

PRACA  
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Rozprawa doktorska

# Zastosowanie pięcioczłonowych nitronów cukrowych w reakcji Kinugasy

mgr Magdalena Soluch

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

Promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

Praca doktorska została wykonana

w ramach projektu POIG.01.01.02-14-102/09

A-21-6  
K-c-125  
K-c-129  
K-c-130  
K-c-132  
K-d-134

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

Badania były współfinansowane przez Unię Europejską  
z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.368/15**



Warszawa 2015



**INNOWACYJNA GOSPODARKA**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



<http://rcin.org.pl>

**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI FUNDUSZ  
ROZWOJU REGIONALNEGO





B. Org. 368/15

Serdecznie dziękuję Panu prof. Markowi Chmielewskiemu za wskazanie tematu pracy, cenne rady oraz opiekę dydaktyczną podczas wykonywania niniejszej pracy.

Podziękowania składam również wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zespołu II IChO PAN, a w szczególności Panu prof. Bartłomiejowi Furmanowi za umożliwienie mi pracy w tak znakomitym zespole, za wszelką pomoc oraz wspianą atmosferę pracy.

Dziękuję Pani dr Oldze Staszewskiej – Krajewskiej za wprowadzanie moich związków w rezonans. ☺

Dziękuję również Grzegorzowi za wsparcie i motywację.



Pracę tę dedykuję Rodzicom i Grzesiowi



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

- 1) S.Stecko, M. Michalak, M. Stodulski, A. Mames, M. Soluch, I. Panfil, B. Furman, M. Chmielewski *A formal synthesis of ezetimibe via Kinugasa cycloaddition/rearrangement cascade* *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6931-6936.
- 2) M. Maciejko, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, M. Jurczak, B. Furman, M. Chmielewski *An entry to carbapenem antibiotics scaffold via asymmetric Kinugasa reaction* *Synthesis* **2012**, 2825-2839.
- 3) 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.
- 4) M. Pieczykolan, A. Ulikowski, K. Kabala, K. Wolosewicz, M. Maciejko, B. Grzeszczyk, M. Jurczak, M. Chmielewski & B. Furman *Five- and Six-Membered Cyclic Nitrones derived from Sugars and Hydroxyacids: Synthesis and Applications (review)* *Curr. Org. Chem.* **2014**, 18, 1716-1730.

**Zostały one również zaprezentowane na następujących konferencjach:**

- 1) 13th Frühjahrssymposium - Erlangen (Niemcy): 23-26 marzec 2011
- 2) IX Sympozjum Chemii Organicznej - Warszawa: 6-9 kwiecień 2011
- 3) 16<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium (Eurocarb 16) - Sorrento (Włochy): 3-8 lipiec 2011
- 4) 17<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry (ESOC2011) – Hersonisos (Grecja): 10-15 lipiec 2011
- 5) 4<sup>th</sup> Microsymposium on Asymmetric Synthesis - Warszawa: 7 wrzesień 2011
- 6) International Conference Catalysis in Organic Synthesis (ICCOS- 2012) -- Moskwa (Rosja): 15-20 wrzesień 2012
- 7) Post Conference Frontiers of Organometallic Chemistry (FOC-2012) – St. Petersburg (Rosja): 21-22 wrzesień 2012
- 8) 13<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium Challenges in Bioorganic & Organic Medicinal Chemistry - Taipei (Tajwan): 27-30 listopad 2012
- 9) 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013) – Marsylia (Francja): 7-12 lipiec 2013
- 10) Challenges in Organic Chemistry (ISACS14) – Szanghaj (Chiny): 7-10 sierpień 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 4: *Wykorzystanie cukrów prostych jako bloków budulcowych lub pomocników chiralnych w stereokontrolowanej syntezie  $\beta$ -laktamów.*
- Narodowe Centrum Nauki, Grant Preludium 2012-2013 „Zastosowanie nitronów pochodzenia cukrowego jako bloków budulcowych w syntezie karbapenamów karbapenemów” 2011/03/N/ST5/04435
- Stypendium doktoranckie udzielone w ramach projektu systemowego Samorządu Województwa Mazowieckiego pn. Potencjał naukowy wsparciem dla gospodarki Mazowsza

### Patenty:

- M. Chmielewski, B. Furman, S. Stecko, I. Panfil, M. Jurczak, P. Mikołajczyk, M. Soluch *Sposób wytwarzania związków karbapenamowych* Patent No. PL 393 916 (14.02.2011); Int. Patent Appl. PCT/PL2012/050005 (14.02.2012); WO 2012/112061 A1;
- M. Śnieżek, I. Panfil, S. Stecko, M. Soluch, M. Mikołajczyk, M. Michalak, B. Furman, M. Chmielewski *Sposób wytwarzania podstawionych azetydynonów oraz związków pośrednich do ich syntezy* Polish Patent Appl. No. P-395262 (15.06.2011) Int. Patent Appl. PCT/PL2012/050022 (15.06.2012); WO 2012/173504



Niniejsz praca była również wykonana w ramach grantu finansowanego przez NCN - Preludium UMO-2011/03/N/ST5/04435

## Spis treści

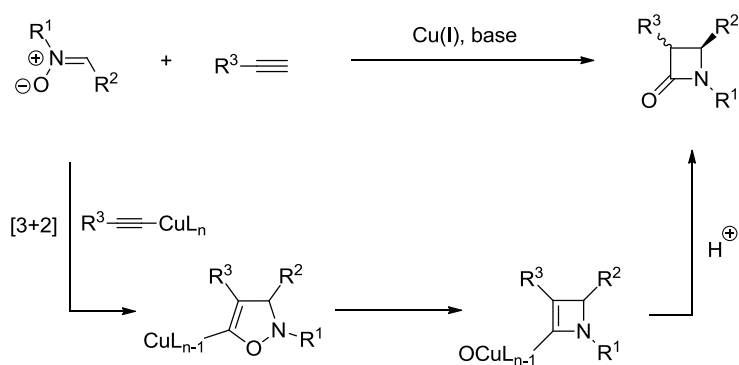
Wstęp.....	12
Część Literaturowa .....	15
1. Antybiotyki $\beta$ -laktamowe. Struktura, właściwości biologiczne.....	15
2. Naturalne procesy fermentacyjne prowadzące do antybiotyków $\beta$ -laktamowych .....	20
2.1 Penicyliny .....	20
2.2 Cefalosporyny.....	22
2.3 Karbapenemy .....	22
3. Chemiczne metody otrzymywania półsyntetycznych penicylin i cefalosporyn .....	24
4. Metody syntezy karbapenemów i 4- $\beta$ -metylokarbapenemów.....	29
5. Reakcja Kinugasy jako metoda syntezy antybiotyków $\beta$ -laktamów. ....	39
5.1 Mechanizm reakcji Kinugasy.....	40
5.2 Stereokontrola w reakcji Kinugasy.....	44
5.3 Asymetryczna reakcja Kinugasy.....	46
5.4 Zastosowanie reakcji Kinugasy w syntezie związków biologicznie czynnych i ich prekursorów .....	58
6. Podsumowanie .....	63
7. Badania własne.....	64
7.1 Synteza substratów.....	65
7.2 Optymalizacja katalizowanej solami miedzi (I) reakcji terminalnych acetylenów z cukrowymi nitronami.....	73
7.3 Funkcjonalizacja adduktów reakcji Kinugasy w kierunku syntezy karbapenemów .....	89
7.4 Wybór metody syntezy podstawowego szkieletu karbapenemów z grupą hydroksyetylową w łańcuchu bocznym.....	90
7.5 Epimeryzacja przy atomie C-6 w <i>cis</i> produkcie reakcji Kinugasy .....	91
7.6 Synteza karbapenemów zawierających w pierścieniu piperidynowym wolną grupę hydroksymetylową .....	93
7.7 Utlenienie grupy hydroksymetylowej do kwasu karboksylowego .....	95
7.8 Odbezpieczenie drugorzędowej grupy hydroksylowej i utlenienie jej do ketonu .....	96
7.9 Synteza tienamycyny .....	98
Podsumowanie.....	101
8. Część eksperymentalna.....	103

## WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W NINIEJSZEJ DYSERTACJI

<b>Ac</b>	acetyl	<b>IR</b>	spektroskopia w podczerwieni
<b>ACV</b>	enzym syntetaza L- $\alpha$ -aminoadypinoilo- cysteinylo-L-D-Valiny	<b>LDA</b>	diizopropylamidek litu
<b>6-APA</b>	kwasy 6-aminopenicylanowy	<b>LUMO</b>	najniżej obsadzony orbital molekularny
<b>7-ACA</b>	kwasy 7-aminocefalosporanowy	<b><i>m</i>-CPBA</b>	kwasy <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
<b>7-ADCA</b>	kwasy 7-aminodesacetoksycefalosporanowy	<b>Ms</b>	mesyl (metanosulfonyl)
<b>Ar</b>	aryl	<b>MTBE</b>	eter <i>t</i> -butylometylowy
<b>AsP</b>	kwasy asparginowy	<b>NADPH</b>	dinuleotyd nikotynoamidoadeninowy
<b>ATP</b>	adenozynotrifosforan	<b>NaHMDS</b>	heksametylodisilazan sodu
<b>Bn</b>	benzyl	<b>NMR</b>	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoksykarbonyl	<b>NOE</b>	jądrowy efekt Overhausera
<b>Bz</b>	benzoil	<b>Nu</b>	nukleofil
<b>CBS</b>	$\beta$ -Syntaza cystationinowa	<b>PNB</b>	<i>p</i> -nitrobenzyl
<b>Cbz</b>	benzyloksykarbonyl	<b>PBP</b>	białka wiążące penicylinę
<b>CoASH</b>	koenzym A	<b>IPN</b>	izopenicylina N
<b>Cp</b>	cyklopentadienyl	<b>PPTS</b>	tosylan pirydyniowy
<b>CuAAC</b>	azydkowo-acetylenowa cykloadycja katalizowana jonami Cu	<b>Py</b>	pirydyna
<b>Cy</b>	cykloheksyl	<b>RaNi</b>	nikiel Raney'a
<b><i>d.r.</i></b>	stosunek diastereoizomerów	<b>RT</b>	temperatura pokojowa
<b>DACS</b>	acetylotransferaza	<b>SAM</b>	S-Adenozylometionina
<b>DAOCS</b>	syntetaza deacetoksycefalosporyny C	<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>tert</i> -butyl
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en	<b>TBAF</b>	fluorek tetrabutylamonowy
<b>DCM</b>	dichlorometan	<b>TBAT</b>	trifenylodifluorosilan tetrabutylamonowy
<b>DIBAL-H</b>	wodorek diisobutyloglinowy	<b>TBS/TBDMS</b>	tert-butylodimetylsilil
<b>DMAP</b>	4-Dimetyloaminopirydyna	<b>TBDPS</b>	tert-butylodifenylosilil
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetyloformamid	<b>TFA</b>	kwasy trifluorooctowy
<b>DMP</b>	utleniacz Dess Martin'a	<b>TLC</b>	chromatografia cienkowarstwowa
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek	<b>THF</b>	tetrahydrofuran
<b><i>e.e.</i></b>	nadmiar enancjomeryczny	<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
<b>ESI</b>	jonizacja techniką elektrosprej	<b>TMG</b>	tertametyloguanidyna
<b>HMDS</b>	heksametylenodisilazan	<b>TMS</b>	trimetylosilil
<b>HOMO</b>	najwyższy obsadzony orbital molekularny	<b><i>p</i>-TsOH</b>	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowy
<b>HMPA</b>	heksametylotriamid kwasu fosforowego	<b>Ts</b>	tosyl (4-metylofenylosulfonyl)
<b>HR MS</b>	wysokorozdzielcza spektrometria mas	<b><i>t.top.</i></b>	temperatura topnienia
		<b>wyd.</b>	wydajność reakcji

## Wstęp

W 1972 r. Kinugasa i Hashimoto opublikowali nową metodę tworzenia pierścienia  $\beta$ -laktamu w katalizowanej jonami Cu(I) reakcji terminalnych acetylenów z nitronami w obecności pirydyny. Reakcja ta, nosi obecnie nazwę Kinugasy, od nazwiska pierwszego autora publikacji. Formowanie pierścienia  $\beta$ -laktamu jest procesem kaskadowym. W pierwszym etapie w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji tworzy się izoksazolina, która następnie przegrupowuje się do enolu  $\beta$ -laktamu, a ten przyłącza proton dając finalny produkt (Schemat 1). Atrakcyjność reakcji Kinugasy polega na: ekonomii atomowej procesu, dostępności i trwałości substratów, możliwości ulokowania w nich wielu użytecznych podstawników, a także na jej łagodnych warunkach, które są nieagresywne wobec wielu grup funkcyjnych. Dzięki zdefiniowanej geometrii nitronu można oczekiwać w pierwszym etapie wysokiej indukcji asymetrycznej przy mostkowym atomie węgla, C-4 azetydynonu. Równie istotny dla konfiguracji produktu jest ostatni etap kaskady, w którym protonowanie enolanu miedzi następuje głównie *anti* do podstawnika przy atomie C-4 tworząc, w konsekwencji, *cis* 3,4-dipodstawiony azetydynon.

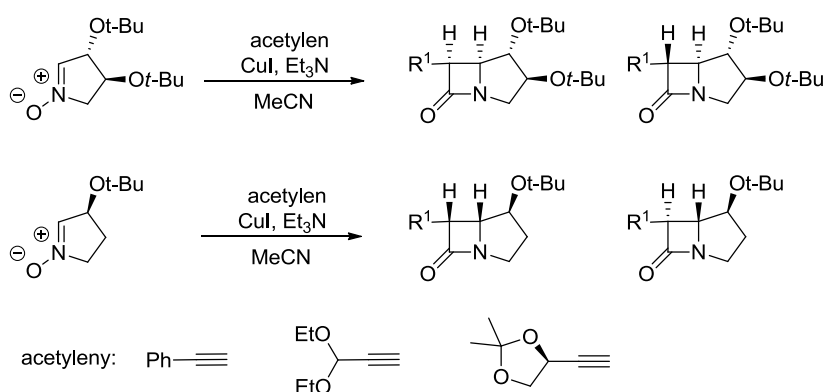


Schemat 1

Sześć lat temu Zespół II Instytutu Chemii Organicznej PAN, zajmując się od wielu lat syntezą  $\beta$ -laktamów, a także zastosowaniem nitronów w syntezie iminocukrów, zwrócił uwagę na reakcją Kinugasy. Podjęto prace nad reakcjami z udziałem chiralnych cyklicznych nitronów dostępnych z kwasów winowego i jabłkowego z fenyloacetylenem, acetalem aldehydu propargilowego, a także z chiralnymi acetylenami, otrzymywanymi z aldehydu glicerynowego. Zgodnie z oczekiwaniem stwierdzono, że reakcje przebiegają z wysoką stereoselektywnością

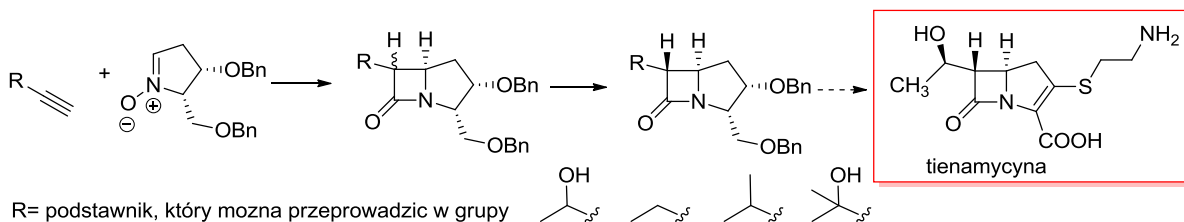
przy mostkowym atomie węgla dostarczając produkty zawierające podstawowy szkielet karbapenamów, nasyconych analogów antybiotyków karbapenemowych, które charakteryzują się wysoką aktywnością i odpornością na  $\beta$ -laktamazy, enzymy dezaktywujące działanie antybiotyku.

Geometria tworzonego bicyklicznego związku kontrolowana jest przede wszystkim przez podstawienie i konfigurację nitronu. Dominują izomery *cis*, natomiast proporcja *cis* do *trans* jest procesem kontrolowanym kinetyką i zależy również od podstawnika acetyleny oraz warunków prowadzenia reakcji (Schemat 2).



Schemat 2

Naturalną kontynuacją badań nad reakcją Kinugasy z udziałem pięciocłonowych cyklicznych nitronów jest rozszerzenie na nitrony otrzymywane z furanozydów, ponieważ mają one terminalny podstawnik hydroksymetylowy, który może być przekształcony w grupę karboksylową, niezbędną dla uzyskania aktywnego antybiotyku. Szczególnie atrakcyjny wydawał się nitron otrzymywany z 2-deoksy-D-rybozy, który ze względu na podstawienie umożliwia syntezę tienamycyny, lub związków pokrewnych (Schemat 3).



Schemat 3

Tak postawione zadanie stało się punktem wyjścia mojej pracy doktorskiej. Postępując zgodnie z przyjętym planem, opracowałam na podstawie literatury warunki syntezy nitronów o konfiguracji L-xylo oraz D- i L-arabino, a także L-treo, odpowiednio z D-arabinozy, D-ksylozy i 2-deoksy-D-rybozy. Dokonałam wyboru acetylenów, w taki sposób, aby w końcowym etapie otrzymać produkt o konfiguracji i podstawieniu umożliwiającym syntezę tienamycyny, lub innych znanych antybiotyków z grupy karbapenemów.

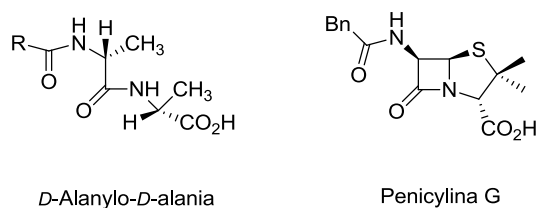
Przeprowadziłam prace nad optymalizacją warunków reakcji, wpływem podstawników w acetylenie i nitronie, a także ich konfiguracji, na wydajność i kierunek indukcji asymetrycznej. Wykazałam, że reakcje mogą osiągać dobre wydajności i wysoką stereoselektywność. Zaproponowałam stereochemiczny model cykloaddycji/przegrupowania wyjaśniający kierunek indukcji. Dokonałam wyboru optymalnej drogi syntezy demonstrując szerokie możliwości przemian adduktów w antybiotyki karbapenemowe.

## Część Literaturowa

### 1. Antybiotyki $\beta$ -laktamowe. Struktura, właściwości biologiczne.

W 1929 roku Aleksander Fleming zaobserwował zahamowanie wzrostu bakterii z gatunku *Staphylococcus aureus* (gronowca złocistego) w miejscach, które na płytce hodowlanej zostały przypadkowo zanieczyszczone pleśnią.<sup>1</sup> Fleming dokonał identyfikacji pleśni, postulował również, że grzyb zanieczyszczający hodowlę, wytwarza substancję prowadzącą do rozpuszczenia komórek bakteryjnych, uniemożliwiając tym samym rozwój całej kolonii. Choć Fleming sądził, że za to działanie odpowiedzialny jest enzym, a nie stosunkowo mała cząsteczka, jego odkrycie zainicjowało badania, które pozwoliły wyodrębnić i scharakteryzować Penicylinę G oraz zaproponować mechanizm jej działania.<sup>2</sup>

Pierwsze doniesienia Howarda Florey'a i Ernsta Chain'a z uniwersytetu w Oxfordzie o mechanizmie działania penicyliny wskazywały, że upośledza ona biosyntezę ściany komórkowej bakterii. Późniejsze badania potwierdziły tę hipotezę, wskazując na strukturalne podobieństwo antybiotyków  $\beta$ -laktamowych do dipeptydu D-alanylo-D-alaniny (Rys. 1) - fragmentu liniowej struktury peptydoglikanu (mureiny), odgrywającej fundamentalną rolę w procesie ściowania.<sup>3</sup>



Rysunek 1. Strukturalne podobieństwo D-alanylo-D-alaniny do Penicyliny G

Peptydoglikan jest rozgałęzionym polimerem składającym się z na przemian występujących jednostek cukrowych (kwasu *N*-acetylmuraminowego i *N*-acetyloglukozaminy), do których przyłączone są fragmenty peptydowe (Rys. 2a). Jego biosynteza jest procesem wieloetapowym, w którym kluczowym stadium dla

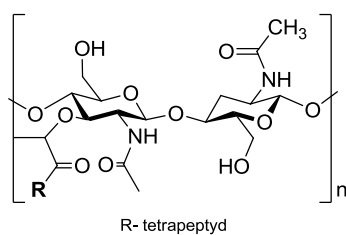
<sup>1</sup> Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10, 226.

<sup>2</sup> (a) Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Florey, H. W. *Lancet*, **1941**, 2, 177. (b) Florey, H. W., Chain, E., Heatley, N. G., Jennings, M. A., Sanders, A. G., Abraham, E. P., Florey, M. E. *Antibiotics* **1949**, 2, Oxford Univ. Press, London.

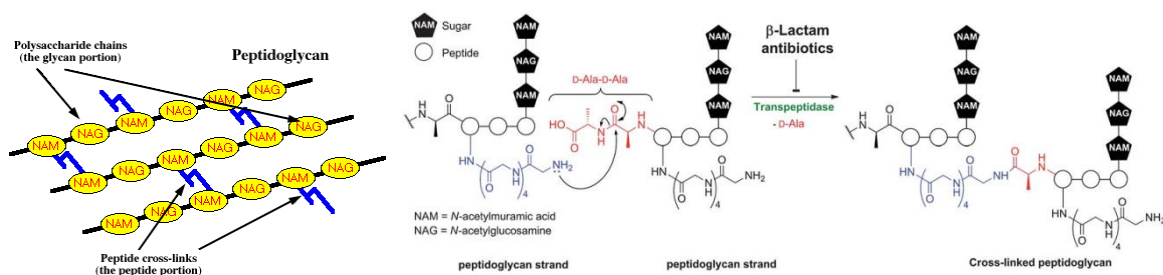
<sup>3</sup> Tipper, D. J., Strominger, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1965**, 54, 1133.



uzyskania pełnej funkcjonalności jest usieciowanie katalizowane przez enzym transpeptydazę (Rys. 2b).

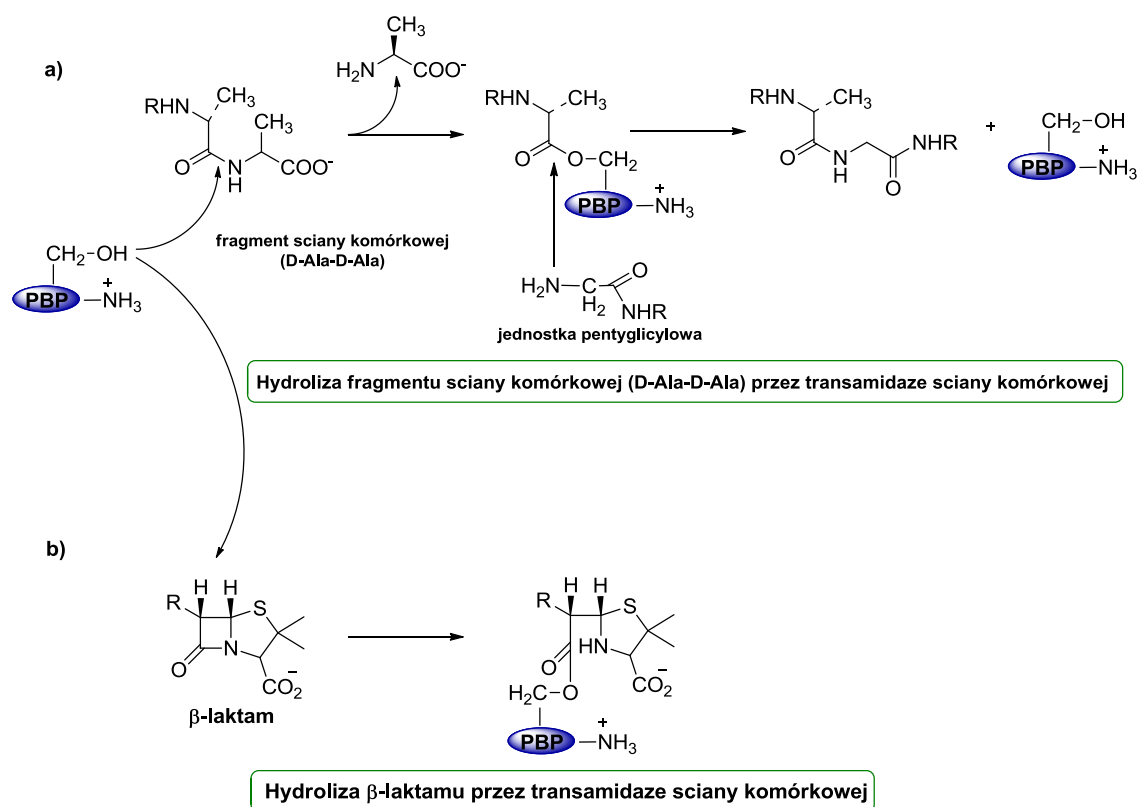


### Struktura peptydoglikanu



Rysunek 2. a) Schematyczne ujęcie struktury peptydoglikanu; b) proces sieciowania peptydoglikanu-  
miejsce uchwytu antybiotyków  $\beta$ -laktamowych

Biosynteza prawidłowo funkcjonującej oraz wytrzymałej ściany komórkowej wymaga usieciowania peptydoglikanu w reakcji transpeptydowania. Proces ten polega na utworzeniu wiązania peptydowego pomiędzy dwoma liniowymi fragmentami peptydoglikanu. Transpeptydaza w reakcji z jednym fragmentem peptydoglikanowym D-alanylo-D-alaniny tworzy acyloenzym, który reaguje następnie z grupą aminową jednostki pentaglicynowej drugiego fragmentu peptydoglikanu. Powiązanie łańcucha penatglicynowego z drugim łańcuchem posiadającym cząsteczkę D-alaniny, poprzez utworzenie nowego wiązania amidowego prowadzi do powstania poprzecznego mostka peptydowego zwiększając wytrzymałość i nadając prawidłową strukturę ścianie komórkowej bakterii (Schmat 4a).

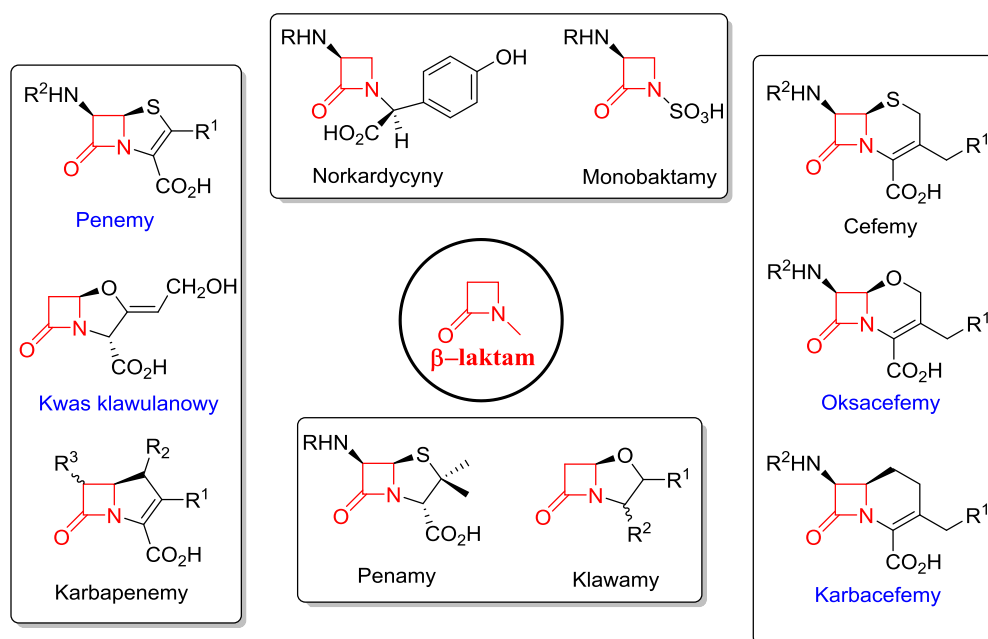


Schemat 4. Mechanizm działania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych

Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe z racji swojego strukturalnego podobieństwa do fragmentu D-alanylo-D-alaniny wiążą się kowalencyjnie z centrum aktywnym transpeptydazy. Powstały nieodwracalnie acyloenzym traci swoją aktywność katalityczną, przez co biosynteza ściany komórkowej bakterii zostaje zahamowana (Schemat 4b). Ponadto taka budowa zapewnia znaczną swoistość działania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych oraz ich niewielką toksyczność. Działanie tej grupy leków nie ogranicza się jednak tylko do wpływu na aktywność transpeptydazy, ale także karboksypeptydazy i endopeptydazy, które uczestniczą w łączeniu cząsteczek mureiny. Skutkiem tego działania jest nagromadzenie wewnątrz komórek drobnoustrojów nukleotydów zawierających urydyno-5-monofosforan oraz *N*-acetylowane pochodne kwasu muraminowego, co powoduje wzrost procesów autolitycznych i uniemożliwia adhezję komórki bakteryjnej do komórki gospodarza.

Odkrycie i wprowadzenie do leczenia penicyliny rozpoczęło światową karierę  $\beta$ -laktamów, które aktualnie są najbardziej popularną grupą leków wykorzystywanych w walce z infekcjami bakteryjnymi. Szczególnie ważną rolę odegrały one podczas II

Wojny Światowej, gdy ranni żołnierze zmagali się z infekcjami bakteryjnymi ran.<sup>4</sup> Wszystko to było możliwe dzięki grupie naukowców brytyjskich oraz amerykańskich, którzy zarówno w laboratoriach uniwersyteckich jak i w przemyśle realizowali szeroko zakrojone programy badawcze mające na celu określenie sposobu biotechnologicznego wytwarzania, oczyszczenia i masowej produkcji antybiotyku, a także jednoznaczne ustalenie chemicznej struktury penicyliny.

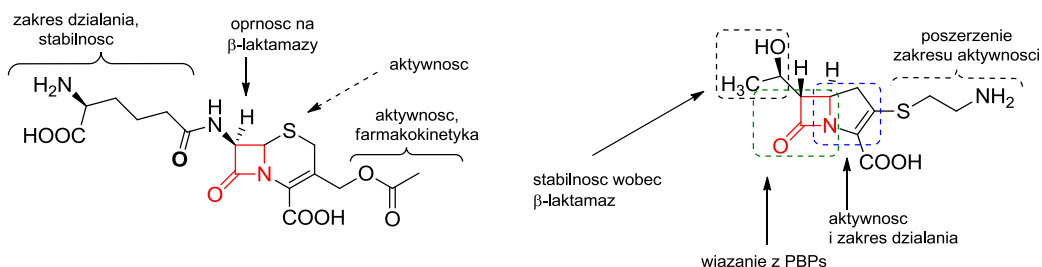


Rysunek 3. Podział β-laktamów ze względu na strukturę

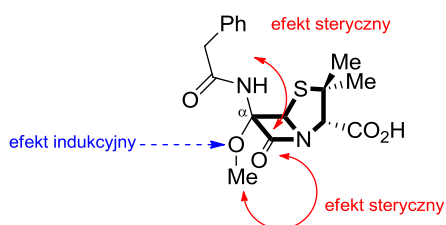
Wielka liczba antybiotyków będących ksenobiotykami, lub ich chemicznie modyfikowane pochodne, zawiera pierścień β-laktamowy (azetydyn-2-onu), skondensowany zwykle z pierścieniem pięcioczołowym (penicyliny) lub sześcioczołowym (cefalosporyny). Szczególną grupą są antybiotyki monocykliczne, reprezentowane przez monobaktamy i norkardycyny. Dokładna klasyfikacja antybiotyków β-laktamowych jest ściśle związana z budową, stopniem nienasycenia oraz z obecnością heteroatomu w pierścieniu skondensowanym z fragmentem azetydynonu (Rys. 3). Ugrupowania występujące w cząsteczce antybiotyku wpływają na wiele parametrów charakteryzujących antybiotyków (Rys. 4). I tak na przykład, łańcuchy boczne doczepione do grupy aminowej wpływają znacząco na trwałość i aktywność antybiotyków. Trwałość ugrupowania β-laktamowego może zostać

<sup>4</sup> Travis, J. *Science*, **1994**, 264, 360.

zwiększona przy wykorzystaniu zarówno efektów elektronowych jak i stereochemicznych, a także regulując budowę, kształt oraz ułożenie łańcuchów bocznych (Rys. 5).

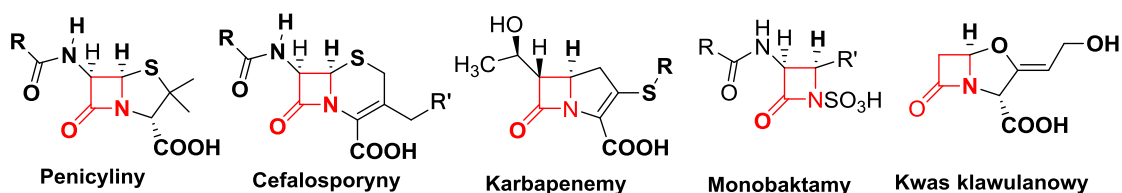


Rysunek 4. Struktura a własności biologiczne cefalosporyny C i tienamycyny



Rysunek 5. Wpływ czynników elektronowych i sterycznych na trwałość półsyntetycznych penicylin

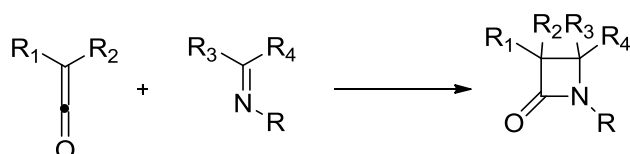
Ważnym elementem strukturalnym jest względne położenie protonów przy atomach węgla C-3 i C-4 pierścienia  $\beta$ -laktamowego. W przypadku karbacefemów i karbapenemów znajdują się one w orientacji *trans*, natomiast aktywne penicyliny i cefalosporyny posiadają orientację *cis* (Rys 6.).



Rysunek 6. Przykładowe antybiotyki  $\beta$ -laktamowe

## 2. Naturalne procesy fermentacyjne prowadzące do antybiotyków $\beta$ -laktamowych

Minęło ponad sto lat od momentu kiedy niemiecki chemik Hermann Staudinger<sup>5</sup>, badając reakcję cykloaddycji ketenu do benzylideno-aniliny, otrzymał po raz pierwszy pierścień  $\beta$ -laktamu (Schemat 5).

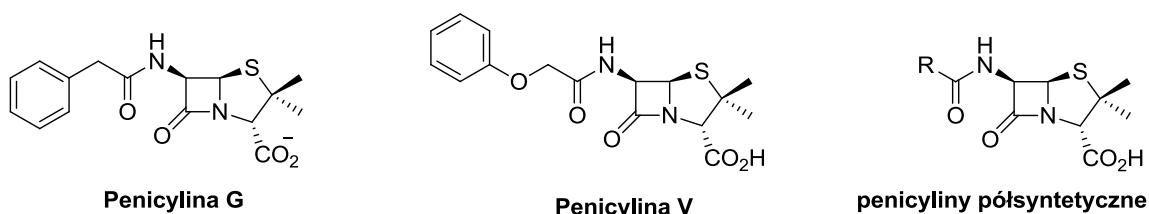


Schemat 5. [2+2] cykloaddycja ketenu do iminy

Odkrycie Staudingera przez dłuższy czas nie wzbudzało zainteresowania wśród naukowców, aż do momentu odkrycia i wprowadzenia do leczenia penicylin. Odkrycie Fleminga, Florey'a i Chaina rozpoczęło trwającą do dziś erę antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Rozwój metodologii syntezy  $\beta$ -laktamów i antybiotyków jest stymulowany ciągłą ewolucją  $\beta$ -laktamaz, bakteryjnych enzymów dezaktywujących pierścień azetydyn-2-onu, które sprawiają, iż w miarę stosowania, skuteczność tych leków maleje<sup>6</sup>. Pojawia się zatem konieczność wprowadzania nowych antybiotyków, które wymagają często nowych metodologii i strategii syntezy.

### 2.1 Penicyliny

W naturalnym procesie fermentacyjnym otrzymuje się jedynie penicylinę z podstawnikiem fenyloacetylowym (penicylina G) i fenoksyacetylowym (penicylina V), natomiast pozostałe penicyliny są ich pochodnymi półsyntetycznymi (Schemat 6).

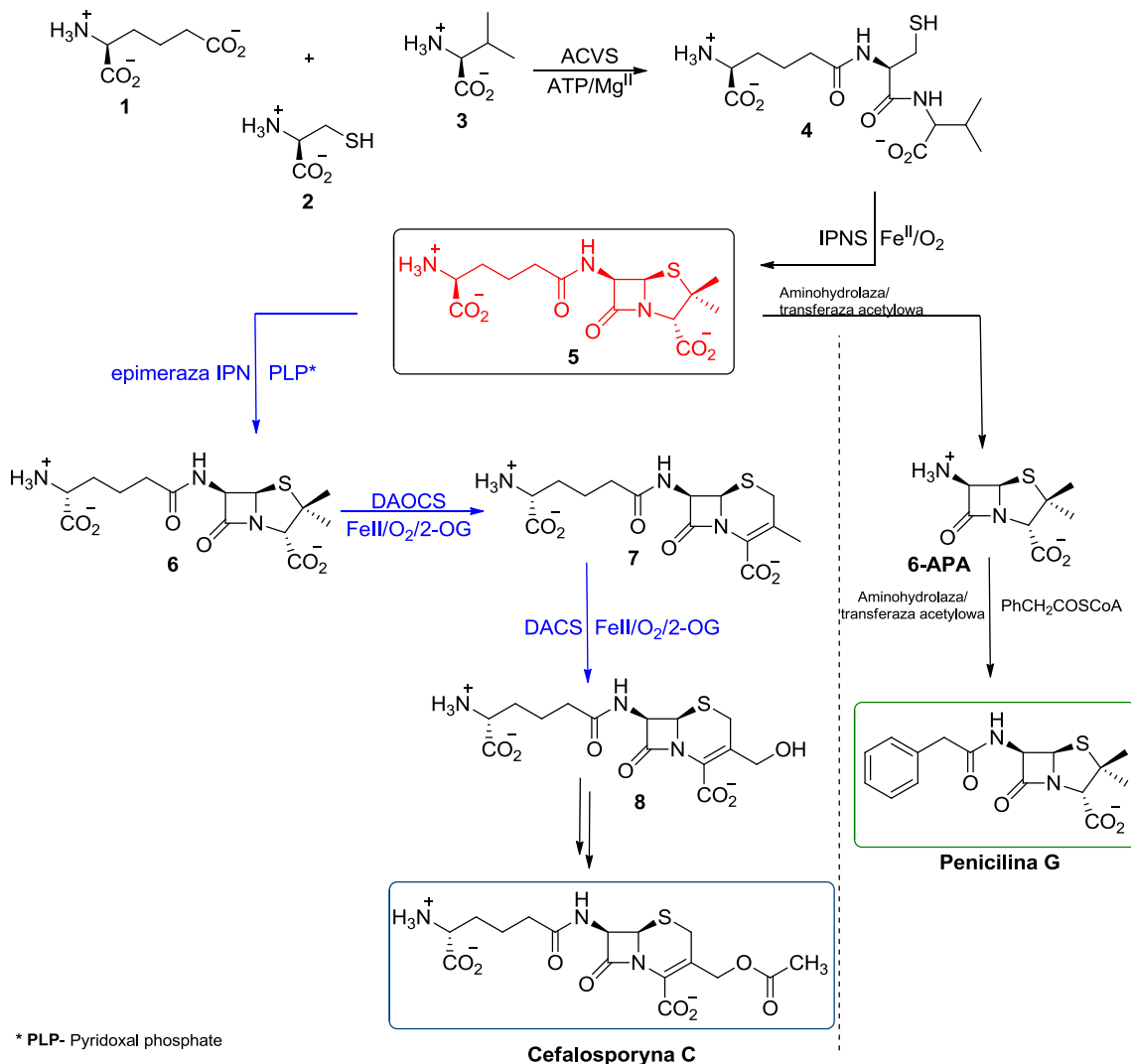


Schemat 6

<sup>5</sup> Staudinger, H. *Justus Liebig Ann. Chem.*, **1907**, 51, 356.

<sup>6</sup> Cimarusti, C. M. *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 247.

Zdolność do biosyntezy penicylin jest właściwością grzybów z rodzajów *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Penicillium*, a przemysłowa produkcja penicyliny jest oparta na wyselekcjonowanych szczepach *Penicillium chrysogenum*.<sup>7</sup>



Schemat 7. Biosynteza penicyliny G i cefalosporyny C

Wyjściowymi związkami w biosyntezie penicylin są trzy aminokwasy: L-cysteina **2**, L-walina **3** (przekształcana do formy D) i kwas L- $\alpha$ -aminoadypinowy **1**. Początkowym etapem biosyntezy jest utworzenie tripeptydu **4** w reakcji kondensacji katalizowanej przez syntetazę ACV. W kolejnym etapie następuje cyklizacja liniowego tripeptydu **4**, podczas której formuje się zarówno pierścień  $\beta$ -laktamowy jak i tiazolidynowy (Schemat 7). Reakcja ta katalizowana jest przez syntetazę izopenicyliny N (IPN). Produktem tych reakcji jest izopenicylina N **5**, która jest bezpośrednim prekursorem

<sup>7</sup> Chmiel, A., Grudziński, S. *Biotechnologia i chemia antybiotyków*, PWN, Warszawa, 1998.

wszystkich penicylin, a także cefalosporyn. W przypadku fermentacji z zastosowaniem szczepu *Penicillium chrysogenum* w cząsteczce izopenicyliny N następuje hydroliza wiązania amidowego łączącego resztę kwasu L- $\alpha$ -aminoadypinowego z grupą aminową kwasu 6-APA. Pod wpływem acylotransferazy następuje przeniesienie grupy fenyloacetylowej na wolną grupę aminową kwasu 6-APA, co prowadzi do utworzenia penicyliny G.<sup>8</sup>

## 2.2 Cefalosporyny

Podstawowym produktem wytwarzanym na skalę przemysłową jest cefalosporyna C pozyskiwana z grzyba *Acremonium chrysogenum*. Cefalosporyna C posiada bardzo małą aktywność bakteriobójczą przez co nie ma wielkiego znaczenia w antybiotykoterapii i w związku z tym służy głównie jako surowiec do otrzymywania bardziej aktywnych cefalosporyn półsyntetycznych.<sup>9</sup>

Początkowy szlak biosyntezy cefalosporyn jest identyczny ze szlakiem biosyntezy penicylin. Bezpośrednim prekursorem cefalosporyny C, tak jak w przypadku penicyliny G, jest również izopenicylina N **5**. W wyniku reakcji epimeryzacji katalizowanej przez epimerazę IPN powstaje penicylina N **6**. W kolejnym etapie następuje reakcja ekspansji pierścienia tiazolidynowego do dihydrotiazynowego katalizowana przez syntetazę deacetoksycefalosporyny C (DAOCS). Reakcja specyficznego hydroksylowania grupy metylowej produktu ekspansji pierścienia, z następczym przeniesieniem grupy acetylowej z acetylokoenzymu A, prowadzi do powstania cefalosporyny C (Schemat 7).<sup>8</sup>

## 2.3 Karbapenemy

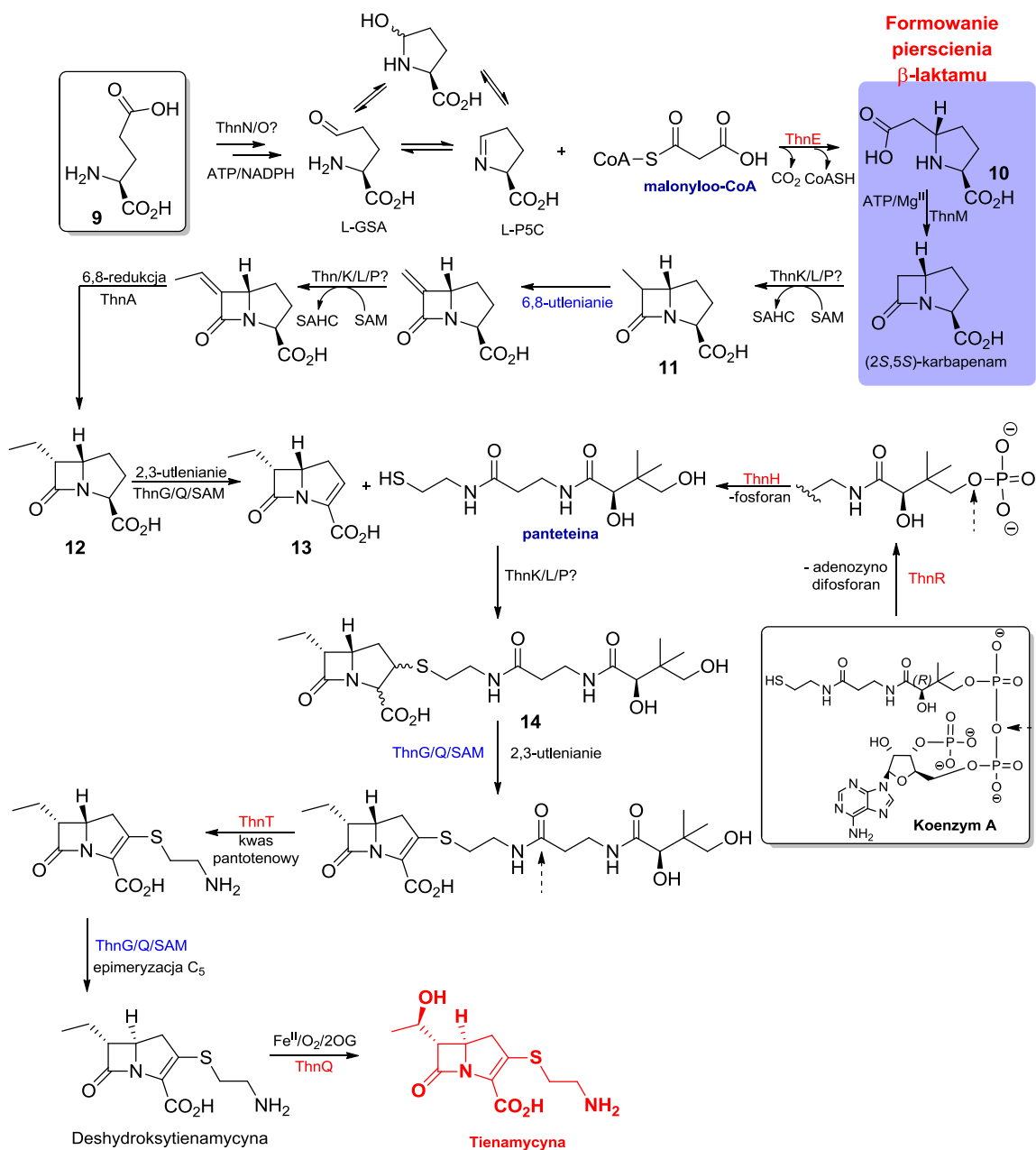
Karbapenemy zalicza się do naturalnych antybiotyków wytwarzanych przez drobnoustroje z rodzaju *Streptomyces*. Pierwszym karbapenemem wykrytym w hodowli szczepu *Streptomyces cattleya* w laboratorium firmy Merck w 1975 roku była

---

<sup>8</sup> Hamed, R. B., Gomez-Castellanos, J. R., Henry, L., Ducho, Ch., McDonough, M., Schofield, J. *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, 21.

<sup>9</sup> Zejc, A., Gorczyca, M. *Chemia leków*, PZWL, Warszawa, **2008**.

tienamycyna. Oprócz właściwości inhibitorowych wobec  $\beta$ -laktamaz wykazuje ona silną aktywność przeciwbakteryjną o szerokim spektrum działania.<sup>10</sup>



Schemat 8. Biosynteza tienamycyny

Bezpośrednim prekursorem szkieletu węglowego tienamycyny jest kwas L-glutaminowy **9** oraz malonylokoenzym A. Pierwszym etapem jest selektywne odwodornienie grupy  $\gamma$ -karboksylowej oraz następcze utworzenie cyklicznego

<sup>10</sup> Zając, M., Pawełczyk, E., Jelińska A. *Chemia leków*, Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej, Poznań, **2006**.

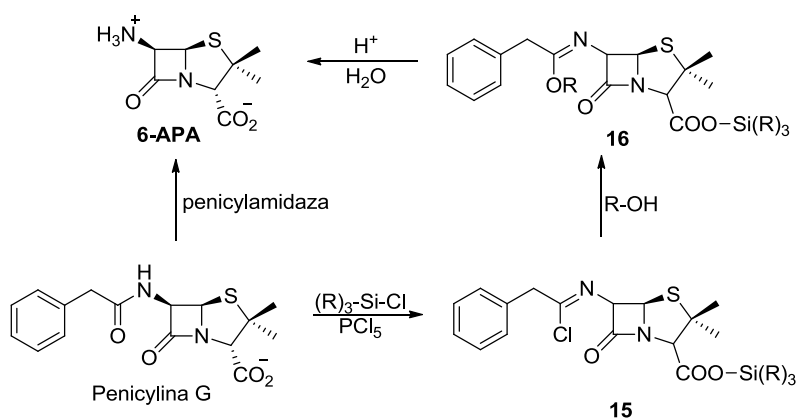


iminokwasu, który w reakcji z malonylokoenzymem A tworzy odpowiedni  $\beta$ -aminokwas **10**. W następnym etapie tworzy się związek **11** zawierający pierścień  $\beta$ -laktamowy, w którym po serii przekształceń w pozycji  $\alpha$  zostaje wprowadzona grupa etylowa. Tak powstały **12** związek ulega reakcji dehydrogenacji pod wpływem oksydazy tworząc  $\alpha,\beta$ -nienasycony kwas **13** będący akceptorem Michaela, który ulega reakcji 1,4-addycji z pentateiną. Powstały addukt **14** poddany reakcji dehydrogenacji, hydrolizie wiązania amidowego oraz następczej epimeryzacji na węglu C3, tworzy deshydroksytienamycynę. Ostatnim etapem jest stereoselektywna reakcja hydroksylacji, w wyniku której powstaje tienamycyna (Schemat 8).<sup>8</sup>

### 3. Chemiczne metody otrzymywania półsyntetycznych penicylin i cefalosporyn

Aby poprawić właściwości farmakokinetyczne, zwiększyć aktywność przeciwbakteryjną oraz spektrum działania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych niezbędne jest ciągle poszukiwanie nowych pochodnych znanych już chemoterapeutyków.

Najlepszym substratem w otrzymywaniu penicylin półsyntetycznych okazał się kwas 6-aminopenicylanowy (kwas 6-APA), który w prosty sposób może zostać zmodyfikowany w reakcji acylowania grupy aminowej w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej. Ten bezpośredni prekursor wielu półsyntetycznych penicylin jest pozyskiwany na drodze hydrolizy enzymatycznej lub chemicznej (Schemat 9).

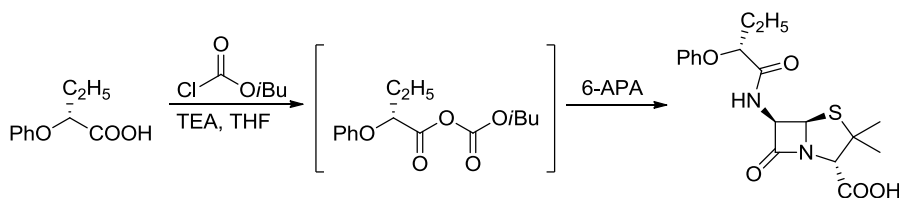


Schemat 9. Otrzymywanie kwasu 6-APA

Enzymem odpowiedzialnym za selektywną hydrolizę wiązania amidowego w łańcuchu bocznym jest amidaza penicylinowa wytwarzana przez bakterie

*Escherichia coli*.<sup>11,12</sup> Przez dłuższy czas była to jedyna metoda otrzymywania kwasu 6-APA, gdyż metody chemiczne nie pozwalały na hydrolizę ugrupowania amidowego łańcucha bocznego bez jednoczesnego naruszenia nietrwałego pierścienia β-laktamowego. Rozwój metod chemii organicznej pozwolił na opracowanie wydajnej metody otrzymywania kwasu 6-APA. Metoda ta polega na utworzeniu imidoeteru **16** po wcześniejszym przeprowadzeniu grupy amidowej w penicylinie G w chloroiminę **15** i jego następczej hydrolizie kwasowej.

Kwas 6-APA wykazuje bardzo słabą aktywność biologiczną, jednakże jest trwały wobec kwasów, co czyni go idealnym prekursorem wielu cennych półsyntetycznych penicylin. Bardzo skuteczne okazały się metody polegające na acylowaniu kwasu 6-APA z użyciem chlorków lub mieszanych bezwodników kwasowych (Schemat 10).<sup>13</sup>



Schemat 10. Synteza *D*-α-fenoksypropylpenicyliny z wykorzystaniem mieszanych bezwodników kwasowych

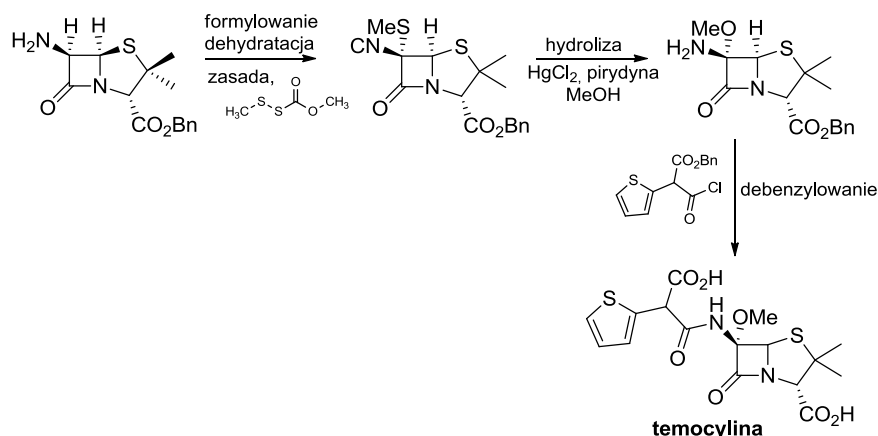
Spektakularnym przykładem wykorzystującym chlorki kwasowe jest synteza sterycznie zatłoczonej, odpornej na β-laktamazy temocyliny (Schemat 11).<sup>14</sup>

<sup>11</sup> Rolinson, N. G., Batchelor, R. F., Butterworth, D., Cameron-Wood, J., Cole, M., Eustace, C. G., Hart, V. M., Richards, M., Chain, B. E. *Nature* **1960**, 187, 236.

<sup>12</sup> Sheldon, A. R. *Green Chem.*, **2005**, 7, 267.

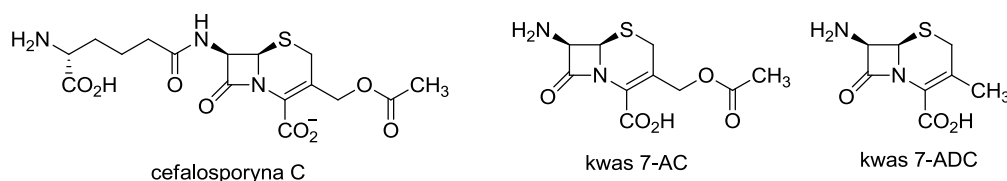
<sup>13</sup> Perron, Y. G., Minor, F., Holdrege, C. T., Gotstein, W. J., Godfrey, C. J., Crast, B. L., Babel B. R., Cheney, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3934.

<sup>14</sup> Lednicer, Mtscher and Georg. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, vol. 4. Wiley, **1990**.



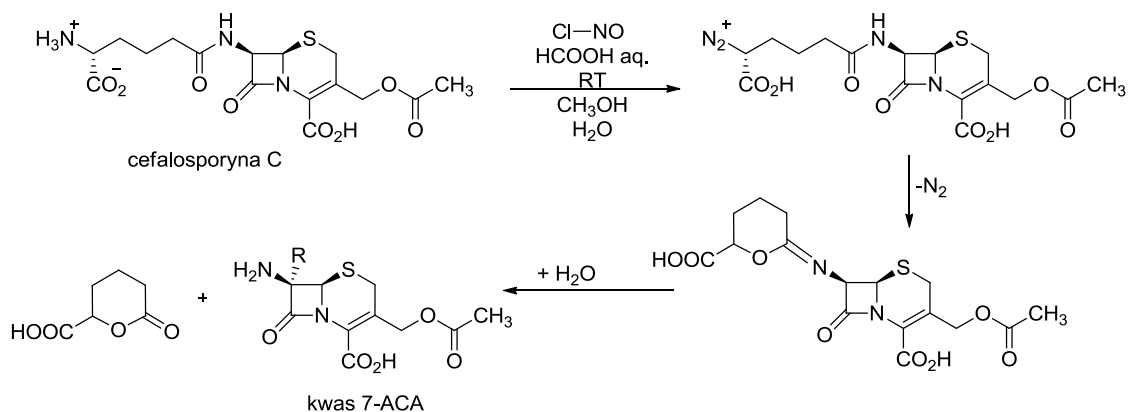
Schemat 11. Synteza temocyliny

W przypadku półsyntetycznych cefalosporyn najlepszym substratem wyjściowym w ich syntezie okazały się kwas 7-aminocefalosporynowy (kwas 7-ACA) i kwas 7-amino-3-deacetoksycefalosporynowy (kwas 7-ADC) pozyskane z produktu naturalnego, którym jest cefalosporyna C (Rys. 7).



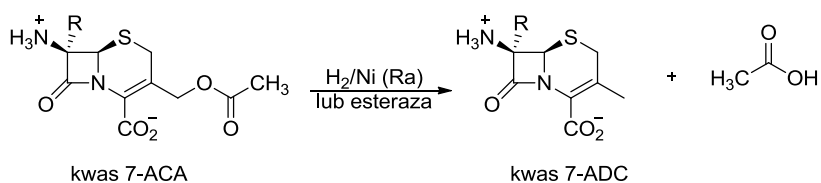
Rysunek 7. Struktura chemiczna materiałów wyjściowych do syntezy półsyntetycznych cefalosporyn

Synteza kwasu 7-ACA podobnie jak w przypadku kwasu 6-APA może być przeprowadzona za pomocą metody enzymatycznej lub chemicznej. Bardzo ciekawym przykładem jest odszczepienie łańcucha bocznego od cefalosporyny C w reakcji selektywnego diazowania chlorkiem nitrozylu w kwasie mrówkowym (Schemat 12).<sup>7</sup>



Schemat 12. Otrzymywanie kwasu 7-ACA z cefalosporyny C przez działanie chlorkiem nitrozylu

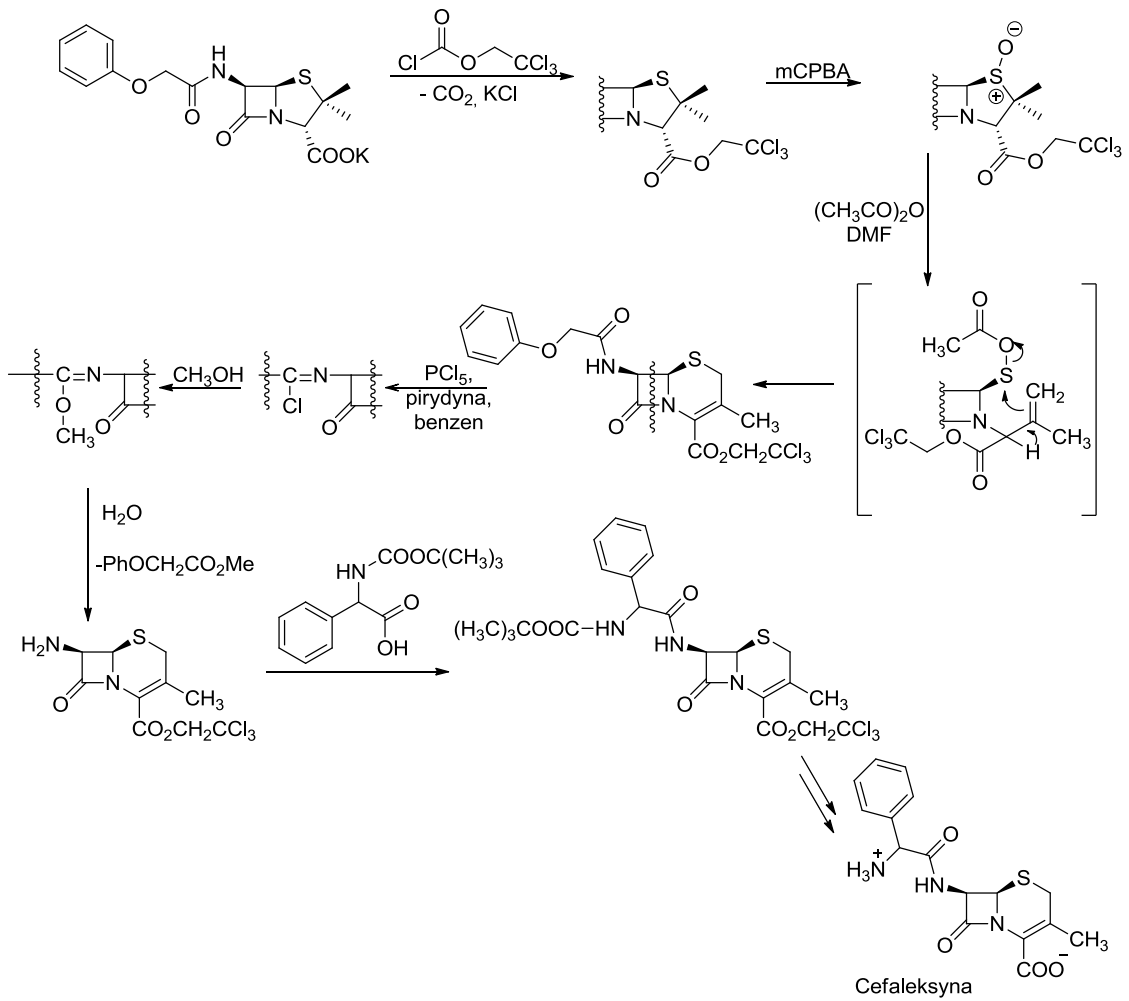
Kwas 7-ADC jest wytwarzany bezpośrednio z kwasu 7-ACA przez usunięcie grupy acetoksylowej w reakcji uwodornienia na niklu Ranney'a (Schemat 13).<sup>7</sup>



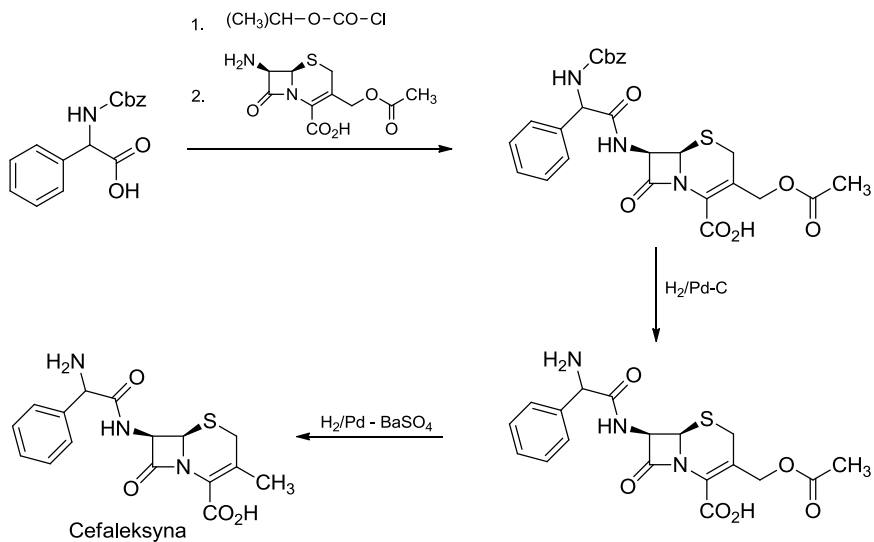
Schemat 13. Wytwarzanie kwasu 7-ADC z kwasu 7-ACA

Przykładem, na który warto zwrócić uwagę jest przekształcenie pochodnej kwasu 6-APA do półsyntetycznej cefalosporyny - cefaleksyny, na drodze ekspansji pierścienia tiazolidynowego (Schemat 14),<sup>7</sup> który jest bardzo ciekawą alternatywą dla metody klasycznej z zastosowaniem mieszanego bezwodnika w reakcji acylowania estru metylowego kwasu 7-ACA (Schemat 15).<sup>15</sup>

<sup>15</sup> a) Morin, B. R., Jackson G. B., U.S. Pat 3.507.861 (1970); b) Rayan, Ch. W., Simon, L. R., Van Heyningen M. E. *J. Med. Chem.*, **1969**, 12, 310.; c) Eli Lilly & Co., Br. Pat. 1.174.335 (1967)

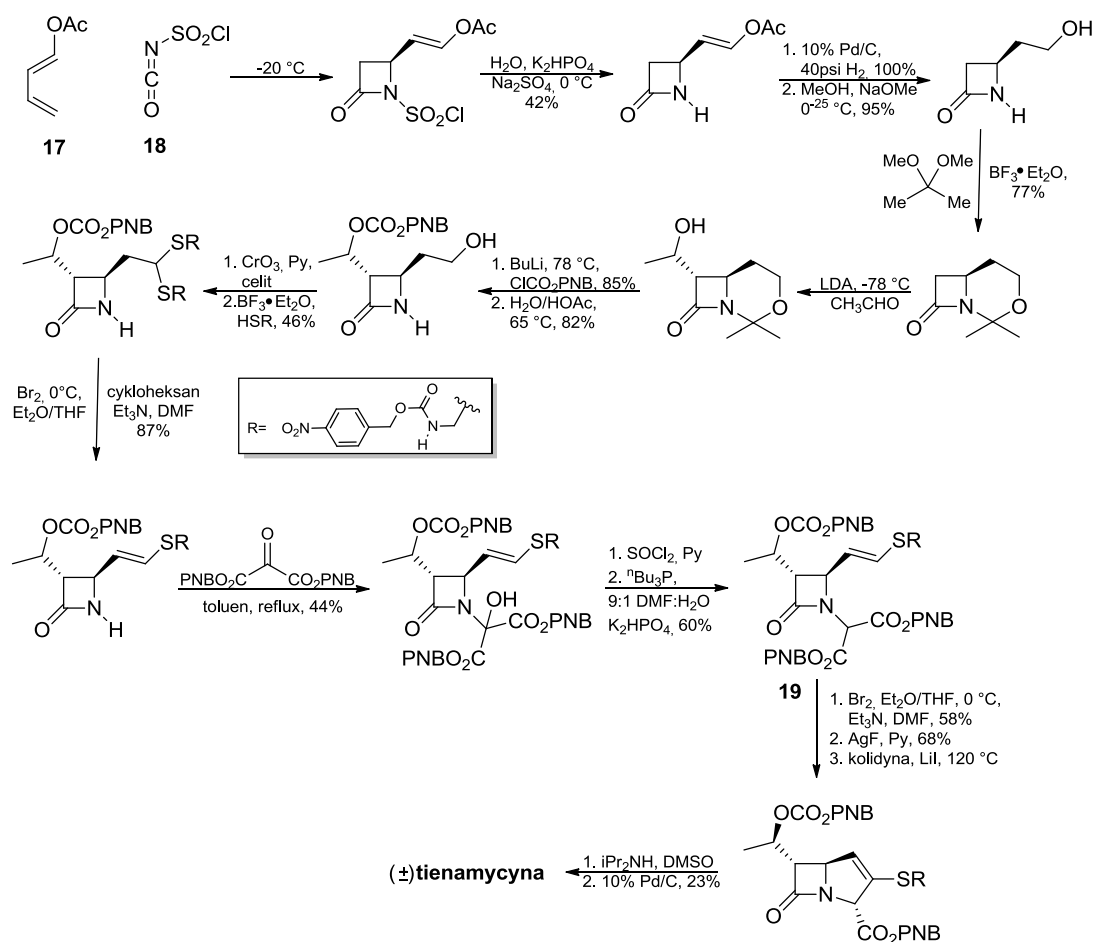


Schemat 14. Otrzymywanie cefaleksyny z penicyliny V



Schemat 15. Otrzymywanie cefaleksyny z estru metylowego kwasu 7-ACA

#### 4. Metody syntezy karbapenemów i 4-β-metylokarbapenemów



Schemat 16. Pierwsza synteza totalna tienamycyny

Pierwszym odkrytym naturalnym antybiotykiem karbapenemowym była tienamycyna. Karbapenem ten wyizolowano w 1976 roku w laboratoriach firmy Merck, a w kolejnych latach tienamycyna stała się jednym z najpopularniejszych celów syntetycznych.

Pierwszą totalną syntezę racemicznej tienamycyny opracował zespół firmy Merck, publikując poszczególne etapy syntezy w dwóch oddzielnych artykułach.<sup>16,17</sup>

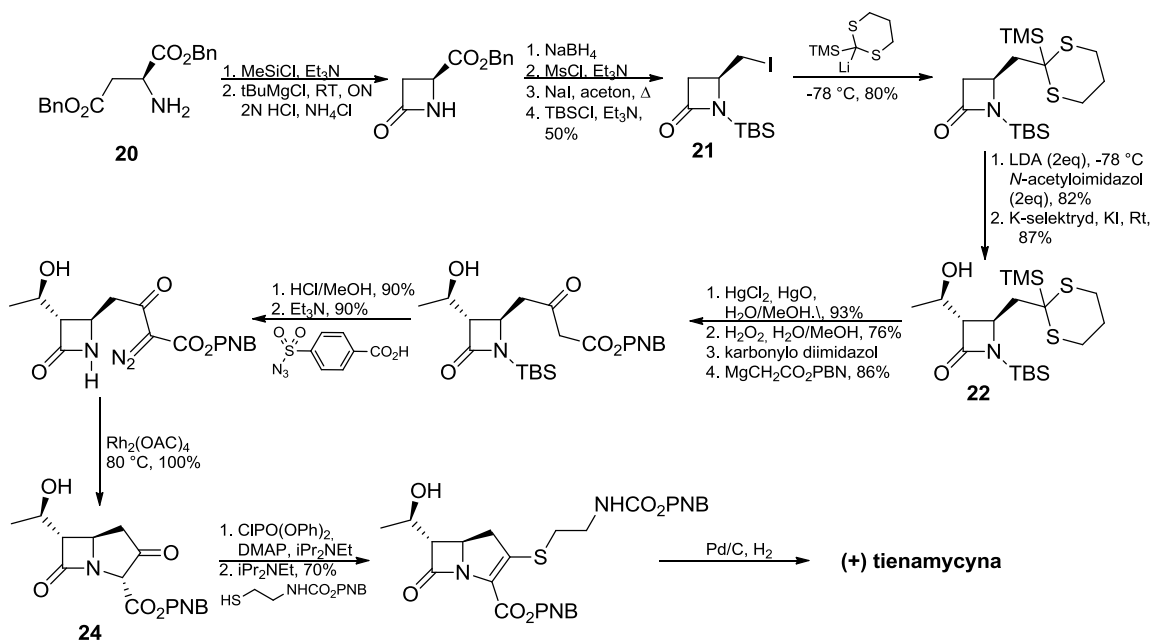
Kluczowym etapem najstarszej syntezy tienamycyny jest formowanie pierścienia azetydynonu w wyniku reakcji [2+2] cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego **18** do terminalnego wiązania podwójnego 1-acetoksy-1,3-butadienu **17**. Tak

<sup>16</sup> Johnston, B. R. D., Schmitt, M. S., Bouffard, A. F., Christensen, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 313.

<sup>17</sup> Bouffard, A. F., Johnston, B. R. D., Christensen, G. B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1130.

otrzymany  $\beta$ -laktam poddano serii przekształceń funkcjonalizując węgiel w pozycji C-3 (stereoselektywne wprowadzenie grupy 2-metylohydroksylowej). Kolejne etapy syntezy to odpowiednia funkcjonalizacja łańcucha bocznego prowadząca do eteru tiowinylowego **19**, który w następnych etapach zostaje przekształcony do tienamycyny. (Schemat 16).

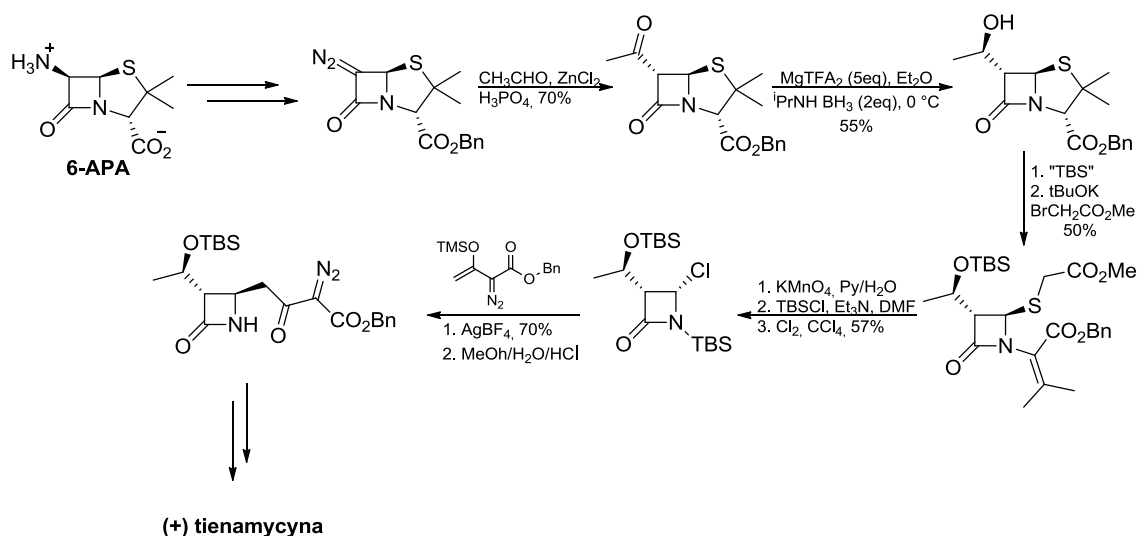
Pierwsza asymetryczna synteza tienamycyny opracowana została również przez firmę Merck w 1980 roku.<sup>18</sup> Jako chiralny blok budulcowy wykorzystano ester dibenzylowy asparaginy **20**, który w wyniku prostych przekształceń przeprowadzono w  $\beta$ -laktam **21** zawierający w swej strukturze pierwszorzędowy jodek alkilowy. W wyniku substytucji nukleofilowej zostaje dobudowany zabezpieczony tioacetalem fragment formylowy. Następnie, w wyniku reakcji deprotonowania z użyciem LDA, otrzymany odczynnik litoorganiczny ulega stereoselektywnej addycji do *N*-acetyloimidazolu pozwalając na uzyskanie produktu **22** posiadającego stereochemię naturalnej tienamycyny. Dalsze etapy prowadzą do odpowiedniego diazoketonu **23**, który pod wpływem soli rodu ilościowo zostaje przekształcony w ketoester **24**, a ten jest już bezpośrednim prekursorem tienamycyny (Schemat 17).



Schemat 17. Pierwsza asymetryczna synteza tienamycyny

<sup>18</sup> Salzmann, N. T., Ratcliffe, W. R., Christensen, G. B., Bouffard A. F. *J.Am.Chem.Soc.*, **1980**, 102, 6161.

W kolejnych latach do syntezy tienamycyny wykorzystano także odpowiednio zmodyfikowane pochodne kwasu 6-AP (Schemat 18).<sup>19</sup>



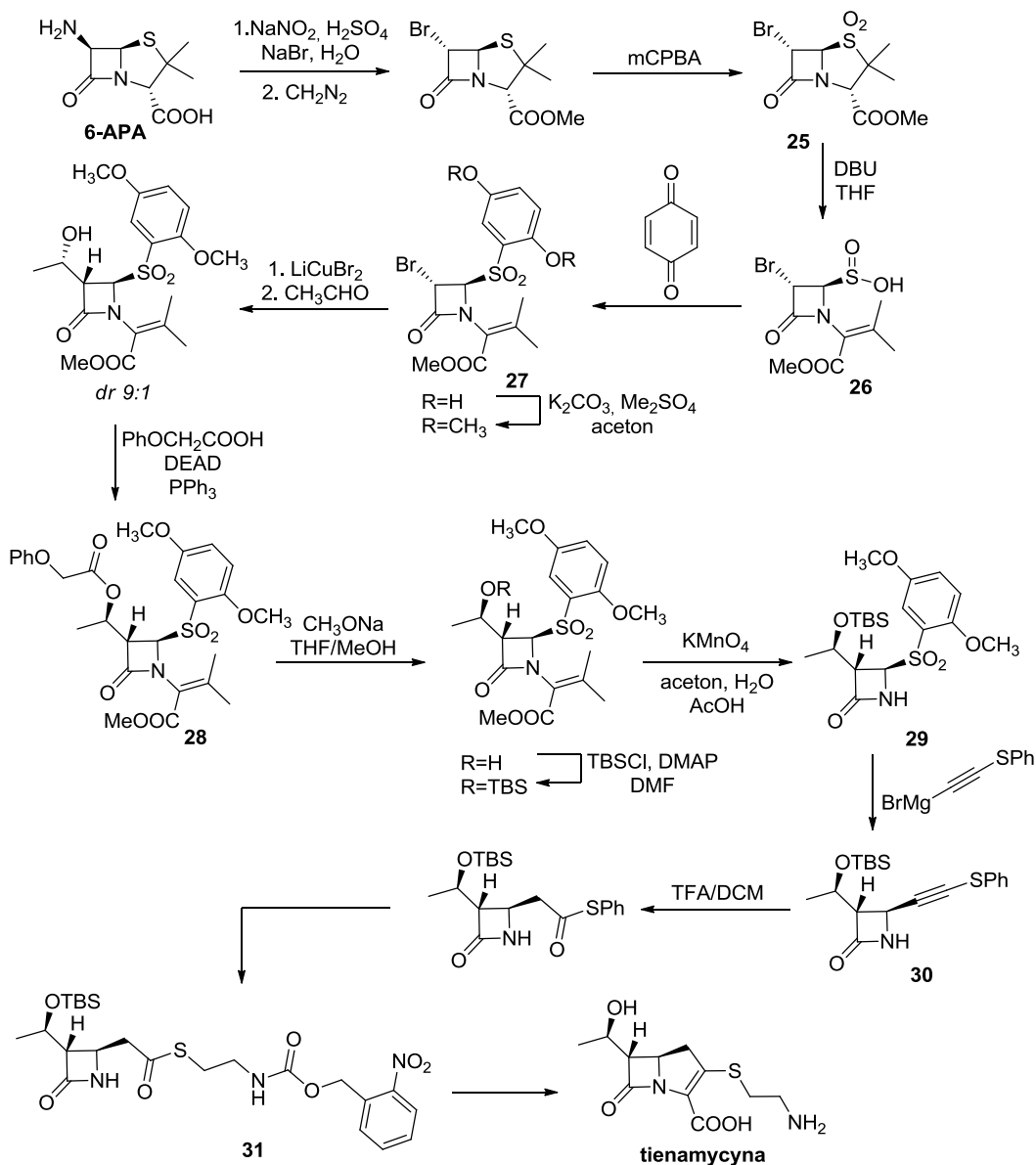
Schemat 18. Asymetryczna synteza totalna tienamycyny z penicyliny

Maruyama i Hiraoka zaproponowali stereokontrolowaną syntezę tienamycyny z kwasu 6-APA (Schemat 19).<sup>20</sup> Autorzy dokonali otwarcia pierścienia tiazolidynowego sulfonu **25** przy użyciu DBU otrzymując wolny kwas sulfonowy **26**, który w następnym etapie poddali reakcji z *p*-benzochinonem. Otrzymany w ten sposób addukt **27**, po reakcji *O*-metylowania, poddano reakcji litowania i następczej stereokontrolowanej addycji tak otrzymanego związku litoorganicznego do węgla karbonylowego aldehydu octowego. Następnie w wyniku reakcji Mitsunobu dokonano inwersji konfiguracji na atomie węgla grupy hydroksylowej. Po hydrolizie otrzymanego estru **28** i zabezpieczeniu grupy hydroksylowej usunięto podstawnik z atomu azotu, uzyskując *N*-niezabezpieczony azetydyn-2-on **29**. Utworzone wiązanie węgiel – węgiel w wyniku substytucji na węglu C-4 prowadzi do otrzymania acetyleny **30**, który po addycji wody oraz transestryfikacji przekształcono do bezpośredniego prekursora tienamycyny **31**.

<sup>19</sup> Karady, S., Amato, S. J., Reamer, A. R., Weinstock, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6765.

<sup>20</sup> Maruyama, H., Hiraoka, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 399.

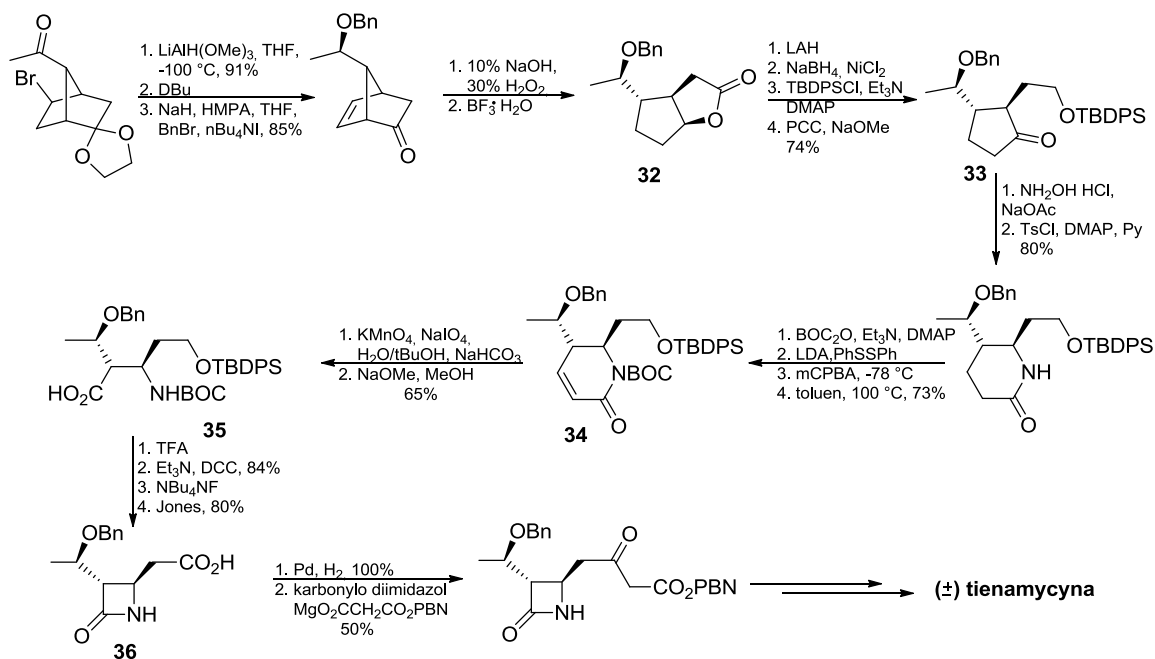




Schemat 19. Stereokontrolowana synteza tienamycyny zaproponowana przez Maruyame i Hiraokae

Innym wartym uwagi podejściem do syntezy tienamycyny jest synteza opracowana przez Grieco<sup>21</sup> w 1984 roku, w której, w wyniku reakcji Baeyera-Villigera, otrzymano bicykliczny lakton **32**. Dalsze proste przekształcenia i ekspansja pierścienia prowadziły do  $\delta$ -laktamu **33**, który następnie został przeprowadzony w odpowiedni  $\alpha,\beta$ -nienasycony amid **34**. W kolejnym etapie pod wpływem nadjodanu sodu został rozszczepiony do acyklicznego  $\beta$ -aminokwasu **35**. W wyniku laktonizacji oraz następczych prostych przekształceń otrzymano podstawiony azetydynon **36**, który posłużył jako substrat w syntezie tienamycyny (Schemat 20).

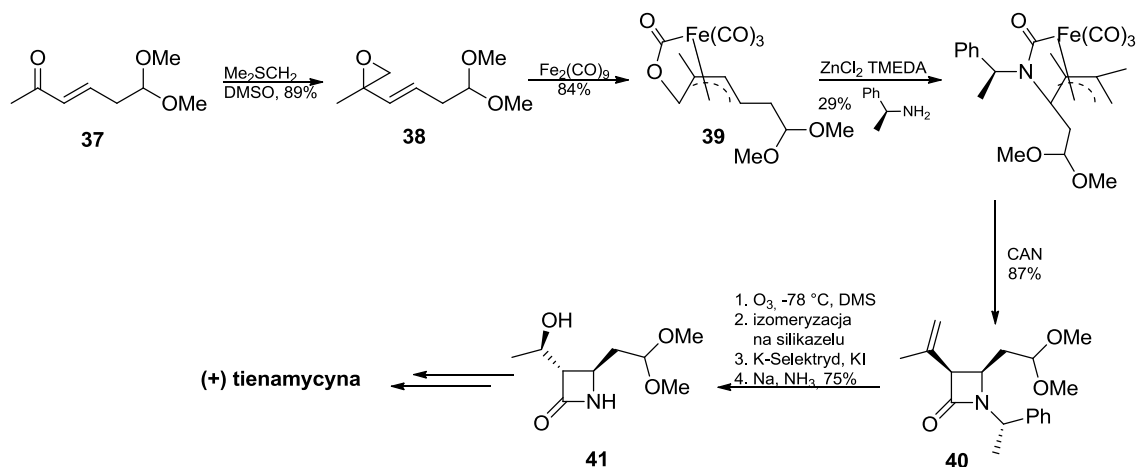
<sup>21</sup> Grieco, A. P., Flynn, L. D., Zelle, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6414.



Schemat 20. Synteza racemicznej tienamycyny opracowana przez Grieco

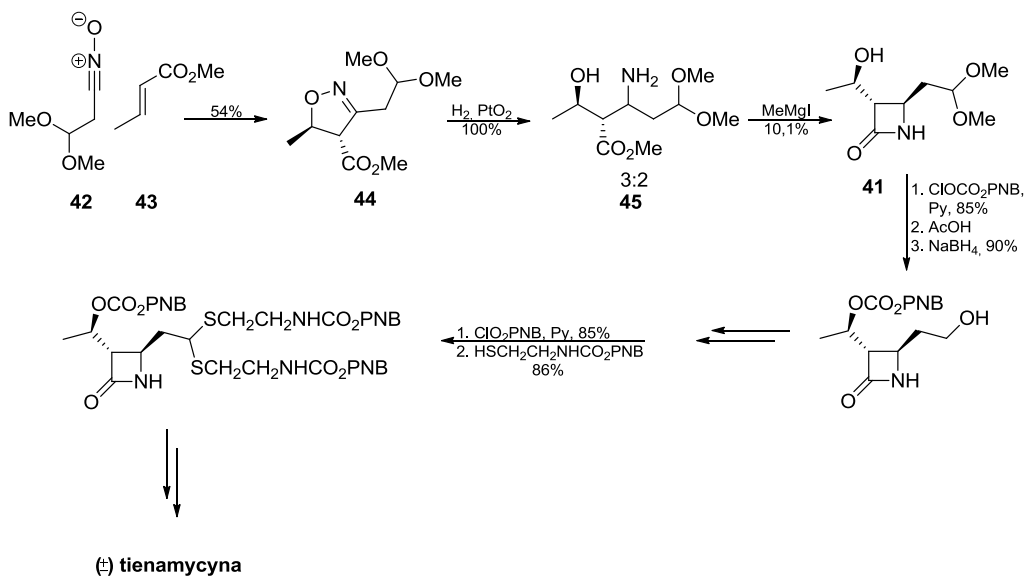
W tym samym roku Ley przedstawił syntezę enancjomerycznie czystej tienamycyny.<sup>22</sup> Wychodząc z enonu **37**, w wyniku reakcji Coreya- Czajkowskyego otrzymano epoksyd **38**, który pod działaniem kompleksu żelaza w świetle ultrafioletowym prowadzi do utworzenia stabilnego kompleksu **39**. W kolejnym etapie otrzymano diastereoizomeryczny kompleks laktamu, który utleniono do *cis* β-laktamu **40**. W wyniku następczej ozonolizy otrzymano pochodną 3-acetylo β-laktamu, która ulega izomeryzacji na silikażelu do bardziej trwałego izomeru o konfiguracji *trans*. Otrzymany po redukcji grupy karbonylowej związek **41** jest prekursorem enancjomerycznie czystej tienamycyny (Schemat 21).

<sup>22</sup> Hodgson, T. S., Hollinshead M. D., Ley, V. S. *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* **1984**, 8, 494.



Schemat 21. Synteza tienamycyny opracowana przez Leya

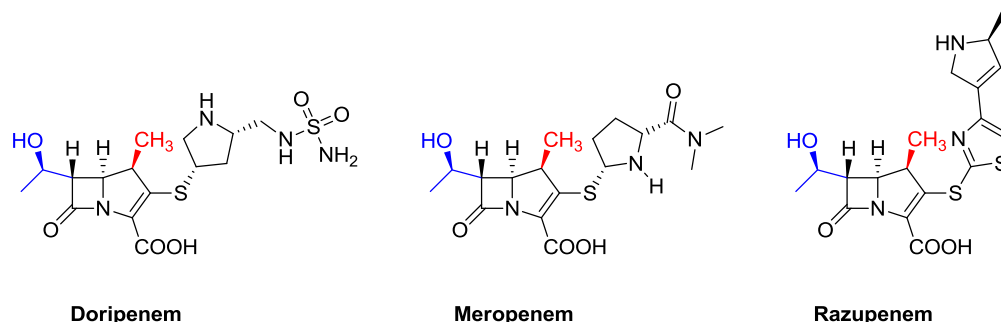
W 1980 roku Kametani przedstawił równie ciekawą syntezę racemicznej tienamycyny, gdzie w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji tlenku nitrylu **42** do krotonianu metylu **43** powstaje oksazolina **44**, będąca głównym substratem w tej syntezie. Z tak powstałej oksazoliny **44** pod wpływem odczynnika Adamsa otrzymano mieszaninę stereoizomerycznych aminoestrów **45**, z których po kilku prostych przekształceniach otrzymano azetydynon **41**, który jest wyjściowym związkiem do syntezy tienamycyny (Schemat 22).<sup>23</sup>



Schemat 22. Synteza tienamycyny opracowana przez zespół Kametaniego

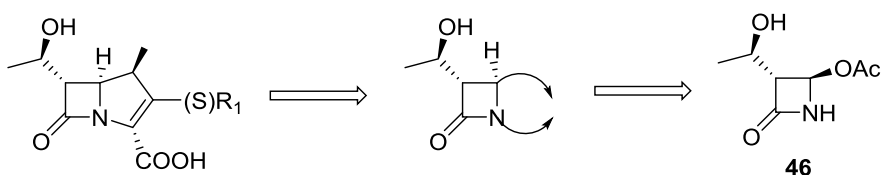
<sup>23</sup> Kametani, T., Huang, P.-S., Yokohama, S., Suzuki, Y., Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2060.

Inną ciekawą i niezwykle użyteczną grupą antybiotyków karbapenemowych są 4-β-metylokarbapenemy (Rys. 8).



Rysunek 8. Przykłady antybiotyków 4-β-metylokarbapenemowych

Wszystkie syntetyczne antybiotyki 4-β-metylokarbapenemowe otrzymywane są w wyniku jednej strategii syntetycznej, w której kluczowe etapy to w kolejności: wymiana nukleofilowa na węglu C4 w azetydynonie **46**, alkirowanie atomu azotu w otrzymanym β-laktamie i prowadząca do pierścienia piperolidyny reakcja cyklizacji (Schemat 23).



Schemat 23. Strategia syntezy głównego bloku budulcowego antybiotyków karbapenemowych

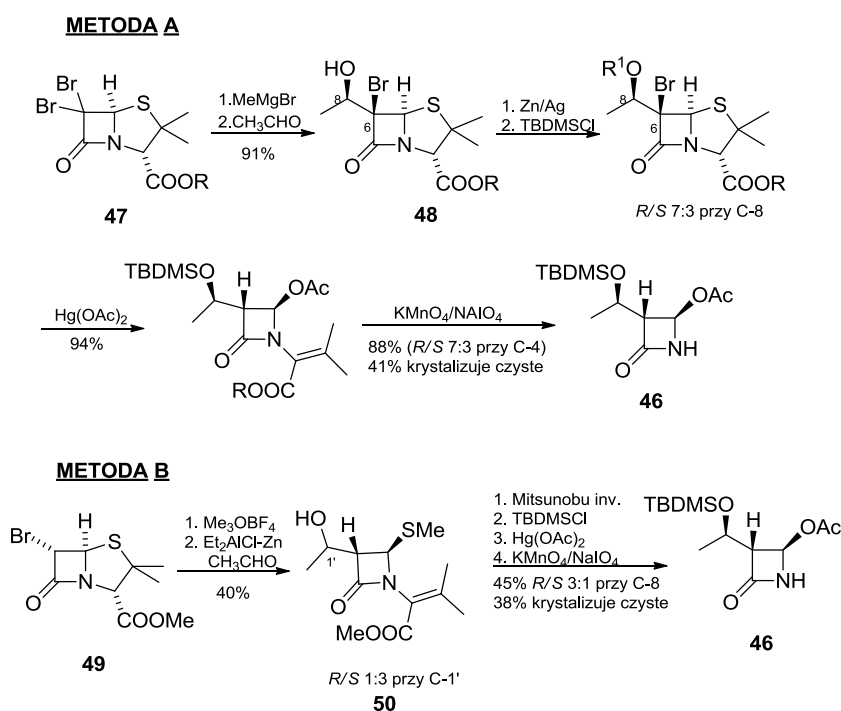
We wszystkich syntezach 4-β-metylokarbapenemów jako chiralny blok budulcowy wykorzystuje się azetydynon **46**. Z uwagi na istotne znaczenie praktyczne tego związku opracowano wiele metod jego syntezy.<sup>24</sup>

Najwcześniejsze doniesienia dotyczące otrzymywania azetydynonu **46** pochodzą z firmy Sankyo Co., Ltd. Zespół ten opracował dwie metody syntezy β-laktamu Kaneka **46**. W obu zaproponowanych metodach wykorzystano zbromowane pochodne penicylinianów metylu (**47** i **49**), które zostały otrzymane na drodze prostych przekształceń kwasu 6-APA (Schemat 24).<sup>25</sup> W metodzie A po addycji odczynnika

<sup>24</sup> Berks, H. A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 331.

<sup>25</sup> (a) Oida, S. *Recent Advances in Beta Lactam Antibiotics*, Royal Society of Chemistry: London, **1981**, 330. (b) Yoshida, A., Hayashi, T., Takeda, N., Oida, S., Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29,

Grignarda i aldehydu octowego do związku **47** otrzymano produkt posiadający właściwą konfigurację na węglu posiadającym grupę hydroksylową. W metodzie B jako główny produkt otrzymano azetydynon **50** o niewłaściwej konfiguracji w łańcuch boczny. Inwersja konfiguracji w warunkach reakcji Mitsunobu prowadzi do azetydynonu, który przekształcono w 2-azetydynon **46** (Schemat 24, Metoda B).<sup>24</sup>



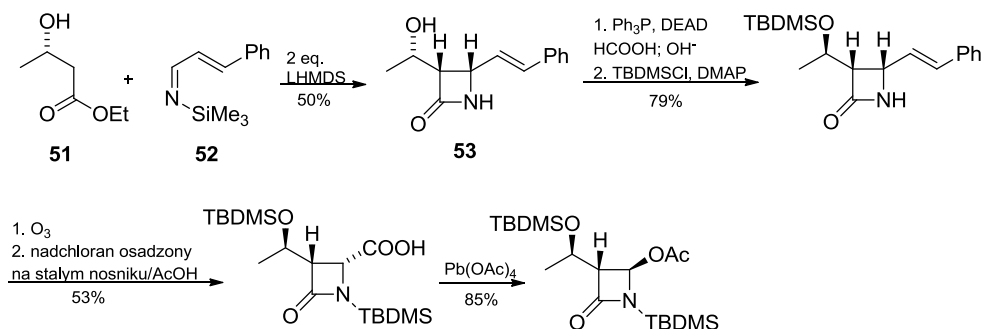
Schemat 24. Synteza azetydynonu zaproponowana przez firmę Sankyo Co., Ltd

Inne podejście do syntezy azetydynonu wykorzystuje reakcję cyklokondensacji imin **52** z enolanami estrowymi **51**. Reakcje tego typu charakteryzują się wysoką regio- i stereoselektywnością.

Stosując ester kwasu (S)-3-hydroksybutyrylowego jako chiralny blok budulcowy, Cainelli i Panunzio uzyskali azetydynon **53**, który w wyniku dalszych transformacji został przekształcony w *N*-zabezpieczoną pochodną oczekiwanego  $\beta$ -laktamu **46** (Schemat 25).<sup>26</sup>

2899. (c) Ohki, E., Oida, S., Yoshida, A., Hayashi, T., Sugawara, S. Patent U.S 4395418 Jul. 26, 1983 (Derwent WPI 81-95037D)

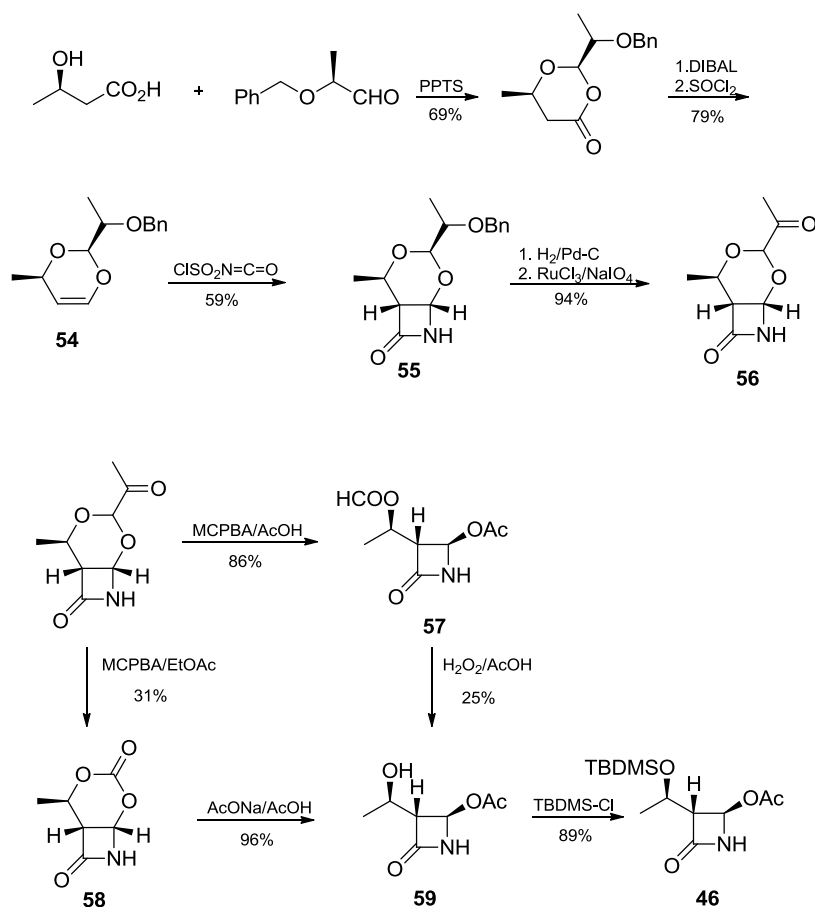
<sup>26</sup> Cainelli, G., Contento, M., Giacomini, D., Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 937.



Schemat 25. Synteza azetydynonu przeprowadzona przez Cainelli i Panunzio

Zespół Terashimy<sup>27</sup> zastosował natomiast reakcję [2+2] cykloaddycji izocyjanianu chlorosulfonylowego do chiralnego, cyklicznego eteru winylowego jako kluczowy etap w syntezie azetydynonu **46**. Niestety mimo wysokiej stereoselekcji reakcji cykloaddycji sumaryczna wydajność procesu była bardzo niska (Schemat 26). Kluczowym etapem syntezy jest [2+2] cykloaddycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do dehydro-1,3-dioksanu **54**, którego podstawniki i ich konfiguracja umożliwiają właściwą geometrię finalnego azetydynonu **55**. Hydrogenoliza eteru benzylowego i następcze utlenienie prowadzi do ketonu **56**. Autorzy pracy testowali dwie metody otwarcia pierścienia dioksanowego. Zastosowanie kwasu *meta*-chloronadbenzoesowego w kwasie octowym prowadzi do estru formylowego **57** z dobrymi wydajnościami podcza gdy analogiczna reakcja przeprowadzona w środowisku aprotycznym daje dioksanon **58** z niską wydajnością. Niestety hydroliza estru **57** w warunkach zasadowych prowadzi do rozkładu pierścienia azetydynonu. Uwolnienie alkoholu **59** w warunkach kwaśnych, działaniem mieszaniny H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH, dawało również niezadowalające rezultaty (wydajność 25%). Ostatecznie związek **59** został otrzymany z dioksanonu **58**, jednak sumaryczna wydajność dwóch etapów była niezadowalająco niska.

<sup>27</sup> Kobayashi, Y., Ito, Y., Terashima, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 55.

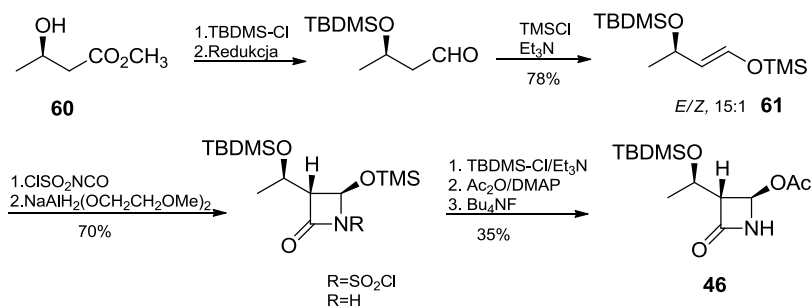


Schemat 26. Synteza opracowana w zespole Terashimy

Równie ciekawą ścieżkę syntezy azetydynonu **46** zaproponował Ohashi z firmy Kanefaguchi Chemical Industries.<sup>28</sup> Łatwo dostępny ester kwasu (*R*)-3-hydroksybutyrylowego **60** przeprowadzono w siliłowy eter enolu **61**. Selekcja E/Z w reakcji tworzenia eteru winylowego **61** jest kluczowa dla całej syntezy ponieważ izomer Z w wyniku addycji izocyjanianu chlorosulfonylowego daje niepożądany azetydynon o konfiguracji 3-(*S*). [2+2] Cykloadycja izocyjanianu chlorosulfonylowego do siliłowego eteru enolu **61** i zachodząca bezpośrednio po niej redukcja grupy chlorosulfonylowej daje *N*-niezabezpieczony azetydynon, który w wyniku kolejnych transformacji zostaje przekształcony w pożądaną azetydynon **46**, z sumaryczną wydajnością 19% (Schemat 27).

W naszym laboratorium, wykorzystując reakcję Kinugasy, opracowano oryginalną syntezę azetydynonu **46**; patrz Schemat 57, strona 63.

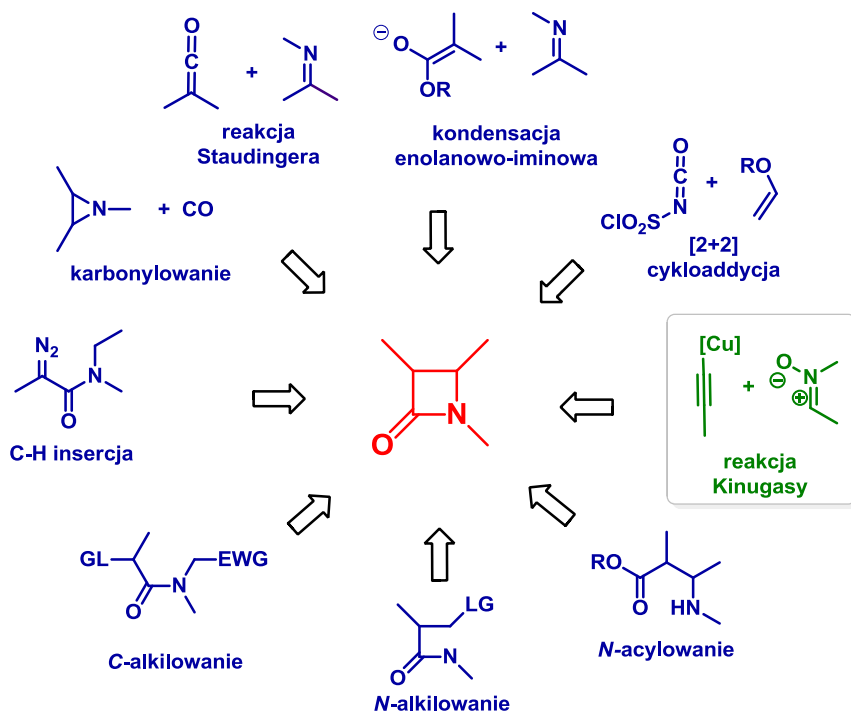
<sup>28</sup> Patenty: (US 4861877, US 4791198, US 5061817, EP 167154, EP 230248, JP 62195359, JP 62084057, EP 280962, EP 247378, EP 247378, US 4914200, JP 02076888)



Schemat 27. Syntezy azetydynonu zaproponowana przez firmę Kanefaguchi Chemical Industries

## 5. Reakcja Kinugasy jako metoda syntezy antybiotyków $\beta$ -laktamów.

Jak już wspomniałam, pierwszą metodą syntezy pierścienia  $\beta$ -laktamowego jest [2+2] cykloaddycja ketenów do imin zwaną reakcją Staudingera.<sup>5</sup> Na przestrzeni lat opracowano wiele innych metod syntezy azetydynonów (Rys. 9).



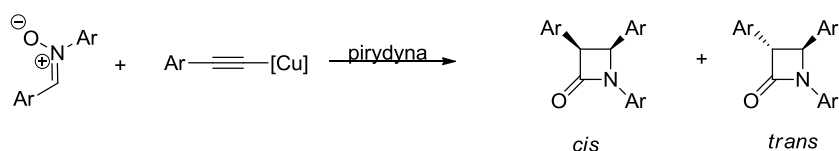
Rysunek 9. Metody syntezy pierścienia  $\beta$ -laktamowego

Jedną z nich jest katalizowana solami miedzi (I) reakcja nitronów z terminalnymi acetylenami zwaną reakcją Kinugasy. Dokładne omówienie strategii syntezy pierścienia  $\beta$ -laktamowego wykracza poza ramy niniejszej pracy. W poniższym rozdziale omówię tylko reakcję Kinugasy, wiąże się to bowiem bezpośrednio z tematem mojej pracy doktorskiej.



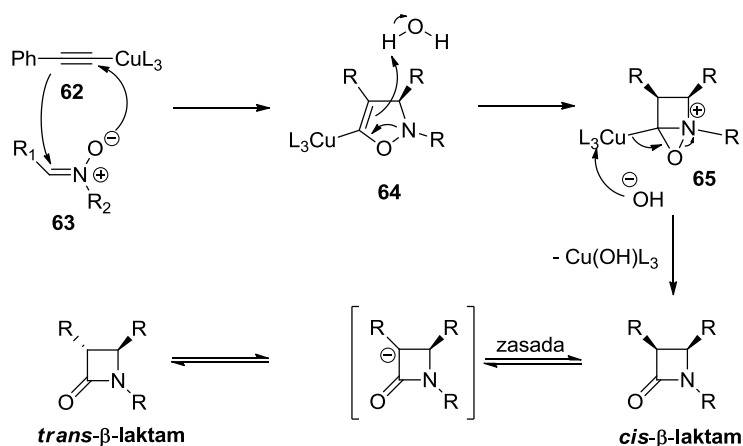
## 5.1 Mechanizm reakcji Kinugasy

W 1972 r. Kinugasa i Hashimoto<sup>29</sup> zaprezentowali, prowadzącą do utworzenia pierścienia  $\beta$ -laktamowego, reakcję acyklicznych  $C,N$ -diarylonitronów z aryłowymi acetylenkami miedzi (I) (Schemat 28). W reakcji jako główny produkt uzyskano *cis* podstawione azetydyny.



Schemat 28. Mechanizm reakcji zaproponowany przez Kinugase i Hashimoto

Cztery lata później Ding i Irwing<sup>30</sup> zaproponowali dwuetapowy mechanizm procesu. Badania mechanistyczne z zastosowaniem znakowania izotopowego ( $D_2O$  i  $H_2^{18}O$ ) pokazały, że tlen karbonylowy pochodzi z nitronu, a proton  $\alpha$  do grupy karbonylowej ze źródła zewnętrznego (rozpuszczalnika). Na podstawie poczynionych obserwacji autorzy zaproponowali regioselektywną [3+2] cykloaddycję związku **62** do nitronu **63** jako etap prowadzący do utworzenia bardzo napiętego układu **65** łączącego trójczłonowy pierścień oksazyridyny z czteroczłonową azetydydą (Schemat 29).



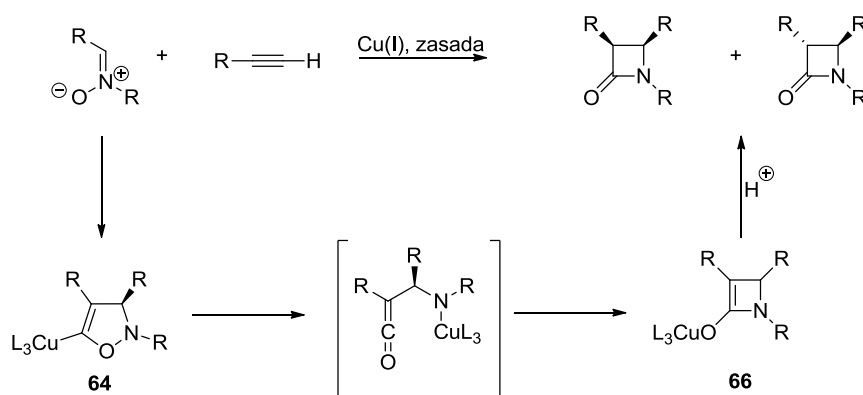
Schemat 29. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Dinga i Irwinga, wyjaśniający powstawanie produktów *cis* i *trans*

Alternatywny, zaproponowany przez Tanga mechanizm, w którym cykloaddukt ulega reorganizacji do ketenu i następczej cyklizacji do enolanu **66** oraz protonowaniu do

<sup>29</sup> Kinugasa, M., Hashimoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466.

<sup>30</sup> Ding, L. K., Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.

azetydynonów uznano za mechanizm alternatywny acz mniej prawdopodobny (Schemat 30).<sup>31</sup>



Schemat 30. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Tanga

Zgodnie z zaproponowanymi powyżej mechanizmami reakcja Kinugasy jest reakcją kaskadową i nie ma wątpliwości, że pierwszy etap kaskady tj. katalizowana solami miedzi (I) cykloaddycja terminalnych acetylenów do nitronów jest bardzo zbliżona do katalizowanej jonami miedzi (I) reakcji Huisgena<sup>32</sup>, czyli cykloaddycji terminalnych acetylenów do azydków (CuAAC). Bazując na tych doniesieniach, Zespół II IChO PAN opracował wiarygodny cykl katalityczny wyjaśniający dokładny przebieg kaskady tego procesu (Rysunek 10).<sup>33</sup>

Sekwencja rozpoczyna się koordynacją wiązania potrójnego do atomu miedzi (I) tworząc  $\pi$ -kompleks **A2**, w którym jon miedzi wiąże się także z innymi nukleofilowymi centrami (atom/atomy tlenu, pierścień fenyłowy). Deprotonowanie **A2** prowadzi do utworzenia bismetalicznego kompleksu miedzi (I) **A3**, który w obecności nitronu, ulega stopniowej lub uzgodnionej cykloaddycji prowadzącej do związku **A6**. W przypadku katalizy jonami metalu, proces może przejść przez półprodukty **A4** i **A5**, analogicznie do mechanizmu reakcji azydków z acetylenami, który zaproponował zespół Sharpless'a.<sup>34</sup> Następnie związek miedzi zawierający sześćo-członowy pierścień **A5** przegrupowuje się do pięcio-członowego układu izoksazolinowego **A6**, który z kolei przegrupowuje się do enolanu miedziowego **A7**. Wreszcie protonowanie

<sup>31</sup> (a) Ye, M.-C., Zhou, J., Huang, Z.-Z., Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2554.

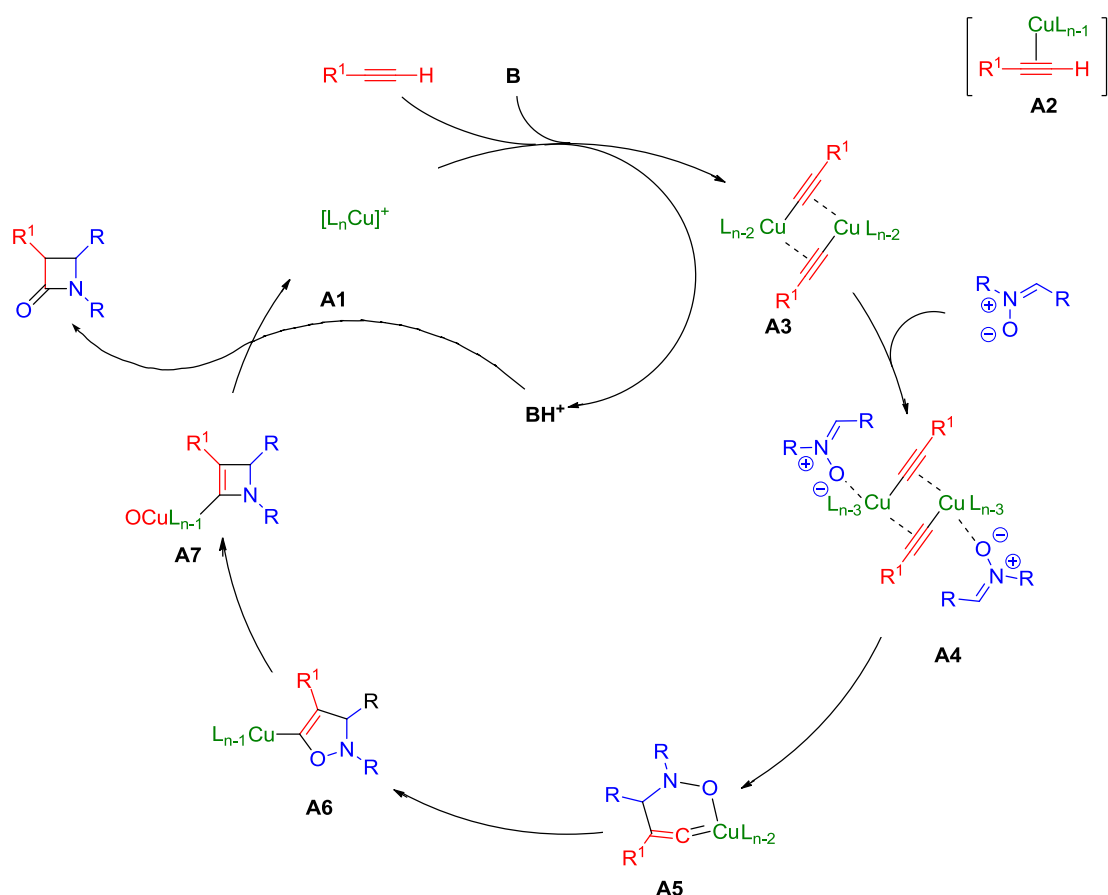
(b) Ye, M.-C., Zhou, J., Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3576.

<sup>32</sup> (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1963**, 2, 633; (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1963**, 10, 565.

<sup>33</sup> Mames, A., Stecko, S., Mikołajczyk, P., Soluch, M., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7580.

<sup>34</sup> Sharpless, K. B., Kolb, H. C., Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.

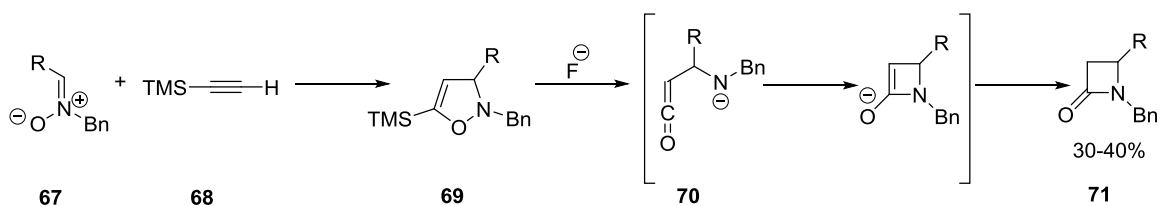
**A7** daje pożądany 2-azetydynon i uwalnia skompleksowany jon miedzi, który wchodzi do kolejnego cyklu katalitycznego.



Rysunek 10. Zaproponowany przez Zespół II IChO PAN mechanizm cyklu katalitycznego procesu kaskadowego

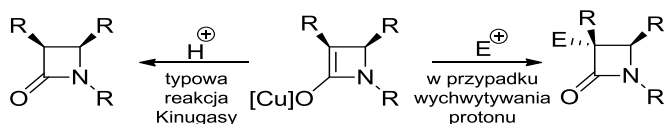
Ponieważ nie jest dokładnie udokumentowany charakter reaktywności związków miedzi w CuAAC, ani w reakcji Kinuasy, dlatego też sam mechanizm tego kaskadowego procesu może być o wiele bardziej skomplikowany. Główne komplikacje związane są z tendencją związków miedzi do tworzenia kompleksów o charakterze oligomerów oraz z dużą ich labilnością związaną z łatwością wymiany. W rezultacie skutkuje otrzymaniem skomplikowanej mieszaniny różnych kompleksów miedzi, które w swojej strukturze zawierają ligandy acetylenowe, terminalne acetyleny, a także inne ligandy w tym cząsteczki rozpuszczalnika. Ponadto nie zdefiniowano w jaki sposób przebiega przegrupowanie izoksazoliny **64** do związku  $\beta$ -laktamowego, co więcej nie zostały do tej pory przedstawione dowody obalające

lub potwierdzające zaproponowany mechanizm (Schemat 29). Postuluje się, że drugi zaproponowany mechanizm przedstawiony na Schemacie 30 jest bardziej prawdopodobny, za czym przemawiają prace DeShonga<sup>35</sup> z 1994 roku. Jego zespół zaproponował nową syntezę monocylicznego β-laktamu **71** poprzez cykloaddycję nitronu **67** do trimetylosililo-acetylenu **68**. Z powstałej w ten sposób izoksazoliny **69** pod wpływem jonów fluorkowych tworzy się oczekiwany pierścień 2-azetydynonu w wyniku cyklizacji przejściowego produktu **70**, którym jest amidek ketenu (Schemat 31).



Schemat 31. Formowanie pierścienia β-laktamowego zaproponowane przez zespół DeShonga.<sup>35</sup>

Dopiero w 2003 roku Shintani i Fu<sup>36</sup> zademonstrowali niebanalne osiągnięcie, jakim było otrzymanie 2-azetydynonu zawierającego czwartorzędowe centrum stereogeniczne przy C-3 w wyniku poddania przejściowego enolanu reakcji z zewnętrznym elektrofilem, jakim był jodek allilu (Schemat 32).



Schemat 32. Tworzenie czwartorzędowego centrum stereogenicznego przez alkilowanie enolanu

Zauważono, że w przypadku zastosowania w reakcji Kinugasy terminalnych alkinów proces cykloaddycji prowadzi do tworzenia się wiązania z miedzią w izoksazolinie, która ulega przegrupowaniu do 2-azetydynonu.

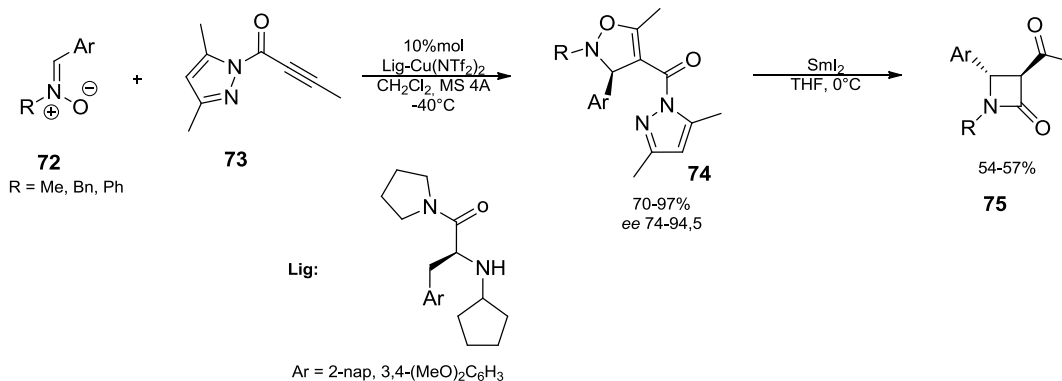
Kiedy w reakcji zastosuje się dwupodstawione acetyleny proces cykloaddycji zostaje zatrzymany na etapie izoksazoliny, a jej przegrupowaniu do β-laktamu wymaga dodatkowego etapu jakim jest zerwanie wiązania N-O. Dla przykładu Ishihara<sup>37</sup> i

<sup>35</sup> Ahn, C., Kennington, J. W., DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282.

<sup>36</sup> Shintani, R., Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082.

<sup>37</sup> Sakakura, A., Hori, M., Fushimi, M., Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550.

współpracownicy otrzymany z nitronu **72** i podstawionego alkinu **73** cykloaddukt **74** przekształcili w  $\beta$ -laktam **75** poprzez reduktywne zerwanie wiązania N-O za pomocą jodku samaru (Schemat 33).



Schemat 33. Reakcja formowania pierścienia  $\beta$ -laktamu z dwupodstawionych alkinów zaproponowana przez Ishihire

## 5.2 Stereokontrola w reakcji Kingasy

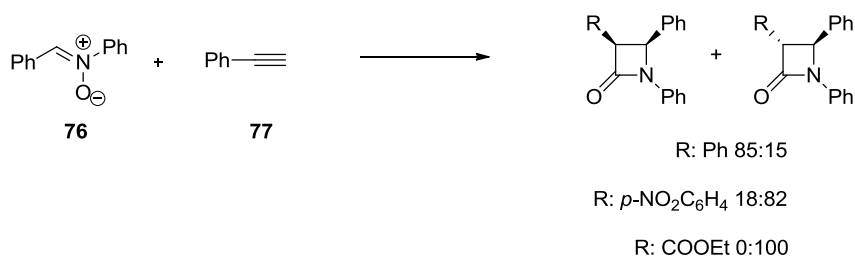
### 5.2.1 Selektywność *cis/trans*

Reakcja Kingasy przebiegająca pomiędzy dwoma niechiralnymi substratami zazwyczaj prowadzi do mieszaniny dwóch izomerycznych racematów, *cis* i *trans* 2-azetydynonów. Stosunek izomerów *cis* do *trans* zależy zarówno od warunków reakcji jak i od struktury substratów.

Tworzenie się produktu kinetycznego (*cis*) jako produktu głównego jest rezultatem protonowania przejściowego enolanu **66** lub związku **65** od sterycznie mniej zatłoczonej strony. Powstawanie trwalszych, termodynamicznych izomerów *trans* nie jest już takie jednoznaczne i w dużym stopniu zależy od efektów sterycznych oraz elektronowych. Ciekawym przykładem jest reakcja przeprowadzona przez Yahiro<sup>38</sup> i współpracowników pomiędzy fenyloacetylenem **77** i *C,N*-difenylnitronem **76**, która prowadzi do mieszaniny produktów *cis* i *trans* w stosunku 85:15 (Schemat 34). Gdy fenyloacetylen **77** zastąpiono bardziej ubogim w elektrony acetylenem *p*-nitrofenyloacetylenem w reakcji otrzymywano izomer *trans* jako produkt główny.

<sup>38</sup> Saito, T., Kikuchi, T., Tanabe, H., Yahiro, J., Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

W obu przypadkach protonowanie związków przejściowych przebiega podobnie ze względu na zbliżone wymagania steryczne. Tak więc w przypadku alkinu ubogiego w elektrony tworzenie izomeru *trans* jest konsekwencją izomeryzacji utworzonego początkowo izomeru *cis*, poprzez zwiększoną kwasowość protonu przy C-3. Natomiast zastosowanie alkinu jeszcze bardziej elektrofilowego jakim był etoksykarbonyloacetylen prowadziło do otrzymania wyłącznie produktu *trans*.



Schemat 34. Wpływ właściwości elektronowych acetylenów na *cis/trans* selektywność reakcji Kinugasy

Na selektywność reakcji Kinugasy ma także duży wpływ rodzaj użytej zasady aminowej. Aminy sterycznie zatłoczone dają zazwyczaj lepszą diastereoselektywność ponieważ bardziej preferowane jest protonowanie od mniej zatłoczonej strony, co w konsekwencji prowadzi do *cis*- $\beta$ -laktamu. Natomiast mniejsze objętościowo i silniejsze zasady powodują epimeryzację produktu kinetycznego, prowadząc do zmniejszenia diastereoselektywności reakcji.

Spadek selektywności zależy także od czasu prowadzonej reakcji. Wydłużenie czasu reakcji prowadzi do powstania izomeru *trans*, z powstałego szybciej izomeru *cis*, który zostaje poddany dłuższemu działaniu zasady.<sup>39,40,41</sup>

Dowiedziano, że pojedyncze *cis*-2-aztydynony mogą epimeryzować w warunkach zasadowych dając izomery *trans*. Istnieje kilka doniesień na ten temat.

W 1995 roku w zespole Miury<sup>42</sup> poddano izomeryzacji *cis*- $\beta$ -laktam poprzez ogrzewanie w 80°C w DMF-ie w obecności węgla potasu. W zespole Hsunga<sup>43</sup> zastosowano DBU we wrzącym toluenie. Izomeryzacje tego typu mogą być też

<sup>39</sup> Stecko, S., Mames, A., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7402.

<sup>40</sup> Chen, Z., Lin, L., Wang, M., Liu, X., Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7561.

<sup>41</sup> Michalak, M., Stodulski, M., Stecko, S., Woznica, M., Staszewska-Krajewska, O., Kalicki, P., Furman, B., Frelek, J., Chmielewski, M. *Tetrahedron* 2012, 68, 10806.

<sup>42</sup> Miura, M., Enna, M., Okuro, K., Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4999.

<sup>43</sup> Zhang, X., Hsung, R. P., Li, H., Zhang, Y., Johnson, W. L., Figueroa, R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3477.

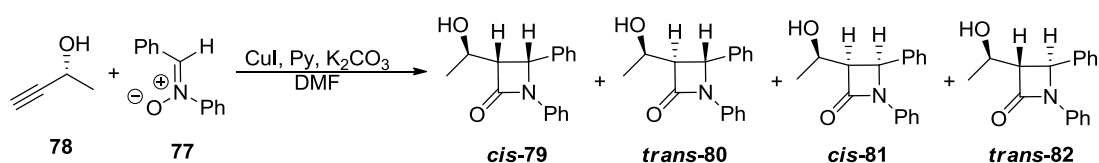
proawdzone w łagdnieszzych warunkach takich jak DBU w dichlorometanie, w 0°C, którą przeprowadził Evans<sup>44</sup>, czy KHMDS w tetrahydrofuranie w -50°C, przeprowadzona w zespole II IChO PAN<sup>45</sup>. Dosyć niedawno Feng<sup>40</sup> i współpracownicy zademonstrowali wysoce *trans*-selektywną reakcję Kinugasy, w której jako rozpuszczalnika użyto wody.

W Zespole II IChO PAN stwierdzono, że *cis*-β-laktamy zawierające przy C-3 podstawniki aryłowe, lub alkilowe nie ulegają epimeryzacji w temperaturze pokojowej w acetonitrylu jako rozpuszczalniku, ani przy użyciu trietyloaminy, ani nawet tertametyloguanidyny jako zasady.

### 5.3 Asymetryczna reakcja Kinuasy

#### 5.3.1. Diastereoselektywna reakcja Kinugasy

Prace dotyczące wariantu diastereoselektywnego reakcji Kinugasy pojawiły się w literaturze niedawno i jest ich stosunkowo niewiele. W roku 1995 Miura i współpracownicy<sup>42</sup> przeprowadzili reakcję racemicznego acetylenu **78** z difenylonitronem **77** otrzymując cztery diastereoizomeryczne produkty (**79-82**) w stosunku 60:11:12:17 (Schemat 35). Struktury wszystkich otrzymanych β-laktamów potwierdzono za pomocą <sup>1</sup>H NMR.

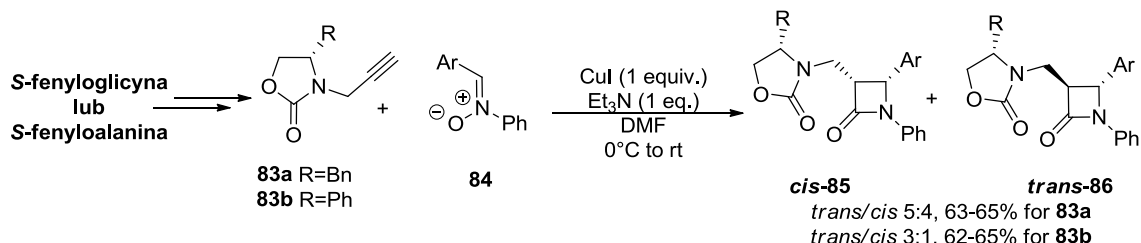


Schemat 35. Reakcja pomiędzy racemicznym acetylenem i difenylonitronem przeprowadzona przez Miurę (ogólne wydajności nie zostały podane)

<sup>44</sup> Evans, D. A., Kleinbeck, F., Ruping, M. Copper-bis(oxazoline) catalyzed synthesis of β-lactams - enantioselective reaction of alkynes with nitrones In, *2nd ed. Christmann, M., Brase, S., Eds., Asymmetric Synthesis The Essentials Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008*; 77.

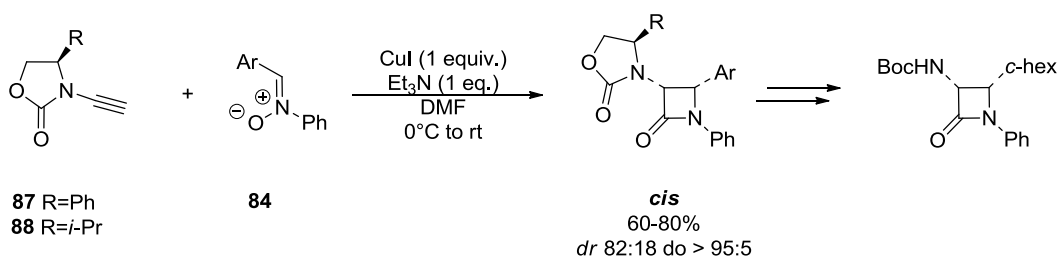
<sup>45</sup> Maciejko, M., Stecko, S., Staszewska-Krajewska, O., Jurczak, M., Furman, B., Chmielewski, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 2825.

W 2002 roku Basak<sup>46</sup> i współpracownicy przeprowadzili reakcję, w której użyto czystego optycznie acetylenu **83a** otrzymanego z (S)-fenyloalaniny lub z (S)-fenyloglicyny (Schemat 36).



Schemat 36. Pierwszy diastereo selektywny przykład reakcji Kinugasy zaproponowany przez Basaka i współpracowników.

Otrzymane 2-azetydyony otrzymano z dobrą wydajnością 60-70%, a jako główny diastereoizomer powstawał izomer *trans* **86**, przy czym proporcje diastereoizomerów były stosunkowo niskie (od 5:4 do 3:1). Cztery lata później Hsung<sup>43</sup> i współpracownicy wykazali, że chiralne 3-amino- $\beta$ -laktamy można otrzymać w reakcji ynamidów **87** i **88** z C,N-diarylonitronami **84** (Schemat 37). Autorzy otrzymywali głównie *cis*-cykloaddukty, z dobrymi wydajnościami 60-80% a proporcje diastereomerów były od 82:18 do  $\geq$ 95:5. Zmniejszenie w strukturze acetylenu odległości centrum stereogenicznego od centrum reaktywnego cząsteczki o grupę CH<sub>2</sub> znacznie poprawiło diastereo selektywność reakcji w porównaniu do prac zespołu Basaka<sup>46</sup>. Ponadto zespół Hunga<sup>43</sup> wykazał, że otrzymane addukty można łatwo przekształcić w odpowiednie enancjomerycznie wzbogacone  $\alpha$ -amino- $\beta$ -laktamy.

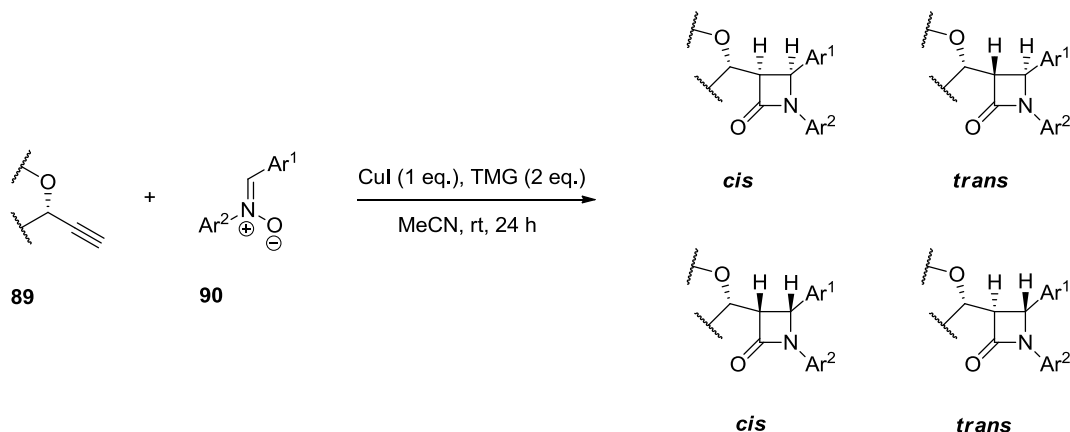


Schemat 37. Reakcja nieracemicznych ynamidów z C,N-diarylonitronami

Chmielewski z współpracownikami<sup>41</sup> badał stereoselektywność reakcji Kinugasy pomiędzy C,N-diarylonitronami **90** oraz chiralnymi acetylenami zawierającymi pierścień dioksanowy **89** (Schemat 38).

<sup>46</sup> Basak, A., Ghosh, S. C., Bhowmich, T., Das, A. K., Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499.

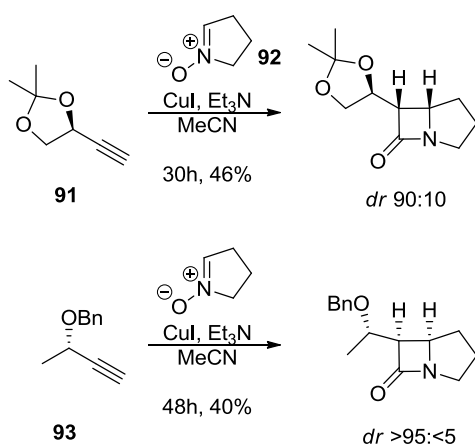




Schemat 38. Reakcja *C,N*-diarylonitronów z chiralnymi pochodnymi alkoholu propargilowego

Reakcje prowadzono w obecności 1 ekwiwalenta CuI oraz tetrametyloguanidyny (TMG), co pozwoliło uzyskać lepsze wydajności oraz wyższą stereoselektywność reakcji niż w przypadku użycia trietyloaminy jako zasady. Mieszanina reakcyjna zawierała zawsze cztery możliwe stereoizomeryczne produkty reakcji Kinugasy.

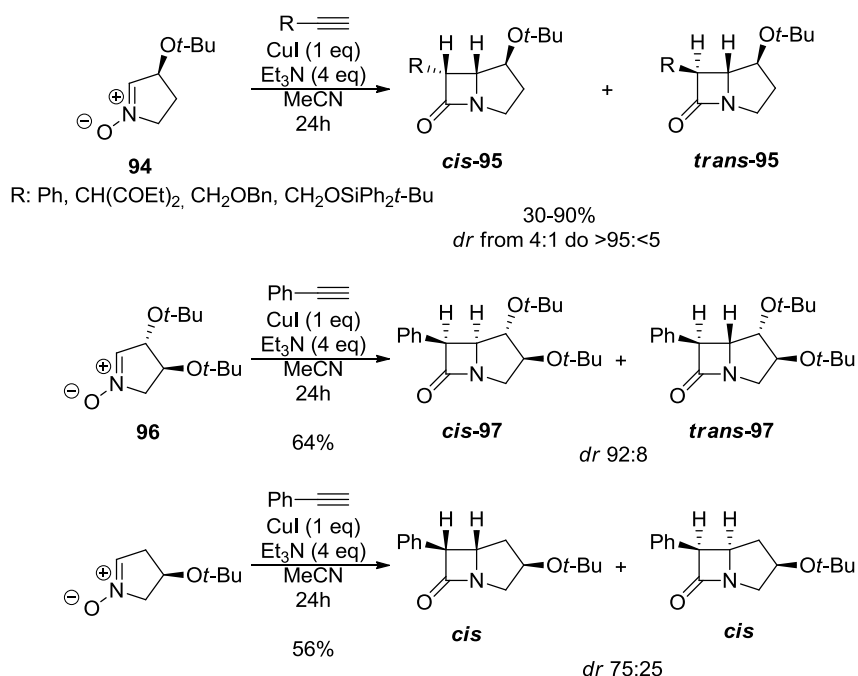
Otrzymane wyniki wskazują na silną zależność pomiędzy donorowo-akceptorową naturą nitronu, a zarówno stereoselektywnością jak i wydajnością reakcji. W przypadku podstawników elektronoakceptorowych w pozycji *para* *C*-arylowego podstawnika (*p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) uzyskano produkt z wyższą diastereoselektywnością na korzyść *cis*-produktu, jednak z o wiele niższą wydajnością. Z drugiej strony w przypadku nitronów posiadających podstawnik elektronodonorowy uzyskano wyniki z wyższymi wydajnościami, zaś z bardzo niską selektywnością.



Schemat 39. Diastereoselektywny wariant reakcji Kinugasy przedstawiony przez zespół II Instytutu

Dużo lepsze wyniki uzyskano w przypadku zastosowania achiralnych, cyklicznych, bardziej napiętych nitronów **92** i acetylenów otrzymywanych z aldehydu D-glicerynowego **91** oraz kwasu L-mlekowego **93** (Schemat 39). Otrzymano karbapenamy z niskimi wydajnościami, jednak wspaniałymi diastereoselekcjami przewyższającymi 95%.

W 2008 roku zespół nasz<sup>39</sup> przedstawił reakcje Kinugasy z zastosowaniem cyklicznych, nieracemicznych nitronów **94** i **96**, które są pochodnymi kwasów S-jabłkowego oraz L-winowego. Reakcje prowadzono w obecności CuI, wraz z trietyloaminą jako zasadą i acetonitrylu jako rozpuszczalniku, otrzymując jako główny produkt *cis*-karbapenam (*cis-95* i *cis-97*) (Schemat 40).

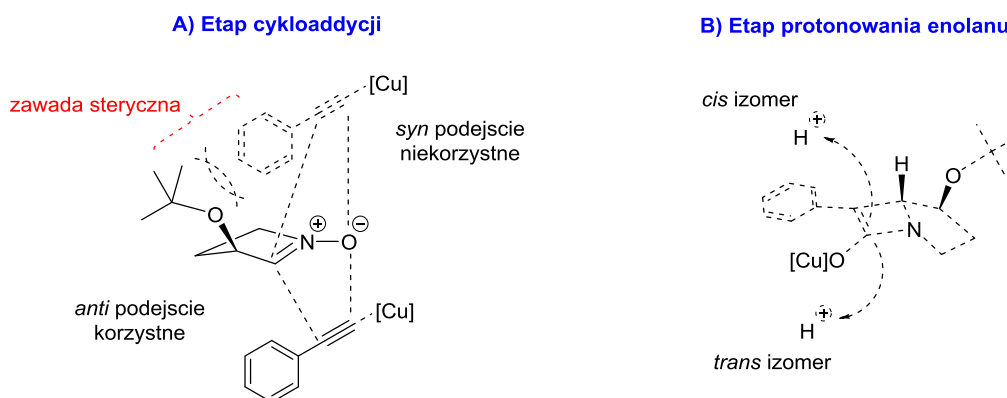


Schemat 40. Przykład asymetrycznej reakcji Kinugasy z cyklicznymi nitronami pochodnymi kwasów S-jabłkowego oraz L-winowego

Na podstawie analizy konfiguracji absolutnej uzyskanych karbapenamów zaproponowano model stereochemiczny (Rys. 11). W reakcji Kinugasy tworzą się dwa nowe centra stereogeniczne; pierwsze na etapie cykloaddycji nitronu do acetylenku miedzi, natomiast drugie, w wyniku protonowania 4-członowego enolanu miedziawego utworzonego w wyniku przegrupowania izoksazoliny. Spośród dwóch możliwych podejść cząsteczki acetylenku do nitronu, podejście *syn* względem podstawnika *tert*-butoksyłowego jest mniej korzystne ze względów sterycznych.

Takiej przeszkody brak w przypadku podejścia acetylenku miedzi z drugiej strony nitronu.

Jak pokazano na Rysunku 11, protonowanie bicyklicznego enolanu następuje *anti* względem fragmentu pirolidynowego, a więc *syn* względem mostkowego atomu wodoru, tworząc kinetyczny *cis* produkt. Ilość termodynamicznie trwalszego izomeru *trans* zależy od wielu czynników. Oprócz wspomnianych wyżej takich jak rozpuszczalnik i czas reakcji, istotna jest nie tylko moc zasady, ale też jej kształt. Potwierdzają to eksperymenty z użyciem różnych amin, które wskazują, że im bardziej rozbudowana zasada (reakcje z Et<sub>3</sub>N, *i*-PrNEt, *c*-HexNMe) tym większy udział produktu *cis*. Badając reakcje, w których acetylen i nitron są chiralne, zauważyliśmy, że ilość izomeru *trans* zależy również od względnej konfiguracji obu reagujących substratów. W sytuacji tzw. „mismatched” ilość izomeru *trans* jest zwykle większa. Można to tłumaczyć wpływem alternatywnego podejścia protonowanej aminy do enolu, które uwzględnia geometrię chiralnego fragmentu acetylenu. Ilustrować to może stan przejściowy o strukturze odpowiadającej modelowi Felkina addycji nukleofili do wiązania podwójnego węgiel-heteroatom. Z tą różnicą, że w przypadku reakcji Kinugasy mamy do czynienia z addycją protonu do nukleofilowego enolu.

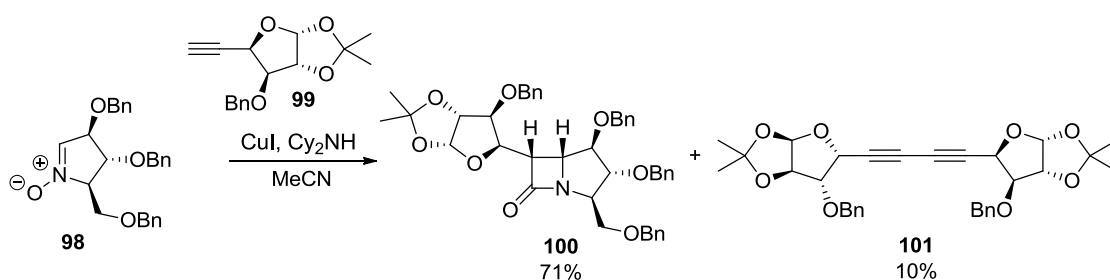


Rysunek 11. Stereochemiczny model reakcji z zastosowaniem nieracemicznego nitronu<sup>39</sup>

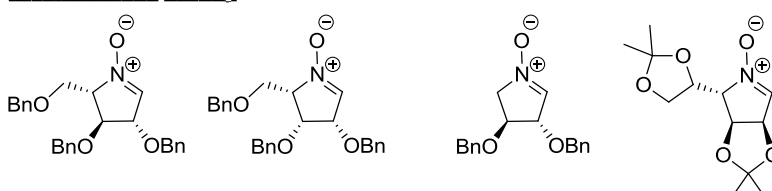
Wkrótce po zaakceptowaniu naszego „Feature article” w czasopiśmie *Synthesis*, Khangarot i Kaliappan<sup>47</sup> opublikowali reakcje Kinugasy pomiędzy cyklicznymi nitronami pochodzenia cukrowego i acetylenami, które również otrzymano z cukrów prostych (Schemat 41). Schemat 41 ilustruje przykładowo reakcję pomiędzy

<sup>47</sup> Khangarot, R. K., Kaliappan, K. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6117.

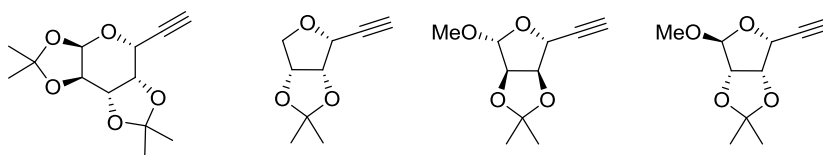
nitronem **98** i acetylenem **99**. Prowadząc proces w obecności trietyloaminy jako zasady, zespół Indyjski otrzymał *cis*- $\beta$ -laktam **100** jako główny produkt. Zaobserwowano także obecność produktu ubocznego **101**, którym był dimer użytego acetylenu, powstały w wyniku sprzęgania w reakcji Glasera.<sup>48</sup> Niektóre z zastosowanych przez zespół indyjski nitronów są identyczne z tymi, które były używane w mojej pracy (porównaj z rozdziałem Badania Własne). Trzeba jednakże zwrócić uwagę, że w mojej pracy doktorskiej stosowałam inne terminalne acetyleny, których wybór podyktowany był przydatnością w syntezie tienamycyny i związków pokrewnych.



#### Przetestowane nitrony



#### Przetestowane acetyleny



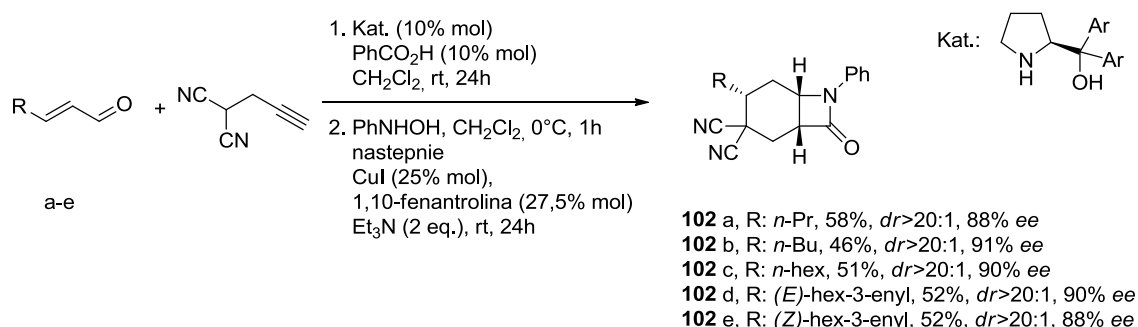
Schemat 41. Cukrowe nitrony i acetyleny zastosowane w reakcji Kinugasy przez zespół indyjski i przykładowa reakcja pomiędzy nitronem **98** i acetylenem **99**.

Zamiana zasady na dicykloheksyloaminę pozwoliła zminimalizować niekorzystny kierunek procesu, a uboczny dimer **101** powstawał z wydajnością nie przekraczającą 10%. Przeprowadzono serię syntez, w których wydajności reakcji zawierały się w przedziale 60-92 %, a jako jedyny diastereoizomer powstawał związek *cis*. Niestety autorzy pracy nie dyskutują ewentualnej możliwości powstawania *trans*-izomeru, a wysoką stereoselekcję reakcji tłumaczono specyficznym i uprzywilejowanym

<sup>48</sup> (a) Glaser, C. *Chem. Ber.* **1869**, 2, 42. (b) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 159.

podejściem acetylenku miedzi do nitronu tylko z jednej strony. O faworyzowanym kierunku addycji decydują centra stereogeniczne w strukturze nitronu. Autorzy nie odnotowali wpływu centrum stereogenicznego w strukturze acetylenku na kierunek indukcji, a zwłaszcza na proporcję *cis/trans*, ponieważ nie mieli możliwości porównania reakcji z udziałem obu enancjomerycznych form jednego z reagentów. Struktura otrzymanych *cis*-związków karbapenamowych została potwierdzona eksperymentami NOE.

Jørgensen<sup>49</sup> ze swoim zespołem przeprowadził bardzo ciekawe badania nad diastereo-sektywną syntezą  $\beta$ -laktamów w wariancie „one-pot” w sekwencji wysoce enancjoselektywnej addycji Michaela i następującej po niej wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji Kinugasy z udziałem tworzonego równocześnie *N*-fenylo nitronu (Schemat 42). Wyizolowano produkt **102** z zadowalającą wydajnością oraz wysoką enancjo i diastereo-sekcją, ponadto konfiguracja otrzymanego produktu została ustalona za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej.

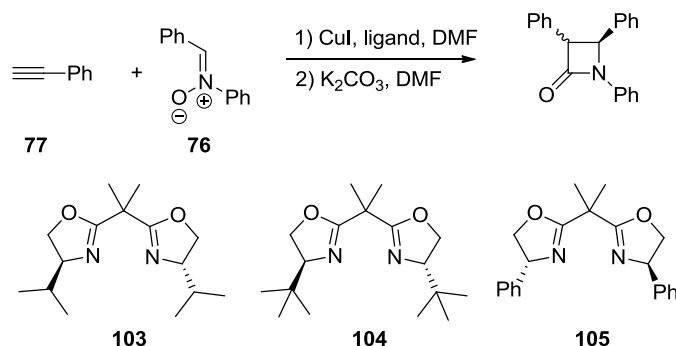


Schemat 42. Przykład wewnątrzcząsteczkowej syntezy  $\beta$ -laktamów w wariancie „one-pot”.

### 5.3.2 Enancjoselektywna reakcja Kinugasy

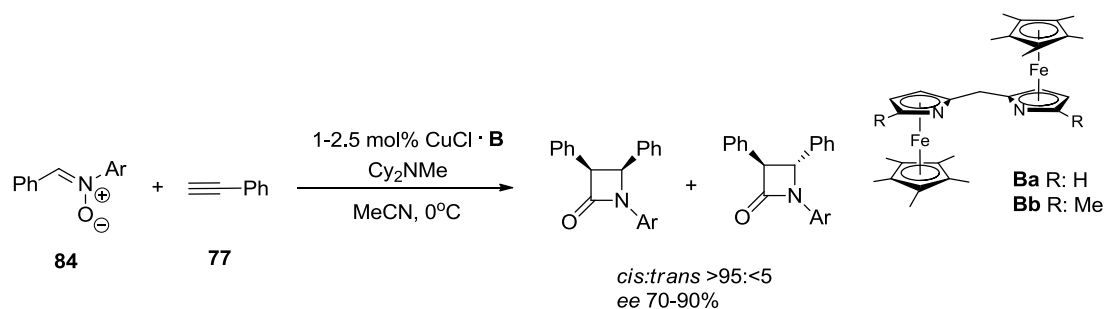
Pierwszą próbę enancjoselektywnego wariantu reakcji Kinugasy przedstawił Miura<sup>42</sup> w 1995 roku. W reakcji tej zastosowano kompleks CuI z kilkoma chiralnymi ligandami bisoksazolidynowymi **103**, **104**, **105**. Powstające w tym przypadku azetydynony posiadały czystość optyczną nie przekraczającą 70% *ee* (Schemat 43).

<sup>49</sup> Worgull, D., Dickmeiss, G., Jensen, K. L., Franke, P. T., Holub, N., Jørgensen, K.A. *Chem.- Eur. J.* **2011**, *17*, 4076.



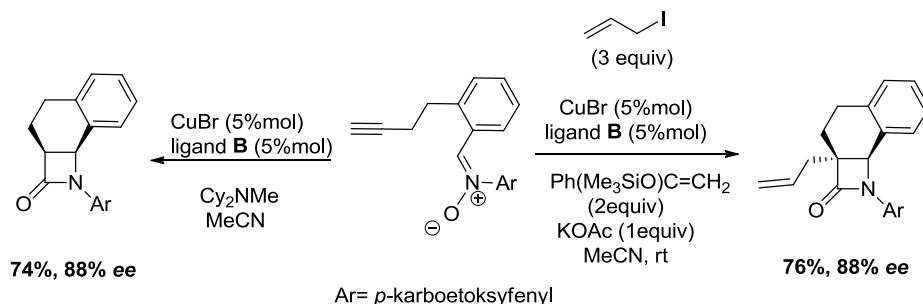
Schemat 43. Pierwszy przykład enancjoselektywnej reakcji Kinugasy (konfiguracja absolutna w produktach nie została podana)

W 2002 roku Fu<sup>50</sup> przedstawił wyniki prac nad enancjoselektywnym katalitycznym wariantem reakcji Kinugasy z użyciem chiralnych kompleksów miedzi (I) z ligandami bis (azaferrocenyłowymi). Badane reakcje przebiegały z wysoką wydajnością i diastereoselekcją oraz z wysokimi nadmiarami enancjomerycznym (Schemat 44).



Schemat 44. Wyniki prac nad enancjoselektywnym katalitycznym wariantem reakcji Kinugasy przeprowadzone przez zespół Fu<sup>50</sup>

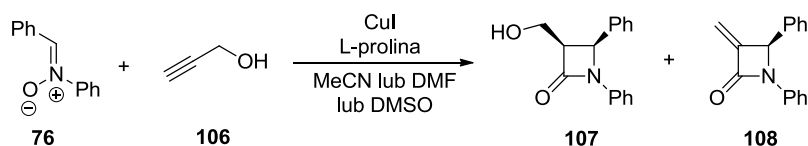
Rok później ten sam zespół przedstawił wariant wewnątrzcząsteczkowy enancjoselektywnej katalitycznej reakcji Kinugasy (Schemat 45).<sup>36</sup>



Schemat 45. Wariant wewnątrzcząsteczkowy enancjoselektywnej katalitycznej reakcji Kinugasy

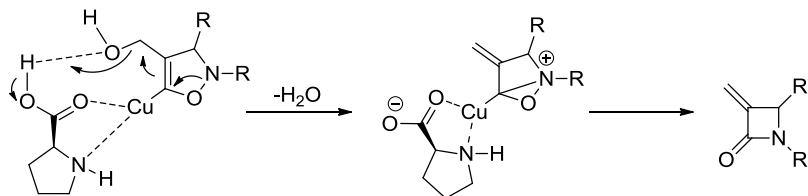
<sup>50</sup> Lo, M. M. C., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.

Basak i współpracownicy<sup>51</sup> przedstawili syntezę *cis*- $\beta$ -laktamów poprzez reakcję Kinugasy *C,N*-diartylonitronów z alkoholem propargilowym. Tak przeprowadzone reakcje pomiędzy nitronem **76** a acetylenem **106** w obecności CuI i L-proliny (po jednym ekwiwalencie każdy) w DMF-ie jako rozpuszczalniku prowadziły do dwóch produktów, *cis*- $\beta$ -laktamu **107** i 3-egzometyleno- $\beta$ -laktamu **108** (Schemat 46).



Schemat 46. Synteza prowadząca do 3-egzometyleno- $\beta$ -laktamu z zastosowaniem L-proliny jako ligandu

Gdy jako rozpuszczalnika użyto DMSO zaobserwowano wówczas, że  $\beta$ -laktam **107** jest głównym produktem reakcji. Zastosowanie innych L-aminokwasów (jak na przykład L-tyrozyny, czy L-tryptofanu) okazało się nieskuteczne. Powstawanie 3-egzometyleno-podstawionego  $\beta$ -laktamu **108** następuje prawdopodobnie poprzez reakcję eliminacji cząsteczki H<sub>2</sub>O z izoksazoliny pod działaniem L-proliny, jeszcze przed uformowaniem się pierścienia  $\beta$ -laktamu (Schemat 47).

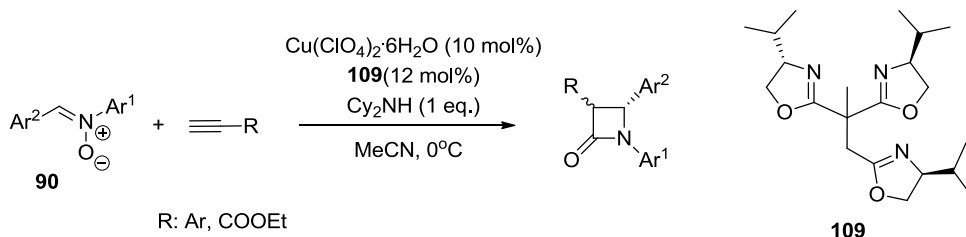


Schemat 47. Sposób tworzenia 3-egzometyleno- $\beta$ -laktamu zaproponowany przez zespół Basaka<sup>51</sup>

Tang i współpracownicy zastosowali<sup>31</sup> jako chiralne katalizatory generowane in situ kompleksy miedzi z trisokszazolinowymi ligandami **109** o symetrii C<sub>3</sub> uzyskując dobre wydajności chemiczne (50-79%) i wysoką diastereoselektywność (*cis:trans* >9:1), a także nadmarny enancjomeryczne sięgające 80% ee.

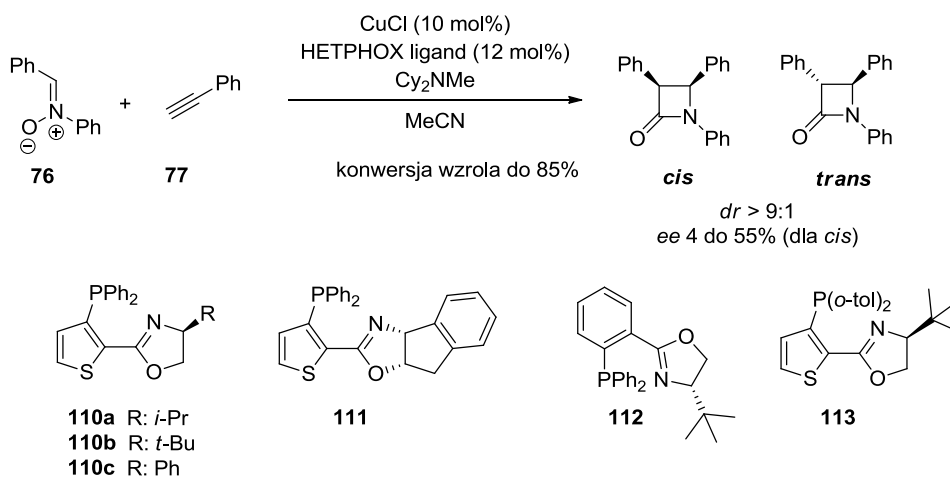
Autorzy pracy wykazali, że użycie drugorzędowych zasad, takich jak dicykloheksyloamina, wpływa na zwiększenie indukcji asymetrycznej badanych reakcji.<sup>31</sup> Ponadto przeprowadzili po raz pierwszy reakcję Kinugasy w obecności soli miedzi (II) np. Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (Schemat 48).

<sup>51</sup> Basak, A., Ghosh, S. C. *Synlett* **2004**, 1637.



Schemat 48. Enancjoselektywna reakcja Kinugasy katalizowana przez Cu(II)/TOX z chiralnym kompleksem **109**

W 2007 roku Guiry wraz z zespołem<sup>52</sup> wykazał, że asymetryczną syntezę β-laktamów na drodze reakcji Kinugasy można przeprowadzić wykorzystując ligandy typu HETPHOX/Cu (I) **110-113** (Schemat 49). Autorzy pracy, bazując na metodologii opracowanej przez zespół Fu, jako zasadę zastosowali w reakcji dicykloheksylometyloaminę. Spośród testowanych źródeł jonów miedzi (I), CuCl dawał najlepsze wydajności oraz najlepsze nadmiary enancjomeryczne (ee=12%). Spośród sprawdzanych ligandów najefektywniej działał HETPHOX posiadający podstawnik *t*-butylowy, przy którego użyciu wydajność reakcji po 5 dniach osiągnęła 73%, stosunek powstałych diastereoizomerów wynosił 91:9, a nadmiar enancjomeryczny głównego produktu 37%. Najwyższą enancjoselektywność (powyżej 55% ee dla izomeru *cis*) zaobserwowano gdy do reakcji użyto ligandu **113**.



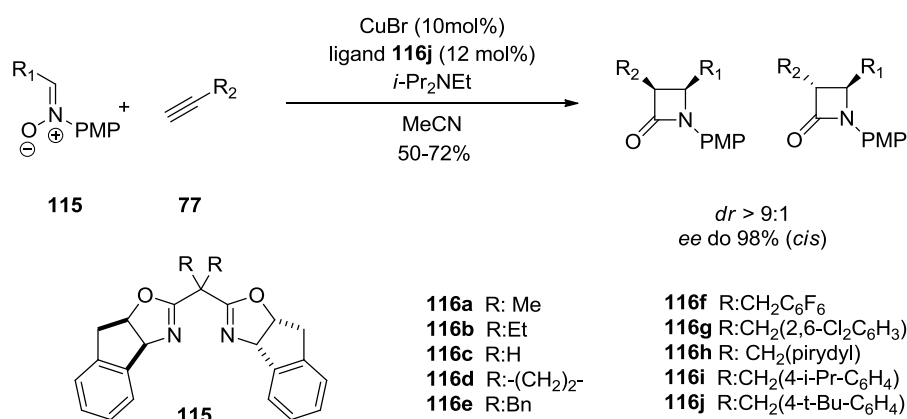
Schemat 49. Enancjoselektywna reakcja Kinugasy katalizowana przez chiralny kompleks CuCl/HEPTOX

Evans<sup>44</sup> przeprowadził wysoce stereoselektywną reakcję terminalnych alkinów **77** z nitronami **115** katalizowaną solami miedzi (II) używając ligandów typu IndaBox-

<sup>52</sup> Coyne, A. G., Muller-Bunz, H., Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 199.



bisoksazylinowych pochodnych indanu **116a-j**. Najbardziej efektywny okazał się ligand **116j**. Przy jego zastosowaniu otrzymano produkt o stosunku diastereoizomerów 97:3 i nadmiarem enancjomerycznym ponad 98% (Schemat 50). Ponadto stwierdzono, że *cis*- $\beta$ -laktam można przekształcić w izomer *trans* używając DBU w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  jako rozpuszczalniku w  $0^\circ\text{C}$ .

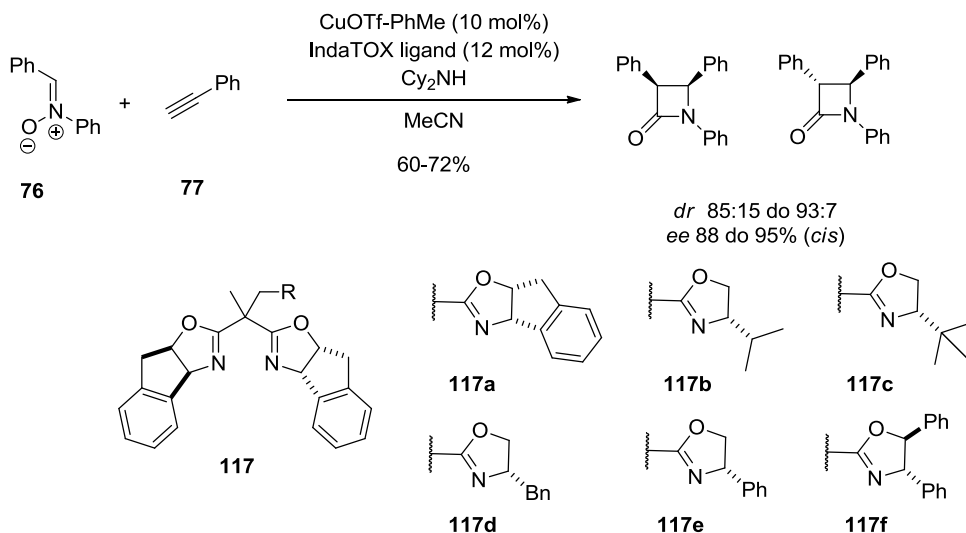


Schemat 50. Enancjoselektywna reakcja Kinugasy katalizowana przez chiralny kompleks  $\text{CuBr}_2/\text{IndaBOX}$

Ligandy typu IndaBox wykorzystał także Saito ze współpracownikami.<sup>38</sup> Pomimo, że nie udało im się polepszyć ani wydajności, ani diastereoselektywności, to najlepsze enancjoselektywności osiągnięto przy użyciu kompleksu  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  w połączeniu z prostymi i łatwo dostępnymi ligandami IndaBOX o symetrii  $\text{C}_2$  **116c** (Schemat 50). W wyniku optymalizacji warunków reakcji, stwierdzono że najlepszą zasadą jest w tym przypadku *sec*-dibutyloamina, a najlepszym rozpuszczalnikiem octan izopropylu.

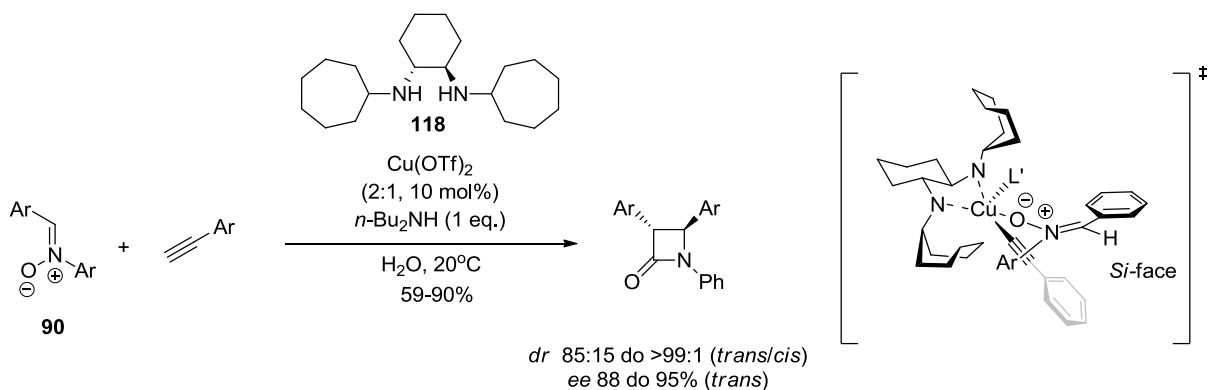
Także zespół Tanga<sup>53</sup> opublikował pracę z zastosowaniem ligandów IndaTOX o symetrii pseudo  $\text{C}_3$  **117a-f** (Schemat 51). W przeciwieństwie do poprzednich prac tego zespołu, kompleks  $\text{CuOTf}\cdot\text{PhMe}$  okazał się najefektywniejszym do syntezy  $\beta$ -laktamów z nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 90% ee i z przewagą diastereoizomeru *cis*.

<sup>53</sup> Chen, J.-H., Liao, S.-H., Sun, X.-L., Shen, Q., Tang, Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5042.



Schemat 51. Enancjoselektywna reakcja Kinugasy katalizowana przez chiralny kompleks Cu(I)/IndaTOX.

Feng<sup>40</sup> zademonstrował, że zastosowanie katalitycznego układu składającego się z chiralnej aminy **118** oraz z Cu(OTf)<sub>2</sub> jako katalizatora doprowadziło do otrzymania *trans*-β-laktamu (Schemat 52) z wysoką wydajnością, diastereoselektywnością i nadmiarem enancjomerycznym. Co ciekawe, wyniki te otrzymano używając do reakcji drugorzędowych, alifatycznych, niezatłoczonych sterycznie zasad, tj. *n*-Bu<sub>2</sub>NH lub Et<sub>2</sub>NH. W początkowych eksperymentach stwierdzono, że acetonitryl jest standardowym rozpuszczalnikiem zapewniającym dobre wydajności i selektywności. W późniejszych badaniach dowiedziono, że gdy reakcja przeprowadzona jest bez rozpuszczalnika, zarówno wydajności jak i nadmiary enancjomeryczne są równie dobre. Pogorszeniu natomiast uległ stosunek diastereoizomerów. Ciekawym przykładem okazało się zastosowanie niewielkiej ilości wody jako rozpuszczalnika, w wyniku czego otrzymano β-laktamy zarówno z lepszymi nadmiarami enancjomerycznymi, jak i wydajnościami.



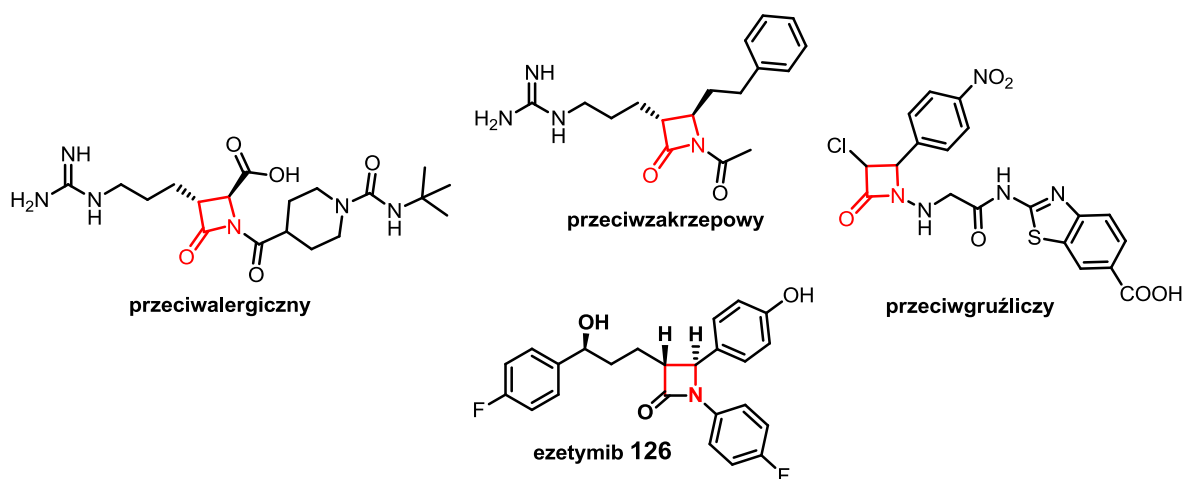
rozpuszczalnik [%]	<i>trans/cis</i>	<i>ee</i> [%]	
MeCN	88	83:17	78
neat	86	94:6	91
H <sub>2</sub> O	83(90*)	99:1 (99:1*)	90(91*)

\* in water (0.4 mL)

Schemat 52. Enancjoselektywna reakcja Kinugasy katalizowana przez chiralny kompleks Cu(II)/ **118**

## 5.4 Zastosowanie reakcji Kinugasy w syntezie związków biologicznie czynnych i ich prekursorów

Jak już wspomniałam w niniejszej pracy,  $\beta$ -laktamy to ogromna rodzina związków chemicznych o różnorodnych właściwościach biologicznych i farmaceutycznych. Obok znanych antybiotyków (Rys. 3), związki  $\beta$ -laktamowe wykazują wiele atrakcyjnych aktywności. Niektóre z tych nowych połączeń przedstawia Rysunek 12.



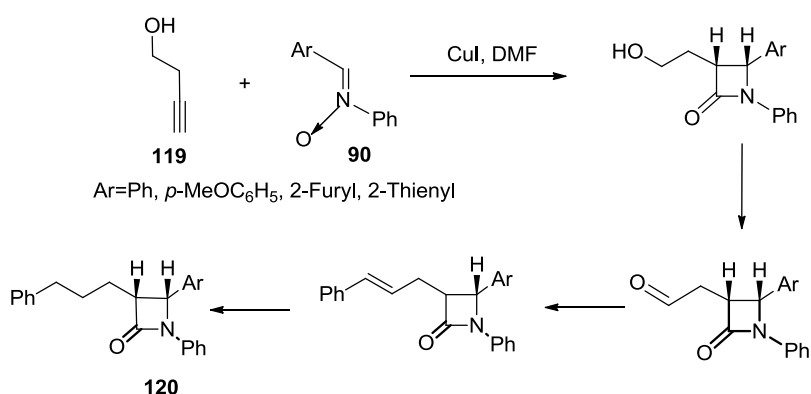
Rysunek 12

Przedstawione na schemacie związki to połączenia nie występujące w przyrodzie, więc jedyną metodą ich pozyskiwania jest synteza organiczna. Przykładem takiej

syntezy jest ezetymib **126** –  $\beta$ -laktamowy lek obniżający poziom cholesterolu we krwi, który jest otrzymywany przez firmę Merck & CO. i Schering-Plough<sup>54</sup> na ogromną skalę.

Warto zwrócić uwagę, że w ostatnich latach również reakcja Kinugasy znalazła zastosowanie w syntezie ważnych leków zawierających pierścienie  $\beta$ -laktamu, a także ich analogów o potencjalnej aktywności.

W roku 2003 Basak<sup>55</sup> wykorzystał reakcję Kinugasy jako kluczowy etap w syntezie racemicznego  $\beta$ -laktamu o potencjalnych właściwościach antyhiperglikemicznych, analogu leku ezetymib (Schemat 53). Co ciekawe w syntezie został wykorzystany wolny alkohol homopropargilowy **119**. Tym przykładem autorzy pokazali, że obecność polarnej grupy hydroksylowej w substracie jest tolerowana w procesie tworzenia azetydynonu. Finalny produkt **120** ma w pierścieniu czteroczłonowym konfigurację *cis* i brak mu benzylowej grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym.



Schemat 53. Synteza  $\beta$ -laktamu przeciw hipercholesterolemii z wykorzystaniem reakcji Kinugasy

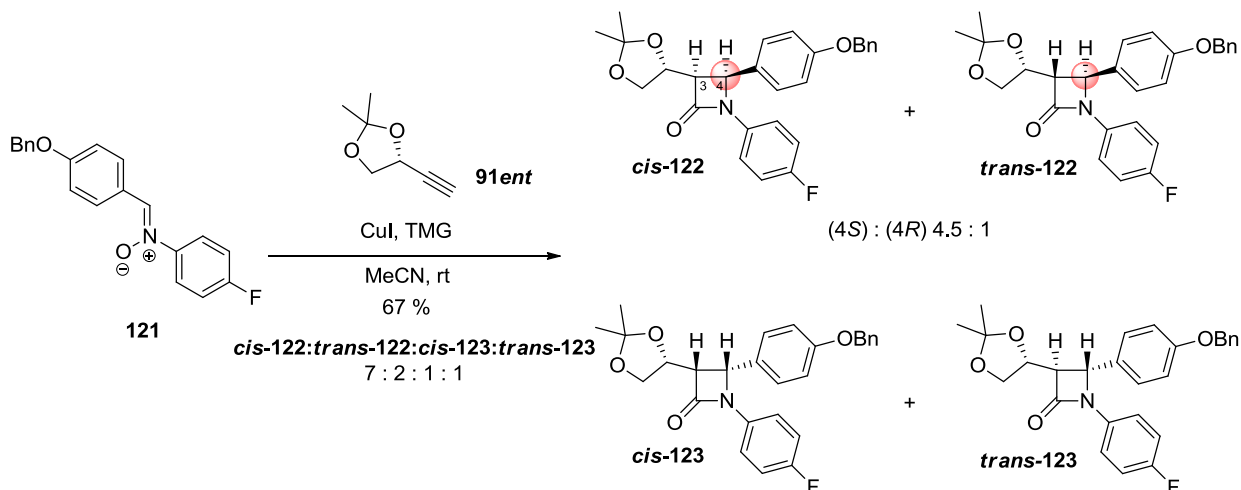
W 2011 roku w Zespole II Instytutu<sup>56</sup> przedstawiono asymetryczną syntezę ezetimibu **126**, wykorzystując diastereo selektywny wariant reakcji Kinugasy pomiędzy nitronem **121**, a acetylenem **91ent**, pochodną aldehydu L-glicerynowego. Reakcję przeprowadzono w obecności CuI i tetrametyloguanidyny jako zasady, otrzymując mieszaninę *cis/trans* odpowiednich  $\beta$ -laktamów **cis/trans-122** oraz **cis/trans-123**, z umiarkowanymi wydajnościami i diastereo selekcjami 4,5:1. Dwa wyizolowane  $\beta$ -laktamy **122-cis** i **123-trans** posiadały tę samą konfigurację absolutną na C-4, co

<sup>54</sup> Wu G., Wong, Y. S., Chen, X., Ding, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3714.

<sup>55</sup> Basak, A., Rudra, K. R., Bdour, H. M. M. *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 1508.

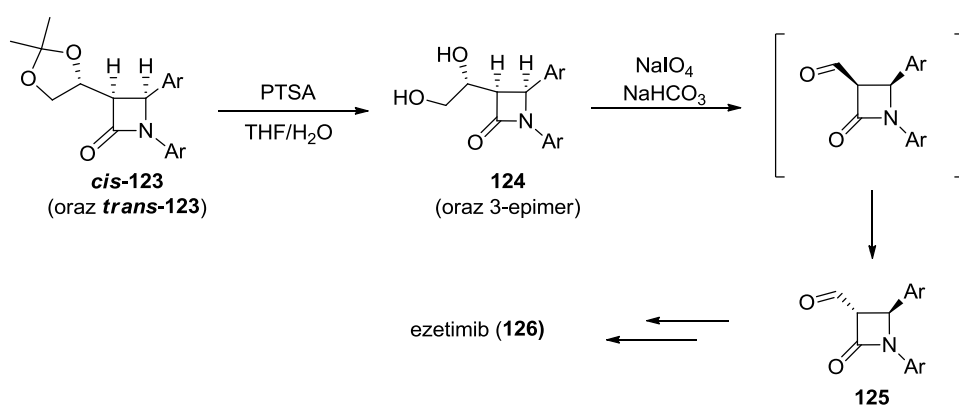
<sup>56</sup> Michalak, M., Stodulski, M., Stecko, S., Mames, A., Panfil, I., Soluch, M., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931.

w docelowej cząsteczce **126** (Schemat 54). Było to bardzo ważne z punktu widzenia dalszych przemian, ponieważ sekwencja zaplanowanych przemian przewidywała epimeryzację przy C-3 azetydylonu



Schemat 54. Reakcja Kinugasy z nitronem **91ent** i acetylenem **121**

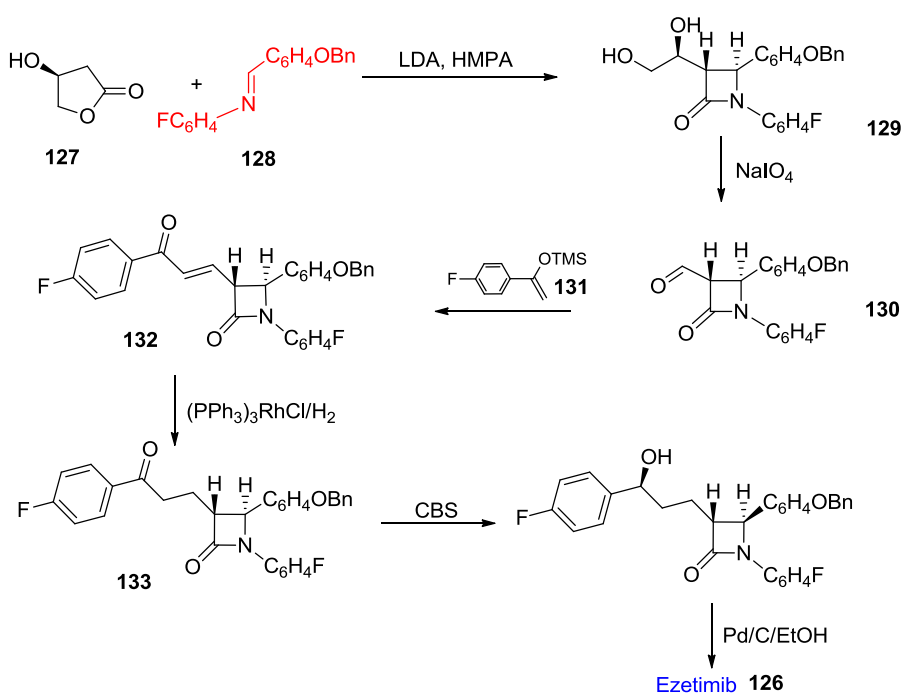
W wyniku katalizowanego kwasem odbezpieczenia funkcji dioksolanowej w  $\beta$ -laktamie **123-cis** otrzymano diol **124** (wraz z jego epimerem przy C-3). W kolejnym etapie pod wpływem nadjodanu rozszczepiono diol **124**. Otrzymany aldehyd poddano epimeryzacji uzyskując produkt **trans 125**, jako jedyny stereoizomer, identyczny do tego, który wcześniej posłużył firmie Schering-Plough w syntezie ezetymibu **126** (Schemat 55).<sup>56</sup>



Schemat 55. Synteza formalna ezetymibu **126**

Syntezę Ezetymibu firmy Schering-Plough, która koresponduje z opracowaną w naszym zespole metodologią wykorzystującą reakcję Kinugasy, przedstawia Schemat 53. Pierścień  $\beta$ -laktamu utworzono na drodze cyklokondensacji dianionu

(S)-3-hydroksy- $\gamma$ -laktonu **127** z iminą **128** w HMPA. W następnym etapie gotowy  $\beta$ -laktam **129** zawierający dwie grupy hydroksylowe w łańcuchu bocznym potraktowano nadjodanem otrzymując aldehyd **130**, ten sam który otrzymano później w naszym zespole. Aldehyd **130** poddano następnie reakcji kondensacji Mukaiyamy ze związkim **131**. W wyniku tego przekształcenia otrzymano keton **132**, w którym wyredukowano wiązanie podwójne otrzymując związek **133**. W kolejnym etapie poddano stereoselektywnej redukcji grupę karbonylową w łańcuch bocznym, a następnie odbezpieczono grupę benzylową, co w rezultacie dało oczekiwany ezetymib **126** (Schemat 56).

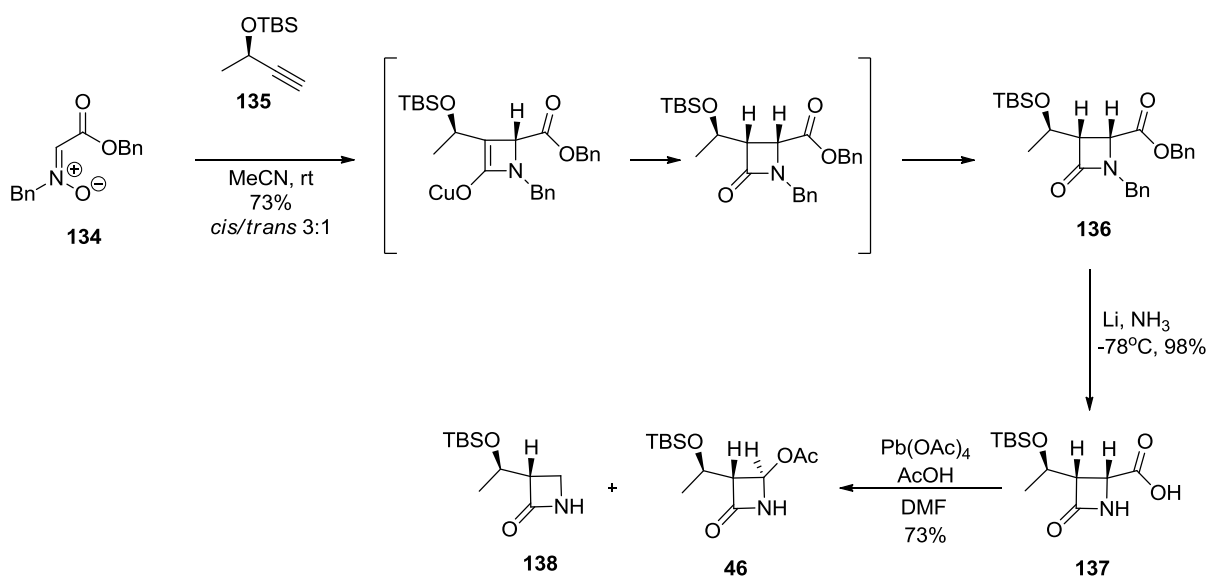


Schemat 56

Innym przykładem jest nowa synteza (3*R*,4*R*)-4-acetoksy-3-[(*R*)-1-(*t*-butylo-dimetylosililoksy)-etyl]-2-azetydynonu **46**, znanego również jako  $\beta$ -laktam Kaneka, dokonana w 2013 roku również w naszym zespole.<sup>57</sup> 2-Azetydynonu **46** jest znany jako bezpośredni przemysłowy prekursor wielu komercyjnie dostępnych antybiotyków karbapenemowych (Schemat 57). Kluczowym etapem w tej syntezie była również reakcja Kinugasy pomiędzy nitronem **134**, a alkinem **135** pochodnym kwasu D-mlekowego. Otrzymano  $\beta$ -laktam **46** z 73% wydajnością jako mieszaninę dwóch diastereoizmerów *cis* i *trans* w stosunku 3:1, różniących się konfiguracją przy

<sup>57</sup> Grzeszczyk, B., Stecko, S., Mucha, L., Staszewska-Krajewska, O., Chmielewski, M., Furman, B. *J. Antibiot.* **2013**, 66, 161.

atomie węgla C-4. Warto zwrócić uwagę, że pierwotnym produktem był wyłącznie związek *cis*, którego konfiguracja jest indukowana przez centrum stereogeniczne acetylenu. Następnie, w obecności aminy nastąpiła epimeryzacja przy atomie węgla C-4, ponieważ atom wodoru przy C-4 jest „bardziej kwaśny”. Mieszaninę izomerów **136** poddano reakcji redukcji sodem lub litem w ciekłym amoniaku otrzymując kwas **137** z wydajnością 98%, jako mieszaninę diastereoizomerów. Utlenienie otrzymanego związku **137** za pomocą czterooctanu ołowiu w kwasie octowym doprowadziło do otrzymania oczekiwanego azetydynonu **46**, z dobrą wydajnością. Zaobserwowano również tworzenie śladowych ilości produktu **138**.



Schemat 57. Synteza azetydynonu **46**

## 6. Podsumowanie

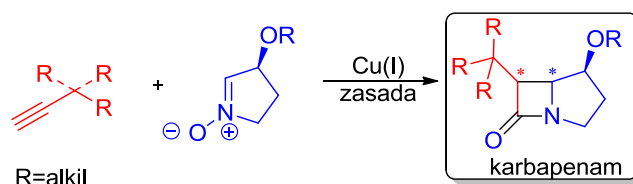
Zaprezentowane przeze mnie przykłady wskazują, że reakcja odkryta przez Kinugasę i Hashimoto jest wyjątkowo atrakcyjną metodą bezpośredniego uformowania pierścienia 2-azetydynonu, bardzo ważnego bloku budulcowego w syntezie wielu związków o udokumentowanej aktywności biologicznej. Warto również zwrócić uwagę, że reakcja ta nie została w pełni zbadana i nadal oferuje nowe możliwości w syntezie terapeutycznie użytecznych związków  $\beta$ -laktamowych. Naszym zdaniem, dalszy rozwój badań w tym obszarze powinien umieścić reakcję Kinugasy w szeregu najbardziej przydatnych metod stosowanych do budowy czterocłonowego pierścienia  $\beta$ -laktamu. W przeciwieństwie do popularnej reakcji [2+2] cykloaddycji, reakcja Kinugasy ze względu na stosunkowo dobrze zdefiniowany stan przejściowy etapu 1,3-dipolarnej cykloaddycji oferuje lepszą sterokontrolę procesu. Co więcej, szeroka dostępność oraz stosunkowo wysoka stabilność materiałów wyjściowych, a przede wszystkim znakomita tzw. ekonomia atomowa (pełny skład atomowy substratów znajduje się w produkcie), dodatkowo rozszerza możliwości reakcji Kinugasy, stwarzając w ten sposób dogodną metodę syntezy licznych związków  $\beta$ -laktamowych.

Jest zdumiewającym, że pomimo niewątpliwej atrakcyjności metody, od odkrycia Kinugasy i Hashimoto minęło blisko trzydzieści lat zanim podjęto intensywniejsze badania nad mechanizmem tej reakcji – kaskada, 1,3-dipolarna addycja/przegrupowanie - i możliwościami jej zastosowań w syntezie ważnych leków  $\beta$ -laktamowych. Można sądzić, że spopularyzowanie przez Sharplessa katalizowanej jonami miedzi Cu(I) reakcji terminalnych acetylenów z azydkami zdecydowało o skierowaniu zainteresowania środowisk akademickich na pokrewną reakcję Kinugasy.



## 7. Badania własne

Prowadzone w naszym zespole prace nad reakcją Kinugasy wykazały, że cykliczne nitrony pochodne kwasów winowego lub jabłkowego są użytecznymi i efektywnymi substratami w katalizowanej solami miedzi (I) reakcji z terminalnymi acetylenami. W wyniku takiego procesu powstaje bicykliczny związek o szkielecie karbapenamu, posiadający dwa nowe centra stereogeniczne w pierścieniu azetydynonu (Schemat 58).



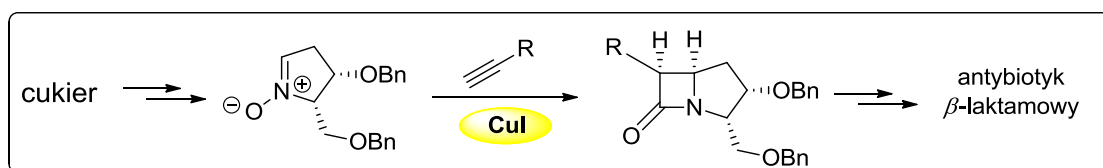
Schemat 58

Kolejnym istotnym spostrzeżeniem był wpływ struktury acetyleny na wydajność badanego procesu. Okazało się, że etery, acetale bądź ortoestry propargilowe (jedna, dwie lub trzy grupy OR) są najefektywniejsze w badanym procesie.<sup>58</sup> Przypisano to aktywniejszej, dimerycznej strukturze acetylenku miedzi, w którym atomy metalu są dodatkowo koordynowane będącymi zasadami Lewisa atomami tlenu. Trzeba podkreślić, że reakcja Kinugasy, choć bardzo atrakcyjna, jest często nieprzewidywalna. Przebiega ona w atmosferze gazu neutralnego, a śladowe ilości tlenu, jakość rozpuszczalnika, lub inne niewielkie zanieczyszczenia mogą powodować powstawanie znacznych ilości produktów ubocznych, takich jak iminy i diacetyleny.

Głównym zadaniem przed którym stanęłam rozpoczynając pracę doktorską było sprawdzenie czy O-blokowane polihydroksylowe nitrony otrzymane z cukrów prostych są równie użyteczne jak pochodne kwasu winowego, czy jabłkowego (Schemat 59). Istotnym nowym elementem strukturalnym nitronów pochodnych pentofuranoz jest O-blokowana, terminalna grupa hydroksymetylowa, która w kolejnych etapach syntezy umożliwia utworzenie grupy karboksylowej obecnej w antybiotykach. Z punktu widzenia kontroli stereochemicznej reakcji, szczególnie ważnym było określenie wpływu tej terminalnej grupy i jej konfiguracji względem

<sup>58</sup> Stecko, S., Mames, A., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3094.

sąsiednich grup benzyloksylowych nitronu, na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej.



Schemat 59

Druga część zaplanowanych badań miała na celu funkcjonalizację nowo otrzymanych karbapenamów, czyli transformację ich w karbapenemy o budowie możliwie zbliżonej do aktywnych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych.

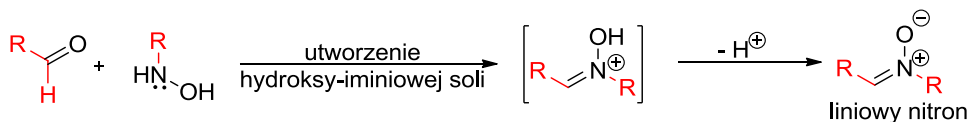
## 7.1 Synteza substratów

### 7.1.1 Synteza cyklicznych nitronów pochodnych cukrów prostych

Nitrony, to niezwykle użyteczna grupa związków, które znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.<sup>59</sup> Związki te, nazywane również *N*-tlenkami imin, to 1,3-dipole posiadające właściwości zarówno nukleofilowe, jak i elektrofilowe. Wstępując w reakcje cykloaddycji mogą angażować zarówno swoje orbitale HOMO, jak i LUMO, w zależności od charakteru dipolarofila, czy jest ubogi, czy też bogaty w elektrony.

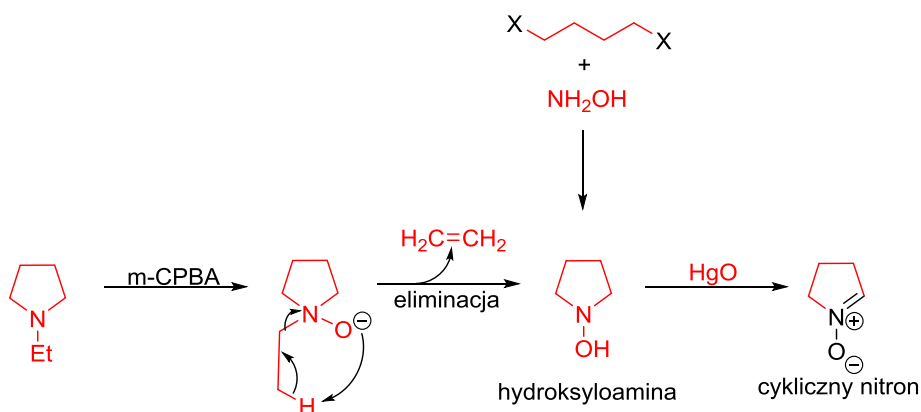
Istnieją dwie podstawowe metody otrzymywania nitronów. W obu związkem wyjściowym jest hydroksyloamina. Liniowe nitrony otrzymuje się zazwyczaj w reakcji odpowiednich hydroksyloamin z aldehydami (Schemat 60).

<sup>59</sup> (a) 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; (b) 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; (c) Merino, P., Bellus, D.; Padwa, A., Eds. George Thieme: Oxford, 2004; Vol. 27, pp 511-580; (d) Merino, P., In *Science of Synthesis*, Schaumann, E., Ed. George Thieme: Stuttgart, 2011; Vol. 4, pp 325-403; (e) 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; (f) Tufariello, J. J., Nitrones. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed. John Wiley & Sons: New York, 1984; Vol. 2, pp 83-168; (g) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, 36, 1-174; (h) Brown, R. C., *N*-Oxides and Nitrones. In *Organic Chemistry of Aliphatic Compounds*, Oxford Clarendon Press: Oxford, 1994; Vol. 28, pp 260-276;;



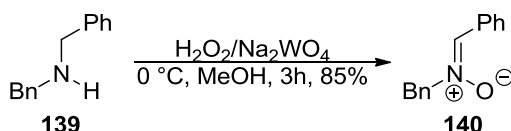
Schemat 60

Natomiast cykliczne nitrony można otrzymać poddając utlenieniu odpowiednie, cykliczne hydroksyloaminy, które uzyskuje się w wyniku *N,N*-dialkylowania wolnej hydroksyloaminy,<sup>60</sup> lub też w sekwencji reakcji polegającej na utlenieniu trzeciorzędowej aminy do *N*-tlenku, a następnie degradacji Cope'a, która prowadzi do hydroksyloaminy. Dialkilohydroksyloaminy zostają zwykle utlenione do nitronów za pomocą tlenku rtęci(II) (Schemat 61).



Schemat 61

Ze względu na duże trudności związane z syntezą *N,N*-dipodstawionych hydroksyloamin znacznie częściej są one generowane *in situ* z amin drugorzędowych i od razu utleniane do nitronów. Bardzo często stosowanym w tego rodzaju bezpośredniej transformacji utleniaczem jest nadtlenek wodoru wobec metalicznego katalizatora. Przykładem takiego sposobu postępowania może być reakcja utleniania dibenzyloaminy **139** w obecności H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i wolframanu sodu, która prowadzi do *C*-fenylo-*N*-benzylonitronu **140** (Schemat 62).<sup>61</sup>

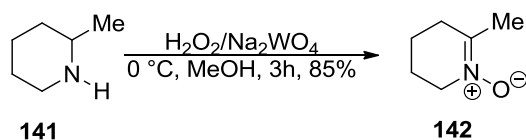


Schemat 62

<sup>60</sup> Marcantoni, E., Petrini, M., Polimanti, O. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 3561.

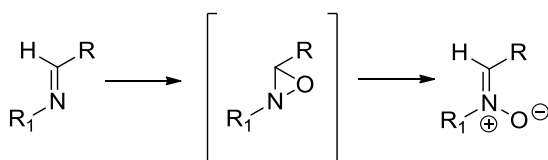
<sup>61</sup> Mitsui, H., Zenki, S.-I. J., Shiota, T., Murahashi, I.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874.

W podobny sposób można otrzymać cykliczne nitrony, np. poprzez utlenianie 2-metylopiperydyny **141** przy użyciu  $\text{H}_2\text{O}_2$  w obecności  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  w wyniku czego otrzymujemy *N*-tlenek-2-metylo-1,2-dehydropiperidyny **142** (Schemat 63).<sup>61</sup>



Schemat 63

Innym przykładem syntezy nitronów jest utlenianie imin. Atrakcyjność tej metody wynika głównie dostępności wyjściowych imin. Zakłada się, że mechanizm syntezy nitronów z imin jest dwuetapowy. W pierwszym etapie następuje utworzenie oksazyridyny, która przegrupowuje się tworząc oczekiwany nitron (Schemat 64).<sup>62,63</sup>



Schemat 64

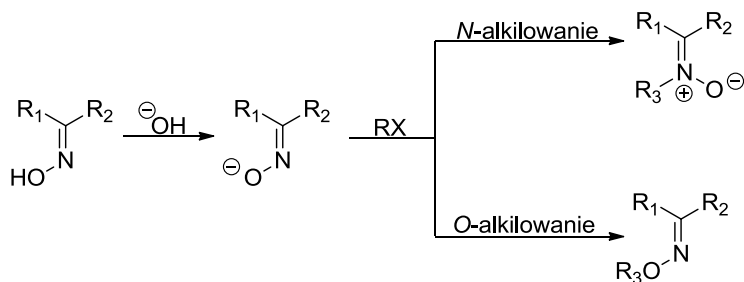
Kolejnym przykładem syntezy nitronów, jest metoda polegająca na *N*-alkilowaniu oksymów. Charakteryzuje się ona niestety wieloma niedogodnościami. Jedną z nich jest obecność zasady, generującej anion. W tych warunkach dochodzi często do przegrupowania powstających nitronów.<sup>64</sup> Inną niedogodnością jest sama natura oksymu, która umożliwi reakcję alkilowania zarówno na atomie tlenu, jak i azotu.<sup>65</sup> W pierwszym przypadku powstają *O*-alkilooksymy, w drugim nitrony. Regiochemia alkilowania zależy zarówno od rodzaju oksymu (od jego budowy przestrzennej), czynnika alkilującego, jak i warunków w jakich prowadzona jest reakcja (Schemat 65).

<sup>62</sup> Soldaini, G., Cardona, F., Goti, A. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 473.

<sup>63</sup> Boyd, B., Coulter, P. B., McGuckin, M. R., Sharma, N.D., Jennings, W. B., Wilson, V. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 301

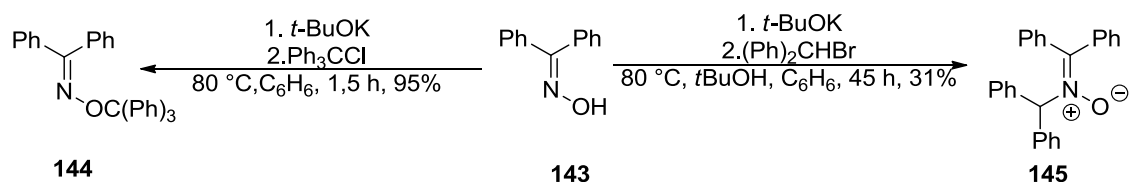
<sup>64</sup> Smiths, P. A. S., Robertson, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1197.

<sup>65</sup> Buehler, E. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261.



Schemat 65

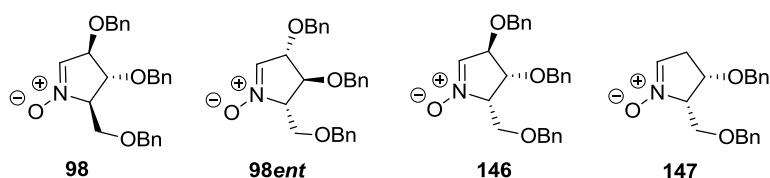
Za przykład może tu posłużyć alkirowanie oksymu benzofenonu **143**. W reakcji alkirowania chlorkiem trytylu powstaje jedynie produkt O-alkirowania **144**.<sup>66</sup> Jeśli zastosujemy inny środek alkirowujący na przykład bromek benzhydrylu, wówczas otrzymujemy nitron **145** z 31% wydajnością (Schemat 66).<sup>66</sup>



Schemat 66

Mimo wspomnianych wyżej kłopotów z regioselektywnością, *N*-alkirowanie oksymów wydaje się najdogodniejszą metodą syntezy cukrowych nitronów.

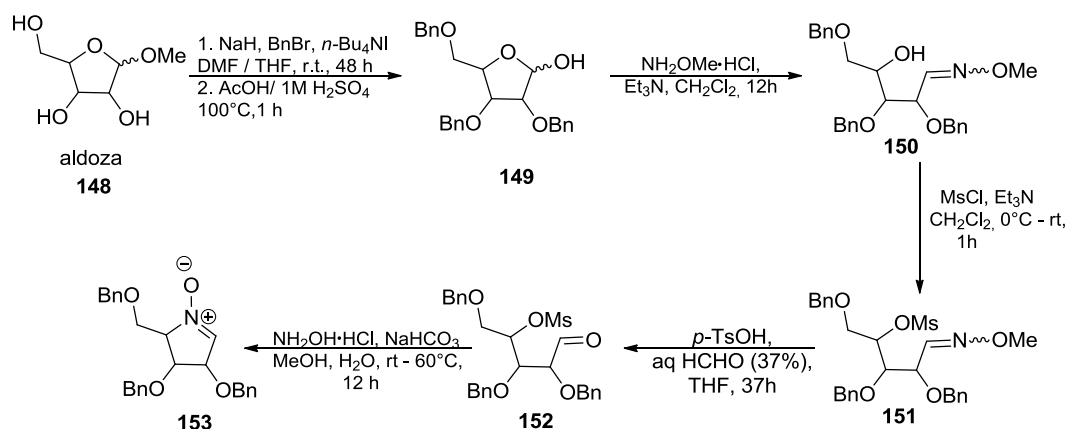
Pierwszym zadaniem, przed którym stanęłam rozpoczynając realizację prac eksperymentalnych zaplanowanych w mojej pracy doktorskiej było opracowanie wydajnej metody syntezy O-blokowanych polihydroksylowych pięcioczłonowych nitronów (**98**, **98ent**, **146**, **147**) z tanich i dostępnych niezabezpieczonych furanoz (Rysunek 13).



Rysunek 13

<sup>66</sup> Cope, A. C., Heaven, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4894.

Pierwszą próbę syntezy nitronu, pochodnej D-arabinozy, rozpoczęłam korzystając z procedury opisanej przez Wanga i współpracowników w 2010 roku.<sup>67</sup> Do powtórzenia tej metody skłonił mnie fakt, że autorzy pracy przeprowadzili syntezy szeregu cukrowych nitronów na dużą skalę (do 20g w jednej szarży) unikając przy tym żmudnych oczyszczeń chromatograficznych (Schemat 67). Glikozyd metylowy furanozy **148** poddano benzyłowaniu, a następnie hydrolizie do hemiacetalu **149**, który w kolejnej reakcji z chlorowodorkiem O-metylohydroksyloaminy tworzył odpowiedni oksym **150**. Dzięki zabezpieczeniu grupy hydroksylowej oksymu, można było poddać mesylowaniu wolną grupę hydroksylową cukru przy C-4. W celu utworzenia niezabezpieczonego oksymu, kolejnym etapem było uwolnienie grupy karbonylowej w związku **151** działaniem mieszaniny kwasu *p*-TsOH i formaldehydu w tetrahydrofuranie jako rozpuszczalniku. Otrzymany w ten sposób aldehyd **152** potraktowany chlorowodorkiem hydroksyloaminy tworzył oksym, który według opisu autorów publikacji miał natychmiast ulegać wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu tworząc odpowiedni nitron **153** (Schemat 67).

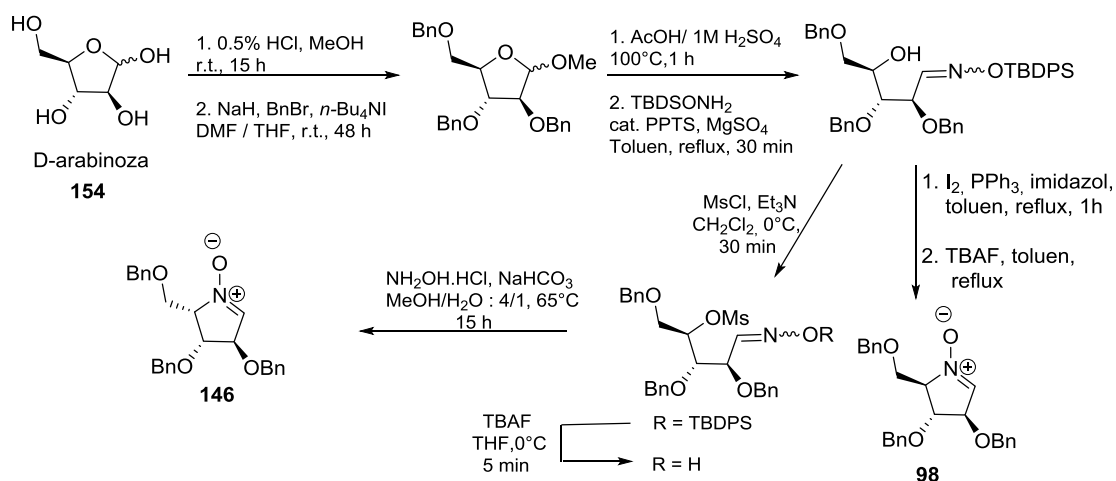


Schemat 67

Niestety zaprezentowana na powyższym schemacie synteza okazała się wysoce niepowtarzalna. Już na etapie otwarcia cukru **149** metoksyaminą, zauważyłam że reakcja przebiega z bardzo niską wydajnością, a próba chromatograficznego oczyszczania eteru oksymu **150** prowadzi do jego częściowego rozkładu. Napotkane na początkowym etapie syntezy trudności skłoniły mnie do poszukiwań innej metody syntezy cukrowych nitronów typu **153**.

<sup>67</sup> 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.

Kolejną procedurą, którą przetestowałam był kilkuetapowy proces zaproponowany oryginalnie przez Desvergnesa i współpracowników.<sup>68</sup> Podobnie jak w pierwszym przykładzie prosty, niezabezpieczony cukier **154** przekształcałam w odpowiedni glikozyd metylowy. Następnie poddałam benzyloowaniu wolne grupy hydroksylowe i scharakteryzowałam glikozyd metylowy.<sup>69</sup> Kolejne etapy syntezy to: hydroliza glikozydu, a następnie otwarcie pierścienia furanozy O-sililowaną hydroksyloaminą<sup>70</sup>, mesylowanie drugorzędowej grupy hydroksylowej i prowadzące do 5-członowego nitronu wewnątrzcząsteczkowe alkirowanie oksymu Schemat 68, które może przebiegać po desilylacji, lub po wymianie reszty oksymowej.<sup>68</sup> Ten sposób postępowania prowadził do nitronów z inwersją konfiguracji przy C-4 **98ent**, **146**, **147**, które otrzymałam odpowiednio z D-arabinozy, D-ksylozy, 2-deoksy-D-rybozy (Rysunek 13). Nitron **98** otrzymałam z D-arabinozy w wyniku dwukrotnej inwersji konfiguracji na atomie węgla C-4. Pierwszą inwersję konfiguracji zrealizowałam wymieniając grupę hydroksylową cukru na atom jodu w warunkach reakcji Appel'a, a drugą dokonując promowanej anionami fluorkowymi cyklizacji (reakcja S<sub>N</sub>2) otrzymując w efekcie nitron **98** (Schemat 68).<sup>71</sup>



Schemat 68

<sup>68</sup> Desvergnès, S., Py, S., Valle'e, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459.

<sup>69</sup> Ludek, O. R., Marquez V. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8461.

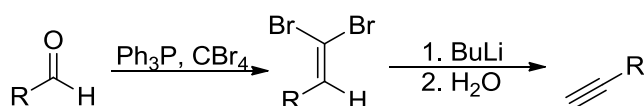
<sup>70</sup> Stewart, O. A., Martin, J. G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1221.

<sup>71</sup> Tsou, E.-L., Yeh, Y.-T., Liang, P.-H., Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93.

Otrzymane, trwałe pięciocząłkowe nitrony, po ich scharateryzowaniu wykorzystałam jako komponenty w katalizowanej solami miedzi (I) reakcji z terminalnymi acetylenami.

### 7.1.2 Synteza terminalnych acetylenów

Jak już wspomniałam, drugim substratem w tytułowej reakcji Kinugasy jest terminalny acetylen. Jedną z syntetycznie użytecznych metod tworzenia tego typu acetylenów jest dwuetapowa przemiana zwana reakcją Coreya-Fuchsa.<sup>72</sup> W reakcji tej utworzony z czterobromku węgla i trifenylofosfiny ylid ulega addycji do aldehydu tworząc odpowiedni dibromoalken. Następnie pod wpływem BuLi, lub LDA następuje eliminacja atomów bromu z utworzeniem oczekiwanego alkinu (Schemat 69).



Schemat 69

Inną użyteczną metodą syntezy monopodstawionych alkinów jest reakcja aldehydów z 1-diazo-2-oksopropylfosforanem zwanym odczynnikiem Bestmana – Ohiry. Reakcja homologacji przebiega w obecności zasady dając oczekiwane alkiny również w przypadku łatwo enolizujących aldehydów (Schemat 70). Ponieważ zarówno preparatyka odczynnika Bestmana – Ohiry, jak i metoda syntezy terminalnych acetylenów z jego udziałem są proste, potrzebne mi alkiny, które nie były dostępne handlowo, otrzymywałam tą metodą. (Rys. 14).<sup>73, 74</sup>

<sup>72</sup> Corey, E. J., Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 3769.

<sup>73</sup> Gilbert, C. J., Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1837.

<sup>74</sup> (a) Pietruszka, J., Witt, A. *Synthesis* **2006**, 24, 4266; (b) Müller, S., Liepold, B., Roth, G. J., Bestman, H.J. *Synlett* **1996**, 521.

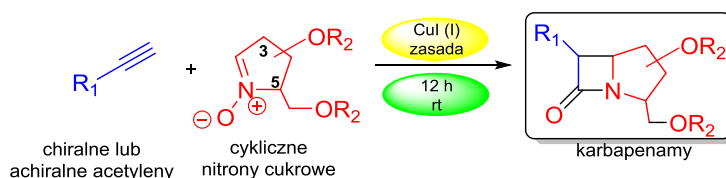




nitronami **94** i **96**, lub aby umożliwić uformowanie podstawników przy C-6 obecnych w aktywnych antybiotykach karbapenemowych (Rys.8).

## 7.2 Optymalizacja katalizowanej solami miedzi (I) reakcji terminalnych acetylenów z cukrowymi nitronami.

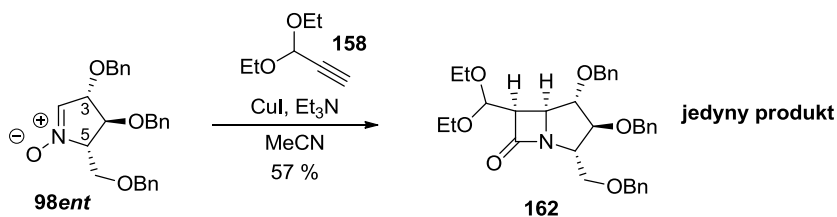
Po dopracowaniu dogodnej metody syntezy nitronów **98**, **98ent**, **146**, **147** i dokonaniu wyboru odpowiednich acetylenów, przeprowadziłam prace nad optymalizacją warunków reakcji Kinugasy czyli katalizowanej solami miedzi (I) reakcji z udziałem cyklicznych nitronów pochodzenia cukrowego i terminalnych acetylenów (Schemat 71).



Schemat 71

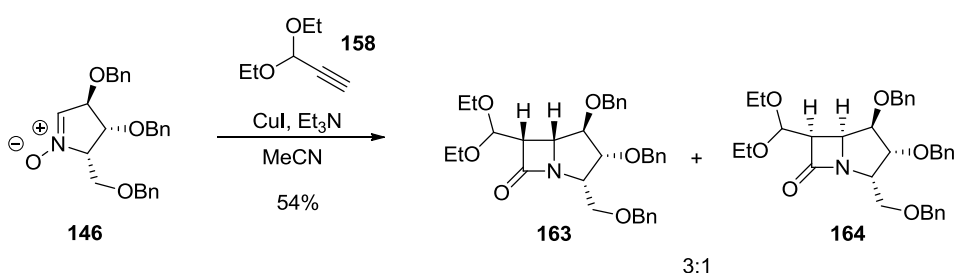
Zgodnie z oczekiwaniem, po przeprowadzeniu szeregu reakcji optymalizujących, odnotowałam, że stereoselektywność reakcji Kinugasy z wykorzystaniem cukrowych nitronów **98**, **98ent**, **146**, **147** i achiralnych acetylenów **157**, **158** i **159** zależy od podstawienia i konfiguracji podstawników w nitronie. Stwierdziłam również, że wynik tego procesu zależy nie tylko od konfiguracji podstawnika znajdującego się przy atomie węgla w sąsiedztwie podwójnego wiązania nitronu, ale również od konfiguracji grupy benzyloksymetylowej, przy czym konfiguracja tego pierwszego odgrywa ważniejszą rolę.

W przypadku zastosowania nitronów **98** i **98ent** zawierających w swojej strukturze grupę benzyloksylową w pozycji C-3 i grupę benzyloksymetylową w pozycji C-5 po tej samej stronie płaszczyzny pierścienia nitronu, w wyniku reakcji Kinugasy powstaje wyłącznie jeden diastereoizomer **162** i odpowiednio **162ent**. Decyduje o tym podejście acetylenku od strony *anti* do obu podstawników w nitronie (Schemat 72).



Schemat 72

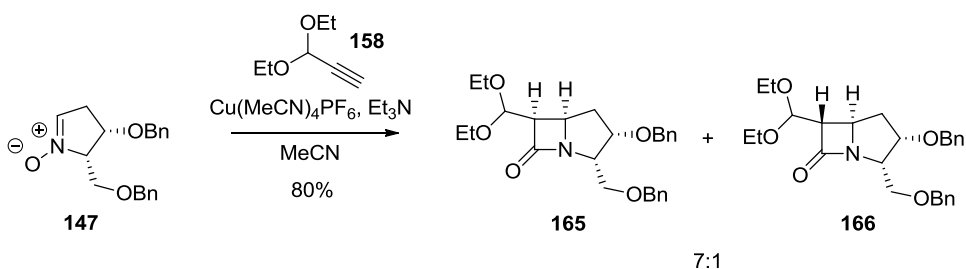
W przypadku gdy podstawniki w pozycjach C-3 i C-5 znajdują się po przeciwnych stronach płaszczyzny, obserwowałam zdecydowanie słabszą diastereoselekcję (Schemat 73).



Schemat 73

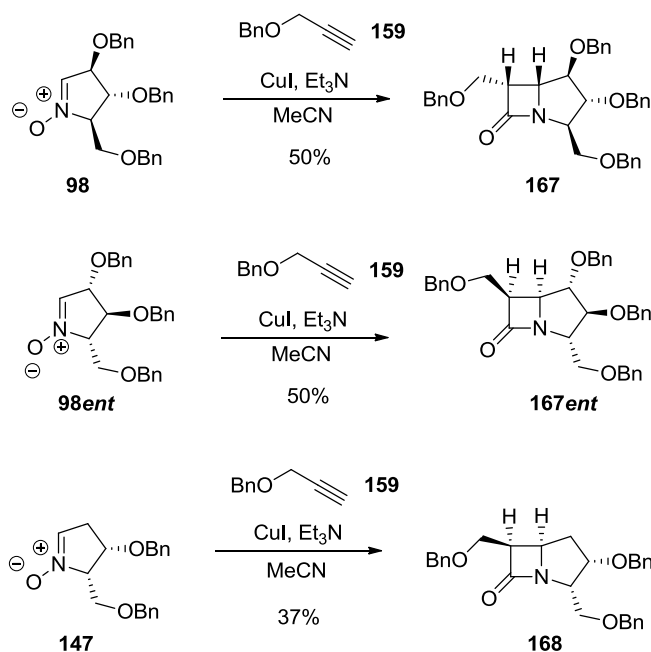
Produktami reakcji nitronu **146** z acetylenem **158** jest powstająca z umiarkowaną wydajnością mieszanina dwóch *cis* podstawionych karbapenamów **163** i **164** w stosunku 3:1 (Schemat 73). Pierwzoplanową rolę w stereoselekcji reakcji odgrywa podstawnik benzoksyloy w pozycji C-3, w wyniku czego jako główny produkt otrzymałam *cis*-diastereoizomer **163**. Grupa benzyloksymetylowa w pozycji C-5 decyduje o kierunku podejścia acetylenku tylko wtedy, gdy w pozycji C-3 nie znajduje się żaden podstawnik. Zaobserwowałam to gdy do reakcji użyłam nitronu L-treo **147**, który otrzymałam z 2-deoksy-D-rybozy i acetylenem **158**. W tej reakcji otrzymałam ze znaczną przewagą produkt **165**, któremu towarzyszyły niewielkie ilości izomeru *trans* **166**, przy czym konfiguracja mostkowego atomu węgla była taka sama w obu związkach (Schemat 74). Jednoznacznego dowodu konfiguracji powstającego karbapenamu dostarcza widmo  $^1\text{H}$  NMR. Dla izomerów *cis*, stała sprzężenia  $J_{5,6}$  wynosi od 4,5 do 5,5 Hz, a dla *trans* od 0 do 2,5 Hz. Dodatkowym parametrem potwierdzającym konfigurację karbapenamu są efekty NOE, które nie tylko określają wzajemne położenie protonów przy C-5 i C-6, ale także ich relację do centrów stereogenicznych reszty pochodzącej z cukru. Szczególnie ważne są

pomiary NOE pomiędzy protonem przy mostkowym atomie węgla karbapenamu (H-5) i protonami pierścienia pirolidynowego H-2, H-3 i H-4.



Schemat 74

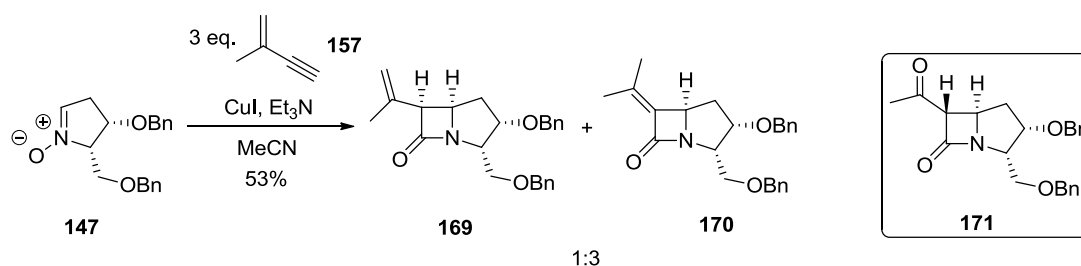
Podobne wyniki odnotowałam w przypadku reakcji acetylenu otrzymanego z alkoholu propargilowego **159**. W wyniku reakcji z nitronem **98**, lub jego enancjomerem **98ent**, otrzymałam wyłącznie *cis*-karbapenam **167**, lub odpowiednio **167ent**. Podobnie przebiegała reakcja pomiędzy acetylenem **159** i nitronem **147** w wyniku której powstawał tylko jeden *cis* karbapenam **168** (Schemat 75).



Schemat 75

Reakcja handlowo dostępnego 2-metylo-1-buten-3-ynu **157** z nitronem **147** była kolejną transformacją jaką przeprowadziłam. W przypadku otrzymania z dobrą wydajnością oczekiwanego związku **169**, można było zaplanować dalsze przemiany, prowadzące do ketonu **171**, który powinien być atrakcyjnym prekursorem w syntezie

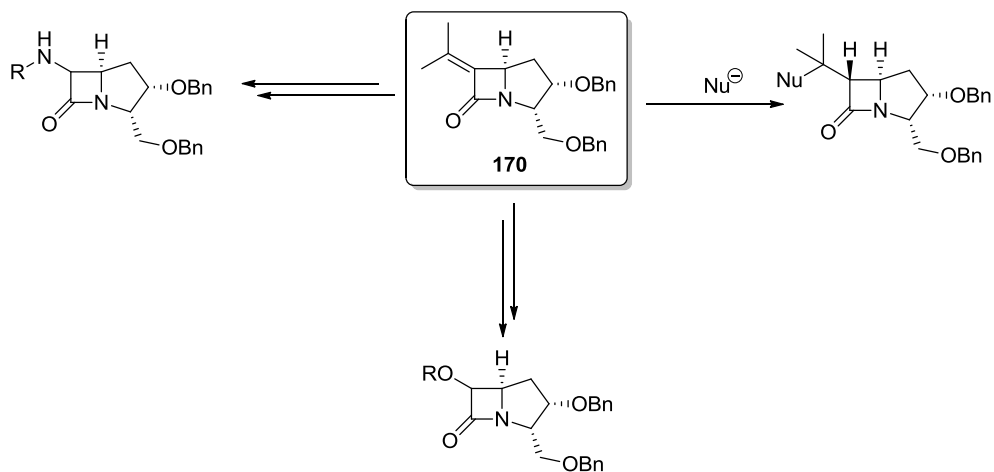
antybiotyków karbapenemowych. Co więcej, obecność grupy ketonowej w łańcuchu bocznym powinno umożliwić następczą epimeryzację w pierścieniu czterocłonowym do konfiguracji *trans*, która charakteryzuje wszystkie antybiotyki karbapenemowe. Niestety, jak to często bywa, eksperyment niweczy eleganckie założenia. Badana przeze mnie reakcja pomiędzy związkami **147** i **157** nie zatrzymała się na addukcie **169**. Obserwowałam migrację wiązania podwójnego z wytworzeniem karbapenamu **170**, który był głównym produktem reakcji. Jedynie z niewielką wydajnością wyodrębniłam pożądaną karbapenam **169** o konfiguracji *cis* (Schemat 76).



Schemat 76

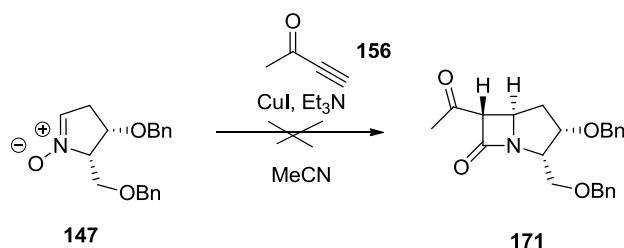
Przesunięcie wiązania podwójnego można przypisać wpływowi zasadowych warunków, w jakich była prowadzona reakcja Kinugasy. Warto jednak zaznaczyć, że *egzo* wiązanie podwójne można funkcjonalizować do odpowiednich amin, związków karbonylowych czy alkoholi. Można również wykorzystać fakt, że powstały związek jest akceptorem Michaela i w reakcji z czynnikiem nukleofilowym powinien tworzyć karbapenamy z rozbudowanym łańcuchem bocznym (Rysunek 15). Podobne przemiany były w naszym zespole przedmiotem badań. Obiektami były oksacefamy z grupą *egzo*-metylenową, które otrzymywano przez [2+2] cykloadycję izocyjanianu chlorosulfonylowego do chiralnych alkoksy-allenów.<sup>75</sup> Wspomniane wyżej funkcjonalizacje do 7-amino, lub 7-hydroksy oksacefamów wykorzystywały *cis*-hydroksylację wiązania podwójnego i rozcięcie glikolowe diolu.<sup>75</sup>

<sup>75</sup> Danh, T. T., Bocian, W., Kozerski, L., Szczukiewicz, P., Frelek, J., Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 429.



Rysunek 15

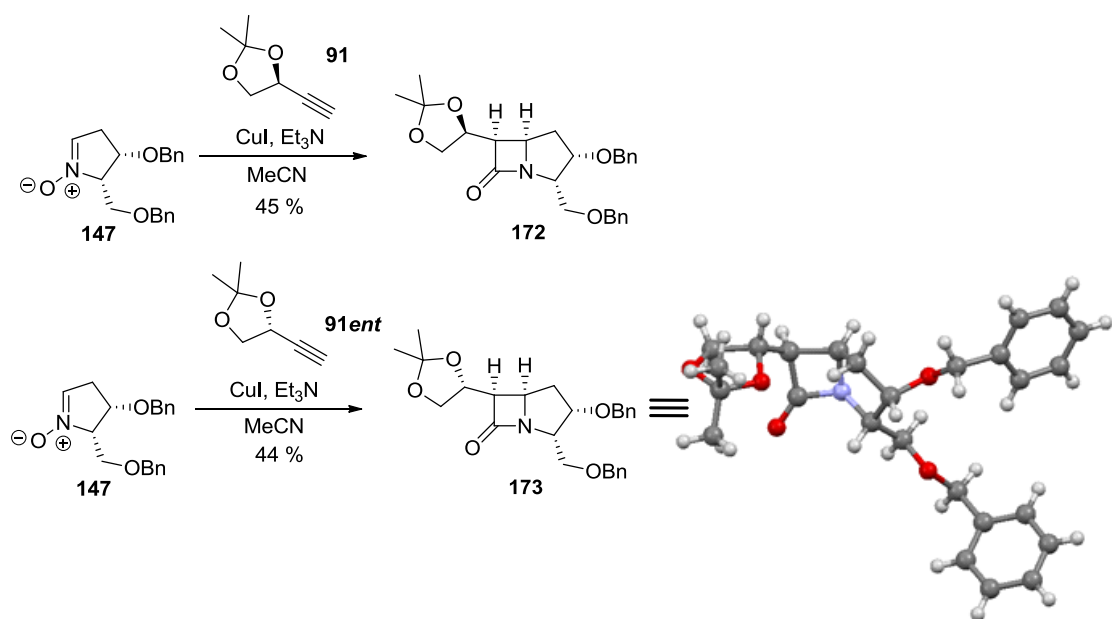
Optymalnym acetylenem w reakcji prowadzącej do antybiotyków karbapenemowych wydawał się być 3-butyn-2-on **156**, niestety okazał się on substratem zbyt wymagającym i mimo wielokrotnych prób optymalizacyjnych nie otrzymałam oczekiwanego produktu **171** (Schemat 77). W mieszaninie reakcyjnej obserwowałam nieprzereagowany nitron, niewielkie ilości powstającej w wyniku odtleniania cyklicznej iminy i niezidentyfikowane produkty pochodzące prawdopodobnie od rozkładu 3-butyn-2-onu.



Schemat 77

Następną próbą jaką podjęłam był reakcja, w której wykorzystałam oba chiralne substraty, acetyleny **91** i **91ent** oraz nitrony **98**, **98ent**, **146** i **147**. Reakcja ta okazała się bardzo dobrym przykładem podwójnej indukcji asymetrycznej. Jak już opisałam wcześniej, w przypadku gdy oba składniki (acetylen i nitron) są chiralne wówczas konfiguracja centrów stereogenicznych w acetylenie odgrywa drugorzędną rolę w tworzeniu nowych centrów stereogenicznych karbapenamu. Kierunek indukcji w reakcji zależy głównie od charakteru podstawników w pozycjach C-3 i C-5 nitronu. Gdy nitron nie posiada dużego objętościowo podstawnika w pozycji C-3, tak jak w przypadku nitronu **147** wówczas jedynie podstawnik benzyloksymetylowy w pozycji

C-5 decyduje o sile i kierunku indukcji. W tym przypadku acetylen podchodzi do nitronu *anti* do grupy benzyloksymetoksylovej przy C-5. Przykładem jest tutaj reakcja nitronu **147** z acetylenami **91** i **91ent**, w wyniku której w obu przypadkach otrzymałam tylko jeden produkt **172**, lub odpowiednio **173**. Struktura związku **173** została potwierdzona rentgenograficznie (Schemat 78).



Schemat 78

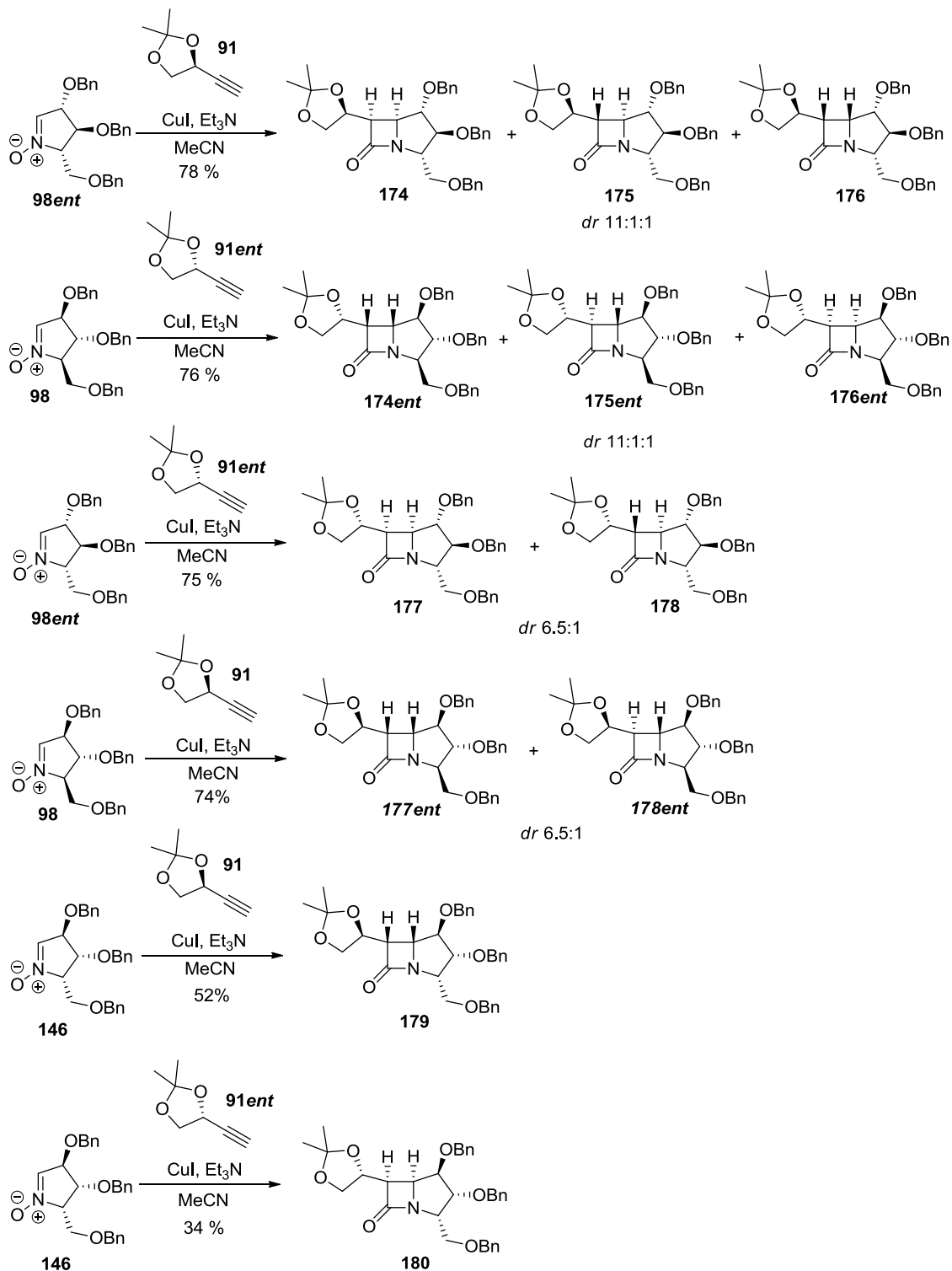
Sytuacja staje się bardziej skomplikowana w przypadku reakcji nitronów **98**, **98ent** i **146**, zawierających podstawniki w pozycjach C-3 i C-5, z chiralnym acetylenem. Należy wówczas wziąć pod uwagę nie tylko wpływ podstawienia i konfiguracji nitronu, ale również i alkinu. Reakcje chiralnego acetyleny z achiralnym pięcioczłonowym nitronem były pokazane w części literaturowej na schemacie 41.<sup>47</sup> Jak pokazuje schemat 41 ze strony 47 niniejszej pracy konfiguracja centrum stereogenicznego acetyleny ma istotny wpływ na konfigurację powstającego produktu. Jednakże w przypadku chiralnego nitronu i tzw. podwójnej indukcji asymetrycznej dominował zawsze wpływ dipola (nitronu) (Schemat 40). Można było zatem oczekiwać, że tak jak dla przypadku podwójnej indukcji z udziałem nitronów pochodnych kwasu jabłkowego **94** i winowego **96** (Schemat 40) dominować będzie wpływ podstawienia i konfiguracji nitronu. Istotnie, w przypadku gdy oba podstawniki nitronu przy C-3 i C-5 znajdują się po tej samej stronie płaszczyzny produkt addycji acetyleny *anti* do obu podstawników tworzy się w znacznej przewadze. W przypadku

pary niedopasowanej, adduktowi *cis* towarzyszą niewielkie ilości izomeru *trans* o tej samej konfiguracji mostkowego atomu węgla oraz ślady drugiego izomeru *cis*. W przypadku pary dopasowanej nadal dominuje, choć w mniejszym stopniu, jeden związek *cis*, obecne są też niewielkie ilości izomeru *trans* o tej samej konfiguracji mostkowego atomu węgla, brak natomiast drugiego izomeru *cis*. W sytuacji gdy oba podstawniki w nitronie znajdują się po przeciwnych stronach pierścienia nitronu, wówczas konfiguracja fragmentu acetylenowego wpływa na skład tworzących się produktów. Konfiguracja acetyleny może być dopasowana do konfiguracji podstawnika 3-benzylksyloowego, lub 5-benzylksymetylowego nitronu. W obu przypadkach obserwołam tworzenie karbapenamów o konfiguracji *cis*, jako głównego produktu. Otrzymywałam również niewielkie ilości produktów o konfiguracji *trans*. W przypadku związków **146** i **91** dopasowana jest konfiguracja acetyleny i grupy benzylksylowej, dlatego produktem jest karbapenam **179**. W drugim przypadku dopasowanie pojawia się pomiędzy konfiguracją acetyleny **91ent** i podstawnika benzylksymetylowego (nitron **146**), dlatego produktem jest karbapenam **180**. Podobny wpływ struktury i konfiguracji reszty acetylenowej na powstawanie produktu *trans* był obserwowany w naszym laboratorium również wcześniej.<sup>33</sup>

Ilość produktu *trans* o tej samej konfiguracji mostkowego atomu węgla co dominujący produkt *cis* jest trudne do przewidzenia. Proporcja obu produktów zależy od użytej zasady i czasu reakcji, ale również od struktury i konfiguracji fragmentu acetylenowego, który może w pewnym stopniu umożliwiać protonowanie enolu miedziawego *syn* do podstawnika przy C-4 β-laktamu. Przykładami, w których obserwołam tworzenie się produktów *trans* w wyniku takiej epimeryzacji są acetyleny **91** i **91ent**, **160**, **160ent** i nitrony **147**, **98**, **98ent** i **146**. W reakcji chiralnego acetyleny **91** i nitronu **98ent** głównym produktem, który otrzymałam, był *anti/cis*-karbapenam **174**. Wyizolowałam również niewielkie ilości adduktu *trans* **175** oraz drugi izomer *cis* **176**, który może być przypisany wpływowi centrum stereogenicznego z fragmentu dioksolanowego nitronu. W przypadku acetyleny **91ent** i nitronu **98ent** otrzymałam podobne wyniki, *anti/cis* produkt **177** z niewielką ilością epimeru *trans* **178** (Schemat 79).



Należy w tym miejscu zaznaczyć, że czysty izomer *cis* umieszczony w warunkach reakcji Kinugasy, w obecności Et<sub>3</sub>N, a nawet tetrametylo-guanidyny, nie wykazuje tendencji do epimeryzacji. Świadczy to, iż produkt *trans* nie jest efektem następczej epimeryzacji, ale protonowania *syn* do dużego podstawnika przy mostkowym atomie węgla. Ten kierunek protonowania wynika z kształtu i mocy zasady, warunków reakcji i geometrii protonowanego enolu.



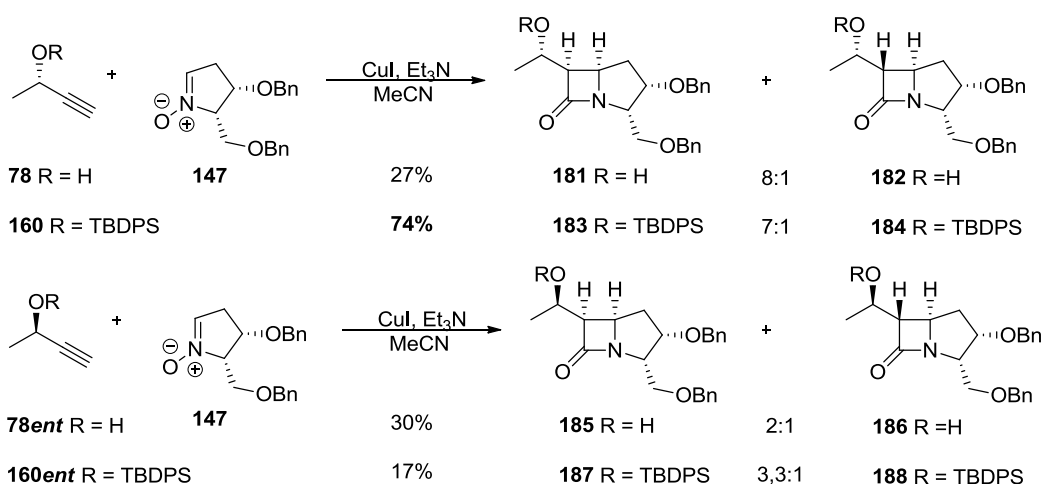
Schemat 79

Kolejnym przykładem jest reakcja chiralnego acetylenu **78** będącego pochodną kwasu L-mlekowego z nitronem **147**, która prowadzi z niską wydajnością (27%) do *cis*-podstawionego produktu **181** i śladowych ilości izomeru *trans* **182** (Schemat 80).

Znacznie lepsze rezultaty otrzymałam w reakcji z zabezpieczonym resztą siliową acetylenem **160** i nitronem **147**. W tym przypadku karbapenam **183** i niewielką ilość izomeru **trans-184**, otrzymałam z całkowitą wydajnością 74% (**183:184**, *dr*=7:1) (Schemat 80).

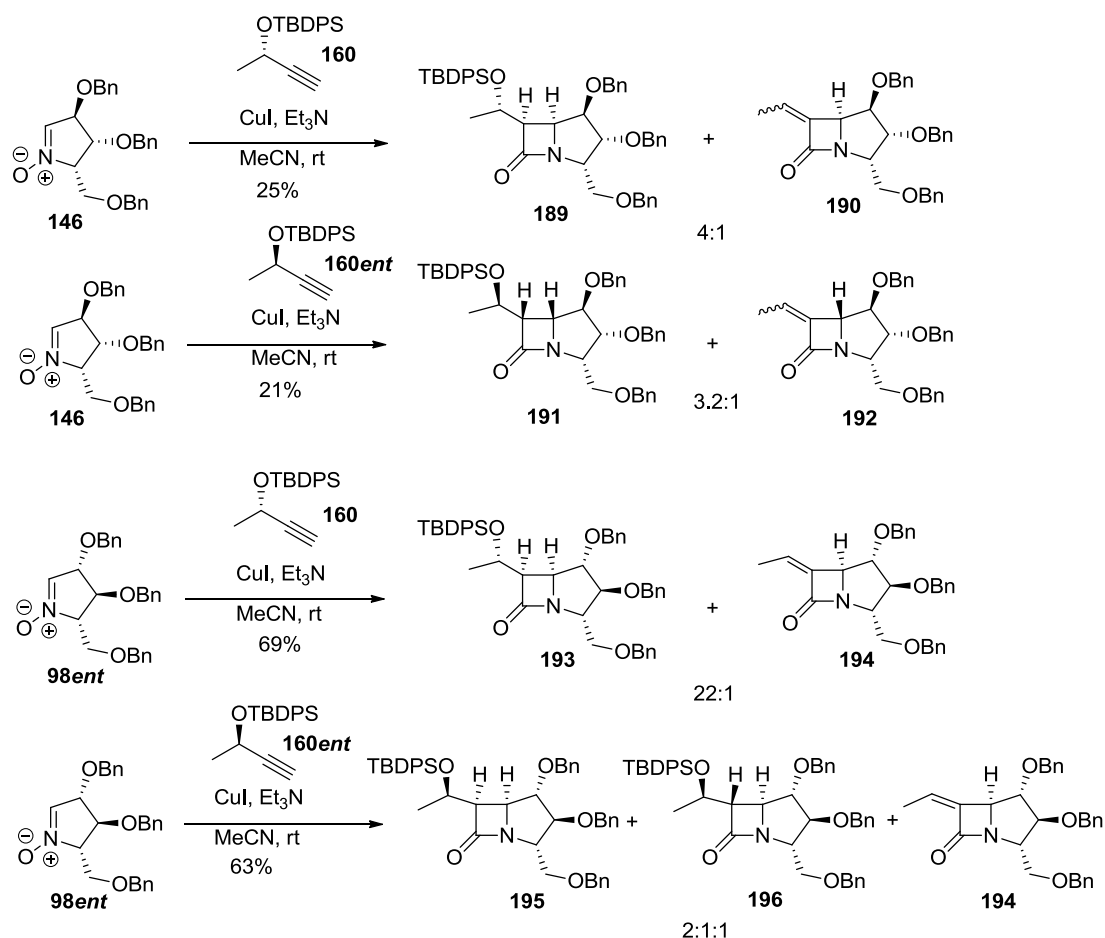
Inne rezultaty otrzymałam dla acetyleny **78ent**, pochodnej kwasu D-mlekowego. W tym przypadku mamy do czynienia z parą substratów niedopasowanych, w wyniku czego otrzymałam izomer **cis-185** i **trans-186** w stosunku około 2:1 i całkowitą wydajnością procesu 30% (Schemat 80).

W przypadku acetyleny z O-siliowym zabezpieczeniem grupy hydroksylowej **160ent** z nitronem **147** reakcja przebiegała z niższą wydajnością (17%) niż dla wolnego alkoholu **78ent**, tworząc mieszaninę diastereoizomerów **187** i **188** w stosunku 3,3:1 (Schemat 81).



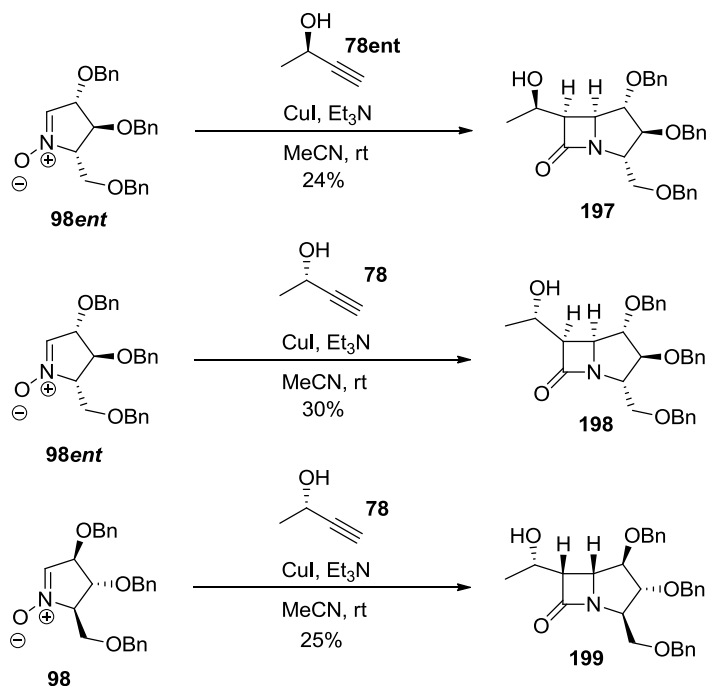
Schemat 80

Ciekawymi przykładami są reakcje nitronów **146** i **98ent** i zabezpieczonych acetylenów **160** i **160ent**. W przypadku reakcji nitronu **146** i acetyleny **160** oraz **160ent** wyizolowałam karbapenamy o konfiguracji *cis*, odpowiednio **189** i **191** oraz niewielkie ilości produktu eliminacji **190** i odpowiednio **192**. Analogiczne produkty reakcji obserwowałam dla nitronu **98ent** i tych samych enancjomerycznych acetylenów **160** i **160ent** (Schemat 81).



Schemat 81

W reakcjach pomiędzy nitronami **98** i **98ent**, a acetylenami **78** bądź **78ent** wyizolowałam oczekiwane karbapenamy (**197**, **198**, **199**) z niskimi wydajnościami odpowiednio 24, 30 i 25%. Na uwagę zasługuje fakt, że w mieszaninie reakcyjnej obserwowałam tylko karbapenamy przedstawione na Schemacie 82. Mieszanina reakcyjna zawierała również znaczne ilości nieprzereagowanych nitronów i niezidentyfikowane produkty ich degradacji. Próby poprawy wydajności chemicznej procesu, przez dodanie kolejnych porcji acetyleny lub źródła kationów  $\text{Cu}^+$ , nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

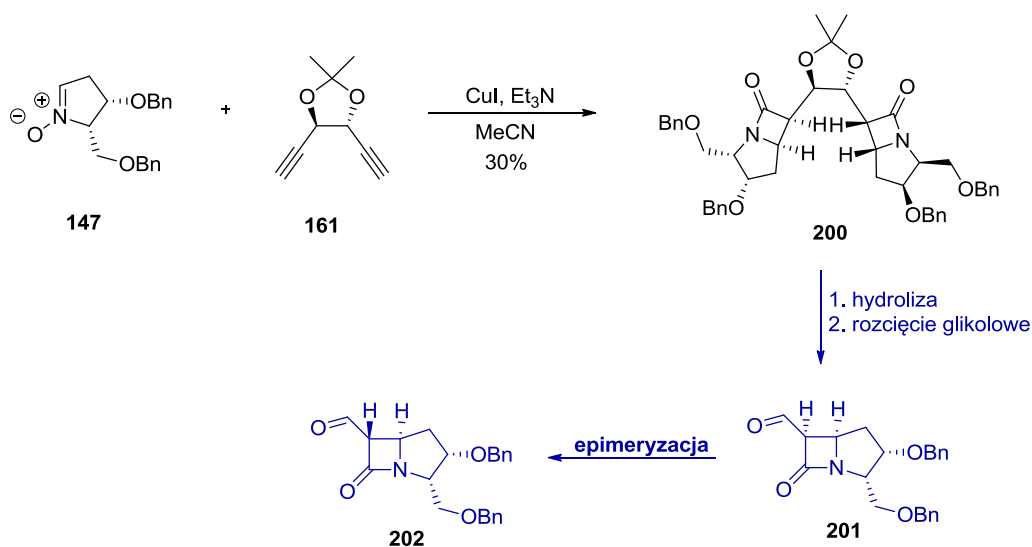


Schemat 82

Innym, interesującym przykładem, o którym chciałabym wspomnieć w niniejszej pracy jest reakcja nitronu **147** i diacetylenu **161**, w której oczekiwałam podwójnej addycji. Dobierając tak reagenty planowałam usunięcie hydrolytyczne reszty dioksolanowej ze związku **200**, a następnie, po rozcięciu glikolowym, uzyskanie dwóch cząsteczek aldehydu **201**, który spontanicznie ulegałby epimeryzacji do związku *trans*-**202** i stanowiłby atrakcyjny materiał w syntezie antybiotyków karbapenemowych. Di-podstawiony produkt **200** otrzymałam z wysoką stereoselektywnością. Oś dwukrotna obecna w substracie generowała dwie pary *matched* prowadząc z wysoką wydajnością do produktu **200**. Podobny przykład takiej podwójnej addycji z udziałem diarylonitronu i diacetylenu **161** badano wcześniej w zespole II IChO w celu opracowania użytecznej metody syntezy ezetymibu **126**. Próby te nie zakończyły się jednak sukcesem, ponieważ nie powstawał właściwy diaddukt, tylko produkt reakcji jednej z grup acetylenowych.

Przeprowadzone przeze mnie próby hydrolizy ugrupowania acetalowego związku **200** zakończyły się niepowodzeniem. Kwaśne warunki hydrolizy dioksolanu niszczyły  $\beta$ -laktam prowadząc do niezidentyfikowanej mieszaniny produktów. Należy w tym miejscu odnieść się do zakończonej sukcesem hydrolizy reszty dioksolanowej w *N*,4-diarylo-azetydynonach **123** (Schemat 55). W porównaniu do związków **123**, szkielet

karbapenamu zawierający skondensowany pierścień czteroczłonowy z pięcioczłonowym jest strukturą napiętą. Atom azotu jest piramidalny, zatem w cząsteczce brak jest stabilizacyjnej grupy karbonylowej sprzężenia n- $\pi$ . Można więc sądzić, że następuje otwarcie  $\beta$ -laktamu i utworzenie  $\gamma$ -laktonu

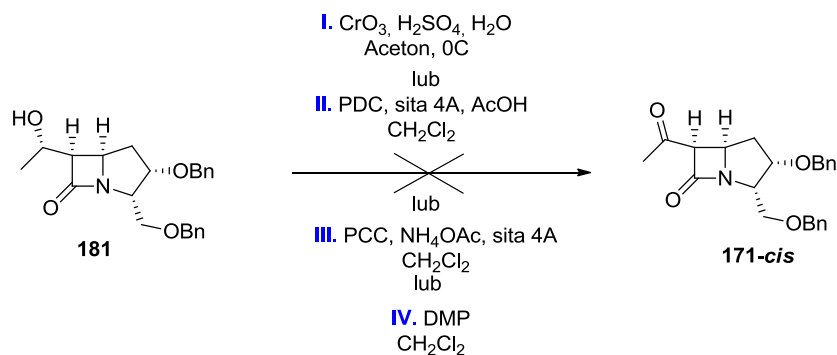


Schemat 83

Mając zsyntetyzowaną reprezentatywną grupę prostych karbapenamów pochodnych nitronów cukrowych, postanowiłam zbadać możliwość przeprowadzenia transformacji istotnych z punktu widzenia planowanej syntezy karbapenemów.

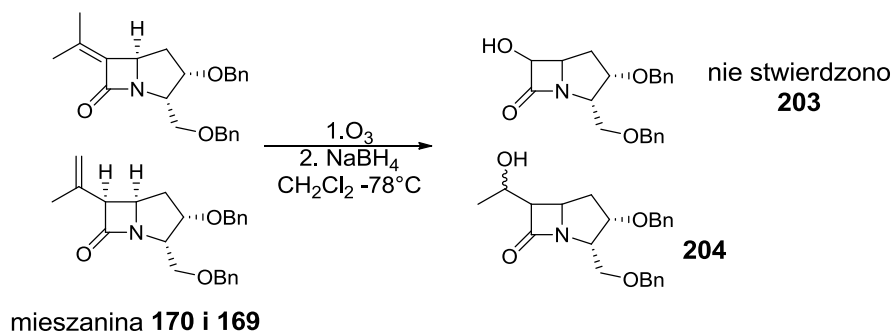
Jak pokazałam na schemacie 76 podjęte przeze mnie próby bezpośredniej syntezy karbapenamów posiadających wolną grupę karbonylową (reakcja cyklicznego nitronu z but-3-yn-2-onem) w łańcuchu bocznym pierścienia  $\beta$ -laktamowego zakończyły się niepowodzeniem. Również podjęte próby bezpośredniego utleniania alkoholu **181** do ketonu **171-cis**, prowadziły zawsze do całkowitej degradacji substratu (Schemat 84).<sup>76</sup> Można domniemywać, że odpowiedzialne za to jest ugrupowanie  $\beta$ -dikarbonylowe, które inicjuje  $\beta$ -eliminację i otwarcie pierścienia czteroczłonowego.

<sup>76</sup> (a) Ohkita, M., Kawai, H., Tsuji, T. *J. Chem. Soc. Perkin. 1*, **2002**, 366. (b) Loewe, M. F., Cvetovich, R. J., DiMichele, L. M.; Shuman, R. F., Edward J. J., Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7870. (c) Meyer, S. D., Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.



Schemat 84

Następną próbą jaką podjęłam była ozonoliza mieszaniny karbapenamów **169** i **170**, z następczą redukcją grupy ketonowej do hydroksylowej, w wyniku tych przemian oczekiwałam otrzymania alkoholi **203** i **204** (Schemat 85). Obecność alkoholu **204** stwierdziłam na podstawie widm masowych oczyszczonych mieszanin reakcyjnych. Niestety związek **204** okazał się nietrwały. Widmo masowe mieszaniny po reakcji ozonolizy nie pokazało obecności związku o masie odpowiadającej karbapenamowi **203**. Analiza literatury pokazała, że ozonoliza  $\alpha,\beta$ -nienasyconych bicylicznych  $\beta$ -laktamów typu **170** prowadzi do otwarcia pierścienia azetydynonu.<sup>77</sup>

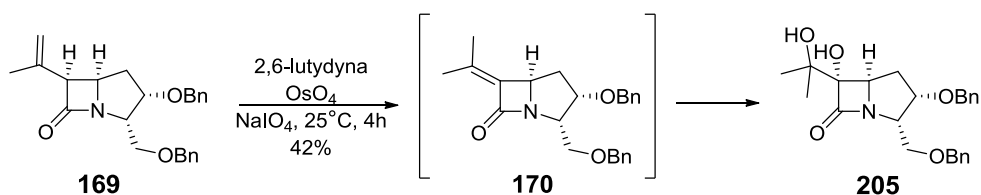


Schemat 85

Związek **169** poddałam także reakcji z czterotlenkiem osmu, otrzymując diol **205** (Schemat 86). Otrzymany diol powstaje w wyniku *cis* hydroksylacji związku **170** powstałego w wyniku przegrupowanego wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Za proces przegrupowania odpowiedzialna jest prawdopodobnie zastosowana lutydyna. Konfigurację atomu C-6 karbapenamu **205** określiłam przyjmując, że *cis* hydroksylacja przebiega *anti* do atomu węgla C-4 pierścienia pirolidyny. Taki

<sup>77</sup> Bateson, J. H., Fell, S. C., Kaura, A.C., Southgate, R. *J.Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, **1992**, 1577.

kierunek *cis* hydroksylacji grupy egzo-izopropylidenowej był obserwowany w naszym laboratorium wcześniej dla oksacefamów.<sup>78</sup>



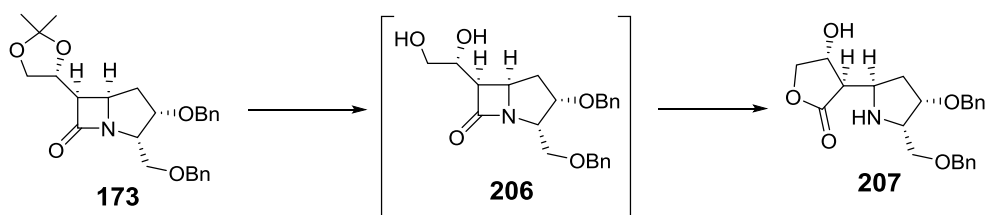
Schemat 86

Związek **173** po hydrolizie zabezpieczenia dioksolanowego, powinien prowadzić do diolu, który podobnie jak diol otrzymany z adduktu **200**, poddany rozcięciu glikolowemu powinien dać aldehyd **201** (Schemat 83). Niestety podobnie jak w przypadku hydrolizy acetalu w diaddukcie **200**, to wydawałoby się proste przekształcenie okazało się trudne do przeprowadzenia. W obecności kwaśnych reagentów takich jak mieszaniny: CF<sub>3</sub>COOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TsOH/MeOH, PPTS/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zabezpieczenie izopropylidenowe zostało usunięte z karbapenamu **173**, ale otrzymany diol **206** ulegał natychmiastowemu przegrupowaniu, które polegało na otwarciu pierścienia β-laktamu przez terminalną grupę hydroksylową łańcucha bocznego i utworzeniu γ-laktonu **207**. Również bardzo łagodne czynniki kwasowe takie jak InCl<sub>3</sub> w acetonitrylu powodowały rozpad substratu (Schemat 87). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w *N*,4-diarylo-β-laktamach **123** ugrupowanie dioksolanowe, ulokowane w tym samym miejscu co w związku **173** może być łatwo zhydrolizowane do diolu **124** bez otwarcia sąsiedniego pierścienia czterocłonowego (Schemat 55). Przyczyną niepowodzenia otrzymania diolu **206** są, tak jak wspomniałam wcześniej omawiając hydrolizę związku **200**, napięcia bicyklicznego szkieletu karbapenamów i piramidalna budowa atomu azotu, która wyklucza sprzężenie wolnej pary z wiązaniem podwójnym C=O, ułatwiając tym samym addycję nukleofilową do grupy karbonylowej i otwarcie pierścienia β-laktamu.<sup>79</sup>

<sup>78</sup> (a) Danh, T. T., Borsuk, K., Solecka, J., Chmielewski, M. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10928. (b) Łysek, R., Urbańczyk-Lipkowska, Z., Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 3131.

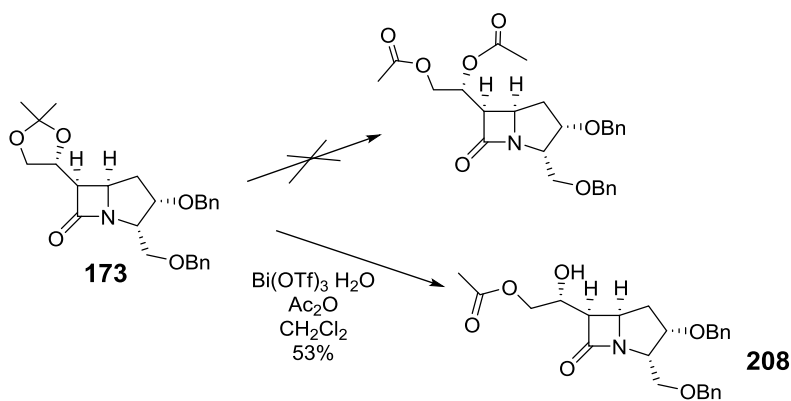
<sup>79</sup> Pfrengle, F., Dekaris, V., Schefzig, L., Zimmer, R., Reissig, H.-U. *Synlett*, **2008**, 19, 2965.





Schemat 87

W tej sytuacji zastosowałam inną metodę odbezpieczenia ugrupowania izopropylidenu w związku **173**, która polegała na działaniu tryfluoru bizmutu i bezwodnika octowego w chlorku metylenu.<sup>80</sup> W wyniku takiej reakcji, otrzymałam z umiarkowaną wydajnością produkt **208** z zabezpieczoną pierwszorzędowną grupą hydroksylową (Schemat 88).

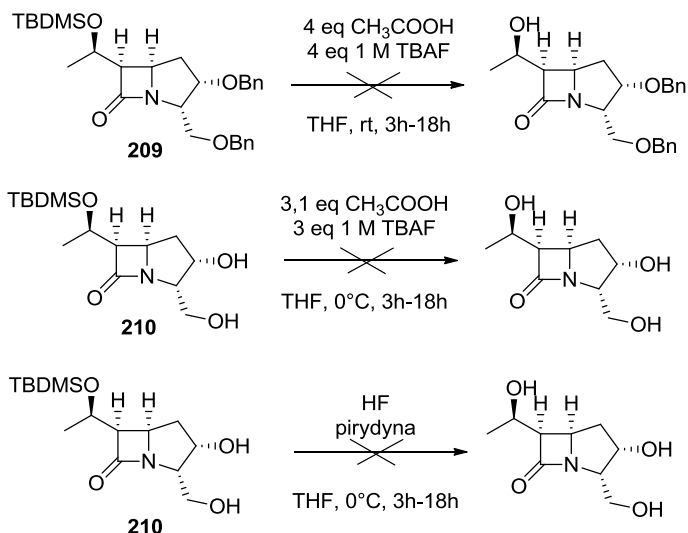


Schemat 88

Usunięcie grupy silylowej z karbapenamów **209** lub **210** okazało się również trudne do przeprowadzenia. Trudności te były w przeszłości sygnalizowane przez niezależne zespoły zajmujące się syntezą antybiotyków karbapenemowych.<sup>81</sup> Zastosowanie standardowych metod bazujących na  $\text{Bu}_4\text{NF}$  lub HF jako źródłach anionów fluorkowych prowadziło do rozpadu  $\beta$ -laktamu. Podobny wynik obserwowałam w zasadowych i obojętnych warunkach (Schemat 89). Wyjaśnia to nietrwałość związków **204**, które otrzymałam po ozonolizie i redukcji (Schemat 85).

<sup>80</sup> Wu, Q.-P., Zhou, M.-X., Xi, X.-D., Song, D., Wang, Y., Liu, H.-X., Li, Y.-Z., Zhang, Q.-S. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2714.

<sup>81</sup> Hanessian, S., Desilets, D., Bennani, L. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3098.

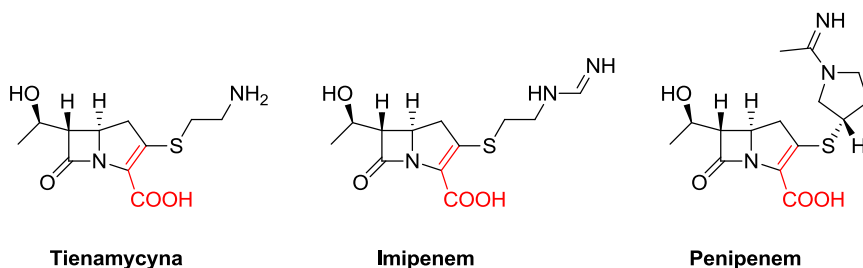


Schemat 89

Jak już zademonstrowałam, otrzymane przez mnie karbapenamy to związki nietrwałe, bardzo podatne na rozkład w kwaśnych warunkach. Biorąc to pod uwagę, postanowiłam tak zmodyfikować strategię syntezy i substraty wykorzystywane w reakcji Kinugasy, by w kolejnych etapach skutecznie przekształcać nasycone karbapenamy w karbapenemy.

### 7.3 Funkcjonalizacja adduktów reakcji Kinugasy w kierunku syntezy karbapenemów

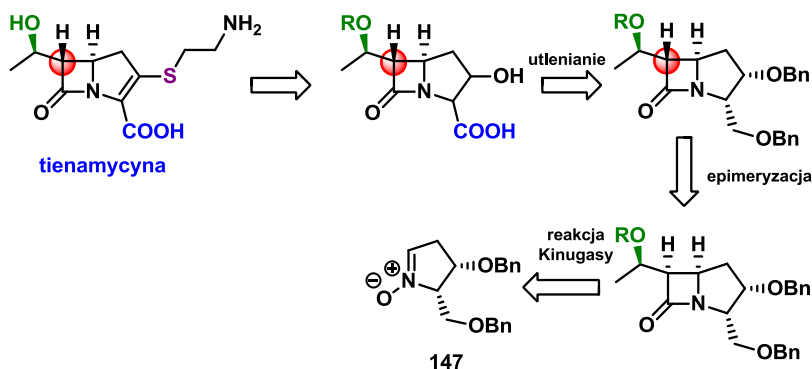
Przeprowadzone przez mnie badania nad reakcją Kinugasy, a także wcześniejsze prace zespołu II IChO wykazały, że reakcja ta może być atrakcyjnym sposobem na stereoselektywną syntezę związków, które mogą służyć jako bezpośrednie prekursory antybiotyków karbapenemowych (Rysunek 16).



Rysunek 16

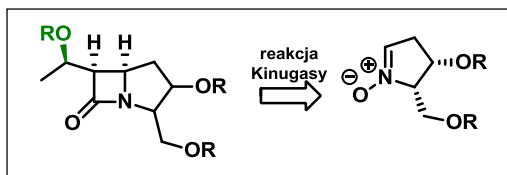
I tak kolejnym zadaniem, przed którym stanęłam była synteza karbapenamów, które posiadałyby w swojej budowie elementy strukturalne występujące w znanych

antybiotykach  $\beta$ -laktamowych odpowiadające za aktywność antybiotyczną leku. W tym celu w dalszych badaniach wykorzystałam nitron **147**, który po szeregu transformacji przedstawionych schematycznie na rysunku 17 doprowadziłam do tienamycyny.



Rysunek 17

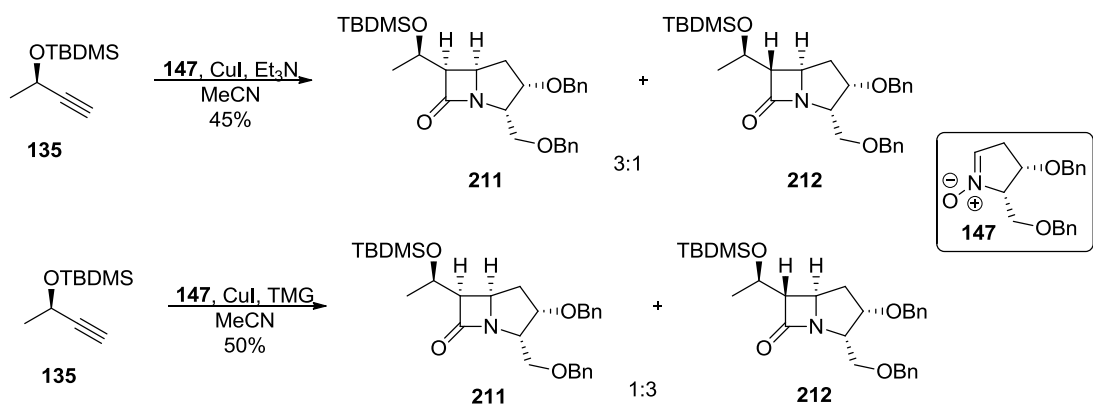
#### 7.4 Wybór metody syntezy podstawowego szkieletu karbapenamów z grupą hydroksyetylową w łańcuchu bocznym



Rysunek 18

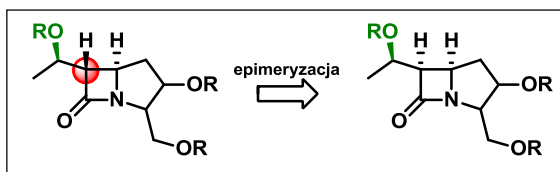
Tak jak opisywałam wcześniej, wprowadzenie grupy hydroksyetylowej w łańcuchu bocznym uzyskałam w wyniku reakcji Kinugasy pomiędzy nitronem **147** i acetylenem **135** posiadającym zabezpieczenie silylowe. W wyniku tej reakcji otrzymałam mieszaninę dwóch karbapenamów **cis-211** i **trans-212** w stosunku 3:1, całkowita wydajnością procesu wynosiła 45% (Schemat 80). W trakcie optymalizacji, zmodyfikowałam warunki reakcji dokonując zamiany użytej zasady z trietyloaminy na mocniejszą tetrametyloguanidynę, w wyniku tego obserwowałam niewielki wzrost wydajności procesu i przewagę produktu termodynamicznego **trans 212**. Porównanie obu metodologii przedstawia Schemat 90. Ta obserwacja była bardzo ważna dla dalszej syntezy tienamycyny ponieważ jedną z cech strukturalnych znanych

antybiotyków karbapenemowych jest konfiguracja *trans* atomów wodoru w czterocłonowym pierścieniu  $\beta$ -laktamu.



Schemat 90

## 7.5 Epimeryzacja przy atomie C-6 w *cis* produkcie reakcji Kinugasy



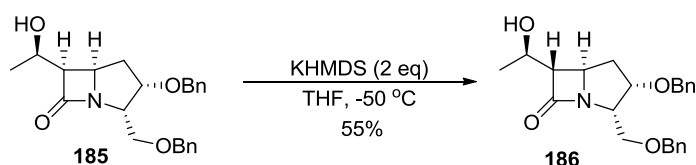
Rysunek 19

Zwykle jako główne produkty reakcji Kinugasy powstają *cis*-2-azetydynony. Izomery *trans*, powstają w mniejszości, ale po zastosowaniu zmodyfikowanych warunków można je otrzymać jako główne produkty, co zostało przedstawione na schemacie 90, który porównuje reakcje w klasycznych warunkach (patrz Schemat 80) z tymi zmodyfikowanymi. Istotnym dla takiego przebiegu reakcji okazało się użycie tetrametyloguanidyny, która preferowała protonowanie enolanu *cis* względem atomu węgla C-4 pierścienia pięciocłonowego.

Mając na uwadze ograniczenia kaskadowego procesu reakcji Kinugasy, która w każdych warunkach tworzy znaczne ilości izomeru *cis*, postanowiłam otrzymać *trans* karbapenamy na drodze epimeryzacji izomerów o konfiguracji *cis*. Zakładałam, że warunki zasadowej epimeryzacji, bez względu na skład mieszaniny poreakcyjnej, powinny doprowadzić do związku o konfiguracji *trans* jako produktu preferowanego

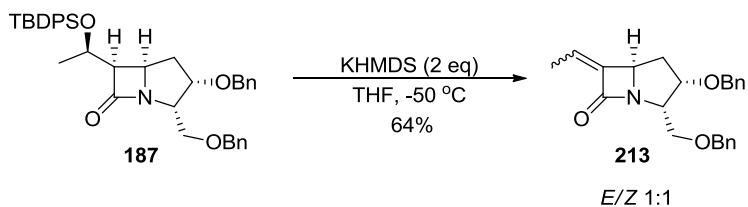
termodynamicznie, równocześnie uzyskując geometrię szkieletu charakterystyczną dla wszystkich antybiotyków karbapenemowych.

Podjęłam próbę epimeryzacji karbapenamu *cis*-**185**, posiadającego wolną grupę hydroksylową, działaniem heksametylenodisilazanu potasu (KHMDs). Okazało się, że przy zastosowaniu dwóch równoważników KHMDs-u można uzyskać pożądany izomer *trans*-**186** z umiarkowaną wydajnością 55% (Schemat 91). Ten sposób postępowania zabezpieczał substrat przed zasadową  $\beta$ -eliminacją, gdyż anion alkoholowy nie jest grupą opuszczającą.



Schemat 91

Niekorzystny przebieg reakcji obserwowałam dla eteru silylowego **187**. W warunkach zastosowanych z powodzeniem dla alkoholu **185**, otrzymałam produkt eliminacji **213** jako mieszaninę dwóch izomerów geometrycznych (Schemat 92).

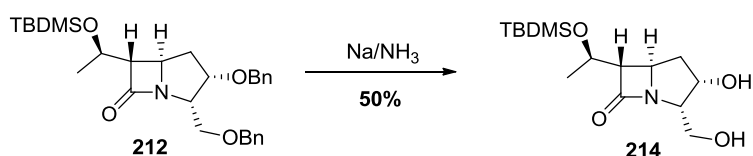


Schemat 92

Mając na uwadze, niską wydajność reakcji Kinugasy acetyleny **78ent** z nitronem **147**, kłopotliwe usunięcie zabezpieczenia silylowego oraz niską wydajność epimeryzacji adduktu *cis* w *trans*, a także konieczność zabezpieczenia grupy hydroksyetylowej zanim podjęte zostaną transformacje podstawników w pierścieniu pięcioczołowym, zdecydowałam się na modyfikację wykorzystującą zastosowanie TMG (tertrametyloguanidyny) jako zasady ponieważ ten sposób postępowania pozwala na otrzymanie pożądanego karbapenamu **212** z najlepszą sumaryczną wydajnością.

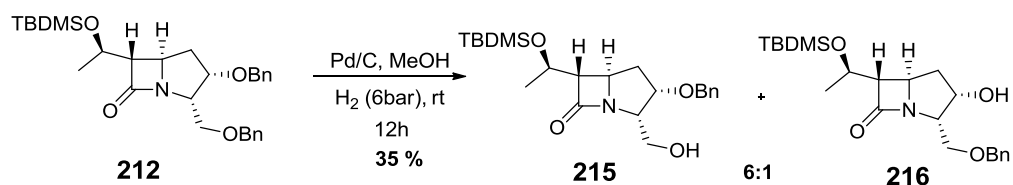
## 7.6 Synteza karbapenamów zawierających w pierścieniu pirolidynowym wolną grupę hydroksymetylową

Selektywne usunięcie jednej z grup benzytowych w związku **212**, tak aby otrzymać związek odpowiedni do uformowania grupy karboksylowej, wydaje się być zadaniem trudnym z uwagi na specyfikę metod rozszczepiania eterów benzytowych. Zastosowanie redukcji sodem w ciekłym amoniaku nie pozwala na kontrolowane dozowanie czynników odpowiedzialnych za rozszczepienie eterów. To intuicyjne wnioskowanie okazało się w pełni uzasadnione. Próba usunięcia pierwszorzędowej grupy benzykowej przy pomocy redukcji Bircha z użyciem sodu w ciekłym amoniaku przebiegła z wydajnością 50% (Schemat 93), jednakże otrzymany karbapenam ulegał całkowitemu debenzylowaniu dając diol **214**.



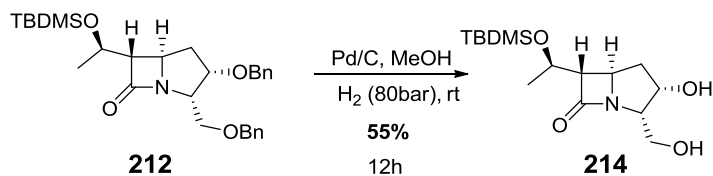
Schemat 93

W tej sytuacji związek **212** zawierający dwie grupy benzytowe poddałam wodorolizie. Gdy reakcję przeprowadziłam w aparacie Parra pod ciśnieniem 6 bar otrzymałam mieszaninę dwóch związków **215** i **216** w stosunku 6:1 z niską wydajnością 35% (Schemat 94).



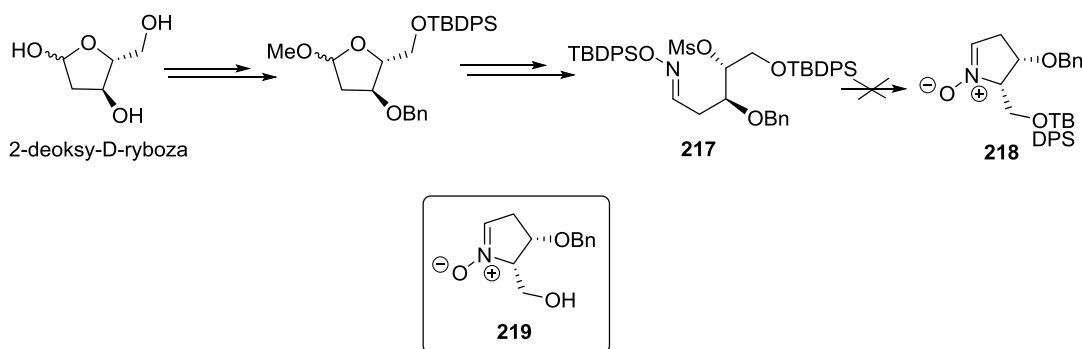
Schemat 94

Chcąc uzyskać lepsze rezultaty przeprowadziłam taką samą reakcję wodorolizy w autoklawie pod ciśnieniem 80 bar. Wyizolowany produkt **214** otrzymałam z nieco lepszą wydajnością 55%, jednakże posiadał on odbezpieczone obie grupy hydroksylowe (Schemat 95). Zastosowanie niższych ciśnień wooru (balon) lub innych źródeł palladu (Pd(OH)<sub>2</sub>) prowadziło również do mieszaniny **215** i **216**.



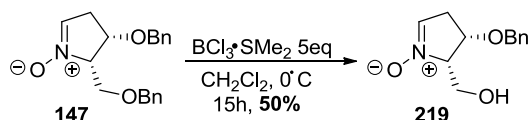
Schemat 95

By rozwiązać problem syntezy związku typu **215**, postanowiłam otrzymać nitron **218** posiadający różnie zabezpieczone grupy hydroksylowe (Schemat 96). Niestety katalizowany anionami fluorkowymi etap formowania nitronu ze związku **217** prowadził do rozpadu substratu, a w mieszaninie reakcyjnej nie obserwowałam pożądanego związku, ani **218**, ani też z odzabezpiezoną pierwszorzędową grupą hydroksylową **219** (Schemat 96).



Schemat 96

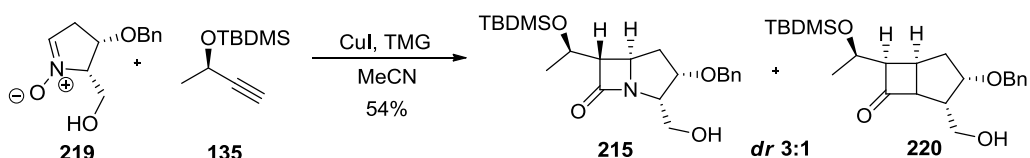
Aby otrzymać nitron **219** podjęłam próbę usunięcia grupy benzylowej z nitronu **147** używając trichlorobororu w kompleksie z siarczkiem dimetylu (Schemat 97). Metoda ta jest modyfikacją znanej procedury rozszczepienia eterów benzylowych w nitronach pochodzenia cukrowego. W oryginalnej procedurze stosowano agresywny, wolny  $\text{BCl}_3$ , który usuwał wszystkie zabezpieczenia benzylowe w testowanych nitronach.<sup>82</sup>



Schemat 97

<sup>82</sup> Desvergues, S., Vallée, Y., Py, S. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2967.

Otrzymany nitron **219** scharakteryzowałam spektroskopowo, a następnie użyłam bezpośrednio do reakcji Kinugasy z acetylenem pochodnym kwasu D-mlekowego, w obecności tetrametyloguanidyny jako zasady, uzyskując mieszaninę *trans* i *cis* izomerów **215** i **220** z przewagą tego pierwszego (Schemat 98). Ten sposób postępowania, pomimo koniecznego rozdzielania chromatograficznego izomerów okazał się najefektywniejszy.



Schemat 98

## 7.7 Utlenienie grupy hydroksymetylowej do kwasu karboksylowego

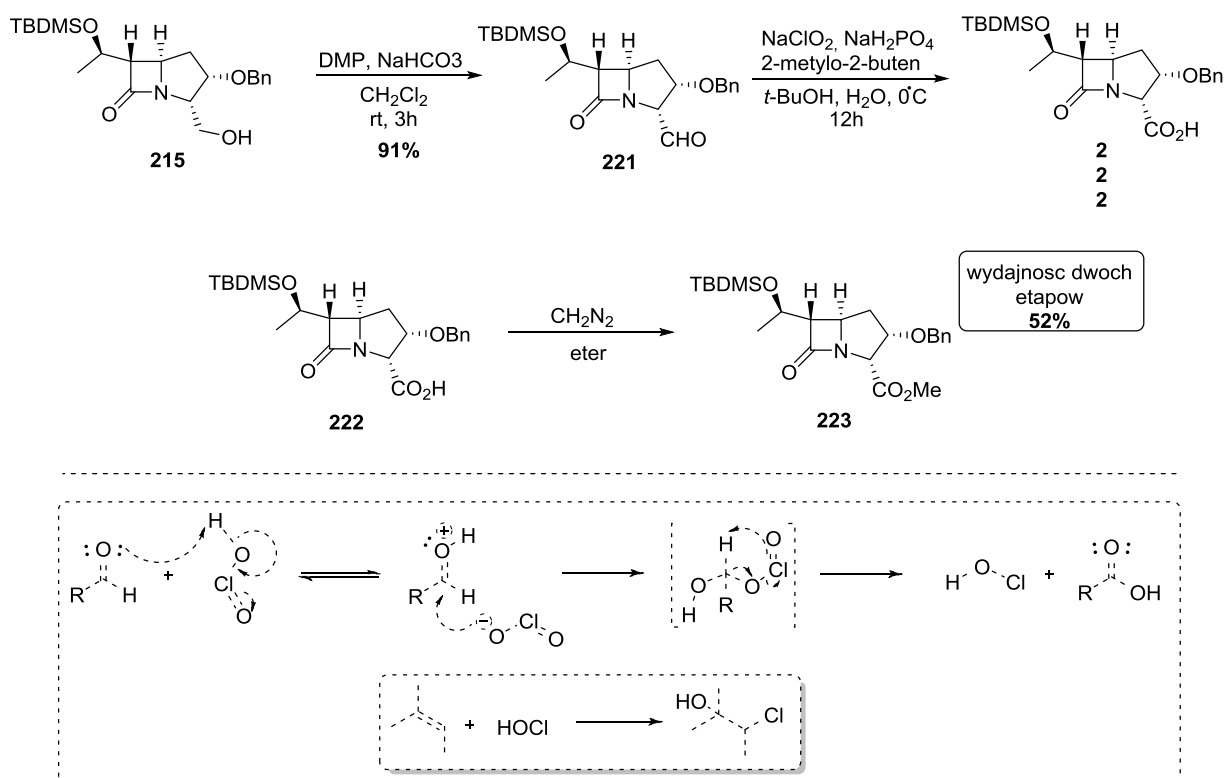
Kolejnym etapem mojej pracy było przeprowadzenie związku **215** w karbapenam posiadający zabezpieczoną grupę karboksylową w pierścieniu pięciocłonowym. W pierwszym etapie alkohol **215** przeprowadziłam w aldehyd **221** używając odczynnika Dess-Martina.<sup>83</sup> Oczekiwany produkt otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością 91%. Surowy produkt **221**, bez oczyszczania, poddałam utlenianiu chlorynem sodu w warunkach reakcji Pinnick'a-Lindgren'a<sup>84</sup>, w wyniku czego otrzymałam karbapenam **222** zawierający grupę karboksylową w pierścieniu pięciocłonowym. Zastosowany w reakcji Pinnicka 2-metylo-2-buten służy wychwytywaniu powstającego kwasu podchlorawego (Schemat 99). Surowy kwas karboksylowy poddałam reakcji z diazometanem,<sup>85</sup> w rezultacie czego otrzymałam karbapenam **223** z grupą estrową, z wydajnością 52 % po dwóch etapach.

<sup>83</sup> Blasdel, L. K., Myers, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4281.

<sup>84</sup> (a) Bal, B. S., Childers, W. E., Jr., Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091 (b) Nagasawa, T., Nukada, T., Kuwahara, S. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2882.

<sup>85</sup> Arndt, F. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 165.



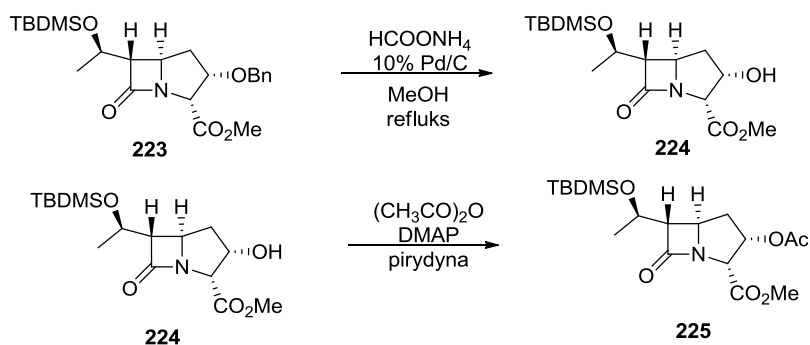


Schemat 99

## 7.8 Odbezpieczenie drugorzędowej grupy hydroksylowej i utlenienie jej do ketonu

Kolejnym zadaniem, przed którym stanęłam była próba odbezpieczenia grupy benzylowej w estrze **223**. Reakcję przeprowadziłam poddając hydrogenolizie eter benzylowy **223** mieszaniną mrówczanu amonu w obecności Pd/C.<sup>86</sup> Otrzymaną mieszaninę reakcyjną, bezpośrednio po przerobieniu, poddałam reakcji acetylowania w celu dokładnego scharakteryzowania otrzymanego związku (Schemat 100).

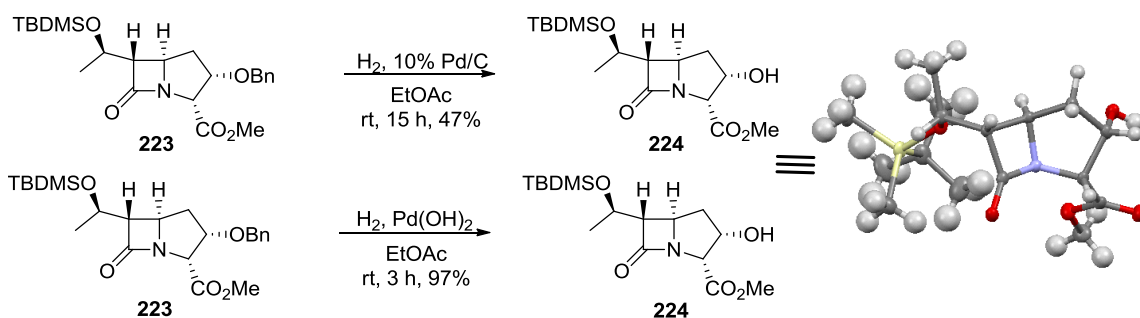
<sup>86</sup> Bieg, T., Szeja, W. *Synthesis*, **1985**, 76.



Schemat 100

Podejmowałam również inne metody usunięcia zabezpieczenia benzyłowego w związku **223**. Stosowałam jako katalizator: pallad na węglu, lub wodorotlenek palladu na węglu i lekkie nadciśnienie H<sub>2</sub> (balon). W obu tych warunkach otrzymałam związek **224** z lepszą wydajnością. Jedyną trudnością podczas izolacji związku **224** była bardzo słaba wizualizacja produktów podczas analizy płytek w chromatografii cienkowarstwowej TLC. Produkt nie wywoływał się w większości popularnych wywoływaczy, jedynie roztwór KMnO<sub>4</sub> pozwalał na słabą wizualizację produktu, jednak po chwili barwa zanikała.

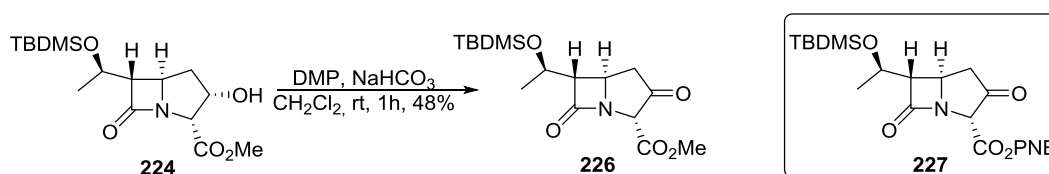
Najlepszy wynik usunięcia zabezpieczenia benzyłowego uzyskałam stosując wodorolizę w obecności wodorotlenku palladu na węglu (Schemat 101). Otrzymany w ten sposób karbapenam **224** posiadający zarówno grupę estrową, jak i hydroksylową wyizolowałam z dobrą wydajnością 97% w postaci bezbarwnego, krystalicznego ciała stałego. Jego strukturę potwierdziłam za pomocą roentgenograficznej analizy strukturalnej.



Schemat 101

Kolejnym etapem było przekształcenie grupy hydroksylowej w pierścieniu pięciocłonowym do karbonylowej, w reakcji utleniania z zastosowaniem odczynnika

Dess-Martina,<sup>83</sup> w wyniku czego otrzymałam ketoester **226** z umiarkowaną wydajnością (48%) (Schemat 102).

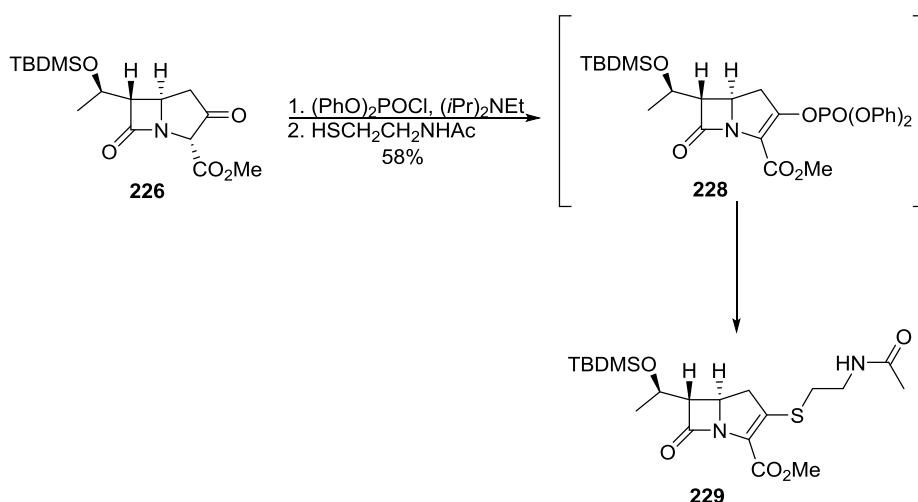


Schemat 102

## 7.9 Synteza tienamycyny

Ketoester *p*-nitrobenzylowy **227** był już w przeszłości przeprowadzony w tienamycynę.<sup>81</sup> Zatem otrzymując ester **226** dokonałam formalnej syntezy tienamycyny.

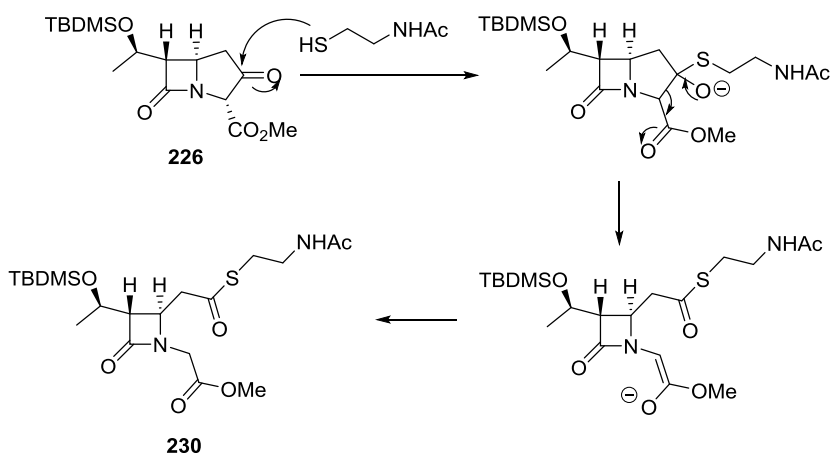
W celu przeprowadzenia totalnej syntezy tienamycyny ester **226** poddałam dwuetapowej, opisanej w literaturze,<sup>87</sup> przemianie zgodnie z którą spodziewałam się otrzymać związek **229** zawierający łańcuch zabezpieczonej cystaminy. W pierwszym etapie  $\beta$ -ketoester przeprowadziłam w fosforanowy eter enolu **228**, aby następnie wprowadzić fragment zawierający atom siarki (Schemat 103).



Schemat 103

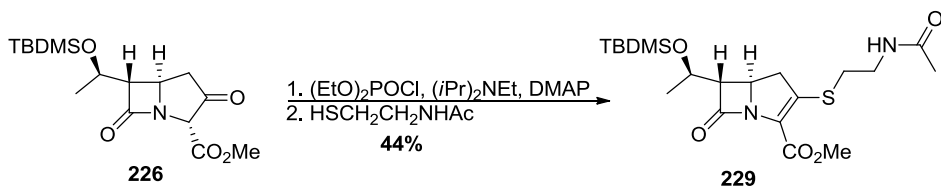
<sup>87</sup> Andreoli, P., Cainelli, G., Panunzio, M., Bandini, E., Martelli, G., Spunta, G. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5984.

Pierwsze przeprowadzone przeze mnie, zgodnie z literaturą oryginalną,<sup>87</sup> próby wprowadzania łańcucha cystaminy do ketoestru **226** prowadziły wyłącznie do produktu otwarcia pierścienia pirolidyny. Jedynym otrzymanym produktem reakcji był tioester **230**, który powstał w wyniku procesu retro Dieckmanna, zgodnie z zaproponowanym na Schemacie 104 mechanizmem. Wynik ten świadczy o tym, że w pierwszym etapie reakcji nie powstaje oczekiwana nukleofilowa olefina (fosforan enolu). Ponieważ moim celem było otrzymanie tienamycyny, nie badałam przyczyn otwarcia pierścienia pięciocząłowego.



Schemat 104

Po sprawdzeniu czystości wszystkich wykorzystywanych w reakcji substratów i zamianie chlorofosforanu fenyłowego na jego etylowy odpowiednik (zamiana okazała się kluczowa dla powodzenia reakcji) otrzymałam oczekiwany karbapenem **229** z umiarkowaną wydajnością (Schemat 105). Związek **229** został scharakteryzowany spektralnie potwierdzając postulowaną strukturę i konfigurację.



Schemat 105

Uniesienie zabezpieczenia siliłowego w związku **229** może zostać zrealizowane zgodnie z doniesieniami literaturowymi.<sup>81</sup> Z uwagi na niewielką ilość otrzymanego przeze mnie karbapenu **229** nie przeprowadziłam odbezpieczania grupy hydroksylowej i część eksperymentalną mojej pracy doktorskiej zakończyłam

dokonując formalnej syntezy **tienamycyny**. Dodatkowym argumentem zakończenia syntezy na tym etapie jest mała trwałość sililoestru **229**, który pozostawiony w lodówce ulega stopniowemu rozkładowi.

## Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych przeze mnie prac stwierdziłam, że cykliczne pięcioczłonowe nitrony otrzymane z pentofuranozydów w reakcji z prostymi acetylenami tworzą oczekiwane karbapenamy o zdefiniowanej konfiguracji i z dobrą wydajnością chemiczną. Stwierdziłam również, że reakcja Kinugasy przebiega najefektywniej w obecności stechiometrycznej ilości jodku miedziawego jako katalizatora i trzech ekwiwalentów trietyloaminy w acetonitrylu jako rozpuszczalniku. Zaproponowałam stereochemiczny model przebiegu badanych procesów, określiłam wpływ jaki na wydajność chemiczną i indukcję asymetryczną w badanej reakcji wywiera struktura zastosowanych substratów.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdziłam, że pierwszy etap reakcji (1,3-dipolarna cykloaddycja) kontrolowana jest, tak jak we wcześniej badanych przypadkach, przez podstawienie i konfigurację nitronu, a etap drugi - protonowanie enolanu miedziowego zależy, przede wszystkim, od konfiguracji węzłowego atomu węgla powstającego w wyniku cykloaddycji. Stwierdziłam również, że w przypadku par niedopasowanych (*mismatched*) konfiguracja na węglu C-6 karbapenamów zależy w pewnym stopniu również od konfiguracji centrum stereogenicznego w acetylenie.

Ustaliłam że, terminalne acetyleny otrzymane z aldehydu glicerynowego wykazują zdecydowanie wyższą reaktywność w katalizowanej solami Cu(I) reakcji z cyklicznymi nitronami pochodzenia cukrowego. Zaobserwowałam również, że ilość zastosowanej soli miedzi nie wpływa na wielkość indukcji asymetrycznej w reakcji. Zwiększoną reaktywność pochodnych aldehydu glicerynowego lub propargilowego można wyjaśnić powstawaniem dimerycznych kompleksów miedzi, w którym każdy atom metalu jest skoordynowany jednocześnie do atomów tlenu i wiązania potrójnego w acetylenie.

Nitron o konfiguracji L-treo otrzymywany z 2-deoksy-D-rybozy, ze względu na oba podstawniki i ich konfigurację, okazał się atrakcyjnym substratem w syntezie tienamycyny. Koncepcja otrzymania łańcucha bocznego tienamycyny przez etap

aldehydu przy C-6 karbapenamu i następczą epimeryzację do konfiguracji właściwej dla karbapenemów nie powiodła się, ponieważ hydroliza acetalu izopropylidenowego, bądź hydroliza acetalu dietylowego prowadziły do zniszczenia substratu. W tej sytuacji zwróciłam uwagę na produkt reakcji Kinugasy pomiędzy silylowanym acetylenem otrzymywanym z kwasu D-mlekowego i nitronem o konfiguracji L-treo. Próby użycia nitronu z dwoma podstawnikami benzyloksylowymi z następczą epimeryzacją przy C-6 karbapenamu okazały się mało skuteczne. Sukcesem zakończyło się użycie nitronu z wolną grupą hydroksymetylową. Zastosowanie tetrametylo-guanidyny jako zasady umożliwiło uzyskanie znacznej przewagi adduktu o oczekiwanej konfiguracji w pierścieniu czteroczłonowym. Dalsze przemiany zgodne z przepisami literaturowymi umożliwiły otrzymanie pochodnej antybiotyku  $\beta$ -laktamowego tienamycyny.

## 8. Część eksperymentalna

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR były rejestrowane za pomocą następujących aparatów: Varian VNMR 600 MHz, Bruker AVANCE 500 MHz oraz Varian Gemini 400 MHz wykorzystując deuterowane rozpuszczalniki oraz TMS jako wzorzec wewnętrzny. Przesunięcia chemiczne podano w skali  $\delta$  wyrażone w ppm, wielkości stałych sprzężenia podano w Hz, a do opisu krotności multipletów zastosowano następujące oznaczenia: s- singlet, d- dublet, t- tryplet, q- kwartet, dd- podwójny dublet, m-multiplet.

Widma masowe wysokiej rozdzielczości zarejestrowano na spektrometrach ESI-TOF Marines i AMD 603.

Widma w podczerwieni zarejestrowano na spektrometrze FT-IR-1600 Perkin-Elmer. Przy ich opisie uwzględniono tylko najbardziej intensywne i charakterystyczne pasma absorpcji.

Pomiaru skręcalności optycznej dokonano przy użyciu polarymetru Jasco P-2000 w temperaturze 21 °C.

Rentgenograficzne oznaczenia struktury przy pomocy dyfraktometru monokrystalicznego firmy Bruker AXS z czytnikiem pozycyjnie czułym typu APEX II w pracowni rentgenografii Instytutu pod kierunkiem prof. Z. Urbańczyk-Lipkowskiej. Temperatury topnienia zmierzono za pomocą aparatu Kriometr Boetiusa Franz Kustner.

Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC, stosując do tego celu płytki aluminiowe pokryte żel krzemionkowym 60 F-254 (20x20, grubość warstwy 0,2 mm) firmy Merck. Wizualizację płytek prowadzono przy użyciu lampy UV (365 nm, 254 nm) oraz za pomocą roztworów standardowych wywoływaczy. Do chromatografii kolumnowej używano żelu krzemionkowego tej samej firmy (230-400 mesh). Rozpuszczalniki organiczne oczyszczano i suszono według standardowych technik laboratoryjnych.<sup>88</sup>

---

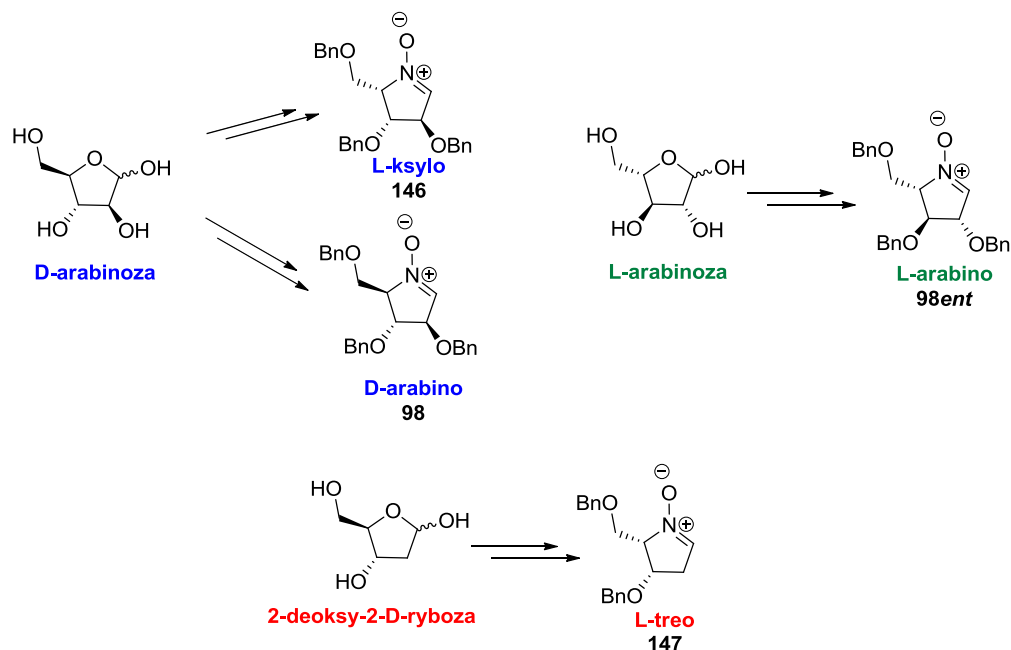
<sup>88</sup> Armarego, W.L.F., Chai, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, V wyd.; Butterworth-Heinemann, 2003.



Używane przez mnie nitrony i acetyleny zostały zsyntezowane w oparciu o oryginalne przepisy literaturowe, a analiza spektralna wykazała wysoką czystość chemiczną i optyczną.

### Synteza pięcioczłonowych nitronów pochodzenia cukrowego.

Stosowane przez mnie nitrony **98**, **98ent**, **146** otrzymano z handlowo dostępnych cukrów D-arabinozy, L-arabinozy stosując procedurę literaturową.<sup>68, 71</sup>

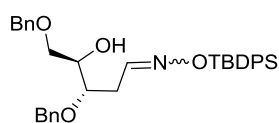


Schemat 106

Do nitronu **147** wykorzystałam 2-deoksy-D-rybozę, a trzy pierwsze etapy syntezy (utworzenie glikozydu metylowego, benzylowanie i następcza hydroliza glikozydu metylowego) zostały opisane w literaturze.<sup>69</sup> Jediną modyfikacją w stosowanej przez mnie procedurze była zmiana temperatury syntezy glikozydu metylowego pochodnej 2-deoksy-D-rybozy (etap I).

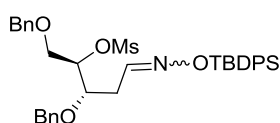
### Eksperyment I

Synteza **N-tlenek-(2S,3S)-3-benzyloksi-2-benzyloksymetylo-3,4-dihydro-2H-pirolu**, nitron **147**



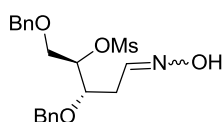
**(O-Tert-butyl-diphenylsilyloxy)-methyl-2-deoxy-3,5-di-O-benzyl-D-erythro-pentofuranose** (5,5g, 17,5mmol) umieszczono w kolbie

zapatrzonej w balon z argonem, rozpuszczono w toluenie (54ml), dodano  $MgSO_4$  (6,35g) i mieszano 10 min utrzymując mieszaninę reakcyjną we wrzeniu. Następnie dodano *O*-silylowaną hydroksyloaminę (5,5g, 19,5 mmol) i PPTS (103mg, 0,40mmol). Po 30 min. na płytce TLC nie obserwowano już substratu. Reakcję odsączono  $MgSO_4$ , przemyto nasyconym rozwozem  $NaHCO_3$  (1x) i  $NaCl$  (1x). Połączone warstwy organiczne wysuszono  $MgSO_4$  i zatężono na wyparce. Surową mieszaninę oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej (heksan-EtOAc 8:2),  $R_f = 0,47$ , otrzymując czysty oksym (8g, 14mmol) z wydajnością 83%.



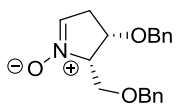
**(*O*-Tert-butylo-di-fenylosililo)-oksym-2-deoksy-3,5-di-*O*-benzylo-4-*O*-mesylo-D-erythro-pentozoy**

Otrzymany w poprzednim etapie oksym (8g, 14mmol) umieszczono w kolbie zaopatrzonej w balon z argonem, rozpuszczono w  $CH_2Cl_2$  (35ml), dodatno  $Et_3N$  (2,6ml, 18,6mmol) i ochłodzono do  $0^\circ C$ . Następnie wkroplono  $MsCl$  (1,1 ml, 14,2 mmol) i mieszano przez 30 min. Po tym czasie na płytce TLC (heksan- $CH_2Cl_2$  1:9,  $R_f = 0,47$ ) obserwowano zanik substratu. Dodoano wody (10ml). Warstwę wodną ekstrahowano  $CH_2Cl_2$  (3x). Połączone warstwy organiczne przemyto  $NaCl$ , wysuszono  $MgSO_4$  i zatężono na wyparce. Otrzymany surowy mesylian (mieszaniina izomerów *E/Z*) (8,25 g, 12,7 mmol) użyto bez oczyszczania do następnego etapu.



**Oksym-2-deoksy-3,5-di-*O*-benzylo-4-*O*-mesylo-D-erythro-pentozoy**

(Mieszanię izomerów *E/Z*) mesylianu otrzymanego w poprzednim etapie (8,25 g, 12,7mmol) umieszczono w kolbie zaopatrzonej w balon z argonem, rozpuszczono w THF-ie (300ml) i ochłodzono do  $0^\circ C$ . Dodano TBAF (14,9ml, 1M roztwór w THF-ie, 14,9mmol) i mieszano przez 10 min utrzymując temperaturę  $0^\circ C$ . Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce, pozostałość rozpuszczono w EtOAc, dodano wody. Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc(3x), a połączone warstwy organiczne przemyto  $NaCl$  (1x) wysuszono  $MgSO_4$  i zatężono na wyparce. Otrzymany surowy związek (mieszaniiny izomerów *E/Z*) w postaci bezbarwnego oleju użyto bez oczyszczania do następnego etapu.



**N-tlenek-(2S,3S)-3-benzyloksy-2-benzyloksymetylo-3,4-dihydro-2H-pirolu (147)**

(5,2g, 15,8mmol) oksymu-2-deoksy-3,5-di-O-benzylo-4-O-mesylo-D-erythro-pentozy rozpuszczono w mieszaninie 4:1 MeOH-H<sub>2</sub>O (80ml), następnie dodano NaHCO<sub>3</sub> (9,6g, 132,72mmol), NH<sub>2</sub>OH•HCl (8,78g, 126,40mmol) i utrzymywano mieszaninę reakcyjną we wrzeniu przez noc. Po nocy na płytce TLC obserwowano całkowity zanik substratu. Mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce, pozostałość rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i dodano wody. Warstwę wodną ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Połączone warstwy organiczne przemyto NaCl (1x), wysuszono MgSO<sub>4</sub> i zatężono na wyparce. Surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono za pomocą chromaografii kolumnowej (MeOH- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:95) R<sub>f</sub> = 0,25 otrzymując nitron **147** (2,8g, 9mmol) z wydajnością 57% w postaci oliwkowego oleju.

[α]<sub>D</sub>+23,7 (c 1, CHCl<sub>3</sub>),

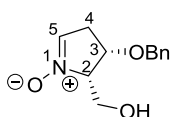
IR (film) ν: 737, 1113, 2866, 3062, 3239 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.74-2.78(m, 1H, H-3), 2.79-2.85(ddd J=2.62Hz, 7,06Hz, 17,9Hz, 1H, H-3), 4.00-4.05(m, 1H, H-5), 4.07-4.12(m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 4.45-4.50(m, 1H, H-4), 4.54-4.62 (m, 2H, 2xCH<sub>2</sub>Ph), 6.85-6.88(m, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.03, 64.86, 72.20, 73.63, 73.66, 74.32, 127.56, 127.60, 127.66, 127.94, 128.31, 128.50, 133.23, 137.41, 137.99.

HR MS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na: 334,1419; znaleziono: 334,1427

## **Eksperyment II**



**N-tlenek-(2S,3S)-3-benzyloksy-2-hydroksymetylo-3,4-dihydro-2H-pirolu (219)** otrzymano po odpowiednim przekształceniu nitronu **147**.<sup>80</sup>

Roztworu nitronu **147** (467mg, 1,50mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30ml) ochłodzono do 0° C, a następnie wkroplono BCl<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (1ml, 7,50mmol). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano z MeOH (4x10ml). Surową mieszaninę przesączono na silikażelu otrzymując właściwy związek **219** (166mg, 0,75mmol) z wydajnością 50%.

Ciemny olej;  $[\alpha]_D^{+23,7}$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0,5$  ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:9).

IR (film)  $\nu$ : 736, 1453, 2925, 3030, 3334  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70-2.77 (m, 1 H, H-3), 2.85-2.94 (m, 1H, H-3), 4.01-4.07 (m, 1H,  $\text{CHHOH}$ ), 4.09-4.15 (m, 2 H, H-5, OH), 4.20-4.45 (m, 1 H,  $\text{CHHOH}$ ), 4.43-4.62 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , H-4), 6.89 (s, 1H, H-2), 7.24-7.40 (m, 5H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.93, 60.35, 71.78, 73.53, 76.79, 127.60, 128.26, 128.52, 128.68, 136.72

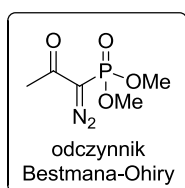
HR MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ : 244,1086; znaleziono: 244,1088

## Synteza terminalnych acetylenów

W badaniach używano handlowo dostępnych acetylenów, jak: 3-butyn-2-on, 3,3-dietoksy-1-propyn, *R*-(+)-3-butyn-2-ol oraz *S*-(-)-3-butyn-2-ol.

Z tych handlowo dostępnych prekursorów posiadających w swojej budowie wolną grupę hydroksylową, na drodze prostych przekształceń otrzymano acetyleny **135**, **159**, **160**, **160ent**. Acetyleny (**135**, **160**, **160ent**) otrzymano na drodze reakcji chlorku difenyl-*tert*-butylosililowego (TBDPS) oraz dimetylo-*tert*-butylosililowego (TBDMS) z handlowo dostępnymi, *R*-(+)-3-butyn-2-ol oraz *S*-(-)-3-butyn-2-ol.<sup>89</sup> Alkin **159** otrzymano na drodze prostego benzylowania alkoholu propargilowego.<sup>90</sup>

Inne używane w pracy acetyleny takie jak **91**, **91ent** i **161**, otrzymano w wyniku reakcji prostych aldehydów z odczynnikiem Bestmana-Ohiry **155**.<sup>74</sup>



155

<sup>89</sup> Adje, N., Breuilles, P., Uguen, D. *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 4631.

<sup>90</sup> Farran, D., Slawin, A. M. Z., Kirsch, P., O'Hagan, D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7168.

### Eksperyment III

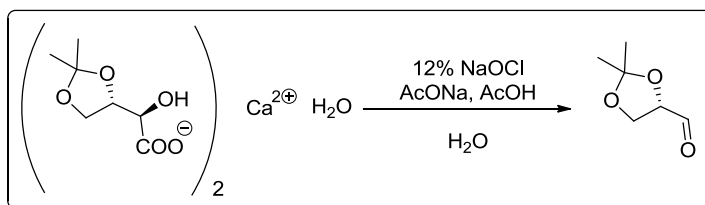
#### **Ogólny przepis na reakcję aldehydów z odczynnikiem Bestmana-Ohiry:**

W kolbie okrągłodennej rozpuszczono 7.90 mmol aldehydu w 50 ml MeOH, po czym wkroplono 12.6 mmol odczynnika Bestmana-Ohiry **155**. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temp. 0°C i stopniowo dodawano przez 30 min. bezwodny węgiel potasu (16.8 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 12 h. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Po zaniku substratu dodano 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i ekstrahowano pentanem (3x 50 ml). Warstwę organiczną wysuszono bezwodnym siarczanem sodu i zatężono pod próżnią. Surowy produkt oczyszczano przy pomocy kolumnowej stosując jako eluent układ heksan/ octan etylu lub pentan/ eter dietylowy.

Acetylen **91** i **91ent** z odpowiednich acetonidów aldehydów D i L glicerynowych. Acetonid aldehydu D-glicerynowego **91** otrzymano z 1,2,5,6-diizopropylideno mannitolu według procedury literaturowej.<sup>91</sup>

### Eksperyment IV

Związek **91ent** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej.



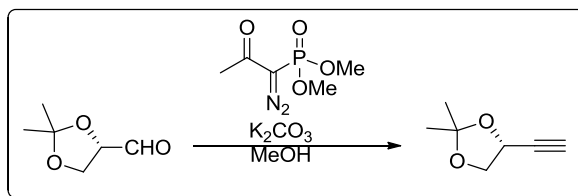
Do kolby o poj. 100 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i elektrodę pH-metryczną, dodano 50 ml wody, 10 g treonianu wapnia, 9 g bezw. Octanu sodu ( lub molowy ekwiwalent hydratu) oraz 2 ml lodowatego kwasu octowego. pH mieszaniny reakcyjnej ustala się na poziomie 5.1-5.3. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50 °C, po czym przy pomocy pompy dozującej przez 1 h wkraplano 36 ml wodnego roztworu podchlorynu sodu (12% aktywnego chloru). Po zakończeniu dozowania podchlorynu mieszaninę reakcyjną termostatowano przez dodatkowe 40-50 min, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej.

<sup>91</sup> Pulley, S., R., Czako, B., *Tetrahedron*, **2004**, 45, 5511.

Następnie dodano 26 g chlorku sodu i otrzymany roztwór ekstrahowano chlorkiem metylenu (6x100 ml). Uzyskane frakcje organiczne suszono bezwodnym siarczanem sodu. Po usunięciu środka suszącego uzyskane roztwory organiczne zatężono do objętości ok. 100 ml na wyparce rotacyjnej (515 Torr, 30 °C lub 650 Torr, 40 °C). uzyskany roztwór przeniesiono do kolby zaopatrzonej w nasadkę destylacyjną z 15 cm kolumną Vigreux. Roztwór ponownie atężono do objętości ok. 10 ml. Ilość otrzymanego w ten sposób aldehydu w roztworze chlorku metylenu oznaczono na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR. Otrzymano 2.5 g (40%) acetonidu aldehydu glicerynowego (odpowiednio L lub D).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.7 (1 H, d,  $J$  1.8 Hz), 4.39 (1H, ddd,  $J$  7.7, 4.7, 1.8 Hz), 4.18 (1H, dd,  $J$  8.8, 7.7 Hz), 4.10 (1 H, dd,  $J$  8.8, 4.7 Hz), 1.49 (3H, s), 1.43 (3H, s)

Alternatywną metodę syntezy acetonidu aldehydu L-glicerynowego z L-seryny zaproponował zespół II IChO w roku 2012.<sup>92</sup>

### Eksperyment V



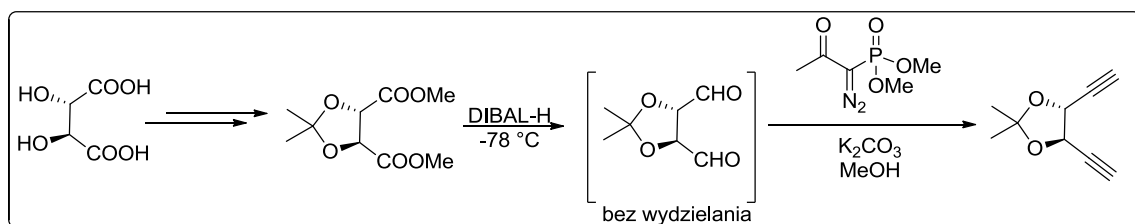
Do roztworu 77mmol acetonidu aldehydu glicerynowego w 100 ml suchego metanolu dodano 100mmol odczynnika Bestmana-Ohiry. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do ok. 0 °C dodano porcjami 154 mmol bezwodnego węgla potasu. Po doprowadzeniu do temperatury pokojowej otrzymaną suspensję mieszano przez noc. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony roztwór chlorku amonu (50 ml) oraz pentan (50 ml) i mieszano przez kolejne 30 min. Uzyskaną mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i rozdzielono warstwę wodną od organicznej. Te pierwszą przemyto dodatkowo pentanem (15 ml). Połączone roztwory pentanowe suszono bezwodnym siarczanem sodu, a następnie zatężono na wyparce rotacyjnej do około 1/5 pierwotnej objętości (750 Torr, 40 °C). Otrzymałą pozostałość przesączono następnie przez złożę żelu krzemionkowego, który dodatkowo przemyto 5% roztworem  $\text{Et}_2\text{O}$  w pentanie. Uzyskane filtryaty zatężono na wyparce

<sup>92</sup> Stecko, S., Michalak, M., Stodulski, M., Mucha, Ł., Parda, K., Furman, B., Chmielewski, M., *Synthesis*, **2012**, *44*, 2695.

rotacyjnej (750 Torr, 40 °C) uzyskując 6,7 g (70%) acetylenu w postaci bezbarwnej cieczy (roztwór w pentanie, stężenie oznaczono na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 4.36 (1H, ddd,  $J$  6.3, 5.7, 2.1 Hz), 3.79-3.61 (2H, dd,  $J$  7.9, 5.7 Hz, oraz dd  $J$  7.9, 6.3 Hz), 2.02 (1H, d,  $J$  2.1 Hz), 1.44 (3H, s), 1.23 (3H, s).

## **Eksperyment VI**

(4*R*, 5*R*)-4,5-dietynyl-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan (**161**)



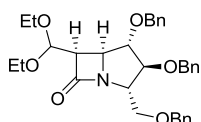
Roztwór 7.34 mmol diestru otrzymanego z kwasu D-winowego w suchym chlorku metylenu (20 ml) w atmosferze gazu obojętnego ochłodzono do  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . następnie wkroplono 16 ml 1m roztworu DIBAL-H w heksanie. Po zakończeniu reakcji (monitorowanie za pomocą TLC heksan/octan etylu 1:1) do mieszaniny dodano bezwodnego węgla potasu 63 mmol (przygotowanego poprzez prażenie w temperaturze ok.  $150\text{ }^\circ\text{C}$  pod próżnią (1 Torr) przez 3-4 h) oraz 22 mmol odczynnika Bestamana-Ohiry. Po 16 h reakcję przerwano dodając 30 ml nasyconego roztworu chlorku amonu, mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i przemyto (2x20 ml) pentanem. Połączone ekstrakty organiczne suszono nad bezwodnym siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika uzyskano 70 % bisacetylenu w postaci bezbarwnych niskotopliwych krysztalów.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.68 (2H, m), 2.59 (2H, m), 1.50 (6H, s); IR (film)  $2125\text{ cm}^{-1}$

## Reakcje Kinugasy z udziałem cyklicznych 5-członowych nitronów i terminalnych acetylenów

### Eksperyment VII

**Reakcja Kinugasy – ogólna procedura:** Do naczynia Schlenka wprowadzono sól miedzi (I) (1 mmol), a następnie po przepłukaniu argonem, w atmosferze gazu obojętnego dodano suchy, odtleniony acetonitryl (8 ml) oraz zasadę (4 eq). Po ochłodzeniu do 0 °C wkroplono terminalny acetylen (1 mmol). Uzyskaną w ten sposób mieszaninę mieszano przez ok. 10 min. Następnie dodano powoli roztwór nitronu (1.2-2 mmol) w MeCN (2 ml). Po dodatkowych 10 min w 0 °C, usunięto łaźnię chłodzącą i mieszanie reakcji kontynuowano w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczono octanem etylu (20-30 ml), zatężono do sucha, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym.

Przypisania sygnałów na widmach protonowych dokonano w oparciu analizę stałych sprzężenia, widm korelacyjnych COSY i HSQC i HMBC oraz widm NOESY.



**(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4-Di-benzylloxy-2-benzylloksymetylo-6-dietoksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (162)**

Związek **162** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **158** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 57%:

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{D}^{+33,3}$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> = 0.52 (heksan–EtOAc, 2:1).

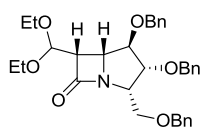
IR (film)  $\nu$ : 1100, 1773, 2868, 2975 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18–3.23 (m, 1 H, CHHCH<sub>3</sub>), 3.34–3.51 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>OBn, CHHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 (dd,  $J$  = 6.1, 2.7 Hz, 1 H, H-5), 3.75 (dd,  $J$  = 8.2, 6.1 Hz, 1 H, H-6), 4.22–4.30 (m, 3 H, 3 × CHHPh), 4.33–4.42 (m, 5 H, H-3, H-4, 3 × CHHPh), 4.52 (m, 1 H, H-2), 4.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, CH(OEt)<sub>2</sub>), 7.00–7.30 (15 H, ArH);



$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.5, 15.7, 55.5, 56.2, 58.3, 62.1, 63.0, 67.8, 72.5, 73.7, 74.3, 80.5, 86.1, 98.3, 127.1, 127.3, 127.5 ( $\times 2$ ), 127.6 ( $\times 2$ ), 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 137.8, 138.4, 138.5, 177.2.

HR MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ : 568.2670. znaleziono: 568.2719.



**(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4-Di-benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-dietoksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (163)**

Związki **163** i **164** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **158** z nitronem **146** z sumaryczną wydajnością 54% w stosunku 3:1.

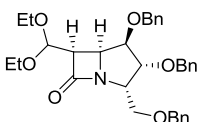
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}} -46,0$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.73$  (heksan–EtOAc, 2:1).

IR (film)  $\nu$ : 1103, 1770, 2870, 2928  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.91$  (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.16–3.24 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.30 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51 (dd,  $J = 6.2, 2.5$  Hz, 1 H, H-5), 3.60 (dd,  $J = 9.0, 6.2$  Hz, 1 H, H-6), 3.61–3.65 (m, 1 H, H-2), 4.05 (dd,  $J = 4.2, 2.2$  Hz, 1 H, H-3), 4.11 (dd,  $J = 9.7, 4.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHHOBn}$ ), 4.25–4.28 (m, 1 H, H-4), 4.31–4.42 (m, 7 H,  $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CHHOBn}$ ), 4.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 7.00–7.21 (15 H, ArH);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.0, 15.2, 55.7, 58.7, 59.6, 63.0, 63.8, 64.6, 71.4, 71.9, 73.1, 80.3, 85.8, 99.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6 (\times 2), 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 137.8, 138.2, 138.5, 174.1$ .

HR MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ : 568.2669. znaleziono: 568.2661.



**(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4-Di-benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-dietoksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (164)**

Bezbarwny olej ;  $[\alpha]_{\text{D}} +30,0$  ( $c$  1 ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.53$  (heksan–EtOAc, 2:1);

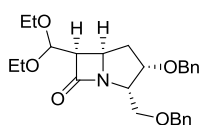
IR (film)  $\nu$ : 1100, 1769, 2869, 2928  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.12$ –1.17 (m, 6 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.21–3.23 (m, 1 H,  $1 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.49–3.58 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.60–3.67 (m, 4 H,  $\text{CHHCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ , H-6), 3.89 (dd,  $J = 5.8, 3.3$  Hz, 1 H, H-5), 4.00–4.04 (m, 1 H, H-4), 4.07–4.09 (m, 1 H,

H-2), 4.22–4.26 (m, 1 H, H-3), 4.39–4.58 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.03 [d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, CH(OEt)<sub>2</sub>], 7.20–7.35 (15 H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 15.3, 15.5, 53.5, 57.2, 59.3, 61.1, 63.0, 67.8, 71.5, 72.7, 73.3, 80.5, 85.1, 98.3, 127.1, 127.3, 127.5 (×2), 127.6 (× 2), 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 137.8, 138.4, 138.5, 177.2;

HR MS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>Na: 568.2675. znaleziono: 568.2661



**(2S,3S,5R,6R)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-dietoksymetylo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (165)**

Związki **165** i **166** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **158** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 55% w stosunku 4:1. Gdy reakcję przeprowadzono w obecności Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> zamiast CuI wówczas otrzymano produkty w stosunku 7:1 z sumaryczną wydajnością 80%

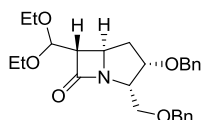
Bezbarwny olej; [α]<sub>D</sub>+10,3 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.68 (heksan–EtOAc, 2:1);

IR (film) *v*: 1098 1764, 2867, 2971 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 5.5 Hz, 1 H, H-4b), 1.98 (ddd, *J* = 13.5, 6.7, 3.6 Hz, 1 H, H-4a), 3.31–3.50 (m, 5 H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-6), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1 H, CHHOBn), 3.64 (d, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H, CHHOBn), 3.71–3.75 (m, 1 H, H-5), 4.07–4.12 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.53 [d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, CH(OEt)<sub>2</sub>], 6.98–7.30 (10 H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 15.07, 15.09, 32.3, 53.5, 54.9, 60.8, 61.7, 62.4, 68.3, 71.9, 72.9, 82.9, 99.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 137.9, 138.3, 175.5;

HR MS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Na: 462.2251. znaleziono: 462.2273



**(2S,3S,5R,6S)-3-Benzylloksy-2-benzyloksymetylo-6-dietoksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (166)**

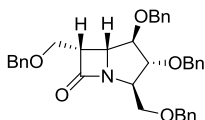
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{+4.4}$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.31 (heksan–EtOAc, 2:1).

IR (film) *v*: 2975, 2868, 1764, 1095 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33–1.36 (m, 1 H), 1.92 (ddd, *J* = 13.2, 5.8, 2.8 Hz, 1 H, CHH, H-4b), 3.02 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1 H, H-5), 3.30–3.41 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48–3.57 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1 H, CHHOBn), 3.66 (dd, *J* = 9.3, 7.4 Hz, 1 H, CHHOBn), 3.89 (m, 1 H, H-2), 3.92 (ddd, *J* = 8.1, 5.9, 2.2 Hz, 1 H, H-5), 4.02–4.13 (m, 3 H, 2 × CH<sub>2</sub>Ph, H-3), 4.23–4.32 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 [d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, CH(OEt)<sub>2</sub>], 7.00–7.24 (10 H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 15.2, 15.3, 36.2, 53.4, 60.1, 61.6, 62.1, 62.7, 67.8, 72.3, 73.2, 83.9, 99.8, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 137.8, 138.3, 175.5;

HR MS (ESI): *m/z* [M + Na<sup>+</sup>] obl. dla C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Na: 462.2251. znaleziono 462.2271.



**(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4-Di-benzyloksy-2,6-di-benzyloksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (167)**

Związek **167** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **159** z nitronem **98** z sumaryczną wydajnością 50%.

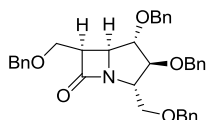
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D$  –39,5 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.51 (heksan–EtOAc, 2:1)

IR (film) *v*: 1098, 1770, 2863, 3031 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.30 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H, CHH-OBn), 3.38 (dd, *J* = 9.3, 7.9 Hz, 1H, CHH-OBn), 3.52 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H, H-1'a), 3.56 (ddd, *J* = 15.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-6), 3.65 (dd, *J* = 5.4, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.67 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-1'b), 4.10–4.15 (m, 2H, H-4, CHHOBn), 4.18–4.30 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.33–4.37 (m, 3H, H-2, H-3, CHHOBn), 6.99–7.23 (Ar, 20H)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 53.2, 60.6, 62.0, 65.3, 68.6, 71.2, 71.8, 72.7, 72.8, 82.8, 88.4, 127.3 (x2), 127.4(x2), 127.5, 127.6(x2), 127.7, 127.8, 127.9, 128.2(x2), 128.3, 137.8, 138.0, 138.4, 175.4;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Na}$ : 586.2564; znaleziono: 586.2590

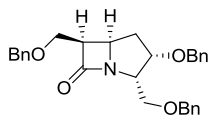


**(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4-Di-benzyloksy-2,6-di-benzyloksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (167ent)**

Związek **167ent** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **159** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 50%.

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +38.5 (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f$  = 0.51 (heksan-EtOAc, 2:1)

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. Dla:  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Na}$ : 586.2564; znaleziono: 586.2566



**(2S,3S,5R,6R)-3-Benzyloksy-2,6-di-benzyloksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (168)**

Związek **168** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **159** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 37%.

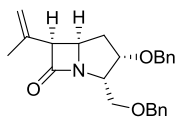
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +33,2 (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f$  = 0.41 (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1094, 1763, 2867, 2972  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-1.87 (m, 1H, H-4a), 2.12 (ddd,  $J$  = 4.6, 7.0, 11.5 Hz, 1H, H-4b), 3.57- 3.72 (m, 5H,  $\text{CHHOBn}$ , H-1'a, H-1'b,  $\text{CHHOBn}$ , H-6), 3.99-4.03 (m, 2H, H-2, H-5), 4.29-4.3 (m, 1H, H-3), 4.41-4.57 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.23-7.35 (Ar, 15 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.4, 51.4, 54.3, 60.6, 64.8, 67.8, 72.4, 73.3, 73.5, 83.1, 127.5, 128.6, 137.6, 137.9, 138.3, 177.6;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ : 480.3251; znaleziono: 480.3248.



**(2S,3S,5R,6S)-3-Benzylloxy-2-benzyloksymetylo-6-(prop-1-en-2-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (169)**

Związki **169** i **170** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **157** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 53% w stosunku 1:3.

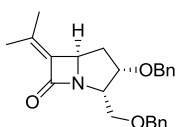
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{25} +56,4$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.65$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1093 1761, 2861, 2917  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (ddd,  $J = 5.4, 8.0, 13.3$  Hz, 1H, H-4a), 1.66 (s, 3H, Me), 2.12 (ddd,  $J = 3.0, 5.8, 13.3$  Hz, 1H, H-4b), 3.63 (dd,  $J = 6.4, 9.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.67 (dd,  $J = 6.7, 9.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.97-4.02 (m, 2H, H-3, H-5), 4.05-4.07 (m, 1H, H-5), 4.30-4.33 (m, 1H, H-2), 4.46-4.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.95-4.98 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CHH}$ ), 5.07-5.09 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CHH}$ ), 7.24-7.35 (Ar, 10H)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1, 32.2, 55.4, 56.4, 61.1, 68.0, 72.3, 73.2, 83.5, 114.0, 127.4, 127.5, 127.7(x2), 128.3, 128.4, 136.8, 137.9, 138.2, 177.9;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ : 400.1883; znaleziono: 400.1891



**(2S,3S,5R)-3-Benzylloxy-2-benzyloksymetylo-6-izopropylideno-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (170)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{25} +47,3$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.65$  (heksanes-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 2932, 2861, 1745, 1096  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73 (s, 3H, Me), 1.78-1.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.02 (s, 3H, Me), 2.26 (ddd,  $J = 13.0, 6.8, 5.1$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 9.8, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.72 (dd,  $J = 9.8, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 4.05-4.06 (m, 1H, H-3), 4.29-4.34 (m, 2H, H-2, H-4), 4.49-4.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24-7.37 (Ar, 10H);

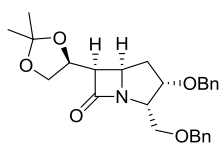
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.2, 20.7, 34.8, 58.7, 60.5, 68.3, 72.4, 73.3, 83.4, 126.9, 127.4, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 136.0, 138.0, 138.4, 139.3, 173.8;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[M+Na^+]$  obl. dla  $C_{24}H_{27}NO_3Na$ : 400.1889; znaleziono: 400.1892.

### Eksperyment VIII

Procedura ozonolizy, otrzymywania związków **203** i **204**

Mieszaninę związków **169** i **170** (160mg, 0,42mmol) umieszczono w kolbie zaopatrzonej w nasadkę połączoną z ozonolizerem, rozpuszczono w  $CH_2Cl_2$  (8ml) i dodano dwie krople wskaźnika-Sudan Red. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do  $-78^\circ C$ , a następnie nasycono ozonem (ok. 10 razy), aż do uzyskania niebieskiej barwy. Następnie przez mieszaninę reakcyjną przepuszczano tlen doprowadzając do temperatury pokojowej i dodano  $NaBH_4$  (33mg, 0,9mmol) w MeOH (5ml). Produkt wyodrębniono dodając MTBE i ekstrahując. Połączone warstwy organiczne wysuszono nad  $MgSO_4$ , zatężono i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (aceton/heksan, 2:8) otrzymując dwie frakcje, domiemaną **203** (18 mg, 0,05mmol) i **204** (10mg, 0,03mmol) z sumaryczną wydajnością 18%.



**(2S,3S,5R,6R,4'S)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on**  
**( 172)**

Związek **172** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **91** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 45%.

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{+25}$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ );  $R_f = 0.41$  (heksan–EtOAc, 2:1);

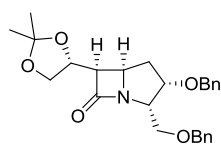
IR (film)  $\nu$ : 2931, 2870, 1751, 1062  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 6 H,  $2 \times CH_3$ ), 2.06–2.08 (m, 1 H, H-4a), 2.25–2.29 (m, 1 H, H-4b), 3.48 (dd,  $J = 3.6, 3.4$  Hz, 1 H, H-6), 3.63–3.65 (m, 2 H,  $CH_2OBn$ ), 3.89–3.97 (m, 2 H, H-5, H-5'a), 4.00 (dd,  $J = 8.1, 6.1$  Hz, 1 H, H-5'b), 4.08 (dd,  $J = 11.3, 5.6$  Hz, 1 H, H-2), 4.22 (ddd,  $J = 9.4, 6.1, 3.7$  Hz, 1 H, H-4'), 4.38 (dd,  $J = 11.7, 5.8$  Hz, 1 H, H-3), 4.51–4.57 (m, 4 H,  $2 \times CH_2Ph$ ), 7.28–7.34 (10 H, ArH);

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 26.0, 26.3, 31.6, 52.7, 53.7, 60.2, 67.6, 67.8, 72.2, 72.3, 73.3, 82.2, 110.3, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3,

128.4, 138.0, 138.3, 176.4;

HR MS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obl. dla  $C_{26}H_{31}NO_5Na$ : 460.2095. znaleziono: 460.2095.



**(2S,3S,5R,6R,4'R)-3-Benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksoolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (173)**

Związek **173** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **91ent** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 44%.

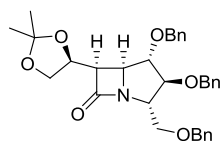
Biały proszek;  $[\alpha]_D^{+130,1}$  ( $c$  1,  $CH_2Cl_2$ );  $R_f = 0.53$  (heksan–EtOAc, 2:1);

IR (KBr)  $\nu$ : 1062 1767, 2857, 2942  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 1.32 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.40 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.94 (ddd,  $J = 13.6, 7.2, 5.8$  Hz, 1 H, H-4a), 2.29 (ddd,  $J = 6.5, 4.3, 1.6$  Hz, 1 H, H-4b), 3.47 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1 H, H-6), 3.62–3.68 (m, 2 H,  $CH_2OBn$ ), 3.85 (dd,  $J = 8.3, 3.8$  Hz, 1 H, H-5'a), 4.02–4.07 (m, 2 H, H-2, H-5), 4.15–4.17 (m, 2 H, H-4', H-5'b), 4.35 (dd,  $J = 10.2, 5.5$  Hz, 1 H, H-3), 4.49–4.59 (m, 4 H,  $2 \times CH_2Ph$ ), 7.26–7.32 (10 H, ArH);

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 25.4, 26.8, 31.9, 54.0, 54.3, 60.9, 67.7, 68.2, 71.4, 72.3, 73.3, 83.1, 109.2, 127.5 ( $\times 2$ ), 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 137.8, 138.2, 176.4;

HR MS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obl. dla  $C_{26}H_{31}NO_5Na$ : 460.2095. znaleziono: 460.2112.



**(2S,3S,4S,5S,6R,4'S)-3,4-Di-benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksoolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (174)**

Związki **174**, **175** i **176** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **91** z nitronem **98** z sumaryczną wydajnością 78% w stosunku ok. 11:1:1

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{+11,2}$  ( $c$  1,  $CH_2Cl_2$ );  $R_f = 0.30$  (heksan–EtOAc, 2:1);

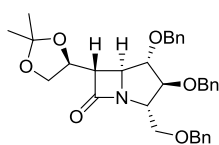
IR (film)  $\nu$ : 2934, 2867, 1769, 1098  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$ : 1.17 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.40 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.92 (dd,  $J = 5.5, 3.9$  Hz, 1 H, H-6), 3.27 (dd,  $J = 9.9, 4.5$  Hz, 1 H,  $CHHOBn$ ), 3.36 (dd,  $J = 9.7, 5.7$  Hz, 1 H,  $CHHOBn$ ), 3.42–3.45 (m, 1 H, H-5), 3.56 (dd,  $J = 7.9, 5.9$  Hz, 1 H, H-5'a), 3.84

(dd,  $J = 7.9, 4.0$  Hz, 1 H, H-5'b), 3.94 (ddd,  $J = 9.8, 5.9, 4.0$  Hz, 1 H, H-4'), 4.12–4.16 (m, 1 H, H-2), 4.16–4.24 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32–4.51 (m, 5 H, 2 × CH<sub>2</sub>Ph, H-3), 4.63–4.67 (m, 1 H, H-4), 7.02–7.25 (15H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 26.4, 54.2, 58.6, 60.3, 60.7, 67.5, 68.9, 72.1, 72.2, 72.4, 73.1, 82.7, 88.2, 110.3, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 137.5, 137.6, 137.9, 174.8;

HR MS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na: 566.2530. znaleziono: 566.2513.



**(2S,3S,4S,5S,6S,4'S)-3,4-Di-benzylloxy-2-benzylloxymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (175)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +24,3$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.41$  (heksan–EtOAc, 2:1).

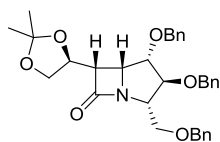
IR (film)  $\nu$ : 2924, 2858, 1767, 1092 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.23 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 1 H, H-6), 3.47 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.69 (dd,  $J = 3.8, 2.6$  Hz, 1 H, H-5), 3.74 (dd,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 1 H, H-5'a), 3.81–3.83 (m, 1 H, H-4), 4.08 (dd,  $J = 8.4, 6.3$  Hz, 1 H, H-5'b), 4.17 (ddd,  $J = 13.0, 6.5, 3.2$  Hz, 1 H, H-2), 4.27–4.33 (m, 1 H, H-3), 4.38 (dd,  $J = 13.4, 6.3$  Hz, 1 H, H-4'), 4.47–4.60 (m, 6 H, 3 × CH<sub>2</sub>Ph), 7.21–7.40 (15 H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 25.3, 26.8, 59.2, 59.7, 62.7, 67.5, 68.5, 71.9, 72.0, 73.2, 73.5, 85.6, 87.9, 109.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 137.3, 137.5, 137.9, 174.9;

HR MS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na: 566.2513; znaleziono: 566.2533.





**(2S,3S,4S,5R,6S,4'S)-3,4-Di-benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (176)**

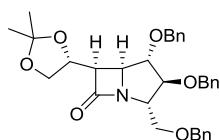
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +19.6$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.60$  (heksan–EtOAc, 2:1).

IR (film)  $\nu$ : 1096, 1767, 2859, 2925 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.44–3.50 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.56 (dd,  $J = 10.7, 5.6$  Hz, 1 H, H-6), 3.82–3.86 (m, 2 H, H-5'a, H-5), 4.04 (dd,  $J = 8.8, 6.1$  Hz, 1 H, H-5'b), 4.16–4.20 (m, 1 H, H-2), 4.21–4.22 (m, 1 H, H-4), 4.28–4.31 (m, 1 H, H-3), 4.33–4.35 (m, 1 H, H-4'), 4.42–4.62 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.20–7.36 (15 H, ArH);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 25.3, 27.0, 56.3, 60.2, 62.4, 68.2, 68.3, 71.5, 71.6, 72.2, 73.1, 82.4, 88.1, 108.9, 127.6 ( $\times 2$ ), 127.7 ( $\times 2$ ), 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 137.3, 137.6, 137.9, 175.4;

HR MS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na: 566.2513; znaleziono: 566.2513.



**(2S,3S,4S,5S,6R,4'R)-3,4-Di-benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (177)**

Związki **177** i **178** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **91ent** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 75% w stosunku 6.5:1

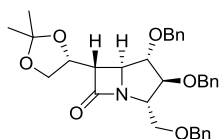
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +55.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.55$  (heksan/EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1097, 1767 2868, 2934 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.58(dd,  $J = 10.7, 5.5$  Hz, 1H, H-6), 3.83-3.88 (m, 2H, H-5, OCHH), 4.05 (dd,  $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H, OCHH), 4.19-4.25 (m, 2H, H-2, H-4), 4.29-4.32 (m, 1H, H-3), 4.36 (m, 1H, H-6'), 4.43-4.62(m, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.0-7.23 (Ar, 15 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 26.9, 56.8, 60.4, 62.4, 68.2, 68.3, 71.2, 71.7, 71.8, 72.8, 82.5, 88.1, 108.6, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 137.6, 127.9, 138.3, 174.9;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$ : 566.2519; znaleziono: 566.2533



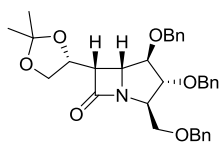
**(2S,3S,4S,5S,6S,4'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (178)**

Związek nie został wyizolowany w czystej postaci;  $R_f = 0.58$  (heksan/EtOAc, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , wybrane sygnały z mieszaniny diastereoizomerów)  $\delta$ : 3.35 (dd,  $J = 2.9, 4.2$  Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H, H-5);

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$ : 566.2519; znaleziono: 566.2525.

**12.** Związki **174ent**, **175ent** i **176ent** otrzymałam w wyniku reakcji acetyleny **91ent** z nitronem **98** z sumaryczną wydajnością 76% w stosunku ok. 11:1:1

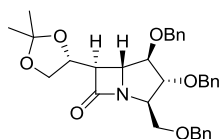


**(2R,3R,4R,5R,6S,4'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (174ent)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -10.0$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.30$  (heksan/EtOAc 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1098 1769, 2867, 2934  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$  566.2530; znaleziono: 566.2513

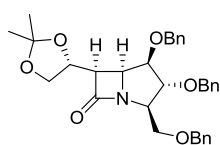


**(2R,3R,4R,5R,6R,4'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (175ent)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -24.0$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.41$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1092 1767, 2858, 2924 cm<sup>-1</sup>

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na 566.2513: znaleziono: 566.2533

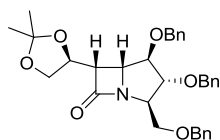


**(2R,3R,4R,5S,6R,4'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (176ent)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -20.0$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.60$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1096, 1767, 2859, 2925cm<sup>-1</sup>

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na 566.2513 znaleziono: 566.2515



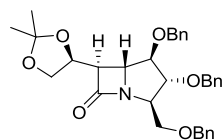
**(2R,3R,4R,5R,6S,4'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (177ent)**

Związek **177ent** i **178ent** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **91** z nitronem **98** z sumaryczną wydajnością 74% w stosunku 6,5:1

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -62,3$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.71$  (heksan/EtOAc 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1098 1767, 2868, 2934 cm<sup>-1</sup>;

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na 566.2513 znaleziono: 566.2503

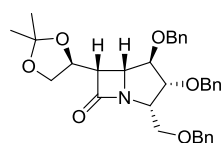


**(2R,3R,4R,5R,6R,4'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (178ent)**

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -78,4$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = .55$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1096, 1768, 2867, 2931 cm<sup>-1</sup>

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na 566.2513; znaleziono: 566.2523.



**(2S,3R,4R,5R,6S,4'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (179)**

Związek **179** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **91** z nitronem **146** z sumaryczną wydajnością 52%

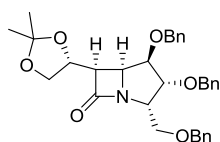
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +25.0$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.48$  (heksan/EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1099, 1765, 2854, 2921 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.40 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Hz; 1H, H-6), 3.63 (m, 1H, H-2), 3.70 (dd,  $J = 5.4, 3.8$  Hz; 1H, H-5), 3.76 (dd,  $J = 8.5, 5.7$  Hz; 1H, OCHH) 3.84 (dd,  $J = 8.5, 6.1$  Hz, 1H, OCHH), 4.00 (dd,  $J = 9.7, 4.3$  Hz, 1H, CHHOBn) 4.08 (dd,  $J = 9.8, 5.9$  Hz; 1H, CHHOBn), 4.17 (m, 1H, H-6'), 4.20 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H, H-3), 4.33 (m, 1H, H-4), 4.46-4.65 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>Ph) 7.23-7.35 (Ar, 15 H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.2, 27.0, 55.6, 58.8, 62.8, 64.2, 68.2, 71.8, 72.1, 72.2, 73.3, 79.8, 86.0, 108.8, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8(x2), 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 137.6, 137.9, 138.0, 174.0;

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na: 566.2519; znaleziono: 566.2520



**(2S,3R,4R,5S,6R,4'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-(2',2'-dimetylo-1',3'-dioksolan-4'-ylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (180)**

Związek **180** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **91ent** z nitronem **146** z sumaryczną wydajnością 34%

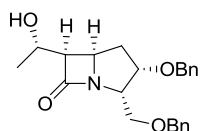
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +43,1$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.53$  (heksan/EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1098, 1765, 2869, 2933  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 (dd,  $J$  9.8, 5.6 Hz, 1H, H-6), 3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.76 (dd,  $J$  8.7, 5.7 Hz, 1H,  $\text{OCHH}$ ), 3.92 (dd,  $J$  5.6, 3.7 Hz, 1H, H-5), 4.04-4.10 (m, 2H,  $\text{OCHH}$ , H-2), 4.22-4.24 (m, 2H, H-3, H-4), 4.49-4.56 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.78 (m, 1H, H-6'), 7.27-7.37 (Ar, 15 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.4, 27.1, 53.4, 56.5, 59.1, 67.6, 69.1, 71.0, 71.7, 73.0, 73.3, 80.6, 85.7, 108.6, 127.0, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6, 137.3, 137.6, 138.1, 176.5;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$ : 566.2513; znaleziono: 566.2520.



**(2S,3S,5R,6R,1'S)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (181)**

Związki **181** i **182** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **78** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 27% w stosunku 8:1

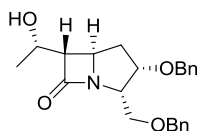
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +115,1$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.3$  (heksan/acetone, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1096, 1755, 2866, 2929  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.69 (ddd,  $J = 13.3, 8.0, 5.0$  Hz, 1H, H-4a), 1.95 (ddd,  $J = 13.5, 6.2, 3.0$  Hz, 1H, H-4b), 2.89 (dd,  $J = 9.1, 5.4$  Hz, 1H, H-6), 3.60 (dd,  $J = 5.0, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CHH-OBn}$ ), 3.65-3.70 (m, 2H,  $\text{CHH-OBn}$ , H-6'), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.98-4.02 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10-4.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4.25-4.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 7.01-7.3(Ar, 10H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.8, 31.9, 54.6, 57.7, 60.8, 63.8, 68.3, 71.8, 73.0, 83.5, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5(x2), 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 177.2;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ : 404.1832; znaleziono: 404.1830



**(2S,3S,5R,6S,1'S)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (182)**

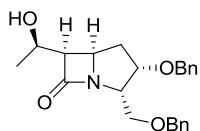
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +85,0$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.32$  (heksan/aceton, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1098, 1754, 2865, 2934  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 0.92 (ddd,  $J = 13.2, 8.1, 5.1$  Hz, 1H, H-4a), 1.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.83 (ddd  $J = 13.2, 6.0, 2.9$  Hz, 1H, H-4b), 2.51 (dd,  $J = 5.5, 2.1$  Hz, 1H, H-6), 3.55-3.61(m, 2H, H-5,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.65 (dd,  $J 9.5, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.71 (m, 1H, H-6'), 3.90 (m, 1H, H-2), 4.00-4.02(m, 1H, H-3), 4.08-4.36 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.21-7.35 (Ar, 10H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.9, 34.7, 52.6, 61.4, 62.4, 68.3, 71.5, 72.0, 73.2, 79.2, 127.5, 127.6, 127.7, 128.4, 138.2, 138.2, 138.3, 169.9;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ : 404.1832; znaleziono: 404.1831.



**(2S,3S,5R,6R,1'R)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (185)**

Związki **185** i **186** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **78ent** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 30% w stosunku 2:1

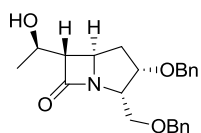
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +25,5$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.35$  (heksan/aceton, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1092, 1753, 2865, 2929  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (ddd,  $J = 12.7, 7.7, 5.3$  Hz, 1H, H-4a), 1.61 (ddd,  $J = 13.3, 6.6$  Hz, 1H, H-4b), 2.83 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1H, H-6), 3.49 (m, 1H, H-5), 3.56 (dd,  $J = 5.0, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.58-3.67 (m, 2H,  $\text{CHHOBn}$ , H-6'), 3.95-4.01 (m, 2H, H-2, H-3), 4.10-4.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.25-4.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.00-7.26 (Ar, 10H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 21.4, 31.0, 53.9, 56.7, 60.4, 64.6, 68.1, 71.9, 72.9, 83.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 178.9;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ : 404.1838; znalezione: 404.1845.



**(2S,3S,5R,6S,1'R)-3-Benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (186)**

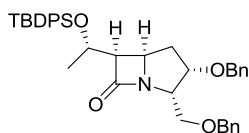
Bezarwny olej;  $[\alpha]_D +34,1$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.26$  (heksan/aceton, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 2924, 2859, 1756, 1099  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.61 (ddd,  $J = 13.2, 8.1, 5.1$  Hz, 1H, H-4<sup>a</sup>), 2.39 (ddd,  $J = 13.3, 5.7, 2.78$  Hz, 1H, H-4<sup>a</sup>), 2.86 (dd,  $J = 6.9, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd,  $J = 9.5, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.69 (dd,  $J = 9.7, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CHH-Obn}$ ), 3.88 (ddd,  $J = 9.9, 5.7, 1.9$  Hz, 1H, H-5), 4.08 (m, 1H, H-2), 4.18 (m, 1H, H-6'), 4.40 (m, 1H, H-3), 4.44-4.66 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.26-7.38 (Ar, 10 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.9, 36.4, 54.3, 61.6, 63.7, 66.3, 67.9, 72.3, 73.3, 84.2, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 137.8, 138.2, 176.7;

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. Dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ : 404.1838; znalezione: 404.1832



**(2S,3S,5R,6R,1'S)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (183)**

Związki **183** i **184** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **160** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 74% w stosunku 7:1

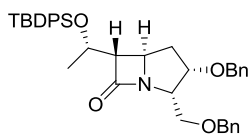
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +1.7$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.7$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1761, 2857, 2931 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (ddd  $J = 13.4, 8.5, 5.2$  Hz, 1H, H-4a), 1.78 (dq,  $J = 13.4, 9.0, 5.9, 3.1$  Hz, 1H, H-4b), 3.21 (dd,  $J = 9.0, 5.3$  Hz, 1H, H-6), 3.57 (dd,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.64 (dd  $J = 9.4, 7.2$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.78-3.85 (m, 2H, H-3, H-5), 3.89-3.91 (m, 1H, H-2), 4.00-4.12 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph, H-1'), 4.24-4.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.95-7.26 (Ar, 10H), 7.63-7.75 (Ar, 10H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.0, 22.2, 26.7, 32.4, 55.1, 58.4, 60.8, 66.6, 68.2, 71.8, 72.9, 83.6, 129.4, 129.7, 133.6, 134.1, 134.9, 135.8, 135.9, 136.0, 138.5, 138.8, 176.6;

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 642.3016; znaleziono: 642.3042.

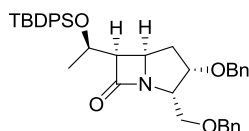


**(2S,3S,5R,6S,1'S)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethyl-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-one (184)**

Związeku **184** nie udało się otrzymać w pozycji czystej. Był on zanieczyszczony diastereoizomerem **183**. Został scharakteryzowany na podstawie wybranych sygnałów z widma <sup>1</sup>H NMR mieszaniny **183** i **184**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.87 (dd,  $J = 2.02, 4.6$  Hz, 1H);

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. Dla C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 642.3016; znaleziono: 642.3040.





**(2S,3S,5R,6R,1'R)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-[1'-  
(*tert*-butylodifenylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-  
on (187)**

Związki **187** i **188** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **160ent** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 17% w stosunku 3.3:1

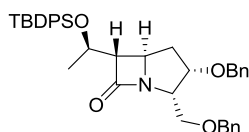
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +49,2$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.7$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1744, 2863, 2932 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), 1.65 (ddd,  $J = 13.5, 8.5, 5.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.06 (ddd,  $J = 13.4, 6.0, 3.0$  Hz, 1H, H-4b), 3.47 (dd,  $J = 8.3, 5.7$  Hz, 1Hz, H-6), 3.61 (dd,  $J = 9.4, 6.0$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.67 (dd,  $J = 9.5, 7.1$  Hz, 1H, CHH-OBn), 3.86-3.87 (m, 1H, H-5), 3.97-3.99 (m, 1H, H-2), 4.06-4.07 (m, 1H, H-1'), 4.26 (dd  $J$  8.0, 5.0 Hz, 1H, H-3), 4.45-4.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.25-7.73 (Ar, 10H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.2, 22.5, 26.6, 27.0, 32.6, 54.0, 57.5, 60.6, 66.7, 68.0, 72.3, 73.3, 83.3, 127.3, 127.4, 127.5(x2), 127.6, 127.7(x2), 128.3, 128.4, 129.5, 129.6, 129.7, 133.3, 134.6, 134.7, 135.2, 135.9, 136.2, 137.9, 138.3, 178.3;

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 642.3016; znaleziono: 642.3010



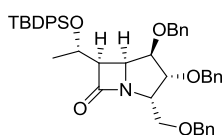
**(2S,3S,5R,6S,1'R)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-[1'-  
(*tert*-butylodifenylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-  
on (188)**

Związek nie został wyizolowany w czystej formie, zawsze zawierał zanieczyszczenie izomerem *cis* **187**.

<sup>1</sup>H NMR sygnały wybrane z mieszaniny **187** i **188** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.57 (m, 1H, H-4a), 2.22 (ddd,  $J = 13.2, 6.0, 3.2$ Hz, 1H, H-4b), 2.84 (dd,  $J = 2.0, 6.7$ Hz, 1H, H-6), 3.55 (dd,  $J = 9.7, 6.1$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.62 (dd,  $J = 9.6, 6.8$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.68-3.72 (m, 1H, H-5), 4.02-

4.03 (m, 1H, H-2), 4.16-4.18 (m, 1H, H-1'), 4.32-4.35 (m, 1H, H-2), 4.47-4.68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.25-7.67 (Ar, 20H)

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 642.3010; znaleziono: 642.3011



**(2S,3R,4R,5S,6R,1'S)-3,4-Di-benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (189)**

Związki **189** i **190** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **160** z nitronem **146** z sumaryczną wydajnością 25% w stosunku 4:1 wg procedury ogólnej opisanej na stronie 111 (Eksperyment VII).

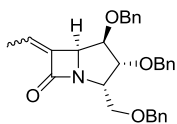
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D$  -54,0 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  = 0.72 (heksan/EtOAc, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1767, 2858, 2931 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 1.10 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.48 (dd,  $J$  = 8.7, 5.6 Hz, 1H, H-6), 3.51-3.52 (m, 1H, H-4), 3.60-3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.74 (dd, 1H,  $J$  = 5.5, 2.9 Hz, H-5), 3.81-3.84 (m, 1H, H-2), 4.05-4.08 (m, 1H, H-3), 4.41-4.52 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.71 (dq,  $J$  = 8.8, 6.1 Hz, 1H, H-1'), 7.19-7.77 (Ar, 25H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.2, 22.7, 25.1, 57.1, 58.9, 60.3, 66.1, 70.3, 72.9, 73.2, 77.1, 80.3, 86.1, (Ar 126.7, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 129.6, 129.7, 129.8, 133.1, 133.4, 133.6, 133.7, 134.2, 134.8, 135.2, 135.7, 136.0, 137.3, 137.8, 138.2), 177.9

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>NaSi 748.3428; znaleziono: 748.3451



**(2S,3R,4R,5S,Z)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-etylideno-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-one (190)**; konfiguracji wiązania podwójnego nie ustalono

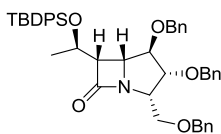
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -54,0$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.57$  (heksan-EtOAc, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1646, 1760, 2855, 2925 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (dd,  $J = 9.4, 6.6$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.69 (dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz, 1H, CHHOBn), 4.08-4.09 (m, 1H, H-2), 4.11-4.13 (m, 1H, H-4), 4.22 (dd,  $J = 5.2, 3.8$  Hz, 1H, H-3), 4.29 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-5), 4.47-4.58 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.71 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, H-1'), 7.20-7.33 (Ar, 15H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.2, 26.8, 59.4, 62.3, 68.0, 72.1, 73.1, 73.3, 80.7, 86.8, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.9, 134.7, 135.7, 136.7, 137.7, 137.8, 138.2, 173.3

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>Na 492.2151; znaleziono: 492.2145.



**(2S,3R,4R,5R,6S,1'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetyl-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloksi)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (191)**

Związki **191** i **192** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **160ent** z nitronem **146** z sumaryczną wydajnością 21% w stosunku 3,2:1 wg procedury ogólnej opisanej na stronie 111 (Eksperyment VII).

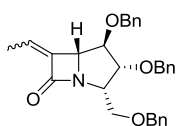
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D -5,1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.8$  (heksan/EtOAc 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1112 1751, 2856, 2930 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, Me), 3.53 (ddd,  $J = 8.6, 6.0, 3.0$  Hz, 1H, H-2), 3.62 (dd,  $J = 0.1, 6.1$  Hz, 1H, H-6), 3.84-3.88 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, OCHHPh), 3.97-4.02 (m, 2H, CHHOBn, OCHHPh), 4.10-4.22 (m, 4H, H-1', OCHHPh, CH<sub>2</sub>OBn), 4.43-4.55 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.00-7.8 (Ar, 25H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 19.0, 26.5, 26.6, 26.9, 60.4, 62.1, 64.7, 65.0, 67.3, 70.3, 71.8, 73.4, 80.4, 83.6, (Ar 127.0, 127.3, 127.4, 127.5(x2), 127.6(x2), 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 129.6, 129.8, 134.0, 134.7, 135.2, 135.6, 135.7, 135.9, 137.2, 137.6, 138.1), 177.1;

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{NaSi}$  748.3428; znaleziono: 748. 3454



**(2S,3R,4R,5R,Z)-3,4-Di-benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-etylideno-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (192)**; konfiguracji wiązania podwójnego nie ustalono.

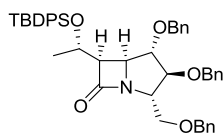
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}} +4,6$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.69$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1570, 1753, 2852, 2918  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.69 (ddd,  $J = 8.9, 4.9, 4.2$  Hz, 1H, H-2), 3.95-3.96 (m, 1H, H-4), 4.03 (br s, 1H, H-5), 4.12-4.20 (m, 3H, H-3,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4.47-4.62 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.56 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 7.15-7.50 (Ar, 15H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.7, 26.8, 64.7, 64.8(x2), 71.4, 72.0, 73.3, 76.3, 82.5, 84.9, 127.0, 127.4, 127.5, 127.6(x2), 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 135.7, 135.9, 137.5, 137.9, 138.3, 139.6, 173.2;

HRMS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla 492.2146; znaleziono: 492.2145



**(2S,3S,4S,5S,6R,1'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloksi)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (193)**

Związki **193** i **194** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **160** z nitronem **98ent** zgodnie z przepisem ogólnym (Eksperyment VII, str. 110) z sumaryczną wydajnością 69% w stosunku 22:1

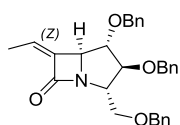
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +39,2$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.73$  (heksan/EtOAc, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1769, 2857, 2930 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.10 (s, 9H, *t*-Bu), 1.37 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (dd,  $J = 6.1, 9.4$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.39-3.44 (m, 2H, CHHOBn, H-6), 3.86 (dd,  $J = 6.0, 2.1$  Hz, 1H, H-5), 3.91- 4.26 (m, 8H, 3x CHHPh, H-3, H-4), 4.39-4.44 (m, 1H, H-2), 4.48 (dq,  $J 9.4, 6.0$  Hz, 1H, H1'), 7.05-7.75 (Ar, 25H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 22.4, 26.3, 26.7, 26.8, 61.1, 62.2, 62.5, 67.4, 68.3, 70.5, 71.8, 72.7, 83.2, 86.2, (Ar 127.31, 127.32, 127.35, 127.4(x2), 127.5(x3), 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 129.4, 129.6, 129.7, 133.9, 134.2, 134.8, 135.7, 135.8, 137.7, 138.2, 138.3), 176.7

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>NaSi 748.3428; znaleziono: 748.3444.



**(2S,3S,4S,5S,Z)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloxymetylo-6-ethylideno-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (194)**

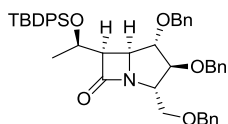
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +53,1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.54$  (heksan/EtOAc- 2:1);

IR (film) : 1095, 1756, 2858, 2925cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.69 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd,  $J = 12.4, 8.7$  Hz, 1H, CHH-OBn), 3.54 (dd,  $J = 9.7, 6.1$  Hz, 1H, CHH-OBn), 3.93-3.96 (m, 1H, H-4), 4.24-4.26 (m, 1H, H-5), 4.28-4.31 (m, 3H, H-2, H-3), 4.39-4.60 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.18 (dq,  $J = 1.6$  Hz, 1H, HC=C), 7.25-7.32 (Ar, 15H)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.1, 63.1, 64.9, 68.4, 71.3, 72.2, 73.1, 84.3, 87.5, 125.2, 127.4(x2), 127.5(x2), 127.6(x2), 127.7(x2), 127.8, 127.9, 128.2, 128.3(x2), 128.4(x2), 135.7, 135.8, 137.4, 138.0, 128.5, 141.2, 173.1;

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  Na 492.2146; znaleziono: 492.2145.



**(2S,3S,4S,5S,6R,1'R)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloxy)etylo]-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one (195)**

Związki **195,196** i **194** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **160ent** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 63% w stosunku 2:1:1

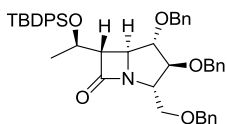
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{25} +31,2$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f = 0.73$  (heksan/EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1753, 2857, 2930  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H, Me), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 3.43-3.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.56 (dd,  $J = 8.8, 5.9$  Hz, 1H, H-6), 3.65 (dd,  $J = 5.7, 4.5$  Hz, 1H, H-5), 4.03 (dd,  $J = 4.4, 3.4$  Hz, 1H, H-4), 4.15 (ddd,  $J = 8.7, 5.7, 3.1$  Hz, 1H, H-2), 4.23-4.29 (m, 2H, H-1', H-3), 4.30-4.52 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.20-7.45 (m, 25H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.9, 19.3, 22.3, 26.5, 26.8, 59.2, 59.8, 61.3, 66.9, 68.9, 71.7, 72.0, 73.0, 82.9, 88.0, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6(x2), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 133.7, 134.7, 134.9, 135.2, 135.9, 136.0, 137.4, 137.5, 176.4

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  NaSi 748.3434; znaleziono: 748.3450.



**(2S,3S,4S,5S,6S,1'R)-3,4-Di-benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-[1'-(*tert*-butylodifenylosiloxy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-one (196)**

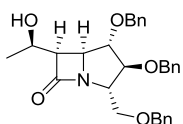
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{25} +45.5$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.67$  (heksan/EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1111, 1769, 2857, 2930 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (d,  $J = 6.3$ Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.15 (dd,  $J = 5.5, 2.5$  Hz, 1H, H-6), 3.47-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.74-3.85 (m, 1H, H-5), 3.93-3.94 (m, 1H, H-4), 4.19-4.24 (m, 2H, H-2, H-1'), 4.31-4.32 (m, 1H, H-3), 4.47-4.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.15-7.67 (Ar, 25H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.3, 22.2, 26.8, 26.9, 58.8, 62.4, 64.7, 67.0, 68.7, 71.8, 72.2, 73.1, 86.0, 87.9, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6(x2), 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.5, 129.8, 134.4, 135.8, 135.9, 136.0, 137.4, 137.6, 138.0, 176.5

HR MS (ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> NaSi 748.3434; znaleziono 748.3433



**(2S,3S,4S,5S,6R,1'R)-3,4-di-Benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (197)**

Związek **197** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **78ent** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 24%.

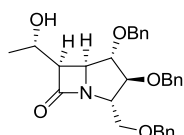
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{25} +29,3$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.35 (heksan/EtOAc, 2:1);

IR (film)  $\nu$ : 1098, 1760, 2865, 2928 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.11 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (dd,  $J = 8.9, 5.7$  Hz, 1H, H-6), 3.44-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.75 (dd,  $J = 5.7, 3.5$  Hz, 1H, H-5), 4.06-4.12 (m, 2H, H-4, H-1'), 4.23-4.26 (m, 1H, H-2), 4.28-4.29 (m, 1H, H-3), 4.41-4.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.22-7.37 (m, 15H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.9, 58.5, 60.0, 61.7, 65.0, 68.2, 71.7, 81.8, 88.1, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8(x2), 127.9(x2), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3(x2), 128.4, 128.5, 128.6, 137.2, 137.9, 178.5;

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$  510.2251; znaleziono: 510.2268.



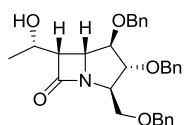
**(2S,3S,4S,5S,6R,1'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetyl-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (198)**

Związek **198** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **78** z nitronem **98ent** z sumaryczną wydajnością 30%.

Związek nie został wyizolowany w czystej formie. Został scharakteryzowany na podstawie wybranych sygnałów  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny reakcyjnej.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H, H-6), 3.45-3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Obn}$ ), 3.83 (dd  $J = 5.7, 3.2$  Hz, 1H, H-5), 4.06-4.12 (m, 1H, H-1'), 4.20-4.24 (m, 1H, H-2), 4.27-4.30 (m, 2H, H-3, H-4), 4.40-4.62 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.22-7.35 (Ar, 15H)

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. Dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$  510.2251 znaleziono: 510.2251



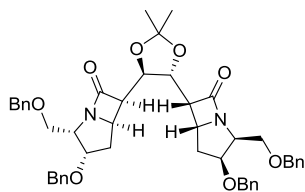
**(2R,3R,4R,5R,6S,1'S)-3,4-Di-benzyloxy-2-benzyloksymetylo-6-(1'-hydroksyetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (199)**

Związek **199** otrzymałam w wyniku reakcji acetylenu **78** z nitronem **98** z sumaryczną wydajnością 25%.

Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}}$   $-29,04$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

HR MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$  obl. dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$  510.2251; znaleziono: 510.2257.





**(4*R*,5*R*,2'*S*,3'*S*,5'*R*,6'*R*)-2,2-Dimetylo-4,5-di-(3'-benzyloksy-2'-benzyloksymetylo-1'-azabicyclo[3.2.0]heptan-7'-on-6-ylo)-1,3-dioksolan (200)**

Związek **200** otrzymano w wyniku reakcji acetylenu **161** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 30%.

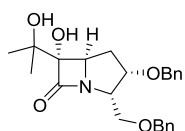
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +19,3$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f = 0.31$  (heksan-EtOAc, 2:1)

IR (film)  $\nu$ : 1104, 1771, 2856, 2931 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (s, 6H, Me), 2.12- 2.24 (m, 4H, H-4a, H-4b), 3.61 (dd, *J* = .7, 6.1 Hz, 2H, CHHOBn), 3.65 (dd, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 2H, CHHOBn), 3.61-3.07 (m, 2H, H-6), 4.02-4.08 (m, 2H, H-2, H-5), 4.24-4.25 (m, 2H, H-6'), 4.44-4.59 (m, 10H, 4xCH<sub>2</sub>Ph, H-3), 7.23 -7.34 (Ar, 20H, 4xPh);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 26.9, 32.0, 52.7, 54.3, 60.9, 67.9, 72.3, 73.2, 75.0, 83.3, 109.8, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 138.0, 138.3, 176.2;

HR MS(ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>47</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na: 795.3621; znaleziono: 795.3625



**(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-hydroksy-6-(2-hydroksypropan-2-ylo)-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (205)**

## **Eksperyment IX**

Związek **205** otrzymałam z wydajnością 42 %

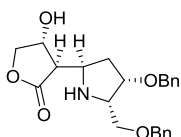
Do mieszaniny dioksan-woda (3:1, 4ml) dodano związek **169** (0,058g, 0,153 mmol), 2,6-lutydynę (0,104ml, 0,90 mmol), OsO<sub>4</sub> (2% roztwór w izopropanolu, 1,5 mg, 0,006 mmol), NaIO<sub>4</sub> (0,264g, 1,23 mmol). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 4h (zanik substratu tlc), następnie rozcięczono wodą (10ml) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3x 10 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką, wysuszono za pomocą Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odparowano rozpuszczalnik i

oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan- EtOAc 1:1,  $R_f = 0.67$ ) otrzymując związek **205** (26mg, 0,06mmol).

IR (film)  $\nu$ : 12910, 1757, 2856, 3497  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90-1.96 (m, 1H, H-4), 2.80-2.86 (m, 1H, H-4), 3.46 (dd,  $J = 6,8$  Hz, 9,9 Hz, 1H, H-2), 3.56 (dd,  $J = 5,0$  Hz, 10,0 Hz, 1H, H-2), 4.34 (dd,  $J = 5,73$  Hz, 11,33 Hz, 1H, H-5), 4.38-4.52 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.23-7.33 (m, 10H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO)  $\delta$ : 25.22, 26.42, 31.28, 58.70, 66.00, 68.34x2, 71.75, 72.21, 72.80, 83.00, 89.65, 127.90, 128.88, 138.78, 174.54.



**(3R,4R,2R',4S',5S')-3-[4-benzyloksy-5-(benzyloksymetylo-pirrolidyno-2-ylo)-4-hydroksy-tetrahydrofuran-2(3H)-on (207)**

## **Eksperyment X**

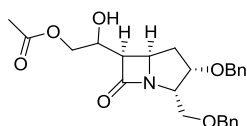
Związek **207** otrzymano z wydajnością 30%

W kolbie umieszczono związek **173** (0,100g, 0,22 mmol),  $\text{InCl}_3$  (0,146g, 0,66mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (16  $\mu\text{l}$ , 0,88mmol). Tak otrzymaną mieszaninę rozpuszczono w  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 3h. Następnie dodoano wodę, chlorek metylenu i rozdzielono warstwę wodną od organicznej. Warstwę wodną ekstrahowano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono  $\text{MgSO}_4$ , przesączono, filtrat odparowano na wyparce. Zatężoną surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (aceton-heksan, 3:7,  $R_f = 0.4$ ). Związek **207** (26mg, 0,06mmol, 30%) ulega częściowemu rozpadowi na żelu krzemionkowy, mimo prób nie udało mi się wydzielić go w czystej postaci.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-1.95 (m, 1H,  $\text{CHHCHOBN}$ ), 2.25-2.31 (m, 1H,  $\text{CHHCHOBN}$ ), 3.10 (bs, 2H, OH, NH), 3.45 (dd,  $J = 5,28$  Hz, 9.60 Hz, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 3.58-3.63 (m, 2H,  $\text{CHHO}$ ,  $\text{CHHOBN}$ ), 3.64-3.69 (m, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 3.70-3.76 (m, 1H,  $\text{CHHO}$ ), 3.82-3.89 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.98-4.04 (m, 2H,  $2 \times \text{CHNH}$ ), 4.34-4.38 (m, 1H,  $\text{CHOBN}$ ), 4.50-4.58 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24-7.33 (m, 10H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO)  $\delta$ : 32.17, 52.97, 54.09, 61.04, 65.25, 67.85, 68.37, 71.04, 72.22, 73.23, 83.37, 127.31, 127.42, 127.75, 128.44, 128.47, 137.82, 138.15, 177.50

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ : 398,1967; znaleziono: 398,1978.



**2-((2S,3S,5R,6R,1'R)-3-Benzylloksy-2-benzylloksymetylo-6-(1'-hydroksy-2'-acetoksy-etylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (208)**

### Eksperyment XI

Związek **208** otrzymano z wydajnością 53%

Substrat **173** (0,050g, 0,11mmol) rozpuszczono w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (550 $\mu\text{l}$ ), następnie dodano  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10,5mg, 0,016mmol) i  $\text{Ac}_2\text{O}$  (31 $\mu\text{l}$ , 0,33mmol). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji przy pomocy chromatografii TLC. Po 5h dodoano kolejną porcję  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10,5mg, 0,016mmol) i  $\text{Ac}_2\text{O}$  (31 $\mu\text{l}$ , 0,33mmol). Po kolejnych 3h zaobserwowano zanik substratu. Reakcję przerobiono według przepisu dodoając nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ . Oddzieloną warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu (2x). Połączone warstwy organiczne wysuszono  $\text{MgSO}_4$ , przesączono i zateżono na wyparce. Surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (aceton-heksan 20-50%,  $R_f = 0.6$  (heksan-aceton 1:1)). Wyizolowałam związek **208** (28mg, 0,06mmol, 53%).

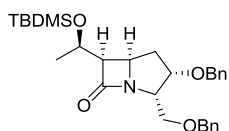
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +45,7$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

IR (film)  $\nu$ : 1073, 1772, 2876, 2930  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96-2.01 (m, 1 H, H-4), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.25-2.31 (m, 1H, H-4), 2.40-2.42 (m, 1H, OH), 3.46-3.49 (m, 1H, H-6), 3.60-3.63 (m, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 3.66-3.68 (m, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 4.01-4.10 (m, 3H,  $\text{CHOH}$ , H-2, H-5), 4.12-4.18 (m, 1H,  $\text{CHHOAc}$ ), 4.35-4.42 (m, 2H,  $\text{CHHOAc}$ , H-3), 4.47-4.60 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24-7.33 (m, 10H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO)  $\delta$ : 20.80, 32.13, 52.55, 54.15, 60.96, 66.79, 67.11, 67.81, 72.30, 73.24, 83.29, 127.47, 127.54, 127.63, 127.75, 128.33, 128.42, 137.81, 138.17, 171.52, 176.40.

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ : 462,1992; znaleziono: 462,1994.



**(2S,3S,5R,6R,1'R)-3-Benzyloksy-2-benzyloxymetylo-6-[1-(*tert*-butylo-dimetylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (211)**

Związki **211** i **212** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **135** z nitronem **147** z sumaryczną wydajnością 45% w stosunku 3:1. W przypadku zastosowania TMG jako zasady otrzymano te związki z sumaryczną wydajnością 50% w stosunku 1:3.

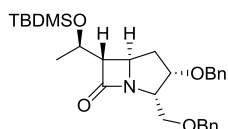
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_{\text{D}} +43,8$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.71$  (heksan-EtOAc, 7:3)

IR (film)  $\nu$ : 1097, 1766, 2928, 3348  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 1.19 (d, 3H,  $J=6,18$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.74-1.80 (m, 1H, H-4), 2.12-2.17 (m, 1H, H-4), 3.58-3.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.65-3.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.87-3.91 (m, 1H, H-5), 3.99-4.04 (m, 2H, H-2, CHOSi), 4.35-4.38 (m, 1H, H-3), 4.48-4.58 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>Ph), 7.27-7.32 (m, 10H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -4.54, 18.05, 22.85, 25.02, 25.66, 32.49, 54.06, 60.57, 65.46, 68.05, 72.29, 73.20, 83.39, 127.44, 127.48, 127.66, 127.70, 128.30, 128.43, 137.98, 138.29, 178.43

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$ : 518.2703; znaleziono: 518.2706



**(2S,3S,5R,6S,1'R)-3-Benzyloksy-2-benzyloksymetylo-6-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (212)**

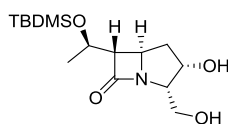
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +43,6$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.45$  (heksan-EtOAc, 7:3)

IR (film)  $\nu$ : 1112, 1760, 2928, 3486 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, t-Bu), 1.22 (d, 3H, J=6,26 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.58-1.63 (m, 1H, H-4), 2.28-2.33 (m, 1H, H-4), 2.78 (dd, J= 2,02 Hz, 6,05 Hz, 1H, H-6), 3.35 (dd, J=5,73 Hz, 8,05 Hz) 3.57-3.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.65-3.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.83-3.86 (m, 1H, H-5), 4.06 (q, J=5,95 Hz, 1H, H-2), 4.13-4.18 (m, 1H, CHOSi), 4.35-4.38 (m, 1H, H-3), 4.48-4.59 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>Ph), 7.24-7.33 (m, 10H, Ar)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -4.89, -4.21, 17.97, 22.67, 25.73, 36.28, 54.01, 61.31, 64.52, 66.31, 68.11, 72.30, 73.27, 84.22, 127.44, 127.47, 127.65, 127.70, 128.30, 128.42, 138.03, 138.35, 177.11

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 518.2703; znaleziono: 518.2704



**(2S,3S,5R,6S,1'R)- 6-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-3-hydroksy-2-hydroksymetylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (214)**

## Eksperyment XII

Przetestowano dwie metody debenzylowania związku **212**:

### Metoda I

Do roztworu związku **212** (104mg, 0,25mmol) w MeOH (5ml) dodano katalizator Pd/C (150mg) Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 80 bar H<sub>2</sub> w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zatężono na wyparce otrzymując związek **214** (41mg, 0,13mmol),

## **Metoda II**

W kolbie zaopatrzonej w wymrażalnik i umieszczonej w łaźni chłodzącej umieszczono kawałek sodu i skraplono w niej amoniak. Tak skroplony i osuszony amoniak przedestylowano do drugiej kolby, do której następnie wkraplano związek **212** (100mg, 0,20mmol) w THF-ie (5ml) utrzymując temperaturę. Całość mieszano przez 30 min, a następnie dodano nadmiar stałego NH<sub>4</sub>Cl i doprowadzono mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, tak aby odparował amoniak. Następnie dodano MTBE (5ml) i ostrożnie H<sub>2</sub>O(5ml). Po rozpuszczeniu się osadu warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3x). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, wysuszono Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zateżono i chromatografowano, otrzymując związek **214** (39,5 mg, 0,1mmol) z wydajnością 50%.

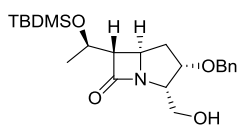
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +70,2$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.55$  (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:9)

IR (film)  $\nu$ : cm<sup>-1</sup>; 1099, 1764, 2958, 3437 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.06 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (s, 9H, *t*-Bu), 1.22 (d, 3H, J=6,1Hz, CH<sub>3</sub>), 1.63-1.69 (m, 1H, H-4), 2.23 (dd, J=5,5 Hz, 12,9Hz, 1H, H-4), 2.79 (dd, J=1,72 Hz, 5,45 Hz, 1H, H-6), 3.76-3.81 (m, 1H, CHOH), 3.83-3.91 (m, 2H, CHOH, H-2), 3.93-3.97 (m, 1H, H-5), 4.16-4.20 (m, 1H, CHOSi), 4.79-4.82 (m, 1H, H-3),

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.00, -4.24, 22.66, 25.66, 29.62, 30.16, 40.21, 54.31, 62.57, 64.44, 65.85, 79.28, 177.56

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>SiNa: 338,2236; znaleziono: 338,2237.



**(2S,3S,5R,6S,1'R)-3-Benzyloksi-6-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-2-(hydroksymetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (215)**

Związki **215** i **220** otrzymano w wyniku reakcji acetyleny **135** z nitronem **219** z sumaryczną wydajnością 54% w stosunku 3:1.

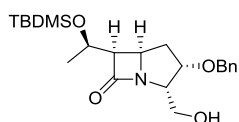
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D +64,3$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.43$  (heksan-EtOAc, 4:6)

IR (film)  $\nu$ : 1099, 1757, 2856, 3437  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,87 (s, 9H, *t*-Bu), 1.22 (d,  $J = 6,06$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68-1.73 (m, 1H, H-4), 2.31-2.36 (m, 1H, H-4), 2.80 (dd,  $J = 2,0$  Hz, 6,0 Hz, 1H, H-6), 3.73 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,86-3.89 (m, 1H, H-5), 4.00 (q, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-2), 4,15-4.20 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 4.44-4.46 (m, 1H, H-3), 4.45-4.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.28-7.32 (m, 3H, Ar), 7.34-7.37 (m, 2H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -4.94, -4.22, 17,95, 22,61, 25,68, 53.81, 61.28, 62.65, 65.23, 66.18, 72.33, 84.95, 127.57, 128.64, 137.33, 177.16

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ : 428.2233; znaleziono: 428.2234



**(2S,3S,5R,6R,1'R)-3-Benzyloksy-6-[1'-(tert-butylodimetylosiloksy)etylo]-2-(hydroksymetylo)-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (220)**

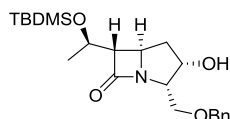
Bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{20} +39,1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.69$  (heksan-EtOAc, 4:6)

IR (film)  $\nu$ : 1092, 1744, 2926, 3400  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu), 1.20 (d,  $J = 6,2$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.82-1.87 (m, 1H, H-4), 2.15-2.20 (m, 1H, H-4), 3.39 (dd,  $J = 5,7$  Hz, 7,7 Hz, 1H, H-6), 3.71-3.3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.90 (q,  $J = 5,7$  Hz, 1H, H-2), 3.91-3.95 (m, 1H, H-5), 4.00-4.05 (m, 1H,  $\text{CHSi}$ ), 4.42-4.45 (m, 1H, H-3), 4.46-4.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.35-7.37 (m, 5H, Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -4.55, -4.33, 22.84, 25.81, 29.68, 32.08, 54.20, 58.12, 61.52, 61.94, 65.36, 72.27, 84.66, 126.97, 127.64, 128.55, 140.87, 178.37

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ : 428.2233; znaleziono: 428.2227



**(2S,3S,5R,6S,1'R)-2-Benzyloxymetylo-6-[1'-(tert-butylodimetylsiloksy)etylo]-3-hydroksy-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (216)**

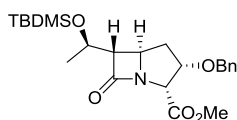
Związek **216** otrzymano wraz ze związkiem **215** według procedury przedstawionej poniżej:

### **Eksperyment XIII**

Do roztworu związku **212** (313mg, 0,63mmol) w MeOH (5ml) dodano katalizator Pd/C (350mg) i kroplę kwasu octowego. Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 8 bar H<sub>2</sub> w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce otrzymując surowy związek **216**. Chromatografia kolumnowa aceton-heksan 13:87) pozwoliła tylko na częściowe oczyszczenie związku **216** (13mg, 0,032mmol) z wydajnością 5%.

Związek **215** (68mg, 0,17mmol) w tej reakcji otrzymałam z wydajnością 30%

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 1.21(d, J=6,0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.83-1.86 (m, 1H, H-4), 2.20-2.24 (m, 1H, H-4), 2.74-2.77 (m, 2H, H-6, OH), 3.60-3.65 (m, 1H, CHHOBn), 3.70-3.75 (m, 1H, CHHOBn), 3.88-3.96 (m, 1H, H-5), 3.98-4.02 (m, 1H, H-2), 4.14-4.17 (m, 1H, CHOSi), 4.51-4.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.74-4.78 (m, 1H, H-3), 7.24-7.36 (m, 5H, Ar)



**(2R,3S,5R,6S,1'R)-3-Benzyloksy-6-[1'-(tert-butylodimetylosiloksy)etylo]-2-metoksykarbonylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (223)**

### **Eksperyment XIV**

#### **Etap I**

Do roztworu związku **215** (166mg, 0,4mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15ml) dodoano kolejno NaHCO<sub>3</sub> (134mg, 1,6mmol) i DMP (340mg, 0,8mmol). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 1h. Następnie dodano nasyconego roztworu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Warstwę wodną ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką i wysusowano MgSO<sub>4</sub>. Przesącz zateżono na wyparce. Tak otrzymany aldehyd **221** bez oczyszczania użyto do następnego etapu.



## Etap II

Surowy związek **221** rozpuszczono w *t*-BuOH (6ml). Następnie wkroplono 2-metylo-2-buten (6ml). Do takiej mieszaniny reakcyjnej dodoano NaClO<sub>2</sub> (210 mg, 2,3mmol) i roztwór NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (260mg, 1,90mmol) w wodzie (11ml). Reakcję mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodano NH<sub>4</sub>Cl, a połączone warstwy wodne ekstrahowano EtOAc. Połączone warstwy organiczne wysuszono MgSO<sub>4</sub>, przesączono i zatężono na wyparce. Tak otrzymany kwas **222** bez oczyszczania użyto do kolejnego etpu.

## Etap III

Otrzymany w poprzednim etapie kwas **222** rozpuszczono w Et<sub>2</sub>O (20ml). Mieszaninę tę ochłodzono do 0° C, a następnie dodano kilka kropli (do trwałej żółtej barwy roztworu) świeżo przygotowanego diazometanu. Po 5min mieszania dodano jedną kroplę kwasu octowego, a następnie zatężno związek na wyparce. Tak otrzymaną surową mieszaninę oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej *R<sub>f</sub>* = 0.72 (heksan-EtOAc, 7:3) otrymując związek **223** z wydajnością 58% .

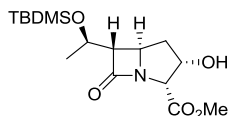
Bezbarwny olej; [α]<sub>D</sub> +121,1(c 1, CHCl<sub>3</sub>);

IR (film) ν: 1099, 1746, 1792, 2929, cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.08 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24 (d, J=6,0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62-1.69 (m, 1H, H-4), 2.32-2.38 (m, 1H, H-4), 2.82(dd, J=2,1 Hz, 6,39 Hz , 1H, H-6), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.03-4.08(m, 1H, H-5), 4.19-4.25 (m, 1H, CHOSi), 4.55(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.57-4.61(m, 1H, H-3), 4.61-4.64(m, 1H, H-2), 7.25-7.36 (m, 5H, Ar)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -4.21, 17.93, 22.62, 25.69, 36.02, 52.03, 55.28, 63.70, 65.34, 66.25, 72.61, 85.47, 127.54, 127.88, 128.42, 137.33, 168.59, 175.88

HR MS(ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SiNa: 456.2182; znaleziono: 456.2185



**(2R,3S,5R,6S,1'R)-6-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-3-hydroksy-2-metoksykarbonylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (224)**

## **Eksperyment XV**

Poniżej testowane metody debenzylowania estru **223**.

### **Metoda I**

Do roztworu związku **223** (105mg, 0,30mmol) w EtOAc (10ml) dodano katalizator 10%Pd/C (150mg) Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 1atm H<sub>2</sub> w temperaturze pokojowej przez noc. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce i oczyszczono chromatografią kolumnową  $R_f = 0.4$  (heksan-EtOAc, 4:6) otrzymując związek **224** (48mg, 0,14mmol) z wydajnością 47%.

### **Metoda II**

Do roztworu związku **223** (105mg, 0,30mmol) w EtOAc (10ml) dodano katalizator Pd(OH)<sub>2</sub> (150mg) Reakcję prowadzono pod ciśnieniem 1atm H<sub>2</sub> w temperaturze pokojowej przez 3h. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce i oczyszczono chromatografią kolumnową  $R_f = 0.4$  (heksan-EtOAc, 4:6) otrzymując związek **224** (101mg, 0,29mmol) z wydajnością 97%

### **Metoda III**

Do roztworu związku **223** (36mg, 0,083mmol) w MeOH (15ml) dodano HCOONH<sub>4</sub> (25mg, 0,4mmol) i 10% Pd/C[Degussa E101NE/W] (83mg). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano we wrzeniu i monitorowano postęp reakcji chromatografia TLC. Po 1h na płytce TLC nie obserwowano substratu. Odsączono katalizator na celicie, przesącz zateżono na wyparce i oczyszczono chromatografią kolumnową  $R_f = 0.4$  (heksan-EtOAc, 4:6) otrzymując związek **224** (8,5mg, 0,024mmol) z wydajnością 30%.

Bezbarwny związek krystaliczny;  $[\alpha]_D^{25} +103,8$  ( $c$  1, CHCl<sub>3</sub>);  $T_f = 151-153$  °C

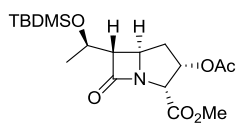
IR (film)  $\nu$ : 1718, 1735, 2927, 3337 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 1.25 (d,  $J=6,2$ Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69-1.70 (m, 1H, H-4), 2.34-2.36 (m, 1H, H-4), 2.69 (bs, 1H,

OH), 2.85 (dd,  $J = 1,8 \text{ Hz}, 5,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 3.77(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.09-4.10 (m, 1H, H-5), 4.24-4.26 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 4.5 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.94-4.95 (m, 1H, H-3)

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -4.99, -4.22, 17.94, 22.64, 25.67, 39.41, 52.45, 55.33, 64.56, 64.84, 66.00, 79.06, 169.91, 176.13

HR MS(ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obl. dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SiNa}$ : 366.1713; znaleziono: 366.1707



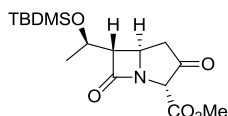
**(2R,3S,5R,6S,1'R)-3-Acetoksy-6-[1'-(tert-butylodimetylosiloksy)etylo]-2-metoksykarbonylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (225)**

### **Eksperyment XVI**

Do ochłodzonego do  $0^\circ \text{C}$  roztworu związku **224** (30mg, 0,087mmol) w pirydynie (500 $\mu\text{l}$ ) dodano kilka kropli  $\text{Ac}_2\text{O}$  i DMAP (5mol%). Następnie dodoano wody i EtOAc i przemywano nasyconym roztworem  $\text{CuSO}_4$  do zaniku ciemnofioletowego zabarwienia. Połączone warstwy organiczne wysuszono  $\text{MgSO}_4$ , zateżono na wyparce i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej  $R_f = 0.38$  (heksan-EtOAc, 6:4) otrzymując związek **225** (10,7mg, 0,027mmol) z wydajnością 32%. Niestety związku tego nie udało się wyizolować w czystszej postaci.

IR (film)  $\nu$ : 1096, 1746, 1784, 2929,  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.07 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24 (d,  $J = 6,1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.81-1.87 (m, 1H, H-4), .02 (s, 3H, Ac), 2.27-2.32 (m, 1H, H-4), 2.85 (dd,  $J = 2,1 \text{ Hz}, 5,95 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 3.70(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.01-4.05 (m, 1H, H-5), 4.20-4.25 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 4.64 (d,  $J = 5,85 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 5.77-5.80 (m, 1H, H-3)



**(2*R*,5*R*,6*S*,4'*R*)-6-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-2-metoksykarbonylo-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3,7-di-on (226)**

## **Eksperyment XVII**

Do roztworu związku **224** (84mg, 0,24mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml) dodałam kolejno NaHCO<sub>3</sub> (81mg, 0,96mmol) i DMP (203,5mg, 0,48mmol). Reakcję mieszałam w temperaturze pokojowej przez 40 min. Następnie dodałam nasyconego roztworu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Warstwę wodną ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Połączone warstwy organicze przemyłam solanką i wysuszyłam MgSO<sub>4</sub>. Przesącz zateżyłam na wyparce. Tak otrzymaną surową mieszaninę oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej *R<sub>f</sub>* = 0.8 (heksan-EtOAc, 4:6) otrzymując związek **226** (40mg, 0,11mmol) z wydajnością 48%

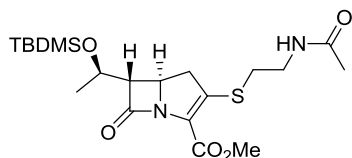
Bezbarwny związek krystaliczny;  $[\alpha]_D^{25} +125,5$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>); Tt = 151-154 °C

IR (film)  $\nu$ : 1256, 1770, 2856, 2929 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.08 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26 (d, J=6,2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (dd, J=7,7 Hz, 18,88 Hz, 1H, H-4), 2.86 (dd, J=6,9 Hz, 18.8 Hz, 1H, H-4), 3.10 (dd, J=2,0 Hz, 5,1 Hz, 1H, H-6), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11-4.15 (m, 1H, H-5), 4.30 (dq, J=6,15Hz, 1H, CHOSi), 4.64 (s, 1H, H-2)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.09, -4.25, 17.88, 22.59, 25.58, 27.14, 41.17, 46,87, 50.98, 53.02, 63.93, 65.35, 68.76, 165.46, 172.47, 207.32

HR MS(ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>SiNa: 364.1556; znaleziono: 364.1555



**(5*R*,6*S*)-metyl 3-((2-acetamidoetyl)thio)-6-((*R*)-1-((tert-butyl)dimetylsilil)oxy)ethyl)-7-okso-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboksylan (229)**

### **Eksperyment XVIII**

Związek **226** (14mg, 0,04mmol) w acetonitrylu (2ml) i ochłodzono do 0° C. Następnie dodano *N,N*-diizopropylloetyloaminę (8μl, 0,05mmol), chlorofosforanudytylu (7μl, 0,05mmol) i kataliczną ilość DMAP-u. Mieszano godzinę utrzymując mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej. Po godzinie mieszania ponownie ochłodzono do 0° C i dodano kolejną porcję *N,N*-diizopropylloetyloaminy (11μl, 0,06mmol) i *N*-acetylocysteaminę (6,5μl, 0,06mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc w temperaturze pokojowej, następnie zatężono na wyparce i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej  $R_f = 0.29$  (Toluen-*i*-propanol, 4:1), otrzymując związek **229** (53mg, 0,122mmol) z wydajnością 44%.

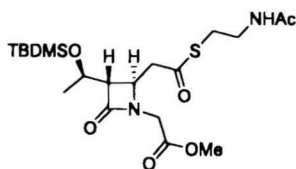
Zestawiający się syrop;  $[\alpha]_D + 52,3$  (c 0.69, CHCl<sub>3</sub>);

IR (film)  $\nu$ : 1659, 1748, 1758, 2898, 2929, 2953 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.06 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.88-2.94 (m, 1H, SCHH), 2.99-3.06 (m, 2H, SCHH, H4), 3.10 (dd,  $J= 2,7$  Hz, 6,1 Hz, 1H, H6), 3.22-3.29 (m, 1H, H4), 3.39-3.49 (m, 2H, CHHNHAc), 3.81(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14-4.21 (m, 2H, H5, CHOSi), 5.96 (bs, 1H, NHAc)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -4.93, -4.26, 17.94, 22.51, 23.17, 25.62, 25.68, 31.87, 39.70, 40.10, 52.16, 52.64, 66.23, 67.38, 124.92, 145.93, 161.90, 170.44, 175.98.

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNasi: 465.1855; znaleziono: 465.1858



**(3S,4R,1'R)-4-(2''-acetamidoetylotiokarbonylometylo)-3-[1'-(*tert*-butylodimetylosiloksy)etylo]-azetydyn-2-on (230)**

### Eksperyment XIX

Związek **226** (45mg, 0,13mmol) w acetonitrylu (2ml) i ochłodzono do 0° C. Następnie dodano *N,N*-diizopropylloetyloaminę (25μl, 0,14mmol), chlorofosforandifenu (30μl, 0,14mmol) i kataliczną ilość DMAP-u. Po godzinie mieszania dodoano kolejną porcję *N,N*-diizopropylloetyloaminy (25μl, 0,14mmol) i *N*-acetylocysteaminę (15μl, 0,14mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc, następnie zatężono na wyparce i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej  $R_f = 0.42$  (heksan-aceton, 4:6), otrzymując związek **230** (8mg, 0,017mmol) z wydajnością 13%.

Olej;  $[\alpha]_D +12,2$  (c 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

IR (film)  $\nu$ : 1660, 1682, 1748 2930, 2954, 3202 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : -0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,88 (s, 9H, *t*-Bu), 1.07 (d, J=6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47(s, 3H, Ac), 2.56 (dd, J=2.4 Hz, 6,1 Hz, 1H, H-3), 2.58-2.73 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COS), 3.03-3.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.19 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.04-4.10 (m, 1H, CHOSi), 4.10-4.14 (m, 1H, H-4), 4.72 (bs, 1H, NH)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.22, -4.63, 22.28, 22.30, 25.58, 28.60, 38.70, 42.20, 47.61, 51.32, 52.13, 63.71, 66.03, 128.05, 166.53, 168.53, 168.88, 197.08

HR MS(ESI)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> obl. dla C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNaS: 483.1961; znaleziono: 483.1958

*B. Org. 368/10*



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.368/15**



90000000191381