

HENRYK GRUZA

**BADANIA STEREOKONTROLOWANEJ ADDYCJI
METALOORGANICZNYCH POCHODNYCH ACETYLENU
DO α -AMINOALDEHYDÓW**

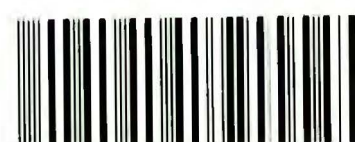
A-21-6
K-C-130

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
Promotor:
Prof. dr hab. Janusz Jurczak

dr hab. k.d.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.237/2000



70000000015287

Warszawa 2000



B Org 237/2000

Praca niniejsza została wykonana w
Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

- Gruza, H.; Kiciak, K.; Krasiński, A.; Jurczak, J., *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8*, 2627-2631
- Jurczak, J.; Dryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6051-6064

Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi serdecznie dziękuję za zaproponowanie tematu pracy, cenne dyskusje oraz pomoc, cierpliwość i opiekę w czasie jej wykonania.

Rodzinie

SPIS TREŚCI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	4
2.1. WPROWADZENIE	4
2.2. PODSTAWOWE SPOSOBY PROWADZENIA ADDYCJI POCHODNYCH ACETYLENOWYCH DO ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH	5
2.2.1. <i>Litoacetyleny i produkty ich transmetalacji</i>	5
2.2.2. <i>Addycje 1-halogenoalkinów w obecności CrCl₂</i>	9
2.2.3. <i>Addycje alkinów wobec układu amina / kwas Lewisa</i>	12
2.2.4. <i>Addycje trimetylosililoacetylenów w obecności anionu fluorkowego</i>	14
2.3. ASYMETRYCZNE ADDYCJE POCHODNYCH ACETYLENOWYCH I ICH ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE PRODUKTÓW NATURALNYCH	17
2.3.1. <i>Addycje enancjoselektywne</i>	17
2.3.2. <i>Addycje diastereo-selektywne</i>	23
2.4. PODSUMOWANIE	36
3. BADANIA WŁASNE	37
3.1. OTRZYMYWANIE ZABEZPIECZONYCH α -AMINOALDEHYDÓW	37
3.1.1. <i>Reakcje estryfikacji</i>	37
3.1.2. <i>Zabezpieczanie funkcji aminowej</i>	37
3.1.3. <i>Zabezpieczanie funkcji tlenowych</i>	39
3.1.4. <i>Otrzymywanie α-aminoaldehydów</i>	40
3.1.5. <i>Otrzymywanie związków acetylenowych używanych jako addendów</i>	43
3.2. BADANIE STABILNOŚCI α -AMINOALDEHYDÓW	44
3.3. ADDYCJE POCHODNYCH ACETYLENOWYCH DO α -AMINOALDEHYDÓW	48
3.4. SYNTEZA ANIZOMYCYN	57
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	64
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	66
6. LITERATURA CYTOWANA	89
7. WYKAZ SKRÓTÓW	94

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Rozwój chemii organicznej od wielu już lat związany jest z syntezą złożonych cząsteczek, przede wszystkim związków naturalnych, ale także farmaceutyków, środków ochrony roślin oraz ich metabolitów i izosterów.¹⁻³ Na ogół są to związki chiralne o wysokim stopniu czystości enancjomerycznej, co jest właściwością kluczową z punktu widzenia ich aktywności biologicznej. Fakty te wywołały konieczność poszukiwania nowych metod wysoce stereoselektywnej syntezy, a także stereochemicznej optymalizacji metod znanych, tak aby można było prowadzić pożądane reakcje w korzystnych warunkach, gwarantujących otrzymanie założonych produktów o maksymalnie dużej czystości optycznej.

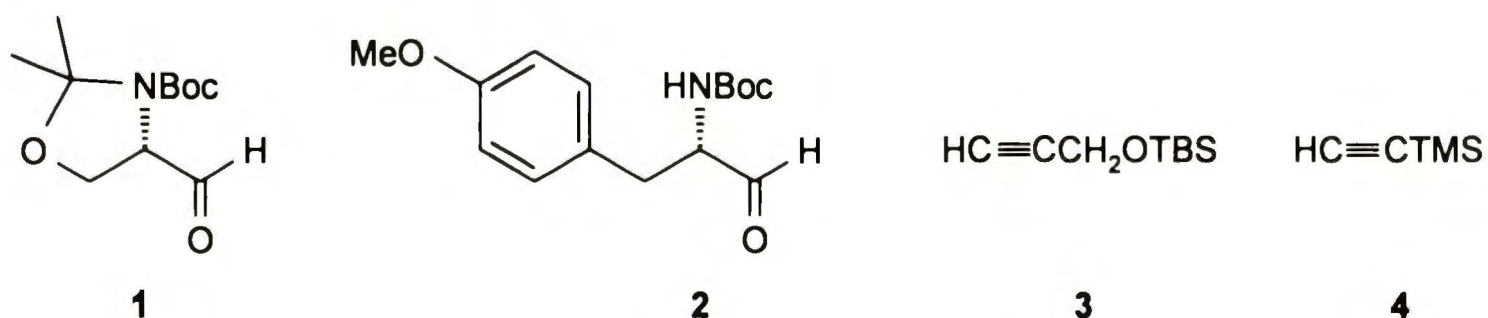
Konieczność prowadzenia szerokich badań metodycznych w zakresie indukcji asymetrycznej wynika ponadto z ogromnej różnorodności czynników wpływających na kierunek i wielkość stereoselektywności. Jest to zadanie trudne, lecz możliwe ze względu na jego rolę jako istotnego elementu w racjonalnym planowaniu syntez złożonych związków, szczególnie tych zawierających wiele centrów stereogenicznych.

Od ponad 15 lat w zespole VIII Instytutu Chemii Organicznej PAN, a ostatnio również na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego prowadzone są pod kierunkiem Prof. Janusza Jurczaka badania stereoselektywnych reakcji Dielsa-Aldera z udziałem α -amino⁴ i α -hydroksyaldehydów⁵, których wyniki pokazują szerokie możliwości wpływania na stereochemiczny przebieg (4+2) cykloaddycji przy użyciu temperatury, rozpuszczalnika, katalizatorów i wysokich ciśnień.⁶ Następnie rozszerzono badania indukcji asymetrycznej na inne reakcje, takie jak cyklokondensacja Danishefskiego, reakcje enowe oraz addycje związków metaloorganicznych, głównie do odpowiednio zabezpieczonych α -aminoaldehydów (np. alkilowanie, winylowanie, allylowanie). Prace te

doprowadziły do szeregu interesujących rozwiązań, tak z praktycznego jak i teoretycznego punktu widzenia, co w pełni uzasadnia sensowność dalszego rozszerzania tego pola badawczego.

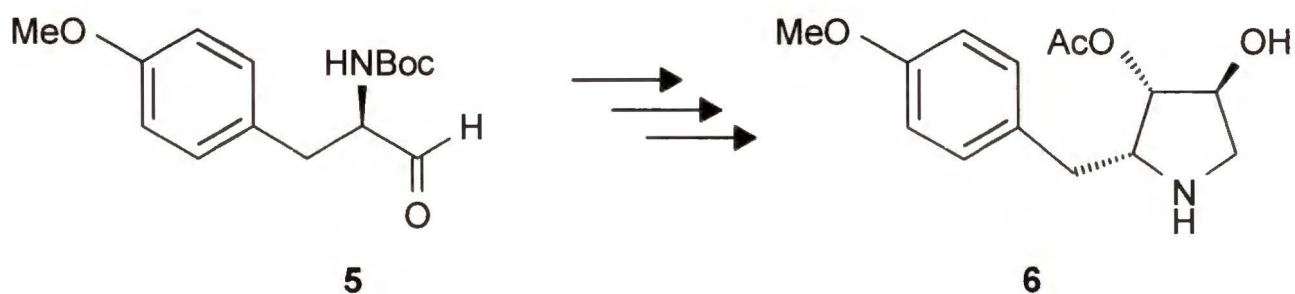
W swojej pracy postanowiłem zbadać wpływ sposobu zabezpieczenia funkcji aminowej w α -aminoaldehydach na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji metaloorganicznych pochodnych acetylenowych, prowadzonych w obecności różnych kwasów Lewisa. Zaplanowałem również badania optymalizacji warunków prowadzenia tych reakcji tak aby otrzymać jak najwyższą diastereoselektywność w obu kierunkach.

Jako związki modelowe do badań wybrałem odpowiednio blokowane α -aminoaldehydy, pochodne L-seryny **1** i L-tyrozyny **2**, oraz jako addendy związki acetylenowe: pochodną alkoholu propargilowego **3** (umożliwiająca C_3 -elongację) i trimetylosililoacetylen **4** (prowadzący do C_2 -elongacji) (Schemat 1).



Schemat 1

Wyniki powyższych badań metodologicznych postanowiłem wykorzystać w stereokontrolowanej syntezie anizomycyny **6**,⁷ bowiem analiza retrosyntetyczna tego związku doprowadziła mnie do wniosku, że odpowiednim do realizacji tego celu substratem może być α -aminoaldehyd pochodna D-tyrozyny **5** (Schemat 2).



Schemat 2

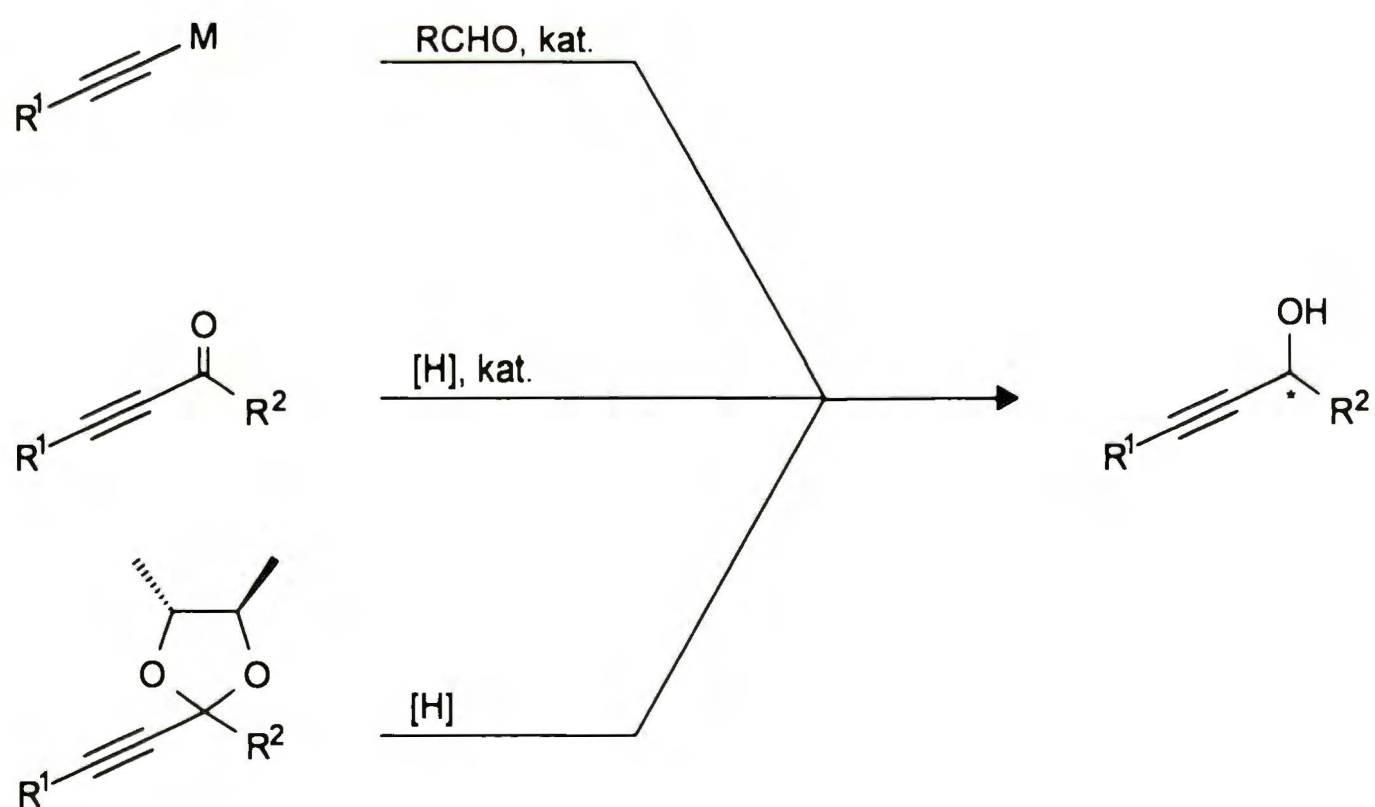
Podsumowując, ogólnym celem mojej pracy było poszukiwanie optymalnych warunków prowadzenia reakcji addycji metaloorganicznych pochodnych acetylenowych do α -aminoaldehydów a następnie ocena możliwości wykorzystania otrzymanych adduktów w stereokontrolowanej syntezie.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Asymetryczne addycje pochodnych acetylenowych do związków karbonylowych

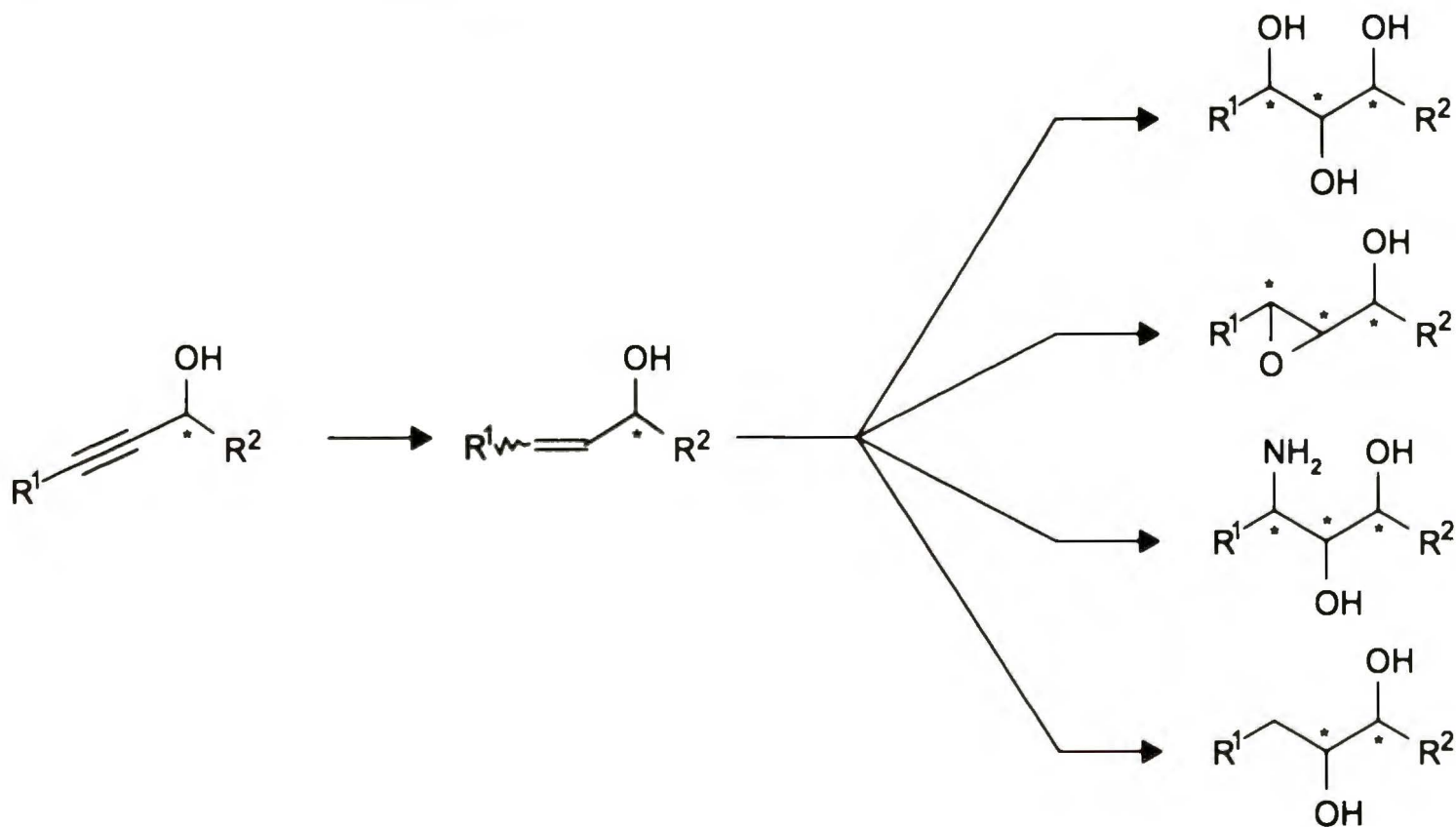
2.1. Wprowadzenie

Optycznie czynne acetylenoalkohole znajdują szerokie zastosowanie w syntezie wielu klas związków, takich jak kwasy hydroksykarboksylowe⁸, steroidy,⁹ prostaglandyny,¹⁰ alkaloidy,¹¹ witamina E,¹² feromony,¹³ oraz prostacykliny¹⁴. Podstawową metodą syntezy wymienionych związków jest addycja nukleofilowa pochodnych acetylenowych do układów karbonylowych. Cel ten można osiągnąć również przez asymetryczną redukcję acetylenoketonów¹⁵ czy reduktywne otwarcie acetylenoacetalii¹⁶ (Schemat 3).



Schemat 3

Obecność centrum stereogenicznego w pozycji α - do ugrupowania acetylenowego stwarza możliwość asymetrycznej funkcjonalizacji tego fragmentu cząsteczki. Można do tego celu wykorzystać reakcje typowe dla związków acetylenowych, np. redukcję wiązania potrójnego do wiązania podwójnego (*E* lub *Z*) z możliwością dalszej stereoselektywnej funkcjonalizacji tego wiązania, np. w reakcji dihydroksylacji, epoksydacji, hydroksyaminowania lub hydroborowania (Schemat 4).



Schemat 4

2.2. Podstawowe sposoby prowadzenia addycji pochodnych acetylenowych do związków karbonylowych

2.2.1. Litoacetyleny i produkty ich transmetalacji

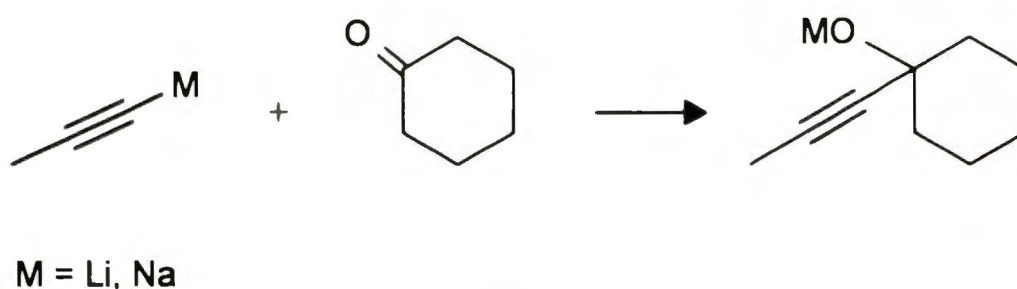
Najczęściej używaną metodą otrzymywania litoacetylenów jest działanie odpowiednich zasad na terminalne acetyleny. Jako zasady stosuje się butylolit, bis(trimetylosililo)amidek potasu [KN(SiMe₃)₂], diizopropylamidek litu (LDA) czy odczynniki Grignarda (np. EtMgBr). Podobne efekty uzyskać można poprzez

bezpośrednią metalację (Li, Na). Reakcje te prowadzi się zwykle w obniżonej temperaturze, w rozpuszczalnikach aprotonowych, takich jak etery (Et₂O, THF, 1,2-dimetoksyetan) oraz węglowodory (toluen). Do reakcji prowadzonych w bardzo niskich temperaturach (-120°C) używa się najczęściej eteru dimetylowego. Rozpuszczalniki aprotonowe dipolarne (HMPA, DMF, DMSO) wprawdzie lepiej rozpuszczają wiele metaloorganicznych pochodnych acetylenowych, ale ze względu na ich reaktywność w stosunku do acetylenków, są rzadko używane.

Zwiększenie reaktywności anionów acetylenowych osiąga się używając mieszanin rozpuszczalników. I tak dodatek do odpowiedniego eteru heksametylofosforoamidu (HMPA), heksametylofosfortriaminy (HMPT) czy tetrametyloetylenodiaminy (TMEDA) powoduje, że anion acetylenowy jest bardziej aktywny.

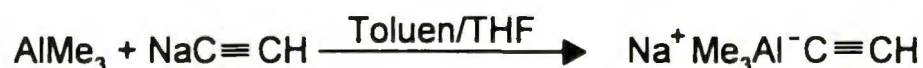
Pionierami w dziedzinie addycji metaloacetylenów do związków karbonylowych byli: Nef,¹⁷ który w 1899 roku przeprowadził reakcję fenyloacetylenku sodu z acetofenonem oraz Hess,¹⁸ który z kolei w 1921 roku poddał bromek fenyloetynylomagnezowy reakcji z benzofenonem.

W czasach nam bliższych, Smith i Kuehn¹⁹ przeprowadzili optymalizację reakcji addycji propinylo-litu i propinylosodu do cykloheksanonu (Schemat 5). Reakcję prowadzono w różnych rozpuszczalnikach: w eterze dietylowym, 1,2-dimetoksyetanie, tetrahydrofuranie, benzenie i dimetylosulfotlenku. Wprawdzie propinolit najlepiej rozpuszczał się w dimetylosulfotlenku, lecz reakcja dawała wyłącznie produkt addycji, tworzącego się w tych warunkach, anionu dimetylowego do ketonu. Najwyższą wydajność (91%) uzyskano w reakcji prowadzonej w tetrahydrofuranie w obecności bromku litu, w temperaturze 40°C.



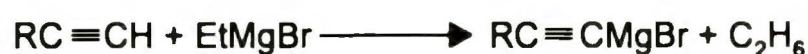
Schemat 5

Acetylenek litu, nawet w -78°C , ulega dysproporcjonowaniu do pochodnej dilitowej. Dodatek czynnika kompleksującego, np. etylenodiaminy, stabilizuje sól monolitową acetyleny. Acetylenki metali alkalicznych mimo, że reagują bardzo dobrze z aldehydami i ketonami, to również dają z umiarkowanymi wydajnościami produkty z halogenkami alkilowymi, epoksydami, estrami czy amidami. Można jednak uniknąć tej niedogodności. Ostatnio Yoon i współpracownicy²⁰ otrzymali wysoce chemoselektywny reagent, który ulega reakcjom ze związkami karbonyłowymi, nie reaguje natomiast z większością innych grup funkcyjnych. Otrzymuje się go w wyniku reakcji acetylenku sodu z trimetyloglinem w mieszaninie toluen / THF w 0°C (Schemat 6).



Schemat 6

Acetylenki metali alkalicznych, ze względu na łatwość ich otrzymywania i wysoką reaktywność, są często używane w syntezie organicznej. Niektóre z nich wszakże są słabo rozpuszczalne, co zasadniczo zmniejsza ich użyteczność, ponadto ich czasami zbyt wysoka reaktywność może powodować destrukcję wyjściowego aldehydu; z powyższych powodów używa się acetylenki innych metali. Otrzymuje się je w procesie wymiany ligandów organicznych lub w reakcjach transmetalacji. I tak acetylenowe związki Grignarda²¹ są dostępne na drodze reakcji pochodnej acetylenowej z bromkiem etylomagnezowym (Schemat 7).



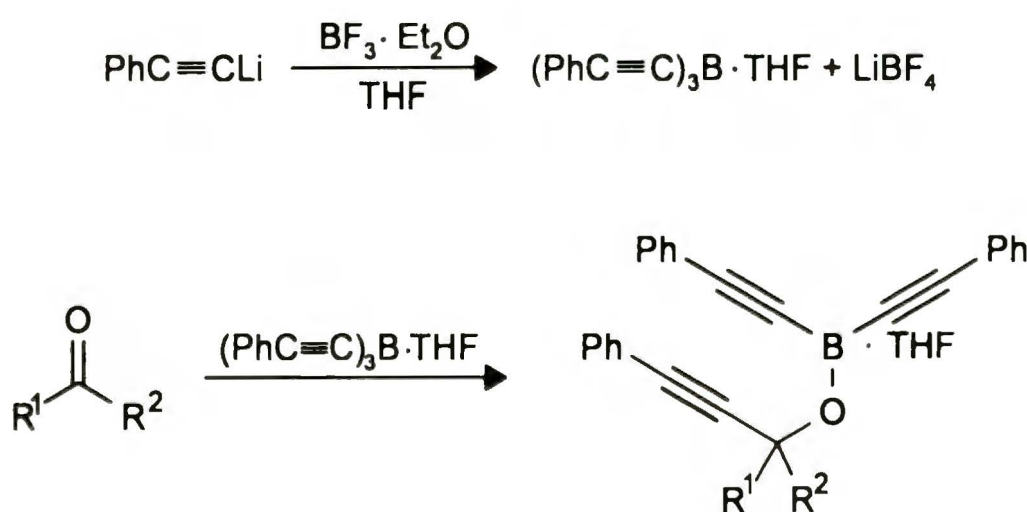
Schemat 7

Dialkinylocynk otrzymuje się *in situ* w wyniku ogrzewania odpowiednich alkinów z dietylocynkiem (Schemat 8).

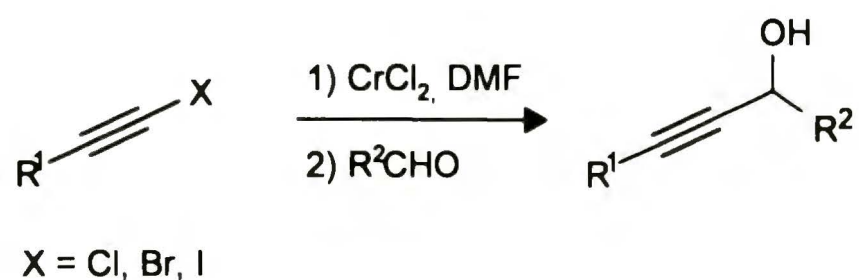


Schemat 8

Acetylenki innych metali otrzymuje się zwykle w reakcji soli litowych acetylenów z halogenkami metali. I tak tributyloacetylenocynę uzyskuje się na tej drodze z chlorku tributylocynowego,²² zaś pochodne glinowe z dietylochlooroglinu lub etylodichlooroglinu.²³ Ostatnie prace Whetleya i współpracowników²⁴ wykazały, że w reakcji fenyloacetylenku litu z kompleksem eterowym trifluoroboru powstaje tri(fenyloacetyleno)bor w postaci kompleksu z THF, który wprawdzie ulega reakcji ze związkami karbonyłowymi, ale bierze w addycji udział tylko jedna z trzech cząsteczek fenyloacetyleny (Schemat 9).

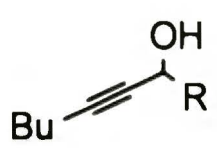
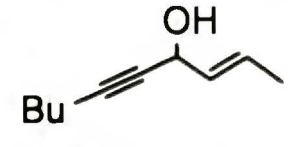
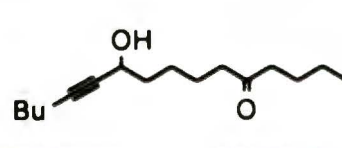
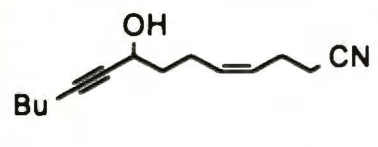
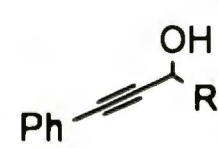
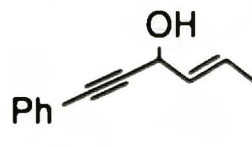



Schemat 9



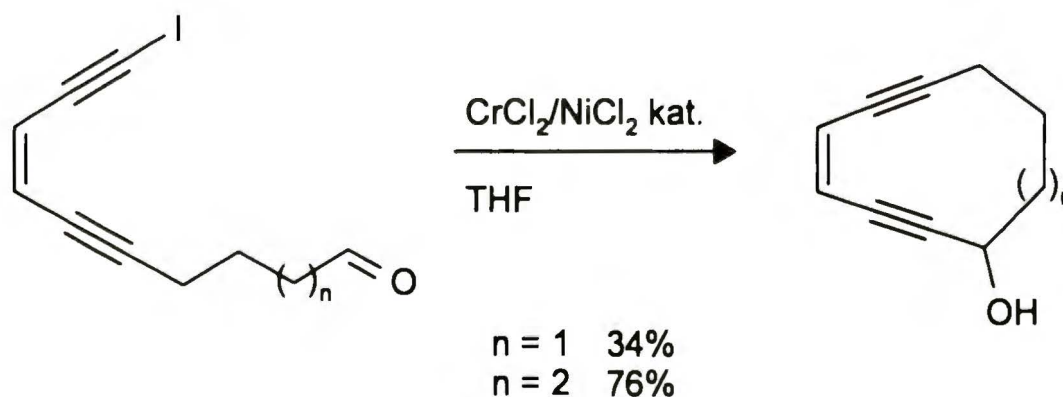
Schemat 11

Tabela 1. Reakcje 1-halogeno-1-alkinów z aldehydami wobec soli chromu(II)

lp.	Halogenoalkiny 1	Aldehyd	Czas [godz.]	Produkt	Wyd. [%]
1	BuC≡Cl	PhCHO	2		82
2		C ₈ H ₁₇ CHO	1		72
3		CH ₃ CH=CHCHO	0.5		62
4		(PhCOMe)	19		<5
5		C ₄ H ₉ CO(CH ₂) ₄ CHO	6		76
6		OHC-CH=CH-CN	1		78
7	PhC≡Cl	PhCHO	0.5		83
8		C ₈ H ₁₇ CHO	0.5		71
9		CH ₃ CH=CHCHO	0.5		87
10	PhMe ₂ SiC≡CBr	PhCHO	3		79
11		C ₁₁ H ₂₃ CHO	4		68

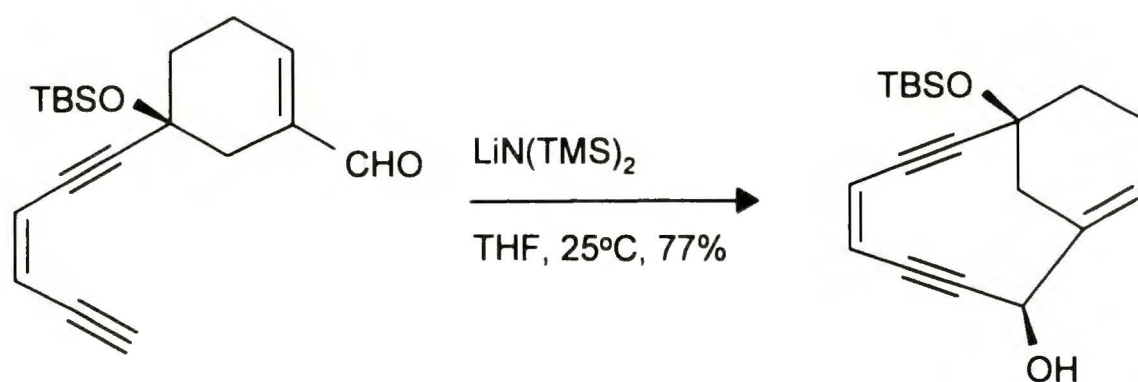
Reakcje te okazały się wysoce chemoselektywne, nie obserwowano produktów z ketonami (poz. 4 i 5) i z nityrami (poz. 6). Pochodne metali alkalicznych oraz magnezu nie wykazują selektywności w tych reakcjach.

Wewnątrzcząsteczkowa wersja omawianej tu addycji halogenoacetylenów znalazła zastosowanie w syntezie związków z ugrupowaniem endiinowym, ważnych ze względu na ich wysoką aktywność antynowotworową. Jednym z podstawowych problemów związanych z syntezą tych połączeń jest konstrukcja dziesięcioczłonowego pierścienia. Najczęstszym sposobem realizacji tego zamierzenia jest wewnątrzcząsteczkowa addycja pochodnej acetylenowej do aldehydu. Duże naprężenie 10-członowego pierścienia endiinowego jest przyczyną niskich wydajności tych reakcji. Wykazał to Beau²⁸ w syntezie modelowych układów 10- i 11-członowych, uzyskując odpowiednio 34 i 76 % wydajności (Schemat 12).



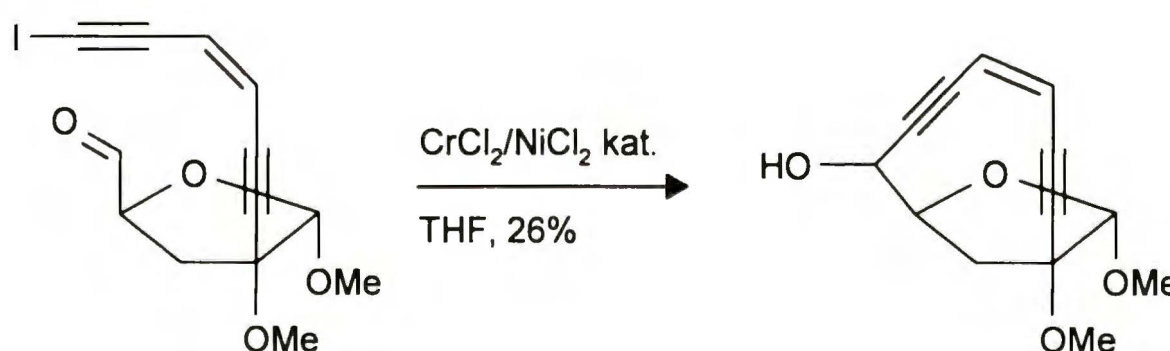
Schemat 12

W syntezie modelowego układu bicyklicznego, Kadow i współpracownicy²⁹ użyli soli litowej, otrzymując z wysoką (77%) wydajnością oczekiwany produkt (Schemat 13).



Schemat 13

W syntezie endiinów opracowanej przez Maiera,³⁰ jedynie metoda cyklizacji Nozaki dała pozytywny skutek. W wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldehydu z chlorkiem chromu(II) w obecności katalitycznej ilości chlorku niklu(II) otrzymano cykliczny produkt z 26% wydajnością (Schemat 14).



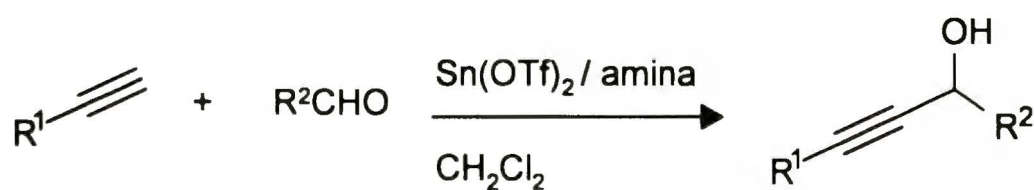
Schemat 14

2.2.3. Addycje alkinów wobec układu amina / kwas Lewisa

Poszukiwanie łagodniejszych warunków reakcji addycji pochodnych acetylenowych do związków z ugrupowaniem karbonylowym skłoniło badaczy do prób otrzymania reaktywnych acetylenów w obecności amin jako zasad. I rzeczywiście, acetylenki palladu udało się otrzymać w ten sposób, ale okazały się one zupełnie niereaktywne w stosunku do aldehydów.³¹

W 1991 roku Yamaguchi i współpracownicy³² zauważyli, że 1-alkiny w obecności bis(trifluorometylosulfonianu)cyny(II) oraz amin, reagują z

aldehydami dając z dobrą wydajnością alkohole propargilowe (Schemat 15, Tabela 2).

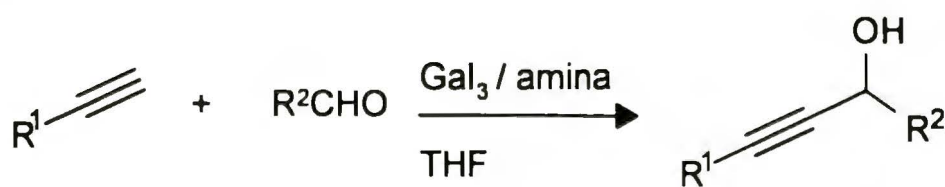


Schemat 15

Tabela 2. Reakcje 1-alkinów z aldehydami wobec soli cyny(II)

R ¹	R ²	Metoda	Wydajność [%]
Ph	cyklo-C ₆ H ₁₁	A	87
Ph	Ph	A	66
PhCH ₂ CH ₂	t-Bu	B	64
PhCH ₂ CH ₂	n-Bu	C	89
PhCH ₂ CH ₂	PhCH ₂ CH ₂	C	71
n-C ₅ H ₁₁	cyklo-C ₆ H ₁₁	B	76

Reakcje prowadzono w chlorku metylenu, jako zasady użyto DBU (metoda A) lub 1,8-bis(dimetyloamino)naftalenu (metoda B). W metodzie C użyto mieszaniny Sn(OTf)₂-SnCl₂. Równie wysokie wydajności w reakcjach addycji 1-alkinów do aldehydów w obecności amin uzyskał Yao-Zeng Huang.³³ Jako kwasu Lewisa użył jodku galu(III) w obecności różnych amin (Schemat 16, Tabela 3).



Schemat 16



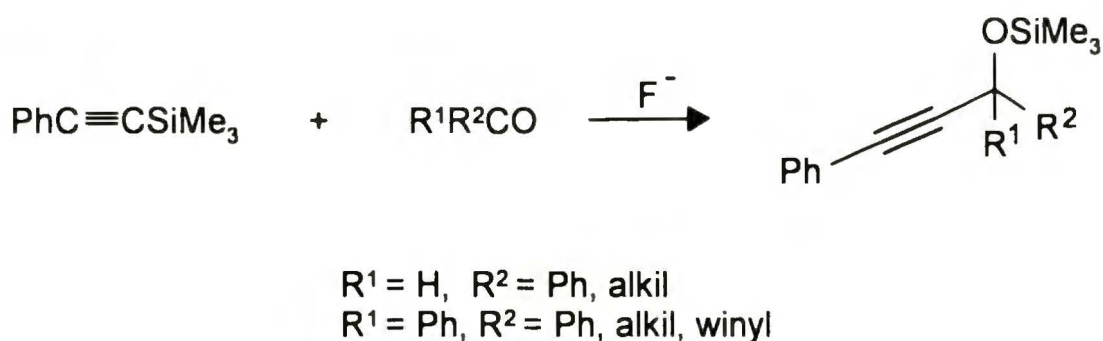
Tabela 3. Reakcje 1-alkinów ($R^1C\equiv CH$) z aldehydami (R^2CHO) wobec soli galu(III)

R^1	R^2	Amina	Wyd. [%]
Ph	t-Bu	DBU	8
Ph	t-Bu	pirydyna	5
Ph	t-Bu	1,2-(NH_2) ₂ C ₆ H ₄	0
Ph	t-Bu	Et ₃ N	80
Ph	t-Bu	Et ₂ NPh	77
Ph	t-Bu	Bu ₃ N	85
Ph	t-Bu	(i-Pr) ₂ NH	64
Ph	Ph	Bu ₃ N	80
Ph	cyklo-C ₆ H ₁₁	Bu ₃ N	88
n-C ₅ H ₁₁	Ph	Bu ₃ N	64

Najlepszą aminą okazała się tributylamina, nieco gorsze wyniki uzyskano dla diizopropylaminy, trietyloaminy i dietylofenylaminy. W obecności DBU oraz pirydyny uzyskano bardzo niskie wydajności, a 1,2-diaminobenzen okazał się całkowicie niereaktywny. W obecności innych kwasów Lewisa (GaI_3 , AlI_3 , InI_3 , ZnI_2) reakcja w ogóle nie zachodziła.

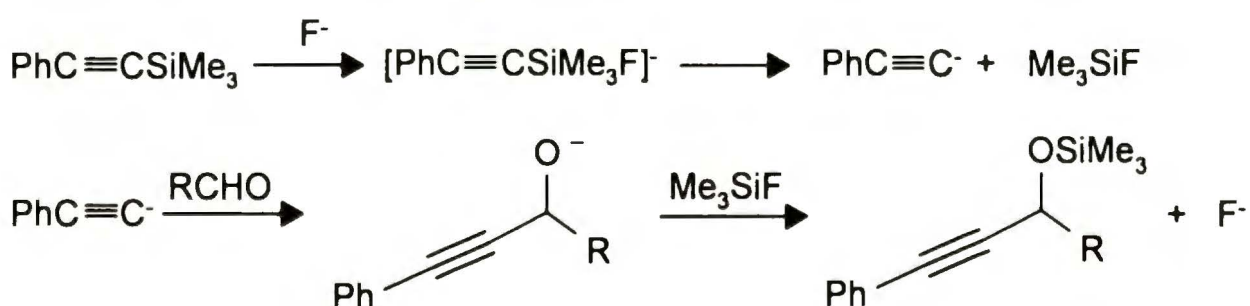
2.2.4. Addycje trimetylosililoacetylenów w obecności anionu fluorkowego

Reakcja sililoacetylenów ze związkami karbonylowymi, w warunkach nukleofilowej katalizy anionami fluorkowymi, została opublikowana przez Nakamurę i Kawajimę³⁴ w 1976 roku. (Fenylotynylo)trimetylosilan poddano reakcji z aldehydami i ketonami w łagodnych warunkach, wobec katalitycznych ilości fluorku tetrabutylamonowego (TBAF), uzyskując produkty addycji z wydajnościami 60-90% (Schemat 17).



Schemat 17

Anion fluorkowy wykazuje duże powinowactwo do atomu krzemu. W proponowanym mechanizmie, w stanie przejściowym, atom krzemu jest pięciowiązalny, w wyniku czego uwalnia się anion acetylenowy oraz trimetylofluorosilan (Schemat 18).



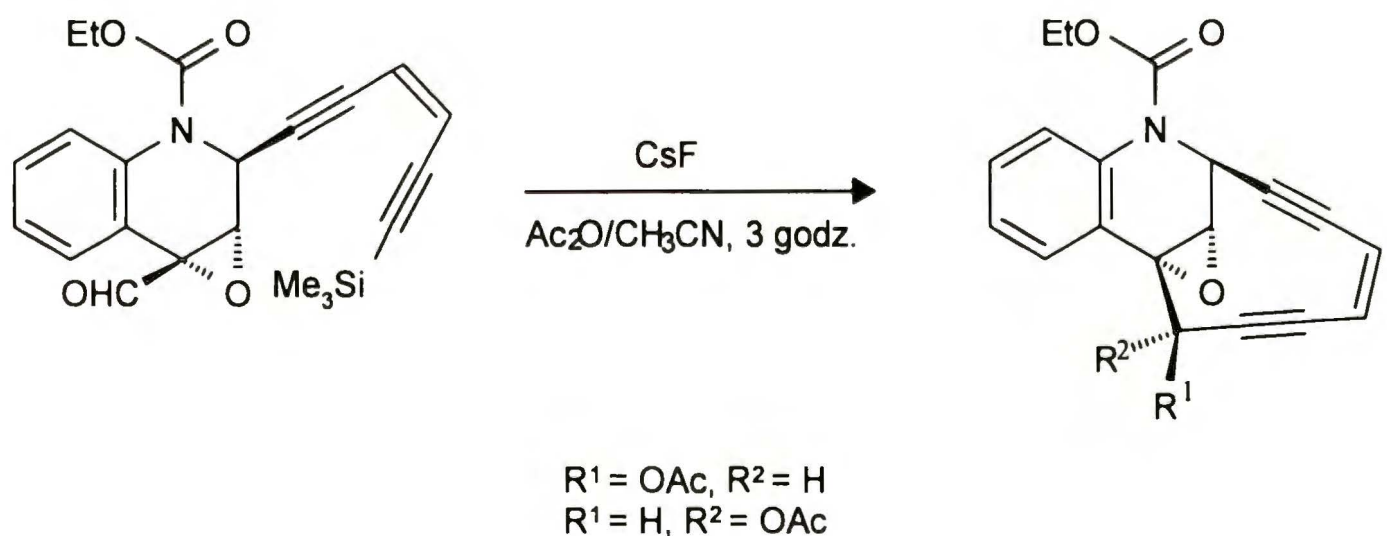
Schemat 18

Następnie anion ten ulega addycji do grupy karbonylowej tworząc anion alkoksyłowy, który w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2\text{-Si}$ z Me_3SiF daje końcowy produkt, uwalniając jednocześnie anion fluorkowy. Reakcje trifenylo-, triizopropyl- oraz trietylosililoacetylenów³⁵, ze względu na zatłoczenie przestrzenne oraz utrudnioną stabilizację karboanionu w stanie przejściowym, przebiegają mniej efektywnie. Holmes i współpracownicy³⁶ zmodyfikowali warunki tej reakcji, używając kompleksu fluorku potasu z eterem koronowym (18-korona-6).

Dużym utrudnieniem w reakcjach z udziałem fluorku tetrabutylamoniumowego jest jego duża higroskopijność. Dlatego poszukiwano reagenta wygodniejszego w użyciu, którym okazał się wprowadzony przez

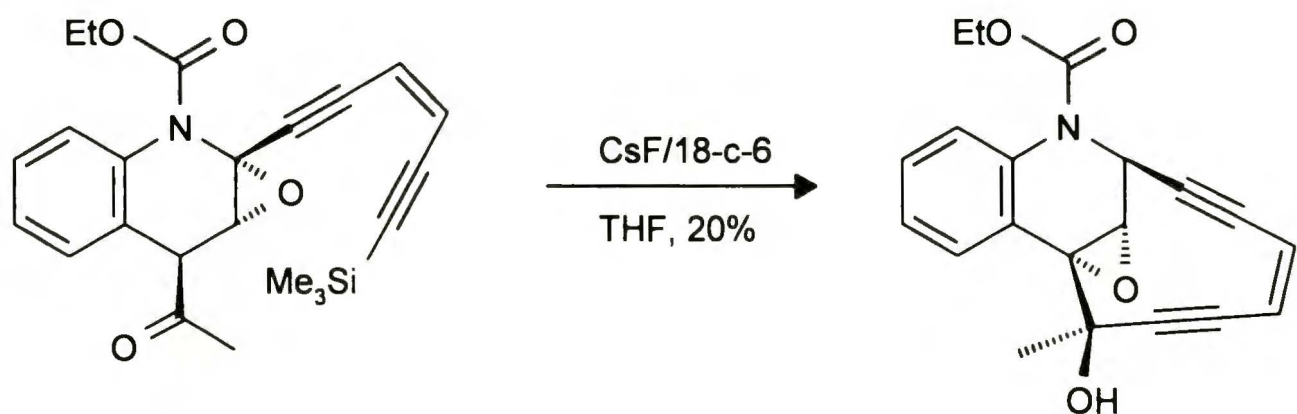
DeShonga i Pilchera³⁷ TBAT ($[\text{Ph}_3\text{SiF}_2]^- \text{Bu}_4\text{N}^+$). Sól ta jest niehigroskopijna i dobrze rozpuszczalna w większości rozpuszczalników organicznych (THF, toluen, acetonitryl). Dodatkowo roztwór TBAT w tych rozpuszczalnikach jest mniej zasadowy niż odpowiedni roztwór TBAF. Powoduje to większą stabilność innych, nie biorących udziału w reakcji, grup funkcyjnych.

Metoda addycji acetylenosilanów w obecności anionów fluorkowych znalazła zastosowanie w syntezie antybiotyków endiinowych. W kluczowym etapie syntezy tych związków, konstrukcji 10-członowego pierścienia, wykorzystano wewnątrzcząsteczkowy wariant tej reakcji. W cyklizacji prekursora dynemycyny, przeprowadzonej przez Wendera i współpracowników,³⁸ zastosowanie soli litowych nie przyniosło pożądanych rezultatów. W reakcji z udziałem sililoacetyleny, inicjowanej fluorkiem cezu, otrzymano cykliczny produkt z wysoką 69% wydajnością (Schemat 19).



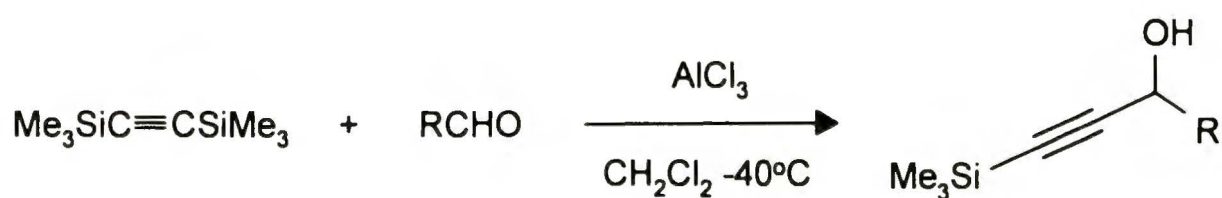
Schemat 19

Opracowane przez Wendera warunki cyklizacji nie przyniosły dobrych rezultatów w syntezie dynemycyny A, przeprowadzonej przez Isobe i współpracowników.³⁹ Inne metody cyklizacji również zawiodły. Jedynie w reakcji promowanej fluorkiem cezu, w obecności katalitycznych ilości eteru koronowego, otrzymano oczekiwany produkt jednak z zaledwie 20% wydajnością (Schemat 20).



Schemat 20

1-Sililo-1-alkiny reagują z aldehydami jedynie w obecności silnych kwasów Lewisa (AlCl_3) z umiarkowaną ok. 50% wydajnością⁴⁰ (Schemat 21). Reakcja ta, ze względu na drastyczne warunki, nie znalazła szerszego zastosowania.



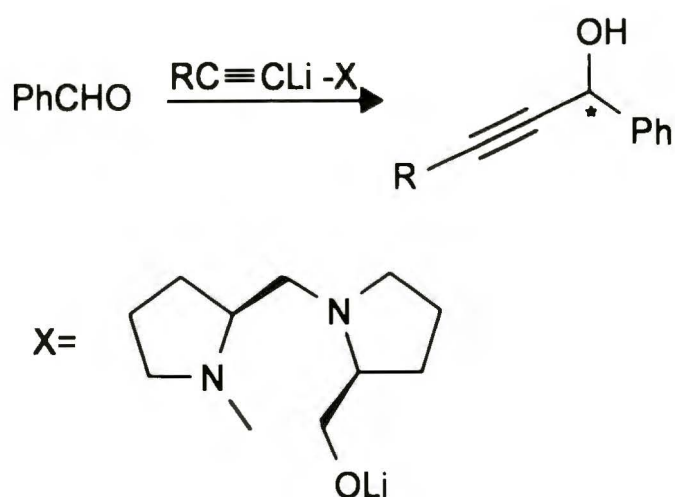
Schemat 21

2.3. Asymetryczne addycje pochodnych acetylenowych i ich zastosowanie w syntezie produktów naturalnych

2.3.1. Addycje enancjoselektywne

Alkohole propargilowe, zawierające tylko jedno centrum stereogeniczne, mogą być otrzymane w postaci czystych enancjomerów poprzez rozdział mieszanin racemicznych,⁴¹ diastereoselektywne addycje acetylenów do związków zawierających pomocnik chiralny, a następnie usunięcie go z cząsteczki adduktu,⁴² enancjoselektywne redukcje acetylenoketonów⁴³ lub przez enancjoselektywną addycję metaloorganicznych pochodnych acetylenowych do związków karbonylowych.

Tę ostatnią zaproponowali w 1979 r. Mukaiyama i współpracownicy,⁴⁴ którzy przeprowadzili, w obecności chiralnego koreagenta (2*S*,2'*S*)-2-hydroksymetylo-1-[(1-metylopirolidyn 2-yl)metylo]pirolidyny, szereg addycji litowych pochodnych acetylenowych do aldehydu benzoowego (Schemat 22, Tabela 4).



Schemat 22

Tabela 4. Reakcje związków acetylenowych z aldehydem benzoowym wobec chiralnych pochodnych pirolidynowych

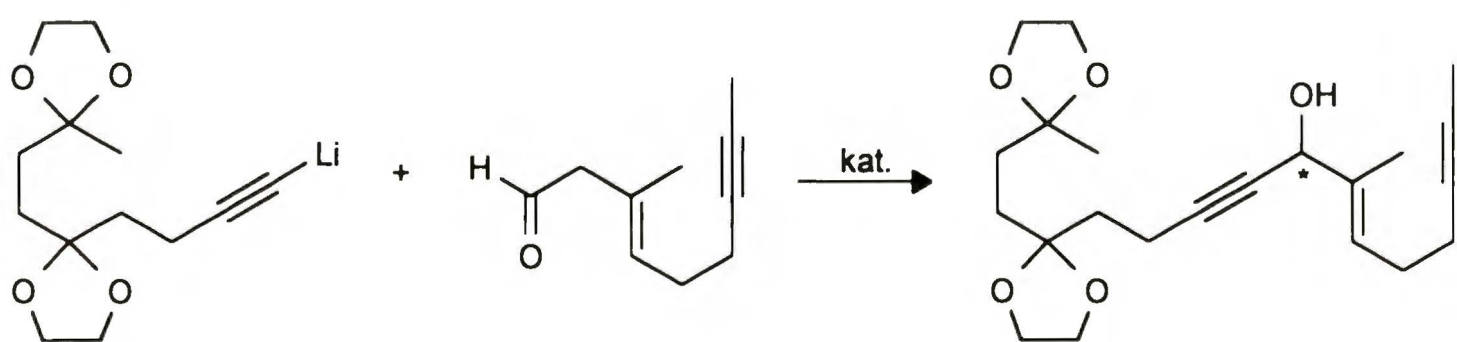
	R	Temp. [°C]	Wyd. [%] ^a	Stos. enancjomerów ^b	Konfiguracja
1	H	-78	76	77:23	S(+)
2	Me ₃ Si	-78	99	89:11	S(+)
3	Me ₃ Si	-123	87	96: 4	S(+)
4	Et ₃ Si	-123	93	90:10	S(+)
5	t-BuMe ₂ Si	-123	67	86:14	S(+)
6	Ph ₂ MeSi	-123	88	90:10	S(+)
7	Ph ₃ Si	-123	83	88:12	S(+)

a) Grupy silylowe usuwano za pomocą roztworu NaOH w metanolu (l.p. 2,3,4,5) lub KF w układzie dwufazowym w obecności n-Bu₄N⁺HSO₄ (l.p. 6,7).

b) Stosunek enancjomerów otrzymanego 1-fenyl-2-propin-1-olu oznaczono za pomocą pomiarów widm 100 MHz ¹H-NMR estru (S)-(-)-MTPA w C₆D₆.

Reakcje prowadzono w układzie eter dimetylowy / dimetoksymetan, w niskich temperaturach (-78°C i -123°C). We wszystkich reakcjach otrzymano alkohol propargilowy o konfiguracji S(+) z wysokimi wydajnościami. Obniżenie temperatury z -78°C do -123°C, zgodnie z przewidywaniem, poprawia enancjoselektywność tej reakcji (poz. 2 i 3). Najlepszy wynik (92% *ee*) uzyskano dla trimetylosililoacetyleny. Dla acetylenów podstawionych większymi objętościowo ugrupowaniami sililowymi obserwowano obniżenie enancjoselektywności do około 80% .

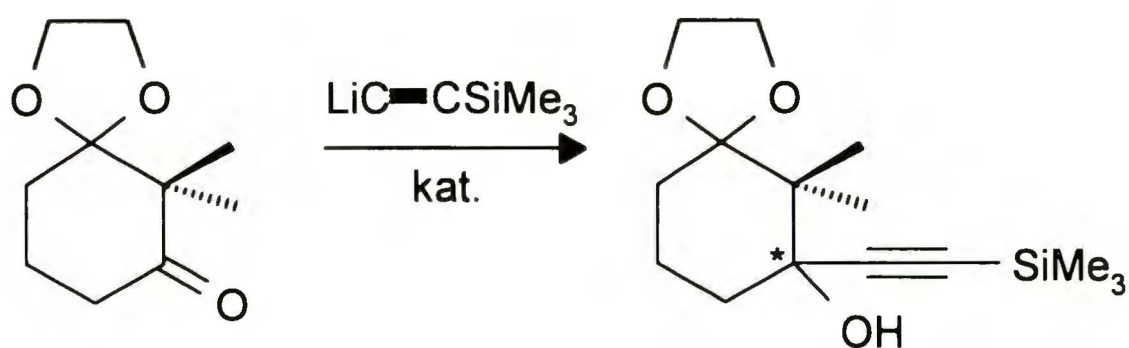
Johnson i współpracownicy⁴⁵ wykorzystali addycję soli litowej trimetylosililoacetyleny do aldehydu w syntezie prekursorów steroidów z grupy kortikoidów (Schemat 23). Reakcję addycji prowadzono w temperaturze -120°C w obecności chiralnego ligandu Mukaiyamy (porównaj Schemat 22).



Schemat 23

Wpływ warunków reakcji na enancjoselektywną addycję soli litowej trimetylosililoacetyleny do podstawionych cykloheksanonów badali Schäfer i współpracownicy⁴⁶ (Schemat 24). Reakcje prowadzone były również w obecności chiralnego ligandu Mukaiyamy. Okazało się, że zamiana temperatury reakcji, jak i nadmiar molowy pochodnej acetylenowej, mają duży wpływ zarówno na wydajność procesu jak i na jego enancjoselektywność (Tabela 5). Najlepszy wynik uzyskano dla reakcji prowadzonej w THF, w temperaturze -78°C, przy użyciu pięciu równoważników molowych trimetylosililoacetyleny (poz. 3). Podwyższenie temperatury do -30°C, podobnie jak obniżenie do -123°C, drastycznie zmniejszyło wydajność reakcji i jej selektywność (poz. 7 i 8).

Zmniejszenie wartości *ee* w poz. 5 mogło być spowodowane obecnością nieskompleksowanej przez chiralny ligand soli litowej.



Schemat 24

Tabela 5. Addycje trimetylosililoacetyleny wobec chiralnego ligandu Mukayiamy

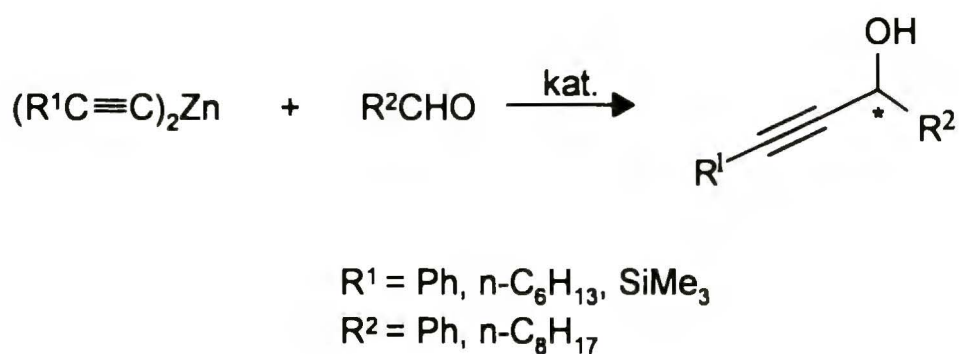
.	równoważnik	rowno-ważnik	T [°C]	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	<i>ee</i> [%] ^a
1	4	5	-100	THF	0	0
2	4	2	-78	THF	15	71
3	4	5	-78	THF	50	78
4	4	2	-120	THF ^b	3	29
5	4	7	-78	THF	83	50
6	4	7	-100	THF	42	48
7	4	5	-30	THF	7	53
8	4	5	-120	THF	11	44
9	4	5	-78	dimetoksymetan	5	33
10	4	5	-78	Et ₂ O	33	46

a) stosunki enancjomerów oznaczane przez GC (α -cyklodekstrynowa kolumna kapilarna)

b) 1 równoważnik TMEDA

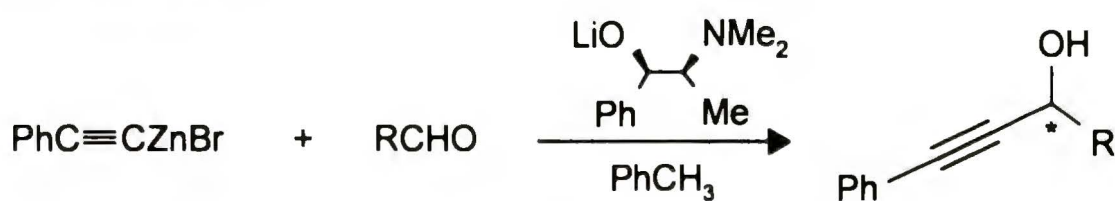
Katalityczna asymetryczna synteza optycznie czynnych alkoholi propargilowych, na drodze enancjoselektywnej addycji cynkoorganicznych

pochodnych acetylenowych, była przedmiotem badań Soai i współpracowników⁴⁷ (Schemat 25).



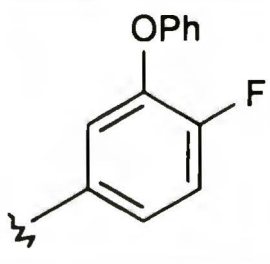
Schemat 25

W reakcji dialkinylocynku z benzaldehydem w obecności (1*S*, 2*R*)-(-)-*N,N*-dibutylnorefedryny uzyskano niskie nadmiary enancjomeryczne (1-34%). Lepsze wyniki dla podobnych addycji uzyskali Tombo i współpracownicy⁴⁸ (Schemat 26, Tabela 6).



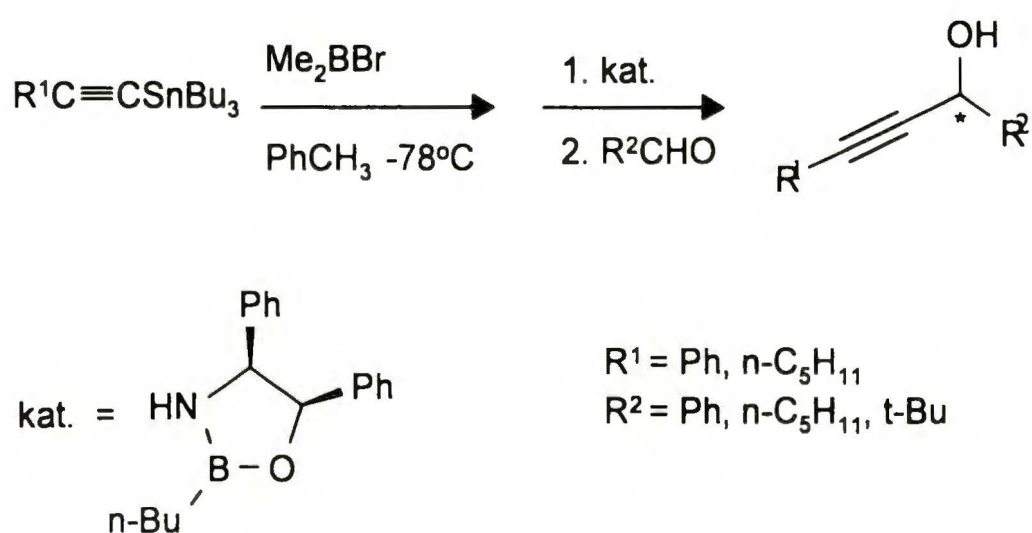
Schemat 26

Tabela 6. Addycje bromku 2-fenyloacetylenocynkowego do RCHO wobec dibutylnorefedryny

R	Wydajność [%]	ee [%]
Ph	70	80
t-Bu	50	67
n-C ₅ H ₁₁	90	11
	80	88

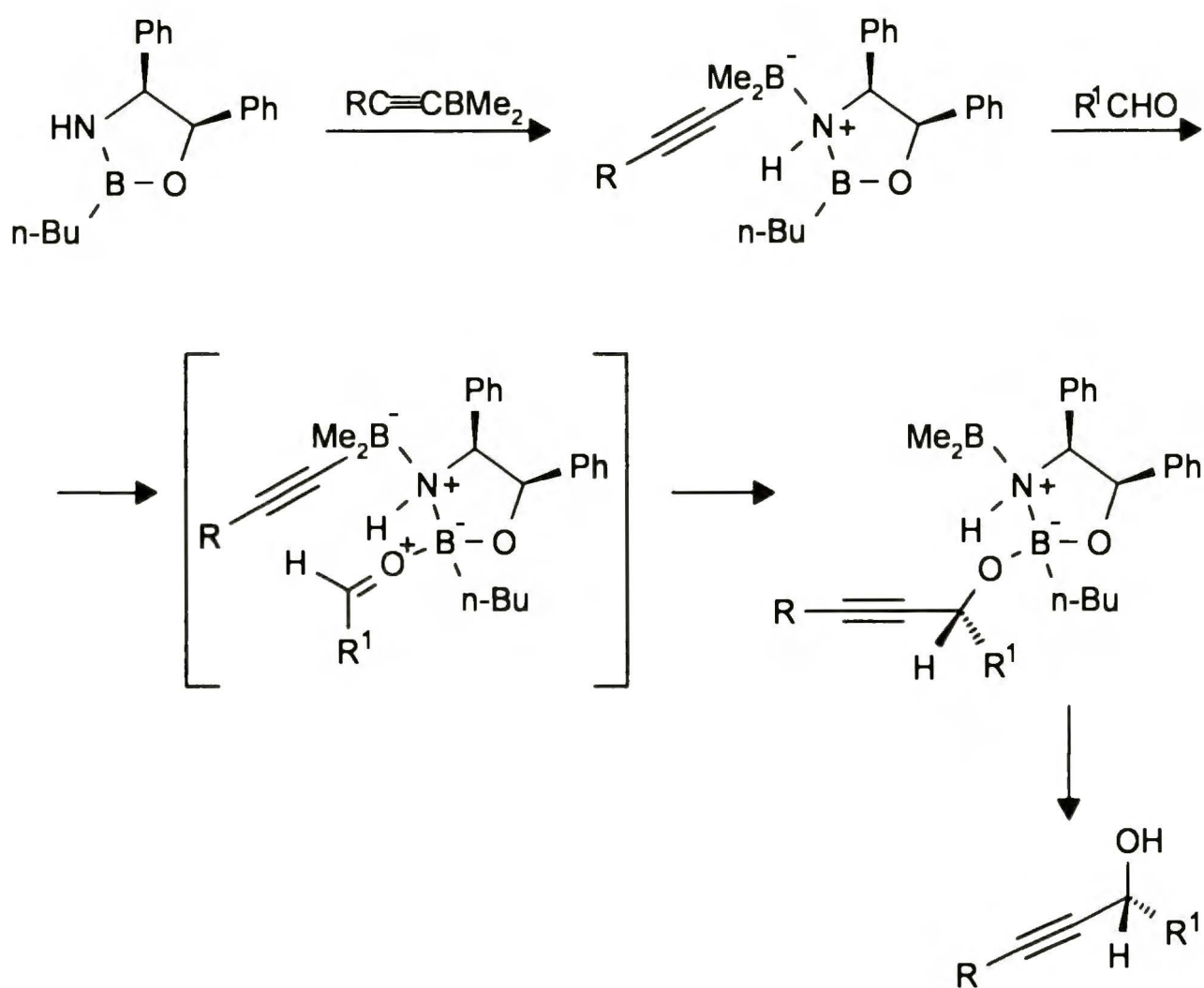
W reakcji benzaldehydu z bromkiem 2-fenyloacetylenocynkowym użyto soli litowej *N,N*-dimetyloefedryny jako katalizatora, uzyskując produkty z zadowalającą wydajnością (70%) i dobrą enancjoselektywnością (80% *ee*).

Niewątpliwie najlepsze wyniki asymetrycznego alkinylowania aldehydów tą metodą uzyskali Corey i Cimprich⁴⁹ (Schemat 27). W reakcji dimetyloborowych pochodnych acetylenu, generowanych *in situ* z analogicznych acetylenów tributylcynkowych, z aldehydami (zarówno aromatycznymi jak i alifatycznymi) uzyskano bardzo wysokie wartości *ee* (do 97%).



Schemat 27

Jako katalizatora, autorzy ci, użyli chiralnej pochodnej oksazaborolidyny. Cząsteczka tego związku jest zarówno kwasem i zasadą Lewisa. Autorzy postulują dla tej reakcji stan przejściowy, w którym atom azotu zawarty w cząsteczce katalizatora jest skoordynowany z atomem boru pochodnej acetylenowej, a atom boru obecny w cząsteczce katalizatora, z atomem tlenu aldehydu (Schemat 28). Interesujące jest to, że katalizator nie tworzy w tej reakcji dimerów kwasowo-zasadowych.



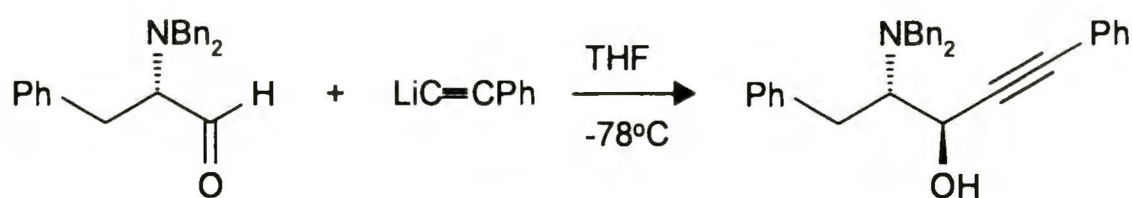
Schemat 28

2.3.2. Addycje diastereoselektywne

2.3.2.1. Addycje do α -aminoaldehydów

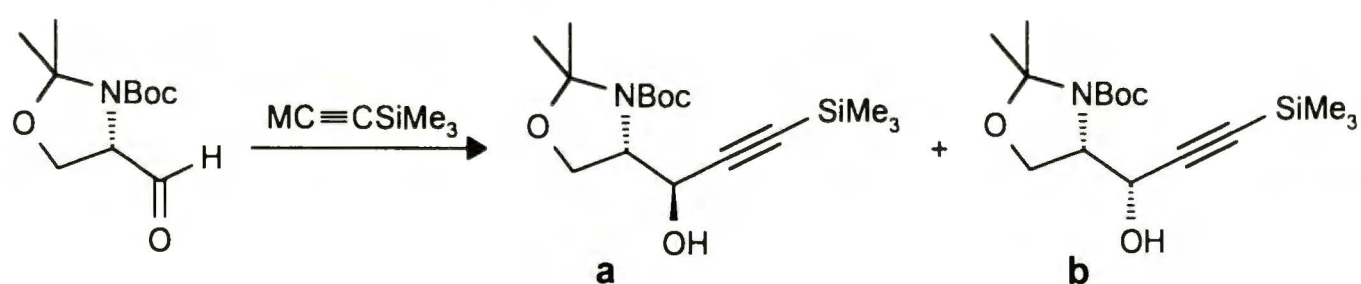
α -Aminoaldehydy są ważnymi blokami budulcowymi w syntezie wielu klas związków naturalnych np. aminocukrów.⁵⁰ Przedłużenie łańcucha węglowego można osiągnąć przez addycję metaloorganiczną do grupy karbonylowej. Obecność centrum stereogenicznego w pozycji α - do grupy karbonylowej stwarza możliwość 1,2-indukcji asymetrycznej przy tworzeniu nowego centrum stereogenicznego. Dodatkowo, obecność grupy aminowej w pozycji α - i ewentualnie grupy hydroksylowej w pozycji β - do grupy karbonylowej, umożliwia stereochemiczną kontrolę produktów tej reakcji.

Pierwsza wzmianka na temat addycji pochodnej alkinyłowej do α -aminoaldehydu ukazała się w 1987 roku.⁵¹ Autorzy przeprowadzili reakcję addycji soli litowej fenyloacetyleny do *N,N*-dibenzylfenyloalaniny uzyskując z 72% wydajnością produkty w proporcji 96:4 (Schemat 29).



Schemat 29

Badania możliwości kontroli kierunku indukcji asymetrycznej przeprowadził Herold.⁵² W reakcji *N-tert*-butoksykarbonylo-*N,O*-izopropylideno-L-serynalu z solami trimetylosililoacetyleny otrzymał on aminoalkohole (Schemat 30). Proporcje diastereoizomerów i warunki przeprowadzonych eksperymentów przedstawia Tabela 7.

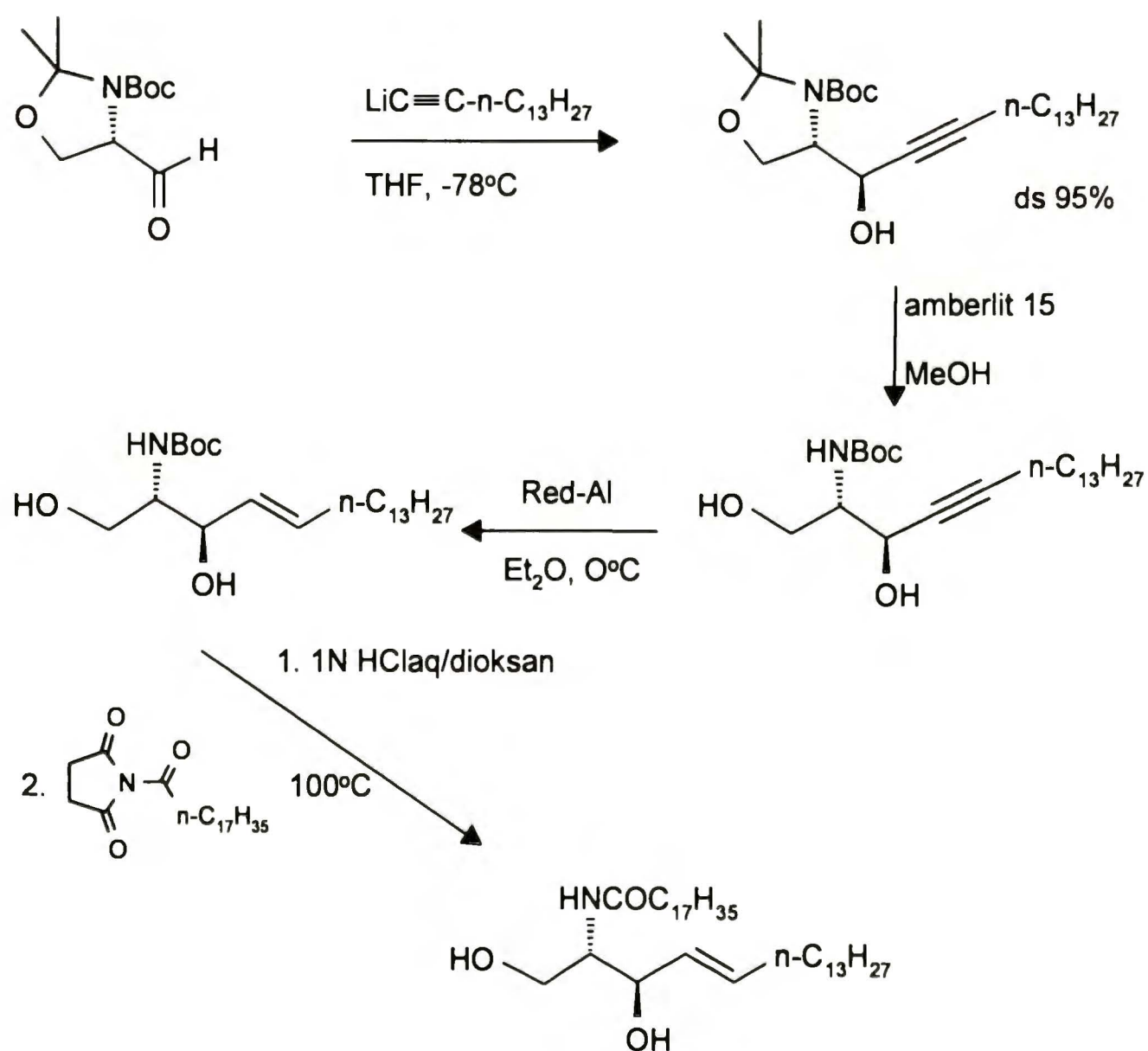


Schemat 30

Tabela 7. Addycje trimetylosililoacetyleny do aldehydu Garnera

	M	Dodatek	Rozp.	Metoda	a / b	ds [%]	a + b [%]
1	Li	HMPT	THF	A	20:1	95	85
2	Li	[18-C-6]	THF	A	14:1	93	70
3	Li	ClZr(BuO) ₃	THF	B	12:1	92	90
4	Li	TMEDA	THF	A	10:1	91	85
5	Li	-	THF	A	8:1	89	75
6	MgBr	-	THF	C	7:1	87	78
7	Li	ClTi(<i>i</i> -PrO) ₃	THF	B	3:1	75	90
8	MgBr	ZnBr ₂	THF	C	2.5:1	71	90
9	MgBr	ZnBr ₂	Et ₂ O	C	1:5.5	84	89
10	Li	ZnBr ₂	Et ₂ O	C	1:11	91	89
11	MgBr	CuI	THF / SMe ₂	D	1:20	95	86

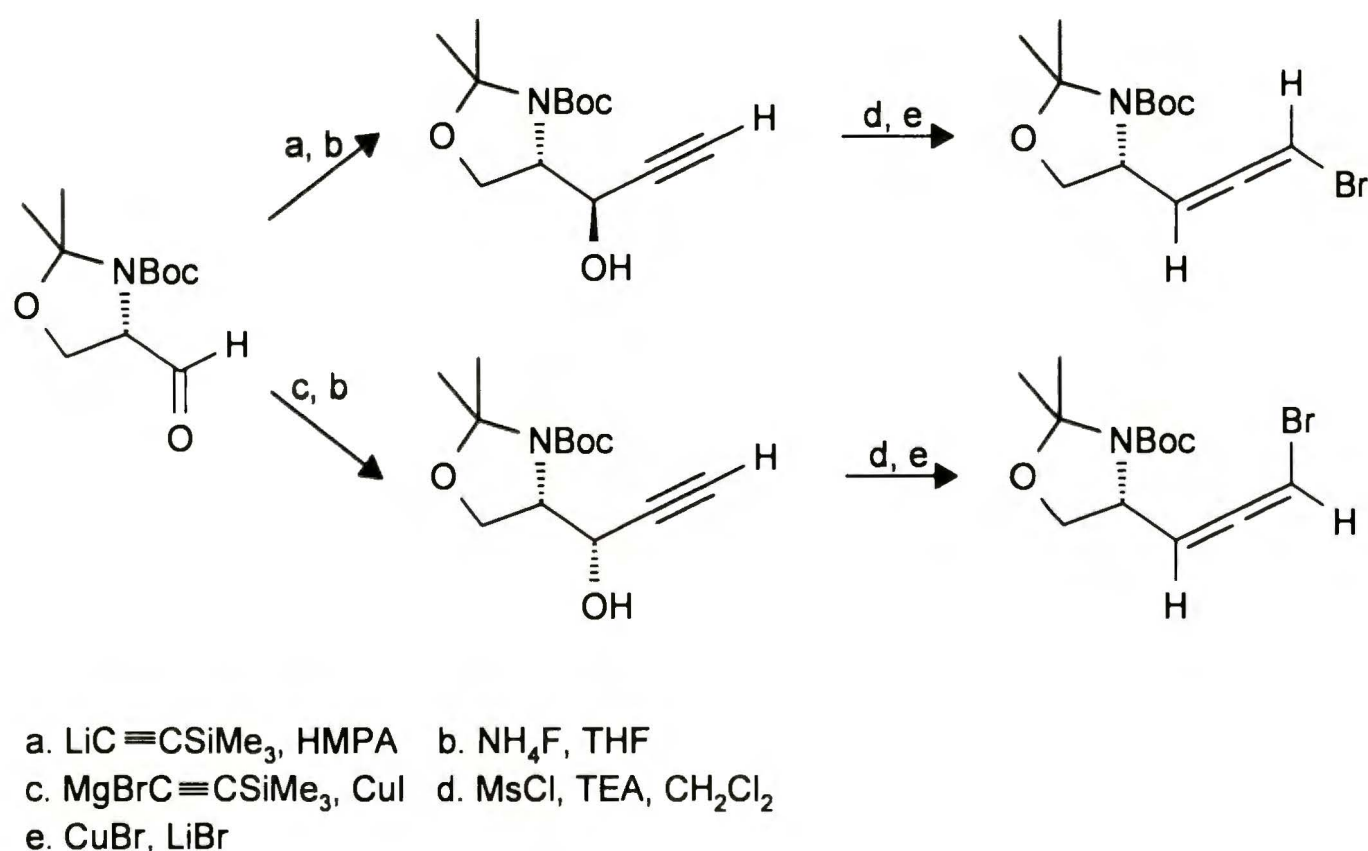
Najlepszą *anti*-selektywność uzyskano dla reakcji prowadzonej w mieszaninie THF/HMPT (poz. 1). Zamiana HMPT na tetrametyloetylenodiaminę (TMEDA) lub eter koronowy (18-korona-6) nieznacznie obniżyła indukcję asymetryczną (poz. 2 i 4), a nieskompleksowana sól litowa okazała się nieco lepsza od bromomagnezowej (poz. 5 i 6). Dodatek kwasów Lewisa ($ZnBr_2$, CuI), zdolnych do tworzenia kompleksów chelatowych spowodował odwrócenie kierunku indukcji (poz. 8-11). Najlepszą *syn*-selektywność uzyskano prowadząc reakcję w układzie rozpuszczalników THF/ Me_2S z dodatkiem CuI (poz. 11). Wyniki powyższych badań zostały przez autora wykorzystane w syntezie produktu naturalnego sfingozyny, składnika błon komórkowych (Schemat 31).



Schemat 31

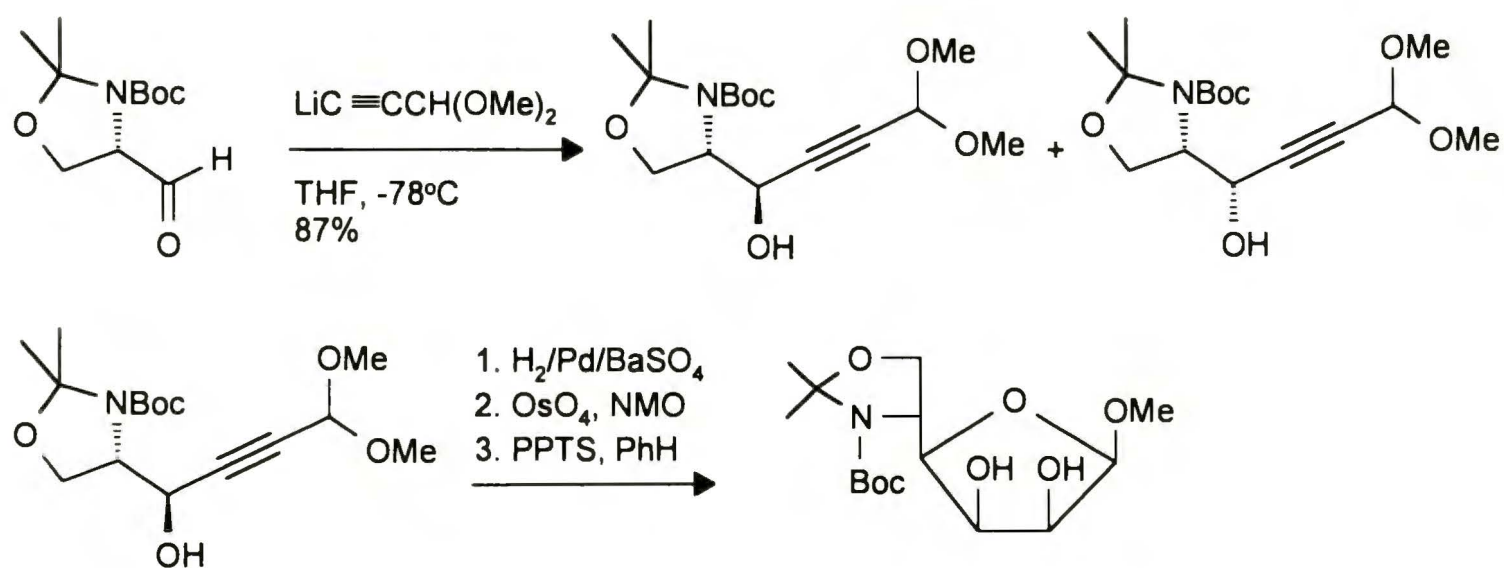
W reakcji 1-pentadecynolitu z aldehydem otrzymano addukt *anti* z wysoką 95% diastereoselektywnością. Stosując dodatek bromku cynku uzyskano z taką samą selektywnością addukt *syn*. Następnie po usunięciu zabezpieczenia izopropylidenu i selektywnej redukcji do olefin *E* i *Z* otrzymano cztery diastereoizomery *N*-zabezpieczonej pochodnej sfingozyny.

Wyniki prac Herolda wykorzystał Mannow⁵³ w syntezie chiralnych allenów (Schemat 32).



Schemat 32

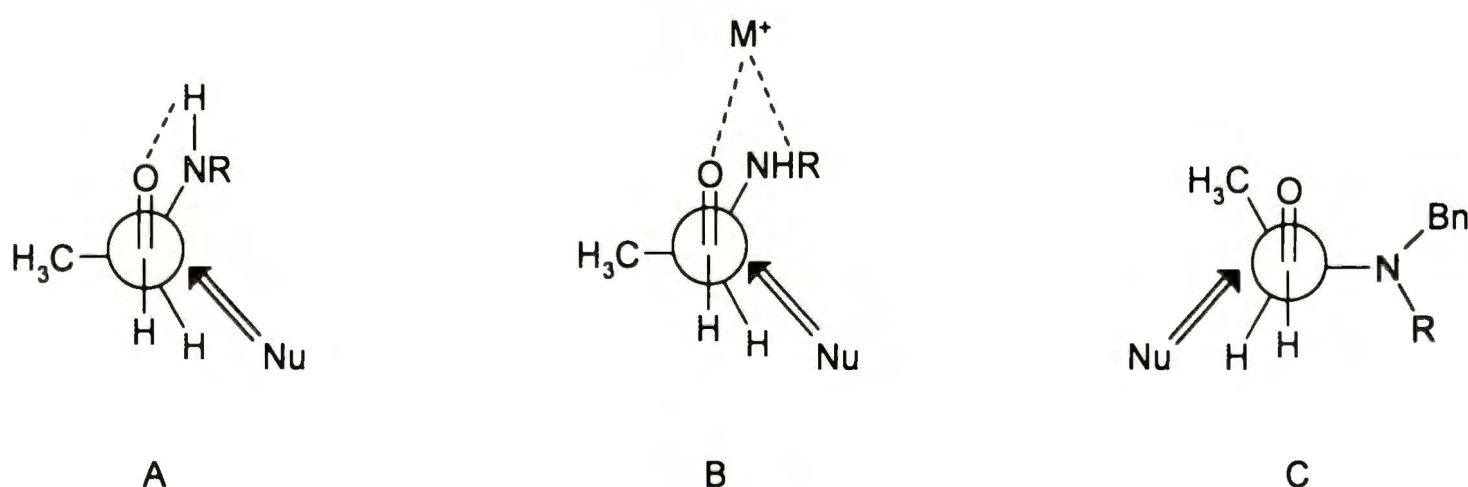
Kolejnym przykładem zastosowania powyższej metodologii jest synteza aminocukru, będącego fragmentem antybiotyku peptydowego polioksyny, opracowana przez Garnera.⁵⁴ Główny łańcuch cząsteczki otrzymano w wyniku addycji soli litowej acetalu dimetylowego aldehydu propargilowego do L-serynalu. W reakcji prowadzonej w układzie THF/HMPA w -78°C otrzymano addukty w proporcji 8:1. Addukt o konfiguracji względnej *anti* poddano kolejno reakcji redukcji, dihydroksylacji i cyklizacji, otrzymując aminocukier (Schemat 33).



Schemat 33

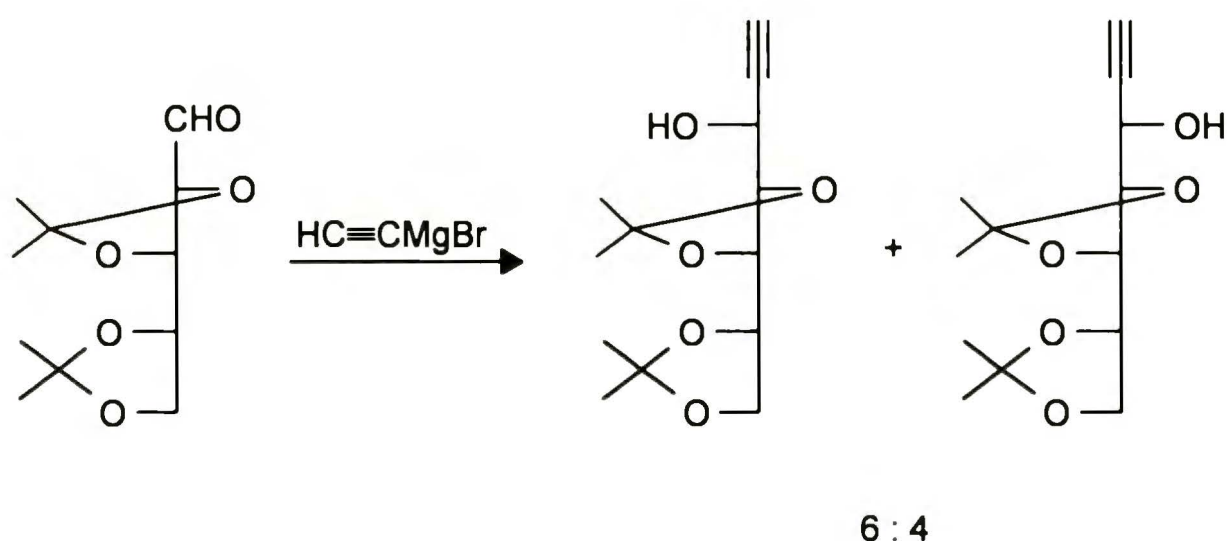
2.3.2.2. Addycje do α -hydroksyaldehydów

Addycja nukleofilowa do chiralnych α -hydroksyaldehydów jest jedną z dróg stereoselektywnej syntezy 1,2-dioli. Addycja związków acetylenowych stwarza możliwość dalszej funkcjonalizacji łańcucha diolu. Obecność atomu tlenu w pozycji α - w cząsteczce aldehydu umożliwia tworzenie z niektórymi kwasami Lewisa kompleksów α -chelatowych, które w reakcji z acetylenami dają diole o konfiguracji względnej *syn*, zgodnie ze stanem przejściowym **A** (Schemat 34). W wyniku reakcji, w których taki kompleks nie może się tworzyć, w przewadze powstaje produkt o konfiguracji *anti*, zgodnie ze stanem przejściowym **B**. Dla α,β -dihydroksyaldehydów możliwy jest stan przejściowy **C** z udziałem kompleksu β -chelatowego, prowadzący do produktu *anti*.



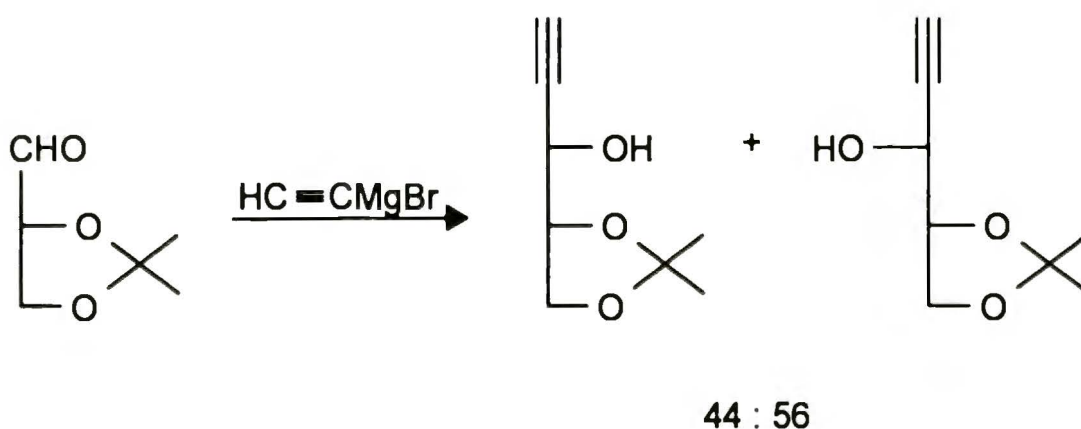
Schemat 34

W 1966 roku Horton i Tronchet⁵⁵ przeprowadzili reakcję addycji bromku etynylomagnezowego do aldehydu cukrowego 2,3:4,5-diizopropylideno-(L)-arabinalu. Proces prowadzono w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej uzyskując z 90% wydajnością epimeryczne addukty w proporcji 6:4 (Schemat 35).



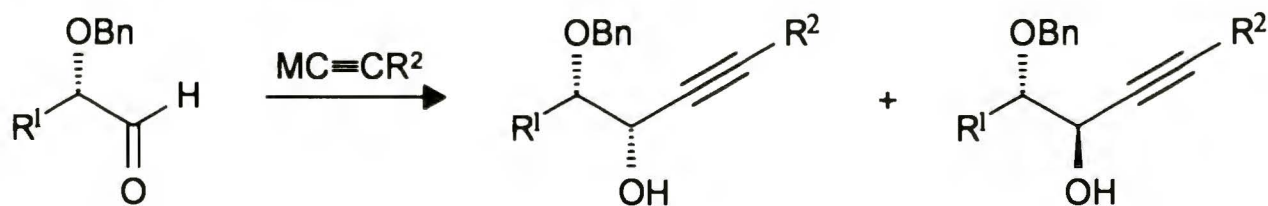
Schemat 35

W wyniku podobnej reakcji z aldehydem 2,3-*O*-izopropylideno-D-glicerynowym otrzymano, z równie wysoką wydajnością, diastereoizomeryczne triole w proporcji 56:44⁵⁶ (Schemat 36). Tak niska wartość indukcji asymetrycznej była spowodowana prawdopodobnie zbyt wysoką temperaturą prowadzonego procesu.



Schemat 36

Znacznie lepsze wyniki uzyskała Mead,⁵⁷ stosując w reakcjach addycji cynkowe pochodne acetylenowe. Reakcje prowadzono w -78°C , w rozpuszczalnikach eterowych. Przebadano trzy α -benzyloksyaldehydy (Schemat 37, Tabela 8).



- a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{Ph}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}$
 b: $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$
 c: $\text{R}^1 = \text{BnOCH}_2$

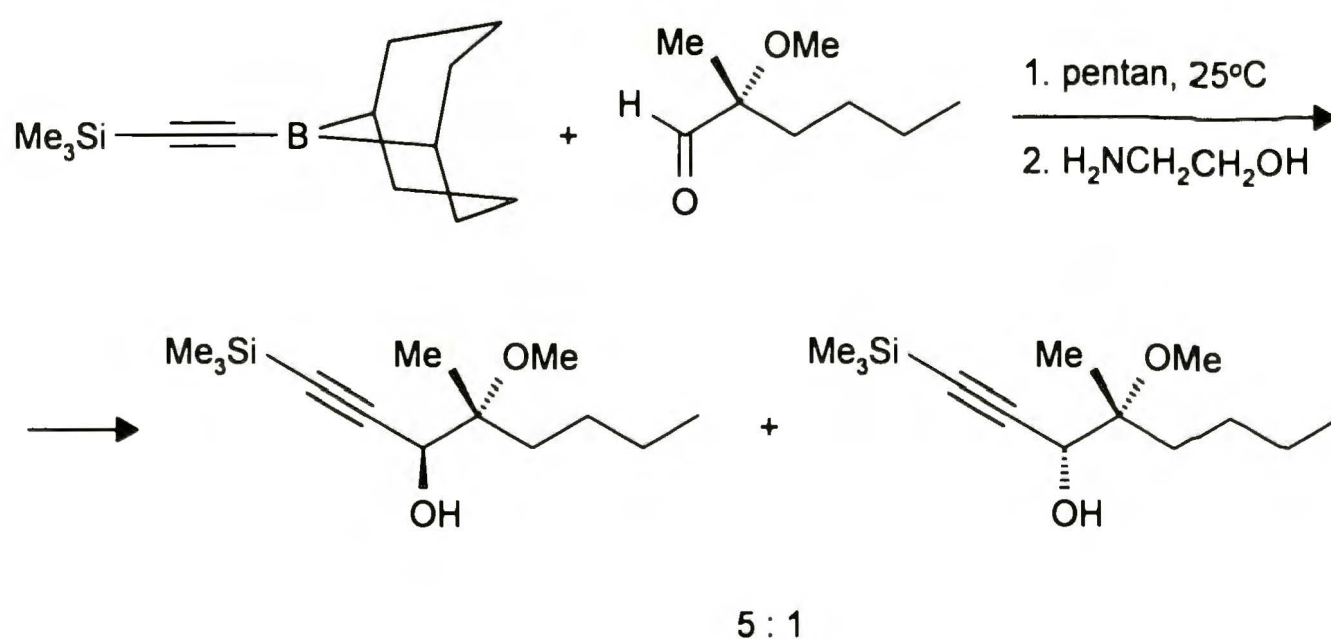
Schemat 37

Tabela 8. Addycje pochodnych acetylenowych $\text{HC}\equiv\text{CR}^2$
do α -benzyloksyaldehydów

lp.	R^2	Aldehyd	M	Rozpuszczalnik	s:a	Wyd. [%]
1	Ph	a	Li	THF	45:55	-
2	Ph	a	MgBr	THF	62:38	-
3	Ph	a	ZnCl	THF	66:34	-
4	Ph	a	ZnBr	THF	81:19	75
5	Ph	a	ZnBr	THF, 0°C	76:24	70
6	Ph	a	MgBr	Et_2O	74:26	82
7	Ph	a	ZnCl	Et_2O	88:12	65
8	Ph	a	ZnBr	Et_2O	95:5	95
9	Ph	b	ZnBr	Et_2O	99:1	92
10	Ph	c	ZnBr	Et_2O	86:14	76
11	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	a	ZnBr	Et_2O	84:16	79
12	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	b	ZnBr	Et_2O	98:2	78

Najlepszy wynik *syn:anti* (99:1) uzyskano w reakcji bromku fenyloetynylocynkowego z aldehydem w Et₂O (poz. 9). Gorsze efekty dały pochodne chlorocynkowe (poz. 3 i 7) oraz bromomagnezowe (poz. 2 i 6). Eter dietylowy okazał się znacznie lepszym rozpuszczalnikiem niż tetrahydrofuran (poz. 4 i 8 oraz 2 i 6). W wyniku addycji soli litowej otrzymano niewielką przewagę produktu o konfiguracji *anti* (poz. 1). Wynik ten świadczy o tym, że grupy metylowa i benzoksylova w aldehydzie powodują porównywalną zawadę przestrzenną.

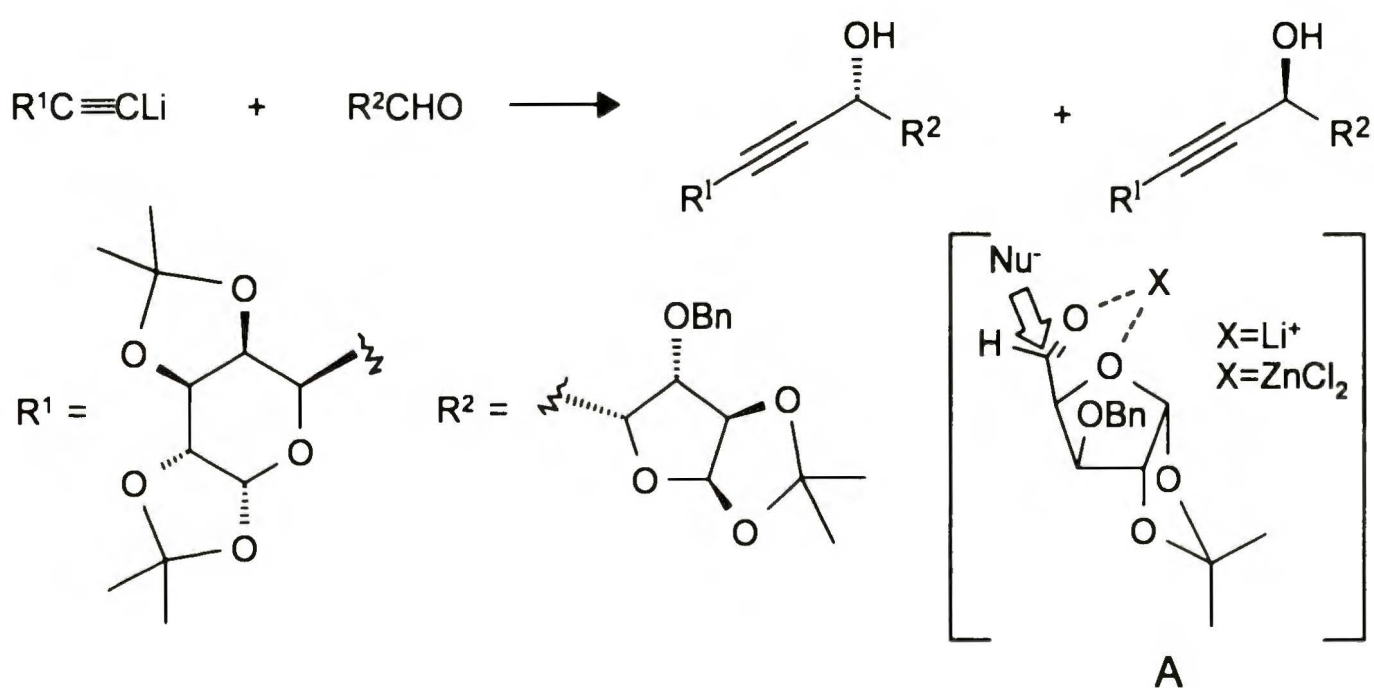
Podobna objętość dwóch podstawników obecnych w substracie była powodem użycia w syntezie pochodnej boroorganicznej acetyleny.⁵⁸ W wyniku addycji *B*-[2-(trimetylosililo)etynylo]-9-borabicyklo[3,3,1]nonanu do aldehydu o konfiguracji (*R*) otrzymano mieszaninę diastereoizomerów w proporcji 5:1 (Schemat 38). Stosunkowo wysoka indukcja asymetryczna w tej reakcji wynika z dużego zróżnicowania podstawników w cząsteczce acetyleny.



Schemat 38

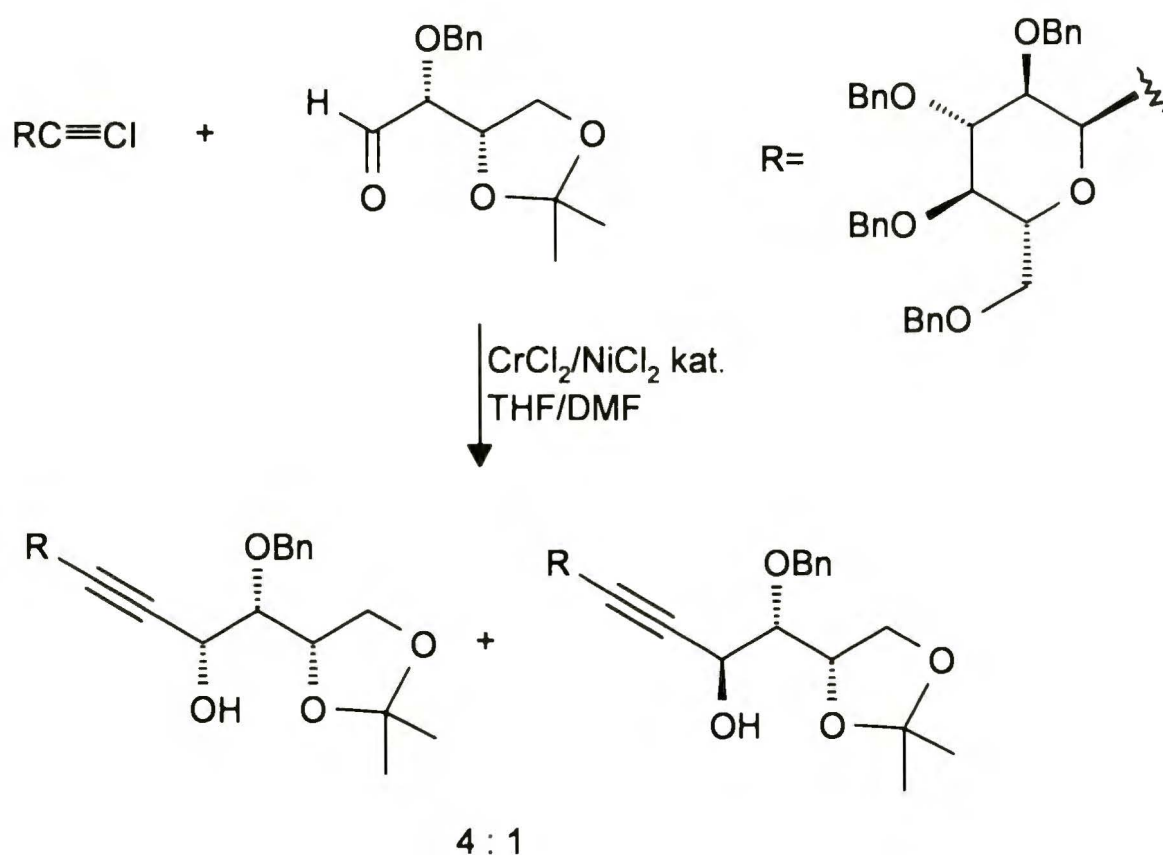
Metodologia addycji do α -hydroksyaldehydów została wykorzystana w syntezie cukrów wyższych. Jarosz⁵⁹ uzyskał połączenie dwóch jednostek cukrowych w wyniku addycji acetylenowej pochodnej galaktozy do aldehydu

poходnej ksylozy (Schemat 39). W wyniku reakcji soli litowej acetylenocukru otrzymano alkohole propargilowe w proporcji 33:67. W przewodzie powstał produkt o konfiguracji (*S*) na nowopowstałym centrum stereogenicznym. Fakt ten można wyjaśnić stanem przejściowym **A**, w którym kation litowy tworzy wewnątrzcząsteczkowy kompleks, a nukleofil atakuje od mniej zatłoczonej strony. Gdy do reakcji użyto silniej kompleksującego chlorku cynku, uzyskano wyższą stereoselektywność (*R*):(*S*), odpowiednio 12:88.



Schemat 39

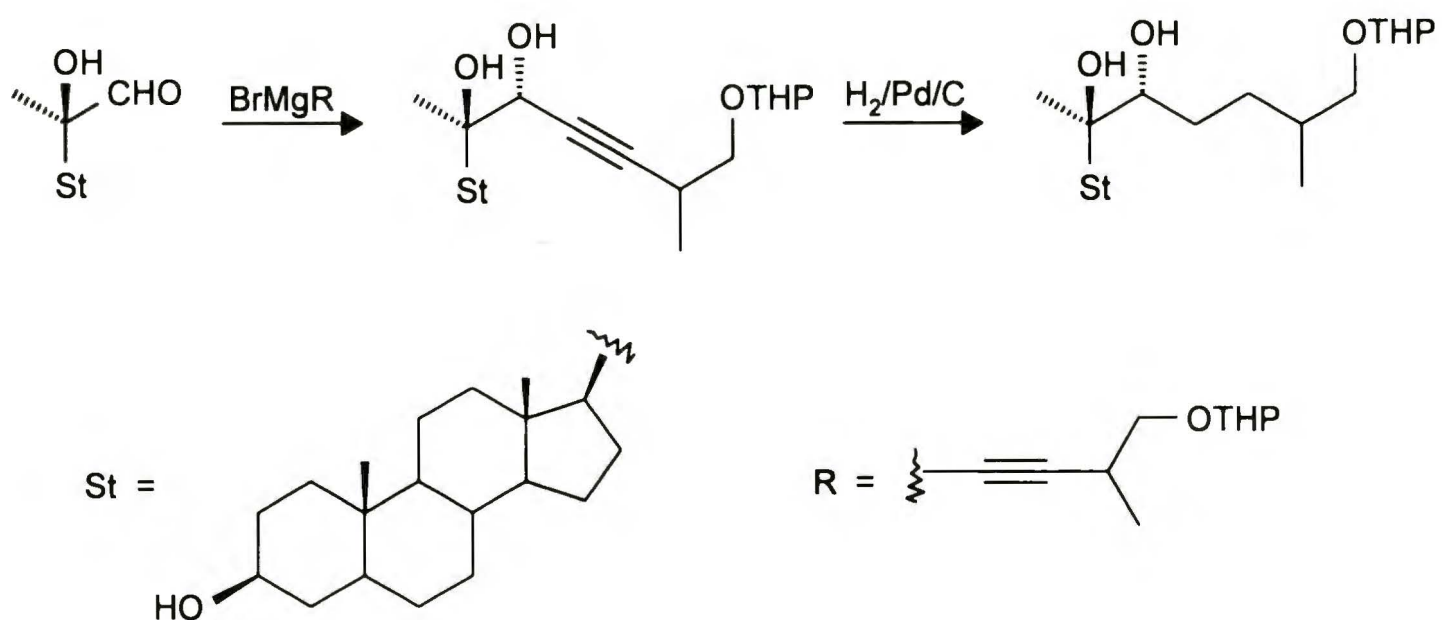
W podobnej syntezie, jako najbardziej efektywną metodę łączenia jednostek cukrowych, Kishi⁶⁰ wybrał reakcję sprzęgania jodoacetylenów z aldehydami w obecności chlorku chromu(II). W wyniku reakcji jodoacetylenowej pochodnej glukopiranozy z treitolem, otrzymano diastereoizomeryczne produkty w proporcji 4:1 (Schemat 40).



Schemat 40

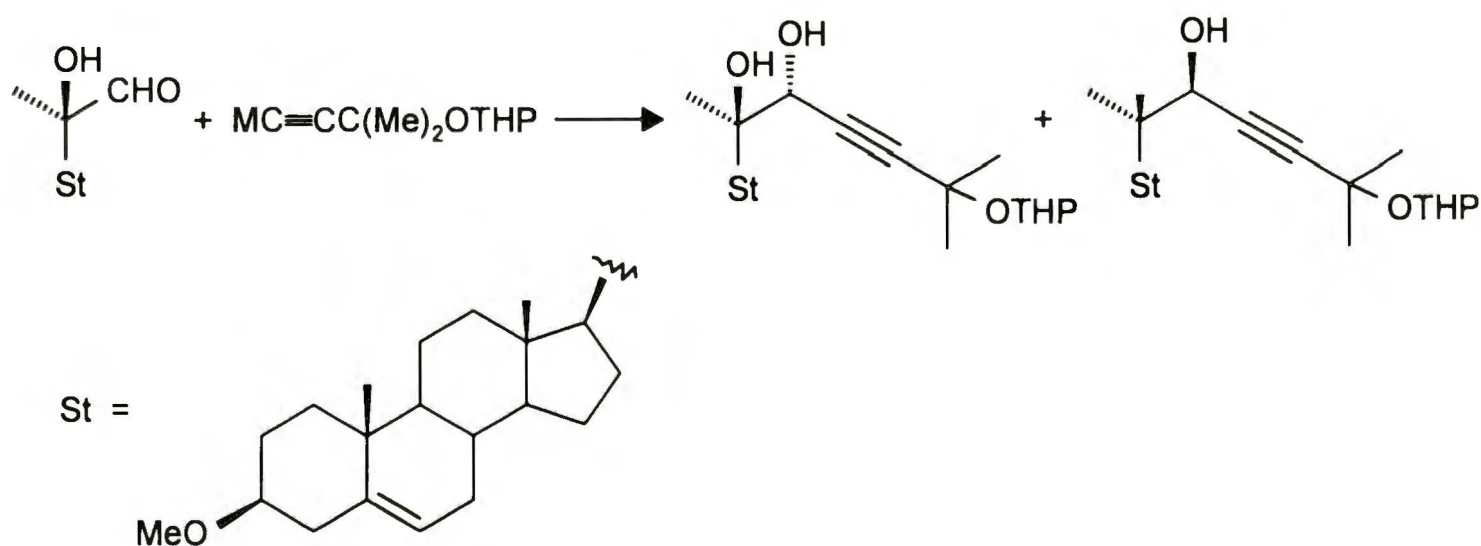
W syntezie steroidów jednym z problemów jest stereoselektywna konstrukcja łańcucha bocznego związanego z pięcioczłonowym pierścieniem. Najczęstszym sposobem realizacji tego zamierzenia jest addycja metaloorganicznej pochodnej łańcucha bocznego do aldehydu steroidowego. Pomimo tego, że łańcuch boczny jest zazwyczaj związkiem nasyconym, do addycji używa się często związków acetylenowych. Wiązanie potrójne w cząsteczce steroidu można bez trudu selektywnie zredukować do wiązania podwójnego lub pojedynczego, z możliwością dalszej stereoselektywnej funkcjonalizacji tego łańcucha.

Taką strategię wykorzystali Hikino i współpracownicy⁶¹ w totalnej syntezie inkosteronu. W wyniku addycji Grignarda pochodnej acetylenowej do aldehydu (20*R*)-2β,3β,14α,20-tetrahydroksy-20-formylo-5β-preg-7-en-6-onu otrzymano jeden diastereoizomer acetylenodiolu o konfiguracji (20*R*,22*R*) (Schemat 41).



Schemat 41

Dla podobnej reakcji Watt i współpracownicy⁶² przebadali wpływ kwasów Lewisa na kierunek indukcji asymetrycznej (Schemat 42, Tabela 9). W reakcji aldehydu o konfiguracji (20*R*) z alkynylolitem, w obecności trifluoroboru, otrzymano diastereoizomer (20*R*, 22*S*) (poz.7,8, Tabela 9). W reakcjach z innymi kwasami Lewisa (ZnBr₂, ZnCl₂, Ti(OiPr)₄) (poz. 4-6) otrzymano ten sam diastereoizomer (20*R*, 22*R*) jak w reakcjach prowadzonych bez dodatków (poz. 1-3).

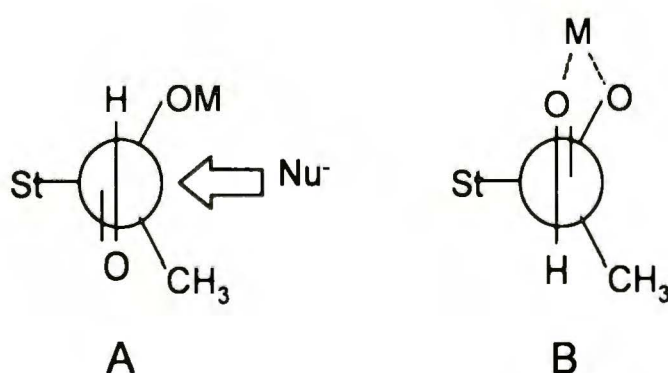


Schemat 42

Tabela 9. Reakcje alkynylolitu z aldehydem steroidowym
w obecności kwasów Lewisa

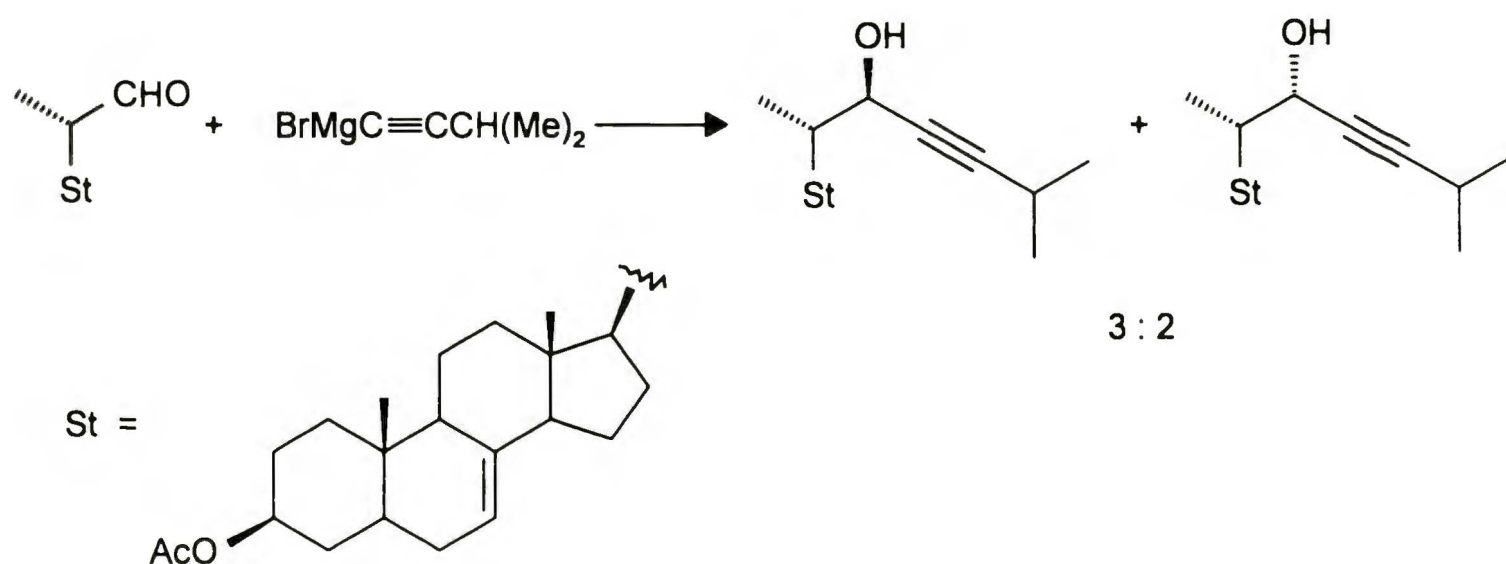
T [°C]	kwas Lewisa	wydajność [%]	R : S
-26	-	91	2.3 : 1
-26	MgBr ₂	80	6.9 : 1
-26	ZnCl ₂	76	2.1 : 1
-26	Ti(OiPr) ₄	78	1.5 : 1
-26	BF ₃	14	1 : 13
-78	BF ₃	40	tylko S

Wpływ trifluoroboru na zmianę kierunku indukcji autorzy wyjaśniają stanem przejściowym **A**, w którym atom boru jest skoordynowany z atomem tlenu grupy hydroksylowej, co umożliwia przebieg reakcji zgodny z modelem Felkina. Stan przejściowy **B** odpowiada cyklicznemu modelowi Crama (Schemat 43).



Schemat 43

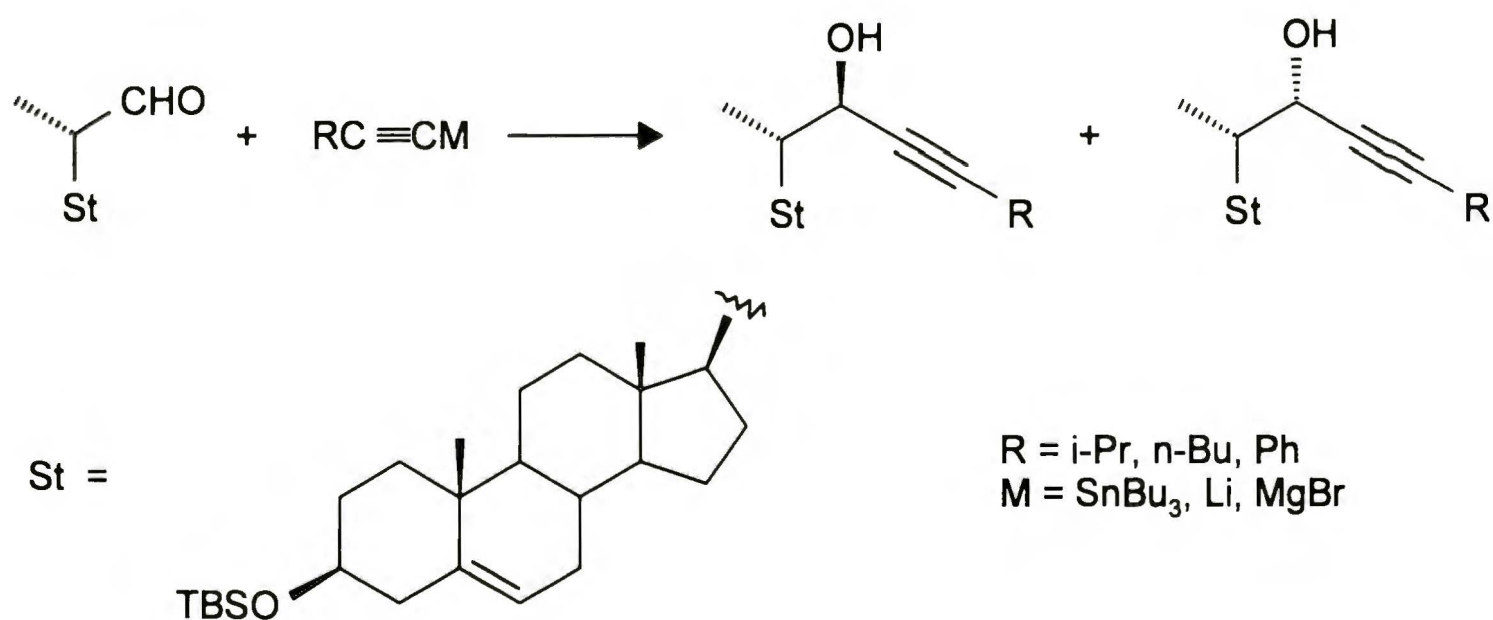
Jednak nie zawsze uzyskuje się tak wysoką stereoselektywność. Kluczowym etapem syntezy stellasterolu⁶³ była addycja magnezowej pochodnej acetylenowej do aldehydu, pochodnej steroidu (Schemat 44). Otrzymano diastereoizomeryczne alkohole w proporcji 3:2.



Schemat 44

Prawdopodobnie brak grupy hydroksylowej w pozycji α - jest odpowiedzialny za tak niską indukcję asymetryczną.

Yamamoto i współpracownicy²² przeprowadzili reakcje addycji pochodnych acetylenowych do podobnego aldehydu (Schemat 45). Do badań użyto sole litowe i cynowe w obecności tetrachlorku tytanu (Tabela 8). Zamiana soli litowej na tributyllocynową drastycznie zmieniła proporcje diastereoizomerów (poz. 1 i 4).



Schemat 45

Tabela 10. Reakcje addycji acetylenowych pochodnych cyny, litu i magnezu ($RC\equiv CM$) do aldehydu steroidowego

R	M	R:S	Wyd. [%]
i-Pr	SnBu ₃	90:10	75
n-Bu	SnBu ₃	90:10	70
Ph	SnBu ₃	85:15	65
Ph	Li	54:46	70
Ph	MgBr	60:40	70

2.4. Podsumowanie

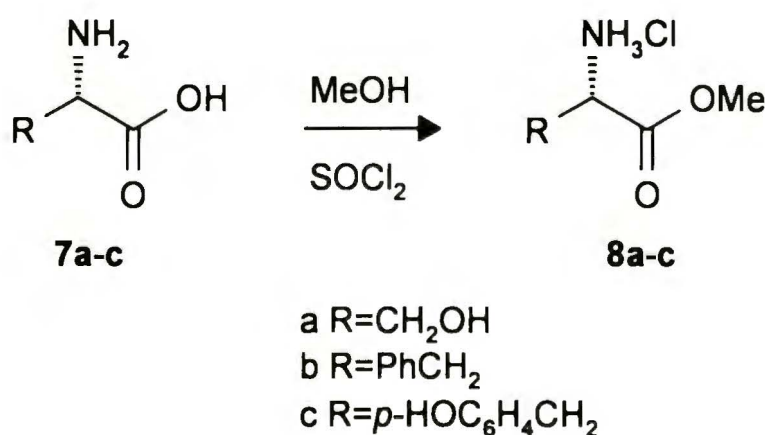
W powyższych studiach literaturowych reakcji pochodnych acetylenowych ze związkami karbonyłowymi przedstawione zostały metody realizacji tych procesów, jak również zarys możliwości ich stosowania w stereokontrolowanej syntezie produktów naturalnych. W wyniku tych reakcji otrzymuje się produkty o przedłużonym łańcuchu węglowym, z doskonałymi możliwościami dalszej jego funkcjonalizacji. Jednocześnie wygenerowane zostaje nowe centrum stereogeniczne, które w addycjach enancjoselektywnych uzyskiwane jest dzięki wykorzystaniu chiralnych katalizatorów, zaś w addycjach diastereoselektywnych poprzez wpływ obecnych w cząsteczce centrów stereogenicznych. Jednak stosunkowo mało jest jak dotąd badań metodologicznych nad indukcją asymetryczną do α -aminoaldehydów. Jest to więc obiecujący obszar do prowadzenia dalszych badań.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Otrzymywanie zabezpieczonych α -aminoaldehydów

3.1.1. Reakcje estryfikacji

Pierwszym etapem syntezy optycznie czynnych, odpowiednio zabezpieczonych α -aminoaldehydów jest reakcja estryfikacji aminokwasów. W wyniku procesu, prowadzonego w metanolu, w obecności chlorku tionylu, otrzymuje się z wysoką wydajnością chlorowodorki estrów metylowych α -aminokwasów⁶⁴ (Schemat 46). Są to związki na ogół krystaliczne i stabilne konfiguracyjnie.

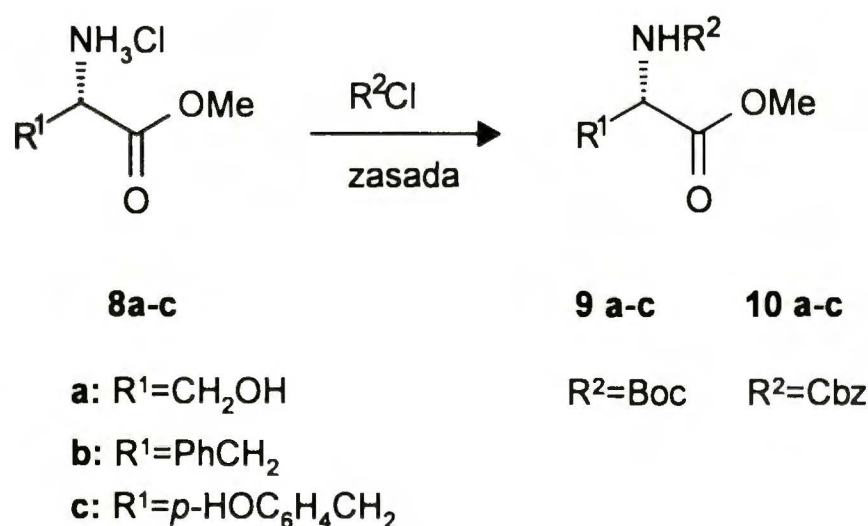


Schemat 46

3.1.2. Zabezpieczanie funkcji aminowej

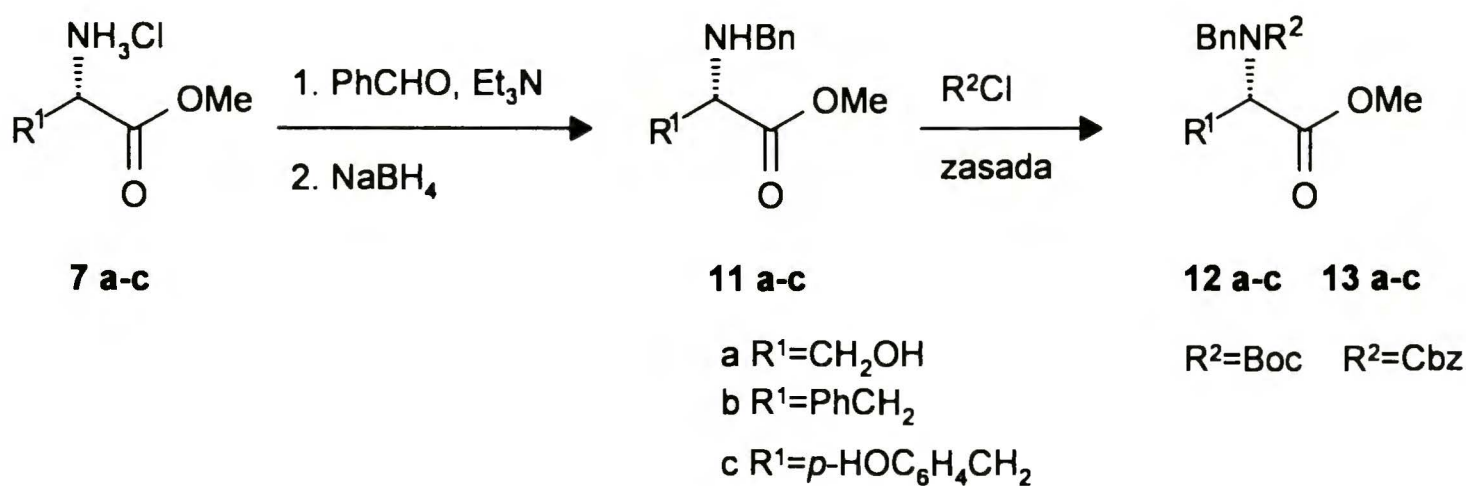
Zabezpieczenie funkcji aminowej pełni dwojaką rolę: chroni grupę aminową przed utlenianiem w procesie otrzymywania aldehydu oraz może wpływać na kierunek indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji do α -aminoaldehydów. Do celów niniejszej pracy, wytypowałem następujące grupy funkcyjne dobrze spełniające, moim zdaniem, powyższe warunki: *t*-butoksykarbonylową (Boc), benzyloksykarbonylową (Cbz) oraz benzylową (Bn).

N-Monozabezpieczone pochodne aminoestrów otrzymywałem używając typowych procedur. Chlorowodorki estrów metylowych L-seryny, L-tyrozyny i L-feniloalaniny poddawałem reakcji z chloromrówczanem benzylu (CbzCl) w układzie dwufazowym (NaHCO₃aq/octan etylu), otrzymując estry metylowe *NH*-benzyloksykarbonylowych pochodnych aminokwasów. W wyniku podobnej reakcji z diwęglanem di-*t*-butylowym, otrzymywałem estry z zabezpieczeniem *t*-butoksykarbonylowym na atomie azotu. Wszystkie te procedury, prowadzące do *N*-monopodstawionych estrów α-aminokwasów przedstawione są zbiorczo na Schemacie 47.



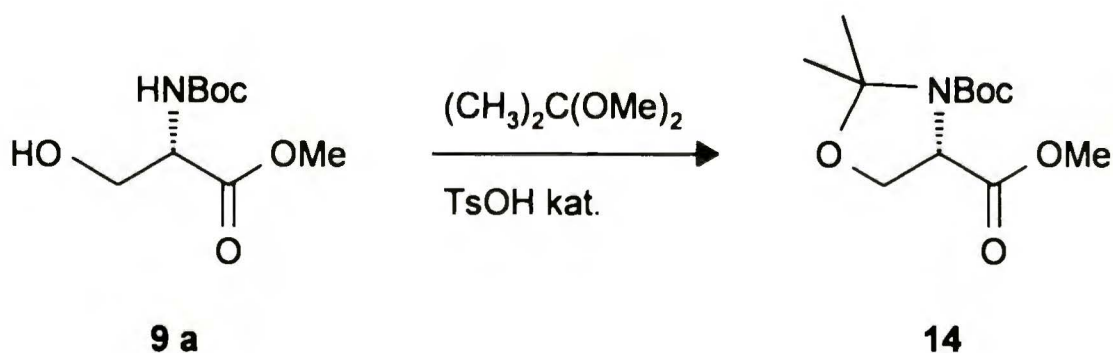
Schemat 47

W celu otrzymania *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych aminoestrów, w pierwszym etapie przeprowadziłem reakcję selektywnego monobenzylowania grupy aminowej, metodą opisaną przez Thompsona.⁶⁵ Polega ona na reakcji chlorowodorku estru metylowego aminokwasu z aldehydem benzoesowym, w obecności trietyloaminy, a następnie redukcji utworzonej iminy borowodorkiem sodowym. W drugim etapie przeprowadzałem, analogicznie jak w przypadku *N*-monozabezpieczonych pochodnych, procedury zabezpieczające grupami Boc, Cbz (Schemat 48).



Schemat 48

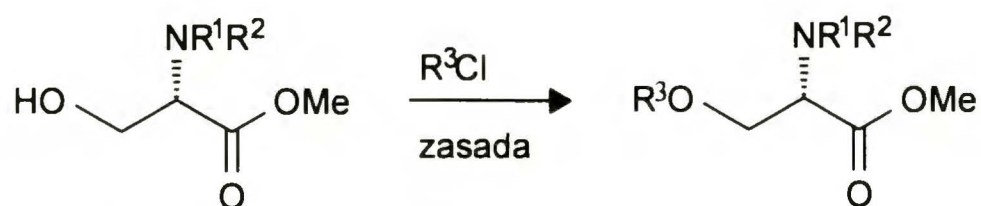
Dizabezpieczoną *N*-Boc, *N,O*-izopropylidenową pochodną estru *L*-seryny otrzymałem poddrażając ester metylowy *N-t*-butoksykarbonylo- *L*-seryny reakcji z dimetoksypropanem w obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. W trakcie procesu usuwałem azeotropowo wodę ze środowiska reakcji (Schemat 49).



Schemat 49

3.1.3. Zabezpieczanie funkcji tlenowych

Grupę hydroksylową w pochodnych *L*-seryny zabezpieczałem grupami *t*-butylodimetylosililową (TBS) lub benzyloksymetylową (BOM). Wybór takich zabezpieczeń atomów tlenu grupy hydroksylowej podyktowany był możliwością tworzenia kompleksu (BOM) przez atom tlenu lub uniemożliwienie powstania takiego kompleksu (TBS). Etery sililowe otrzymałem w wyniku reakcji związków **9a**, **10a**, **12a**, **13a** z chlorkiem *t*-butylodimetylosililowym wobec imidazolu, co prowadziło do odpowiednich estrów **15**, **16**, **17**, **18**. Analogicznie uzyskałem estry **19** - **22** działając na związki **9a**, **10a**, **12a**, **13a** chlorkiem benzyloksymetylowym (BOMCl) wobec diizopropylloaminy (Schemat 50).

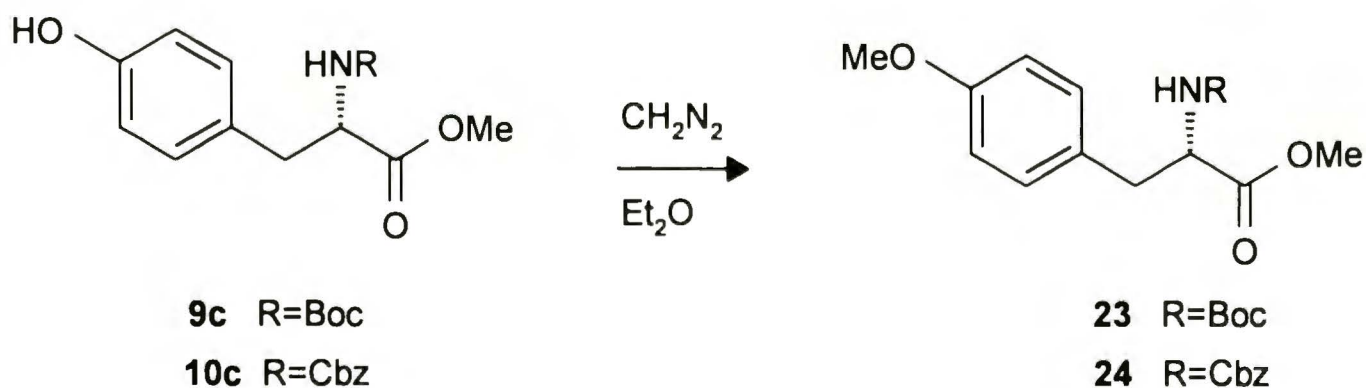


9a R¹=H, R²=Boc
10a R¹=H, R²=Cbz
12a R¹=Bn, R²=Boc
13a R¹=Bn, R²=Cbz

15 R¹=H, R²=Boc, R³=TBS
16 R¹=H, R²=Cbz, R³=TBS
17 R¹=Bn, R²=Boc, R³=TBS
18 R¹=Bn, R²=Cbz, R³=TBS
19 R¹=H, R²=Boc, R³=BOM
20 R¹=H, R²=Cbz, R³=BOM
21 R¹=Bn, R²=Boc, R³=BOM
22 R¹=Bn, R²=Cbz, R³=BOM

Schemat 50

Grupę hydroksylową w pochodnych tyrozyny **9c**, **10c** poddałem reakcji metylowania diazometanem. Wybór takiego zabezpieczenia podyktowany był tym, że potencjalne cele syntetyczne, które zamierzałem realizować wychodząc z tych estrów, zawierały ugrupowanie metoksyłowe. Ponadto grupa metylowa skutecznie chroni te związki przed destrukcją w procesie otrzymywania aldehydów (Schemat 51).

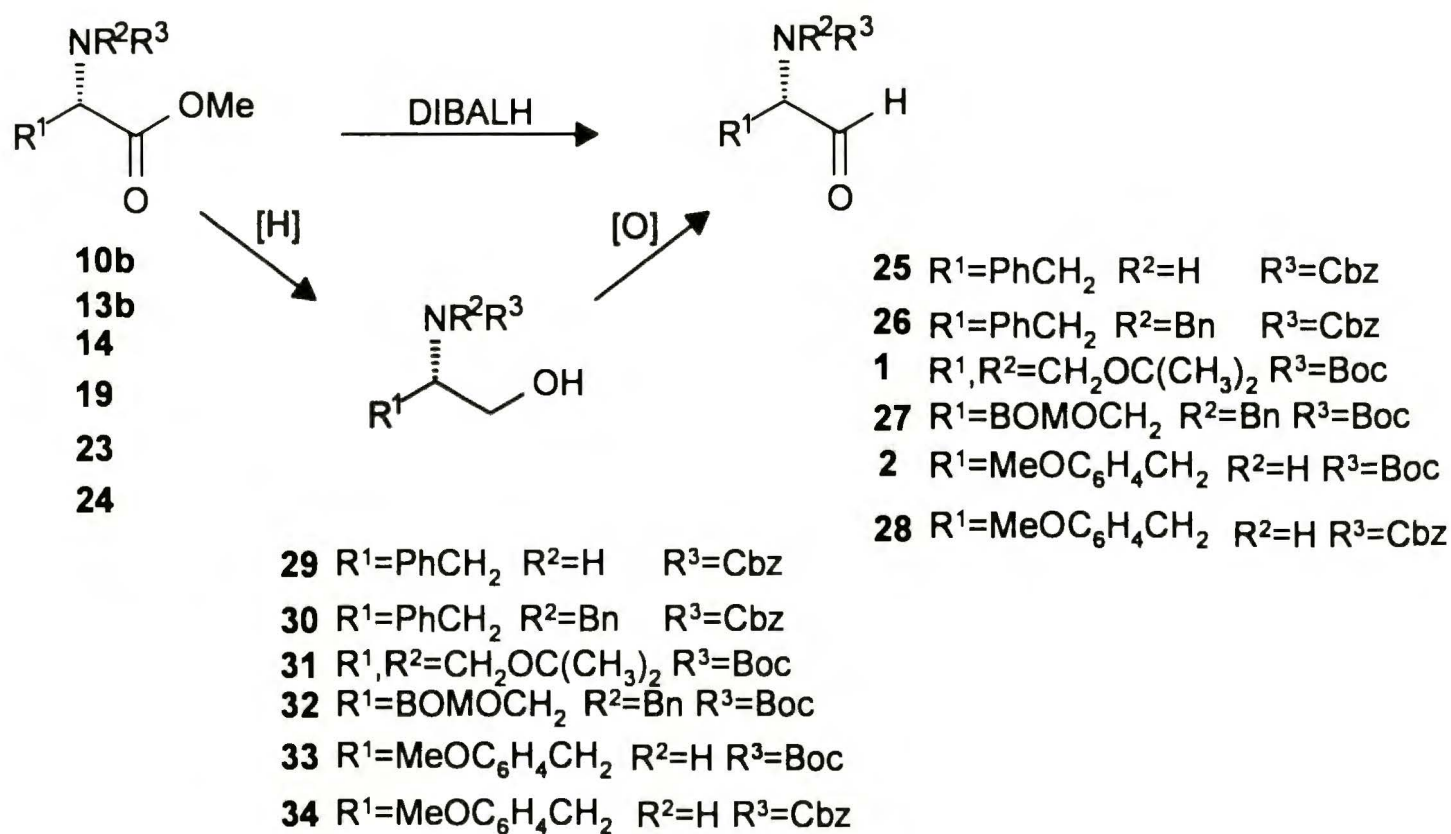


Schemat 51

3.1.4. Otrzymywanie α -aminoaldehydów

Estry metylowe zabezpieczonych aminokwasów można przeprowadzić w α -aminoaldehydy poprzez bezpośrednią ich redukcję za pomocą wodoru diizobutyloglinowego (DIBALH)⁶⁶ lub w procesie dwuetapowym. Ten ostatni polega na wyczerpującej redukcji odpowiedniego estru do alkoholu, za pomocą glinowodoru litowego, borowodoru sodowego lub wodoru

diizobutyloglinowego, a następnie utlenianiu powstałego α -aminoalkoholu do pożądanego aldehydu (Schemat 52).



Schemat 52

Bezpośrednią redukcję estrów do aldehydów prowadziłem w eterze dietylowym za pomocą wodorku diizobutyloglinowego. Jedynie w przypadku *N*-Boc, *N,O*-izopropylideno-*L*-seryny otrzymałem z dobrą wydajnością czysty aldehyd. W pozostałych przypadkach reakcje redukcji prowadziły do mieszaniny aldehydu i alkoholu (Tabela 11). Ponadto reakcje te są trudne do kontrolowania metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC).

Tabela 11. Wyniki redukcji estrów wodorkiem diizobutyloglinowym

	Ester	Aldehyd	Wyd.[%]
1	10b	25	65
2	14	1	86
3	23	2	68

Z powyższych przyczyn w celu otrzymania α -aminoaldehydów, obrałem drogę dwuetapową. W pierwszym etapie poddałem redukcji estry metylowe α -aminokwasów za pomocą glinowodorku litu w eterze dietylowym. Stosowałem

dwie alternatywne metody rozkładu glinowodorku litu: nasyconym roztworem winianu sodowo-potasowego lub wodorotlenkiem potasowym z niewielką ilością wody. Godna polecenia jest druga metoda⁶⁷ ze względu na szybkość jej wykonywania. W obydwu metodach produkty reakcji zachowują czystość optyczną wyniesioną z redukcji (Tabela 12).

Tabela 12. Wyniki redukcji estrów glinowodorkiem litowym

	Ester	Alkohol	Wyd.[%]
1	10b	29	85
2	14	31	94
3	19	32	73
4	23	33	73
5	24	34	70

Drugim etapem otrzymywania α -aminoaldehydów był proces utleniania otrzymanych w powyższy sposób alkoholi. Może on być zrealizowany na wiele sposobów. W literaturze preferowana jest reakcja Swerna⁶⁸ polegająca na reakcji kompleksu chlorku oksalilu i dimetylosulfotlenku z alkoholem. Reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych w niskiej temperaturze. O wiele wygodniejsza okazała się reakcja opracowana przez Leannę i współpracowników.⁶⁹ W metodzie tej czynnikiem utleniającym jest wodny roztwór podchlorynu sodowego wobec katalitycznych ilości rodnika *N*-tlenku 2,2,6,6-tetrametylopiperydyny (TEMPO). Reakcję prowadzi się w układzie dwufazowym: woda - rozpuszczalnik organiczny, którym może być octan etylu, toluen lub chlorek metylenu. Dodatek soli tetrabutylamoniowych stosowanych w katalizie międzyfazowej nie wpływa na przebieg reakcji. Ze względu na konieczną obecność jonów bromkowych wprowadza się do środowiska wodny roztwór bromku potasu. Reakcję utleniania z udziałem rodnika TEMPO prowadzi się w obniżonej temperaturze, a jej przebieg jest łatwy do kontrolowania wizualnie. Zakończenie procesu określa się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Podwyższenie temperatury prowadzi do powstawania

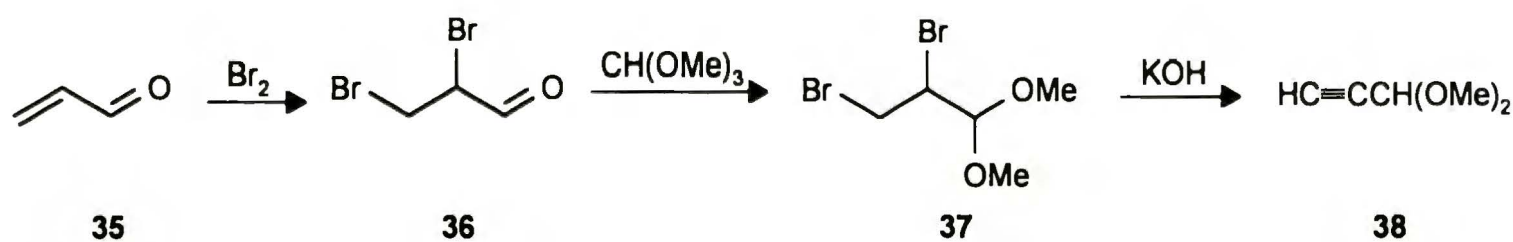
kwasów karboksylowych, czego należy z oczywistych względów unikać. Uzyskane wyniki zawarłem w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki utleniania alkoholi do aldehydów

Lp	Alkohol	Aldehyd	Metoda Swerna	Metoda TEMPO
1	10b	25	70	95
2	13b	26	63	86
3	14	1	86	90
4	19	27	76	78
5	23	2	90	80
6	24	28	84	83

3.1.5. Otrzymywanie związków acetylenowych używanych jako addendów

Acetal aldehydu propargilowego otrzymałem w trzyetapowej sekwencji reakcji. Związkiem wyjściowym była akroleina, która w pierwszym etapie poddana została wyczerpującemu bromowaniu, a następnie przeprowadziłem reakcję z ortomrówczanem trimetylowym, w wyniku której powstał oczekiwany acetal dimetylowy. Z kolei, eliminacja dwóch cząsteczek bromowodoru prowadziła do utworzenia produktu zawierającego wiązanie acetylenowe (Schemat 53).



Schemat 53

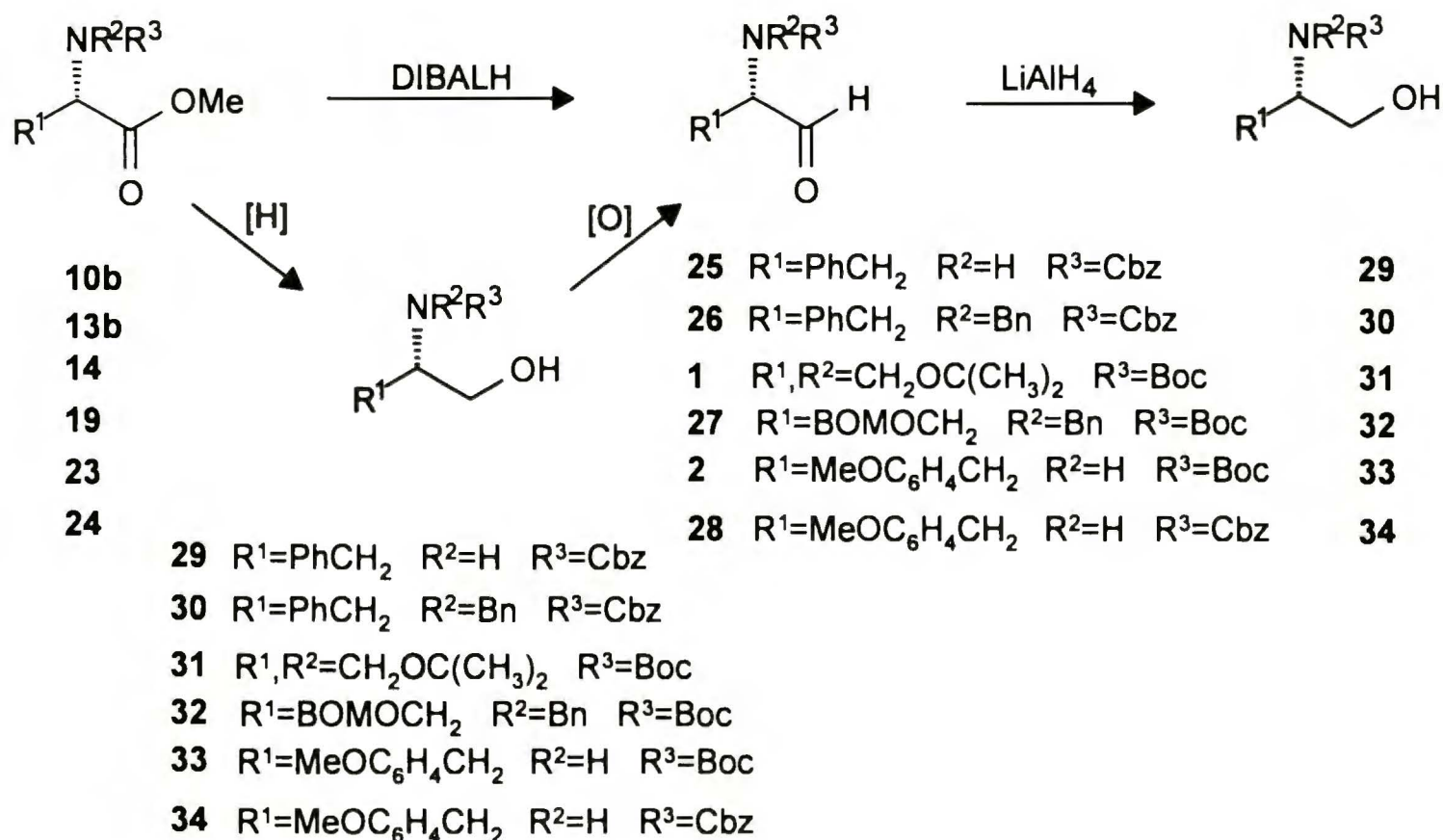
Etery silylowe alkoholu propargilowego otrzymałem w wyniku działania chlorkiem *t*-butyloдимetylosilylowym. Produkt oczyszczałem przez destylację. Pozostałe związki acetylenowe, wykorzystane w mojej pracy, są związkami dostępnymi w handlu. Pochodne 1-bromoacetyleny otrzymałem w reakcji

acetylenów z *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego (NBS) w obecności azotanu srebra.⁷⁰

3.2. Badanie stabilności α -aminoaldehydów

Ze względu na fakt, że niektóre α -aminoaldehydy wykazują niską trwałość konfiguracyjną,^{54,71} postanowiłem zbadać stabilność tych związków. Polarymetryczne badanie czystości enancjomerycznej α -aminoaldehydów nie jest dobrą metodą, ponieważ w przypadku niektórych pochodnych następowały zmiany wartości skręcalności optycznej w trakcie wykonywania pomiarów. W związku z powyższym, zdecydowałem się na przeprowadzenie α -aminoaldehydów w stabilne konfiguracyjnie aminoalkohole poprzez redukcję glinowodorkiem litowym. Oprócz tego, próbkę każdego aldehydu przechowywałem przez dwa tygodnie w temperaturze pokojowej i po tym czasie redukowałem ją w identycznych warunkach jak poprzednio. Stopień racemizacji otrzymanych wicynalnych aminoalkoholi w pierwszej kolejności badałem metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) używając kolumny z chiralnym wypełnieniem - CHIRACELOD-H, a jeśli enancjomery nie dzieliły się dobrze, wówczas stosowałem pomiar skręcalności optycznej (polarymetrię).^{72,73} W kilku przypadkach porównałem czystość enancjomeryczną α -aminoaldehydów otrzymanych metodą TEMPO z czystością aldehydów otrzymanych metodą Swerna lub metodą redukcji estru wodorkiem diizobutyloglinowym. Zbadałem również czystość wyjściowych aminoalkoholi otrzymywanych bezpośrednio przez redukcję estrów glinowodorkiem litowym. Ich wysoka czystość enancjomeryczna dowodzi, że na etapie redukcji estru, która zachodzi poprzez stadium aldehydu, nie następuje racemizacja. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że utlenianie zarówno *N*-mono- jak również *N,N*-dizabezpieczonych α -aminoalkoholi metodą TEMPO pozwala w zdecydowanej większości przypadków uzyskać odpowiednie α -aminoaldehydy w postaci wysoce enancjomerycznie czystej, z wysokimi wydajnościami chemicznymi. Wyniki

pomiarów stabilności próbek przechowywanych przez dłuższy czas, sugerują używanie α -aminoaldehydów bezpośrednio po ich otrzymaniu (Schemat 54, Tabela 14).

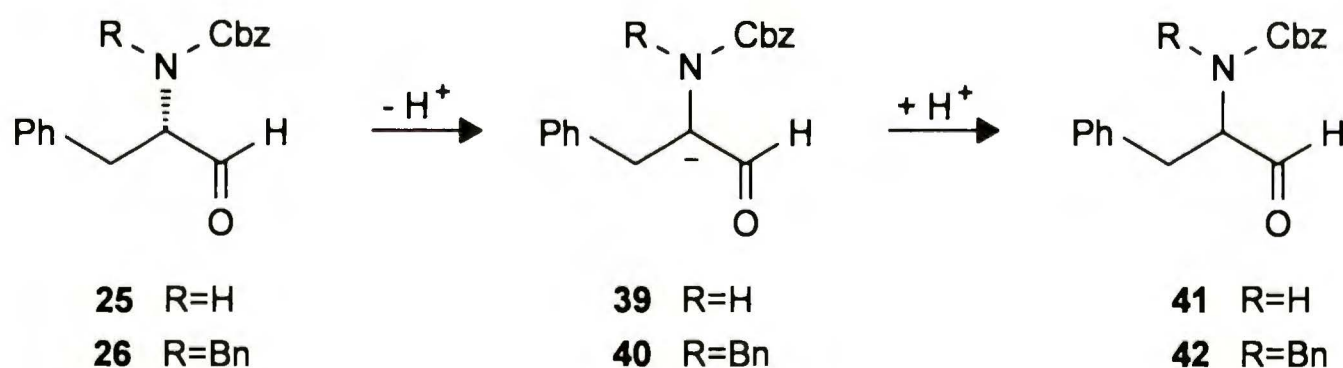


Schemat 54

Tabela 14. Zawartość enancjomeru o konfiguracji L w otrzymanych alkoholach

	Alkohol	Metoda	% enancjomeru L	% enancjomeru L po 2 tygodniach
1	10b	TEMPO	98	96
		Swern	98	94
		DIBALH	96	-
2	13b	TEMPO	94	-
		Swern	92	-
3	14	TEMPO	100	98
		Swern	100	99
		DIBALH	100	96
4	23	TEMPO	94	92
		Swern	96	90

Analiza otrzymanych wyników prowadzi do wniosku, że metoda utleniania TEMPO w większości przypadków daje najlepsze rezultaty. Otrzymane na tej drodze α -aminoaldehydy posiadają wysoką czystość optyczną. Ponadto wyniki racemizacji podczas długotrwałego przechowywania w temperaturze pokojowej sugerują konieczność wykorzystania otrzymanych α -aminoaldehydów bezpośrednio po ich otrzymaniu. Wydaje się też, że aldehydy *N,N*-dizabezpieczone szybciej ulegają racemizacji niż *N*-monozabezpieczone. Fakt ten, przy obecnym stanie wiedzy trudny jest do wyjaśnienia. Wynika on zapewne z mechanizmu racemizacji. Ponieważ reakcje utleniania metodą TEMPO, dające aldehydy o wysokiej czystości enancjomerycznej, przeprowadzane są w środowisku zasadowym, mało prawdopodobny jest więc w tym przypadku mechanizm przebiegający przez etap deprotonowania przy węglu α w α -aminoaldehydzie (Schemat 55).



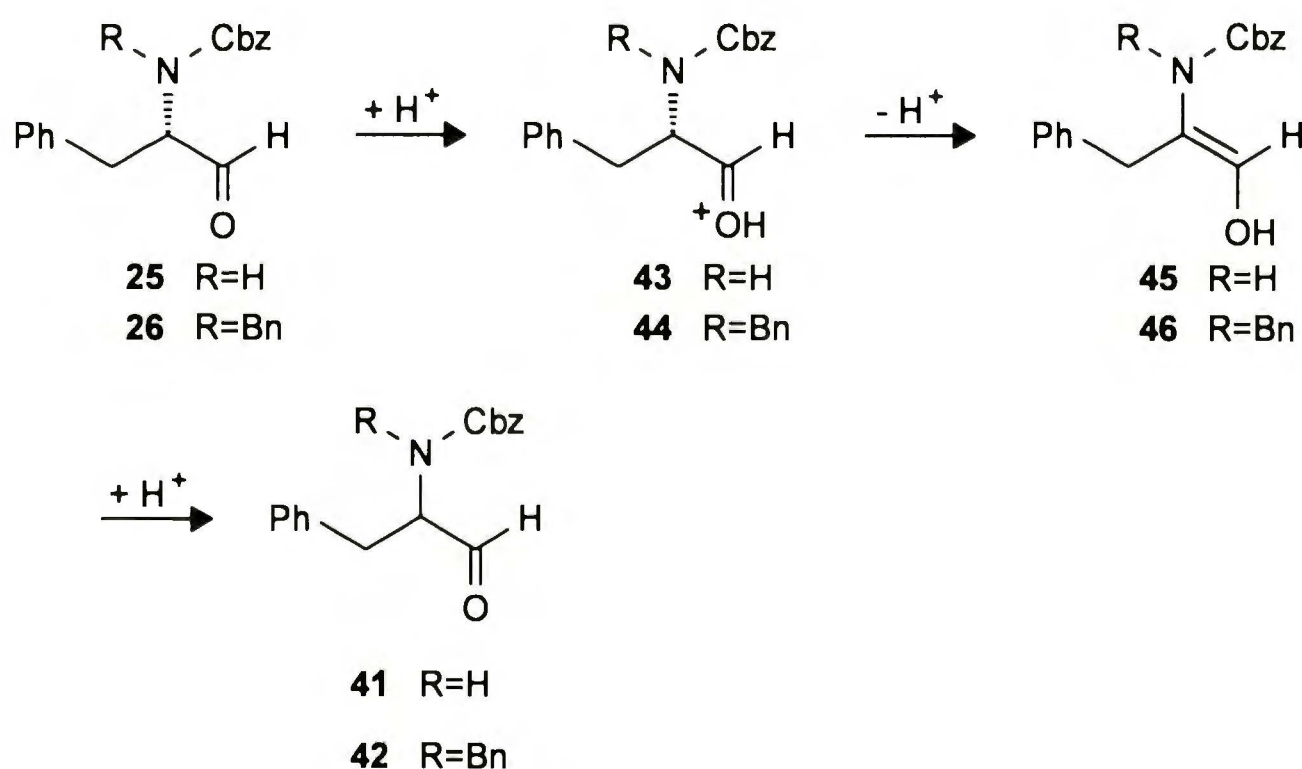
Schemat 55

W związku z powyższym przeprowadziłem następujący eksperyment. Przygotowałem roztwory chloroformowe o stężeniu 10 mg/ml dwóch aminoaldehydów (mono i dizabezpieczonego): *N*-benzyloksykarbonylofenyloalaninalu **25** oraz *N*-benzylo,*N*-benzyloksykarbonylofenyloalaninalu **26**. Jednocześnie do identycznie przygotowanych roztworów dodałem po jednym równoważniku molowym kwasu trójfluorooctowego. Następnie obserwowałem zmiany wartości skręcalności optycznej w czasie we wszystkich roztworach. Zauważyłem znaczne zwiększenie szybkości racemizacji aldehydu *N,N*-dizabezpieczonego w środowisku kwaśnym oraz w mniejszym stopniu dla aldehydu *N*-monozabezpieczonego. Wyniki przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Wyniki badania racemizacji aldehydów **25** i **26** w środowisku kwasu trifluorooctowego

Aldehyd	Środowisko	Po 10 min. $[\alpha]_D$	Po 24 godz. $[\alpha]_D$	Po 2 tyg. $[\alpha]_D$
25	CF ₃ COOH	-18.9	-17.0	-9.4
25	obojętne	-19.9	-19,8	-17,8
26	CF ₃ COOH	-106.0	-90.4	-16.4
26	obojętne	-123,6	-116.5	-95.3

Na tej podstawie można zaproponować mechanizm racemizacji α -aminoaldehydów, biegnący przez etap protonowania atomu tlenu aldehydu (Schemat 56).



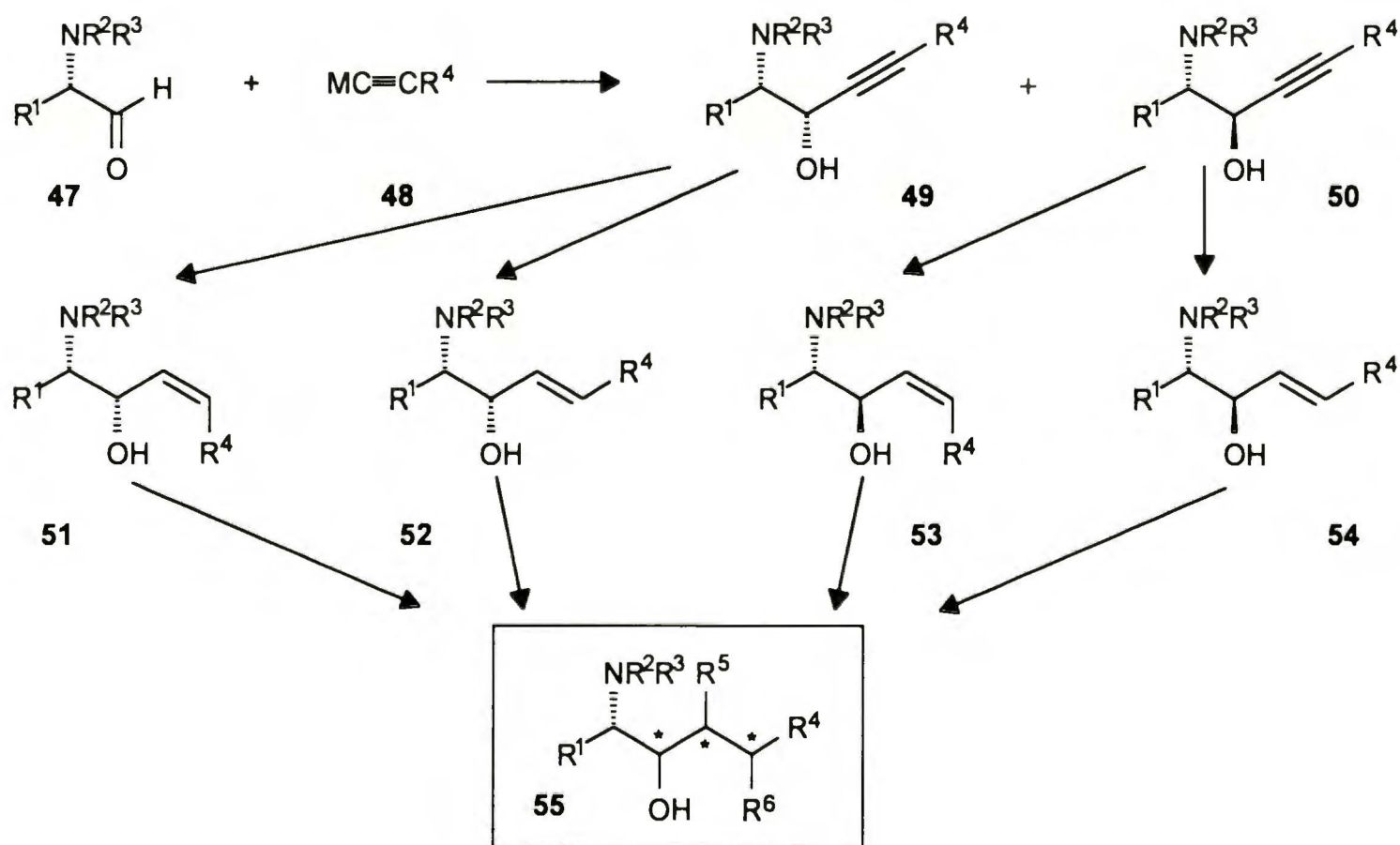
Schemat 56

Reakcje addycji do α -aminoaldehydów prowadzone z użyciem kwasów Lewisa biegną w temperaturze pokojowej przez wiele godzin. Sprawdziłem jaki wpływ na stopień racemizacji aldehydu ma obecność w środowisku reakcji kwasów Lewisa. W tym celu wybrane α -aminoaldehydy **25** i **26** poddałem działaniu roztworu bromku cynku. Po 24 godzinach aldehydy zredukowałem za pomocą glinowodoru litu do odpowiednich α -aminoalkoholi **29**, **30**. Procent

enancjomerów L wyniósł odpowiednio 95 i 92%, świadczy to o jedynie nieznacznym wpływie kwasów Lewisa na racemizację α -aminoaldehydów.

3.3. Addycje pochodnych acetylenowych do α -aminoaldehydów

W wyniku addycji pochodnych terminalnych acetylenów do α -aminoaldehydów generuje się nowe centrum stereogeniczne połączone z tworzącą się w tym procesie grupą hydroksylową. Tak powstałe addukty dają się łatwo przekształcić w wyniku stereokontrolowanych procesów w różnorodne chiralne produkty, zawierające w swej strukturze wiele centrów stereogenicznych. W wyniku kontrolowanego wodorowania wiązania potrójnego można uzyskać, w zależności od wybranej metody, olefinę o konfiguracji *E* lub *Z*. Wiązanie to może być następnie funkcjonalizowane na różnorodnych drogach np. dihydroksylacji, epoksydacji, aminohydroksylowania i wielu innych. Obecność jednych centrów stereogenicznych w cząsteczce stwarza możliwość generowania nowych, wykorzystując zasady stereogenicznej kontroli tych procesów (Schemat 57).



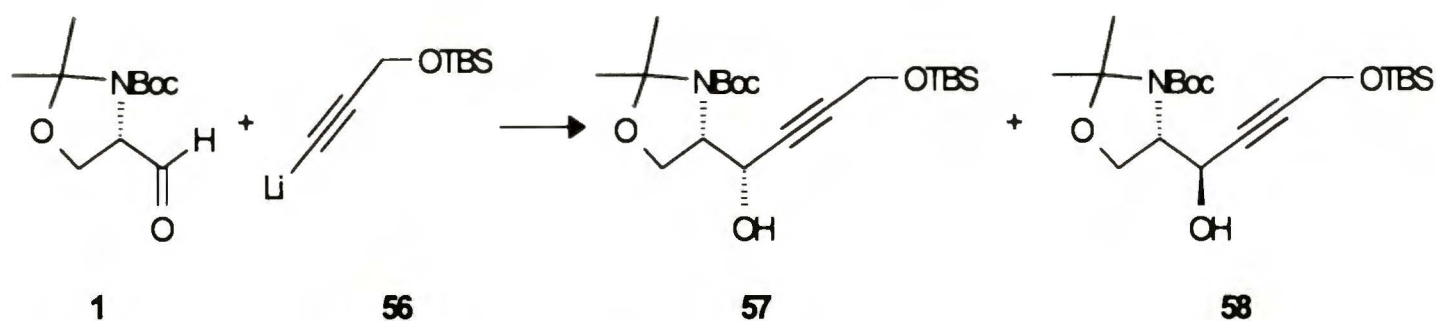
Schemat 57

W konsekwencji, addycja związków acetylenowych do α -aminoaldehydów stwarza możliwość otrzymania, na drodze wysoce stereoselektywnej funkcjonalizacji, chiralnych, enancjomerycznie czystych związków łańcuchowych. W wyniku sekwencji reakcji możliwe jest otrzymanie np. aminocukrów oraz bliskich ich analogów. Ugrupowanie acetylenowe, ze względu na możliwość kontrolowanego (katalizator Lindlara) wodorowania, jest również dogodnym ekwiwalentem wiązania podwójnego. Addycje związków winylowych do α -aminoaldehydów są trudne do zrealizowania i, jeżeli w ogóle przebiegają, charakteryzują się niską selektywnością.

W 1988r. Herold⁵² opublikował pracę na temat addycji trimetylosililoacetyleny do L-serynalu **1** (Schemat 30).

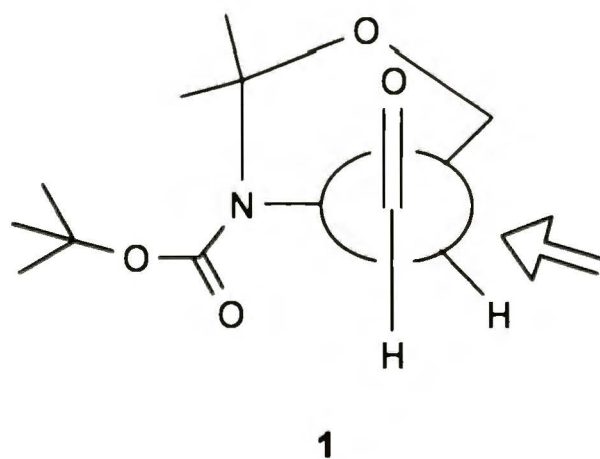
Stosunek diastereoizomerów *syn/anti* wynosił przy wydajności około 70% od 5:95 do 95:5, w zależności od warunków reakcji. Przeprowadzono również addycje pentadecylolitu do aldehydu **1** w obecności HMPA, otrzymując addukt o konfiguracji względnej *anti* (95% de), który po redukcji wiązania potrójnego przekształcono w produkt naturalny sfingozynę. W 1990 r. opisano trójwęglowe przedłużenie łańcucha węglowego (C_3 -elongacja) aldehydu **1**. Używając soli litowej propiolanu etylu otrzymali z 78% wydajnością addukty w proporcji *syn/anti* 7:93.

W naszym laboratorium przeprowadzono addycje dilitowej pochodnej alkoholu propargilowego do *N,N*-dizabezpieczonego L-serynalu, otrzymując z umiarkowaną diastereoselektywnością produkty w proporcji *syn/anti* 25/75.⁶⁶ Z powyższych powodów zdecydowałem się na przetestowanie innych związków acetylenowych jako potencjalnych addendów, a mianowicie soli litowej eteru *tert*-butylodimetylosililowego alkoholu propargilowego. Przeprowadziłem stosowne reakcje w toluenie w temperaturze pokojowej, otrzymując z 75% wydajnością addukty w *syn/anti* proporcji 40:60 (Schemat 58).



Schemat 58

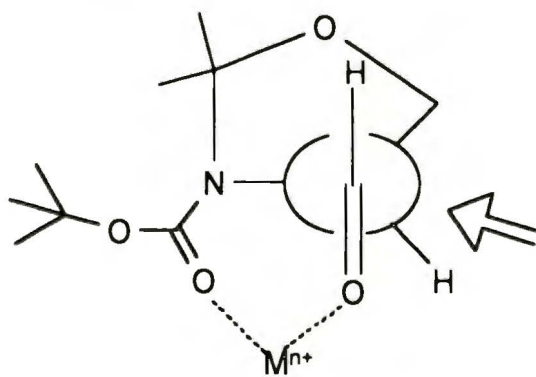
Sól litową generowałem bezpośrednio przed reakcją z eteru *t*-butyloдимetylosililowego alkoholu propargilowego i *n*-butylolitu. Obniżenie temperatury reakcji do -78°C poprawiło zarówno indukcję asymetryczną (*syn/anti*=26:74) oraz wydajność reakcji 80%. W związku z tym, że nawet po obniżeniu temperatury uzyskana indukcja asymetryczna była umiarkowana, postanowiłem zmodyfikować środowisko reakcji dodając heksametylofosfortriamid (HMPA), który ma tę właściwość, że bardzo dobrze kompleksuje kationy, czyniąc tym samym aniony bardziej aktywnymi. I rzeczywiście, w reakcji prowadzonej w takim układzie w temperaturze -78°C , otrzymałem praktycznie jeden diastereoizomer *anti*- **58**. Uzyskane wyniki są zgodne z ogólnie przyjętym modelem Felkina-Ahna,⁷⁴⁻⁷⁶ w którym atak nukleofila następuje od strony mniej zatłoczonej sterycznie co prowadzi do produktu o konfiguracji względnej *anti* (Schemat59).



Schemat 59

Podwyższenie indukcji asymetrycznej przy jednoczesnym obniżeniu temperatury, jest wynikiem większego udziału konformacji o najniższej energii, zaś wysoka indukcja w przypadku reakcji z użyciem HMPA pozwala wysunąć

wniosek, że atak litoorganicznej pochodnej acetylenowej następuje, w tym układzie, w postaci ściśle związanej pary jonowej, a skompleksowany HMPA zwiększa objętość nukleofila. W celu otrzymania przeciwnego diastereoizomeru, o konfiguracji względnej *syn*, przeprowadziłem serię reakcji z użyciem różnych kwasów Lewisa. Reakcje prowadziłem według następującej procedury: utworzoną sól litową acetylenu poddałem działaniu jednego równoważnika molowego kwasu Lewisa i do tak przygotowanej pochodnej acetylenowej dodawałem pół równoważnika aldehydu. Reakcje te biegły dopiero po ogrzaniu do temperatury pokojowej. I tak, związki glinu (dietylochloroglin i etylodichloroglin) nie powodowały odwrócenia kierunku indukcji asymetrycznej; zwiększyły natomiast w niewielkim stopniu zawartość izomeru *anti* do odpowiednio 79 i 77%. Można to tłumaczyć tym, że użyte związki glinu nie tworzą wewnątrzcząsteczkowego kompleksu, a zwiększenie ilości izomeru *anti* jest wynikiem większej zawady sterycznej acetylenowej pochodnej glinowej w porównaniu z pochodną litową. Zastosowanie kwasów Lewisa zdolnych do tworzenia kompleksów chelatowych, takich jak eterat bromku magnezu(II), chlorek cynku(II) czy chlorek cyny(IV) przyniosło oczekiwany efekt – odwrócenie indukcji asymetrycznej. W tych przypadkach otrzymałem w przewadze diastereoizomery o konfiguracji względnej *syn*. Najlepszy wynik uzyskałem dla chlorku cyny(IV) (*syn/anti* >95:5) Wyniki te są zgodne z ogólnie przyjętym modelem stanu przejściowego Crama,⁷⁷ w którym atom metalu jest skompleksowany jednocześnie z atomami tlenu grupy aldehydowej i grupy karbonylowej zabezpieczenia *t*-butoksykarbonylowego (Schemat 60).



59

Schemat 60

Atak nukleofila na atom węgla grupy karbonylowej następuje od strony mniej zatłoczonej co w tym przypadku prowadzi do produktu o konfiguracji względnej *syn*. Eterat fluorku boru(III) jest uważany za kwas „niechelujący”. W moim przypadku otrzymałem w przewodzie produkt o konfiguracji względnej *syn* (*syn/anti*=85:15). W trakcie wykonywania tej pracy ukazała się publikacja Wethleya,²⁴ w której autor dowiódł na podstawie analizy rentgenostrukturalnej, że litoacetyleny w reakcji z fluorkiem boru(III) tworzą triacetylenobor a nie jak dotychczas uważano acetylenodifluorobor (Schemat 9). Być może taka struktura reagenta ma wpływ na kierunek addycji pochodnej acetylenowej do aldehydu. Wyniki powyższych badań zastawiłem w Tabeli 16.

Tabela 16. Addycje pochodnych eteru sililowego alkoholu propargilowego do aldehydu Garnera

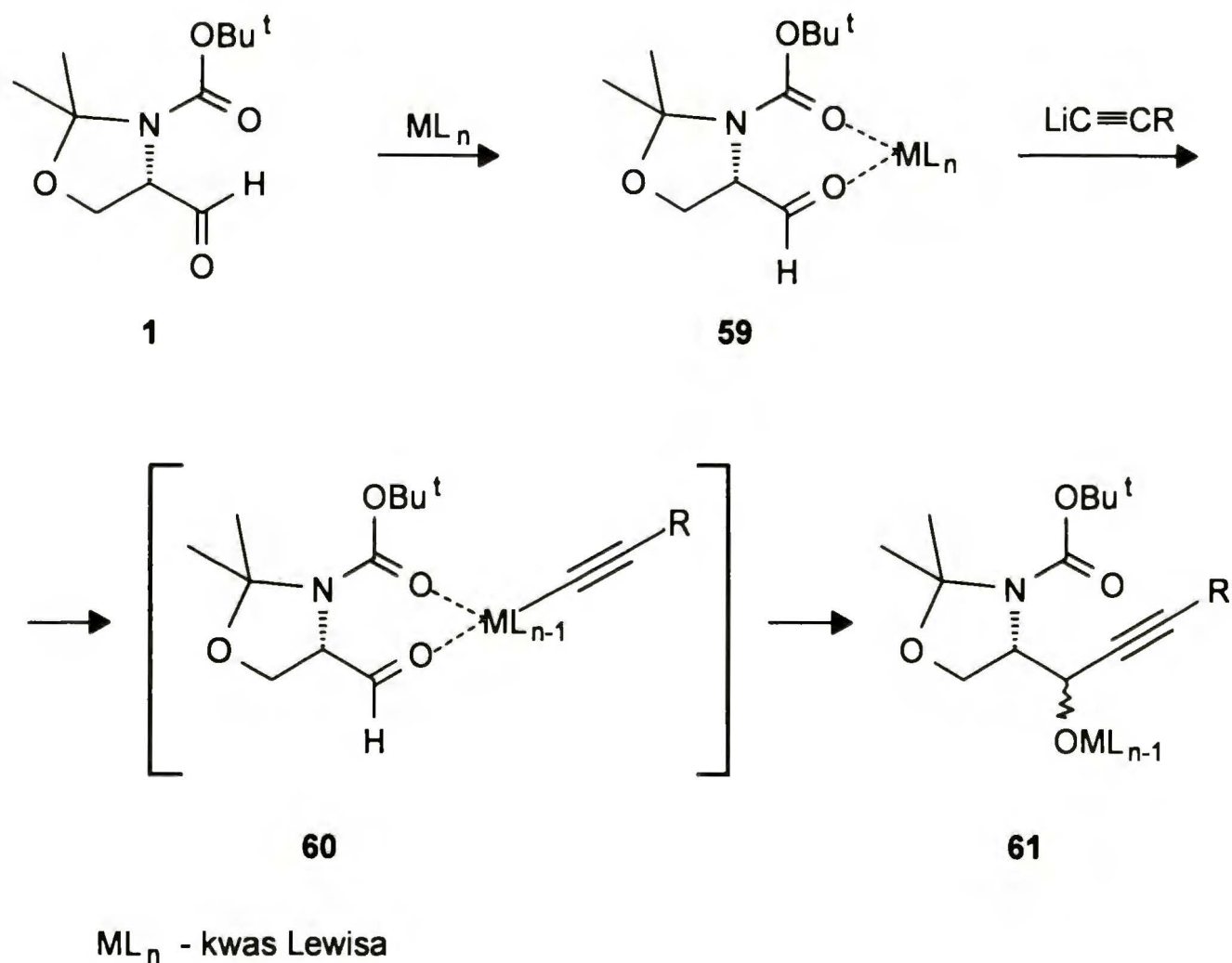
	Dodatek	Rozpuszczalnik	Temp., [°C]	Wyd. [%]	<i>syn / anti</i>
1	Et ₂ AlCl	toluen	-78 -> RT	56	21 : 79
2	EtAlCl ₂	toluen	-78 -> RT	35	23 : 77
3	brak	toluen	-78 -> RT	33	26 : 74
4	brak	toluen	RT	36	40 : 60
5	MgBr ₂ *Et ₂ O	toluen/Et ₂ O	-78 -> RT	49	80 : 20
6	BF ₃ *Et ₂ O	toluen	-78 -> RT	33	85 : 15
7	ZnCl ₂	toluen/Et ₂ O	-78 -> RT	53	91 : 9
8	SnCl ₄	toluen	-78 -> RT	29	>95 : 5

Przeprowadziłem serię addycji soli litowych związku 3, zmieniając kolejność dodawania reagentów. Do rozpuszczonego w toluenie aldehydu Garnera dodałem w pierwszym etapie kwas Lewisa. W celu utworzenia kompleksu mieszałem roztwór w temperaturze pokojowej, następnie go ochłodziłem do -78°C i wkropliłem do niego roztwór soli litowej pochodnej acetylenowej. Ponieważ reakcje nie bieły w obniżonej temperaturze, ogrzałem mieszaninę do temperatury pokojowej i pozostawiłem na noc. Wyniki tych eksperymentów przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Wyniki addycji związku 3 do aldehydu 1 po uprzednim skompleksowaniu kwasem Lewisa

.	Kwas Lewisa	rozpuszczalnik	Wydajność %	syn:anti
1	Et ₂ AlCl	toluen	50	24:76
2	MgBr·Et ₂ O	toluen	55	82:18
3	BF ₃ ·Et ₂ O	toluen	37	86:14
4	ZnCl ₂	toluen	63	90:10
5	SnCl ₄	toluen	40	>95:5

Porównanie wyników Tabel 16 i 17 pozwala stwierdzić, że kolejność dodawania reagentów nie wpływa na kierunek i wartość indukcji asymetrycznej. Oznacza to, że w procedurze, w której aldehyd jest w pierwszej kolejności poddany działaniu kwasu Lewisa, w wyniku reakcji z solą litową acetyleny, w pierwszej kolejności następuje reakcja transmetalacji, a dopiero później atak nukleofilowy na atom węgla grupy karbonylowej aldehydu.



Schemat 61

W następnej kolejności postanowiłem zoptymalizować reakcję addycji soli pochodnych acetylenowych, prowadzących do powstawania w przewadze produktu o konfiguracji względnej *anti*.

Przetestowałem inne związki mające właściwości kompleksujące w stosunku do kationów. I tak równie dobry jak HMPA okazał się HMPT (heksametylofosfortriamina). W wyniku reakcji prowadzonej w toluenie w -78°C otrzymałem jeden diastereoizomer z równie wysoką, 85% wydajnością.

Nieco gorsza okazała się tetrametyloetylenodiamina (92:8). Zastosowanie eteru koronowego (18-korona-6) przyniosło również dobry rezultat.

Jednak najlepszy wynik dało zastosowanie soli ceru (III). Do reakcji użyłem bezwodny chlorek ceru (III), otrzymany z soli siedmiowodnej w procesie dehydratacji. Rezultaty tych badań przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Wyniki reakcji otrzymywania adduktu *anti*- 58

	Dodatek	Rozpuszczalnik	Wydajność [%]	<i>anti/syn</i>
1	CeCl ₃	THF	92	95:5
2	HMPA	toluen	86	95:5
3	HMPT	toluen	85	95:5
4	TMEDA	toluen	65	92:8
5	18-C-6	toluen	70	93:7

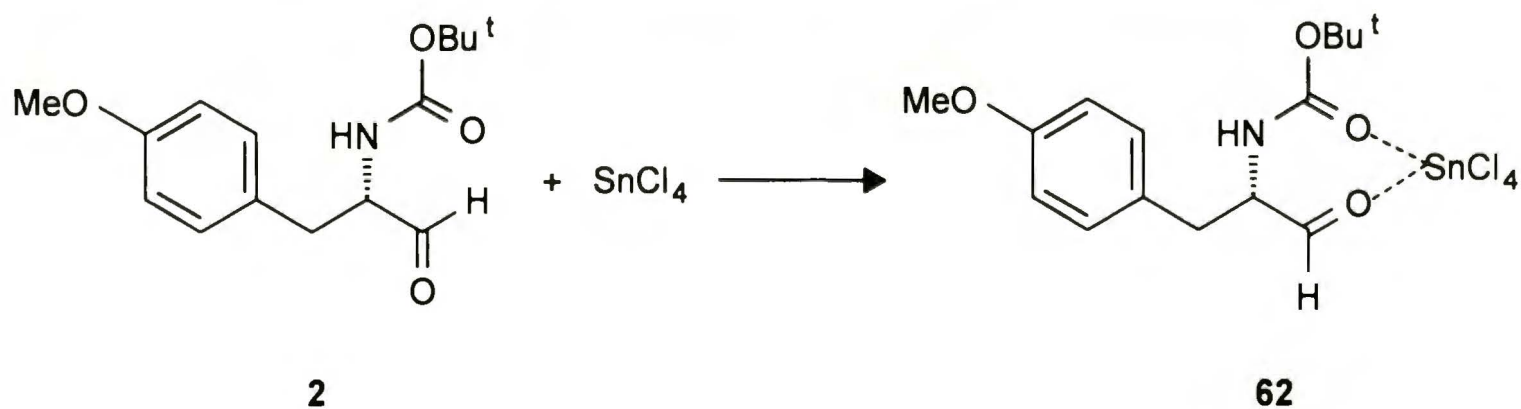
Ostatnio ukazała się praca Cainelli i współpracowników,⁷⁸ w której autorzy postulują, że głównym czynnikiem wpływającym na wartość indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji do α -hydroksyaldehydów jest efekt solwatacji grupy karbonylowej, a nie objętość nukleofila. Myślę, że problem diastereofacjalnej selektywności addycji nukleofilowej do chiralnych aldehydów jest jednak bardziej złożony.

Wpływ na wartość i kierunek indukcji asymetrycznej mają z pewnością złożone procesy. Solwatacja zarówno grupy karbonylowej aldehydu, jak również obecność dodatkowo wprowadzonego kwasu Lewisa z dobrym do kompleksowania, jednym lub więcej, centrów zasadowych. Nie do pominięcia

jest również objętość samego nukleofila, bo jak inaczej wyjaśnić zwiększenie indukcji asymetrycznej przy zastosowaniu eterów koronowych (Tabela 17).

Wymienione powyżej czynniki z pewnością nie wyczerpują tak złożonego procesu. W przypadku addycji związków acetylenowych z pewnością nie bez znaczenia jest również tworzenie wielocząsteczkowych struktur nukleofila.⁷⁹

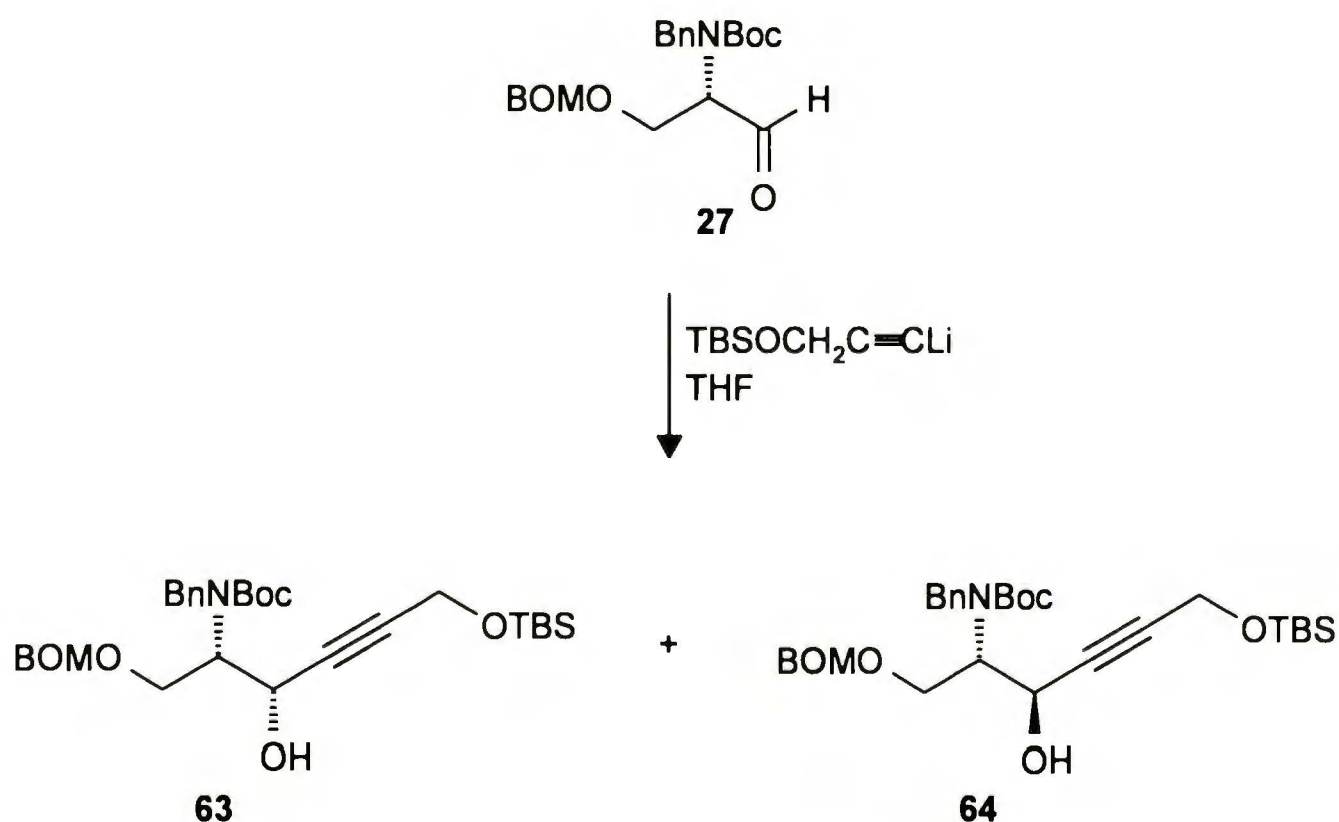
Podjąłem również próbę wyjaśnienia struktury kompleksów α -aminoaldehydów z kwasami Lewisa. Stereochemiczny wynik reakcji addycji do chiralnych aldehydów zależy przede wszystkim od tego, które centra zasadowe aldehydu biorą udział w procesie kompleksowania. Produkt o konfiguracji względnej *syn* może powstać w wyniku ataku nukleofila na strukturę kompleksu α -chelatowego (Schemat 60). Jednak dla β -oksy- α -aminoaldehydów istnieje możliwość utworzenia kompleksu β -chelatowego co prowadziłoby do powstania produktu o konfiguracji względnej *anti*, czyli takiego samego jak do nieskompleksowanej cząsteczki aldehydu. Badania moje ukierunkowałem na utworzenie trwałego krystalicznego kompleksu α -aminoaldehydu z kwasem Lewisa. Do tego celu użyłem następujących kwasów Lewisa: $ZnBr_2$, $ZnCl_2$, $MgBr_2$, $SnCl_4$, $BF_3 \cdot Et_2O$ oraz α -aminoaldehydów (1, 2, 25, 26, 27, 28). Spośród wielu wykonanych prób, tylko jedna przyniosła oczekiwany efekt. W reakcji *N-t*-butoksykarbonylo-*O*-metylo-*L*-tyrozynału (2) z chlorkiem cyny (IV) zmieszanych w proporcji 1:1 powstał stały związek, który przekrystalizowałem w układzie benzen-heksan. Z powodu małej trwałości nie było możliwe wykonanie rentgenowskiej analizy strukturalnej. Wykonana analiza elementarna pozwala stwierdzić, że jest to kompleks aldehydu z chlorkiem cyny(IV).



Schemat 62

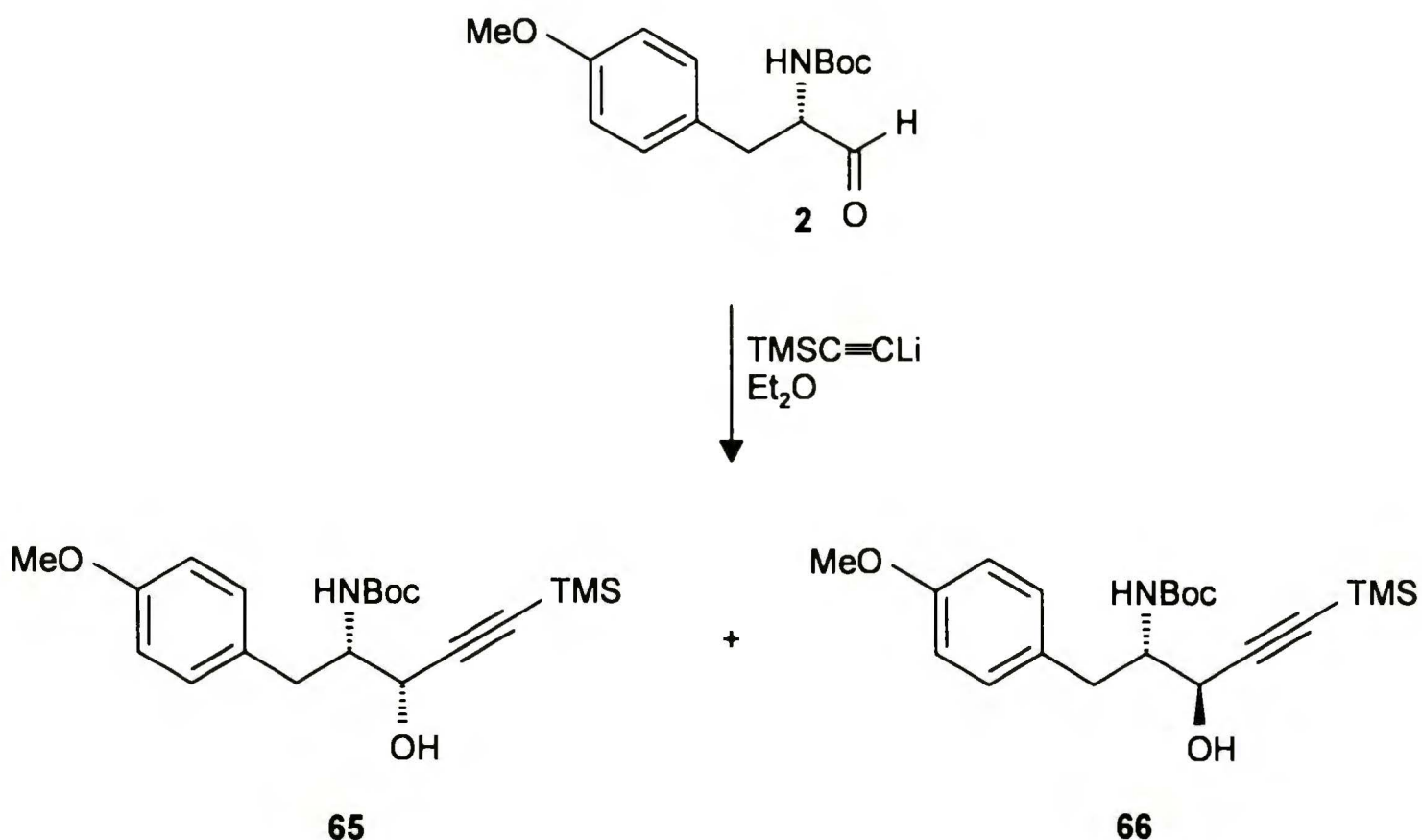
Porównanie widm w podczerwieni aldehydu i kompleksu pozwala stwierdzić, że pasma charakterystyczne dla grupy karbonylowej przesunęły się o 28 cm^{-1} . Oznacza to, że prawdopodobnie atomy tlenu obydwu grup karbonylowych α -aminoaldehydu są chelatowane przez atom cyny. Jednak niewielka zmiana przesunięcia pasm nie daje całkowitej pewności. Nieco bardziej obiecująca wydawała się analiza widm ^{18}O NMR. W widmie aldehydu sygnały grup karbonylowych są rozseparowane. Niestety ze względu na zbyt niską rozpuszczalność nie udało się zarejestrować widma kompleksu w heksanie. Nie udało się też dobrać innego przydatnego do tego pomiaru rozpuszczalnika.

W wyniku addycji soli litowej **56** do aldehydu **27** otrzymałem diastereoizomeryczne produkty **63** i **64** w proporcji 3:7 (Schemat 63).



Schemat 63

Przeprowadziłem serię reakcji addycji trimetylosililoacetyleny do α -aminoaldehydu monozabezpieczonego *N*-butoksykarbonylo *O*-metylo *L*-tyrozynalu **2** (Schemat 64, Tabela 19).



Schemat 64

Tabela 19. Addycje trimetylosililoacetyleny do tyrozynalu 2

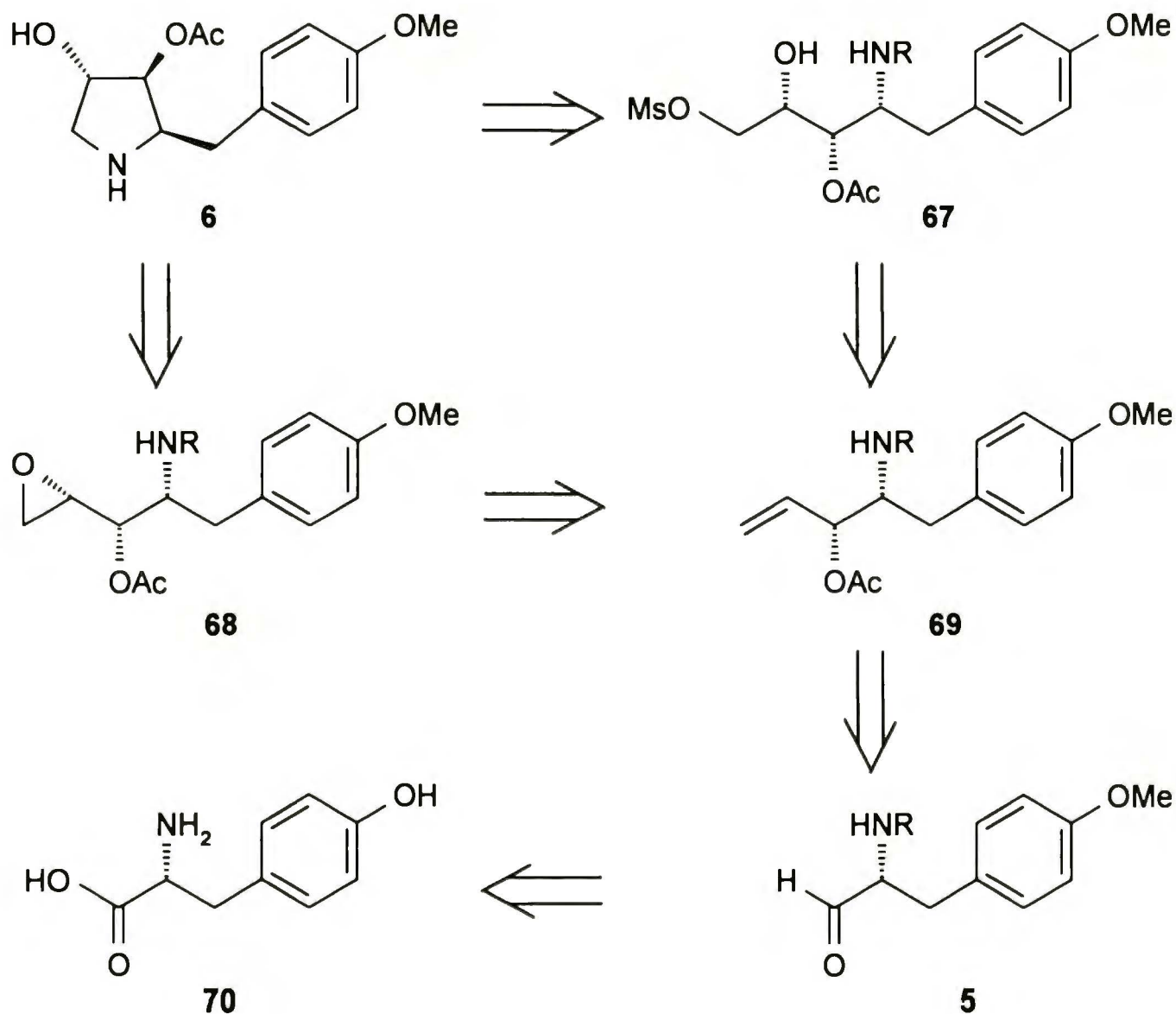
	Dodatek	Wydajność	<i>anti/syn</i>
1	CeCl ₃	90	>95:5
2	HMPA	92	>95:5
3	bez dodatków	87	82:18
4	ZnCl ₂	68	10:90
5	ZnBr ₂	90	>5:95

Możliwość stereochemicznej kontroli reakcji addycji związków acetylenowych do α -aminoaldehydów skłoniła mnie do próby zastosowania tej reakcji w stereokontrolowanej syntezie związków naturalnych. Wybór padł na anizomycynę.

3.4. Synteza anizomycyny

Anizomycyna jest antybiotykiem o właściwościach antygrzybiczych.⁷ Była przedmiotem szeregu prac syntetycznych, w których używano między innymi jako substratów związków cukrowych,⁸⁰ pochodnych aminokwasowych,⁸¹ a także

innych użytecznych substancji naturalnych.⁸² Postanowiłem więc dokonać syntezy totalnej tego ciekawego antybiotyku, wykorzystując opracowaną w naszym laboratorium metodologię opartą o addycje metaloorganiczne do odpowiednio zabezpieczonych α -aminoaldehydów. Prosta analiza retrosyntetyczna pokazana na Schemacie 65, pozwoliła na wybór D-tyrozyny jako najdogodniejszego substratu dla zamierzonej syntezy.

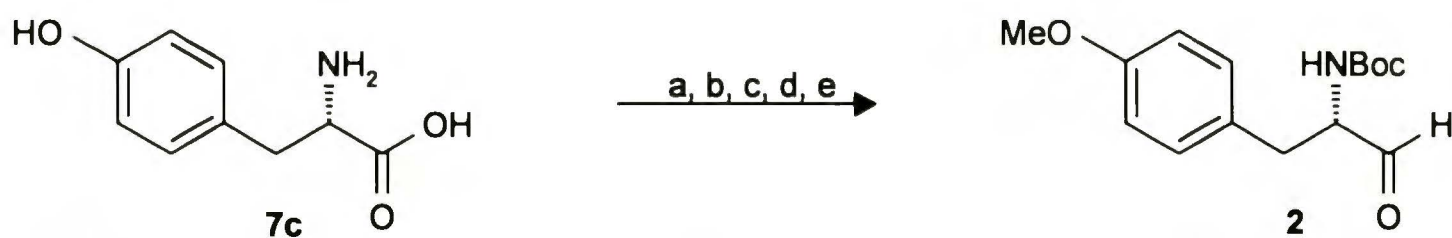


Schemat 65

Pierwszym etapem w realizacji wybranej przeze mnie drogi syntetycznej było otrzymanie odpowiedniego α -aminoaldehydu (**2**) pochodnej L-tyrozyny (**7c**).

Aldehyd ten otrzymałem w sekwencji pięciu reakcji (Schemat 66):

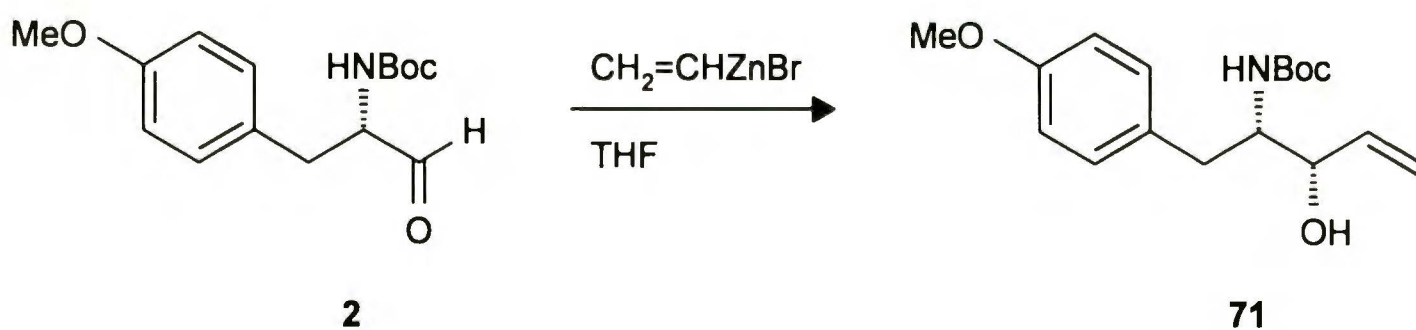
- utworzenie chlorowodoru estru metylowego L-tyrozyny
- zabezpieczenie funkcji aminowej w postaci karbaminianu
- utworzenie eteru metylowego
- redukcji grupy estrowej do alkoholu oraz
- utlenianie powstałego alkoholu do aldehydu.



a) MeOH, SOCl₂; b) Et₂O, CH₂N₂; c) Boc₂O, AcOEt, NaHCO₃; d) Et₂O, LiAlH₄; e) DMSO, (COCl)₂

Schemat 66

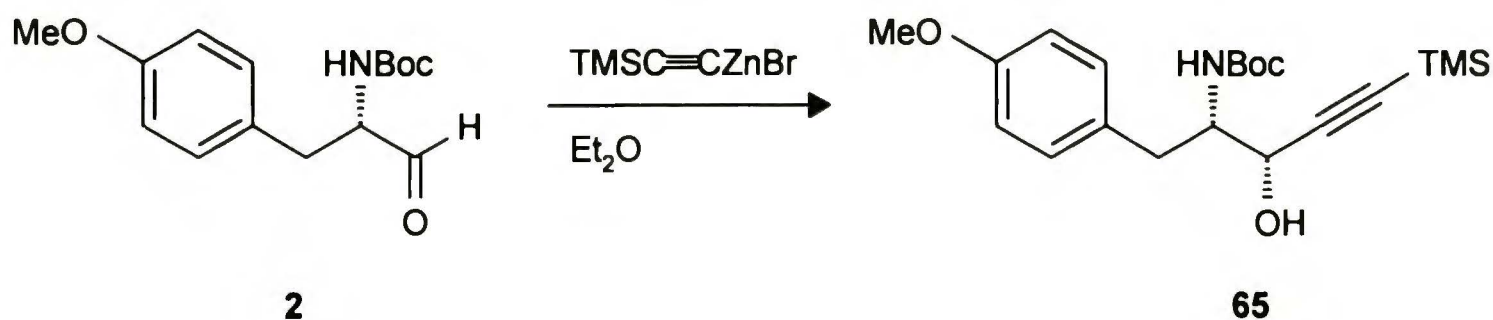
Jako drugi etap syntezy zaplanowałem wprowadzenie funkcji winylowej z jednoczesnym wygenerowaniem nowego centrum stereogenicznego, połączone z powstaniem funkcji hydroksylowej. Z wielu możliwych reakcji addycji metaloorganicznych początkowo starałem się iść drogą najprostszą. Niepowodzeniem jednak zakończyły się reakcje z chlorkiem i bromkiem winylomagnezowym (nie biegły one nawet po podwyższeniu temperatury reakcji do 20°C). Lepsze, aczkolwiek niezadowalające, rezultaty przyniosły reakcje winylolitu generowanego z bromku winylu oraz t-BuLi oraz reakcja addycji bromku winylocynkowego. Na przykład zwiększenie ilości użytego odczynnika winylowego nawet do czterech równoważników molowych pozwoliło uzyskać produkt z 20% wydajnością (Schemat 68).



Schemat 68

W związku z powyższymi trudnościami, zdecydowałem się na drogę pośrednią, polegającą na pierwotnej addycji pochodnej acetylenowej, a następnie na katalitycznej redukcji wiązania potrójnego do podwójnego. Do reakcji użyłem trimetylosililoacetyleny, który jest wygodny w użyciu. Przeprowadziłem addycje cynkoorganicznej pochodnej trimetylosililoacetyleny do aldehydu 2 otrzymując praktycznie tylko jeden diastereoizomer z wydajnością chemiczną 90%. Reakcje

proceeding in diethyl ether at a lowered temperature of -78°C . Using a lithium salt of trimethylsilylacetylene (previously generated with butyllithium) in the reaction of zinc bromide with the aldehyde, as shown in Scheme 69.



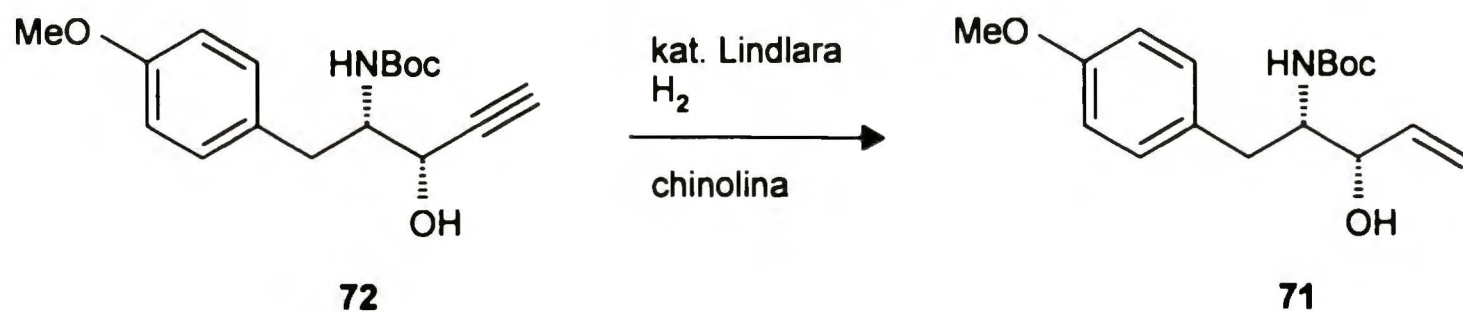
Schemat 69

The second diastereomer was obtained as a result of the reaction of the lithium salt of trimethylsilylacetylene with the aldehyde. The reaction was carried out in tetrahydrofuran in the presence of HMPA, yielding the product in 92% yield with a selectivity greater than 95:5.

In order to obtain a vinyl derivative, the propargyl alcohol **65** was subjected to a reduction reaction with lithium tri-tert-butoxyaluminum hydride. As a result of this reaction, I obtained a mixture of products that was difficult to separate. In view of this, I decided in the first place to remove the silyl group and then to perform the triple bond reduction to a double bond.

The desilylation reaction was carried out in tetrahydrofuran, in the presence of catalytic amounts of tetrabutylammonium fluoride. The reaction proceeded quickly with quantitative yield.

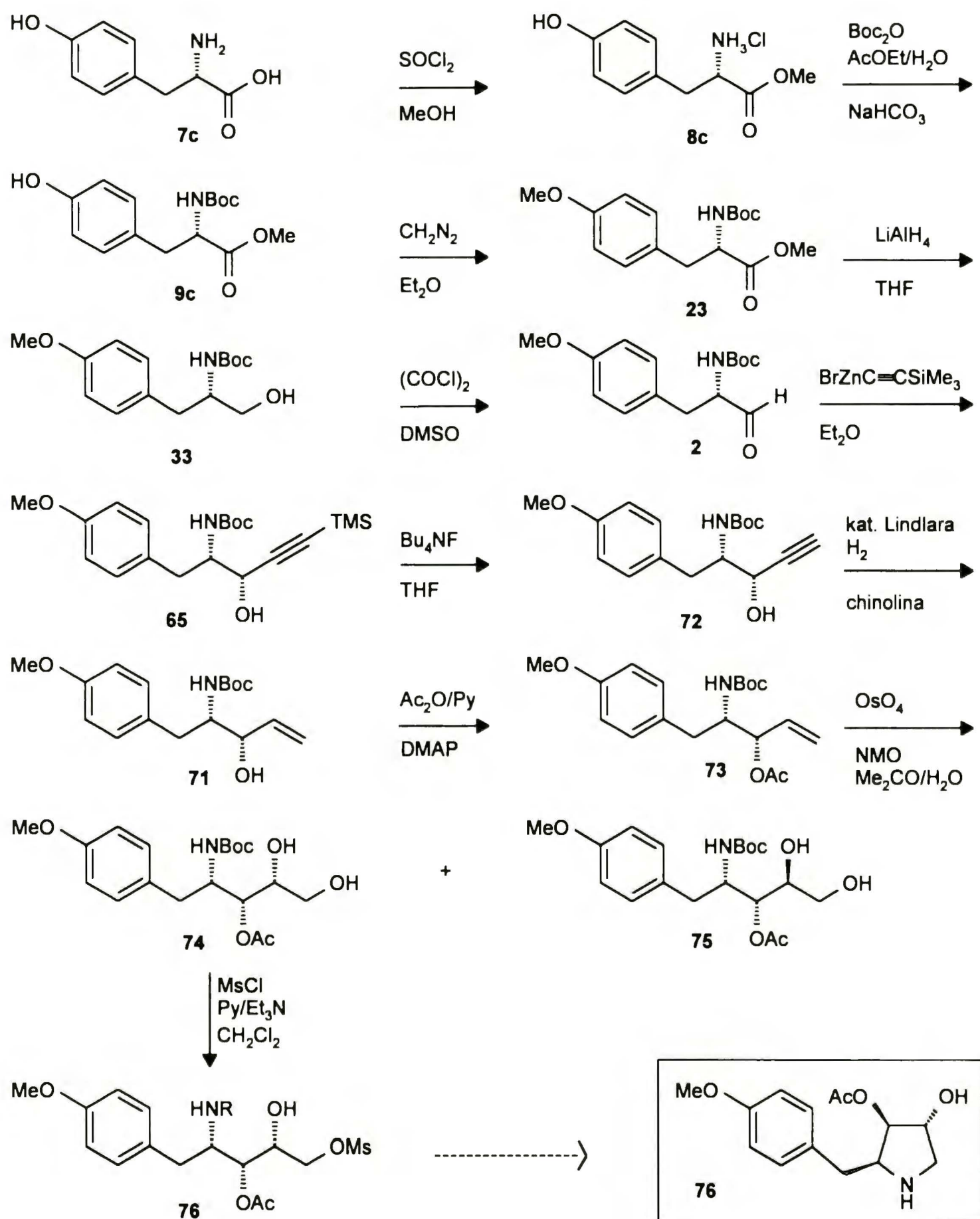
The reduction of the triple bond to a double bond was carried out with hydrogen in the presence of Lindlar's catalyst, in quinoline as a solvent (Scheme 70). Reactions carried out in other solvents, such as methanol, octane, and with other catalysts, did not proceed or I obtained products of the reduction of the triple bond to a single bond.



Schemat 70

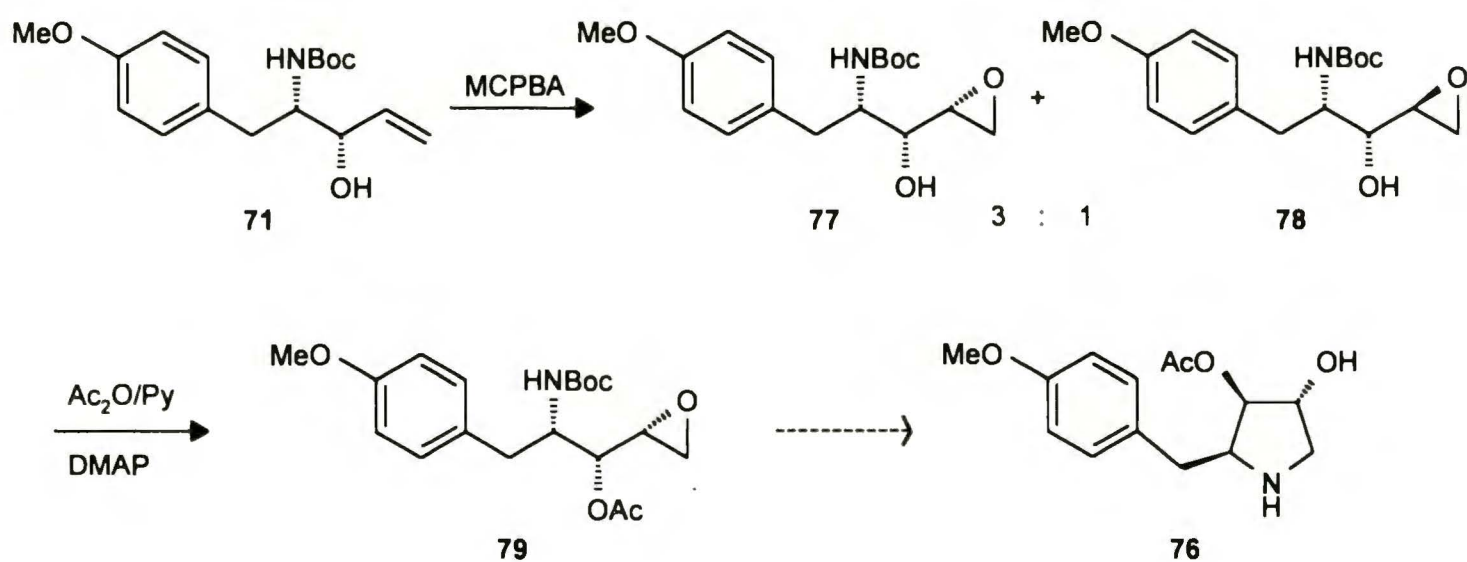
Następnie grupę hydroksylową poddałem reakcji acetylowania. Reakcja prowadzona klasycznie w układzie bezwodnik octowy - pirydyna w proporcji 1:1, w obecności katalitycznej ilości *N,N*-dimetyloaminopirydyny biegła z wydajnością ilościową.

Kolejnym etapem zaplanowanej syntezy była reakcja dihydroksylacji, w wyniku której generuje się nowe centrum stereogeniczne. Reakcję prowadziłem w układzie aceton - woda, czynnikiem utleniającym był *N*-tlenek-*N*-metylmorfoliny w obecności katalitycznych ilości tlenku osmu(VIII). W wyniku tej reakcji otrzymałem diastereoizomery w proporcji 3 : 1, które rozdzieliłem na drodze chromatografii kolumnowej, używając jako eluentu mieszaninę heksan - octan etylu w proporcji 8:2. Terminalną grupę hydroksylową diolu poddałem reakcji mesylowania. Reakcję przeprowadziłem w chlorku metylenu w obecności trietyloaminy oraz pirydyny, używając jednego równoważnika molowego chlorku metanosulfonowego. Ponieważ w trakcie wykonywania tej syntezy ukazała się praca Jägera i współpracowników,⁸³ w której w ostatnim etapie cyklizacji układu pirolidynowego anizomycyny autorzy niemieccy użyli jako związku wyjściowego pochodnej dihydroksylowej, jak w syntezie przeprowadzonej przeze mnie. Dokonaną przeze mnie formalną syntezę anizomycyny przedstawiłem na Schemacie 71.



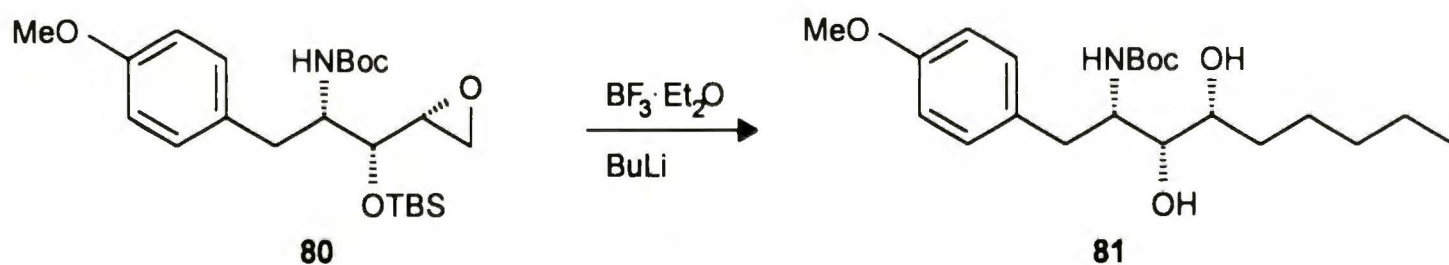
Schemat 71

Zachęcająco wyglądała również druga, z pozoru prostsza ścieżka syntetyczna, polegająca na przeprowadzeniu alkoholu winylowego w epoksyd, który po zabezpieczeniu grupy hydroksylowej poprzez acetylowanie miał być poddany wewnątrzcząsteczkowemu otwarciu pierścienia oksiranowego, co powinno doprowadzić do układu piperidynowego (Schemat 72).



Schemat 72

Reakcję epoksydacji winyloalkoholu przeprowadziłem za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów w proporcji 3:1 z przewagą diastereoizomerów o konfiguracji względnej *syn*. Reakcja acetylowania, prowadzona w układzie bezwodnik octowy - pirydyna, w obecności katalitycznych ilości *N,N*-dimetyloaminopirydyny przebiegła z wydajnością ilościową. Niestety ostatni etap syntezy - wewnątrzcząsteczkowe otwarcie ugrupowania epoksydowego, mimo zastosowania wielu różnych zasad i układów redukcyjnych nie zostało uwieńczone powodzeniem. W większości przypadków następowała reakcja deacylowania. Nie powiodła się również próba układu pirolidynowego z pochodnej sililowej **80**. W wyniku reakcji z butylolitem w obecności jednego równoważnika molowego eteratu trifluorku boru nastąpiło otwarcie pierścienia epoksydowego na terminalnym atomie węgla (Schemat 73).



Schemat 73

Otrzymany związek i jego analogi otrzymane z innych aminokwasów mogą być użyteczne w stereokontrolowanej syntezie wielu związków naturalnych.

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie α -aminoaldehydów w syntezie produktów naturalnych wymaga dysponowania dogodnymi metodami otrzymywania tych ważnych chironów. W pierwszej fazie pracy udało mi się skutecznie wykorzystać metodologię, rozwiniętą w naszych laboratoriach, do syntezy *N*-zabezpieczonych α -aminoaldehydów i *N,O*- zabezpieczonych α -amino- β -hydroksyaldehydów. Otrzymane chiralne aldehydy poddałem wszechstronnym badaniom na ich stabilność konfiguracyjną, co doprowadziło do ciekawej obserwacji, że *N,N*-dizabezpieczone α -aminoaldehydy ulegają w warunkach katalizy kwasowej szybszej racemizacji niż ich *N*-monozabezpieczone odpowiedniki. Obserwację tę zweryfikowałem eksperymentalnie i zaproponowałem możliwy mechanizm racemizacji.

Z kolei, przeprowadzenie systematycznych badań modelowych addycji acetylenowych pochodnych metaloorganicznych do różnie zabezpieczonych aldehydów pochodnych L-seryny i L-tyrozyny, w obecności różnorodnych kwasów Lewisa pozwoliło mi na głębsze wniknięcie w problem indukcji asymetrycznej w tych układach. Wyniki badań stereochemicznych aspektów addycji do α -aminoaldehydów potwierdzają i ugruntowują nasze poglądy na temat przestrzennego przebiegu tej reakcji, roli kwasów Lewisa i związków kompleksujących kationy metali (uaktywniających aniony organiczne).

Addycja litowych pochodnych acetylenów wobec różnych kwasów Lewisa prowadziła zawsze do nadmiaru produktu o konfiguracji względnej *syn*. Najlepsze wyniki (>95:5) uzyskałem w przypadku użycia SnCl₄ jako kwasu Lewisa. Następnie postanowiłem zoptymalizować reakcję addycji soli pochodnych acetylenowych, prowadzących do powstania w przewadze produktu o konfiguracji względnej *anti*. W tym przypadku wyniki były jeszcze lepsze i zastosowanie HMPA, HMPT, TMEDA i 18-korony-6 zaowocowało wysoką

stereoselektywnością *anti* (około 95:5) przy dobrych wydajnościach chemicznych (70-85%), przy czym zdecydowanie najlepsze wyniki dało zastosowanie soli ceru (III).

Tę bardzo wydajną możliwość stereokontroli w przypadku pochodnych L-seryny, potwierdziłem także dla *N*-mono zabezpieczonej *O*-metylowej pochodnej L-tyrozyny (od >95:5 dla CeCl₃ do <5:95 dla ZnBr₂). Skłoniło mnie to do podjęcia próby syntezy antybiotyku o właściwościach przeciwgrzybiczych anizomycyny. Po eksperymentalnym sprawdzeniu kilku możliwości wynikających z analizy retrosyntetycznej, powiodła się jedna z dróg, w której kluczowym etapem była wysoce *syn*-diastereoselektywna addycja soli litowej trimetylosililoacetylenu w obecności bromku cynku. Otrzymane przy okazji tej syntezy związki pośrednie mogą być użyteczne w stereokontrolowanej syntezie innych ważnych związków naturalnych. Jestem przekonany, że zakres zastosowań chironów tego typu znacznie zwiększy się w niedalekiej przyszłości. Z tego powodu wydaje się, że przedstawione tu wyniki moich badań mogą być punktem wyjścia do dalszych interesujących studiów nad syntezą asymetryczną z użyciem α -aminoaldehydów. Lepsza znajomość reguł rządzących addycją metaloorganiczną do α -aminoaldehydów powinna pozwolić na bardziej precyzyjne planowanie i bardziej efektywną realizację syntez.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w opisanych poniżej reakcjach oczyszczałem i suszyłem według ogólnie przyjętych procedur opisanych w literaturze.

Reakcje prowadzone z udziałem odczynników wrażliwych na wilgoć prowadziłem w atmosferze argonu w aparaturze osuszonej w strumieniu gorącego powietrza.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosując płytki z folii alumiowej pokryte żelem krzemionkowym firmy MERCK (Kieselgel 60, F₂₅₄). Płytki wywoływałem w roztworze molibdenowo-cerowym (15% H₂SO₄, kwas molibdenowy, siarczan ceru (III)) lub w n-butanolowym roztworze ninhydryny z dodatkiem kwasu octowego (3%).

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy firmy MERCK (230-400 mesh). Do pomiaru temperatur topnienia używałem aparatu Koefflera Boëtius M firmy HMK i nie były one korygowane.

Skręcalności optyczne mierzyłem w aparacie JASCO DIP-360 w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D promieniowania sodu. Widma w podczerwieni wykonano w pastylkach KBr dla związków krystalicznych lub w filmie dla związków będących olejami, używając spektrometrów PERKIN ELMER 1640 FTIR oraz BECKMAN IR-240. Położenie pasm absorpcji w widmach w podczerwieni podałem w cm⁻¹.

Widma ¹H NMR i ¹³C NMR zostały wykonane na aparatach VARIAN GEMINI (200MHz) oraz BRUKER AM-500 (500MHz). W opisie widm ¹H NMR używałem następujących skrótów: *s*-singlet, *d*-dublet, *t*-tryplet, *q*-kwartet, *m*-multiplet, *dd*-dublet dubletów, *dt*-dublet trypletów, *ddd*-dublet dubletów

dubletów, *br*-sygnał poszerzony. Położenie sygnałów podano w ppm w skali δ , a stałe sprzężenia J w hercach.

Widma masowe wykonano w aparacie Intektra AMD-604

Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego L-tyrozyny 8c

9.7g (53.5mmol) L-tyrozyny **7c** zawiesiłem w 300ml metanolu. Zabezpieczoną przed wilgocią mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do - 20°C. Wkropliłem 8ml (0.11mol) chlorku tionylu. Po wkropleniu mieszałem przez dwie godziny w temperaturze pokojowej. Metanol odparowałem na wyparce próżniowej. Otrzymałem 13g surowego produktu, który poddałem krystalizacji w układzie metanol - eter dietylowy. Otrzymałem 11.8g produktu w postaci bezbarwnych kryształów. Wydajność 95%.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, D_2O): 7.00 - 6.70(*m*, 4H), 4.20(*t*, $J=6.5$, 1H), 3.15 - 2.90(*m*, 2H), 6.66(*s*, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, D_2O): 172.6, 157.7, 133.3, 127.9, 118.5, 56.7, 56.0, 37.3

Analiza elementarna

obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 51.84%; H, 6.09%; N, 6.05%

otrzymano: 51.22, 6.35, 6.00

IR (KBr): 3342, 3004, 2865, 2627, 1742, 1614, 1592, 1515, 1450, 1248, 1225, 840

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.8$ ($c=1.4$ MeOH)

Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego L-fenyloalaniny 8b

Chlorowodorek estru metylowego L-fenyloalaniny **8b** otrzymałem z L-fenyloalaniny (**7b**) według procedury opisanej powyżej z wydajnością 92%.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): 7.37(*m*, 5H), 4.44(*m*, 1H), 3.84(*m*, 3H), 3.36(*dd*, $J_1=10.4$, $J_2=6.0$, 1H), 3.20(*dd*, $J_1=10.5$, $J_2=7.1$, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): 172.9, 135.6, 130.2, 131.8, 130.2, 56.3, 56.0, 38.1

IR (KBr): 2847, 2702, 2623, 1745, 1631, 1584, 1457, 1292, 1146, 935

$[\alpha]_D^{25}$ =+14.0 (c=1.5, MeOH)

mp=157-160°C.

Ester metylowy N- benzyloksykarbonylo L-tyrozyny 10c

6.87g (30mmol) chlorowodoru estru metylowego L-tyrozyny **8c** zawiesiłem w 200ml octanu etylu. Wkropliłem 200ml nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃, a następnie wkropliłem w czasie jednej godziny 5.2 ml (32.5mmol) chloromrówczanu benzylu. Mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Fazy rozdzieliłem. Fazę wodną ekstrahowałem octanem etylu (200ml). Połączone fazy organiczne przemyłem kolejno 0.1 M roztworu HCl, wodą, i solanką. Suszyłem siarczanem magnezu.

Po odparowaniu i chromatografii w układzie heksan - octan etylu 9:1 - 7:3 otrzymałem 6,6g czystego produktu w postaci bezbarwnego oleju, oraz 1.2g zanieczyszczenia: estru metylowego *N, O* – dibenzyloksykarbonylo L-tyrozyny.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 8.3(*brs*, 1H), 7.31(*s*, 5H), 7.09 - 6.72(*m*, 4H), 6.5(*d*, *J*=8.1, 1H), 5.02(*s*, 2H), 4.45 - 4.34(*m*, 1H), 3.65(*s*, 3H), 3.2 - 2.7(*m*, 2H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 170.0, 157.1, 156.8, 138.1, 131.2, 129.8, 129.6, 116.0, 66.7, 56.7, 52.2, 37.5

MS EI (m/z): 329(M⁺), 270, 178, 162, 147, 134, 107, 91, 77, 65

EI HR obliczono dla C₁₈H₁₉NO₅ 329.1263

otrzymano 329.1260

IR (film): 3345, 3032, 2954, 1698, 1615, 1596, 1516, 1445, 1352, 1263, 1220, 1058, 830

$[\alpha]_D^{25}$ =-44.2 (c=1.3 CHCl₃)

Dane spektralne estru metylowego N, O-dibenzylloksykarbonylo L-tyrozyny.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃):7.5-7.2(*m*, 10H), 7.09(*s*, 4H), 5.26(*s*, 2H), 5.3-5.2(*m*, 1H), 5.09(*s*, 2H), 3.71(*s*, 3H), 4.7-4.6(*m*, 1H), 3.2-3.0(*m*, 2H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 171.7, 155.7, 153.6, 150.2, 136.2, 134.7, 133.6, 130.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 121.1, 70.4, 67.0, 54.7, 52.4, 37.6, 30.9

LSIMS (m/z) 949(2M+Na)⁺, 927(2M+H)⁺, 486(M+Na)⁺, 464(M+H)⁺, 420, 268, 197, 181, 154, 136, 107

IR (KBr):3325, 3038, 2959, 1742, 1690, 1530, 1453, 1385, 1267, 1198, 1043, 740

[α]_D=-23 (c.1.0 CHCl₃)

Otrzymywanie estru metylowego N-benzylloksykarbonylo L-fenyloalaniny 10b

Ester metylowy *N*-benzylloksykarbonylo *L*-fenyloalaniny **10b** otrzymałem ze związku **8b** według procedury opisanej powyżej z wydajnością 80%.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃):7.35-7.05(*m*, 10H), 5.30(*brs*,1H), 5.09(*s*, 2H), 4.50(*m*,1H), 3.65(*s*, 3H), 3.05(*t*, *J*=5.0, 2H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃):170.2, 156.9, 130.5, 130.3, 128.8, 128.6, 127.5, 127.0, 66.7, 52.1, 38.0

MS EI (m/z): 314(M⁺), 270, 254, 181, 162, 118, 107, 92

EI HR obliczono dla C₁₈H₂₀NO₄ 314.1384

otrzymano 314.1392

IR (film): 3450, 3015, 1760, 1630, 1540, 1500, 1431, 1118

t.t.=78-80°C

Otrzymywanie estru metylowego *N*-benzyloksykarbonylo *O*-metylo
L-tyrozyny **24**

Roztwór 100g wodorotlenku potasu w 250ml wody ochłodziłem do 0°C. Dodałem 150ml eteru dietylowego, a następnie małymi porcjami 25g *N*-metylo *N*-nitrozo mocznika w czasie 0.5 godziny. Mieszałem 0.5 godziny po czym fazy rozdzieliłem (dekantacja). Fazę organiczną suszyłem wodorotlenkiem potasowym w czasie 0.5 godziny. Roztwór zlałem z nad wodorotlenku potasu i dodałem do niego 1g bezwodnego chlorku cynku. Do tak przygotowanego roztworu eterowego dwuazometanu wkropliłem roztwór 6g estru metylowego *N*-benzyloksykarbonylo *L*-tyrozyny **10c** w eterze dietylowym. Po 5 minutach analiza TLC nie wykazała śladów substratu. Mieszanie reakcyjną przemyłem wodą 50ml oraz solanką 50ml. Suszyłem siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem 6.1g produktu

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.33 (*s*, 5H), 7.0-6.8 (*m*, 4H), 5.25 (*d*, *J* = 8.2, 1H), 5.1 (*m*, 2H), 4.7-4.6 (*m*, 1H), 3.76 (*s*, 3H), 3.70 (*s*, 3H), 3.2-3.0 (*m*, 2H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 172.0, 158.7, 136.2, 130.2, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.6, 114.0, 66.9, 55.2, 54.9, 52.2, 37.3;

EIMS (m/z): 343 (M)⁺, 202, 192, 121, 91

EIMS HR obliczono dla C₁₉H₂₁NO₅ (M)⁺: 343.1420,

znaleziono 343.1415

IR (film), ν(cm⁻¹): 3343, 2953, 1723, 1612, 1513, 1248, 1214, 1035, 824, 740

[α]_D=+46.8 (c=1.2, CHCl₃)

Ogólna metoda wprowadzania na atom azotu estów metylowych aminokwasów grupy tert-butoksykarbonylowej

Do roztworu chlorowodoru estru metylowego aminokwasu (50 mmoli) w

cony roztwór kwaśnego węgla sodu w proporcji 1:1

układzie octan etylu / nasy

(100 ml) wkraplałem roztwór Boc_2O (62 mmole) w 30 ml octanu etylu. Po 12 godz. intensywnego mieszania w temp. pokojowej rozdzieliłem warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałem octanem etylu (2 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemywałem kolejno: 0.5 N HCl, $\text{NaHCO}_3\text{aq.}$, wodą i solanką. Po wysuszeniu siarczanem magnezu i przesączeniu zatężyłem na wyparce próżniowej. Produkt oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan / octan etylu, otrzymując odpowiedni produkt.

*Otrzymywanie estru metylowego *N*-tertbutoksykarbonylo *O*-metylo *L*-tyrozyny 23*

Związek ten otrzymałem z estru metylowego *N*-tertbutoksykarbonylo *L*-tyrozyny **9c** w reakcji z diazometanem według metody opisanej powyżej. Otrzymałem produkt z 95% wydajnością.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7.74 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.2$, 2H), 7.30 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.2$, 2H), 5.58 (d , $J = 8.5$, 1H), 4.1-3.9 (m , 1H), 3.53 (s , 3H), 2.42 (s , 3H), 1.37 (d , $J = 7.2$, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 172.4, 143.4, 137.7, 129.5, 127.0, 52.4, 51.3, 21.3, 19.5;

Analiza elementarna

obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: C, 51.36%, H, 5.85%; N, 5.44%;

otrzymano C, 51.37%; H, 6.10%; N, 5.45%.

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3231, 1733, 1439, 1338, 1229, 1166, 1135, 1091, 992, 698;

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +0.99 (c 1.2, CHCl_3); t.t. 65-66°C (z *n*-heksan-eter);

Otrzymywanie estru metylowego N-benzylo N-tert-butoksykarbonylo O-benzyloksymetylo L-seryny 21

Do roztworu estru 12a (3.83g, 11.76 mmol) i diizopropylloetyloaminy (3.1 ml, 17.6 mmol) w chlorku metylenu dodałem chlorek benzyloksymetylowy (2.5 ml, 15.3 mmol, 85 % czystości) i pozostawiłem na noc w temp. pokojowej. Zadałem 1M roztworem HCl i następnie eterem etylowym, fazę eterową przemyłem wodnym roztworem NaHCO₃, fazę organiczną odparowałem, otrzymując żółty olej, który oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan / octan etylu 9:1. Otrzymałem 2.58 g (48%).

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 7.3-7.1(m, 10H), 4.63(q_{AB/2}, J=6.7, 1H), 4.58(q_{AB/2}, J=6.7, 1H), 4.70(q_{AB/2}, J=12.0, 1H), 4.66(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.44(q_{AB/2}, J=12.0, 1H), 4.1-4.0(m, 1H), 4.0-3.8(m, 1H), 3.64(s, 3H), 1.41(s, 9H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 170.1, 137.8, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 94.7, 80.8, 69.4, 67.0, 59.6, 51.8, 28.2

Analiza elementarna obliczono dla C₂₄H₃₁NO₆ C 67.11, H 7.28, N 3.26

znaleziono C 67.20, H 7.32, N 3.32

IR (film):2921, 2903, 1738, 1689, 1456, 1153, 1048, 681

[α]_D = -37.7 (c 1.1, CHCl₃)

Ogólna metoda redukcji N,O-zabezpieczonych estrów metylowych aminokwasów glinowodorkiem litu

Roztwór odpowiedniego estru (20 mmoli) w 100 ml eteru etylowego ochłodziłem do -20°C. Dodawałem małymi porcjami glinowodorek litu (2.2 g, 60 mmoli). Po dodaniu całej ilości reagenta mieszałem 1 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie powoli dodałem nasycony wodny roztwór winianu sodowo-potasowego. Gdy obie warstwy stały się klarowne, rozdzieliłem je. Warstwę wodną ekstrahowałem eterem etylowym (3 x 50 ml). Połączone

warstwy organiczne przemyłem kolejno roztworami: 1 N HCl, NaHCO₃aq., wodą i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór zatężyłem i surowy produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie heksan / octan etylu - 8:2, otrzymując odpowiedni alkohol

Otrzymywanie alkoholu N-benzylloksykarbonylo O-metylo L-tyrozyny 34

Alkohol *N*-benzylloksykarbonylo *O*-metylo L-tyrozyny **34** otrzymałem z estru *N*-benzylloksykarbonylo *O*-metylo L-tyrozyny **24** w wyniku redukcji glinowodorkiem litu, otrzymując produkt z wyd. 70%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.32 (*s*, 5H), 7.1-6.8 (*m*, 4H), 5.07 (*s*, 2H), 5.00 (*d*, *J* = 8.2, 1H), 4.0-3.8 (*m*, 1H), 3.78 (*s*, 3H), 3.7-3.5 (*m*, 2H), 2.79 (*d*, *J* = 7.1, 2H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 158.4, 156.5, 136.4, 130.2, 129.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 114.1, 66.8, 64.0, 55.2, 54.3, 36.5;

EIMS (*m/z*): 315 (M)⁺, 194, 164, 150, 121, 91;

EIMS HR obliczono dla C₁₈H₂₁NO₄ (M)⁺: 315.1471,

znaleziono 315.1472

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3453, 3398, 3311, 2951, 1691, 1661, 1612, 1545, 1511, 1301, 1245, 1035, 815, 740;

$[\alpha]_{\text{D}} = -12.5$ (*c* 1.0, CHCl₃);

Otrzymywanie alkoholu N-tert-butoksykarbonylo O-metylo L-tyrozyny 33

Związek ten otrzymałem w wyniku reakcji redukcji estru *N*-tertbutoksykarbonylo *O*-metylo L-tyrozyny (**23**) glinowodorkiem litu z wydajnością 73%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.1-6.8 (*m*, 4H), 4.74 (*d*, *J* = 7.7, 1H), 3.78 (*s*, 3H), 3.7-3.4 (*m*, 3H), 2.77 (*d*, *J* = 7.0, 2H), 2.45 (*bs*, 1H), 1.41 (*s*, 9H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 158.1, 156.1, 130.2, 129.8, 113.8, 79.6, 63.9, 55.2, 53.8, 36.5, 28.3;

EIMS (m/z): 281 (M)⁺, 225, 208, 164, 121;

EIMS HR obliczono dla C₁₅H₂₃NO₄ (M)⁺: 281.1627

znaleziono: 281.1634.

IR (KBr) ν(cm⁻¹): 3359, 2960, 1687, 1527, 1514, 1246, 1170, 1036, 1003, 816;

[α]_D = -22.9 (*c* 1.0, CHCl₃);

Otrzymywanie alkoholu N-benzyloksykarbonylo L-fenyloalaniny 29

Alkohol ten otrzymano z estru **10b** z wyd. 85% (redukcja LAH).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.3-6.8 (*m*, 10H), 5.20 (*d*, *J* = 7.6, 1H), 5.03(*s*, 2H), 4.0-3.6(*m*, 2H), 3.1(*bs*, 2H), 2.80(*d*, *J*=7.2, 2H), 2.65(*brs*, 1H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 156.5, 137.5, 136.4, 129.4, 128.5, 128.2, 126.6, 77.2, 76.9, 66.8, 64.0, 57.2, 37.4

EIMS (m/z): 308(M)⁺, 210, 194, 107, 92, 91, 86, 65, 51

EIMS HR obliczono dla C₁₇H₁₉NO₃ Na 308.1225

znaleziono: 308.1262.

IR (film) ν(cm⁻¹): 3350, 2930, 1687, 1537, 1514, 1318, 1141, 911,

[α]_D = -40.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

Otrzymywanie alkoholu N-benzylo N-tertbutoksykarbonylo O-benzyloksymetylo L-seryny 32

Alkohol otrzymano z estru **19**; redukcja LAH, wyd. 73%.

¹H NMR (500MHz, C₆D₆, 60°C): 7.3-7.1(*m*, 10H), 4.52 (*q*_{AB/2}, *J*=6.7, 1H), 4.50(*q*_{AB/2}, *J*=6.7, 1H), 4.49(*m*, 1H), 4.45-4.40(*m*, 2H), 4.0-3.95(*m*, 1H), 3.85-3.75(*m*, 2H), 3.72(*s*, 2H), 2.8-2.1(*m*, 1H), 1.37(*s*, 9H)

^{13}C NMR (125MHz, C_6D_6 , 60°C): 140.2, 138.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 95.1, 80.1, 69.7, 67.2, 63.0, 60.4, 51.4, 28.4

HR LSIMS obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (M) $^+$ 401.2202

znaleziono 401.2203

IR (film): 3500, 1693, 1670, 1455

$[\alpha]_{\text{D}} = -3.8$ (c 1.2, CHCl_3).

Ogólna metoda utleniania N,O-zabezpieczonych aminoalkoholi do α -aminoaldehydów metodą TEMPO

Do roztworu aminoalkoholu (1.1 mmola) w układzie toluen / octan etylu 1:1 (12 ml) schłodzonego do 0°C dodałem katalizator TEMPO (15 mg, 0.1 mmola) oraz wodny 1 molowy roztwór NaBr (1.2 ml). Następnie powoli wkraplałem uprzednio przygotowany roztwór składający się z nasyconego wodorowęglanu sodu i 5% podchlorynu sodu w proporcji 1:1. Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą TLC do całkowitego przereagowania. Dodawałem roztwór KI (0.63 g w 100 ml wody) do momentu, w którym mieszanina reakcyjna zabarwiła się na brązowo. Powstały w reakcji jod rozłożyłem roztworem tiosarczanu sodu (200 g w 1 l wody) do całkowitego odbarwienia roztworu. Warstwy rozdzieliłem i fazę wodną ekstrahowałem octanem etylu (3 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem kolejno: 0.1 N HCl, $\text{NaHCO}_3\text{aq.}$, wodą i solanką. Po osuszeniu nad MgSO_4 usunąłem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem.

Ogólna metoda utleniania N,O-zabezpieczonych aminoalkoholi do α -aminoaldehydów metodą Swerna

Do schłodzonego do -78°C roztworu chlorku oksalilu (190 mg, 1.5 mmola) w bezwodnym chlorku metylenu (5 ml) dodawałem powoli roztwór DMSO (0.21

ml, 3 mmole) w chlorku metylenu (1 ml). Mieszałem 15 min. w -78°C . Wkropliłem roztwór odpowiedniego α -aminoalkoholu (1 mmol) w chlorku metylenu. Po 30 min. prowadzenia reakcji w -78°C dodawałem trietyloaminę (5 mmoli, 0.6 ml) i ogrzałem do temp. pokojowej. Dodałem 5 ml wody i mieszałem 15 min. Ekstrhowałem eterem etylowym (3 x 20 ml). Warstwy eterowe przemyłem kolejno: 0.1 molowym kwasem siarkowym, a następnie wodą i solanką. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem odpowiedni aminoaldehyd.

Ogólna procedura redukcji α -aminoestrów do α -aminoaldehydów za pomocą wodorku diizobutyloglinowego

Do oziębionego do temp. -78°C roztworu estru (1 mmol) w bezwodnym eterze etylowym (6 ml) w atmosferze argonu wkropliłem roztwór 1.5 M DIBALH w toluenie (2.1 mmola, 1.4 ml). Mieszałem 1 godz. w temp. -78°C , po czym dodałem metanol (2 ml), a następnie roztwór winianu sodowo-potasowego (20 ml). Ogrzałem do temp. pokojowej. Po ok. 2 godz. fazy rozdzieliłem i produkt wyekstrahowałem eterem. Połączone warstwy organiczne przemyłem solanką, osuszyłem MgSO_4 i zatężyłem. Produktu nie oczyszczałem.

*Otrzymywanie aldehydu *N*-bezyloksykarbonylo *L*-fenyloalaniny 25*

Aldehyd był otrzymany różnymi metodami: redukcja estru **10b** za pomocą DIBALH (65%), utlenianie w/g Swerna (70%), utlenianie metodą TEMPO (95%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9.50 (*s*, 1H), 7.4-7.1 (*m*, 10H), 5.3 (*d*, $J = 7.0$, 1H), 5.10(*s*, 2H), 4.5-4.3(*m*, 1H), 3.03(*m*, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 192.0, 152.0, 135.7, 130.6, 126.0, 122.7, 122.3, 122.1, 121.6, 66.1, 60.1, 35.0

IR (film) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3351, 3032, 3025, 2830, 1740, 1528, 1275, 1256, 1046,

Otrzymywanie aldehydu N-benzylloksykarbonylo O-metylo L-tyrozyny 28

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9.62 (*s*, 1H), 7.34 (*s*, 5H), 7.1-6.8 (*m*, 4H), 5.28 (*d*, $J = 6.5$, 1H), 5.11 (*s*, 2H), 4.47 (*dt*, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 6.5$, 1H), 3.77 (*s*, 3H), 3.08 (*d*, $J = 6.5$, 2H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 201.9, 158.0, 156.4, 140.9, 130.1, 129.7, 128.2, 127.8, 126.7, 113.7, 64.7, 63.2, 55.0, 40.2;

EIMS (m/z): 313 (M)⁺, 284, 240, 162, 121, 91;

EIMS HR obliczono dla C₁₈H₁₉NO₄ (M)⁺: 313.1314,
znaleziono 313.1319.

IR (film) ν(cm⁻¹): 3330, 2927, 1713, 1612, 1513, 1248, 1034, 837, 741;

Otrzymywanie aldehydu N-tertbutoksykarbonylo O-metylo L-tyrozyny 2

Związek ten otrzymałem 3 metodami: redukcja estru **23** za pomocą DIBALH (68%), utlenianie alkoholu **33** w/g Swerna (90%), metodą TEMPO (80%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 9.49 (*s*, 1H), 7.3-7.2 (*m*, 1H), 7.1-6.8 (*m*, 4H), 4.0 (*m*, 1H), 3.70 (*s*, 3H), 3.00 (*dd*, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 4.8$, 1H), 2.65 (*dd*, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 10.0$, 1H), 1.34 (*s*, 9H);

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 201.3, 157.8, 155.5, 130.1, 129.5, 113.6, 78.3, 61.0, 54.9, 32.5, 28.1;

¹⁸O-NMR (125 MHz, C₆D₆): 671, 640, 312, 215, 107

EIMS (m/z): 279 (M)⁺, 150, 136, 121;

EIMS HR obliczono dla C₁₅H₂₁NO₄ (M)⁺ 279.1471,
znaleziono 279.1470.

IR (KBr) ν(cm⁻¹): 3364, 2978, 1701, 1613, 1514, 1367, 1248, 1164, 1034, 835, 770;

Otrzymywanie aldehydu N-benzylu N-tert-butoksykarbonylo O-benzylksymetylo L-seryny 27

a) utlenianie alkoholu **19** w/g Swerna (76%)

b) b) metoda TEMPO (78%).

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 9.40(*s*, 1H), 7.3-7.2(*m*, 10H), 4.70(*q*_{AB}, 2H), 4.65-4.60(*m*, 2H), 4.55(*s*, 2H), 4.31(*s*, 1H), 3.80(*m*, 2H), 1.44(*s*, 9H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 197.4, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 95.1, 69.8, 65.7, 52.4, 28.4, 28.3

IR (film): 3453, 2976, 2934, 2886, 1736, 1705, 1454, 1421, 1368, 1249, 1165, 1053, 740, 700

[α]_D = -50.1 (*c* 1.2, CHCl₃)

Addycje soli litowych pochodnych acetyleny w obecności kwasów Lewisa - procedura ogólna

Do 30 ml bezwodnego toluenu dodałem 12.3 mmola pochodnej acetyleny. Następnie ochłodziłem do -50°C i wkropliłem 1.6 M roztwór BuLi w heksanie (12 mmoli, 7.5 ml) i mieszałem 45 min. w temp -50°C do -30°C. Po czym dodałem 1 równoważnik molowy odpowiedniego kwasu Lewisa lub jego roztwór w eterze. Mieszałem w temperaturze pokojowej 1 godz. Ochłodziłem do -78°C i wkropliłem powoli roztwór odpowiedniego α-aminoaldehydu (6 mmol) w 5 ml toluenu. Jeśli reakcja nie biegła w obniżonej temperaturze, ogrzewałem ją do temperatury pokojowej i mieszałem przez noc. Po zakończeniu reakcji dodałem 50 ml roztworu chlorku amonu. Po ekstrakcji octanem etylu, osuszeniu roztworu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem odpowiednie addukty. Diastreoizomeryczne produkty rozdzielałem za pomocą chromatografii kolumnowej.

*Addycje soli litowych pochodnych acetyleny bez udziału kwasów Lewisa -
procedura ogólna*

Do 30 ml bezwodnego toluenu dodałem 12.3 mmola pochodnej acetyleny. Następnie ochłodziłem do -50°C i wkropliłem 1.6 M roztwór BuLi w heksanie (12 mmoli, 7.5 ml) i mieszałem 45 min. w temp -50°C do -30°C . Po czym ochłodziłem do -78°C . W tym momencie ewentualnie dodawałem związek modyfikujący środowisko reakcji (HMPA, HMPT, TMEDA, eter koronowy) w ilości 0.1 mola. Kontynuowałem mieszanie przez 0.5 godziny, po czym wkropliłem ochłodzony roztwór odpowiedniego α -aminoaldehydu (6 mmol) w toluenie (5 ml). Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji i typowym jej przerobie identycznym jak w procedurze powyższej otrzymałem odpowiednie produkty z przewagą adduktów *anti*.

Dane spektralne produktów reakcji addycji trimetylosililoacetyleny 4 do aldehydu 2

Addukt syn 65

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 7.2-6.8(*m*, 4H), 4.7(*d*, $J=8.0$, 1H), 4.38(*dd*, $J_1=3.0$, $J_2=7.2$, 1H), 4.1-3.9(*m*, 1H), 3.71(*s*, 3H), 3.12(*d*, $J=6.0$, 1H), 2.9-2.7(*m*, 2H), 1.40(*s*, 9H), 0.22(*s*, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 158.4, 130.3, 130.1, 129.3, 114.0, 103.1, 80.1, 77.5, 65.4, 56.8, 55.3, 36.6, 28.3, -0.13

Analiza elementarna :obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$ C 63.61, H 8.29, N 3.71

otrzymano C 63.59, H 8.39, N 3.51

IR (KBr): 3373, 2959, 2835, 2180, 1692, 1612, 1527, 1247, 1177, 1014, 849

$[\alpha]_{\text{D}}=-1.8$ ($c=1$ CHCl_3)

Addukt anti 66

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 7.2-6.8(*m*, 4H), 4.75(*d*, $J=7.8$, 1H), 4.31(*dd*, $J_1=3.2$, $J_2=7.2$, 1H), 4.1-3.9(*m*, 1H), 3.68(*s*, 3H), 3.21(*d*, $J=6.2$, 1H), 2.9-2.7(*m*, 2H), 1.44(*s*, 9H), 0.19(*s*, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 158.9, 130.5, 130.3, 129.0, 113.3, 100.1, 82.1, 77.0, 66.3, 57.7, 55.2, 36.3, 28.3, -0.09

MS EI (*m/z*): 377(M)⁺, 321, 303, 250, 194, 150, 121, 57

EI HR obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$ (M)⁺ 377.2022

otrzymano 377.2022

IR (KBr): 3388, 2980, 2835, 2177, 1678, 1611, 1626, 1455, 1368, 1300, 1246, 1176, 1066, 1038, 840, 760

$[\alpha]_{\text{D}} = -2.6$ ($c=1$ CHCl_3)

Dane spektralne produktów reakcji addycji eteru ter-tbutylo dimetylosililopropargilowego 3 do aldehydu 1

Addukt syn 57

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, C_6D_6 , 60°C): 4.77 (*dt*, $J_1=7.5$, $J_2=1.7$, 1H), 4.21(*d*, $J=2.0$, 2H), 4.10(*dd*, $J_1=9.7$, $J_2=2.1$, 2H) 3.78(*dd*, $J_1=9.7$, $J_2=6.5$, 1H), 1.65(*s*, 3H), 1.42(*s*, 3H), 1.36(*s*, 9H), 0.95(*s*, 9H), 0.10(*s*, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, CDCl_3): 154.4, 95.0, 82.0, 81.5, 74.0, 65.0, 64.1, 62.5, 51.6, 28.3, 25.8, 25.4, 25.2, 14.0, 5.2

LSIMS (*m/z*) 422(M+Na)⁺, 400(M+H)⁺, 344, 326, 300, 286, 200, 101

HR LSIMS obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$ (M+H)⁺ 400.2519

otrzymano 400.2511

IR(film) 3442, 2934, 1693, 1473, 1258, 1172, 1088, 838

$[\alpha]_{\text{D}} = -35.8$ (c 1.1, CHCl_3);

Addukt anti 58

¹H NMR (200MHz, C₆D₆, 60°C): 4.64(*brs*, 1H), 4.21(*d*, *J*=2.0, 2H), 4.00(*m*, 2H), 3.72(*dd*, *J*₁=8.5, *J*₂=7.2, 1H), 1.69(*s*, 3H), 1.46(*s*, 3H), 1.39(*s*, 9H), 0.94(*s*, 9H), 0.09(*s*, 6H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 154.0, 94.9, 84.4, 82.5, 81.2, 72.5, 64.9, 63.9, 62.4, 51.6, 28.3, 25.2, 22.2, 18.2, 13.9, 5.3,

IR (film): 3441, 2932, 1691, 1473, 1393, 1257, 1173, 1086, 838

[α]_D = -40.7 (*c* 1.2, CHCl₃);

Otrzymywanie pochodnej krystalicznej adduktu anti 58

Do roztworu adduktu *anti-58* (220 mg, 0.55mmol) w THF(10ml) dodałem stałego fluorku tetrabutylamonowego(15mg). Mieszałem w temp. pokojowej 16 godz., po czym dodałem nasycony roztwór chlorku amonu (15ml) i wkstrahowałem eterem etylowym (2x15ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką i suszyłem MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie heksan / octan etylu 1:1 otrzymując diol okonfiguracji względnej *anti* (123mg, 78%).

Diol ten poddałem reakcji estryfikacji z chlorkiem 3,5-dinitrobenzoilu, otrzymując pochodną krystaliczną adduktu *anti* (**58**)z 86 % wydajnością.

Dane spektralne diolu *anti*.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃):4.97(*brs*, 1H), 4.59(*brs*,1H), 4.27(*s*, 2H), 4.15(*m*, 1H), 4.0(*m*, 2H), 3.04(*brs*, 1H), 1.60(*s*, 3H), 1.51(*s*, 3H), 1.50(*s*, 9H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃):154.1, 94.9, 84.3, 83.8, 81.5, 64.9, 63.9, 62.2, 50.8, 28.3, 26.0, 24.9

LSIMS (*m/z*):308(M+Na)⁺, 286(M+H)⁺, 230, 212, 200, 172, 100

HR LSIMS obliczono dla C₁₄H₂₄NO₅ (M+H)⁺ 286.1654

znaleziono 286.1650

IR (film): 3284, 2988, 1692, 1383, 1025, 847

$[\alpha]_D = -55.5$ (*c* 1.2, CHCl₃)

Dane spektralne pochodnej krystalicznej adduktu anti 58.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 9.25-9.15(*m*, 6H), 6.15(*s*, 1H), 5.10(*s*, 2H), 4.5-4.1(*m*, 3H), 1.53(*s*, 3H), 1.49(*s*, 3H), 1.46(*s*, 9H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 161.7, 161.5, 152.6, 151.3, 148.7, 133.3, 132.8, 129.8, 129.6, 12.8, 122.7, 94.7, 82.2, 81.1, 80.8, 66.0, 63.8, 59.8, 53.9, 28.2, 27.0, 23.8

LSIMS (m/z): 696(M+Na)⁺, 674(M+H)⁺, 618, 574, 560, 482, 406, 362, 195

HR LSIMS obliczono dla C₂₈H₂₇N₅O₁₅Na (M+Na)⁺ 696.1405

znaleziono 696.1401

IR (KBr): 3101, 2978, 1742, 1701, 1547, 1366, 1345, 1267, 1157, 721

$[\alpha]_D = -67.0$ (*c* 1.2, CHCl₃);

t.t. 75-79°C z heksan-octan etylu 1:1

Dane spektralne produktów reakcji addycji eteru tert-butyldimetylosililo alkoholu propargilowego 3 do serynalu 27

Addukt anti 64

¹H NMR (200MHz, toluen - D₈, 90°C): 7.2(*m*, 10H), 4.83(*brs*, 1H), 4.63(*s*, 1H), 4.60(*s*, 1H), 4.53(*q_{AB}*, 2H), 4.45(*s*, 2H), 4.22(*d*, *J*=1.8, 2H), 4.09(*m*, 3H), 1.39(*s*, 9H), 0.96(*s*, 9H), 0.12(*s*, 6H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 156.7, 138.8, 137.6, 128.3, 127.8, 127.6, 127.0, 94.5, 83.2, 81.0, 69.3, 65.8, 64.6, 51.6, 29.6, 28.3, 25.8, 18.2, -5.2

Analiza elementarna obliczono dla C₃₂H₄₇NO₆Si C 67.45, H 8.31, N 2.46

znaleziono C 67.10, H 8.70, N 2.59

IR (film): 3427, 2929, 2858, 1682, 1454, 1166, 837

$[\alpha]_D = -0.7$ (c 1.2, CHCl_3)

Addukt syn 63

^1H NMR (200MHz, toluen- D_8 , 90°C): 7.15(*m*, 10H), 4.67(*brs*, 1H), 4.59(*s*, 1H), 4.51(*s*, 1H), 4.50(*q*_{AB}, 2H), 4.42(*s*, 2H), 4.21(*d*, $J=1.8$, 2H), 3.95(*m*, 3H), 1.37(*s*, 9H), 0.94(*s*, 9H), 0.10(*s*, 6H)

^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3): 156.5, 138.8, 137.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.2, 94.0, 82.7, 68.9, 65.7, 64.3, 51.5, 29.5, 28.0, 25.9, 18.2, -5.0

Analiza elementarna obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{Si}$ C 67.45, H 8.31, N 2.46

znaleziono C 67.23, H 8.45, N 2.2.48

IR (film): 3430, 3032, 2974, 2934, 2858, 1679, 1450, 1161, 837

$[\alpha]_D = -2.5$ ($c=1.3$, CHCl_3)

Otrzymywanie eteru tert-butyloдимetylosililo propargilowego 3

W kolbie 50ml umieściłem 9.4 g (138mmol) imidazolu oraz 15 ml DMF. Po rozpuszczeniu imidazolu wkropliłem 4 ml (68.7 mmol) alkoholu propargilowego. Po 10 minutach dodałem 10.4 g (68,7 mmol) chlorku *tert*-butyloдимetylosililowego. Mieszałem 16 godz. w temperaturze pokojowej. Ekstrahowałem heksanem (2x100ml). Warstwy organiczne przemyłem wodą (50 ml) i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałą ciecz poddał dwukrotnej destylacji próżniowej t.w. $42^\circ\text{C}/8$ mm Hg, 7.73 g produktu (70%).

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): 4.30(*d*, $J=2.4$, 2H), 2.39(*t*, $J=2.4$, 1H), 0.91(*s*, 9H), 0.13(*s*, 6H)

^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3): 82.0, 72.8, 51.5, 25.8, 18.2, -5.2

MS EI (m/z): 170(M)⁺, 155, 113, 83, 75

MS EI HR obliczono dla $C_9H_{18}OSi$ (M)⁺ 170.1127

otrzymano 170.1124

IR (film): 3312, 2957, 2930, 2859, 2121, 1473, 1369, 1257, 1099, 1005, 837, 779, 864

Otrzymywanie acetalu dimetylowego aldehydu propargilowego 38

Akroleinę (**35**) 22g (39 mol) ochłodziłem do -5°C. Wkropliłem 63 g bromu (.39 mol) utrzymując temperaturę -5 do +5 °C w czasie 1.5 godz. Następnie dodałem roztwór 63.2 g (.59 mol) ortomrówczanu trójmetylu w metanolu (suchy) 70 ml. Mieszaninę reakcyjną utrzymywałem w temperaturze 45°C przez 3 godz. po czym metanol i nadmiar ortomrówczanu odparowałem na wyparce próżniowej. Pozostałość poddałem destylacji próżniowej otrzymując 70 g produktu pośredniego (**37**), t.w. 108°C / 22 mm Hg.

Związek ten rozpuściłem w 80 ml metanolu, ochłodziłem do 0°C wkropliłem roztwór 58 g KOH w 250 ml MeOH. Po odsączeniu osadu pozostałą ciecz utrzymywałem we wrzeniu przez 2 godz., ochłodziłem ją i przelałem do 0.5 l wody. Ekstrahowałem chlorkim metylenu (3x200 ml). Po destylacji otrzymałem 12 g bezbarwnej cieczy t.w. 112°C. Wydajność 45%.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 5.15(*d*, *J*=1.7, 1H), 3.39(*s*, 6H), 2.57(*d*, *J*=1.7, 1H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 92.6, 78.1, 73.9, 52.4,

MS EI (m/z): 99(M-H)⁺, 69, 53

MS EI HR obliczono dla $C_5H_7O_2$ (M-H)⁺ 99.0446

otrzymano 99.0460

IR (film): 3278, 2941, 2834, 2126, 1753, 1451, 1344, 1192, 1111, 1059, 956, 894

Dane spektralne N-benzylo L-seryny 11a

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 7.2-7.1(*m*, 5H), 3.8-3.6(*m*, 4H), 3.68(*s*, 3H), 3.37(*t*, *J*=13.2, 1H), 3.1-2.9(*m*, 2H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 173.7, 139.4, 128.6, 128.5, 127.4, 62.8, 62.1, 52.2

Analiza elementarna obliczono dla C₁₁H₁₅NO₃ C 63.14, H 7.23, N 6.70

znaleziono C 63.53, H 7.16, N 6.72

IR (film):3500, 3300, 2943, 1738, 1456,

[α]_D =-43.5 (c=1.2 CHCl₃)

Otrzymywanie estru metylowego N-benzylo N-tertbutoksykarbonylo L-seryny.

¹H NMR (200MHz,CDCl₃): 7.2-7.1(*m*, 5H), 4.6-4.4(*m*, 2H), 4.1-4.0(*m*, 2H), 3.8-3.6(*m*, 1H), 3.70(*s*, 3H), 3.2-3.1(*m*, 1H), 1.55(*s*, 9H)

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): 128.5, 128.3, 127.6, 127.5, 81.2, 61.7, 61.0, 52.2, 52.1, 28.2

Analiza elementarna obliczono dla C₁₆H₂₃NO₅ C 62.12, H 7.49, N 4.54

znaleziono C 62.08, H 7.60, N 4.60

IR (film):3500, 2971, 1731, 1682, 1456, 1231

[α]_D =-23.6 (c=1.0,CHCl₃)

Desililowanie adduktu syn 65

Addukt *syn* (**65**) 700 mg (1.86mmol) rozpuściłem w 10 ml suchego THF. Dodałem 50 mg fluorku tetrabutylamonowego Po 5 minutach przereagował cały substrat (analiza TLC).Dodałem 50 ml wody i ekstrahowałem eterem etylowym (2x100 ml).Warstwy organiczne przemyłem wodą (30 ml) i solanką. Rozpuszczalnik suszyłem MgSO₄ i odparowałem. Surowy produkt przesączyłem przez żel otrzymując 645 mg produktu (88%).

H-NMR (200MHz, CDCl₃):7.2-6.8(*m*, 4H), 4.8(*brs*, 1H), 4.38(*m*, 1H), 4.1-3.9(*m*,1H), 3.78(*s*, 3H), 2.80(*d*, *J*=7.3, 1H), 2.54(*d*, *J*=2.1, 1H), 1.40(*s*, 3H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):158.9, 130.6, 130.1, 129.3, 114.0, 83.3, 80.1, 77.5, 62.5, 56.9, 55.2, 36.6, 28.2

EI MS (m/z):306 (M+H)⁺, 248, 150, 121, 86, 57

IR (KBr): 3350, 2987, 2836, 2187, 1698, 1612, 1537, 1237, 1177, 1054

$[\alpha]_D = -5.4$ (c=1 CHCl₃)

Redukcja związku 72 na katalizatorze Lindlara i acetylowanie produktu pośredniego 71 do związku 73

Związek **72** (610 mg, 2 mmole) rozpuściłem w układzie toluen/chinolina (1:1, 14 ml). Dodałem katalizator Lindlara (50 mg) i przepuszczałem przez mieszaninę reakcyjną wodór w ciągu 2 godz. w temp. pokojowej. Po zakończeniu reakcji katalizator odsączyłem i przemyłem 20 ml toluenu. Fazę organiczną przemyłem wodą (20 ml) i solanką. Produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan / octan etylu (od 95:5 do 85:15), otrzymując 530 mg bezbarwnego związku. Wydajność : 87%.

Związek **71** poddałem reakcji acetylowania w układzie bezwodnik octowy / pirydyna (1:1) z dodatkiem katalitycznej ilości DMAP. Otrzymałem 600 mg produktu (97%).

Dane spektralne związku 73

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 7.-6.8(*m*, 4H), 5.93(*ddd*, $J_1=5.5$, $J_2=10.4$, $J_3=16.2$, 1H), 5.4-5.2(*m*, 2H), 4.60, 4.20(*brs*, 1H), 4.0-3.8(*m*, 1H), 3.74(*s*, 3H) 3.2(*brs*, 1H), 2.9-2.6(*m*, 2H), 2.1(*s*, 3H), 1.36(*s*, 9H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 169.6, 158.2, 155.3, 133.6, 130.1, 129.2, 118.0, 113.8, 79.4, 74.4, 55.1, 54.3, 50.6 37.5, 29.3, 20.9

MS EI (m/z): 349(M)⁺, 250, 194, 172, 150, 121, 112, 86, 57

EI HR obliczono dla C₁₉H₂₇NO₅ (M)⁺ 349.1892

otrzymano 349.1896

IR (KBr): 3388, 2987, 2838, 1704, 1678, 1611, 1606, 1445, 1357, 1300, 1176, 1053, 840

$[\alpha]_D = +6.5$ (c=1.3 CHCl₃)

Epoksydowanie związku 71

Do roztworu 307 mg (1 mmol) związku 71 w 10 ml suchego chlorku metylenu dodałem kwas m-chloro nadbenzoesowy 1.5 g (9 mmol). Mieszałem w temp. 0°C 2 dni (do zaniku substratu, TLC heksan/ octan etylu 7:3).dodałem nasycony roztwór Na₂SO₃aq (10 ml), mieszałem 0.5 godz. po czym ekstrahowałem Et₂O.Diastereoizomeryczne produkty rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan / octan etylu 8:2, otrzymując produkty 77 i 78 w proporcji 3:1 (odpowiednio 160 i 53 mg). Całkowita wydajność reakcji 70%.

Dane spektralne głównego diastereoizomeru 77

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃):7.1-6.8(*m*, 4H), 4.70(*d*, *J*=8.2, 1H), 4.1-3.9(*m*, 1H), 3.70(*s*.3H), 3.65(*m*, 1H), 3.13(*m*, 1H), 3.0-2.8(*m*, 2H), 2.8-2.7(*m*, 2H), 1.37(*s*, 9H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 158.3, 156.2, 130.3, 129.3, 113.9, 71.7, 55.3, 52.6, 44.4, 35.3, 29.2

MS EI (*m/z*):323, 267, 250, 206, 194, 150, 121, 102, 57

EI HR obliczono dla C₁₇H₂₅NO₅ (M)⁺ 323.174.8

otrzymano 323.1754

IR (KBr):3345, 3069, 2986, 2838, 1685, 1615, 1533, 1246, 1169, 1013, 816

[α]_D=+5.4 (c=1.3 CHCl₃)

Otrzymywanie diolu 74

Do mieszanego roztworu związku 73 (52 mg, 0.15 mmola) w 2.4 ml mieszaniny aceton-woda (7:1) dodałem w temp. pokojowej NMO (0.17 g, 1.26 mmola). Następnie wkropliłem 0.2 ml roztworu OsO₄ (0.01 mmola) w alkoholu *tert*-butylowym. Mieszałem w temp. pokojowej 12 godz.. Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą TLC (heksan / octan etylu - 2:8). Po zakończeniu

reakcji dodałem nasycony roztwór NaHSO₃aq. (20 ml). Ekstrahowałem eterem (2 x 15 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem roztworem NaH₂PO₄, a następnie solanką. Diastereoizomeryczne produkty rozdzieliłem metodą chromatografii kolumnowej (heksan / octan etylu - 2:8); stosunek izomerów syn/anti - 4:1, otrzymując odpowiednio 37.5 i 9.5 mg, wydajność całkowita 83%.

Dane spektralne głównego diastereoizomeru **74**

¹H-NMR (200MHz, CDCL₃): 7.2-6.8(*m*, 4H), 5.2(*s*, 1H), 4.8-4.6(*m*, 1H), 4.3-4.1(*m*, 2H), 3.76(*s*, 3H), 3.55(*dd*, *J*₁=10.1, *J*₂=14.3, 1H), 3.1-2.9(*m*, 2H), 2.50 (*dd*, *J*₁=1.73, *J*₂=6.92, 1H)

LSIMS (*m/z*): 406(M+Na)⁺, 384(M+H)⁺, 355, 328, 284, 266, 221, 121, 97,

HR LSIMS obliczono dla: C₁₉H₂₉NO₇ 383.1944

otrzymano 383.1952

IR (KBr): 3500, 3069, 2995, 2878, 1711, 1619, 1543, 1276, 1132, 816

[α]_D=+4.5 (c=1.0 CHCl₃)

6. LITERATURA CYTOWANA

1. Atta –ur Rahman (Ed); *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier Amsterdam 1988-1996
2. Hanessian, S; *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford 1993
3. Trost, B.M.; *Stereocontrolled Organic Synthesis*, Blokwel, London, B
4. Jurczak, J; Gołębiowski, A., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 149 . Gołębiowski, A.; Jurczak, J, *Synlett*, **1993**, 241
5. Jurczak, J.; Bauer, T.; Pikul, S., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 447. Pikul, S.; Raczko, J.; Anker, K.; Jurczak, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 398
6. Jurczak, J.; Gołębiowski, A.; Raczko, J., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5975. Jurczak, J.; Gołębiowski, A.; Raczko, J., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2495. Jurczak, J.; Bauer, T.; Filipek, S.; Tkacz, M.; Zygo, K., *J. Chem. Soc. , Chem. Comm.*, **1983**, 540. Jurczak, J.; Bauer, T., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5045
7. *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall, London **1994**, *Vol I*, A-01805
8. Midland, M.M.; Lee, P.E., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3934
9. Johnson, W.S.; Brinkmeyer, R.S.; Kapoor, V.M.; Yarnell, T.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8341. Johnson, W.S.; Frei, B.; Goplan, A.S., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1512
10. Cohen, N.; Lopresti, R.J.; Neukom, C.; Saucy, G., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 582
11. Fried, J.; Lin, C.; Mehra, M.; Kao, W.; Dalven, P., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1971**, *38*, 180. Fried, J.; Sih, J.C., *Tetrahedron Lett*, **1973**, 3899
12. Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717. Mori, K.; Akao, H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4127. Sato, K.; Nakayama, T.; Mori, K., *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, *43*, 1571

13. Overman, L.E.; Bell, K.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1851. Vigneron, J.P.; Blauchard, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1739
14. Kluge, A.F.; Kertesz, D.J.; O-Yang, C.; Wu, H.Y., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2860
15. Birkenmeyer, R.S.; Kapoor, V.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8339. Noyori, R.; Tomono, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717
16. Mukayama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T., *Chem. Lett.*, **1979**, 447. Ishihara, K.; Mori, A.; Arai, I.; Yamamoto, H., *Tet. Lett.*, **1986**, *26*, 983
17. Nef, J.V., *Ann.*, **1899**, *282*, 308
18. Hess, K., *Ber.*, **1921**, *54*, 2518
19. Smith, W.N.; Kuehn, E.D., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3588
20. Young, M.J.; Ahn, J.H.; Yoon, N.M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4472
21. Bransma, I., *Preparative Acetylenic Chemistry*; Elsevier; Amsterdam, **1988**, 79
22. Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 102
23. Demarne, H.; Cardiot, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 205
24. Davies, J.E.; Raithby, P.R.; Snaith, S.M.; Wheatley, A.E.H., *Chem. Commun.*, **1997**, 1797
25. Brown, H.C.; Molander, G.A.; Singh, S.M.; Racherla, U.S., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1577
26. Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 561
27. Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5585
28. Crevisy, C.; Beau, J-M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3171
29. Kadow, J.F.; Cook, D.J. Doyle, T.W.; Langley, D.R.; Pham, K.M.; Vyas, D.M.; Wittman, M.D., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1519
30. Maier, M.E.; Brandstetter, T., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7511
31. Cassar, L., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 253

32. Yamaguchi, M.; Hayahi, A.; Minami, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4091
33. Han, Y.; Huang, Y-Z., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7277
34. Nakamura, E.; Kawajima, J., *Angew. Chem.*, **1976**, *88*, 539
35. Furin, G.G.; Vyazankina, O.A.; Gostecky, B.A.; Vyzankin, N.S., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2675
36. Holmas, A.B.; Jennig-White, C.L.D.; Schulthess, A.H.; Akinde, B.; Whalton, D.R.M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 840
37. DeShong, F.; Pilcher, A.S., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6901
38. Wender, P.A.; Zercher, C.K.; Beckham, S.; Haubold, E-M., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5867
39. Nishikawa, T.; Isobe, M., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1449
40. Deleris, G.; Dunogues, J.; Calas, R., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *28*, 2449
41. Mori, K.; Akao, H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *43*, 4127
42. Johnson, W.S.; Elliott, R.; Elliott, J.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2904
43. Birkenmeyer, R.S.; Kappor, V.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8339
44. Mukayama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T., *Chem. Lett.*, **1979**, 447
45. Johnson, W.S.; Frei, B.; Gopalan, A.S., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1513
46. Scharpwinkel, K.; Matull, S.; Schäfer, H.J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 2497
47. Niwa, S.; Soai, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 937
48. Tombo, G.M.R.; Loubinoux, E.D., *Synlett*, **1990**, 547
49. Corey, E.J.; Cimprich, K.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3151
50. Jacobsson, U.; Gołębowski, A.; Jurczak, J., *Polish J. Chem.*, **1994**, *68*, 199.
Jurczak, J.; Gołębowski, A., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 149
51. Reetz, M.T.; Drewes, M.W.; Schmitz, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1141
52. Herold, P., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 354
53. D'Aniello, F.; Mann, A.; Taddei, M.; Wermuth, C-G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7775
54. Garner, P.; Park, J.M., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3772

55. Horton, D.; Tronchet, J.M.J., *Carbohydrate Res.*, **1966**, 2, 315
56. Horton, D.; Hughes, J.B.; Thomson, J.K., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 728
57. Mead, K.T., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1019
58. Evans, J.C.; Goralski, C.T.; Hasha, D.L., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2941
59. Jarosz, S., *J. Carbohydrate Chem.*, **1993**, 12, 1149
60. Wei, A.; Kishi, Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 88
61. Hikino, H.; Mohri, K.; Hikino, Y.; Arihara, S.; Takemoto, T., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 3015
62. Dolence, E.K.; Adamczyk, M.; Watt, D.S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1189
63. Anastasia, M.; Fiecchi, A., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1726
64. Gołębiowski, A.; Gorins, G.; Johnson, C.R.; Kiciak, K., *Polish J. Chem.*, **1993**, 67, 685
65. Thompson, C.M.; Frick, J.A.; Green, D.L.C., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 111
66. Gołębiowski, A., *Praca Doktorska*, **1987**, 33
67. Enders, D.; Fay, P.; Kipphardt, H., *Org. Synth.*, **Vol. 65**, 173
68. Mancuso, A.J.; Swern, D., *Synthesis*, **1981**, 165
69. Leanna, M.R.; Sowin, T.J.; Morton, H.E., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5029
70. Leroy, J., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 567
71. Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, 23, 3081
72. Lubell, W.D.; Rapaport, H., *J. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 236
73. Ichida, A.; Shibata, T., *Chromatographic Chiral Separation*, Ed. Corne, L.; Zief, M., New York, 1988, 219
74. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, T., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 2199
75. Ahn, N.T.; Eisenstein, O., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 155
76. Ahn, N.T., *Topics Curr. Chem.*, **1980**, 88, 146
77. Cram, D.J.; Wilson, D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2904
78. Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Orioli, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 523
79. Goldfuss, B.; Schleyer, P.v.R.; Hampel, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1072

80. Buchanan, J.G.; MacLean, K.A.; Wightman, R.H, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1463
81. Jegham, S.; Das, C., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 29, 4419
82. Wong, C.M.; Buccini, J.; Raa, J.T.; Schwenk, R., *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2421
83. Veith, U.; Schwardt, O.; Jager, V., *Synlet*, **1996**, 12, 1181

7. WYKAZ SKRÓTÓW

AcOH	kwasy octowy
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
Boc ₂ O	diwęglan di- <i>tert</i> -butylu
BOM	benzyloksymetyl
Cbz	benzyloksykarbonyl
CbzCl	chloromrówczan benzylu
DIBALH	wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
Et	etyl
HMPA	heksametylofosforoamid
HMPT	heksametylofosfortriamina
LAH	glinowodorek litu
Me	metyl
NMO	<i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylomorfoliny
Ph	fenyl
Py	pirydyna
TBAF	fluorek tetrabutylamoniowy
TBS	<i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBSCl	chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TEMPO	rodnik <i>N</i> -tlenku 2,2,6,6-tertametylopiperydyny
TFA	kwasy trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMEDA	tetrametyloetylenodiamina

B Org. 237/2000



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.237/2000



70000000015287