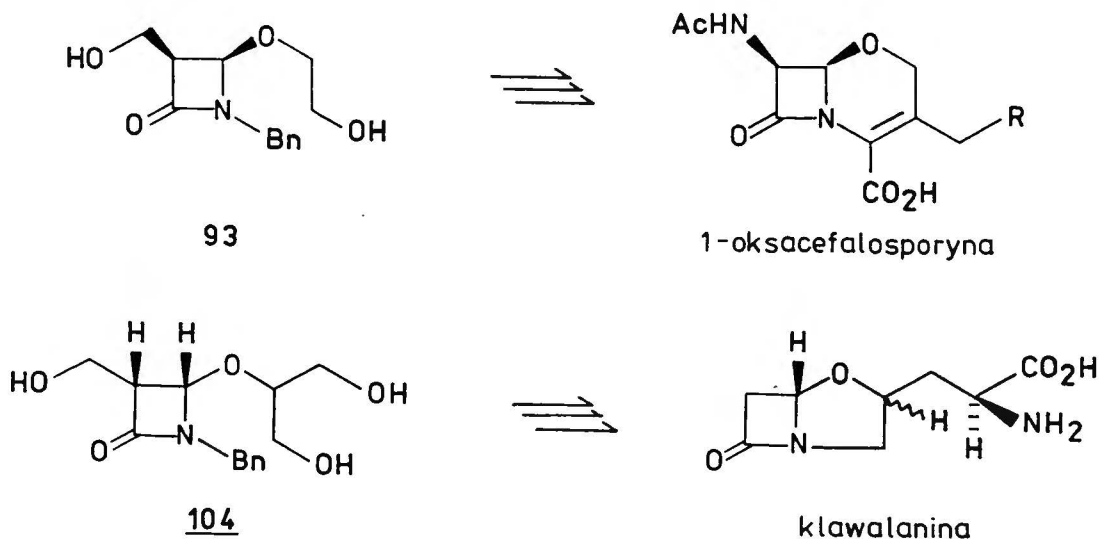
105 R=Ac

Istotnym dla kontroli stereochemicznej całego procesu jest dostępność niektórych cukrów prostych takich jak ksyloza i arabinoza w obu formach enancjomerycznych. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że rozcięcie glikolowe usuwa chiralny, indukujący fragment cząsteczki glikalu, pozostawiając jedynie nowopowstałe w reakcji cykloaddycji centra chiralności przy C-3 i C-4 (w cukrze odpowiednio C-2 i C-1).

Konfiguracja atomu C-3 w układzie otrzymywanych przeze mnie azetidionów-2 zależy od warunków rozcięcia glikolowego. Łatwość izomeryzacji fragmentu α -dikarbonylowego cząsteczki umożliwia stereokontrolę konfiguracji również i tego atomu węgla.

Nie było moim celem uzyskanie zdefiniowanego znanego szkieletu antybiotyku β -laktamowego a jedynie opracowanie stereokontrolowanej ogólnej metody syntezy enancjomerycznie czystych 3,4-dipodstawionych azetidionów-2 z cukrów i izocyjanianów. Uzyskane przeze mnie produkty rozcięcia glikolowego 93, 97 i 104 mogą być w prosty sposób przeprowadzane w znane lub nowe bicykliczne antybiotyki z grupy 1-oksa (Schemat 57). O wyborze materiału cukrowego decydować będą struktury i konfiguracje syntetyzowanego związku β -laktamowego.

Schemat 57



3.10. Podsumowanie

W niniejszej pracy opisałem stereokontrolowaną metodę syntezy 3,4-dipodstawionych azetidionów-2 z glikali i izocyjanianów.

W pierwszym etapie uzyskałem pod działaniem wysokiego ciśnienia statycznego $|2 + 2|$ cykloaddukty izocyjanianu tosyłowego do acetylowanych glikali. Zaobserwowałem nieznanym dotychczas fakt odwracalności addycji izocyjanianu do układu eteru winylowego. Zaobserwowana odwracalność cykloaddycji i niekorzystny stan równowagi pod ciśnieniem atmosferycznym tłumaczą wcześniejsze niepowodzenia innych zespołów podejmujących podobną tematykę. O wysokiej stereoselektywności reakcji addycji decyduje grupa acetoksyłowa przy atomie C-3.

Następnie w warunkach syntezy wysokociśnieniowej przeprowadziłem cykloaddycję izocyjanianu trichloroacetylowego

do di-O-acetylo-L-ramnalu i L-ksylalu. W ich wyniku otrzymałem mieszaninę nietrwałych cykloadduktów. Usunięcie destabilizującej grupy trichloroacetylowej z $|2 + 2|$ cykloadduktu pozwoliło na wydzielenie po raz pierwszy trwałych termicznie i chemicznie β -laktamów cukrowych. Analiza wyników eksperymentów ciśnieniowych doprowadziła do proponowania warunków, w jakich reakcję cykloaddycji izocyjanianów do glikali można przeprowadzić pod ciśnieniem atmosferycznym. Stwierdziłem, że glikale posiadające niepolarną grupę zabezpieczającą tworzą z wysoką stereoselektywnością cykloaddukty z aktywnymi izocyjanianami pod ciśnieniem atmosferycznym zarówno w roztworze chloroformowym jak i acetonitrylowym. Usunięcie grupy trichloroacetylowej z $|2 + 2|$ cykloadduktów dało trwałe, N-niepodstawione β -laktamy cukrowe o oryginalnej dotychczas nieznaną bicykliczną strukturze. Związki te zostały w pełni scharakteryzowane i przekazane do testów aktywności biologicznej.

Opracowałem metodę N-alkilowania bicyklicznych β -laktamów w katalitycznym układzie dwufazowym. Otrzymane w tych warunkach N-podstawione związki poddałem rozcięciu glikolowemu, a następnie redukcji do trwałych dihydroksylowych pochodnych. Kontrolując temperaturę, czas i pH środowiska opracowałem warunki otrzymywania 3,4-dipodstawionych azetidionów-2 o konfiguracji podstawników cis lub trans, albo bicyklicznych związków, w których pierścień czteroczłonowy skondensowany jest z pierścieniem furanowym.

Przedstawiona w niniejszej dysertacji stereokontrolowana syntezy 3,4-dipodstawionych azetidionów-2 prowadzi do enacjomerycznie czystych związków. Stereospecyficzność |2 + 2| cykloaddycji powoduje, że o konfiguracji atomów C-3 i C-4 pierścienia β -laktamowego (C-1 i C-2 w glikalu) decyduje konfiguracja atomu C-3 glikalu. Natomiast warunki w jakich prowadzone jest rozcięcie glikolowe decydują o konfiguracji atomu C-3. Dostępność cukrów prostych w różnych formach strukturalnych, a wielu z nich w obu formach enacjomerycznych, oraz możliwość kontroli stereochemicznej wszystkich etapów opracowanej przeze mnie ogólnej metody syntezy 3,4-dipodstawionych azetidionów-2 stanowią o atrakcyjności tej oryginalnej drogi otrzymywania β -laktamów.

4. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Uwagi ogólne

Temperatury topnienia nie były korygowane. Pomiary widmowe wykonano za pomocą następujących aparatów:

IR - Beckman 4240

^1H NMR - JEOL-H-100(100MHz), Varian EM 360(60MHz),
Bruker WH-270(270MHz), Bruker WM-500(500MHz)

^{13}C -NMR - Varian CFT-20

Skręcalność optyczna - Perkin - Elmer 141

M.S - Finigan Mat 8200

Przesunięcia chemiczne w widmach ^1H NMR podano w skali σ (TMS = 0 ppm), a w opisach zastosowano następujące oznaczenia:

s - singlet, d - dublet, d d - podwójny dublet, t - tryplet,
d t - podwójny tryplet, q - kwartet, d q - podwójny kwartet
m - multiplet, b - szeroki, n - wąski

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy ICHO PAN.

Do chromatografii cienkowarstwowej stosowano płytki z folii aluminiowej pokryte żelem krzemionkowym firmy Merck, DC Alufolien Kieselgel 60F-254, a do chromatografii kolumnowej żel krzemionkowy firmy Merck, Kieselgel 60(230-400 mesh).

Roztwory organiczne suszono bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowywano pod próżnią na wyparce obrotowej.

Rozpuszczalniki organiczne oczyszczano i suszono według przepisów podanych w podręcznikach ^{98,99,100}.

Reakcje pod wysokim ciśnieniem statycznym prowadzone były przy współudziale zespołu doc.J.Jurczaka. Budowę komory wysokociśnieniowej, opisano wcześniej ¹⁰¹. Ciecz transmisji ciśnienie stanowiła ligroina lub n-heksan.

4.1. Synteza substratów.

Izocyjanian tosyłowy (7) - hadłowy produkt firmy Fluka Wymienione poniżej związki zostały otrzymane zgodnie z przepisami literaturowymi:

Glikale: 3 6⁸²; 26, 27⁸⁴; 29, 32, ⁸³; 65¹⁰²

Izocyjaniany: trichloroacetylowy (38)⁵⁸; 2,2,2-trichloro-
etoksylsulfonylowy(56)⁹⁵, trimetylosililoksylsulfonylowy(59)¹⁰³.

3,4,6-tri-O-(t-butyldimetylosililo)-D-glikal (63)

Glikal 3 (4.08g, 15 mmol) rozpuszczono w 25 ml bezwodnego metanolu i dodano katalityczną ilość sodu (~ 50 mg). Po rozpuszczeniu się sodu, odczekano 1 godzinę, a następnie starannie usunięto na wyparce metanol. Pozostałość po usunięciu metanolu rozpuszczono w 25 ml dimetyloformamidu. Dodano 50 mmoli (3.41 g) imidazolu i 50 mmoli (7.54 g) chlorku t-butyldimetylosililowego. Intensywnie mieszając pozostawiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do 150 ml wody i ekstraktowano pentanem (3x30 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono i zatężono. Surowy glikal 63 oczyszczono na sili-
każelu za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej (pen-
tan : eter = 95 : 5). i przedestylowaną z łaźni powietrznej
120°C / 0.1 mmHg, 4.5 g (61%); $[\alpha]_D^{20} = -30.9^\circ$ (C2.6, CHCl₃);

IR(film) 1650 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 6.42(d, 1H, $J_{12}=7\text{Hz}$, H-1); 4.75(dd, 1H, $J_{23}=4\text{Hz}$, H-1); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 80.16(C-5); 101.4(C-2); 143.04(C-1); Anal. element. dla $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_3$ - M.M. = 488.93; Obl.% C-58.96 H-10.72; Znal.% C-58.78, H-10.63.

Pomimo że glikal 63 stosowany był wielokrotnie w przeszłości, brak w literaturze opisu jego syntezy i właściwości.^{104,105}

3,4,6-tri-O-metylo-D-glukal (64).

Glukal 3 (15 mmoli, 4.084 g) odacetylowano tak jak powyżej. Pozostałość po usunięciu metanolu rozpuszczono w 25 ml dimetylosulfotlenku, dodano 4.8 g (120 mmoli) sproszkowanego wodorotlenku sodowego, a następnie intensywnie mieszając wkroplono w ciągu 30 minut 7.6 g (60 mmoli) siarczanu dimetylowego. Po dodaniu całej ilości siarczanu dimetylowego mieszano jeszcze 2 godziny, a następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do 150 ml wody z lodem. Ekstraktowano chloroformem (5x20ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono i zateżono. Surowy 64 destylowano z łaźni powietrznej $100^\circ\text{C}/0.2\text{ mmHg}$. Wydajność 2g (70%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 19.4^\circ(\text{C}_2\text{H}_2\text{O})$, (lit.¹⁰⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 19.6(\text{H}_2\text{O})$); IR (film) 1650cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 4.9(dd, 1H, $J_{23} = 3\text{Hz}$, H-2); 6.50(d, 1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1)

Ogólna metoda otrzymywania O-trimetylosililowanych glikali 62, 66, 67, 68

O-Acetylowany glikal (15 mmoli) rozpuszczono w 25 ml bezwodnego metanolu i dodano katalityczną ilość sodu ($\sim 50\text{mg}$). Po rozpuszczeniu się sodu, odczekano 1 godz, a następnie dokładnie usunięto metanol. Pozostałość rozpuszczono w 50 ml

bezwodnej pirydyny i intensywnie mieszając wkroplono chlorek trimetylosililowy w ilości 1.2 mola na 1 mol grupy hydroksylowej. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną wylano do 200 ml wody z lodem i ekstraktowano pentanem (3x50ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Surowy O-sililowany glikal destylowano z łaźni powietrznej, lub w przypadku większych ilości, stosowano frakcyjną destylację próżniową. Wydajność 80-90%.

3,4,6-Tri-O-(trimetylosililo)-D-glukal (62).

t.w.(łaźnia powietrzna) 90°C / 0.1 mmHg; IR(film) 1650cm⁻¹;
¹H-NMR(CDCl₃) wybrane dane: 4.58(dd,1H, J₂₃=2Hz, H-2);
6.25(d,1H, J₁₂=6Hz, H-1); Anal.element. dla C₁₅H₃₄O₄Si₃
M.M. = 392.69g/mol. Obl.% C-49.68, H-9.45. Znal.% C-49.56,
H-9.36.

3,4-Di-O-(trimetylosililo)-L-ramnal (66)

t.w.(łaźnia powietrzna) 60°C/0.1mmHg ; |α_D²⁰ = +40.5°(C2.2,
CHCl₃), IR(film) 1650cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃) wybrane dane:
4.60(dd,1H, J₂₃=2Hz, H-2); 6.30(d,1H, J₁₂=6Hz, H-1); Anal.
element. dla C₁₂H₂₆O₃Si₂ - M.M. = 274.51g/mol. Obl.% C-52.51
H-9.55, Znal.% C-52.38, H-9.64.

3,4-Di-O-(trimetylosililo)-L-arabinal (67)

t.w. = 46-48°C; |α_D²⁰ = + 164.1 (C2.2, CHCl₃); IR(film)1650cm⁻¹
¹H NMR(CDCl₃) Wybrane dane: 4.88(b.t,1H, J₂₃ = 6Hz, H-2)
6.5(d,1H, J = 6Hz, H-1); ¹³C-NMR(CDCl₃) wybrane dane: 101.67
(C-2); 144.73(C-1); Anal.element. dla C₁₁H₂₄O₃Si₂ = M.M.
260.48 g/mol. Obl. C-50.72, H-9.29; Znal.% C-50.44, H-9.27.

3,4,6-Tri-O-(trimetylosililo)-D-galaktal (68)

t.w. = 82-86°C; |α_D²⁰ = -37.8°C (C3.2, CHCl₃); IR(film)

IR(film)1650 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) wybrane dane: 4.43(dd,1H; $J_{23} = 2\text{Hz}$, H=2), 6.16(d,1H, $J_{12} = 6\text{Hz}$, H-1); Anal. element. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{SI}_3$ - M.M. = 362.7 g/mol. Obl.% C-49.68, H-9.45; Znal.% C-49.61, H-9.39.

Glikal 62 otrzymano w przeszłości nie podając danych fizykochemicznych. ¹⁰⁷

4.2. Opis eksperymentów - wyniki własne.

Wysokociśnieniowa addycja izocyjanianu tosyłowego do glikali 3-6, 26,27,29,32. Ogólna metoda syntezy per-O-acetylo-2-deoksy-2-karboksy-N-tosyloglikozyloaminolaktamów 8-12, 30,31, 33,34 oraz 2-N-tosylokarbamoiloglikali 24,25,28.

Reakcje pomiędzy glikalami 3-6, 26, 27, 29, 32 i izocyjanianem tosyłowym prowadzono w roztworze eteru etylowego w ciągu 18 godzin, w temperaturze pokojowej lub 50°C pod ciśnieniem 10kbarów. W teflonowej ampule o pojemności 2.5 ml umieszczono 1 mmol glikalu rozpuszczonego w 2 ml eteru etylowego, dodano 1.5 mmola izocyjanianu tosyłowego i dopełniono eterem, a następnie teflonową ampulę wprowadzono do komory wysokociśnieniowej. Po dekompresji, poprzedzonej ewentualnie ochłodzeniem komory do temperatury pokojowej, mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono eterem etylowym (10 ml) dodano pentanu do zmętnienia i pozostawiono przez noc do krystalizacji w lodówce. Kryształy produktu odsączono, przeemyto mieszaniną eter etylowy-pentan i suszono w eksykatorze próżniowym. Surowy produkt charakteryzowano analitycznie (Tabela 7 i 8).

3,4,6-Tri-O-cetylo-2-N-tosylo-D-glukal (24).

Otrzymano z 3,4,6-tri-O-acetylo-D-glukalu 27 i izocyjanianu tosylowego. Przesącz po oddzieleniu krystalicznego |2 + 2| cykloadduktu zadano metanolem w celu rozłożenia nadmiaru izocyjanianu i zateżono. Z uzyskanej mieszaniny wydzielono chromatograficznie 24. Dane analityczne i spektralne przedstawione są w Tabelach 6,7 i 8.

3,4,-Di-O-acetylo-2-N-tosylokarbamoilo-L-ksylal (25).

Otrzymano z di-O-acetylo-L-ksylalu 6 i izocyjanianu tosylowego według ogólnej procedury, prowadząc reakcję w 50°C. Dane analityczne i spektralne przedstawione są w Tabelach 6, 7 i 8.

3-O-acetylo-4,6-O-benzylideno-2-N-tosylokarbamoilo-D-allal (28)

Otrzymano z 3-O-acetylo-4,6-O-benzylideno-D-allalu i izocyjanianu tosylowego według ogólnej procedury, prowadząc reakcję w 50°C. Dane analityczne i spektralne przedstawione są w Tabelach 6,7 i 8.

Otrzymanie mieszaniny 36 i 37.

Do ochłodzonego (0°C) roztworu 5 mmoli (0.78 g) glikalu 35 w 2 ml eteru etylowego wkroplono 6 mmoli (0.91 ml) izocyjanianu tosylowego i wstawiono do lodówki w temp. +4°C. Po 24 godz. kryształy cykloadduktów 36 i 37 odsączono, przemyto zimnym eterem etylowym i suszono w eksykatorze próżniowym. Wydajność 1.44 g (81%). Dane analityczne i spektralne przedstawione są w Tabelach 6, 7 i 8.

Tabela 7

Dane analityczne cykloadduktów 8-12, 30, 33, 34, 36, 37^a

Glikal	Temp. reakcji °C	Produkt ^c	Wy-daj-ność %	IR cm ⁻¹	$[\alpha]_D^{22}$ C=1, CHCl ₃	t.t. °C
3	t.p.	<u>8</u>	43	1800	+80.3°	102-104
3	50	<u>8</u> <u>24</u>	59 ~5	1600, 1695	b	b
4	t.p.	<u>9</u>	-	1810	b	olej
5	t.p.	<u>10</u>	75	1805	-110.0°	89-90
5	50	<u>25</u>	25	1605, 1695	b	b
6	t.p.	<u>11</u> (95), <u>12</u> (5)	77	1805	-110.0°	95-97
27	50	<u>28</u>	50	1605, 1695	+77.8°	98-101
29	t.p.	<u>30</u> (75), <u>31</u> (25)	65	1815	b	b
32	t.p.	<u>33</u> (50), <u>34</u> (50)	71	1810	b	b
35	~0	<u>36</u> (65), <u>37</u> (35)	81	1800	b	b

a) analizy elementarne związków przedstawionych w tabeli są niezgodne z wartościami obliczonymi ze względu na nietrwałość cykloadduktów.

b) surowy produkt lub mieszanina diastereoizomerów.

c) stosunek diastereoizomerów oznaczono na podstawie widma ¹H NMR.

Tabela 7. Dane spektralne $^1\text{H-NMR}$ związków 8-12, 24, 25, 28, 30, 31, 33, 34, 36, 37 (CDCl_3) δ [Hz]

związek	H-1	H-2	H-3, H-3'	H-4	H-5	H-6, H-6'	J ₁₂	J ₂₃	J _{23'}	J ₃₄	J ₃₄	J ₄₅	
<u>8</u>	5.88	3.55	5.27	4.91	3.67	4.01 4.21	6.2	3.1	-	5.6	-	7.7	J ₂₄ =1.3, J ₅₆ =4.4, J _{56'} =6.7, J _{66'} =14.5
<u>9</u>	6.04	3.4	a	a	a	a	5.3	5.3	-	a	-	a	
<u>10</u>	5.84	3.51	5.26	4.90	3.48 3.97	-	6.2	2.7	-	5.9	-	6.9 6.8	J ₂₄ =1.3
<u>11</u>	5.85	3.52	5.22	4.71	3.48	1.12	5.3	2.4	-	5.4	-	7.5	J ₂₄ =0.9, J ₅₆ =7.2
<u>12</u>	5.68	3.91	5.08	4.85	3.74	1.12	4.7	8.4	-	7.5	-	7.4	J ₅₆ =6.6
<u>24</u>	7.85	-	5.66	5.23	4.59	4.14 4.35	-	-	-	a	-	a	
<u>25</u>	7.97	-	5.51	5.08	4.49 4.20	-	-	-	-	a	-	a	J _{55'} =12.5
<u>28</u>	7.71	-	5.69	3.89	4.34	3.84 4.54	-	-	-	3.4	-	10.6	J ₁₃ =0, J ₅₆ =10.6, J _{56'} =5.4, J _{66'} =10.7
<u>30</u>	5.80	3.35	2.00 2.30	4.87	3.67	4.16	5.5	6.1	2.6	4.2	3.5	3.3	J ₅₆ + J _{56'} = 8.3
<u>31</u>	5.57	3.43	a	4.94	3.80	4.08 4.19	4.6	c	c	d	d	4.0	J ₅₆ =5.3, J _{56'} =4.1, J _{66'} =12.1
<u>33</u>	5.77	3.32	2.05 2.37	a	a	3.61 4.00	5.4	11.1	7.1	4.8	12.5	a	J ₂₄ =1.0, J ₃₃ =14.1, J ₅₆ =10.0, J _{56'} =5.3 J _{66'} =11.2
<u>34</u>	5.79	3.25	1.86	a	a	4.23	4.8	8.8	6.9	3.7	11.6	a	J _{33'} = 11.6, J ₃₅ =2.2
<u>36</u>	5.77	3.31	a	a	3.73	3.97 4.05	5.4	4.1	8.5	a	a	b	J ₅₆ =4.5, J _{56'} = 5.8
<u>37</u>	5.69	3.40	a	a	a	3.83	5.6	2.0	6.8	a	a	a	J ₂₄ =10 3.88

a - zbyt złożone do analizy

$$b - |J_{45} + J_{4'5}| = 12.4$$

$$c - |J_{23} + J_{23'}| = 16.7$$

$$d - |J_{34} + J_{34'}| = 9.4$$

Tabela 8

Dane spektralne ^{13}C -NMR związków 8,9,10,11,25,30,33,36,37 (CDCl_3).

związek	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>25</u>	<u>30</u>	<u>33</u>	<u>34</u>	<u>36</u>	<u>37</u>
C-1	80.42	80.29	79.91	80.99	160.62	80.24	80.31	79.78	81.19	80.31
C-2	51.78	49.79	51.36	52.47	103.84	45.63	45.22	48.80	45.97	48.81
C-3	66.86	65.48	66.42	66.77	64.48	23.41	23.68	a	21.43	a
C-4	66.65	62.86	65.37	72.04	64.42	66.50	73.21	73.60	16.82	a
C-5	69.49	68.72	60.72	67.40	61.38	71.89	64.11	a	67.43	66.59
C-6	62.71	61.58	-	18.22	-	64.26	68.58	a	65.91	65.81

a - niewidoczne lub nakłada się z sygnałem głównego izomeru

Ogólna metoda metanolizy bicyklicznych β -laktamów. Otrzymywanie 2-N-tosylokarbamoilo glikozydów metylowych 13,14,16,18,19,20,21,22,23.

Bicykliczny β -laktam (8-12, 30, 31, 33, lub 34)

0.5 mmola rozpuszczono w 5 ml metanolu. Po 30 minutach, rozpuszczalnik odparowano, a surowy glikozyd metylowy oczyszczano chromatograficznie. Wydajność ~70%

3,4,6-Tri-O-acetylo-2-deoksy-2-N-tosylokarbamoilo- α -(D)-glukozopiranoza. (15).

β -laktam 8, 0.2 mmola (0.094 g) rozpuszczono w 2 ml tetrahydrofuranu, dodano dwie krople wody i pozostawiono na 30 minut. Następnie usunięto rozpuszczalnik. Pozostałą oleistą substancję rozpuszczono w eterze etylowym, z którego krystalizuje 15 (0.081 g) 80%.

Tabela 9. Dane analityczne 2-N-tosylokarbamioilglikozydów metylowych 13, 14, 16, 19-23.

Związek	$[\alpha]_D^{20}$ C=1, CHCl ₃	IR cm ⁻¹	t.t. °C	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna					
					Obliczono		Znaleziono		Znaleziono	
					C%	H%	N%	C%	H%	N%
<u>13</u>	+16.6°	3360, 1750	61-65	C ₂₁ H ₂₇ O ₁₁ NS	50.3	5.4	2.8	49.7	5.5	2.8
<u>14</u>	+45.0°	3370, 1750	92-93	C ₂₁ H ₂₇ O ₁₁ NS	50.3	5.4	2.8	50.1	5.4	2.9
<u>16</u>	+5.6	3240, 1740	49-54	C ₁₉ H ₂₅ O ₉ NS	51.5	5.7	3.2	a	a	a
<u>18, 19</u>	-	3240, 1740	-	C ₁₇ H ₂₃ O ₇ NS	53.0	6.0	3.6	a	a	a
<u>20</u>	-29.2°	3370, 1750	79-82	C ₁₈ H ₂₃ O ₉ NS	50.3	5.4	3.3	50.0	5.4	3.4
<u>21</u>	-60.6°	3380, 1750	58-60	C ₁₉ H ₂₅ O ₉ NS	51.5	5.7	3.2	51.4	5.8	3.2
<u>22</u>	-10.5°	3240, 1725	167-169	C ₂₂ H ₂₅ O ₇ NS	59.0	5.6	3.1	59.1	5.7	3.3
<u>23</u>	+42.4°	3250, 1725	219-221	C ₂₂ H ₂₅ O ₇ NS	59.0	5.6	3.1	58.7	5.7	3.2

a - analizy elementarne niezgodne z obliczonymi.

Tabela 10. Dane spektralne $^1\text{H-NMR}$ 2-N-tosylokarbamioilocyklizydów metylowych

związek	H-1	H-2	H-3, H-3'	H-4	H-5	H-6, H-6'	J_{12}	J_{23}	$J_{23'}$	J_{34}	J_{45}
<u>13</u>	4.44	2.86	a	a	3.86	a	8.2	10.8	-	a	a
<u>14</u>	4.51	2.80	5.47	4.99	3.74	4.17	8.3	10.7	-	9.1	9.8
<u>16</u>	4.38	2.52	1.72 2.32	4.71	3.62	4.15 4.23	8.4	13.0	4.3	11.1 5.1	10.0
											$J_{33'}=13.6, J_{56}=2.5, J_{56'}=5.3,$ $J_{66'}=12.6$
<u>18</u>	4.25	2.22	a	a	3.61	4.06 4.13	8.6	12.4	4.3	a	2.0 11.5
											$J_{56}=4.0, J_{56'}=6.5, J_{66'}=11.9$
<u>19</u>	4.80	2.5	a	a	4.02	4.1	0	$ J =10.9$	a	a	3.4 11.5
						4.18					
<u>20</u>	4.12	2.70	5.43	4.97	a	-	7.6	10.0	-	9.5	5.3 9.0
<u>21</u>	4.46	2.75	5.46	4.74	3.61	1.23	8.4	10.6	-	9.0	9.1
<u>22</u>	4.42	2.51	1.99 2.25	3.55	3.38	3.75 4.28	8.5	12.2	4.2	11.7	9.2
											$J_{33'}=13.0, J_{56}=10.4, J_{56'}=5.0$ $J_{66'}=10.8$
<u>23</u>	4.85	2.82	2.15	3.69	3.83	3.74 4.22	0	5.0	3.0	9.9	10.1
											$J_{56}=10.1, J_{56'}=4.6, J_{66'}=10.5$

a - sygnały nie rozdzielone lub zbyt skomplikowane do analizy

t.t. 121-2°C; $[\alpha]_D^{20} = +53.8^\circ$ (C 1, CHCl₃); IR(CHCl₃) = 3680, 3580, 3460, 3270, 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR (aceton-d₆): 2.81(dd, 1H, J₁₂=8.1, J₂₃=10.6Hz, H-2), 4.85(t, 1H, J=18.6Hz, H-4), 4.95(d, 1H, H-1), 5.37(dd, 1H, J₃₄=8.7Hz, H-3); Anal. element. dla C₂₀H₂₅O₁₁NS. Obl.% C-49.3, H-5.1, N-2.9; Znal.% C-49.5, H-5.0, N-3.1.

Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu trichloroacetylo-
wego 38 do 3,4-di-O-acetylo-L-ramnalu 6

Procedura A

Glikal 6 1.07 g (5 mmoli) umieszczono w teflonowej ampule o pojemności 4 ml, dodano 3 ml eteru etylowego i 1.32 g (7 mmoli) izocyjanianu 38. Następnie dopełniono eterem etylowym, po czym wprowadzono do komory wysokociśnieniowej. Po uzyskaniu ciśnienia 10 kbarów, mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na 18 godzin. Z kolei, po dekompresji zawartość teflonowej ampuly przeniesiono do kolby, rozcieńczono eterem etylowym (10ml) i odstawiono do krystalizacji (t=4°, lodówka). Wytrącone kryształy związku 39 0.88 g 43.6% odsączono i przemyto niewielką ilością zimnego eteru.

(1S,6S,7S,8S,9S)-7,8-D-acetoksy-4-aza-3-trichlorometylo-9-
-metylo-2,10-dioksabicyklo[4,4,0]dek-3-ene-5-one(39).

t.t- 92-97°C (rozkład); $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$ (C 2, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.36(d, 3H, CH₃), 2.07(s, 6H, OAc), 3.13(dd, 1H, J₁₆=3.8Hz, J₆₇=11.2Hz, H-6), 4.20(dq, 1H, J₈₉=10.0Hz, H-9), 4.97(t, 1H, J₇₈=9.5Hz, H-8), 5.25(dd, 1H, H-7), 6.03(d, 1H, H-1); ¹³C-NMR (CDCl₃): 17.19(CH₃), 47.27(C-6), 67.83, 70.32, 71.41(C-7,8,9), 100.67(C-1). Ze względu na nietrwałość związku nie wykonano analizy elementarnej.

Próbkę przesącza zateżono i analizowano spektralnie. Widma ^1H i ^{13}C -NMR wykazały, że głównymi składnikami tej mieszaniny są związki 40 i 41 w proporcji 1.4:1.

40 ^1H -NMR(CDCl_3) wybrane dane: 3.73(dd, 1H, $J_{23}=2.2\text{Hz}$, H-2), 6.08(d, 1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1); ^{13}C -NMR(CDCl_3): 18.68(C-6), 52.21(C-2), 67.68(C-3), 71.21(C-5), 72.26(C-5), 72.26(C-4), 79.40(C-1).

41 ^1H -NMR(CDCl_3) wybrane dane: 5.81(d, 1H, $J_{12}=5.7\text{Hz}$, H-1), ^{13}C -NMR(CDCl_3): 18.68(C-6), 50.13(C-2), 67.13(C-3), 67.40(C-4), 73.54(C-5), 77.85(C-1).

Przesącz po oddzieleniu 39 zateżono i rozpuszczono w 10 ml metanolu. Pozostałość po usunięciu metanolu pod próżnią rozdzielono na kolumnie chromatograficznej. Uzyskano następujące frakcje:

3,4-Di-O-acetylo-2-karboksy-2,6-dideoksy- α -L-glukopiranozyloaminolaktam (42).

0.05 g, t.t. 123-125°C, $[\alpha]_D^{20} = -101.4^\circ$ (C 1.5, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3): 1.25(d, 3H, CH_3); 2.05, 2.07(2s, 6H, 2OAc), 3.41(m, 1H, H-2), 4.09(dq, 1H, H-5), 4.81(dd, 1H, $J_{34}=6.3$, $J_{45}=8.8\text{Hz}$, H-4), 5.33(dd, 1H, $J_{23}=2.3\text{Hz}$, H-3), 5.52(d, 1H, $J_{12}=4.5\text{Hz}$, H-1); M.S. m/z M^+ -HNC=O, 214.0841(214.0841 dla $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$), M^+ - AcOH, 197.0682 dla $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$).

3,4-Di-O-acetylo-1,5-anhydro-2-karbamoilo-2,6-dideoksy-L-arabino-heks-1-enitol (43)

0.12 g t.t. 151-152°C $[\alpha]_D^{20} = +96.6^\circ$ (C 2, CH_2Cl_2)
 ^1H -NMR(CDCl_3): 1.44(d, 3H, CH_3), 2.08, 2.11(2s, 6H, 2OAc) 4.47(m, 1H, H-5), 4.99(t, 1H, $J_{34}=3.0$, $J_{45}=2.8\text{Hz}$, H-4), 5.64 (dd, 1H, $J_{35}=1.6\text{Hz}$, H-3), 7.73(s, 1H, H-1).
M.S. m/z: M^+ - AcOH- CH_2CO 155.0570(155.058 dla $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5$)

Mieszanina 3,4-di-O-acetylo-2,6-dideoksy-2-karbamoilo- β -L-glukometyloheksopiranozydu(44) i α -L-mannoglukometyloheksopirynozydu(45) 0.27 g.

Z wydzielonej chromatograficznie mieszaniny glikozydów 44 i 45 krystalizuje 44 (chloroformheksan) 0.14 g; t.t.200-201°C; $[\alpha]_D^{20} = -37.7^\circ$ (C 1.2, CH₂Cl₂); ¹H-NMR(CDCl₃): 1.26(d,3H, CH₃), 2.00, 2.05((2s,6H, 2OAc), 2.63(dd,1H, J₁₂=8.4, J₂₃=11.0Hz, H-2), 3.54(s,3H, OCH₃), 3.63(dq,1H, H-5), 4.58(d,1H, H-1), 4.77(t,1H, J₃₄=9.3, J₄₅=9.5Hz, H-4), 5.52(dd,1H, H-3); M.S. m/z: M⁺ - CH₃O, 258.0977(258.0977 dla C₁₁H₁₆NO₆).

45 Dane ¹H-NMR(CDCl₃) wzięte z widma mieszaniny 44 i 45: 1.26(d,3H, CH₃), 2.05, 2.08(2s,6H, 2OAc), 3.22(dd,1H, J₁₂=1.6, J₂₃=6.2Hz, H-2), 3.42(s,3H, OCH₃), 3.92(dq,1H, J₄₅=9.8Hz, H-5), 5.07(d,1H, H-1), 5.17(t,1H, J₃₄=9.3Hz, H-5), 5.42(dd,1H, H-3).

(1S,3S,7S,8S,9S)-7,8-Diacetoksy-4-aza-3-trichlorometylo-3-metoksy-9-metylo-2,10-dioksabicyklo-[4,4,0]-dekan-5-on (47).

¹H-NMR(CDCl₃): 1.28(d,3H, CH₃), 2.06(2s,6H, 2OAc), 2.85(dd, 1H, J₁₆=3.3, J₆₇=10.7Hz, H-6), 3.68(s,3H.OCH₃), 4.21(dq,1H, J₈₉=9.6Hz, H-9). 4.88(t,1H, J₇₈=9.6Hz, H-8), 5.62(d,1H, H-1), 5.76(dd,1H, H-7). ¹³C-NMR(CDCl₃): 17.30(CH₃), 46.85(C-6), 54.37(OCH₃), 68.08, 68.83, 72.57(C-7,8,9), 93.32(C-1), 101.63(CCl₃), 104.21(C-3) M.S. m/z: M⁺ - Cl, 397.0339 (397.036 dla C₁₄H₁₇NO₈Cl₂), M⁺ - OCH₃-AcOH, 342.9728 (342.9703 dla C₁₁H₁₁NO₅Cl₃).

Procedura B

0.32 g (1.5 mmol) związku 6 poddano reakcji z izocyjanianem 38 (1.7 mmol) w roztworze absolutnego eteru (2 ml) tak jak w procedurze A. Po dekompresji, mieszaninę rozcieńczono eterem

etylowym (20 ml) i przepuszczono przez kolumnę z Florisilem (10 g). Kolumnę przemyto 10 ml eteru etylowego, a następnie 10% metanolem w chloroformie (50 ml). Z połączonych i zatężonych eterowych przesączy krystalizuje 46.

3,4-Di-O-acetylo-2-karbamoilo-2,6-dideoksy-1-trichloroacetylo-
- α -L-glukoheksopiranoza (46). 0.2g (32%).

t.t. 147-149°C; $[\alpha]_D^{20} = -125.4^\circ$ (C 1.1, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27(d,3H, CH₃), 2.10(s,6H, 2OAc), 3.17(dd,1H, J₁₂=3.2, J₂₃=10.8Hz, H-2), 4.10(dq,1H, J₄₆=9.8Hz, H-5), 4.88(t,1H, J₁₄=9.8Hz, H-4), 5.63(dd,1H, H-3), 6.52(d,1H, H-1), ¹³C-NMR(CDCl₃): 17.34(C-6), 51.15(C-2), 68.37, 69.00, 73.67 (C-3,4,5), 95.61(C-1); M.S. m/z: M⁺ -CCl₃CO₂ 158.0970(258.0978 dla C₁₁H₁₆NO₆).

Z zatężonego roztworu metanol-chloroform wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej 42 (0.046 g, 12%) i 43 (0.037 g 9%).

(1S,3S,6S,7S,8S,9S)-7,8-Diacetoksy-4-aza-trichlorometylo-3-
-metoksy-9-metylo-2,10-dioksabicyklo[4,4,0]-dekan-5-one. (47)

Związek 39, 0.04 g (~0.1 mmol) rozpuszczono w metanolu (1 ml). Po 30 minutach metanol odparowano, a pozostałość krystalizowano z mieszaniny octan etylu-heksan; 0.036 g, (83%).

(1S,3S,6S,7S,8S,9S)-7,8-Diacetoksy-4-aza-3-benzyloksi-3-
trichlorometylo-9-metyl-2,10-dioksabicyklo[4,4,0]-dekan-5-
-one (48).

Otrzymano analogicznie do procedury opisanej powyżej. (85%); t.t. 82-84°C; $[\alpha]_D^{20} = -134.0^\circ$ (C 1.2, CH₂Cl₂); ¹H-NMR(CDCl₃): 1.28(d,3H, CH₃), 2.03(s,6H, 2OAc), 2.80(dd,1H, J₁₆=10.9Hz, H-6), 4.21(dq,1H, H-7), 4.87(t,1H, J₇₈=9.9, J₈₉=9.7Hz, H-8), 5.02(s,2H, CH₂Ph), 5.54(d,1H, H-1), 5.76(dd,1H, H-7), 7.3

7.3(bs,5H, Ph); M.S. m/z: M^+ -OCH₂Ph, 401.9909(401.9914 dla C₁₃H₁₅NO₇Cl₃). M^+ -CCl₃, 392.1348(392.1345 dla C₁₉H₂₂NO₈).

(1S,3S,6S,7S,8S,9S)-7,8-Diacetoksy-4-aza-3-trichlorometyl-
-3-[6'(-1',2'; 3',4'-diizopropylideno-D-galakto-piranoza)]-9-
-metyl-2,10-dioksabicyklo-[4,4,0]-dekan-5-on (49).

Mieszaninę związków 39 (0.08 g, ~0.3 mmol) i diizopropylideno-D-galaktopiranozy (0.08 g ~0.32 mmol) umieszczono w ampule teflonowej o pojemności 2 ml i dopełniono bezwodnym chlorkiem metylenu. Następnie reakcje prowadzono pod ciśnieniem 10 kbarów w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Po dekompresji usunięto rozpuszczalnik, a surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Wydzielono 0.1 g (50%) związku (49). t.t. 96-98°C; $[\alpha]_D^{20} = 130.9^\circ$ (C 1.2, CH₂Cl₂).

¹H-NMR(CDCCl₃): 1.27(d,3H, CH₃), 2.84(dd,1H, J₁₆=3.2, J₆₇=10.4Hz, H-6), 4.23(dq,1H, J₈₉=9.6Hz, H-9), 4.89(t,1H, J₇₈=9.6Hz, H-8), 5.78(t,1H, H-7), 5.83(d,1H, H-1), sygnały fragmentu galaktozowego: 4.32(dd,1H, J_{1'2'}=4.6, J_{2'3'}=2.2Hz, H-2'), 4.65(dd,1H, H-3'), 5.56(d,1H, H-1'); Anal.element. dla C₂₅H₃₄Cl₃NO₁₃.
Obl.% C-45.3, H-5.2, N-2.1, Znal.% C-46.0, H-5.4, N-1.9.

4,5-Di-O-acetylo-2-karbamoilo-2,6-dideoksy-1-O-trichloroacetyl-
-α-L-glukoheksopiranoza (46).

Związek 39 (0.13 g ~0.3 mmol) rozpuszczono w tetrahydrofuranie (1 ml) i dodano dwie krople wody (~0.05 g). Po 15 minutach rozpuszczalnik odparowano. Do surowego oleju dodano 2 ml eteru z którego wykrystalizował 46 (0.1 g ~81%).

Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu tosylowego (38)
do di-O-acetylo-L-ksylalu (5).

Ksylal 5, 4 mmole (0.8 g) poddałem w roztworze eterowym reakcji z 6 mmolami (0.71 ml) izocyjanianu 38. Sposób postępowania był analogiczny do reakcji ramnalu 6 z 38. Mieszaninę poreakcyjną po usunięciu rozpuszczalnika analizowane spektralnie za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H i ^{13}C . Wykazano obecność 50, 51, i 52 w proporcji 4:3:4.

50 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 3.2(dd, 1H, $J_{23}=7.5\text{Hz}$, H-2), 6.05(d, 1H, $J_{12}=4.0\text{ Hz}$, H-1); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 45.06(C-2), 61.62(C-5), 65.72(C-4), 66.85(C-3), 99.64(C-1).

51 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 3.75(ddd, 1H, $J_{23}=5.0$, $J_{24}=0.8\text{Hz}$, H-2), 6.04(d, 1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 48.17(C-2), 60.91(C-5), 65.42(C-4), 66.69(C-3), 78.21(C-1)

52 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 4.11(dd, 1H, $J_{23}=8.8\text{Hz}$, H-2), 6.01(d, 1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 51.01(C-2), 61.24(C-5), 66.31(C-4), 67.40(C-3), 77.91(C-1).

Zatężoną mieszaninę poreakcyjną podzielono na dwie równe części. Jedną część rozpuszczono w 20 ml absolutnego eteru i przepuszczono przez kolumnę z Florisilem (10 g). Kolumnę przepłukano eterem etylowym (10 ml), a następnie mieszaninę metanolu i chloroformu (1:9, 50 ml). Przesączkę połączono, zatężono, a uzyskaną pozostałość podzielono na kolumnie chromatograficznej.

Wydzielono:

3,4-Di-O-acetylo-2-deoksy-2-karboksy- β -L-liksopiranozylo-aminolaktam (53).

0.077 g (16%); t.t. 112-113°C; $[\alpha]_D^{20} = +97.5^\circ$ (C 1, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 3.78(dd,1H, $J_{23}=8.1\text{Hz}$, H-2), 5.19(ddd,1H, $J_{34}=5.4$, $J_{35}=0.9\text{Hz}$, H-3), 5.45(d,1H, $J_{12}=4.6\text{Hz}$, H-1); Anal.element. dla $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ - M.M. =242.22 g/mol. Obł.% C-49.38, H-5.39, N-5.76; Znal.% C-49.21, H-5.36, N-5.60.

3,4-Diacetylo-3-karbamoilo-L-ksylal (54)

0.027 g (5.5%); t.t. 117-118°C; $[\alpha]_D^{20} = +277.5^\circ$ (C 2, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 4.95(dt,1H, $J_{45}=1.7\text{Hz}$, H-4);

5.55(dd,1H, $J_{34}=3.3$, $J_{35}=1.7\text{Hz}$, H-3), 7.87(s,1H, H-1);

$^{13}\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 61.47(C-5), 64.10(C-4), 65.37(C-3), 104.42

(C-2); Anal. element. dla $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ - M.M. -242.22 g/mol;

Obł.% C-49.38, H-5.39, N-5.76; Znal.% C-49.41, H-5.24, N-5.79.

Drugą część surowej mieszaniny poreakcyjnej rozpuszczono w 10 ml metanolu. Po 15 minutach metanol odparowano, a oleistą pozostałość podzielono na kolumnie chromatograficznej. Wydzielono:

53 0.064 (13%); 54 0.031 g (6%).

3,4-Di-O-acetylo-2-deoksy-2-karbamoilo- α -L-ksylometyloheksapiranozyd (55).

0.073 g 15%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ wybrane dane: 2.56(dd,1H, $J_{23}=10.5\text{Hz}$, H-2), 4.53(d,1H, $J_{12}=8.0\text{Hz}$, H-1), 5.46(dd,1H, $J_{34}=9.2$, H-3).

Wysokociśnieniowa cykloaddycja izocyjanianu 2,2,2-trichloroetoksylsulfonylowego (56) do -tri-O-acetylo-D-glukalu (3).

Glikal 3, 0.82 g (3 mmole) i izocyjanian 56 1.27 g (5 mmoli) umieszczono w teflonowej ampule o pojemności 4 ml i dopełniono absolutnym eterem etylowym. Następnie ampulę wprowadzono do komory ciśnieniowej i poddano działaniu ciśnienia 10 kbarów w temp. pokojowej w ciągu 18 godzin. Po dekompresji pobrano

próbkę mieszaniny poreakcyjnej, starannie usunięto z niej eter etylowy, a pozostałość analizowano za pomocą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$. Na podstawie widma $^1\text{H-NMR}$ ustalono, że mieszanina zawiera związki 57 i 58 w proporcji 0.6 : 1 i niewielką ilość glukalu 3 (~10%). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono eterem etylowym (~10 ml), dodano pentanu do zmętnienia i wstawiono na noc do lodówki. Z roztworu wykrystalizował związek 57, który odsączono, przemyto mieszaniną eter-pentan (2:1) i osuszono w eksykatorze próżniowym.

3,4,6-Tri-O-acetylo-2-deoksy-2-karboksy- α -D-glukoheksopiranozylo-N-2,2,2-trichloroetoksylsulfonyloaminolaktam 57.

0.395 g (25%); IR(CHCl_3): 1815cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.09 (s, 6H, 2OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 3.76 (dd, 1H, $J_{12}=5.4$, $J_{23}=2.6\text{Hz}$, H-2), 4.1-4.5 (m, 3H, H-5, 6, 6'), 4.84 (m, 2H, CH_2), 5.08 (m, 1H, H-4), 5.35 (dd, 1H, $J_{34}=4.4\text{Hz}$, H-3), 6.02 (d, 1H, H-1)

W warunkach opisanych powyżej przeprowadzono dwie kolejne reakcje 3 z 56 w czasie 1 i 5 godzin. Po 5 godz. proporcja 57 do 58 wynosiła 1.5 : 1, a po 1 godz. 3:1. Zawartość nieprzereagowanego glukalu wynosiła odpowiednio ~15 i 25%.

Próba usunięcia podstawnika trichloroetoksylsulfonylowego z β -laktamowego atomu azotu w związku 57.

Mieszaninę poreakcyjną uzyskano po 5 godz. prowadzenia reakcji 3 z 56 w warunkach opisanych powyżej, rozpuszczono w 25 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i dodano 5 g starannie osuszonego cynku aktywowanego miedzią. Następnie intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 dni, sprawdzając okresowo postęp reakcji (TLC). Stwierdzono powolny rozkład adduktu 57. W produktach rozkładu nie stwierdzono obecności ugrupowania

β -laktamowego (IR, $^1\text{H-NMR}$). Przebieg reakcji w temperaturze 0°C był taki sam.

Badanie wpływu rozpuszczalnika i wielkości ciśnienia statycznego na chemo- i stereoselektywność cyklpaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego (38) do di-O-acetylo-L-ramnalu (6).

Ogólny opis prowadzenia eksperymentów:

Ramnal 6, 0.5 mmola (~ 0.1 g) w 0.5 ml eteru etylowego, chloroformu lub acetonitrylu umieszczono w teflonowej ampule o pojemności 1 ml. Następnie dodano 1 ml (0.188 g ~ 0.12 ml) izocyjanianu 38 i dopełniono ampulę odpowiednim rozpuszczalnikiem. Z kolei ampulę wprowadzono do komory wysokociśnieniowej i poddano działaniu ciśnienia (6, 10, 15 kbarów) w temp. pokojowej. Po dekompresji zawartość ampuły przenoszono do kolby okrągłodennej i starannie pod próżnią, w temp. pokojowej usuwano rozpuszczalnik. Pozostałość analizowano za pomocą $^1\text{H-NMR}$. Zawartość związków 6, 38, 39, 40 i 61 oznaczono na podstawie integracji sygnałów protonów H-1:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6 6.5(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1), 38 6.21(d,1H, $J_{12}=4\text{Hz}$, H-1), 39 6.06(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1), 40 5.38(d,1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1), 61 7.83(s,1H, H-1).

Uzyskane rezultaty są szczegółowo omówione w rozdziale 3.4.

Badania addycji aktywnych izocyjanianów do glikali pod ciśnieniem atmosferycznym.

A. Reakcja ramnalu 6 i izocyjanianem 56.

Przepis ogólny.

Roztwór ramnalu 6 (0.5 mmola, 0.1 g) w 0.5 ml deuterioacetonitrylu umieszczono w probówce magnetycznego rezonansu jądrowego dodano 1 mol (0.188 g, ~ 0.12 ml) izocyjanianu 56.

Następnie szczelnie zamknięto probówkę umieszczoną w termostacie. Reakcje prowadzone były w termostacie w 20, 40 i 60°C, a ich przebieg śledzony był za pomocą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$.⁹² Zawartość związków 6, 38, 39, 40 i 61 w mieszaninie reakcyjnej określano na podstawie integracji sygnałów protonów H-1 (Patrz - poprzedni eksperyment).

Analogicznie wykonano badania wpływu nadmiaru izocyjanianu 56 na przebieg reakcji z ramnałem 6. Stosowano 2, 4, 6 i 10 krotny nadmiar molowy izocyjanianu do glikalu 6 (0.5 mmola w 0.5 ml deuterioacetonitrylu). Reakcje prowadzone były w temp. pokojowej. Uzyskane rezultaty są wyczerpujące omówione w rozdziale 3.4.

B. Reakcje glikali 62-68 z izocyjanianami 7, 38, 56.

Przepis ogólny.

Do roztworu glikali 62-68, 0.5 mmola w 0.5 ml deuterioacetonitrylu lub deuteriochloroformu w probówce magnetycznego rezonansu jądrowego dodano izocyjanian 7, 38 lub 56. Dla reakcji prowadzonych w deuteriochloroformie dodawano 1.5 mmola izocyjanianu, a dla reakcji prowadzonych w deuterioacetonitrylu 1 mmol. Przebieg reakcji (r.t) śledzony był za pomocą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$.⁹² Zawartość poszczególnych produktów reakcji typu A, B i C oznaczona na podstawie integracji sygnałów protonów H-1. Wybrane dane spektralne dla związku typu A, B, C uzyskane z surowej mieszaniny zebrane są w Tabeli 11. Wyniki tych eksperymentów są szczegółowo omówione w rozdziale 3.5.

Tabela 11

Glikal	Izocy- janian	roz- pusz- czal- nik	Pro- dukt	$^1\text{H-NMR}$
<u>62</u>	<u>7</u>	1	B	5.95(d,1H, $J_{12}=5.9\text{Hz}$, H-1),
	<u>38</u>	1	B	5.98(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1), 3.4(dd,1H, $J_{23}=3.2\text{Hz}$, H-2),
		1	C	7.4(s,1H, H-1)
	<u>56</u>	1	A	6.15(d,1H, $J_{12}=3.7\text{Hz}$, H-1), 3.47(dd,1H, $J_{23}=3\text{Hz}$, H-2)
		1	B	6.02(d,1H, $J_{12}=5.5\text{Hz}$, H-1), 2.49(dd,1H, $J_{23}=9.0\text{ Hz}$, H-2)
<u>63</u>	<u>7</u>	1	B	5.85(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1).
	<u>38</u>	1	B	5.96(d,1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1), 3.46(dd,1H, $J_{23}=2.5\text{Hz}$, H-2).
		1	C	7.65(s,1H, H-1)
	<u>56</u>	1	A	6.17(d,1H, $J_{12}=6.5\text{Hz}$, H-1) 3.12(dd,1H, $J_{23}=3.2\text{Hz}$, H-2)
		1	B	6.03(d,1H, $J_{12}=6.2\text{Hz}$, H-1), 3.48(dd,1H, $J_{23}=2.8\text{Hz}$, H-2).
		1	C	7.52(s,1H, H-1).
<u>64</u>	<u>7</u>	1	B	6.00(d,1H, $J_{12}=5.2\text{Hz}$, H-1)
	<u>38</u>	1	B	6.05(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1)
		1	C	7.76(s,1H, H-1)
	<u>56</u>	1	A	6.05(d,1H, $J_{12}=4\text{Hz}$, H-1)
		1	B	6.00(d,1H, $J_{12}=6\text{Hz}$, H-1)
		1	C	7.8(s,1H, H-1)
<u>65</u>	<u>56</u>	2	A	6.18(d,1H, $J_{12}=3.8\text{Hz}$, H-1)
		2	B	6.07(d,1H, $J_{12}=5.8\text{Hz}$, H-1)

Tabela 11 cd.

Glikal	izo- cyja- nian	roz- pusz- czal- nik	Pro- dukt	$^1\text{H-NMR}$
<u>66</u>	<u>56</u>	1	A	6.05(d, 1H, $J_{12}=3.5\text{Hz}$, H-1), 2.98 (dd, 1H, $J_{23}=10.4\text{Hz}$, H-2)
		1	B	6.01(d, 1H, $J_{12}=6.4\text{Hz}$, H-1)
		1	C	7.72(s, 1H, H-1)
		2	A	6.13(d, 3.5Hz, H-1), 2.92(dd, 1H, $J_{23}=10.4\text{Hz}$, H-2)
		2	B	5.96(d, $J_{12}=6.2\text{Hz}$, H-1)
		2	C	7.57(s, 1H, H-1)
<u>67</u>	<u>56</u>	2	A	6.23(d, 1H, $J_{12}=3.6\text{Hz}$, H-1), 3.26 (dd, 1H, $J_{23}=10\text{ Hz}$, H-2)
		2	B	5.92(d, 1H, $J_{12}=6.2\text{Hz}$, H-1)
		2	C	7.55(s, 1H, H-1)
<u>68</u>	<u>56</u>	2	A	6.26(d, 1H, $J_{12}=3.4\text{Hz}$, H-1), 3.17 (dd, $J_{23}=12\text{ Hz}$, H-2)
		2	B	5.98(d, 1H, $J_{12}=5.5\text{Hz}$, H-1)
		2	C	7.46(s, 1H, H-1)

1 - CDCl_3 ; 2 - CD_3CN

Ogólna metoda syntezy N-niepodstawionych β -laktamów cukrowych.

Procedura A

Do roztworu glikalu (10 mmoli) w 10 ml chloroformu (acetonitrylu) dodano 30 mmoli (20 mmoli) izocyjanianu 56 utrzymując temperaturę 20-25°C. Po zaniku glikalu (czas zaniku określono z pilotujących eksperymentów w probówce rezonansowej) mieszaninę ochłodzono do ~30°C, a następnie podczas

intensywnego mieszania wkropiono roztwór benzyloaminy 33 mmoli (22 mmoli) w 5 ml chloroformu (acetonitrylu). Mieszanie poreakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej i usunięto z niej rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszczono w gorącym n-heksanie (15-25 ml) i wstawiono do lodówki. Wytrącone kryształy odsączono, przemyto zimnym heksanem, przesącz zatężono i oczyszczono na żelu krzemionkowym za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej.

2-Deoksy-2-karboksy-3,4,6-tri-O-(trimetylosililo)- α -D-glukopirynozyloaminolaktam (69).

Z glukalu 62, rozpuszczalnik: chloroform, czas reakcji: 22h
Wydajność: 30%. t.t. 50-54°C, $[\alpha]_D^{20} = +61.5$ (C 1, CH_2Cl_2),
IR(CHCl_3) 3340 i 1760 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.18(m, 1H, H-2),
3.63-3.78(m, 3H, H-4, 6, 6'), 3.99(dt, 1H, J = 6.5, J = 2.9Hz,
H-5), 4.17(t, 1H, J = 6.3Hz, H-3), 5.42(d, 1H, $J_{12} = 4.6\text{Hz}$, H-1);

Anal. element dla $\text{C}_{18}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{Si}_3$ - M.M. 405.7 g/mol. Obl.%
C-47.37, H-8.70, N-3.45, Znal.% C-47.44, H-8.7, N-3.5.

2-Deoksy-2-karboksy-3,4,6-tri-O-(tert-butyldimetylsililo)- α -D-glukopirynozyloaminolaktam (71).

Z glukalu 63, rozpuszczalnik: chloroform, czas reakcji: 3 dni
Wydajność: 50%, t.t. 74-76°C; $[\alpha]_D^{20} = -5.7$ (C 1, CH_2Cl_2),
IR(CHCl_3): 3410 i 1775 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 3.20(m, 1H, H-2),
3.3-4(m, 4H, H-4, 5, 6, 6'), 4.15(m, 1H, H-3), 5.40(d, 1H, $J_{12} = 4.6\text{Hz}$,
H-1); Anal. element. dla $\text{C}_{25}\text{H}_{53}\text{NO}_5\text{Si}_3$, Obl.% C-56.4, H-10.0
N-2.6; Znal.% C-56.1, H-10.1, N.2.6

2-Deoksy-2-karboksy-3,4,6-tri-O-benzylo- α -D-glukopiranozyloaminolaktam (74).

Z glukalu 63, rozpuszczalnik: acetonitryl, czas reakcji 15

godzin. $[\alpha]_D^{20} = +23.2^\circ$ (C 1, CH₂Cl₂); IR(CHCl₃): 3400 i 1770cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 3.25(m,1H, H-2), 3.3-4.2(m,4H, H-3,4,5,5'), 4.2-4.9(m,6H, benzył), 5.35(d,1H, J₁₂=4.2Hz, H-1), 7.2(m,15H, 3Ph). Anal. element. dla C₂₈H₂₉NO₅ - M.M. 416.5. Obl.% C-73.2, H-6.4, N-3.0; Znal.% C-72.5, H-6.1, N-3.0.

2-Deoksy-2-karboksy-3,4,-di-O-(trimetylsililo)-β-D-arabino-piranozyloaminolaktam (75).

Z glikalu 67, rozpuszczalnik: chloroform, czas reakcji 5 godz. Wydajność: 40%; rozpuszczalnik: acetonitryl, czas reakcji 25 min. Wydajność: 45%, t.t. 54-57°C; $[\alpha]_D^{20} = -53.5^\circ$ (C 1, CH₂Cl₂); IR(CHCl₃) 3410 i 1775 cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 3.26(m,1H, H-2), 3.74(dd,1H, J =11.2, J =5.9Hz, H-5), 3.78(dd,1H, J =3.7Hz, H-5'), 3.91(m,1H, H-4), 4.11(dd,1H, J=4.6Hz, J = 2.9Hz, H-3), 5.37(d,1H, J =4.7 Hz, H-1); Anal. element. dla C₁₂H₂₅NO₄Si₂ - M.M. = 303.5. Obl.% C-47.6, H-8.3, N-4.6; Znal.% C-47.1, H-8.3, N-4.8.

Procedura B

Postępując według procedury A, surową mieszaninę otrzymaną po ekstrakcji heksanem, rozpuszczono w 20 ml metanolu i dodano katalityczną ilość metanolowego roztworu chlorowodoru (1.5 mmola = 1.5 ml 1 M HCl/MeOH). Z roztworu wypada krystaliczny osad β-laktamu cukrowego.

2-Deoksy-2-karboksy-α-D-glukopiranozyloaminolaktam (70).

Wydajność 31%, t.t. 179-180°C, $[\alpha]_D^{20} = +65.4^\circ$ (C 1, H₂O) IR(olej) 3320 i 1715 cm⁻¹, ¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.20(m,1H, H-2), 3.3-4.0(m,5H, H-3,4,5,6,6'), 5.50(d,1H, J₁₂=4.0Hz, H-1); ¹³C-NMR(DMSO-d₆): 56.62(C-2), 61.22(C-6), 69.44, 70.64, 71.71

(C-3,4,5) 168(C=O) Anal. element. dla $C_7H_{11}NO_5$. Obl.%
C-44.4, H-5.9, N-7.4; Znal.% C-44.6, H-6.0, N-7.4.

2-Deoksy-2-karboksy- α -D-galaktopiranozyloaminolaktam (73).

Wydajność: 36%, t.t. 162-163°C, $[\alpha]_D^{20} = +73.2^\circ$ (C 1, MeOH),
IR(olej): 3420, 3280, 1750 cm^{-1} , 1H -NMR (D_2O), 3.27(t,1H,
 $J_{12}=4.4$, $J_{23}=4.3$ Hz, H-2), 3.7-4.0(m,4H, H-3,5,6,6'), 5.19
(t,1H, H-4), 5.60(d,1H, H-1); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6): 169.07(C=O),
74.40(C-1), 72.00, 66.65, 64.44, 60.54(C-3,4,5,6), 53.60(C-2)
Anal. element. dla $C_7H_{11}NO_5$, Obl.% C-44.44, H-5.86, N-7.40
Znal.% C-44.8, H-6.2, N-7.4.

2-Deoksy-2-karboksy- β -D-arabinopirynozyloaminolaktam (76).

Wydajność: 36%, t.t. 172-173°C, $[\alpha]_D^{20} = -112.4^\circ$ (C 1, H_2O)
IR(olej) 3380, 3240, 1750 cm^{-1} , 1H -NMR(DMSO- d_6): 3.05(dt,1H,
 $J_{12}=4.3$, $J_{23}=4.4$, $J_{24}=3$ Hz, H-3), 3.4-3.7(m,3H, H-3,5,
5'), 3.83(m,1H, H-4), 5.19(d,1H, $J_{12}=4.3$ Hz, H-1); ^{13}C -NMR
(DMSO- d_6): 168.38(C=O), 73.86(C-1), 63.50, 64.31, 65.38(C-3,4,5),
54.86(C-2). Anal. element. dla $C_6H_9NO_4$. Obl.% C-45.3, H-5.7,
N-8.8; Znal.% C-45.8, H-5.9, N-8.8.

2,6-Dideoksy-2-karboksy- α -L-glukopirynozyloaminolaktam (78).

Po usunięciu zabezpieczających grup trimetylosililowych nie
krystalizuje z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Wydzielono za
pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Wydajność 25% t.t. 122-123°C, $[\alpha]_D^{20} = -144.8^\circ$ (C 1, MeOH)
IR(olej) 3420, 3280, 1755 cm^{-1} , 1H -NMR(D_2O): 1.23(d,3H, CH_3)
3.2-3.5(m,2H, H-2,4), 3.8-4.0(m,2H, H-3,5), 5.48(d,1H,
 $J_{12}=4.5$ Hz, H-1). Anal. element. dla $C_7H_{11}NO_4$; Obl.% C-48.55,
H-6.35, N-8.09; Znal.% C-48.7, H-6.5, N-8.4.

Otrzymywanie 70 i 76 z 69 i 75.

O-Trimetylosililowany związek (69, 75) 0.1 mmola rozpuszczono w ~2 ml metanolu. Ogrzano pod chłodnicą do wrzenia i kontynuowano ogrzewania jeszcze przez 2-3 minuty. Po ochłodzeniu z roztworu krystalizuje O-niepodstawiona pochodna (70, 76) wydajność 85-95%.

Ogólna metoda O-sililowania chlorkiem trimetylosililowym
 β -laktamów cukrowych.

β -laktam cukrowy (10 mmoli) rozpuszczono w 25 ml bezwodnej, pirydyny. Następnie mieszając wkroplono chlorek trimetylosililowy w ilości 1.2 mola na 1 mol grupy hydroksylowej. Po wkropleniu całej ilości chlorku trimetylosililowego (5 min.), roztwór mieszano jeszcze 30 minut, a następnie wylano do 100 ml wody z lodem. Ekstrahowano pentanem (3x30 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono i zatężono. Metodą tą otrzymano związki 69, 72 i 75 z wydajnością ilościową. (1S,3R,6S,7S,8R)-4-Aza-3-benzyloamino-3-trichlorometylo-
-2,10-dioksa-7,8-di-(trimetylosililoksy)-bicyklo-[4,4,0]-
dekan-5-on (79).

Postępując według procedury A, przeprowadzono kondensację glikali 67, (15 mmoli) z izocyjanianem 38 (30 mmoli) w roztworze acetonitrylu. Po dodaniu benzyloaminy i zatężeniu roztworu, heksanowy ekstrakt oczyszczono za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej (pentan : eter = 9:1). Wydzielono 1.25 g (15%) związku 79.

Olej; IR(CHCl₃): 3400 i 1700 cm⁻¹ ; ¹H NMR(CDCl₃): 3.05(t, 1H, H-6); 3.3-4.2(m, 6H, H-7,8,9,9', CH₂Ph), 4.55(m, 1H, H-8); 5.50(d, 1H, J₁₆=2.8Hz, H-1); ¹³H-NMR(CDCl₃): 46.1, 46.9

(C-6, CH₂Ph); 64.4, 65.9, 69.5(C-7,8,9); 93.5(C-1); 100.8 (C-3), 106(CCl₃); 127.3, 128.1, 128.5, 139.8(fenyl), 168.2 (C=O); M.S. m/z: M⁺ 554.

Następnie kolumnę przemyto metanolem, z którego po zateżeniu wykrystalizował 0.8 g (30%) 76.

N- Alkilowanie bicyklicznych β -laktamów cukrowych.

Do zawiesiny 10 mmoli bezwodnego, sproszkowanego węglanu potasowego w 20 ml benzenu dodano 1 mmol β -laktamu cukrowego (posiadającego trimetylosililowe zabezpieczenie grup hydroksylowych), 1.2 mmola związku alkilującego (bromku lub bromo-octanu benzylu) i 0.2 mmola (20% mol) bromku czterobutyloamoniowego. Intensywnie mieszając, ogrzewano pod chłodnią zwrotną około 2 h. Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie zawartość kolby ochłodzono, odsączono i przemyto benzenem osad nieorganicznych soli, a przesącz zateżono. Pozostałość oczyszczano na żelu krzemionkowym za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej.

N-Benzyl-2-deoksy-2-karboksy-3,4,6-tri-O-(trimetylosililo)-α-D-glukopiranozyloaminolaktam (82).

Ze związku 69 i bromku benzylu; Wydajność 76% olej; IR(CHCl₃) 1760 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20} = +79.8^\circ$ (C 1.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR(CDCl₃); 3.23(dd, 1H, J₁₂=4.7, J₂₃=3.0 Hz, H-2); 3.3-3.9(m, 4H, H-4,5,6,6'); 4.13(dd, 1H, J₃₄=6.6Hz, H-3); 5.40(d, 1H- H-1), 4.40(bs, 2H, CH₂Ph); Anal. element. dla C₂₃H₄₁O₅NSi₃ - M.M. 495.8; Obł.% C-55.71, H-8.33, N-2.83; Znal.% C-56.1, H-8.5, N-2.8.

N-Benzyl-2-deoksy-2-karboksy-3,4,6-tri-O-(tri-metylo-sililo)-α-D-glukopiranozyloaminolaktam (86).

Ze związku 69 i bromo-octonu benzylu. Wydajność: 62%; olej; $[\alpha]_D^{20} = +62.9$ (C 1.2), CH₂Cl₂); IR(CHCl₃): 1750 i 1780 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.23(dd, 1H, $J_{23}=3.1\text{Hz}$, H-2), 3.4-4.4(m, 7H, H-3, 4, 5, 6, 6' NCH₂), 5.23(s, OCH₂Ph), 5.53(d, 1H, H-1); Anal. element. dla C₂₅H₄₃O₇NSi₃ - M.M. -553.91. Obl.% C-54.21, H-7.28, N-2.35; Znal.% C-55.1, H-7.87, N-2.35.

N-Benzylo-2-deoksy-2-karboksy-3,4-di-O-(trimetylosililo)- β -D-arabino-piranozyloaminolaktam (89).

Ze związku 75 i bromku benzylu. Wydajność: 67%, olej;
 $[\alpha]_D^{20} = -65.5^\circ\text{C}$; (C 1.5, CH₂Cl₂); IR(CHCl₃): 1750 cm⁻¹;
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.23(t, 1H, $J_{12}=J_{23}=4.32\text{Hz}$, H-2), 3.48(dd, 1H, $J_{45}=3.82$, $J_{55'}=11.0\text{Hz}$, H-5), 3.66, $J_{45'}=6.43\text{Hz}$, H-5'), 3.8(ddd, 1H, $J_{34}=2.86\text{Hz}$, H-4), 4.09(dd, 1H, H-3), 4.26(d, 1H, $J_{AB}=14.76\text{Hz}$, CH_AH_BPh), 4.42(d, 1H, CH_AH_BPh), 5.14(d, 1H, H-1).
Anal. element. dla C₁₉H₃₁O₄NSi₂ - M.M. 393.6; Obl.% C-57.98, H-7.94, N-3.56; Znal.% C-57.77, H-8.08, N-3.27.

N-Benzyloksykarbometylo-2-deoksy-2-karboksy-3,4-di-O-(trimetylosililo)- β -D-arabinopiranozyloaminolaktam (91).

Ze związku 75 bromooctanu benzylu. Wydajność: 65%; t.t. 86-87°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -63.3^\circ$ (C 2, CH₂Cl₂); IR(CHCl₃): 1760 i 1780 cm⁻¹; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.32(t, 1H, $J_{12}=J_{23}=4.34\text{Hz}$, H-2), 3.68-3.80(m, 2H, H-5, 5'), 3.95-4.02(m, 3H, H-4, N-CH₂), 4.11(dd, 1H, $J_{34}=2.73\text{Hz}$, H-3), 5.17(s, 2H OCH₂Ph), 5.39(d, 1H, H-1); Anal. element. dla C₂₁H₃₃O₆NSi₂ M.M. =451.7. Obl.% C-55.85, H-7.36, N-3.10; Znal.% C-55.8, H-7.41, N-3.05.

Ogólna metoda usuwania zabezpieczających grup trimetylosililowych z N-podstawionych β -laktamów cukrowych.

Do roztworu 2 mmoli N-alkilno-O-trimetylosililowego β -laktamu cukrowego w 20 ml metanolu dodano ~50 mg przemytego uprzednio metanolem jonitu (Dowex 50 WX8 H). Po 5-15 minutach intensywnego mieszania, reakcja jest zakończona (TLC). Jonit odsączono,

przemyczo metanolem, a przesącz zateżono. Krystaliczny, surowy produkt rekrystalizowano z mieszaniny octan etylu-heksan lub chloroform-heksan.

N-Benzylo-2-deoksy-2-karboksy- α -D-galaktopiranozyloamino-laktam (85).

Otrzymany z surowego 84 po benzylowaniu 72. Łączna wydajność procesów alkilowania i odbezpieczania grup hydroksylowych 81%. t.t. 112-114°C; $[\alpha]_D^{20} = 81.7^\circ$ (C 1, MeOH); IR(olej): 1730 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.76(t, 1H, $J_{12}=4.5$, $J_{23}=5.3\text{Hz}$, H-2), 3.1-3.3 (m, 3H, H-5, 6, 6'), 3.38(d, 1H, $J_{34}=3.8\text{Hz}$, H-4), 3.52(dd, 1H, H-3), 4.99(d, 1H, H-1). Anal. element. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ - M.M. 279; Obl.% C-60.2, H-6.09, N-5.02; Znal.% C-60.4, H-5.92, N-5.15.

N-Benzylo-2-deoksy-2- β -D-arabinopiranozyloaminolaktam (90).

Otrzymano z oczyszczonego na kolumnie chromatograficznej 89. Wydajność: 87%; t.t. 134-5°C (chloroform-heksan); $[\alpha]_D^{20} = -92.2^\circ$ (C 1, CH_2Cl_2); IR(CHCl_3): 1760 i 3420 cm^{-1} ;
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 3.17(t, 1H, $J_{12}=4.33$, $J_{23}=4.52\text{Hz}$, H-2), 3.45(dd, 1H, H-5), 3.53(dd, 1H, H-5'), 3.63(m, 1H, H-4), 3.85 (m, 1H, H-3), 5.14(d, 1H, H-1); Anal. element. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ - M.M.=249.3; Obl.% C-62.64, H-6.07, N-5.62; Znal.% C-62.4, H-6.05, N-5.8.

Rozcięcie glikolowe β -laktamów cukrowych.

Reakcja związku 90 z nadjodanem sodowym.

Procedura A.

Do roztworu 1.6 g (12 mmoli) siarczanu amonu w 40 ml wody dodano 0.997 g (4 mmole) związku 90 w 30 ml metanolu. Roztwór ochłodzono do -5°C, a następnie wkroplono w ciągu 5 min. 0.898 g (4.2 mmole) nadjodanu sodowego rozpuszczonego w 10 ml

wody. Utrzymując tę temperaturę, mieszano jeszcze przez 15 minut, a następnie porcjami dodano 0.3 g (8 mmoli) borowodoru sodowego. Po 5 min. odsączono wytrącony osad jodanu sodowego, przemyto metanolem, a do przesączu dodano 5 g siarczanu amonowego i zatężono do objętości ~ 50 ml. Roztwór ekstrahowano octanem etylu (1x20 ml, 5x10 ml). Połączone ekstrakty osuszono, a pozostałość oczyszczono na żelu krzemionkowym za pomocą szybkiej chromatografii kolumnowej. Eluent-eter etylowy: metanol = 90:10. Wydzielono 0.82 g ~82% związku 93.

(3R,4R)-1-Benzylo-3-hydroksymetylo-4-(2'-hydroksy)-etoksyazetidion-2 (93).

Olej, $[\alpha]_D^{20} = +52.4^\circ$ (C 1, CHCl₃): 3400 i 1760 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 4.95(d, 1H, J₁₂=4Hz, H-4), 3.2-4.8(m, H-11); O-CH₂CH₂-OH, -CH₂OH, N-CH₂, H-3), 7.33(m, 5H, fenyl). Anal. element. dla C₁₃H₁₇O₄N - M.M. = 251,3 g/mol; Obl.% C-62.14, H-6.82, N-5.57; Znal.% C-62.3, H-6.72, N-5.42.

Acetylowanie 93 w standardowych warunkach (pirydyna - bezwodnik octowy) prowadzi do 94.

(3R,4R)-3-Acetoksymetylo-1-benzylo-4-(2'-acetoksy)etoksyazetidion-2 (94).

Olej, $[\alpha]_D^{20} = +12.0^\circ$ (C 1.7, CHCl₃), IR(CHCl₃) 1755cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 3.64(m, 1H, H-3), 3.59-4.11(2m, 4H, OCH₂CH₂OAc), 4.37(dd, 1H, J_{3A}=8.3, J_{3B}=11.7Hz, CH_AH_BOAc), 4.44(dd, 1H, J_{3B}=5.0Hz, CH_AH_BOAc), 4.86(d, 1H, J₃₄=3.8Hz, H-4). Anal. element. dla C₁₇H₂₁O₆N - M.M. = 335.4 g/mol. Obl.% C-60.89, H-6.31, N-4.18; Znal.% C-59.08, H-6.35, N-3.08.

Procedura B.

Do roztworu 0.75 g (3 mmole) związku 90 w mieszaninie 20 ml metanolu i 15 ml wody dodano 15 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Roztwór ochłodzono do -5°C i intensywnie mieszając wkroplono w ciągu 5 min. 0.673 g (3.15 mmola) jodanu sodowego w 7 ml wody. Następnie ogrzano do 16°C i w tej temperaturze utrzymywano przez 30 min. Z kolei dodano porcjami 0.228 g (6 mmoli) borowodorku sodowego, a po 5 minutach 5g siarczanu amonowego. Mieszaninę poreakcyjną zatężono do objętości ~ 30 ml i ekstrahowano octanem etylu (1x30 ml, 5x20 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Z zatężonego roztworu krystalizuje 100 (0.15 g). Przesącz podzielono na kolumnie chromatograficznej. Wydzielono:

(1r,4S,5S)-7-Aza-7-benzylo-4-hydroksy-5-hydroksymetylo-2-oksabicyklo[3,2,0]-heptan-6-on (100).

0.04 g (z chromatografii) i 0.15 g (krystalizacja) 0 0.19 g (~25%) t.t. $175-178^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68^{\circ}$ (C 1, MeOH); IR(CHCl_3): 3400 i 1760 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 3.60(m,2H, H-1, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 3.94(d,1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$, $J_{AB}=11.6\text{Hz}$), 4.12(m,2H, H-3,4'), 4.30(d,1H, $J'=15.7\text{Hz}$, N- $\text{CHH}'\text{Ph}$), 4.52(d,1H, N- $\text{CHH}'\text{Ph}$), 5.36(s, 1H, H-1).

Standardowe acetylowanie (pirydyna - bezwodnik octowy) 100 prowadzi do 101.

(1R,4S,5S)-4-Acetoksy-5-acetoksymetylo-7-aza-7-benzylo-2-oksabicyklo-[3.2.0]-heptan-6-on (101).

t.t. $49-51^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.0^{\circ}$ (C 1, MeOH); IR(CHCl_3): 1770 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.85-4.43(2dd,2H, H-3, H-3'), 4.34-4.54(2d,2H, CH_2OAc), 5.04(dd,1H, H-4), 5.25(s,1H, H-1); Anal. element.

$C_{17}H_{19}O_6N$ - M.M. 333.3; Obl.% C-61.26, H-5.72, N-4.20;
Znal.% C-60.78, H-5.96, N-3,85.

(1R,4R,5S)-7-Aza-7-benzylo-4-hydroksy-5-hydroksymetylo-2-oksabicyklo[3.2.0]-heptan-6-on. (102).

0.065 g (8.7%); t.t. 89-91°; $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$ (C 1, MeOH);
IR(CHCl₃): 3400 i 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.83(d,1H,
 $J_{AB}=11.8$, CH_AH_BOH), 3.89(d,1H, CH_AH_BOH), 3.93(dd,1H, $J_{44'}=$
 $=11.0$, $J_{34'}=2.9$ Hz, H-4), 3.99(d,1H, H-4'), 9.20(d,1H,
NCHH'Ph), 4.22(s,1H, H-3), 4.38(d,1H, CHH'Ph) J=15.8

5.53(s,1H, H-1). Anal. element. dla $C_{13}H_{15}O_4N$ - M.M.= 249.3 g/mol
Obl.% C-62.64, H-6.06, N-5.62. Znal.% C-61.88, H-6.23, N-5.54.

Standardowe acetylowanie 102 prowadzi do 103.

(1R,4R,5S)-4-Acetoksy-5-acetoksymetylo-7-aza-7-benzylo-2-oksabicyklo[3.2.0]-heptan-6-on (103).

t.t. 69-71°; $[\alpha]_D^{20} = -54.0^\circ$ (C 1, MeOH); IR(CHCl₃): 17.65cm⁻¹
¹H-NMR(CDCl₃): 4.16(m,2H, H-3,3'), 4.41-4.48(2d,2H, CH₂OAc),
5.44(m,1H, H-4), 5.44(s,1H, H-1).

(3S,4R)-1-benzylo-3-hydroksymetylo-4-(2-hydroksy)-etoksy-azetidininon-2. (97).

0.282 g 38%; olej; IR(CHCl₃): 3400 i 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR
(CDCl₃); 3.25(m,1H, H-3), 3.40-3.64(m,4H, OCH₂CH₂OH), 3.83
(dd,1H, $J_{AB}=11.9$, $J_{3A}=5.6$ H-1, CH_AH_BOH), 3.87(dd,1H, $J_{3B}=$
 $=4.4$ Hz, H-B), 4.23(d,1H, J=15.4, N-CHH'Ph), 4.60(d,1H,
NCHH'Ph), 4.92(d,1H, $J_{34}=1.1$, H-4); Anal. element. dla

$C_{13}H_{17}O_4N$ M.M. = 251.3. Obl.% C-62.14, H-6.82, N-5.52;
Znal.% C-61.32, H-6.92, N-5.26.

Standardowe acetylowanie 97 prowadzi do 98.

(3S,4R)-3-Acetoksymetylo-1-benzylo-4-(2'-acetoksy)-etoksy-
azetidion-2. (98).

Olej; $[\alpha]_D^{20} = +39.1$ (C 0.34, CHCl₃); IR(CHCl₃): 1760 cm⁻¹;
¹H-NMR(CDCl₃): 3.33(m,1H, H-3), 3.62-4.15(2m,4H, OCH₂CH₂OAc);
4.28(m,1H, CH_AH_BOAc), 4.77(d,1H, J₃₄=1 Hz, H-4).

Procedura C.

β-Laktam 90 0.25 g (1 mmol) rozpuszczono w mieszaninie 5 ml wody i 7 ml metanolu, a następnie dodano 5 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Mieszaninę ochłodzono do -5°C i utrzymując tę temperaturę wkroplono w ciągu 5 minut 0.235 g (1.1 mmol) nadjodanu sodowego rozpuszczonego w 2 ml wody. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na 18 godzin. po tym czasie dodano 0.076 g (2 mmole) borowodorku sodowego, odsączono po 5 min. osad jodanu sodowego i przemyto metanolem. Do przesączu dodano 2g siarczanu amonowego i zatężono do objętości ~ 10 ml. Ekstrahowano octanem etylu (1x15 ml, 5x5 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Z pozostałości, po dodaniu mieszaniny chloroformu-heksan krystalizuje związek 100 (0.093 g). Po odsączeniu kryształów przesącz zatężono i podzielono na kolumnie chromatograficznej. Wydzielono:

0.007 g 100 i 0.113 g (45%) 102. łączna wydajność związku 100 0.1 g (40%).

(3S,4R)-3-hydroksymetylo-4-(2'-hydroksyetoksy)-azetidion-2
(95).

Surowy związek 93 otrzymany w wyniku rozcięcia glikolowego 4.985 g (20 mmoli) β-laktamu 90 według procedury A, rozpuszczono w ciekłym amoniaku (~ 50 ml). Następnie dodawano

porcjami metaliczny sól do momentu uzyskania trwałego, granatowego zabarwienia roztworu. Po 15 min. dodano chlorek amonu (2 g) i odparowano amoniak. Pozostałość ekstrahowano gorącym metanolem (3x25 ml). Połączone ekstrakty zatężono, a surowy 95 oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (eluent:metanol:octan etylu = 1:4) Wydajność 2g (62% liczona na 90)

t.t. $84-6^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +42.7^{\circ}$ (C 1, MeOH); $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$:
5.33(d,1H, $J_{34}=5\text{Hz}$, H-4), 4:02(dd,1H, $J_{AB}=12.14\text{Hz}$, $J_{AB}=7.3\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 3.95(dd,1H, $J_{B3}=3.92\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 3.84-3.75(m,4H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.63(dt,1H, H-4); Anal element. dla $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$.
M.M. = 161.16 g/mol. Obl.% C-44.72, H-6.88, N-8.69; Znal.% C-44.46, H-6.78, N-8.76.

(3R,4S)-Benzylo-3-hydroksymetylo-4-(1',3'-dihydroksypropoksy-2)-azetidion-2. (104).

Związek 85 0.14 g (0.5 mmola) i 0.2 g (1.5 mmola) siarczanu amonu rozpuszczono w mieszaninie 4 ml wody i 1 ml metanolu. Roztwór schłodzono do -5°C i utrzymując tę temperaturę wkroplono w ciągu 5 minut roztwór 0.112 g (0.525 mmola) nadjodanu sodowego w 1 ml wody. W temperaturze -5°C mieszano jeszcze 15 minut, a następnie dodano 0.037 g (1 mmola) borowodoru sodowego. Po 5 minutach odsączono osad jodanu sodowego i przemyto metanolem. Do przesączu dodano 1 g siarczanu amonowego i zatężono do objętości ~4 ml. Ekstrahowano octanem etylu (6x5 ml). Połączone ekstrakty osuszono i zatężono. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Wydzielono 0.11g (78%) związku 104.

t.t. $76-78^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -33^{\circ}$ (C 1, MeOH); IR(CHCl_3) 3400 i

1760 cm^{-1} ; Wybrane dane $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$; 5.25(d,1H,
 $J_{12}=7.5\text{Hz}$, H-4), 4.53(d,1H, $J_{AB}=15.5\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.31
(d,1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$); Anal. element. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ M.M. 282.3.
Obl.% C-59.78, H-6.81, N-4.98; Znal.% C-59.48, H-6.9, N-4.69.

Acetylowanie 104 w standardowych warunkach prowadzi do 105.

(3R,4S)-3-acetoksymetylo-1-benzylo-4-(1',3'-diacetoksypro-
poksy-2)-azetidinon-2 (105).

Olej; $[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$ (C 1.4, CHCl_3); IR(CHCl_3); 1760 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 3.55(m,1H, $J_{3A}=8.1$, $J_{34}=3.9\text{Hz}$, H-3), 3.76(m,
1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OAc})_2$); 3.9-4.2(m,4H, $2\text{CH}_2\text{OAc}$); 4.33-4.48(m,2H,
 $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OAc}$), 5.06(d,1H, H-4).

5. LITERATURA

1. Informacje o antybiotykach β -laktamowych stosowanych w leczeniu, ich właściwościach i syntezie są zawarte m.in. w następujących pracach przeglądowych i monografiach:
 - a) W.Dürckheimer, J.Blumbach, R.Lattrell, K.H.Schennemann "Recent Developments in the Field of β -Lactam Antibiotics" *Angew. Chem.Int.Ed.Engl.* 24(1985) 180.
 - b) A.K.Mukerjee, A.K.Singh. " β -Lactams: Retrospect and Prospect" *Tetrahedron*, 35 (1978) 1731.
 - c) A.K.Bose, M.S.Manhas. "Cephalosporins, Penicillins and Other β -Lactams". *Lectures in Heterocyclic Chemistry*, 3((1976) 43, Suppl. to *J.Het.Chem.* 13.
 - d) Edwin H.Flynn, "Cephalosporins and Penicilins Chemistry and Biology", Academic Press, New York, London 1972.
 - e) "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics" Robert B. Morin and M.Gorman, Vol 1-3. Academic Press, New York, London 1982
 - f) *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol.1-4. Ellis Horwood Publishers, edited by Peter Sommers, J.Willey and Sons New York, London 1980.
2. S.Hanessian "Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron Approach" *Organic Chemistry*", Series 3, Pergamon Press 1983.
3. T.D. Inch , *Tetrahedron*, 40 (1984) 3161.
4. P.L.Durette, *Carbohydr.Res.*, 100 (1982) 27.
5. K.Koga*, N.Ikata, O.Yoshino, *Chem.Pharm.Bull.*, 30 (1982) 1929
6. S.Hanessian, D.Desilets, G.Rancaurt, R.Fortin, *Can.J. Chem.*, 60 (1982) 2292.
7. A.Knierzinger, A.Vasella*, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, (1984) 9.
8. A.Yoshikohsi*, M.Miyashita, N.Chida., *J.Chem.Soc.Chem. Commun.*, (1982) 1354.
9. Jurczak, S.Pikul, T.Bauer, *Tetrahedron*, 42 (1986) 447.
10. Y.Yamada*, H.Matsunga, T.Sakamaki, H.Nagaoka, *Tetrahedron, Lett.*, 24 (1983) 3009.
11. Ch.Hubschwerden, *Synthesis*, (1986) 962.

12. S.De Bernardo, J.P.tengi, G.J.Sasso, M.Weigele, J.Org. Chem., 50 (1985) 3457.
13. R.Noack, K.Schwetlick, Z.Chem., 26 (1986) 117.
14. B.A.Arbuzov, N.N.Zobova, Sybthesis, (1982) 433.
15. R.Graf. Angew. Chem.Int.Ed. 7 (1968) 172.
16. H.Standinger, Liebigs Ann.Chem., 356 (1907) 51.
17. J.M.Piper, M.Allard, M.Mamel, V.Chow, J.Org.Chem., 42 (1977) 4261.
18. A.K.Bose, G.Mina, J.Org.Chem., 30 (1965) 812.
19. R.Graf., Liebigs Ann.Chem., 661 (1963) 111.
20. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova, Synthesis, (1974) 461.
21. R.Lattrell., Liebigs Ann.Chem., 722 (1969) 142. (158)
22. K.Claub, Liebigs Ann.Chem., 722 (1969) 110.
23. H.Bastian., Pure Appl. Chem., 27 (1971) 611. †
24. L.A.Paguette, G.R.Krow., Tetrahedron Lett., (1968) 2139.
25. T.J.Barton, R.Rogilo, J.C.Clardy, Tetrahedron Lett., (1970) 2081.
26. T.J.Barton, R.Rogilo., Chem.Comm., (1972) 878.
27. J.R.Malpass, Tetrahedron Lett., (1972) 4951.
28. T.Sasaki, S.Eguchi, H.Yamada, J.Org.Chem., 38 (1973) 679.
29. R.W.Hofmann, H.Hauser, Angew.Che., 76 (1964) 346.
30. H von Brachel, R.Merten, Angew.Chem., 74 (1962) 346.
31. F.Effenberger, R.Gleiter, G.Kiefer, Chem.Ber., 99 (1966) 3892.
32. D.H.Clemens, A.J.Bell, J.L.O'Brien, J.Org.Chem., 29
33. M.Coenen, Chem.Ber., 80 (1947) 546.
34. A.Hassner, M.E.Lorber, C.Heathhock, J.Org.Chem., 32 (1967) 540.
35. V.I.Gorbatenko, N.V.Milnichenko, Zh.Org,Khim., 11 (1975) 2227.
36. L.A.Lazutkina, V.I.Gorbatenko, L.F.Lurje, V.P.Kukhar., Zh.Org.Khim., 13 (1977) 290.
37. F.Effenherger, R.Gleiter, Chem.Ber., 97 (1964) 1576.
38. F.Effenberger, G.Kiefer, Angew.Chem.Int. Ed., 6 (1967) 951.
39. J.H.Chan, S.S.Hall, J.Org.Chem., 49 (1984) 195.
40. F.Effenberger, P.Fischer, G.Prossel, G.Kiefer, Chem. Ber., 104 (1971) 1987.

41. E.J.Moriconi, W.C.Crawford, J.Org.Chem., 33 (1968) 370.
- 42 R.Graf. Ann., 661 (1963) 111.
43. R,Graf. Org.Synth., 46 (1966) 51.
44. P.Goebel, K.Claub, Liebigs. Ann.Chem., 722 (1969) 122.
45. E.J.Moricori, J.F.Kelly, J.Am.Chem.Soc., 88 (1966) 3657.
46. L.A.Paguette, T.J.Barton, J.Am.Chem.Soc., 89 (1967) 5480.
47. P.Wegener, Tetrahedron Lett., (1967) 4985.
48. A.Faucand, Y.Geurion, Bull.Soc.Chim.Fr., (1971) 1500.
49. K.Clauss, D.Grimm, G.Prossel, Liebigs Ann.Chem., (1974) 539.
50. A.Jordaan, G.Lourens, Chem.Comm., (1971) 581.
51. R.H.Hall, A.Jordaan, G.J.Lourens, J.C.S. Perkin I., (1973) 38.
52. R.H.Hall. A.Jordaan, O.G.de Villiers, J.C.S. Perkin I, (1975) 626.
53. J.K.Rasmussen, A.Hassner, Chem.Rev., 76 (1976) 389.
54. R.B.Woodward, K.Hensler, J.Gosteli, P.Naegeli, W.Oppolzer, S.Ranganathan, H.Vorbruggen, J.Am.Chem.Soc. 88 (1966) 852.
55. A.G.Barrett, A.Fenwick, M.J.Betts, J.Chem.Soc.Chem., Commun., (1983) 299.
56. A.G.Barrett. J.Org.Chem., 50 (1985) 169.
57. A.J.Speziale, L.R.Smith. J.Org.Chem., 27 (1962) 3742.
58. A.J.Speziale, L.R.Smith, J.A.Fedder. J.Org.Chem., 30
59. P.R.Steyermark. J.Org.Chem., 28 (1963) 28.
60. O.C.Billeter, Chem.Ber., 36 (1903) 3213.
61. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova. Dokl.Akad.Nauk SSSR, 172 (1967)
62. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova. Izr.Akad.Nauk SSSR Ser.Khim., (1971) 203.
63. J.C.Martin, P.L.Carter, J.Z.Chitwood, J.Org.Chem., 36 (1971) 2225.
64. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova, Dokl.Akad.Nauk SSSR, 170 (1966) 1317.
65. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova, E.G.Jarkova, Izv.Akad.Nauk SSSR Ser Khim., (1969) 1114.
66. J.L.Chitwood, P.G.Gott, J.C.Martin, J.Org.Chem., 36 (1971) 2229.
67. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova, F.B.Balabanova, Izv.Akad.Nauk. SSSR, Ser.Khim., (1973) 2056.

68. B.A.Arbuzov, N.N.Zabova, F.B.Balabanova, M.F.Tarasova
Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser.Khim., (1972) 2324.
69. B.A.Arbuzov, N.N.Zaborova, F.B.Balabanova, Izv.Akad.Nauk
SSSR Ser.Khim., (1972) 2086.
70. J.C.Sheehan, I.U.Piper, J.Org.Chem., 38 (1973) 3492.
71. R.R.Woodward, R.Hoffmann, "The Conservation Orbital
Symmetry", Verlag Chemie, Weinheim 1970
72. R.R.Woodward, R.Hoffmann, Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 8
(1969) 781.
73. N.D.Epiotis, Angew.Chem., 86 (1974) 825.
74. R.Huisgen. Pure and Appl.Chem., 52 (1980) 2283.
75. R.Huisgen, G.Steiner. J.Ann.Chem.Soc., 95 (1973) 5054.
76. R.Huisgen, G.Steiner. J.Ann.Chem.Soc., 95 (1973) 5055.
77. R.Huisgen, G.Steiner. J.Ann.Chem.Soc., 95 (1973) 5056.
78. I.Fleming. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction
John Willey and Sons.
79. F.J.Moriconi, W.C.Meyer. J.Org.Chem., 36 (1971) 2841. ✓
80. E.J.Moriconi, J.F.Kelly. Tetrahedron Lett., 12 (1968) 1435.
81. J.A.Berson. "Molecular Rearrangements" Vol. I, de Mago
Ed.Interscience Publishers, Inc, New York, (1963) 111.
82. W.Roth, W.Pigman. Methods Carbohydr.Chem., Vol.II (102),
(1963) 405, F.Shafizadeh i bid. Vol.II 1963 409.
83. O.Achmatowicz, B.Szechner, Tetrahedron Lett., (1972) 1205.
84. M.Sharma, R.K.Brown. Can.J.Chem., 44 (1966) 2825.
85. S.J.Fitehman, R.M.Hall, A.Jordaan, J.Chem.Soc. Trans I, 6
(1978) 595.
86. R.J.Ferrier, N.Prasada. J.Chem.Soc., (c) (1969), 570.
87. W.J.Le Noble, Prog.Phys.Org.Chem., 5 (1967) 207.
88. K.E.Weale. "Chemical Reactions at Hight Pressure", Spon
Ltd., London, 1967 s 135.
89. K.Matsumoto, A.Sera, T.Uchida: Synthesis (1985) 1.
90. I.Asano, W.J.Le Noble. Chem.Rev., 78 (1978) 407.
91. P.Sałański. Praca Doktorska, Instytutu Chemii Organicznej
PAN. Warszawa, 1987.
92. Wszystkie widma mieszanin reakcyjnych i nietrwałych pro-
duktów były rejestrowane na dostępnym w ICHO PAN aparacie
EM 360(60 MHz). Standardowy błąd pomiaru wynosi 5-10%.
zatem dane uzyskane tą drogą mają charakter przybliżony.

93. M.Chmielewski, Z.Kałuża, Cz.Bełżecki, P.Sałański, J.Jurczak
H.Adamowicz, Tetrahedron, 41 (1985) 2441.
94. R.R.Schmidt. Angew.Chem., 92 (1980) 763.
95. G.Lohaus. Chem.Ber., 105 (1972) 2791.
96. W.C.Still, M.Kahn, A.Mitra. J.Org.Chem., 43 (1978) 2923.
97. P.Deslongchamps "Stereolectronic Effects in Organic
Chemistry" Pergamon, Oxford (1983) 221-242.
98. A.I.Vogel. "Preparatyka Organiczna" WNT Warszawa 1984.
99. M.Mąkosza. "Synteza Organiczna" PWN Warszawa 1972.
100. L.Fieser. "Experiments in Organic Chemistry" Heath.Boston
1955.
101. J.Jurczak. Bull.Chem.Soc.Jpn., 52 (1979) 1046.
102. I.D.Blackburne, P.M.Frederick, R.D.Guthrie, Austr.J.Chem.,
29 (1976) 381.
103. W.Buss, H.J.Krannich, W.Sundermeyer. Chem.Ber., 109 (1976)
1486.
104. B.J.Fitzsimmons, Y.LebLANC, J.Rokach, J.Am.Chem.Soc., 109
(1987) 285.
105. P.Rollin, P.Sinay. Carbohydr.Res., 98 (1981) 139.
106. E.L.Hirst, G.S.Woolvin. J.Chem.Soc., (1931) 1131.
107. J.Szafranek, A.Wiśniewski, Carbohydr.Res., 56 (1977) 11.



B. Org. 140/88

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.170/88



8000000098461