

**PRACA
DOKTORSKA**

Instytut Chemii Organicznej

Polska Akademia Nauk

Rozprawa doktorska

Wykorzystanie cyklicznych imin jako bloków budulcowych w syntezie izydyn

mgr inż. Piotr Szcześniak

A-21-6
K-c-132
K-c-125
K-c-129
K-c-130

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

Promotor: prof. dr hab. Bartłomiej Furman

Warszawa 2014

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.365/15



90000000191008

Institut Chimii Organice
Polşa Akademiã Nauk

Polşa Akademiã Nauk

Wydawnictwo chemiczne imiã jako ðiaków budulcowych w

B. Org. 365/15



A-21-2
K-2-123
K-2-127
K-2-128
K-2-129

Instytut Chemii Organiczej PAN

Praca przedstawiona na posiedzeniu Komisji Nauk przy Akademii Nauk i Sztuki
Instytutu Chemii Organiczej PAN, Warszawa, 1954

Pracownik Instytutu Chemii Organiczej PAN

Warszawa 1954

Wyniki badań zaprezentowane w niniejszej dysertacji zostały opublikowane w następujących czasopismach:

- 1) P. Szcześniak, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman *Sugar-derived cyclic imines: one-pot synthesis and direct functionalization* *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1880-1888;
- 2) O. Staszewska-Krajewska, W. Bocian, M. Maciejko, P. Szcześniak, K. Szymczak, M. Chmielewski, B. Furman *The use of carbonyl group anisotropy effect in determination of the relative configuration of carbapenams* *ARKIVOC* **2014**, *3*, 143-153;
- 3) P. Szcześniak, S. Stecko, E. Maziarz, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman *Synthesis of polyhydroxylated quinolizidine and indolizidine scaffolds from sugar-derived lactams via a one-pot reduction/Mannich/Michael sequence* *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10487-10503;
- 4) P. Szcześniak, E. Maziarz, S. Stecko, B. Furman *Simple access to polyhydroxylated piperidine and pyrrolidine peptidomimetics via one-pot sequential lactam reduction/3-MCR Joullié-Ugi reaction* artykuł wysłany do redakcji.

Zostały one również zaprezentowane na następujących konferencjach:

- 1) 12th JCF-Frühjahrssymposium, Göttingen (Niemcy), 17-20.03.2010
- 2) VII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Zakopane (Polska), 10-12.05.2010
- 3) International Symposium on Homogeneous Catalysis, Poznań (Polska), 4-9.07.2010
- 4) 13th Spring Symposium, Erlangen (Niemcy), 23-26.03.2011
- 5) IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa (Polska), 6-9.04.2011
- 6) Conference on Advances in Organic Chemistry, Hradec Kralove (Czechy), 26-30.06.2011
- 7) 17th European Symposium of Organic Chemistry, Hersonisos (Grecja), 10-15.07.2011
- 8) Microsymposium on Asymmetric Synthesis, Warszawa (Polska), 7.09.2011
- 9) International Conference Catalysis in Organic Synthesis, Moskwa (Rosja), 15-20.09.2012
- 10) Post Conference Frontiers of Organometallic Chemistry, Sankt Petersburg (Rosja), 21-22.09.2012
- 11) 13th Tetrahedron Symposium Challenges in Bioorganic & Organic Medicinal Chemistry, Taipei (Tajwan), 27-30.11.2012
- 12) 18th European Symposium on Organic Chemistry, Marsylia (Francja), 7-12.07.2013
- 13) 15th Tetrahedron Symposium Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry, Londyn (Wielka Brytania), 24-27.06.2014
- 14) 8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Tbilisi (Gruzja), 20-24.09.2014
- 15) 3rd International Conference of Organic Chemistry, Tbilisi (Gruzja), 24-28.09.2014

Niniejsze badania były finansowane z następujących źródeł:

- Projekt realizowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2010-2014. *Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej* Projekt POIG.01.01.02-14-102/09. Zadanie badawcze nr 3: *Wykorzystanie nieracemicznych cyklicznych imin pochodzenia cukrowego w stereokontrolowanej syntezie azabicykloalkanów* (wykonawca projektu)
- Stypendium doktoranckie udzielone w ramach projektu systemowego Samorządu Województwa Mazowieckiego pn. *Potencjał naukowy wsparciem dla gospodarki Mazowsza*

Spis treści

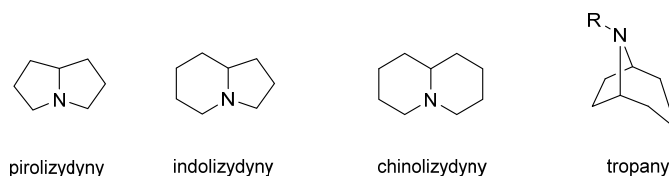
1.	Geneza i cel pracy	7
2.	Iminocukry - właściwości i metody syntezy	13
2.1.	Polihydroksylowe alkaloidy – występowanie i właściwości biologiczne	13
2.1.1.	Polihydroksylowe pirolizydyny	14
2.1.2.	Polihydroksylowe indolizydyny	16
2.1.3.	Polihydroksylowe chinolizydyny	17
2.2.	Podstawowe strategie syntezy związków azabicyklicznych o szkieletcie pirolizydynowym, indolizydynowym lub chinolizydynowym	17
3.	Cykliczne iminy - metody syntezy i ich właściwości	19
3.1.	Wprowadzenie	19
3.2.	Metody syntezy cyklicznych imin	20
3.2.1.	Wewnątrzcząsteczkowa kondensacja aminoaldehydów i ich pochodnych	21
3.2.2.	<i>N</i> -Chlorowanie/eliminacja cyklicznych amin	22
3.2.3.	Synteza cyklicznych imin z nitronów	23
3.2.4.	Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aza-Wittiga	25
3.2.5.	Synteza cyklicznych imin z laktamów	27
3.3.	Reakcje cyklicznych imin i ich zastosowanie w syntezie związków naturalnych	32
3.3.1.	Redukcja cyklicznych imin	33
3.3.2.	Utlenianie cyklicznych imin do nitronów	36
3.3.3.	Reakcje cyklicznych imin odczynnikami nukleofilowymi	38
3.3.4.	Addycja enolanów do cyklicznych imin (reakcja Mannicha)	45
3.3.5.	Reakcje cyklicznych imin z dienami	50
3.3.6.	Wykorzystanie cyklicznych imin w reakcji Ugi'ego	56
3.3.7.	Reakcje cyklicznych imin z cyklopropanonami	63
4.	Badania własne	67
4.1.	Wprowadzenie	67
4.2.	Synteza cyklicznych imin	67
4.3.	Wykorzystanie cyklicznych imin w tandemowej reakcji Mannicha/Michaela	75
4.4.	Stereochemiczny przebieg reakcji Mannicha/Michaela	86
4.4.1.	Stereochemia reakcji addycji do 5-członowych imin	88
4.4.2.	Stereochemia reakcji addycji do 6-członowych imin	93
4.5.	Reakcje cyklicznych imin z innymi odczynnikami nukleofilowymi	98
4.5.1.	Tandemowa reakcja redukcji laktamów/ <i>C</i> -allilowania	98
4.5.2.	Tandemowa reakcja redukcji laktamów/winylowania	103
4.5.3.	Tandemowa reakcja redukcji laktamów/addycji odczynników Grignarda. Synteza radicaminy B i 2-deoksy-DMDP	107
4.5.4.	Tandemowa reakcja redukcji laktamu/addycji TMSCN	110
4.5.5.	Tandemowa reakcja redukcji laktamu/reakcja Ugi'ego	113
4.5.6.	Reakcja redukcji laktamów/Mannicha oraz redukcji laktamów/addycji malonianów. Wykorzystanie w syntezie związków β -laktamowych	121
4.6.	Podsumowanie badań własnych	129
5.	Część eksperymentalna	133
6.	Literatura cytowana	172

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W NINIEJSZEJ DYSERTACJI

Ac	acetyl	Ms	mesyl (metanosulfonyl)
Ar	aryl	MS	spektrometria mas
AMP	monofosforan adenozyiny	MTBE	eter <i>t</i> -butylometylowy
ATP	adenozynotrifosforan	NADPH	dinuleotyd nikotynoamidoadeninowy
AsP	kwasy asparaginowy	NCS	N-chloroimid kwasu bursztynowego
AIBN	2,2'-azoizobutyronitryl	NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
9-BBN	9-borabicyklo[3.3.1]nonan	NOE	jądrowy efekt Overhausera
Bn	benzyl	Nu	nukleofil
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl	PG	grupa zabezpieczająca
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl	Ph	fenyl
Bz	benzyl	PMP	piwaloil
Cbz	benzyloksykarbonyl	PMB	<i>p</i> -metoksybenzyl
COAsH	koenzym A	PNB	<i>p</i> -nitrobenzyl
COD	1,5-cyklooktadien	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -propyl
Cp	cyklopentadienyl	PPTS	tosylan pirydyniowy
<i>m</i> -CPBA	kwasy <i>m</i> -chloronadbenzoesowy	Py	pirydyna
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en	R	alkil
d.e.	nadmiar diastereomeryczny	<i>rac</i>	racemiczny/racemat
DIBAL-H	woderek diisobutyloglinowy	RaNi	nikiel Raney'a
DCM	dichlorometan	TBAT	trifenylodifluorosilan
DD	dien Danishefsky'iego	TBAF	tetrabutylamoniowy
DEAD	azodikarboksylan dietylu	TBS	fluorek tetrabutylamoniowy
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetyloaminopirydyna	TBDPS	tert-butylodimetylosilil
DMF	dimetyloformamid	TFA	tert-butylodifenylsilil
DMSO	dimetylosulfotlenek	Tf	kwasy trifluoroctowy
EDG	grupa elektronodonorowa	THF	tryflan (trifluorometylosulfonyl)
e.e.	nadmiar enancjomeryczny	THF	tetrahydrofuran
EI	jonizacja elektronowa	THP	2-tetrahydropiran
ESI	jonizacja techniką elektrosprej	TIPS	triizopropylsilil
Et	Etyl	TLC	chromatografia cienkowarstwowa
EWG	grupa elektronoakceptorowa	TMS	trimetylosilil
HMPA	heksametylotriamid kwasu fosforowego	Ts	tosyl (<i>p</i> -toluenosulfonyl)
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny	TS	stan przejściowy
HR MS	wysokorozdzielcza spektrometria mas	<i>p</i> -TsOH	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowy
IR	spektroskopia w podczerwieni	Red-Al	Bis(2-metoksyetoksy)glinowodorek sodu
LA	kwasy Lewisa	RCM	metateza zamykania pierścienia
LiTMP	2,2,5,5-tetrametylopiperidyno lit	t.p.	temperatura pokojowa
Me	metyl	t.t.	temperatura topnienia
Moc	metoksykarbonyl	t.w.	temperatura wrzenia
MOM	metoksymetyl	Wyd.	wydajność chemiczna

1. Geneza i cel pracy

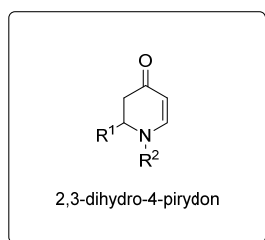
Układy heterocykliczne, posiadające w swojej strukturze atom azotu, to ogromna klasa związków organicznych szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie. Ich ciekawa budowa, a także istotne właściwości biologiczne i farmakologiczne sprawiają, że pozostają one w centrum zainteresowania przemysłu farmaceutycznego, a prace nad ich stereokontrolowaną syntezą są obiektem studiów czołowych grup badawczych.¹ Wśród nich ogromną grupę stanowią alkaloidy azabicykliczne. W układach bicyklicznych najczęściej spotyka się struktury pirolizydynowe, indolizydynowe, chinolizydynowe (zwane ogólnie izydynami) oraz tropanowe (Rysunek 1.1). Szereg prostych mono- i dwupodstawionych indolizydyn wchodzi w skład substancji obronnych owadów i płazów, podczas gdy polihydroksylowe pirolizydyny, indolizydyny oraz proste chinolizydyny to związki pochodzenia roślinnego. Wspólnym mianownikiem tworzącym spójną grupę alkaloidów izydynowych jest obecność w ich strukturze zwornikowego atomu azotu. Dogodnymi blokami budulcowymi wykorzystywanymi w ich syntezie są proste związki heterocykliczne.



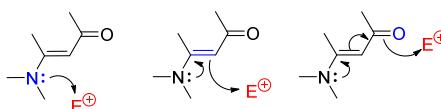
Rysunek 1.1

Jedną z tematyk badawczych realizowanych w Zepole II Instytutu Chemii Organicznej PAN, jest synteza związków azabicyklicznych. W szczególności prace te koncentrują się na syntezie związków o szkieletcie pirolizydynowym, indolizydynowym i chinolizydynowym. Opracowane dotąd strategie syntezy bazowały między innymi na wykorzystaniu odpowiednio sfunkcjonalizowanych 2,3-dihydro-4-pirydonów (Rys. 1.2), jako substratów.²

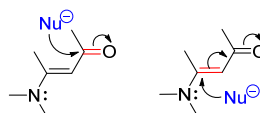
Wspomniane 2,3-dihydro-4-pirydony, będące cyklicznymi enaminonami, stanowią ważną klasę związków organicznych, która znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.^{3,4} Wynika to z unikalnych właściwości chemicznych tej grupy związków, gdyż mogą one zachowywać się zarówno jak związki nukleofilowe jak i elektrofilowe. Nukleofilowość enaminonu manifestuje się nie tylko na atomie azotu i węgla β , przenoszona jest także, w wyniku sprzężenia, na karbonylowy atom tlenu. Natomiast przejawem elektrofilowego charakteru tych związków jest możliwość tworzenia produktów 1,2- i 1,4-addycji w reakcjach z odczynnikami nukleofilowymi (Rys. 1.2).



Enaminony jako nukleofile:

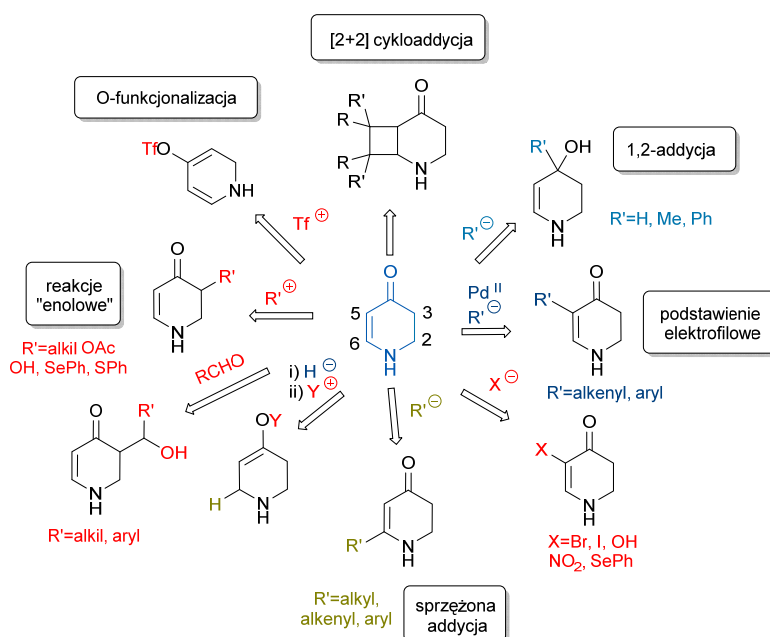


Enaminony jako elektrofile:



Rysunek 1.2

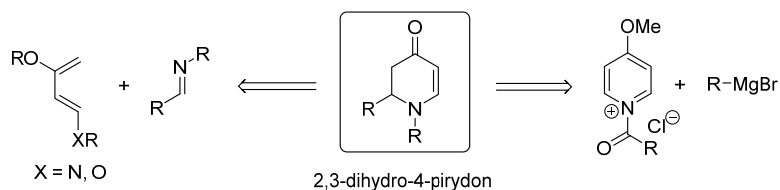
W ostatnich dekadach opracowano szereg wariantów funkcjonalizacji układu enaminonu. Wybrane transformacje przedstawiłem na Schemacie 1.1. W literaturze znane są nieliczne przykłady [2+2] cykloaddycji z udziałem enaminonów prowadzące do produktów o 6,4-skondensowanych pierścieniach.⁵ Częstymi transformacjami enaminonów są: funkcjonalizacja karbonylowego atomu tlenu,⁶ 1,2-addycja,⁷ 1,4-addycja,⁸ podstawienie elektrofilowe na węglu C-5,⁹ czy reakcje na atomie węgla C-3 przebiegające z udziałem jonu enolanowego.¹⁰



Schemat 1.1

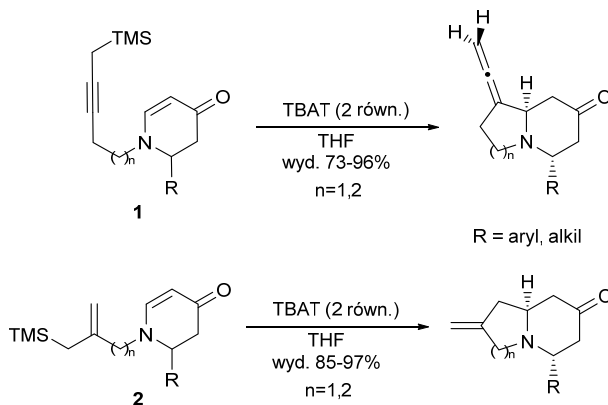
Istnieją dwie zasadnicze metody syntezy 2,3-dihydro-4-pirydonów. Pierwsza z nich, opracowana przez Cominsa,¹¹ polega na addycji związków metaloorganicznych do soli 4-metoksy-*N*-acylopirydyniowych (Schemat 1.2). Druga strategia opiera się na katalizowanej kwasami Lewisa reakcji imin z bogatymi w

elektrony dienami, takim jak dien Danishefsky'iego (Schemat 2).¹² Szczególnie ostatnia metoda cieszy się w ostatnich latach sporym zainteresowaniem z uwagi na możliwość stosowania szerokiej gamy dienów oraz imin, a także możliwość przeprowadzenia jej w sposób stereokontrolowany, w wariacie diastereoselektywnym, z użyciem nieracemicznych substratów,¹³ lub enancjoselektywnym w obecności chiralnych kompleksów metali.¹⁴



Schemat 2

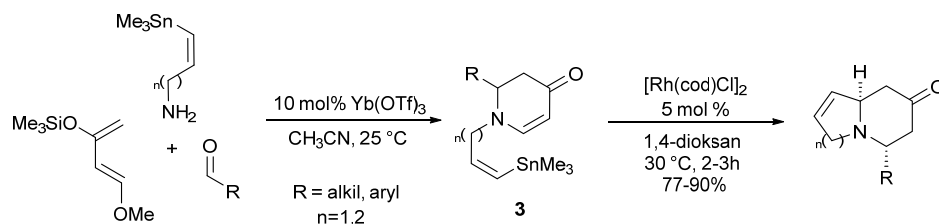
Jak już wspominałem, w zespole prof. Furmana z IChO PAN od kilku lat prowadzone są prace nad wykorzystaniem sfunkcjonalizowanych enamionów, jako bloków budulcowych w syntezie azabicykloalkanów. Ich początek łączy się z opracowaniem dogodnej metody syntezy 2,3-dihydro-4-pirydonów **1** i **2**, posiadających w swojej strukturze ugrupowanie propargilotrimetylosililowe i allilotrimetylosililowe.^{2a, 2c, 2d} Wykazano, że w obecności źródła jonów fluorkowych owe enaminy ulegają cyklizacji prowadzącej do odpowiednich indolizydyń i chinolizydyń, z dobrymi wydajnościami i wysoką diastereoselektywnością (Schemat 1.3).^{2a, 2d}



Schemat 1.3

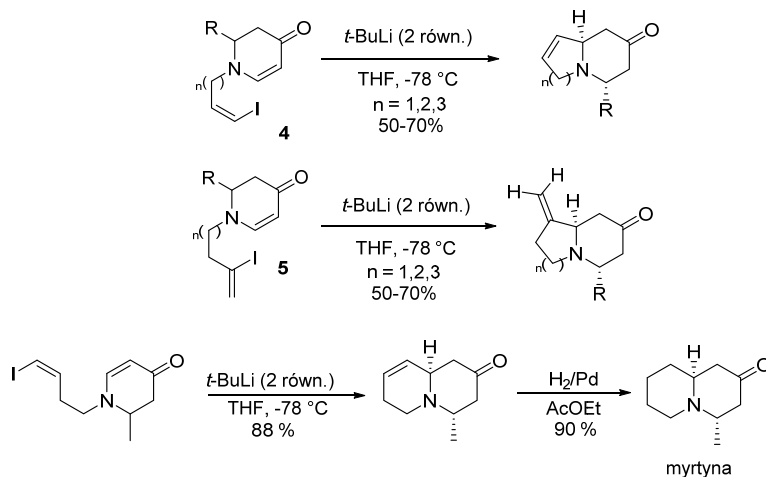
Rozwinięciem prac przedstawionych na schemacie 1.3 były badania nad katalizowaną solami rodu(I) wewnątrzcząsteczkową 1,4-addycją połączeń winylcynowych do odpowiednich 2,3-dihydro-4-pirydonów **3**.^{2b, 2e} Ich rezultatem było opracowanie oryginalnej i wysoce stereoselektywnej metody syntezy prostych

pochodnych indolizydyn i chinolizydyn, posiadających w swojej strukturze endocykliczne wiązanie podwójne (Schemat 1.4).

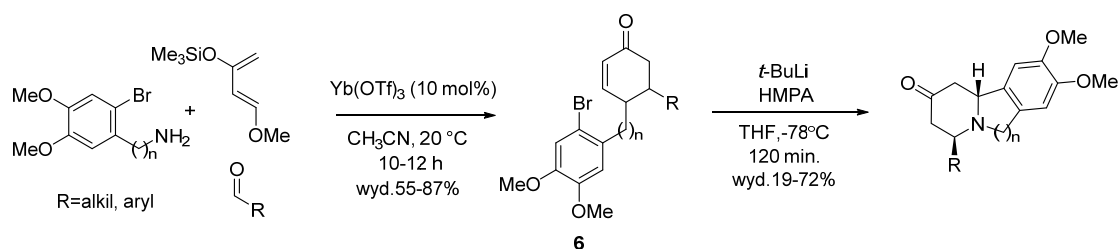


Schemat 1.4

Wykazano ponadto, że odpowiednie 2,3-dihydro-4-pirydony **4** i **5**, zawierające w łańcuchu bocznym grupę (Z)-jodowinylową, w obecności *t*-BuLi ulegają wymianie jod-lit z następczą cyklizacją prowadzącą do enaminonów z *endo* jak i *egzo* wiązaniem podwójnym. Opracowana strategia została między innymi wykorzystana w syntezie (\pm)-myrtyny (Schemat 1.5).¹⁵



Schemat 1.5



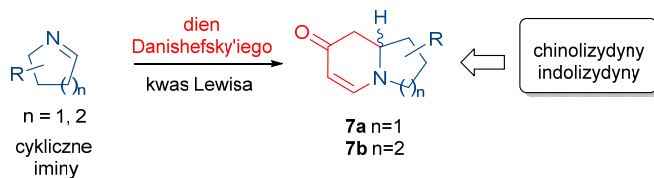
Schemat 1.6

W późniejszych badaniach wykazano, że analogicznym przekształceniom ulegają także 2,3-dihydro-4-pirydony **6** zawierające w łańcuchu bocznym ugrupowanie *ortho*-bromofenyłowe. W obecności *t*-BuLi

następuje wymiana halogen-lit, a wygenerowany związek arylolitowy ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,4-addycji prowadzącej do otrzymania z wysoką wydajnością i diastereoselektywnością, szkieletu benzochinolizydyn ($n=2$) lub izoindolu ($n=1$) (Schemat 1.6).¹⁵ We wszystkich przykładach prezentowanych na Schematach 1.3-1.6 iminy, niezbędne w syntezie pirydonów, generowano *in situ* z odpowiedniego aldehydu i aminy.

Zaprezentowana koncepcji syntezy sfunkcjonalizowanych enaminonów stała się punktem wyjścia niniejszej dysertacji. Przyjętym przeze mnie celem było wykorzystanie cyklicznych imin w syntezie bicyklicznych enaminonów o wzorach ogólnych **7a,b**. W momencie rozpoczęcia przeze mnie prac nad tym tematem w literaturze istniało tylko pojedyncze doniesienie dotyczące takiej strategii tworzenia szkieletu indolizydynowego i chinolizydynowego pochodzące z zespołu Danishefsky'ego,¹⁶ jednak zaprezentowane przykłady ograniczały się do prostych układów modelowych. Jako cel obrałem wykorzystanie w prezentowanej na schemacie 1.7 reakcji sfunkcjonalizowanych cyklicznych imin. Powodzenie tak proponowanej strategii umożliwiłoby otrzymywanie w jednym etapie bicyklicznych enaminonów, które dzięki możliwości dalszej funkcjonalizacji, mogłyby stanowić atrakcyjne bloki budulcowe w syntezie szerokiej gamy naturalnych jak i syntetycznych azabicykloalkanów. W szczególności pragnąłem skupić się na możliwości wykorzystania polihydroksylowych cyklicznych imin. Uznałem, że dogodnymi substratami w ich syntezie będą cukry proste oraz kwasy hydroksydikarboksyłowe. Ich zaletą jest dostępność i różnorodność (jeśli chodzi o konfigurację centrów stereogenicznych), występowanie w formie czystych enancjomerów oraz możliwość funkcjonalizacji.

Wykorzystanie imin uzyskanych ze wspomnianych źródeł, pozwoliłoby na uzyskanie polihydroksylowych indolizydyn i chinolizydyn, a więc układów szeroko rozpowszechnionych w naturze, należących do tzw. iminocukrów, o udokumentowanej aktywności biologicznej wynikającej ze zdolności do hamowania działania glikozydaz.

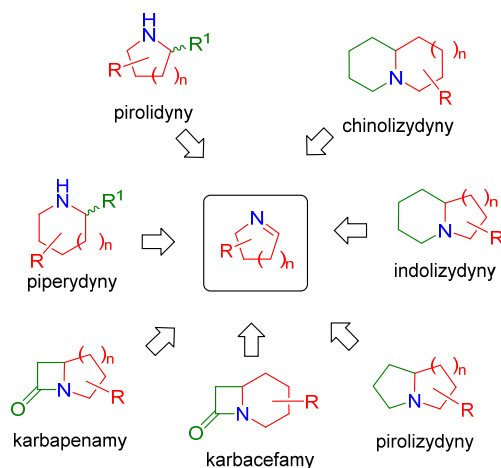


Schemat 1.7

Przystępując do realizacji założeń powyżej określonego projektu, stanąłem przed pierwszym wyzwaniem, tj. sposobem pozyskiwania kluczowych dla całego projektu substratów – cyklicznych imin.

Ograniczona trwałość i dostępność cyklicznych imin, w porównaniu do ich liniowych analogów, sprawia, że są one sporadycznie wykorzystywane, jako substraty w syntezie. Zdałem sobie sprawę, że powodzenie realizacji założonego projektu będzie w głównej mierze uzależnione od znalezienia dogodnej metody pozyskiwania cyklicznych imin. Niewielka ilość doniesień literaturowych stanowiła dla mnie dodatkową motywację i siłę napędową do podjęcia prac w tym obszarze.

Tak, więc jako nadrzędny cel przyjąłem opracowanie prostej i wydajnej metody otrzymywania cyklicznych imin ze szczególnym uwzględnieniem pochodnych cukrów prostych. W drugiej kolejności planowałem wykorzystać otrzymane iminy, jako substraty w syntezie zaprezentowanych na schemacie 1.8 połączeń bicyklicznych. Jako dodatkowy cel, obrałem także próbę wykorzystania tych samych cyklicznych imin w syntezie związków β -laktamowych oraz monocyklicznych heterocykli (np. pochodnych pirolidyny i piperidyny) (Schemat 1.8).



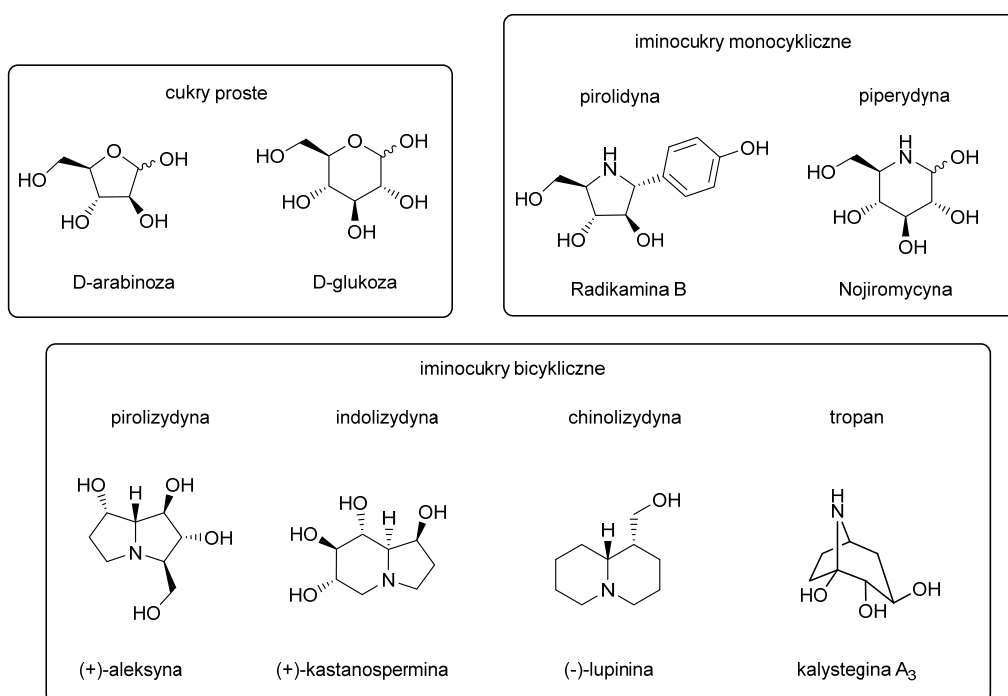
Schemat 1.8

2. Iminocukry - właściwości i metody syntezy

2.1. Polihydroksylowe alkaloidy – występowanie i właściwości biologiczne

Kreśląc w poprzednim rozdziale założenia realizowanego przeze mnie projektu badawczego, wskazałem, jako jeden z głównych celów wykorzystanie cyklicznych imin w syntezie polihydroksylowych indolizydyn i chinolizydyn należących do tzw. iminocukrów.

Iminocukry są azotowymi analogami cukrów prostych, w których pierścieniowy atom tlenu zastąpiony został atomem azotu.^{1c, 1e, 17} Wśród iminocukrów wyodrębnić można związki monocykliczne: pirolidyny, piperidyny, jak również układy bicykliczne: pirolizydyny, indolizydyny, chinolizydyny, a także tropany/nortropany.



Rysunek 2.1

Monocykliczne iminocukry różnią się często właściwościami od układów bicyklicznych. Wpływa na to między innymi zmiana rzędowości aminy wchodzącej w skład związku. Drugorzędowe aminy są podatne na różnego typu oddziaływania i funkcjonalizację w organizmach żywych – mogą np. ulegać dezaktywacji po wprowadzeniu do ustroju, bądź zwiększać swoją toksyczność na skutek nieprzewidzianych interakcji. Związki bicykliczne zawierające aminę trzeciorzędową w dużej mierze pozbawione są wad amin drugorzędowych, stąd też wydaje się, że w terapiach powinny wykazywać większą użyteczność.^{1c, 1e, 17}

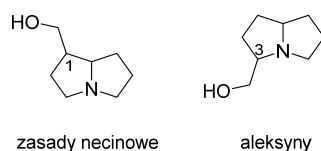
Polihydroksylowe alkaloidy azabicykliczne, z uwagi na zbliżoną budowę do naturalnych cukrów są rozpoznawalne przez glikozydazy. Nie ulegają one jednak reakcjom charakterystycznym dla cukrów, dlatego wykazują aktywność, jako ich inhibitory.^{1c, 1e, 17} Glikozydazy są enzymami odpowiedzialnymi za tworzenie lub rozpad wiązań glikozydowych. Charakteryzują się one wysoką specyficznością działania w stosunku do substratów. Ich działanie nie ogranicza się wyłącznie do określonych cukrów, ale również do typu wiązania glikozydowego α lub β . O ile w przypadku monocyklicznych iminocukrów, takich jak nojiromycyna (Rys. 2.1), możliwe jest proste przewidzenie, który typ enzymu będzie inhibował dany związek, poprzez proste porównanie jego struktury z odpowiednim monosacharydem, o tyle w przypadku bicyklicznych układów (n.p. kastanosperminie, Rys. 2.1), określenie takiej zależności nie jest takie proste.

Zdolność iminocukrów i polihydroksylowych alkaloidów azabicyklicznych do inhibicji glikozydaz sprawia, że związki te mogą zostać wykorzystane w kontroli metabolizmu sacharydów w organizmach żywych lub wchłaniania cukrów prostych do organizmu.^{1c, 1e, 17} To bardzo pożądane działanie jest wykorzystywane w medycynie między innymi w terapii niektórych typów cukrzycy. Iminocukry wykazują także szereg innych właściwości biologicznych. Niektóre z nich wykazują aktywność przeciwwirusową lub przeciwnowotworową. Pomimo niezwykle cennej aktywności farmakologicznej, naturalne polihydroksylowe azabicykloalkany wykazują niestety też, dużą toksyczność, co eliminuje ich zastosowanie w terapii. Z uwagi na to, wiele laboratoriów akademickich i firm farmaceutycznych koncentruje się na poszukiwaniu analogów związków naturalnych, które wykazywałyby wysoką aktywność biologiczną przy jednocześnie możliwie niskiej toksyczności.

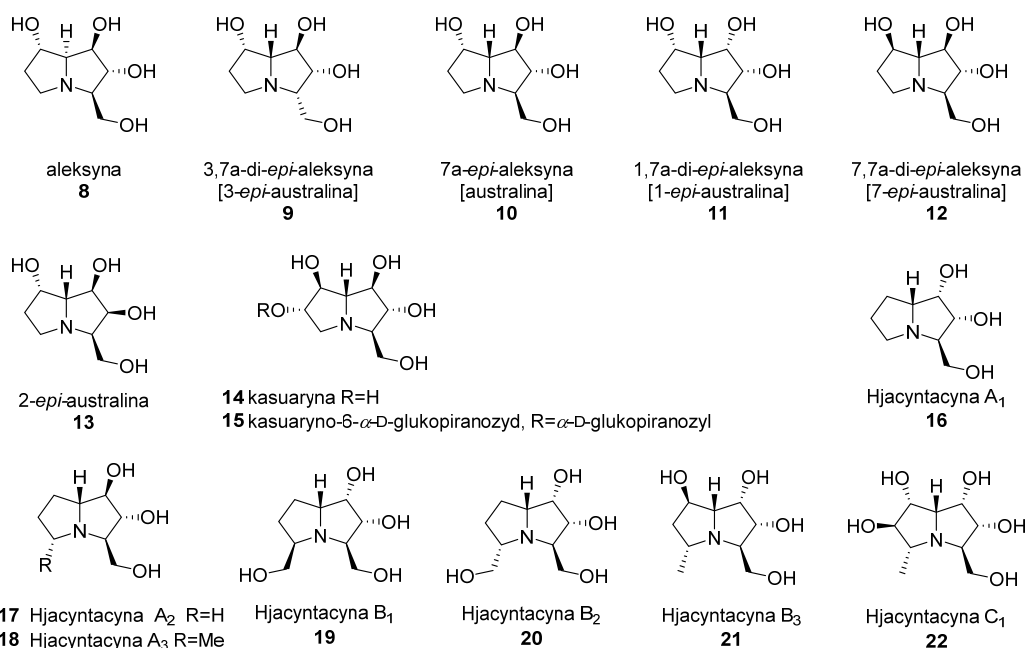
Jak wspominałem, z uwagi na strukturę azabicykliczne iminocukry można podzielić na kilka grup, na przykład pirolizydyny, indolizydyny, chinolizydyny. W dalszej części niniejszego rozdziału postaram się krótko scharakteryzować te trzy grupy iminocukrów.

2.1.1. Polihydroksylowe pirolizydyny

Alkaloidy pirolizydynowe posiadające szkielet 1-azabicyklo[3.3.0]oktanu z przyłączonymi grupami hydroksylowymi stanowią bardzo zróżnicowaną grupę alkaloidów głównie pochodzenia roślinnego, choć istnieją również pirolizydyny znalezione w materiale zwierzęcym. Pirolizydyny pochodzenia naturalnego można podzielić na dwie grupy strukturalne w zależności od miejsca przyłączenia węglowego podstawnika, na przykład grupy hydroksymetylowej, do bicyklicznego rdzenia. W przypadku pierwszej grupy jest to pozycja C₁ (*zasady necinowe*), natomiast dla *aleksyn* tworzących drugą grupę jest to pozycja C₃.^{1b, 1d, 18}



Początkowo sądzono, iż źródłem tej grupy związków są wyłącznie rośliny z rodziny *Leguminosae*, jednak w połowie lat 90-tych ubiegłego wieku wykryto i wyizolowano je również z roślin z grupy *Casuarinaceae*. Pirolizydyny znaleziono także w spokrewnionej z tą ostatnią, rodzinie *Myrthaceae*, jak również w roślinach należących do rodzin *Hyacinthaceae*, *Campanulaceae* oraz innych.^{1c, 1e}



Zarówno naturalne jak i syntetyczne pirolizydyny wykazują różnorodną aktywność biologiczną zaczynając od hepatotoksyczności, cytotoxyczności, kancerogenności, a kończąc na aktywności przeciwstrząsowej, przeciwzapalnej czy anastetycznej. Strukturalne podobieństwo do cukrów sprawia, że *a priori* uważane są za potencjalne inhibitory glikozydaz i czynniki przeciwwirusowe.^{1c, 1e}

Najbardziej znanymi przedstawicielami polihydroksylowych pirolizydyd są aleksyna **8**, wyizolowana z *Alexa leiopetala*,¹⁹ oraz jej izomery 3,7a-di-epi-aleksyna **9**,²⁰ australina **10**,²¹ 1-epi-australina **11**²² oraz 7-epi-australina **12**²³ wyizolowane z *Castanospermum australe*.

Aleksyna (**8**) i 3-epi-australina (**9**) są słabymi inhibitorami glikozydaz i galaktozydaz oraz dobrymi inhibitorami amyloglukozydazy.^{1c} Sama aleksyna jest bardzo dobrym inhibitorem tioglukozydazy.²⁴ Związki **10**, **11**, **12** są również dobrymi inhibitorami amyloglukozydazy.^{21,23} Australina **10** jest inhibitorem

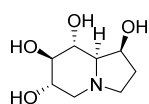
glukozydazy typu I, jednak nie inhibituje glukozydazy typu II. Związek **10** wykazuje również wysoką aktywność przeciwwirusową.²³

Kasuaryna (**14**) oraz jej 6-glukozyd **15** występują w korze *Casuarinas equisetifolia*²⁵ stosowanej w terapii przeciwnowotworowej. Kasuaryna występuje również w liściach i korze *Eugenia jambolana*.²⁶ Szerokie terapeutyczne właściwości nasion, liści i owoców tego powszechnie występującego indyjskiego drzewa (*Eugenia jambolana*) są znane i szeroko wykorzystywane od dawna. Są one powszechnie stosowane przy cukrzycy oraz infekcjach bakteryjnych. Kasuaryna jest dobrym inhibitorem glukozydazy, tylko nieznacznie słabszym od kastanosperminy.

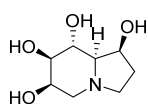
Hjacyntacyny A₁ (**16**), A₂ (**17**), A₃ (**18**), B₃ (**19**) i C₁ (**20**) wyizolowano z *Muscari armeniacum*,²⁷ a B₁ (**19**), B₂ (**20**) i C₁ (**21**) z *Hyacinthoides nonscripta* i *Scilla campanulata*. Związki **16-18** są dobrymi inhibitorami laktazy jak również amyloglukozydazy. Związek **22** jest umiarkowanym inhibitorem amyloglukozydazy. Natomiast związki **20-21** wykazują średnią inhibicję β-glukozydazy i β-galaktozydazy.²⁷

2.1.2. Polihydroksylowe indolizydyny

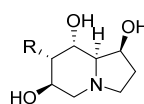
Naturalnie występujące indolizydyny posiadające 1-azabicyklo[4.3.0]nonanowy szkielet są również szeroko rozpowszechnione w przyrodzie i wykazują szerokie spektrum bioaktywności. Jednocześnie stanowią niezwykle zróżnicowaną grupę pod względem strukturalnym. Najbardziej znanym przedstawicielem grupy polihydroksylowych indolizydyn jest kastanospermina (**23**) wyizolowana z nasion *Castanospermum australe*²⁸ i *Alexa leiopetala*.²⁹ Z *Castanospermum australe* wyizolowano również szereg analogów kastanosperminy: 6-*epi*-kastanosperminę (**24**), 6,7-di-*epi*-kastanosperminę (**25**) oraz 7-deoksy-6-*epi*-kastanosperminę (**26**). Kastanospermina jest kompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem kilku α-glukozydaz, w tym amyloglukozydazy, glukozydazy I i II, sacharazy, maltazy, izomaltazy oraz β-glukozydaz, w tym laktazy i celobiazy. Stąd też jej ogromne potencjalne znaczenie w terapii cukrzycy, otyłości, terapii przeciwnowotworowej oraz w leczeniu infekcji wirusowych włączając HIV-1.^{1b-e,17,30,31}



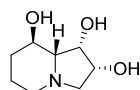
kastanospermina
23



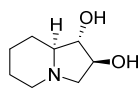
6-*epi*-kastanospermina
24



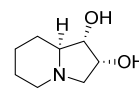
25 6,7-di-*epi*-kastanospermina, R=OH
26 7-deoksy-6-*epi*-kastanospermina, R=H



swansonina
27



lentiginozyna
28

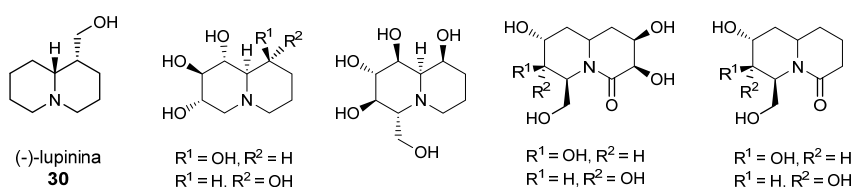


2-*epi*-lentiginozyna
29

Kolejnym przedstawicielem polihydroksylowych indolizydyn jest swansonina (**27**), początkowo wyizolowana z grzybni *Rhizoctonia leguminicola*, w późniejszym czasie także z *Swainsona canescens*.^{1b-e,17,30,31} Swansonina jest silnym inhibitorem lizosomalnej α -mannozydazy, odpowiedzialnej za degradację polisacharydów w komórce oraz mannozydazy II – kluczowego enzymu w biosyntezie asparginowych glikoprotein. Lentiginozyna (**28**) oraz 2-*epi*-lentiginozyna (**29**) zostały wyizolowane odpowiednio z liści *Astragalus lentiginosus*³² oraz grzybni *Rhizoctonia leguminicola*. Związek **29** wykazuje śladową inhibicję glikozydaz, jednak jak wykazano jest prekursorem w biosyntezie lentiginozyny **28**, która jest selektywnym i bardzo silnym inhibitorem amyloglukozydazy, co najmniej dwa razy silniejszym niż kastanospermina **23**.^{1b-e,17,30,31}

2.1.3. Polihydroksylowe chinolizydyny

Chinolizydynowe alkaloidy o szkielecie 1-azabicyklo[4.4.0]dekanu są również rozpowszechnione w przyrodzie i wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznych. Najprostszym przedstawicielem tej klasy alkaloidów jest lupinina (**30**) występująca między innymi w liściach i nasionach *Lupinus lute*.³³ W przeciwieństwie do polihydroksylowych pirolizydyn i indolizydyn, w przyrodzie prawie w ogóle nie występują polihydroksylowe układy chinolizydynowe. Natomiast istnieje obszerna grupa syntetycznych związków tego typu. Kilka przykładowych struktur przedstawiłem poniżej. Związki te okazały dobrymi inhibitorami α - oraz β -glikozydazy a także innych enzymów tej klasy.^{14a,34}

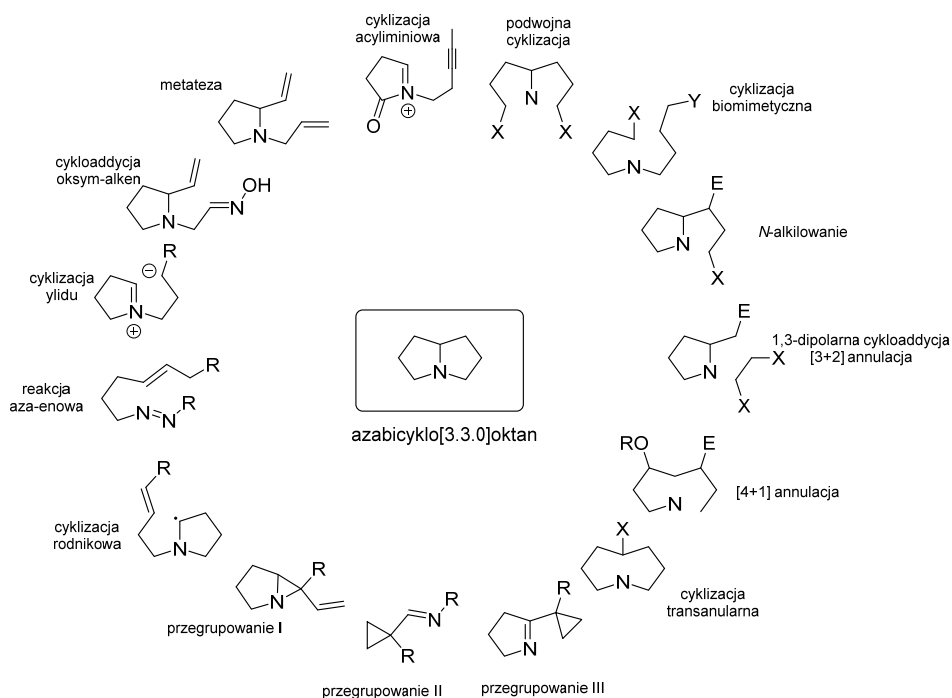


Zdaję sobie sprawę, że powyższa krótka charakterystyka trzech głównych klas polihydroksylowych azabicykloalkanów jedynie powierzchownie przedstawia chemię i właściwości biologiczne tej ważnej grupy związków organicznych. Niestety ramy niniejszej pracy istotnie ograniczają dalszą dyskusję. Zainteresowanego Czytelnika odsyłam do bogatej literatury przeglądowej i monograficznej.^{1b-e,17,30,31}

2.2. Metody syntezy związków azabicyklicznych o szkielecie pirolizydynowym, indolizydynowym lub chinolizydynowym.

Interesujące właściwości biologiczne azabicyklicznych alkaloidów, w tym zasad necinowych i iminocukrów, doprowadziły do opracowania szeregu metod syntezy szkieletu tych związków.^{1b-e,17,30,31} Najważniejsze strategie syntetyczne zaprezentowałem metodą rozłączeń na Schemacie 2.1, na przykładzie

tworzenia szkieletu azabicyklo[3.3.0]oktanu.^{1b-e,17,30,31} W analogiczny sposób można tworzyć pierścienie indolizydynowe i chinolizydynowe.



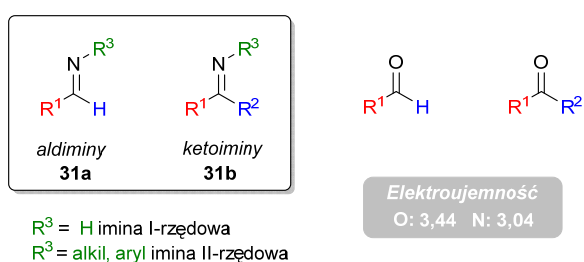
Schemat 2.1

Najbardziej klasyczne podejście w syntezy azabicykloalkanów polega na etapowym tworzeniu poszczególnych pierścieni. Podejścia, w którym oba pierścienie są tworzone w jednym etapie (np. podwójna cyklizacja) są rzadsze. Niejednokrotnie w syntezie wykorzystuje się już gotowy cykliczny substrat (pirolidynę lub piperidynę) dobudowując jedynie brakujący pierścień. Często wyjściowy pierścień ma pochodzenie cukrowe.^{1b,1c, 1e} Takie podejście pozwala na proste wprowadzenie podstawników hydroksylowych oraz uzyskanie ściśle określonej konfiguracji absolutnej centrów stereogenicznych w jednym z dwóch pierścieni już na początku syntezy. Synteza drugiego pierścienia może być procesem jednoetapowym (np. metateza) lub kombinacją kilku zaprezentowanych na Schemacie 9 metod. Obszerny materiał literaturowy i ograniczone ramy niniejszej dysertacji uniemożliwią omówienie tu każdej z metod osobno. Zainteresowanego Czytelnika pragnę odesłać do bogatej literatury przeglądowej.^{1b-e,17,30,31}

3. Cykliczne iminy - metody syntezy i ich właściwości

3.1. Wprowadzenie

Iminy (azometiny, zasady Schiffa) są związkami organicznymi o wzorze ogólnym **31a,b** posiadającymi ugrupowanie C=N. Ich strukturalne podobieństwo do aldehydów i ketonów, sprawia że obie klasy związków wykazują spore podobieństwo właściwości chemicznych. Podobnie jak aldehydy i ketony, iminy są odczynnikami elektrofilowymi, przez co znalazły szerokie zastosowanie w syntezie nowych wiązań C-C. Z uwagi na mniejszą polaryzację wiązania C=N niż wiązania C=O wynikającą z różnic elektroujemności atomu tlenu i azotu, iminy są mniej elektrofilowe niż związki karbonylowe, w związku, z czym aby zwiększyć ich reaktywność koniecznym jest przeprowadzenie odpowiedniej ich aktywacji.



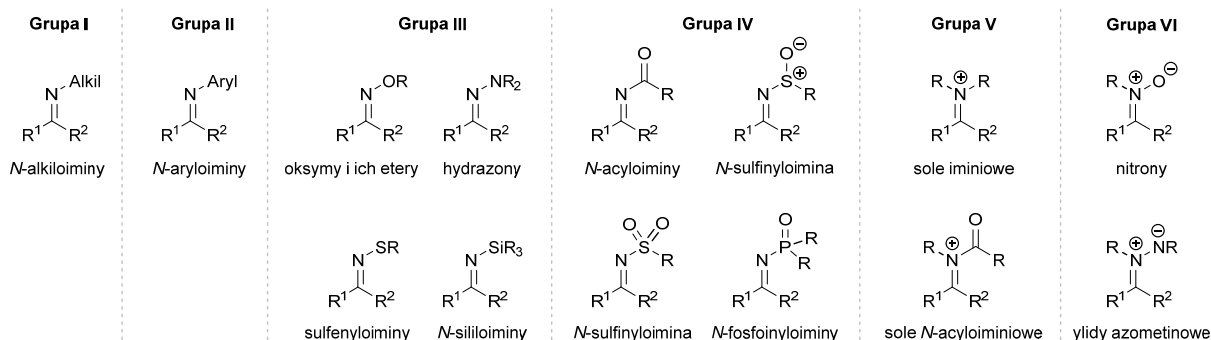
Rysunek 3.1

Elektrofilowość imin silnie zależy od natury podstawnika R³ zlokalizowanego na atomie azotu (Rys. 3.1). Z uwagi na to azometiny można podzielić na sześć głównych klas w zależności od typu podstawnika R³, które znacząco różnią się elektrofilowością, zasadowością Lewisa oraz sposobem ich aktywacji. Tym samym każda z klas *N*-podstawionych imin ma swój charakterystyczny profil

reaktywności. Wspomniane sześć grup obejmuje: 1) *N*-alkilo iminy, 2) *N*-arylo iminy, 3) iminy posiadające *N*-podstawnik heteroatomowy, 4) iminy z grupą wyciągającą elektrony na azocie, 5) sole iminiowe oraz 6) *N*-ylidy (Rys. 3.2).

W porównaniu do związków karbonylowych, proste *N*-alkilo i *N*-arylo iminy zwykle są bardziej zasadowe, ale mniej elektrofilowe. Istnieje szereg metod pozwalających na zwiększenie elektrofilowości wiązania C=N. Pierwsze rozwiązanie polega na prowadzeniu reakcji wobec odpowiednio dobranego aktywatora, na przykład kwasu Lewisa lub Brönsteda. Możliwe jest także zwiększenie elektrofilowości poprzez wprowadzenie grupy wyciągającej elektrony bezpośrednio do iminowego atomu węgla, jak to ma miejsce w przypadku pochodnych glioksalanowych. Jednak obecność takiego podstawnika nie zawsze jest korzystna z uwagi na strukturę ewentualnego związku docelowego. Dużo bardziej uniwersalnym rozwiązaniem jest wykorzystanie *N*-EWG imin, gdzie podstawnik na atomie azotu może służyć zarówno, jako aktywator iminy jak i grupa zabezpieczająca, którą w kolejnych etapach można usunąć i uzyskać wolną aminę. W rezultacie, *N*-acylo- i *N*-sulfonylo iminy są bardziej elektrofilowymi układami w porównaniu z *N*-alkilo i *N*-arylowymi azometinami, które są dużo mniej reaktywne od aldehydów. Iminy posiadające protony

α stosunkowo łatwo ulegają izomeryzacji z utworzeniem odpowiedniej enaminy. Możliwość tautomerii imino-enaminowej dodatkowo utrudnia prace z alkiłowymi iminami.



Rysunek 3.2

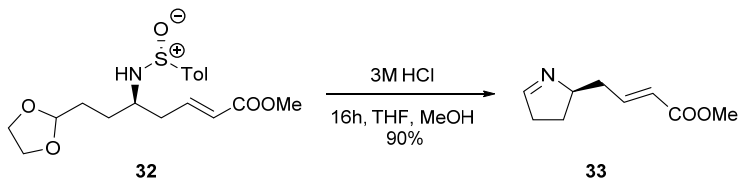
Możliwość wstępowania imin w szereg reakcji sprawiła, że stały się one cennymi substratami w syntezie szerokiej gamy związków organicznych, w tym tak ważnych związków jak aminy i związki heterocykliczne. Ich wadą jest ograniczona trwałość, wynikająca z podatności na hydrolizę w środowisku kwaśnym. Iminy I-rzędowe są wysoce nietrwałe, podobnie jest w iminy posiadające podstawniki alkiłowe. Natomiast obecność podstawników aryłowych dołączonych do atomu węgla i/lub azotu, zwiększa ich trwałość, z uwagi na dodatkową stabilizację wiązania C=N na skutek delokalizacji. Ograniczona trwałość imin sprawia, że niejednokrotnie związki te generuje się *in situ* i bezpośrednio poddaje kolejnym transformacjom.

W zależności od rodzaju podstawnika R^3 , iminy można podzielić na I-rzędowe, gdy $R^3 = H$ lub II-rzędowe, w których $R^3 \neq H$ (n.p. alkil, aryl). W przypadku tych ostatnich, może dodatkowo wystąpić izomeria E/Z. W nomenklaturze występuje również podział imin ze względu na pochodzenie. Iminy otrzymane z aldehydów określa się mianem aldimin, natomiast pochodne ketonów nazywane są ketiminami (Rys. 3.1).

3.2. Metody syntezy cyklicznych imin

Historycznie pierwsza, opracowana przez Schiffa, kondensacja aldehydów lub ketonów z pierwszorzędowymi aminami stanowi do dziś podstawową metodę syntezy imin.³⁵ Od tego czasu opracowano także szereg innych metod ich syntezy.³⁵ W dalszej części niniejszego rozdziału skupię się wyłącznie na syntezie cyklicznych imin będących najistotniejszymi z uwagi na temat mojej rozprawy doktorskiej.

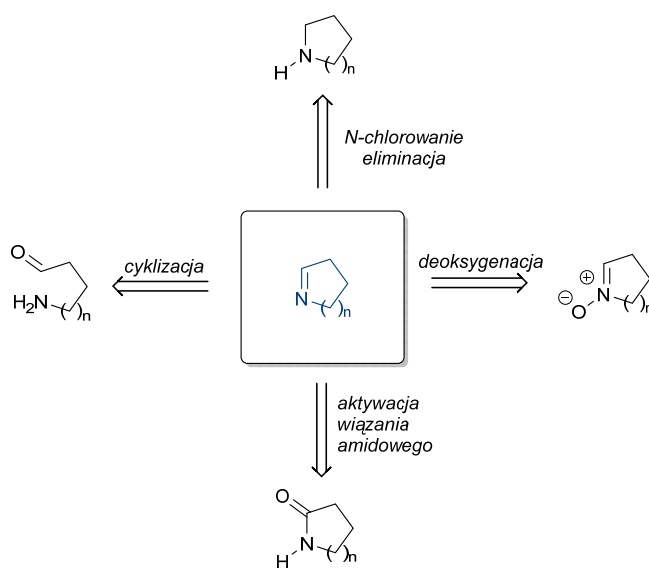
Przytoczona przed chwilą synteza imin poprzez reakcję I-rzędowych amin z aldehydami lub ketonami nie znalazła szerszego zastosowania w syntezie ich cyklicznych odpowiedników. Przyczyna tego



Schemat 3.2

faktu tkwi przede wszystkim w trudności syntezy odpowiednich bifunkcyjnych substratów, które w założeniu zawierałyby w swej strukturze funkcję aldehydową/ketonową i aminową.

Najczęściej wykorzystywane strategie syntezy cyklicznych imin przedstawione na schemacie 3.1, opierają się na 1) *N*-chlorowaniu cyklicznych amin i następczej eliminacji, 2) deoksygenacji cyklicznych nitronów, 3) tandemowym procesie Staudingera/aza Wittiga 4) częściowej chemoselektywnej redukcji.



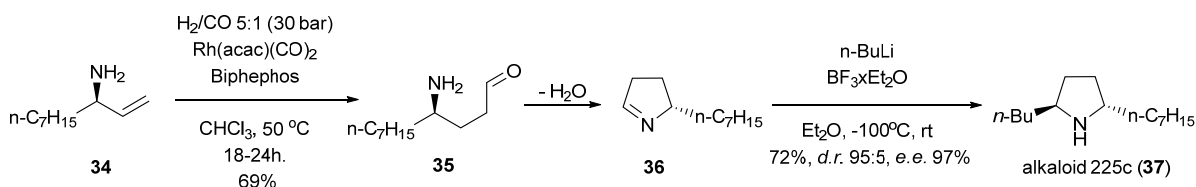
Schemat 3.1

3.2.1. Wewnątrzcząsteczkowa kondensacja aminoaldehydów i ich pochodnych

Jak nadmieniałem powyżej, kondensacja związków karbonylowych z 1-rzędowymi aminami stanowi jedną z pierwszych metod tworzenia imin. O ile wariant międzycząsteczkowy jest prosty w wykonaniu, to wewnątrzcząsteczkowa wersja, prowadząca do cyklicznej iminy, jest trudniejsza z powodu ograniczonej dostępności odpowiednich bifunkcyjnych substratów. Niemniej jednak znane są przykłady syntezy imin w ten sposób. Polegają one najczęściej na syntezie odpowiednich prekursorów posiadających zamaskowaną funkcję karbonylową i aminową.^{36,37}

Przykładowo Davis i współpracownicy³⁶ do syntezy iminy **33** wykorzystał sulfinyloaminę **32** posiadającą zamaskowaną grupę aldehydową w postaci acetalu (Schemat 3.2). Pod wpływem 3M HCl następuje uwolnienie aldehydu i aminy, które w wyniku wewnątrzcząsteczkowej kondensacji utworzą iminę **33**. Otrzymana imina została wykorzystana następnie jako substrat w syntezie (*S*)-(+)-kokainy.

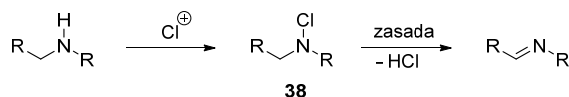
Helmchen i współpracownicy^{36a} zaprezentowali możliwość syntezy cyklicznych imin poprzez hydroformylowanie alliloamin katalizowane kompleksami rodu (Schemat 3.3). Przykładowo w wyniku hydroformylowania aminy **34** otrzymano aminoaldehyd **35**, który w wyniku następczej kondensacji, utworzył iminę **36** z wydajnością 69%. Uzyskana imina poddana została następczej addycji z *n*-BuLi w wyniku, której otrzymano alkaloid 225C (**37**) z wydajnością 72% (Schemat 3.3).



Schemat 3.3

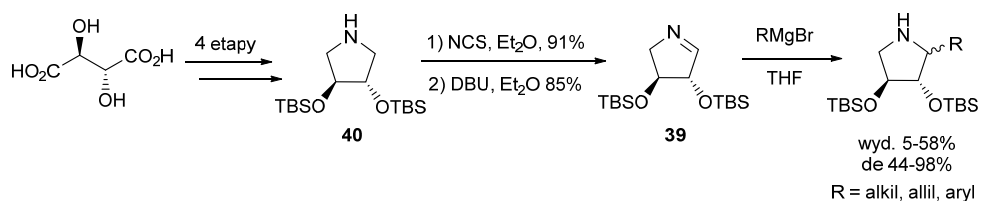
3.2.2. *N*-Chlorowanie/eliminacja cyklicznych amin

N-Chloroaminy **38** stanowią atrakcyjne związki pośrednie w syntezie imin. Standardowo związki te otrzymuje się poprzez chlorowanie wyjściowej aminy za pomocą podchlorynu *t*-butylu, *N*-chlorosukcynoimidu (NCS), podchlorynu sodu lub wapnia (Schemat 3.4),³⁸ a następnie poddaje się je eliminacji HCl w wyniku działania zasady. Strategia ta została wielokrotnie wykorzystana w syntezie cyklicznych imin.³⁹



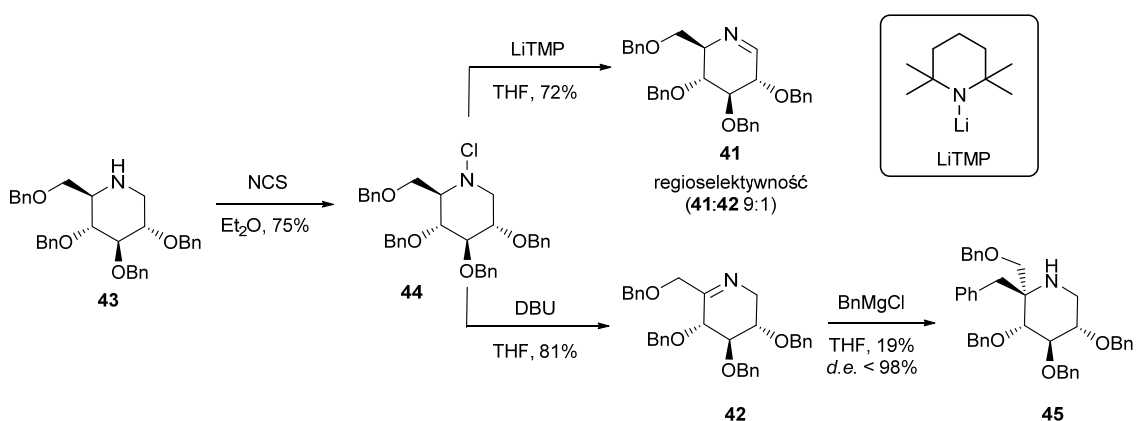
Schemat 3.4

Na przykład Davis i współpracownicy^{39b} przy jej użyciu dokonali syntezy iminy **39**. Jako substrat w syntezie wykorzystano kwas winowy. W wyniku prostej sekwencji czterech przekształceń otrzymano aminę **40**, którą następnie przeprowadzono w *N*-chloropochodną. W wyniku następczej eliminacji przy użyciu DBU, jako zasady, uzyskano iminę **39** z wydajnością 85%. Następnie iminę **39** wykorzystano w serii reakcji addycji związków magnezoorganicznych. W zależności od użytego związku Grignarda (alkilowy, allilowy, aryłowy) otrzymano odpowiednie produkty addycji z wydajnościami wahającymi się od 5% do 58% i diastereoselekcją sięgającą do 98% (schemat 3.5).^{39b}



Schemat 3.5

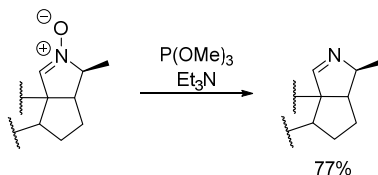
Stosując analogiczną strategię, grupa Davisa przeprowadziła także syntezę imin **41** i **42** będących pochodnymi glukozy. W tym celu perbenzylowaną pochodną 1-deoksy-nojirimycyny **43** poddano reakcji chlorowania otrzymując *N*-chloropochodną **44**. Autorzy pracy wykazali, że w zależności od rodzaju użytej zasady możliwe jest przeprowadzenie regioselektywnej eliminacji odpowiedniej *N*-chloropochodnej. W przypadku użycia silnie rozbudowanej sterycznie zasady, jako główny regioizomer otrzymano mniej podstawioną iminę **41**. Natomiast w przypadku użycia, jako zasady DBU głównym produktem była termodynamicznie trwalsza wyżej podstawiona imina **42**. W kolejnym etapie iminę **42** poddano reakcji ze związkiem magnezoorganicznym otrzymując stereoselektywnie pochodną piperidyny **45** posiadającą IV-rzędowe centrum stereogeniczne (schemat 3.6).^{39a}



Schemat 3.6

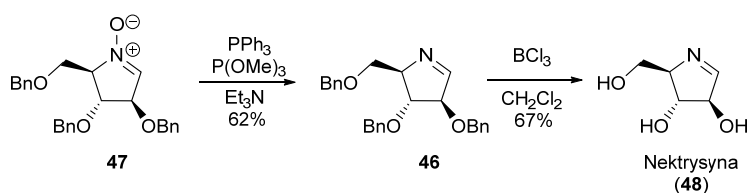
3.2.3. Synteza cyklicznych imin z nitronów

Pod koniec lat 70-tych ubiegłego wieku Milliet i Lusinchi wykazali, że pod wpływem P(OMe)_3 w obecności Et_3N cykliczne nitrony ulegają odtlenieniu prowadzącemu do odpowiednich imin (Schemat 3.7).⁴⁰



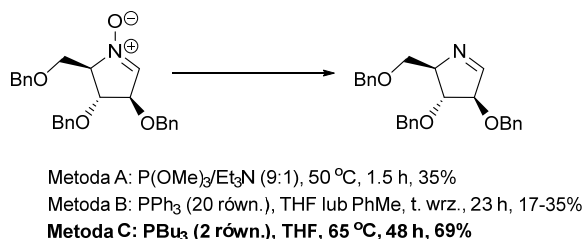
Schemat 3.7

Zaprezentowane na schemacie 3.7 warunki okazały się nie skuteczne w przypadku prób syntezy iminy **46** z *arabino*-nitronu **47** podjętych przez połączone zespoły Goti'ego i Merino.⁴¹ Wykazali oni, że wydajne uzyskanie produktu **46** możliwe jest dopiero, gdy jako czynnik odtleniający zastosuje się mieszaninę PPh₃ i P(OMe)₃ w obecności Et₃N. Z uzyskanego w ten sposób produktu, w kolejnym etapie usunięto grupy benzylove przy użyciu BCl₃ otrzymując naturalnie występującą cykliczną iminę – nektrysynę (**48**), wykazującą zdolność do hamowania aktywności szeregu glikozydaz, jak również posiadającą właściwości immunomodulacyjne i immunostymulacyjne (Schemat 3.8).^{42,43}



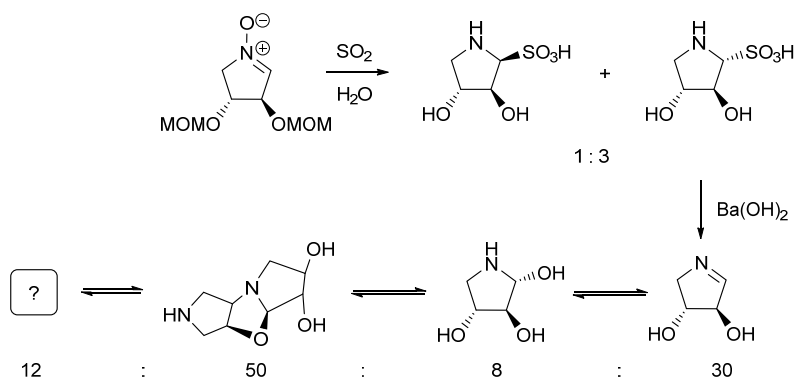
Schemat 3.8

W 2009 r. francuska grupa badawcza pod kierunkiem Py⁴⁴ wykazała, że odpowiednie cykliczne iminy, pochodne cukrów prostych, można uzyskać z umiarkowanymi wydajnościami (50-60%) stosując, jako czynnik odtleniający tributylfosfinę w ilości 2 równoważników (Schemat 3.9).



Metoda A: P(OMe)₃/Et₃N (9:1), 50 °C, 1,5 h, 35%
 Metoda B: PPh₃ (20 równ.), THF lub PhMe, t. wrz., 23 h, 17-35%
 Metoda C: PBu₃ (2 równ.), THF, 65 °C, 48 h, 69%

Schemat 3.9

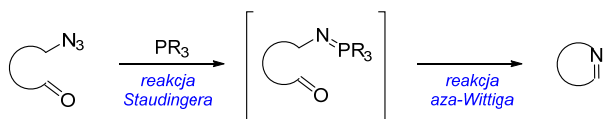


Schemat 3.10

Ciekawą metodę syntezy cyklicznych imin z nitronów zaprezentował Defoin (Schemat 3.10).⁴⁵ Nitron otrzymany z kwasu winowego poddał on reakcji addycji SO_2 otrzymując mieszaninę diastereomerycznych podstawionych amin w stosunku 1:3. W kolejnym etapie otrzymaną mieszaninę amin poddano reakcji eliminacji w obecności $\text{Ba}(\text{OH})_2$ otrzymując mieszaninę czterech produktów: iminy, hemiaminalu, produktu addycji iminy do hemiaminalu oraz niezidentyfikowanego związku, odpowiednio w stosunku wagowym 30:8:50:12 (Schemat 3.10).

3.2.4. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aza-Wittiga

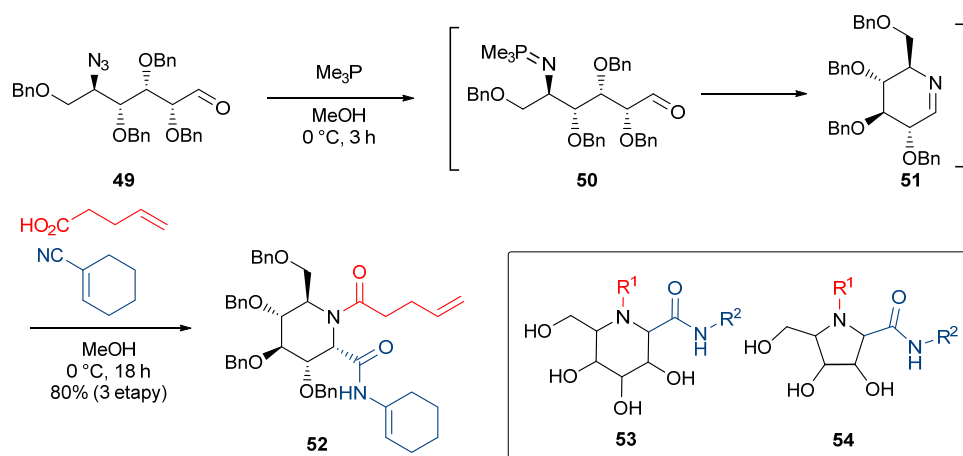
Iminofosforany zdolne są do reakcji ze związkami karbonylowymi umożliwiającą w ten sposób wydajne tworzenie wiązania $\text{C}=\text{N}$ w łagodnych i obojętnych warunkach.⁴⁶ Szczególnie interesujący jest wewnątrzcząsteczkowy wariant tej reakcji (Schemat 3.11), gdyż umożliwia syntezę cyklicznych imin, a tym samym daje możliwość syntezy rozmaitych azotowych związków heterocyklicznych. Odpowiednie iminofosforany otrzymuje się z azydów i związków fosforu(III) (reakcja Staudingera⁴⁷). Zaprezentowaną na Schemacie 3.11 strategię syntezy cyklicznych imin często nazywa się cyklizacją Staudingera/aza-Wittiga.



Schemat 3.11

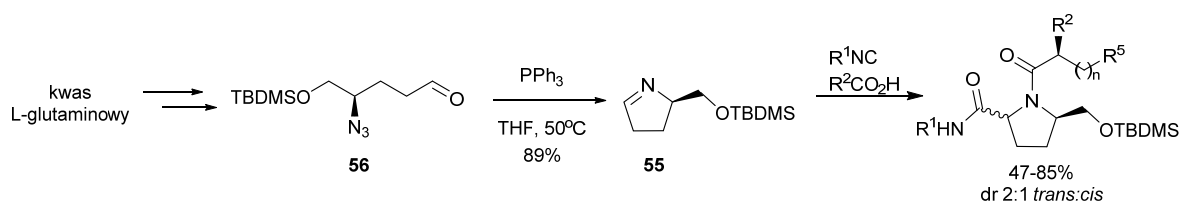
Przedstawiona strategia znalazła zastosowanie między innymi w syntezie szeregu związków peptydowych.⁴⁸ Przykładowo Overkleeft i współpracownicy wykorzystali ją w syntezie aza-C-glikozydów. Opracowana przez nich strategia oparta

była na tandemowej reakcji Staudingera/aza-Wittiga i trój-komponentowej reakcji Ugi'ego (Schemat 3.12).^{48j} Wyjściowy azido-aldehyd **49** pod wpływem Me_3P przekształcono w iminofosforan **50**, który spontanicznie ulegał cyklizacji z utworzeniem iminy **51**. Uzyskaną iminę **51** przekształcono następnie w pochodną amidową **52** działając na nią izocyjankiem w obecności kwasu karboksylowego. Związek **52** oraz jego analogi posłużyły następnie, jako substraty w syntezie biblioteki aza-C-glikozydów o ogólnej strukturach **53** i **54**.



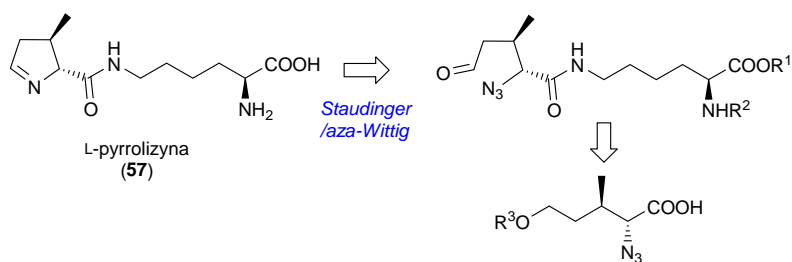
Schemat 3.12

W 2008 roku Riva^{48h} zaprezentował syntezę makrocyklicznych laktamów opierającą się na multikomponentowej reakcji Ugi. Jednym z kluczowych etapów syntezy było otrzymanie odpowiedniej cyklicznej iminy **55** pochodnej kwasu L-glutaminowego. Pod wpływem PPh_3 azydek **56** przekształca się w iminę **55** z wydajnością 89%. Otrzymaną iminę poddano następnie reakcji Ugi'ego z różnymi izocyjankami i kwasami karboksylowymi. Tak uzyskane produkty posłużyły, jako substraty w syntezie szeregu makrocyklicznych laktamów (*vide infra*, Rozdział 3.3.6; schemat 3.13).



Schemat 3.13

W 2012 roku Kiesling⁴⁹ przeprowadziła totalną syntezę L-pyrrolizyny (**57**), naturalnego aminokwasu występującego u bakterii *Methanosarcina*, a odpowiedzialnego za wytwarzanie metanu. Zaprezentowana synteza obejmowała 13 etapów, a docelowy związek otrzymano z całkowitą wydajnością 20%. Kluczowym etapem syntezy była właśnie reakcja Staudingera/aza-Wittiga umożliwiająca syntezę pięcioczłonowej iminy obecnej w strukturze docelowego aminokwasu. W reakcji zastosowano PPh_3 osadzoną na żywicy, co umożliwiło wyeliminowanie kłopotliwego, z uwagi na niską stabilność iminy, etapu oczyszczania chromatograficznego. Finalne usunięcie zabezpieczeń funkcji kwasowej i aminowej doprowadziło do docelowego związku **57** (schemat 3.14).



Schemat 3.14

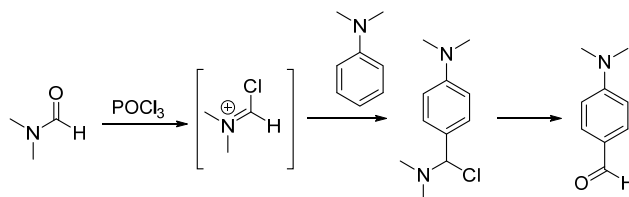
3.2.5. Synteza cyklicznych imin z laktamów

Alternatywnymi prekursorami cyklicznych imin mogą być laktamy. Ich transformacja w iminy polega na odpowiedniej aktywacji wiązania amidowego. Podobnie, jak w przypadku nitronów, pozwala to na w pełni regioselektywne tworzenie wiązania C=N, co jest trudne w przypadku eliminacji z udziałem *N*-chloroamin. Laktamy są dużo trwalsze od nitronów, bez względu na rozmiar pierścienia laktamowego. To istotna zaleta zwłaszcza w porównaniu z cyklicznymi nitronami. O ile synteza 5-członowych nitronów nie nastęrcza problemów, o tyle prepartayka układów 6-członowych stanowi nie lada wyzwanie z uwagi na częstą konieczność stosowania wieloetapowych dróg syntezy oraz ich bardzo ograniczoną trwałość.⁵⁰ Podobnie synteza azydo-aldehydów często wymaga długich i żmudnych procedur syntetycznych, co może limitować stosowalność tych związków w syntezie cyklicznych imin. Niestety aktywacja wiązania amidowego nie jest prostym zadaniem i dopiero w ostatnim dziesięcioleciu opracowano szereg metod jego funkcjonalizacji.^{51,52,53,54,55} Poniżej pragnę je przybliżyć, gdyż ma to kluczowe znaczenie z punktu widzenia tematu niniejszej dysertacji.

Wiązanie amidowe jest jednym z najważniejszych wiązań w chemii organicznej. To za jego pomocą łączą się aminokwasy dając peptydy tworzące nasze ciała. Ugrupowanie amidowe występuje w setkach związków wykazujących aktywność biologiczną i farmakologiczną, na przykład w antybiotykach β -laktamowych. W końcu stanowi podstawę najbardziej wytrzymałych materiałów polimerowych takich jak kevlar® czy nomex®. Z uwagi na znaczenie wiązania amidowego opracowano szereg metod jego tworzenia. Niestety, ogromna trwałość znacząco limituje możliwość funkcjonalizacji wiązania amidowego. Jego transformacje ograniczają się głównie do hydrolizy w silnie zasadowym środowisku, redukcji do amin za pomocą silnych reduktorów wodorkowych, odwodnienia do nityli czy reakcji Vilsmeiera-Haacka.

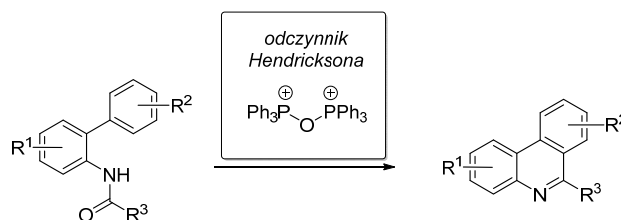
Ta ostatnia reakcja stanowi historycznie pierwszą metodę aktywacji amidów, a dokładnie transformacji amidu do jonu iminiowego.⁵⁶ W tym celu amid poddaje się reakcji z POCl₃ uzyskując wysoce

elektrofilowy jon iminiowy. Jest on zdolny do ulegania reakcji z szeregiem związków nukleofilowych, takich jak choćby bogate w elektrony związki aromatyczne (schemat 3.15).



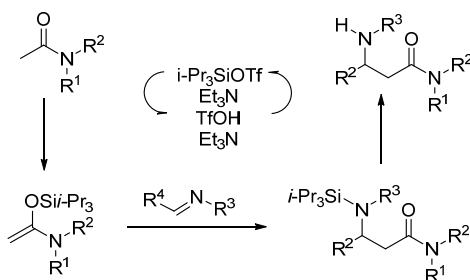
Schemat 3.15

W późniejszych latach opracowano szereg modyfikacji wariantu reakcji Vilsmeiera-Haacka, polegających na wprowadzaniu innych czynników aktywujących, jak na przykład odczynnik Hendricksona^{57,58} przedstawiony na Schemacie 3.16.

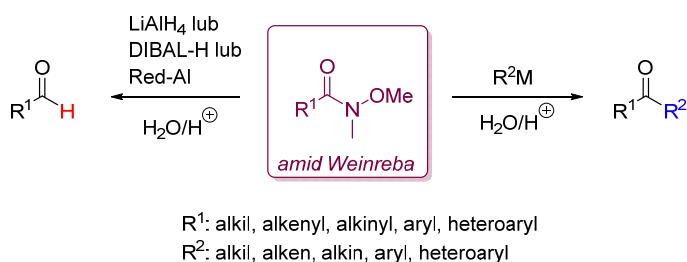


Schemat 3.16

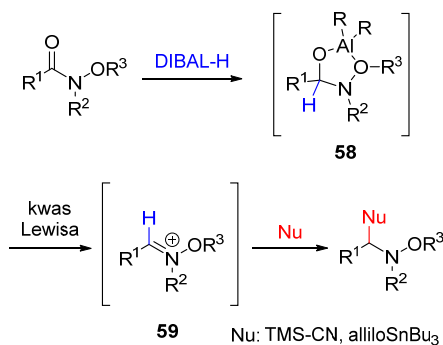
W literaturze znaleźć można również przykłady aktywacji amidów polegające na ich transformacji w odpowiednie enole sililowe. W obecności katalitycznej ilości tryfluanu triizopropylsililowego i trietyloaminy III-rzędowe amidy przekształcają się w sililowe aminale ketenów. Otrzymany w ten sposób aktywny enolan sililowy wykorzystany został przez Kobayashi'ego jako czynnik nukleofilowy w reakcji typu Mannicha z iminą (schemat 3.17).⁵⁹



Schemat 3.17



Schemat 3.18



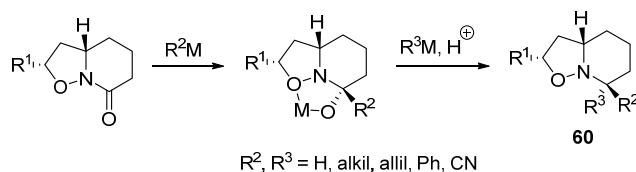
Schemat 3.19

Szczególnym typem amidów, dużo podatniejszych na addycję nukleofilową, są amidy posiadające podstawnik alkoksylowy na atomie azotu, zwane potocznie amidami Weinreba⁶⁰ – schemat 3.18.

Sato i Chida zaproponowali interesującą metodę funkcjonalizacji amidów typu Weinreba przedstawioną na schemacie 3.19.⁶¹ Amid Weinreba pod działaniem reduktora, np. DIBAL-H-u, tworzy stabilizowany 5-członowy chelat **58**. Jego hydroliza w standardowych warunkach prowadzi do aldehydu jak przedstawiono na Schemacie 3.19. Natomiast, Sato i Chida wykazali, że dodatek do mieszaniny reakcyjnej kwasu Lewisa powoduje rozpad chelatu **58** i

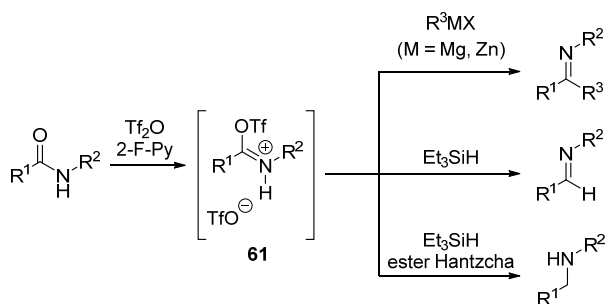
wytworzenie aktywnego jonu iminiowego **59**, który zdolny jest do reagowania ze związkami nukleofilowymi, takimi jak allilotributylocyna lub cyjankiem trimetylosililowym, prowadząc do odpowiednich podstawionych amin (schemat 3.19).^{61a}

Podobną koncepcję wykorzystał Kouklovsky w syntezie podstawionych izoksazolidynopiperidyn **60** (Schemat 3.20).⁶² Odpowiedni cykliczny laktam Weinreba poddano kolejno reakcjom addycji dwóch różnych nukleofilów otrzymując dipodstawione produkty typu **60** (schemat 3.20).

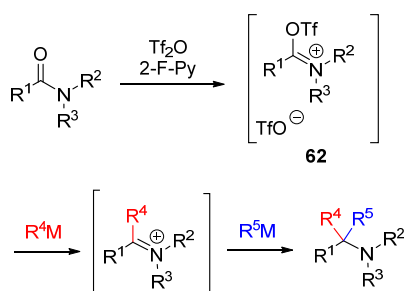


Schemat 3.20

Warto podkreślić, że przedstawiona na schematach 3.19 i 3.20 strategia funkcjonalizacji odnosi się wyłącznie do *N*-metoksylowych układów (amidów Weinreba) i jak dotąd nie znalazła ona zastosowania dla mniej reaktywnych amidów.



Schemat 3.21

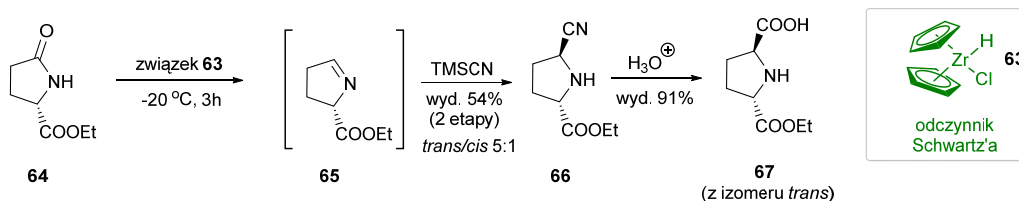


Schemat 3.22

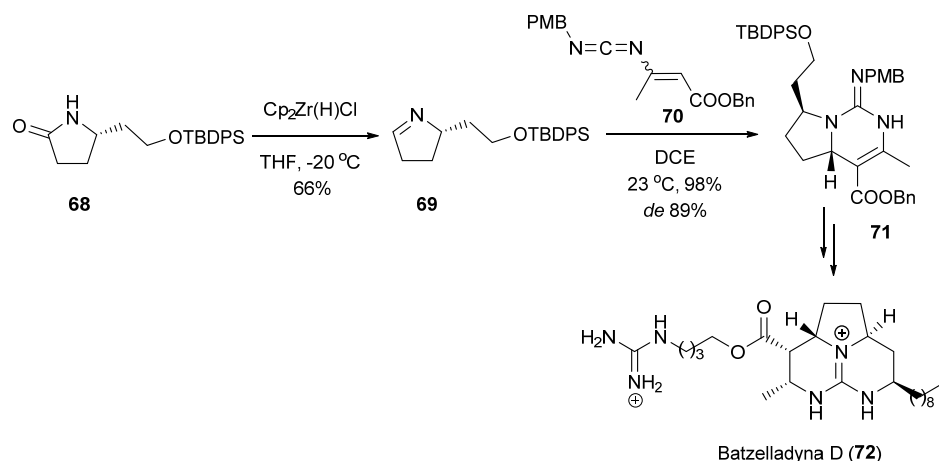
Interesującą metodę chemoselektywnej aktywacji amidów II-rzędowych opracował zespół Charette'a.^{55, 63} Pod wpływem bezwodnika tryflewego w obecności 2-fluoro-pirydyny amid ulega przekształceniu w aktywną O-acylowaną formę iminową **61** (Schemat 3.21). Jon **61** w reakcji z odczynnikami magnezo- lub cynkoorganicznymi można następnie przekształcić w odpowiednie ketiminy. W obecności słabego donora jonu wodorkowego, takiego jak Et_3SiH , ten sam jon można przekształcić w aldiminę, natomiast kombinacja Et_3SiH i estru Hantzcha pozwala na uzyskanie w łagodnych warunkach aminy (Schemat 3.21).

Zespół kierowany przez Huanga zademonstrował, że koncepcja aktywacji amidów zaproponowana przez Charetta, może również zostać zastosowana dla amidów III-rzędowych.^{52, 64} Wykorzystując analogiczne warunki reakcji przeprowadzono podwójną addycję dwóch różnych odczynników nukleofilowych do wygenerowanego jonu **62** (Schemat 3.22).

W 2002 roku Xia i Ganem⁶⁵ zademonstrowali, że w obecności odczynnika Schwartza **63** ($Cp_2Zr(H)Cl$) handlowo dostępny laktam **64** ulega chemoselektywnej reduktywnej deoksygenacji,⁵⁴ prowadząc do cyklicznej iminy **65** (Schemat 3.23). Iminy tej nie wydzielano, tylko bezpośrednio poddano reakcji z TMSCN, uzyskując w rezultacie mieszaninę nityli **66** z sumaryczną wydajnością 54%. Hydroliza *trans*-**66** doprowadziła do pochodnej proliny **67** występującej między innymi w algach z gatunku *Schizymania dubyi*.⁶⁶



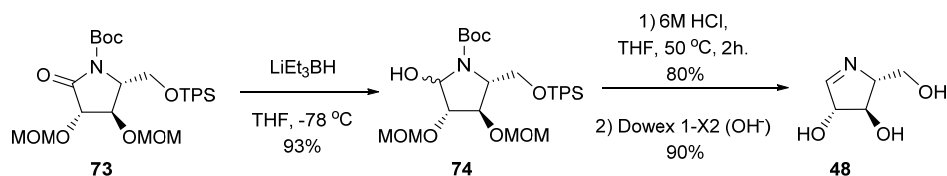
Schemat 3.23



Schemat 3.24

Gin i współpracownicy⁶⁷ wykorzystali powyższą transformację laktamów, jako jeden z kluczowych etapów w syntezie alkaloidów z grupy Batzelladyn, guanidynowych alkaloidów wyizolowanych z gąbek morskiego *Batzella* będących obiecującymi inhibitorami wiązania wirusa HIVgp-120 z ludzkimi komórkami CD₄.⁶⁸ W tym celu laktam **68** poddano redukcji za pomocą odczynnika Schwartza otrzymując iminę **69**. W kolejnym etapie otrzymaną iminę poddano reakcji [4+2] annulacji z winylo-karbodiimidatem **70** otrzymując bicykliczny produkt **71** z wysoką wydajnością 98% i diastereoselekcją sięgającą 89% (schemat 3.24). W kolejnych etapach związek ten przekształcono w Batzelladyne D (**72**).

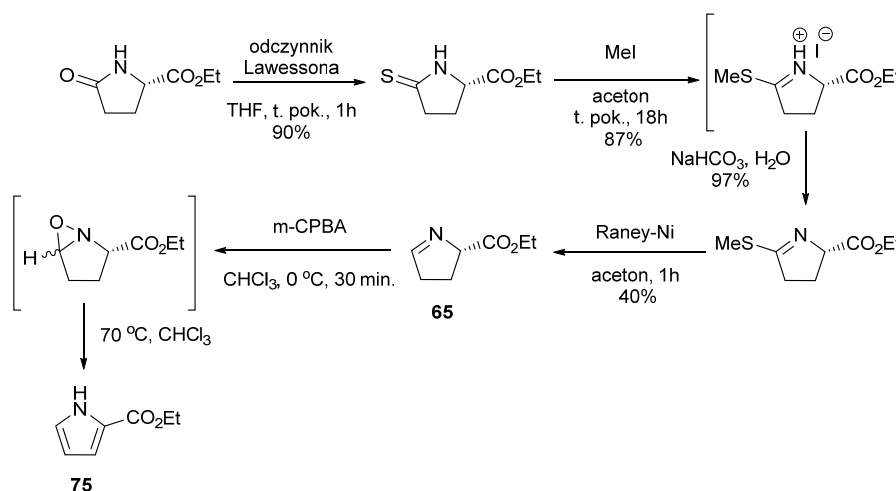
Inna koncepcja aktywacji laktamów opiera się na przekształceniu ich w aktywne jony *N*-acyloiminiowe. Taką strategię wykorzystali między innymi Kitahara i współpracownicy⁶⁹ w syntezie nektrysyny (**48**, Schemat 3.25). Pod wpływem LiEt₃BH *N*-Boc laktam **73** zredukowano do hemiaminalu **74**, który pod wpływem 6M HCl ulega odwodnieniu i odbezpieczeniu dając w rezultacie docelowy alkaloid **48**. Autorzy zaobserwowali, że redukcji ulegała wyłącznie *N*-Boc pochodna laktamu. Zastosowanie innych reduktorów i grup zabezpieczających azot nie prowadziło do właściwego amino alkoholu.



Schemat 3.25

Busque i współpracownicy⁷⁰ zaprezentowali syntezę iminy **65** pochodnej proliny, poprzez transformację tiolaktamu (Schemat 3.26). W tym celu tiolaktam poddawano reakcji jodometanem, a

następnie, w dwóch etapach, przekształcono w iminę **65** z wydajnością 40%. Związek ten wykorzystano w syntezie pirolu **75** (schemat 3.26).



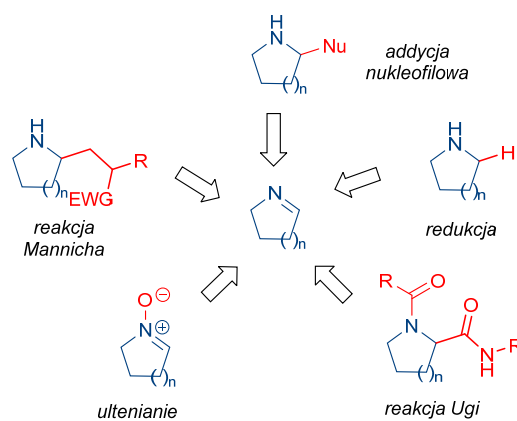
Schemat 3.26

3.3. Reakcje cyklicznych imin i ich zastosowanie w syntezie związków naturalnych

Strukturalne podobieństwo imin do aldehydów/ketonów sprawia, że ulegają one analogicznym reakcjom. Jednak, jak już wspomniałem na wstępie, iminy charakteryzują się niższą reaktywnością niż analogiczne związki karbonylowe, wynikającej z różnicy w elektroujemności pomiędzy atomem azotu i tlenu. W rezultacie, w szeregu reakcji z udziałem imin konieczna jest ich silna aktywacja za pomocą kwasu Brönsteda lub Lewisa.

Większość transformacji imin (addycja czynników nukleofilowych) prowadzi do wytworzenia drugorzędowych amin. Ich tworzenie stanowi pewne ograniczenie dla katalitycznej aktywacji imin za pomocą kwasów Lewisa. Dużo wyższe powinowactwo tych ostatnich do amin sprawia, że trudne jest ich stosowanie w ilościach katalitycznych, z uwagi na blokowanie cyklu katalitycznego. Pewnym ograniczeniem w wykorzystaniu imin jest także wspomniana już ich ograniczona trwałość, wymagająca niejednokrotnie generowanie ich *in situ* i prowadzenie ich dalszej bezpośredniej funkcjonalizacji. Pomimo wspomnianych niedogodności cykliczne iminy stanowią cenne bloki budulcowe w syntezie związków naturalnych i biosyntetyków co poświadczą przytoczone w dalszej części niniejszego rozdziału przykłady.

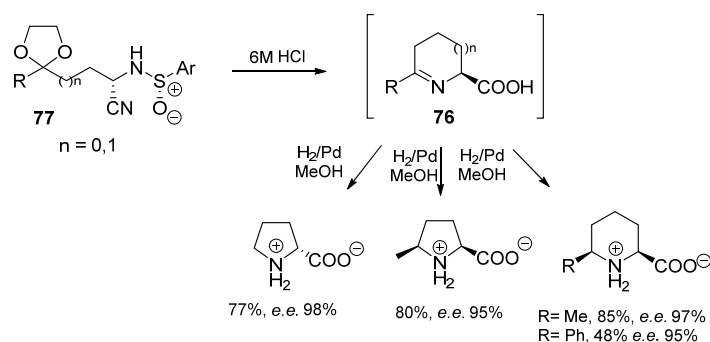
Z uwagi na ogromną ilość doniesień literaturowych dotyczących wykorzystania imin w syntezie organicznej, w niniejszym rozdziale skupię się wyłącznie na prezentacji wybranych przykładów reakcji z udziałem cyklicznych imin demonstrując jednocześnie ich zastosowanie w syntezie związków docelowych. Najczęściej stosowane transformacje cyklicznych imin przedstawiłem na schemacie 3.27.



Schemat 3.27

3.3.1. Redukcja cyklicznych imin

Redukcja cyklicznych imin prowadzi do utworzenia cyklicznych amin.⁷¹ Szczególnie atrakcyjna jest redukcja układów 5- i 6-członowych prowadząca do pochodnych pirolidyny i piperidyny. Wspomniane heterocykle stanowią kluczowy element strukturalny ogromnej klasy naturalnie występujących alkaloidów oraz układów syntetycznych wykazujących aktywność biologiczną i farmakologiczną. Z tych względów redukcja cyklicznych imin, w szczególności prowadzona w sposób stereokontrolowany, ma kluczowe znaczenie dla chemii grupy iminowej. Redukcja imin może być przeprowadzona w dwojaki sposób.⁷¹ Wiązanie C=N można przekształcić w C-N poprzez addycję jonu wodorkowego lub poprzez katalityczne uwodornienie.

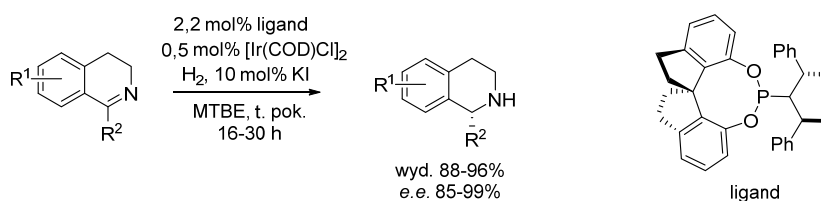
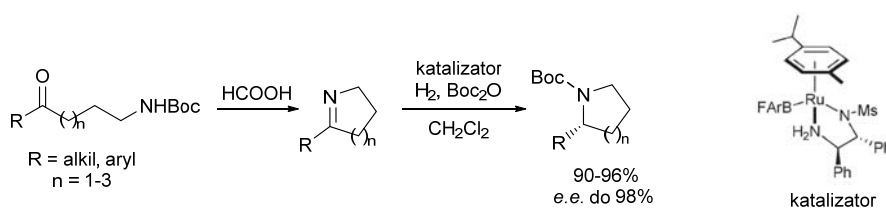


Schemat 3.28

Przykładowo, w wyniku katalitycznego uwodornienia cyklicznych imin typu **76**, uzyskanych z sulfinyloimin **77**, zespół Davisa uzyskał szereg aminokwasów, analogów proliny i kwasu pipekolowego z wysoką stereoselektywnością (schemat 3.28).^{36b}

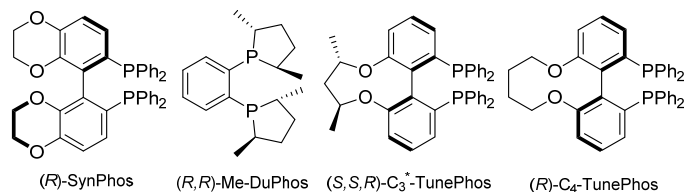
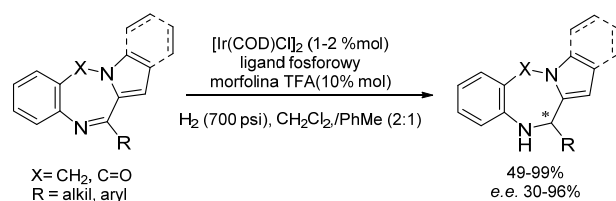
Redukcja prochiralnych ketimin umożliwia tworzenie nowego centrum asymetrii, dając w ten sposób dostęp do syntezy enancjomerycznie wzbogaconych amin. W literaturze można znaleźć wiele

przykładów asymetrycznej redukcji prochiralnych liniowych ketimin opierających się na dwóch głównych strategiach. Pierwsza wykorzystuje kompleksy metali przejściowych takich jak iryd, pallad czy ruten.^{72,73} Natomiast drugie podejście opiera się na organokatalizie, gdzie czynnikiem redukującym jest ester Hantzsa lub trichlorosilan,⁷¹ a reakcję prowadzi się w obecności chiralnych katalizatorów takich jak chiralne kwasy Brönsteda lub zasady Lewisa. Dobre rezultaty (nadmiar enancjomeryczny, wydajność) w asymetrycznej redukcji otrzymuje się jak dotąd wyłącznie w przypadku aktywnych ketimin posiadających podstawniki arylove na atomie węgla i azocie. Redukcja alifatycznych ketimin przebiega z niską wydajnością i niską enancjoselekcją.



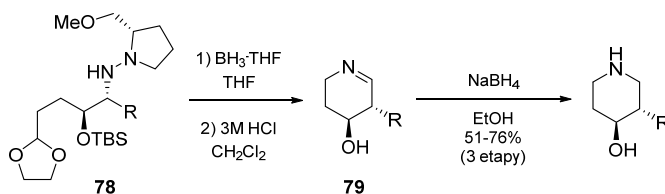
Choć przeważająca ilość przykładów literaturowych dotyczy redukcji liniowych ketimin, można znaleźć także kilka przykładów redukcji ich cyklicznych analogów. Przykładowo, Fan i współpracownicy^{73h} zademonstrowali, że katalityczne uwodornienie cyklicznych ketimin prowadzone wobec zmodyfikowanego katalizatora Noyori'ego, umożliwia syntezę 5-, 6- i 7-członowych cyklicznych amin z wysokimi wydajnościami oraz enancjoselektywnością sięgającą 98% (Schemat 3.29). Autorzy wykazali ponadto, że przedstawiona na Schemacie 3.29 transformacja może zostać przeprowadzona w wariacie *one-pot* bez wydzielania cyklicznej iminy. Równie skutecznymi katalizatorami w asymetrycznym uwodornieniu okazały się chiralne kompleksy irydowe – Schemat 3.30.⁷³ⁱ

Innym ciekawym przykładem asymetrycznej redukcji jest synteza pochodnych benzodiazepin z 7-członowych imin zaprezentowana przez zespół Zhou.^{73j} W tym przypadku, jako katalizatory wykorzystano kompleksy irydowe z chiralnymi ligandami bisfosfinowymi, uzyskując szereg pochodnych benzodiazepin z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 3.31).



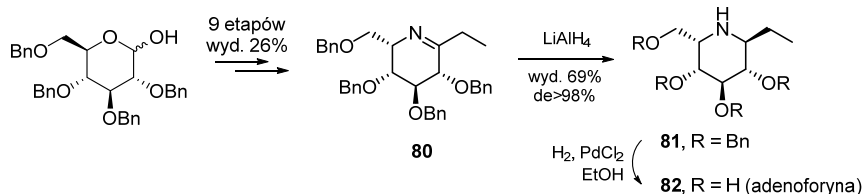
Schemat 3.31

Jak wspominałem na wstępie niniejszego rozdziału alternatywną metodą transformacji imin w aminy jest redukcja za pomocą reduktorów wodorkowych. Przykładowo Enders i współpracownicy wykorzystali to podejście w syntezie szeregu dipodstawionych piperydyn (Schemat 3.32).³⁷ Redukcja hydrazyn **78** i następnie uwolnienie funkcji aldehydowej, za pomocą 3M HCl, pozwoliło na uzyskanie szeregu 6-członowych imin **79**. W wyniku ich redukcji za pomocą NaBH_4 otrzymano szereg pochodnych piperydynowych z dobrymi wydajnościami (Schemat 3.32).



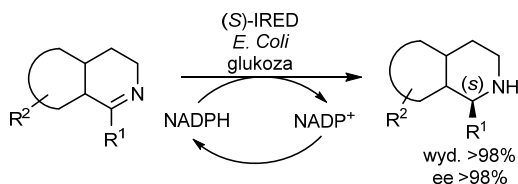
Schemat 3.32

Natomiast zespół Davis'a wykorzystał iminę **80**, pochodną glukozy, w syntezie związku iminocukrowego – adenofoyny (**82**).^{39c} W tym przypadku redukcję prowadzono za pomocą LiAlH_4 uzyskując produkt **81** z wysoką diastereoselektywnością (Schemat 3.33).



Schemat 3.33

Oprócz chemicznych metod asymetrycznej redukcji cyklicznych imin opartych na wykorzystaniu chiralnych kompleksów metali przejściowych, organokatalizatorów lub reduktorów wodorkowych, znane są także biokatalityczne metody konwersji imin w aminy. Na przykład Turner i współpracownicy⁷⁴ wykorzystali (*S*)-imino reduktazę ((*S*)-IRED), uzyskaną z *Streptomyces* sp. GF3548, w asymetrycznej redukcji cyklicznych imin (Schemat 3.34). Najlepsze rezultaty redukcji (wysoka wydajność i nadmiar enancjomeryczny) uzyskano używając całe komórki *E. Coli* z dodatkiem glukozy, jako pożywki. Omawianej reakcji ulegają zarówno iminy 5-, 6- jak i 7-członowe pochodne indolu i dihydroizochinoliny.

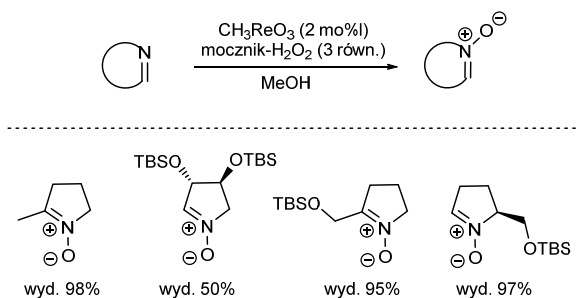


Schemat 3.34

3.3.2. Utlenianie cyklicznych imin do nitronów

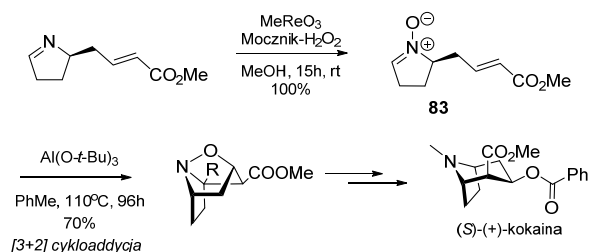
Jak przedstawiłem w rozdziale 3.1.3 deoksygenacja nitronów stanowi jedną z metod syntezy imin, także tych cyklicznych. Możliwa jest również odwrotna transformacja, stosowana w szczególności, gdy bezpośrednia synteza nitronu jest dużo trudniejsza niż otrzymanie odpowiedniej iminy. Nitrony stanowią niezwykle cenne substraty wykorzystywane w syntezie biologicznie aktywnych związków takich jak alkaloidy, iminocukry czy związki β -laktamowe.^{50,75}

Typowe metody utleniania liniowych imin do nitronów oparte są na wykorzystaniu, jako utleniaczy nadkwasów (np. *m*-CBPA) lub H_2O_2 w obecności Na_2WO_4 lub SeO_2 .^{50e, 50j} W literaturze znaleźć można tylko kilka doniesień odnośnie syntezy cyklicznych nitronów omawianą metodą. Większość z nich odwołuje się do opracowanej przez grupę Gotiego⁷⁶ metody stosującej kompleks mocznika z H_2O_2 jako utleniacza. Rolę katalizatora w reakcji pełni CH_3ReO_3 . Metoda ta pozwala uzyskać cykliczne nitrony z wydajnościami dochodzącymi do 97% (Schemat 3.35).



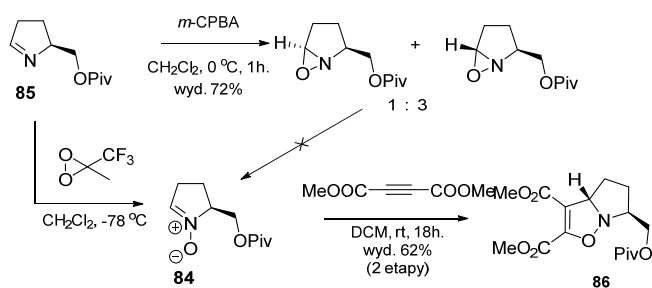
Schemat 3.35

Opracowany przez Gotiego katalityczny wariant reakcji utleniania imin wykorzystany został przez zespół Davisa^{36a} do otrzymania nitronu **83**, który posłużył następnie jako blok budulcowy w totalnej syntezie (S)-(+)-kokaina (Schemat 3.36).



Schemat 3.36

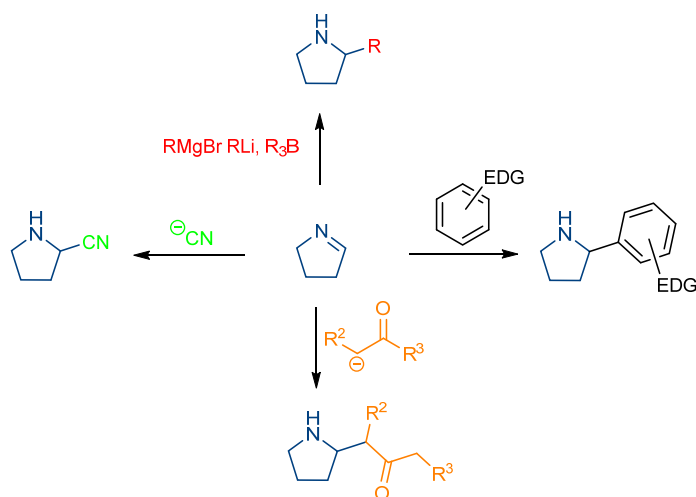
Natomiast Busqué i współpracownicy⁷⁰ w syntezie nitronu **84** wykorzystali iminę **85**. Początkowo nitron **84** próbowano uzyskać poprzez utlenienie za pomocą *m*-CPBA (Schemat 3.37). Uzyskano w ten sposób mieszaninę izomerycznych oksazirydyn, jednak nie udało się przekształcić (termicznie, fotochemicznie lub pod wpływem kwasu) w docelowy nitron. Otrzymanie związku **84** stało się możliwe dopiero, gdy jako utleniacz zastosowano metylo(trifluorometylo) dioksiran. Tak uzyskany surowy nitron poddano bezpośrednio 1,3-dipolarnej cykloaddycji z kwasem dimetyloacetylenodikarboksylowym uzyskując z wysoką diastereo selektywnością cykloaddukt **86** (wyd. 62%).



Schemat 3.37

3.3.3. Reakcje cyklicznych imin z odczynnikami nukleofilowymi

Jedną z najważniejszych transformacji imin są ich reakcje z czynnikami nukleofilowymi prowadzące do amin. Na szczególną uwagę zasługują reakcje addycji do 5- i 6-członowych imin, które znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej z uwagi na ogromnie rozpowszechnienie podstawionych pirolidyn i piperidyn w naturze. Addycja do tych imin połączona z późniejszą cyklizacją, na przykład poprzez wewnątrzcząsteczkowe *N*-alkilowanie, otwiera drogę do syntezy bicyklicznych alkaloidów o szkieletach pirolizydynowym, indolizydynowym lub chinolizydynowym.^{1d}

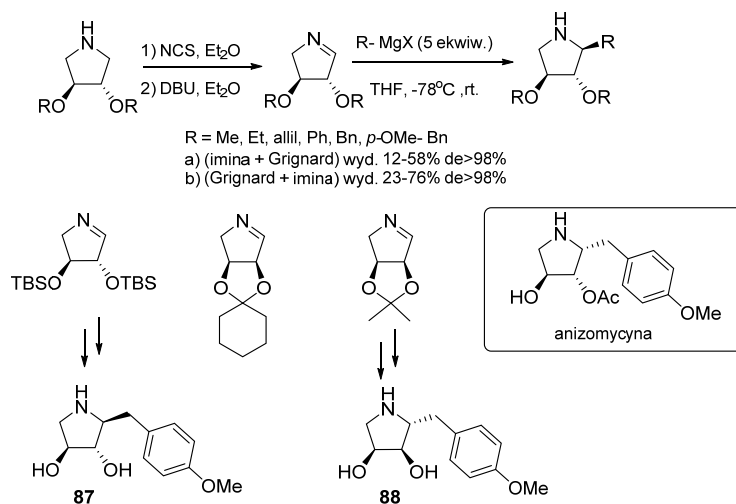


Schemat 3.38

Typowe reakcje cyklicznych imin z odczynnikami nukleofilowymi przedstawiłem na Schemacie 3.38. Spośród nich największą grupę stanowią reakcje z odczynnikami metaloorganicznymi takimi jak odczynnik Grignarda, litoorganiczne czy boroorganiczne. Niezwykle użytecznym nukleofilem jest także jon CN^- . Jego addycja prowadzi do odpowiednich nityli. Grupę cyjankową można następnie przekształcić w grupę aminową bądź karboksylową i jej pochodne. Znane są również przykłady reakcji cyklicznych imin z bogatymi w elektrony związkami aryłowymi. Kolejną ciekawą reakcją z udziałem cyklicznych imin dającą szerokie możliwości dalszej funkcjonalizacji otrzymanego produktu to reakcja typu kondensacji aldolowej imina-keton. W dalszej części niniejszego rozdziału przedstawię poszczególne przykłady reakcji imin z czynnikami nukleofilowymi. Z uwagi na ogromną ilość przykładów addycji związków metaloorganicznych do imin, chciałbym przytoczyć jedynie reprezentatywne prace.

Badania nad addycją związków magnezoorganicznych do cyklicznych imin, w szczególności w wariacie diastereoselektywnym, prowadził między innymi wspomniany już wielokrotnie zespół Davisa.^{39a}

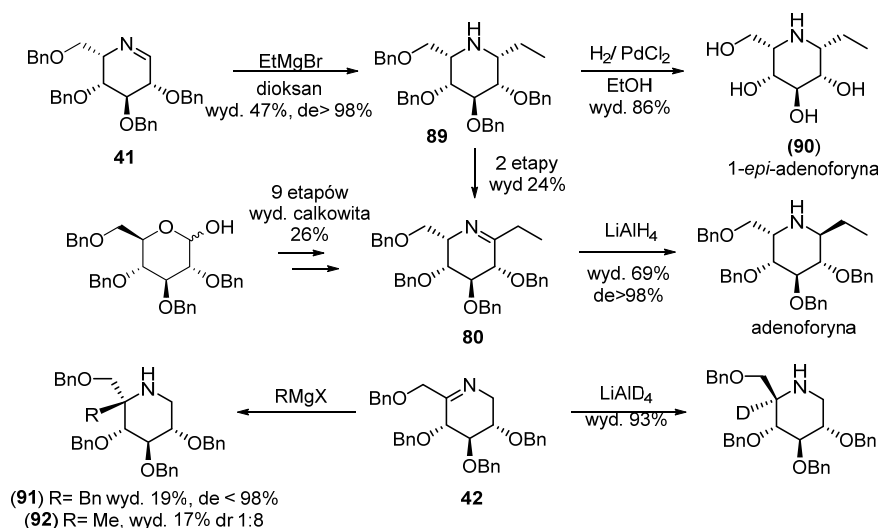
W pracach tych wykorzystano między innymi iminy zaprezentowane na Schemacie 3.39, które poddano reakcji z alifatycznymi i aryłowymi odczynnikami Grignarda. We wszystkich przypadkach addycja nukleofila przebiegała z wysoką stereoselektywnością sięgającą 98% i z dobrymi wydajnościami. Ustalono, że na wydajność reakcji nie wpływa w znaczący sposób rodzaj stosowanej iminy czy związku Grignarda. Istotnym natomiast okazał się sposób prowadzenia reakcji. Znacznie lepsze rezultaty uzyskano, gdy do roztworu związku Grignarda wkraplało się rozwiązanie iminy. Prowadzenie reakcji w odwrotnej kolejności, tj. dodawanie roztworu iminy do roztworu Grignarda, dawało niższe wydajności oczekiwanych produktów. Addycja do imin przedstawionych na Schemacie 3.39, prowadziła głównie do 2,3-*trans*-podstawionych produktów, co tłumaczono preferencją *anti* podejścia nukleofila względem grupy z pozycji C-3.



Schemat 3.39

Dwa z pośród szeregu uzyskanych związków posłużyły, jako prekursorzy w syntezie pochodnych anizomycyny (**87** i **88**), naturalnego alkaloidu wykazującego zdolność do hamowania działania transferazy peptydowej oraz wykazującej aktywność przeciwgrzybiczną.⁷⁷ Szereg innych uzyskanych tą drogą pirolidyn, posiadających wolne grupy hydroksylowe, wykazało aktywność biologiczną, jako inhibitory glikozydaz.

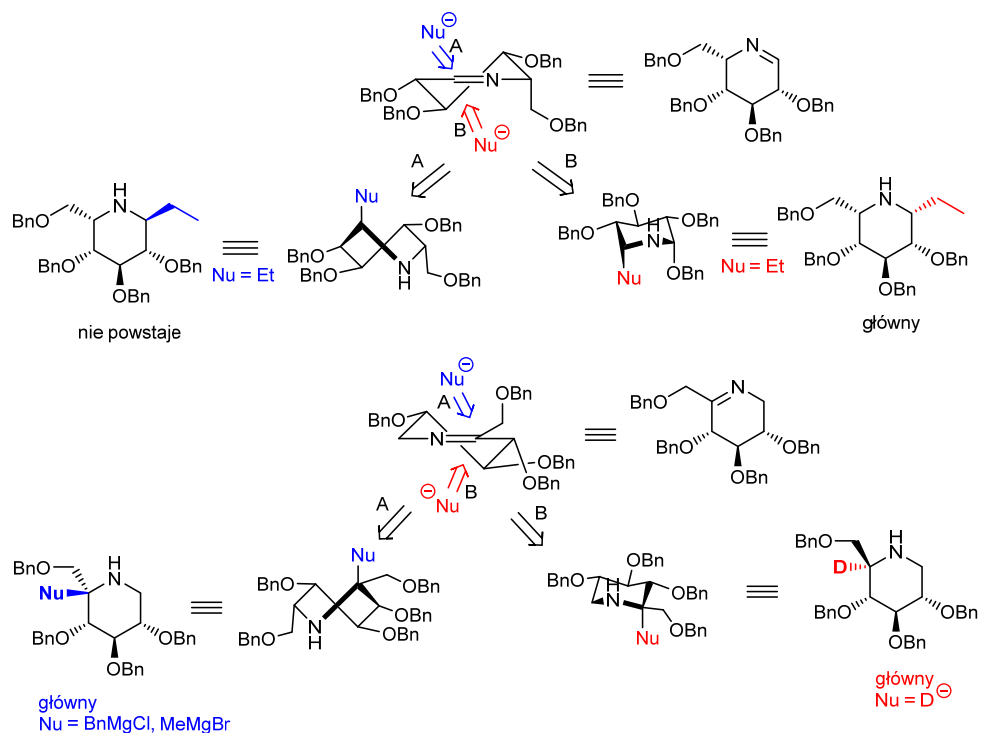
W kolejnych pracach grupa Davisa wykorzystwała iminy pochodzenia cukrowego.^{39c} Między innymi przeprowadzono pierwszą syntezę totalną adenoforyny i jej pochodnej, *epi*-adenoforyny.^{39c}



Schemat 3.40

W wyniku addycji bromku etylomagnezowego do iminy **41**, otrzymanej z *N*-chloro-nojiromycyny (patrz Schemat 3.6), otrzymano aminę **89** z wysoką diastereoselektywnością o *cis* konfiguracji protonów przy węglach C-2 i C-3. W wyniku usunięcia grup zabezpieczających otrzymano 1-*epi*-adenoforynę **90**. Autorzy zaobserwowali, że addycja związku magnezoorganicznego do iminy **41** może być przeprowadzona skutecznie wyłącznie w ściśle dobranych warunkach reakcji. Najlepszy rezultat uzyskano, gdy do roztworu związku Grignarda dodawano roztwór iminy w dioksanie. Prowadzenie reakcji w klasycznym wariacie, tj. poprzez dodawanie związku magnezoorganicznego do roztworu iminy w THF, prowadziło wyłącznie do produktów eliminacji grupy OBn. W celu otrzymania adenoforyny o właściwej konfiguracji aminę **89** poddano chlorowaniu i następczej eliminacji otrzymując z niską wydajnością 24% prekursor w syntezie adenoforyny ketiminy **91**. Z uwagi na niską regioselektywność etapu eliminacji, zaproponowano alternatywną metodę otrzymywania ketiminy **91** polegającą na wewnątrzcząsteczkowej reakcji Staudingera/aza-Wittiga. W końcowym etapie syntezy adenoforyny ketimnę **80** poddano diastereoselektywnej redukcji za pomocą LiAlH_4 otrzymując właściwy produkt z wysoką wydajnością i diastereoselektywnością. Sprawdzono również reaktywność ketiminy **42** w reakcjach ze związkami Grignarda. W przypadku użycia objętościowych związków magnezoorganicznych, takich jak BnMgBr , otrzymano produkt addycji (**91**) z wysoką diastereoselektywnością powyżej 98%. Natomiast addycja bromku metylomagnezowego przebiegła z niższą diastereoselekcją 1:8 (**92**). Jako główny diastereoizomer w obu reakcjach otrzymywano produkt o konfiguracji *trans*, jednak wydajności reakcji nie przekraczały 20% (schemat 3.40). W przypadku użycia nierozbudowanych sterycznie nukleofili jak np. LiAlD_4 otrzymano wyłącznie produkt o konfiguracji *cis* z wydajnością 97%. (Schemat 3.40).

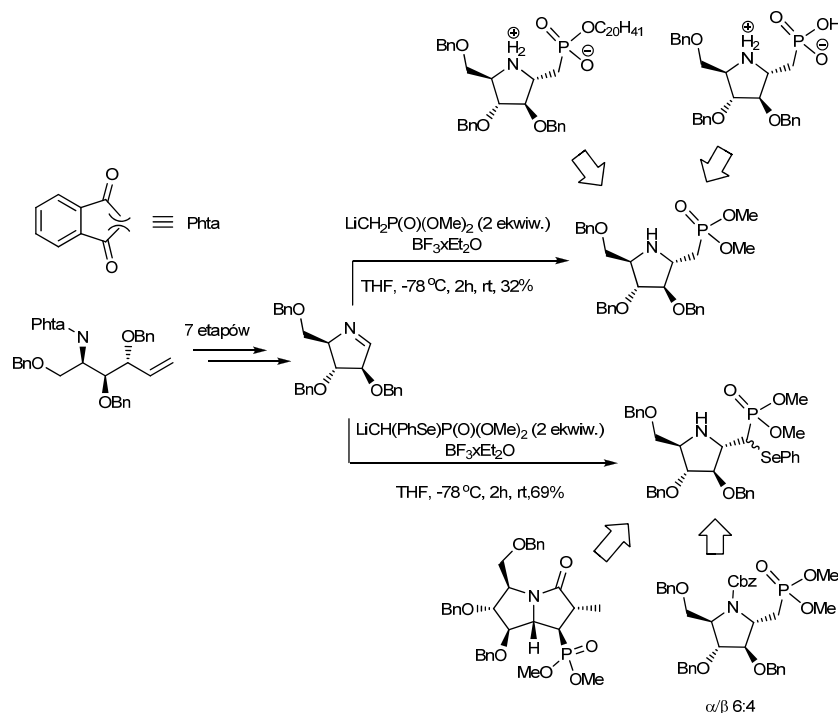
Davis zaproponował także stereochemiczny model przebiegu reakcji addycji związków Grignarda do imin i ketimin tłumaczący preferencje powstawania jednego z izomerów.^{39c} Autor postuluje, że diastereoselektywny przebieg reakcji determinowany jest dwoma wzajemnie przeciwnymi efektami: sterycznym i stereoelektronowym (Schemat 3.41).



Schemat 3.41

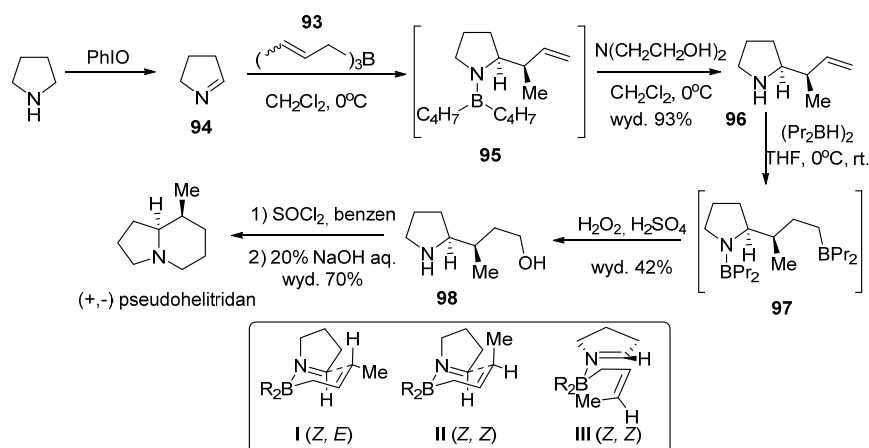
Przykłady addycji nukleofilowej do cyklicznych imin nie ograniczają się wyłącznie do użycia prostych alifatycznych i arylowych odczynników metaloorganicznych takich jak związki Grignarda czy litoorganiczne. Eustache i współpracownicy⁷⁸ zademonstrowali możliwość syntezy fosforowych pochodnych azacukrów poprzez addycję związków litofosforowych do cyklicznych imin katalizowanych za pomocą $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Połączenia tego typu są często spotykane w naturalnie występujących alkaloidach piperidynowych i piperidynowych. Jak wykazali autorzy, otrzymane aminofosforany oprócz ciekawej budowy mogą być wykorzystane, jako bloki budulcowe w syntezie azacukrowych kwasów fosforowych lub fosforowych analogów alkaloidów piperidynowych. Ponadto, wykazano, że obecność dodatkowej grupy fenyloselenowej w pozycji α do grupy fosforestrowej umożliwia przeprowadzenie częściowej inwersji konfiguracji na węglu C-2. W obecności *m*-CPBA grupa selenowa ulega utlenieniu do odpowiedniego selenotlenku, który następnie ulega eliminacji prowadzącej do utworzenia mieszaniny E/Z enaminonów. Po

chromatograficznym rozdziale izomerów E/Z, izomer Z poddano uwodornieniu (H_2 , Pd/C) otrzymując mieszaninę diastereoizomerów α/β w stosunku 6:4 (Schemat 3.42).⁷⁸



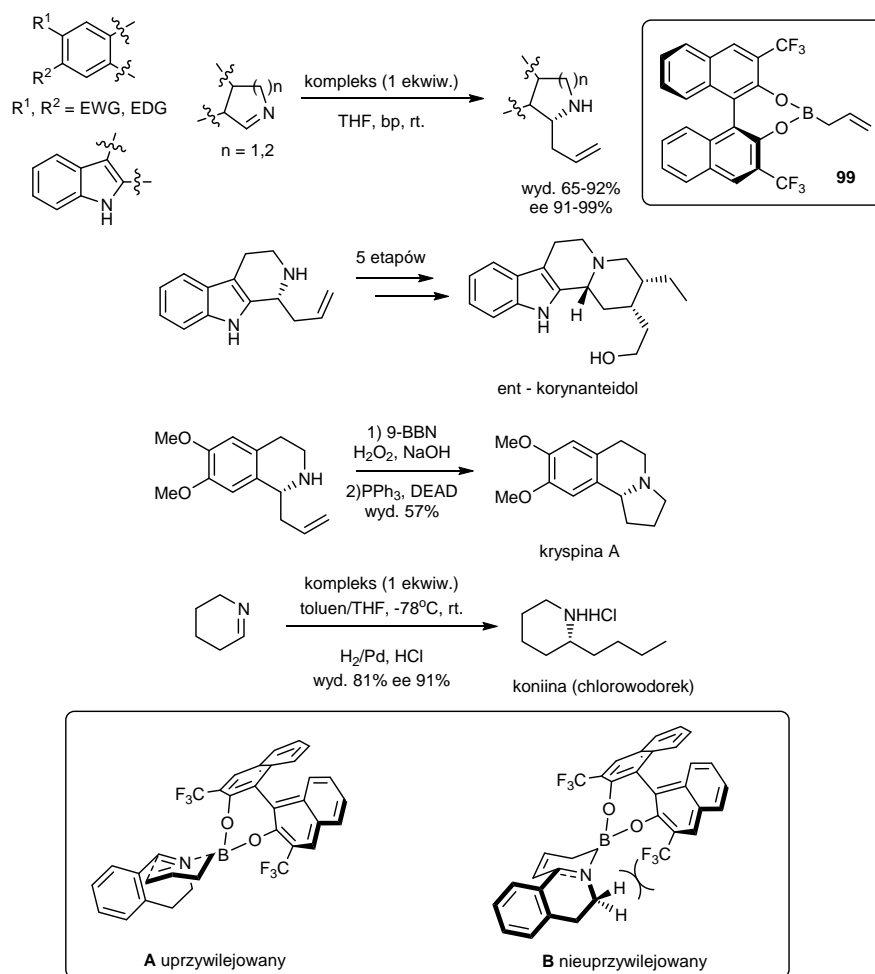
Schemat 3.42

W 1998 r. Bubnov i współpracownicy⁷⁹ wykazali możliwość addycji związków boroorganicznych do cyklicznych imin. Rezultatem prowadzonych przez nich prac była synteza totalna alkaloidu (\pm)-pseudohelitridanu. Kluczowym etapem zaproponowanej strategii syntezy była addycja związku boroorganicznego **93** do 5-członowej niepodstawionej iminy **94**. W reakcji addycji S_N2' otrzymano związek **95**, którego nie wyizolowano, tylko bezpośrednio poddano reakcji z trietanolaminą otrzymując wolną aminę **96** jako jedyny diastereoizomer. Autorzy wyjaśnili, że wysoka stereoselektywność procesu jest wynikiem kontroli sterycznej na etapie addycji. Wedle zaproponowanego wytłumaczenia, tworzenie izomeru *syn*, jako głównego produktu addycji, jest wynikiem odpowiedniego ułożenia iminy i czynnika allilującego w stanie przejściowym (Schemat 3.43). W przypadku stanu przejściowego I (Z, E), brak jest niekorzystnych oddziaływań sterycznych. W pozostałych stanach przejściowych, II (Z, Z) i III (Z, Z), interakcje tego typu są możliwe. W dalszych etapach syntezy, aminę **96** poddano hydroborowaniu, uzyskując związek **97**, który bezpośrednio poddano utlenieniu uzyskując aminoalkohol **98**. Otrzymany aminoalkohol **98** przeprowadzono w chlorek za pomocą $SOCl_2$, a następnie poddano cyklizacji w środowisku zasadowym prowadzącej do utworzenia docelowej indolizydydyny (Schemat 3.43).⁷⁹



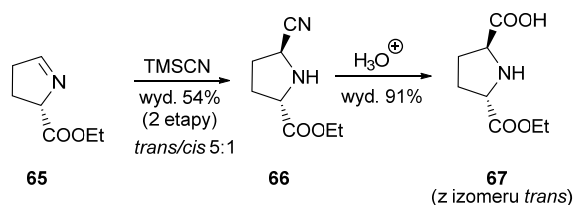
Schemat 3.43

W późniejszych latach opracowano enancjoselektywny wariant reakcji addycji alliloboranów do cyklicznych imin wykorzystując chiralny kompleks alliloborowy na bazie binaftolu.⁸⁰ W prowadzonych pracach wykorzystano szereg różnorodnych imin zarówno niepodstawionych monocyklicznych 5- i 6-członowych, jak również bi- i trójpierścieniowych. Najskuteczniejszym kompleksem, umożliwiającym uzyskiwanie najwyższych nadmiarów enancjomerycznych dla każdej z analizowanych imin, okazał się kompleks **99**. W przypadku reakcji z podstawioną dihydroizochinoliną zaobserwowano znaczący wpływ rodzaju podstawników w pierścieniu aromatycznym. Iminy z podstawnikami elektronodonorowymi reagowały znacznie wolniej niż w przypadku imin z podstawnikami elektronoakceptorowymi. Jednakże w obu przypadkach otrzymano odpowiednio podstawione aminy ze znakomitą enancjoselektywnością sięgającą 99%. Wykazano również, że enancjoselektywną reakcję allilowania z użyciem chiralnego kompleksu borowego można przeprowadzić w obecności wolnej grupy aminowej nie tracąc na wydajności i stereoselektywności reakcji. W przypadku monocyklicznych imin, 5- i 6-członowych, oczekiwane produkty otrzymano z niższą wydajnością odpowiednio 65 i 71%. Niską wydajność w omawianej reakcji autorzy tłumaczyli ogólną niestabilnością niepodstawionych imin, jak również możliwością tworzenia trimerów. Opracowany wariant reakcji wykorzystano w syntezie naturalnych alkaloidów: kryspiny A, (*R*)-(-)-koniiny, *ent*-korynateidolu. Ponownie wysoką stereoselektywność procesu tłumaczono względami sterycznymi. W przypadku mniej preferowanego stanu przejściowego **B**, ułożenie protonów α od grupy C=N w iminie wraz z grupami CF₃ ligandu, powoduje wystąpienie niekorzystnych oddziaływań sterycznych. Tego typu oddziaływania nie występują w przypadku stanu przejściowego **A** (schemat 3.44).⁸⁰



Schemat 3.44

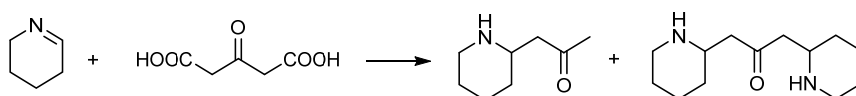
Jak wspomniałem, jon cyjankowy stanowi równie atrakcyjny czynnik nukleofilowy. Jego addycja do iminy prowadzi do utworzenia amino nitrylu, którego dalsza funkcjonalizacja pozwala na uzyskanie szeregu związków organicznych, jak aminokwasy, aminoalkohole czy diaminy. Przykładowo, w reakcji iminy **65** z TMSCN, Ganem i współpracownicy^{65b} uzyskali związek **66**, którego hydroliza pozwoliła na uzyskanie pochodnej proliny **67** (Schemat 3.45).



Schemat 3.45

3.3.4. Addycja enolanów do cyklicznych imin (reakcja Mannicha)

Reakcja Mannicha, tj. reakcja addycji enolów aldehydów, ketonów lub związków 1,3-dikarbonylowych do imin, znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.⁸¹ Na przestrzeni lat opracowano wiele użytecznych diastereo- i enancjoselektywnych wariantów tej reakcji, wykorzystanych wielokrotnie w syntezie związków naturalnych.⁸¹ Reakcja Mannicha z udziałem cyklicznych imin, jest procesem występującym w przyrodzie, jako kluczowy etap w biosyntezie alkaloidów z grupy pochodnych piperyny. Pierwsze przykłady reakcji Mannicha z użyciem cyklicznych imin pochodzą z początku lat 60. Schoepf i współpracownicy⁸² z powodzeniem przeprowadzili reakcję addycji kwasu acetonodikarboksylowego do prostej 6-członowej iminy otrzymując mieszaninę produktów (schemat 3.46).

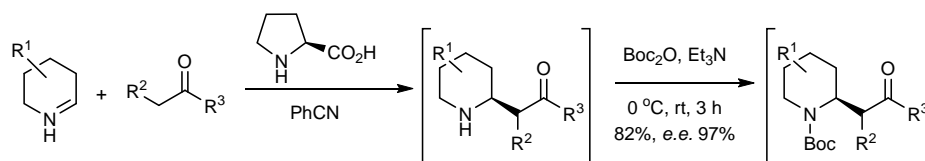


Schemat 3.46

W późniejszych latach rozszerzono znacznie pulę stosowanych substratów, wykorzystując sfunkcjonalizowane iminy w reakcjach z szeroką gamą C-nukleofili takich jak aldehydy, ketony, 1,3- diestry czy 1,3-dikwasy. Na szczególną uwagę zasługują prace zespołu Cragga,⁸³ Hemscheidta,⁸⁴ Grisara,⁸⁵ z uwagi na ogromną ilość dostępnych w literaturze przykładów, w dalszej części niniejszego rozdziału skupię się jedynie na omówieniu kilku wybranych stereoselektywnych wariantów omawianej reakcji.

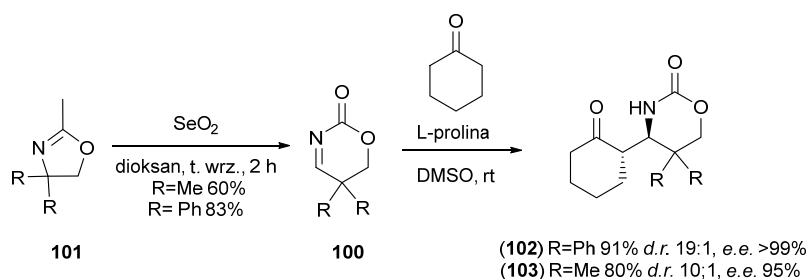
Jedne z pierwszych przykładów enancjoselektywnej reakcji Mannicha z udziałem cyklicznych imin zostały przeprowadzone przez zespół Bella.⁸⁶ W reakcji addycji ketonów do sfunkcjonalizowanych imin, przedstawionej na Schemacie 3.47, autorzy wykorzystali jako organokatalizatory szereg pochodnych proliny. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne, sięgające 95% *e.e.*, uzyskano w przypadku użycia niefunkcjonalizowanej proliny w ilości 20 mol% prowadząc reakcję w benzonitrylu, jako rozpuszczalniku. Spośród szeregu przebadanych cyklicznych imin, najlepsze wyniki (wysokie nadmiary enancjomeryczne) zaobserwowano w przypadku niearomatycznych imin, choć odpowiednie produkty tworzyły się z umiarkowanymi wydajnościami 12-72%. Natomiast w przypadku aromatycznych imin, takich jak 3,4-dihydroizochinoliny, ich reakcje z C-nukleofilami pozwalały na uzyskanie oczekiwanych produktów z wyższymi wydajnościami (54-56%), jednakże z niską, nieprzekraczającą 16% enancjoselektywnością. Ponadto wykazano, że rodzaj użytego nukleofila nie wpływa na wynik reakcji, zarówno acykliczne jak i cykliczne ketony reagowały podobnie. Obserwowany stereochemiczny przebieg reakcji autorzy

wytłumaczyli opierając się na klasycznym 6-członowym modelu stanu przejściowego typu Zimmermana-Traxlera (schemat 3.47).⁸⁶



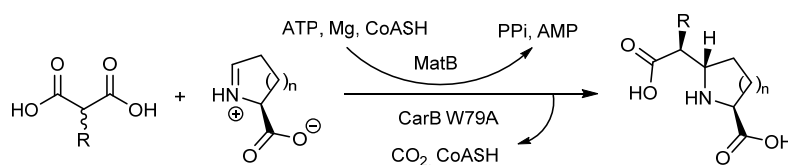
Schemat 3.47

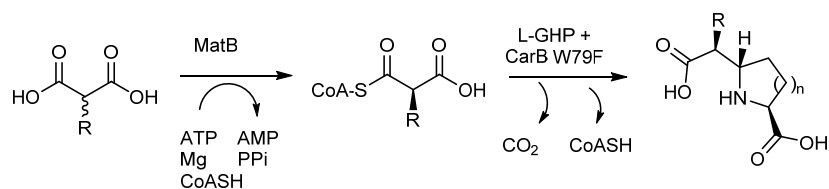
Natomiast w 2008 r. zespół Gloriusa⁸⁷ przedstawił przykład wykorzystania cyklicznych *N*-acyloimin **100** w katalizowanej proliną reakcji Mannicha. Iminy **100** uzyskano z odpowiednich oksazolin **101** w wyniku ich przegrupowania pod wpływem SeO₂. W obecności proliny iminy **100** ulegały enancjoselektywnej reakcji Mannich z wysokimi wydajnościami oraz bardzo dobrą diastereo- i enancjoselektywnością (Schemat 3.48).



Schemat 3.48

Oprócz enancjoselektywnego wariantu reakcji Manicha z udziałem cyklicznych imin opartego na organokatalizie w literaturze można spotkać również wariant biokatalityczny. Hameda i Schofielda⁸⁸ przedstawili wariant syntezy optycznie wzbogaconych podstawionych pirolidyn i piperidyn w enzymatycznej reakcji Mannicha – Schemat 3.49. W pierwszym etapie cyklu reakcyjnego następuje estryfikacja kwasu malonowego katalizowana enzymem MatB (malonyl-CoA). Powstały ester ulega następnie spontanicznej dekarboksylacji prowadzącej do enolanu, który w obecności enzymu CarB W79A ulega następcej addycji do iminy. Omawiana reakcja przebiega wysoce diastereoselektywnie (*d.e.*>99%) zarówno dla 5- jak i 6-członowych imin, lecz jej wadą okazała się niska wydajność docelowych produktów nie przekraczająca 36% (schemat 3.49).



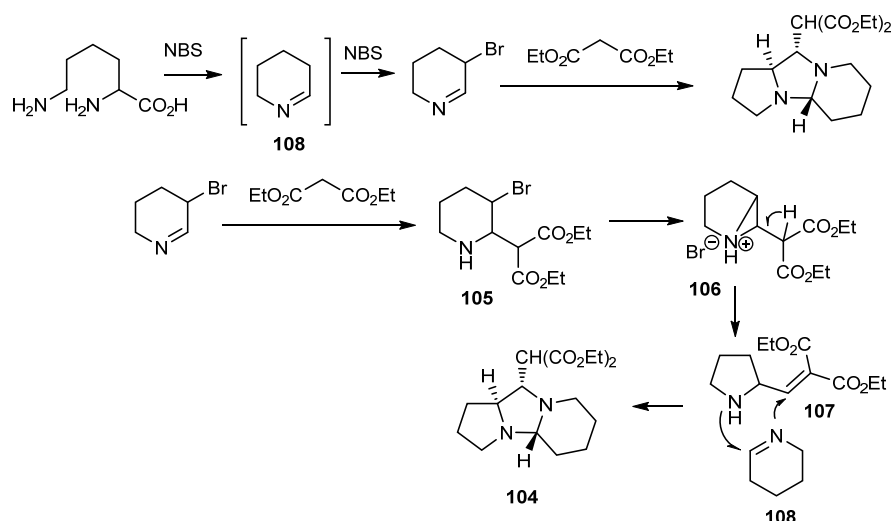


Schemat 3.49

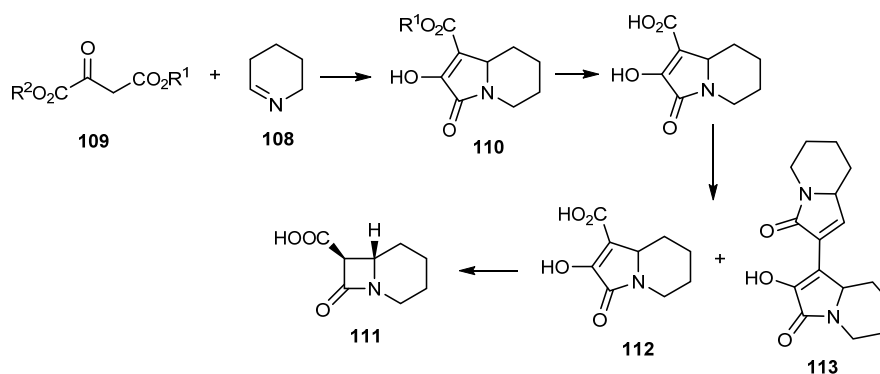
Opisane dotychczas przykłady wykorzystania cyklicznych imin w reakcji Mannicha dotyczyły syntezy podstawionych piroolidyn i piperidyn. W literaturze można spotkać także warianty tej reakcji, w których, w wyniku następczych transformacji, możliwe jest uzyskiwanie układów aza dwu- i trójpięściennych. Kombinacje te polegają na zastosowaniu odpowiednio sfunkcjonalizowanych imin lub enolanów.

Przykładem tego typu transformacji jest opisana przez Braekmana reakcja addycji malonianu dietylu do 3-bromo-1-piperidyny (schemat 3.50).⁸⁹ W trakcie prowadzonych eksperymentów, Autorzy zaobserwowali powstawanie nieoczekiwanego produktu tricyklicznego **104** (5-5-6) z wydajnością 26%. Wedle zaproponowanego wytłumaczenia, 3-bromo-1-piperidyna, powstała w wyniku bromowania lizyny, uległa reakcji Mannicha z malonianem dietylu dając addukt **105**. Związek ten, w wyniku następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji, uległ przekształceniu do soli azirydyniowej **106**, która spontanicznie uległa otwarciu i następczej reakcji eliminacji HBr z wytworzeniem związku **107**. Reakcji Michaela pomiędzy związkiem **107** a nieprzereagowaną iminą **108** doprowadziła w końcu do utworzenia trójcyklicznego produktu **104**.

Rapaport⁹⁰ wykorzystał reakcję Mannicha z udziałem cyklicznych imin w syntezie bicyklicznych związków β-laktamowych z grupy karbacefamów. Proponowana przez autorów strategia syntezy polegała na reakcji addycji i następczej cyklizacji oksoestru **109** z 6-członową iminą **108**. Otrzymany w ten sposób, z wydajnością 60%, addukt **110** posłużył, jako prekursor w syntezie karbacefamu **111**. W tym celu związek **110** poddano hydrolizie, a następnie dekarboksylacji, uzyskując w rezultacie produkt **112** z wydajnością 90%. Jako produkt uboczny z mieszaniny wydzielono niewielkie ilości związku **113**. Docelowy produkt **111** otrzymano poprzez ogrzewanie związku **112** w 3M roztworze kwasu solnego. W tych warunkach następuje przegrupowanie oraz zamknięcie pierścienia β-laktamowego.⁹⁰ Jako główny izomer otrzymano związek o konfiguracji *trans* protonów w pierścieniu β-laktamowym (Schemat 3.51).

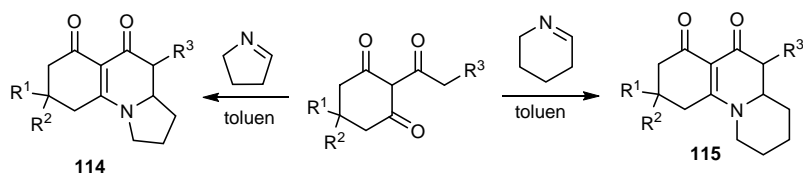


Schemat 3.50



Schemat 3.51

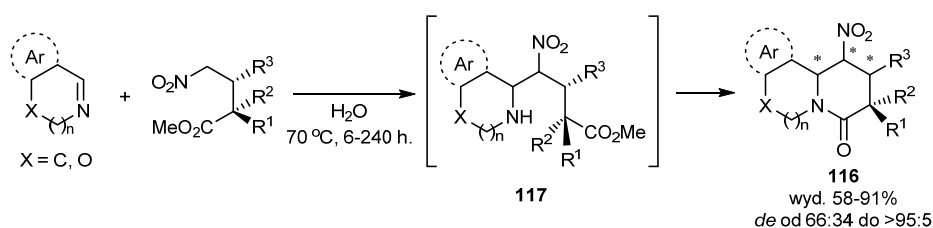
Reakcja Mannicha okazała się również skutecznym narzędziem w syntezie tricyklicznych układów takich jak pirolochinolidynony i pirydochinolinodiony. Grupa badawcza kierowana przez Rubinova⁹¹ zaproponowała jednoetapową syntezę wyżej wymienionych klasy związków opartą na międzycząsteczkowej reakcji niepodstawionych 5- i 6-członowych imin z cyklicznym β-triketonem. Docelowe struktury uzyskano z wydajnościami odpowiednio 50-65% (związek **114**) i 40-50% (związek **115**) (schemat 3.52).



Schemat 3.52

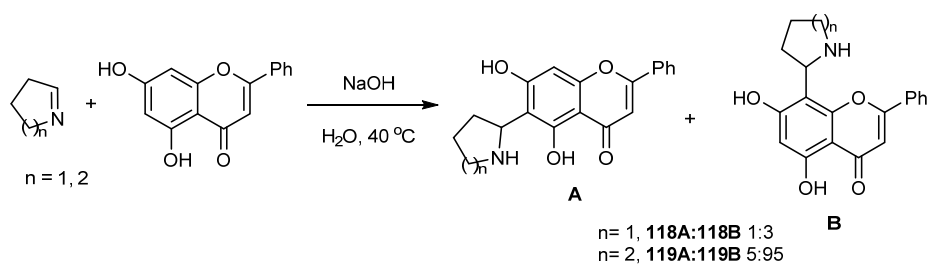
Cykliczne iminy znalazły zastosowanie także w modyfikowanych reakcjach Mannicha takich jak reakcja nitro-Mannicha⁹² czy fenolowa reakcja Mannicha.⁹³ Poniżej przedstawiłem wybrane przykłady.

W 2008 r. zespół kierowany przez Dixona⁹⁴ zademonstrował możliwość wykorzystania cyklicznych imin w kaskadowej reakcji nitro-Mannicha i następczej laktamizacji (Schemat 3.53). W reakcji szeregu 5-, 6- jak i 7-członowych aromatycznych imin z γ -nitro estrami otrzymano policykliczne układy **116** z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami diastereoizomerycznymi. Przebiegająca na wstępie reakcja Mannicha prowadzi do utworzenia aminy **117**, która reagując następnie z funkcją estrową, tworzy produkt laktamowy **116**.



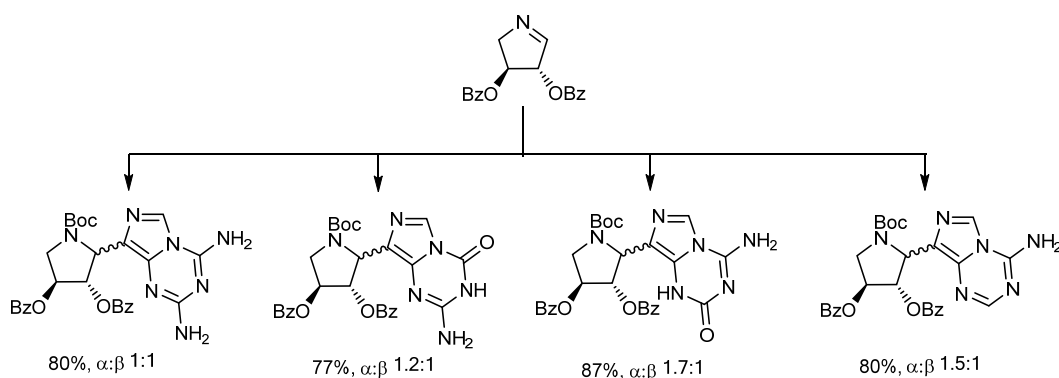
Schemat 3.53

Oprócz przedstawionych powyżej przykładów reakcji Mannicha, w których jako nukleofile stosowane były odpowiednio enole aldehydów, ketonów, estrów czy związków nitrowych w literaturze znany jest również wariant tzw. fenolowej reakcji Mannicha odnoszący się do reakcji imin z bogatymi w elektrony związkami aromatycznymi. Znalazła ona między innymi zastosowanie w syntezie pochodnych alkaloidów flawonowych. Wang i współpracownicy⁹⁵ opracowali prostą metodę syntezy pochodnych kapitawiny, ficyny i izoficyny oraz fylospadyny opartą na reakcji prostych, niepodstawionych cyklicznych 5- i 6-członowych imin z oksyzoflawomenem (Schemat 3.54). Reakcje addycji przebiegły z wysoką wydajnością (90%), przy czym zaobserwowano wpływ rodzaju użytej iminy na stosunek powstających regioizomerów. W przypadku reakcji z 5-członową iminą uzyskano mieszaninę regioizomerycznych produktów **118a:118a** w stosunku 1:3, natomiast w przypadku użycia iminy 6-członowej obserwowano znaczny wzrost regioselektywności wynoszący 5:95 **119a:119b** (schemat 3.54).



Schemat 3.54

Fenolowy wariant reakcji Mannicha znalazł również zastosowanie w syntezie podstawionych pochodnych zasad purynowy. Zespół Eschenmosera⁹³ dokonał funkcjonalizacji szeregu zasad purynowych przez ich reakcję z cykliczną iminą. Oczekiwane addukty otrzymano, jako mieszaniny diastereoizomerów z zadowalającymi wydajnościami 77-87% (Schemat 3.55).



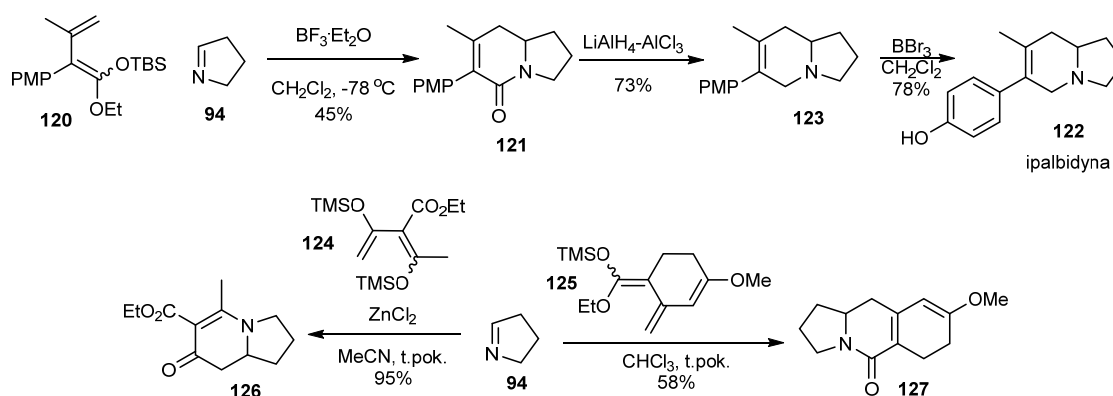
Schemat 3.55

3.3.5. Reakcje cyklicznych imin z dienami

Reakcje cyklocondensacji aktywowanych imin z bogatymi w elektrony dienami, będące formalnie reakcjami aza-Dielsa-Aldera (w rzeczywistości jest to tandemowa reakcja Mannicha/Michaela), prowadzą do otrzymania 2,3-dihydro-4-pirydonów – niezwykle cennych bloków budulcowych, które znalazły szerokie zastosowanie w syntezie zarówno mono- jak i bicyklicznych alkaloidów.^{12c, 96} Ogromny potencjał syntetyczny uzyskanych w ten sposób enamionów wynika przede wszystkim z możliwości ich dalszej funkcjonalizacji.^{3b,4} Użycie sfunkcjonalizowanych substratów, pozwala na otrzymanie odpowiednich pirydonów zdolnych ulegać następczym reakcjom, na przykład cyklizacjom prowadzącym do utworzenia układów azabicyklicznych. Taki kierunek badań mają między innymi prace prowadzone w zespole II IChO PAN, a które stały się kanwą niniejszej dysertacji. Pomimo dużego znaczenia i zainteresowania omawianej reakcji w literaturze można znaleźć zaledwie kilka przykładów analogicznej reakcji z udziałem cyklicznych

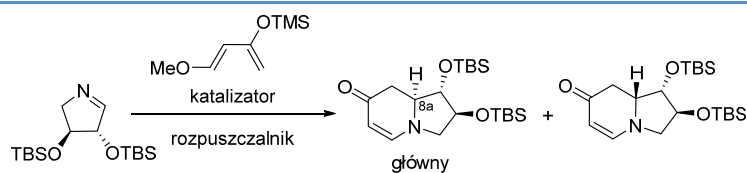
imin.^{16,97} Niewątpliwą zaletą wykorzystania cyklicznych imin w reakcji z alkoksydienami jest możliwość tworzenia odpowiednich bicyklicznych enamin w jednym etapie. Związki te mogą stanowić potencjalne związki wyjściowe w syntezie alkaloidów z rodziny chinolizydyn i indolizydyn.

Pierwsze prace nad wykorzystaniem cyklicznych imin w reakcjach z bogatymi w elektrony dienami przeprowadzone zostały w połowie lat 80-tych ubiegłego wieku w zespole Danishefsky'ego.¹⁶ W katalizowanej kwasem Lewisa ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) reakcji iminy **94** z funkcjonalizowanym bogatym w elektrony dienem **120** otrzymano α, β -nienasycony bicykliczny laktam **121** z wydajnością 45%. Związek wykorzystano następnie, w syntezie naturalnego alkaloidu ipalbidyny (**122**). Dwuetapowa transformacja związku **121** do alkaloidu **122** obejmowała redukcję laktamu do odpowiedniej heksahydroindolizydy **123** z użyciem mieszaniny $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ oraz rozczepienie eteru metylo-fenylowego za pomocą BBr_3 . Kontynuując badania autorzy sprawdzili stosowność opracowanej metody rozszerzając pulę używanych w reakcji dienów. W badanych reakcjach z udziałem iminy **94** wykorzystano między innymi dieny **124** i **125** (schemat 3.56). W obu przypadkach otrzymano oczekiwane addukty **126** i **127** z dobrymi wydajnościami odpowiednio 95% (dla związku **126**) i 58% (związek **127**). W przypadku reakcji z dienem **124** konieczna była aktywacja iminy za pomocą ZnCl_2 , natomiast dien **125** okazał się na tyle aktywny, że dodatkowa aktywacja iminy nie była konieczna.^{16b}



Schemat 3.56

Tablela 3.1.



L.p.	Kwas Lewisa	[mol%]	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	dr
1	ZnCl ₂	100	THF	36	1.9:1
2	ZnCl ₂	100	PhMe	43	1.2:1
3	ZnCl ₂	100	CH ₂ Cl ₂	65	4:1
4	AlCl ₃	100	CH ₂ Cl ₂	70	4.9:1
5	BF ₃ ·Et ₂ O	100	CH ₂ Cl ₂	<15	-
6	AgOTf	100	CH ₂ Cl ₂	<15	-
7	Yb(OTf) ₃	100	CH ₂ Cl ₂	73	11:1
8	Yb(OTf) ₃	50	CH ₂ Cl ₂	73	11:1

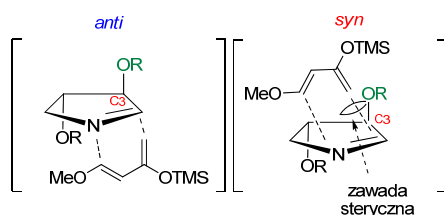
^a warunki reakcji: imina (1 równ.), dien Danishefsky'ego (3 równ.), kwas Lewisa, -40 °C potem t.pok., 3 h.

Przez kolejne 25 lat reakcja aza-Dielsa-Aldera z użyciem cyklicznych imin nie znalazła szerszego zainteresowania i zastosowania w syntezie. Dopiero w roku 2012 równoległe do prowadzonych przeze mnie badań ukazała się praca chińskich badaczy, dotycząca diastereoselektywnego wariantu reakcji z cyklicznymi iminami.⁹⁷ Tej pracy poświęcę szczególną uwagę z uwagi na podobieństwo do jednej z tematów realizowanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej.

W opisaną reakcję modelową autorzy wykorzystali iminę **40**, uzyskaną z kwasu winowego, oraz dienu Danishefsky'ego. W trakcie prac optymalizacyjnych dokonano analizy wpływu rodzaju użytego kwasu Lewisa, rozpuszczalnika oraz wpływu struktury iminy (wpływ wielkości grup zabezpieczających) na wydajność i diastereoselektywność reakcji. W pierwszej kolejności Autorzy dokonali optymalizacji reakcji pod kątem użytego rozpuszczalnika prowadząc reakcję w obecności ZnCl₂, jako katalizatora w ilości 1 równoważnika. Optymalne warunki (Tabela 3.1, poz. 3) uzyskano prowadząc reakcję w chlorku metylenu. W przypadku użycia tetrahydrofuranu lub toluenu zaobserwowano spadek wydajności oraz znaczne obniżenie diastereoselektywności. Spośród szeregu przebadanych aktywatorów iminy najlepsze rezultaty uzyskano stosując Yb(OTf)₃ (Tabela 3.1, poz. 7). Autorzy wskazali także na możliwość obniżenia ilości stosowanego katalizatora z 100 mol% do 50 mol% bez obniżenia wydajności reakcji i przy zachowaniu tej samej diastereoselektywności. Pozostałe kwasy Lewisa, takie jak ZnCl₂, AlCl₃, BF₃·Et₂O, AgOTf, użyte w ilości 100

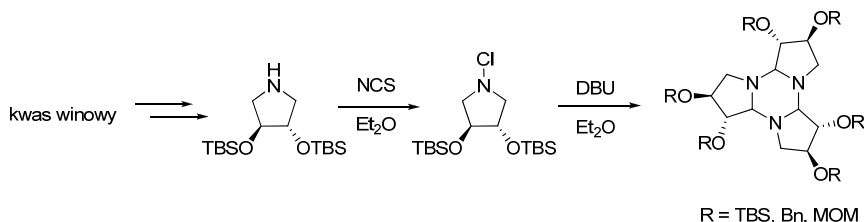
mol% okazały się znacznie mniej skuteczne; oczekiwane produkty tworzyły się z umiarkowanymi wydajnościami (15-70%) i niską indukcją asymetryczną (1.9:1-4.9:1). Na podstawie eksperymentów NOE autorzy określili konfigurację absolutną na atomie węgla C-8a w głównym izomerze, stwierdzając, że powstały enaminon posiada konfigurację *trans* protonów H-1 i H-8a (Tabela 3.1).

Stereoselektywny przebieg reakcji i powstawanie w przewodzie adduktu o konfiguracji *trans* protonów autorzy tłumaczyli preferencją podejścia nukleofila *anti* w stosunku do objętościowej grupy przy atomie węgla C-3 w cyklicznej iminie, przy czym założyli, że reakcja ma uzgodniony mechanizm jak w typowej reakcji [4+2] cykloaddycji. Powstawanie izomeru *cis* wynikające z podejścia dienu *syn* względem podstawnika w pozycji C-3 iminy jest utrudnione z uwagi na występującą zawadę steryczną (Rys. 3.1).



Rysunek 3.1

Wykorzystując zoptymalizowane warunki reakcji, autorzy przeprowadzili następnie serię reakcji dienu z grupą cyklicznych imin, pochodnych kwasu winowego, posiadających różnie zabezpieczone grupy hydroksylowe (n.p. TBS, Bn, MOM).⁹⁷ Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdzono, że objętościowy charakter grup przy atomie węgla C-3 ma znaczący wpływ na diastereoselektywny przebieg reakcji. Iminy zawierające objętościowe grupy zabezpieczające takie jak TBS czy Bn w reakcji z dienem Danishefskiego prowadziły do mieszaniny izomerów w stosunku 11:1 i 10:1. Natomiast grupa MOM, wnosząca małą zawadę przestrzenną, okazała się najmniej efektywna; obserwowany stosunek diastereoizomerów wynosił zaledwie 5:1 (*trans/cis*). Jednocześnie autorzy wskazali, że iminy tego typu, otrzymane na drodze *N*-chlorowania i następczej eliminacji, występują w postaci trimerów, które w warunkach reakcji aza-Dielsa-Aldera rozpadają się do aktywnych monomerycznych form (schemat 3.57).



Schemat 3.57

Tabela 3.2.

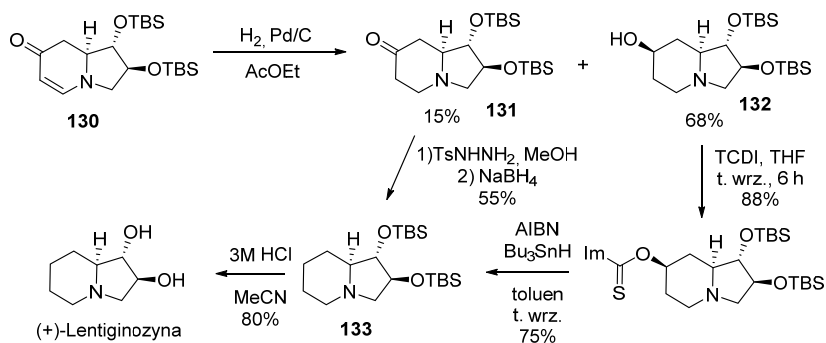
L.p.	Substrat	Produkt*	Wyd. [%]	d.r.
1			73	11:1
2			65	10:1
3			62	5:1
4			73	>99:1
5			71	>99:1

* główny izomer

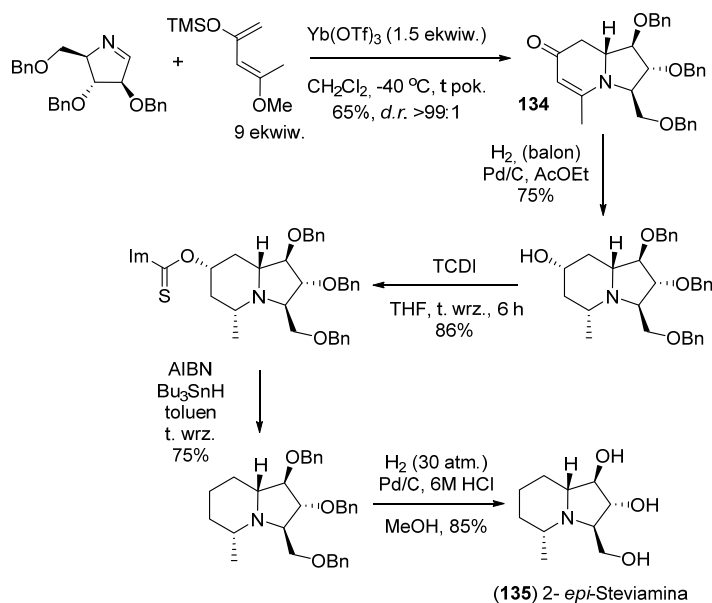
Kontynuując badania nad reakcją aza-Dielsa-Aldera, Yang i Shao rozszerzyli pulę stosowanych imin o pochodne kwasu jabłkowego **128** i arabinozy **129**. Stosując zoptymalizowane warunki reakcji uzyskano odpowiednie produkty bicykliczne z wysokimi wydajnościami (Tabela 3.2, poz. 4 i 5) i znakomitymi nadmiarami diastereoizomerycznymi przewyższającymi >99:1. Tak jak w poprzednich przypadkach, jako główny produkt otrzymano izomer o konfiguracji *trans* protonów. W obu przypadkach, autorzy postulują, że za wysoce diastereoselektywny przebieg reakcji odpowiedzialny jest wpływ objętościowego podstawnika w pozycji C-3 (Tabela 3.2).

Otrzymane bicykliczne enaminony zostały wykorzystane w syntezie totalnej naturalnych alkaloidów: lentiginozyny i 2-*epi*-stewianiny. Pierwszy z nich otrzymano na drodze prostych przekształceń enaminonu **130** otrzymanego z iminy **40** pochodnej kwasu winowego. W tym celu związek **130** poddano uwodornieniu wiązania podwójnego uzyskując keton **131** i alkohol **132**. Keton **131** przekształcono w odpowiedni tosylohydrazon, który bez wydzielania poddano redukcji w obecności NaBH₄ otrzymując z wydajnością 55% związek **133**. Docelowy alkaloid, lentiginozynę, otrzymano po usunięciu zabezpieczeń siliolowych za pomocą 3M roztworu kwasu solnego. Natomiast powstający w przewodzie w reakcji redukcji

enaminonu alkohol **132** poddano deoksygenacji w warunkach reakcji Bartona-McCombie, a następnie usunięto silylowe grupy zabezpieczające uzyskując również docelowy alkaloid (schemat 3.58).



Schemat 3.58



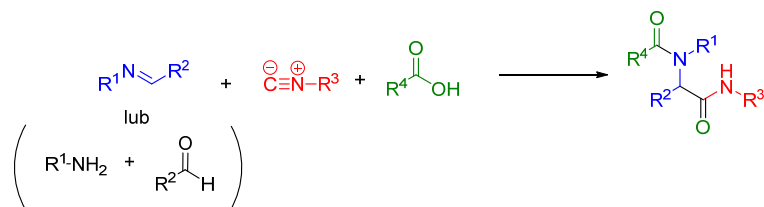
Schemat 3.59

Kolejny z alkaloidów 2-*epi*-Stewiamine posiadający w swojej strukturze układ arabinozy otrzymano na drodze reakcji iminy pochodnej arabinozy ze zmodyfikowanym dienem Danishefskiego zawierającym dodatkową grupę metylenową. Otrzymany enaminon **134** poddano analogiczną transformacją jak w przypadku syntezy Lentiginosyny otrzymując oczekiwany alkaloid **135** (schemat 3.59).

3.3.6. Wykorzystanie cyklicznych imin w reakcji Ugi'ego

Występujący w naturalnych peptydach, cykliczny aminokwas, prolina, odpowiedzialna jest między innymi za stabilizację i „zwijanie” drugo- i trzeciorzędowej struktury oraz konformację peptydów.^{98,99} Przekłada się to także na kontrolę *cis/trans* geometrii wiązania amidowego mającej istotne znaczenie na konformację peptydów oraz ich zdolność do wiązania się z receptorami.^{100,101} Specyficzna rola proliny determinuje właściwości biologiczne peptydów oraz peptydomimetyków. Rezultatem tego są intensywne badania nad połączeniami peptydowymi posiadającymi w swej strukturze prolinę oraz jej analogi.^{98c} Jak wykazał szereg badań, zastąpienie proliny jej 6-członowym analogiem, kwasem pipekolikowym, pociąga za sobą bardzo istotne zmiany dotyczące „fałdowania” struktury białkowej oraz istotnie wpływa na konformacyjne preferencje peptydów.^{100,102} Wiele spośród połączeń peptydowych zawierających pochodne kwasu pipekolikowego znalazło zastosowanie jako β -skrętne mimetyki,¹⁰³ występujące w szeregu związków farmakologicznie aktywnych.¹⁰⁴

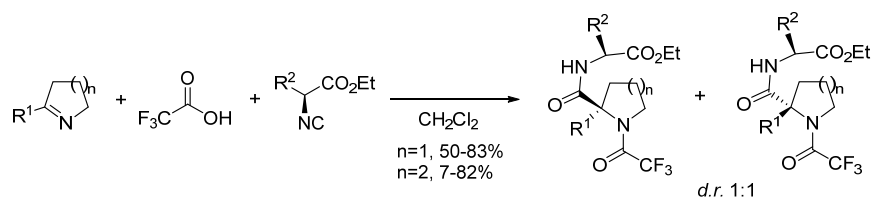
Dogodną metodą pozyskiwania peptydomimetyków jest reakcja Ugi'ego, tj. trój- lub czterekomponentowa tandemowa reakcja pomiędzy aldehydem, aminą (ewentualnie gotową iminą powstałą z tych dwóch składników), izocyjankiem i kwasem karboksylowym (Schemat 3.60).^{105,99} Proces ten znalazł szerokie zastosowanie także w syntezie peptydomimetyków o strukturze piperolidyny i piperidydy. Dogodnymi substratami w ich syntezie są 5-^{39d, 48f-h, 48j, 106,107} i 6-członowe iminy,^{102-104, 108} a sam proces nosi wówczas nazwę reakcji Joullie-Ugi'ego.¹⁰⁹



Schemat 3.60

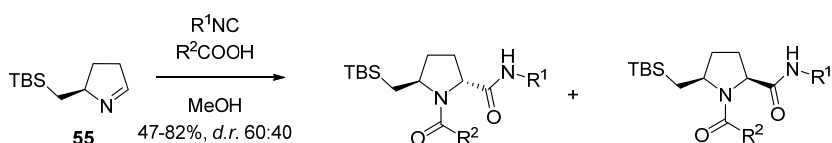
Przykładowo Nenadejdenko i współpracownicy^{48g} zademonstrowali syntezę szeregu dipeptydomimetyków w oparciu o reakcję Ugi'ego z udziałem 5-, 6- i 7-członowych imin i nieracemicznych izocyjanków (Schemat 3.61). Addycja chiralnego izocyjanku do achiralnej iminy przebiegała nioselektywnie prowadząc do równomolowej mieszaniny izomerycznych produktów. Autorzy wykazali, że typ użytego izocyjanku (posiadającego podstawnik alifatyczny, aryłowy czy estrowy) nie wpływa na przebieg reakcji. Natomiast zaobserwowano, że w przypadku arylo-podstawionych ketimin, addycja przebiega mniej wydajnie, co tłumaczono obniżoną elektrofilowością aryloimin. Ponadto, istotnym okazała się siła kwasu

użytego do reakcji; najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku użycia kwasu trifluorooctowego, który pozwalał uzyskać pożądane produkty po dwóch dniach. Dla porównania, w przypadku stosowania kwasu benzoowego reakcje wymagały aż 5 dni.

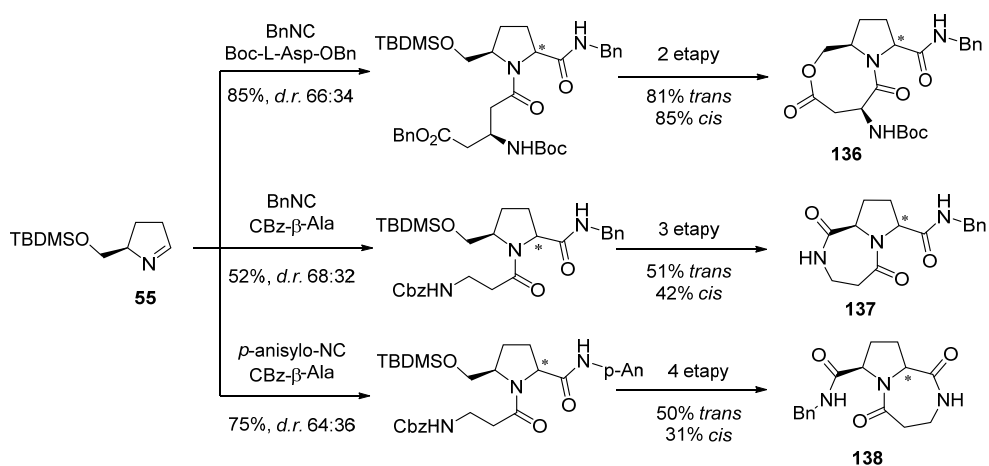


Schemat 3.61

Banfi i współpracownicy^{48f} wykorzystali tę samą strategię w syntezie biblioteki 2,5-dipodstawionych pirolidyn wykorzystując między innymi iminę **55** i różne kwasy karboksylowe i izocyjanki. Odpowiednie dipodstawione pirolidyny otrzymano z umiarkowanymi wydajnościami. Diastereoselektwność procesu była niska, jednak zaobserwowano nieznaczną preferencję do tworzenia 2,5-*trans* podstawionych produktów (Schemat 3.62).



Schemat 3.62

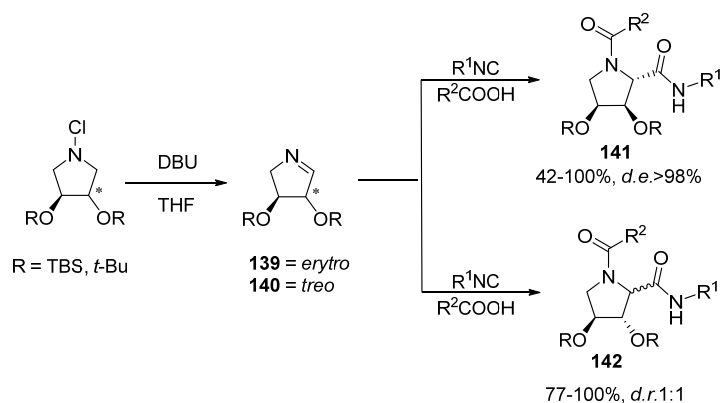


Schemat 3.63

Ci sami Autorzy wykazali także, że użycie odpowiedniego kwasu karboksylowego umożliwia, w wyniku następczej cyklizacji, syntezę bicyklicznych układów **136-138** przedstawionych na Schemacie 3.63.^{48f}

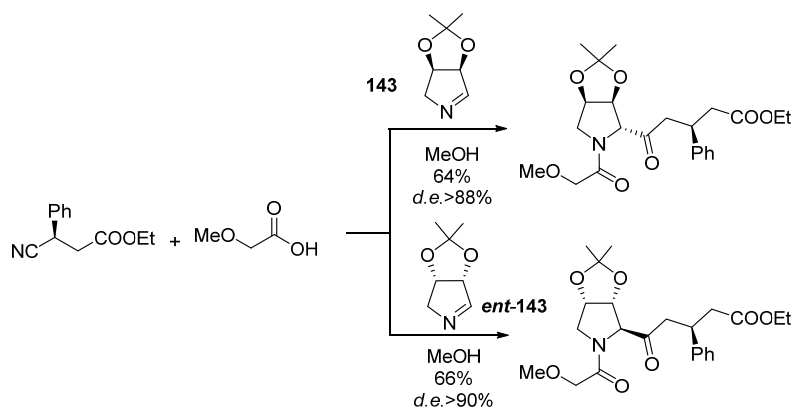
Niektóre spośród otrzymanych w ten sposób związków, jak związek **137**, okazały się inhibitorami aminopeptydazy P.

Chapman i współpracownicy wykorzystali reakcję Joullie-Ugi'ego w syntezie pochodnych hydroksyproliny zdolnych do hamowania działania peptydazy prolinowej.^{39d} W tym celu wykorzystano *erythro*-iminę **139** i *treo*-iminę **140**. Docelowe produkty **141** i **142** uzyskano z dobrymi wydajnościami. Reakcje z udziałem *erythro*-iminy **139** charakteryzowały się pełną stereoselektywnością prowadzącą do tworzenia w reakcji tylko jednego produktu. Natomiast addycja izocyjanku do *treo*-iminy **140** przebiegała nieselektywnie, dając w rezultacie mieszaninę izomerycznych produktów w stosunku 1:1 (Schemat 3.64).



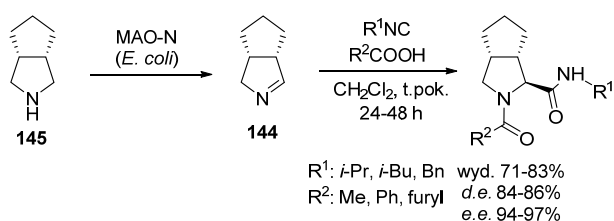
Schemat 3.64

Bazując na powyższym przykładzie diastereoselektywnej reakcji Joullie-Ugi'ego, zespół Banfi'ego^{106h} przeprowadził analogiczne badania, ale w wariacie podwójnej indukcji asymetrycznej, wykorzystując w tym celu chiralne bicykliczne iminy **143/ent-143** i chiralne izocyjanki (Schemat 3.65). Odpowiednie chiralne izocyjanki otrzymano w organokatalitycznej reakcji Mannicha,^{106h} natomiast odpowiednie chiralne iminy otrzymano metodami biokatalitycznymi.^{106g} Produkty reakcji Ugi'ego powstawały z dobrymi wydajnościami i wysoką diastereoselektywnością prowadząca głównie do 2,3-*trans* izomerów (*d.e.* >88%), wskazując tym samym, że wpływ chiralnego izocyjanku na indukcję asymetryczną jest minimalny. Rozszerzenie puli stosowanych chiralnych izocyjanków i kwasów karboksylowych pozwoliło Autorom uzyskać bibliotekę bicyklicznych dipeptydomimetyków. Ponadto wykazano, że usunięcie zabezpieczenia acetalowego, i następcze modyfikacje funkcji hydroksylowych, umożliwiają modulowanie polarności i preferencji konformacyjnych docelowych związków.^{106g, 106h}

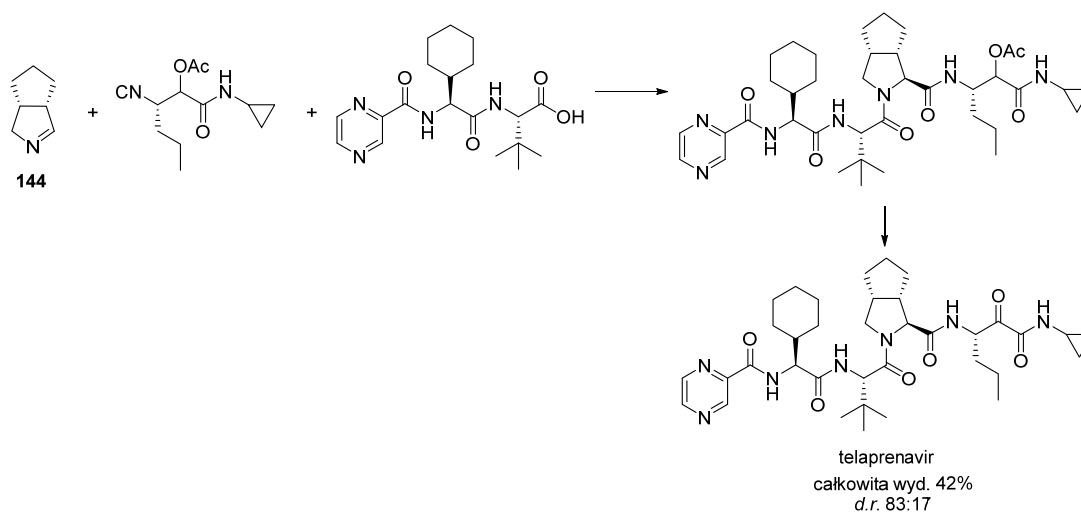


Schemat 3.65

Równie wysoką diastereoselektywność reakcji Ugi'ego obserwowali Orru^{106f} w przypadku stosowania bicyklicznej chiralnej iminy **144** (Schemat 3.66). Iminę tą otrzymano poprzez biokatalityczną desymetryzację *mezo*-pirolidyny **145** przy użyciu oksydazy monoaminowej N.^{106d} Strategia ta została między innymi wykorzystana w syntezie telaprenawiru, inhibitora proteazy wirusa HCV typu C (Schemat 3.67).^{106e}

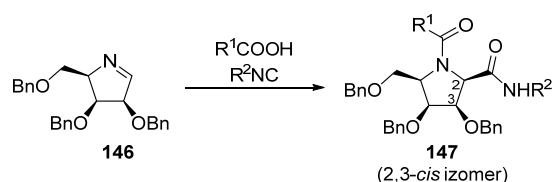


Schemat 3.66



Schemat 3.67

W 2008 r. Overkleeft i współpracownicy¹⁰⁷ ogłosili wyniki badań nad wpływem kwasu Lewisa na stereochemię trójkomponentowej reakcji Ugi'ego. W trakcie badań nad reakcją Ugi'ego Autorzy zaobserwowali, że w przypadku D-lykso-iminy (**146**) produktami reakcji z różnymi izocyjankami i kwasami są pirolidyny **147**, posiadające względną konfigurację *cis* podstawników w pozycjach C-2 i C-3 (Schemat 3.68).¹¹⁰ Ten nieintuicyjny przebieg reakcji (należałoby się spodziewać tworzenia produktu *trans*, jako efekt podejścia czynnika nukleofilowego *anti* względem podstawnika przy C-3) stał się punktem wyjścia do dalszych rozszerzonych badań. W ich toku wykazano, że dodatek kwasu Lewisa zmienia kierunek indukcji asymetrycznej, powodując w rezultacie tworzenie 2,3-*trans* izomeru w przewadze (Tabela 3.3). Szereg kolejnych eksperymentów, mających na celu określenie wpływu rozpuszczalnika, temperatury, stężenia, stosunku reagentów, nie dostarczył wiążących wyników pozwalających na jednoznaczne wytłumaczenie zaobserwowanego efektu.

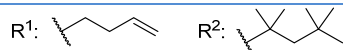


Schemat 3.68

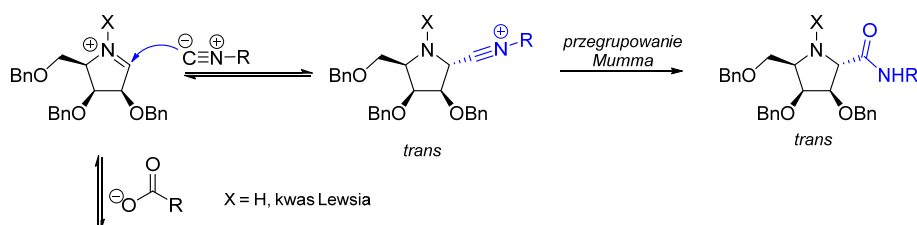
Początkowo, Overkleeft sugerował, że tworzenie 2,3-*cis* pirolidyny może być wywołane udziałem kwasu karboksylowego w reakcji Ugi'ego (Schemat 3.69). Wobec braku kwasu Lewisa, imina może tworzyć pochodną **148**, w wyniku odwracalnej *anti* addycji do iminy. S_N2 podstawienie reszty acyloksylowej izocyjankiem, z następczym nieodwracalnym przegrupowaniem Mumma,¹¹¹ prowadzi to do utworzenie *cis*-produktu. Natomiast, wedle zaproponowanej hipotezy, kwas Lewisa może koordynować do iminy tym samym aktywując ją. Tak aktywowana imina może preferować bezpośredni atak izocyjanku, od bardziej dostępnej strony iminy dając w rezultacie 2,3-*trans*-pirolidnę (Schemat 3.69).

Tabela 3.3.

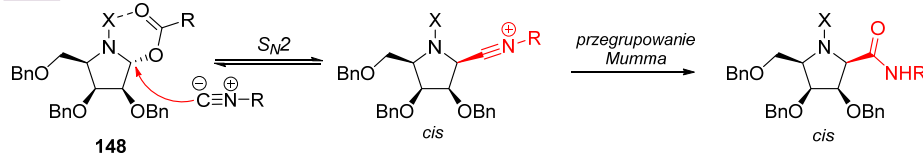
L.p.	Kwas Lewisa	Wyd. [%]	2,3-cis/2,3-trans
1	-	72	90:10
2	Yb(OTf) ₃	58	33:67
3	HgBr ₂	84	29:71
4	AlCl ₃	47	40:60
5	ZnCl ₂	85	55:50
6	CsF	53	81:19
7	InCl ₃	75	42:58



W obecności kwasu Lewisa:



Bez kwasu Lewisa:

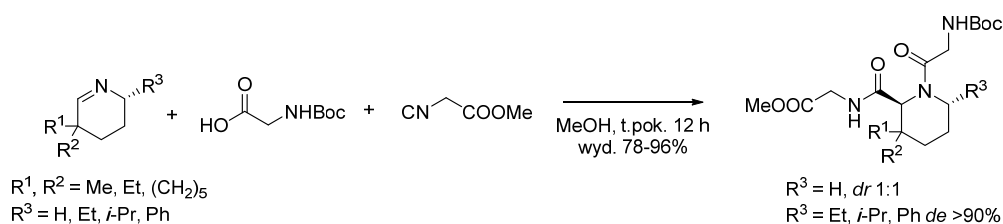


Schemat 3.69

Overkleeft zasugerował także, że za stereochemiczny przebieg reakcji odpowiedzialny jest etap addycji izocyjanku do iminy, przy czym o preferencji tworzenia 2,3-cis pirolidyny **149** decydują efekty

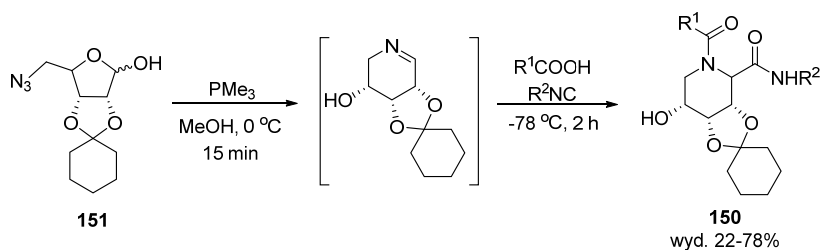
stereoelktronowe wpływające na konformację aktywowanej iminy, podobnie jak to ma miejsce w przypadku addycji nukleofilowej do 5-członowych jonów oksykarbeniowych szczegółowo badanej przez zespół Woerpla.¹¹² W zeszłym roku Overkleef¹⁰⁶ⁱ zaprezentował wyniki prac popartych obliczeniami kwanto-mechanicznymi, które potwierdzają słuszność tej hipotezy. Szczegółową dyskusję prac Woerpla znajdzie czytelnik w dalszej części niniejszej rozprawy.

Przykłady wykorzystania 6-członowych imin w reakcji Ugi'ego są mniej liczne.^{102-104, 108} Przykładowo, Maison i współpracownicy^{102, 104} prowadzili prace nad wykorzystaniem 3- i 6-podstawionych 6-członowych imin w syntezie pochodnych kwasu pipekolikowego. Docelowe związki otrzymywano z dobrymi wydajnościami i wysoką diastereoselektywnością w przypadku 3,6-dwupodstawionych imin (Schemat 3.70).



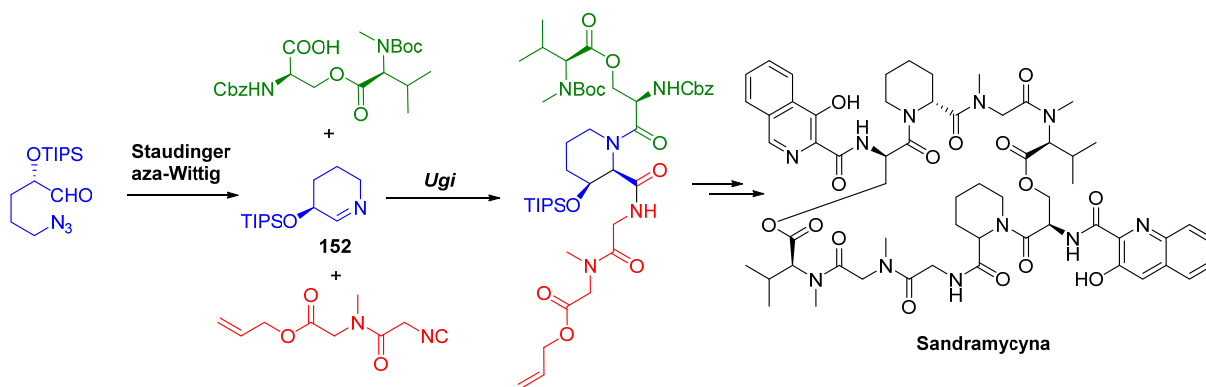
Schemat 3.70

Van Boom i Overkleef^{108b} zademonstrowali syntezę amidów pipekolikowych **150** w oparciu o sekwencję reakcji Staudingera/aza-Wittiga/Ugi'ego realizowanych w wariacie „one-pot” (Schemat 3.71). Otrzymany z D-rybozy azydo-acetal **151**, pod wpływem trimetylofosfiny, przekształcono w cykliczną 6-członową iminę, którą następnie poddano reakcji z kwasami karboksylowymi i różnymi izocyankami. Odpowiednie dipeptydy otrzymano z wydajnościami umiarkowanymi do dobrych i z pełną *trans* selektywnością.



Schemat 3.71

Niedawno, Ichikawa i współpracownicy^{108c} przedstawili wykorzystanie multikomponentowej reakcji Ugi'ego z udziałem iminy **152** w syntezie totalnej sandramycyny, cyklicznego polipeptydowego antybiotyku pochodzenia naturalnego (Schemat 3.72).

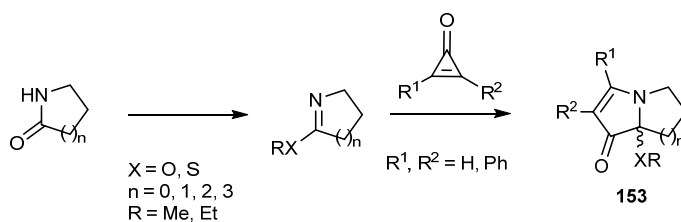


Schemat 3.72

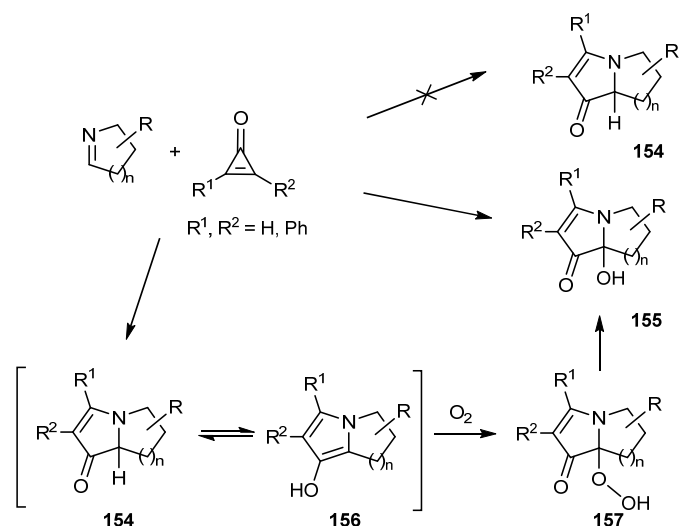
3.3.7. Reakcje cyklicznych imin z cykloproponami

Jak przedstawiłem we wcześniejszych rozdziałach, cykliczne iminy stanowią dogodny materiał wyjściowy w syntezie azabicykloalkanów. Przedstawione strategie bazowały przede wszystkim na różnych wariantach reakcji Mannicha, często połączonych z następczym etapem cyklizacji, na przykład poprzez reakcję Michaela, prowadząc tym samym do utworzenia bicyklicznego produktu. Interesującą strategią tworzenia azabicykloalkanów jest zaproponowane przez Hemminga¹¹³ cykloproponowanie imin.

We wczesnych pracach zespołu Hemminga stosowano 2-podstawione iminy otrzymane z odpowiednich laktamów, które w reakcji z cykloproponami tworzyły bicykliczne enaminony **153**, produkty posiadające alkoksylowe- lub alkilotiolowe ugrupowanie w pozycji mostkowej (Schemat 3.73).^{113a, 113b} Naturalnym rozszerzeniem tej strategii miała być próba uzyskania bicyklicznych produktów posiadających atom wodoru w pozycji mostkowej (Schematy 3.73, 3.74). Autorzy planowali wykorzystać w tym celu odpowiednie cykliczne iminy.



Schemat 3.73



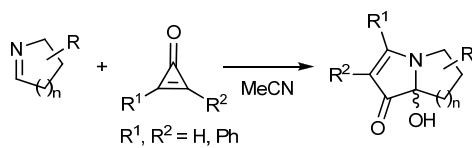
Schemat 3.74

Wbrew oczekiwaniom, w przeprowadzonych reakcjach nie uzyskano oczekiwanych związków typu **154**, ale ich hydroksylowane pochodne **155** (Schemat 3.74). Strukturę otrzymanych związków potwierdzono za pomocą analizy rentgenostrukturalnej.

Autorzy wyjaśnili, że w rzeczywistości oczekiwany produkt **154** powstaje, jednak ulega on łatwo tautomeryzacji do pochodnej **156**. Związek ten, po przyłączeniu tlenu, daje wodoronadtlenek **157**, który w trakcie przerobu mieszaniny reakcyjnej ulega przekształceniu w trzeciorzędowy alkohol **155**.

Stosując cykliczne iminy **158-161** i cyclopropanony **162-164**, zespół Hemminga^{113d} uzyskał szereg bicyklicznych produktów (**165-172**) przedstawionych w Tabeli 3.4. Najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku w reakcji 6-członowej iminy **161** z difenylocyklopropanonem (Tabela 3.4, poz. 7). Pozostałe iminy tworzyły odpowiednie produkty z niskimi wydajnościami nie przekraczającymi 61%. W przypadku użycia niesymetrycznego fenylocyklopropanonu (Tabela 3.4, przykłady 3,6,8) obserwowano wysoką regioselektywność reakcji, prowadzącą wyłącznie do regioizomerów **167**, **170**, **172**.

Tabela 3.4



L.p.	imina	cyklopropenon	produkt	Wyd. [%]
1	 158	 162	 165	34
2	 159	 162	 166	30
3	 159	 163	 167	36
4	 159	 164	 168	37
5	 160	 164	 169	61
6	 160	 163	 170	26
7	 161	 164	 171	84
8	 161	 163	 172	57

Eksperymenty z udziałem nieracemicznych imin, na przykład *arabino*-iminu **158** i pochodnej proliny **159**, przebiegały z pełną diastereoselektywnością prowadzącą wyłącznie do związków **165**, **166**, **167**, **168**

(Tabela 3.4, przykłady 1-4). W przypadku tych związków, ich konfigurację absolutną ustalono na podstawie analizy eksperymentów NOESY.

4. Badania własne

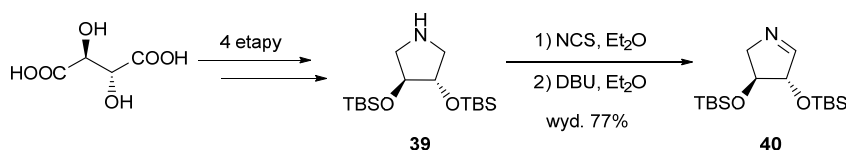
4.1. Wprowadzenie

Jak przedstawiłem w rozdziale 1.2 celem mojej pracy doktorskiej było wykorzystanie cyklicznych imin w syntezie mono- i bicyklicznych związków azabicyklicznych. Związki te mogą stanowić cenne bloki budulcowe w syntezie zarówno naturalnych alkaloidów o udokumentowanych właściwościach biologicznych jak również ich pochodnych mogących wykazywać atrakcyjną bioaktywność. Zazaczyłem przy tym, że aby zrealizować tak założony plan z sukcesem, konieczne jest posiadanie dostępu do prostej, wydajnej metody syntezy cyklicznych imin. Przyjęte założenie zakładało wykorzystanie w prowadzonych badaniach cyklicznych nieracemicznych imin, które zamierzałem otrzymać z cukrów prostych.

Choć cykliczne iminy stanowią niezwykle cenne bloki budulcowe w syntezie organicznej, to ich niska trwałość i ograniczona dostępność mocno limituje ich szersze wykorzystanie. Mając to na uwadze, w poszukiwaniu dogodnej metody syntezy imin pragnąłem się skupić na wykorzystaniu w miarę trwałych ich prekursorów, które umożliwiłyby wytworzenie docelowych imin i poddanie ich dalszym transformacjom bez konieczności ich wydzielenia. Opracowanie tego typu strategii, otwierającej nowe możliwości wykorzystania cyklicznych imin, stało się jednym z głównych założeń niniejszej dysertacji i pierwszym celem moich badań.

4.2. Synteza cyklicznych imin

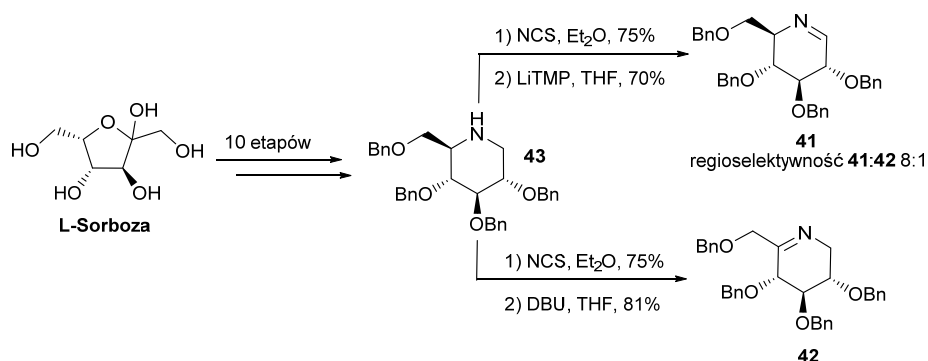
Początkowo cykliczne, chiralne iminy do planowanych badań otrzymałem stosując klasyczne metody, które opisałem w części literaturowej. Pierwszą zsyntezowaną przeze mnie iminą, był związek **40**, otrzymany z kwasu L-winowego (Schemat 4.1). W wyniku 4-etapowej sekwencji reakcji, kwas ten przekształciłem w pirolidynę **39**, a następnie poddałem *N*-chlorowaniu za pomocą NCS oraz eliminacji pod wpływem DBU. Iminę **40** otrzymałem z sumaryczną wydajnością 77%.



Schemat 4.1

W podobny sposób próbowałem otrzymać inne iminy, pochodne pentoz i heksoz. Przykładowo, wychodząc z L-sorbozy, w wyniku długiej 10-etapowej syntezy otrzymałem 2-deoksy-nojiromycynę **43**, którą następnie poddałem *N*-chlorowaniu i eliminacji (Schemat 4.2), zgodnie z procedurą opisaną przez Davisa.^{39a}

W przypadku użycia DBU, jako zasady, otrzymałem bardziej podstawioną iminę **42**, natomiast w przypadku zastosowania objętościowej zasady, takiej jak LiTMP, głównym produktem reakcji, jaki udało mi się wyizolować, była imina **41**. Na sukces syntezy iminy **41** duży wpływ ma sposób dodawania zasady. Istotnym jest, aby zasadę dodawać powoli do roztworu *N*-chloropochodnej. W przypadku zbyt szybkiego dodawania zasady obserwowałem wzrost udziału niepożądanego, termodynamicznie trwalszego iminy **42**, której nie sposób oddzielić od iminy **41**.



Schemat 4.2

Na podstawie wstępnych prac nad syntezą imin powyżej przedstawioną strategią, szybko doszedłem do wniosku, iż na dłuższą metę, taki sposób pozyskiwania imin jest mało atrakcyjny, gdyż nastęczał szereg trudności. Otrzymane iminy okazały się związkami nietrwałymi, podobnie jak otrzymywane przeze mnie pośrednio *N*-chloropochodne. Kolejnym problemem było ich oczyszczanie, które okazało się niezbędne zanim otrzymane iminy poddałem reakcji z dienem Danishefsky'ego (*vide infra*). Próby chromatograficznego oczyszczania, na żelu krzemionkowym, nawet po jego neutralizacji, okazały się nieskuteczne. Dopiero zastosowanie, jako złoża do chromatografii obojętnego Florisilu umożliwiło ich wydzielenie i oczyszczenie z dobrymi wydajnościami. Jednakże miało to dość ograniczone zastosowanie z uwagi na koszt samego Florisilu. Dodając do tego trudności w regiokontroli etapu eliminacji, postanowiłem znaleźć inne dogodne źródło cyklicznych imin.

Swoją uwagę skupiłem na cyklicznych nitronach. Był to dość naturalny wybór z uwagi na fakt, iż w zespole prof. Chmielewskiego w IChO PAN, od lat prowadzone są prace nad wykorzystaniem cyklicznych nitronów, w tym nitronów pochodzenia cukrowego, w syntezie iminocukrów (poprzez reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji¹¹⁴) oraz związków β -laktamowych (w oparciu o reakcję Kinugasy¹¹⁵). Dzięki uprzejmości i doświadczeniu Kolegów i Koleżanek z zespołu prof. Chmielewskiego uzyskałem dostęp do szeregu potencjalnych prekursorów imin niezbędnych do moich badań. Uzyskane nitrony **173-178**,

planowałem przekształcić w odpowiednie iminy wykorzystując w tym celu procedurę opisaną przez Py i współpracowników.⁴⁴

W tym celu nitrony **173-178** poddałem reakcji z fosfiną w podwyższonej temperaturze. Spośród szeregu fosfin, najlepsze rezultaty uzyskałem stosując tributylfosfinę, w ilości 2 równoważników, prowadząc reakcję w THF w temperaturze 75 °C, w czasie od 24 do 48 h (Tabela 4.1). Inne fosfiny, jak na przykład trifenylfosfina, czy trimetoksyfosforyn okazały się mało skutecznymi czynnikami odtleniającymi.

Tabela 4.1. Synteza cyklicznych imin poprzez odtlenianie nitronów.^a

L.p.	Nitron	Imina	Wyd. [%] ^b
1	<p>173</p>	<p>179</p>	83
2	<p>174</p>	<p>180</p>	67
3	<p>175</p>	<p>181</p>	85
4	<p>176</p>	<p>182</p>	69
5	<p>177</p>	<p>183</p>	86
6	<p>178</p>	<p>184</p>	68

^a warunki reakcji : Bu₃P (2.0 równ.), THF, 75 °C, 24-48 h; ^b wyizolowany produkt.

Jak widać na podstawie zebranych w tabeli 4.1 wyników, w zoptymalizowanych warunkach reakcji deoksygenacji, możliwe jest otrzymywanie szerokiej gamy nieracemicznych cyklicznych imin zarówno

pochodnych cukrowych (przykład 1, 2), jak również pochodnych kwasu winowego (przykład 3) i jabłkowego (przykład 4). Metoda ta może z powodzeniem posłużyć także w syntezie 3,4-dihydroizochinolin (przykłady 5 i 6). Związki te są równie interesujące z uwagi na możliwość wykorzystania ich, jako bloków budulcowych w syntezie szkieletu benzochinolizydyn, kolejnej klasy naturalnie występujących alkaloidów.

Chociaż początkowo powyższa metoda wydawała mi się dość atrakcyjnym sposobem pozyskiwania cyklicznych imin, dość szybko dostrzegłem szereg jej wad, które ostatecznie wykluczyły ją z dalszych badań.

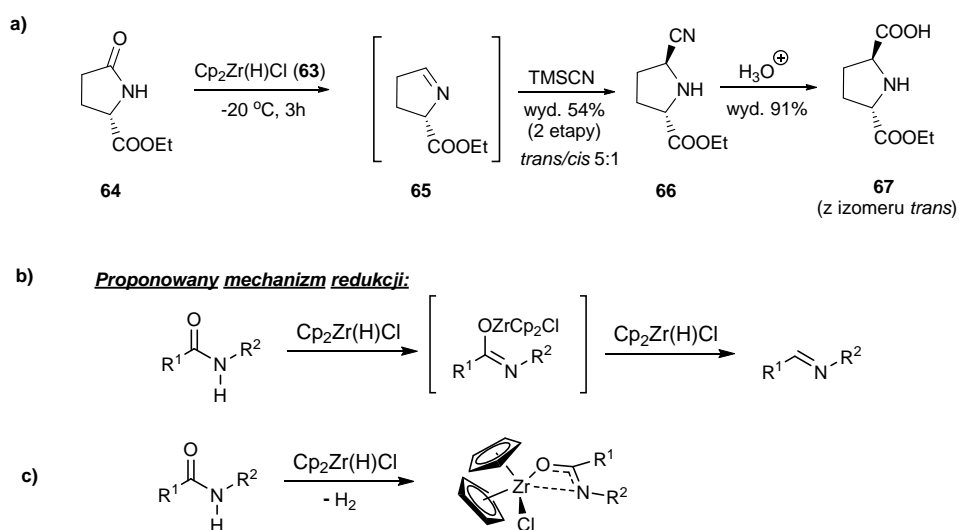
Jej podstawową wadą jest to, że nie można jej wykorzystać w syntezie 6-członowych imin, w szczególności pochodzenia cukrowego. Wiąże się to z faktem, że odpowiednie nitrony, które mogłyby być prekursorami w ich syntezie, są zaskakująco nietrwałe. O ile w literaturze można znaleźć wiele metod otrzymywania 5-członowych nitonów pochodzenia cukrowego,⁵⁰ które są trwałe i mogą być przechowywane przez dłuższy czas (kilka miesięcy), to ilość doniesień dotyczących 6-członowych analogów jest ograniczona.¹¹⁶ Nadmiar złego, ich synteza wymaga niejednokrotnie żmudnych, wieloetapowych syntez, co dodatkowo obniża ich atrakcyjność, jako prekursorów cyklicznych imin.

Kolejnym problemem jest termiczna trwałość imin i nitronów. Przedstawiony w tabeli 4.1 proces wymaga podwyższonej temperatury w celu przeprowadzenia deoksygenacji nitonu; jak wykazałem optymalna temperatura to 75 °C. W niższej temperaturze reakcja praktycznie nie przebiega. Niestety, nawet w temperaturze 75 °C proces odtleniania nitronów przebiega wolno; w niektórych przypadkach czas prowadzenia reakcji dochodzi do 48 h. W rezultacie przy długotrwałym ogrzewaniu część substratu, a także produktu, ulega częściowemu rozpadowi obniżając tym samym wydajność procesu. Podobny problem występuje w przypadku zbyt wysokiej temperatury reakcji, na przykład, gdy reakcję prowadzi się we wrzącym toluenie.

Dodatkowym problemem jest jeszcze konieczność oczyszczenia iminy, zanim zostanie ona użyta w kolejnym etapie syntezy. Szczególnie istotne jest w tym przypadku usunięcie zanieczyszczeń nieprzereagowanej fosfiny i tlenku fosfiny, które, jak będę o tym mówił później, niekorzystnie wpływają na przebieg następczych reakcji imin, zwłaszcza tych przebiegających z udziałem metali przejściowych. Ponownie chromatograficzne metody oczyszczania tak uzyskanych imin nastrożają szereg problemów, które dyskutowałem wcześniej.

Poszukując innej metody pozyskiwania imin, zwróciłem swoją uwagę na interesującą pracę z zespołu Ganema,^{65a} którą opisałem w części literaturowej niniejszej pracy, i przytaczam ponownie w tym

miejscu (Schemat 4.3a). Ganem, jako pierwszy wykorzystał cykliczne laktamy, jako prekursorzy imin. W swojej pracy wykazał, że pod wpływem odczynnika Schwartza, laktam uzyskany z proliny, ulega redukcji do odpowiedniej iminy. Interesującym aspektem prezentowanej reakcji jest fakt, że użyty w redukcji odczynnik Schwartza reaguje chemoselektywnie wyłącznie z grupą amidową pozostawiając nienaruszoną funkcję estrową. Takie podejście, podobnie jak w przypadku nitronów, pozwala na całkowicie regioselektywne tworzenie wiązania C=N, w przeciwieństwie do metod opartych na *N*-chlorowaniu/eliminacji. Dodatkowym walorem przedstawionej strategii, jest możliwość prowadzenia reakcji w wariacie „one-pot”, a więc w bez konieczności wydzielenia iminy, jak to zobrazowano na przykładzie następczej addycji jonu cyjankowego do wygenerowanej iminy.



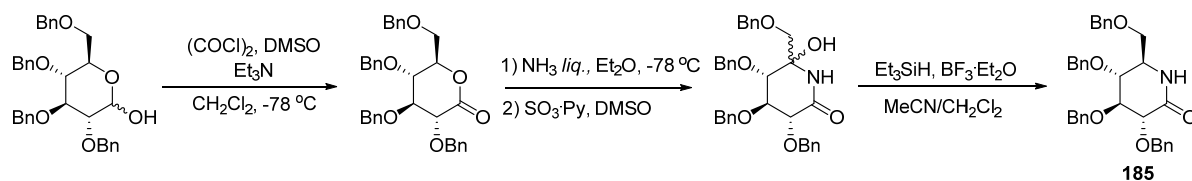
Schemat 4.3

Mechanizm redukcji II-rzędowych amidów (w tym laktamów) nie jest do końca znany. Ganem postuluje, że redukcja II-rzędowego amidu do iminy przebiega przez cyrkonio enolanowy kompleks zaprezentowany na schemacie 4.3b.⁵⁴ W reakcji wymagane są dwa równoważniki odczynnika Schwartza, z czego pierwszy odpowiedzialny jest za aktywację amidu, a drugi za redukcję prowadzącą do utworzenia iminy. W tym roku ukazały się rezultaty prac połączonych zespołów Schafera i Rosenthala,¹¹⁷ którzy na podstawie badań rentgenostrukturalnych, NMR i EPR ustalili, że odczynnik Schwartza z II-rzędowymi amidami tworzy silnie naprężone 4-członowe trwałe kompleksy cyrkonowe przedstawione na schemacie 4.3c czemu towarzyszy wydzielanie wodoru.

Zaskakującym jest fakt, że choć praca Ganema opublikowana została w 2002 r., to jak dotąd nie znalazła szerszego zastosowania w syntezie docelowej. Wydaje się to szczególnie zaskakujące z uwagi na

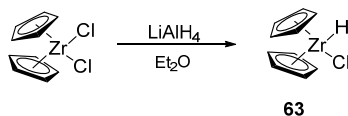
ewidentne walory prezentowanego podejścia, jak chociażby wspomniana już możliwość prowadzenia reakcji w wariacie „one-pot”. Zainspirowany, pracami Ganema, postanowiłem wstrzymać prace nad wcześniej zaprezentowanymi sposobami syntezy imin i skupiłem swoje wysiłki na ich pozyskiwaniu z odpowiednich laktamów. W pierwszym kroku zamierzałem przeprowadzić syntezę odpowiednich związków laktamowych. Z uwagi na charakter pracy, szczególnie zainteresowany byłem możliwością otrzymywania odpowiednich cukrowych laktamów, które po transformacji w iminy, zamierzałem wykorzystać, jako bloki budulcowe w syntezie polihydroksylowych alkaloidów.

Przeglądając literaturę natrafiłem na pracę zespołu Vaselli,¹¹⁸ w której opisano metodę otrzymywania laktamu **185**, pochodnej D-glukozy, na drodze prostych przekształceń handlowo dostępnej O-benzylowanej glukozy. Co ciekawe, i ważne z praktycznego punktu widzenia, na żadnym z trzech pierwszych etapów syntezy nie jest konieczne oczyszczanie powstających produktów; dopiero docelowy laktam oczyszcza się przez krystalizację (Schemat 4.4).



Schemat 4.4

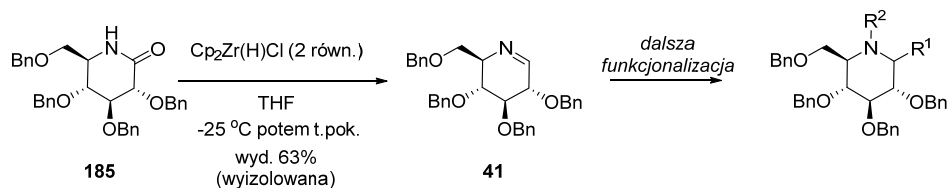
W oparciu o procedurę opisaną przez Vasellę, otrzymałem laktam **185** z sumaryczną wydajnością 58% po 4 etapach. Drugi niezbędny reagent, odczynnik Schwartza, otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową w wyniku redukcji bis(cyklopentadienylo)dichlorocykonu za pomocą 1M roztworu LiAlH₄ w Et₂O (Schemat 4.5).¹¹⁹



Schemat 4.5

Dysponując oboma reagentami, przystąpiłem do syntezy 6-członowej *gluko*-iminy **41** w warunkach opisanych przez Ganema. W tym celu do ochłodzonej do -25 °C zawiesiny odczynnika Schwartza w THF dodałem roztwór wyjściowego laktamu **185** w THF, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzałem do temperatury pokojowej. W wyniku reakcji otrzymałem oczekiwaną iminę **41** z wydajnością 63% (Schemat 4.6). Wykonując kolejne eksperymenty zaobserwowałem, że postęp reakcji można łatwo monitorować;

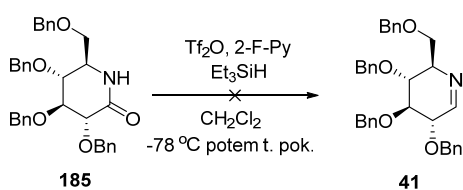
początkowo mętna mieszanina reakcyjna (zawiesina nierozpuszczalnego w THF, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$) po ok. 30 min staje się klarowna, co świadczy o całkowitym zaniku laktamu.



Schemat 4.6

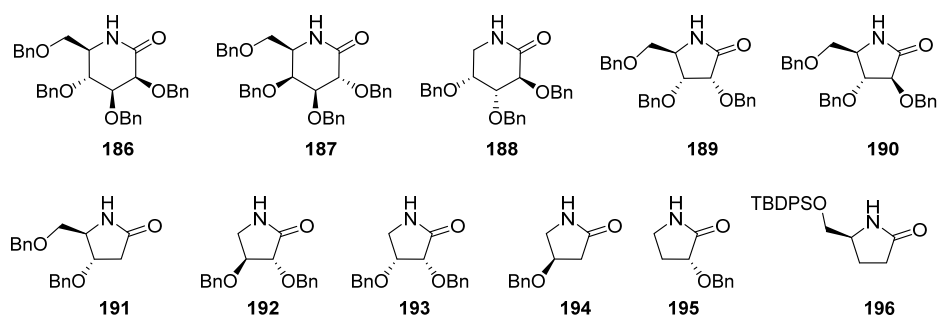
Kolejne eksperymenty, potwierdziły, że wytworzoną w powyższych warunkach iminę można poddać bezpośrednio następcej funkcjonalizacji, bez jej wydzielenia, uzyskując odpowiednie produkty z dobrymi wydajnościami. To zagadnienie szczegółowo przedstawię w kolejnych rozdziałach.

Wiedziony ciekawością postanowiłem także sprawdzić, czy alternatywna metoda konwersji wiązania amidowego do iminy, opracowana przez Charetta^{55, 63} i rozwijana później przez Huanga^{52, 64} znajdzie zastosowanie w syntezie iminy **41**. W tym celu laktam **185** poddałem reakcji z Tf_2O w obecności 2-F-Py, a następnie potraktowałem Et_3SiH . Niestety w przedstawionych warunkach nie obserwowałem tworzenia oczekiwanego produktu, a jedynie produkty rozpadu. Podejrzewałem, że Tf_2O jest zbyt „agresywnym” reagentem powodującym degradację wyjściowego laktamu. Moje przypuszczenia potwierdziły się częściowo po dyskusji na jednej z konferencji z profesorem T. Sato z Uniwersytetu z Keio, którego zespół próbował przeprowadzić podobne transformacje na amidach Weinreba (por. Schemat 3.18, rozdz. 3.2.4). Także jego zespół obserwował pełną degradację substratu we wspomnianych warunkach reakcji (Schemat 4.7).

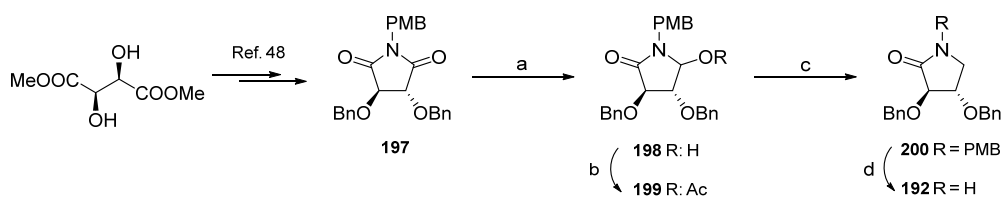


Schemat 4.7

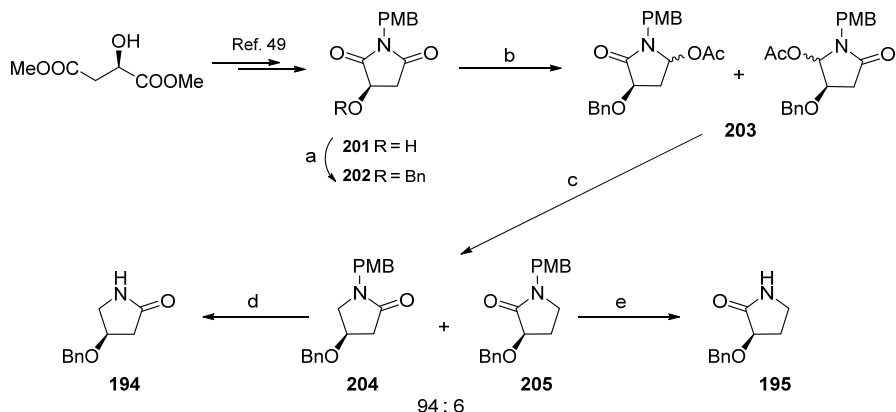
Pozytywny rezultat syntezy modelowej iminy **41**, jak również potwierdzona możliwość bezpośredniej funkcjonalizacji tak uzyskanego związku, skłoniły mnie do rozszerzenia puli stosowanych imin. W tym celu przeprowadziłem syntezę szeregu 5- i 6-członowych laktamów **186-196**.



Cukrowe laktamy **186-191** otrzymałem stosując analogiczną procedurę jak w przypadku syntezy związku **185**. W podobny sposób otrzymałem laktam **193**, wychodząc z erytronolaktanu. Związek **192** otrzymałem na drodze prostych przekształceń kwasu L-winowego przedstawionych na Schemacie 4.8.



Schemat 4.8 Synteza laktamu **192**. *Reagenty i warunki reakcji:* a) NaBH₄, MeOH/CH₂Cl₂, -78 °C potem t.pok., 24 h, 89%; b) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 24 h, 69%; c) BF₃·Et₂O, Et₃SiH, CH₂Cl₂, -78 °C potem 0 °C, 3 h, 95%; d) CAN, MeCN/H₂O, 0 °C, 6h, 73%.



Schemat 4.9. Synteza laktamów **194** i **195**. *Reagenty i warunki reakcji:* a) BnBr, Ag₂O, Et₂O, t.pok. 24 h, 93%; b) LiEt₃BH, Ac₂O, CH₂Cl₂, -78 °C do t.pok., 24 h, 91%; c) BF₃·Et₂O, Et₃SiH, CH₂Cl₂, -78 °C do t.pok., 24 h, 87%, (**30:31** stosunek 94:6); d) CAN, MeCN/H₂O, 0 °C potem t.pok., 24h, 86%; e) CAN, MeCN/H₂O, 0 °C potem t.pok., 24h, 76%.

Wykorzystując sekwencję reakcji przedstawionych na schemacie 4.9 otrzymałem regioizomeryczne laktamy **194** i **195**, wychodząc z kwasu L-jabłkowego.

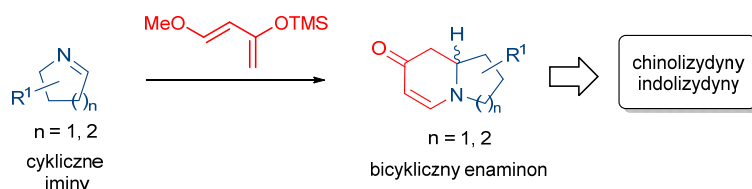
Ostatni z laktamów, pochodną proliny **196**, otrzymałem postępując zgodnie z procedurą literaturową opisaną przez Cossy wychodząc z L-pyroglutaminianu etylu.¹²⁰

Wszystkie otrzymane przeze mnie laktamy ulegały redukcji do odpowiednich imin oraz następczej funkcjonalizacji. Z uwagi na to, że związków tych nie wydzielałem uzyskane rezultaty przedstawię w kolejnych rozdziałach.

Podsumowując tę część moich badań, udało mi się z sukcesem zrealizować pierwszy zasadniczy cel mojej pracy doktorskiej, a mianowicie opracowałem dogodną metodę syntezy polihydroksylowych imin z odpowiednich laktamów. Jak przedstawiłem, konwersja laktamów do imin przebiega w łagodnych warunkach, a tworząca się imina nie wymaga oczyszczania, tylko może być poddana bezpośrednio dalszej funkcjonalizacji, o czym będę pisał za chwilę. Niezmiernie istotnym jest fakt, że umożliwia ona wydajną syntezę nie tylko 5-członowych imin, ale także układów 6-członowych, których synteza i szersze wykorzystanie były dotąd ograniczone. Warto ponadto nadmienić, że opracowana przeze mnie metoda bazuje na łatwych w syntezie i trwałych substratach, jakimi są laktamy. Z uwagi na powyższe, sądzę, że przedstawione przeze mnie rezultaty badań mogą być przełomowe i umożliwić intensyfikację badań nad wykorzystaniem cyklicznych imin w syntezie organicznej.

4.3. Wykorzystanie cyklicznych imin w tandemowej reakcji Mannicha/Michaela.

Jak przedstawiłem w rozdziale 1 prace nad syntezą azabicyklicznych układów w oparciu o reakcję cyklicznych imin z bogatymi w elektrony dienami stanowiły główny cel mojej rozprawy doktorskiej. Ideę tego projektu przedstawia Schemat 4.10.



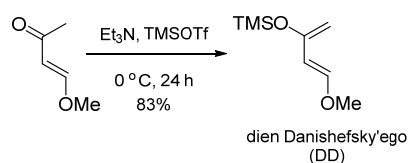
Schemat 4.10

W przedstawionej powyżej strategii konstrukcji szkieletu azabicyklicznego tworzone jest nowe centrum stereogeniczne w pozycji mostkowej. Możliwość kontroli jego tworzenia, stanowiła jeden z dodatkowych aspektów prowadzonych przeze mnie badań. Z tego też powodu, w planowanych badaniach planowałem stosować nieracemiczne cykliczne iminy. Wykorzystanie takich substratów o ściśle zdefiniowanych centrach stereogenicznych, umożliwiłoby mi prowadzenie reakcji w wariacie diastereoselektywnym. Ponadto uzyskiwane produkty pozwalałyby na syntezę niezmiernie ważnych

polihydroksylowych chinolizydn i indolizydn, których istotne właściwości biologiczne omówiłem w rozdziale 2 niniejszej dysertacji.

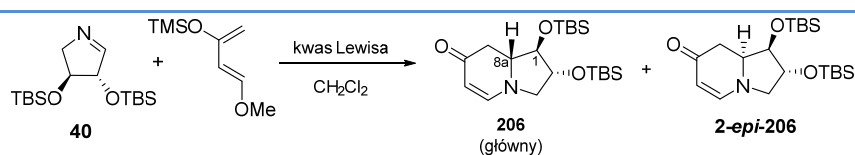
Do badań modelowych nad diastereo selektywnym wariantem reakcji Mannicha/Michaela wykorzystałem nieracemiczną 5-członową iminę **40** pochodną kwasu winowego, którą początkowo uzyskiwałem na drodze *N*-chlorowania/eliminacji lub odtleniania odpowiedniego nitronu, a ostatecznie, po opracowaniu dogodnej metody, z laktamu **192**.

Drugi z substratów, dien Danishefsky'ego, który w dalszej części niniejszej rozprawy będzie konsekwentnie oznaczany skrótem DD, otrzymałem przekształcając handlowo dostępny 4-metoksybuten-2-on zgodnie z procedurą opisaną przez Kobayashiego (Schemat 4.11).¹²¹



Schemat 4.11

Tabela 4.2.

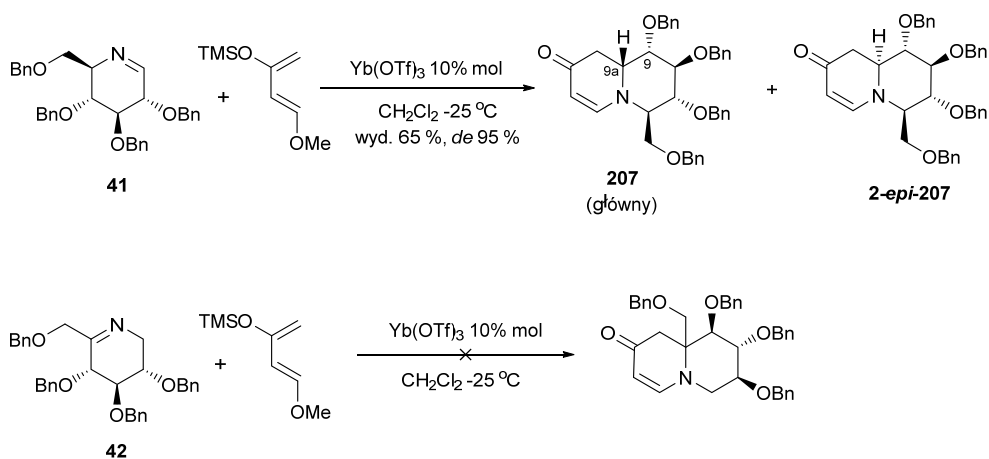


L.p.	Kwas Lewisa [mol%]	Temp [°C]	Czas [h]	Wyd. [%]	de [%]
1	TMSOTf [20]	-50	3.5	75	91
2	TMSOTf [5]	-50	5.0	70	88
3	TMSOTf [1]	-50	5.0	66	89
4	Yb(OTf) ₃ [10]	-25	3	78	92
5	Yb(OTf) ₃ [5]	-25	3.5	61	87

Mając przygotowane substraty przystąpiłem do optymalizacji modelowej reakcji – Tabela 4.2. Punktem startowym do prac optymalizacyjnych były wcześniejsze prace zespołu,² w których do aktywacji acyklicznych imin stosowano handlowo dostępne kwasy Lewisa: Yb(OTf)₃ i TMSOTf (Tabela 4.2). Reakcje prowadziłem w chlorku metylenu.

Dla przedstawionej w Tabeli 4.2 reakcji najlepsze rezultaty, wydajność 78% i nadmiar diastereoizomeryczny sięgający 92%, otrzymałem w przypadku zastosowania tryfluanu iterbu w ilości 10 mol%. TMSOTf okazał się również skutecznym katalizatorem w omawianej reakcji, jednak oczekiwane produkty uzyskiwałem z nieco niższą wydajnością.

Kolejne eksperymenty wykazały, że możliwe jest zmniejszenie ilości stosowanego katalizatora z 10 do 5 mol%, w przypadku soli iterbu, a w przypadku TMSOTf z 20 aż do 1 mol%. Towarzyszy temu, pewne obniżenie wydajności procesu, przy jednocześnie minimalnym wpływie na jego diastereoselektywność. Następnie, stosując zoptymalizowane warunki reakcji (10 mol% Yb(OTf)₃, -25 °C, CH₂Cl₂), poddałem reakcji z DD 6-członową iminę **41**, otrzymaną z L-sorbozy (*vide supra*). Oczekiwane produkty bicykliczne enaminon **207** i **2-epi-207** otrzymałem z zadowalającą wydajnością 65% i z bardzo dobrą diastereoselektywnością sięgającą 95% (Schemat 4.12). Jako główny produkt uzyskałem związek **207**. Dla porównania izomeryczna ketimina **42**, w tych samych warunkach, nie ulegała reakcji z DD, co najprawdopodobniej spowodowane było zawadą steryczną.



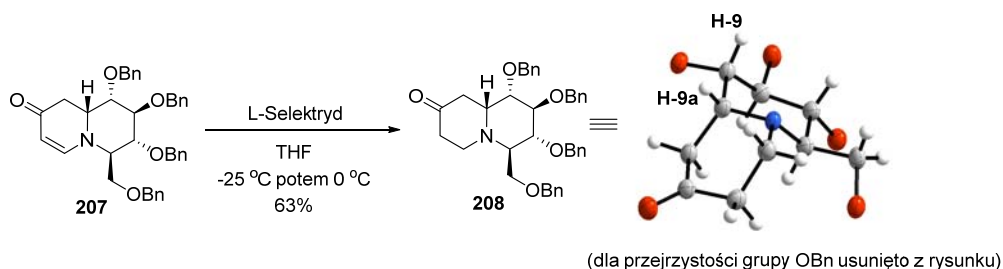
Schemat 4.12

Konfigurację absolutną na nowo utworzonym centrum (C-8a) w związkach **206** i **2-epi-206** ustaliłem metodami spektroskopowymi, na podstawie analizy wyników eksperymentów NOE. W przypadku głównego produktu **206** naświetlenie protonu mostkowego H-8a skutkowało zwiększeniem intensywności sygnału

odpowiadającemu atomowi wodoru H-2. Na tej podstawie, przypisałem względne ułożenie atomów H-1 i H-8a jako *trans*. Niestety nie udało mi się wydzielić w czystej postaci drugiego z diastereoizomerów. Niemniej jednak rozdzielenie sygnałów obu izomerów na widmie NMR ich mieszaniny umożliwiło mi przeprowadzenie odpowiednich eksperymentów NOE, które potwierdziły 1,8a-*cis* ułożenie atomów wodoru w związku **2-*epi*-206**.

Niestety określenie konfiguracji na nowo powstałym centrum (C-9a) w związku **207** metodami NMR okazało się niemożliwe. Obserwowane efekty NOE były zaskakująco słabe, i nie pozwalały na jednoznaczne i wiarygodne oznaczenie konfiguracji na centrum C-9a. Poszukując dogodnego rozwiązania, związek **207** poddałem redukcji wiązania podwójnego otrzymując tym samym keton **208**. Związek ten okazał się być ciałem krystalicznym, co pozwoliło mi na uzyskanie kryształów odpowiednich do wykonania analizy rentgenostrukturalnej. Jej wyniki wykazały 9,9a-*cis* ułożenie protonów w związku **207** (Schemat 4.13).

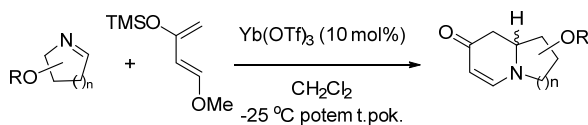
Kontynuując prace nad wykorzystaniem cyklicznych imin w reakcji Mannicha/Michaela postanowiłem rozszerzyć pulę stosowanych imin. Wykorzystałem w tym celu iminy uzyskane poprzez odtlenianie odpowiednich nitronów (*vide supra*). Uzyskane rezultaty zebrałem w Tabeli 4.3.

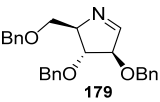
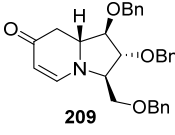
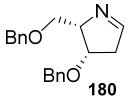
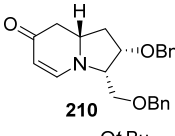
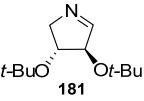
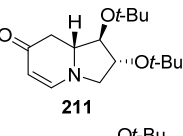
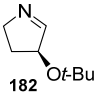
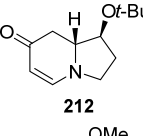
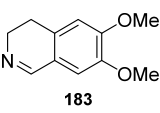
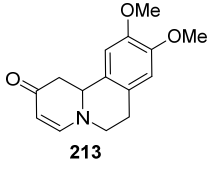
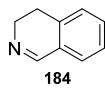
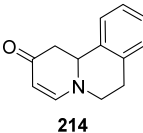


Schemat 4.13

W zoptymalizowanych warunkach iminy **179-184** reagowały z DD dając odpowiednie produkty bicykliczne z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami diastereoizomerycznymi (Tabela 4.3, poz. 1-4). Konfigurację absolutną na nowo powstałym centrum w produktach **179-182** ustaliłem na podstawie wnikliwej analizy stałych sprzężeń jak również obserwowanych efektów NOE. Szczegółową dyskusję stereochemicznego przebiegu reakcji przedstawionych w tabelach 4.2 i 4.3 oraz na schemacie 4.12 zawarłem w dalszej części niniejszej dysertacji.

Tabela 4.3. Synteza indolizydyn i benzochinolizydyn *via* reakcja aza-Diels-Aldera cyklicznych imin z dienem Danishefskiego.^a



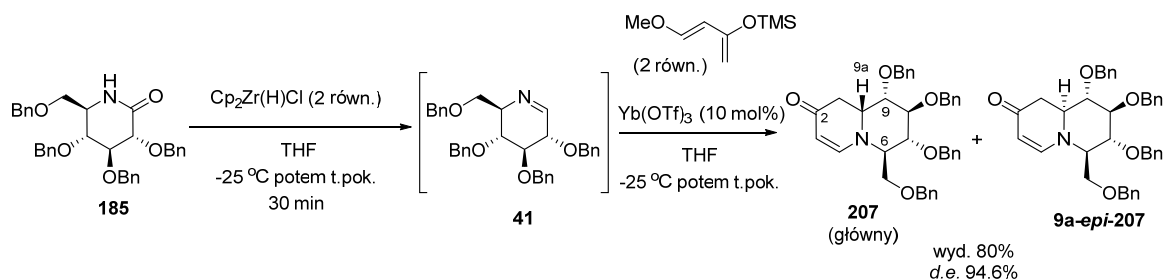
L.p.	Substrat	produkt (główny izomer)	Wyd. [%]	<i>dr</i> ^b
1	 179	 209	68	88:12
2	 180	 210	55	86:14
3	 181	 211	69	86:14
4	 182	 212	64	91:9
5	 183	 213	61	-
6	 184	 214	56	-

^a warunki reakcji: DD (1.6 równ.), Yb(OTf)₃ (10 mol%) w CH₂Cl₂, -25 °C przez 30 min potem 3 h w t.pok.; ^b oznaczone na podstawie widm ¹H NMR lub HPLC surowej mieszaniny reakcyjnej.

Jak obrazują dane zawarte w tabeli 4.4, badaną transformację można z powodzeniem zastosować także w syntezie trójcyklicznych enaminonów o szkielecie benzochinolizydyny (przykłady 5 i 6). Produkty **213** i **214** otrzymałem z zadowalającymi wydajnościami odpowiednio 61 i 56%.

W przedstawionych dotąd przykładach stosowałem izolowane iminy, co oczywiście wiązało się z szeregiem trudności, które przedstawiłem w rozdziale 4.2. Kontynuując moje badania zamierzałem sprawdzić czy możliwe jest przeprowadzenie omawianej reakcji w wariacie „one-pot”, generując iminy *in situ* z odpowiednich nitronów. Takie podejście uatrakcyjniłoby znacząco opracowaną przeze mnie metodę, eliminując przy tym skomplikowane operacje oczyszczania imin. Pozwoliłoby to jednocześnie uniknąć strat

iminy w trakcie oczyszczania zwiększając tym samym sumaryczną wydajność tworzenia bicyklicznych produktów.



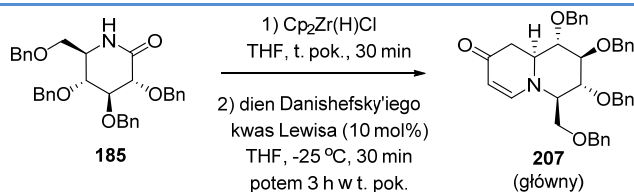
Schemat 4.14

Z takim zamysłem przeprowadziłem eksperymenty, w których do surowej iminy, otrzymanej z odpowiedniego nitronu, dodałem kolejno kwas Lewisa, a następnie DD. Niestety, mimo szeregu podjętych prób, nie udało mi się wydzielić oczekiwanych produktów, obserwowałem natomiast tworzenie produktów rozpadu iminy. Taki wynik świadczył, że obecne w mieszaninie resztki tributylfosforyny stosowanej w pierwszym etapie, lub powstający tlenek tributylfosforyny, najprawdopodobniej blokują stosowany w reakcji kwas Lewisa hamując tym samym przebieg reakcji addycji.

Przełomowym dla powyżej zaprezentowanych badań, stało się opracowanie przeze mnie dogodnej metody syntezy cyklicznych imin poprzez częściową redukcję laktamów za pomocą odczynnika Schwartza. Jak nadmieniałem we wcześniejszym rozdziale, takie podejście umożliwiło mi realizację reakcji Mannich/Michaela w wariacie „one-pot” bez wydzielenia i oczyszczenia pośrednio tworzącej się iminy. Pierwszą przeprowadzoną modelową reakcją przedstawiłem na Schemacie 4.14.

Do ochłodzonego roztworu iminy **41**, otrzymanej w wyniku redukcji laktamu **185**, dodałem $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, a następnie DD. Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, i po upływie kolejnych 3 h analiza TLC wykazała całkowite przereagowanie wyjściowej iminy. Przerwanie reakcji dodatkiem 1M HCl, przerób ekstrakcyjny i chromatografia umożliwiły mi otrzymanie oczekiwanego produktu z wydajnością 80% (po 2 etapach!) i nadmiarem diastereomerycznym 94.6%. Uzyskana sumaryczna wydajność (po 2 etapach) okazała się wyższa niż w przypadku reakcji, w której stosowałem izolowaną iminę (Schemat 4.12, wyd. 65%). Zaprezentowane wcześniej eksperymenty z udziałem izolowanych imin prowadziłem w CH_2Cl_2 jako rozpuszczalniku, natomiast jak się okazuje reakcję addycji/cyklizacji można z powodzeniem prowadzić także w THF. Stanowi to dużą dogodność, gdyż eliminuje to ewentualną konieczność wymiany rozpuszczalnika, jeśli takowa jest wymagana z punktu widzenia efektywności dalszej funkcjonalizacji iminy.

Tabela 4.4. Wpływ kwasu Lewisa na tandemową reakcję Mannich/Michaela.^a



L.p.	Kwas Lewisa	[% mol]	Wyd. [%] ^b	de [%] ^c
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	10	80	95.8
2	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	5	51	94.4
3	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	1	35	94.7
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10	55	96.4
5	$\text{La}(\text{OTf})_3$	10	77	92.2
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	10	66	96.4
7	TMSOTf	10	68	94.2
8	TBSOTf	10	75	95.8
9	TBSOTf	5	58	94.2
10	TBSOTf	2	26	93.0
11	TIPSOTf	10	53	96.0
12	brak	-	0	-

^a warunki reakcji: etap 1: $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (1.6 równ.), THF, -25°C , 30 min; etap 2: DD (2 równ.), kwas Lewisa (10 mol%), -20°C , 30 min potem 3 h w t.pok.; ^b wydajność wydajność po 2 etapach; ^c określone na podstawie HPLC z surowej mieszaniny reakcyjnej.

Stosowany w nadmiarze odczynnik Schwartza nie wchodzi w interakcję z dienem jak również nie redukuje powstającego enaminonu. Jak obrazują przykłady zebrane w tabeli 4.4 prowadzenie reakcji w wariacie „one-pot” nie zaburza w żaden sposób badanego procesu.

Ponownie najskuteczniejszym katalizatorem, okazał się $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ użyty w ilości 10 mol%. Zmniejszenie jego ilości nie wpłynęło na uzyskiwane nadmiary diastereomeryczne, aczkolwiek wiązało się ze znacznym obniżeniem wydajności w reakcji. Tryflany skandiu i lantanu, okazały mniej skutecznymi aktywatorami procesu, podobnie jak eterat BF_3 . Nie zaobserwowałem przy tym znaczącego wpływu zmiany kwasu Lewisa na diastereoselektywność reakcji. Równie skutecznymi katalizatorami okazały się tryflany trialkilosiłilowe. Spośród nich, najlepsze rezultaty (wyd. 75%) uzyskałem w przypadku użycia 10 mol% TBSOTf. W przypadku zmniejszenia ilości TBSOTf do odpowiednio 5 mol% i 2 mol% odnotowałem spadek wydajności reakcji i wydłużenie czasu reakcji podobnie jak to miało miejsce w przypadku $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Aby

wykluczyć wpływ cyrkonu, jako katalizatora w reakcji addycji/cyklizacji, przeprowadziłem eksperyment bez dodatku kwasu Lewisa. Przy braku zewnętrznego kwasu Lewisa nie obserwowałem tworzenia oczekiwanego produktu (Tabela 4.4., poz. 12).

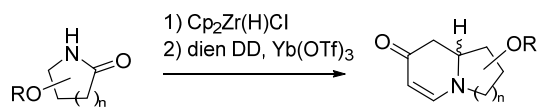
W sytuacji, gdy obecne w mieszaninie reakcyjnej pochodne cyrkonowe przeszkadzałyby w dalszych transformacjach iminy, możliwe jest ich usunięcie poprzez ekstrakcję iminy eterem dietylowym, w którym to związki cyrkonu się nie rozpuszczają.

Kontynuując prace nad zaprezentowanym na schemacie 4.14 bezpośrednim warinatem syntezy bicyklicznych enamionów poprzez sekwencję reakcji redukcji/Mannich/Michael rozszerzyłem pulę substratów o iminy generowane z laktamów **186-196**. Uzyskane rezultaty zebrałem w Tabeli 4.5.

W większości przypadków docelowe bicykliczne produkty tworzyły się z dobrymi wydajnościami (po 2 etapach) oraz z bardzo dobrą diastereoselektywnością. Konfigurację absolutną w otrzymanych produktach ustaliłem na podstawie szczegółowej analizy widm ^1H NMR oraz eksperymentów NOE. Niestety, dla żadnego spośród zaprezentowanych w Tabeli 4.5 produktów nie udało mi się uzyskać kryształów odpowiednich do wykonania analizy rentgenostrukturalnej. Większość z nich była olejami lub niskotopliwymi substancjami bezpostaciowymi. Próby derywatyzacji uzyskanych produktów (redukcja wiązania podwójnego, wymiana grup zabezpieczających itp.) nie przyniosły oczekiwanego skutku.

Chociaż zaprezentowana powyżej metoda umożliwia wydajną i stereoselektywną syntezę polihydroksylowych indozyliidynonów i chinolizydydionów, w trakcie realizacji prac badawczych napotkałem problem związany z wydzielaniem i oczyszczaniem uzyskiwanych produktów. Dotyczył on usuwania ubocznie powstających izomerów. Z uwagi na to, że powstające produkty różnią się wyłącznie konfiguracją na mostkowym atomie węgla ich rozdzielanie nie jest prostym zadaniem. W kilku przypadkach ich rozdzielanie z wykorzystaniem standardowych technik chromatograficznych okazało się nieskuteczne, podobnie jak w przypadku stosowania technik FCC. Także wykorzystanie wysokosprawnych technik chromatograficznych HPLC z wykorzystaniem preparatywnych kolumn nie zawsze dostarczało satysfakcjonujących rezultatów, chociaż wstępne rozdziały wykonane na analitycznych kolumnach HPLC dawały obiecujące wyniki. W kilku najtrudniejszych przypadkach analityczne próbki produktów otrzymałem poprzez preparatywną chromatografię cienkowsarstwową. Jak wspominałem, uzyskane związki były w większości olejami, co wykluczało możliwość wykorzystania technik krystalizacyjnych.

Tabela 4.5. Synteza indolizydy i chinolizydy poprzez bezpośrednią tandemową reakcję redukcji/Mannicha/Michaela z udziałem laktamów **185-196** i dienu DD.^a



L.p.	Laktam	Produkt ^b	Wyd. [%] ^c	dr ^d	L.p.	Laktam	Produkt ^b	Wyd. [%] ^c	dr ^d
1			80	98:2	7			61	87:13
2			73	95:6	8			55	90:10
3			81	90:10	9			63	86:14
4			67	88:12	10			63	80:20
5			62	96:4	11			51	85:15
6			75	96:4	12			55	82:18 ^e

^a Warunki reakcji: etap 1: Cp₂Zr(H)Cl (2 równ.) w THF, 30 min; etap 2: DD (2 równ.), Yb(OTf)₃ (10 mol%) w -20 °C przez 30 min potem 3 h t. pok.; ^b w tabeli przedstawiono główny isomer; ^c wydaność izolowanego produktu po 2 etapach; ^d oznaczono na podstawie widma ¹H NMR lub HPLC surowej mieszaniny reakcyjnej; ^e nie można było ustalić konfiguracji absolutnej.

Alternatywne rozwiązanie, polegające na przeprowadzeniu uzyskanych produktów w odpowiednie pochodne, na przykład poprzez całkowitą lub częściową wymianę zabezpieczeń grup hydroksylowych lub całkowite/częściowe odblokowanie tych grup, także nie przyniosło zadowalających rezultatów, w szczególności, jeśli porównać je do wysiłków i nakładów ze strony eksperymentatora.

Jedynym rozwiązaniem, jakie przyszło mi do głowy w tej sytuacji, była próba zwiększenia stereoselektywności samego procesu, na przykład poprzez wykorzystanie zmodyfikowanych substratów, w których grupy Bn zostałyby zastąpione sterycznie bardziej załoczonymi podstawnikami, na przykład grupami TBS. Niestety analiza porównawcza uzyskanych przeze mnie wyników (Tabela 4.6) z rezultatami zespołu Shao i Yanga (Rozdz. 3.35, Tabela 3.2) (przykładowo w przypadku syntezy związku **206** lub jego analogów), wskazują, że zmiana grupy Bn na TBS pociąga za sobą jedynie znikomą zmianę w diastereoselektywności reakcji. W związku z powyższym wprowadzanie kolejnych jeszcze bardziej rozbudowanych podstawników, wydało mi się w tym przypadku bez celowe, gdyż tylko skomplikowałoby syntezę wyjściowych laktamów.

Tabela 4.6. Wpływ struktury dienu na diastereoselektywność tandemowej reakcji redukcji/Mannicha/Michaela.

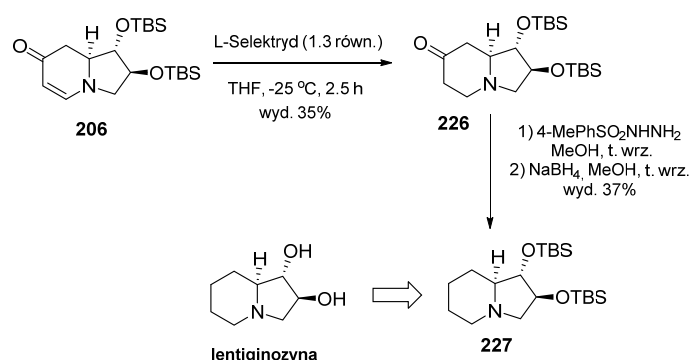
L.p.	Laktam	R (dien)	Główny produkt	Wyd. [%] ^b	<i>dr</i> ^c
1	188	TMS	217	67	87:13
2	188	TBS	217	62	88:12
3	192	TMS	221	55	90:10
4	192	TBS	221	68	87:13

W zamian, postanowiłem sprawdzić czy modyfikacja struktury dienu może mieć jakiś wpływ na stereoselektywność badanej transformacji. W tym celu zsyntezowałem zmodyfikowaną wersję dienu Danishefky'iego, w którym grupę TMS zastąpiłem większą grupą TBS. Jak wskazują wyniki eksperymentów z udziałem laktamów **188** i **192** zestawione w Tabeli 4.6, modyfikacja struktury dienu nie wpływa znacząco na indukację asymetryczną, a jedynie w niewielkim stopniu na wydajność reakcji.

Przedstawione powyżej przykłady, jednoznacznie wskazują, że udało mi się osiągnąć zasadniczy cel mojej rozprawy doktorskiej, tj. opracowanie wydajnej i stereoselektywnej metody syntezy polihydroksylowych indolizydyn i chinolizydyn w oparciu o reakcję Mannicha/Michaela z udziałem cyklicznych imin i dienu Danishefky'iego. W połączeniu z opracowaną przeze mnie dogodną metodą

pozyskiwania cyklicznych imin, między innymi z cukrów prostych. Przedstawiona metoda, moim zadaniem, może stanowić bardzo użyteczne narzędzie w syntezie sfunkcjonalizowanych azabicykloalkanów, mogących służyć, jako prekursorzy w syntezie na przykład iminocukrów.

Przykładem tego może być przeprowadzona przeze mnie synteza lentiginozyny. Enaminon **206** poddałem redukcji wiązania podwójnego uzyskując keton **226**. W kolejnym etapie usunąłem grupę karbonylową przeprowadzając otrzymany keton w odpowiedni tosylohydrazon, a następnie poddałem bezpośrednio redukcji otrzymując z wydajnością 37% związek **227** będący bezpośrednim prekursorem docelowego alkaloidu. Ten ostatni otrzymałem w wyniku usunięcia zabezpieczających grup silylowych stosując opisane w literaturze warunki reakcji (Schemat 4.15).



Schemat 4.15

W tym miejscu pozostaje mi jeszcze odnieść się do konkurencyjnych prac zespołu Yanga. Gdy rozpoczynałem pracę nad powyższym tematem, w literaturze znane były jedynie pionierskie prace Danishefsky'iego wykorzystujące proste achiralne iminy. W 2012 r., gdy moje badania były w zaawansowanym stadium, ukazała się praca Shao i Yanga,⁹⁷ prezentująca bardzo zbliżone do moich rezultaty badań. Wyniki tych prac zaprezentowałem w rozdziale 3.35

W porównaniu do prac chińskiej grupy, zaproponowana przeze mnie strategia posiada szereg istotnych zalet. Stosowane przeze mnie laktamy są o wiele bardziej atrakcyjniejszymi prekursorami imin niż cykliczne aminy, co już szczegółowo dyskutowałem w poprzednim rozdziale. Oparcie strategii tworzenia imin o redukcję laktamów umożliwia syntezę docelowych bicyklicznych produktów bez konieczności wydzielenia pośrednio tworzącej się iminy, co stanowi niepodważalną zaletę mojej metody. Ponadto chińscy badacze stosują kwas Lewisa w ilościach, co najmniej stechiometrycznych. Jak dobitnie wskazują wyniki moich prac, jest to zbyt wysokie, gdyż docelowe produkty można uzyskać z wysokimi wydajnościami stosując zaledwie od 5 do 10 mol% kwasu Lewisa. Przedstawiona przez Shao i Yanga praca posiada także

istotne ograniczenie z uwagi na stosowane substraty. Jak przedstawiłem w rozdziale 4.2 synteza 6-członowych imin w oparciu o *N*-chlorowanie/eliminację ma bardzo ograniczone zastosowanie w tym przypadku. Użycie alternatywnej strategii opartej na reakcji Staudingera/aza-Wittiga z udziałem odpowiednich azydo-aldehydów, nie jest dużo lepszym rozwiązaniem, gdyż przygotowanie wspomnianych substratów zwykle wymaga żmudnych wieloetapowych syntez. Jak zademonstrowałem 6-członowe laktamy okazują się idealnymi substratami w syntezie 6-członowych imin; są łatwe do otrzymania z prostych, łatwo dostępnych substratów, trwałe, a ich transformacja do imin nie następuje żadnych problemów. Zaprezentowane przeze mnie nowatorskie rozwiązanie, nie było dotąd znane w literaturze, dlatego sądzę, że opracowana metoda znajdzie szereg zastosowań w syntezie organicznej.

Dodatkowo, analizując stereochemiczny przebieg reakcji, Yang błędnie zakłada, że jest to uzgodniona reakcja cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera. Jest to poważny błąd, który niesie za sobą poważne konsekwencje w postaci niewłaściwego przypisania konfiguracji absolutnej nowo tworzonego centrum. Z uwagi na ogromną wagę tego zagadnienia szczegółową dyskusję stereochemicznych aspektów reakcji Mannicha/Michaela zawarłem w kolejnym rozdziale.

4.4. Stereochemiczny przebieg reakcji Mannicha/Michaela

W poprzednim rozdziale skupiłem się na zademonstrowaniu uniwersalności opracowanej metody syntezy bicyklicznych enamionów. Łatwy dostęp do różnorodnych laktamów, zarówno 5- jak i 6-członowych, posiadających centra stereogeniczne o zdefiniowanej konfiguracji w dowolnych pozycjach pierścienia, wysoka wydajność i diastereoselektywność samej reakcji to istotne walory zaprezentowanego przeze mnie procesu. W poprzednim rozdziale, z rozmysłem pomiąłem dyskusję stereochemicznych aspektów związanych z badanym procesem.

Przyglądając się bacznie wynikom zaprezentowanym w rozdziale 4.3 można zauważyć pewną frapującą niekonsekwencję w przypisaniu absolutnej konfiguracji na nowo otrzymanym centrum stereogenicznym. Przyjrzyjmy się trzem pierwszym przykładom z tabeli 4.5 dotyczącym reakcji DD z 6-członowymi iminami o konfiguracji *gluko*, *manno* i *galakto*.

Intuicyjnie, spodziewalibyśmy się tworzenia, jako głównych produktów będących wynikiem podejścia DD od mniej przesłoniętej strony wiązania C=N, a więc *anti* względem podstawnika OR w pozycji C-3 iminy, będącego najbliższym centrum reakcyjnego. W konsekwencji powinniśmy się spodziewać tworzenia

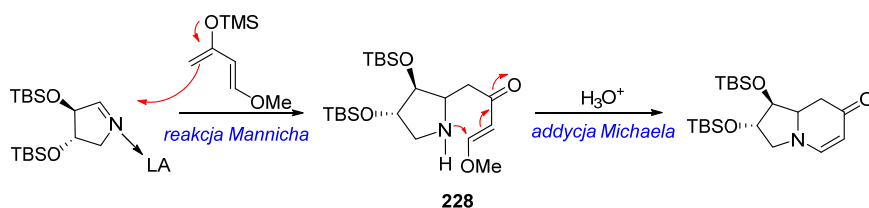
odpowiednio produktów o względnej konfiguracji 9,9a-*trans* we wszystkich trzech przypadkach (produkty **9a-epi-207**, **215** i **216**). A jednak addycja do iminy otrzymanej z *gluko*-laktamu zaburza tą koncepcję (pamiętajmy, że konfigurację absolutną głównego produktu **207** potwierdzono za pomocą analizy rentgenostrukturalnej). Co więcej reakcja DD z *gluko*-iminą (otrzymaną z **185**) i *galakto*-iminą (otrzymaną z **187**) ma przeciwny przebieg, a przecież związki te różnią się konfiguracją na odległym centrum C-5.

Zwróćmy uwagę na kolejny interesujący, acz sprzeczny z dotychczas podręcznikowym kanonem wynik. Reakcja DD z *arabino*-iminą uzyskaną z laktamu **190** (Tabela 4.5, poz. 6) prowadzi do uzyskania produktu o względnej konfiguracji protonów 1,8a-*trans*, zgodnie z oczekiwaniami. Natomiast reakcja z diastereomeryczną iminą otrzymana z laktamu **189** ponownie zaburza przyjętą koncepcję. Jako główny produkt otrzymałem **218**, posiadający 1,8a-*cis* konfigurację względną, wskazującą na preferencję podejścia dienu od sterycznie zatłoczonej strony. Na podobne rozbieżności natrafiłem także w przypadku analizy wyników z udziałem imin otrzymanych z laktamów **192** i **193** (Tabela 4.5, poz. 8 i 9).

Pragnę tu nadmienić, że przypisania konfiguracji absolutnej dokonano w oparciu o bardzo wnikliwą analizę widm ^1H NMR oraz wykorzystując zaawansowane techniki pomiarowe NMR. W tym ostatnim pomogła mi pani dr Olga Staszewska-Krajewska z IChO PAN.

Zaobserwowane rozbieżności, nakazały mi zaprzestanie intuicyjnego podejścia w analizie uzyskanych wyników, i na bardziej wnikliwszą analizę przebiegu rozpatrywanej reakcji.

Na wstępie należy, podkreślić, że badana przeze mnie reakcja imin i dienów, choć często nazywana jest reakcją aza-Dielsa-Aldera, nie jest cykloaddycją. Jest to proces tandemowy obejmujący reakcję Mannicha i następczą reakcją Michaela, oczym świadczą wyniki wczesnych prac zespołu Danishefsky'ego, a także moje własne obserwacje eksperymentalne.



Schemat 4.16

W standardowych warunkach, gdy reakcję przerywam dodając 1M HCl z mieszaniny reakcyjnej wydzielałem wyłącznie bicykliczne enaminony. Natomiast, jeśli zamiast kwasu użyłem wody, zapewniając

tym samym obojętne warunki, możliwym było wydzielenie pośredniego związku **228** oraz dokonania jego pełnej analizy spektralnej, dowodząc tym samym 2-etapowego przebiegu reakcji.

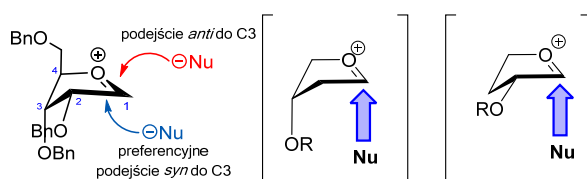
Z uwagi na to, że tworzenie nowego centrum stereogenicznego zachodzi na pierwszym etapie, reakcji, doszedłem do wniosku, że interpretacji obserwowanych wyników, należy się doszukiwać w stereochemicznym przebiegu addycji nukleofilowej do wiązania C=N.

Niestety w literaturze, za wyjątkiem pracy Yanga, który przyjął błędną koncepcję przebiegu reakcji, nie doszukałem się żadnych przykładów, w których podjęto próbę analizy stereochemii addycji nukleofili do cyklicznych imin. W związku z tym zdecydowałem się uogólnić problem i znaleźć strukturalnie jak najbardziej zbliżone układy. W ten sposób natrafiłem na prace zespołu Woerpla,^{112a-f, 112h, 112i} który szczegółowo badał reakcje C-allilowania 5- i 6-członowych jonów oksykarbeniowych, ze szczególnym uwzględnieniem różnie podstawionych układów pochodzenia cukrowego.

4.4.1. Stereochemia reakcji addycji do 5-członowych imin

Na podstawie analizy przebiegu C-allilowania szeregu różnie podstawionych 5-członowych jonów oksykarbeniowych Woerpel wyciągnął wniosek, że kierunek addycji odczynnika nukleofilowego do cyklicznego jonu oksykarbeniowego jest podyktowany konformacyjnymi preferencjami pierścienia, które są determinowane położeniem i orientacją podstawników alkoksylowych dołączonych do pierścienia. W rezultacie, proces allilowania jest kontrolowany w dużej mierze efektami stereoelektronowymi, a nie jak większość z nas intuicyjnie zakłada sterycznymi. Zgodnie z opracowanym modelem, w przypadku furanylowych jonów oksykarbeniowych w konformacji kopertowej pierścienia podstawniki OR w pozycji C-2 i C-3 preferują ułożenie, odpowiednio, pseudoekwatorialne i pseudoaksjalne (Rys. 4.1). W przypadku podstawnika w pozycji C-4 nie ma ściśle określonej preferencji, jednak jego położenie może odgrywać rolę w połączeniu z wpływem podstawników w pozostałych pozycjach.

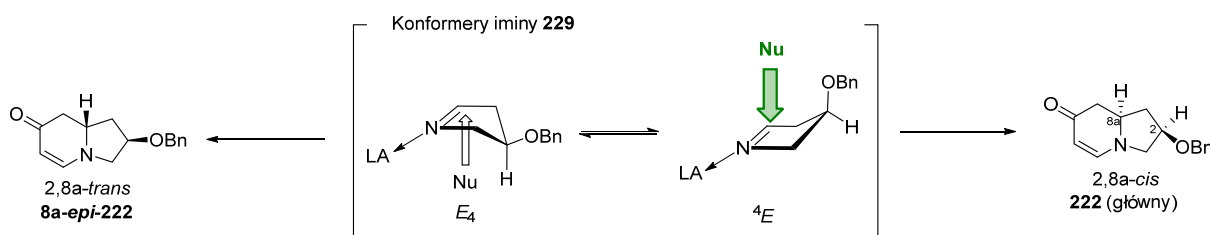
W rezultacie uprzywilejowana jest addycja odczynnika nukleofilowego od tzw. wewnętrznej strony kopertowej konformacji jonu furanoksylooksykarbeniowego (*syn* względem atomu węgla będącego poza płaszczyzną koperty, Rys. 4.1). Preferencja takiego podejścia wynika z minimalizacji niekorzystnych oddziaływań sterycznych „atakującego” nukleofila z grupami funkcyjnymi w obrębie pierścienia.



Rysunek 4.1

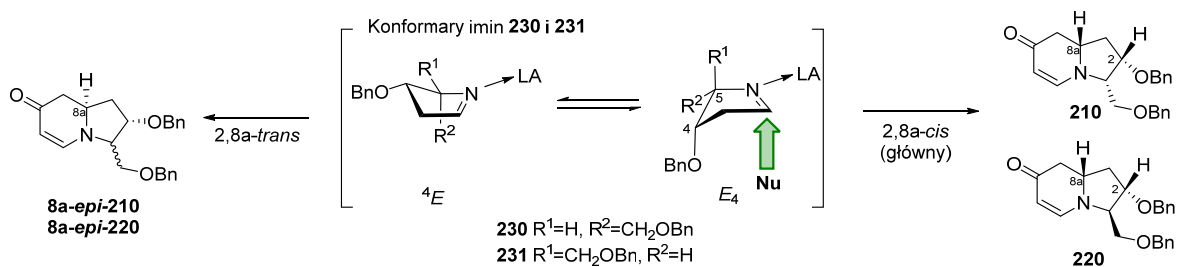
Z uwagi na podobieństwo 5-członowych jonów oksykarbeniowych do stosowanych przeze mnie aktywowanych kwasem Lewisa 5-członowych imin, postanowiłem sprawdzić stosowalność modelu Woerpela do interpretacji obserwowanych przeze mnie wyników eksperymentalnych.

Jako pierwszy przeanalizowałem przykład 9 z tabeli 4.5. Zgodnie z przyjętym modelem Woerpela, w najtrwalszej konformacji kopertowej, podstawnik OBn z pozycji C-3 iminy **229** powinien przyjąć pozycję pseudoaksjalną. Przy takim ułożeniu preferencja ataku nukleofila, enolanu silylowego (reakcja Mannicha), powinna następować od „wewnętrznej strony” prowadząc do otrzymania jako głównego izomeru enaminy o konfiguracji *cis* protonów na atomach węgla C-2 i C-8a. Wyniki eksperymentów NOE wykonane dla związku **222** potwierdziły zgodność konfiguracji z przyjętym modelem. Naświetlając proton przy węglu C-2 zaobserwowałem wzmocnienie sygnału pochodzącego od protonu przy węglu C-8a (Schemat 4.17). W przypadku ubocznie powstającego produktu **8a-epi-222** nie obserwowałem takiego efektu. Analogiczny kierunek indukcji asymetrycznej obserwował Seebach w reakcji allilowania 5-członowego jonu iminiowego z ugrupowaniem silylowym przy węglu C-3.¹²²



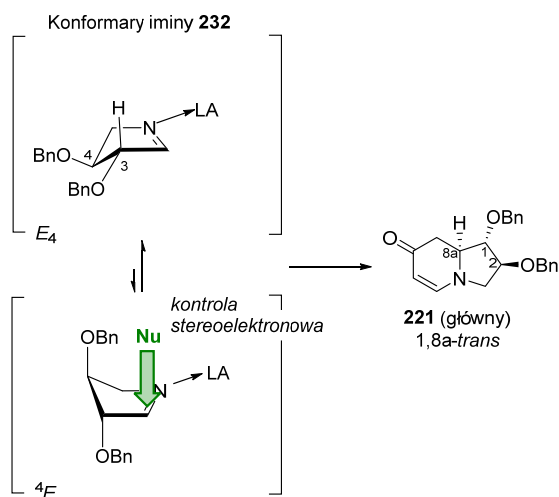
Schemat 4.17

Kolejne dwa przykłady addycji do układu 4,5-dipodstawionej 5-członowej iminy (przykład 2 tabela 4.3 i przykład 7 tabela 4.5) potwierdzają wyraźnie kluczową rolę efektu elektronowego wywieranego przez podstawnik z pozycji C-4 na stereochemię nowo generowanego centrum stereogenicznego. W obu analizowanych przypadkach otrzymałem z wysoką diastereoselektywnością, zgodnie z założeniami modelu Woerpela, izomer o konfiguracji *cis* protonów na atomach węgla C-2 i C-8a, co zostało jednoznacznie potwierdzone za pomocą eksperymentów NOE. Otrzymane wyniki potwierdzają jednocześnie znikomy wpływ podstawnik z pozycji C-5 na stereochemiczny przebieg reakcji (schemat 4.18).

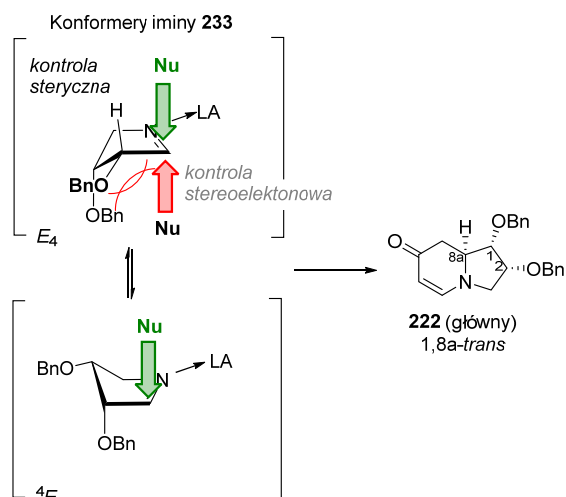


Schemat 4.18

Interesujący stereochemiczny przebieg addycji DD zaobserwowałem w przypadku 5-członowych 3,4-dipodstawionych imin **232** i **233** (schemat 4.19 i 4.20). W obu przypadkach otrzymałem z wysoką diastereoselektywnością, jako główne izomery produkty **221** i **222** o konfiguracji *trans* protonów na atomach węgla C-1 i C-8a. Obserwowaną stereochemię reakcji dla układu iminy *treo* **232** można w prosty sposób wytłumaczyć w oparciu o założenia modelu Woerpela. Obserwowana konfiguracja produktu **221** jest zgodna także wynikami otrzymanymi przez Yanga i Shao.⁹⁷ Natomiast, zaskakującym okazał się w przypadku reakcji z udziałem *erythro*-iminy **233**. Obserwowana stereochemia otrzymanego enaminonu **222** jest w tym przypadku niezgodna z postulowanym modelem Woerpela i wynikami reakcji allilowania analogicznego jonu oksykarbeniowego. Dokonana obserwacja pozwala postawić tezę, że w przypadku układu *erythro*-iminy **233** dużą rolę może odgrywać efekt steryczny wywierany przez podstawnik z pozycji C-3, natomiast konkurencyjny efekt konformacyjny postulowany przez Woerpela ma mniejszy udział. Innym wytłumaczeniem obserwowanej stereochemii, może być wpływ objętościowego charakteru stosowanego w reakcji nukleofila. Czynniki te zostały pominięte w modelu postulowanym przez Woerpela, bazującym na opisie stereochemii w reakcji addycji wyłącznie allilotrimetylosilanu do 5- i 6-członowych jonów oksokarbeniowych. Dien Danishefsky'ego jest znacznie bardziej rozbudowanym sterycznie nukleofilem w przeciwieństwie do raczej „liniowego” allilotrimetylosilanu, stąd można wnioskować, że w reakcjach z objętościowymi odczynnikami nukleofilowymi związany z nimi efekt steryczny może mieć decydujący wpływ na wynik reakcji niż efekt stereoelektonowy związany ze strukturą iminy.



Schemat 4.19

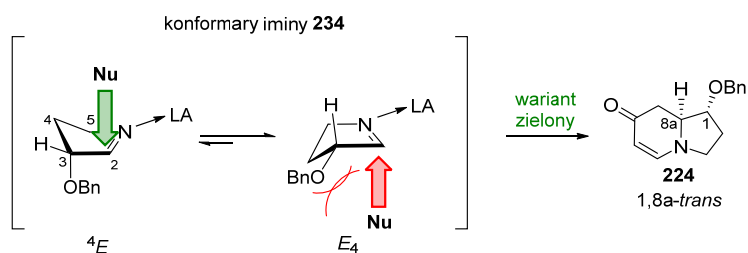


Schemat 4.20

W wyniku reakcji addycji DD do iminy **233** otrzymałem mieszaninę diastereoizomerów **222** i **8a-epi-222** w stosunku 86:14. Określenie właściwej konfiguracji na zwornikowym atomie węgla dla obu izomerów **222** i **8a-epi-222** na podstawie analizy eksperymentu NOE okazało się niemożliwe. W obu przypadkach obserwowałem znikome efekty NOE między protonami H-1 i H-8a, co uniemożliwiło mi jednoznaczne określenie właściwej konfiguracji. Prawidłowe przypisanie ułożenia protonu H-1 dokonałem na podstawie analizy wartości stałych sprzężeń w obu diastereoizomerach i porównaniu jej z wartościami obserwowanymi dla pozostałych układów indolizydyn. Zaobserwowałem przy tym, że jeden z protonów przy węglu C-8 wykazuje niezwykle dużą wartość stałej sprzężenia wynoszącą 16.3 Hz z protonem H-8a. W oparciu o regułę Karplusa, oraz po konsultacjach z dr Staszewską-Krajewską z IChO PAN, przyjąłem, że protony te muszą znajdować się w orientacji antiperiplanarnej względem siebie (H-8a i H-8_{anti}). Podobny efekt obserwowałem również dla pozostałych układów indolizydyn (**209-212**, **220-225**). Zaobserwowana zależność, pozwoliła mi na jednoznaczne potwierdzenie zgodności w przypisaniu konfiguracji dla układów (**209-212**, **220-225**). Na podstawie analizy wartości stałych sprzężeń i obserwowanego efektów NOE pomiędzy protonami H-8_{anti} i H-1 udało nam się określić konfigurację na zwornikowym atomie węgla w głównym izomerze **224** stwierdzając, że protony H-1 i H-8a są w relacji *trans* względem siebie. W przypadku ubocznego izomeru **8a-epi-224** nie obserwowałem efektu NOE między protonami H-1 i H-8_{anti}, co pozwoliło mi sądzić, że protony H-1 i H-8a są w relacji *cis* względem siebie.

Powstawanie, jako głównego izomeru produktu **224** o konfiguracji 1,8a-*trans* jest sprzeczne z modelem Woerpela, jak również wynikami reakcji allilowania analogicznego układu jonu okokarbeniowego. Przyjąłem, że najwyraźniej także w tym przypadku 5-członowych imin podstawionych w pozycji C-3

stereochemiczny przebieg reakcji jest w głównej mierze determinowany czynnikami sterycznymi wynikającymi z objętościowego charakteru nukleofila, jak również zawadą przestrzenną stwarzaną przez podstawnik w pozycji C-3 (Schemat 4.21).

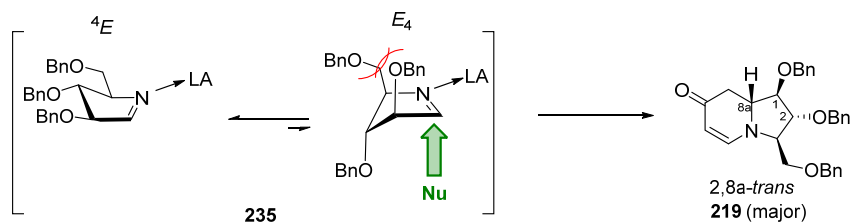


Schemat 4.21

W dotychczas rozpatrywanych przykładach analizowałem proste układy 5-członowych mono- i dipodstawionych imin, dla których założenia modelu Woerpela w większości przypadków odzwierciedlały wyniki uzyskane z eksperymentów. Kontynuując badania stereochemiczne zająłem się analizą przypadków z udziałem trójpodstawionych imin pochodnych D-arabinozy **219** i D-rybozy **218**.

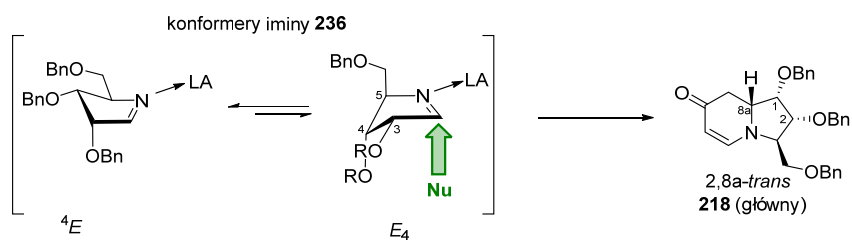
Zgodnie z założeniami modelu Woerpela addycja do iminy **235**, pochodnej arabinozy, powinna przebiegać z niską diastereoselekcją, co wynika z obserwacji poczynionych w trakcie reakcji allilowania odpowiedniego jonu oksokarbeniowego uzyskanego z arabinozy. Postulowana przez Woerpela konformacja iminy pochodnej arabinozy, w której ułożenie podstawnika przy węglu C-4 w preferowanej pozycji pseudoaksialnej wymusza jednocześnie ułożenie pozostałych podstawników również w pozycjach pseudoaksialnych (konformacja E_4 **235**, schemat 4.22). Niestety, dla tak przyjętej konformacji ogromne znaczenie odgrywają niekorzystne efekty steryczne pomiędzy podstawnikami z pozycji C-2 i C-4 destabilizujące konformację. Znacznie korzystniejszą energetycznie konformacją jest układ, w którym wszystkie podstawniki przyjmują położenie pseudoekwatorialne (konformacja 4E **235**, schemat 4.22). Duża różnica w energii między stereoelektronowo preferowaną konformacją E_4 , a układem niskoenergetycznym 4E , jest wynikiem obserwowanej niskiej diastereoselekcji w reakcjach allilowania jonów oksokarbenowych.

Jednakże, w przypadku reakcji iminy **235** z DD obserwowowałem wysoką diastereoselektywność reakcji (*dr* 96:4) i powstawanie jako głównego izomeru enaminonu **219** o względnej konfiguracji 2,8a-*cis*. Obserwowana wysoka diastereoselektywność w reakcji jak również powstawanie, jako głównego izomeru związku **219**, pozwala sądzić, że stereochemiczny przebieg reakcji uwarunkowany jest zarówno efektem stereoelektronowym (podejściem nukleofila od wewnętrznej strony koperty do układu konformacji E_4), jak również efektem sterycznym wynikającym z objętościowego charakteru nukleofila.



Schemat 4.22

Tworzenie produktu **218**, o względnej konfiguracji 2,8a-*cis*, jest wynikiem podejścia odczynnika nukleofilowego *syn* w stosunku do grupy C-3 w iminie **236** zgodnie z założeniami modelu Woerpela. Wynika z tego, że stereochemiczny przebieg reakcji jest uwarunkowany głównie efektem konformacyjnym iminy **236**. Wynik ten jest interesujący, a zarazem zaskakujący, biorąc pod uwagę rezultat reakcji z iminą **233** o zbliżonej budowie (Schemat 4.20), dla której postulowałem kluczowy wpływ efektu sterycznego, wymuszającego powstawanie, jako głównego izomeru produktu **222** o konfiguracji 1,8a-*trans*-2,8a-*trans*. Całkowicie odmienna stereoselektywność w obu analizowanych przykładach jest trudna do wytłumaczenia, być może jest wynikiem wpływu obecności grupy CH₂OBn w pozycji C-5. Jednakże wyniki eksperymentalne odnoszące się do reaktywności analogicznych jonów oksokarbeniowych jednoznacznie potwierdzają znikomy wpływ podstawnika z pozycji C-5 na stereochemiczny przebieg reakcji allilowania.



Schemat 4.23

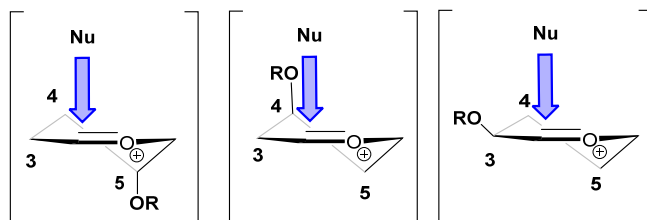
4.4.2. Stereochemia reakcji addycji do 6-członowych imin

Użyteczność modelu Woerpela w analizie stereochemicznego przebiegu reakcji DD z 5-członowymi iminami, skłoniła mnie do wykorzystania analogicznego modelu w interpretacji stereochemicznych aspektów reakcji Mannicha/Michaela dla 6-członowych imin.

Zgodnie z założeniami modelu Woerpela dla reakcji C-allilowania 6-członowych jonów oksokarbeniowych, addycja odczynnika nukleofilowego następuje po trajektorii aksialnej do preferowanej konformacji krzesłowej w stanie przejściowym. Podobnie jak w przypadku układów pentoz stereochemiczny przebieg reakcji dla piranylowych jonów oksoniowych determinowany jest głównie względami

stereoelektronowymi (konformacyjnymi). Przyczym, jak wskazują eksperymenty, pochodne heksoz posiadające podstawniki alkoksylowe w pozycjach C-3, C-4 lub C-5 prowadzą głównie do otrzymania β -izomeru.

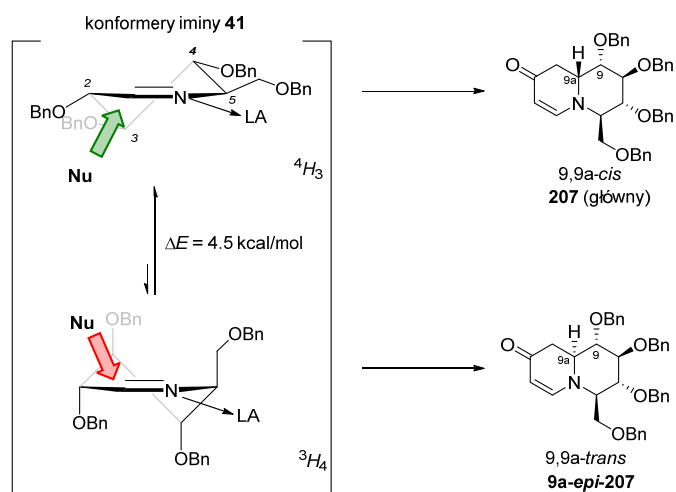
W przypadku heksoz, Woerpel postuluje, że najkorzystniejszą konformacją, jest konformacja krzesłowa, w której podstawniki z pozycji C-4 i C-5 przyjmują preferencyjne ułożenie aksjalne, natomiast podstawnik w pozycji C-3 ekwatorialne (numeracja pozycji Rysunek 4.2).



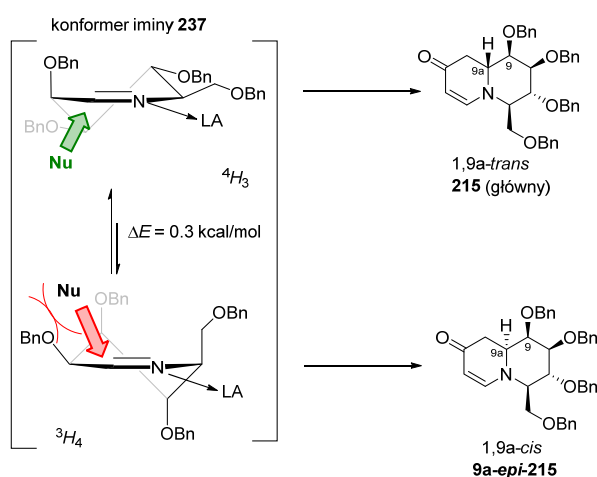
Rysunek 4.2

W tandemowej reakcji redukcji/Mannicha/Michaela z udziałem *gluko*-laktamu **185** otrzymałem prawie wyłącznie bicykliczny produktu **207** o konfiguracji 9,9a-*cis* (Schemat 4.24). Określenie konfiguracji absolutnej na nowo powstałym centrum w związku **207**, na podstawie analizy widm NMR, okazało się niemożliwe. Na podstawie analizy stałych sprzężeń udało się ustalić, że pierścień glukozowy w enaminonie **207** występuje w konformacji skróconej łódki. Konfigurację absolutną na węzłowym atomie węgla określiłem w oparciu o analizę rentgenostrukturalną pochodnej **208**, otrzymanej na drodze redukcji związku **207** (Schemat 4.13).

Tworzenie, jako głównego izomeru, produktu **207**, o konfiguracji 9,9a-*cis*, można wyjaśnić aksjalnym podejściem nukleofila do energetycznie bardziej korzystnej konformacji 4H_3 , dla której wszystkie podstawniki przyjmują położenie ekwatorialne. Druga z możliwych konformacji 3H_4 , w której podstawniki z pozycji C-3 i C-4 przyjmują uprzywilejowane ze względów stereoelektronowych położenie aksjalne jest destabilizowana oddziaływaniami 1,3-diaksjalnymi, co dodatkowo potwierdzają, także wyniki przeprowadzonej przeze mnie analizy konformacyjnej (Schemat 4.24). Obserwowana stereochemia dla analizowanego przykładu jest zgodna z wynikami eksperymentalnymi dla reakcji allilowania analogicznego jonu oksokarbeniowego pochodnej glukozy.



Schemat 4.24



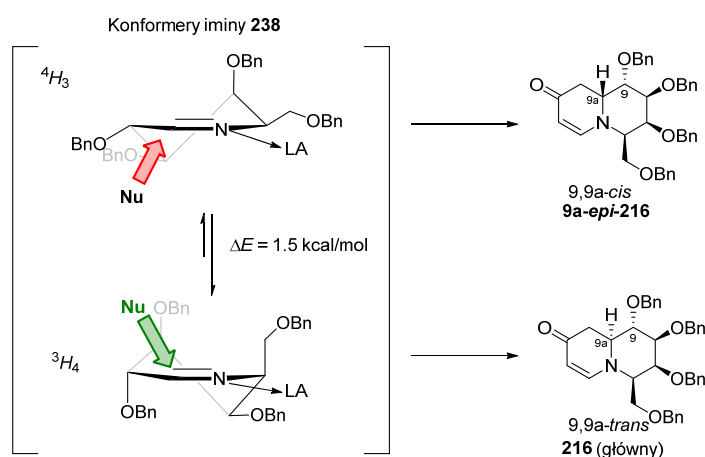
Schemat 4.25

W przypadku addycji do *manno*-iminy **237**, obserwowane powstawanie, jako głównego izomeru, związku **215** o względnej konfiguracji 9,9a-*trans*. Analiza konformacyjna iminy **237** wykazała niewielką różnicę w energii, ok. 0.3 kcal/mol, pomiędzy konformacjami $4H_3$ i $3H_4$ (Schemat 4.25). Prawdopodobnie jest to efektem destabilizujących oddziaływań 1,3-diaksialnych pomiędzy podstawnikami w pozycjach C-3 i C-5 w preferowanej przez Woerpela konformacji $3H_4$. Atak nukleofila od uprzywilejowanej „górną stronę” w konformerze $3H_4$ jest utrudniony z uwagi na steryczną zawadę wywieraną przez podstawnik z pozycji C-5 (oddziaływania *syn*-pentanowe)¹²³ jak również C-3 (oddziaływania *syn*-butanolowe).¹²⁴ Niekorzystne oddziaływania nukleofil-podstawniki C-3 i C-5, jak również niewielka różnica w energii pomiędzy konformacjami $4H_3$ i $3H_4$ sprawiają, że reakcja addycji przebiega prawdopodobnie poprzez niżej

energetyczny stan przejściowy, poprzez konformację 4H_3 , zgodnie z regułą Curtina-Hammetta (Schemat 4.25).

Analizując stereochemiczny przebieg reakcji z udziałem iminy **238**, pochodnej galaktozy, dostrzec można interesującą różnicę w porównaniu z *gluko*-iminą **41**. Przeprowadzone eksperymenty NOE jednoznacznie potwierdziły powstawanie, jako głównego izomeru produktu **216** o względnej konfiguracji 9,9a-*trans*. Dla porównania, analogiczna reakcja z udziałem iminy **41** prowadziła do otrzymania wyłącznie enaminy **207** o konfiguracji 9,9a-*cis*.

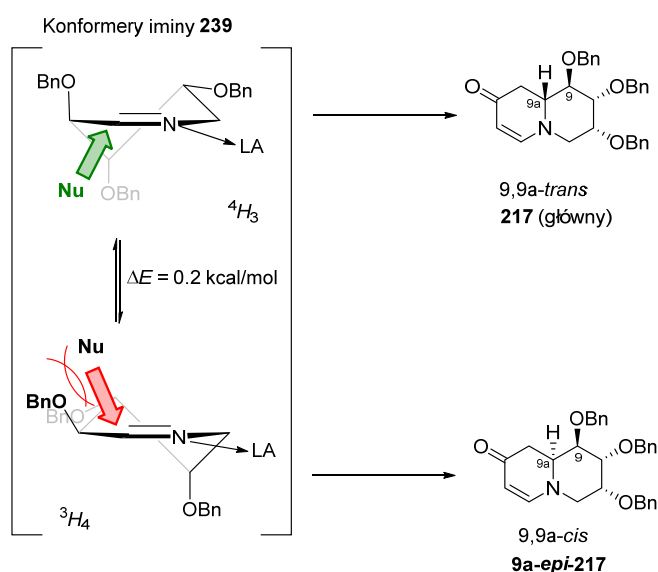
Przeprowadzona analiza konformacyjna wykazała 1.5 kcal/mol różnicę w energii między przedstawionymi na Schemacie 4.26 konformerami 3H_4 i 4H_3 . Obserwowana stereochemia produktu **216** jest zgodna z założeniami modelu Woerpela i wynika z przebiegu reakcji poprzez stan przejściowy w konformacji 3H_4 . Czynnikiem determinującym stereochemiczny przebieg procesu są efekty stereoelektronowe (schemat 4.26).



Schemat 4.26

W porównaniu z reakcjami z udziałem cztero-podstawionych imin **41**, **237**, **238** analogiczna reakcja DD z trójpodstawioną 6-członową iminą **239** przebiega z nieco niższą selektywnością. W oparciu o analizę wartości stałych sprzężeń, jak również porównanie wyników eksperymentów NOE dla obu izomerycznych produktów, ustaliłem, że jako główny izomer powstaje związek **217** o względnej konfiguracji 9,9a-*trans*. Powstawanie produktu **217** jako głównego diastereoizomeru odbiega od modelu Woerpela, zakładającego preferencyjne aksjalne podejście czynnika nukleofilowego od „górnej strony” konformera 3H_4 (Schemat 4.27). Przeprowadzona analiza konformacyjna wykazała nieznaczną różnicę energii (0.2 kcal/mol) pomiędzy dwoma alternatywnymi konformacjami krzesłowymi 3H_4 i 4H_3 . Należy sądzić, że obserwowana stereochemia

reakcji jest wynikiem aksjalnego podejścia nukleofila poprzez konformację 4H_3 , w której podstawnik z pozycji C-2 przyjmuje niekorzystne położenie aksjalne. Z punktu widzenia postulowanego przez Woerpela modelu podejście poprzez konformer 3H_4 , powinno być bardziej preferowane (Schemat 4.27). Jednakże wyniki temu przeczą. Należy sądzić, że w tym przypadku aksjalne podejście objętościowego nukleofila jest utrudnione z uwagi na zawadę steryczną wywieraną przez podstawnik z pozycji C-2. Obserwowany wynik, jeszcze raz potwierdza, że w przypadku addycji do cyklicznych imin ważną rolę odgrywają nie tylko efekty stereoelektronowe związane z iminą, ale również czynniki steryczne związane ze strukturą reagenta nukleofilowego.



Schemat 4.27

Podsumowując, powyższe rozważania dotyczące stereochemicznych aspektów tandemowej reakcji redukcji/Mannicha/Michaela z udziałem 5- jak i 6-członowych imin, pochodnych cukrów i kwasów hydroksydikarboksylowych, wskazują, że nie ma możliwości zaproponowania jednej uniwersalnej reguły pozwalającej prosto przewidzieć stereochemiczny przebieg badanych reakcji. Zaproponowany przez Woerpela model addycji do cyklicznych jonów oksokarbeniowych daje najbliższe rzeczywistości szacunki. Jednakże, okazuje się niewiarygodny w przypadkach, gdy na stereochemiczny przebieg reakcji ma wpływ także struktura odczynnika nukleofilowego.

Przeprowadzone rozważania, pozwalają stwierdzić, że w przypadku analizy badanych addycji każdy przypadek reakcyjny należy analizować indywidualnie z uwzględnieniem zarówno efektów stereoelektronowych, konformacyjnych i sterycznych związanych z oboma partnerami. Potwierdzeniem

tego niech będą rezultaty reakcji cyklicznych imin z innymi odczynnikami nukleofilowymi, które zaprezentuję w dalszej części niniejszej dysertacji.

4.5. Reakcje cyklicznych imin z innymi odczynnikami nukleofilowymi

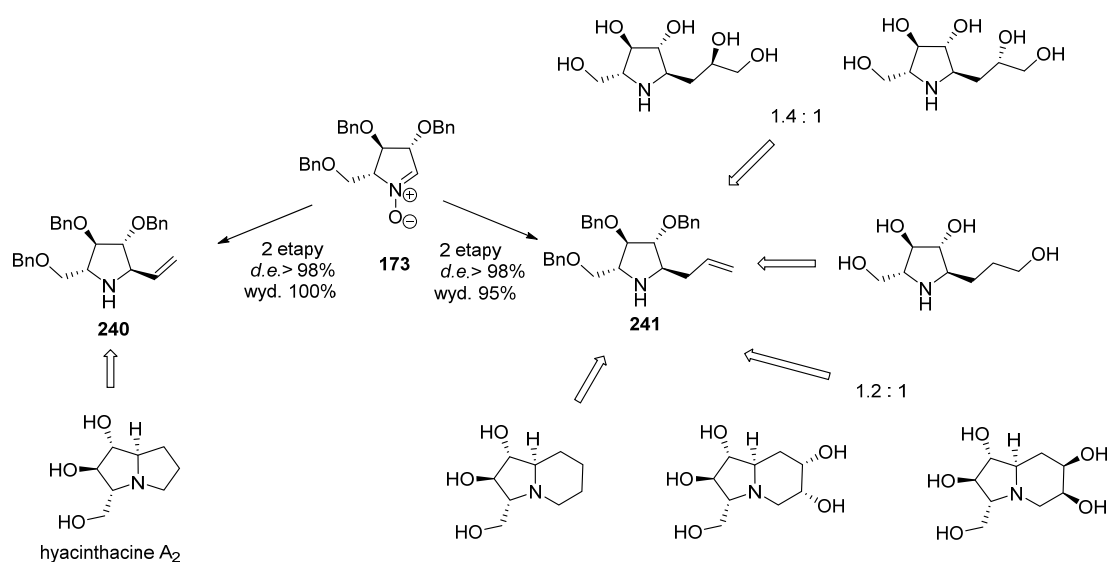
Opracowanie dogodnej metody syntezy cyklicznych imin poprzez reduktywną deoksyganację laktamów oraz zastosowanie tej metody w tandemowej reakcji /Mannicha/Michaela pozwalają mi śmiało stwierdzić, że przyjęte na początku cele badawcze zostały osiągnięte z sukcesem. Zachęcony pozytywnymi wynikami postanowiłem rozszerzyć stosowalność opracowanej metody generowania cyklicznych imin łącząc ją, jako proces tandemowy, z następczą reakcją addycji innych, niż dien Danishefsky'ego, odczynników nukleofilowych.

Poza czysto praktycznym walorem tak obranego celu, pragnąłem także zweryfikować postawioną we wcześniejszym rozdziale tezę o wpływie struktury nukleofila na stereochemiczny przebieg reakcji. Możliwość rozszerzenia puli stosowanych nukleofili w opisanym procesie umożliwiłaby otrzymywanie w prosty sposób szerokiej gammy układów zarówno mono- jak i bicyklicznych, a co za tym idzie zwiększyłoby znacznie atrakcyjność opracowanej metodologii generowania i bezpośredniej funkcjonalizacji cyklicznych imin. W przypadku powodzenia realizacji przyjętego celu, cykliczne iminy uważane dotychczas za mało atrakcyjne bloki budulcowe nabrałyby nowego znaczenia syntetycznego.

4.5.1. Tandemowa reakcja redukcji laktamów/C-allilowania

Przeważająca ilość doniesień literaturowych dotyczących syntezy sfunkcjonalizowanych pirolidyn, pochodnych cukrów, jak również ich bicyklicznych analogów opiera się na różnego typu transformacjach odpowiednich cukrowych nitronów.

Doskonałym przykładem są prace połączonych zespołów Gotiego i Merino.⁴¹ Wykorzystując, jako blok budulcowy, cykliczny nitron **173**, otrzymany z D-arabinozy, autorzy dokonali syntezy szeregu sfunkcjonalizowanych pirolidyn, polihydroksylowych indolizydyn oraz pirolizydyn. Za każdym razem kluczowym etapem była diastereoselektywna reakcja addycji odpowiednich bromków allilo- i winylomagnezowych do nitronu (Schemat 4.28).



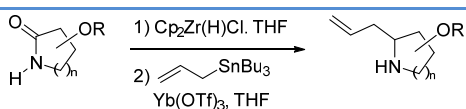
Schemat 4.28

Niestety, jak już kilkakrotnie podkreślałem, ograniczeniem powyżej zaprezentowanej strategii jest możliwość praktycznego zastosowania w zasadzie tylko do 5-członowych nitronów. Nie udało mi się znaleźć w dostępnej literaturze przykładów analogicznych reakcji z udziałem 6-członowych nitronów. Wynika to prawdopodobnie, jak już wcześniej wspominałem, z wysokiej nietrwałości tego typu układów, jak również z skomplikowanych metod ich otrzymywania.

Z uwagi na strukturalne podobieństwo nitronów do imin, postanowiłem sprawdzić możliwość prowadzenia analogicznych procesów addycji z udziałem imin generowanych z laktamów. W szczególności skoncentrowałem swoją uwagę na wykorzystaniu 6-członowych laktamów.

Addycja bromku allilomagnezowego (2,5 równ.) do *gluko*-iminu **41** otrzymanej z laktamu **185**, prowadziła do uzyskania skomplikowanej mieszaniny produktów, z której nie udało mi się wydzielić oczekiwanego produktu. Gdy zamiast bromku allilomagnezowego, użyłem allilotributylocyny (3 równ.), a reakcję addycji prowadziłem w obecności $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1 równ.), otrzymałem oczekiwany produkt **242** z wydajnością 84%. Zmniejszenie ilości stosowanego kwasu Lewisa do 10 mol% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ spowodowało drastyczne obniżenie wydajności procesu, a oczekiwany produkt powstawał w ilościach śladowych. Wydłużenie czasu prowadzenia reakcji nie wpłynęło na zwiększenie ilości powstającego produktu, natomiast obserwowałem rozpad iminy.

Tabela 4.7. "One-pot" redukcja/allilowanie laktamów **185-190, 192.**^a

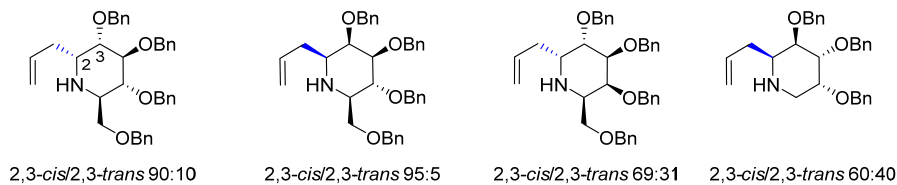


L.p.	Laktam	Główny produkt	Wyd. [%] ^b	dr ^c
1	185	 242	84	90:10
2	186	 243	68	95:5
3	187	 244	91	69:31
4	188	 245	55	60:40
5	189	 246	69	81:19
6	190	 241	70	79:21
7	192	 247	67	78:22

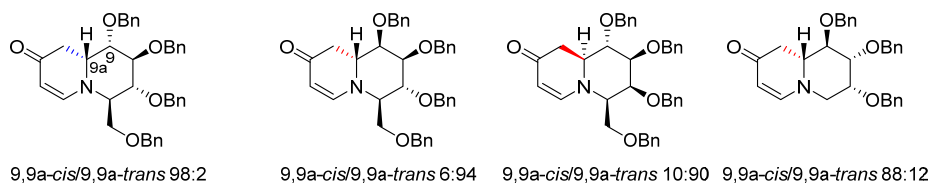
^a Warunki: etap 1: Cp₂Zr(H)Cl (1.6 równ.), laktam (1.0 równ.) w THF, -25 °C potem t.pok. 45 min; etap 2: allilotributylocyna (3 równ), Yb(OTf)₃ (1 równ.) ^b po chromatografii; ^c oznaczono na podstawie widm ¹H NMR i analiz HPLC surowych mieszanin reakcyjnych.

W analogicznych warunkach otrzymałem szereg 2-allilo piperolidyn i piperydyn **241-247** wychodząc z odpowiednich 5- i 6-członowych laktamów (Tabela 4.7). Ustalenia konfiguracji absolutnej na nowo utworzonym centrum dokonałem w oparciu o analizę widm ^1H NMR oraz wyniki eksperymentów NOE.

Addycja allilotributylocyny



Addycja dienu Danishefsky'ego



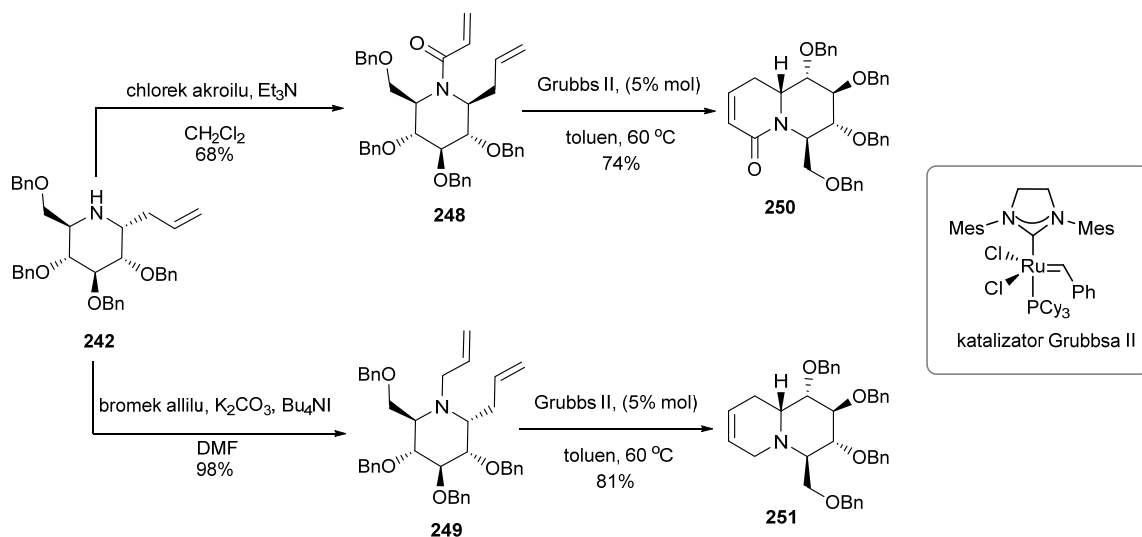
Rysunek 4.3

Rozpatrując stereochemiczny przebieg katalizowanej kwasami Lewisa reakcji DD z cyklicznymi iminami postulowałem, że na wynik reakcji może mieć także wpływ struktura odczynnika nukleofilowego. Porównanie wyników eksperymentalnych zebranych w tabeli 4.7 z wcześniej zaprezentowanymi wynikami z tabeli 4.5 Potwierdzają słuszności mojej hipotezy. Wpływ ten widać, gdy porównamy rezultaty uzyskane dla addycji DD i allilotributylocyny do 6-członowych imin - Rys. 4.3. Jedynie w przypadku addycji do *gluko*-iminu zaobserwowałem identyczny kierunek addycji nukleofila.

Otrzymane 2-allilo piperolidyny i piperydyny postanowiłem wykorzystać w alternatywnej metodzie syntezy polihydroksylowych indolizydyn i chinolizydyn. „Dobudowę” brakującego pierścienia, zamierzałem przeprowadzić poprzez reakcję metatezy (RCM)(Schemat 4.29).

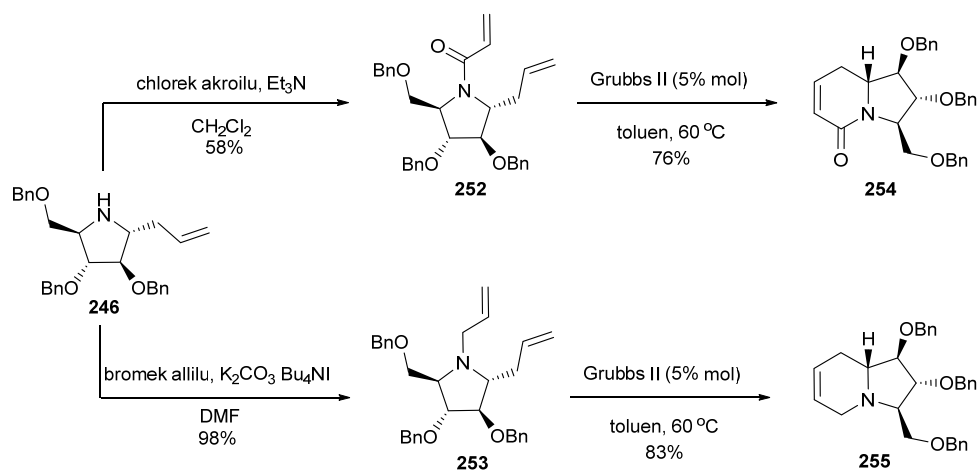
Odpowiednie substraty do reakcji RCM (związki **248** i **249**) otrzymałem poddając piperydynę **242** odpowiednio reakcji z chlorkiem akroilu lub allilowaniu za pomocą bromku allilu. Otrzymane produkty **248** i **249** poddałem następnie reakcji metatezy w obecności katalizatora Grubbsa II generacji (5 mol%) prowadząc reakcję w toluenie w temperaturze 60 °C. Oczekiwane produkty bicykliczne **250** i **251** otrzymałem z wydajnościami odpowiednio 74 i 81% (Schemat 4.29).

Analogiczną sekwencję przekształceń przeprowadziłem dla związku **246** pochodnej arabiny, otrzymując z wysoką wydajnością pochodne indolizydynowe **254** i **255** (Schemat 4.30).



Schemat 4.29

Warto nadmienić, że otrzymane w ten sposób chinolizydyny i indolizydyny, podobnie jak bicykliczne enaminony posiadają w swojej strukturze reaktywne grupy funkcyjne, takie jak grupa karbonylowa lub wiązanie podwójne, dzięki czemu mogą stanowić cenne substraty do dalszych transformacji, na przykład redukcji grupy karbonylowej, *cis*-dihydroksylacji lub *trans* hydroksylacji poprzez otwarcie epoksydu. Daje to możliwość otrzymywania różnorodnych polihydroksylowych alkaloidów chinolizydynowych i indolizydynowych.



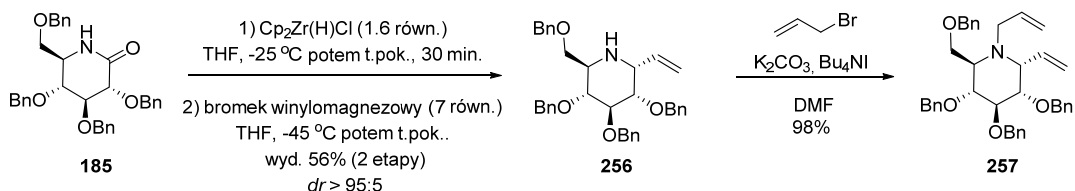
Schemat 4.30

4.5.2. Tandemowa reakcja redukcji laktamów/winylowania

Opracowane podejście oparte na tandemowej reakcji redukcji laktamu/Mannicha/Michaela oraz redukcji/allilowania (wraz z późniejszą cyklizacją RCM) dawały mi sposobność syntezy, z odpowiednich cyklicznych imin, produktów azabicyklicznych o 6,6-skondensowanych (chinolizydyny) i 5,6-skondensowanych pierścieniach (indolizydyny).

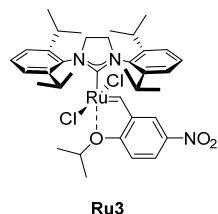
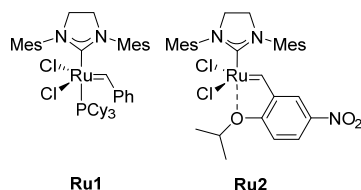
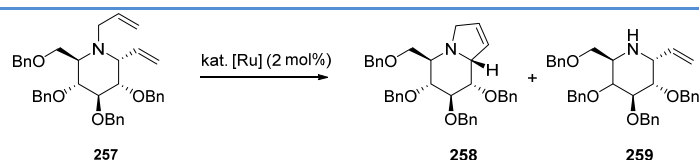
W kolejnym kroku postanowiłem sprawdzić możliwość tworzenia produktów o strukturze pirolizydynowej posiadających skondensowane dwa pierścienie 5-członowe. Polihydroksylowe pirolizydyny reprezentują jedną z najliczniejszych grup alkaloidów izydynowych, cechujących się różnorodną aktywnością biologiczną, o czym pisałem w rozdziale 2.1.

Syntezę polihydroksylowych pirolizydyn planowałem przeprowadzić poprzez reakcję redukcji laktamu/winylowania z następczą reakcją metatezy mającą na celu utworzenie pierścienia 5-członowego.



Schemat 4.31

Tabela 4.8. optymalizacja wewnątrzcząsteczkowej reakcja metatezy związku 257

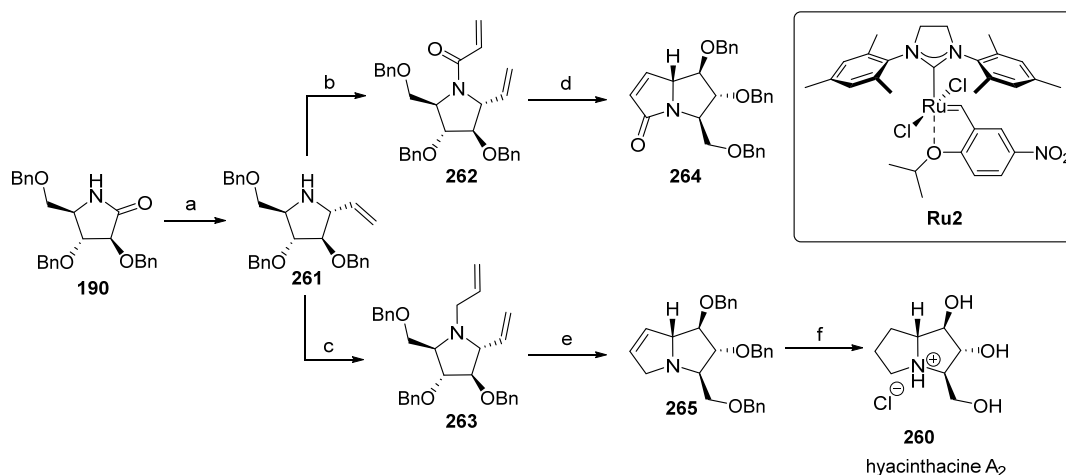


L.p.	[Ru]	Warunki	Wyd. [%]		
			257	258	259
1	Ru1	PhMe, 80 °C, 72 h	100	0	0
2	Ru1	ksylen, 150 °C, 24 h	20	9	45
3	Ru2	ksylen, 150 °C, 1 h	0	21	23
4	Ru3	ksylen, 150 °C, 0.5 h	0	89	0

W tym celu do ochłodzonego roztworu iminy **41**, otrzymanej jak poprzednio z *gluko*-laktamu **185**, dodałem powoli roztwór bromku winylomagnezowego (2.5 ekwiw.). W ten sposób otrzymałem 2-winylo piperydynę **256** z wydajnością 56% po 2 etapach, oraz z wysoką czystością diastereomeryczną (*dr* >95:5, Schemat 4.31). Konfigurację na nowo wytworzonym centrum (2,3-*cis*) określiłem na podstawie analizy widma ¹H NMR oraz eksperymentów NOE. W kolejnym etapie addukt **256** przekształciłem w odpowiednią *N*-alilo pochodną **257** w reakcji z bromkiem allilu. Otrzymany w ten sposób dien **257** poddałem następnie reakcji metatezy.

W przeciwieństwie do poprzednio opisanych przykładów, synteza związku **258** w wyniku reakcji RCM okazała się dużo trudniejsza. Prowadząc reakcję we wcześniej opisanych warunkach (Schematy 4.29 i 4.30) w obecności katalizatora Grubbsa II-generacji (**Ru1**, 2 mol%), nie obserwowałem tworzenia oczekiwanego produktu **258** (Tabela 4.8, poz. 1). Gdy podwyższyłem temperaturę prowadzenia procesu i wydłużyłem czas reakcji (Tabela 4.8, poz. 2) otrzymałem mieszaninę nieprzereagowanego substratu **257**, produktu cyklizacji **258** oraz uboczny produkt deallilowania (**259**) w stosunku 20:9:45. Na podstawie uzyskanych rezultatów, doszedłem do wniosku, że do przeprowadzenia reakcji konieczna jest silna aktywacja termiczna, z czym wiąże się konieczność zastosowania w reakcji metatezy katalizatora rutenowego o znacznie wyższej trwałości termicznej niż katalizator Grubbsa II. Stąd też w kolejnej próbie użyłem termicznie trwalszy katalizator nitrowy (katalizator Greli, **Ru2**) (Tabela 4.8, poz. 3). Prowadząc reakcję w obecności 2 mol% wspomnianego katalizatora, po 2 h zaobserwowałem całkowitą konwersję substratu oraz powstawanie mieszaniny związków **258** i **259** z wydajnościami odpowiednio 21 i 23%. W celu zwiększenia wydajności reakcji w kolejnym eksperymencie zastosowałem zmodyfikowany katalizator nitrowy **Ru3** charakteryzujący się wyższą aktywnością w stosunku do układów winylowych i substratów zabudowanych sterycznie. Katalizator ten okazał się najskuteczniejszy i najbardziej selektywny w badanej reakcji (Tabela 4.8, poz. 4). W jego obecności substrat ulegał pełnej konwersji dając wyłącznie oczekiwany bicykliczny produkt **258** z wydajnością 89%.

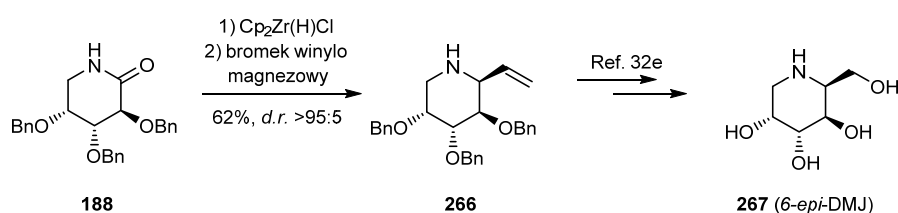
W wyniku addycji bromku winylomagnezowego do *arabino*-iminy **179**, uzyskanej z laktamu **190**, otrzymałem pirolidynę **261** z wydajnością 72% i nadmiarem diastereoizomerycznym 94:6 (Schemat 4.32). Związek **261** poddałem następnie acylowaniu lub allilowaniu uzyskując substraty do reakcji metatezy (**262** i **263**). Najlepszym katalizatorem metatezy dienu **262** okazał się kompleks **Ru2** stosowany, jak poprzednio, w ilości 2 mol%. Natomiast w przypadku metatezy dienu **263** odpowiedni produkt **264** uzyskałem stosując 10 mol% katalizatora Grubbsa II generacji (**Ru1**) (Schemat 4.32).



Scheme 4.32 Warunki reakcji: a) 1) $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (1.6 ekwiw.), THF, -25°C , rt. 30 min.; 2) bromek winylo magnezowy (7.0 ekwiw.), THF, -40°C , rt. 72% (po 2 etapach), *d.r.* 94:6 b) chlorek akroilu (2 ekwiw.), Et_3N (2 ekwiw.), CH_2Cl_2 , 88%; c) bromek allilu (10 ekwiw.), K_2CO_3 (1.6 ekwiw.), Bu_4NI (kat.), DMF, 99%; d) katalizator Greli (**Ru2**, 2% mol), dichloroetan, 65°C , 64%; e) katalizator Grubbs II (**Ru1**, 10% mol), dichloroetan, 65°C , 79%; f) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10% mol), MeOH-HCl, 74%.

Otrzymaną w ten sposób pirolizydynę **265** wykorzystałem w syntezie naturalnego alkaloidu hyacintacyny A₂ (**260**), silnego inhibitora amyloglukozydazy. W tym celu związek **265** poddałem jednoczesnemu uwodornieniu wiązania podwójnego i debenzylowaniu pod wpływem wodoru w obecności katalizatora $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. Docelowy alkaloid **260** uzyskałem z wydajnością 74% w postaci chlorowodorku.

Opracowaną metodę redukcji laktamu/winylowania postanowiłem wykorzystać także w syntezie związku **266**, prekursora w syntezie 6-*epi*-DMJ (**267**). W tym celu laktam **188** poddałem kolejno redukcji odczynnikami Schwartza i addycji bromku winylomagnezowego, uzyskując produkt **266** z wydajnością 62% i diastereoselektywnością powyżej 95% (Schemat 4.33).

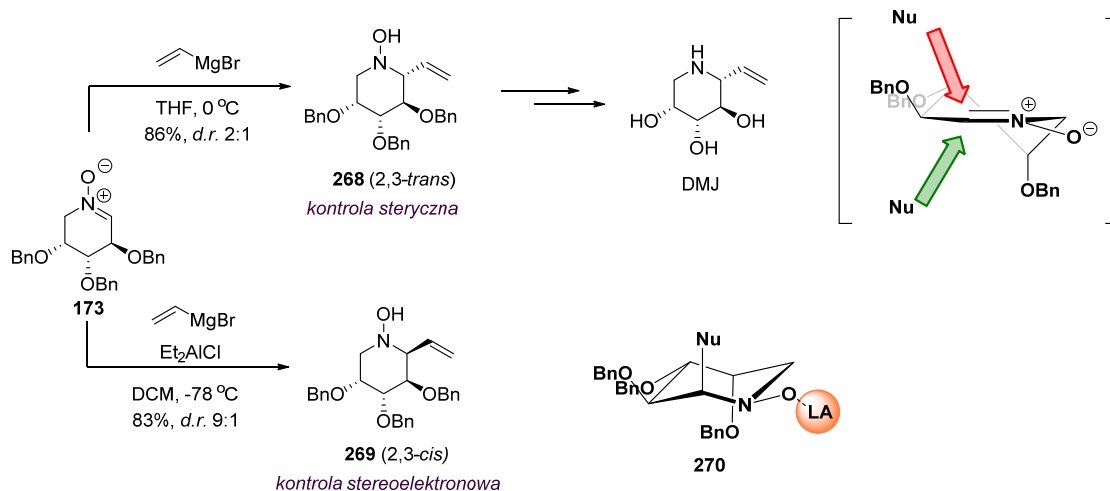


Schemat 4.33

Powstawanie w reakcji, jako głównego izomeru produktu o konfiguracji 2,3-*cis* jest interesujące w odniesieniu do wyników otrzymanych przez zespół Chenga^{116e} dla analogicznej reakcji z użyciem nitronu **173**. Wykazali oni, że przebieg stereochemiczny reakcji addycji bromku winylomagnezowego do nitronu **173** może być kontrolowany poprzez dodatek do mieszniny reakcyjnej kwasu Lewisa. Wobec jego braku

reakcja prowadzi do mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 2:1, przy czym jako główny powstaje produkt o względnej konfiguracji 2,3-*trans* (**268**). W przypadku użycia dodatkowego kwasu Lewisa, Et₂AlCl lub *i*-Bu₂AlCl, addycja przebiegała z dużo wyższą diastereoselektywnością (*dr* od 9:1 do >95:5) dając jako główny produkt **269** o 2,3-*cis* konfiguracji (Schemat 4.34).

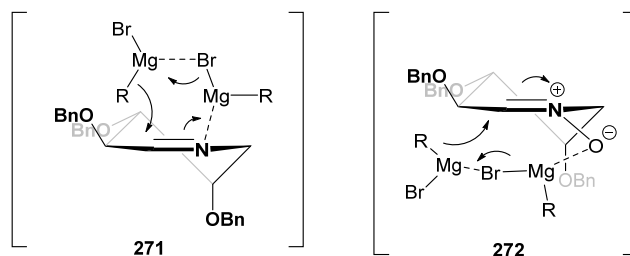
Według zaproponowanej przez Chenga hipotezy, tworzenie 2,3-*trans* produktu jest wynikiem podejścia odczynnika Grignarda od sterycznie mniej osłoniętej strony nitronu, po trajektorii oznaczonej na Schemacie 4.34 zieloną strzałką. Natomiast w przypadku prowadzenia reakcji addycji w obecności kwasu Lewisa, o kierunku addycji decydują względy stereoelektronowe; preferencja aksjalnego podejścia nukleofila (trajektoria podejścia oznaczona czerwoną strzałką) jest podyktowana tworzeniem produktu, w którym nitronowy atom tlenu skoordynowany z objętościowym kwasem Lewisa, przyjmuje korzystne ekwatorialne położenie **270**.



Schemat 4.34

Jak przedstawiłem na Schemacie 4.33 addycja bromku winylomagnezowego do iminy, otrzymanej z laktamu **188**, ma odwrotny przebieg niż addycja tego samego reagenta do nitronu **173**. Tworzenie 2,3-*cis* produktu addycji do iminy sugeruje kontrolę stereochemii procesy czynnikami stereoelektronowymi zgodnie z modelem zaproponowanym przez Woerpla. Przeciwny przebieg addycji do nitronu, sugeruje, że stereochemiczne preferencje reakcji nitronów i imin nie muszą być zawsze takie same. W swoich poszukiwaniach literaturowych nie natknąłem się jak dotąd na prace, które podejmowałyby próbę porównania stereochemicznych aspektów reakcji z udziałem obu typów elektrofili. Wydaje mi się, że na tą chwilę brak jest wystarczających danych eksperymentalnych pozwalających podać jednoznaczne wytłumaczenie dla poczynionej obserwacji. Z mojej strony mogę jedynie pokusić się o prostą spekulację, iż

zaobserwowana różnica niewątpliwie musi mieć związek z obecnością atomu tlenu w nitronie. Addycja do iminy może przebiegać poprzez cykliczny chelat **271** (Rys. 4.4) z stereoelektronową kontrolą procesu. W przypadku nitronu analogiczny cykliczny chelat **272** ma większy rozmiar, co prawdopodobnie mogłoby determinować kontrolę addycji efektami sterycznymi.

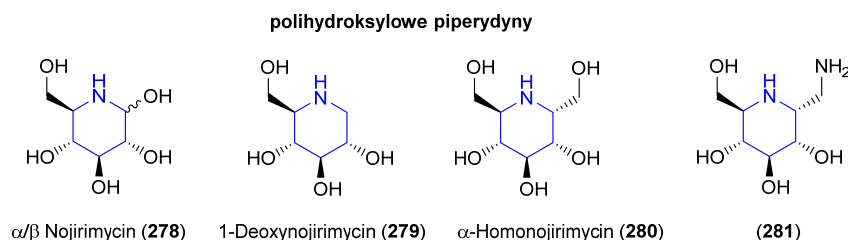
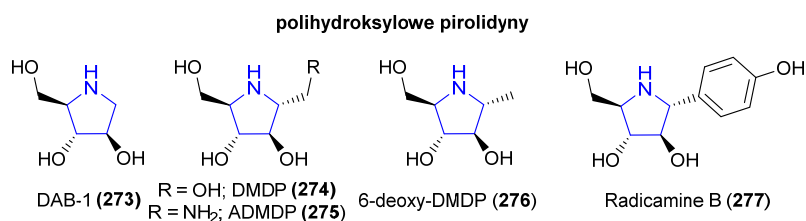


Rysunek 4.4

4.5.3. Tandemowa reakcja redukcji laktamów/addycji odczynników Grignarda. Synteza radicaminy B i 2-deoksy-DMDP

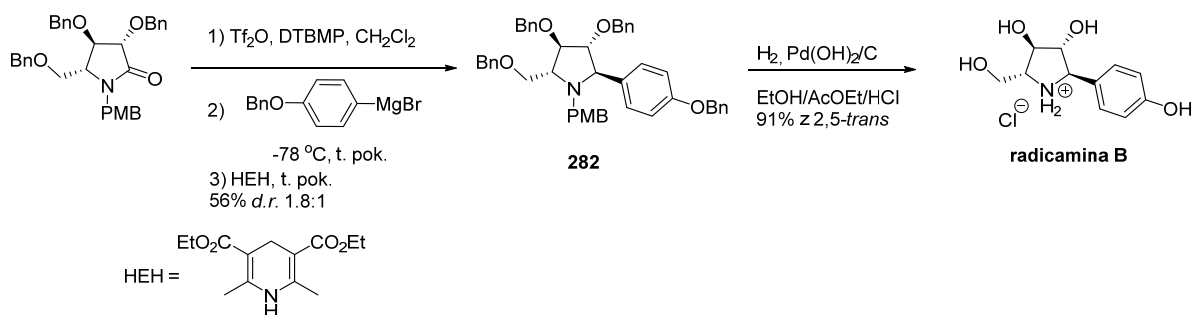
Zaprezentowane dotychczas wyniki badań realizowanych w ramach mojej rozprawy doktorskiej koncentrowały się na syntezie związków azabicyklicznych z odpowiednich cyklicznych imin otrzymanych z laktamów. Cykliczne iminy można także wykorzystać w syntezie monocyklicznych związków heterocyklicznych, na przykład o strukturze pirolidyny lub piperidyny, jak w przypadku syntezy 6-*epi*-DMDP (**267**) zaprezentowanej na Schemacie 4.33.

Polihydroksylowe pirolidyny i piperidyny (np. związki **273-281**), podobnie jak bicykliczne struktury omówione w rozdziale 2, stanowią obszerną grupę naturalnie występujących alkaloidów charakteryzujących się bardzo szerokim spektrum aktywności biologicznej, obejmującym między innymi aktywność przeciwzapalną, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową czy przeciwwirusową (w tym przeciw wirusowi HIV).^{1c, 1e, 17} Wiele z nich znajduje potencjalne zastosowanie w leczeniu cukrzycy oraz innych zaburzeń gospodarki węglowodanowej.^{1c, 1e, 17}



Z uwagi na strukturalne podobieństwo do cukrów prostych polihydroksylowe pirolidyny i piperidyny są rozpoznawane i zdolne do blokowania działania glikozydaz i glikotransferaz.^{1c, 1e, 17} Na przykład DAB-1 (**273**), azotowy analog arabinozy, wyizolowany z *Arachniodes standishii*¹²⁵ i *Angylocalyx boutiqueanus*¹²⁵ jest silnym inhibitorem α -glikozydazy (z drożdży)¹²⁶ oraz α -glukozydaz ssaczy.¹²⁷ Jest on także bardzo dobrym inhibitorem fosforylasy glikogenowej¹²⁸ oraz potencjalnym kandydatem, jako lek w leczeniu cukrzycy typu II.^{1c,129} Strukturalnym analogiem D-glukozy jest nojiromycina (**278**) wyizolowana z z kilku szczepów *Streptomyces* a także *Bacillus*.¹³⁰ Związek **278** wykazuje aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do lekoopornych szczepów *Sarcina lutea*, *Shigella flexneri* oraz *Xanthomonas oryzae*. Wysoką aktywność przeciwbakteryjną wykazują także naturalnie występujące pochodne nojiromycyny, jak na przykład 1-deoksynojiromycyna (**279**) oraz α -homonojiromycyna (**280**). Syntetyczna pochodna **281** jest silnym inhibitorem α - i β -glikozydazy.¹³¹

Poszukując w dostępnej literaturze przykładów wykorzystania addycji związków Grignarda do cyklicznych imin w syntezie związków naturalnych, natknąłem się na interesująca pracę Huanga i współpracowników.¹³² Autorzy przeprowadzili syntezę totalną naturalnego alkaloidu radcaminy B będącego silnym inhibitorem α -glikozydazy. Kluczowym etapem syntezy była reakcja addycji bromku 4-(benzyloksy)fenylo-magnezowego do *in situ* generowanej cyklicznej iminy pochodnej arabinozy. Odpowiednią iminę otrzymano wykorzystując alternatywną do proponowanej przez nas metodę aktywacji laktamów, bazującej na wykorzystaniu bezwodnika tryflowego i 2,6 di-*tert*-butylo-4-pirydyny. Otrzymaną iminę bez wydzielania poddano reakcji z związkiem Grignarda i następczej redukcji otrzymując z wydajnością 56% prekursor **282** w syntezie radcaminy B (schemat 4.35).



Schemat 4.35

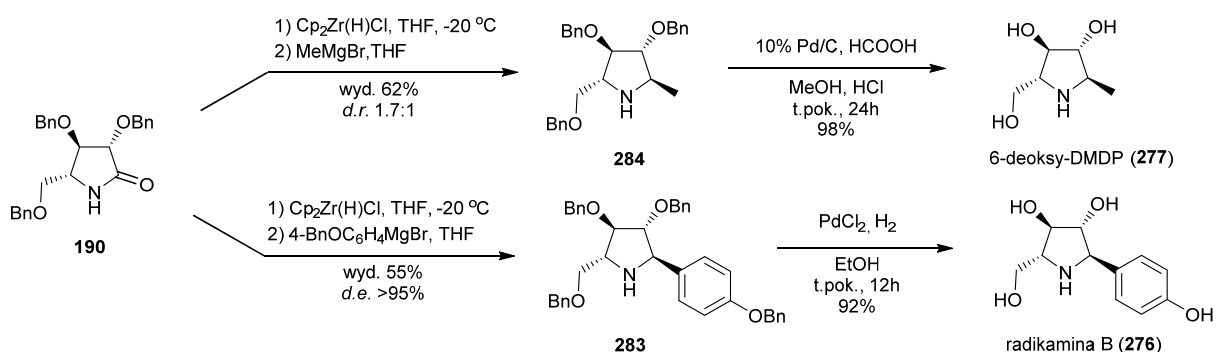
Opisana przez Huanga procedura syntezy związku **282**, oparta na sekwencji reakcji aktywacja/addycja/redukcja przebiegających w wariacie „one-pot” jest stosunkowo skomplikowana i wymaga użycia wielu reagentów. Ponadto, jak już przekonałem się wcześniej stosowanie Tf_2O w transformacji laktamów do imin nie zawsze kończy się pozytywnym rezultatem (Schemat 4.7)

Uznałem, że otrzymanie odpowiedniej iminy poprzez redukcję laktamu **190** za pomocą odczynnika Schwartza, powinno okazać się dużo korzystniejszym rozwiązaniem, z uwagi na dużo prostszy przerób mieszniny poreakcyjnej. Powstające w mojej metodzie sole cyrkonu można w prosty sposób oddzielić od produktu przez ekstrakcję w układzie woda/eter dietylowy. Wodny przerób mieszaniny poreakcyjnej połączony z ekstrakcją eterem dietylowym pozwala na całkowite pozbycie się związków nieorganicznych i nieprzereagowanego odczynnika Schwartza.

W wyniku redukcji laktamu **190** za pomocą $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, i następczej addycji bromku 4-(benzyloksy)fenylomagnezowego, otrzymałem produkt **283** z wydajnością 55%. Diastereoselektywność procesu okazała się bardzo wysoka (> 95%). Usunięcie grup zabezpieczających za pomocą wodoru wobec PdCl_2 , jako katalizatora, umożliwiło otrzymanie docelowego alkaloidu **276** z wydajnością 92% (Schemat 4.36). Wykorzystanie w omówionym powyżej procesie, jako odczynnika nukleofilowego bromku metylomagnezowego, umożliwiło mi otrzymanie związków **284** i **2-epi-284** w stosunku 1.7:1 i z sumaryczną wydajnością 62% po 2 etapach (Schemat 4.36). Podobnie jak we wcześniejszym przypadku, katalityczne uwodornienie związku **284** pozwoliło na uzyskanie 6-deoksy-DMDP (**277**) alkaloidu będącego inhibitorem α - i β -glikozydazy z wydajnością 98%.

Przedstawione powyżej eksperymenty ponownie potwierdzają, tezę o wpływie czynnika nukleofilowego na stereochemiczny przebieg reakcji addycji. Zgodnie z modelem Woerpla addycja do *arabino*-iminy powinna prowadzić do mieszaniny produktów, gdyż konformacja preferowana względami stereoelektronowymi jest niekorzystna ze względów sterycznych. Znajduje to odzwierciedlenie w reakcji z

MeMgBr, która przebiega z niską diastereoselektywnością. Zastosowany w drugim przypadku ArMgBr jest dużo większym czynnikiem nukleofilowymi, przez co determinuje przebieg reakcji zwiększając tym samym jej stereoselektywność.



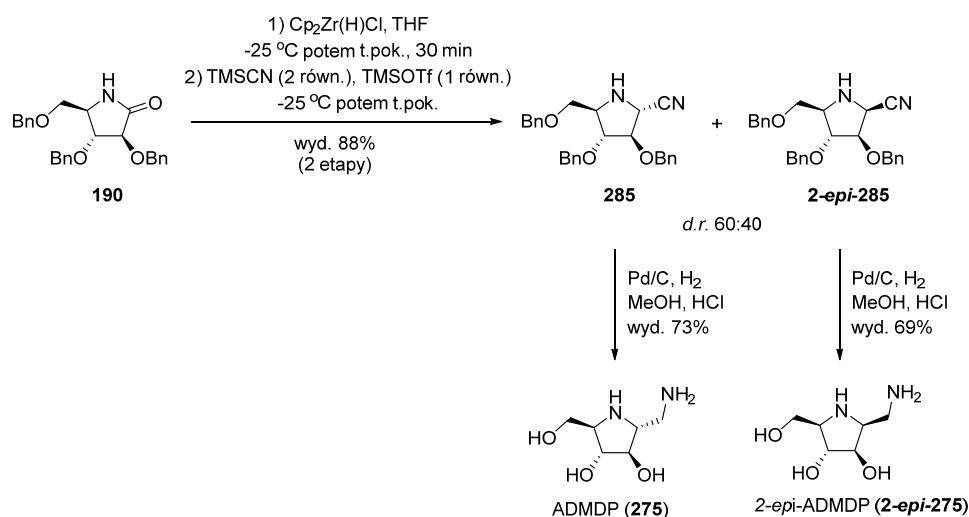
Schemat 4.36

4.5.4. Tandemowa reakcja redukcji laktamu/addycji anionu cyjankowego

Kontynuując prace nad syntezą monocyklicznych iminocukrów z cyklicznych imin, swoją uwagę skierowałem na możliwość syntezy odpowiednich nitrylo amin, otrzymanych w wyniku addycji jonu cyjankowego. Wprowadzenie w pozycję C-2 grupy cyjankowej, daje spore pole do jej dalszych modyfikacji. Przykładowo, jej redukcja prowadzi do I-rzędowej aminy, natomiast hydroliza i następcza redukcja pozwala na uzyskanie grupy hydroksylowej.

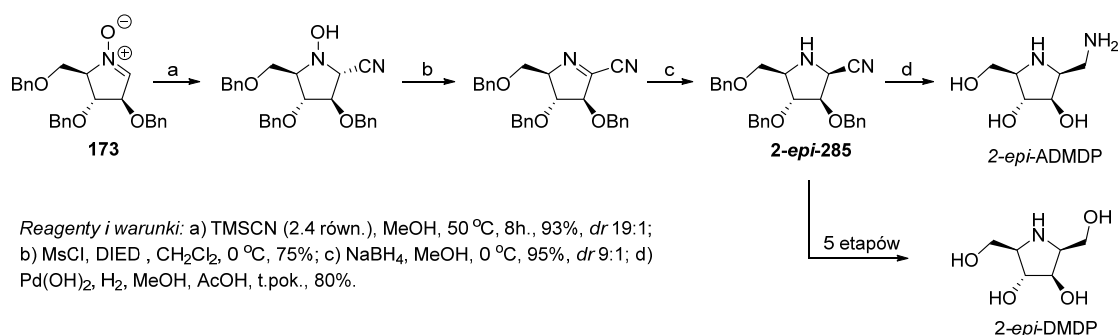
Jako cel obrałem syntezę 2-aminometylo-3,4-dihydroksy-5-hydroksymetylo-pirolidyny **275** (ADMDP) oraz jej analogów. Związki te zyskały spore zainteresowanie z uwagi na wykazywaną aktywność przeciwwirusową.¹³³ Trwają też intensywne prace nad ich wykorzystaniem w leczeniu zapalenia kości i stawów.¹³³

Przystępując do syntezy związku **275**, *arabino*-laktam **190** poddałem reduktywnej deoksygenacji za pomocą odczynnika Schwartza, a następnie do roztworu uzyskanej iminy dodałem kolejno TMSOTf, jako aktywator, oraz TMS-CN, będący źródłem anionu cyjankowego. W rezultacie uzyskałem mieszaninę diasterycznych nitryli **285** i **2-epi-285** w stosunku 3:2 i z wydajnością 88% (Schemat 4.37). W przewodzie powstał 2,3-*trans* produkt. Oba uzyskane produkty poddałem następnie uwodornieniu uzyskując ADMDP (**275**) oraz jego 2-epimer (**2-epi-275**) odpowiednio z wydajnością 73% i 69%.



Schemat 4.37

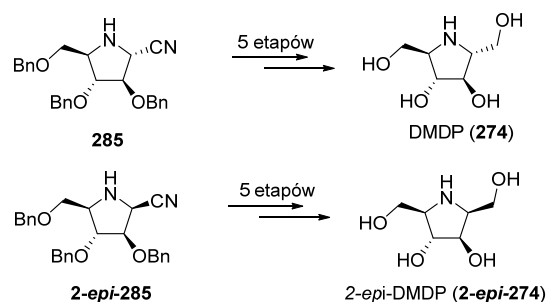
Przedstawiona powyżej metoda stanowi alternatywę dla strategii syntezy **2-epi-275** opracowanej przez zespół Chenga,¹³⁴ a bazującej na addycji jonu cyjankowego do *arabino*-nitronu **173** (Schemat 4.38).



Schemat 4.38

W porównaniu z podejściem opracowanym przez tajwański zespół, strategia przedstawiona na Schemacie 4.37 ma kilka istotnych zalet. Pierwszą jest skrócenie sekwencji do redukcji/addycji, prowadzonych w wariacie „one-pot”, oraz uwodornienia. Ponadto nie wymaga ona etapów niszczenia i odtwarzania nowo tworzonego centrum stereogenicznego.

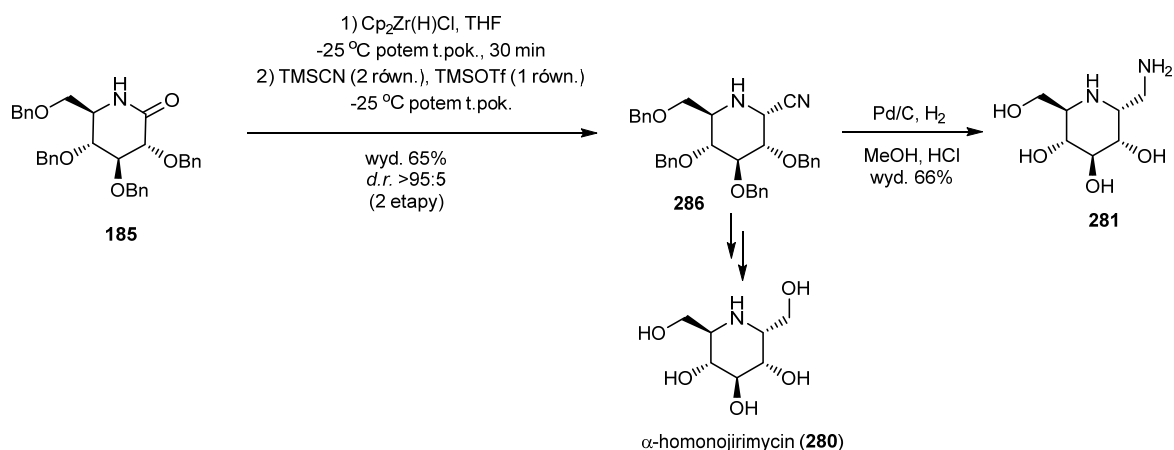
Oba uzyskane nitryle **285** i **2-epi-285** mogą także zostać przekształcone w 5-etapach w DMDP (**274**) oraz jego 2-epimer (**2-epi-274**) (Schemat 4.39).¹³⁴



Schemat 4.39

Jak już kilkakrotnie podkreślałem, użycie 6-członowych laktamów umożliwia syntezę 6-członowych imin, natomiast addycja do nich jonu cyjankowego powinna umożliwić syntezę odpowiednich pochodnych piperydynowych.

Addycja TMSCN do *gluko*-iminy, otrzymanej z laktamu **185**, prowadzona w obecności TMSOTf, umożliwiła mi otrzymanie 2-cyjano piperydyny **286** z wydajnością 65% i z wysoką diastereoselektywnością (*d.r.* >95:5). W wyniku uwodornienia nitrylu **286** uzyskałem diaminę **281** z wydajnością 66%. Podobnie jak w przypadku nitryli **285/2-epi-285**, możliwe jest także przekształcenie **286** w homonojirimycynę **280** w oparciu o literaturowe transformacje. Warto podkreślić, że opisane w literaturze metody syntezy związków **280** i **281**, wymagają zwykle wieloetapowych syntez,¹³¹ dlatego też zaprezentowane na schemacie 4.40 transformacje mogą stanowić atrakcyjną alternatywę.



Schemat 4.41

Interesujący jest fakt, że addycja TMS-CN do *arabino*-iminy (Schemat 4.37) przebiega z dużo niższą stereoselektywnością niż analogiczny proces z udziałem *arabino*-nitronu **173** (Schemat 4.38). Podobną niską

stereoselektywność obserwuje się także w przypadku addycji jonu CN^- do cyklicznych jonów oksykarbeniowych.

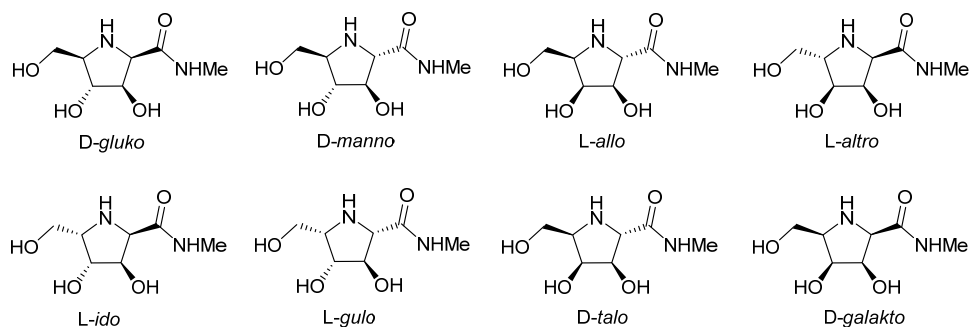
Woerpel^{112g} zasugerował, że diastereoselektywność addycji nukleofilowej ulega zaburzeniu, jeśli przebiega w obszarze kontroli dyfuzyjnej. Tak jest w przypadku addycji wysoce nukleofilowego cyjanku trimetylosililowego do cyklicznych jonów oksykarbeniowych. Jak wykazał w szeregu eksperymentów, wynika to przede wszystkim z różnicy w mechanizmie reakcji TMSCN w porównaniu z innymi odczynnikami nukleofilowymi. TMSCN wymaga aktywacji za pomocą czynnika nukleofilowego obecnego w mieszaninie reakcyjnej, na przykład przeciwjonu kwasu Lewisa, tworząc tym samym hiperwalencyjny związek krzemu będący donorem grupy CN^- . W porównaniu z addycją ten etap jest wolniejszy. W rezultacie raz utworzony hiperwalencyjny jon krzemu, reaguje z elektrofilem z szybkością zbliżoną lub równą dyfuzji. Gdy szybkość reakcji zbliża się do pułapu kontroli dyfuzyjnej (ekstremalnie szybkie reakcje) wówczas efekty stereoelektronowe mają znikomą wpływ na przebieg reakcji.^{112g} Można przypuszczać, że podobny efekt ma także miejsce w omawianym przypadku addycji od *arabino*-iminy **179**.

4.5.5. Tandemowa reakcja redukcji laktamu/reakcja Ugi'ego

Poprzednie rozdziały niniejszej dysertacji poświęciłem wykorzystaniu opracowanej przeze mnie syntezy cyklicznych imin z odpowiednich laktamów w syntezie polihydroksylowych piroolidyn i piperydyn będących azotowymi analogami cukrów. Wspomniałem także, że tego typu układy, z uwagi na strukturalne podobieństwo do cukrów prostych, pełnią funkcję inhibitorów glikozydaz. W tym rozdziale pragnę przedstawić moje badania na wykorzystaniem tych samych imin w syntezie strukturalnie zbliżonych polihydroksylo piroolidyno- i piperydino-peptydomimetyków.

Powszechnie wiadomo, że peptydy i białka odpowiedzialne są za funkcjonowanie organizmów żywych. Poznanie biologicznych funkcji ugrupowania aminokwasowego, było punktem zwrotnym w planowaniu syntezy nowoczesnych leków. Ogromna ilość współcześnie stosowanych farmaceutyków zawiera, jako substancje aktywne związki peptydowe niejednokrotnie zawierające w swej strukturze zmodyfikowane naturalne aminokwasy. We wstępie do rozdziału 3.3.6 zaznaczyłem, że szczególnie obecność w strukturze peptydów cyklicznych aminokwasów, takich jak prolina i kwas pipekolinowy oraz ich pochodnych, ma ogromny wpływ na strukturę peptydów i jej stabilność konformacyjną, a tym samym na ich aktywność biologiczną, zwiększenie selektywności oddziaływania peptyd-receptor czy biodostępność. Obserwowana zwiększona aktywność peptydomimetyków stała się siłą napędową wzmożonych prac w tym

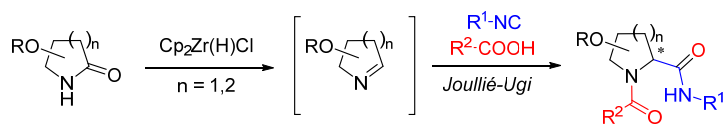
obszarze czołowych laboratoriów przemysłowych i akademickich. Prace te koncentrują się między innymi na poszukiwaniu dogodnych metod pozyskiwania różnorodnie sfunkcjonalizowanych peptydomimetyków, jak również na studiach zależności pomiędzy strukturą modyfikowanych peptydów a aktywnością farmakologiczną.



Rysunek 4.5

Interesującym obiektem badań są aminokwasowe pochodne pirolidyny i piperidyny. W tym roku połączone grupy Fleeta, Ayersa i Kato¹³⁵ wykazały, że szereg polihydroksylowych prolinoamidów wykazuje silne działanie w stosunku do β -*N*-acetyloheksosamidaz, enzymów odpowiedzialnych za hydrolizę wiązania amidowego terminalnych jednostek *N*-acetylo-D-heksosoamidowych (Rys. 4.5). W przypadku organizmu człowieka, niedobory tych enzymów są odpowiedzialne za występowanie lizosomalnych chorób spirzeniowych, takich jak zespół Taya-Sacha czy Sandhoffa,¹³⁶ a także chorobę Alzheimera.¹³⁷ Natomiast możliwość kontroli poziomu na przykład *N*-acetylo-glukosoaminy stanowi jedno z rozwiązań w terapii cukrzycy,¹³⁸ pewnych typów nowotworów¹³⁹ czy chorobie Parkinsona.¹⁴⁰ Ta sama grupa wykazała także, że hydroksylowe pochodne pipelikoamidów wykazują silne działanie w stosunku do wspomnianej klasy enzymów.¹³⁵

Jak obrazują przykłady zamieszczone w rozdziale 3.3.6 dogodną metodą syntezy peptydowych pochodnych proliny i kwasu pipekolinowego jest reakcja Joullié-Ugi'ego. Zaintrygowany ostatnimi pracami grupy Fleeta, Ayersa i Kato,¹³⁵ postanowiłem sprawdzić możliwość syntezy analogicznych prolinoamidów poprzez prowadzoną w wariantcie „one-pot” reakcję redukcji laktamów/reakcję Ugi'ego (Schemat 4.42).



Schemat 4.42

Jako związek modelowy wybrałem *gluko*-laktam **185**. Jak we wcześniej opisanych przykładach laktam **185** poddałem redukcji za pomocą odczynnika Schwartza uzyskując iminę. Następnie roztwór powstałej iminy ochłodziłem do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, po czym dodałem kolejno kwas trifluoroctowy oraz izocyjanek. Mieszanię reakcyjną ogrzałem powoli do temperatury pokojowej, w której to prowadziłem reakcję przez kolejne 12 h. W reakcji z iminą **41** wykorzystałem trzy handlowo dostępne izocyjanki: *t*-butylowy, cykloheksylowy oraz *p*-metoksyfenylowy. Uzyskane rezultaty zebrałem w Tabeli 4.9 (poz. 1-3).

Tabela 4.9. Synteza dipeptydów poprzez reakcję redukcji laktamów/3-komponentową reakcję Joullié-Ugi'ego.^a

L.p.	Laktam	Produkt (główny izomer)	R	Wyd. ^b [%]	<i>dr</i> ^c
1			<i>t</i> -Bu (287)	69	>95:5
2			Cy (288)	74	>95:5
3			PMP (289)	86	>95:5
4			<i>t</i> -Bu (290)	63	86:14 ^d
5			Cy (291)	67	82:18 ^d
6			<i>t</i> -Bu (292)	76	75:25 ^d
7			Cy (293)	84	80:20 ^d
8			PMP (294)	68	83:17 ^d
9			<i>t</i> -Bu (295)	71	84:16
10			Cy (296)	63	>95:5
11			<i>t</i> -Bu (297)	83	57:43 ^d
12			Cy (298)	75	63:37 ^d
13			<i>t</i> -Bu (299)	60	63:37
14			Cy (300)	60	57:43
15			PMP (301)	55	77:23
16			<i>t</i> -Bu (302)	64	86:14
17			Cy (303)	68	88:12
18			<i>t</i> -Bu (304)	58	77:23 ^d
19			Cy (305)	54	74:26 ^d
20			<i>t</i> -Bu (306)	57	68:32

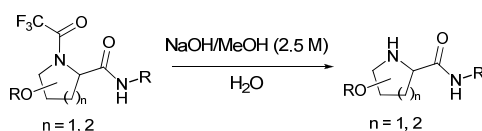
^a Warunki reakcji: etap 1: Cp₂Zr(H)Cl (1.6 równ.) w THF przez 30 min; etap 2: TFA (4.0 równ.), izocyjanek (1.25 równ.) w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ potem w t.pok. przez 12 h; ^b wydajność wyizolowanych produktów (po 2 etapach); ^c oznaczono na podstawie widm ¹H NMR w temperaturze 70 $^{\circ}\text{C}$; ^d diastereoizomery rozdzielone chromatograficznie po etapie hydrolizy.

W przypadku *gluko*-iminy **41**, niezależnie od rodzaju użytego izocyjanku (alifatyczny, aromatyczny) reakcja Joullié-Ugi przebiegła wysoce diastereoselektywnie (*d.r.* >95:5) dając oczekiwany produkt z dobrą wydajnością (69-86%). Niestety próba ustalenia konfiguracji absolutnej na nowo otrzymanym centrym asymetrii w produktach **287-289** na podstawie analizy widm NMR okazała się niemożliwa z uwagi na zahamowaną rotację i występowanie mieszaniny rotamerów. Aby uprościć strukturę widma NMR związku **287-289** poddałem hydrolizie w warunkach zasadowych uzyskując amidy **307-309** (Tabela 4.10). W ten sposób uzyskałem możliwość ich interpretacji oraz przeprowadzenie eksperymentów NOE. W oparciu o wcześniej zdobytą wiedzę, odnośnie stereochemii addycji do cyklicznych imin, oczekiwałem powstania produktu o konfiguracji względnej 2,3-*cis*. Analiza widm NMR oraz eksperymenty NOE potwierdziły to założenie.

Zachęcony pozytywnym rezultatem eksperymentów z udziałem laktamu **185**, analogicznymi transformacjami poddałem laktamy **187-195** (Tabela 4.9). W większości przypadków tandemowy proces redukcji/reakcji Joullié-Ugi'ego pozwolił mi na uzyskanie oczekiwanych produktów w sposób stereoselektywny i z dobrymi wydajnościami zarówno w przypadku laktamów 5- jak i 6-członowych. Postępując analogicznie jak dla produktów **287-289**, w celu określenia metodami NMR konfiguracji na nowo wytworzonym centrum C-2, otrzymane *N*-trifluoroaceto-amidy **290-306** poddałem hydrolizie do amidów **310-326** (Tabela 4.10). Kilka spośród otrzymanych *N*-TFA proliinoamidów okazało się być ciałami stałymi, dającymi kryształy odpowiednie do przeprowadzenia analizy rentgenostrukturalnej. W ten sposób mogłem potwierdzić przypisanie konfiguracji dokonane metodami NMR. W przypadku kilku związków przedstawionych w Tabeli 4.9 nie byłem w stanie rozdzielić otrzymanych izomerycznych produktów technikami chromatograficznymi. Dlatego związków tych nie wydzielałem i nie oczyszczałem tylko bezpośrednio poddawałem hydrolizie uzyskując w ten sposób w sekwencji redukcji/reakcji Ugi'edo/hydrolizy odpowiednie amidy. Otrzymane w ten sposób izomeryczne amidy bez większych problemów byłem w stanie rozdzielić poprzez chromatografię.

Przedstawiona w rozdziale 4.4 analiza stereochemicznego przebiegu reakcji redukcji/Mannicha/Michaela pozwoliła mi postawić hipotezę, że stereochemia addycji odczynników nukleofilowych do alkoksypodstawionych imin nie podlega jednej uniwersalnej regule. W rezultacie przy analizie, jak również w próbie przewidzenia stereochemii produktu, konieczne jest prześledzenie szeregu często konkurencyjnych czynników takich jak równowaga konformacyjna, efekty stereoelektronowe oraz czynniki steryczne związane z budową zarówno elektrofila jak i nukleofila. Dodatkowym czynnikiem może być także reaktywność reagentów.

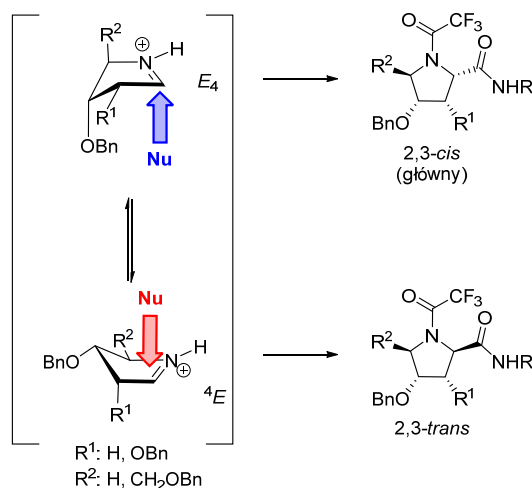
Tabela 4.10. reakcja hydrolizy dipeptydów uzyskanych w tandemowym procesie Ugi'ego.^a



L.p.	Substrat		Produkt		Wyd. [%]	<i>dr</i> ^b
	Struktura ^b	R	Struktura ^b	R		
1		<i>t</i> -Bu (287)		<i>t</i> -Bu (307)	59	-
2		Cy (288)		Cy (308)	61	-
3		PMP (289)		PMP (309)	58	-
4		<i>t</i> -Bu ^d (290)		<i>t</i> -Bu (310)	58 ^e	86:14
5		Cy ^d (291)		Cy (311)	61 ^e	82:18
6		<i>t</i> -Bu ^d (292)		<i>t</i> -Bu (312)	68 ^e	75:25
7		Cy ^d (293)		Cy (313)	75 ^e	80:20
8		PMP (294)		PMP (314)	88	-
9		PMP (2- <i>epi</i> -294)		PMP (2- <i>epi</i> -294)	69	-
10		<i>t</i> -Bu (295)		<i>t</i> -Bu (315)	74	-
11		Cy (296)		Cy (316)	58	-
12		<i>t</i> -Bu ^d (297)		<i>t</i> -Bu (317)	75 ^e	57:43
13		Cy ^d (298)		Cy (318)	68 ^e	63:37
14		<i>t</i> -Bu (299)		<i>t</i> -Bu (319)	79	-
15		Cy (300)		Cy (320)	78	-
16		PMP (301)		PMP (321)	95	-
17		<i>t</i> -Bu (2- <i>epi</i> -299)		<i>t</i> -Bu (2- <i>epi</i> -319)	84	-
18		Cy (2- <i>epi</i> -300)		Cy (2- <i>epi</i> -320)	75	-
19		PMP (2- <i>epi</i> -301)		PMP (2- <i>epi</i> -321)	95	-
20		<i>t</i> -Bu (302)		<i>t</i> -Bu (322)	82	-
21		Cy (303)		Cy (323)	79	-
22		Cy (2- <i>epi</i> -303)		Cy (2- <i>epi</i> -323)	73	-
23		Cy (2- <i>epi</i> -303)		Cy (2- <i>epi</i> -323)	73	-
24		<i>t</i> -Bu ^d (304)		<i>t</i> -Bu (324)	65 ^e	77:23
25		Cy ^d (305)		Cy (325)	63 ^e	74:26
26		<i>t</i> -Bu (2- <i>epi</i> -304)		<i>t</i> -Bu (2- <i>epi</i> -324)	71	-
27		<i>t</i> -Bu (306)		<i>t</i> -Bu (326)	69	-

^a warunki reakcji: 2.5M NaOH/MeOH; ^b w przypadku użycia w reakcji mieszaniny diastereomerów, w tabeli przedstawiono główny izomer; ^c na podstawie widm ¹H NMR; ^d w reakcji użyto surowej mieszaniny *N*-trifluoroacetamidów; ^e sumaryczna wydajność po 3 etapach.

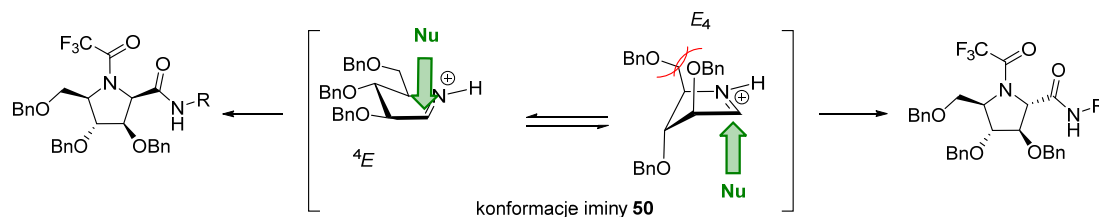
Analiza wyników zebranych w Tabeli 4.9 pozwala mi stwierdzić, iż stereochemiczny przebieg reakcji Ugi'ego z udziałem 5-członowych imin jest zgodny z przewidywaniami wynikającymi z modelu Woerpela dla addycji do jonów oksofuranozylowych (Rozdz. 4.3, Rys. 4.1). Model ten dobrze tłumaczy powstawanie jako głównych produktów związków o względnej konfiguracji 2,3-*cis* (**306** (przykład 20), **295** (przykład 9), **296** (przykład 10), **302** (przykład 16), **303** (przykład 17) w reakcjach z 5-członowymi laktamami *D-rybo-189*, *erythro-192* i **195** (Schemat 4.43). Powstawanie w przewadze izomerów **304** i **305** o względnej konfiguracji 2,4-*cis* także w pełni odpowiada założeniom modelu. Warto wspomnieć, że podobną wysoką *cis*-selektywność obserwował Codée i Overkleef¹⁰⁶ⁱ w reakcji Ugi'ego z udziałem *D-likso*-iminy otrzymanej na drodze reakcji Staudingera/aza-Wittiga. Przedstawione powyżej rezultaty, zwłaszcza w konfrontacji z innymi przykładami addycji do cyklicznych imin zaprezentowanymi w niniejszej dysertacji, potwierdzają hipotezę Codée i Overkleef¹⁰⁶ⁱ że etapem determinującym stereochemiczny przebieg reakcji Ugi'ego jest etap addycji izocyjanku, a nie późniejsze przegrupowanie Mumma.



Schemat 4.43

W przypadku reakcji addycji izocyjanianu do imin pochodnych arabinozy i kwasu winowego obserwowałem niską stereoselektywność reakcji (Tabela 4.9, poz. 11-15), co także można wyjaśnić w oparciu o model Woerpela. Dla przykładu analizując stereochemię reakcji z udziałem iminy pochodnej arabinozy, według założeń modelu podstawnik z pozycji C-4 powinien przyjąć położenie pseudoaksjalne, co automatycznie wymusza ułożenie pozostałych podstawników również w pozycjach pseudoaksjalnych. Konformacja E_4 , w której wszystkie podstawniki znajdują się w pozycjach pseudoaksjalnych jest destabilizowana z uwagi na niekorzystne oddziaływania *syn*-butanolowe. Druga z możliwych konformacji, 4E , w której podstawniki przyjmują położenie pseudoekwatorialne jest uprzywilejowana energetycznie. Stąd

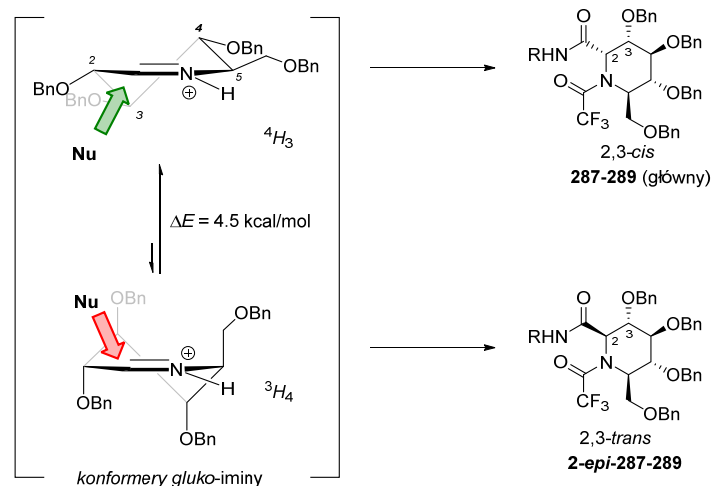
też obserwowana niska stereoselektywność reakcji jest wynikiem możliwości ataku nukleofila do grupy iminy w dwóch alternatywnych konformacjach E_4 i 4E (Schemat 4.44).



Schemat 4.44

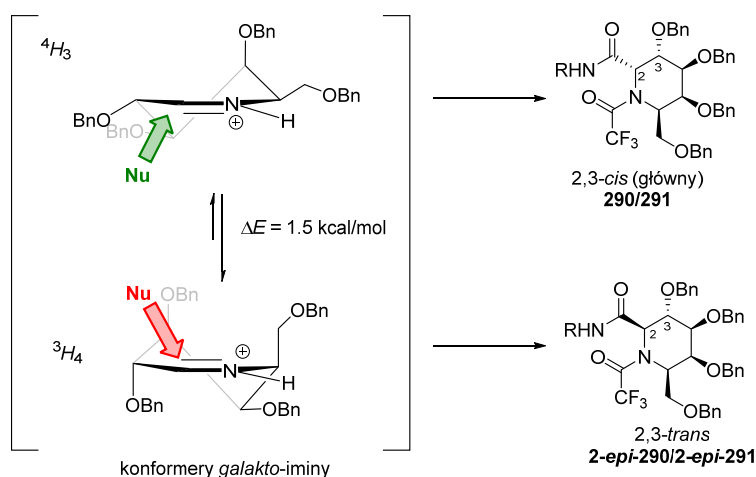
Podobnie w przypadku reakcji Ugi'ego z udziałem 6-członowych imin interpretacji uzyskanych rezultatów dokonałem posiłkując się o model Woerpela dla allilowania jonów oksypiranozylowych.

Powstawanie, jako głównego izomeru produktu **287-289** o konfiguracji 2,3-*cis* w reakcji laktamu **185**, wynika z aksjalnego podejścia izocyjanku do iminy w konformacji 4H_3 , dla której wszystkie podstawniki przyjmują położenie ekwatorialne. W drugiej możliwej konformacji 3H_4 preferowanej przez Woerpela podstawniki znajdują się w pozycjach aksjalnych. Przyjęta konformacja 3H_4 jest silnie destabilizowana oddziaływaniami 1,3-diaksjalnymi. Z tej przyczyny reakcja addycji izocyjanku do *gluko*-iminy przebiega preferencyjnie poprzez konformer 4H_3 (Schemat 4.45). Obserwowana stereochemia reakcji jest zgodna z wcześniejszymi wynikami dotyczącymi reakcji allilowania i tandemowej reakcji redukcji/Mannicha/Michaela. Podobny rezultat uzyskał Woerpel w reakcji allilowania analogicznego jonu oksykarbeniowego pochodnej glukozy.



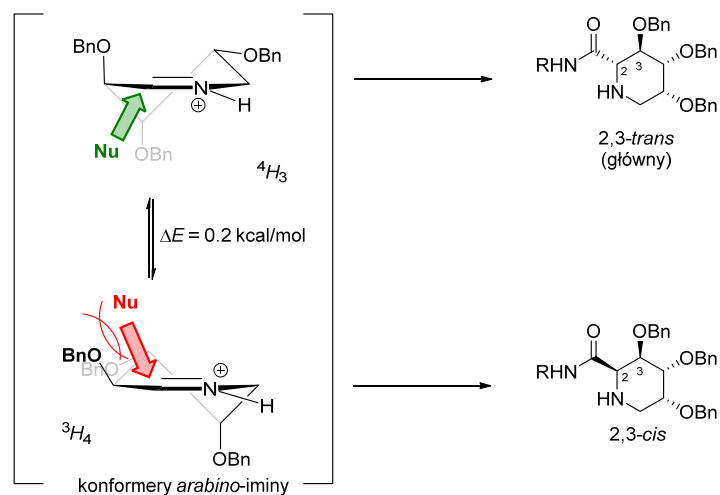
Schemat 4.45

Addycja izocyjanku do *galakto*-iminy, otrzymanej z laktamu **188**, przebiega w analogicznie jak addycja do *gluko*-iminy. Przeprowadzone eksperymenty NOE jednoznacznie potwierdziły powstawanie, jako głównego izomeru produktu **290** (oraz **291**) o względnej konfiguracji 2,3-*cis*. Oznacza to, że addycja nukleofilowa przebiega poprzez energetycznie mniej korzystną konformację 4H_3 iminy (Schemat 4.46), ale najprawdopodobniej poprzez energetycznie korzystniejszy stan przejściowy zgodnie z regułą Curtiusa-Hametta. Aksjalnemu podejściu czynnika nukleofilowego do *galakto*-iminy w konformacji 3H_4 (Schemat 4.46) powinno towarzyszyć wystąpienie niekorzystnych oddziaływań 1,3-diaksjalnych i *syn*-butanolowych w stanie przejściowym zwiększających barierę aktywacji tego kierunku addycji.



Schemat 4.46

Addycja izocyjanku do iminy otrzymanej z *arabino*-laktamu **190**, podobnie jak addycja DD, prowadzi do utworzenia produktu o względnej konfiguracji 2,3-*trans*, co jest wynikiem odwrotnym niż w przypadku *C*-allilowania tej samej iminy (Rozdz. 4.5.1) jak również *C*-allilowania analogicznego 6-członowego jonu oksykarbeniowego.^{112f} Obserwowany przebieg addycji sugeruje, że na jej kierunek mogą mieć wpływ nie tylko czynniki stereoelektronowe, ale również czynniki steryczne związane ze strukturą odczynnika nukleofilowego. Addycja izocyjanku przebiega poprzez mniej korzystną konformację iminy (4H_3), ale przy minimalizacji niekorzystnych efektów sterycznych w stanie przejściowym (Schemat 4.47).



Schemat 4.47

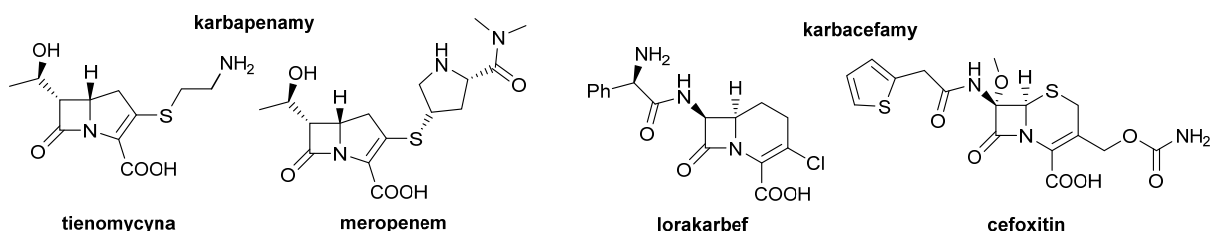
Przedstawione powyżej rezultaty moich prac wskazują, że opracowana metoda generowania cyklicznych imin może zostać śmiało połączona z następczą 3-komponentową reakcją Ugi'ego, umożliwiając tym samym bezpośrednią syntezę sfunkcjonalizowanych prolino- i pipekolinoamidów - związków, które jak wskazują doniesienia z ostatnich lat, mogą się okazać obiecującymi kandydatami, jako leki na przykład w terapii choroby Alzheimera czy Parkinsona. Podobnie jak w przypadku wcześniej prezentowanych transformacji, istotną zaletą zaproponowanego podejścia jest dostępność i łatwość syntezy odpowiednich cukrowych laktamów zarówno 5- jak i 6-członowych, oraz łagodne warunki ich przekształcenia w odpowiednie pochodne peptydowe.

4.5.6. Reakcja redukcji laktamów/Mannicha oraz redukcji laktamów/addycji malonianów. Wykorzystanie w syntezie związków β -laktamowych

Głównym założeniem niniejszej rozprawy doktorskiej było wykazanie, że cykliczne iminy mogą pełnić rolę cennych bloków budulcowych w syntezie różnego typu połączeń heterocyklicznych. Sądzę, że dotychczas opisane przykłady w pełni potwierdzają unikatowy i ogromny potencjał syntetyczny drzemiący w tej klasie związków. Oczywiście, jak już wielokrotnie podkreślałem, osiągnięcie tego celu nie byłoby możliwe, gdyby nie opracowanie dogodnej metody syntezy cyklicznych imin. Brak uniwersalnej metody ich pozyskiwania był jak dotąd głównym czynnikiem limitującą praktyczne zastosowanie cyklicznych imin w syntezie docelowej.

Jak wspomniałem w rozdziale 4.2 w Zespole II IChO PAN od wielu lat prowadzone są prace nad syntezą związków β -laktamowych.^{114l, 114m, 141,115} Wynika to przede wszystkim z istotnych właściwości farmakologicznych przedstawicieli tej klasy związków.¹⁴² Odkrycie antybiotycznych właściwości penicyliny

stanowiło krok milowy dla współczesnej medycyny. W rezultacie opracowanych zostało szereg analogów i pochodnych naturalnie występujące β -laktamów. Związki takie jak tienamycyna lub jej syntetycznie analogii: meropenem, lorakarbef, cefoxitin są antybiotykami nowej generacji, które znalazły szerokie zastosowanie w medycynie (Rys. 4.6).¹⁴²

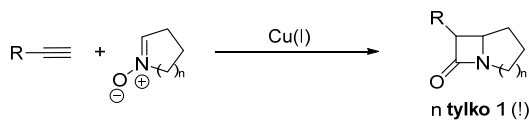


Rysunek 4.6

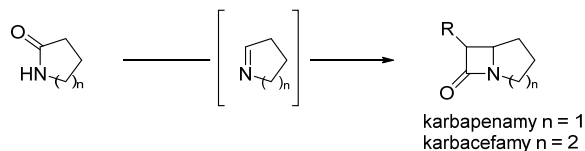
Ostatnie dwie dekady ujawniły, że związki β -laktamowe mogą wykazywać także inne właściwości biologiczne, niż tylko aktywność antybiotyczną. W rezultacie znanych jest szereg przedstawicieli tej grupy związków organicznych wykazujących działanie przeciwwirusowe,¹⁴³ przeciwnowotworowe,¹⁴⁴ przeciwgrzybiczne¹⁴⁵ oraz przeciwhiperglukemiczne.¹⁴⁶ Niektóre z nich, są zdolne do obniżania poziomu cholesterolu we krwi,^{146,147} są inhibitorami proteaz serynowych,¹⁴⁸ β -laktamaz¹⁴⁹ a także proteaz wirusa HIV-1.¹⁵⁰

Ogromne biologiczne i farmakologiczne znaczenie β -laktamów zachęciło mnie do sprawdzenia czy możliwe jest wykorzystanie uzyskanych imin w syntezie związków β -laktamowych. W szczególności swoją uwagę skierowałem na bicykliczne związki β -laktamowe o szkielecie karbapenamowym i karbacefamowym (Schemat 4.48). Tego typu połączenia są z powodzeniem uzyskiwane w naszym Zespole w oparciu o reakcję Kinugasy, tj. katalizowaną jonami miedzi(I) reakcję terminalnych alkinów z nitronami.^{75, 115,151} Niestety istotnym ograniczeniem tego podejścia jest niemożność syntezy układów karbacefamowych z uwagi na trudność w syntezie i nietrwałość 6-członowych nitronów.^{75,115g}

Dotychczasowa strategia (reakcja Kinugasy)



Proponowana nowa strategia



Schemat 4.48

addycja silylowego eteru enolu, w dalszych pracach postanowiłem prześledzić addycje tego typu odczynników nukleofilowych do cyklicznych imin. Co ciekawe, jak dotąd taki wariant reakcji Mannicha polegający na addycji prostych enolanów silylowych do *in situ* generowanych cyklicznych imin nie był znany w literaturze.

Do badań modelowych wykorzystałem silylowe etery enoli **327-330** uzyskane w oparciu o procedury literaturowe. Bazując na zdobytym doświadczeniu, laktam **185** poddałem redukcji za pomocą odczynnika Schwartza, a następnie do roztworu powstałej iminy dodałem kwas Lewisa oraz silylowy eter enolu. Oczekiwane produkty otrzymałem z dobrymi wydajnościami i z wysoką stereoselektywnością (Tabela 4.11).

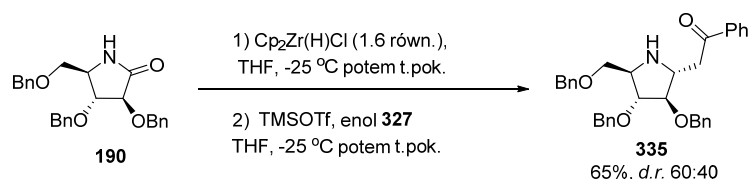
Tabela 4.11. Addycja silylowych eterów enoli do *in situ* generowanej iminy z glukolaktamu

L.p.	Enol	Produkt	Wyd. [%]	d.e. [%]
1			94	>95
2			43	>95
3			68	>95 ^a
4			88	>95

^a dotyczy konfiguracji w pozycji C-2 pierścienia piperyny;

Równie dobre rezultaty uzyskałem w przypadku analogicznej reakcji z udziałem *arabino*-laktamu **190** – Schemat 4.51. Zgodnie z modelem Woerpla addycja do układu *arabino* powinna się odznaczać niską stereoselektywnością z uwagi na antagonistyczne działanie efektu stereoelektronowego i sterycznego.

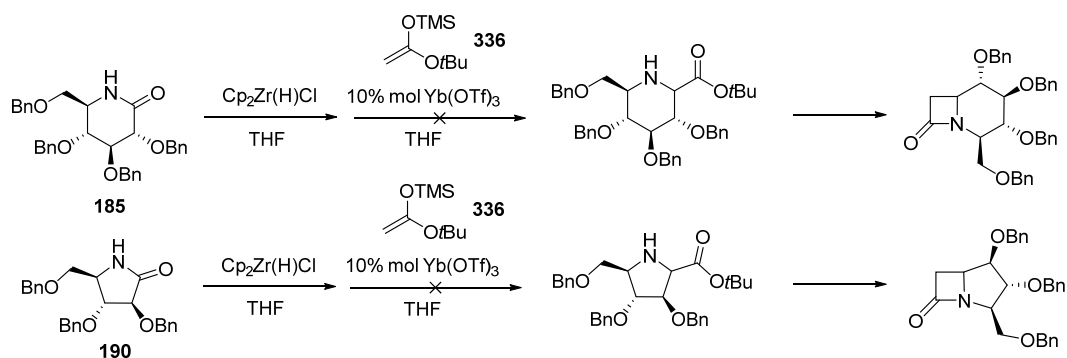
Powstawanie w reakcji mieszanina diastereoizomerów **335** i **2-epi-335** w stosunku 60:40, potwierdza słuszność założeń modelu.



Schemat 4.51

Dodatkowo warto nadmienić, że związki **333** i **334**, posiadające w łańcuchu bocznym ugrupowanie α,β -nienasycone, są dość interesujące z uwagi na możliwość ich dalszej funkcjonalizacji.

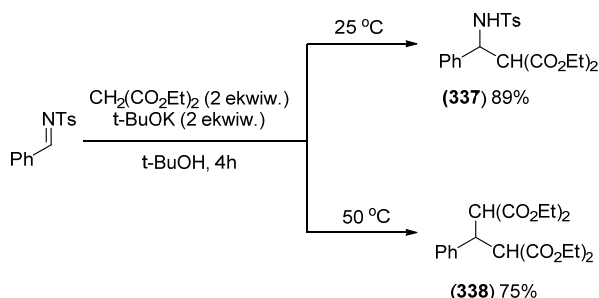
Naturalnym rozszerzeniem powyższej metodologii wydało mi się wykorzystanie w roli odczynnika nukleofilowego silylowanych acetalu ketenów, które to związki powinny umożliwić mi syntezę docelowych bicyklicznych związków β -laktamowych. Prace z udziałem enolu ketenu **336** zakończyły się niepowodzeniem, z uwagi na zaobserwowaną nietrwałość enolu **336** w warunkach reakcji (Schemat 4.52). Obecnie trwają prace mające na celu dobór warunków reakcji tak, aby możliwym było otrzymanie odpowiednich pochodnych karbapenamowych i karbacefamowych.



Schemat 4.52

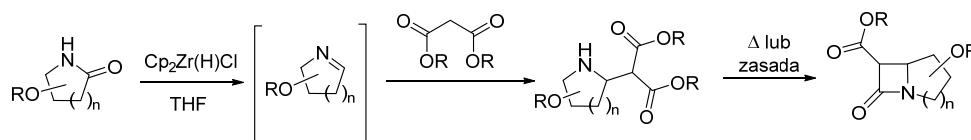
Równoległe do prac z udziałem eterów silylowych enoli i ketenów rozpocząłem prace nad addycją malonianów do cyklicznych imin z zamysłem wykorzystania powstałych produktów w syntezie związków β -laktamowych. Reakcją addycji malonianów do liniowych imin są znane w literaturze.¹⁵³ Przykładowo Wu i współpracownicy¹⁵³ zademonstrowali, że reakcja *N*-tosyloiminy z malonianem dietylu prowadzona w temperaturze pokojowej w obecności *t*-BuOK prowadzi do produktu addycji **337** z wydajnością 89%

(Schemat 4.53). Gdy reakcję prowadzono w temperaturze 50 °C, produkt **337** ulegał wówczas eliminacji z następczą addycją drugiej cząsteczki malonianu tworząc związek **338**.



Schemat 4.53

Powyższy przykład zachęcił mnie do przeprowadzenia analogicznej reakcji z udziałem cyklicznych imin. Uznałem, że tworzące się produkty mogłyby być interesującymi prekursorami w syntezie związków β-laktamowych. Dodatkową zachętą był fakt, że takie transformacje z udziałem cyklicznych imin, wedle mojej wiedzy, nie są znane.

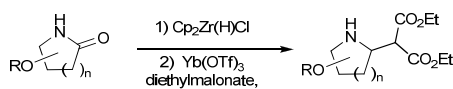


Schemat 4.54

Ponownie do badań modelowych wykorzystałem iminy utworzone odpowiednio z *gluko*- (**185**) i *arabino*-laktamu (**190**). Do roztworu odpowiednich imin, otrzymanych w standardowych warunkach, dodałem kolejno kwas Lewisa oraz malonian dietylowy. Po 24 h w temperaturze pokojowej, z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłem oczekiwane produkty – Tabela 4.12.

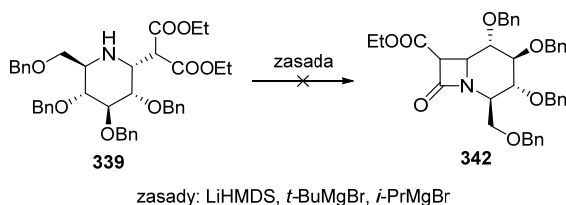
W przypadku addycji do *gluko*-iminu produkt **185** uzyskałem z wysoką diastereoselektywnością, produkt o względnej konfiguracji 2,3-*cis*. Natomiast addycja do *arabino*-iminu **190** i **188** prowadziła do mieszaniny produktów. Taki rezultat w przypadku reakcji z *arabino*-iminami, sugeruje, że malonian dietylu nie jest wystarczająco „dużym” czynnikiem nukleofilowym, który mógłby przejąć kontrolę nad stereochemicznym przebiegiem reakcji, jak to ma miejsce w przypadku addycji DD czy eteru silylowego acetofenonu (*vide supra*).

Tabela 4.12. Addycja malonianu dietylu do *in situ* generowanych imin z laktamów



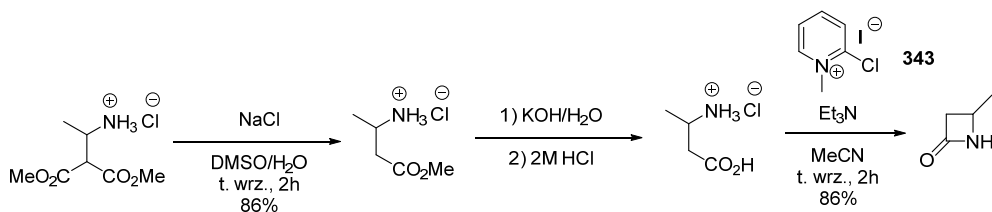
L.p.	Laktam	Produkt (główny izomer)	Wyd. [%]	dr
1	 185	 339	71	>95:5
2	 188	 340	90	50:50
3	 190	 341	74	60:40

W kolejnym kroku zamierzałem przekształcić związki **339** i **340** w β -laktamy. W tym celu związek **339** poddałem działaniu zasady, LiHMDS, zgodnie z procedura opisaną przez Bringmanna i Geudera¹⁵⁴ dla analogicznych niecyklicznych układów (Schemat 4.55). Niestety w opisanych warunkach nie uzyskałem docelowego produktu **342**. Także zmiana zasady na bromek *t*-butylomagnezowy lub bromek *i*-propylomagnezowy nie pozwoliła mi na uzyskanie oczekiwanego produktu.



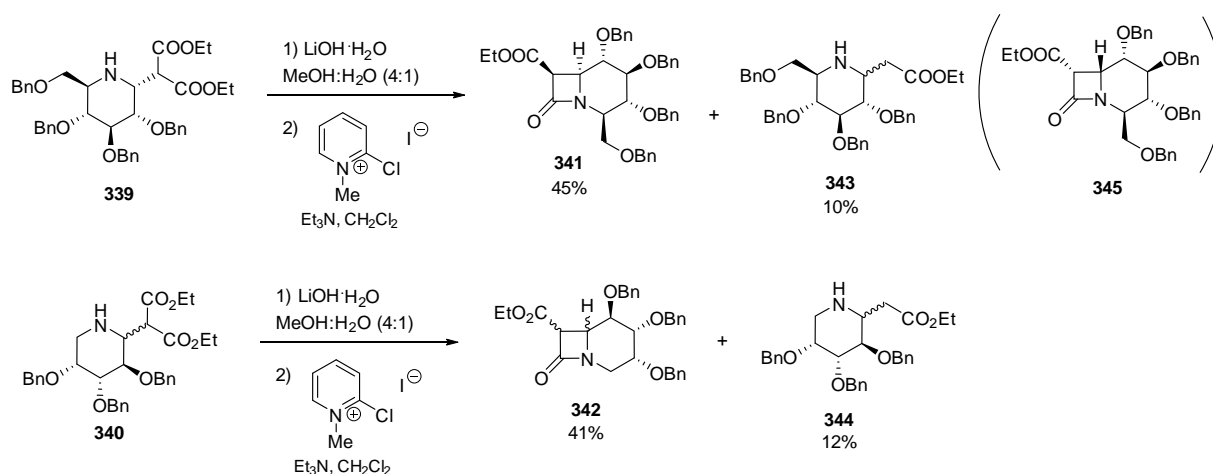
Schemat 4.55

Ci sami autorzy opisali alterantyną metodę cyklizacji przedstawioną na Schemacie 4.56. Obejmuje ona dekarboksylację Krapcho, hydrolizę estru do kwasu i cyklizację z udziałem soli Mukayamy jako aktywatora kwasu karboksylowego **343**.

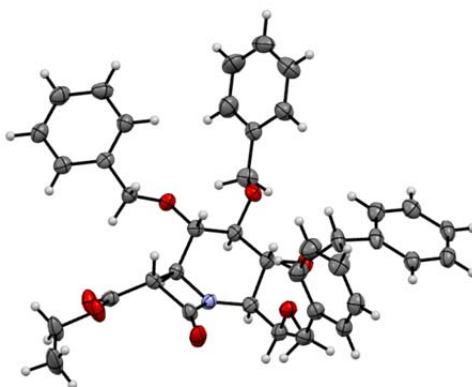


Schemat 4.56

Próby termicznej dekarboksylacji nie przyniosły oczekiwanego efektu z uwagi na ograniczoną termiczną trwałość substratów. Natomiast częściowa hydroliza związków **339** oraz **340** (mieszanina izomerów) pozwoliła mi na uzyskanie odpowiednich monop kwasów, które pod wpływem soli Mukayamy uległy cyklizacji do oczekiwanych produktów **341** i **342** z umiarkowanymi wydajnościami odpowiednio 45% i 41%. Równocześnie z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłem związki **343** i **344** będące produktami ubocznie zachodzącej w warunkach reakcji dekarboksylacji.



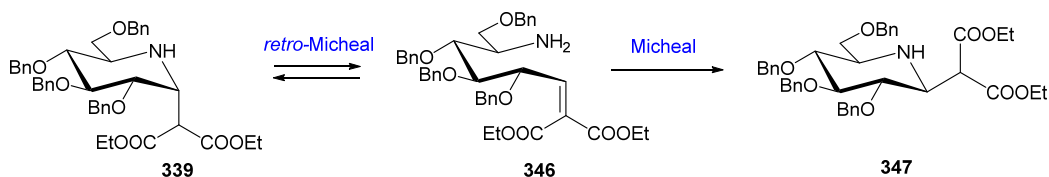
Schemat 4.57



Rysunek 4.7

Związek **341** okazał się substancją krystaliczną dla której możliwe było przeprowadzenie analizy rentgenostrukturalnej (Rys. 4.7). Wynik tej analizy wykazał, że konfiguracja na zwornikowym atomie węgla nie jest (*R*) jak oczekiwałem (struktura **345**), tylko (*S*) (związek **341**). Konfiguracja drugiego centrum w β-laktamie (centrum malonylowego), jest wynikiem równowagowania „kwaśnej” pozycji malonylowej i

dlatego protony układu β -laktamowego są zawsze *trans* względem siebie. Wynik ten jest dość zaskakujący. Jedno z możliwych wyjaśnień przedstawiłem na Schemacie 4.58. Prawdopodobnie związek **339**, posiadający aksjalne ułożenie ugrupowania malonylowego w pozycji C-2, może w warunkach reakcji ulegać reakcji *retro*-Michaela prowadzącej do produktu **346**, który w wyniku cyklizacji daje termodynamicznie trwalszy związek **347** z ekwatorialnym ułożeniem fragmentu malonylowego. Na tą chwilę należy wykluczyć możliwość inwersji konfiguracji na etapie addycji malonianu do iminy. Gdyby taki proces zachodził na tym etapie powinniśmy obserwować wysoką stereoselektywność reakcji z udziałem pozostałych dwóch imin, w wyniku równowagowania prowadzącego do najtrwalszego produktu.



Schemat 4.58

Przedstawione powyżej prace nad wykorzystaniem cyklicznych imin w syntezie związków β -laktamowych są dopiero w trakcie realizacji. Niemniej jednak z uwagi na znaczenie tych związków, jako ważnych substancji biologicznie aktywnych, zdecydowałem się przedstawić kilka spośród uzyskanych wstępnych rezultatów. Obecne prace koncentrują się na poprawie efektywności tworzenia pierścienia 2-azetydynowego jak również wyjaśnieniu zaobserwowanej izomeryzacji produktów addycji malonianu dietylowego.

4.6. Podsumowanie badań własnych

Jak już wspominałem na wstępie, rozpoczynając projekt nad wykorzystaniem cyklicznych imin w syntezie izydyn zdawałem sobie sprawę, że kluczem do osiągnięcia założonego celu, będzie opracowanie prostej, wydajnej metody generowania kluczowych dla całego projektu imin. Dotychczasowy stan wiedzy zaprezentowany w części literaturowej, a odnoszący się do znanych metod otrzymywania imin, nie gwarantował planowanej w projekcie szerokiej stosowalności wyżej wspomnianej klasy związków. Chociaż, sprawdzone powszechnie stosowane metody pozyskiwania imin, oparte na reakcjach *N*-chlorowania i następczej eliminacji bądź odtleniania nitronów, okazały się względnie skuteczne w reakcji aza-Dielsa-Aldera, to jednak napotkane ograniczenia (m.in. niska regioselektywność eliminacji, konieczność

oczyszczania nietrwałych imin, ograniczony dostęp do 6-członowych imin) znacząco ograniczały ich stosowalność na dalszym etapie badań.

Punktem zwrotnym, który w mojej opinii, otworzył nowy horyzont nieograniczonych możliwości wykorzystania cyklicznych imin w syntezie docelowej, było wykazanie możliwości uzyskania cyklicznych imin, zwłaszcza pochodzenia cukrowego, poprzez redukcję odpowiednich laktamów za pomocą odczynnika Schwartza. Śmiało mogę stwierdzić, że ta nowatorska strategia otworzyła nowy rozdział w chemii organicznej pt. „synteza i wykorzystanie cyklicznych imin”. Najważniejszym elementem przemawiającym „za” jest nowe spojrzenie na cząsteczkę cyklicznej iminy. Nie jest to już rozpadający się, trudny w syntezie twór, z którym unikamy pracy. W niniejszej dysertacji wykazałem, iż związki laktamowe mogą być doskonałymi prekursorami imini, które wytworzone *in situ* mogą być poddane kolejnym transformacjom bez ich wydzielania. Zapoczątkowana koncepcja myślenia kieruje się ku planowaniu syntezy w oparciu o reaktywności imin, ale z wykorzystaniem łatwych do syntetyzowania laktamów. Unikalność omawianej strategii znalazła potwierdzenie w licznych przykładach opisanych w niniejszej dysertacji. Począwszy od wykorzystania w tandemowej reakcji redukcji/Mannicha/Michaela, w której to po raz pierwszy zaprezentowana została koncepcja wykorzystania *in situ* generowanych cyklicznych imin w syntezie szkieletu polihydroksylowych indolizydyn i chinolizydyn, a kończąc na tandemowych procesach redukcji laktamów i następczej addycji nukleofilowej. Szeroka stosowalność i prostota opracowanej metodologii uwidacznia się najlepiej w konfrontacji z analogicznymi procesami prowadzonymi z użyciem cyklicznych nitronów. Opisane przykłady allilowania, addycji związków magnezoorganicznych czy jonu cyjankowego do generowanych *in situ* cyklicznych imin *versus* analogiczne procesy z udziałem nitronów pokazują wyraźnie, że to nie nitrony uważane za stabilne, łatwo pozyskiwane związki będą pełniły pierwszoplanową rolę w syntezie wysoce sfunkcjonalizowanych piperydyn. Bezprecedensowa przewaga laktamów względem nitronów uwidacznia się najlepiej w możliwości stosowania 6-członowych układów. W opisanych przykładach, w których nitrony zawodzą, jak synteza polihydroksylowych piperydyn czy karbacefamów, idealnym rozwiązaniem okazało się zastosowanie 6-członowych laktamów.

Kontynuując badania i wciąż poszerzając zakres stosowalności opracowanej metodologii szczególnie zaskoczony byłem unikatowym charakterem używanego w reakcji odczynnika cyrkonoorganicznego. Warto podkreślić, że pracowałem w szerokim zakresie reakcji organicznych, wykorzystując wysoce reaktywne odczynniki nukleofilowe i tworząc połączenia posiadające grupy funkcyjne niejednokrotnie podatne na dalszą funkcjonalizację, jak chociażby układ enamionu, czy obecna w łańcuchu bocznym grupa allilowa. Mimo to, w żadnym z zaprezentowanych przykładów nie obserwowałem interakcji pomiędzy odczynnikiem Schwartza, stosowanym jako reduktor, a dodawanymi reagentami bądź tworzącymi się produktami.

Oprócz wyżej wymienionych przykładów aplikacji opracowanej metody otrzymywania cyklicznych imin, na uwagę zasługuje jej zastosowanie w multikomponentowej reakcji Joullié-Ugi'ego. Zaproponowana prosta strategia syntezy cukrowych peptydomimetyków, bazująca na tandemowym procesie redukcji cukrowych laktamów i następczej reakcji Joullié-Ugi'ego, wydaje się być szczególnie atrakcyjna w konfrontacji z dotychczas stosowanymi metodami pozyskiwania imin na drodze reakcji Staudingera/aza-Wittiga.

O ogromnym potencjale syntetycznym jak również uniwersalności opracowanej metodologii pozyskiwania imin z laktamów świadczyć mogą wstępnie przeprowadzone badania nad syntezą polihydroksylowych β -laktamów. Warto podkreślić, że zaprezentowana metoda addycji malonianu dietylu do *in situ* generowanych cyklicznych imin i następcza reakcja cyklizacji jest jedną z nielicznych strategii umożliwiających otrzymywanie polihydroksylowych karbacefamów.

Niniejsza dysertacja oprócz walorów praktycznych, manifestujących się w mnogości wariantów pozyskiwania różnorodnie strukturalnych izodyn, ma również walor dydaktyczny. Uzyskana szeroka biblioteka różnorodnie sfunkcjonalizowanych układów azacyklicznych dała sposobność do baczego przyjrzenia się aspektom stereochemicznym addycji nukleofilowej do polihydroksylowych cyklicznych imin. Zagadnienie to jest często pomijane w publikacjach naukowych, lub co gorsza błędnie interpretowane, jak ma to na przykład miejsce w pracy Yanga opisanej w części literaturowej. W dotychczasowych pracach dotyczących reakcji addycji nukleofilowej do nieracemicznych cyklicznych imin stereochemiczny przebieg reakcji tłumaczono w racjonalnie-intuicyjny sposób przyjmując, że decydującą rolę w stereochemii addycji odgrywa ułożenia podsattwnika znajdującego się w najbliższym sąsiedztwie centrum reakcyjnego. Przyjęta reguła wskazywała, że atak nukelofila następuje *anti* w stosunku do tegoż podstawnika. Jednakże, jak wykazały przeprowadzone przeze mnie badania, na przykład z udziałem cyklicznej iminy pochodnej kwasu *mezo*-winowego, stereochemia otrzymanego produktu jest niezgodna z przewidywaniami powyżej opisanej konwencji.

Przeprowadzona wnikliwa analiza, pozwoliła na zaproponowanie w niniejszej dysertacji odmiennej koncepcji stereochemicznego procesu addycji nukleofilowej do cyklicznych nieracemicznych imin. Koncepcję tą oparłem na założeniach modelu Woerpela opracowanego dla reakcji allilowania cyklicznych jonów oksykarbeniowych. Wykazałem, że dla wielu przypadków obserwowana stereochemia otrzymanych adduktów jest zgodna z założeniami modelu Woerpela. Jednakowoż poczynione obserwacje wskazują, że dla pełnego opisu stereochemii reakcji addycji do cyklicznych imin, należy uwzględnić kilka niejednokrotnie konkurencyjnych efektów, takich jak efekty stereoelektronowe i konformacyjne (związany z budową

cyklicznej iminy) oraz efekty steryczne. Przeprowadzone reakcje z udziałem różnych czynników nukleofilowych, pozwoliły uzupełnić model Woerpla, wskazując, że równie istotnym czynnikiem determinującym stereochemiczny przebieg reakcji addycji jest także struktura czynnika nukleofilowego. W rezultacie, nie możliwe jest opisanie przebiegu addycji do cyklicznych imin za pomocą jednej prostej reguły dającej w pełni przewidywalny wynik. Każdy analizowany przykład należy interpretować indywidualnie pod względem budowy obu komponentów tj. cyklicznej iminy i użytego nukleofila.

Na koniec niniejszej dysertacji chciałbym stwierdzić, iż jestem przekonany, że zawarte w niej wyniki badań w pełni wpisują się w kanon współczesnej syntezy organicznej, poszerzają zakres wiedzy z tego obszaru i jasno demonstrują niezwykły potencjał aplikacyjny cyklicznych imin.

5. Część eksperymentalna

Odtlenianie nitronów procedura ogólna: Do roztworu nitornu (0.12 mmol) w THF (2 mL) dodano *n*-Bu₃P (2.0 equiv., 60 μL, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w 75 °C przez 24–72 h. Postęp reakcji kontrolowano analizą TLC. Po zaniku substratu, odparowano rozpuszczalnik, surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie na żelu Florisil.

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-2-(benzylloksymetyl)-3,4-dihydro-2H-pirol (179): żółty olej; 83%; $[\alpha]_D^{23}$ –9.9 (c 0.8, CH₂Cl₂); R_f 0.35 (100% Et₂O); chromatografia (100% Et₂O); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (d, *J* 2.3 Hz, 1H), 7.37–7.25 (m, 15H), 4.62–4.52 (m, 7H), 4.16 (dt, *J* 7.8, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* 3.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* 9.8, 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 138.1, 137.8, 137.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 90.6, 84.3, 73.3, 72.2, 71.9, 70.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NO₃Na [M+Na⁺] 424.1883. Otrzymano 424.1894; IR (film) ν: 2925, 2862, 1496, 1454, 1362, 1206, 1097, 1028, 736, 697 cm⁻¹.

(2S,3S)-3-(Benzylloksy)-2-(benzylloksymetyl)-3,4-dihydro-2H-pirol (180): żółty olej; 67%; $[\alpha]_D^{23}$ +14.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); R_f 0.22 (5% MeOH w CH₂Cl₂); chromatografia (4:1 AcOEt:heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (s, 1H), 7.41–7.24 (m, 11H), 4.66 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* 5.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₉H₂₁NO₂Na [M+Na⁺] 318.1456. Otrzymano 318.1457; IR (film) ν: 3029, 2913, 2861, 1496, 1453, 1362, 1099, 734, 696 cm⁻¹.

(3R,4R)-3,4-Di-*tert*-butoksy-3,4-dihydro-2H-pirol (181): żółty olej; 85%; $[\alpha]_D$ +68.9 (c 1.5, CH₂Cl₂); R_f 0.43 (100% AcOEt); chromatografia (7:3 AcOEt:heksan); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.50–7.49 (m, 1H), 4.49 (d, *J* 4.0 Hz, 1H), 4.09–4.04 (m, 2H), 3.57–3.51 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 168.6, 84.2, 77.9, 74.5, 73.8, 66.7, 28.5, 28.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₂H₂₄NO₂ [M+H⁺] 214.18016. Otrzymano 214.1799; IR (film) ν: 2975, 1722, 1472, 1390, 1365, 1193, 1100, 888 cm⁻¹.

(S)-4-*tert*-Butoksy-3,4-dihydro-2H-pirol (182): żółty olej; 69%; $[\alpha]_D$ +20.1 (c 0.6, CH₂Cl₂); R_f 0.35 (100% aceton); chromatografia (1:1 AcOEt:heksan); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (t, *J* 2.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* 8.1, 6.4 Hz, 1H), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.75–3.68 (m, 1H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 78.1, 74.1, 60.1, 31.5, 28.7, 28.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₈H₁₆NO [M+H⁺] 142.1232. Otrzymano 142.1248; IR (film) ν: 2975, 1389, 1363, 1197, 1097, 1098, 888 cm⁻¹.

3,4-dihydroizochinolina (183): związek znany, dane spektralne zgodne z literaturą;¹⁵⁵ ¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1H), 7.35 (td, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.15 (d, *J* 7.3 Hz, 1H), 3.79–3.76 (m, 2H), 2.75 (t, *J* 7.5 Hz, 2H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₉H₁₀N [M+H⁺] 132.0813. Otrzymano 132.0867.

6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina (184): związek znany, dane spektralne zgodne z literaturą;¹⁵⁶ ¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ: 8.23; (t, *J* 2.1 Hz, 1H); 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (td, *J* 8.7, 1.8 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* 7.9 Hz, 2H); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₁H₁₄NO₂ [M+H⁺], 192.1091. Otrzymano 192.1026.

Synteza laktamów 185-191, 193 przeprowadzona zgodnie z procedurą literaturową opisaną przez Vaselli.¹¹⁸

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glukolaktam: Do roztworu chlorku oksailu (41.3 mmol, 3.5 ml) w CH₂Cl₂ (150 ml) schłodzonego do –60 °C dodano mieszaninę DMSO (6.3 mL) w CH₂Cl₂ (110 mL). Po 20 min dodano roztwór 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glukopiranozy (18.5 mmol, 10.0 g) w CH₂Cl₂ (100 ml) i DMSO (1,4 ml) utrzymując temperaturę poniżej –50 °C. Mieszaninę reakcyjną mieszano ok. 1 h, po czym wkroplono Et₃N (111 mmol, 15.5 ml). Reakcję ogrzano w przeciągu 1 h do t. pok., a następnie przemyto wodą (2 x 50 mL) i solanką (2 x

50 ml). Warstwę organiczną wysuszone MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce, otrzymany surowy produkt (9.91 g, 95%) użyto, bez oczyszczania, w następnym etapie. Próbkę do celów analitycznych, oczyszczono chromatograficznie (heksan/Et₂O 2:1), a następnie scharakteryzowano. Bezbarwny olej; $[\alpha]_D^{20} +75$ (c 1.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.45–7.16 (m, 20H), 5.15 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* 6.5 Hz, 1H), 3.97 (br t, *J* 6.8 Hz, 1H), 3.90 (br t, *J* 6.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 11.0, 3.3 Hz, 1H); IR (film) ν : 1760, 1120, 1101 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₄O₆Na [M+Na⁺] 651.2253. Otrzymano 651.2250.

(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetyl)piperydyno-2-on (185): Do schłodzonej do –60 °C ampuły zawierającej roztwór 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glukolaktamu (10.3 g) w Et₂O (50 ml) dodano skroplony amoniak. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do t.pok. i mieszano przez 6 h w ampule ciśnieniowej. Następnie reakcję schłodzono do –78 °C, poczym rozszczelniono ampułę i pozostawiono na noc do samoczynnego ogrzania i odparowania nadmiaru amoniaku. Odparowano rozpuszczalnik, uzyskując surowy produkt (10.0 g, 94%), który użyto bez oczyszczania w kolejnym etapie. **Etap 3**: Otrzymany surowy związek rozpuszczono w DMSO (88 ml), dodano Et₃N (1.03 mol 144 ml) a następnie roztwór kompleksu piperydyny-SO₃ (37 mmol, 5.60 g) w DMSO (30 ml). Po całkowitym przereagowaniu substratu (ok. 4 h, kontrola za pomocą TLC) do mieszaniny reakcyjnej dodano wodę (100 ml) i Et₂O (100 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et₂O (2×50 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszone Na₂SO₄. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który użyto bez oczyszczania w kolejnym etapie. **Etap 4**: Do schłodzonego do –25 °C roztworu Et₃SiH (90 mmol, 14.4 ml) w MeCN (340 ml) dodano BF₃·Et₂O (90 mmol, 11.3 ml). Całość mieszano przez 15 min, po czym schłodzono do 0 °C. Do mieszaniny dodano roztwór hydroksy laktamu (18 mmol 9.94 g) w CH₂Cl₂ (340 ml). Reakcję mieszano przez ok. 30 min w 0 °C, po czym przerwano dodając nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (150 ml). Mieszaninę rozcieńczono CH₂Cl₂ (150 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto CH₂Cl₂ (150 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszone MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który dwukrotnie przekryształizowano na gorąco z MeOH otrzymując związek **185** w postaci białych kryształów (4.60 g, 48%): t.t. 105-106 °C; $[\alpha]_D^{22} +121.1$ (c 0.08, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.45–7.14 (m, 20H), 5.98 (s, 1H), 5.17 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* 11.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* 11.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* 8.0 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* 8.2 Hz, 1H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.53 (t, *J* 8.8 Hz, 1H), 3.32–3.20 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 170.4 138.0, 137.8, 137.5, 137.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 82.3, 78.7, 77.0, 74.7, 74.6, 73.31, 70.0, 53.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₅NNaO₅ [M+Na⁺] 560.2407. Otrzymano 560.2394; IR (film) ν : 3206, 3030, 2867, 1682, 1454, 1070, 696 cm⁻¹.

(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetyl)piperydyno-2-on (186): bezbarwny olej, $[\alpha]_D^{20} -21$ (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.44–7.11 (m, 20H), 6.19 (s, 1H), 5.02 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* 2.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* 5.1 Hz, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 3.42–3.36 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 169.5, 137.9, 137.8, 137.32, 137.30, 128.3, 128.28, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.74, 127.72, 127.71, 127.6, 127.57, 127.53, 74.8, 74.7, 73.1, 72.9, 72.5, 71.0, 55.2. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₅NO₅Na [M+Na⁺], 560.2407. Otrzymano 560.2405; IR (film) ν : 3251, 3015, 2847, 1697, 1435, 1469, 1125, 734, 697 cm⁻¹.

(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetyl)piperydyno-2-on (187): bezbarwny olej, $[\alpha]_D^{20} +64$ (c 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.19 (m, 20H), 6.06 (s, 1H), 4.92–4.89 (m, 1H), 4.65 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.56–4.54 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* 7.6, 4.1 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* 4.2 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* 8.7, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* 4.2, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.68

(dd, *J* 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.31 (t, *J* 9.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 137.7, 137.5, 137.4, 128.5, 128.4, 128.3, 127.97, 127.94, 127.85, 127.78, 127.72, 75.1, 73.6, 73.4, 73.3, 73.1, 72.4, 71.7, 71.2, 52.2; IR (film) *v*: 3211, 3030, 2867, 1676, 1453, 1454, 1107, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₅NNaO₅ [M+Na⁺] 560.2407. Otrzymano 560.2402.

(3S,4R,5R)-3,4,5-tri(benzylloksy)piperydyno-2-on (188): białe kryształy, t.t. 84 °C; [α]_D²² -13.3 (*c* 0.59, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.39–7.26 (m, 15H), 5.99 (s, 1H), 5.05 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.69–4.63 (m, 2H), 4.63–4.57 (m, 2H), 4.14 (d, *J* 6.5 Hz, 1H), 4.04 (ddd, *J* 6.2, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* 6.5, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* 12.0, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* 12.0, 4.0, 2.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 138.0, 137.8, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.70, 127.68, 127.65, 77.1, 76.6, 74.5, 72.6, 71.9, 70.5, 42.2; IR (film) *v*: 3230, 2871, 1677, 1495, 1454, 1095, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NNaO₄ [M+Na⁺] 440.1832. Otrzymano 440.1839.

(3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetyl)pirolidyno-2-on (189): bezbarwny olej; [α]_D²¹ +192 (*c* 0.085, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.43–7.21 (m, 15H), 6.07 (s, 1H), 4.92 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.51–4.42 (m, 3H), 4.03 (d, *J* 5.3 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* 5.3 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* 9.7, 6.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 137.5, 137.4, 137.3, 128.5, 128.4, 128.37, 128.31, 128.0, 127.96, 127.93, 127.85, 127.65, 75.8, 74.1, 73.4, 72.1, 71.9, 70.5; IR (film) *v*: 3238, 2849, 1737, 1465, 1111, 736, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NNaO₄ [M+Na⁺], 440.1832. Otrzymano 440.1845.

(3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetyl)pirolidyno-2-on (190): białe kryształy; t.t. 56-58 °C; [α]_D²¹ -1.9 (*c* 0.92, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.21 (m, 15H), 5.95 (s, 1H), 5.11 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H) 4.21 (d, *J* 6.2 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* 6.0 Hz, 1H), 3.69–3.64 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 172.7, 137.5, 137.4, 128.5, 128.46, 128.43, 128.3, 127.99, 127.97, 127.9, 127.8, 127.7, 81.0, 80.6, 73.5, 72.6, 72.3, 71.5, 55.9; IR (film) *v*: 3217, 2865, 1712, 1454, 1102, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NNaO₄ [M+Na⁺] 440.1832. Otrzymano 440.1838.

(4S,5R)-4-Benzylloksy-5-benzylloksymetylpirolidyno-2-on (191): bezbarwny olej; [α]_D +53.8 (*c* 0.27, CHCl₃); R_f 0.32 (100 % AcOEt); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38–7.26 (m, 10H), 5.86 (s, 1H), 4.51 (m, 4H), 4.01 (dt, *J* 7.0, 3.5 Hz, 1H), 3.88–3.79 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* 9.5, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* 9.5, 7.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* 17.4, 7.3 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* 17.4, 3.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 175.1, 137.5, 137.4, 128.53 (2x), 128.0 (2x), 127.72, 127.69, 76.0, 73.5, 71.5, 71.2, 60.2, 37.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₉H₂₁NO₃Na [M+Na⁺] 334.1419. Otrzymano: 334.1421; IR (film) *v*: 3228, 2923, 2862, 1699, 1092, 1072, 739, 698 cm⁻¹.

(3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)pirolidyno-2-on (193): bezbarwny olej, [α]_D +57.6 (*c* 0.61, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.26 (m, 10H), 6.57 (s, 1H), 5.05 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* 13.7, 6.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* 6.4 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J* 9.3, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* 9.8, 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 173.9, 137.6, 137.4, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 79.9, 79.6, 72.5, 71.9, 44.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃Na [M+Na⁺] 320.1263. Otrzymano: 320.1263; IR (film) *v*: 3243, 2873, 1712, 1110, 738, 697 cm⁻¹.

(3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2,5-dion (197): otrzymany zgodnie z procedurą literaturową,¹⁵⁷ dane spektalne zgodne z literaturą; [α]_D²⁴ +194.8 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.30 (m, 13H), 6.84–6.82 (m, 2H), 4.98 (d, *J* 11.5 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* 11.6 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* 2.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

(3R,4R,5S)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-hydroksy-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2-on (198) oraz **(5-epi-198)**: Do roztworu związku **197** (1.764 g, 4.09 mmol) w MeOH (14 mL) i CH₂Cl₂ (25 ml) dodano porcjami NaBH₄ (1.2 ekwiw., 186 mg, 4.91 mmol) w temperaturze -78 °C. Reakcję ogrzano do t. pok. i pozostawiono na 12 h. Postęp reakcji kontrolowano (TLC 2:5 AcOEt:heksan; R_f 0.45). Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę schłodzono do 0 °C, a następnie dodano H₂O (10 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę wodną przemyto CH₂Cl₂ (3x10 ml). Połączone frakcje organiczne przemyto H₂O (10 ml), a następnie wysuszono Na₂SO₄. Uzyskaną surową mieszaninę bez oczyszczania użyto do kolejnego etapu. Związek otrzymano w postaci mieszaniny diastereoizomerów; bezbarwny olej; 89% (oba izomery); *d.r.* 86:14 (określono na podstawie ¹H NMR); główny izomer **198**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.24 (m, 8H), 7.20 (dd, *J* 7.2, 4.8 Hz, 4H), 6.84–6.81 (m, 2H), 4.98 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* 14.6 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* 11.6 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* 14.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* 4.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* 4.5, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 169.9, 159.2, 137.2, 137.1, 129.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 114.1, 84.7, 83.9, 79.6, 72.9, 72.1, 55.3, 42.4; **5-epi-198** wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 5.05 (d, *J* 11.7 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NO₅Na [M+Na⁺] 456.1787. Otrzymano 456.1789; IR (film) ν: 3348, 2925, 1683, 1513, 1454, 1247, 1105, 738, 697 cm⁻¹.

(2S,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-1-(4-metoksybenzyl)-5-oksopirolidyno-2-yl acetal (199) oraz **(2-epi-199)**: Do roztworu mieszaniny związków **198/5-epi-198** (1.57 g, 3.62 mmol) w CH₂Cl₂ (35 ml) dodano Et₃N (9.0 ekwiw., 3.24 ml, 21.73 mmol) i Ac₂O (6.0 ekwiw. 2.0 ml, 21.73 mmol). Reakcję prowadzono w t. pok. przez 12 h. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (1:3 AcOEt:heksan, R_f 0.35). Po zaniku substratu, mieszaninę reakcyjną zatężono, a surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (1:5 AcOEt:heksan). Otrzymano 1.19 g produktu będącego mieszaniną diastereoizomerów (wyd. 69% *d.r.* 89.2:10.8). Bezbarwny olej; główny izomer **199**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.34 (m, 5H), 7.32–7.27 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 2H), 6.84–6.81 (m, 2H), 4.97 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* 12.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* 7.3 Hz, 1H), 4.48–4.46 (m, 1H), 4.20 (d, *J* 14.9 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* 2.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 171.2, 170.1, 159.2, 137.2, 136.9, 129.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 114.0, 84.7, 81.6, 79.4, 72.7, 71.9, 55.2, 43.9, 20.8; uboczny izomer **2-epi-199**: wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 4.94 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* 14.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* 2.7, 1.4 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₈H₂₉NO₆Na [M+Na⁺], 498.1893. Otrzymano 498.1894; IR (film) ν: 3032, 2934, 1716, 1514, 1248, 1226, 1177, 1108, 1019, 738, 698 cm⁻¹.

(3R,4R)-5-Acetoksy-3,4-bis(benzylloksy)-N-(4-metoksybenzyl)-pirolidyno-2-on (200): Do roztworu związków **199** i **2-epi-199** (709 mg 1.49 mmol) w CH₂Cl₂ (20 ml) dodano BF₃·Et₂O (2.0 ekwiw., 374 μL, 2.98 mmol) w temperaturze -78 °C. Po 30 min do mieszaniny reakcyjnej dodano Et₃SiH (5.0 ekwiw., 1.2 ml, 7.45 mmol). Reakcję ogrzano do t.pok., a następnie dodano nasycony wodny roztwór Na₂CO₃ (5 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę wodną przemyto CH₂Cl₂ (10 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono Na₂SO₄. Otrzymany produkt **200** bezbarwny olej (590 mg, wyd. 95%), bez oczyszczania użyto do następnego etapu. Związek wydzielono w czystej postaci: [α]_D²¹ +73.8 (c 6.1, CHCl₃); (Lit.¹⁵⁸ [α]_D²² +77.5 (c 7.0, CHCl₃)); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.44–7.41 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 7H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.85–6.83 (m, 2H), 5.12 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (d, *J* 5.7 Hz, 1H), 4.14 (dt, *J* 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* 10.0, 7.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* 10.1, 5.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 170.6, 159.2, 137.7, 137.4, 129.6, 128.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 114.1, 80.8, 77.5, 72.5, 71.8, 55.3, 48.5, 45.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₇NO₄Na [M+Na⁺], 440.1838. Otrzymano 440.1838; IR (film) ν: 2869, 1701, 1513, 1248, 1109, 1029, 738, 698 cm⁻¹.

(3R,4S)-3,4-Bis(benzylloksy)pirolidyno-2-on (192): Do roztworu związku **200** (408 mg, 0.89 mmol) w acetonitrylu (9 ml) dodano roztwór CAN (5.0 ekwiw., 2.44 g, 4.46 mmol) w H₂O (1 ml) w temperaturze 0 °C. Reakcję mieszano do całkowitego zaniku substratu przez około 6 h w 0 °C (kontrolowano za pomocą TLC 1:2

AcOEt:heksan). Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę reakcyjną ogrzano do t. pok., a następnie rozdzielono fazy. Warstwę wodną przemyto AcOEt (3×5 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (10 ml), a następnie wysuszono Na₂SO₄. Uzyskaną surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (1:2 AcOEt:heksan) otrzymując 177 mg produktu **192** (73%) w postaci żółtego oleju. R_f 0.15; [α]_D²³ +81.7 (c 1.23, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.39 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 3H), 7.31–7.27 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.07 (t, J 9.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J 13.8, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J 6.3 Hz, 1H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.17 (dd, J 9.8, 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 173.9, 137.5, 137.4, 128.5, 128.4, 128.2, 127.90, 127.86, 127.80, 79.8, 79.6, 72.5, 71.9, 44.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃Na [M+Na⁺], 320.1263. Otrzymano 320.1266; IR (film) ν: 3245, 2874, 1714, 1111, 737, 697 cm⁻¹.

(R)-3-Hydroksy-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2,5-dion (201): otrzymano zgodnie z procedurą literaturową,¹⁵⁹ dane spektralne zgodne z literaturą: [α]_D²¹ –66.0 (c 0.84, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34–7.29 (m, 2H), 6.95–6.70 (m, 2H), 4.69–4.52 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.04 (dd, J 18.2, 8.4 Hz, 1H), 2.66 (dd, J 18.2, 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 177.9, 173.7, 159.4, 130.4, 127.5, 114.0, 67.0, 55.3, 42.0, 37.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₁₉NO₃Na [M+Na⁺] 320.1263. Otrzymano 320.1263; IR (film) ν: 3435, 2943, 1698, 1514, 1248, 1107 cm⁻¹.

(R)-3-(Benzyloksy)-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2,5-dion (202): Do roztworu związku **201** (2.74 g, 11.65 mmol) w Et₂O (100 ml) dodano BnBr (3.0 ekwiw., 4.15 ml, 34.89 mmol) oraz Ag₂O (3.6 ekwiw., 9.80 g, 42.29 mmol). Kolbę reakcyjną osłonięto folią aluminiową i pozostawiono na noc. Następnie, mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit, osad przemyto AcOEt (50 ml). Przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej. Surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (1:4 potem 1:3 AcOEt:heksan). Otrzymano 3.524 g (93%) produktu **202** w postaci bezbarwnego oleju: [α]_D²¹ –73.3 (c 0.81, CHCl₃); R_f 0.57 (4:6 AcOEt:heksan); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.29 (m, 7H), 6.84–6.79 (m, 2H), 4.97 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.63–4.54 (m, 2H), 4.33 (dd, J 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (dd, J 18.2, 8.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J 18.2, 4.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 175.6, 173.8, 159.3, 136.7, 130.4, 128.6, 128.23, 128.18, 127.7, 114.0, 73.0, 72.1, 55.2, 41.7, 36.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₉H₁₉NO₄Na [M+Na⁺] 348.1212 Otrzymano 348.1210; IR (film) ν: 2937, 1709, 1514, 1249, 699 cm⁻¹.

(3R)-3-(Benzyloksy)-1-(4-metoksybenzyl)-5-oksopirolidyno-2-yl acetal (203): Do roztworu związku **202** (3.12 g, 9.59 mmol) w CH₂Cl₂ (41 ml), dodano 1M roztwór LiEt₃BH w THF (11.3 ml, 95 mmol) w temperaturze –78 °C. Po 15 min dodano Ac₂O (1.26 ml, 13.3 mmol) w temperaturze –78 °C. Reakcję ogrzano do t. pok. i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontrola za pomocą TLC 2:3 AcOEt:heksan) do reakcji dodano węgiel aktywny i mieszano przez dodatkowe 15 min. Następnie mieszaninę przesączono przez celit, osad przemyto AcOEt (30 ml) i połączone filtry zatężono. Mieszaninę reakcyjną oczyszczono chromatograficznie (3:7 AcOEt:heksan) otrzymując 3.224 g (91%) związku **203** w postaci żółtego oleju: R_f 0.34; [α]_D²² –50.6 (c 0.90, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.34–7.29 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 2H), 6.86–6.80 (m, 2H), 6.23 (d, J 5.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J 14.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.13–4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.61 (d, J 8.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 172.3, 170.7, 159.2, 137.1, 129.8, 128.5, 128.1, 128.0, 127.6, 114.1, 81.5, 72.17, 72.16, 55.3, 44.0, 35.0, 20.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₁H₂₃NO₅Na [M+Na⁺] 392.1474. Otrzymano: 392.1472; IR (film) ν: 2934, 1742, 1715, 1514, 1248, 1230, 1179, 1029, 966 cm⁻¹.

(R)-4-(Benzyloksy)-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2-on (204) oraz **(R)-3-(Benzyloksy)-1-(4-metoksybenzyl)pirolidyno-2-on (205)**: Do roztworu związku **203** (3.26 g, 8.83 mmol) w CH₂Cl₂ (117 ml), dodano BF₃·Et₂O (2.0 ekwiw., 2.2 ml, 17.5 mmol) w temperaturze –78 °C. Po 30 min, wkroplono Et₃SiH (5 ekwiw., 7.0 ml, 31.3 mmol). Po upływie kolejnych 30 min reakcję ogrzano do t. pok. i pozostawiono na noc. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (2:3 AcOEt:heksan). Po całkowitym przereagowaniu substratu

do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony wodny roztwór Na_2CO_3 (50 ml). Rozdzielono fazy, warstwę wodną przemyto CH_2Cl_2 (50 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono Na_2SO_4 . Odparowano rozpuszczalnik, a surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (2:3 AcOEt:heksan). Otrzymano 2.248 g **204** (82%) oraz 143 mg **205** (5%). Związek **204**: R_f 0.11 (2:3 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{21} +8.4$ (c 0.36, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.30 (m, 2H), 7.29–7.21 (m, 3H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 2H), 4.48 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (dd, J 10.8, 6.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J 10.8, 2.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J 17.3, 7.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, J 17.3, 3.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 159.1, 137.4, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 114.1, 70.9, 70.8, 55.3, 52.6, 45.6, 38.2; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 334.1419. Otrzymano: 334.1422; IR (film) ν : 2932, 1687, 1513, 1247, 1031 cm^{-1} . **205**: R_f 0.31 (2:3 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{22} -73.1$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.42–7.37 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 6.87–6.81 (m, 2H), 5.00 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.38 (q, J 14.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, J 7.7, 6.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.24 (ddd, J 9.7, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 1.98–1.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 159.1, 137.9, 129.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 114.1, 75.9, 72.0, 55.3, 46.1, 43.1, 26.4; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 334.1419. Otrzymano: 334.1414; IR (film) ν : 2935, 1693, 1513, 1247, 1030 cm^{-1} .

(R)-4-(Benzyloksy)pirolidyno-2-on (194): Do roztworu związku **204** (2.248 g, 7.22 mmol) w MeCN (70 ml) dodano roztwór CAN (5 ekwiw., 19.8 g, 36.1 mmol) w H_2O (8.4 ml) w temperaturze 0 °C. Reakcję ogrzano do t. pok. i pozostawiono na noc. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (100 % AcOEt). Po całkowitym zaniku substratu mieszaninę reakcyjną rozcieńczono H_2O (20 ml) i wyekstrahowano AcOEt (20 ml). Warstwę organiczną przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 (20 ml), wysuszono Na_2SO_4 , rozpuszczalnik odparowano na wyparce. Surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (1:1 AcOEt/heksan, 100 % AcOEt, potem 5:95 MeOH: CH_2Cl_2). Otrzymano 1.187 g (86%) związku **194**: $[\alpha]_D^{22} +2.4$ (c 0.88, CHCl_3); R_f 0.4 (100 % AcOEt); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.26 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 4.48 (q, J 11.7 Hz, 2H), 4.27 (dq, J 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J 10.6, 6.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J 10.6, 2.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J 17.3, 6.9 Hz, 1H), 2.43 (dd, J 17.3, 3.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 137.5, 128.5, 127.9, 127.7, 73.8, 71.0, 48.8, 37.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 214.0844. Otrzymano: 214.0842; IR (film) ν : 3236, 2916, 1693, 1667, 1354, 1095, 728 cm^{-1} .

(R)-3-(Benzyloksy)pirolidyno-2-on (195): otrzymano wykorzystując analogiczną procedurę jak dla związku **194**: wyd. 76 %; $[\alpha]_D^{22} -125.2$ (c 0.29, CHCl_3); R_f 0.19 (100 % AcOEt); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.41–7.24 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 4.94 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.43 (td, J 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (dt, J 9.7, 7.2 Hz, 1H), 2.36 (dtd, J 13.0, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J 13.5, 8.4, 7.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 176.3, 137.8, 128.4, 128.0, 127.8, 74.8, 72.1, 39.0, 28.8; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 214.0844. Otrzymano: 214.0843; IR (film) ν : 3244, 2894, 1708, 1454, 1297, 1125, 741, 699 cm^{-1} .

(S)-5-((tert-Butyldifenylsilyloksy)metyl)pirolidyno-2-on (196): otrzymano w oparciu o procedurę literaturową.¹⁶⁰ $[\alpha]_D^{24} +15.2$ (c 1.1, CHCl_3); (Lit.¹⁶¹ $[\alpha]_D^{23} +15.4$ (c 0.9, CHCl_3)); (Lit.¹⁶² $[\alpha]_D^{24} +15.4$ (c 0.83, CHCl_3)); (Lit.¹⁶³ $[\alpha]_D^{24} +15.3$ (c 1.66, CHCl_3)); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.65–7.62 (m, 4H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 3.83–3.78 (m, 1H), 3.62 (dd, J 10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, J 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.35–2.30 (m, 2H), 2.17–2.10 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.06–1.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 177.8, 135.5, 135.5, 132.9, 129.9, 129.9, 127.8, 127.8, 67.5, 55.6, 29.7, 26.7, 22.7, 19.1.

Dien Danishefskiego (DD): Do roztworu 4-metoksybut-3-en-2-onu (9.5 ml, 94.0 mmol) w Et_2O (400 ml), dodano pod argonem Et_3N (32.9 ml, 236.0 mmol). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C, a następnie wkropiono roztwór TMSOTf (19.6 ml, 108.0 mmol) w Et_2O (20 ml). Reakcje pozostawiono na noc w temperaturze 0 °C. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontolowano za pomocą TLC) do mieszaniny

reakcyjnej dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (100 ml, w 0 °C), a następnie pentan (100 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę wodną przemyto pentanem (100 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto odpowiednio: nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (2×100 ml), wodą (2×100 ml), solanką (2×100 ml), a następnie warstwę organiczną wysuszono Na₂SO₄. Odparowano rozpuszczalnik, uzyskany brązowy olej przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (70 °C, 15 mbar). Otrzymano 14.4 g **DD** (89%), w postaci bezbarwego oleju. Związek przechowywano w zamrażarce pod argonem; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (d, *J* 12.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* 12.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

Dien TBS-Danishefskiego: Do roztworu 4-metoksybut-3-en-2-onu (505 μL, 5.0 mmol) w Et₂O (20 ml) dodano pod argonem Et₃N (1.75 ml, 12.6 mmol). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury 0 °C, a następnie wdroplono roztwór TBSOTf (1.3 ml, 5.74 mmol) w Et₂O (1 ml). Reakcję pozostawiono na noc w temperaturze 0 °C. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontrolowano za pomocą TLC) do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (10 ml, at 0 °C), a następnie pentan (20 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę wodną przemyto pentanem (10 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto odpowiednio: nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (2×10 ml), wodą (2×10 ml) i solanką (2×10 ml), a następnie warstwę organiczną wysuszono Na₂SO₄. Odparowano rozpuszczalnik, uzyskany brązowy olej przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (71–72 °C, 3.8 Torr). Otrzymano 808 mg **TBS-DD** (82%) w postaci bezbarwnego oleju. Związek przechowywano w zamrażarce pod argonem; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 0.42 (s, 6H).

Reakcja Mannicha/Michaela Cyklicznych imin z dienem Danishefskiego. Procedura ogólna: Do roztworu iminy (0.5 mmol) w CH₂Cl₂ (5 ml), dodano pod argonem kwas Lewisa (10 mol%, 0.05 mmol) w temperaturze –25 °C. Reakcję mieszano przez 20 min w tej samej temperaturze, po czym dodano dien Danishefskiego (1.2 równ., 117 μL, 0.6 mmol). Reakcję ogrzano do t. pok. i mieszano przez ok. 2.5 h. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontrolowano przy pomocy TLC) do mieszaniny reakcyjnej dodano wodny roztwór 1M HCl (1 ml) i rozcieńczono CH₂Cl₂ (3 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę organiczną przemyto wodą (3 ml) i solanką (3 ml), wysuszono Na₂SO₄. Odparowano rozpuszczalnik na wyparce. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie otrzymując:

(1R,2R,8aR)-1,2-Bis(tert-butyldimetylosililoksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on; (206) i (2-epi-206): nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwy olej; (wyd., *d.e.* tabela 4.2); R_f 0.55 (3:7 Et₂O/CH₂Cl₂); chromatografia (1:4 Et₂O/CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.06 (d, *J* 7.0 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* 9.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* 4.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* 16.5, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* 10.7, 4.5 Hz, 1H), 2.53 (t, *J* 16.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* 15.8, 5.1 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* 2.2 Hz, 18H), 0.07 (dd, *J* 11.5, 4.6 Hz, 12H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 191.6, 150.3, 97.5, 82.3, 63.2, 55.6, 39.1, 25.7, 25.7, 17.8, 17.8, -4.4, -4.6, -4.7, -4.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₀H₃₉NO₃Si₂ [M+H⁺] 398.2547. Otrzymano 398.2558.; IR (film) ν: 2970, 2938, 2875, 2851, 1640, 1589, 1462 cm⁻¹. HPLC: OD-H, 20% *i*-prOH, 80% heksan, 1 ml/min., 340 nm, 6.2 min. **(206)**, 9.4 min. **(2-epi-206)**

(6R,7R,8R,9S,9aR)-7,8,9-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-7,8,9,9a-tetrahydro-1H-chinolizydyno-2(6H)-on (207) i (9a-epi-207): bezbarwny olej; (wyd., *d.e.* tabela 4.4); R_f 0.24 (50% AcOEt/heksan); chromatografia (50% AcOEt/heksan); główny izomer **207**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.21 (m, 18H), 7.11–7.05 (m, *J* 6.6, 2.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.98 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.60 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.58–4.51 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.45 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.41–4.38 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.31 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.26 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 3.80 (ddd, *J* 13.4, 6.2, 2.5 Hz, 1H, H-9a), 3.78–3.74 (m, *J* 8.0, 5.3, 1.6 Hz, 1H, H-6), 3.73–3.70 (m, *J* 3.0, 2.8 Hz, 1H, H-8), 3.70–3.67 (dd, *J* 10.0, 8.0 Hz, 1H, CHHOBn), 3.65–3.62 (m, *J* 3.0, 2.1 Hz, 1H, H-7), 3.52 (dd, *J* 10.0, 5.3 Hz, 1H, CHHOBn), 3.34–3.30 (m, *J* 2.8, 2.5 Hz, 1H, H-9), 3.02 (dd, *J* 16.4, 13.5 Hz, 1H, H-1'), 2.19 (dd, *J* 16.4, 6.2 Hz, 1H, H-1''); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 192.6, 155.3, 137.6, 137.5, 137.2, 137.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 123.0, 127.9,

127.8, 127.7, 98.7, 75.0, 73.3, 72.9, 72.7, 72.2, 72.0, 71.9, 67.5, 63.0, 51.3, 37.4; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{38}H_{39}NO_5Na$ [$M+Na^+$], 612.2721. Otrzymano 612.2700; IR (film) ν : 3433, 2923, 2863, 1637, 1586, 1454, 1092, 738, 698 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/ heksan, 0.5 ml/min, UV 315 nm, R_t 19.8 min (**207**), 24.5 min (**9a-epi-207**).

(6R,7R,8R,9S,9aR)-7,8,9-Tris(Benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)heksahydro-1H-chinolizydyno-2(6H)-on (208): Do roztworu związku **207** (58 mg, 0.1 mmol) w THF (5 ml), wkroplono 1M roztwór L-selektrydu w THF (1.3 równ. 0.13 ml, 0.13 mmol) w temperaturze $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Reakcję prowadzono ok. 25 min w temperaturze $-25\text{ }^\circ\text{C}$, a jej postęp kontrolowano za pomocą TLC (1:1 AcOEt:heksan). Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury $0\text{ }^\circ\text{C}$, po czym dodano nasycony wodny roztwór NH_4Cl (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et_2O (3×5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce, surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (1:4 AcOEt:heksan). Otrzymano 36 mg związku **208** w postaci żółtego osadu; 63%; t.t. $107-108\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{21} +19.0$ (c 1.0, $CHCl_3$); R_f 0.54 (1:1 AcOEt:heksan); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35–7.23 (m, 18H), 7.12 (d, J 7.5 Hz, 2H), 4.89 (dd, J 10.7, 3.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.64–4.60 (m, 2H), 4.54–4.44 (m, 3H), 4.40 (d, J 10.8 Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, J 20.5, 10.6 Hz, 2H), 3.64 (d, J 9.9 Hz, 1H), 3.62–3.54 (m, 2H), 3.51 (dd, J 13.5, 7.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J 9.1 Hz, 1H), 2.96 (t, J 12.9 Hz, 1H), 2.51 (d, J 8.0 Hz, 2H), 2.14 (d, J 14.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 208.3, 138.5, 138.1, 137.9, 137.5, 128.5, 128.40, 128.36, 128.2, 128.0, 127.92, 127.85, 127.8, 127.7, 127.6, 82.4, 78.6, 78.4, 75.5, 75.3, 73.6, 72.7, 66.3, 60.1, 56.1, 48.8, 37.5, 37.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{11}H_{13}NO_2Na$ [$M+Na^+$] 214.0844. Otrzymano: 214.0842; IR (film) ν : 3236, 2916, 1693, 1667, 1354, 1095, 728 cm^{-1} . Konfigurację absolutną potwierdzono za pomocą analizy X-ray.

(1R,2R,3R,8aR)-1,2-Bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (209) oraz **(8a-epi-209)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; (wyd. *d.r.* patrz Tabele 4.3 i 4.5); $[\alpha]_D^{22} -191.7$ (c 0.15, CH_2Cl_2); R_f 0.32 (7:3 AcOEt:heksan); chromatografia (7:3 AcOEt:heksan); główny izomer **209**: 1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 6.94–6.80 (m, 15H, 3×Ph), 6.48 (d, J 7.3 Hz, 1H, $CH=CHC=O$), 4.82 (d, J 7.3 Hz, 1H, $CH=CHC=O$), 4.09 (d, J 11.9 Hz, 1H, PhCHHO), 4.04 (d, J 11.9 Hz, 1H, PhCHHO), 4.02 (d, J 11.7 Hz, 1H, PhCHHO), 3.97 (d, J 11.7 Hz, 1H, PhCHHO), 3.85 (m, 2H, $PhCH_2O$), 3.53 (ps t, J 4.3, 4.0, 1H, H-2), 3.43 (dd, J 6.9, 4.3 Hz, 1H, H-1), 3.38 (dt, J 16.1, 6.7, 5.1 Hz, 1H, H-8a), 3.17–3.13 (m, J 6.5, 4.8, 4.0 Hz, 1H, H-3), 2.82 (dd, J 10.0, 4.8 Hz, 1H, CHHOBn), 2.79 (dd, J 10.0, 6.5 Hz, 1H, CHHOBn), 2.24 (dd, J 15.9, 5.1 Hz, 1H, H-8_{syn}), 2.03 (ps t, J 16.1, 15.9 Hz, 1H, H-8_{anti}); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.2, 149.8, 137.3, 137.2, 128.6, 128.5, 128.12, 128.07, 128.0, 127.8, 127.7, 98.1, 87.9, 84.2, 73.4, 72.6, 72.3, 69.3, 64.6, 61.4, 40.6; uboczny izomer **8a-epi-209** wybrane sygnały: 1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ : 6.61 (d, J 7.3 Hz, 1H, $CH=CHC=O$), 4.88 (d, J 7.3 Hz, 1H, $CH=CHC=O$), 3.26 (m, 1H, H-8a), 2.95 (dd, J 7.4, 2.7 Hz, 1H, CHHOBn) 2.53 (t, J 16.3, 16.0 Hz, 1H, H-8_{anti}), 1.97 (dd, J 16.0, 4.6 Hz, 1H, H-8_{syn}); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{30}H_{31}NO_4Na$ [$M+Na^+$], 492.2145. Otrzymano 492.2167; IR (film) ν : 2864, 1638, 1577, 1454, 1115, 1096, 740, 698 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 0.5 mL/min, UV 313 nm, R_t 23.1 min (**209**), 35.8 min (**8a-epi-209**).

(2S,3S,8aS)-2-(Benzylloksy)-3-(benzylloksymetyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (210) oraz **(8a-epi-210)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 55% (oba izomery); *d.r.* 86:14 (1HNMR); $[\alpha]_D^{21} -190.7$ (c 2.87, CH_2Cl_2); R_f 0.22 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **210**: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39–7.19 (m, 11H, 2×Ph, $CH=CHC=O$), 4.99 (d, J 7.2 Hz, 1H, $CH=CHC=O$), 4.58–4.56 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.53–4.49 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.26–4.20 (m, 1H, H-8a), 3.86 (td, J 8.5, 7.1, 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J 10.0, 3.3 Hz, 1H, CHHOBn), 3.75–3.71 (m, 1H, H-2), 3.52 (dd, J 10.0, 8.5 Hz, 1H, CHHOBn), 2.41 (dt, J 12.3, 6.2 Hz, 1H, H-1), 2.38–2.34 (m, 2H, H-8', H-8''), 1.85–1.75 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 192.3, 150.7, 137.7, 137.4, 128.53, 128.45, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 98.5, 73.6, 72.3, 70.4, 60.8, 55.7, 42.1, 36.3; uboczny izomer **8a-epi-210** wybrane sygnały: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.95 (d, J 7.3 Hz, 1H), 4.15–4.10 (m, 1H, H-3); poboczny izomer **8a-epi-210** wybrane sygnały: ^{13}C NMR (151 MHz,

CDCl₃) δ: 191.5, 149.8, 137.6, 137.5, 97.6, 78.0, 73.6, 71.5, 69.7, 63.5, 55.9, 41.4, 36.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₃H₂₅NO₃Na [M+Na⁺] 386.1745. Otrzymano 386.1745; IR (film) *v*: 2922, 2866, 1634, 1571, 1453, 1335, 1096, 738, 698 cm⁻¹.

(1R,2R,8aR)-1,2-Di-*tert*-butoksy-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (211) oraz **(8a-*epi*-211)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 69% (oba izomery); *d.r.* 86:14 (HPLC); [α]_D²¹ +280.6 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); R_f 0.22 (100% AcOEt); chromatografia (4:1 AcOEt:heksan); główny izomer **211**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.05 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* 12.3, 5.9 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.57 (dt, *J* 15.5, 6.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.55–2.44 (m, 2H), 1.20 i 1.18 (2×s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 150.4, 97.7, 75.5, 74.6, 74.2, 61.0, 54.9, 39.5, 29.0, 28.4; uboczny izomer **8a-*epi*-211**: wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (d, *J* 7.0 Hz, 1H); HRMS (EI) *m/z* obliczono dla C₁₆H₂₇O₃N [M] 281.1990. Otrzymano 281.1985; IR (film) *v*: 2975, 1637, 1579, 1364, 1191, 1092 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak® OD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 1.0 mL/min, UV 335 nm, R_t 4.9 min (**8a-*epi*-211**), 8.1 min (**211**).

(1S,8aR)-1-*tert*-Butoksy-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (212) oraz **(8a-*epi*-212)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 64% (oba izomery); *d.r.* 92:8 (HPLC); [α]_D²² –25.6 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); (Lit.¹⁶⁴ [α]_D –28.3 (*c* 0.5, CH₂Cl₂)); R_f 0.20 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **212**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.08 (t, *J* 9.4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* 15.2, 7.8 Hz, 1H), 3.60 (td, *J* 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* 15.9, 5.0 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* 16.2 Hz, 1H), 2.27 (dtd, *J* 12.4, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J* 17.7, 12.7, 9.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 191.8, 150.3, 97.6, 76.4, 74.0, 62.1, 47.3, 39.5, 33.3, 28.4; uboczny izomer **8a-*epi*-212** wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (d, *J* 7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* 7.0 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₂H₁₉NO₂Na [M+Na⁺] 232.1308. Otrzymano 232.13049; IR (film) *v*: 2974, 1634, 1578, 1097 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak® OD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 1.0 mL/min, UV 329 nm, R_t 9.3 min (**212d**), 15.5 min (**8a-*epi*-212**).

6,7-dihydro-1H-pirydylo[2,1-*a*]izochinolino-2(11bH)-on (213): bezbarwny olej; 56%; R_f 0.15 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.30–7.13 (m, 5H), 5.08 (dd, *J* 7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* 16.4, 4.4 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* 12.3, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 3.45 (td, *J* 12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.20–3.13 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.53 (t, *J* 16.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 192.6, 154.0, 134.9, 133.3, 129.0, 127.1, 127.0, 125.5, 98.5, 56.6, 49.6, 43.9, 30.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₃H₁₃ON, 199.0997. Otrzymano 199.0989; IR (film) *v*: 3401, 3025, 2848, 1636, 1589, 1573, 1451, 1379, 1260, 1195, 778, 732 cm⁻¹.

9,10-dimetoksy-6,7-dihydro-1H-pirydylo[2,1-*a*]izochinolino-2(11bH)-on (214): bezbarwny olej; 61%; R_f 0.45 (100% aceton); chromatografia (100% AcOEt); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (dd, *J* 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* 16.3 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* 16.2, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J* 12.3, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* 12.2, 3.3 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* 15.9, 12.0, 5.1 Hz, 1H), 2.84–2.70 (m, 2H), 2.49 (t, *J* 16.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 192.8, 154.2, 148.2, 148.0, 126.6, 125.3, 111.4, 108.1, 98.3, 56.3, 55.94, 55.93, 49.7, 44.2, 29.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₅H₁₇NO₃Na [M+Na⁺], 282.1101. Otrzymano 282.1100; IR (film) *v*: 2935, 1635, 1579, 1515, 1260, 1212, 1119 cm⁻¹.

Chlorowodorek Dicyclopentadienylzirkonowy (odczynnik Schwartza):¹⁶⁵ Roztwór Cp₂ZrCl₂ (10.0 g, 34.2 mmol) w THF (65 ml) przygotowany pod argonem w kolbie Schlenka owiniętej folią aluminiową mieszano do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie w temperaturze pokojowej wdroplono 2M roztwór LiAlH₄ w THF (4.6 ml, 9.23 mmol). Reakcję prowadzono 90 min w temperaturze pokojowej. Zawiesinę odsączono pod argonem na lejku i przemyto kolejno: THF (4×20 ml), CH₂Cl₂ (2×20 ml), Et₂O (4×20 ml). Uzyskany osad został wysuszony pod zmniejszonym ciśnieniem i przechowywany w owiniętej folią kolbie w temperaturze –10 °C.

Reakcja one-pot redukcji laktamów/Mannicha/Michaela. Procedura ogólna: Do roztworu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (odczynniki Schwartz) (1.6 równ., 206 mg, 0.8 mmol) w THF (5 ml), dodano roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml). Reakcję prowadzono do momentu zaniku zmętnienia, świadczącym o całkowitym przereagowaniu laktamu (ok. 1.5 h, kontrola za pomocą TLC). Po całkowitym przereagowaniu laktamu reakcję schłodzono do temperatury $-25\text{ }^\circ\text{C}$ i dodano $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%, 31 mg, 0.05 mmol). Po upływie 10 min dodano DD (2.0 równ. 194 μL , 1.0 mmol). Reakcję ogrzano do t. pok. i mieszano przez ok. 2.5 h (kontrolowano za pomocą TLC). Po całkowitym przereagowaniu iminy do mieszaniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 (5 ml) i Et_2O (5 ml). Rozdzielono fazy, warstwę wodną przemyto Et_2O (3x5 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie.

(6R,7R,8R,9R,9aR)-7,8,9-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-1H-chinolizydyno-2(6H)-on (215) oraz **(9a-epi-215)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 73% (oba izomery); *d.r.* 94:6 (HPLC); R_f 0.34 (3:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:1 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{22}$ -67.6 (c 1.3, CH_2Cl_2); główny izomer **215**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.22 (m, 16H), 7.19–7.14 (m, 4H), 6.93 (d, J 7.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 4.98 (d, J 7.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 4.57 (d, J 12.0 Hz, 1H, OCHHPH), 4.48–4.37 (m, 6H, $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$) 4.35 (d, J 12.2 Hz, 1H, OCHHPH), 3.91–3.87 (m, J 10.2, 8.2, 6.7 Hz, 1H, H-9a), 3.83–3.75 (m, 3H, H-6, H-8, H-9), 3.66 (d, J 3.7 Hz, 1H, H-7), 3.60–3.55 (m, 2H, CH_2OBn), 2.77 (dd, J 16.7, 6.7 Hz, 1H, H-1'), 2.60 (dd, J 16.7, 8.2 Hz, 1H, H-1''); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 155.4, 137.7, 137.5, 137.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.7, 127.5, 98.7, 74.5, 74.3, 73.29, 73.25, 73.1, 72.5, 71.7, 67.9, 64.8, 51.5, 37.2; uboczny izomer **9a-epi-215**: wybrane sygnały ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (d, J 7.9 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 612.2721. Otrzymano 612.2734; IR (film) ν : 2924, 2866, 1640, 1588, 1453, 1100, 737, 698 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 0.5 ml/min, UV 313 nm, R_t 14.4 min (**9a-epi-215**), 15.8 min (**215**).

(6R,7S,8R,9S,9aS)-7,8,9-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-1H-chinolizydyno-2(6H)-on (216) oraz **(9a-epi-216)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 81% (oba izomery); *d.r.* 90:10 (^1H NMR); R_f 0.26 (50% AcOEt in heksan); chromatografia (50%AcOEt/heksan); główny izomer **216**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.23 (m, 18H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.89 (d, J 7.8 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 5.02 (d, J 7.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 4.91 (d, J 10.5 Hz, 1H, OCHHPH), 4.76 (d, J 12.3 Hz, 1H, OCHHPH), 4.66 (d, J 12.3 Hz, 1H, OCHHPH), 4.62 (d, J 10.5 Hz, 1H, OCHHPH), 4.60–4.58 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.44 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.97 (*pseudo t*, J 9.9, 8.8 Hz, 1H, H-9), 3.89 (t, J 2.8 Hz, 1H, H-7), 3.68 (dt, J 6.2, 5.8, 2.8 Hz, 1H, H-6), 3.63 (dd, J 8.8, 2.7 Hz, 1H, H-8), 3.53–3.46 (m, 2H: dd, J 9.9, 6.2 Hz for CHHOBn , and td, J 9.9, 8.8, 6.2 Hz for H-9a), 3.38 (dd, J 9.9, 5.8 Hz, 1H, CHHOBn), 2.82 (dd, J 16.5, 6.2 Hz, 1H, H-1'), 2.62 (dd, J 16.5, 9.9 Hz, 1H, H-1''); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 191.2, 155.2, 137.9, 137.8, 137.2, 128.6, 128.5, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.87, 127.8, 127.7, 99.3, 79.7, 77.6, 75.8, 73.6, 73.4, 72.4, 72.3, 67.5, 64.1, 56.2, 38.4; uboczny izomer **9a-epi-216**: wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, J 7.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J 7.8 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 612.2721. Otrzymano 612.2739; IR (film) ν : 3443, 2923, 2867, 1638, 1587, 1453, 1095, 738, 698 cm^{-1} .

(7R,8R,9R,9aR)-7,8,9-Tris(benzylloksy)-7,8,9,9a-tetrahydro-1H-chinolizydyno-2(6H)-on (217) oraz **(9a-epi-217)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 67%; *d.r.* 88:12 (HPLC); R_f 0.36 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); $[\alpha]_D^{22}$ -162.7 (c 0.16, CH_2Cl_2); główny izomer **217**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.26 (m, 15H), 6.80 (d, J 7.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 5.05 (d, J 7.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 4.96 (d, J 10.5 Hz, 1H, OCHHPH), 4.77 (d, J 12.4 Hz, 1H OCHHPH), 4.68–4.62 (m, 4H, $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.97 (ps t, J 9.9, 9.3 Hz, 1H, H-9), 3.86–3.83 (m, J 2.9, 2.8 Hz, 1H, H-7), 3.49 (dd, J 9.3, 2.9 Hz, 1H, H-8), 3.40 (dd, J 13.9, 2.8 Hz, 1H, H-6'), 3.28 (dt, J 9.9, 7.2, 6.8 Hz, 1H, H-9a), 3.03 (d, J 13.9 Hz, 1H, H-6''), 2.83 (dd, J 16.8, 6.8 Hz, 1H, H-1'), 2.70 (dd, J 16.8, 7.2 Hz, 1H, H-1''); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 155.1, 137.9, 137.8, 137.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.65, 127.64, 99.1, 83.3, 76.2, 75.9, 72.6, 72.2, 72.1, 60.0, 54.7, 36.8; HRMS (ESI-TOF)

m/z obliczono dla $C_{30}H_{31}NO_4Na$ [$M+Na^+$], 492.2145. Otrzymano 492.2122; IR (film) ν : 2900, 1623, 1574, 1455, 1383, 1200, 1173, 1125, 1105, 739, 718, 697 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 0.5 mL/min, UV 304 nm, R_t 18.4 min (**9a-epi-217**), 22.9 min (**217**).

(1S,2R,3R,8aR)-1,2-Bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (218) oraz **(8a-epi-218)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 62% (oba izomery); *d.r.* 96:4 (HPLC); $[\alpha]_D^{23}$ -181.4 (*c* 1.1, CH_2Cl_2); R_f 0.28 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); 1H NMR (600 MHz, 5% $CDCl_3$ in PhMe-*d*₇) δ : 7.19–6.95 (m, 15H, 3×Ph), 6.76 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.98 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.48 (d, *J* 11.7 Hz, 1H, OCHHPh), 4.34 (d, *J* 11.7 Hz, 1H, OCHHPh), 4.30 (d, *J* 11.9 Hz, 1H, OCHHPh), 4.10–4.06 (m, 3H, 3× OCHHPh), 3.59–3.55 (m, 2H, H-2, H-3), 3.40–3.36 (m, 1H, H-1), 3.33 (dt, *J* 16.4, 3.9 Hz, 1H, H-8a), 3.24 (dd, *J* 10.5, 1.6 Hz, 1H, CHHOBn), 3.15 (dd, *J* 10.5, 3.5 Hz, 1H, CHHOBn), 2.86 (t, *J* 16.4, 15.7 Hz, 1H, H-8_{anti}), 2.06 (dd, *J* 15.7, 4.7 Hz, 1H, H-8_{syn}); ^{13}C NMR (151 MHz, toluene-*d*₇) δ : 189.8, 146.2, 137.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 124.9, 124.7, 124.6, 97.6, 79.6, 75.2, 67.2, 60.7, 60.0, 36.1, 20.4, 20.3, 20.1, 20.0, 19.9, 19.8, 19.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{30}H_{31}NO_4Na$ [$M+Na^+$], 492.2145. Otrzymano 492.2126; IR (film) ν : 2920, 2864, 1574, 1454, 1260, 1172, 1030, 738, 698, 638 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 0.5 mL/min, UV 329 nm, R_t 22.3 min (**218**), 28.4 min (**8a-epi-218**).

(2S,3R,8aS)-2-(Benzylloksy)-3-(benzylloksymetyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (220) oraz **(8a-epi-220)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 61% (oba izomery); *d.r.* 87:13 (1H NMR); $[\alpha]_D^{23}$ -141.3 (*c* 0.6, $CHCl_3$); R_f 0.26 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **220**: 1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ : 7.15–7.04 (m, 10H), 6.72 (d, *J* 7.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.18 (d, *J* 7.0 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.15 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.09–4.06 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.04 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 3.58–3.53 (m, 1H, H-2), 3.37–3.28 (m, 2H, H-3, H-8a), 3.01 (dd, *J* 10.3, 3.8 Hz, 1H, H-3'), 2.96 (dd, *J* 10.3, 5.5 Hz, 1H, H-3''), 2.27 (dd, *J* 15.6, 4.8 Hz, 1H, H-8'), 2.19 (t, *J* 15.6 Hz, 1H, H-8''), 1.68 (dt, *J* 12.3, 6.3 Hz, 1H, H-1'), 1.24–1.15 (m, 1H, H-1''); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ : 189.7, 147.1, 138.1, 137.7, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 98.4, 78.9, 72.9, 71.1, 69.3, 64.7, 56.5, 42.2, 37.3; uboczny izomer **8a-epi-220** wybrane sygnały: 1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ : 6.61 (d, *J* 7.4 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.20 (d, *J* 7.4 Hz, 1H, CH=CHCO); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{23}H_{26}NO_3$ [$M+H^+$], 364.1913. Otrzymano 364.1910; IR (film) ν : 3475, 2924, 2862, 1632, 1572, 1455, 1285, 1096, 1031, 740, 699, 638 cm^{-1} .

(1S,2S,8aS)-1,2-Bis(benzylloksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (221) oraz **(8a-epi-221)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 55% *d.r.* 90:10 (HPLC); $[\alpha]_D^{22}$ +278.5 (*c* 0.87 CH_2Cl_2); R_f 0.22 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **221**: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40–7.22 (m, 10H), 7.03 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.96 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.64–4.55 (m, 6H, OCH_2Ph), 4.14 (dt, *J* 5.9, 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, *J* 5.8, 4.1 Hz, 1H, H-1), 3.81–3.75 (m, 1H, H-8a), 3.68 (dd, *J* 11.3, 6.1 Hz, 1H, H-3'), 3.45 (dd, *J* 11.3, 3.9 Hz, 1H, H-3''), 2.53–2.50 (m, 2H, H-8, H-8''); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.4, 150.1, 137.3, 137.2, 128.59, 128.57, 128.11, 128.09, 127.74, 127.72, 98.3, 87.0, 82.0, 72.4, 72.1, 61.7, 53.4, 40.0; uboczny izomer **8a-epi-221** 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, wybrane sygnały) δ : 4.06 (m, 1H, H-8a), 2.88 (ps t, *J* 16.7, 16.2, Hz, H-8_{anti}), 2.22 (dd, *J* 16.2, 4.8 Hz, 1H, H-8_{syn}); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{22}H_{24}NO_3$ [$M+H^+$] 350.1756. Otrzymano 350.1716; IR (film) ν : 3031, 2923, 2868, 1634, 1580, 1454, 1359, 1353, 1250, 1096, 738, 698 cm^{-1} ; HPLC: LiChrosphere Si60®, 40% *i*-PrOH/heksan, 1.0 ml/min, UV 329 nm, R_t 9.8 min (**8a-epi-221**); 12.1 min (**221**).

(1S,2R,8aS)-1,2-Bis(benzylloksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (222) oraz **(8a-epi-222)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 63% (oba izomery); *d.r.* 86:14 (HPLC); $[\alpha]_D^{23}$ +160.8 (*c* 0.77, $CHCl_3$); R_f 0.27 (100% AcOEt); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **222**: 1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 7.17–7.09 (m, 7H), 7.09–7.03 (m, 3H), 6.19 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.08 (d, *J* 7.3 Hz,

1H, CH=CHCO), 4.26–4.23 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.16 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.11 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 3.62 (dt, *J* 6.3, 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.58 (dd, *J* 6.4, 4.5 Hz, 1H, H-1), 3.43–3.37 (ps dt, *J* 16.2, 6.4, 4.8 Hz, 1H, H-8a), 2.78 (dd, *J* 11.0, 6.3 Hz, 1H, H-3'), 2.70 (dd, *J* 11.0, 4.4 Hz, 1H, H-3''), 2.50 (dd, *J* 15.6, 4.8 Hz, 1H, H-8'), 2.28 (ps t, *J* 16.2, 15.6 Hz, 1H, H-8''); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 189.4, 148.5, 137.91, 137.90, 128.32, 128.25, 127.7, 127.5, 127.4, 98.7, 87.0, 81.8, 71.8, 71.4, 61.2, 52.4, 40.5; uboczy izomer **8a-epi-222** wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 6.38 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.12 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 3.73 (dt, *J* 16.9, 4.7, 3.2 Hz, H-8a), 3.46 (d, *J* 3.2 Hz, H-1), 3.07 (dd, *J* 11.6, 4.8 Hz, H-3'), 2.87 (ps t, *J* 16.9, 15.6 Hz, H-8'), 2.23 (dd, *J* 15.6, 4.7 Hz, H-8''); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 190.3, 148.1, 97.7, 80.6, 79.4, 71.9, 70.8, 59.2, 52.7, 35.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₂H₂₄NO₃ [M+H⁺], 350.1756. Otrzymano 350.1750; IR (film) ν: 3030, 2868, 1634, 1578, 1455, 1356, 1335, 1250, 1095, 739, 698 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak® AD-H, 40% *i*-PrOH/heksan, 1.0 ml/min., UV 340 nm, R_t 10.2 min (**8a-epi-222**), 12.8 min (**222**).

(2R,8aR)-2-(Benzyloksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (223) oraz **(8a-epi-223)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 63% (oba izomery); *d.r.* 80:20 (¹H NMR); [α]_D²³ -304.4 (c 0.54, CHCl₃); R_f 0.33 (3:2 aceton:heksan); chromatografia (100% AcOEt); główny izomer **223**: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 7.15–7.07 (m, 5H), 6.22 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.10 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.08 (d, *J* 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 3.99 (d, *J* 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 3.40 (dt, *J* 13.2, 6.6 Hz, 1H, H-2), 3.03 (m, 1H, H-8a), 2.73 (dd, *J* 10.6, 5.7 Hz, 1H, H-3'), 2.61 (dd, *J* 10.6, 6.9 Hz, 1H, H-3''), 2.24 (dd, *J* 15.6, 4.6 Hz, 1H, H-8'), 2.13 (ps t, *J* 15.8, 15.6 Hz, H-8''), 1.62 (dt, *J* 12.3, 6.3 Hz, 1H, H-1'), 1.20 (ddd, *J* 12.3, 10.1, 7.6 Hz, 1H, H-1''); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 190.0, 148.1, 138.1, 128.3–127.3 (Ar), 98.5, 76.3, 71.1, 56.1, 53.7, 41.9, 38.0; uboczny izomer **8a-epi-223** wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 6.31 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.14 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 2.66 (dd, *J* 11.6, 5.0 Hz, 1H, H-3'), 2.31 (dd, *J* 15.6, 4.6 Hz, H-8'); 1.98 (ps t, *J* 16.2, 15.5 Hz, 1H, H-8''); (HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₅H₁₈NO₂ [M+H⁺], 244.1338. Otrzymano 244.1339; IR (film) ν: 3253, 2926, 2870, 1699, 1632, 1577, 1455, 1330, 1251, 1096, 742, 699 cm⁻¹.

(1R,8aS)-1-(Benzyloksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (224): bezbarwny olej; 43%; [α]_D²² -241.5 (c 3.3, CHCl₃); R_f 0.43 (100% aceton); chromatografia (35% aceton/heksan); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 7.14–7.04 (m, 5H), 6.21 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.07 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.08–4.07 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.38 (dt, *J* 16.3, 6.3, 4.8 Hz, 1H, H-8a), 3.24 (ps q, *J* 6.6 Hz, Σ*J* 19.9 Hz 1H, H-1), 2.64–2.59 (m, 1H, H-3'), 2.54 (dd, *J* 15.6, 4.8 Hz, 1H, H-8'), 2.42 (dt, *J* 10.0, 7.6 Hz, 1H, H-3''), 2.07 (ps t, *J* 16.2, 15.6 Hz, 1H, H-8''), 1.51–1.48 (m, 1H, H-2'), 1.33–1.27 (m, 1H, H-2''); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 189.5, 148.4, 138.1, 128.2, 127.5, 127.3, 98.0, 82.6, 71.2, 62.0, 46.6, 40.5, 30.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₅H₁₈NO₂ [M+H⁺], 244.1338. Otrzymano 244.1337; IR (film) ν: 3437, 2877, 1633, 1576, 1456, 1361, 1248, 1110, 742, 699 cm⁻¹.

(1R,8aR)-1-(Benzyloksy)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (8a-epi-224): bezbarwny olej; 8%; [α]_D²² +276.7 (c 0.5, CHCl₃); R_f 0.38 (100% aceton); chromatografia (35% aceton/heksan); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 7.13–7.01 (m, 5H), 6.33 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.14 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 4.05 (d, *J* 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 3.95 (d, *J* 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 3.20 (ps t, *J* 3.9, 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.11 (dt, *J* 16.0, 4.6, 3.9 Hz, 1H, H-8a), 2.88 (ps t, *J* 16.0, 15.6 Hz, 1H, H-8'), 2.85–2.80 (m, 1H, H-3'), 2.41 (t, *J* 9.4 Hz, 1H, H-3''), 2.23 (dd, *J* 15.6, 4.6 Hz, 1H, H-8''), 1.41 (dd, *J* 13.5, 7.0 Hz, 1H, H-2'), 1.31–1.25 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 190.5, 147.9, 138.1, 128.2, 127.9–127.4 (Ar), 127.2, 97.4, 78.0, 70.9, 61.2, 46.3, 36.2, 29.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₅H₁₈NO₂ [M+H⁺], 244.1338. Otrzymano 244.1339; IR (film) ν: 3434, 2921, 1625, 1573, 1455, 1356, 1256, 1172, 1115, 1064, 1030, 742, 699 cm⁻¹.

(3S)-3-((tert-Butylodifenylosililoksy)metylo)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-7(1H)-on (225) oraz **(8a-epi-225)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 55% (oba izomery); *d.r.* 82:18 (HPLC); [α]_D²³ -41.8 (c 0.97, CH₂Cl₂); R_f 0.44 (100% AcOEt); chromatografia (100% Et₂O potem 100% AcOEt); główny izomer **225**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.68–7.57 (m, 5H), 7.47–7.36 (m, 5H), 7.34 (d, *J* 7.2 Hz, 1H,

CH=CHCO), 4.93 (d, *J* 7.2 Hz, 1H, CH=CHCO), 3.86 (ddd, *J* 15.6, 10.7, 5.6 Hz, 1H, H-8a), 3.82–3.78 (m, 1H, H-3), 3.69 (dd, *J* 11.0, 3.5 Hz, 1H, CHHOSi), 3.61 (dd, *J* 11.0, 5.8 Hz, 1H, CHHOSi), 2.43 (dd, *J* 15.9, 6.1 Hz, 1H, H-8'), 2.36 (t, *J* 15.9 Hz, 1H, H-8''), 2.23–2.19 (m, 1H, H-1'), 2.15–2.09 (m, 1H, H-2'), 1.79–1.72 (m, 1H, H-2''), 1.67–1.62 (m, 1H, H-1''), 1.04 (s, 9H, t-Bu); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 191.8, 149.5, 135.6, 135.5, 132.7, 132.6, 130.0, 129.89, 127.85, 127.84, 127.81, 96.9, 65.1, 61.5, 58.5, 41.8, 31.7, 27.0, 26.8, 19.1; uboczny izomer **8a-epi-225** wybrane sygnały: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 4.99 (d, *J* 7.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* 10.4, 7.4 Hz, 1H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* 13.1, 7.1 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₃₁NO₂NaSi [M+Na⁺], 428.20347. Otrzymano 428.2035; IR (film) ν: 2958, 2931, 2857, 1635, 1574, 1427, 1252, 1112, 703, 504 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak® AD-H, 20% *i*-PrOH/heksan, 1.0 ml/min, UV 327 nm, R_f 8.9 min (**8a-epi-225**), 10.4 min (**225**).

(1S,2S,8aS)-1,2-bis(tert-butyldimetylosiloksy)heksahydroindolizydyno-7(1H)-on (226): Do roztworu enaminy **206** (0.7 mmol) w THF (15 ml) wkroplono pod argonem w temperaturze –40 °C 1.0 M roztwór L-Selectride® w THF (1.3 równ. 0.91 mmol 910 μl). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze –40 °C (kontrolowano za pomocą TLC). Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę ogrzano do temperatury 0 °C, a następnie dodano nasycony wodny roztwór NH₄Cl (30 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et₂O (3 × 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszone MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując związek **226**. Dane spektralne zgodne z literaturą.¹⁶⁶ Bezbarwny olej; 35%; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 4.09 (ddd, *J* 7.1, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* 7.5, 3.6 Hz, 1H), 3.19–3.15 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* 10.2, 1.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* 10.1, 7.5 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* 14.2, 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* 13.7 Hz, 1H), 2.39–2.22 (m, 4H), 0.90 (s, 2H), 0.86 (s, 2H), 0.07 (s, 1H), 0.07 (s, 1H), 0.05 (s, 1H), 0.04 (s, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₀H₄₂NO₃Si₂ [M+H⁺] 400.2697. Otrzymano 400.2717.

(1S,2S,8aS)-1,2-bis(tert-butyldimetylosiloksy)oktahydroindolizydyna (227): Do roztworu związku **226** (338 mg, 0.85 mmol) w MeOH (15 ml) dodano *p*-toluenosulfonylohydrazynę (589 mg, 3.16 mmol) oraz sita molekularne 3 Å (1 g). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 7 h (kontrolowano przy pomocy TLC). Po całkowitym przereagowaniu substratu, reakcję schłodzono do temperatury 0 °C, dodano porcjami NaBH₄ (790 mg), a następnie ogrzewano w temperaturze wrzenia przez kolejne 3 h. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit i przesącz zatężono na wyparce. Surową mieszaninę rozpuszczono w Et₂O (15 ml) i przemyto H₂O (15 ml). Warstwę organiczną wysuszone Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika, surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (1:9 AcOEt/heksan). Otrzymano związek **227** w postaci bezbarwnego oleju; (37%); R_f 0.65 (3:7 AcOEt/heksan); [α]_D²¹+18.4 (c 1.1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, toluen-*d*₇) δ: 4.00 (ddd, *J* 7.4, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* 9.8, 1.6 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* 10.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* 9.7, 7.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J* 4.4, 2.2 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* 12.1, 2.2 Hz, 1H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.65 (d, *J* 13.1 Hz, 1H), 1.50 (dt, *J* 12.3, 4.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* 12.9 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, toluen-*d*₇) δ: 85.6, 78.4, 68.4, 61.9, 53.0, 28.9, 25.7, 25.7, 25.1, 24.1, 17.77, 17.72, -4.2, -4.4, -4.5, -4.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₀H₄₄NO₂Si₂ [M+H⁺] 386.2905. Otrzymano 386.2906 IR (film) ν: 2939, 2885, 2854, 1467, 1256 cm⁻¹.

Reakcja one-pot redukcji laktamów/allilowania. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do roztworu Cp₂Zr(H)Cl (1.6 równ., 0.8 mmol, 206 mg) w THF (5 ml) w temperaturze –25 °C, pod argonem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do t.pok i mieszano do momentu całkowitego zaniku zmętnienia (ok. 1.5 h), oznaczającego całkowite przereagowanie laktamu. W kolejnym etapie mieszaninę schłodzono do –25 °C, a następnie dodano Yb(OTf)₃ (1.0 równ., 0.5 mmol, 310 mg). Po 10 min dodano allilotributylocynę (3 równ., 1.5 mmol, 460 μl). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do t.pok i pozostawiono na noc. Odparowano rozpuszczalnik, surową mieszaninę rozpuszczono w MeCN (5 ml) i przemyto heksanem (3 × 5 ml). Rozdzielono fazy, po czym warstwę acetonitrylową zatężono na wyparce. Otrzymany surowy

produkt oczyszczono chromatograficznie. Nadmiar diastereoizomeryczny określono na podstawie HPLC z surowej mieszaniny reakcyjnej. Sygnały w widmach ^1H NMR i ^{13}C NMR podane dla głównego izomeru.

(2R,3R,4R,5R)-2-Allil-3,4-bis(benzylloksy)-5-(benzylksymetylo)pirolidyna (241) oraz **(2-epi-241)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 70%; *d.r.* 79:21; R_f 0.38 (3:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:1 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{21} +19.1$ (c 0.24, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.21 (m, 17H), 5.79 (ddt, *J* 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.11–5.04 (m, 2H), 4.56–4.48 (m, 6H), 3.89–3.87 (m, 1H), 3.74–3.73 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.40 (dt, *J* 10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (dt, *J* 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.29–2.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.19, 138.17, 138.16, 135.2, 128.38, 128.34, 128.33, 128.30, 127.78, 127.74, 127.7, 127.65, 127.64, 127.63, 127.60, 127.59, 117.3, 88.6, 86.3, 73.2, 71.8, 71.7, 70.8, 61.7, 61.3, 38.0; IR (film) ν : 3422, 2923, 2856, 1453, 1362, 1094, 912, 735, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 444.2539. Otrzymano 444.2574; **(2-epi-241)** wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.01 (d, *J* 10.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* 3.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* 4.0 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* 13.8, 6.8 Hz, 1H). HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 5% *i*-PrOH/heksan, 0.5 ml/min, UV 218 nm, R_t 23.5 min **(2-epi-241)**, 26.0 min **(241)**.

(2R,3S,4R,5R,6R)-2-Allilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyna (242) oraz **(2-epi-242)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 84%; *d.r.* 90:10; R_f 0.25 (25% AcOEt/heksan); chromatografia (20% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{22} +47.9$ (c 0.5, CH_2Cl_2); główny izomer **242**: ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 7.40–7.10 (m, 20H), 5.78–5.67 (m, 1H), 5.10–5.02 (m, 2H), 4.98 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* 9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.53–2.43 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* 14.4, 11.6, 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 138.5, 138.3, 138.2, 135.8, 128.38, 128.35, 128.34, 128.33, 128.30, 128.0, 127.9, 127.7, 127.68, 127.61, 127.5, 127.4, 117.5, 83.3, 82.0, 80.5, 75.5, 75.2, 73.0, 72.5, 70.6, 53.6, 52.6, 29.8; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 564.3114, Otrzymano 564.3114; IR (film) ν : 3030, 2920, 2858, 1496, 1453, 1100, 1068, 735, 697 cm^{-1} ; uboczny izomer **(2-epi-242)** wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.70–5.63 (m, 1H); HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 1% *i*-PrOH/heksan, 0.5 ml/min., UV 218 nm, R_t 40.0 min **(242)**, 52.6 min **(2-epi-242)**.

(2S,3R,4R,5R,6R)-2-Allilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyna (243) oraz **(2-epi-243)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 68%; *d.r.* 95:5; R_f 0.36 (20% AcOEt/heksan); chromatografia (20% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{22} -6.4$ (c 0.6, CH_2Cl_2); główny izomer **243**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.46–7.15 (m, 20H), 5.66 (ddt, *J* 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.06–4.93 (m, 2H), 4.80 (d, *J* 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 4.62–4.54 (m, 3H), 4.53 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* 11.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* 8.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* 9.1, 4.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 8.2, 2.8 Hz, 1H), 3.64–3.62 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.7, 138.6, 138.5, 138.4, 135.3, 128.35, 128.33, 128.30, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 117.1, 79.1, 76.7, 76.57, 74.6, 73.1, 72.0, 71.7, 69.5, 54.9, 53.6, 34.8; IR (film) ν : 3029, 2920, 2857, 1453, 1095, 734, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 564.3114. Otrzymano 564.3113; HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 10% *i*-PrOH/heksan, 1 mL/min, UV 220 nm, R_t 5.9 min **(243)** i 12.2 min **(2-epi-243)**.

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-Allilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyna (244) oraz **(2-epi-244)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 91%; *d.r.* 69:31; R_f 0.22 (2:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:4 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{21} -9.5$ (c 0.7, CH_2Cl_2); główny izomer **244**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.23 (m, 22H), 5.76 (ddt, *J* 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.13–5.03 (m, 2H), 4.77–4.70 (m, 1H), 4.61–4.51 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.82 (dd, *J* 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.61–3.57 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* 9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* 12.2, 6.8 Hz, 1H), 2.58–2.53 (m, 1H),

2.37–2.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.6, 138.5, 138.4, 138.2, 135.6, 128.4, 128.33, 128.30, 128.27, 127.93, 127.91, 127.8, 127.6, 127.57, 127.53, 117.4, 73.2, 72.2, 71.7, 54.7, 35.9; IR (film) ν : 3030, 2922, 2860, 1454, 1095, 911, 735, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 564.3114. Otrzymano 564.3114; uboczny izomer (**2-epi-244**) wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.86–5.80 (m, 1H), 4.76 (d, J 2.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J 9.2, 6.9 Hz, 1H), 3.18 (td, J 6.6, 4.4 Hz, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H); HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 1% *i*-PrOH/heksan, 0.5 ml/min, UV 218 nm, R_t 52.9 min (**244**), 87.4 min (**2-epi-244**).

(2S,3R,4R,5R)-2-Allilo-3,4,5-tris(benzyloksy)piperidyna (245) oraz **(2-epi-245)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 55% (oba izomery), *d.r.* 60:40; chromatografia (3:2 AcOEt/heksan); główny izomer **245** wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.86–5.77 (m, 1H), 5.14–5.05 (m, 2H), 3.77 (d, J 0.9 Hz, 1H), 3.55 (t, J 9.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.47 (dd, J 14.2, 0.9 Hz, 1H), 2.24–2.20 (m, J 12.9, 7.1 Hz, 1H); uboczny izomer **2-epi-245** wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.71 (ddt, J 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.74–3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J 2.3 Hz, 1H), 3.03–2.97 (m, 3H), 2.20–2.17 (m, 1H), 2.12 (dt, J 13.8, 6.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , mieszanina **245** oraz **2-epi-245**) δ : 138.8, 138.7, 138.7, 138.6, 138.5, 138.2, 135.9, 135.2, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 127.8, 127.78, 127.72, 127.66, 127.61, 127.57, 127.5, 117.6, 116.9, 84.4, 80.2, 75.4, 74.9, 73.6, 72.9, 72.6, 71.7, 71.4, 70.9, 59.7, 53.6, 46.9, 44.6, 36.4, 27.8, 26.8. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 444.2539. Otrzymano 444.2538; IR (film) ν : 3313, 2923, 2869, 1496, 1453, 1095, 734, 696 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 2% *i*-PrOH/heksan, 0.5 ml/min, UV 218 nm, R_t 29.3 min (**2-epi-245**), 32.0 min (**245**).

(2S,3S,4R,5R)-2-Allilo-3,4-bis(benzyloksy)-5-(benzyloksymetylo)pirolidyna (246) oraz **(2-epi-246)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 69%; *d.r.* 81:19; R_f 0.23 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (3:2 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +33$ (*c* 0.53, CH_2Cl_2); główny izomer **246**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.21 (m, 15H), 5.76 (ddt, J 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.09 (br d, J 17.1 Hz, 1H), 5.02 (dd, J 10.2, 0.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J 12 Hz, 1H), 4.58 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.55–4.44 (m, 4H), 3.91–3.86 (m, 2H), 3.55–3.43 (m, 2H), 3.20–3.16 (m, 1H), 2.46–2.39 (m, 1H), 2.36–2.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.7, 138.31, 138.30, 136.0, 128.31, 128.29, 128.23, 127.7, 127.60, 127.5, 127.4, 116.6, 82.0, 78.6, 73.2, 73.1, 72.5, 71.5, 60.1, 59.5, 34.6, 27.8, 26.8, 13.6; IR (film) ν : 3331, 2922, 2857, 1496, 1454, 1361, 1091 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 444.2539, Otrzymano 444.2542; (**2-epi-246**) wybrane sygnały: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (t, J 5.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.34–3.29 (m, 1H); HPLC: Chiralpak[®] AD-H, 2% *i*-PrOH/heksan, 0.5 mL/min, UV 215 nm, R_t 26.1 min (**246**), 48.7 min (**2-epi-246**).

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-2-winylopiperydydy (247): bezbarwny olej 62%; *d.e.* >95%; R_f 0.15 (3:7 AcOEt/DCM); chromatografia (3:7 AcOEt/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{24} +34.9$ (*c* 0.78 CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.29 (m, 13H), 7.22–7.20 (m, 2H), 5.90–5.84 (m, 1H), 5.26 (d, J 17.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J 10.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J 12.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J 15.0, 12.2 Hz, 2H), 4.49 (dd, J 17.2, 12.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J 11.9 Hz, 1H), 3.84–3.82 (m, 1H), 3.76 (ddd, J 9.0, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J 4.9 Hz, 1H), 3.53–3.51 (m, 1H), 3.07 (dd, J 12.7, 9.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 138.6, 138.2, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 116.0, 78.3, 74.6, 73.1, 72.9, 71.0, 56.6, 44.1; IR (film) ν : 3309, 3030, 2925, 2868, 1496, 1454, 1093, 736, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 430.2393, Otrzymano 430.2382.

Reakcja one-pot redukcji laktamu/addycji bromku winylo magnezowego. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do roztworu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (0.8 mmol, 206 mg) w THF (5 mL) w temperaturze -25°C pod argonem. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu całkowitego zaniku zmętnienia (ok. 1.5 h). Następnie roztwór z wygenerowaną iminą dodano do roztworu bromku winylo manganowego (7 mmol) w Et_2O (5 ml) w temperaturze -40°C . Reakcyjną ogrzano

do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu iminy (kontrola za pomocą TLC), mieszaninę rozcieńczono Et₂O (10 mL), schłodzono do -25 °C i dodano H₂O (5 ml). Po rozdzielaniu faz, warstwę wodną przemyto Et₂O (2 x 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszone Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **261**, **256**, **266**

(2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzylloksy)-2-(benzylloksymetylo)-5-winylopirolidyna (261) oraz **(2-epi-261)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 72%, *d.r.* 94:6 (HPLC); R_f 0.34 (40% AcOEt/heksan); chromatografia (25% AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +7.35 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); główny izomer **261**: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 7.26–7.23 (m, 3H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 8H), 7.06–7.01 (m, 2H), 5.91–5.84 (m, 1H), 5.22–5.18 (m, 1H), 4.94 (ddd, *J* 10.2, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47–4.42 (m, 3H), 4.40 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* 4.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* 6.7, 5.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* 9.2, 6.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 139.5, 138.7, 138.6, 138.5, 128.18, 128.11, 127.57, 127.52, 127.43, 127.32, 127.30, 127.27, 114.9, 89.7, 86.3, 72.8, 71.7, 71.5, 71.3, 64.4, 61.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₈H₃₂NO₃ [M+H⁺], 430,3303. Otrzymano 430,3382; IR (film) *v*: 3030, 2860, 1496, 1453, 1326, 1206, 1095, 737, 697 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak[®] OD-H, 20% *i*-PrOH/hexanes, 0.5 ml/min., UV 213 nm, R_t 13.8 min (**261**), 19.6 min (**2-epi-261**).

(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-2-(benzylloksymetylo)-6-winylopiperydyndyna (256): bezbarwny olej; 56%, *d.r.* > 95:5 (¹H NMR); R_f 0.56 (50% AcOEt/heksan); chromatografia (20% AcOEt/heksan); [α]_D²³ +62.7 (*c* 1.06, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.35–7.24 (m, 18H), 7.18–7.15 (m, 2H), 6.22–6.15 (m, 1H), 5.39–5.27 (m, 2H), 4.93 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* 10.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* 10.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.73–3.64 (m, 3H), 3.50 (dd, *J* 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* 9.0 Hz, 1H), 3.13–3.09 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 141.5, 140.9, 140.6, 131.0, 130.66, 130.63, 130.50, 130.46, 130.33, 130.29, 130.15, 120.6, 86.2, 78.2, 77.8, 75.9, 75.1, 58.5, 56.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₆H₄₀NO₄ [M+H⁺], 550,2957. Otrzymano 550,2964; IR (film) *v*: 3344, 3030, 2903, 2864, 1496, 1454, 1362, 1093, 1069, 736, 697 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-2-winylopiperydyndyna (266): bezbarwny olej; 62%, *d.e.* >95% (¹H NMR); R_f 0.15 (3:7 AcOEt/CH₂Cl₂); chromatografia (3:7 AcOEt/CH₂Cl₂); [α]_D²³ +34.9 (*c* 0.78 CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.29 (m, 13H), 7.22–7.20 (m, 2H), 5.90–5.84 (m, 1H), 5.26 (d, *J* 17.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* 10.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* 15.0, 12.2 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* 17.2, 12.0 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 3.84–3.82 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* 9.0, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* 4.9 Hz, 1H), 3.53–3.51 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* 12.7, 9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 138.6, 138.2, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 116.0, 78.3, 74.6, 73.1, 72.9, 71.0, 56.6, 44.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₈H₃₂NO₃ [M+H⁺] 430.2393. Otrzymano 430.2382; IR (film) *v*: 3309, 3030, 2925, 2868, 1496, 1454, 1093, 736, 697 cm⁻¹.

Reakcja acylowania amin: 242, 246, 190. Procedura ogólna: Do roztworu aminy (1.11 mmol) w CH₂Cl₂ (15 ml) dodano Et₃N (2.0 równ. 2.2 mmol, 308 μL) po agronem. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do -20 °C, mieszano przez 20 min, po czym dodano chlorek akroilu (2.0 równ. 2.2 mmol, 180 μL). Reakcję ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontrola za pomocą TLC) odparowano rozpuszczalnik na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **248**, **252**, **262**:

1-((2S,3S,4R,5R,6R)-2-allilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperydyndyno-1-yl)prop-2-en-1-on (248): bezbarwny olej; 68%; R_f 0.48 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (1:7 AcOEt/heksan potem 1:5 AcOEt/heksan); ¹H NMR (600 MHz, toluen-*d*₆) δ: 7.31–6.95 (m, 20H), 6.51 (dd, *J* 16.5, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J*

16.5, 10.0 Hz, 1H), 6.11–6.03 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* 9.9, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* 17.2 Hz, 1H), 5.01–4.98 (m, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 4.49–4.31 (m, 9H), 4.14 (dd, *J* 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* 8.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* 8.0, 5.4 Hz, 2H), 3.66–3.61 (m, 1H), 2.91–.84 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₀H₄₃NO₅Na [M+Na⁺], 640,3038. Otrzymano 640,3039; IR (film) *v*: 3028, 2922, 2871, 1651, 1613, 1424, 1363, 1087, 736, 697 cm⁻¹.

1-((2R,3R,4R,5R)-2-allilo-3,4-bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)pirolidyno-1-yl)prop-2-en-1-on (252): bezbarwny olej; 58%; R_f 0.52 (1:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:7 AcOEt/heksan); [α]_D²¹ + 0.5 (c 1.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.16 (m, 15H), 6.39 (dd, *J* 5.7, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.82–5.74 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* 9.5, 2.8 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* 9.4, 2.8 Hz, 1H), 5.08–5.02 (m, 3H), 4.64 (dd, *J* 25.2, 12.1 Hz, 1H), 4.58–4.52 (m, 2H), 4.48–4.38 (m, 4H), 4.31 (dd, *J* 22.0, 12.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* 11.4, 7.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* 18.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* 31.1 Hz, 2H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₂H₃₅NO₄Na [M+Na⁺] 520,2464. Otrzymano 520.2480; IR (film): 3031, 2925, 2864, 1650, 1613, 1422, 1360, 1094, 737, 697 cm⁻¹.

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzylloksy)-2-(benzylloksymetylo)-5-winylopirolidyno-1-yl)prop-2-en-1-on (262): bezbarwny olej; 88%; R_f 0.75 (50% AcOEt/heksan); chromatografia (20% AcOEt/heksan); [α]_D²² +3.14 (c 0.98, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₁H₃₃NO₄Na [M+Na⁺], 506,2307. Otrzymano 506,2309; IR (film) *v*: 3062, 3031, 2925, 2864, 1651, 1613, 1421, 1360, 1095, 737, 698 cm⁻¹.

Reakcja alkilowania amin 242, 246, 190. Procedura ogólna: Do roztworu aminy (0.44 mmol) w MeCN (8 ml) dodano węglan potasu (5 równ., 306 mg, 2.22 mmol) i bromek allilu (3 równ., 115 μL, 1.33 mmol). Reakcję pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Po całkowitym przereagowaniu substratu (kontrola za pomocą TLC) mieszaninę rozcieńczono CH₂Cl₂ (10 ml), a następnie odfiltrowano osad na lejku schota z celitem, przesącz zateżono na wyparce. Otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **249, 253, 257, 263**

(2S,3S,4R,5R,6R)-1,2-diallilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyna (249): bezbarwny olej; 74%; R_f 0.67 (1:6 AcOEt/heksan); chromatografia (1:10 AcOEt/heksan); [α]_D²¹ +34.5 (c 0.15, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.15 (m, 20H), 5.90–5.82 (m, 1H), 5.78 (ddt, *J* 16.6, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* 2.7, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* 3.2, 2.3 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* 10.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* 10.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* 26.6, 11.6 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* 10.7 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* 12.0 Hz, 2H), 3.79 (dd, *J* 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75–3.72 (m, 2H), 3.67–3.61 (m, 2H), 3.44 (dd, *J* 14.3, 6.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* 14.3, 6.1 Hz, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* 10.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* 11.8, 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.33–2.27 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 139.0, 138.6, 138.5, 138.0, 137.7, 137.3, 128.33, 128.32, 128.28, 128.27, 127.90, 127.85, 127.84, 127.76, 127.61, 127.53, 127.49, 127.38, 116.3, 115.2, 83.8, 79.7, 78.5, 75.3, 75.1, 72.9, 72.2, 67.6, 57.5, 57.2, 52.3, 28.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₀H₄₆NO₄ [M+H⁺], 604.3427. Otrzymano 604.3428; IR (film): 3030, 2919, 2860, 1453, 1097, 1070, 1028, 911, 734, 697 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-1,2-diallilo-3,4-bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)pirolidyna; (253): dane spektralne zgodne z literaturą;¹⁶⁷ bezbarwny olej; 100%; R_f 0.58 (1:6 AcOEt/heksan); [α]_D²¹ –6.7 (c 0.14, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.21 (m, 15H), 5.92 (ddd, *J* 13.2, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 5.7–5.65 (m, 1H), 5.21 (d, *J* 17.1 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* 14.4 Hz, 1H), 5.06–4.94 (m, 2H), 4.54–4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, *J* 12.0, 4.3 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 3.90–3.72 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* 9.4, 4.7 Hz, 1H), 3.55–3.47 (m, 2H), 3.26–3.13 (m, 2H), 2.44 (d, *J* 13.3 Hz, 2H), 2.17 (dt, *J* 13.9, 8.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.3, 136.43, 135.44, 128.3, 128.29, 128.25, 128.23, 128.0, 127.86, 127.80, 127.69, 127.65, 127.61, 127.50, 117.0, 116.4, 85.6, 73.2, 71.3, 71.2, 69.2, 65.7, 65.0, 55.8, 51.0, 31.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₂H₃₈NO₃ [M+H⁺],

484.2852. Otrzymano 484.2849; IR (film) ν : 3065, 3030, 2917, 2859, 1453, 1364, 1099, 1073, 915, 735, 697 cm^{-1} .

(2R,3R,4R,5S,6R)-1-allilo-3,4,5-tris(benzylloksy)-2-(benzylloksymetylo)-6-winylopiperydyna (257): bezbarwny olej; 100%; R_f 0.75 (40% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{22} +30.80$ (c 1.88, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.23 (m, 18H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.00–5.92 (m, 1H), 5.86–5.77 (m, 1H), 5.40 (dd, J 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.10–5.08 (m, J 4.2 Hz, 1H), 5.08–5.06 (m, 1H), 4.96 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J 10.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J 2.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J 10.7 Hz, 1H), 3.78–3.72 (m, 3H), 3.67 (dd, J 10.6, 3.0 Hz, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 3.58 (dd, J 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.09 (dd, J 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.78 (dt, J 9.9, 2.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 139.1, 138.47, 138.37, 137.8, 136.5, 130.5, 128.34, 128.31, 128.25, 128.24, 128.20, 127.97, 127.95, 127.78, 127.76, 127.54, 127.32, 121.4, 116.89, 83.6, 80.3, 78.9, 75.2, 73.1, 71.9, 66.3, 61.2, 59.1, 52.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 590,3270. Otrzymano 590,3270; IR (film) ν : 3064, 3030, 2921, 2858, 1496, 1454, 1362, 1095, 1070, 735, 697 cm^{-1} .

(2R,3R,4R,5R)-1-allilo-3,4-bis(benzylloksy)-2-(benzylloksymetylo)-5-winylopirolidyna (263): bezbarwny olej; 100%; R_f 0.93 (2:3 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{22} -29.49$ (c 0.3, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.23 (m, 15H), 5.83 (dt, J 18.0, 9.2 Hz, 2H), 5.26–5.17 (m, 2H), 5.08 (dd, J 35.8, 13.5 Hz, 2H), 4.56–4.45 (m, 6H), 3.99–3.95 (m, 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.54–3.49 (m, 1H), 3.36 (d, J 14.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.13 (dd, J 13.9, 7.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 138.3, 137.7, 136.3, 128.29, 128.25, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 118.5, 116.4, 87.9, 85.6, 73.2, 71.6, 71.3, 70.3, 68.7, 64.7, 50.8, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 492.2531. Otrzymano 492.2538; IR (film) ν : 3051, 3035, 2920, 2867, 1493, 1458, 1364, 1078, 1071, 735, 697 cm^{-1} .

Wewnątrzcząsteczkowa reakcja metatezy związków (248), (249), (252), (253), (262), (263), (257).

Procedura ogólna: Do roztworu dienu (0.5 mmol) w bezwodnym toluenie, ksylenie lub dichloroetanie (10 ml) (patrz: Schemat 4.30/4.31/4.32, Tabela 4.8) dodano pod argonem roztwór katalizatora reakcji metatezy (5% mol/2% mol) w odpowiednim rozpuszczalniku (patrz: Schemat 4.30/4.31/4.32, Tabela 4.8). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w odpowiedniej temperaturze (patrz: Schemat 4.30/4.31/4.32, Tabela 4.8) do całkowitego przereagowania substratu (kontorla za pomocą TLC). Odparowano rozpuszczalnik, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **250, 251, 254, 255, 264, 265, 258.**

(6R,7R,8R,9S,9aS)-7,8,9-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-7,8,9,9a-tetrahydro-1H-chinolizydyno-4(6H)-on (250): bezbarwny olej; 74%; R_f 0.33 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan potem 2:3 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{24} -18.1$ (c 0.3, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.21 (m, 15H), 6.44 (dt, J 9.8, 4.1 Hz, 1H), 5.88 (dt, J 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, J 10.0, 4.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J 8.4, 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.70 (dd, J 9.6, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J 9.6, 4.5 Hz, 1H), 3.54–3.51 (m, 1H), 2.52 (dddd, J 18.4, 8.3, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 164.2, 138.24, 138.15, 138.06, 138.04, 128.42, 128.32, 128.30, 128.28, 127.94, 127.77, 127.74, 127.62, 127.60, 127.58, 123.8, 79.9, 79.5, 75.0, 73.5, 72.9, 72.6, 72.5, 68.74, 52.9, 51.1, 25; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 612.2726. Otrzymano 612.2732; IR (film) ν : 3030, 2922, 2864, 1670, 1611, 1453, 1095, 1072, 1028, 807, 736, 698 cm^{-1} .

(1S,2R,3R,4R,9aS)-1,2,3-tris(benzylloksy)-4-(benzylloksymetylo)-2,3,4,6,9,9a-heksahydro-1H chinolizydyna (251): bezbarwny olej; 81%; R_f 0.47 (1:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:8 AcOEt/heksan potem 1:6 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{24} +27.9$ (c 0.32, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.23 (m, 18H), 7.13–7.10 (m,

2H), 5.82–5.76 (m, 1H), 5.63–5.58 (m, 1H), 4.95 (d, *J* 11.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* 11.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* 12.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* 10.8 Hz, 1H), 3.84–3.75 (m, 2H), 3.72 (d, *J* 9.5 Hz, 1H), 3.65–3.56 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* 10.7, 2.2 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* 18.5 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* 17.9 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* 9.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* 16.4, 14.1 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* 18.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.0, 137.4, 136.7, 127.4, 127.36, 127.31, 127.29, 127.26, 126.8, 126.7, 126.56, 126.50, 126.3, 124.2, 123.4, 82.5, 79.3, 78.1, 74.3, 74.2, 72.4, 71.2, 64.7, 55.1, 54.4, 46.2, 18.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₈H₄₂NO₄ [M+H⁺], 576.3114. Otrzymano 576.3126; IR (film) ν: 3029, 2919, 2853, 1453, 1090, 1027, 734, 696 cm⁻¹.

(1R,2R,3R,8aR)-1,2-bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetylo)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizydyno-5(1H)-on;

(254): bezbarwny olej; 76%; R_f 0.27 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan potem 2:3 AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +48.9 (c 0.72, CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.35–7.24 (m, 15H), 6.46 (ddd, *J* 9.7, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* 9.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* 7.8 Hz, 1H), 4.54–4.47 (m, 4H), 4.33 (dt, *J* 6.6, 3.2 Hz, 1H), 4.24–4.22 (m, 1H), 3.89–3.83 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* 9.2, 6.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* 9.3, 3.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* 17.1, 5.9 Hz, 1H), 2.29–2.22 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 162.7, 138.1, 137.9, 137.7, 137.6, 128.43, 128.39, 128.30, 127.94, 127.87, 127.79, 127.70, 127.55, 125.4, 89.5, 83.3, 73.2, 72.1, 71.8, 67.8, 60.5, 59.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₀H₃₁NO₄Na [M+Na⁺], 492.2151. Otrzymano 492.2162; IR (film) ν: 3031, 2865, 1665, 1608, 1453, 1442, 1099, 1078, 737, 697 cm⁻¹.

(1R,2R,3R,8aR)-1,2-bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetylo)-1,2,3,5,8,8a-heksahydroindolizydyna (255):

bezbarwny olej; 83%; R_f 0.35 (1:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:5 AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +34.5 (c 0.97, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.25 (m, 15H), 5.76–5.71 (m, 1H), 5.70–5.65 (m, 1H), 4.58–4.54 (m, 2H), 4.53–4.47 (m, 4H), 3.93 (t, *J* 2.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* 9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* 8.5, 5.3 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* 17.1, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.18–2.13 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 137.33, 137.30, 137.23, 127.30, 127.29, 127.24, 126.80, 126.72, 126.60, 126.55, 126.52, 126.49, 124.1, 122.9, 87.8, 85.1, 72.2, 70.6, 70.4, 68.3, 63.9, 58.6, 44.7, 27.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₀H₃₄NO₃ [M+H⁺], 459.2539. Otrzymano 576.3126; IR (film) ν: 3030, 2911, 2863, 1662, 1453, 1364, 1098, 736, 696 cm⁻¹;

(1R,2R,3R,7aR)-1,2-bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetylo)-2,3-dihydro-1H-pirolizydyno-5(7aH)-on (264):

bezbarwny olej; 64%; R_f 0.43 (2:3 AcOEt/heksan); chromatografia (30% AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +37.3 (c 2.2, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.38–7.22 (m, 15H), 6.94 (dd, *J* 5.7, 1.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* 4.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.62–4.60 (m, 2H), 4.57 (dd, *J* 11.9, 4.7 Hz, 2H), 4.53–4.47 (m, 2H), 4.26 (d, *J* 8.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* 9.9, 3.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* 8.1, 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 174.1, 147.4, 137.9, 137.8, 137.4, 128.5, 128.37, 128.36, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 88.9, 85.8, 73.3, 73.1, 72.6, 70.2, 68.8, 58.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₉H₂₉NO₄Na [M+Na⁺], 478.1994. Otrzymano 478.2001; IR (film) ν: 3376, 3031, 2923, 2860, 1697, 1496, 1454, 1362, 1118, 1100, 812, 739, 698 cm⁻¹.

(1R,2R,3R,7aR)-1,2-bis(benzylloksy)-3-(benzylloksymetylo)-2,3,5,7a-tetrahydro-1H-pirolizydyna (265):

bezbarwny olej; 79%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.14–7.30 (m, 15H), 5.63–5.69 (m, 2H), 4.65 (d, *J* 11.6 Hz, 1H), 4.23–4.57 (m, 5H), 4.05–4.10 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* 6.5, 8.1 Hz), 3.75–3.83 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* 9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.43–3.52 (m, 2H), 2.87 (ddd, *J* 8.1, 5.9, 3.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 62.2, 68.8, 71.9, 72.2, 72.7, 73.4, 74.9, 83.7, 87.6, 127.4, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.9, 128.34, 128.39, 128.5, 129.2, 138.1, 138.48, 138.54.

(5R,6R,7R,8S,8aR)-6,7,8-tris(benzylloksy)-5-((benzylloksy)metylo)-3,5,6,7,8,8a-heksahydroindolizydyna

(258): bezbarwny olej; 89%; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.35–7.19 (m, 20H), 5.96–5.94 (m, 1H), 5.67–5.64 (m, 1H), 4.75 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.58–4.43 (m, 6H), 4.18–4.15 (m, 1H), 4.00 (d, *J* 13.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* 6.2, 0.9 Hz, 1H), 3.67–3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.50–3.45

(m, 1H), 2.99 (d, *J* 10.9 Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₇H₄₀NO₄ [M+H⁺], 562.2957. Otrzymano 562.2953.

(1R,2R,3R,7aR)-3-(hydroksymetylo)heksahydro-1H-pirolizydyno-1,2-diolu (hyacinthacine A₂) (260): Do roztworu związku **265** (110 g, 0.25 mmol) w MeOH (4 ml) dodano roztwór 1M HCl w MeOH (0.4 ml), a następnie katalizator Pd(OH)₂/C (40 mg). Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 3 bar (H₂) w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce. Otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie (Dowex 50WX8-200; eluent: 3 M NH₃ w MeOH). Otrzymując z wydajnością 74% związek (**260**): [α]_D²⁴ +11.5; ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ: 1.78–1.91 (m, 2H), 1.92–2.02 (m, 1H), 2.03–2.11 (m, 1H), 2.85–2.93 (m, 2H), 3.02–3.15 (m, 1H), 3.33–3.38 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* 11.8, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* 12.3, 8.1 Hz, 1H), 3.79–3.87 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 82.2, 79.0, 71.2, 57.3, 26.8, 32.0, 69.2, 63.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₈H₁₆NO₃ [M+H⁺], 174.1052. Otrzymano 174.1054.

Reakcja one-pot redukcji laktamów/addycji związków Grignarda. Procedura ogólna: Roztwór laktamu **190** (0.5 mmol) w THF (5 mL) dodano do schłodzonego do temperatury –25 °C roztworu Cp₂Zr(H)Cl (0.8 mmol, 206 mg) w THF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu uzyskania klarownego roztworu (ok. 1.5 h). Następnie roztwór wygenerowanej iminy wkroplono do roztworu związku Grignarda (3 mmol) w Et₂O w temperaturze –40 °C. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej. Reakcję prowadzono do momentu całkowitego przereagowania iminy (kontrola TLC). Następnie reakcję rozcieńczono Et₂O, schłodzono do temperatury –25 °C i dodano H₂O (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et₂O (2 x 5 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono Na₂SO₄. Odparowano rozpuszczalnik na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **284, 283**

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzyloksy)-2-(benzyloksymetylo)-5-metylopirolidyna (284 główny izomer): 62% (oba izomery), *d.r.* 1.7:1 (¹H NMR); bezbarwny olej; R_f 0.15 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (1:1 AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +17.8 (c 0.47, CHCl₃); Lit.¹⁶⁸ [α]_D²⁴ +16.4 (c 0.3, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.15 (m, 15H), 4.53 (m, 6H), 3.91 (t, *J* 3.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* 5.4, 3.6 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.44 (dd, *J* 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.29–3.23 (m, 1H), 1.24 (d, *J* 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.18, 138.15, 138.14, 128.4, 127.8, 127.7, 127.65, 127.61, 90.8, 86.5, 73.2, 71.9, 71.8, 70.6, 61.7, 57.3, 19.3; IR (film) ν: 3087, 2924, 2856, 1453, 1363, 1096, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₇H₃₂NO₃ [M+H⁺], 418.2382, otrzymano 418.2389.

(2R,3R,4R,5S)-3,4-Bis(benzyloksy)-2-(benzyloksymetylo)-5-metylopirolidyna (2-*epi*-284, uboczny izomer): bezbarwny olej; R_f 0.10 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (1:1 AcOEt/heksan); nie wyizolowany w czystej postaci; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.24 (m, 15H), 4.57–4.48 (m, 6H), 4.43 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* 3.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (dt, *J* 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* 9.7, 5.2 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.4, 138.2, 138.1, 128.39, 128.36, 128.33, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 85.5, 85.0, 73.1, 71.7, 71.0, 70.9, 64.5, 57.2, 13.9; IR (film) ν: 3030, 2861, 1496, 1454, 1326, 1098, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₇H₃₂NO₃ [M+H⁺], 418.2382, otrzymano 418.2390.

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzyloksy)-2-(4-(benzyloksy)fenylo)-5-(benzyloksymetylo)pirolidyna (283): białe kryształy; t.t 79–80 °C, 55%, *d.e.* >95% (¹H NMR); R_f 0.10 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (1:1 AcOEt/heksan); [α] +32.0 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.56–7.12 (m, 22H), 7.00–6.95 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.64–4.54 (m, 4H), 4.47–4.40 (m, 2H), 4.20 (d, *J* 6.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* 4.2 Hz, 1H), 3.66–3.55 (m, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 158.2, 138.2, 138.1, 138.0, 137.0, 128.6, 128.4, 128.37, 128.31, 128.2, 127.9, 127.8, 127.72, 127.70, 127.68, 127.67, 127.58, 127.49, 114.9, 91.1, 85.7, 73.2,

72.3, 71.9, 70.8, 70.0, 64.9, 61.4; IR (KBr) ν : 3330, 2857, 1515, 1453, 1246, 1063, 739, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 586.2957, otrzymano 586.2950.

6-deoksy-DMDP (277): Do roztworu związku **284** (60 mg, 0.15 mmol) w MeOH (1 ml) dodano HCOOH (3 krople) i katalizator Pd/C (10%)(200 mg). Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 3 bar (H_2) w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zatężono na wyparce otrzymując 6-deoksy-DMDP (**277**) w postaci żółtego oleju; 98%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +39$ (c 0.2, MeOH) (Lit.¹⁶⁸ +40.5 (c 0.3, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ : 3.96 (dd, J 7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J 7.2, 7.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J 12.1, 6.8 Hz, 1H), 3.47 (td, J 6.8, 3.9 Hz, 1H), 3.41 (dq, J 7.0, 6.8 Hz, 1H), 1.32 (d, J 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, D_2O) δ : 79.1, 74.6, 62.2, 58.0, 57.1, 14.6; IR (film) ν : 3373, cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 148.0968;. Otrzymano: 148.0966.

Radikamina B (276): Do roztworu związku **283** (35 mg, 0.06 mmol) w EtOH (5 ml) dodano katalizator PdCl_2 (183 mg). Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 3 bar H_2 w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zatężono na wyparce otrzymując związek **276**: 92%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48.1$ (c 0.34, EtOH) (Lit.¹⁶⁸ +47.7 (c 0.3, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ : 7.30 (d, J 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J 8.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J 2.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, J 2.2, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J 12.1, 8.6 Hz, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.58–3.50 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, D_2O) δ : 156.0, 129.6, 121.8, 115.6, 76.5, 76.0, 67.3, 64.5, 59.2; IR (film): 3388, 1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 226.1074. Otrzymano: 226.1077.

Reakcja one-pot redukcji laktamów/addycji TMSCN. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do ochłodzonego do temperatury -25 °C roztworu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (0.8 mmol, 206 mg) w THF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu uzyskania klarownego roztworu. (ok. 1.5 h). Następnie do roztworu wygenerowanej iminy dodano w temperaturze -40 °C TMSOTf (1.0 równ., 0.5 mmol, 60 μL). Po 10 min dodano TMSCN (1.0 mmol, 125 μL). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu iminy (kontrola za pomocą TLC) do mieszaniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 . Mieszano 30 min, po czym dodano Et_2O (5 ml). Po rozdzieleniu faz warstwę wodną przemyto Et_2O (2 x 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono MgSO_4 . Odparowano rozpuszczalnik na wyparce, uzyskaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **285**, **286**

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)pirolidyno-2-karbonitryl (285): główny izomer, bezbarwny olej; 88% (oba izomery), *d.r.* 60:40 (^1H NMR); R_f 0.34 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +23.6$ (c 0.2 CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.20 (m, 15H), 4.64 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.48–4.45 (m, 2H), 4.15–4.07 (m, 2H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 2H), 3.38–3.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 137.8, 137.4, 136.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.95, 127.74, 127.72, 117.6, 83.3, 82.8, 73.3, 72.5, 72.0, 70.4, 62.7, 51.2; IR (film) ν : 3354, 3030, 2924, 2854, 2246, 1495, 1454, 1376, 1364, 1206, 1091, 1072, 733, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 429.2178. Otrzymano 429.2184.

(2S,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)pirolidyno-2-karbonitryl (2-epi-285): uboczy izomer; bezbarwny olej; R_f 0.45 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -4.7$ (c 0.85, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.23 (m, 15H), 4.59 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J 3.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J 2.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J 8.9, 3.3 Hz, 1H), 3.54–3.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 137.7, 137.5, 136.6, 128.6, 128.4, 128.3, 127.99, 128.0, 127.81, 127.78, 127.7, 119.0, 87.2, 84.0, 73.3, 72.6, 72.2, 69.5, 62.1, 51.7; IR (film) ν : 3343, 3064, 3031, 2922, 2863, 2240, 1496, 1454, 1363, 1097, 1028, 738, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 429.2178 Otrzymano 429.2189.

(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyno-2-karbonitryl (286): białe kryształy, t.t. 144°C; 65%, *d.r.* >95:5 (¹H NMR); R_f 0.32 (1:5 AcOEt/heksan); chromatografia (1:7 AcOEt/heksan); [α]_D²⁴ +52.6 (c, 0.78 CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.18 (m, 20H), 4.97 (d, *J* 10.7 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* 14.8, 10.9 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* 11.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* 8.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 9.4, 2.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* 9.4, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.4, 138.0, 137.6, 137.5, 128.6, 128.5, 128.41, 128.40, 128.1, 128.0, 127.97, 127.90, 127.87, 127.77, 127.7, 117.5, 84.2, 79.0, 78.6, 76.0, 75.1, 73.3, 73.2, 69.9, 55.6, 49.7; IR (film) ν: 2909, 2861, 2230, 1453, 1072, 745, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₅H₃₆N₂NaO₄ [M+Na⁺], 571.2573. Otrzymano 571.2581.

Redukcja związków: 285, 2-*epi*-285, 286 – synteza ADMDP (275), *epi*-ADMDP (2-*epi*-275), (281).

Procedura ogólna: Do roztworu związku **285/2-*epi*-285/286** (0.5 mmol) w MeOH (5 ml) dodano CH₃CO₂H (3 krople) oraz katalizator Pd(OH)₂ (20 mg). Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 3 bar H₂ w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce. Surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie.

1-Amino-1,2,5-trideoksy-2,5-imino-D-mannitol (ADMDP) (275): bezbarwny olej; 73%; R_f 0.01 (CH₂Cl₂/MeOH/EtOH/30% aq. NH₃, 5/2/2/1); chromatografia (25% aq. NH₄OH (37%) w *i*-PrOH); [α]_D +44.1 (c 0.35, H₂O); (Lit.¹⁶⁹ +40.0 (c, 0.10, H₂O)); ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ: 4.08 (t, *J* 7.0 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* 7.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* 12.7, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* 12.7, 7.0 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* 7.2, 7.0 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* 7.0, 3.9 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, 2%DCl in D₂O) δ: 76.4, 73.9, 63.4, 58.4, 58.0, 38.6; IR (film) ν: 3209, 2925, 1603, 1503, 1406, 1123, 1065, 1034, 813 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₆H₁₄N₂O₃ [M+H⁺], 163.1077. Otrzymano 163.1082.

(2S,3R,4R,5R)-2-(aminometylo)-5-(hydroksymetylo)pirolidyno-3,4-diol (*epi*-ADMDP) (2-*epi*-275): żółty olej; 69%; R_f 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH/EtOH/30% aq. NH₃, 5/2/2/1); chromatografia (25% aq. NH₄OH (37%) i w *i*-PrOH); [α]_D +12.1 (c 0.65, H₂O); (Lit.¹³⁴ +14.7 (c, 0.80 H₂O)); ¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ: 3.09 (dd, *J* 13.1, 6.3 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* 5.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* 13.1, 6.0 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* 6.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* 5.3, 3.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* 5.8, 3.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ: 77.9, 76.8, 64.0, 62.2, 55.9, 39.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₆H₁₄N₂O₃ [M+H⁺], 163.1077. Otrzymano 163.1079.

1-Amino-1-deoksy-2,6-dideoksy-2,6-imino-D-glicero-D-ido-heptopiranoza (281): bezbarwny olej; 66%; R_f 0.06 (CH₂Cl₂/MeOH/EtOH/30% aq. NH₃, 5/2/2/1); chromatografia (25% aq. NH₄OH (37%) w *i*-PrOH); [α]_D +3.1 (c, 0.65, H₂O); (Lit.¹³¹ +2.5 (c, 1.0, H₂O)); ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ: 3.99 (dt, *J* 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* 13.0, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* 13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* 9.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* 14.0, 7.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* 10.0, 9.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* 14.0 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* 10.0, 4.8, 3.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ: 72.8, 69.3, 68.2, 57.9, 57.0, 52.9, 36.7; IR (film) ν: 3384, 1618, 1100, 1033, 900, 838 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₇H₁₆N₂O₄ [M+H⁺], 193.1188. Otrzymano 193.1182.

Reakcja one-pot redukcji laktamów/reakcja Ugi. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do ochłodzonego do temperatury –25 °C roztworu Cp₂Zr(H)Cl (0.8 mmol, 206 mg) w THF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu uzyskania klarownego roztworu. (ok. 1.5 h). Następnie do roztworu wygenerowanej iminy dodano w temperaturze –78 °C kwas trifluorooctowy (4 równ., 306 μL, 4 mmol), a następnie izocyjanian (1.25 równ., 0.625 mmol). Reakcję ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Do mieszaniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (5 ml) i Et₂O (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et₂O (3x5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie.

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-

trifluoroacetylo)piperydino-2-karboksyamid (287): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 69%; *d.r.* >95:5; R_f 0.74 (2:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -11.1 (*c* 0.43, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 7.22–7.18 (m, 2H), 7.15–6.95 (m, 18H), 6.73 (s, 1H), 4.73 (d, *J* 6.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* 13.9, 6.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.49–4.44 (m, 1H), 4.33–4.18 (m, 7H), 4.15–4.07 (m, 1H), 4.00 (d, *J* 6.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* 5.9 Hz, 1H), 3.74–3.70 (m, 1H), 1.18 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 165.1, 158.4 (d, *J* 36.1 Hz), 137.9, 137.7 (2x), 137.6, 128.6–127.2 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 116.5 (q, *J* 290.0 Hz), 78.6, 76.7, 76.2, 73.9, 73.3, 71.6, 70.9, 67.8, 59.3, 56.1, 50.8, 28.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₁H₄₅N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺]: 741.3127. Otrzymano 741.3115; IR (film) ν : 3369, 3032, 2965, 2927, 2869, 1708, 1680, 1534, 1454, 1200, 1149, 1091, 1074, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-cycloheksylo-1-(2,2,2-

trifluoroacetylo)piperydino-2-karboksyamid (288): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 74%; *d.r.* >95:5; R_f 0.72 (2:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/hexan); $[\alpha]_D^{23}$ -5.9 (*c* 0.42, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 7.23–7.19 (m, 2H), 7.16–6.96 (m, 18H), 6.78 (d, *J* 7.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* 6.1 Hz, 1H), 4.66–4.59 (m, 2H), 4.50–4.44 (m, 1H), 4.36–4.21 (m, 6H), 4.19 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* 6.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* 6.1 Hz, 1H), 3.79–3.72 (m, 3H), 1.71–1.65 (m, 1H), 1.64–1.58 (m, 1H), 1.43–1.34 (m, 2H), 1.33–1.24 (m, 1H), 1.13–1.01 (m, 2H), 0.93–0.71 (m, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 164.9, 158.4 (d, *J* 35.8 Hz), 138.0, 137.66, 137.65, 137.6, 128.6–127.2 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 116.5 (q, *J* 289.5 Hz), 78.5, 76.7, 76.3, 73.9, 73.4, 71.7, 71.0, 68.0, 59.1, 56.2, 48.0, 32.5, 32.3, 25.3, 24.5, 24.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₃H₄₇N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺]: 767.3284. Otrzymano 767.3265; IR (film) ν : 3364, 3031, 2930, 2855, 1705, 1676, 1534, 1454, 1202, 1149, 1092, 1075, 737, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-(4-metoksyfenylo)-1-(2,2,2-

trifluoroacetylo)piperydino-2-karboksyamid (289): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 175 mg 86%; *d.r.* >95:5; R_f 0.38 (1:4 AcOEt:hexan); chromatografia (1:9 potem 1:4 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -4.7 (*c* 0.19, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 8.71 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.20–6.95 (m, 20H), 6.60–6.56 (m, 2H), 4.96 (d, *J* 6.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* 13.4, 6.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 4.30–4.23 (m, 5H), 4.18 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.14–4.03 (m, 2H), 3.84 (d, *J* 6.1 Hz, 1H), 3.77–3.70 (m, 1H), 3.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, toluen-*d*₆, 75 °C) δ: 164.0, 158.5 (d, *J* 36.2 Hz), 156.5, 138.0–136.7 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 131.6, 128.7–27.2 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 121.2, 116.5 (q, *J* 289.2 Hz), 114.0, 79.1, 77.1, 75.9, 74.0, 73.4, 71.9, 71.0, 67.9, 59.1, 55.9, 54.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₄H₄₃N₂O₇NaF₃ [M+Na⁺]: 791.2920. Otrzymano 791.2914; IR (film) ν : 3334, 3031, 2931, 2869, 2837, 1705, 1687, 1538, 1511, 1454, 1245, 1202, 1148, 1089, 1074, 1030, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-

trifluoroacetylo)piperydino-2-karboksyamid (290): mieszanina rotamerów 4:1 i diastereoizomerów; bezbarwny olej; 63% *d.r.* 86:14; R_f 0.75 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +32.1 (*c* 2.9, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (600 MHz, DMSO, 75 °C) δ: 7.33–7.22 (m, 20H), 4.68 (dd, *J* 18.2, 6.8 Hz, 1H), 4.58–4.56 (m, *J* 5.6 Hz, 4H), 4.54–4.52 (m, 2H), 4.49–4.47 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* 11.8, 5.9 Hz, 1H), 4.25–4.21 (m, *J* 6.1 Hz, 1H), 4.04–4.02 (m, *J* 5.0, 2.7 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* 6.9, 2.4 Hz, 1H), 3.72–3.70 (m, *J* 5.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.67–2.23 (m, 9H); główny rotamer: ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ: 166.2, 165.9, 158.5, 158.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 76.6, 73.5, 72.9, 71.8, 71.7, 61.32, 57.2, 50.9, 40.8, 40.7, 40.5, 40.4, 40.2, 40.1, 40.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₁H₄₅N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺], 741.3127. otrzymano 741.3107; IR (film) ν : 3387, 3031, 2956, 2928, 2870, 1713, 1684, 1535, 1454, 1365, 1194, 1148, 1100, 739, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-N-cykloheksylo-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)piperydylo-2-karboksyamid (291): mieszanina rotamerów i diastereoizomerów; bezbarwny olej; 67% *d.r.* 82:18; R_f 0.74 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +32.8$ (c 2.8, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, toluen) δ : 7.29–7.24 (m, 2H), 7.20–7.02 (m, 17H), 7.00–6.96 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.77 (t, *J* 3.3 Hz, 1H), 4.63–4.40 (m, 4H), 4.35–4.11 (m, 7H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.84–3.76 (m, 1H), 2.10 (dt, *J* 4.4, 2.2 Hz, 1H), 1.72–1.62 (m, 2H), 1.46–1.37 (m, 2H), 1.36–1.29 (m, 1H), 1.15–1.04 (m, 2H), 0.98–0.77 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, toluen) δ : 164.4, 159.0, 138.09, 138.05, 137.98, 137.0, 128.07, 128.05, 128.00, 127.87, 127.78, 127.71, 127.5, 75.2, 73.5, 73.4, 72.2, 71.9, 71.4, 61.8, 56.6, 48.1, 32.6, 32.3, 32.3, 25.4, 24.4, 24.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₄₃H₄₇N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺], 767.3284. Otrzymano 767.3257; IR (film) ν : 3376, 3031, 2930, 2855, 1712, 1678, 1525, 1452, 1200, 1149, 1102, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-tert-butylo-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)piperydylo-2-karboksyamid (292): mieszanina rotamerów 2.5:1 i diastereoizomerów; bezbarwny olej; 76% *d.r.* 75:25; R_f 0.85 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} -26.2$ (c 4.2, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (600 MHz, toluen, 75 °C) δ : 7.30–7.25 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.16–7.03 (m, 10H), 6.99–6.96 (m, 1H), 4.74–4.52 (m, 3H), 4.50–4.14 (m, 5H), 3.90 (d, *J* 13.6 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* 9.9 Hz, 1H), 3.64–3.43 (m, 2H), 1.17–1.11 (m, 4H); główny rotamer: ¹³C NMR (151 MHz, toluen, 75 °C) δ : 165.1, 164.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 78.9, 75.4, 74.5, 72.7, 72.4, 72.3, 71.0, 56.2, 50.9, 45.7, 20.2, 20.0, 19.9, 19.8, 19.6, 19.5, 19.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₃₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 621.2552. Otrzymano 621.2544; IR (film) ν : 3348, 3032, 2965, 2927, 2872, 1698, 1676, 1539, 1454, 1365, 1200, 1182, 1146, 1096, 735, 698 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-cykloheksylo-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)piperydylo-2-karboksyamid (293): mieszanina rotamerów i diastereoizomerów; bezbarwny olej; 84%; *d.r.* 80:20; R_f 0.85 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} -19.7$ (c 5.9, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, toluen) δ : 7.06–6.77 (m, 14H), 5.22–5.20 (m, 1H), 4.35–4.31 (m, 1H), 4.28 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.20–4.13 (m, 2H), 4.08–4.04 (m, 2H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.55–3.49 (m, 1H), 3.41–3.36 (m, 1H), 3.18–3.15 (m, *J* 1.2 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* 4.4, 2.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* 10.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 1.17–1.01 (m, 3H), 0.86–0.76 (m, 3H), 0.73–0.60 (m, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, toluen) δ : 164.92, 138.54, 138.18, 137.78, 137.07, 128.33, 128.17, 127.82, 127.76, 127.36, 78.88, 78.72, 75.62, 75.17, 74.97, 74.33, 72.27, 72.22, 72.06, 71.22, 71.14, 71.08, 70.81, 55.62, 32.47, 32.18, 25.45; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₅H₃₉N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 647.2709. Otrzymano 647.2708; IR (film) ν : 3347, 3063, 3032, 2932, 2855, 1696, 1670, 1536, 1454, 1200, 1183, 1147, 1100, 736, 736, 698 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenylo)-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)piperydylo-2-karboksyamid (294): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 40%; R_f 0.42 (1:4 heksan/AcOEt); chromatografia (1:9 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} -65.3$ (c 0.34, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, pirydyna) δ : 11.36 (s, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 4H), 7.37–7.23 (m, 9H), 6.96–6.92 (m, 2H), 6.04 (d, *J* 6.9 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* 11.6 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* 11.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.78–4.71 (m, 3H), 4.58 (dd, *J* 10.0, 6.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* 13.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* 14.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, pirydyna) δ : 168.1, 158.9 (d, *J* 35.5 Hz), 158.1, 140.6, 140.2, 140.1, 133.7, 130.1–128.8 (aromatic overlap), 123.6, 118.5 (q, *J* 288.2 Hz), 115.7, 80.8, 76.5, 75.4, 74.6, 74.1, 74.0, 58.4, 56.5, 47.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₆H₃₅N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺]: 671.2345. Otrzymano 671.2344; IR (film) ν : 3438, 2935, 1677, 1511, 1455, 1203, 1097, 1027, 735, 698 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenylo)-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)piperydylo-2-karboksyamid (2-epi-294): mieszanina rotamerów (1:0.7); bezbarwny olej; 28%; R_f 0.38 (1:4 AcOEt:heksan); chromatografia (1:9 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} -38.3$ (c 0.21, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, pirydyna) δ : 10.04 (s, 0.7H), 10.00* (s, 1H), 6.89–6.83* (m, 3.4H), 6.80–6.45* (m, 25.5H), 6.16–6.09* (m, 3.4H), 5.27* (s, 1H), 4.47 (s, 0.7H), 4.42–4.39 (m, 0.7H), 4.32–4.29* (m, 1H), 4.23–4.11* (m, 3.4H), 4.07* (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 3.96–

3.77* (m, 6.5H), 3.72* (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 3.63–3.59* (m, 1H), 3.56 (d, *J* 3.4 Hz, 0.7H), 3.52* (ddd, *J* 11.3, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 3.47–3.42 (m, 0.7H), 3.41–3.39* (m, 1.7H), 2.83 (s, 2.1H), 2.82* (s, 3H); * główny rotamer; ¹³C NMR* (151 MHz, pirydyna) δ: 166.7, 158.4, 158.0, 140.13, 140.08, 140.04, 140.01, 139.44, 139.42, 133.5, 133.2, 130.2–129.1 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 125.3, 124.7, 116.6 (q, *J* 269.9 Hz), 115.6, 115.5, 78.2, 77.7, 75.8, 75.5, 74.6, 74.4, 74.3, 73.6, 73.5, 73.3, 72.6, 72.4, 61.1, 58.2, 56.54, 56.52, 44.1, 41.4; * oba rotamery; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₆H₃₅N₂O₆NaF₃ [M+Na⁺]: 671.2345. Otrzymano 671.2339; IR (film) ν: 3320, 3032, 2933, 2870, 1698, 1512, 1455, 1200, 1145, 1029, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-*N*-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (295): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 60%; R_f 0.53 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (12% AcOEt/heksan); [α]_D²³ +3.9 (c 2.6, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.39–7.23 (m, 13H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.66–4.49 (m, 7H), 4.46–4.42 (m, 2H), 4.05 (d, *J* 4.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* 10.2, 2.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H); główny rotamer: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 137.6, 137.3, 136.9, 128.51, 128.49, 128.38, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 78.9, 76.5, 73.5, 72.8, 72.1, 67.0, 64.0, 51.2, 28.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₃₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 621.2552. Otrzymano 621.2540; IR (film) ν: 3376, 3063, 3032, 2965, 2921, 2868, 1691, 1514, 1453, 1363, 1197, 1145, 1023, 958, 738, 699 cm⁻¹.

(2R,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-*N*-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (2-*epi*-295): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 12%; R_f 0.56 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (10% AcOEt/heksan); [α]_D²³ –7.1 (c 0.5, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38–7.27 (m, 1H), 4.61–4.58 (m, 2H), 4.54–4.50 (m, 2H), 4.43–4.40 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.27–4.21 (m, 1H), 4.12–4.08 (m, 1H), 3.82–3.75 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* 10.1, 2.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 1H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₃₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 621.2552. Otrzymano 621.2552; IR (film) ν: 3335, 3064, 2926, 2867, 1694, 1454, 1204, 1146, 1027, 737, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-*N*-cycloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (296): mieszanina rotamerów; bezbarwny olej; 63%; *d.r.* >95:5; R_f 0.78 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (12% AcOEt/heksan); [α]_D²³ –9.4 (c 4.7, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.14 (m, 15H), 4.76–4.72 (m, 1H), 4.67–4.54 (m, 4H), 4.53–4.48 (m, 2H), 4.45–4.40 (m, 2H), 4.03 (d, *J* 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* 10.2, 4.7 Hz, 2H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* 10.2, 2.6 Hz, 1H), 1.70–1.57 (m, 2H), 1.53–1.41 (m, 3H), 1.28–1.13 (m, 2H), 1.05–0.95 (m, 1H), 0.91–0.78 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 137.5, 137.1, 136.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 78.8, 76.3, 73.4, 72.9, 71.9, 66.9, 63.9, 61.81, 61.79, 48.5, 32.3, 32.2, 25.5, 24.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₅H₃₉N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 647.2709. Otrzymano 647.2703; IR (film) ν: 3361, 2930, 2855, 1686, 1538, 1452, 1198, 1146, 735, 698 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-*N*-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (297) oraz (2-*epi*-297): mieszanina rotamerów i diastereoizomerów bezbarwny olej; 83%; *d.r.* 57:43; R_f 0.55 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (10% AcOEt/heksan); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₃₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 621.2552. Otrzymano 621.2543; IR (film) ν: 3334, 2968, 2870, 1687, 1544, 1453, 1364, 1202, 1149, 1099, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-*N*-cycloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (298): mieszanina rotamerów i diastereoizomerów; bezbarwny olej; 75%; *d.r.* >63:37; R_f 0.55 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (15% AcOEt/heksan); [α]_D²³ –26.3 (c 5.0, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.41–7.15 (m, 15H), 4.98 (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 4.85–4.76 (m, 1H), 4.72 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.60–4.37 (m, 5H), 4.28–4.23 (m, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 3.92–

3.87 (m, 1H), 3.73–3.65 (m, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.68–1.41 (m, 3H), 1.34–1.18 (m, 2H), 1.03–0.74 (m, 3H); główny rotamer: ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.2, 137.5, 137.3, 136.6, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 81.7, 78.1, 73.3, 73.1, 73.0, 64.6, 61.4, 48.6, 32.9, 32.5, 25.3, 25.1, 25.0; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 647.2709. Otrzymano 647.2706; IR (film) ν : 3314, 3032, 2931, 2856, 1695, 1545, 1452, 1202, 1148, 1099, 735, 698 cm^{-1} .

(2S,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (299): mieszanina rotamerów 3:1; bezbarwny olej; 38%; R_f 0.72 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (18% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +29.8 (c 2.7, CHCl_3); główny rotamer: ^1H NMR (500 MHz, pirydyna) δ : 7.79–7.62 (m, 1H), 5.35–4.89 (m, 7H), 4.68 (dd, J 10.2, 5.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, J 10.3, 6.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J 11.1, 5.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H); główny rotamer: ^{13}C NMR (126 MHz, pirydyna) δ : 168.0, 138.3, 138.3, 128.9, 128.4, 128.4, 84.0, 81.3, 72.5, 72.3, 67.2, 51.5, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 501.1977. Otrzymano 501.1969; IR (film) ν : 3333, 3064, 3030, 2968, 2929, 2873, 1697, 1531, 1455, 1365, 1207, 1207, 1179, 1146, 1098, 739, 698 cm^{-1} .

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-299): mieszanina rotamerów 3:1; bezbarwny olej; 22%; R_f 0.68 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (21% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +3.2 (c 1.2, CHCl_3); główny rotamer: ^1H NMR (500 MHz, pirydyna) δ : 6.14–6.10 (m, 2H), 6.00–5.94 (m, 2H), 5.93–5.83 (m, 6H), 3.77 (d, J 7.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J 11.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J 11.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, J 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J 11.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J 11.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J 7.1, 5.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, J 11.2, 6.1 Hz, 1H), 2.33 (dd, J 10.8, 4.4 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H); główny rotamer: ^{13}C NMR (126 MHz, pirydyna) δ : 164.9, 137.1, 137.0, 127.4, 127.3, 126.75, 126.6, 79.6, 78.8, 71.7, 70.9, 62.2, 50.1, 27.4; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 501.1977. otrzymano 501.1974; IR (film) ν : 3322, 2969, 2929, 2870, 1690, 1551, 1455, 1147, 1105, 738, 698 cm^{-1} .

(2S,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (300): mieszanina rotamerów 2:1; białe kryształy; 34%; R_f 0.80 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (15% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +29.5 (c 2.8, CHCl_3); główny rotamer: ^1H NMR (500 MHz, pirydyna) δ : 6.67–6.45 (m, 10H), 4.20 (d, J 3.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (d, J 6.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J 3.5 Hz, 1H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.80 (d, J 11.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.21–3.12 (m, 3H), 1.15–1.08 (m, 1H), 1.02 (d, J 10.4 Hz, 1H), 0.74–0.60 (m, 2H), 0.58–0.49 (m, 1H), 0.37–0.17 (m, 4H), 0.08–0.04 (m, 1H); główny rotamer: ^{13}C NMR (126 MHz, pirydyna) δ : 166.0, 136.8, 127.41, 127.39, 127.0, 126.82, 126.80, 82.3, 79.7, 70.9, 70.7, 65.7, 47.6, 31.6, 31.5, 24.3, 23.9, 23.9; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 527.2134. Otrzymano 527.2123; IR (film) ν : 3285, 2931, 2854, 1700, 1659, 1591, 1453, 1145, 732, 696 cm^{-1} .

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cycloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-300): mieszanina rotamerów 2:1; białe kryształy; 26%; R_f 0.73 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (19% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +13.9 (c 2.4, CHCl_3); główny isomer: ^1H NMR (500 MHz, pirydyna) δ : 7.57–7.50 (m, 2H), 7.43–7.26 (m, 8H), 5.22 (d, J 7.0 Hz, 1H), 5.00–4.93 (m, 1H), 4.85 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.77 (dd, J 10.8, 5.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J 6.9, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J 11.4, 5.9 Hz, 1H), 4.11–4.02 (m, 1H), 3.80 (dd, J 11.3, 4.5 Hz, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 1H), 1.32–1.06 (m, 4H), 0.98–0.86 (m, 1H); główny izomer: ^{13}C NMR (126 MHz, pirydyna) δ : 164.7, 137.1, 137.0, 127.4, 126.7, 126.6, 79.5, 78.7, 71.7, 70.8, 62.2, 47.6, 31.9, 31.9, 24.3, 23.9, 23.9; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 527.2134. Otrzymano 527.2128; IR (film) ν : 3292, 3064, 3032, 2932, 2856, 1698, 1660, 1551, 1453, 1181, 1146, 1103, 737, 698 cm^{-1} .

(2R,3S,4S)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenyl)-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (301): mieszanina rotamerów; białe kryształy; t.t. 139–140 $^\circ\text{C}$; 38%; R_f 0.71 (2:3 AcOEt/heksan);

chromatografia (1:9 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +49.6$ (c 0.19, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.8 (s, 1H), 7.39–7.32 (m, 5H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.23–7.19 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.79–6.74 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.72 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.63–4.56 (m, 3H), 4.43 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.16–4.14 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 165.1, 157.5 (d, *J* 37.8 Hz), 156.6, 136.7, 136.4, 130.1, 128.7, 128.6, 128.28, 128.27, 128.2, 128.0, 122.0, 116.0 (q, *J* 287.4 Hz), 114.0, 80.7, 80.3, 72.0, 71.8, 67.7, 55.5, 52.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₈H₂₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 551.1770. Otrzymano 551.1761; IR (film) ν : 3299, 3032, 2910, 2836, 1703, 1673, 1512, 1455, 1238, 1147, 1030, 733, 697 cm⁻¹.

(2S,3S,4S)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenilo)-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksamid (2-epi-301): mieszanina rotamerów; białe kryształy; t.t 116–117 °C; 26%; R_f 0.60 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (3:7 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +15.9$ (c 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.4 (s, 1H), 7.39–7.22 (m, 12H), 6.80–6.76 (m, 2H), 4.74–4.71 (m, 1H), 4.67 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.63–4.56 (m, 2H), 4.52 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* 9.7, 4.5 Hz, 1H), 4.32–4.29 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75–3.72 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 167.0, 160.0 (d, *J* 37.8 Hz), 159.3, 139.7, 139.6, 132.8, 131.3, 131.2, 130.90, 130.85, 130.7, 130.4, 124.7, 118.6 (q, *J* 287.6 Hz), 116.7, 82.8, 82.1, 76.1, 75.0, 66.7, 58.1, 53.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₈H₂₇N₂O₅NaF₃ [M+Na⁺], 551.1770. Otrzymano 551.1762; IR (film) ν : 3278, 3033, 2935, 2838, 1693, 1512, 1454, 1243, 1146, 1031, 740, 699 cm⁻¹.

(2S,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksamid (302): mieszanina rotamerów 3:1; białe kryształy; 44%; R_f 0.55 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (10% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +20.2$ (c 3.6, CHCl₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.0, 137.2, 137.1, 137.0, 136.7, 128.6, 128.6, 128.6, 128.6, 128.22, 128.15, 128.0, 127.9, 127.68, 127.66, 81.0, 77.6, 71.8, 71.6, 71.5, 71.4, 67.5, 51.3, 50.9, 28.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₂₉N₂O₄NaF₃ [M+Na⁺], 501.1977. Otrzymano 501.1979; IR (film) ν : 3360, 3032, 2967, 2868, 1691, 1525, 1453, 1207, 1145, 1098, 738, 698 cm⁻¹.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksamid (2-epi-302): mieszanina rotamerów 3:1; białe kryształy; 20%; R_f 0.49 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (12% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +3.4$ (c 1.7, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.28 (m, 10H), 4.64 (d, *J* 4.0 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* 9.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* 7.0 Hz, 1H), 4.34–4.29 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* 6.6, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* 11.2, 2.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 5H); główny rotamer: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.3, 137.2, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 80.2, 79.6, 73.5, 72.2, 64.0, 51.8, 28.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₂₉N₂O₄NaF₃ [M+Na⁺], 501.1977. Otrzymano 501.1982; IR (film) ν : 3377, 3063, 3029, 2920, 1687, 1550, 1453, 1145, 1026, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksamid (303): mieszanina rotamerów 3:1; białe kryształy; 39%; R_f 0.52 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (12% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +22.4$ (c 3.5, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.42–7.16 (m, 11H), 5.81 (d, *J* 7.6 Hz, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 4.64–4.61 (m, 1H), 4.55 (d, *J* 5.7 Hz, 1H), 4.52–4.49 (m, 1H), 4.41 (d, *J* 13.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.09–4.05 (m, 1H), 4.01–3.95 (m, 1H), 3.85 (d, *J* 11.8 Hz, 1H), 3.70–3.58 (m, 1H), 1.82 (d, *J* 12.6 Hz, 1H), 1.73–1.48 (m, 4H), 1.35–1.18 (m, 2H), 1.16–0.97 (m, 2H), 0.95–0.81 (m, 1H); główny rotamer: ¹³C NMR (126 MHz, pirydyna) δ : ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.8, 136.9, 136.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 80.9, 71.8, 71.6, 67.1, 48.3, 32.5, 32.3, 25.4, 24.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₇H₃₁N₂O₄NaF₃ [M+Na⁺], 527.2134. Otrzymano 527.2133; IR (film) ν : 3314, 3032, 2933, 2856, 1698, 1659, 1537, 1453, 1206, 1179, 1146, 1100, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksamid (2-epi-303): mieszanina rotamerów 3:1; białe kryształy; 29%; R_f 0.58 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (13% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +4.2$ (c 2.5, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38–7.22 (m, 5H),

4.65–4.61 (m, 2H), 4.58–4.45 (m, 3H), 4.31 (dd, *J* 9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* 6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* 11.3, 2.3 Hz, 1H), 1.91–1.77 (m, 2H), 1.71–1.53 (m, 3H), 1.42–1.24 (m, 2H), 1.19–1.01 (m, 2H); główny rotamer: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.3, 137.2, 137.1, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.98, 127.97, 127.8, 80.1, 79.5, 73.4, 72.2, 63.8, 48.6, 32.8, 25.5, 24.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₇H₃₁N₂O₄NaF₃ [M+Na⁺], 527.2134. Otrzymano 527.2133; IR (film) *v*: 3358, 3032, 2976, 2937, 2870, 1691, 1526, 1453, 1207, 1145, 1097, 738, 698 cm⁻¹.

(2R,4R)-4-(Benzyloksy)-N-tert-butyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (304):

mieszanina rotamerów i diastereoizomerów; białe kryształy; 58% *d.r.* 77:23; *R_f* 0.3 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (3:7 potem 2:3 AcOEt:heksan); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.27* (m, 6.5H), 5.97* (s, 1H), 5.67 (s, 0.3H), 4.61* (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.58–4.52 (m, 0.6H), 4.48* (dd, *J* 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.43* (d, *J* 11.7 Hz, 1.3H), 4.22* (ddd, *J* 7.4, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* 4.5 Hz, 0.3H), 3.91–3.78* (m, 2.6H), 2.68 (d, *J* 14.3 Hz, 0.3H), 2.63* (d, *J* 13.3 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* 14.3, 9.6, 4.5 Hz, 0.3H), 2.16* (ddd, *J* 14.3, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.22* (s, 9H), 1.17 (s, 2.7H); * główny diastereoizomer; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 168.2*, 157.2 (d, *J* 37.9 Hz), 156.6* (d, *J* 37.5 Hz), 137.0*, 136.9, 128.5–127.8* (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 116.0* (q, *J* 287.4 Hz), 115.5 (q, *J* 287.4 Hz), 76.5*, 74.2, 71.0*, 70.8, 61.8*, 61.3, 55.3, 53.4*, 51.3, 51.1*, 36.5, 32.3*, 28.4*, 28.2; * główny diastereoizomer; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₂₃N₂O₃NaF₃ [M+Na⁺]: 395.1558. Otrzymano 395.1555; IR (film) *v*: 3367, 2965, 2933, 1678, 1539, 1455, 1340, 1208, 1159, 1096, 730 cm⁻¹.

(2R,4R)-4-(Benzyloksy)-N-cykloheksylo-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (305):

mieszanina rotamerów i diastereoizomerów; białe kryształy; t.t. 115–116 °C; 54%; *d.r.* 74:26; *R_f* 0.26 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (1:4 potem 3:7 AcOEt:heksan); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.26 (m, 6.75H), 6.02* (d, *J* 6.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* 8.0 Hz, 0.35H), 4.66 (d, *J* 9.4 Hz, 0.35H), 4.60–4.54* (m, 2H), 4.50 (d, *J* 11.4 Hz, 0.35H), 4.44–4.38* (m, 1.35H), 4.25 – 4.21* (m, 1H), 4.20–4.17 (m, 0.35H), 3.91–3.78* (m, 2.7H), 3.70–3.58* (m, 1.35H), 2.74 (d, *J* 14.1 Hz, 0.35H), 2.67* (d, *J* 14.0 Hz, 1H), 2.32–2.22 (m, 0.35H), 2.17* (ddd, *J* 14.1, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 1.96–1.89 (m, 0.35H), 1.84–1.76* (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 0.35H), 1.68–1.57* (m, 2H), 1.57–1.49* (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 0.7H), 1.35–1.14* (m, 3.05H), 1.13–0.93* (m, 2.7H), 0.93–0.83* (m, 1H), 0.76 (ddd, *J* 15.0, 11.7, 3.0 Hz, 0.35H); * główny diastereoizomer; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 169.2, 168.2*, 157.2 (d, *J* 37.4 Hz), 156.7* (d, *J* 37.5 Hz), 136.91*, 136.85, 128.5–128.0 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 116.3* (q, *J* 286.6 Hz), 115.5 (q, *J* 288.0 Hz), 76.6* , 74.2, 71.0*, 70.8, 61.4*, 60.8, 55.4, 53.4*, 48.5, 48.2*, 36.5, 32.60, 32.55*, 32.5*, 32.3*, 32.1, 25.4*, 25.3, 24.79, 24.75, 24.5* (2x); *główny diastereoizomer; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₀H₂₅N₂O₃NaF₃ [M+Na⁺]: 421.1715. Otrzymano 421.1707; IR (film) *v*: 3308, 2932, 2855, 1696, 1544, 1452, 1249, 1208, 1147, 1004, 732, 698 cm⁻¹.

(2S,3R)-3-(benzyloksy)-N-izopropyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (306):

mieszanina rotamerów 3:1; bezbarwny olej; 39%; *R_f* 0.35 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (22% AcOEt/heksan); [α]_D²³ +13.4 (c 1.9, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38–7.29 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 4.39 (d, *J* 6.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* 13.6, 6.6 Hz, 1H), 4.02–3.94 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* 17.6, 7.6 Hz, 1H), 2.34 (dq, *J* 12.5, 7.9 Hz, 1H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); główny rotamer: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.6, 137.3, 128.5, 128.0, 127.7, 72.4, 64.3, 51.7, 28.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₂₃N₂O₃NaF₃ [M+Na⁺], 395.1558. Otrzymano 395.1560; IR (film) *v*: 3333, 2969, 1687, 1546, 1454, 1364, 1244, 1206, 1146, 756, 736, 698 cm⁻¹.

(2R,3R)-3-(benzyloksy)-N-izopropyl-1-(2,2,2-trifluoroacetylo)pirolidyno-2-karboksyamid; (2-epi-306):

mieszanina rotamerów 8:1; bezbarwny olej; 18%; *R_f* 0.42 (1:4 AcOEt/heksan); chromatografia (15% AcOEt/heksan); [α]_D²³ –13.4 (c 0.9, CHCl₃); główny rotamer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.28 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.57–4.54 (m, 1H), 4.44–4.42 (m, *J* 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* 9.6, 4.8

Hz, 2H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.22–2.15 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.0, 137.3, 128.6, 128.1, 127.8, 79.0, 71.4, 67.8, 51.7, 28.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaF}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 395.1558. Otrzymano 395.1555; IR (film) ν : 3357, 2967, 1680, 1547, 1455, 1364, 1245, 1205, 1147, 756, 734, 698 cm^{-1} .

Reakcja hydrolizy związków otrzymanych w reakcji one pot redukcji laktamów/reakcji Ugi. Procedura ogólna: Produkt reakcji Ugi (0.5 mmol) rozpuszczono w 2,5M roztworze NaOH w MeOH (5 ml), dodano H_2O (0.5 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, do momentu całkowitego przereagowania substratu (kontrola za pomocą TLC). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et_2O (5 mL). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et_2O (3x 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie.

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-tert-butylopiperydyno-2-karboksyamid (307): bezbarwny olej; 59%; R_f 0.30 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (3:7 potem 2:3 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +54.5$ (c 0.33, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 1H, CONH), 7.35–7.26 (m, 18H), 7.19–7.17 (m, 2H), 4.83 (d, J 11.2 Hz, 1H, OCHHPh), 4.79–4.73 (m, 3H, 3xOCHHPh), 4.68 (d, J 11.2 Hz, 1H, OCHHPh), 4.58 (d, J 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 4.48 (d, J 11.1 Hz, 1H, OCHHPh), 4.46 (d, J 12.4 Hz, 1H, OCHHPh), 4.03 (dd, J 8.6, 5.1 Hz, 1H, H-3), 3.64 (t, J 8.2 Hz, 1H, H-2), 3.62 (dd, J 9.6, 2.8 Hz, 1H, C(6)-CHHOBn), 3.60 (d, J 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.51 (dd, J 9.6, 5.9 Hz, 1H, C(6)-CHHOBn), 3.43 (dd, J 9.4, 7.7 Hz, 1H, H-5), 3.02 (ddd, J 9.4, 5.9, 2.8 Hz, 1H, H-6), 1.28 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 141.0, 140.9, 140.8, 140.1, 131.2, 131.1, 131.02, 130.98, 130.8, 130.74, 130.73, 130.6 (2x), 130.4, 130.3, 130.2, 85.1, 82.3 (2x), 77.3, 77.2, 76.7, 75.8, 72.6, 59.0, 57.7, 53.6, 31.5; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 623.3485. Otrzymano 623.3375; IR (film) ν : 3341, 3030, 2961, 2904, 2867, 1671, 1535, 1454, 1363, 1114, 1087, 1070, 737, 697 cm^{-1} .

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-cykloheksylopiperydyno-2-karboksyamid: (308): bezbarwny olej; 61%; R_f 0.25 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (1:4 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +33.7$ (c 0.47, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.34–7.23 (m, 18H), 7.18–7.15 (m, 2H), 4.84–4.82 (m, 2H), 4.73–4.69 (m, 3H), 4.51 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J 11.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J 11.9 Hz, 1H), 3.97 (t, J 8.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J 8.5, 5.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J 5.5 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J 13.9, 10.1, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J 9.5, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J 9.5, 6.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, J 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.59–1.52 (m, 1H), 1.37–1.26 (m, 3H), 1.21–1.09 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ : 170.9, 138.5, 138.3, 138.0, 137.9, 128.98, 127.95, 127.91, 127.87, 127.77, 127.70, 127.63, 127.60, 127.5, 127.3, 127.2, 81.6, 79.6, 79.1, 74.3, 73.9, 73.02, 72.7, 69.4, 56.0, 54.4, 32.3, 32.1, 25.2, 24.2; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 649.3641. Otrzymano 649.3633; IR (film) ν : 3341, 3030, 2928, 2854, 1663, 1453, 1091, 1069, 736, 697 cm^{-1} .

(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)-N-(4-methoksyfenylo)piperydyno-2-karboksyamid (309): bezbarwny olej; 58%; R_f 0.36 (2:3 AcOEt:heksan); chromatografia (1:9 potem 3:7 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +72.9$ (c 0.24, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.44 (s, 1H, CONH), 7.37–7.22 (m, 20H, 4xPh), 7.19–7.13 (m, 2H, PMP), 6.84–6.79 (m, 2H, PMP), 4.82 (d, J 11.2 Hz, 1H, OCHHPh), 4.80 (d, J 11.2 Hz, 1H, OCHHPh), 4.76–4.69 (m, 3H, 3xOCHHPh), 4.59 (d, J 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.48–4.44 (m, 2H, 2xOCHHPh), 4.12 (dd, J 8.2, 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.79 (d, J 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, J 8.2, 7.0 Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd, J 9.6, 2.8 Hz, 1H, C(6)-CHHOBn), 3.54 (dd, J 9.6, 5.8 Hz, 1H, C(6)-CHHOBn), 3.45 (dd, J 9.4, 7.0 Hz, 1H, H-5), 3.11 (ddd, J 9.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.1, 156.2, 138.3, 138.2, 138.1, 137.3, 131.2, 128.7, 128.5, 128.39, 128.37, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.82, 127.80, 127.68, 127.67, 121.3, 114.1, 82.4, 79.6, 79.4, 74.6, 74.28, 74.26, 73.1, 69.9, 56.7, 55.5, 54.8; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 673.3278. Otrzymano 673.3272; IR (film) ν : 3311, 3061, 3030, 2908, 2864, 1678, 1512, 1435, 1244, 1069, 829, 738, 698 cm^{-1} .

(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-N-tert-butylopiperydyndyno-2-karboksyamid (310): bezbarwny olej; 50%; R_f 0.53 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:5 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -45.7 (c 0.8, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.34–7.21 (m, 18H), 7.13 (dd, J 6.9, 2.6 Hz, 2H), 4.67 (dd, J 3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J 13.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J 12.2 Hz, 1H), 4.55–4.47 (m, 2H), 4.43 (d, J 12.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J 13.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J 11.5 Hz, 1H), 3.88–3.75 (m, 3H), 3.54 (dd, J 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J 1.2 Hz, 1H), 3.26 (dt, J 9.9, 2.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 8H); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla C₃₉H₄₇N₂O₅ [M+H⁺], 623.3485. Otrzymano 623.3478; IR (film) ν : 3347, 3030, 2961, 2924, 2865, 1673, 1514, 1454, 1364, 1103, 1028, 736, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-N-tert-butylopiperydyndyno-2-karboksyamid (2-epi-310): bezbarwny olej; 8%; R_f 0.39 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:5 AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +30.9 (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38–7.17 (m, 20H), 4.67–4.46 (m, 8H), 4.23 (dd, J 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J 4.1, 2.9 Hz, 1H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.62–3.59 (m, 2H), 3.56 (dd, J 9.8, 4.3 Hz, 1H), 3.27 (dt, J 8.3, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.4, 138.5, 138.4, 138.3, 138.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.62, 127.56, 127.53, 74.5, 74.0, 73.2, 72.5, 54.7, 50.9, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla C₃₉H₄₆N₂O₅ [M+H⁺], 623.3485. Otrzymano 623.3476; IR (film) ν : 3348, 2925, 2868, 1672, 1519, 1454, 1364, 1095, 1028, 737, 697 cm⁻¹.

(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-N-cycloheksylopiperydyndyno-2-karboksyamid (311): bezbarwny olej; 50%; R_f 0.55 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (25% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -32.3 (c 2.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.22 (m, 18H), 7.21–7.13 (m, 2H), 4.71 (dd, J 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J 12.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J 12.2 Hz, 1H), 4.56–4.44 (m, 3H), 4.37 (d, J 12.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J 11.6 Hz, 1H), 3.87–3.81 (m, 3H), 3.73–3.63 (m, 1H), 3.56 (dd, J 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.24 (d, J 9.8 Hz, 1H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.75–1.48 (m, 5H), 1.40–1.01 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 168.8, 138.44, 138.42, 138.37, 138.36, 128.4, 128.3, 128.24, 128.19, 128.09, 128.02, 127.6, 127.54, 127.50, 127.3, 74.7, 73.3, 72.8, 72.2, 71.7, 71.3, 70.9, 69.2, 57.1, 50.5, 47.4, 32.9, 32.8, 25.6, 24.7, 24.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla C₄₁H₄₉N₂O [M+H⁺], 649.3641. Otrzymano 649.3637; IR (film) ν : 3349, 3030, 2927, 2854, 1666, 1513, 1452, 1103, 1027, 736, 698 cm⁻¹.

(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)-N-cyclohexylopiperydyndyno-2-karboksyamid (2-epi-311): bezbarwny olej; 11%; R_f 0.38 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (35% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -19.4 (c 0.5, CHCl₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.3, 138.5, 138.3, 128.32, 128.27, 128.0, 127.92, 127.86, 127.6, 127.5, 75.4, 74.0, 73.3, 73.1, 72.6, 72.4, 71.2, 64.1, 58.0, 54.6, 52.4, 32.9, 25.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla C₄₁H₄₉N₂O [M+H⁺], 649.3641. Otrzymano 649.3639; IR (film) ν : 3379, 3030, 2929, 2855, 1670, 1514, 1452, 1102, 1027, 737, 699 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-tert-butylopiperydyndyno-2-karboksyamid (312): bezbarwny olej; 51%; R_f 0.35 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (35% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -2.24 (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.41–7.17 (m, 15H, 3×Ph), 6.77 (s, 1H, CONH), 4.66 (d, J 12.0 Hz, 1H, CHHOBn), 4.63 (d, J 12.0 Hz, 1H, CHHOBn), 4.60 (d, J 11.3 Hz, 1H, CHHOBn), 4.45–4.42 (m, 3H, 3×CHHOBn), 4.28 (dd, J 4.2, 1.8 Hz, 1H, H-3), 3.81 (dd, J 4.2, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.66 (ddd, J 9.3, 6.8, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.56 (d, J 1.8 Hz, 1H, H-2), 3.00–2.92 (m, 2H, H-6' and H-6''), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.3, 138.50, 138.45, 138.42, 128.36, 128.29, 128.28, 128.0, 127.8, 127.7, 127.60, 127.56, 127.55, 75.5, 74.4, 73.6, 73.2, 72.6, 70.7, 58.7, 50.7, 44.6, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla C₃₁H₃₉N₂O₄N [M+H⁺] 503.2910. Otrzymano 503.2910; IR (film) ν : 3370, 3031, 2963, 2929, 2871, 1673, 1518, 1454, 1364, 1227, 1116, 1092, 1064, 736, 698 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-tert-butylopiperydyndyno-2-karboksyamid (2-epi-312): bezbarwny olej; 17%; R_f 0.12 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (25% heksan/AcOEt); $[\alpha]_D^{23}$ -18.4 (c 1.6, CHCl₃); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36–7.22 (m, 15H, 3 \times Ph), 6.34 (s, 1H, CONH), 4.77 (d, *J* 11.1 Hz, 1H, CHHOBn), 4.65–4.51 (m, 5H, 5 \times CHHOBn), 4.25 (m, 1H, H-3), 3.72 (dt, *J* 5.8, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.61 (dd, *J* 7.3, 2.2 Hz, 1H, H-4), 3.13 (dd, *J* 14.0, 6.1 Hz, 1H, H-6'), 3.05 (d, *J* 6.5 Hz, 1H, H-2), 2.58 (dd, *J* 14.0, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 1.29 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.4, 138.5, 138.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.69, 127.66, 127.65, 127.57, 127.5, 73.1, 71.4, 71.0, 50.9, 28.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₁H₃₉N₂O₄ [M+H⁺] 503.2910. Otrzymano 503.2910; IR (film) ν : 3321, 3030, 2964, 2924, 2869, 1669, 1452, 1363, 1226, 1093, 1027, 737, 698 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-cykloheksylolpiperidyno-2-karboksyamid (313): białe kryształy; 60%; R_f 0.53 (100% AcOEt); chromatografia (40% AcOEt:heksan); [α]_D²³ -3.85 (c 2.8, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38–7.27 (m, 13H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.82 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* 12.1 Hz, 1H), 4.62–4.58 (m, 2H), 3.80–3.73 (m, 3H), 3.68 (ddd, *J* 9.1, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* 1.3 Hz, 1H), 3.00–2.95 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.59 (dd, *J* 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.41–1.24 (m, 2H), 1.21–1.07 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.1, 138.50, 138.45, 138.4, 128.4, 128.31, 128.28, 128.0, 127.82, 127.75, 127.61, 127.57, 127.55, 75.5, 74.4, 73.6, 73.4, 72.7, 70.7, 58.3, 47.8, 44.6, 33.1, 32.9, 25.6, 24.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₄₁N₂O₄ [M+H⁺], 529.3066. Otrzymano 529.3062; IR (film) ν : 3377, 3030, 2928, 2853, 1668, 1514, 1452, 1092, 1063, 736, 698 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-cycloheksylolpiperidyna-2-karboksyamid (2-epi-313): białe kryształy; 15%; R_f 0.35 (100% AcOEt); chromatografia (50% AcOEt:heksan); [α]_D²³ -11.1 (c 0.9, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.35–7.23 (m, 13H), 6.48 (s, 1H), 4.78 (d, *J* 11.2 Hz, 1H), 4.61–4.57 (m, 3H), 4.53 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 3.79–3.76 (m, 1H), 3.75–3.67 (m, 1H), 3.62 (d, *J* 5.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* 6.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* 14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.58–1.52 (m, 1H), 1.33–1.22 (m, 2H), 1.15–0.99 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.1, 138.5, 138.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.72, 127.67, 127.66, 127.58, 127.5, 73.1, 71.5, 70.9, 48.0, 32.9, 25.5, 24.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₃H₄₁N₂O₄ [M+H⁺], 529.3066. Otrzymano 529.3062; IR (film) ν : 3424, 3316, 3053, 2931, 2855, 1666, 1519, 1453, 1265, 1093, 1075, 738, 700 cm⁻¹.

(2R,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenilo)piperidyno-2-karboksyamid (314): bezbarwny olej; 88%; R_f 0.29 (3:2 AcOEt:heksan); chromatografia (30% AcOEt/heksan); [α]_D²³ +7.7 (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ : 8.56 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.3–7.21 (m, 4H), 7.19–6.98 (m, 11H), 6.73–6.67 (m, 2H), 4.63 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.52–4.48 (m, 2H), 4.44 (d, *J* 11.3 Hz, 1H), 4.28–4.22 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.69 (d, *J* 1.3 Hz, 1H), 3.61–3.55 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* 12.5, 4.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ : 168.4, 156.1, 138.9, 138.8, 138.7, 131.8, 128.3–127.3 (pasmo aromatyczne), 120.5, 114.0, 75.6, 74.7, 73.6, 73.5, 72.7, 70.4, 58.9, 54.5, 44.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₇N₂O₅ [M+H⁺], 553.2702. Otrzymano: 553.2693; IR (film) ν : 3333, 3030, 2931, 2870, 1682, 1514, 1454, 1245, 1091, 1029, 829, 739, 698 cm⁻¹.

(2S,3R,4R,5R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenilo)piperidyno-2-karboksyamid (2-epi-314): białe kryształy; t.t 152–153 °C; 69%; R_f 0.64 (100% AcOEt); chromatografia (60% AcOEt/heksan); [α]_D²³ -5.9 (c 0.13, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ : 8.31 (s, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.13–7.06 (m, 2H), 7.05–6.99 (m, 2H), 6.95–6.72 (m, 11H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.43–4.38 (m, 2H), 4.24–4.19 (m, 2H), 4.11 (d, *J* 11.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* 12.3 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* 4.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* 5.0, 2.9 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* 13.6, 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* 4.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* 13.6, 3.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ : 167.7, 156.1, 139.0, 138.8, 138.6, 131.8, 128.8–126.7 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 120.9, 113.9, 77.0, 76.3, 72.9 (2x), 71.6, 70.2, 59.5, 54.5, 42.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₃₄H₃₇N₂O₅ [M+H⁺], 553.2702. Otrzymano: 553.2702; IR (film) ν : 3298, 3033, 2907, 2859, 1654, 1512, 1453, 1244, 1100, 1031, 828, 736, 697 cm⁻¹.

(2S,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (315): bezbarwny olej; 74%; R_f 0.38 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (35% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +41.9$ (c 1.6, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39–7.21 (m, 15H), 4.72 (d, J 11.6 Hz, 1H, OCHHPh), 4.67 (d, J 11.6 Hz, 1H, OCHHPh), 4.47 (d, J 9.9 Hz, 1H, OCHHPh), 4.45 (d, J 9.9 Hz, 1H, OCHHPh), 4.41 (d, J 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 4.37 (t, J 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.29 (d, J 12.0 Hz, 1H, OCHHPh), 3.79 (dd, J 9.2, 3.7 Hz, 1H, H-4), 3.77 (d, J 4.2 Hz, 1H, H-2), 3.63 (dd, J 10.0, 3.1 Hz, 1H, C(5)-CHHOBn), 3.54 (dd, J 10.0, 3.3 Hz, 1H, C(5)-CHHOBn), 3.46 (dt, J 9.2, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 138.7, 138.03, 137.96, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.73, 127.70, 127.67, 127.4, 80.4, 78.1, 73.9, 73.2, 72.1, 68.1, 63.5, 59.9, 50.4, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 503.2910. Otrzymano 503.2910; IR (film) ν : 3333, 3030, 2964, 2914, 2866, 1669, 1521, 1453, 1362, 1130, 1065, 737, 697 cm^{-1} .

(2S,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (316): 58%; R_f 0.60 (100% AcOEt); chromatografia (50% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +50.3$ (c 1.8, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, J 8.2 Hz, 1H, CONH), 7.36–7.20 (m, 15H, 3 \times Ph), 4.68 (d, J 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 4.65 (d, J 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 4.49 (d, J 11.9 Hz, 1H, OCHHPh), 4.46 (d, J 11.9 Hz, 1H, OCHHPh), 4.44–4.40 (m, 2H, OCHHPh, H-3), 4.30 (d, J 11.9 Hz, 1H, OCHHPh), 3.87 (d, J 4.1 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dd, J 9.2, 3.7 Hz, 1H, H-4), 3.77–3.70 (m, 1H), 3.63 (dd, J 10.0, 3.0 Hz, 1H, C(5)-CHHOBn), 3.53 (dd, J 10.0, 3.5 Hz, 1H, C(5)-CHHOBn), 3.47 (dt, J 9.0, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.86–1.50 (m, 6H), 1.37–1.24 (m, 2H), 1.18–1.02 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.1, 138.6, 138.0, 137.9, 128.42, 128.35, 128.04, 128.00, 127.79, 127.76, 127.74, 127.69, 127.4, 80.4, 78.2, 73.9, 73.2, 72.1, 68.2, 63.1, 59.9, 47.6, 33.00, 32.97, 25.58, 24.85, 24.76; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 529.3066. Otrzymano 529.3062; IR (film) ν : 3343, 3030, 2929, 2854, 1667, 1520, 1453, 1363, 1209, 1133, 1065, 1028, 736, 698 cm^{-1} .

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (317): bezbarwny olej; 43%; R_f 0.36 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (35% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +30.5$ (c 0.8, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.21 (m, 15H, 3 \times Ph), 4.60 (d, J 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.53 (d, J 12.1 Hz, OCHHPh), 4.49 (d, J 12.1 Hz, OCHHPh), 4.47 (d, J 5.8 Hz, OCHHPh), 4.44 (d, J 5.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.39 (d, J 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.24 (dd, J 5.5, 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.01 (d, J 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.83 (br s, 1H, H-4), 3.55–3.45 (m, 3H, H-5, C(5)- CH_2OBn), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 138.3, 138.2, 137.9, 128.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.72, 127.66, 127.62, 127.6, 127.5, 83.8, 83.2, 73.2, 72.9, 72.5, 71.4, 65.3, 62.5, 50.5, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 503.2910. Otrzymano 503.2915; IR (film) ν : 3425, 3352, 3031, 2965, 2925, 2864, 1668, 1523, 1454, 1362, 1227, 1093, 1072, 737, 697 cm^{-1} .

(2S,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-317): bezbarwny olej; 32%; R_f 0.45 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (20% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23} +8.57$ (c 1.5, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.22 (m, 15H, 3 \times Ph), 4.76 (d, J 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.61 (d, J 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.55 (d, J 11.7 Hz, 1H, OCHHPh), 4.51 (d, J 11.9 Hz, OCHHPh), 4.48 (d, J 11.9 Hz, OCHHPh), 4.44 (d, J 11.7 Hz, 1H, OCHHPh), 4.34 (t, J 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.88 (dd, J 5.5, 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.65 (d, J 2.6 Hz, 1H, H-2), 3.60–3.51 (m, 2H, C(5)- CH_2OBn), 3.24 (m, 1H, H-5), 1.32 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 138.3, 138.0, 137.9, 128.4, 128.34, 128.29, 127.87, 127.85, 127.76, 127.7, 127.62, 127.55, 87.4, 85.0, 73.2, 71.8, 71.6, 69.1, 66.1, 62.4, 50.3, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 503.2910. Otrzymano 503.2921; IR (film) ν : 3330, 3062, 3031, 2964, 2920, 2866, 1671, 1516, 1454, 1363, 1092, 1074, 736, 698 cm^{-1} .

(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (318): białe kryształy; 43%; R_f 0.43 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (40% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23} +18.7$ (c 2.3, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.39–7.16 (m, 15H), 4.58 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.53–4.46 (m, 3H), 4.44 (d, J 11.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J 4.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J 4.7 Hz, 1H), 3.84 (mi, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 3H), 1.83 (d, J 9.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J 10.1 Hz, 1H), 1.69–1.63 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 2H),

1.40–1.24 (m, 2H), 1.17–1.10 (m, 2H), 1.08–1.00 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.9, 138.3, 138.1, 137.9, 128.41, 128.39, 128.2, 127.8, 127.73, 127.67, 127.64, 127.5, 83.5, 83.2, 73.2, 72.9, 72.4, 71.4, 64.7, 62.5, 47.5, 33.0, 32.9, 25.6, 24.8, 24.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 529.3066. Otrzymano 529.3071; IR (film) ν : 3332, 2928, 2854, 1663, 1523, 1452, 1093, 1027, 737, 698 cm^{-1} .

(2S,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-318): białe kryształy; 32%; R_f 0.55 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (25% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +8.4 (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ : 7.15–6.99 (m, 15H), 4.66 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J 2.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J 3.5 Hz, 2H), 3.78 (dd, J 4.9, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (dt, J 14.9, 7.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.34–3.28 (m, 2H), 3.21 (dd, J 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.75 (dd, J 12.6, 3.2 Hz, 1H), 1.61 (dd, J 12.5, 3.3 Hz, 1H), 1.50–1.37 (m, 2H), 1.37–1.29 (m, 1H), 1.24–1.04 (m, 2H), 0.99–0.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 138.2, 138.0, 137.9, 128.43, 128.35, 128.26, 128.0, 127.9, 127.8, 127.76, 127.62, 127.60, 87.2, 84.9, 73.2, 71.8, 71.6, 69.0, 65.7, 62.4, 47.7, 33.0, 25.6, 24.8; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 529.3066. Otrzymano 529.3067; IR (film) ν : 3334, 3062, 3031, 2928, 2854, 1665, 1516, 1452, 1094, 1074, 737, 698 cm^{-1} .

(2S,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (319): bezbarwny olej; 79%; R_f 0.24 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (35% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +9.38 (c 1.7, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (s, 1H, NH), 7.37–7.23 (m, 10H, 2 \times Ph), 4.71 (d, J 11.8 Hz, 1H, CHHOBN), 4.60 (d, J 11.8 Hz, 1H, CHHOBN), 4.51 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.40 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.36 (s, 1H, H-3), 3.99–3.94 (m, 1H, H-4), 3.68 (d, J 1.1 Hz, 1H, H-2), 3.31 (dd, J 11.5, 5.2 Hz, 1H, H-5'), 3.03 (dd, J 11.5, 2.6 Hz, 1H, H-5''), 1.28 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 138.0, 137.9, 128.4, 128.3, 127.82, 127.76, 127.71, 127.6, 85.7, 82.8, 71.4, 71.2, 66.5, 50.9, 50.3, 28.6; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 383.2335. Otrzymano 383.2330; IR (film) ν : 3321, 2964, 2926, 2869, 1667, 1520, 1454, 1363, 1227, 1096, 736, 697 cm^{-1} .

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-319): bezbarwny olej; 84%; R_f 0.12 (1:1 AcOEt:heksan); chromatografia (50% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ –13.1 (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (s, 1H, NH), 7.34–7.21 (m, 10H, 2 \times Ph), 4.65 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.52 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.44 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.37–4.29 (m, 2H, CHHOBN , H-3), 3.99 (d, J 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.91–3.86 (m, 1H, H-4), 3.18 (dd, J 12.2, 3.6 Hz, 1H, H-5'), 3.04 (d, J 12.2 Hz, 1H, H-5''), 1.34 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 138.2, 137.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 82.8, 82.3, 73.3, 71.0, 65.1, 50.8, 50.4, 28.8; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 503.2910. Otrzymano 503.2915; IR (film) ν : 3425, 3352, 3031, 2965, 2925, 2864, 1668, 1523, 1454, 1362, 1227, 1093, 1072, 737, 697 cm^{-1} .

(2S,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (320): białe kryształy; 78%; R_f 0.26 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (35% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +0.48 (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.39–7.22 (m, 10H, 2 \times Ph), 4.72 (d, J 11.8 Hz, 1H, CHHOBN), 4.60 (d, J 11.8 Hz, 1H, CHHOBN), 4.46 (d, J 11.6 Hz, 1H, CHHOBN), 4.39–4.35 (m, 2H, CHHOBN , H-3), 3.97–3.94 (m, 1H, H-4), 3.78 (s, 1H, H-2), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.32 (dd, J 11.5, 5.1 Hz, 1H, H-5'), 3.03 (dd, J 11.5, 2.3 Hz, 1H, H-5''), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.70–1.62 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 2H), 1.18–1.08 (m, 2H), 1.05–0.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 138.0, 137.9, 128.43, 128.42, 128.3, 127.92, 127.85, 127.74, 127.6, 85.6, 82.7, 71.4, 71.2, 66.1, 50.9, 47.6, 32.9, 32.8, 25.6, 24.8, 24.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 409.2491. Otrzymano 409.2498; IR (film) ν : 3329, 3062, 3031, 2929, 2853, 1664, 1518, 1453, 1098, 737, 698 cm^{-1} .

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-320): białe kryształy; 75%; R_f 0.17 (100% AcOEt); chromatografia (60% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ –1.0 (c 0.7, CHCl_3); ^1H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (s, 1H, NH), 7.36–7.19 (m, 10H, 2×Ph), 4.63 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.50 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.45 (d, *J* 11.9 Hz, 1H, CHHOBn), 4.39 (br s, 1H, H-3), 4.35 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.12 (d, *J* 3.9 Hz, 1H, H-4), 3.88 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, H-2), 3.80–3.73 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* 12.2, 3.6 Hz, 1H, H-5'), 3.08 (d, *J* 12.2 Hz, 1H, H-5''), 1.90–1.77 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 2H), 1.22–1.07 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.1, 138.2, 137.8, 128.5, 128.2, 127.81, 127.80, 127.6, 82.8, 82.3, 73.3, 71.0, 64.7, 50.8, 47.5, 33.2, 32.9, 25.6, 24.8, 24.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H⁺] 409.2491. Otrzymano 409.2504; IR (film) *v*: 3302, 3062, 3031, 2930, 2854, 1651, 1526, 1453, 1098, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,3S,4S)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenilo)pirolidyno-2-karboksyamid (321): białe kryształy; 95%; R_f 0.27 (3:2 AcOEt:heksan); chromatografia (30% AcOEt/heksan); [α]_D²³ -2.1 (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 9.43 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 3H), 7.01–6.93 (m, 3H), 6.70–6.66 (m, 2H), 4.60 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 (d, *J* 11.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 3.73–3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* 11.0, 4.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* 11.0, 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 169.2, 156.0, 138.4, 138.0, 132.0, 128.3–127.2 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 120.3, 114.0, 85.1, 82.2, 71.0, 70.9, 66.2, 54.5, 50.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₉N₂O₄ [M+H⁺], 433.2127. Otrzymano 433.2125; IR (film) *v*: 3280, 3031, 2931, 2868, 1675, 1523, 1455, 1245, 1098, 1032, 830, 739, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4S)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-(4-metoksyfenilo)pirolidyno-2-karboksyamid (2-epi-321): białe kryształy; 95%; R_f 0.14 (3:2 AcOEt:heksan); chromatografia (30% AcOEt/heksan); [α]_D²³ -35.4 (c 0.26, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ: 9.34 (s, 1H), 7.70–7.61 (m, 2H), 7.26–6.88 (m, 12H), 6.79–6.66 (m, 2H), 4.55 (d, *J* 11.7 Hz, 1H), 4.38–4.33 (m, 2H), 4.12 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 4.03–3.99 (m, 2H), 3.62 (d, *J* 3.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* 12.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ: 168.3, 156.0, 138.29, 138.27, 132.1, 128.3–127.2 (część sygnałów pokrywa się z resztkowym sygnałem rozpuszczalnika), 120.4, 114.0, 82.6, 82.5, 73.2, 70.4, 65.5, 54.5, 50.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₉N₂O₄ [M+H⁺], 433.2127. Otrzymano 433.2118; IR (film) *v*: 3288, 3030, 2931, 2869, 1674, 1514, 1454, 1244, 1096, 1032, 829, 738, 698 cm⁻¹.

(2S,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-tert-butylopirolidyno-2-karboksyamid (322): białe kryształy; 82%; R_f 0.36 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (35% AcOEt/heksan); [α]_D²³ +6.6 (c 1.3, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (s, 1H, NH), 7.36–7.23 (m, 10H, 2×Ph), 4.71 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.59 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.50 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.39 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.35 (s, 1H, H-3), 3.97–3.94 (m, 1H, H-4), 3.67 (d, *J* 1.0 Hz, 1H, H-2), 3.30 (dd, *J* 11.5, 5.2 Hz, 1H, H-5'), 3.01 (dd, *J* 11.5, 2.6 Hz, 1H, H-5''), 1.27 (s, 9H, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 171.0, 138.1, 138.0, 128.4, 128.29, 128.28, 127.81, 127.76, 127.70, 127.6, 85.8, 82.8, 71.4, 71.2, 66.5, 50.9, 50.3, 28.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₃H₃₁N₂O₃ [M+H⁺] 383.2335. Otrzymano 383.2325; IR (film) *v*: 3322, 2964, 2928, 2869, 1667, 1520, 1454, 1363, 1228, 1097, 736, 697 cm⁻¹.

(2S,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (323): białe kryształy; 79%; R_f 0.35 (100% AcOEt); chromatografia (70% AcOEt:heksan); [α]_D²³ -3.6 (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (br d, *J* 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.21 (m, 10H, 2×Ph), 4.64 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.51 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.46 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHHOBn), 4.38–4.33 (m, 2H, CHHOBn, H-3), 4.07 (d, *J* 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* 3.5 Hz, 1H, H-4), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* 12.2, 3.6 Hz, 1H, H-5'), 3.05 (d, *J* 12.2 Hz, 1H, H-5''), 1.94–1.77 (m, 2H), 1.75–1.52 (m, 3H), 1.48–1.05 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.0, 138.2, 137.8, 128.5, 128.2, 127.82, 127.80, 127.6, 82.7, 82.3, 73.3, 71.0, 64.7, 50.8, 47.6, 33.2, 32.9, 25.6, 24.83, 24.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H⁺] 409.2491. Otrzymano 409.2487; IR (film) *v*: 3323, 3031, 2929, 2854, 1660, 1521, 1453, 1097, 1065, 1028, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (2-*epi*-323): białe kryształy; 73%; R_f 0.52 (100% AcOEt); chromatografia (55% AcOEt:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +0.45 (c 1.7, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 (d, *J* 7.7 Hz, NH), 7.38–7.22 (m, 10H, 2×Ph), 4.72 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHOBn), 4.60 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHOBn), 4.47 (d, *J* 11.6 Hz, 1H, CHOBn), 4.40–4.35 (m, 2H, CHOBn, H-3), 3.98–3.94 (m, 1H, H-4), 3.74 (d, *J* 1.1 Hz, 1H, H-2), 3.73–3.62 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* 11.4, 5.2 Hz, 1H, H-5'), 3.02 (dd, *J* 11.4, 2.6 Hz, 1H, H-5''), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.61–1.51 (m, 2H), 1.41–1.21 (m, 2H), 1.17–0.94 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.8, 138.0, 137.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 85.6, 82.7, 71.4, 71.2, 66.1, 50.9, 47.6, 32.9, 32.8, 25.6, 24.8, 24.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H⁺] 409.2491. Otrzymano 409.2489; IR (film) ν : 3323, 3030, 2928, 2853, 1661, 1518, 1452, 1097, 1027, 737, 697 cm⁻¹.

(2R,4R)-4-(Benzylloksy)-N-*tert*-butylopirolidyno-2-karboksyamid (324): białe kryształy; 65%; R_f 0.36 (1:1 aceton:heksan); chromatografia (3:7 potem 3:2 aceton:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -8.2 (c 0.27, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.40 (s, 1H), 7.34–7.22 (m, 5H, Ph), 4.50 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHOBn), 4.39 (d, *J* 11.8 Hz, 1H, CHOBn), 4.04 (ddd, *J* 8.6, 5.1, 3.8 Hz, 1H, H-4), 3.63 (dd, *J* 8.8, 5.6 Hz, 1H, H-2), 3.11 (dd, *J* 11.1, 5.1 Hz, 1H, H-5'), 3.05 (dd, *J* 11.1, 3.0 Hz, 1H, H-5''), 2.23–2.19 (m, 2H, H-3'/H-3''), 1.27 (s, 9H, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 176.4, 140.9, 130.9, 130.3, 130.2, 81.3, 73.5, 62.6, 55.0, 52.7, 38.5, 31.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₆H₂₅N₂O₂ [M+H⁺] 277.1916. Otrzymano 277.1913; IR (film) ν : 3316, 2966, 2929, 2868, 1658, 1522, 1453, 1362, 1227, 1111, 1094, 1071, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,4R)-4-(Benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (325): białe kryształy; 40%; R_f 0.13 (100 % AcOEt); chromatografia (2:3 aceton:heksan); $[\alpha]_D^{23}$ +8.1 (c 0.14, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ : 7.36 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, NH), 7.27–7.13 (m, 5H, Ph), 4.39 (d, *J* 11.6 Hz, 1H, CHOBn), 4.29 (d, *J* 11.6 Hz, 1H, CHOBn), 3.98–3.94 (m, 1H, H-4), 3.63 (t, *J* 7.1 Hz, 1H, H-2), 3.61–3.54 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* 11.0, 5.0 Hz, 1H, H-5'), 2.97 (dd, *J* 11.0, 2.9 Hz, 1H, H-5''), 2.16–2.13 (m, 2H, H-3'/H-3''), 1.76–1.70 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 2H), 1.26–1.13 (m, 2H), 1.06–0.97 (m, 2H), 0.96–0.87 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ : 176.2, 140.7, 130.8, 130.3, 130.1, 81.2, 73.4, 62.0, 54.9, 49.9, 38.5, 35.6, 35.4, 28.1, 27.4, 27.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₂₇N₂O₂ [M+H⁺] 303.2073. Otrzymano 303.2070; IR (film) ν : 3316, 2928, 2853, 1652, 1523, 1451, 1349, 1108, 1068, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,4R)-4-(Benzylloksy)-N-cykloheksylopirolidyno-2-karboksyamid (2-*epi*-325): białe kryształy; 14%; R_f 0.11 (100 % AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, *J* 7.6 Hz, 1H, NH), 7.38–7.27 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, *J* 11.7 Hz, 1H, CHOBn), 4.50 (d, *J* 11.3 Hz, 1H, CHOBn), 4.35 (ddd, *J* 10.4, 7.0, 3.7 Hz, 1H, H-4), 4.16–4.09 (m, 1H, H-2), 4.03–3.96 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-5'), 3.44 (dd, *J* 10.4, 3.0 Hz, 1H, H-5''), 2.57 (dd, *J* 17.3, 6.9 Hz, 1H, H-3'), 2.46 (dd, *J* 17.3, 4.0 Hz, 1H, H-3''), 1.87–1.51 (m, 5H), 1.39–1.05 (m, 5H); wybrane sygnały: ¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆) δ : 178.2, 140.0, 131.1, 130.5, 130.3, 76.4, 73.6, 51.1, 39.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₈H₂₇N₂O₂ [M+H⁺]: 303.2073. Otrzymano 303.2070; IR (film) ν : 3266, 2929, 2854, 1675, 1530, 1451, 1348, 1096, 1071, 737, 698 cm⁻¹.

(2R,3R)-3-(Benzylloksy)-N-*tert*-butylopirolidyno-2-karboksyamid (326): bezbarwny olej; 71%; R_f 0.15 (100% aceton); chromatografia (100% aceton); $[\alpha]_D^{23}$ +49.1 (c 0.8, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35–7.25 (m, 5H, Ph), 4.58 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, CHOBn), 4.54 (d, *J* 12.0 Hz, 1H, CHOBn), 4.35 (td, *J* 4.9, 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.71 (d, *J* 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.19–3.11 (m, 1H, H-5'), 3.06–3.02 (m, 1H, H-5''), 2.02–1.96 (m, 1H, H-4'), 1.85–1.75 (m, 1H, H-4''), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 170.2, 138.6, 128.1, 127.6, 127.3, 80.5, 72.2, 66.9, 50.4, 44.7, 33.0, 28.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla C₁₆H₂₅N₂O₂ [M+H⁺] 277.1916. Otrzymano 277.1910; IR (film) ν : 3332, 2962, 2926, 2872, 1659, 1523, 1454, 1362, 1228, 1118, 1065, 1026, 737, 698 cm⁻¹.

(2S,3R)-3-(Benzyloksy)-N-tert-butylopirolidyno-2-karbokysamid (2-*epi*-326): bezbarwny olej; 69%; R_f 0.23 (100% AcOEt); chromatografia (75% AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{23}$ -19.8 (c 0.2, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.23 (m, 5H, Ph), 4.65 (d, J 11.8 Hz, 1H, CHHOBN), 4.57 (d, J 11.9 Hz, 1H, CHHOBN), 4.29 (d, J 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.69 (m, 1H, H-2), 3.20 (td, J 9.7, 6.9 Hz, 1H, H-5'), 2.95 (ddd, J 9.8, 7.9, 3.4 Hz, 1H, H-5''), 1.95–1.87 (m, 1H, H-4'), 1.79–1.73 (m, 1H, H-4''), 1.33 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 138.6, 128.4, 127.7, 127.3, 80.5, 72.1, 79.0, 51.2, 45.3, 33.5, 28.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 277.1916. Otrzymano 277.1915; IR (film) ν : 3322, 2964, 2928, 2869, 1667, 1520, 1454, 1363, 1228, 1097, 736, 697 cm^{-1} .

Reakcja One-pot redukcji laktamów/addycji siliowych eterów enoli. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do ochłodzonego do temperatury -25 °C roztworu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (0.8 mmol 206 mg) w THF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu uzyskania klarownego roztworu (ok. 1.5 h). Mieszaninę wygenerowanej iminy schłodzono do temperatury -40 °C, a następnie dodano TMSOTf (0.5 mmol, 60 μL). Po 10 min dodano siliowy eter enolu (1.0 mmol). Reakcję ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu iminy (kontrola za pomocą TLC) do mieszaniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 i mieszano przez 30 min, po czym dodano Et_2O (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et_2O (2 x 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono MgSO_4 . Odparowano rozpuszczalnik na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **331-335**.

(2S,3S,4R,5R,6R)-1-Fenyl-2-(3,4,5-tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)piperydyno-2yl)etanon (331): 94%, *d.r.* >95:5 ($^1\text{H NMR}$); bezbarwny olej; R_f 0.47 (1:2 AcOEt/heksan); chromatografia (1:4 AcOEt/heksan); $[\alpha]_D^{24}$ $+56.7$ (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.01–7.95 (m, 2H), 7.62–7.19 (m, 23H), 5.02 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J 10.9 Hz, 1H), 4.72–4.66 (m, 2H), 4.52 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.17–4.11 (m, 1H), 3.82 (dd, J 9.6, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J 9.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.45 (t, J 9.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J 17.0, 3.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, J 17.0, 9.6 Hz, 1H), 3.06–3.00 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ : 198.2, 137.8, 137.2, 137.1, 136.9, 136.2, 132.0, 127.5, 127.4, 127.32, 127.30, 127.0, 126.9, 126.85, 126.8, 126.7, 126.68, 126.63, 126.57, 126.50, 82.6, 80.3, 79.3, 74.6, 74.2, 72.1, 71.7, 69.2, 52.4, 49.5, 33.5; IR (film) ν : 3357, 2923, 2856, 1681, 1453, 1094, 1067 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 642.3219. Otrzymano 632.3226.

1-(4-Fluorofenyl)-2-((2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)piperydyno-2-yl)etanon (332): bezbarwny olej; 43% *d.r.* >95:5 ($^1\text{H NMR}$); R_f 0.32 (1:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:4 AcOEt/heksan); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.96–7.93 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 18H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.11–7.07 (m, 2H), 4.96 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J 10.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J 10.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J 4.1 Hz, 2H), 4.49–4.39 (m, 4H), 4.10–4.05 (m, 1H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.71 (t, J 9.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J 9.1, 2.3 Hz, 1H), 3.53–3.49 (m, 1H), 3.42 (t, J 9.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J 16.9, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J 16.9, 9.5 Hz, 1H), 3.00–2.96 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ : 197.6, 166.5, 164.9, 138.7, 138.1, 138.0, 137.9, 130.7, 130.7, 128.4, 128.37, 128.34, 128.0, 127.88, 127.84, 127.77, 127.75, 127.71, 127.6, 127.5, 115.7, 115.5, 75.5, 75.2, 73.1, 72.8, 53.4, 50.5, 34.5; IR (film) ν : 3031, 2918, 2862, 1681, 1597, 1453, 1230, 1095, 1068, 737, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 660.3125, otrzymano 660.3124.

(S)-5-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzyloksy)-6-(benzyloksymetylo)piperydyno-2-yl)furan-2(5H)-on (333): bezbarwny olej; 68%; *d.e.* >95.5% ($^1\text{H NMR}$); R_f 0.43 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan potem 1:1 AcOEt/heksan); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.68–7.66 (m, 1H), 7.36–7.24 (m, 18H), 7.20–7.17 (m, 2H), 6.06 (dd, J 5.7, 1.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J 7.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J 10.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J 7.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J 7.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J 11.5 Hz, 1H), 4.53–4.46 (m, 2H), 4.43 (d, J 12.0 Hz, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.83 (dd, J 9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.43 (t, J 9.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.19–3.15 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ :

172.6, 156.6, 138.4, 138.1, 137.8, 137.6, 128.5, 128.42, 128.40, 128.3, 128.0, 127.95, 127.94, 127.88, 127.86, 127.72, 127.70, 127.68, 120.8, 83.3, 81.2, 80.2, 79.8, 75.6, 75.0, 73.8, 73.1, 69.8, 58.2, 54.3; IR (film) ν : 3030, 2865, 1757, 1454, 1091, 738, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 602.2856, otrzymano 606.2856.

(E)-Etyl 4-((2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyno-2-yl)but-2-en (334): bezbarwny olej; 88% *d.r.* >95:5 (^1H NMR; R_f 0.22 (1:3 AcOEt/heksan); chromatografia (1:3 AcOEt/heksan); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.26 (m, 18H), 7.20–7.18 (m, 2H), 6.95 (ddd, J 15.3, 8.5, 6.4 Hz, 1H), 5.90 (d, J 15.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J 10.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J 10.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J 9.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J 8.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.22–4.13 (m, 2H), 3.73–3.68 (m, 2H), 3.63 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J 9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.43–3.38 (m, 1H), 3.34–3.28 (m, 1H), 2.98–2.91 (m, 1H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.52–2.44 (m, 1H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 146.5, 138.8, 138.3, 138.0, 128.43, 128.40, 128.36, 128.02, 127.92, 127.81, 127.76, 127.73, 127.70, 127.63, 127.56, 123.6, 83.1, 81.8, 80.2, 75.6, 75.2, 73.2, 72.8, 69.9, 60.2, 53.4, 52.8, 29.7, 28.8, 14.2; IR (film) ν : 2922, 2860, 1717, 1454, 1096, 1068, 736, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{NO}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 636.3325, otrzymano 636.3329.

2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetylo)pirolidyno-2-yl)-1-fenylloetanon (335) i (2-epi-335): nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 65%; *d.r.* 60:40; R_f 0.22 (1:1 AcOEt/heksan); chromatografia (1:2 AcOEt/heksan); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.93–7.89 (m, 3H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 7.37–7.20 (m, 18H), 7.19–7.13 (m, 1H), 4.65–4.43 (m, 8H), 4.32–4.30 (m, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.95–3.86 (m, 3H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 3.56–3.52 (m, 2H), 3.48–3.46 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 197.95, 197.89, 137.20, 137.19, 137.08, 137.02, 136.97, 135.95, 135.9, 132.10, 131.99, 127.53, 127.47, 127.38, 127.36, 127.32, 127.30, 127.2, 127.06, 127.03, 126.79, 126.76, 126.74, 126.65, 126.62, 126.60, 126.59, 126.53, 86.96, 84.89, 83.54, 82.73, 72.21, 72.14, 70.9, 70.7, 70.6, 70.4, 70.3, 69.7, 62.7, 61.1, 56.6, 56.3, 41.3, 37.4; IR (film) ν : 2923, 2858, 1683, 1453, 1095, 738, 697 cm^{-1} ; HR MS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 522.2644, otrzymano 522.2639

Reakcja one-pot redukcji laktamów/addycji malonianu dietylu. Procedura ogólna: Roztwór laktamu (0.5 mmol) w THF (5 ml) dodano do ochłodzonego do $-25\text{ }^\circ\text{C}$ roztworu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (0.8 mmol 206 mg) w THF (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano do momentu uzyskania klarownego roztworu (ok. 1.5 h). Mieszaninę wygenerowanej iminy schłodzono do temperatury $-25\text{ }^\circ\text{C}$, a następnie dodano $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5 mmol, 310 mg). Po 10 min dodano malonian dietylu (2.0 równ., 152 μL , 1.0 mmol). Reakcję ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po całkowitym przereagowaniu iminy (kontrola za pomocą TLC) do mieszniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 i mieszano przez 30 min, po czym dodano Et_2O (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto Et_2O (2 x 5ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono MgSO_4 . Odparowano rozpuszczalnik na wyparce, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **339-341**.

Dietyl 2-((2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benzylloksy)-6-(benzylloksymetylo)piperidyno-2-yl)malonian (339): bezbarwny olej; 71%; *d.r.* >95:5 (^1H NMR); R_f 0.24 (1:3 AcOEt:heksan); chromatografia (1:4 AcOEt:heksan); ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ : 7.32–7.20 (m, 18H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.83 (d, J 3.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J 3.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J 11.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J 11.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J 12.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J 12.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J 7.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J 7.1 Hz, 1H), 4.04–3.97 (m, 2H), 3.78 (d, J 3.8 Hz, 1H), 3.59 (t, J 9.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J 7.9 Hz, 1H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.39 (t, J 9.3 Hz, 1H), 3.35–3.31 (m, 2H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.15–3.08 (m, 1H), 1.13 (t, J 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J 7.1 Hz, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 168.7, 168.1, 138.3, 128.4, 128.41, 128.40, 128.3, 127.9, 127.8, 127.68, 127.67, 127.64,

127.57, 127.51, 88.4, 81.1, 80.7, 75.6, 75.1, 75.0, 73.1, 69.6, 61.4, 61.4, 59.2, 58.9, 52.0, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{41}H_{48}NO_8$ $[M+H^+]$ 682.3302. otrzymano 682.3311.

(340) oraz **(2-*epi*-340)**: nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 90% (oba izomery); *d.r.* 50:50 (1H NMR); R_f 0.47 (100% AcOEt); chromatografia (1:4 AcOEt:heksan); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{33}H_{39}NO_7Na$ $[M+Na^+]$ 584.2624. Otrzymano 584.2631.

2-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis(benzylloksy)-5-(benzylloksymetyl)pirolidyno-2-yl)malonian dietylu (341): nierozdzielna mieszanina diastereoizomerów; bezbarwny olej; 74% (oba izomery); R_f 0.37 (1:4 AcOEt:hexanes); chromatografia (1:5 AcOEt:heksan); główny izomer: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35–7.23 (m, 14H), 7.22–7.19 (m, 1H), 4.57–4.43 (m, 6H), 4.22–4.14 (m, 2H), 4.12–4.01 (m, 3H), 3.97–3.94 (m, 1H), 3.89–3.85 (m, 2H), 3.56–3.48 (m, 2H), 3.43–3.37 (m, 1H), 1.24 (t, J 7.1 Hz, 3H), 1.17 (dt, J 9.5, 7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{33}H_{39}NO_7Na$ $[M+Na^+]$ 584.2624. Otrzymano 584.2621.

Reakcja hydrolizy związków (339, 340) i następczej cyklizacji do β -laktamów. Procedura ogólna: Do roztworu związku (**339, 340**) (0.5 mmol) w MeOH (4 ml) dodano H_2O (1 ml) i $LiOH \cdot 2H_2O$ (1.2 równ., 26 mg, 0.6 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej około 3 h, do całkowitego przereagowania substratu (kontrola za pomocą TLC). Mieszaninę reakcyjną zobojętniono do pH=7 dodając 0.5M H_3PO_4 . W kolejny etapie odparowano MeOH na wyparce, pozostała frakcję wodną przemyto CH_2Cl_2 (3x 5 mL). Połączone frakcje organiczne wysuszono Na_2SO_4 . Odparowano rozpuszczalnik, surową mieszaninę poreakcyjną użyto bez oczyszczania do następnego etapu. **Reakcja cyklizacji:** Surową mieszaninę rozpuszczono w CH_2Cl_2 (10 ml), dodano Et_3N (155 μ L) a następnie sól Mukayamy (140 mg). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej około 3 h. Po przereagowaniu substratu (kontrola za pomocą TLC) mieszaninę reakcyjną rozcieńczono H_2O (5 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyto AcOEt (3x 5 mL) i wysuszono Na_2SO_4 . Odparowano rozpuszczalnik, otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono chromatograficznie otrzymując odpowiednie produkty: **341, 342**

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-2-((benzylloksy)metylo)-8-okso-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-7-karboksylan etylu (341): białe kryształy; 45 %; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37–7.25 (m, 18H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.95 (d, J 10.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J 10.8, 1.7 Hz, 2H), 4.75 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.65–4.60 (m, 2H), 4.53 (d, J 10.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J 11.6 Hz, 1H), 4.23 (q, J 7.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J 10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.64–3.61 (m, 1H), 3.60 (dd, J 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.41 (t, J 9.1 Hz, 1H), 3.36 (d, J 1.7 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J 9.4, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 1.31 (t, J 7.1 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{39}H_{41}NO_7Na$ $[M+Na^+]$ 658.2781. Otrzymano 658.2796.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-8-okso-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-7-karboksylan etylu (342): białe kryształy; 20%; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35–7.26 (m, 15H), 4.81 (d, J 11.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J 12.1 Hz, 2H), 4.64 (d, J 7.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J 12.4 Hz, 1H), 4.24–4.18 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.77 (d, J 2.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J 1.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J 14.4, 1.7 Hz, 1H), 1.30 (t, J 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.6, 162.0, 138.2, 138.1, 137.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.72, 127.71, 127.6, 81.1, 73.7, 73.1, 72.8, 71.1, 61.7, 61.6, 55.1, 41.6, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{31}H_{33}NO_6Na$ $[M+Na^+]$ 538.2206. Otrzymano 538.2208.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,4,5-tris(benzylloksy)-8-okso-1-azabicyklo[4.2.0]oktan-7-karboksylan etylu; (2-*epi*-342): białe kryształy; 20%; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 13H), 7.13–7.10 (m, 2H), 4.80 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J 12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J 11.9 Hz, 1H), 4.43–4.33 (m, 3H), 4.23–4.17 (m, 2H), 4.09–4.05 (m, 2H), 3.94 (dd, J 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J 4.5, 1.7 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J 10.5, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.12 (dd, J 12.1, 10.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.5, 161.6, 138.0, 137.8, 137.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.89, 127.88, 127.82, 127.7, 127.5, 73.7, 73.5, 73.2, 72.5, 71.7,

71.5, 61.6, 54.7, 50.6, 38.7, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $C_{31}H_{33}NO_6Na [M+Na^+]$ 538.2206.
Otrzymano 538.2203.

6. Literatura cytowana

- (a) Landis, Y.; Desvergnés, V., Structure, Biological Properties and Total Synthesis of Polyhydroxylated Pyrrolizidines of the Hyacinthacines Family. In *Studies in Natural Products Chemistry (Bioactive Natural Products)*, Atta-Ur-Rahman, Ed. Vol. 42, pp 373-419; (b) Ashry, E. S.; Nemr, A., *Synthesis of Naturally Occurring Nitrogen Heterocycles from Carbohydrates*. Blackwell Publishing: Oxford, 2005; (c) Compain, P.; Martin, O. R., *Iminosugars: From Synthesis Therapeutic Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007; (d) Hudlický, T.; Reed, J. W., *The Way of Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007; (e) Stütz, A. E., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*. Wiley-VCH Weinheim, 2004.
- (a) Dzedzic, M.; Lipner, G.; Illangua, J. M.; Furman, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8641-8647; (b) Dzedzic, M.; Małecka, M.; Furman, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1725-1727; (c) Furman, B.; Dzedzic, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249-8252; (d) Furman, B.; Dzedzic, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6629-6632; (e) Furman, B.; Lipner, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3464-3470.
- (a) Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277-294; (b) Joseph, S.; Comins, D. L. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2002**, *5*, 870-880; (c) Seki, H.; Georg, G. I. *Synlett* **2014**, *25*, 2536-2557.
- (a) Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6019-6022; (b) Pepe, A.; Pamment, M.; Georg, G. I.; Malhotra, S. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3527-3530; (c) Kim, Y. W.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9496-9503; (d) Yu, Y.-Y.; Bi, L.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6163-6169; (e) Ranade, A. R.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 984-992.
- Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611-1613.
- (a) Knauer, S.; Kunz, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529-539; (b) Klegraf, E.; Knauer, S.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2623-2626.
- (a) Thiel, J.; Wysocka, W.; Boczoń, W. *Monatsh Chem* **1995**, *126*, 233-239; (b) Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10972-10974; (c) Meyers, A. I.; Singh, S. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4161-4166.
- (a) Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240-6241; (b) Sebesta, R.; Pizzuti, M. G.; Boersma, A. J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2005**, 1711-1713; (c) Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2433-2435; (d) Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985-2988.
- (a) Ge, H.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3708-3709; (b) Wang, X.; Turunen, B. J.; Leighty, M. W.; Georg, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8811-8814; (c) Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575-8578.
- (a) Kitagawa, H.; Kumura, K.; Atsumi, K. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 712-713; (b) Di Bussolo, V.; Fiasella, A.; Romano, M. R.; Favero, L.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4479-4482; (c) Donohoe, T. J.; Johnson, D. J.; Mace, L. H.; Thomas, R. E.; Chiu, J. Y. K.; Rodrigues, J. S.; Compton, R. G.; Banks, C. E.; Tomcik, P.; Bamford, M. J.; Ichihara, O. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071-1084.
- Connns, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4549-4552.
- (a) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588; (b) F., T. L.; G., K. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1-20; (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- (a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067-1068; (b) Zech, G.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 787-790; (c) Pfrengle, W.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261-4263; (d) Weymann, M.; Pfrengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Synthesis* **1997**, 1151-1160; (e) Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264-3265; (f) Larsen, S. D.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769; (g) Waldmann, H.; Braun, M.; Dräger, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1468-1471; (h) Midland, M. M.; Koops, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1158-1161; (i) Devine, P. N.; Reilly, M.; Oh, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5827-5830; (j) Waldmann, H.; Braun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444-4451; (k) Lock, R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753-2756; (l) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2547-2550.

14. (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Ribas, C.; Valdés, C.; Fernández, M.; Cabal, M.-P.; Trujillo, J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 805-811; (b) Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520-10524; (c) Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979-981; (d) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121-3124; (e) Yao, S.; Saaby, S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435-2448; (f) Mancheño, O. G.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 456-457.
15. Szcześniak, P.; Furman, B., publikacja w przygotowaniu.
16. (a) Danishefsky, S.; Langer, M. E.; Vogel, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5983-5986; (b) Danishefsky, S. J.; Vogel, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3915-3916.
17. Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.
18. Lopez, M.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718-739.
19. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.
20. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Plant, A. C.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Baird, P. D.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5959-5964.
21. Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
22. Harris, C. M.; Harris, T. M.; Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5685-5688.
23. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111-114.
24. Scofield, A. M.; Rossiter, J. T.; Witham, P.; Kite, G. C.; Nash, R. J.; Fellows, L. E. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 107-109.
25. Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.
26. Wormald, M.; Nash, R.; Watson, A.; Bhadoria, B.; Langford, R.; Sims, M.; Fleet, G. *Carbohydr. Lett.* **1996**, *2*, 169-172.
27. Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.
28. Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.
29. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403-1404.
30. (a) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 653-660; (b) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363-370; (c) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 499-507; (d) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455-462; (e) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 441-447; (f) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.
31. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619-636; (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571-594; (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675-696; (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 579-602; (e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520-542; (f) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719-741; (g) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458-475; (h) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625-649; (i) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603-626; (j) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191-222; (k) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165.
32. Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886-1891.
33. Saito, K.; Murakoshi, I., In *Studies in Natural Products Chemistry*, Rahman, A., Ed. Elsevier: Amsterdam, 1995; Vol. 15, pp 519-535.
34. (a) Gradnig, G.; Berger, A.; Grassberger, V.; Stütz, A. E.; Legler, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4889-4892; (b) Overkleeft, H. S.; Bruggeman, P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3869-3872; (c) Herczegh, P.; Kovács, I.; Szilágyi, L.; Sztaricskai, F.; Berecibar, A.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Olesker, A.; Lukacs,

- G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2969-2978; (d) Carretero, J. C.; Arrayás, R. G.; de Gracia, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8537-8540; (e) Liu, P. S.; Rogers, R. S.; Kang, M. S.; Sunkara, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5853-5856.
35. Abbaspour Tehrani, K.; De Kimppe, N., In *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2004; Vol. 27, pp 245-312.
36. (a) Davis, F. A.; Theddu, N.; Edupuganti, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4118-4121; (b) Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759-762.
37. Enders, D.; Nolte, B.; Runsink, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 587-593.
38. (a) Harada, K.; Mizoe, Y.; Furukawa, J.; Yamashita, S. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1579-1588; (b) Brossi, A.; Schenker, F.; Leimgruber, W. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2089-2098; (c) Wuts, P. G. M.; Cabaj, J. E.; Havens, J. L. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 6470-6471.
39. (a) Davis, B. G.; Maughan, M. A. T.; Chapman, T. M.; Villard, R.; Courtney, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 103-106; (b) Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3397-3414; (c) Maughan, M. A. T.; Davies, I. G.; Claridge, T. D. W.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3788-3792; (d) Chapman, T. M.; Davies, I. G.; Gu, B.; Block, T. M.; Scopes, D. I. C.; Hay, P. A.; Courtney, S. M.; McNeill, L. A.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 506-507; (e) Mayer, A.; Leumann, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4038-4049.
40. Milliet, P.; Lusinchi, X. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 43-49.
41. Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929-2947.
42. Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296-301.
43. Tsujii, E.; Muroi, M.; Shiragami, N.; Takatsuki, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *220*, 459-66.
44. Cividino, P.; Dheu-Andries, M.-L.; Ou, J.; Milet, A.; Py, S.; Toy, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7038-7042.
45. Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4125-4135.
46. Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575.
47. (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646; (b) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472; (c) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.
48. (a) Bruce, I.; Fleet, G. W. J.; di Bello, I. C.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10191-10200; (b) Martin, S. F.; Chen, H. J.; Yang, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867-2873; (c) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5537-5545; (d) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5546-5556; (e) Takayama, S.; Martin, R.; Wu, J.; Laslo, K.; Siuzdak, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8146-8151; (f) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637-6640; (g) Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5922-5930; (h) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Merlo, S.; Repetto, C.; Riva, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114-1134; (i) Bonger, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D. V.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678-3688; (j) Wennekes, T.; Bonger, K. M.; Vogel, K.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Strijland, A.; Donker-Koopman, W. E.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6420-6454.
49. Wong, M. L.; Guzei, I. A.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1378-1381.
50. (a) Tufariello, J. J., Nitrones. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed. John Wiley & Sons: New York, 1984; Vol. 2, pp 83-168; (b) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1-174; (c) Padwa, A., Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 1069-1109; (d) Wade, P. A., Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 1111-1168; (e) Brown, R. C., N-Oxides and Nitrones. In *Organic Chemistry of*

- Aliphatic Compounds*, Oxford Clarendon Press: Oxford, 1994; Vol. 28, pp 260-276; (f) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-910; (g) Jones, R. C.; Martin, J. N., In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds. Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002; pp 1-81; (h) Merino, P., Bellus, D.; Padwa, A., Eds. George Thieme: Oxford, 2004; Vol. 27, pp 511-580; (i) Grigor'ev, I. A., Nitrones: Novel Strategies in Synthesis. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007; pp 129-434; (j) Feuer, H., *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*. 2 ed.; Wiley: Weinheim, 2008; (k) Merino, P., In *Science of Synthesis*, Schaumann, E., Ed. George Thieme: Stuttgart, 2011; Vol. 4, pp 325-403; (l) Menon, R. S.; Nair, V., Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Alkenes, Alkynes, and Allenes. In *Comprehensive Organic Synthesis II*, Knochel, P., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 1281-1341; (m) Wang, L. J.; Tang, Y., Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Alkenes, Alkynes, and Allenes. In *Comprehensive Organic Synthesis II*, Knochel, P., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 1342-1383.
51. Ravinder, B.; Rajeswar Reddy, S.; Panasa Reddy, A.; Bandichhor, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4908-4913.
 52. Xiang, S.-H.; Xu, J.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, 1829-1832.
 53. Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968-14971.
 54. Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115-4119.
 55. Charette, A. B.; Mathieu, S.; Martel, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5401-5404.
 56. (a) A., V.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119-121; (b) Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. *Comp. Org. Syn.* **1991**, *2*, 777-794.
 57. Hendrickson, J. B.; Schwartzman, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 277-280.
 58. McCauley, J. I. *Synlett* **2012**, *23*, 2999-3000.
 59. Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 708-711.
 60. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
 61. (a) Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369-6372; (b) Yanagita, Y.; Nakamura, H.; Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 678-684.
 62. Vincent, G.; Karila, D.; Khalil, G.; Sancibrao, P.; Gori, D.; Kouklovsky, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9358-9365.
 63. (a) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 18-19; (b) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817-12819; (c) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228-234.
 64. (a) Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037-3040; (b) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12792-12796.
 65. (a) Xia, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1597-1598; (b) Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035-5038.
 66. Adams, E.; Frank, L. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 1005-1061.
 67. (a) Arnold, M. A.; Durón, S. G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6924-6925; (b) Arnold, M. A.; Day, K. A.; Durón, S. G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13255-13260.
 68. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Brosse, C. D.; Mai, S.; Truneh, A.; Carte, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182-1188.
 69. Kim, Y. J.; Takatsuki, A.; Kogoshi, N.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8353-8364.
 70. Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437-445.
 71. Nugent, T. C., *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
 72. Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1713-1760.
 73. (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952-8965; (b) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 748-750; (c) Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2415-2418; (d) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Cat.* **2003**, *345*, 195-201; (e) Faller, J. W.; Milheiro, S.

- C.; Parr, J. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4945-4955; (f) Li, C.; Xiao, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208-13209; (g) Chang, M.; Li, W.; Hou, G.; Zhang, X. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 3121-3125; (h) Chen, F.; Ding, Z.; Qin, J.; Wang, T.; He, Y.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4348-4351; (i) Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhang, Q.-Q.; Yuan, K.-X.; Zhou, Q.-L. *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 561-564; (j) Gao, K.; Wu, B.; Yu, C.-B.; Chen, Q.-A.; Ye, Z.-S.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3890-3893.
74. Leipold, F.; Hussain, S.; Ghislieri, D.; Turner, N. J. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3505-3508.
 75. Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817-7844.
 76. Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473-476.
 77. Han, G.; LaPorte, M. G.; McIntosh, M. C.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 9483-9493.
 78. Bosco, M.; Bisseret, P.; Bouix-Peter, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7949-7952.
 79. Gurskii, M. E.; Potapova, T. V.; Bubnov, Y. N. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 1410-1412.
 80. Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646-9647.
 81. Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.
 82. Schöpf, C.; Benz, G.; Braun, F.; Hinkel, H.; Rokohl, R. *Angew. Chem.* **1953**, *65*, 161-162.
 83. Cragg, J. E.; Herbert, R. B.; Kgaphola, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6907-6910.
 84. Hemscheidt, T.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6360-6363.
 85. Grisar, J. M.; Claxton, G. P.; Stewart, K. T.; MacKenzie, R. D.; Kariya, T. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1195-1201.
 86. Monaco, M. R.; Renzi, P.; Scarpino Schietroma, D. M.; Bella, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4546-4549.
 87. Hahn, B. T.; Fröhlich, R.; Harms, K.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9985-9988.
 88. Hamed, R. B.; Henry, L.; Gomez-Castellanos, J. R.; Asghar, A.; Brem, J.; Claridge, T. D. W.; Schofield, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8191-8196.
 89. Rouchaud, A.; Braekman, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2346-2353.
 90. Bender, D. R.; Bjeldanes, L. F.; Knapp, D. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1264-1269.
 91. Rubinov, D. B.; Rubinov, I. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1234-1236.
 92. Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887-2939.
 93. Han, B.; Jaun, B.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3691-3694.
 94. Jakubec, P.; Helliwell, M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4267-4270.
 95. Nguyen, T. B.; Wang, Q.; Guéritte, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7076-7079.
 96. (a) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138; (b) Heintzelman, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M., Diels-Alder Reactions of Imino Dienophiles. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004; (c) Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Zhang, Q.; Antilla, J. C. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 981-1025; (d) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 902-923.
 97. Shao, J.; Yang, J.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7891-7900.
 98. (a) Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5099-5111; (b) Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2093-2100; (c) Trabocchi, A.; Scarpi, D.; Guarna, A. *Amino Acids* **2008**, *34*, 1-24.
 99. Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544-598.
 100. Breznik, M.; Grdadolnik, S. G.; Giester, G.; Leban, I.; Kikelj, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7044-7050.
 101. Lummis, S. C. R.; Beene, D. L.; Lee, L. W.; Lester, H. A.; Broadhurst, R. W.; Dougherty, D. A. *Nature* **2005**, *438*, 248-252.
 102. Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1867-1871.
 103. Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 860-866.
 104. Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 3515-3525.
 105. (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2005**, *106*, 17-89; (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

106. (a) Gröger, H.; Saida, Y.; Arai, S.; Martens, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9291-9292; (b) Schlemminger, I.; Janknecht, H.-H.; Maison, W.; Saak, W.; Martens, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289-7292; (c) Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608-1611; (d) Köhler, V.; Bailey, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182-2184; (e) Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918-7920; (f) Znabet, A.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Köhler, V.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289-5292; (g) Cerulli, V.; Banfi, L.; Basso, A.; Rocca, V.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1255-1274; (h) Morana, F.; Basso, A.; Bella, M.; Riva, R.; Banfi, L. *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 2199-2210; (i) van Rijssel, E. R.; Goumans, T. P. M.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3026-3029.
107. Bongers, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D. V.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3678-3688.
108. (a) Kehagia, K.; Dömling, A.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 139-144; (b) Timmer, M. S. M.; Risseuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filippov, D. V.; Plaisier, J. R.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 177-185; (c) Katayama, K.; Nakagawa, K.; Takeda, H.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 428-431.
109. Nutt, R. F.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852-5853.
110. Bongers, K. M.; Wennekes, T.; de Lavoie, S. V. P.; Esposito, D.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Litjens, R. E. J. N.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 491-503.
111. Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.
112. (a) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208-12209; (b) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 168-169; (c) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521-15528; (d) Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14149-14152; (e) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884; (f) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641-2647; (g) Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8671-8677; (h) Yang, M. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 545-553; (i) Tran, V. T.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6609-6621.
113. (a) Hemming, K.; O'Gorman, P. A.; Page, M. I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 425-428; (b) O'Gorman, P. A.; Chen, T.; Cross, H. E.; Naeem, S.; Pitard, A.; Qamar, M. I.; Hemming, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6316-6319; (c) Hemming, K.; Khan, M. N.; Kondakal, V. V. R.; Pitard, A.; Qamar, M. I.; Rice, C. R. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 126-129; (d) Kondakal, V. V. R.; Ilyas Qamar, M.; Hemming, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4100-4103.
114. (a) Pańniczek, K.; Socha, D.; Jurczak, M.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 534-539; (b) Socha, D.; Pańniczek, K.; Jurczak, M.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2005-2011; (c) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Jurczak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 68-78; (d) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Jurczak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1085-1093; (e) Stecko, S.; Jurczak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2215-2220; (f) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Michel, C.; Milet, A.; Perez, S.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2140-2148; (g) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Michel, C.; Milet, A.; Pérez, S.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1660-1669; (h) Stecko, S.; Frelek, J.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1778-1790; (i) Stecko, S.; Jurczak, M.; Staszewska-Krajewska, O.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7056-7063; (j) Stecko, S.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 167-176; (k) Stecko, S.; Jurczak, M.; Panfil, I.; Furman, B.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. *Compt. Rend. Chim.* **2011**, *14*, 102-125; (l) Śnieżek, M.; Stecko, S.; Panfil, I.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7048-7057; (m) Śnieżek, M.; Stecko, S.; Panfil, I.; Furman, B.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 89-103.
115. (a) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402-7404; (b) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094-3100; (c) Mames, A.;

- Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580-7587; (d) Woźnica, M.; Masnyk, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M.; Frelek, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7219-7226; (e) Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Panfil, I.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931-6936; (f) Grzeszczyk, B.; Poławska, K.; Shaker, Y. M.; Stecko, S.; Mames, A.; Woźnica, M.; Chmielewski, M.; Furman, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10633-10639; (g) Maciejko, M.; Stecko, S.; Staszewska-Krajewska, O.; Jurczak, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 2825-2839; (h) Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Woźnica, M.; Staszewska-Krajewska, O.; Kalicki, P.; Furman, B.; Frelek, J.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10806-10817; (i) Grzeszczyk, B.; Stecko, S.; Mucha, L.; Staszewska-Krajewska, O.; Chmielewski, M.; Furman, B. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 161-163.
116. (a) Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044-1065; (b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357-9359; (c) Tamura, O.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *Synlett* **2002**, 1344-1346; (d) Ashoorzadeh, A.; Archibald, G.; Caprio, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4671-4680; (e) Chan, T.-H.; Chang, Y.-F.; Hsu, J.-J.; Cheng, W.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5555-5559; (f) Wang, W.-B.; Huang, M.-H.; Li, Y.-X.; Rui, P.-X.; Hu, X.-G.; Zhang, W.; Su, J.-K.; Zhang, Z.-L.; Zhu, J.-S.; Xu, W.-H.; Xie, X.-Q.; Jia, Y.-M.; Yu, C.-Y. *Synlett* **2010**, 488-492; (g) Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7968-7980.
117. Haehnel, M.; Priebe, J. B.; Yim, J. C. H.; Spannenberg, A.; Brückner, A.; Schafer, L. L.; Rosenthal, U. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7752-7758.
118. Hoos, R.; Naughton, A. B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1802-1807.
119. Leighty, M. W.; Spletstoser, J. T.; Georg, G. I. *Org. Synth.* **2001**, *88*, 427-437.
120. Cossy, J.; Cases, M.; Gomez Pardo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6153-6166.
121. Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793-3798.
122. Renaud, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1704-1710.
123. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029-8038.
124. Ohno, K.; Yoshida, H.; Watanabe, H.; Fujita, T.; Matsuura, H. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6924-6930.
125. Furukawa, J.; Okuda, S.; Saito, K.; Hatanaka, S.-I. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 593-594.
126. Fleet, G. W. J.; Nicholas, S. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3127-3130.
127. Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3701-3706.
128. Fosgerau, K.; Westergaard, N.; Quistorff, B.; Grunnet, N.; Kristiansen, M.; Lundgren, K. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *380*, 274-284.
129. Mackay, P.; Ynddal, L.; Andersen, J. V.; McCormack, J. G. *Diabetes, Obes. Metab.* **2003**, *5*, 397-407.
130. (a) Ishida, N.; Kumagai, K.; Niida, T.; Tsuruoka, T.; Yumoto, H. *J. Antibiot., Ser. A* **1967**, *20*, 66-68; (b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125-2144.
131. Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J. A.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492-1501.
132. Liao, J.-C.; Xiao, K.-J.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5297-5302.
133. (a) Liang, P.-H.; Cheng, W.-C.; Lee, Y.-L.; Yu, H.-P.; Wu, Y.-T.; Lin, Y.-L.; Wong, C.-H. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 165-173; (b) Liu, J.; Numa, M. M. D.; Liu, H.; Huang, S.-J.; Sears, P.; Shikhman, A. R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6273-6283; (c) Liu, J.; Shikhman, A. R.; Lotz, M. K.; Wong, C.-H. *Chemistry & biology* **2001**, *8*, 701-711; (d) Takebayashi, M.; Hiranuma, S.; Kanie, Y.; Kajimoto, T.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5280-5291.
134. Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93-100.
135. Ayers, B. J.; Glawar, A. F. G.; Martínez, R. F.; Ngo, N.; Liu, Z.; Fleet, G. W. J.; Butters, T. D.; Nash, R. J.; Yu, C.-Y.; Wormald, M. R.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Jenkinson, S. F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3398-3409.
136. (a) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2006**, 2057-264; (b) Rountree, J. S. S.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Boomkamp, S. D.; Dwek, R. A.; Asano, N.; Ikeda, K.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.;

- Fleet, G. W. J. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 378-386; (c) Boyd, R. E.; Lee, G.; Rybczynski, P.; Benjamin, E. R.; Khanna, R.; Wustman, B. A.; Valenzano, K. J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2705-2725.
137. Cecioni, S.; Vocadlo, D. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*.
138. (a) Slamova, K.; Bojarova, P.; Petraskova, L.; Kren, V. *Biotechnol. Adv.* **2010**, *28*, 682-645; (b) Ma, J.; Hart, G. W. *Expert Rev. Proteomics* **2013**, *10*, 365-375.
139. (a) Ma, Z.; Vosseller, K. *Amino Acids* **2013**, *45*, 719; (b) Ma, Z.; Vocadlo, D. J.; Vosseller, K. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 15121.
140. Groves, J. A.; Lee, A.; Yildirim, G.; Zachara, N. E. *Cell Stress Chaperones* **2013**, *18*, 535.
141. (a) Panfil, I.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4713-4716; (b) Panfil, I.; Chmielewski, M.; Bełżecki, C. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1609-1617; (c) Panfil, I.; Belzecki, C.; Chmielewski, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 463-470; (d) Panfil, I.; Belzecki, C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087-10094.
142. (a) Morin, R. B.; Gorman, M., (Eds.), *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*. Academic: New York, 1982; (b) Page, M. I., (ed.), *The Chemistry of β -Lactams*. Blackie Academic & Professional: New York, 1992; (c) Georg, G. I., (ed.), *The Organic Chemistry of β -Lactams*. Wiley VCH: New York, 1993; (d) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383-389; (e) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon: New York, 1996; Vol. 1B, Chapters 1.18-1.20; (f) Juaristi, E., (Ed.), *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids*. Wiley-VCH: New York, 1997; (g) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377-386; (h) Bruggink, A., (Ed.), *Synthesis of β -Lactam Antibiotics*. Kluwer: Dordrecht, 2001.
143. (a) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365-370; (b) Déziel, R.; Malenfant, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1437-1442; (c) Bonneau, P. R.; Hasani, F.; Plouffe, C.; Malenfant, E.; LaPlante, S. R.; Guse, I.; Ogilvie, W. W.; Plante, R.; Davidson, W. C.; Hopkins, J. L.; Morelock, M. M.; Cordingley, M. G.; Déziel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2965-2973; (d) Field, A. K. *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, *10*, 219-232; (e) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; González-Muñiz, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2253-2256; (f) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; González-Muñiz, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2612-2621.
144. (a) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5994342, 1994; (b) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5561126 1996; (c) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5652234, 1997; (d) Veinberg, G.; Vorona, M.; Shestakova, I.; Kanep, I.; Zharkova, O.; Mezapuke, R.; Turovskis, I.; Kalvinsh, I.; Lukevics, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1033-1040; (e) Banik, I.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 12-15; (f) Smith, D. M.; Kazi, A.; Smith, L.; Long, T. E.; Heldreth, B.; Turos, E.; Dou, Q. P. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 1348-1355; (g) Meegan, M. J.; Carr, M.; Knox, A. J. S.; Zisterer, D. M.; Lloyd, D. G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 668-685; (h) Banik, B.; Banik, I.; Becker, F., Novel Anticancer β -Lactams. In *Heterocyclic Scaffolds I*, Banik, B. K., Ed. Springer Berlin Heidelberg: 2010; Vol. 22, pp 349-373.
145. Keri, R. S.; Hosamani, K. M.; Reddy, H. S.; Shingalapur, R. V. *Archiv der Pharmazie* **2010**, *343*, 237-247.
146. Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E., Novel and Recent Synthesis and Applications of β -Lactams. In *Heterocyclic Scaffolds I*, Banik, B. K., Ed. Springer Berlin Heidelberg: 2010; Vol. 22, pp 101-209.
147. (a) Thiruvengadam, T. K.; Sudhakar, A. R.; Wu, G., In *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Gadamasetti, K. G., Ed. Marcel Dekker: New York, 1999; pp 221-242; (b) Rosenblum, S. B., Cholesterol absorption inhibitors: ezetimibe. In *The Art of Drug Synthesis*, Johnson, D. J.; Li, J. J., Eds. Wiley-Interscience: New Jersey, 2007; pp 183-196.

148. (a) Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Déziel, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521-1531; (b) Wilmouth, R. C.; Kassamally, S.; Westwood, N. J.; Sheppard, R. J.; Claridge, T. D. W.; Aplin, R. T.; Wright, P. A.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J. *Biochemistry* **1999**, *38*, 7989-7998.
149. (a) Moellering, R. C. *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31 Suppl A1*, 1-8; (b) Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Girardini, J.; Marro, M.; Roveri, O. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2037-2040; (c) Livermore, D. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41 Suppl D*, 25-41; (d) Kotra, L. P.; Mobashery, S. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. **1999**, *47*, 211-216; (e) Williams, J. D. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1999**, *12 Suppl 1*, S3-S7; (f) Therrien, C.; R.C., L. *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 251-262; (g) Essack, S. Y. *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 1391-1399; (h) Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1145-1165; (i) Buynak, J. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1951-1964; (j) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740-3765; (k) Shahid, M.; Sobia, F.; Singh, A.; Malik, A.; Khan, H. M.; Jonas, D.; Hawkey, P. M. *Crit. Rev. Microbiol.* **2009**, *35*, 81-108; (l) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160-201; (m) Biondi, S.; Long, S.; Panunzio, M.; Qin, W. L. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223-4236; (n) Tahlan, K.; Jensen, S. E. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 401-410; (o) Wang, J. F.; Chou, K., C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1242-1253; (p) Worthington, R. J.; Melander, C. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 4207-4213.
150. Sperka, T.; Pitlik, J.; Bagossi, P.; Tözsér, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3086-3090.
151. (a) Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2198-2200; (b) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7664-7677; (c) Mandal, B.; Basu, B., Synthesis of β -Lactams Through Alkyne-Nitrone Cycloadditions. In *β -Lactams: Unique Structures of Distinction for Novel Molecules*, Banik, B. K., Ed. Springer Berlin Heidelberg: 2013; Vol. 30, pp 85-110; (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *RSC Advances* **2014**, *4*, 1689-1707; (e) Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953.
152. Palomo, C.; Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5736-5745.
153. Fan, R.; Wang, W.; Pu, D.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5905-5907.
154. Bringmann, G.; Geuder, T. *Synthesis* **1991**, 829-831.
155. Hu, Z.; Kerton, F. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1618-1624.
156. Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, K. T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 534-542.
157. Barker, R.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4605-4609.
158. Yoda, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Synlett* **1998**, 1998, 137-138.
159. Zheng, J.-L.; Liu, H.; Zhang, Y.-F.; Zhao, W.; Tong, J.-S.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 257-263.
160. Arndt, H.-D.; Polborn, K.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3879-3882.
161. Zanardi, F.; Sartori, A.; Curti, C.; Battistini, L.; Rassu, G.; Nicastro, G.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1814-1817.
162. Arndt, H.-D.; Welz, R.; Müller, S.; Ziemer, B.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3945-3962.
163. Hashimoto, M.; Matsumoto, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3019-3040.
164. Revuelta, J.; Cicchi, S.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5636-5642.
165. Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 77.
166. Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659-1674.
167. Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220-1227.
168. Zhou, X.; Liu, W.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6346-6357.
169. Win-Mason, A. L.; Jongkees, S. A. K.; Withers, S. G.; Tyler, P. C.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9611-9621.

166. Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1659-1674.
167. Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1220-1227.
168. Zhou, X.; Liu, W.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6346-6357.
169. Win-Mason, A. L.; Jongkees, S. A. K.; Withers, S. G.; Tyler, P. C.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9611-9621.

B. Org. 365/15



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.365/15



90000000191008