

Imię i nazwisko autora rozprawy: Anna Zakaszewska
Dyscyplina naukowa: Chemia

ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: **3-Acyloketeny generowane z 5-acylo-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionów w syntezie mono i bicyklicznych układów β -laktamowych**

Tytuł rozprawy w języku angielskim: **3-Acylketenes generated from 5-acyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxa-4,6-diones in the synthesis of mono and bicyclic β -lactams**

Promotor
<i>podpis</i>
Dr hab. Sławomir Makowiec

Gdańsk, 2017

SPIS TREŚCI

1. STRESZCZENIE	6
2. WSTĘP.....	7
3. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	8
3.1 Wybrane metody otrzymywania β -laktamów	8
3.1.1 Otrzymywanie β -laktamów w reakcji Staudingera	9
3.1.2 Synteza β -laktamów w reakcji Gilman`a-Speeter`a	11
3.1.3 Reakcja Kinugasy.....	12
3.1.4 Cykloaddycja alkenów do izocyjanianów	13
3.1.5 Synteza β -laktamów w wyniku cyklizacji pochodnych β -aminokwasów	14
3.1.6 Otrzymywanie β -laktamów przez karbonylację azyrydyn	15
3.1.7 Reakcje wieloskładnikowe w syntezie β -laktamów	15
3.2 Asymetryczna synteza β -laktamów	16
3.2.1 Asymetryczna synteza β -laktamów metodą Staudingera	16
3.2.1.1 Stereoselektywna synteza β -laktamów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aminowej	16
3.2.1.2 Stereoselektywna synteza β -laktamów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aldehydowej.....	18
3.2.1.3 Keteny jako źródło indukcji asymetrycznej w syntezie β -laktamów.....	19
3.2.1.4 Stereoselektywna synteza β -laktamów z dodatkiem organokatalizatorów jako czynników indukujących asymetrię	20
3.2.2 Asymetryczna synteza β -laktamów przez kondensację enoli estrów z iminami	22
3.2.3 Asymetryczna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy	23
3.3 Metateza olefin	25
3.3.1 Mechanizm metatezy	26
3.3.2 Rodzaje metatezy	30
3.4 Rutenowe katalizatory metatezy olefin.....	31
3.4.1 Mechanizm działania katalizatorów rutenowych	31
3.4.2 Katalizatory Grubbsa pierwszej generacji.....	32
3.4.3 Katalizatory Grubbsa drugiej generacji.....	34
3.4.4 Katalizatory Hoveydy pierwszej generacji.....	35
3.4.5 Katalizatory Hoveydy drugiej generacji.....	36

3.4.6	Porównanie reaktywności katalizatorów Grubbsa i Hoveydy.....	37
3.5	Zastosowanie metatezy olefin w syntezie cyklicznych laktamów.....	39
4.	CEL PRACY.....	44
5.	BADANIA WŁASNE.....	45
5.1	Możliwości indukcji asymetrycznej w reakcjach [2+2] cykloaddycji imin do ketenów generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma.....	46
5.1.1	Synteza β -laktamów z użyciem chiralnych pochodnych kwasu Meldruma.....	47
5.1.2	Stereoselektywna synteza β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy.....	49
5.1.2.1	Wstępne eksperymenty syntezy β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy.....	49
5.1.2.2	Synteza substratów.....	51
5.1.2.3	Optymalizacja metody syntezy β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy.....	54
5.1.2.4	Reakcje [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów.....	56
5.1.2.5	Reakcje [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów.....	60
5.1.3	Synteza β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aldehydowej iminy.....	69
5.2	Reaktywność ketenów w syntezie β -laktamów na drodze cykloaddycji z iminami.....	75
5.3	Metatetyczna cyklizacja produktów cykloaddycji imin do ketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma.....	82
5.3.1	Wybór katalizatora i synteza prekursorów metatezy: β -laktamów i 1,3-oksazynonów.....	82
5.3.2	Reakcje cyklizacji metatetycznej.....	87
5.3.3	Reakcje metatezy enyn.....	89
6.	PODSUMOWANIE.....	92
7.	CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	94
7.1	Uwagi ogólne.....	94
7.2	Stereoselektywna synteza β -laktamów.....	94
7.2.1	Synteza 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma.....	94
7.2.2	Stereoselektywna synteza 2-azetydynonów.....	96
7.2.3	N-alkenylmalonoamid jako produkty uboczne reakcji pochodnej kwasu Meldruma z iminą....	113
7.3	Synteza 2-arylideno malonoamidów.....	114
7.4	Synteza prekursorów metatezy: β -laktamów i 1,3-oksazynonów.....	120
7.5	Synteza bicyklicznych β -laktamów i 1,3-oksazynonów w reakcji metatezy olefin.....	124

WYKAZ SKRÓTÓW

Ac	acetyl
ADMEP	polimeryzacja acyklicznych dienów (<i>ang. Acyclic Diene Metathesis</i>)
Alk	alkil
Ar	aryl
B:	zasada
Bn	benzyl
CAN	azotan cerowo(IV) amonowy (<i>ang. Ceric ammonium nitrate</i>)
CM	metateza krzyżowa (<i>ang. Cross Metathesis</i>)
Cp	cyklopentyl
Cy	cykloheksyl
DCC	dicykloheksylokarbodiimid
DCM	dichlorometan
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMF	N,N'-dimetyloformamid
Et	etyl
G1	katalizator Grubbsa pierwszej generacji
G2	katalizator Grubbsa drugiej generacji
H1	katalizator Hoveydy pierwszej generacji
H2	katalizator Hoveydy drugiej generacji
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny (<i>ang. Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
i-Pr	izopropyl
KHMDS	bis(trimetylosililo)amidek potasu
L	ligand
LA	kwasy Lewisa (<i>ang. Lewis acids</i>)
LDA	N,N-diizopropylamidek litu
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny (<i>ang. Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MCR	reakcje wieloskładnikowe (<i>ang. multi-component reaction</i>)
Me	metyl
Mes	mezytyl
NHC	karbeny N-heterocykliczne (<i>ang. N-heterocyclic carbenes</i>)

NMR	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
NOESY	homojądrowa technika wielowymiarowa (<i>ang. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
Nu	nukleofil
PBPs	białka wiążące penicylinę (<i>ang. Penicillin Binding Proteins</i>)
PCC	chlorochromian pirydyny
Ph	fenyl
Pht	ftaloil
PMP	p-metoksyfenyl
PS	odczynnik deprotonujący (<i>ang. Proton sponge</i>)
RCM	reakcja cyklizacji metatetycznej (<i>ang. Ring Closing Metathesis</i>)
ROM	metateza z otwarciem pierścienia (<i>ang. Ring Opening Metathesis</i>)
ROMP	polimeryzacja z otwarciem pierścienia (<i>ang. Ring Opening Metathesis Polymerization</i>)
TBSO	<i>O</i> -tert-butyldimetylsilil
tBu	<i>tert</i> -butyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triizopropylosilil
TLC	chromatografia cienkowarstwowa (<i>ang. Thin Layer Chromatography</i>)
TMSCl	chlerek trimetylosililu
TS	stan przejściowy (<i>ang. transition state</i>)

1. STRESZCZENIE

Niniejsza praca została zrealizowana pod kierunkiem dr hab. Sławomira Makowca, a jej tematyka porusza dwa zróżnicowane tematycznie zagadnienia. Zasadnicza część opisuje próby stereoselektywnej syntezy układów β -laktamowych na drodze cykloaddycji ketenów generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma z iminami. Pozostałą część badań stanowi rozwinięty w trakcie prac nad stereoselektywną syntezą β -laktamów wątek cyklizacji metatetycznych. Rozprawa składa się z części literaturowej, opisu badań własnych i części eksperymentalnej.

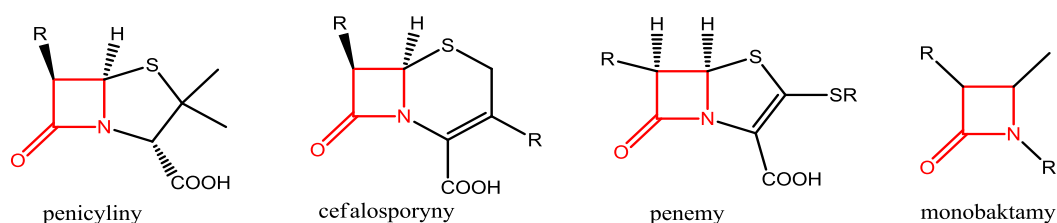
W części teoretycznej przedstawione zostały główne metody syntezy β -laktamów, ze szczególnym uwzględnieniem syntezy asymetrycznej. Rozdział ten zawiera również podstawowe informacje z dziedziny metatezy olefin, począwszy od rysu historycznego, poprzez mechanizm i przegląd głównych stosowanych katalizatorów.

Kluczowym ogniwem badań własnych są reakcje stereoselektywnej [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów bądź 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów. Fragment ten został poprzedzony opisem eksperymentów wstępnych i optymalizacji opracowanej metody syntezy, a także uzupełniony o próby stereoselektywnej syntezy z udziałem innych induktorów asymetrii. Oprócz obliczonych nadmiarów diastereoizomerycznych poszczególnych 2-azetydynonów, zawarto tu również informacje na temat konfiguracji absolutnej wybranych związków. Zwieńczeniem opisywanych badań jest przedstawiona i eksperymentalnie potwierdzona hipoteza na temat alternatywnego mechanizmu reakcji syntezy β -laktamów na drodze cykloaddycji ketenów z iminami. W świetle ukazanych wyników cykloaddycja ketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma do imin w obecności HCl jest efektem nukleofilowej addycji ketenu do elektrofilowego węgla soli iminiowej, oraz następczej cyklizacji. Prezentowane w dalszej części reakcje cyklizacji metatetycznej katalizowane kompleksem Grubbsa pierwszej generacji dotyczą syntezy bicyklicznych związków, zawierających powstały w reakcji RCM siedmioczłonowy pierścień skondensowany z cztero lub sześcioczłonowym fragmentem.

Ostatni rozdział zawiera szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych eksperymentów. Uwzględnia stosowaną aparaturę, techniki syntezy i izolacji poszczególnych związków, jak również opisy widm służących do identyfikacji produktów reakcji.

2. WSTĘP

Od lat β -laktamy odgrywają znaczącą rolę w świecie nauki i przemysłu chemicznego.^{1,2} Odkrycie penicylin³ i cefalosporyn⁴ było niewątpliwie krokiem milowym w historii współczesnej medycyny, doprowadziło do wzrostu jakości i średniej długość życia ludzi. Poznanie ich antybakteryjnych właściwości przyczyniło się do rozwoju wielu klas związków zawierających rdzeń 2-azetydynonowy (rys. 1).



Rysunek 1. Przykłady głównych klas β -laktamów.

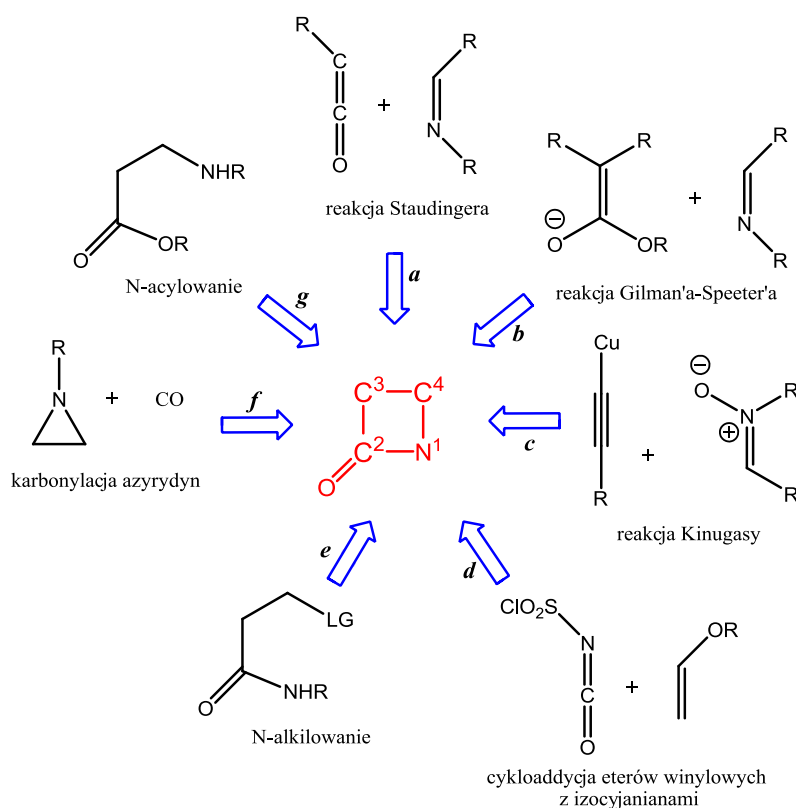
W XXI wieku ujawniono wiele innych interesujących zastosowań β -laktamów, m.in. ich właściwości antygrzybiczne⁵, przeciwnowotworowe⁶, czy działanie obniżające poziom cholesterolu.⁷

Mimo ogromnego rozwoju w dziedzinie antybiotykoterapii, chemoterapeutyki β -laktamowe nadal stanowią podstawowe narzędzie do walki z infekcjami drobnoustrojowymi. Narastającym obecnie problemem stają się mikroorganizmy chorobotwórcze wytwarzające szereg mechanizmów oporności wielolekowej. Rozwój medycyny nie dotrzymuje tempa rozwojowi drobnoustrojów, dlatego też konieczne staje się poszukiwanie nowych metod syntezy oraz wykorzystywanie możliwości chemicznej modyfikacji antybiotyków otrzymywanych w procesach biotechnologicznych.

3. CZĘŚĆ LITERATUROWA

3.1 Wybrane metody otrzymywania β -laktamów

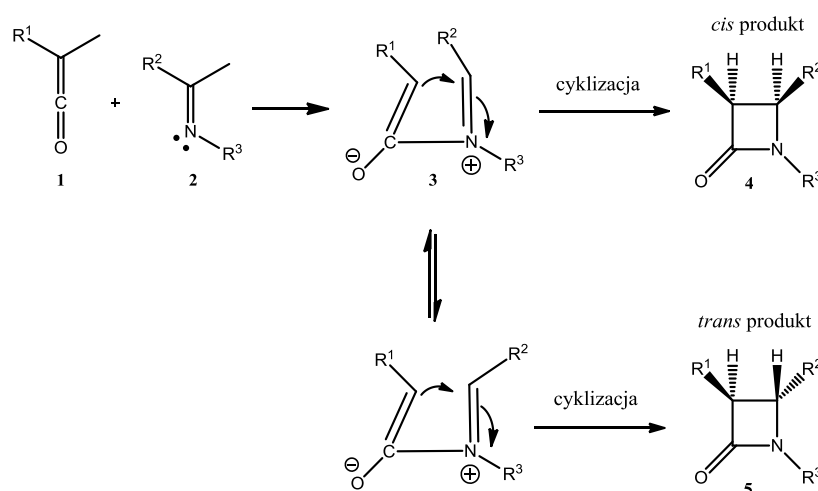
Ze względu na dobrze znaną aktywność biologiczną i szeroką użyteczność jako półprodukty w syntezie organicznej, 2-azetydynony należą do niezwykle interesującej klasy związków chemicznych. Znanych jest wiele metod chemicznej syntezy pierścienia β -laktamowego. Dwa główne podejścia syntetyczne w konstrukcji ich 4-członowego pierścienia obejmują reakcje cykloaddycji i cyklizacji. Wśród wielu rodzajów cykloaddycji na szczególną uwagę zasługuje reakcja Staudingera⁸ (rys. 2 ścieżka a), kondensacja enolanów estrów z iminami⁹ (rys. 2 ścieżka b), kupratów z nitronami¹⁰ (rys. 2 ścieżka c) i eterów winylowych z izocyjanianami¹¹ (rys. 2 ścieżka d). Monocykliczne 2-azetydynony otrzymane na drodze cyklizacji są najczęściej wynikiem tworzenia wiązania między atomami N1-C2 lub N1-C4, rzadziej wiązań między atomami węgla C3-C4 bądź C2-C3. Większość metod cyklizacji wiązania amidowego N1-C2 opiera się na N-acylowaniu pochodnych β -aminokwasów. Cyklizacja poprzez tworzenie wiązania N1-C4 może być wynikiem N-alkilowania amidów¹² (rys. 2 ścieżka e) przez związki zawierające dobrą grupę odchodzącą w pozycji β . Inne metody budowy pierścienia β -laktamowego obejmują między innymi powiększanie pierścienia azyrydyn w wyniku karbonylacji¹³ (rys. 2 ścieżka f), jak również reakcje wieloskładnikowe.



Rysunek 2. Wybrane metody syntezy β -laktamów.

3.1.1 Otrzymywanie β -laktamów w reakcji Staudingera

Cykloaddycja iminy do ketenu nazywana popularnie reakcją Staudingera stanowi fundamentalną i uniwersalną metodę otrzymywania 2-azetydynonów. Proces ten ogólnie klasyfikowany jako [2+2] cykloaddycja, w rzeczywistości obejmuje dwa etapy. Według powszechnie uznawanego mechanizmu¹⁴, cykloaddycja inicjowana jest przez nukleofilowy atak iminy **2** na najniższy nieobsadzony orbital molekularny (LUMO) ketenu **1**. Atak zachodzi od najmniej zatłoczonej strony, imina ustawia się w płaszczyźnie prostopadłej do ketenu generując przejściowy jon obojnaczy **3**. Drugim etapem jest zamknięcie 4-członowego pierścienia laktamowego, które może zachodzić dwojako, dając produkt o konfiguracji *cis* **4** na atomach C3 i C4 lub *trans* **5** (schemat 1). Powstawanie produktu *trans* jest wynikiem izomeryzacji adduktu **3**.

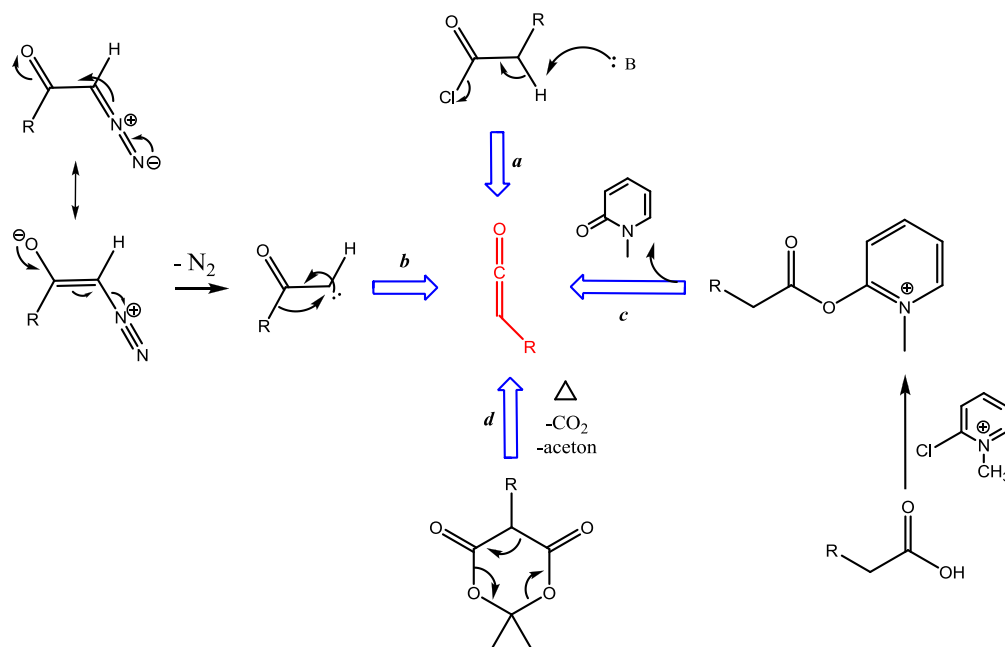


Schemat 1. Mechanizm cykloaddycji Staudingera.

Względne szybkości obu konkurencyjnych procesów zamykania pierścienia β -laktamowego determinują stereoselektywny przebieg cykloaddycji, a izomeryzacja adduktu **3** jest często zależna od budowy substratów i warunków prowadzenia reakcji. Jeżeli keten posiada podstawniki silnie elektronodonorowe, a imina podstawniki elektronoakceptorowe, to proces zamknięcia pierścienia zachodzi szybko dając produkt *cis*. Gdy keten ma podstawniki o słabym charakterze elektronodonorowym lub elektronoakceptorowe, a imina podstawniki stabilizujące karbokation, pierścień zamyka się wolniej, jon obojnaczy izomeryzuje, a głównym produktem jest izomer *trans*. Powstawanie produktów *trans* na skutek ułatwionej izomeryzacji obserwuje się też w podwyższonych temperaturach.¹⁵

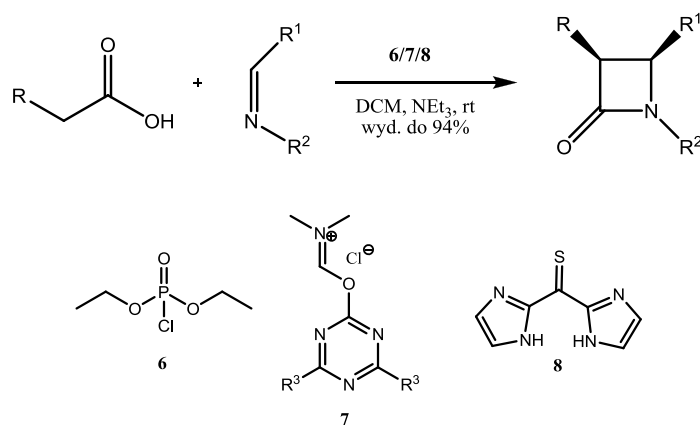
Niezbędnym warunkiem reakcji Staudingera jest obecność ketenu i iminy jako substratów. Keteny to niezwykle reaktywne odczynniki acylujące. Hydrolizują do kwasów karboksylowych, w obecności amin tworzą amidy, a reagując z alkoholami, dają estry. Ze względu na dużą reaktywność, często generowane są *in situ*. Najczęściej otrzymuje się je w łagodnych warunkach,

traktując halogenki acylowe trzeciorzędowymi aminami (schemat 2 ścieżka a). Alternatywną metodą jest przegrupowanie Wolffa α -diazoketonów¹⁶ (schemat 2 ścieżka b), lub dehydratacja kwasów karboksylowych za pomocą odpowiednich odczynników odwadniających¹⁷ (schemat 2 ścieżka c). Dogodnym źródłem ketenów są też pochodne kwasu Meldruma (schemat 2 ścieżka d).



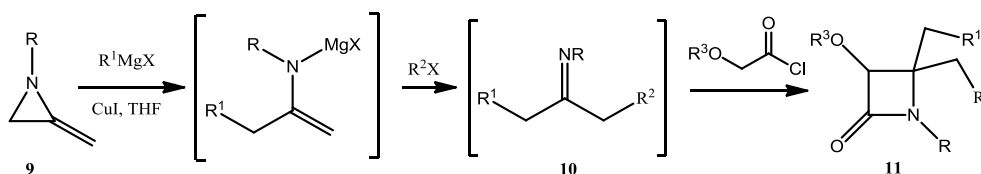
Schemat 2. Wybrane źródła ketenów.

Ponadto, kilka doniesień literaturowych przedstawionych w ciągu ostatnich lat przez Zarei i współpracowników¹⁸, zwraca uwagę na możliwość wydajnej syntezy β -laktamów w reakcji Staudingera z użyciem nowszych aktywatorów kwasów karboksylowych m.in. chlorofosforanu dietylu **6**, kompleksu chlorku cyjanurowego z DMF **7** czy tiokarbonyldiimidazolu **8** (schemat 3). Dodatek tych aktywatorów do reakcji imin z kwasami karboksylowymi pozwala uzyskać dobre wydajności, prowadząc reakcje w temperaturze pokojowej.



Schemat 3. Nowsze aktywatory kwasów karboksylowych w reakcji Staudingera.

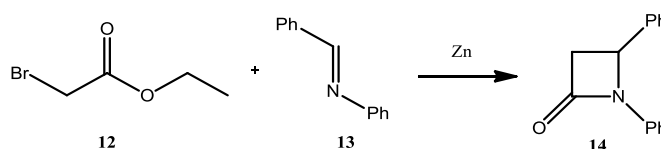
Iminy, będące drugim substratem w reakcji cykloaddycji Staudingera są standardowo otrzymywane w reakcji kondensacji aldehydu z aminą. Wśród nietradycyjnych metod syntezy imin ciekawą koncepcją jest generowanie ich *in situ* w katalizowanej miedzią reakcji związków Gringarda z *N*-podstawionymi pochodnymi metylenoazyrydyn¹⁹ **9**. Otrzymane w ten sposób ketiminy **10** reagują z alkoksyketenami, dając C3-alkoksy podstawione 2-azetydynony **11** (schemat 4).



Schemat 4. Synteza β -laktamów z użyciem związków metaloorganicznych.

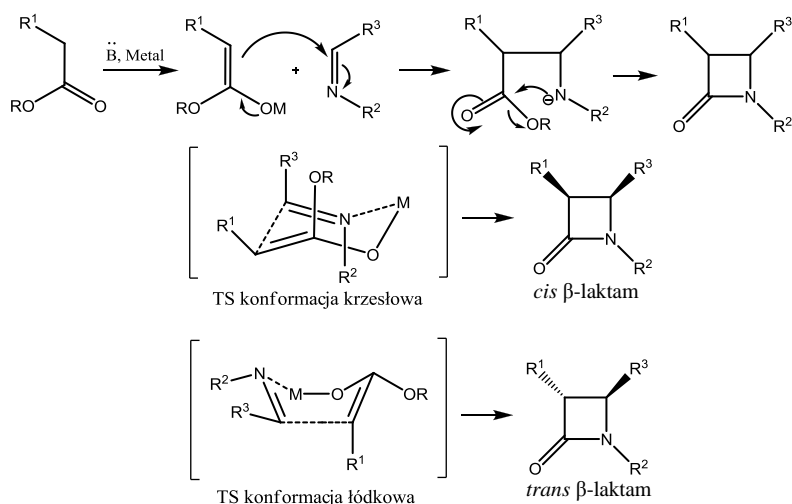
3.1.2 Synteza β -laktamów w reakcji Gilman`a-Speeter`a

Pierwszą analogiczną do reakcji Reformatskiego kondensację enolanów estrów z iminami opisali w 1943r Gilman i Speeter.⁹ Stosując enolan cynku α -bromo-estru **12** i iminę **13** otrzymali odpowiedni *N*-arylo- β -laktam **14** (schemat 5).



Schemat 5. Pierwsza opisana synteza β -laktamów w wyniku kondensacji enolanów estrów z iminami.¹⁸

Kondensacja anionu enolanowego z iminą przypomina reakcję kondensacji aldolowej. Pierwszy etap obejmuje wytworzenie enolanu metalu, który atakując na elektrofilowy atom węgla iminy, tworzy produkt pośredni w postaci estru aminokwasu, a ten ulega laktamizacji z wytworzeniem 4-członowego pierścienia. Szybkość reakcji jest determinowana przez nieodwracalny etap tworzenia wiązania C-C między enolanem i iminą, a następcza cyklizacja jest procesem bardzo szybkim.²⁰ Stereochemiczna dystrybucja produktów *cis/trans* zależy od rodzaju stanu przejściowego na etapie początkowej addycji nukleofilowej. Przyjęcie konformacji krzesłowej prowadzi do powstania *cis* β -laktamów, podczas gdy konformacja łódkowa warunkuje syntezę izomeru *trans* (schemat 6). Na rodzaj przyjmowanej konformacji wpływa natomiast wiele czynników m.in. warunki reakcji i rodzaj metalu stosowanego jako przeciwjon.²¹

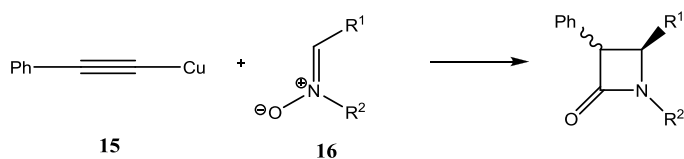


Schemat 6. Mechanizm reakcji Gilman'a-Speeter'a.

Koncepcja syntezy β-laktamów zainicjowana przez Gilmana-Speetera stanowi dobrą alternatywę dla standardowej cykloaddycji Staudingera, a badania prowadzone obecnie w obu nurtach koncentrują się głównie na kontroli stereoselektywności reakcji.

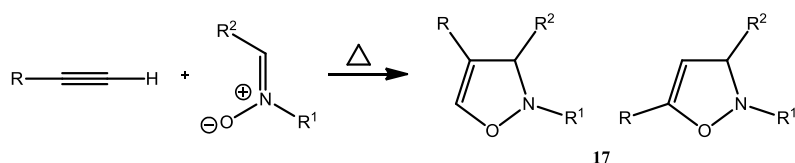
3.1.3 Reakcja Kinugasy

Wśród wielu metod konstrukcji pierścienia β-laktamowego, ciekawy, bezpośredni sposób ich wytwarzania opisali ponad 40 lat temu w krótkim komunikacie Kinugasa i Hashimoto (schemat 7).¹⁰ Przedstawiona praca opisywała syntezę *cis* bądź *trans* β-laktamów w reakcji fenyloacetylenku miedzi (I) **15** z nitronami **16** prowadzonej w pirydynie.



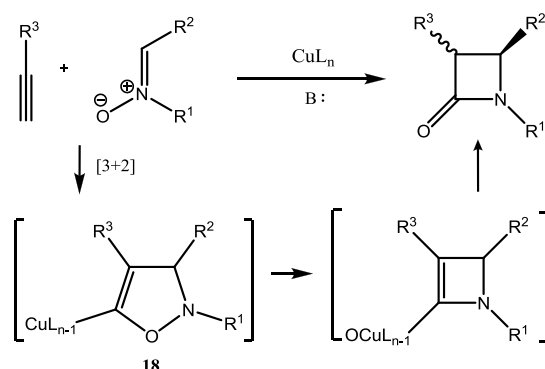
Schemat 7. Pierwsza opisana przez Hashimoto i Kinugasę synteza β-laktamów.¹⁰

Dodatek miedzi (I) całkowicie zmienia kierunek powyższej reakcji. Klasyczna reakcja cykloaddycji nitronów z terminalnymi alkinami, zachodząca w wysokiej temperaturze, prowadzi do powstania izoksazolin²² **17** (schemat 8).



Schemat 8. Reakcja cykloaddycji nitronów z alkinami.

W literaturze proponowane są obecnie dwie propozycje mechanizmu reakcji Kinugasy (schemat 9).²³ W obu przypadkach początkowy etap obejmuje tworzenie metalopochodnej izoksazolinowej **18**, która następnie w wyniku zmniejszenia pierścienia prowadzi do utworzenia β -laktamu.



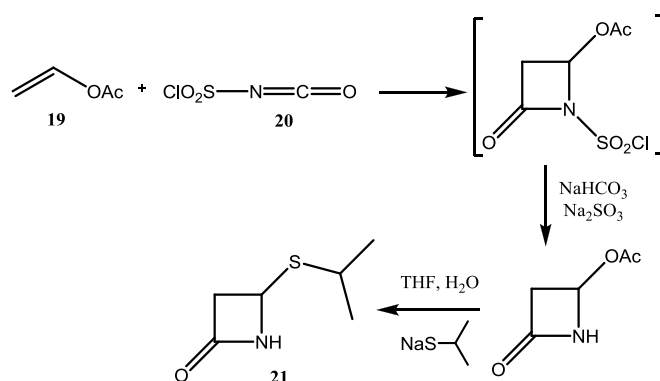
Schemat 9. Mechanizm reakcji Kinugasy.

Niewątpliwą zaletą reakcji Kinugasy jest stabilność i łatwa dostępność substratów. Różnorodnie podstawione terminalne alkiny są dostępne komercyjnie, choć ich samodzielna synteza również nie stwarza problemów. Większość nitronów również charakteryzuje duża stabilność i prostota otrzymywania. Co więcej, rozległa tolerancja na obecność dodatkowych grup funkcyjnych (m.in. hydroksylowych, aminowych, halogenowych, estrowych) w substratach znacząco poszerza spektrum potencjalnego zastosowania reakcji Kinugasy. Mimo wielu zalet, strategia ta przez wiele lat od odkrycia pozostawała w cieniu innych metod, co ewidentnie podkreśla wykreowane przez jej polskich pionierów określenie reakcji Kinugasy jako „brzydkiego kaczątka chemii β -laktamów”.²⁴

3.1.4 Cykloaddycja alkenów do izocyjanianów

Związki nienasycone o silnie nukleofilowych właściwościach, takie jak etery i octany winylowe lub enaminy, ulegają [2+2] cykloaddycji do silnie elektrofilowych izocyjanianów np. sulfonowych lub acylowych. Jakkolwiek, z uwagi na występowanie silnie elektronodonorowego ugrupowania w alkenie przy jednoczesnej obecności podstawnika o przeciwstawnych właściwościach elektronowych w izocyjanianie, powstające 4-członowe produkty cykloaddycji są często nietrwałe.²⁵ Dwubiegunowość podstawników niezbędna do inicjacji cyklizacji potęguje także możliwość rozerwania wiązania między atomami N1-C4 β -laktamu, prowadząc do rozpadu cząsteczki z utworzeniem odpowiednich α,β -nienasyconych amidów. Proces ten może być przyspieszony na skutek obecności katalizatora kwasowego lub podwyższenia temperatury reakcji. Jednym ze sposobów na uzyskanie trwałego β -laktamu, jest w związku z tym szybkie usunięcie podstawnika elektronoakceptorowego z atomu azotu. Istotny wkład w rozwój tej metodologii włożyła polska grupa

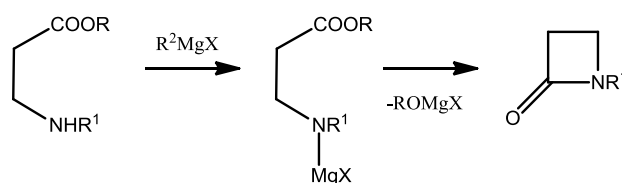
badawcza pod kierownictwem profesora Chmielewskiego, która pod koniec XX wieku opublikowała szereg artykułów na temat cykloaddycji alkenów do izocyjanianów w celu otrzymywania β -laktamów zawierających fragmenty cukrowe.²⁶ Ciekawym przykładem tego typu strategii jest opisana ostatnio cykloaddycja octanu winylu **19** do izocyjanianu chlorosulfonylu **20**, połączona z redukcyjnym usunięciem grupy chlorosulfonylowej *in situ*, pozwalająca finalnie otrzymać 3-izopropylotio-2-azetydynon **21** (schemat 10).²⁷



Schemat 10. Przykład syntezy β -laktamów w reakcji cykloaddycji alkenów do izocyjanianów.

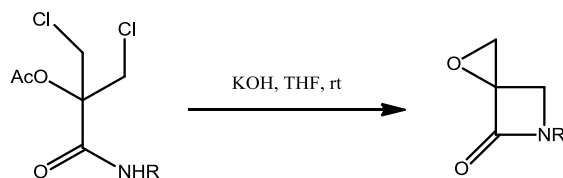
3.1.5 Synteza β -laktamów w wyniku cyklizacji pochodnych β -aminokwasów

Synteza β -laktamów w wyniku cyklizacji pochodnych β -aminokwasów może być prowadzona różnymi metodami. Najprostszym i zarazem najczęściej wykorzystywanym podejściem jest cyklizacja 4-członowego pierścienia poprzez tworzenie wiązania amidowego między atomami N1-C2. Wśród różnorodnych dostępnych odczynników aktywujących znajdują się m.in. karbodiimidy,²⁸ disulfidy dipirydyłowe w obecności trifenylofosfiny²⁹ czy jodek 2-chloro-1-metylopirydyniowy.³⁰ Interesującym rozwiązaniem są też reakcje cyklizacji estrów β -aminokwasów katalizowane zasadą.³¹ Przykład takiej reakcji z udziałem związków Grignarda przedstawiono poniżej (schemat 11).



Schemat 11. Cyklizacja estrów β -aminokwasów katalizowana zasadą.

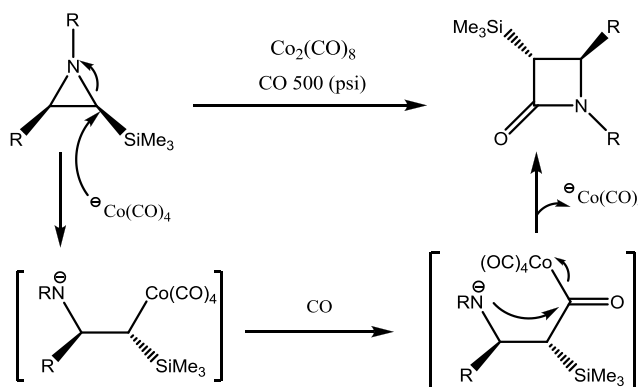
Synteza 2-azetydynonów z pochodnych β -aminokwasów poprzez tworzenie wiązania między atomami N1-C4 obejmuje głównie strategie polegające na wewnątrzcząsteczkowej substytucji dobrej grupy odchodzącej na węglu C4 przez odpowiednio zaktywowany amidowy atom azotu N1. Klasycznym przykładem jest prowadzona w zasadowych warunkach reakcja substytucji pierwszorzędowego halogenku (schemat 12).³²



Schemat 12. Synteza β -laktamów w wyniku tworzenia wiązania między atomami N1-C4.

3.1.6 Otrzymywanie β -laktamów przez karbonylację azyrydyn

Wykorzystanie innych związków heterocyklicznych do syntezy monocyklicznych 4-członowych 2-azetydynonów sprowadza się głównie do modyfikacji 3-członowych związków heterocyklicznych. Synteza β -laktamów możliwa jest w jednoetapowej reakcji konwersji azyrydyn do β -laktamów w wyniku katalitycznego wbudowania cząsteczki CO do trójczłonowego pierścienia. Karbonylacja azyrydyn katalizowana jest jonami metali przejściowych, głównie Co, Rh, Pd.³³ Przykład reakcji karbonylacji katalizowanej kompleksem kobaltu³⁴ wraz z mechanizmem obrazuje schemat 13.

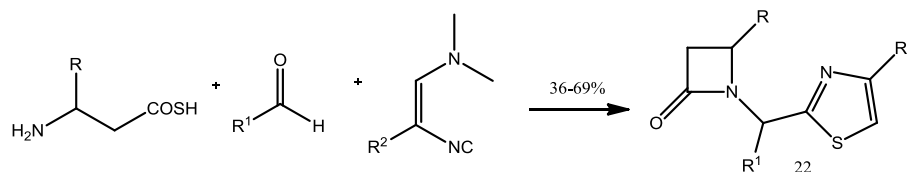


Schemat 13. Otrzymywanie β -laktamów w reakcji karbonylacji azyrydyn.

3.1.7 Reakcje wieloskładnikowe w syntezie β -laktamów

Reakcje wieloskładnikowe (*ang. multi-component reactions, MCRs*) znalazły szerokie zastosowanie we współczesnej chemii organicznej. Polegają na syntezie jednego produktu (najczęściej związku heterocyklicznego) z co najmniej trzech substratów. Nie ma zatem konieczności izolowania produktów pośrednich, co jest komfortowe i wydajne. Wykorzystanie reakcji wieloskładnikowej do syntezy β -laktamów dobrze ilustruje synteza związku **22** z kwasu β -aminotiokarboksylowego, aldehydu i 3-dimetyloamino-2-izocyjanoakrylanu (schemat 14).³⁵ W tym przypadku, w łagodnych warunkach, jednocześnie tworzone są dwa ugrupowania heterocykliczne: pierścień 2-azetydynonowy i tiazolowy. Złożoność strukturalna produktu w stosunku do substratów jest imponująca. W wyniku

jednoetapowej reakcji powstają dwa nowe wiązania między atomami C-N i C-S oraz jedno wiązanie między atomami węgla.



Schemat 14. Przykład syntezy β -laktamów w reakcji wieloskładnikowej.

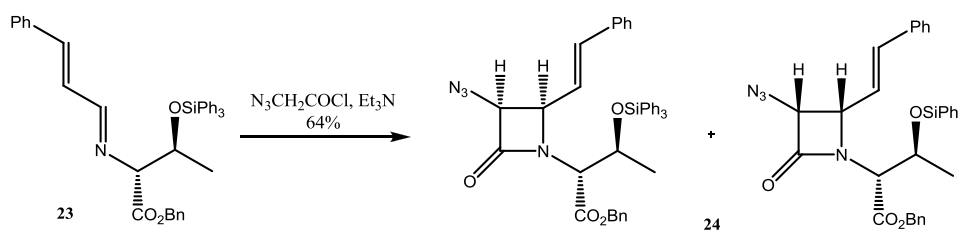
3.2 Asymetryczna synteza β -laktamów

3.2.1 Asymetryczna synteza β -laktamów metodą Staudingera

Stosując achiralne substraty w reakcji cykloaddycji [2+2] można otrzymać jeden lub oba możliwe izomeryczne produkty *cis* lub *trans* różniące się stereochemią na atomach węgla C3 i C4. W przypadku obecności jednego centrum asymetrii o określonej konfiguracji w substratach teoretyczna liczba możliwych produktów wzrasta do 4. Prowadzenie reakcji w sposób stereoselektywny jest więc ogromnym wyzwaniem. Asymetryczna synteza β -laktamów w oparciu o klasyczną metodę Staudingera może być prowadzona w oparciu o trzy zasadnicze podejścia. Każde z nich wykorzystuje inne źródło pozwalające na chiralną indukcję: obecność chiralnego fragmentu w części iminowej, ketenowej lub dodatek chiralnego katalizatora.

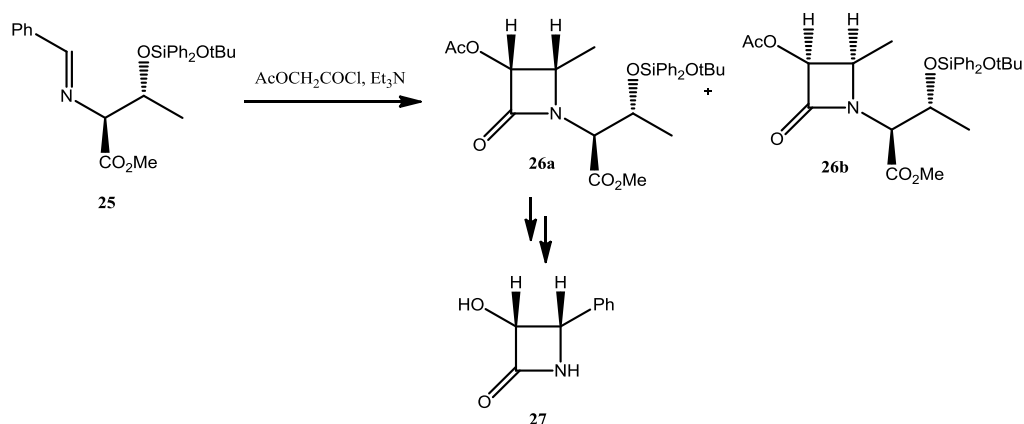
3.2.1.1 Stereoselektywna synteza β -laktamów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aminowej

Asymetria indukowana użyciem chiralnych imin może wynikać z użycia chiralnego aldehydu bądź chiralnej aminy. Lepszy nadmiar diastereoizomeryczny uzyskuje się przeważnie w pierwszym przypadku, nie jest to jednak reguła. Pionierami badań na temat stereoselektywnej syntezy β -laktamów wynikającej z użycia chiralnych amin byli Bose³⁶ i Gunda.³⁷ Bose wykorzystywał w tym celu pochodne D-treoniny **23**, które w reakcji z ketenem generowanym z chlorku azydoacylowego dawały *cis* α -azydo- β -laktamy **24** z nawet 90% nadmiarem diastereoizomerycznym (schemat 15).



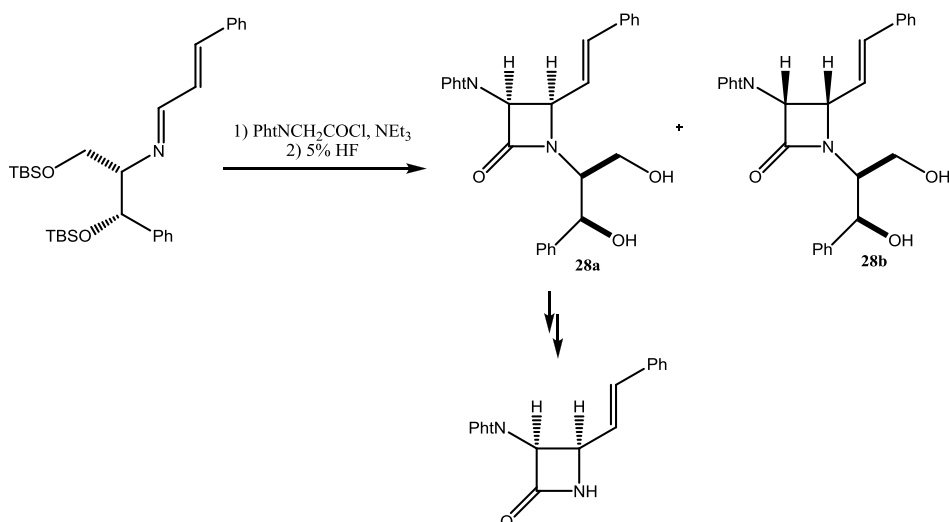
Schemat 15. Synteza α -azydo- β -laktamów z pochodnych D-treoniny.

Podobny przykład wysoce diastereoselektywnej syntezy α -hydroksy- β -laktamu wykorzystujący pochodne hydroksyaminokwasów przedstawił Farina.³⁸ W wyniku cykloaddycji iminy **25** otrzymanej z benzaldehydu i O-chronionej L-treoniny z chlorkiem acetoksyacetylowym otrzymał mieszaninę 2-azetydynonów **26a, b** w stosunku 11,5:1. Izomer **26a** po kilkustopniowej transformacji pozwolił uzyskać związek **27** będący cykliczną formą łańcucha bocznego Taxolu (schemat 16).



Schemat 16. Stereoselektywna synteza β -laktamu będącego cykliczną formą łańcucha bocznego Taxolu.

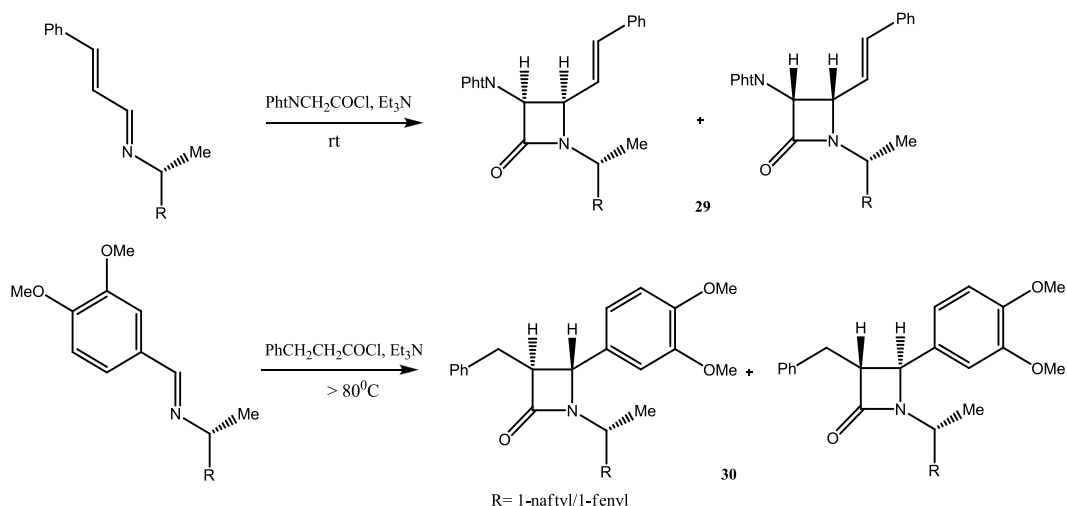
Analogiczną metodologię zastosował Gunda, stosując iminy otrzymywane z chiralnych aminoalkoholi (schemat 17). Uzyskany w ten sposób nadmiar *de* był bliski 80%, a dalsze przekształcenia głównego izomeru **28a** pozwoliły wydajnie usunąć chiralny podstawnik z atomu azotu.



Schemat 17. Asymetryczna synteza β -laktamów z użyciem chiralnych aminoalkoholi.

W obu przedstawionych powyżej podejściach zaobserwowano duży wpływ zatłoczenia sterycznego substratów na diastereoselektywność. Użycie rozbudowanych przestrzennie grup powodowało znaczący wzrost stereoselektywności reakcji.

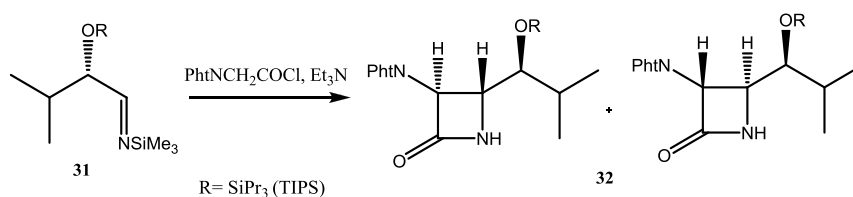
Znane są również prace (Georg³⁹, Kurteva⁴⁰), w których otrzymane β-laktamy zawierają chiralny fragment 1-fenyletyloaminy lub 1-naftyloetyloaminy, jednak stereoselektywność reakcji jest w tym przypadku niższa (*de* do 60%). Warto zwrócić uwagę na widoczny tu wpływ warunków reakcji na konfigurację na atomach węgla C3 i C4 w pierścieniu β-laktamowym. Synteza przedstawiona przez Georg'a prowadzona w niskich temperaturach pozwala otrzymać 2-azetydynony o konfiguracji *cis* **29**, podczas gdy pokrewna reakcja Kurtevy w temperaturze powyżej 80°C prowadzi do produktów *trans* **30** (schemat 18).



Schemat 18. Synteza β-laktamów zawierających chiralny fragment 1-naftylo/fenyletyloaminy.

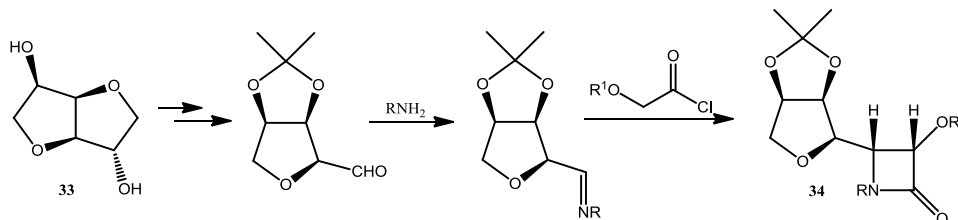
3.2.1.2 Stereoselektywna synteza β-laktamów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aldehydowej

Lepsze wyniki pod względem stereoselektywności uzyskuje się stosując iminy zawierające centrum asymetrii w części aldehydowej. Najczęściej są to O-chronione α-hydroksyaldehydy lub pochodne cukrowe. Większość grup badawczych opisuje w tym przypadku powstawanie głównie izomeru *cis*, przy *de* powyżej 90%. Jakkolwiek, Panuzio i współpracownicy⁴¹ w reakcji chlorku ftalimidoacetylowego z *N*-trimetylosililowaną iminą **31** prowadzonej we wrzącym toluenie otrzymali głównie stereoizomery *trans* **32** (schemat 19).



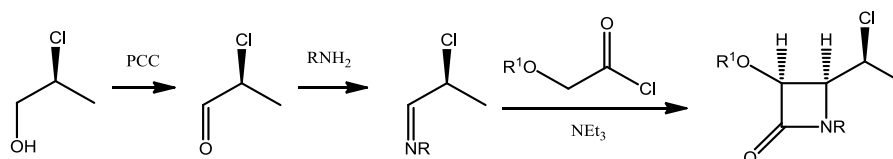
Schemat 19. Asymetryczna synteza *trans* β-laktamów zawierających chiralny fragment w części aldehydowej iminy.

Możliwość indukcji asymetrycznej z wykorzystaniem chiralnych aldehydów, a następnie imin, z powodzeniem zastosowali Deshmukh i współpracownicy⁴² (schemat 20). Wykorzystany do tego izosorbid **33**, będący łatwo dostępnym produktem ubocznym w przemyśle skrobiowym, posłużył do syntezy *cis* 2-azetydynonu **34** o niemal całkowitej czystości diastereoizomerycznej (*de*>98%).



Schemat 20. Asymetryczna synteza β -laktamów z użyciem izosorbidu.

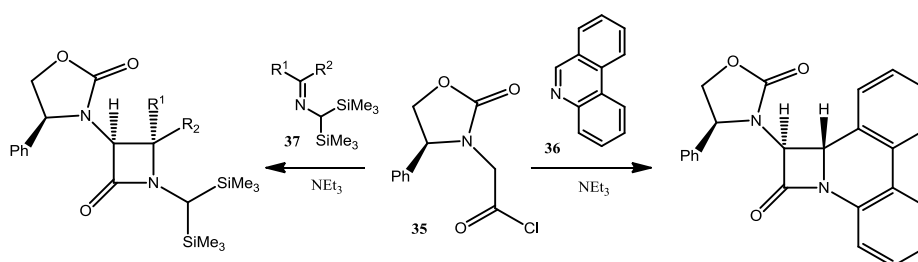
Interesującą alternatywą wysoce skutecznej indukcji asymetrycznej w reakcji Staudingera jest opracowane przez de Kimpe⁴³ wykorzystanie chiralnych α -chloroimin (schemat 21). Stereoselektywność produktów reakcji uzyskanych w wyniku początkowego utleniania (2*S*)-chloro-1-propanolu do aldehydu, jego kondensacji z aminą, a następnie cykloaddycji otrzymanej iminy z generowanym w standardowy sposób α -alkoksyketenem przekraczała 80%.



Schemat 21. Asymetryczna reakcja Staudingera z użyciem chiralnych α -chloroimin.

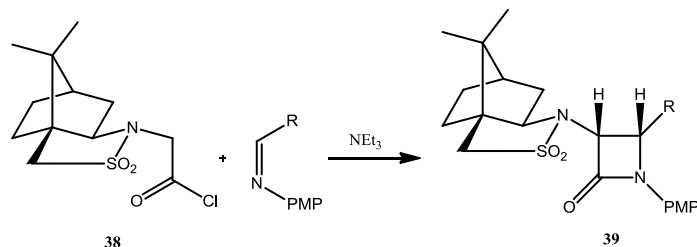
3.2.1.3 Keteny jako źródło indukcji asymetrycznej w syntezie β -laktamów

Kolejna strategia asymetrycznej syntezy β -laktamów polega na wprowadzeniu centrum asymetrii do prekursora ketenu. Najczęściej stosuje się w tym celu chlorki oksazolidyoacetylowe **35**⁴⁴ będące prekursorami tzw. ketenów Evansa-Sjogrena. Ich stereoselektywna reaktywność z iminami wymaga użycia nieenolizujących substratów, dlatego większość opisanych syntez ogranicza się do reakcji z cyklicznymi (*Z*) iminami jak np. fenantrydyna⁴⁵ **36** lub *N*-bis(trimetylosililo)metyloimina⁴⁶ **37**. W obu przypadkach indukcja asymetryczna jest perfekcyjna (schemat 22).



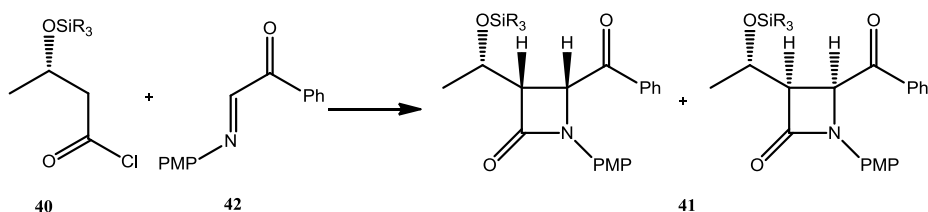
Schemat 22. Synteza β -laktamów z zastosowaniem chiralnych chlorków oksazolidyoacetylowych.

Znakomite rezultaty można też uzyskać stosując jako źródła ketenów pochodne kamforosultamu⁴⁷ **38** (schemat 23). Niemniej jednak, próby usunięcia fragmentu kamforosultamowego z β -laktamu **39** poprzez hydrolizę lub techniki redukcyjne nie powiodły się, co stanowi spore ograniczenie.



Schemat 23. Synteza β -laktamów z zastosowaniem chiralnych pochodnych kamforosultamu.

Znane są również przykłady wykorzystania enancjomerycznie czystych β -O-silylowanych chlorków kwasu β -hydroksymasłowego⁴⁸ **40** jako źródła ketenów do otrzymania α -alkilo- β -laktamów **41** (schemat 24). Stereoselektywność reakcji takich ketenów z fenyloglioksyiminą **42** jest jednak niższa w porównaniu do innych metod.

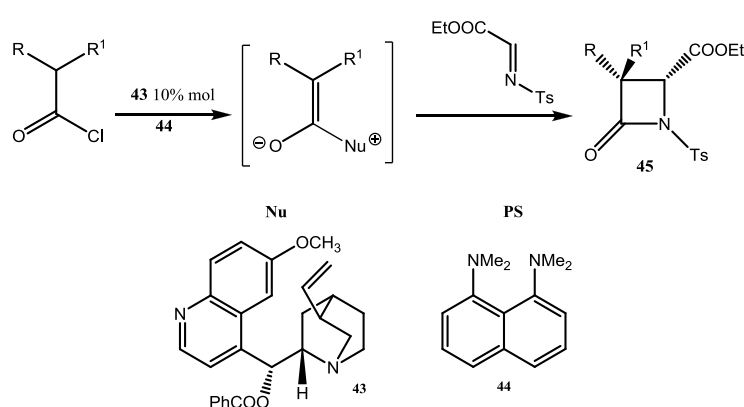


Schemat 24. Synteza β -laktamów z zastosowaniem chiralnych chlorków kwasu β -hydroksymasłowego.

3.2.1.4 Stereoselektywna synteza β -laktamów z dodatkiem organokatalizatorów jako czynników indukujących asymetrię

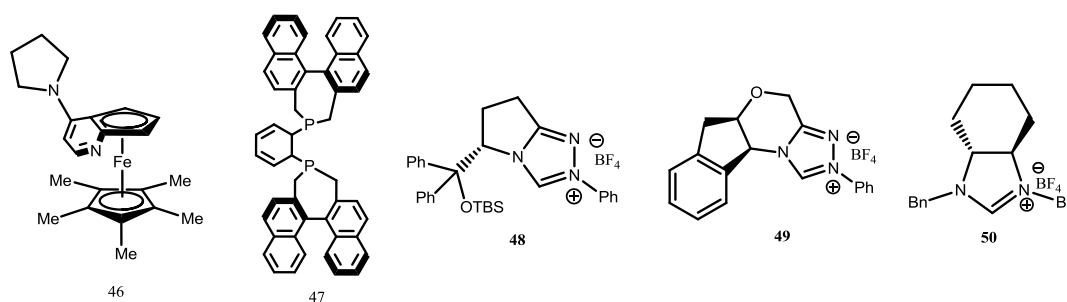
Standardowa [2+2] cykloaddycja Staudingera zakłada nukleofilowy atak iminy na keten, a następnie cyklizację powstałego jonu obojnego. W ostatnich latach niezwykle zainteresowanie naukowców wzbudza *umpolung* jej klasycznej wersji, a mianowicie zapoczątkowana na początku XXI wieku koncepcja katalitycznej, asymetrycznej syntezy β -laktamów wykorzystująca nukleofilowe chiralne katalizatory ulegające addycji do ketenów. W metodzie tej imina pełni rolę elektrofila, natomiast addukt katalizatora z ketenem odczynnika nukleofilowego.⁴⁹ Czynnikiem limitującym tej metody jest niewątpliwie struktura stosowanej iminy, która musi być elektrofilowa. W praktyce sprowadza się to do wprowadzenia podstawnika silnie elektronoakceptorowego (np. tosyłowego) na atom azotu, często w połączeniu z obecnością grupy karboksylowej na iminowym atomie węgla. Elektrofilowy keten na skutek addycji nukleofilowego katalizatora do karbonyłowego atomu węgla ketenu przekształcany jest w obojnaczy enolan. W wyniku nukleofilowego ataku enolanu na iminę

tworzy się wiązanie między atomami węgla, a następnie zachodzi cyklizacja do odpowiedniego 2-azetydynonu oraz regeneracja katalizatora. Analiza mechanizmu sugeruje, że efektywny katalizator musi być akceptorem protonu, a jednocześnie posiadać ulegające addycji do ketenu centrum nukleofilowe. Wśród wyselekcjonowanych potencjalnych organokatalizatorów znalazły się liczne alkaloidy chinowca, z których najlepszym okazała się benzoilochinina. W reakcji chlorku kwasowego z iminą w obecności 10% molowych organokatalizatora **43** i odczynnika deprotonującego **44** (*ang. Proton sponge PS*) uzyskano β -laktamy **45** ze znakomitą (powyżej 95%) czystością enancjomeryczną i diastereoizomeryczną (schemat 25).⁵⁰ W kolejnych latach wykazano, iż istnieje możliwość zwiększenia wydajności chemicznych przedstawionej reakcji (do ponad 90%) poprzez dodatek katalitycznych ilości soli metali np. triflattu indu lub cynku.⁵¹



Schemat 25. Stereoselektywna synteza β -laktamów z dodatkiem organokatalizatorów.

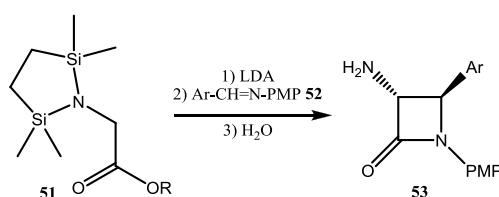
Podobne efekty katalityczne uzyskano stosując kompleks oparty na strukturze ferrocenu wykazujący chiralność planarną **46**. Zarówno wydajności chemiczne jak i stereoselektywność reakcji były imponujące.⁵² Do innych znanych katalizatorów stosowanych do asymetrycznej syntezy β -laktamów należą także chiralne fosfiny⁵³ **47** oraz liczne chiralne prekursorzy N-heterocyklicznych karbenów (NHC)⁵⁴ m.in. katalizatory triazolinowe **48**, **49** czy pochodne imidazolinowe⁵⁵ **50** (schemat 26).



Schemat 26. Chiralne organokatalizatory w syntezie β -laktamów.

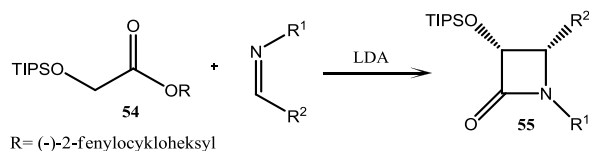
3.2.2 Asymetryczna synteza β -laktamów przez kondensację enoli estrów z iminami

Pierwsze doniesienia na temat stereoselektywnej syntezy β -laktamów w wyniku kondensacji enoli estrów z iminami sięgają lat 90 XX wieku i opierają się na indukcji asymetrycznej poprzez wprowadzenie chiralnego podstawnika do fragmentu estrowego substratu. Stosując chiralne enolany litu generowane *in situ* z *N,N*-bis(sililo)glicynianów **51** w reakcji z *N*-PMP-aryloaldiminami **52**, uzyskano *trans*-3-amino- β -laktamy **53** z blisko 100% enancjoselektywnością (schemat 27).⁵⁶ Najlepsze efekty osiągnięto stosując chiralny podstawnik (-)-mentylowy lub (-)-2-fenylocykloheksylowy.



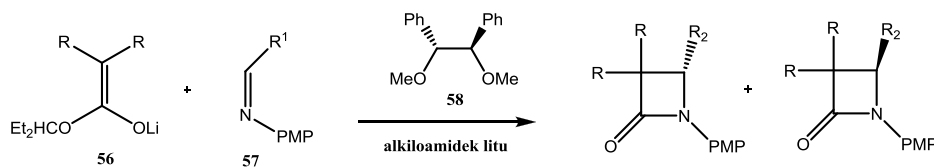
Schemat 27. Zastosowanie chiralnych estrów enolanowych w syntezie *trans*- β -laktamów.

Analogiczna reakcja z wykorzystaniem chronionych grupą triizopropylsilylową (TIPS) hydroksyoctanów 2-fenylocykloheksylo **54** umożliwiła stereoselektywną syntezę *cis*-3-hydroksy- β -laktamów **55** (schemat 28).⁵⁷



Schemat 28. Zastosowanie chiralnych estrów enolanowych w syntezie *cis*- β -laktamów.

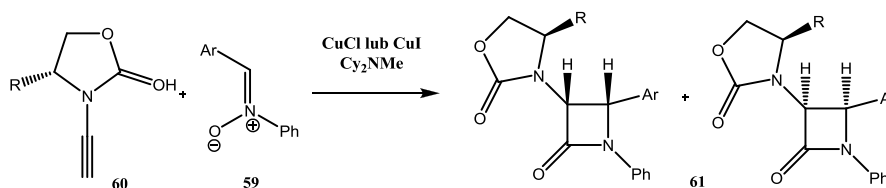
Innym sposobem pozwalającym uzyskać 2-azetydynony o dużej czystości enancjomerycznej jest indukcja asymetryczna poprzez dodatek chiralnego kompleksu. Takie podejście zastosował Tomioka⁵⁸, prowadząc reakcję enolanów estrów **56** z *N*-PMP-aldiminami **57** w obecności kompleksu chiralnego eteru **58** z alkiloamidkiem litu (schemat 29). Wydajność reakcji, jak i jej stereoselektywność były zależne od rodzaju alkiloamidku litu wchodzącego w skład chiralnego kompleksu, w najlepszych przypadkach były bliskie 90%.



Schemat 29. Enancjoselektywna kondensacja enolanów estrów z iminami katalizowana dodatkiem chiralnego kompleksu.

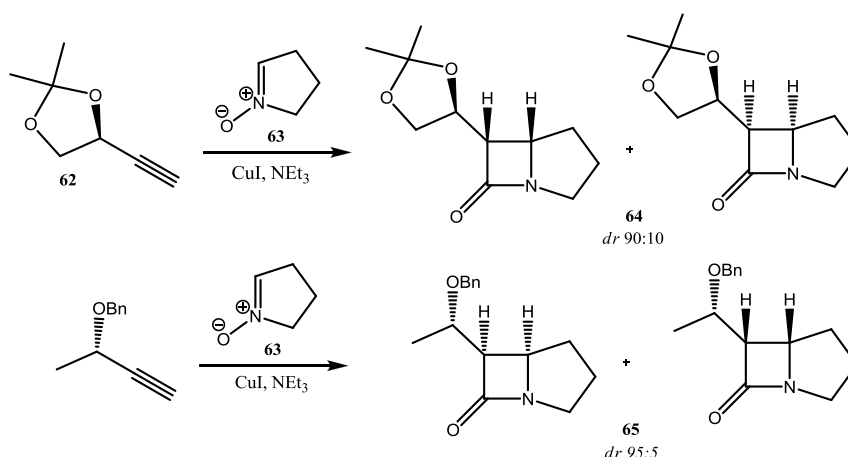
3.2.3 Asymetryczna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy

Diastereoselektywna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy wymaga najczęściej zastosowania chiralnych substratów jako induktorów asymetrii. Dużym osiągnięciem w tej dziedzinie była opisana przez Hsnuga i współpracowników⁵⁹ synteza *cis*-3-amino- β -laktamów **61** z ponad 90% nadmiarem diastereoizomerycznym, stosując C,N-diarylonitrony **59** i posiadające ugrupowanie oksazolidynonowe chiralne alkiny **60** (schemat 30). Duża stereoselektywność reakcji i powstawanie głównie izomeru *cis* uzasadnia fakt, że chiralny podstawnik oksazolidynonowy kontroluje nie tylko etap cykloaddycji, ale również późniejsze protonowanie.



Schemat 30. Diastereoselektywna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy.

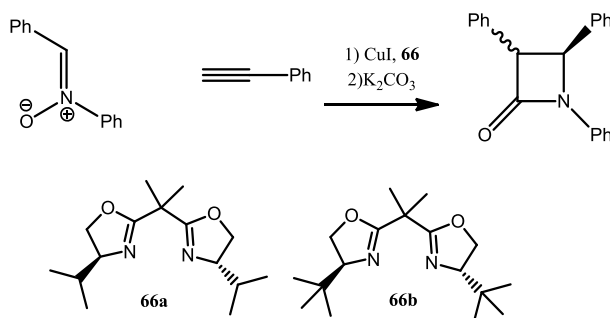
Znaczący udział w rozwoju diastereoselektywnych metod cykloaddycji nitronów do alkinów miały eksperymenty prowadzone przez grupę badawczą prof. Chmielewskiego dotyczące zastosowania i wpływu chiralnych alkinów typu **62**. Mimo uzyskanych początkowo w reakcjach z C,N-diarylonitronami umiarkowanych rezultatów, wyniki te pozwoliły na sformułowanie interesujących wniosków na temat wpływu struktury substratów na stereoselektywność reakcji.⁶⁰ W konsekwencji pierwotnych badań zastosowano cykliczne nitrony **63** o sztywnej strukturze, co pozwoliło uzyskać różnorodne karbapenamy typu **64**, **65** ze znakomitą diastereoselektywnością (schemat 31).⁶¹



Schemat 31. Diastereoselektywna synteza β -laktamów z zastosowaniem chiralnych alkinów.

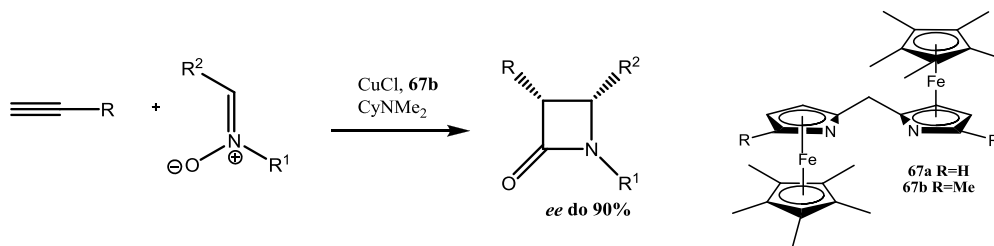
Inne prace publikowane przez tę grupę przedstawiają równie imponujące efekty syntezy różnorodnych policyklicznych związków β -laktamowych otrzymanych z zastosowaniem chiralnych cyklicznych nitronów, a także podwójnej indukcji asymetrycznej.

Pierwszy przykład enancjoselektywnej syntezy 2-azetydynów w reakcji Kinugasy przedstawił Miura⁶² stosując chiralne bisoksazolinowe ligandy **66**. Prowadząc reakcję C,N-diarylonitronu z fenyloacetylenem w temperaturze pokojowej z dodatkiem ligandu **66a** otrzymał mieszaninę *cis* i *trans* β -laktamów w stosunku 65:35, przy jednoczesnym 40% nadmiarze enancjomerycznym dla obu izomerów (schemat 32). Otrzymaną mieszaninę produktów *cis* i *trans* w warunkach ogrzewania w zasadowym środowisku z powodzeniem przekształcił następnie w izomer *trans* z zachowaniem *ee*=40%. Dalsze modyfikacje polegające na zwiększeniu ilości dodawanej soli miedziowej CuI do jednego ekwiwalentu pozwoliły uzyskać stereoselektywność bliską 70%. Lepszą stereoselektywność otrzymano także stosując bardziej zatłoczony ligand **66b**.



Schemat 32. Pierwsza enancjoselektywna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy.

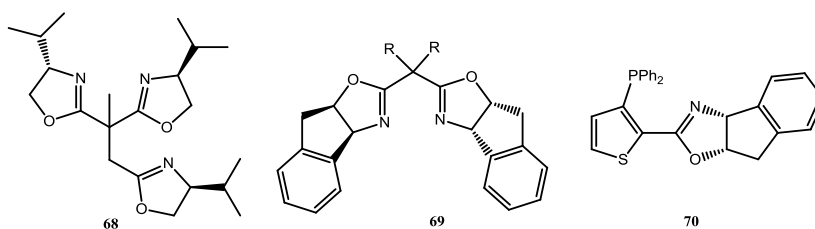
Inny wariant stereoselektywnej reakcji Kinugasy zaprezentował w 2002 zespół badawczy Fu⁶³, wykorzystując kompleksy miedzi z wykazującymi chiralność planarną ligandami bis(azaferrocenu) **67**. Niewielkie modyfikacje struktury katalizatora oraz optymalizacja warunków reakcji umożliwiły otrzymanie prawie wyłącznie β -laktamu o konfiguracji *cis*, przy czystości enancjomerycznej ok. 90% (schemat 33). Warunkiem niezbędnym do selektywnego tworzenie izomeru *cis* był dodatek zatłoczonej przestrzennie trzeciorzędowej aminy.



Schemat 33. Synteza β -laktamów katalizowana chiralnymi ligandami bis(azaferrocenu).

W swoich kolejnym pracach Fu opracował także enancjoselektywną metodę syntezy policyklicznych β -laktamów na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji Kinugasy katalizowanej chiralnym kompleksem fosfaferroceno-oksazolinowym.⁶⁴

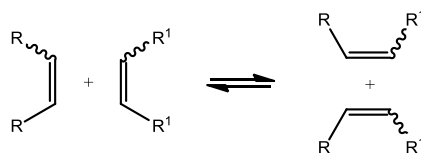
W ostatnich latach stereoselektywna synteza β -laktamów w reakcji Kinugasy jest wciąż udoskonalana, ukazując coraz to nowsze systemy katalityczne (schemat 34) m.in. kompleks Cu-TOX⁶⁵ **68**, indaBOX⁶⁶ **69**, czy HETPHOX⁶⁷ **70**.



Schemat 34. Nowe systemy katalityczne w stereoselektywnej reakcji Kinugasy.

3.3 Metateza olefin

Etymologia słowa metateza wywodzi się od greckiego zwrotu $\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}\theta\epsilon\sigma\eta$ oznaczającego zamianę miejscami. W ujęciu chemicznym jest to reakcja, w wyniku której fragmenty reagujących cząsteczek "zamieniają się miejscami" w ściśle określony sposób. Najprostszym przykładem jest typowa dla chemii nieorganicznej podwójna wymiana jonów w celu utworzenia najstabilniejszej pary jonowej czyli np. reakcja zobojętniania. Metateza olefin jest to proces katalitycznej wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla (schemat 35).

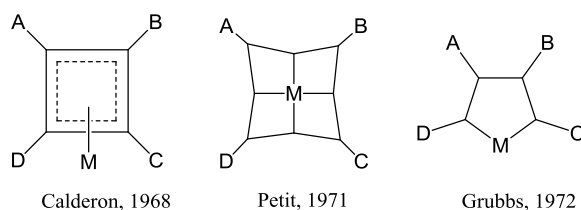


Schemat 35. Metateza olefin.

Nazwę meteteza tego typu reakcjom po raz pierwszy przypisał w 1967 roku Calderon.⁶⁸ W rzeczywistości obserwacji metatezy propenu w wysokiej temperaturze dokonano już w 1931 roku. Pierwsza katalizowana reakcja metatezy została przedstawiona w latach pięćdziesiątych XX wieku, kiedy to chemicy z zakładów przemysłowych Du Pont – Standard Oil Petroleum i Philips Petroleum odkryli, że w wyniku ogrzewania propenu z dodatkiem molibdenu otrzymuje się etylen i 2-buten.⁶⁹ W 1960 roku dwoje uczonych, Eleuterio⁷⁰ i Truett⁷¹, niezależnie opisało polimeryzację norbornenu z zastosowaniem systemu $WCl_6/AlEt_2Cl$. Jednak dopiero siedem lat później odkryto, że polimeryzacja cykloolefin z otwarciem pierścienia i dysproporcjonowanie alkenów to w istocie ta sama reakcja.

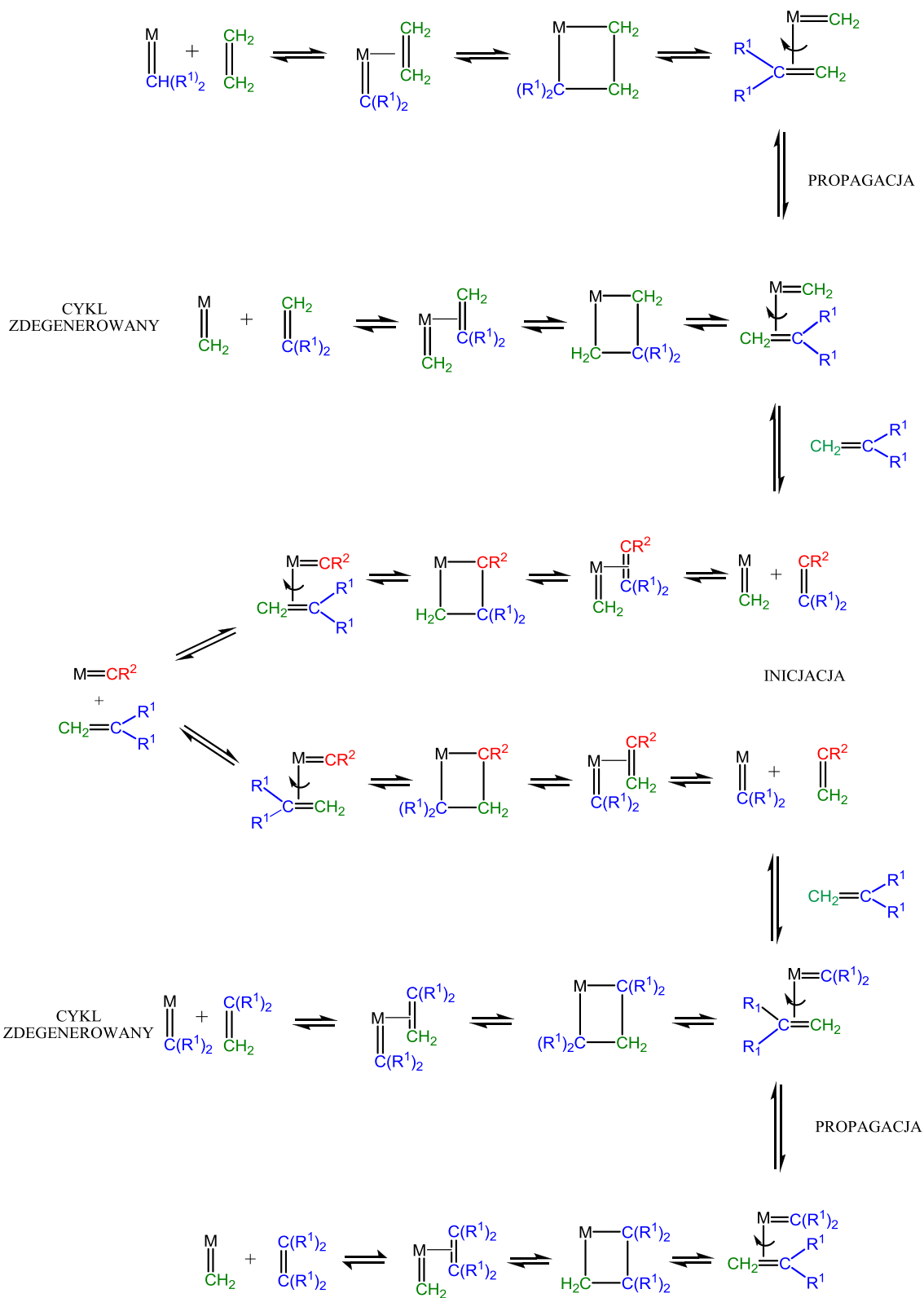
3.3.1 Mechanizm metatezy

Mimo wielu spekulacji i kilku potwierdzonych naukowo faktów, pod koniec lat sześćdziesiątych XX wieku temat metatezy nadal pozostawał osnutą tajemnicą. Co więcej, pojawiały się propozycje mechanizmu i możliwych produktów przejściowych (rysunek 3), jednak nie odnajdywały one odzwierciedlenia w wynikach eksperymentalnych.



Rysunek 3. Propozycje stanów przejściowych w reakcji metatezy.

Znaczącego przełomu dokonał francuski chemik Yves Chauvin publikując w 1971 roku swoją propozycję mechanizmu metatezy (schemat 36).⁷²

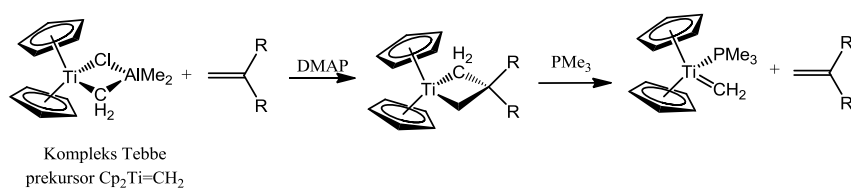


Schemat 36. Mechanizm reakcji metatezy.

Obejmuje on udział kompleksu metalokarbenowego (a dokładniej alkilidenu) jako katalizatora. Początkowo, alken koordynuje do atomu metalu, a następnie w wyniku cykloaddycji [2+2] tworzy się przejściowy układ metalacyklobutanowy. Kolejne przesunięcia elektronowe

w metalacyklobutanie skutkują powstaniem nowego związku alkilidenu, zawierającego inny w stosunku do wyjściowego fragment alkeny. Drugim produktem jest alken powstały poprzez połączenie karbenu będącego fragmentem katalizatora z jednym z atomów węgla wyjściowego alkeny. Nowo powstały kompleks alkilidenu może ponownie reagować z alkenem w analogicznym cyklu katalitycznym. W zależności od orientacji jaką przyjmie koordynujący do metalu alken, w nowym cyklu katalitycznym mogą powstawać dwa rodzaje metalacyklobutanów, z których jeden jest substratem do syntezy symetrycznych alkenów, a drugi prowadzi do odtworzenia wyjściowego alkeny. W ostatnim przypadku cykl ten nazywany jest zdegenerowanym. Chauvin nie tylko zaproponował mechanizm, ale również opublikował kilka potwierdzających go eksperymentów. Na przykład, mieszanina cyklopentenu i 2-pentenu dawała produkty dziewięć, dziesięć i jedenastowęglowe w stosunku 1:2:1. Natomiast cyklookten zmieszany z 2-pentenenem prowadził do trzynastowęglowego produktu. Mechanizm Chauvina miał duże znaczenie w dziedzinie katalizy organometalicznej. Zachęcał do prowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem kompleksów alkilidenu w reakcjach metatezy. Jakkolwiek, budził on także wiele wątpliwości. W tamtych czasach znane były jedynie alkilidenu kompleksy metali przejściowych typu Fishera tzn. stabilizowane obecnością heteroatomu na węglu karbenowym.⁷³ Jak obecnie wiadomo, ten typ kompleksów często bywa nieskuteczny w reakcjach podwójnej wymiany.

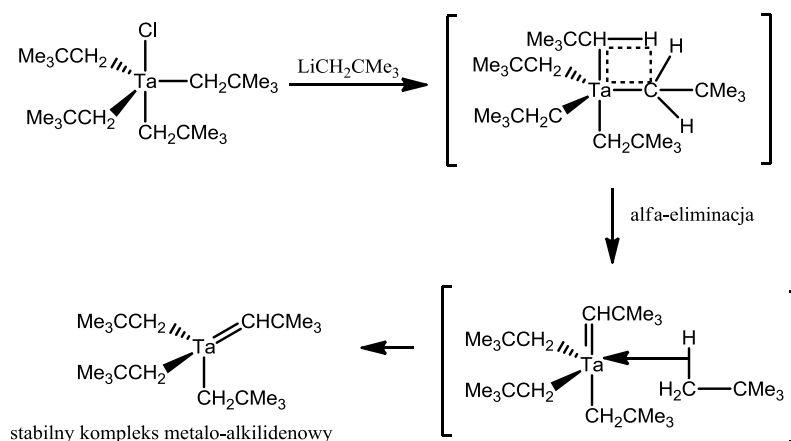
Ważnym aspektem mechanizmu Chauvina jest obecność metalacyklobutanu jako produktu pośredniego. Badania prowadzone przez zespół Grubbs'a wykazały możliwość wykorzystania kompleksu Tebbe^{68a} do obserwacji produktów przejściowych w metatezie olefin. Kompleks ten w obecności dimetyloaminopirydyny reaguje w alkenami dając stabilne tytanocyklobutany, które bardzo wolno katalizują metatezę⁷⁴ (schemat 37).



Schemat 37. Badania Grubbsa nad obecnością metalacyklobutanów jako związków przejściowych w reakcji metatezy.

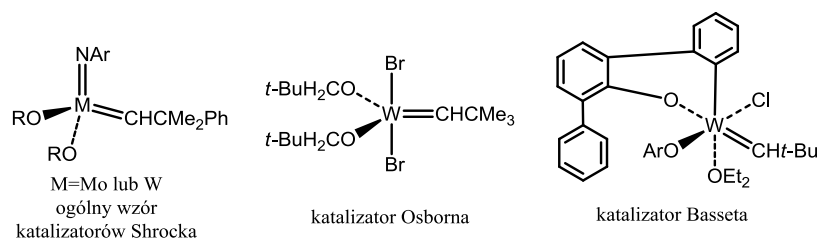
Czterocłonowy cykliczny związek zawierający metal przejściowy, powstały na skutek zmian elektronowych między koordynowanym związkiem organicznym a kompleksem alkilidenu, jest w rzeczywistości zaangażowany w wiele różnych reakcji katalizy organometalicznej. Do połowy XX wieku chemicy uważali, że związki metalaalkilowe są wewnętrznie niestabilne ze względu na zbyt niską energię wiązania metal-węgiel. Geoffrey Wilkinson wykazał, że jest to niestabilność wynikająca z możliwości zajścia konkurencyjnej eliminacji. Potwierdzeniem była synteza stabilnych kompleksów metalaalkilowych, nie zawierających protonów na węglach β .⁷⁵ Gdy zgodnie z tą regułą, Shrock

próbował otrzymać kompleks $[\text{Ta}(\text{CH}_2\text{CMe}_3)_5]$, niespodziewanie podczas próby przykoordynowania piątej grupy neopentylowej do atomu tantalumu otrzymał produkt α -eliminacji na skutek metatezy wiązania sigma. W ten przypadkowy sposób Shrock otrzymał pierwszy stabilny alkilidenny kompleks zawierający metal na wysokim V stopniu utlenienia (schemat 38).⁷⁶ Jakkolwiek, związki te były skuteczne jedynie w reakcjach dimeryzacji alkenów.



Schemat 38. Pierwszy stabilny kompleks alkilidenny.

W 1980 roku zespół badawczy Shrock'a otrzymał pierwszy kompleks tantalookilidenny skutecznie katalizujący metatezę olefin.^{10e} Osiągnięcie to ostatecznie potwierdziło zasadność mechanizmu Chauvin'a. Wiedząc, że do najaktywniejszych metali w reakcji metatezy należą wolfram i molibden, Shrock kontynuował swoje badania, a jego ciężka praca zaowocowała syntezą całej rodziny molibdeno i wolframoalkilidennych kompleksów o wzorze ogólnym $[\text{M}(=\text{CHCMe}_2\text{Ph})(=\text{N-Ar})(\text{OR}_2)]$, gdzie R stanowi zatłoczoną grupę.^{10f} W latach osiemdziesiątych XX wieku pojawiły się również inne skuteczne katalizatory m.in. katalizator Osborn'a⁷⁷ czy Basset'a⁷⁸ (rysunek 4).



Rysunek 4. Pierwsze molibdenowe i wolframowe katalizatory metatezy.

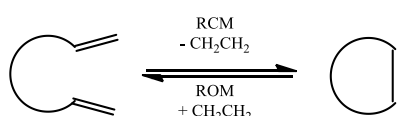
Ogólny podział kompleksów alkilidennych różnicuje je na przedstawione powyżej, zawierające nukleofilowy karben kompleksy typu Shrocka, oraz kompleksy posiadające karben o właściwościach elektrofilowych m.in. związki żelaza i rutenu. Szczególne osiągnięcia w dziedzinie katalizy z udziałem kompleksów rutenoorganicznych przypisuje się amerykańskiemu chemikowi

Robertowi Howardowi Grubbsowi. Początkowo jego badania skoncentrowane były na prostych związkach rutenu. Jednym z jego pierwszych osiągnięć była przedstawiona w 1988 roku, katalizowana chlorkiem rutenu synteza polimeryzacji 7-oksanobornenu.⁷⁹ Rozpoczęta nieśmiało przygoda z rutenem, ostatecznie doprowadziła Grubbsa bardzo wysoko. To właśnie Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock oraz Yves Chauvin w 2005 roku zostali uhonorowani przez Szwedzką Akademię Nauk jako ci, którzy „sprawili, że metateza stała się jedną z najważniejszych reakcji chemii organicznej”.⁸⁰

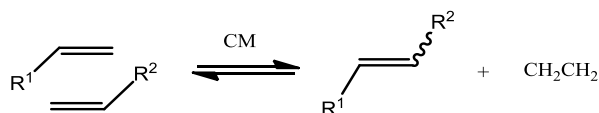
3.3.2 Rodzaje metatezy

Pojęcie metateza olefin określa szereg rodzajów reakcji, spełniających wymagania przedstawionej powyżej definicji. Do głównych typów reakcji metatezy należą:⁸¹

- reakcja cyklizacji metatetycznej (*ang. Ring Closing Metathesis*) – RCM
- metateza z otwarciem pierścienia (*ang. Ring Opening Metathesis*) – ROM



- metateza krzyżowa (*ang. Cross Metathesis*) – CM



- polimeryzacja z otwarciem pierścienia (*ang. Ring Opening Metathesis Polymerization*) – ROMP



- polimeryzacja acyklicznych dienów (*ang. Acyclic Diene Metathesis*) – ADMET

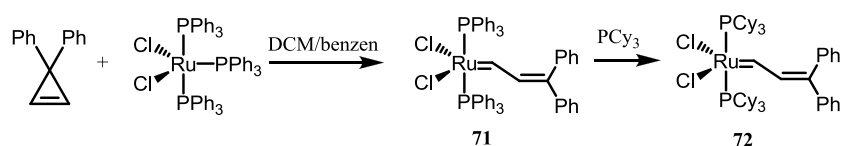


Ciekawym przypadkiem jest także metateza enyn. W wyniku katalitycznej reakcji alkeny z alkinem, jako jedyny produkt otrzymuje się dieny ze sprzężonym układem wiązań podwójnych. Reakcje metatezy podlegają ścisłej kontroli termodynamicznej, są to reakcje równowagowe. W celu przeprowadzenia efektywnej syntezy najlepiej stosować terminalne alkeny lub alkiny, ponieważ tworzenie lotnego etylenu bądź acetylenu przesuwa stan równowagi w kierunku tworzenia produktów.

3.4 Rutenowe katalizatory metatezy olefin

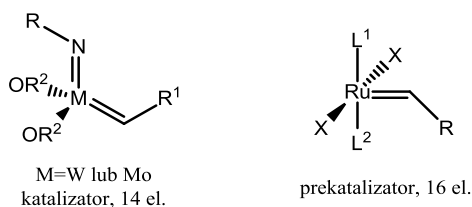
3.4.1 Mechanizm działania katalizatorów rutenowych

Przełomowym momentem w rozwoju katalizatorów rutenowych był rok 1992, kiedy to Grubbs otrzymał pierwszy dobrze zdefiniowany kompleks alkilidenowy **71** inicjujący metatetyczną polimeryzację małych cykloolefin z otwarciem pierścienia.⁸² Modyfikując kompleks **71** poprzez działanie tricykloheksylofosfiną, Grubbs otrzymał kolejny katalizator **72**, który wykazywał aktywność w stosunku do niecyklicznych olefin (schemat 39).⁷⁷



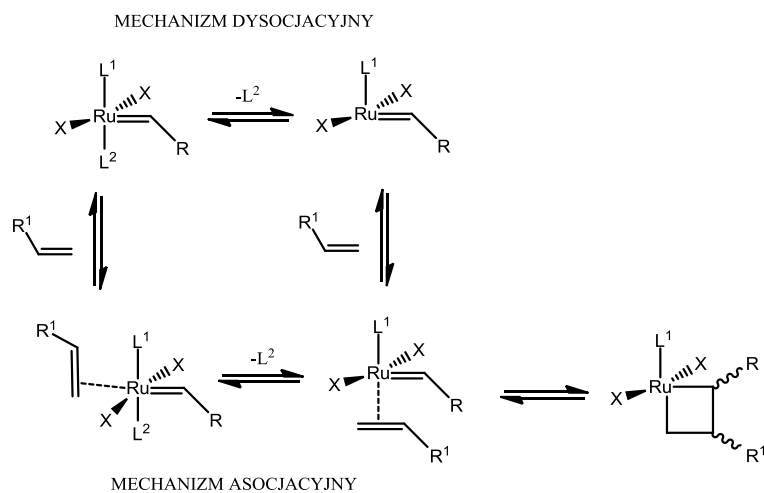
Schemat 39. Pierwsze rutenowe kompleksy alkilidenowe.

Rutenowe kompleksy alkilidenowe, mimo powszechnego nazywania ich katalizatorami, są w zasadzie prekatalizatorami.⁸³ W przeciwieństwie do wspomnianych wcześniej 14-elektronowych katalizatorów wolframowych i molibdenowych, kompleksy rutenu są strukturami 16-elektronowymi, a ich reaktywną katalitycznie formą jest tworzony wtórnie 14-elektronowy kompleks (rysunek 5).



Rysunek 5. Katalizatory typu Shrocka oraz prekatalizatory Grubbsa.

Dopiero tak utworzony kompleks jest właściwym substratem w tworzeniu metalacyklobutanu. Inicjacja cyklu katalitycznego zachodzi według jednego z dwóch możliwych mechanizmów: asocjacyjnego lub dysocjacyjnego (schemat 40).



Schemat 40. Możliwe mechanizmy inicjacji metatezy.

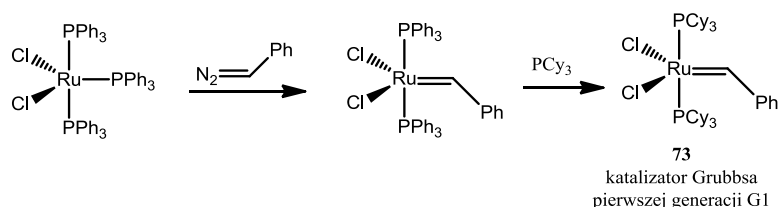
Mechanizm dysocjacyjny zakłada początkowe oddysocjowanie ligandu, którym najczęściej jest fosfina, od prekatalizatora, co skutkuje utworzeniem 14-elektronowego właściwego katalizatora. Olefina koordynuje do kompleksu aktywnego katalizatora, a uzyskany układ tworzy metalacyklobutan. Zgodnie z mechanizmem asocjacyjnym, reakcję inicjuje tworzenie 18-elektronowego kompleksu, będącego wynikiem koordynacji olefiny do prekatalizatora. Dysocjacja ligandu jest etapem następczym. Liczne badania potwierdzają występowanie mechanizmu dysocjacyjnego w przypadku katalizatorów Grubbsa zawierających ligandy fosfinowe.⁸⁴ W przypadku kompleksów typu Hoveydy, kwestia mechanizmu nie jest do końca ustalona, a problem ten wciąż jest przedmiotem badań.⁸⁵

Cechą wspólną katalizatorów metatezy jest obecność centralnie położonego atomu metalu. Wśród wykorzystywanych metali, znajdują się głównie metale przejściowe takie jak tytan, wolfram, molibden i ruten. Szczególne znaczenie kompleksów rutenowych wynika z ich dużego powinowactwa do wiązania podwójnego węgiel-węgiel, co powoduje ich dużą aktywność, a także wysoką tolerancję na obecność innych grup funkcyjnych w substratach.¹⁵ Reaktywność kompleksów alkilidowych w stosunku do wiązania C=C maleje w szeregu: ruten, molibden, wolfram, tytan. Wraz ze zmniejszaniem powinowactwa katalizatora do olefiny wzrasta możliwość koordynacji innych grup funkcyjnych, co w rezultacie powoduje spadek aktywności katalitycznej. Za popularność katalizatorów rutenowych odpowiada także ich duża, w porównaniu do innych katalizatorów, odporność na działanie tlenu i wilgoci.

3.4.2 Katalizatory Grubbsa pierwszej generacji

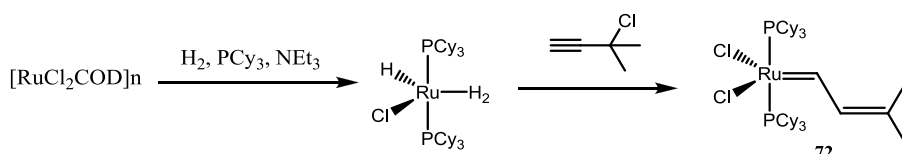
Największej liczby zastosowań w syntezie organicznej doczekał się wprowadzony przez Grubbsa w 1995 roku kompleks **73**. Otrzymany z zastosowaniem diazowych prekursorów karbenów kompleks jest obecnie handlowo dostępny jako katalizator Grubbsa pierwszej generacji G1 (schemat 41). Jego niepodważalne zalety, dające mu przewagę nad innymi, niekiedy aktywniejszymi

katalizatorami, to wysoka stabilność w warunkach tlenowych, oraz kompatybilność z wieloma grupami funkcyjnymi (oprócz aminowych, cyjankowych i zasadowego środowiska).⁸⁶ Jest on aktywny prawie we wszystkich rodzajach metatezy, z wyjątkiem metatezy krzyżowej związków α,β -nienasyconych, silnie zatłoczonych podstawionych wiązań podwójnych C=C, oraz fluorowanych olefin.⁸⁷



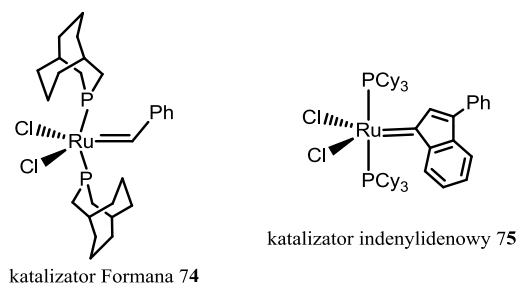
Schemat 41. Synteza katalizatora **73**.

Wspólną cechą katalizatorów rutenowych Grubbsa pierwszej generacji jest obecność dwóch fosfinowych ligandów przykoordynowanych do atomu metalu. Alternatywną metodą ich syntezy jest zastosowanie wodorkowych kompleksów rutenu. Działając wodorem na polimeryczny kompleks rutenu powstaje kompleks, który reagując z 3-chloro-3-metylobutyne przekształca się w alkilidenowy katalizator **72** (schemat 42).⁸⁸



Schemat 42. Metoda syntezy katalizatora **72**.

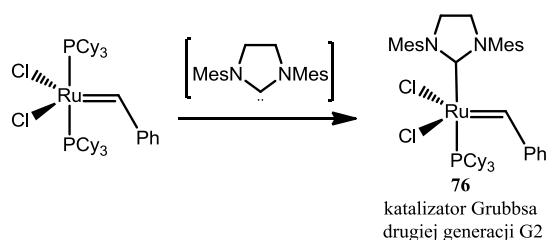
Grubbs zbadał też zależność między strukturą ligandu fosfinowego, a aktywnością katalizatora, zwracając uwagę na kwestie steryczne i elektronowe. Zastosowanie triizopropylfosfiny, tricyklopentylfosfiny lub tricykloheksylfosfiny wykazało podobny profil aplikacyjny. Wzrost aktywności katalitycznej widoczny był w przypadku obecności silnie elektronodonorowych podstawników na atomie fosforu.⁸⁹ Interesującą modyfikację kompleksu G1 fosfabicyklononem, a w rezultacie syntezę katalizatora **74** o zwiększonej odporności temperaturowej, zaproponował w 2004 Forman (rysunek 6).⁹⁰ Do grona katalizatorów pierwszej generacji zalicza się też zmodyfikowane w części karbenowej kompleksy indenylidenowe typu **75**, otrzymane przez Hilla⁹¹, który początkowo przypisał im błędną strukturę. Katalizatory te, w porównaniu do typowego kompleksu benzylidenowego G1 **73**, są odporniejsze na wysoką temperaturę.



Rysunek 6. Struktury katalizatorów **74** i **75**.

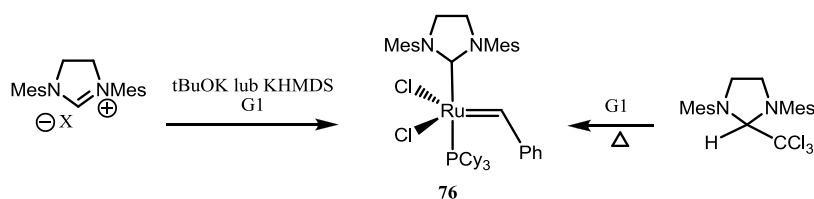
3.4.3 Katalizatory Grubbsa drugiej generacji

Katalizatorami Grubbsa drugiej generacji G2 (schemat 43) określa się alkilidenowe kompleksy rutenu, w których wymieniono jeden z ligandów fosfinowych na bardziej zasadowy, rozbudowany przestrzennie N-heterocykliczny ligand karbenowy NHC. Synteza **76** polega na reakcji między katalizatorem Grubbsa pierwszej generacji i odczynnikami stanowiącym źródło trwałego karbenu NHC.⁹²



Schemat 43. Synteza katalizatora Grubbsa drugiej generacji.

Najczęściej wykorzystywanym źródłem karbenów NHC są sole imidazolidynowe, ulegające deprotonowaniu pod wpływem mocnej zasady lub addukty chloroformowe, rozkładające się termicznie⁹³ (schemat 44). Związek **76** jest obecnie komercyjnie dostępny jako katalizator Grubbsa drugiej generacji G2.



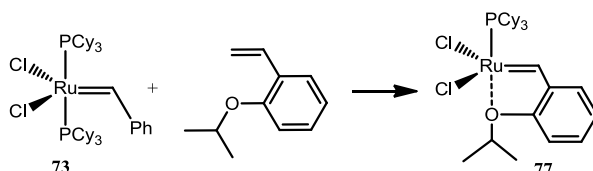
Schemat 44. Źródła N-heterocyklicznych ligandów karbenowych w syntezie katalizatora Grubbsa drugiej generacji.

Otrzymane po raz pierwszy przez Arduengo⁹⁴ karbeny N-heterocykliczne (karbeny NHC) są dobrze scharakteryzowane, wyizolowane i trwale w wolnej postaci. Są stabilizowane przez czynniki elektronowe, jak i steryczne. NHC mają właściwości nukleofilowe, więc pod tym kątem przypominają

ligandy fosfinowe i mogą je z powodzeniem zastępować. Nukleofilowość ta jest wynikiem obecności dwóch atomów azotu odpowiedzialnych za donowanie elektronów na orbital p węgla karbenowego. Duże podstawniki na atomie azotu wpływają na stabilność karbenu poprzez steryczne przesłanianie.⁹⁵ Obecność jednego takiego ligandu efektywnie zwiększa gęstość elektronową na atomie rutenu, osłabiając jednocześnie wiązanie między atomem metalu a grupą fosfinową, ułatwiając jej dysocjację. Kompleksy posiadające dwa ligandy karbenowe NHC nie wykazywały znaczącej aktywności katalitycznej w reakcjach metatezy.⁹⁶ Niewątpliwą zaletą katalizatorów drugiej generacji jest aktywność wobec substratów zawierających podstawione wiązanie podwójne C=C, oraz substratów posiadających inne grupy funkcyjne w bezpośrednim sąsiedztwie wiązania podwójnego.

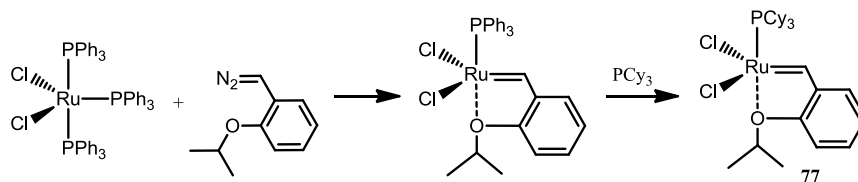
3.4.4 Katalizatory Hoveydy pierwszej generacji

Spostrzeżenie, że reakcje ROMP (metatezy polimeryzacji cykloolefin z otwarciem pierścienia) z udziałem 2-izopropoksystyrenu katalizowane kompleksem G1 **73** biegają z niską wydajnością około 2%, doprowadziło do odkrycia katalizatora Hoveydy pierwszej generacji H1 **77** (nazywanego często katalizatorem Grubbsa-Hoveydy pierwszej generacji). Zespół badawczy Hoveydy doszedł do wniosku, że w środowisku reakcji tworzy się kompleks **77** (schemat 45), w którym jeden z ligandów fosfinowych zastąpiony zostaje tlenem eterowym.⁹⁷ Przeprowadzono reakcję **73** z 2-izopropoksystyrenem w stosunkach ilościowych 1:1, co ostatecznie potwierdziło słuszność wysuniętej hipotezy.⁹⁸



Schemat 45. Pierwsza synteza **77** - katalizatora Hoveydy pierwszej generacji H1.

Wkrótce opracowano też inną, dwuetapową metodę syntezy katalizatora H1 z udziałem związków diazowych (schemat 46).



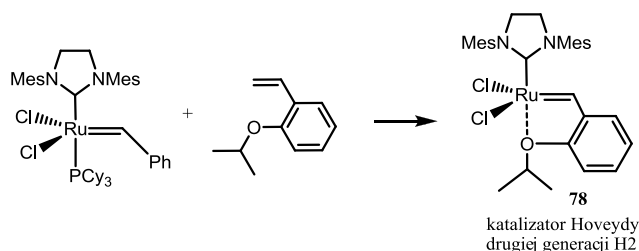
Schemat 46. Zmodyfikowana synteza katalizatora Hoveydy pierwszej generacji H1.

Katalizator Hoveydy pierwszej generacji wykazuje zdumiewająco wysoką odporność chemiczną: może być oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej, przechowywany

na powietrzu oraz odzyskiwany po reakcji. Do jego ograniczeń zalicza się małą aktywność w reakcjach metatezy krzyżowej i cyklizacji metatetycznej olefin sterycznie zatłoczonych przy wiązaniu podwójnym.⁹⁹

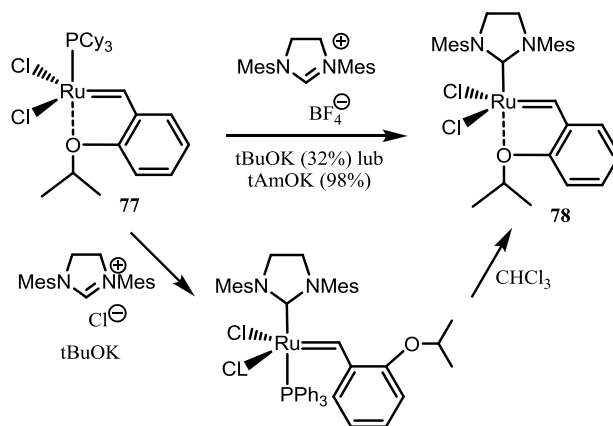
3.4.5 Katalizatory Hoveydy drugiej generacji

Analogicznie do katalizatorów Grubbsa, druga generacja katalizatorów Hoveydy powstała na drodze wymiany tricyklofenylofosfiny na trwałe N-heterocykliczny ligand karbenowy NHC. Tak zmodyfikowany, otrzymany w 1999 roku kompleks **78** nazywany powszechnie katalizatorem Hoveydy drugiej generacji H2.¹⁰⁰ Początkowo syntezę H2 prowadzono w reakcji G2 z 2-izopropoksystryrenem (schemat 47).



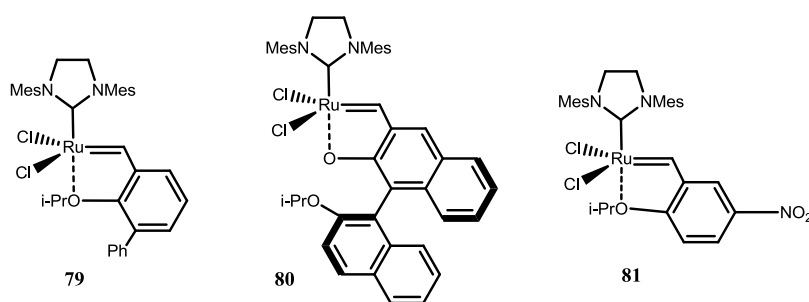
Schemat 47. Synteza katalizatora Hoveydy drugiej generacji H2 **78**.

Substratem do syntezy może być także katalizator Hoveydy pierwszej generacji, w obecności prekursora NHC i silnej zasady. Używając *tert*-butanolanu potasu zespół Hoveydy otrzymał w ten sposób kompleks H2 z wydajnością 32%, a Blechert zwiększył wydajność syntezy H2 do 75% po dwóch etapach.¹⁰¹ Zastosował inną sól imidazolidynową, a ponadto zidentyfikował produkt pośredni, który pod wpływem CHCl_3 dawał katalizator **78**. Kolejnym sukcesem była synteza przeprowadzona z prawie ilościową 98% wydajnością przez Grełę z zastosowaniem *tert*-amylanu potasu w obecności chlorku miedzi (I) (schemat 48).¹⁰²



Schemat 48. Alternatywne metody syntezy katalizatora H2.

Konsekwencją zwiększonej trwałości katalizatorów Hoveydy jest ich obniżona aktywność w porównaniu do katalizatorów Grubbsa. W związku z tym, mimo szerokiego profilu aplikacyjnego, katalizatory Hoveydy wymagają dłuższego czasu reakcji i wyższych temperatur do osiągnięcia dobrych konwersji. Wolniejsza inicjacja w porównaniu do kompleksów zawierających ligandy fosfinowe jest wynikiem dużej trwałości chelatu, co spowalnia dysocjację ligandu. Nie bez znaczenia pozostaje fakt wielu możliwości modyfikacji ligandu benzylidenowego, zarówno we fragmencie arylowym jak i aliklowym, w celu poprawy aktywności katalitycznej. Otrzymano np. aktywniejsze katalizatory Blecherta¹⁰³ **79** i **80** (rysunek 7), które dzięki zatłoczeniu przestrzennemu zmniejszają siłę oddziaływania metalu z atomem tlenu, ułatwiając dysocjację. Inny, bardzo aktywny katalizator **81** otrzymano w zespole Greli poprzez wykorzystanie modyfikacji we fragmencie aromatycznym. Wprowadzenie elektronoakceptorowej grupy nitrowej zmniejsza gęstość elektronową na eterowym atomie tlenu, co w rezultacie przyspiesza inicjację.¹⁰⁴



Rysunek 7. Zmodyfikowane katalizatory typu H2.

3.4.6 Porównanie reaktywności katalizatorów Grubbsa i Hoveydy

Ciekawy przegląd aktywności katalizatorów Grubbsa i Hoveydy w reakcjach RCM, CM i ROMP przedstawił Ritter.¹⁰⁵ Wykorzystał on grupę prostych, modelowych reakcji i siedem najpopularniejszych dostępnych handlowo katalizatorów. Analiza uzyskanych przez niego wyników dobrze uwydatnia pewne ograniczenia niektórych kompleksów w konkretnych typach reakcji.

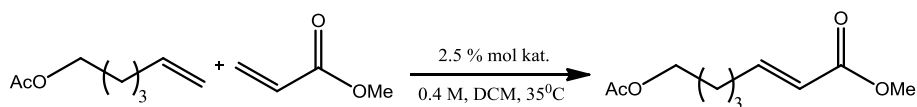
Przeprowadzone reakcje cyklizacji metatetycznej były zróżnicowane pod kątem zatłoczenia sterycznego substratów. Katalizatory testowane były w reakcjach, w których pożądany alken miał być odpowiednio: dwu, trój lub czteropodstawiony (tabela 1).

Tabela 1. Modelowe reakcje RCM wg Rittera.

Lp.	R1	R2
1	H	H
2	H	CH ₃
3	CH ₃	CH ₃

Najprostszą reakcją była cyklizacja diallilomalonianu dietylu (lp. 1 tab. 1). Katalizatory Grubbsa drugiej generacji G2 oraz Hoveydy drugiej generacji H2 wykazały tu prawie ilościową konwersję. Katalizator Grubbsa pierwszej generacji G1, mimo szybkiej inicjacji osiągnął jedynie 60% wydajności. Natomiast wolna inicjacja w przypadku H1 finalnie pozwoliła osiągnąć dobrą 86% wydajność. Reakcja cyklizacji metatetycznej 2-allylo-2-(2-metyloallylo)malonianu dietylu (lp. 2 tab. 1) prowadząca do trójpodstawionego produktu wykazała dużo większe różnice w aktywności katalitycznej między kompleksami pierwszej, a drugiej generacji. Katalizatory G2 i H2 pozwoliły osiągnąć 95% konwersji, podczas gdy G1 i H1 dały rezultaty rzędu 20%. Metateza 2,2-bis(2-metyloallylo)malonianu dietylu (lp. 3 tab.1), najtrudniejsza ze względu na największe zatłoczenie steryczne, okazała się trudnym wyzwaniem dla wszystkich testowanych katalizatorów. Katalizatory pierwszej generacji nie wykazały tu żadnej aktywności, natomiast stopień konwersji w przypadku G2 i H2 wyniósł odpowiednio 17 i 6%. Tego typu reakcje skłaniają do ciągłego poszukiwania aktywniejszych katalizatorów.

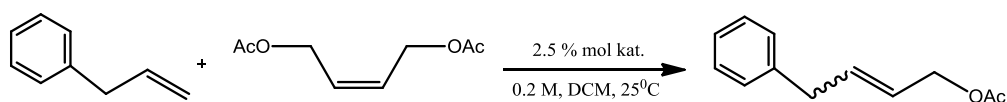
W reakcjach metatezy krzyżowej często oceniania jest nie tylko wydajność syntezy, ale także stereoselektywność reakcji ze względu na możliwość wystąpienia dwóch izomerów E lub Z. W wyniku metatezy krzyżowej octanu heks-5-enylu i akrylanu metylu (schemat 49) produktem jest faworyzowany izomer E.



Schemat 49. Modelowa reakcja CM z akrylanem metylu.

Efektywność katalizatorów pierwszej generacji jest w tej reakcji bardzo niska- około 10%, stopień konwersji przy użyciu G2 i H2 oscyluje w granicach 85-100%.

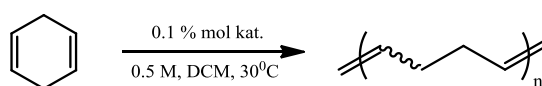
Metateza krzyżowa allilobenzenu i Z-1,4-diacetoksybut-2-enu pozwoliła ocenić nie tylko aktywność katalizatora, ale także jego wpływ na dystrybucję izomerów E/Z (schemat 50).



Schemat 50. Reakcja CM allilobenzenu z Z-1,4-diacetoksybut-2-enem.

Zgodnie z oczekiwaniami stopień konwersji był wyższy przy użyciu katalizatorów G2 i H2 (70-80%). Stosując G1 i H1 wydajności produktu wyniosły 40-50%. Stosunek izomerów E/Z w produkcie dla katalizatorów pierwszej generacji wynosił 5:1 i, co ważne, był niezmienny w trakcie postępu reakcji. W przypadku katalizatorów drugiej generacji, ostateczny stosunek izomerów E do Z w produkcie wynosił 10:1, jednak znacznie zmieniał się wraz z czasem trwania reakcji. Wzrost stopnia konwersji koreluje tu ze wzrostem ilości termodynamicznie trwalszego izomeru E.

Test aktywności katalitycznej w reakcji polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia (ROMP) cykloheksa-1,4-dienu także wykazał dużo większą aktywność katalizatorów drugiej generacji (schemat 51).



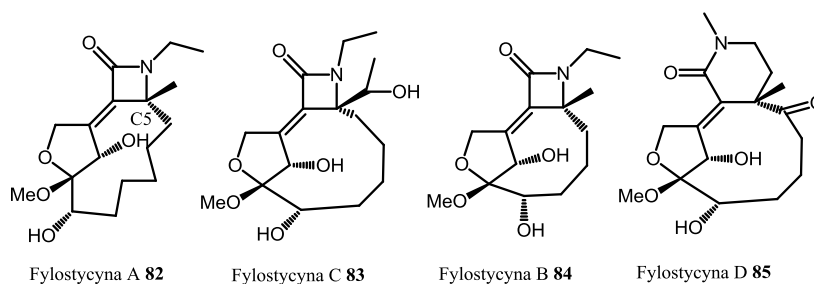
Schemat 51. Reakcja ROMP cykloheksa-1,4-dienu.

Kompleksy pierwszej generacji były mało skuteczne, podczas gdy katalizatory G2 i H2 już po 5 minutach dawały niemal 100% konwersję.

Na podstawie dotychczasowych doniesień literaturowych można stwierdzić, że rutenowe katalizatory drugiej generacji są zdecydowanie bardziej aktywne. Jednak do dziś nie wyselekcjonowano jednego najlepszego i najaktywniejszego uniwersalnego katalizatora. W związku z tym zasadne są dalsze próby badania i modyfikacji katalizatorów.

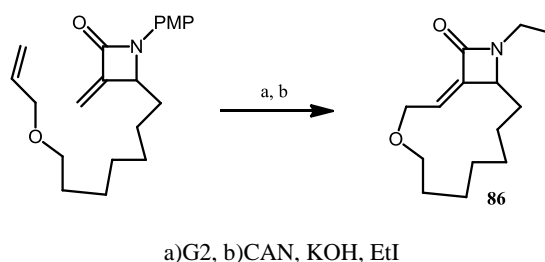
3.5 Zastosowanie metatezy olefin w syntezie cyklicznych laktamów

Fylostycyny A-D **82-85** (rysunek 8) to stosunkowo nowo wyizolowana i poznana klasa naturalnych herbicydów produkowanych przez grzyba *Phyllosticta cirsii*.¹⁰⁶ Związki te różnią się między sobą wielkością pierścienia laktamowego i karbocyklicznego, rodzajem podstawnika na węglu C-5, oraz stopniem utlenienia. Potencjalnie największą skuteczność wykazuje fylostycyna A **82**. Działa silniej niż dobrze znany, toksyczny kwas fusarowy, oraz szybciej niż glikosat.¹⁰⁷ Wiedza o zależności pomiędzy strukturą, a aktywnością (SAR) tego typu związków jest obecnie szczątkowa, niewiele wiadomo także o ich chwastobójczych mechanizmach działania. Jakkolwiek, odkryto również aktywność przeciwnowotworową fylostycyny A w warunkach *in vitro* w stosunku do kilku liniom ludzkich komórek nowotworowych¹⁰⁸, co silnie uwydatnia wartość tej strukturalnie unikatowej klasy związków.



Rysunek 8. Struktury naturalnych herbicydów: fylostycyn A-D **82-85**.

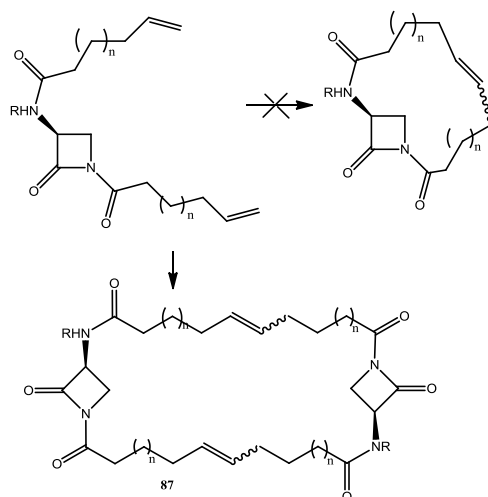
Opisana w 2015 roku synteza analogów fylostycyny A, to jednocześnie pierwsza stereoselektywna synteza bicyklicznych α -metyleno- β -laktamów z zastosowaniem metatetycznej cyklizacji RCM¹⁰⁹ (schemat 52). Wśród trzech testowanych katalizatorów metatezy (G1, G2, H2) jedynym skutecznym okazał się kompleks Grubbsa drugiej generacji G2. Niestety słaba rozpuszczalność syntetycznych makrocyclicznych β -laktamów wyklucza bezpośrednie porównanie ich działania chwastobójczego w stosunku do glifosatu, fylostycyny A lub innych herbicydów komercyjnych. Jakkolwiek, wstępne badania pokazują, że związek **86** wykazuje dobrą aktywność przeciwko jednokomórkowym algom *Chlamydomonas reinhardtii* w stężeniach rzędu μM .



Schemat 52. Synteza analogu fylostycyny A.

Wprowadzenie do lecznictwa penicyliny to bez wątpienia jedno z największych osiągnięć medycyny XX wieku. Mimo wielu dobrodziejstw płynących z możliwości stosowania antybiotyków, ich coraz częstsze nadużywanie prowadzi do pojawiania się bakterii lekoopornych. Wytrzymałość mechaniczna bakteryjnej ściany komórkowej wynika z obecności usieciowanego biopolimeru, którego końcowym etapem biosyntezy jest transpeptydacja peptydoglikanu katalizowana przez enzymy D,D-peptydazy. Antybiotyki β -laktamowe hamują aktywność D,D-peptydaz, zwanych również białkami wiążącymi penicylinę *ang. penicillin-binding proteins* (PBPs), uniemożliwiając prawidłowe sieciowanie peptydoglikanu, powodując wrażliwość bakterii na lizę komórkową.¹¹⁰ Modyfikacja struktury białek PBPs jest jednym z mechanizmów oporności bakterii, a doskonałym przykładem tego zjawiska jest oporny na metycylinę *Staphylococcus Aureus* (MRSA). Patogen ten, odpowiedzialny za wiele infekcji szpitalnych, posiada zmodyfikowane białko PBP2a, o bardzo niskim powinowactwie do β -laktamów.¹¹¹ Aby sprostać rosnącej oporności na istniejące obecnie antybiotyki, konieczne jest opracowywanie nowych związków. Badania przedstawione w 2012 roku przez zespół Jacqueline

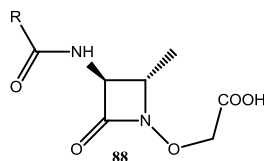
Marchandt-Brynaert, dotyczące nietypowych 1,3-mostkowanych β -laktamów jako potencjalnych inhibitorów białek wiążących penicyliny PBP, doprowadziły do niespodziewanej syntezy bis-2-oksoazetydinylo makrocyklicznych produktów dimeryzacji **87** w warunkach metatezy RCM (schemat 53).¹¹²



Schemat 53. Synteza makrocyklicznych produktów dimeryzacji **87**. (Dla uproszczenia na schemacie przedstawiono jeden z dwóch możliwych regioizomerów **87**.)

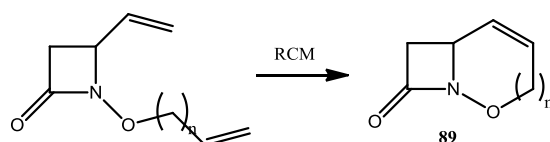
Niektóre związki, spośród licznej grupy otrzymanych symetrycznych oraz niesymetrycznych makrocyklicznych β -laktamów, okazały się dobrymi inhibitorami D,D-peptydazy z *Actinomadura* R39, stanowiącej standardowo stosowany model białek PBP. Reakcja metatezy katalizowana była w tym przypadku kompleksem Grubbsa drugiej generacji.

Inna klasa monocyklicznych związków o rdzeniu β -laktamów, podstawionych w pozycjach 1 i 3 to oksamazyny **88** (rysunek 9) wykazujące dużą aktywność biologiczną.¹¹³



Rysunek 9. Struktura ogólna oksamazyn **88**.

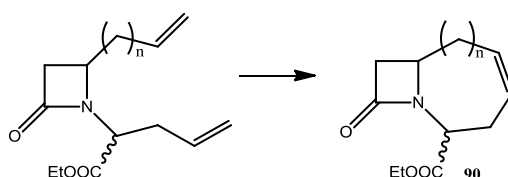
Związki te posiadają unikalną strukturę, ponieważ grupa jonizowalna jest położona o jeden atom dalej od β -laktamowego atomu azotu w porównaniu do innych tradycyjnych antybiotyków β -laktamowych. Również obecność atomu tlenu związanego bezpośrednio z atomem azotu ma korzystny wpływ na aktywność biologiczną tych cząsteczek.¹¹⁴ W 2013 roku opisano syntezę nienasyconych, bicyklicznych β -laktamów **89** (schemat 54) zawierających rdzeń oksamazynowy, wykorzystując w końcowym etapie metatezę olefin w celu utworzenia drugiego skondensowanego pierścienia.¹¹⁵



Schemat 54. Bicykliczne β -laktamy **89** zawierające rdzeń oksamazynowy.

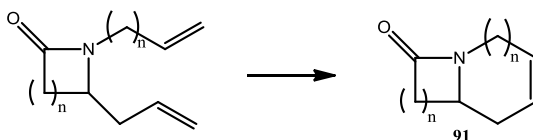
Wydajności otrzymanych produktów były zależne od wielkości tworzonego pierścienia, a także ilości podstawników obecnych przy wiązaniach podwójnych ulegających metatezie. Do katalizy użyto kompleksu G2, ponieważ katalizator pierwszej generacji okazał się nieskuteczny. Przeprowadzone testy nie wykazały aktywności antybakteryjnej tych związków, co najprawdopodobniej wynika z braku bocznej grupy karboksylowej niezbędnej do rozpoznania przez odpowiednie enzymy. Mimo to otrzymane β -laktamy stanowią użyteczną strukturę wiodącą do dalszych funkcjonalizacji.

Szerokie badania nad zastosowaniem metatezy w syntezie β -laktamów prowadził Barrett. Początkowo otrzymał on szereg bicyklicznych β -laktamów na drodze metatezy enyn katalizowanej kompleksem Grubbsa pierwszej generacji.¹¹⁶ Następnie opracował również syntezę estrów kwasów karboksylowych bicyklicznych β -laktamów **90** (schemat 55), będących nowymi, interesującymi z farmaceutycznego punktu widzenia związkami.¹¹⁷



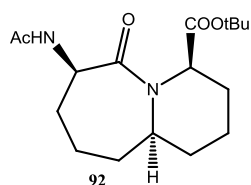
Schemat 55. Synteza estrów kwasów karboksylowych bicyklicznych β -laktamów **90**.

Funkcjonalność cyklizacji metatetycznej w syntezie bicyklicznych β , γ , δ -laktamów, potwierdził także Holmes, uzyskując z wysokimi wydajnościami szereg przedstawionych poniżej heterocyklicznych związków **91** (schemat 56).¹¹⁸



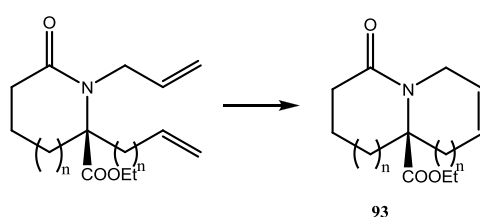
Schemat 56. Synteza bicyklicznych laktamów **91**.

Z uwagi na wszechobecność rdzenia 1-azabicyklicznego w wielu produktach naturalnych¹¹⁹, synteza tej klasy związków przyciąga uwagę wielu naukowców. Ponadto, struktury typu **92** (rysunek 10) mogą z powodzeniem być wykorzystywane jako fragmenty budulcowe peptydów, w celu inicjowania pewnych drugorzędowych elementów konstrukcyjnych m.in. β -skrętów.¹²⁰



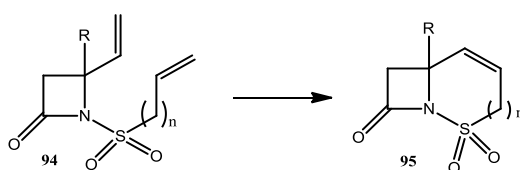
Rysunek 10. Bicykliczny dipeptyd inicjujący β -skręt **92**.

Metodę syntezy czystych enancjomerycznie bicyklicznych laktamów **93** na drodze metatezy olefin z użyciem kompleksu Grubbsa pierwszej generacji przedstawił Westermann¹²¹ (schemat 57). Stosując δ - i ϵ -laktamy jako substraty, syntezę drugiego, ośmio lub dziewięcioczłonowego pierścienia udało się przeprowadzić z wysokimi wydajnościami.



Schemat 57. Synteza czystych enancjomerycznie bicyklicznych laktamów **93**.

W 2004 roku grupa niemieckich naukowców opisała syntezę innych związków 1-azabicyklicznych, a mianowicie hybryd β -laktamów i sulfonamidów (schemat 58).¹²² Związki **95** otrzymano wykorzystując metatetyczną cyklizację *N*-sufonylo β -laktamów **94** w obecności katalizatora Grubbsa drugiej generacji. W wyniku RCM z powodzeniem otrzymano pierścienie sześć i więcej członowe, niepowodzeniem zakończyły się natomiast próby zamknięcia pierścienia pięcioczłonowego.



Schemat 58. Synteza hybryd β -laktamów i sulfonamidów **95**.

4. CEL PRACY

Realizowana praca doktorska składa się z dwóch zróżnicowanych tematycznie wątków, których elementem spójnym jest synteza i modyfikacja struktury związków β -laktamowych. Celem pierwotnym niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie stereoselektywnej metody syntezy układów β -laktamowych wykorzystującej 5-acylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-diony i 5-karbamoilo-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-diony jako źródło ketenów w cykloaddycji [2+2] do aldimin. W ramach prowadzonych eksperymentów zweryfikowałam różne źródła indukcji asymetrycznej, wynikające z zastosowania chiralnego podstawnika w części aldehydowej, aminowej bądź w prekursorze ketenu. Na podstawie analizy uzyskanych wyników wyselekcjonowałam najefektywniejszą metodę stereoselektywnej syntezy 2-azetydynonów i zastosowałam ją w praktyce do otrzymania reprezentatywnej grupy kilkunastu diastereoizomerycznych β -laktamów. Stereoselektywność wykonanych syntez oceniana była za pomocą analizy widm ^1H NMR mieszaniny związków, a konfiguracja absolutna wybranych związków ustalana na podstawie analizy widm dwuwymiarowych.

Celem następczym, będącym wynikiem analizy rezultatów otrzymanych w części pierwszej, było rozszerzenie prowadzonych badań o tematykę cyklizacji metatetycznych β -laktamów i 1,3-oksazynonów powstałych na skutek reakcji termicznego rozkładu pochodnych kwasu Meldruma w obecności aldimin. Prekursorami wykorzystanymi do katalizowanej kompleksem Grubbsa pierwszej generacji reakcji RCM (*ang. Ring Closing Metathesis*) były cztero bądź sześcioczłonowe produkty reakcji pochodnych kwasu Meldruma z iminami. Otrzymałam w ten sposób dwupięścieniowe skondensowane związki heterocykliczne stanowiące użyteczne struktury wiodące do dalszych funkcjonalizacji.

5. *BADANIA WŁASNE*

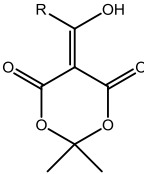
Czystość diastereoizomeryczna związków odgrywa istotną rolę w wielu dziedzinach życia m.in. farmacji, inżynierii materiałowej i przemyśle chemicznym. W związku z tym, rozwój metod stereoselektywnej syntezy wykorzystywanych do otrzymywania produktów o wysokiej czystości diastereoizomerycznej stanowi nieustanne wyzwanie. Każda synteza stereoselektywna, czyli reakcja, w której możliwe jest powstanie kilku stereoizomerycznych produktów z danego substratu lub pod działaniem danego odczynnika, wymaga dogłębnej analizy pod kątem doboru odpowiednich substratów i warunków reakcji. Nieodzownym warunkiem jest tu zastosowanie chiralnych reagentów bądź dodatek chiralnych katalizatorów, które, wiążąc się z cząsteczką jednego z substratów, w wyniku oddziaływań sterycznych lub stereoelektronowych, ułatwiają lub wymuszają jedną z kilku możliwych dróg reakcji.

Podjęta przeze mnie tematyka stereoselektywnej syntezy β -laktamów w wyniku cykloaddycji aldimin do generowanych termicznie z rozkładu pochodnych kwasu Meldruma ketenów dobrze wpisuje się w jeden z intensywnie rozwijanych nurtów badawczych syntetycznej chemii organicznej. Wątek ten dotyczy niezbadanego dotychczas obszaru reaktywności kwasu Meldruma, który to związek był wcześniej wielokrotnie analizowany w zespole dr hab. Sławomira Makowca. Rozległe badania na temat wpływu struktury substratów i warunków prowadzenia reakcji pozwoliły uzyskać ciekawe wnioski odnośnie reaktywności i rozszerzyć prowadzone eksperymenty o tematykę cyklizacji metatetycznych produktów cykloaddycji imin do ketenów. Konsekwencją uzyskanych wyników są też interesujące spostrzeżenia na temat mechanizmu reakcji tworzenia β -laktamów.

5.1 *Możliwości indukcji asymetrycznej w reakcjach [2+2] cykloaddycji imin do ketenów generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma*

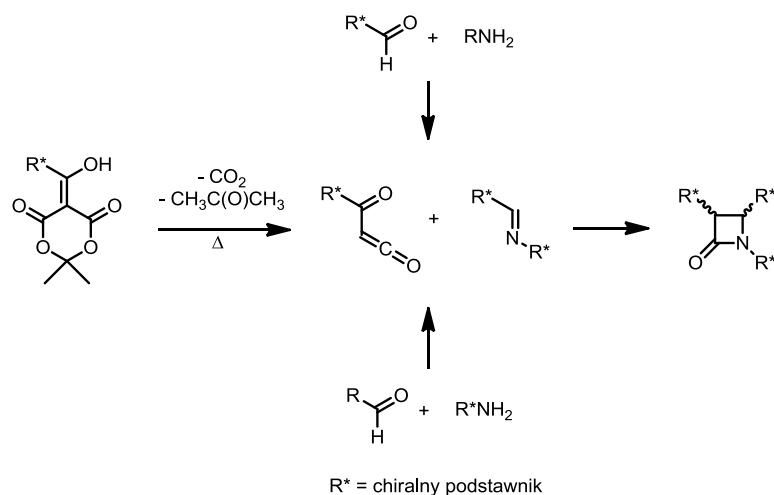
Na przestrzeni kilku ostatnich dekad, kwas Meldruma (2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion) jest szeroko wykorzystywany jako uniwersalny odczynnik chemiczny, a jego pochodne stanowią atrakcyjne elementy budulcowe w syntezie organicznej. Ze względu na dużą kwasowość (pKa ok. 4,9)¹²³, sztywną strukturę i łatwość termicznego rozpadu z wydzielaniem acetonu i dwutlenku węgla, kwas Meldruma jest częstym substratem w reakcjach tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel, jak również wiązań między heteroatomami. Jego pochodne na skutek termicznego rozpadu są źródłem łatwo i wydajnie otrzymywanych ketenów. Keteny oraz odczynniki będące ich chemicznymi ekwiwalentami, z uwagi na szerokie znaczenie preparatywne nieustannie pozostają w kręgu zainteresowań chemików. Dla jasności opisywanych eksperymentów tabela nr 2 zawiera zestawienie wykorzystywanych przez mnie pochodnych kwasu Meldruma oraz stosowane do ich opisu nazewnictwo.

Tabela 2. Rodzaje stosowanych pochodnych kwasu Meldruma

			
Lp.	Grupa pochodnych	R	Stosowana nazwa
1	Acyłowe 100	Alkil	5-(hydroksy(alkilo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion
2		Aryl	5-(hydroksy(arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion
3	Karbamoilowe 101	AlkilNH	5-(hydroksy(alkiloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion
4		ArylNH	5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion

Planując stereoselektywną syntezę β -laktamów w wyniku cykloaddycji imin do ketenów generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma fundamentalną kwestią było rozważenie wszystkich teoretycznie możliwych miejsc indukcji asymetrycznej (schemat 59). Biorąc pod uwagę strukturę substratów oraz mechanizm reakcji cykloaddycji Staudingera logiczne wydały się 3 podejścia:

- zastosowanie chiralnej pochodnej kwasu Meldruma
- użycie chiralnej iminy zawierającej centrum asymetrii we fragmencie aminowym
- użycie chiralnej iminy zawierającej centrum asymetrii we fragmencie aldehydowym.

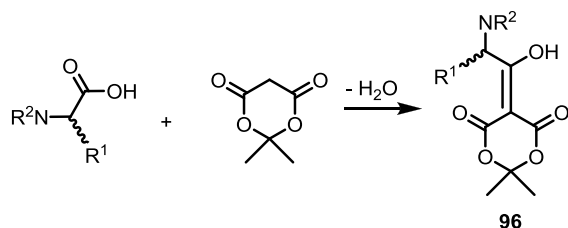


Schemat 59. Możliwe źródła indukcji asymetrycznej.

Nie bez powodu wykluczyłam możliwość indukcji z zastosowaniem chiralnego katalizatora. Standardowa [2+2] cykloaddycja Staudingera zakłada nukleofilowy atak iminy na keten, a następnie cyklizację powstałego jonu obojnaczego. *Umpolung* jej klasycznej wersji, a mianowicie zapoczątkowana przez Lectka metoda katalitycznej, asymetrycznej syntezy β -laktamów wykorzystuje nukleofilowe chiralne katalizatory ulegające addycji do ketenów. W metodzie tej, imina staje się elektrofilem, natomiast addukt katalizatora z ketenem odczynnikiem nukleofilowym. Wykorzystywane nukleofilowe azotowe katalizatory to głównie pochodne chinoliny. Aplikacja tej strategii podczas syntezy β -laktamów na drodze cykloaddycji [2+2] imin do termicznie generowanych z pochodnych kwasu Meldruma ketenów jest niemożliwa ze względu na konieczność prowadzenia reakcji w warunkach obecności gazowego chlorowodoru. W takiej sytuacji dezaktywacja nukleofilowego azotowego katalizatora wydaje się nieunikniona, dlatego po przeprowadzeniu studium literaturowego odrzuciłam tę koncepcję.

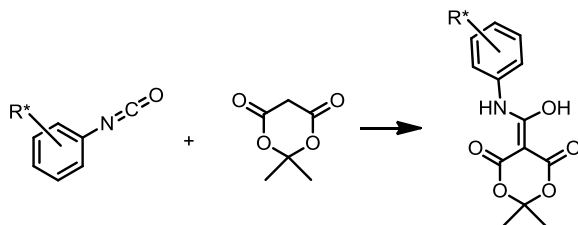
5.1.1 Synteza β -laktamów z użyciem chiralnych pochodnych kwasu Meldruma

Możliwość otrzymania chiralnych pochodnych kwasu Meldruma sprowadza się do syntezy optycznie czynnego kwasu karboksylowego bądź chlorku kwasowego w przypadku syntezy 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **100** lub izocyjanianu w przypadku syntezy 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101** (tabela 2). Pochodne 5-(hydroksy(alkiloamino))metylenowe (lp. 3 tab. 2) nie były rozważane, ponieważ nieznan jest żaden zakończony sukcesem przypadek syntezy układów β -laktamowych z ich użyciem. Praktyczne możliwości obejmują m.in. syntezę chiralnych pochodnych 5-(hydroksyalkilo)metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **96** z N-chronionych aminokwasów (schemat 60). Użycie chlorków kwasowych jest w tym wypadku wykluczone ze względu na możliwość racemizacji.



Schemat 60. Koncepcja syntezy chiralnych pochodnych kwasu Meldruma z wykorzystaniem *N*-chronionych aminokwasów.

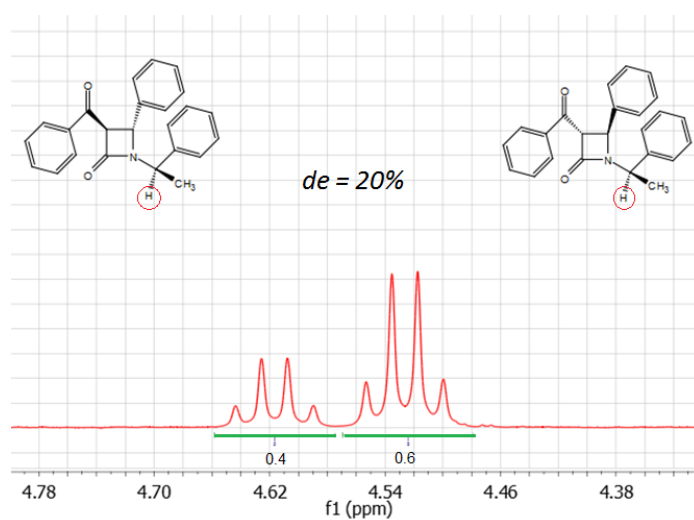
Drugą możliwą metodą jest wykorzystanie aryloizocyjanianów zawierających chiralny podstawnik w pierścieniu aromatycznym (schemat 61). Podejście to wydaje się jednak zdecydowanie bardziej skomplikowane z uwagi na trudną syntezę substratów, i mniej efektywne ze względu na oddalenie centrum chiralnego od miejsca reakcji.



Schemat 61. Koncepcja syntezy chiralnych pochodnych kwasu Meldruma z wykorzystaniem chiralnych aryloizocyjanianów.

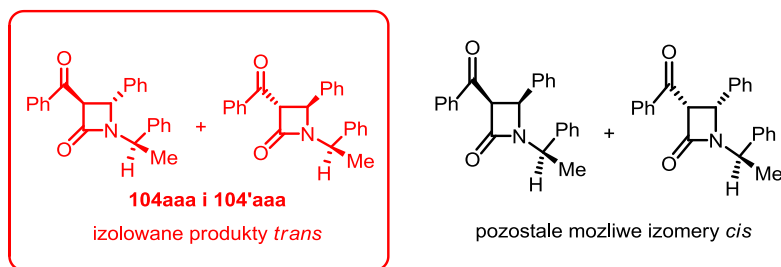
Porównując dwie przedstawione powyżej strategie, w pierwszej kolejności zdecydowałam się na syntezę chiralnych 5-(hydroksyalkilo)metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **96**. Wybór ten był uzasadniony przede wszystkim odległością wprowadzanego centrum chiralnego od tworzonego w reakcji wiązania β -laktamowego. Według oczekiwań, wzrost odległości między induktorem asymetrii, a nowo powstałym wiązaniem powoduje mniejszą możliwość oddziaływania między tymi fragmentami cząsteczek, a w rezultacie spadek stereoselektywności reakcji. Konfrontując koncepcje przedstawione na schematach 60 i 61, dla pochodnych 5-(hydroksyalkilo)metylenowych dystans ten jest mniejszy. Przeprowadzona reakcja (*S*)-5-(1-hydroksy-2-(ftaloiloamino)propylideno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **96a**, jako chiralnego prekursora ketenu, z *N*-benzylidenopropan-2-aminą **97**, we wrzącym toluenie nasyconym uprzednio gazowym chlorowodorem, pozwoliła uzyskać β -laktam **98** z 43% wydajnością (schemat 62).

Głównym celem reakcji prowadzonej w warunkach indukcji asymetrycznej jest otrzymanie nadmiaru jednego ze stereoizomerów, a następnie określenie nadmiaru diastereoizomerycznego, czyli stosunku różnicy zawartości poszczególnych diastereoizomerów do sumy ich zawartości w określonej mieszaninie wyrażony w procentach. Uzyskany w pierwszym eksperymencie nadmiar diastereoizomeryczny wyniósł $de=20\%$. Co więcej, analiza widma ^1H NMR mieszaniny związków **104aaa** i **104'aaa** wykazała znaczne zróżnicowanie przesunięcia chemicznego protonów metinowych (rysunek 11), co zostało wykorzystane, jako doskonałe narzędzie diagnostyczne do określenia nadmiaru diastereoizomerycznego podczas dalszych badań.



Rysunek 11. Sposób określania nadmiaru diastereoizomerycznego de .

Rozważając mechanizm reakcji Staudingera, zamknięcie pierścienia laktamowego może zachodzić dwójako, dając produkt *cis* lub *trans*. W opisywanej reakcji uzyskałam selektywnie β -laktamy o konfiguracji *trans* protonów na węglach C-3 i C-4 co potwierdziły stałe sprzężenia z zakresu 2,0-2,5 Hz odczytane z widm ^1H NMR. Teoretycznie możliwe byłoby otrzymanie 4 diastereoizomerów (rysunek 12), jednak zarówno w przeprowadzonej przeze mnie reakcji, jak i opisywanej wcześniej¹²⁴ achiralnej syntezie 3-karbamilo- β -laktamów, obserwowano jedynie produkty *trans*.

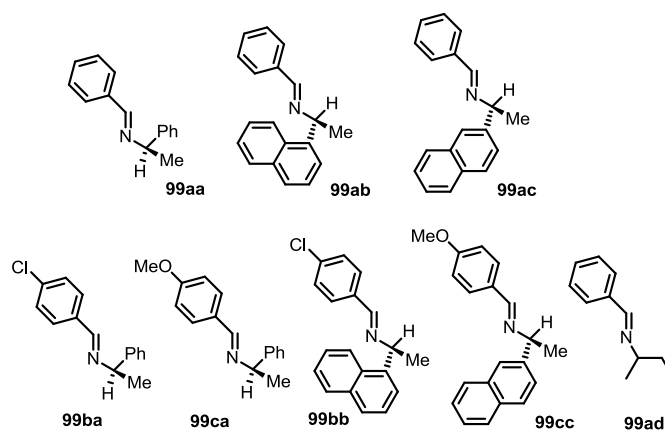


Rysunek 12. Wszystkie możliwe stereoizomery β -laktamu **104**.

Warto też zaznaczyć, że uzyskaną mieszaninę diastereoizomerów można rozdzielić na drodze żmudnej i wielokrotnie wykonywanej chromatografii kolumnowej. Fakt ten potwierdziłam eksperymentalnie, jednak ze względu na nieuniknione straty podczas każdego kolejnego wykonywanego rozdziału, które przy reakcji prowadzonej w małej skali są dość znaczące i mogą wpływać na nieumyślne zafalszowanie wyników, postanowiłam ograniczyć tę metodę jedynie do przypadków o wyjątkowo zadowalających rezultatach. Dlatego też rutynowo stosowanym przeze mnie narzędziem do określania nadmiaru diastereoizomerycznego była analiza widma ^1H NMR chromatograficznie wyizolowanej mieszaniny dwóch diastereoizomerów. Jako, że pierwszy eksperyment potwierdził hipotezę o możliwości stereoselektywnej metody syntezy układów β -laktamowych, wykorzystując 5-(hydroksy(fenyl)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion **100a**, postanowiłam przejść do optymalizacji warunków reakcji.

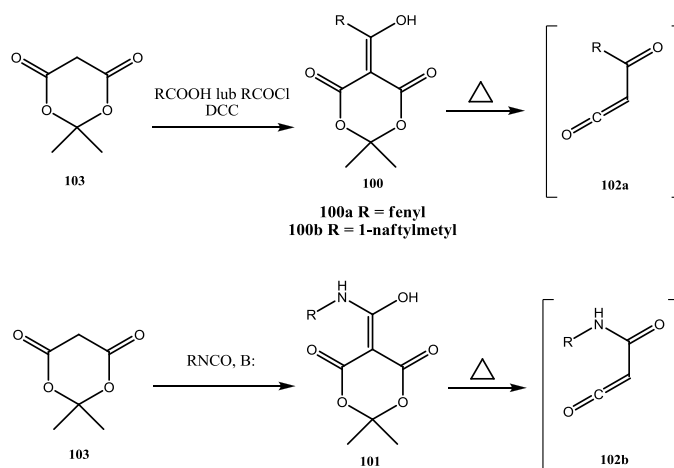
5.1.2.2 Synteza substratów

Badania nad opracowaniem stereoselektywnej metody syntezy 3-acetylo-2-azetydynonów z zastosowaniem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy rozpoczęłam od studium literaturowego, co pozwoliło mi zaproponować strukturę imin wykorzystywanych w późniejszych eksperymentach. Z uwagi na stosunkowo dużą masę, jednocześnie niską lotność, a przede wszystkim łatwą identyfikację substratów, początkowo zdecydowałam się na syntezę imin zawierających fragment aromatyczny zarówno w części aldehydowej, jak i aminowej. Wszystkie iminy otrzymałam zgodnie ze standardową procedurą¹²⁵, w reakcji aminy i aldehydu prowadzonej w suchym dichlorometanie (DCM) lub toluenie w obecności siarczanu magnezu lub sit molekularnych jako środków odwadniających. Miałam dostęp do trzech chiralnych amin: (*R*)-1-feniloetyloaminy oraz dwóch izomerów (*R*)-1-naftyloetyloaminy. Wybrany przeze mnie aldehydem został benzaldehyd oraz jego 4-chloro i 4-metoksy pochodna. Użycie różnorodnie podstawionych aldehydów miało na celu zbadanie wpływu efektu elektronodonorowego i elektronoakceptorowego w pierścieniu aromatycznym substratu na przebieg reakcji. Strukturę otrzymanych imin **99** przedstawiłam na rysunku 13.



Rysunek 13 Synteza imin.

W związku z niepowodzeniem pierwszej koncepcji wykorzystującej chiralne pochodne kwasu Meldruma jako źródła ketenów w stereoselektywnej [2+2] cykloaddycji do imin, kolejnym krokiem była synteza achiralnych pochodnych kwasu Meldruma. 5-(Hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-diony **100** i 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-diony **101** są wygodnym źródłem acyloketenów **102a-b** (schemat 64). Generowanie ketenu przebiega w trakcie ogrzewania pochodnych kwasu Meldruma w rozpuszczalniku takim jak dichloroetan (DCE) lub toluen, a produktami ubocznymi są jedynie aceton i ditlenek węgla. Synteza związków **100**, **101** także nie nastręcza problemów. W przypadku pochodnych 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metylenowych **100** otrzymuje się je w prostej reakcji chlorku kwasowego lub kwasu karboksylowego w obecności DCC z kwasem Meldruma **103**. Natomiast pochodne 5-(hydroksy(aryloamino))metylenowe **101** wymagają reakcji izocyjanianu z kwasem Meldruma **103** w obecności zasady. Rozwiązanie problemu stereoselektywnego otrzymania układu β -laktamowego z zastosowaniem pochodnych kwasu Meldruma, przy dostępności szerokiej gamy substratów, powinno pozwolić na łatwe otrzymywanie wielu dowolnie podstawionych wariantów rdzenia monobaktamowego.



Schemat 64. Synteza 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma.

Otrzymałam pochodne typu **100** zawierające zarówno podstawnik alkilowy jak i aryłowy. Stosowaną pochodną aryłową był 5-(hydroksy(fenylo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion **100a**, a alkilową 5-(1-hydroksy-2-(naftalen-1-ylo)etylideno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **100b**. Wybór ten podyktowany był dostępnością substratów i łatwą identyfikacją związków zawierających ugrupowanie chromoforowe za pomocą TLC. Pochodne **100a-b** uzyskane zostały w reakcji kwasu benzoesowego lub kwasu 1-naftylooctowego z kwasem Meldruma w obecności DDC jako odczynnika sprzęgającego, w oparciu o opisaną metodę syntezy.¹²⁶ Grupa przygotowanych pochodnych 5-hydroksy(aryloamino)metylenowych **101a-i** obejmowała znacznie większy zbiór związków (tabela 3), uwzględniając dużą różnorodność podstawników w pierścieniu aromatycznym. Do ich otrzymania zastosowałam metodę opisaną w literaturze¹²⁷ polegającą na reakcji 2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **103** z izocyjanianem w obecności NEt₃ w DMF. Mimo znanej procedury syntezy, niektóre związki (**101e, g, h, i** tabela 3) otrzymane zostały po raz pierwszy. Ich strukturę potwierdziłam za pomocą widm NMR, a podczas charakterystyki uwzględniłam również pomiar temperatury topnienia.

Tabela 3 Synteza 5-hydroksy(aryloamino)metylenowych pochodnych kwasu Meldruma

Lp.	101	R
1	a	H
2	b	4-NO ₂
3	c	3-Cl
4	d	4-MeO
5	e	3-Me
6	f	2-Me
7	g	4-Me
8	h	3-F
9	i	4-F

Przeprowadziłam także próbę syntezy 5-(hydroksy(*t*-butylo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu, zawierającego duży, zatłoczony przestrzennie podstawnik na acylowym atomie węgla. Sądząc, że zawada przestrzenna mogłaby faworyzować powstawanie jednego z możliwych diastereoizomerów, pomysł ten wydawał się obiecujący. Jednak najprawdopodobniej właśnie ze względów sterycznych, nie udało mi się efektywnie sprząć kwasu piwalowego, ani jego chlorku z kwasem Meldruma.

5.1.2.3 Optymalizacja metody syntezy β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aminowej iminy

W celu uzyskania lepszych wydajności syntezy β -laktamów przeprowadziłam optymalizację procesu pod kątem warunków reakcji tj. odpowiedniego rozpuszczalnika, proporcji reagentów i czasu reakcji, a także obecności chlorowodoru w mieszaninie. Uzyskane wyniki przedstawiłam w tabeli 4.

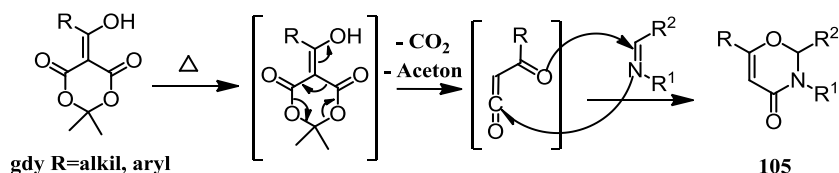
Tabela 4. Optymalizacja warunków reakcji.

Lp.	Imina	Rozpuszczalnik ^a	Temp. (°C)	Czas (h)	HCl	Stosunek 100a:99	104, 104'	Wydajność (%)
1	99aa	A	110	0,75	+	1:1	aaa	17
2	99aa	B	84	1,75	+	1:1,5	aaa	15
3	99aa	A	110	0,5	+	1:1	aaa	18
4	99aa	A	110	0,5	+	1,5:1	aaa	19
5	99aa	A	110	0,5	+	1:1,5	aaa	20
6	99aa	C	131	0,25	+	1:1,5	aaa	25
7	99ad	C	131	0,25	+	1:1,5	aad	32
8	99ad	A	110	0,5	+	1:1,5	aad	25
9	99ad	C	131	0,25	+	2:1	aad	29
10	99ad	C	131	0,25	+	1:1	aad	28
11	99ad	C	131	0,25	+	1:5	aad	29
12	99ad	C	60	24	+	1:2	aad	26
13 ^b	99ad	A	110	0,5	+	1:2	aad	24
14 ^c	99ad	C	131	0,25	-	1:4	aad	-
15 ^d	99ad	C	131	0,25	+	1:2	aad	25
16	99ad	D	100	2	+	1:2	aad	12

^aA–toluen, B–dichloroetan, C–chlorobenzen, D–nitrometan, ^b+ 150 μ l DMF, ^c+ 3 ekw. TMSCl, ^d+ 3 ekw. TMSCl

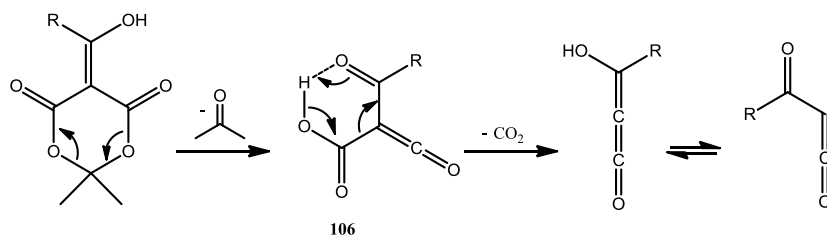
Wszystkie eksperymenty prowadzone były z użyciem 5-(hydroksy(fenyl)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **100a**. Jak widać w tabeli 4, tylko początkowo eksperymenty prowadzone były z użyciem chiralnej (*R*)-*N*-benzylideno-1-fenylloetyloaminy **99aa** (lp. 1-6), później we względu na wysoki koszt substratu używałam racemicznej *N*-benzylideno-*sec*-butyloaminy **99ad**

(lp. 7-16). Głównym celem optymalizacji syntezy było zwiększenie wydajności otrzymywanych β -laktamów, dlatego też pominęłam ewentualny wpływ warunków reakcji na stereoselektywność procesu, a nadmiar diastereoizomeryczny nie był tu określany. W przypadku iminy **99aa** $de=20\%$ określony był po przeprowadzeniu pierwszej reakcji, a stosując iminę **99ad** nadmiar diastereoizomeryczny określiłam dla eksperymentu o lp. 7 z tabeli 4. Zgodnie z oczekiwaniami, uzyskany w tym przypadku nadmiar de jest mniejszy i wynosi około 10%, co najprawdopodobniej jest rezultatem małego zróżnicowania podstawników na atomie azotu. Warto zaznaczyć, że w przypadku reakcji ketenu z racemiczną iminą **99ad**, wyizolowane związki to w rzeczywistości dwie pary enancjomerów, z których każda jest względem siebie diastereoizomerami. Zakładając brak wpływu warunków prowadzenia reakcji na nadmiar diastereoizomeryczny, porównawcza analiza wyników uzyskanych w różnych warunkach umożliwi ocenę ich wpływu na wydajność reakcji. Wśród testowanych rozpuszczalników znajdował się toluen, dichloroetan i chlorobenzen. Taki wybór miał na celu analizę wpływu polarności rozpuszczalnika, a także temperatury wrzenia na wydajność reakcji. Najniższą wydajność uzyskałam przy użyciu dichloroetanu, a najwyższą w przypadku chlorobenzenu, ale we wszystkich przypadkach różnice były niewielkie. Sugeruje to, że użycie rozpuszczalników wyżej wrzących sprzyja reakcji tworzenia pierścienia β -laktamowego. Reakcja cykloaddycji zachodzi między ketenem a iminą, wysoka temperatura jest niezbędna w celu całkowitego rozkładu kwasu Meldruma. Warto też podkreślić, że część substratów rozpuszczała się w chlorobenzenu dużo lepiej niż w toluenie. Podsumowując wszystkie ww. wnioski za optymalny rozpuszczalnik uznałam chlorobenzen lub toluen. Analizując czas trwania reakcji, najkorzystniejsze wydaje się prowadzenie reakcji do całkowitego zaniku substratu, kontrolując to za pomocą TLC. Wydłużanie czasu reakcji nie wpływało znacząco na wydajność β -laktamów, jednak powodowało wzrost ilości produktów ubocznych, a w rezultacie trudniejsze oczyszczanie produktów. Użycie nadmiaru kwasu Meldruma (lp. 4, 9 tab. 4) nie wpływało na wydajność reakcji, podobnie jak duży nadmiar iminy (lp. 11 tab. 4). Biorąc to pod uwagę, optymalne wydaje się prowadzenie reakcji z niewielkim nadmiarem odpowiedniej iminy. Aby wykluczyć możliwość hydrolizy iminy w warunkach reakcji, zawsze prowadziłam je w bezwodnych warunkach. Przetestowałam także modyfikacje z dodatkiem sit molekularnych, co nie przyniosło poprawy wydajności. Znaczący wpływ na wydajność reakcji ma równoczesne powstawanie 6-członowych produktów konkurencyjnej cykloaddycji [4+2] **105** (schemat 65). Jej mechanizm podobnie jak w przypadku β -laktamów polega na początkowym nukleofilowym ataku atomu azotu iminy na karbonylową grupę ketenu, natomiast drugim etapem jest nukleofilowy atak wolnej pary elektronowej acylowego atomu tlenu ketenu na iminowy atom węgla, dając w rezultacie sześcioczłonowy produkt.



Schemat 65. Powstawanie 6-członowych produktów cykloaddycji [4+2].

Obecność produktów typu **105** stwierdziłam w każdej reakcji, niezależnie od warunków, a ich wydajność była zaskakująco duża i często dorównywała wydajności β -laktamów. Oprócz przedstawionych powyżej analiz, wykonałam też reakcję bez nasycania HCl, w której nie otrzymałam β -laktamów. Obecność HCl najprawdopodobniej sprzyja dekarboksylacji¹²⁸ powstałych na skutek częściowej termolizy 3-okso-2-karboksyketenów **106** (schemat 66).



Schemat 66. Katalizowana kwasem dekarboksylacja 3-okso-2-karboksyketenów **106**.

Szukając sposobu na zwiększenie wydajności pożądanych produktów, sprawdziłam też wpływ katalizacyjnej ilości DMF (lp. 13 tab. 4) oraz dodatku TMSCl (lp. 14,15 tab. 4), jednak żaden ze sposobów nie przyniósł zadawalających rezultatów. Dodatek dimetyloformamidu miał na celu zwiększenie polarności rozpuszczalnika w reakcji, w której medium był toluen. Natomiast obecność chlorku trimetylosililu mogłaby wpływać na przyspieszenie reakcji poprzez silylowanie iminy w sposób analogiczny jaki zaobserwowano w przypadku reakcji z aminami.^{140a} Mimo wszelkich starań włożonych w optymalizację reakcji, nie udało mi się uzyskać wydajności wyższej niż 30%.

5.1.2.4 Reakcje [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu

Niskie wydajności produktów uzyskanych w poprzednich eksperymentach nie wykluczały wysokich nadmiarów diastereoizomerycznych, dlatego zdecydowałam się przeprowadzić serię reakcji 5-(hydroksy(fenilo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **100a** i 5-(1-hydroksy-2-(naftalen-1-ylo)etylideno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **100b** z (*R*)-*N*-benzylideno-1-feniloetyloaminą **99aa**, *p*-chloro-(*R*)-*N*-benzylideno-1-feniloetyloaminą **99ba**, (*R*)-*N*-benzylideno-1-(1-naftyloetyloaminą) **99ab** i (*R*)-*N*-benzylideno-1-(2-naftyloetyloaminą) **99ac** w uznanych za optymalne warunkach. Eksperymenty prowadziłam we wrzącym chlorobenzenu lub toluenie,

w obecności chlorowodoru, stosując półtorakrotny nadmiar iminy w stosunku do drugiego substratu, śledząc rozpad pochodnej 2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionu za pomocą TLC. Przeprowadzone reakcje, otrzymane produkty i wydajności przedstawiłam w tabeli 5.

Tabela 5. Stereoselektywna synteza β -laktamów w użyciu imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej.

Lp.	R ¹	100	R ²	R ³	99	104, 104'	Rozpuszczalnik	Stosunek 104:104'	Wydajność 104+104'
1	Ph	a	H	Ph	aa	aaa	A	77:23	20
2	Ph	a	H	Ph	aa	aaa	C	65:35	25
3	Ph	a	Cl	Ph	ba	aba	A	74:26	28
4 ^d	Ph	a	Cl	Ph	ba	aba	C	64:36	28
5	Ph	a	H	1-Naftył	ab	aab	A	58:42	24
6	Ph	a	H	1-Naftył	ab	aab	C	63:37	26
7	Ph	a	H	2-Naftył	ac	aac	A	68:32	18
8	Ph	a	H	2-Naftył	ac	aac	C	53:47	25
9	1-Naftyłmetyl	b	H	Ph	aa	baa	C	52:48	42
10	1-Naftyłmetyl	b	H	Ph	aa	baa	A	67:33	44
11	1-Naftyłmetyl	b	H	Ph	aa	baa	B	67:33	35
12	1-Naftyłmetyl	b	Cl	Ph	ba	bba	A	66:34	49
13	1-Naftyłmetyl	b	H	1-Naftył	ab	bab	A	61:39	37
14	1-Naftyłmetyl	b	H	2-Naftył	ac	bac	A	62:38	48

We wszystkich reakcjach uzyskałam selektywnie β -laktamy o konfiguracji *trans* protonów na atomach węgla C-3 i C-4. Podane wydajności produktów stanowią sumę dwóch izolowanych razem diastereoizomerów, których zawartość analizowana była na podstawie widm ¹H NMR. Konfiguracja poszczególnych diastereoizomerów przypisana została arbitralnie. Jak widać, uzyskane wydajności są niskie w przypadku użycia 5-(hydroksy(fenylo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionu **100a** (lp. 1-8 tab. 5), gdzie maksymalna wydajność nie sięga 30%. Wzrost wydajności i wartości sięgające do 50% uzyskałam stosując 5-(1-hydroksy-2-(naftelen-1-ylo)etylideno)-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dion **100b** (lp. 9-14 tab. 5). Stereoselektywność przeprowadzonych reakcji jest niewielka, a nadmiar diastereoizomeryczny tylko w około 1/3 przypadków przekracza granicę 30%. Jedynie prowadząc reakcję pochodnej **100a** z (*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyletyloaminą **99aa** (lp. 1 tab. 5)

w toluenie uzyskałam $de=55\%$, co jest intrygującym, znacznie odbiegającym od reszty wyjątkiem. Analizując dane przedstawione w tabeli nr 5 określenie jakichkolwiek zależności między reaktywnością, a budową substratów wydaje się skomplikowane. Świadczy to o trudnym do przewidzenia przebiegu prowadzonych reakcji, który jest rezultatem wielu czynników i zmiennych. Selekcja substratów dających najlepsze wyniki do dalszych badań, z uwagi na brak jednoznacznych tendencji i indywidualny charakter każdej reakcji, również nie może być wykonana. Mimo że dane przedstawione w tabeli 5 nie obejmują wariacji wszystkich możliwych czynników, co byłoby niewykonalne ze względów technicznych, dają pewien zarys problemu i stanowią wartościowy wstęp do dalszych eksperymentów. Przyjęte przeze mnie początkowe założenia, decydujące o takim, a nie innym doborze substratów, wyglądały następująco:

- użycie bardziej rozbudowanego przestrzennie podstawnika na atomie azotu iminy może ze względów sterycznych faworyzować powstawanie jednego z diastereoizomerów
- obecność podstawników wyciągających elektrony w aldehydowej części iminy powinna sprzyjać reakcji cyklizacji.

Zgodnie z pierwszym założeniem spodziewałam się większych nadmiarów diastereoizomerycznych w przypadku użycia (*R*)-*N*-benzylideno-1-(1-naftyloetyloaminy) **99ab** i (*R*)-*N*-benzylideno-1-(2-naftyloetyloaminy) **99ac**, niż przy użyciu (*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminy **99aa**. Hipoteza ta nie została potwierdzona, a stereoselektywność reakcji w przypadku bardziej zatłoczonych w aminowej części iminy substratów okazała się porównywalna lub nawet mniejsza. Wydajność produktów [2+2] cyklizacji w większości przypadków lekko malała wraz ze wzrostem sterycznej objętości substratu. Weryfikację drugiego założenia wykonałam przeprowadzając reakcje z (*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminą **99aa**, *p*-chloro-(*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminą **99ba**, *p*-metoksy-(*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminą **99ca**. Zgodnie z oczekiwaniami, obecność elektronoakceptorowego atomu chloru w części aldehydowej sprzyjała zamknięciu pierścienia β -laktamowego poprzez zmniejszanie gęstości elektronowej na iminowym atomie węgla biorącym udział w cyklizacji. Użycie chlorowcopochodnej **99ba** pozwalało na uzyskanie wyższych wydajności produktów cyklizacji niż w przypadku iminy otrzymanej z niepodstawionego benzaldehydu. Analogicznie, w reakcji z *p*-metoksy-(*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminą **99ca** wydajność otrzymanych β -laktamów była dużo niższa (poniżej 10%), a nadmiar diastereoizomeryczny nie był w tym przypadku określany. Innym istotnym spostrzeżeniem wynikającym z analizy tabeli nr 5 jest zależność nadmiaru diastereoizomerycznego od użytego rozpuszczalnika. Jakkolwiek, wpływ użytego medium jest kwestią indywidualną dla każdej przeprowadzonej reakcji, a zmiana rozpuszczalnika może znacząco obniżać, zwiększać, bądź zupełnie nie wpływać, zarówno na stereoselektywność, jak i wydajność produktów. Niskie wydajności produktów, szczególnie w przypadku reakcji z 5-(hydroksy(fenylo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionem **100a**, skłaniają do zastanowienia się nad strukturą produktów ubocznych.

Podjęłam więc próbę ich izolacji i określenia struktury. W celu izolacji produktów, surowa mieszanina poreakcyjna po odparowaniu rozpuszczalnika jest oczyszczana za pomocą chromatografii kolumnowej. Po przejściu przez żel, z kolumny izolowałam średnio 20% produktów właściwych tj. diastereoizomerycznej mieszaniny β -laktamów oraz 10-20% 6-członowych produktów konkurencyjnej cykloaddycji [4+2] **105** (przedstawionych na schemacie 65). Oprócz tego izolowałam także aldehyd pochodzący z rozpadu iminy, który stanowił zazwyczaj kilka procent ogólnej masy poddanej chromatografii oraz śladowe ilości kilku innych niezidentyfikowanych związków zazwyczaj w ilości do 10%. Stosując jako układy chromatograficzne mieszaninę octanu etylu i heksan, nawet przy elucji samym octanen etylu sumaryczna masa produktów wyizolowanych po chromatografii kolumnowej wynosiła około 50% masy mieszaniny poddanej oczyszczaniu. Reszta mieszaniny pozostawała na żelu krzemionkowym, praktycznie na starcie, co świadczy o tym, że są to bardzo polarne bądź spolimeryzowane związki. Wykonując ekstrakcję metanolem z żelu krzemionkowego potwierdziłam fakt, że ta skomplikowana mieszanina związków, z których żadnego nie udało mi się wyizolować ani zidentyfikować, stanowi około 50% surowej masy poreakcyjnej. Zakładając, że duża ilość (ok 50%) obecnych w mieszaninie poreakcyjnej bliżej niezidentyfikowanych substancji to wynik polimeryzacji ketenu, wykonałam próbę zminimalizowania ilości tego typu produktów przez użycie pompy strzykawkowej. Do nasyconego wcześniej gazowym chlorowodorem, wrzącego roztworu iminy w toluenie, stopniowo, w regularnych odstępach czasu przez 3 godziny, wstrzykiwałam roztwór pochodnej kwasu Meldruma w nasyconym chlorowodorem rozpuszczalniku. Niestety, zastosowanie tej techniki także nie wpłynęło na poprawę wydajności reakcji. Szczegółowa analiza tabeli 5 prowadzi również do wniosku, że (hydroksy(fenylo)metyleno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion **100a** mimo gorszych wydajności, w większości przypadków pozwala uzyskać lekko wyższe nadmiary diastereoizomeryczne, podczas gdy 5-(1-hydroksy-2-(naftelen-1-ylo)etylideno)-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion **100b** daje lepsze wydajności, lecz niższą stereoselektywność. Sugeruje to kontrolę kinetyczną nad dystrybucją produktów. Dla bardziej elektrofilowego 1-naftyloacetylowego ketenu, o niższej energii aktywacji addycji iminy, bariera energetyczna efektywnie pokonywana jest przez oba diastereoizomeryczne produkty. Wyższa bariera energetyczna addycji iminy do benzoilowego ketenu jest łatwiej pokonywana przez jeden diastereoizomer, powodując wzrost stereoselektywności.

W rezultacie, prezentowane eksperymenty są pierwszym przykładem wykorzystania acyloketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma do stereoselektywnej [2+2] cykloaddycji. Podsumowując, otrzymane nadmiary diastereoizomeryczne są niskie, niemniej jednak wszystkie reakcje prowadzone były w temperaturze co najmniej 84°C, podczas gdy podobne reakcje opisane w literaturze, z udziałem ketenów generowanych standardowymi metodami, przeprowadzano najczęściej w temperaturach o wiele niższych, a nawet tak niskich jak -78°C, uzyskując porównywalną stereoselektywność.¹²⁹ Wyniki opisanych powyżej syntez 3-acylo- β -laktamów na drodze cykloaddycji chiralnych imin do ketenów generowanych termicznie

z 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów zostały opublikowane w postaci artykułu w czasopiśmie New Journal of Chemistry.¹³⁰

5.1.2.5 Reakcje [2+2] cykloaddycji imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej do ketenów generowanych z 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów

Kontynuując badania nad stereoselektywną syntezą β -laktamów z użyciem chiralnej aminy jako induktora asymetrii, postanowiłam sprawdzić możliwość wykorzystania opracowanej powyżej metody w reakcjach 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101**. Ze względu na elektronodonorowe właściwości atomu azotu, i gorsze właściwości elektrofilowe karbamoiloketenów, nie oczekiwałam w tym przypadku znacząco lepszych rezultatów. Pierwszą reakcję przeprowadziłam z udziałem 5-[hydroksy(fenyloamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **101a** i (*R*)-*N*-benzylideno-1-fenyloetyloaminy **99aa** w nasyconym wcześniej chlorowodem wrzącym toluenie. W rezultacie otrzymałam mieszaninę dwóch *trans* diastereoizomerów: (3*S*,4*S*)-2-okso-*N*,4-difenylo-1-((*R*)-1-fenyloetylo)azetydino-3-karboksyamidu i (3*R*,4*R*)-2-okso-*N*,4-difenylo-1-((*R*)-1-fenyloetylo)azetydino-3-karboksyamidu w stosunku 62:38 z całkowitą wydajnością 45%. Zaskakująco dobry wynik pierwszego eksperymentu skłonił mnie do wykonania analogicznych reakcji na innych modelach. Źródłem indukcji asymetrycznej, podobnie jak w poprzednich modelach, były iminy otrzymane z chiralnych amin: (*R*)-1-fenyloetyloaminy oraz dwóch izomerów (*R*)-1-naftyloetyloaminy. Keteny generowane były z różnorodnie podstawionych w pierścieniu aromatycznym 5-[hydroksy(aryloamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101**. Jak już wcześniej wspominałam, użycie 5-[hydroksy(alkiloamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów zostało wykluczone ze względu na ich tendencję do tworzenia sześciocłonowych 1,3-oksazyno-4,6-dionów zamiast azetydynonów. Uzyskane wyniki przedstawiłam w tabeli 6. We wszystkich przypadkach, otrzymane β -laktamy miały konfigurację *trans* protonów na węglach C-3 i C-4.

Tabela 6. Stereoselektywna synteza 3-karbamoilo- β -laktamów w użyciu imin zawierających centrum asymetrii w części aminowej.

Lp.	101	Ar	99	R ¹	R ²	107 ^a , 107' ^a	Wydajność [%] 107 + 107'	Stosunek 107 : 107'
1	a	Ph	aa	Ph	Ph	aaa	45	63:37
2	a	Ph	ba	4-ClC ₆ H ₄	Ph	aba	63	70:30
3	a	Ph	ab	Ph	1-Naftyl	aab	48	53:47
4	a	Ph	ac	Ph	2- Naftyl	aac	68	71:29
5	a	Ph	bc	4-ClC ₆ H ₄	2- Naftyl	abc	48	69:31
6	a	Ph	ba	4-ClC ₆ H ₄	1- Naftyl	aba	60	60:40
7	a	Ph	ca	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	aca	30	53:47
8	b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	aa	Ph	Ph	baa	50	63:37
9	c	3-ClC ₆ H ₄	aa	Ph	Ph	caa	50	68:32
10	a	Ph	da	4-FC ₆ H ₄	Ph	ada	70	75:25
11	d	4-MeOC ₆ H ₄	aa	Ph	Ph	daa	70	75:25
12	a	Ph	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	aea	50	74:26
13 ^a	a	Ph	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	aea	34	71:29
14 ^b	a	Ph	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	aea	41	68:32
15	d	4-MeOC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	dea	46	70:30
16	c	3-ClC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	cea	42	71:29
17	a	Ph	ec	<i>tert</i> -Bu	2- Naftyl	aec	52	55:45
18	e	3-MeC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	eea	38	67:33
19	f	2-MeC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	fea	44	65:35
20	g	4-MeC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	gea	35	68:32
21	h	3-FC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	hea	69	65:35
22	i	4-FC ₆ H ₄	ea	<i>tert</i> -Bu	Ph	iea	77	68:32
23	h	3-FC ₆ H ₄	fa	2-metylpent-4-en-2-yl	Ph	hfa	39	65:35
24	i	4-FC ₆ H ₄	fa	2-metylpent-4-en-2-yl	Ph	ifa	49	64:36

a) reakcja w benzenie; b) reakcja w DCE

Analizując dane zawarte w tabeli 6 trudno jest znaleźć jakąkolwiek regularną tendencję bądź zależność między strukturą produktów, a otrzymanym nadmiarem diastereoizomerycznym. Można pomyśleć, że uzyskane wyniki są w dużym stopniu kwestią przypadku, a widoczne różnice wynikiem zaniedbań syntetycznych lub braku dokładności. Przedstawione wyniki są jednak powtarzalne, a wykonując niektóre reakcje dwukrotnie uzyskany rezultat nie różnił się o więcej niż 2%. W niektórych przypadkach, niewielkie, z pozoru nieistotne zmiany w strukturze substratów, nie wpływające znacząco na różnice steryczne, ani rozkład gęstości elektronowej, powodują drastyczne różnice w stereoselektywności. Porównując eksperyment 12 i 20 z tabeli 6 widać, że zastąpienie atomu wodoru umieszczonego w pozycji *para* pierścienia aromatycznego pochodnej kwasu Meldruma grupą metylową, powoduje spadek nadmiaru diastereoizomerycznego o około 15% przy różnicy parametru Hammetta $\Delta\sigma_p=0,17$. Warto jednocześnie zauważyć, że obecność silnie elektronodonorowej (lp. 15 tab. 6) grupy metoksylowej, lub elektronoakceptorowego podstawnika fluorowego (lp. 22 tab. 6), wykazuje znacznie mniejszy wpływ na stereoselektywność reakcji przy różnicy parametru Hammetta $\Delta\sigma_p=0,33$. Co więcej, obecność podstawników o przeciwstawnych efektach, zmienia przebieg reakcji w tym samym kierunku, obniżając nadmiar diastereoizomeryczny. Również obecność elektronoakceptorowego atomu chloru w pozycji *para* pierścienia aromatycznego w aldehydowej części iminy, w zależności od rodzaju użytej aminy, powoduje niejednoznaczny wpływ na stereoselektywność reakcji. Porównując eksperyment 1 i 2 lub 3 i 6 z tabeli 6, gdzie jedyna różnica strukturalna między substratami to obecność lub brak wspomnianego atomu chloru w części aldehydowej iminy, nadmiar diastereoizomeryczny znacząco wzrasta wraz z obecnością podstawnika. Analogiczne porównanie eksperymentów 4 i 5 wykazuje brak wpływu na stereoselektywność reakcji wraz z obecnością podstawnika. Pomimo wielu sprzeczności, pewne logiczne wnioski także wydają się widoczne. W większości przypadków (lp. 12-16, 18-22 tab.6) użycie trzeciorzędowego, zatłoczonego przestrzennie aldehydu, pozytywnie wpływa na stereoselektywność reakcji. Natomiast zastosowanie podobnego aldehydu zawierającego nienasycony fragment allilowy (lp. 23-24 tab.6) skutkuje nieznacznym spadkiem nadmiaru diastereoizomerycznego. Wydajności reakcji oscylowały w granicach 40-80% i były znacząco wyższe niż w przypadku prezentowanych wcześniej reakcji z użyciem 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **100**. Szukając dalszych możliwości zwiększenia stereoselektywności reakcji, zastosowałam modyfikację warunków reakcji, obniżając temperaturę jej prowadzenia. Postępowanie takie wydaje się zasadne biorąc pod uwagę znane z literatury przykłady stereoselektywnej syntezy β -laktamów, które efektywnie prowadzone były bez ogrzewania medium reakcyjnego, a często z dodatkowym chłodzeniem. Przetestowałam również zastosowanie promieniowania mikrofalowego, zamiast standardowego ogrzewania. Jako model wybrałam eksperyment 12 z tabeli 6, gdzie uzyskany nadmiar diastereoizomeryczny był największy. Bazując na prowadzonych wcześniej w naszym zespole doświadczeniach, wiedziałam, że najniższa akceptowalna temperatura to 80°C. Czas termicznego rozpadu karbamoilowych pochodnych kwasu Meldruma **101** w obecności odczynnika nukleofilowego

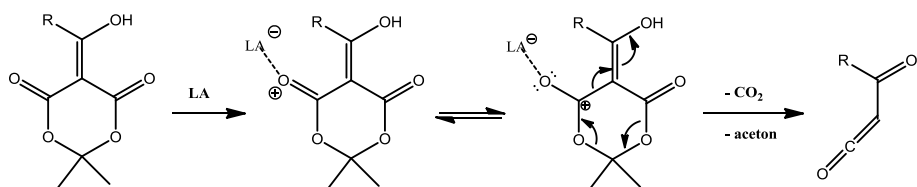
jest znacznie dłuższy niż 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionów **100**, i we wrzącym toluenie (110°C) zajmuje średnio 2,5-3h. Obniżenie temperatury reakcji do 80°C powoduje wydłużenie czasu reakcji do około 28 godzin. Przeprowadzone eksperymenty zawiera tabela 7.

Tabela 7. Próby modyfikacji warunków reakcji syntezy **107** w celu zwiększenia stereoselektywności.

Lp.	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Czas reakcji [h]	Wydajność [%] 107aea + 107'aea	Stosunek 107aea : 107'aea
1	DCE	80	28	35	65:35
2	toluen	80	28	31	70:30
3	toluen	-*	1	27	68:32

*reakcja prowadzona w reaktorze mikrofalowym

Jak widać, wszystkie wprowadzone modyfikacje skutkowały znacznym obniżeniem wydajności reakcji. W przypadku obniżenia temperatury wrzenia, a jednocześnie wydłużenia czasu reakcji, najprawdopodobniej rozpadowi ulega imina. Także stereoselektywność reakcji jest w tych warunkach niższa. W przypadku zastosowania promieniowania mikrofalowego (lp. 3 tab. 7), mimo długiego czasu reakcji (1h w 1000W), w mieszaninie reakcyjnej stale obecny jest substrat w postaci pochodnej kwasu Meldruma. Charakterystyczny dla reaktora mikrofalowego efekt miejscowego przegrzewania, nie wpływał na zwiększenie nadmiaru diastereoizomerycznego izolowanych produktów. Na podstawie wyciągniętych w powyższych doświadczeń wniosków, bezspornie najlepszym rozwiązaniem byłoby obniżenie temperatury prowadzenia reakcji, bez jednoczesnego wydłużania czasu jej trwania. Jedyną możliwością wydaje się z tej sytuacji próba obniżenia temperatury rozkładu pochodnych kwasu Meldruma poprzez dodatek substancji mogących przyspieszać proces pirolizy. Dlatego też postanowiłam zbadać wpływ dodatku katalitycznych ilości różnych kwasów Lewisa na szybkość generowania ketenów. Zgodnie z mechanizmem przedstawionym na schemacie 67, założyłam, że związki te, koordynując do karbonylowych atomów tlenu i jednocześnie zmniejszając gęstość elektronową na karbonylowym atomie węgla, mogłyby efektywnie przyspieszać dekarboksylację i rozpad pochodnych kwasu Meldruma.^{128b}



Schemat 67. Wpływ kwasów Lewisa na termolizę pochodnych kwasu Meldruma.

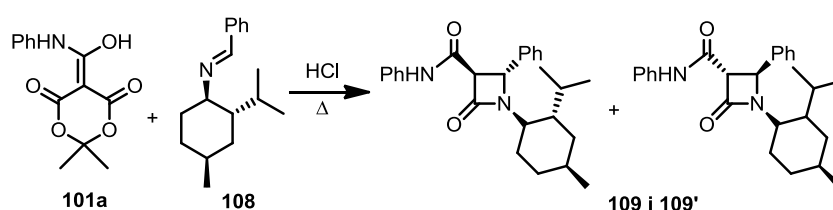
Aby ograniczyć ewentualny wpływ dodatkowych czynników, reakcje prowadziłam bez udziału nukleofila, stosując dodatek katalizatora w ilości 10% molowych, nie nasycając rozpuszczalnika gazowym chlorowodorem. Zanik pochodnej kwasu Meldruma kontrolowałam na pomocą TLC co 10 min. W celu możliwości łatwego i dokładnego kontrolowania przebiegu reakcji w czasie, reakcje prowadziłam w temperaturze 108°C, w której czas rozpadu 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **101a** bez dodatku kwasu Lewisa wynosi 3h30'. Ze względu na słabą rozpuszczalność większości kwasów Lewisa we wrzącym toluenie, temperaturę wrzenia 108°C uzyskałam stosując mieszaninę chlorobenzenu i dichloroetanu w stosunku 12:5. Wyniki wykonanych doświadczeń prezentuje tabela 8.

Tabela 8. Wpływ dodatku kwasów Lewisa na szybkość termolizy pochodnych kwasu Meldruma.

Lp.	Katalizator	Czas rozkładu [h] pochodnej 101a
1	-	3,5
2	chlorek żelaza (III) FeCl ₃	3,25
3	trifluorometanosulfonian itru (III) (CF ₃ SO ₃) ₃ Y	2
4	trifluorometanosulfonian miedzi (II) (CF ₃ SO ₃) ₂ Cu	2,75
5	chlorek cynku (II) ZnCl ₂	3
6	trifluorometanosulfonian skandiu (III) Sc(SO ₃ CF ₃) ₃	2
7	chlorek tytanu (IV) TiCl ₄	2,5
8	chlorek cyny (IV) SnCl ₄	3,5
9	eterat dietylowy trifluorku boru BF ₃ · O(C ₂ H ₅) ₂	2,25

W zdecydowanej większości eksperymentów zaobserwowałam wpływ kwasów Lewisa na czas pirolizy pochodnych kwasu Meldruma. Jednak w żadnym przypadku skrócenie czasu reakcji nie było znaczące, a najefektywniej działające triflory itru i skandiu (lp. 3, 6, tab. 8) przyspieszały proces rozpadu o około 90 minut. Biorąc pod uwagę że przy obniżeniu temperatury reakcji o 10°C czas reakcji wydłuża się około dwukrotnie, prowadzenie reakcji w 80°C trwałoby już ponad 10h. Można więc uznać, że próby obniżenia temperatury rozpadu pochodnych kwasu Meldruma na skutek dodatku kwasów Lewisa zakończyły się niepowodzeniem.

Kolejnym pomysłem na zwiększenie stereoselektywności reakcji, było wykorzystanie chiralnej mentyloaminy ((1*R*,2*S*,4*S*)-2-izopropyl-4-metylocykloheksanoaminy) jako induktora asymetrii. Mentyloaminę otrzymałam metodą opisaną w literaturze.¹³¹ Początkowa synteza oksymu, a następnie redukcja, pozwalała uzyskać ją z dobrą wydajnością. Tak otrzymany substrat wykorzystałam do syntezy *N*-benzylideno-2-izopropyl-5-metylocykloheksanoaminy **108**. Po przeprowadzeniu reakcji **108** z 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionem **101a** prowadzonej w standardowych warunkach, otrzymałam mieszaninę diastereoizomerycznych β-laktamów **109**, **109'** z wydajnością 34% (schemat 68). Uzyskany nadmiar diastereoizomeryczny wynosił jedynie 12%. Ze względu słaby rezultat uzyskany w powyższym eksperymencie, nie prowadziłam analogicznych badań na innych modelach.

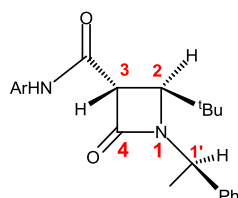


Schemat 68. Stereoselektywna synteza β-laktamów z wykorzystaniem chiralnej mentyloaminy.

Podsumowując, prezentowane wyniki opisują pierwszą stereoselektywną syntezę 3-karbamoilo-β-laktamów z użyciem ketenów generowanych w pochodnych kwasu Meldruma. Związki te charakteryzują się szczególnie interesującą strukturą ze względu na obecność łańcucha retro-amidowego w pozycji 3, który stanowi inwersję w stosunku do licznych posiadających wiązanie amidowe β-laktamów wykazujących aktywność biologiczną. Uzyskane nadmiary diastereoizomeryczne są umiarkowane, jednak zdecydowanie wyższe niż w przypadku opisywanych w poprzednim podrozdziale 3-(alkilokarbonylo/arylokarbonylo)-β-laktamów **104**. Znacząco wyższe są także wydajności opisywanych reakcji.

Jednoznaczne określenie, jaka jest zawartość związku o określonej konfiguracji, czyli który diastereoizomer powstaje w przewodzie, możliwe jest z pomocą rentgenografii strukturalnej lub wnikliwej analizy widm dwuwymiarowych. Przygotowania kryształów wymaganych do przeprowadzenia analizy krystalograficznej jest niezwykle żmudne i pracochłonne. W moim przypadku wszystkie uzyskane β-laktamy miały postać olejów, past lub pian, dlatego otrzymanie kryształów o odpowiedniej wielkości i wymaganej strukturze wiązało się z prowadzeniem wielotygodniowych prób powolnej krystalizacji. Ostatecznie, nie udało mi się uzyskać właściwych kryształów nawet dla związków trudno rozpuszczalnych, o dużej polarności, zawierających w pierścieniu aromatycznym grupę nitrową. Kontynuując próby przypisania konfiguracji absolutnej wybranym parom diastereoizomerów, wykonałam eksperymenty NOESY oraz analizę konformacyjną w oprogramowaniu HyperChem stosując pole siłowe MM+. Parametrem umożliwiającym

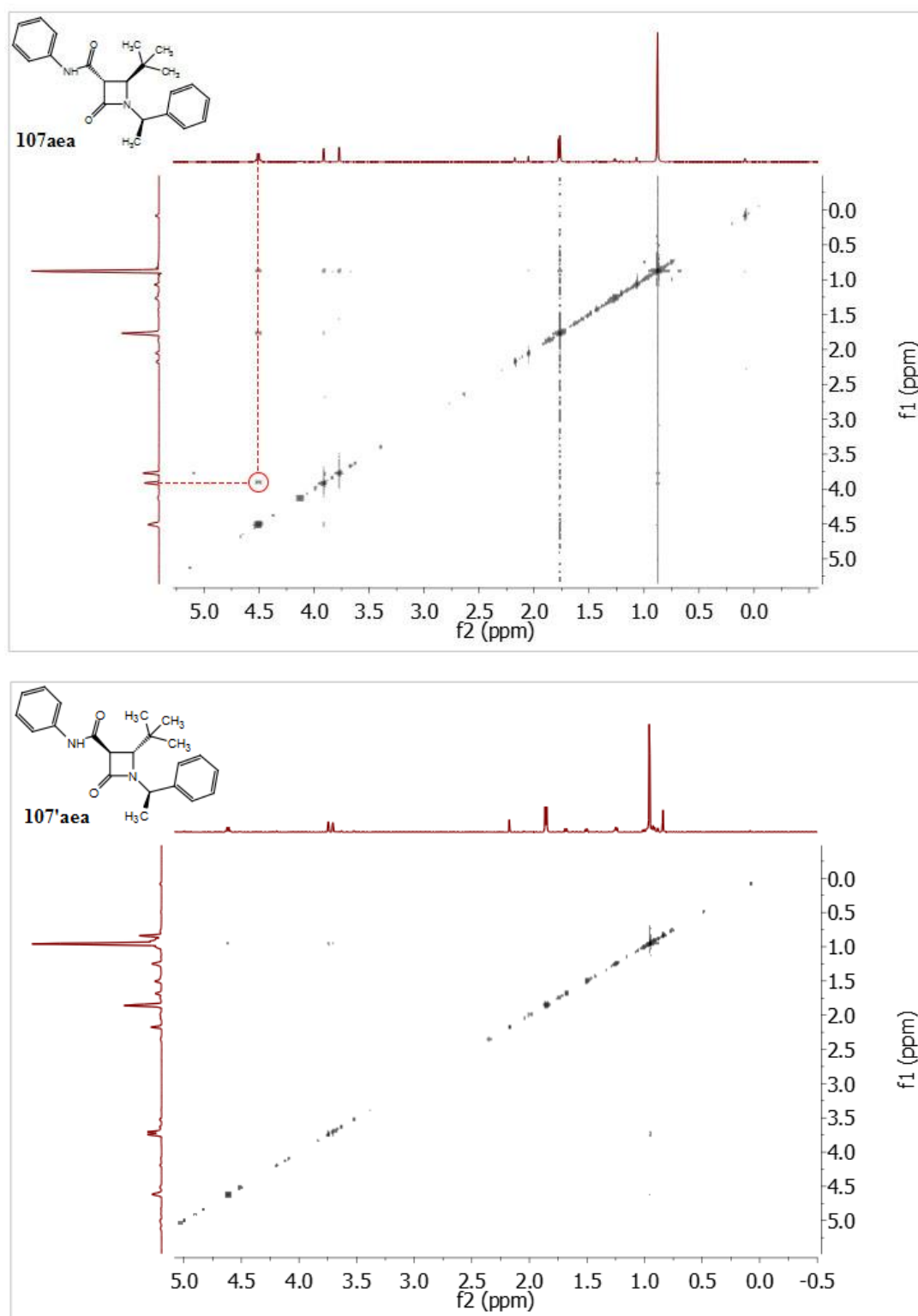
obserwowanie widm NOESY jest występowanie w spektroskopii NMR oddziaływań jąder atomowych przez przestrzeń. W wyniku takich oddziaływań na widmie 2D NOESY uwidaczniają się pozadiagonalne sygnały korelacyjne pomiędzy protonami leżącymi w niewielkiej odległości w przestrzeni. Otrzymane przez mnie β -laktamy posiadają 3 centra asymetrii, z których jedno będące wynikiem użycia optycznie czystej aminy posiada niezmienną konfigurację. Dla jasności prezentowanych rozważań na rysunku 14 przedstawiłam stosowaną koncepcję numeracji atomów.



Rys. 14. Stosowana koncepcja numeracji atomów.

Wśród izolowanych produktów znajdują się wyłącznie izomery *trans* co redukuje liczbę diastereoizomerów do dwóch ($1'R, 2R, 3R$) i ($1'R, 2S, 3S$) w przypadku każdego związku. Do analizy wybrałam diastereoizomeryczne *trans* β -laktamy **107aea** i **107'aea**, **107cea** i **107'cea** oraz **107ifa** i **107'ifa**. Wszystkie związki posiadały rozbudowany sterycznie podstawnik *t*-butylowy na atomie węgla C2 czterocłonowego pierścienia, który zapewniał największe różnice energii konformacji. W przypadku związków **107aea** i **107'aea** eksperymenty NOESY przeprowadziłam dla związków rozdzielonych chromatograficznie, natomiast w pozostałych przypadkach wykonałam widma wyizolowanej chromatograficznie mieszaniny dwóch diastereoizomerów. We wszystkich eksperymentach NOESY różnicą między diastereoizomerami **107** i **107'** z każdej pary związków była obecność lub brak pozadiagonalnego sygnału korelacyjnego pomiędzy protonem β -laktamowym H-(C2) a protonem metinowym znajdującym się na aminowym atomie węgla H-C(1'). Zanik tego sygnału związany jest ze zwiększeniem odległości między tymi atomami w przestrzeni. Przykład widm NOESY analizowanych dla pary diastereoizomerów **107aea** i **107'aea** przedstawia rysunek 15. Wspominany wcześniej sygnał diagnostyczny został w przypadku izomeru **107aea** zaznaczony kolorem czerwonym.

Rys. 15. Przykład widm NOESY analizowanych dla pary diastereoizomerów **107aea** i **107'aea**.

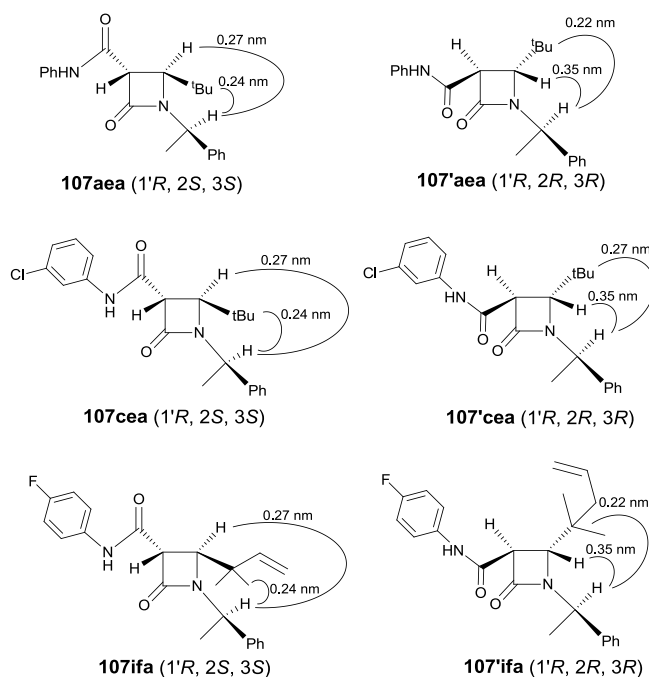


W celu wyznaczenia najtrwalszych konformacji każdego z diastereoizomerów przeprowadziłam analizę konformacyjną z uwzględnieniem sześciu kątów torsyjnych (k_1 - k_6). Wartości energii oraz poszczególnych kątów dla najstabilniejszych konformacji przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Obliczone w programie HyperChem wartości energii oraz poszczególnych kątów dla najstabilniejszych konformacji.

Lp.	107, 107'	Konfiguracja	Energia [kcal/mol]	k1	k2	k3	k4	k5	k6
1	aea	1'R, 2S, 3S	26.677	156.65	172.36	-7.21	148.159	-61.15	179.19
2		1'R, 2R, 3R	26.482	-153.33	-171.65	-171.11	123.35	60.86	-68.29
3	cea	1'R, 2S, 3S	26.789	-21.88	171.95	-7.65	-52.08	148.04	169.48
4		1'R, 2R, 3R	27.542	-152.36	-169.75	9.54	63.54	52.31	52.96
5	ifa	1'R, 2S, 3S	28.401	156.78	5.79	171.56	56.20	31.58	-126.99
6		1'R, 2R, 3R	28.952	-153.33	-6.94	-156.64	41.78	-118.92	51.79

Znalezione konformacje o najniższej energii wykazały istnienie najkrótszej odległości międzyatomowej (0,27nm) pomiędzy protonem metinowym H-C(1') a protonem β-laktamowym H-C(2) dla diastereoizomerów (1'R, 2S, 3S). Analogiczna odległość obliczona dla najniższych energetycznie konformacji diastereoizomerów (1'R, 2R, 3R) była większa i wynosiła 0,35nm. Zestawienie wyników otrzymanych za pomocą analizy konformacyjnej z informacjami uzyskanymi na podstawie eksperymentów NOESY silnie sugeruje że β-laktamom oznaczonym jako **107** odpowiada konfiguracja absolutna(1'R, 2S, 3S), a związkom **107'** (1'R, 2R, 3R) (schemat 69).

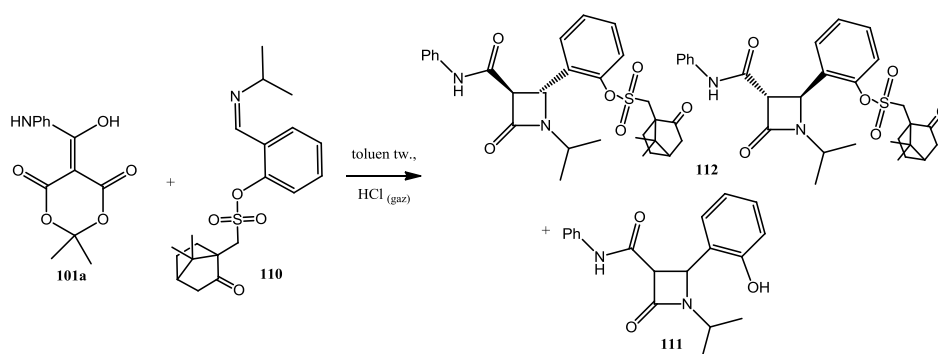


Schemat 69. Odległości między atomami i ustalona dla wybranych związków konfiguracja absolutna.

Wyniki opisanych powyżej syntez 3-karbamoilo- β -laktamów na drodze cykloaddycji chiralnych imin generowanych termicznie z 5-(hydroksy(arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów zostały opublikowane w postaci artykułu w czasopiśmie *New Journal of Chemistry*¹³².

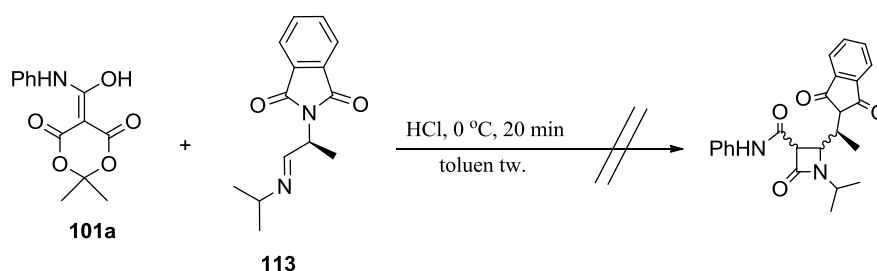
5.1.3 Synteza β -laktamów z użyciem indukcji asymetrycznej w części aldehydowej iminy

Biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm tworzenia β -laktamów w [2+2] cykloaddycji Staudingera, najbardziej obiecującym kierunkiem indukcji asymetrycznej wydaje się umiejscowienie chiralnego atomu jak najbliżej centrum reakcji. W praktyce, oznacza to wykorzystanie iminy posiadającej centrum chiralności w części aldehydowej. Takie podejście jest często stosowane podczas tworzenia pierścienia azetydynonowego na drodze klasycznej reakcji Staudingera, gdy keten generowany jest w sposób konwencjonalny w reakcji chlorku kwasowego z aminą trzeciorzędową. Prowadzenie reakcji w alkalicznych warunkach umożliwiłoby użycie szerokiej gamy łatwo dostępnych aldehydów, m.in. chronionych pochodnych węglowodanów, z których wiele dostępnych jest komercyjnie. W przypadku przedstawionej przeze mnie metody, z uwagi na obecność gazowego chlorowodoru w warunkach reakcji, zastosowanie wymienionych powyżej chiralnych prekursorów jest wykluczone. Znalezienie chiralnego prekursora spełniającego wszystkie niezbędne warunki, wydaje się być nie lada wyzwaniem. Pierwszy wykonany przede mnie eksperyment miał na celu preparatywne sprawdzenie możliwości użycia aldehydów zawierających chiralny fragment estrowy. Logiczne wydaje się, że nasycone chlorowodorem środowisko reakcji i wysoka temperatura przy obecności chociażby śladowych ilości wody sprzyjać będą hydrolizie estrów. Aby omyłkowo nie wykluczyć żadnej możliwości, i mieć pewność, że chiralne aldehydy posiadające centrum asymetrii w części estrowej ulegają rozpadowi w warunkach prowadzenia reakcji, wykorzystując aldehyd salicylowy i chlorek kwasu kamforosulfonowego, otrzymałam chiralny 2-formylofenylo-(7,7-dimetylo-2-oksobicyklo[2.2.1]heptan-1-ylo)metanosulfonian. Aldehyd ten posłużył mi do syntezy iminy **110**, którą poddałam reakcji z 5-[hydroksy(feniloamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionem **101a** (schemat 70).



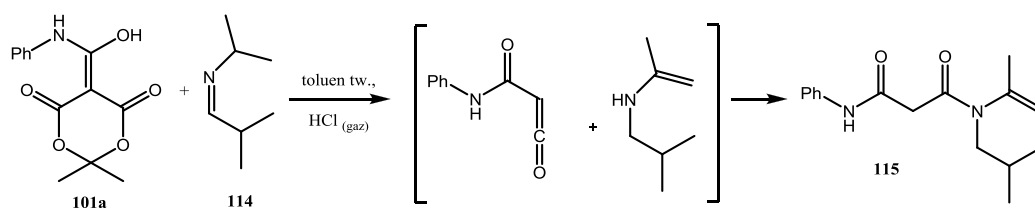
Schemat 70. Próba stereoselektywnej syntezy β -laktamów w użyciu indukcji asymetrycznej w estrowym fragmencie pochodnej aldehydu salicylowego.

W oparciu o analizę sygnałów diagnostycznym na widmie $^1\text{HNMR}$, które było dość nieczytelne, stwierdziłam, że najprawdopodobniej część aldehydu ulega rozpadowi tworząc β -laktam **111**, podczas gdy część pozostaje niezhydrolizowana, dając izomeryczne 2-azetydynony **112**. Ze względu na trudności podczas izolacji produktów na drodze chromatograficznej i brak możliwości dokładnej interpretacji widm NMR, zakończyłam badania w tym kierunku. Poszukując alternatywnej metody syntezy chiralnych aldehydów, dobrym pomysłem wydała się ich synteza z N-chronionych pochodnych aminokwasów. Pracę rozpoczęłam na najprostszym modelu – (*S*)-alaninie. W pierwszym etapie założyłam ftaloilową grupę ochronną na atom azotu. Osłona ta jest niezwykle stabilna, a związek nie ulega deprotekcji w warunkach katalitycznego uwodornienia, ani w obecności HCl. Następnie przeprowadziłam N-chroniony aminokwas w chlorek i poddałam katalitycznej redukcji wodorem na palladzie. Z chiralnego aldehydu i izopropylaminy otrzymałam (*S*)-2-(1-(izopropylimino)propan-2-yl)izoindolino-1,3-dion **113**¹³³, który w reakcji z 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionem **101a** (schemat 71) w nasyconym wcześniej chlorowodorem wrzącym toluenie dawał skomplikowaną mieszaninę wielu związków. Uzyskane widma $^1\text{HNMR}$ surowych mieszanin były niejednoznaczne i nie posiadały charakterystycznych dla β -laktamów sygnałów diagnostycznych.



Schemat 71. Próba stereoselektywnej syntezy β -laktamów w użyciu indukcji asymetrycznej w otrzymanym z aminokwasu aldehydowym fragmencie iminy.

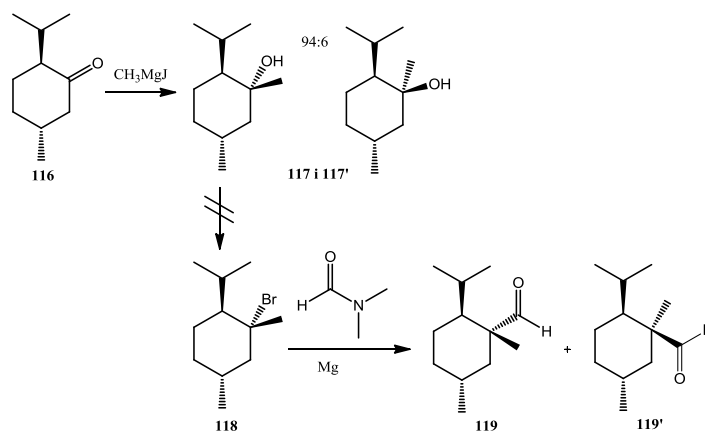
Jedną z przyczyn niepowodzenia powyższej reakcji mogła być obecność protonów w pozycji α aldehydu. Przeprowadziłam więc analogiczne reakcje wykorzystując alifatyczne aldehydy posiadające protony w pozycji α : 2-etyloheksanal i *sec*-butanal. W żadnym przypadku nie otrzymałam β -laktamów. Produkty były trudne do izolacji, stanowiły skomplikowaną mieszaninę wielu związków, a uzyskane widma $^1\text{HNMR}$ były nieczytelne. Zakładając, że prawdopodobną przyczyną opisywanych niepowodzeń może być enolizacja iminy katalizowana obecnym w warunkach reakcji chlorowodorem wykonałam reakcję na uproszczonym strukturalnie modelu. Używając *N*-(2-metylopropylideno)propan-2-aminy **114**, głównym produktem, który udało mi się wyizolować, a jego strukturę potwierdzić za pomocą $^1\text{HNMR}$ był *N*-alkenylomalonodiamid **115** (schemat 72).



Schemat 72. Enolizacja iminy katalizowana chlorowodorem.

W świetle przedstawionych eksperymentów, szukanie kolejnych koncepcji syntezy chiralnego aldehydu musiało uwzględniać dodatkowe ograniczenie, jakim jest brak protonów w pozycji α .

Dalsze moje badania skupiały uwagę wokół (-)-mentonu i jego pochodnych. Izolowany jako olejek z mięty polnej (-)-menton jest tanim, łatwo dostępnym chiralnym terpenoidem zawierającym grupę karbonylową. Pierwsza proponowana koncepcja wykorzystania mentonu do syntezy chiralnego aldehydu obejmowała opisaną w literaturze¹³⁴ reakcję Gringarda pomiędzy (-)-mentonem **116** i jodkiem magnezoorganicznym. W wyniku tej reakcji otrzymuje się dwa diastereoizomeryczne alkohole **117** i **117'** w stosunku 94:6. Z wyizolowanego chromatograficznie głównego diastereoizomeru **117**, planowałam w wyniku substytucji grupy hydroksylowej i chromatograficznego rozdzielenia diastereoizomerów uzyskać trzeciorzędowy halogenek **118**. Ostatnim etapem miała być reakcja Gringarda halogenku **118** z dimetyloformamidem, a jej produktem wyizolowany chromatograficznie z mieszaniny diastereoizomerów aldehyd **119** (schemat 73).

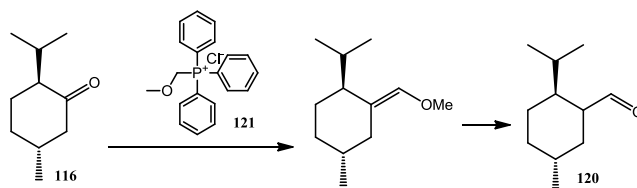


Schemat 73. Próba syntezy chiralnego aldehydu **119** z (-)-mentonu.

Niestety, już drugi etap, czyli synteza odpowiedniego trzeciorzędowego halogenku **118** zakończył się niepowodzeniem. Synteza ta nie została opisana w literaturze i, mimo wielu prób oraz modyfikacji warunków reakcji, stosując typowe odczynniki halogenujące tj. trójbromek fosforu, lub roztwór HBr w kwasie octowym, zamiast oczekiwanego związku **118** otrzymywałam produkt eliminacji.

Kolejne podejście zakładało syntezę, a następnie zmetylowanie w pozycji α , (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120**. Prostą i skuteczną metodą

syntezy (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120** jest reakcja Wittiga mentonu z powstałym z chlorku **121** ylidem (metoksymetylo)trifenylfosfoniowym (schemat 74).¹³⁵



Schemat 74. Synteza chiralnego (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120**.

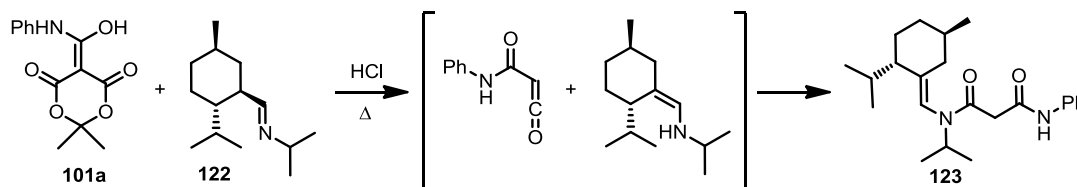
Jako, że związek **120** posiada proton w pozycji α , niezbędne jest jego alkilowanie. Opierając się na podobnych reakcjach opisanych w literaturze chemicznej¹³⁶, przeprowadziłam analogiczne próby alkilowania (tabela 10).

Tabela 10. Próby alkilowania aldehydu **120**.

Lp.	Odczynnik alkilujący	Warunki reakcji
1	CH ₃ I	NaH, THF, rt
2	CH ₃ I	LDA, THF, -78°C
3	CH ₃ I	(CH ₃) ₃ COK, DCM, 0°C

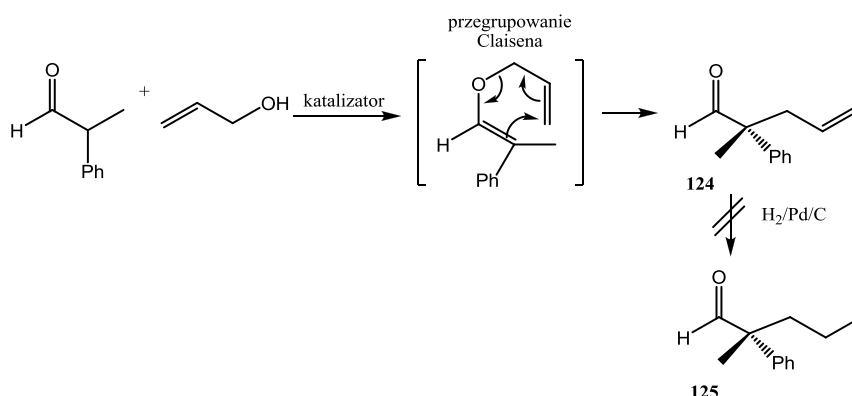
Wszystkie próby metylowania nie powiodły się. Jedyną sensowną przyczyną porażki wydaje się dość duże zatłoczenie przestrzenne substratu, które może utrudniać wprowadzenie dodatkowej grupy metylowej. Co więcej, podczas próby z użyciem wodoru sodu (lp. 1 tab. 10) nie obserwowałam charakterystycznego wydzielania się wodoru podczas dodawania odczynnika generującego anion węglowy. Skłoniło mnie to do przeprowadzenia kontrolnej reakcji wymiany między atomem wodoru z pozycji α (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120**, a atomem deuteru pochodzącym z ciężkiej wody D₂O. Powodzenie tego eksperymentu ocenić można porównując sygnały diagnostyczne na widmach ¹HNMR substratu i produktu. Analiza widm wykazała, że nie dochodzi do deprotonowania. Jest to jednoznacznym dowodem, że podczas prób metylowania nie dochodzi do wytworzenia anionu enolanowego. Świadczy to o niezwykle niskiej kwasowości (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120**, spowodowanej najprawdopodobniej czynnikami sterycznymi. Biorąc pod uwagę wykazaną utrudnioną deprotonację (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksanokarboaldehydu **120**, co teoretycznie powinno ograniczyć też możliwość enolizacji, zasadne wydało się użycie niezmetylowanego substratu **120** do

otrzymania iminy **122**. Mimo to, głównym produktem reakcji **122** z 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionem **101a** był N^1 -(*tert*-butyl)- N^1 -((2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyleno)metylo)- N^3 -fenylmalonoamid **123** (schemat 75).



Schemat 75. Reakcja niezmetrylowanego substratu **120** z pochodną kwasu Meldruma **101a**.

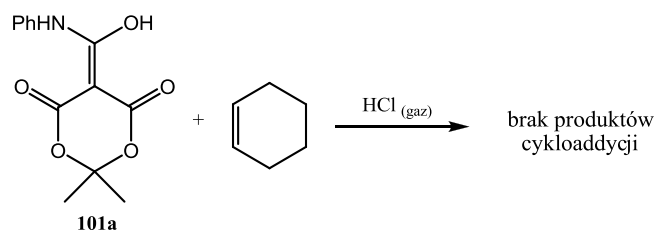
Dalsze próby syntezy chiralnego aldehydu nieposiadającego protonów α zainspirowane były serią opublikowanych niedawno przez Harę i współpracowników prac na temat asymetrycznego α -allilowania aldehydów.¹³⁷ Drugim założonym ograniczeniem w strukturze aldehydu był brak fragmentów nienasyconych, aby wykluczyć możliwość ewentualnych reakcji ubocznych, tj. konkurencyjnej cykloaddycji alkenu do ketenu lub addycji HCl do wiązania podwójnego w warunkach nasycania rozpuszczalnika gazowym chlorowodem podczas syntezy β -laktamów. Kierując się przedstawionymi założeniami oraz dostępnością substratów, wykorzystując opisaną przez Harę metodę otrzymałam (*R*)-2-metylo-2-fenylpent-4-enal **124** z 95% czystością enancjomeryczną. Uzyskany nadmiar enancjomeryczny określiłam na podstawie pomiarów skręcalności optycznej. Tak otrzymany aldehyd poddałam katalitycznemu uwodornieniu na palladzie, jednak liczne próby otrzymania czystego nasyconego analogu **125** zakończyły się niepowodzeniem (schemat 76).



Schemat 76. Planowana synteza nasyconego chiralnego aldehydu **125**.

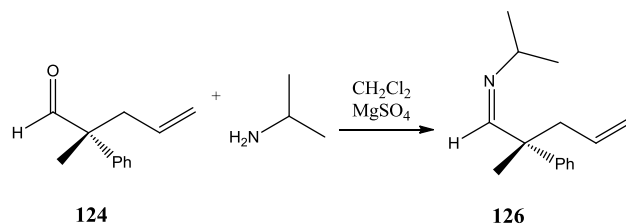
Mimo bardzo długiego czasu reakcji nie udało mi się uzyskać 100% konwersji związku **124**, a separacja związków **124** i **125** na drodze destylacji lub chromatografii okazała się niemożliwa. Utrudnieniem była też duża wrażliwość aldehydów na utlenianie tlenem z powietrza, oraz brak możliwości wykonania reakcji w dużej skali ze względu na udział kosztownego katalizatora podczas syntezy chiralnego aldehydu **124**. Na skutek braku dalszych możliwości syntezy nasyconego substratu

125, postanowiłam eksperymentalnie zweryfikować intuicyjnie wykluczoną wcześniej możliwość obecności nienasyconego wiązania między atomami węgla w substracie. W tym celu przeprowadziłam reakcję termicznego rozkładu 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionu **101a** w obecności gazowego chlorowodoru i kilkudziesięciokrotnego nadmiaru cykloheksenu jako π -nukleofila (schemat 77).



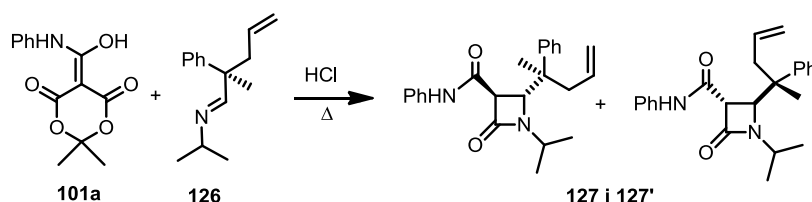
Schemat 77. Reakcja termicznego rozkładu **101a** w obecności gazowego chlorowodoru i nadmiaru cykloheksenu.

Ku zaskoczeniu, potencjalnie współzawodniczący w cykloaddycji iminy do ketenu π -nukleofil - alken, nie reagował z ketenem. Wiązanie podwójne również nie uległo addycji w obecności gazowego chlorowodoru. Wykorzystałam więc aldehyd **124** do syntezy (*R*)-*N*-(2-metylo-2-fenylpent-4-en-1-ilideno)propano-2-aminy **126** (schemat 78).



Schemat 78. Synteza iminy **126** zawierającej nienasycony fragment w części aldehydowej.

Tak otrzymaną iminę **126** w standardowych warunkach poddałam reakcji z 5-[hydroksy(fenylamino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioxa-4,6-dionem **101a** (schemat 79). W rezultacie uzyskałam mieszaninę dwóch diastereoizomerów *trans* β -laktamów **127** i **127'** z 50% wydajnością, jednak uzyskany nadmiar diastereoizomeryczny był minimalny <3%.

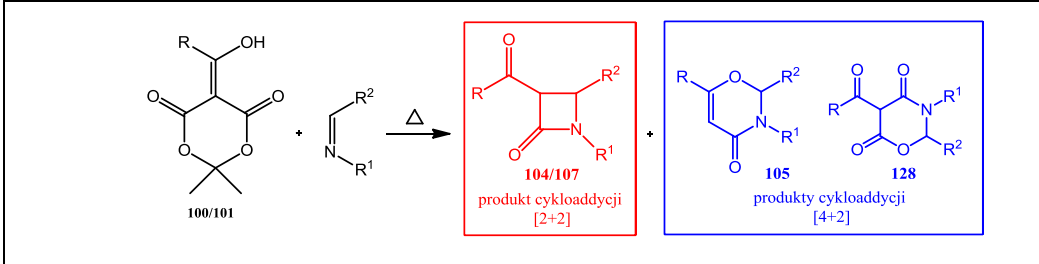


Schemat 79. Próba stereoselektywnej syntezy β -laktamów z użyciem chiralnego (*R*)-2-metylo-2-fenylpent-4-enalu jako induktra asymetrii.

5.2 Reaktywność ketenów w syntezie β -laktamów na drodze cykloaddycji z iminami

Analiza uzyskanych wyników oraz informacji na temat reaktywności 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **100** i 5-(hydroksy(alkilo/aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101** zwracają uwagę na pewne niejasności. Pierwszym skłaniającym do zastanowienia zagadnieniem jest zróżnicowana reaktywność ketenów i dystrybucja produktów podczas syntezy β -laktamów na drodze cykloaddycji z iminami. Drugą, powiązaną kwestią jest wpływ gazowego chlorowodoru na przebieg reakcji [2+2] cykloaddycji. Ogólne zestawienie reaktywności poszczególnych rodzajów 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Reaktywność poszczególnych rodzajów 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma.

					
Lp.	R	HCl	Produkty cykloaddycji [2+2]	Produkty cykloaddycji [4+2]	
				105	128
1	alkil	+	+	+	-
		-	-	+	-
2	aryl	+	+	+	-
		-	-	+	-
3	alkiloamino	+	-	-	+
		-	-	-	+
4	aryloamino	+	+	-	+
		-	-	-	+

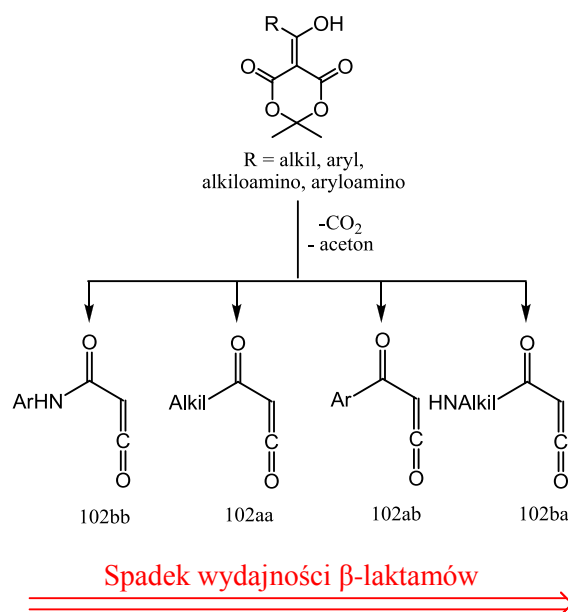
Najważniejsze spostrzeżenia kształtują się następująco:

- Zarówno acylowe **100** (lp. 1-2 tabela 11) jak i karbamoilowe **101** (lp. 3-4 tabela 11) pochodne kwasu Meldruma w warunkach rozkładu termicznego tworzą keteny
- Reakcja ketenu z iminą prowadzi do produktów cykloaddycji [2+2] bądź [4+2]
- Kierunek reakcji i rodzaj cykloaddycji jest często trudny do przewidzenia, zależny zarówno od budowy substratów i warunków prowadzenia reakcji
- Większość 5-hydroksy(alkilo/arylo)metylenowych pochodnych kwasu Meldruma **100**, oraz pochodne 5-hydroksy(aryloamino)metylenowe **101**, w obecności niecyklicznych aldimin,

w warunkach nasycania chlorowodorem ulega cykloaddycji [2+2] tworząc odpowiednie β -laktamy. Co więcej, reakcje z udziałem pochodnych 5-hydroksy(aryloamino)metylenowych pozwalają uzyskać znacznie wyższe wydajności

- W wyniku pułapkowania karbamoiloketenów **102ba** za pomocą aldimin w obecności gazowego chlorowodoru nie można otrzymać 3-karbamoilo- β -laktamów z podstawnikiem alkilowym na karbamoilowym atomie azotu, ani pochodnych 3-tiokarbamoilowych
- Podczas rozkładu termicznego bez nasycania chlorowodorem, generowane z pochodnych kwasu Meldruma keteny ulegają cykloaddycji [4+2] dając pochodne 1,3-oksazynonowe **105**, **128**
- Hipotetyczna rola chlorowodoru podczas syntezy β -laktamów może polegać na protonowaniu odpowiednich atomów tlenu w celu przyspieszenia dekarboksylacji pochodnej kwasu Meldruma

Jak widać rodzaj i wydajność produktów cykloaddycji są mocno zróżnicowane i zależne od struktury pochodnych kwasu Meldruma i warunków reakcji, dlatego też warto przyjrzeć się bliżej strukturze tworzonych ketenów i rozważyć ich właściwości elektronowe i kwasowo-zasadowe. Struktury ketenów powstałych na skutek całkowitej dekarboksylacji 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma uwzględnionych w tabeli 11 oraz ich reaktywność w syntezie β -laktamów przedstawia schemat 80.



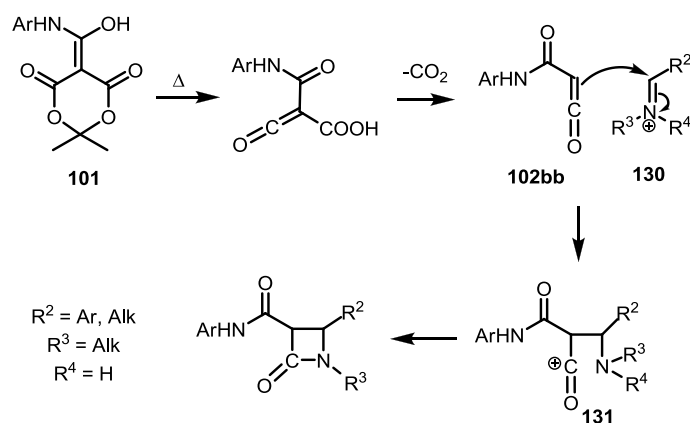
Schemat 80. Keteny powstałe z 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma oraz ich reaktywność w syntezie β -laktamów.

Analizując niskie wydajności reakcji opisanych w poprzednich podrozdziałach podczas stereoselektywnej syntezy β -laktamów, warto zastanowić się nad właściwościami elektronowymi tworzonych ketenów. Według ogólnie przyjętego mechanizmu [2+2] cykloaddycji Staudingera, keten pełni funkcję odczynnika elektrofilowego, a imina odczynnika nukleofilowego. Zgodnie z takim założeniem, mniejsza gęstość elektronowa na karbonylowym atomie węgla ketenu (LUMO) koreluje

ze wzrostem reaktywności iminy w obecności ketenu, ułatwiając cykloaddycję. Z drugiej strony, duża reaktywność ketenu może powodować wzrost wydajności produktów ubocznych kondensacji ketenu z ketenem, dając trudne do izolacji i identyfikacji produkty polimeryzacji, w rezultacie obniżając wydajność pożądaných produktów czteroczłonowych. Nie należy jednak zapominać, że keteny są odczynnikami ambifilowymi.¹³⁸ Elektrony zlokalizowane na orbitalu HOMO ketenu mogą pełnić funkcję nukleofila. Mimo wszystko, przeważająca ilość opisanych w literaturze reakcji wykorzystuje elektrofilowe właściwości ketenów.

W celu uzasadnienia wyraźnych różnic w reaktywności poszczególnych rodzajów ketenów **102** w reakcjach tworzenia β -laktamów na drodze cykloaddycji [2+2], w programie HyperChem, z wykorzystaniem półempirycznej metody AM1, dla zoptymalizowanych struktur ketenów **102** obliczyłam wartości energii orbitali HOMO i LUMO. Lepsze właściwości nukleofilowe korelują z wyższą wartością energii orbitalu HOMO, a wzrost właściwości elektrofilowych wiąże się ze spadkiem wartości energii orbitalu LUMO. W odniesieniu do klasycznego mechanizmu reakcji Staudingera, najniższą reaktywność ketenów, a w konsekwencji najniższe wydajności β -laktamów powinnam osiągnąć stosując keteny **102ba** o najwyższej obliczonej wartości energii orbitalu LUMO, co potwierdzają wyniki uzyskane eksperymentalnie. Z drugiej strony, w konkurencyjnej reakcji cykloaddycji [4+2] (schemat 85) preferowanej w przypadku braku HCl, keteny **102ba** wykazują dużą reaktywność. Fakty te wydają się sprzeczne, ponieważ w obu wariantach cykloaddycji reaktywność związana jest z elektrofilowością ketenu, więc wydajności produktów cykloaddycji [2+2] i [4+2] powinny być zbliżone. Sugeruje to, że kluczowym elementem wyjaśniającym te niezgodności jest wpływ kwaśnego środowiska reakcji, będącego wynikiem obecności gazowego chlorowodoru, niezbędnego do zajścia cykloaddycji [2+2]. Oprócz potwierdzonego eksperymentalnie wpływu kwaśnego środowiska reakcji na szybkość dekarboksylacji pochodnych kwasu Meldruma, logiczne jest także występowanie oddziaływań kwasowo-zasadowych między cząsteczkami HCl, a substratami cykloaddycji. W warunkach nasycania chlorowodorem bez wątplenia dochodzi do protonowania atomu azotu iminy, co znacznie obniża jej właściwości nukleofilowe. W świetle tych informacji, wydaje się, że w analizowanej reakcji fakt tworzenia β -laktamów według mechanizmu Staudingera może być wynikiem obecności małej ilości niesprotonowanej iminy będącej w równowadze z jej protonowaną formą. Aczkolwiek, w praktycznie wszystkich znanych z literatury¹³⁹ przypadkach syntezy β -laktamów metodą Staudingera, wymagane jest zasadowe środowisko reakcji tj. wysokie stężenie iminy posiadającej wolną parę elektronową na atomie azotu. Obecność HCl może także powodować protonowanie ketenu. Biorąc pod uwagę superpozycje wszystkich orbitali atomowych w orbitalu molekularnym ketenu **102** oraz rozważając stabilność karbokationów będących produktami protonowania, wydaje się, że najłatwiej protonowaniu ulegał będzie acylowy atom węgla ketenu, prowadząc do powstania kationu acyliowego. Obliczenia uzyskane w programie HyperChem wykazały najniższą wartość energii protonowania acylowego węgla dla ketenu **102ba**, posiadającego alkilowy podstawnik na karbamoilowym atomie węgla. Sprotonowany keten jest jeszcze lepszym

odczynnikiem elektrofilowym, co według klasycznego mechanizmu Staudingera sugerowałoby jego największą reaktywność z iminą. Wyniki uzyskane eksperymentalnie są wprost przeciwne, keteny **102ba** w ogóle nie pozwalają otrzymać 2-azetydynonów. Keten **102ba** wykazuje jednocześnie najwyższą obliczoną wartość energii orbitalu HOMO spośród wszystkich analizowanych ketenów **102**, więc teoretycznie jest najlepszym odczynnikiem nukleofilowym. Skłania to do rozpatrzenia hipotezy zakładającej niestandardowy mechanizm tworzenia β-laktamów w wyniku cykloaddycji [2+2] (schemat 81).



Schemat 81. Niestandardowy mechanizm tworzenia β-laktamów w wyniku cykloaddycji [2+2].

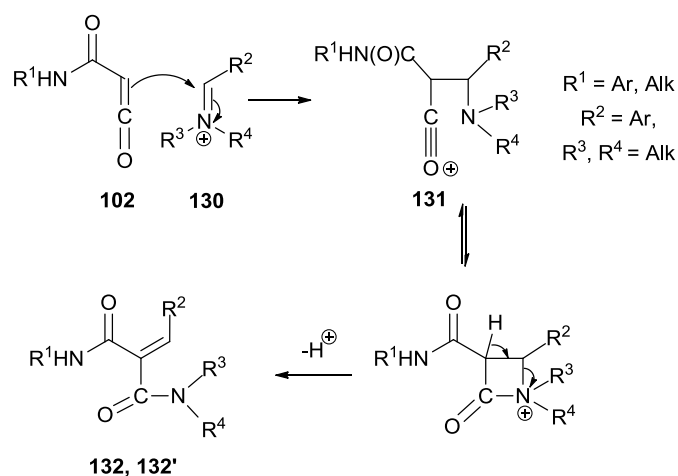
Mechanizm ten zakłada *umpolung* klasycznej wersji cykloaddycji [2+2] Staudingera. W wyniku π-nukleofilowego ataku ketenu **102bb** na elektrofilowy atom węgla sprotonowanej w obecności chlorowodoru iminy **130** powstaje przejściowy addukt **131**, który następnie ulega cyklizacji do β-laktamu. Według takiego założenia keten pełni funkcję odczynnika nukleofilowego, a protonowana imina elektrofilowego. Jakkolwiek, koncepcja ta nie wyklucza możliwości ataku niesprotonowanej iminy na LUMO ketenu i zajścia reakcji według standardowego schematu.

Warto przytoczyć tu także dodatkowe eksperymenty przeprowadzone na aroiloketenach **102ac**, **102ad**, podstawionych w pierścieniu aromatycznym grupami akceptorowymi lub donorowymi (tabela 12).

Tabela 12. Synteza β-laktamów **129** z wykorzystaniem ketenów **102ac**, **102ad**, podstawionych w pierścieniu aromatycznym grupami akceptorowymi lub donorowymi.

Lp.	100	102	R	Wydajność 129	129
1	a	ab	H	21	a
2	c	ac	mCF ₃	27	c
3	d	ad	pOMe	śladowe ilości	d

Jak widać, wydajność uzyskanych w obecności HCl produktów cykloaddycji [2+2] drastycznie spada w przypadku ketenu **102ad** posiadającego grupę metoksyową. Zakładając standardowy mechanizm reakcji, gdzie imina jest nukleofilem, a keten elektrofilem, może to być wynikiem spadku elektrofilowości ketenu **102ad** w obecności mezomerycznie donorowego podstawnika. Mimo występowania silnego przeciwnego efektu indukcyjnego w ketenie **102ac**, wzrost wydajności tworzenia β -laktamów **129c** nie jest wyraźny w stosunku do wydajności syntezy produktu **129a**. Co więcej, obliczone energie orbitali LUMO ketenów **102ac** i **102ad** są podobne, co sugerowałoby małe różnice w reaktywności. Biorąc pod uwagę *umpolung* klasycznej reakcji Staudingera, brak tworzenia β -laktamów z ketenu **102ad** może wynikać z jego zbyt dużej zasadowości. Według alternatywnego mechanizmu, protonowany w obecności HCl keten **102ad**, podobnie jak rozważany wcześniej keten **102ba**, będzie wykazywał bardzo słabe właściwości nukleofilowe. Jednoznaczną odpowiedź na pytanie odnośnie elektrofilowego bądź nukleofilowego charakteru ketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma w reakcjach cykloaddycji [2+2] umożliwić może eksperyment z użyciem iminy o ściśle określonych właściwościach. W celu weryfikacji możliwości przebiegu reakcji między pełniącym funkcję nukleofila ketenem, a elektrofilową iminą, przeprowadziłam eksperyment termicznego rozkładu pochodnej kwasu Meldruma w obecności czwartorzędowej soli iminowej (schemat 82).



Schemat 82. Reakcje termicznego rozkładu pochodnych kwasu Meldruma w obecności czwartorzędowej soli iminowej

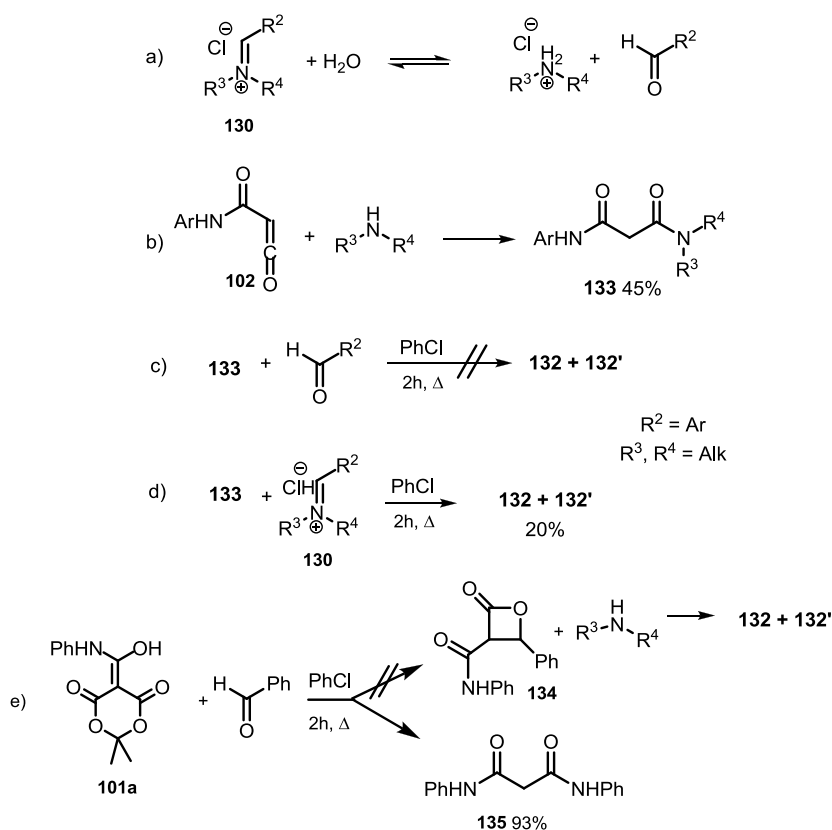
W wyniku ogrzewania 5-[*N*-(3-chlorofenyl)(hydroksylo)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu **101c** we wrzącym toluenie w obecności nadmiaru chlorku *N*-benzylideno-*N*-metylometanaminowego **130a**, wyizolowanymi z 95% wydajnością produktami były nienasycone malonoamidy **132ca**, **132ca'** (tabela 13). W przypadku gdy R^3 , R^4 były alkilowe, przejściowy addukt **131** (schemat 82), nie może utworzyć stabilnego pierścienia β -laktamowego i na skutek wewnątrzcząsteczkowej β -eliminacji tworzone są nienasycone malonoamidy. Obiecujące wyniki otrzymane w eksperymencie wstępnym skłoniły mnie do rozszerzenia badań na szerszą grupę

związków, a otrzymane rezultaty przedstawia tabela 13. Synteza malonoamidów **132**, **132'** we wszystkich przypadkach zachodzi efektywnie a wydajność produktów oscyluje w zakresie 60-100%.

Tabela 13. Synteza malonoamidów **132**, **132'**.

Lp.	101	R ¹	130	R ²	R ³	R ⁴	132, 132'	Stosunek 132:132'	Wydajność 132+132'
1	c	3-ClC ₆ H ₄	a	Ph	CH ₃	CH ₃	ca	1.16	95
2	c	3-ClC ₆ H ₄	b	4-MeC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	cb	1.31	97
3	c	3-ClC ₆ H ₄	c	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	cc	1	89
4	a	Ph	a	Ph	CH ₃	CH ₃	aa	0.95	80
5	a	Ph	b	4-MeC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	ab	0.7	85
6	a	Ph	c	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	ac	1	74
7	g	4-MeC ₆ H ₄	a	Ph	CH ₃	CH ₃	ga	2.39	95
8	d	4-MeOC ₆ H ₄	b	4-MeC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	db	0.73	57
9	b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	c	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	bc	1	80
10	i	4-FC ₆ H ₄	a	Ph	CH ₃	CH ₃	ia	1.33	91
11	c	3-ClC ₆ H ₄	d	Ph	-(CH ₂) ₅ -		cd	1.61	68
12	i	4-FC ₆ H ₄	d	Ph	-(CH ₂) ₅ -		id	1.45	77
13	l	Et	c	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	lc	3	89

W celu ostatecznego potwierdzenia hipotezy o alternatywnym mechanizmie reakcji wykonałam także serię eksperymentów wykluczających możliwość syntezy malonoamidów **132** **132'** w inny sposób (schemat 83).



Schemat 83. Dodatkowe eksperymenty potwierdzające hipotezę o alternatywnym mechanizmie cykloaddycji [2+2].

Śladowe ilości wody mogą powodować hydrolizę soli iminowej **130** z wydzieleniem równomolowych ilości aminy i aldehydu (schemat 83a). Karbamoilowy keten **102** może reagować z uwolnioną w ten sposób aminą dając malonoamid **133** (schemat 83b), który w następnej reakcji może kondensować z aldehydem tworząc nienasycone malonoamidy **132**, **132'** (schemat 83c). Reaktywność ketenów **102** z aminami była wcześniej badana w naszym zespole¹⁴⁰ jednak w przypadku amin drugorzędowych wydajności reakcji bez dodatku TMSCl jako aktywatora były niskie. W niezależnie przeprowadzonym przeze mnie doświadczeniu z udziałem pochodnej **101c** i chlorowodoru dimetyloaminy we wrzącym toluenie uzyskana wydajność N^1 -(3-chlorofenylo)- N^3, N^3 -dimetylomalonoamidu **133** wyniosła 45%. W dalszej kolejności sprawdziłam także możliwość kondensacji malonoamidu **133** z benzaldehydem. Mimo wydłużonego czasu reakcji, w mieszaninie reakcyjnej widoczne były jedynie ślady produktów **132**, **132'** oraz nieprzereagowany substrat. Jako, że wydajność przedstawionej dwuetapowej reakcji jest bardzo niska w porównaniu do wynoszących powyżej 80% wyników jednoetapowej syntezy **132**, **132'** przedstawionych w tabeli 13, można wykluczyć alternatywną ścieżkę przedstawioną na schemacie 83a-c. Rozważając inne potencjalne drogi syntezy **132**, **132'** nie można wykluczyć kondensacji typu Mannicha¹⁴¹ malonoamidu **133** z solą iminiową **130** (schemat 83d). Jakkolwiek, prowadząc reakcję malonoamidu **133** z chlorkiem *N*-benzylideno-*N*-metylometanoaminowym **130a** uzyskana wydajność produktów **132**, **132'** nie przekroczyła 20%. Ostatnią alternatywną ścieżką była reakcja [2+2] cykloaddycji ketenu

generowanego z pochodnej **101a** z aldehydem prowadząca do powstania laktonu **134**, a następnie otwarcie pierścienia laktonowego pod wpływem aminy (schemat 83e). Możliwość ta została wykluczona, ponieważ w reakcji **101b** z benzaldehydem, głównym produktem, wyizolowanym z 93% wydajnością był N¹,N³-difenylomalonoamid **135**.

Podsumowując, opisywane powyżej rozważania mechanistyczne poparte serią eksperymentów kontrolnych, stanowią jasne potwierdzenie hipotezy o niestandardowym kierunku cykloaddycji [2+2] karbamoilowych ketenów **102** do imin. W świetle przedstawionych wyników cykloaddycja produktów pirolizy pochodnych kwasu Meldruma do imin w obecności HCl jest efektem nukleofilowej addycji ketenu do elektrofilowego węgla soli iminiowej, oraz następczej cyklizacji. Wyniki opisanych powyżej syntez zostały opublikowane w postaci artykułu w czasopiśmie New Journal of Chemistry¹⁴²

5.3 Metatetyczna cyklizacja produktów cykloaddycji imin do ketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma

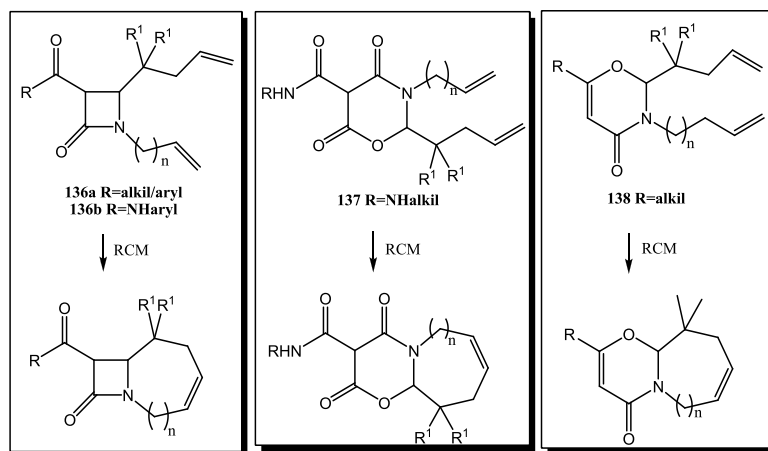
Metateza olefin katalizowana przez alkilidnowe kompleksy metali przejściowych jest jedną z najważniejszych metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel w nowoczesnej syntetycznej chemii organicznej. Ze względu na ogromny zakres zastosowań i użyteczność tej metody, niewątpliwie w nadchodzących latach nadal będzie zajmowała centralne miejsce w kręgu zainteresowań naukowców.

Pomysł zastosowania odpowiednich nienasyconych β-laktamów jako substratów do cyklizacji metatetycznej pojawił się w trakcie realizacji zagadnienia dotyczącego wprowadzenia indukcji asymetrycznej w aldehydowej części iminy. Ku zaskoczeniu, mimo uznanej wcześniej za ograniczenie, obecności wiązania podwójnego w substracie, synteza β-laktamów zakończyła się sukcesem. Drugi, potencjalnie współzawodniczący w cykloaddycji iminy do ketenu π nukleofil - alken, nie reagował z ketenem. Wiązanie podwójne nie ulegało także addycji chlorowodoru. Biorąc pod uwagę, wykluczaną początkowo możliwość obecności fragmentów nienasyconych, zdecydowałam rozszerzyć prowadzone badania o tematykę cyklizacji metatetycznych β-laktamów i 1,3-oksazynonów powstałych na skutek reakcji termicznego rozkładu pochodnych kwasu Meldruma w obecności imin.

5.3.1 Wybór katalizatora i synteza prekursorów metatezy: β-laktamów i 1,3-oksazynonów

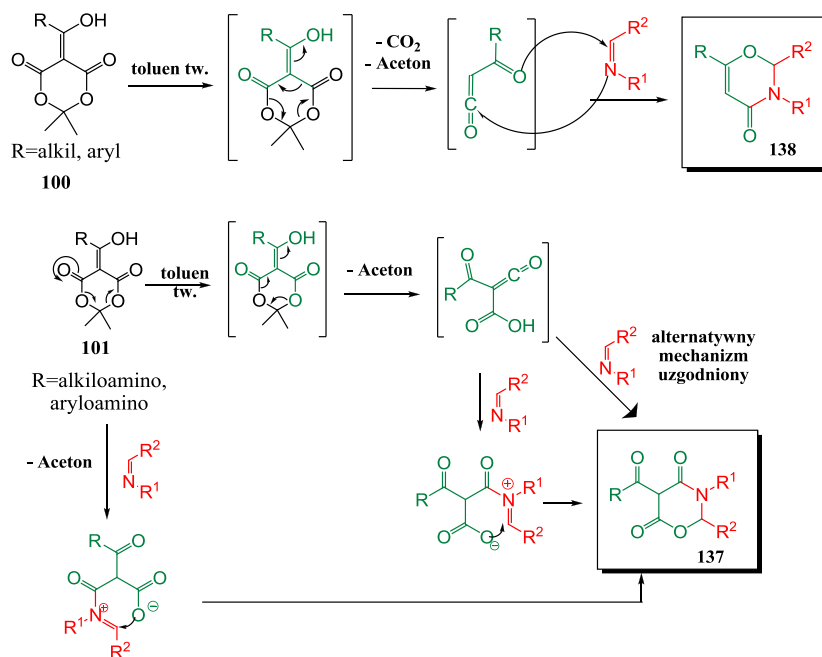
Uwzględniając wysokie ceny dostępnych komercyjnie katalizatorów metatezy, postanowiłam przetestować jeden, najbardziej popularny rutenowy kompleks Grubbsa pierwszej generacji G1. Brak obecności podstawionych wiązań podwójnych C=C, oraz substratów posiadających inne grupy funkcyjne w bezpośrednim sąsiedztwie wiązania podwójnego uzasadniały ten wybór. Duża trwałość, aktywność i szeroki profil aplikacyjny, także przemawiały na korzyść katalizatora G1.

Wśród substratów, które zamierzałam użyć do reakcji metatezy (schemat 84), znalazły się zarówno związki posiadające rdzeń β -laktamowy **136**, a także te zawierające sześcioczłonowy fragment oksazynonowy **137**, **138**.



Schemat 84. Planowane rodzaje cyklizacji metatetycznej RCM.

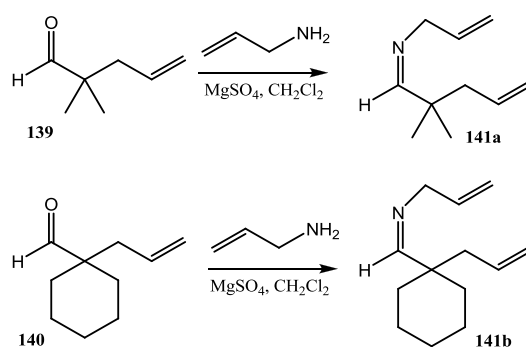
Warto podkreślić, że w reakcji aldiminy z pochodną kwasu Meldruma otrzymuje się różne pochodne 1,3-oksazynonowe. Ich struktura zależy od rodzaju użytej pochodnej kwasu Meldruma (schemat 85). Pochodne 5-hydroksy(alkilo/arylo)metylenowe **100** pozwalają otrzymać związki typu **138**, natomiast pochodne 5-hydroksy(alkiloamino/aryloamino)metylenowe **101** produkty **137**. Z praktycznego punktu widzenia, szczególnie atrakcyjnie chemicznie wydają się związki typu **138**, wykazujące w budowie pewną analogię do 2-pirydonów. Fragment 2-pirydonowy jest natomiast ważnym rdzeniem heterocyklicznym, obecnym w wielu aktywnych biologicznie związkach o szerokim spektrum aktywności.



Schemat 85. Możliwe produkty cykloaddycji [4+2] ketenu z iminą.

Do przeprowadzenia cyklizacji metatezy w strukturze substratu niezbędna jest obecność dwóch fragmentów nienasyconych, które początkowo tworzyły będą kompleks z katalizatorem, a następnie, ulegały cyklizacji wraz z utratą cząsteczki etylenu. Potencjalnie najprostszym miejscem wprowadzenia elementów nienasyconych, umożliwiającym przekształcenia zarówno od strony aminy jak i aldehydu, jest imina.

Modyfikację długości łańcucha węglowego od strony aldehydu utrudniał bezwarunkowy brak protonów α . Podstawowym sposobem syntezy tego typu aldehydu, zawierającego również fragment nienasycony, jest przegrupowanie Claisena z udziałem odpowiedniego aldehydu i alkoholu allilowego. Zgodnie z mechanizmem, wariant ten nie pozwala na transfer fragmentu innego niż allilowy. Do syntezy pozbawionych protonów α nienasyconych aldehydów wykorzystałam *izo*-butanal oraz cykloheksanokarbalddehyd. W przypadku aminy, rozwiązaniem najbardziej oczywistym było użycie alliloaminy. Otrzymane w ten sposób, z alliloaminy i 5-węglowych nienasyconych aldehydów **139**, **140** iminy **141a** i **141b** (schemat 86), w wyniku metatezy miały prowadzić do otrzymania 7-członowego pierścienia.



Schemat 86. Synteza imin **141a,b**.

Analogiczna cyklizacja mniejszych pierścieni wydaje się niemożliwa, ze względu na brak odpowiednich substratów. Synteza podobnego aldehydu zawierającego wiązanie podwójne między węglami β i γ , przy jednoczesnym braku protonów w pozycji α , nie została dotychczas opisana w literaturze, co niewątpliwie świadczy o jej trudności. Wiadomo również, że iminy otrzymane z aldehydów α,β -nienasyconych nie ulegają cykloaddycji do ketenów otrzymywanych w pochodnych kwasu Meldruma, co jednoznacznie wyklucza ich użycie w tego typu procesie. Użycie aminy zawierającej miejsce nenasycenia w pozycji α,β jest bezspornie niemożliwe, ponieważ winyloamina jako monomer natychmiast tautomeryzuje i przechodzi w trwalszą postać iminową.

W celu otrzymania pierścienia większego niż siedmioczłonowy zamierzałam użyć nienasyconej aminy o dłuższym, conajmniej czterowęglowym szkielecie. Ze względu na bardzo wysokie ceny handlowe nienasyconych amin zawierających terminalnie położone wiązanie podwójne, brałam pod uwagę także syntezę aminy na drodze redukcji odpowiedniego nitrylu. Jakkolwiek, dysponowałam jedynie *cis/trans*-pent-3-en-nitrylem. Biorąc pod uwagę wyniki przedstawione przez Rittera¹⁰⁵, użycie



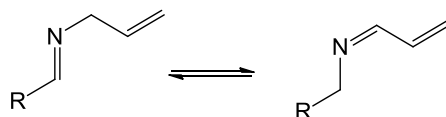
substratu, który w wyniku cyklizacji metatetycznej z udziałem katalizatora pierwszej generacji dawałby trójpodstawiony alken skutkowałoby niskimi wydajnościami reakcji, co ostatecznie skłoniło mnie do porzucenia tego pomysłu.

Syntezę 5-hydroksy(alkilo/arylo)metylenowych pochodnych **100** i 5-hydroksy(alkiloamino/aryloamino)metylenowych pochodnym kwasu Meldruma **101** przeprowadziłam według znanych procedur literaturowych.^{118, 120, 121, 143} Reakcje syntezy β -laktamowych **136** bądź 1,3-oksazynonowych **137**, **138** prekursorów metatezy prowadziłam we wrzącym toluenie, który w przypadku produktów β -laktamowych był uprzednio nasycany gazowym chlorowodowem. Struktury wszystkich otrzymanych prekursorów metatezy wraz z wydajnościami przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Otrzymane prekursorsy metatezy.

Lp.	100/101	R	141	R ¹	Produkt 136,137,138	Wyd. [%]	
1	101a	PhNH	a	2-metylopent-4-en-2-yl	 136	aa	28
2	101c	3-ClC ₆ H ₄ NH	a	2-metylopent-4-en-2-yl		ba	32
3	101h	3-FC ₆ H ₄ NH	a	2-metylopent-4-en-2-yl		ca	36
4	101a	PhNH	b	1-allilocykloheksyl		ab	50
5	101i	4-FC ₆ H ₄ NH	b	1-allilocykloheksyl		db	57
6	100e	CH ₃	a	2-metylopent-4-en-2-yl	 138	aa	30
7	100a	Ph	a	2-metylopent-4-en-2-yl		ba	40
8	100f	Et	a	2-metylopent-4-en-2-yl		ca	15
9	100a	Ph	b	1-allilocykloheksyl		bb	8
10	100f	Et	b	1-allilocykloheksyl		cb	4
11	100j	EtNH	a	2-metylopent-4-en-2-yl	 137	ea	65
12	100k	CyNH	a	2-metylopent-4-en-2-yl		fa	64
13	100j	CyNH	b	1-allilocykloheksyl		fb	75
14	100k	EtNH	b	1-allilocykloheksyl		eb	77

Podczas praktycznej realizacji przedstawionej koncepcji pierwsze problemy wystąpiły w czasie syntezy 3-(alkilokarbonylo/arylokarbonylo)- β -laktamów **136a**. Piroliza 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **100** w obecności imin **141** i gazowego chlorowodoru nie prowadziła do powstawania produktów β -laktamowych **134a**. Jedynymi izolowanymi produktami były sześcioczłonowe 1,3-oksazyn-4-ony **138**, a ich wydajności były bardzo niskie. Brak możliwości syntezy odpowiednich 3-(alkilokarbonylo/arylokarbonylo)azetydyn-2-onów **136a** był zaskakujący. Pokrewne reakcje prowadzone w przeszłości z użyciem substratów nie posiadających grup allilowych, mimo umiarkowanych wydajności, kończyły się powodzeniem. Synteza 3-karbamoilo- β -laktamów **136b** w reakcji 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101** z iminami **141** zakończyła się powodzeniem (lp. 1-5 tab. 14). Jednak warto zwrócić tu uwagę na wydajności β -laktamów, które oscylowały w granicach 30-60%. W porównaniu do podobnych reakcji prowadzonych wcześniej podczas stereoselektywnej syntezy 3-karbamoilo- β -laktamów, wydajności te są niższe. Stosowane wtedy iminy, wykazywały podobne, lub nawet większe zatłoczenie przestrzenne, jednak nie posiadały fragmentów nienasyconych. Możliwym uzasadnieniem jest izomeryzacja iminy, a powstała w ten sposób struktura tautomeryczna tworzyłaby iminę o układzie α,β -nienasyconym (schemat 87), a te jak już wcześniej wspominałam, w reakcjach cykloaddycji do ketenów generowanych z pochodnych kwasu Meldruma nie dają 2-azetydynonów, co tłumaczyłoby spadek wydajności β -laktamów.

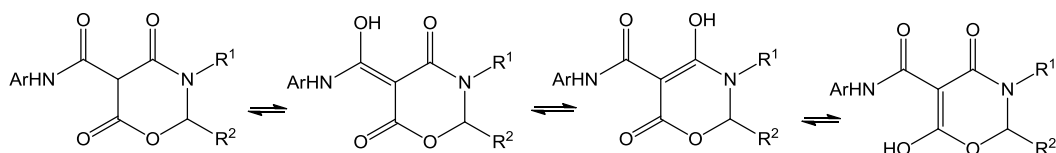


Schemat 87. Ewentualna możliwość tautomerizacji iminy

Kolejne trudności pojawiły się podczas prowadzonej bez gazowego chlorowodoru syntezy 1,3-oksazyn-4-onów **138** w reakcji 5-(hydroksy(alkilo/arylo))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **100** z iminami **141**. Związki te powstawały ze słabą wydajnością. Ze względu na bardzo niskie wydajności 1,3-oksazyn-4-onów **138**, do reakcji metatezy wybrałam tylko niektóre z pięciu otrzymanych prekursorów (lp. 6-10 tab. 14).

Reakcje 5-(hydroksy(alkiloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101** z iminami **141**, bez gazowego chlorowodoru, biegły w oczekiwanym kierunku, pozwalając na wydajną syntezę odpowiednich 5-(*N*-alkilo)-karbamoilo-1,3-oksazyno-4,6-dionów **137** (lp. 11-14 tab. 14). Struktury te powstają w wyniku reakcji pozbawionej acetonu pochodnej kwasu Meldruma z iminą. Ze względu na brak konieczności całkowitej termolizy substratu, związki te tworzą się łatwo i szybko. Problematyczne okazały się jednak 6-członowe produkty reakcji 5-(hydroksy(aryloamino))metyleno-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionów **101** z iminami **141**. Powstałych 3-allilo-*N*-arylo-4,6-diokso-1,3-oksazyno-5-karboksyamidów **137** mimo potwierdzonej na TLC czystości produktów, nie udało się jednoznacznie zidentyfikować za pomocą widm NMR. Może to być spowodowane obecnością

protonu o silnie kwasowych właściwościach, zlokalizowanego na atomie węgla C5 pomiędzy trzema grupami karbonyłowymi, i wynikającą z tego możliwością tautomerizacji (schemat 88). Ze względu na utrudnioną identyfikację substratów zrezygnowałam z użycia ich do reakcji metatezy. Warto zauważyć, że problem ten nie występuje w przypadku analogicznych 3-allilo-*N*-alkilo-4,6-dioksa-1,3-okazyno-5-karboksyamidów **138**, co wydaje się dość logiczne, gdyż obecny w ich strukturze proton na atomie węgla C5, nie wykazuje tak kwasowych właściwości.



Schemat 88. Możliwa tautomerizacja oksazyn typu **137**

5.3.2 Reakcje cyklizacji metatetycznej

Reakcje cyklizacji metatetycznej prowadziłam w suchym chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu przez 24h. Stężenie substratu wynosiło $C=0,03\text{mmol}/\text{cm}^3$, a stosowany dodatek katalizatora 10% mol. Struktury oraz wydajności otrzymanych produktów **142-144** przedstawiają poniższe tabele 15-17.

Tabela 15. Otrzymane β -laktamowe bicykliczne produkty cyklizacji metatetycznej.

Lp.	136	R	R ¹	Produkt 142	Wyd. [%]	
1	aa	PhNH	2-metylopent-4-en-2-yl		aa	73
2	ba	3-ClPhNH	2-metylopent-4-en-2-yl		ba	94
3	ca	3-FPhNH	2-metylopent-4-en-2-yl		ca	89
4	ab	PhNH	1-allilocykloheksyl		ab	94
5	db	4-FPhNH	1-allilocykloheksyl		db	77

We wszystkich przedstawionych przypadkach cyklizacji metatetycznej β -laktamów **136**, otrzymałam oczekiwane bicykliczne produkty **142** z wysoką wydajnością. Katalizator Grubbsa pierwszej generacji **3** wykazał dużą skuteczność wobec reakcji RCM prowadzących do powstania

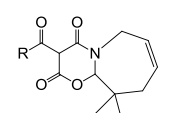
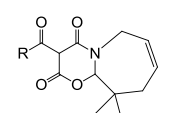
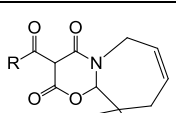
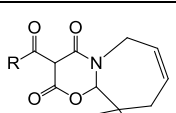
siedmioczłonowych układów heterocyklicznych. Wydaje się, że rodzaj podstawnika w aldehydowej części iminy, nie wpływa znacząco na wydajność otrzymanych produktów. Podobnie, efekt indukcyjny i mezomeryczny wywołany obecnością atomu halogenu w pierścieniu aromatycznym w karbamoilowym podstawniku w pozycji 3 β -laktamów, nie jest źródłem jednoznacznej zależności między strukturą substratu **136** a wydajnością produktu **142**.

Tabela 16. Otrzymane z 1,3-oksazyn-4-onów **137** bicykliczne produkty cyklizacji metatetycznej.

Lp.	137	R	R ¹	Produkt 143	Wyd. [%]
1	aa	CH ₃	2-metylopent-4-en-2-yl	aa	92
2	ba	Ph	2-metylopent-4-en-2-yl	ba	89
3	ca	Et	2-metylopent-4-en-2-yl	ca	83

Podobnie jak w przypadku β -laktamów, RCM 1,3-oksazyn-4-onów **137** zakończyła się powodzeniem, a bicykliczne produkty **143** po oczyszczeniu chromatograficznym wyizolowałam z dużą wydajnością. Mimo obecności w substracie **137** dodatkowego wiązania podwójnego, najprawdopodobniej jednak uwikłanego w sprzężenie z grupą karbonylową i bardziej zatłoczonego sterycznie, nie powodowało ono dezaktywacji katalizatora.

Tabela 17. Otrzymane z 3-allilo-*N*-alkilo-4,6-diokso-1,3-oksazyno-5-karboksyamidów **138** bicykliczne produkty cyklizacji metatetycznej.

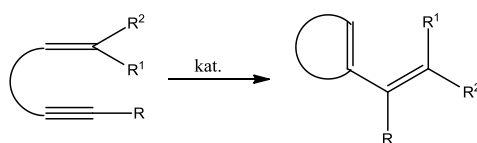
Lp.	138	R	R ¹	Produkt 144	Wyd. [%]
1	ea	EtNH	2-metylopent-4-en-2-yl		ea 85
2	fa	CyNH	2-metylopent-4-en-2-yl		fa 88
3	fb	CyNH	1-allilocykloheksyl		fb 46
4	eb	EtNH	1-allilocykloheksyl		eb 4

Kolejnymi substratami do reakcji metatezy były 3-allilo-*N*-alkilo-4,6-diokso-1,3-okazyono-5-karboksyamidy **138**. W tym przypadku wydajność produktów cyklizacji **144** znacząco różnicowała się w zależności od rodzaju podstawnika R¹ pochodzącego z aldehydowego fragmentu iminy. Dla podstawnika 1-allilocykloheksyloвого (**144fb**, **144eb** w tabeli 17) wydajność spadała conajmniej o połowę, w porównaniu do podstawnika 2-metylo-pent-4-en-2-ylowego (**144ea**, **144fa** w tabeli 17). W obu przypadkach **144fb**, **144eb** po upływie standardowego czasu reakcji, a także po jego wydłużeniu, oraz dodaniu większej ilości katalizatora, w mieszaninie reakcyjnej nadal znajdował się substrat. Oprócz ogólnego spadku wydajności, zaskakujący jest też fakt drastycznej różnicy wydajności (46% dla **144fb**, a 4% dla **144eb**) w przypadku cyklizacji związków różniących się jedynie podstawnikiem na karbamoilowym atomie azotu (cykloheksyl dla **144fb**, a etyl dla **144eb**). Co więcej, porównując wydajności syntezy **142ab** (94%) i **142db** (77%) (tab. 15) do **144fb**, **144eb** (tab. 17), zakładając brak wpływu struktury substratu na RCM, wydaje się, że przebieg reakcji powinien być podobny, a różnica wydajności pozostaje tym bardziej niewytłumaczalna.

Podsumowując, otrzymane związki bicykliczne stanowią ciekawy rdzeń do dalszych funkcjonalizacji. Powstałe w reakcji RCM pierścienie to siedmioczłonowe układy heterocykliczne, zawierające jedno miejsce nienasycenia oraz atom azotu łączący siedmioczłonowy pierścień z drugim, skondensowanym cztero lub sześcioczłonowym pierścieniem. W większości przypadków po upływie standardowego czasu reakcji (24 godziny) na płycie TLC obserwowałam całkowity zanik substratu. W żadnym przypadku nie wyizolowałam też ewentualnych ubocznych produktów dimeryzacji.

5.3.3 Reakcje metatezy enyn

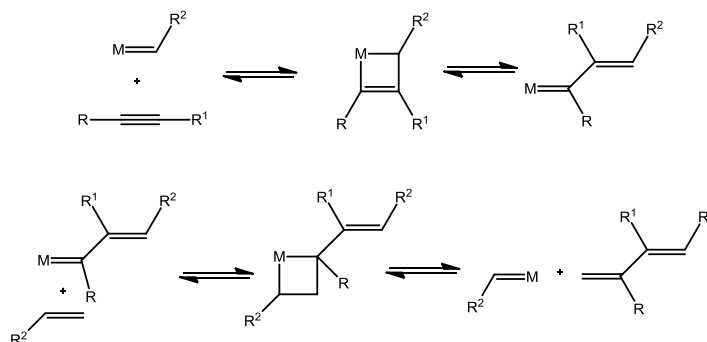
Interesującym przypadkiem cyklizacji metatetycznej jest metateza pomiędzy wiązaniami potrójnym i podwójnym tzw. metateza „enyn” (schemat 89).



Schemat 89. Metateza „enyn”.

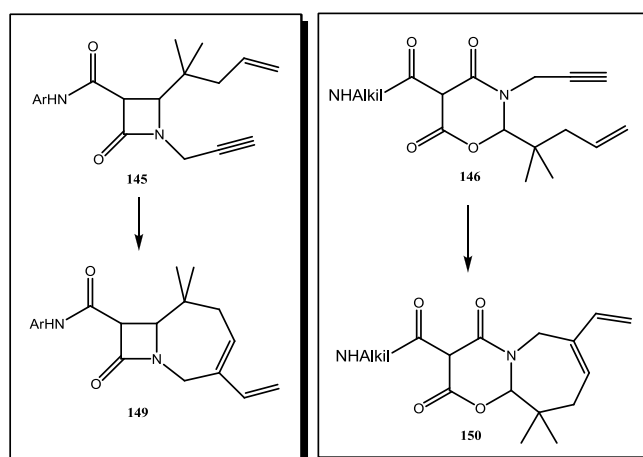
Produktami tego typu reakcji są sprzężone dieny. Reakcja cyklizacji metatetycznej enyn została odkryta w 1985 roku przez Katza¹⁴⁴, jednak dopiero wykazanie aktywności katalitycznej alkilidenowych kompleksów rutenu w metatezie enyn¹⁴⁵ spowodowało istotny wzrost zainteresowania tą reakcją. Katalizatory rutenowe są obecnie najczęściej stosowanymi kompleksami w metatezie „enyn”. W obecności kompleksów alkilidenowych rutenu metateza enyn przebiega analogicznie do metatezy alkenów, według mechanizmu karbenowego. Katalityczna rola kompleksów alkilidenowych polega na początkowej koordynacji alkinu i utleniającej cyklizacji, a następnie utworzenia

przejściowego kompleksu rutenacyklobutenowego. Na skutek metatetycznego rozpadu kompleksu rutenacyklobutenowego powstają kompleksy winyloalkilidenu, które po koordynacji olefiny i utleniającej cyklizacji tworzą kolejne kompleksy rutenacyklobutanowe. Wtórny rozpad kompleksu rutenacyklobutanowego prowadzi do utworzenia sprzężonego dienu i odtworzenia wyjściowego kompleksu (schemat 90).¹⁴⁶



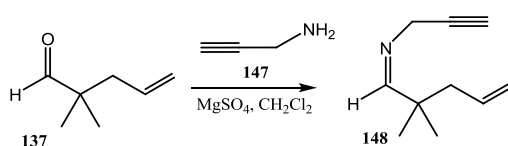
Schemat 90. Mechanizm metatezy „enyn”.

Zachęcona pozytywnymi wynikami uzyskanymi w przypadku opisywanych wcześniej cyklizacji metatetycznych alkenów, postanowiłam sprawdzić reaktywność zawierających wiązanie potrójne związków β -laktamowych **145** i oksazynonów **146** w katalizowanej kompleksem Grubbsa pierwszej generacji metatezie enyn (schemat 91).



Schemat 91. Planowane reakcje metatezy enyn.

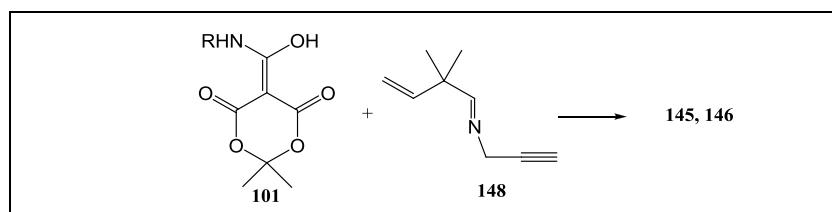
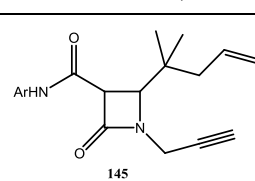
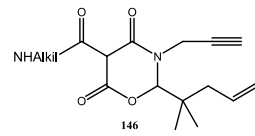
Niezbędne do syntezy związków **145** i **146** pochodne kwasu Meldruma otrzymałam zgodnie z procedurami literaturowymi¹²⁷, a syntezę iminy **148** przeprowadziłam w standardowych warunkach¹²⁵ z użyciem 5-węglowego nienasyconego aldehydu **137** i propargiloaminy **147** (schemat 92).



Schemat 92. Synteza iminy **148** zawierającej wiązanie potrójne w części aminowej.

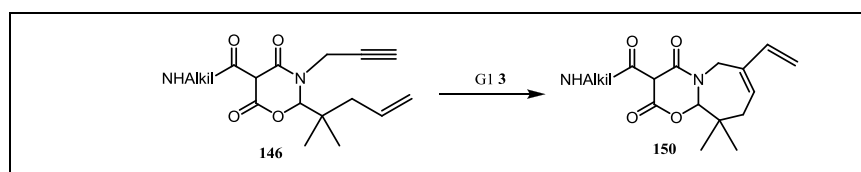
Struktury wszystkich otrzymanych prekursorów metatezy enyn wraz z wydajnościami przedstawia tabela 18.

Tabela 18. Otrzymane prekursory metatezy enyn.

					
Lp.	101	R	Produkt 145, 146	145, 146	Wyd. [%]
1	101a	PhNH	 145	a	5
2	101c	3-ClC ₆ H ₄ NH		c	8
3	101j	EtNH	 146	j	59
4	101k	CyNH		k	56

Ku zaskoczeniu, wydajność β -laktamowych prekursorów **145** była bardzo niska (lp. 1, 2 tab. 18). W związku z tym, zrezygnowałam z wykorzystania ich jako substratów do metatezy enyn, przez co nie udało mi się otrzymać bicyklicznych 2-azetydynonów **149**. Synteza oksazynonów **146** przebiegła pomyślnie z dobrymi wydajnościami (lp. 3, 4 tab. 18). Reakcje cykliczacji metatetycznej enyn prowadziłam według metody wykorzystywanej poprzednio do metatezy alkenów, w suchym chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu przez 24h. Stosowany dodatek katalizatora wynosił 10% mol. Struktury oraz wydajności otrzymanych produktów **150** przedstawia tabela 19.

Tabela 19.

					
Lp.	146	R	R ¹	Produkt 150	Wyd. [%]
1	j	EtNH	2-metylopent-4-en-2-yl	j	77
2	k	CyNH	2-metylopent-4-en-2-yl	k	68

Metateza wiązania podwójnego i potrójnego węgiel-węgiel 1,3-oksazyn-4-onów **146** zakończyła się powodzeniem, a bicykliczne produkty **150** po oczyszczeniu chromatograficznym wyizolowałam z dobrą wydajnością. Przedstawione wyniki badań nad metatetycznym otrzymywaniem układów bicyklicznych są treścią publikacji będącej na etapie edycji w czasopiśmie Synthesis.

6. PODSUMOWANIE

Prezentowana rozprawa opisuje syntezę nowych związków heterocyklicznych z wykorzystaniem 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma. Główna część pracy dotyczy stereoselektywnej syntezy β -laktamów w wyniku cykloaddycji ketenów generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma z iminami. Realizacja przedstawionej pracy doktorskiej obejmowała następujące etapy:

- Przeanalizowałam różne możliwości stereoselektywnej syntezy 2-azetydynonów z zastosowaniem pochodnych kwasu Meldruma jako źródła ketenów. Rozważyłam ograniczenia i preferencje syntetyczne oraz wybrałam sposoby możliwe do praktycznej realizacji.
- Na podstawie przeprowadzonych badań wyselekcjonowałam źródło indukcji asymetrycznej pozwalające uzyskać najlepszą stereoselektywność.
- W celu zwiększenia wydajności produktów i oceny wpływu warunków reakcji na stereoselektywność syntezy β -laktamów wykonałam optymalizację warunków reakcji.
- Otrzymałam reprezentatywną grupę diastereoizomerycznych 3-acylo i 3-karbamoilo- β -laktamów na drodze cykloaddycji chiralnych imin zawierających centrum asymetrii we fragmencie aminowym do ketenów generowanych termicznie z 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma.
- Na podstawie widm NMR określiłam nadmiar diastereoizomeryczny otrzymanych β -laktamów, uzyskując wartości do 50%.
- W oparciu o analizę widm NOESY ustaliłam konfigurację absolutną wybranych związków.
- Opracowałam i eksperymentalnie potwierdziłam hipotezę o alternatywnym mechanizmie [2+2] cykloaddycji generowanych termicznie z pochodnych kwasu Meldruma ketenów z iminami.

Dopełnienie niniejszej pracy stanowi synteza interesujących związków bicyklicznych zawierających rdzeń β -laktamowy bądź 1,3-oksazynonowy na drodze cyklizacji metatetycznej. Przeprowadzone reakcje RCM, katalizowane kompleksem Grubbsa pierwszej generacji G1, pozwoliły z wysokimi wydajnościami otrzymać siedmioczłonowe układy heterocykliczne.

Wyniki opisane w pracy zostały częściowo opublikowane w formie artykułów:

1. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „The stereoselective formation of β -lactams with acyl ketenes generated from 5-acyl-Meldrum's acids”, *New Journal of Chemistry*, 2016, 40, 6546-6549.
2. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „A new approach to the stereoselective synthesis of trans-3-carbamoyl- β -lactam moieties”, *New Journal of Chemistry*, 2017, 41, 2479-2489.
3. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „Evidence for umpolung type of [2+2] cycloaddition of 2-carbamoyl ketenes”, *New Journal of Chemistry*, 2017, DOI: 10.1039/c7nj00830a

Wyniki były także prezentowane na konferencjach naukowych, z których najważniejsze to:

1. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, K. Janikowska, „Reakcje acylowych pochodnych 2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu z N-sec-butyloaldiminami”, Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź 16-18.04.2015
2. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „Stereoselektywna synteza 3-karbamoilo β -laktamów w reakcjach pochodnych kwasu Meldruma z (R)-N-(2,2-dimetylopropylideno)-1-(Fenylo/Naftylo)etyloaminami”, BioMed Session 2015, Gdańsk 12.12.2015
3. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „Stereoselektywna synteza układów β -laktamowych z użyciem pochodnych 2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu jako źródła ketenów w cykloaddycji [2+2] z iminami”, I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów BioOrg 2015, Poznań 05.12.2015
4. A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, K. Janikowska, „Stereoselektywna synteza układów β -laktamowych z wykorzystaniem pochodnych kwasu Meldruma jako źródła ketenów w cykloaddycji z aldiminami”, 58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Gdańsku, Gdańsk 21-25.09.2015

7. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

7.1 Uwagi ogólne

Odczynniki dostępne komercyjnie zostały zakupione w firmie Sigma-Aldrich lub Acros. Rozpuszczalniki były suszone i destylowane w atmosferze Ar nad odpowiednimi środkami suszącymi: THF, toluen, heksan, benzen (K), acetonitryl (CaH₂), DCM, DCE, chlorobenzen (P₂O₅), a następnie przechowywane nad sitami molekularnymi 4Å. Chromatografię cienkowarstwową TLC wykonano na aluminiowych płytkach pokrytych żelazem krzemionkowym UV-254 firmy Merck. Chromatografię kolumnową prowadzono z użyciem żelu krzemionkowego 40-63 mikronów firmy Zeochem. Widma ¹H, ¹³C NMR zostały wykonane aparatem Bruker Avance III HD 400 MHz, Varian Gemini 200 oraz Varian Unity Plus 500. Przesunięcia chemiczne sygnałów podano w częściach na milion (ppm) skali względem tetrametylsilanu. Stałe sprzężenia (J) podano w Hz. Wysokorozdzielcze widma masowe (HRMS) wykonano spektrometrem MicroMas Quattro LCT. Temperatura topnienia mierzona była kriometrem firmy Warsztat Elektromechaniczny W-wa, a jej wartości nie korygowano. Do reagentów otrzymanych zgodnie z procedurami literaturowymi należą:

- acylowe pochodne kwasu Meldruma **100**¹²⁶
- karbamoilowe pochodne kwasu Meldruma **101**¹²⁷
- mentyloamina¹³¹
- iminy **97, 99, 141, 148**¹²⁵
- (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-1,5-dimetylocykloheksanol **117**¹³⁴
- (*R*)-2-metylo-2-fenylpent-4-enal **124**¹³⁷
- sole iminowe **130**¹⁴⁷
- 2,2-dimetylopent-4-enal **139**, 1-allilcykloheksanokarboaldehyd **140**

7.2 Stereoselektywna synteza β-laktamów

7.2.1 Synteza 5-podstawionych pochodnych kwasu Meldruma

Wszystkie nieopisane wcześniej w literaturze pochodne otrzymane zostały w sposób analogiczny do znanych procedur.^{126,127}

Ogólna procedura syntezy karbamoilowych pochodnych kwasu Meldruma

Do ochłodzonego do 0°C roztworu kwasu Meldruma (10 mmol) w suchym DMF (10 ml) dodano Et₃N (2.8 ml, 20 mmol). Po 10 min mieszania dodano izocyjanian (10 mmol). Mieszano 15 min w 0°C a następnie 1 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wylano na zmrożony wodny roztwór 2 M HCl (60 ml). Osad odsączono, przemyto zimną wodą, wysuszono.

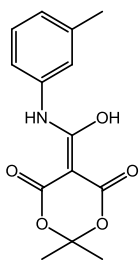


Tabela 3, lp. 5, (101e)

5-[Hydrokso((3-metylofenylo)amino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion

Po krystalizacji AcOEt/Heksan uzyskano wydajność 62%; mp 98-101°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 15.73 (s, 1H) 11.29 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 2.40 (s, 3H) 1.79 (s, 6 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 169.0, 164.3, 139.4, 134.6. 129.1, 127.3, 122.8, 119.3, 105.0, 73.6, 26.3, 21.4.

HRMS (ESI-) m/z obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{Na}$ [M-H] $^-$: 276.0872, znaleziono: 276.0864.

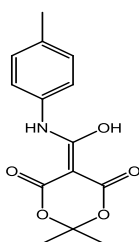


Tabela 3, lp. 7, (101g)

5-[Hydrokso((4-metylofenylo)amino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion

Po krystalizacji AcOEt/Heksan uzyskano wydajność 65%; mp 118-120°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 15.65 (s, 1H) 11.10 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 2 H), 2.83 (s, 3H) 1.79 (s, 6 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 168.9, 164.3, 136.5, 132.1. 129.8, 122.2, 105.0, 73.5, 26.3, 20.9.

HRMS (ESI-) m/z obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{Na}$ [M-H] $^-$: 276.0872, znaleziono: 276.0877.

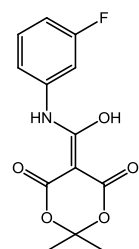


Tabela 3, lp. 8, (101h)

5-[Hydrokso((3-fluorofenylo)amino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion

Po krystalizacji AcOEt/Heksan uzyskano wydajność 64%; mp 102-104°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 16.06 (s, 1H) 11.23 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 1 H), 1.79 (s, 6 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.0, 169.3, 164.2, 162.8 (d, $^1J_{CF} = 245$ Hz), 136.3 (d, $^3J_{CF} = 10$ Hz), 130.5 (d, $^3J_{CF} = 9$ Hz), 117.4 (d, $^4J_{CF} = 3$ Hz), 113.3 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 109.6 (d, $^2J_{CF} = 26$ Hz), 105.4, 73.9, 26.3.

HRMS (ESI-) m/z obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FNO}_5\text{Na}$ [M-H] $^-$: 280.0621, znaleziono: 280.0610.

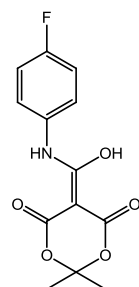


Tabela 3, lp. 9, (101i)

5-[Hydrokso((4-fluorofenylo)amino)metyleno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion

Po krystalizacji AcOEt/Heksan uzyskano wydajność 68%; mp 134-137°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 15.83 (s, 1H) 11.12 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 2 H), 7.14-7.10 (m, 2 H), 1.79 (s, 6 H).

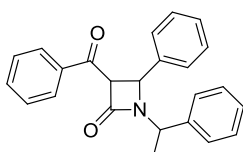
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8, 169.1, 164.3, 160.7 (d, $^1J_{CF} = 245$ Hz), 130.7 (d, $^4J_{CF} = 3$ Hz), 124.1 (d, $^3J_{CF} = 8$ Hz), 116.2 (d, $^2J_{CF} = 24$ Hz), 105.2, 73.6, 26.3.

HRMS (ESI-) m/z obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FNO}_5\text{Na}$ [M-H] $^-$: 280.0621, znaleziono: 280.0622.

7.2.2 Stereoselektywna synteza 2-azetydynonów

Ogólna procedura

Do roztworu pochodnej kwasu Meldruma **100/101** (1 mmol) w suchym rozpuszczalniku dodano iminę **97, 99** (1,5 mmol). Mieszaninę ochłodzono do 0°C, a następnie przez 20 min nasycano gazowym chlorowodorem. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia do całkowitego zaniku substrat kontrolowanego za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkty oczyszczano chromatograficznie.



3-Benzoilo-4-fenylo-1-(1-fenyloetylo)azetydino-2-on, (104aaa), (104'aaa)

Tabela 5, lp. 1

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:8, SiO₂) uzyskano z wydajnością 20% w postaci żółtego oleju 3 frakcje: I diastereoizomer 104aaa 3%, mieszanina dwóch diastereoizomerów 104aaa : 104'aaa w stosunku 13:87 14%, II diastereoizomer 104'aaa 3%. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 54%.

Tabela 5, lp. 2

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:8, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 25% w postaci żółtego oleju, w stosunku 65:35. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 30%.

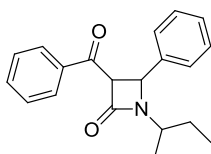
I diastereoizomer (104aaa): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.08-8.07 (m, 2H, ArH), 7.60-7.57 (m, 1H, ArH), 7.50-7.47 (m, 2H, ArH), 7.35-7.31 (m, 3H, ArH), 7.30-7.23 (m, 5H, ArH), 7.23-7.18 (m, 2H, ArH), 5.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.41 (q, J = 7.4 Hz, 1H, CH₃CH), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH₃);
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 191.6, 163.3, 140.8, 137.3, 136.2, 134.0, 129.4, 129.2, 128.9, 127.9, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 68.3, 55.5, 55.1, 20.1;

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla C₂₄H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺: 378.1470, znalezione: 378.1478.

II diastereoizomer (104'aaa): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.06-8.04 (m, 2H, ArH), 7.58-7.55 (m, 1H, ArH), 7.48-7.45 (m, 2H, ArH), 7.36-7.30 (m, 7H, ArH), 7.29-7.24 (m, 3H, ArH), 5.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.93 (q, J = 7.3 Hz, 1H, CH₃CH), 4.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-3), 1.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH₃);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 191.4, 163.3, 139.8, 138.4, 136.2, 134.0, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.1, 127.5, 127.2, 68.2, 55.9, 53.6, 19.5;

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla C₂₄H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺: 378.1470, znalezione: 378.1478



3-Benzoilo-1-(sec-butylo)-4-fenyloazetydino-2-on, (104aaa), (104'aaa)

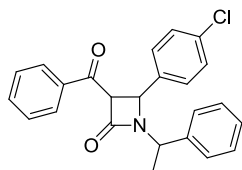
Tabela 4, lp. 7

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:8, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 32% w postaci żółtego oleju, w stosunku 55:45. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 10%.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08-8.06 (m, 2H, ArH), 7.58-7.55 (m, 1H, ArH), 7.49-7.45 (m, 4H, ArH), 7.42-7.33 (m, 3H, ArH), 5.28-5.27 (m, 1H, H-4), 4.74-7.73 (m, 1H, H-3), 3.66-3.60 (m, 0.55H, NCH), 3.46-3.42 (m, 0.45H, NCH), 1.82-1.73 (m, 0.55H, CH_2), 1.60-1.49 (m, 0.9H, CH_2), 1.39-1.32 (m, 1.9H, CH_2+CH_3), 0.99-0.95 (m, 3.3H, CH_3), 0.92-0.89 (m, 1.35H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 191.8, 163.4, 163.3, 138.7 (min), 138.4 (maj), 136.3, 134.0, 129.5 (maj), 129.3 (min), 129.2, 129.1 (min), 129.0 (maj), 128.8, 127.3, 127.1, 68.2 (maj), 68.1 (min), 55.5 (min), 54.6 (maj), 52.3 (min), 51.7 (maj), 28.4 (min), 27.8 (maj), 19.3 (maj), 18.0 (min), 11.3 (maj), 11.0 (min);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 330.1470, znalezione: 330.1466.



3-Benzoilo-4-(4-chlorofenylo)-1-(1-fenyletylo)azetydino-2-on, (104aba), (104'aba)

Tabela 5, lp. 3

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc :Heksan 1:7, SiO_2) uzyskano z wydajnością 28% w postaci żółtego oleju 2 frakcje: mieszaninę dwóch diastereoizomerów 104aba : 104'aba w stosunku 63:37 11%, II diastereoizomer 104'aba 17%. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 48%.

Tabela 5, lp. 4

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc :Heksan 1:7, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 28% w postaci żółtego oleju, w stosunku 64:36. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 28%.

Mieszanina diastereoizomerów (104aba), (104'aba): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, J = 8.3 Hz 1.26H, ArH), 8.04 (d, J = 8.3 Hz 0.74H, ArH), 7.58 (q, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.55-7.44 (m, 3H, ArH), 7.38-7.22 (m, 6H, ArH), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 5.09-5.08 (m, 1H, H-4), 4.90 (q, J = 7.3 Hz, 0.37H, CH_3CH), 4.70-4.68 (m, 1H, H-3), 4.45 (q, J = 7.3 Hz, 0.63H, CH_3CH), 1.78 (d, J = 7.3 Hz, 1.89H, CH_3), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 1.11H, CH_3);

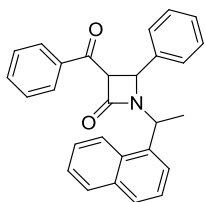
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 191.3 (maj), 191.1 (min), 163.1 (min), 163.0 (maj), 142.1 (maj), 140.4 (maj), 139.6 (min), 137.0 (min), 136.0 (min), 135.8 (maj), 134.7 (min), 134.6 (maj), 134.1 (min), 129.7 (maj), 129.6 (maj), 129.5 (min), 129.4 (maj), 129.3 (min), 129.3 (maj), 129.0 (min), 128.9 (min), 128.6 (min), 128.5 (maj), 128.2 (min), 128.0 (maj), 127.4 (min), 127.0 (maj), 68.4 (min), 68.3 (maj), 55.3 (min), 55.0 (maj), 54.7 (maj), 53.7 (min), 20.1 (maj), 19.5 (min);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.1080, znalezione. 412.1090.

II diastereoizomer (104'aba): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.44-7.26 (m, 7H, ArH), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H, ArH), 5.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.90 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH_3CH), 4.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-3), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 191.3, 163.1, 139.6, 137.0, 136.0, 134.7, 134.1, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.2, 127.4, 68.4, 55.3, 53.7, 19.5;

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.1080, znalezione: 412.1090



3-Benzoilo-1-(1-(naftalen-1-ylo)etylo)-4-fenylazetyldyno-2-on, (104aab), (104'aab)

Tabela 5, lp. 5

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:6, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 24% w postaci żółtego oleju, w stosunku 58:42. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 16%.

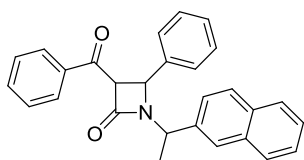
Tabela 5, lp. 6

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:6, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 26% w postaci żółtego oleju, w stosunku 63:37. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 26%.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.09-8.07 (m, 1H, ArH), 8.04-8.03 (m, 0.65H, ArH), 8.00-7.99 (m, 1.35H, ArH), 7.90-7.89 (m, 0.65H, ArH), 7.83-7.82 (m, 1H, ArH), 7.69-7.67 (m, 0.35H, ArH), 7.60-7.23 (m, 10.35H, ArH), 7.16-7.13 (m, 0.35H, ArH), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 0.65H, ArH), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 0.65H, ArH), 5.82 (q, J = 7.3 Hz, 0.65H, CH₃CH), 5.44 (q, J = 7.3 Hz, 0.35H, CH₃CH), 5.17 (d, J = 1.9 Hz, 0.35H, H-4), 4.77 (d, J = 2.4 Hz, 0.65H, H-4), 4.76 (d, J = 2.4 Hz, 0.35H, H-3), 4.68 (d, J = 1.9 Hz, 0.65H, H-3), 1.95 (d, J = 7.3 Hz, 1.05H, CH₃), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 1.95H, CH₃);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 191.7 (min), 191.1 (maj), 163.6 (min), 163.4 (maj), 138.3 (maj), 136.8 (min), 136.3 (min), 136.2 (maj), 135.2, 134.0 (maj), 133.9 (min), 131.3 (maj), 130.9 (min), 129.5 (min), 129.3 (maj), 129.2 (min), 129.1 (maj), 129.0 (min), 129.0 (maj), 128.9 (min), 128.8 (maj), 128.7 (maj), 128.6 (min), 128.6, 127.5 (maj), 127.2 (min), 126.9 (maj), 126.7 (min), 126.2 (maj), 125.9 (min), 125.5 (min), 125.1 (maj), 124.6 (maj), 124.3 (min), 123.0, 122.9, 68.3 (min), 67.8 (maj), 56.0 (maj), 55.3 (min), 49.9 (min), 48.5 (maj), 19.4 (min), 19.3 (maj);

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₈H₂₃NO₂Na [M+Na]⁺: 428.1626,znalezione: 428.1638.



3-Benzoilo-1-(1-(naftalen-2-ylo)etylo)-4-fenylazetyldyno-2-on, (104aac), (104'aac)

Tabela 5, lp. 7

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:6, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 18% w postaci żółtego oleju, w stosunku 68:32. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 36%.

Tabela 5, lp. 8

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:8, SiO₂) uzyskano z wydajnością 25% w postaci żółtego oleju 3 frakcje: I diastereoizomer 104aac 7%, mieszanina dwóch diastereoizomerów 104aac : 104'aac w stosunku 42:58 11%, II diastereoizomer 104'aac 7%. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 6%.

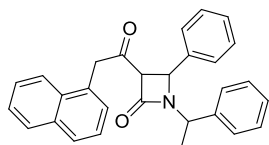
I diastereoizomer (104aac): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.84-7.82 (m, 2H, ArH), 7.78-7.76 (m, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.49-7.42 (m, 4H, ArH), 7.36-7.32 (m, 5H, ArH), 7.28-7.26 (m, 1H, ArH), 5.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH₃CH), 5.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-3), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃);

II diastereoizomer (104'aac): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz 2H, ArH), 7.82-7.78 (m, 2H, ArH), 7.75-7.73 (m, 1H, ArH), 7.60-7.50 (m, 2H, ArH), 7.48-7.45 (m, 4H, ArH), 7.41-7.38 (m, 1H, ArH), 7.33-7.26 (m, 5H, ArH), 5.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-3), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_3CH), 1.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3);

Mieszanina diastereoizomerów (104aac), (104'aac): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz 0.84H, ArH), 8.04 (d, $J = 7.4$ Hz 1.16H, ArH), 7.85-7.82 (m, 1.16H, ArH), 7.82-7.78 (m, 0.84H, ArH), 7.78-7.76 (m, 0.58H, ArH), 7.76-7.73 (m, 0.42H, ArH), 7.64 (s, 0.58H, ArH), 7.60-7.54 (m, 1.42H, ArH), 7.49-7.42 (m, 4H, ArH), 7.41-7.33 (m, 3.32H, ArH), 7.33-7.26 (m, 2.68H, ArH), 5.14-5.10 (m, 1.58H, $\text{CH}_3\text{CH}+\text{H}_4$), 4.79-4.78 (m, 1H, H-3), 4.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.42H, CH_3CH), 1.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.26H, CH_3), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.74H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 191.7 (min), 191.4 (maj), 163.5, 163.4 (maj), 138.4 (maj), 138.2 (min), 137.3 (min), 137.2 (maj), 136.2 (min), 136.1 (maj), 134.0, 133.4, 133.1, 129.5 (min), 129.4 (maj), 129.2 (min), 129.1 (maj), 129.0, 128.9 (min), 128.9 (maj), 128.8, 128.3 (maj), 128.2 (min), 127.9 (maj), 127.8 (min), 127.3 (maj), 127.2 (min), 126.4 (maj), 126.3 (min), 126.2 (min), 126.1 (maj), 125.9 (min), 125.7 (maj), 125.0, 68.3 (maj), 68.2 (min), 56.0 (maj), 55.5 (min), 55.3 (min), 53.6 (maj), 20.3 (min), 19.4 (maj);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 428.1626, znalezione: 428.1630.



3-((Naftalen-1-ylo)acetylo)-4-fenyl-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-2-on (104'baa), (104'baa)

Tabela 5, lp. 9

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 42% w postaci żółtego oleju, w stosunku 52:48. Nadmiar diastereoizomeryczny $de = 4\%$.

Tabela 5, lp. 10

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 44% w postaci żółtego oleju, w stosunku 67:33. Nadmiar diastereoizomeryczny $de = 34\%$.

Tabela 5, lp. 11

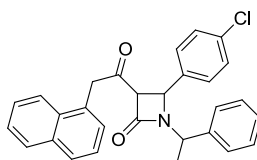
Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 35% w postaci żółtego oleju, w stosunku 67:33. Nadmiar diastereoizomeryczny $de = 34\%$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.83 (m, 2.33H, ArH), 7.78-7.75 (m, 1H, ArH), 7.56-7.46 (m, 2.67H, ArH), 7.45-7.38 (m, 1.67H, ArH), 7.34-7.22 (m, 6.66H, ArH), 7.17-7.14 (m, 2H, ArH), 7.06-7.04 (m, 0.67H, ArH), 4.94 (q, $J = 7.3$ Hz, 0.67H, CH_3CH), 4.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.67H, H-4), 4.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.33H, H-4), 4.48 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.33H, CH_2), 4.33 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.67H, CH_2), 4.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 0.33H, CH_3CH), 4.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.33H, CH_2), 4.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.67H, CH_2), 4.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.67H, H-3), 4.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.33H, H-3), 1.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.99H, CH_3), 1.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2.01H, CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 199.8 (maj), 199.5 (min), 163.6, 140.8 (maj), 139.7 (min), 137.9 (min), 136.7

(maj) 134.1, 132.5 (maj), 132.4 (min), 129.9, 129.1, 129.0 (min), 128.9 (maj), 128.9 (maj), 128.8 (min), 128.5, 128.1 (min), 127.9 (maj), 127.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8 (maj), 126.8 (min), 126.1 (maj), 126.1 (min), 125.8 (maj), 125.8 (min), 124.2, 69.5 (min), 69.4 (maj), 55.9 (min), 55.5 (maj), 55.1 (maj), 53.5 (min), 48.1 (maj), 48.0 (min), 20.4 (maj), 19.4 (min);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $C_{29}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 442.1783, znalezione: 442.1786.



4-(4-chlorofenyl)-3-((naftalen-1-ylo)acetylo)-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-2-on, (104'bba), (104'bba)

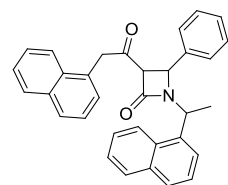
Tabela 5, lp. 12

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 49% w postaci żółtego oleju, w stosunku 66:34. Nadmiar diastereoizomeryczny $de = 32\%$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90-7.89 (m, 0.33H, ArH), 7.86-7.82 (m, 1.66H, ArH), 7.77-7.74 (m, 1H, ArH), 7.53-7.32 (m, 4H, ArH), 7.32-7.23 (m, 3H, ArH), 7.20-7.20 (m, 4H, ArH), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1.33H, ArH), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.66H, ArH), 4.89 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.66H, CH_3CH), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.33H, H-4), 4.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.66H, H-4), 4.46-4.36 (m, 1.33H, $CH_3CH + CH_2$), 4.27-4.20 (m, 1H, CH_2), 4.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.66H, H-3), 4.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.33H, H-3), 1.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_3), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_3);

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.7 (min), 199.4 (maj), 163.4 (maj), 163.3 (min), 140.4 (min), 139.4 (maj), 136.4 (maj), 135.3 (min), 134.7 (maj), 134.6 (min), 134.1, 132.4, 129.7 (min), 129.2 (maj), 129.2 (min), 128.9 (maj), 128.8, 128.7, 128.5 (min), 128.4 (maj), 128.3, 128.2 (maj), 128.0 (min), 127.5, 127.3 (maj), 127.0 (min), 126.9 (min), 126.8 (maj), 126.1, 125.8 (min), 125.8 (maj), 124.1, 69.3, 55.3 (maj), 54.9 (min), 54.8 (min), 53.6 (maj), 48.2 (min), 48.1 (maj), 20.1 (min), 19.4 (maj);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $C_{29}H_{24}ClNO_2Na$ $[M+Na]^+$: 476.1393, znalezione: 476.1396.



3-((Naftalen-1-ylo)acetylo)-1-(1-(naftalen-1-ylo)etylo)-4-fenylazetyldyno-2-on, (104'bab), (104'bab)

Tabela 5, lp. 13

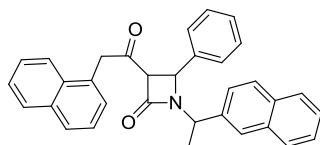
Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 37% w postaci żółtego oleju, w stosunku 61:39. Nadmiar diastereoizomeryczny $de = 22\%$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.61H, ArH), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.39H, ArH), 7.94-7.73 (m, 4.61H, ArH), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.39H, ArH), 7.57-7.33 (m, 7H, ArH), 7.29-7.20 (m, 3H, ArH), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.39H, ArH), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.61H, ArH), 5.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 0.61H, CH_3CH), 5.37 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.39H, CH_3CH), 4.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.39H, H-4), 4.51 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.39H, CH_2), 4.37 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.61H, CH_2), 4.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.61H, H-4), 4.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.39H, CH_2), 4.21 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.61H, CH_2), 4.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.39H, H-3), 4.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.61H, H-3), 1.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.17H, CH_3), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.83H, CH_3);

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.8 (min), 199.0 (maj), 163.8 (min), 163.6 (maj), 137.8 (maj), 136.2 (min), 135.2 (min), 134.1 (maj), 134.1, 134.0, 133.9, 132.5 (min), 132.4 (maj), 131.2 (maj), 130.9 (min), 129.8, 129.2,

129.1 (min), 129.0 (maj), 128.9, 128.8 (maj), 128.7 (min), 128.6 (maj), 128.6 (min), 128.5 (min), 128.4 (maj), 127.3 (maj), 127.2 (min), 126.9 (min), 126.8 (maj), 126.7 (maj), 126.6 (min), 126.3 (maj), 126.1 (min), 126.0 (maj), 125.9 (min), 125.8 (min), 125.7 (maj), 125.5 (min), 125.1 (maj), 124.5, 124.2 (min), 124.1 (maj), 122.9 (maj), 122.8 (min), 69.5 (min), 69.0 (maj), 55.9 (maj), 55.3 (min), 48.4, 48.2 (min), 47.7 (maj), 19.4 (min), 19.2 (maj);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $C_{33}H_{27}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 492.1939, znalezione: 492.1938.



3-((Naftalen-1-ylo)acetylo)-1-(1-(naftalen-2-ylo)etylo)-4-fenyloazetyldyno-2-on, (104bac), (104'bac)

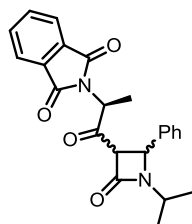
Tabela 5, lp. 14

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 48% w postaci żółtego oleju, w stosunku 62:38. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 24%.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93-7.00 (m, 6H, ArH), 7.59 (s, 0.62H, ArH), 7.52-7.42 (m, 4.38H, ArH), 7.42-7.34 (m, 2.62H, ArH), 7.28-7.13 (m, 3.38H, ArH), 7.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1.38H, ArH), 7.04-7.02 (m, 0.62H, ArH), 5.10 (q, $J = 7.3$ Hz, 0.62H, CH_3CH), 4.79-4.77 (m, 1H, H-4), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 0.38H, CH_3CH), 4.38 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.38H, CH_2), 4.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.62H, CH_2), 4.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.38H, CH_2), 4.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.62H, CH_2), 4.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 0.62H, H-3), 4.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 0.38H, H-3), 1.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.14H, CH_3), 1.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.86H, CH_3);

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 199.8 (min), 199.6 (maj), 163.7 (maj), 163.6 (min), 138.2 (min), 137.9 (maj), 137.2 (maj), 136.7 (min), 134.1 (min), 134.0 (maj), 133.4, 133.2 (maj), 133.1 (min), 132.5 (min), 132.4 (maj), 129.9 (min), 129.8 (maj), 129.1 (min), 129.0 (maj), 128.9 (min), 128.9 (maj), 128.5, 128.3 (maj), 128.2 (min), 127.9 (maj), 127.8 (min), 127.3 (maj), 127.1 (min), 126.8 (min), 126.8 (maj), 126.5 (maj), 126.5 (min), 126.4, 126.3, 126.2 (min), 126.1 (maj), 126.0, 125.9 (maj), 125.8 (min), 125.7, 125.6, 124.9, 124.2, 69.5 (maj), 69.4 (min), 56.0 (maj), 55.6 (min), 55.3 (min), 53.5 (maj), 48.2 (min), 48.0 (maj), 20.4 (min), 19.4 (maj);

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $C_{33}H_{27}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 492.1939, znalezione: 492.1942.

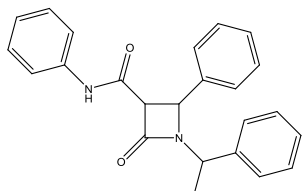


2-(1-(1-Izopropyl-2-okso-4-fenyloazetyldyn-3-ylo)-1-oksopropan-2-ylo)izoindolino-1,3-dion, (98, schemat 61)

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z wydajnością 43% w postaci żółtego oleju, w stosunku 58:48. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 4%.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89-7.85 (m, 1 H, ArH), 7.78-7.76 (m, 1 H, ArH), 7.73-7.72 (m, 1 H, ArH), 7.70-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.38-7.37 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.19 (m, 3 H, ArH), 5.03-4.98 (m, 1 H, $CHCH_3$, H-4), 4.91 (q, 0.53 H, $J = 7.5$ Hz, $CHCH_3$), 4.85 (d, 0.47 H, $J = 2.5$ Hz, H-4), 4.18 (d, 0.53 H, $J = 2.5$ Hz, H-3), 4.04 (d, 0.47 H, $J = 2.5$ Hz, H-3), 3.74-3.65 (m, 1 H, $CH(CH_3)_2$), 1.75 (d, 1.59 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.60 (d, 1.41 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.26 (d, 1.59 H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.23 (d, 1.41 H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.4 (maj), 196.6 (min), 167.6 (maj), 167.3 (min), 162.1 (maj), 162.5 (min), 137.7 (min), 137.6 (maj), 134.2, 134.1, 134.0, 132.0, 131.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 126.8, 123.5, 123.4, 68.1 (min), 66.9 (maj), 55.7 (maj), 54.8 (min), 54.6 (maj), 54.1 (min), 45.8 (maj), 45.7 (min), 21.1 (min), 21.0 (maj), 20.3 (maj), 20.2 (min), 14.3 (min), 13.6 (maj), ppm.



**2-Okso-N,4-difenylo-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid,
(107aaa), (107'aaa)**

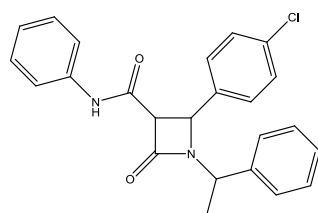
Tabela 6, lp. 1

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 45%, w stosunku 63:37. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 26%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (s, 0.63 H, NH), 8.31 (s, 0.37 H, NH), 7.55 (d, 0.63 H, $J = 8$ Hz, ArH), 7.48 (d, 1 H, $J = 8$ Hz, ArH), 7.37-7.28 (m, 6.74 H, ArH), 7.27-7.21 (m, 4.37 H, ArH), 7.20-7.16 (m, 1.26 H, ArH), 7.13-7.08 (m, 1 H, ArH), 4.94 (q, 0.63 H, $J = 7.5$ Hz, CHCH_3), 4.84 (d, 0.63 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 4.82 (d, 0.37 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 4.41 (q, 0.37 H, $J = 7.5$ Hz, CHCH_3), 3.95 (d, 0.63 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 3.92 (d, 0.37 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 1.80 (d, 1.11 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.41 (d, 1.89 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.5 (maj), 165.4 (min), 163.7 (min), 163.4 (maj), 140.6, 139.5, 137.9, 137.7, 137.6, 136.8, 129.2, 129.1, 129.0, 129.0, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 124.8, 124.7, 120.2, 120.1, 63.5 (maj), 63.4 (min), 57.8 (maj), 57.4 (min), 55.2 (min), 53.7 (maj), 20.2 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 393.1579, znaleziono: 393.1566.



N-(4-Chlorofenilo)-2-okso-4-fenilo-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107aba), (107'aba)

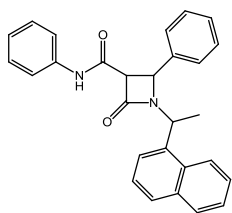
Tabela 6, lp. 2

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 63%, w stosunku 70:30. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 40%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (s, 0.7 H, NH), 8.36 (s, 0.3 H, NH), 7.55 (d, 0.7 H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.47 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.34-7.30 (m, 3 H, ArH), 7.29-7.25 (m, 3 H, ArH), 7.24-7.21 (m, 3 H, ArH), 7.18-7.06 (m, 3.3 H, ArH), 4.90 (q, 0.7 H, $J = 7.5$ Hz, CHCH_3), 4.81 (s, 1 H, H-4), 4.43 (q, 0.3 H, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 3.91 (d, 0.7 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 3.89 (d, 0.3 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 1.77 (d, 0.9 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.43 (d, 2.1 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.3 (maj), 165.2 (min), 163.4 (min), 163.2 (maj), 140.2, 139.2, 137.6, 137.5, 136.5, 135.4, 134.9, 134.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.4, 127.0, 124.9, 124.8, 120.2, 120.1, 63.3, 57.3 (maj), 56.8 (min), 55.0 (min), 53.9 (maj), 19.9 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 427.1189, znaleziono: 427.1202.



**1-(1-(Naftalen-1-ylo)etylo)-2-okso-N,4-difenyloazetydino-3-karboksyamid,
(107aab), (107'aab)**

Tabela 6, lp. 3

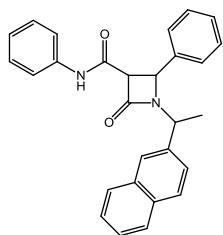
Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 48%, w stosunku

53:47. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 6%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.22 (s, 0.47 H, NH), 10.17 (s, 0.53 H, NH), 8.07-8.01 (m, 0.53 H, ArH), 7.96-7.81 (m, 1.47 H, ArH), 7.78-7.69 (m, 0.53 H, ArH), 7.65-7.59 (m, 1 H, ArH), 7.55-7.43 (m, 5 H, ArH), 7.39-7.24 (m, 5.47 H, ArH), 7.23-7.03 (m, 3 H, ArH), 5.67 (q, 0.53 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 5.28 (q, 0.53 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.76 (d, 0.47 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.67 (d, 0.53 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.04 (d, 0.53 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 4.02 (d, 0.47 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 1.82 (d, 1.40 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.40 (d, 1.60 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (maj), 165.6 (min), 163.6 (min), 163.3 (maj), 137.8, 137.7, 137.5, 136.3, 134.9, 134.1, 134.0, 133.7, 131.1, 130.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 127.3, 127.2, 126.8, 126.7, 126.3, 125.9, 125.5, 125.2, 124.9, 124.8, 124.6, 124.3, 122.7, 122.6, 120.3, 120.2, 63.6 (min), 62.7 (maj), 58.0 (maj), 57.2 (min), 49.9 (min), 48.5 (maj), 19.3 (min), 19.2 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₈H₂₄N₂O₂Na [M+Na]⁺: 443.1735, znaleziono: 443.1725.



**1-(1-(Naftalen-2-ylo)etylo)-2-okso-N,4-difenyloazetydino-3-karboksyamid,
(107aab), (107'aab)**

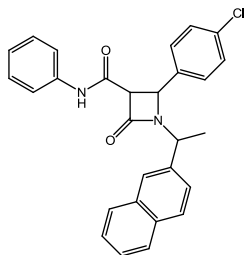
Tabela 6, lp. 4

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 68%, w stosunku

71:29. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 42%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (s, 0.71 H, NH), 8.34 (s, 0.29 H, NH), 7.84-7.74 (m, 3 H, ArH), 7.61-7.55 (m, 1.71 H, ArH), 7.51-7.60 (m, 4 H, ArH), 7.39-7.35 (m, 1.29 H, ArH), 7.32-7.19 (m, 6 H, ArH), 7.14-7.07 (m, 1 H, ArH), 5.07 (q, 0.71 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.83 (d, 0.29 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 4.82 (d, 0.71 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 4.60 (q, 0.29 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.94 (d, 0.7 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.91 (d, 0.3 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 1.87 (d, 0.87 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.53 (d, 2.13 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.4, 163.1, 137.6, 137.5, 136.6, 136.5, 134.9, 134.8, 133.4, 133.3, 133.3, 133.2, 130.6, 129.4, 129.3, 129.2 129.1, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 126.7, 126.6, 126.6, 126.5, 126.2, 126.0, 125.4, 124.9, 124.8, 124.7, 120.2, 120.1, 63.3 (maj), 63.2 (min), 57.4 (maj), 56.8 (min), 55.2 (min), 54.0 (maj), 19.8 (min), 19.5 (maj) ppm.



2-(4-Chlorofenilo)-1-(1-(naftalen-2-ylo)etylo)-4-okso-N-fenylazetydino-3-karboksyamid, (107abc), (107'abc)

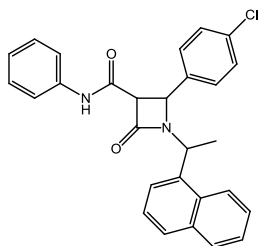
Tabela 6, lp. 5

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 48%, w stosunku 69:31. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 38%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1 H, NH), 7.84-7.70 (m, 3 H, ArH), 7.63-7.60 (m, 1 H, ArH), 7.56-7.46 (m, 4 H, ArH), 7.38-7.36 (m, 1 H, ArH), 7.33-7.20 (m, 6 H, ArH), 7.14-7.07 (m, 1 H, ArH), 5.07 (q, 0.69 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.84 (d, 0.69 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.83 (d, 0.31 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.61 (q, 0.31 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.93 (d, 0.69 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 3.92 (d, 0.31 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 1.87 (d, 0.93 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.53 (d, 2.07 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.5 (maj), 165.3 (min), 163.4 (min), 163.2 (maj), 137.7, 137.6, 137.5, 136.6, 136.5, 135.4, 134.9, 134.8, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 126.7, 126.6, 126.6, 126.5, 126.2, 126.0, 125.4, 124.9, 124.8, 120.2, 120.1, 63.5 (maj), 63.4 (min), 57.3 (maj), 56.8 (min), 55.2 (min), 54.0 (maj), 19.8 (min), 19.6 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* obliczone dla C₂₈H₂₃ClN₂O₂Na [M+Na]⁺: 477.1346, znalezione: 477.1357.



2-(4-Chlorofenilo)-1-(1-(naftalen-2-ylo)etylo)-4-okso-N-fenylazetydino-3-karboksyamid, (107abc), (107'abc)

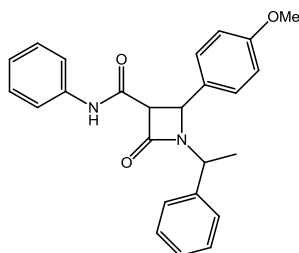
Tabela 6, lp. 6

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 60%, w stosunku 60:40. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 20%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.21 (s, 0.4 H, NH), 10.17 (s, 0.6 H, NH), 8.06-8.00 (m, 1 H, ArH), 7.96-7.94 (m, 0.6 H, ArH), 7.89-7.86 (m, 1 H, ArH), 7.77-7.76 (m, 0.4 H, ArH), 7.60-7.59 (m, 1 H, ArH), 7.54-7.51 (m, 4 H, ArH), 7.47-7.27 (m, 6 H, ArH), 7.14-7.00 (m, 2 H, ArH), 5.67 (q, 0.60 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 5.35 (q, 0.40 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.78 (d, 0.4 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.68 (d, 0.6 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.03 (d, 0.6 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 4.00 (d, 0.4 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 1.81 (d, 1.20 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.41 (d, 1.80 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.8 (min), 164.5 (maj), 164.3 (min), 163.8 (maj), 139.3, 139.2, 138.2, 136.5, 136.3, 135.7, 134.0, 133.8, 133.5, 130.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 127.1, 127.0, 126.5, 126.3, 124.6, 124.5, 124.4, 124.3, 123.6, 123.3, 119.9, 119.8, 64.9 (min), 64.5 (maj), 57.0 (min), 55.6 (maj), 49.7 (min), 49.2 (maj), 20.2 (maj), 19.9 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* obliczone dla C₂₈H₂₃ClN₂O₂Na [M+Na]⁺: 477.1346, znalezione: 477.1361.



2-(4-Metoksyfenylo)-4-okso-N-fenyl-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107aca), (107'aca)

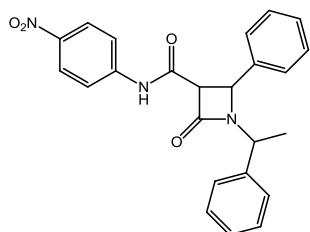
Tabela 6, lp. 7

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 30%, w stosunku 53:47. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 6%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.89 (s, 1 H, NH), 8.19-8.15 (m, 0.53 H, ArH), 7.86-7.84 (m, 0.47 H, ArH), 7.55-7.50 (m, 2 H, ArH), 7.33-7.21 (m, 6 H, ArH), 7.18-7.13 (m, 2 H, ArH), 7.12-7.08 (m, 1 H, ArH), 6.88-6.85 (m, 2 H, ArH), 4.92 (q, 0.53 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 4.77-4.73 (m, 1 H, H-4), 4.36 (q, 0.47 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.90 (d, 0.53 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.89 (d, 0.47 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.82 (s, 1.59 OCH₃), 3.81 (s, 1.41 OCH₃), 1.78 (d, 1.6 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.40 (d, 1.4 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.5 (maj), 165.4 (min) 163.8 (min), 163.6 (maj), 160.2, 160.1, 140.7, 139.5, 137.8, 137.7, 132.2, 129.7, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.9, 124.7, 124.6, 120.2, 120.1, 114.5, 114.4, 63.3, 57.5 (maj), 57.1 (min), 55.5, 54.9 (min), 53.5 (maj), 20.2 (min), 19.4 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₅H₂₄ClN₂O₃Na [M+Na]⁺: 423.1685, znalezione: 423.1687.



N-(4-Nitrofenylo)-2-okso-4-fenyl-1-((R)-1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107baa), (107'baa)

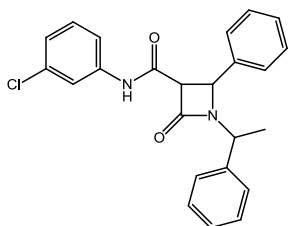
Tabela 6, lp. 8

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%, w stosunku 63:37. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 26%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.85 (s, 0.37 H, NH), 10.84 (s, 0.63 H, NH), 8.23-8.20 (m, 2 H, ArH), 7.86-7.82 (m, 2 H, ArH), 7.41-7.21 (m, 10 H, ArH), 4.89-4.85 (m, 1.26 H, CHCH₃ H-4), 4.71 (d, 0.37 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.32 (q, 0.37 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.09-4.07 (m, 1 H, H-3), 1.68 (d, 1.09 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.24 (d, 1.91 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (maj), 165.1 (min) 164.0 (min), 163.8 (maj), 143.7, 143.6, 143.5, 140.2, 137.7, 137.3, 136.2, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 125.1, 124.9, 119.3, 119.1, 63.7 (maj), 63.6 (min), 57.5 (maj), 57.1 (min), 55.3 (min), 54.1 (maj), 20.1 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₄H₂₁ClN₃O₄Na [M+Na]⁺: 438.1430, znalezione: 438.1432.



N-(3-Chlorofenyl)-2-okso-4-fenyl-1-(1-fenyletylo)azetyldino-3-karboksyamid, (107'caa), (107'caa)

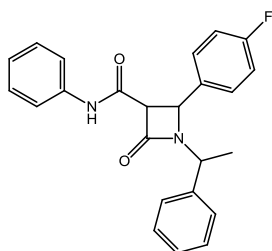
Tabela 6, lp. 9

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%, w stosunku 68:32. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 36%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (s, 0.68 H, NH), 8.48 (s, 0.32 H, NH), 7.71-7.69 (m, 0.32 H, ArH), 7.61-7.59 (m, 0.68 H, ArH), 7.37-7.27 (m, 7.32 H, ArH), 7.26-7.20 (m, 2.32 H, ArH), 7.20-7.06 (m, 2.68 H, ArH), 7.05-7.01 (m, 0.68 H, ArH), 4.94-4.90 (m, 1.36 H, CHCH₃ H-4), 4.83 (d, 0.32 H, J = 2.0 Hz, H-4), 4.40 (q, 0.32 H, J = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.97 (d, 0.68 H, J = 2.0 Hz, H-3), 3.94 (d, 0.32 H, J = 2.0 Hz, H-3), 1.81 (d, 0.96 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 1.40 (d, 2.05 H, J = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.5 (maj), 165.3 (min) 163.7 (min), 163.3 (maj), 140.4, 139.5, 138.8, 137.7, 136.6, 134.8, 134.7, 130.1 (min), 129.9 (maj), 129.3 (min), 129.2 (maj), 129.1 (min), 129.0 (maj), 127.3 (maj), 127.1 (maj), 127.0 (min), 126.9 (min), 124.7 (min), 124.6 (maj), 120.1 (min), 119.9 (maj), 117.9 (min), 117.7 (maj), 63.5 (maj), 63.3 (min), 57.6 (maj), 57.3 (min), 55.3 (min), 53.9 (maj), 20.1 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₄H₂₁ClN₂O₂Na [M+Na]⁺: 427.1189, znalezione: 427.1200



2-(4-Fluorofenyl)-4-okso-N-fenyl-1-(1-fenyletylo)azetyldino-3-karboksyamid, (107'ada), (107'ada)

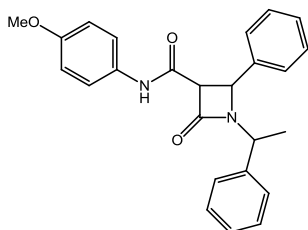
Tabela 6, lp. 10

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 70%, w stosunku 75:25. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 50%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (s, 0.75 H, NH), 8.32 (s, 0.25 H, NH), 7.55 (d, 0.25 H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.47 (d, 1.50 H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.33-7.25 (m, 6.25 H, ArH), 7.23-7.21 (m, 1.75 H, ArH), 7.17-7.07 (m, 2.25 H, ArH), 7.04-6.96 (m, 2 H, ArH), 4.90 (q, 0.75 H, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.82 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, H-4), 4.44 (q, 0.25 H, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.92 (d, 0.75 H, J = 2.5 Hz, H-3), 3.89 (d, 0.25 H, J = 2.5 Hz, H-3), 1.79 (d, 0.75 H, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.43 (d, 2.25 H, J = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.4 (maj), 164.4 (d, ¹J_{CF} = 235 Hz), 164.0 (min), 163.3 (maj), 163.0 (d, ¹J_{CF} = 246 Hz), 162.1 (maj), 140.2 (min), 139.3 (maj), 137.6 (min), 137.5 (maj), 133.6 (d, ⁴J_{CF} = 2 Hz), 129.2 (min), 129.1 (maj), 129.0, 128.9 (d, ³J_{CF} = 7 Hz) (maj), 128.8 (d, ³J_{CF} = 7 Hz) (min), 128.3 (maj), 128.1 (min), 127.4 (maj), 127.0 (min), 124.9 (min), 124.0 (maj), 120.2 (min), 120.1 (maj), 116.2 (d, ²J_{CF} = 21 Hz) (min), 116.1 (d, ²J_{CF} = 21 Hz) (maj), 63.3, 57.3 (maj), 56.7 (min), 54.9 (min), 53.8 (maj), 19.9 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₄H₂₁FN₂O₂Na [M+Na]⁺: 411.1485, znalezione 411.1470.



N-(4-Metoksyfenylo)-2-okso-4-fenylo-1-(1-fenyloetylo)azetydino-3-karboksyamid, (107daa), (107'daa)

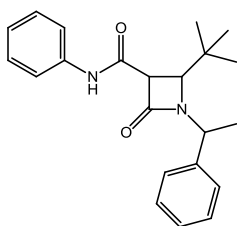
Tabela 6, lp. 11

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:8, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 70%, w stosunku 75:25. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 50%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (s, 0.75 H, NH), 8.20 (s, 0.25 H, NH), 7.46-7.40 (m, 0.75 H, ArH), 7.40-7.36 (m, 1.25 H, ArH), 7.34-7.28 (m, 6.25 H, ArH), 7.26-7.21 (m, 3 H, ArH), 7.19-7.16 (m, 0.75 H, ArH), 6.85-6.83 (m, 0.75 H, ArH), 6.80-6.77 (m, 1.25 H, ArH), 4.92 (q, 0.75 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.83 (d, 0.75 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.80 (d, 0.25 H, *J* = 2.0 Hz, H-4), 4.40 (q, 0.25 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.92 (d, 0.75 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 3.89 (d, 0.25 H, *J* = 2.0 Hz, H-3), 3.78 (s, 0.75 H, OCH₃), 3.77 (s, 2.25 H, OCH₃), 1.79 (d, 0.75 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.41 (d, 2.25 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.6 (maj), 165.5 (min), 163.4 (min), 163.2 (maj), 156.7 (min), 156.6 (maj), 140.6, 139.5, 138.0, 136.9, 130.8, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 121.9, 121.8, 114.3 (min), 114.2 (maj), 63.2 (maj), 63.2 (min), 57.9 (maj), 57.5 (min), 55.6 (maj), 55.1 (min), 53.7, 20.2 (min), 19.5 (maj) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₅H₂₄N₂O₃Na [M+Na]⁺: 423.1685, znalezione: 423.1671.



2-(Tert-butylo)-4-okso-N-fenylo-1-(1-fenyloetylo)azetydino-3-karboksyamid, (107aea), (107'aea)

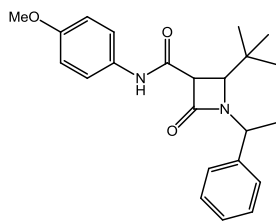
Tabela 6, lp. 12

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:5, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%, w stosunku 74:26. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 48%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (s, 0.74 H, NH), 8.38 (s, 0.26 H, NH), 7.55-7.50 (m, 1.74 H, ArH), 7.41-7.40 (m, 1.26 H, ArH), 7.37-7.31 (m, 2.26 H, ArH), 7.30-7.26 (m, 3.74 H, ArH), 7.12-7.07 (m, 1 H, ArH), 4.59 (q, 0.26 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 4.50 (q, 0.74 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.87 (d, 0.74 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.72 (d, 0.74 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 3.71 (d, 0.26 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.67 (d, 0.26 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 1.85 (d, 0.78 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.75 (d, 2.22 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 0.96 (s, 2.36 H, ^tBu), 0.88 (s, 6.63 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.6 (min), 165.5 (maj), 164.2 (maj), 164.1 (min), 141.5 (maj), 141.2 (min), 137.8 (maj), 137.7 (min), 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 127.7, 127.2, 126.8, 124.7 (min), 124.6 (maj), 120.1 (min), 120.0 (maj), 66.6 (maj), 64.3 (min), 57.4 (maj), 56.7 (min), 55.1 (min), 55.0 (maj), 32.5, 26.5, 26.1, 21.4 (maj), 20.5 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₂H₂₆N₂O₂Na [M+Na]⁺: 373.1892, znalezione: 373.1902.



2-(Tert-butyl)-N-(4-metoksyfenylo)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107dea), (107' dea)

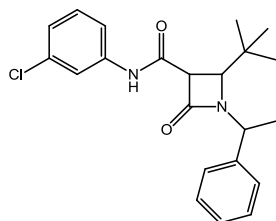
Tabela 6, lp. 15

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4 - 1:2, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%, w stosunku 70:30. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 40%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (s, 0.7 H, NH), 8.33 (s, 0.3 H, NH), 7.45-7.40 (m, 3.3 H, ArH), 7.37-7.33 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.25 (m, 1.7 H, ArH), 6.84-6.78 (m, 2 H, ArH), 4.60 (q, 0.3 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.50 (q, 0.7 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.87 (d, 0.7 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.78 (s, 0.9 H, OCH₃), 3.77 (s, 2.1 H, OCH₃), 3.72 (d, 0.7 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 3.70 (d, 0.3 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.66 (d, 0.3 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 1.85 (d, 0.9 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.75 (d, 2.1 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 0.95 (s, 2.66 H, ^tBu), 0.87 (s, 6.34 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.8 (min), 166.6 (maj), 163.9, 156.7 (min), 156.5 (maj), 141.6 (maj), 141.2 (min), 131.0 (maj), 130.9 (min), 129.1 (min), 128.9 (maj), 127.9 (min), 127.7 (maj), 127.2 (maj), 126.8 (min), 121.7 (min), 121.6 (maj), 114.3 (min), 114.2 (maj), 66.6 (maj), 64.4 (min), 57.3 (maj), 56.6 (min), 55.7 (min), 55.6 (maj), 55.0 (min), 54.9 (maj), 32.5, 26.5 (min), 26.1 (maj), 21.4 (maj), 20.5 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₃H₂₈N₂O₃Na [M+Na]⁺: 403.1998, znaleziono: 403.2005.



2-(Tert-butyl)-N-(3-chlorofenylo)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107cea), (107' cea)

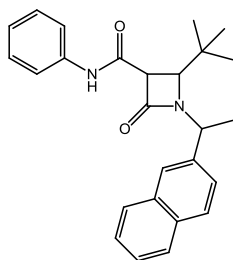
Tabela 6, lp. 16

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:5, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 42%, w stosunku 71:29. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 42%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (s, 0.71 H, NH), 8.66 (s, 0.29 H, NH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.42-7.40 (m, 1.29 H, ArH), 7.36-7.33 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.25 (m, 2 H, ArH), 7.23-7.17 (m, 1 H, ArH), 7.15-7.11 (m, 0.71 H, ArH), 7.06-7.00 (m, 1 H, ArH), 4.60 (q, 0.29 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 4.50 (q, 0.71 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.93-3.91 (m, 0.71 H, H-3), 3.81-3.78 (m, 0.71 H, H-3), 3.76-3.74 (m, 0.29 H, H-4), 3.71-3.69 (m, 0.29 H, H-4), 1.85 (d, 0.87 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.77 (d, 2.13 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.95 (s, 2.59 H, ^tBu), 0.87 (s, 6.43 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 164.3, 141.4 (maj), 141.1 (min), 138.9 (maj), 138.8 (min), 134.8 (min), 134.7 (maj), 130.1 (min), 130.0 (maj), 129.1 (min), 128.9 (maj), 128.0 (min), 127.8 (maj), 127.2 (maj), 126.8 (min), 124.6 (min), 124.5 (maj), 120.1 (min), 119.9 (maj), 117.9 (min), 117.7 (maj), 66.4 (maj), 64.2 (min), 57.5 (maj), 56.7 (min), 55.2 (maj), 55.1 (min), 32.5, 26.5 (min), 26.1 (maj), 21.4 (maj), 20.5 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₂H₂₅ClN₂O₂Na [M+Na]⁺: 407.1502, znaleziono: 407.1509.



2-(Tert-butyl)-1-(1-naftalen-2-ylo)-4-okso-N-fenyletyloazetydno-3-karboksyamid, (107'aec), (107'aec)

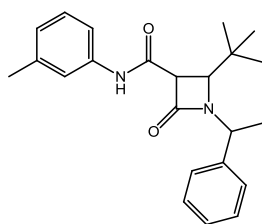
Tabela 6, lp. 17

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 52%, w stosunku 55:45. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 10%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (s, 0.55 H, NH), 8.45 (s, 0.45 H, NH), 7.86-7.78 (m, 3.90 H, ArH), 7.72-7.66 (m, 0.55 H, ArH), 7.61-7.54 (m, 2.55 H, ArH), 7.51-7.45 (m, 2.55 H, ArH), 7.32-7.26 (m, 2.45 H, ArH), 7.13-7.04 (m, 1 H, ArH), 4.80 (q, 0.45 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 4.66 (q, 0.55 H, *J* = 7.5 Hz, CHCH₃), 3.91 (d, 0.55 H, *J* = 2.5 Hz, H-3), 3.78-3.75 (m, 1 H, H-3 H-4), 3.73 (d, 0.45 H, *J* = 2.5 Hz, H-4), 1.94 (d, 1.35 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.84 (d, 1.65 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 0.96 (s, 4.03 H, ^tBu), 0.88 (s, 4.96 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.8 (min), 166.6 (maj), 164.2 (maj), 164.1 (min), 139.1 (maj), 138.6 (min), 137.8 (maj), 137.7 (min), 133.5 (maj), 133.4 (min), 133.0 (min), 132.9 (maj), 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.2, 127.9, 126.6 (min), 126.5 (maj), 126.4 (maj), 126.3 (min), 125.7, 125.6 (maj), 125.5 (min), 124.9 (min), 124.7 (maj), 120.1 (min), 120.0 (maj), 66.9 (maj), 64.5 (min), 57.6 (maj), 56.5 (min), 55.2 (min), 55.0 (maj), 32.6, 26.5 (min), 26.2 (maj), 21.5 (maj), 20.2 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₆H₂₈N₂O₂Na [M+Na]⁺: 423.2048, znaleziono: 423.2032.



2-(Tert-butyl)-4-okso-1-(1-fenyletylo)-N-(m-toluilo)azetydno-3-karboksyamid, (107'eea), (107'eea)

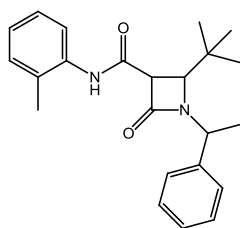
Tabela 6, lp. 18

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:5, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 38%, w stosunku 67:33. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 34%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (s, 0.67 H, NH), 8.32 (s, 0.33 H, NH), 7.44-7.29 (m, 7 H, ArH), 7.24-7.19 (m, 1 H, ArH), 6.97-6.93 (m, 1 H, ArH), 4.60 (q, 0.33 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.66 (q, 0.67 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.84 (d, 0.67 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.71-3.69 (m, 1 H, H-3 H-4), 3.66 (d, 0.33 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 2.36 (s, 0.99 H, ArCH₃), 2.35 (s, 2.01 H, ArCH₃), 1.87 (d, 0.99 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.76 (d, 2.01 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.98 (s, 3.00 H, ^tBu), 0.90 (s, 6.05 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.4 (min), 166.2 (maj), 164.0 (maj), 163.9 (min), 141.3 (maj), 141.0 (min), 139.0 (min), 138.9 (maj), 137.5 (maj), 137.4 (min), 129.0 (min), 128.9 (maj), 128.8 (min), 128.7 (maj), 127.5 (min), 127.0 (maj), 126.5 (maj), 126.2 (min), 125.3 (min), 125.2 (maj), 120.5 (min), 120.4 (maj), 116.9 (min), 116.8 (maj), 66.6 (maj), 64.2 (min), 57.0 (maj), 56.5 (min), 54.7 (min), 54.6 (maj), 32.3, 26.3 (min), 25.9 (maj), 21.5, 21.2 (maj), 20.3 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₃H₂₈N₂O₂Na [M+Na]⁺: 387.2048, znaleziono: 387.2039.



2-(Tert-butyl)-4-okso-1-(1-fenyletylo)-N-(o-toluilo)azetydino-3-karboksyamid, (107'fea), (107'fea)

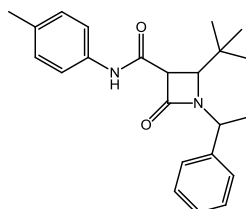
Tabela 6, lp. 19

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:5, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 44%, w stosunku 65:35. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 30%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1 H, NH), 8.03 (d, 0.65 H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.96 (d, 0.35 H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.44-7.27 (m, 5 H, ArH), 7.25-7.20 (m, 2 H, ArH), 7.10-7.07 (m, 1 H, ArH), 4.58 (q, 0.35 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.52 (q, 0.65 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.83 (d, 0.65 H, *J* = 2.4 Hz, H-3), 3.75 (d, 0.35 H, *J* = 2.4 Hz, H-3), 3.73 (d, 0.65 H, *J* = 2.4 Hz, H-4), 3.65 (d, 0.35 H, *J* = 2.4 Hz, H-4), 2.36 (s, 1.95 H, ArCH₃), 2.34 (s, 1.05 H, ArCH₃), 1.89 (d, 1.05 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.77 (d, 1.95 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.01 (s, 3.15 H, ^tBu), 0.92 (s, 5.85 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 (min), 166.5 (maj), 164.0 (maj), 163.9 (min), 141.4 (maj), 141.1 (min), 135.6 (maj), 135.5 (min), 130.5 (maj), 130.4 (min), 128.9 (min), 128.7 (maj), 128.4 (min), 128.2 (maj), 127.8 (min), 127.5 (maj), 126.9 (maj), 126.7 (min), 126.6 (min), 126.5 (maj), 124.9 (min), 124.8 (maj), 122.0 (min), 121.7 (maj), 66.8 (maj), 64.3 (min), 57.1 (maj), 56.6 (min), 54.6 (min), 54.4 (maj), 32.3, 26.3 (min), 25.9 (maj), 21.1 (maj), 20.3 (min), 17.7 (maj), 14.2 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₃H₂₈N₂O₂Na [M+Na]⁺: 387.2048, znalezione: 387.2041.



2-(Tert-butyl)-4-okso-1-(1-fenyletylo)-N-(p-toluilo)azetydino-3-karboksyamid, (107'gea), (107'gea)

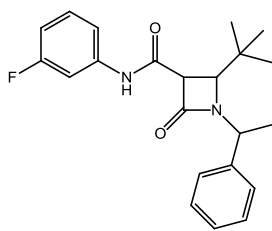
Tabela 6, lp. 20

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:5, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 35%, w stosunku 68:32. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 36%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (s, 0.68 H, NH), 8.30 (s, 0.32 H, NH), 7.47-7.34 (m, 6 H, ArH), 7.32-7.29 (m, 1 H, ArH), 7.16-7.11 (m, 2 H, ArH), 4.60 (q, 0.32 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.52 (q, 0.68 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.85 (d, 0.68 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.71-3.69 (m, 1 H, H-3 H-4), 3.66 (d, 0.32 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 2.35-2.32 (m, 3 H, ArCH₃), 1.87 (d, 0.96 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.76 (d, 2.04 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.98 (s, 2.84 H, ^tBu), 0.90 (s, 6.15 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.5 (min), 166.3 (maj), 163.9 (maj), 163.8 (min), 141.3 (maj), 141.0 (min), 135.0 (maj), 134.9 (min), 134.1 (min), 134.0 (maj), 129.5 (min), 129.4 (maj), 128.9 (min), 128.7 (maj), 127.7 (min), 127.5 (maj), 127.0 (maj), 126.5 (min), 119.9 (min), 119.8 (maj), 66.6 (maj), 64.2 (min), 57.0 (maj), 56.5 (min), 54.7 (min), 54.6 (maj), 32.3, 26.3 (min), 25.9 (maj), 21.1 (maj), 20.8, 20.3 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₃H₂₈N₂O₂Na [M+Na]⁺: 387.2048, znalezione: 387.2061.



2-(Tert-butyl)- N-(3-fluorofenyl)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetydino-3-karboksyamid, (107hea), (107'hea)

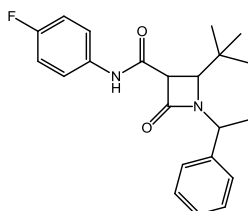
Tabela 6, lp. 21

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4 – 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 69%, w stosunku 65:35. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 30%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.88 (s, 0.65 H, NH), 8.57 (s, 0.35 H, NH), 7.55-7.51 (m, 1 H, ArH), 7.44-7.30 (m, 5 H, ArH), 7.26-7.10 (m, 2 H, ArH), 6.84-6.75 (m, 1 H, ArH), 4.62 (q, 0.35 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.52 (q, 0.65 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.92 (d, 0.65 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.77 (d, 0.65 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 3.74 (d, 0.35 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.70 (d, 0.35 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 1.86 (d, 1.05 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.79 (d, 1.95 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.98 (s, 3.15 H, ^tBu), 0.90 (s, 5.85 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.3 (min), 166.2 (maj), 164.0, 162.9 (d, ¹*J*_{CF} = 243 Hz) (min), 162.8 (d, ¹*J*_{CF} = 240 Hz) (maj), 141.3 (maj), 140.9 (min), 139.1 (d, ³*J*_{CF} = 11 Hz) (maj), 139.0 (d, ³*J*_{CF} = 11 Hz) (min), 130.0 (d, ³*J*_{CF} = 9 Hz) (min), 129.9 (d, ³*J*_{CF} = 9 Hz) (maj), 128.9 (min), 128.7 (maj), 127.8 (min), 127.5 (maj), 127.0 (maj), 126.6 (min), 115.0 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (min), 114.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (maj), 111.1 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz) (min), 111.0 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz) (maj), 107.3 (d, ²*J*_{CF} = 26 Hz) (min), 107.2 (d, ²*J*_{CF} = 26 Hz) (maj), 66.2 (maj), 64.0 (min), 57.2 (maj), 56.5 (min), 55.0 (maj), 54.9 (min), 32.3, 26.3 (min), 25.9 (maj), 21.1 (maj), 20.3 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₂H₂₅FN₂O₂Na [M+Na]⁺: 391.1798, znalezione: 391.1786.



2-(Tert-butyl)- N-(4-fluorofenyl)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetydino-3-karboksyamid, (107iea), (107'iea)

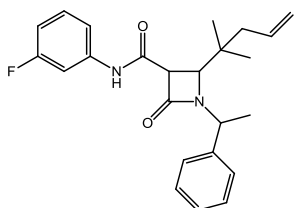
Tabela 6, lp. 22

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4 – 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 77%, w stosunku 68:32. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 36%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 0.68 H, NH), 8.44 (s, 0.32 H, NH), 7.53-7.49 (m, 2 H, ArH), 7.44-7.30 (m, 5 H, ArH), 7.04-6.95 (m, 2 H, ArH), 4.61 (q, 0.32 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.52 (q, 0.68 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.90 (d, 0.68 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.75 (d, 0.68 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 3.72 (d, 0.32 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.68 (d, 0.32 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 1.87 (d, 0.96 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.78 (d, 2.04 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.97 (s, 2.88 H, ^tBu), 0.89 (s, 6.12 H, ^tBu) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.4 (min), 166.3 (maj), 164.0 (maj), 163.9 (min), 159.4 (d, ¹*J*_{CF} = 242 Hz) (min), 159.3 (d, ¹*J*_{CF} = 242 Hz) (maj), 141.3 (maj), 140.9 (min), 133.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (maj), 133.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (min), 128.9 (min), 128.7 (maj), 127.8 (min), 127.5 (maj), 127.0 (maj), 126.6 (min), 121.6 (d, ³*J*_{CF} = 8 Hz) (min), 121.4 (d, ³*J*_{CF} = 8 Hz) (maj), 115.5 (d, ²*J*_{CF} = 22 Hz) (min), 115.4 (d, ²*J*_{CF} = 22 Hz) (maj), 66.3 (maj), 64.1 (min), 57.2 (maj), 56.5 (min), 54.8 (min), 54.7 (maj), 32.3, 26.3 (min), 25.9 (maj), 21.1 (maj), 20.3 (min) ppm.

HRMS (ESI⁺): m/z obliczone dla C₂₂H₂₅FN₂O₂Na [M+Na]⁺: 391.1798, znalezione: 391.1789.



N-(3-fluorofenyl)-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107hfa), (107'hfa)

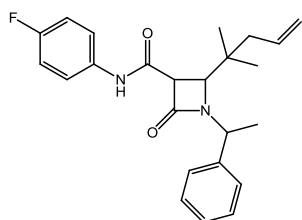
Tabela 6, lp. 23

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4 – 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 39%, w stosunku 65:35. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 30%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.76 (s, 0.65 H, NH), 8.53 (s, 0.35 H, NH), 7.55-7.51 (m, 1 H, ArH), 7.45-7.43 (m, 1 H, ArH), 7.40-7.34 (m, 2 H, ArH), 7.33-7.29 (m, 2 H, ArH), 7.25-7.12 (m, 2 H, ArH), 6.84-6.76 (m, 1 H, ArH), 5.81-5.70 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 5.09-5.05 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 5.00-4.94 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 4.64 (q, 0.35 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.51 (q, 0.65 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.99 (d, 0.65 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 3.82-3.80 (m, 1 H, H-3, H-4), 3.78 (d, 0.35 H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 2.05-1.91 (m, 2 H, CH₂CH=CH₂), 1.87 (d, 1.05 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.79 (d, 1.95 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.94 (s, 2.1 H, C(CH₃)₂), 0.86 (s, 1.95 H, C(CH₃)₂), 0.85 (s, 1.95 H, C(CH₃)₂) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.2 (min), 166.1 (maj), 164.1 (maj), 163.9 (min), 162.9 (d, ¹*J*_{CF} = 243 Hz) (min), 162.8 (d, ¹*J*_{CF} = 243 Hz) (maj), 141.3 (maj), 140.9 (min), 139.0 (d, ³*J*_{CF} = 10 Hz) (maj), 138.9 (d, ³*J*_{CF} = 10 Hz) (min), 133.4 (maj), 133.3 (min), 130.0 (d, ³*J*_{CF} = 10 Hz) (min), 129.9 (d, ³*J*_{CF} = 10 Hz) (maj), 128.9 (min), 128.7 (maj), 127.8 (min), 127.6 (maj), 127.0 (maj), 126.6 (min), 118.5 (min), 118.4 (maj), 115.0 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (min), 114.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz) (maj), 111.1 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz) (min), 111.0 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz) (maj), 107.3 (d, ²*J*_{CF} = 26 Hz) (min), 107.2 (d, ²*J*_{CF} = 26 Hz) (maj), 65.4 (maj), 63.4 (min), 57.5 (maj), 56.6 (min), 54.8 (min), 54.7 (maj), 43.6 (min), 43.4 (maj), 35.3 (maj), 35.2 (min), 23.6 (min), 23.2 (maj), 22.9 (min), 22.4 (maj), 21.3 (maj), 20.4 (min), ppm.

HRMS (ESI⁺): *m/z* obliczone dla C₂₄H₂₇FN₂O₂Na [M+Na]⁺: 417.1954, znalezione: 417.1951.



N-(4-fluorofenyl)-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4-okso-1-(1-fenyletylo)azetyldyno-3-karboksyamid, (107ifa), (107'ifa)

Tabela 6, lp. 24

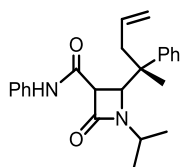
Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4 – 1:3, SiO₂) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 49%, w stosunku 64:36. Nadmiar diastereoizomeryczny de = 28%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (s, 0.64 H, NH), 8.40 (s, 0.36 H, NH), 7.54-7.50 (m, 2 H, ArH), 7.45-7.42 (m, 1 H, ArH), 7.40-7.34 (m, 2 H, ArH), 7.32-7.29 (m, 2 H, ArH), 7.05-6.97 (m, 2 H, ArH), 5.81-5.70 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 5.08-5.05 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 5.00-4.94 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂), 4.64 (q, 0.36 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.51 (q, 0.64 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 3.97 (d, 0.64 H, *J* = 2.4 Hz, H-3), 3.80-3.79 (m, 1 H, H-3, H-4), 3.77 (d, 0.36 H, *J* = 2.4 Hz, H-4), 2.09-1.91 (m, 2 H, CH₂CH=CH₂), 1.87 (d, 1.08 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.79 (d, 1.92 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 0.95 (s, 1.08 H, C(CH₃)₂), 0.94 (s, 1.08 H, C(CH₃)₂), 0.86 (s, 1.92 H, C(CH₃)₂), 0.85 (s, 1.92 H, C(CH₃)₂) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.4 (min), 166.2 (maj), 163.9 (maj), 163.8 (min), 159.4 (d, ¹*J*_{CF} = 242 Hz) (min), 159.3 (d, ¹*J*_{CF} = 242 Hz) (maj), 141.4 (maj), 140.9 (min), 133.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz), 133.5 (maj), 133.4 (min), 128.9 (min), 128.7 (maj), 127.8 (min), 127.6 (maj), 127.0 (maj), 126.6 (min), 121.6 (d, ²*J*_{CF}

= 22Hz) (min), 121.5 (d, $^3J_{CF} = 8$ Hz) (maj), 118.5 (min), 118.4 (maj), 115.6 (d, $^2J_{CF} = 22$ Hz) (min), 115.5 (d, $^2J_{CF} = 22$ Hz) (maj), 65.6 (maj), 63.5 (min), 57.5 (maj), 56.6 (min), 54.7 (min), 54.5 (maj), 43.7 (min), 43.5 (maj), 35.3, 23.6 (min), 23.2 (maj), 22.9 (min), 22.5 (maj), 21.3 (maj), 20.4 (min), ppm.

HRMS (ESI+): m/z obliczone dla $C_{24}H_{27}FN_2O_2Na$ $[M+Na]^+$: 417.1954, znalezione: 417.1940.



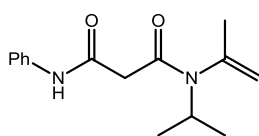
1-izopropyl-2-okso-N-fenyl-4-(2-fenylpent-4-en-2-yl)azetyldyno-3-karboksyamid, (127), (127'), schemat 75

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4, SiO_2) uzyskano mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%, w stosunku 51:49.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.50 (s, 0.5 H, NH), 7.95 (s, 0.5 H, NH), 7.57-7.54 (m, 1 H, ArH), 7.46-7.21 (m, 8 H, ArH), 7.12-7.03 (m, 1 H, ArH), 5.67-5.56 (m, 0.5 H, $CH_2CH=CH_2$), 5.42-5.31 (m, 0.5 H, $CH_2CH=CH_2$), 5.14-4.93 (m, 2 H, $CH_2CH=CH_2$), 4.41 (d, 0.5 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 4.30 (d, 0.5 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 3.84 (d, 0.5 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 3.54 (d, 0.5 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 3.44 (sep, 0.5 H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.91 (dd, 0.5 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 2.83 (dd, 0.5 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 2.70 (sep, 0.5 H, $J = 6.4$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.44 (dd, 0.5 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 2.33 (dd, 0.5 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 1.46 (d, 1.5 H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.44 (s, 1.5 H, CH_3), 1.40 (s, 1.5 H, CH_3), 1.25 (d, 1.5 H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.19 (d, 1.5 H, $J = 6.4$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.91 (d, 1.5 H, $J = 6.4$ Hz, $CH(CH_3)_2$), ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.3, 166.2, 164.0, 163.5, 141.3, 141.0, 137.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 127.8, 127.5, 127.0, 126.6, 124.5, 124.4, 120.0, 119.9, 119.8, 119.7, 83.1, 66.5, 64.1, 62.2, 57.1, 56.5, 54.8, 54.6, 42.4, 32.3, 28.0, 27.5, 27.4, 26.3, 25.9, 21.1, 20.3, ppm.

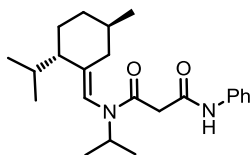
7.2.3 N-alkenylmalonoenamidy jako produkty uboczne reakcji pochodnej kwasu Meldruma z iminą



N1-izopropyl-N1-(2-metyloprop-1-en-1-yl)-N3-fenylmalonoamid, (115), schemat 72

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:3, SiO_2) uzyskano w postaci żółtego oleju z wydajnością 42%,

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.35 (s, 1 H, NH), 7.61-7.58 (m, 2 H, ArH), 7.36-7.31 (m, 2 H, ArH), 7.13-7.09 (m, 1 H, ArH), 5.77-5.74 (m, 1 H, $CHC(CH_3)$), 4.89-4.83 (m, 1 H, $CHCH_3$), 3.37 (s, 2 H, $C(O)CH_2C(O)$), 1.86-1.85 (d, 3H, $J = 4$ Hz, CH_3), 1.63-1.62 (d, 3H, $J = 4$ Hz, CH_3), 1.13-1.11 (d, 6H, $J = 8$ Hz $CH(CH_3)_2$) ppm.



N¹-Izopropyl-N¹-((E)-((2R,5S)-2-izopropyl-5-mrtylocykloheksylideno)metylo-N³-fenylo-malonoamid, (123), schemat 75

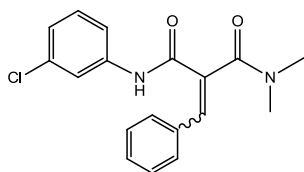
Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:4, SiO₂) uzyskano w postaci żółtego oleju z wydajnością 8%,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.44 (s, 1 H, NH), 7.61-7.59 (m, 2 H, ArH), 7.36-7.32 (m, 2 H, ArH), 7.13-7.09 (m, 1 H, ArH), 5.68 (s, 1 H, CH=C), 4.89 (qv, 1 H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 3.40 (d, 1 H, *J* = 18.0 Hz, C(O)CH₂C(O)), 3.32 (d, 1 H, *J* = 18.0 Hz, C(O)CH₂C(O)), 2.39-2.36 (m, 1 H), 2.16-2.09 (m, 1 H), 1.95-2.83 (m, 3 H), 1.75-1.67 (m, 1 H), 1.58-1.45 (m, 1 H), 1.44-1.33 (m, 1 H), 1.30-1.21 (m, 1 H), 1.15 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.12 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.05 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.95 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.91 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃).

7.3 Synteza 2-arylideno malonoamidów

Ogólna procedura

Do roztworu pochodnej kwasu Meldruma **101** (1 mmol) w suchym chlorobenzenu (10 ml) dodano odpowiednią sól iminową **130a-d** (2 mmol). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkty oczyszczano chromatograficznie.



2-Benzylideno-N¹-(3-chlorofenilo)-N³,N³-dimetylo-malonoamid, (132ca), (132'ca)

Tabela 13, lp. 1

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 95% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1.16.

(E)-izomer (132ca) 170 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.36 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.40 (s, 5 H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H),

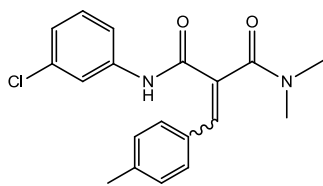
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.0, 162.1, 139.6, 138.9, 134.5, 133.7, 130.1, 129.9, 129.3, 128.9, 128.7, 124.4, 120.2, 118.1, 37.8, 34.9;

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₇ClN₂O₂Na: 351.0876; znalezione: 351.0862.

(Z)-izomer (132'ca) 144 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.15 (s, 1 H), 7.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.38-7.36 (m, 4 H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.1, 162.7, 138.8, 136.5, 134.5, 133.3, 131.3, 129.9, 129.6, 129.2, 128.6, 124.4, 120.0, 117.9, 39.6, 35.3,

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₇ClN₂O₂Na: 351.0876; znalezione: 351.0869.



N¹-(3-chlorofenyl)-N³,N³-dimetylo-2-(4-metylobenzylideno)malonoamid, (132cb), (132'cb)

Tabela 13, lp. 2

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 97% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1.31.

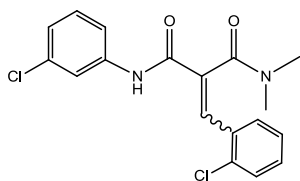
(E)-izomer (132cb) 189 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.33 (s, 1 H), 7.79-7.78 (m, 2 H), 7.46 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.32-7.25 (m, 3 H), 7.22-7.20 (m, 1 H), 7.10 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.3, 162.2, 140.6, 139.7, 139.0, 134.5, 130.9, 129.9, 129.7, 128.8, 128.1, 124.3, 120.1, 118.0, 37.8, 35.0, 21.5;

(Z)-izomer (132'cb) 145 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.22 (s, 1 H), 7.78 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (dq, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.4, 162.8, 140.0, 138.9, 137.0, 134.6, 131.3, 130.4, 130.0, 129.4, 129.3, 124.4, 120.0, 117.9, 39.7, 35.3, 21.4,

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₉H₁₉ClN₂O₂Na: 365.1033; znalezione: 365.1045.



2-(2-Chlorobenzylideno)-N¹-(3-chlorofenyl)-N³,N³-dimetylmalonoamid, (132cc), (132'cc)

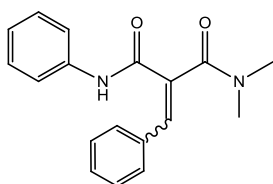
Tabela 13, lp. 3

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2, SiO₂) otrzymano mieszaninę dwóch izomerów (Z) i (E) z wydajnością 89% w postaci brązowego oleju, w stosunku 1:1. Stosunek stereoisomerów ustalono na podstawie widma ¹H NMR.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.72 (s, 0.5 H), 9.44 (s, 0.5 H), 8.02 (s, 0.5 H), 7.81 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.5 H), 7.72 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5 H), 7.48-7.45 (m, 1.5H), 7.41 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 0.5 H), 7.37-7.30 (m, 1.5 H), 7.29-7.17 (m, 2.5 H), 7.10 (dq, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 0.5 H), 7.07-7.04 (m, 1H), 3.33 (s, 1.5 H), 3.09 (s, 1.5 H), 2.92 (s, 1.5 H), 2.61 (s, 1.5 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.0, 169.4, 161.6, 161.4, 138.9, 138.7, 136.8, 135.0, 134.6, 134.5, 134.4, 133.8, 132.6, 132.5, 132.1, 131.2, 131.1, 130.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.4, 129.1, 126.9, 126.8, 124.4, 124.3, 120.2, 119.9, 118.0, 117.8, 39.9, 37.8, 35.3, 34.9,

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₂Na: 385.0487; znalezione: 385.0495.



2-Benzylideno-N¹,N¹-dimetylo-N³-fenylmalonoamid, (132aa), (132'aa)

Tabela 13, lp. 4

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 80% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 0.95.

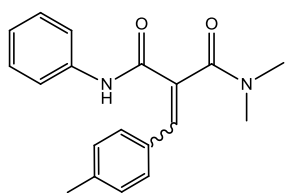
(E)-izomer (132aa) 115 mg, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.23$ (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.43-7.34 (m, 7 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.2$, 161.9, 139.0, 133.9, 129.9, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 124.4, 120.1, 37.8, 34.9;

(Z)-izomer (132'aa) 121 mg, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.92$ (s, 1 H), 7.59-7.53 (m, 4 H), 7.39-7.32 (m, 5 H), 7.15-7.11 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.2$, 162.6, 137.6, 135.9, 133.4, 131.7, 129.4, 129.3, 128.9, 128.6, 124.5, 119.9, 39.6, 35.3.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 317.1266; znalezione: 317.1260.



N^1, N^1 -dimetylo-2-(4-metylobenzylideno)- N^3 -fenylmalonoamid, (132ab), (132'ab)

Tabela 13, lp. 5

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO_2) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 86% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 0.7.

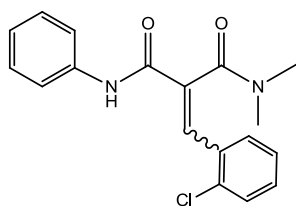
(E)-izomer (132ab) 110 mg, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.21$ (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 4 H), 7.21-7.19 (m, 2 H), 7.15-7.11 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.5$, 162.1, 140.4, 139.2, 137.8, 131.0, 129.6, 128.9, 128.8, 128.6, 124.3, 120.1, 37.8, 34.9, 21.4;

(Z)-izomer (132'ab) 155 mg, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.98$ (s, 1 H), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.35-7.18 (m, 2 H), 7.17-7.11 (m, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.4$, 162.8, 139.7, 137.7, 136.2, 130.7, 130.5, 129.4, 129.3, 128.9, 124.4, 119.9, 39.6, 35.3, 21.4;

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 331.1422; znalezione: 331.1416.



2-(2-Chlorobenzylideno)- N^1, N^1 -dimetylo- N^3 -fenylmalonoamid, (132ac), (132'ac)

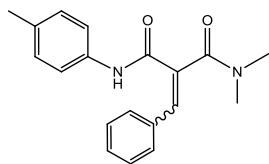
Tabela 13, lp. 6

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:1, SiO_2) otrzymano mieszaninę dwóch izomerów (Z) i (E) z wydajnością 74% w postaci brązowego oleju, w stosunku 1:1. Stosunek stereoisomerów ustalono na podstawie widma $^1\text{H NMR}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.45$ (s, 0.5 H), 9.33 (s, 0.5 H), 8.10 (s, 0.5 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.57-7.55 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 0.5 H), 7.46 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 0.5 H), 7.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 0.5 H), 7.38-7.28 (m, 3.5 H), 7.27-7.19 (m, 1 H), 7.16-7.08 (m, 1 H), 7.04 (s, 0.5 H), 3.33 (s, 1.5 H), 3.11 (s, 1.5 H), 2.93 (s, 1.5 H), 2.63 (s, 1.5 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.2$, 168.6, 161.4, 161.2, 137.7, 137.6, 136.6, 134.6, 134.3, 133.8, 132.7, 132.6, 132.6, 131.6, 130.9, 130.2, 129.9, 129.8, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 126.9, 126.8, 124.5, 124.4, 120.0, 119.9, 39.8, 37.8, 35.3, 34.9,

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₇ClN₂O₂Na: 351.0876; znalezione: 351.0870.



2-benzylideno-N¹,N¹-dimetylo-N³-(p-toluilo)malonoamid, (132ga), (132'ga)

Tabela 13, lp. 7

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 95% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 2.39.

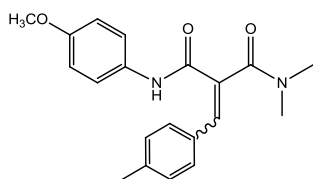
(E)-izomer (132ga) 207 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.14 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 5 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.2, 161.7, 138.8, 135.2, 134.0, 133.9, 129.9, 129.8, 129.4, 128.8, 128.7, 120.1, 37.8, 34.9, 20.9

(Z)-izomer (132'ga) 85 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.78 (s, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.38-7.33 (m, 3 H), 7.15-7.12 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.2, 162.5, 135.6, 135.0, 134.1, 133.5, 132.0, 129.5, 129.4, 129.3, 128.6, 119.9, 39.6, 35.2, 20.9;

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₉H₂₀N₂O₂Na: 331.1422; znalezione: 331.1412.



N¹-(4-metoksyfenylo)-N³,N³-dimetylo-2-(4-metylobenzylideno)malonoamid, (132db), (132'db)

Tabela 13, lp. 8

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 57% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 0.73

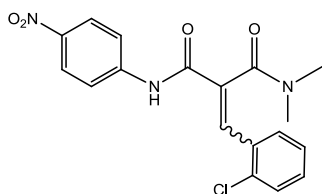
(E)-izomer (132db) 81 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.06 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57-7.53 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.91-6.87 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.5, 161.8, 156.4, 140.3, 138.8, 131.1, 131.0, 129.6, 128.7, 128.6, 121.7, 114.0, 55.4, 37.8, 34.9, 21.4;

(Z)-izomer (132'db) 110 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.82 (s, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.5, 162.6, 156.4, 139.7, 135.8, 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 129.3, 121.6, 114.0, 55.4, 39.6, 35.3, 21.3;

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ obliczone dla C₂₀H₂₂N₂O₃Na: 361.1528; znalezione: 361.1542.



2-(2-chlorobenzylideno)-N¹,N¹-dimetylo-N³-(4-nitrofenylo)malonoamid, (132bc), (132'bc)

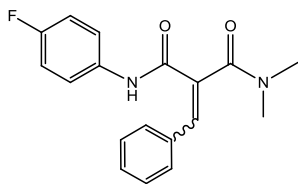
Tabela 13, lp. 9

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:1, SiO₂) otrzymano mieszaninę dwóch izomerów (Z) i (E) z wydajnością 80% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1. Stosunek stereoizomerów ustalono na podstawie widma ¹H NMR.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10.22 (s, 0.37 H), 9.94 (s, 0.63 H), 8.27-8.23 (m, 1.26 H), 8.20-8.16 (m, 0.74 H), 8.13 (s, 0.63 H), 7.86-7.82 (m, 1.26 H), 7.75-7.71 (m, 0.74 H), 7.49 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 0.63 H), 7.46-7.43 (m, 0.74 H), 7.40-7.22 (m, 2.63 H), 7.13 (s, 0.37 H), 3.37 (s, 1.11 H), 3.14 (s, 1.11 H), 2.94 (s, 1.89 H), 2.62 (s, 1.89 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.0, 168.3, 161.9, 161.8, 143.6, 143.6, 143.5, 143.4, 138.0, 136.8, 134.4, 133.8, 132.3, 131.3, 131.2, 130.6, 130.5, 129.9, 129.6, 129.5, 129.0, 127.0, 126.8, 125.0, 124.9, 119.6, 119.4, 40.0, 37.9, 35.5, 35.0,

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₆ClN₃O₄Na: 396.0727; znalezione: 396.0735.



2-benzylideno-N¹-(4-fluorofenylo)-N³, N³-dimetylomaloamid, (132ia), (132'ia)

Tabela 13, lp. 10

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 91% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1.33.

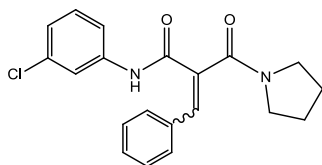
(E)-izomer (132ia) 165 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.27 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.40 (s, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.2, 161.9, 159.4 (d, *J*¹ = 242.1 Hz), 139.2, 133.8 (d, *J*⁴ = 1.8 Hz), 130.0, 129.4, 128.9, 128.7, 121.8 (d, *J*³ = 7.8 Hz), 115.6 (d, *J*² = 22.3 Hz), 37.8, 34.9;

(Z)-izomer (132'ia) 120 mg, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.05 (s, 1 H), 7.56-7.51 (m, 4 H), 7.40-7.34 (m, 3 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H),

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.2, 162.6, 159.4 (d, *J*¹ = 242.1 Hz), 136.1, 133.7 (d, *J*⁴ = 1.3 Hz), 133.4, 131.4, 129.5, 129.2, 128.6, 121.7 (d, *J*³ = 7.8 Hz), 115.6 (d, *J*² = 22.3 Hz), 39.6, 35.3;

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone dla C₁₈H₁₇FN₂O₂Na: 335.1172; znalezione: 335.1161.



N-(3-chlorofenylo)-3-fenylo-2-(pirolidyno-1-karbonylo)akrylamid (132cd), (132'cd)

Tabela 13, lp. 11

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO₂) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 68% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1.61.

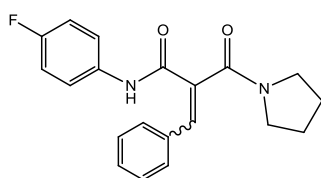
(E)-izomer (132cd) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.50$ (s, 1 H), 7.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.48-7.44 (m, 3 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.10 (dq, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.29-3.03 (m, 1 H), 2.91-2.46 (m, 1 H), 1.84-1.53 (m, 4 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167.3, 162.0, 139.4, 139.0, 134.6, 133.8, 130.5, 130.2, 129.9, 128.9, 128.7, 124.3, 120.1, 118.0, 47.4, 46.0, 25.5, 24.0$;

(Z)-izomer (132'cd) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.49$ (s, 1 H), 7.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.40 (dq, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.38-7.34 (m, 3 H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.10 (dq, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.01-1.95 (m, 4 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167.4, 162.6, 138.9, 137.9, 134.6, 133.3, 132.0, 129.9, 129.6, 129.4, 128.6, 124.4, 120.0, 117.9, 49.5, 46.3, 26.0, 24.4$;

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}$: 377.1033; znalezione: 377.1025.



N-(4-fluorofenilo)-3-fenyl-2-(pirolidyno-1-karbonylo)akrylamid (132id), (132'id)

Tabela 13, lp. 12

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 1:2-1:1, SiO_2) otrzymano dwa izomery z łączną wydajnością 77% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 1.45.

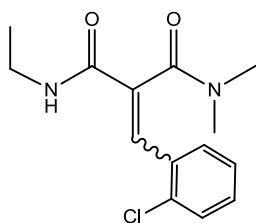
(E)-izomer (132id) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.40$ (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.64-7.60 (m, 2 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.42-7.36 (m, 3 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 3.63-3.50 (m, 2 H), 3.63-3.50 (m, 2 H), 3.34-3.10 (m, 1 H), 2.78-2.42 (m, 1 H), 1.88-1.55 (m, 4 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167.4, 161.8, 159.3$ (d, $J^1 = 242.0$ Hz), 139.0, 133.9 (d, $J^4 = 3.1$ Hz), 130.7, 130.1, 128.8, 128.7, 121.8 (d, $J^3 = 7.8$ Hz), 115.6 (d, $J^2 = 22.4$ Hz), 47.3, 46.0, 25.5, 24.0;

(Z)-izomer (132'id) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.29$ (s, 1 H), 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.37-7.34 (m, 3 H), 7.05-7.00 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.02-1.95 (m, 4 H),

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167.5, 162.5, 159.4$ (d, $J^1 = 242.1$ Hz), 137.4, 133.8 (d, $J^4 = 2.8$ Hz), 133.4, 132.3, 129.5, 129.4, 128.5, 121.6 (d, $J^3 = 7.8$ Hz), 115.5 (d, $J^2 = 22.3$ Hz), 49.5, 46.2, 26.0, 24.4.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$: 361.1328; znalezione: 361.1320.



2-(2-chlorobenzylideno)-N¹-etylo-N³,N³-dimetylomalonamid (132lc, 132'lc)

Tabela 13, lp. 13

Po chromatografii kolumnowej (EtOAc:Heksan 2:1, SiO_2) otrzymano mieszaninę dwóch izomerów (Z) i (E) z wydajnością 89% w postaci brązowego oleju, w stosunku 132 do 132' 3.

Stosunek stereoizomerów ustalono na podstawie widma $^1\text{H NMR}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.98$ (s, 0.75 H), 7.49 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 0.25 H), 7.42 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 0.75 H), 7.38 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 0.63 H), 7.34-7.20 (m, 2.75 H), 7.10 (brs, 0.75 H), 7.02 (brs, 0.25 H), 6.90 (s, 0.25 H), 3.39 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H), 3.33-3.25 (m, 1.25 H), 3.07 (s, 0.75 H), 2.86 (s, 2.25 H), 2.60 (s, 2.25 H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2.25 H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.75 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 168.9, 168.6, 163.6, 163.0, 135.0, 134.2, 133.7, 133.4, 132.8, 132.7, 132.5, 131.6, 130.5, 130.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.1, 126.8, 126.6, 39.7, 37.7, 35.2, 34.8, 34.7, 34.4, 14.6, 14.4$,
HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$: 303.0876; znalezione: 303.0884.

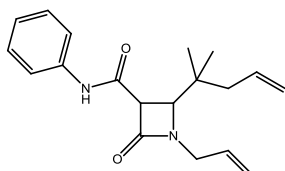
7.4 Synteza prekursorów metatezy: β -laktamów i 1,3-oksazynonów.

Ogólna procedura syntezy β -laktamów **136**

Pochodzą kwasu Meldruma **100/101** (1mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (5 ml). Dodano iminę **141a/141b** (1,5mmola). Po ochłodzeniu do 0°C , nasycano gazowym chlorowodem przez 20min. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika do zaniku substratu. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a produkty rozdzielano chromatograficznie w układach AcOEt/ Heksan.

Ogólna procedura syntezy oksazynonów **137 i 138**

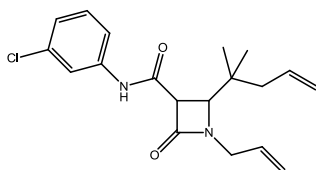
Pochodzą kwasu Meldruma **100/101** (1mmol) rozpuszczono w suchym toluenie (5 ml). Dodano iminę **141a/141b** (1,5mmola). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika do zaniku substratu. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a produkty rozdzielano chromatograficznie w układach AcOEt/ Heksan.



1-allilo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4-okso-N-fanyloazetydino-3-karboksyamid, 136aa

Tabela 14, lp. 1

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.0, 163.7, 137.4, 133.5, 131.4, 128.9, 124.5, 119.8, 119.1, 118.5, 64.2, 55.3, 45.5, 43.7, 35.4, 23.5, 22.6.

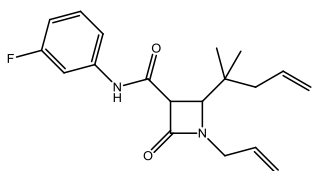


1-allilo-N-(3-chlorofenylo)-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4-oksoazetydino-3-karboksyamid, 136ba

Tabela 14, lp. 2

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (s, 1H, NH), 7.73-7.71 (m, 1H, ArH), 7.32-7.29 (m, 1H, ArH), 7.22-7.17 (m, 1H, ArH), 7.08-7.06 (m, 1H, ArH), 5.92-5.76 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.32-5.30 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.29-5.27 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.15-5.07 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.25 (ddt, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, NCH_2), 3.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, $^\beta\text{CH}$), 3.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^\beta\text{CH}$), 3.73-3.67 (m, 1H, NCH_2), 2.14-2.09 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.02 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.8, 163.8, 138.5, 134.6, 133.4, 133.1, 129.8, 124.5, 119.8, 119.2, 118.6, 117.6, 64.1, 55.3, 45.6, 43.7, 35.4, 30.9, 23.5, 22.6.

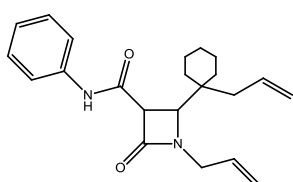


1-allylo-N-(3-fluorofenyl)-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4-oksoazetyldino-3-karboksyamid, 136ca

Tabela 14, lp. 3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (s, 1H, NH), 7.53-7.49 (m, 1H, ArH), 7.26-7.19 (m, 1H, ArH), 7.14-7.12 (m, 1H, ArH), 6.82-6.77 (m, 1H, ArH), 5.94-5.77 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.33-5.30 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.29-5.27 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16-5.07 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.24 (ddt, $J = 1.2$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, NCH_2), 3.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.73-3.63 (m, 1H, NCH_2), 2.14-2.10 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 163.8, 133.4, 131.3, 130.0, 129.9, 119.2, 118.6, 115.0, 111.2, 111.0, 107.4, 107.1, 64.1, 55.4, 45.6, 43.7, 35.4, 23.5, 22.6.

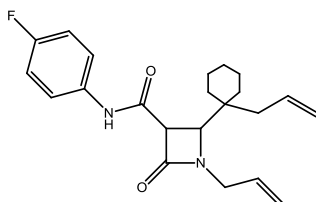


1-allylo-2-(1-allylocykloheksylo)-4-okso-N-fenylazetyldino-3-karboksyamid, 136ab

Tabela 14, lp. 4

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (s, 1H, NH), 7.56-7.52 (m, 1H, ArH), 7.31-7.26 (m, 2H, ArH), 7.11-7.07 (m, 1H, ArH), 5.96-7.73 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.32-5.29 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.28-5.26 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16-5.05 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.25 (ddt, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, NCH_2), 4.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 4.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.71-3.65 (m, 1H, NCH_2), 2.31-2.21 (m, 2H, $\text{C}(\text{cHex})\text{CH}_2$), 1.66-1.23 (m, 10H, cHex).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 163.9, 137.5, 133.8, 133.4, 128.9, 124.4, 119.8, 119.1, 118.3, 117.8, 62.7, 55.1, 45.7, 37.7, 37.3, 33.5, 31.9, 31.6, 25.7, 23.0, 21.1, 20.9.

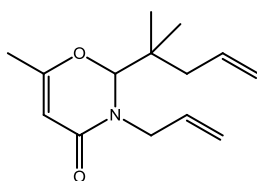


1-allylo-2-(1-allylocykloheksylo)-N-(4-fluorofenyl)-4-oksoazetyldino-3-karboksyamid, 136db

Tabela 14, lp. 5

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ : 8.64 (s, 1H, NH), 7.50-7.45 (m, 2H, ArH), 6.99-6.93 (m, 2H, ArH), 5.95-7.72 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.34-5.30 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.29-5.27 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.15-5.03 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.26 (ddt, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, NCH_2), 4.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 4.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.74-3.65 (m, 1H, NCH_2), 2.32-2.21 (m, 2H, $\text{C}(\text{cHex})\text{CH}_2$), 1.66-1.23 (m, 10H, cHex).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.2, 163.8, 133.7, 133.6, 131.5, 121.6, 121.5, 118.4, 117.8, 115.3, 115.6, 62.6, 55.0, 45.7, 37.7, 37.3, 33.5, 31.9, 31.6, 25.7, 23.0, 21.1, 20.9.

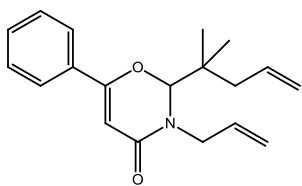


3-allylo-6-metylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-2H-1,3-oksazyn-4(3H)-on, 138aa

Tabela 14, lp. 6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.85-5.73 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.22-5.15 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14-5.06 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.12 (bs, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$), 5.00-4.94 (m, 1H, NCH_2), 4.98 (s, 1H, OCHN), 3.25 (ddt, $J = 2.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H, NCH_2), 2.20-2.07 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.94 (d, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 0.99 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.8, 162.8, 133.6, 132.7, 118.8, 117.1, 99.2, 93.2, 48.7, 44.0, 42.2, 23.2, 19.4.

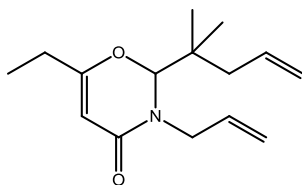


3- allylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-6-fenylo-2H-1,3-oksazyn-4(3H)-on, 138ba

Tabela 14, lp. 7

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75-7.72 (m, 2H, ArH), 7.49-7.43 (m, 3H, ArH), 5.90-5.78 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.87 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$), 5.27-5.24 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.23-5.21 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.22 (s, 1H, OCHN), 5.18-5.11 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.05 (ddt, $J = 2.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz. $J = 16\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 3.38-3.33 (m, 1H, NCH_2), 2.30-2.25 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 2.21-2.16 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.2, 162.0, 133.4, 132.6, 131.6, 131.1, 128.7, 126.0, 118.8, 117.3, 96.7, 93.3, 48.9, 44.1, 42.9, 23.4, 23.2

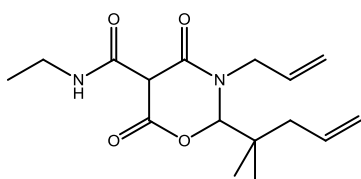


3-allylo-6-etylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-2H-1,3-oksazyn-4(3H)-on, 138ca

Tabela 14, lp. 8

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.85-5.73 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.22-5.15 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.16-5.06 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.10 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$), 5.01-4.95 (m, 1H, NCH_2), 4.99 (s, 1H, OCHN), 3.22 (ddt, $J = 2.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz. $J = 16\text{Hz}$ 1H, NCH_2), 2.20-2.08 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.17-1.13 (t, 3H, CH_3-CH_2), 0.99 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 163.0, 133.5, 132.7, 118.6, 117.0, 97.4, 93.0, 48.7, 43.9, 42.8, 23.4, 23.19, 23.17, 10.2.



3-allylo-N-etylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4,6-dioekso-1,3-oksazynano-5-karboksyamid, 137ca

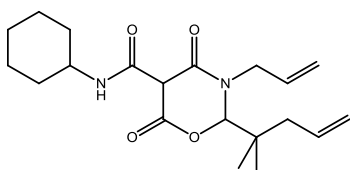
Tabela 14, lp. 11

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 9.75 (d, $J = 7.2$ Hz 0.15H, NH), 8.91 (d, $J = 7.6$ Hz 0.85H, NH), 5.85-5.74 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.27-5.25 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.24-5.21 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16-5.14 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.13-5.10 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.91 (s, 1H, OCHN), 4.87-4.79 (ddt, $J = 2.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz. $J = 16.4\text{Hz}$, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 3.44-3.41 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.40-3.38 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 2.24-2.07 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.28-1.24 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$) 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 170.0, 165.5, 133.2, 131.8, 118.9, 117.6, 91.0, 48.8, 43.8, 42.3, 34.7, 22.8, 22.2, 14.6.

3-allylo-N-cykloheksylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4,6-dioekso-1,3-oksazynano-5-karboksyamid, 137fa

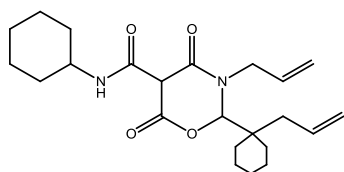
Tabela 14, lp. 12



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 9.80 (d, $J = 7.2$ Hz 0.2H, NH), 8.96 (d, $J = 7.6$ Hz 0.8H, NH), 5.85-5.72 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.28-5.25 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.25-5.21 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16-5.14 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.13-5.09 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.91 (s, 1H, OCHN), 4.83 (ddt, $J = 2.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz. $J = 16.4\text{Hz}$, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 3.85-3.75 (m, 1H, $\text{CHNHC}(\text{O})$), 3.41 (ddt, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz. $J = 16.4\text{Hz}$, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 2.24-2.08 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.98-1.30 (m, 10H, cHex) 0.98 (s, 3H, CH_3).

CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.0, 169.7, 165.5, 133.2, 131.9, 118.9, 117.6, 90.9, 48.9, 48.8, 43.8, 42.3, 32.6, 25.2, 24.4, 22.8, 22.2

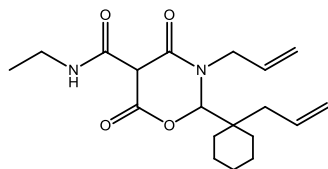


3-allylo-2-(1-allylcyclohexylo)-N-cyclohexylo-4,6-dioxo-1,3-oxazynano-5-karboksyamid, 137fb

Tabela 14, lp. 13

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 15.05 (s, 1H, CH(C(O))₃), 9.78 (d, J = 8.0 Hz 0.2H, NH), 8.95 (d, J = 7.6 Hz 0.8H, NH), 5.88-5.72 (m, 2H, CH₂=CH), 5.26-5.13 (m, 4H, C=CH₂), 4.99 (s, 1H, OCHN), 4.81 (ddt, J = 2.0 Hz, J = 4.0 Hz, J = 16.0 Hz, 1H, NCH₂C=CH₂), 3.85-3.75 (m, 1H, cHexN), 3.36 (ddt, J = 1.2 Hz, J = 6.4 Hz, J = 16.0 Hz, 1H, NCH₂C=CH₂), 2.45-2.29 (m, 2H, C(cHex)CH₂), 2.01-1.92 (m, 2H, cHex), 1.81-1.73 (m, 2H, cHex), 1.67-1.52 (m, 4H, cHex), 1.49-1.18 (m, 12H, cHex).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 169.7, 165.8, 133.2, 131.9, 118.8, 117.5, 89.5, 49.3, 48.8, 46.6, 34.6, 32.7, 32.6, 29.7, 25.5, 25.3, 24.4, 20.8

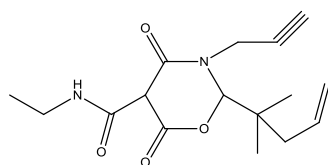


3-allylo-2-(1-allylcyclohexylo)-N-etylo-4,6-dioxo-1,3-oxazynano-5-karboksyamid, 137eb

Tabela 14, lp. 14

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 15.14 (s, 1H, CH(C(O))₃), 8.91 (s, 1H, NH), 5.87-5.74 (m, 2H, CH₂=CH), 5.26-5.15 (m, 4H, CH=CH₂), 5.00 (s, 1H, OCHN), 4.81 (ddt, J = 2.0 Hz, J = 4.0 Hz, J = 16.0 Hz, 1H, NCH₂C=CH₂), 3.84-3.71 (m, 2H, CH₃CH₂N), 3.34 (ddt, J = 1.2 Hz, J = 6.4 Hz, J = 16.0 Hz, 1H, NCH₂C=CH₂), 2.45-2.29 (m, 2H, C(cHex)CH₂), 1.66-1.35 (m, 10H, cHex), 1.30-1.23 (m, 3H, CH₃CH₂N).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.6, 161.7, 129.7, 128.7, 118.8, 118.6, 97.3, 97.0, 41.4, 41.0, 38.7, 26.2, 21.6, 19.2

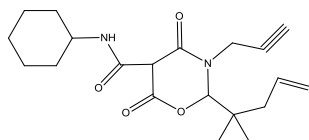


N-etylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4,6-dioxo-3-(prop-2-yn-1-ylo)-1,3-oxazynano-5-karboksyamid 146j

Tabela 18, lp. 3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 15.10 (s, 1H, CH(C(O))₃), 9.75 (s, 1H, NH), 5.87-5.77 (m, 1H, CH₂=CH), 5.25-5.17 (m, 1H, CH=CH₂), 5.25 (s, 1H, OCHN), 5.15-5.11 (m, 1H, CH=CH₂), 4.87-4.78 (dd, J = 2.4 Hz, J = 16.0 Hz, 1H, NCH₂CCH), 3.80-3.72 (dd, J = 2.8 Hz, J = 18.0 Hz, 1H, NCH₂CCH), 3.47-3.37 (m, 2H, CH₃CH₂N), 2.38-2.34 (m, 1H, NCH₂CCH), 2.25-2.11 (m, 2H, C(CH₃)₂CH₂), 1.29-1.25 (m, 3H, CH₃CH₂N) 0.99 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 169.7, 165.3, 133.1, 118.9, 119.0, 91.1, 43.3, 42.2, 36.3, 34.9, 22.6, 22.1, 14.6.



N-cykloheksylo-2-(2-metylopent-4-en-2-ylo)-4,6-diokso-3-(prop-2-yn-1-ylo)-1,3-oksazynano-5-karboksyamid 146k

Tabela 18, lp. 4

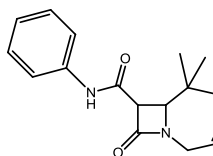
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.86-5.75 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.22 (s, 1H, OCHN), 5.16-5.10 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.84-4.80 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 1H, NCH_2CCH), 3.77-3.71 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 18.0$ Hz, 1H, NCH_2CCH), 2.38-2.34 (m, 1H, NCH_2CCH), 2.25-2.10 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), 1.95-1.25 (m, 11, cHex) 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 133.1, 118.9, 91.1, 49.1, 43.7, 42.2, 36.2, 32.6, 25.3, 24.4, 24.3, 22.6, 22.1

7.5 Synteza bicyklicznych β -laktamów i 1,3-oksazynonów w reakcji metatezy olefin

Ogólna procedura prowadzenia reakcji RCM:

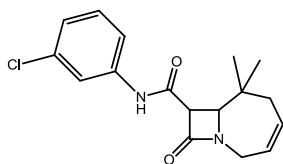
Prekursor **136/137/138** (0,1mmol) rozpuszczono w suchym dichloroetanie (3 ml). Dodano katalizator Grubbsa pierwszej generacji G1 **3** (10% mol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a produkty oczyszczano chromatograficznie w układach AcOEt/ Heksan.



6,6-dimetylo-9-okso-N-fenyl-1-azabicyklo[5.2.0]non-3-en-8-karboksyamid, 142aa

Tabela 15, lp. 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (s, 1H, NH), 7.57-7.55 (m, 2H, Ar), 7.35-7.31 (m, 2H, Ar), 7.15-7.18 (m, 1H, Ar), 5.73-5.67 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.69-5.61 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.37 (dd, $J = 4.8$, $J = 16.8$ Hz) Hz 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.69-3.65 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.24-2.20 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.15 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.01 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

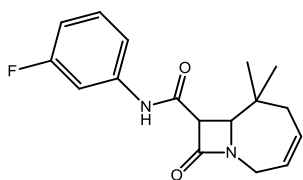


N-(3-chlorofenyl)-6,6-dimetylo-9-okso-1-azabicyklo[5.2.0]non-3-en-8-karboksyamid, 142ba

Tabela 15, lp. 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (s, 1H, NH), 7.64-7.62 (m, 1H, Ar), 7.24-7.21 (m, 1H, Ar), 7.14-7.10 (m, 1H, Ar), 7.00-6.97 (m, 1H, Ar), 5.64-5.57 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.52-5.47 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.27 (dd, $J = 5.6$, $J = 18.0$ Hz 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^{\beta}\text{CH}$), 3.61-3.57 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.14-2.12 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.04 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 0.90 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 163.9, 138.5, 134.6, 129.8, 128.7, 124.5, 124.1, 119.9, 117.7, 65.7, 56.3, 41.6, 40.6, 35.3, 27.1, 20.6



N-(3-fluorofenyl)-6,6-dimetylo-9-okso-1-azabicyklo[5.2.0]non-3-en-8-karboksyamid, 142ca

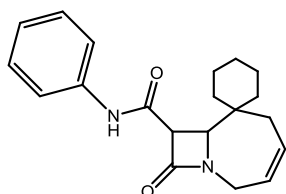
Tabela 15, lp. 3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H, NH), 7.55-7.51 (m, 1H, Ar), 7.26-7.22 (m, 1H, Ar), 7.16-7.14 (m, 1H, Ar), 6.84-6.79 (m, 1H, Ar), 5.73-5.67 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.61-5.56 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.37 (dd, $J = 5.6$, $J = 18.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^\beta\text{CH}$), 3.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $^\beta\text{CH}$), 3.70-3.66 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.23-2.20 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.14 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.00 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 163.9, 129.9, 128.7, 124.1, 115.0, 111.3, 111.1, 107.4, 107.2, 65.7, 56.3, 41.6, 40.6, 35.3, 27.1, 20.7

9-okso-N-fenyl-1-azaspiro[bicyklo[5.2.0]non[3]en-6,1'-cykloheksano]-8-karboksyamid, 142ab

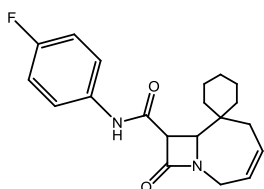
Tabela 15, lp. 4



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (s, 1H, NH), 7.56-7.54 (m, 2H, Ar), 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.12-7.09 (m, 1H, Ar), 5.71-5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.60-5.56 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.39 (dd, $J = 5.4$, $J = 18.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.95 (m, 2H, $^\beta\text{CH}$), 3.60-3.55 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.43 (dd, $J = 2.0$, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{cHexCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.12 (dd, $J = 6.4$, $J = 16.4$ Hz 1H, $\text{cHexCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.69-1.26

(m, 10H, cHex),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.4, 164.0, 137.4, 128.9, 127.5, 125.7, 124.4, 119.8, 66.1, 55.4, 42.1, 38.6, 34.3, 32.1, 31.0, 26.0, 21.3, 21.2.

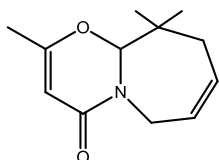


N-(4-fluorofenyl)-9-okso-1-azaspiro[bicyklo[5.2.0]non[3]en-6,1'-cykloheksano]-8-karboksyamid, 142db

Tabela 15, lp. 5

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (s, 1H, NH), 7.50-7.47 (m, 2H, Ar), 6.99-6.95 (m, 2H, Ar), 5.72-5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.60-5.55 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.41-4.35 (dd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.96 (s, 2H, $^\beta\text{CH}$), 3.95 (s, 2H, $^\beta\text{CH}$), 3.60-3.56 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.43 (dd, $J = 2.8$, $J = 16.4$ Hz 1H, $\text{cHexCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.12 (dd, $J = 6.4$, $J = 16.4$ Hz 1H, $\text{cHexCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.67-1.25 (m, 10H, cHex),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 163.9, 127.5, 125.7, 121.6, 121.5, 115.6, 115.4, 65.9, 55.3, 42.2, 38.6, 34.3, 32.1, 31.1, 25.9, 21.3, 21.2.

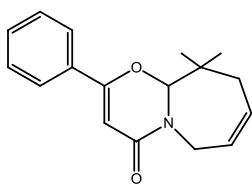


2,10,10-trimetylo-6,9,10,10a-tetrahydro-4H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepin-4-on, 143aa

Tabela 16, lp. 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.98-5.92 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.79-5.73 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.12 (s, 1H, NCHO), 5.02 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHC}(\text{O})$), 4.78 (dd, $J = 6.4$, $J = 16.4$ Hz 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.28 (dd, $J = 2.0$, $J = 16.0$ Hz 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.18-2.05 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.10 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 0.99 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 161.7, 129.7, 128.7, 97.0, 97.3, 41.4, 41.0, 38.7, 26.2, 21.6, 19.2.

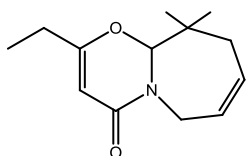


10,10-dimetylo-2-fenyl-6,9,10,10a-tetrahydro-4H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepin-4-on, 143ba

Tabela 16, lp. 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72-7.69 (m, 2H, Ar), 7.49-7.41 (m, 3H, Ar), 6.02-5.96 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.83-5.78 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.77 (s, 1H, NCHO), 5.33 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHC}(\text{O})$), 4.86 (dd, $J = 6.4$, $J = 16.4$, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.43 (dd, $J = 2.0$, $J = 16.0$ Hz 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.27-2.13 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.24 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 131.8, 130.9, 129.7, 128.6, 128.4, 125.9, 97.0, 95.2, 41.5, 41.0, 38.9, 26.3, 21.1.

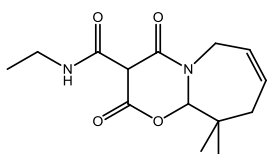


2-etylo-10,10-dimetylo-6,9,10,10a-tetrahydro-4H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepin-4-on, 143ca

Tabela 16, lp. 3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.00-5.94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.80-5.74 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.13 (s, 1H, NCHO), 5.02 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHC}(\text{O})$), 4.80-4.75 (dd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.28 (dd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.21 (qw, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 2.13-2.09 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.16 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.10 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 0.99 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.2, 161.9, 129.9, 128.7, 97.0, 95.5, 41.3, 40.9, 38.9, 26.4, 26.2, 21.6

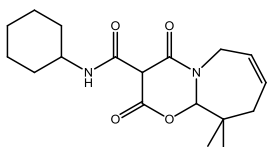


N-etylo-10,10-dimetylo-2,4-diokso-3,4,6,9,10,10a-heksahydro-2H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepino-3-karboksyamid, 144ea

Tabela 17, lp. 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.02 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 8.86 (s, 1H, NH), 6.05-5.99 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.89-5.83 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.08 (s, 1H, OCHN), 4.67-4.60 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.38-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.32-3.28 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.15 (dd, $J = 4.8$, $J = 15.2$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.07 (dd, $J = 8.0$, $J = 15.2$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.27-1.22 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 168.0, 164.9, 131.3, 128.3, 95.0, 41.6, 41.5, 38.7, 34.6, 26.4, 19.6, 14.7

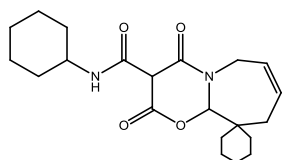


N-cykloheksylo-10,10-dimetylo-2,4-diokso-3,4,6,9,10,10a-heksahydro-2H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepino-3-karboksyamid, 144fa

Tabela 17, lp. 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.01 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 9.83 (d, $J = 7.2$ Hz 0.2H, NH), 8.90-8.88 (d, $J = 7.6$ Hz 0.8H, NH), 6.05-5.99 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.89-5.83 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.07 (s, 1H, OCHN), 4.68-4.60 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.83-3.72 (m, 1H, cHex), 3.37-3.24 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.16 (dd, $J = 4.8$, $J = 15.2$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.08 (dd, $J = 8.0$, $J = 15.2$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.96-1.92 (m, 2H, $\text{C}(\text{cHex})\text{CH}_2$), 1.77-1.74 (m, 2H, cHex), 1.63-1.60 (m, 2H, cHex), 1.43-1.32 (m, 4H, cHex), 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 168.0, 164.9, 131.3, 128.4, 95.0, 72.7, 48.6, 41.5, 38.8, 32.7, 26.4, 25.3, 24.4, 19.7.

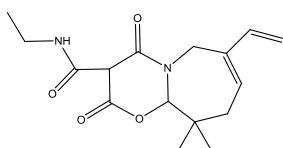


N-cykloheksylo-2,4-dioekso-2,3,4,6,9,10a-heksahydrospiro[[1,3]oksazyno[3,2-a]azepino-10,1'-cykloheksano]-3-karboksyamid, 144fb

Tabela 17, lp. 3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.01 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 9.81 (d, $J = 7.2$ Hz 0.2H, NH), 8.87 (d, $J = 7.6$ Hz 0.8H, NH), 6.08-5.99 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.89-5.79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.02 (s, 1H, OCHN), 4.66-4.61 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.81-3.74 (m, 1H, cHex), 3.42-3.31 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.58-2.52 (m, 1H, $\text{C}(\text{cHex})\text{CH}_2$), 2.09-1.16 (m, 20H, cHex), 1.88-1.82 (m, 1H, $\text{C}(\text{cHex})\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 168.3, 165.3, 130.6, 128.8, 95.3, 48.6, 44.6, 41.9, 32.8, 32.7, 31.2, 30.4, 30.9, 27.5, 25.7, 25.3, 34.5, 24.4, 21.0, 20.9

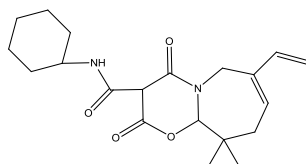


N-etylo-10,10-dimetylo-2,4-dioekso-7-winylo-3,4,6,9,10,10a-heksahydro-2H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepin-3-karboksyamid, 150j

Tabela 19, lp. 1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.02 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 8.92 (s, 1H, NH), 6.38-6.32 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.87-5.78 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.53-5.48 (m, 1H $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17-5.11 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 5.08 (s, 1H, OCHN), 5.00-4.95 (m, 1H $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.45-3.35 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{CH}$), 2.20-2.13 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.27-1.21 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$) 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 168.0, 164.8, 139.0, 137.0, 130.5, 112.9, 95.1, 41.6, 41.2, 39.0, 34.6, 26.4, 19.4, 14.7



N-cykloheksylo-10,10-dimetylo-2,4-dioekso-7-winylo-3,4,6,9,10,10a-heksahydro-2H-[1,3]oksazyno[3,2-a]azepin-3-karboksyamid, 150k

Tabela 19, lp. 2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.07 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}(\text{O}))_3$), 8.9 (d, $J = 7.6$ Hz 1, NH), 6.40-6.33 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.86-5.82 (m, 1H, $\text{C}(\text{CH})=\text{CH}$), 5.48-5.18 (m, 2H $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.08 (s, 1H, OCHN), 3.81-3.74 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{CH}$), 3.41-3.35 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{CH}$), 2.27-2.12 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.98-1.24 (m, 11H, cHex), 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 168.1, 164.8, 139.1, 137.0, 130.5, 112.8, 95.0, 72.7, 48.7, 41.6, 41.2, 39.1, 32.7, 26.4, 25.3, 24.4, 19.5.

-
- ¹ Red. G. I. Georg, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Wiley VCH, Nowy York, **1993**.
- ² F. Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.
- ³ Red. K. Brown, *Penicillin Man: Alexander Fleming And the Antibiotic Revolution*, History Press Sutton Publishing, 2005.
- ⁴ a) A. K. Bose, M. S. Manhas, A. Mathur, D. R. Wagle, red. G. Lukacs, *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Springer-Verlag, Barlin, **1993**, tom 2, 551; b) L. Zaffiri, J. Gardner, L. H. Toledo-Pereyra, *J. Invest. Surg.* **2012**, *25*, 67-77.
- ⁵ R. S. Keri, K. M. Hosamani, H. S. Reddy, R. V. Shingalapur, *Archiv der Pharmazie* **2010**, *343*, 237-247.
- ⁶ I. Banik, F. Becker, B. K. Banik, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12-15.
- ⁷ a) J. L. Betters, L. Yu, *Clin. Pharm. Ther.* **2010**, *87*, 117-121; b) E. K. Gupta, M. K. Ito, *Heart Dis.* **2002**, *4*, 399-409; c) J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1-9.
- ⁸ H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *356*, 51-123.
- ⁹ H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255-2256.
- ¹⁰ M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466-467.
- ¹¹ M. Chmielewski, Z. Kałuzka, W. Abramski, C. Belzecki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3035-3038.
- ¹² M. J. Miller, P. G. Mattingly, A. M. Morrison, J. F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7026-7032.
- ¹³ S. Calet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 931-934.
- ¹⁴ C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3223-3235.
- ¹⁵ L. Jiao, X. Liang, J. X. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 6983-6990.
- ¹⁶ L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129.
- ¹⁷ S. G. Amin, R. D. Glazer, M. S. Manhas, *Synthesis*, **1979**, 210-213.
- ¹⁸ a) M. Zarei, *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 118-120; b) M. Zarei, A. Jarrahpour, *Synlett* **2011**, *17*, 2572-2576; c) M. Zarei, Z. Karimi-Jaberi, A. Movahedi, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 728-734.
- ¹⁹ C. C. A. Cariou, G. J. Clarkson, M. Shipman, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9762-9764.
- ²⁰ E. Del Rio, R. Lopez, M. I. Menendez, T. L. Sordo, M. F. Ruiz-Lopez, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1826.
- ²¹ a) M. Brown, *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225; b) G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1685.
- ²² H. Feuer, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, wyd. 2, Wiley, Weinheim, **2008**.
- ²³ a) L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2382-2386; b) C. Ahn, J. W. Kennington, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282-6286.
- ²⁴ S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817-7844.
- ²⁵ Z. Kaluza, W. Abramski, C. Belzecki, J. Grodner, D. Mostowicz, R. Urbariski and M. Chmielewski, *Synlett* **1994**, 539-542.
- ²⁶ a) Z. Kaluza, B. Furman, M. Pate1, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2179-2186; b) Z. Kaluza, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1719-1730; c) M. Chmielewski, Z. Kałuzka, B. Furman *Chem. Commun.* **1996**, 2689-2696.
- ²⁷ S. H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 121.
- ²⁸ D. Tanner, P. Somafi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 613.
- ²⁹ S. Kobayashi, T. Iimori, T. Izawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2406.
- ³⁰ H. Huang, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1465.
- ³¹ a) R. Breckpot, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1923, *32*, 412; b) R. W. Holley, A. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2124.
- ³² S. Sebti, A. Foucaud, *Synthesis* **1983**, 546.

- ³³ a) M. R. Piotti, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 111-116; b) P. Davoli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, G. Torre, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 180-1812; c) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 518-521; d) V. Mahadevan, Y. Getzler, G. W. Coates, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2781-2784.
- ³⁴ V. Aggarwal, E. Alonso, M. Rerrara, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2335-2344.
- ³⁵ J. Kolb, B. Beck, A. Domling, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6897.
- ³⁶ A. K. Bose, M. S. Manhas, J. M. van der Veen, S. S. Bari, D. R. Wagle, *Tetrahedron* **1992** *48*, 4831-4844.
- ³⁷ T. E. Gunda, F. Sztaricskai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7985-7998.
- ³⁸ V. Farina, S. I. Hauck, D. G. Walker, *Synlett* **1992**, 761-763.
- ³⁹ G. I. Georg, Z. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 381-384.
- ⁴⁰ A. R. Todorov, V. B. Kurteva, R. P. Bontchev, N. G. Vassilev, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10339-10347.
- ⁴¹ E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, A. Bongini, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4409-4412.
- ⁴² A. L. Shaikh, A. S. Kale, M. A. Shaikh, G. V. Puranik, A. R. A. S. Deshmukh, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3380.
- ⁴³ M. D'hooghe, W. V. Brabandt, S. Dekeukeleire, Y. Dejaegher, N. De Kimpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, 6336.
- ⁴⁴ D. A. Evans, E. B. Sjögren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *27*, 3783-3786.
- ⁴⁵ B. Alcaide, A. Rodriguez-Vicente, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2005-2006.
- ⁴⁶ C. Palomo, J.M. Aizpurua, M. Legido, R. Galarza, P. M. Deya, J. Dunogues, J. P. Picard, A. Ricci, G. Seconi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1317-1318; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1239-1241.
- ⁴⁷ V. Srirajan, V. G. Puranik, A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5579-5584.
- ⁴⁸ C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Iturburu, R. Urchegui, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 240-224.
- ⁴⁹ a) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626; b) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi and T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592; c) C. R. Pitts, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930.
- ⁵⁰ A. Taggi, A. Hafez, H. Wack, B. Young, W. Drury, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.
- ⁵¹ S. France, H. Wack, A. Hafez, A. Taggi, D. Witsil, T. Lectka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603-1605.
- ⁵² B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578-1579.
- ⁵³ S. Chen, E. C. Salo, K. A. Wheeler, N. Kerrigan, *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 1784.
- ⁵⁴ a) Y. R. Zhang, L. He, X. Wu, P. L. Shao, S. Ye, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280; b) X. Huang, X. Chen, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7585-7587.
- ⁵⁵ N. Duguet, C. D. Campbell, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.
- ⁵⁶ I. Ojima, I. Habus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4289-4292.
- ⁵⁷ a) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. Park, C. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985-7012; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681-1683.
- ⁵⁸ H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tamioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060-2061.
- ⁵⁹ X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, Y. Zhang, W. L. Johnson, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3477-3479.
- ⁶⁰ a) M. Michalak, M. Stodulski, S. Stecko, M. Woźnica, O. Staszewska-Krajewska, P. Kalicki, B. Furman, J. Frelek, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10806-10817; b) S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402-7404; c) A. Mames, S. Stecko, P. Mikołajczyk, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580-7587; d) M. Maciejko, S. Stecko, O. Staszewska-Krajewska, M. Jurczak, B. Furman, M. Chmielewski, *Synthesis* **2012**, *44*, 2825-2839.
- ⁶¹ S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094-3100.
- ⁶² M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999-5004.
- ⁶³ M. M. C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572-4573.
- ⁶⁴ R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082-4085.

- ⁶⁵ a) M. C. Ye, J. Zhou, Z. Z. Huang, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2554-2555; b) M. C. Ye, J. Zhou, Z. Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576-3582.
- ⁶⁶ T. Saito, T. Kikuchi, H. Tanabe, J. Yahiro, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969-4972.
- ⁶⁷ A. G. Coyne, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 199-207.
- ⁶⁸ a) N. Calderon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327; b) N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127-132.
- ⁶⁹ R. L. Banks, G. C. Bailey, *Int. Eng. Prod. Dev.* **1964**, *3*, 170-173.
- ⁷⁰ a) H. S. Eleuterio, *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 55-61; b) H. S. Eleuterio, *patent niemiecki*, **DE107281**, 1960.
- ⁷¹ W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson, B. P. Montague, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337.
- ⁷² Y. Chauvin, J. L. Herisson, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- ⁷³ E. O. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-581.
- ⁷⁴ a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613; b) T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876-6878; c) E. V. Anslyn, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4880-2890.
- ⁷⁵ a) G. Wilkinson, *Science* **1974**, *185*, 109-112; b) G. Wilkinson, *Pure Appl. Chem.* **1959**, *71*, 627; c) R. R. Schrock, G. W. Parshall, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 243-268.
- ⁷⁶ a) R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797; b) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98; c) R. R. Schrock, *Science* **1983**, *219*, 13-18; d) J. Feldman, Schrock R. R., *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 1-6.
- ⁷⁷ a) J. Kress, M. Wesolek, J. A. Osborn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 514; b) J. Kress, M. Wesolek, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6346.
- ⁷⁸ a) F. Quignard, M. Leconte, J. M. Basset, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1816; b) F. Lefebvre, M. Lecomte, S. Pagano, A. Mutch, J. M. Basset, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3209-3226.
- ⁷⁹ B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542-7543.
- ⁸⁰ <http://www.nobelprize.org>.
- ⁸¹ M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- ⁸² S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- ⁸³ W pracy 16-elektronowe kompleksy rutenu nazywane będą katalizatorami.
- ⁸⁴ a) E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554; c) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.
- ⁸⁵ a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7545-7556; b) T. Vorfalt, K. Wannowius, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5533-5536.
- ⁸⁶ P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1124-1126.
- ⁸⁷ a) D.L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515; b) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039; c) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- ⁸⁸ T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 3867-3869.
- ⁸⁹ E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- ⁹⁰ G. S. Forman, A. E. McConnell, M. J. Hanton, A. M. Z. Slawin, R. P. Tooze, W. J. Rensburg, W. H. Meyer, C. Dwyer, M. M. Kirk, D. W. Serfontein, *Organometallics* **2004**, *23*, 4824-4827.
- ⁹¹ K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 285-292.
- ⁹² a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- ⁹³ a) N. Ledoux, B. Allaert, S. Pattyn, H. V. Mierde, C. Vercaemst, F. Verpoort, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4654; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T. L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.

- ⁹⁴ a) A. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363; b) A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530-5534; c) A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, D. A. Dixon, R. L. Harlow, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6812-6822.
- ⁹⁵ a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187; b) W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Bohm, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *48*, 1-69.
- ⁹⁶ T. Weskamp, W. C. Schatenmann, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.
- ⁹⁷ J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488-1489.
- ⁹⁸ A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23.
- ⁹⁹ J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- ¹⁰⁰ S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- ¹⁰¹ S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- ¹⁰² M. Bieniek, A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela, *Organometallics* **2007**, *26*, 1096-1099.
- ¹⁰³ a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794-796; b) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2403-2405; c) A. M. Dunne, S. Mix, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2733-2736.
- ¹⁰⁴ a) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040; b) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- ¹⁰⁵ T. Ritter, A. Hejl, A. G. Wenzel, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 5740-5745.
- ¹⁰⁶ A. Evidente, A. Cimmino, A. Andolfi, M. Vurro, M. C. Zonno, C. L. Cantrell, A. Motta, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1612-1619.
- ¹⁰⁷ A. Andolfi, M. Vurro, M. C. Zonno, C. Perrone, *Evidente Plant Sci.* **2008**, *175*, 818-825.
- ¹⁰⁸ B. L. Calve, B. Lallemand, C. Perrone, G. Lenglet, S. Depauw, G. Van Goietsenoven, M. Bury, M. Vurro, F. Herphelin, A. Andolfi, M. C. Zonno, V. Mathieu, F. Dufrasne, P. Van Antwerpen, Y. Poumay, M. H. David-Cordonnier, A. Evidente, R. Kiss, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2011**, 254.
- ¹⁰⁹ S. Coe, N. Pereira, J. Geden, G. J. Clarkson, D. J. Fox, R. M. Napier, P. Neve, M. Shipman, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7655-7663.
- ¹¹⁰ C. Walsh, *Nature* **2000**, *406*, 775-781.
- ¹¹¹ a) B. J. Hartman, A. Tomasz, *J. Bacteriol.* **1984**, *158*, 513; b) Y. Utsui, T. Yokota, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 397; c) D. Lim, N. C. Strynadka, *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 870.
- ¹¹² A. Sliwa, G. Dive, A. Zervosen, O. Verlaine, E. Sauvage, J. Marchand-Brynaert, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 344-351.
- ¹¹³ S. R. Woulfe, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3293-3296.
- ¹¹⁴ N. C. Cohen, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 259-264.
- ¹¹⁵ K. D. Watson, S. Carosso, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 358-361.
- ¹¹⁶ A. G. M Barrett, S. P. D Baugh, V. C. Gibson, P. A. Procopiu, *Chem. Commun.* **1997**, 1375-1376.
- ¹¹⁷ A. G. M. Barrett, S. P. Baker, S. P. D. Baugh, P. A. Procopiu, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716-3721.
- ¹¹⁸ C. A. Tarling, A. B. Holmes, R. E. Markwell, N. D. Pearson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 1695-1701.
- ¹¹⁹ a) T. F. Buckley, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222-4232; b) S. F. Martin, H. J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Pätzelt, M. N. Ramser, A. S. Wagman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264.
- ¹²⁰ a) L. Colombo, M. DiGiacomo, G. Papeo, O. Carugo, C. Scolastico, L. Manzoni, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4031-4034; b) T. Kolter, A. Giannis, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326.

- ¹²¹ N. Diedrichs, B. Westermann, *Synlett.*, **1999**, 7, 1127–1129.
- ¹²² D. Freitag, P. Schwaband, P. Metz, *Tetrahedron Letters* **1999**, 45, 3589–3592.
- ¹²³ D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4233–4237.
- ¹²⁴ K. Janikowska, N. Pawelska, S. Makowiec, *Synthesis* **2011**, 1, 69.
- ¹²⁵ N. Boyer, P. Gloanec, G. Nanteuil, P. Jubaulta, J. Ch. Quiriona, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12352–12366.
- ¹²⁶ Y. Yamamoto, Y. Watanabe, *Chem Pharm Bull.* **1987**, 35, 1871–1879.
- ¹²⁷ J. K. Mukhopadhyaya, S. Sklenák, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1325–1329.
- ¹²⁸ a) Y. Yamamoto, Y. Watanabe, *Chem Pharm Bull.* **1987**, 35, 1860–1870; b) F. Xu, J. D. Armstrong, G. X. Zhou, B. Simmons, D. Hughes, Z. Ge, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13002–13009.
- ¹²⁹ a) I. Ojima, S. Suga, R. Abe, *Chem. Lett.* **1980**, 853; b) R. C. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5239; c) J. Aszodi, A. Bonnet, G. Teutsch, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1579; c) G. I. Georg, Z. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 381–384.
- ¹³⁰ A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, *New J. Chem.* **2016**, 40, 6546–6549.
- ¹³¹ M. C. Schopohla, K. Bergandera, O. Kataevab, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2003**, 17, 1689–1694.
- ¹³² A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, *New J. Chem.* **2017**, 41, 2479–2489.
- ¹³³ A. Trifonova, P. G. Andersson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 445–452.
- ¹³⁴ G. Yu Ishmuratov, M. P. Yakovleva, G. V. Zaripova, L. P. Botsman, R. R. Muslukhov, G. A. Tolstikov, *Chemistry of Natural Compounds* **2004**, 40, 548–555.
- ¹³⁵ C. Spino, C. Godbout, Ch. Beaulieu, M. Harter, T. M. Mwene-Mbeja, L. Boisvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13312–13319.
- ¹³⁶ a) M. K. Holloway et al, *patent amerykański*, **US20070027071**, Luty 1 2007; b) S. J. Zuend et al, *Nature (London)*, **2009**, 461, 968–970; c) D. M. Hodgson, A. Charlton, *Tetrahedron* **2014**, 70, 2207–2236; d) A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Organic Letters* **2008**, 10, 1465–1468.
- ¹³⁷ a) M. Yoshida, E. Masaki, T. Terumine, S. Hara, *Synthesis*, **2014**, 46, 1367–1373; b) M. Yoshida, T. Terumine, E. Masaki, S. Hara, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10853–10859.
- ¹³⁸ T. T. Tidwell, *Ketenes II*; John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey, **2006**.
- ¹³⁹ C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 12, 3223–3235.
- ¹⁴⁰ a) K. Janikowska, S. Makowiec, J. Rachoń, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96, 978–984; b) K. Janikowska, S. Makowiec, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 975–988.
- ¹⁴¹ a) J. M. Knapp, J. S. Zhu, A. B. Wood, M. J. Kurth, *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 85–88; b) J. M. Knapp, J. C. Fettinger, M. J. Kurth, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4732–4735.
- ¹⁴² A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, *New Journal of Chemistry*, **2017**, DOI: 10.1039/c7nj00830a
- ¹⁴³ a) N. Pawelska, Ł. Ponikiewski, S. Makowiec, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 144, 65–68; b) P. Punda, Ł. Ponikiewski, S. Makowiec, *Helv. Chim. Acta*. **2013**, 96, 2081–2091; c) H. Emtenäs, L. Alderin, F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6756–6761.
- ¹⁴⁴ T. J. Katz, T. M. Sivavec. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737.
- ¹⁴⁵ S.H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10801–10802.
- ¹⁴⁶ R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 2518.
- ¹⁴⁷ C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1999–2021.