



**GRZEGORZ WITKOWSKI**

**STEREOKONTROLOWANA SYNTEZA POLIHYDROKSYLOWYCH  
ZWIĄZKÓW KARBA- I HETEROBICYKLICZNYCH  
Z CUKRÓW PROSTYCH**

A - 21 - 6

K - C - 125

K - C - 130

K - C - 119



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.393/17**



90000000195228

**PRACA WYKONANA W INSTYTUCIE CHEMII ORGANICZNEJ PAN  
POD KIEROWNICTWEM PROFESORA SŁAWOMIRA JAROSZA**

**WARSZAWA 2016**



B. Org. 393/17

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu POIG.01.01.02-14-102/09 „Cukry, jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”. Badania były współfinansowane przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.



**INNOWACYJNA GOSPODARKA**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI FUNDUSZ  
ROZWOJU REGIONALNEGO





*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,  
Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi za opiekę,  
wszechstronną pomoc i obdarzenie mnie  
niezależnością w trakcie realizacji moich badań  
oraz za niezwykłą cierpliwość w trakcie  
powstawania niniejszej dysertacji.*



*Serdecznie dziękuję Koleżankom i Kolegom z zespołu IV, a w szczególności Michałowi Kowalskiemu i Michałowi Malikowi, za stworzenie niepowtarzalnej atmosfery pracy oraz za wsparcie w trudnych chwilach.*





**SPIS TREŚCI**

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>11</b>
<b>I. WSTĘP .....</b>	<b>13</b>
I.1. Bicykliczne mimetyki cukrów prostych.....	13
I.2. Cel pracy .....	15
<b>II. CZĘŚĆ LITERATUROWA .....</b>	<b>19</b>
II.1. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera (IMDA) .....	19
II.2. Selektywność wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera .....	20
II.3. Synteza bicyklicznych pochodnych cukrów prostych .....	25
II.3.1. Wczesne prace nad syntezą układów bicyklicznych pochodzenia cukrowego.....	26
II.3.2. Prace grupy Jarosza .....	29
II.4. Funkcjonalizacja pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu .....	41
II.5. Funkcjonalizacja pochodnych bicyklo[4.4.0]dekanu .....	54
II.6. Podsumowanie .....	63
<b>III. BADANIA WŁASNE .....</b>	<b>65</b>
III.1. Selektywne otrzymywanie <i>E</i> - oraz <i>Z</i> -dienów .....	65
III.2. Otrzymywanie trienów, substratów reakcji IMDA .....	80
III.3. Synteza układów heterobicyklicznych .....	83
III.4. Alternatywna metoda otrzymywania układów trienowych .....	94
III.5. Synteza układów opartych o szkielet bicyklo[4.3.0]nonanu.....	104
III.6. Podsumowanie .....	114
<b>IV. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....</b>	<b>117</b>
IV.1. Uwagi ogólne .....	117
IV.2. Przepisy szczegółowe.....	118
<b>LITERATURA .....</b>	<b>155</b>



**WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

- All – grupa 2-propenylowa (allilowa)
- BHT – butylowany hydroksytoluen (CAS# 128-37-0)
- CDI – 1,1'-karbonylodiimidazol (CAS# 530-62-1)
- DIAD – azodikarboksylan diizopropylu (CAS# 2446-83-5)
- DIBAL-H – wodorek diizobutyloglinu (CAS# 1191-15-7)
- diglim – eter dimetylowy gikolu dietylenowego (CAS# 111-96-6)
- DMAP – 4-(dimetyloamino)pirydyna (CAS# 1122-58-3)
- EWG – grupa wyciągająca elektrony (*ang.* electron withdrawing group)
- kat. – ilość katalityczna
- LDA – diizopropyloamidek litu (CAS# 4111-54-0)
- m*-CPBA – kwas *meta*-chloroperbenzoesowy (CAS# 937-14-4)
- MOM – grupa metoksymetylowa
- NBS – *N*-bromosukcynoimid (CAS# 128-08-5)
- NMO – *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (CAS# 7529-22-8)
- o*-DCB – *orto*-dichlorobenzen (CAS# 95-50-1)
- PIDA – (diacetoksyjodo)benzen (CAS# 3240-34-4)
- PNB – grupa *para*-nitrobenzoiłowa
- py – pirydyna (CAS# 110-86-1)
- ref – temperatura wrzenia rozpuszczalnika (*ang.* reflux)
- rt – temperatura pokojowa (*ang.* roomtemperature)
- TBAB – bromek tetra-*n*-butyloamoniowy (CAS# 1643-19-2)
- TBAF – fluorek tetra-*n*-butyloamoniowy (CAS# 429-41-4)
- TBAI – jodek tetra-*n*-butyloamoniowy (CAS# 311-28-4)
- TBDMS – grupa *tert*-butylodimetylosililowa
- TBDPS – grupa *tert*-butylodifenylosililowa
- TCICA – kwas trichloroizocyjanurowy (CAS# 87-90-1)
- TEMPO – 2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl (CAS# 2564-83-2)
- Tf – grupa trifluorometylosulfonylowa (tryflowa)
- TMS – grupa trimetylosililowa
- Tr – grupa trifenyloamoniowa (trytylowa)
- TS – stan przejściowy (*ang.* transition state)



## I. WSTĘP

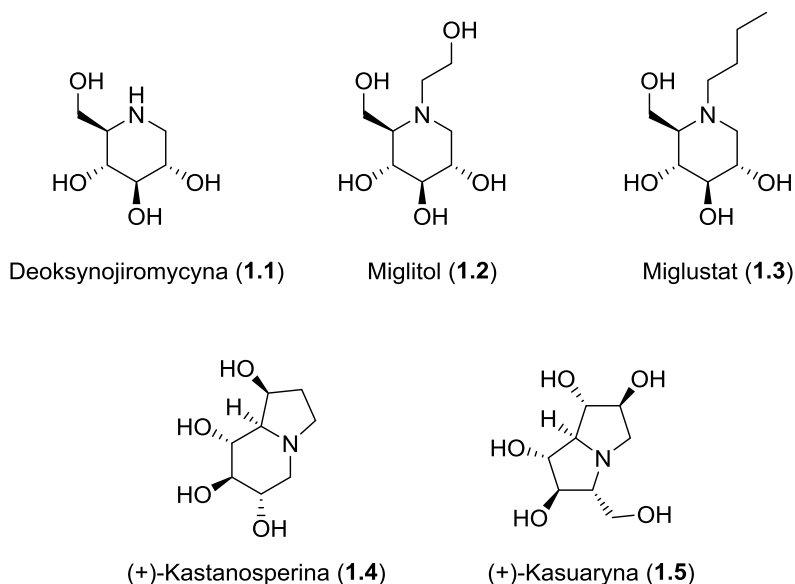
### I.1. BICYKLICZNE MIMETYKI CUKRÓW PROSTYCH

Jednym z najważniejszych zadań stawianych w dzisiejszych czasach chemikom organikom jest synteza związków o istotnych właściwościach biologicznych; stymuluje to w znaczącym stopniu rozwój metodologii syntezy organicznej, w szczególności w wersjach enancjo- i/lub diastereo-selektywnych. Wiele grup badawczych skupia swoją uwagę na tak zwanych glikomimetykach (mimetykach cukrów prostych). Cukry, czy to w formie mono- lub disacharydów, czy też jako formy oligomeryczne, pełnią znaczące role w komórkach organizmów żywych jak i wirusów. Związki te są łatwo dostępnymi źródłami energii niezbędnej do życia, jednak znacznie ważniejszą ich rolą jest to, że w formie biokoniugatów, takich jak glikopeptydy oraz glikolipidy, są odpowiedzialne za rozpoznanie międzykomórkowe. Znajdują się one na powierzchni komórek w formie receptorów i znaczników, a część cukrowa pełni najważniejszą funkcję sygnałową. Biorą udział w takich procesach jak na przykład zapłodnienie, wnikanie wirusów do zdrowych komórek lub odpowiedzi zapalne.

Za metabolizm wszystkich form węglowodanów w organizmach żywych odpowiedzialne są specyficzne enzymy – glikozydazy. Ich zadaniem jest katalizowanie reakcji syntezy lub rozcięcia wiązań glikozydowych pomiędzy dwiema cząsteczkami cukrów bądź cukrem a peptydem lub lipidem. Widząc, jak dużą rolę pełnią węglowodany, rozumiemy znaczenie terapeutyczne związków, które będą ingerowały w działanie tych enzymów. Poszukiwane struktury mogą okazać się lekami na takie schorzenia jak nowotwory,<sup>1</sup> infekcje wirusowe<sup>2</sup> lub rozstroje metaboliczne (na przykład cukrzyca).<sup>3</sup>

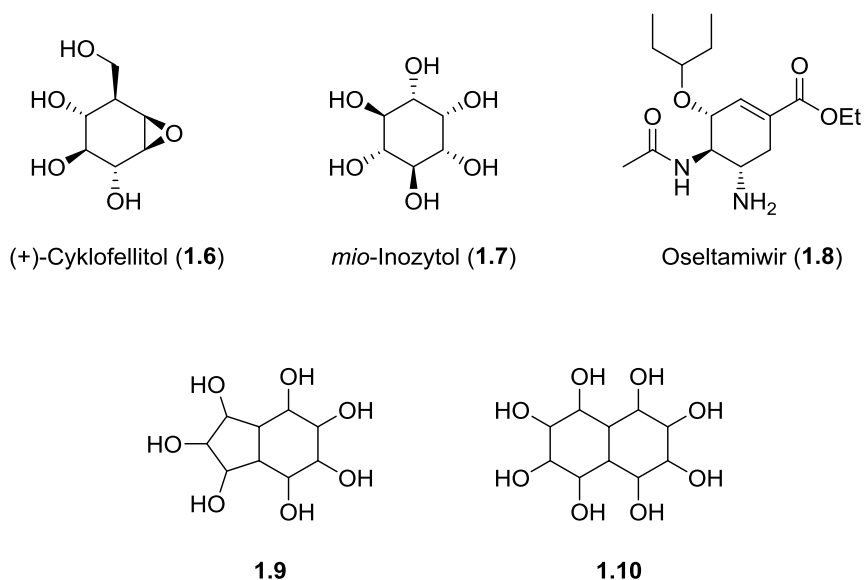
Wśród glikomimetyków możemy wydzielić grupę iminocukrów, które posiadają w swojej cyklicznej strukturze atom azotu. Związki te są strukturalnie zbliżone do sacharydów, co sprawia, że są one rozpoznawane przez enzymy, jednakże brak wiązania glikozydowego w ich strukturze uniemożliwia przeprowadzenia reakcji chemicznej. Powinowactwo tych związków do centrum aktywnego jest bardzo duże, co sprawia, że następuje blokowanie enzymu. Na rynku dostępne są dwa leki, których mechanizm działania bazuje na tym zjawisku; oba należą do grupy iminocukrów, pochodnych deoksynojoirromycyny (**1.1**). Pierwszym z nich jest **Glyset**<sup>®</sup> zawierający substancję czynną miglitol (**1.2**) i używany jest w leczeniu cukrzycy typu drugiego (insulino zależnej);<sup>4</sup> drugi to **Zavesca**<sup>®</sup> z miglustatem (**1.3**) jako substancją czynną, używany w leczeniu choroby Gauchera typu pierwszego.<sup>5</sup> Celem molekularnym obu leków są  $\alpha$ -glikozydazy. W naturze występuje wiele glikomimetyków o strukturze bicyklicznej takich jak na przykład (+)-kastanospermina (**1.4**) zbudowana na szkielecie indolizydyny oraz (+)-kasuaryna (**1.5**) zbudowana na szkielecie pirolizyny. Oba te związki wykazują działanie inhibujące względem wielu  $\alpha$ - i  $\beta$ -glikozydaz, przez co można znaleźć wiele doniesień na temat ich aktywności biologicznej.<sup>6</sup>





**Rysunek I.1.** Aktywne biologicznie mono- i bicykliczne azacukry.

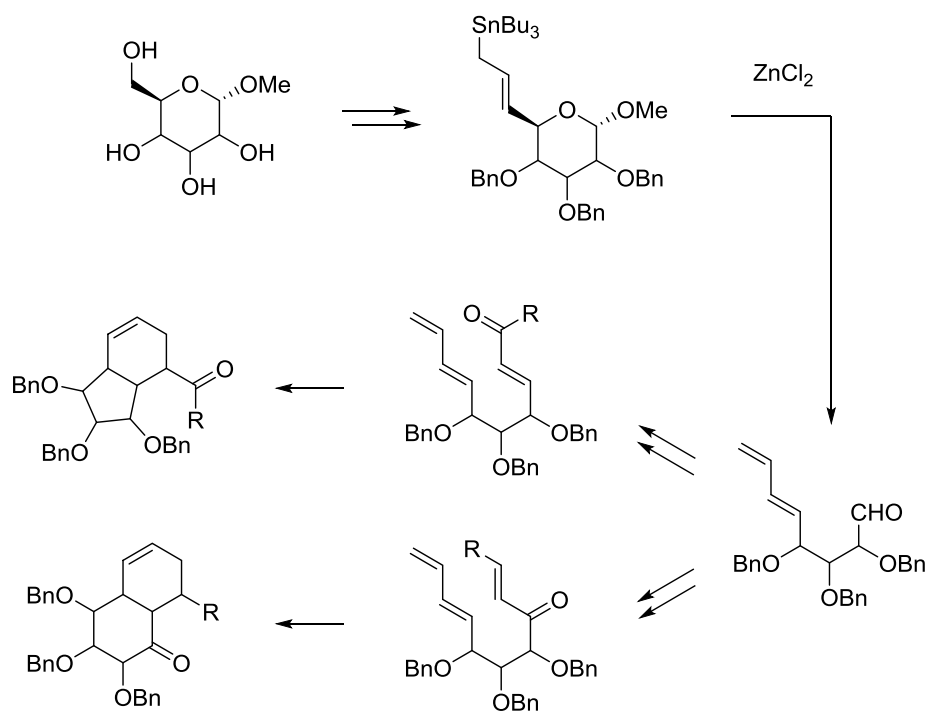
Inną grupą glikomimetyków są karbacukry, posiadające w pełni węglowy szkielet cykliczny, a mechanizm ich działania jest identyczny jak w przypadku iminocukrów. Do tej grupy związków możemy na przykład zaliczyć chociażby występujący w naturze (+)-cyklofellitol (1.6) lub *mio*-inozytol (1.7), najbardziej rozpowszechniony ze wszystkich dziewięciu izomerycznych inozytoli. Karbacukry posiadają udokumentowane działanie biologiczne, a jeden z nich – oseltamiwir (1.8), sprzedawany jest pod nazwą handlową **Tamiflu**<sup>®</sup>. Środek ten stosowany jest jako lek przeciwwirusowy, którego celem molekularnym jest neuraminidaza, enzym odpowiedzialny za rozkład kwasu sialowego w wirusach grypy.<sup>7</sup> Patrząc na podobieństwo działania imino- i karbacukrów powstaje pytanie o aktywność biologiczną polihydroksylowych układów karbacyklicznych, które jak dotąd nie zostały odnalezione w źródłach naturalnych. Badania nad syntezą i aktywnością tych związków prowadził Mehta, który zsyntetyzował wysoce sfunkcjonalizowane układy oparte na szkielecie perhydroindanu<sup>8</sup> (1.9) oraz dekaliny<sup>9</sup> (1.10). Niezwykle interesujące właściwości inhibitujące względem szeregu glikozydaz wykazały te drugie.<sup>9a</sup> W miarę upływu czasu wzrosło zainteresowanie tym tematem, jednak większość proponowanych ścieżek syntetycznych wiodło, tak jak te zaproponowane przez Mehtę, do form racemicznych.<sup>10</sup>



Rysunek I.2. Aktywne biologicznie układy karbamono- i karbacykliczne.

## I.2. CEL PRACY

W zespole Profesora Jarosza stosuje się cukry proste jako chiralne bloki budulcowe w syntezie układów bicyklicznych. Allilostannyłowe pochodne heksoz przekształcane są w odpowiednie *E*-dienoaldehydy, które na drodze wieloetapowej syntezy dają związki oparte na szkieletcie *trans*-perhydroindanu oraz *cis*-dekaliny (Schemat I.1). Metodologia ta zostanie szerzej opisana w następnym rozdziale niniejszej pracy.

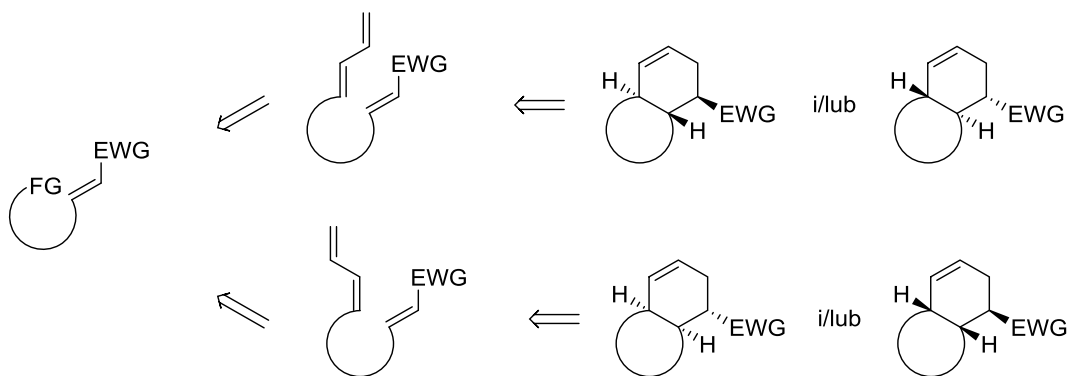


Schemat I.1. Metodologia syntezy bicyklicznych pochodnych z heksoz.



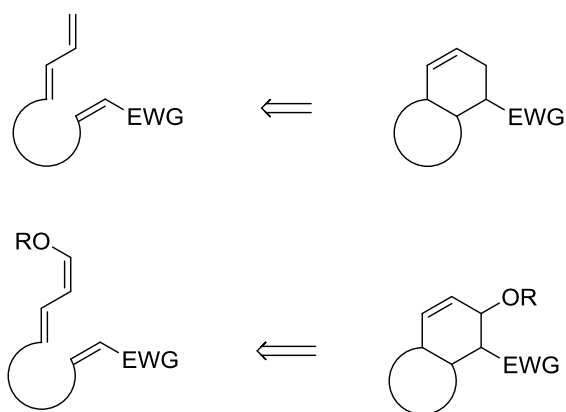
Niestety, znaczącą wadą tego podejścia jest duża liczba etapów prowadzących do otrzymania układów bicyklicznych. Dienolaldehydy otrzymuje się z odpowiednich, komercyjnie dostępnych, glikozydów metylu na drodze dziesięcioetapowej syntezy. Pochodne *trans*-perhydroindanu otrzymać można w wyniku jednego lub dwóch dodatkowych przejść, a pochodne *cis*-dekaliny wymagają przeprowadzenia jeszcze pięciu etapów. W celu otrzymania związków o potencjalnej aktywności biologicznej, pochodne te wymagają dalszej funkcjonalizacji w kierunku związków perhydroksylowanych o ogólnym wzorze **1.9** i **1.10**. Funkcjonalizacja takich układów jest nie lada wyzwaniem i, pomimo że prace w zespole prowadzone są od prawie dwudziestu lat, to udało się uzyskać tylko kilka w pełni sfunkcjonalizowanych pochodnych z odblokowanymi funkcjami hydroksylowymi. Co więcej, wewnątrzcząsteczkowe reakcje Dielsa-Aldera, które prowadzą do uzyskania szkieletu bicyklicznego, będą w taki sposób, że z *E*-dienoaldehydu można otrzymać tylko pochodne *trans*-perhydroindanu i *cis*-dekaliny. Jak zostało opisane wcześniej, najbardziej interesujące właściwości biologiczne posiadają związki zbudowane na szkielecie *trans*-dekaliny, którego jak dotąd nie udało się otrzymać.

Celem mojej pracy było opracowanie nowego podejścia, które umożliwiłoby w prostszy sposób otrzymanie związków o potencjalnej aktywności biologicznej oraz otworzyłoby drogę do pochodnych opartych na szkielecie *trans*-dekaliny. Głównym założeniem tej pracy było opracowanie metody umożliwiającej selektywne otrzymanie układów *E*- oraz *Z*-dienów, co powinno doprowadzić do selektywnego otrzymania układów *cis*- lub *trans*-bicyklicznych (Rysunek I.3).



**Rysunek I.3.** Selektowna synteza układów *cis*- i *trans*-bicyklicznych.

W planowaniu syntezy wziąłem również pod uwagę trudności, jakie napotyka się podczas funkcjonalizacji wcześniej otrzymanych pochodnych bicyklicznych, z których największym jest utlenienie pozycji alilowej. W swojej pracy podjąłem się opracowania metody, która umożliwiłaby również otrzymanie dienów sfunkcjonalizowanych w pozycji terminalnej ekwiwalentem grupy hydroksylowej, co w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera otworzyłoby drogę do produktów sfunkcjonalizowanych w pozycji alilowej (Rysunek I.4).



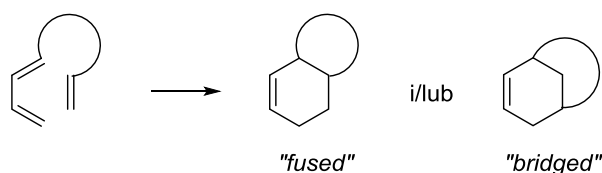
**Rysunek I.4.** Funkcjonalizacja ugrupowania dienu w pozycji terminalnej celem otrzymania układów bicyklicznych sfunkcjonalizowanych w pozycji allilowej.



## II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

### II.1. WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA REAKCJA DIELSA-ALDERA (IMDA)

Reakcja Dielsa-Aldera jest jedną z najbardziej użytecznych przemian w syntezie organicznej.<sup>11</sup> Zadziwiającym jest, że – pomimo swojej praktyczności – odmiana wewnątrzcząsteczkowa (IMDA *ang.* Intramolecular Diels-Alder) – czyli taka, w której zarówno dien i dienofil są częściami tej samej cząsteczki – pozostawała przez długi czas poza zainteresowaniem chemików. Produkt takiej reakcji zawiera dwa nowe pierścienie, z czego jeden sześciocłonowy, powstaje w wyniku cykloaddycji [4+2], a wielkość drugiego zależy od liczby wiązań pomiędzy ugrupowaniami dienu i dienofila. W reakcji tej możliwe są dwa regioizomeryczne produkty, z czego najczęściej otrzymuje się produkty typu „*fused*”. Gdy łańcuch łączący dien z dienofilem zawiera co najmniej dziesięć atomów węgla możliwe jest powstanie produktu typu „*bridged*” (Schemat II.1).

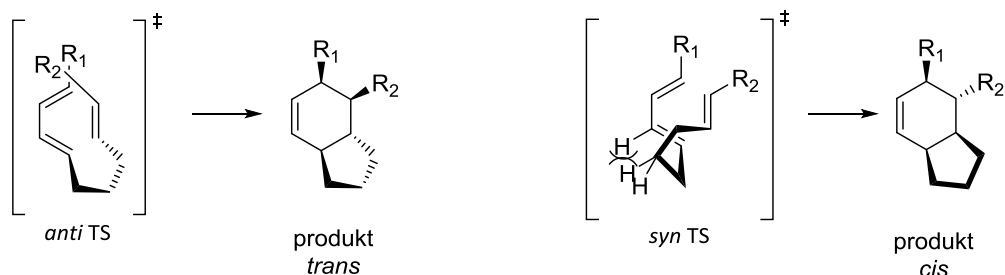


Schemat II.1. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera.

Reakcja Dielsa-Aldera przebiega przez wysoce uporządkowany stan przejściowy, co związane jest z dużą ujemną entropią aktywacji. W odmianie wewnątrzcząsteczkowej entropia ta jest jeszcze niższa, co związane jest ze wstępnym pre-organizowaniem się substratu. Prowadzi to do osiągnięcia w tej reakcji zadziwiająco dużych szybkości przy zachowaniu stosunkowo łagodnych warunków. Z drugiej strony, stosując ostrzejsze warunki, uzyskać można produkty, których otrzymanie za pomocą wariantu międzycząsteczkowego byłoby niemożliwe. Łagodne warunki prowadzenia reakcji połączone z ograniczeniami nakładanymi przez łańcuch łączący dien z dienofilem powodują, że jest ona wysoce stereo- i regioselektywna. Reakcje, w wyniku których zamiast produktów reakcji wewnątrzcząsteczkowej powstają produkty reakcji pomiędzy dwiema cząsteczkami, są niezwykle rzadkie. W związku z powyższymi faktami, reakcja Dielsa-Aldera powinna być rozważana, jako jedna z najprostszych metod otrzymywania układów bicyklicznych, w których jednym z nich będzie pierścień sześciocłonowy. W przypadku, gdy drugim pierścieniem jest pierścień pięcio- lub sześciocłonowy, strategia taka powinna być pierwszym wyborem.

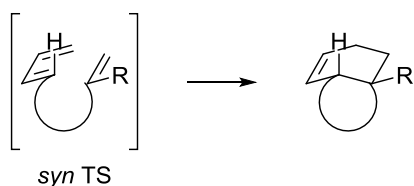
Stereochemicznie, wewnątrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera może przebiegać przez stan przejściowy *syn* lub *anti*. Pojęcia te odnoszą się do tego, z której strony dienofila względem dienu w stanie przejściowym przyłączony jest łączący go z nim łańcuch. W przypadku stanu przejściowego *syn* (*syn* TS) łańcuch przyłączony jest do dienu z tej samej strony, z której znajduje się dienofil. W stanie

przejęciowym *anti* (*anti* TS) łańcuch przyłączony jest od przeciwnej strony względem dienu. (Schemat II.2).



**Schemat II.2.** Stereoselektywność wewnętrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera.

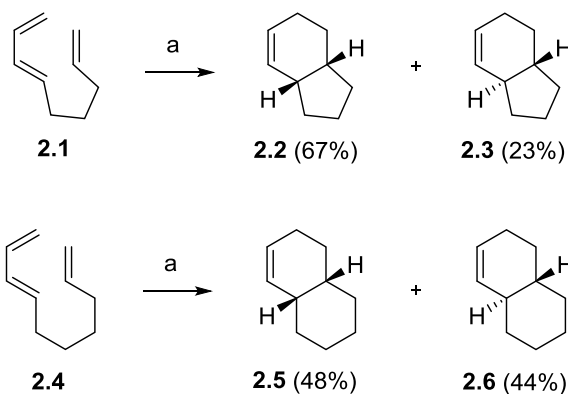
Pojęcia *syn/anti* stosowane są dla wewnętrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera zamiast określić *endo/egzo*, opisujących stany przejściowe reakcji międzycząsteczkowej, aby uniknąć nieporozumień spotykanych w literaturze. Na przykład, gdy podstawnik **R** to wodór lub alkil mamy do czynienia ze stanem przejściowym *endo*, natomiast gdy **R** to karboalkoksyl – stanem przejściowym *egzo*. Stosując terminy *syn/anti* w obu przypadkach możemy powiedzieć, że reakcja biegnie przez stan przejściowy *syn* (Schemat II.3).



**Schemat II.3.** Stan przejściowy *syn*.

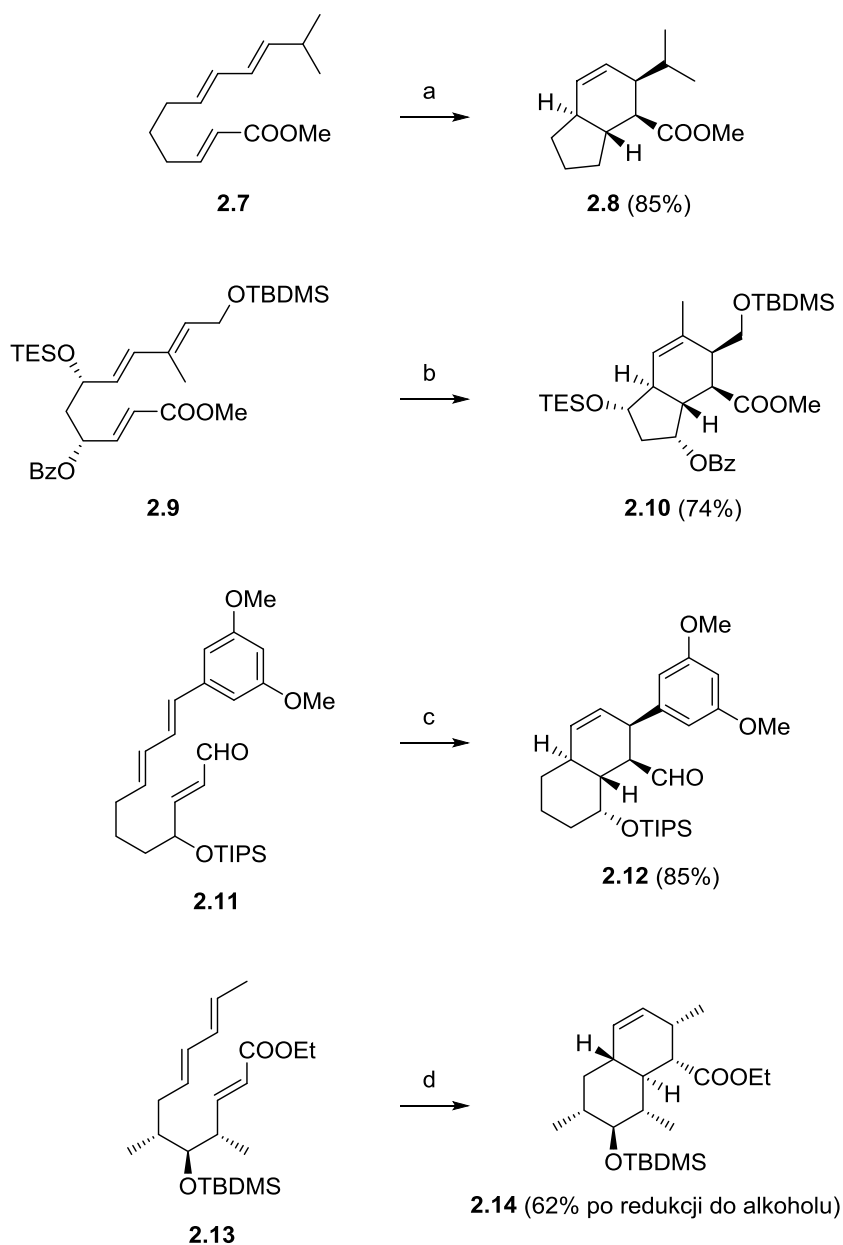
## II.2. SELEKTYWNOŚĆ WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWEJ REAKCJI DIELSA-ALDERA

Stereochemia produktów reakcji IMDA jest wypadkową czynników sterycznych i elektronowych substratu. W przypadku nieaktywowanych trienów, mamy do czynienia z niską selektywnością w stanie przejściowym.<sup>12</sup> Powstaje wówczas mieszanina izomerów *trans* (stan przejściowy *anti*) oraz *cis* (stan przejściowy *syn*) (Schemat II.4).



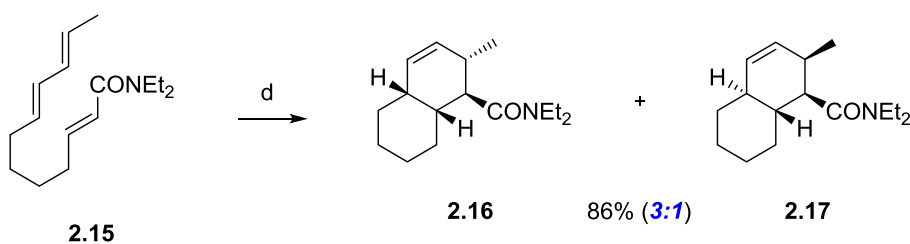
Schemat II.4. (a) cykloheksan, 220°C, 7h.

Istnieje wiele metod zwiększania selektywności reakcji IMDA. Selektywność jest wyższa w przypadku substratów z dużo bardziej rozbudowanymi łańcuchami łączącymi dien z dienofilem. Wiąże się to z niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi w stanie przejściowym. W przypadku związków z aktywowanym dienofilem, selektywność można zwiększyć stosując aktywację kwasem Lewisa lub wysokim ciśnieniem. W klasycznym podejściu do reakcji Dielsa-Aldera mamy do czynienia z aktywacją układu dienofila, co wiąże się z wprowadzeniem do cząsteczki grupy lub grup wyciągających elektrony. W przypadku, gdy dien aktywowany jest grupą wyciągającą elektrony mówi się o reakcji Dielsa-Aldera z odwróconym wymogiem elektronowym (*ang.* inverse electron demand Diels-Alder reaction). W klasycznym podejściu, gdy mamy do czynienia z dienem o konfiguracji *E* oraz dienofilem aktywowanym terminalnie, względy steryczne i elektronowe faworyzują stan przejściowy *anti*, prowadzący do powstawania układów zbudowanych na szkieletcie *trans*-perhydroindanu<sup>13</sup> lub *trans*-dekaliny<sup>14</sup> (Schemat II.5)



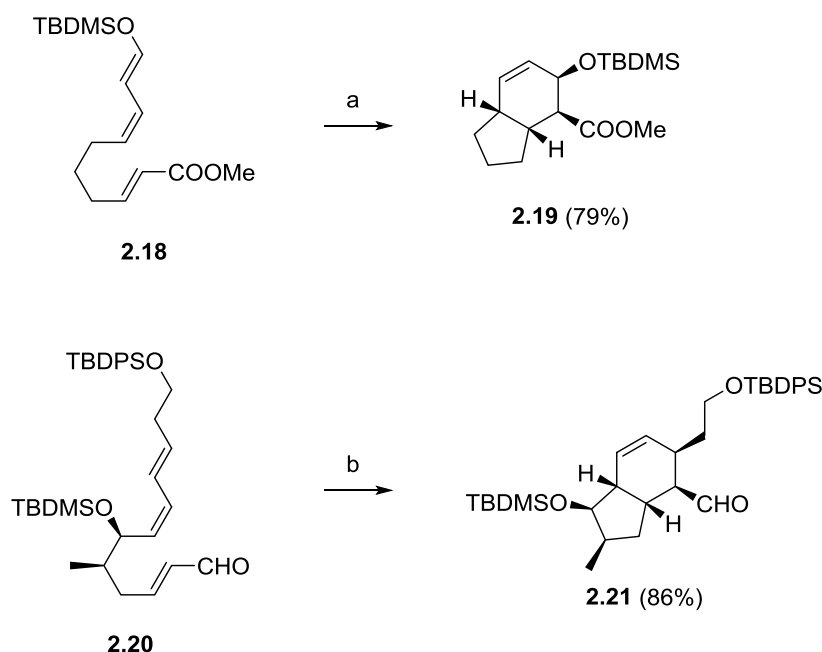
**Schemat II.5.** (a)  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CCl}_4$ , rt, 48h; (b) BHT, PhMe,  $80^\circ\text{C}$ , 24h; (c)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 24h; (d)  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 16h.

W literaturze znaleźć można przykłady reakcji, w których otrzymuje się produkty powstające w reakcji przebiegającej przez stan przejściowy *syn*.<sup>15</sup> Są to jednak nieliczne przypadki, w których czynnikiem przyspieszającym reakcję była wysoka temperatura (Schemat II.6).



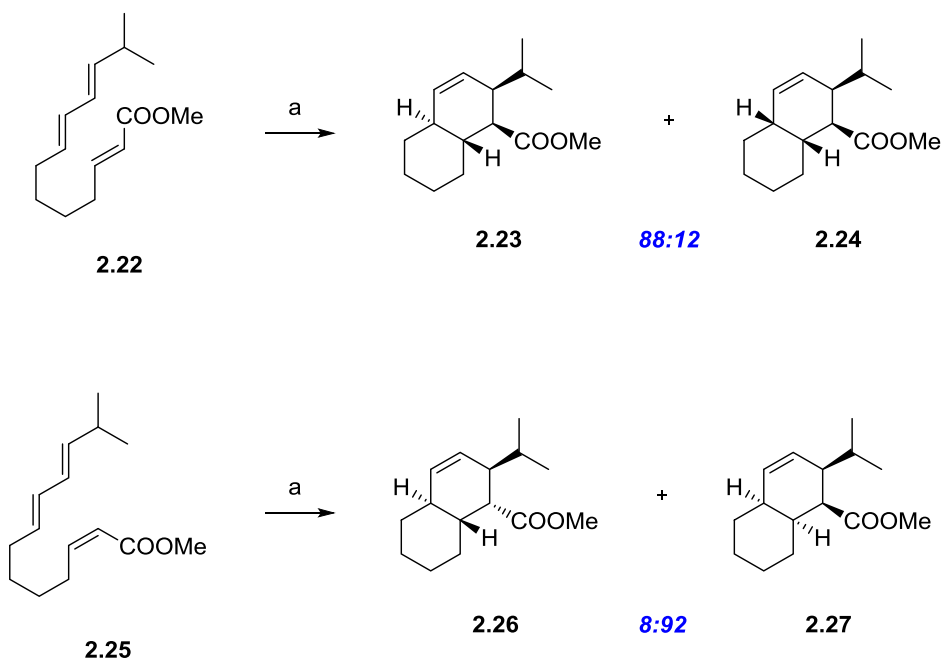
**Schemat II.6.** (a) PhMe,  $165^\circ\text{C}$ , 24h.

Logicznym jest, że zmiana ugrupowania *E*-dieniu na *Z*-dien doprowadzi przez stan przejściowy *anti* do układów *cis*-perhydroindanu oraz *cis*-dekalinu; niestety w literaturze niewiele jest przykładów reakcji IMDA z ugrupowaniem *Z*-dienofila<sup>16</sup> (Schemat II.7).



Schemat II.7. (a) PhMe, 170°C, 4 dni; (b) PhMe, 160°C, 16h.

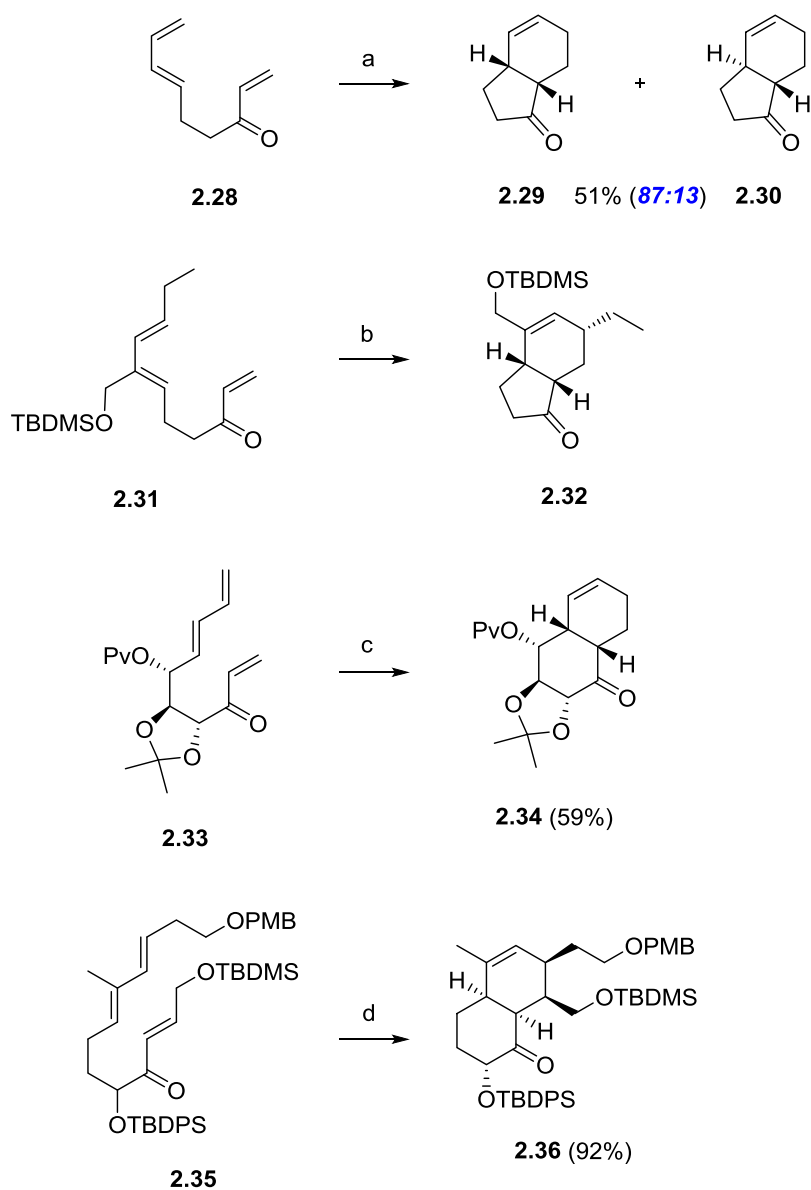
Ciekawym jest fakt, że pomimo tego, iż reakcje układów aktywowanych terminalnie przebiegają przez stan przejściowy *anti*, to istnieją jednak nieliczne przypadki, w których zmiana konfiguracji dienofila z *E* na *Z* prowadzi do produktu powstałego w wyniku reakcji przebiegającej przez stan przejściowy *syn*<sup>17</sup> (Schemat II.8).



Schemat II.8. (a) Et<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 36h.

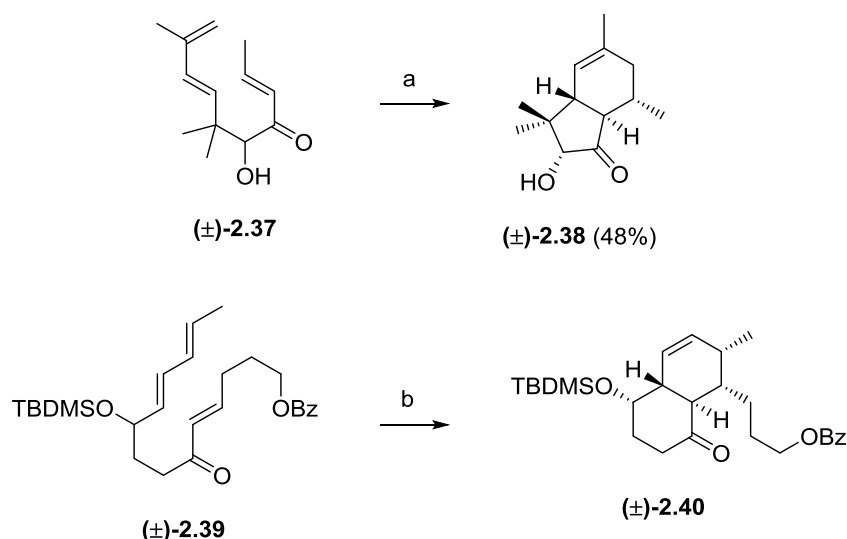


Układy trienowe z dienofilem aktywowanym wewnątrznie, to jest takie, w których grupa karbonylowa aktywująca dienofil znajduje się w łańcuchu łączącym go z dienem, reagują przez stan przejściowy *syn*, dając układy *cis*-perhydroindanu<sup>18</sup> oraz *cis*-dekalin<sup>19</sup> (Schemat II.9).



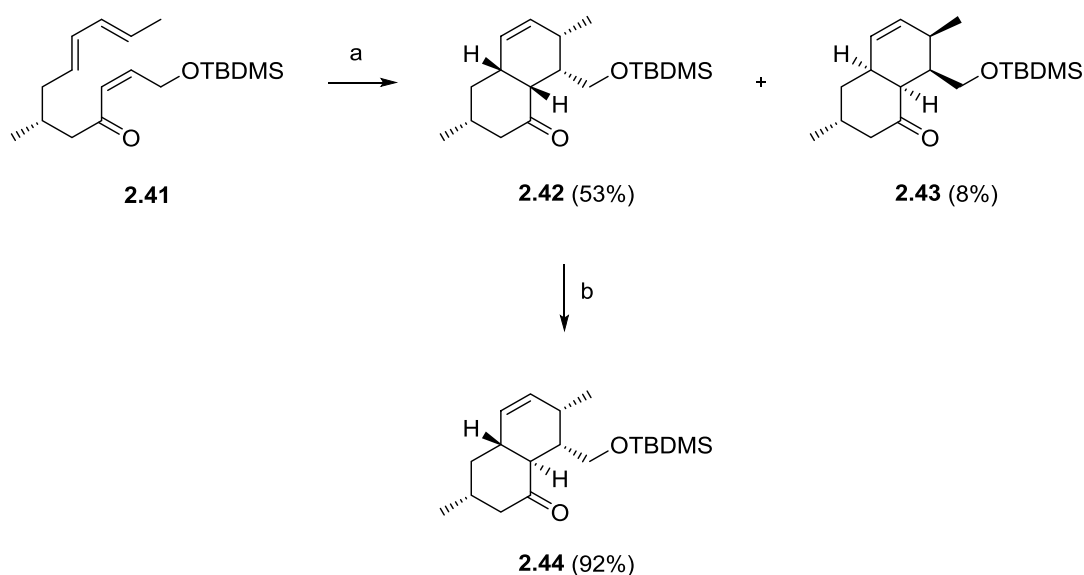
Schemat II.9. (a) *o*-DCB, 180°C, 1,5h; (b) PhMe, 155°C, 6h; (c) PhMe, 90°C, 40h; (d) MeAlCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 15 min.

W literaturze znajdują się pojedyncze przypadki, w których układy aktywowane wewnątrznie bezpośrednio prowadzą do układów *trans*-perhydroindanu<sup>20</sup> i *trans*-dekalin<sup>21</sup> (Schemat II.10).



Schemat II.10. (a) PhMe, rfx, 1h; (b) PhCl, rfx, 82h.

Podobne układy uzyskać można w wyniku epimeryzacji drugorzędowego centrum stereogenicznego znajdującego się na atomie węgla  $\alpha$  względem grupy karbonylowej w układzie *cis*-dekalinu, powstałej w wyniku reakcji Dielsa-Aldera<sup>22</sup> (Schemat II.11).



Schemat II.11. (a) 10 kbarów, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 8h; (b) kat. MeONa, MeOH, rt, 1h.

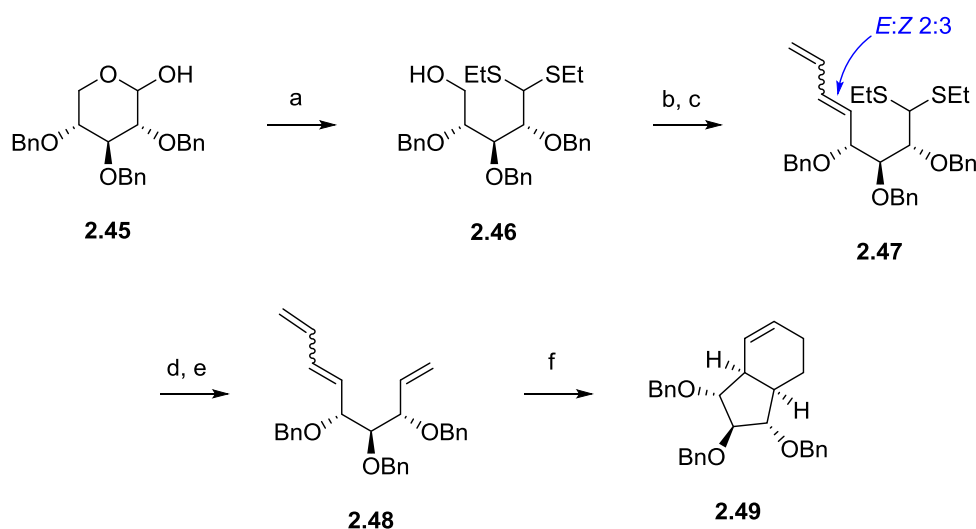
### II.3. SYNTEZA BICYKLIKZNYCH POCHODNYCH CUKRÓW PROSTYCH

Znajdujące się w literaturze podejścia do syntezy bicyklicznych mimetyków cukrów prostych podzielić można na dwie zasadnicze grupy. Pierwszą z nich jest zastosowanie achiralnych bloków budulcowych, pozwalające na otrzymanie bicyklicznego szkieletu, który zostanie następnie sfunkcjonalizowany w kierunku pochodnych polihydroksylowych. W wyniku takich syntez otrzymuje się zazwyczaj produkty racemiczne. Drugą drogą jest zastosowanie tak zwanego *chiral pool*,<sup>23</sup> czyli

czystych optycznie związków pochodzenia naturalnego, które zostaną użyte jako bloki budulcowe przekształcone w kierunku oczekiwanych układów bicyklicznych. Takie podejście jest sporym ułatwieniem, ponieważ wprowadza się do cząsteczki gotowy fragment szkieletu, który w podejściu pierwszym wymagałby selektywnej funkcjonalizacji. Ponadto substraty są czystymi enancjomerami, co umożliwia otrzymanie związków docelowych w postaci optycznie czystej. W niniejszej pracy opisane przeze mnie zostaną te syntezy, które wychodziły z optycznie czystych substratów.

### II.3.1. WZESNE PRACE NAD SYNTEZĄ UKŁADÓW BICYKLICZNYCH POCHODZENIA CUKROWEGO

Pierwsze prace nad syntezą układów bicyklicznych wywodzących się z cukrów prostych prowadził Herczegh wraz ze współpracownikami.<sup>24</sup> W wyniku serii reakcji przekształcił D-ksylozę w pochodną opartą na szkielecie bicyklo[4.3.0]nonenu. Wychodząc ze znanej tri-*O*-benzylo-D-ksylozy (**2.45**), w reakcji z etanotiolem w obecności kwasu solnego, otrzymał tioacetal **2.46**. Pierwszorzędowa grupa hydroksylowa została utleniona, a powstały aldehyd poddany reakcji z odczynnikiem Wittiga wygenerowanym z soli allilotrifenylofosfoniowej. Otrzymano dien **2.47**, jako niemożliwą do rozdzielania mieszaninę izomerów *E* i *Z* w stosunku 2:3. W kolejnym kroku usunięty został tioacetal, a odbezpieczona grupa aldehydowa przereagowana z odczynnikiem Wittiga, tym razem wygenerowanym z soli metylotrifenylofosfoniowej. Tak otrzymany trien **2.48** został poddany termicznej reakcji Dielsa-Aldera, w wyniku czego powstała pochodna **2.49** jako pojedynczy izomer (Schemat II.12).

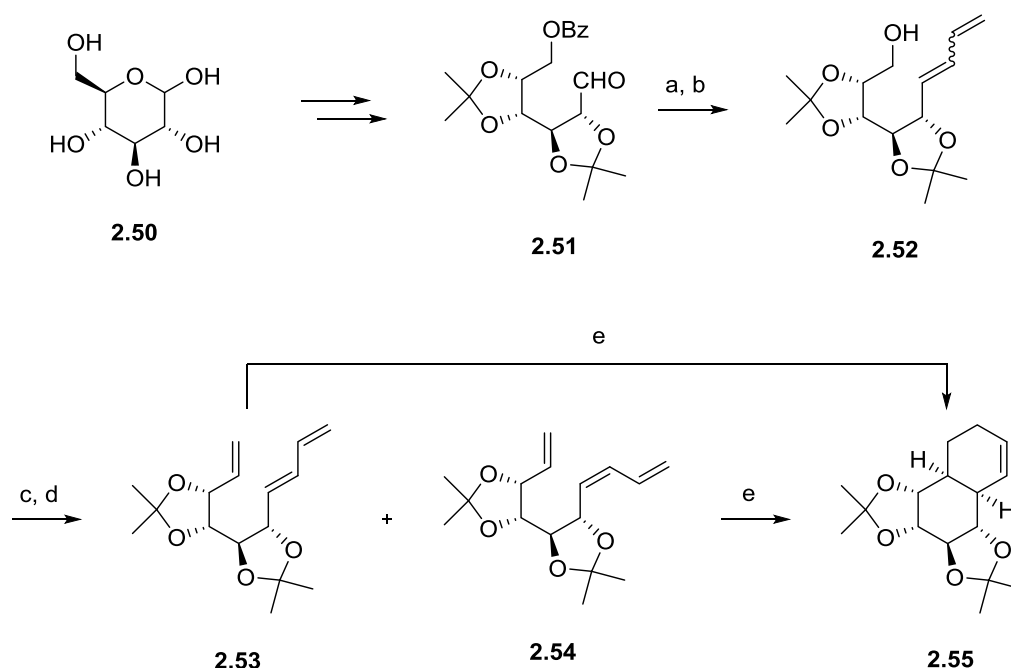


**Schemat II.12.** (a) EtSH, stężony HCl, rt, 88%; (b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65%; (c) Ph<sub>3</sub>P=CH-CH=CH<sub>2</sub>, PhMe, 44%; (d) HgCl<sub>2</sub>, CdCO<sub>3</sub>, aceton, 94%; (e) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, PhMe, 61%; (f) PhMe, 160°C, 2h, 83%.

Czynniki steryczne – a konkretnie duże objętościowo grupy benzyloksylowe – sprawiają, że reakcja prowadzi do pojedynczego produktu. Herczegh tłumaczył jego stereochemię zachodzącą

izomeryzacją wiązania podwójnego. Takie tłumaczenie skłania jednakże do wniosków, że izomer *E* ulega w podwyższonej temperaturze przekształceniu do izomeru *Z*, a ten daje produkt powstający przez stan przejściowy *anti*, lub też *Z* izomeryzuje do *E* a ten daje produkt powstający przez stan przejściowy *syn*. Jak wiadomo, w podwyższonej temperaturze możliwa jest izomeryzacja *Z*-olefiny do izomeru *E*, który jest trwalszy termodynamicznie,<sup>25</sup> natomiast nie są znane przykłady izomeryzacji *E*-olefiny do izomeru *Z*. Wewnętrzcząsteczkowa reakcja Dielsa-Aldera takich układów bieć powinna przez stan przejściowy *anti*, co związane jest z brakiem wewnętrznej aktywacji ugrupowania dienofila. W pracy brakuje szerszego komentarza otrzymanych wyników, ale wydaje się, że bardziej prawdopodobnym jest nieoczekiwane zachodzenie tej reakcji przez stan przejściowy *syn*.

Herczegh rozszerzył badania o syntezę pochodnych zbudowanych w oparciu o szkielet dekaliny.<sup>26</sup> Otrzymany z *D*-glukozy (**2.50**) w wyniku znanych przejść aldehyd **2.51**, poddał reakcji z odczynnikiem Wittiga wygenerowanym z soli allilotrifenylofosfoniowej, otrzymując niemożliwą do rozdzielenia mieszaninę dienów. Po usunięciu grupy benzoilowej, otrzymany alkohol **2.52** został utleniony odczynnikiem Collinsa i następnie poddany reakcji z odczynnikiem Wittiga, tym razem wygenerowanym z soli metylotrifenylofosfoniowej, co prowadziło do mieszaniny trienów **2.53** oraz **2.54**, którą na tym etapie udało się rozdzielić. Każdy z izomerów z osobna poddał termicznej reakcji Dielsa-Aldera, w wyniku czego otrzymał ten sam produkt **2.55** (Schemat II.13).

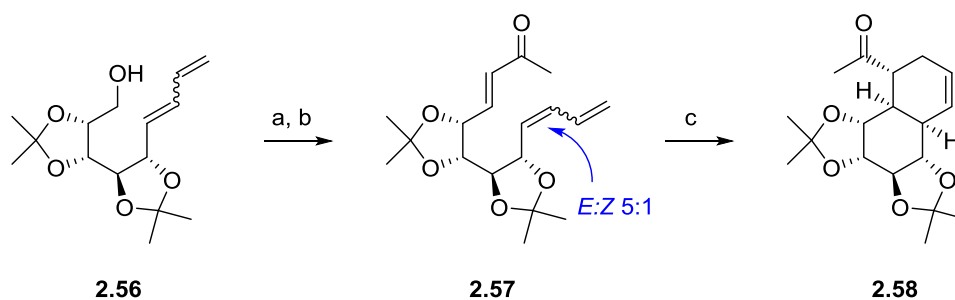


**Schemat II.13.** (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ , PhMe, rt, 1,5h, 47%; (b) kat. MeONa, MeOH, rt, 12h, 93%; (c)  $\text{CrO}_3\cdot 2\text{py}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min., 91%; (d)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , PhMe, rt, 5 min., (e) PhMe, 160°C, 16h, 90% z **2.53** oraz 20h, 36% z **2.54**.

Tak jak w przypadku otrzymania związków zbudowanych na szkielecie perhydroindanu, tak i tym razem Herczegh tłumaczył to zjawisko izomeryzacją ugrupowania dienu. Teza ta została poparta eksperymentem, w którym podgrzewany roztwór związku **2.54** został poddany analizie GC, która

wykazała jednoczesne pojawianie się w mieszaninie reakcyjnej dienu **2.53** o konfiguracji *E* i produktu bicyklicznego **2.55**. Izomeryzacja dienów, które ze względu na czynniki steryczne nie reagowały w termicznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera do izomerów reaktywnych, została już wcześniej opisana przez Borcha.<sup>27</sup>

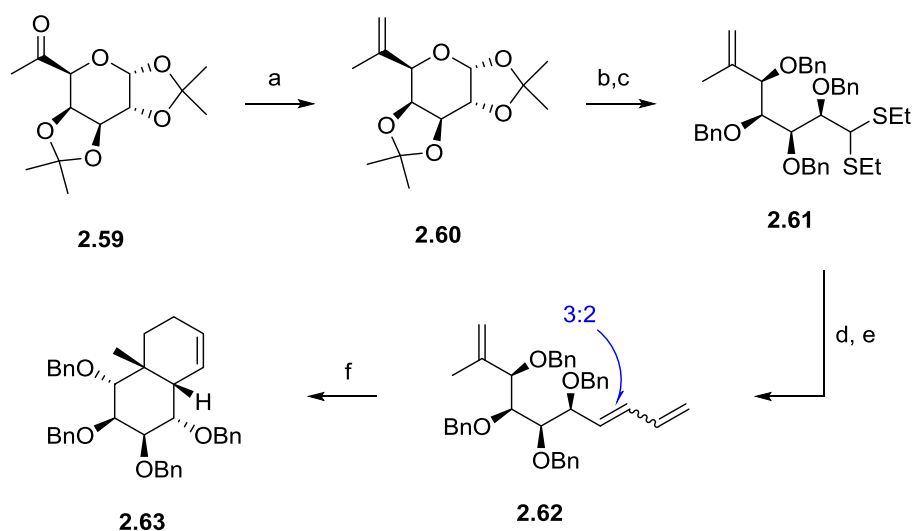
W innym podejściu, alkohol **2.56** został utleniony i poddany reakcji z acetylometylenotrifenylofosforanem, dając dekatrien **2.57**. Ten, pomimo aktywacji dienofila za pomocą ugrupowania acetylowego, nie reagował w temperaturze pokojowej. Dopiero podgrzewanie do 160°C umożliwiło otrzymanie pojedynczego cykloadduktu **2.58** (Schemat II.14). Tak jak i dla układu nieaktywowanego, Herczeg zakładał izomeryzację układu dienu.



Schemat II.14. (a)  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{py}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min., 91%; (b)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2\text{COCH}_3$ , PhH, 80°C, 3h, 69% (c) PhMe, 160°C, 16h, 48%.

Tak jak w przypadku układów perhydroindanu, Herczeg otrzymał wyłącznie układy bicykliczne o konfiguracji *cis* na mostkowych atomach węgla. Intrygujący jest fakt, że układ trienowy z dienofilem aktywowanym terminalnie daje produkt powstający przez stan przejściowy *syn*. Autor tłumaczył stereoselektywność powstałego produktu za pomocą modeli konformerów związku **2.57**, mogących prowadzić do stanu przejściowego. Pierścienie izopropylidenowe w łańcuchu łączącym dien z dienofilem uniemożliwiają przebieg reakcji przez stan przejściowy *anti*, preferowany dla układów aktywowanych w ten sposób.

Podobne układy otrzymywała Rémy wraz ze współpracownikami.<sup>28</sup> Różnica polegała na zastąpieniu zabezpieczeń acetalowych grupami benzyłowymi; ponadto otrzymane układy posiadały grupę metylową na zwornikowym atomie węgla. Wychodząc ze znanej pochodnej D-galaktozy **2.59**, poprzez reakcję z metylenotrifenylofosforanem otrzymała olefinę **2.60**. Związek ten następnie został poddany reakcji tioacetalizacji, a surowy produkt kolejno reakcjom deprotekcji grup hydroksylowych oraz ich benzylowania, co pozwoliło na uzyskanie **2.61**. Reakcja z mieszaniną soli rtęci doprowadziła do otrzymania aldehydu, który w reakcji z allilidenotrifenylofosforanem dał **2.62**, jako mieszaninę *E* i *Z* dienów. Autorom nie udało się określić, który izomer powstaje w nadmiarze; w publikacji nie ma też informacji czy taka mieszanina możliwa jest do rozdzielenia (Schemat II.15).



**Schemat II.15.** (a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 1h, 72%; (b) EtSH, HCl,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min., 47%; (c) NaH, BnBr, TBAI, THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 15h, 47%; (d) HgO, HgCl<sub>2</sub>, acetone:H<sub>2</sub>O 4:1,  $\text{rt}\rightarrow 60^\circ\text{C}$ , 30 min., 91%; (e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}=\text{PPh}_3$ , THF,  $-40^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 18h, 60%; (f) PhMe,  $200^\circ\text{C}$ , 3h, 57%.

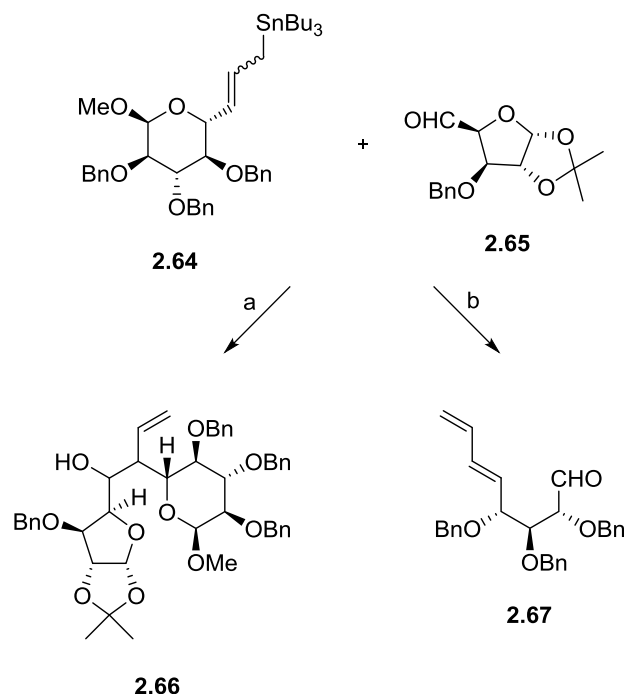
Trien **2.62** został poddany reakcji IMDA w temperaturze  $200^\circ\text{C}$ , w wyniku czego otrzymano produkt bicykliczny **2.63**. Reakcja prowadziła selektywnie do jednego produktu. Konfigurację względną *cis* na mostkowych atomach węgla zaproponowano na podstawie przesunięcia chemicznego grupy metylowej przy zwornikowym atomie węgla w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR (14 ppm). Wartości przesunięć chemicznych grup metylowych C-19 w pozycji zwornikowej mają charakter diagnostyczny dla układów A/B-*cis* i A/B-*trans* w steroidach. To, z którym z dwóch możliwych izomerów *cis* mieli do czynienia autorzy, ustalono na podstawie analizy widm NOE.

Podobnie jak w pracach Herczega, otrzymano układ *cis*, co zakłada przebieg reakcji przez stan przejściowy *syn*. W przypadku układów bicyklo[4.4.0]dekanu otrzymanych przez Herczega, powstanie izomeru o konfiguracji *cis* na zwornikowych atomach węgla tłumaczyć można czynnikami sterycznymi i elektronowymi generowanymi przez pierścienie izopropylidenowe. W przypadku napotkanym przed Rémy i współpracowników względy te powinny prowadzić to układów *trans* poprzez stan przejściowy *anti*, w którym dużo korzystniej przestrzenie powinny układać się duże podstawniki benzyloksylowe. Być może wpływ na przebieg reakcji ma grupa metylowa w pozycji winylowej dienofila. Rémy powołując się na wcześniejsze prace Herczega założyła izomeryzację układu dienu, która tłumaczy powstawanie tylko jednego produktu bicyklicznego z mieszaniny dwóch trienów.

### II.3.2. PRACE GRUPY JAROSZA

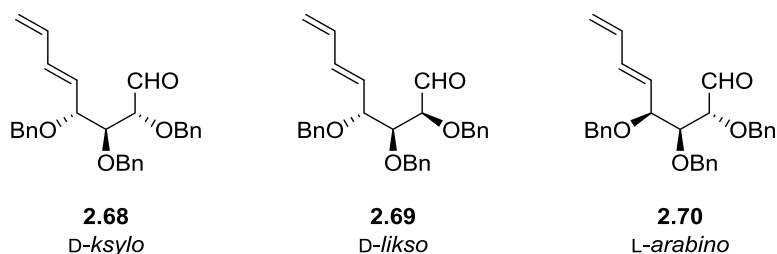
Jedną z metod otrzymywania cukrów wyższych jest reakcja pomiędzy związkiem allilo-stannylowym i aldehydem – pochodnym cukrów prostych – w obecności kwasu Lewisa. W trakcie badań nad tą reakcją Jarosz i Fraser-Reid<sup>29</sup> zauważyli, że chlorek tytanu(IV) pozwala na otrzymanie z

mieszaniny związku **2.64** i aldehydu **2.65** oczekiwanego produktu **2.66** z dość dobrą wydajnością i diastereoselektywnością. Zamieniając katalizator na chlorek cynku, jako główny produkt otrzymuje się dienoaldehyd **2.67** oraz nieprzereagowany aldehyd cukrowy **2.65**. Reakcja przebiega z wysoką selektywnością, prowadząc do dienu o konfiguracji *E* (Schemat II.16).



Schemat II.16. (a)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

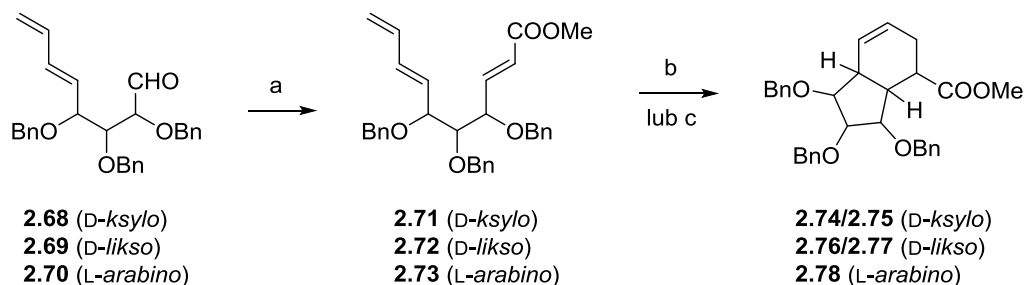
Reakcja ta ma charakter bardzo ogólny i dzięki temu podejściu udało się otrzymać szereg związków różniących się konfiguracją części cukrowej oraz długością łańcucha.<sup>30</sup> W syntezie bicyklicznych mimetyków cukrów prostych zastosowanie mają dienoaldehydy utworzone z piranoz, czyli takie, które posiadają trzy centra stereogeniczne. W zespole Jarosza udało się otrzymać związki posiadające konfigurację *D*-ksylo (**2.68** z *D*-glukozy), *D*-likso (**2.69** z *D*-mannozy) oraz *L*-arabino (**2.70** z *D*-galaktozy)<sup>30a</sup> (Rysunek II.1).



Rysunek II.1. Otrzymane dienoaldehydy o konfiguracji *D*-ksylo, *D*-likso oraz *L*-arabino.

W wyniku reakcji otrzymanych dienoaldehydów (**2.68**, **2.68** lub **2.70**) z odczynnikami Wittiga Jarosz i współpracownicy otrzymali odpowiednie trieny (**2.71**, **2.72** lub **2.73**), które w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera dały układ perhydroindanu (bicyklo[4.3.0]nonenu).<sup>31</sup>

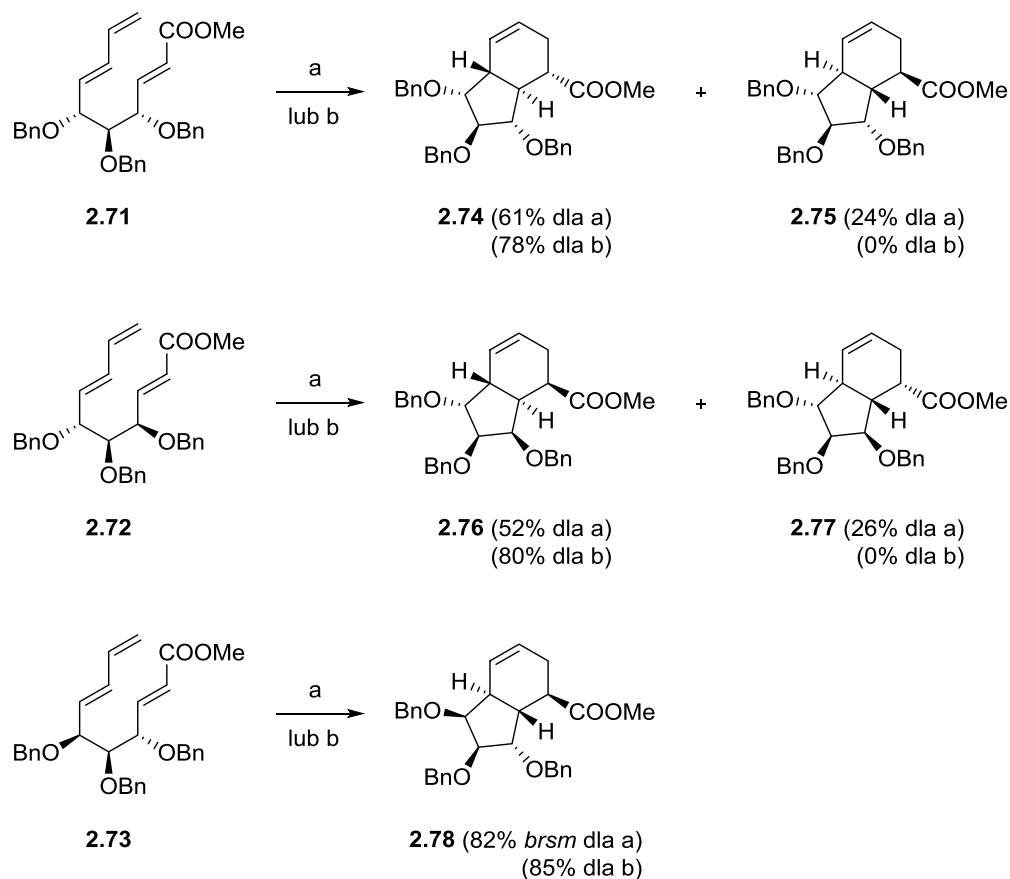
Reakcja ta jednak nie przebiega w sposób spontaniczny w temperaturze pokojowej, lecz wymaga zastosowania kwasu Lewisa jako katalizatora lub wysokiego ciśnienia (Schemat II.17).



**Schemat II.17.** (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ ,  $\text{PhMe}$ , rt, 18h; (b)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) 15 kbarów.

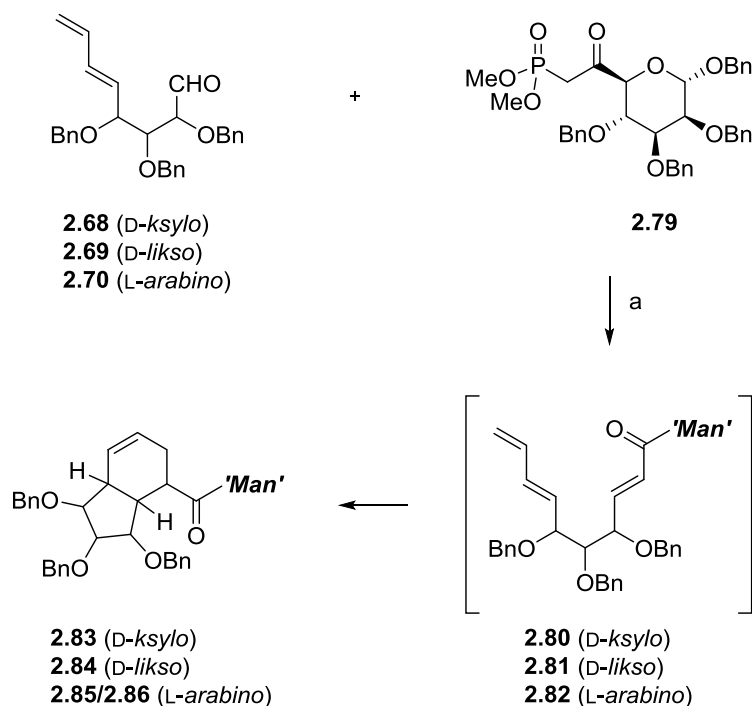
W pierwszym przypadku najlepsze rezultaty daje chlorek glinu, prowadząc do układów bicyklicznych z wysoką wydajnością (około 80%) oraz umiarkowaną (dla pochodnych D-glukozy **2.71** i D-mannozy **2.72**) do bardzo wysokiej (dla pochodnej D-galaktozy **2.73**) selektywnością. W przypadku zastosowania wysokiego ciśnienia, wydajność reakcji nie zmienia się znacząco, jednak otrzymuje się oczekiwane produkty, jako pojedyncze diastereoizomery (Schemat II.18).<sup>31</sup> Reakcje IMDA trienów **2.71**, **2.72** i **2.73** zgodnie z przewidywaniami przebiegają przez stan przejściowy *anti*, dając wyłącznie produkty o konfiguracji *trans* zwornikowych atomów węgla. Za wysoką selektywność *trans/cis* najprawdopodobniej odpowiadają duże objętościowo grupy benzyloksylowe obecne w łańcuchu cukrowym.





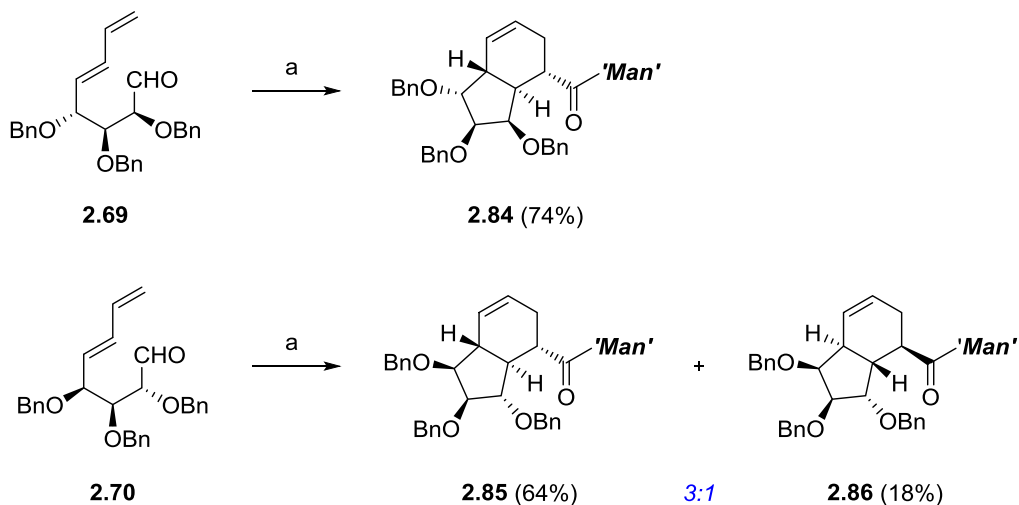
**Schemat II.18.** (a)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) 15 kbarów.

Dalsze badania obejmowały pracę nad otrzymaniem izomerów posiadających przeciwną konfigurację na trzech nowopowstałych centrach stereogenicznych i były prowadzone przez Jarosza i Skórę.<sup>32</sup> W tym celu dienoaldehydy **2.68**, **2.69** i **2.70** przekształcono w trieny **2.80**, **2.81** i **2.82** w reakcji z fosfonianem **2.79**, pochodną D-mannozy. Związki te spontanicznie ulegały reakcji IMDA, prowadząc do układów bicyklicznych (Schemat II.19).



Schemat II.19. (a)  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 18h.

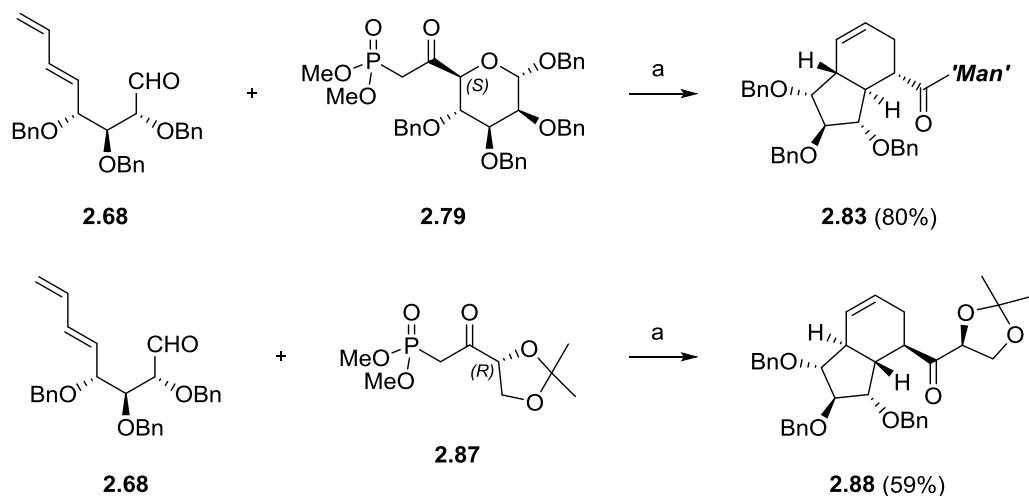
Dienoaldehydy o konfiguracji *D*-likso **2.69** oraz *L*-arabino **2.70** doprowadziły do produktów o odwrotnej konfiguracji na zwornikowych atomach węgla (Schemat II.20).<sup>32</sup>



Schemat II.20. (a) **2.79**,  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 18 h.

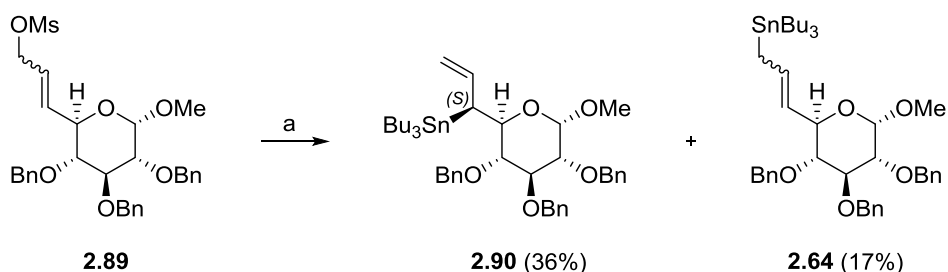
W przypadku dienoaldehydu **2.68** o konfiguracji *D*-ksylo, otrzymano pochodną *trans*-perhydroindanu **2.83** o identycznej konfiguracji na nowopowstałych centrach stereogenicznych w stosunku do reakcji IMDA związku **2.74** (patrz str. 32), oraz śladowe ilości innych izomerów. Aby otrzymać oczekiwaną pochodną, Jarosz i Skóra postanowili poddać dienoaldehyd **2.68** reakcji z fosfonianem **2.87** o przeciwnej konfiguracji centrum stereogenicznego na  $\alpha$ -atomie węgla. W tym celu skorzystali ze znanego odczynnika, który łatwo otrzymali z 2,3-di-*O*-izopropylideno-*D*-gliceraldehydu. Zgodnie z przewidywaniami uzyskali jako główny produkt pochodną *trans*-perhydroindanu **2.88** o przeciwnej

konfiguracji na trzech nowopowstałych centrach stereogenicznych. W reakcji powstawał jeszcze drugi izomer, którego konfiguracji nie udało się ustalić; stosunek produktów – 3,5:1 (Schemat II.21).<sup>32</sup>



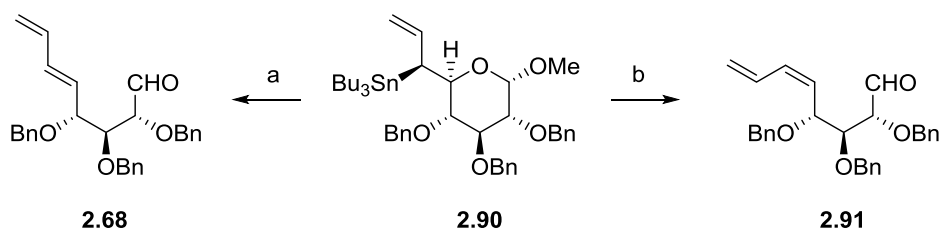
**Schemat II.21.** (a)  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 18 h.

Podczas dalszych badań nad allilostanylowymi pochodnymi cukrów Jarosz i współpracownicy pokazali, że możliwa jest synteza analogicznych Z-dienoaldehydów.<sup>33</sup> W wyniku reakcji odpowiedniego mesyjanu allilowego **2.89** z kupratem tributylcynowym, otrzymano mieszaninę związków cynoorganicznych: pierwszorzędowego i drugorzędowego o konfiguracji S na nowym centrum stereogenicznym (odpowiednio **2.64** i **2.90**) (Schemat II.22).



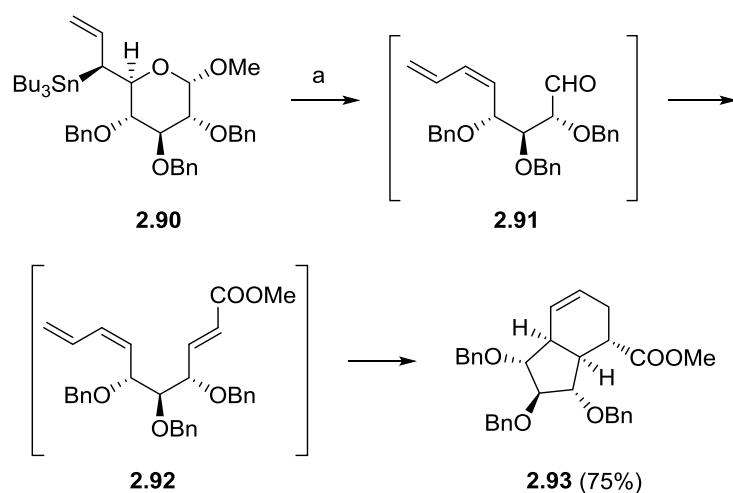
**Schemat II.22.** (a) CuCN, *n*-Buli,  $Bu_3SnH$ , THF,  $-78^\circ C$ .

Pochodna drugorzędowa **2.90** reagowała z chlorkiem cynku w identyczny sposób, co pierwszorzędowa **2.64** (patrz str. 30), dając dienoaldehyd **2.68** o konfiguracji E. Z kolei jej ogrzewanie we wrzącym ksylenie ( $140^\circ C$ ) doprowadziło do rozpadu termicznego ugrupowania allilostanylowego, dając dienoaldehyd **2.91** o konfiguracji Z wewnętrznego wiązania podwójnego (Schemat II.23). Dla porównania, pochodna pierwszorzędowa jest trwała, co najmniej do  $214^\circ C$  (temperatura wrzenia trichlorobenzenu).<sup>33</sup>



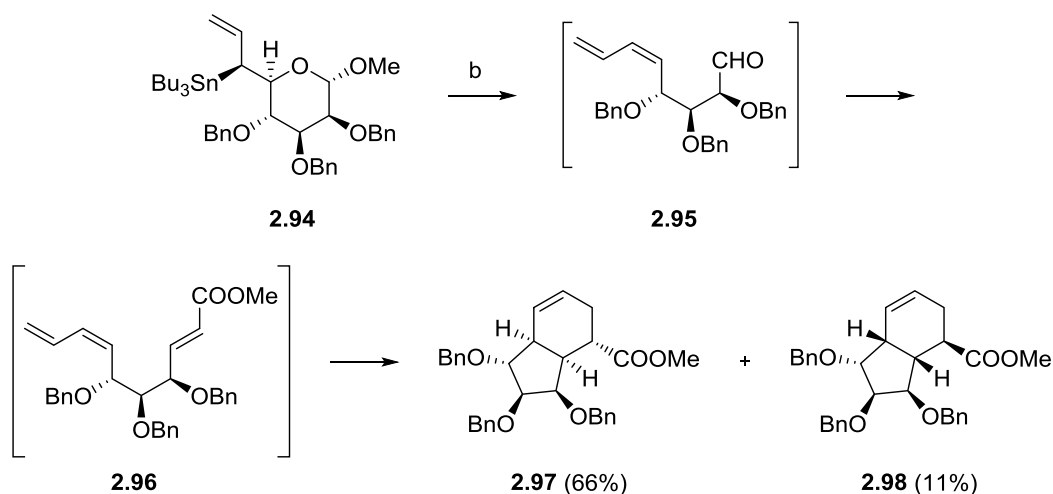
Schemat II.23. (a)  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) ksylen, rfx.

Gdy reakcja termicznego rozpadu ugrupowania allilostannylowego przebiega w obecności odczynnika Wittiga, możliwe jest otrzymanie związku bicykliczego. Tworzący się *in situ* dienoaldehyd reaguje z odczynnikiem olefinującym dając trien, który w wyniku reakcji IMDA daje pochodne perhydroindanu o względnej konfiguracji *cis* mostkowych atomów węgla. W przypadku trienu **2.92**, pochodnej D-glukozy, otrzymano selektywnie jeden związek **2.93** o szkielecie *cis*-perhydroindanu (Schemat II.24).<sup>33</sup>



Schemat II.24. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ , ksylen, rfx, 3h.

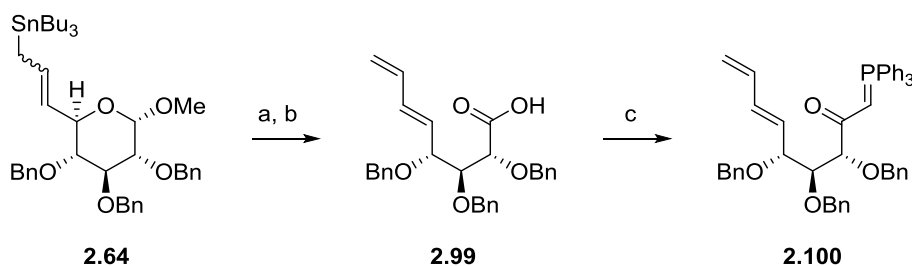
Analogiczne przejścia wykonano dla pochodnej D-mannozy **2.94**, otrzymując mieszaninę dwóch produktów **2.97** i **2.98** w stosunku 6:1. Oba te izomery również posiadały względną konfigurację *cis* mostkowych atomów węgla (Schemat II.25).<sup>33</sup>



Schemat II.25. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ , ksylen, rfx, 4h.

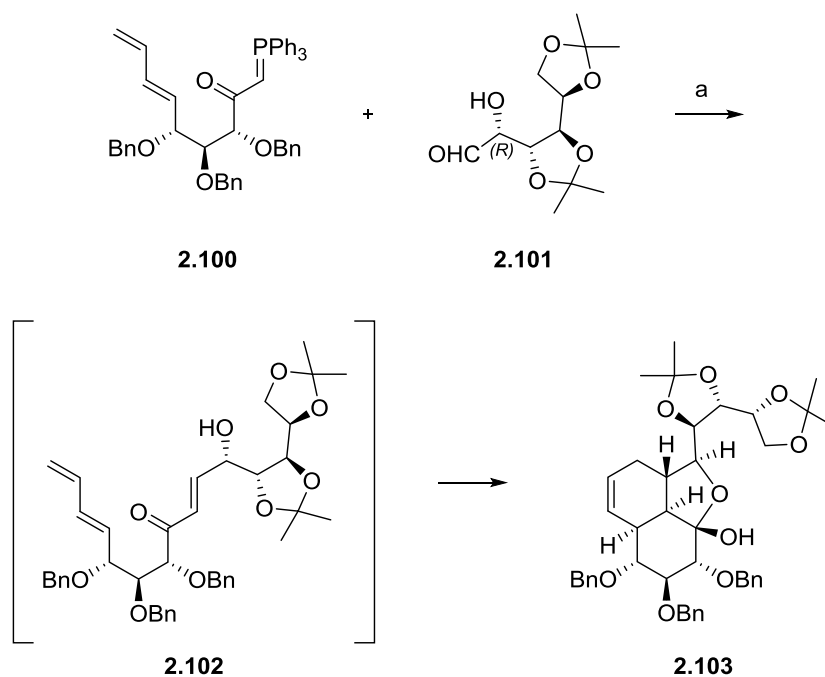
Tak jak w przypadku trienów o konfiguracji *E* we fragmencie dienowym, tak i w tym przypadku reakcja IMDA przebiega przez stan przejściowy *anti*, prowadząc do układów zbudowanych na szkieletcie *cis*-perhydroindanu. Te wyniki pokazują również, że w warunkach reakcji IMDA nie następuje izomeryzacja wiązania podwójnego tak jak miało to miejsce u Herczega; zmiana geometrii *Z/E* dienu powoduje zmianę izomerii *cis/trans* układu bicyklicznego.

Jarosz pokazał,<sup>34</sup> że – z opisanych wcześniej dienoaldehydów – możliwe jest otrzymanie związków bicyklicznych opartych na szkieletcie dekaliny; wymaga to jednak wydłużenia łańcucha węglowego. W tym celu dienoaldehyd otrzymany w wyniku rozkładu pierwszorzędowego związku allilostannyłowego 2.64 utleniony został do kwasu 2.99. Kwas ten został przekształcony w przejściowy imidazolid kwasowy, który następnie – w wyniku reakcji z metylidenotrifenylofosforanem – przeprowadzono w trwały fosforan 2.100 (Schemat II.26).



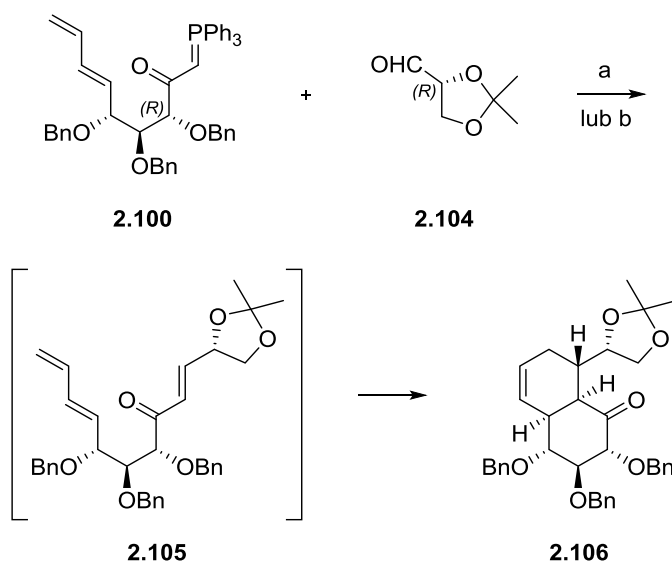
Schemat II.26. (a)  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) odczynnik Jonesa, aceton, rt, 90%; (c) CDI, THF, rt, 15 min. następnie  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min., 55% (po 2 etapach).

Tak otrzymany związek 2.100 Jarosz poddał reakcji we wrzącym benzenie z aldehydem 2.101, liniową pochodną *D*-glukozy, otrzymując trien 2.102, który w warunkach reakcji ulegał reakcji cykloaddycji, dając pochodną *cis*-dekaliny 2.103 jako pojedynczy izomer (Schemat II.27).<sup>34</sup>



**Schemat II.27.** (a) benzen, rfx, 20h, 53%.

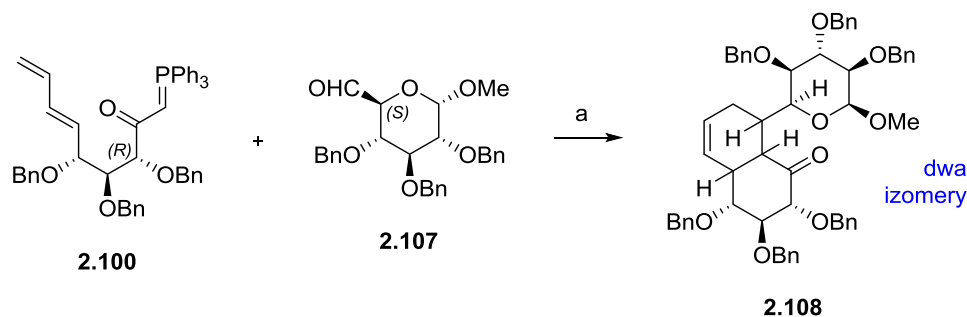
Ten sam fosforan **2.100** został poddany reakcji we wrzącym ksylenie z 2,3-di-*O*-izopropylideno-*D*-gliceraldehydem **2.104**, dając mieszaninę izomerycznych dekalin; głównym produktem był związek **2.106** o tej samej konfiguracji centrów stereogenicznych mostkowych atomów węgla. Zastosowanie zwiększonego ciśnienia (10 kbarów) pozwoliło na otrzymanie tego produktu jako pojedynczego izomeru (Schemat II.28).<sup>34</sup>



**Schemat II.28.** (a) ksylen, 140°C, 30h, 35%; (b) 10 kbarów, PhMe, rt, 2 dni, 55%.

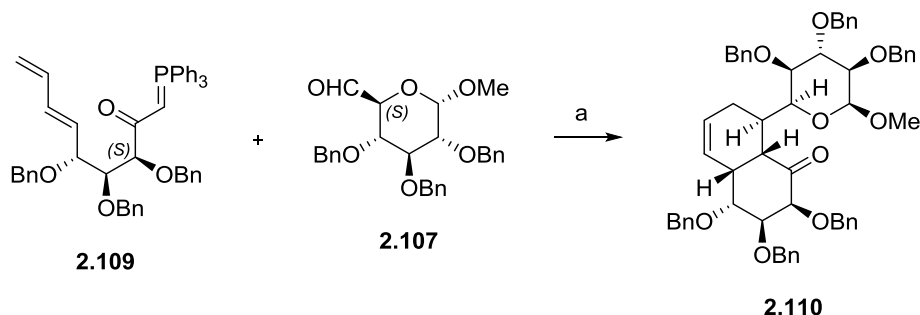
Kolejnym krokiem, jaki wykonał Jarosz, było zastosowanie aldehydu o przeciwnej konfiguracji na centrum stereogenicznym  $\alpha$  w stosunku do grupy aldehydowej. Użyta została pochodna *D*-glukozy **2.107**, którą poddał reakcji z fosforanem **2.100** w warunkach umożliwiających bardziej selektywne otrzymanie dekaliny, czyli pod zwiększonym ciśnieniem (10 kbarów). W reakcji uzyskał niemożliwą do

rozdzielenia mieszaninę dwóch izomerów **2.108**; w publikacji brakuje informacji o proporcji, w jakiej powstały te dwa produkty (Schemat II.29).<sup>34</sup>



**Schemat II.29.** (a) 10 kbarów, PhMe, rt, 2 dni, 50% (mieszanina dwóch izomerów).

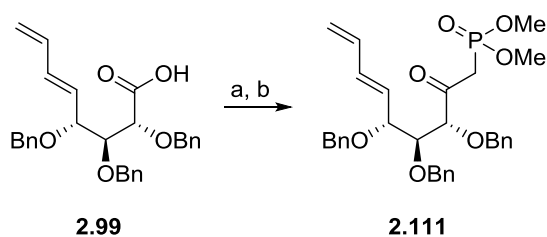
Jarosz stwierdził, że aldehyd o konfiguracji *S* na centrum stereogenicznym  $\alpha$  oraz fosforan o konfiguracji *R* na centrum stereogenicznym  $\alpha$  są parą niepasującą. Żeby sprawdzić tę hipotezę zsyntetyzowany został fosforan **2.109** o konfiguracji *D-likso* (otrzymany w analogiczny jak **2.100** sposób, z dienoaldehydu **2.69**) i poddany reakcji w identycznych warunkach. Otrzymano jako jedyny produkt dekalinę **2.110**, która posiadała przeciwną konfigurację na nowopowstałych centrach stereogenicznych (Schemat II.30).<sup>34</sup>



**Schemat II.30.** (a) 10 kbarów, PhMe, rt, 2 dni, 50%.

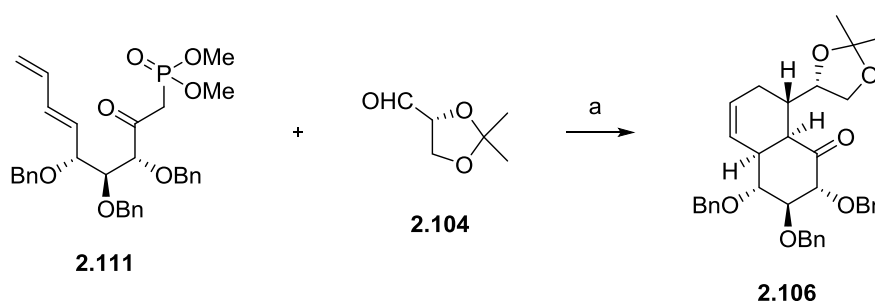
W wyniku reakcji odczynników olefinujących z aldehydem powstaje trien z ugrupowaniem dienofila aktywowanym wewnątrznie tj. od strony łańcucha cukrowego. W tym przypadku reakcja IMDA ze względów elektronowych, tak jak opisałem to wcześniej (patrz str. 24), przebiega przez stan przejściowy *syn*, dając *cis*-dekalinę.

W związku z ciekawymi wynikami pierwszych prac, Jarosz i Skóra kontynuowali badania nad selektywnością reakcji IMDA prowadzącej do pochodnych dekaliny.<sup>35</sup> Pierwszym krokiem było zastąpienie fosforanów fosfonianami, których otrzymywanie oraz sama reakcja z aldehydem **2.104**, były wydajniejsze. Uzyskany wcześniej kwas **2.99** przekształcono w ester metylowy a następnie poddano reakcji z anionem wygenerowanym z metylofosfonianu dimetylu, otrzymując z wysoką wydajnością fosfonian **2.111** (Schemat II.31).



**Schemat II.31.** (a)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{MeP(O)(OMe)}_2$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min., 86% (po 2 etapach).

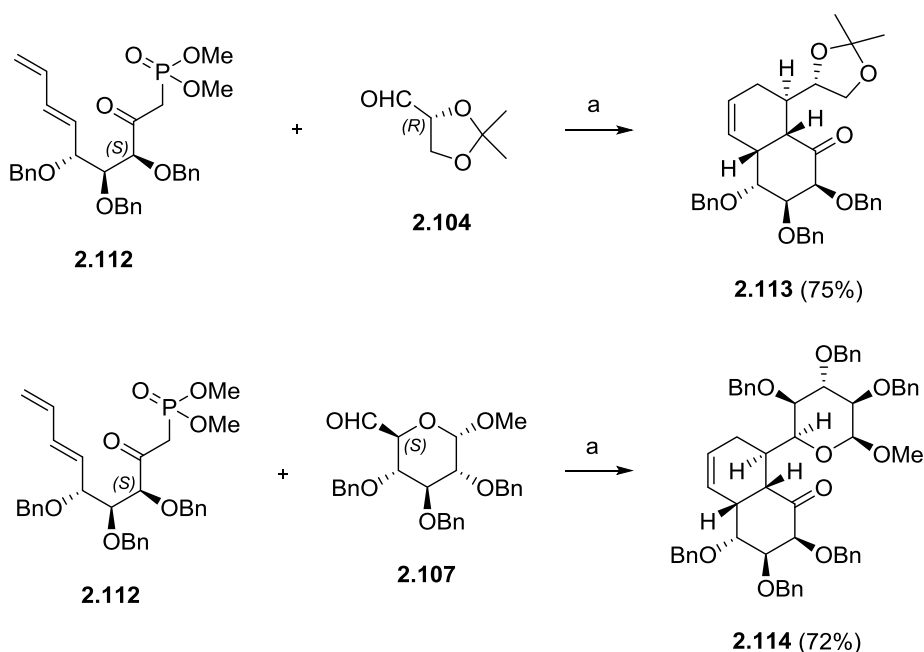
Fosfonian **2.111** w reakcji z aldehydem **2.104** dał trien **2.105**, który uległ reakcji cykloaddykcji, dając, tak jak w przypadku reakcji tego aldehydu z fosforanem **2.100**, dekalinę **2.106** (Schemat II.32). Zastosowanie fosfonianu **2.111** zamiast fosforanu **2.109** pozwoliło na otrzymanie produktu z dużo wyższą wydajnością (75% zamiast 55%). Co więcej, warunki reakcji w porównaniu z poprzednim podejściem były łagodniejsze.



**Schemat II.32.** (a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 5h, 75%.

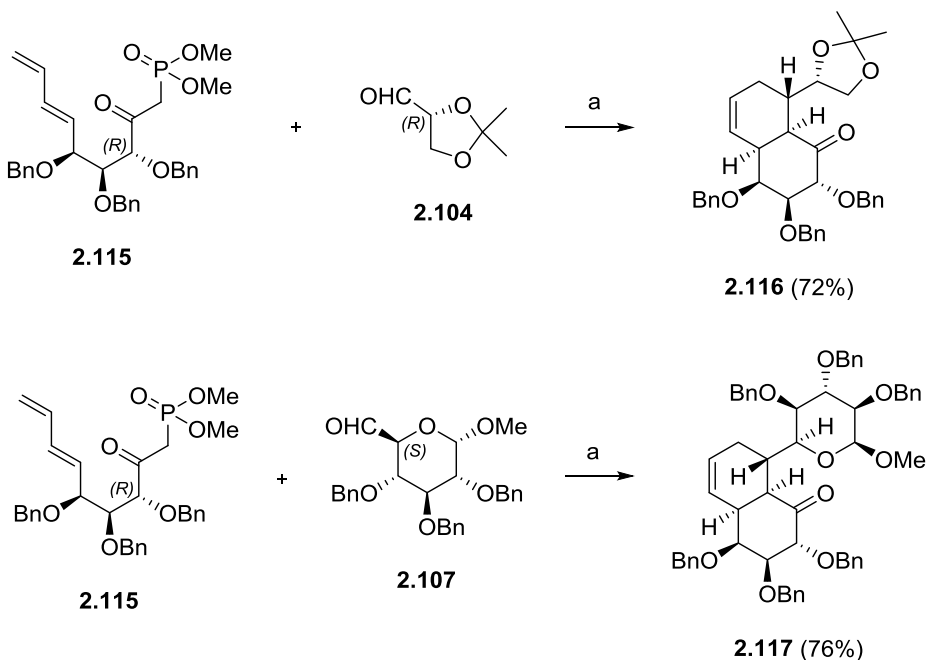
W analogiczny sposób co **2.111** otrzymany został fosfonian **2.112** o konfiguracji *D-likso*. Otrzymany związek w reakcji ze znanym aldehydem **2.104** dał ten sam produkt co fosforan **2.109**. Aby sprawdzić swoją hipotezę z poprzedniej publikacji o pasujących parach reagentów, Jarosz i Skóra poddali ten sam fosfonian reakcji z aldehydem **2.107** o konfiguracji *S* na centrum stereogenicznym  $\alpha$ . Nie otrzymali oni jednak dekaliny o przeciwnej konfiguracjach na nowopowstałych centrach stereogenicznych (Schemat II.33).<sup>35</sup>





Schemat II.33. (a)  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 2-6h.

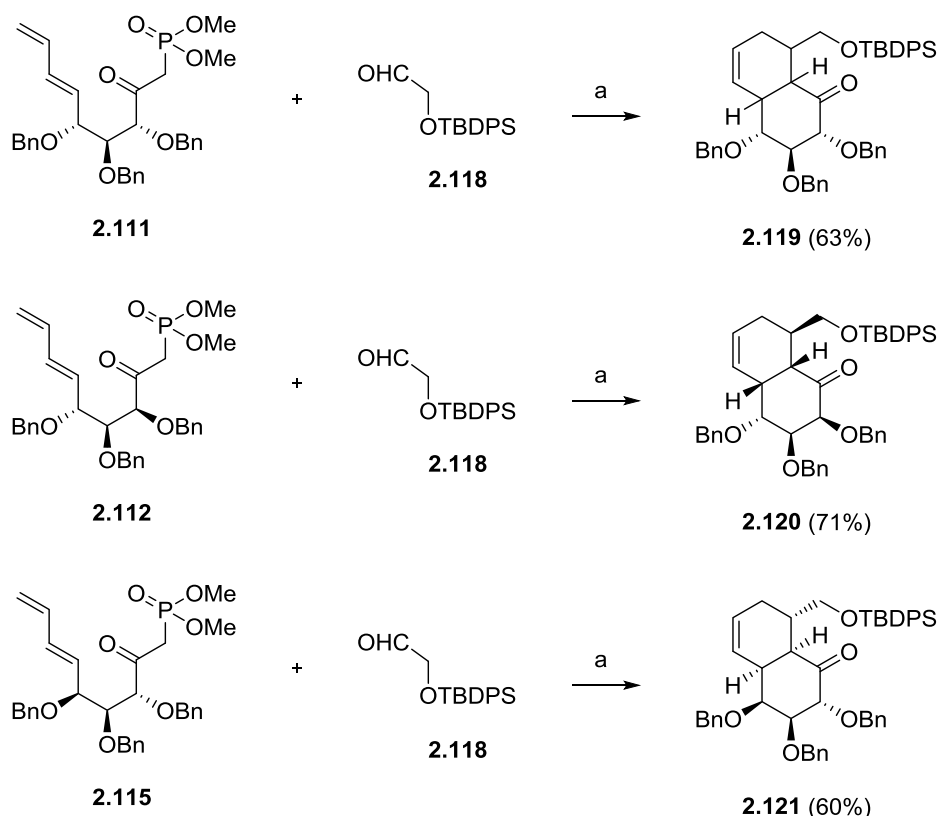
Również otrzymany w tych samych warunkach co **2.111** fosfonian **2.115** o konfiguracji *L-arabino* reagował z tymi dwoma aldehydami, dając dekaliny **2.116** i **2.117**, które posiadały identyczną konfigurację na trzeciorzędowych atomach węgla. Konfiguracja tych centrów była odwrotna w stosunku do związków opisanych w akapicie wyżej (Schemat II.34).<sup>35</sup>



Schemat II.34. (a)  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 2-6h.

Aby potwierdzić brak wpływu konfiguracji centrum stereogenicznego w pozycji  $\alpha$  aldehydu, Jarosz i Skóra poddali reakcji trzy powyższe fosfoniany z achiralnym aldehydem **2.118**. Fosfonian **2.111**, o konfiguracji *D-ksylo*, dał mieszaninę produktów **2.119**. Z dwóch pozostałych otrzymano

dekalininy **2.120** i **2.121** o identycznej konfiguracji trzeciorzędowych atomów węgla co w przypadku chiralnych aldehydów **2.104** i **2.107** (Schemat II.35).<sup>35</sup>



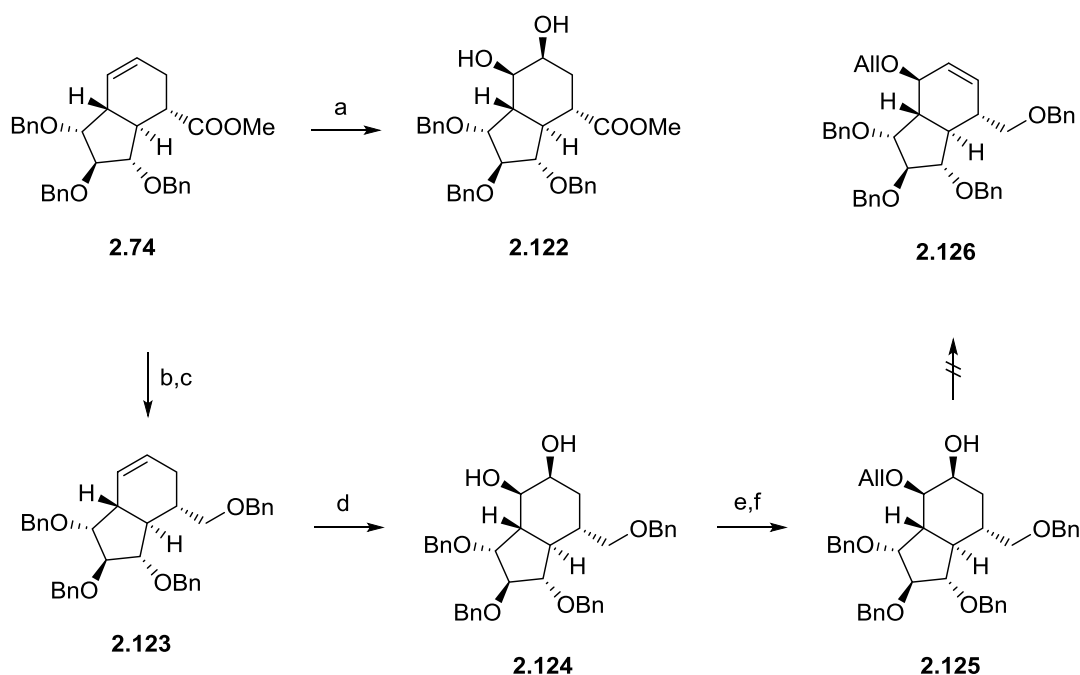
Schemat II.35. (a)  $K_2CO_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 2-6h.

Eksperymenty te pokazały, że większy wpływ na przebieg reakcji IMDA ma konfiguracja centrów stereogenicznych łańcucha łączącego dien z dienofilem w porównaniu z chiralnością aldehydu. Jedynie dla fosfonianu **2.111** o konfiguracji *D-ksylo* zastosowanie tylko aldehydów o konfiguracji *R* na centrum stereogenicznym  $\alpha$  prowadziło selektywnie do pojedynczego produktu. W publikacji Jarosz i Skóra przedstawili stany przejściowe tłumaczące selektywności tej reakcji dla wszystkich trzech fosfonianów.<sup>35</sup>

#### II.4. FUNKCJONALIZACJA POCHODNYCH BICYKLO[4.3.0]NONANU

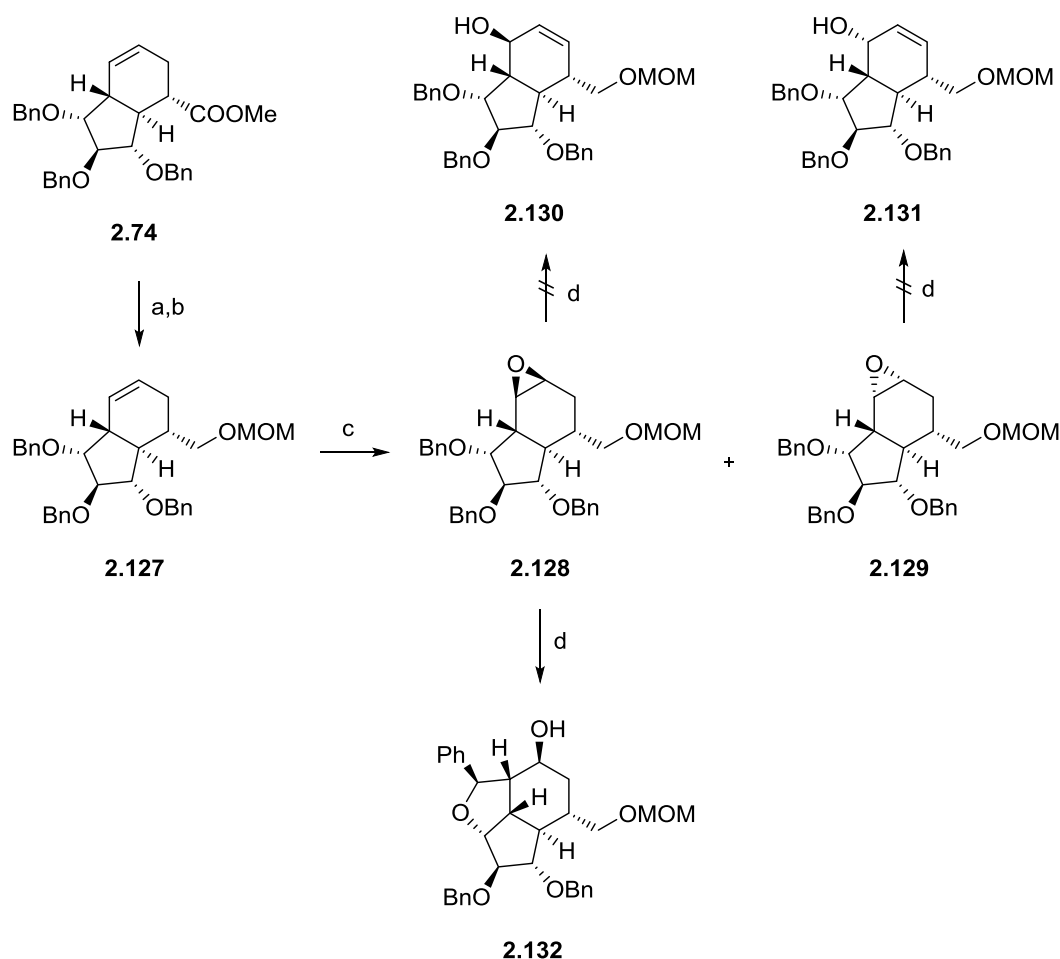
Prace nad funkcjonalizacją pochodnych *D*-glukozy prowadziła Kozłowska,<sup>31</sup> która przeprowadziła reakcję *syn*-dihydroksylacji związku **2.74** stosując układ tlenek osmu(VIII)/*N*-tlenek *N*-metylo-morfoliny. W reakcji powstawał związek **2.122**; atak odczynnika hydroksylującego nastąpił od strony mniej zatłoczonej. Podobne podejście zastosował Boryczko,<sup>36</sup> który przeprowadził analogiczną reakcję na związku **2.123**, otrzymanym w wyniku redukcji **2.74** oraz zabezpieczenia otrzymanego alkoholu grupą benzylową. *Syn*-dihydroksylacja wiązania podwójnego dała również pojedynczy

produkt **2.124**. Udało się również selektywnie wprowadzić grupę allilową na jedną z grup hydroksylowych, jednak wydajność tego przejścia była niska (Schemat II.36).



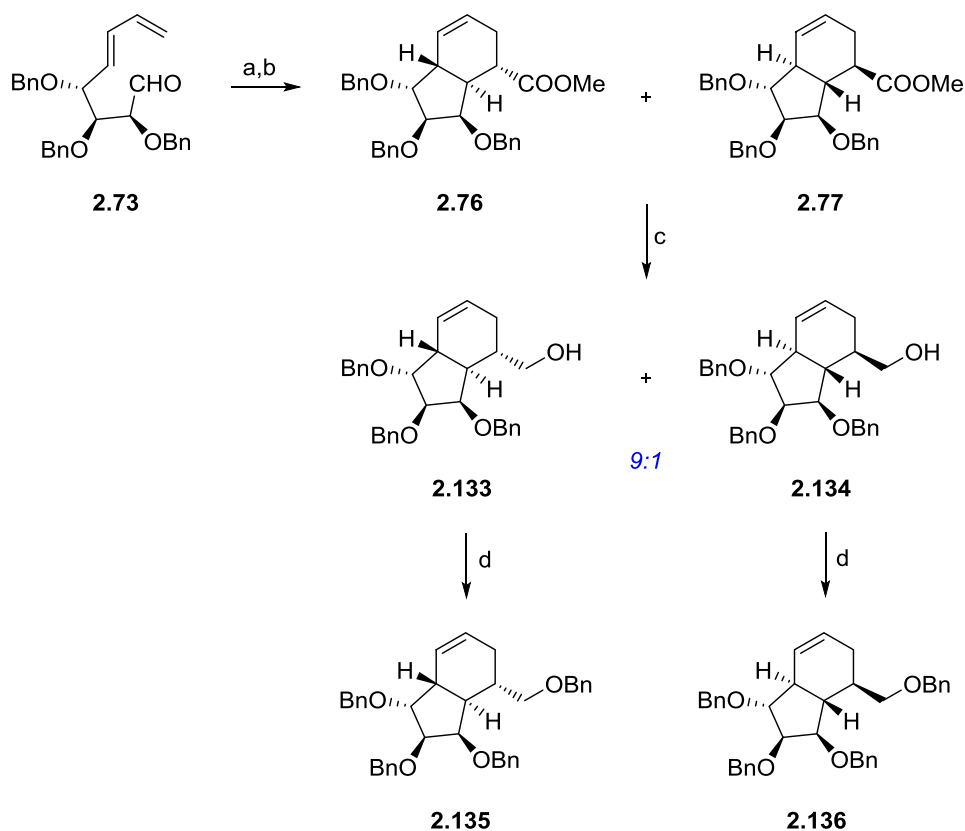
**Schemat II.36.** (a) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:t-BuOH:H<sub>2</sub>O 133:10:1, rt, 24h, 95%; (b) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -21°C, 61%; (c) NaH, BnBr, 80%; (d) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:t-BuOH:H<sub>2</sub>O 50:3:1, rt, 24h, 94%; (e) Bu<sub>2</sub>SnO, benzen, 80°C, 1h; (f) All-I, DMF, 100°C, 2h, 19% (po 2 etapach).

Dalsze prace w kierunku otrzymania heptaolu Boryczko prowadził na oksiranach **2.128** i **2.129**, otrzymanych w wyniku utleniania wiązania podwójnego w związku **2.127** w stosunku 5:1 (**2.128:2.129**). Niestety próba przeprowadzenia tych związków w pochodne, odpowiednio **2.130** i **2.131**, za pomocą silnej zasady jaką jest diizopropylamidek litu, zakończyła się niepowodzeniem. W przypadku związku **2.128** udało się jednak otrzymać tricykliczną pochodną **2.132**, powstałą w wyniku ataku anionu benzyłowego powstałego po deprotonowaniu pozycji benzyłowej w grupie zabezpieczającej na oksiran w sąsiednim pierścieniu (Schemat II.37).<sup>36</sup>



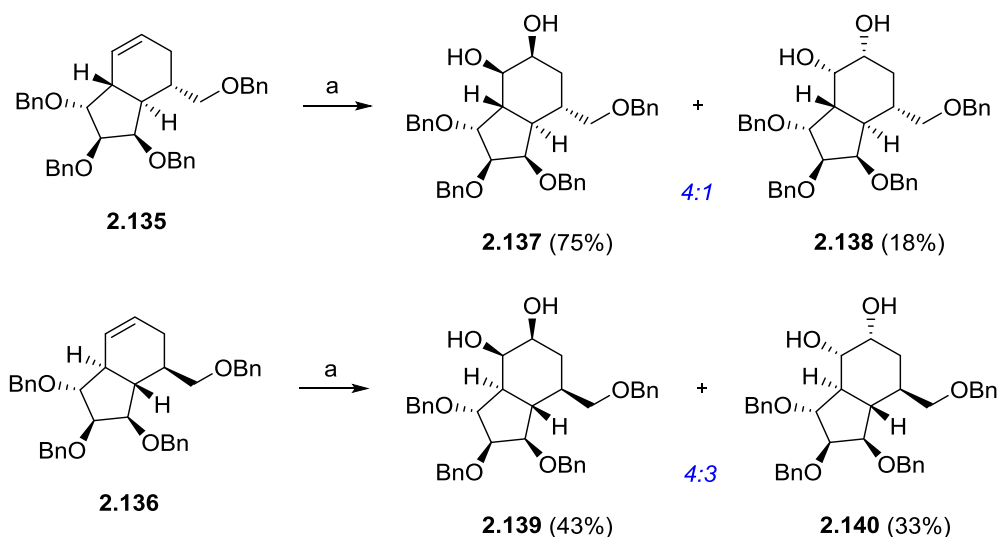
**Schemat II.37.** (a) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -21°C, 61%; (b) MOMCl, NaH, DMF, rt, 24h, 74%; (c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24h, 70% **2.128** oraz 14% **2.129**; (d) LDA, HMPA, 80°C, 30h, 48%.

Dalsze prace nad funkcjonalizacją układów bicyklo[4.3.0]nonanu prowadziła Błońska,<sup>37</sup> która korzystała z pochodnych zawierających konfigurację *D*-likso w pierścieniu pięciocłonowym, wywodzącą się z *D*-mannozydu metylu. W wyniku reakcji pomiędzy dienoaldehydem **2.73** i (trifenylfosforanylideno)octanem metylu otrzymała trien, który poddała działaniu wysokiego ciśnienia (10 kbarów), otrzymując mieszaninę dwóch produktów **2.76** i **2.77** w nieokreślonym stosunku. Niemożliwym okazało się rozdzielanie tej mieszaniny estrów, dlatego też przeprowadziła ich redukcję do alkoholi i dopiero wtedy określona została proporcja (9:1) powstających produktów **2.133** i **2.134**. Mieszanina ta została rozdzielona za pomocą chromatografii kolumnowej. Dalsza funkcjonalizacja przeprowadzana była po zabezpieczeniu pierwszorzędowych grupy hydroksylowych eterem benzylovym. (Schemat II.38). Warto zauważyć, że Błońska oprócz głównego produktu **2.76** otrzymała też związek **2.77**. W pierwszych doniesieniach Jarosza i współpracowników<sup>31</sup> na temat tej reakcji, stwierdzili oni, że jedynym produktem tego przejścia jest pochodna **2.76** (patrz str.32).



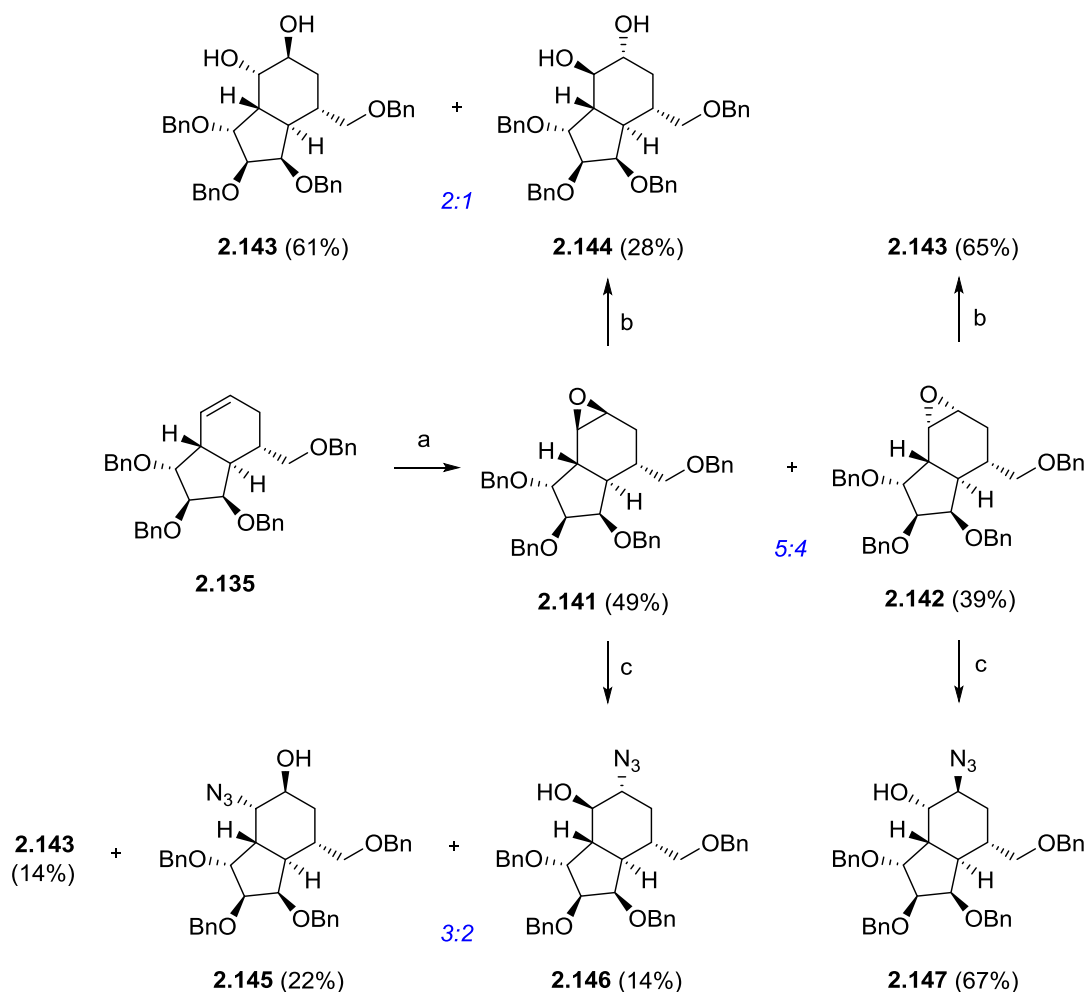
**Schemat II.38.** (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{COOMe}$ ,  $\text{PhMe}$ , 71%; (b) 10 kbarów,  $\text{PhMe}$ :benzen 4:1, 48h, 95%; (c)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 2h, 78% **2.133** oraz 9% **2.134**; (d)  $\text{BnCl}$ , TBAB,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :50%  $\text{NaOH}$  3:2, rt., 48h, 83% dla **2.135** oraz 54% dla **2.136**.

Otrzymane pochodne **2.135** i **1.136** były następnie funkcjonalizowane w kierunku heksaoli za pomocą reakcji *syn*-dihydroksylacji (kat.  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$ ). W każdej z reakcji otrzymano mieszaniny dwóch produktów. W obu przypadkach przeważał produkt będący wynikiem ataku cząsteczki utleniacza od góry substratu, jednak w przypadku związku **2.137** przewaga nad **2.138** była dużo bardziej widoczna. Błońska tłumaczyła tę obserwację osłanianiem jednej ze stron wiązania podwójnego przez pierścienie aromatyczne zabezpieczeń benzytowych (Schemat II.39).<sup>37</sup> Konfiguracje na nowopowstałych centrach stereogenicznych zostały określone dla pochodnych octanowych.



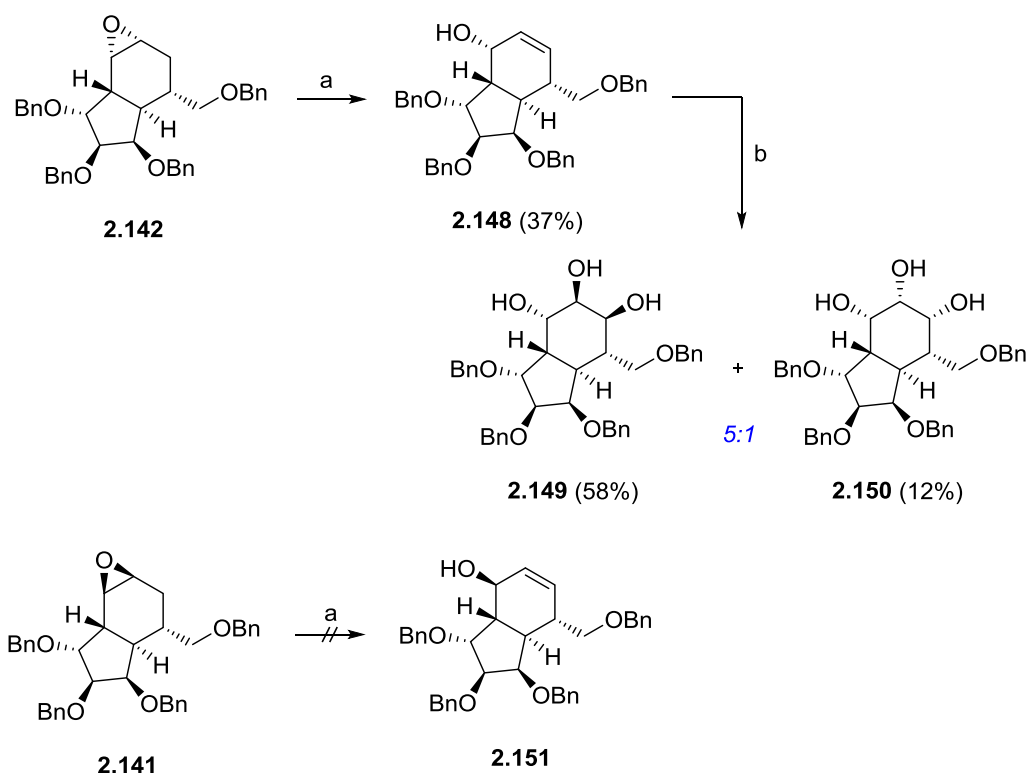
Schemat II.39. (a) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:t-BuOH:H<sub>2</sub>O 100:10:1, rt, 40 h.

Dalsze funkcjonalizacje prowadzone przez Błońską<sup>38</sup> polegały na utlenianiu wiązania podwójnego do oksiranu oraz otwieraniu powstającego pierścienia trójczłonowego za pomocą takich nukleofili jak woda i jon azydkowy. Utlenianiu poddany został tylko związek **2.135**, który powstał jako produkt główny w reakcji Dielsa-Aldera. Działanie nadkwasem *meta*-chlorobenzoesowym dało mieszaninę dwóch oksiranów **2.141** i **2.142** w stosunku 5:4. Diastereoizomeryczne epoksydy zostały rozdzielone oraz poddane reakcji z wodą w warunkach kwaśnych. Związek **2.141** dał mieszaninę dwóch produktów **2.143** i **2.144** w proporcji 2:1, a **2.142** selektywnie jeden diol **2.143**. Z kolei otwarcie pierścienia epoksydowego za pomocą jonu azydkowego doprowadziło w przypadku **2.141** do mieszaniny dwóch azydoalkoholi **2.145** i **2.146** w stosunku 3:2. W mieszaninie reakcyjnej zaobserwowano również związek **2.143**; powstawał on na skutek otwarcia pierścienia oksiranowego cząsteczką wody obecną w nieosuszonych rozpuszczalnikach. W przypadku związku **2.142** otrzymano tylko jeden azydoalkohol **2.147** (Schemat II.40). Zgodnie z regułą Fürsta-Plattnera w znacznej przewadze lub jako jedyny produkt powinno otrzymać się związek, powstający w wyniku otwarcia diaksjalnego.<sup>39</sup> Zaskoczeniem jest fakt, że w przypadku związku **2.141** selektywność tego przejścia jest bardzo niska. Błońska tłumaczyła to prawdopodobnym wpływem czynników sterycznych, które mogły utrudnić podejście do jednej ze stron oksiranu. Brakuje tutaj jednak komentarza odnośnie czasu, jaki potrzebuje reakcja na pełną konwersję substratów.



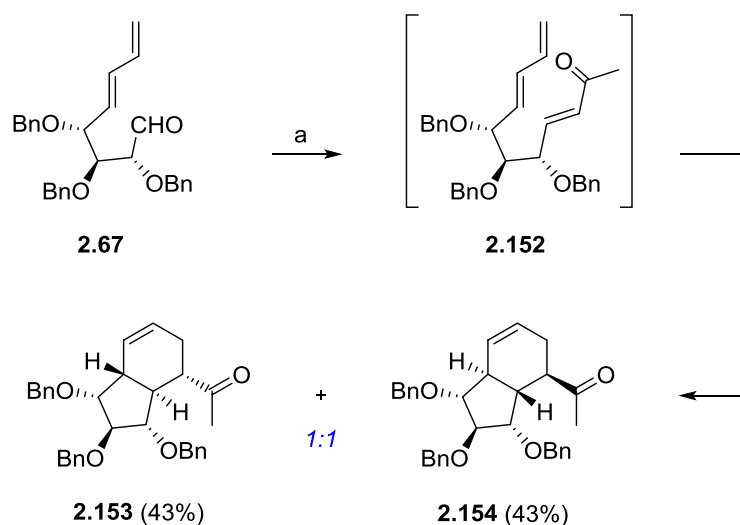
**Schemat II.40.** (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2h; (b) kat. HClO<sub>4</sub>, aceton:H<sub>2</sub>O 20:1, 0°C, 30 min.; (c) NaN<sub>3</sub>, EtOH:THF:H<sub>2</sub>O 8:4:1, 80°C, 20h.

Dalsze funkcjonalizacje układów opartych na szkielecie perhydroindanu Błońska przeprowadzała w kierunku otrzymania pochodnych perhydroksylowanych.<sup>37</sup> W tym celu podjęta próba bezpośredniego utlenienia pozycji allilowej w związku **2.135**. Zastosowane tu podejścia z użyciem tlenku selenu(IV) lub soli miedzi(I) w obecności perestrów zakończyły się niepowodzeniem. Inne reakcje, takie jak reakcja z *N*-bromosukcynimidem pokazały, że pozycja allilowa w bicyklicznych pochodnych cukrów prostych jest niereaktywna. Aby otrzymać perhydroksylową pochodną bicykliczną Błońska otworzyła oksiran **2.142** za pomocą odpowiednio wygenerowanego anionu fenylselenidowego oraz potraktowała powstający produkt wodą utlenioną, otrzymując alkohol allilowy **2.148**. Następnie związek ten został poddany reakcji *syn*-dihydroksylacji (kat. OsO<sub>4</sub>/NMO), dając mieszaninę trioli **2.149** i **1.150** w stosunku 5:1. W przypadku oksiranu **2.141**, reakcja otwarcia pierścienia anionem fenylselenidowym nie przebiegała (Schemat II.41).<sup>37</sup>



**Schemat II.41.** (a)  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}:\text{THF}$  3:1,  $80^\circ\text{C}$ , 5h następnie 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $5^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 24 h; (b) kat.  $\text{OsO}_4$ , NMO,  $\text{THF}:\textit{t}\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$  100:10:1, 18 h.

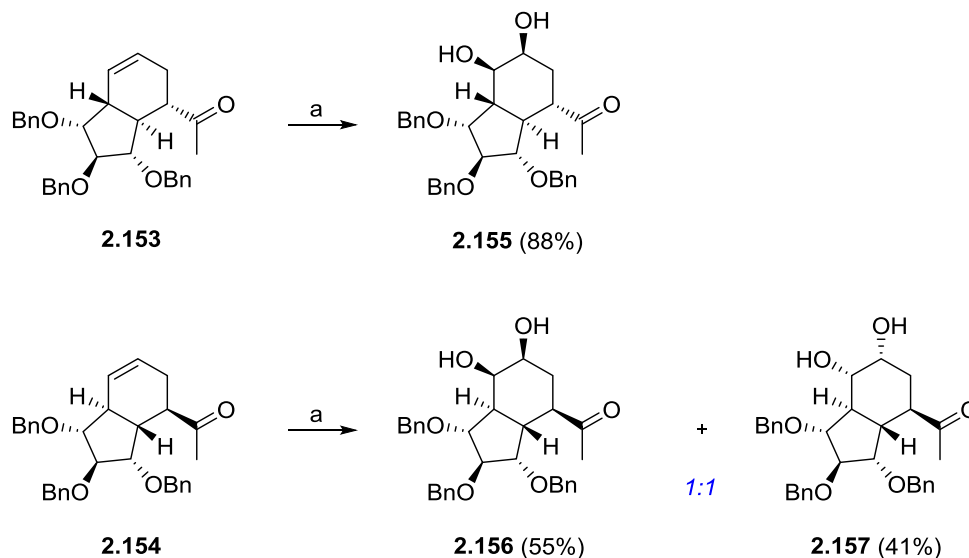
Dalsze prace nad funkcjonalizacją układów opartych na szkielecie bicyklo[4.3.0]nonanu prowadziła Magdycz.<sup>40</sup> W swojej pracy doktorskiej oparła się na pochodnej bicyklicznej otrzymanej z trienu **2.152**, który z kolei powstawał z dienoaldehydu o konfiguracji *D*-ksylo (**2.67**). W porównaniu do poprzednich prac, zastosowała funkcję ketonową zamiast estrowej w ugrupowaniu dienofila, co spowodowało, że reakcja Dielsa-Aldera biegła spontanicznie. Przez to nie udało się wyodrębnić i scharakteryzować przejściowego trienu **2.152**. W powyższej przemianie powstawała równomolowa mieszanina produktów **2.153** i **2.154** (Schemat II.42).



**Schemat II.42.** (a)  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-korona-6, PhMe, rt, 24h.

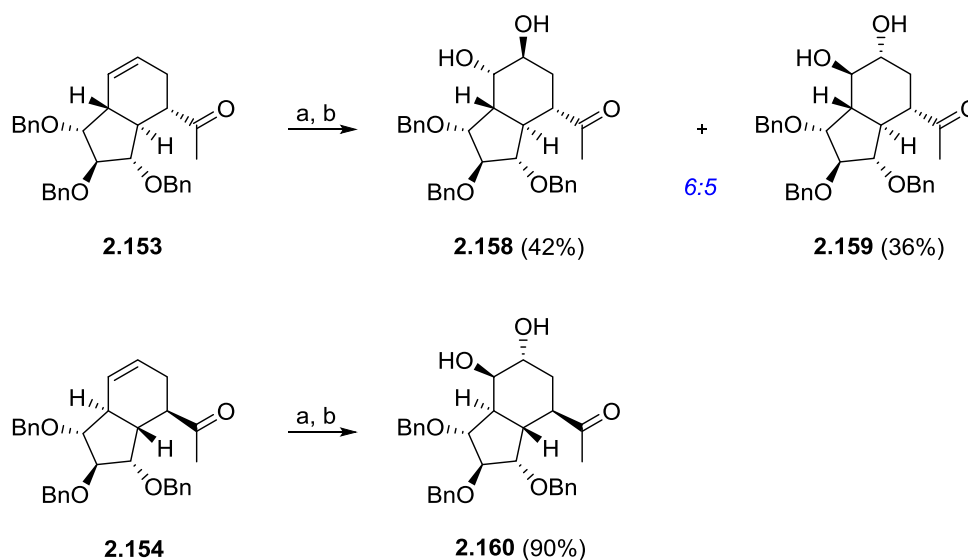


Po rozdzieleniu produktów, otrzymane czyste stereoizomery poddała reakcji *syn*-dihydroksylacji przy użyciu katalitycznych ilości tlenku osmu(VIII). Związek **2.153** dał tylko jeden produkt **2.155**, a analogiczna przemiana izomeru **2.154** prowadziła do mieszaniny **2.156** i **2.157** w stosunku 1:1 (Schemat II.43).<sup>40</sup>



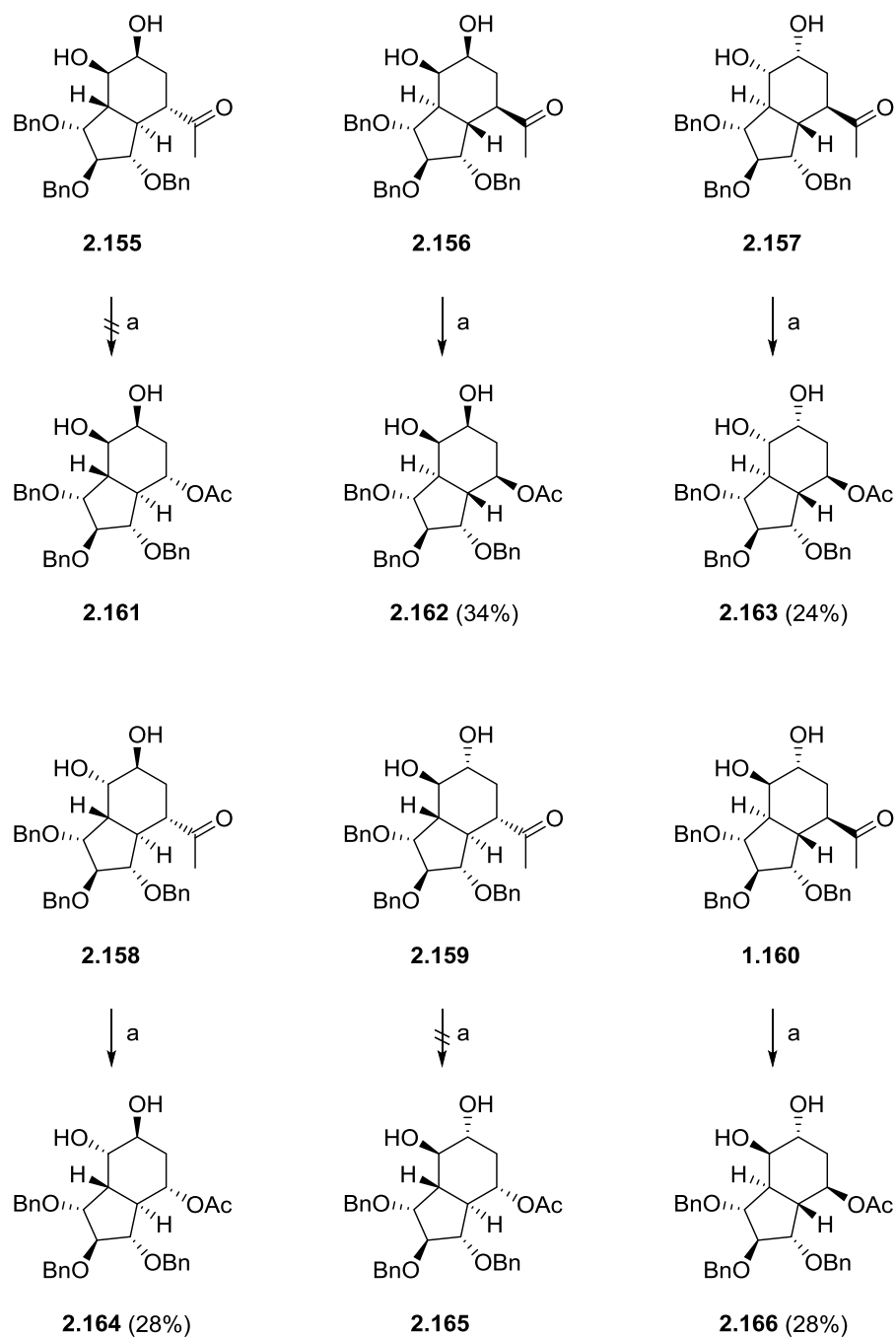
Schemat II.43. (a) OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:t-BuOH:H<sub>2</sub>O 100:10:1, 24h.

*Trans*-di-hydroksylacja tych układów była przeprowadzona dwuetapowo; początkowo substrat reagował z wodą utlenioną i następnie surowa mieszanina poreakcyjna została poddana hydrolizie w warunkach zasadowych. Przejściowo otrzymany oksiran nie był wydzielany, ponieważ w mieszaninie obecne były także inne produkty, których hydroliza doprowadziła do oczekiwanych *trans*-dioli. Magdycz sugerowała, że mogły tworzyć się mrówczany oczekiwanych dioli. W wyżej wymienionych warunkach związek **2.153** dał mieszaninę **2.158** i **2.159** w stosunku 6:5; z kolei **2.154** dał jeden produkt **2.160** (Schemat II.44).<sup>40</sup>



**Schemat II.44.** (a) HCOOH, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, rt, 30 min.; (b) 10% NaOH:MeOH 3:1, rt, 2h.

Tak otrzymane *syn*- i *anti*-diole zostały poddane reakcji Bayera-Villigera. Reakcja ta nie przebiegała dla wszystkich pochodnych; w przypadkach, gdy reakcja biegła, dawała niskie wydajności nawet pomimo długiego czasu jej prowadzenia, co związane było z niską konwersją tych przejść (Schemat II.45).<sup>40</sup>

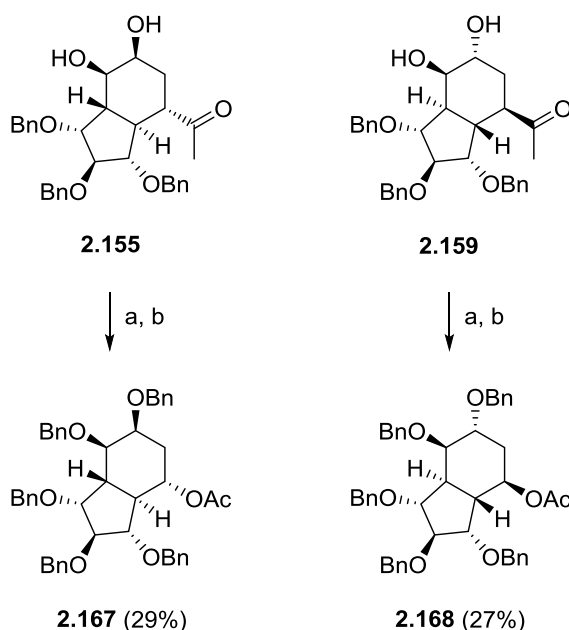


Schemat II.45. (a) *m*-CPBA, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, rt, 7 dni.

Wszystkie otrzymane w tych reakcjach pochodne zostały poddane reakcji odbezpieczenia grup hydroksylowych (zasadowa hydroliza octanu oraz hydrogenoliza eterów benzytowych), a otrzymane heksole zostały przekazane na badania biologiczne na aktywność wobec wybranych glikozydaz ( $\alpha$ -D-glukozydazy,  $\beta$ -D-glukozydazy,  $\alpha$ -D-mannozydazy oraz  $\alpha$ -L-fukozydazy). Niestety wyżej wymienione związki nie wykazały znaczących właściwości inhibitujących względem wybranych glikozydaz.<sup>40</sup>

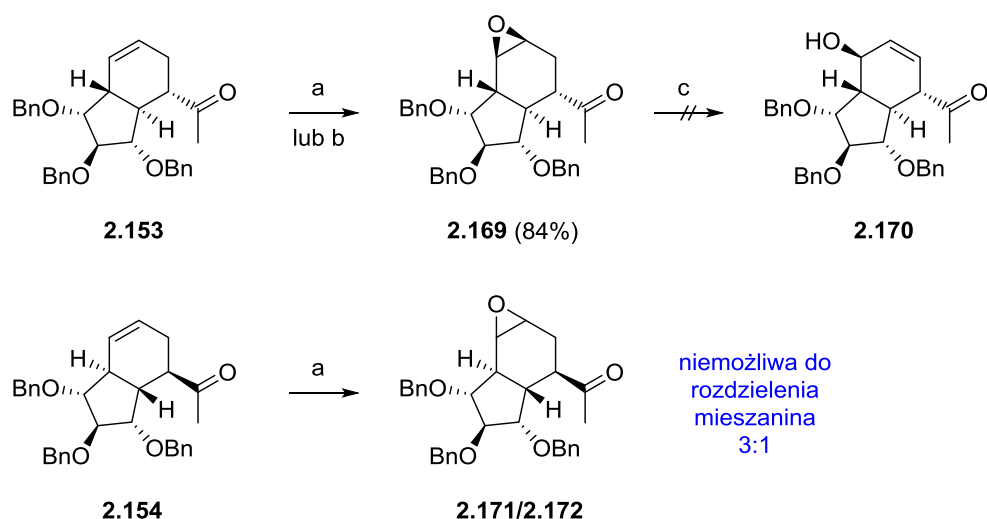
Związki **2.167** i **2.168** o identycznej stereochemii jak w **2.161** i **2.165** udało się otrzymać poprzez reakcję Bayera-Villigera pochodnych z nowowprowadzonymi grupami hydroksylowymi,

zabezpieczonymi eterami benzylowymi. Jako utleniacz w tym przypadku został użyty generowany *in situ* nadkwas trifluorooctowy (Schemat II.46).<sup>40</sup>



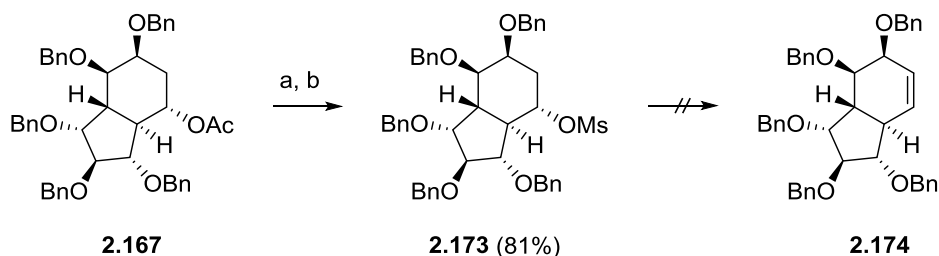
**Schemat II.46.** (a) BnCl, TBAB, THF:50% NaOH 1:1, rt, 24h; (b) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24h.

Dalsze prace Magdycz prowadzone były w kierunku otrzymania heptaoli – w pełni sfunkcjonalizowanych pochodnych perhydroindanu. W tym celu skorzystała z podejścia zastosowanego przez Błońską (Schemat II.41). Pierwszym krokiem było otrzymanie oksiranów ze związków **2.153** i **2.154** przy użyciu *m*-CPBA. W przypadku pierwszym otrzymała jeden związek **2.169**, w przypadku drugim – mieszaninę dwóch epoksydów **2.171** i **2.172** (w stosunku 3:1), których nie udało się rozdzielić i co za tym idzie ustalić, który z nich powstaje w nadmiarze. Powstającego w pierwszym przypadku oksiranu **2.169** nie udało się otworzyć za pomocą anionu fenylselenidowego, co powinno doprowadzić do uzyskania alkoholu allilowego **2.170** (Schemat II.47). Magdycz próbowała również otrzymać epimeryczny epoksyd przez przejściową bromohydrynę. Niestety otrzymany związek posiadał identyczną konfigurację, jak ten zsyntetyzowany przy użyciu nadkwasu.<sup>40</sup>



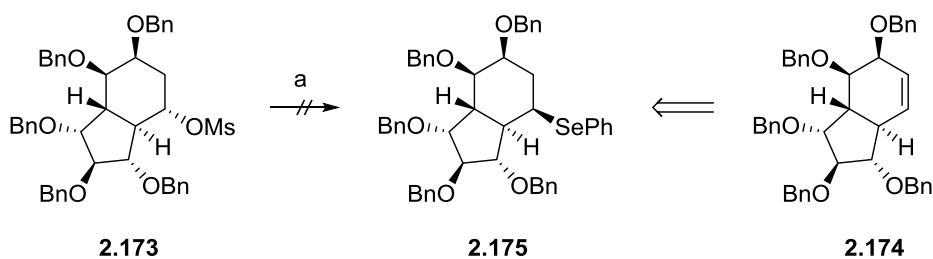
Schemat II.47. (a) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rt, 2h; (b) NBS, 1,4-dioksan, H<sub>2</sub>O, HClO<sub>4</sub> (PhSe)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, EtOH:THF 3:1, 80°C, 24h.

Alternatywną drogą otrzymywania heptaoli może być wprowadzenie do cząsteczki wiązania podwójnego inną metodą, a następnie poddanie go reakcji dihydroksylacji. W tym celu Magdycz przeprowadziła octan **2.167** w mesylan **2.173** w dwuetapowej syntezie. Niestety ten związek nie dawał oczekiwanej olefiny **2.174** na drodze eliminacji prowadzonej w warunkach zasadowych (Schemat II.48). Związek **2.173** posiada grupę mesylową w pozycji ekwatorialnej sztywnego pierścienia sześciocłonowego, co uniemożliwia zasadową eliminację cząsteczki kwasu metanosulfonowego.<sup>40</sup>



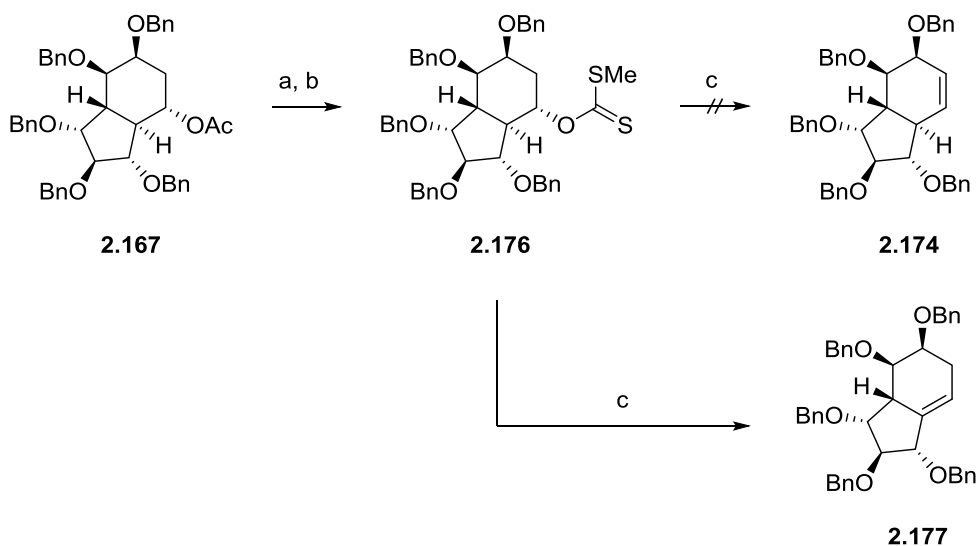
Schemat II.48. (a) 10% NaOH:MeOH 3:1, rt, 2h; (b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h.

Nie udało się również przekształcenie mesylanu **2.173** w fenylselenid **2.175**, który w warunkach utleniających mógłby dać oczekiwaną olefinę. Przejście to ma charakter *trans*-eliminacji, przez co mogłoby selektywnie doprowadzić do olefiny **2.174** (Schemat II.49).<sup>40</sup>



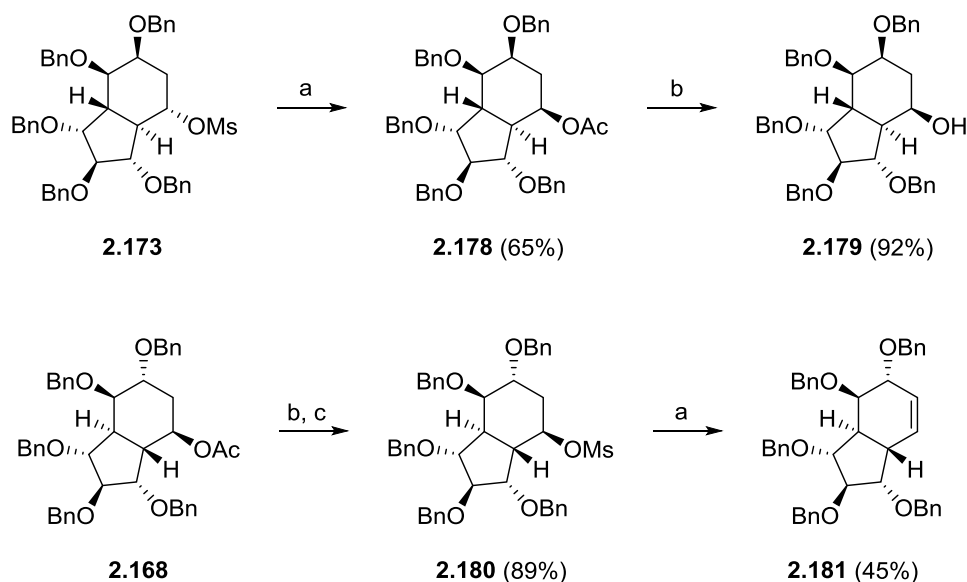
Schemat II.49. (a)  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , EtOH:THF 3:1,  $80^\circ\text{C}$ , 24h

Dalsze próby Magdycz polegały na przeprowadzeniu octanu **2.167** w ksantogenian **2.176** oraz jego pirolizie, która – odmiennie od eliminacji zasadowej – ma charakter *cis*-eliminacji. Niestety w wyniku reakcji otrzymała regioizomeryczną olefinę **2.177**, która nie była oczekiwanym produktem (Schemat II.50).<sup>40</sup>



Schemat II.50. (a) 10% NaOH:MeOH 3:1, rt, 2h; (b) NaH,  $\text{CS}_2$ , MeI, THF, rt, 3h; (c)  $200^\circ\text{C}$ , 1h, 12% z **2.167**.

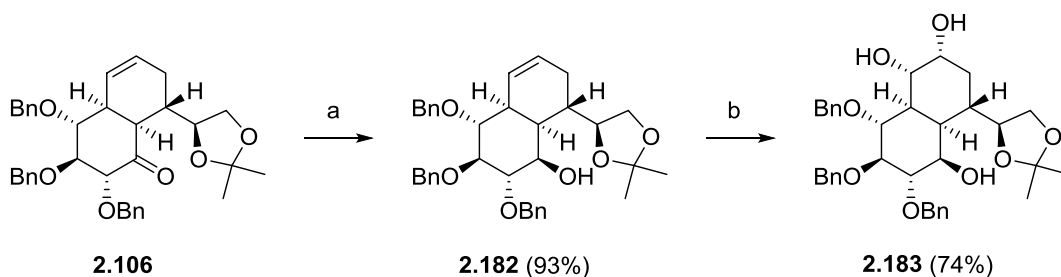
Ponieważ piroliza ksantogenianu nie doprowadziła do oczekiwanej olefiny **2.174**, Magdycz podjęła się syntezy pochodnej o odwrotnej konfiguracji grupy hydroksylowej zabezpieczonej octanem w związku **2.167**. Udało jej się to zrealizować traktując mesylan **2.173** octanem cezu w DMF w wysokiej temperaturze, otrzymując **2.178**. Dalej, poprzez hydrolizę wcześniej otrzymanego octanu, otrzymała alkohol **2.179**; niestety niewielka ilość tego związku nie pozwoliła jej na dalsze przekształcenia prowadzące do oczekiwanej olefiny **2.174**. Podobne przejście przeprowadziła na octanie **2.168**, z którego otrzymała mesylan **2.180**. Reakcja tego związku z octanem cezu nie dała oczekiwanego octanu, lecz poprowadziła bezpośrednio do olefiny **2.181**, która miała być produktem dalszych przemian. Wydajność tej reakcji była jednak bardzo niska i niewielka ilość produktu nie pozwoliła na przeprowadzenia reakcji dihydroksylacji (Schemat II.51).<sup>40</sup>



**Schemat II.51.** (a) CsOAc, DMF, rt lub 150°C, 24h; (b) 10% NaOH:MeOH 3:1, rt, 2h; (c), MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h.

## II.5. FUNKCJONALIZACJA POCHODNYCH BICYKLO[4.4.0]DEKANU

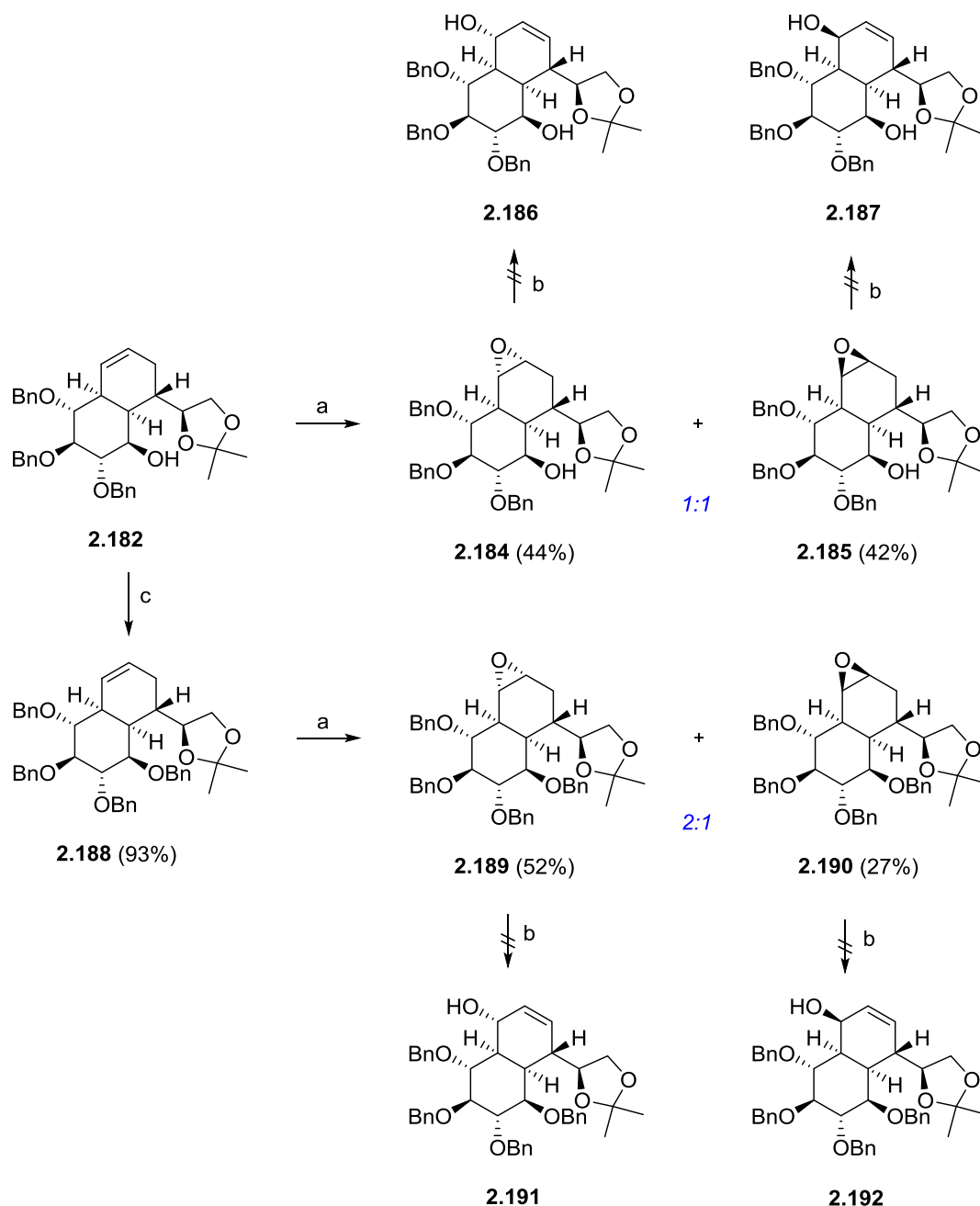
Pierwsze prace nad funkcjonalizacją pochodnych dekaliny prowadził Skóra.<sup>41</sup> Pierwszym etapem związanym z funkcjonalizacją cykloadduktu **2.106** była redukcja grupy karbonylowej. W tym przejściu powstawał jedynie alkohol **2.182** z grupą hydroksylową w pozycji ekwatorialnej. *Syn*-dihydroksylacja (kat. OsO<sub>4</sub>/NMO) również przebiegała wysoce selektywnie, dając wyłącznie jeden produkt **2.183** (Schemat II.52). Związek **2.183** został poddany również deprotekcji.



**Schemat II.52.** (a) NaBH<sub>4</sub>, THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 6:5:3, rt, 30 min.; (b) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:t-BuOH:H<sub>2</sub>O 100:4:1, rt, 24 h.

Kolejną przeprowadzoną reakcją było otrzymywanie oksiranów. Reakcji z *m*-CPBA został poddany związek **2.182**, który dał mieszaninę dwóch produktów **2.184** i **2.185** w stosunku 1:1. Po rozdeleniu każdy z nich poddano reakcji zasadowej izomeryzacji oksiranu do alkoholu allylowego. Niestety, w obu przypadkach reakcja zakończyła się niepowodzeniem. Skóra powtórzył to podejście na związku **2.188**, który otrzymał poprzez zabezpieczenie grupy hydroksylowej w postaci eteru benzylowego. Zabezpieczenie wpłynęło na selektywność reakcji z nadkwasem; otrzymano mieszaninę

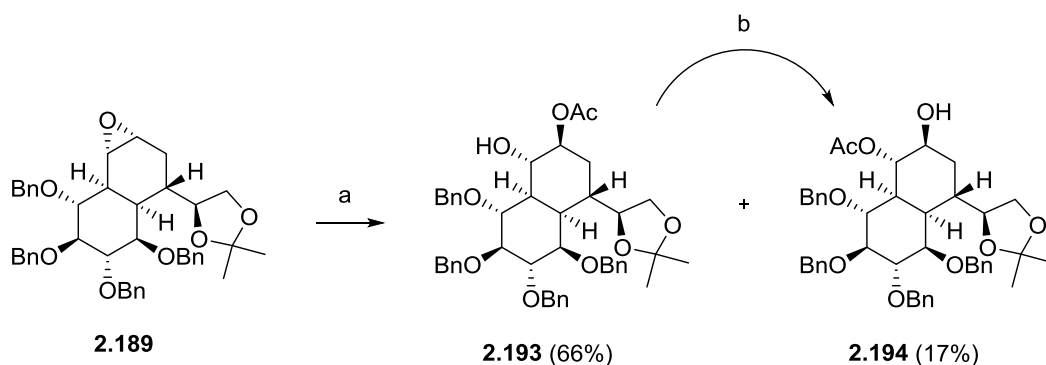
dwóch produktów **2.189** i **2.190** w stosunku 2:1. Również w tym przypadku reakcja izomeryzacji oksiranów nie powiodła się (Schemat II.53).<sup>41</sup>



Schemat II.53. (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24h; (b) LDA, THF, -78°C→0°C, 2h; (b) NaH, BnBr, DMF, 0°C, 18h.

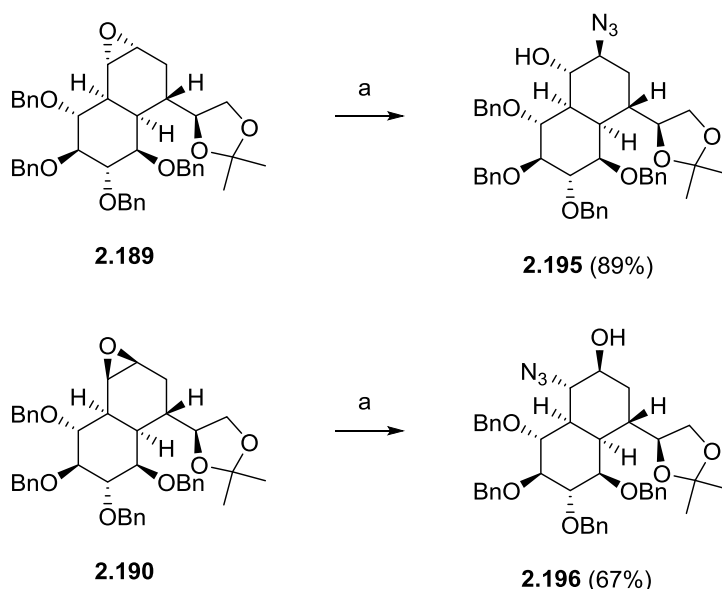
W dalszych badaniach Skóra zajął się reakcjami otwierania otrzymanych już epoksydów. W reakcji oksiranu **2.189** z octanem sodu powstała dość nieoczekiwanie mieszanina dwóch produktów **2.193** i **2.194** w stosunku 4:1. Po dokładnej analizie produktów tej przemiany okazało się, że nieoczekiwany produkt **2.194** powstaje w wyniku migracji grupy acetylowej w podwyższonej temperaturze i nie jest bezpośrednim produktem reakcji (Schemat II.54).<sup>41</sup>





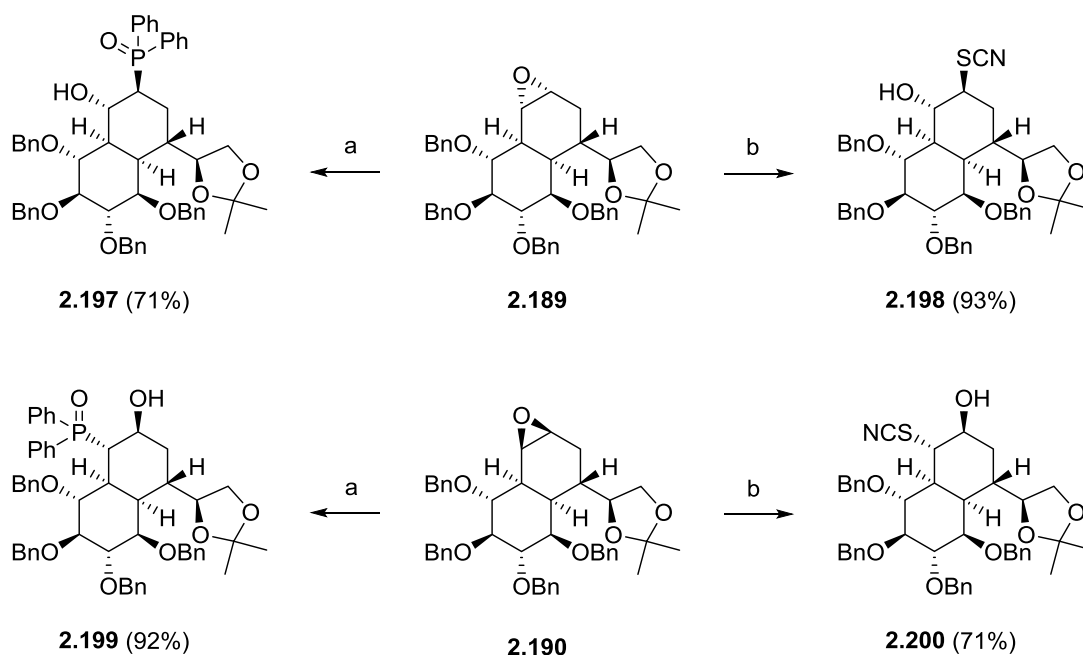
Schemat II.54. a) AcONa, AcOH, DMF, 100°C, 20h; (b) DMF, 100°C, 20h.

Oksirany **2.189** i **2.190** poddane zostały reakcji z azydkiem sodu, dając odpowiednio azydoalkohole **2.195** i **2.196**. W przypadku epoksydu **2.189** reakcja przebiegła analogicznie jak w przypadku otwarcia pierścienia trójczłonowego octanem sodu (Schemat II.55). Skóra wysoką selektywność otwarcia epoksydu tłumaczył poprzez preferowany aksjalny kierunek podejścia nukleofila do pierścienia trójczłonowego.<sup>41</sup>



Schemat II.55. (a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH:THF:H<sub>2</sub>O, 80°C, 24h.

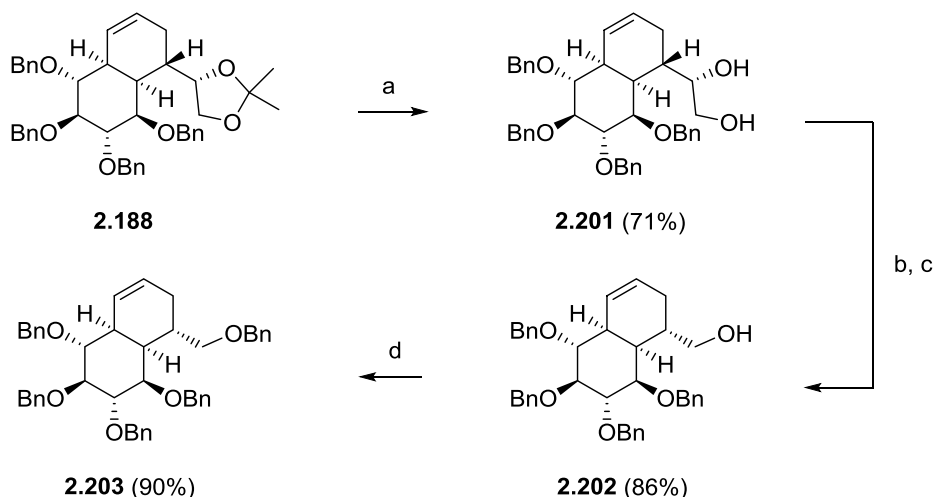
Badania te rozszerzył Malik,<sup>42</sup> stosując do otwarcia dwóch opisanych powyżej oksiranów nukleofile: siarkowy (tiosiyanian sodu) oraz fosforowy (difenylofosfidek potasu). Selektywność tych reakcji była identyczna, jak ta zaobserwowana przez Skórę (Schemat II.56).



**Schemat II.56.** (a)  $\text{Ph}_2\text{PK}$ , THF, rt, 40 min. następnie powietrze, rt, 1,5h; (b) HSCN,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 18h.

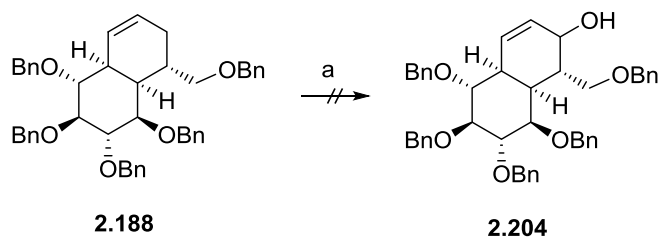
Regioselektywność otwierania tych oksiranów jest zgodna z regułą Fürsta-Plattnera (reguła *trans*-diaksjalna).<sup>39</sup> Zgodnie z nią, nukleofil atakuje epoksyd w miejscu, w którym po otwarciu epoksydu utworzy się produkt *trans*-diaksjalny. Izomer ten tworzy się ze względu na preferowany stan przejściowy, w konformacji zbliżonej do krzesłowej formy cykloheksanu; inna konformacja np. łódkowa jest znacznie mniej uprzywilejowana.

Dalsze badania nad funkcjonalizacją pochodnych dekaliny prowadził Nowogródzki, wykorzystując pochodną *cis*-dekaliny **2.188** mającą konfigurację *D*-*ksylo* w części wywodzącej się z wyjściowego cukru.<sup>42</sup> Ze względu na opisane wyżej obserwacje dotyczące selektywności reakcji IMDA, zmuszony był skorzystać ze związku zawierającego w strukturze podstawnik 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowy, który zdecydował się przekształcić w ugrupowanie benzyloksymetylenowe. W tym celu usunął zabezpieczenie izopropylidenowe, otrzymując diol **2.201**. Następnie otrzymany związek poddał reakcji rozcięcia glikolowego ( $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$ ) i zredukował otrzymany przejściowo aldehyd do alkoholu **2.202**. Wolna grupa hydroksylowa w tym produkcie została zabezpieczona grupą benzylową, dając związek **2.203** (Schemat II.57).



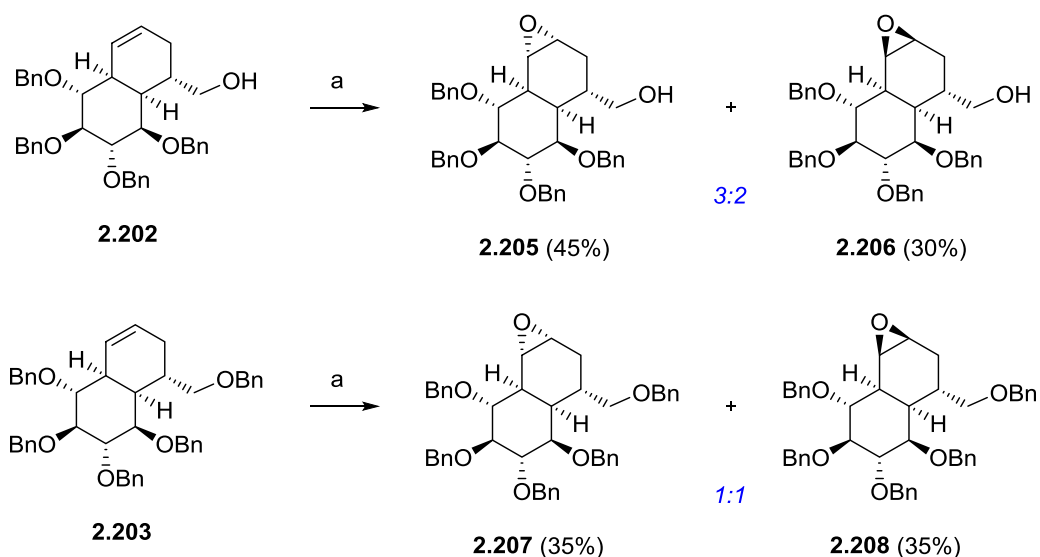
**Schemat II.57.** (a) 5% HCl:THF 2:5, rt, 4h; (b) NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 4h; (c) NaBH<sub>4</sub>, THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 6:1:1, rt, 3h; (d) BnBr, NaH, DMF, rt, 1h.

Próby bezpośredniego utlenienia pozycji allilowej w dekalinie **2.188** były nieudane; niska konwersja połączona z powstawaniem skomplikowanej mieszaniny produktów uniemożliwiła otrzymanie alkoholi allilowych w ilości wystarczającej do określenia struktury. Nowogródzkiemu udało się jednak potwierdzić powstawanie oczekiwanych związków **2.204** za pomocą spektrometrii mas (Schemat II.58).<sup>42</sup>



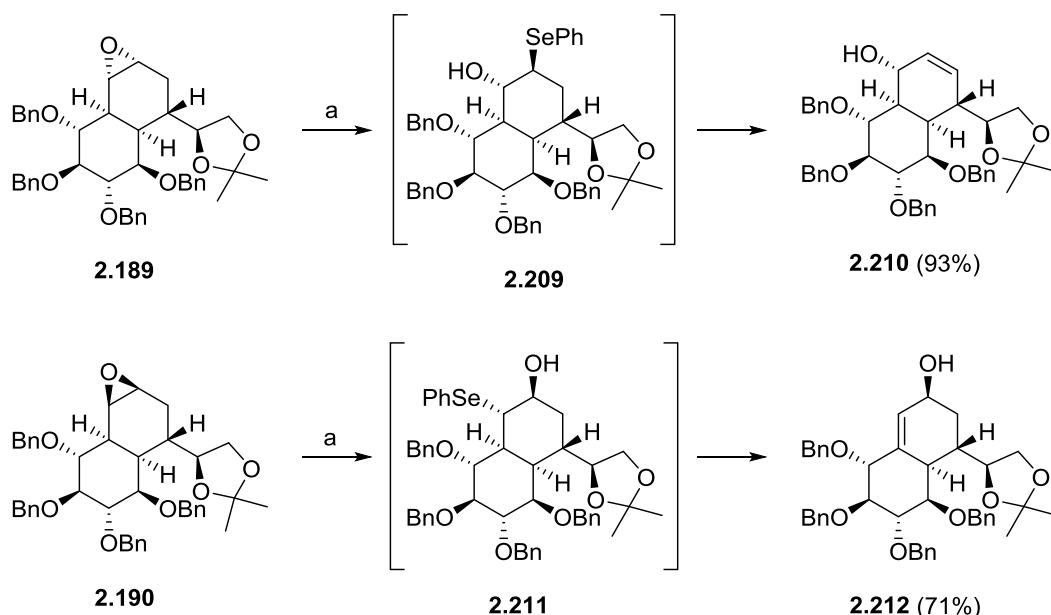
**Schemat II.58.** (a) SeO<sub>2</sub>, 1,4-dioksan, pirydyna, 100°C.

W celu otrzymania w pełni sfunkcjonalizowanych pochodnych dekaliny, Nowogródzki zastosował opisane już wcześniej podejście z otwarciem pierścienia oksiranowego przy pomocy anionu fenylselenidowego oraz następczą eliminacją w warunkach utleniających prowadzącą do alkoholu allilowego (patrz str. 47). Reakcję epoksydowania przeprowadził zarówno dla niezabezpieczonego alkoholu **2.202**, jak i dla jego zabezpieczonej formy **2.203**, otrzymując w obu przypadkach niemożliwą do rozdzielania mieszaninę dwóch diastereomerycznych oksiranów. Stosunek powstających produktów określony został za pomocą <sup>1</sup>H NMR mieszaniny związków (Schemat II.59).<sup>42</sup>



**Schemat II.59.** (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4°C→rt, 24h.

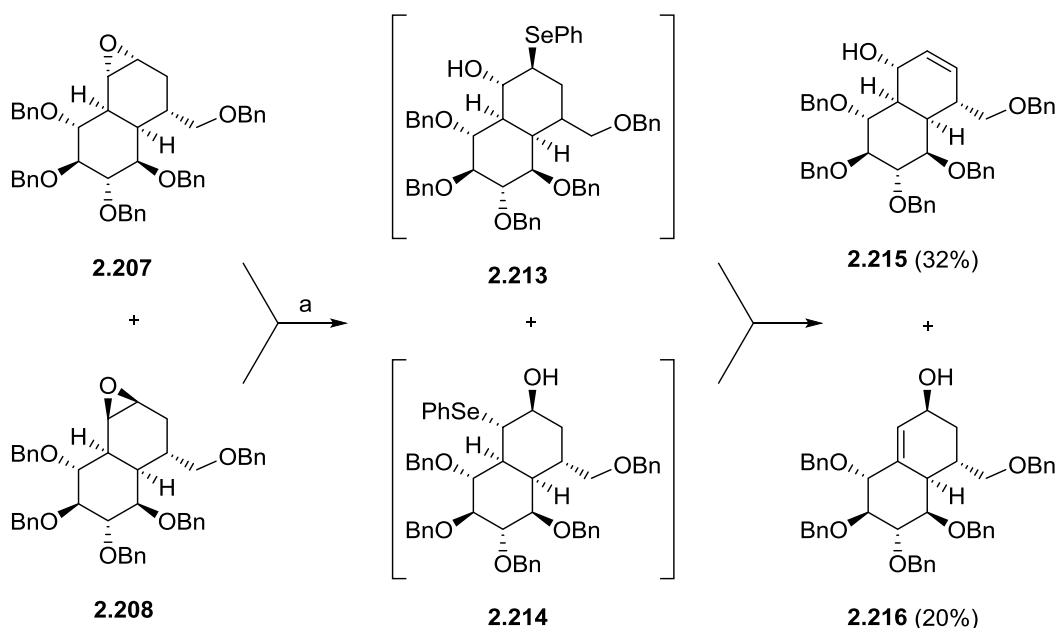
Ponieważ opisane wyżej reakcje prowadziły do niemożliwych do rozdzielania mieszanin, Nowogródzki przeprowadził reakcję z anionem fenylselenidowym na otrzymanych wcześniej przez Skórę epoksydach **2.189** i **2.190**. Selektyność reakcji otwarcia pierścienia trójczłonowego była identyczna jak w przypadkach zbadanych przez Skórę i Malika. W wyniku reakcji powstały selenidy **2.209** i **2.211**, które nie były wydzielane z mieszaniny reakcyjnej a ich eliminacja w warunkach utleniających doprowadziła niezależnie do dwóch alkoholi allilowych **2.210** oraz **2.212** (Schemat II.60).<sup>42</sup>



**Schemat II.60.** (a) (PhSe)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, EtOH:THF 7:2, 80°C, 2h następnie 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0°C→rt, 18 h.

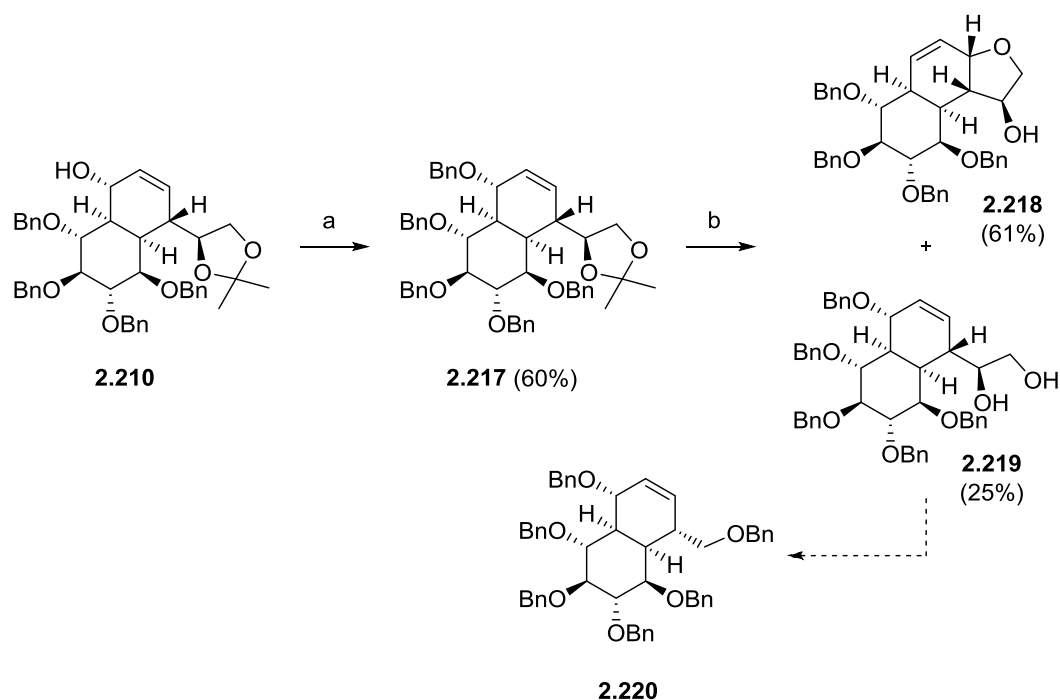
Ponieważ reakcje oksiranów **2.189** i **2.190** przebiegły zgodnie z oczekiwaniami, Nowogródzki postanowił przeprowadzić te same przejścia na niemożliwej do rozdzielania mieszaninie **2.207** i

**2.208.** Reakcja pozwoliła na otrzymanie analogicznej mieszaniny alkoholi allilowych **2.215** i **2.216**, które udało się rozdzielić – jako pochodne acetylowe – za pomocą preparatywnej chromatografii HPLC (Schemat II.61).<sup>42</sup>



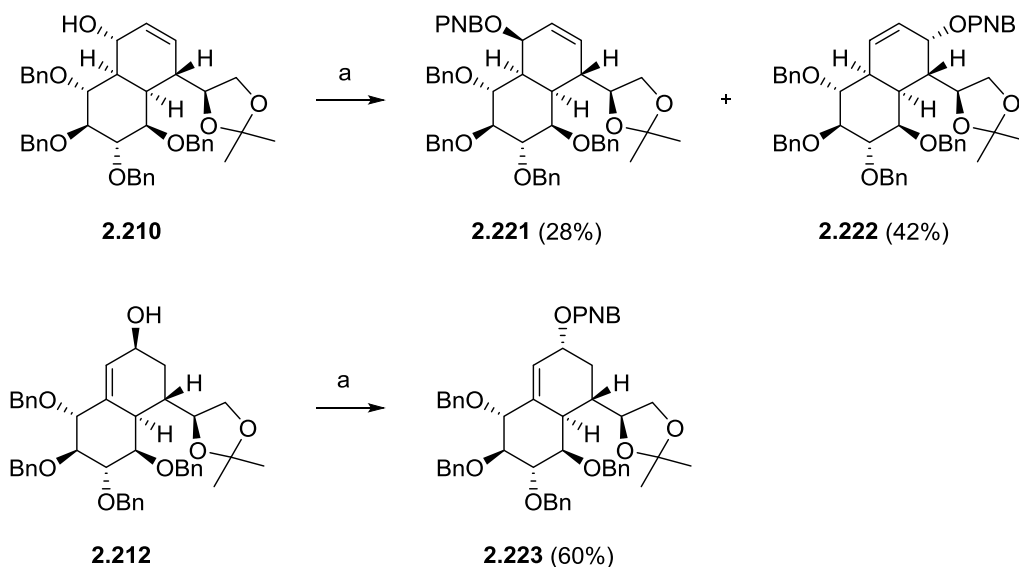
**Schemat II.61.** (a)  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}:\text{THF}$  7:2,  $80^\circ\text{C}$ , 2h następnie  $30\% \text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ →rt, 18 h.

W dalszych badaniach Nowogródzki postanowił otrzymać ze związku **2.210** prekursor **2.220**, dzięki któremu byłoby możliwe otrzymanie pochodnej strukturalnie zbliżonej do **1.10** (patrz Rysunek I.2 na str. 15). Grupę hydroksylową w **2.210** zabezpieczył w postaci eteru benzyłowego, otrzymując **2.217**. Usunięcie zabezpieczenia izopropylidenu dało mieszaninę dwóch związków, z czego oczekiwany diol **2.219** powstał z niewielką wydajnością (25%). Głównym produktem (61%) był związek **2.218**, w którym terminalna grupa hydroksylowa podstawiała aktywowaną w warunkach kwaśnych grupę benzyloksylową według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2'$ , prowadząc do utworzenia pierścienia furanowego. W związku z nieoczekiwanym przebiegiem reakcji deprotekcji, nie udało mu się otrzymać oczekiwanej pochodnej **2.220** (Schemat II.62).<sup>42</sup>



**Schemat II.62.** (a) BnBr, NaH, DMF, rt, 1h; (b) 17% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:THF 2:5, 80°C, 5h.

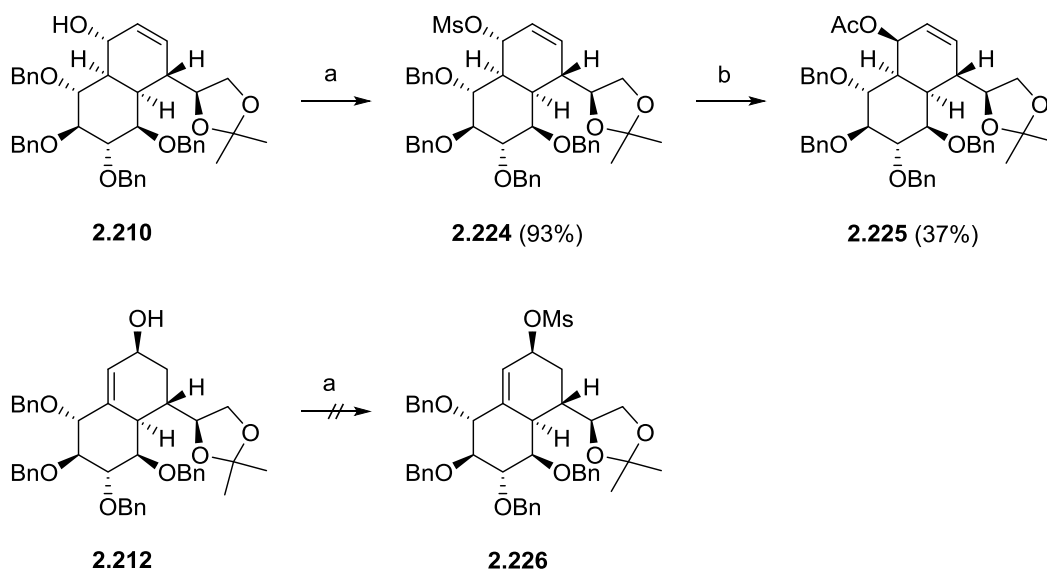
Dalej Nowogródzki badał reakcję inwersji konfiguracji centrum stereogenicznego związanego z grupą hydroksylową w pozycji allilowej. Reakcja **2.210** prowadzona w standardowych warunkach Mitsunobu dała mieszaninę dwóch produktów, z czego pierwszy **2.221** powstał w wyniku reakcji S<sub>N</sub>2 a drugi **2.222** w wyniku S<sub>N</sub>2'. Z kolei pochodna **2.212**, w identycznych warunkach, dała selektywnie jeden produkt **2.223** (Schemat II.63).<sup>42</sup>



**Schemat II.63.** a) *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, DIAD, Ph<sub>3</sub>P, THF, rt, 5 dni.

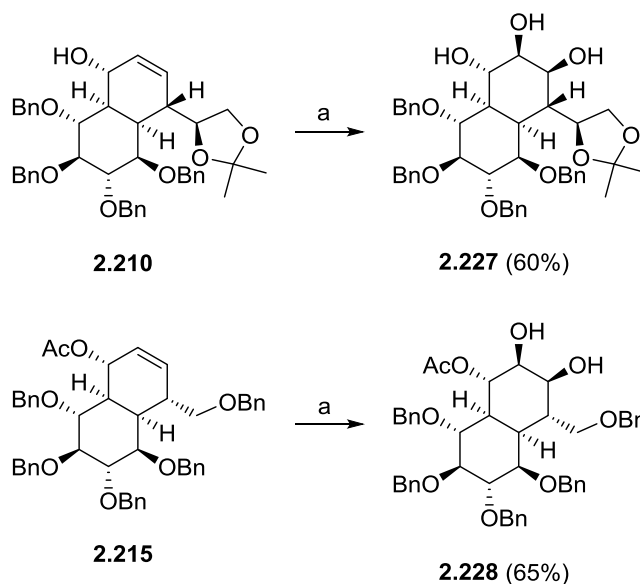
W innym podejściu alkohol **2.210** został przeprowadzony w mesylan **2.224**, który w reakcji z octanem sodu dał selektywnie jeden związek **2.225**. Analogiczna reakcja mesylowania izomerycznego

alkoholu **2.212** dała selektywnie jeden produkt **2.226**, który jednak uległ rozkładowi w czasie oczyszczania chromatograficznego (Schemat II.64).<sup>42</sup>



**Schemat II.64.** (a) MsCl, kat. DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h; (b) AcONa, DMF, 110°C, 3 dni.

Ostatnią kwestią, jaka pozostała Nowogródzkemu by otrzymać w pełni sfunkcjonalizowane pochodne dekaliny, było przeprowadzenie reakcji *syn*-dihydroksylacji wiązań podwójnych w otrzymanych wcześniej związkach. W tym celu związek **2.210** poddał reakcji *syn*-dihydroksylacji (kat. OsO<sub>4</sub>/NMO), otrzymując triol **2.227** jak jedyny produkt. W tych samych warunkach octan **2.215** został selektywnie przekształcony w **2.228** (Schemat II.65).<sup>42</sup>



**Schemat II.65.** (a) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, THF:*t*-BuOH:H<sub>2</sub>O 80:8:1, rt, 5 dni; (b) Ac<sub>2</sub>O, kat. DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1h.

## II.6. PODSUMOWANIE

Na samym początku tej części niniejszej pracy przedstawiłem, jak ważnymi z biologicznego punktu widzenia związkami są mimetyki cukrów prostych. Z kolei z chemicznego punktu widzenia są one ciekawymi oraz niezwykle wymagającymi celami w syntezie organicznej. Należy zauważyć, że w literaturze pojawia się niewiele doniesień na temat syntezy układów karbacyklicznych pochodnych dekaliny, choć niektóre z nich wykazują interesujące właściwości biologiczne.

W kolejnej części tego rozdziału pokazałem jak bardzo dobrze zbadanym narzędziem syntetycznym i w konsekwencji chętnie stosowanym w syntezie organicznej jest reakcja Dielsa-Aldera. Kolejne strony opisują jak duże możliwości syntetyczne niesie jej wersja wewnątrzcząsteczkowa. Otrzymując układy karbacykliczne, względną stereochemię nowopowstających centrów chiralności można z łatwością przewidzieć ze struktury substratu. W konsekwencji, strukturę substratu można zaplanować tak, aby reakcja prowadziła do otrzymania oczekiwanego przez nas produktu. Narzędzie to było stosowane z powodzeniem przez Jarosza (ale i nie tylko) do otrzymywania rdzeni wysoce sfunkcjonalizowanych układów karbacyklicznych, pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu oraz bicyklo[4.4.0]dekanu. Bez większych problemów udało otrzymać oczekiwane produkty, a dalsze prace umożliwiły sterowanie selektywnością tego przejścia. Jediną, choć znaczną, wadą tego podejścia jest wysoka liczba przejść niezbędna do otrzymania trienów, które reagują do oczekiwanych układów bicyklicznych.

Z ostatnich dwóch podrozdziałów tej części pracy wynika, jak bardzo skomplikowanym zadaniem jest funkcjonalizacja otrzymanych układów bicyklicznych w kierunku pochodnych perhydroksylowanych. Największym wyzwaniem na tej drodze okazała się być funkcjonalizacja pozycji allilowej. Zadanie jest o tyle trudniejsze, że substraty do tych badań otrzymuje się na drodze ponad dziesięciu etapów dla pochodnych perhydroindanu oraz co najmniej czternastu dla pochodnych dekaliny. Pomimo wielkiego wkładu pracy nie udało się do tej pory opracować podejścia, które mogłoby otworzyć drogę do szeregu w pełni sfunkcjonalizowanych pochodnych. Dałoby to szansę na poszerzenie wiedzy na temat właściwości biologicznych tej grupy związków.

W związku z powyższym postanowiłem bliżej przyjrzeć się tym problemom. Wyniki moich prac zostały przedstawione na stronach kolejnego rozdziału niniejszej dysertacji.

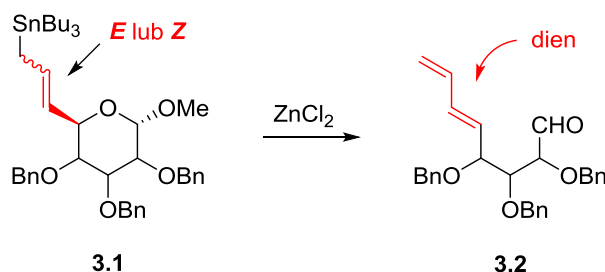




### III. BADANIA WŁASNE

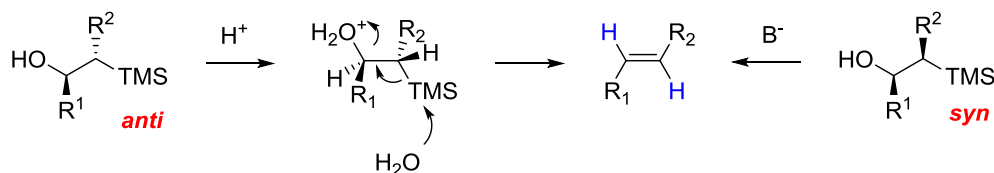
#### III.1. SELEKTYWNE OTRZYMYWANIE *E*- ORAZ *Z*-DIENÓW

W oryginalnym podejściu Jarosza do syntezy układów bicyklicznych na drodze reakcji Dielsa-Aldera ugrupowanie dienowe tworzone jest poprzez reakcję odpowiedniej allilostannylowej pochodnej cukru prostego **3.1** z chlorkiem cynku. W jej wyniku następuje reduktywna eliminacja z otwarciem pierścienia hemiacetalowego cukru prowadząca do dienooaldehydu **3.2**. Reakcja przebiega w pełni selektywnie, dając – niezależnie od geometrii wiązania podwójnego w wyjściowym związku allilocynowym – wyłącznie *E*-dienooaldehyd, który zawiera jedną grupę hydroksylową mniej w stosunku do wyjściowego cukru (Schemat III.1).



Schemat III.1. Otrzymywanie dienooaldehidów cukrowych z allilostannylowych pochodnych heksoz.

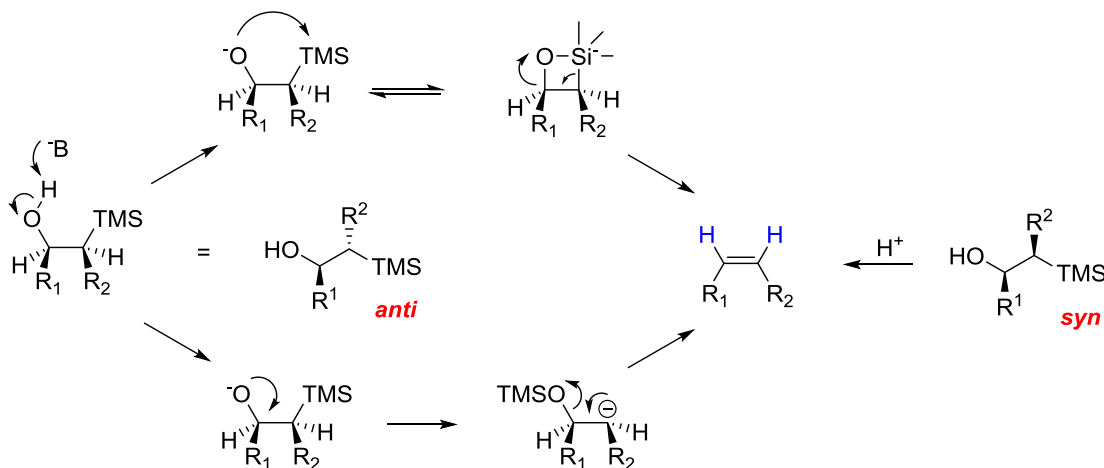
W celu opracowania metody selektywnego otrzymywania *E*- lub *Z*-dienów musiałem wybrać takie podejście do tworzenia wiązania podwójnego, które umożliwi pełną kontrolę nad geometrią powstającego produktu. W tym przypadku najbardziej interesująca wydawała się reakcja eliminacji Petersona układu  $\beta$ -hydroksysilanu.<sup>43</sup> Reakcja ta selektywnie prowadzi do konkretnego izomeru geometrycznego, gdy substratem jest czysty *anti*- lub *syn*- $\beta$ -hydroksysilan. W warunkach kwaśnych następuje protonowanie grupy hydroksylowej oraz następcza *anti*-eliminacja prowadząca w przypadku *anti*- $\beta$ -hydroksysilanu do *E*-olefiny. Z kolei przy zastosowaniu równomolowej ilości zasady następuje deprotonowanie grupy hydroksylowej, co prowadzi do *Z*-olefiny poprzez *syn*-eliminację (Schemat III.2).



Schemat III.2. Mechanizm eliminacji *anti*- $\beta$ -hydroksysilanu w warunkach kwaśnych. Otrzymywanie *E*-olefin.

Postuluje się dwa mechanizmy tego przejścia; pierwszy z nich zakłada 1,3-migrację grupy silylowej z atomu węgla na atom tlenu oraz następczą eliminację trimetylosilanolu. Drugi zakłada

powstanie pierścienia 1,2-oksasiletanidu z pięciowiązalnym atomem krzemu, który znajduje się w równowadze ze zdeprotonowanym hydroksysilanem, oraz ekstruzję cząsteczki trimetylosilanolu prowadzącą do utworzenia wiązania podwójnego. Gdy reakcjom poddawane są *syn*- $\beta$ -hydroksysilany, otrzymuje się przeciwne izomery geometryczne, co wyjaśnia mechanizm reakcji (Schemat III.3).



**Schemat III.3.** Mechanizm eliminacji *anti*- $\beta$ -hydroksysilanu w warunkach zasadowych. Otrzymywanie *Z*-olefin.

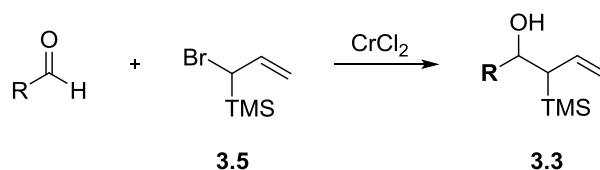
Kolejnym problemem jest selektywne otrzymanie  $\beta$ -hydroksysilanu zawierającego podstawnik winylowy, który będzie mógł być łatwo przekształcony w dien. Taki dien można otrzymać z dwóch izomerycznych substratów: **3.3** oraz **3.4** (Rysunek III.1).



**Rysunek III.1.** Izomeryczne  $\beta$ -hydroksysilany.

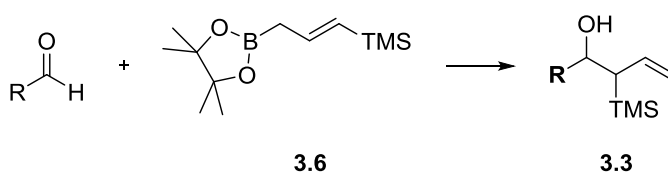
W literaturze dokładnie opisane są metody otrzymywania tych pierwszych (**3.3**). Co więcej, we wszystkie opisanych metodach powstają wyłącznie mieszaniny *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów, dzięki czemu w wyniku reakcji eliminacji kwaśnej bądź zasadowej otrzymuje się czyste odpowiednio *E*- lub *Z*-dieny. Powyższy układ można otrzymać poddając reakcji odpowiedni aldehyd z:

- I. związkiem chomoorganicznym generowanym *in situ* z odpowiedniego bromku allilowego **3.5** i chlorku chromu(II) (Schemat III.4),<sup>44</sup>



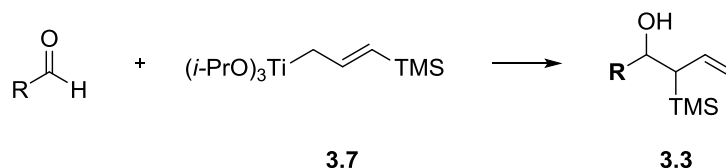
**Schemat III.4.** Otrzymywanie *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów przy zastosowaniu związków chomoorganicznych.

- II. estrem alliloboronowym **3.6** (Schemat III.5),<sup>44a,45</sup>



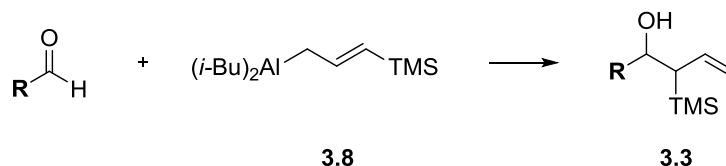
**Schemat III.5.** Otrzymywanie *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów przy zastosowaniu estrów boronowych.

- III. odpowiednio wygenerowanym związkiem tytanoorganicznym **3.7** (Schemat III.6),<sup>44a,46</sup>



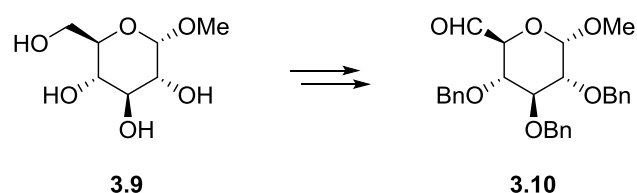
**Schemat III.6.** Otrzymywanie *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów przy zastosowaniu związków tytanoorganicznych.

- IV. odpowiednio wygenerowanym związkiem glinoorganicznym **3.8** (Schemat III.7).<sup>44a,47</sup>



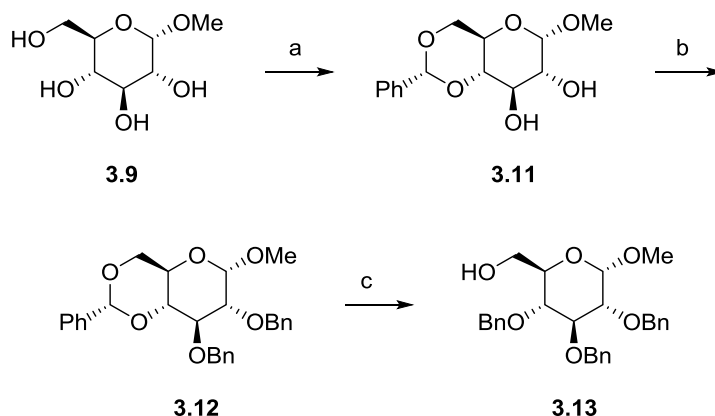
**Schemat III.7.** Otrzymywanie *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów przy zastosowaniu związków glinoorganicznych.

Jako reakcję testową do sprawdzenia wybranej przeze mnie metody otrzymywania ugrupowania dienowego wybrałem reakcję z aldehydem **3.9**, który w łatwy sposób otrzymać można z D-glukozydu metylu **3.10** poprzez znaną serię przejść (Schemat III.8).



Schemat III.8. Schemat syntezy aldehydu **3.10** z  $\alpha$ -D-glukozydu metylu (**3.9**).

$\alpha$ -D-Glukozyd metylu przekształciłem w acetal **3.11** poprzez reakcję z  $\alpha,\alpha$ -dimetoksytoluenum w 1,4-dioksanie przy użyciu 0,3% molowego  $\text{Yb}(\text{OTf})_2$  jako katalizatora.<sup>48</sup> W porównaniu do klasycznej wersji reakcji, z kwasem *para*-toluenosulfonowym, kamforo-10-sulfonowym, czy też *para*-toluenosulfonianem pirydyny w DMF,<sup>49</sup> reakcja w moich rękach biegła zawsze z pełną konwersją. Związek **3.11** bez oczyszczania przeprowadziłem w pochodną z grupami hydroksylowymi zabezpieczonymi eterami benzyłowymi **3.12**, w standardowych warunkach, przy użyciu bromku benzylu oraz wodoru sodu w DMF.<sup>50</sup> Pochodna **3.12** jest krystaliczna i oczyszczanie na większą skalę przeprowadzałem na drodze krystalizacji, uzyskując 71% wydajności po dwóch przejściach. Dla uzyskanego produktu wykonałem widmo  $^{13}\text{C}$  NMR, które pokrywało się z danymi literaturowymi.<sup>50</sup> W ostatnim etapie związek **3.12** poddałem reakcji z mieszaniną glinowodoru litu oraz chlorku glinu w eterze dietylowym,<sup>51</sup> otrzymując pochodną **3.13** z odblokowaną pierwszorzędową funkcją hydroksylową z wydajnością 82%. Ostateczny związek był również oczyszczany poprzez krystalizację, a struktura otrzymanego produktu została potwierdzona poprzez porównanie widma  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi<sup>51</sup> (Schemat III.9).

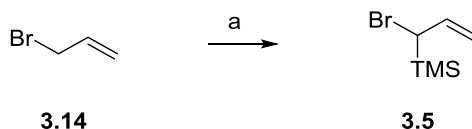


Schemat III.9. (a)  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , 1,4-dioksan, rfx, 1h; (b)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaH}$ , DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 18h, 71% po dwóch etapach; (c)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 3h, 82%.

Stosowana przeze mnie metoda okazała się być wygodniejsza od „klasycznej” procedury obejmującej: trytylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, benzylowanie grup drugorzędowych i odbezpieczenie funkcji pierwszorzędowej (detrytylowanie).<sup>52</sup> Metoda przedstawiona powyżej (patrz Schemat III.9) wykazuje się większą ekonomią atomową, co ma również znaczący wpływ na łatwość oczyszczania produktu **3.13**. Zastosowanie acetalu benzyłowego, który następnie jest redukowany do eteru benzyłowego sprawia, że produkt nie jest zanieczyszczony znacznymi

ilościami trifenylometanolu, który jest produktem ubocznym reakcji detrytylowania. W przypadku mojej syntezy jedyne zanieczyszczenia organiczne to niewielkie ilości  $\alpha,\alpha$ -dimetoksytoluenu oraz bromku benzylu, które były używane w nieznacznym nadmiarze. Pozostałe zanieczyszczenia usuwane były na drodze ekstrakcji. Reakcja redukcji acetalu do eteru biegła czysto, dając jedynie śladowe ilości izomerycznego produktu zawierającego wolną grupę hydroksylową w pozycji C-4, który był jedynym zanieczyszczeniem otrzymanego materiału. W połączeniu z wysoką czystością substratu zapewniło to wystarczające warunki umożliwiające krystalizację produktu z układu heksan-octan etylu. W przypadku podejścia klasycznego krystalizacja tego produktu jest niezwykle kłopotliwa i ostateczny produkt udawało się otrzymać w formie krystalicznej tylko i wyłącznie po oczyszczeniu chromatograficznym.

Alkohol **3.13** można bardzo łatwo przekształcić w aldehyd **3.10** za pomocą reakcji Swerna,<sup>53</sup> która jest bardzo łagodną metodą utleniania alkoholi do aldehydów; w warunkach reakcji nie ma niebezpieczeństwa utlenienia powstającego aldehydu do kwasu. Dużo większym wyzwaniem jest wygenerowanie odczynnika allilochromoorganicznego. Pierwszym krokiem było otrzymanie przede mnie odpowiedniej pochodnej bromku allilowego **3.5**<sup>54</sup> poprzez reakcję bromku allilu **3.14** z diizopropylamidkiem litu, która daje anion traktowany następnie chlorkiem trimetylosililowym (Schemat III.10). Związek ten otrzymałem z wydajnością 69%, a widmo <sup>1</sup>H NMR produktu zgodne było z danymi literaturowymi.<sup>54</sup> Co więcej, trzy sygnały protonów winylowych sugerują powstanie wyłącznie produktu o strukturze **3.5**.

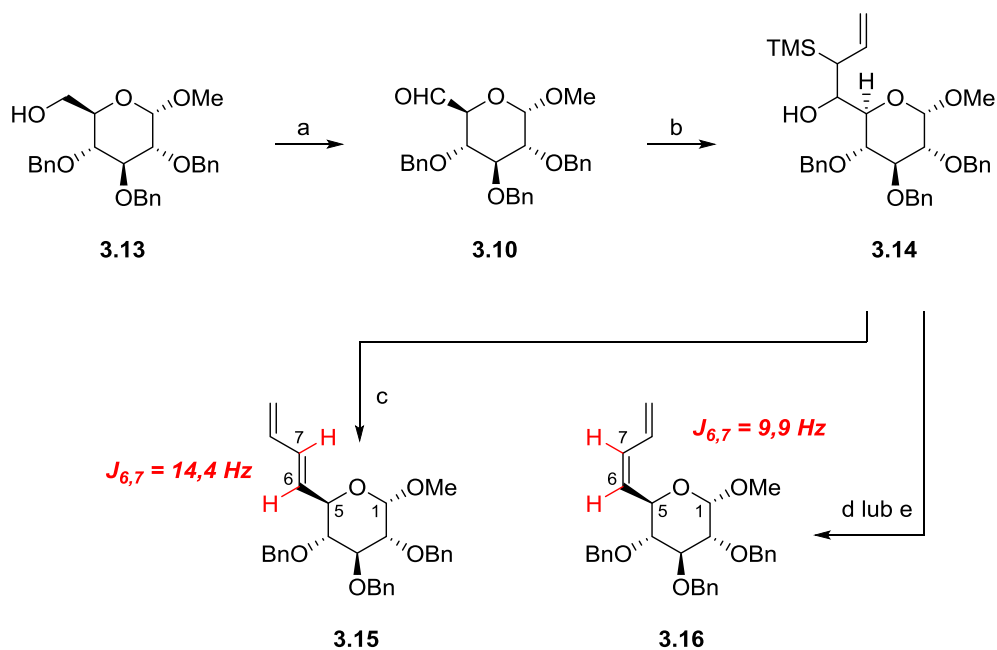


Schemat III.10. (a) LDA, TMSCl, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1h.

Tak otrzymany odczynnik wkraplałem do zawiesiny generowanego *in situ* chlorku chromu(II) w THF. Chlorek chromu(II) jest odczynnikiem drogim i niezwykle wrażliwym na wilgoć oraz tlen z powietrza. W związku z tym, że musi być stosowany w ilości stechiometrycznej, zdecydowałem, że będę generował go z taniego chlorku chromu(III) i glinowodorku litu, co jest znanym podejściem.<sup>55</sup> Małą próbkę surowego produktu poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu, otrzymując dwie frakcje. Głównym produktem reakcji była mieszanina dwóch związków, których masa molowa oznaczona za pomocą spektrometrii masowej była zgodna z zakładaną strukturą **3.14**, a produktem ubocznym pojedynczy związek o masie  $[M+\text{Na}]^+ = 487\text{ m/z}$ . Masa ta odpowiada alkoholowi **3.13**, który mógł powstać w wyniku redukcji aldehydu **3.10** za pomocą nieprzereagowanego  $\text{LiAlH}_4$ . Struktura ta została następnie potwierdzona poprzez porównanie widma <sup>1</sup>H NMR nieznanego produktu oraz alkoholu **3.13**. Zgodnie z informacjami dostępnymi w literaturze założyłem arbitralnie, że w reakcji powstała mieszanina dwóch diastereomerycznych *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów.<sup>44</sup> Mieszanina

reakcyjna została wstępnie oczyszczona ekstrakcyjnie, a surowy produkt został poddany reakcji eliminacji Petersona. Eliminację w warunkach kwaśnych prowadziłem w 10% roztworze kwasu siarkowego(VI) w THF otrzymując pojedynczy produkt, którego widmo  $^1\text{H}$  NMR zawiera pięć sygnałów w zakresie 6,5–5,0 ppm, co odpowiada protonom winylowym. Stała sprzężenia pomiędzy protonami H-6 i H-7 ( $J_{6,7} = 14,4$  Hz) sugerowała powstanie zgodnie z założeniami izomeru *E* o strukturze **3.15**. Wydajność reakcji wynosiła 71% i liczona była względem alkoholu **3.13**.

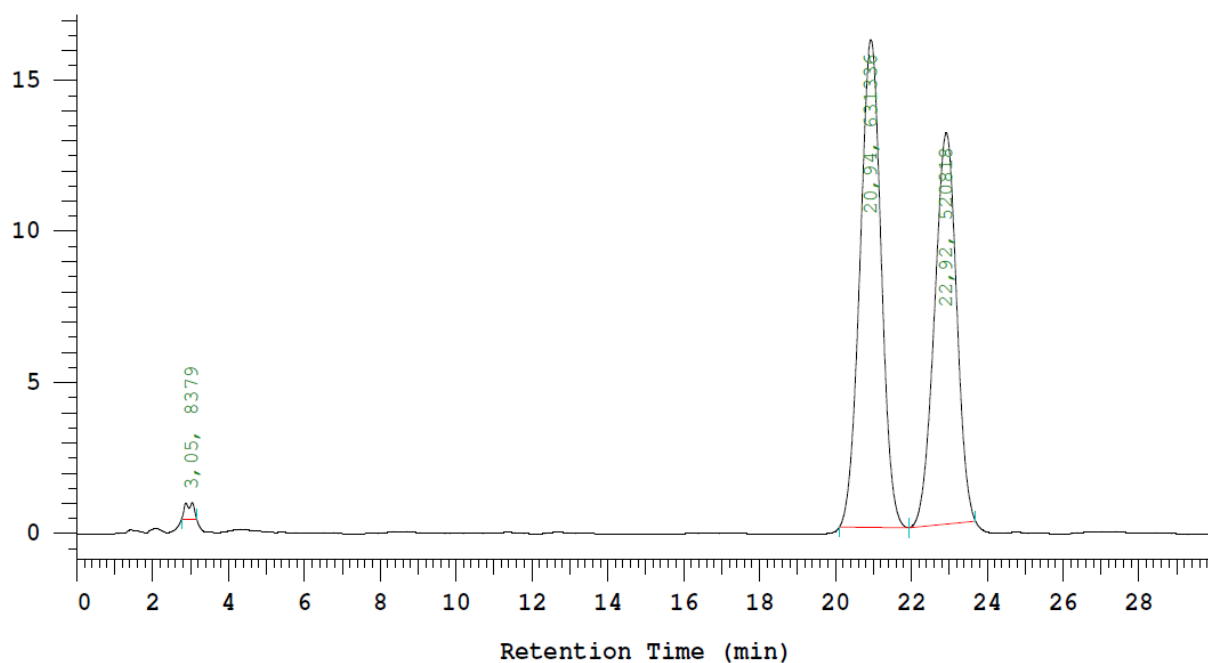
Eliminacja w warunkach zasadowych była prowadzona w tetrahydrofuranie przy zastosowaniu jako zasady wodorotlenku sodu, wodorotlenku potasu, wodoroku sodu oraz wodoroku potasu w THF. Pierwsze trzy reagenty nie dawały produktu nawet w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, dopiero zastosowanie wodoroku potasu w temperaturze pokojowej dało produkt, który tak jak w przypadku **3.15** zawierał pięć protonów w zakresie winylowym widma  $^1\text{H}$  NMR. Stała sprzężenia pomiędzy protonami H-6 i H-7 ( $J_{6,7} = 9,9$  Hz) sugerowała powstanie zgodnie z założeniami dienu *Z* o strukturze **3.16**. Wydajność reakcji wynosiła 76% i liczona była względem alkoholu **3.13** (Schemat III.11). W związku z faktem, że z mieszaniny  $\beta$ -hydroksysilanów w warunkach kwaśnych otrzymałem *E*-dien a w warunkach zasadowych izomer *Z*, moje założenie o otrzymaniu **3.14** jako mieszaniny izomerów *anti* okazało się prawdziwe. Ponieważ wodorek potasu dostępny jest handlowo jako 30% zawiesina w oleju mineralnym, a literaturowo stosuje się trzy ekwiwalenty tej zasady, oddzielenie produktu od dużej ilości oleju mineralnego wymaga użycia znacznych ilości żelu krzemionkowego podczas oczyszczania chromatograficznego. Postanowiłem, więc zastosować, jako zasadę roztwór *n*-butylolitu, który po rozłożeniu można usunąć z mieszaniny technikami ekstrakcyjnymi. Podejście to sprawdziło się i uzyskałem ten sam produkt w prostszy sposób z nie gorszą wydajnością.



**Schemat III.11.** (a) DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 5h; (b) **3.5**,  $\text{CrCl}_3$ ,  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2h następnie **3.10**,  $0^\circ\text{C}$ , 18h; (c) 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  w THF,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min.; (d) KH, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min., 71% po trzech etapach; (e) *n*-BuLi, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min, 76% po trzech etapach.

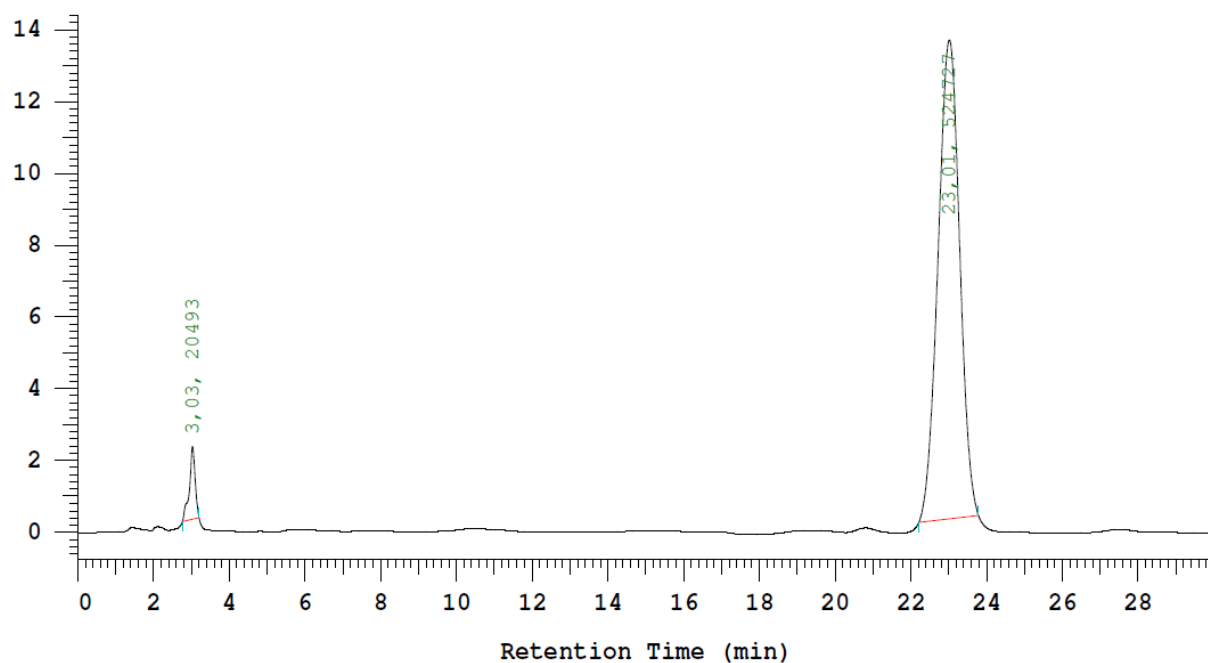
Obu powstających dienów nie można rozróżnić za pomocą techniki TLC. Analiza czystości geometrycznej *E/Z* **3.15** i **3.16** poprzez analizę widm  $^1\text{H}$  NMR tych związków jest ograniczona w związku ze znacznym podobieństwem strukturalnym i, co za tym idzie, niewielkimi różnicami w przesunięciach sygnałów pochodzących od tego samego typu atomów w obu pochodnych oraz ograniczeniami samej metody. W celu analizy czystości *E/Z* otrzymanych pochodnych sięgnąłem po technikę HPLC. W pierwszej kolejności dobrałem eluent, w którym możliwy był podział równomolowej mieszaniny obu izomerów. Najlepszy wynik uzyskałem dla kolumny RP-18, stosując jako eluent mieszaninę  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  80:20 przy przepływie 1,00 ml/min (Chromatogram III.1).





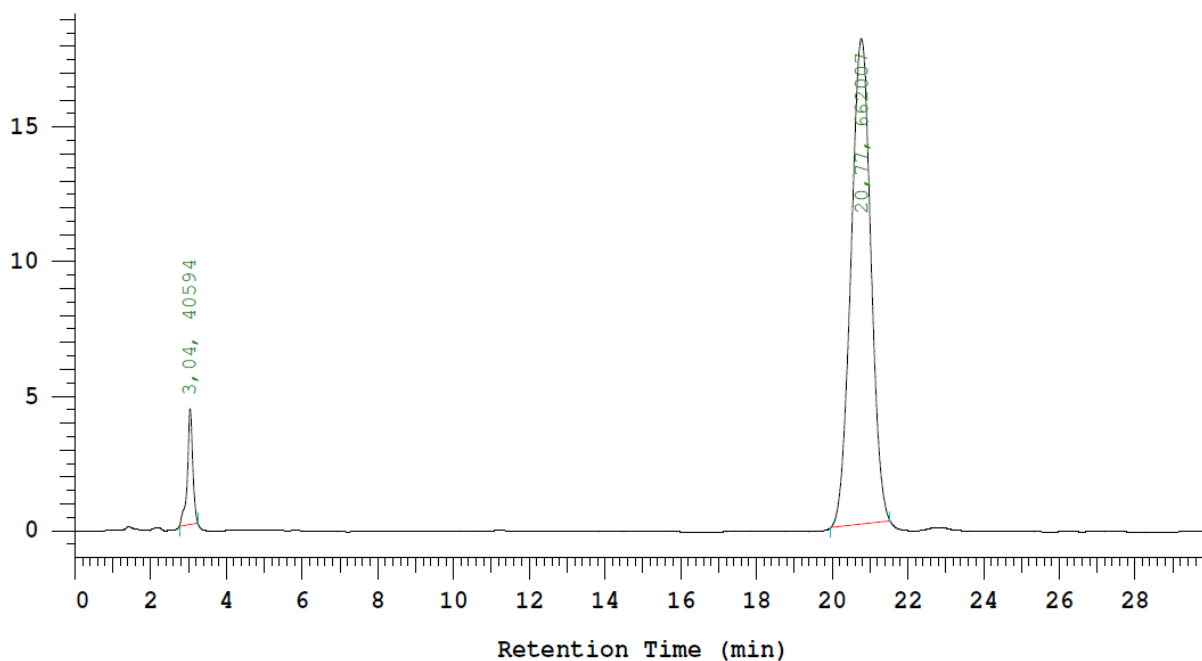
**Chromatogram III.1.** Chromatogram równomolowej mieszaniny **3.15** i **3.16** zarejestrowany przy  $\lambda = 254$  nm.

Następnie w identycznych warunkach poddałem analizie otrzymane związki. W obu przypadkach selektywność reakcji jest wyższa niż 99:1 (Chromatogram III.2 oraz Chromatogram III.3).



związek	czas retencji [min.]	powierzchnia	%powierzchni
<b>3.16</b>	21.03	3906	0.69
<b>3.15</b>	23.01	566135	99.31

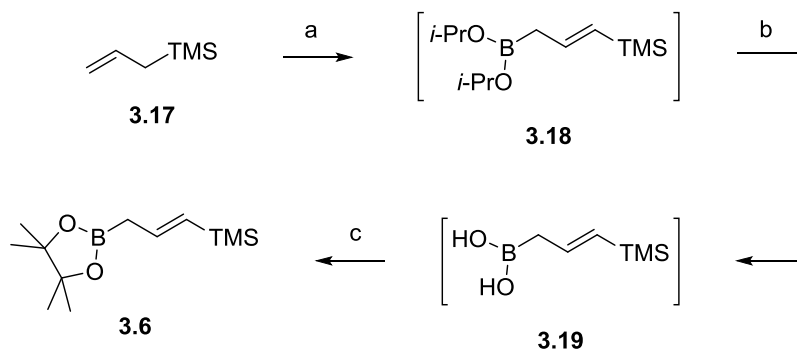
**Chromatogram III.2.** Chromatogram związku **3.15** otrzymanego w wyniku eliminacji mieszaniny  $\beta$ -hydroksysilanów **3.14** w warunkach kwaśnych zarejestrowany przy  $\lambda = 254$  nm.



związek	czas retencji [min.]	powierzchnia	%powierzchni
<b>3.16</b>	20.77	688038	99.24
<b>3.15</b>	22.76	5274	0.76

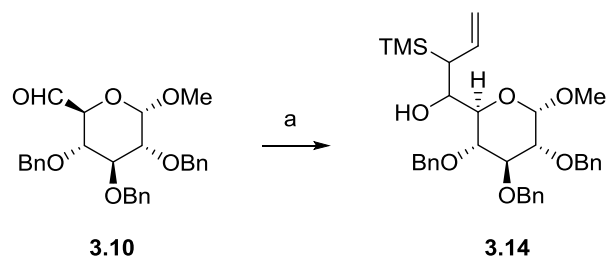
**Chromatogram III.3.** Chromatogram związku **3.16** otrzymanego w wyniku eliminacji mieszaniny  $\beta$ -hydroksysilanów **3.14** w warunkach zasadowych zarejestrowany przy  $\lambda = 254$  nm.

Ponieważ w reakcji wykorzystującej sole chromu(II) powstają znaczące ilości produktu redukcji aldehydu **3.10**, chciałem przetestować inne metody syntezy mieszaniny *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów **3.14**. Zacząłem od reakcji z odczynnikiem alliloboronowym **3.6**, który można łatwo otrzymać z allilotrimetylosilanu (**3.17**).<sup>56</sup> Reakcja **3.17** z *n*-butylolem dała odpowiedni anion, który potraktowałem boranem triizopropylu, otrzymując nietrwały ester **3.18**. Hydroliza tego estru w warunkach kwaśnych dała kwas boronowy **3.19**, który poddałem reakcji z pinakolem uzyskując trwały związek **3.6** z wydajnością 94% liczoną względem allilotrimetylosilanu (**3.17**) (Schemat III.12). Oczyszczenie surowego produktu poprzez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem dało mi możliwość uzyskania większej ilości materiału bez kłopotliwego oczyszczania chromatograficznego. Strukturę otrzymanego związku potwierdziłem, porównując widmo <sup>13</sup>C NMR z danymi literaturowymi.<sup>56</sup>



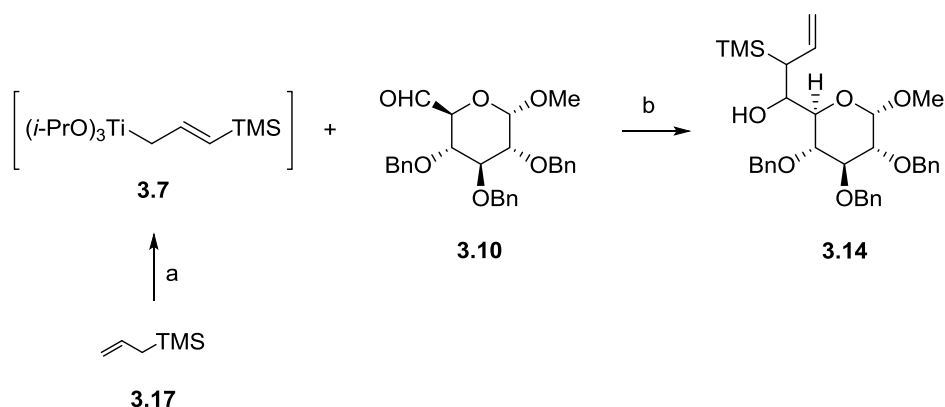
**Schemat III.12.** (a) *n*-Buli, B(*i*-PrO)<sub>3</sub>, THF, 0°C→rt. 2h; (b) 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt, 5 min.; (c) pinakol, PhMe, rt, 18h, 94% po trzech etapach.

Tak otrzymany odczynnik reagował z aldehydem **3.10** w toluenie, dając oczekiwaną mieszaninę *anti*- $\beta$ -hydroksysilanów **3.14**, lecz odbywało się to niezwykle wolno. Pełną konwersję udało mi się uzyskać dopiero po trzech tygodniach (Schemat III.13). W literaturze dobrze opisany jest efekt przyspieszania reakcji kwasami Lewisa.<sup>57</sup> Niestety w moim przypadku, gdy stosowałem takie odczynniki jak Sc(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>2</sub> czy ZnCl<sub>2</sub>, reakcja nie przebiegała czysto i niemożliwe było oczyszczenie otrzymanych związków. Przeprowadzenie reakcji w podwyższonej temperaturze dało identyczny efekt.



Schemat III.13. (a) **3.6**, PhMe, rt, 21 dni.

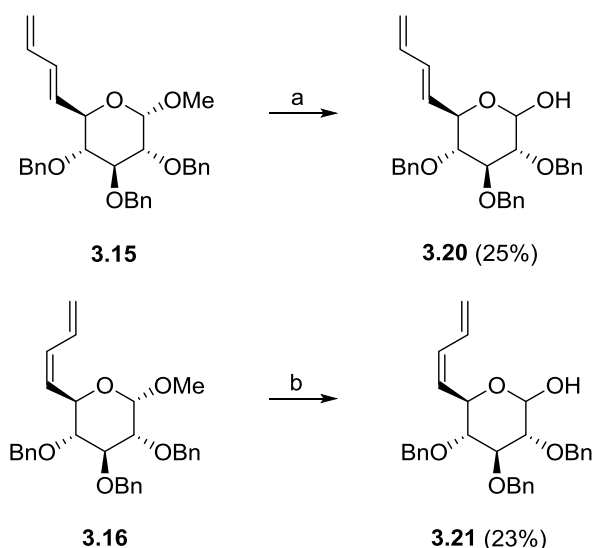
Trzecią metodą, jaką stosowałem do otrzymywania prekursorów dla eliminacji Petersona była reakcja z odczynnikiem allilotytanowym **3.7**. Wychodziłem z tego samego, co w poprzednim podejściu, allilotrimetylosilanu **3.17** i również generowałem anion za pomocą *n*-butylolitu. Kation litowy wymieniłem na tytanowy przy użyciu chlorotriizopropoksytanu. Związek ten jest dużo łatwiejszy w operowaniu w porównaniu do stosowanego najczęściej tetraizopropoksytanu tytanu. Komercyjnie dostępny jest jednomolowy roztwór w heksanach. Do tak wygenerowanego odczynnika tytanoorganicznego wkropliłem roztwór aldehydu **3.10**, otrzymując oczekiwaną mieszaninę **3.14** (Schemat III.14).



Schemat III.14. (a) *n*-Buli, THF, -78°C, 1h następnie ClTi(*i*-PrO)<sub>3</sub>, -78°C, 1h (b) -78°C, 18h.

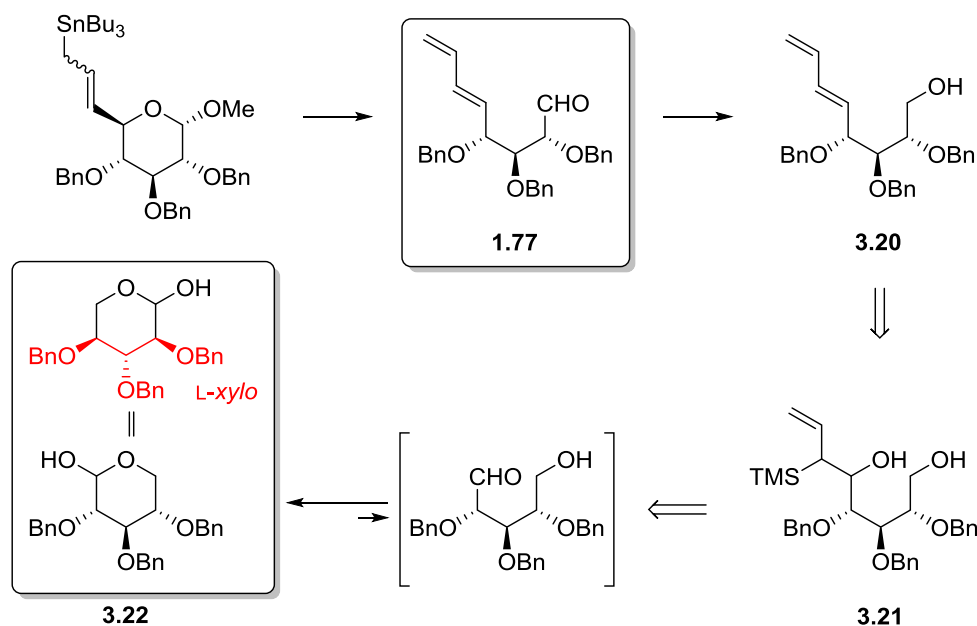
Hemiacetale cukrowe reagują w sposób podobny do aldehydów w szeregu takich reakcji jak olefinacja Wittiga<sup>58</sup> lub Hornera–Wadswortha–Emmonsa.<sup>59</sup> Zostały również opisane reakcje tego typu związków z odczynnikami metaloorganicznymi takimi jak litoorganiczne<sup>60</sup> i magnezooorganiczne.<sup>61</sup> Porównując reaktywność hemiacetali i aldehydów, można zauważyć, że te pierwsze są

jednak mniej reaktywne i wymagają dłuższego czasu reakcji albo wyższej temperatury jednak ich reaktywność jest porównywalna do reaktywności ketonów. W dalszych badaniach nad syntezą polihydroksylowych związków bicyklicznych chciałem wykorzystać tę reaktywność grupy hemiacetalowej. W tym celu wymagane było opracowanie wydajnej metody usunięcia aglikonu ze związków **3.15** i **3.16**. Problem ten okazał się niezwykle trudny, ponieważ pochodne te były niezwykle trwałe w warunkach kwaśnych. Po przetestowaniu szeregu procedur używanych do odbezpieczenia funkcji cukrowej funkcjonalizowanych w pozycji C-6 pochodnych  $\alpha$ -D-glukozydu metylu<sup>62</sup> tylko jedna dała oczekiwane produkty **3.20** oraz **3.21**. Ogrzewanie w mieszaninie jednomolowego roztworu wodnego kwasu trifluorometanosulfonowego i kwasu octowego pozwoliło na otrzymanie oczekiwanych produktów z wydajnością w najlepszym wypadku 23-25%; pozostała część materiału ulegała rozkładowi (Schemat III.15).<sup>63</sup> Ponadto reakcja była niepowtarzalna i trudna w kontroli przez znaczne ilości produktów rozkładu, których względnej ilości nie można było określić za pomocą chromatografii TLC. Mimo licznych prób nie udało mi się tak zmodyfikować warunków reakcji, by otrzymać produkty w ilości niezbędnej do dalszych badań.



Schemat III.15. (a) 2M TfOH<sub>aq</sub>, AcOH, 60°C, 2.5h.

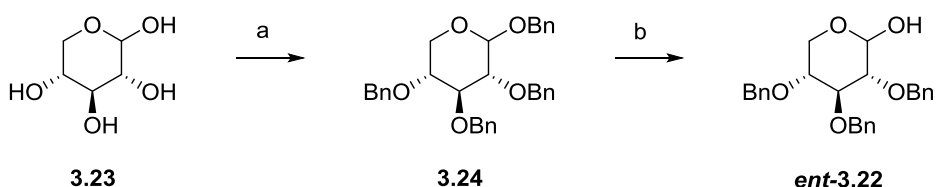
Jak wspomniałem, usunięcie aglikonu ze związków **3.15** i **3.16** dawało niskie wydajności i było reakcją niepowtarzalną. Postanowiłem jednak – mimo wszystko – wykorzystać opracowaną metodę selektywnego otrzymywania *Z* i *E*-dienów do syntezy odpowiednich dienoaldehydów o strukturze podobnej do dienoaldehydu **1.77** (patrz Schemat II.16 str. 30) uzyskanego przez Jarosza.<sup>29</sup> Analiza retrosynteniczna pokazała, że możliwe jest otrzymanie takiego układu w reakcji pochodnej L-ksylozy **3.22** z odczynnikiem allilującym (Schemat III.16).



Schemat III.16. Analiza retrosyntetyczna dienoaldehydu **1.77** otrzymanego przez Jarosza.

Ponieważ cena D-ksylozy **3.22** jest znacznie niższa, w swoich próbach korzystałem z takiej pochodnej, która poprowadzić mogłaby do enancjomeru dienoaldehydu **1.77**. Reakcje wyżej wymienionych odczynników z grupą hemiacetalową cukrów, jako maskowaną grupą aldehydową, nie zostały wcześniej opisane.

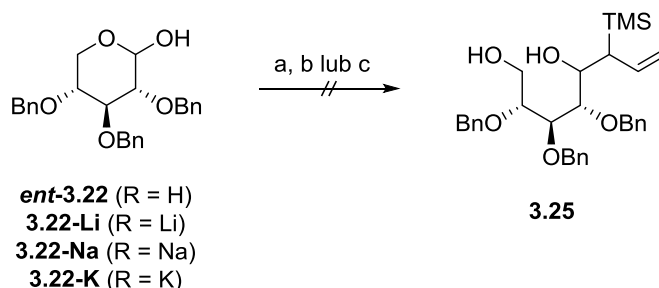
Pierwszym krokiem było otrzymanie tribenzyl-D-ksylozy (*ent*-**3.22**), która była substratem w reakcji otrzymywania  $\beta$ -hydroksysilanów. Korzystając z opisanej procedury, otrzymałem oczekiwany produkt na drodze dwuetapowej syntezy.<sup>64</sup> Pierwszym krokiem było otrzymanie pochodnej tetra-O-benzylowej **3.24** na drodze wyczerpującego benzylowania D-ksylozy **3.23** za pomocą bromku benzylu i wodoru sodu w DMF. Ta pochodna została następnie poddana, bez dodatkowego oczyszczania, reakcji usunięcia aglikonu w warunkach kwaśnych (Schemat III.17). Otrzymany produkt: *ent*-**3.22** był krystalizowany z układu heksan-octan etylu, co – pomimo przeciętnej wydajności – pozwoliło uniknąć oczyszczania chromatograficznego. Ostatecznie czysty produkt otrzymałem z wydajnością 52% liczoną względem D-ksylozy (**3.23**). Strukturę otrzymanego związku potwierdziłem porównując widmo <sup>13</sup>C NMR z danymi literaturowymi.<sup>64</sup>



Schemat III.17. (a) BnBr, NaH, DMF, 0°C, 18h; (b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, 1,4-dioksan, rfx, 2h, 52% po dwóch etapach.

W pierwszych próbach, jako odczynnik allilujący, zastosowałem ester boronowy **3.6**. Niestety reakcja pomiędzy *ent*-**3.22** oraz **3.6** nie dała żadnego produktu zarówno w pokojowej, jak i

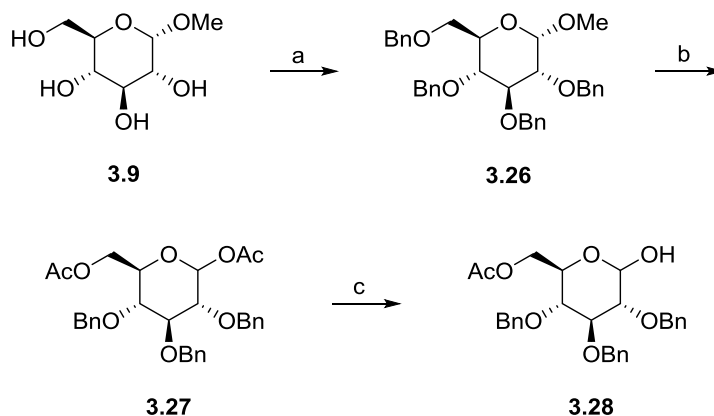
podwyższonej temperaturze (temperatura wrzenia toluenu oraz ksylenu). Dodatek kwasów Lewisa takich jak triflan iterbu, triflan skandu lub chlorek cynku również nie doprowadził do powstania choćby śladowych ilości oczekiwanego produktu **3.25**. W literaturze znalazłem kilka podejść, w których reakcji podaje się nie tyle hemiacetal a anion wygenerowany poprzez użycie silnej zasady.<sup>65</sup> Zastosowanie zamiast pochodnej D-ksylozy **ent-3.22** jej anionu, generowanego przy pomocy LiHMDS (**3.22-Li**), NaHMDS (**3.22-Na**) lub KHMDS (**3.22-K**) również nie dało pozytywnych wyników. Jako drugą reakcję testowałem sprzężanie ze związkiem chromoorganicznym **3.5**, jednak i ona nie dała oczekiwanego produktu. Reakcję tę próbowałem również prowadzić na benzylovanym D-ksylozanie litu (**3.22-Li**), sodu (**3.22-Na**) i potasu (**3.22-K**); również tutaj wynik był negatywny. Jako ostatnie podejście zastosowałem reakcję z odczynnikiem allilotytanoorganicznym **3.7**, jednak – tak jak w przypadku pozostałych reakcji – nie reagował on z pochodną D-ksylozy **ent-3.22**, jak i jej anionami (**3.22-Li**, **3.22-Na** i **3.22-K**). Podniesienie temperatury reakcji również nie dało pozytywnych rezultatów (Schemat III.18).



**Schemat III.18.** (a) **3.6**, PhMe lub ksylen, rt lub rfx, 48h; (b) **3.5**, CrCl<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2h następnie **ent-3.22** lub **3.22-Li** lub **3.22-Na** lub **3.22-K**, 0°C, 18h; (c) **3.17**, *n*-Buli, THF, -78°C, 1h następnie CITI(*i*-PrO)<sub>3</sub>, -78°C, 1h następnie **ent-3.22** lub **3.22-Li** lub **3.22-Na** lub **3.22-K**, -78°C, 18h.

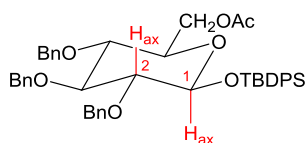
W związku z brakiem oczekiwanej reaktywności pochodnych D-ksylozy **ent-3.22** zdecydowałem o porzuceniu tej ścieżki syntetycznej i wróciłem do poprzedniej koncepcji (patrz Schemat III.15). Postanowiłem otrzymać analogi dienów **3.15** i **3.16** posiadające zabezpieczenie pozycji anomerycznej grupą łatwo usuwalną w łagodnych warunkach a jednocześnie będącej w stanie przetrwać warunki eliminacji Petersona. Arbitralnie wybrałem grupę *tert*-butylodifenylosililową, jako tę, którą można selektywnie usunąć źródłem anionu fluorkowego. Wprowadzenie dużej objętościowo grupy sililowej mogłoby dać, ze względów sterycznych, wyłącznie jeden anomer *beta*.<sup>66</sup> Otrzymanie pojedynczego anomeru znacznie ułatwiłoby monitorowania przebiegu reakcji za pomocą techniki TLC oraz analizę produktów kolejnych przejść. Syntezę odpowiedniej pochodnej D-glukozy rozpocząłem wychodząc z  $\alpha$ -D-glukozydu metylu (**3.9**) i – na drodze znanych przejść – otrzymałem pochodną **3.28**.<sup>67</sup> Pierwszym krokiem było wprowadzenie czterech grup benzylowych, co osiągnąłem przy użyciu bromku benzylu i wodorotlenku potasu w 1,4-dioksanie z użyciem 18-korony-6, jako katalizatora. Tak otrzymany związek **3.26** poddałem acetolizie w mieszaninie bezwodnika octowego, kwasu octowego i niewielkiej ilości kwasu siarkowego(VI). Otrzymana pochodna **3.27** była następnie

oczyszczana chromatograficznie i poddana reakcji z benzyloaminą w tetrahydrofuranie w celu odbezpieczenia funkcji hemiacetalowej (Schemat III.19). Związek **3.28** otrzymałem z wydajnością 63% liczoną względem wyjściowego  $\alpha$ -D-glukozydu metylu (**3.9**). Strukturę otrzymanego związku potwierdziłem porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>67</sup>



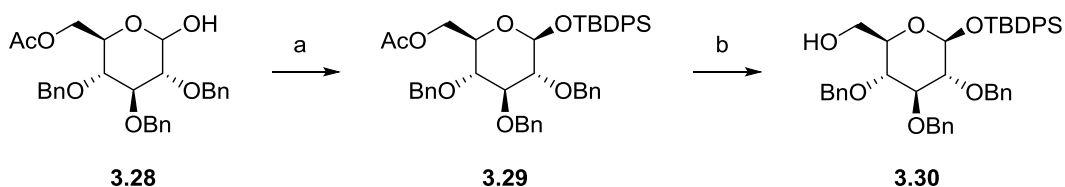
**Schemat III.19.** (a) BnBr, KOH, 18-korona-6, 1,4-dioksan, rfx, 1h; (b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , AcOH,  $0^\circ\text{C}$ , 2.5h; (c) BnNH<sub>2</sub>, THF, rt, 18h, 63% po dwóch etapach.

Grupę *tert*-butyldifenylosililową wprowadziłem przy użyciu chlorku sililowego oraz imidazolu, jako aktywatora i zasady w chlorku metylenu (Schemat III.20). Widma NMR otrzymanego produktu **3.29** posiadały charakterystyczne sygnały grup acetylowej [170,6 ( $\text{COOCH}_3$ ) i 20,8 ppm ( $\text{COOCH}_3$ ) dla widma  $^{13}\text{C}$  NMR oraz 1,90 ppm (s, 3H, OAc) dla widma  $^1\text{H}$  NMR] oraz *tert*-butyldifenylosililowej [26,9 [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] i 19,2 ppm [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] dla widma  $^{13}\text{C}$  NMR oraz 1,11 ppm [s, 9H,  $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] dla widma  $^1\text{H}$  NMR]. Analiza HR-MS ( $m/z$  obliczona dla  $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 753.3224; oznaczona: 753.3202) również potwierdziła otrzymanie oczekiwanego produktu. Jako produkt reakcji powstawał wyłącznie jeden anomer; na podstawie stałej sprzężenia ( $J_{1,2} = 7,5$  Hz) uznałem, że otrzymałem anomer beta,<sup>68</sup> co zgadzało się z założeniami (Rysunek III.2).



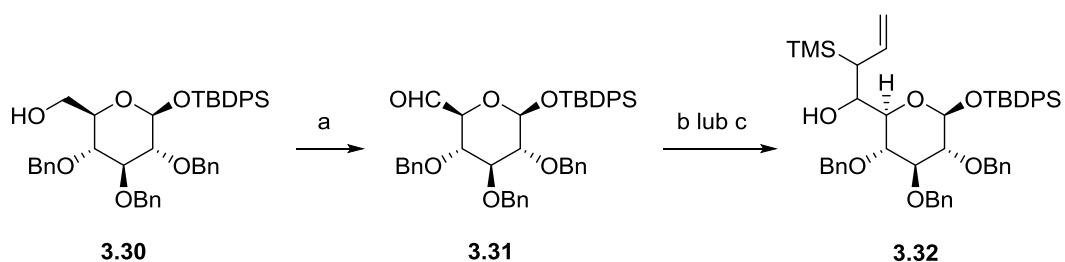
**Rysunek III.2.** Konformacja krzesłowa związku **3.29**.

Po usunięciu zabezpieczenia acetylowego z pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w warunkach Zempléna<sup>69</sup> otrzymałem pochodną **3.30** z wydajnością 76% liczoną względem związku **3.28** (Schemat III.20). Widma NMR produktu nie posiadały charakterystycznych sygnałów grupy acetylowej, pojawił się za to sygnał protonu grupy hydroksylowej w widmie  $^1\text{H}$  NMR [1,03 ppm (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, OH)]. Analiza HR-MS ( $m/z$  obliczona dla  $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 711.3118; oznaczona: 711.3091) również potwierdziła otrzymanie oczekiwanego produktu.



**Schemat III.20.** (a) TBBDPSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h; (b) MeONa, MeOH, rt, 1h, 76% po dwóch etapach.

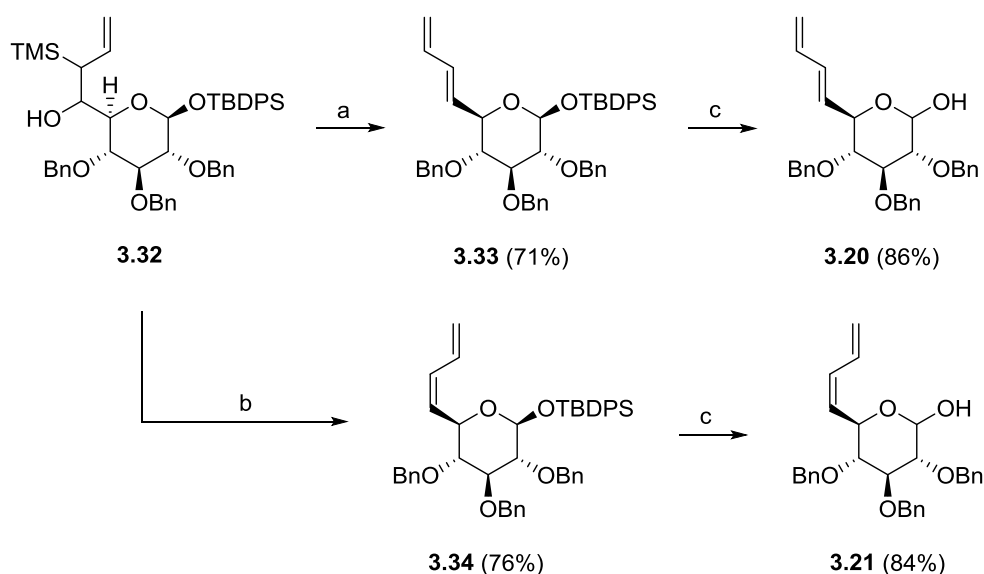
Utlenienie wolnej grupy hydroksylowej w pozycji C-6 do aldehydu **3.31** przebiegało gładko przy użyciu układu TEMPO/kwas trichloroizocyjanurowy w chlorku metylenu,<sup>70</sup> a otrzymany związek reagował znacznie szybciej z estrem alliloboronowym **3.6**; pełną konwersję otrzymałem po czterech dniach. Dla porównania, pełna konwersja pochodnej metylewej **3.10** w tej reakcji następowała dopiero po trzech tygodniach. Reakcja ze związkiem allilotytanoorganicznym **3.7** przebiegała – tak jak w przypadku pochodnej **3.10** – bezproblemowo, jednak dużo prostsze podejście z zastosowaniem chemii boru sprawiło, że jako główną metodę otrzymywania *anti*-β-hydroksysilanów **3.32** stosowałem reakcję pierwszą (Schemat III.21).



**Schemat III.21.** (a) TEMPO, TCICA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→rt, 15 min.; (b) **3.6**, PhMe, rt, 4 dni; (c) **3.17**, *n*-Buli, THF, –78°C, 1h następnie CITi(*i*-PrO)<sub>3</sub>, –78°C, 1h następnie **3.35**, –78°C, 18h.

Eliminacja Petersona przebiegała identycznie jak w poprzednim modelu (**3.14**), dając *E*- i *Z*-dienu **3.33** oraz **3.34** z wysokimi wydajnościami (odpowiednio 71% dla **3.33** i 76% dla **3.34** po trzech przejściach). W związku z niewielkimi różnicami strukturalnymi związków między mieszaninami **3.14** i **3.32** oraz brakiem widocznych zanieczyszczeń na widmach <sup>1</sup>H NMR produktów **3.33** oraz **3.34**, założyłem, że ich czystość *E/Z* powinna być bardzo zbliżona do pochodnych **3.15** oraz **3.16**. Doszedłem do wniosku, że w tym wypadku nie ma sensu badanie ich czystości *E/Z* za pomocą techniki HPLC, jak miało to miejsce wcześniej. Najważniejszym etapem tego podejścia miało być jednak uwolnienie hemiacetalu. Zastosowanie fluorku tetrabutylamoniowego w tetrahydrofuranie dało oczekiwane produkty **3.20** oraz **3.21** z wydajnościami odpowiednio 86% dla **3.20** i 84% dla **3.21** (Schemat III.22). Sprawilo to, że zastosowanie zabezpieczenia sililowego grupy hydroksylowej centrum anomerycznego, choć mało popularne w chemii sacharydów, przyniosło oczekiwane rezultaty.



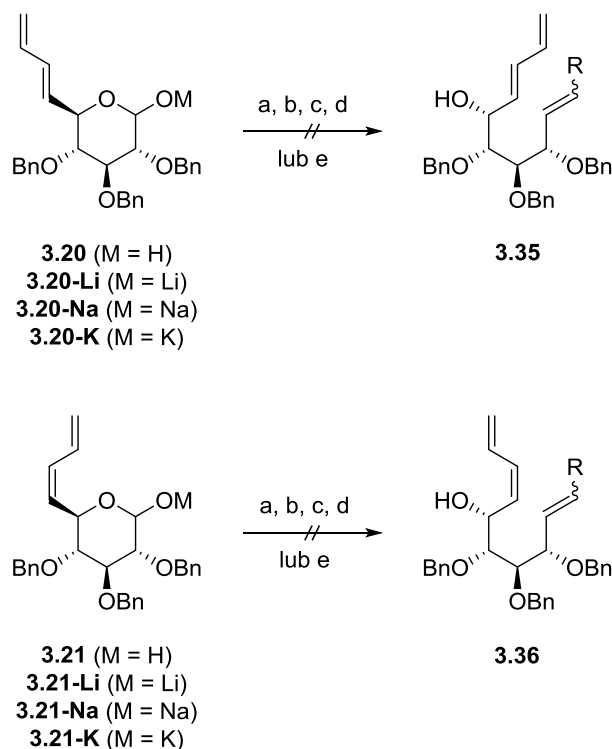


**Schemat III.22.** (a) 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> w THF, 0°C, 15 min., 71% po trzech etapach; (b) *n*-BuLi, THF, 0°C, 15 min., 76% po trzech etapach; (c) 75% TBAF<sub>aq</sub>, THF, rt, 1,5h.

### III.2. OTRZYMYWANIE TRIENÓW, SUBSTRATÓW REAKCJI IMDA

Kolejnym krokiem miało być przekształcenie związków **3.20** i **3.21** w trieny **3.35** oraz **3.36**, które następnie mogłyby reagować na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera, dając układy dekalinowe. Najprostszym rozwiązaniem powinna być reakcja z aktywowanymi odczynnikami Wittiga. Reagenty te są trwałe i dość łatwo reagują z układem hemiacetalowym;<sup>58</sup> wymaga to zwykle jedynie zmieszania z odpowiednim aldehydem bądź ketonem. Co więcej, wprowadzona grupa estrowa bądź ketonowa sprawia, że trieny dużo chętniej i selektywniej wchodzi w reakcję IMDA, co zostało opisane we wstępie literaturowym (patrz rozdział II.3.2). Niestety reakcje z (trifenylfosforanylideno)octanem metylu, etylu i *tert*-butylu oraz (trifenylfosforanylideno)acetonem nie dały żadnych produktów. Reakcje te były prowadzone zarówno w temperaturze pokojowej jak i w podwyższonej aż do temperatury wrzenia dichlorobenzenu. Potraktowanie pochodnych **3.20** i **3.21** zasadami takimi jak LiHMDS, NaHMDS i KHMDS w THF celem wygenerowania anionów, również nie dało żadnych rezultatów (Schemat III.23).

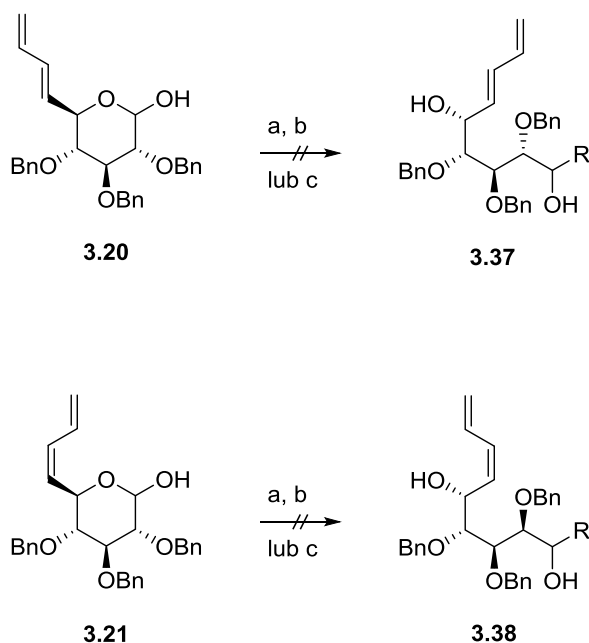
Porównując reaktywność stabilizowanych i niestabilizowanych odczynników Wittiga, te drugie reagują szybciej i w łagodniejszych warunkach. Podjąłem zatem próby reakcji pomiędzy hemiacetalami **3.29** i **3.30** oraz ich anionami – powstającymi w wyniku reakcji tych związków z zasadami takimi jak LiHMDS, NaHMDS i KHMDS – oraz reagentów wygenerowanych *in situ* z bromku metylotryfenylfosfonowego lub chlorku metoksymetylenotryfenylfosfonowego w obecności butylolitu w THF. W każdym z wyżej wymienionych przypadków udało się tylko odzyskać nieprzereagowany substrat. Reakcja była prowadzona w temperaturze obniżonej (–78°C lub 0°C), pokojowej oraz temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (Schemat III.23).



**Schemat III.23.** (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$  lub  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  lub  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOt-Bu}$  lub  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC(O)Me}$ , PhMe, rt lub rfx lub ksylen, rfx lub *o*-DCB, rfx, 48h; (b)  $\text{MePh}_3\text{P}^+ \text{Br}^-$  lub  $\text{MeOCH}_2\text{Ph}_3\text{P}^+ \text{Cl}^-$ , *n*-Buli, 0°C, 1h następnie **3.20** lub **3.21** lub **3.20-Li** lub **3.21-Li** lub **3.20-Na** lub **3.21-Na** lub **3.20-K** lub **3.21-K**, THF, 0°C, rt lub rfx, 24h. (c)  $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$  lub  $(\text{MeO})_2\text{P(O)CH}_2\text{C(O)Me}$ , LiHMDS, -78°C, 0°C lub rfx, THF lub DMSO lub  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24h; (d)  $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$  lub  $(\text{MeO})_2\text{P(O)CH}_2\text{C(O)Me}$ , NaHMDS, -78°C, 0°C lub rfx, THF lub DMSO lub  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24h; (e)  $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$  lub  $(\text{MeO})_2\text{P(O)CH}_2\text{C(O)Me}$ , KHMDS, -78°C, 0°C lub rfx, THF lub DMSO lub  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24h.

Identyczne rezultaty otrzymałem, gdy poddałem reakcji związki **3.20** i **3.21** z odczynnikiem generowanym z fosfonooctanu trietylu lub acetonylofosfonianu dimetylu oraz LiHMDS, NaHMDS lub KHMDS. Mimo manipulowania temperaturą reakcji oraz rozpuszczalnikiem, w każdym z przypadków udało się tylko odzyskać nieprzereagowany substrat (Schemat III.23).

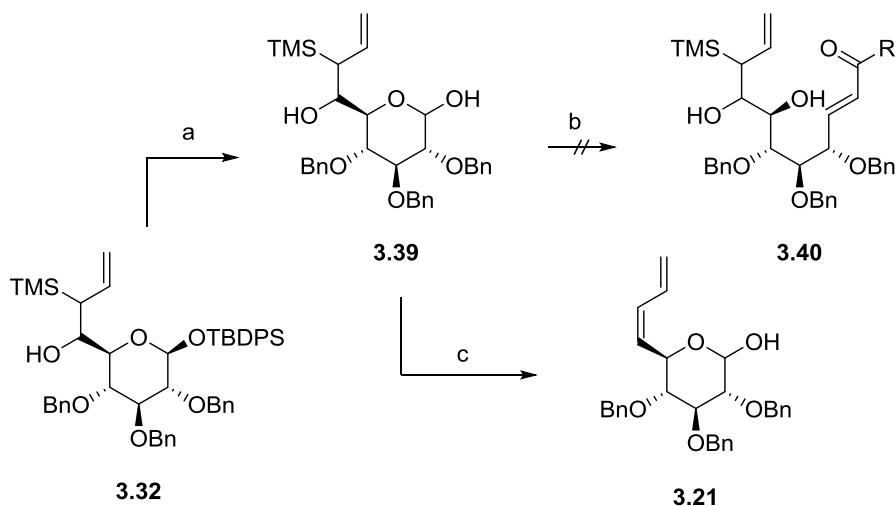
Okazało się, że otrzymane przeze mnie dieny **3.20** i **3.21** nie chcą reagować również z żadnym odczynnikiem metaloorganicznym mogącym doprowadzić do otrzymania ugrupowania  $\beta$ -hydroksy-silanu, który w warunkach reakcyjnych mógłby eliminować do wiązania podwójnego. Zbadanymi odczynnikami były komercyjnie dostępny chlorek trimetylosililowometylenowomagnezowy<sup>71</sup> oraz 2-trimetylosililo-1,3-ditianian litu, generowany *in situ* z 2-trimetylosililo-1,3-ditianu i *n*-butylolitu.<sup>72</sup> Mając na uwadze, że reaktywność odczynników metaloorganicznych może zmieniać się w zależności od rozpuszczalnika,<sup>73</sup> wypróbowałem szereg rozpuszczalników takich jak: THF, MTBE, 1,4-dioksan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , toluen oraz dodatek takich związków jak HMPA i DMPU. Reakcje w obniżonej temperaturze (-78°C lub 0°C), pokojowej jak i podwyższonej (50°C lub rfx) prowadziły w każdym z przypadków tylko do odzyskania nieprzereagowanego substratu; nie zaobserwowałem powstawania żadnego produktu reakcji (Schemat III.24).



**Schemat III.24.**(a)  $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ , THF lub THF:HMPA 5:1 lub THF:DMPU:5:1 lub MTBE lub  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lub 1,4-dioksan lub toluen,  $-78^\circ\text{C}$  lub  $0^\circ\text{C}$  lub rt lub  $50^\circ\text{C}$  lub rfx, 24h; (b)  $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S})_2\text{CHLi}$ , *n*-Buli, THF lub THF:HMPA 5:1 lub THF:DMPU:5:1 lub MTBE lub  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lub 1,4-dioksan lub toluen,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h następnie **3.20** lub **3.21**, THF,  $-78^\circ\text{C}$  lub  $0^\circ\text{C}$  lub rt lub  $50^\circ\text{C}$  lub rfx, 24h; (c)  $\text{MeMgCl}$  lub  $\text{PhMgBr}$  lub  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$  lub  $\text{AlIMgBr}$ , *n*-Buli, THF,  $-78^\circ\text{C}$  lub  $0^\circ\text{C}$  lub rt lub rfx, 24h.

Związki **3.20** lub **3.21** okazały się na tyle niereaktywne wobec odczynników C-nukleofilowych, że nie wchodziły w reakcję z tak prostymi odczynnikami metaloorganicznymi jak chlorek metylomagnezowy, bromek fenylomagnezowy, bromek winylomagnezowy, bromek allilomagnezowy czy nawet *n*-butylolit. Reakcje w THF w obniżonej temperaturze ( $-78^\circ\text{C}$  lub,  $0^\circ\text{C}$ ), pokojowej jak i wrzenia rozpuszczalnika, w każdym z przypadków prowadziły tylko do odzyskania nieprzereagowanego substratu; nie zaobserwowałem powstawania żadnego produktu reakcji (Schemat III.24).

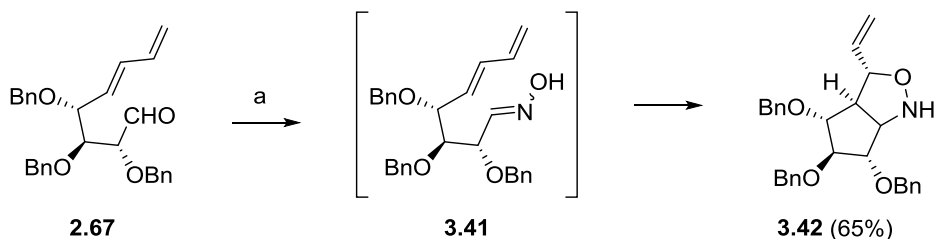
Ponieważ dieny **3.20** oraz **3.21** okazały się niereaktywne jako elektrofile w reakcjach z C-nukleofilami, spróbowałem przeprowadzić część z opisanych wcześniej reakcji na mieszaninie  $\beta$ -hydroksysilanów z odblokowaną funkcją hemiacetalową **3.39**. W tym celu związek **3.32** potraktowałem roztworem TBAF, otrzymując mieszaninę czterech produktów **3.39**, które były charakteryzowane tylko za pomocą spektrometrii mas ( $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 585 \text{ m/z}$ ) ze względu na złożoność materiału. Stabilizowane odczynniki Wittiga, tak jak w przypadku związków **3.20** i **3.21**, nie dawały żadnych śladów produktu; z kolei odczynniki niestabilizowane ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$  oraz  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$ ) prowadziły do otrzymania związku **3.21** na drodze zasadowej eliminacji Petersona (Schemat III.25). Biorąc pod uwagę tę reaktywność oraz wysoką zasadowość warunków reakcji z fosfonooctanem trietylu i acetonilofosfonianem dimetylu oraz odczynnikami metaloorganicznymi prowadzącymi do utworzenia wiązania podwójnego [ $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$  oraz  $\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{S})_2\text{C}(\text{TMS})\text{Li}$ ] zdecydowałem, że nie ma sensu realizować wyżej wymienionych reakcji, ponieważ najpewniej doprowadzą one do dienu **3.21**.



**Schemat III.25.** (a) 75% TBAF<sub>aq</sub>, THF, rt, 1,5h, 69%; (b) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOMe lub Ph<sub>3</sub>P=CHCOOEt lub Ph<sub>3</sub>P=CHCOOt-Bu lub Ph<sub>3</sub>P=CHC(O)Me, PhMe, rt lub rfx lub ksylene, rfx lub *o*-DCB, rfx, 48h; (c) MePh<sub>3</sub>P<sup>+</sup> Br<sup>-</sup> lub MeOCH<sub>2</sub>Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>, *n*-Buli, 0°C, 1h następnie 3.36, THF, 0°C, 1h, 85%.

### III.3. SYNTEZA UKŁADÓW HETEROBICYKLICZNYCH

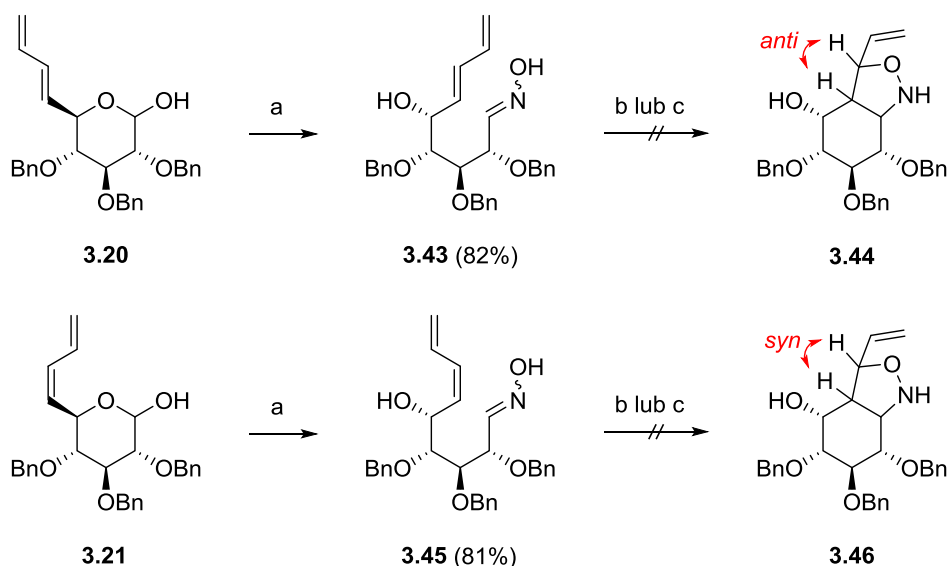
W swojej pracy Magdycz<sup>74</sup> z powodzeniem przekształciła dienolaldehyd **2.67** w odpowiedni oksym **3.41**, który spontanicznie wstępował w wewnątrzcząsteczkową reakcję cykloaddycji olefina/oksym, dając produkt **3.42**. (Schemat III.26.).



**Schemat III.26.** (a) HONH<sub>2</sub>·HCl, EtOH:py 6:1, rt, 3h.

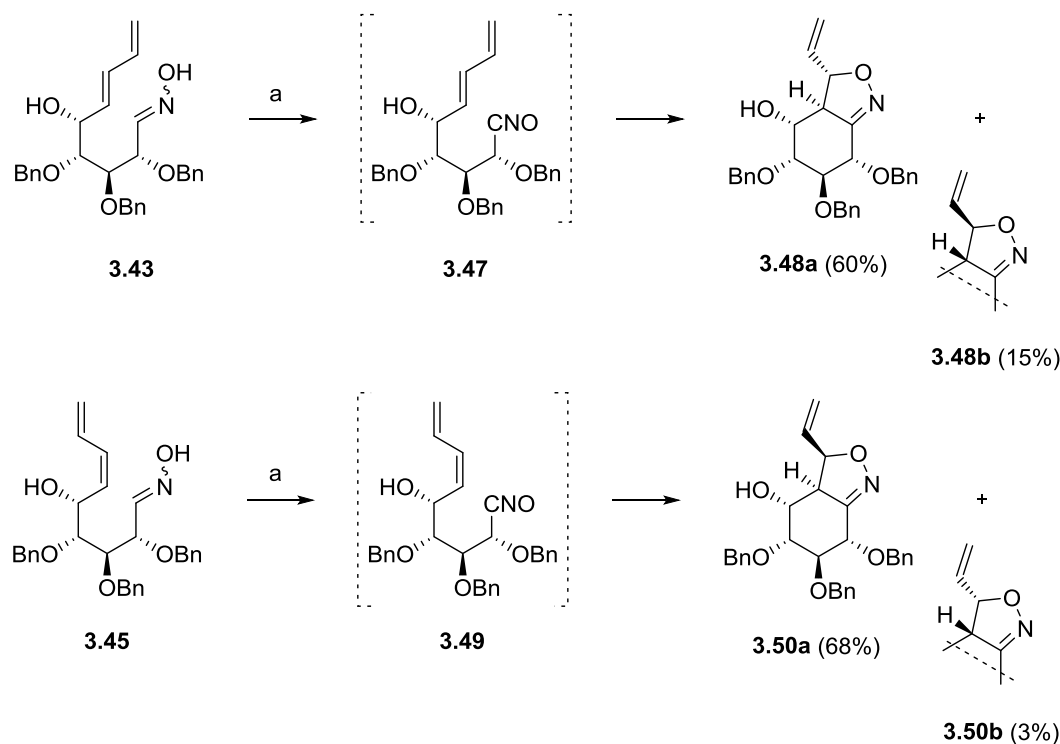
Postanowiłem zatem, biorąc pod uwagę również fakt, że cykloaddycja olefina/oksym jest ciekawym narzędziem syntetycznym w chemii cukrów,<sup>75</sup> zastosować tę metodę do przekształcenia otrzymanych przeze mnie dienów w układy heterobicykliczne. Związki **3.20** i **3.21** reagowały z hydroksyloaminą w pirydynie dając z wydajnością odpowiednio 81% i 82% produkty, których widma NMR po oczyszczeniu chromatograficznym były bardzo skomplikowane. Na widmach można było jednak odnaleźć sygnały, które jednoznacznie pokazują, że w reakcji powstały mieszaniny *syn/anti* oksymów. Dla produktu reakcji hydroksyloaminy z **3.20** były to dublety przy 7,47 i 6,95 ppm pochodzące od protonów przy wiązaniu podwójnym C=N. Dla mieszaniny **3.45**, te same protony można było odnaleźć przy 7,45 i 6,94 ppm. Założyłem, że – tak jak u Magdycz – mogłem otrzymać związek, który powoli reaguje do układu bicyklicznego na drodze reakcji cykloaddycji oksym/olefina. Magdycz zaobserwowała, że oksym w przeciągu trzech dni dawał izoksazolidyny **3.42**; w moim

przypadku traktowanie **3.43** i **3.45** wysoką temperaturą (temp. wrzenia *ortho*-dichlorobenzenu) lub wysokim ciśnieniem (15 kbarów) nie dawało układów bicyklicznych (odpowiednio **3.44** i **3.46**, patrz Schemat III.27). Analizy elementarne potwierdziły czystość produktów, a analizy HRMS nie wykazały zanieczyszczeń o innym składzie pierwiastkowym. Najtrafniejszym wytłumaczeniem powyższych zjawisk wydaje się być równowaga pomiędzy mieszaninami oksymów oraz produktami ich reakcji cykloaddycji, które posiadają jednakowy skład pierwiastkowy.



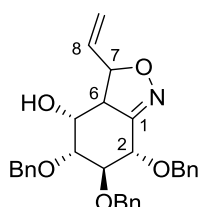
**Schemat III.27.** (a) HONH<sub>2</sub>·HCl, py, rt, 24h; (b) PhMe, ksylen lub *o*-DCB, rfx, 24h; (c) 15 kbarów, toluen:benzen 4:1, rt lub 60°C, 48h.

Udało mi się jednak otrzymać produkty możliwe do scharakteryzowania poprzez utlenienie oksymów do tlenków nitryli, które spontanicznie reagowały, dając bicykliczne 2–izoksazoliny **3.62a** oraz **3.64a** na drodze reakcji cykloaddycji olefina/tlenek nitrylu przejściowo powstających **3.47** i **3.49**. W tym przejściu stosowałem jako utleniacz (diacetoksyjodo)benzen (PIDA) w dichlorometanie<sup>76</sup> (Schemat III.28). Początkowo w obu reakcjach obserwowałem powstawanie selektywnie jednego produktu przy niepełnej konwersji substratu, jednak przy zbadaniu nieprzereagowanego substratu okazało się, że jest to drugi izomer, posiadający ten sam, co substrat, współczynnik podziału  $R_f$  podczas analizy TLC.



Schemat III.28. (a) PIDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 6h.

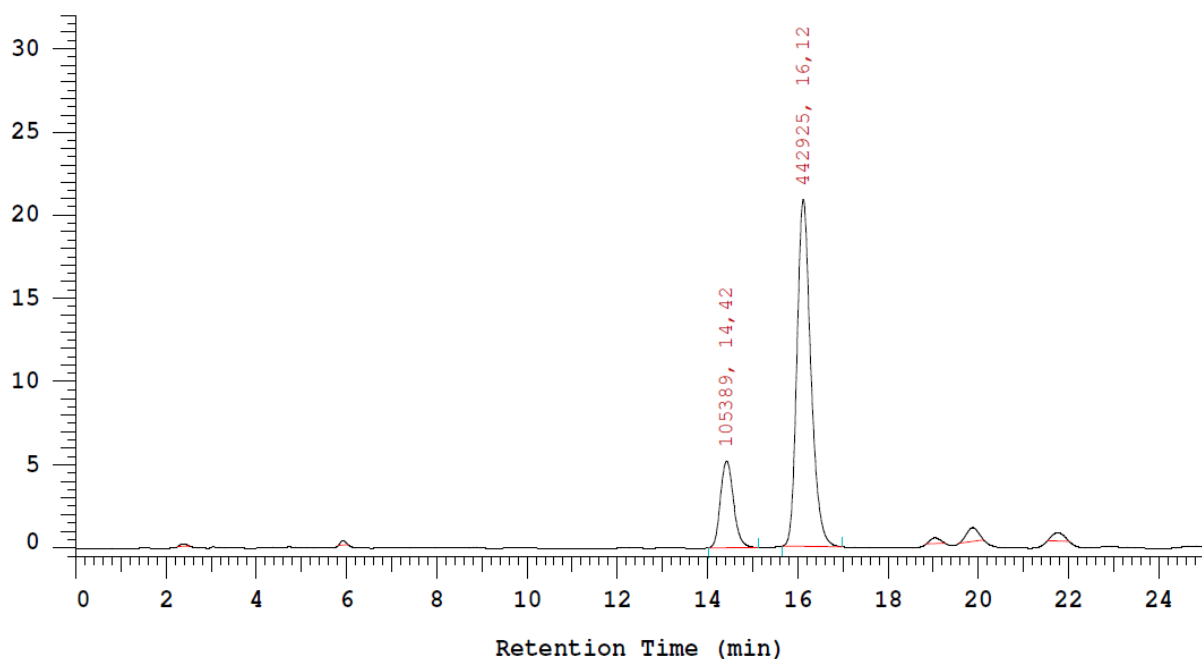
Wszystkie cztery produkty posiadały charakterystyczne sygnały na widmie <sup>13</sup>C NMR, dzięki którym mogłem z pewnością stwierdzić, że otrzymałem interesujące mnie 2-izoksazolin. Były to charakterystyczne sygnały atomów węgla C-1 (155,4 ppm dla **3.48a**; 155,1 ppm dla **3.48b**; 154,9 ppm dla **3.50a** oraz 155,2 ppm dla **3.50b**), sygnały atomów węgla wiązań podwójnych C-9 (117,6 ppm dla **3.48a**; 118,4 ppm dla **3.48b**; 120,8 ppm dla **3.50a** oraz 118,4 ppm dla **3.50b**) i C-8 (136,0 ppm dla **3.48a**; 135,7 ppm dla **3.48b**; 132,4 ppm dla **3.50a** oraz 132,5 ppm dla **3.50b**) oraz sygnały trzeciorzędowych atomów C-6 (54,7 ppm dla **3.48a**; 55,6 ppm dla **3.48b**; 51,7 ppm dla **3.50a** oraz 53,3 ppm dla **3.50b**) i C-7 (86,0 ppm dla **3.48a**; 81,8 ppm dla **3.48b**; 82,7 ppm dla **3.50a** oraz 83,4 ppm dla **3.50b**). Analiza HR-MS również potwierdziła otrzymanie oczekiwanego produktu. Stosowana przeze mnie numeracja atomów jest odmienna od ogólnie przyjętej dla związków heterocyklicznych i bazuje na numeracji „cukrowej” stosowanej przeze mnie wcześniej dla związków acyklicznych. (Rysunek III.3)



Rysunek III.3. Stosowana w niniejszej pracy numeracja 2-izoksazolin.

W związku ze znacznym podobieństwem strukturalnym diastereomerycznych produktów, ich stosunek postanowiłem określić za pomocą techniki HPLC. Korzystając z kolumny RP-18 i stosując

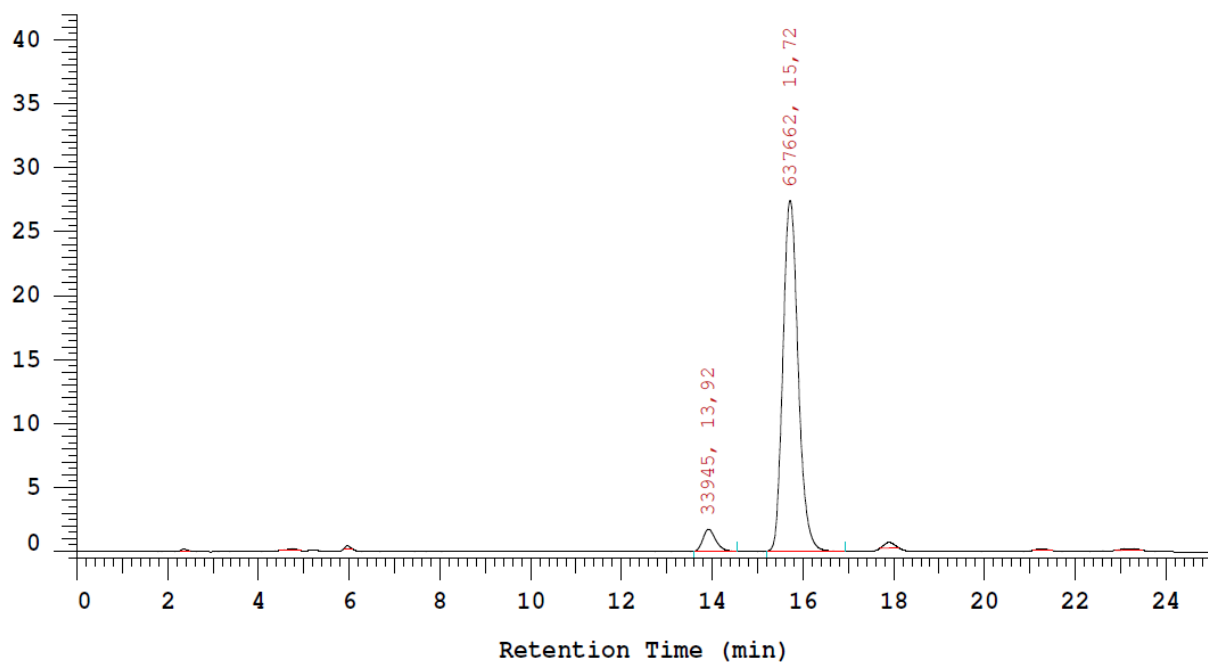
jako eluent mieszaninę MeCN:H<sub>2</sub>O 70:30 przy przepływie 0,750 ml/min określiłem stosunek powstających izomerów **3.48a** i **3.48b** na 81:19 (Chromatogram III.4).



związek	czas retencji [min.]	powierzchnia	%powierzchni
<b>3.48a</b>	14.42	105389	19.22
<b>3.48b</b>	16.12	442925	80.78

**Chromatogram III.4.** Chromatogram surowej mieszaniny **3.48a** i **3.48b** zarejestrowany przy  $\lambda = 254$  nm.

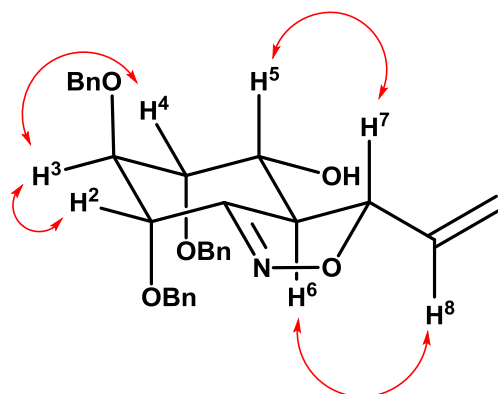
W analogicznych warunkach ustaliłem stosunek powstających produktów **3.50a** i **3.50b** na 95:5 (Chromatogram III.5). W obu przypadkach po rozdzieleniu produktów na kolumnie chromatograficznej produkty poddałem analizie w identycznych warunkach celem sprawdzenia, czy piki, które były poddane integracji odpowiadają interesującym mnie produktom.



związek	czas retencji [min.]	powierzchnia	%powierzchni
<b>3.50a</b>	13.92	33945	5.05
<b>3.50b</b>	15.72	637662	94.95

**Chromatogram III.5.** Chromatogram surowej mieszaniny **3.50a** i **3.50b** zarejestrowany przy  $\lambda = 254$  nm.

W przypadku wszystkich czterech produktów ich strukturę określiłem poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY. Dla związku **3.48a** widma wykazały silne oddziaływania pomiędzy parami protonów H-2 i H-3 oraz H-3 i H-4, co sugeruje aksjalne położenie grup benzyloksylowych oraz ekwatorialne grupy hydroksylowej w nowoutworzonym pierścieniu sześciocząłowym. Ponieważ substratem był *E*-dien, protony H-6 i H-7 muszą posiadać względną konfigurację *anti*. Znaczące oddziaływania pomiędzy parami protonów H-5 i H-7 oraz H-6 i H-8 doprowadziły mnie do struktury zamieszczonej poniżej (patrz Rysunek III.4)

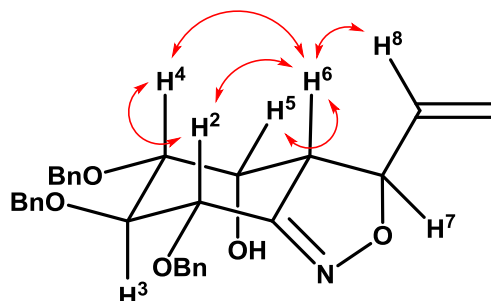


**Rysunek III.4.** Znaczące oddziaływania NOE w związku **3.48a**.

W przypadku związku **3.48b** widma 1D NOESY wykazały silne oddziaływania par protonów H-2 i H-4, H-4 i H-6 oraz H-2 i H-6, co sugeruje odwrotnie niż w przypadku **3.48a** ekwatorialne położenie grup benzyloksylowych w pierścieniu sześciocząłowym oraz aksjalne grupy

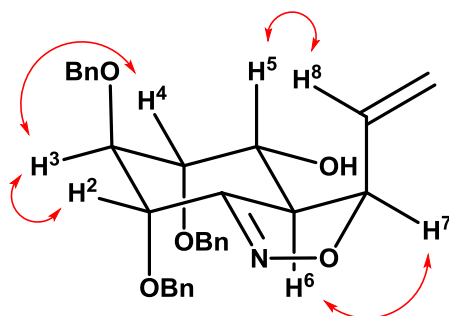


hydroksylowej. Te oddziaływania również jednoznacznie pozwoliły na określenie konfiguracji przy C-6, co antycypuje konfigurację na węglu C-7 ze względu na fakt, że w reakcji może powstać tylko związek w względnej konfiguracji *anti* protonów H-6 i H-7 (patrz Rysunek III.5). Ponieważ w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji **3.47** mogą powstać tylko dwa produkty, określenie konfiguracji na centrach C-6 i C-7 w **3.48a** potwierdza jednocześnie strukturę **3.48b** i *vice versa*.



Rysunek III.5. Znaczące oddziaływania NOE w związku **3.48b**.

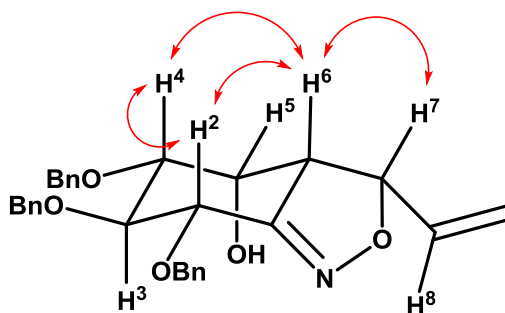
Dla związku **3.50a** silne oddziaływania pomiędzy parami protonów H-2 i H-3 oraz H-3 i H-4, tak jak w przypadku **3.48a**, sugerują aksjalne ułożenie grup benzyloksylowych i ekwatorialne grupy hydroksylowej w pierścieniu sześciocząłowym, co wynika z konfiguracji centrów stereogenicznych w substracie. Substratem reakcji był Z-dien, co oznacza względną konfigurację *syn* protonów H-6 i H-7 w produkcie, a silne oddziaływanie pomiędzy tymi protonami potwierdza to założenie. Z kolei znaczące oddziaływanie pomiędzy parą protonów H-5 i H-8 doprowadziło mnie do struktury produktu zamieszczonej poniżej (patrz Rysunek III.6).



Rysunek III.6. Znaczące oddziaływania NOE w związku **3.50a**.

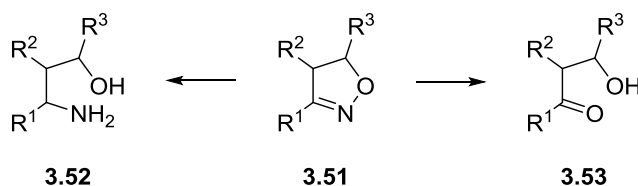
W przypadku związku **3.50b** tak jak dla **3.48b** silne oddziaływania pomiędzy parami protonów H-2 i H-4, H-4 i H-6 oraz H-2 i H-6 sugerują ekwatorialne położenie grup benzyloksylowych oraz aksjalne hydroksylowej w nowopowstałym pierścieniu sześciocząłowym. Tak jak w przypadku **3.50a** oddziaływania pomiędzy H-6 i H-7 sugerują powstanie produktu o względnej konfiguracji *syn* tych atomów wodoru, co wiąże się z faktem, iż substratem reakcji był Z-dien. Brak innych znaczących oddziaływań w cząsteczce doprowadziło mnie do struktury produktu zamieszczonej poniżej (patrz Rysunek III.7). Również dla pary produktów **3.50a** i **3.50b** określenie struktury dla jednego z nich

potwierdza jednocześnie poprawność określenia konfiguracji w drugim produkcie w związku z faktem, że można, jako produkt reakcji związku **3.49**, otrzymać tylko dwa produkty.



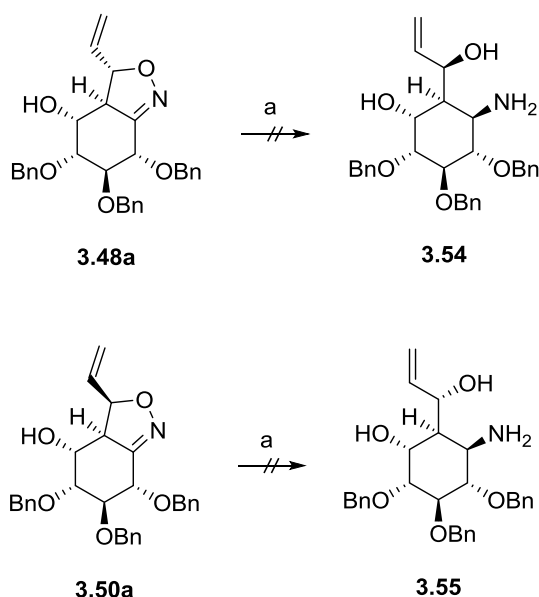
Rysunek III.7. Znaczące oddziaływania NOE w związku **3.50b**.

Prace nad funkcjonalizacją otrzymanych związków **3.48a** i **3.50a** rozpocząłem od zbadania możliwości rozcięcia układu 2-izoksazolinowego (**3.51**) w celu dalszego ich przekształcenia w kierunku układów aza- i oksabicyklicznych. Znanych jest kilka metod, które mogły zarówno doprowadzić do układu aminoalkoholu (**3.52**)<sup>77</sup> jak i ketoalkoholu (**3.53**)<sup>78</sup> (Schemat III.29).



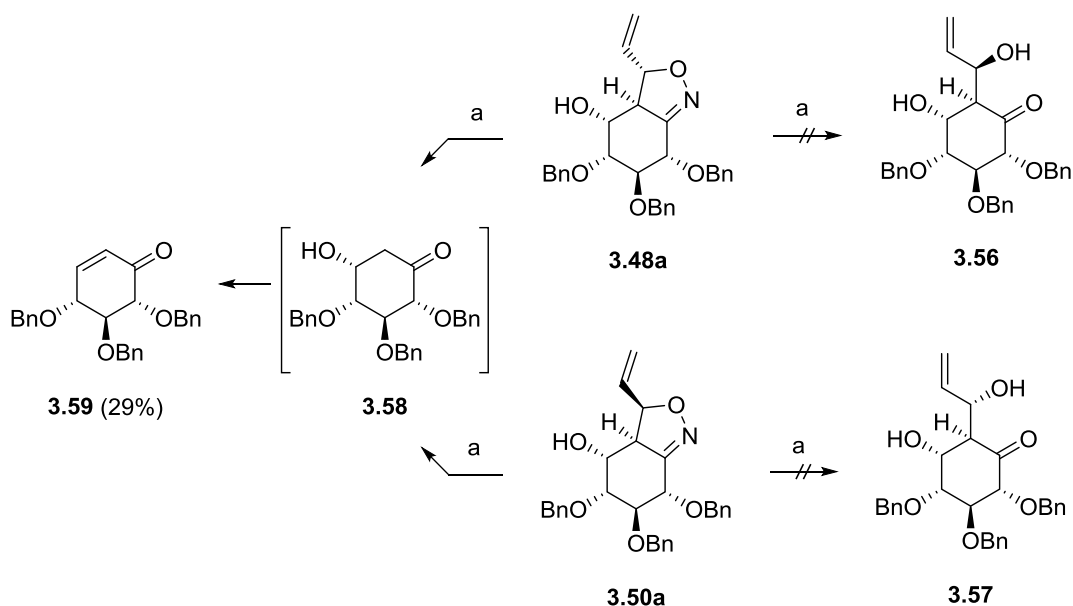
Schemat III.29. Reakcje prowadzące do rozszczepienia pierścienia 2-izoksazolinowego.

Otrzymanie aminoalkoholu **3.52** możliwe jest przy zastosowaniu takich reduktorów jak glinowodorek litu, cynk w kwasie octowym lub wodór na palladzie. Ten ostatni nie może być zastosowany w moim przypadku, ponieważ nie tylko doprowadziłby do usunięcia benzyłowych grup zabezpieczających funkcje hydroksylowe, ale również uwodornieniu uległoby wiązanie podwójne. Niestety zarówno glinoworedek litu stosowany w różnych rozpuszczalnikach eterowych (THF, 1,4-dioksan, diglim) i temperaturach (pokojowej lub temperaturze wrzenia rozpuszczalnika), jak i cynk w kwasie octowym czy mieszanina borowodoru sodu i chlorku niklu nie reagowały z żadnym z substratów (Schemat III.30).



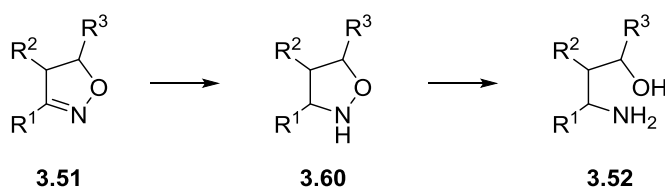
**Schemat III.30.** (a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 1,4-dioksan lub diglim, rt lub rfx, 24h; (b) Zn, AcOH, rt lub rfx, 24h.

Drugą możliwością jest zastosowanie heksakarbonylku molibdenu, który umożliwi rozcięcie pierścienia 2-izoksazolinowego **3.51** do układu keto-alkoholu **3.53**. Jest to reakcja mało znana, jednak w literaturze znajduje się wiele przykładów jej zastosowania.<sup>79</sup> W standardowych warunkach (MeCN, 60°C) poddałem reakcji związki **3.48a** i **3.50a**, otrzymując w obu przypadkach ten sam produkt, którego masa oznaczona za pomocą spektrometrii mas ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) wynosiła 437  $m/z$  zamiast oczekiwanych 511  $m/z$ . Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR widoczne były dwa sygnały od wiązania podwójnego (148,4 i 128,1 ppm) oraz sygnał grupy karbonylowej (197,7 ppm). Jednak z oczekiwanych dziewięciu sygnałów alifatycznych obecnych było tylko sześć. Założyłem, że powstające przejściowo keto-alkohole **3.56** i **3.57** mogły dawać odpowiedni cykloheksenon **3.59** na drodze reakcji retro-aldolowej oraz następczej eliminacji powstającego przejściowo związku **3.58**. Po porównaniu widma  $^{13}\text{C}$  NMR ze danymi literaturowymi<sup>80</sup> mogłem z pewnością stwierdzić, że otrzymanym produktem był **3.59**. Zmniejszenie temperatury reakcji do 40°C pozwoliło dodatkowo na wyodrębnienie nieznacznych ilości związku powstającego jeszcze przed etapem odwodnienia, czyli **3.58**, który był scharakteryzowany na podstawie analizy techniką spektrometrii mas (Schemat III.31). Reakcja  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  z 2-izoksazolinami **3.48a** i **3.50a** w niższej temperaturze, jak i w innych rozpuszczalnikach nie biegła.



**Schemat III.31.** (a)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , MeCN, 50°C, 1.5h.

Stosując łagodniejsze reduktory niż glinowodorek litowy możliwa jest redukcja układu 2-izoksazolinu **3.51** do układu izoksazolidyny **3.60**.<sup>81</sup> Produkt tego przejścia można łatwo wyeliminować do układu aminoalkoholu **3.52** w takich samych warunkach jak bezpośrednia redukcja **3.51** do **3.52** (Schemat III.32).



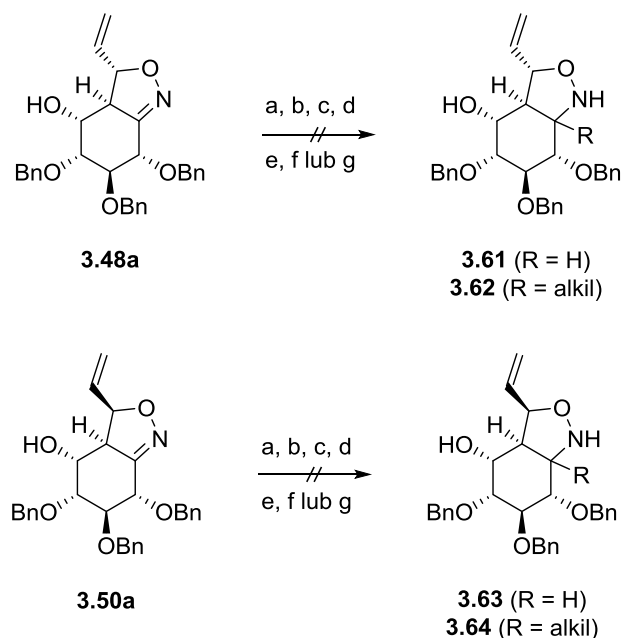
**Schemat III.32.** Dwuetapowa redukcja 2-izoksazolinu do aminoalkoholi poprzez przejściowe izoksazolidiny.

Próby takich redukcji pierścienia 2-izoksazolinowego w związkach **3.48a** i **3.50a** zakończyły się niepowodzeniem. Stosując takie odczynniki jak  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  i  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  w MeOH lub THF stosując dodatki  $\text{H}_2\text{O}$  i AcOH oraz kompleksy  $\text{BH}_3\text{-SME}_2$  i  $\text{BH}_3\text{-THF}$  w rozpuszczalnikach eterowych (THF, 1,4-dioksan, diglim) w każdym z przypadków odzyskiwałem nieprzereagowany substrat. Oprócz reduktorów nukleofilowych zastosowałem również elektrofilowy reduktor glinowy – DIBAL-H, jednak również bez pozytywnego rezultatu (Schemat III.33).

Wiązanie podwójne węgiel azot ( $\text{C}=\text{N}$ ) pierścienia 2-izoksazolinowego, jako elektrofil, może reagować z nukleofilowymi odczynnikami metaloorganicznymi. Ciekawą koncepcją byłoby wprowadzenie grupy winylowej poprzez jej metaloorganiczny ekwiwalent oraz następcze zamknięcie pierścienia na drodze reakcji metatezy olefin. W literaturze opisany jest szereg przykładów reakcji 2-izoksazolinu z odczynnikami magnezoorganicznymi.<sup>82</sup> Swoje próby zacząłem od bromku winylomagnezowego, który jest komercyjnie dostępny. Niestety związki **3.48a** i **3.50b** nie reagowały z

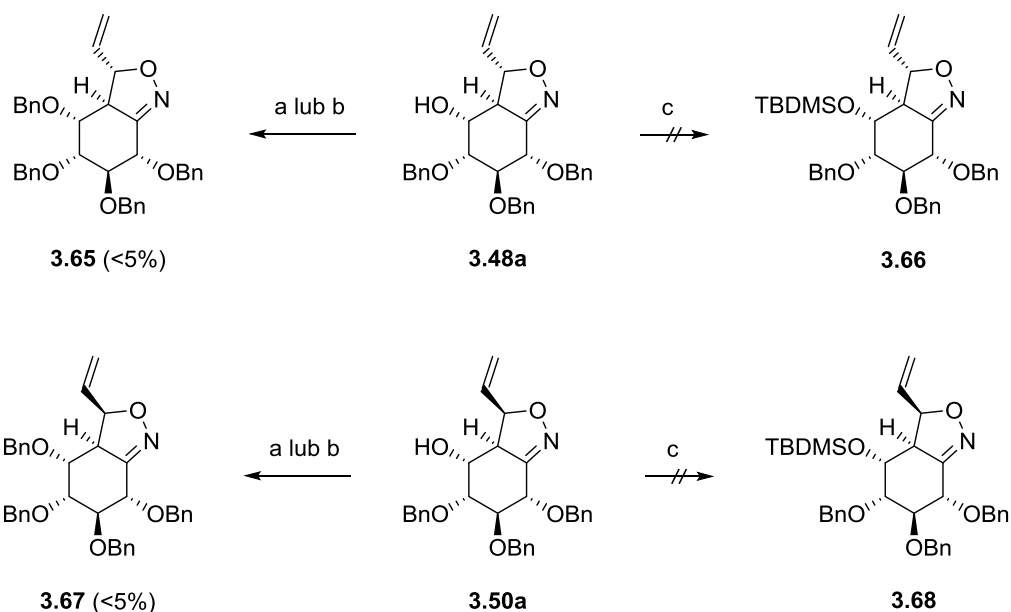
wyżej wymieniony odczynnikiem pomimo manipulowania takimi parametrami prowadzenia reakcji jak rozpuszczalnik, temperatura oraz dodatek kwasów Lewisa. Co więcej reakcja również nie przebiegała z prostym odczynnikiem, jakim jest bromek metylomagnezowy (Schemat III.33).

O ile addycja związków magnezooorganicznych do wiązania C=N 2-izoksazoliny jest dużo słabiej opisana w literaturze, o tyle addycja odczynników litoorganicznych jest reakcją dużo lepiej poznaną.<sup>83</sup> Wytworzenie odczynnika jakim jest winylolit jest skomplikowaną czynnością, która wymaga pracy z niezwykle nieprzyjemnym reagentem jakim jest tetravinylcyana.<sup>84</sup> Dlatego też, próby addycji nukleofilowej reagentów litoorganicznych zacząłem od reakcji związków **3.48a** i **3.50a** z *n*-butylolitem oraz metylolitem. Niestety oba te reagenty okazały się nie reagować z wiązaniem C=N otrzymanych przeze mnie związków pomimo prób manipulowania temperaturą oraz zmiany rozpuszczalnika (Schemat III.33).



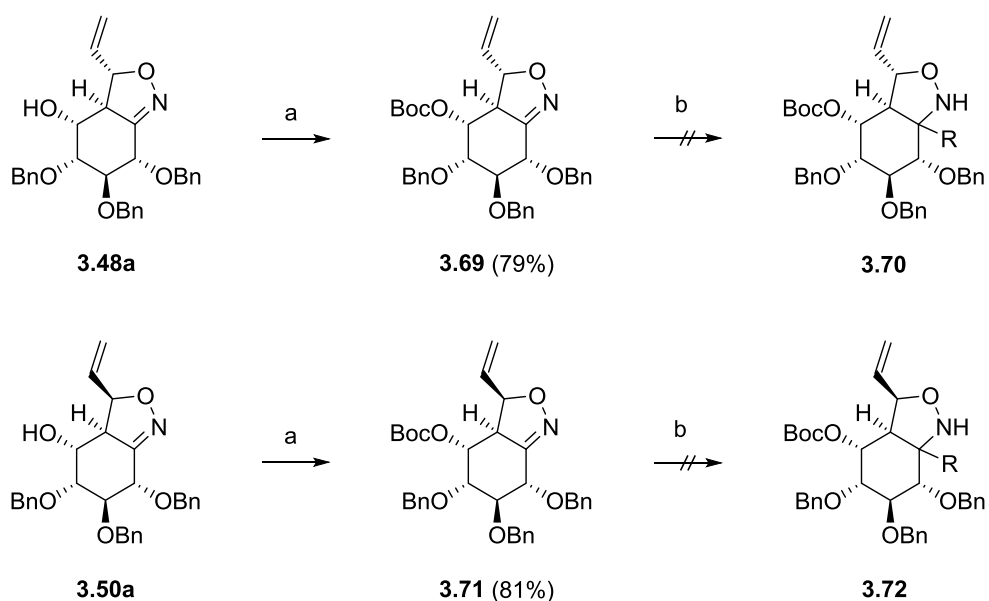
**Schemat III.33.**(a) NaBH<sub>4</sub> lub NaBH<sub>3</sub>CN lub NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeOH lub MeOH:AcOH 10:1 lub THF lub THF:H<sub>2</sub>O 10:1 lub THF:AcOH 10:1, rt lub rfx, 24h; (b) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> lub BH<sub>3</sub>·THF lub THF lub 1,4-dioksan lub diglim, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h; (c) DIBAL-H, PhMe lub CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub THF, rt lub rfx, 24h; (d) H<sub>2</sub>C=CHMgBr, THF lub THF:HMPA 5:1 lub THF:DMPU 5:1 lub toluen lub 1,4-dioksan lub CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h; (e) MeMgBr, THF, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h; (f) *n*-BuLi, THF lub MTBE lub 1,4-dioksan lub diglim, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h; (g) *n*-BuLi, THF lub 1,4-dioksan lub diglim, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h.

Problem braku reaktywności w szeregu tych reakcji zacząłem przypisywać wolnej grupie hydroksylowej w pochodnych **3.48a** i **3.50b**. Postanowiłem więc zabezpieczyć tą funkcję w postaci eteru benzylogo. Niestety reakcja w standardowych warunkach takich jak BnBr, NaH, DMF czy BnCl, 50% NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pozwalała na otrzymanie oczekiwanego eteru z bardzo niską wydajnością. Wprowadzenie grupy *tert*-butylodimetylosililowej również nie powiodło się, jednak w tym wypadku brak reakcji można przypisywać zatłoczeniu w jakim znajduje się grupa hydroksylowa (Schemat III.34).



**Schemat III.34.** (a) BnBr, NaH, DMF, 0°C→rt, 48h; (b) BnCl, 50% NaOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, rt, 48h; (c) TBDMSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub DMF, 0°C lub rt, 24h.

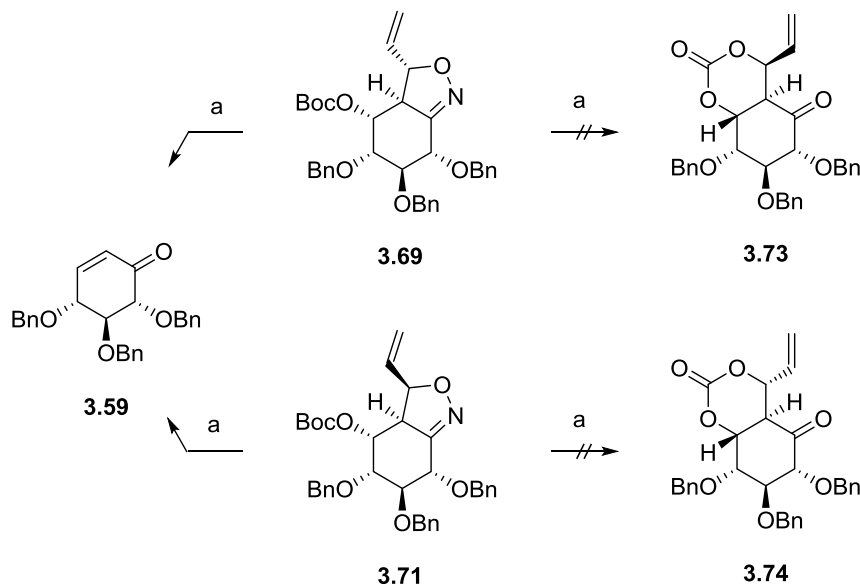
Udało mi jednak się otrzymać pochodne **3.69** i **3.71** z funkcją hydroksylową zabezpieczoną grupą *tert*-butoksykarbonylową. W standardowych warunkach przy użyciu pirowęglaanu di-*tert*-butylu (Boc<sub>2</sub>O) oraz *N,N*-diizopropylloetyloaminy jako zasady w chlorku metylenu z wydajnościami odpowiednio 79% oraz 81% otrzymałem związki, których widma <sup>1</sup>H NMR posiadały charakterystyczne singlety przy przesunięciach 1,45 (dla **3.69**) i 1,46 ppm (dla **3.71**). Na niewielkiej ilości otrzymanego materiału przeprowadziłem reakcje z bromkiem winylomagnezowym i metylolitem, w obu przypadkach substraty wchodziły w reakcję (Schemat III.35).



**Schemat III.35.** (a) Boc<sub>2</sub>O, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2h; (b) H<sub>2</sub>C=CHMgBr lub MeLi, THF, -78°C lub 0°C lub rt lub rfx, 24h.

Wróciłem również do reakcji z heksakarbonylkiem molibdenu w acetonitrylu. Założyłem, że gdy w reakcji następuje uwolnienie układu hydroksyketonu, grupa hydroksylowa będzie mogła

zaatakować karbonylowy atom węgla zabezpieczenia *tert*-butoksykarbonylowego, dając układ cyklicznego węglanu (**3.73** i **3.74**), który być może będzie wystarczająco trwały, by zatrzymać reakcję retro-aldolową. Niestety pomimo prób manipulowania temperaturą udało mi się jedynie otrzymać opisany powyżej nienasycony cykliczny keton **3.59** (Schemat III.36).



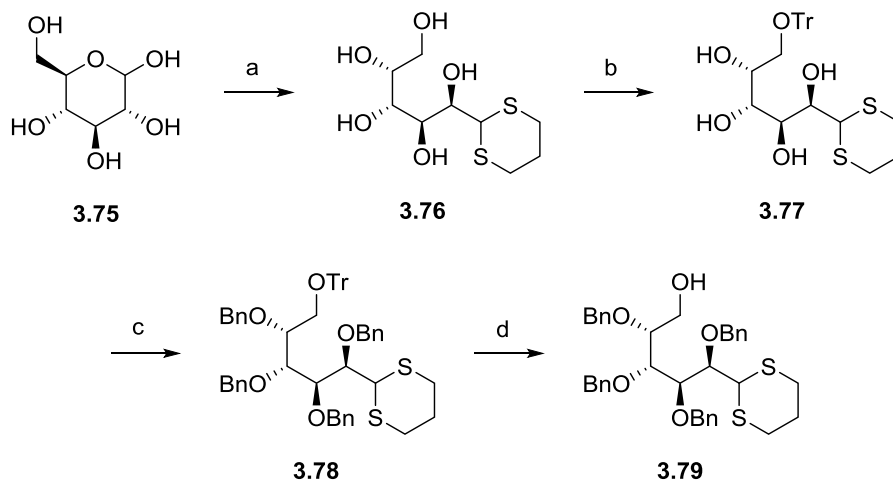
Schemat III.36. (a) Mo(CO)<sub>6</sub>, MeCN, 50°C, 2h, 24% z **3.69** lub 26% z **3.71**.

Zniechęcony negatywnymi wynikami podjąłem decyzję o porzuceniu ścieżki funkcjonalizacji otrzymanych pochodnych 2-izoksazoliny w syntezie układów bicyklicznych.

#### III.4. ALTERNATYWNA METODA OTRZYMYWANIA UKŁADÓW TRIENOWYCH

Ponieważ niemożliwym okazało się przekształcenie dienocukrów **3.20** i **3.21** w trieny, które mogłyby dać układy bicykliczne na drodze reakcji Dielsa-Aldera, postanowiłem opracować metodę otrzymywania dienów bez funkcji hemiacetalowej. Za punkt wyjściowy nowego podejścia wybrałem publikację Yu i współpracowników,<sup>85</sup> która opisuje syntezę pochodnej D-glukozy zabezpieczonej grupami benzyłowymi na drugorzędowych grupach hydroksylowych. W pierwszym etapie D-glukozę **3.75** przekształciłem w ditioacetal **3.76** w reakcji z 1,3-propanoditiolem w stężonym kwasie solnym. Otrzymany związek krystalizował po dodaniu etanolu, dzięki czemu w prosty sposób mogłem otrzymać dużą ilość czystego materiału do kolejnego przejścia. Wydajność tego przejścia wyniosła 78%. Trytylowanie chlorkiem trytylu w pirydynie z zastosowaniem katalitycznej ilości DMAP dało pochodną **3.77**, którą poddałem reakcji wyczerpującego benzylowania za pomocą wodoru sodu w DMF, otrzymując **3.78**. Detrytylowanie przeprowadziłem w mieszaninie chlorku metylenu i metanolu przy zastosowaniu katalitycznej ilości kwasu *para*-toluenosulfonowego, a surowy produkt **3.79** oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej (Schemat III.37). Z wydajnością 53% liczoną na

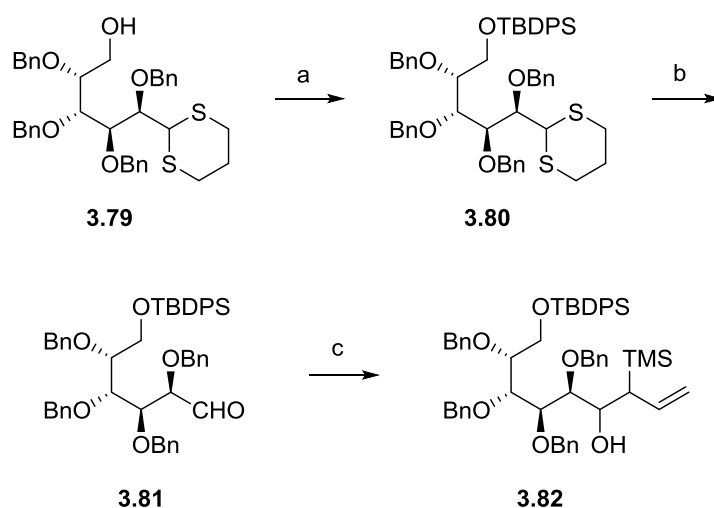
związek **3.76** otrzymałem produkt, którego strukturę potwierdziłem poprzez porównanie widma  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>85</sup>



**Schemat III.37.** (a)  $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SH})_2$ , 36% HCl, rt, 1h, 78%; (b) TrCl, py, rt, 18h; (c) BnBr, NaH, DMF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 18h; (d) kat. *p*TSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  1:1, rt, 1h, 53% po trzech etapach.

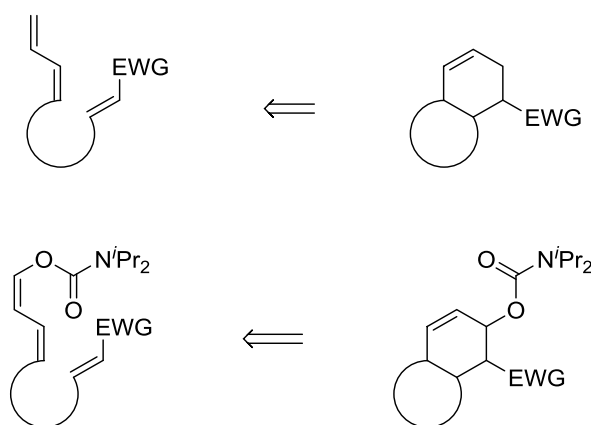
Przed odblokowaniem funkcji aldehydowej wolną grupę hydroksylową zabezpieczyłem *tert*-butylodifenylsililem, który sprawdził się jako grupa zabezpieczająca w syntezie dienów **3.20** i **3.21**. Reakcja chlorku sililowego w obecności imidazolu jako aktywatora i zasady dała oczekiwany produkt **3.80** z wydajnością 91%. Usunięcie zabezpieczenia ditioacetalowego przeprowadziłem stosując odczynnik Dess-Martina, który jest dużo bezpieczniejszy w porównaniu ze stosowanymi powszechnie solami rtęci i kadmu. Stosując procedurę opisaną przez Panka i współpracowników<sup>86</sup> w mieszaninie acetonitrylu, chlorku metylenu i wody otrzymałem z wydajnością 84% aldehyd **3.81**, który był dużo bardziej stabilny w porównaniu z wcześniej otrzymanymi przeze mnie związkami **3.10** i **3.31**. Ten produkt poddałem reakcji z estrem alliloboronowym **3.6**, otrzymując – dopiero po tygodniu – pełną konwersję do oczekiwanej mieszaniny  $\beta$ -hydroksysilanów **3.82**. Zamiana estru alliloboronowego na związek tytanoorganiczny pozwalała na wydajne otrzymanie produktu **3.82** w postaci mieszaniny dwóch izomerów, którą jako produkt przejściowy scharakteryzowałem na podstawie analizy techniką spektrometrii mas (Schemat III.38).





**Schemat III.38.** (a) TBDPSCI, imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 2h, 91%; (b) Dess-Martin,  $\text{MeCN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$  (8:1:1), rt, 18h, 84%; (c) **3.6**, toluen, rt, 7 dni lub **3.7**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 18h.

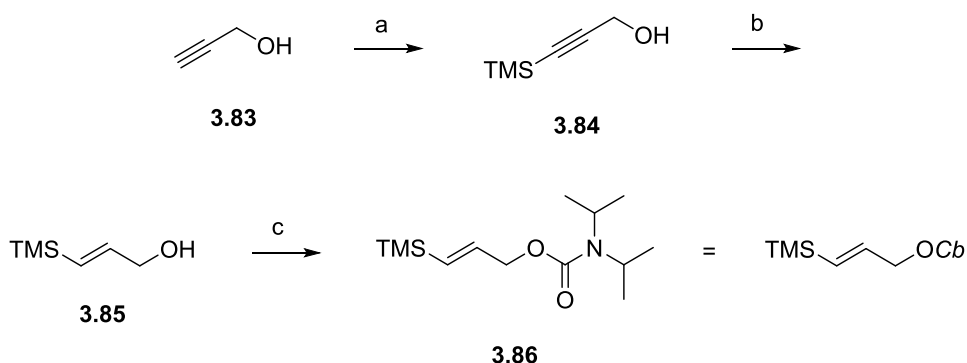
Przyglądając się bliżej funkcjonalizacjom układów bicyklicznych, opisanych w rozdziałach II.4 i II.5, widać jak dużym wyzwaniem jest wprowadzenie do pierścienia w pozycję allilową ekwiwalentu grupy hydroksylowej. W literaturze opisane są przykłady generowania oraz wykorzystania allilowych związków tytanoorganicznych umożliwiających syntezę układów dienowych podstawionych terminalnie karbaminianem *N,N*-diizopropylu (OC*b*).<sup>87</sup> Układ dienowy sfunkcjonalizowany terminalnie maskowaną grupą hydroksylową powinien w wyniku reakcji Dielsa-Aldera dać produkt podstawiony w pozycji allilowej (Rysunek III.8).



**Rysunek III.8.** Dien podstawiony terminalnie może umożliwić otrzymanie pochodnych bicyklicznych sfunkcjonalizowanych w pozycji allilowej.

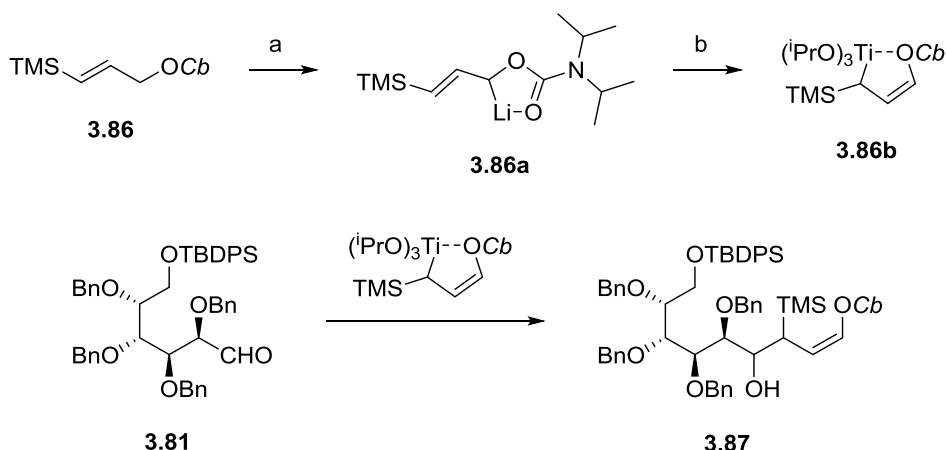
Syntezę rozpocząłem od otrzymania odpowiedniej pochodnej alkoholu allilowego **3.86**. Wychodząc z alkoholu propargilowego (**3.83**) otrzymałem alkohol **3.85** na podstawie szeregu przejść opisanych w literaturze.<sup>88</sup> Alkohol propargilowy (**3.83**) poddałem reakcji silylowania chlorkiem trimetylosilylowym przy użyciu dwóch ekwiwalentów *n*-butylolitu. W tak otrzymanym z wydajnością 76% związku **3.84** zredukowałem następnie wiązanie potrójne do podwójnego za pomocą komercyjnie dostępnego odczynnika Red-Al<sup>®</sup>. Związek **3.86** otrzymany z wydajnością 78% jest znany,

jednak jego synteza nie jest opisana w literaturze. Testując szereg metod karbamoilowania alkoholi, najlepsza w moim wypadku okazała się reakcja **3.85** z chlorkiem *N,N*-diizopropylkarbamoilowym w tetrahydrofuranie, gdzie jako zasada stosowany był wodorek sodu. Pozwoliła ona na otrzymanie oczekiwanego karbaminianu **3.86** z wydajnością 95% (Schemat III.39). Na widmach NMR produktu pojawiły się charakterystyczne sygnały grup izopropylowych (3,84 ppm 2H i 1,20 ppm 12H na widmie  $^1\text{H}$  NMR oraz sygnały przy 45,6 i 21,0 ppm na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR) oraz sygnał grupy karbonylowej (155,3 ppm na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR).



**Schemat III.39.** (a) *n*-BuLi, TMSCl, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 3h, 76%; (b) Red-Al<sup>®</sup>, toluen, rt, 5h, 78%; (c) ClCON<sup>*i*</sup>Pr<sub>2</sub>, NaH, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.f.}$ , 7h, 95%.

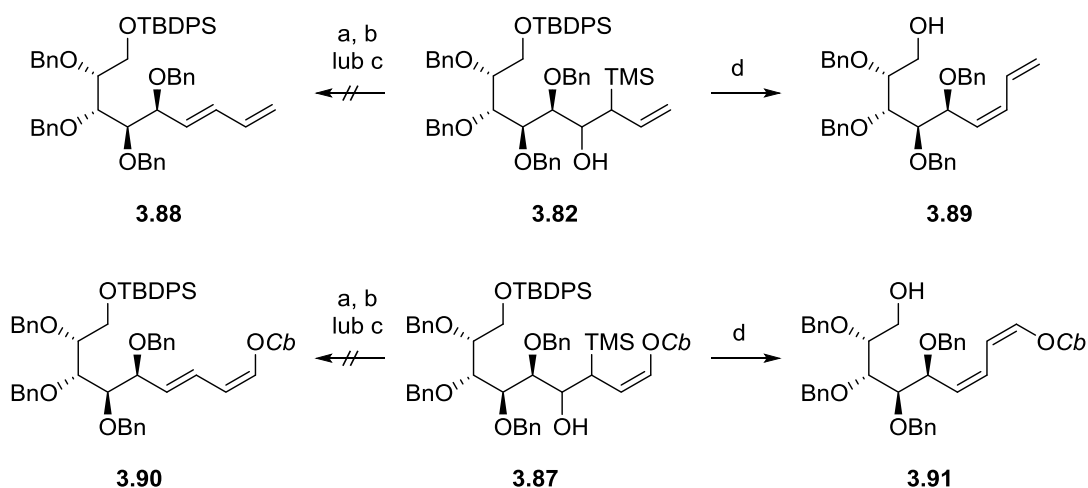
Tak przygotowany odczynnik **3.86** poddałem reakcji z *n*-butylolitem, otrzymując związek litoorganiczny **3.86a**, następnie do mieszaniny wkropliłem chlorek triizopropylotytanu(IV) otrzymując związek tytanoorganiczny **3.86b**. Do tak otrzymanego roztworu wkropliłem roztwór wcześniej otrzymanego aldehydu **3.81** i otrzymałem mieszaninę  $\beta$ -hydroksysilanów **3.87**, którą scharakteryzowałem na podstawie analizy techniką spektrometrii mas (Schemat III.40).



**Schemat III.40.** (a) *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h; (b) ClTi(*i*-PrO)<sub>3</sub>, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h; (c) **3.86b**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h.

Otrzymane mieszaniny  $\beta$ -hydroksysilanów poddałem reakcji eliminacji Petersona w warunkach identycznych jak w przypadku mieszanin **3.14** i **3.32**. Niestety w powyższych warunkach związki reagowały powoli, dając skomplikowane mieszaniny produktów. Zaskoczony tą zmianą

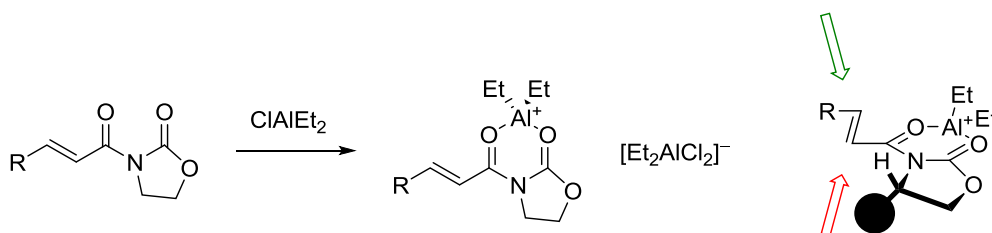
reaktywności podjąłem decyzję o usunięciu zabezpieczenia silylowego z pierwszorzędowej grupy hydroksylowej oraz ponowieniu prób eliminacji Petersona. Kolejnym zaskoczeniem był fakt, że po potraktowaniu mieszanin hydroksysilanów roztworem fluorku tetrabutylamoniowego otrzymałem z wysoką wydajnością Z-dieny **3.89** oraz **3.91**. Jest to fakt zaskakujący, ponieważ mieszanina  $\beta$ -hydroksysilanów **3.32** w reakcji z fluorkiem tetrabutylamoniowym pozwoliła na selektywne usunięcie grupy *tert*-butylodifenylosililowej z aglikonu (patrz Schemat III.25 na str. 83); nie zaobserwowałem w mieszaninie reakcyjne produktu zasadowej eliminacji. Okazało się, że taka reaktywność tego ugrupowania nie jest precedensem i w literaturze znaleźć można przykłady takiej reaktywności.<sup>89</sup> Mając opracowaną metodę otrzymania Z-dienów, pracowałem dalej nad eliminacją w warunkach kwaśnych. Manipulując rozpuszczalnikiem (THF, EtOAc, MeOH, CPME) i temperaturą ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , rt, rfx) nie udało mi się jednak otrzymać oczekiwanych diolefin **3.88** i **3.90**. Zamiana kwasu siarkowego na kwas solny oraz roztwór eteratu trifluoroboru, stosowany w oryginalnych pracach Hoppego<sup>87</sup> do otrzymywania układów dienowych, również nie dała oczekiwanych rezultatów. W wyżej wymienionych reakcjach albo reakcja nie biegła albo biegła do skomplikowanej mieszaniny produktów (Schemat III.41).



**Schemat III.41.** (a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF lub EtOAc lub MeOH lub  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$  lub  $0^{\circ}\text{C}$  lub rt lub rfx, 1h; (b) HCl, CPME lub EtOAc,  $-20^{\circ}\text{C}$  lub  $0^{\circ}\text{C}$  lub rt lub rfx, 1h; (c)  $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$ , THF,  $-20^{\circ}\text{C}$  lub  $0^{\circ}\text{C}$  lub rt lub rfx, 1h; (d) TBAF, THF, rt, 18h, 73% po dwóch etapach dla **3.89** i 69% po dwóch etapach dla **3.91**.

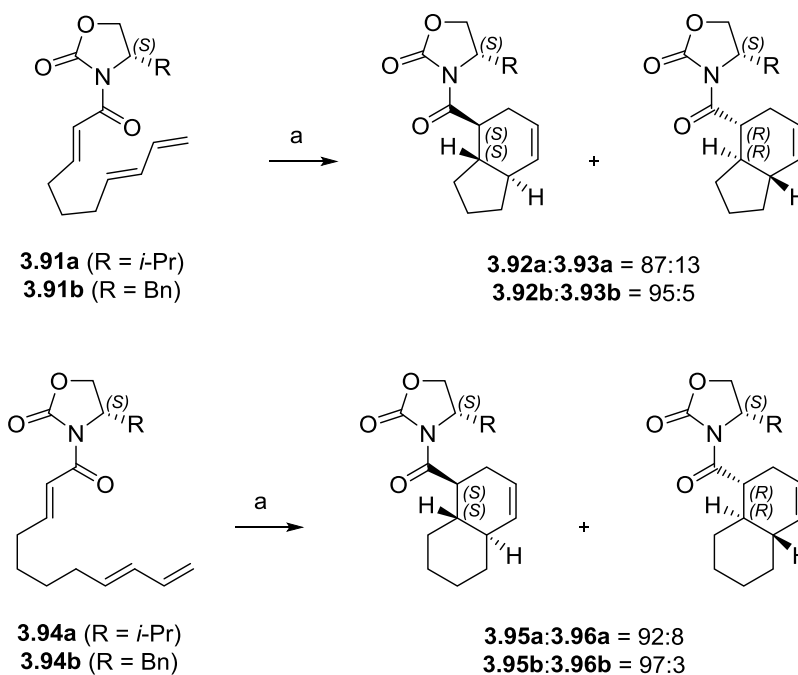
W swoim podejściu do syntezy układów bicyklicznych postanowiłem skorzystać z grupy *N*-acylooksazolidynonowej do aktywowania ugrupowania dienofila zamiast stosowanych przez moich poprzedników ketonów metylowych lub estrów etylowych. Ugrupowanie to przy zastosowaniu chlorku dialkiloglinu pozwala na wydajne otrzymywanie cykloadduktów z wysoką *egzo/endo* selektywnością. Co więcej, Evans<sup>90</sup> stosując chiralne oksazolidyny, pochodne aminokwasów: fenyloalaniny i leucyny, pokazał, że możliwe jest otrzymanie produktów z wysoką indukcją asymetryczną. Mechanizm tego procesu polega na osłanianiu jednej ze stron wiązania podwójnego

przez grupę odpowiednio izopropylową dla pochodnej izoleucynolu oraz benzylovej dla pochodnej fenyloalaninolu w płaskim kompleksie *N*-acylooksazolidynonu z chlorkiem dialkiloglinu (Rysunek III.9).



Rysunek III.9. Mechanizm aktywacji *N*-acylooksazolidynonów.

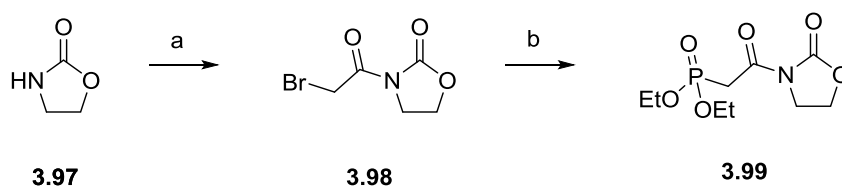
Evans<sup>90</sup> w swoich pracach sporo miejsca poświęcił diastereoselektywności otrzymywania układów bicyklicznych. Reakcja prostych łańcuchowych trienów aktywowanych w sposób opisany powyżej, katalizowana chlorkiem dimetyloglinu, pozwoliła na otrzymanie z wysoką diastereoselektywnością zarówno perhydroindanów jak i dekalin (Schemat III.42).



Schemat III.42. (a) Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C, 5h.

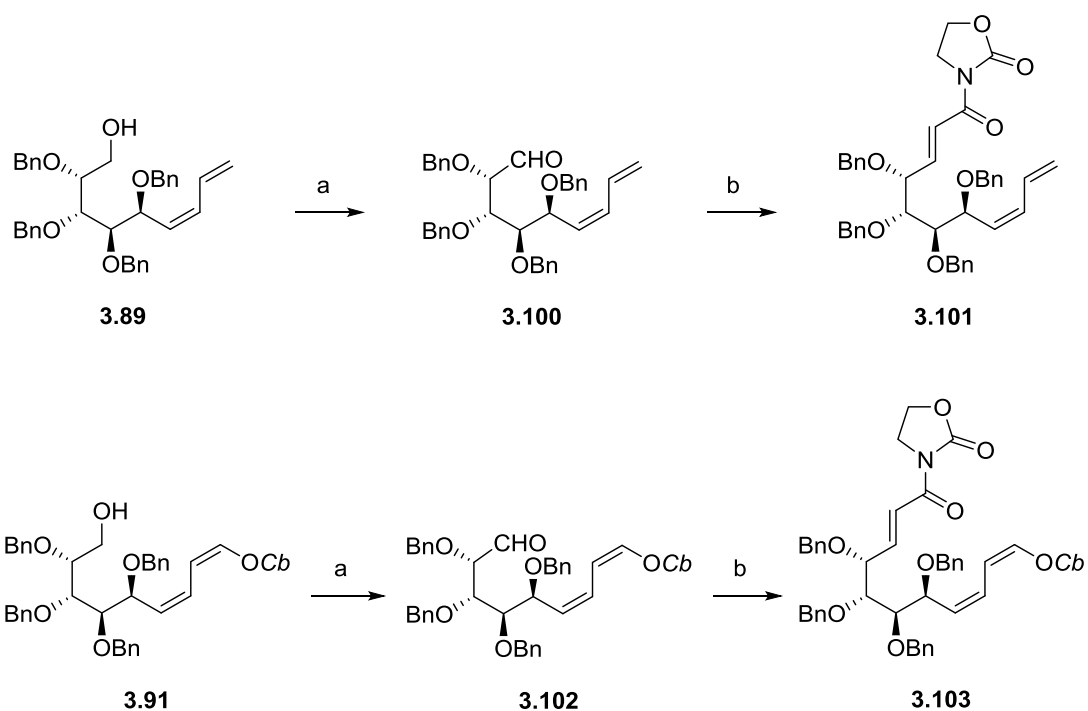
Zastosowanie tego podejścia powinno umożliwić mi otrzymanie jednego z dwóch możliwych produktów reakcji Dielsa-Aldera w przewadze. Postanowiłem rozpocząć prace od syntezy trienów **3.101** i **3.103**, które nie posiadają podstawnika w pierścieniu oksazolidynonu i dzięki temu będę mógł sprawdzić, przez który z dwóch możliwych stanów przejściowych *anti* chętniej biegnie reakcja. Pierwszym krokiem było otrzymanie przeze mnie odpowiedniego odczynnika olefinującego **3.99**, który w reakcji z dienoldehydami **3.100** i **3.102** powinien prowadzić do oczekiwanych trienów **3.101** i **3.103**. W literaturze<sup>91</sup> opisana jest synteza fosfonianu **3.99**, którą wykorzystałem w swojej pracy. 2-Oksazolidynon **3.97** poddałem reakcji z *n*-butylolitem a następnie do wygenerowanego anionu

dodałem bromek bromoacetylu otrzymując z wydajnością 83% **3.98**. Związek ten poddałem reakcji Arbuzowa z fosforynem trójetylowym otrzymując z wydajnością 79% fosfonian **3.99**. Strukturę produktów potwierdziłem porównując widma  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>



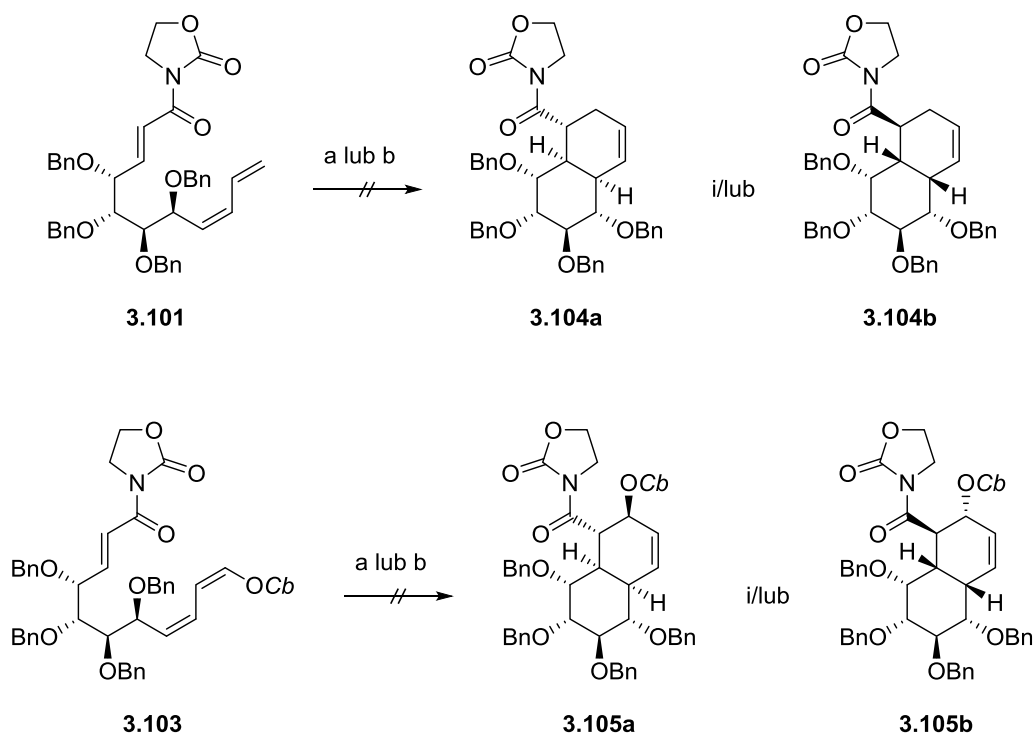
Schemat III.43. (a)  $n\text{-BuLi}$  następnie  $\text{BrCH}_2\text{C(O)Br}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2h, 83%; (b)  $\text{P(OEt)}_3$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 16h, 79%.

Dalsze reakcje prowadzące do oczekiwanych produktów bicyklicznych prowadziłem na obu otrzymanych Z-dienach **3.89** i **3.91**. Utlenienie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej do aldehydu tak jak poprzednich wypadkach przeprowadziłem używając układu TEMPO/kwas trichloroizocyjanurowy w chlorku metylenu. **3.100** i **3.102** były na tyle stabilne, że możliwe było ich oczyszczenie za pomocą chromatografii. Strukturę tych związków potwierdziłem za pomocą analizy techniką spektrometrii mas i poddałem reakcji z fosfonianem **3.99**. W reakcji olefinacja Hornera-Wadswortha-Emmonsa nie użyłem standardowo stosowanych mocnych zasad, lecz procedurę z bromkiem litu i  $N,N$ -diizopropylloetyloaminą w acetonitrylu.<sup>92</sup> Jest to metoda dużo łagodniejsza i nie powodująca epimeryzacji na atomie węgla  $\alpha$  w stosunku do grupy aldehydowej, co mogłoby nastąpić w moim przypadku (Schemat III.44). W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR otrzymanych z dobrą wydajnością produktów **3.101** (78% wydajności) i **3.103** (76% wydajności), pojawiły się charakterystyczne sygnały trzeciego wiązania podwójnego (147,6 i 122,3 ppm dla **3.101** oraz 148,8 i 122,4 ppm dla **3.103**) o konfiguracji *E*, na co wskazują wartości stałych sprzężenia na widmie  $^1\text{H}$  NMR (odpowiednio  $J = 15,6$  Hz dla **3.101** i  $J = 15,8$  Hz dla **3.103**), oraz pierścienia 2-oksazolidynonu (164,5; 62,1 i 42,7 ppm dla **3.101** oraz 164,5; 62,2 i 42,6 ppm dla **3.103**), przez co mogłem z całą pewnością stwierdzić, że otrzymałem oczekiwane związki.



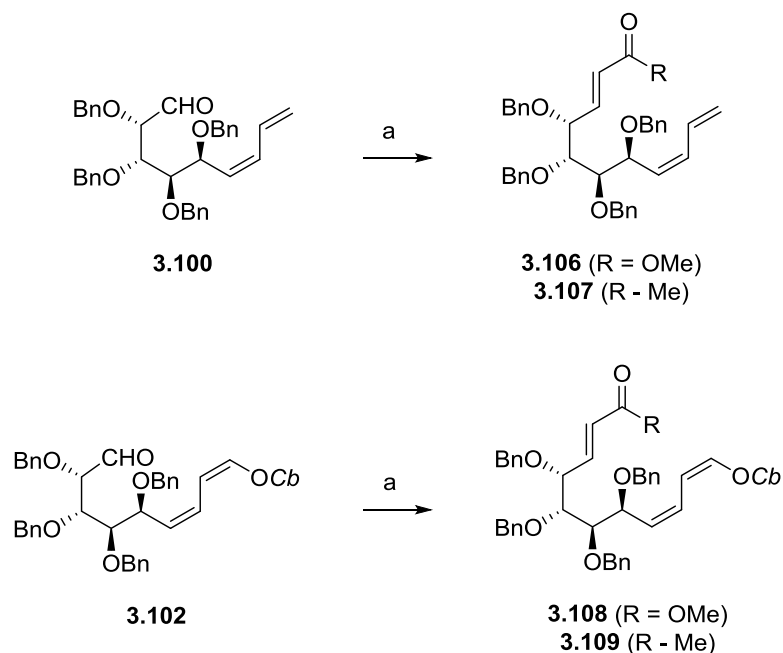
**Schemat III.44.** (a) TEMPO, TCICA, 0°C→rt, 15 min., 85% dla **3.100** i 82% dla **3.102**; (b) **3.99**, LiBr, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN, rt, 18h, 78% dla **3.101** i 76% dla **3.103**.

Oba otrzymane trieny **3.101** i **3.103** poddałem reakcji z chlorkiem dimetyloglinu<sup>90</sup> jednak nie otrzymałem oczekiwanych produktów bicyklicznych. Próby manipulowania temperaturą (−78°C, −30°C, 0°C, rt lub rfx) oraz zmiana rozpuszczalnika (z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na THF) nie dały zmiany reaktywności. Próbowałem również zastosować inne kwasy Lewisa takie jak chlorek glinu, trimetyloglin czy triflan miedzi(II), chlorek cynku, triflan iterbu(III), triflan skandu czy eterat trifluoroboru jednak we wszystkich przypadkach otrzymywałem nieprzereagowane trieny **3.101** i **3.103**. Zastosowanie podwyższonego ciśnienia (15 kbarów) również nie przyniosło oczekiwanych rezultatów (Schemat III.45). W Zespole IV. IChO zauważono, że substrat i produkt reakcji IMDA mogą mieć wręcz identyczny współczynnik podziału R<sub>f</sub> podczas analizy techniką TLC. Dlatego też za każdym razem, gdy przeprowadzałem reakcję, mieszanina poreakcyjna była analizowana przeze mnie techniką <sup>1</sup>H NMR.



**Schemat III.45.** (a)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  lub  $\text{AlMe}_3$  lub  $\text{AlCl}_3$  lub  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  lub  $\text{ZnCl}_2$  lub  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$  lub  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  lub  $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lub  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  lub  $-30^\circ\text{C}$  lub  $0^\circ\text{C}$  lub  $\text{rt}$  lub  $\text{rfx}$ , 24h; (b) 15 kbarów, benzen:toluen 4:1,  $\text{rt}$ , 48h.

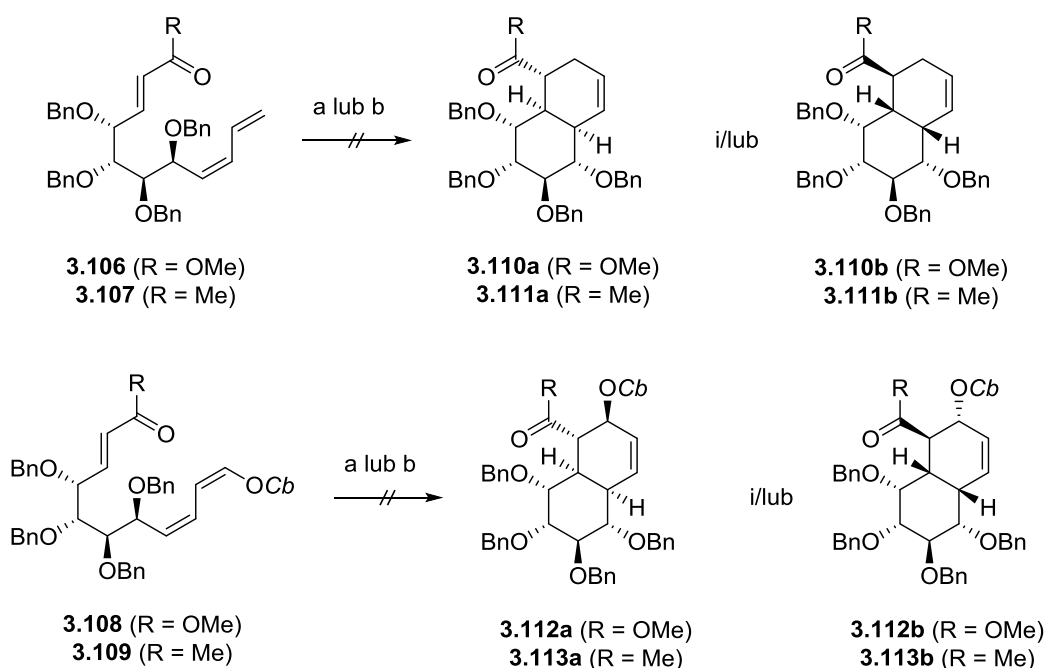
Ponieważ nie udało mi się otrzymać oczekiwanych produktów bicyklicznych postanowiłem otrzymać trieny aktywowane grupami ketonowymi **3.106** i **3.108** oraz estrowymi **3.107** i **3.109**. Tak jak opisałem to w rozdziale II.3.2, zastosowanie tych grup do aktywowania ugrupowania dienofila sprawdzało się w syntezie układów bicyklicznych. Otrzymane poprzednio aldehydy **3.100** i **3.102** poddałem reakcji z odczynnikami Wittiga takimi jak: (trifenylfosforanylideno)octan etylu oraz (trifenylfosforanylideno)aceton w benzenie. W obu przypadkach otrzymałem trieny, odpowiednio **3.106** (74% wydajności) i **3.108** (76% wydajności) oraz **3.107** (69% wydajności) i **3.109** (72% wydajności) (Schemat III.46). Strukturę produktów potwierdziłem poprzez analizę widm NMR, gdzie na widmach estrów **3.106** i **3.108** pojawiły się charakterystyczne sygnały grup karbonylowych (166,3 ppm dla **3.106** oraz 166,4 ppm dla **3.108**) oraz grupy metylowej (singlety na widmie  $^1\text{H}$  NMR przy 3,81 i 3,72 ppm odpowiednio dla **3.106** i **3.108** oraz 51,7 i 51,6 ppm odpowiednio dla **3.106** i **3.108** na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR). W przypadku ketonów była to również grupa metylowa (singlety na widmie  $^1\text{H}$  NMR przy 2,11 i 2,12 ppm odpowiednio dla **3.107** i **3.109** oraz 26,9 i 27,0 ppm odpowiednio dla **3.107** i **3.109** na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR) oraz sygnały grupy karbonylowej (198,2 ppm dla **3.107** oraz 198,3 ppm **3.109**). Na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy protonami nowopowstałego wiązania podwójnego, mogłem stwierdzić, że we wszystkich przypadkach posiadają one konfigurację *E* ( $J = 15,8$  Hz dla **3.106**,  $J = 16,3$  Hz dla **3.107**,  $J = 15,6$  Hz dla **3.108** oraz  $J = 16,2$  Hz dla **3.109**).



**Schemat III.46.** (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  lub  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$ , benzen, rt, 18h, 74% dla **3.106**, 76% dla **3.107**, 69% dla **3.108** i 72% dla **3.109**.

Otrzymane trieny próbowałem przeprowadzić w układy bicykliczne, jednak tak jak w poprzednim przypadku (Schemat III.45) podejmowane przeze mnie próby zakończyły się odzyskaniem nieprzereagowanych substratów. Niepowodzeniem kończyły się zarówno reakcje przeprowadzane pod zwiększonym ciśnieniem (15 kbarów), w podwyższonej temperaturze (temp. wrzenia *ortho*-dichlorobenzenu) oraz katalizowane kwasami Lewisa takimi jak chlorek glinu, chlorek cynku, chlorek dimetyloglinu, eterat trifluoroboru, triflan skandu czy triflan iterbu(III) (Schemat III.47). Tak jak poprzednio za każdym razem mieszanina poreakcyjna była analizowana przeze mnie techniką  $^1\text{H}$  NMR. Magdycz<sup>40</sup> w swojej pracy zaobserwowała, iż trieny posiadające grupę ketonową reagują spontanicznie, dając układy bicykliczne. Z kolei inne prace Zespołu IV. IChO pokazują, że trieny z dienofilem aktywowanym grupą estrową reagowały dopiero po zastosowaniu kwasu Lewisa lub wysokiego ciśnienia. W moim przypadku wszystkie otrzymane przeze mnie trieny okazały się trwałe w warunkach standardowych.





**Schemat III.47.** (a)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  lub  $\text{AlMe}_3$  lub  $\text{AlCl}_3$  lub  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  lub  $\text{ZnCl}_2$  lub  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$  lub  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  lub  $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lub THF,  $-78^\circ\text{C}$  lub  $-30^\circ\text{C}$  lub  $0^\circ\text{C}$  lub rt lub rfx, 24h; (b) 15 kbarów, benzen:toluen 4:1, rt, 48h.

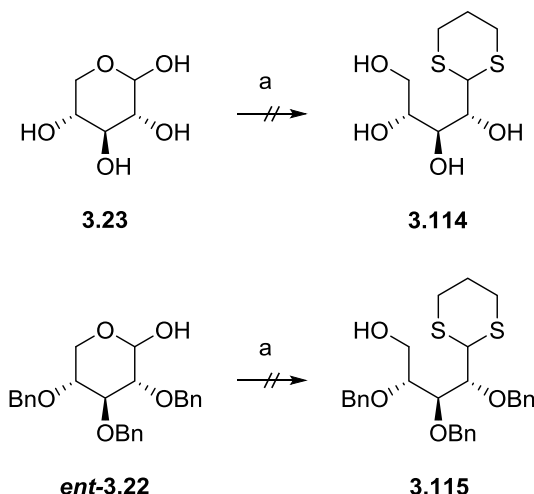
Otrzymane przeze mnie trieny nie wchodziły spontanicznie w reakcję Dielsa-Aldera tam samo jak opisane w rozdziale III.3 dienooksymy **3.43** i **3.45**, które nie dawały produktu cykloaddycji olefina/oksym. We wszystkich przypadkach w reakcji miał powstać wysoce sfunkcjonalizowany pierścień sześcioczłonowy. Próby wymuszenia reakcji poprzez podniesienie temperatury lub ciśnienia nie dały pozytywnych rezultatów. Co więcej, związki: **3.103**, **3.108** i **3.109**, posiadają w swej strukturze ugrupowanie *N,N*-diizopropylkarbaminianowe, dodatkowo aktywujące układ dienu, co powinno umożliwić przebieg reakcji w łagodniejszych warunkach.

Jest to o tyle zaskakujące, że w przypadkach, gdy powstaje pierścień pięcioczłonowy, reakcje cykloaddycji oksym/olefina (patrz Schemat III.26 na str. 83) oraz wewnątrzcząsteczkowe reakcje Dielsa-Aldera (Rozdział II.3.2) przebiegają spontanicznie lub przy zastosowaniu wysokiego ciśnienia z co najmniej dobrą wydajnością. Nie udało mi się znaleźć w literaturze wytłumaczenia opisanych powyżej wyników lub podobnej zmiany reaktywności.

### III.5. SYNTEZA UKŁADÓW OPARTYCH O SZKIELET BICYKLO[4.3.0]NONANU

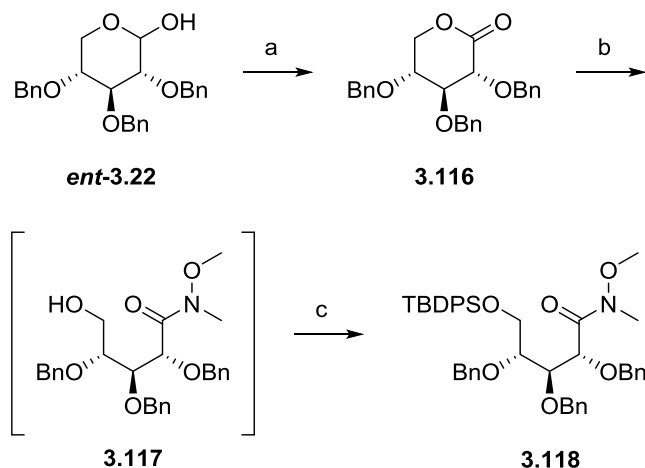
Ponieważ układ trienowy aktywowany grupą *N*-acyloksazolidynonu nie wchodził w reakcję Dielsa-Aldera tak samo jak układy aktywowane grupami ketonowymi oraz estrowymi, postanowiłem przenieść wcześniej opisaną strategię selektywnej syntezy układów bicyklicznych na pochodne perhydroindenu. W przeciwieństwie do syntezy pochodnych dekaliny, synteza perhydroindenów została bardzo dobrze przebadana przez moich poprzedników, co opisałem w rozdziale II.3.2. W

syntezie wykorzystałem chciałem opisaną przeze mnie strategię, która sprawdziła się dla pochodnych D-glukozy. Reakcja D-ksylozy **3.23** w analogicznych warunkach nie dała jednak ditiocetalu **3.114**. Związek ten próbowałem również otrzymać na podstawie przepisu literaturowego,<sup>93</sup> jednak surowy produkt nie chciał krystalizować w moich rękach. Nie udało mi się również otrzymać w analogicznych warunkach pochodnej **3.115**; synteza tego związku nie jest opisana w literaturze.



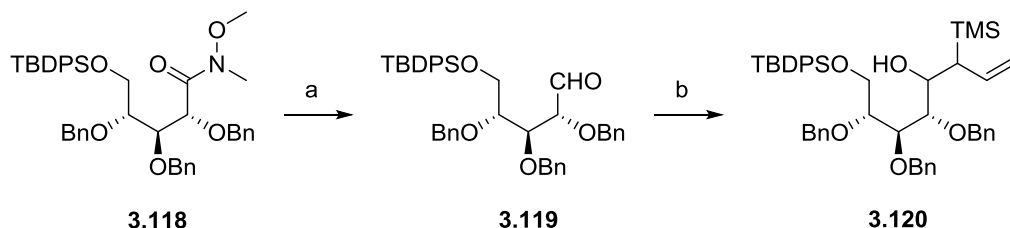
**Schemat III.48.** (a)  $\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{SH})_2$ , 36% HCl, rt, 1h.

Zaproponowałem więc inną ścieżkę, w której ekwiwalentem grupy aldehydowej będzie amid Weinreba. Tri-*O*-benzylo-D-ksyloza (**ent-3.22**) została przeze mnie utleniona do laktonu **3.116** układem TEMPO/kwas trichloroizocyjanurowy z wydajnością 96%. Otrzymanie produktu potwierdziłem poprzez porównanie widma  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>94</sup> Lakton ten ma postać krystaliczną, dzięki czemu w prosty sposób mogłem przygotować większą ilość materiału do kolejnych przejść. Związek **3.116** poddałem reakcji z generowanym *in situ* kompleksem trimetyloglinu i *N,O*-dimetylohydroksyloaminy. Otrzymany amid Weinreba **3.117** okazał się nietrwały, ulegając wewnątrzcząsteczkowej reakcji prowadzącej do wyjściowego laktonu **3.116**. Bez oczyszczania przeprowadziłem reakcję silylowania wprowadzając grupę *tert*-butylodifenylosilylową otrzymując w pełni stabilny związek **3.118** z wydajnością 86% po dwóch przejściach (Schemat III.49). Otrzymany produkt posiadał na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR charakterystyczne sygnały dwóch grup metylowych amidu Weinreba (61,0 i 32,8 ppm), grupy karbonylowej (170,4 ppm) oraz grupy *tert*-butylowej zabezpieczenia *tert*-butylodifenylosilylowego (27,1 i 19,3 ppm).



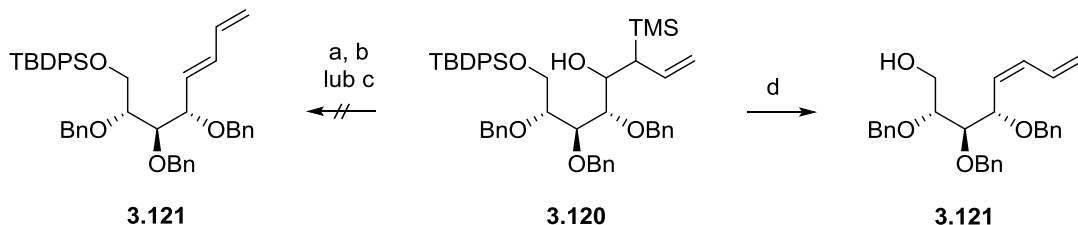
**Schemat III.49.** (a) TEMPO, TCICA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 18h, 96%; (b) H<sub>2</sub>NOMe·HCl, AlMe<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→rt, 2h; (c) TBDPSCI, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18h, 86% po dwóch etapach.

Aldehyd **3.119** otrzymałem z wydajnością 76%, traktując **3.118** glinowodorkiem litu w eterze dietylowym. Związek ten tak jak aldehyd **3.100** był na tyle stabilny, by można było go oczyścić poprzez chromatografię i przechowywać w lodówce. Strukturę produktu potwierdziłem przy zastosowaniu techniki spektrometrii mas. Związek ten poddałem reakcji z alilowym odczynnikiem tytanoorganicznym **3.7**, otrzymując mieszaninę hydroksysilanów **3.120** (Schemat III.50).



**Schemat III.50.** (a) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C→rt, 3h, 76%; (b) **3.7**, THF, -78°C, 18h.

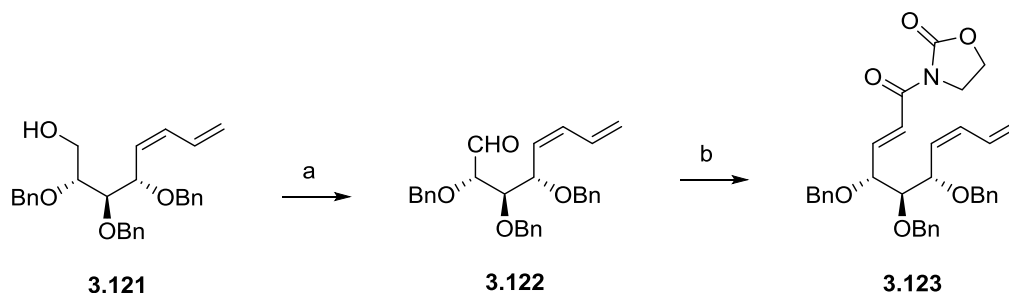
Reaktywność mieszaniny **3.120** była identyczna jak w przypadku **3.82** i **3.87**. Nie udało mi się otrzymać *E*-dienu w warunkach kwaśnych mimo usilnych prób, a *Z*-dien **3.121** z wydajnością 72% po dwóch przejściach otrzymałem za pomocą roztworu fluorku tetrabutylamoniowego przy jednoczesnym odbezpieczeniu pierwszorzędowej funkcji hydroksylowej (Schemat III.51).



**Schemat III.51.** (a) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF lub EtOAc lub MeOH lub H<sub>2</sub>O, -20°C lub 0°C lub rt lub rfx, 1h; (b) HCl, CPME lub EtOAc, -20°C lub 0°C lub rt lub rfx, 1h; (c) F<sub>3</sub>B·OEt<sub>2</sub>, THF, -20°C lub 0°C lub rt lub rfx, 1h; (d) TBAF, THF, rt, 18h, 72% po dwóch etapach.

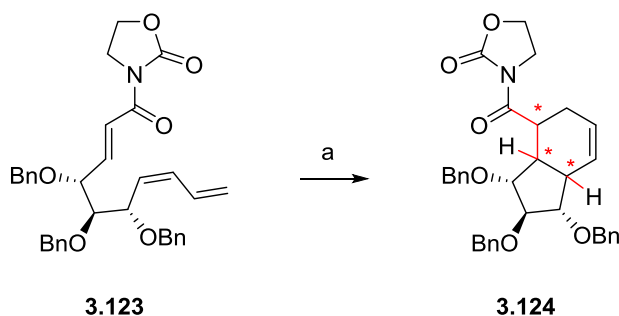
Alkohol **3.121** przekształciłem z wydajnością 84% do aldehydu **3.122** przy użyciu układu TEMPO/kwas trichloroizocyjanurowy. Aldehyd ten przeprowadziłem następnie w trien **3.123**, stosu-

jąc reakcję fosfonianu **3.99** z bromkiem litu i *N,N*-diizopropyletyloaminą. Otrzymany z wydajnością 73% związek z niewielką szybkością spontanicznie ulegał reakcji Dielsa-Aldera, jednak możliwe było jego oczyszczenie i scharakteryzowanie (Schemat III.52). W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR otrzymanego produktu **3.123** pojawiły się charakterystyczne sygnały trzeciego wiązania podwójnego (147,3 i 121,9 ppm) oraz pierścienia 2-oksazolidynonu (153,4; 62,1 i 42,7 ppm). Dodatkowo, na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy protonami nowopowstałego wiązania podwójnego ( $J = 15,6$  Hz), mogłem stwierdzić, że posiada ono konfigurację *E*. Wszystkie te dane potwierdziły, że otrzymałem oczekiwany trien o strukturze **3.123**.



**Schemat III.52.** (a) TEMPO, TCICA,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 15 min., 84%; (b) **3.99**, LiBr, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN, rt, 18h, 73%.

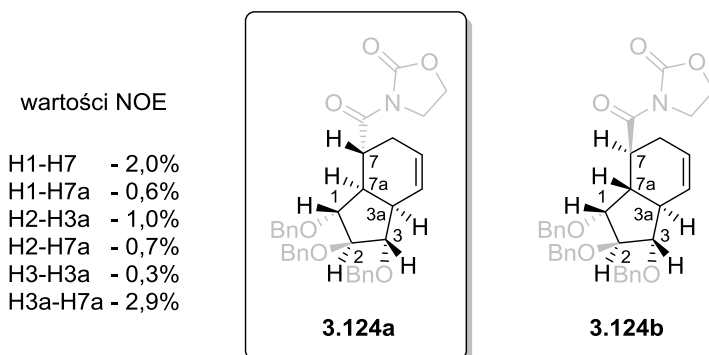
Trien **3.123** poddałem reakcji z chlorkiem dimetyloglinu w temperaturze  $-30^{\circ}\text{C}$ . Widma NMR surowego produktu pokazało otrzymanie jednego produktu bicyklicznego **3.124**, wydajność tego przejścia wynosiła 68% (Schemat III.53). Zarówno w widmie  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR związku bicyklicznego **3.124** widoczne były tylko dwa sygnały olefinowe (multiplety w zakresach 5,82–5,76 i 5,68–5,62 ppm na widmie  $^1\text{H}$  oraz 128,0 i 124,3 ppm na widmie  $^{13}\text{C}$ ).



**Schemat III.53.** (a) Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-30^{\circ}\text{C}$ , 5h, 68%.

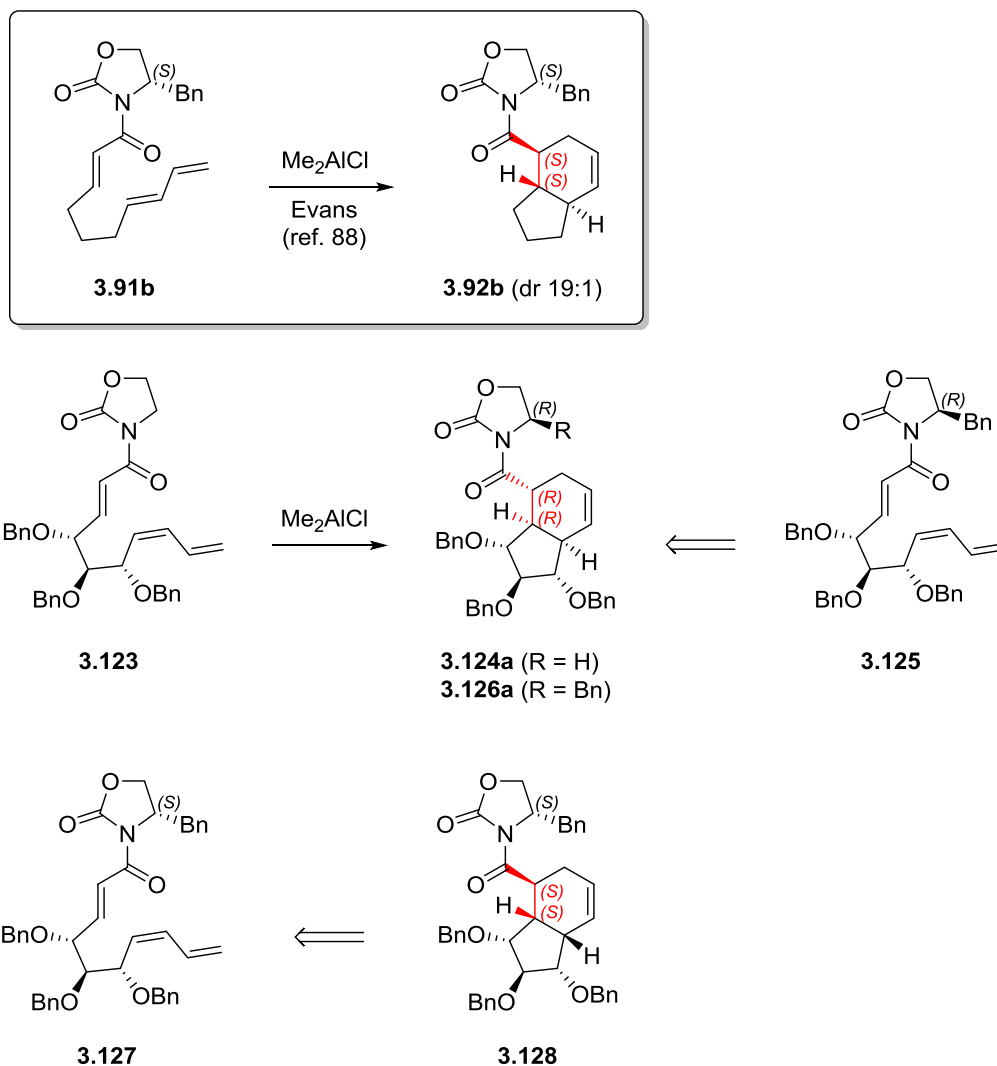
Strukturę związku **3.124** określiłem na podstawie serii eksperymentów 1D NOESY NMR. Silne oddziaływania pomiędzy protonami H-3a i H-7a (2,9%; patrz Rysunek III.10) pokazują, że reakcja Dielsa-Aldera przebiegła przez stan przejściowy *anti* i zgodnie z przewidywaniami otrzymałem produkt oparty na szkielecie *cis*-perhydroindanu. Reakcja IMDA prowadzić może do otrzymania dwóch izomerycznych pochodnych **3.124a** i **3.124b**, które powstają w wyniku podejścia dienu do układu dienofila z dwóch różnych stron. Widma 1D NOESY wykazały niewielkie oddziaływania par protonów H-1 i H-7a (0,6%) oraz słabe H-3 i H-3a (0,3%). Z kolei silne oddziaływania występują

między parą protonów H-1 i H-7 (2,0%) oraz niezbyt duże pomiędzy parami H-2 i H-3a (1,0%) oraz H-2 i H-7a (0,7%); te dane jednoznacznie wskazują, że produktem reakcji jest związek **3.124a** a nie **3.124b** (Rysunek III.10). Warto zauważyć, że konfiguracje na nowopowstałych centrach stereogenicznych są identyczne jak w związku **2.102** otrzymanym z *Z*-dienoaldehydu **2.99** (patrz Schemat II.24 na str.35).



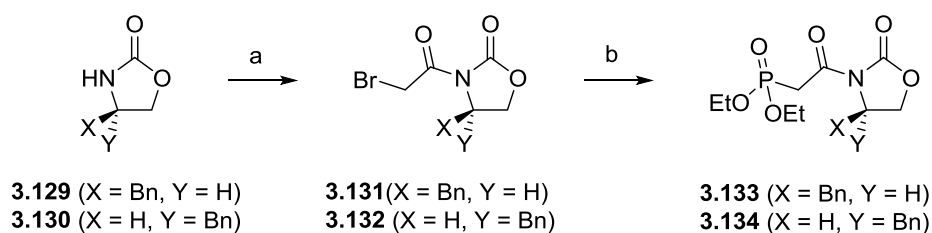
**Rysunek III.10.** Możliwe produkty reakcji IMDA związku **3.123**.

W dalszych pracach podjąłem próbę otrzymania izomeru związku **3.124a**, posiadającego przeciwną konfigurację na centrach stereogenicznych powstających w reakcji Dielsa-Aldera. Evans<sup>90</sup> poddając reakcji trien **3.91b** sfunkcjonalizowany 4-(*S*)-benzylo-2-oksazolidyną otrzymał układ bicykliczny powstający poprzez podejście układu dienu ze strony *re* wiązania podwójnego. Strona *si* została osłonięta przez podstawnik benzylowy. Poddając reakcji trien **3.123** z chlorkiem dimetyloglinu otrzymałem produkt, który powstał również poprzez podejście dienu ze strony *si* wiązania podwójnego. Z kolei trien sfunkcjonalizowany 4(*S*)-benzylo-2-oksazolidyną powinien w reakcji IMDA prowadzić do produktu **3.126** o identycznej konfiguracji nowopowstałych centrów stereogenicznych, jak **3.124a**, co dodatkowo potwierdzi strukturę tej pochodnej. Z kolei chcąc otrzymać produkt **3.128**, posiadający przeciwne konfiguracje na centrach stereogenicznych powstających w reakcji Dielsa-Aldera, powinienem dążyć do osłonięcia drugiej strony wiązania podwójnego, czyli strony *re*. Aby uzyskać taki produkt powinienem otrzymać trien **3.127** sfunkcjonalizowany 2-oksazoliną o przeciwnej konfiguracji centrum stereogenicznego czyli 4(*R*)-benzylo-2-oksazolidyną (Rysunek III.11).



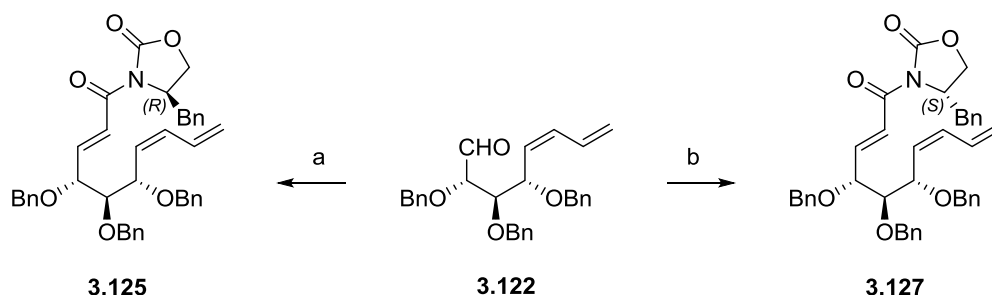
**Rysunek III.11.** Analiza przebiegu reakcji Diels-Aldera dla trienów funkcjonalizowanych 4-benzylo-2-oksazolidyną.

Pierwszym krokiem było otrzymanie odpowiednich fosfonianów **3.133** i **3.134**, które otrzymałem w analogiczny sposób (patrz Schemat III.43) jak **3.99**. Wychodząc z 4(*S*)-benzylo-2-oksazolidyny **3.129**, otrzymałem z wydajnością 85% acylowany produkt **3.131**, który poddałem reakcji Arbuzowa z odpowiednim fosforynem, otrzymując z wydajnością 84% fosfonian **3.133**. W analogiczny sposób otrzymałem fosfonian **3.134**, wychodząc z 4(*R*)-benzylo-2-oksazolidyny **3.130** (Schemat III.54). Strukturę produktów potwierdziłem porównując widma  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup> Ponieważ na drodze stosowanych przeze mnie przejść nie ma możliwości utraty chiralności, dlatego też założyłem, że czystość optyczna produktu będzie identyczna z czystością optyczną substratu, która była potwierdzona przez producenta certyfikatem analizy.



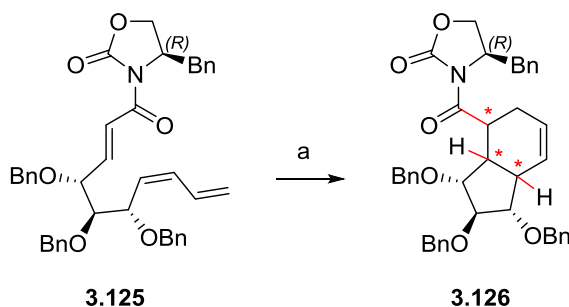
**Schemat III.54.** (a) *n*-BuLi następnie BrCH<sub>2</sub>C(O)Br, THF, 0°C, 2h, 85% dla **3.131** i 86% dla **3.132**; (b) P(OEt)<sub>3</sub>, 130°C, 5h, 84% dla **3.133** i 84% dla **3.134**.

Następnie aldehyd **3.122** poddałem reakcjom z fosfonianami **3.133** oraz **3.134** w warunkach identycznych jak poprzednio (patrz Schemat III.44 na str. 101), otrzymując trieny **3.125** i **3.127** z wydajnościami odpowiednio 71% i 68% (Schemat III.55). W przypadku związku **3.125** widać było, że reaguje on spontanicznie, ale z niewielką szybkością, dając produkt reakcji IMDA. W widmach <sup>13</sup>C NMR pojawiły się charakterystyczne sygnały trzeciego wiązania podwójnego (147,5 i 122,1 ppm dla **3.125** oraz 147,5 i 122,5 ppm dla **3.127**) oraz pierścienia 2-oksazolidynonu (153,1; 55,4 i 38,0 ppm dla **3.125** oraz 153,1; 56,2 i 38,1 ppm dla **3.127**). Dodatkowo na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy protonami nowopowstałych wiązań podwójnych (*J* = 15,8 Hz dla **3.125** i *J* = 15,9 Hz dla **3.127**) mogłem stwierdzić, że posiadają one konfigurację *E*. Dane te potwierdziły, że otrzymałem oczekiwane trieny o strukturach **3.125** i **3.127**.



**Schemat III.55.** (a) **3.131**, LiBr, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN, rt, 18h, 71%, (b) **3.132**, LiBr, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN, rt, 18h, 68%.

Trien **3.125** poddałem reakcji z chlorkiem dimetyloglinu w temperaturze –30°C. Widma NMR surowego produktu pokazało powstanie jednego produktu bicyklicznego (Schemat III.56). Zarówno w widmie <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR związku bicyklicznego **3.126** widoczne były tylko dwa sygnały olefinowe (multiplety w zakresach 5,85–5,79 i 5,65–5,59 ppm na widmie <sup>1</sup>H i 128,4 i 124,1 ppm na widmie <sup>13</sup>C). Zgodnie z przewidywaniami otrzymałem produkt, którego nowopowstałe centra stereogeniczne posiadają konfigurację identyczną ze związkiem **3.124a**.

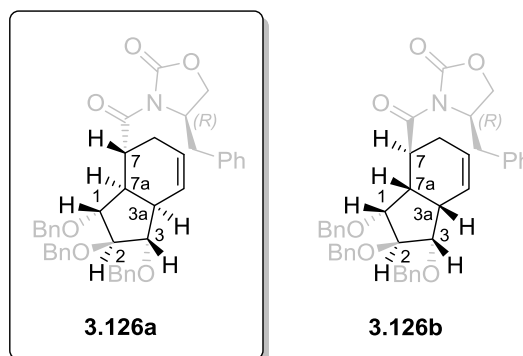


Schemat III.56. (a)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 5h, 66%.

Strukturę produktu potwierdziłem za pomocą analizy widm 1D NOESY. Tak jak w przypadku **3.124a** silne oddziaływania pomiędzy parą protonów H-3a i H-7a (2,9%; patrz Rysunek III.12) pokazują, że produktem jest związek oparty o szkielet *cis*-perhydroindanu. Silne oddziaływania pomiędzy parą protonów H-1 i H-7 (1,7%) oraz średnie pomiędzy parami protonów H-2 i H-3a (0,9%) oraz H-2 i H-7a (1,0%) przy słabych oddziaływaniach par H-1 i H-7a (0,4%) oraz H-3 i H-3a (0,5%) pokazują, że produktem reakcji jest związek o strukturze **3.126a** (Rysunek III.12). Co więcej, struktura ta zgodna jest ze strukturą związku, który chciałem otrzymać (patrz Rysunek III.11 na str.109), co dodatkowo potwierdza konfigurację nowopowstałych centrów stereogenicznych w związku **3.124a**.

wartości NOE

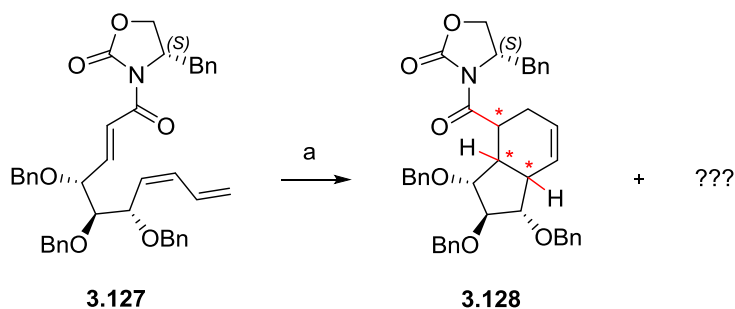
H1-H7	- 1,7%
H1-H7a	- 0,4%
H2-H3a	- 0,9%
H2-H7a	- 1,0%
H3-H3a	- 0,5%
H3a-H7a	- 2,9%



Rysunek III.12. Możliwe produkty reakcji IMDA związku **3.125**.

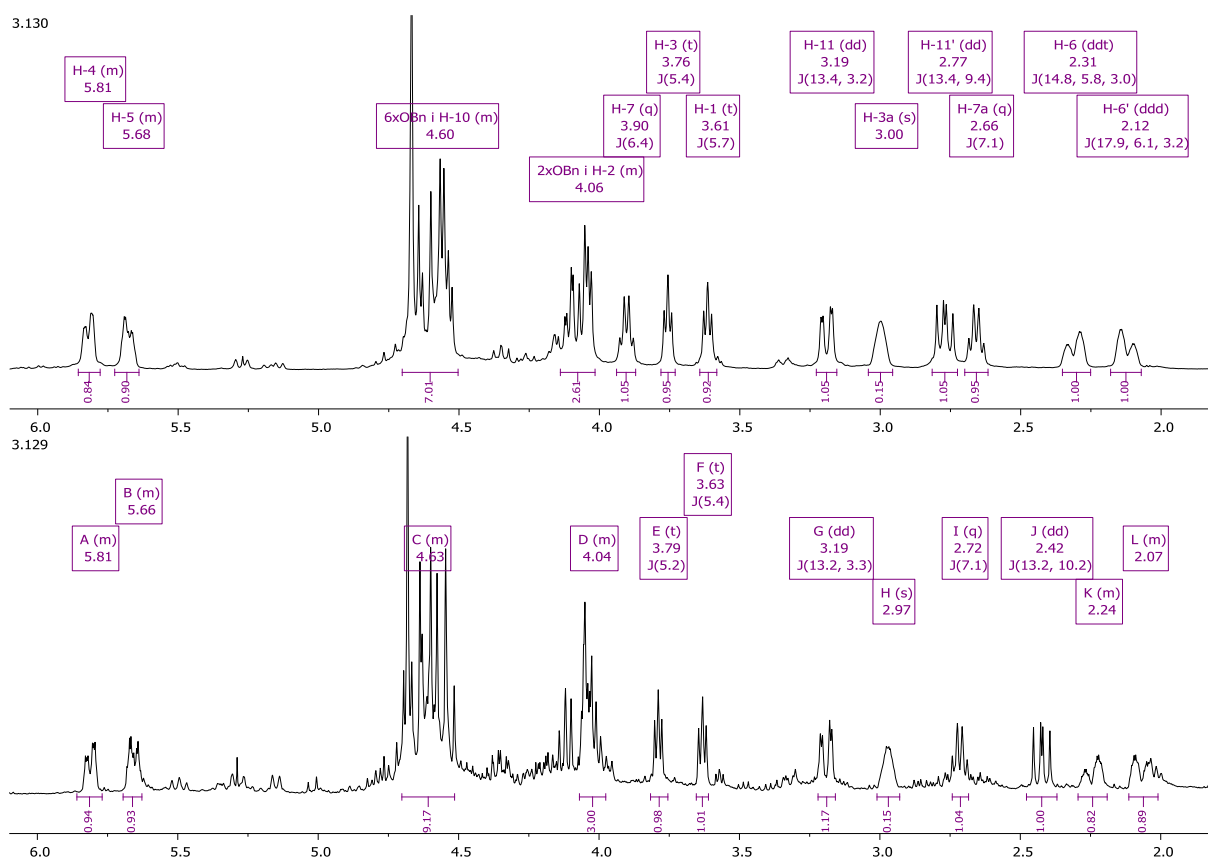
Gdy poddałem tej samej reakcji co **3.125** trien **3.127** uzyskałem nieprzereagowany substrat, na którego widmie  $^1\text{H}$  NMR widać było powstanie niewielkiej ilości pewnego produktu. Związek ten poddałem ponownie reakcji z chlorkiem dimetyloglinu tym razem w temperaturze pokojowej a czas reakcji przedłużyłem do 10 dni. Po oczyszczeniu chromatograficznym uzyskałem z niewielką wydajnością 8% produkt (Schemat III.57). Na podstawie zarejestrowanego widma  $^1\text{H}$  NMR stwierdziłem, że powstały produkt, w przeciwieństwie do uzyskanych związków **3.124a** i **3.126a** jest znacznie zanieczyszczony. Możliwymi zanieczyszczeniami są zarówno substrat, który posiada identyczny współczynnik podziału  $R_f$  jak i mogące powstać izomeryczne perhydroindany. W przypadku związków bicyklicznych **3.124a** i **3.126a** posiadały one identyczny współczynnik  $R_f$  co odpowiednio trieny **3.125** i **3.127**.





Schemat III.57. (a)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 10 dni, 8%.

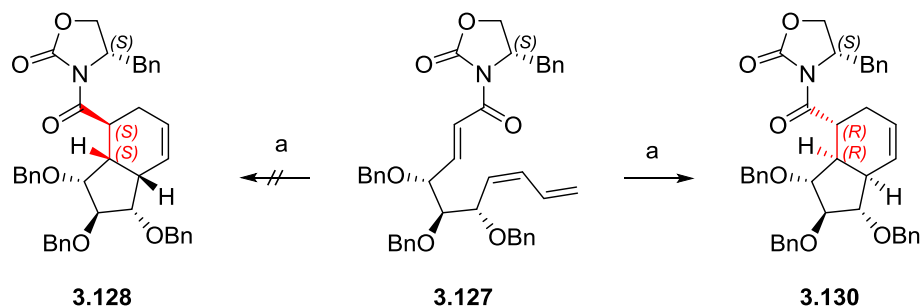
Ilość oraz jakość otrzymanego przeze mnie materiału była niewystarczająca na wykonanie widm 1D NOESY. Zauważyłem jednak, że przesunięcia chemiczne na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **3.129** są bardzo zbliżone do przesunięć protonów na widmach związków **3.124a** i **3.126a** (Rysunek III.13).



Rysunek III.13. Porównanie widm  $^1\text{H}$  NMR związków **3.126a** i **3.129**.

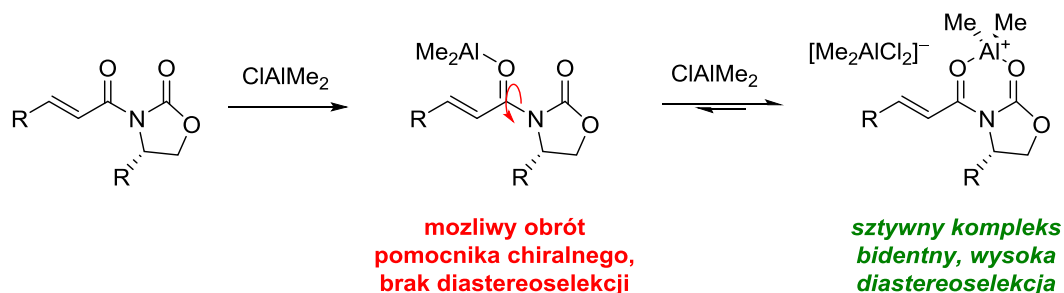
W przypadku reakcji IMDA przeprowadzanych przez moich poprzedników wielokrotnie powstawały co najmniej dwa produkty bicykliczne. Analizując widma  $^1\text{H}$  NMR takich par produktów jak **2.83** i **2.84** oraz **2.85** i **2.86** (patrz str. 32), **2.92** i **2.93** (patrz str. 33) czy **2.106** i **2.107** (patrz str. 36), za każdym razem widma te w znaczący sposób różniły się od siebie. W przypadku widm związków **3.126a** i **3.129** jedyne większe różnice w przesunięciach chemicznych protonów można zaobserwować dla części 2-oksazolidynowej, w której znajduje się centrum chiralności o przeciwnej konfiguracji. Fakty te w połączeniu z małą szybkością reakcji IMDA skłaniają mnie do twierdzenia, że

w wyniku reakcji powstał związek **3.130** o identycznej konfiguracji na nowopowstałych centrach chiralności jak w **3.124a**, a nie oczekiwany **3.128** (Schemat III.58).



**Schemat III.58.** (a)  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 10 dni, 8%.

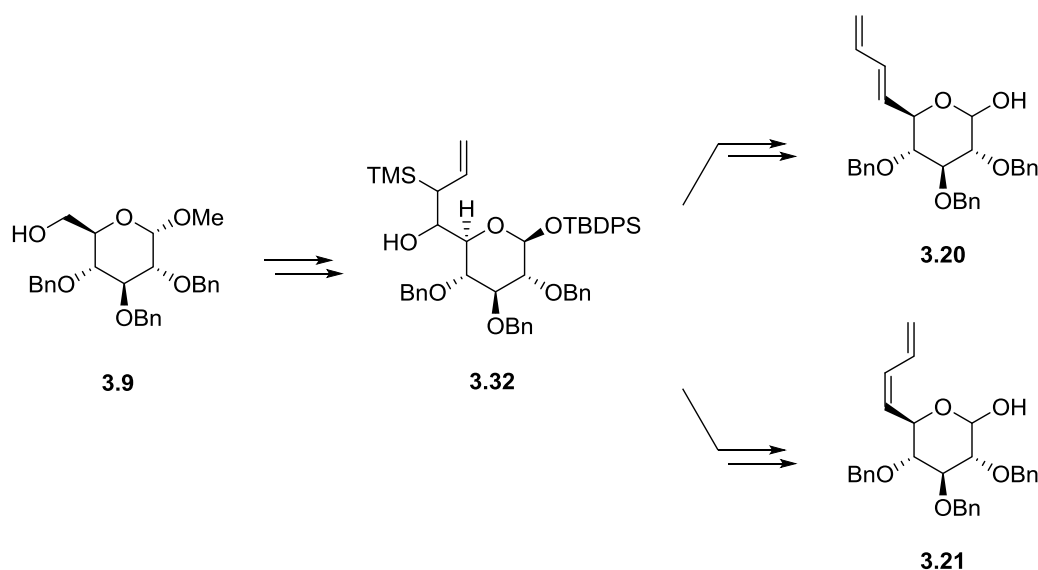
Powstanie nieoczekiwanego produktu **3.130** można wytłumaczyć poprzez dwa możliwe sposoby aktywowania ugrupowania dienofila w reakcji katalizowanej chlorkiem dimetyloglinu.<sup>90</sup> W pierwszym z nich, tak jak zostało to opisane na stronie 99, dimetyloglin chelatuje oba atomy tlenu grup karbonylowych tworząc płaski kompleks, w którym podstawnik pierścienia 2-oksazolidynowego osłania jedną ze stron wiązania podwójnego, co prowadzi do wysokiej diastereoselektywności tej reakcji. Możliwe jest jednak również aktywowanie układu dienofila poprzez chelatowanie tylko i wyłącznie grupy karbonylowej sąsiadującej z dienofilem. W tym przypadku możliwa jest rotacja pierścienia 2-oksazolidynowego, co w związku z brakiem osłaniania jednej konkretnej strony wiązania podwójnego prowadzi do niskiej diastereoselektywności lub jej całkowitego braku. Evans określił, że reakcja przebiegająca według pierwszego mechanizmu będzie 100 razy szybciej w porównaniu do drugiego, dzięki czemu w reakcji obserwuje się tak wysoką diastereoselektywność (Rysunek III.14).<sup>90</sup> Łańcuch łączący ugrupowania dienu i dienofila w związkach 2-oksazolidynowych **3.123**, **3.125** i **3.127** musi jednak sprawiać, że reakcja IMDA przebiega znacznie chętniej przez jeden konkretny stan przejściowy, dając produkty o konfiguracji na nowopowstałych centrach stereogenicznych, takiej jak w związkach **3.124a**, **3.126a** i **3.130**. W przypadku związku **3.127** oznacza to, że łańcuch łączący dien z dienofilem ma tak duży wpływ na przebieg reakcji IMDA przez jeden konkretny stan przejściowy, że reakcja będzie tylko i wyłącznie, gdy aktywowana jest grupa tylko karbonylowa bliższa wiązaniu podwójnemu i właśnie dlatego zaobserwowałem tak niską szybkość tej reakcji.



**Rysunek III.14.** Mechanizm aktywacji N-acyloksazolidynonów.

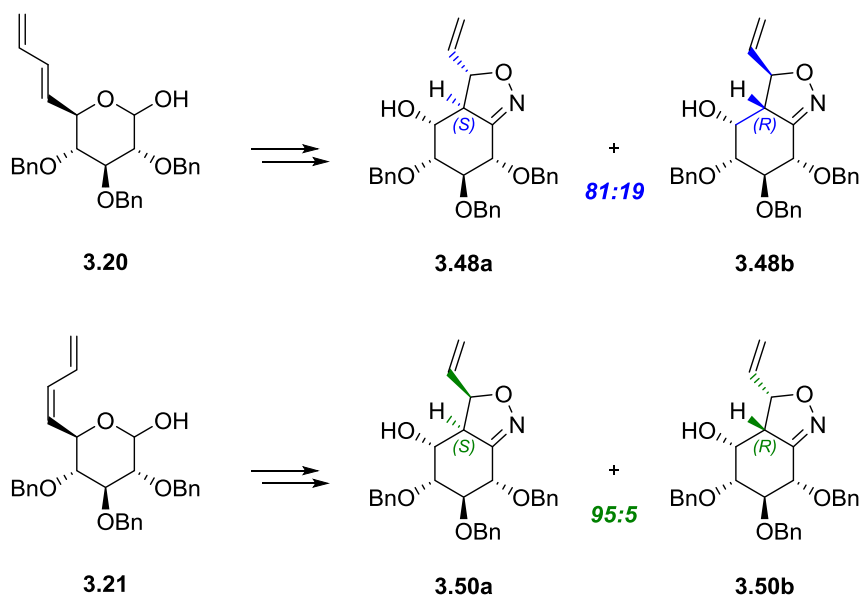
### III.6. PODSUMOWANIE

W swojej pracy opracowałem wydajną metodę otrzymywania dienów cukrowych **3.20** oraz **3.21** z taniego i ogólnodostępnego odczynnika jakim jest D-glukozyd metylu. Podejście to pozwalało w selektywny sposób uzyskać zarówno czysty *E*-, jak i *Z*-dien. Pokazałem przy tym, że rzadko stosowana do zabezpieczania funkcji anomerycznej grupa *tert*-butylo-difenylosililowa może w znaczący sposób ułatwić syntezę C-6 funkcjonalizowanych pochodnych D-glukozy z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-1. Niestety, związki **3.20** oraz **3.21** były niezwykle mało reaktywne i nie udało mi się pokształcić ich bezpośrednio w oczekiwane trieny (Schemat III.59).



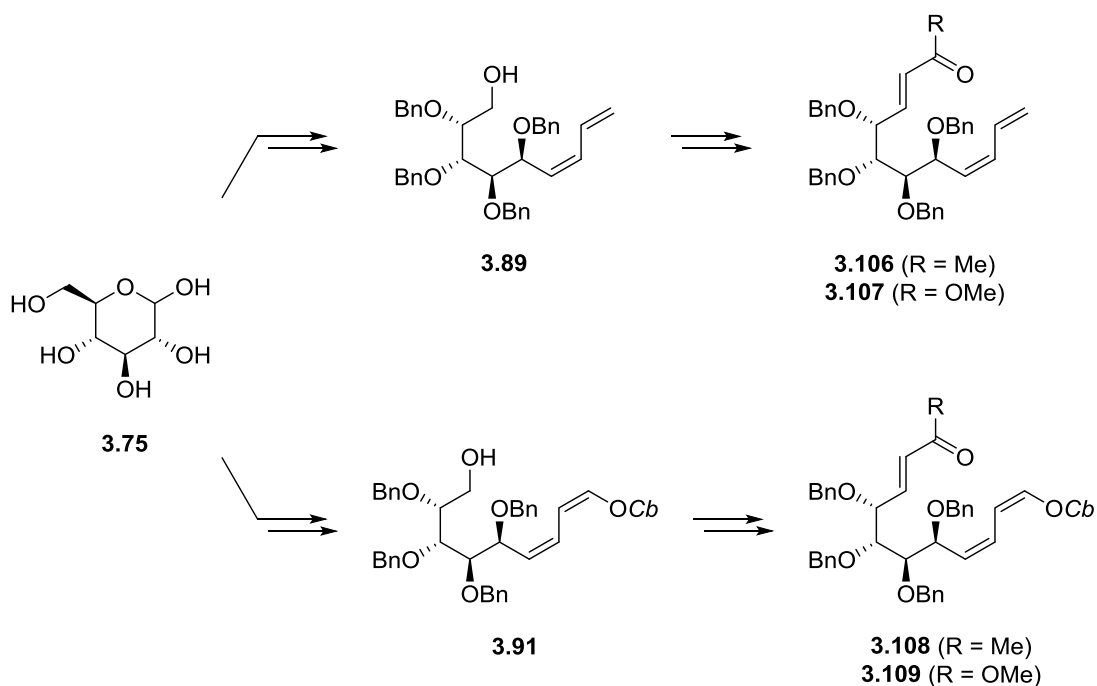
Schemat III.59. Selektywne otrzymywanie dienów cukrowych z D-glukozydu metylu.

Otrzymałem wysoko sfunkcjonalizowane 2-izoksazoliny **3.48a** oraz **3.50a**, wychodząc z otrzymanych dienów cukrowych **3.20** oraz **3.21**. Reakcja cykloaddycji tlenek nitylu/olefina, w wyniku której otrzymałem wyżej wymienione produkty, dawała w przewodzie produkty o konfiguracji *S* na nowopowstałym centrum stereogenicznym przy mostkowym atomie węgla. Selektywność tego przejścia była wyższa w przypadku *Z*-dienu **3.21** (Schemat III.60).



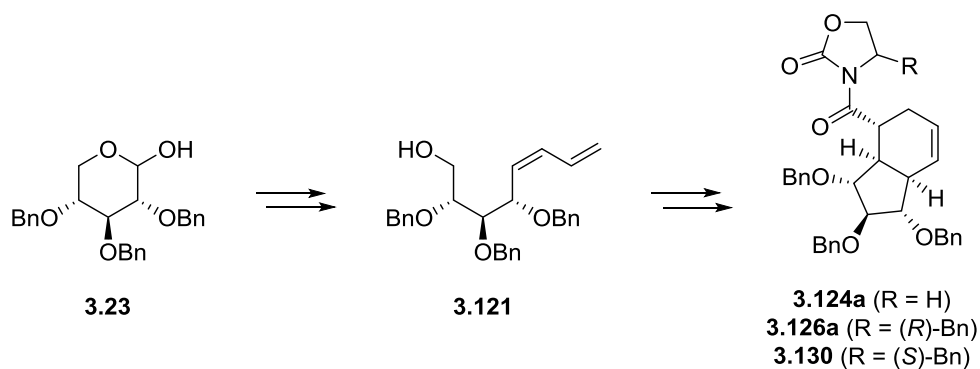
**Schemat III.60.** Otrzymywanie wysoce sfunkcjonalizowanych 2-izoksazolin z dienocukrów **3.20** i **3.21**.

Opracowałem metodę selektywnego otrzymywania *Z*-dienów **3.89** oraz **3.91** posiadających grupę *N,N*-diizopropylkarbamoiloksyłową w pozycji terminalnej ugrupowania dienu. Związki te zostały następnie poddane reakcjom, które doprowadziły do otrzymania szeregu trienów takich jak na przykład **3.106**, **3.107**, **3.108** i **3.109**. Pochodne te jednak pomimo usilnych prób nie dały układów bicyklicznych na drodze wewnętrzzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera. Trieny **3.108** i **3.109** sfunkcjonalizowane grupą *OCb* mogłyby doprowadzić do otrzymania układów ze sfunkcjonalizowaną pozycją allilową, co jest najbardziej skomplikowanym zadaniem w syntezie perhydroksylowanych pochodnych perhydroindanu i dekaliny (Schemat III.61).



**Schemat III.61.** Otrzymywanie dienów **3.89** i **3.91** oraz trienów **3.106**, **3.107**, **3.108** i **3.109** z *D*-glukozy.

Opracowałem metodę syntezy Z-dieny **3.121** z D-ksylozy. Otrzymany dien przeprowadziłem w odpowiednie trieny sfunkcjonalizowane pomocnikami chiralnymi, pochodnymi 2-oksazolidyny. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera otrzymałem układy bicykliczne. Niestety wszystkie otrzymane związki posiadały identyczną konfigurację na nowopowstałych centrach stereogenicznych. Zastosowane przeze mnie podejście opracowane przez Evansa nie pozwoliło na otrzymanie izomeru o przeciwnych konfiguracjach nowopowstałych centrów stereogenicznych. (Schemat III.62)



**Schemat III.62.** Otrzymywanie dieny **3.121** oraz związków bicyklicznych **3.124a**, **3.126a** oraz **3.130** z D-ksylozy.

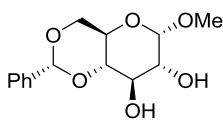
## IV. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### IV.1. UWAGI OGÓLNE

Widma NMR zostały zarejestrowane na spektrometrach Varian VNMRS 600 (600 MHz) i Bruker Avance III (400 MHz) w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze pokojowej. Przesunięcia chemiczne ( $\delta$ ) wyraziłem w skali *ppm* względem tetrametylosilanu ( $\delta$  0,00) dla widm  $^1\text{H}$  oraz resztkowego sygnału chloroformu ( $\delta$  77,16) dla widm  $^{13}\text{C}$ .<sup>95</sup> Sygnały atomów wodoru i węgla przypisałem na podstawie widm korelacyjnych COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) oraz HSQC i HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Względną konfigurację centrów stereogenicznych przypisałem na podstawie widm 1D NOESY. Widma masowe zostały zarejestrowane na spektrometrach Applied Biosystems 4000 Q-TRAP dla analiz w niskiej rozdzielczości oraz WatersAutoSpec Premier i WatersMALDISynapt G2-S HDMS dla analiz w wysokiej rozdzielczości, wykorzystując we wszystkich przypadkach elektrosprej, jako technikę jonizacji. Wartości skręcalności właściwych oznaczałem na polarymetrze JASCO P 2000 w temperaturze pokojowej dla linii D lampy sodowej ( $c = 0,50$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Analizę elementarną wykonano w aparacie automatycznym ElementarVario EL III. Analizy HPLC wykonałem na aparacie firmy Merck-Hitachi wyposażonym w detektor UV oraz kolumnę MerckLiChrospher® 100 RP-18 (250×0,4 mm, 5  $\mu\text{m}$ ).

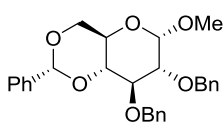
W syntezach stosowałem handlowo dostępne odczynniki takich firm jak Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, ABCR, Fluorochem czy CarboSynth. Octan etylu oraz mieszanina heksanów (frakcja 65-80°C z nafty) były oczyszczane poprzez destylację. Suche rozpuszczalniki takie jak DMF, pirydyna, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,4-dioksan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i MeOH były suszone – w większej skali – za pomocą świeżo aktywowanych (24 godziny w temperaturze 250°C) sit molekularnych 3Å, przez co najmniej 3 dni. W mniejszej skali stosowałem handlowo dostępne suche rozpuszczalniki firmy Sigma-Aldrich zabezpieczone septum. Postęp reakcji kontrolowałem przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej, wykorzystując płyty firmy Merck (TLC 60 F<sub>254</sub>). Jako wywoływacz stosowałem kwaśny roztwór molibdenianu ceru(IV) [10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  i 20 g  $\text{H}_2\text{MoO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  w 150 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i 850 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ] oraz zasadowy roztwór manganianu potasu (4 g  $\text{KMnO}_4$ , 27 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i 0,4 g NaOH w 400 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). Rozdziały chromatograficzne przeprowadzałem na żelu krzemionkowym firmy Merck (70-230, 230-400 lub 400-600 mesh), lub stosując gotowe kolumny GraceResolv i Grace Reveleris wypełnione żelem krzemionkowym. W większości przypadków do rozdziału chromatograficznego używałem systemu KnauerSmartline wyposażonego w automatyczny kolekcjoner frakcji firmy Büchi. Roztwory organiczne suszyłem bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ , który następnie odsączałem, a przesącz zatężałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Brak temperatury topnienia przy charakterystyce związku oznacza, że występuje on w postaci oleju lub amorficznego ciała stałego.

## IV.2. PRZEPISY SZCZEGÓŁOWE

**4,6-O-Benzylideno- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (3.11).**

Do 1,4-dioksanu (120 ml) dodałem  $\alpha$ -D-glukozyd metylu (**3.6**; 19,42 g; 100 mmoli),  $\alpha,\alpha$ -dimetoksytoluen (15,8 ml; 105 mmoli; 1,05 ekw.) oraz  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (0,30 g, 0,5 mmola; 0,5 mol%). Zawiesinę podgrzałem do wrzenia i mieszałem

intensywnie aż do uzyskania klarownego roztworu (1 godzina). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem 25% roztwór  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 ml) i zatężyłem, otrzymując surowy **3.11** w postaci krystalizującego żółtawego oleju, którego czystość była wystarczająca do przeprowadzenia kolejnego przejścia.

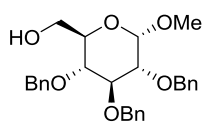
**2,3-Di-O-benzyllo-4,6-O-benzylideno- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (3.12).**

Surowy 4,6-O-benzylideno- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (**3.11**) otrzymany w poprzednim etapie poddałem reakcji benzylowania, zakładając ilościowy charakter tego przejścia. 60% Zawiesinę  $\text{NaH}$  w oleju mineralnym (8,00 g; 240 mmoli; 2,4 ekw.) zawiesiłem w heksanach (40 ml) i mieszałem przez 5 minut. Po tym czasie wyłączyłem mieszanie i odczekałem aż osad  $\text{NaH}$  opadnie na dno kolby, po czym usunąłem klarowny roztwór znad osadu za pomocą strzykawki. Czynności te powtórzyłem jeszcze dwukrotnie, po czym

dodałem suchy DMF (200 ml). Zawiesinę schłodziłem do temperatury  $0^\circ\text{C}$ , dodałem niewielką ilość imidazolu (100 mg), po czym wkropliłem roztwór surowego 4,6-O-benzylideno- $\alpha$ -D-glukopiranozydu metylu (**3.11**) w suchym DMF (50 ml) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Po zmniejszeniu intensywności wydzielania się wodoru do mieszaniny reakcyjnej dodałem  $\text{BnBr}$  (26 ml; 220 mmoli; 2,2 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Łażnię chłodzącą usunąłem i mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Do zawiesiny dodałem ostrożnie  $\text{MeOH}$  (16 ml), po czym odparowałem rozpuszczalniki. Pozostałość podzieliłem pomiędzy  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 ml) i wodę (250 ml). Fazy rozdzieliłem, po czym wodną ekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą ( $2 \times 250$  ml) i solanką (250 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy produkt w postaci bezbarwnego krystalizującego oleju, który rozpuściłem we wrzącej mieszaninie heksany/ $\text{AcOEt}$  (5:1; 420 ml) i pozostawiłem na noc. Wykrystalizowany produkt odsączyłem, przemyłem mieszaniną heksany/ $\text{AcOEt}$  (5:1;  $2 \times 210$  ml) i wysuszyłem, otrzymując **3.12** (32,8 g; 71% wydajności po 2 przejściach). Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>50</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  138.8, 138.3, 137.5, 129.0–126.1, 101.3, 99.3, 82.2, 79.3, 78.7, 75.4, 73.9, 69.1, 62.4, 55.4.

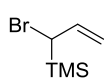
### 2,3,4-Tri-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (3.13).



Roztwór 2,3-di-*O*-benzylo-4,6-*O*-benzylideno- $\alpha$ -D-glukopiranozydu metylu (**3.12**; 35,6 g; 77 mmoli; 1,0 ekw.) w bezwodnej mieszaninie  $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 400 ml) schłodziłem do temperatury 0°C. Porcjami dodałem  $\text{LiAlH}_4$  (11,7 g; 308 mmoli; 4,0 ekw.), a następnie wkropliłem świeżo przygotowany roztwór  $\text{AlCl}_3$  (30,8 g; 231 mmola; 3,0 ekw.) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) w przeciągu 5 minut. Zawiesinę mieszałem w temperaturze pokojowej przez godzinę, po czym ostrożnie dodałem 1M roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (400 ml). Fazy rozdzieliłem, wodną odrzuciłem a organiczną przemyłem 1M roztworem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (400 ml), wodą (400 ml) i solanką (200 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt w postaci bezbarwnego oleju rozpuściłem we wrzącej mieszaninie heksany/ $\text{AcOEt}$  (2:1; 350 ml) i pozostawiłem na noc. Wykryształowany produkt odsączyłem, przemyłem mieszaniną heksany/ $\text{AcOEt}$  (2:1; 2×175 ml) i wysuszyłem, otrzymując **3.13** (29,3 g; 82% wydajności) w postaci białych kryształów. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>51</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  138.7, 2×138.1, 128.5–127.6, 98.2, 81.9, 80.0, 77.4, 75.7, 75.0, 73.4, 70.6, 61.9, 55.2.

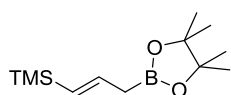
### 1-Bromo-1-(trimetylosililo)-2-propen (3.5).



Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Bromek allilu (31,2 ml; 0,36 mola; 1,5 ekw.) i chlorek trimetylosilanu (34,2 ml; 0,27 mola; 2,0 ekw.) rozpuściłem w bezwodnym THF (200 ml). Roztwór schłodziłem do temperatury 0°C i wkropliłem 1,8M roztwór LDA (100 ml; 0,18 mola) w przeciągu godziny. Po 3 godzinach do mieszaniny reakcyjnej dodałem ostrożnie 1M roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (120 ml) i nasyciłem układ  $\text{NaCl}$ . Fazy rozdzieliłem, odrzucając wodną, a organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 48-50°C przy ciśnieniu 20 mbarów. Ostatecznie otrzymałem **3.5** (21,3 g; 61% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widmo  $^1\text{H}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>54</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  5.97 (m, 1H), 5.22 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 0.19 (s, 9H).



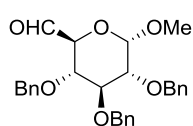
**(E)-1-(Trimetylosililo)-1-propeno-3-boronian pinakolu (3.6).**

Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Roztwór allilotrimetylosilanu

(22 ml; 136 mmoli; 1,00 ekw.) w bezwodnym THF (60 ml) schłodziłem do

temperatury 0°C. Wkropliłem 2,5M roztwór *n*-BuLi (60 ml; 150 mmola; 1,10 ekw.) w przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Mieszaninę, która zmieniła barwę na żółtą, podgrzałem do temperatury pokojowej. Po godzinie mieszaninę ponownie schłodziłem do temperatury 0°C i wkropliłem B(*i*-PrO)<sub>3</sub> (33 ml; 143 mmola; 1,05 ekw.) w przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po godzinie do mieszaniny reakcyjnej ostrożnie dodałem 2M roztwór HCl nasycony NaCl (80 ml). Fazy rozdzieliłem, wodną odrzuciłem a organiczną przemyłem solanką (40 ml), wysuszyłem i zatężyłem do połowy objętości. Do roztworu dodałem świeżo aktywowane sita molekularne 3Å (20 g) oraz pinakol (16,2 g; 136 mmoli; 1,00 ekw.) i mieszałem przez noc (14 godzin). Zawiesinę przefiltrowałem przez centymetrową warstwę Celitu, a otrzymany roztwór zatężyłem. Surowy produkt poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 80-82°C przy ciśnieniu 1 mbara. Ostatecznie otrzymałem **3.6** (30,7 g; 94% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widmo <sup>13</sup>C NMR z danymi literaturowymi.<sup>56</sup>

<sup>13</sup>C NMR (100MHz) δ 142.2, 130.8, 83.3, 24.9, 24.8, -1.0.

**2,3,4-Tri-O-benzylo-α-D-gluko-heksodialdo-1,5-piranozyd metylu (3.10).**

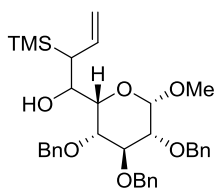
Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Roztwór chlorku oksalilu (4,2 ml;

50 mmoli; 5,0 ekw.) w bezwodnym CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) schłodziłem do temperatury

-78°C. Wkropliłem 50% (vol./vol.) roztwór DMSO w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml; 100 mmoli; 10,0

ekw.) w przeciągu 15 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po 30 minutach wkropliłem roztwór 2,3,4-tri-O-benzylo-α-D-glukopiranozydu metylu (**3.13**; 4,65 g; 10 mmoli) w bezwodnym CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) w przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po 30 minutach wkropliłem Et<sub>3</sub>N (14 ml; 100 mmoli; 10 ekw.) w przeciągu 10 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po 1,5 godziny usunąłem łąźnię chłodzącą i roztwór mieszałem dalej przez noc w temperaturze pokojowej (16 godzin). Do mieszaniny dodałem wodę (100 ml) i powstały dwufazowy układ rozdzieliłem odrzucając warstwę wodną. Warstwę organiczną przemyłem 1M roztworem HCl (100 ml), wodą (100 ml) i solanką oraz wysuszyłem i zatężyłem, uzyskując surowy **3.10** w postaci żółtawego oleju, który bez dodatkowego oczyszczania niezwłocznie użyłem w kolejnym przejściu.

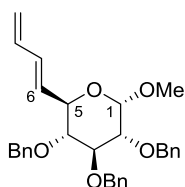
**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoksy- $\alpha$ -D-gluko-nona-8-enopiranozyd metylu (3.14).**



Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. W suchej kolbie o pojemności 500 ml umieściłem tabletkę sprasowanego  $\text{LiAlH}_4$  (0,60 g; 2 ekw.) oraz bezwodny  $\text{CrCl}_3$  (5,07 g; 4 ekw.). Kolbę schłodziłem do temperatury  $-78^\circ\text{C}$  i przez septum wprowadziłem bezwodny THF (80 ml). Następnie fioletową mieszaninę przenieśliśmy do łaźni o temperaturze  $0^\circ\text{C}$ . W miarę ogrzewania się układu zaobserwowałem intensywne wydzielanie gazu oraz zmianę barwy zawiesiny na czarną. Po około 2 godzinach tabletkę  $\text{LiAlH}_4$  uległa rozpuszczeniu i wydzielanie gazu ustało. Zawiesinę mieszałem przez dodatkową godzinę, po czym wkropliłem roztwór surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-gluko-heksodialdo-1,5-piranozydu metylu (**3.10**) otrzymanego w poprzednim etapie w suchym THF (20 ml) w przeciągu 15 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Zawiesina była intensywnie mieszana przez noc (14 godzin), po czym ostrożnie dodałem wodę (100 ml) oraz NaCl, aż do momentu nasycenia układu. Fazy rozdzieliłem, fazę wodną odrzuciłem, a organiczną wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy produkt jako mieszaninę dwóch izomerów *anti* w postaci bezbarwnego oleju, który posiadał wystarczającą czystość by poddać go reakcjom eliminacji.

Ten sam związek można również otrzymać w wyniku reakcji *alliloboronowania*. Do roztworu surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-gluko-heksodialdo-1,5-piranozydu metylu (**3.10**) otrzymanego w poprzednim etapie w toluenie (100 ml) dodałem (*E*)-1-(trimetylosililo)-1-propeno-3-boronian pinakolu (**3.6**; 3,60 g; 1,5 ekw.). Po trzech tygodniach roztwór przesączyłem przez krótką kolumnę z żelazem krzemionkowym (10 g), który następnie eluowałem  $\text{AcOEt}$  (500 ml). Roztwór zatężyłem otrzymując surowy produkt jako mieszaninę dwóch izomerów *anti* w postaci bezbarwnego oleju, który posiadał wystarczającą czystość by poddać go reakcjom eliminacji.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeoksy- $\alpha$ -D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozyd metylu(3.15).**



Do mieszaniny stężonego  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i THF (100 ml; 1:10 v/v) o temperaturze  $0^\circ\text{C}$  dodałem roztwór surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoksy- $\alpha$ -D-gluko-nona-8-enopiranozydu metylu (**3.14**) otrzymanego w poprzednim etapie, w minimalnej ilości THF (5 ml). Po 15 minutach do mieszaniny reakcyjnej dodałem wodę (100 ml) oraz NaCl, aż do momentu nasycenia układu. Fazy rozdzieliłem, fazę wodną odrzuciłem a organiczną wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy **3.15** w postaci amorficznego ciała stałego. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym (11:1→9:1→7:1→5:1 heksany/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) otrzymałem **3.15** (3,46 g; 71% wydajności po 3 przejściach) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$[\alpha]_D^{20} = +7.1;$

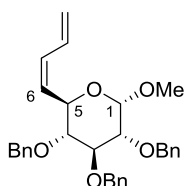
$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.38–7.23 (m, 15H, arom.), 6.39–6.27 (m, 2H, H-7 oraz H-8), 5.66 (dd,  $J = 14.4, 6.9$  Hz, 1H, H-6), 5.24 (dd,  $J = 16.2, 1.2$  Hz, 1H, H-9'), 5.13 (dd,  $J = 9.4, 1.7$  Hz, 1H, H-9), 4.95 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.84 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.80 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.76 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 4.57 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.12 (dd,  $J = 9.7, 7.1$  Hz, 1H, H-5), 3.98 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 3.52 (dd,  $J = 9.7, 3.6$  Hz, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4);

$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  138.8, 138.2 oraz 138.0 (czwart. benzyle), 136.3 (C-7), 133.9 (C-8), 130.3 (C-6), 128.4–127.6 (arom.), 118.2 (C-9), 98.1 (C-1), 82.2 (C-4), 81.7 (C-3), 79.8 (C-2), 75.9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 75.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.9 (C-5), 55.20 ( $\text{OCH}_3$ );

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 509.2299; oznaczona: 509.2307;

Analiza elementarna: obliczona dla  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5$ : %C 76.52, %H 7.04; oznaczona: %C 76.66, %H 6.96.

### 2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\alpha$ -D-gluko-nonadi-6(Z),8-enopiranozyd metylu(3.16).



Do roztworu surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoksy- $\alpha$ -D-gluko-nona-8-enopiranozydu metylu (**3.14**) otrzymanego w poprzednim etapie w bezwodnym THF (100 ml) słodzonego do temperatury 0°C wkropliłem 2,5M roztwór *n*-butylolitu (6,0 ml; 15,0 mmoli; 1,5 ekw.) w przeciągu 5 minut. Po około 15 minutach do mieszaniny reakcyjnej dodałem wodę (100 ml) oraz NaCl, aż do momentu nasycenia układu. Fazy rozdzieliłem, fazę wodną odrzuciłem a organiczną wysuszyłem i zateżyłem otrzymując surowy **3.16** w postaci amorficznego ciała stałego, który poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (11:1→9:1→7:1→5:1 heksany/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), otrzymując **3.16** (3,70 g; 76% wydajności po 3 przejściach) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$[\alpha]_D^{20} = -69.0;$

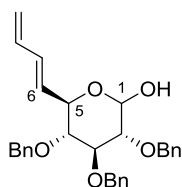
$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.37–7.22 (m, 15H, arom.), 6.75 (dt,  $J = 16.8, 10.6$  Hz, 1H, H-8), 6.25 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-7), 5.39 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H, H-6), 5.31 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H, H-9'), 5.21 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-9), 4.94 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.82 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.80 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.69 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-1), 4.56 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H-5), 4.00 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 3.53 (dd,  $J = 9.7, 3.5$  Hz, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.30 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4);

$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  138.8, 138.2 oraz 138.0 (czwart. benzyle), 134.1 (C-7), 132.3 (C-8), 128.4–127.6 (arom.), 120.0 (C-9), 98.3 (C-1), 82.4 (C-4), 81.5 (C-3), 79.7 (C-2), 75.9, 75.2 oraz 73.4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66.6 (C-5), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ );

HR-MS: obliczona dla  $C_{31}H_{34}O_5Na$   $[M+Na]^+$ : 509.2299; oznaczona: 509.2309;

Analiza elementarna: obliczona dla  $C_{31}H_{34}O_5$ : %C 76.52, %H 7.04; oznaczona: %C 76.62, %H 7.02.

### 2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranoza (**3.20**) poprzez reakcję hydrolizy



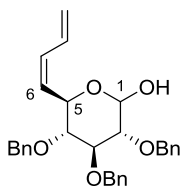
Do roztworu 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozydu metylu (**3.15**; 1,68 g; 3,45 mmola) w AcOH (35 ml) dodałem 2M roztwór TfOH (7,0 ml) i mieszałem w temperaturze 80°C. Po 3 godzinach roztwór zatężyłem, a pozostałość rozpuściłem w Et<sub>2</sub>O (85 ml) i przemyłem kolejno nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×70 ml), wodą (70 ml) i solanką (35 ml), otrzymując surowy produkt, który poddałem oczyszczeniu na żelu krzemionkowym (9:1→7:1→5:1→3:1 heksany/EtOAc) otrzymując **3.20** (0,41 g; 25% wydajności; α/β = 1,4:1) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

<sup>1</sup>H NMR (600MHz) δ 7.40–7.18 (m, 30H, arom.), 6.41–6.28 (m, 4H, H-7α, H-7β, H-8α i H-8β), 5.72–5.64 (m, 2H, H-6α i H-6β), 5.26–5.11 (m, 5H, H-9α, H-9β, H-9'α, H-9'β i H-1α), 4.95–4.82 (m, 5H, 5×OCH<sub>2</sub>Ph), 4.79–4.68 (m, 5H, H-1β i 4×OCH<sub>2</sub>Ph), 4.58 (dd, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H, H-5α), 3.96 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3α), 3.86 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H, H-5β), 3.65 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3β), 3.55 (dd, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H, H-2α), 3.39 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H, H-2β), 3.33 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4β), 3.26 (m, 2H, H-4α i OH-β), 2.95 (s, 1H, OH-α);

<sup>13</sup>C NMR (150MHz) δ 138.6, 138.5, 138.3, 137.9 i 2×137.80 (czwart. benzyle), 136.2 (C-8α), 136.1 (C-8β), 2×134.1 (C-7α i C-7β), 130.1 (C-6α i C-6β), 128.5–127,6 (arom.), 118.5 (C-9α), 118.2 (C-9β), 97.3 (C-1β), 91.2 (C-1α), 84.2 (C-3β), 83.1 (C-2β), 82.1 (C-4α), 82.0 (C-4β), 81.3 (C-3α), 80.0 (C-2α), 2×75.8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75.5 (C-5β), 2×75.2, 74.8 i 73.3 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71.2 (C-5α);

HR-MS: obliczona dla  $C_{30}H_{32}O_5NaSi$   $[M+Na]^+$ : 495.2142; oznaczona: 495.2112;

Analiza elementarna: obliczona dla  $C_{30}H_{32}O_5Si$ : %C 76.25, %H 6.83; oznaczona: %C 76.03, %H 6.78.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranoza (3.21) poprzez reakcję hydrolizy**

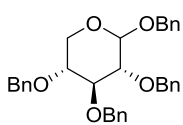
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.20**, wychodząc z 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozydu metylu (**3.16**, 1,70 g; 3,50 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu na żelu krzemionkowym (9:1→7:1→5:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.21** (0,38 g; 23% wydajności;  $\alpha/\beta = 1,4:1$ ) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.37–7.18 (m, 30H, arom.), 6.74 (m, 2H, H-8 $\alpha$  i H-8 $\beta$ ), 6.26 (m, 2H, H-7 $\alpha$  i H-7 $\beta$ ), 5.45 (dd,  $J = 10.1, 9.3$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 5.39 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-6 $\alpha$ ), 5.31 (t,  $J = 15.0$  Hz, 2H, H-9' $\alpha$  i H-9' $\beta$ ), 5.22 (t,  $J = 10.3$  Hz, 2H, H-9 $\alpha$  i H-9' $\beta$ ), 5.18 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 4.95–4.75 (m, 9H, H-1 $\beta$ , H-5 i 7 $\times$ OCH<sub>2</sub>Ph), 4.71–4.62 (m, 5H, 5 $\times$ OCH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-5 $\beta$ ), 3.98 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 3.67 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 3.56 (dd,  $J = 9.5, 3.6$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.41–3.37 (m, 2H, H-2 $\beta$  i H-4 $\beta$ ), 3.31 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-4 $\alpha$ ), 3.15 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -OH), 2.91 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\alpha$ -OH);

$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  138.7, 138.5, 138.3, 138.0, 2 $\times$ 137.8 (czwart. benzyle), 134.1 (C-7 $\alpha$ ), 133.8 (C-7 $\beta$ ), 132.5 (C-8 $\alpha$ ), 132.3 (C-8 $\beta$ ), 128.5–127.5 (C-6 $\alpha$ , C-6 $\beta$  i arom.), 120.2 (C-9 $\beta$ ), 119.9 (C-9 $\alpha$ ), 97.2 (C-1 $\beta$ ), 91.3 (C-1 $\alpha$ ), 84.2 (C-3 $\beta$ ), 83.0 (C-2 $\beta$ ), 82.1 (C-4 $\alpha$ ), 82.0 (C-4 $\beta$ ), 81.2 (C-3 $\alpha$ ), 79.9 (C-2 $\alpha$ ), 2 $\times$ 75.8, 75.3, 74.8 i 73.4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71.5 (C-5 $\beta$ ), 67.0 (C-5 $\alpha$ );

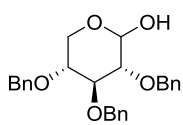
HR-MS: obliczona dla C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 495.2142; oznaczona: 495.2149;

Analiza elementarna: obliczona dla C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>: %C 76.25, %H 6.83; oznaczona: %C 76.12, %H 6.97.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-D-ksylopiranozyd benzylu (3.24).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.12**, wychodząc z D-ksylozy (15,0 g; 10,0 mmoli), stosując 4,8 ekw. 60% zawiesiny NaH oraz 4,4 ekw. bromku benzylu.

Surowy **3.24** w postaci bezbarwnego oleju posiadał czystość wystarczającą, by użyć go jako substrat w reakcji hydrolizy.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-D-ksylopiranoza (*ent*-3.22).**

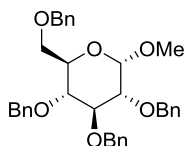
Otrzymany w poprzednim etapie 2,3,4-tri-*O*-benzylo-D-ksylopiranozyd benzylu (**3.24**) rozpuściłem w AcOH (315 ml) i dodałem 1M roztwór HCl (140 ml). Reakcję mieszałem w temperaturze wrzenia przez 5 godzin, po czym oddestylowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuściłem w toluenie (300 ml) i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem; czynność powtórzyłem dwukrotnie.

Otrzymany pomarańczowy olej rozpuściłem w Et<sub>2</sub>O (500 ml) i przemyłem 1M roztworem NaOH

(2×300ml), wodą (300ml) i solanką (150 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy **ent-3.22** w postaci lepkiego bladożółtego osadu. Surowy produkt rozpuściłem we wrzącym AcOEt (100 ml) i dodałem heksanów (300 ml). Po ochłodzeniu żółtawy roztwór mieszałem w temperaturze pokojowej przez noc (18 godzin). Wykryształowany materiał odsączyłem, następnie przemyłem mieszaniną heksany/AcOEt (3:1, 2×100 ml) i wysuszyłem, otrzymując **ent-3.22** (22,2 g; 52% wydajności po 2 przejściach) w postaci białego puszystego osadu. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>64</sup>

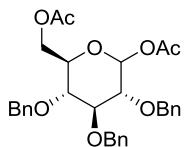
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  138.6, 138.5, 138.3, 138.2, 138.1, 137.8, 128.5–127.6, 97.7, 91.4, 83.2, 82.3, 80.5, 79.4, 77.5, 77.5, 75.4, 74.7, 73.4, 73.2, 73.2, 63.7, 60.4.

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (3.26)



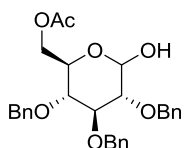
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.12**, wychodząc z D-glukozydu metylu (19,42 g; 10,0 mmoli), stosując 4,8 ekw. 60% zawiesiny NaH oraz 4,4 ekw. bromku benzylo. Surowy **3.26** w postaci bezbarwnego oleju posiadał czystość wystarczającą, by użyć go jako substrat reakcji acetolizy.

### 1,6-Di-*O*-acetylo-2,3,4-tri-*O*-benzylo-D-glukopiranoza (3.27)



Surowy 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu (**3.26**), otrzymany w poprzednim przejściu, rozpuściłem w AcOH (250 ml) oraz Ac<sub>2</sub>O (250 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodziłem do temperatury 0°C i dodałem stężony H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml). Po 3 godzinach do mieszaniny dodałem 1M roztwór NaOH (50 ml) oraz MeOH (150 ml) i pozostawiłem na noc w temperaturze pokojowej (15 godzin). Mieszaninę zatężyłem a pozostałość rozpuściłem w Et<sub>2</sub>O (500 ml), przemyłem 1M roztworem NaOH (2×250 ml), wodą (250 ml) i solanką (100 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem otrzymując **3.27**, jako mieszaninę anomerów alfa i beta, w postaci bezbarwnego oleju, którego czystość była wystarczająca, by użyć go, jako substrat, w kolejnym przejściu.

### 6-*O*-Acetylo-2,3,4-tri-*O*-benzylo-D-glukopiranoza (3.28)

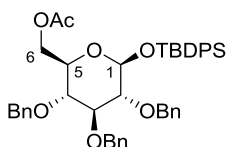


Surowy 1,6-di-*O*-acetylo-2,3,4-tri-*O*-benzylo-D-glukopiranozę (**3.27**) rozpuściłem w THF (500 ml) i dodałem benzyloaminę (10 ml). Po 24 godzinach do mieszaniny dodałem nasycony roztwór NH<sub>4</sub>Cl (250 ml). Fazy rozdzieliłem, odrzucając wodną, a organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Otrzymałem surowy **3.28** w postaci bezbarwnego oleju, który poddałem oczyszczaniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (4:1→3:1→2:1→3:2 heksany/EtOAc), otrzymując **3.28** (31,03 g; 63% wydajności po 3 przejściach), jako mieszaninę

anomerów alfa i beta, w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>67</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz) mieszaniny anomerów  $\delta$  138.6, 138.5, 138.4, 138.0, 137.9, 137.8, 128.7–127.9, 97.6, 91.3, 84.7, 83.2, 81.8, 80.2, 77.4, 76.0, 75.9,  $2 \times 75.2$ , 75.0, 73.5, 73.2, 69.0,  $2 \times 63.3$ , 21.1.

### 6-O-Acetylo-2,3,4-tri-O-benzyl- $\beta$ -D-glukopiranozyd *tert*-butylo-difenylosililu (3.29)



Roztwór 6-O-acetylo-2,3,4-tri-O-benzyl- $\alpha$ -D-glukopiranozy (**3.28**; 3,21 g; 6,52 mmola) i imidazolu (0,89 g; 13,04 mmola; 2,0 ekw.) w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 ml) schłodziłem do temperatury  $0^\circ\text{C}$ . *tert*-Butylo(chloro)difenylosilan (1,84 ml, 7.17

mmola; 1,1 ekw.) wdropiłem w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Po godzinie roztwór przemyłem 1M roztworem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 ml), wodą (30 ml) i solanką (15 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując **3.29** w postaci bezbarwnego oleju, którego czystość była wystarczająca, by użyć go, jako substrat, w reakcji deacetylowania. Małą próbkę związku (około 100 mg) poddałem oczyszczaniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (1:15→1:13→1:11→1:9 heksany/EtOAc), otrzymując czysty **3.29** w postaci bezbarwnego oleju.

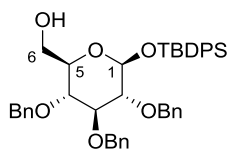
$[\alpha]_D^{21} = -38.9$ ;

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.45–7.15 (m, 25H, arom.), 5.04 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.91 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.82 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.76 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-1), 4.52 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.05 (dd,  $J = 11.7, 2.2$  Hz, 1H, H-6), 3.98 (dd,  $J = 11.7, 5.3$  Hz, 1H, H-6'), 3.55 (m, 2H, H-2 i H-3), 3.49 (dd,  $J = 9.8, 8.6$  Hz, 1H, H-4), 3.16 (ddd,  $J = 9.8, 5.3, 2.2$  Hz, 1H, H-5), 1.90 (s, 3H, OAc), 1.11 [s, 9H,  $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  170.6 ( $\text{COOCH}_3$ ), 138.4, 138.3 i 137.8 (czwart. benzyle), 136.0–127.2 (arom.), 97.8 (C-1), 84.8 (C-3), 83.9 (C-2), 77.7 (C-4), 75.6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 75.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72.5 (C-5), 63.0 (C-6), 26.9 [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 20.8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 19.2 [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];

HR-MS:  $m/z$  obliczona dla  $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 753.3224; oznaczona: 753.3202;

Analiza elementarna: obliczona dla  $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Si}$ : %C 74.97, %H 7.02; oznaczona: %C 74.96, %H 7.27.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-β-D-glukopiranozyd *tert*-butylodifenylosililu (3.30).**

Surowy 6-*O*-acetylo-2,3,4-tri-*O*-benzylo-α-D-glukopiranozyd *tert*-butylodifenylosililu (**3.29**), otrzymany w poprzednim przejściu, rozpuściłem w suchym MeOH (65 ml) i dodałem świeżo przygotowany roztwór MeONa w MeOH (0,5M; 13 ml). Po 15 minutach roztwór przefiltrowałem przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego i zatężyłem. Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (1:13→1:11→1:9→1:7 heksany/EtOAc), otrzymując **3.30** (3,41 g; 76% wydajności po 2 przejściach) w postaci bezbarwnego oleju.

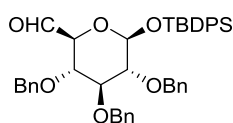
$$[\alpha]_D^{22} = +32.1;$$

<sup>1</sup>H NMR (600MHz) δ 7.73–7.69 (m, 5H, arom.), 7.44–7.19 (m, 20H, arom.), 5.12 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.77 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1), 4.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.58 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.52 (dd, *J* = 9.1, 7.5 Hz, 1H, H-2), 3.45–3.40 (m, 2H, H-4 i H-6), 3.33 (ddd, *J* = 11.8, 6.8, 5.4 Hz, 1H, H-6'), 2.97 (ddd, *J* = 9.6, 5.4, 2.7 Hz, 1H, H-5), 1.11 [s, 9H, OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, OH);

<sup>13</sup>C NMR (150MHz) δ 138.5, 138.4 i 138.0 (czwart. benzyle), 135.7–127.5 (arom.), 98.1 (C-1), 84.6 (C-3), 84.2 (C-2), 77.8 (C-4), 75.7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75.0 (C-5), 74.9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 61.9 (C-6), 26.9 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.1 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];

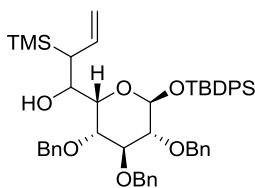
HR-MS: *m/z* obliczona dla C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 711.3118; oznaczona: 711.3091;

Analiza elementarna: obliczona dla C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Si: %C 73.94, %H 6.89; oznaczona: %C 73.91, %H 6.98.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-β-D-gluko-heksodialdo-1,5-piranozyd *tert*-butylodifenylosililu (3.31).**

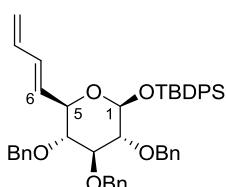
Roztwór 2,3,4-tri-*O*-benzylo-β-D-glukopiranozydu *tert*-butylodifenylosililu (**3.30**; 2,08 g; 3.02 mmola) i TEMPO (4,7 mg; 30,2 μmoli; 0,01 ekw.) w suchym CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) schłodziłem do temperatury 0°C. Do roztworu dodałem porcjami kwas trichloroizocyjanurowy (0,77 g; 3,32 mmola; 1,1 ekw.) i otrzymaną zawiesinę mieszałem przez 15 minut. Osad odsączyłem na warstwie Celitu, dodałem Et<sub>2</sub>O (30 ml), przemyłem 5% roztworem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml), 1M roztworem NaOH (25 ml), 1M roztworem H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25 ml), wodą (25 ml) i solanką (25 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Pozostałość rozpuściłem w toluenie (50 ml) i zatężyłem, otrzymując surowy aldehyd **3.31**, który użyłem w następnym przejściu bez dodatkowego oczyszczania.



**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoksy- $\beta$ -D-gluko-nona-8-enopiranozyd*tert*-butylo-difenylosililu (3.32).**

Związek ten otrzymałem na drodze reakcji alliloboronowania w analogiczny sposób co **3.14**, wychodząc z 2,3,4-tri-*O*-benzylo- $\beta$ -D-gluko-heksodialdo-1,5-piranozydu *tert*-butylo-difenylosililu (**3.31**) otrzymanego w poprzednim etapie.

Po 4 dniach otrzymałem surowy **3.32**, jako mieszaninę dwóch izomerów *anti*, w postaci bezbarwnego oleju, która posiadała wystarczającą czystość by poddać go reakcjom eliminacji.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozyd *tert*-butylo-difenylosililu (3.33).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.15**, wychodząc z surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoksy- $\alpha$ -D-gluko-nona-8-enopiranozydu *tert*-butylo-difenylosililu (**3.32**) otrzymanego w poprzednim etapie.

Surowy **3.33** poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (11:1→9:1→7:1→5:1 heksany/Et<sub>2</sub>O), otrzymując **3.33** (1,52 g; 71% wydajności po 3 przejściach) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

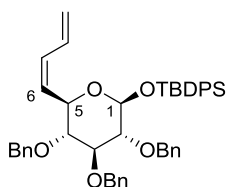
$$[\alpha]_D^{20} = +37.3;$$

<sup>1</sup>H NMR (600MHz)  $\delta$  7.75–7.63 (m, 5H, arom.), 7.44–7.16 (m, 20H, arom.), 6.21 (dt,  $J = 16.8, 10.5$  Hz, 1H, H-8), 5.88 (dd,  $J = 15.4, 10.6$  Hz, 1H, H-7), 5.56 (dd,  $J = 15.4, 5.3$  Hz, 1H, H-6), 5.07 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.03 (m, 2H, H-9 i H-9'), 4.88–4.83 (m, 2H, 2×OCH<sub>2</sub>Ph), 4.77 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.72 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (dd,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-1), 4.51 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.53 (m, 2H, H-2 i H-3), 3.42 (dd,  $J = 9.0, 5.3$  Hz, 1H, H-5), 3.26 (m, 1H, H-4), 1.12 [s, 9H, OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];

<sup>13</sup>C NMR (150MHz)  $\delta$  138.6, 138.5 i 138.0 (czwart. benzyle), 136.5 (C-8), 136.0, 135.9, 133.7 i 132.8 (arom.), 132.3 (C-7), 129.7 i 129.5 (arom.), 129.4 (C-4), 128.3–127.3 (arom.), 117.5 (C-9), 98.0 (C-1), 84.6 (C-3), 84.0 (C-2), 82.6 (C-4), 75.7 i 2×75.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 74.3 (C-5), 27.0 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.1 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];

HR-MS: obliczona dla C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 733.3325; oznaczona: 733.3322;

Analiza elementarna: obliczona dla C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si: %C 77.71, %H 7.09; oznaczona: %C 77.90, %H 7.10.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradekoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranozyd *tert*-butylo-difenylosililu (3.34).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.16**, wychodząc z surowego 2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-(trimetylosililo)-7,8,9-trideoxy- $\alpha$ -D-gluko-nona-8-enopiranozydu *tert*-butylo-difenylosililu (**3.32**) otrzymanego w poprzednim etapie.

Surowy **3.34** poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (11:1→9:1→7:1→5:1 heksany/Et<sub>2</sub>O), otrzymując **3.34** (1,63g; 76% wydajności po 3 przejściach) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

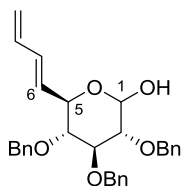
$$[\alpha]_D^{21} = -22.9;$$

<sup>1</sup>H NMR (600MHz)  $\delta$  7.69–7.66 (m, 5H, arom.), 7.39–7.34 (m, 3H, arom.), 7.30–7.20 (m, 15H, arom.), 7.18–7.15 (m, 2H, arom.), 6.45 (dt,  $J = 16.7, 10.6$  Hz, 1H, H-8), 6.12 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-7), 5.30 (t,  $J = 16.7$ , 1H, H-6), 5.24 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-9'), 5.11 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-9), 5.02 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.84 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H, 2×OCH<sub>2</sub>Ph), 4.76 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.62–4.54 (m, 3H, H=1 i 2×OCH<sub>2</sub>Ph), 3.86 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-5), 3.56–3.51 (m, 2H, H-2 i H-3), 3.37–3.33 (m, 1H, H-4), 1.10 [s, 9H, OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];

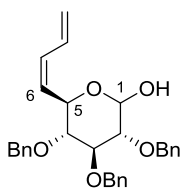
<sup>13</sup>C NMR (150MHz)  $\delta$  138.7, 138.5 i 138.0 (czwart. benzyle), 136.0, 135.8, 133.3, 133.2 (arom.), 133.0 (C-7), 132.7 (C-8), 129.6, 129.6 i 129.6–128.10 (arom.), 128.0 (C-6), 127.9–127.30 (arom.), 119.3 (C-9), 97.7 (C-1), 84.5 (C-3), 83.8 (C-2), 82.5 (C-4), 75.7 i 2×75.0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71.2 (C-5), 27.0 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.2 [OSiPh<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>];

HR-MS: obliczona dla C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 733.3325; oznaczona: 733.3339;

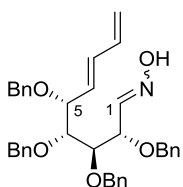
Analiza elementarna: obliczona dla C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si: %C 77.71, %H 7.09; oznaczona: %C 77.77, %H 7.18.

**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradekoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranoza (3.20) poprzez reakcję desililowania**

Do roztworu 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradekoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozydu *tert*-butylo-difenylosililu (**3.33**; 1,68 g; 2,37 mmola) w THF (24 ml) dodałem AcOH (237  $\mu$ l) oraz 1M roztwór TBAF w THF (3,6 ml; 3,55 mmola; 1,5 ekw.). Po 3 godzinach roztwór zatężyłem a pozostałość poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (9:1→7:1→5:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.20** (0,88 g; 86% wydajności;  $\alpha/\beta = 1,4:1$ ) w postaci białego amorficznego ciała stałego. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR produktu z widmami związku otrzymanego w wyniku reakcji hydrolizy glikozydu **3.14** (patrz str.123).

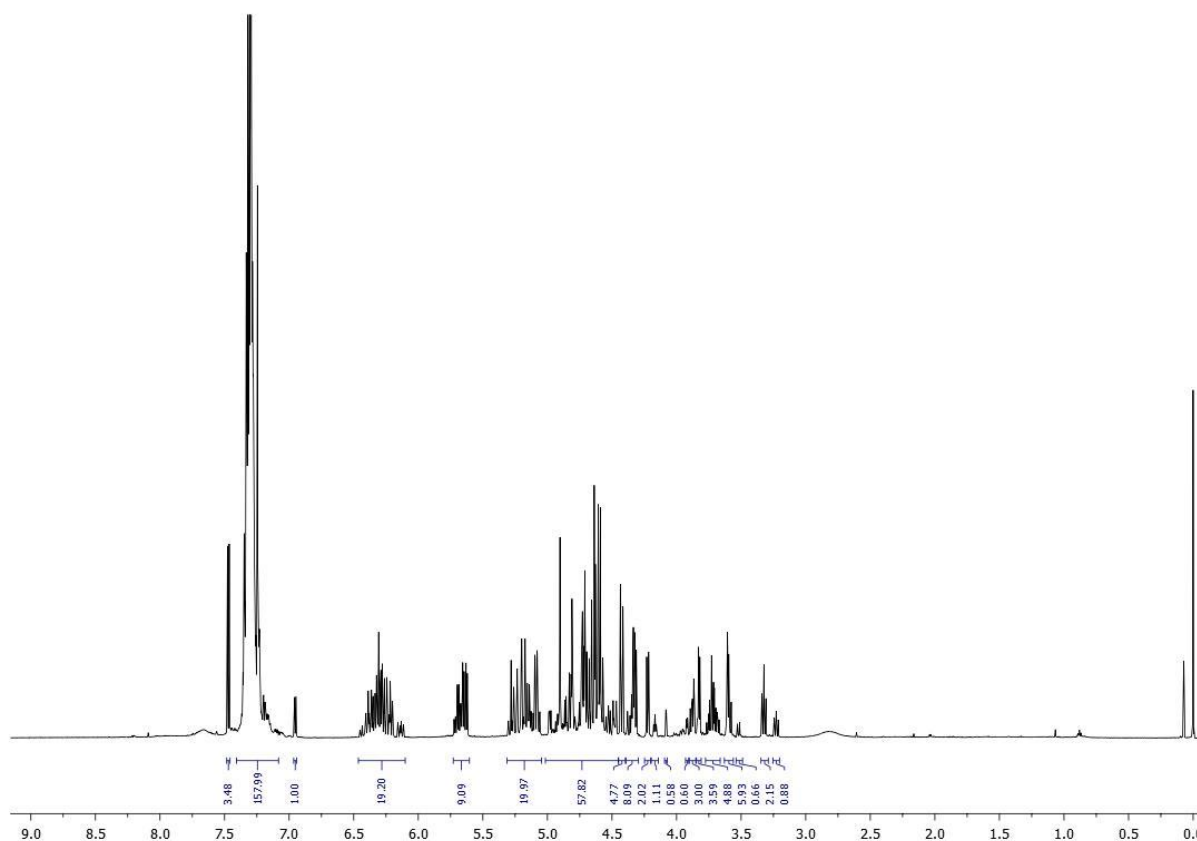
**2,3,4-Tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranoza (3.21) poprzez reakcję desililowania.**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.20**, wychodząc z 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozydu *tert*-butylo-difenylosililu (**3.34**; 1,41 g; 1,99 mmola). Surowy **3.21** poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (9:1→7:1→5:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.21** (0,79 g; 84% wydajności;  $\alpha/\beta = 1,4:1$ ) w postaci białego amorficznego ciała stałego. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR produktu z widmami związku otrzymanego w wyniku reakcji hydrolizy glikozydu **3.15** (patrz str.124).

**Oksym (*anti/syn*)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozy (3.43).**

Do roztworu 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*E*),8-enopiranozy (**3.20**; 0,75 g; 1,59 mmola) w pirydynie (16 ml) dodałem  $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$  (221 mg; 3,18 mmola; 2,0 ekw.) i mieszałem przez noc (16 godzin). Roztwór zatężyłem, a pozostałość rozpuściłem w  $\text{Et}_2\text{O}$  (32 ml), przemyłem 1M roztworem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (32 ml), wodą (32 ml) i solanką (16 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem oczyszczaniu chromatograficznemu (7:1→5:1→4:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.43** (0,91 g; 82% wydajności, *anti/syn*= 3,5:1) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz) sygnały diagnostyczne  $\delta$  7.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1 *anti*-oksym), 6.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 0.4H, H-1 *syn*-oksym).

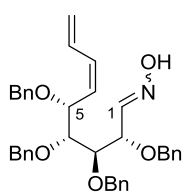


$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  151.8 (C-1 *syn*-oksym), 151.0 (C-1), 149.8 (C-1 *anti*-oksym), 138.5, 138.4, 138.1, 2 $\times$ 138.0, 137.8, 137.7, 137.6, 137.5, 137.4, 137.3, 137.1, 2 $\times$ 137.0, 136.4, 136.3, 136.2, 136.0, 135.8, 134.4, 133.8, 132.7, 132.6, 132.4, 132.3, 130.5, 129.6, 128.6–127.3 (arom.), 119.4, 118.5, 118.1, 117.7, 117.5, 91.6, 87.7, 85.6, 82.5, 82.2, 82.0, 81.4, 81.3, 80.5, 79.7, 79.6, 79.2, 78.7, 77.5, 77.2, 76.5, 76.3, 75.8, 75.6, 2 $\times$ 75.2, 74.9, 74.6, 74.2, 73.8, 73.2, 73.1, 72.1, 71.9, 71.6, 71.4, 71.3, 70.8, 70.5, 70.3;

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 510.2251; oznaczona: 510.2237;

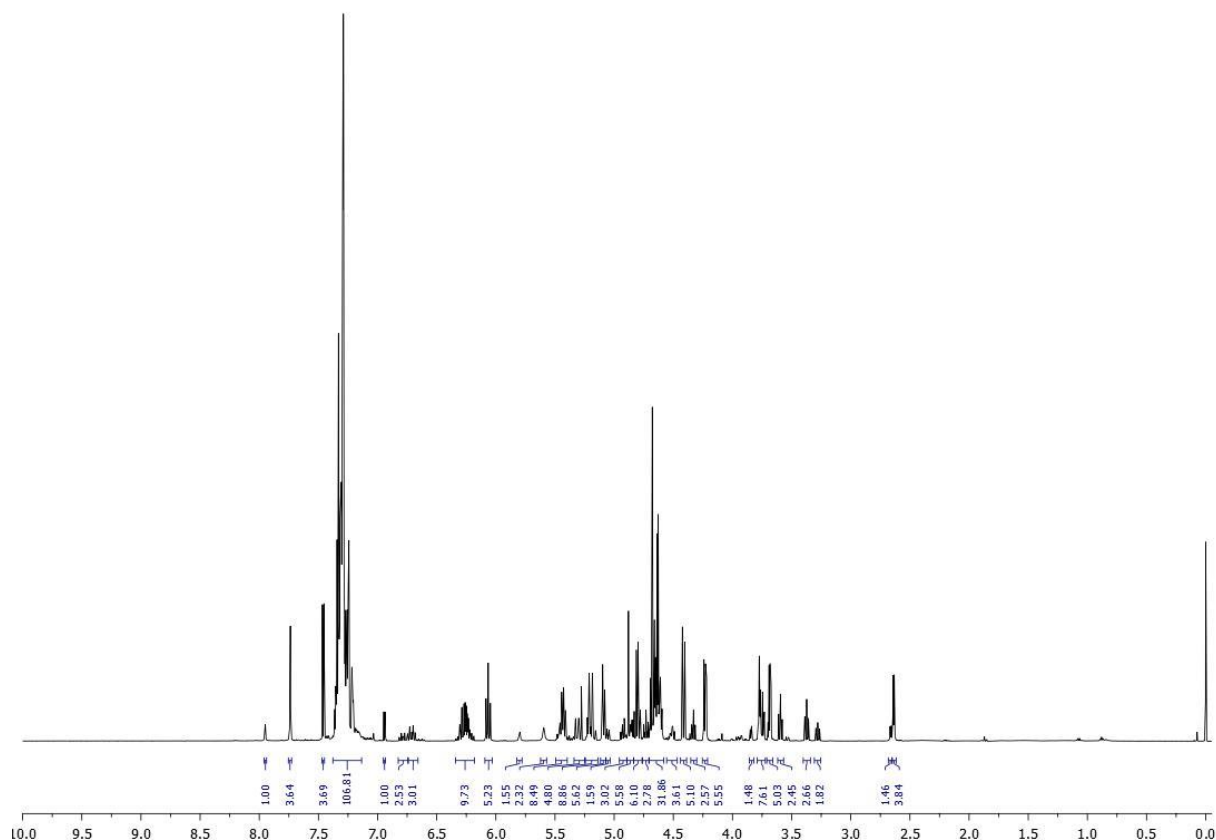
Analiza elementarna: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ : %C 73.90, %H 6.82, %N 2.87; oznaczona: %C 74.06, %H 6.74, %N 2.77.

### Oksym (*anti/syn*)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranozy (3.45)



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.43**, wychodząc z 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7,8,9-tetradeksoxy-D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranozy (**3.21**, 0,99 g, 2,19 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczaniu chromatograficznemu (7:1 $\rightarrow$ 5:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ 3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.45** (0,83 g, 81% wydajności, *anti/syn*= 3.7:1) w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz) sygnały diagnostyczne  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 3.7H, *anti*-oksym), 6.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, C-1 *syn*-oksym).



$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz)  $\delta$  151.7 (C-1 *syn*-oksym), 149.9 (C-1 *anti*-oksym), 138.6, 138.5, 138.2, 138.1, 2 $\times$ 138.0, 137.8, 137.6, 2 $\times$ 137.5, 137.2, 137.0, 133.9, 133.8, 132.8, 132.4, 132.3, 132.1, 132.0, 131.8, 130.2, 129.8, 128.6–127.6 (arom.), 120.2, 119.8, 119.6, 119.3, 91.6, 87.8, 85.6, 82.5, 82.3, 81.9, 80.3, 79.9, 79.8, 79.3, 78.6, 77.4, 75.9, 75.8, 75.7, 75.3, 75.3, 74.9, 74.7, 74.4, 74.1, 73.8, 73.7, 73.0, 72.0, 71.1, 70.3, 67.6, 67.5, 66.8.

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 510.2251; oznaczona: 510.2249.

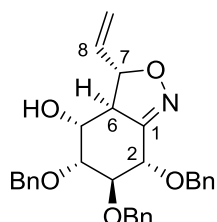
Analiza elementarna: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ : %C 73.90, %H 6.82, %N 2.87; oznaczona: %C 73.96, %H 6.89, %N 2.84.

### 2–Izoksazolin $\mathbf{3.48a}$ i $\mathbf{3.48b}$ .

Do roztworu oksymu (*anti/syn*)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*E*),8-eno-piranozy ( $\mathbf{3.43}$ ; 475,8 mg; 0,98 mmola) w MeOH (6,0 ml) dodałem  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (15  $\mu\text{l}$ ) oraz wkropliłem (diacetoksyjodo)benzen (351 mg; 1,08 mmola; 1,1 ekw.) rozpuszczony w MeOH (3,0 ml) w przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po 5 godzinach roztwór zatężyłem, otrzymując jako surowy produkt mieszaninę dwóch izomerycznych 2–izoksazolin $\mathbf{3.48a}$  i  $\mathbf{3.48b}$  w stosunku 81:19, który oznaczyłem za pomocą analizy HPLC (MeCN:H $_2$ O 70:30; przepływ 0,750 ml/min;  $\lambda = 254$  nm;

Chromatogram III.4 patrz str. 86). Produkty rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5:1→4:1→3:1→2:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.48a** (285,5 mg; 60% wydajności) i **3.48b** (71,4 mg; 15% wydajności) oba, jako bezbarwne oleje.

**(3S,3aS,4R,5R,6R,7S)-5,6,7-Tris(benzylloksy)-3-winylo-3,3a,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-ol (3.48a):**



$$[\alpha]_D^{21} = -27.2;$$

$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.41–7.10 (m, 15H, arom.), 5.84 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 7.5$  Hz, 1H, H-8), 5.39 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, H-9'), 5.20 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-9), 4.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-7), 4.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (m, 2H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.41 (m, 2H, H-2 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.33 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.13 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-3), 3.93 (dd,  $J = 10.4, 8.2$  Hz, 1H, H-5), 3.81 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-4), 3.37 (dt,  $J = 7.5, 10.4$  Hz, 1H, H-6), 2.39 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, OH);

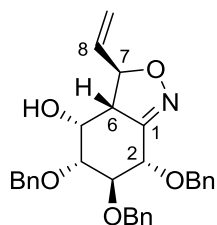
$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  155.4 (C-1), 137.5, 137.3 i 137.1 (czwart. benzyle), 136.0 (C-8), 128.5–127.8 (arom.), 117.6 (C-9), 86.0 (C-7), 78.5 (C-4), 74.4 (C-3), 72.3 i 72.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.9 (C-5), 71.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.5 (C-2), 54.7 (C-6);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 508.2095; oznaczona: 508.2106;

Analiza elementarna: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ : %C 74.21, %H 6.43, %N 2.88; oznaczona: %C 73.97, %H 6.43, %N 2.67.

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 87).

**(3R,3aR,4R,5R,6R,7S)-5,6,7-Tris(benzylloksy)-3-winylo-3,3a,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-ol (3.48b)**



$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.42–7.24 (m, 15H, arom.), 5.91 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 7.5$  Hz, 1H, H-8), 5.38 (dt,  $J = 17.3, 1.0$  Hz, 1H, H-9), 5.25 (dt,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H, H-9'), 5.16 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 5.09 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.95 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.81 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.76–4.67 (m, 3H,  $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.27 (dd,  $J = 8.9, 1.1$  Hz, 1H, H-2), 4.03 (m, 2H, H-3 i H-4), 3.52 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 1H, H-5), 2.94 (dd,  $J = 8.3, 2.9$  Hz, 1H, H-6), 2.64 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  155.1 (C-1), 138.4, 137.8 i 137.5 (czwart. benzyle), 135.7 (C-8), 128.5–127.7 (arom.), 118.4 (C-9), 82.0 (C-5), 81.9 (C-3 lub C-4), 81.8 (C-7), 77.2 (C-2), 76.3, 73.4 i 73.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66.3 (C-3 lub C-4), 55.6 (C-6);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 508.2095; oznaczona: 508.2101;

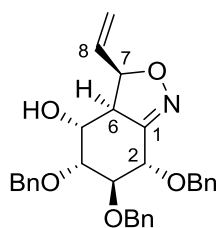
Analiza elementarna: obliczona dla  $C_{30}H_{31}NO_5$ : %C 74.21, %H 6.43, %N 2.88; oznaczona: %C 74.00, %H 6.43, %N 2.72;

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 88).

### 2-Izoksazoliny **3.50a** i **3.50b**.

Związki te otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.48a** i **3.48b**, wychodząc z oksymu (*anti/syn*)-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6,7,8,9-tetradeksoxy- $\beta$ -D-gluko-nonadi-6(*Z*),8-enopiranozy (**3.45**; 435,5 mg; 0,89 mmola). Surowy produkt otrzymałem jako mieszaninę dwóch izomerycznych 2-izoksazolin **3.50a** i **3.50b** w stosunku 95:5, który oznaczyłem za pomocą analizy HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O 70:30; przepływ 0,750 ml/min;  $\lambda = 254$  nm; Chromatogram III.5 patrz str. 87). Produkty rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowej (5:1→4:1→3:1→2:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.50a** (293,6 mg; 68% wydajności) i **3.50b** (18,6 mg; 3% wydajności) oba, jako bezbarwne oleje.

### (*3R,3aS,4R,5R,6R,7S*)-5,6,7-Tris(benzylloksy)-3-winylo-3,3a,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-ol (**3.50a**)



$$[\alpha]_D^{21} = +76.3;$$

$^1\text{H NMR}$  (600MHz)  $\delta$  7.40–7.13 (m, 15H), 6.01 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 6.5$  Hz, 1H, H-8), 5.45 (d,  $J = 17.1$ , 1H, H-9), 5.32 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, H-9'), 5.17 (dd,  $J = 11.0, 6.5$  Hz, 1H, H-7), 4.71 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.62 (m,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.60 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (m, 2H, H-2 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.34 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.12 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-3), 4.07 (td,  $J = 10.8, 3.2$  Hz, 1H, H-5), 3.80 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-4), 3.72 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-6), 2.40 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, OH);

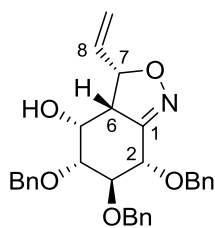
$^{13}\text{C NMR}$  (150MHz)  $\delta$  154.9 (C-1), 137.5, 137.4 i 137.1 (czwart. benzyle), 132.4 (C-8), 128.5–127.7 (arom.), 118.4 (C-9), 82.7 (C-7), 78.4 (C-4), 74.4 (C-3), 72.1, 72.0 i 71.0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.4 (C-2), 67.4 (C-5), 51.7 (C-2);

HR-MS: obliczona dla  $C_{30}H_{31}NO_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 508.2095; oznaczona: 508.2100;

Analiza elementarna: obliczona dla  $C_{30}H_{31}NO_5$ : %C 74.21, %H 6.43, %N 2.88; oznaczona: %C 74.35, %H 6.49, %N 2.76.

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 88).

**(3*S*,3*aR*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5,6,7-Tris(benzyloksi)-3-winylo-3,3*a*,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-ol (3.50b)**



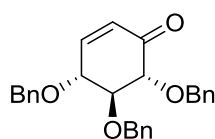
$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.42–7.25 (m, 15H), 6.36 (ddd,  $J = 17.4, 10.2, 8.3$  Hz, 1H, H-8), 5.42 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H-9), 5.38 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-9'), 5.06 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.00 (dd,  $J = 8.3, 10.9$  Hz, 1H, H-7), 4.95 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.80 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.71–4.66 (m, 3H,  $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5), 4.06–4.02 (m, 2H, H-3 i H-5), 3.49 (dd,  $J = 9.1, 2.2$  Hz, 1H, H-4), 3.05 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-6), 2.39 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  155.2 (C-1), 138.4, 137.8 i 137.5 (czwart. benzyle), 132.5 (C-8), 128.5–127.7 (czwart. benzyle), 120.8 (C-9), 83.4 (C-7), 82.9 (C-3), 81.9 (C-4), 77.5 (C-2), 76.3, 73.0 i 72.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66.7 (C-5), 53.3 (C-2);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 508.2095; oznaczona: 508.2105.

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 89).

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Tribenzyloksycykloheks-5-enon (3.59)**

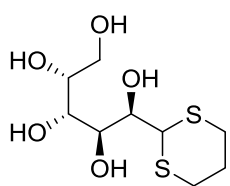


Do roztworu (3*S*,3*aS*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5,6,7-tribenzyloksi-3-winylo-3,3*a*,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-olu (**3.48a**; 168,9 mg; 0,348 mmola) w mieszaninie  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (9:1; 3,5 ml) dodałem  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (459,1 mg; 1,74 mmola; 5,0 ekw.) i mieszałem przez 2,5 godziny w temperaturze  $60^\circ\text{C}$ . Po tym czasie odsączyłem osad, a powstały roztwór zatężyłem otrzymując surowy produkt, który poddałem oczyszczeniu na żelu krzemionkowym (5:1→4:1→3:1→2:1 heksany/ $\text{EtOAc}$ ), otrzymując **3.59** (41,8 mg; 29% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>80</sup> Ten sam produkt **3.59** powstaje w identycznych warunkach z (3*R*,3*aS*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5,6,7-tribenzyloksi-3-winylo-3,3*a*,4,5,6,7-heksahydro-2,1-benzoksazol-4-olu (**3.50a**).

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.46–7.40 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 13H), 6.80 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 4.74 (dd,  $J = 11.5, 5.8$  Hz, 2H), 4.35 (dt,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 10.7, 8.1$  Hz, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  197.5, 148.1, 138.3, 137.9, 137.7, 128.7, 128.5, 128.3,  $2 \times 128.2$ , 128.1, 128.0,  $2 \times 127.9$ , 84.8, 84.0, 79.1, 75.8, 74.6, 73.7.



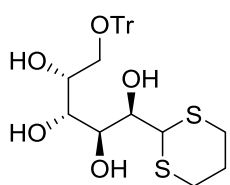
**Ditioacetal propano-1,3-diyłowy D-glukozy (3.76).**

Do roztworu D-glukozy (54,06 g; 300 mmoli; 1,0 ekw.) w stężonym HCl (55 ml) dodałem 1,3-propanoditiol (30 ml; 300 mmoli; 1,0 ekw.). Reakcję prowadziłem przez godzinę w temperaturze pokojowej, po czym dodałem EtOH (550 ml).

Uzyskaną zawiesinę mieszałem w temperaturze pokojowej przez godzinę, po

czym odsączyłem osad, przemyłem EtOH (2×275ml) i suszyłem na powietrzu przez 24 godziny, otrzymując **3.76** (63,28 g; 78% wydajności) w postaci białego proszku. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>85</sup>

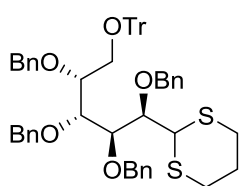
$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  73.6, 71.7, 71.1, 69.5, 62.8, 49.3, 29.0, 28.4, 25.3.

**Ditioacetal propano-1,3-diyłowy 6-O-trytylo-D-glukozy (3.77).**

Do roztworu ditioacetalu propano-1,3-diyłowego D-glukozy (**3.76**; 27,04 g; 100 mmoli; 1,0 ekw.) w bezwodnej pirydynie (270 ml) dodałem chlorek trytylu (33,45 g; 120 mmoli; 1.2 ekw.) oraz DMAP (1,22 g; 10 mmoli; 0,1 ekw.). Reakcję prowadziłem przez 24 godziny w temperaturze 60°C, po czym mieszaninę

reakcyjną zatężyłem, a pozostałość podzieliłem pomiędzy EtOAc (540 ml) oraz wodę (270 ml).

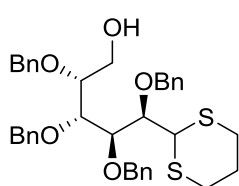
Warstwę organiczną przemyłem 1M roztworem H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (270 ml), wodą (270 ml) i solanką (135 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Otrzymany surowy **3.77** posiadał wystarczającą czystość by zostać bezpośrednio poddany reakcji benzylowania.

**Ditioacetal propano-1,3-diyłowy 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-6-O-trytylo-D-glukozy (3.78).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.12**, wychodząc z surowego ditioacetalu propano-1,3-diyłowego 6-O-trytylo-D-glukozy (**3.77**), stosując 4,8 ekw. 60% zawiesiny NaH oraz 4,4 ekw. bromku benzyłu. Surowy **3.78** w postaci

żółtego oleju posiadającego wystarczającą czystość by zostać bezpośrednio

poddany reakcji detrytylowania.

**Ditioacetal propano-1,3-diyłowy 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-D-glukozy (3.79).**

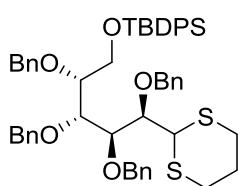
Surowy ditioacetal propano-1,3-diyłowy 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-6-O-trytylo-D-glukozy (**3.78**) rozpuściłem w mieszaninie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (1:1; 500 ml) po czym dodałem *p*-TSA (500 mg). Po 2 godzinach dodałem NEt<sub>3</sub> (1 ml) i zatężyłem.

Pozostałość poddałem oczyszczeniu chromatograficznego na żelu

krzemionkowym (100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc), otrzymując **3.79** (33,43 g; 53% wydajności po 3 etapach) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>85</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 128.5–127.7, 81.9, 80.5, 79.9, 78.9, 75.4, 74.5, 74.2, 71.9, 61.3, 49.6, 30.5, 29.9, 26.2.

**Ditioacetal propano-1,3-diyłowy 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-6-O-(tert-butyldifenylosililo)-D-glukozy (3.80).**



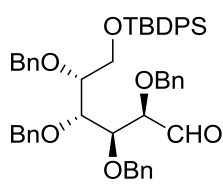
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.28**, wychodząc z ditioacetalu propano-1,3-diyłowego 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-D-glukozy (**3.79**; 21,89 g; 34,7 mmola). Surowy poddałem oczyszczeniu chromatograficznego na żelu krzemionkowym (7:1→6:1→5:1→4:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.80** (27,47 g; 91% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.69–7.52 (m, 4H), 7.48–7.15 (m, 26H), 4.88 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.76–4.57 (m, 5H), 4.49 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.07 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.69 (dd,  $J = 6.2, 4.6$  Hz, 1H), 3.54 (dt,  $J = 5.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.87–2.74 (m, 1H), 2.77–2.53 (m, 3H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.10 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  138.9, 138.7, 2×138.4, 135.9–127.0, 81.9, 79.8, 79.9, 78.4, 75.2, 74.7, 73.8, 72.5, 62.4, 49.5, 30.0, 29.5, 27.0, 26.2, 19.3;

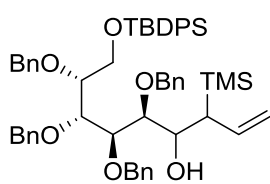
HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{S}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 868.3651; oznaczona: 868.3647.

**(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-tetrakis(benzyloksy)-6-(tert-butyldifenylosilil)oksyheksanal (3.81).**



Do roztworu ditioacetalu propano-1,3-diyłowego 2,3,4,5-tetra-O-benzylo-6-O-(tert-butyldifenylosililo)-D-glukozy (**3.80**; 4,36 g; 5,02 mmola) w mieszaninie  $\text{MeCN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$  (8:1:1; 50 ml) dodałem odczynnik Dess-Martina (4,47 g; 10,03 mmola; 2,0 ekw.). Zawiesinę mieszałem przez noc (16 godzin) w temperaturze pokojowej, po czym rozpuszczalniki odparowałem, a surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznego na żelu krzemionkowym (7:1→6:1→5:1→4:1→3:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.81** (3,28 g; 84% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Ze względu na ograniczoną trwałość produktu, był on niezwłocznie użyty w kolejnym etapie syntezy.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ : 883.

**(5S,6R,7R,8R)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)-9-(tert-butyldifenylsilyl)oksy-3-(trimetylosililo)non-1-en-4-ol (3.82).**

Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Do roztworu allilotrimetylosilanu (3,70 g; 32,4 mmola; 10,0 ekw.) w suchym THF (32 ml) schłodzonego do temperatury  $-78^{\circ}\text{C}$  wkropliłem 2,5M roztwór *n*-butylolitu (12 ml; 29,1 mmola; 9,0 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej.

Po odczekaniu 30. minut do żółtego roztworu wkropliłem 1M roztwór chlorku triizopropylloksytytanu (29 ml; 29,1 mmola; 9,0 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Po 30 minutach do czerwonego roztworu dodałem roztwór (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)-6-(*tert*-butyldifenylsilyl)oksyheksanal (3.81; 2,10 g; 3,19 mmola) w suchym THF (6,4 ml) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez noc (16 godzin) w temperaturze  $-78^{\circ}\text{C}$ . Następnego dnia do mieszaniny reakcyjnej dodałem  $\text{Et}_2\text{O}$  (64 ml) i wodę (64 ml). Powstały biały osad odsączyłem, a dwufazowy układ podzieliłem, odrzucając fazę wodną. Fazę organiczną przemyłem solanką (32 ml), wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy produkt jako mieszaninę dwóch izomerów *anti* w postaci bezbarwnego oleju, który posiadał wystarczającą czystość by poddać go reakcjom eliminacji.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 915.

**3-Trimetylosililo-2-propyn-1-ol (3.84).**

Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Opilki magnezu (12,80 g; 500 mmoli; 2,8 ekw.) zawiesiłem w bezwodnym THF (250 ml), po czym dodałem kryształek jodu.

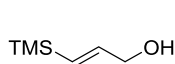
Do zawiesiny wkropliłem EtBr (38 ml; 500 mmoli; 2,8 ekw.) za pomocą pompy strzykawkowej w przeciągu 3 godzin, dbając by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła  $50^{\circ}\text{C}$ . Gdy temperatura spadła poniżej  $40^{\circ}\text{C}$  mieszaninę podgrzałem do  $50^{\circ}\text{C}$ , a po godzinie schłodziłem do  $0^{\circ}\text{C}$  i w przeciągu 2 godzin wkropliłem za pomocą pompy strzykawkowej alkohol propargilowy (10,4 ml; 180 mmoli; 1,0 ekw.). Po 18 godzinach w temperaturze pokojowej wkropliłem chlorotrimetylosilan (10,4 ml; 180 mmoli; 1,0 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej, dbając by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła  $20^{\circ}\text{C}$ . Następnie mieszałem przez 2 godziny w temperaturze wrzenia, po czym schłodziłem do temperatury pokojowej i ostrożnie dodałem 1,4M roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (200 ml), tak by temperatura mieszaniny nie przekroczyła  $45^{\circ}\text{C}$ . Po schłodzeniu do temperatury pokojowej roztwór ekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 150$  ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą ( $2 \times 250$  ml) i solanką (200 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Pozostałość poddałem destylacji próżniowej zbierając frakcję wrzącą w temperaturze  $76^{\circ}\text{C}$  przy ciśnieniu

20 mbarów, otrzymując **3.84** (30,0 g; 76% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>88</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ 4.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.89 (br s, 1H), 0.15 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (100MHz) δ 104.0, 90.3, 51.2, -0.25.

#### (*E*)-3-Trimetylosililo-2-propen-1-ol (**3.85**).



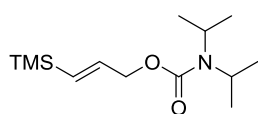
*Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu.* 60% roztwór Red-Al® w toluenie (50 g; 150 mmoli; 1,7 ekw.) dodałem do bezwodnego Et<sub>2</sub>O (100 ml) i schłodziłem do

0°C. Do roztworu wkropliłem 3-trimetylosililo-2-propyn-1-ol (**3.84**; 11,5 g; 90 mmoli; 1,0 ekw.) w przeciągu 1,5 godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Reakcję prowadziłem dalej przez godzinę w temperaturze pokojowej, po czym ponownie schłodziłem do 0°C i ostrożnie dodałem 3,6M roztwór H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (250 ml). Mieszaninę przenieśliem do rozdzielacza, fazy rozdzieliłem a wodną przemyłem Et<sub>2</sub>O (2×50 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (2×100 ml) i solanką (75 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Pozostałość poddałem destylacji próżniowej, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 76–78°C przy ciśnieniu 20 mbarów otrzymując **3.85** (9,1 g; 78% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>88</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ 6.19 (dt, *J* = 18.8, 4.4 Hz, 1H), 5.92 (dt, *J* = 18.8, 1.8 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 6.1, 4.4, 1.7 Hz, 2H), 1.41 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 0.08 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (100MHz) δ 144.9, 129.7, 65.7, -1.2.

#### *N,N*-Diizopropyllokarbaminian (*E*)-3-trimetylosililo-2-propenylowy (**3.86**).



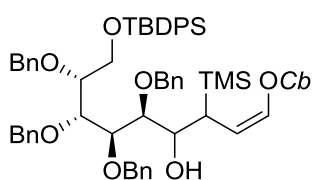
Do schłodzonej do 0°C zawiesiny NaH (60% w oleju mineralnym; 6,04 g; 92,7 mmola; 2.0 ekw.) w bezwodnym THF (90 ml) dodałem (*E*)-3-trimetylosililo-2-propen-1-ol (**3.85**; 6,04 g; 46,4 mmola; 1.0 ekw.) w

przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Gdy z mieszaniny przestał wydzielać się wodór wkropliłem chlorek *N,N*-diizopropyllokarbamoilu (11,38 g; 69,6 mmola; 1,5 ekw.) rozpuszczony w bezwodnym THF (25 ml) w przeciągu 15 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Dalej reakcję prowadziłem przez 6 godzin w temperaturze wrzenia, po czym schłodziłem do temperatury pokojowej i mieszałem przez noc (16 godzin). Do mieszaniny reakcyjnej dodałem wodę (100 ml) i układ nasyciłem NaCl. Fazy rozdzieliłem, wodną przemyłem Et<sub>2</sub>O (100 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem i zatężyłem, a surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (1:9→1:2 heksany/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), otrzymując **3.86** (11,34 g; 95% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  6.10 (dt,  $J = 18.8, 4.8$  Hz, 1H), 5.90 (dt,  $J = 18.7, 1.6$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 2H), 3.93 (br s, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 0.07 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  155.4, 141.0, 132.0, 67.1, 46.0 (br), 21.1 (br), -1.3.

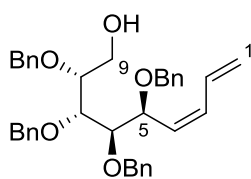
***N,N*-Diizopropylkarbaminian(1*Z*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)-9-(*tert*-butylodifenylosilil)oksy-4-hidroksy-3-(trimetylosililo)non-1-en-1-ylowy(3.87).**



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.82**, wychodząc z (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)-6-(*tert*-butylodifenylosilil)oksyheksanal (**3.81**; 3,15 g; 4,79 mmola), stosując w miejsce allilotrimetylosilanu (**3.17**) *N,N*-diizopropylkarbaminian (*E*)-3-trimetylosililo-2-propenylowy (**3.86**). Surowy produkt, jako mieszanina dwóch izomerów *anti* w postaci bezbarwnego oleju, posiadał wystarczającą czystość by poddać go reakcji eliminacji.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{63}\text{H}_{81}\text{NO}_8\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1058.

**(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*Z*)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)nona-6,8-dien-1-ol (3.89).**



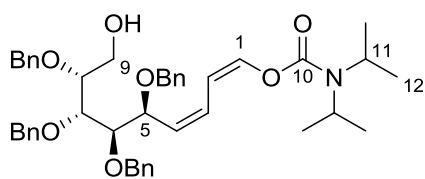
Do roztworu otrzymanego w poprzednim etapie surowego (5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)-9-(*tert*-butylodifenylosilil)oksy-3-(trimetylosililo)non-1-en-4-olu (**3.82**) w THF (16 ml) dodałem 1,0M roztwór TBAF w THF (16 ml; 16,0 mmola; 5,0 ekw.) i mieszałem przez noc (16 godzin). Roztwór zatężyłem a surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym

(100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc) otrzymując **3.89** (1,11 g; 73% wydajności po 2 etapach) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.39–7.17 (m, 20H, arom.), 6.51 (ddd,  $J = 16.6, 11.0, 10.1$  Hz, 1H, H-2), 6.29 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-3), 5.46 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-4), 5.28 (d,  $J = 16.7$ , 1H, H-1), 5.11 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-1'), 4.86 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.73 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.68 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63–4.57 (m, 3H, H-5 i  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.37 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.33 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.90 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-8), 3.85 (ddd,  $J = 12.0, 5.4, 4.0$  Hz, 1H, H-9), 3.77 (ddd,  $J = 11.7, 6.9, 4.0$  Hz, 1H, H-9'), 3.73 (dd,  $J = 6.1, 4.4$  Hz, 1H, H-6), 3.66 (dt,  $J = 5.5, 4.0$  Hz, 1H, H-7), 2.15 (dd,  $J = 6.9, 5.5$  Hz, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  138.8, 138.7 i  $2 \times 138.3$  (czwart. benzyle), 134.2 (C-3), 131.9 (C-2), 128.6–127.6 (arom. i C-4), 120.4 (C-1), 81.9 (C-6), 79.7 (C-7), 79.3 (C-8), 75.6 (C-5), 75.2, 74.5, 71.7 i 70.5 ( $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 60.8 (C-9);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 587.2773; oznaczona: 587.2770.

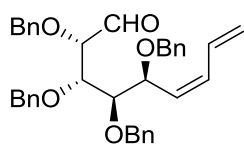
***N,N*-diizopropylkarbaminian (1*Z*,3*Z*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)-9-hydroksynona-1,3-dien-1-ylowy (3.91).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.89**, wychodząc z otrzymanego w poprzednim etapie surowego *N,N*-diizopropylkarbaminianu (1*Z*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)-9-(*tert*-butylodifenylosilil)oksy-4-hydroksy-3-(trimetylosililo)non-1-en-1-ylowego (**3.87**). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→90:10→20:80 heksany/EtOAc), otrzymując **3.91** (1,97 g; 69% wydajności po 2 etapach) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.35–7.19 (m, 20H), 7.04–6.99 (m, 1H, H-3), 6.73 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-1), 5.47–5.39 (m, 2H, H-2 i H-4), 4.87 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.69–4.61 (m, 2H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57–4.50 (m, 3H, H-5 i  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.37 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.17–4.12 (m, 2H, H-8 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.07 (br s, 1H, H-11), 3.89 (br s, 1H, H-11'), 3.89–3.82 (m, 2H, H-7 i H-9), 3.74 (ddd,  $J = 11.9, 6.8, 4.1$  Hz, 1H, H-9'), 3.68 (dd,  $J = 6.3, 4.7$  Hz, 1H, H-6), 2.10 (dd,  $J = 6.3, 5.5$  Hz, 1H, OH), 1.20 (br d,  $J = 28.5$ , 12H, H-12);

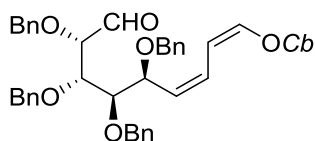
$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  152.0 (C-10), 138.6, 138.2, 138.1 i 137.8 (czwart. benzyle), 137.3 (C-3), 128.4–127.4 (arom. i C-4), 125.7 (C-1), 104.9 (C-2), 81.6 (C-7), 81.4 (C-6), 79.0 (C-8), 75.2 (C-5), 75.1, 74.0, 71.2 i 70.4 ( $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 60.7 (C-9), 46.9 i 46.1 ( $2 \times \text{C-11}$ ), 21.6 i 20.3 ( $2 \times \text{C-14}$ );

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 707.3822; oznaczona: 707.3830.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*Z*)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)nona-6,8-dienal (3.100).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.31**, wychodząc z (*2R,3R,4R,5S,6Z*)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)nona-6,8-dien-1-ol (**3.89**; 354,8 mg; 0,628 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc), otrzymując **3.100** (300,5 mg; 85% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Ze względu na ograniczoną trwałość produktu był on niezwłocznie użyty w kolejnym etapie syntezy.

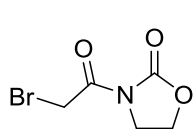
LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ : 617.

**N,N-diizopropyllokarbaminian (1Z,3Z,5S,6R,7R,8R)-5,6,7,8-tetrabenzylloksy-9-oksonona-1,3-dien-1-ylowy (3.102).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.31**, wychodząc z *N,N*-diizopropyllokarbaminianu (1Z,3Z,5S,6R,7R,8R)-5,6,7,8-tetrakis (benzylloksy)-9-hydroksynona-1,3-dien-1-ylowego (**3.91**; 372,8 mg; 0,527

mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc) otrzymując **3.102** (305,7 mg; 82% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Ze względu na ograniczoną trwałość produktu, był on niezwłocznie użyty w kolejnym etapie syntezy.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $C_{45}H_{55}NO_8Na$   $[M+MeOH+Na]^+$ : 760.

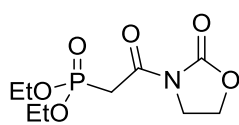
**3-(2-Bromoacetylo)oksazolidyn-2-on (3.98).**

Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Do schłodzonego do temperatury  $-78^\circ C$  roztworu 2-oksazolidynonu (3,94 g; 45,2 mmola; 1,0 ekw.) w suchym THF (90 ml), wkropliłem 2,5 M roztwór *n*-butylolitu (22 ml; 54,3 mmola; 1,2 ekw.) w

przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Do otrzymanego pomarańczowego roztworu wkropliłem bromek bromoacetylu (4,3 ml; 49,8 mmola; 1,5 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Reakcję prowadziłem przez dodatkową godzinę w temperaturze  $-78^\circ C$ , po czym dodałem nasycony roztwór  $NaHCO_3$  (100 ml) i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę otoczenia. Po rozdzieleniu faz wodną ekstrahowałem  $Et_2O$  (50 ml) i odrzuciłem. Ekstrakty połączyłem, przemyłem kolejno wodą (100 ml) i solanką (75 ml) oraz wysuszyłem i zateżyłem otrzymując oczekiwany **3.98** (7,81 g; 83% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

$^1H$  NMR (400MHz)  $\delta$  4.52 (s, 1H), 4.49 (dd,  $J = 8.6, 7.5$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 8.6, 7.5$  Hz, 1H);

$^{13}C$  NMR (100MHz)  $\delta$  166.2, 153.2, 62.6, 42.9, 27.6.

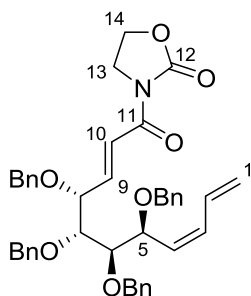
**2-(2-Okso-1,3-oksazolidyn-3-yl)-2-oksoetylofosfonian dietylu (3.99).**

Mieszaninę 3-(2-bromoacetylo)oksazolidyn-2-onu (**3.98**; 1,91 g; 6,41 mmola; 1,0 ekw.) i  $P(OEt)_3$  (2,2 ml; 12,81 mmola; 2,0 ekw.) mieszałem w temperaturze  $80^\circ C$  przez noc (16 godzin), po czym poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (3:2→1:1→2:3→1:2→0:1 heksany/EtOAc), otrzymując **3.99**

(1,92 g; 79% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widmo  $^{13}C$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  164.5, 153.0, 62.5, 61.7, 42.5, 34.5, 32.8, 16.2, 16.1.

**3-[(2E,4R,5R,6R,7S,8Z)-4,5,6,7-tetrakis(benzyloksy)undeka-2,8,10-trienoilo]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.101).**



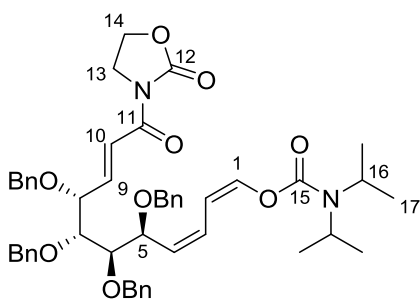
Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Do roztworu (2S,3S,4R,5S,6Z)-2,3,4,5-tetrakis(benzyloksy)nona-6,8-dienalu (**3.100**; 174,9 mg; 0,311 mmola), 2-(2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo)-2-oksoetylofosfonianu dietylu (**3.99**; 123,6 mg; 0,466 mmola; 1,5 ekw.) oraz bromku litu (40,5 mg; 0,466 mmola; 1,5 ekw.) w suchym MeCN (3 ml) dodałem *N*-etylo-diizopropylaminę (80  $\mu\text{l}$ ; 0,466 mmola; 1,5 ekw.). Po 20 godzinach roztwór zatężyłem, a surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0 $\rightarrow$ 92:8 $\rightarrow$ 36:64 heksany/EtOAc), otrzymując **3.101** (163,3 mg; 78% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-10), 7.35–7.16 (m, 20H, arom. i H-9), 6.51 (ddd,  $J$  = 16.7, 11.3, 10.1 Hz, 1H, H-2), 6.27 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, H-3), 5.45 (dd,  $J$  = 11.1, 9.7 Hz, 1H, H-4), 5.25 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, H-1), 5.09 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, H-1'), 4.84 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67–4.59 (m, 3H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-5), 4.56 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.55–4.47 (m, 2H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.38–4.30 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i  $2\times\text{H-13}$ ), 4.24 (dd,  $J$  = 6.8, 5.6, 1H, H-8), 4.14 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.97 (qdd,  $J$  = 11.1, 8.9, 7.1 Hz, 2H,  $2\times\text{H-14}$ ), 3.81 (dd,  $J$  = 5.6, 4.2 Hz, 1H, H-7), 3.74 (dd,  $J$  = 6.3, 4.2 Hz, 1H, H-6);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  164.5 (C-12), 153.3 (C-11), 147.6 (C-9), 138.9, 138.7, 138.4 i 137.9 (czwart. benzylo), 134.1 (C-3), 132.1 (C-2), 128.6–127.3 (arom. i C-4), 122.3 (C-10), 120.2 (C-1), 82.0 (C-7), 81.6 (C-6), 79.2 (C-8), 75.5 (C-5), 75.3, 74.2, 71.4, 70.4 ( $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.1 (C-13), 42.7 (C-14);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 696.2937; oznaczona: 696.2922.

***N,N*-diizopropylkarbaminian(1Z,3Z,5S,6R,7R,8R,9E)-5,6,7,8-tetrakis(benzyloksy)-11-okso-11-(2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo)undeka-1,3,9-trien-1-ylo (3.103).**



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.101**, wychodząc *N,N*-diizopropylkarbaminianu (1Z,3Z,5S,6R,7R,8R)-5,6,7,8-tetrabenzyloksy-9-oksonona-1,3-dien-1-ylowego (**3.102**; 148,6 mg; 0,211 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0 $\rightarrow$ 90:10 $\rightarrow$ 20:80 heksany/EtOAc), otrzymując **3.103**

(130,7 mg; 76% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

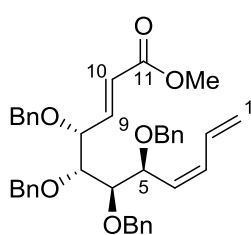


$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.45 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, H-10), 7.35–7.16 (m, 20H, arom. i H-9), 7.03–6.99 (m, 1H, H-3), 6.62 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-1), 5.48–5.40 (m, 2H, H-2 i H-4), 4.89 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.70–4.63 (m, 3H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-5), 4.60 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59–4.50 (m, 2H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40–4.32 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i  $2\times\text{H-13}$ ), 4.20–4.14 (m, 2H, H-8 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.09 (br s, 1H, H-16), 3.95 (qdd,  $J = 11.1, 8.9, 7.1$  Hz, 2H,  $2\times\text{H-14}$ ), 3.87 (br s, 1H, H-16'), 3.81 (dd,  $J = 5.8, 4.4$  Hz, 1H, H-7), 3.74 (dd,  $J = 6.3, 4.3$  Hz, 1H, H-6), 1.28 (br d,  $J = 25.9$ , 12H, H-14);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  164.5 (C-12), 153.3 (C-11), 152.0 (C-15), 148.8 (C-9), 138.9, 138.8, 138.5 i 138.0 (czwart. benzyle), 138.1 (C-3), 132.9 (C-2), 128.5–127.5 (arom. i C-4), 125.6 (C-1), 122.4 (C-10), 81.8 (C-7), 81.6 (C-6), 79.3 (C-8), 75.3 (C-5), 75.2, 74.1, 71.4, 70.4 ( $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.2 (C-13), 42.6 (C-14), 47.0 i 46.1 ( $2\times\text{C-13}$ ), 21.6 i 20.3 ( $2\times\text{C-14}$ );

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 816.3986; oznaczona: 816.3972.

**(2E,4R,5R,6R,7S,8Z)-4,5,6,7-tetrakis(benzylotksy)undeka-2,8,10-trienonian metylu (3.106).**

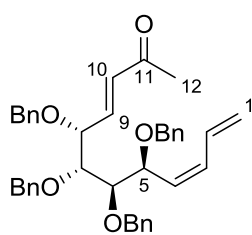


Do roztworu (2S,3S,4R,5S,6Z)-2,3,4,5-tetrakis(benzylotksy)nona-6,8-dienalu (**3.100**; 44,9 mg;  $7,98\cdot 10^{-2}$  mmola) w benzenie dodałem (trifenylfosforanyli-deno)octan metylu (53,4 mg; 0,159 mmola; 2,0 ekw.) i mieszałem przez noc (18 godzin). Następnego dnia roztwór zatężyłem, a surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (heksany/EtOAc), otrzymując **3.106** (36,5 mg, 74% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz)  $\delta$  7.43–7.18 (m, 20H), 7.01 (dd,  $J = 15.8, 6.6$  Hz, 1H, H-9), 6.45 (ddd,  $J = 16.7, 11.2, 10.0, 6.0$  Hz, 1H, H-2), 6.26 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-3), 6.01 (d,  $J = 15.9$ , 1H, H-10), 5.45 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-4), 5.26 (d,  $J = 16.7$ , 1H, H-1), 5.09 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-1'), 4.82 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), , 4.63 (m, 2H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59–4.53 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-5), 4.51 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.15 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-8), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.79 (dd,  $J = 5.6, 4.4$  Hz, 1H, H-7), 3.73 (m, 1H, H-6);

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz)  $\delta$  166.3 (C-11), 146.0 (C-9), 138.7, 138.4, 138.1 i 137.8 (czwart. benzyle), 133.9 (C-3), 131.8 (C-2), 128.5–127.3 (arom. i C-4), 123.3 (C-10), 120.2 (C-1), 81.6 i 81.5 (C-6 i C-7), 78.8 (C-8), 75.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 75.1 (C-5), 74.1, 71.1 i 70.3 ( $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 51.7 (OMe);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 641.2879; oznaczona: 641.2886.

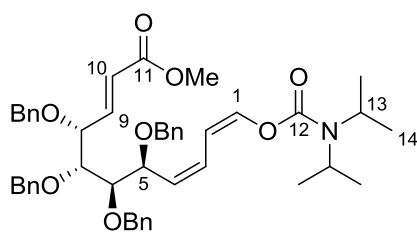
**(3E,5R,6R,7R,8S,9Z)-5,6,7,8-tetrakis(benzylloksy)dodeka-3,9,11-trien-2-on (3.107).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.106**, wychodząc z (2S,3S,4R,5S,6Z)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)nona-6,8-dienalu (**3.100**; 46,7 mg;  $8,30 \cdot 10^{-2}$  mmola) stosując w miejsce (trifenylfosforanylideno)octanu metylu (trifenylfosforanylideno)aceton. Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (heksany/EtOAc), otrzymując **3.107** (38,0 mg; 76% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.36–7.19 (m, 20H, arom.), 6.78 (dd,  $J = 16.3, 6.5$  Hz, 1H, H-9), 6.46 (dt,  $J = 16.2, 10.6$  Hz, 1H, H-2), 6.28 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H, H-3), 6.18 (d,  $J = 16.2$  Hz, H-10), 5.45 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-4), 5.27 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, H-1), 5.11 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-1'), 4.85 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.64–4.56 (m, 4H,  $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-5), 4.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.18 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.15 (ddd,  $J = 6.5, 5.3$  Hz, 1H, H-8), 3.81 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-7), 3.70 (dd,  $J = 6.3, 4.3$  Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-12);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  198.2 (C-11), 144.7 (C-9), 138.6, 138.3, 138.1 i 137.8 (czwart. benzyle), 134.1 (C-3), 132.6 (C-10), 131.7 (C-2), 128.5–127.4 (arom. i C-4), 120.3 (C-1), 81.7 i 81.6 (C-6 i C-7), 79.3 (C-8),  $2 \times 75.3$  (C-5 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.0, 71.3, 70.3 ( $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 26.9 (C-12);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 625.2930; oznaczona: 625.2936.

**(2E,4R,5R,6R,7S,8Z,10Z)-4,5,6,7-tetrakis(benzylloksy)-11-[(diizopropylokarbamoilo)oksy]undeka-2,8,10-trienonian metylu (3.108).**

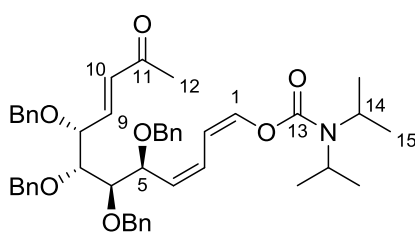
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób co **3.106** wychodząc z (2S,3S,4R,5S,6Z)-2,3,4,5-tetrakis(benzylloksy)nona-6,8-dienalu (**3.102**; 47,3 mg;  $6,70 \cdot 10^{-2}$  mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (heksany/EtOAc2:1), otrzymując **3.108** (35,8 mg; 69% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.36–7.19 (m, 20H), 7.03–6.99 (m, 2H, H-3 i H-9), 6.62 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H-1), 6.00 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-10), 5.47–5.39 (m, 2H, H-2 i H-4), 4.82 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.64 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.50 (dd,  $J = 9.8, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 4.46 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.32 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.17–4.12 (m, 2H, H-8 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.07 (br s, 1H, H-13), 3.89 (br s, 1H, H-13), 3.80 (dd,  $J = 5.7, 4.5$  Hz, 1H, H-7), 3.73–3.70 (m, 4H, H-6 i OMe), 1.28 (br d,  $J = 25.9$  Hz, 12H, H-14);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  166.4 (C-11), 152.0 (C-12), 146.0 (C-9), 138.8, 138.3, 138.1 i 137.8 (czwart. benzyle), 137.3 (C-3), 128.4–127.3 (arom. i C-4), 125.6 (C-1), 123.3 (C-10), 104.9 (C-2), 81.5 (C-7), 81.4 (C-6), 78.8 (C-8), 75.2 (C-5), 75.0, 74.1, 71.1 i 70.2 ( $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 51.6 (OMe), 46.9 i 46.0 ( $2\times\text{C-13}$ ), 21.6 i 20.3 ( $2\times\text{C-14}$ );

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{NO}_8\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 784.3825; oznaczona: 784.3829.

***N,N*-diizopropylkarbaminian (1*Z*,3*Z*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,9*E*)-5,6,7,8-tetrakis(benzyloksi)-11-oksododeka-1,3,9-trien-1-ylu (3.109).**



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.106**, wychodząc z (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*Z*)-2,3,4,5-tetrakis(benzyloksi)nona-6,8-dienalu (**3.102**; 47,9 mg;  $6,79\cdot 10^{-2}$  mmola), stosując w miejsce (trifenylfosforanylideno)octanu metylu (trifenylfosforanylideno)aceton. Surowy produkt poddałem oczyszczeniu

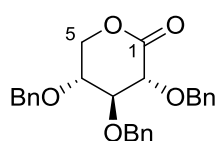
chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (heksany/EtOAc), otrzymując **3.109** (36,4 mg; 72% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.35–7.21 (m, 20H), 7.04–6.98 (m, 1H, H-3), 6.78 (dd,  $J = 16.2, 6.4$  Hz, 1H, H-9), 6.65 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H, H-1), 6.19 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, H-10), 5.47–5.38 (m, 2H, H-2 i H-4), 4.86 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61, (m, 3H,  $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-5), 4.45 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.33 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.20–4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-8), 4.07 (br s, 1H, H-14), 3.90 (brs, 1H, H-14'), 3.81 (dd,  $J = 5.5, 4.2$  Hz, 1H, H-7), 3.72 (dd,  $J = 6.3, 4.2$  Hz, 1H, H-6), 2.12 (s, 3H, H-12), 1.28 (br d,  $J = 32.5$  Hz, 12H);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  198.3 (C-11), 152.0 (C-13), 144.7 (C-9), 138.7, 138.3, 138.2 i 137.8 (czwart. benzyle), 137.4 (C-3), 132.5 (C-10), 128.4–127.5 (arom. i C-4), 125.8 (C-1), 104.9 (C-2), 81.7 (C-6), 81.5 (C-7), 79.2 (C-8),  $2\times 75.2$  (C-5 i  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.0, 71.3 i 70.3 ( $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 47.0 i 46.0 ( $2\times\text{C-14}$ ), 27.0 (C-12), 21.6 i 20.3 ( $2\times\text{C-15}$ );

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{NO}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 768.3876; oznaczona: 768.3887.

**2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-ksylono-1,5-lakton (3.116).**

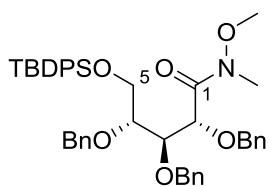


Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.31**, wychodząc z 2,3,4-tri-*O*-benzylo-D-ksylopiranozy (**ent-3.22**; 4,72 g; 11,2 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym

(100:0:0→85:15→0:97:3 heksany/EtOAc/MeOH), otrzymując **3.116** (4,51 g, 96% wydajności) w postaci puszystego białego ciała stałego. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>94</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  167.1, 137.5, 137.4, 137.2, 128.9–128.0, 81.6, 79.1, 75.5, 73.5, 73.1, 70.8, 66.0.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-tris(benzylloksy)-5-[(*tert*-butylodifenylosilil)oksy]-*N*-metoksy-*N*-metylopentanamid (3.118).**

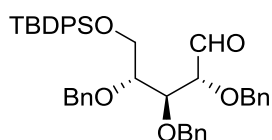


Do zawiesiny chlorowodorku *N,O*-dimetylohydroksyloaminy (5,85 g; 60,0 mmoli; 3,0 ekw.) w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 ml), schłodzonej do temperatury  $0^\circ\text{C}$ , wkropliłem 2,0M roztwór trimetyloglinu (30,0 ml; 60,0 mmoli; 3,0 ekw.) w przeciągu 30. minut za pomocą pompy strzykawkowej. Po dodatkowych 30. minutach do mieszaniny wkropliłem roztwór 2,3,4-tri-*O*-benzyl-D-ksylono-1,5-laktonu (**3.116**; 8,37 g; 20,0 mmola) w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) w przeciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Mieszaninie reakcyjnej pozwoliłem osiągnąć temperaturę pokojową, po czym mieszałem dalej przez 3 godziny. Do mieszaniny dodałem ostrożnie 1M roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 ml). Fazy rozdzieliłem, odrzucając warstwę wodną. Fazę organiczną przemyłem wodą (100 ml) i solanką (100 ml) oraz wysuszyłem. Z roztworu pobrałem małą próbkę surowego (2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-tris(benzylloksy)-5-hydroksy-*N*-metoksy-*N*-metylopentanamidu (3.117), dla której wykonałem analizę spektrometrię mas w celu potwierdzenia otrzymania związku przejściowego ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 502 m/z obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ ). Do roztworu dodałem imidazol (4,08 g; 60,0 mmola; 3,0 ekw.) po czym schłodziłem do temperatury  $0^\circ\text{C}$  i wkropliłem *tert*-butylo(chloro)difenylosilan (7,8 ml; 30,0 mmola; 1,5 ekw.) w przeciągu godziny za pomocą pompy strzykawkowej. Mieszaninie reakcyjnej pozwoliłem osiągnąć temperaturę pokojową, po czym mieszałem dalej przez noc (16 godzin). Do roztworu dodałem 1M roztwór  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , a powstały układ dwufazowy rozdzieliłem, odrzucając warstwę wodną. Fazę organiczną przemyłem wodą (100 ml) i solanką (100 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem, otrzymując surowy produkt, który poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (1:13→1:11→1:9→1:7 heksany/ $\text{EtOAc}$ ), otrzymując **3.118** (12,35 g; 86% wydajności po 2 przejściach) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  7.75–7.62 (m, 4H, arom.), 7.47–7.21 (m, 21H, arom.), 4.77–4.51 (m, 6H, H-5 i  $5\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.23–4.16 (m, 1H, H-2), 4.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 3.87 (m, 2H, H-3 i H-4'), 3.33 (br s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.08 [s, 9H,  $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  170.4 (C-1), 138.6, 138.4 i 137.9 (czwart. benzyle),  $2\times 135.8$ , 133.8, 129.7 i 128.6–127.4 (arom.), 81.6 (C-3), 80.6 (C-4), 74.9 (C-2), 74.5, 71.7 i 70.9 ( $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 61.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 32.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 27.1 [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 19.3 [ $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];

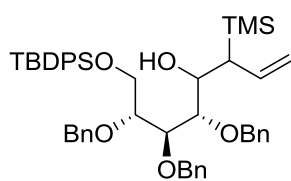
HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 740.3383; oznaczona: 740. 3387.

**(2R,3S,4R)-2,3,4-tris(benzyloksy)-5-[(*tert*-butyldifenylosilil)oksy]pentanal (3.119).**

Do schłodzonego do temperatury 0°C roztworu (2R,3S,4R)-2,3,4-tris(benzyloksy)-5-[(*tert*-butyldifenylosilil)oksy]-*N*-metoksy-*N*-metylopentanamidu (**3.118**; 2,94 g; 4,10 mmola; 1.00 ekw.) w bezwodnym Et<sub>2</sub>O (41 ml)

dodałem porcjami LiAlH<sub>4</sub> (0,19 g; 5,12 mmola; 1.25 ekw.). Po godzinie do mieszaniny ostrożnie dodałem 1M roztwór H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 ml). Fazy rozdzieliłem, odrzucając warstwę wodną. Fazę organiczną przemyłem wodą (20 ml) i solanką (20 ml) oraz wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100:0→68:32 heksany/EtOAc), otrzymując **3.119** (2,05 g; 76% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Ze względu na ograniczoną trwałość produktu, był on niezwłocznie użyty w kolejnym etapie syntezy.

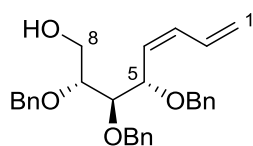
LR-MS: obliczona i oznaczona dla C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M+MeOH+Na]<sup>+</sup>: 713.

**(5S,6S,7R)-5,6,7-tris(benzyloksy)-8-[(*tert*-butyldifenylosilil)oksy]-3-(trimetylosililo)okt-1-en-4-ol (3.120).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.82**, wychodząc z (2R,3S,4R)-2,3,4-tris(benzyloksy)-5-[(*tert*-butyldifenylosilil)oksy]pentanal (**3.119**; 2,79 g; 4,23 mmola). Surowy produkt, jako mieszaninę dwóch izomerów *anti* w postaci bezbarwnego oleju, posiadał wystarczającą

czystość by poddać go reakcji eliminacji.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 795.

**(2R,3R,4S,5Z)-2,3,4-tris(benzyloksy)okta-5,7-dien-1-ol (3.121).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.89**, wychodząc z otrzymanego w poprzednim etapie surowego (5S,6S,7R)-5,6,7-tris(benzyloksy)-8-[(*tert*-butyldifenylosilil)oksy]-3-(trimetylosililo)okt-1-en-4-olu (**3.120**).

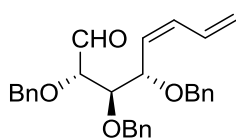
Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc), otrzymując **3.91** (1,36 g; 72% wydajności po 2 etapach) w postaci bezbarwnego oleju.

<sup>1</sup>H NMR (600MHz) δ 7.37–7.22 (m, 15H, arom.), 6.58 (ddd, *J* = 16.7, 11.2, 10.1 Hz, 1H, H-2), 6.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-3), 5.53 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-4), 5.29 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-1), 5.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-1'), 4.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.64–4.55 (m, 4H, H-5 i 3×OCH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.72 (ddd, *J* = 11.3, 6.6, 4.2 Hz, 1H, H-8), 3.69–3.65 (m, 2H, H-6 i H-7), 3.55 (ddd, *J* = 11.4, 5.6, 3.5 Hz, 1H, H-8'), 2.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  138.6, 138.4 i 138.1 (czwart. benzyle), 133.8 (C-3), 132.0 (C-2), 128.8–127.8 (arom. i C-4), 120.2 (C-1), 82.1 (C-6 lub C-7), 79.7 (C-6 lub C-7), 75.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.8 (C-5), 72.8 i 70.6 ( $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 61.7 (C-8);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 467.2198; oznaczona: 467.2188.

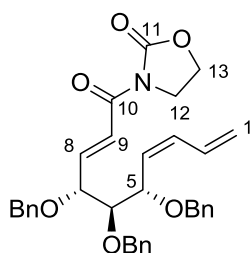
### (2*R*,3*R*,4*S*,5*Z*)-2,3,4-tris(benzylloksy)okta-5,7-dienal (**3.122**).



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.31**, wychodząc z (2*R*,3*R*,4*S*,5*Z*)-2,3,4-tris(benzylloksy)okta-5,7-dien-1-olu (**3.121**; 243,6 mg; 0,548 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→92:8→36:64 heksany/EtOAc) otrzymując **3.122** (203,7 mg; 84% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Ze względu na ograniczoną trwałość produktu był on niezwłocznie użyty w kolejnym etapie syntezy.

LR-MS: obliczona i oznaczona dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ : 497.

### 3-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*Z*)-2,3,4-tris(benzylloksy)okta-5,7-dienoilo]-1,3-oksazolidyn-2-on (**3.123**).

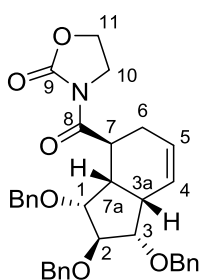


Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.101**, wychodząc z (2*R*,3*R*,4*S*,5*Z*)-2,3,4-tris(benzylloksy)okta-5,7-dienalu (**3.122**; 95,6 mg; 0,216 mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→90:10→20:80 heksany/EtOAc), otrzymując **3.123** (87,3 mg; 73% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.47–7.20 (m, 16H, arom. i H-9), 7.46 (dd,  $J = 15.6, 6.5$  Hz, 1H, H-8), 6.59 (dt,  $J = 16.7, 10.5$  Hz, 1H, H-2), 6.25 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H, H-3), 5.51 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-4), 5.29 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-1'), 4.77 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.71 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.68–4.52 (m, 7H, H-5, H-12, H-12' i  $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.44–4.22 (m, 2H, H-13 i H-13'), 3.60–3.54 (m, 2H, H-6 i H-7);

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  164.4 (C-10), 153.4 (C-11), 147.4 (C-8),  $2\times 138.4$ , 137.9 (czwart. benzyle), 133.7 (C-3), 132.1 (C-2), 128.7–127.5 (arom. i C-4), 121.7 (C-9), 120.0 (C-1), 83.8 (C-7), 79.5 (C-6), 75.4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 75.3 (C-5), 72.0 i 70.6 ( $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.1 (C-12), 42.7 (C-13);

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 553.2464; oznaczona: 553.2456.

**3-[(1*S*,2*R*,3*R*,3*aR*,4*R*,7*aR*)-1,2,3-tris(benzylloksy)-2,3,3*a*,4,5,7*a*-heksahydro-1*H*-indeno-4-karbonylo]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.124a).**

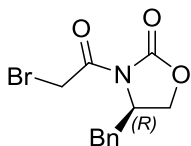
Reakcja była prowadzona w atmosferze argonu. Do roztworu 3-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*Z*)-2,3,4-tris(benzylloksy)okta-5,7-dienoilo]-1,3-oksazolidyn-2-onu (**3.123**; 39,6 mg;  $7,86 \cdot 10^{-2}$  mmola) w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml) schłodzonego do temperatury  $-30^\circ\text{C}$ , dodałem ostrożnie 1,0M roztwór chlorku dimetyloglinu (118  $\mu\text{l}$ ; 0,118 mmola; 1,5 ekw.) i mieszałem przez 5 godzin. Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (*n*-heptan/MTBE 6:4), otrzymując **3.124a** (26,9 mg, 68% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.44–7.16 (m, 15H, arom.), 5.82–5.76 (m, 1H, H-4), 5.68–5.62 (m, 1H, H-5), 4.69–4.58 (m, 4H,  $4 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59–4.51 (m, 2H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.34 (td,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H, H-10), 4.28 (td,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, 1H, H-10'), 4.03 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H-2), 3.99–3.85 (m, 3H, H-7, H-11 i H-11'), 3.75 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H-3), 3.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-1), 2.94 (brs, 1H, H-3*a*), 2.64 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-7*a*), 2.26 (brd,  $J = 17.8$  Hz, 1H, H-6), 2.08 (brd,  $J = 17.8$  Hz, 1H, H-6');

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  175.4 (C-8), 152.8 (C-9), 138.5, 138.4 i 138.3 (czwart. benzyle), 128.4–127.5 (arom. i C-4), 124.3 (C-5), 90.3 (C-2), 88.5 (C-3), 83.4 (C-1), 72.0, 71.9 i 71.5 ( $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 61.8 (C-10), 42.7 (C-11),  $2 \times 40.4$  (C-3*a* i C-7*a*), 36.9 (C-7), 25.8 (C-6);

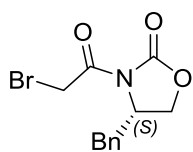
HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 576.2462; oznaczona: 576.2352.

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 108).

**(*R*)-4-Benzylo-3-(2-bromoacetylo)oksazolidyn-2-on (3.129).**

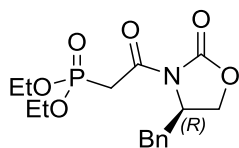
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.98**, wychodząc z (*R*)-4-benzylo-2-oksazolidynonu (2,89 g; 16,3 mmola). Ostatecznie otrzymałem **3.129** (4,13 g; 85% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz) 165.6, 152.6, 134.4,  $2 \times 129.1$ ,  $2 \times 128.7$ , 127.2, 66.5, 55.3, 37.3, 28.1.

**(S)-4-Benzylo-3-(2-bromoacetylo)oksazolidyn-2-on (3.130).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.98**, wychodząc z (S)-4-benzylo-2-oksazolidynonu (2,76 g; 15,6 mmola). Ostatecznie otrzymałem **3.130** (3,99 g; 86% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widmo  $^{13}\text{C}$  NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

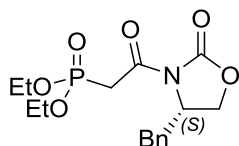
$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz) 165.6, 152.6, 134.4, 2×129.1, 2×128.7, 127.2, 66.5, 55.3, 37.3, 28.1.

**2-[(4R)-4-Benzyl-2-okso-1,3-oksazolidyn-3-yl]-2-oksoetylofosfonian dietylu (3.131).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.99**, wychodząc z (R)-4-benzylo-3-(2-bromoacetylo)oksazolidyn-2-onu (**3.129**; 3,07 g; 10,3 mmola). Ostatecznie otrzymałem **3.131** (3,07 g; 84% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  7.37–7.15 (m, 5H), 4.70 (ddt,  $J = 10.5, 7.0, 3.3$  Hz, 1H), 4.25–4.11 (m, 6H), 3.92–3.66 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J = 13.5, 3.4$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 13.5, 9.8$  Hz, 1H), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  165.1 (d,  $J = 6.6$  Hz), 153.5, 135.2, 2×129.5, 2×129.1, 127.5, 66.1, 62.9 (d,  $J = 6.2$  Hz), 55.6, 37.8, 35.1, 33.8, 16.4 (d,  $J = 6.3$  Hz).

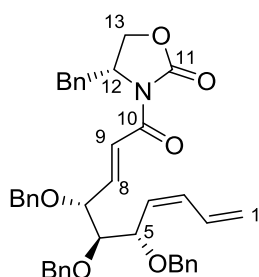
**2-[(4S)-4-Benzyl-2-okso-1,3-oksazolidyn-3-yl]-2-oksoetylofosfonian dietylu (3.132).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.99**, wychodząc z (S)-4-benzylo-3-(2-bromoacetylo)oksazolidyn-2-onu (**3.130**; 3,16 g; 10,6 mmola). Ostatecznie otrzymałem **3.132** (3,16 g; 84% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju. Strukturę produktu potwierdziłem, porównując widma NMR z danymi literaturowymi.<sup>91</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  7.37–7.15 (m, 5H), 4.70 (ddt,  $J = 10.5, 7.0, 3.3$  Hz, 1H), 4.25–4.11 (m, 6H), 3.92–3.66 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J = 13.5, 3.4$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 13.5, 9.8$  Hz, 1H), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz)  $\delta$  165.1 (d,  $J = 6.6$  Hz), 153.5, 135.2, 2×129.5, 2×129.1, 127.5, 66.1, 62.9 (d,  $J = 6.2$  Hz), 55.6, 37.8, 35.1, 33.8, 16.4 (d,  $J = 6.3$  Hz).



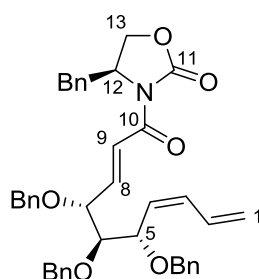
**(4R)-4-benzylo-3-[(2E,4R,5R,6S,7Z)-4,5,6-tris(benzyloksy)deka-2,7,9-trienoil]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.125).**

Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.101**, wychodząc z (2R,3R,4S,5Z)-2,3,4-tris(benzyloksy)okta-5,7-dienal (**3.122**; 88,1 mg; 0,199 mmola), stosując zamiast 2-(2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo)-2-oksoetylofosfonianu dietylu (**3.99**) 2-[(4R)-4-benzyl-2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo]-2-oksoetylofosfonian dietylu (**3.129**). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→90:10→20:80 heksany/EtOAc), otrzymując **3.125** (91,0 mg, 71% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.45 (d,  $J = 15.8$ , 1H, H-9), 7.37–7.11 (m, 21H, arom. i H-8), 6.51 (dt,  $J = 16.7$ , 10.7 Hz, 1H, H-2), 6.28 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-3), 5.46 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-4), 5.26 (dd,  $J = 16.6$ , 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.09 (dd,  $J = 10.2$ , 1.8 Hz, 1H, H-1'), 4.80 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.74 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.70–4.59 (m, 5H, H-5, H-12 i  $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.33 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.80–3.75 (m, 1H, H-6 i H-7), 3.31 (dd,  $J = 13.5$ , 3.4 Hz, 1H, H-13), 2.74 (dd,  $J = 13.5$ , 9.7 Hz, 1H, H-13');

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  164.4 (C-10), 153.3 (C-11), 147.5 (C-8),  $2 \times 138.4$ , 138.0 i 135.5 (czwart. benzyle), 133.7 (C-3), 132.1 (C-2), 129.6–127.5 (arom. i C-4), 122.1 (C-9), 120.0 (C-1), 83.8 (C-7), 79.6 (C-6),  $2 \times 75.4$  ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$  and C-5), 72.0, 70.7 i 66.3 ( $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 55.4 (C-12), 38.0 (C-13).

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 666.2832; oznaczona: 666.2817.

**(4S)-4-benzylo-3-[(2E,4R,5R,6S,7Z)-4,5,6-tris(benzyloksy)deka-2,7,9-trienoil]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.127).**

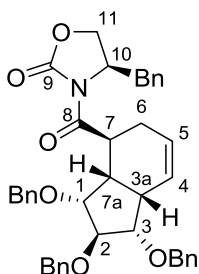
Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.101**, wychodząc z (2R,3R,4S,5Z)-2,3,4-tris(benzyloksy)okta-5,7-dienal (**3.122**; 82,3 mg; 0,186 mmola), stosując zamiast 2-(2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo)-2-oksoetylofosfonianu dietylu (**3.99**) 2-[(4S)-4-benzyl-2-okso-1,3-oksazolidyn-3-ylo]-2-oksoetylofosfonian dietylu (**3.131**). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na żelu krzemionkowym (100:0→90:10→20:80 heksany/EtOAc), otrzymując **3.127** (87,1 mg, 68% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz)  $\delta$  7.44 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, H-9), 7.37–7.10 (m, 21H, arom. i H-8), 6.50 (dt,  $J = 16.6$ , 10.6 Hz, 1H, H-2), 6.28 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H, H-3), 5.46 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H, H-4), 5.24 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H, H-1), 5.10 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-1'), 4.82 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.72 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.71–4.58 (m, 5H, H-5, H-12 i  $3 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.31 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.82–3.77 (m, 1H, H-6 i H-7), 3.29 (dd,  $J = 13.4$ , 3.5 Hz, 1H, H-13), 2.76 (dd,  $J = 13.6$ , 9.6 Hz, 1H, H-13');

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  164.2 (C-10), 153.1 (C-11), 147.5 (C-8), 138.5, 138.3, 138.0 i 135.4 (czwart. benzyle), 134.1 (C-3), 132.1 (C-2), 128.8–127.3 (arom. i C-4), 122.5 (C-9), 120.1 (C-1), 82.1 i 79.4 (C-6 i C-7), 75.6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.9 (C-5), 72.5, 70.4 i 66.9 ( $3\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 56.2 (C-12), 38.1 (C-13).

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 666.2832; oznaczona: 666.2815.

**(4R)-4-Benzylo-3-[(1S,2R,3R,3aR,4R,7aR)-1,2,3-tris(benzyloksy)-2,3,3a,4,5,7a-heksahydro-1H-inde-  
no-4-karbonylo]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.126a).**



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.124a**, wychodząc z (4R)-4-benzylo-3-[(2E,4R,5R,6S,7Z)-4,5,6-tris(benzyloksy)deka-2,7,9-trienoil]-1,3-oksazolidyn-2-onu (**3.125**; 43,8 mg;  $6,80\cdot 10^{-2}$  mmola). Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (*n*-heptan/MTBE 6:4), otrzymując **3.126a** (28,9 mg, 66% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

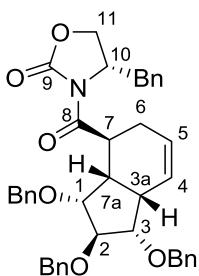
$^1\text{H}$  NMR (600MHz)  $\delta$  7.42–7.13 (m, 20H, arom.), 5.85–5.79 (m, 1H, H-4), 5.65–5.59 (m, 1H, H-5), 4.68–4.52 (m, 7H,  $6\times\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-10), 4.13–4.03 (m, 3H,  $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$  i H-2), 3.90 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-7), 3.76 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd,  $J = 6.5, 5.2$  Hz, 1H, H-1), 3.19 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1H, H-11), 3.01 (br s, 1H, H-3a), 2.77 (dd,  $J = 13.4, 9.3$  Hz, 1H, H-11'), 2.66 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-7a), 2.30 (br d,  $J = 18.0$  Hz, 1H, H-6), 2.12 (brd,  $J = 17.9$  Hz, 1H, H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz)  $\delta$  175.1 (C-8), 152.8 (C-9), 138.5, 138.3, 138.2 i 135.1 (czwart. benzyle), 129.4–127.3 (arom. i C-4), 124.1 (C-5), 90.2 (C-2), 88.5 (C-3), 83.2 (C-1), 72.0, 71.8, 71.5 i 66.0 ( $4\times\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 55.1 (C-10), 40.4 i 40.3 (C-3a i C-7a), 37.7 (C-11), 37.0 (C-7), 25.6 (C-6).

HR-MS: obliczona dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 643.2974; oznaczona: 643.2966.

Struktura produktu została określona poprzez analizę jednowymiarowych widm NOESY (patrz str. 111).

**(4S)-4-Benzylo-3-[(1S,2R,3R,3aR,4R,7aR)-1,2,3-tris(benzyloksy)-2,3,3a,4,5,7a-heksahydro-1H-inde-  
no-4-karbonylo]-1,3-oksazolidyn-2-on (3.128).**



Związek ten otrzymałem w analogiczny sposób jak **3.124a**, wychodząc z (4S)-4-benzylo-3-[(2E,4R,5R,6S,7Z)-4,5,6-tris(benzyloksy)deka-2,7,9-trienoil]-1,3-oksazolidyn-2-on (**3.127**; 40,1 mg;  $6,23\cdot 10^{-2}$  mmola). Dla pełnej konwersji substratu wymagane było przedłużenia czasu prowadzenia reakcji do 10 dni oraz podniesienie temperatury reakcji do temperatury pokojowej. Surowy produkt poddałem oczyszczeniu chromatograficznemu na preparatywnej płycie TLC (*n*-heptan/MTBE 6:4) otrzymując **3.128** (3,1 mg, 8% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

(*n*-heptan/MTBE 6:4) otrzymując **3.128** (3,1 mg, 8% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

## Część eksperymentalna

---

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$  7.40–7.04 (m, 20H), 5.84–5.78 (m, 1H), 5.69–5.63 (m, 1H), 4.74–4.51 (m, 9H), 4.16–4.00 (m, 4H), 3.79 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.63 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 13.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.72 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 13.2, 10.2$  Hz, 1H), 2.24 (br d,  $J = 17.9$  Hz, 1H), 2.07 (br d,  $J = 18.3$  Hz, 1H).

## LITERATURA

- <sup>1</sup> Barchi, J. J. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 485–501.
- <sup>2</sup> Ogata, M.; Hidari, K. I.; Murata, T.; Shimada, S.; Kozaki, W.; Park, E. Y.; Suzuki, T.; Usui, T. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 538–549.
- <sup>3</sup> Ernst B.; Magnani J. L. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 661–677.
- <sup>4</sup> Campbell, L. K.; Baker, D. E.; Campbell, R. K. *Ann. Pharmacother.* **2000**, *34*, 1291–1301.
- <sup>5</sup> Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebíček, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A. *Lancet* **2000**, *355*, 1481–1485.
- <sup>6</sup> Stütz, A. E., Ed. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.
- <sup>7</sup> Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681–690.
- <sup>8</sup> (a) Mehta, G.; Ramesh, S.S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9137–9140; (b) Mehta, G.; Ramesh, S.S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1987–1990.
- <sup>9</sup> (a) Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Chem. Commun.* **2000**, 2429–2430; (b) Mehta, G.; Reddy, D.S.; Ramesh, S.S.; Tatu, U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9141–9144; (c) Mehta, G.; Ramesh S.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3105–3108; (d) Mehta, G.; Sen, S.; Ramesh, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 423–436.
- <sup>10</sup> (a) Georgian, V.; Georgian, L.; Robertson, A.V. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1219–1227; (b) Kara, Y.; Balci, M.; Borne, S. A.; Watson, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3349–3352; (c) Kelebekli, L.; Kara, Y.; Balci, M. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1940–1948; (d) Kara, Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2063–2066; (e) Bellington, D.C.; Perron-Sierra, F.; Picard, I.; Beaubras, S.; Duhault, J.; Espinal, J.; Challal S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2307–2312.
- <sup>11</sup> Ciganek, E. *Org. React.* **1984**, *32*, 1–374.
- <sup>12</sup> Lin, Y.-T.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2269–2272.
- <sup>13</sup> (a) Roush, W. R.; Gills, H. R.; Ko, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269–2283; (b) Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1593–1598.
- <sup>14</sup> (a) Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4767–4771; (b) Shiina, I.; Umezaki, Y.; Ohashi, Y.; Yamazaki, Y.; Dan, S.; Yamori, T. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 150–159.
- <sup>15</sup> Lygo, B.; Bhatia, M.; Cooke, J. W. B.; Hirst, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2529–2532.
- <sup>16</sup> (a) Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906–4911; (b) Dineen, T. A.; Roush W. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4725–4728.
- <sup>17</sup> Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825–4829.
- <sup>18</sup> (a) Smith, D. A.; Sakan, K.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4877–4880; (b) Moreau, B.; Ginisty, M.; Alberico, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1235–1240.
- <sup>19</sup> (a) Kim, K.; Maharroof, U. S. M.; Raushel, J.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2777–2780; (b) Dineen, T. A.; Roush W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355–1358.

- <sup>20</sup> Balma Tivola, P.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 953–960.
- <sup>21</sup> Hirama, M.; Uei, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4251–4253.
- <sup>22</sup> Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299–5309.
- <sup>23</sup> (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: New York, **1983**; (b) Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 57–66.
- <sup>24</sup> Herczegh, P.; Zsely, M.; Bogнар, R.; Szilagyi, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 481–484.
- <sup>25</sup> Hepperle, S. S.; Li, Q. B.; East, A. L. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10975–10981.
- <sup>26</sup> Herczegh, P.; Zsely, M.; Szilagyi, L.; Dinya, Z.; Bogнар, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5995–6002.
- <sup>27</sup> (a) Borch, R. F.; Evans, A. J.; Wade, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6282–6284; (b) Borch, R. F.; Evans, A. J.; Wade, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1612–1619.
- <sup>28</sup> Rémy S.; Jaekel F.; Olesker A.; Lukacs G. *Carbohydr. Res.* **1992**, *229*, 167–171.
- <sup>29</sup> Jarosz, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4011–4013.
- <sup>30</sup> (a) Kozłowska, E.; Jarosz, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 889–890; (b) Jarosz, S.; Skóra, S.; Szewczyk, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1997–2006.
- <sup>31</sup> Jarosz, S.; Kozłowska, E.; Jeżewski, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10775–10782.
- <sup>32</sup> Jarosz, S.; Skóra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1425–1432.
- <sup>33</sup> Jarosz, S.; Szewczyk, K.; Zawisza, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1709–1713.
- <sup>34</sup> Jarosz, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3579–3580.
- <sup>35</sup> Jarosz, S.; Skóra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1433–1448.
- <sup>36</sup> Jarosz, S.; Boryczko, B.; Cmoch, P.; Gomez, A.; Lopez, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 513–518.
- <sup>37</sup> Błońska, A.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2728–2732.
- <sup>38</sup> Jarosz, S.; Błońska, A.; Cmoch, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1127–1133.
- <sup>39</sup> Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275–283.
- <sup>40</sup> Magdycz, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1402–1411
- <sup>41</sup> Jarosz, S.; Skóra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1651–1656.
- <sup>42</sup> Nowogródzki, M.; Malik, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1501–1511.
- <sup>43</sup> (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784; (b) Chan T. H. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 442–448; (c) Birkofer, L.; Stiehl, O. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 33–88; (d) Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384–398; (e) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1–223; (f) van Staden, L. R.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.
- <sup>44</sup> (a) Isotechnikainc. Patent nr WO2004/89960A2, **2004**; (b) Smith III, A. B.; Xian, M.; Liu, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4613–4616; (c) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371–4374; (d) Zhu, S.; Guo, Z.; Huang, Z.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2425–2430; (e) Wünsch, S.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2358–2363.

- <sup>45</sup> (a) Brinkmann, H.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2395–2401; (b) Smith, D. A.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1549–1552; (c) Arefolov, A.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596–5603; (d) Perez, L. J.; Micalizio, G. C. *Synthesis* **2008**, 627–648; (e) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5908–5915.
- <sup>46</sup> (a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441–1454; (b) Pohnert, G.; Boland, W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10235–10244; (c) Ducray, R.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4688–4691; (d) Conchon, E.; Gelas-Mialhe, Y.; Remuson, R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 1253–1257; (e) Hodgson, D. M.; Ying, K. C.; Nuzzo, I.; Freixas, G.; Kulikiewicz, K. K.; Cleator, E.; Paris, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456–4462.
- <sup>47</sup> Yamamoto, Y.; Saito, Y.; Maruyama, K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *292*, 311–318.
- <sup>48</sup> Joseph, C.C.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 493–497.
- <sup>49</sup> (a) Barili, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; Cini, C.; D'Andrea, F.; Mastroilli, E. *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 43–57; (b) Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 1767–1769; (c) Selke, R.; Ohff, M.; Riepe, A. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15079–15102.
- <sup>50</sup> Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879–3882.
- <sup>51</sup> (a) Fügedi, P.; Lipták, A.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, 233–239; (b) Fügedi, P.; Lipták, A.; Nánási, P.; Szejtli, J. *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 55–67.
- <sup>52</sup> (a) Jaramillo, C.; Chiara, J.-L.; Martin-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3135–3141; (b) Witkowski, G.; Zawisza, A.; Malik, M.; Jarosz, S. *Synthesis of Higher-Carbon Sugars Using the Phosphonate Methodology, Part I—Synthesis of Methyl(methyl 2,3,4-Tri-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid)uronate*; In: Roy R., Vidal, S., Ed. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Volume 3*; CRC Press: Boca Raton, FL, **2015**.
- <sup>53</sup> Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- <sup>54</sup> Andringa, H.; Heus-Kloos Y.A.; Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *336*, C41–C43.
- <sup>55</sup> Enev, V. S.; Felzmann, W.; Gromov, A.; Marchart, S.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651–9668.
- <sup>56</sup> Tsai, D. J. T.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2751–2752.
- <sup>57</sup> Lachance, H.; Hall, D. G. *Org. React.* **2008**, *73*, 1–573.
- <sup>58</sup> (a) Nicotra, F.; Ronchetti, F.; Russo, G.; Toma, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5697–5700; (b) T.; Wong C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7805–7808; (c) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Ura, Y.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10375–10386; (d) Kireev, A. S.; Breithaupt, A. T.; Collins, W.; Nadein, O. N.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 742–745; (e) Martin, O. R.; Yang, F.; Xie, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 47–50; (f) Higashibayashi, S.; Czechtizky, W.; Kobayashi, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14379–14393; (g) Inoue, M.; Yokota, W.; Muruges, M. G.; Izuhara, T.; Katoh, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207–4209; (h) Jogireddy, R.; Dakas, P.-Y.; Valot, G.; Barluenga, S.; Winssinger, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11498–11506.
- <sup>59</sup> Monti, D.; Gramatica, P.; Speranza, G.; Manitto, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5047–5048.

- <sup>60</sup> (a) Cases, M.; De Turiso, F. G.-L.; Hadjisoteriou, M. S.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2786–2804; (b) Gomez, A. M.; Danelon, G. O.; Moreno, E.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Chem. Comm.* **1999**, 175–176; (c) Alvarez, E.; Cuvigny, T.; Penhoat, H. C. du; Julia, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 111–118; (d) Stork, G.; Paterson, I.; Lee, F. K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4686–4688; (e) Xu, M.; Miao, Z.; Bernet, B.; Vasella A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2918–2937.
- <sup>61</sup> (a) Periers, A.-M.; Laurin, P.; Benedetti, Y.; Lachaud, S.; Ferroud, D.; Iltis, A.; Haesslein, J.-L.; Klich, M.; L’Hermite, G.; Musicki, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *41*, 867–871; (b) Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194–3202; (c) Gu, G.; Liu, H.; Pinto B. M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2478–2486; (d) Ramstadiusa, C.; Hekmatb, O.; Erikssonc, L.; Stålbrandb, H.; Cumpstey, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 795–807; (e) Chiara, J. L.; García, Á.; Sesnilo, E.; Vacas T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3935–3938.
- <sup>62</sup> (a) Dorgeret, B.; Soulier, J.-L.; Onger, S.; Khemtemourian, L.; Correia, I.; Lequin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *46*, 5959–5969; (b) Ramirez, F.; Mandal, S. B.; Marecek, J. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2008–2013; (c) Kumari, N.; Olesen, J. K.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1266–1270.
- <sup>63</sup> Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053–1059.
- <sup>64</sup> Wennekes, T.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Boltje, T. J.; Donker-Koopman, W. E.; Kuijper, B.; van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Verhagen, C. P.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1258–1283.
- <sup>65</sup> (a) Poth, D.; Peram, P. S.; Vences, M.; Schulz, S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1548–1558; (b) Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1993–1998.
- <sup>66</sup> (a) Tietze, L. F.; Janssen, C. O.; Gewert, J.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1887–1894; (b) Baumann, K.; Kowalczyk, D.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3445–3449; (c) Priebe, W.; Gryniewicz, G.; Neamati, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2079–2082; (d) Despras, G.; Alix, A.; Urban, D.; Vauzeilles, B.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11912–11916; (e) De Nisco, M.; Pedatella, S.; Bektas, S.; Nucci, A.; Caputo, R. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 273–277.
- <sup>67</sup> (a) Lourenco, E. C.; Maycock, C. D.; Rita Ventura, M. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2073–2078; (b) Bourke, D. G.; Collins, D. J.; Hibberd, A. I.; McLeod, M. D. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 425–434.
- <sup>68</sup> (a) Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1988**, *173*, 306–315; (b) Soengas, R. G.; Estevez, J. C.; Estevez, R. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6285–6290; (c) Jiang, Z.-H.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 645–652.
- <sup>69</sup> Zemplén, G., Gerecs, A. and Hadácsy, I. *Ber.* **1936**, *69*, 1827.
- <sup>70</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041–3043.
- <sup>71</sup> (a) Lay, L.; Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G.; Sello, G. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1269–1281; (b) Hersel, U.; Steck, M.; Seifert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1609–1615; (c) Dunach, E.; Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1664.
- <sup>72</sup> (a) Buchotte, M.; Bello, C.; Vogel, P.; Floquet, N.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2038–2042; (b) Xu, H.-C.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1720–1723; (c) Kikelj, V.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Synthesis* **2006**, 1200–1204; (d) Honda, T.; Ishikawa, F.; Yamane, S.-I. *Heterocycles* **2000**, *52*, 313–324; (e) Yamane, T.; Ishizaki, M.; Suzuki, M.; Takahashi, M.; Hiroya, K.; Takano, S.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1996**, *42*, 65–69.

- <sup>73</sup> (a) Malik, M.; Witkowski, G.; Ceborska, M.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6214–6217; (b) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779–6799; (c) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **2002**; (d) Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard Reagents*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1996**.
- <sup>74</sup> Magdycz, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Heterocycles*, **2010**, *80*, 1303–1318.
- <sup>75</sup> Dransfield, P.J.; Moutel, S.; Shipman, M.; Sik, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3349–3355.
- <sup>76</sup> Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teyssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1539–1542.
- <sup>77</sup> (a) Akehi, M.; Kawamoto, M.; Mandai, T. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6488–6498; (b) Zhu, M.-K.; Zhao, J.-F.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6284–6285; (c) Schow, S. R.; Bloom, J. D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2662; (d) Wade, P. A.; Price, D. T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1185–1188; (e) Kametani, T.; Huang, S.-P.; Yokohama, S.; Suzuki, Y.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2060–2065.
- <sup>78</sup> (a) Kozikowski, A. P.; Adamczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3123–3126; (b) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4024–4026; (c) Nagireddy, J. R.; Tranmer, G. K.; Carlson, E.; Tam, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2200–2205; (d) Muri, D.; Lohse-Fraefel, N.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4036–4038.
- <sup>79</sup> (a) An, H.; Kim, S.-H.; Kim, H.; Kim, K.; Sim, J.; Jang, J.; Paek, S.-M.; Suh, Y.-G.; Yun, H. *Heterocycles* **2015**, *91*, 970–988; (b) Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946–7968; (c) Fürstner, A.; Fasching, B.; O'Neil, G. W.; Fenster, M. D. B.; Godbout, C.; Ceccon, J. *Chem. Comm.* **2007**, 3045–3047; (d) Szpilman, A. M.; Cereghetti, D.M.; Wurtz, N. R.; Manthorpe, J. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4335–4338; (e) Yoshimitsu, T.; Nakatani, R.; Kobayashi, A.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 908–911.
- <sup>80</sup> Kumar, V.; Das, P.; Ghosal, P.; Shaw, A. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4539–4546.
- <sup>81</sup> (a) Bonne, D.; Salat, L.; Dulcere, J.-P.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5409–5412; (b) Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2054–2057; (c) Gallos, J. K.; Koumbis, A. E.; Xiraphaki, V. P.; Dellios, C. C.; Coutouli-Argyropoulou, E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15167–15180; (d) Clerici, F.; Ferraris, F.; Gelmi, M. L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12351–12362; (e) Itoh, T.; Watanabe, M.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 1323–1325.
- <sup>82</sup> (a) Buhrlage, S. J.; Chen, B.; Mapp, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3305–3313; (b) Minter, A. R.; Fuller, A. A.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6846–6847; (c) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5376–5383; (d) Dong, L.; Geng, C.; Jiao, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10992–11002.
- <sup>83</sup> (a) Butler, C. R.; Brodney, M. A.; Beck, E. M.; Barreiro, G.; Nolan, C. E.; Pan, F.; Vajdos, F.; Parris, K.; Varghese, A. H.; Helal, C. J.; Lira, R.; Doran, S. D.; Riddell, D. R.; Buzon, L. M.; Dutra, J. K.; Martinez-Alsina, L. A.; Ogilvie, K.; Murray, J. C.; Young, J. M.; Atchison, K.; Robshaw, A.; Gonzales, C.; Wang, J.; Zhang, Y.; Oneill, B. T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2678–2702; (b) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *Synlett* **2004**, 1409–1413; (c) Uno, H.; Terakawa, T.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2730–2737; (d) EISAI R&D MAN CO LTD Patent nr US2010093999, **2010**.
- <sup>84</sup> Juenge, E. C.; Seyferth, D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 563–565.



## Literatura

---

- <sup>85</sup> Zhao, W.-B.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Horne, G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208–3221.
- <sup>86</sup> Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575–578.
- <sup>87</sup> van Hülsen, E.; Hoppe D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 411–414.
- <sup>88</sup> Jones, T. K.; Denmark, S. E. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 182–186.
- <sup>89</sup> (a) Tymann, D.; Klueppel, A.; Hiller, W.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4062–4065; (b) Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Asano, M.; Takeuchi, A.; Acharya, H. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1707–1716; (c) Okamoto, S.; Shimazaki, T.; Kobayashi, Y.; Sato, Fu. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2033–2036.
- <sup>90</sup> Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071–4074; (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- <sup>91</sup> Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427–4431.
- <sup>92</sup> (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Esserfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186; (b) Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624–2626.
- <sup>93</sup> Koelln, O.; Redlich, H. *Synthesis* **1996**, 963–969.
- <sup>94</sup> Gratierna, J.; Hecka, M.-P.; Mioskowski, C. *Carb. Res.* **2008**, *343*, 18–30.
- <sup>95</sup> (a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515; (b) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Bercaw, J. E.; Stoltz, B. M.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.



B. Org. 393/117

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.393/17**



**9000000019528**