

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK



Rozprawa doktorska

**Badania nad katalizowaną solami miedzi (I)
asymetryczną reakcją terminalnych alkinów
z acyklicznymi nitronami**

Łukasz Mucha

A-21-6
K-C-125
K-C-127
K-C-129
K-d-134

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

Promotor: prof. dr hab. Bartłomiej Furman

Warszawa 2015

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.377/16



000192753

<http://rcin.org.pl>



B. Org. 377/16

*Serdeczne podziękowania składam mojemu promotorowi
Profesorowi Bartłomiejowi Furmanowi i Doktorowi Michałowi
Michalakowi za nieocenioną pomoc w realizacji niniejszej pracy.*

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

1. **Mucha, Ł.**; Parda, K.; Staszewska-Krajewska, O.; Ulikowski, A; Stecko, S.; Frelek, J.; Suszczyńska, A.; Chmielewski, M.; Furman, B., *Diastereoselective synthesis of β -lactams via Kinugasa reaction with chiral acyclic nitrones* (wysłane do recenzji)
2. Grzeszczyk, B.; Stecko, S.; **Mucha, Ł.**; Staszewska-Krajewska, O.; Chmielewski, M.; Furman, B., *A practical preparation of the key intermediate for penems and carbapenems synthesis*, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 161-163
3. Stecko, S.; Michalak, M.; Stodulski, M.; **Mucha, Ł.**; Parda, K.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Practical one-pot synthesis of protected L-glyceraldehyde derivatives*, *Synthesis* **2012**, 2695-2698

Zostały one również zaprezentowane na następujących konferencjach:

1. „3-rd International Conference of Organic Chemistry” (ICOC-2014) „Organic Synthesis - Driving Force of Life Development” Tbilisi (Gruzja)
25.09.2014 – 28.09.2014
2. „8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry” (EAMHC-2014) Tbilisi (Gruzja)
20.09.2014 – 24.09.2014
3. „14th Belgian Organic Synthesis Symposium" Louvain-la-Neuve (Belgia)
13.07.2014 – 18.07.2014
3. „Frontiers of Organometallic Chemistry" (FOC-2012) Rosja, St. Petersburg
21.09.2012 – 22.09.2012
4. „Catalysis in Organic Synthesis" (ICCOS-2012), Konferencja poświęcona katalizie w chemii organicznej. Rosja, Moskwa
15.09.2012 – 20.09.2012
5. „4th Microsymposium on Asymmetric Synthesis”, Konferencja poświęcona szeroko pojętej syntezie asymetrycznej. Warszawa
07.09.2011 – 07.09.2011
6. „IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej”, Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej poświęcone wymianie myśli naukowej pomiędzy krajowymi chemikami organikami. Warszawa
06.04.2011 – 09.04.2011

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 β -laktamów.*

Stypendium doktoranckie udzielone w ramach projektu systemowego Samorządu Województwa Mazowieckiego pn. Rozwój nauki – rozwojem regionu – stypendia i wsparcie towarzyszące dla mazowieckich doktorantów

Spis treści

1. Założenia i cel pracy	11
2. Część literaturowa.....	13
2.1. Nitrony w chemii organicznej.....	13
2.2. Metody syntezy nitronów.....	16
2.2.1. Reakcje aldehydów i ketonów z pochodnymi hydroksyloamin	16
2.2.2. Metody wykorzystujące utlenianie pochodnych azotowych	18
2.2.3. Wykorzystanie oksymów w syntezie nitronów	25
2.2.4. Reakcje nitrozwiązków oraz nitrozozwiązków	35
2.3. Zastosowanie nitronów w syntezie organicznej.....	37
2.3.1. Addycja nukleofilowa do nitronów	38
2.3.2. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem nitronów	42
2.4. Reakcja terminalnych alkinów z nitronami, katalizowana solami miedzi (I) – reakcja Kinugasy – użyteczna metoda syntezy β -laktamów.....	45
2.4.1. Wstęp	45
2.4.1.1. Reakcja Kinugasy - wybrane przykłady.....	52
3. Badania własne – wstęp.....	67
3.1. Synteza substratów.....	69
3.1.1. Synteza nitronów	70
Nitrony 80 i 80ent	70
Nitron 76.....	71
Nitrony 70 i 77ent.....	72
3.1.2. Synteza terminalnych alkinów.....	72
Alkiny 30 i 30ent	76
3.1.2.1. Opracowanie syntezy acetonidu aldehydu L-glicerynowego oraz synteza (4 <i>S</i>) i (4 <i>R</i>)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolanu (29ent i 29).....	77
3.2. Badania nad reakcją liniowych, chiralnych, terminalnych alkinów z acyklicznymi chiralnymi nitronami, katalizowaną solami miedzi (I).....	81
3.2.1. Określanie konfiguracji względnej i absolutnej otrzymanych azetydynonów - pomiary NMR, CD oraz zastosowanie techniki HPLC/CD	91
3.3. Wykorzystanie reakcji Kinugasy w syntezie octanu (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-[(1 <i>R</i>)-1-[[<i>tert</i> - butylo(dimetylo)sililo]oksy]etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu – bloku budulcowego w syntezie syntetycznych antybiotyków β -laktamowych	101
3.3.1. Metody syntezy β -laktamu Kaneki.....	102
3.3.2. Analiza retrosyntetyczna oraz synteza substratów	104
Alkin 93	104
Nitron 94b.....	105

3.3.3.	Nowa metoda syntezy β -laktamu Kaneki.....	105
4.	Podsumowanie i wnioski.....	108
5.	Część eksperymentalna	109
5.1.	Informacje ogólne.....	109
5.1.1.	Synteza substratów	110
5.1.2.	Reakcje nitronów z terminalnymi alkinami (badania diastereoselekcji)	120
5.1.3.	Synteza β -laktamu Kaneki	133
6.	Literatura cytowana.....	135

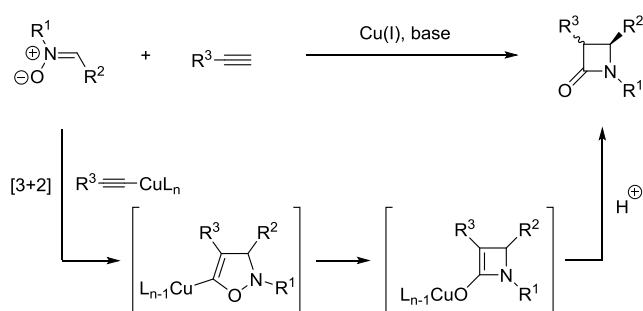
Wykaz stosowanych skrótów

Ac	grupa acetylowa
Ar	grupa arylowa
Bn	grupa benzylowa
CuAAC	azydkowo-acetylenowa cykloaddycja katalizowana jonami Cu
Cy	grupa cykloheksylowa
CD	dichroizm kołowy
DCM	dichlorometan
d.e.	nadmiar diastereomeryczny
DIBAL-H	wodorek diisobutyloglinowy
DMAP	4-Dimetyloaminopirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
e.e.	nadmiar enancjomeryczny
ESI	jonizacja techniką elektrosprej
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HR MS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
IR	spektroskopia w podczerwieni
LDA	diizopropylamidek litu
<i>m</i>-CPBA	kwasy <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Ms	grupa mesylowa (metanosulfonylowa)
MTBE	eter <i>t</i> -butylometylowy
NaHMDS	heksametylodisilazan sodu
NHC	<i>N</i> -heterocykliczny karben
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
Nu	nukleofil
PPTS	tosylan pirydyniowy
<i>t</i>-Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
<i>t</i>-OBu	grupa <i>tert</i> -butoksylowa
TBDMS	grupa <i>tert</i> -butyldimetylsililowa
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
THF	tetrahydrofuran
TMG	tertametyloguanidyna
TMS	grupa trimetylosililowa
<i>p</i>-TsOH	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowy
Ts	grupa tosylowa (4-metylofenylosulfonylowa)
t.t.	temperatura topnienia

1. Założenia i cel pracy

W 1972 r. Kunigasa i Hashimoto w krótkiej, dwustronicowej pracy opisali nową metodę tworzenia β -laktamów w reakcji fenyloacetylenków miedzi z *N,C*-diaryłowymi nitronami, w pirydynie jako rozpuszczalniku. Jak czasem bywa z wyprzedzającymi swój czas odkryciami doniesienie japońskich naukowców nie wzbudziło szerszego zainteresowania przez następne trzydzieści lat. Ograniczone zainteresowanie sprowadzało się do badania reakcji aryloacetylenów z diaryłowymi nitronami, studiowano mechanizm reakcji, a także, w pewnym zakresie, jej wariant enacjo- i diastereoselektywny.

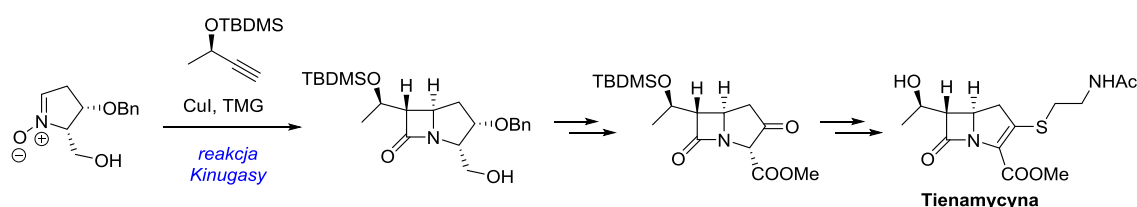
Obecnie proces tworzenia pierścienia β -laktamowego w wyniku reakcji terminalnych alkinów z nitronami nosi nazwę reakcji Kinugasy, od nazwiska pierwszego autora wspomnianej publikacji. Formowanie pierścienia jest procesem kaskadowym. W pierwszym etapie tworzy się metaloizoksazolina, w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji, która następnie przegrupowuje się do enolanu β -laktamu, ten zaś przyłącza proton prowadząc do finalnego produktu. Protonowanie następuje głównie *anti* do podstawnika związanego z atomem węgla C-4, tworząc w przewodzie *cis* podstawiony azetydynon (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 tolerowane przez wiele grup funkcyjnych.



Schemat 1. Kaskadowy przebieg reakcji Kinugasy.

Wieloletnie doświadczenia w syntezie β -laktamów, a także w wykorzystaniu nitronów w syntezie iminocukrów, w naturalny sposób skierowały zainteresowanie zespołu II IChO PAN na reakcję Kinugasy. W ciągu minionych 7 lat prowadzono prace

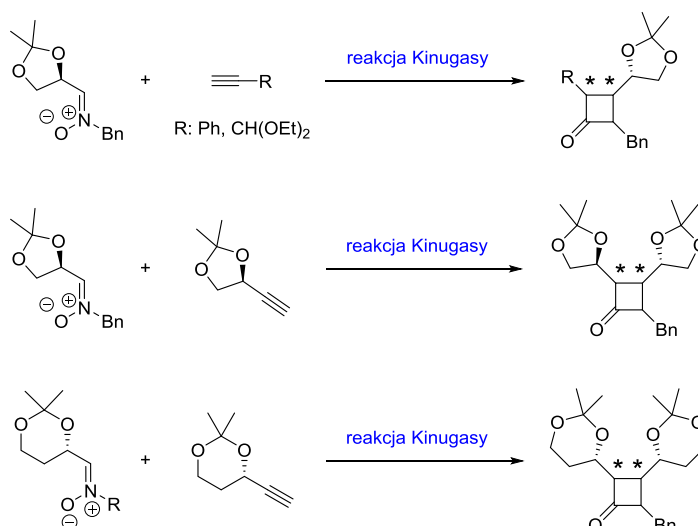
nad wariantami reakcji Kinugasy z udziałem, przede wszystkim, chiralnych cyklicznych nitronów, łatwo dostępnych z hydroksykwasów i pentofuranozydów z fenyloacetylenem i alkinem etylowym aldehydu propargilowego, a także z chiralnymi alkinami, otrzymywanymi z aldehydu glicerynowego i kwasu jabłkowego. Badania Zespołu wykazały, że reakcje przebiegają z wysoką stereoselektywnością przy mostkowym atomie węgla, prowadząc do produktów o strukturze karbapenamów, których konfiguracja kontrolowana jest przede wszystkim przez podstawienie i konfigurację nitronu. Dominują izomery *cis*, natomiast proporcja *cis* i *trans* zależy również od podstawnika terminalnego alkinu, użytej aminy i warunków prowadzenia reakcji. W reakcjach z pięcioczłonowymi cyklicznymi nitronami szczególnie atrakcyjny okazał się częściowo zabezpieczony nitron otrzymany z 2-deoksy-rybozy, który umożliwił syntezę estru metylowego Tienamycyny (schemat 2).



Schemat 2. Synteza Tienamycyny z wykorzystaniem reakcji Kinugasy.

Dalsze badania wykazały, że terminalne alkiiny posiadające w sąsiedztwie wiązania podwójnego atomy tlenu, lub pierścień dioksanowy reagują znacznie szybciej i z dobrą wydajnością, umożliwiając przebieg reakcji w obecności katalitycznych ilości soli Cu(I). Zwiększoną reaktywność przypisano dodatkowej koordynacji jonu miedzi, która powoduje depolimeryzację acetylenku z utworzeniem reaktywnych dimerów.

Naturalną kontynuacją badań nad stereochemicznym przebiegiem reakcji Kinugasy jest rozszerzenie jej o chiralne acykliczne nitrony i strukturalnie zróżnicowane alkiiny posiadające w swej strukturze zarówno centra koordynujące atomy miedzi (I) jak i dodatkowe centra stereogeniczne. Szczególnie atrakcyjne wydają się substraty posiadające w swej strukturze pierścienie dioksanowe i dioksolanowe z centrum stereogenicznym o ustalonej geometrii (schemat 3).



Schemat 3. Reakcja Kinugasy z wykorzystaniem acyklicznych nitronów.

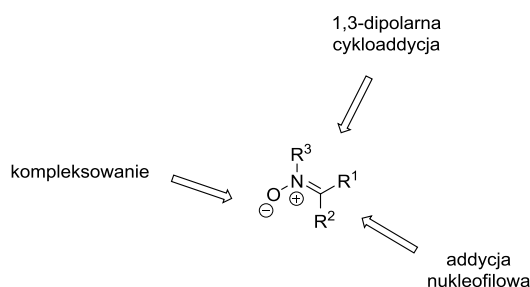
Tak postawione zadanie stało się punktem wyjścia mojej pracy doktorskiej (schemat 3). Postępując zgodnie z przyjętym planem opracowałem oryginalną i tanią metodę syntezy pochodnych aldehydy L-glicerynowego (nitron, alkin). W oparciu o dane literaturowe otrzymałem chiralne nitrony i alkiiny posiadające pierścienie dioksanowe i dioksolanowe. Przeprowadziłem prace nad optymalizacją warunków reakcji Kinugasy otrzymanych nitronów i alkinów. Zaproponowałem stereochemiczny model reakcji wyjaśniający kierunek indukcji. We współpracy z zespołem prof. Frelek opracowałem dogodną metodę ustalania konfiguracji absolutnej otrzymywanych azetydynonów. W oparciu o opracowaną przeze mnie metodologię przeprowadziłem syntezę kluczowego bloku budulcowego wykorzystywanego w syntezie antybiotyków karbapenemowych.

2. Część literaturowa

2.1. Nitrony w chemii organicznej

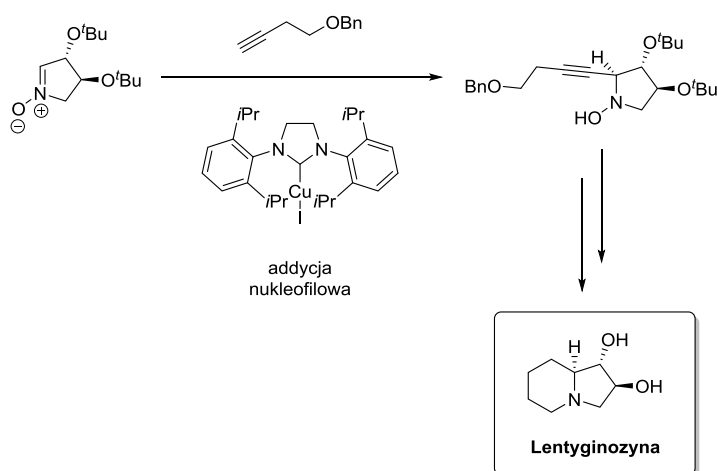
Nitrony, zwane również *N*-tlenkami imin odgrywają bardzo ważną rolę w syntezie organicznej.¹ Świadczy o tym ogromna ilość publikacji poświęconych ich syntezie, właściwościom oraz zastosowaniu w syntezie organicznej.¹ Połączenia te wykorzystywane są jako substraty czy związki pośrednie w syntezie wielu związków biologicznie aktywnych – leków, kosmetyków oraz środków ochrony roślin, zawierających atom azotu.¹ Ze względu na swoją budowę ulegają one różnorodnym

reakcjom chemicznym, co zwiększa ich atrakcyjność w syntezie organicznej. Jako dipole wstępują w reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z alkinami oraz alkenami, a jako czynniki elektrofilowe reagują z różnego rodzaju nukleofilami. W procesie addycji nukleofilowej dużą rolę odgrywa obecny w cząsteczce nitronu atom tlenu, ze względu na możliwość kompleksowania atomów metali, a tym samym aktywacji lub/i stereoróżnicowania stron wiązania wielokrotnego węgiel-azot (rysunek 1).²



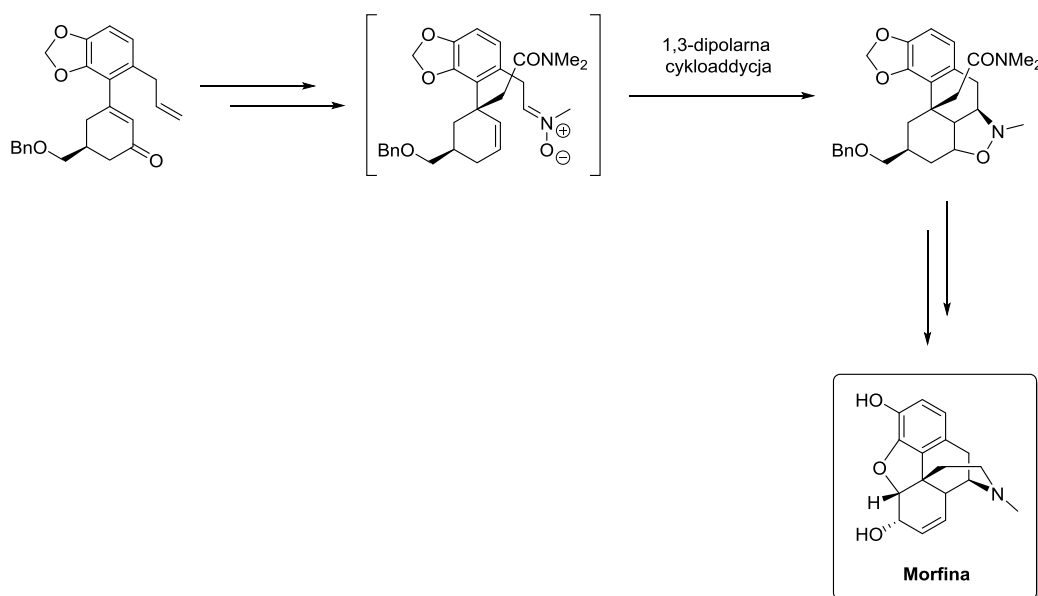
Rysunek 1. Reaktywność nitronów.

Zaczerpnięty z najnowszej literatury³ przykład syntezy związków naturalnych, z wykorzystaniem strukturalnie złożonych nitronów stanowić może opisana przez Michalaka asymetryczna synteza Lentyginozyny – alkaloidu będącego inhibitorem amyloglukozydazy.³ Kluczowym etapem tej syntezy jest stereoselektywna addycja nukleofilowa terminalnego alkinu do pięcioczłonowego, cyklicznego nitronu, katalizowana kompleksem NHC miedzi (I) (schemat 4).



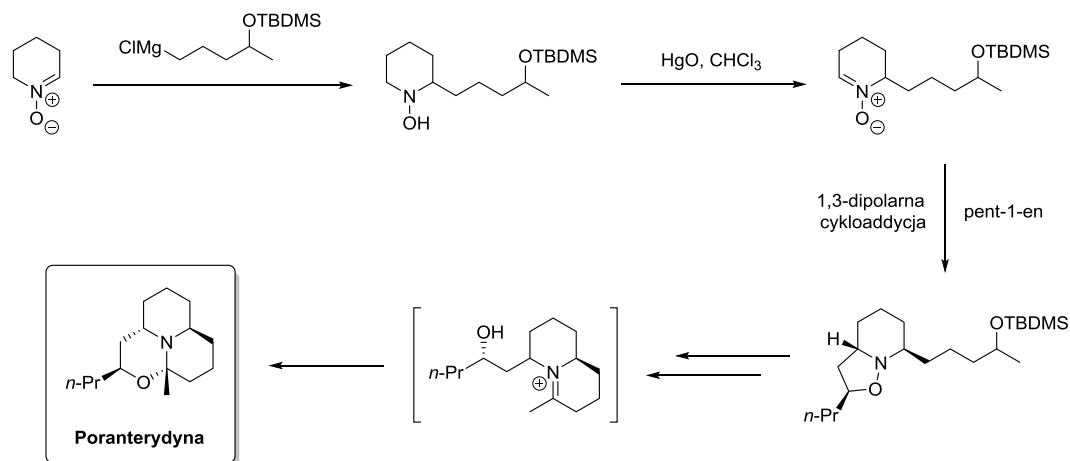
Schemat 4. Synteza Lentyginozyny Michalaka.

Inny spektakularny przykład stanowi synteza morfiny opisana przez Chandlera i współpracowników.⁴ Kluczowy etap syntezy polegał na wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji acyklicznego nitronu do alkenu, stanowiącego element struktury pierścienia 6-członowego (schemat 5).



Schemat 5. Synteza Morfiny Chandlera.

Z kolei Gossinger opracował syntezę alkaloidu Poranterydyny⁵, w której wykorzystał obie reaktywności charakteryzujące ugrupowanie nitronu. Addycja związku Grignarda do cyklicznego nitronu prowadzi do hydroksyloaminy, która utleniana daje ponownie nitron. Ten zaś w reakcji z pent-1-enem tworzy cykloaddukt użyty w dalszych transformacjach, w celu otrzymania docelowego alkaloidu (schemat 6).



Schemat 6. Synteza Poranterydyny Gossingera.

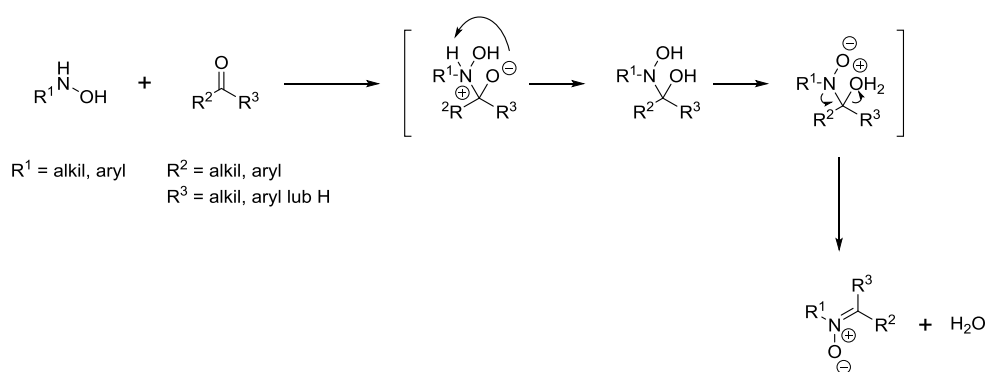
2.2. Metody syntezy nitronów

Jak wspomniałem we wstępie niniejszej pracy, nitrony stanowią bardzo ważne i użyteczne związki przejściowe w syntezie organicznej.¹ W celu otrzymania strukturalnie zróżnicowanych nitronów niezbędnych w dalszych syntezach, opracowano różnorodne metody syntezy *N*-tlenków imin. Syntezy te można stosunkowo łatwo uporządkować, dzieląc je na kilka podstawowych grup :

- 1 – Reakcje kondensacji aldehydów lub ketonów z *N*-monopodstawionymi hydroksyloaminami – najpopularniejsza metoda syntezy nitronów
- 2 – Utlenianie odpowiednich pochodnych azotowych: amin, imin, hydroksyloamin czy izoksazolidyn
- 3 – Syntezy z wykorzystaniem osymów
- 4 – Specyficzne metody wykorzystujące nitro- bądź nitrozozwiązki

2.2.1. Reakcje aldehydów i ketonów z pochodnymi hydroksyloamin

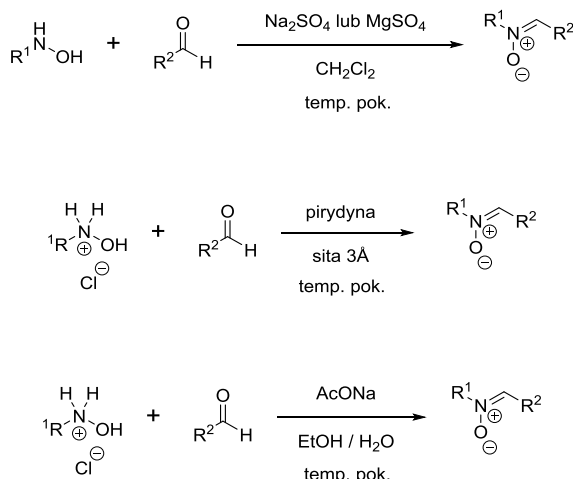
Bardzo użyteczną z punktu widzenia dostępności substratów i najczęściej stosowaną metodą syntezy nitronów jest metoda polegająca na kondensacji aldehydów lub ketonów z *N*-podstawionymi hydroksyloaminami.^{1,6,7,8,9,10} Mechanizm reakcji przedstawiam na schemacie 7.



Schemat 7. Synteza nitronów z aldehydów lub ketonów.

We wspomnianej reakcji można wykorzystać zarówno aromatyczne, jak i alifatyczne pochodne hydroksyloaminy (schemat 7). To samo dotyczy aldehydów oraz ketonów. Kondensację aldehydów z hydroksyloaminami można prowadzić stosując różne warunki reakcji (schemat 8). Najczęściej reakcję prowadzi się wobec typowych

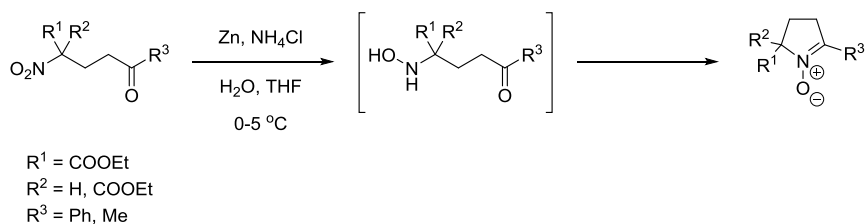
środków suszących, tj. MgSO_4 lub Na_2SO_4 . Zamiast hydroksyloamin można również zastosować odpowiednie, stabilniejsze chlorowodorki, aczkolwiek wymaga to stosowania zasady.



Schemat 8. Synteza nitronów z aldehydów – przegląd warunków reakcji.

Przedstawiona metoda syntezy pozwala otrzymać nitrony w bardzo łagodnych warunkach, nie stosując, jak w opisanych w rozdziale 2.2.2 metodach, agresywnych utleniaczy. Już w temperaturze pokojowej, z dobrymi wydajnościami można otrzymać nitrony zawierające różnego rodzaju grupy funkcyjne. Dodatkową zaletą jest łatwy dostęp do substratów o zróżnicowanej budowie. W reakcję z hydroksyloaminami mniej chętnie wstępują ketony, ze względu na ich mniejszą reaktywność spowodowaną prawdopodobnie zmniejszoną elektrofilowością. Wykazano, że dodatek kwasu Lewis'a pozwala przekształcić ketony z dobrymi wydajnościami w pożądane *N*-tlenki ketiimin.¹⁰

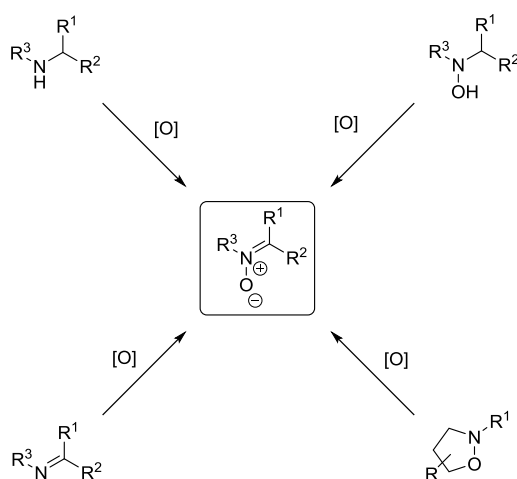
N-Podstawione hydroksyloaminy otrzymuje się przeważnie poprzez redukcję odpowiednich oksymów.¹¹ Ugrupowanie hydroksyloaminowe może być również tworzone *in situ* w wyniku redukcji grupy nitrowej¹² w bardzo łagodnych warunkach z użyciem pyłu cynkowego w obecności słabego kwasu. Należy odnotować, że wspomnianą metodę można zrealizować, w wariantcie wewnątrzcząsteczkowym, otrzymując podstawione, pięcioczłonowe nitrony (schemat 9).¹²



Schemat 9. Synteza cyklicznych nitronów z nitrowiązków.

2.2.2. Metody wykorzystujące utlenianie pochodnych azotowych

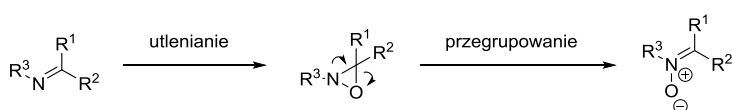
Druga, nieco mniej rozpowszechniona metoda otrzymywania nitronów polega na utlenianiu odpowiednich związków azotowych. *N*-Tlenki imin można otrzymać wychodząc z takich substratów jak: iminy, drugorzędowe aminy, hydroksyloaminy oraz izoksazolidyny (schemat 10).¹



Schemat 10. Synteza nitronów – utlenianie pochodnych azotowych.

Iminy

Najczęściej stosowaną klasą związków w reakcjach utleniania są iminy. W obecności utleniaczy ulegają one utlenieniu do oksazyrydyn, które następnie przegrupowują się do odpowiednich nitronów (schemat 11).^{12,13}



Schemat 11. Synteza nitronów z imin.

W reakcjach utleniania imin stosowane są różnego rodzaju utleniacze.^{14,15,16,17,18} Historycznie, pierwsza metoda utleniania imin do oksazyrydyn, a następnie przegrupowania do nitronów polegała na działaniu prostych nadkwasów (kwas nadoctowy, *m*-chloronadbenzoesowy), lub utleniaczy na bazie nadtlenomonosiarczanu potasu (Okson).^{12,13} Inne przykłady utleniania dotyczą wykorzystania nadmanganianu potasu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC), co zostało opisane przez Jørgensena.¹⁹ W tych warunkach można otrzymać różnego rodzaju nitrony z zadawalającymi wydajnościami (tabela 1). Zaletę tej metody stanowią przede wszystkim względy ekonomiczne, czyli niski koszt stosowanej substancji utleniającej. Niestety, metoda jest ograniczona do prostych imin, nie zawierających grup funkcyjnych wrażliwych na silne utleniacze.

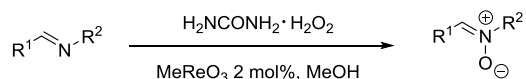
$$\text{R}^1\text{-CH=N-R}^2 \xrightarrow[\text{PTC}]{\text{KMnO}_4} \text{R}^1\text{-CH=N}^+\text{R}^2 \text{O}^-$$

imina	nitron	wydajność [%]
		89
		36
		76
		81

Tabela 1. Utlenianie imin w obecności KMnO₄ w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego.

Z kolei Goti i współpracownicy opisali reakcje utleniania imin za pomocą kompleksu mocznika z wodą utlenioną (H₂NCONH₂·H₂O₂) w obecności katalitycznej ilości MeReO₃.²⁰ Jest to metoda pozwalająca otrzymać szereg nitronów o zróżnicowanej budowie, często posiadających wrażliwe zabezpieczenia i grupy funkcyjne. W tabeli 2 przedstawiłem reprezentatywne przykłady.

Główną zaletą stosowania tej metody syntezy jest łatwy dostęp do imin o zróżnicowanej budowie, jak również możliwość syntezy chiralnych nitronów, zarówno cyklicznych jak i liniowych.



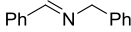
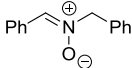
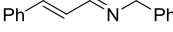
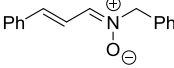
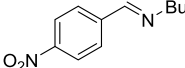
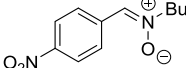


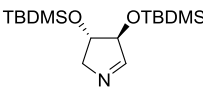
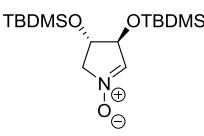
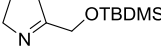
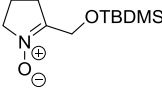
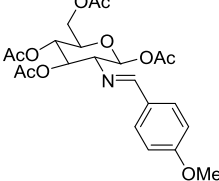
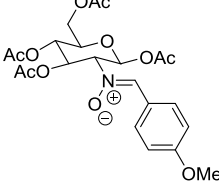
imina	nitron	wydajność [%]
		85
		76
		82
		98
		50
		95
		29

Tabela 2. Katalityczne utlenianie imin w obecności MeReO₃.

Drugorzędowe aminy

Synteza nitronów w wyniku utleniania drugorzędowych amin jest podejściem skutecznym oraz, z punktu widzenia dostępności substratów bardzo wygodnym. Jednak działanie utleniaczami na aminy często prowadzi do powstawania wielu produktów

ubocznych. W skutecznej syntezie nitronów z drugorzędowych amin pomocne okazały się między innymi metody katalityczne z wykorzystaniem metali przejściowych. Na przykład, nitrony o zróżnicowanej budowie otrzymują się z dobrymi wydajnościami w wyniku utleniania II-rzędowych amin nadtlentkiem wodoru w obecności katalitycznej ilości wolframanu sodu (tabela 3).²¹

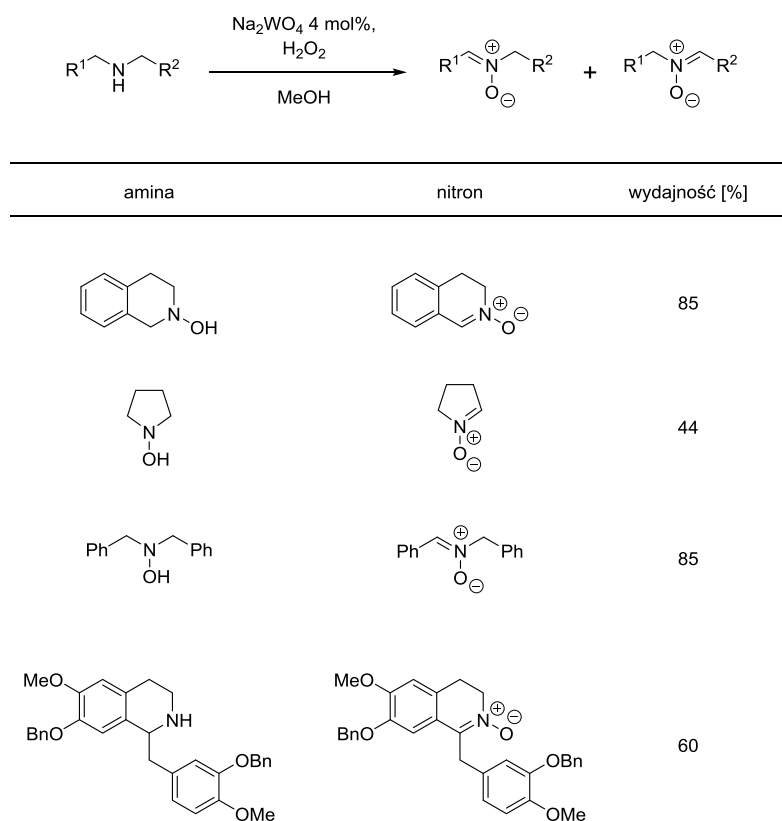
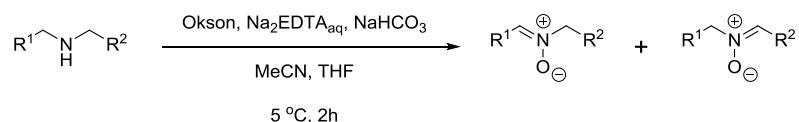


Tabela 3. Utlenianie amin w obecności Na₂WO₄.

W literaturze można również odnaleźć metody skutecznego utleniania bez stosowania metali jako katalizatorów. Jednym z takich przykładów może być praca Gelli i współpracowników opisująca utlenianie amin drugorzędowych do nitronów za pomocą nadtlenomonoarszianu potasu (Oksonu).²² Zarówno cykliczne, jak i liniowe aminy ulegają utlenianiu w krótkim czasie i w łagodnych warunkach, prowadząc do nitronów z wysokimi wydajnościami (tabela 4). Wadą tej metody jest słaba kontrola regiochemii reakcji – stosując niesymetryczne aminy często powstają oba możliwe regioizomery w proporcjach zależnych od struktury utlenianych amin (tabela 4, pozycje 6 i 7).



Lp.	amina	nitron	wydajność [%]
1			79
2			77
3			85
4			82
5			86
6			84
7			83

Tabela 4. Utlenianie amin w obecności oksonu.

Hydroksyloaminy

W porównaniu do imin, hydroksyloaminy ulegają utlenieniu do odpowiednich nitronów w obecności bardzo łagodnych utleniaczy.^{23,24} Znakomity przykład stanowi praca Goti'ego i współpracowników opisująca utlenianie za pomocą 5% roztworu NaOCl.²⁵ Jak przedstawiłem w tabeli 5, zarówno cykliczne jak i liniowe hydroksyloaminy ulegają utlenianiu, prowadząc do nitronów z wysokimi wydajnościami. Również w tym przypadku wadą metody jest niska regioselektywność reakcji utleniania.

hydroksyloamina	nitron	wydajność [%]
		78
		68
		85
		85
		82 34 : 66
		62
		68 65 : 35

Tabela 5. Utlenianie hydroksyloamin za pomocą NaOCl.

Innym bardzo łagodnym utleniaczem stosowanym do utleniania hydroksyloamin do nitronów jest tlenek manganu (IV) (tabela 6)²³ oraz tlenek rtęci (II).²⁴ Niestety, mimo, że reakcja utleniania hydroksyloamin do *N*-tlenków imin przebiega wydajnie dla szerokiej gamy substratów w łagodnych warunkach, podobnie jak w przypadku amin drugorzędowych, wadą jej jest słaba kontrola regiochemii reakcji, a proporcje powstających izomerów ściśle zależą od struktury hydroksyloamin i natury czynnika utleniającego.

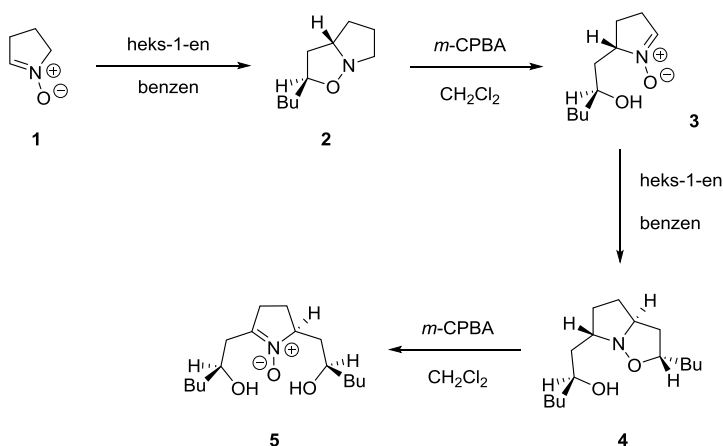
hydroksyloamina	nitron	wydajność [%]
		90
		93
		91
		96
		85
		92

Tabela 6. Utlenianie hydroksyloamin za pomocą MnO₂.

Izoksazolidyny

Metoda syntezy nitronów z wykorzystaniem izoksazolidyn polega na otwarciu pierścienia oksazolidynowego do odpowiedniej aminy i następnie, bezpośrednim utlenieniu nadkwasem funkcji aminowej do nitronu.²⁶ Najczęściej używanym utleniaczem jest kwas *meta*-chloronadbenzoesowy. Jest to metoda prowadząca do nitronów zawierających w łańcuchu bocznym grupę hydroksylową. Dobrym przykładem obrazującym wykorzystanie tej metody jest praca Ali'ego i współpracowników,²⁷ poświęcona syntezie złożonych strukturalnie nitronów. Startując z prostego pięciocłonowego, cyklicznego nitronu **1** oraz heks-1-enu, autorzy otrzymali odpowiednią izoksazolidynę **2**, w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddykcji, którą poddali

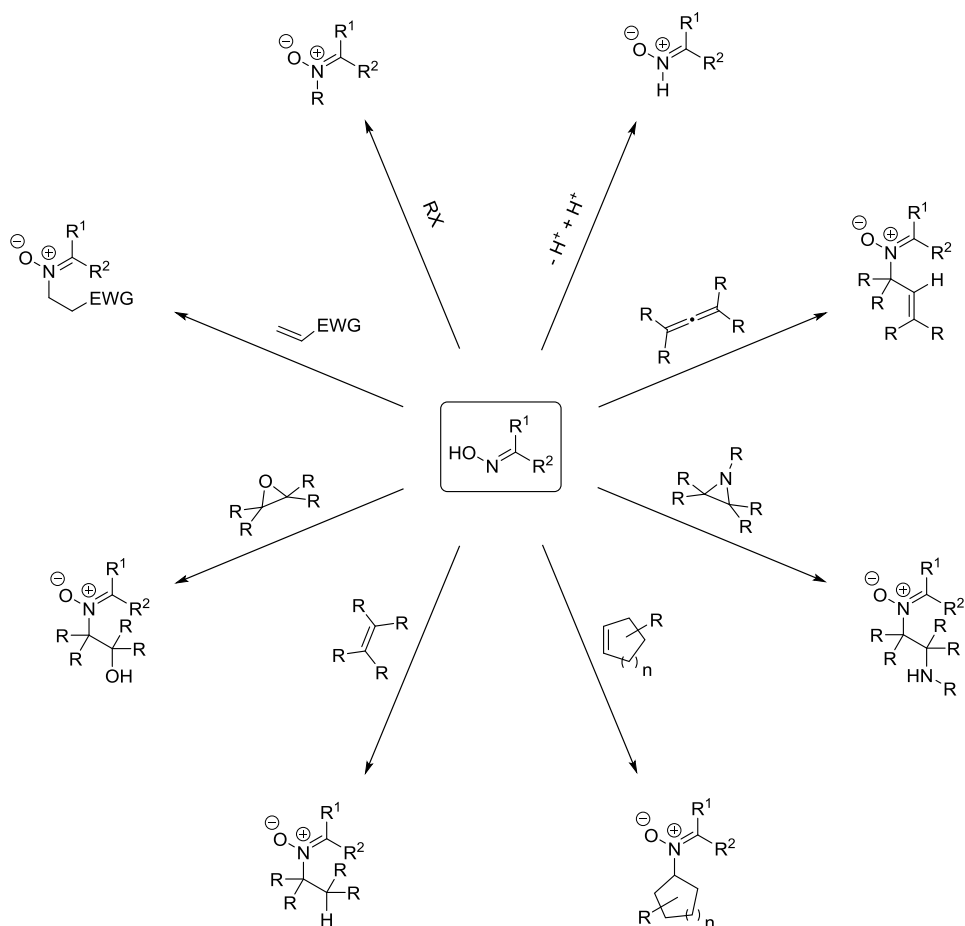
działaniu *m*-CPBA, otrzymując nitron **3**. Ponowna 1,3-dipolarna cykloaddycja oraz otwarcie oksazolidyny w warunkach utleniających doprowadziło do wysoce sfunkcjonalizowanego nitronu **5** o pożądanej w dalszych etapach syntezy stereochemii (schemat 12).



Schemat 12. Synteza nitronu w wyniku otwarcia izoksazolidyny.

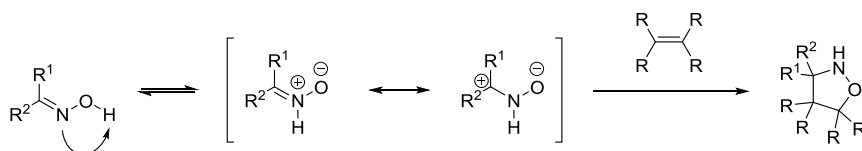
2.2.3. Wykorzystanie oksymów w syntezie nitronów

W wyniku redukcji oksymów otrzymuje się *N*-podstawione hydroksyloaminy, które następnie, w łagodnych warunkach, w reakcji z ketonami lub aldehydami można przekształcić w odpowiednie nitrony. Poza tą drogą, oksymy można przeprowadzić bezpośrednio w nitrony w reakcji z różnego rodzaju elektrofilami: halogenkami alkilowymi, alkenami, cykloalkenami, allenami, epoksydami, azyrydynami czy akceptorami Michaela (schemat 13).^{28a,28b,28c,29,30,31a,31b,32}



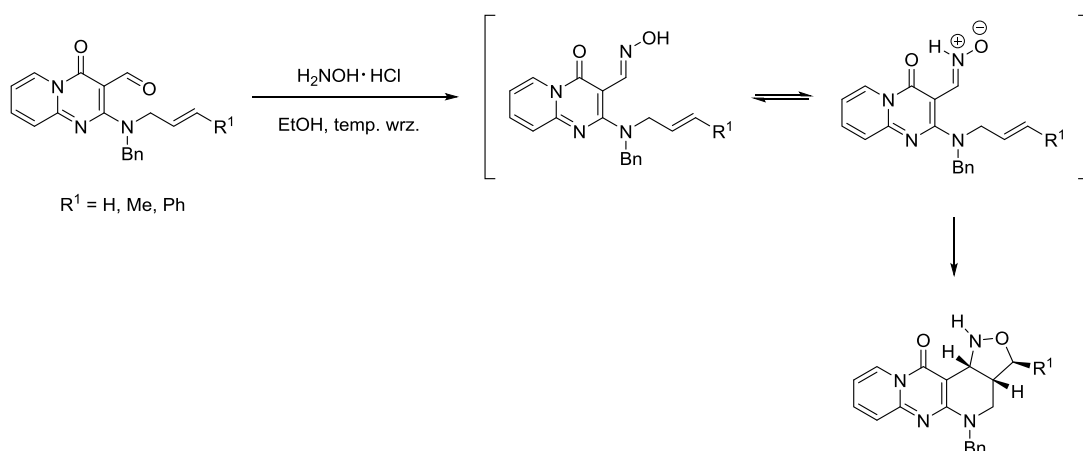
Schemat 13. Metody syntezy nitronów z oksymów.

W odpowiednich warunkach oksymy mogą również spontanicznie przechodzić w nitrony w wyniku przeniesienia protonu z atomu tlenu na atom azotu.^{33,34} Jest to oczywiście reakcja odwracalna, której równowaga przesunięta jest w stronę oksymu. Nie jest to zatem dogodna droga otrzymywania nitronów. Jeżeli jednak w mieszaninie reakcyjnej obecny jest dipolarofil (np. alken) przebiega wówczas reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji z utworzeniem cyklicznego układu pięciocłonowego (schemat 14).^{33,34}



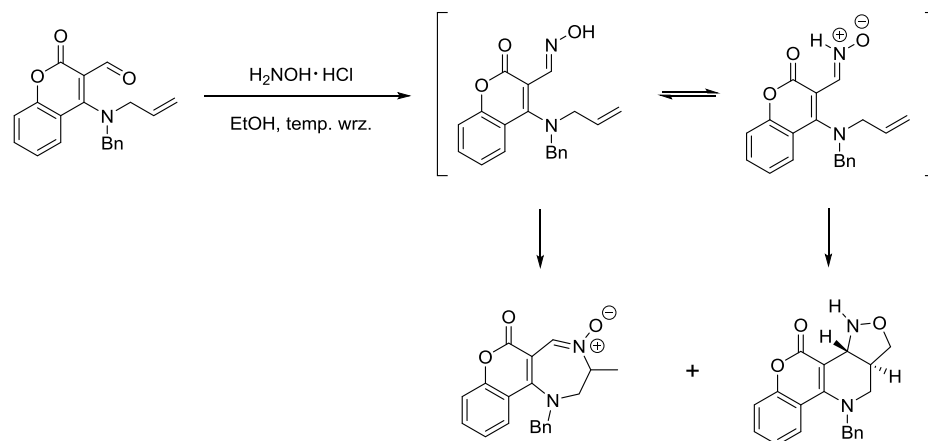
Schemat 14. Mechanizm syntezy nitronów z oksymów – przegrupowanie 1,2 wodoru.

Proces ten wykorzystywany jest głównie w tandemowych reakcjach wewnątrzcząsteczkowych (schemat 15).³⁴



Schemat 15. Przesunięcie 1,2 wodoru oraz 1,3-dipolarna cykloaddycja.

Ze względu na to, że omawiana reakcja jest odwracalna, w wielu przypadkach otrzymuje się mieszaninę produktów cykloaddycji oraz addycji oksymu do wiązania podwójnego (schemat 16).³⁵

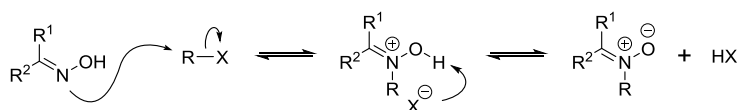


Schemat 16. 1,3-Dipolarna cykloaddycja vs. addycja oksymu do wiązania podwójnego.

Halogenki alkilowe

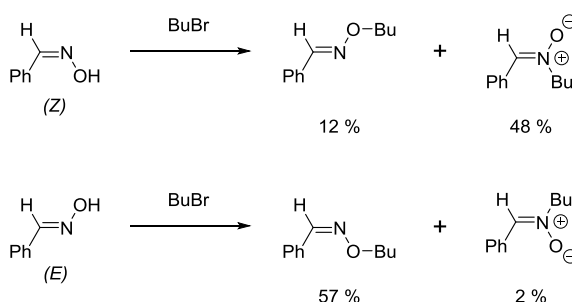
Najprostsza reakcja, prowadząca do nitronów z oksymów, polega na ich alkilowaniu. Oksymy reagują z halogenkami alkilowymi według mechanizmu S_N2 – nukleofilowy atom azotu atakuje elektrofilowy atom węgla halogenu alkilowego.

Następnie oderwanie protonu z grupy hydroksylowej przez anion halogenkowy prowadzi do powstania odpowiedniego nitronu (schemat 17).^{36,37}



Schemat 17. Mechanizm reakcji oksymów z halogenkami alkiłowymi.

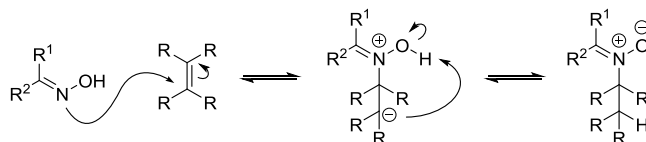
Należy podkreślić, że w reakcjach tych bardzo duże znaczenie ma konfiguracja oksymu. W przypadku oksymu o konfiguracji *Z* atak nukleofilowy następuje przez mniej zatłoczony atom azotu, prowadząc do nitronu, natomiast w przypadku oksymu o konfiguracji *E* bardziej odsłonięty jest atom tlenu grupy hydroksylowej i wówczas produktem reakcji jest eter oksymu (schemat 18).³⁷



Schemat 18. Synteza nitronów z halogenków alkiłowych.

Alkeny i cykloalkeny

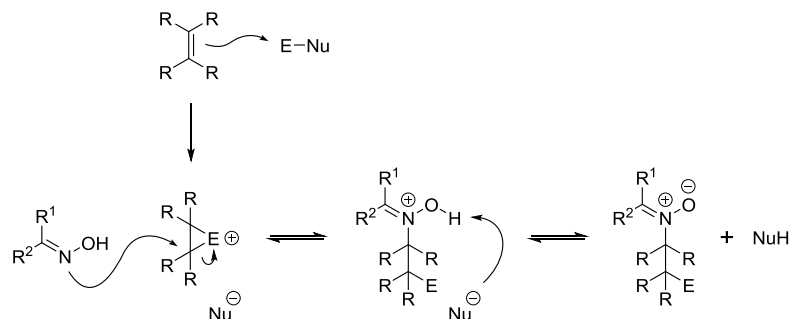
Szeroką grupą związków, którą można wykorzystać w syntezie nitronów z odpowiednich oksymów stanowią cykliczne oraz acykliczne alkeny. Proponowany mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 19.³⁸



Schemat 19. Mechanizm reakcji oksymów z alkenami.

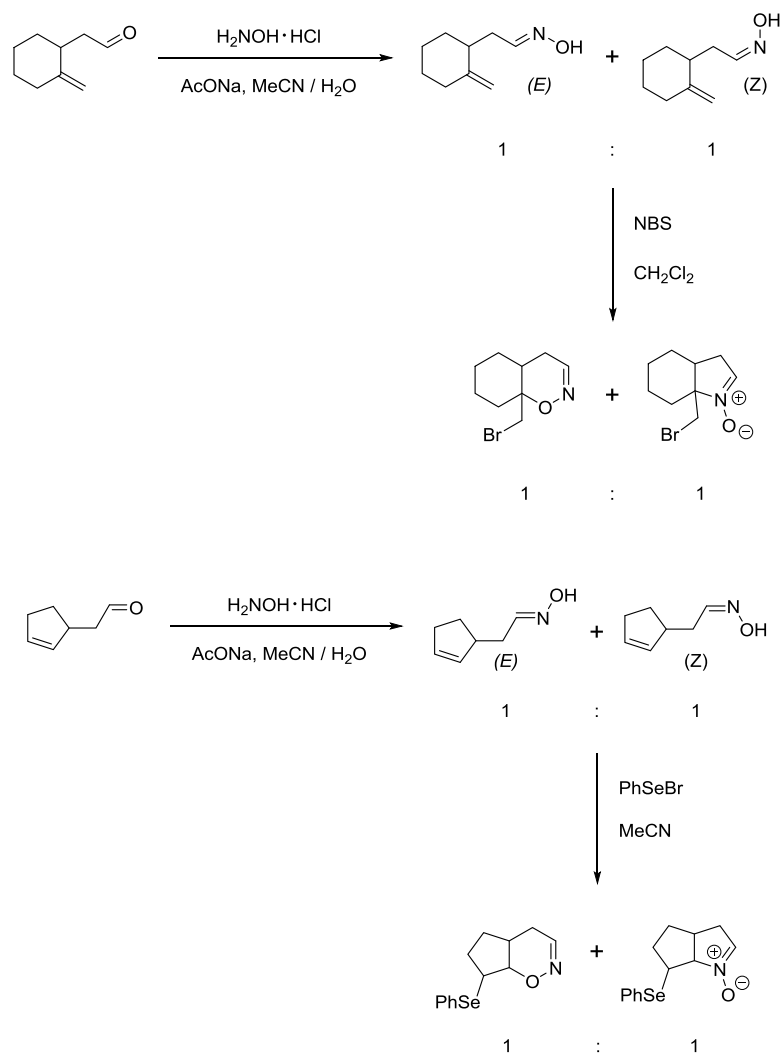
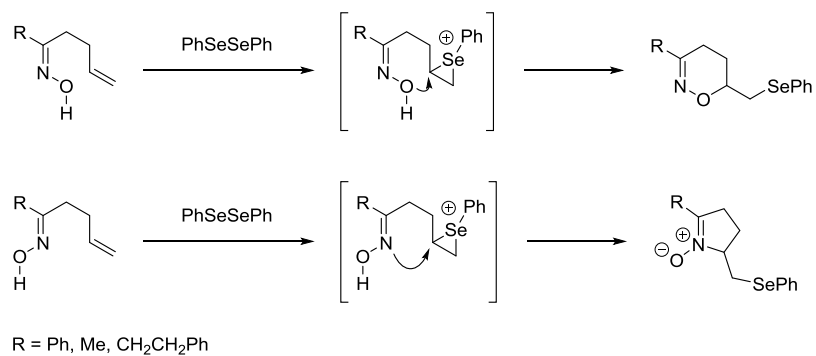
Jeżeli w mieszaninie reakcyjnej obecny jest czynnik elektrofilowy, wówczas na początku tworzy się odpowiedni cykliczny kation, który następnie ulega reakcji

z oksymem (schemat 20).^{39,40} Wprawdzie nie ma na ten temat doniesień literaturowych, ale prawdopodobnie alternatywnym mechanizmem powstawania nitronów jest ten przedstawiony na schemacie 17 (reakcja oksymu z elektrofilem).



Schemat 20. Mechanizm reakcji oksymów z alkenami w obecności elektrofila.

Podobnie jak w przypadku reakcji z halogenkami alkilowymi tu również znaczenie ma konfiguracja oksymu. Nitrony powstają z dobrymi wydajnościami jedynie z oksymów o konfiguracji *Z*.^{39,40} Na schemacie 21 przedstawiłem reprezentatywne przykłady z wykorzystaniem związków selenoorganicznych oraz elektrofilowego źródła bromu, tj. NBS.

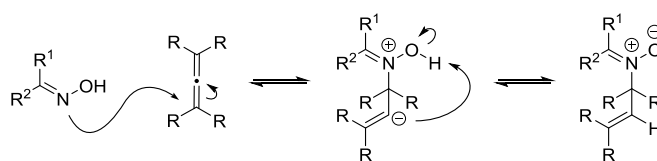


Schemat 21. Synteza nitronów z alkenów oraz cykloalkenów.

Aleny

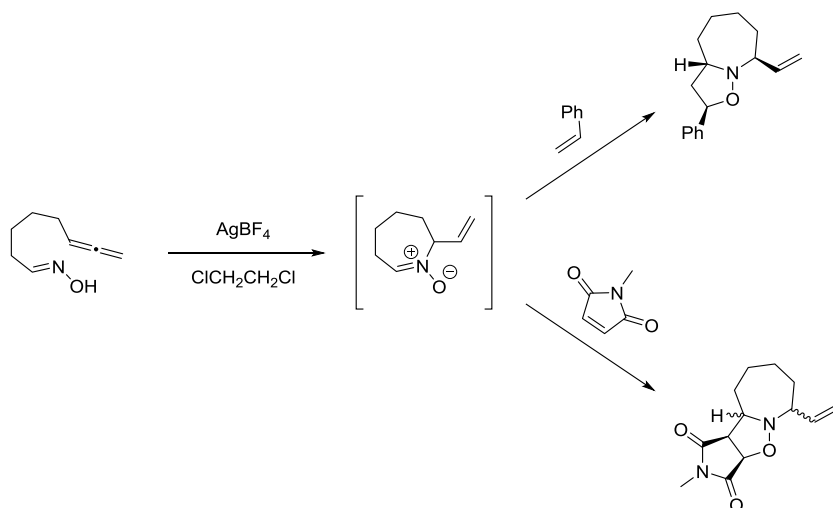
Kolejną grupą substratów, stosowanych w syntezie nitronów z wykorzystaniem oksymów, stanowią aleny, aczkolwiek metoda ta nie jest rozpowszechniona. Aleny reagują z oksymami na drodze addycji nukleofilowej oksymu do wiązania podwójnego

allenu. Powstający w ten sposób addukt ulega przekształceniu w odpowiedni nitron w wyniku migracji protonu (schemat 22).⁴¹



Schemat 22. Mechanizm reakcji oksymów z allenami.

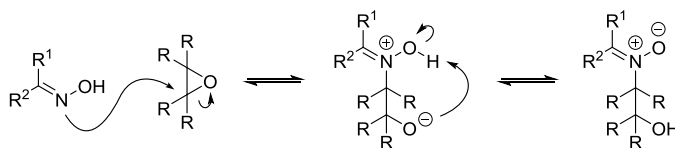
Shaw i współpracownicy wykorzystali tę metodę w syntezie dwu- i trójcyklicznych układów, zawierających pierścień izoksazolidynowy (schemat 23).⁴¹ W tym przypadku addycję nukleofilową oksymu do allenu przeprowadzono wobec katalitycznych ilości AgBF_4 .



Schemat 23. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja oksymu z allenem.

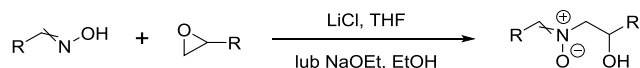
Epoksydy

Innymi, łatwo dostępnymi substratami, wykorzystywanymi w syntezie nitronów są epoksydy. W wyniku działania nukleofila, jakim jest oksym, pierścień epoksydu ulega otwarciu. Następnie w wyniku migracji protonu powstaje odpowiedni nitron (schemat 24).⁴²



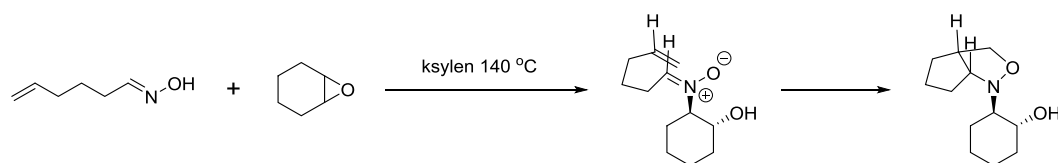
Schemat 24. Mechanizm reakcji oksymów z epoksydami.

W obecności chlorku litu lub etanolanu sodu reakcji tej ulega wiele oksymów oraz epoksydów (schemat 25).⁴²



Schemat 25. Synteza nitronów z epoksydów.

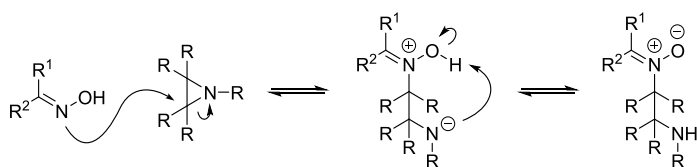
Powyższa metoda syntezy stosowana jest często w reakcjach kaskadowych. Otrzymany nitron ulega następcej reakcji z obecnym w mieszaninie reakcyjnej alkenem (1,3-dipolarna cykloadycja).⁴² Przykładem może być reakcja z oksymem posiadającym terminalne wiązanie podwójne i następcza cyklizacja z utworzeniem odpowiedniego aminoalkoholu (schemat 26).⁴²



Schemat 26. Synteza nitronów z epoksydów + 1,3-dipolarna cykloadycja.

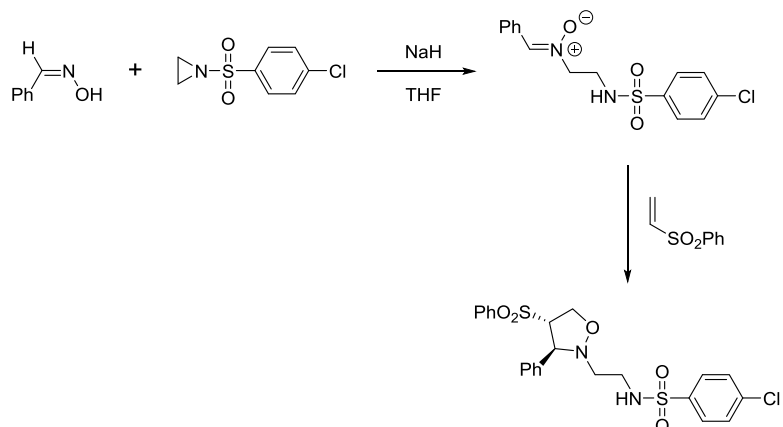
Azyrydyny

Nieco mniej rozpowszechnione jest wykorzystanie azyrydyn w syntezie nitronów. Mechanizm reakcji oksymów z azyrydynami jest analogiczny do reakcji z epoksydami – następuje otwarcie pierścienia azyrydyny w wyniku addycji cząsteczki oksymu (schemat 27).⁴³



Schemat 27. Mechanizm reakcji oksymów z azyrydynami.

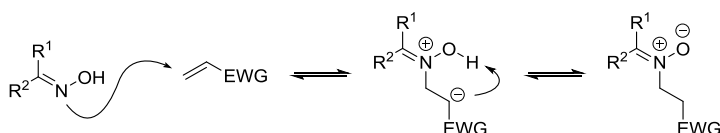
Metoda ta pozwala otrzymać nitrony, które również wykorzystuje się w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z alkenami, otrzymując produkty posiadające ugrupowanie -NCH₂CH₂N- (schemat 28).⁴³



Schemat 28. Synteza nitronów z azyrydyn.

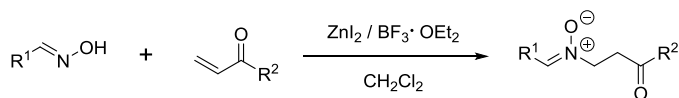
Akceptory Michaela

Bardzo szeroką grupę substratów w syntezie nitronów z oksymów, stanowią związki α,β -nienasycone. W wyniku addycji nukleofilowej oksymu do akceptora Michaela powstaje odpowiedni addukt, który następnie po migracji protonu przekształca się w nitron (schemat 29).^{44,45,46,47}



Schemat 29. Mechanizm reakcji oksymów z akceptorami Michaela.

Na drodze tej reakcji, w obecności kwasów Lewis'a można otrzymać szereg nitronów posiadających w pozycji γ karbonylowy atom węgla z bardzo wysokimi wydajnościami (tabela 7).⁴⁴



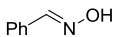

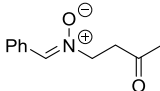
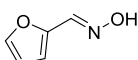
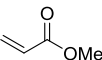
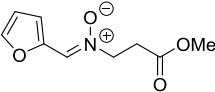
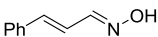

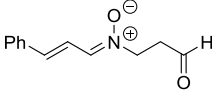
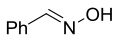
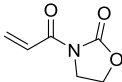
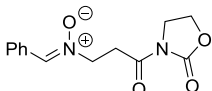
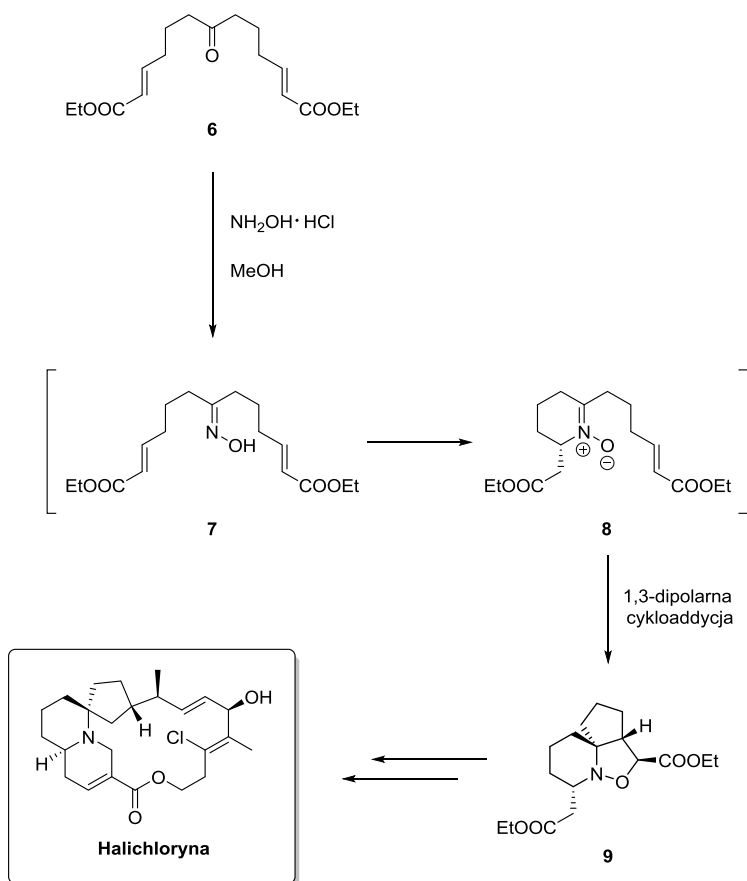
oksym	akceptor Michaela	nitron	wydajność [%]
			86
			79
			> 99
			> 99

Tabela 7. Reakcje oksymów z akceptorami Michaela.

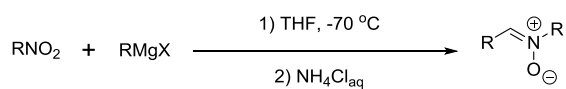
Zaprezentowana metoda znalazła szerokie zastosowanie w syntezie związków biologicznie czynnych.⁴⁸ Jednym z przykładów może być opisana przez Ariniego i współpracowników synteza Halichloryny – alkaloidu hamującego ekspresję genu VCAM-1.⁴⁸ Symetryczny keton **6** zawierający dwa fragmenty α,β -nienasyconego estru reaguje z hydroksyloaminą z utworzeniem oksymu **7**. Oksym ten ulega addycji do jednego z wiązań podwójnych, prowadząc do nitronu **8**. Nitron natomiast ulega 1,3-dipolarnej cykloaddycji z drugim wiązaniem podwójnym z utworzeniem trójpierścieniowego układu **9** o pożądanej stereochemii. Dalsze przekształcenia prowadzą do docelowej Halichloryny (schemat 30).⁴⁸



Schemat 30. Synteza Halichloriny.

2.2.4. Reakcje nitrozwiązków oraz nitrozozwiązków

Jak przedstawiłem w rozdziale 2.2.1 (str. 16), nitrozwiązki ulegają redukcji do odpowiednich *N*-podstawionych hydroksyloamin, które bez wydzielania, w łagodnych warunkach można poddać reakcji z aldehydami lub ketonami otrzymując nitrony (schemat 9, str. 16).¹² Grupa nitrowa ulega również reakcji z odczynnikami Grignarda, prowadząc bezpośrednio do ugrupowania nitronowego.^{49,50} W reakcji można wykorzystać zarówno alifatyczne jak i aromatyczne nitrozwiązki, otrzymując odpowiednie *N*-tlenki imin z wysokimi wydajnościami (tabela 8).^{49,50} Niestety metoda ta jest ograniczona do allilowych oraz benzytowych odczynników Grignarda.^{49,50}



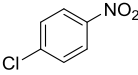
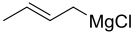
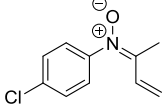
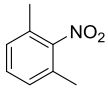
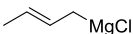
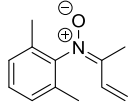
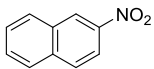
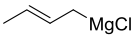
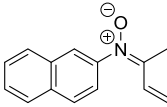
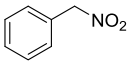
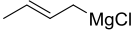
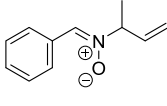
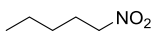
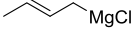
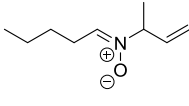
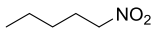
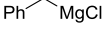
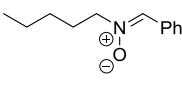

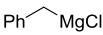
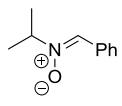

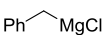
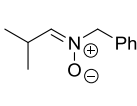
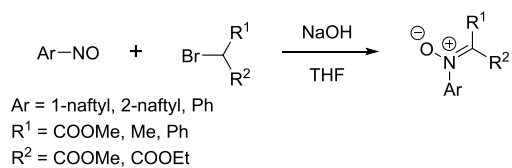
RNO ₂	RMgX	nitron	wydajność [%]
			85
			78
			71
			77
			90
			74
			74
			75

Tabela 8. Synteza nitronów z nitrozwiązków.

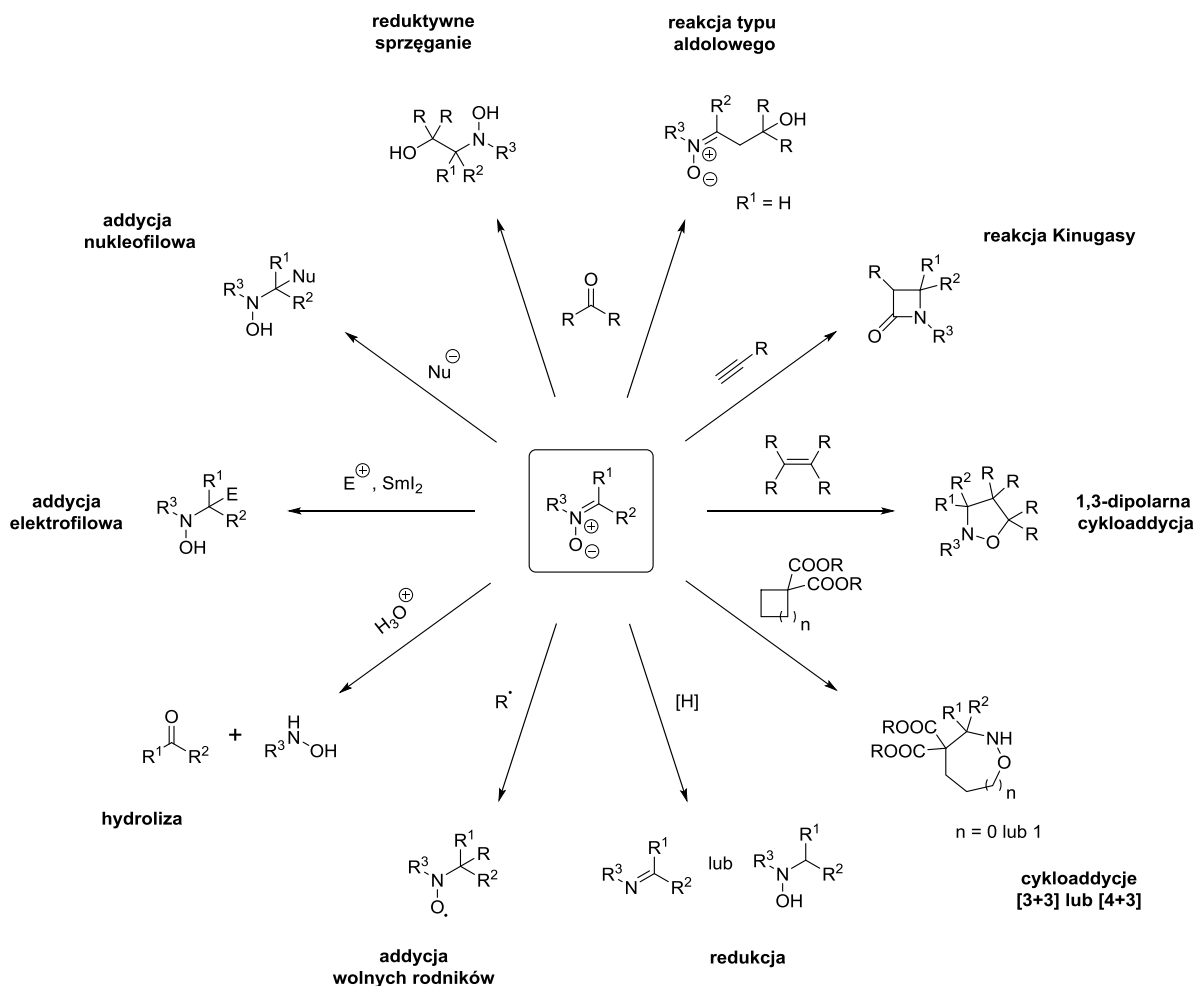
Nitrony można również otrzymać na drodze reakcji nitrozwiązków z czynnikami nukleofilowymi (schemat 31).⁵¹ Metody te nie znalazły dotychczas praktycznego zastosowania.



Schemat 31. Synteza nitronów z nitrozwiązków.

2.3. Zastosowanie nitronów w syntezie organicznej

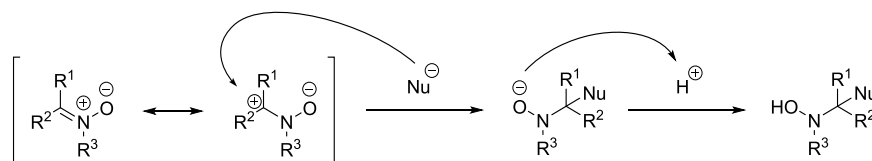
Jak już wspomniałem na początku niniejszego przeglądu, nitrony, ze względu na swoją reaktywność, odgrywają bardzo ważną rolę w syntezie organicznej. Jako dipole wstępują w reakcje cykloaddycji – [3+2], [3+3], [4+3] oraz reakcję Kinugasy, a jako elektrofile ulegają addycji nukleofilowej. Mogą reagować również z elektrofilami w obecności jodku samaru. Z kolei reakcje z ketonami prowadzą do hydroksylo-*N*-hydroksyloamin, w wyniku reduktywnego sprzężenia, oraz hydroksylo nitronów, w wyniku reakcji typu aldolowego. Nitrony są również dobrymi akceptorami rodników. Przykładowe przekształcenia przedstawiłem na schemacie 32. Najwięcej doniesień literaturowych dotyczy addycji nukleofilowej oraz 1,3-dipolarnej cykloaddycji do odpowiednich nitronów.



Schemat 32. Reakcje nitronów.

2.3.1. Addycja nukleofilowa do nitronów

Strukturę nitronu można opisać za pomocą dwóch skrajnych struktur rezonansowych, w których ładunek dodatni jest zlokalizowany na atomie azotu albo na sąsiadującym z nim atomie węgla. Obecność dodatniego ładunku na atomie węgla umożliwia reakcję z różnego rodzaju nukleofilami, prowadząc do *N*-podstawionych hydroksyloamin (schemat 33).

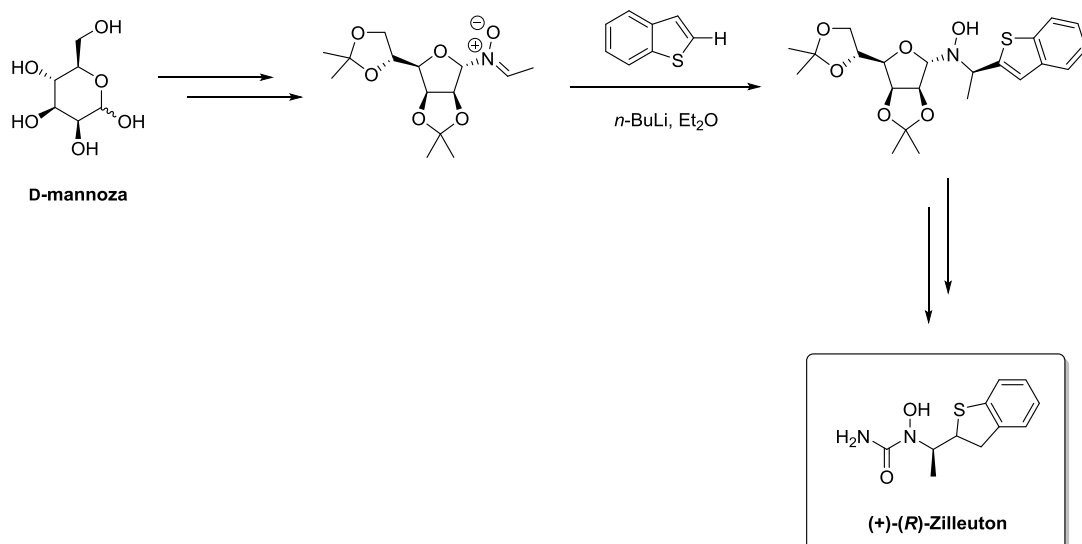


Schemat 33. Reakcje nitronów z nukleofilami.

Największe zastosowanie w syntezie organicznej znalazły takie nukleofile jak związki metaloorganiczne (RMgX, RLi, RZnX, R'SnR₃), allylowe związki krzemu, sililowe etery enoli oraz terminalne alkiny.

Związki metaloorganiczne

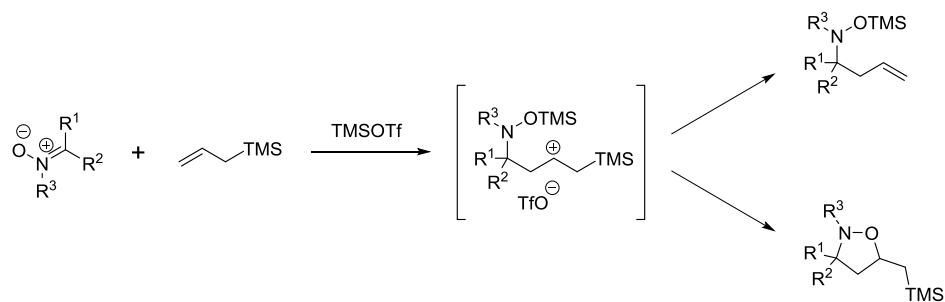
Najwięcej prac opisujących addycje nukleofilowe do nitronów dotyczy związków metaloorganicznych.⁵² Pierwsze prace na temat addycji związków magnezoorganicznych opisane zostały już w 1911 roku.⁵³ Przedstawiały one reakcje halogenków fenylomagnezowych z α ,*N*-difenylnitronem oraz *N*-fenylo dinitronem pochodzącym z aldehydu szczawiowego. Obecnie w literaturze znaleźć można reakcje różnego typu nitronów z bardzo różnorodnymi związkami metaloorganicznymi.^{52,54} W przypadku zastosowania chiralnych nitronów, reakcje addycji, często wspomagane dodatkowym kompleksowaniem i aktywacją przez kwas Lewisa przebiegają z wysoką indukcją asymetryczną. Wiele tego typu reakcji zostało wykorzystanych w syntezie związków naturalnych i leczniczych. Przykładem może być synteza Ziletonu - leku antyleukotrienowego.⁵⁵ W kilku prostych przekształceniach, otrzymuje się odpowiedni nitron z *D*-mannozy, który następnie poddaje się reakcji z litową pochodną benzo[*b*]tiofenu. Otrzymana hydroksyloamina prowadzi w kilku etapach do Ziletonu o pożądanej stereochemii (schemat 34).



Schemat 34. Synteza Ziletonu.

Allilowe związki krzemu

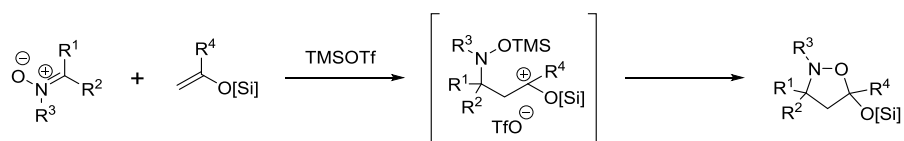
Addycja allilowych związków krzemu jest zwykle realizowana wobec kwasu Lewisa, najczęściej triflanu trimetylosililowego (schemat 35).⁵² Stwierdzono, że w zależności od struktury nitronu powstawać mogą różne produkty – oczekiwana homoallilo hydroksyloamina lub 5-(trimetylosililometylo)-1,2-oksazolidyna.⁵²



Schemat 35. Reakcje nitronów z allilowymi związkami krzemu.

Sililowe etery enoli

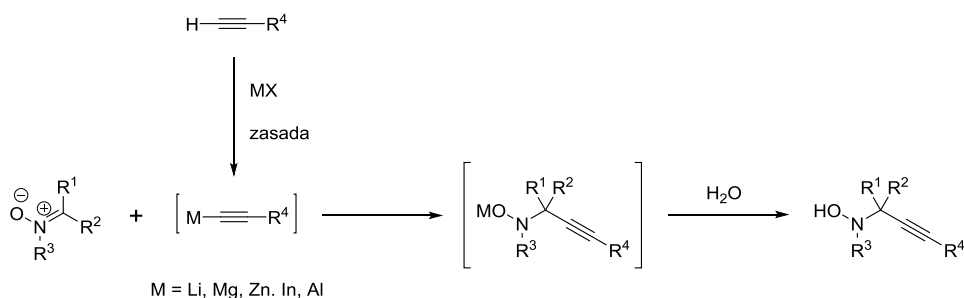
Poza allilowymi związkami krzemu w reakcje z nitronami mogą wstępować również sililowe etery enoli w warunkach reakcji Mukaiyamy.⁵² Tak jak w reakcjach związków allilowych, tu również optymalnym kwasem Lewis'a okazał się triflan trimetylosililowy (schemat 36). Produktami tych reakcji są 1,2-oksazolidyny posiadające w pozycji 5 grupę -O[Si].⁵²



Schemat 36. Reakcje nitronów z sililowymi eterami enoli.

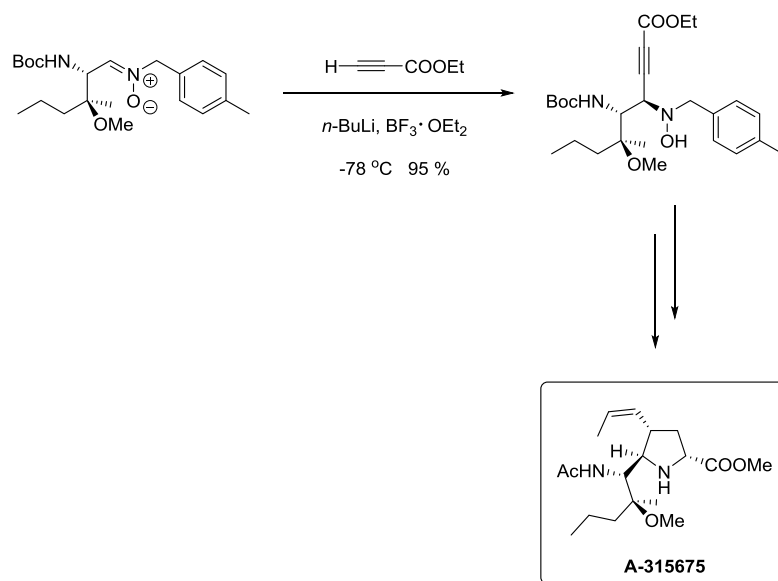
Terminalne alkiny

Jak pisałem wcześniej związki metaloorganiczne wstępują w reakcję z nitronami prowadząc do *N*-podstawionych hydroksyloamin. W przypadku terminalnych alkinów związek z metalem może tworzyć się *in situ* w obecności soli metalu oraz zasady. Tak powstały acetylenek metalu wstępuje w reakcję z nitronem (schemat 37).³



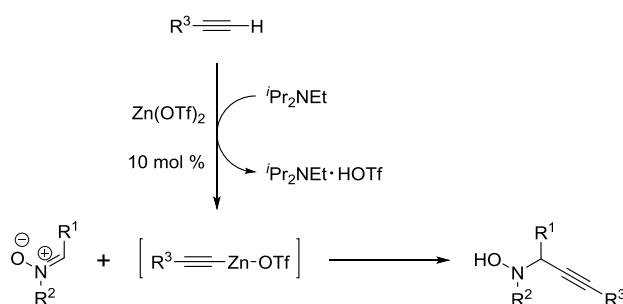
Schemat 37. Reakcje nitronów z terminalnymi alkinami.

W reakcjach tego typu stosowane są takie metale jak lit, magnez, ind, glin, miedź oraz cynk.³ Acetylenki litu otrzymuje się działając stechiometryczną ilością *n*-BuLi na odpowiedni terminalny alkin. Przykład zastosowania tej reakcji znaleźć możemy w pracy Hanessian i współpracowników opisującej totalną syntezę A-315675 – inhibitora neutramidazy (schemat 38).⁵⁶



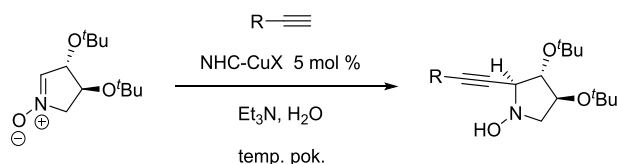
Schemat 38. Synteza A-315675.

Jeśli chodzi o reakcje z użyciem katalitycznych ilości metali, w literaturze najczęściej opisywane są reakcje z użyciem związków cynku.⁵⁷ Jednym z przykładów może być praca Carreiry i współpracowników⁵⁷ opisująca reakcje z zastosowaniem katalitycznej ilości tryflanu cynku (II) (schemat 39).



Schemat 39. Reakcje katalizowane cynkiem.

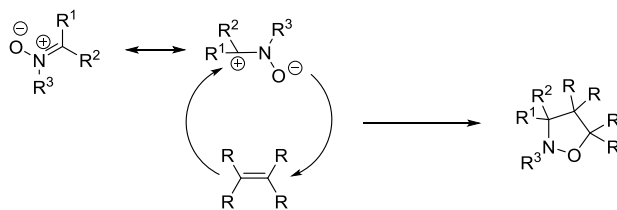
Reakcje z użyciem większości metali wymagają warunków bezwodnych. Wyjątek stanowi miedź w kompleksach z ligandami NHC.³ Reakcje tego typu biegają "na wodzie" z bardzo dobrymi wydajnościami oraz wysoką diastereo selekcją (schemat 40).³



Schemat 40. Reakcje katalizowane kompleksami miedzi (I) z *N*-heterocyklicznymi karbenami.

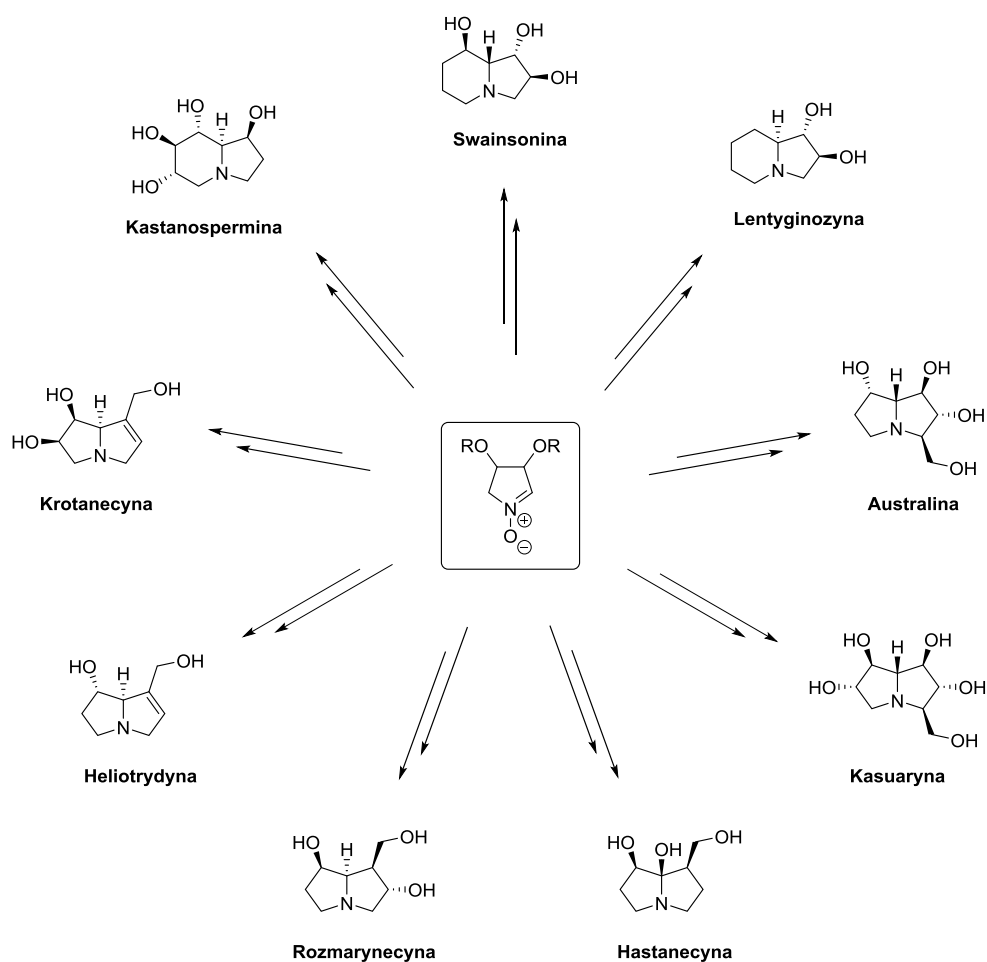
2.3.2. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem nitronów

Nitrony jako 1,3-dipole wstępują w reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z takimi dipolarofilami jak alkeny, cykloalkeny, alkiny, alleny, izocyjanki, związki tiokarbonylowe oraz wieloma innymi związkami posiadającymi wiązania wielokrotne.^{58,59,60,61,62,63} W wyniku reakcji powstaje pięcioczłonowy, cykliczny układ zawierający sąsiadujące atomy azotu oraz tlenu (1,2-oksazole, 1,2-oksazolidyny) (schemat 41).



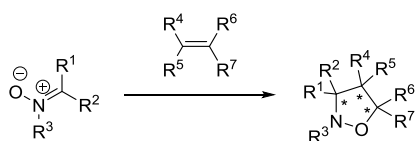
Schemat 41. 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów.

Ze względu na bardzo szeroki zakres stosowalności, 1,3-dipolarna cykloaddycja nitronów jest bardzo użytecznym narzędziem w syntezie organicznej. Dobrym przykładem, pokazującym uniwersalność nitronów jest praca Goti'ego i współpracowników,⁶⁴ przedstawiająca syntezę kilku alkaloidów pirolizydynowych oraz indolizydynowych z pięcioczłonowego, cyklicznego nitronu – pochodnej kwasu winowego (schemat 42).⁶⁴



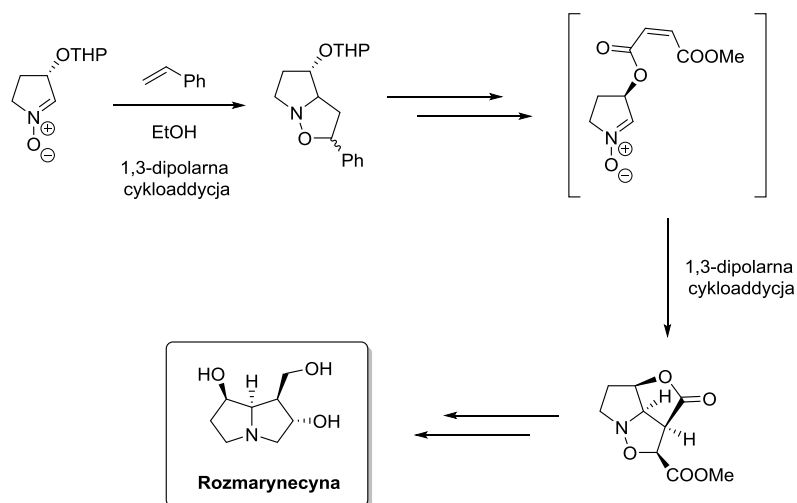
Schemat 42. Synteza alkaloidów z nitronów.

Bardzo istotne jest, że w 1,3-dipolarnej cykloaddycji w jednym etapie tworzyć się mogą aż trzy nowe centra stereogeniczne (schemat 43).



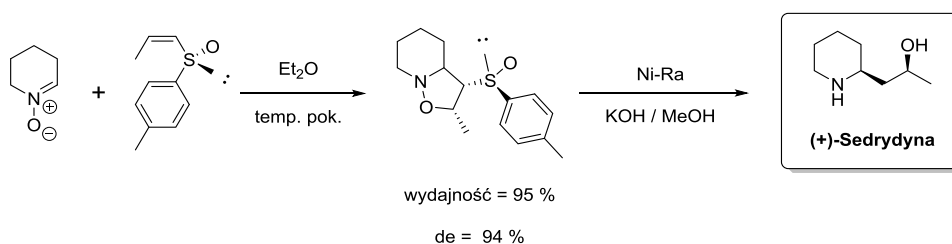
Schemat 43. 1,3-Dipolarna cykloaddycja - synteza chiralnych układów.

Wiele prac poświęcono kontroli stereochemicznego przebiegu 1,3-dipolarnej cykloaddycji.^{60,64,65} Największe zainteresowanie wzbudziły cykliczne nitrony.^{60,64} Poza mniejszą labilnością układów cyklicznych wzrostowi stereoselektywności sprzyja brak możliwości izomeryzacji *E* - *Z* N-tlenku iminy. Przykład asymetrycznej 1,3-dipolarnej cykloaddycji opisał Goti i współpracownicy⁶⁴ w syntezie Rozmarynecyny (schemat 44).



Schemat 44. Asymetryczna 1,3-dipolarna cykloaddycja.

W tym wypadku przestrzenna budowa cyklicznego nitronu wymusza podejście alkenu od konkretnej strony, prowadząc do układu o pożądanej stereochemii. Dodatkowo jest to reakcja wewnątrzcząsteczkowa, co również korzystnie wpływa na jej stereochemiczny przebieg. Natomiast w reakcjach międzycząsteczkowych o stereochemii procesu decydować może chiralność nitronu lub dipolarofila. Przykład 1,3-dipolarnej cykloaddycji, potwierdza opisana przez Louisa i Hootela'a synteza enancjomerycznie czystej (+)-Sedrydyny (schemat 45).⁶⁶



Schemat 45. Synteza (+)-Sedrydyny.

Produkt optycznie czysty otrzymać można również stosując achiralne substraty – zarówno nitron jak i dipolarofil w obecności chiralnych katalizatorów.⁶⁵

2.4. Reakcja terminalnych alkinów z nitronami, katalizowana solami miedzi (I) – reakcja Kinugasy – użyteczna metoda syntezy β -laktamów

2.4.1. Wstęp

β -Laktamy odgrywają ogromną rolę w medycynie, a co za tym idzie w przemyśle farmaceutycznym.^{67,68} Odkrycie penicylin^{67a,69} oraz cefalosporyn^{67a-c,70,71} stanowiło istotne wydarzenie dla medycyny, mające ogromny wpływ na poprawę ludzkiego zdrowia, a przez to wydłużenie życia. Wykorzystanie penicylin oraz cefalosporyn jako klinicznie użytecznych leków przeciwbakteryjnych⁷² spowodowało ogromne zainteresowanie chemią oraz biologią związków β -laktamowych.^{68,73}

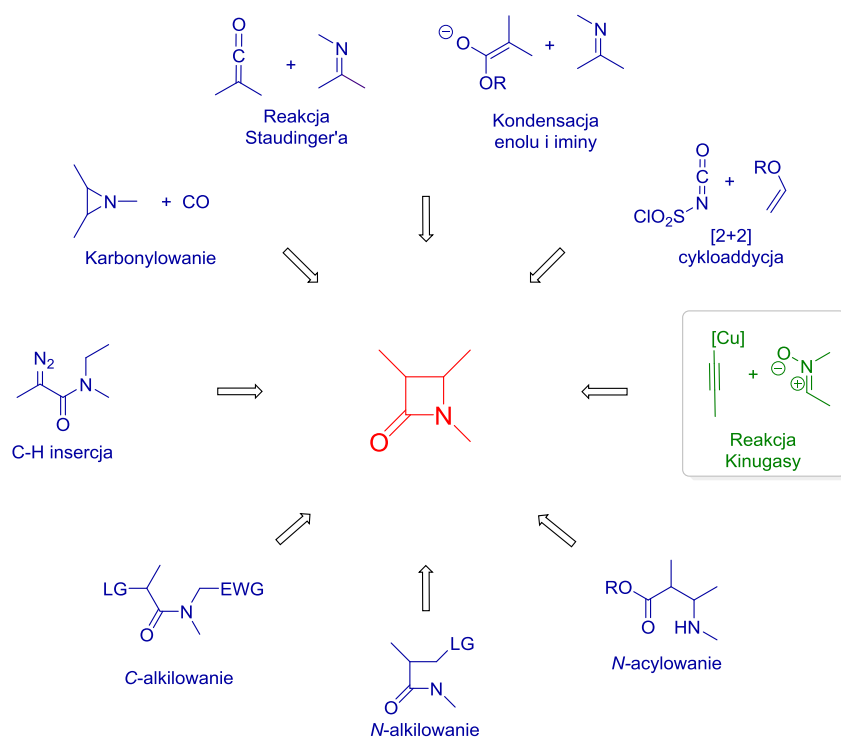
Pod koniec XX wieku odkryto inne, nie tylko antybiotyczne aktywności β -laktamów. Na szczególną uwagę zasługują związki wykazujące zdolność do obniżania poziomu cholesterolu we krwi,^{74,75,76,77,78} działanie przeciwgrzybiczne,⁷⁹ przeciwnowotworowe,⁸⁰ przeciwwirusowe⁸¹ oraz przeciwcukrzycowe.⁸² Istnieją również doniesienia na temat proteazy serynowej^{83,84,85} (elastazy,⁸⁶ trombiny,⁸⁷ lub tryptazy) hamowanych przez niektóre β -laktamy, jak również odkrycia 2-azetydynonów będących antagonistami receptorów wazopresyny V1a⁸⁸ oraz inhibitorami proteazy HIV-1⁸⁹ lub β -laktamazy.⁹⁰

Poza wyżej opisanymi właściwościami, β -laktamy są również stosowane jako bardzo użyteczne syntony w syntezie różnych związków o znaczeniu biologicznym (np. łańcuch boczny taksolu).^{67d, 67f}

Skuteczność β -laktamów przeciwko infekcjom bakteryjnym jest niekwestionowana, jednak niekontrolowane rozpowszechnienie zastosowania tych środków (m.in. stosowanie w zbyt dużych dawkach do pasz dla zwierząt) spowodowało wzrost liczby szczepów bakteryjnych opornych na antybiotyki. W związku z tym zapotrzebowanie na β -laktamy o większej sile oraz zakresie działania staje się coraz bardziej istotne. Poszukiwania wysoce aktywnych antybiotyków β -laktamowych, a także bardziej skutecznych inhibitorów β -laktamaz motywuje chemików organicznych oraz biologów do projektowania nowych związków tej klasy.

W wyniku długotrwałego zainteresowania związkami β -laktamowymi w chemii i medycynie zostało opracowanych wiele metod stereoselektywnej syntezy czterocłonowych pierścieni azetydynonów.^{67,81,92} Najszerszej stosowanymi metodami są: [2+2] cykloaddycja ketenu do iminy, znana także jako reakcja Staudinger'a,^{67,}

82,83,94,70,95,96,97 kondensacja enolu estru lub amidu z iminą^{67,82,88,88b} oraz [2+2] cykloaddycja izocyjanianów do eterów winylowych (schemat 46).⁸⁹ Przedstawione procesy realizowane są wydajnie z wysoką indukcją asymetryczną na nowo generowanych centrach stereogenicznych z wykorzystaniem pomocników chiralnych lub nieracemicznych bloków budulcowych wchodzących na stałe w strukturę otrzymywanych połączeń. Inną ważną grupą reakcji tworzenia pierścienia β -laktamowego są procesy *N*-alkilowania oraz *N*-acylowania.^{67b,67c,67e,67g,82} Tworzenie wiązania C₃-C₄ przez bezpośrednie C-alkilowanie jest spotykane bardzo rzadko.^{67,82,100}

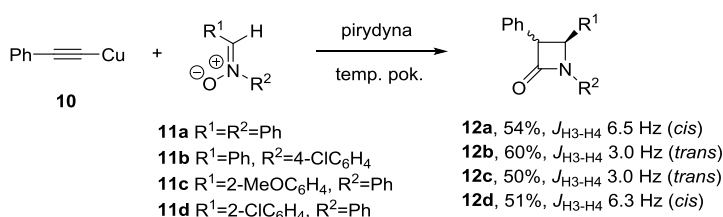


Schemat 46. Główne drogi syntezy pierścienia 2-azetydynowego.

Z drugiej strony, bezpośrednie, katalityczne, asymetryczne podejścia są atrakcyjną alternatywą dla wspomnianych klasycznych strategii i prowadzą do większej różnorodności otrzymywanych β -laktamów. Spośród nich, najlepiej rozpoznane są karbonylowanie azyrydyn katalizowane rodem,¹⁰¹ wewnątrzcząsteczkowe C-H insercje diazoamidów¹⁰² oraz enancjoselektywne kondensacje estrów enoli z iminami, katalizowane chiralnymi kompleksami metali.¹⁰³

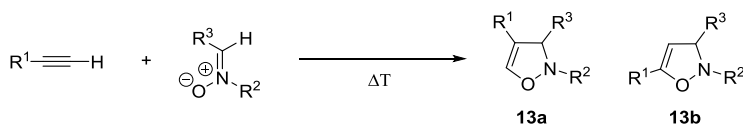
Interesującą, bezpośrednią metodą wytwarzania β -laktamów odkryto prawie czterdzieści lat temu.¹⁰⁴ W krótkim komunikacie Kinugasa i Hashimoto¹⁰⁴ opisali reakcje fenyloacetylenku miedzi (I) (**10**) z nitronami (**11a-d**), przeprowadzone w suchej

pirydynie, prowadzące z dobrymi wydajnościami do *cis*- lub *trans*-2-azetydynonów (**12a-d**) (schemat 47).



Schemat 47. Pierwsza praca Kinugasy i Hashimoto.

Klasyczne cykloaddycje nitronów z terminalnymi alkinami bez dodatku miedzi prowadzą do regioizomerycznych izoksazolidyn **13a,b** (schemat 48). Reakcje te przebiegają w podwyższonej temperaturze. Obecność miedzi (I) całkowicie zmienia przebieg reakcji. Zamiast izoksazolidyn, jako jedyny produkt otrzymuje się 2-azetydynony.

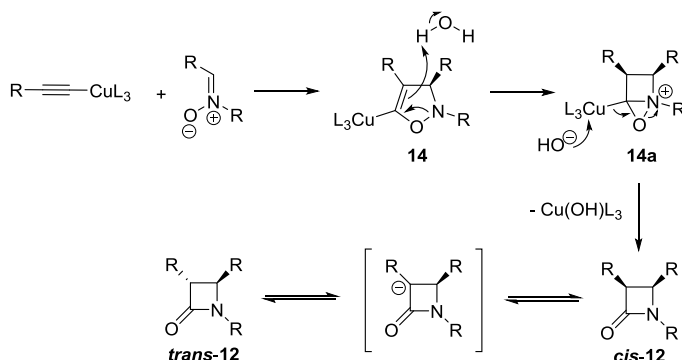


Schemat 48. Termiczna, nie katalizowana reakcja cykloaddycji nitronów i alkinów.

W celu wyjaśnienia tak różnego przebiegu reakcji identycznych przecież substratów należy przeanalizować mechanizm obu reakcji. W pierwszym przypadku, tzn. reakcji bez udziału katalizatora miedziowego sprawa jest bardzo prosta - mamy tu do czynienia z 1,3-dipolarną cykloaddycją terminalnego alkinu do cząsteczki nitronu. W wyniku tego procesu otrzymujemy oba regioizomery izoksazolidyn, na skutek różnego ułożenia się substratów względem siebie. W obecności katalizatora miedziowego, sytuacja jest znacznie bardziej skomplikowana. Powstający produkt (pierścień β-laktamowy), nie jest rezultatem jedynie cykloaddycji. Proste podejście retrosyntetyczne w żaden sposób nie doprowadzi nas do zastosowanych substratów.

Pierwsza propozycja mechanizmu reakcji Kinugasy pochodzi z pracy Ding'a i Irwin'a.¹⁰⁵ Jak przedstawiono na schemacie 49, proces obejmuje dwa etapy – 1,3-dipolarną cykloaddycję oraz przegrupowanie. Początkowy etap cykloaddycji prowadzi

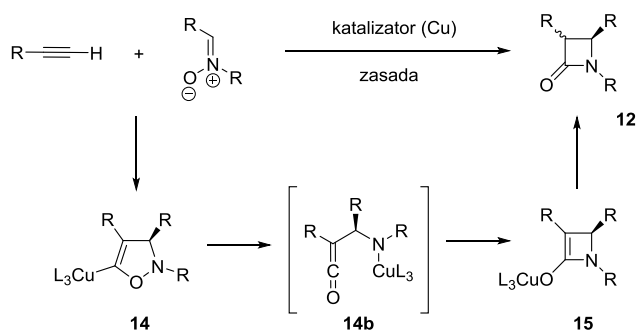
do izoksazoliny **14a**, która następnie ulega przegrupowaniu z utworzeniem pierścienia β -laktamowego.



Schemat 49. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Ding'a i Irwin'a.

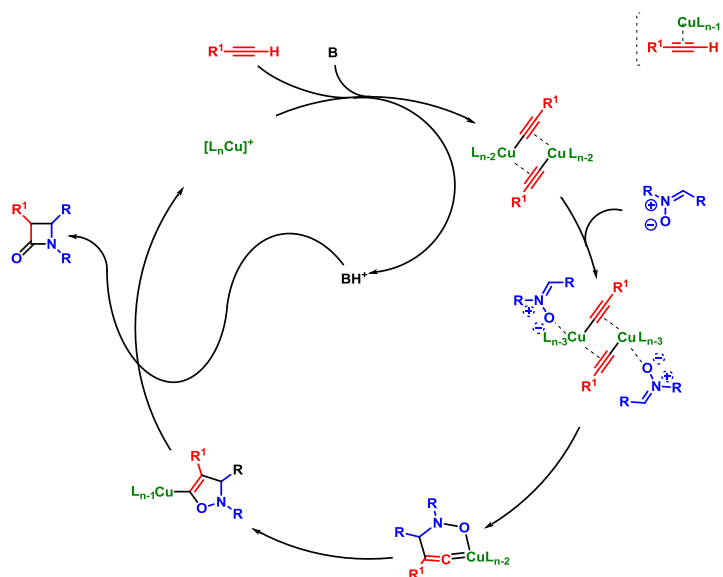
Sugerowano, że tworzenie β -laktamu przebiegała z utworzeniem jako produktu pośredniego bardzo napiętego bicyklicznego pierścienia oksazyrydynowego **14a** (schemat 49). Natomiast 2-azetydynon *cis*-**12** powstaje w wyniku kontroli kinetycznej, ze względu na bardziej uprzywilejowane protonowanie od strony mniej zatłoczonej sterycznie izoksazoliny **14**. Tworzenie produktu *trans*-**12** jest zdaniem autorów wynikiem epimeryzacji na atomie węgla C-3 w warunkach zasadowych.

Prawie trzy lata później alternatywną drogę zaproponowali Tang i współpracownicy.¹⁰⁶ Założyli oni, że przegrupowanie polega na otwarciu pierścienia oksazoliny **14** do ketenu **14b**. Następnie wewnątrzcząsteczkowa addycja prowadzi do enolanu **15**, który ulega protonowaniu z utworzeniem β -laktamu **12** (schemat 50). Tu również stereochemiczny rezultat reakcji Kinugasy zależy od początkowego etapu – cykloaddycji prowadzącej do izoksazoliny **14**, który jest wspólny dla obu mechanizmów. Na etapie tym ustala się konfiguracja na atomie węgla C-4. Z kolei stereochemia atomu C-3 wynika z protonowania enolanu **15** od strony mniej zatłoczonej sterycznie, prowadząc do kinetycznego produktu *cis*-**12**.



Schemat 50. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Tang'a i współpracowników.

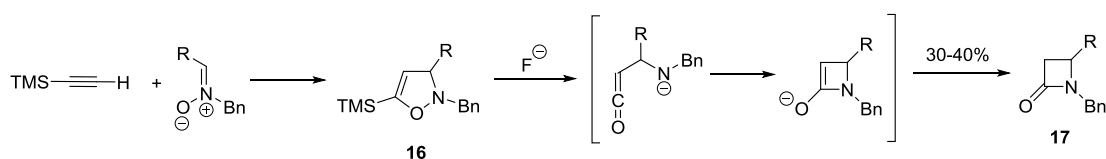
Nie ma wątpliwości co do pierwszego etapu reakcji Kinugasy będącego cykloaddycją nitronu i acetylenku miedzi. Można przypuszczać, że proces biegnie podobnie jak w reakcji CuAAC (ang. copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition, CuAAC – reakcja Huisgena). Uproszczony cykl katalityczny (bazujący na wcześniejszych propozycjach dla CuAAC^{107,108,109,110}) przedstawiony został przez Chmielewskiego i współpracowników (schemat 51).¹¹¹ Ze względu na to, że reaktywność i struktura acetylenków miedzi w reakcji CuAAC, jak i w reakcji Kinugasy nie została dobrze poznana, rzeczywisty mechanizm może być bardziej skomplikowany.⁴⁹ Główne komplikacje są związane z tendencją związków miedzi do tworzenia układów oligomerycznych oraz łatwością wymiany ligandów na atomie miedzi. W rezultacie mieszanina soli miedzi (I), terminalnego alkinu oraz innych ligandów (wliczając rozpuszczalnik) zawiera wiele związków miedziorganicznych, pozostających w równowadze. Ponadto, badania kinetyczne i obliczenia DFT wskazują, że w niektórych etapach procesu CuAAC mogą brać również udział związki zawierające dwa atomy miedzi.¹¹⁰



Schemat 51. Cykl katalityczny reakcji Kinugasy.

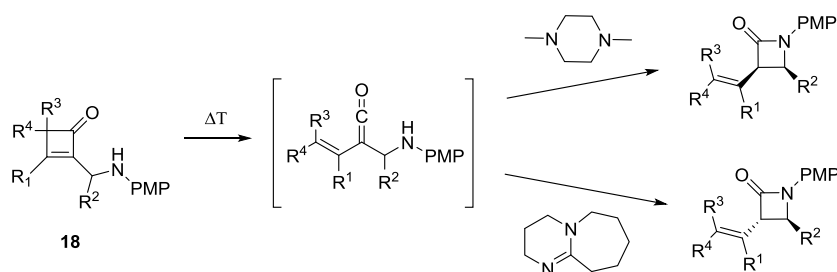
Oczywiście przegrupowanie izoksazoliny **14** do β -laktamu nie jest jasne. Dotychczas nie ma żadnych dowodów, aby jednoznacznie potwierdzić lub obalić teorię dotyczącą drogi przedstawionej na schematach 49 i 50. Jednak, w oparciu o przedstawione poniżej argumenty, można stwierdzić, że inne propozycje wydają się być mniej wiarygodne.

Mechanizm, w którym produktem pośrednim jest keten **14b** wydaje się bardziej przekonujący, jeśli weźmiemy pod uwagę pracę De Song'a i współpracowników.¹¹² Opisują oni tworzenie się β -laktamu **17** w wyniku cykloaddycji nitronu z trimetylosililoacetylenem z następczym desililowaniem 5-(trimetylosililo)-izoksazoliny **16** za pomocą anionu fluorkowego (schemat 52).¹¹² Autorzy twierdzą, że przegrupowanie izoksazoliny **16** w laktam **17** przebiega przez otwarcie pierścienia za pośrednictwem anionu fluorkowego i następczą addycją anionu do tworzącego się ketenu.



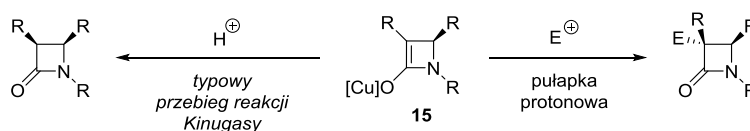
Schemat 52. Tworzenie β -laktamów w wyniku sekwencji cykloaddycji i desililowania proponowane przez De Shong i współpracowników.

Innym pośrednim dowodem na to, że mechanizm zaproponowany przez Tang'a jest najbardziej prawdopodobny są prace Shimizu i współpracowników,¹¹³ którzy otrzymali β -laktamy na drodze termicznego przegrupowania aminocyklobutenonów **18** (schemat 53).



Schemat 53. Synteza β -laktamów w wyniku termicznego przegrupowania aminocyklobutenonów.

Ostatecznie, Shintani i Fu¹¹⁴ wykazali, że istnieje możliwość wyłapania enolanu miedzi **15**, na drodze reakcji z zewnętrznym elektrofilem. Nie była to sprawa prosta, biorąc pod uwagę, że protonowanie jest bardziej uprzywilejowane energetycznie i przebiega znacznie łatwiej niż reakcja z innymi elektrofilami. Jednakże, w obecności pułapki protonowej (sililowego eteru enolu) oraz zewnętrznego elektrofila (jodku allilu) udało się otrzymać 2-azetydynony zawierające centrum stereogeniczne zlokalizowane na czwartorzędowym atomie węgla C-3. (schemat 54).¹¹⁴



Schemat 54. Tworzenie β -laktamów posiadających czwartorzędowe centrum stereogeniczne w wyniku reakcji enolanu miedzi z elektrofilem.

Do głównych zalet reakcji nitronów z terminalnymi alkinami, katalizowanej solami miedzi (I) a prowadzącej do β -laktamów, można zaliczyć wysoką ekonomię atomową (nie tracimy atomów węgla od substratów do produktów) oraz dostępność i trwałość używanych reagentów.

Strukturalnie zróżnicowane terminalne alkiiny są łatwo dostępne z prostych prekursorów. Mogą być również aktywowane w specyficznych i łagodnych warunkach, prowadząc do użytecznych fragmentów budulcowych.¹¹⁵ Te same cechy można przypisać nitronom. Są one szeroko stosowane w syntezie organicznej z uwagi na ich różnorodną reaktywność. Poza tym większość nitronów wykazuje dużą trwałość, a ich synteza nie nastęrcza trudności.¹¹⁶

Mimo dużej atrakcyjności reakcji Kinugasy, zaskakujące jest to, że od czasu pierwszej publikacji z roku 1972,¹⁰⁴ środowisko naukowe czekało prawie trzydzieści lat na kolejny komunikat dotyczący reakcji terminalnych alkinów z nitronami, katalizowanej solami miedzi (I). Pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku zaczęto szczegółowo badać reakcję Kinugasy. Jest to interesujące, ponieważ prace związane z reaktywnością acetylenków miedzi(I) sięgają połowy XIX wieku. Jedną z nich dotyczącą oksydacyjnego sprzęgania (reakcja Glasera)¹¹⁷ była prawdopodobnie najszerszej badana spośród reakcji terminalnych alkinów. Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem alkinów była również przedmiotem intensywnych badań, zwłaszcza zespołu Huisgena,¹¹⁸ którego prace doprowadziły do sformułowania ogólnych pojęć dotyczących reaktywności, regiochemii i stereoselektywności w 1,3-dipolarnych cykloaddycjach. Ustalenia te spowodowały, że obecnie dipolarna cykloaddycja znajduje szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.¹¹⁶ Do lat dziewięćdziesiątych XX wieku reakcje acetylenków miedzi z 1,3-dipolami, zwłaszcza nitronami były dość rzadko stosowane.^{105,119,120} Prawdopodobnie odkrycie wyjątkowej reaktywności acetylenków miedzi wobec azydków organicznych (reakcja Huisgena – CuAAC) było punktem zwrotnym, co spowodowało ponowne zainteresowanie reakcją

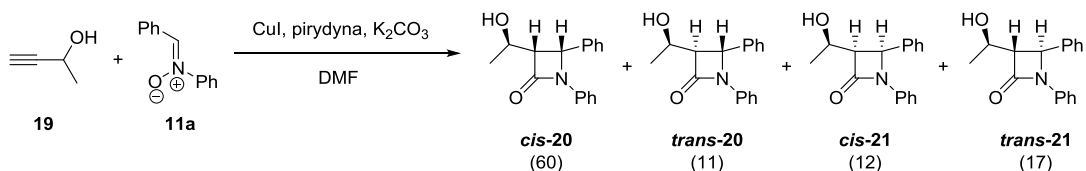
Kinugasy.^{107,108,109,110} Obie reakcje wykazują kilka podobieństw, dlatego szeroka wiedza na temat CuAAC może być użyteczna przy badaniach reakcji Kinugasy.

2.4.1.1. Reakcja Kinugasy - wybrane przykłady

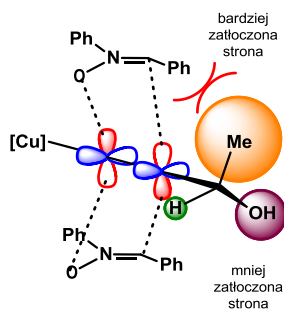
Jak już wspomniałem reakcja Kinugasy została odkryta ponad czterdzieści lat temu. Od tamtego czasu, a właściwie w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci wzbudziła ona ogromne zainteresowanie wielu grup badawczych.¹²¹ W literaturze znaleźć można wiele artykułów dotyczących różnych wariantów prowadzenia tej reakcji; stosowane są na przykład różnego rodzaju rozpuszczalniki, takie jak MeCN, DMF, DMSO/H₂O, pirydyn, woda, różnorodne zasady, między innymi aminy trzeciorzędowe (np. Et₃N, *i*-Pr₂NEt, Cy₂NMe) oraz drugorzędowe (np. Cy₂NH lub *i*-Bu₂NEt),¹⁰⁶ jak również zasady nieorganiczne (np. K₂CO₃).^{120b} Używane są różnorodne sole miedzi (I), takie jak CuI, CuBr, CuCl oraz CuOAc w ilościach stechiometrycznych oraz katalitycznych. Również sole miedzi (II), w połączeniu z odpowiednimi reduktorami znalazły zastosowanie jako katalizatory.¹⁰⁷ Dodatkowo znanych jest wiele sposobów stereochemicznej kontroli reakcji Kinugasy (reakcje enancjoselektywne oraz diastereoselektywne).

Na kolejnych stronach niniejszej pracy przedstawię kilka, w moim przekonaniu, ważnych przykładów zastosowania reakcji Kinugasy w wersji diastereoselektywnej, co bezpośrednio jest związane z tematem mojej pracy doktorskiej. Wszystkie inne, cenne informacje dotyczące tej bardzo ważnej w syntezie organicznej reakcji – zarówno z przeszłości, jak i te najnowsze znaleźć można w jednym z przeglądów literaturowych powstałym w naszym Zespole.¹²¹

W 1995 roku Miura i współpracownicy^{120b} opisali reakcję racemicznego alkinu **19** z nitronem **11a**, prowadzącą do diastereoizomerycznych β -laktamów *cis*-**20**, *trans*-**20**, *cis*-**21** oraz *trans*-**21** w proporcjach 60:11:12:17 (schemat 55). Przypisanie strukturalne wykonane było przez porównanie widma ¹H NMR mieszaniny reakcyjnej z widmami opisanymi wcześniej.¹²² Proporcja (*cis* + *trans* **20**) / (*cis* + *trans* **21**) 71:29 wskazuje na preferencję tworzenia izomeru **20** podczas etapu cykloaddycji. Spowodowane jest to podejściem cząsteczki nitronu od strony przeciwnej do objętościowej grupy metylowej alkinu, jak pokazano na rysunku 2.

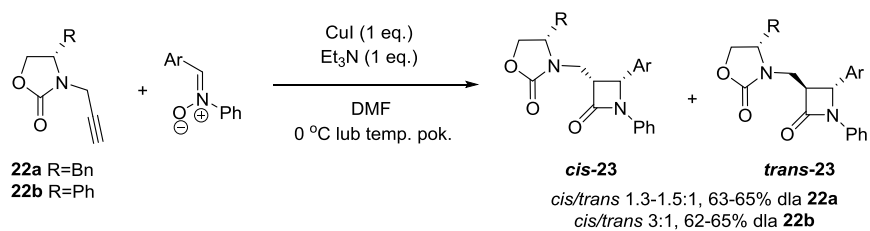


Schemat 55. Reakcja racemicznego alkinu **19** z nitronem **11a** (całkowita wydajność nie została podana).



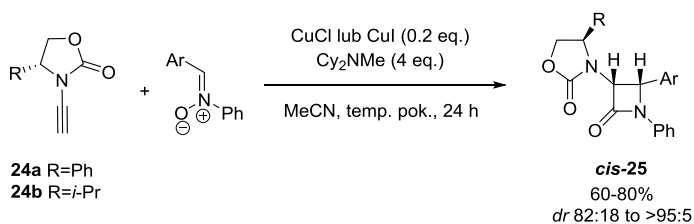
Rysunek 2. Model stereochemiczny reakcji nitronu **11a** z alkinem **19**.

Analogiczny proces wykorzystujący generowaną *in situ* miedź (I) (CuSO₄·5H₂O, L-askorbinian sodu, trietyloamina, MeCN/H₂O) został zbadany przez Basaka i współpracowników.¹²³ Autorzy otrzymali mieszaninę izomerów *cis/trans* w proporcji 3:2 z wydajnością 65%, jednak nie podali, którą parę izomerów *cis/trans* otrzymano. Badania grupy Basaka obejmowały również reakcje nieracemicznych propynów **22a,b**, zawierających chiralny fragment oksazolidynonu (schemat 56).¹²⁴ Produkty *cis*-**23** oraz *trans*-**23** otrzymane zostały z umiarkowaną wydajnością (62-65%). Konfiguracja absolutna jednego z otrzymanych izomerów *cis* została określona na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej. W obu przypadkach chiralne ugrupowanie dyktuje stereochemiczny przebieg cykloaddycji (schemat 56). Natomiast tworzenie drugiego centrum stereogenicznego w wyniku protonowania enolanu miedzi przebiega mniej stereoselektywnie. Nieznacznie lepsze wyniki uzyskano w reakcji propynu **22b**, zawierającego ugrupowanie stanowiące pochodną fenyloglicyny. Autorzy nie próbowali usunąć chiralnego pomocnika w celu otrzymania enancjomerycznie czystych β-laktamów. Wykazali jednak, że izomery *cis* ulegają epimeryzacji do termodynamicznie trwalszych związków *trans* w wyniku działania *n*-butylolitu w niskiej temperaturze.



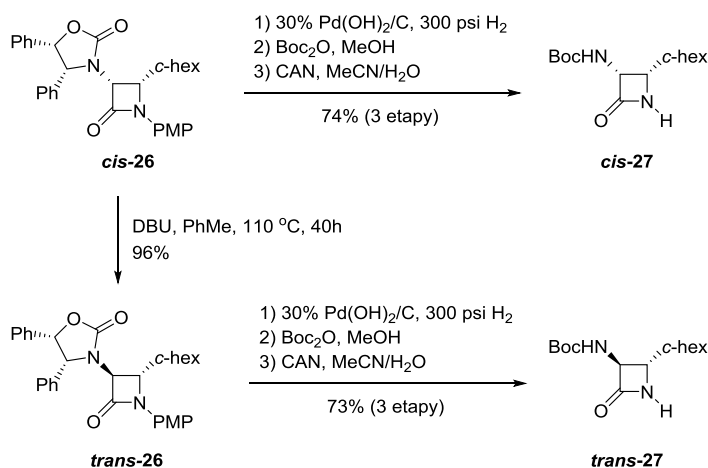
Schemat 56. Reakcje *C,N*-diarylonitronów z propynami **22a,b** zawierającymi chiralny fragment oksazolidynonu.

W porównaniu do propynów **22a,b**, chiralne ynamidy **24a,b** w reakcji z *C,N*-diarylonitronami prowadzą do azetydynonów z wyższą indukcją asymetryczną.¹²⁵ Hsung i współpracownicy¹²⁵ otrzymali odpowiednie *cis*-3-amino- β -laktamy z dobrymi wydajnościami oraz często doskonałą diastereoselekcją do >95:5 (schemat 57). Badania zakresu stosowalności oraz ograniczeń reakcji wykazały, że pomocniki chiralne bardziej zatłoczone sterycznie (na przykład **24b**) wydłużają czas reakcji. Ten sam efekt zaobserwowano zastępując CuI, mniej aktywnym CuCl. W obydwu przypadkach do przebiegu reakcji wystarczyło użycie 20 mol% soli miedzi (I), w przeciwieństwie do poprzednich przykładów, w których używano przynajmniej jednego równoważnika odpowiedniej soli. Wysoką stereoselektywność reakcji tłumaczono za pomocą stereochemicznego modelu, który zakłada, że chiralny pomocnik w postaci oksazolidynonu kontroluje nie tylko etap cykloaddycji, ale również późniejsze protonowanie, prowadzące głównie do produktu *cis*-**25**.



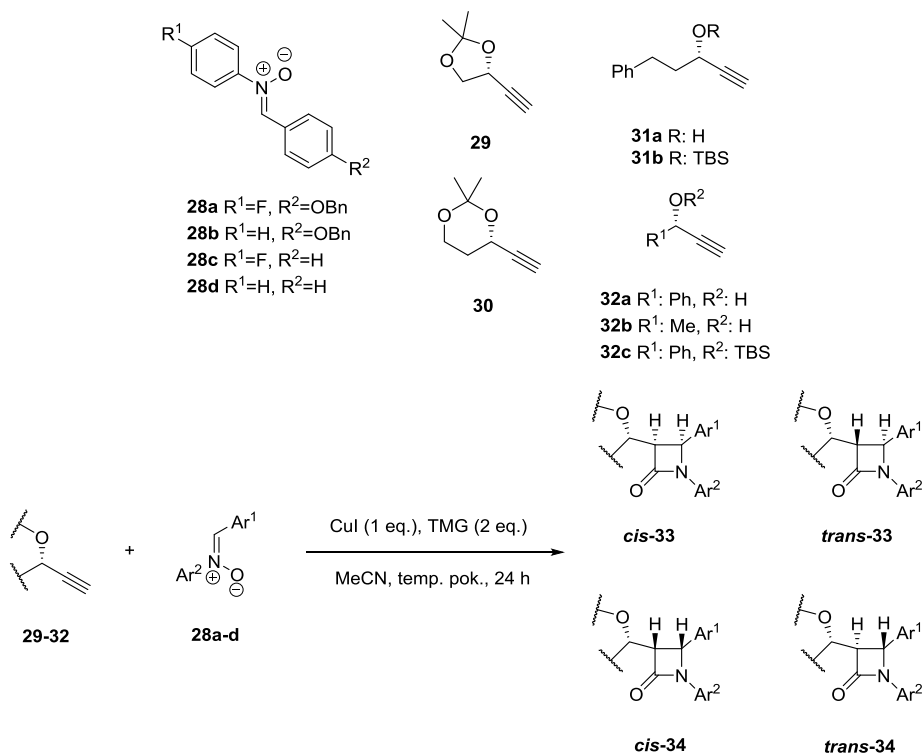
Schemat 57. Reakcje *C,N*-diarylonitronów z nieracemicznymi amidowymi alkinami **24a,b**.

W przeciwieństwie do pracy grupy Basaka,¹²⁴ Hsung i współpracownicy¹²⁵ postanowili pójść o krok dalej i zaprezentowali usunięcie chiralnego pomocnika, otrzymując 3-amino-2-azetydynony *cis*-**27** zabezpieczone grupą *tert*-butoksykarbonylową (schemat 58). Dodatkowo, poddając azetydynon *cis*-**26** epimeryzacji pod wpływem DBU otrzymali produkt *trans*-**26**, który w tej samej sekwencji reakcji przekształcili w β -laktam *trans*-**27** (schemat 58).¹²⁵



Schemat 58. Przekształcenie β -laktamów *cis*-26 oraz *trans*-26 w związki *cis*-27 oraz *trans*-27.

W naszym Zespole¹²⁶ badano stereoselektywność reakcji Kinugasy *C,N*-diarylonitronów **28a-d** z nieracemicznymi terminalnymi alkinami **29-32**. Reakcje przebiegały z umiarkowanymi wydajnościami prowadząc do czterech izomerów: *cis*-**33**, *trans*-**33**, *cis*-**34** oraz *trans*-**34** (schemat 59, tabela 9).¹²⁶ Reakcje prowadzone były w obecności jednego równoważnika CuI oraz dwóch równoważników tetrametyloguanidyny jako zasady, dla której uzyskano lepsze wydajności oraz stereoselektywności niż dla trietyloaminy stosowanej we wcześniejszych pracach.^{127,111,128,129}



Schemat 59. Reakcja nitronów **28a-d** z nieracemicznymi alkinami **29-32**.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 9, zarówno wydajność jak i stereoselektywność opisanych reakcji są silnie związane z elektronowym charakterem nitronu. Reakcja z nitronem zawierającym podstawnik *p*-fluorofenyłowy przy atomie azotu (**28c**) przebiega z wysoką selektywnością, prowadząc głównie do produktu *cis*-**33** (tab. 9, lp. 3), lecz z niższą wydajnością całkowitą w porównaniu do analogicznej reakcji z udziałem nitronu **28d** (tab. 9, lp. 4). Z drugiej strony, reakcja alkinu **29** z nitronem **28b**, zawierającym bogaty w elektrony podstawnik *p*-benzyloksyfenyłowy biegnie z niską selektywnością prowadząc do mieszaniny *cis*- oraz *trans*-azetydynonów z wysoką wydajnością całkowitą (tab. 9, lp. 2). Natomiast w reakcji nitronu **28b** oba efekty kumulują się, dlatego reakcja przebiega stereoselektywnie, z umiarkowaną wydajnością (tab. 9, lp. 1). Ten sam rezultat stereochemiczny zaobserwowano w reakcjach chiralnych alkinów **31** i **32**.

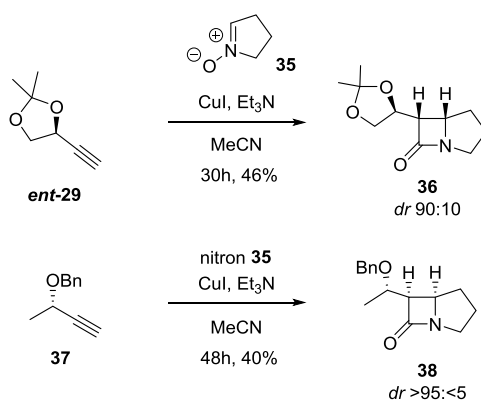
Tabla 9. Reakcja Kinugasy chiralnego alkinu **29** z nitronami **28a-d**.^a

Lp.	Nitron	<i>dr</i> (<i>cis</i> - 33 : <i>trans</i> - 33):(<i>cis</i> - 34 : <i>trans</i> - 34) ^b	Wydajność izomeru <i>cis</i> - Y33 (wydajność całkowita) ^c [%]
1	28a	(68:18):(7:7)	41 (61)
2	28b	(48:12):(40:0)	62 ^d (95)
3	28c	(52:25):(13:10)	55 ^e (62)
4	28d	(58:12):(13:17)	48 (82)

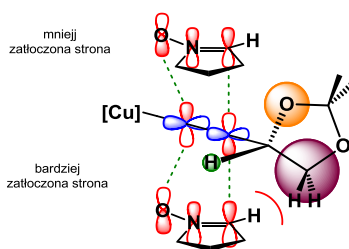
^a Warunki: nitron (2 eq), alkin (1 eq), CuI (1 eq), TMG (2 eq), MeCN, temp. pok.; ^b określone na podstawie ¹H NMR oraz HPLC; ^c całkowita wydajność określona na podstawie ¹H NMR "surowej" mieszaniny reakcyjnej w CDCl₃, w obecności trichloroetyleny jako standardu wewnętrznego; ^d nierozdzielalna za pomocą chromatografii mieszanina *cis*-**33** oraz *trans*-**33** w stosunku 3:1; ^e mieszanina izomerów w proporcjach 7.3:2.5:1 (*cis*-**33**:*trans*-**33**:*trans*-**34**), *cis*-**34** jest bardziej polarny i został utracony podczas oczyszczania.

W oparciu o wyżej przedstawione prace dotyczące diastereoselektywnej reakcji Kinugasy, można stwierdzić, że wysoką selektywność można osiągnąć tylko wtedy, kiedy stosowane są nieracemiczne terminalne alkiny zawierające centrum stereogeniczne sąsiadujące bezpośrednio z wiązaniem potrójnym oraz kiedy ograniczona jest labilność wokół tego centrum. Związki **22a,b** nie spełniają tego wymogu, dlatego indukcja asymetryczna etapu cykloaddycji jest niska. Z kolei dla alkinów **24a,b** pomocnik chiralny jest związany bezpośrednio z wiązaniem potrójnym alkinu, a grupy Ph lub *i*-Pr, związane z centrum stereogenicznym, są blisko wiązania potrójnego osłaniając jedną z jego stron, dlatego stereoróżnicowanie przebiega wydajnie. Również alkiny, pochodne dioksolanów i dioksanów **29**, **30** i odpowiednie karbinole **31**, **32** okazały się dość efektywnymi chiralnymi substratami asymetrycznej reakcji Kinugasy (wysoka indukcja asymetryczna etapu 1,3-dipolarnej cykloaddycji).

Stereochemiczny wynik diastereoselektywnej reakcji Kinugasy zmienia się, kiedy stosowane są bardziej usztywnione, cykliczne nitrony. Chmielewski i współpracownicy¹²⁹ wykazali, że reakcja chiralnych terminalnych alkinów, na przykład pochodnych aldehydu D-glicerynowego **ent-29** lub pochodzących od kwasu L-mlekowego **37** z achiralnym cyklicznym nitronem **35** przebiega z bardzo wysoką diastereoselektywnością, prowadząc z umiarkowaną wydajnością (40-50%) do odpowiednich karbapenamów **36** oraz **38** (schemat 60). Zaobserwowany kierunek indukcji asymetrycznej można wyjaśnić na podstawie stereochemicznego modelu przedstawionego na rysunku 3.¹²⁹ W etapie cykloaddycji nitron zbliża się od mniej zatłoczonej strony alkinu. Końcowe protonowanie enolanu następuje w większym stopniu od „wypukłej” strony związku przejściowego.

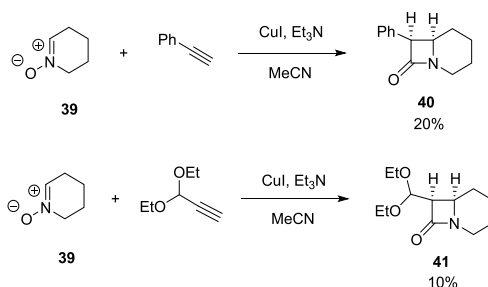


Schemat 60. Diastereoselektywna reakcja nitronu **36** z alkinami **ent-29** oraz **37**.



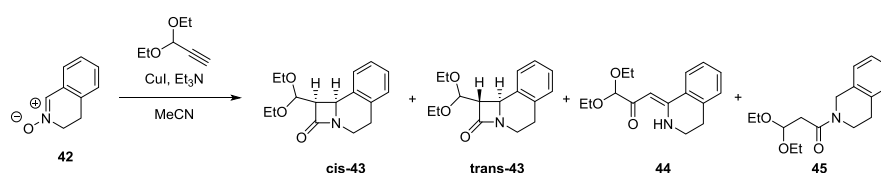
Rysunek 3. Model stereochemiczny reakcji nitronu **36** z alkinem **ent-29**.

Reakcje Kinugasy z sześcioczłonowym nitronem **39** przebiegają z bardzo niskimi wydajnościami. Na przykład reakcja pomiędzy nitronem **39**, a fenyloacetylenem lub 3,3-dietoksypropynem przebiega ze stosunkowo dobrą diastereoselektywnością, prowadząc do odpowiednich racemicznych karbapenamów **cis-40** oraz **cis-41** z wydajnością odpowiednio 20% i 10% (schemat 61).¹³⁰

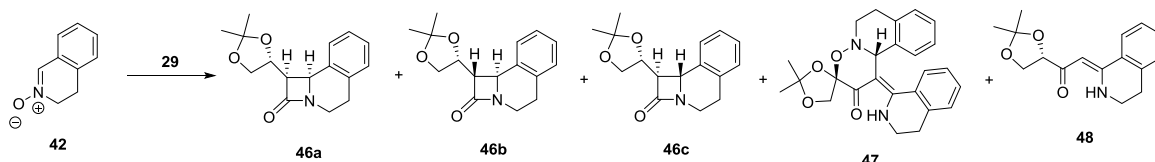


Schemat 61. Reakcje nitronu **39** z prostymi alkinami.

Nitron **42**, pochodzący od dihydroizochinoliny, wykazuje inną reaktywność niż cykliczne nitrony badane dotychczas (schemat 62).¹³⁰ W reakcji z fenyloacetylenem nie otrzymano żadnego zdefiniowanego produktu, natomiast ze znacznie bardziej reaktywnym 3,3-dietoksypropynem powstały oczekiwane β -laktamy *cis*-**43** i *trans*-**43** odpowiednio w proporcjach 2:1 oraz związek **44** pochodzący od drugiego regioizomeru powstałego w etapie 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Dodatkowo została wyizolowana niewielka ilość *N*-acylotetrahydroizochinoliny **45**, która powstała w wyniku reakcji redoks acetylenku miedzi oraz nitronu.^{97,106} Bardziej skomplikowany przebieg reakcji zaobserwowano w przypadku reakcji tego samego nitronu **42** z terminalnym alkinem **29**.¹³⁰ Otrzymane zostały oczekiwane produkty reakcji Kinugasy **46a-c** oraz związek **47** składający się z dwóch cząsteczek nitronu przypadających na jedną cząsteczkę alkinu z wydajnością 29% i proporcjach odpowiednio 5:7:1:2 (schemat 63). Powstał również związek **48** z wydajnością 25%.¹³⁰

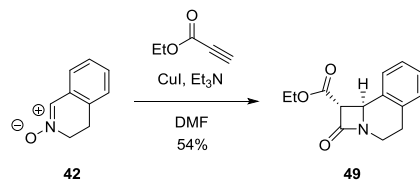


Schemat 62. Reakcja Kinugasy nitronu **42** z 3,3-dietoksypropynem.



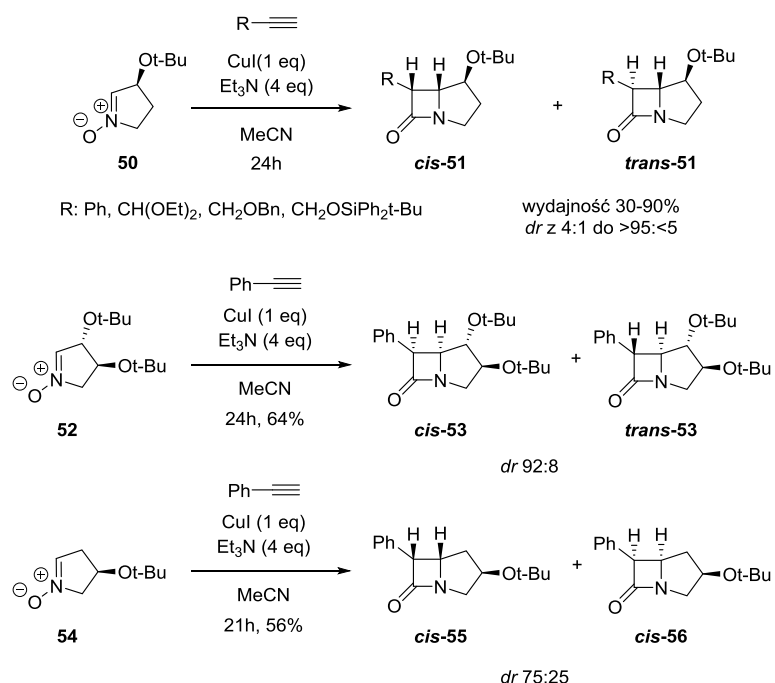
Schemat 63. Reakcja Kinugasy nitronu **42** z alkinem **29**.

Z kolei Basak opisał reakcję tego samego nitronu **42** z propiolanem etylu w obecności jodku miedzi (I), trietyloaminy w dimetyloformamidzie, prowadzącą do *trans* 2-azetydynonu **49** z wydajnością 54% (schemat 64).¹³¹



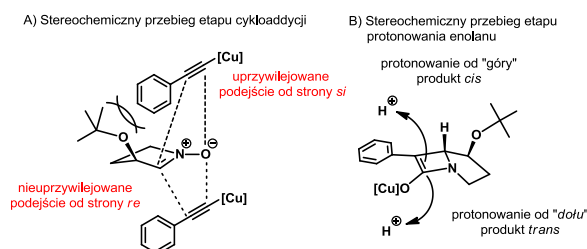
Schemat 64. Reakcja Kinugasy nitronu **42** z propiolanem etylu.

W 2008 roku w naszym Zespole¹²⁷ opisano zastosowanie nieracemicznych, cyklicznych nitronów **50** oraz **52**, pochodzących odpowiednio z kwasów (*S*)-jabłkowego oraz L-winowego w diastereo selektywnej reakcji Kinugasu, otrzymując β -laktamy o szkielecie karbapenamu (schemat 65).¹²⁷ Reakcje prowadzone były w obecności molowych ilości jodku miedzi (I), trietyloaminy w acetonitrylu jako rozpuszczalniku. Głównymi produktami były karbapenamy o konfiguracji *cis*, a użycie objętościowych zasad (*i*-Pr₂NEt lub Cy₂NMe) dodatkowo zwiększyło ich udział w mieszaninie reakcyjnej.¹²⁷



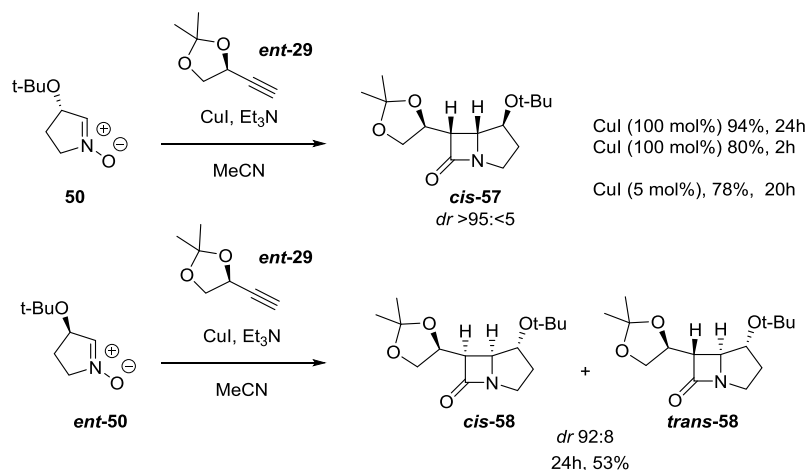
Schemat 65. Asymetryczna reakcja Kinugasy nieracemicznych nitronów **50**, **52** oraz **54**.

Stereochemiczny przebieg reakcji został wyjaśniony za pomocą modelu przedstawionego na rysunku 4. Początkowy etap 1,3-dipolarnej cykloaddycji jest wysoce stereoselektywny. Podejście acetylenku miedzi następuje wyłącznie *anti* do grupy *tert*-butoksylovej nitronu. Następnie protonowanie biegnie od mniej osłoniętej, „wypukłej” strony bicyklicznego enolanu, prowadząc do kinetycznego produktu *cis*. Położenie grupy *tert*-butoksylovej jest istotne, ponieważ wpływa na wysoką stereokontrolę etapu cykloaddycji (schemat 66). Usunięcie grupy *tert*-butoksylovej związanej z atomem węgla C-3, jak w przypadku nitronu **54**, powoduje znaczne zmniejszenie selektywności – powstają dwa produkty o konfiguracji *cis* (**55** i **56**). Również w przypadku nitronu **54**, preferowane jest podejście acetylenku miedzi (I) *anti* w stosunku do podstawnika O^tBu.¹²⁷



Rysunek 4. Model stereochemiczny reakcji nieracemicznego nitronu **50**.

Interesujące wyniki uzyskano w reakcjach z udziałem chiralnych nitronów z chiralnymi terminalnymi alkinami (schemat 66).¹²⁹ Na przykład, dla dopasowanej pary nitronu **50** i alkinu *ent*-**29**, otrzymano jako jedyny związek izomer *cis*-**57**, natomiast dla niedopasowanej pary *ent*-**50** i *ent*-**29** uzyskano mieszaninę dwóch izomerów *cis*-**58** oraz *trans*-**58** w proporcjach 9:1 i ze zdecydowanie niższą wydajnością chemiczną (53%).



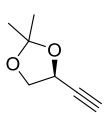
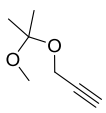
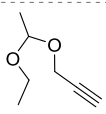
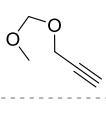
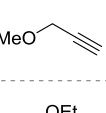
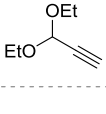
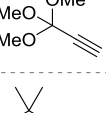
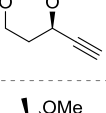
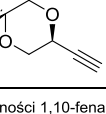
Schemat 66. Podwójna asymetryczna indukcja w reakcji alkinu *ent*-**29** z nitronem **50** oraz *ent*-**50**.

Stereochemiczny rezultat powyższych reakcji z udziałem dwóch chiralnych reagentów – alkinu i nitronu, został wytłumaczony na podstawie tych samych obserwacji, co dla reakcji przedstawionych na schemacie 66. Podobnie, jak w przypadku achiralnych terminalnych alkinów, etap 1,3-dipolarnej cykloaddycji przebiega prawie wyłącznie *anti* do grupy *tert*-butoksylovej nitronu. Centrum stereogeniczne nitronu odgrywa decydującą rolę w stereokontroli tego etapu, a wpływ centrum stereogenicznego alkinu jest niewielki. W przypadku dopasowanej pary alkin nie wpływa również na etap protonowania. Tylko w przypadku niedopasowanej pary alkin wpływa centrum stereogenicznego alkinu przejawia się powstawaniem niewielkiej ilości izomeru *trans*. Należy mieć na uwadze, że reakcja Kinugasy przebiega w warunkach zasadowych, w których może następować epimeryzacja w pozycji α do grupy karbonylovej β -laktamu z utworzeniem termodynamicznie trwalszego izomeru *trans*. W literaturze opisano reakcje epimeryzacji 2-azetydynonów, wprawdzie w obecności mocniejszych zasad i zazwyczaj wyższej temperaturze,^{120b,125} ale należy również pamiętać że stereochemia etapu protonowania enolanu miedzi (I) nie zależy jedynie od konfiguracji na zwornikowym atomie węgla, lecz także od konfiguracji centrum stereogenicznego w łańcuchu bocznym odchodzącym od atomu C-6 bicyklicznego szkieletu.

Dalsze prace Zespołu II IChO PAN wykazały, że pewne terminalne alkiny wykazują zwiększoną reaktywność w badanych procesach, prowadząc do odpowiednich 2-azetydynonów z wyższą wydajnością oraz w krótszym czasie (tabela 10, alkiny *ent-29* oraz **63**). Na przykład nitron **50** reagował z alkinem *ent-29* prowadząc po 24 godzinach do produktu *cis-57* z wydajnością 94% (schemat 66, tabela 10). Kiedy reakcja została przerwana po 2 h, związek **57** wyizolowano z wydajnością 80%. Wysoką wydajność osiągnięto również stosując katalityczną ilość jodku miedzi (I) (5 mol%) (schemat 66, tabela 10).¹¹¹ Podobny efekt zaobserwowano w reakcji 3,3-dietoksypropynu (**63**).

Badając zależność wydajności reakcji Kinugasy od struktury terminalnego alkinu (tabela 10), stwierdzono, że wysoka reaktywność związków *ent-29* oraz **63**, może być związana z określoną budową acetylenków miedzi powstających z tych alkinów. Postulowano, że zwiększenie szybkości i wydajności reakcji Kinugasy z użyciem terminalnych alkinów, będących pochodnymi aldehydu glicerynowego (*ent-29*) oraz propargilowego (**63**) jest spowodowane tworzeniem się wysoce reaktywnego,

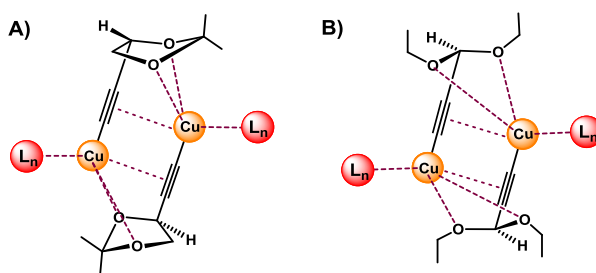
usztynionego kompleksu miedzi (I) zawierającego dwa atomy miedzi. Każdy z jonów metalu obecnych w tym kompleksie skoordynowany jest z atomami tlenu, będącymi centrum zasadowym Brønsteda oraz wiązaniem potrójnym alkinu (rysunek 5).¹¹¹

Alkin	CuI [mol%]	Czas [h]	Wydajność [%]
 ent-29	100	24	94 (60*)
	100	2	80 (47*)
	5	24	78
	5	2	80
 59	100	24	75
	100	2	46
	5	24	30
 60	100	24	41
	100	2	b.d.
	5	24	b.d.
 61	100	24	40
	100	2	b.d.
	5	24	b.d.
 62	100	24	45 (55*)
	100	2	12
	5	24	b.d.
	5	2	b.d.
 63	100	24	72 (94*)
	100	2	62 (68*)
	5	24	58 (97*)
	5	2	60*
 64	100	24	31 (36*)
	100	2	10
	5	24	b.d.
	5	2	b.d.
 ent-30	100	24	55 (52*)
	100	2	55
	5	24	35 (36*)
	5	2	36
 65	100	24	56 (30*)
	100	2	57
	5	24	49 (31*)
	5	2	31

* w obecności 1,10-fenantroliny (100 lub 5 mol%);
b.d. = brak detekcji

Tabela 10. Wpływ struktury alkinu na przebieg reakcji Kinugasy.

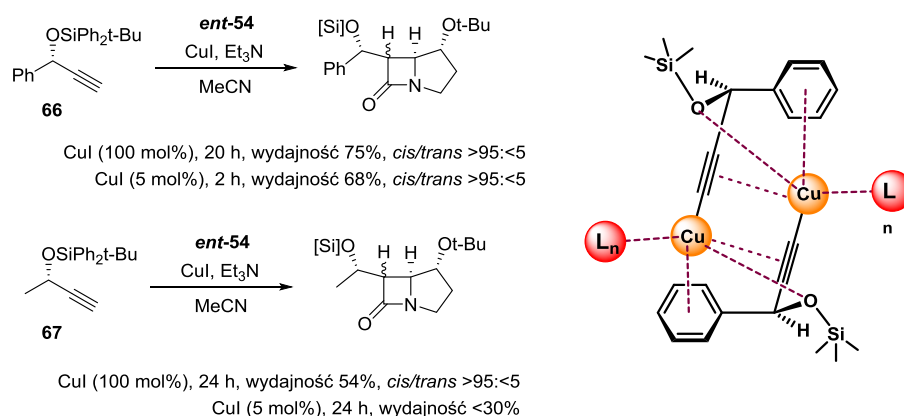
Sztywna struktura pierścienia dioksolanowego stabilizuje konformację acetylenku miedzi i umożliwia optymalne oddziaływanie atomów tlenu z jonami miedzi. Taka koordynacja jest mniej efektywna w przypadku bardziej labilnych struktur (tabela 10, związki **59-61**).¹¹¹



Rysunek 5. Zakładane kompleksowanie jonu miedzi przez alkin *ent*-29 oraz 63.

Występowanie specyficznego efektu koordynacji jonu miedzi (I) wydaje się być potwierdzone przez reakcje w obecności zewnętrznego liganda, na przykład 1,10-fenantroliny. Znaczny wzrost wydajności reakcji w przypadku alkinu **63** może wskazywać na synergiczny efekt obu atomów tlenu i *N,N*-liganda. Dodanie 1,10-fenantroliny do reakcji nitronu **50** z alkinem **62** lub **64** powoduje tylko nieznaczny wzrost wydajności. Z kolei przeciwny efekt zaobserwowano w przypadku reakcji alkinu *ent*-29, co można wyjaśnić zakładając ingerencję w koordynacyjny efekt pierścienia 1,3-dioksolanowego, prawdopodobnie ze względu na konkurencyjną koordynację jonu metalu przez atomy azotu fenantroliny. Podobna sytuacja – konkurencyjnej koordynacji miedzi (I) – może występować, kiedy wprowadzimy dodatkowy atom tlenu do cząsteczki alkinu (porównanie **62** z **64**). Wynik ten potwierdza kluczową rolę atomów tlenu oraz ich usytuowania w cząsteczce alkinu dla końcowego powodzenia reakcji (wydajność chemiczna).¹¹¹

Wykazano również, że zastąpienie jednego atomu tlenu podstawnikiem fenylowym (porównanie alkinu **59** z **66** i **67**), nie obniża wydajności reakcji. W tym przypadku autorzy postulują możliwość koordynacji jonu miedzi z pierścieniem aromatycznym (schemat 67). Należy zauważyć, że niezbędne są dwa centra donorowe dla skutecznej koordynacji jonu miedzi, a przez to aktywacji wiązania potrójnego alkinu w reakcji cykloaddycji z nitronem. Dodatkowo, zmiana struktury acetylenku miedzi z polimerycznej (pochodne fenyloacetyleny, terminalne alkilowe alkiny), nierozpuszczalnej w warunkach reakcji Kinugasy na postulowany układ dimeryczny, dobrze rozpuszczalny w acetonitrylu wpływa na szybkość badanych reakcji.



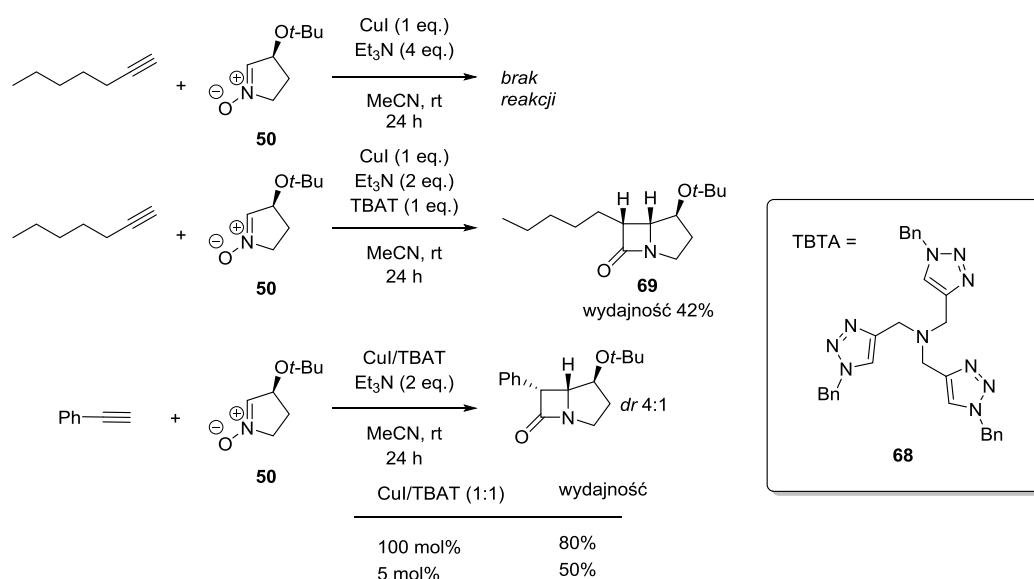
Schemat 67. Podwójna asymetryczna indukcja w reakcji alkinu **66** oraz **67** z nitronem **ent-50**.

W pracach naszego Zespołu^{127,111,129} znajdujemy kolejną ważną informację odnośnie reakcji Kinugasy. Z uwagi na wieloraką reaktywność nitronów, skuteczna synteza β-laktamów na drodze reakcji Kinugasy może być przeprowadzona tylko wtedy, kiedy proces tworzenia 2-azytydynonu jest szybszy niż reakcje uboczne. Szczególnie ważne jest, aby zwiększyć reaktywność acetylenku miedzi (I) przez „rozbitcie” jego polimerycznej struktury. Jak wykazano, jednym z rozwiązań może być dobór odpowiedniego alkinu.

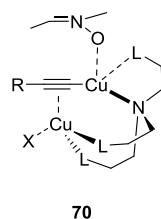
Inne rozwiązanie zaproponowała grupa Sharplesa.¹³² Autorzy wykazali, że w przypadku reakcji CuAAC pewien typ ligandów, na przykład tris(benzylotriazolilo)metylamina **68** (TBTA) znacznie przyspiesza reakcję acetylenków miedzi (I). Ten typ ligandów skutecznie zapobiega tworzeniu się niereaktywnych, polimerycznych acetylenków miedzi. Dodatkowo pozwala na łatwiejszy dostęp azydku do sfery koordynacyjnej miedzi. Uzyskuje się to przez obecność słabych donorowych ligandów „na zewnątrz” TBTA oraz silniejszego centralnego azotowego donora. Ligandy tego typu zwiększają gęstość elektronową atomu metalu, promując katalizę jednocześnie nie zaburzając stopnia utlenienia miedzi (I).^{110,132}

Ten rodzaj aktywacji można stosować w trudnych przypadkach reakcji Kinugasy. Na przykład, liczne próby przeprowadzenia reakcji nitronu **50** z prostymi, alifatycznymi terminalnymi alkinami, takimi jak na przykład *n*-heptyn, nie powiodły się ze względu na niską reaktywność ich acetylenków (schemat 68).¹³³ Natomiast dodanie liganda **68** prowadzi do β-lactamu **69** z wydajnością 42%. Dalsze badania wykazały, że analogiczna reakcja fenyloacetyleny może przebiegać w obecności 5 mol% CuI/TBTA (1:1), prowadząc do odpowiedniego karbapenamu z wydajnością 50%. Możliwe

ułożenie przestrzenne reaktywnego kompleksu przedstawione jest za pomoc struktury **70** (rysunek 6).¹³³



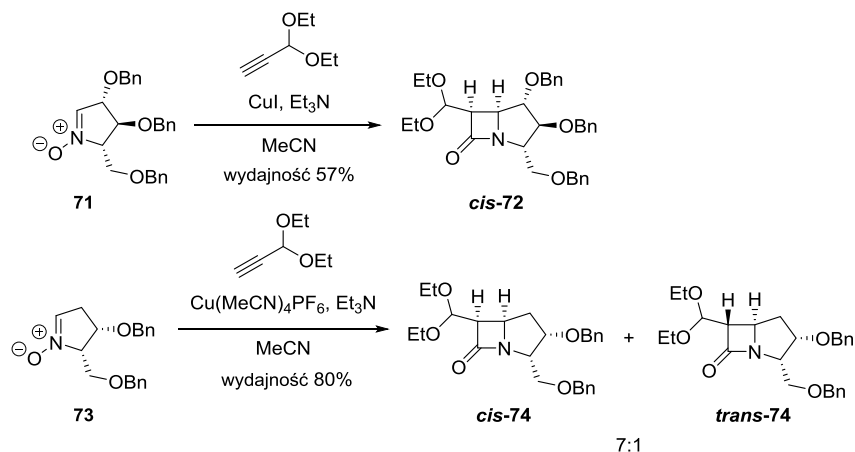
Schemat 68. Skuteczność liganda w reakcji Kinugasy nitronu **50** z niereaktywnymi alkinami.



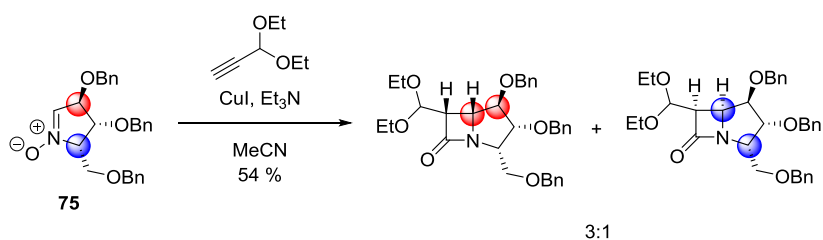
Rysunek 6. Proponowana struktura kompleksu acetylenku miedzi z TBAT (L – ugrupowanie triazolowe).

Niedawno, Zespół II IChO PAN¹²⁸ wykazał, że diastereo selektywna reakcja Kinugasy pięcioczłonowych nitronów (np. **71**, **73**), pochodzących z pentafuranów, z prostymi achiralnymi lub chiralnymi, terminalnymi alkinami może prowadzić do prekursorów antybiotyków karbapenamowych. Reakcje przebiegają z umiarkowanymi lub dobrymi wydajnościami i wysoką diastereo selektywnością, prowadząc głównie do produktu o konfiguracji *cis* (**72** i **74**, schemat 69).¹²⁸ W przypadku, gdy cykliczny nitron posiada centra stereogeniczne przy atomach C-3 oraz C-5, mogą one współdziałać poprawiając indukcję asymetryczną, bądź konkurować ze sobą obniżając czystość optyczną powstających karbapenamów (np. **75**). Należy podkreślić, że centrum przy C-3 odgrywa decydującą rolę w stereochemicznym przebiegu procesu (schemat 70).¹²⁸ Jak opisywano wcześniej, w przypadku, gdy stosowane są oba chiralne reagenty, cykliczne

cukrowe nitrony oraz terminalne alkiiny, stereochemiczny przebieg reakcji Kinugasy kontrolowany jest głównie przez strukturę nitronu. Wpływ konfiguracji alkinu na stereochemiczny przebieg reakcji jest zdecydowanie mniejszy.¹²⁸



Schemat 69. Reakcja Kinugasy cukrowych nitronów **71** oraz **73**.



Schemat 70. Konkurencyjne działanie podstawników nitronu **75** na asymetryczną indukcję reakcji Kinugasy.

Prowadzone od kilku lat w Zespole II IChO PAN badania nad reakcją Kinugasy jednoznacznie potwierdziły ogromny potencjał metody w syntezie strukturalnie zróżnicowanych karbapenamów i związków pokrewnych. Uzyskane wyniki potwierdziły, że cykliczne pięcioczłonowe nitrony otrzymane z hydroksykwasów bądź cukrów prostych to użyteczne substraty w reakcji z terminalnymi alkinami, katalizowanej solami miedzi (I). Analiza uzyskanych wyników wskazała, że centra stereogeniczne występujące w cząsteczkach cyklicznych nitronów są odpowiedzialne za indukowanie chiralności w powstających karbapenamach, podczas gdy wpływ chiralnych terminalnych alkinów na indukcję asymetryczną jest niewielki. Opisane w powyższym rozdziale badania stały się punktem wyjścia moich prac, które przedstawię w kolejnym rozdziale mojej dysertacji.

3. Badania własne – wstęp

W pracach Zespołu wykazano, że pewien motyw strukturalny terminalnych alkinów ma silny wpływ na przebieg reakcji Kinugasy. Do tych alkinów należą takie, które zawierają atom tlenu w pozycji α do wiązania potrójnego. Dodatkowo o wydajniejszym przebiegu reakcji decydują również inne atomy tlenu obecne w cząsteczce alkinu. Jednymi z terminalnych alkinów, szeroko badanych w naszym Zespole były zabezpieczone pochodne aldehydu glicerynowego. Stwierdzono, że zwiększenie szybkości oraz wydajności reakcji jest wynikiem dodatkowej koordynacji jonu miedzi przez atomy tlenu obecne w cząsteczce alkinu, co powoduje powstawanie słabiej zagregowanych, a przez to bardziej aktywnych acetylenków miedzi. Dodatkowo wykazano, że do efektywnej koordynacji jonu miedzi niezbędne są oba centra zasadowe. Zwiększa to znacznie aktywność wiązania potrójnego, a więc przyspiesza reakcję cykloaddycji z nitronem.

Ze względu na to, że zabezpieczone pochodne aldehydu glicerynowego, a w szczególności (4*S*) i (4*R*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolany sprawdziły się bardzo dobrze w reakcjach Kinugasy prowadzonych w Zespole, wynika stąd, że mogą one stanowić pewien punkt odniesienia w tych reakcjach. Aby w elegancki sposób przedstawić badania reakcji ze wspomnianymi alkinami, należało zaproponować wydajną, mało kłopotliwą oraz niedrogą metodę ich syntezy. Metody takiej zabrakło w literaturze w szczególności dla pochodnej aldehydu L-glicerynowego, o czym szczegółowo napisałem w rozdziale 3.1.2.1. Wyzwaniu temu sprostaliśmy proponując syntezę z łatwo dostępnej i stosunkowo niedrogię L-seryny, co również szczegółowo opisałem w rozdziale 3.1.2.1.

Kolejnym zadaniem przed którym stanąłem podczas realizacji pracy doktorskiej było sprawdzenie, czy obecność atomów tlenu w cząsteczkach liniowych nitronów wywiera wpływ na szybkość, wydajność oraz stereoselektywność reakcji Kinugasy. Wiadomo oczywiście, że koordynacja jonu miedzi przez atomy tlenu obecne w cząsteczce nitronu ma mały lub żaden wpływ na aktywność acetylenków miedzi, w założeniu może mieć jednak duży wpływ na aktywność samego nitronu oraz na stereochemiczny przebieg reakcji. Jako związki modelowe wybrałem nitrony stanowiące pochodne acetonidów aldehydów glicerynowych. W otrzymaniu w wydajny i niekłopotliwy sposób takich wzorcowych nitronów również posłużyła metoda oparta na L-serynie, co szczegółowo opisałem w rozdziałach 3.1.1. oraz 3.1.2.1.

Duże doświadczenie zdobyte przez nasz Zespół w badaniu reakcji Kinugasy, a w szczególności reakcji terminalnych alkinów oraz nitronów zawierających atomy tlenu skłoniło nas do podjęcia próby syntezy octanu (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butylo(dimetylo)sili-*lo*oksy}etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu, związku zwanego również β -laktamem Kaneki, kluczowego związku pośredniego w syntezie penemów oraz karbapenemów. Znany metodom syntezy oraz zaproponowanej przez nas oryginalnej, wydajnej i prostej syntezie tego 2-azetydynonu, poświęcony jest rozdział 3.3 niniejszej pracy.

Tak jak już wspomniałem pochodne aldehydu glicerynowego, a w szczególności (4*S*) i (4*R*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan (**29ent** i **29**) (tabela 11, str. 70) wykazały swą użyteczność w katalizowanej solami miedzi (I) reakcji z cyklicznymi nitronami. Mogą więc one stanowić pewien punkt odniesienia. Intuicja nakazywała zbadać innych, posiadających atomy tlenu terminalnych alkinów. W mojej pracy pulę chiralnych alkinów rozszerzyłem o odpowiednie pochodne kwasu jabłkowego **30** i **30ent** (tabela 11, str. 70).

W celu uzyskania pełnego obrazu czynników wpływających na diastereoselektywność reakcji Kinugasy, należało również zbadać, jaki wpływ na przebieg tej reakcji będą miały nitrony. Opierając się na sukcesie dotyczącym syntezy β -laktamu Kaneki, w której po raz pierwszy zastosowany został acykliczny nitron - inny niż dotychczas stosowane nitrony diarylowe, w swoich badaniach skupiłem uwagę właśnie na reakcjach nitronów acyklicznych. Do badań wykorzystałem chiralne nitrony: *N*-tlenek *N*-benzylo-*N*-{[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]metylideno}aminy **77** oraz jego enancjomer **77ent**, *N*-tlenek *N*-benzylo-*N*-{[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]metylideno}aminy **80** oraz jego enancjomer **80ent**, jak również achiralny *N*-tlenek-*N*-benzylo-*N*-[(5,5-dimetylo-1,3-dioksolan-2-yl)metylideno]aminy **76** (tabela 11).

Posiadając wystarczającą ilość wspomnianych alkinów oraz nitronów, których syntezy opisałem w rozdziale 3.1 przeprowadziłem szereg reakcji, badając wydajność oraz określając stosunek poszczególnych diastereoizomerów. Badania te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.2.

Reasumując, główne wyzwanie przed jakim stanąłem przystępując do realizacji badań to opracowanie reakcji Kinugasy chiralnych acyklicznych nitronów ze strukturalnie zróżnicowanymi alkinami (achiralnymi oraz optycznie czynnymi), zbadać wpływu budowy substratów na indukcję asymetryczną oraz zastosowanie

opracowanego procesu w syntezie wybranego β -laktamu istotnego z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego.

3.1. Synteza substratów

Jako substraty w swoich reakcjach stosowałem chiralne oraz achiralne nitrony, jak również chiralne oraz achiralne terminalne alkiiny. Kilka prostych alkinów nabyłem w rozsądnych cenach, korzystając z oferty handlowej takich firm jak Sigma-Aldrich, TCI, Alfa Aesar. Pozostałe alkiiny oraz wszystkie nitrony otrzymałem wychodząc z łatwo dostępnych oraz niedrogich substratów. W tabeli 11 przedstawiona jest większość stosowanych przeze mnie nitronów oraz alkinów z wyróżnieniem tych zakupionych we wspomnianych firmach.

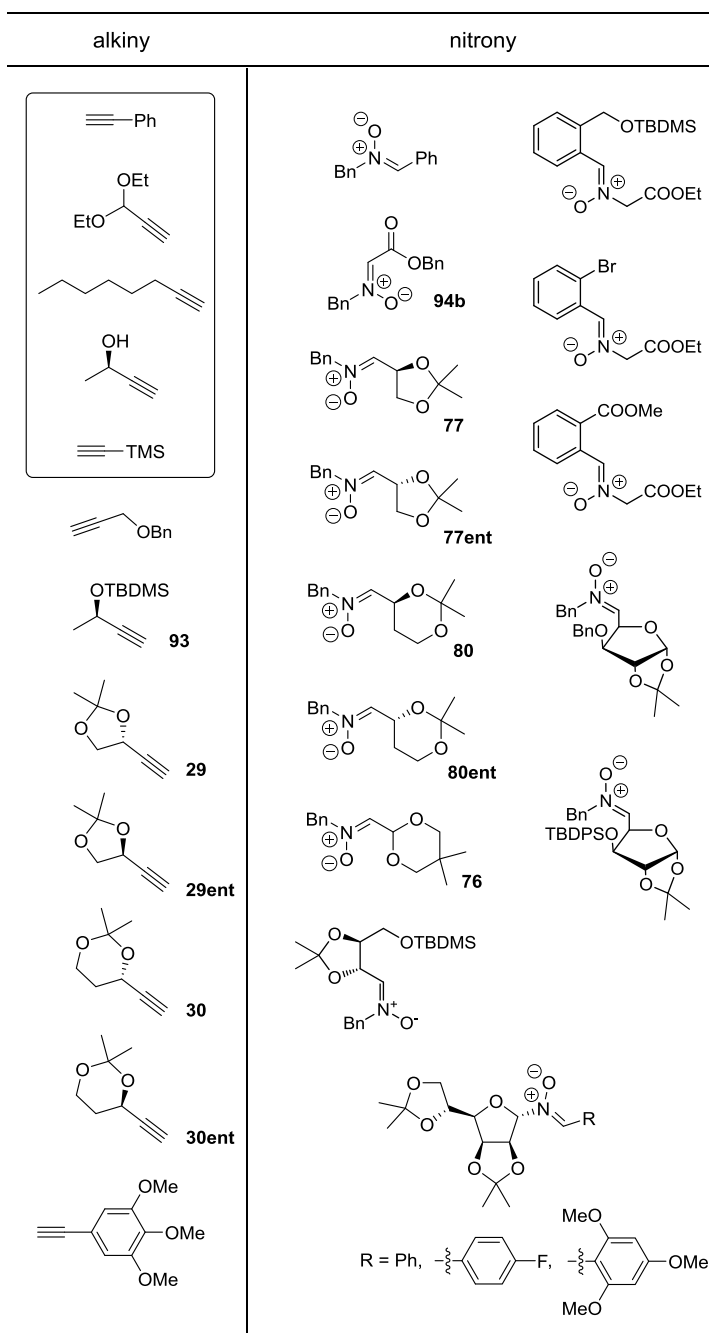


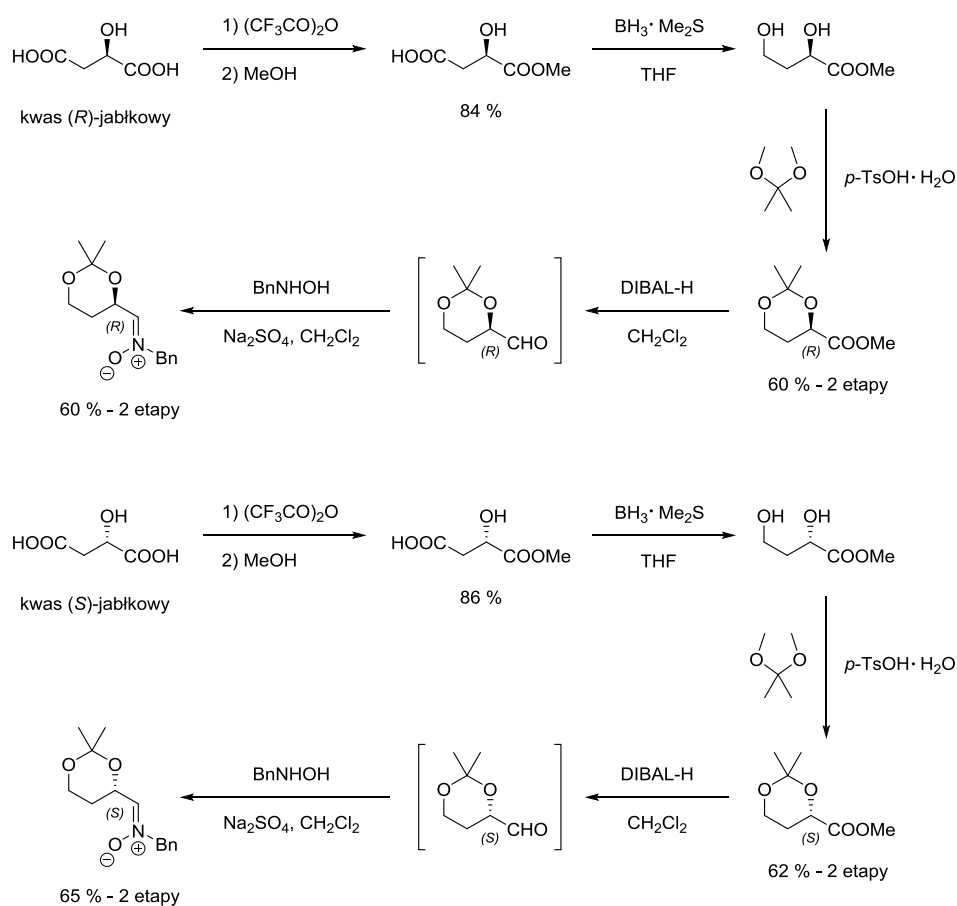
Tabela 11. Alkiny i nitrony wykorzystywane w dalszych badaniach (w ramce alkiny zakupione).

3.1.1. Synteza nitronów

Nitrony **80** i **80ent**

Zarówno nitron **80**, jak i jego enancjomer *R* (**80ent**) otrzymałem korzystając z opracowanej w naszym Zespole procedury obejmującej pięcioetapową syntezę z kwasu odpowiednio (*S*) oraz (*R*)-jabłkowego.¹³⁴ Kwas jabłkowy poddaje się

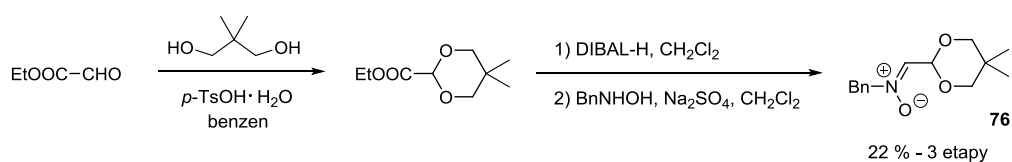
selektywnej monoestryfikacji w obecności bezwodnika trifluorooctowego, a wolną grupę karboksylową redukuje za pomocą kompleksu siarczku dimetylu z borowodorem do grupy hydroksylowej. Otrzymany 1,3-diol poddaje się reakcji z 2,2-dimetoksypropanem otrzymując 1,3-dioksan, posiadający grupę estrową. Ester poddaje się redukcji za pomocą wodoru diizobutyloglinowego (DIBAL-H) do odpowiedniego aldehydu, który bez wydzielenia wprowadza się w reakcję z benzylohydroksyloaminą otrzymując pożądany nitron z wydajnością sumaryczną 30% dla kwasu (*R*)-jabłkowego i 35% dla kwasu (*S*)-jabłkowego (schemat 71).¹³⁴



Schemat 71. Synteza (*R*) i (*S*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksanów z enancjomerycznych kwasów jabłkowych.

Nitron 76

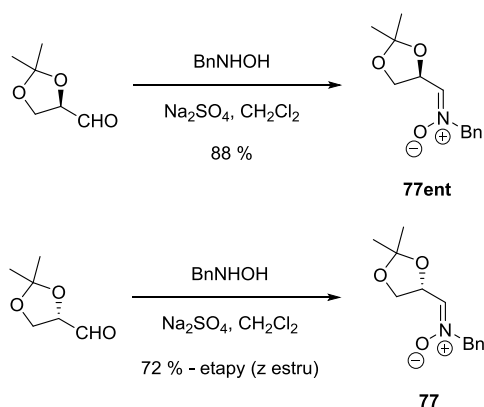
Nitron **76** otrzymałem z handlowo dostępnego glioksalanu etylu w wyniku trzech ogólnie znanych, prostych przekształceń – reakcji z 2,2-dimetylo-1,3-propanodiolem, redukcji grupy estrowej oraz reakcji otrzymanego aldehydu z benzylohydroksyloaminą (schemat 72).



Schemat 72. Synteza nitronu **76**.

Nitrony **70** i **77ent**

(4*R*) oraz (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehyd, które są prekursorami tytułowych nitronów, otrzymałem według procedur opisanych w rozdziale 3.1.2.1., dotyczącym syntezy odpowiednich terminalnych alkinów. Zarówno *R* jak i *S*-aldehyd przeprowadziłem w odpowiednie nitrony w reakcji z benzylohydroksyloaminą, uzyskując kilkugramowe próbki nitronów z wysokimi wydajnościami (schemat 73).



Schemat 73. Synteza nitronów dioksolanowych.

3.1.2. Synteza terminalnych alkinów

Literaturowe metody syntezy terminalnych alkinów można podzielić na dwie główne grupy: wprowadzanie "gotowej" grupy $-C\equiv CH$ (np. z acetylenu, halogenków propargilowych lub związków Grignarda) oraz przekształcanie istniejących grup funkcyjnych w terminalne wiązanie potrójne (reakcja Coreya-Fuchsa oraz Seyferta-Gilberta).

Do pierwszej grupy należy reakcja halogenków propargilowych z nukleofilami (schemat 74).^{135a} Jest to użyteczna metoda syntezy odpowiednich eterów i amin propargilowych ($Nu-H = ROH, R_2NH$).^{135a}



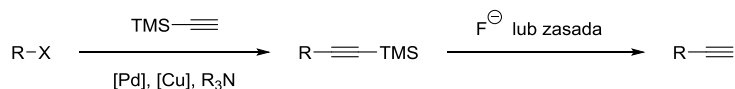
Schemat 74. Synteza alkinów z halogenków propargilowych.

Innym sposobem wprowadzanie fragmentu zawierającego terminalne wiązanie potrójne jest reakcja z halogenkiem etynylomagnezowym (schemat 75).^{135b}



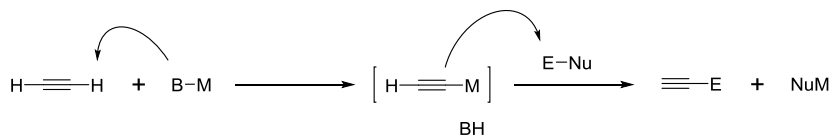
Schemat 75. Synteza alkinów z halogenków etynylomagnezowych.

Pośrednią metodą wprowadzania terminalnego wiązania potrójnego jest reakcja halogenków alkilowych lub arylowych z etynylotrimetylosilanem. Produktem reakcji jest alkin zabezpieczony grupą TMS. Usunięcie zabezpieczenia w warunkach zasadowych lub pod wpływem działania anionu fluorkowego prowadzi do terminalnego alkinu (schemat 76).^{135c}



Schemat 76. Synteza alkinów z trimetylosililoacetylenów.

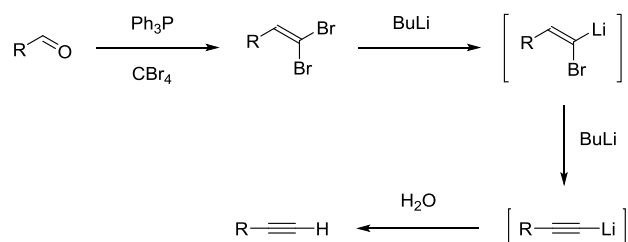
Również sam acetylen może zostać wykorzystany w syntezie terminalnych alkinów (schemat 77). Reakcja ta jest analogiczna do reakcji z halogenkiem etynylomagnezowym, z tym że związek metaloorganiczny tworzy się *in situ*.



Schemat 77. Synteza alkinów z acetyleny.

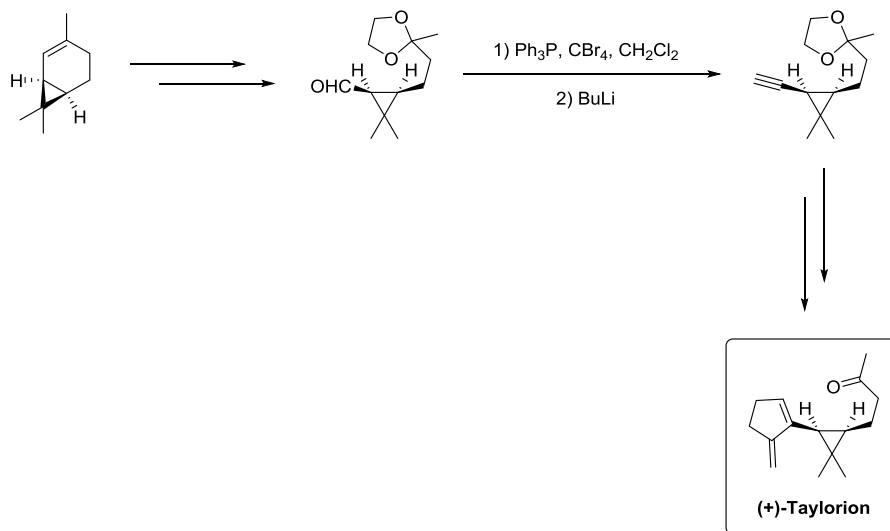
Reakcja Coreya-Fuchsa

Reakcja Coreya-Fuchsa¹³⁶ polega na przekształceniu aldehydów w terminalne alkiny (schemat 78). Reakcja obejmuje dwa etapy – w pierwszym, w wyniku reakcji Wittiga powstaje dibromoalken, który w obecności dwóch ekwiwalentów *n*-BuLi ulega reakcji wymiany halogen-lit i eliminacji, by w wyniku końcowej hydrolizy doprowadzić do terminalnego alkinu.



Schemat 78. Reakcja Coreya-Fuchsa.

Jest to metoda często stosowana w syntezie organicznej. Przykładem zastosowania może być jeden z etapów totalnej syntezy (+)-Taylorionu (schemat 79).¹³⁷

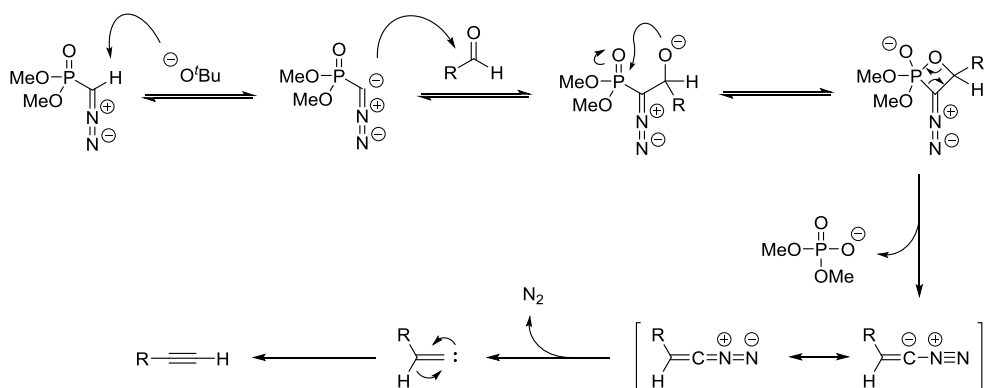


Schemat 79. Synteza Taylorionu.

Modyfikacja Bestmanna Ohiry reakcji Seyferta-Gilberta

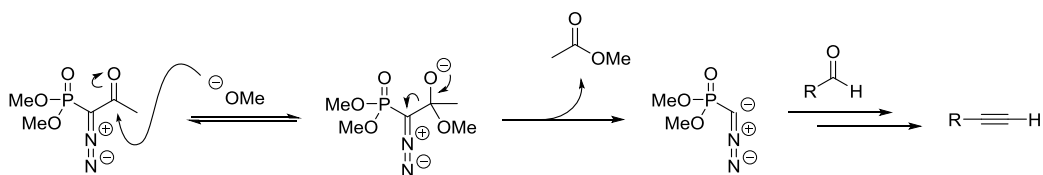
Homologacja Seyferta-Gilberta¹³⁸ jest to reakcja diazometrylo fosoranu dimetylu z aldehydami lub ketonami aryłowymi prowadzona w obecności zasady w niskiej temperaturze, której produktem są alkiny. Mechanizm polega na deprotonowaniu

fosfonianu za pomocą anionu *tert*-butoksykowego i późniejszym ataku nukleofilowym anionu fosfonianowego na elektrofilowy atom węgla aldehydu. Następnie w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji oraz odejściu fosforanu powstaje odpowiedni diazozwiązek, który uwalnia cząsteczkę azotu z utworzeniem karbenu. Migracja podstawnika, lub atomu wodoru prowadzi do alkinu (schemat 80).



Schemat 80. Mechanizm reakcji Seyferta-Gilberta.

Modyfikacja Bestmanna-Ohiry.¹³⁹ polega na zastosowaniu jako prekursora anionu diazometylo fosoranu dimetylu, 1-diazo-2-oksopropylfosforanu dimetylu. W obecności zasady następuje odejście cząsteczki octanu metylo z utworzeniem anionu fosfonianu (schemat 81). Dalsze etapy mechanizmu są identyczne jak w reakcji Seyferta-Gilberta.



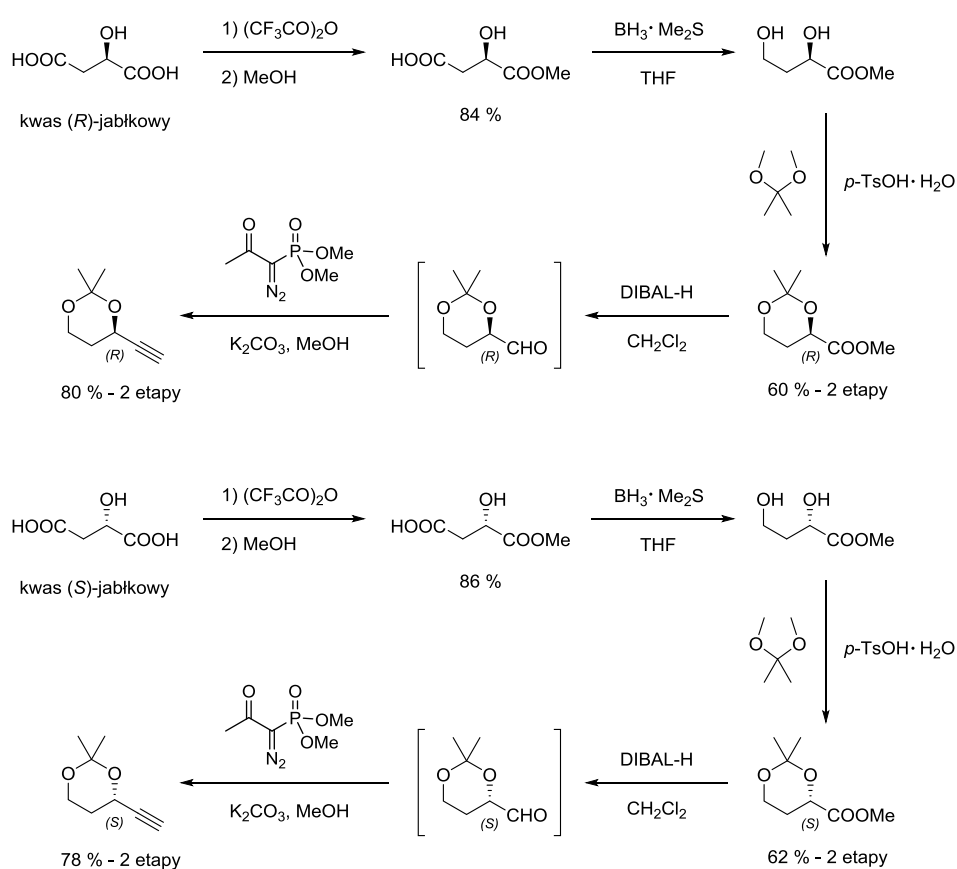
Schemat 81. Modyfikacja Bestmanna-Ohiry.

Obie przedstawione metody pozwalają otrzymywać terminalne alkinu posiadające o jeden atom węgla więcej od wyjściowego aldehydu, zatem są analogiczne do reakcji Coreya-Fuchsa. Główną ich przewagą nad reakcją Coreya-Fuchsa, zwłaszcza modyfikacji Bestmanna-Ohiry jest zastosowanie dużo łagodniejszych warunków reakcji. Otrzymywanie alkinów z użyciem odczynnika Bestmanna-Ohiry prowadzi się w obecności K_2CO_3 oraz metanolu w temperaturze pokojowej, bez konieczności stosowania gazu obojętnego. Reakcja Coreya-Fuchsa natomiast wiąże się z bardzo niską

temperaturą ze względu na stosowany *n*-BuLi oraz z zastosowaniem toksycznego czterobromku węgla. W mojej pracy oraz wcześniejszych pracach Zespołu wszystkie terminalne alkiiny stanowiące pochodne aldehydów były otrzymywane z zastosowaniem wspomnianego odczynnika. Dodatkową zaletą, mającą ogromne znaczenie w syntezie asymetrycznej jest fakt, że nawet łatwo enolizujące aldehydy, w reakcji z odczynnikiem Bestmanna-Ohiry nie ulegają racemizacji.

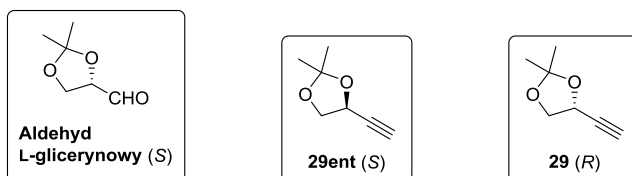
Alkiiny **30** i **30ent**

Zarówno alkin **30**, jaki jego enancjomer **30ent** otrzymałem korzystając z opracowanej w naszym Zespole procedury obejmującej pięcioetapową syntezę z kwasu odpowiednio (*S*) oraz (*R*)-jabłkowego.¹³⁴ Procedura ta jest analogiczna do opisaną przeze mnie w rozdziale 3.1.1., dotyczącym syntezy nitronów. Różnica dotyczy jedynie ostatniego etapu, w którym aldehyd poddaje się reakcji ze wspomnianym już odczynnikiem Bestmanna-Ohiry, otrzymując 4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksan (schemat 82).

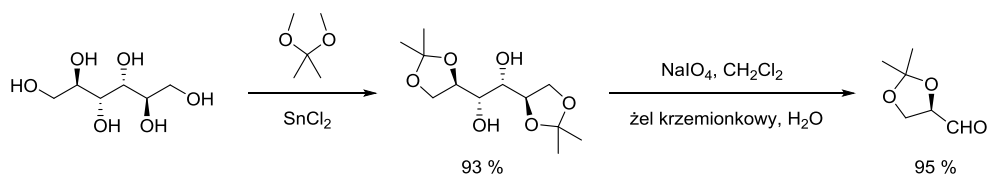


Schemat 82. Synteza (*R*) i (*S*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksanów z enancjomerycznych kwasów jabłkowych.

3.1.2.1. Opracowanie syntezy acetonidu aldehydu L-glicerynowego oraz synteza (4*S*) i (4*R*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolanu (29ent i 29)

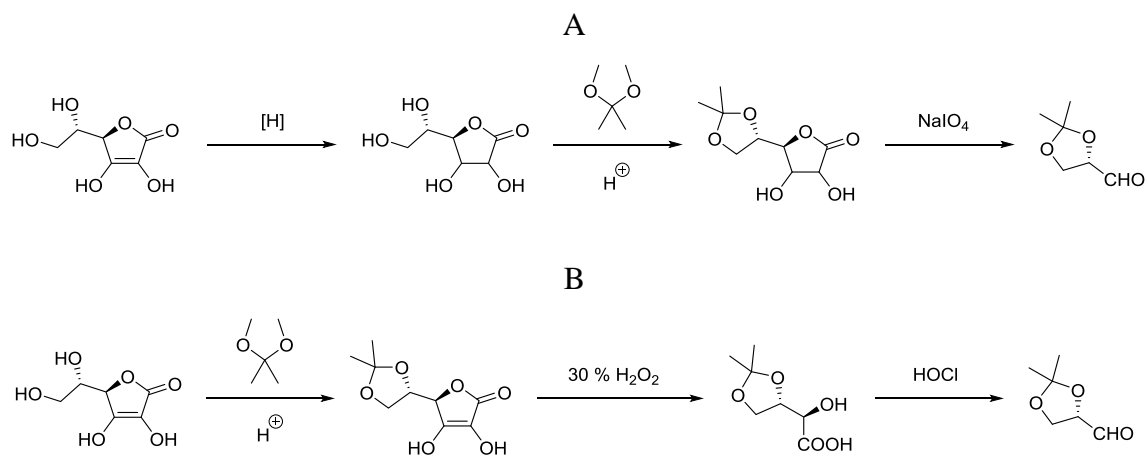


Ze względu na wysoką reaktywność, terminalne alkiny - pochodne *O,O*-ketalu aldehydu L-glicerynowego zostały zastosowane w pracach Zespołu jako substraty w modelowych reakcjach Kinugasy. Poza tym, *O,O*-ketale aldehydu L-glicerynowego, zwłaszcza pochodne izopropylidenu pełnią rolę substratów w wielu syntezach docelowych.¹⁴⁰ W literaturze można znaleźć kilka metod syntezy acetonidów aldehydu D-glicerynowego.¹⁴¹ (4*R*)-2,2-Dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehyd otrzymałem w wyniku dwuetapowej syntezy wychodząc z D-mannitolu. W pierwszym etapie zabezpieczyłem cztery grupy hydroksylowe, otrzymując diizopropylideno mannitol, który następnie poddałem reakcji oksydacyjnego rozszczepienia 1,2-diolu nadjodanem sodu, otrzymując oczekiwany acetonid (schemat 83).¹⁴²



Schemat 83. Synteza (4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu z mannitolu.

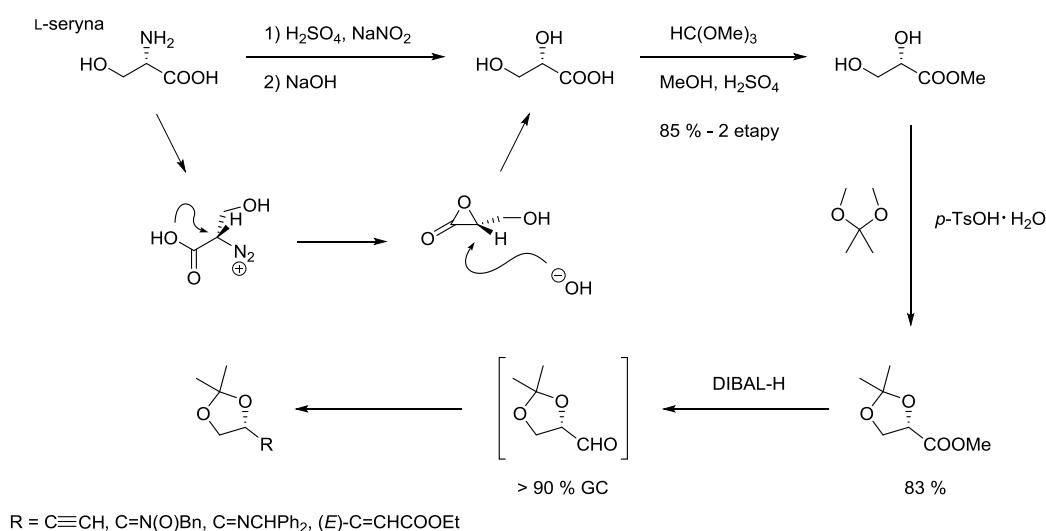
Analogicznie otrzymać można izomer *S* acetonidu aldehydu glicerynowego, startując z L-mannitolu.¹⁴³ Ze względu na to, że L-mannitol nie występuje w przyrodzie, jego cena jest bardzo wysoka. Inną metodą może być synteza z łatwo dostępnego i niedrogiego kwasu askorbinowego (witaminy C), polegająca na redukcji jego wiązania podwójnego, zabezpieczeniu grup hydroksylowych w łańcuchu bocznym oraz oksydatywnej degradacji części laktonowej do aldehydu (schemat 84 metoda A).^{144,145}



Schemat 84. Synteza (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu z kwasu askorbinowego.

Można również zmienić kolejność, wprowadzając na początku zabezpieczenie 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowe, następnie redukując wiązanie podwójne NaBH_4 , hydrolizując lakton i utleniając czteroocentanem ołowiu. Zabezpieczony dioksolanem kwas askorbinowy można również poddać degradacji w obecności 30% H_2O_2 , otrzymując kwas (2*R*)-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl](hydroksy)etanowy, który w obecności kwasu podchlorynowego ulega przekształceniu w (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehyd (schemat 84 metoda B).^{146,147} Główną wadą wszystkich metod bazujących na kwasie askorbinowym jest prowadzenie reakcji w rozcieńczonych wodnych roztworach. W większości syntez docelowych, z zastosowaniem (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu wymagane są warunki bezwodne. Aby otrzymać produkt bezwodny niezbędna jest pracochłonna ekstrakcja obniżająca jednocześnie całkowitą wydajność procesu. Poza tym wodny przerób reakcji często prowadzi do powstania trwałego hydratu (wodzianu) produktu. Dodatkowo, ze względu na łatwą racemizację aldehydu oraz możliwość utraty zabezpieczenia, reakcja musi być prowadzona przy rygorystycznie przestrzeganym pH roztworu.

Omówione powyżej niedogodności skłoniły mnie do poszukiwań alternatywnej metody syntezy acetonidu aldehydu *L*-glicerynowego i jego pochodnych. Po analizie dostępnej literatury zaproponowaliśmy praktyczną metodę otrzymywania surowego (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu z taniej i łatwo dostępnej *L*-seryny¹⁴⁸. Najważniejszą zaletą tego podejścia jest możliwość zastosowania roztworu surowego aldehydu do następnego etapu, bez konieczności jego izolowania i oczyszczania ("one-pot reaction") (schemat 85).



Schemat 85. Synteza (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu oraz jego pochodnych z L-seryny.

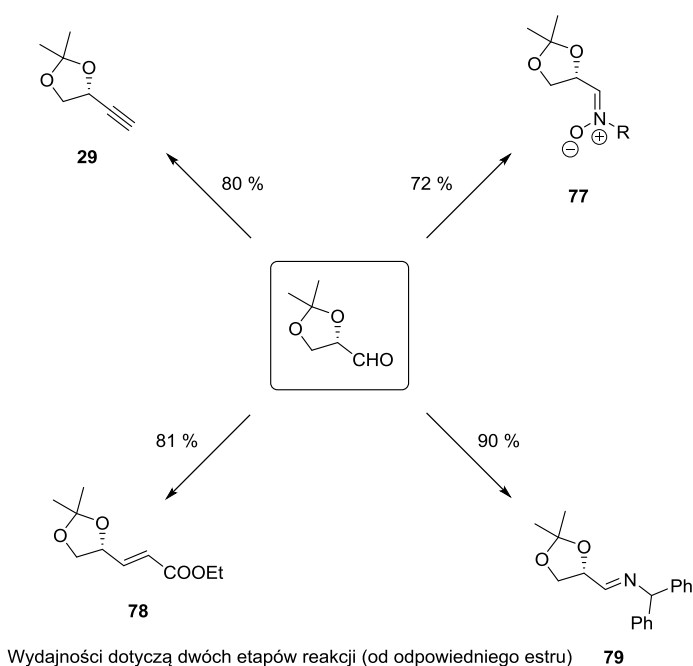
Korzystając ze zmodyfikowanej przeze mnie procedury literaturowej,¹⁴⁸ L-serynę przekształciłem w ester metylowy kwasu (4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboxylowego w wyniku trójetapowej syntezy obejmującej wymianę grupy aminowej na grupę hydroksylową z retencją konfiguracji (reakcja biegnie przez odpowiedni diazozwiązek), następnie estryfikację grupy karboxylowej oraz zabezpieczenie diolu w formie acetalu (schemat 85). Na podkreślenie zasługuje fakt, że powyższy cykl przemian można zrealizować na skalę kilkuset gramów w jednej szarzy reakcyjnej.

Redukcja otrzymanego estru za pomocą wodoru diizobutyloglinowego (DIBAL-H) prowadzi do pożądanego ketalu aldehydu L-glicerynowego. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych takich jak dichlorometan, toluen lub heksan, otrzymując z wysoką wydajnością produkt gotowy do dalszych przekształceń bez konieczności wydzielenia ani oczyszczania. Wydajność reakcji otrzymywania surowego aldehydu wynosi powyżej 90% (zgodnie z analizą GC). Dla porównania procedura bazująca na acetalowej pochodnej kwasu askorbinowego prowadzi do surowego aldehydu z wydajnością około 95%¹⁴⁴, natomiast przekształcenie soli kwasu (2*R*)-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-yl](hydroksy)etanowego umożliwia uzyskanie zaledwie 60-70% "surowego" produktu.¹⁴⁶ Opisane wydajności dotyczą roztworów wodnych acetonidu aldehydu L-glicerynowego. Próba ekstrakcyjnego przeniesienia go do fazy organicznej skutkuje drastycznym obniżeniem wydajności procesu. Spowodowane jest to tworzeniem wspomnianego już trwałego hydratu, który

ma zdecydowanie większą rozpuszczalność w wodzie niż aldehyd, co mocno komplikuje ekstrakcję. Dodatkową trudność jaką napotyka się podczas wydzielania acetonidu aldehydu L-glicerynowego stanowi jego dość wysoka lotność, co skutkuje dodatkowym obniżeniem wydajności procesu. W opisaney przez nas procedurze wykorzystującej jako chiralny związek wyjściowy L-serynę, końcowe etapy reakcji prowadzi się wyłącznie w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, co pozwala na ominięcie wyżej wymienionych problemów, a co najważniejsze roztwór surowego aldehydu można zastosować w dalszych przekształceniach bez konieczności wydzielania ani oczyszczania. Dodatkowo nasza metoda nie wymaga kontroli pH, co często sprawia problemy, zwłaszcza prowadząc reakcję w większej skali.

Głównym celem opracowanej metodologii było przekształcenie otrzymanego acetonidu aldehydu L-glicerynowego w cenne związki, będące substratami w wielu syntezach docelowych. I tak, bezpośrednio z organicznego, surowego roztworu acetonidu aldehydu L-glicerynowego, w jednym etapie otrzymałem terminalny alkin **29** – w reakcji z odczynnikiem Bestmanna-Ohiry, nitron **77** – w reakcji z benzylohydroksyloaminą, iminę **78** - w reakcji z difenylometyloaminą oraz ester **79** - w reakcji Wittiga (schemat 86).¹⁴⁸

Jednymi z substratów używanych w mojej pracy były właśnie związki **29** oraz **77**, dlatego bardzo ważne było dla mnie otrzymanie ich w prosty, tani i wydajny sposób.

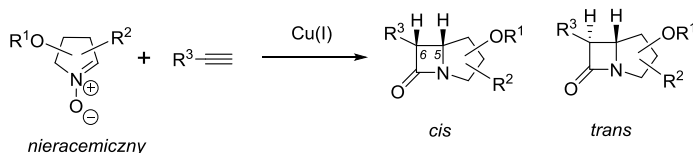


Schemat 86. Zastosowanie (4S)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolano-4-karboaldehydu.

3.2. Badania nad reakcją liniowych, chiralnych, terminalnych alkinów z acyklicznymi chiralnymi nitronami, katalizowaną solami miedzi (I)

Jak już pisałem w rozdziale 2.4.1., poświęconym reakcji Kinugasy, została ona odkryta w 1972 roku.¹⁰⁴ Zaproponowany wówczas wariant reakcji dotyczył jednoetapowego procesu syntezy pierścienia β -laktamowego w wyniku reakcji fenyloacetylenku miedzi (I) z nitronami diarylowymi.¹⁰⁴ Dopiero po dwudziestu latach od tego ważnego odkrycia pojawiły się prace dotyczące katalitycznej wersji tej reakcji.^{105,119} Wtedy również opisano pierwsze podejścia do asymetrycznej wersji reakcji Kinugasy.^{120b} Kilka grup badawczych zajęło się zarówno reakcjami diastereoselektywnymi i enancjoselektywnymi.^{114,120b,124,125} Badane były wówczas jedynie proste, diarylowe nitrony. W literaturze znaleźć można zaledwie pojedyncze przykłady zastosowania nitronów alkilowych bądź cyklicznych. W powyższych pracach, w przypadku zastosowania nitronów cyklicznych wydajności reakcji tworzenia β -laktamów były jednak bardzo niskie.

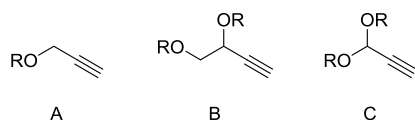
Kilka lat temu w naszym Zespole opracowana została ogólna, wysoce selektywna metoda syntezy szkieletu karbapenamowego na drodze reakcji nieracemicznych cyklicznych nitronów, katalizowanej solami miedzi (I), otrzymanych z kwasu jabłkowego lub winowego, z chiralnymi oraz achiralnymi terminalnymi alkinami (schemat 87).^{128,129} W pracach tych wykazano, że diastereoselektywność reakcji jest kontrolowana przez centra stereogeniczne w cząsteczce nitronu, usytuowane w pozycji α w stosunku do podwójnego wiązania C-N, co prowadzi do powstawania karbapenamów o zdefiniowanej konfiguracji na mostkowym atomie węgla. Proporcja 5,6-*cis*/5,6-*trans* zależy natomiast zarówno od struktury alkinu, jak i użytej w reakcji aminy.



Schemat 87. Diastereoselektywna synteza karbapenamów.

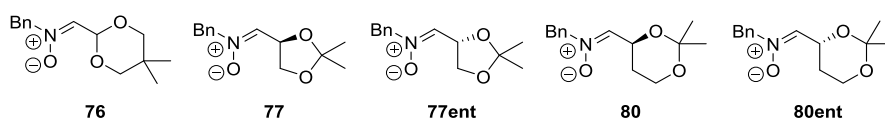
W dalszych pracach Zespołu, o czym już wspomniałem w rozdziale 3, wykazano, że pewien typ terminalnych alkinów, posiadających atom pełniący rolę zasady Brønsteda, na przykład zabezpieczone pochodne aldehydu glicerynowego

(acetonidy), ma istotny wpływ na przebieg reakcji Kinugasy. Stwierdzono, że zwiększenie szybkości oraz wydajności reakcji jest wynikiem dodatkowej koordynacji jonu miedzi przez atomy tlenu obecne w cząsteczce alkinu, co powoduje powstawanie słabiej zagregowanych, a przez to bardziej aktywnych acetylenków miedzi. Dodatkowo wykazano, że do efektywniejszej koordynacji jonu miedzi niezbędne są dwa centra zasadowe oddalone od siebie o jedną grupę metylenową. Zwiększa to znacznie aktywność wiązania potrójnego, a więc przyspiesza reakcję cykloaddycji z nitronem. Podsumowując, reakcje Kinugasy, w których stosowane są wysoce aktywne acetylenki miedzi, pochodzące od alkinów typu A, B i C (rysunek 7), przebiegają z wysokimi wydajnościami w krótkim czasie w standardowych warunkach.



Rysunek 7. Terminalne alkinu wykazujące wysoką reaktywność w reakcji Kinugasy.

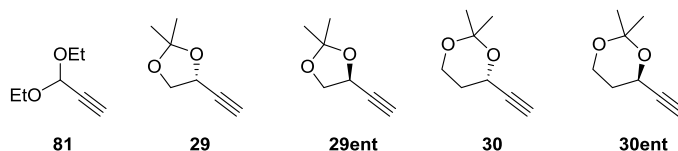
Dodatkowo, reakcje z omawianymi terminalnymi alkinami prowadzić można wobec katalitycznej ilości soli miedzi, bez obniżenia stereoselektywności i wydajności reakcji. Do aktywnych alkinów poza przedstawionymi na rysunku 9 należy również (3*R*)-3-(*tert*-butylodimetylosililoksy)but-1-yn, który zastosowałem w syntezie β -laktamu Kaneki, opisaną szczegółowo w rozdziale 3.3. Alkin ten wstępuje w reakcję z nitronem otrzymanym z glioksalanu benzylu i benzylohydroksyloaminy, prowadząc do odpowiedniego 2-azetydynonu z wydajnością ponad 70%. Sukces tej syntezy zachęcił nas do zbadania innych acyklicznych nitronów. Uwagę zwróciliśmy głównie na nitrony będące pochodnymi dioksanów oraz dioksolanów (rysunek 8 oraz tabela 11 rozdział 3.1 str. 70).



Rysunek 8. Zastosowane nitrony.

Mając na względzie wysoką reaktywność, wybrałem alkinu pochodzące z aldehydu glicerynowego oraz kwasu jabłkowego, jak również handlowo dostępny 3,3-

dietoksyprop-1-yn (rysunek 9 oraz tabela 11 rozdział 3.1 str. 70). Szczegółowy opis syntezy nitronów oraz alkinów zamieszczony jest w rozdziale 2.1, oraz części eksperymentalnej.



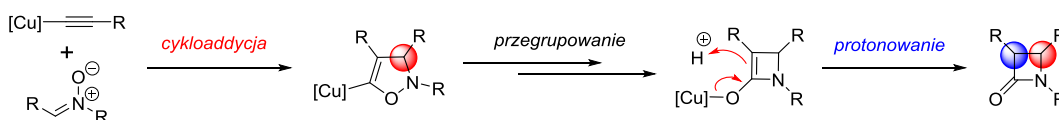
Rysunek 9. Zastosowane alkiny.

Wszystkie reakcje prowadzone były w standardowych, jak dla reakcji Kinugasy warunkach, to jest, w temperaturze pokojowej w acetonitrylu jako rozpuszczalniku, w obecności trietyloaminy oraz katalitycznej ilości jodku miedzi (I) (5 mol%). Proporcje powstających izomerów *cis* oraz *trans* wyznaczone zostały na podstawie widm H^1 NMR mieszanin reakcyjnych, poprzez pomiar stałej sprzężenia pomiędzy protonami przy atomach węgla C-3 oraz C-4 ($J_{3,4}$). Konfiguracja absolutna na atomie węgla C-4 wyznaczona została na podstawie widm dichroizmu kołowego, w oparciu o wieloletnie doświadczenie w pracy z różnego rodzaju β -laktamami prowadzonej w Zespole Pani Profesor Jadwigi Frelek.^{150,151}

W reakcji achiralnego alkinu **81** z chiralnym nitronem **77ent** oraz **80**, powstaje skomplikowana mieszanina wszystkich możliwych diastereoizomerów – **77ent** prowadzi do izomerów **82a**, **82b**, **82c** oraz **82d** w proporcjach 1:1:1:1, natomiast **80** do izomerów **83a**, **83b**, **83c**, **83d** w stosunku odpowiednio 5:1:1,5:1 (tabela 12, pozycja 1 i 2). Z kolei zastosowanie achiralnego nitronu **76** w reakcji z nieracemicznym alkinem **29** prowadzi do dwóch (*cis*-**84a** oraz *trans*-**84b**) spośród czterech możliwych diastereoizomerów w proporcjach około 1,3 : 1 (tabela 12, pozycja 3). Podobny wynik uzyskałem w reakcji tego samego nitronu (**76**) z alkinem **30ent** – powstały dwa produkty – *cis*-**85a** oraz *trans*-**85b** w proporcjach 2:1 (tabela 12, pozycja 4). Należy zauważyć, że w obu przypadkach otrzymane pary diastereoizomerów *cis*, *trans* posiadały taką samą konfigurację na atomach węgla C-4 – odpowiednio 4*S* dla pary **84a,b** oraz 4*R* dla pary **85a,b**.

Jak już wspomniałem, w wyniku reakcji Kinugasy powstają dwa nowe centra stereogeniczne. Proces ten nie jest jednak jednoetapowy. Można wyróżnić dwa zasadnicze etapy, z których każdy odpowiada za tworzenie jednego z centrów

stereogenicznych, zlokalizowanych na atomach węgla C-4 i C-3. W pierwszym etapie, w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji terminalnego alkinu oraz nitronu, utworzone zostaje centrum przy atomie węgla C-4. Utworzona metalooksazolidyna, po przegrupowaniu w enolan miedzi, ulega protonowaniu z utworzeniem centrum stereogenicznego przy atomie węgla C-3 (schemat 88).



Schemat 88. Kaskadowy charakter reakcji Kinugasy.

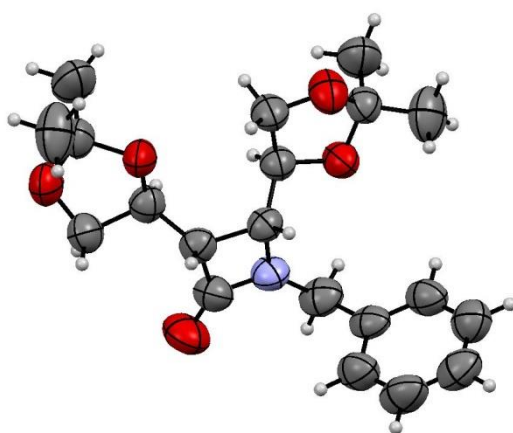
W przypadku reakcji chiralnych nitronów **77ent** oraz **80** z achiralnym alkinem **81** (tabela 12, pozycja 1 i 2), mamy do czynienia z bardzo niską indukcją asymetryczną (powstają wszystkie możliwe izomery). Oznacza to, że stereoselektywność etapu cykloaddycji jest niska. Natomiast reakcja chiralnych alkinów **29** oraz **30ent** z achiralnym nitronem **76** (tabela 12, pozycja 3 i 4) prowadzi jedynie do dwóch produktów o identycznej konfiguracji na atomie węgla C-4. Świadczy to o bardzo wysokiej stereoselektywności etapu cykloaddycji.

Należy zauważyć, że w obu przypadkach powstają co najmniej dwa diastereoizomery. Jest to z kolei spowodowane niską selektywnością drugiego etapu reakcji Kinugasy, mianowicie protonowaniem powstałego enolanu miedziowego.

Wróćmy jednak do etapu pierwszego – cykloaddycji. Na podstawie poczynionych obserwacji reakcji par: chiralny alkin/achiralny nitron oraz chiralny nitron/achiralny alkin nasuwa się wniosek, że za selektywność tego etapu odpowiedzialny jest przede wszystkim alkin. To właśnie stereochemia alkinu "wymusza" konfigurację na atomie węgla C-4. Natomiast zastosowanie chiralnego nitronu nie prowadzi do zwiększenia stereoselektywności. Ta obserwacja jest bardzo interesująca biorąc pod uwagę prowadzone od lat w naszym Zespole prace dotyczące reakcji Kinugasy. W przypadku szeroko badanych w Zespole cyklicznych nitronów wykazano, że to właśnie ich budowa przestrzenna wpływa na selektywność etapu cykloaddycji, natomiast stosowanie achiralnego alkinu nie obniża indukcji.^{128,129}

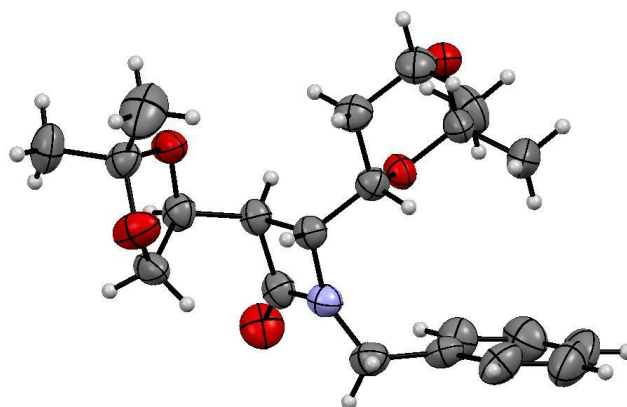
W następnym etapie badań należało sprawdzić jaki wpływ na diastereoselektywny przebieg reakcji ma zastosowanie obu chiralnych reagentów – nitronu oraz alkinu.

Reakcja nitronu **77ent** z terminalnym alkinem **29ent** prowadzi do mieszaniny dwóch diastereoizomerów **86a** oraz **86b** w proporcji, odpowiednio 1:1,7 (tabela 12, pozycja 5). Identycznie jak w przypadku zastosowania achiralnego nitronu **76**, tu również powstały izomery o tej samej konfiguracji na atomach węgla C-4. Struktura **86a** została dodatkowo potwierdzona na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 10).



Rysunek 10. Struktura rentgenograficzna związku **86a** (*cis*).

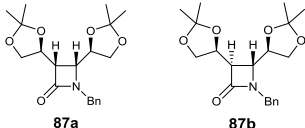
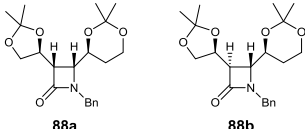
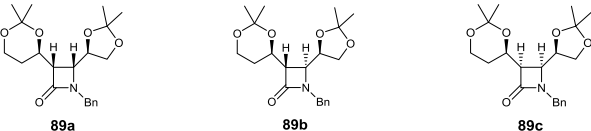
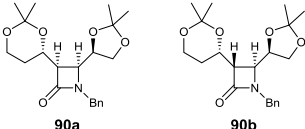
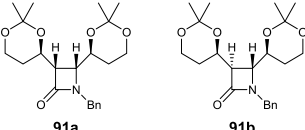
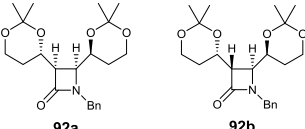
Ten sam alkin **29ent** w reakcji z nitronem **77** prowadzi do izomerów **87a** oraz **87b** w proporcji, odpowiednio 3,5:1, ze śladową ilością pozostałych izomerów, których nie udało się zidentyfikować. Zaś z nitronem **80** do mieszaniny **88a** oraz **88b** w proporcji, odpowiednio 2:1. Struktura β -laktamu **88b** została dodatkowo potwierdzona na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 11).



Rysunek 11. Struktura rentgenograficzna związku **88b** (*trans*).

W reakcji nitronu **77** z alkinem **30ent** otrzymałem mieszaninę trzech diastereoizomerów **89a**, **89b** oraz **89c** w proporcji, odpowiednio 3:2:1. Ten sam nitron **77** z enancjomerem alkinu **30ent** (**30**) doprowadził do powstania dwóch izomerów **90a** oraz **90b** w równomolowej proporcji.

Lp.	Nitron	Alkin	Produkty	Wydajność [%]	<i>dr</i>
1	77ent	81	 82a 82b 82c 82d	73	1:1:1 : 1,1 ^a
2	80	81	 83a 83b 83c 83d	87	5 : 1:1,5 : 1 ^a
3	76	29	 84a 84b	76	~ 1.3:1 ^a
4	76	30ent	 85a 85b	92	~2:1 ^a
5	77ent	29ent	 86a 86b	70	~1:1.7 ^a

6	77	29ent	 87a 87b	85	~3.5:1 ^b
7	80	29ent	 88a 88b	79	~2:1 ^a
8	77	30ent	 89a 89b 89c	80	~3 : 2 : 1 ^{a,b}
9	77	30	 90a 90b	87	~1:1 ^a
10	80	30ent	 91a 91b	69	~95:5 ^{a,b}
11	80	30	 92a 92b	40	>95:5 ^a

^awyznaczone na podstawie widm ¹H-NMR; ^b wyznaczone na podstawie chromatogramu HPLC

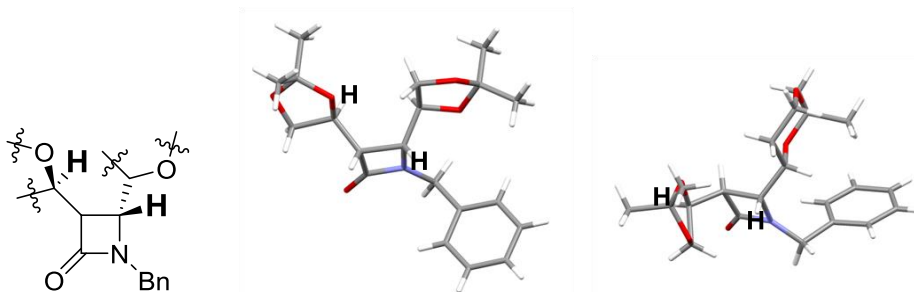
Tabela 12. Reakcja Kinugasy pomiędzy nitronami **76**, **77**, **77ent**, **80**, **80ent** a alkinami **81**, **29**, **29ent**, **30**, **31ent**.

Wydajności opisanych reakcji (pokazane w tabeli 12) zawierały się w przedziale od 70 do 92%. Należy podkreślić, że są to doskonałe wydajności, jak dla reakcji Kinugasy (typowe wydajności to 50 – 60%).^{114,120b,124,125} rozważając stereoselektywności badanych reakcji, należy zwrócić uwagę na dwa ostatnie przykłady w tabeli 12. Oba przedstawiają reakcję nitronu **80**, będącego pochodną kwasu (*R*)-jabłkowego. W pierwszym przypadku reaguje on z alkinem **30ent** (również zawierającym układ dioksanowy, pochodzący z kwasu (*R*)-jabłkowego) prowadząc do β -laktamu **91a**, będącego prawie wyłącznie jedynym produktem tej reakcji (~ 95%). Zastosowanie alkinu **30** – enancjomeru **30ent**, również prowadzi prawie wyłącznie do jednego spośród czterech możliwych diastereoizomerów. Należy zauważyć, że w obu przypadkach powstaje kinetyczny izomer *cis*, co jest zgodne z wcześniejszymi danymi. Wydajności obu tych reakcji są jednak zdecydowanie różne – w pierwszym przypadku jest to prawie 70%, natomiast w drugim zaledwie 40%. Na tej podstawie można

wnioskować o bardzo wysokiej stereoselektywności etapu cykloaddycji "dioksanowych" substratów.

W celu podkreślenia nadrzędnej roli chiralnego alkinu w diastereoselektywnym przebiegu przeprowadzonych przeze mnie reakcji należy przede wszystkim porównać pozycje 2 z pozycjami 10 oraz 11 w tabeli 12, gdzie zmianie ulega wyłącznie reagujący alkin (z achiralnego **81** na chiralne **30ent** oraz **30**), podczas gdy stosowany jest ten sam, chiralny nitron **80**. W pierwszym przypadku powstają wszystkie możliwe izomery, natomiast w drugim i trzecim, prawie wyłącznie jeden.

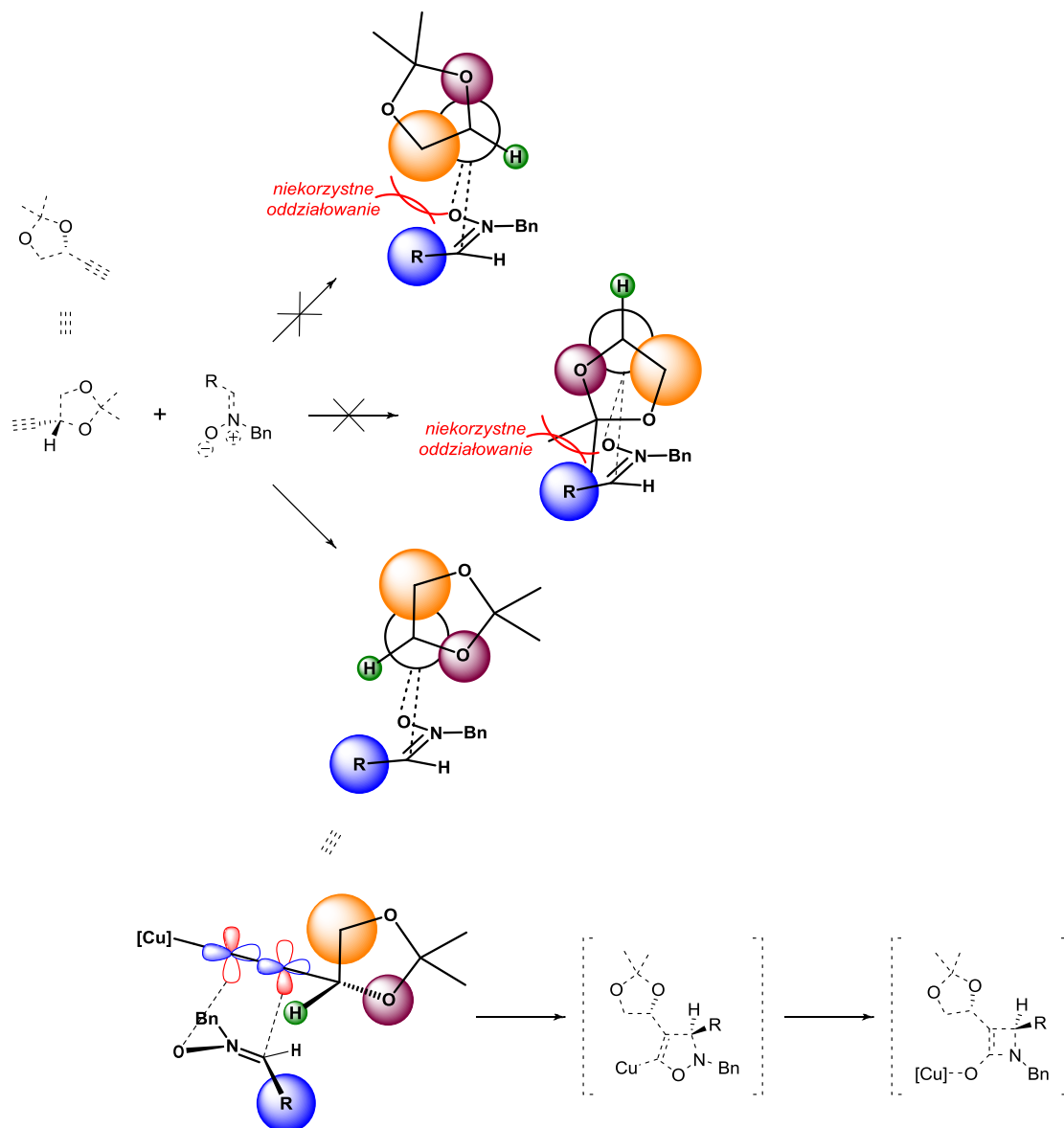
Kilkakrotnie wspominałem, że o stereochemicznym przebiegu przeprowadzonych reakcji, to znaczy tworzeniu centrum stereogenicznego zlokalizowanego na atomie węgla C-4 decyduje użyty w reakcji terminalny alkin. Zwróćmy uwagę, że zastosowanie chiralnego alkinu prowadzi maksymalnie do dwóch spośród czterech możliwych diastereoizomerów, posiadających identyczną konfigurację na atomie węgla C-4. Dodatkowo, należy zauważyć, że jest to taka konfiguracja, w której atom wodoru sąsiadujący z atomem tlenu ugrupowania pochodzącego od alkinu (α w stosunku do potrójnego wiązania w cząsteczce alkinu) jest zawsze *anti* w stosunku do atomu wodoru przy atomie węgla C-4 (rysunek 12 oraz tabela 12)



Rysunek 12. Ułożenie *anti* protonów.

Obserwowaną stereoselekcję cykloaddycji wytłumaczyć można na podstawie budowy przestrzennej terminalnego alkinu. Ze względu na symetrię liniową wiązania potrójnego alkinu, nitron może podejść do niego z trzech różnych stron. Jeżeli weźmiemy pod uwagę budowę przestrzenną alkinu, będzie można wyróżnić podejścia bardziej uprzywilejowane oraz mniej uprzywilejowane, wynikające z czynników sterycznych. Prawdopodobny stan przejściowy etapu cykloaddycji, na przykładzie alkinu "dioksolanowego" przedstawiłem na rysunku 13. Widać tu trzy możliwe podejścia alkinu do nitronu, z których najbardziej preferowane jest to, w którym nitron podchodzi

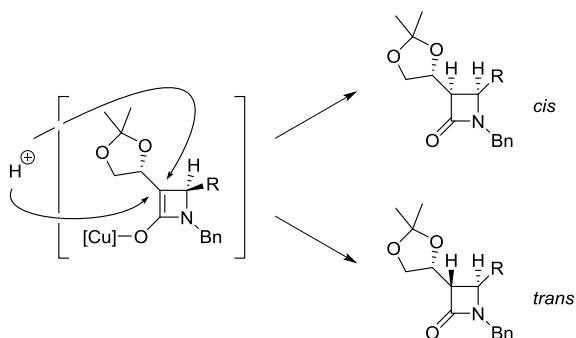
do cząsteczki alkinu pomiędzy najmniejszym (atom wodoru) a średnim (atom tlenu) podstawnikiem centrum stereogenicznego alkinu. W ten sposób zostaje zafiksowana konfiguracja na atomie węgla C-4.



Rysunek 13. Prawdopodobny stan przejściowy etapu cykloaddycji, reakcji Kinugasy.

Etap cykloaddycji oraz następcze przegrupowanie pięciocząłowego układu izoksazolidynowego, prowadzi do powstania enolanu miedziowego o zdefiniowanej konfiguracji na atomie węgla C-4. Utworzony enolan łatwo ulega protonowaniu, tworząc drugie centrum stereogeniczne zlokalizowane na atomie węgla C-3 pierścienia β -laktamowego. Ze względu na budowę czterocząłowego enolanu, podejście protonu

może nastąpić *anti* lub *syn* w stosunku do atomu wodoru obecnego przy atomie węgla C-4 (rysunek 14).



Rysunek14. Protonowanie enolanu miedziowego.

Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki zebrane w tabeli 12, można zauważyć pewną tendencję. Prawie we wszystkich przypadkach w przewodzie powstaje produkt o konfiguracji *cis*. Mając na uwadze ogólną wiedzę na temat trwałości izomerów, w zależności od przestrzennego usytuowania obecnych w ich strukturze podstawników, łatwo stwierdzić, że jest to produkt termodynamicznie mniej trwały. Powstawanie tego produktu wytłumaczyć można w oparciu o przestrzenną budowę enolanu miedzi (I). Jak już wspomniałem, w etapie cykloaddycji zostaje zafiksowana konfiguracja na atomie węgla C-4, w związku z czym jedna ze stron enolanu jest bardziej osłaniana przez duży podstawnik "R" związany z atomem węgla C-4. Preferowane jest zatem podejście *anti* względem podstawnika "R". Oczywiście takie objaśnienie nie tłumaczy nam w pełni obecności w niektórych przykładach znaczącej ilości izomeru *trans*. Należy zatem przyjąć, że protonowanie enolanu zależy również od geometrii zarówno nitronu jak i alkinu. Wydawałoby się, że dobrym wytłumaczeniem obecności termodynamicznie trwalszego produktu *trans* jest epimeryzacja na atomie węgla C-3 izomeru *cis*, jednak przeprowadzone przeze mnie eksperymenty dowodzą, że epimeryzacja nie następuje. W obecności trietyloaminy, a nawet silniejszej tetrametyloguanidyny nie obserwowałem izomeryzacji nawet po pięciu dobach w temperaturze pokojowej (należy tu przypomnieć, że wszystkie opisane reakcje prowadzone były tylko w obecności Et₃N jako zasady w temperaturze od 0 °C do temperatury pokojowej, czyli w warunkach łagodniejszych niż próby epimeryzacji).

Podsumowując, o konfiguracji na atomie węgla C-4 decyduje przestrzenne ułożenie podstawników obecnych w cząsteczce terminalnego alkinu a nie ułożenie podstawników względem wiązania podwójnego w cząsteczce nitronu (izomeria *E* lub *Z*) – co wytłumaczę w dalszej części pracy. Bardziej skomplikowany jest proces tworzenia się drugiego centrum stereogenicznego pierścienia β -laktamowego. W tym przypadku zarówno budowa alkinu oraz nitronu wpływa na budowę produktów reakcji.

3.2.1. Określanie konfiguracji względnej i absolutnej otrzymanych azetydynonów - pomiary NMR, CD oraz zastosowanie techniki HPLC/CD

Konfiguracja absolutna produktów uzyskanych w reakcji acyklicznych nitronów z terminalnymi alkinami wyznaczana była na podstawie kombinacji dwóch technik spektroskopowych - dichroizmu kołowego oraz spektroskopii H^1 NMR. Wyboru tego typu analiz dokonałem na podstawie wcześniejszych prac naszego Zespołu obejmujących syntezę *N*,4-diarylopodstawionych 2-azetydynonów.^{152,153} Metodologia ta okazała się wysoce skuteczna nie tylko dla enancjomerycznie oraz diastereomerycznie wzbogaconych mieszanin zawierających tylko dwa produkty, ale również dla skomplikowanych mieszanin wieloskładnikowych. Dodatkowo, podejście to pozwoliło określić konfigurację absolutną wszystkich chiralnych azetydynonów obecnych w "surowej" mieszaninie poreakcyjnej (metoda HPLC-CD).

Konfiguracja na atomie węgla C-4

Konfiguracja absolutna na atomie węgla C-4 wyznaczana była na podstawie widm dichroizmu kołowego. Ze względu na to, że metoda wyznaczania konfiguracji absolutnej z wykorzystaniem zjawiska dichroizmu kołowego jest stosunkowo rzadko stosowana, postaram się przybliżyć, na czym polega to zjawisko i jak stosuje się je w praktyce.

Podstawą zjawiska dichroizmu kołowego jest różna absorpcja światła kołowo spolaryzowanego przez cząsteczki wykazujące czynność optyczną. Chiralny ośrodek, przez który przechodzi światło kołowo spolaryzowane powoduje zmianę prędkości rozchodzenia się światła oraz zmianę składowych (prawy- i lewoskrętnej) współczynnika absorpcji.¹⁵⁴ Zmiana prędkości prowadzi do zjawiska zwanego dwójłomnością kołową, określonego przez skręcalność optyczną α (wzór 1).¹⁵⁵

$$\alpha = \frac{\pi(n_R - n_L)}{\lambda}$$

Wzór 1. Skręcalność optyczna.

n_L, n_R - współczynniki refrakcji składowych światła kołowo spolaryzowanego odpowiednio w lewo i w prawo; λ - długość fali.

Natomiast różnica absorpcji promieni kołowo spolaryzowanych w lewo i w prawo prowadzi do zjawiska dichroizmu kołowego, wyrażonego przez eliptyczność φ (wzór 2).¹⁵⁵

$$\varphi = \frac{\pi(k_R - k_L)}{\lambda}$$

Wzór 2. Eliptyczność.

k_L, k_R - współczynniki absorpcji składowych światła kołowo spolaryzowanego odpowiednio w lewo i w prawo; λ - długość fali.

Ilościowo dichroizm kołowy wyznaczany jest natomiast jako różnica współczynników absorpcji promieni kołowo spolaryzowanych w lewo i w prawo (wzór 3).

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$$

Wzór 3. Ilościowe wyrażenie dichroizmu kołowego.

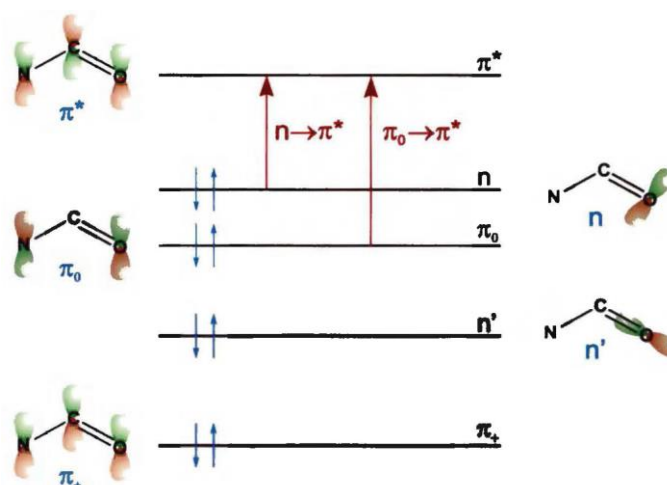
$\varepsilon_L, \varepsilon_R$ - molowe współczynniki absorpcji promieni kołowo spolaryzowanego odpowiednio w lewo i w prawo.

Jeśli składowa lewoskrętna jest większa niż składowa prawoskrętna, to dichroizm kołowy $\Delta\varepsilon$ przyjmuje wartość dodatnią, natomiast jeśli większa jest składowa prawoskrętna, $\Delta\varepsilon$ jest ujemne.

Podczas przechodzenia cząsteczki ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego następuje przeniesienie elektronu z orbitalu molekularnego o niższej energii na orbital wyżej energetyczny ($MO \rightarrow MO^*$).

Zjawisko dichroizmu kołowego występuje wyłącznie w cząsteczkach posiadających ugrupowanie zdolne do pochłaniania wiązek światła spolaryzowanego, czyli tak zwany chromofor. Dodatkowo układ chromoforowy nie może posiadać elementów symetrii lub musi posiadać w swoim sąsiedztwie grupy zaburzające symetrię. Do grupy "zaburzanych" chromoforów należy między innymi ugrupowanie amidowe obecne w badanych przeze mnie 2-azetydynonach. Ugrupowanie amidowe posiada cztery

elektrony π oraz cztery elektrony dwóch wolnych par elektronowych karbonylowego atomu węgla (rysunek 15).¹⁵⁶

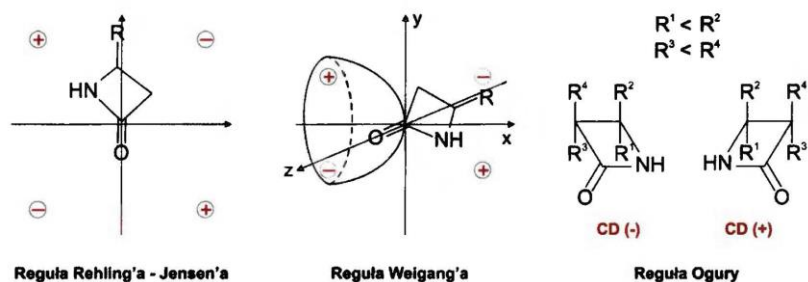


Źródło: Praca doktorska Pani dr Magdaleny Woźnicy:
"Badania strukturalne analogów antybiotyków β -laktamowych metodą dichroizmu kołowego".

Rysunek 15. Schemat orbitali molekularnych i przejść elektronowych w chromoforze amidowym.

Para elektronowa o najwyższej energii zajmuje orbital zlokalizowany przede wszystkim na karbonylowym atomie tlenu. Orbital ten ma charakter orbitalu $2p$. Jego oś przebiega w płaszczyźnie ugrupowania amidowego i jest prostopadła do wiązania $C=O$. Druga para elektronowa, posiadająca znacznie niższą energię zajmuje orbital, który w znacznym stopniu nakłada się z orbitalami δ . Posiada on cechy zarówno orbitalu $2s$ oraz $2p$, a jego oś skierowana jest wzdłuż wiązania $C=O$.¹⁵⁷

Jak już wspomniałem, podczas przechodzenia cząsteczki ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego następuje przeniesienie elektronu z orbitalu molekularnego o niższej energii na orbital wyżej energetyczny ($MO \rightarrow MO^*$). W obrębie chromoforu amidowego mogą zachodzić cztery przejścia elektronowe: $\pi_0 \rightarrow \pi^*$, $\pi_+ \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, $n' \rightarrow \pi^*$ (rysunek 20). Szczególnie istotne z punktu widzenia spektroskopii dichroizmu kołowego jest przejście elektronowe $n \rightarrow \pi^*$. Szczegółowe badania właściwości chiralooptycznych monocyklicznych β -laktamów przyczyniły się do opracowania szeregu empirycznych reguł wiążących konfigurację absolutną ze znakiem przejścia amidowego. Jako przykład takich reguł można podać β -laktamową regułę oktantów, sektorową regułę Weigeng'a, jak również reguły helikalności Ogury i Wolfa (rysunek 16).^{158,159,160,161,162}



Źródło: Praca doktorska Pani Magdaleny Woźnicy:
 "Badania strukturalne analogów antybiotyków β -laktamowych metodą dichroizmu kołowego".

Rysunek 16. Wybrane reguły wiążące zależność struktury od znaku pasma CD dla monocyklicznych β -laktamów.

Boyd i współpracownicy zauważyli, że odpowiednie układy β -laktamowe (penicyliny i cefalosporyny) posiadają w widmach CD charakterystyczne dodatnie pasma przy około odpowiednio 230 i 260 nm.^{163,164} Pasma te pochodzą od wspomnianego amidowego przejścia $n \rightarrow \pi^*$, a ich dodatni znak odpowiada konfiguracji *R* zwornikowego atomu węgla. W przypadku otrzymanych przeze mnie monocyklicznych 2-azetydynonów pasmo to występuje, tak jak dla penicylin przy długości fali około 230 nm. Dodatni znak efektu Cottona przy tej długości fali wskazuje konfigurację *R* przy atomie węgla C-4 (oczywiście należy tu pamiętać o zmiennym charakterze nomenklatury *R/S* w zależności od podstawników).

Konfiguracja na atomie węgla C-3

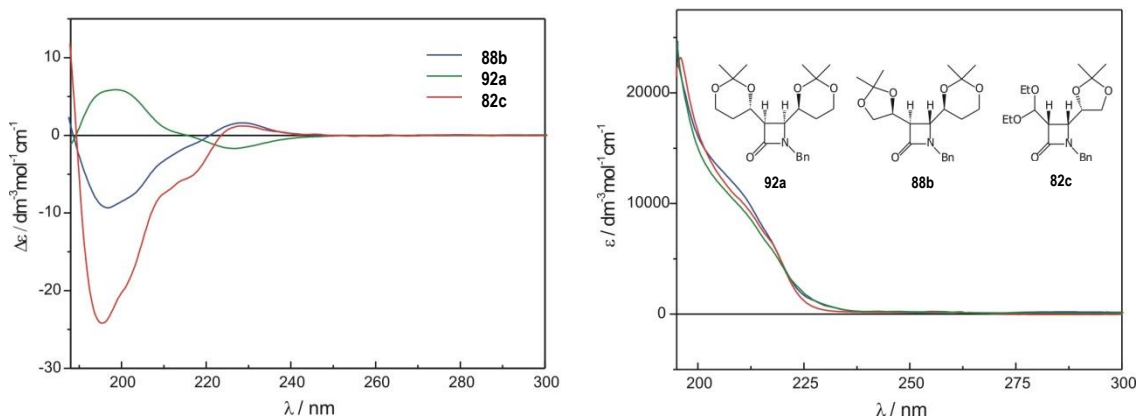
Znając konfigurację absolutną na atomie węgla C-4, konfigurację na atomie węgla C-3 wyznaczyłem na podstawie wartości stałych sprzężenia pomiędzy protonami H-3 i H-4 uzyskanych z wysokiej rozdzielczości widm ¹H NMR. Stała sprzężenia około 2,5 Hz wskazywała na obecność izomeru *trans*, natomiast wartość około 5 świadczyła o relacji *cis*.

Korzystając z połączenia obu tych technik, rozpocząłem od zbadania konfiguracji absolutnej diastereoizomerów dominujących w diastereomerycznie wzbogaconych mieszaninach **82**, **86**, **88**, **91** oraz **92**. Opierając się na danych chirooptycznych zawartych w tabeli 13, widać że dodatni znak efektu Cottona przy długości fali około 230 nm występuje dla azetydynonów **82c**, **86a**, **88b**, oraz **91a**, co oznacza, że posiadają one konfigurację *R* na atomie węgla C-4. Natomiast związek **92a** posiada znak ujemny przy tej samej długości fali, co świadczy o konfiguracji *S* na atomie C-4. Widma dichroizmu kołowego wybranych azetydynonów z omawianej grupy przedstawione są na rysunku 17. Wartość stałej sprzężenia *J* około 5 Hz

w widmach ^1H NMR azetydynonów **82c**, **86a**, **91a**, oraz **92a** oznacza jednoznacznie, że atomy wodoru H-3 oraz H-4 ułożone są *cis* względem siebie. Z danych tych wynika, że azetydynony **82c**, **86a** oraz **91a** posiadają konfigurację (3*S*,4*R*), natomiast związek **92a** konfigurację (3*R*,4*S*). Wartość stałej sprzężenia *J* β-laktamu **88b** wynosi około 2,5 Hz, co świadczy o względnej konfiguracji *trans* atomów wodoru H-3 oraz H-4. Wiążąc to z danymi chiralooptycznymi, posiada on konfigurację (3*R*,4*R*). Struktura azetydynonów **86a** oraz **88b** dodatkowo została potwierdzona na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 10 oraz 11, str. 85 oraz 86).

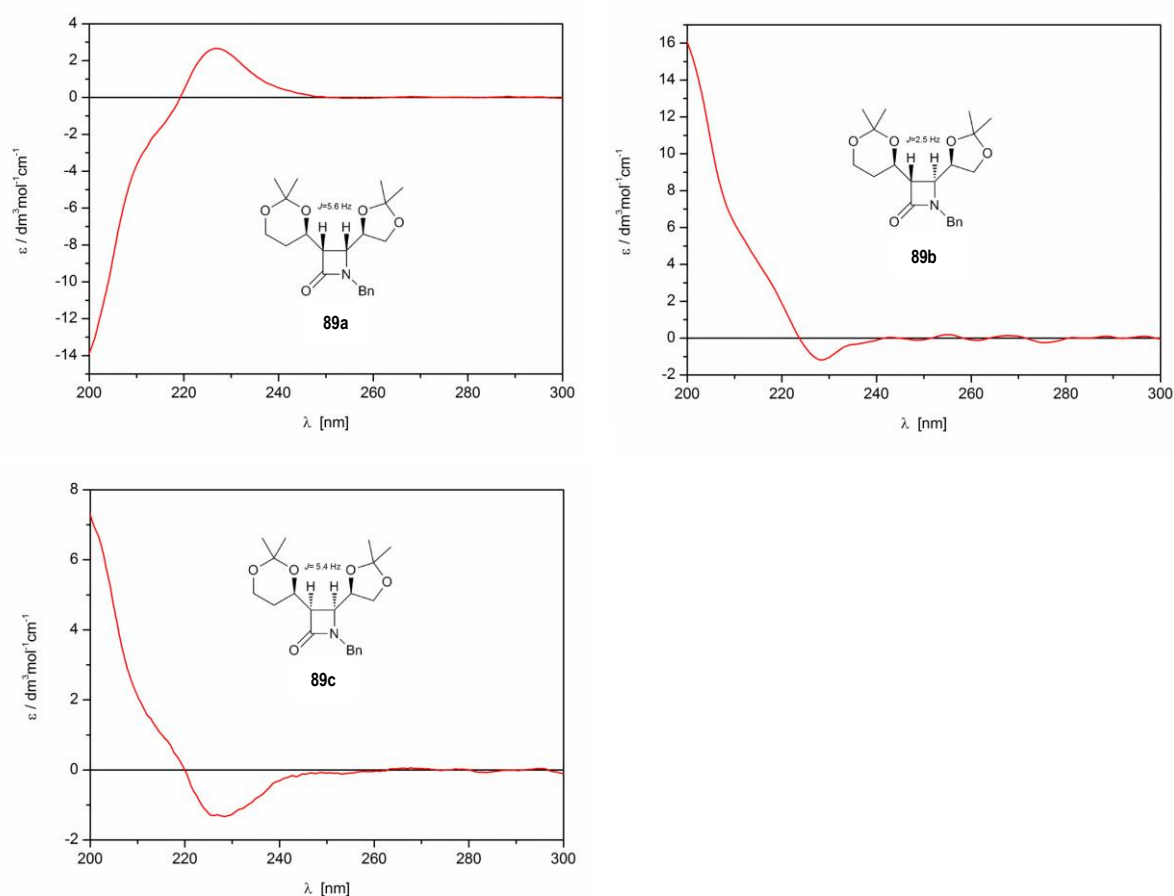
związek	UV ϵ (λ_{max}); [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}(\text{nm})$]			CD $\Delta\epsilon$ (λ_{max}); [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}(\text{nm})$]			
82c	23180 (196.0)	6260 (217.0) ^{sh}	255 (258.0)	-24.10 (195.0)	-5.08 (216.0) ^{sh}	+1.20 (228.0)	-0.04 (258.0)
86a	36700 (192.0)	6020 (217.0) ^{sh}	208 (258.0)	-20.59 (195.5)	-2.92 (217.0) ^{sh}	+2.69 (227.5)	-0.08 (259.5)
88b	40500 (192.0)	5420 (217.0) ^{sh}	224 (258.0)	-16.27 (196.0)	-3.76 (217.5) ^{sh}	+1.61 (228.5)	-0.05 (259.0)
89a	16020 (203.0)	6085 (216.5) ^{sh}	710 (254.0)	-15.54 (195.5)	-1.72 (215.0) ^{sh}	+2.72 (226.0)	+0.04 (259.0)
89b	11970 (204.5)	5470 (217.0) ^{sh}	430 (252.0)	+17.72 (196.0)	+3.65 (215.0) ^{sh}	-1.01 (228.0)	+0.03 (251.2)
89c	10200 (204.0)	6380 (215) ^{sh}	760 (252.0)	+8.48 (195.0)	+1.51 (213.5) ^{sh}	-1.33 (227.0)	-0.02 (263.0)
91a	35820 (192.0)	5870 (217.0) ^{sh}	510 (252.0) ^{sh}	-9.70 (198.0)	-0.74 (215.5) ^{sh}	+2.44 (226.0)	-0.01 (258.0)
92a	32530 (192.0)	6220 (216.0)	590 (258.0) ^{sh}	+7.98 (198.0)	+0.59 (216.0) ^{sh}	-2.43 (226.5)	-0.01 (260.0)

Tabela 13. Dane UV oraz ECD azetydynonów: enancjomerycznie czystych **86a**, **88b**, **89a-c** oraz optycznie wzbogaconych **82**, **91a**, **92a**.



Rysunek 17. Widma ECD (po lewej) oraz UV (po prawej) azetydynonów **82c**, **88b** oraz **92a**, zarejestrowane w MeCN w zakresie 300-180nm. ϵ - molowy współczynnik absorpcji $\Delta\epsilon$ - ϵ_L - ϵ_R . λ - długość fali.

Azetydynony **89b** oraz **89c** wykazywały ujemny znak efektu Cottona przy długości fali około 230 nm (rysunek 18 oraz tabela 13), a zatem posiadają konfigurację *S* na atomie węgla C-4. Izomer **89a** posiadał natomiast znak dodatni, należąc przez to do serii o konfiguracji *R* (C-4). Analiza widm ^1H NMR związków **89a** oraz **89c** wykazała, że atomy wodoru H-3 oraz H-4 ułożone są względem siebie *cis* ($J = 5,6$ i $5,4$ Hz). Stała sprzężenia tych samych atomów wodoru w izomerze **89b** wynosiła $2,5$ Hz, co jednoznacznie świadczyło o względnej konfiguracji *trans* (rysunek 18). Z danych tych jasno wynika konfiguracja absolutna obu centrów stereogenicznych wszystkich otrzymanych izomerów: **89a** – (*3S,4R*), **89b** – (*3S,4S*), **89c** – (*3R,4S*).

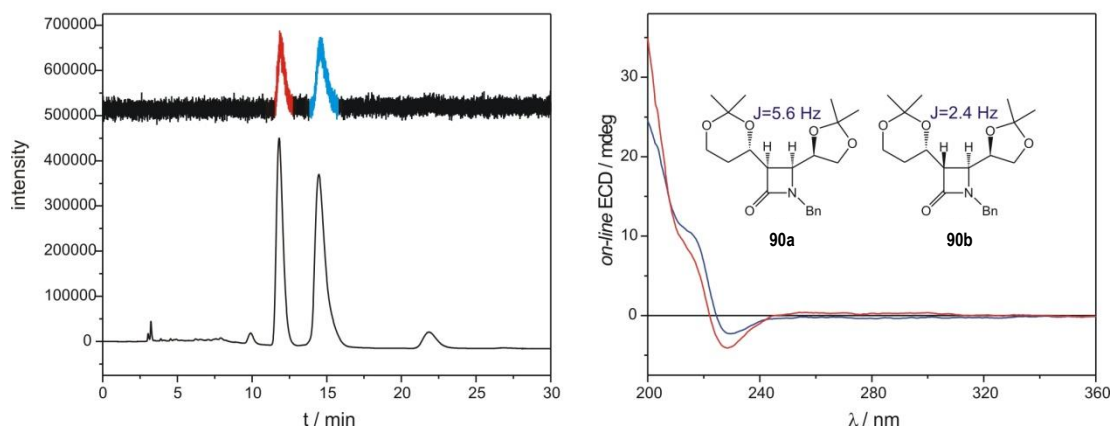


Rysunek 18. Widma CD azetydynonów **89a**, **89b**, **89c** oraz wartości stałych sprzężenia J protonów H-3 oraz H-4.

Należy tutaj podkreślić, że wydzielenie poszczególnych diastereomerów z mieszaniny poreakcyjnej nie było proste. Ze względu na niską trwałość produktów w warunkach kwaśnych, ulegały one rozkładowi w obecności żelu krzemionkowego, co powodowało utrudnienia w rozdziale mieszanin. W celu jednoznacznego określenia stereochemii wszystkich otrzymanych produktów, należało posiadać czyste związki,

umożliwiająca analizę i interpretację widm NMR, CD oraz X-ray. Ze względu na wspomniane trudności, a co za tym idzie ogromną czasochłonność rozdziału, część mieszanin analizowana była za pomocą techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją CD (on-line HPLC-ECD). Stosując tę metodę można bezpośrednio rejestrować pełne widma ECD poszczególnych izomerów, których rozdzielanie następuje za pomocą HPLC (tak zwany tryb *stop-flow*). Nie ma wówczas potrzeby rozdzielania skomplikowanych mieszanin przed analizą. Mieszaniny te analizowane były z użyciem kolumny chromatograficznej OD-H, stosując, jako eluent mieszaninę rozpuszczalników *i*-PrOH/heksan, w odpowiednich stosunkach objętościowych (3:97 – 5:95). Prędkość przepływu eluentu wynosiła 1ml/min, a detekcja UV/ECD prowadzona była przy długości fali odpowiednio 250 i 210nm. Opisanie powyżej warunki pozwoliły na rozdzielanie skomplikowanych mieszanin oraz na wyznaczenie krzywych ECD poszczególnych izomerów.

Jednym z przykładów rozdzielania z wykorzystaniem opisaną powyżej metody jest rozdzielanie mieszaniny azetydynonów **90** (**90a** oraz **90b**). Analiza HPLC oraz ¹H NMR mieszaniny wykazała, że proporcja izomerów wynosi około 1:1. Chromatogram dichroizmu kołowego (ECD) zarejestrowany przy 210 nm wykazał obecność dwóch pików posiadających znak dodatni (rysunek 19 str. lewa).

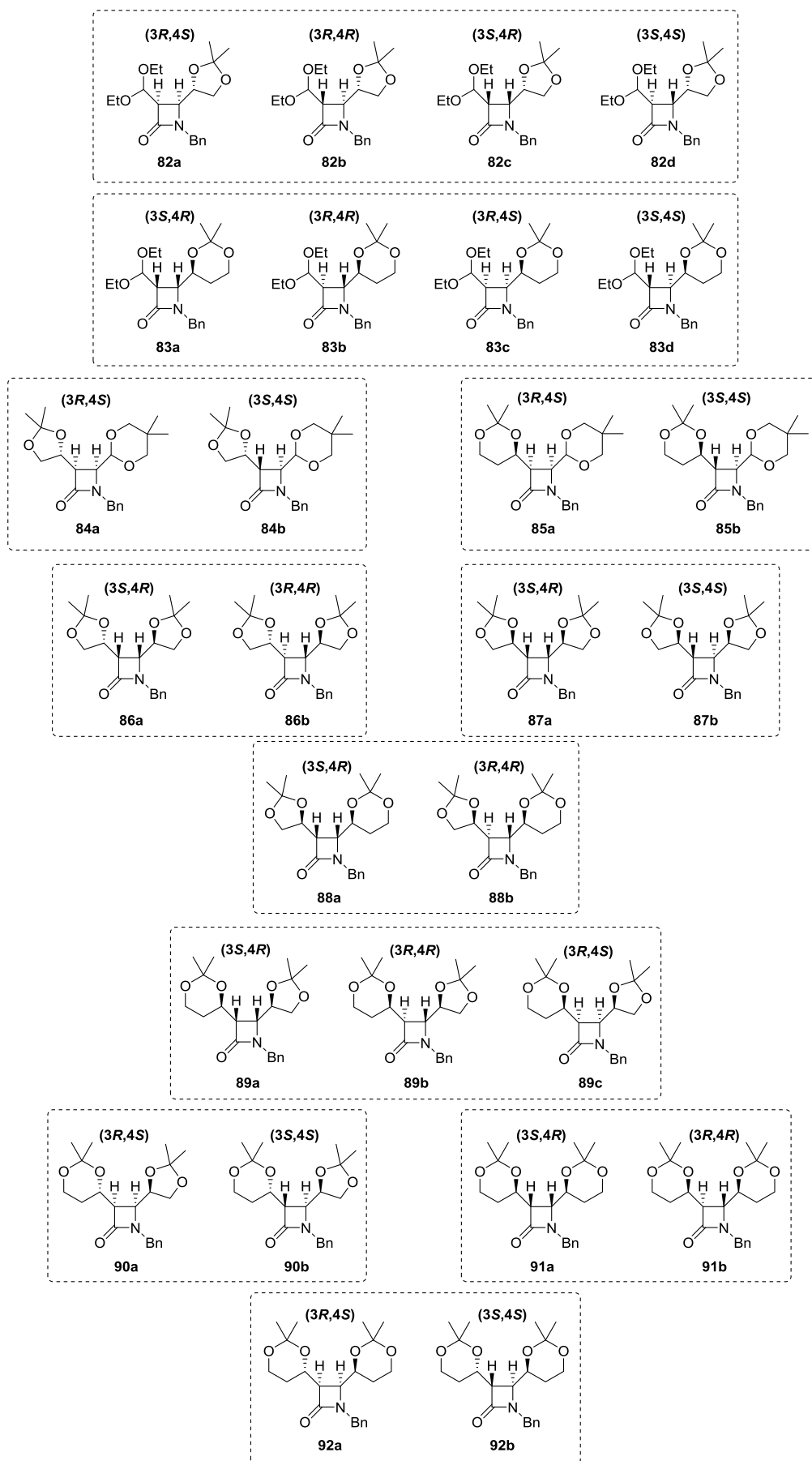


Rysunek 19. Strona lewa: chromatogramy ECD (górną) oraz UV (dół) mieszaniny azetydynonów **90**. Strona prawa: Widma ECD pików 1 (linia czerwona) oraz 2 (linia niebieska), zarejestrowanych w MeCN, w trybie *stop-flow*.

Czas retencji poszczególnych izomerów wynosił 13,0 oraz 16,5 minuty, przy zastosowaniu eluentu *i*-PrOH/heksan (5:95 v/v). Taka różnica czasów pozwoliła na

zarejestrowanie pełnych widm ECD w oparciu o opisaną wcześniej metodę. Na rysunku 24 (wykres po prawej stronie) oba widma przedstawiają krzywe posiadające ujemny znak przy długości fali około 230nm, a zatem należą do serii izomerów posiadających konfigurację *S* (C-4). Analiza widma ¹H NMR mieszaniny związków **90** wykazała obecność dwóch izomerów *cis* oraz *trans* ($J = 5,6$ oraz $2,4$ Hz). Ze względu na występowanie izomerów w równych proporcjach oraz, że posiadają one ten sam znak efektu Cottona w widmach CD, nie można jednoznacznie przypisać konfiguracji poszczególnym izomerom. Możemy jednak jednoznacznie stwierdzić, że w mieszaninie obecne są dwa izomery o konfiguracji (*3R,4S*) oraz (*3S,4S*), co jest oczywiście wystarczające.

Korzystając z tych samych narzędzi, tj. chromatografii ciekowej, sprzężonej z CD oraz analizy widm ¹H NMR, określiłem konfigurację poszczególnych składników mieszanin azetydynonów **82, 83, 84, 85, 87**. Widma ECD oraz stałe sprzężenia z widm ¹H NMR umieszczone są w części eksperymentalnej niniejszej rozprawy. Konfiguracja absolutna poszczególnych składników mieszanin wszystkich azetydynonów przedstawiona jest na rysunku 20.



Rysunek 20. Konfiguracja absolutna związków 82-92.

Podsumowując część dotyczącą diastereoselektywnej syntezy monobaktamów należy przede wszystkim podkreślić odmienny przebieg reakcji z użyciem acyklicznych nitronów w porównaniu z badanymi w naszym Zespole reakcjami nitronów cyklicznych.^{111,127,129,130} Stereochemiczny przebieg prowadzonych przeze mnie syntez kontrolowany był przede wszystkim przez centra stereogeniczne w cząsteczkach alkinów. W przypadku zaś badanych przez Zespół reakcji cyklicznych nitronów, stereochemia produktów zależała prawie wyłącznie od budowy przestrzennej stosowanego nitronu.

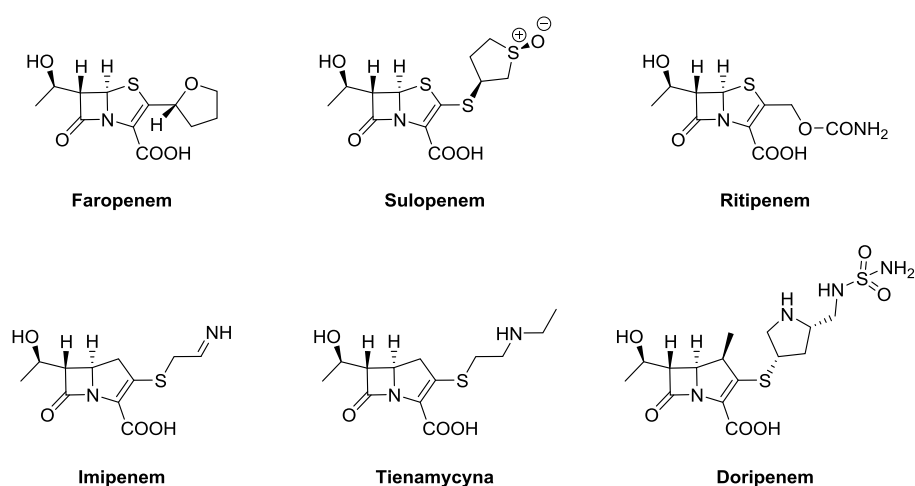
Należy podkreślić, że za stereochemiczny przebieg reakcji odpowiada również wielkość pierścieni, obecnych w substratach, a co za tym idzie ich ułożenie przestrzenne. Analizując otrzymane wyniki widać wyraźnie wysokie dopasowanie układów zawierających pierścienie sześciocłonowe, prowadzące prawie wyłącznie do jednego z czterech możliwych diastereoizomerów.

Jak widać konfiguracja na atomie węgla C-4 pierścienia β -laktamowego może być kontrolowana przez zastosowanie odpowiedniego chiralnego alkinu, podczas gdy konfiguracja na atomie węgla C-3 azetydynonu jest trudniejsza w kontroli i zależy nie tylko od budowy przestrzennej czterocłonowego enolanu miedzi (I), lecz również od niezidentyfikowanych bliżej skłonności związków przejściowych do epimeryzacji.

W podsumowaniu tej części nie może zabraknąć oczywiście podkreślenia ogromnej roli narzędzi analitycznych stosowanych w celu ustalenia konfiguracji absolutnej centrów stereogenicznych otrzymanych produktów. Niezbędnym narzędziem okazała się spektroskopia dichroizmu kołowego, a zwłaszcza jej połączenie z wysokosprawną chromatografią cieczową (*stop-flow*), umożliwiające określenie konfiguracji absolutnej na atomie węgla C-4 skomplikowanych mieszanin azetydynonów, bez konieczności wydzielenia ich z mieszanin reakcyjnych. W celu uzyskania pełnej informacji o przestrzennym ułożeniu atomów w cząsteczkach produktów należało oczywiście połączyć tę technikę z analizą wysokiej rozdzielczości widm ^1H NMR (C-3). Jednoznacznym potwierdzeniem wyników otrzymanych z obu technik było wykonanie rentgenowskich analiz strukturalnych zarówno izomeru *cis*, jaki i *trans* wybranych produktów. Stosując te metody, w sposób jednoznaczny udało się przypisać konfigurację absolutną wszystkich produktów.

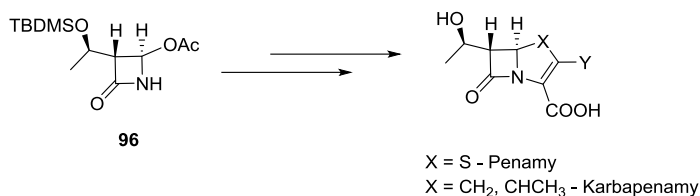
3.3. Wykorzystanie reakcji Kinugasy w syntezie octanu (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butylo(dimetylo)sililo}oksy}etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu – bloku budulcowego w syntezie syntetycznych antybiotyków β -laktamowych

Penemy oraz karbapenemy (rysunek 21) zaliczają się do najważniejszych syntetycznych antybiotyków β -laktamowych. Od wielu lat wzbudzają ogromne zainteresowanie zarówno wśród syntetyków, jak i farmaceutów.^{165,166} Powyższe bicykliczne β -laktamy działają zarówno przeciw bakteriom Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym, a dodatkowo są odporne na większość β -laktamaz.¹⁶⁷



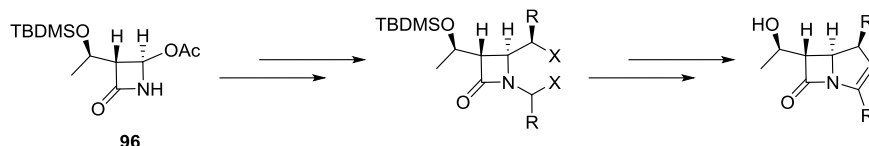
Rysunek 21. Wybrane struktury antybiotyków penemowych oraz karbapenemowych.

Kluczowym związkiem pośrednim w syntezie penemów oraz karbapenemów jest octan (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butylo(dimetylo)sililo}oksy}etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu, popularnie zwany β -laktamem Kaneki (schemat 89).¹⁶⁸



Schemat 89. β -Laktam Kaneki - prekursor penemów oraz karbapenemów.

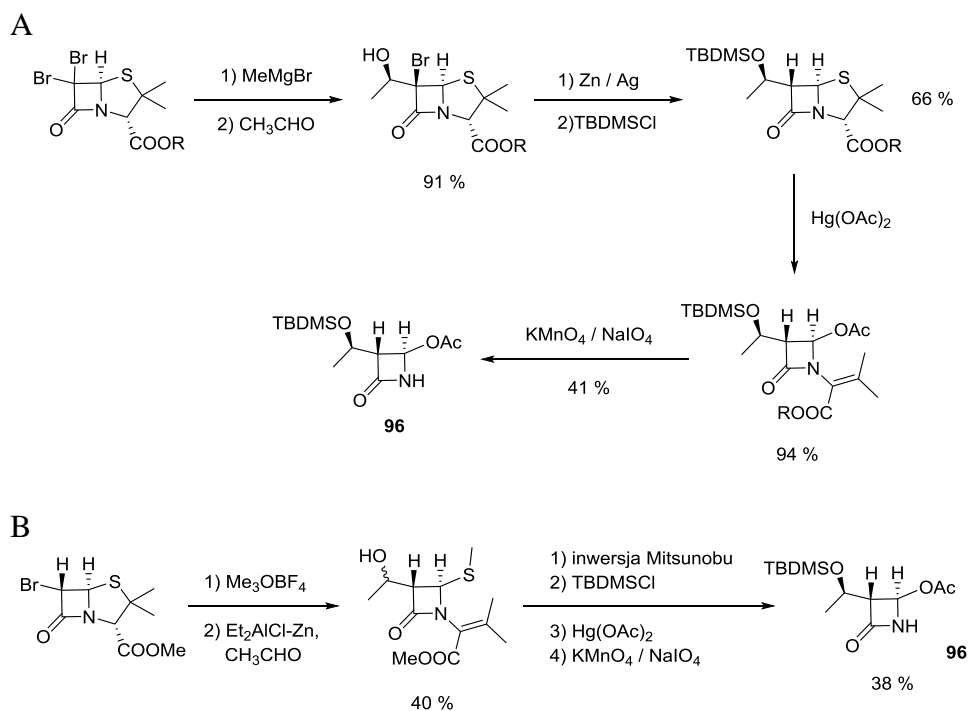
Cząsteczka ta posiada trzy centra stereogeniczne o identycznej konfiguracji, jak we wspomnianych antybiotykach. Dodatkowo, przy atomie węgla C-4 pierścienia β -laktamowego posiada grupę *O*-acetylową, którą można łatwo wymienić na inną w wyniku substytucji nukleofilowej (schemat 90).^{168,169} Te dwie cechy powodują, że związek **96** jest uniwersalnym blokiem budulcowym w syntezie syntetycznych bicyklicznych β -laktamów.



Schemat 90. Ogólna strategia syntezy karbapenemów z azetydynonu **96**.

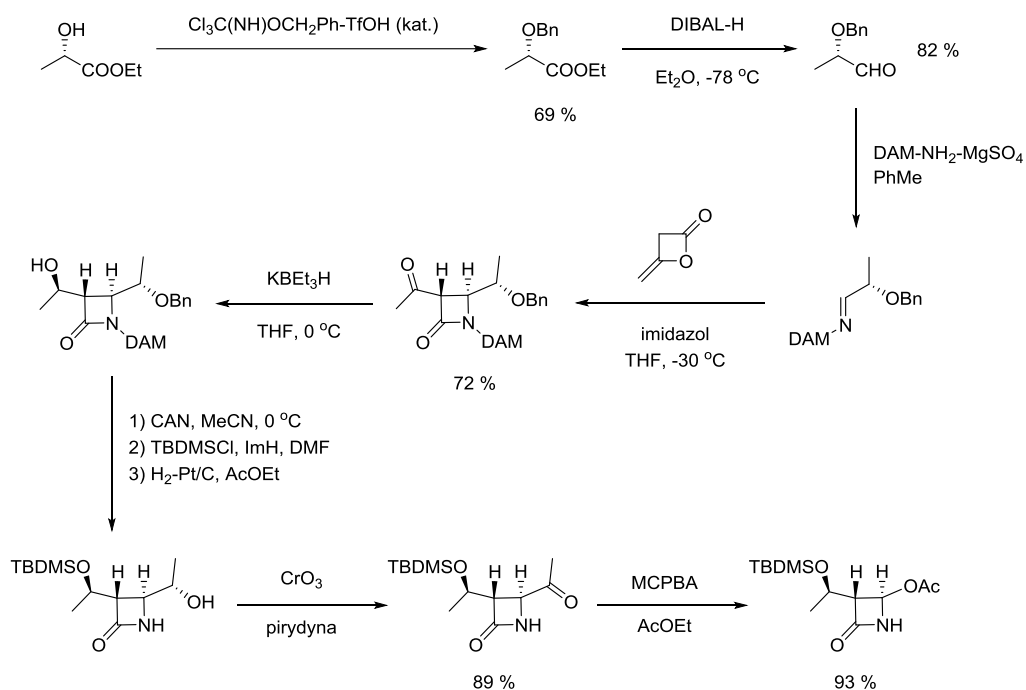
3.3.1. Metody syntezy β -laktamu Kaneki

W literaturze można znaleźć wiele sposobów otrzymywania azetydynonu **96**.^{168,169} Najwcześniejsze doniesienia pochodzą z Sanko Co. Ltd. opisujące syntezę z pochodnych estrów penicyliny (schemat 91). Źródłem chiralności w tych syntezach jest sama penicylina.¹⁷⁰



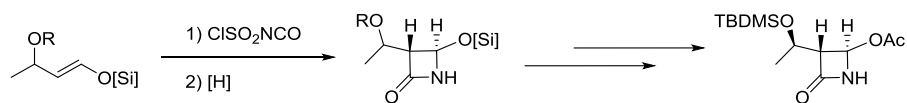
Schemat 91. Synteza β -laktamu Kaneki z penicylin.

Innym, sposobem otrzymania β -laktamu **96** jest asymetryczna cykloaddycja [2+2] diketenu z chiralną iminą.^{171,172,173} Jednym ze stosowanych substratów w syntezie iminy, może być ester etylowy kwasu (*S*)-mlekowego (schemat 92).¹⁷¹



Schemat 92. Synteza octanu β -laktamu Kaneki z wykorzystaniem asymetrycznej cykloaddycji [2+2] iminy i diketenu.

Z kolei Ohashi opisał dość krótką syntezę opierającą się na cykloaddycji [2+2] eteru silylowo-winylowego i izocyjanianu chlorosulfonylowego (schemat 93).^{174,175,176}

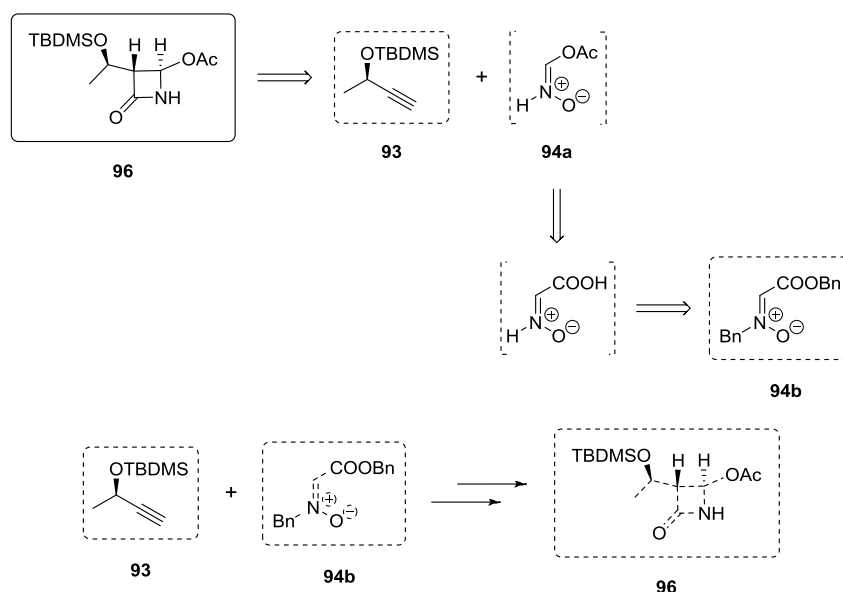


Schemat 93. Synteza β -laktamu Kaneki z wykorzystaniem asymetrycznej cykloaddycji [2+2] eteru silylowego i izocyjanianu chlorosulfonylowego.

Inne, interesujące podejście wykorzystujące 6-deoksyglukozaminę jako chiralny związek wyjściowy opisał Tatsuta i współpracownicy.¹⁷⁷

3.3.2. Analiza retrosyntetyczna oraz synteza substratów

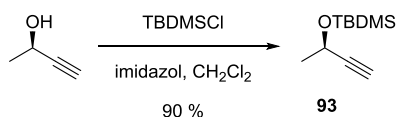
Próba podejścia retrosyntetycznego do syntezy pierścienia β -laktamowego, w najbardziej logiczny sposób prowadzi nas do ketenu oraz iminy. Z tego prawdopodobnie powodu najszerzej stosowaną metodą syntezy jest reakcja Staudinger'a, czyli właśnie reakcja [2+2] cykloaddycji ketenu i iminy (schemat 46, str.46). Synteza z wykorzystaniem reakcji Kinugasy nie jest już taka intuicyjna. Znając na szczęście wynik reakcji Kinugasy wiemy, że zastosowanie terminalnego alkinu oraz odpowiedniego nitronu doprowadzi nas bezpośrednio do pierścienia β -laktamowego. W przypadku syntezy β -laktamu Kaneki (**96**), analiza retrosyntetyczna doprowadziła mnie do alkinu **93** oraz hipotetycznego nitronu **94a** (schemat 94). Synteza alkinu **93** – opisana poniżej, polega na silylowaniu dostępnego handlowo chiralnego alkoholu. Z kolei hipotetyczny nitron **94a** jest analogiem nitrony **94b**, łatwo dostępny z odpowiedniego glioksalanu i hydroksyloaminy, którego synteza opisana jest również poniżej.



Schemat 94. Analiza retrosyntetyczna β -laktamu Kaneki.

Alkin **93**

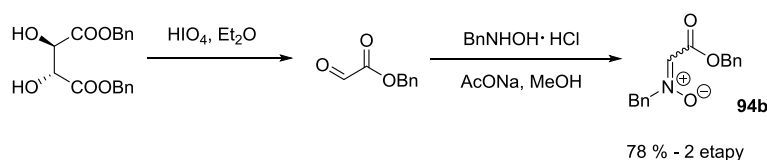
Terminalny alkin **93** otrzymałem wychodząc z handlowo dostępnego (2*R*)-but-3-yn-2-olu poddając go reakcji z chlorkiem *tert*-butyloдимetylosilylowym w obecności imidazolu jako zasady (schemat 95).



Schemat 95. Synteza alkinu do syntezy β -laktamu Kaneki.

Nitron 94b

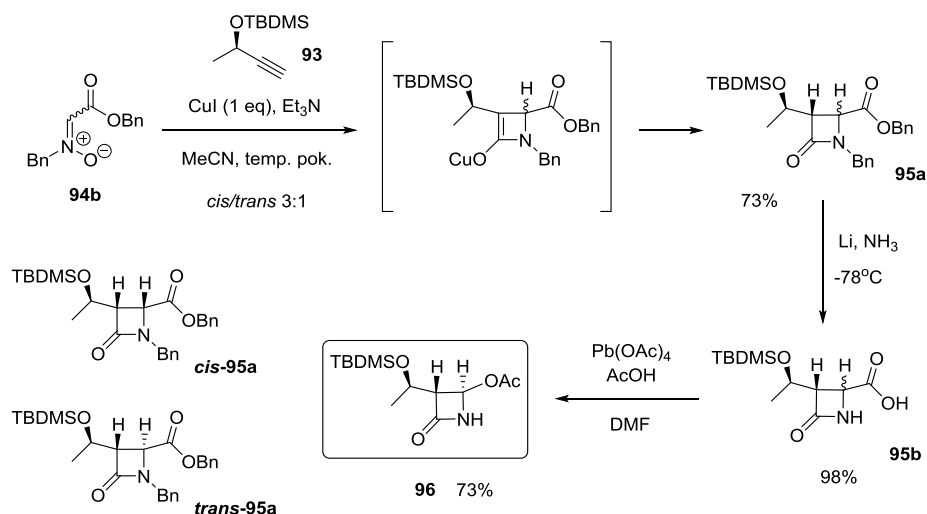
Z kolei nitron **94b** otrzymałem wychodząc z handlowo dostępnemu estrowi benzylowego kwasu L-winowego, który poddałem utlenieniu wobec kwasu nadjodowego do glioksalanu benzyloвого. Glioksolan przekształciłem w pożądany nitron w reakcji z chlorowodorkiem benzylohydroksyloaminy w obecności bezwodnego octanu sodu (schemat 96).¹⁷⁸



Schemat 96. Synteza nitronu do syntezy β -laktamu Kaneki.

3.3.3. Nowa metoda syntezy β -laktamu Kaneki

W Zespole zaproponowaliśmy krótką, wydajną oraz stereoselektywną metodę syntezy azetydynonu **96**, której kluczowym etapem – tworzeniem pierścienia β -laktamowego – jest reakcja terminalnego alkinu **93** z nitronem **94b** (schemat 97).¹⁷⁸

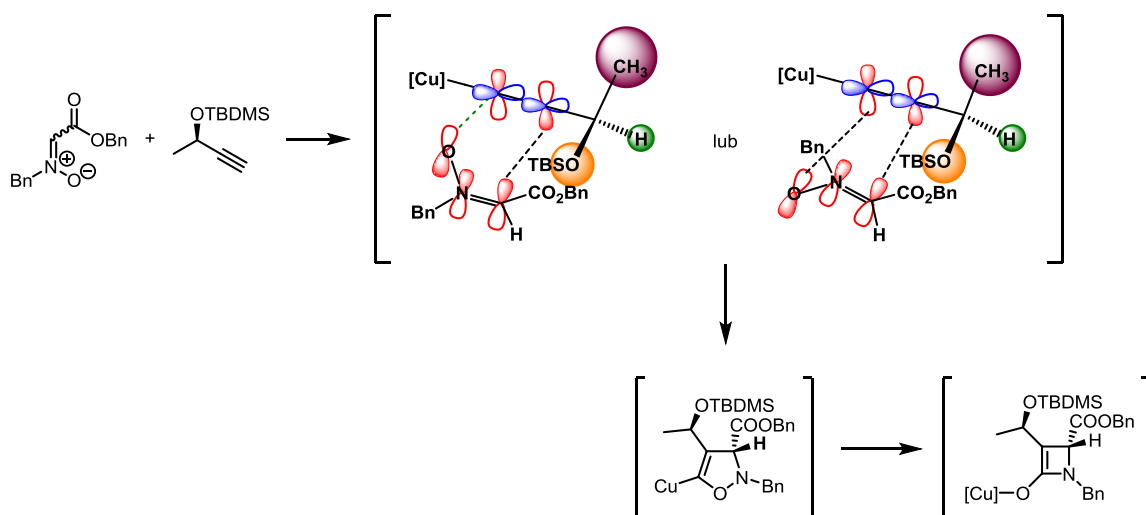


Schemat 97. Synteza β -laktamu Kaneki z wykorzystaniem reakcji Kinugasy.

Reakcja nitronu **94b** z alkinem **93** biegnie w standardowych warunkach – w temperaturze pokojowej, w acetonitrylu, wobec jodku miedzi (I) jako katalizatora, prowadząc do mieszaniny azetydynonów *cis-95a* oraz *trans-95a* w stosunku 3:1 z wydajnością 73%. Proporcje *cis/trans* wyznaczyłem na podstawie widm H^1 NMR wysokiej rozdzielczości. Mieszaninę izomerów poddałem redukcji (usunięciu obu grup benzylowych) za pomocą litu w ciekłym amoniaku, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów kwasu **95b** z wydajnością 98% (schemat 97). Kwas **95b** poddałem utlenianiu za pomocą czteroocianu ołowiu w kwasie octowym, otrzymując docelowy azetydynon **96** z wydajnością 73%. Utlenianie doprowadziło do przekształcenia zarówno izomeru *cis*, jak i *trans* kwasu **95b** w 2-azetydynon **96** o pożądanej konfiguracji *trans*. Otrzymany przeze mnie produkt wykazywał identyczne właściwości spektralne (H^1 NMR, C^{13} NMR, α) jak handlowo dostępny (Aldrich, Nr. kat. 375845 [Cas: 76855-69-1]).

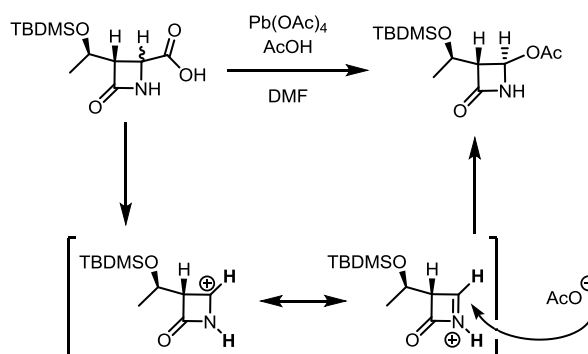
W rozdziale 3.2 kilkakrotnie wspomniałem, że stereochemia nitronu odgrywa drugorzędną rolę w tworzeniu centrum stereogenicznego przy atomie węgla C-4. Należy tu wyjaśnić, że mówiąc o "stereochemii nitronu", mam na myśli nie tylko obecność chiralnego lub achiralnego podstawnika przy atomie α nitronu, ale również konfigurację *E/Z*. W badaniach opisanych w rozdziale 3.2 wszystkie zastosowane nitrony posiadały konfigurację *Z*. Z tego względu komentarz dotyczący wpływu konfiguracji *E/Z* nie był w tym rozdziale istotny. W tej części pracy, poświęconej syntezie β -laktamu Kaneki, stosowany jest nitron **94b** występujący w postaci mieszaniny izomerów *E/Z*.¹⁷⁹

Jak przedstawia poniższy model (rysunku 22), niezależnie od tego jaką konfigurację przyjmie nitron (*E* czy *Z*) pierwsze centrum stereogeniczne powstające w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji posiada taką samą budowę przestrzenną. Acetylenek miedzi zbliża się do centrum reakcyjnego, w wyniku czego otrzymujemy oksazolidynę posiadającą jedno nowe centrum stereogeniczne. W wyniku ataku reaguje tylko jedna ze stron diastereotopowego wiązania podwójnego w nitronie (strona pro *S* lub pro *R*) bez względu na to jaka jest jego budowa (*E* czy *Z*) (model stereochemiczny – rysunek 22.)



Rysunek 22. Brak wpływu konfiguracji *E/Z* nitronu **94b** na konfigurację absolutną na atomie węgla C-4.

Powstająca w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji metalooksazolidyna ulega przegrupowaniu do czterocłonowego enolanu miedzi (I), ten zaś w wyniku protonowania tworzy azetydynon. W mieszaninie reakcyjnej proporcja izomerów *cis*-**95a** do *trans*-**95a** wyniosła 3:1. Wiedząc, że etap cykloaddycji prowadzi do jednego, zdefiniowanego przestrzennie produktu, możemy domniemywać, że epimeryzacja na atomie węgla C-4 azetydynonu następuje po etapie protonowania. Epimeryzacja *cis*-**95a** - *trans*-**95a** jest możliwa dzięki obecności elektronoakceptorowej grupy estrowej. Należy odnotować, że w mieszaninie nie występuje produkt epimeryzacji na atomie węgla C-3, mimo że jest on bezpośrednio związany z grupą karbonylową układu amidowego azetydynonu. Mieszaninę izomerycznych azetydynonów *cis*-**95a** oraz *trans*-**95a** wykorzystałem w kolejnych etapach syntezy otrzymując 2-azetydynon **96** jako pojedynczy izomer *trans*. Tworzenie wyłącznie izomeru *trans* możemy objaśnić w łatwy sposób. Po usunięciu grup benzytowych, otrzymany kwas ulega dekarboksylacji wobec octanu ołowiu (IV). Tworzący się karbokation ulega reakcji z anionem acetoksylowym. Atak następuje *anti* w stosunku do podstawnika związanego z atomem węgla C-3, prowadząc do produktu *trans* (schemat 98).



Schemat 98. Reakcja z czteroocetanem ołowiu.

Widma H^1 NMR jednoznacznie potwierdziły strukturę otrzymanego β -laktamu. Dodatkowo porównanie widm oraz wartości skręcalności optycznej handlowo dostępnego β -laktamu Kaneki (Aldrich, Nr. kat. 375845 [Cas: 76855-69-1]) z otrzymanym przeze mnie azetydynonem **96** dowiodły jego budowy.

Biorąc pod uwagę prostą syntezę substratów (nitronu i alkinu) oraz możliwość otrzymania azetydynonu **96** o pożądanej stereochemii zaledwie w trzech etapach, opracowana przez nas metoda zdecydowanie wyróżnia się spośród wielu znanych i opisanych wcześniej dróg syntetycznych.

4. Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonych przeze mnie prac dowiodłem, że acykliczne chiralne nitrony w reakcji z terminalnymi chiralnymi bądź achiralnymi alkinami, katalizowanej solami miedzi (I), tworzą oczekiwane azetydynony z bardzo dobrymi wydajnościami i często wysoką indukcją asymetryczną. W przypadku substratów zawierających w swej strukturze fragment dioksanowy lub dioksolanowy reakcja Kinugasy przebiega w obecności katalitycznych ilości miedzi (I) czego nie obserwujemy w przypadku zastosowania cyklicznych nitronów pochodnych hydroksykwasów bądź pentafulanozydów. Już na wstępie moich badań opracowałem użyteczną metodę syntezy acetonidów aldehydu L-glicerynowego wychodząc z taniej i dostępnej L-seryny. Acetonid otrzymany z L-seryny przekształciłem w kluczowe dla moich badań substraty – chiralny nitron oraz chiralny alkin, a cały proces syntezy przeprowadziłem bez wydzielenia stosunkowo nietrwałego aldehydu.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdziłem, że stereochemiczny przebieg reakcji acyklicznych nitronów z terminalnymi alkinami kontrolowany jest przede wszystkim przez centra stereogeniczne w cząsteczkach alkinów, a stereochemia wiązania C=N w nitronie nie wpływa na konfigurację powstającego centrum stereogenicznego, zlokalizowanego na atomie węgla C-4 azetydynonów. Po analizie otrzymanych wyników zaproponowałem stereochemiczny model przebiegu badanych procesów.

Mimo, że badane przeze mnie przemiany prowadzą często do bogatych mieszanin oczekiwanych β -laktamów, a same azetydynony okazały się mało trwałe, to udało się jednoznacznie potwierdzić konfigurację względną i absolutną otrzymywanych adduktów bez potrzeby rozdzielania mieszanin reakcyjnych. Wnikliwe analizy widm ^1H NMR mieszanin reakcyjnych umożliwiły określenie konfiguracji względnej powstających azetydynonów (charakterystyczne wartości stałych sprzężenia dla *cis* i *trans* β -laktamów), podczas gdy, rozwijana w zespole prof. Frelek, technika HPLC-CD dała odpowiedź na pytanie o konfigurację absolutną na atomie węgla C-4.

Opracowaną metodologię zastosowałem w syntezie octanu (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{{*tert*-butylo(dimetylo)sililo}oksy}etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu, związku będącego podstawowym chiralnym blokiem budulcowym w syntezie antybiotyków karbapenemowych.

5. Część eksperymentalna

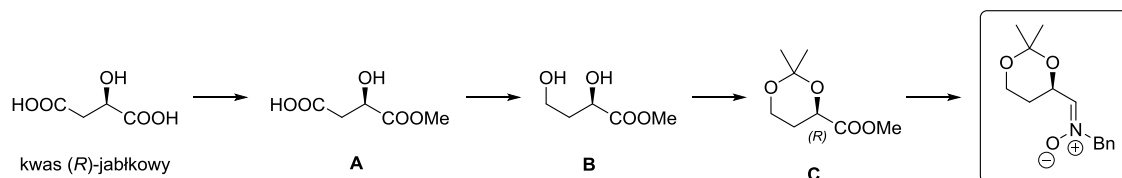
5.1. Informacje ogólne

- Komercyjnie dostępne odczynniki stosowane były bez dodatkowego oczyszczania
- Rozpuszczalniki stosowane do chromatografii kolumnowej były destylowane przed użyciem
- Deuterowny chloroform stosowany do spektroskopii NMR był odkwaszany za pomocą tlenku glinu. Deuterowny benzen stosowany był bez oczyszczania
- Rozpuszczalniki bezwodne i pozbawione tlenu uzyskiwane były według standardowych procedur
- Chromatografia cienkowarstwowa wykonywana była na płytках chromatograficznych firmy Merck, pokrytych żelazem 60 F254.

- Chromatografia kolumnowa wykonana była z użyciem żelu krzemionkowego (230-400 mesh) firmy Merck oraz Florisilu (100-200 mesh) firmy Roth
- Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonane były na aparatach Varian 500 oraz Varian 600. Wszystkie widma zarejestrowane były w temperaturze pokojowej. Przesunięcia chemiczne sygnałów wyrażone były w częściach na milion (ppm), z użyciem tetrametylosilanu (TMS), jako wzorca wewnętrznego.
- Widma w podczerwieni rejestrowane były z użyciem aparatu Perkin-Elmer 1600 FT-IR
- Widma masowe rejestrowane były z użyciem spektrometru ESI-TOF Mariner lub Synapt G2-S Waters
- Widma dichroizmu kołowego rejestrowane były w temperaturze pokojowej z użyciem spektrometru JASCO J-815
- Rentgenowskie oznaczenia struktury dokonane były przy pomocy dyfraktometru monokrystalicznego firmy Bruker AXS z czytnikiem pozycyjnie czułym typu APEX II
- Pomiar skręcalności optycznej dokonany był z użyciem polarymetru JASCO P-2000
- Temperatura topnienia związków mierzona była za pomocą aparatu Kriometr Boetiusa Franz Kustner.
- Analizy HPLC wykonywane były na aparacie Merck z zastosowaniem kolumny OD-H lub AD-H i detekcją UV/VIS

5.1.1. Synteza substratów

N-tlenek*N*-benzylo-*N*-{[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]metylideno}aminy (80ent)



A

Do kwasu (*R*)-jabłkowego (1,77 g; 13,2 mmola) dodałem bezwodnik trifluorooctowy (7,5 ml) i mieszałem przez 40 min. Następnie usunąłem pozostały bezwodnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodałem MeOH (10 ml). Mieszałem 1,5 h

w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowałem z układu Et₂O/heksan otrzymując 1,61 g (84%) estru **A**. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (dd, *J* = 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 16.5, 4.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 1H).

B

1M roztwór kompleksu BH₃·Me₂S (22,0 ml; 22 mmole) w THF, w atmosferze argonu wkropliłem do roztworu estru **A** (1.61 g; 10,9 mmola) w suchym THF (50 ml), nie przekraczając temperatury -15 °C. Mieszaninę pozostawiłem do samoistnego ogrzania do temperatury pokojowej i mieszałem 24 h. Następnie nadmiar boranu rozłożyłem wkraplając MeOH (20 ml). Całość zatężyłem, a pozostałość odparowałem jeszcze trzy razy z MeOH. Pozostałość rozpuściłem w octanie etylu i przesączyłem przez Celit. Odparowałem rozpuszczalnik otrzymując surowy diol **B**, który użyłem do następnego etapu bez dalszego oczyszczania. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

C

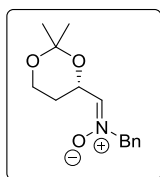
Surowy diol **B** (1,46 g; 10,9 mmola) rozpuściłem w suchym DMF (15 ml), a następnie dodałem 2,2-dimetoksypropan (50 ml) oraz PPTS (125 mg; 0,5 mmola). Mieszałem 24 h w temperaturze pokojowej. Po dodaniu nasyconego roztworu NaHCO₃, ekstrahowałem CH₂Cl₂. Fazę organiczną suszyłem MgSO₄. Odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan:AcOEt 75:25 + 5% Et₃N) otrzymując 1,14 g (60%) żółtego oleju. IR (film CH₂Cl₂): 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.03 – 1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 98.7, 68.3, 59.1, 51.9, 29.2, 27.2, 19.7.

80ent

Do roztworu estru **C** (5,23 g; 30 mmola) w suchym CH₂Cl₂ (30 ml), schłodzonego do -78 °C powoli (powyżej 0,5 h) wkropliłem 1M roztwór DIBAL-H w CH₂Cl₂ (36 ml). Postęp reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii gazowej. Po całkowitym zaniku substratu (~4–5 h), dodałem CH₂Cl₂ (150 ml), MgSO₄ (7,22 g, 60 mmoli) oraz roztwór BnNHOH (3,88 g; 31,5 mmola) w CH₂Cl₂ (20 ml). Po 4 h całość przesączyłem, a przesącz zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem Et₂O (60 ml), a powstały surowy nitron wydzieliłem za pomocą filtracji otrzymując 4,48 g (60% - 2 etapy) białego osadu. T.t. 100-103 °C; [α]_D +22,2 (*c* 1, CHCl₃); IR (film): 3456,

1602, 1198 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.32 (m, 5H), 6.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.28 – 5.10 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.15–4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.6, 132.6, 129.2, 129.3, 129.1, 98.7, 69.5, 66.2, 59.5, 29.5, 26.4, 19.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3 + \text{Na}$: 272.1263; found: 272.1260; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.10; H, 7.60; N, 5.31.

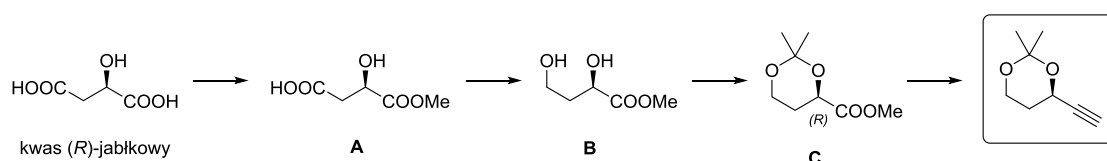
***N*-tlenek *N*-benzylo-*N*-{[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]metylideno}aminy (80)**



Nitron **80** otrzymałem analogicznie do opisanego powyżej (**80ent**), startując z kwasu (*S*)-jabłkowego.

T.t. 99–101°C; $[\alpha]_{\text{D}} -22,7$ (c 1, CHCl_3); IR (film): 3455, 1603, 1199 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.35 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 132.2, 129.5, 129.1, 129.0, 98.8, 69.4, 66.1, 59.3, 29.7, 26.2, 19.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3 + \text{Na}$: 272.1263; found: 272.1261; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.22; H, 7.49; N, 5.40.

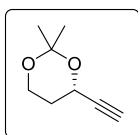
(4*R*)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksan (30ent)



Ester *C* (0,94 g; 5,37 mmoli) rozpuściłem w suchym CH_2Cl_2 (15 ml) i całość schłodziłem do -75 °C (temp. łaźni) i powoli wkropliłem 1 M DIBAL-H w heptanie (6,5ml; 6,5 mmola). Postęp reakcji kontrolowałem za pomocą TLC. Po całkowitym zaniku substratu, reakcję "zgasilem" za pomocą bezwodnego MeOH (10 ml) i pozostawiłem do ogrzania do 0 °C. Następnie, w dwóch porcjach dodałem bezwodny K_2CO_3 (1,48 g; 10,7 mmola) oraz odczynnik Bestmanna-Ohiry (1,25 g; 6,5 mmola). Do całości dodałem jeszcze jedną porcję bezwodnego MeOH (20 ml) i odstawilem łaźnię

chłodzącą. Mieszałem w temperaturze otoczenia przez noc. Następnie dodałem nasycony roztwór NH₄Cl (30 ml) i mieszałem jeszcze 30 min. Całość ekstrahowałem pentanem. Połączone fazy organiczne suszyłem Na₂SO₄. Usunąłem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (pentan:Et₂O 9:1 v/v), otrzymując 0,6 g (80%) bezbarwnego oleju. [α]_D +16,8 (*c* 0.75, CH₂Cl₂) [Lit. [α]_D +16,4 (*c* 0,7, CHCl₃)]; IR (film): 2121, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (m, 1H), 4.08 – 3.76 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.16 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 99.4, 82.9, 73.2, 60.4, 59.5, 31.9, 30.3, 19.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na] cald for C₈H₁₂O₂ + Na: 163.0735; found: 163.0732; Anal. cald for C₈H₁₂O₂: C, 68.55; H, 8.63. Found: C, 68.59; H, 8.65.

(4S)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksan (30)

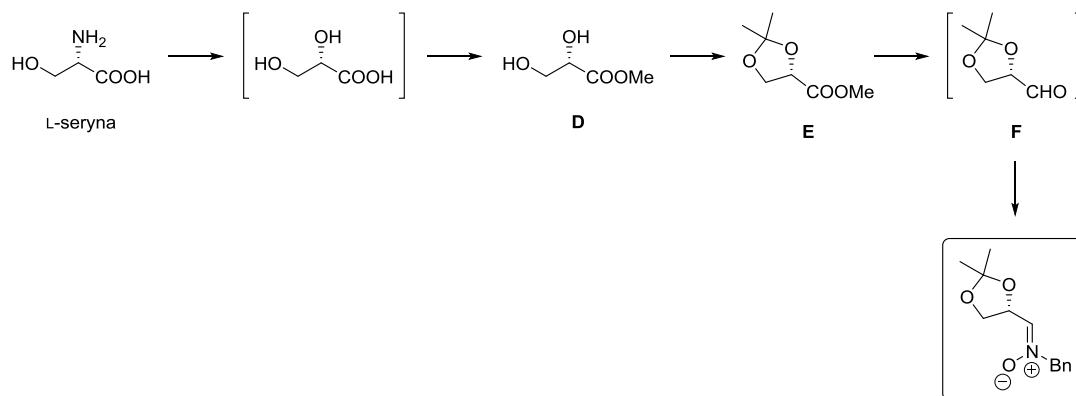


Alkin **30** otrzymałem analogicznie do opisanego powyżej (**30ent**), startując z kwasu (*S*)-jabłkowego.

[α]_D -16,3 (*c* 0.75, CH₂Cl₂) [Lit. [α]_D +16,6 (*c*1, CHCl₃)]; IR (film): 2120, 1108 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (m, 1H), 4.06 – 3.74 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.18 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 99.5, 82.8, 73.4, 60.4, 59.3, 31.8, 30.3, 19.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na] cald for C₈H₁₂O₂ + Na: 163.0735; found: 163.0731; Anal. Cald for C₈H₁₂O₂: C, 68.55; H, 8.63. Found: C, 68.63; H, 8.61.

N-tlenek *N*-benzylo-*N*-{[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]metylideno}aminy

(77)



D

Do roztworu L-seryny (50 g; 0,47 mola) w H₂O (100 ml), w temperaturze nie przekraczającej 0 °C dodałem 5 M roztwór H₂SO₄ (150 ml) oraz 6 M roztwór NaNO₂ (85 ml). Po 5 h mieszania w temperaturze pokojowej, ponownie dodałem 6 M roztwór NaNO₂ (85 ml) w temperaturze 0 °C. Całość mieszałem 3 doby w temperaturze pokojowej. Po tym czasie ponownie dodałem w temperaturze nie przekraczającej 0 °C 5 M roztwór H₂SO₄ (150 ml) oraz 6 M roztwór NaNO₂ (85 ml). Po kolejnych 2 dobach w temperaturze pokojowej odparowałem część wody (~0,5 l) pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem roztwór NaOH (20 g) w H₂O (50 ml) w temperaturze nie przekraczającej 0 °C. Następnie całość rozcieńczyłem roztworem acetonu w MeOH (1:3, 200 ml) i przesączyłem przez Celit. Po odparowaniu rozpuszczalnika ponownie dodałem roztwór acetonu w MeOH (1:3, 200 ml). Te czynności powtórzyłem siedmiokrotnie. Następnie, po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość odparowałem trzykrotnie z toluenem (3×100 ml). Pozostałość rozpuściłem w MeOH (200 ml), zakwaśiłem stężonym H₂SO₄ i dodałem ortomrówczan trimetylu (50 ml). Całość mieszałem 30 min w temperaturze 60 °C, a następnie zneutralizowałem w 0 °C za pomocą NaOMe. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (t.w. 65–70°C / 0,5 Torr), otrzymując 42 g (75%) bezbarwnego oleju. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7,1 (*c* 0,94, CH₂Cl₂) [Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -6,11 (*c* 5, CHCl₃)]; IR (neat): 3471, 1741 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (m, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H, OH), 2.55 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 72.2, 64.0, 53.5; MS (EI) *m/z*: 120,0 [M]; Anal. calcd for C₄H₈O₄: C, 40.00; H, 6.71. Found: C, 39.90; H, 6.67.

E

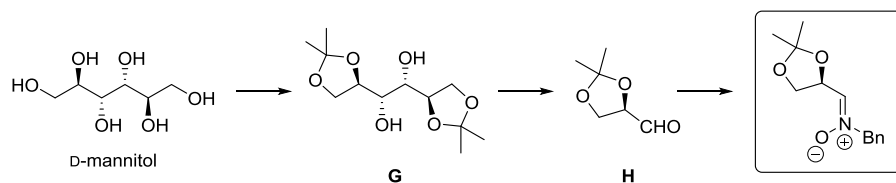
Do roztworu **D** (30 g; 0,25 mola) w 2,2-dimetoksypropanie (500 ml) dodałem *p*-TsOH (1,43 g; 7,5 mmola). Po 3 h w temperaturze pokojowej, dodałem NaHCO₃ (3 g) i mieszałem 1 h. Osad odsączyłem i przemyłem Et₂O (3×100 ml), a przesącz zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (t.w. 115-118 °C/20 Torr), otrzymując 35,2 g (88%) bezbarwnego oleju. [α]_D²⁰ -19,9 (*c* 1.5, CHCl₃) [Lit. [α]_D²⁰ -17,4 (*c* 3, CHCl₃)]; IR (neat): 1760 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 72.2, 111.3, 73.9, 52.2, 25.7, 25.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na] cald for C₇H₁₂O₄ + Na: 183.0633; found: 183.0629; Anal. cald for C₇H₁₂O₄: C, 52.49; H, 7.55. Found: C, 52.33; H, 7.65.

77

Do roztworu estru **E** (10 g; 62,4 mmola) w suchym CH₂Cl₂ (250 ml), schłodzonego do -78 °C powoli (powyżej 1 h) wkropiłem 1M roztwór DIBAL-H w CH₂Cl₂ (75 ml). Postęp reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii gazowej. Po całkowitym zaniku substratu (~5–6 h), surowy aldehyd **F** (7,3 g, 90% – wyliczone na podstawie GC) został użyty w następnym etapie bez izolowania, ani dodatkowego oczyszczania. Próbka analityczna otrzymana została przez ekstrakcję oraz destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (t.w. 68–75°C/30 Torr) [Lit. t.w. 67-73°C/30 Torr]; [α]_D²⁰ -72 (*c* 6, CH₂Cl₂) [Lit. [α]_D²⁰ -75,4 (*c* 8, C₆H₆)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.21 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

Do roztworu zawierającego surowy aldehyd **F** (7,3 g; 325 ml) dodałem CH₂Cl₂ (200 ml), MgSO₄ (14 g, 112 mmoli) oraz roztwór BnNH₂OH (7,4 g; 60 mmoli) w CH₂Cl₂ (40 ml). Po 5 h całość przesączyłem, a przesącz zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem Et₂O (75 ml), a powstały surowy nitron wydzieliłem za pomocą filtracji otrzymując 10 g (72% – 2 etapy) bezbarwnego osadu. T.t. 90–91 °C (lit. 90 °C); [α]_D²⁰ -96 (*c* 0.5, CH₂Cl₂) [Lit. dla przeciwnego izomeru [α]_D²⁵ +96,8 (*c* 0.5, CHCl₃)]; IR (film): 1599 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 7.1, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 72.2, 132.1, 129.4, 129.2, 109.8, 72.0, 67.8, 67.0, 26.2, 24,9; Anal. cald for C₁₃H₁₇NO₃: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.96. Found: C, 66.40; H, 7.25; N, 5.99.

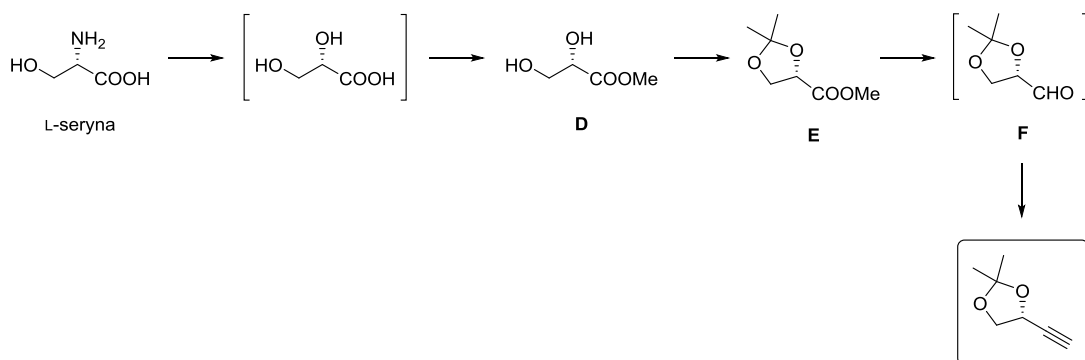
***N*-tlenek *N*-benzylo-*N*-{[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]metylideno}aminy
(**77ent**)**



D-Mannitol (75 g, 0,41 mola) oraz 2,2-dimetoksypropan (120 ml, 0,98 mola) rozpuściłem w dimetoksyetanie (180 ml). Następnie dodałem SnCl₂ (75 mg, 0,4 mmola) i mieszałem w temperaturze wrzenia (~75 °C) aż do sklarowania roztworu (~1 h). Po dodatkowych 30 min. w temperaturze wrzenia, mieszaninę schłodziłem do temperatury otoczenia i dodałem pirydynę (0,09 ml, 1,14 mmola). Usunąłem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem CH₂Cl₂ (540 ml) i mieszałem 1 h w temperaturze otoczenia. Po odsączeniu otrzymałem 58 g (54%) białego osadu diacetonydu **G**, którego użyłem do następnego etapu bez dodatkowego oczyszczania.

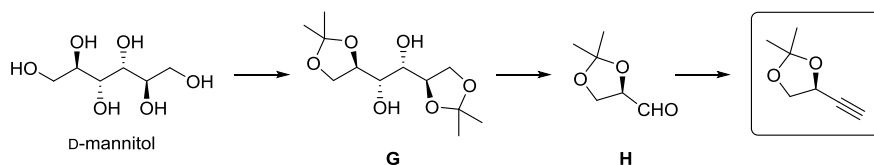
Do acetonidu **G** (33 g, 0,13 mola) dodałem CH₂Cl₂ (350 ml). Następnie nie przekraczając 25 °C dodałem nasycony roztwór NaHCO₃ (11,9 ml). Po chwili, intensywnie mieszając dodałem porcjami (~20 min) stały NaIO₄ (52,8 g, 0,25 mmola). Mieszałem 2 h utrzymując temperaturę poniżej 30 °C. Odsączyłem osad, a przesącz częściowo zateżyłem pod ciśnieniem atmosferycznym (~55 °C). Pozostałość destylowałem pod ciśnieniem 30 mmHg. Otrzymałem 22 g (67%) aldehydu **H**. (t.w. 72–74 °C/30 Torr) [α]_D²⁰ +80,1 (*c* 1.53, C₆H₆) [Lit. [α]_D²⁰ +63,3 (*c* 1.25, C₆H₆)]; IR (neat): 2990, 1730, 1150 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 110.8, 79.5, 65.1, 25.8, 24,7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H] cald for C₆H₁₁O₃: 131.0708; found: 131.0712; Anal. cald for C₆H₁₀O₃: C, 55.37; H, 7.75. Found: C, 55.50; H, 7.67. Aldehyd **H** przekształciłem w nitron **77ent** w ten sam sposób co aldehyd **F** w nitron **77** (88%). [α]_D²⁰ +95,9 (*c* 0.5, CH₂Cl₂) [Lit. [α]_D²⁵ +96,8 (*c* 0.5, CHCl₃)]; IR (film): 1598 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 7.1, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 72.3, 132.2, 129.5, 129.4, 109.7, 72.1, 67.8, 67.1, 26.3, 24,5; Anal. cald for C₁₃H₁₇NO₃: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.42; H, 7.27; N, 5.97.

(4R)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan (29)



Do roztworu zawierającego surowy aldehyd **F** (7,3 g; 325 ml) dodałem bezwodny MeOH (150 ml) i całość schłodziłem do $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Następnie dodałem bezwodny K_2CO_3 (15,6 g; 112 mmoli) oraz odczynnik Bestmanna-Ohiry (16,1 g; 84 mmole). Po 12 h w temperaturze otoczenia, dodałem nasycony roztwór NH_4Cl (200 ml) i mieszałem jeszcze 1 h. Całość ekstrahowałem pentanem ($2 \times 100\text{ ml}$). Połączone fazy organiczne suszyłem MgSO_4 . Usunąłem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem ($40\text{ }^{\circ}\text{C}/650\text{ mbar}$), a pozostałość destylowałem przy $110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}/250\text{ Torr}$, otrzymując 6,3 g (80% - 2 etapy) bezbarwnej, lepkiej cieczy. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40$ ($c\ 1$, CH_2Cl_2) [Lit. dla przeciwnego izomeru $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40,6$ ($c\ 1.1$, CHCl_3)]; IR (film): $2120, 1068\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (ddd, $J = 6.4, 6.2, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.1, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.1, 6.2\text{ Hz}$, 1H), 2.47 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 110.7, 81.6, 74.3, 129.4, 70.0, 65.5, 26.4, 26.3; Anal. calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.65; H, 7.99. Found: C, 66.59; H, 8.02.

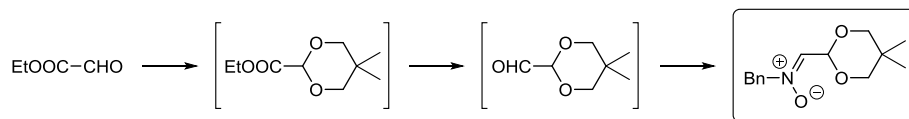
(4S)-4-etynylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan (29ent)



Opisany wyżej aldehyd **H** przekształciłem w alkin **29ent** w ten sam sposób co aldehyd **F** w alkin **29**, stosując odczynnik Bestmanna Ohiry.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +39,9$ ($c\ 1$, CH_2Cl_2) [Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40,6$ ($c\ 1.1$, CHCl_3)]; IR (film): $2122, 1067\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (ddd, $J = 6.4, 6.2, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.1, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.1, 6.2\text{ Hz}$, 1H), 2.45 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 110.8, 81.7, 74.2, 129.5, 70.1, 65.4, 26.3, 26.2; Anal. calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.65; H, 7.99. Found: C, 66.60; H, 8.04.

***N*-tlenk *N*-benzylo-*N*-[(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-yl)metylideno]aminy (76)**

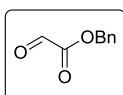


Do 50% roztworu glioksalanu etylu (EtOOCCHO) w toluenie (10,5 ml; 53 mmole) dodałem, 2,2-dimetylo-1,3-propanodiol (11,0 g; 106 mmoli), TsOH (0,9 g; 5,3 mmola) oraz benzen (100 ml). Mieszałem w temperaturze wrzenia 2 d usuwając wodę. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia dodałem nasycony roztwór NaHCO₃ (100 ml). Rozdzieliłem fazy i wodną ekstrahowałem AcOEt (3×100 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem nasyconym roztworem NaHCO₃ (100 ml), H₂O (100 ml) oraz nasyconym roztworem NaCl (100 ml). Suszyłem Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy ester (53 mmole)^{1*} w atmosferze argonu rozpuściłem w suchym CH₂Cl₂ (150 ml). Schłodziłem do -75 °C (temp. łaźni) i dodałem (w ciągu 1 h) 1 M DIBAL-H (58,3 ml; 58,3 mmola). Mieszałem w -75 °C (temp. łaźni) 2.5 h. Następnie w -75 °C wkropliłem MeOH (20 ml). Pozostawiłem do ogrzania do temperatury otoczenia. Następnie całość wylałem na nasycony roztwór winianu potasowo-sodowego (150 ml). Mieszałem aż do rozdzielenia faz. Ekstrahowałem CH₂Cl₂ (2×100 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem nasyconym roztworem NaCl (2×50 ml). Suszyłem Na₂SO₄. Odsączyłem środek suszący i odparowałem część rozpuszczalnika (pozostało ok. 120 ml). Do roztworu dodałem świeżą porcję Na₂SO₄ (30,1 g, 212 mmoli) oraz PhCH₂NHOH (6.5 g; 53 mmole)^{2*}. Mieszałem w temperaturze otoczenia 4 doby. Całość przesączyłem przez celit, a przesącz zatężyłem. Otrzymałem żółty olej. Za pomocą Et₂O wytrąciłem biały osad – 2,95 g. W drugim rzucie krystalizacji otrzymałem dodatkowo 0,63 g (Σ 27% – 3 etapy). T.t. 107–109 °C (Et₂O); IR (KBr): 2954, 1594, 1145 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.0, 131.8, 129.7, 129.3, 129.0, 95.0, 77.3, 76.8, 70.1, 30.4, 22.9, 21.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na] cald for C₁₄H₁₉O₃ + Na: 272.1263; found: 272.1254; Anal. cald for C₁₄H₁₉NO₃: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.48; H, 7.59; N, 5.47.

^{1*} przeliczone na 100% wydajności poprzedniego etapu.

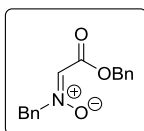
^{2*} W kolbie poj. 100 ml umieściłem NaOH (2.6 g) oraz H₂O (24 ml). Ochłodziłem i dodałem Et₂O (60 ml) oraz PhCH₂NHOH·HCl (10.0 g). Mieszałem 5 min. Rozdzieliłem fazy i wodną przemyłem Et₂O (40 ml). Suszyłem MgSO₄. Otrzymałem 6.5 g brudnobiałego osadu.

Glioksalan benzylu



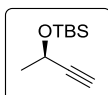
W kolbie pojemności 500 ml pod argonem umieściłem ester dibenzylowy kwasu L-winowego (17,3 g; 52,5 mmola) oraz bezwodny eter dietylowy (300 ml). Następnie dodałem dwuwodny kwas nadjodowy (11,9 g; 52,4 mmola). Zawiesinę mieszałem w temperaturze 23 °C przez 1,5 h, obserwując tworzenie się białego osadu. Następnie całość przesączyłem przez Celit, przemywając osad eterem dietylowym (70 ml). Przesącz częściowo zatężyłem otrzymując produkt, który bez dodatkowego oczyszczania zastosowałem do następnego etapu. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.27 – 7.45 (m, 5H), 5.10 (s, 2H).

Nitron 94b



Glioksalan benzylu (7,34 g; 56,9 mmola) rozpuściłem w metanolu (60 ml). Do roztworu, w temperaturze otoczenia dodałem bezwodny octan sodu (6,07 g; 74,0 mmoli). Następnie dodałem roztwór chlorowodoru *N*-benzylhydroksyloaminy (9,08 g; 56,9 mmola) w metanolu (20 ml). Po 2 h odparowałem rozpuszczalnik, a do pozostałości dodałem CH_2Cl_2 (100 ml) oraz wodę (30 ml). Po rozdzieleniu faz, organiczną suszyłem MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem 14,5 g białego osadu. Surowy nitron krystalizowałem z mieszaniny heksan/ CH_2Cl_2 otrzymując 12,0 g (78%) bezbarwnego, krystalicznego nitronu. T.t. 105-106 °C; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ 7.30 – 7.15 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.15 (s, 1H).

(3*R*)-3-(*tert*-butylodimetylosililoksy)but-1-yn (93)



(*R*)-(+)-3-Butyn-2-ol (0,35 g; 5,0 mmol) oraz imidazol (0,37 g; 5,5 mmola) rozpuściłem w bezwodnym CH_2Cl_2 (5 ml). Następnie porcjami dodałem chlorek *tert*-butylodimetylosililowy (0,83 g; 5,5 mmola). Po 2 h w temperaturze otoczenia mieszaninę rozcieńczyłem CH_2Cl_2 (10 ml) i przemyłem H_2O (5 ml). Fazę organiczną suszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Usunąłem rozpuszczalnik pod nieznacznie

zmniejszonym ciśnieniem (383 hPa). Pozostałość rozpuściłem w pentanie i przesączyłem przez cienką warstwę żelu krzemionkowego, otrzymując 0,83 g (90%) bezbarwnej cieczy. $[\alpha]_D +46,2$ (c 1, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (dq, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

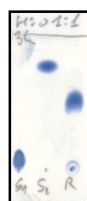
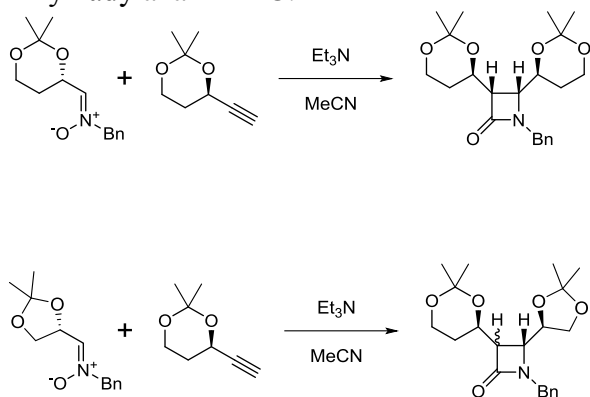
5.1.2. Reakcje nitronów z terminalnymi alkinami (badania diastereoselekcji)

Procedura ogólna

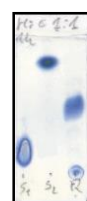
W naczyniu Schlenka pod argonem umieściłem jodek miedzi (I) (12.5 μmol), acetonitryl (3.0 ml) oraz trietyloaminę (1 mmol). Po schłodzeniu do 0 $^\circ\text{C}$ dodałem alkin (0.25 mmol) i mieszałem 20 min w temperaturze 0 $^\circ\text{C}$. Następnie, w jednej porcji dodałem nitron (0.25 mmol). Po 10 min mieszania w temperaturze 0 $^\circ\text{C}$ odstawiłem łaźnię chłodzącą i mieszałem w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) (1 - 3.5 h). Po całkowitym zaniku substratu do mieszaniny reakcyjnej dodałem Florisil (1,5 g) i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość naniosłem na kolumnę chromatograficzną zawierającą Florisil(100-200 mesh)*. Stosunek *cis/trans* wyznaczany był na podstawie HPLC i/lub $^1\text{H NMR}$. Konfiguracja mieszanin diastereoizomerów ustalana była za pomocą analizy UV-CD HPLC.

*Chromatografia z użyciem Florisilu służyła właściwie do pozbycia się zanieczyszczeń, które mogłyby przeszkadzać w prowadzeniu analiz. Omawiane w części *Badania własne* czyste związki uzyskane były na drodze kilkukrotnej chromatografii na żelu krzemionkowym lub krystalizacji. W przypadku azetydynonów **89** (**89a**, **89b**, **89c**) rozdział dokonany był za pomocą HPLC z użyciem kolumny preparatywnej.

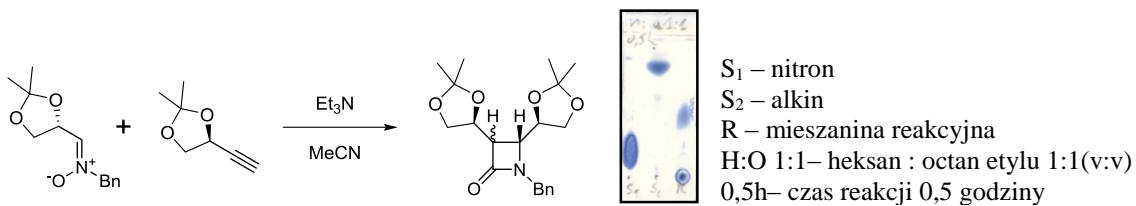
Przykłady analiz TLC:



S₁ – nitron
S₂ – alkin
R – mieszanina reakcyjna
H:O 1:1– heksan : octan etylu 1:1(v:v)
3h – czas reakcji 3 godziny



S₁ – nitron
S₂ – alkin
R – mieszanina reakcyjna
H:O 1:1– heksan : octan etylu 1:1(v:v)
1h – czas reakcji 1 godzina



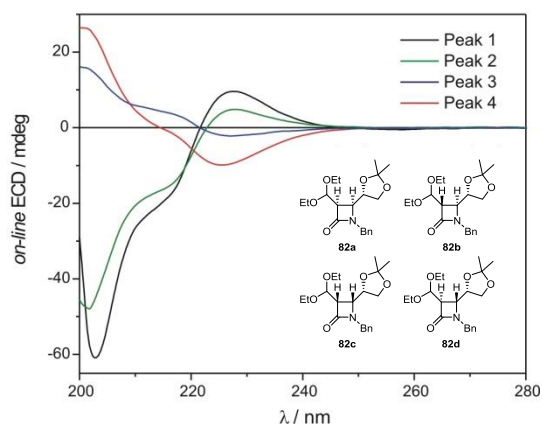
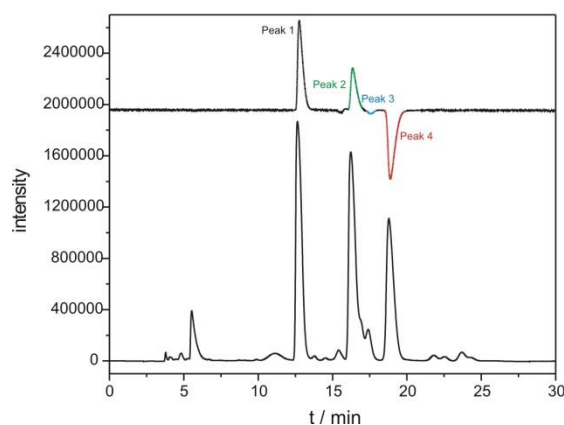
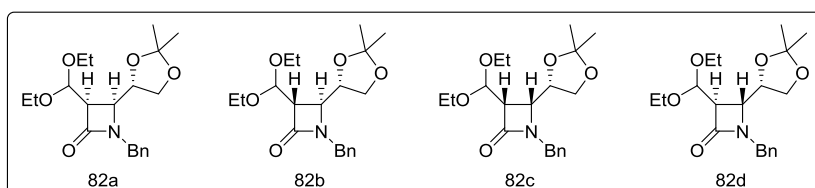
Azetydynony **82** (mieszanina)

82a (3*R*,4*S*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

82b (3*S*,4*S*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

82c (3*S*,4*R*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

82d (3*R*,4*R*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] OD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 12,6 min, 16,2 min, 17,4 min, 18,8 min; IR (film CH_2Cl_2): 1746, 2976, 2873 cm^{-1} ; Wybrane sygnały z widm NMR: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.77 (m, 0.1 \times 1H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.58 (ddd, $J = 5.8, 6.7, 8.9$ Hz, 1H), 4.21 (m, 0.1 \times 1H), 4.10 (ddd, $J = 5.3, 6.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 6.8, 8.7$

Hz, 1H), 3.72 (m, 0.1×1H), 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 2.4, 7.9$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.38 (m, 0.1×1H), 3.04 (dd, $J = 2.4, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 166.5, 166.1, 127.2 – 136.5 (12×Ph), 110.2, 109.8, 109.4, 99.8, 99.8, 99.4, 78.2, 77.8, 76.3, 67.4, 66.8, 66.3, 64.8, 64.2, 63.8, 63.5, 63.5, 63.2, 56.7, 56.5, 56.4, 55.5, 55.4, 54.3, 45.5, 45.4, 45.2, 26.7-25.1 (6×Me), 15.2 – 15.1 (6×Me); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: 363.2046; found: 363.2052.

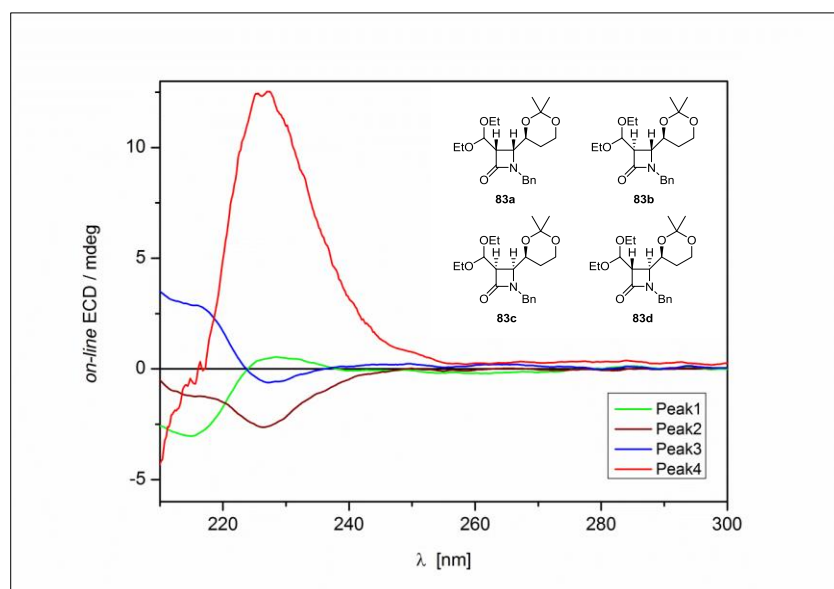
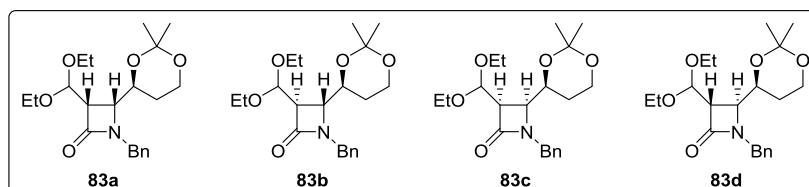
Azetydynony **83** (mieszanina)

83a (3*S*,4*R*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on

83b (3*R*,4*R*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on

83c (3*R*,4*S*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on

83d (3*S*,4*S*)-1-benzylo-3-(dietoksymetylo)-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on

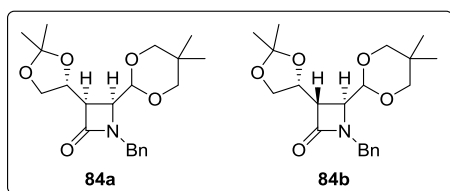


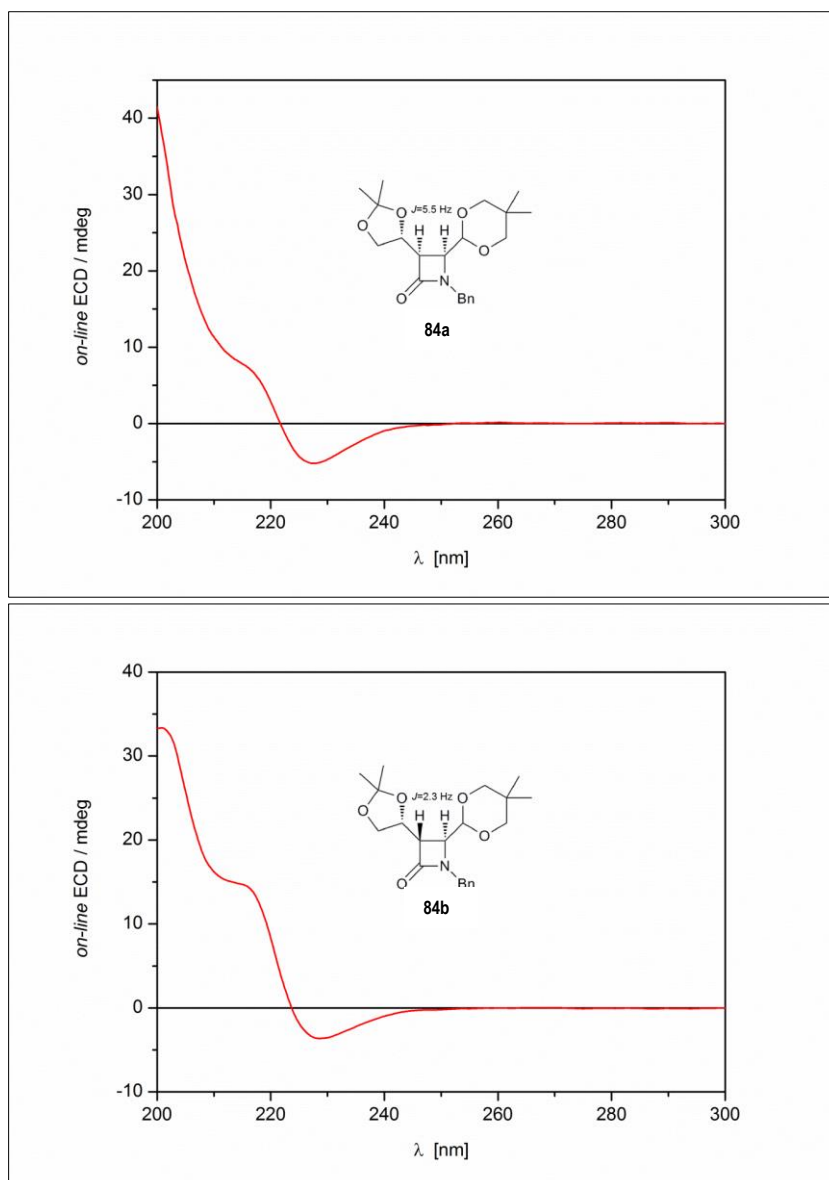
Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] OD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 8,0 min, 11,1 min, 12,3 min, 15,1 min; IR (film CH₂Cl₂): 1756, 2976, 2873 cm⁻¹; Wybrane sygnały z widm NMR: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 5.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 5×1H), 4.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 1.5×1H), 4.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 2.4, 8.2, 11.1 Hz, 1.5×1H), 4.04 (ddd, *J* = 2.8, 5.7, 11.6 Hz, 5×1H), 3.68 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 2.6, 5.0 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 4.9, 5.7 Hz, 5×1H), 3.20 (m, 1.5×1H), 3.15 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 5×1H), 3.09 (dd, *J* = 4.2, 5.6 Hz, 1.5×1H), 2.85 (dd, *J* = 2.6, 3.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 166.4, 166.0, 165.9, 165.4, 138.6 – 127.3 (16×Ph), 100.5, 100.4, 100.1, 98.5, 98.4, 98.3, 98.2, 98.0, 73.0, 70.0, 67.6, 66.3, 64.5, 64.3, 63.2, 63.1, 62.5, 61.7, 60.9, 60.3, 59.3, 59.2, 59.1, 59.0, 58.8, 57.7, 57.6, 57.0, 56.8, 55.9, 55.8, 55.6, 46.6, 46.2, 45.8, 44.8, 30.1, 30.0, 30.0, 29.7, 28.4, 28.4, 27.6, 26.7, 19.1, 18.9, 18.9, 18.9, 15.7, 15.6, 15.6, 15.5, 15.5, 15.4, 15.2, 14.2; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₃₁NO₅Na [M+Na⁺] 400.2094; found: 400.2076.

Azetydynony **84** (mieszanina)

84a (3*R*,4*S*)-1-benzylo-4-(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-ylo)-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

84b (3*S*,4*S*)-1-benzylo-4-(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-ylo)-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



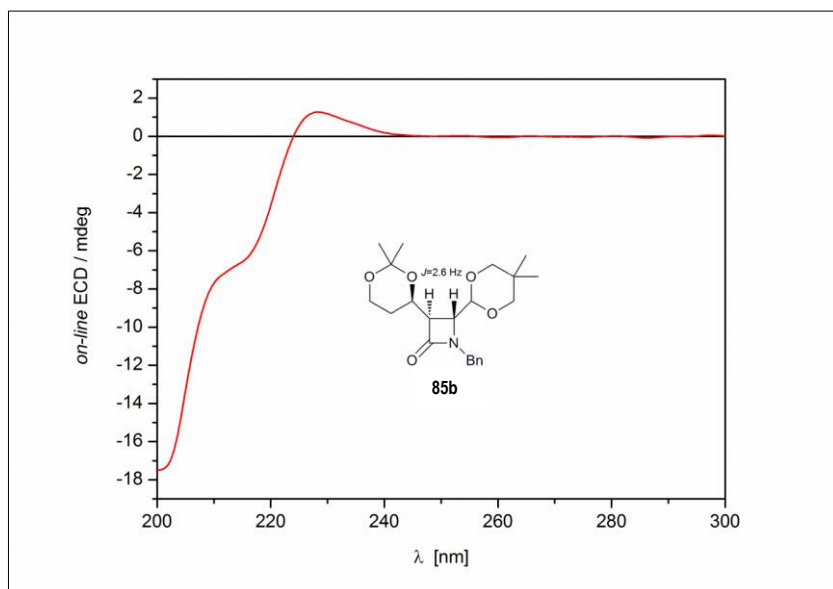
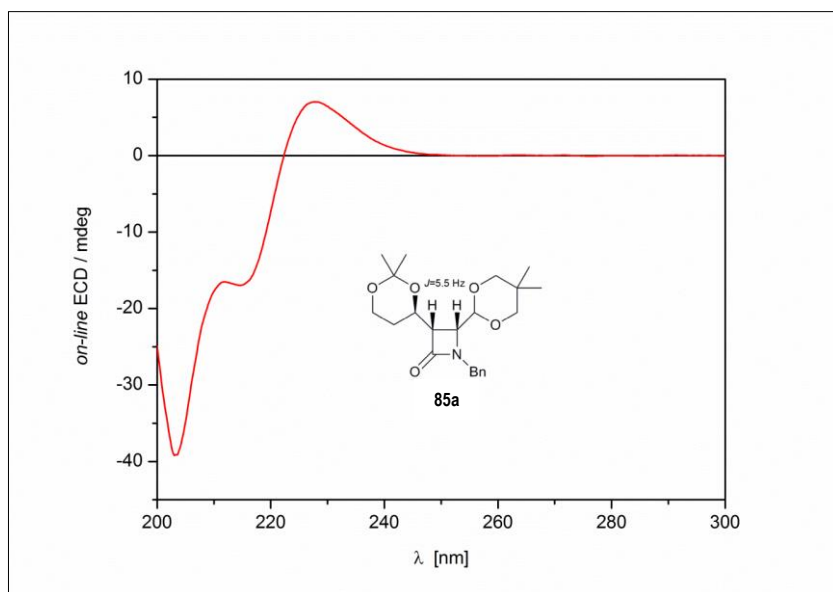
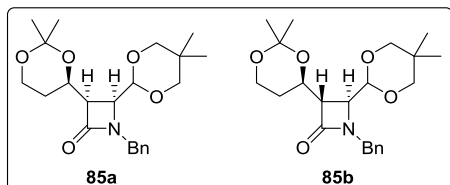


Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] OD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 9,7 min, 12,7 min; IR (film CH₂Cl₂): 1756, 2956, 2870 cm⁻¹; Wybrane sygnały z widm NMR: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.0, 9.9 Hz, 1H), 4.13 (m, 1.3×H), 4.00 (d, J = 4.9 Hz, 1.3×H), 3.68 (m, 1.3×H), 3.46 (dd, J = 1.8, 5.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 2.9, 2.9 Hz, 1.3×H), 2.90 (dd, J = 5.5, 9.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 166.1, 165.1, 137.0 – 127.1 (8×Ph), 109.4, 108.5, 101.1, 99.5, 77.1, 76.5, 76.4, 76.2, 73.0, 71.8, 68.3, 66.5, 55.4, 55.4, 59.9, 53.1, 45.6, 45.2, 27.0, 26.4, 26.0, 25.5, 22.9, 22.6, 21.1, 21.1; MS (EI): m/z calcd for C₂₁H₃₀NO₅ [M+H⁺] 376.2118; found 376.2128.

Azetydynony **85** (mieszanina)

85a (3*R*,4*S*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-ylo)azetydyn-2-on

85b (3*S*,4*S*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-ylo)azetydyn-2-on

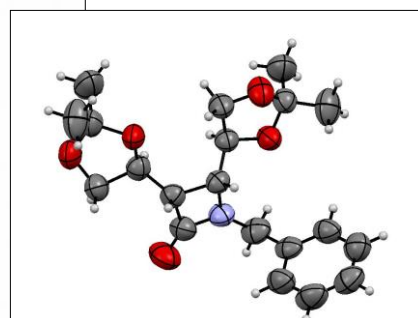
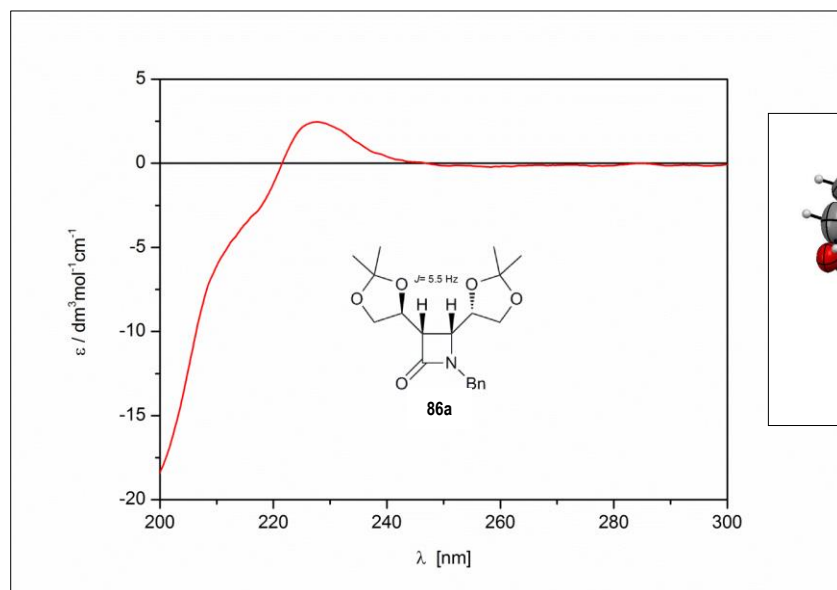
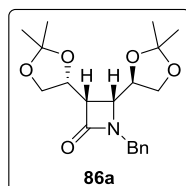


Konfiguracja mieszanki diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] OD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 9,5 min,

14,8 min.; IR (film CH₂Cl₂): 1753, 2955, 2868 cm⁻¹; Wybrane sygnały z widm NMR: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 7.42 – 6.94 (m, 11H), 4.83 (dd, *J* = 15.1, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 12.0, 9.8, 2.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 0.5H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 2.7 Hz, 0.5H), 3.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 1.83 – 0.08 (m, 32H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 165.75, 137.10, 137.02, 128.51, 128.37, 128.25, 128.21, 127.92, 127.79, 127.63, 127.55, 127.47, 127.15, 126.96, 101.51, 99.77, 98.16, 97.73, 77.10, 76.67, 76.57, 76.30, 65.89, 65.64, 59.65, 59.30, 59.16, 56.82, 56.30, 55.25, 53.58, 45.62, 45.02, 30.60, 30.09, 29.74, 29.60, 27.87, 22.80, 22.68, 21.23, 21.14, 19.14, 18.73, 13.81; MS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₃₂NO₅ [M+H⁺] 390.2275; found 390.2273.

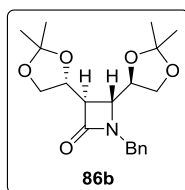
Azetydynony **86**

86a (3*S*,4*R*)-1-benzyl-3,4-bis[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]azetydyn-2-on



T.t. 112-114°C (Et₂O/heksan); [α]_D +57,4 (c 0.23, CHCl₃); IR (film CH₂Cl₂): 1746, 2958, 2885 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 7.18 – 7.08 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 5H), 3.91 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 165.0, 137.0 – 127.5 (4×Ph), 109.3, 108.7, 76.6, 71.2, 68.3, 67.2, 56.0, 55.5, 45.3, 26.6, 26.5, 25.1, 24.9; Anal. Calcd for C₂₀H₂₇NO₅: C, 66.46; H, 7.53; N, 3.88. Found: C, 65.67; H, 7.16; N, 3.65.

86b (3*R*,4*R*)-1-benzylo-3,4-bis[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

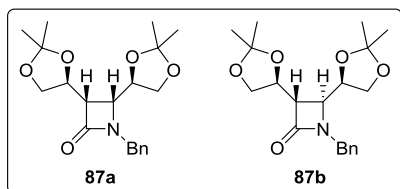


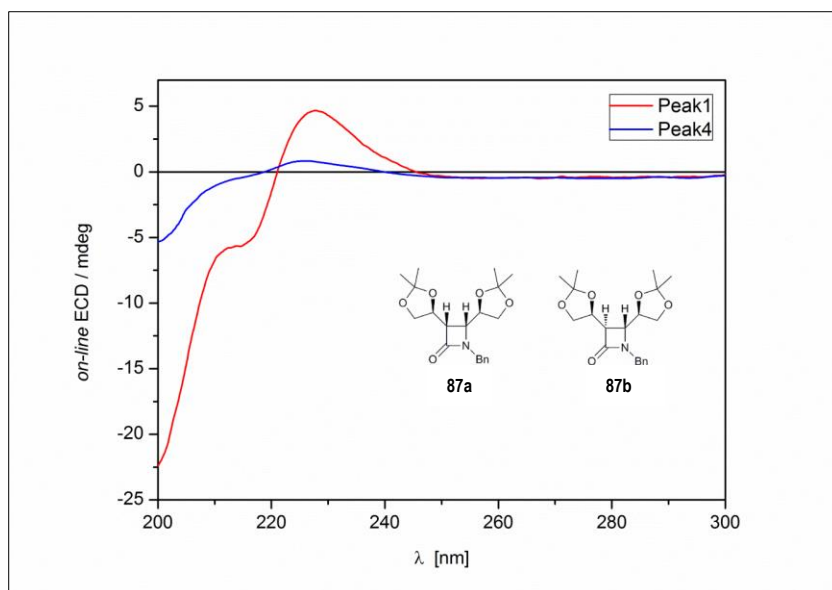
IR (film CH₂Cl₂): 1752, 2968, 2878 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 5H), 4.80 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.11 – 4.15 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.86 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 136.0 – 127.6 (4×Ph), 110.3, 109.6, 77.5, 72.3, 66.0, 65.9, 55.5, 53.1, 45.3, 26.6, 26.3, 25.4, 25.0; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₇NO₅Na [M+Na⁺] 384.1781; found: 384.1791.

Azetydynony **87** (mieszanina)

87a (3*S*,4*R*)-1-benzylo-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

87b (3*S*,4*S*)-1-benzylo-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

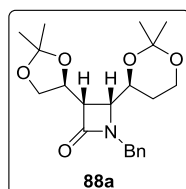


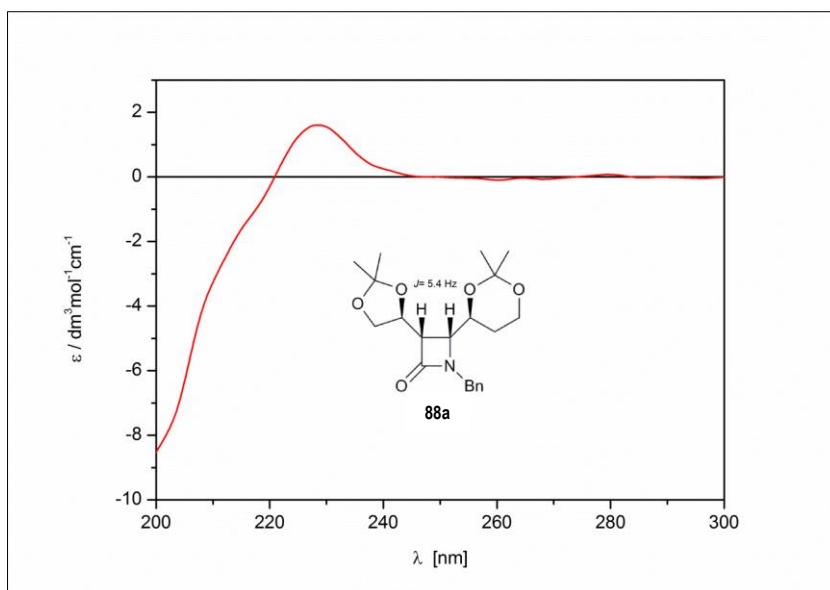


Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] OD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 19,0 min, 24,2 min, 17,4 min, 27,1 min; IR (film CH₂Cl₂): 1755, 2958, 2885 cm⁻¹; Wybrane sygnały z widm NMR: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.31 (m, 3.5×1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (m, 3.5×1H), 3.61 (m, 1H), 3.55 (m, 3.5×1H), 3.40 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 5.6, 9.7$ Hz, 3.5×1H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 165.9, 165.7, 136.4 – 127.0 (8×Ph), 109.3, 109.2, 108.8, 108.0, 77.8, 74.7, 73.0, 71.8, 68.4, 66.3, 66.1, 64.7, 55.7, 54.9, 53.9, 53.5, 45.2, 44.5, 26.7 – 24.0 (8×Me); HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₇NO₅Na [M+Na⁺] 384.1781; found: 384.1783.

Azetydynony **88**

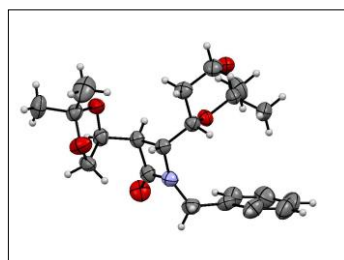
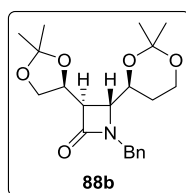
88a (3*S*,4*R*)-1-benzylo-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on





IR (film CH_2Cl_2): 1753, 2988, 2872 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.22 (m, 5H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 15.3$, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 5.4$, 3.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.8$, 5.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 135.7, 128.7, 128.2, 127.7, 108.7, 98.6, 71.5, 68.5, 66.6, 59.3, 57.3, 56.1, 45.2, 29.6, 26.9, 26.9, 25.7, 18.7; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 398.1938; found: 398.1947.

88b (3*R*,4*R*)-1-benzyl-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



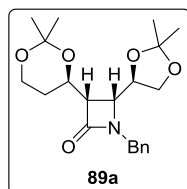
T.t. 134–136 $^{\circ}\text{C}$ (Et_2O /heksan); $[\alpha]_{\text{D}} +23,4$ (c 0.45, CHCl_3); IR (film CH_2Cl_2): 1757, 2984, 2870 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.28 (m, 5H), 4.73 (d, $J = 15.5$, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 2.6$, 2.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 3.6$, 2.5 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.32 (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 135.9, 128.6, 128.1, 127.6, 109.5, 98.4, 72.9, 66.3, 66.0, 59.1, 56.9, 51.8, 44.8,

29.7, 26.8, 26.4, 25.7, 18.8; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{29}NO_5Na$ $[M+Na^+]$ 398.1938; found: 398.1939.

Azetydynony **89**

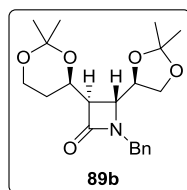
Mieszanina. Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] AD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 14,5 min, 19,3 min, 23,6 min; IR(film CH_2Cl_2): 1753, 2989, 2875 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{29}NO_5Na$ $[M+Na^+]$ 398.1938; found: 398.1945.

89a (3*S*,4*R*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



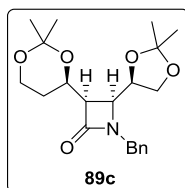
¹H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.25 – 6.92 (m, 5H), 4.58 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 166.1, 136.5, 128.5, 128.3, 127.9, 107.7, 97.8, 74.6, 65.6, 64.8, 59.0, 57.3, 54.8, 45.3, 30.4, 29.8, 26.2, 23.7, 18.9.

89b (3*R*,4*R*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



¹H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.10 – 6.77 (m, 5H), 4.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 3H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.99 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 165.3, 136.9, 128.5, 128.4, 127.8, 109.8, 98.1, 77.94, 66.6, 66.2, 58.8, 57.6, 56.2, 45.0, 29.9, 29.6, 26.4, 24.8, 18.6.

89c (3*R*,4*S*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

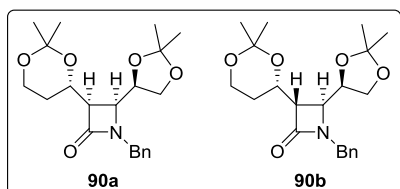


^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.33 – 6.92 (m, 5H), 4.78 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 13.2, 1.6$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 165.7, 137.1, 128.6, 127.9, 127.8, 109.1, 97.6, 74.9, 67.6, 65.3, 59.0, 56.9, 56.1, 45.4, 30.6, 29.6, 26.6, 24.6, 18.5.

Azetydynony **90** (mieszanina)

90a (3*R*,4*S*)-1-benzylo-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on

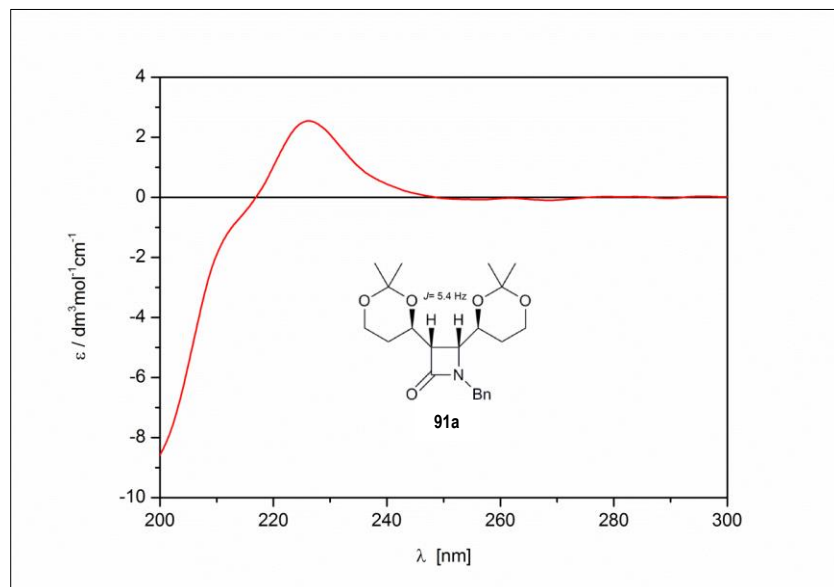
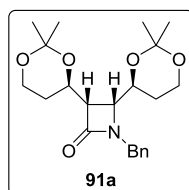
90b (3*S*,4*S*)-1-benzylo-3-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]azetydyn-2-on



Konfiguracja mieszaniny diastereoizomerów wyznaczana była na podstawie analizy UV-CD HPLC: Daicel Chiracel[®] AD-H 5% *i*-PrOH w heksanie, 1 ml/min; t_R 14,5 min, 11,8 min, 14,5 min; IR(film CH_2Cl_2): 1753, 2989, 2872 cm^{-1} ; Wybrane sygnały z widm NMR: ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.07 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 166.1, 165.5, 137.5 – 127.6 (8 \times Ph), 110.2, 109.5, 98.5, 98.0, 78.5, 76.9, 67.9, 66.6, 65.9, 65.7, 59.4, 59.3, 57.2, 56.7, 56.5, 54.5, 45.7, 45.3, 30.2, 30.0, 27.2, 27.0, 26.9, 26.8, 25.3, 25.0, 19.0, 18.9; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 398.1938; found: 398.1935.

Azetydynon **91a**

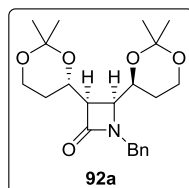
(3*S*,4*R*)-1-benzylo-3-[(4*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]-4-[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on



IR (film CH_2Cl_2): 1749, 2991, 2869 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 7.17 – 6.96 (m, 5H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.70 – 3.57 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 5.4, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 9.3, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 3H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 165.9, 137.9–127.0 (4 \times Ph), 97.7, 97.3, 70.0, 65.8, 59.1, 58.6, 57.9, 56.5, 46.6, 30.5, 29.8, 28.8, 28.4, 21.8, 18,9; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 412.2094; found: 412.2102.

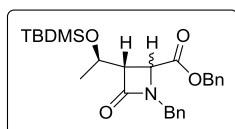
Azetydynon **92a**

(3*R*,4*S*)-1-benzylo-3,4-bis[(4*S*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-4-ylo]azetydyn-2-on

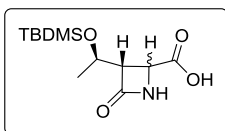


IR (film CH₂Cl₂): 1745, 2989, 2868 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 7.35 – 6.92 (m, 5H), 4.57 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.67 – 3.43 (m, 4H), 3.14 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 1.92 – 0.71 (m, 16H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 166.2, 137.8-127.1 (4×Ph), 97.9, 97.5, 70.2, 65.9, 59.2, 58.8, 57.9, 56.8, 46.4, 30.4, 29.8, 28.8, 27.8, 18.9, 18.8; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₃₂NO₅ [M+H⁺] 390.2275; found: 390.2272.

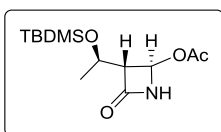
5.1.3. Synteza β-laktamu Kaneki



Do zawiesiny CuI (190 mg; 1 mmol) w MeCN (4.0 ml), pod argonem dodałem trietyloaminę (0,56 ml; 4,0 mmole). Następnie całość schłodziłem do 0 °C i dodałem roztwór alkinu **93** (184 mg, 1,0 mmol) w MeCN (1,0 ml). Po 15 min dodałem roztwór nitronu **94b** (404 mg; 1,5 mmola) w MeCN (5,0 ml). Mieszaninę trzymałem przez dodatkowe 15 min w 0 °C, a następnie 24 h w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika, pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan:AcOEt 4:1 v/v), otrzymując 323 mg (71%) mieszaniny azetydynonów *cis*-**95a** oraz *trans*-**95a** w proporcji 3:1 (proporcja wyznaczona na podstawie analizy ¹H NMR). *cis*-**95a**: IR (film CH₂Cl₂): 2929, 1766, 1257, 1197, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 7.10 – 6.94(m, 10H), 5.06 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.93 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.76 (ABq, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 13.0, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 4.15 (ABq, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.48 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 169.1, 165.9, 135.7, 135.5, 66.4, 65.0, 64.5, 62.0, 52.6, 44.6, 25.7, 25.5, 21.6, 20.7, 18.0, -0.4, -4.6, -5.0. *trans*-**95a**: ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.86 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.74 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.61 (ABq, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.12 (ABq, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 12.6, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.01 (dt, *J* = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.2, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), -0.1 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 170.5, 165.4, 135.5, 135.4, 65.4, 63.6, 62.5, 52.0, 45.2, 25.6, 22.1, 20.7, 17.8, -4.9, -5.0; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₆H₃₅NO₄NaSi [M+Na⁺] 476.2228; found: 476.2236; Anal. calcd for C₂₆H₃₅NO₄Si: C, 68,84; H, 7.78; N, 3.09. Found: C, 68.87; H, 7.79; N, 3.19.



Roztwór azetydynonu **95a** (150 mg; 0,33 mmola) w THF (2,0 ml) dodałem w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do mieszaniny litu (36 mg, 4,06 mmola) w ciekłym amoniaku. Po 25 min reakcje zakończyłem przez dodanie stałego NH_4Cl (0,825 g). Mieszaninę powoli doprowadziłem do temperatury otoczenia i dodałem CH_2Cl_2 (41 ml). Całość odsączyłem, a przesącz zatężyłem. Pozostałość rozpuściłem w roztworze $\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1). Całość poddałem liofilizacji, otrzymując 88 mg (98%) białego osadu, mieszaniny izomerów *cis*-**95b** oraz *trans*-**95b** w proporcjach 3:1. *cis*-**95b**: ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.16 (ddd, $J = 11.3, 6.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) δ 176.1, 171.8, 65.5, 60.1, 53.0, 25.4, 25.1, 21.3, 20.4, 17.5, -5.1, -5.6. *trans*-**95b**: ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.22 (ddd, $J = 12.8, 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 296.1 [$\text{M} + \text{Na}$], 272.2 [$\text{M} - \text{H}$], 318.1 [$\text{M} + \text{HCOO}$].



Do roztworu azetydynonu **95** (90 mg; 0,33 mmola) w suchym DMF (1,7 ml) dodałem kwas octowy (322 μl) oraz $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (219 mg; 0,49 mmola). Po 3 h odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodałem Et_2O (15 ml). Całość odsączyłem, a przesącz zatężyłem otrzymując 15 mg (73%) azetydynonu **96**. T.t. $105-107\text{ }^{\circ}\text{C}$ [Lit. $107-109\text{ }^{\circ}\text{C}$, (Aldrich, Cat. no. 375845, CAS 76855-69-1)]; $[\alpha]_{\text{D}} +51,7$ (c 0.4, CHCl_3) [Lit. $[\alpha]_{\text{D}} +51,0$ (c 1, CHCl_3) (Aldrich, Cat. no. 375845, CAS 76855-69-1)]; ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 5.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.70 (bs, 1H), 3.89 (ddd, $J = 12.6, 6.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.1 (s, 3H), -0.1 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 170.1, 165.7, 75.1, 65.3, 64.1, 25.6, 21.9, 19.9, 17.8, -4.7, -5.3; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{NaSi}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] 310.1445; found: 310.1453.

6. Literatura cytowana

1. Feuer, H., *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis*; John Wiley & Sons: New York INC., Publication **2007**.
2. Marino, P., *C. R. Chimie* **2005**, 8, 775.
3. Woźniak, Ł.; Staszewska-Krajewska, O.; Michalak, M., *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1933.
4. Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195.
5. Gossinger, E., *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2229.
6. Durand, G.; Polidori, A.; Salles, J. P.; Pucci, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 859.
7. Kubáň, J.; Blanáriková, I.; Fišera, L.; Jarošková, L.; Fengler-Veith, M.; Jager, V.; Kožíšek, J.; Humpa, O.; Prónayová, N.; Langer, V., *Tetrahedron* **1999**, 55, 9501.
8. Rizzi, C.; Marque, S.; Belin, F.; Bouteiller, J. C.; Lauricella, R.; Tuccio, B.; Cerri, V.; Tordo, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2513.
9. Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Scherrmann, M.C.; Tejero, T., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5484.
10. Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T., *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2275.
11. Feuer, H.; Vincent, B. F.; Bartlett, R. S., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2877.
12. Black, D. S.; Edwards, G. L.; Evans, R. H.; Keller, P. A.; Laaman, S. M., *Tetrahedron* **2000**, 56, 1889.
13. a) Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5739; b) Madan, V.; Clapp, L. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6078.
14. Hinton, R. D.; Janzen, E. G., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2646.
15. Thomas, C. E.; Bernardelli, P.; Bowen, S. M.; Chaney, S. F.; Friedrich, D.; Janowick, D. A.; Jones, B. K.; Keeley, F. J.; Kehne, J. H.; Ketteler, B.; Ohlweiler, D. F.; Paquette, L. A.; Robke, D. J.; Fevig, T. L., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4997.
16. Boyd, D. R.; Coulter, P. B.; McGuckin, M. R.; Sharma, N. D.; Jennings, W. B.; Wilson, V. E., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1990**, 301.
17. Lin, Y. M.; Miller, M. J., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8282.
18. a) Christensen, D.; Jorgensen, K. A., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126; b) Busqué, F.; March, P.; Figueredo, M.; Font J., Gallagher, T.; Milan, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 437.
19. Christensen, D.; Jørgensen, K. A., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126.
20. Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A., *Org. Lett.* **2007**, 9, 473.
21. Mitsui, H.; Zenki, S.; Shiota, T.; Murahashi, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874.
22. Gella, C.; Ferrer, E.; Alibes, R.; Busque, F.; Marh, P.; Figueredo, M.; Font, J., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6365.
23. Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6503.
24. Ali, S. A.; Hashami, S. M. A.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M., *Tetrahedron* **1996**, 52, 1497.
25. Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7243.
26. Hashmi, S. M. A.; Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M., *Tetrahedron* **1998**, 54, 12959.
27. Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 137.
28. a) Dunn, P. J.; Graham, A. B.; Grigg, R.; Higgingon, P.; Thornton-Pett, M., *Tetrahedron* **2002**, 58, 7727; b) Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J., *Tetrahedron* **1992**, 48, 6929; c) Grigg, R.;

- Dorrity, M. J.; Heaney, F.; Malone, J. F.; Rajviroongit, S.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8297.
29. Dondas, H. A.; Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Markandu, J.; Kennewell, P.; Thornton-Pett M., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1119.
30. Dondas, H. A.; Grigg, R.; Thibault, S., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7035.
31. a) Markandu, J.; Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13165; b) Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R.; Markandu, J.; Thornton-Pett, M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14339.
32. Dondas, H. A.; Cummins, J. E.; Grigg, R.; Thornton-Pett, M., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7951.
33. Grigg, R.; Heaney, F.; Markandu, J.; Surendrakumar, S.; Thornton-Pett, M.; Warnock, J. W., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4007.
34. Gotoh, M.; Sun, B.; Hirayama, K.; Noguchi, M., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 887.
35. Gotoh, M.; Mizui, T.; Sun, B.; Hirayama, K.; Noguchi, M., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1995**, 1857.
36. Wolfe, S.; Akuche, C.; Ro, S.; Wilson, M. C.; Kim, C. K.; Shi, Z., *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 915.
37. Shnozaki, H.; Yoshida, N.; Tajima, M., *Chemistry Letters* **1980**, 869.
38. Hassner, A.; Singh, S.; Sharma, R.; Maurya, R., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 317.
39. Dondas, H. A.; Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Markandu, J.; Thomas, W. A.; Kennewell, P., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10087.
40. Dondas, H. A.; Grigg, R.; Thibault, S., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7035.
41. Shaw, R.; Lathbury, D.; Anderson, M.; Gallagher, T., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1991**, 659.
42. Markandu, J.; Dondas, H. A.; Frederickson, M.; Grigg, R., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 113165.
43. Dondas, H. A.; Cummins, J. E.; Grigg, R.; Thornton-Pett M., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7951.
44. Nakama, K.; Seki, S.; Kanemasa, S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6719.
45. Grigg, R.; Dorrity, M. J.; Heaney, F.; Malone, J. F.; Rajviroongit, S.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8297.
46. Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929.
47. Dunn, P. J.; Graham, A. B.; Grigg, R.; Higgingon, P.; Thornton-Pett, M., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7727.
48. Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L.; Stockman, R. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8371.
49. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Petrini, M., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4456.
50. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Petrini, M., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5834.
51. Tomioka, Y.; Nagahiro, C.; Nomura, Y.; Maruoka, H., *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 121.
52. Lombardo, M.; Trombini, C., *Synthesis* **2000**, *6*, 759.
53. Angeli, A.; Alessandri, L.; Aiazzi-Mancini, M., *Chem. Abstr* **1911**, *5*, 3403.
54. Merino, P., *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 775.
55. Basha, A.; Maureen, R. H.; McLaughlin, A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103.
56. Hanessian, S.; Bayrakdarian, M.; Luo, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716.
57. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11245.
58. Padwa, A.; Pearson, W. H., *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley & Sons: New York, NY, **2002**.
59. Merino, P.; Tejero, T., *Molecules* **1999**, *4*, 169.
60. Nair, V.; Suja, T. D., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247.

61. Romeo, G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Chiacchio, U., *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 59.
62. Koumbis, A. E.; Gallos, J. K., *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 585.
63. Pineiro, M.; Melo, T. M. V. D. P. E., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *31*, 5287.
64. Brandi, A.; Cardona, F.; Cichi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808.
65. Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Hasegawa, M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061.
66. Louis, C.; Hootel , C., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2149.
67. (a) Morin, R. B.; Gorman, M., (Eds.), *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*. Academic: New York, **1982**; (b) Page, M. I., (ed.), *The Chemistry of β -Lactams*. Blackie Academic & Professional: New York, **1992**; (c) Georg, G. I., (ed.), *The Organic Chemistry of β -Lactams*. Wiley VCH: New York, **1993**; (d) Ojima, I., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383; (e) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1B, Chapters 1.18-1.20; (f) Juaristi, E., (Ed.), *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids*. Wiley-VCH: New York, **1997**; (g) Bruggink, A., (Ed.), *Synthesis of β -Lactam Antibiotics*. Kluwer: Dordrecht, **2001**.
68. Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; H bich, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072.
69. (a) Sheehan, J. C., *The Enchanted Ring. The Untold Story of Penicillin*. MIT Press: Cambridge, **1982**; (b) Lax, E., *The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin Miracle*. Henry Holt and Company: **2004**; (c) Brown, K., *Penicillin Man: Alexander Fleming And the Antibiotic Revolution*. History Press Sutton Publishing: **2005**.
70. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Mathur, A.; Wagle, D. R., In *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Lukacs, G., Ed. Springer-Verlag: Barlin, **1993**; Vol. 2, p 551.
71. Zaffiri, L.; Gardner, J.; Toledo-Pereyra, L. H., *J. Invest. Surg.* **2012**, *25*, 67.
72. Nathwani, D.; Wood, M. J., *Drugs* **1993**, *45*, 866.
73. Bush, K.; Macielag, M. J., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2010**, *20*, 1277.
74. Vaccaro, W. D.; Sher, R.; Davis Jr, H. R., *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1429.
75. Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973.
76. Thiruvengadam, T. K.; Sudhakar, A. R.; Wu, G., In *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Gadamasetti, K. G., Ed. Marcel Dekker: New York, **1999**; pp 221
77. Wu, G.; Wong, Y.; Chen, X.; Ding, Z., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3714.
78. Johnson, D. S.; Li, J. J., *The art of drug synthesis*. Wiley-Interscience: Hoboken, N.J., **2007**, 276 .
79. Keri, R. S.; Hosamani, K. M.; Reddy, H. S.; Shingalapuri, R. V., *Archiv der Pharmazie* **2010**, *343*, 237.
80. (a) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5994342, 1994; (b) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5561126 1996; (c) Singh, R.; Yamashita, T.; Fiakpui, C.; Thomas, G.; Ha, C.; Matsumoto, H.; Otani, T.; Oie, S.; Micetich, R. US5652234, 1997; (d) Veinberg, G.; Vorona, M.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Zharkova, O.; Mezapuke, R.; Turovskis, I.; Kalvinsh, I.; Lukevics, E., *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1033; (e) Banik, I.; Becker, F. F.; Banik, B. K., *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 12; (f) Smith, D. M.; Kazi, A.; Smith, L.; Long, T. E.; Heldreth, B.; Turos, E.; Dou, Q. P., *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 1348; (g) Meegan, M. J.; Carr, M.; Knox, A. J. S.; Zisterer, D. M.; Lloyd, D. G., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 668; (h) Banik, B.; Banik, I.; Becker, F., Novel Anticancer β -Lactams. In *Heterocyclic Scaffolds I*, Banik, B. K., Ed. Springer Berlin Heidelberg: 2010; Vol. 22, pp 349-373.

81. (a) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365; (b) Déziel, R.; Malenfant, E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1437; (c) Bonneau, P. R.; Hasani, F.; Plouffe, C.; Malenfant, E.; LaPlante, S. R.; Guse, I.; Ogilvie, W. W.; Plante, R.; Davidson, W. C.; Hopkins, J. L.; Morelock, M. M.; Cordingley, M. G.; Déziel, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2965; (d) Field, A. K., *Antiviral Chem Chemother* **1999**, *10*, 219; (e) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; González-Muñiz, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2253; (f) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; González-Muñiz, R., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2612.
82. Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E., Novel and Recent Synthesis and Applications of β -Lactams. In *Heterocyclic Scaffolds I*, Banik, B. K., Ed. Springer Berlin Heidelberg: **2010**; Vol. 22, pp 101-209.
83. Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Déziel, R., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521.
84. Wilmouth, R. C.; Kassamally, S.; Westwood, N. J.; Sheppard, R. J.; Claridge, T. D. W.; Aplin, R. T.; Wright, P. A.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J., *Biochemistry* **1999**, *38*, 7989.
85. Malachowski, W. P.; Tie, C.; Wang, K.; Broadrup, R. L., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8962.
86. Skiles, J. W.; Sorcek, R.; Jacober, S.; Miao, C.; Mui, P. W.; McNeil, D.; Rosenthal, A. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 773.
87. Han, W. T.; Trehan, A. K.; Kim Wright, J. J.; Federici, M. E.; Seiler, S. M.; Meanwell, N. A., *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1123.
88. Jard, S.; Elands, J.; Schmidt, A.; Barberis, C., In *Progress in endocrinology*, Imura, H.; Shizume, K., Eds. Elsevier: Amsterdam, 1998; p 1183.
89. Sperka, T.; Pitlik, J.; Bagossi, P.; Tözsér, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3086.
90. (a) Moellering, R. C. J., *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31 Suppl A1*, 1-8; (b) Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Girardini, J.; Marro, M.; Roveri, O. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2037; (c) Livermore, D. M., *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41 Suppl D*, 25; (d) Kotra, L. P.; Mobashery, S., *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. **1999**, *47*, 211; (e) Williams, J. D., *Int. J. Antimicrob. Agents* **1999**, *12 Suppl 1*, S3-S7; (f) Therrien, C.; R.C., L., *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 251; (g) Essack, S. Y., *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 1391; (h) Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S., *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1145; (i) Buynak, J. D., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1951; (j) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G., *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740; (k) Shahid, M.; Sobia, F.; Singh, A.; Malik, A.; Khan, H. M.; Jonas, D.; Hawkey, P. M., *Crit. Rev. Microbiol.* **2009**, *35*, 81; (l) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A., *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160; (m) Biondi, S.; Long, S.; Panunzio, M.; Qin, W. L., *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223; (n) Tahlan, K.; Jensen, S. E., *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 401; (o) Wang, J. F.; Chou, K., C., *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1242; (p) Worthington, R. J.; Melander, C., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4207.
91. France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592.
92. Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.
93. Staudinger, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, 356, 51.
94. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3223.
95. (a) Sahu, D. P.; Mashawa, P.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1142; (b) Wagle, D. R.; Garai, C.; Chiang, J.; Monteleone, M. G.; Kurys, B. E.; Strohmeyer, T. W.; Hegde, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227; (c) Wagle, D. R.; Garai, C.; Monteleone, M. G.; Bose, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1649; (d) Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Krishnan, L.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.*

- 1989, 54, 5758; (e) Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 575; (f) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D. R., *Tetrahedron* **1992**, 48, 4831; (g) Kaluza, Z.; Manhas, M. S.; Barakat, K. J.; Bose, A. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2357; (h) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4714; (i) Banik, B. K.; Subbaraju, G. V.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1363.
96. Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B., *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485.
97. Xu, J., *Arkivoc* **2009**, 9, 21.
98. (a) Gilman, H.; Speeter, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255; (b) Hart, D. J.; Ha, D. C., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447-1465; (c) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 563.
99. (a) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Abramski, W.; Belzecki, C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3035; (b) Kaluza, Z.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **1989**, 45, 7195; (c) Chmielewski, M.; Grodner, J.; Fudong, W.; Urbanczyk-Lipkowska, Z., *Tetrahedron* **1992**, 48, 2935; (d) Kaluza, Z.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1719; (e) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B., *Chem. Commun.* **1996**, 2689; (f) Belzecki, C.; Urbański, R.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **1997**, 53, 14153; (g) Furman, B.; Molotov, S.; Thürmer, R.; Kaluza, Z.; Voelter, W.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **1997**, 53, 5883; (h) Łysek, R.; Kaluza, Z.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **1998**, 54, 14065; (i) Furman, B.; Krajewski, P.; Kaluza, Z.; Thurmer, R.; Voelter, W.; Kozerski, L.; P. Williamson, M.; Chmielewski, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 217; (j) Łysek, R.; Furman, B.; Kaluza, Z.; Frelek, J.; Suwińska, K.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M., *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 3131; (k) Furman, B.; Kaluza, Z.; Stencel, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M., β -Lactams from Carbohydrates. In *Heterocycles from Carbohydrate Precursors*, Ashry, E., Ed. Springer Berlin Heidelberg: **2007**; Vol. 7, pp 101-132.
100. Ojima, I.; Delalogue, F., *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 377.
101. (a) Calet, S.; Urso, F.; Alper, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 931; (b) Davoli, P.; Moretti, I.; Prati, F.; Alper, H., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 518.
102. (a) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5983; (b) Watanabe, N.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Ikegami, S., *Synlett* **1994**, 1994, 1031; (c) Anada, M.; Watanabe, N., *Chem. Commun.* **1998**, 1517.
103. (a) Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2060; (b) Tomioka, K.; Ahmed Hussein, M.; Kambara, T.; Fujieda, H.; Hayashi, S.; Nomura, Y.; Kanai, M.; Koga, K., *Chem. Commun.* **1999**, 715.
104. Kinugasa, M.; Hashimoto, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466.
105. Ding, L. K.; Irwin, W. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.
106. (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.
107. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
108. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
109. Hein, J. E.; Fokin, V. V., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.
110. Fokin, V. V., In *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, Yudin, A. K., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; pp 199-226.
111. Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7580.

112. Ahn, C.; Kennington, J. W.; DeShong, P., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282.
113. Hachiya, I.; Yoshitomi, T.; Yamaguchi, Y.; Shimizu, M., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3266.
114. Shintani, R.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082.
115. Larock, R. C., In *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Sciences*, Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinsky, R. R., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 51-100.
116. (a) 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; (b) Grigor'ev, I. A., Nitrones: Novel Strategies in Synthesis. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007; pp 129-434; (c) Feuer, H., *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*. 2 ed.; Wiley: Weinheim, 2008.
117. (a) Glaser, C., *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 42; (b) Glaser, C., *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 159.
118. Huisgen, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
119. Dutta, D. K.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S., *Heterocycles* **1986**, *24*, 655.
120. (a) Okuro, K.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1107; (b) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999.
121. Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817.
122. Georg, G. I.; Kant, J.; Gill, H. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1129.
123. Basak, A.; Chandra, K.; Pal, R.; Ghosh, S. C., *Synlett* **2007**, 1585.
124. Basak, A.; Ghosh, S. C.; Bhowmich, T.; Das, A. K.; Bertolasi, V., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499.
125. Zhang, X.; Hsung, R. P.; Li, H.; Zhang, Y.; Johnson, W. L.; Figueroa, R., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3477.
126. Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Woźnica, M.; Staszewska-Krajewska, O.; Kalicki, P.; Furman, B.; Frelek, J.; Chmielewski, M., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10806.
127. Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402.
128. Maciejko, M.; Stecko, S.; Staszewska-Krajewska, O.; Jurczak, M.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Synthesis* **2012**, *44*, 2825.
129. Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094.
130. Grzeszczyk, B.; Poławska, K.; Shaker, Y. M.; Stecko, S.; Mames, A.; Woźnica, M.; Chmielewski, M.; Furman, B., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10633.
131. Basak, A.; Rudra, K. R.; Bdour, H. M. M., *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 1508.
132. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
133. Mames, A. Ph.D. thesis, Institute of Organic Chemistry PAS, Warsaw, 2013.
134. Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580.
135. a) Brandsma, L., *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*, ELSEVIER Ltd. The Boulevard, Langford Lane Kinlington, Oxford OX5 GB,UK, 2004; pp 381-389; b) Brandsma, L., *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*, ELSEVIER Ltd. The Boulevard, Langford Lane Kinlington, Oxford OX5 GB,UK, 2004; pp 85-90; c) Brandsma, L., *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*, ELSEVIER Ltd. The Boulevard, Langford Lane Kinlington, Oxford OX5 GB,UK, 2004; pp 162-172.
136. Corey, E. J.; Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
137. Donkervoort, J. G.; Gordon, A. R.; Johnstone, C.; Kerr, W. J.; Lange, U., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7391.
138. Seyfert, D.; Hilbert, P., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.

139. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J., *Synlett* **1996**, 06, 521.
- 140.a) Paquett, L. A., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*; Wiley: New York, **2003**, 255; b) Mulzer, J., *Organic Synthesis Highlights*; Altenback, H.-J., Ed.; VCH Verlag: Weinheim, **1991**, 243.
141. Tung, R. D.; Salituro, F. G.; Deininger, D. D.; Murcko, M. A.; Novak, P. M.; Bhisetti, G. R. PCT Int. Appl WO 1995/24385, **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, 124, 116874.
142. Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.
143. Schmid, C. R.; Bryant, J. D., *Org. Synth.* **1995**, 72, 6.
144. Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T., *Tetrahedron* **1986**, 42, 447.
145. Danielmeier, K.; Steckhan, E., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1181.
146. Mizuno, Y.; Sugimoto, K., US Patent 4567282, **1986**; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 178573.
147. Quaedflieg, P.; Lommen, F.; Vijn, B. J.; Van Boxtel, D., PCT Int. Appl WO 2005/037819A1, **2005**; *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 430488.
148. Stecko, S.; Michalak, M.; Stodulski, M.; Mucha, Ł.; Parda, K.; Furman, B.; Chmielewski, M., *Synthesis*. **2012**, 44, 2695.
149. Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121.
150. Gómez, E. D.; Frelek, J.; Woźnica, M.; Kowalska, P.; Jaźwinski, J.; Duddeck, H., *Heterocycles*, **2007**, 74, 357.
151. Woźnica, M.; Kowalska, P.; Łysek, R.; Masnyk, M.; Górecki, M.; Kwit, M.; Furche, F.; Frelek, J., *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1022.
152. Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Panfil, I.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M., *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6931.
153. Śnieżek, M.; Stecko, S.; Panfil, I.; Furman, B.; Chmielewski, M., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7048.
154. Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R., *Circular Dichroism: Principles and Applications* John Wiley & Sons, Inc., **2000**.
155. Eliel, E.; Wilen, S.; Doyle, M., *Basic Organic Stereochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2001**.
156. Fasman, G., *Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules*, Plenum Press, New York, **1996**.
157. Basch, H.; Robin, M.; Kuebler, N., *J. Chem. Phys.* **1967**, 47, 1201.
158. Rehling, H.; Jensen, H., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 27, 2793.
159. Ong, E.; Cusachs, L.; Weigang, O., *J. Chem. Phys.* **1977**, 67, 3289.
- 160 Ogura, H. T.; Takayanagi, H.; Kubo, K.; Furuata, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8056.
161. Ogura, H. T.; Kubo, H.; Furuata, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8056.
162. Wolf, H., *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5151.
163. Boyd, D. B., *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1195.
164. Boyd, D. B.; Riehl, J. P.; Richardson, F. S., *Tetrahedron*, **1979**, 35, 1499.
165. Morin, R. B.; Gorman, M., *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics* (Academic Press, New York, NY, USA, **1982**)
166. Georg, G. I., *Organic Chemistry of β -lactams*, VCH, Weinheim, **1993**.
167. Banik, B. K. (ed.) in *Top. Heterocycl. Chem.* (Springer, 2010).

168. Berks, A. H., *Tetrahedron* **1996**, 52, 331.
169. Hungerbuhler, E. *et al.* *New Aspect of Organic Chemistry I. New Approaches to Versatile Chiral β -Lactam Building Blocks; Application in the Synthesis of Novel Antibiotics*, VCH, Tokyo, **1989**.
170. Yoshida, A.; Hayashi, T.; Tekada, N.; Oida, S.; Ohki, E., *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 2899.
171. Ito, Y.; Kawabata, T.; Tarashima, S., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5751.
172. Sasaki, A.; Goda, K.; Enomoto, M.; Sunagawa, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1094.
173. Yang, M. G.; Jung, H. L.; Jin, S. C.; Young, Y. L., *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1996**, 17, 985.
174. Ohashi, T. *et al.* U.S. Patent US 4861877 (1989).
175. Ohashi, T. *et al.* U.S. Patent US 4791198 (1988).
176. Ohashi, T. *et al.* U.S. Patent US 5061817 (1991).
177. Tatsuda, K.; Takahashi, M.; Tanaka, N.; Chikauchi, K., *J. Antibiot.* **2000**, 53, 1231.
178. Grzeszczyk, B.; Stecko, S.; Mucha, Ł.; Staszewska-Krajewska, O.; Chmielewski, M.; Furman, B., *J. Antibiot.* **2013**, 66, 161.
179. Stanko, J. A. Ph.D. thesis, Duke Univ. (2012).



B. Org. 377/16

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.377/16



90000000192753