

UNIWERSYTET IM. A. MICKIEWICZA W POZNANIU
WYDZIAŁ CHEMII



Stereoselektywna addycja pochodnych *orto*-toluiloamidów do imin jako metoda syntezy alkaloidów protoberberynowych

Zofia Meissner

Praca przedstawiona
Radzie Naukowej Wydziału Chemii
Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu
celem uzyskania stopnia naukowego
doktora nauk chemicznych

Promotor:
Prof. UAM dr hab. Maria Chrzanowska

Poznań 2011

1	Wstęp	5
2	Część literaturowa	9
2.1	Budowa alkaloidów	9
2.2	Asymetryczna synteza ksylopininy	14
2.2.1	Wykorzystanie reakcji fotochemicznych	16
2.2.1.1	Użycie chiralnego enamidu	16
2.2.1.2	Chinina jako zewnętrzny induktor chiralności	19
2.2.2	Wykorzystanie chiralnej formamidyny	20
2.2.3	(S)-Fenyloglicynol jako pomocnik chiralny	21
2.2.4	Rozdział enancjomerów za pomocą soli kwasu winowego	23
2.2.5	Zastosowanie D-rybonolaktanu	25
2.2.6	Sultam Opolzera jako pomocnik chiralny	27
2.2.7	Chloromrówczan 8-fenylomentylu jako pomocnik chiralny	29
2.2.8	Zastosowanie chiralnej sulfinoiminy	31
2.2.9	Asymetryczna redukcja	37
2.2.10	Zastosowanie chiralnej oksazoliny	39
2.3	Przegląd metod asymetrycznej syntezy innych alkaloidów protoberberynowych	41
2.3.1	Protoberberyny niezawierające podstawników tlenowych w pierścieniu D	41
2.3.1.1	Wykorzystanie (–)-sparteiny jako liganda	41
2.3.1.2	(1R,2S)-2-amino-1-fenylpropanol w roli pomocnika chiralnego	42
2.3.1.3	(R)- i (S)-fenyloalaninol jako pomocnik chiralny	45
2.3.1.4	Wykorzystanie chiralnej sulfinoiminy	48
2.3.1.5	Redukcja z użyciem chiralnych katalizatorów rutenowych	50
2.3.1.6	Chiralne oksazoliny jako bloki budulcowe	52
2.3.2	Protoberberyny zawierające podstawniki tlenowe w pierścieniu D	55
2.3.2.1	Zastosowania chiralnej formamidyny	55
2.3.2.2	Zastosowanie chiralnych hydrazonów SAMP i RAMP	59
2.3.2.3	Asymetryczna hydrogenacja	63

2.3.2.4	Zastosowanie chiralnej sulfinoiminy _____	68
2.3.2.5	(S)- α -Metylobenzyloamina jako pomocnik chiralny _____	72
2.3.2.6	Wykorzystanie enzymu BBE _____	74
3	Dyskusja wyników _____	79
3.1	Synteza 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny 1 _____	79
3.1.1	Addycja nukleofilów węglowych do imin _____	80
3.1.1.1	Addycja związków litoorganicznych do imin _____	80
3.1.1.2	Addycja związków cynkoorganicznych _____	84
3.1.2	Przygotowanie substratów do syntezy 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny 1 _____	88
3.1.2.1	Otrzymywanie amidu <i>N,N</i> -dietylowego kwasu <i>o</i> -toluiloowego 130 _____	90
3.1.2.2	Otrzymywanie 2,2-dimetylo-3- <i>o</i> -toluiloooksazolidyny 4 _____	90
3.1.2.3	Badanie efektywności chiralnych ligandów w enancjoselektywnej syntezie 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny 1 _____	94
3.2	Synteza 8-oksoksylopininy 2 _____	107
3.2.1	Synteza racemicznej 8-oksoksylopininy <i>rac</i> - 2 _____	107
3.2.1.1	Synteza <i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamidu 322 z kwasu 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowego 323 _____	108
3.2.1.1.1	<i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamid 325 _____	108
3.2.1.1.2	Wymiana atomu bromu na grupę metylową: <i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2- metylobenzamid 322 _____	109
3.2.1.2	Otrzymywanie kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowego 330 _____	110
3.2.1.3	Synteza <i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamidu 322 z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowego 330 _____	112
3.2.1.4	Synteza (\pm)-8-oksoksylopininy <i>rac</i> - 2 _____	113
3.2.2	Synteza asymetryczna 8-oksoksylopininy 2 _____	116
3.2.2.1	Synteza (4 <i>S</i>)-2,2dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzylo- oksazolidyny 5 z kwasu 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowego 323 _____	116
3.2.2.1.1	Synteza (2 <i>S</i>)-2-(4,5-dimetoksy-2-bromobenzamido)-3-fenylpropanolu 334 _____	116
3.2.2.1.2	Zablokowanie grup: -N H i -OH w postaci oksazolidyny 335 _____	118
3.2.2.1.3	Wprowadzanie grupy metylowej w miejsce atomu bromu – oksazolidyna 5 _____	120

3.2.2.2	Synteza chiralnych amidów z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowego	
330		122
3.2.2.2.1	Synteza (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-3-fenylopropanolu	333 _ 122
3.2.2.2.2	Synteza (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-1-propanolu	337 _____ 124
3.2.2.3	Blokowanie grup –OH i –NH amidu w postaci oksazolidyny	_____ 125
3.2.2.3.1	Synteza (4S)-2,2-dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzylookszolidyny	5 _____ 126
3.2.2.3.2	Synteza (4S)-2,2-dimetylo-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-metylookszolidyny	6 _____ 128
3.2.2.4	(S)-(-)-8-oksoksylopinina	2 _____ 129
4	Podsumowanie	_____ 136
5	Część eksperymentalna	_____ 140
5.1	Uwagi ogólne	_____ 140
5.1.1	Odczynniki	_____ 140
5.1.2	Rozpuszczalniki organiczne	_____ 141
5.1.3	Środki suszące	_____ 141
5.1.4	Chromatografia cienkowarstwowa i kolumnowa.	_____ 141
5.1.5	Analizy spektralne	_____ 141
5.1.6	Inne pomiary	_____ 142
5.2	Aldehyd 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowy	326 _____ 143
5.3	2-(2-Bromo-4,5-dimetoksyfenylo)-1,3-dioksolan	327 _____ 144
5.4	2-(4,5-Dimetoksy-2-metylofenylo)-1,3-dioksolan	328 _____ 145
5.5	Aldehyd 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowy	329 _____ 146
5.6	Kwas 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowy	330 _____ 147
5.7	Przygotowanie chlorku kwasu 2-metylo-4,5-dimetoksybenzoesowego	331
oraz	chlorku kwasu 2-bromo-4,5-	
	dimetoksybenzoesowego	324 _____ 149
5.8	<i>N,N</i> -Dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamid	325 _____ 149
5.9	<i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamid	322 _____ 151
5.9.1	Synteza z <i>N,N</i> -dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamidu	325 _____ 151

5.9.2	Synteza z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowego 330	151
5.10	(2S)-2-(4,5-Dimetoksy-2-bromobenzamido)-3-fenylpropanol 334	153
5.11	(2S)-2-(4,5-Dimetoksy-2-metylobenzamido)-3-fenylpropanol 333	155
5.12	(2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-1-propanol 337	157
5.13	2-(o-Toluiloamido)etanol 308	159
5.14	(4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-bromobenzoilo)-4-benzylookszolidyna 335	161
5.15	(4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzylookszolidyna 5	163
5.16	(4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-metylookszolidyna 6	165
5.17	2,2-Dimetylo-3-o-toluilookszolidyna 4	167
5.18	6,7-Dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina 3	169
5.19	2,3-Dimetoksy-8-oksoberbina 1	169
5.20	8-Oksoksylopinina 2	172
6	Wykaz stosowanych skrótów	175
7	Literatura	176
8	Załączniki	183

1 Wstęp

Synteza stereoselektywna jest bardzo istotną gałęzią syntezy organicznej, zyskującą coraz większe zainteresowanie. Synteza enancjomerycznie czystych amin i ich pochodnych, w tym również alkaloidów, ma ogromne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym dla pozyskiwania aktywnych biologicznie substancji, ale także przyczynia się do rozwoju syntezy organicznej. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie alkaloidami izochinolinowymi w tym protoberberynowymi, które, mimo że znane są od przeszło dwóch stuleci ciągle przyciągają zainteresowanie chemików, a także farmaceutów z uwagi na ich ciekawe właściwości biologiczne. Już w latach sześćdziesiątych^{1,2} opublikowane zostały pierwsze prace na temat badania właściwości biologicznych m. in. (-)-ksylopininy **30**. Substancje do badań pozyskiwano z roślin. W krajach takich jak Kambodża³, Chiny⁴, czy Brazylia⁵ rośliny, których ekstrakty zawierały alkaloidy protoberberynowe, są stosowane w medycynie ludowej. Znalazły one zastosowanie w zwalczaniu takich dolegliwości jak: arytmia, nadciśnienie, dolegliwości gastryczne, reumatyzm, zaburzenia pamięci.

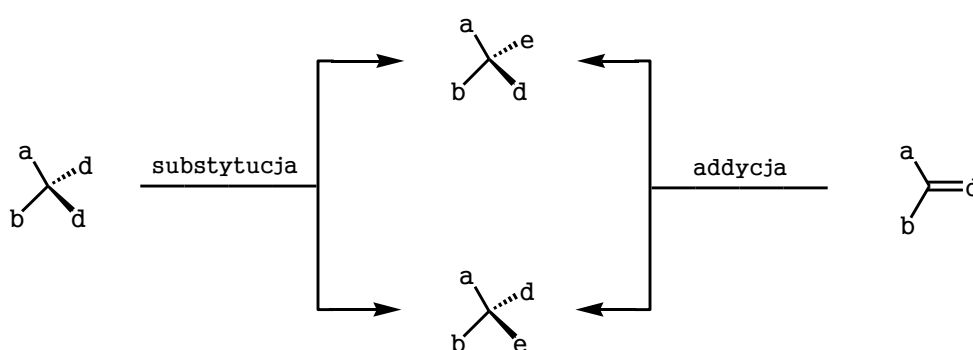
Mają one właściwości przeciwbakteryjne,⁶ przeciwgrzybicze,⁷ przeciwpierwotniakowe.^{8,9} W ostatnich latach szczególnie intensywnie prowadzone są badania nad zdolnościami protoberberyn i ich analogów do wiązania się z DNA,¹⁰⁻¹² co tłumaczy ich działanie przeciwnowotworowe. Szczególnie dobrze poznane są właściwości berberyny¹³, na temat której opublikowano ponad 300 prac. Obecnie berberynę bada się pod kątem oddziaływań na komórki nowotworowe, przede wszystkim nowotworów płuc.^{14,15} Inne alkaloidy protoberberynowe także wykazują obiecujące właściwości, jako leki przeciwnowotworowe.¹⁶ Prowadzone są także badania nad zastosowaniem alkaloidów protoberberynowych w walce z uzależnieniem od narkotyków.^{17,18}

W świetle ostatnich danych literaturowych obserwuje się wzrost udziału procentowego związków pochodzenia naturalnego i produktów syntezowanych na ich bazie wśród ogólnej liczby farmaceutyków dostępnych na rynku.¹⁹ Zawartość tych związków w roślinach jest jednak bardzo niewielka, dlatego też opracowanie metody syntezy, wydajnej, niedrogiej, a przede wszystkim pozwalającej na uzyskanie enancjomerycznie czystego produktu, ułatwi w znacznym stopniu poszukiwania środków do walki z różnymi schorzeniami, w tym nowotworami.

Mimo pojawiających się w literaturze chemicznej publikacji dotyczących nowych syntez układu protoberberynowego, stereoselektywne syntezy tych układów cechuje duża złożoność i wieloetapowość.²⁰ Dlatego opracowanie prostej i wydajnej metody, pozwalającej na dysponowanie wystarczającymi ilościami docelowego alkaloidu i jego

pochodnych, dla przeprowadzenia szczegółowych badań farmakologicznych jest zadaniem ciągle aktualnym.

Pozyskiwanie związków enancjomerycznie czystych może odbywać się poprzez rozdzielanie mieszaniny racemicznej lub na drodze syntezy stereoselektywnej. Pierwsza metoda jest atrakcyjna tylko wówczas, gdy po rozdzieleniu oba enancjomery można wykorzystać. Na ogół jednak, szczególnie w przemyśle farmaceutycznym tylko jeden z enancjomerów wykazuje właściwości terapeutyczne, drugi zaś jest albo zbędnym balastem albo jest wręcz toksyczny. Z tego względu to synteza stereoselektywna od lat cieszy się ogromnym zainteresowaniem.



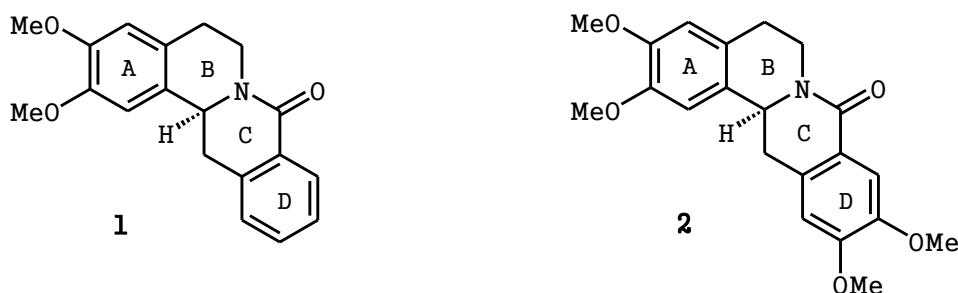
Rysunek 1

Synteza stereoselektywna (dawniej asymetryczna) jest to reakcja chemiczne, lub ciąg reakcji, w wyniku których w cząsteczce substratu tworzy się nowe centrum stereogeniczne, co prowadzi do powstania stereoizomerycznych produktów (enancjomerycznych lub diastereoizomerycznych) w nierównych ilościach. Nowego centrum stereogeniczne najczęściej tworzy się poprzez konwersję trygonalnego atomu węgla grupy funkcyjnej w tetraedyczny - addycja lub poprzez reakcję substytucji prowadzącą do otrzymania atomu węgla posiadającego cztery różne podstawniki (Rysunek 1) Stosowane są cztery główne strategie.^{21,22} Pierwsza, nazywana z języka angielskiego „*chiral pool*”, opiera się na zastosowaniu produktów naturalnych, które stanowią mają tanie i dostępne źródło związków enancjomerycznie czystych. Stosuje się głównie aminokwasy oraz węglowodany, których chiralny fragment wbudowywany jest następnie w cząsteczkę produktu. Ograniczeniem tej metody jest brak lub wysoka cena nienaturalnych enancjomerów. Drugim podejściem jest zastosowanie chiralnego substratu, który reaguje z cząsteczką achiralną dając diastereoizomer. Innym podejściem jest zastosowanie pomocników chiralnych. Metoda ta polega na tym, że najpierw do cząsteczki substratu w wyniku reakcji przyłącza się kowalencyjnie chiralny pomocnik. Metoda ta daje dobre rezultaty, jednak konieczne są dodatkowe

etapy syntezy: wprowadzenie oraz usunięcie pomocnika chiralnego. Pomocniki chiralne często wywodzą się ze związków naturalnych. Czwarty sposób generowania nowego centrum stereogenicznego to zastosowanie achiralnych substratów w obecności chiralnych katalizatorów lub chiralnych ligandów.

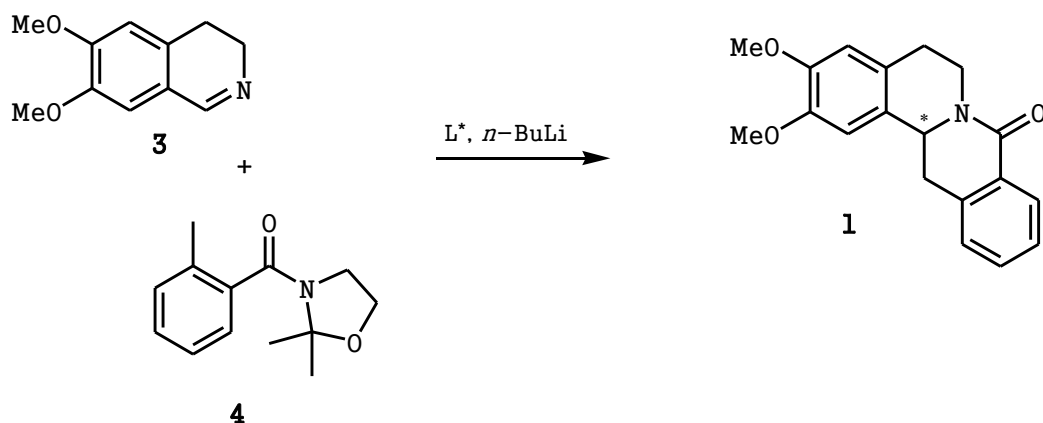
W naszym zespole badawczym w Pracowni Spektrochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM prace nad syntezą asymetryczną alkaloidów izochinolinowych, w tym także protoberberynowych prowadzone są od wielu lat. Do tej pory opracowane zostały metody otrzymywania alkaloidów nieposiadających podstawników tlenowych w pierścieniu D: (S)-(-)-2,3-metylenodioksy-8-oksoberbiny **109** i (S)-(-)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** a także (R)-(-)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny ent-1, z wykorzystaniem pomocników chiralnych pochodzących z handlowo dostępnych aminoalkoholi.²³

W mojej pracy doktorskiej zajęłam się opracowaniem stereoselektywnej syntezy dwóch przedstawicieli alkaloidów protoberberynowych: 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** oraz 8-oksoksylopininy **2** (Rysunek 2).



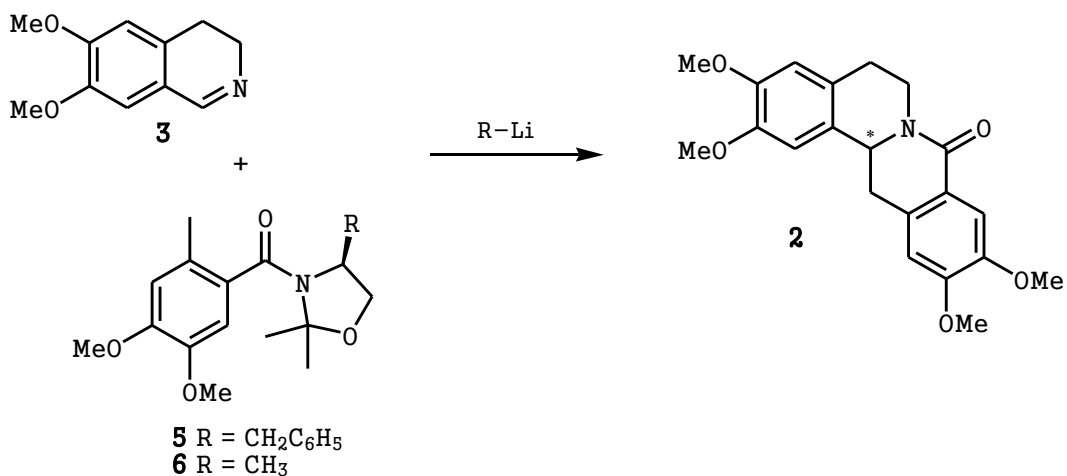
Rysunek 2

Z początku zajęłam się opracowaniem enancjoselektywnej syntezy alkaloidów protoberberynowych nieposiadających podstawników tlenowych w pierścieniu D. Wykorzystałam metodę addycji nukleofilu węglowych – anionów benzylowych utworzonych z achiralnych *o*-toluiloamidów, w tym nowej oksazolidyny, do wiązania iminowego 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny, prowadzonej w obecności chiralnych ligandów. W wyniku reakcji addycji tworzyło się nowe centrum stereogeniczne a produkt ulegał samorzutnej cyklizacji do układu protoberberynowego. Bardzo ważnym elementem zaplanowanych badań był dobór odpowiedniego liganda (Schemat 1).



Schemat 1

Druga część moich badań dotyczyła opracowania stereoselektywnej syntezy 8-oksoksylopininy **2**, alkaloidu zawierającego podstawniki tlenowe w pierścieniu D w oparciu o metodę addycji/cyklizacji chiralnych *o*-toluiloamidów. W tym przypadku kluczowym problemem był dobór odpowiedniego pomocnika chiralnego i odpowiedniej zasady zastosowanej do deprotonacji amidu.



Schemat 2

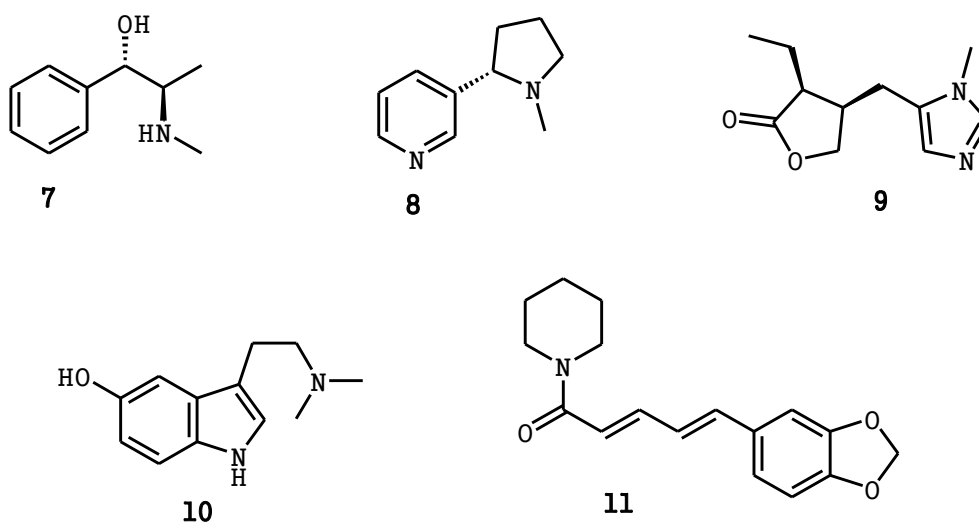
Rezultaty moich badań przedstawione są w niniejszej rozprawie.

2 Część literaturowa

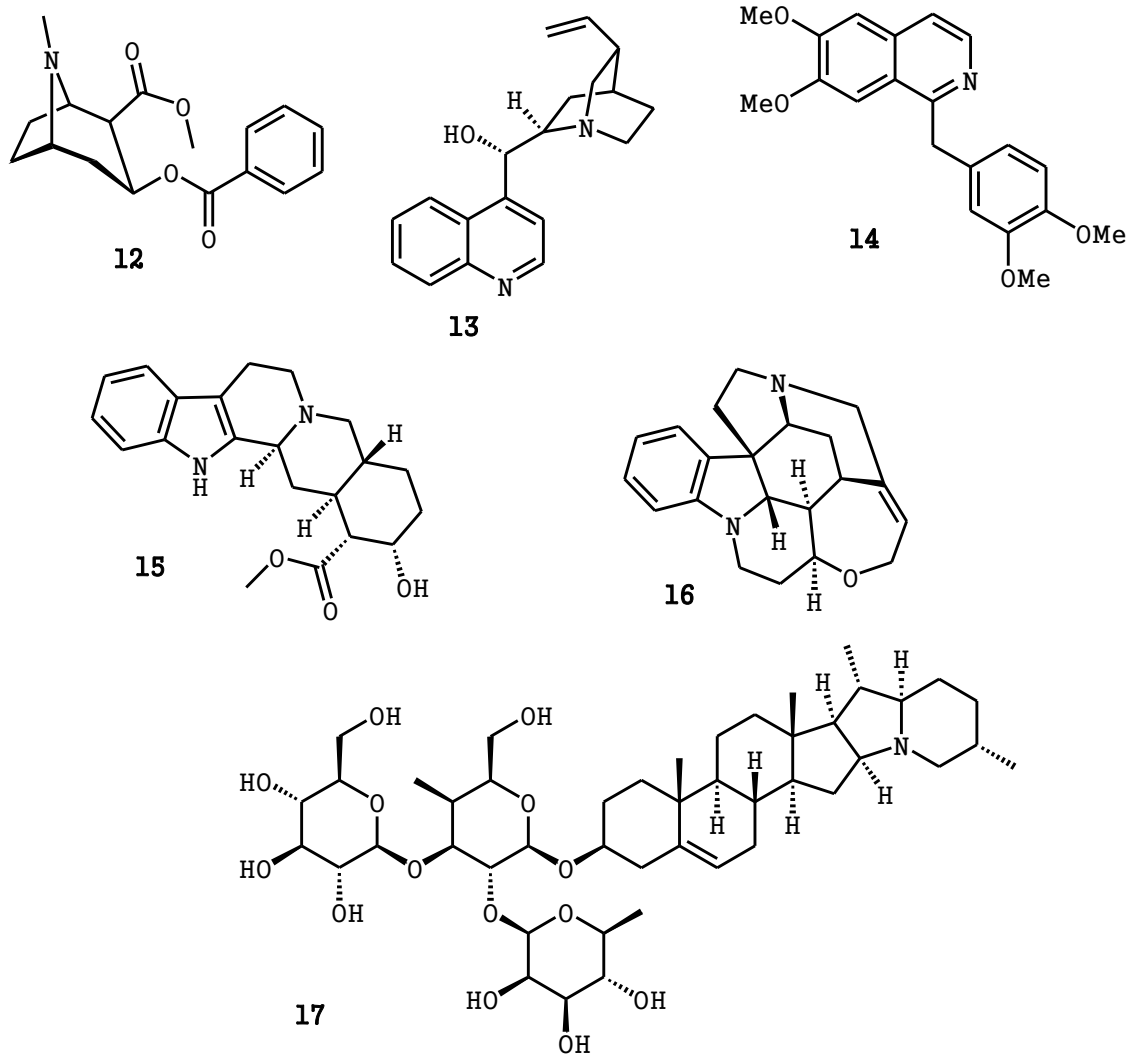
2.1 Budowa alkaloidów

Alkaloidy jest to szereg związków organicznych, głównie pochodzenia roślinnego, zawierających atom lub atomy azotu nadające im charakter zasadowy i wykazujące silne działanie fizjologiczne na organizmy ludzkie i zwierzęce. Alkaloidy są metabolitami drugiego rzędu i występują głównie w postaci soli.

Wśród alkaloidów możemy wyróżnić różne grupy, biorąc pod uwagę ich budowę strukturalną i/lub pochodzenie biogenetyczne. Alkaloidy wywodzą się głównie z czterech aminokwasów: L-ornityny, L-lizyny, L-tyrozyny i L-tryptofanu. Ze względu na budowę chemiczną alkaloidy można podzielić się na kilkanaście klas. Alkaloidy zawierające atom azotu niewbudowany w pierścień (np. efedryna **7**) to protoalkaloidy (Rysunek 3). Alkaloidy zawierające atom azotu w pierścieniu heterocyklicznym to tzw. alkaloidy właściwe (ang. *true alkaloids*), pośród których wyodrębnić można: pochodne pirydyny (nikotyna **8**), pochodne imidazolu (pilocarpina **9**), pochodne indolu (bufotenina **10**), pochodne piperyny (piperyna **11**), pochodne tropanu (kokaina **12**), zawierające pierścień chinolinowy (cynchonina **13**), alkaloidy izochinolinowe (papaweryna **14**), alkaloidy karbolinowe, które często są także zaliczane do alkaloidów indolowych (johimbina **15**), alkaloidy grupy strychniny (strychnina **16**) oraz alkaloidy sterydowe (solanina **17**) (Rysunek 4).



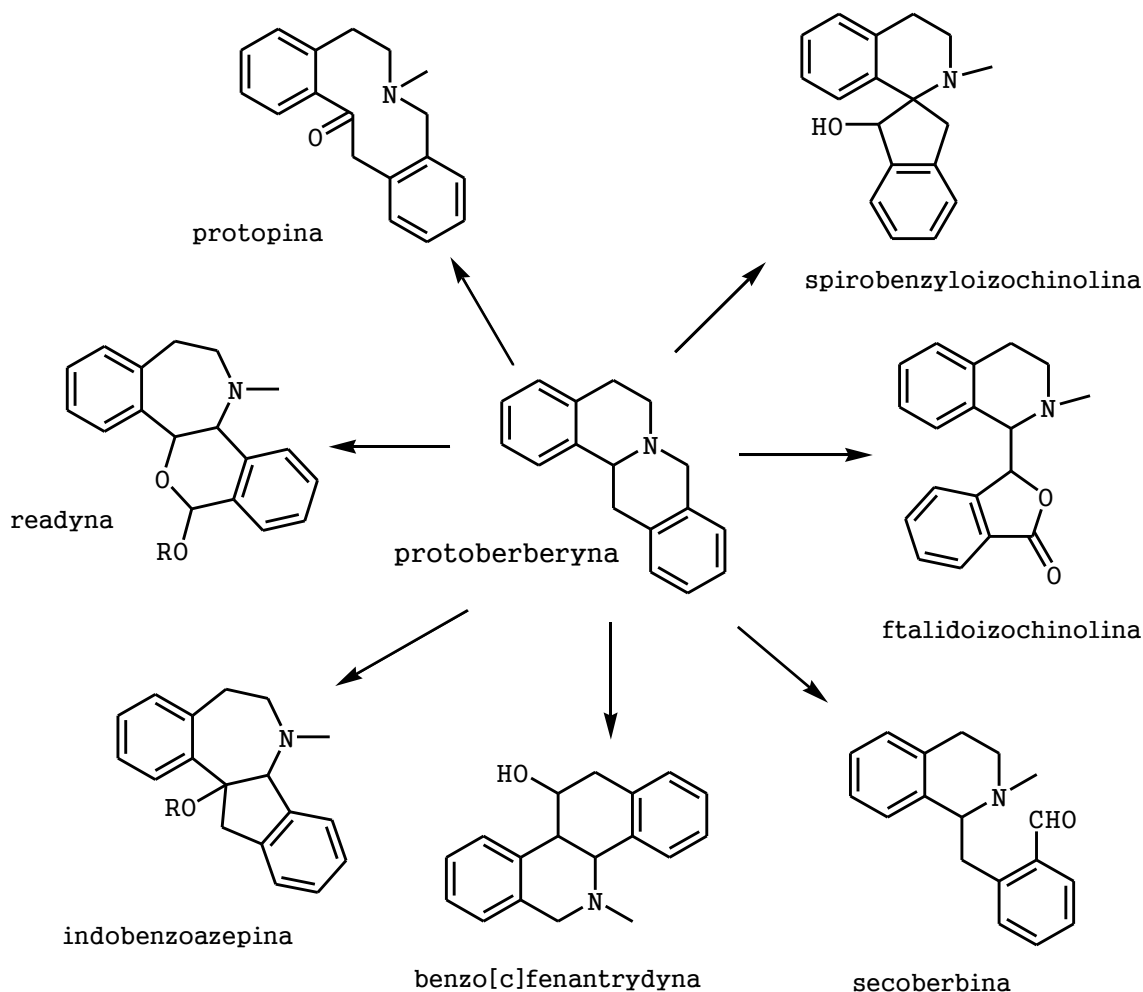
Rysunek 3



Rysunek 4

Jedną z najliczniejszych klas alkaloidów są alkaloidy izochinolinowe, wśród których wyróżnić można protoberberyny. Alkaloidy protoberberynowe odgrywają ważną rolę w biosyntezie szeregu innych alkaloidów tej grupy, takich jak: protopiny, ftalidoizochinoliny, spirobenzyloizochinoliny, readyny, indenbenzoazepiny, secoberbiny i benzo[c]fenantrydyny²⁴ (Rysunek 5).

Występują one w takich rodzinach roślin jak: flaszowcowate (*Anonaceae*), berberysowate (*Berberidaceae*, np. berberys, mahonia), powojowate (*Convolvulaceae*), dymnicowate (*Fumariceae*), laurowate (*Lauraceae*), miesięcznikowate (*Menispermaceae*), makowate (*Papaveraceae*), jaskrowate (*Ranunculaceae*) oraz rutowate (*Rutaceae*).²⁵

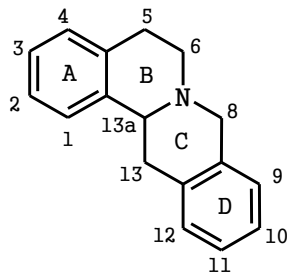


Rysunek 5

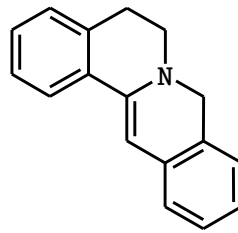
Poznanych zostało kilkadziesiąt alkaloidów protoberberynowych. Większość protoberberyn występuje w naturze, jako tetrahydroprotoberberyny lub w postaci czwartorzędowych soli imoniowych lub amoniowych: *N*-metylotetrahydroprotoberberyny. Są także znane dihydroprotoberberyny²⁶ (Rysunek 6).

Spośród wszystkich alkaloidów najbardziej rozpowszechnionym jest berberyna **18**. W 1824 roku Hüttenschmid odkrył żółtą substancję w *Geoffroya inermis*, w roślinie występującej na Jamajce, stąd substancję tę nazwał jamajczyną. W 1826 roku badacze Chevallier i Pelletan znaleźli żółty alkaloid w korze *Xanthoxylum clava herculis* i nazwali ją ksantopikrytem. Obie substancje okazały się być identyczne z berberyną otrzymaną przez Buchnera i Herbergera w postaci żółtego ekstraktu z *Berberis vulgaris*.²⁷

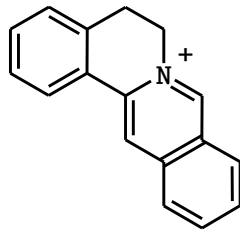
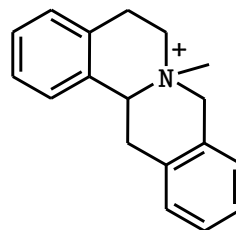
Wspólną cechą struktury alkaloidów protoberberynowych jest tetracykliczny szkielet węglowy zawierający w swojej strukturze izochinolinę.



tetrahydroprotoberberyna

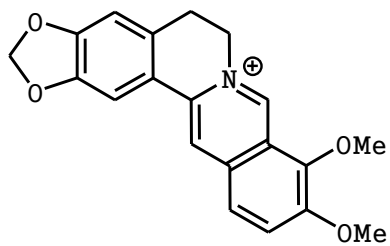


dihydroprptoberberyna

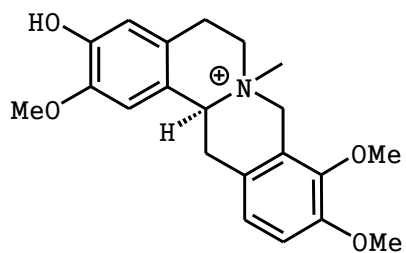
czwartorzędowa sól
imoniowaN-metylotetrahydro-
protoberberyna
sól amoniowa

Rysunek 6

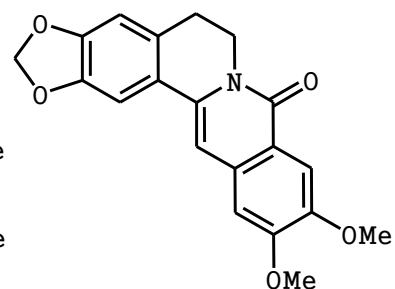
Podstawniki występują na ogół w pierścieniach A i D, w pozycjach C-2 C-3, C-9 i C-10, lub w pozycji C-10 i C-11 szkieletu protoberberynowego (rysunek 7). Dla alkaloidów posiadających podstawniki w pozycji C-10 i C-11 spotyka się w nazwie przedrostek pseudo-. W niektórych przypadkach w pozycji C-1 może pojawić się grupa hydroksylowa (czasem C-13, rzadziej C-5 lub C-4) albo metoksyłowa. Grupa metylowa może pojawić się także w położeniu C-13. W pozycji C-8 również może występować grupa metylowa, lub może to być karbonyłowy atom węgla. Przedrostek retro- spotyka się w nazewnictwie alkaloidów posiadających dodatkowy podstawnik w pozycji C-12. Przykłady różnych alkaloidów protoberberynowych zostały przedstawione na rysunku 7.



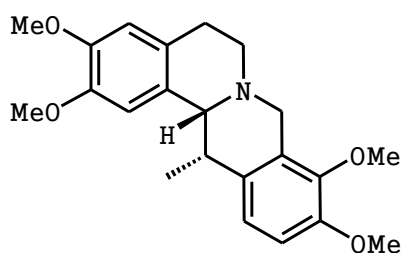
18 berberyna



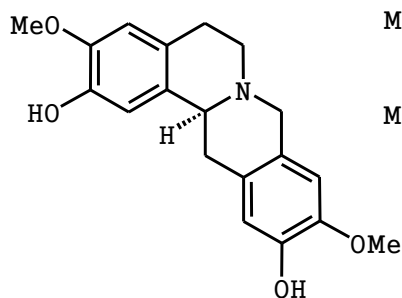
19 (-)-steponina



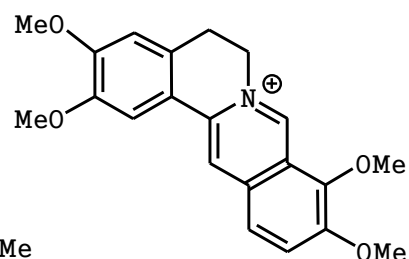
20 8-okspseudoberberyna



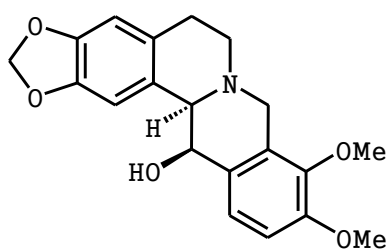
21 (+)-korydalina



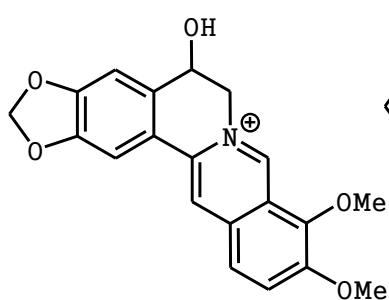
22 (-)-koreksimina



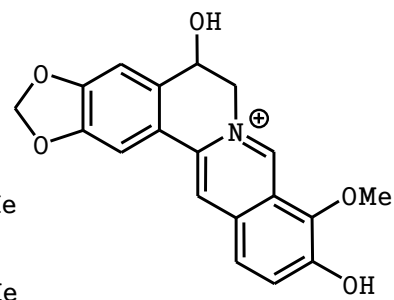
23 palmatyna



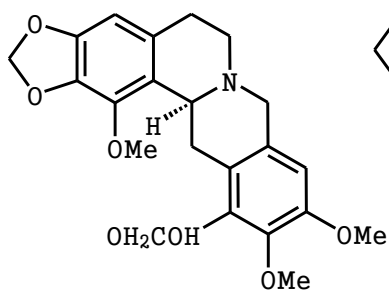
24 (-)-ofiokarpina



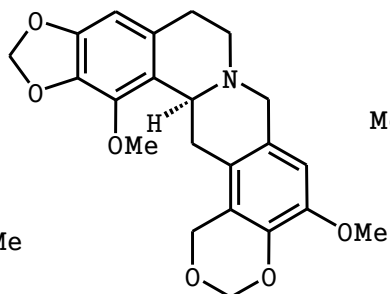
25 berberastyna



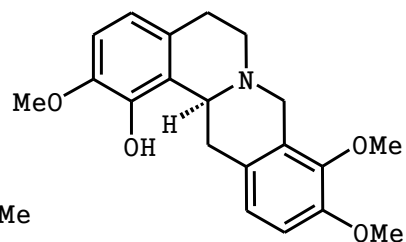
26 talidastyna



27 (-)-mekambrydyna



28 (-)-orientalidyna



29 (-)-kasenadyna

Rysunek 7

2.2 Asymetryczna synteza ksylopininy

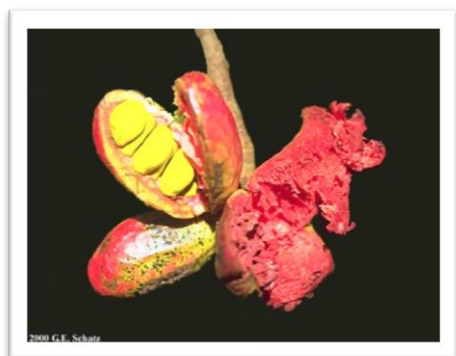
(-)-Ksylopinina **30** została wyizolowana po raz pierwszy przez Shmutza z *Xylopia discreta*²⁸ w 1959 r. Ten alkaloid protoberberynowy występuje głównie w roślinach tropikalnych. (-)-Ksylopininę wyizolowano z roślin z rodziny flaszowcowatych (Annonaceae): *Xylopia discreta*, *Xylopia langsdorffiana*,⁵ *Xylopia Buxifolia*,²⁹ *Annona Spinescens*,³⁰ *Duguetia Obovata*,³¹ z rodziny miesięcznikowatych (Menispermaceae): *Stephania Rotunda*,³² oraz z rodziny makowatych (Papaveraceae) z rośliny *Corydalis Turtschaninovii*.⁴ Ze *Stephania Rotunda*³² została także wyizolowana (S)-(-)-8-oksoksylopinina **2**.



Xylopia



Stephania Rotunda



Xylopia Buxifolia

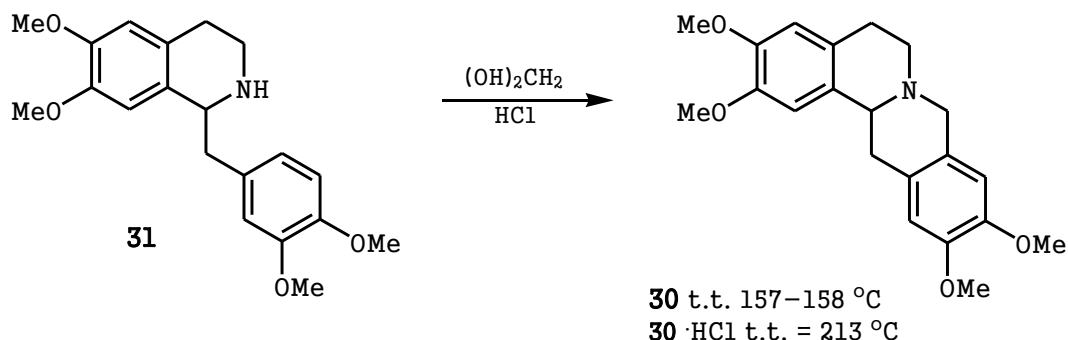


*Corydalis
Turtschaninovii*

Rysunek 8

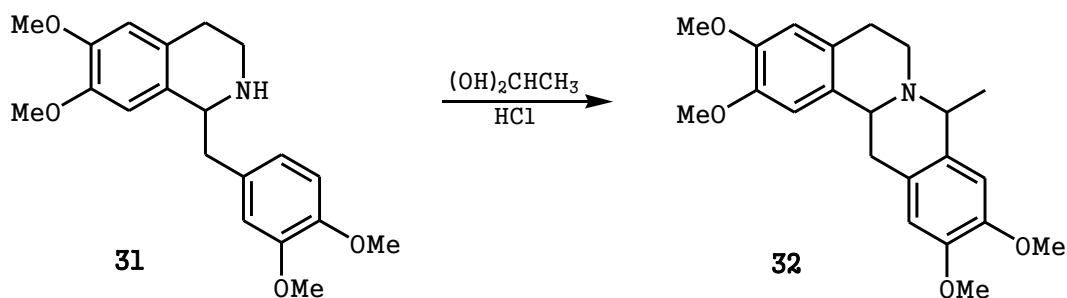
Ksylopinina **30** nazywana była niegdyś norkoralidyną. Pierwsze wzmianki o tym związku pojawiły się w literaturze w 1916 r. Pictet i Chou³³ otrzymali norkoralidynę z tetrahydropapaweryny **31**. Tetrahydropapaweryna **31** w reakcji z hydrattem

formaldehydu w kwasie solnym uległa przekształceniu w protoberberynę, której przypisano strukturę **30** i nadano nazwę norkoralidyna (*niem.* norcoralydin) (Schemat 3).



Schemat 3

Alkaloid koralidyna **32**, znany wcześniej otrzymano w reakcji tetrahydropapaweryny **31** w reakcji z hydratem aldehydu octowego w obecności kwasu solnego (Schemat 4).



Schemat 4

Strukturę norkoralidyny **30** potwierdzono przeprowadzając reakcję utleniania za pomocą manganianu (VII) potasu, prowadzącą do znanych produktów degradacji (m. in. do kwasu *m*-hemipinowego).

W 1956 roku³⁴ została określona konfiguracja alkaloidu **30**. Ponieważ syntetyczna lewoskrętna norkoralidyna **30** została otrzymana z lewoskrętnej tetrahydropapaweryny **31** konfiguracja związku została powiązana z alkaloidem **31**. Przyjęto, że stereogeniczny atom węgla ma taką samą konfigurację absolutną, jak w wyjściowej cząsteczce tetrahydropapaweryny **31**. Została zmierzona wartość skręcalności właściwej syntetycznej norkoralidyny $[\alpha]_D -277$ (CHCl_3), zmierzona wartość temperatury topnienia wynosiła 177 °C.

Jest wiele doniesień literaturowych na temat syntezy omawianego alkaloidu. Większość z nich dotyczy przede wszystkim syntezy formy racemicznej. Wśród nich można spotkać wiele metod syntetycznych takich jak cyklizacja Picteta-Splenglera,³⁵ cyklizacja Bischlera-Napieralskiego połączona z redukcją,^{36,37} reakcja Mannicha,^{38,39}

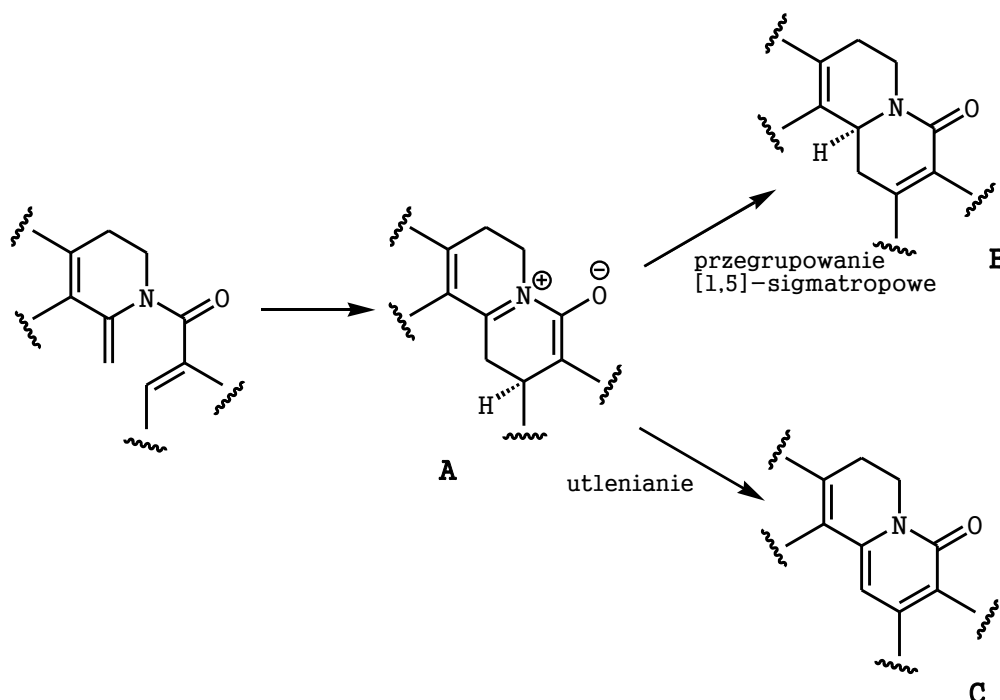
reakcje fotochemiczne,⁴⁰⁻⁴⁶ reakcje z wykorzystaniem sulfotlenków,^{47,48} addycja związków litoorganicznych⁴⁹ i inne.⁵⁰⁻⁵⁵

Na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia na temat syntezy asymetrycznej (-)-ksylopininy **30** i jej pochodnych^{56,57}. Wśród metod asymetrycznej syntezy najczęściej wykorzystywane były różne modyfikacje reakcji Picteta-Spenglera. Reakcja Bischlera-Napieralskiego cieszyła się mniejszą popularnością i często połączona była z metodami fotochemicznymi.

2.2.1 Wykorzystanie reakcji fotochemicznych

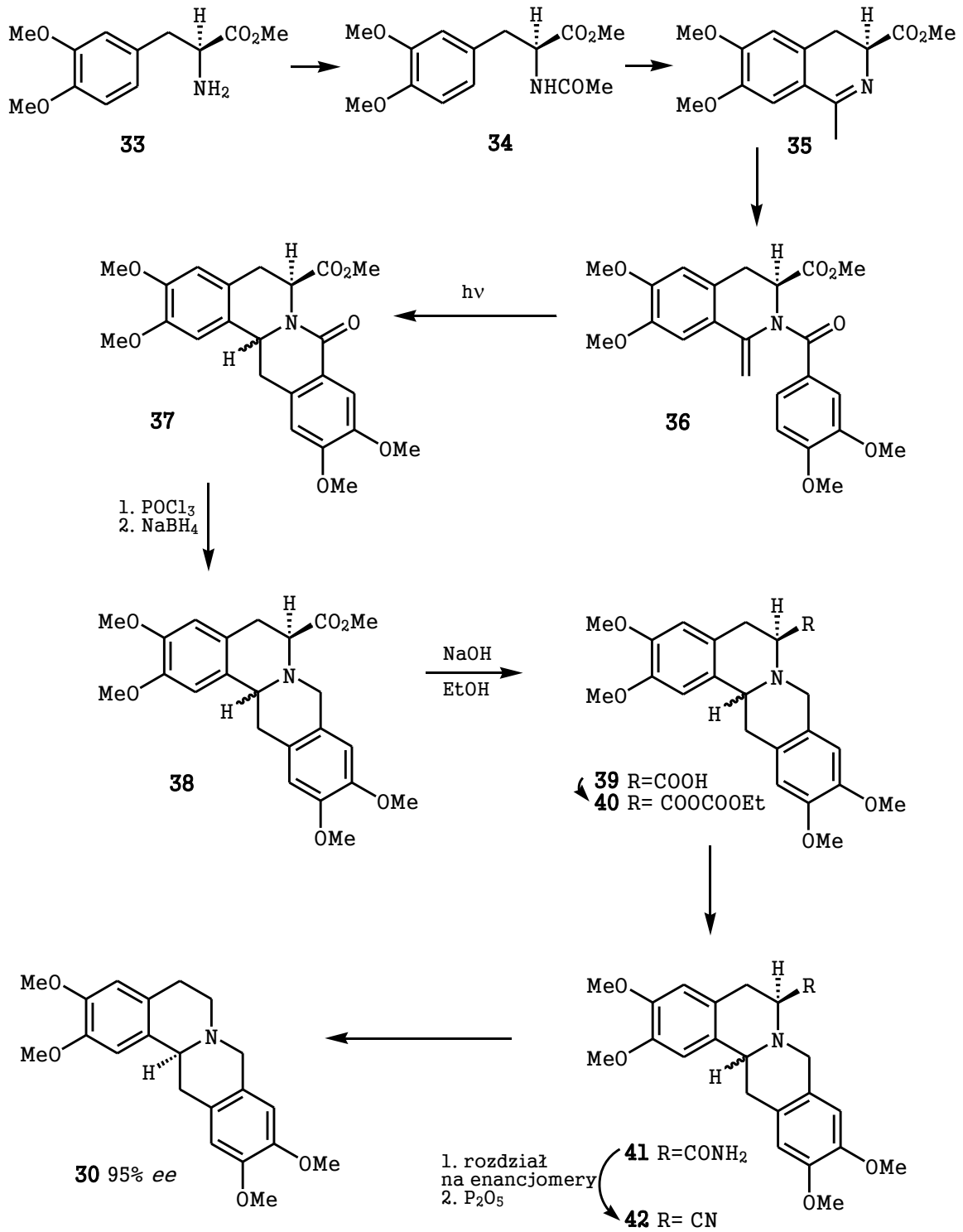
2.2.1.1 Użycie chiralnego enamidu

Pierwsze metody syntezy alkaloidu **1** bazowały na reakcjach fotochemicznych. W 1981 roku Kametani i współpracownicy⁵⁸ opublikowali asymetryczną syntezę (S)-(-)-ksylopininy **1**. Kluczowym etapem było naświetlenie odpowiedniego chiralnego enamidu prowadzące do cyklizacji z utworzeniem do produktu pośredniego **A**. Przegrupowanie [1,5]-sigmatropowe związku pośredniego prowadziło do laktamu **B** i utworzenia nowego centrum stereogenicznego, natomiast utlenianie prowadziło do laktamu **C** (Schemat 5).



Schemat 5

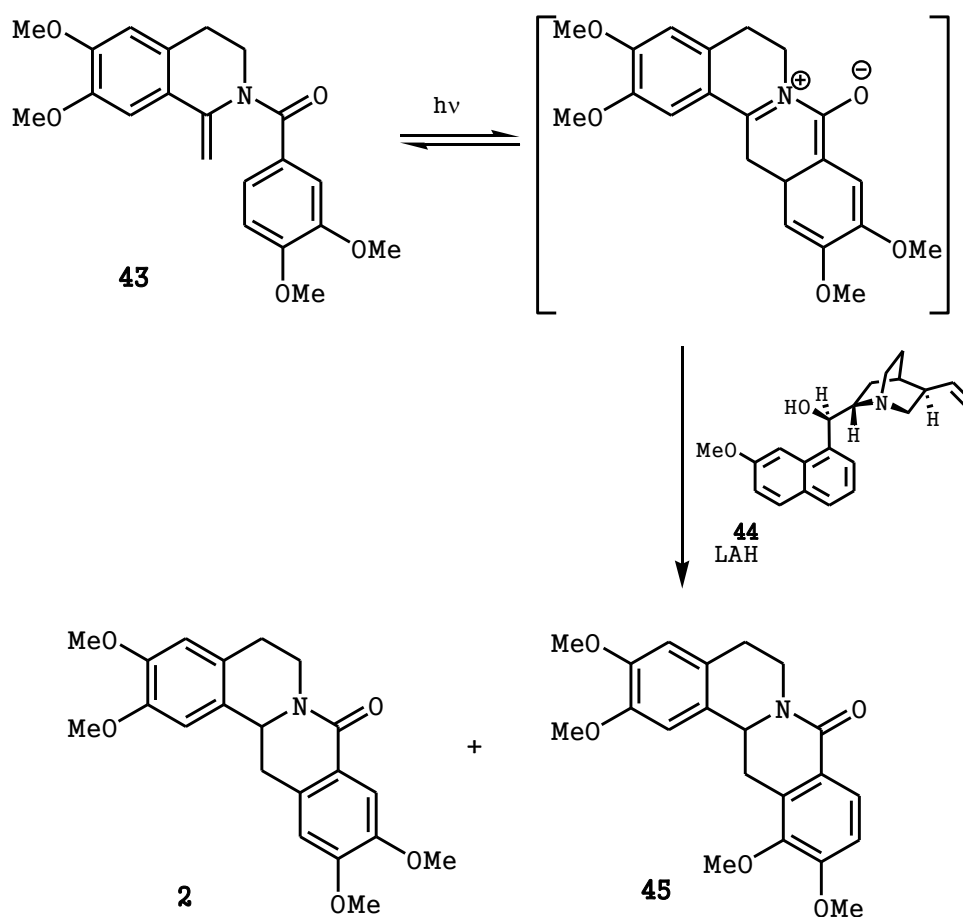
Podczas fotolizy optycznie czynnego enamidu **36** miała miejsce asymetryczna indukcja [1,3], po której nastąpiło przegrupowanie [1,5]-sigmatropowe (Schemat 6). Enamid **36** otrzymano z L-3,4-dimetoksyfenyloalaniny **33**, która w reakcji z bezwodnikiem octowym została przeprowadzona w amid **34**. Pod wpływem POCl_3 amid **34** uległ cyklizacji do pochodnej 3,4-dihydro-1-metyloizochinoliny **35**. Reakcja związku **35** z chlorkiem 3,4-dimetoksybenzoilu prowadzona była zgodnie z procedurą opracowaną przez Ninomiya⁴³ Naświetlanie benzenowego roztworu enamidu **36** światłem emitowanym przez wysokociśnieniową lampę rtęciową, zaopatrzoną w filtr firmy Pyrex, prowadzone przez 5 godzin w temperaturze pokojowej prowadziło do utworzenia 8-oksoprotuberberyny **37**, jako głównego produktu z wydajnością 73%. Działanie na związek **37** tlenochlorkiem fosforu spowodowało utworzenie czwartorzędowego chlorku, który następnie był poddany redukcji za pomocą NaBH_4 prowadzącej do aminy **38**. Aminy **38** została otrzymana, jako mieszanina diastereoizomerów⁵⁹, której nie udało się rozdzielić metodami chromatograficznymi. Kolejne przekształcenia prowadzone były z wykorzystaniem mieszaniny racemicznej. Grupa estrowa w otrzymanej aminie **38** poddana została hydrolizie przy użyciu wodorotlenku sodu, co prowadziło do kwasu **39**, który został przekształcony w produkt **41**. Amid **41** rozdzielono na poszczególne diastereoizomery metodami chromatograficznymi (stosunek diastereoizomerów wynosił odpowiednio 3,7:1 (13aS)-**41**/(13aR)-**41**). Do dalszej syntezy (S)-(-)-ksylopininy **30** wykorzystano diastereoizomer (13aS)-**41**. Dehydratacja amidu **41** z udziałem pięciotlenku fosforu dała nityl **42**. Usunięcie grupy nitylowej dzięki zastosowaniu NaBH_4 prowadziło do otrzymania ksylopininy **30** o temperaturze topnienia 160 – 163 °C z wydajnością 66%. Zmierzona wartość skręcalności właściwej produktu **30** $[\alpha]_D -281$ (c 0,19; CHCl_3) wykazała, że została otrzymana (S)-(-)-ksylopinina **30** o wysokiej czystości optycznej wynoszącej 95% (lit.⁶⁰ $[\alpha]_D -297$ (CHCl_3)).



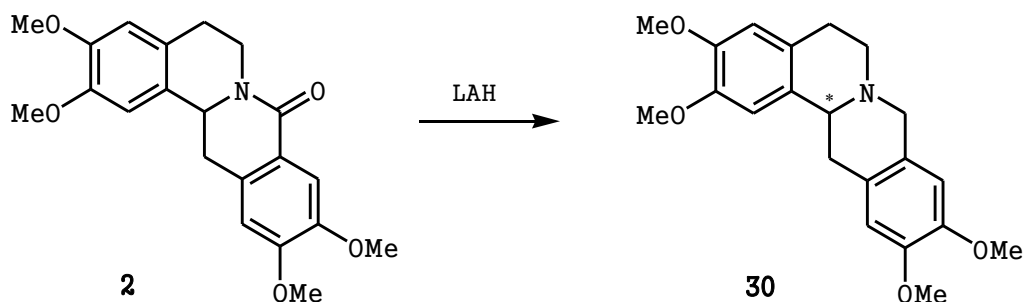
Schemat 6

2.2.1.2 Chinina jako zewnętrzny induktor chiralności

Także w 1981 roku Ninomiya i współpracownicy⁶¹ podjęli próbę asymetrycznej syntezy ksylopininy **30** poprzez fotochemiczną cyklizację enamidu **43** połączoną z redukcją przy użyciu chiralnego kompleksu wodorku metalu. Jako chiralny kompleks autorzy wybrali wodorek litowo-glinowy koordynowany przez chininę **44**. Kompleks był przygotowany *in situ*. Do wodorku litowo-glinowego w eterze dietylowym dodany został roztwór chininy **44** w tetrahydrofuranie. Następnie dodany został roztwór enamidu **43** w benzenie. Mieszanina poddana była naświetlaniu światłem wysokociśnieniowej lampy rtęciowej, w temperaturze 0 °C, przez 75 minut. Proces ten prowadził do utworzenia mieszaniny dwóch izomerycznych laktamów **45** i **2** (8-oksoksylopininy) z wydajnościami wynoszącymi odpowiednio 6% i 13% (Schemat 7).



Schemat 7



Schemat 8

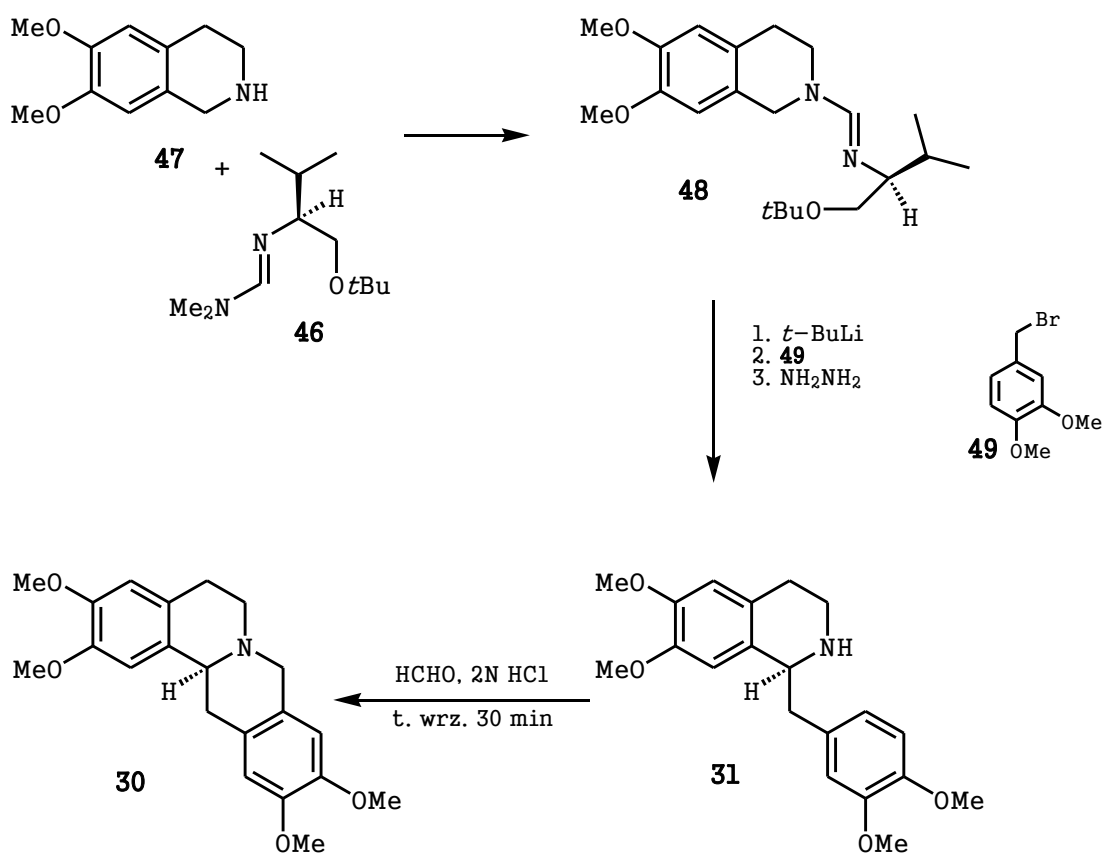
Zmierzona została wartość skręcalności właściwej obu produktów. Dla związku **45** wynosiła $[\alpha]_D -63$ (c 0,48; CHCl_3), natomiast dla związku **2** – $[\alpha]_D -102$ (c 0,44; CHCl_3). Redukcja laktamu **2** przy użyciu LAH pozwoliła uzyskać ksylopininę **30** z 48% wydajnością (Schemat 8). Zmierzona wartość skręcalności właściwej wynosiła $[\alpha]_D -109$ (c 0,06; CHCl_3), natomiast literaturowa⁶⁰ wartość skręcalności właściwej produktu **30** podanej dla enancjomerycznie czystej (S)-(-)-ksylopininy **30** wynosiła $[\alpha]_D -297$ (CHCl_3). W kolejnej próbie reakcji fotochemicznej skrócono czas wzbudzenia z 75 do 27 min. Roztwór chiralnego kompleksu pięciokrotnie rozcieńczono w mieszaninie rozpuszczalników benzen-THF (15:1 v/v). W tym przypadku otrzymano laktam **2** z wydajnością 10% $\{[\alpha]_D -71$ (c 0,63; $\text{CHCl}_3\}$ oraz bezpośrednio ksylopininę **30** z wydajnością 38%. Zmierzona wartość skręcalności właściwej wskazywała na bardzo małe wzbogacenie enancjomeryczne syntetycznego alkaloidu: $[\alpha]_D -16$ (c 1,75; CHCl_3). Pierwsza próba, mimo iż wymagająca dodatkowego etapu – redukcji laktamu, dała lepszy rezultat w asymetrycznej syntezie aminy **30**, przeważał enancjomer (S)-(-)-ksylopininy **30** z 37% czystości optycznej. Był to pierwsza próba enancjoselektywnej syntezy tego alkaloidu przeprowadzona wobec zewnętrznego induktora chiralności.

2.2.2 Wykorzystanie chiralnej formamidyny

Meyers i współpracownicy⁶² opracowali metodę syntezy alkaloidów tetrahydroizochinolinowych, w tym (S)-(-)-ksylopininy **30**, z użyciem chiralnych formamidyn⁶³ jako wewnętrznych induktorów chiralności. Formamidyna **46** wykorzystana w syntezie alkaloidu **30** to pochodna eteru *tert*-butyloowo-walinowego. Reakcja z 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliną **47** dała optycznie czynny produkt **48** z pomocnikiem chiralnym umieszczonym na atomie azotu.

Alkilowanie pozycji C-1 nastąpiło wskutek dehydratacji pochodnej izochinoliny **48** za pomocą *t*-BuLi, w THF w temperaturze -78 °C, i reakcji tak wygenerowanego

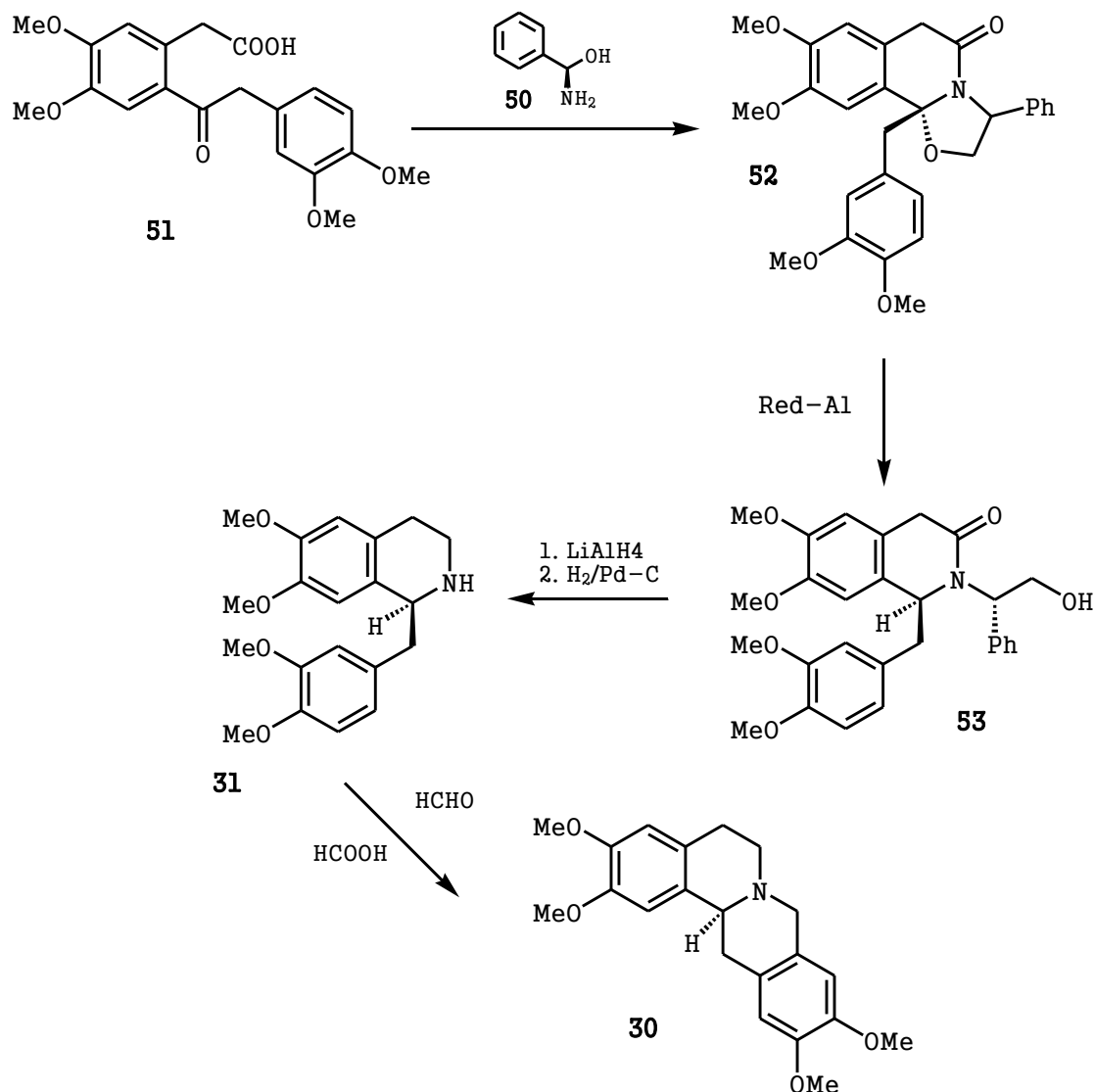
nukleofila z bromkiem 3,4-dimetoksybenzylu **48**. Następnie, w wyniku działania hydrazyną, został usunięty pomocnik chiralny z atomu azotu *N*-2, dzięki czemu uzyskano enancjomerycznie czysty alkaloid benzylotetrahydroizochinolinowy, norlaudanozynę **31** (>99% ee) z wysoką wydajnością wynoszącą 87%. Cyklizacja do układu tetrahydroprotoberberynowego nastąpiła pod wpływem aldehydu mrówkowego i 2 N roztworu kwasu solnego w reakcji Picteta-Spenglera. (*S*)-(-)-Ksylopinina **30**, występująca w omawianej publikacji pod nazwą (*S*)-(-)-norkoralidyny, uzyskana została z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 98,5%.



Schemat 9

2.2.3 (*S*)-Fenyloglicynol jako pomocnik chiralny

W 1996 roku Meyers i Munchhof⁶⁴ opublikowali syntezę (*S*)-(-)-ksylopininy **30**, w której jako pomocnik chiralny został wykorzystany (*S*)-(-)-fenyloglicynol **50**.

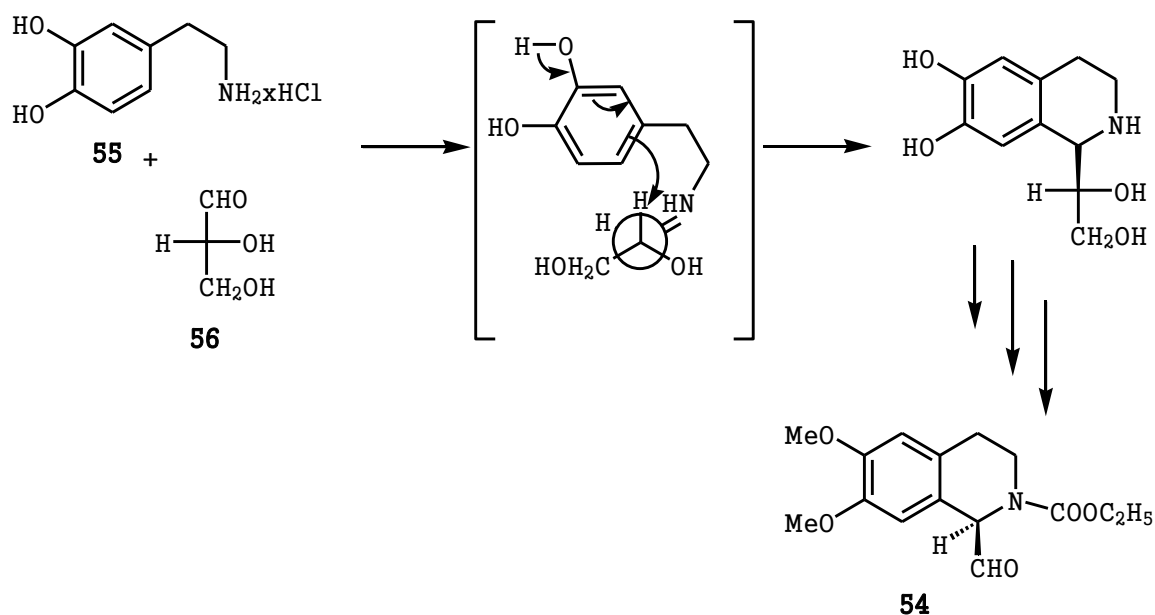


Schemat 10

W reakcji ketokwasu **51** z glicynolem **50** utworzył się bicykliczny laktam **52**, jako jedyny stereoizomer z wydajnością 90%. Kolejnym etapem była redukcja bicyklicznego laktamu z użyciem Red-Al[®], w wyniku której otrzymano produkt **53**. Następnie grupa karbonylowa izochinolonu **53** została zredukowana, po czym usunięto pomocnik chiralności z atomu azotu uzyskując norlaudanozynę **31**. Cyklizacja do układu tetrahydroprotoberberynowego nastąpiła w standardowych warunkach reakcji Picteta-Spenglera: aldehyd mrówkowy/kwas mrówkowy (Schemat 10). Otrzymano (S)-(-)-ksylopininę **30** z 90% wydajnością. Zmierzona wartość skręcalności właściwej produktu **30** wynosiła $[\alpha]_D -283,1$ (c 0,32; CHCl₃).

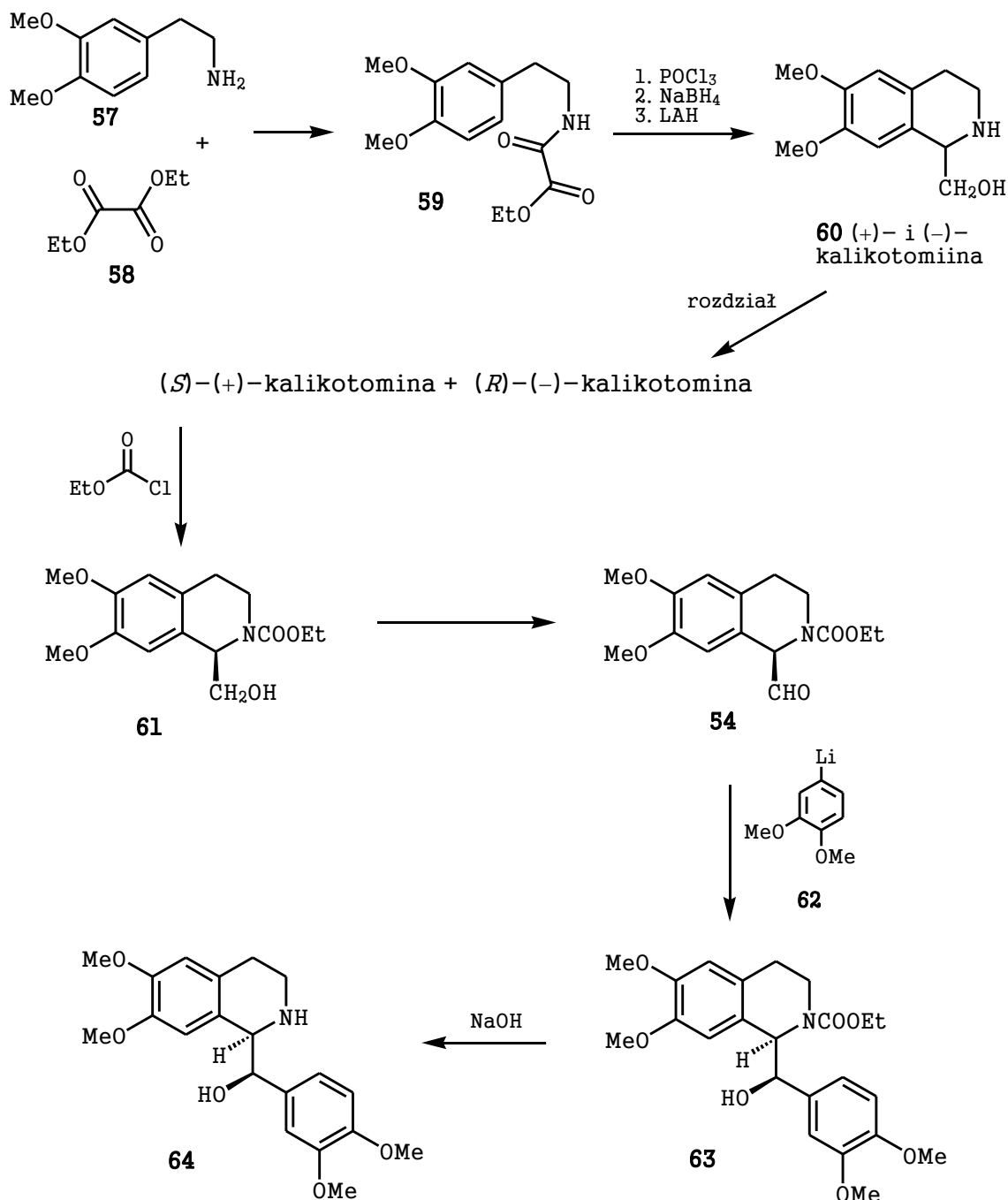
2.2.4 Rozdział enancjomerów za pomocą soli kwasu winowego

Kanadyjsko-polska grupa badawcza opracowała syntezę aldehydu **54**, który był prekursorem w syntezie prostych alkaloidów izochinolinowych^{65,66}. Pierwsza metoda opierała się na cyklizacji Picteta-Spenglera chlorowodorku L-dopaminy **55** z najprostszym przedstawicielem węglowodanów – aldehydem (*R*)-(+)-glicerynowym **56** a następnie szeregu przekształceń produktu cyklizacji (Schemat 11).



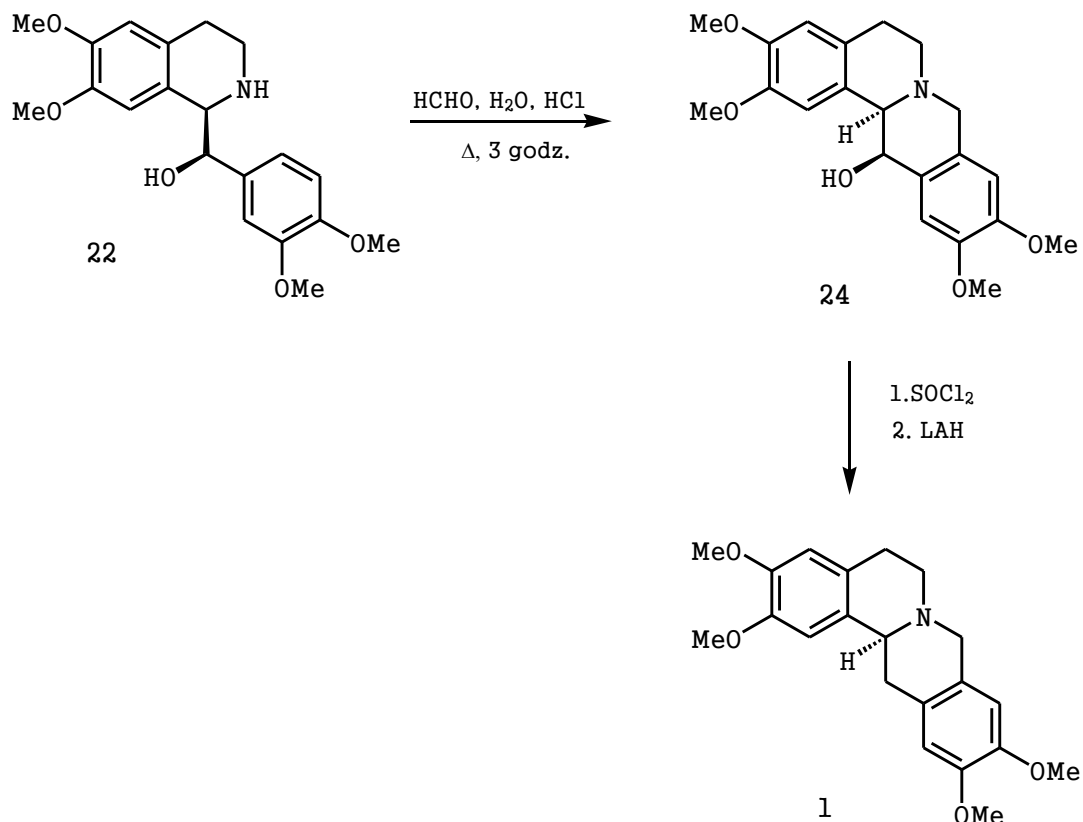
Schemat 11

Ten sam aldehyd **54** został także zsyntetyzowany przez autorów w reakcji homowertyloaminy **57** ze szczawianem dietylu⁶⁷ **58** (Schemat 12). Droga ta okazała się być prostszą drogą otrzymywania pożądanego aldehydu **54**. W pierwszym etapie dochodziło do utworzenia amidoestru **59**. Dalej związek ten ulegał cyklizacji (w reakcji Bischlera-Napieralskiego) i po poddaniu redukcji otrzymano kalikotominę **60**, jako mieszaninę racemiczną. Racemat został rozdzielony na poszczególne enancjomery przy użyciu kwasu winowego. (*R*)-(-)-Kalikotomina została wyizolowana z mieszaniny przy użyciu kwasu (-)-winowego. Natomiast (*S*)-(+)-kalikotomina dzięki użyciu kwasu (+)-winowego. (+)-Kalikotomina **60** została poddana działaniu chloromrówczu etylu i tym samym przekształcona w pochodną *N*-etoksykarbonylową **60**. Związek **61** został przeprowadzony w aldehyd **54**, w wyniku utleniania Swerna⁶⁸.



Schemat 12

Addycja 3,4-dimetoksyfenyllolitu **62** do produktu **54** pozwoliła otrzymać optycznie czynną (+)-*treo*-*N*-(etoksykarbonylo)-hydroksylaundanozyny **63**, która została zhydrolizowana do (+)-*treo*-hydroksylaundanozyny **64**. Związek **64** został poddany działaniu formaldehydu w wodzie w obecności kwasu solnego. Reakcja prowadzona była w temperaturze wrzenia przez trzy godziny i pozwoliła otrzymać układ protoberberynowy **65** z wydajnością wynoszącą 89% (Schemat 13).

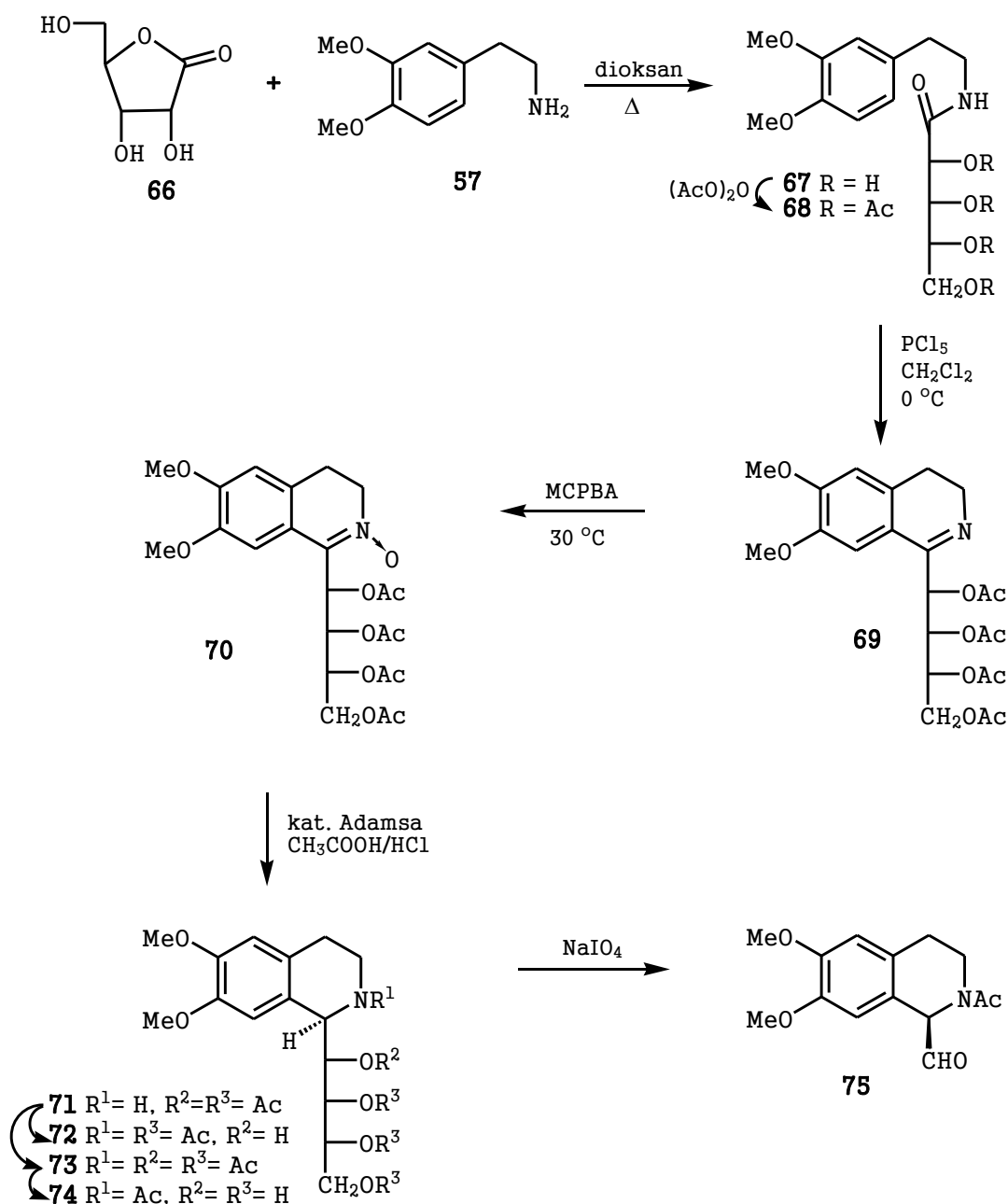


Schemat 13

(*S*)-(-)-Ksylopininę **30** uzyskano w wyniku usunięcia grupy hydroksylowej z atomu C-13 przy użyciu chlorku tionylu i następnie glinowodoru litu. (*S*)-(-)-Ksylopinina **30** została otrzymana z 75% wydajnością i 92,3% ee. Analogiczna synteza przeprowadzona została w celu uzyskania (*R*)-(+)-ksylopininy *ent*-**30** z *ent*-**60**.

2.2.5 Zastosowanie D-rybonolaktanu

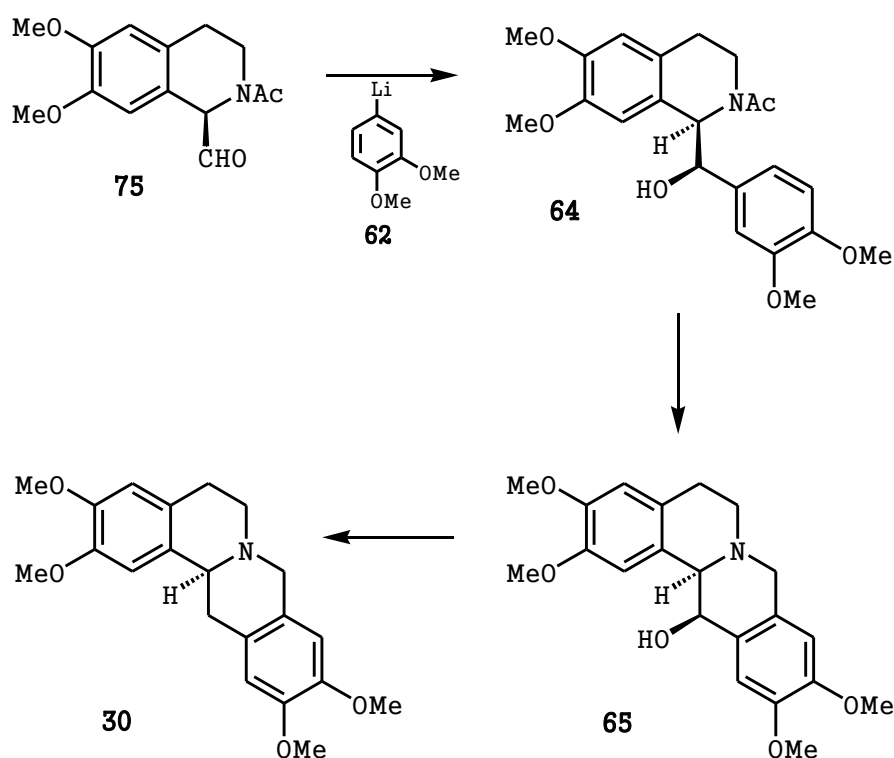
Czarnocki⁶⁹ w swojej publikacji z 1992 roku przedstawił kolejną syntezę, która wykorzystywała węglowodany jako induktory chiralności. Synteza (*S*)-(-)-ksylopininy **30** została przeprowadzona z handlowo dostępnego D-rybonolaktanu **66** (Schemat 14). D-Rybonolakton **66** w kondensacji z 3,4-dimetoksyfenyloetyloaminą **57** tworzył polihydroksyamid **67**. Grupy hydroksylowe w związku **67** zabezpieczono w formie estru w reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego w pirydynie. W ten sposób otrzymano związek **68** z wydajnością ilościową.



Schemat 14

Otrzymany związek **68** poddano cyklizacji Bischlera-Napieralskiego w celu uzyskania iminy **69**, która okazała się być związkiem niezwykle nietrwałym. Jej utlenianie za pomocą kwasu *m*-chloronadbenzoesowego prowadzone w temperaturze 30 °C prowadziło do nitronu **70**. Nitron **70** został poddany uwodornieniu w obecności katalizatora Adamsa w silnie kwaśnym środowisku (mieszanka kwasu octowego oraz solnego). Otrzymany związek **71** ulegał przemianom w amid **72** podczas prób wyizolowania go z mieszaniny poreakcyjnej. Prawdopodobnie spowodowane to było migracją grupy acetylowej z atomu tlenu do atomu azotu. Gdy związek **71** był poddany

acetylowaniu *in situ* bezwodnikiem octowym w obecności octanu sodu otrzymano w pełni acetylowany związek **73** z całkowitą wydajnością 61%. Metanoliza produktu **73** prowadzona w delikatnych warunkach, w obecności śladowych ilości metanolanu sodu, dała hydroksyamid **74** z 87% wydajnością. Dalej hydroksyamid **74** przekształcono w aldehyd **75** (wydajność 81%). Został on wykorzystany jako główny substrat w syntezie (S)-(-)-ksylopininy. Addycja 3,4-dimetoksyfenylolitu **62** (5 ekwiwalentów) do aldehydu **12** prowadzona w temperaturze $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ prowadziła do *treo*-hydroksyaminę **65** z 71% wydajnością.



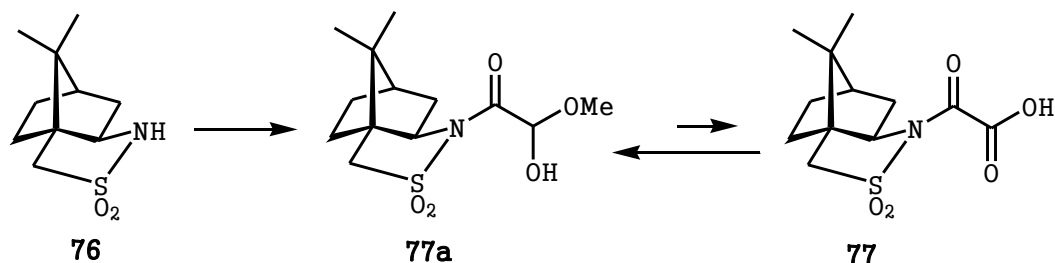
Schemat 15

Kondensacja Mannicha *treo*-hydroksyloaminy **64** z formaldehydem i usunięcie grupy hydroksylowej prowadziły do ksylopininy **30** (Schemat 15). (S)-(-)-ksylopininę **30** otrzymano z wydajnością wynoszącą 65% dla dwóch etapów i czystością optyczną 93%.

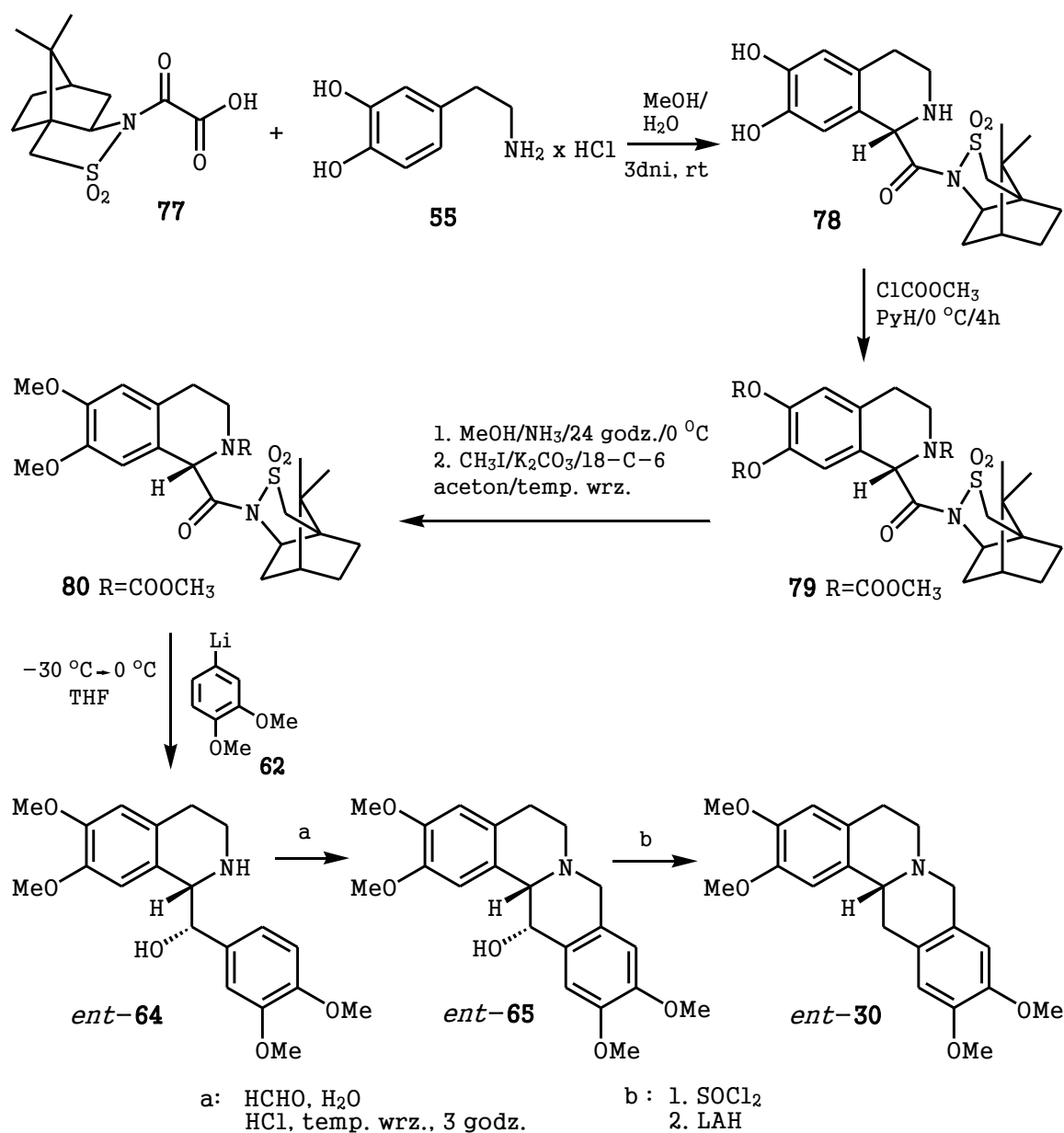
2.2.6 Sultam Oppolzera jako pomocnik chiralny

W 1999 roku Czarnocki i Araźny⁷⁰ przedstawili syntezę niewystępującego naturalnie enencjomeru (*R*)-(+)-ksylopininy *ent*-**30**. W tym celu wykorzystano pomocnik chiralny wywodzący się z kamfory, którego synteza została opracowana przez Oppolzera^{71,72}.

Sultam Oppolzera **76** został przekształcony w pochodną *N*-glioksalową **77** (schemat 16), stanowiącą budulec w kondensacji Picteta-Spenglera z chlorowodorkiem dopaminy **55** został przeprowadzony w produkt **78** z 86% ee.



Schemat 16

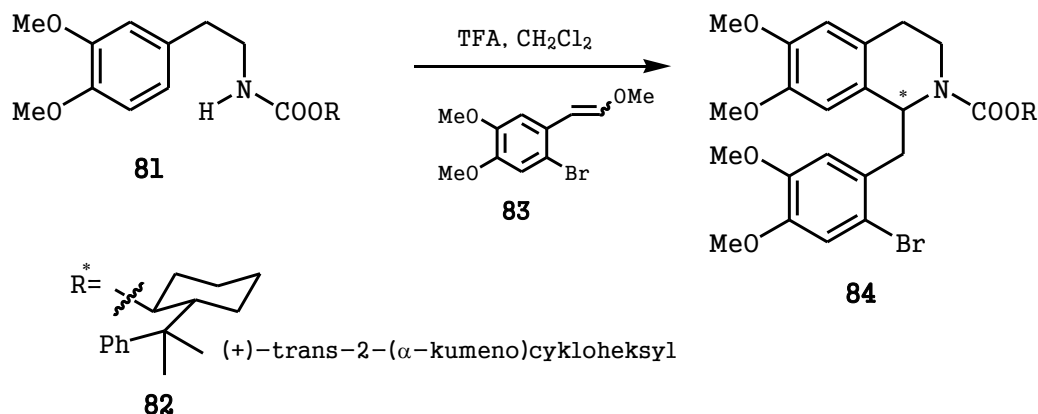


Schemat 17

Ponieważ produkt reakcji **78** szybko ulegał utlenianiu i rozkładowi w temperaturze 25 °C, został przeprowadzony, przy zastosowaniu chloromrówczanu metylu w pirydynie, w trwalszą formę *N*-metoksykarbonylowej pochodnej **79** z 90% wydajnością. Reakcja z amoniakiem w metanolu prowadzona w temperaturze 0 °C i następująca bezpośrednio po tym eteryfikacja grup fenolowych jodkiem metylu pozwoliła uzyskać dimetoksyłową pochodną **80**. Otrzymany związek poddany został alkirowaniu dziesięciokrotnym nadmiarem 3,4-dimetoksyfenylolitu **62**, jednocześnie zaobserwowano odejście pomocnika chiralnego. Uzyskano *treo*-hydroksynorlaudanozynę *ent*-**64**, która została wyizolowana z 74% wydajnością, jako jedyny diastereoizomer. W standardowych warunkach reakcji Mannicha z formaldehydem autorzy otrzymali hydroksyłową pochodną *ent*-**65**, która po usunięciu grupy hydroksylowej prowadziła do (*R*)-(+)-ksylopininy *ent*-**30** z wydajnością wynoszącą 88% (Schemat 17). Zmierzona wartość skręcalności właściwej, $[\alpha]_D^{23} +277$ (c 0,28; CHCl₃), pozwoliła stwierdzić, że opracowana synteza dała związek czysty optycznie na podstawie porównania z wartością skręcalności właściwej (*S*)-(-)-ksylopininy **30** opisanej w literaturze.⁶⁴

2.2.7 Chloromrówczan 8-fenylomentylu jako pomocnik chiralny

Comins i współpracownicy⁷³ opracowali kolejną asymetryczną wersję reakcji Picteta-Spenglera prowadzącą do uzyskania (*S*)-(-)-ksylopininy **30**. Zastosowano pochodną 3,4-dimetoksyfenyloetyloaminy **81**, z pomocnikiem chiralnym znajdującym się na atomie azotu pochodzącym z (+)-*trans*-2-(α -kumeno)cykloheksylu **82** (Schemat 18). W reakcji związku **81** z eterem winylowym **83** otrzymano mieszaninę diastereoizomerów pochodnej tetrahydroizochinoliny **84**. Zoptymalizowano warunki reakcji badając wpływ ilości katalizatora – kwasu trifluorooctowego, czas przebiegu reakcji oraz temperaturę, w jakiej była ona prowadzona na stereoselektywność. Najlepsze rezultaty dała reakcja prowadzona z pięcioma ekwiwalentami kwasu trifluorooctowego, przez 56 godzin w temperaturze -10 °C. W takich warunkach otrzymano produkt **84** z 79% *de* z wydajnością 75%.

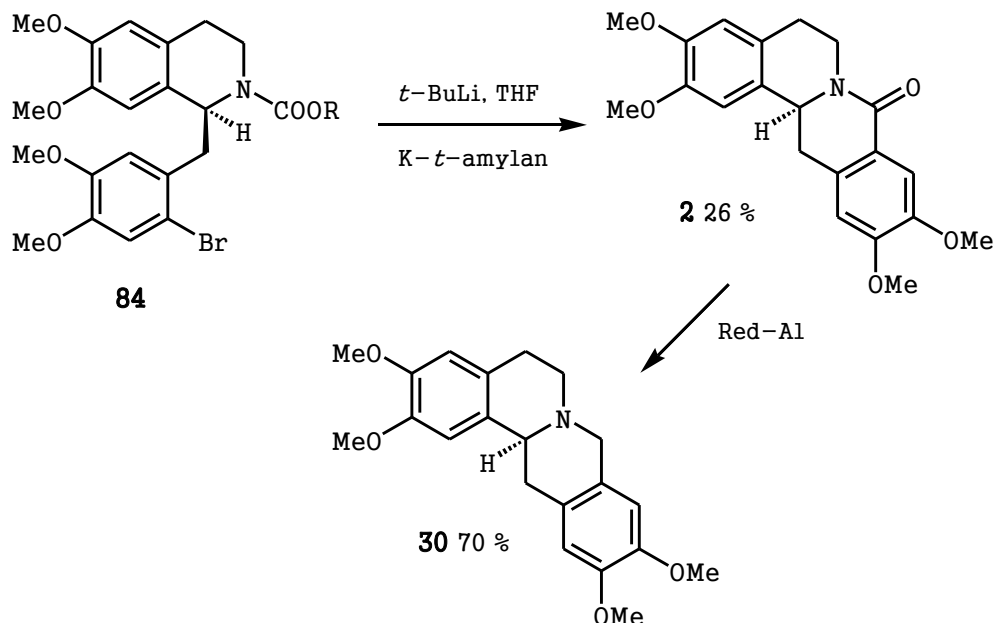


Schemat 18

Stwierdzono, że obecność bromu, jako podstawnika w pozycji C-2 w eterze, powodowała wzrost indukcji asymetrycznej, a także ułatwiała rozdzielanie diastereoizomerów **84** na drodze chromatografii kolumnowej. By uzyskać tetracykliczną strukturę protoberberyny z pochodnej **84** wygenerowany został *in situ* związek organometaliczny. Wytworzony nukleofil z bromku aryłowego atakował atom węgla grupy karbonylowej w uretanie, co prowadziło do cyklizacji z jednoczesnym odejściem pomocnika chiralnego. Uzyskano (*S*)-(-)-8-oksoksylopininę **2** z wydajnością 26%.

Optymalizacja warunków wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji nie prowadziła do zwiększenia wydajności. Sprawdzone zostały: czynnik metalujący, temperatura oraz czas prowadzenia reakcji. Najlepszym czynnikiem metalującym okazał się być *t*-BuLi. Reakcja prowadzona była w THF w temperaturze -78 °C przez godzinę, później temperatura została podniesiona do 0 °C, następnie dodano *t*-amylanu potasu i reakcję prowadzono dalej przez 16 godzin.

(*S*)-(-)-8-Oksoksylopininę **2** zredukowano do (*S*)-(-)-ksylopininy **30** z wydajnością wynoszącą 70% (Schemat 19). Dla związku **30** została zmierzona wartość skręcalności właściwej, która potwierdza otrzymanie naturalnie występującego lewoskrętnego enancjomeru $\{[\alpha]_{\text{D}}^{23} -277 \text{ (c 1,0; CHCl}_3)\}$.



Schemat 19

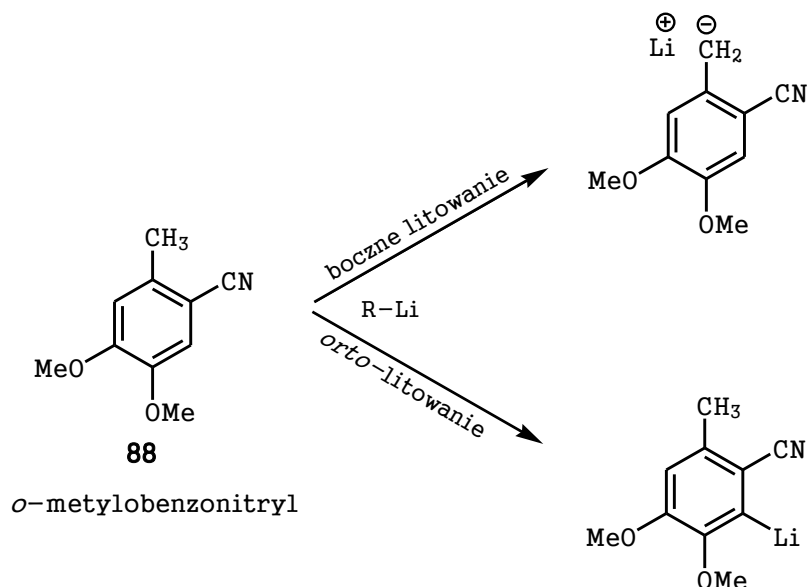
2.2.8 Zastosowanie chiralnej sulfinoiminy

Davis i Mohanty⁷⁴ przedstawili nowe podejście do syntezy układu protoberberynowego. Odeszli tym samym od metod cyklizacji zazwyczaj stosowanych w celu otrzymania izochinoliny i jej pochodnych, tj. Picteta – Spenglera oraz Bischlera – Napieralskiego. Metoda ta opiera się na reakcji enancjomerycznie czystych sulfinoimin ze związkami litoorganicznymi. Wykorzystane aniony benzytowe generowane były metodą bocznego litowania (ang. *lateral lithiation*).

Metoda bocznego litowania związków aromatycznych polega na deprotonacji benzytowych grup alkilowych, które są w pozycji *orto* w stosunku do grupy kierującej.⁷⁵ Grupami kierującymi są grupy zawierające w swojej budowie atomy tlenu, azotu, siarki, zdolne do koordynowania kationu litu, lub innego metalu. Grupy kierujące można podzielić na kilka klas, a najbardziej rozpowszechnioną i najsilniej kierującą jest klasa „N + O”, np. grupa amidowa.

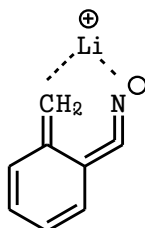
Reakcje bocznego i *orto*-litowania są reakcjami konkurencyjnymi²³.

o-Metylobenzonitryl **88** okazał się być wygodnym w reakcji bocznego litowania (Schemat 20). Nie obserwuje się powstania produktu reakcji konkurencyjnej, a mianowicie *orto*-litowania.

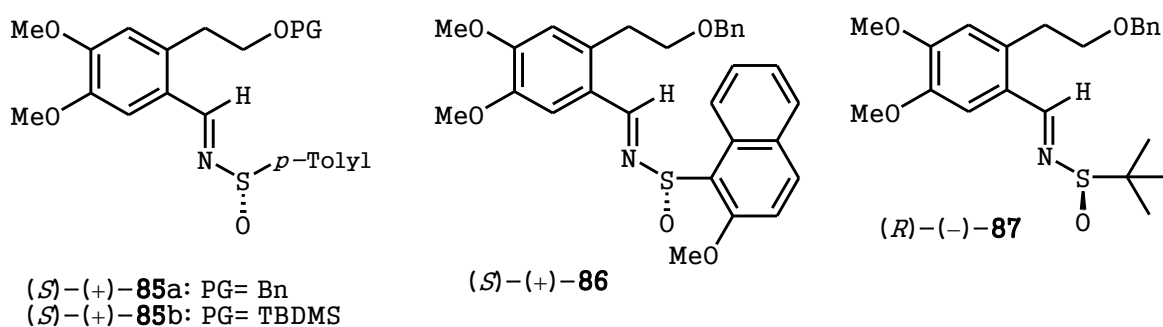


Schemat 20

Wyłumaczeniem jest utworzenie formy chinoidowej oraz dodatkowa koordynacja kationu litowego przez nitylowy atom azotu (Rysunek 9).



Rysunek 9

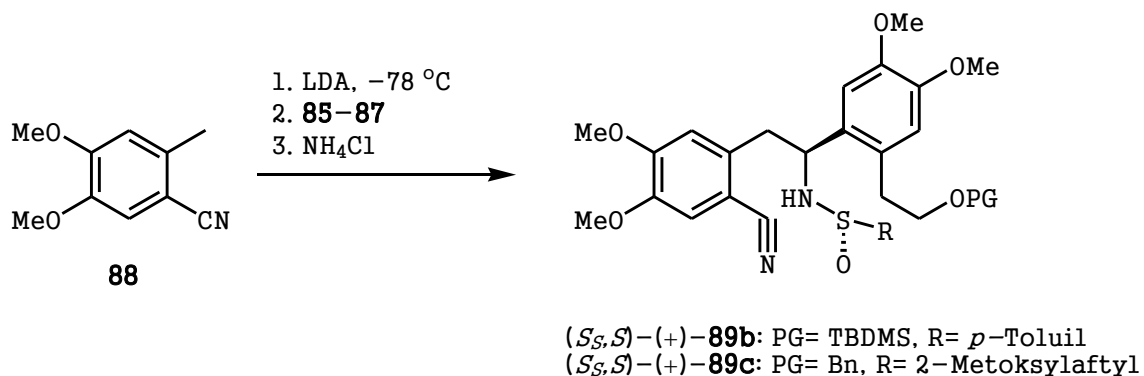


Rysunek 10

Nukleofil wygenerowany z 4,5-dimetoksy-2-metylobenzonitrylu⁷⁶ **88** na drodze bocznego litowania (ang. *lateral lithiation*) reagował z sulfinoiminą **85a** dając sulfinoamid **89a** z 80 % *de*. Diastereoizomerów nie udało się rozdzielić metodami chromatograficznymi,

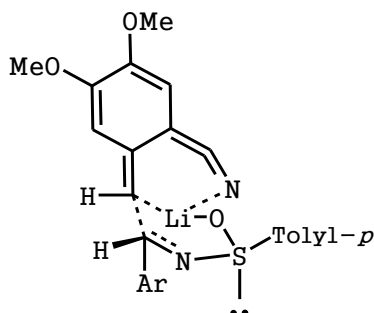
dlatego też optymalizowano warunki reakcji tak, aby uzyskać jak największą diastereoselektywność reakcji (Schemat 21).

Jednak zmiany rozpuszczalnika i użytej zasady nie miały wpływu na zwiększenie diastereoselektywności. Natomiast zmiana pomocnika sulfinoiminowego **86**, **87**, lub czynnika blokującego grupę hydroksylową w sulfinoiminach **85** – **87** wykazały spory wpływ na diastereoselektywność reakcji. Reakcja anionu benzylowego, wygenerowanego z nitylu **88** z sulfinoiminą (S)-(+)-**85b** prowadziła do sulfinoamidu (S_S,S)-**89b** z 76% *de* i wydajnością 68%. Diastereoizomery zostały rozdzielone przy użyciu chromatografii błyskawicznej (ang. *flash chromatography*). Znaczny wzrost nadmiaru diastereomerycznego, do 96%, w reakcji z bocznie litowanym nitylem **88** zaobserwowano dla sulfinoiminy (S)-(+)-**86** blokowanej grupą benzylową. W reakcji uzyskano produkt (S_S,S)-**89c** z 68% wydajnością. Użycie, w analogicznej, reakcji *t*-butylosulfinoiminy (R)-(-)-**87** dało mieszaninę produktów, jednak nie zaobserwowano utworzenia pożądanego produktu reakcji.



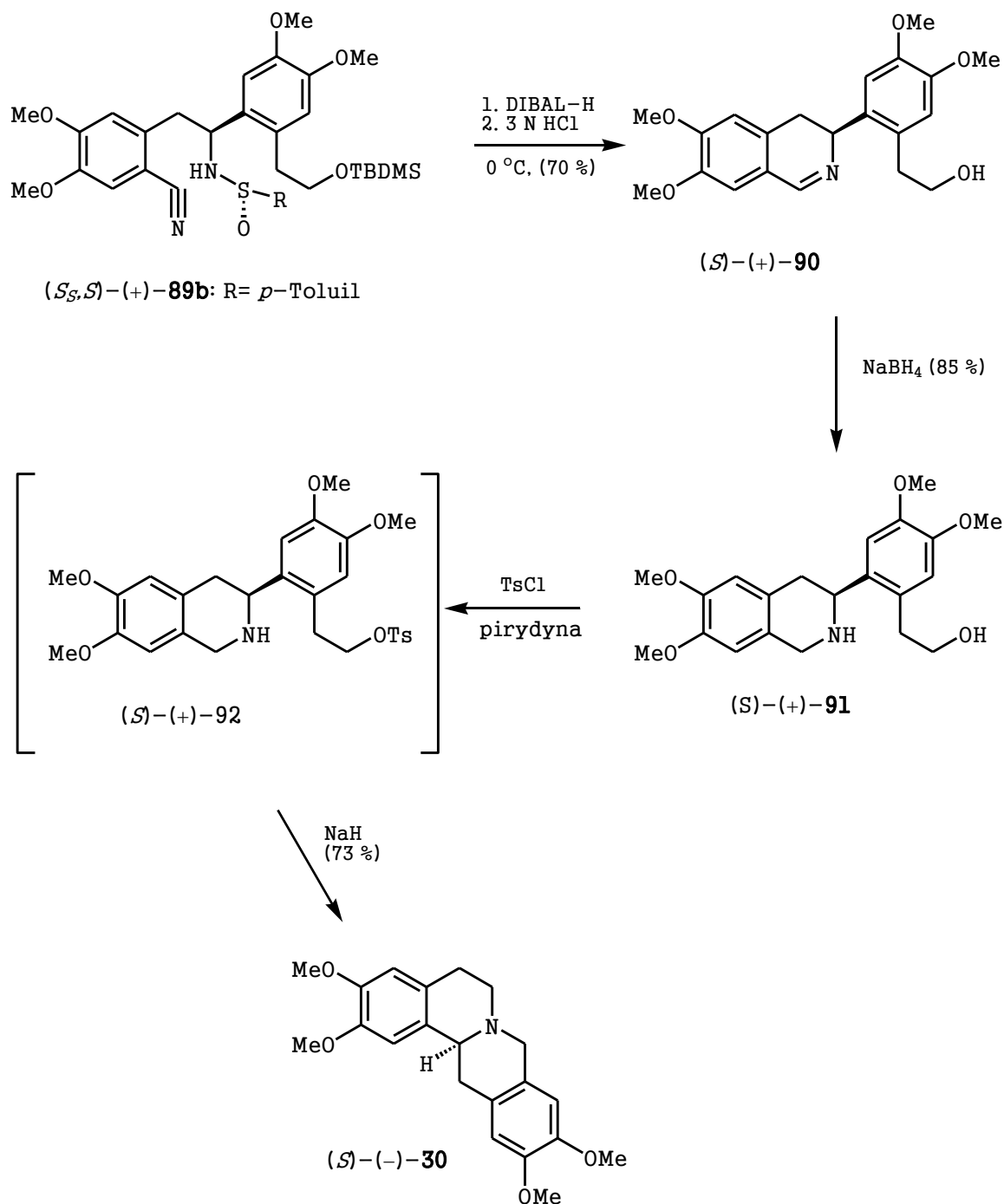
Schemat 21

We wszystkich przypadkach powstawał produkt o konfiguracji *S*, co potwierdza hipotezę mechanistyczną.⁷⁶ Struktura *o*-chinoidowa uzyskana z anionu nitylowego chelatowała kation litu, który był jednocześnie koordynowany przez atom tlenu pochodzący z grupy sulfinyłowej i tym samym zbliżał się do strony *Si* sulfinoiminy poprzez sześciocząłowy krzesłowy stan przejściowy (Rysunek 11).



Rysunek 11

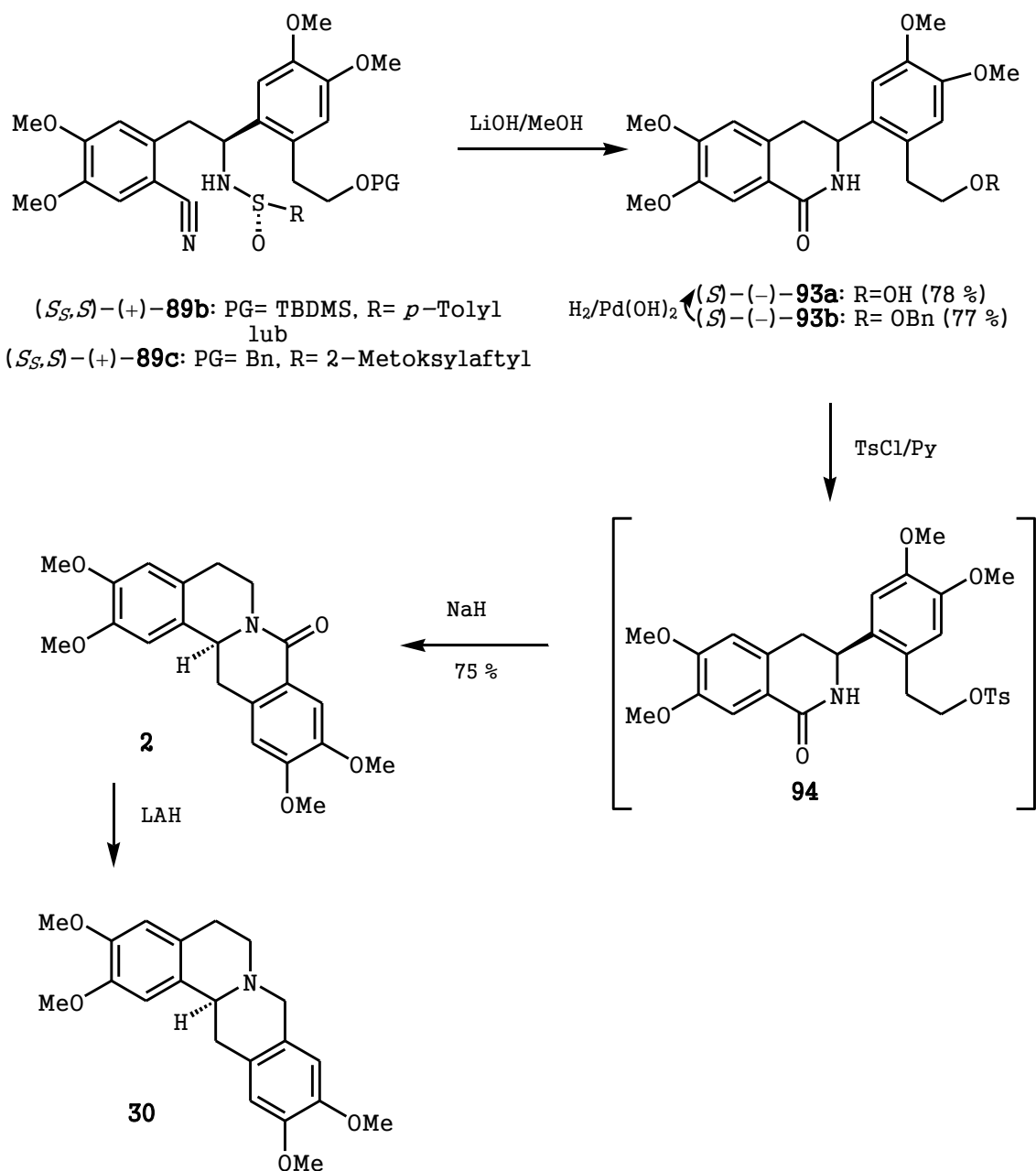
Reakcja (S_S,S)-(-)-**89b** z DIBAL-H w 0 °C w toluenie a dalej hydroliza za pomocą 3 N HCl pozwoliła uzyskać cykliczną iminę (S)-(+)-**90** z 70 % wydajnością (Schemat 22). Przejście od związku (S_S,S)-(-)-**89b** do produktu (S)-(+)-**90** to reakcja typu „one pot” – pięć etapów następuje po sobie w jednym naczyniu reakcyjnym. Pierwszy etap obejmował redukcję grupy nitrylowej do aldiminy przy użyciu DIBAL-H. Następnie hydroliza spowodowała odblokowanie eteru *t*-butylidimetylosililowego (TBDMS). Kolejnym etapem było przejście aldiminy w aldehyd. Dalej odejście grupy sulfinylowej dało aminę, która w ostatnim, piątym, etapie uległa cyklizacji do iminy **90**. Redukcja iminy **90** z wykorzystaniem NaBH_4 prowadziła do uzyskania czystej enancjomerycznie tetrahydroizochinoliny (S)-(+)-**91** z 85% wydajnością. Następnie grupa hydroksylowa została zablokowana poprzez reakcję tosylowania, a wyizolowany produkt **92** poddany działaniu wodoru sodu uległ cyklizacji do (S)-(-)-ksylopininy **30** z 73% wydajnością dla obu etapów.



Schemat 22

Związek **89b** stanowił także substrat w syntezie ksylopininy przebiegającej poprzez 8-oksoksylopininę, jako związek pośredni (Schemat 23). Ogrzewanie zarówno **89b** jak i **89c** w metanolu z czterema ekwiwalentami wodorotlenku litu przez osiem godzin dało odpowiednio cykliczne produkty **93a** i **93b** z wydajnościami 77-78%. Reakcja prowadzona z udziałem **89b** dała bezpośrednio związek **93a**, natomiast związek **93b** poddany został uwodornieniu $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ aby uzyskać produkt **93a** z 96% wydajnością. Alkohol został następnie poddany tosyłowaniu. Pochodna tosyłowa **94** uległa cyklizacji

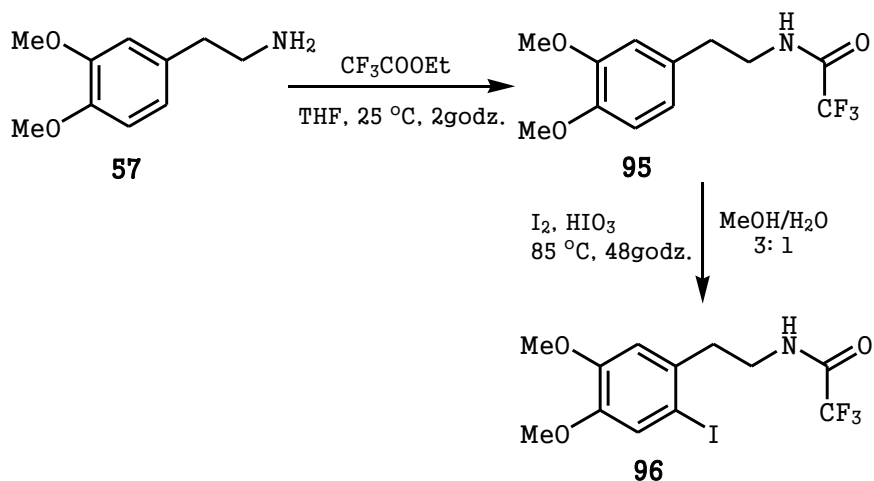
do układu 8-oksoprotuberberyny **2**, pod wpływem wodoroku sodu. Zmierzona wartość skręcalności właściwej, $[\alpha]_D -297,1$ (c 0,42; CHCl_3), wykazała⁷³, że związek **2** został otrzymany, jako związek czysty optycznie. Redukcja laktamu **2** z zastosowaniem glinowodoru litu prowadziła do (*S*)-(-)-ksylopininy **30**.



Schemat 23

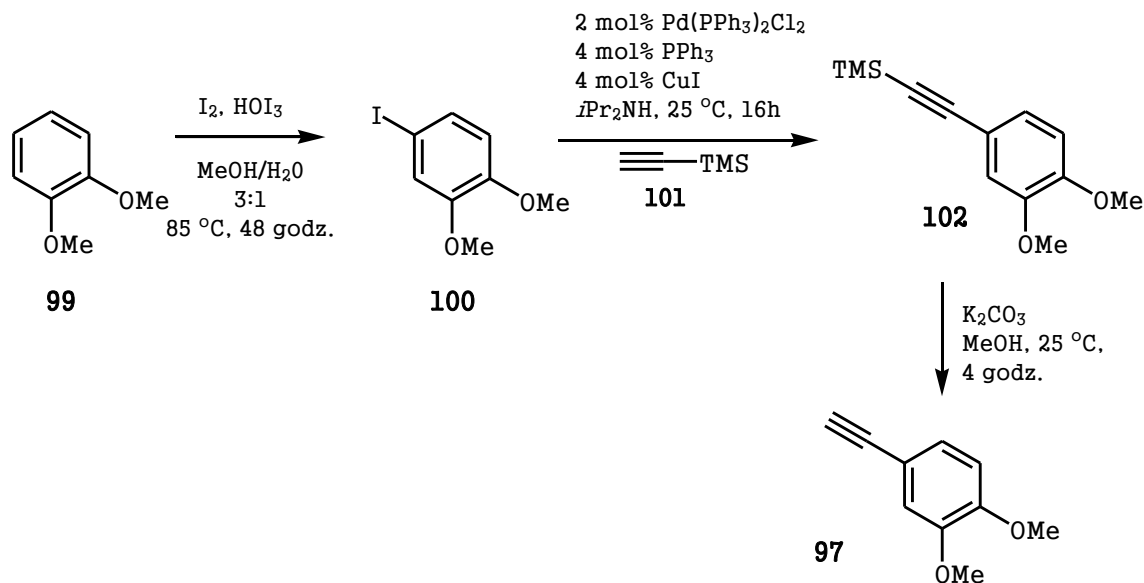
2.2.9 Asymetryczna redukcja

Inna metodę syntezy zaproponowali Mujahidin i Doye⁷⁷. Przeprowadzono syntezę (S)-(-)-ksylopininy **30** poprzez cyklizację Picteta-Spenglera z wykorzystaniem hydroaminowania przy udziale katalizatora tytanowego⁷⁸ i następnie asymetrycznego uwodornienia transferowego z wykorzystaniem katalizatora Noyori'ego. Syntezę rozpoczynało otrzymanie jodku arylowego **96** uzyskanego zgodnie z procedurą Tietze'a⁷⁹ (schemat 24). Homoweratryloamina **57** z zablokowaną grupą aminową w postaci trifluoroacetamidu **95** została przekształcona w jodek **96** z wysoką wydajnością, wynoszącą 93 %.



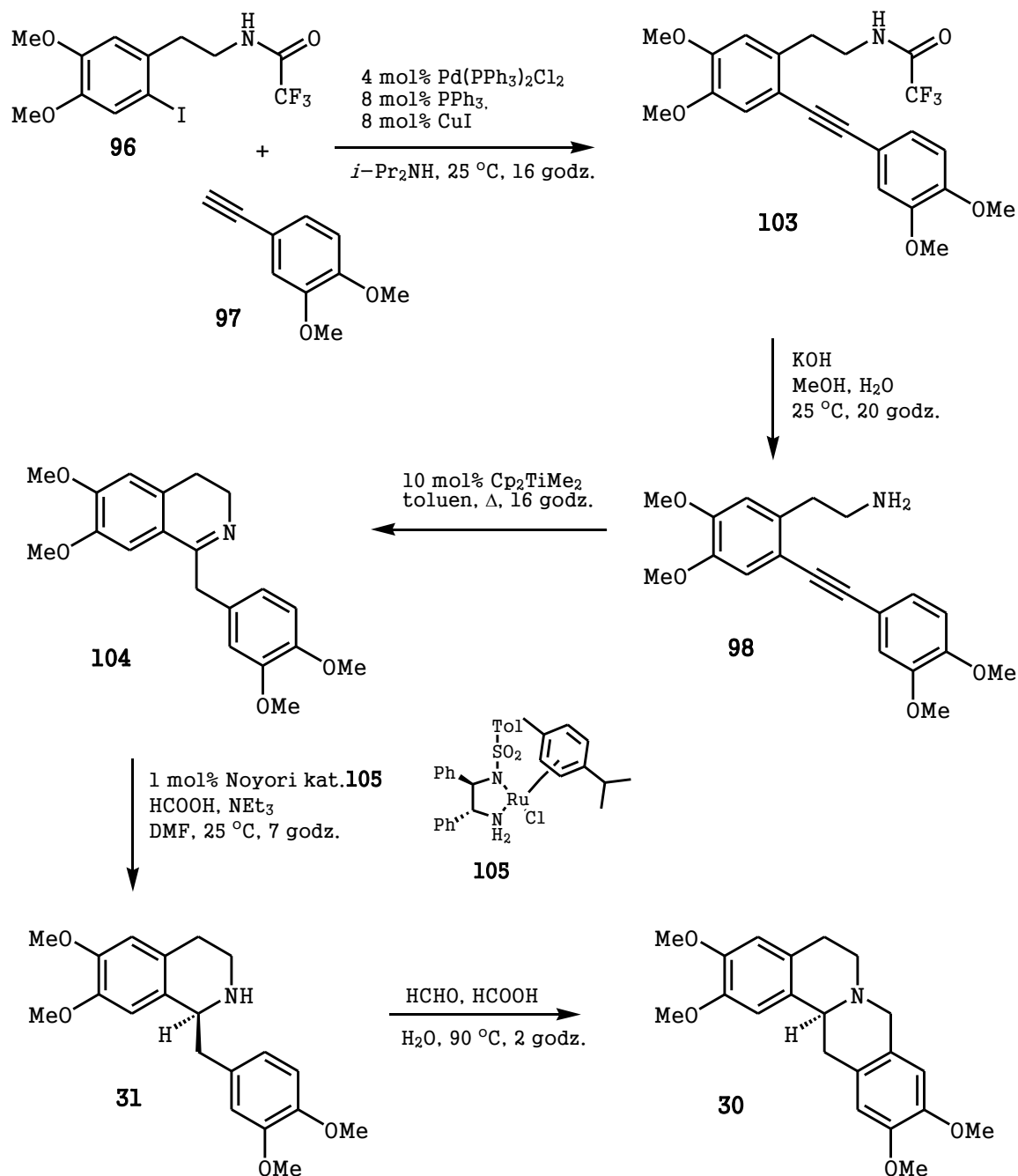
Schemat 24

Fragment alkinowy **97** do syntezy kluczowej alkinoaminy **98** został uzyskany poprzez jodowanie weratrolu **99**, za pomocą I_2 w obecności HIO_3 , a następnie sprzężanie Sonogashiry⁸⁰ z trimetylosililoacetylenem **101** i odblokowanie acetylenu (Schemat 25).



Schemat 25

Uzyskane bloki budulcowe **96** i **97** posłużyły dalej do uzyskania aminy **98** ponownie w wyniku sprzężenia Sonogashiry, po którym następowało odblokowanie grupy aminowej. Aminą **98** została przekształcona w iminę **104** poprzez wewnątrzcząsteczkowe hydroaminowanie z wykorzystaniem katalizatora tytanowego. Czysta imina **104** została poddana asymetrycznemu uwodornieniu transferowemu w obecności katalizatora Noyori'ego⁸¹. Otrzymana optycznie czynna norlaudanozyna **31** (93% ee, konfiguracja *S*) została poddana reakcji cyklizacji Picteta-Spenglera dając (*S*)-(-)-ksylopininę **30** z 82 % wydajnością. Zmierzona wartość skręcalności właściwej wynosiła $[\alpha]_{\text{D}} -262$ (c 0,10; CHCl_3), lit.²⁸ $[\alpha]_{\text{D}} -297$ (CHCl_3).



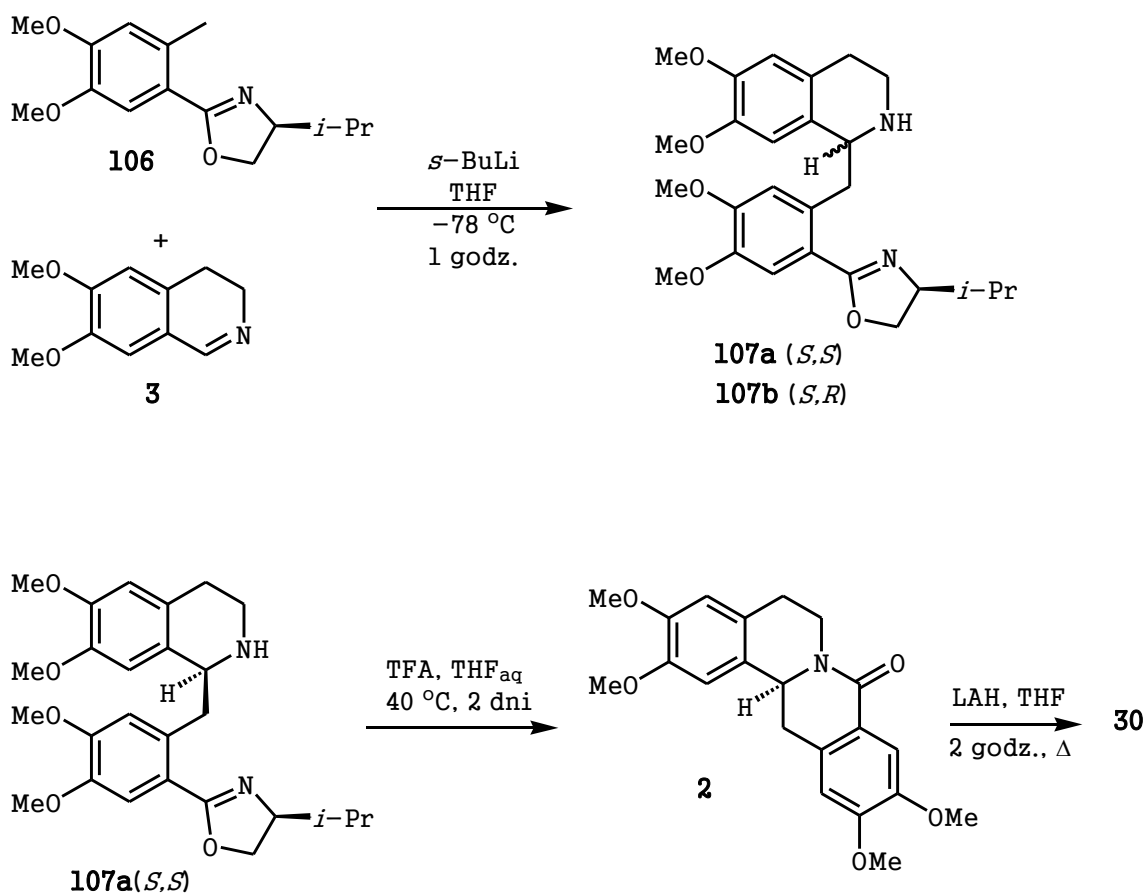
Schemat 26

2.2.10 Zastosowanie chiralnej oksazoliny

W 2007 roku ukazała się publikacja Fukuda i Iwao⁸² opisująca addycję chiralnych oksazolin do 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolinylu **3** w oparciu o metodę bocznego litowania. Reakcja polegała na wygenerowaniu anionu benzyłowego z optycznie czynnej toluilooksazoliny **106** pod wpływem *s*-BuLi w THF i jego addycji do wiązania iminowego dihydroizochinolinylu **3** (Schemat 27). Addycja nie przebiegała stereoselektywnie. Otrzymano mieszaninę diastereoizomerów bez znacznej przewagi jednego z nich.

Diastereoizomery zostały rozdzielone za pomocą chromatografii kolumnowej, na żelu krzemionkowym. Uzyskano diastereoizomery **107a** (>95% *de*) oraz **107b** (>95% *de*) z wydajnościami odpowiednio 52% i 45%. Diastereoizomer **107a** przeprowadzono następnie w (*S*)-(-)-8-oksoksylopininę **2** w reakcji cyklizacji pod wpływem kwasu trifluoroctowego w THF, w 40 °C, prowadzonej przez dwie doby. Uzyskano produkt **2** o wysokiej czystości optycznej 98% *ee* z wysoką wydajnością – 94%. Rekrytalizacja produktu **2** spowodowała wzrost wzbogacenia enancjomerycznego powyżej 99 % *ee*. Redukcja (*S*)-(-)-8-oksoksylopininy **2** przy użyciu glinowodorku litu, prowadziła do (*S*)-(-)-ksylopininy **30** bez spadku czystości optycznej i z dobrą wydajnością. Naturalny enancjomer (*S*)-(-)-ksylopininę **30** uzyskano z wydajnością 89% i nadmiarem enancjomerycznym >99 % *ee*.

Analogicznie z przeprowadzono syntezę z diastereoizomeru **107b**. Niewystępujący naturalnie enancjomer: (*R*)-(+)-ksylopininę *ent*-**30** otrzymano z wydajnością 87% i nadmiarem enancjomerycznym >99 % *ee*.



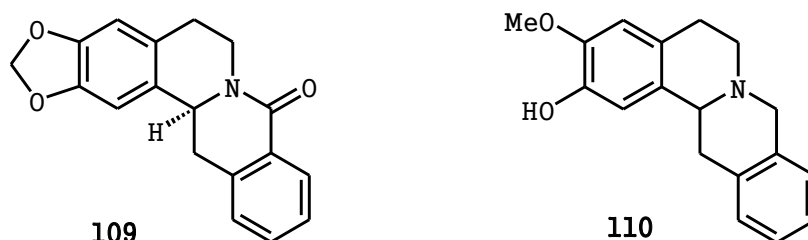
Schemat 27

2.3 Przegląd metod asymetrycznej syntezy innych alkaloidów protoberberynowych

Asymetryczne metody syntezy alkaloidów izochinolinowych, w tym tetrahydroprotoberberynowych od lat osiemdziesiątych XX wieku do początku naszego wieku zostały omówione w dwóch pracach przeglądowych.^{83,84} W ostatnich latach, od 2002 roku niewiele jest doniesień literaturowych na temat asymetrycznej syntezy alkaloidów tetrahydroprotoberberynowych. W rozdziale tym omówię metody syntezy asymetrycznej alkaloidów protoberberynowych niezawierających podstawników tlenowych w pierścieniu D oraz protoberberyn zawierających podstawniki tlenowe w pierścieniu D ale strukturalnie różne od ksylopininy.

2.3.1 Protoberberyny niezawierające podstawników tlenowych w pierścieniu D

Alkaloidy protoberberynowe niezawierające podstawników tlenowych w pierścieniu D rzadko występują przyrodzie, a metody ich asymetrycznej syntezy nie zostały wcześniej opracowane. Pierwszym wyizolowanym alkaloidem z tej grupy był (-)-gunsalung D **109**. Został on wyizolowany z *Acangelisia gusanlung* H. S. Lo (Menispermaceae) i opisany przez Zhanga i współpracowników⁸⁵ w 1995 roku. Jego struktura została określona na podstawie analizy spektralnej. Innym znanym alkaloidem protoberberynowym niezawierającym podstawników tlenowych w pierścieniu D jest (±)-bharatamina **110**, która została wyizolowana z ziaren *Alangium lamarckii* Thw. (Alangiaceae).⁸⁶ Struktura tego związku także określona na podstawie analizy spektralnej oraz na drodze syntezy.

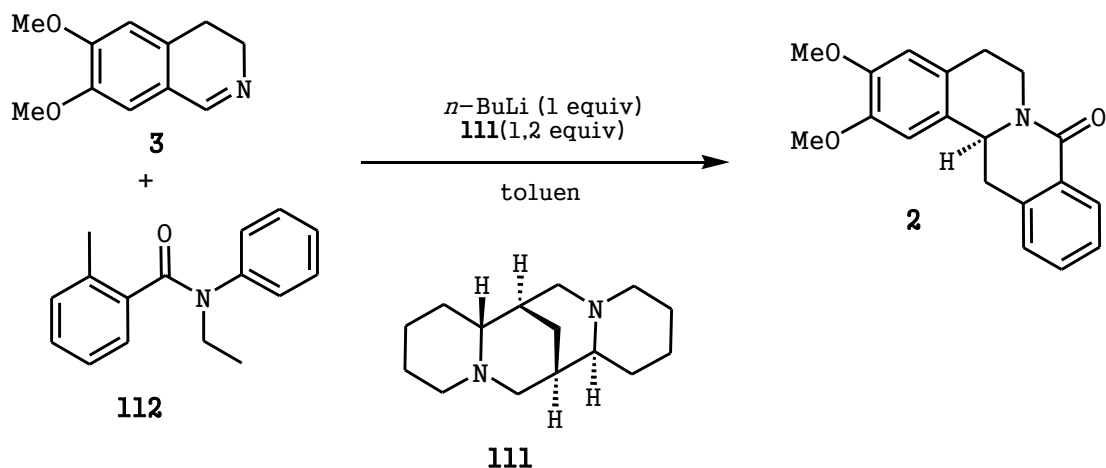


Rysunek 12

2.3.1.1 Wykorzystanie (-)-sparteiny jako liganda

Liu⁸⁷ przeprowadził addycje nukleofili węglowych do pochodnej 3,4-dihydroizochinolinoliny **3** w obecności (-)-sparteiny **111** jako zewnętrznego induktora

chiralności. Produktem reakcji była 2,3-dimetoksy-8-oksoberbina **1** (Schemat 28). Nukleofilami węglowymi były aniony benzytowe wygenerowane metodą bocznego metalowania z amidów kwasu *o*-toluiloowego posiadających różne podstawniki przy atomie azotu.



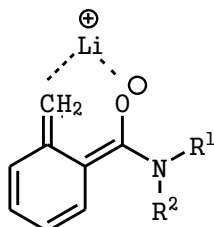
Schemat 28

Po przebadaniu szeregu amidów, najlepszymi okazały się być te, które jako podstawniki mają grupy fenyłowe lub etylowe. Najwyższą enancjoselektywnością wykazywała się reakcja wykorzystująca amid etylowofenyłowy kwasu *o*-toluiloowego **112**. Produkt o konfiguracji (*S*)-**2** otrzymano z 77% ee. Wydajność reakcji wynosiła 45%. W przypadku stosowania innych amidów wydajności wahały się od 19 – 53% natomiast nadmiar enancjomeryczny otrzymanego produktu **2** wyniósł od 5 – 55% ee.

2.3.1.2 (1*R*,2*S*)-2-amino-1-fenylpropanol w roli pomocnika chiralnego

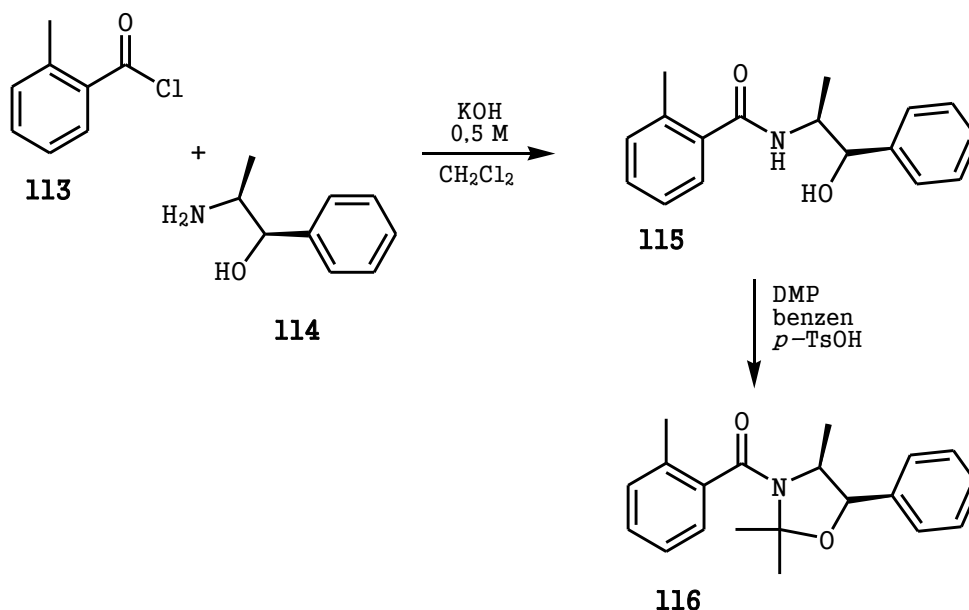
W Pracowni Spektrochemii Organicznej⁸⁸ opracowano syntezę obu enancjomerów 2,3-metylenodioksy-8-oksoberbiny **109**, lewoskrętny enancjomer znany jest, jako gusanlung D⁸⁵ **109**. Metoda polegała na addycji nukleofila węglowego, wygenerowanego metodą bocznego litowania, do wiązania iminowego pochodnej dihydroizochinoliny z jednoczesnym utworzeniem centrum stereogenicznego na atomie węgla C-1 dihydroizochinoliny. Nukleofilami węglowymi stosowanymi w tej syntezie były *o*-toluiloamidy. *o*-Toluiloamidy zostały wcześniej wykorzystywane w syntezie racemicznej alkaloidów protoberberynowych⁴⁹ oraz w syntezie asymetrycznej z udziałem zewnętrznych induktorów chiralności.⁸⁷ *o*-Toluiloamidy okazały się być dobrymi substratami w reakcji bocznego litowania, z uwagi na występowanie w cząsteczce

ugrupowania amidowego, które należy do jednej z najsilniejszych grup kierujących, tzw. grupy „N+O”. Podobnie jak w przypadku nitrilu wykorzystanego przez Davisa i Mohanty'ego⁷⁴ nie zaobserwowano powstania produktu reakcji konkurencyjnej – *orto*-litowania. W przypadku *o*-toluiloamidów także tworzy się forma chinoidowa oraz ma miejsce dodatkowa koordynacja kationu litu przez amidowy atom tlenu²³ (Rysunek13).

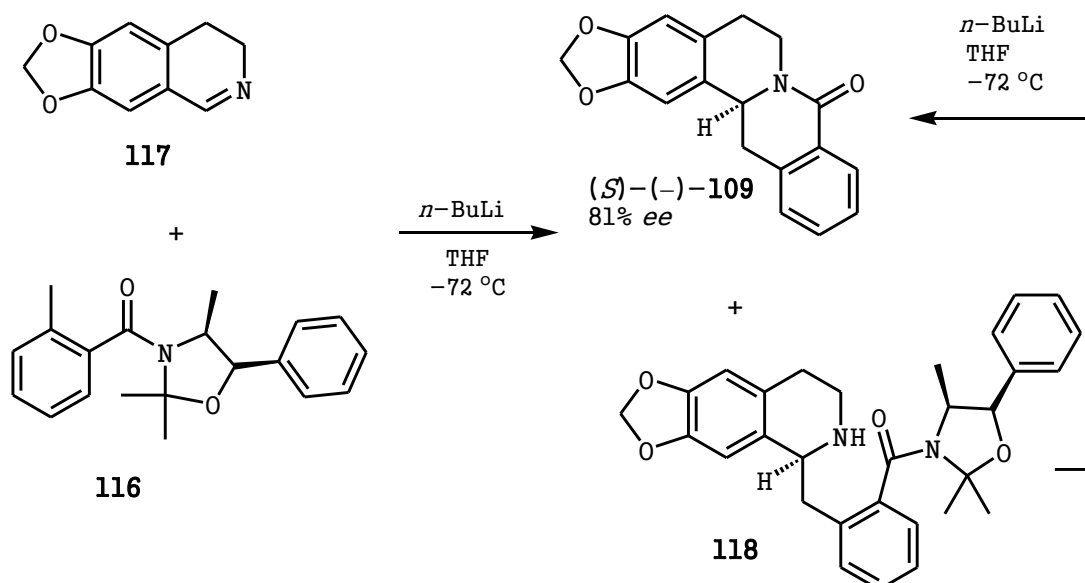


Rysunek 13

Wykorzystany nukleofil węglowy otrzymano w reakcji chlorku kwasu *o*-toluiloowego **113** z (1*R*,2*S*)-2-amino-1-fenylpropanolem **114**, który stanowił pomocnik chiralny. Grupa hydroksylowa i aminowa toluiloamidu **115** zostały zablokowane w postaci oksazolidyny **116** przy użyciu DMP i kwasu *p*-toluenosulfonowego w roli katalizatora (Schemat 29). Z oksazolidyny **116** został wygenerowany karboanion, metodą bocznego litowania, przy użyciu *n*-BuLi w bezwodnym THF, w temperaturze -72 °C, w atmosferze argonu (schemat 30). Karboanion atakował pozycję C-1 3,4-metylenodioksy-6,7-dihydroizochinoliny⁸⁹ **117**. W wyniku tego ataku następowała addycja nukleofila generowanego z amidu **116** do wiązania iminowego związku **117**, po której następowała spontaniczna cyklizacja do układu tetrahydroprotoberberynowego **109**. Otrzymano produkt **109** z dość wysokim nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 81%. Z mieszaniny reakcyjnej wyizolowano także addukt **118**, który został poddany cyklizacji przy użyciu *n*-BuLi. *n*-BuLi wkroplono do roztwory adduktu **12** w THF w temperaturze -72 °C i pozostawiono reakcję na mieszadle magnetycznym aż mieszanina reakcyjna osiągnęła temperaturę pokojową, co pozwoliło uzyskać związek (*S*)-(-)-**109** z 81% ee. Rekrytalizacja z metanolu spowodowała wzrost wzbogacenia enancjomerycznego związku (*S*)-(-)-**109** do >99%.



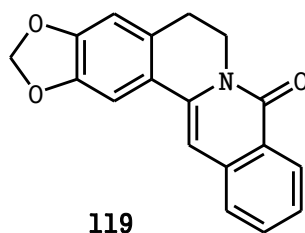
Schemat 29



Schemat 30

Wartość skręcalności właściwej zmierzona dla związku (*S*)-(-)-**109** wynosiła $[\alpha]_D -432,6$ (c 0,80; CHCl₃) a temperatura topnienia: 195-197 °C. Uzyskane dane wraz z danymi spektralnymi nie zgadzały się z danymi literaturowymi podanymi dla naturalnego alkaloidu ($[\alpha]_D -345$ (c 0,018; CHCl₃), t.t. 250-251 °C)⁸⁵. Natomiast były zgodne z opisanymi wcześniej danymi dotyczącymi racemicznej formy alkaloidu **109**, Porównanie danych fizycznych i spektralnych naturalnego (*S*)-(-)-gusanlungu D z otrzymanym w Pracowni Spektrochemii Organicznej i z opisanym związkiem dihydroprotoberberynowym⁹⁰ **119** wskazywały na to, iż opisany Gusanlung D może być

zanieczyszczony tym związkiem. Struktura naturalnie występującego alkaloidu, któremu nadano nazwę gunsalung D wciąż nie jest jednoznacznie ustalona.⁹¹

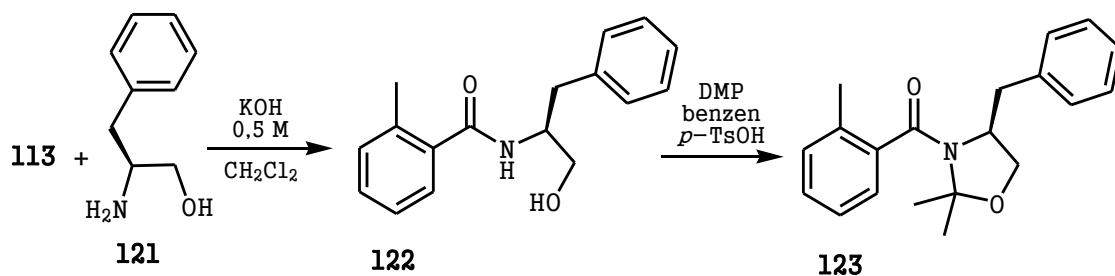


Rysunek 14

2.3.1.3 (R)- i (S)-fenyloalaninol jako pomocnik chiralny

To samo podejście syntetyczne zostało zastosowane w celu uzyskania obu enancjomerów innego alkaloidu – O-metylobharataminy⁹² **120**, która jest analogiem naturalnie występującego alkaloidu **110**.

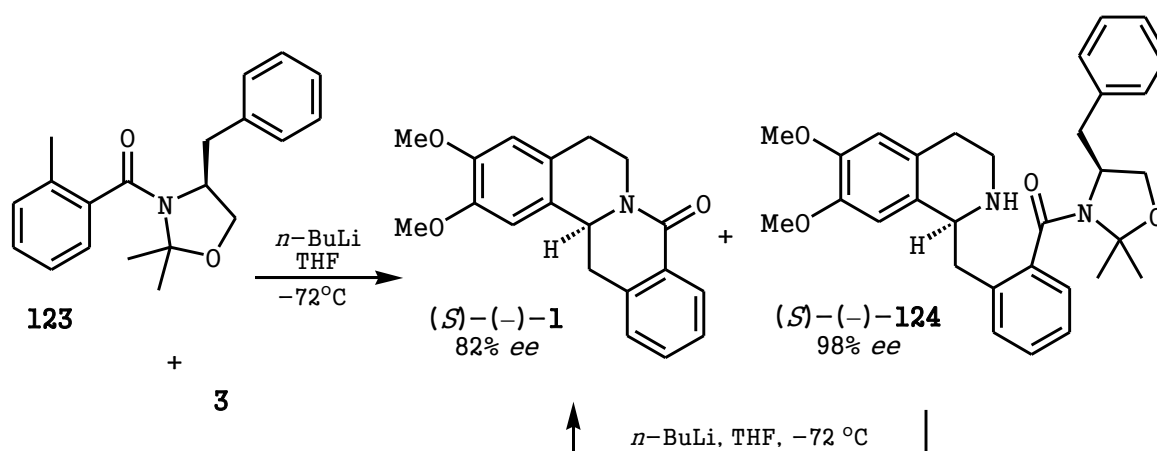
Pomocnikiem chiralnym zastosowanym w syntezie O-metylobharataminy **120** był (S)-(-)- fenyloalaninol **121**. Według wcześniej opracowanej procedury został zsyntezowany, o-toluiloamid **122**, który następnie został przeprowadzony w o-toluilooksazolidę **123** w celu zablokowania grup -NH₂ i -OH (Schemat 31).



Schemat 31

Z oksazolidyny **123** został wygenerowany karboanion przy użyciu *n*-BuLi w temperaturze -72 °C, w THF, w atmosferze argonu. Uzyskany anion benzylový uległ addycji do związku **1** prowadząc do utworzenia laktamu (S)-(-)-**1** z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 82% (Schemat 32). Z mieszaniny reakcyjnej wyizolowany został produkt **124** o 98% ee, który został poddany cyklizacji do laktamu **1** o tej samej konfiguracji. Rekrytalizacja produktu (S)-(-)-**1** spowodowała wzrost wzbogacenia do >99% ee. Konfiguracja absolutna laktamu **1** została ustalona poprzez

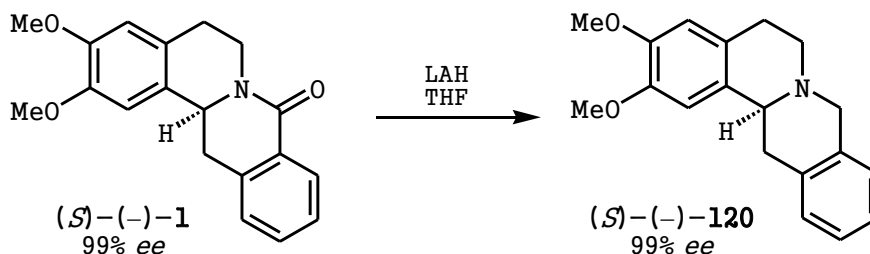
porównanie znaku zmierzonej wartości skręcalności właściwej $\{[\alpha]_D -413,8$ (c 0,359; CHCl_3)} z danymi literaturowymi^{57,93}.



Schemat 32

Ostatnim etapem syntezy była redukcja laktamu **1** do *O*-metylobharataminy **(S)-(-)-120** przy użyciu glinowodoru litu w tetrahydrofuranie (Schemat 33). Produkt końcowy otrzymany został w postaci enancjomerycznie czystej, co potwierdziła analiza HPLC; wartość skręcalności właściwej $[\alpha]_D -285,5$ (c 0,51; CHCl_3).

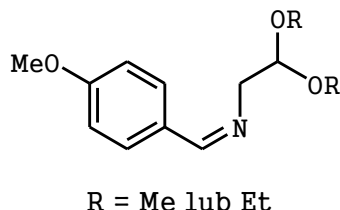
W analogiczny sposób została przeprowadzona synteza *(R)*-(+)-*O*-metylobharataminy **ent-120** z zastosowaniem *(R)*-(+)-fenyloalaninolu **ent-121** jako pomocnika chiralnego. Synteza prowadziła do uzyskania pojedynczego enancjomeru alkaloidu **ent-120**. Zmierzona wartość skręcalności właściwej wynosiła $[\alpha]_D +282,3$ (c 0,32; CHCl_3). Wartość skręcalności właściwej dla prawoskrętnego laktamu **1** i wynosiła ona $[\alpha]_D +420,1$ (c 0,36; CHCl_3).



Schemat 33

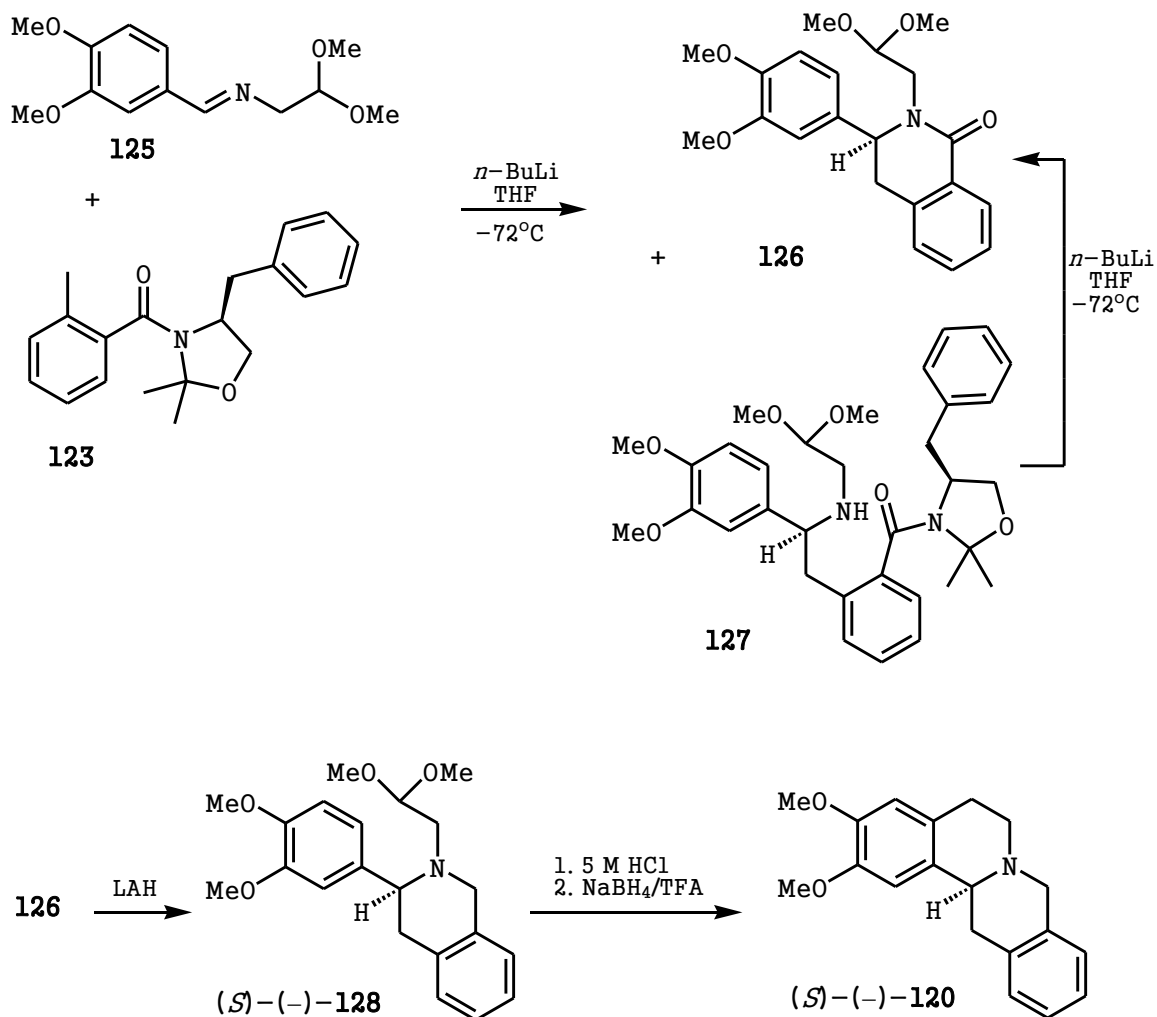
W tym samym laboratorium⁹⁴ przeprowadzono syntezę *O*-metylobharataminy **120** wykorzystując metodę bocznego litowania *o*-toluiloamidów w połączeniu z cyklizacją Pomeranza-Fritscha-Bobbitta. Metoda Pomeranza-Fritscha-Bobbitta należy

do atrakcyjnych metod syntezy systemu tetrahydroizochinoliny zarówno w syntezie racemicznej,^{95,26} jak i asymetrycznej.^{96,97} Opiera się ona na cyklizacji iminy Pomeranza-Fritscha, która jest prochiralnym benzyloaminoacetalem (Rysunek 15).



Rysunek 15

o-Toluilooksazolidyna o konfiguracji (S)-(+)-**123** z pomocnikiem chiralnym pochodzącym z (S)-(-)-fenyloalaninolu **121** została poddana działaniu *n*-BuLi (Schemat 34). Wygenerowany karboanion reagował następnie z prochiralną iminą Pomeranza-Fritscha **125** dając dwa produkty reakcji **126** i **127**, które rozdzielono metodami chromatograficznymi. Izochinolon **126** utworzył się w przewodzie, drugim produktem był optycznie czysty addukt **127**, który cyklizował pod wpływem *n*-BuLi do izochinolonu **7**. Grupa karbonylowa prawoskrętnego izochinolonu **126** pod wpływem działania glinowodoru litu została zredukowana do prawoskrętnej pochodnej tetrahydroizochinoliny **128**. Dalsza cyklizacja do *O*-metylobharataminy **120** prowadzona była według metody Pomeranza-Fritscha-Bobbitta, tj. w 5 M kwasie solnym przez 18 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie na produkt działano NaBH₄ w kwasie trifluoroctowym uzyskując oczekiwany produkt (S)-(-)-**120** z 88% ee i 54% wydajnością. Ta sama procedura została zastosowana do syntezy (*R*)-(+)-*O*-metylobharataminy *ent*-**120** z wykorzystaniem (*R*)-(+)-fenyloalaninolu *ent*-**121** jako pomocnika chiralnego. Wszystkie etapy zachodziły analogicznie do wyżej omówionej syntezy. Końcowym produktem była (*R*)-(+)-*O*-metylobharatamina *ent*-**120** z 73% ee.

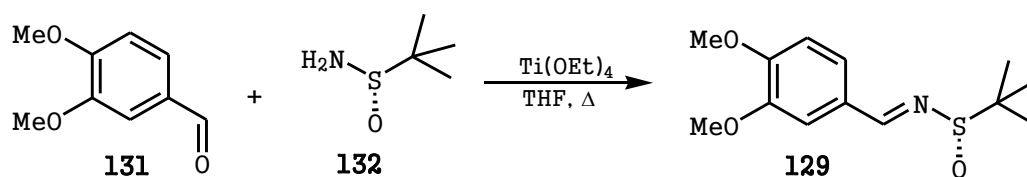


Schemat 34

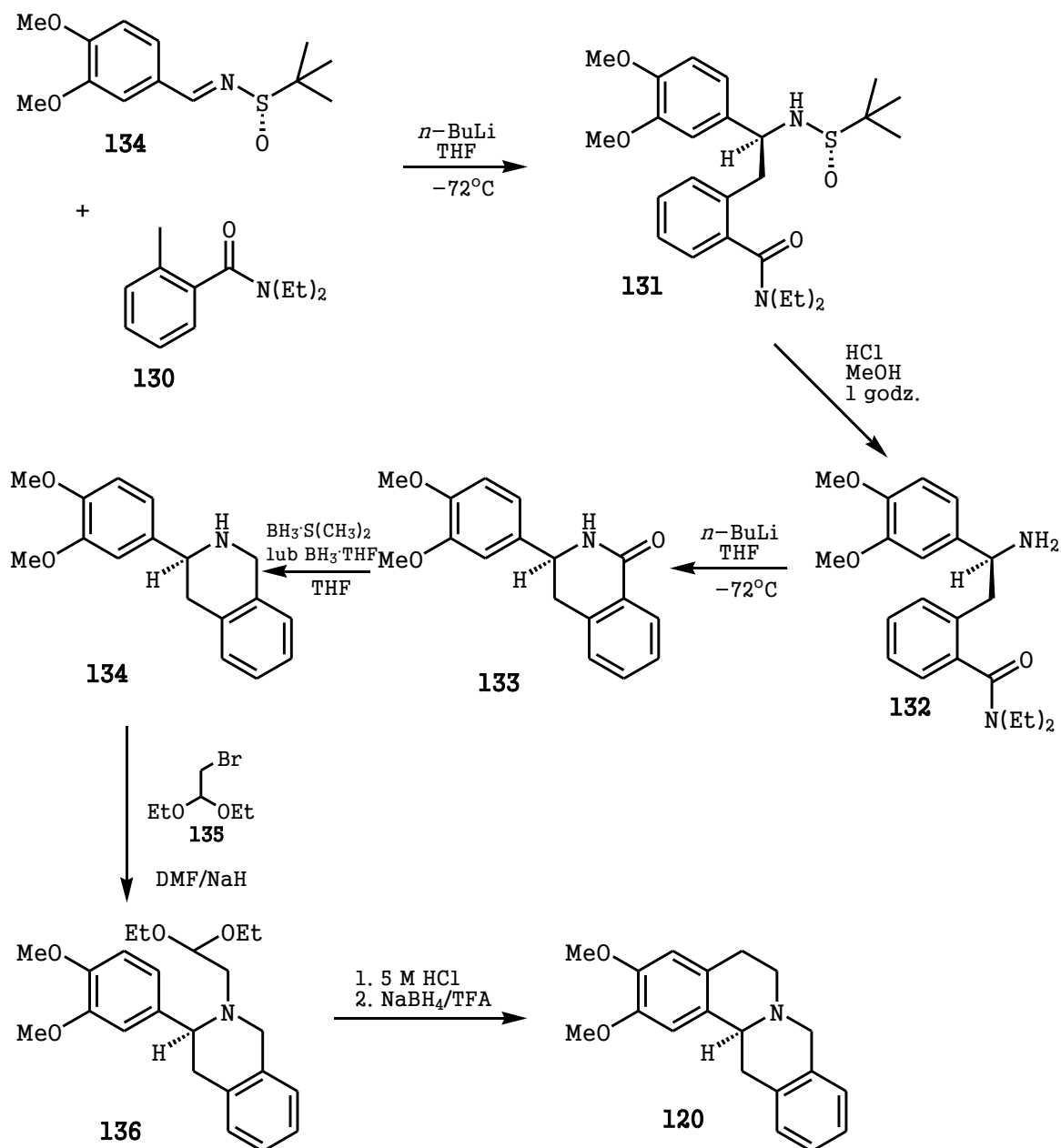
2.3.1.4 Wykorzystanie chiralnej sulfinoiminy

W 2007 roku została opublikowana⁹⁸ komplementarna synteza do wyżej omówionej metody. Otóż zamiast iminy Pomeranza-Fritscha użyta została jej chiralna siarkowa pochodna – *tert*-butylosulfinoimina⁹⁹ **129**. Natomiast zastosowany *o*-toluiloamid **130** był związkiem achiralnym.

Sulfinoimina **129** została otrzymana w wyniku reakcji kondensacji aldehydu weratrowego **131** z (*S*)-*tert*-butanosulfinoamidem **132** w obecności $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, zgodnie z procedurą Ellmana¹⁰⁰ (Schemat 35).



Schemat 35



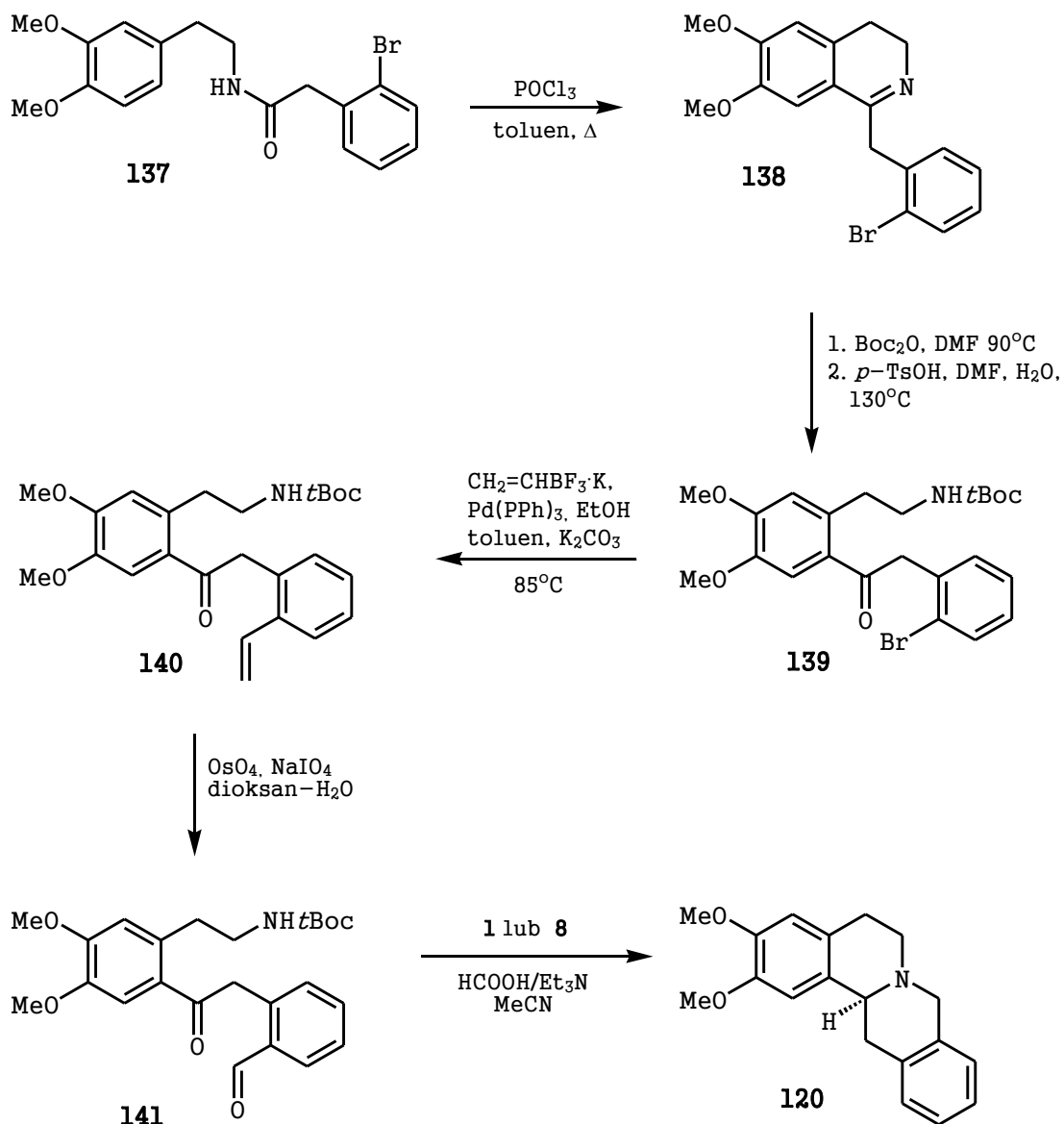
Schemat 36

Uzyskany został związek **129** o konfiguracji (S), co zostało potwierdzone poprzez porównanie danych spektralnych i zmierzonej wartości skręcalności właściwej $\{[\alpha]_D +19,8 (c 0,57; \text{CH}_2\text{Cl}_2)\}$ z danymi literaturowymi.¹⁰¹ Kolejnym etapem była addycja karboanionu wygenerowanego z amidu **130** do wiązania iminowego związku **129** (Schemat 36). Usunięcie grupy N-sulfinylowej z powstałego (S)-sulfinoamidu **131** nastąpiło pod wpływem kwasu solnego. Chiralna amina **132** została wyizolowana z mieszaniny reakcyjnej w postaci chlorowodoru **132**xHCl. Cyklizacja do izochinolonu

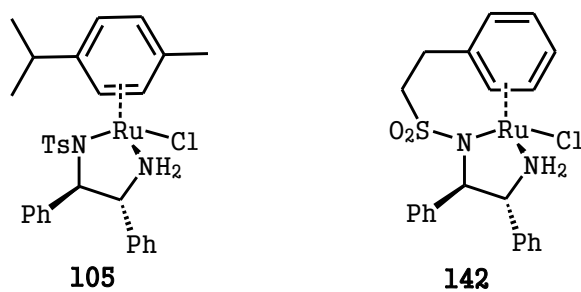
133 z 85% ee nastąpiła pod wpływem działania *n*-BuLi. Dalej przeprowadzono redukcję grupy karbonylowej związku **133**, co prowadziło do układu tetrahydroizichinolinowego **134**. Produkt **134** został poddany *N*-alkilowaniu, przy użyciu bromoacetaldehydu **135**, prowadząc do aminoacetalu **136**, który jako surowy produkt został poddany reakcji Pomeranza-Fritscha-Bobbitta w celu uzyskania (*S*)-(-)-*O*-metylobharataminy **120**. Opracowana metoda syntezy pozwoliła uzyskać (*S*)-(-)-*O*-metylobharataminę **120** z 24% całkowitą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 88%.

2.3.1.5 Redukcja z użyciem chiralnych katalizatorów rutenowych

W 2005 roku Wills i współpracownicy¹⁰² przedstawili syntezę *O*-metylobharataminy stosując metodę cyklizacji połączonej z asymetryczną redukcją. Opublikowana metoda była metodą „one pot”. Amid **137** została poddana reakcji Bischlera-Napieralskiego. Atom azotu w otrzymanej iminie **138** zabezpieczono przy użyciu bezwodnika *t*-butyloksykarboksylowego (Boc). Następnie poprzez działanie kwasem *p*-toluenosulfonowym nastąpiło otwarcie pierścienia, co prowadziło do produktu **139**. Kluczowym etapem syntezy było katalityczne sprzęganie związku **139** z wykorzystaniem trifluoroboranu winylu, prowadzone według metody Molandera,¹⁰³ z utworzeniem produktu **140**, który dalej został poddany utlenianiu przy użyciu tlenu osmu (IV) oraz jodanu (VII) sodu prowadząc do ketoaldehydu **141**. Produkt utleniania **141** został przeprowadzony a alkaloid **120** przy użyciu katalizatorów rutenowych. Pierwszym zbadanym katalizatorem był katalizator Noyori'ego **105**.⁸¹ Reakcja prowadzona była wobec mieszaniny kwasu mrówkowego i trietyloaminy w acetonitrylu i prowadziła do utworzenia (*S*)-(-)-*O*-metylobharataminy **120** z 70% wydajnością i niewielkim wzbogaceniem enancjomerycznym, które wynosiło 10%. Katalizatorem, który dał lepsze rezultaty, jeśli chodzi o enancjoselektywność procesu, był również katalizator rutenowy **142** o nieco innej strukturze. Reakcja prowadzona była w takich samych warunkach jak poprzednio, jednak znacznie krócej, czas reakcji został skrócony z 48 godzin do 4. Wydajność tej reakcji była porównywalna do poprzedniej i wynosiła 71%, natomiast produkt uzyskano z nadmiarem enancjomerycznym 50%.



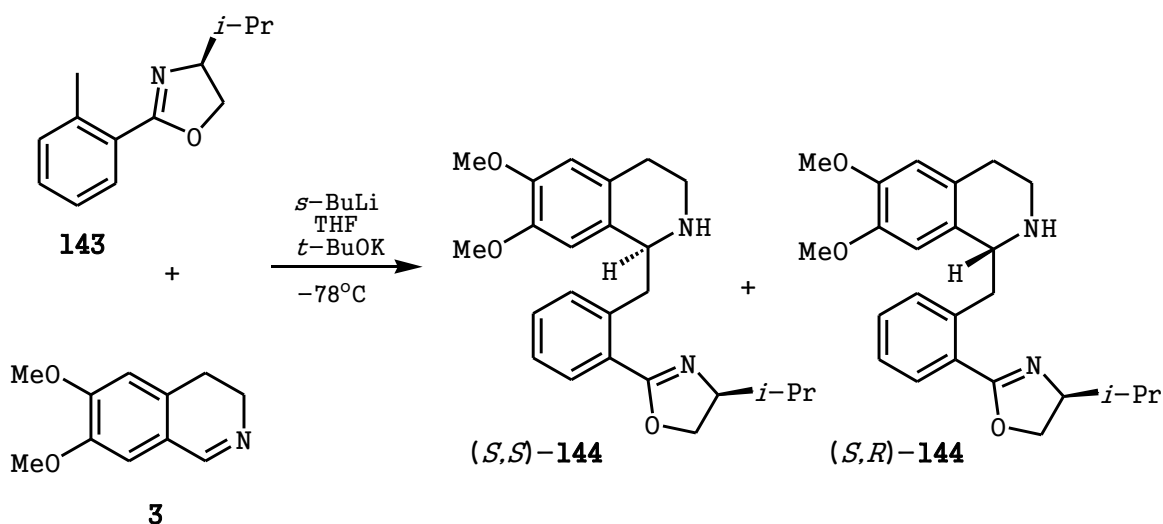
Schemat 37



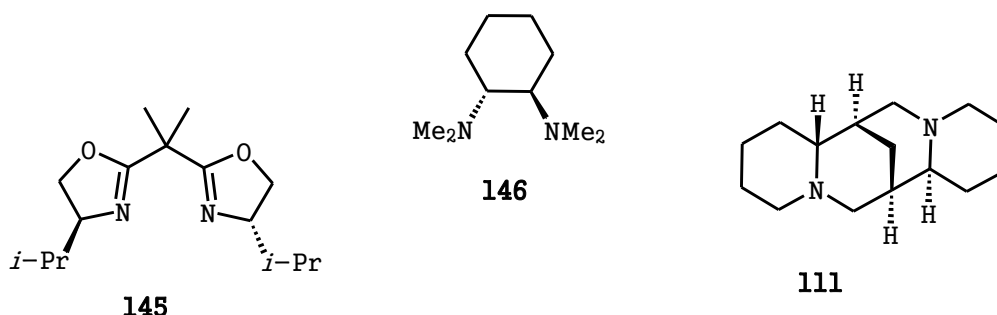
Rysunek 16

2.3.1.6 Chiralne oksazoliny jako bloki budulcowe

Fukuda i Iwao⁸² przedstawili metodę syntezy bharataminy **110** oraz jej pochodnej: *O*-metylobharataminy **120**. Synteza wykorzystywała addycje karboanionu benzyłowego wygenerowanego z (*S*)-4-izopropyl-2-(*o*-toluilo)-oksazoliny **143**. Synteza była analogiczna do tej, omówionej dla (*S*)-(-)-ksylopininy **30** w podrozdziale 2.2.10. W celu przeprowadzenia syntezy *O*-metylobharataminy **120**, karboanion wygenerowany z chiralnej oksazoliny **143** przy użyciu *s*-BuLi w temperaturze -78 °C, został poddany addycji do wiązania iminowego 3,4-dimetoksy-6,7-dihydroizochinoliny **3** (Schemat 38). Niestety, tak jak w przypadku syntezy ksylopininy, addukt **144** otrzymany został, jako mieszanina diastereoizomerów. Dla reakcji prowadzonej w tetrahydrofuranie stosunek diastereoizomerów (*S,S*)-**144** do (*S,R*)-**144** wynosił 1,9:1, natomiast reakcja prowadzona w eterze dietylowym dała gorszy rezultat, gdzie stosunek ten wynosił 1,2:1. Taki sam rezultat uzyskany został dla reakcji prowadzonej w obecności TMEDA. Najlepszy wynik otrzymano dla reakcji prowadzonej wobec *t*-butanolanu potasu. Stosunek diastereoizomerów (*S,S*)-**144**/*(S,R)*-**144** wynosił 2,9:1. Badano także wpływ ligandów stosowanych w reakcjach związków litoorganicznych, takich jak bisoksazolina **145**, diaminocykloheksan **146** oraz sparteina **111** (Rysunek 17) na diastereoselektywność procesu. Żaden z tych zewnętrznych induktorów chiralności, nie spowodował jednak wzrostu diastereoselektywności reakcji. Najlepszą wydajność chemiczną – 97% - otrzymano dla reakcji prowadzonej w THF z samym *s*-BuLi.



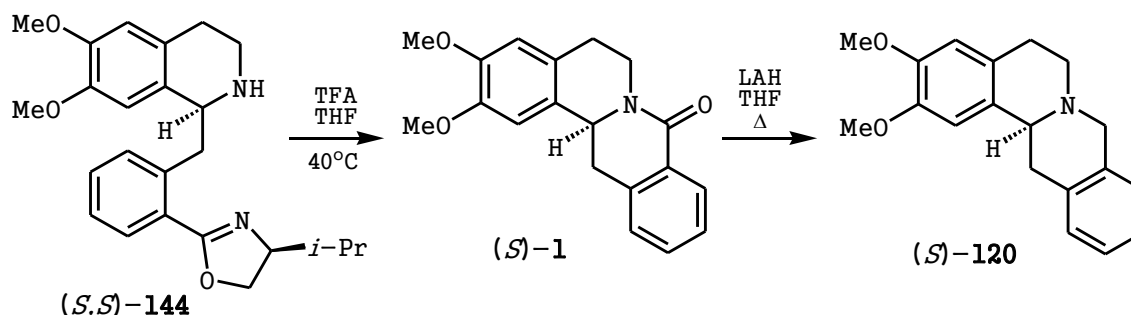
Schemat 38



Rysunek 17

Kolejnym etapem była cyklizacja mieszaniny diastereoizomerów **144**, w stosunku 1,9:1, prowadzona w THF z kwasem trifluoroctowym. 2,3-Dimetoksy-8-oksoberbina **1** została otrzymana z 41% ee. W kolejnym podejściu diastereoizomery (*S,S*)-**144** oraz (*S,R*)-**144** zostały rozdzielone metodami chromatograficznymi. Uzyskano diastereoizomery z nadmiarem diastereoizomerycznym >95%. Diastereoizomer (*S,S*)-**144** poddany został cyklizacji do laktamu (*S*)-**1** przy użyciu kwasu trifluoroctowego w THF, w temperaturze 40 °C. Otrzymany został produkt reakcji (*S*)-**1** z wysoką wydajnością wynoszącą 94% i nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 98%, który po rekrytalizacji wzrósł do >99% ee. Następnie laktam (*S*)-**1** został zredukowany przy użyciu glinowodorku litu w tetrahydrofuranie, prowadząc do (*S*)-(-)-*O*-metylobharataminy **120** bez spadku nadmiaru enancjomerycznego (Schemat 39).

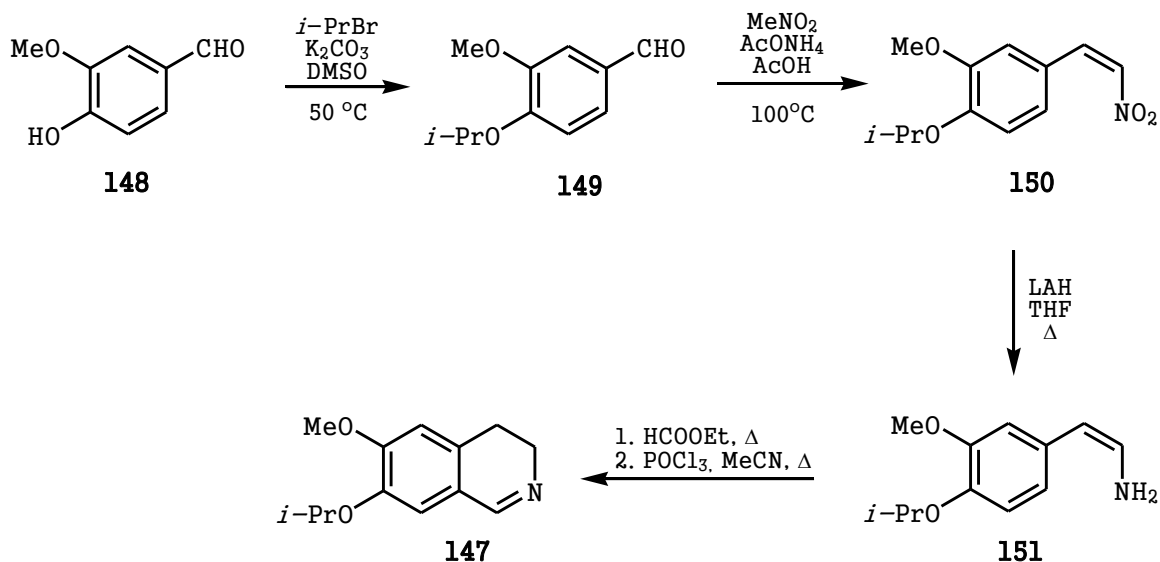
Analogiczna droga postępowania obrona została w celu otrzymania (*R*)-(+)-**120** z adduktu (*S,R*)-(+)-**144**.



Schemat 39

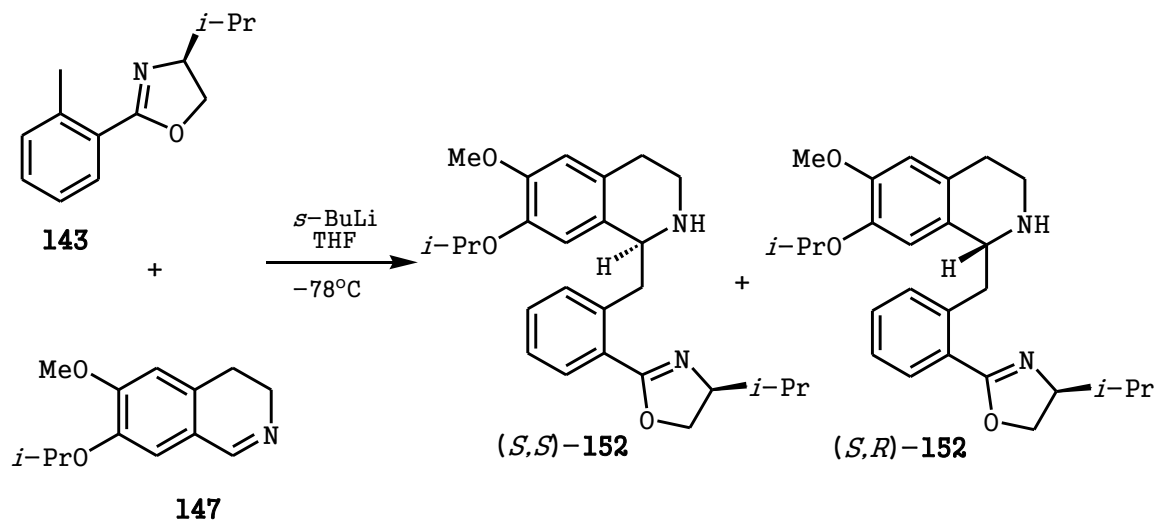
W celu przeprowadzenia syntezy bharataminy **110**, która posiadała jedną wolną grupę hydroksylową w pierścieniu A, najpierw została otrzymana odpowiednia pochodna dihydroizochinoliny **147**. W tym celu grupa hydroksylowa handlowo dostępnej waniliny **148** została zabezpieczona w postaci eteru izopropylowego - związek **149**. Dalej reakcja Henry'ego z nitrometanem dała β-nitrostyren **150**, który zredukowano przy użyciu glinowodorku litu. Otrzymana pochodna fenyletoaminy **151** została poddana

formylowaniu przy użyciu mrówczanu etylu prowadząc do amidu, który uległ cyklizacji w warunkach reakcji Bischlera-Napieralskiego prowadząc do dihydroizochinoliny **147** (Schemat 40).

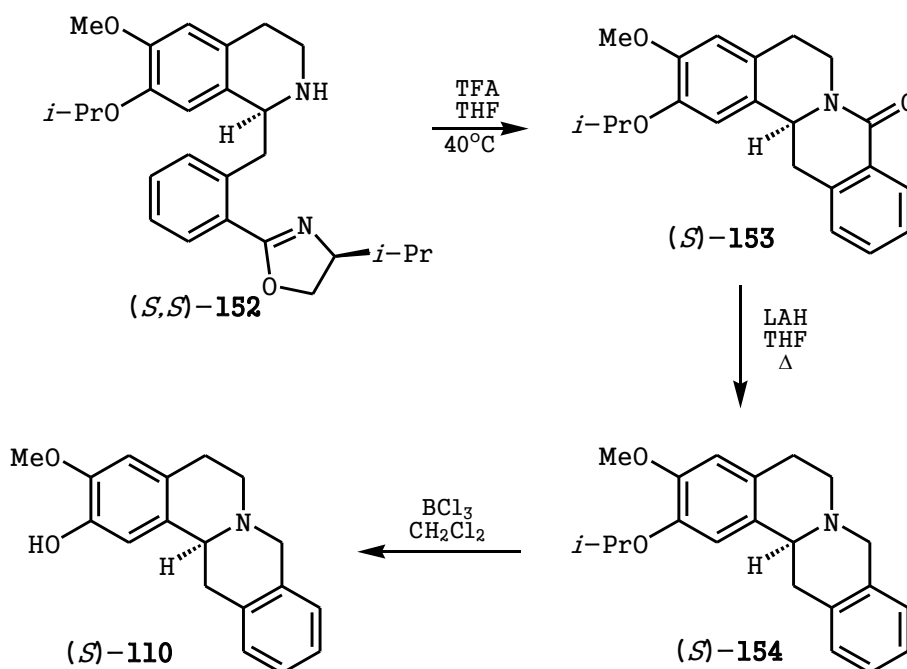


Schemat 40

Synteza bharataminy **110** przebiegała analogicznie, jak jej pochodnej **120**. Karboanion wygenerowany z oksazoliny **143** ulegał addycji do wiązania iminowego pochodnej dihydroizochinoliny **147**. Addukt **152** został otrzymany w postaci mieszaniny diastereoizomerów (Schemat 41), która została rozdzielona za pomocą chromatografii kolumnowej. Cyklizacja diastereoizomeru (S,S)-**152**, przy użyciu kwasu trifluorooctowego w tetrahydrofuranie, prowadziła do laktamu (S)-**153** z wysokim nadmiarem enancjomerycznym 98%, który po rekrytalizacji związku wynosił >99%. Dalej laktam (S)-**153** został zredukowany dając aminę **154**, która została przeprowadzona w (S)-bharataminę **110** poprzez działanie trójchlorkiem boru (Schemat 42). Analogicznie został otrzymany drugi enancjomer, (R)-bharatamina **110**. Oba enancjomery zostały otrzymane z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, wynoszącymi >99%.



Schemat 41



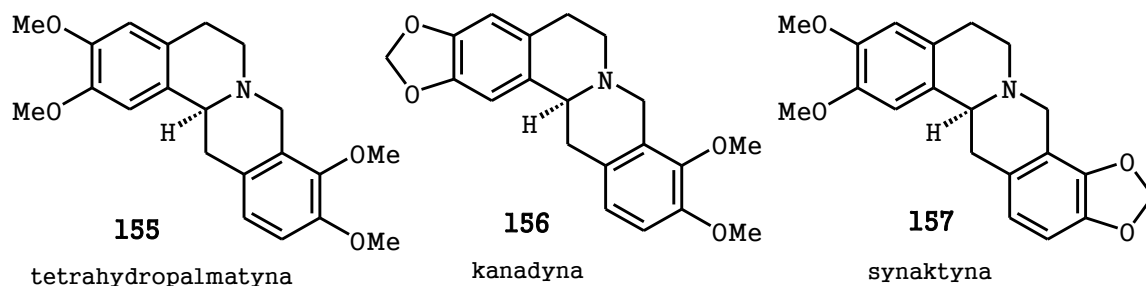
Schemat 22

2.3.2 Protoberberyny zawierające podstawniki tlenowe w pierścieniu D

2.3.2.1 Zastosowania chiralnej formamidyny

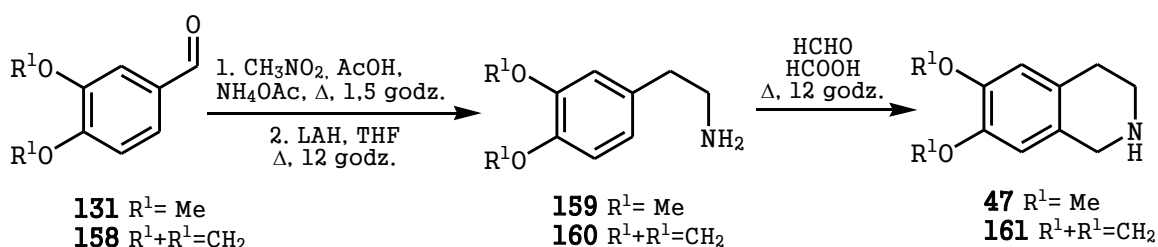
W 2002 roku Schore i współpracownicy¹⁰⁴ opublikowali syntezę pozwalającą otrzymać różnie podstawione alkaloidy protoberberynowe. Na syntezę składały się cztery etapy. Pierwszy z nich stanowiło utworzenie układu tetrahydroizochinolinowego przy udziale reakcji Picteta-Spenglera. Kolejny etap stanowiło przygotowanie siliowych

czynników alkilujących. Trzeci etap wykorzystywał formamidyny Meyersa do enancjoselektywnego sprzęgania produktów dwóch poprzednich etapów. I w końcu kolejny raz została wykorzystana reakcja Picteta-Spenglera w celu zamknięcia pierścienia C protoberberyny. Metodą tą otrzymano: tetrahydropalmatynę **155**, kanadynę **156** i synaktynę **157** (Rysunek 18).



Rysunek 18

Szkielet tetrahydroizochinoliny (**47**, **161**) został utworzony w reakcji Picteta-Spenglera, w której jako główny substrat posłużyły 3,4-dialkoksyfenyloetyloaminy **159** lub **160** uzyskane w wyniku nitroaldolowej reakcji Henry'ego odpowiednich aldehydów 3,4-dialkoksybenzoesowych: weratrowego **131**, lub piperonalu **158** z nitrometanem (Schemat 43).



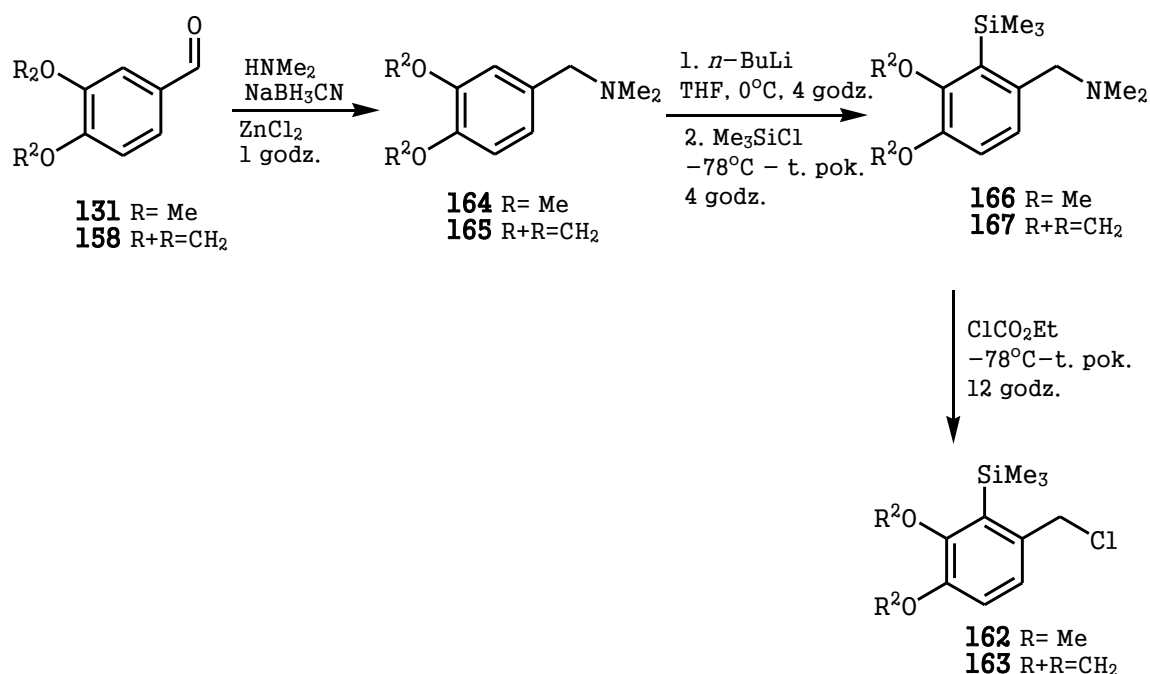
Schemat 43

Czynniki alkilujące **162** i **163** uzyskano z tych samych aldehydów **131** i **158**, które poddane zostały aminowaniu w warunkach redukcyjnych przy użyciu *N,N*-dimetyloaminy, w wyniku czego otrzymano aminy **164** i **165**. Podstawnik silylowy był zastosowany w celu regio-kontroli cyklizacji. Aminy **164** i **165** były substratami reakcji *orto*-litowania w pozycji C-2, po którym następowało trimetylosilylowanie, a w końcu substytucja grupy aminowej związków **166** i **167** atomem chloru za pomocą chloromrówczanu etylu (Schemat 44).

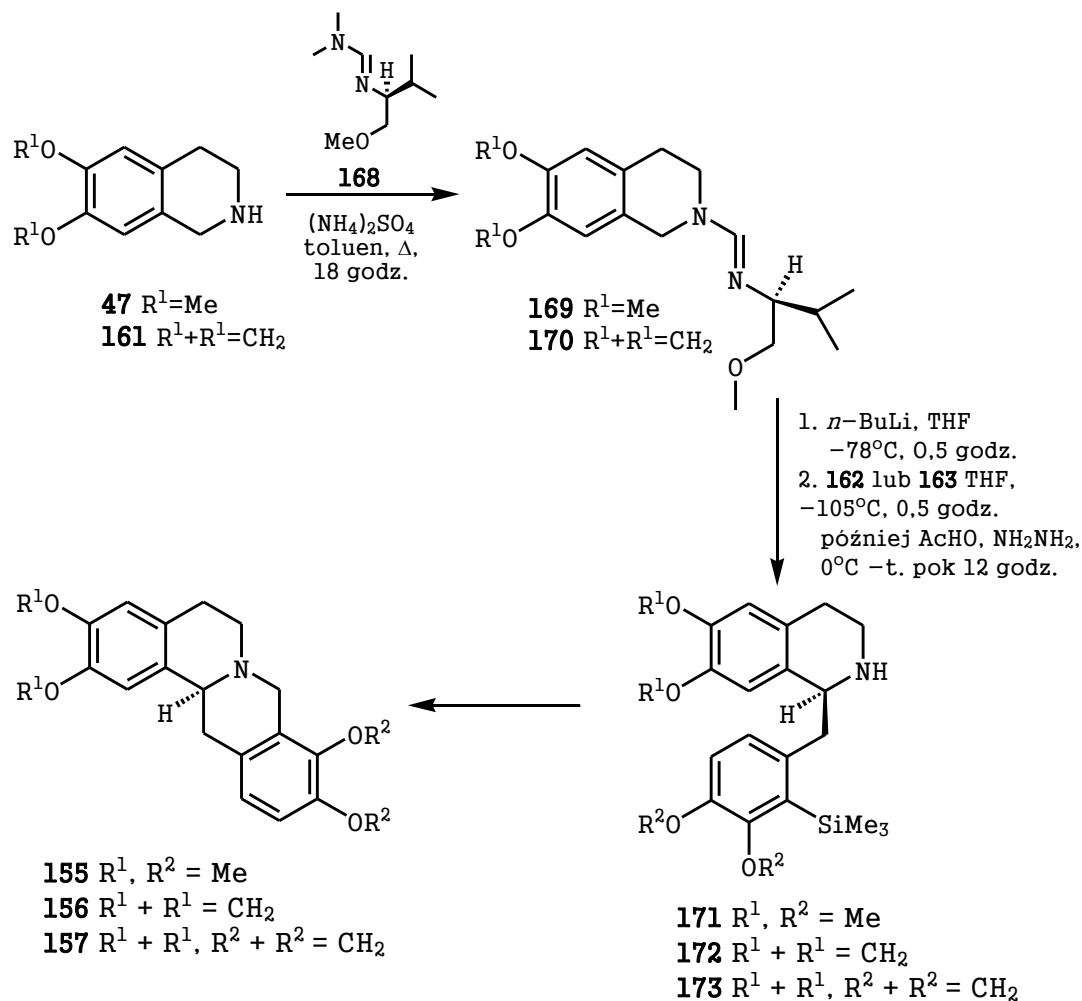
Kluczowym etapem syntezy było enancjoselektywne alkilowanie tetrahydroizochinoliny **47** za pomocą przygotowanej pochodnej silylowej **162** przy udziale *n*-BuLi. W celu przeprowadzenia reakcji w wersji asymetrycznej, na izochinolinowym atomie azotu

został umieszczony pomocnik chiralny: pochodna eteru metylowo-walinowego formamidyny^{105,106} **168**. Pomocnik chiralny został usunięty z benzylovej pochodnej tetrahydroizochinoliny będącej produktem alkirowania. Amina **171** została poddana cyklizacji w warunkach reakcji Picteta-Spenglera (Schemat 45). Otrzymano (S)-(-)-tetrahydropalmatynę **155** z wydajnością 89% i 55% ee.

W analogicznej syntezie z udziałem 6,7-metylenodioksydihydroizochinoliny **161** z czynnikiem alkirowującym **162** uzyskano (S)-(-)-kanadynę **156** z 58% ee z wydajnością 91%. Synteza (S)-(-)-synaktyny z dichydroizochinoliny **161** alkirowanej przy użyciu związku **163** przebiegała ze znacznie niższą wydajnością wynoszącą 31%. Enancjoselektywność procesu wynosiła 60%.

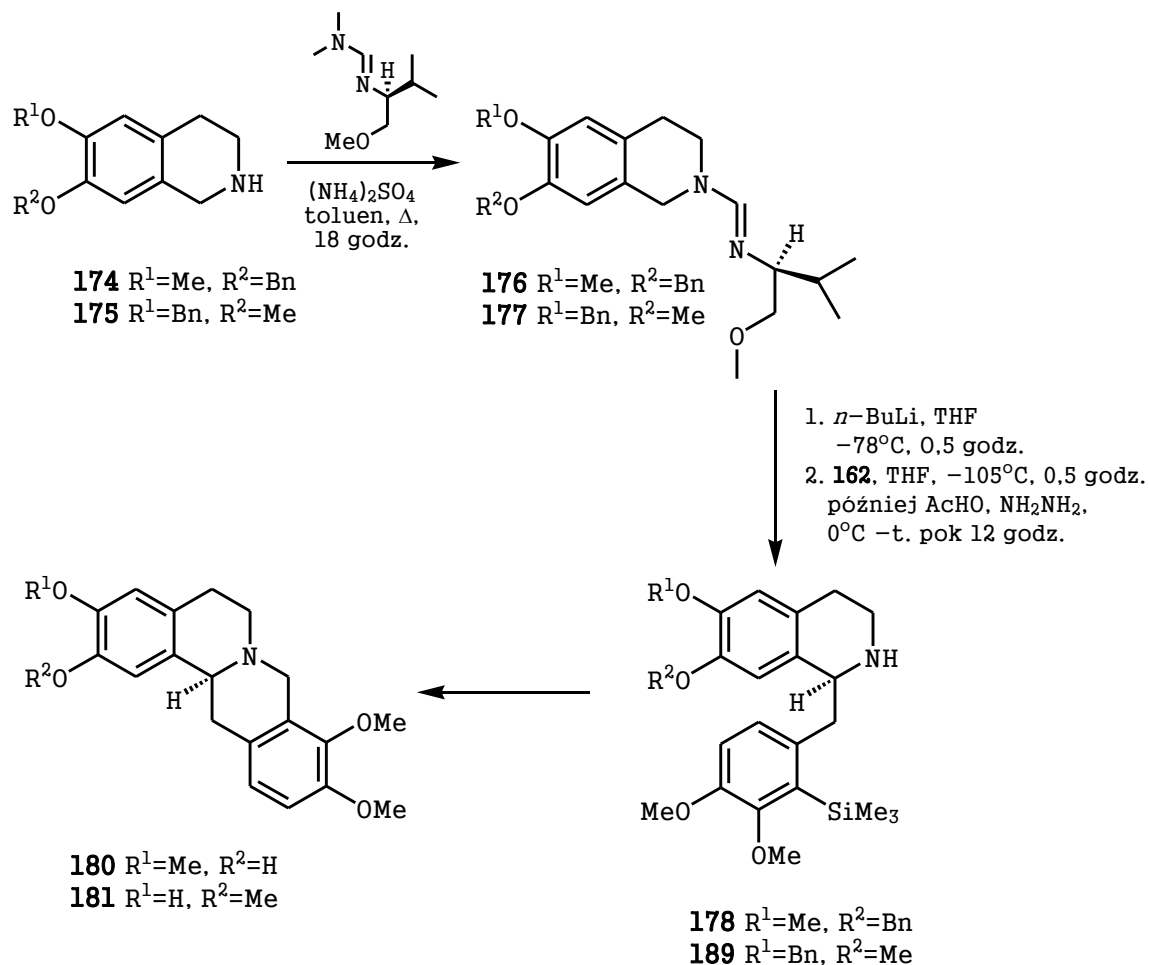


Schemat 44



Schemat 45

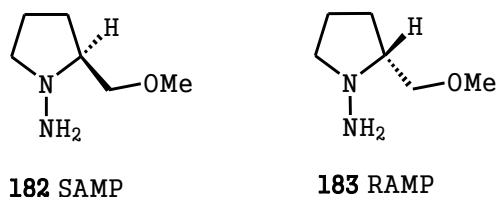
Została też opracowana synteza dwóch alkaloidów protoberberynowych posiadających jedną wolną grupę hydroksylową w pierścieniu A. Synteza prowadzona była z dwóch regioizomerów metoksybenzyloksytetrahydroizochinoliny **174** i **175**, które były zsyntezowane według procedury opisanej dla związków **47** i **161**. Dalej tok postępowania wyglądał tak samo jak w przypadku wcześniej opisanych alkaloidów (Schemat 46). (*S*)-(-)-Korypalmina **180** oraz (*S*)-(-)-izokorypalmina **181** zostały otrzymane ostatecznie wskutek usunięcia blokady benzylovej, co miało miejsce po cyklizacji pochodnych benzyloizochinolin **178** i **189**. (*S*)-(-)-Korypalmina **180** została otrzymana z 59% ee z wydajnością wynoszącą 86%, natomiast (*S*)-(-)-izokorypalmina **181** została uzyskana z enancjoselektywnością wynoszącą 57% i 92% wydajnością.



Schemat 46

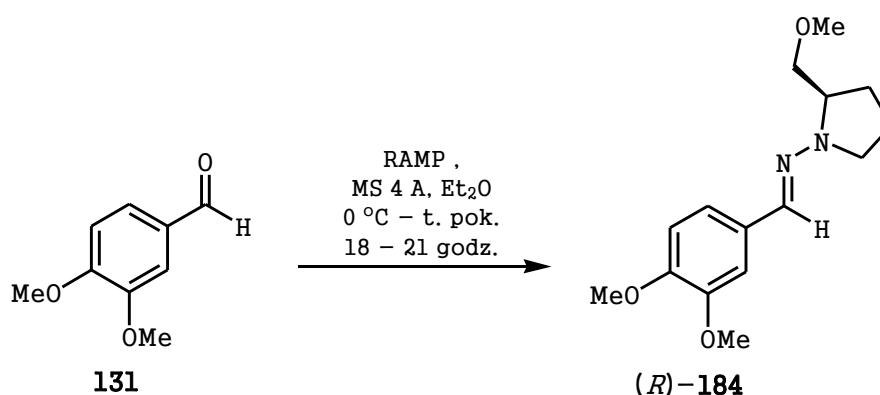
2.3.2.2 Zastosowanie chiralnych hydrazonów SAMP i RAMP

Enders i Boudou¹⁰⁷ w 2005 roku opublikowali syntezę obu enancjomerów tetrahydropalmatyny **155** przy użyciu (*S*)-1-amino-2-metoksymetylo-pirolidyny (SAMP) **182** i (*R*)-1-amino-2-metoksymetylopirolidyny (RAMP) **183** jako pomocników chiralnych^{108,109} (Rysunek 19). Wszystkie omówione poniżej syntezy przeprowadzone były z wykorzystaniem narównie SAMP **181**, jak i RAMP **182**. Syntezy prowadzące do (*R*)-(+)-tetrahydropalmatyny *ent*-**155** były reakcjami niejako testowymi, podczas których optymalizowano warunki otrzymania. Syntezę naturalnie występującej (*S*)-(-)-tetrahydropalmatyny **155** przeprowadzono w zoptymalizowanych warunkach.



Rysunek 19

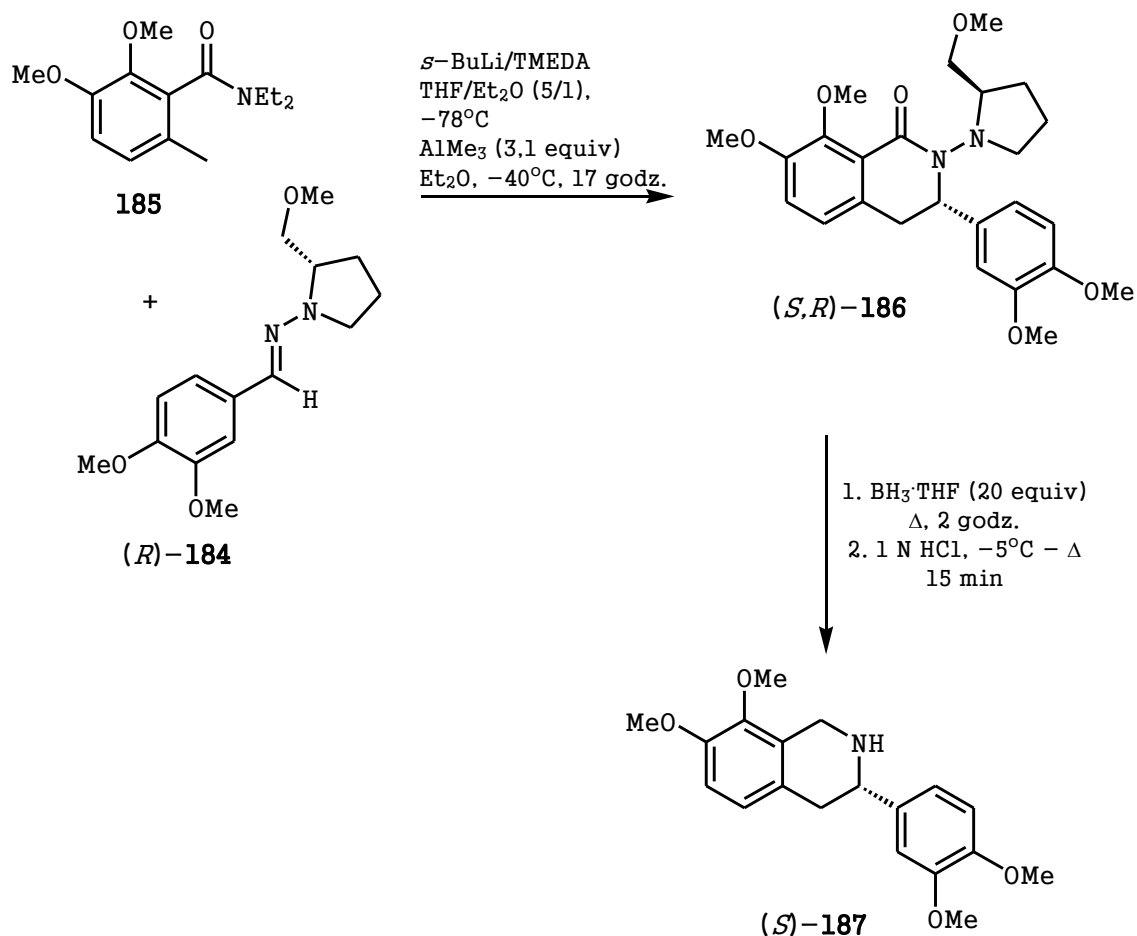
Hydrazon **184** został uzyskany w reakcji aldehydu weratrowego **131** z (*R*)-1-amino-2-metoksymetylopirolidyną (RAMP) **183** prowadzonej z sitami molekularnymi. W taki sam sposób został otrzymany związek *ent*-**184** (*S*)-1-amino-2-metoksymetylo-pirolidyny (SAMP) **182** (Schemat 47). Obie reakcje przebiegały z wydajnościami ilościowymi.



Schemat 47

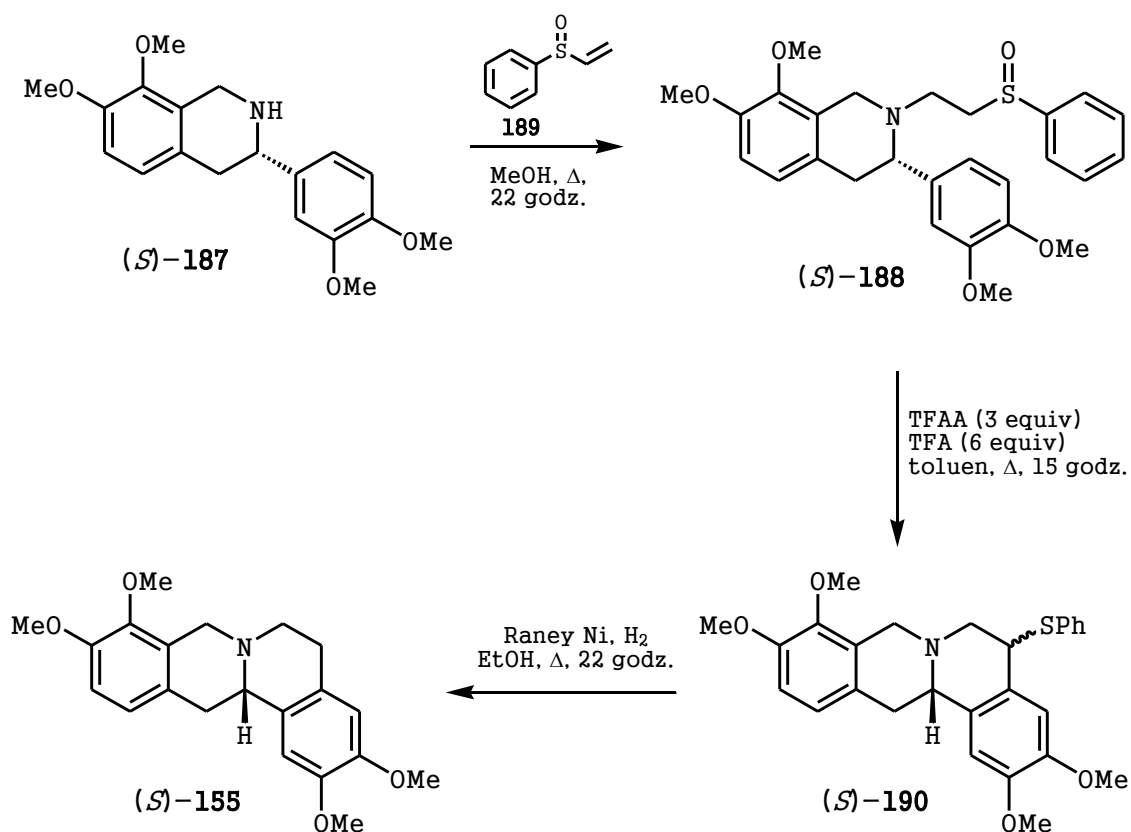
Kluczowym etapem syntezy była tandemowa 1,2-addycja/cyklizacja zachodząca z wykorzystaniem anionu benzyloвого wytworzonego z benzyloamidem **185** metodą bocznego litowania do hydrazonu 3,4-dimetoksybenzaldehydu **184** zawierających pomocnik chiralny pochodzący od RAMP **183**.

Deprotonacja 2,3-dimetoksy-6-metylobenzamidem **185**, uzyskanego z kwasu 2,3-dimetoksybenzoowego¹¹⁰ z 92% wydajnością, zachodziła pod wpływem kompleksu *s*-BuLi/TMEDA (6,5 equiv) w małej ilości Et₂O. Cykliczny produkt **186** otrzymany został, jako optycznie czysty związek z 55% wydajnością (Schemat 48). Nowe centrum stereogeniczne miało konfigurację (*S*), co zostało ustalone na podstawie wcześniejszych badań.¹¹¹ Rozerwanie wiązania *N-N* pomiędzy izochinolonom i pomocnikiem chiralnym nastąpiło pod wpływem użycia dwudziestokrotnego nadmiaru kompleksu BH₃·THF, jednocześnie zachodziła redukcja grupy karbonylowej. Po hydrolizie uzyskanego boranu przy użyciu 1N roztworu HCl otrzymano pochodną tetrahydroizochinoliny (*S*)-**187** z wydajnością 82% i nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 99%. Analogicznie z *ent*-**184** uzyskano drugi enancjomer (*R*)-**187**.



Schemat 48

Końcowy etap syntezy tetrahydropalmatyny **(S)-(-)-155** obejmował cyklizację wykorzystującą przegrupowanie Pummerera^{112,113} (Schemat 49). Wygenerowanie prekursora do reakcji Pummerera **(S)-188** następowało poprzez reakcję Michaela z udziałem tetrahydroizochinoliny, **(S)-187**, i sulfotlenku fenyłowinylowego **189** we wrzącym metanolu. W wyniku reakcji otrzymano mieszaninę enancjomerów **188** o stosunku 64:36 z przewagą enancjomeru **(S)**. Następnie produkt **188** poddano działaniu bezwodnika kwasu trifluorooctowego i TFA we wrzącym toluenie⁴⁷. Otrzymana pochodna benzylotetrahydroizochinoliny **190** została oczyszczona chromatograficznie, a następnie poddana desulfuryzacji na niklu Raney'a prowadząc do **(S)**-tetrahydropalmatyny **155** z 31% wydajnością i nadmiarem enancjometrycznym wynoszącym 89%.

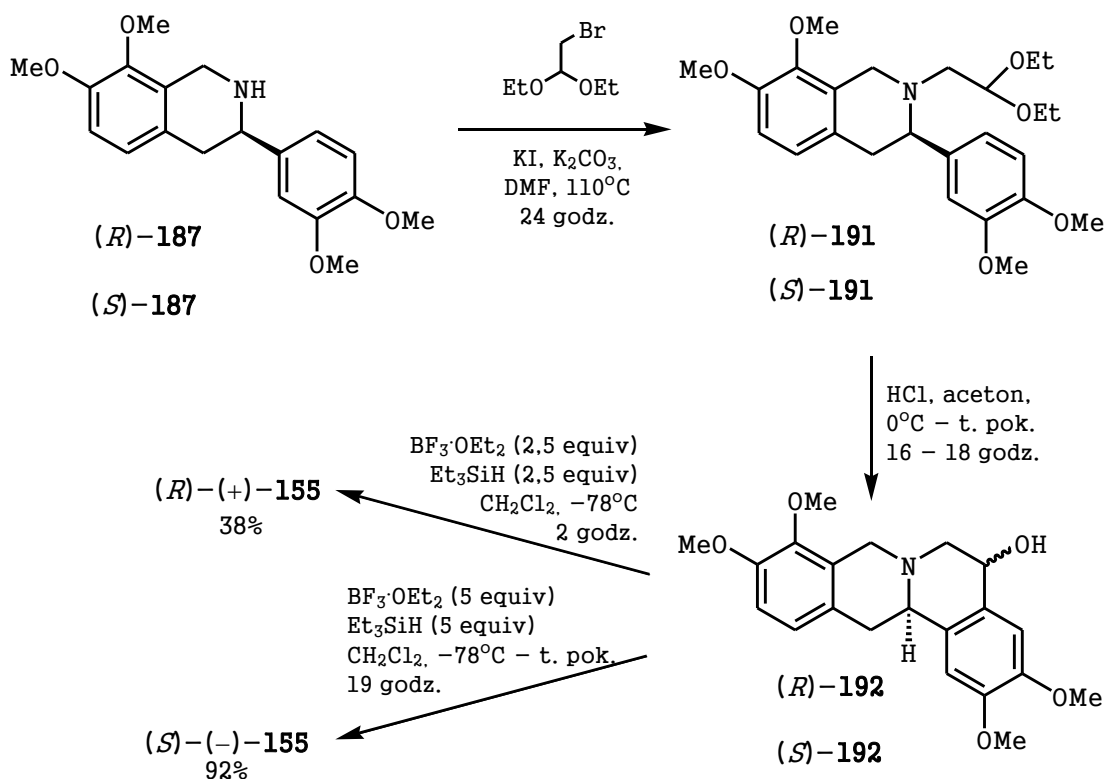


Schemat 49

Przeprowadzono także syntezę przebiegającą poprzez cyklizację Pomeranza-Fritscha (Schemat 50). W tym celu zostały zsyntezowane odpowiednie prekursorzy. Acetal dietylowy **(R)-191** został otrzymany z pochodnej **(R)-187** i obecności bromoacetaldehydu dietylowego w obecności węgla potasu we wrzącym acetonitrylu. Wydajność reakcji wynosiła 33%. Procedurę zmodyfikowano poprzez dodanie do mieszaniny reakcyjnej równomolowych ilości jodku potasu w celu wymiany bromu na jod, co spowodowało znaczny wzrost wydajności reakcji do 75%. Drugi enancjomer **(S)-191** w takich samych warunkach został uzyskany z wydajnością 63%. Reakcja prowadziła do związków enancjomerycznie czystych. Następnie poszczególne enancjomery **(R)-191** i **(S)-191** zostały poddane cyklizacji w stężonym HCl w acetonie. Otrzymano izochinolinole **(R)-192** i **(S)-192** z dobrymi wydajnościami jako mieszaniny diastereoizomerów. Mieszaninę diastereoizomerów **(R,S)-192** poddano działaniu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oraz Et_3SiH w temperaturze -78°C przez 2 godziny w celu usunięcia grupy hydroksylowej. **(R)-(+)-Tetrahydropalmatyna ent-155** została otrzymana z niską wydajnością wynoszącą 38% ale z 98% ee.

(S)-(-)-Tetrahydropalmatynę 155 uzyskano w analogiczny sposób, stosując dwukrotnie wyższy nadmiar reagentów niż poprzednio i znacznie wydłużając czas reakcji z 2 do 19 godzin pozwalając w tym czasie na podniesienie się temperatury mieszaniny reakcyjnej

do temperatury pokojowej. Wydajność reakcji wzrosła i wynosiła 92%, a nadmiar enancjomeryczny wynosił 98%.



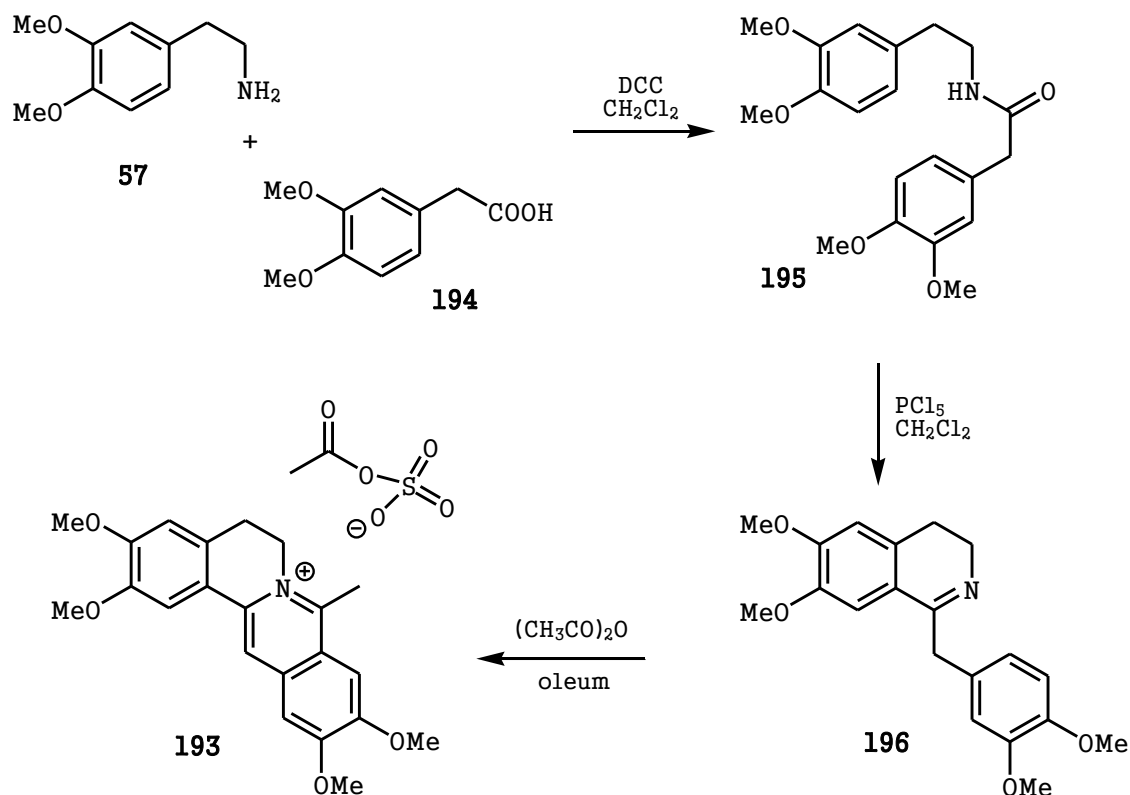
Schemat 50

Opublikowana synteza pozwoliła otrzymać tetrahydropalmatynę **155** oraz *ent*-**155** w 7 etapach z całkowitą wydajnością 9% dla niezoptymalizowanych warunków reakcji dla enancjomeru (*R*)-**155** i 17% po ich zoptymalizowaniu dla enancjomeru (*S*)-**155**.

2.3.2.3 Asymetryczna hydrogenacja

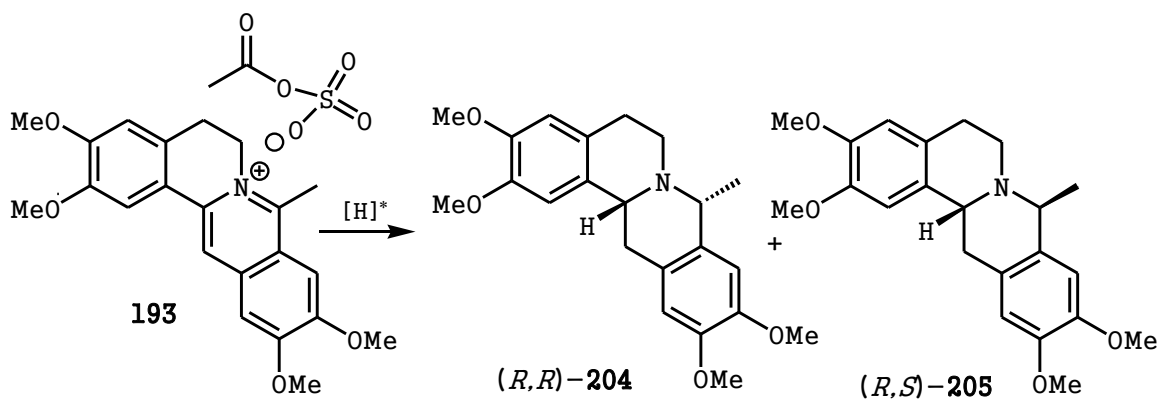
Czarnecki i Szawkało¹¹⁴ w 2005 roku opublikowali syntezę alkaloidów protoberberynowych wykorzystującą, jako zewnętrzne induktory chiralności asymetryczne kompleksy rutenu. Katalizowały one reakcję asymetrycznego przeniesienia wodoru. Zsyntezowany został alkaloid posiadający podstawniki tlenowe w pierścieniu A i D oraz grupę metylową w położeniu C-8, co stanowiło drugie centrum stereogeniczne, rzadko występujące w alkaloidach protoberberynowych. Najpierw przeprowadzono syntezę prochiralnej soli czwartorzędowej koraliny¹¹⁵ **193**. W reakcji homowratryloaminy **57** z kwasem homowratrowym **194** otrzymano amid **195**, który został poddany cyklizacji Bischlera-Napieralskiego prowadząc do

benzylodihydroizochinoliny **196**. Związek **196** uległ cyklizacji na skutek działania bezwodnika octowego w obecności oleum, co dało sól **193** (Schemat 51).

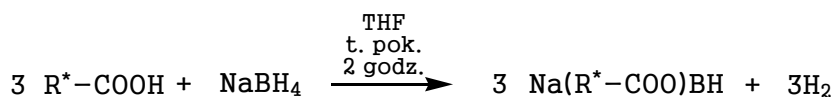
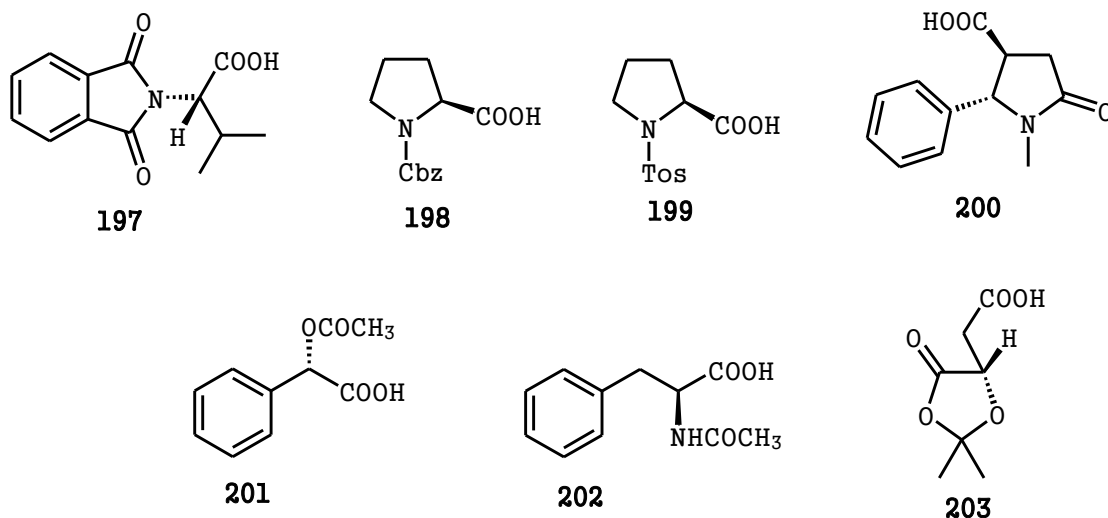


Schemat 51

Następnie przebadano reakcję redukcji acetylosiarczanu koraliny **193**. Reakcję prowadzono z wykorzystaniem borowodorku sodu w obecności chiralnych ligandów. W tym celu, jako induktory chiralności wykorzystano chiralne kwasy organiczne, m. in. związek **197**, który dał obiecujące rezultaty w asymetrycznej redukcji 3,4-dihydroizochinoliny oraz karboliny¹¹⁶, a także inne, w tym pochodne L-proliny **198** i **199** (Schemat 52).



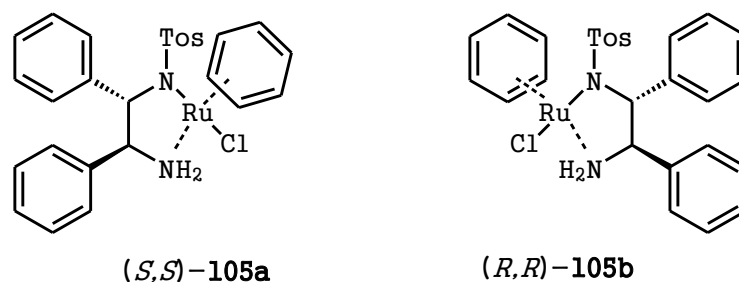
[H]*:



Schemat 52

Wyniki redukcji nie były zadowalające. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku zastosowania kwasu **198**, wydajność reakcji była wysoka (94%), stosunek diastereoizomerów **204:205** wynosił 8,8:1, jednak czystość enancjomeryczna **204** wynosiła zaledwie 17, 4%. Przy zastosowaniu innych kwasów w reakcji nadmiar enancjomeryczny produktu **204** wahał się między 2,3% a 7,4%.

Znacznie lepsze rezultaty asymetrycznej redukcji soli koraliny **193** otrzymano stosując warunki reakcji stosowane przez Noyori⁸¹ z wykorzystaniem katalizatorów rutenowych (*S,S*)-**105a** oraz (*R,R*)-**105b**.



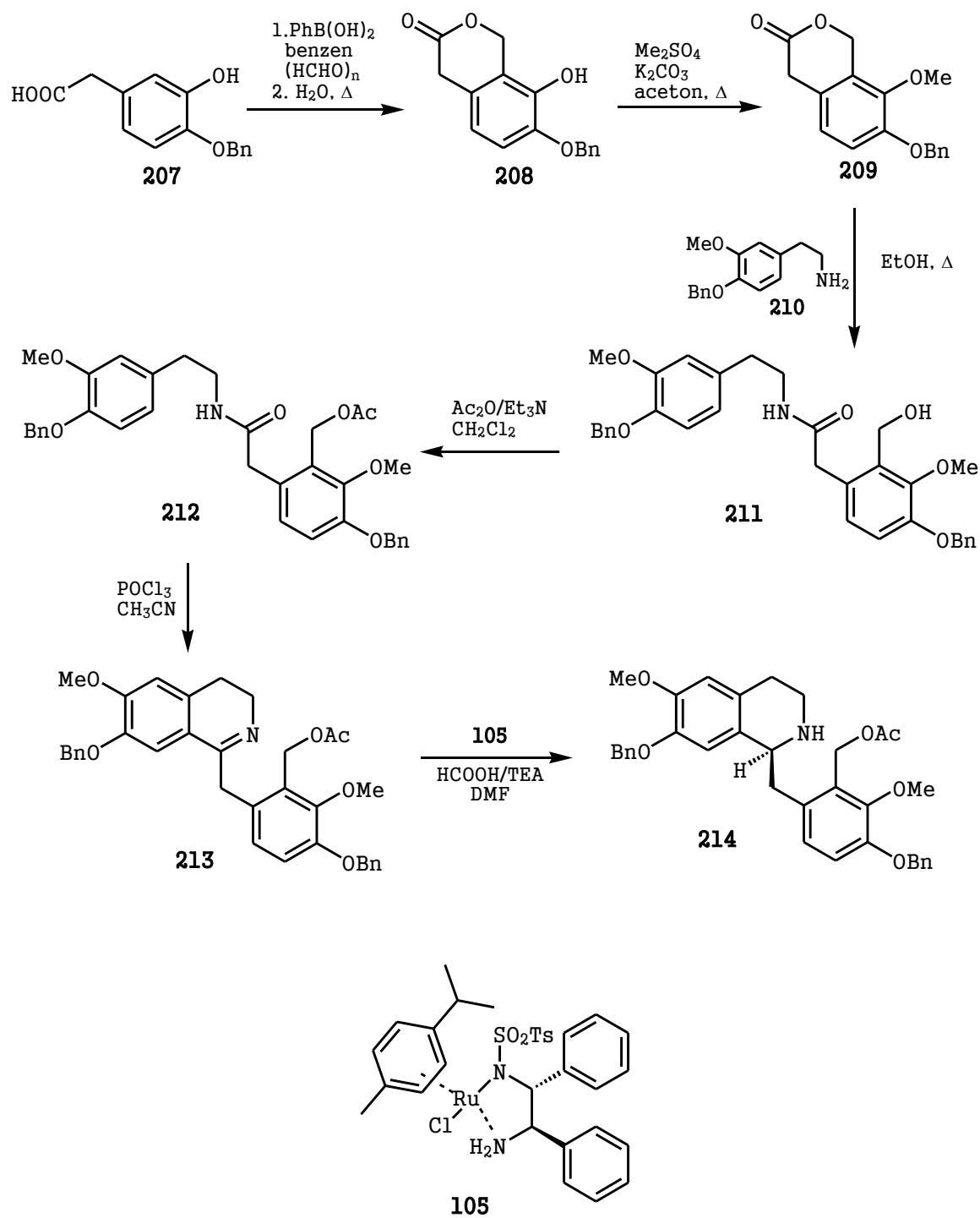
Rysunek 20

Najlepsze wyniki uzyskano dla reakcji prowadzonej w mieszaninie kwasu mrówkowego i trietyloaminy w stosunku objętościowym 5:2, jako źródła wodoru, w acetonitrylu, z kompleksem (*S,S*)-**105**. Reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej pozwoliła

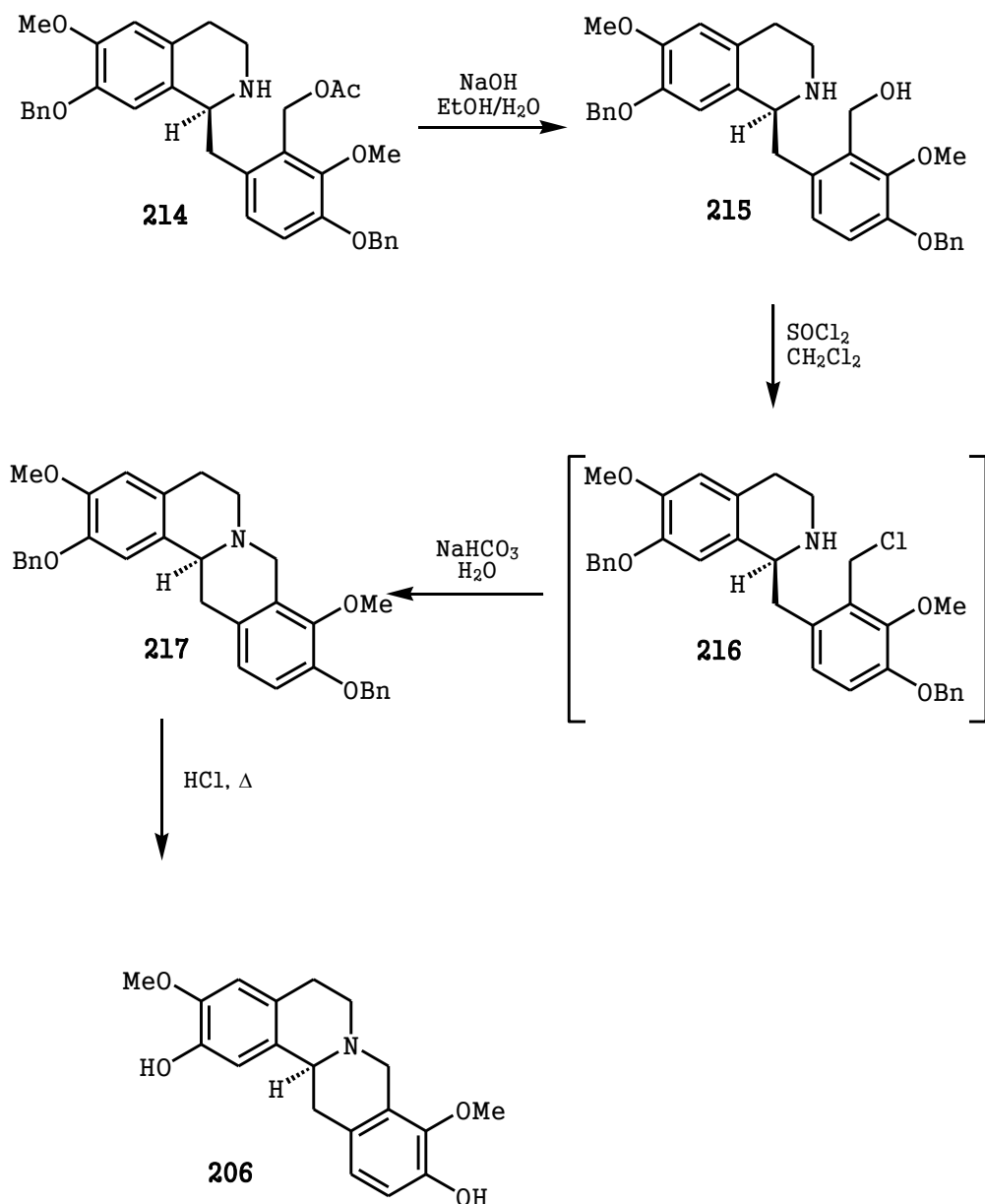
uzyskać produkt redukcji (S,S)-**204** niemal ilościowo. Enancjoselektywność reakcji była znacznie wyższa niż w przypadku stosowania poprzedniej metody i wynosiła 63%. Zmiany rozpuszczalników i temperatury, w jakiej prowadzona była reakcja, nie spowodowały wzrostu czystości enancjomerycznej. Produkt udało się oczyścić poprzez krystalizację jego chlorowodoru.

Katalizatory rutenowe znalazły swoje zastosowanie także w syntezie innego alkaloidu protoberberynowego, a mianowicie (S)-(-)-stefolidyny **206**, opracowanej przez Cheng i Yang.¹⁶ Opracowana metoda opierała się na syntezie iminy **213**, która następnie została zredukowana z użyciem chiralnego katalizatora **105** (Schemat 53). W celu zsyntetyzowania iminy **213** kwas **207** został poddany hydroksymetylowaniu przy użyciu kwasu fenylboronowego w benzenie w obecności paraformaldehydu.^{117,118} Grupa hydroksylowa w otrzymanym izochromanonie **208** została przeprowadzona w grupę metoksyłową za pomocą siarczanu (VI) dimetylu. Produkt metylowania **209** reagował z pochodną feniloetyloaminy **210** prowadząc do uzyskania amidu **211**. Grupa hydroksylowa amidu została poddana acetylowaniu przy użyciu bezwodnika kwasu octowego w Et₃N. Amid **212** uległ następnie cyklizacji Bischlera-Napieralskiego prowadząc do benzyldihydroizochinolinylu **213** z wysoką wydajnością. Redukcja produktu **213** nastąpiła poprzez transferowe przeniesienie wodoru z udziałem chiralnego katalizatora Noyori'ego⁸¹ **105** oraz mieszaniny kwasu mrówkowego i trietyloaminy w stosunku objętościowym 5:2. Uzyskano tetrahydroizochinolinę **214**, a jej grupa estrowa została zhydrolizowana prowadząc do produktu **215**, który został otrzymany w wysokim nadmiarze enancjomerycznym wynoszącym 95,6% (Schemat 54). Grupa hydroksylowa została wymieniona na atom chloru za pośrednictwem SOCl₂ w CH₂Cl₂ dając produkt przejściowy **216**, który cyklizował do układu protoberberynowego **217** z 99,8% ee. Obie blokady benzyłowe usunięto na drodze katalitycznego uwodornienia z użyciem H₂ i katalizatora palladowego Pd/C, co prowadziło do uzyskania alkaloidu **206** ze znakomitą wydajnością 95%, lecz ze spadkiem czystości optycznej, która wynosiła 70,4%.

Podjęta została druga próba odblokowania grup hydroksylowych za pomocą ogrzewania w kwasie solnym. Druga metoda pozwoliła otrzymać (S)-(-)-stefolidynę **206** z >99% ee, lecz z niższą wydajnością, która wynosiła 74%.



Schemat 53



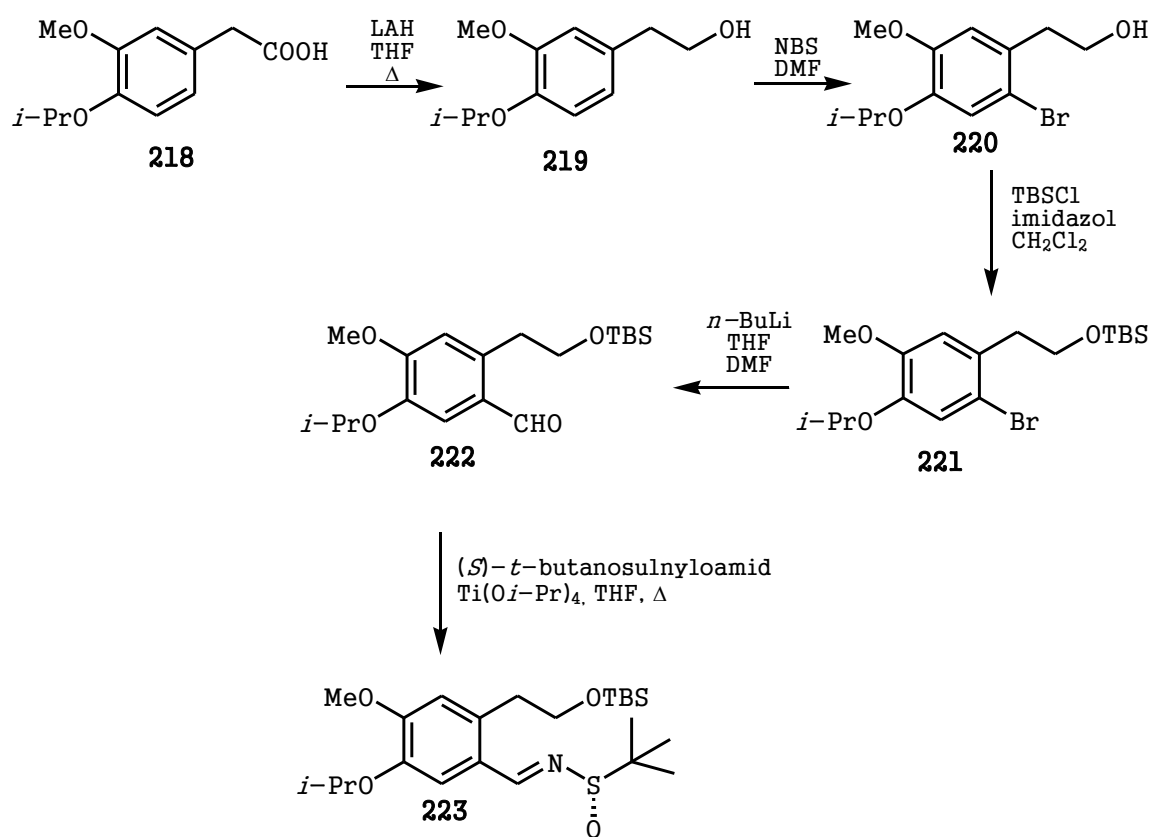
Schemat 54

Opracowana metoda pozwoliła otrzymać (S)-(-)-stefolidynę **206** z amidu **214** w sześciu etapach, z całkowitą wydajnością wynoszącą 42% i nadmiarem enancjomerycznym >99%.

2.3.2.4 Zastosowanie chiralnej sulfinoiminy

Inna metodą syntezy (S)-(-)-stefolidyny **206** jest metoda opublikowana przez ten sam zespół badawczy w 2010 roku.¹¹⁹ Metoda ta opierała się na wykorzystaniu chiralnej sulfinoiminy **223** oraz benzyloinitrylu **230**, jako bloków budulcowych. Synteza *t*-butylosulfinoiminy rozpoczynała się od zsyntetyzowania kwasu fenylooctowego **218**

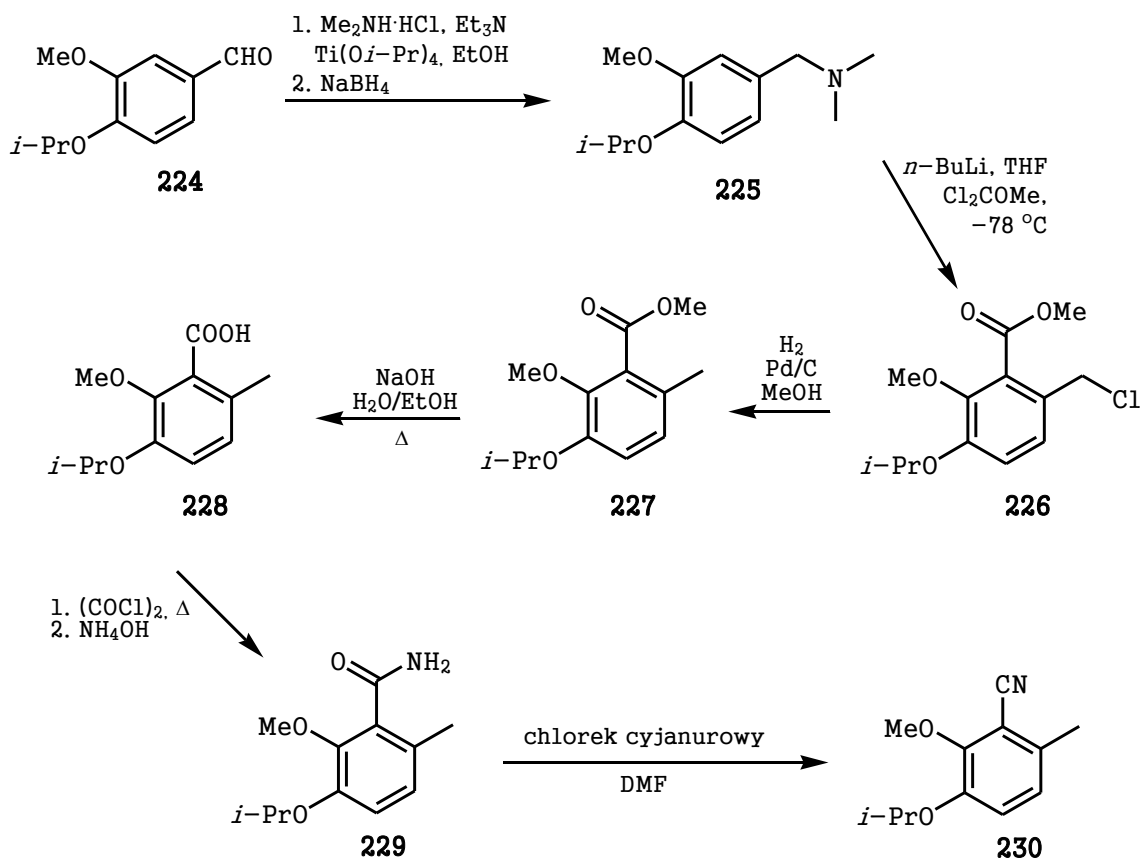
z acetofenonu według procedury opisanej przez Sheparda¹²⁰ (Schemat 55). Kwas **218** ulegał redukcji przy użyciu glinowodoru litu prowadząc do uzyskania alkoholu **219**, który dalej był poddany bromowaniu z wykorzystaniem *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego w DMF. Grupa hydroksylowa otrzymanej bromopochodnej **220** została zabezpieczona grupą *t*-butylodimetylosilową dając związek **221**. Następnie na związek **221** podziałano *n*-BuLi w -78 °C, a później bezwodnym dimetyloformamidem, w celu uzyskania aldehydu **222**. Docelowa sulfinoimina **223** została uzyskana z aldehydu **222** i (*S*)-*t*-butanosulfinyloamidu w obecności Ti(O*i*-Pr)₄, zgodnie z procedurą Ellmana.^{100,121,122}



Schemat 55

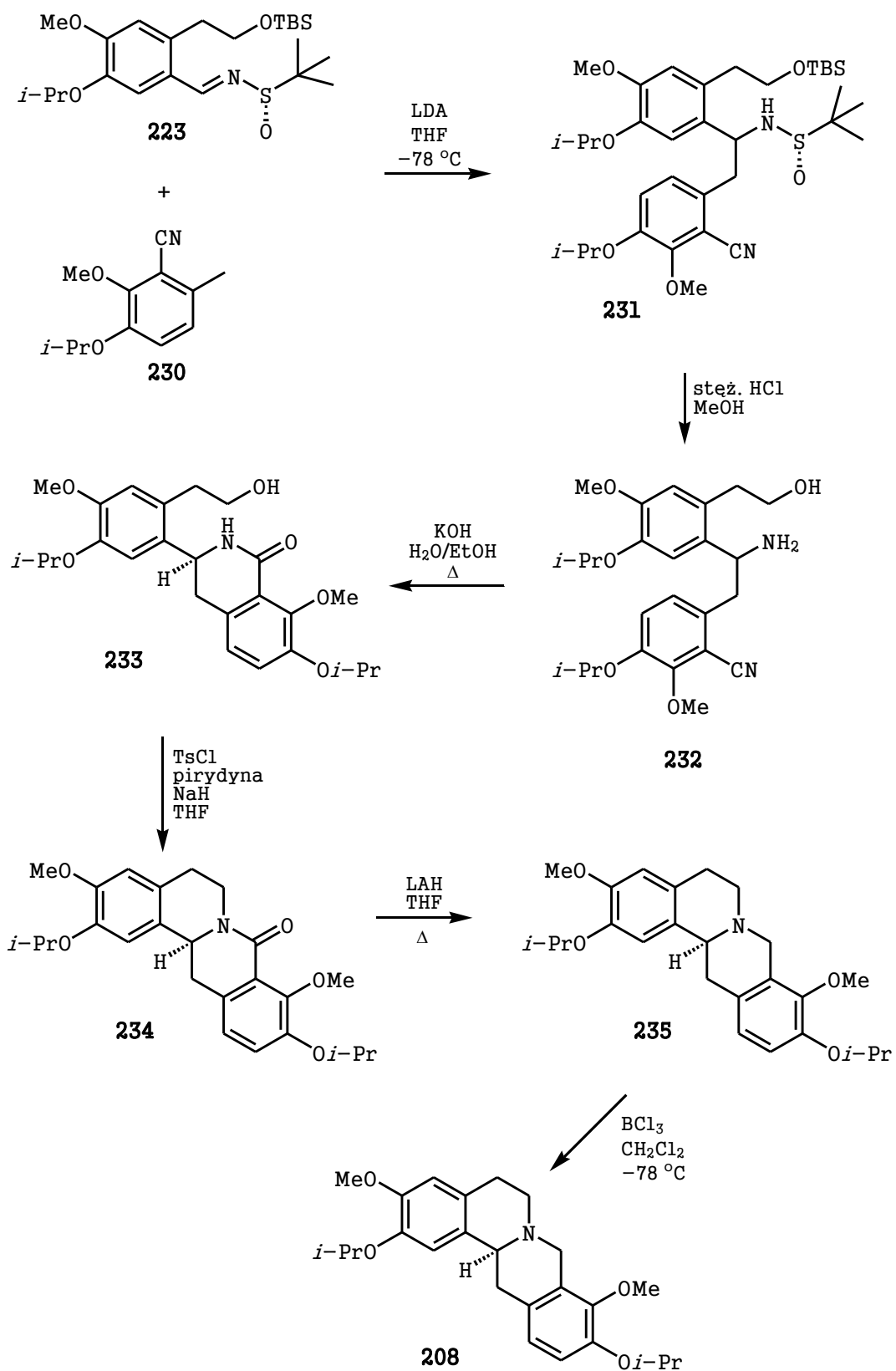
Synteza benzonitrylu **230** polegała na przeprowadzeniu eteru izopropylowego waniliny **224** w benzyloaminę **225** na drodze redukcyjnego aminowania przy użyciu chlorowodoru dietyloaminy, w obecności trietyloaminy, Ti(O*i*-Pr)₄, w etanolu (Schemat 56). Amina **225** została przeprowadzona w związek **226** poprzez użycie *n*-BuLi i następnie chloromrówczanu metylu. Katalityczne uwodornienie pochodnej chlorku benzoilu **226** z użyciem H₂ na Pd/C prowadziło do produktu **227**, którego grupa estrowa została poddana zasadowej hydrolizie dając kwas **228**. Kwas **228** został przekształcony

w amid przy użyciu chlorku oksailu oraz amoniaku. Ostatecznie amid poddany został dehydrogenacji przy udziale chlorku cyjanurowego w DMF prowadząc do nityrylu **230**.



Schemat 56

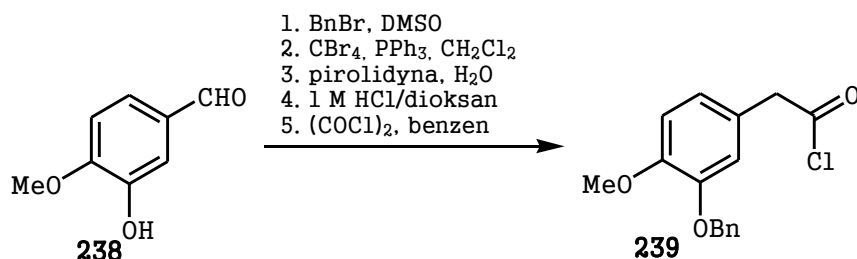
Kluczowym etapem syntezy była addycja anionu benzylowego, wygenerowanego z nityrylu **230** metodą bocznego litowania dzięki użyciu LDA, w THF, -78°C , do wiązania iminowego chiralnej sulfinoiminy **223** (Schemat 57). Otrzymany został addukt **231**, jako mieszanina diastereoizomerów o stosunku 97:3. Przeważający diastereoizomer (*S*) został wyizolowany z mieszaniny dzięki zastosowaniu chromatografii kolumnowej. Dalej została usunięta grupa sulfinylova oraz silylova w związku **231** poprzez użycie stężonego kwasu solnego w metanolu. Odblokowany produkt **232** został poddany cyklizacji przy udziale wodorotlenku potasu w mieszaninie woda/etanol, co prowadziło do izochromanonu **233**, który dalej cyklizował do laktonu **264**. Lakton **264** został zredukowany glinowodorkiem litu dając aminę **235**. Po usunięciu obu grup izopropylowych uzyskana została (*S*)-stefolidyna **206** z całkowitą wydajnością 18% i nadmiarem enancjomerycznym $>98\%$ $\{[\alpha]_D -279,4$ (c 1,0; MeOH) $\}$.



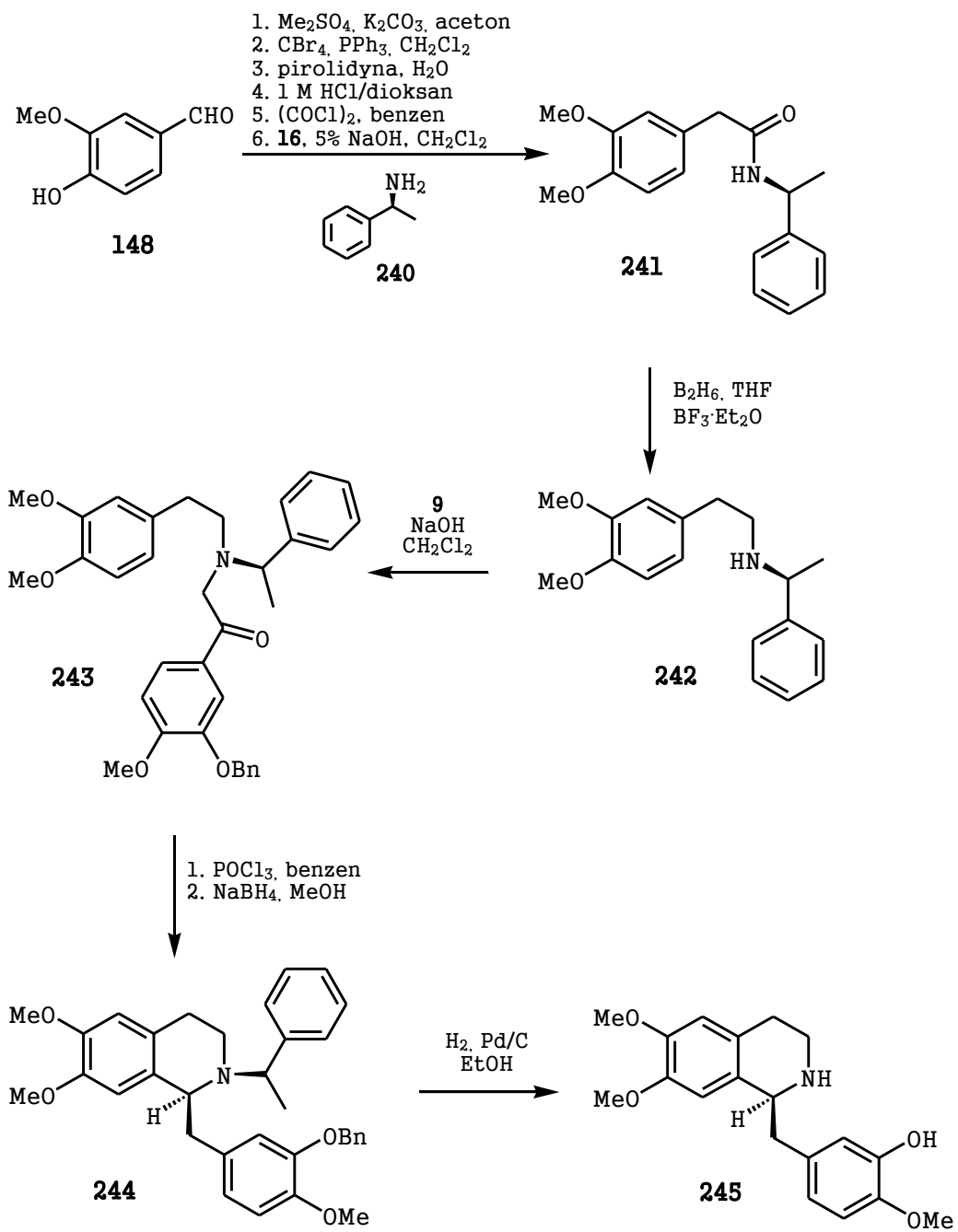
Schemat 57

2.3.2.5 (S)- α -Metylobenzyloamina jako pomocnik chiralny

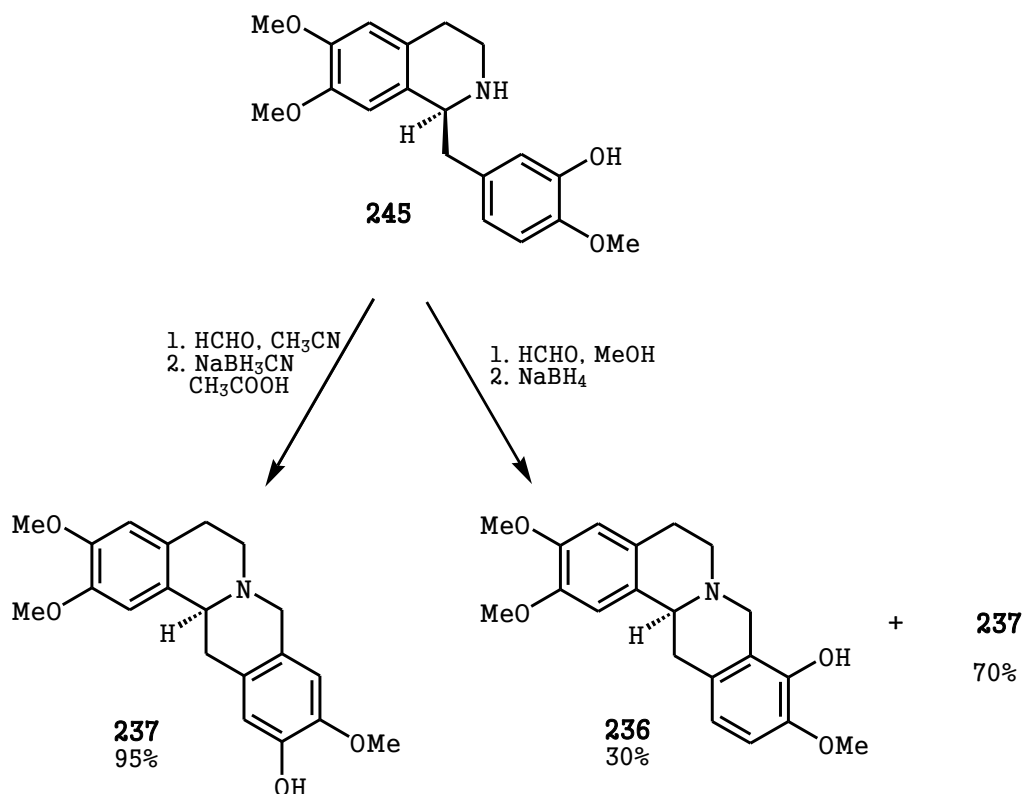
W 2010 roku¹²³ została opublikowana synteza dwóch alkaloidów zawierających dwa podstawniki metoksyłowe w pierścieniu A oraz podstawnik metoksyłowy i jedną wolną grupę hydroksylową w pierścieniu D: (S)-(-)-tetrahydropalmatrubiny **236** oraz (S)-(-)-korytenchiny **237**. Izowanilina **238** została przekształcona w chlorek kwasowy **239** metodą przedłużania łańcucha o jeden atom węgla w aldehydach arylowych prowadzone poprzez ich dibromopochodne opracowaną przez Kima¹²⁴ (Schemat 58). Podobnie chiralny amid **241** uzyskano według powyższej metody z waniliny **148** przy użyciu (S)- α -metylobenzyloaminy **240** jako pomocnika chiralnego i bloku budulcowego. Amid **241** zredukowano do aminy **242** z 95% *de*. Następnie w reakcji z chlorkiem kwasowym **239** otrzymano amid **243**, który poddano reakcji cyklizacji/redukcji Bischlera-Napieralskiego. Grupa hydroksylowa tetrahydroizochinolinylu **244** została odblokowana poprzez katalityczne uwodornienie przy pomocy H₂ z udziałem katalizatora palladowego prowadząc do alkaloidu benzylotetrahydroizochinolinowego **245** (Schemat 59). Zamknięcie pierścienia C zostało przeprowadzone dwiema metodami prowadząc do dwóch różnych alkaloidów (Schemat 60). Cyklizacja prowadzona była przy zastosowaniu aldehydu mrówkowego w acetonitrylu, a produkt poddany był następnie działaniu NaBH₃CN w kwasie octowym, co pozwoliło uzyskać alkaloidy z podstawnikami w pierścieniu D umieszczonymi w pozycjach C-10 – grupa metoksyłowa i C-11 – grupa hydroksylowa – (S)-korytenchinę **237** z 70% wydajnością. Natomiast cyklizacja prowadząca do (S)-tetrahydropalmatrubiny **236** z podstawnikiem hydroksylowym umieszczonym na atomie C-9, prowadzona była przy udziale aldehydu mrówkowego w metanolu, a dalej następowała redukcja z pomocą NaBH₄. Produkt **236** tworzył się z 30% wydajnością a pozostałe 70% stanowił alkaloid **237**.



Schemat 58



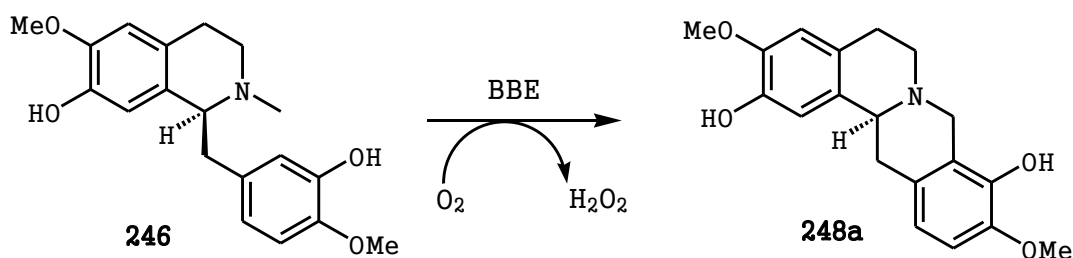
Schemat 59



Schemat 60

2.3.2.6 Wykorzystanie enzymu BBE

W 2011 roku opublikowana została enancjoselektywna metoda syntezy różnych alkaloidów protoberberynowych.¹²⁵ Ta biokatalityczna metoda opierała się na wykorzystaniu enzymu mostka berberynowego BBE (ang. *berberine bridge enzyme*), który w naturze katalizuje reakcję przeprowadzania (S)-retikuliny **246** w (S)-skoulerynę **248a**. Wewnątrzcząsteczkowa transformacja zachodzi poprzez aktywację grupy metylowej występującej na atomie azotu.¹²⁶



Schemat 61

BBE należący do klasy oksydoreduktaz występuje przede wszystkim w roślinach z rodziny makowatych, gdzie pełni główną rolę w syntezie alkaloidów benzofenandrytowych.^{127,128} Jego koenzymem jest FAD. (Rysunek 21). W omawianej

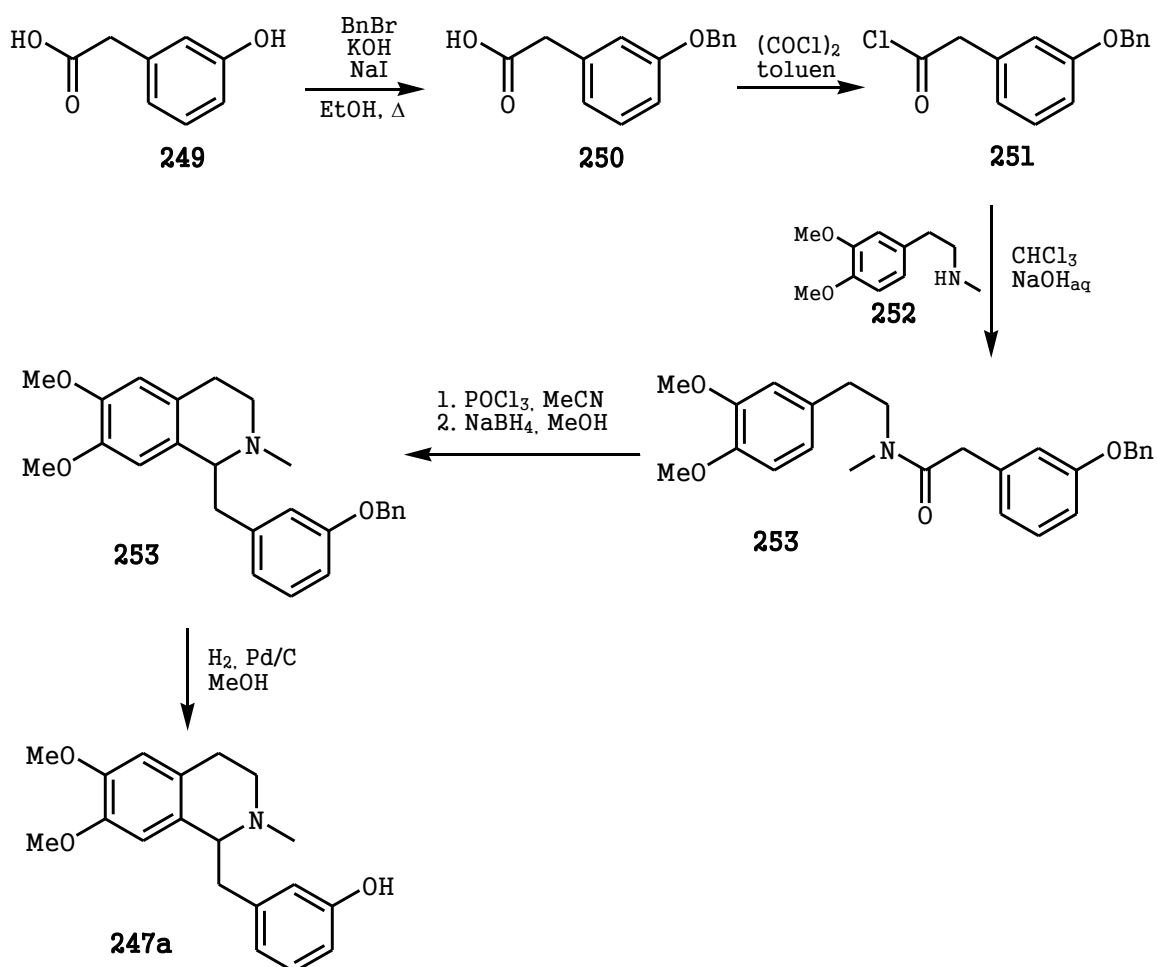
publikacji przedstawione zostało zastosowanie naturalnie występującego enzymu do transformacji niewystępujących naturalnie różnych racemicznych benzylotetrahydroizochinolin **247**. Enzym BBE został pozyskany z maku kalifornijskiego (*Eschscholzia californica*) i dalej uległ ekspresji w drożdżach metylotroficznych (*Pichia pastoris*), co pozwoliło uzyskać większą ilość enzymu¹²⁹.



Rysunek 21 Struktura enzymu BBE, *Nat. Chem. Biol.*, 2008, 4, 780

Do tej pory nie sprawdzono efektywności tego katalizatora dla substratów nie będących pochodzenia naturalnego. Przeprowadzono syntezę racemicznych benzylotetrahydroizochinolin **247**, które nie posiadały podstawnika metoksyłowego w pozycji 4' (tak jak retikulina **246**) a w pozycji 7 posiadały grupę metoksyłową lub hydroksyłową. Pochodna **247a** otrzymana została w wyniku reakcji kwasu¹³⁰ **249** z bromkiem benzylu, w obecności jodku sodu w roli katalizatora, w celu zablokowania grupy hydroksylowej (Schemat 62). Otrzymana pochodna **250** przeprowadzona została w chlorek kwasowy **251** przy użyciu chlorku oksailu w obecności DMF. Chlorek **251** poddano reakcji z *N*-metylową pochodną homewertryloaminy **252** uzyskując amid **253**,¹³¹ który następnie został poddany reakcji cyklizacji/redukcji Bischlera-Napieralskiego.¹³² Produkt reakcji, jakim była pochodna benzylotetrahydroizochinolin **254** została poddana katalitycznemu uwodornieniu przy

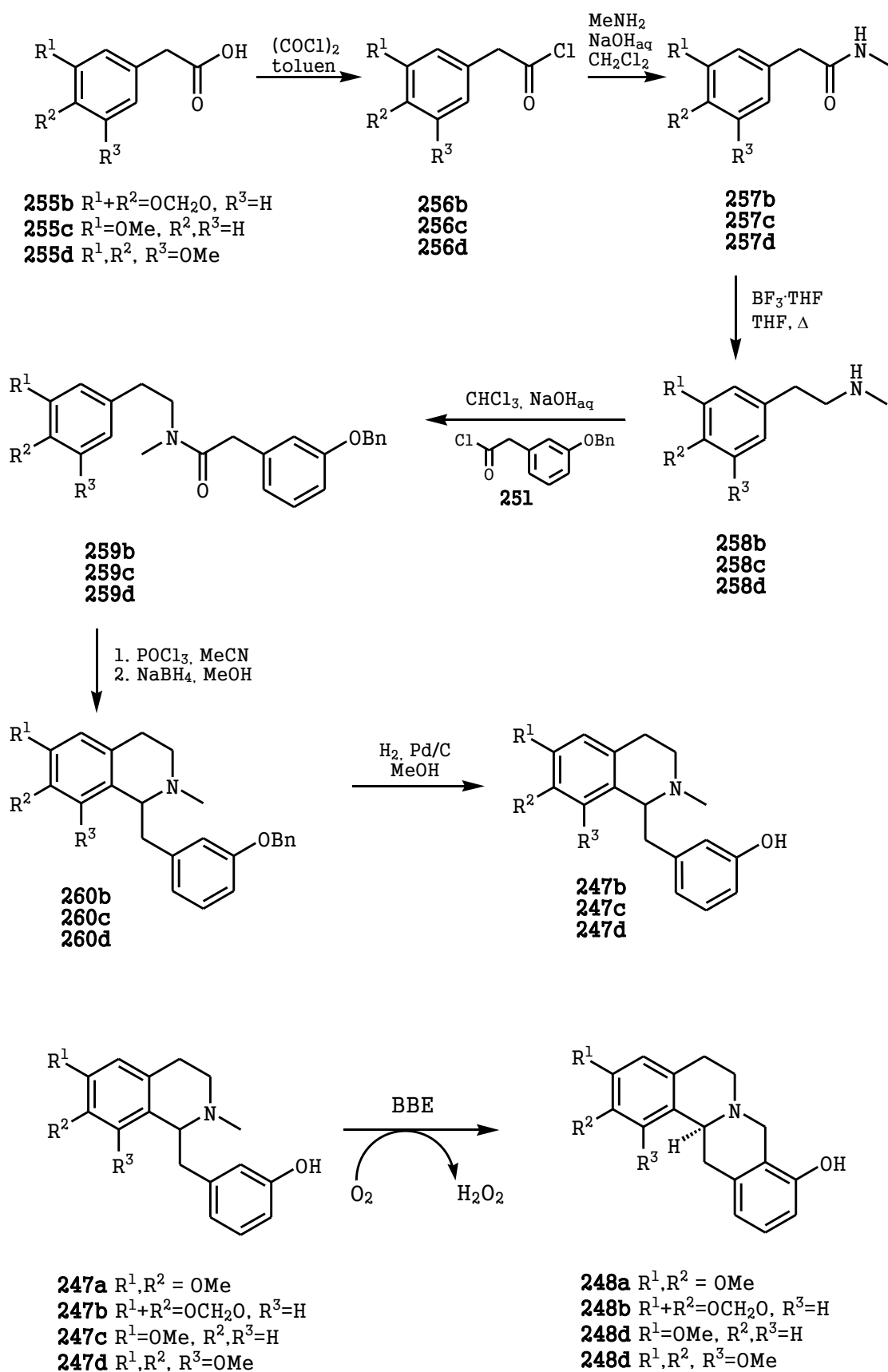
użyciu H_2 oraz Pd/C, w celu odblokowania grupy hydroksylowej dając tym samym pochodną retikuliny **247a**.



Schemat 62

Pozostałe trzy benzylotetrahydroizochinoliny **247b**, **c**, **d** zostały otrzymane z odpowiedniego kwasu **255b**, **255c**, lub **255d** (Schemat 63). Kwas **255b** został przeprowadzony w chlorek kwasowy **256b** w warunkach zastosowanych w przypadku kwasu **250**. Chlorek kwasowy **256b** reagował dalej z metyloaminą, co prowadziło do utworzenia amidu **257b**. Produkt **257b** został poddany redukcji przy użyciu $BH_3 \cdot THF$ prowadząc do *N*-metylowej pochodnej homoweratryloaminy¹³³ **258b**, która reagowała w kolejnym etapie z chlorkiem kwasowym **251**. Otrzymana benzylotetrahydroizochinolina **259b** uległa cyklizacji, a następnie redukcji w reakcji Bischlera-Napieralskiego prowadząc do produktu **260b**. Dalej zostały poddane działaniu wodoru w obecności Pd/C w celu usunięcia grupy benzylowej prowadząc do produktu **247b**.

W analogiczny sposób otrzymano związki **247c** oraz **247d** z odpowiedniego kwasu **255c** oraz **255d**.



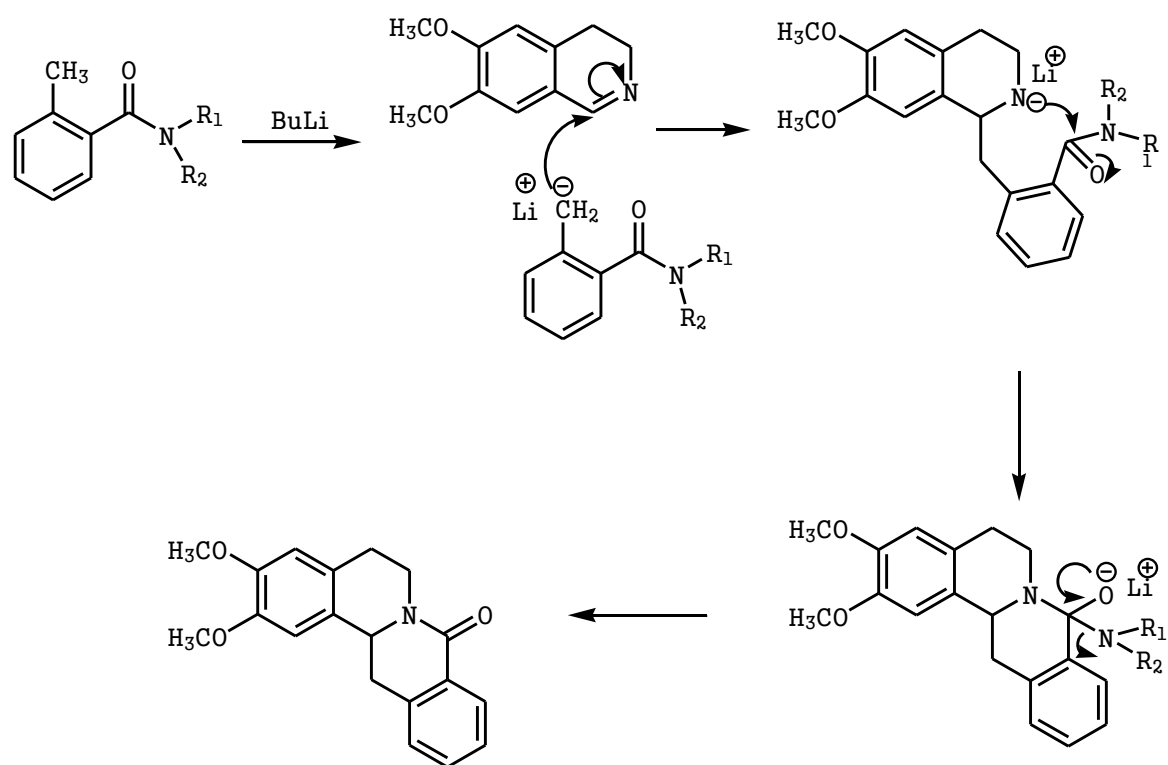
Schemat 63

Po przeprowadzeniu szeregu reakcji z wykorzystaniem związku **247a** w celu zoptymalizowania warunków procesu zamykania pierścienia C racemiczne pochodne retikuliny **247b-d** zostały poddane działaniu enzymu BBE w toluenie w obecności roztworu buforowego, jakim był 10 mM roztwór chlorowodoru tris(hydroksymetylo)-aminoetanu (Tris-HCl) o pH 9 zawierający 10 mM MgCl₂, oraz w obecności katalazy. Stosunek objętościowy toluenu i buforu wynosił 70:30. Reakcje prowadzone były przez 12 godzin w ciemności, aby uniknąć możliwych reakcji fotochemicznych^{134,135} (Schemat 63). Transformacja substratu **247** do protoberberyny **248** w żadnym z przypadków nie przekraczała 50%. Analiza HPLC pozwoliła stwierdzić, iż w mieszaninie poreakcyjnej obecne były dwie substancje: produkt reakcji enzymatycznej protoberberyna **248** o konfiguracji (*S*) oraz jeden enancjomer substratu **247** o konfiguracji (*R*). Miał tu miejsce rozdział kinetyczny katalizowany przez BBE. Oba związki występowały z namięm enancjomerycznym >97%. Metoda ta jest wydajną metodą, pozwalającą otrzymać z racemicznego substratu jeden enancjomer produktu.

3 Dyskusja wyników

3.1 Synteza 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny 1

Jednym z dwóch aspektów moich badań była enancjoselektywna synteza 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1**. Synteza polegała na addycji anionu benzyłowego generowanego z achiralnego amidu **4** do prochiralnej iminy – 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** prowadzonej w obecności zewnętrznych induktorów chiralności. Produkt addycji, w którym pojawiło się nowe centrum stereogeniczne, w warunkach reakcji ulegał spontanicznej cyklizacji do układu 8-oksoberbiny **2**. Mechanizm przedstawiony jest na Schemacie 64.



Schemat 64

Jedyny do tej pory znany z literatury przykład enancjoselektywnej syntezy 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** opisany został przez Liu,⁸⁷ co przedstawiłam w części literaturowej w punkcie 2.3.1.1.

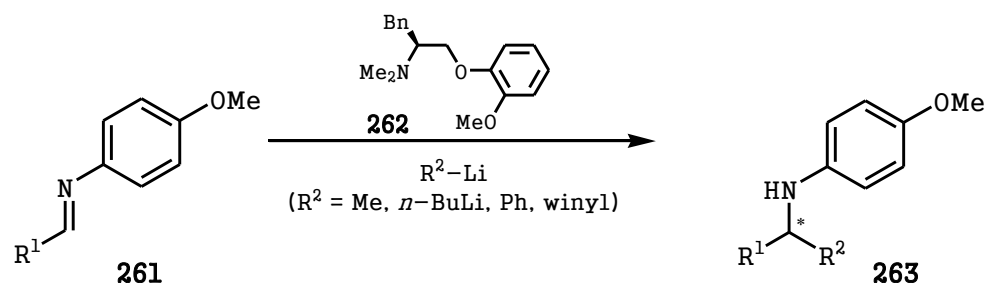
Kluczowy etap obejmuje stereoselektywną addycję nukleofila węglowego do iminy, dlatego pokrótce przedstawię stan badań dotyczących tego zagadnienia.

3.1.1 Addycja nukleofilu węglowych do imin

Addycja nukleofilu węglowych do imin jest zagadnieniem wciąż mniej zbadanym od analogicznych addycji do związków karbonylowych, ze względu na mniejszą reaktywność wiązania iminowego C=N. Pierwszą asymetryczną addycję związków litoorganicznych do imin w obecności zewnętrznych induktorów chiralności opublikował Tomioka w 1990 roku, co zainspirowało innych badaczy. Wyniki ostatnich badań nad enancjoselektywą addycją związków organometalicznych do imin zostały zebrane w pracach przeglądowych.¹³⁶⁻¹³⁹

3.1.1.1 Addycja związków litoorganicznych do imin

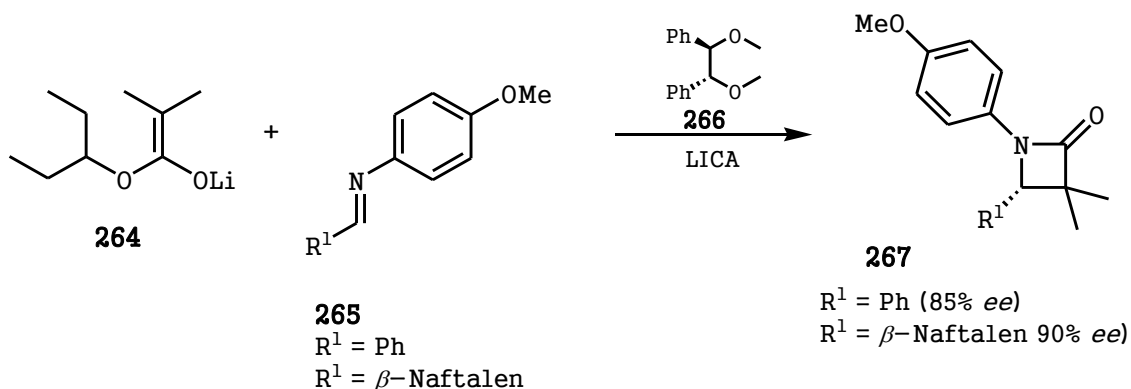
Addycja związków litoorganicznych do imin w obecności zewnętrznych induktorów chiralności została zapoczątkowana przez zespół badawczy Tomioki.¹³⁶ Przeprowadzona została addycja takich związków litoorganicznych jak MeLi, *n*-BuLi, winylolit oraz PhLi do imin **261** w obecności chiralnego liganda **262** pochodzącego od aminoalkoholu – fenyloalaninolu. Sosowane były katalityczne ilości liganda – 30% molowych. Reakcje prowadzone były w niskiej temperaturze -42 °C. Produkty **263** reakcji otrzymano z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym od 40 do 64 % ee (Schemat 65).



R¹ = Aryl lub cynamonian

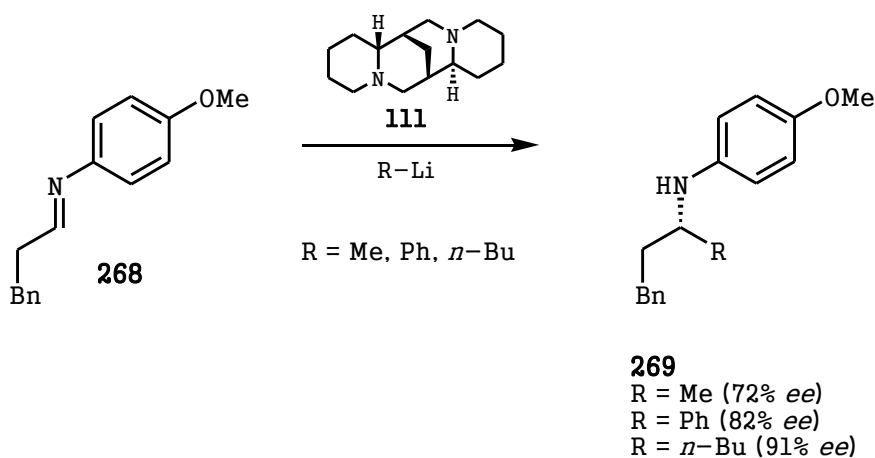
Schemat 65

Lepszą enancjoselektywność otrzymano w reakcjach addycji di iminy **265** z wykorzystaniem enolu **264** (Schemat 66). Zewnętrznym induktorem chiralności był dieter **266**. Najlepsze rezultaty dała reakcja prowadzona z cykloheksyloizopropylaminolitem (LICA), pełniącego rolę źródła litu. Iminy posiadały podstawnik fenyłowy lub β -naftyłowy. Reakcje prowadzone były w -50 °C, w obecności 20% molowych chiralnego dieteru **266**. Produkty otrzymane zostały z dobrymi wydajnościami i dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi 85% i 90 % ee.



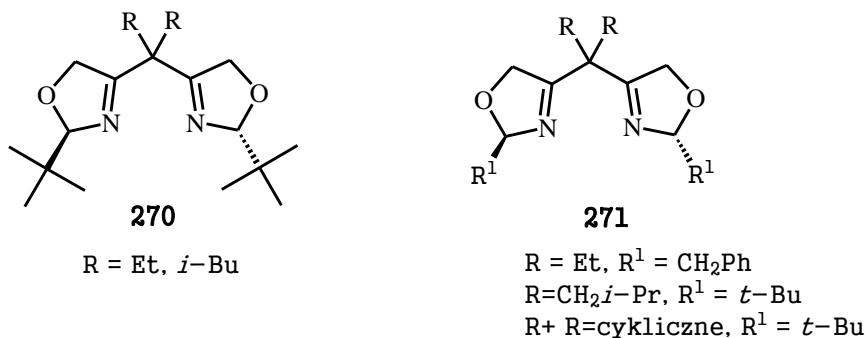
Schemat 66

Grupa badawcza Denmarka¹³⁶ wykorzystala (-)-sparteinę **111** (Schemat 67) oraz pochodne bisoksazoliny w roli chiralnych ligandów (rysunek 22). Badania wstępne wykazały, iż (-)-sparteina była lepszym ligandem niż bisoksazoliny. Przeprowadzone zostały reakcje addycji MeLi, PhLi oraz *n*-BuLi do iminy **268**. Najlepszy rezultat uzyskano w reakcji addycji *n*-BuLi, prowadzonej w temperaturze -94 °C wobec sparteiny. Produkt **269** otrzymano z 91% *ee*.



Schemat 67

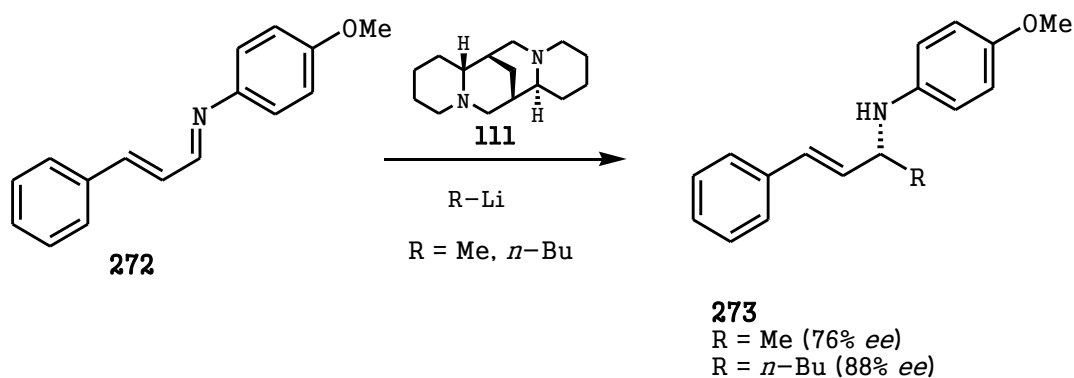
Natomiast reakcja MeLi z iminą **268** przeprowadzona w obecności bisoksazoliny **270** użytej w ilościach stechiometrycznych, dała wzbogaconą enancjomerycznie aminę **269** (85% *ee*) z wydajnością 95%. Kiedy użyto 10% molowych bisoksazoliny produkt uzyskano z mniejszym wzbogaceniem enancjomerycznym 68% *ee*.



Rysunek 22

Denmark w swoich badaniach zwrócił uwagę na wpływ rodzaju związku litoorganicznego użytego w reakcji. Najwyższe wzbogacenie enancjomeryczne wykazywały aminy otrzymane w reakcji iminy z MeLi (91% ee), dalej z winylolitem (89% ee), *n*-BuLi (57% ee) i w końcu z PhLi (30% ee). W 2008 roku ukazała się obszerna publikacja¹⁴⁰, w której zostały przedstawione wyniki serii badań nad wpływem użytej zasady litoorganicznej, doboru substratu, doboru bisoksazoliny **271** z różnymi podstawnikami oraz wpływu rozpuszczalnika na enancjoselektywność addycji.

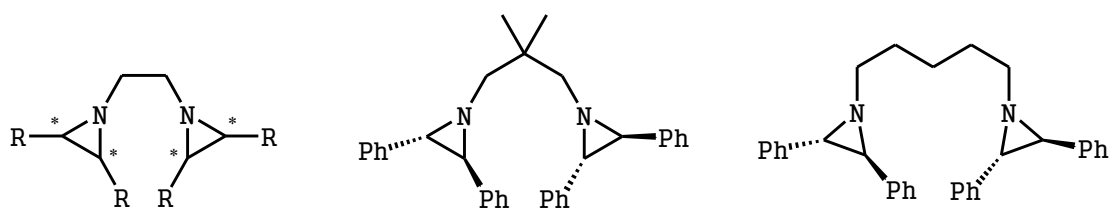
Addycja MeLi oraz *n*-BuLi prowadzona w obecności (-)-sparteiny **111** do nienasyconych imin, np. typu **272**, została opublikowana przez Northa¹³⁸ (Schemat 68). Produkty **273** otrzymane zostały z dość wysokim nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym: 76% dla MeLi i 88% dla *n*-BuLi. Reakcje prowadzone były w temperaturze -78 °C, w eterze dietylowym.



Schemat 68

Podobne addycje, także wobec sparteiny **111** przeprowadzili Senanayake¹³⁸ oraz Lete¹³⁸ jednak uzyskano produkty addycji z niższym nadmiarem enancjomerycznym.

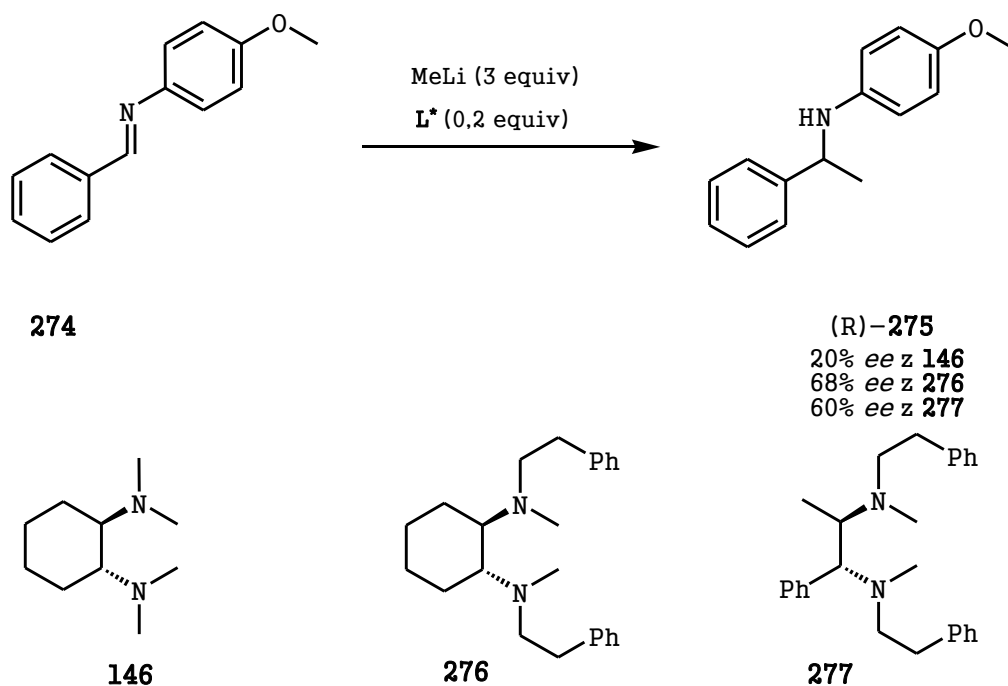
Tener¹³⁸ opublikował metodę z wykorzystaniem ligandów bis-azarydynowych (Rysunek 23). Produkt addycji związków alkilolitywych lub winylolitu do iminy **272** został otrzymany z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym.



R = Ph, Bn lub CH₂OBn

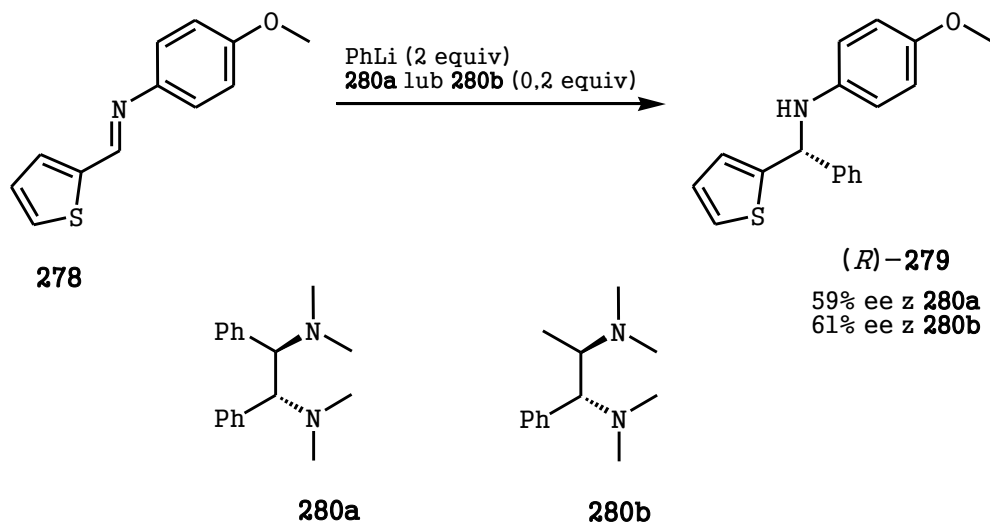
Rysunek 23

Addycje MeLi do iminy **274** w obecności ligandów pochodzących od diaminocykloheksanu oraz diaminy **277** zostały przeprowadzone przez Alexakisa¹⁴¹ (Schemat 69). Produkt **275** otrzymano z 20% nadmiarem enancjomerycznym w reakcji prowadzonej w obecności diaminy **146**. Natomiast zastosowanie Diaminy **276** z większymi podstawnikami na atomach azotu spowodowało wzrost enancjoselektywności reakcji do 68% ee (Schemat 69).



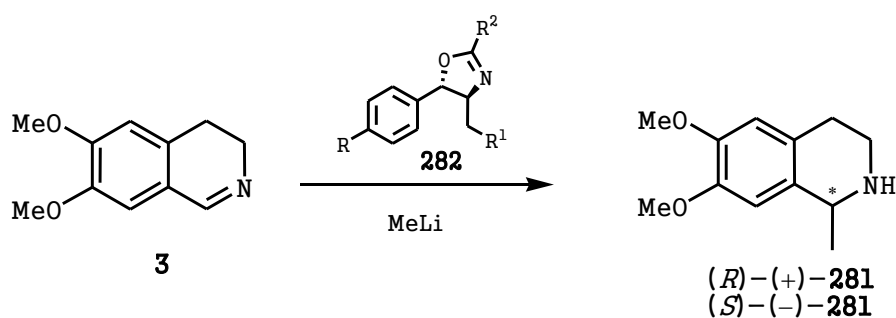
Schemat 69

Następnie przeprowadzone zostały reakcje z pseudosymetrycznymi aminami **280a** i **280b**, m. in. pochodnymi pseudoefedryny – **280b** (schemat 70). Reakcja przeprowadzona w obecności pseudosymetrycznej diaminy **280a**, jako zewnętrznego induktora chiralności prowadziła do takich samych rezultatów, jak reakcja przeprowadzona w obecności diaminy **280a**, pochodnej (1*S*,2*S*)-difenylodiaminoetyleny (59 – 61% ee).



Schemat 70

W naszej Pracowni¹⁴² po raz pierwszy przeprowadzone zostały enancjoselektywne addycje związków litoorganicznych do pochodnych 3,4-dihydroizochinoliny **3** w obecności (–)-sparteiny **111** prowadzące do (*R*)-(+)- lub (*S*)-(–)-salsolidyny **281** (Schemat 71). Otrzymano produkt **281** z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym (w najlepszym przypadku enancjoselektywność wynosiła 46,5% ee). Kolejne reakcje przeprowadzone zostały w obecności oksazolin¹⁴³ **282**, pochodzących od (1*S*,2*S*)-2-amino-1-arylo-1,3-propanodiolu w tym (1*S*,2*S*)-(+)-tiomikaminy będącej produktem ubocznym wytwarzania antybiotyku chloramfenikolu. W zależności od użytego liganda w przewadze produktem reakcji była (*R*)-(+)- lub (*S*)-(–)-salsolidyna **281**. Najwyższe uzyskane wzbogacenie enancjomeryczne produktu to 41% ee.



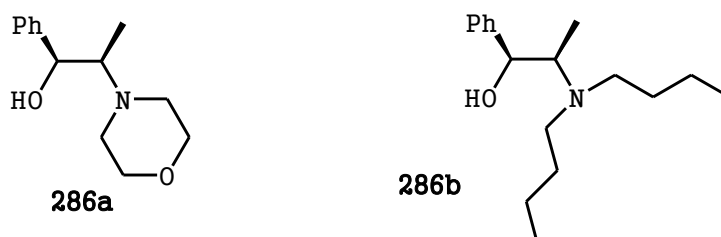
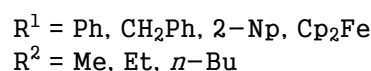
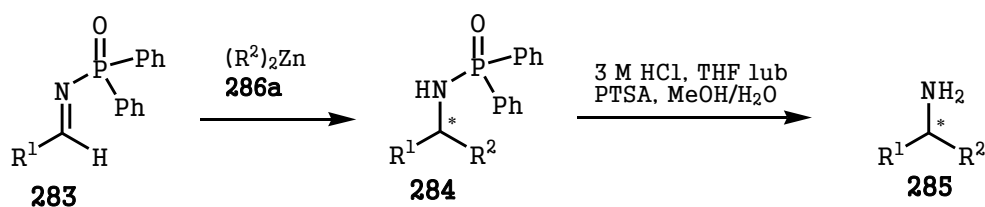
Schemat 71

3.1.1.2 Addycja związków cynkoorganicznych

Związki cynkoorganiczne są powszechnie stosowanymi nukleofilami w reakcjach alkilowania aldehydów. Związki cynkoorganiczne są mniej zasadowe niż litoorganiczne, zatem są łagodniejsze, nie reagują z grupami funkcyjnymi z tego względu częściej są stosowane

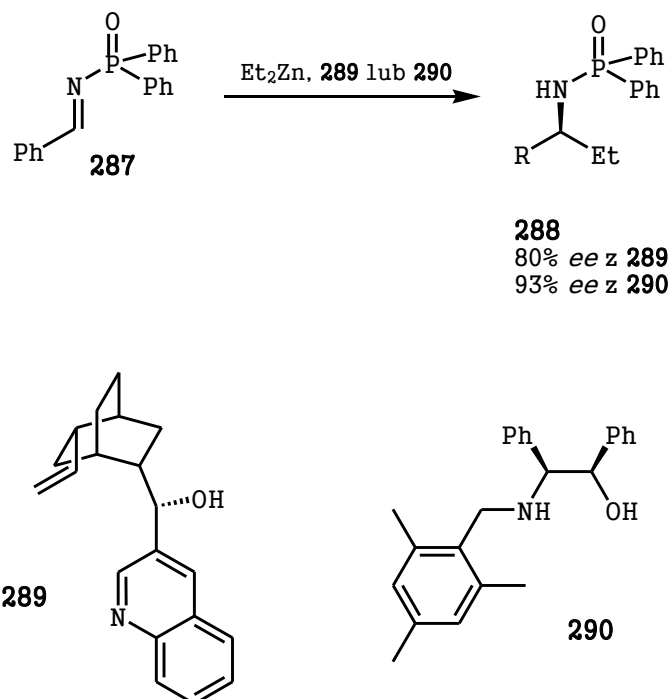
w addycjach do imin, mimo iż spektrum związków cynkoorganicznych jest znacznie mniejsze niż litoorganicznych. Z reguły jako nukleofile wykorzystywane są Me_2Zn lub Et_2Zn .

Soai¹⁴⁴ opublikował przykład zastosowania chiralnej zasady Lewisa w celu aktywacji dialkilocynku. Wykorzystano *N*-difenylfosfinoiminę **283**, jako elektrofili. Reakcje prowadzone były wobec stechiometrycznych ilości chiralnych aminoalkoholi, pochodnych norefedryny (Schemat 72). W rezultacie otrzymano odpowiedni amid **284**, o konfiguracji (*S*) z wysoką wydajnością i dużym nadmiarem enancjomerycznym, wynoszącym 90% i 99% po rekrytalizacji. Reakcje prowadzono także wobec katalitycznych ilości związków **286a** i **b**. Gdy użyto 50% molowych związku **286a** enancjoselektywność była wciąż wysoka, natomiast, kiedy użyto 10% molowych liganda **286b** wydajność wynosiła 12%, także nadmiar enancjomeryczny produktu był niższy.



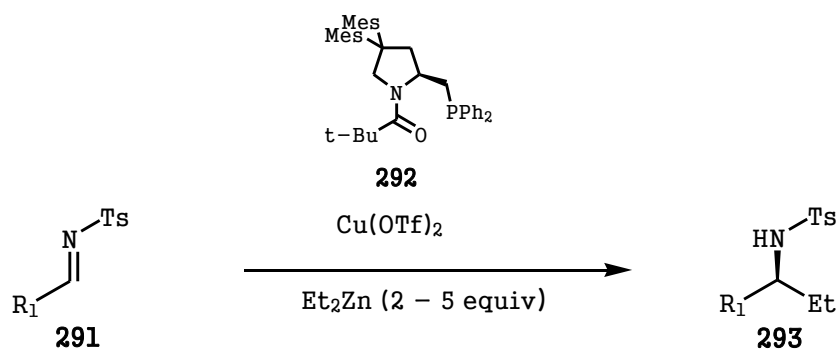
Schemat 72

Gong¹³⁶ zastosował ligandy **289** i **290**. Reakcje addycji dietylocynku do iminy **287** prowadzone w obecności tych ligandów zachodziły z dobrymi enancjoselektywnościami przy użyciu molowych oraz katalitycznych ilości ligandów (Schemat 73).



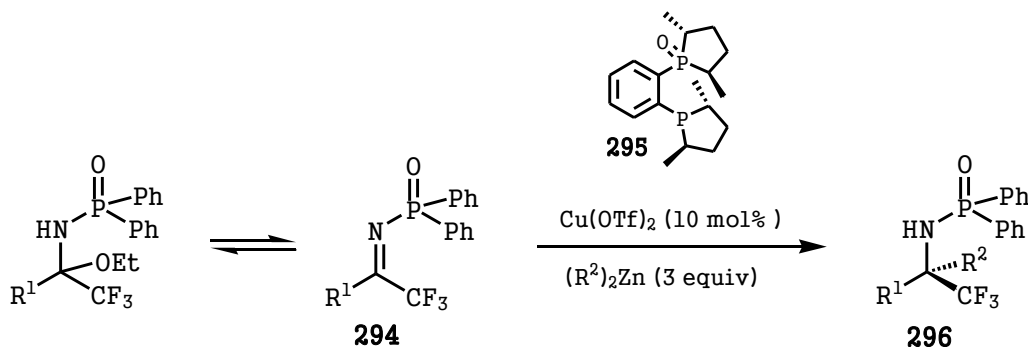
Schemat 73

Tomioka¹³⁷ przeprowadził addycję Et_2Zn do *N*-sulfonyloimin **291** z użyciem chiralnej fosfiny **292** w roli liganda (Schemat 74). Reakcja była dodatkowo katalizowana miedzią. Stosowano 5% molowych liganda i tyle samo katalizatora miedziowego. W zależności od użytych ilości Et_2Zn otrzymano produkt **293** z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym od 86 do 96%.



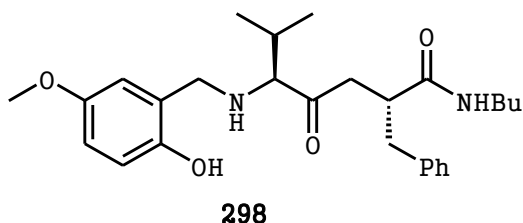
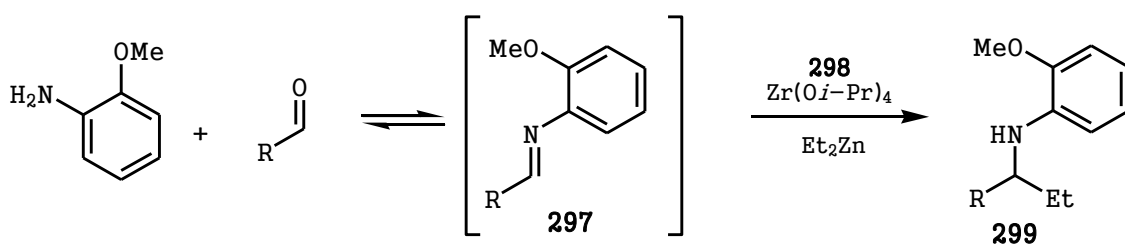
Schemat 74

Cherette^{136, 137} i współpracownicy opublikowali metodę alkilowania trifluorometyloketoin **294**. W reakcjach wykorzystane zostały Me_2Zn oraz Et_2Zn , fosfina **295** w roli liganda oraz $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ponownie w roli katalizatora. Otrzymano produktu **296** z wysokim nadmiarem enancjomerycznym od 91 do 99% (Schemat 75).



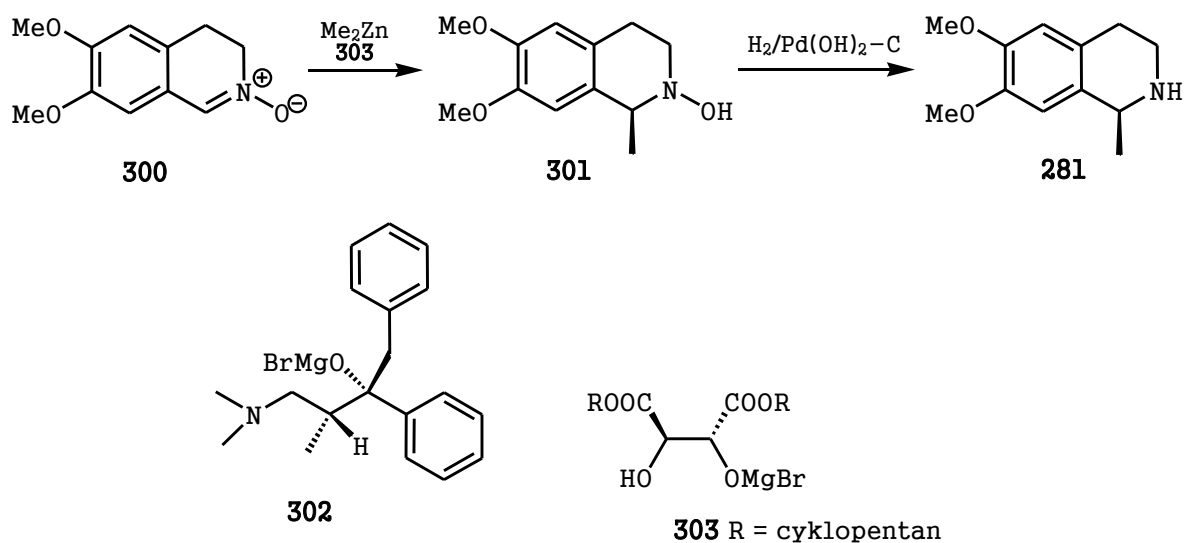
Schemat 75

Hoveyda¹³⁶ natomiast zastosował związki cyrkonu w roli katalizatora. Addycje Et_2Zn do imin **297** w obecności liganda **298** przy zastosowaniu 10% molowych tetra-*i*-propanolu cyrkonu prowadziły do produktów o bardzo wysokim nadmiarze enancjomerycznym od 94 do 98% (Schemat 76).



Schemat 76

Ukaji i Inomata⁸⁴ w enancjoselektywnej addycji związków cynkoorganicznych do imin cyklicznych, jako elektrofila użyli *N*-tlenku pochodnej 3,4-dihydroizochinoliny **300**. Ugrupowanie $\text{N}=\text{O}$ zwiększa reaktywność atomu węgla cyklicznej iminy w położeniu 1. W reakcjach addycji Me_2Zn jako chiralnych ligandów użyto bromomagnezowych pochodnych Chiraldu[®] **302** i kwasu winowego **303**. W reakcji przeprowadzonej w obecności pochodnej Chiraldu[®] produktem addycji był związek **301** otrzymany z 63% ee, po usunięciu grupy *N*-hydroksylowej otrzymano (+)-salsolidynę **281** z 50% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 77). Reakcja addycji Me_2Zn do nitronu **300** w obecności liganda **303** prowadziła do (*S*)-(-)-salsolidyny **281** z 99% nadmiarem enancjomerycznym.



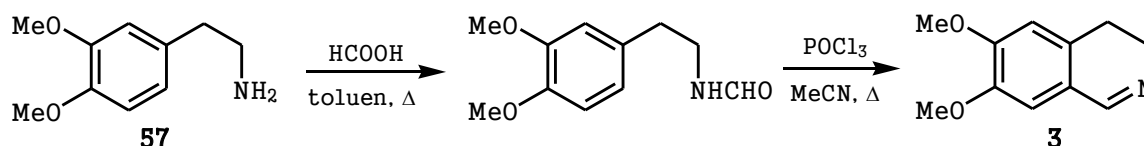
Schemat 77

W ostatnich latach prowadzone są także badania nad addycjami nitryli oraz związków boronowych, co także zostało omówione w podanych pracach przeglądowych.¹³⁶⁻¹³⁹

3.1.2 Przygotowanie substratów do syntezy 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny 1

Podstawowymi substratami stosowanymi przeze mnie w badaniu enancjoselektywności reakcji addycji *o*-toluiloamidów do iminy były: 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina **3** oraz achiralne amidy: amid *N,N*-dietylowy kwasu *o*-toluilowego **130** oraz 2,2-dimetylo-3-*o*-toluiloooksazolidyna **4** i chiralne ligandy: pochodne aminokwasów, z grupy aminoalkoholi, pochodne chinolizydyny, diaminocykloheksan i jego pochodne.

Wykorzystywaną przeze mnie 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina **3** otrzymałam według typowej receptury¹⁴⁵ (metodą cyklizacji Bischlera-Napieralskiego) z homowertyloaminy **57** (Schemat 78).



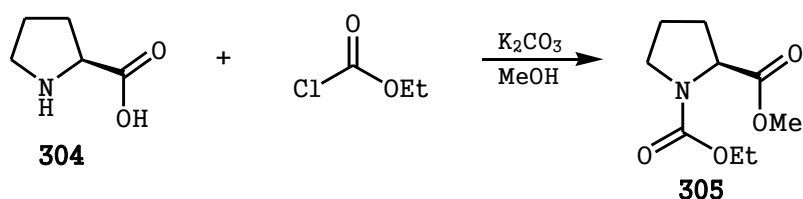
Schemat 78

Wyboru *o*-toluiloamidów, jak i zewnętrznych induktorów chiralności nie dokonałam przypadkowo. Amid dietylowy kwasu *o*-toluilowego wybrałam wzorując się na pracach Liu⁸⁷

a także Clarka i Jahangira¹⁴⁷ i stanowił on w moim przypadku związek odniesienia, podobnie jak (-)-sparteina⁸⁷ **111** zastosowana jako katalizator. Chiralne amidy zawierające pierścień oksazolidynowy sprawdziły się w diastereoselektywnej syntezie układu protoberberynowego^{88,92} i dlatego zamierzałam zbadać czy achiralna oksazolidyna **4** będzie lepszym substratem niż pochodna amidu dietylowego **130** w syntezie enancjoselektywnej wobec zewnętrznego induktora chiralności.

Podobnie jest wiele doniesień literaturowych o wykorzystaniu aminoalkoholi w reakcjach enancjoselektywnej addycji nukleofilu węglowych do imin, pochodne proliny, którymi zainteresowanie ogromnie wzrosło od początku tego stulecia, są szeroko stosowane w organokatalizie.¹⁴⁸

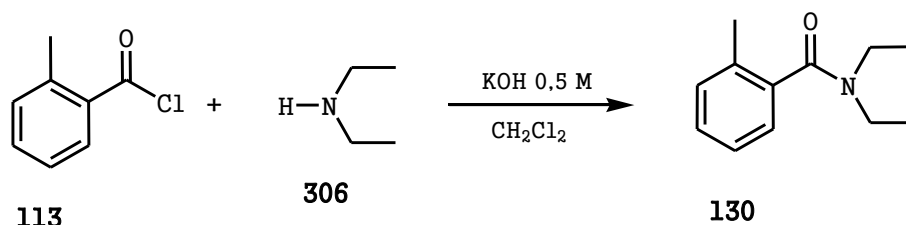
Badane katalizatory, oprócz estru proliny **305** oraz 2-metylosparteiny **316** są związkami dostępnymi handlowo. Ester metylowy proliny *N*-karboksyetylo-L-proliny **305** otrzymałam według procedury opisanej w literaturze¹⁴⁶ w reakcji proliny z chloromrówczanem etylu (Schemat 79). Natomiast (-)-2-metylosparteinę **316** otrzymałam od pani dr hab. Beaty Jasiewicz z Pracowni Związków Heterocyklicznych UAM.



Schemat 79

3.1.2.1 Otrzymywanie amidu N,N-dietylowego kwasu o-toluilowego 130

Amid dietylowy kwasu o-toluilowego **130** otrzymałam w reakcji substytucji nukleofilowej chlorku kwasu o-toluilowego **113** i dietyloaminy **306** prowadzonej w układzie dwufazowym⁹² (Schemat 80).



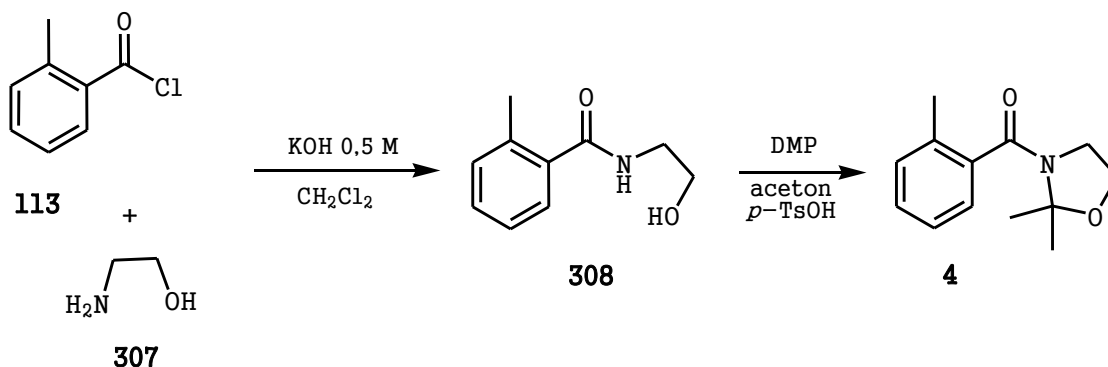
Schemat 80

Produkt wyodrębniłam z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością 64% w postaci oleju o luźnej konsystencji i miłym owocowym zapachu. Strukturę produktu potwierdziłam poprzez analizę ¹H NMR, którego wynik był zgodny z danymi literaturowymi.¹⁴⁹

3.1.2.2 Otrzymywanie 2,2-dimetylo-3-o-toluilooksazolidyny 4

Oksazolidynę otrzymywałam w dwuetapowym procesie wzorując się na metodzie syntezy chiralnych oksazolidyn **116** i **123** (Schemat 81).⁹²

Pierwszy etap to otrzymanie β-etanoloamidu kwasu o-toluilowego **308** w reakcji chlorku kwasu o-toluilowego z β-etanoloaminą **307**. Aminoalkohol **307** rozpuściłam w chlorku metylenu, po czym dodałam 0,5 M roztworu KOH i ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury 0 °C przy użyciu łaźni woda – lód. Następnie powoli dodałam chlorku kwasu o-toluilowego **113** intensywnie mieszając przy pomocy mieszadła magnetycznego. Mieszanie kontynuowałam przez 3 godziny. Dalej rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym siarczanem (VI) sodu, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt otrzymałam z wydajnością 77%.



Schemat 81

Strukturę amidu **308** potwierdziłam na podstawie widma ¹H NMR. Singlet występujący przy 2,42 ppm przypisałam protonom grupy metylowej. Sygnał w postaci singletu przy 2,76 ppm, który zanikał po wytrząsaniu z D₂O przypisałam protonowi grupy hydroksylowej. Tryplet przy 3,55 ppm pochodził od protonów grupy metylenowej sąsiadującej z atomem azotu, natomiast przy 3,77 ppm plasował się tryplet pochodzący od protonów grupy metylenowej sąsiadującej z grupą hydroksylową. Sygnał w postaci singletu przy 6,44 ppm pochodził od protonu grupy aminowej. Multiplet występujący w zakresie 7,14 – 7,35 ppm pochodził od czterech protonów aromatycznych. W widmie MS jon molekularny o wartości *m/z* 179 potwierdził masę cząsteczkową związku **308**.

Surowy produkt przekształcałam dalej w oksazolidynę **4** przy użyciu 2,2-dimetoksypropanu (DMP). Wysuszony β-etanoloamid kwasu *o*-toluiloowego **308** rozpuściłam w bezwodnym toluenie. Następnie w atmosferze argonu dodawałam 2,2-dimetoksypropan oraz kwas *p*-toluenosulfonowy stanowiący katalizator. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałam do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z w atmosferze argonu. Reakcję prowadziłam przez 22 godziny, w tym ogrzewanie trwało 11 godzin. Gdy mieszanina reakcyjna osiągnęła temperaturę pokojową przemyłam mieszaninę 1% wodnym roztworem wodorotlenku sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałam brunatny, prawie czarny, bardzo gęsty olej. Kontrola TLC wykazała, że produkt był bardzo zanieczyszczony.

Oczyszczanie na kolumnie chromatograficznej było bardzo żmudne i musiałam je powtarzać, ponieważ po pierwszym rozdiale produkt dalej był bardzo zanieczyszczony. Żel krzemionkowy nakładałam z chlorku metylenu, nim też wmywałam kolejne frakcje. Polarność eluentu zwiększałam dodając metanolu (CH₂Cl₂/MeOH 200:1)

Powtórzenie chromatografii kolumnowej pozwoliło mi wyodrębnić dość czystą oksazolidynę **4**, w postaci bladożółtego, przezroczystego oleju. Wydajność reakcji wynosiła 17%.

Z powodu tak niskiej wydajności postanowiłam przeprowadzić reakcję otrzymywania oksazolidyny w benzenie. Reakcję przeprowadziłam analogicznie jak poprzednią skracając

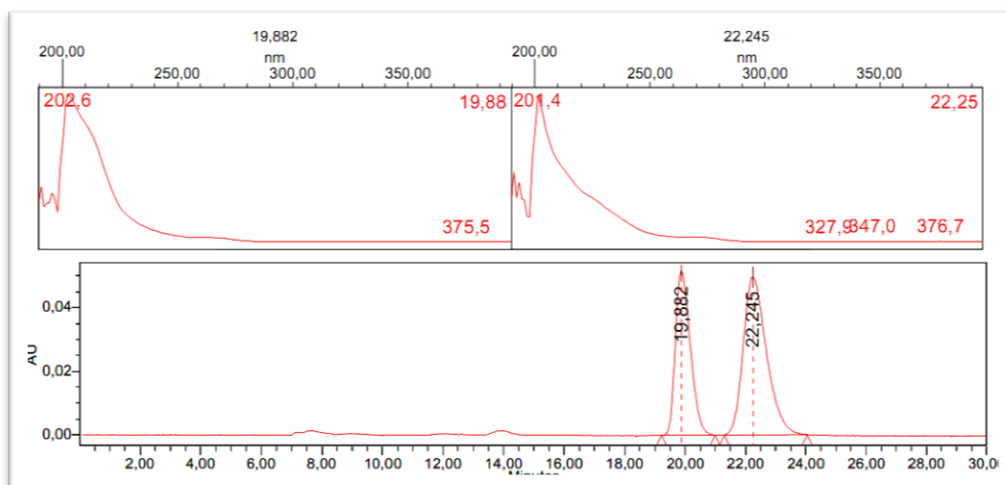
jednak czas ogrzewania do 7 godzin. Po zakończeniu reakcji, przemyciu mieszaniny reakcyjnej 1% roztworem NaOH i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam brunatno-pomarańczowy olej, który dwukrotnie oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej. Skład eluentu był taki sam jak w przypadku produktu poprzedniej reakcji. Wydajność tej reakcji była porównywalna z tą dla reakcji prowadzonej w toluenie.

Z powodu bardzo niskiej wydajności reakcji i problemów z oczyszczaniem substancji, zmuszona byłam do poszukiwania innej, bardziej efektywnej metody otrzymywania oksazolidyny.

Dobry efekt przyniosła reakcja, w której rozpuszczalnikiem był bezwodny aceton, katalizatorem stężony kwas siarkowy (VI), prowadzona w temperaturze pokojowej.⁸⁸

Amid **308** rozpuściłam w bezwodnym acetonie, następnie dodałam 2,2-dimetoksypropan, a na końcu stężony kwas siarkowy w roli katalizatora (74% molowe w stosunku do amidu). Reakcja przebiegała przy intensywnym mieszaniu. Pierwszą taką reakcję prowadziłam przez 3 godziny, lecz zauważyłam na podstawie analizy TLC, że po pewnym czasie, mimo iż w mieszaninie reakcyjnej pozostaje substrat, ilość pożądanego oksazolidyny nie zwiększa się, za to powstają produkty uboczne. Dlatego też czas reakcji ograniczyłam do 1,5 godziny. Reakcję przerywałam mieszaniną reakcyjną 10% wodnym roztworem węgla sodu. Odparowałam aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałą warstwę wodną ekstrahowałam chlorkiem metylenu. Po zagęszczeniu ekstraktów pod zmniejszonym ciśnieniem wyodrębniony produkt miał postać żółtego oleju. Produkt **4** otrzymałam z wydajnością 56% po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej. (Eluent: CH₂Cl₂ i CH₂Cl₂/MeOH 200:1) Ta metoda okazała się być o wiele lepszą od poprzedniej. Nie wymagała ogrzewania, przebiegała szybciej i z lepszą wydajnością. Reakcję tę przeprowadziłam kilkakrotnie, jednak mieszanina reakcyjna za każdym razem wyglądała inaczej. Przede wszystkim przyjmowała intensywne zabarwienie od żółtego do czerwonego po dodaniu kwasu siarkowego (VI), z tego powodu postanowiłam dawać ilość kwasu siarkowego wkraplać porcjami. Wydajność produktu **4** otrzymanego w tej reakcji po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wyniosła 62%.

W kolejnej reakcji zastosowałam kwas *p*-toluenosulfonowy w roli katalizatora. Reakcję prowadziłam w bezwodnym acetonie, w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Dalej postepowałam jak w przypadku reakcji prowadzonej z H₂SO₄. Surowy produkt poddałam analizie chromatograficznej przy użyciu HPLC, eluentem była mieszanina heksanu i izopropanolu w stosunku objętościowym 80:20. W mieszaninie reakcyjnej widoczne były tylko oksazolidyna **4** (*t_R* = 19,88 min) oraz wyjściowy substrat **308** (*t_R* = 22,25 min) (Rysunek 24).



Rysunek 24

Wydajność produktu reakcji, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wynosiła 45%. Mimo iż była niższa niż w poprzednim przypadku, oczyszczanie produktu za pomocą chromatografii kolumnowej było o wiele szybsze i łatwiejsze niż w poprzednich przypadkach, a odzyskany w ten sposób substrat **308** ponownie mogłam wykorzystać.

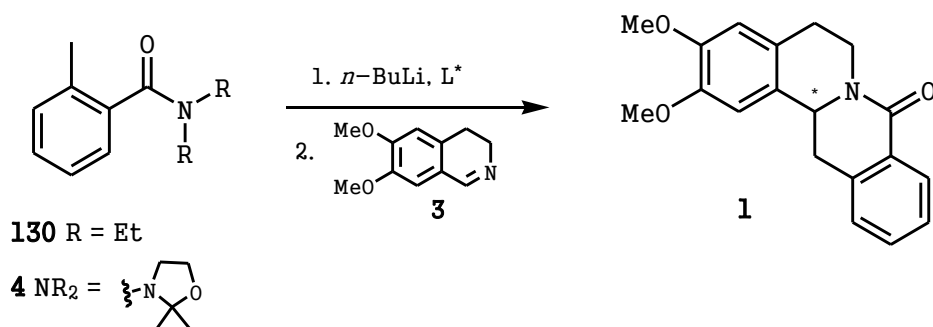
Strukturę oksazolidyny **4** potwierdziłam na podstawie widma ^1H NMR. Sygnał pochodzący od protonów obu grup metylowych z pierścienia oksazolidyny występował w postaci singletu przy 1,75 ppm. Singlet przy 2,33 ppm pochodził od protonów grupy metylowej. Tryplet występujący przy 3,28 ppm przypisałam protonom grupy metylenowej sąsiadującej z atomem azotu, natomiast protony drugiej grupy metylenowej sąsiadującej z grupą hydroksylową dały sygnał także w postaci trypletu przy 3,92 ppm. Multiplet występujący w zakresie 7,14 – 7,35 ppm pochodził od czterech protonów aromatycznych. Masę cząsteczkową związku potwierdziłam na podstawie widma MS, gdzie jon molekularny miał wartość m/z 219. Analiza elementarna potwierdziła czystość związku **4**.

W literaturze¹⁵⁰ pojawiła się już wzmianka o syntezie związku **4**, jako związku z grupy potencjalnych repelentów. W publikacji nie podano danych dotyczących widma ^1H NMR.

3.1.2.3 Badanie efektywności chiralnych ligandów w enancjoselektywnej syntezie 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1**

Celem przeprowadzenia badań nad enancjoselektywną addycją anionu benzyłowego wygenerowanego z *o*-toluiloamidu do iminy było takie dobranie warunków reakcji: nukleofila węglowego, chiralnego liganda, rozpuszczalnika, aby otrzymać produkt z jak najwyższym wzbogaceniem enancjomerycznym.

Jak już wcześniej wspomniałam, syntezę 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** przeprowadziłam z użyciem achiralnych amidów **130** oraz **4** (Schemat 82). Rozpuszczalnikiem stosowanym w reakcji był bezwodny toluen lub bezwodny THF. Amidy te poddałam reakcji bocznego litowania w temperaturze $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, w atmosferze argonu. Wygenerowany w ten sposób karboanion ulegał addycji do podwójnego wiązania iminowego 3,4-dimetoksy-6,7-dihydroizochinoliny **3** i spontanicznej cyklizacji do układu protoberberynowego **1**. Indukcja asymetryczna następowała wskutek zastosowania zewnętrznych induktorów chiralności, w postaci chiralnych ligandów koordynujących kation litu.



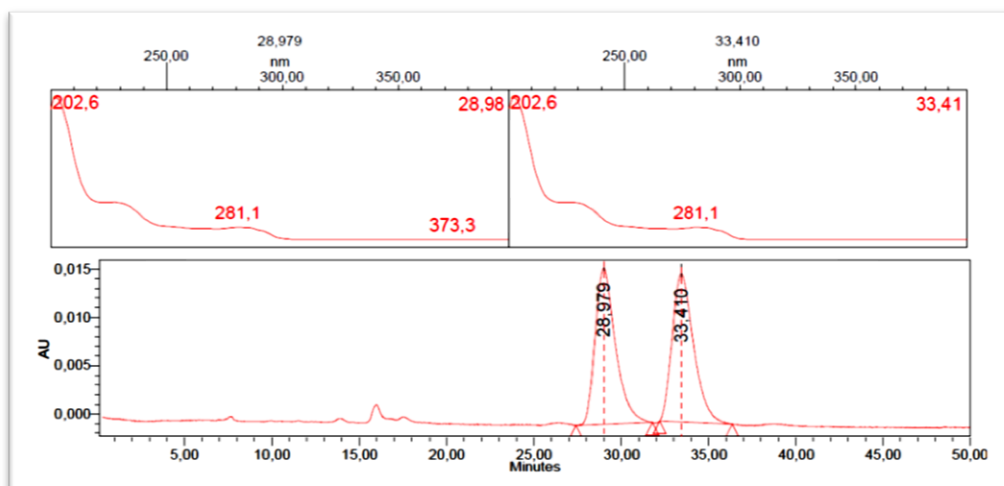
Schemat 82

Z początku przeprowadziłam kilka reakcji testowych bez zastosowania zewnętrznych induktorów chiralności prowadzących do racemicznego produktu **1**. Reakcję prowadziłam w ściśle bezwodnych warunkach, w atmosferze argonu. W kolbie dwuszyjnej umieściłam roztwór amidu **130** lub **4** w rozpuszczalniku, w którym przeprowadzałam reakcję. Był to THF, lub toluen. Roztwór ochłodziłam do temperatury $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ umieszczając kolbę reakcyjną w termosie ze stałym CO₂ i izopropanolem. Następnie dodawałam 1,6 M roztwór *n*-BuLi w heksanie w celu wygenerowania karboanionu. Roztwór mieszałam na mieszadle magnetycznym przez 30 min. Kolor karboanionu powstałego z amidu kwasu *o*-toluiloowego jest charakterystyczny intensywnie bordowy, dzięki czemu od razu można ocenić czy zaszła reakcja między amidem i *n*-BuLi.

Po upływie 30 min powoli wkropliłam roztwór 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** w THF, a kolor mieszaniny reakcyjnej w miarę dodawania iminy zmieniał się na żółty.

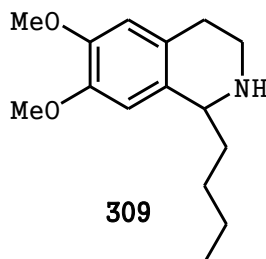
Kontynuowałam mieszanie w temperaturze $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 3 godziny, sprawdzając postęp reakcji za pomocą TLC. Następnie przerwałam reakcję dodając 1,5 ml 5% HCl. Gdy mieszanina reakcyjna osiągnęła temperaturę pokojową rozdzieliłam warstwy. Warstwę organiczną, przemywałam jeszcze dwukrotnie 5% roztworem HCl, w celu odmycia związków o charakterze zasadowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałam olej, na ogół bladożółty lub bezbarwny. W tej frakcji znajdowała się 2,3-dimetoksy-8-oksoberbina **1** a także wyjściowy, nieprzereagowany amid.

Na chromatogramie HPLC wykonanym dla 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** widoczny był sygnał pochodzący od enancjomeru (*R*)-(+)-**1** o czasie retencji 28,5 min, natomiast sygnał o czasie retencji 33,2 min pochodził od enancjomeru (*S*)-(-)-**1** (eluent: heksan/izopropanol v/v 80:20) (Rysunek 25).



Rysunek 25

Warstwę wodną, kwaśną, zalkalizowałam pastylkami KOH do pH ok. 13, po czym ekstrahowałam eterem dietylowym. Po odparowaniu eteru otrzymałam intensywnie żółty/pomarańczowy olej. W tej frakcji znajdowała się przede wszystkim nieprzereagowana 3,4-dihydro-6,7-dimetoksyizochinolina **3** dająca na chromatogramie HPLC pik o czasie retencji 17,3 min. Obserwowałam także piki pochodzące od enancjomerów *n*-butylowej pochodnej tetrahydroizochinoliny **309** (Rysunek 26). Czasy retencji poszczególnych enancjomerów: 14,72 min (*S*) i 17,50 min (*R*).

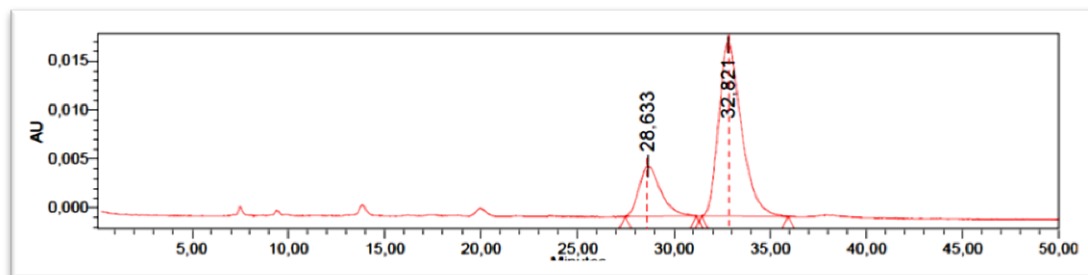


Rysunek 26

Porównanie przebiegu reakcji prowadzonych w toluenie i THF (analiza TLC oraz HPLC) wykazały, iż reakcja prowadzona w THF pozwalała uzyskać więcej produktu niż w reakcjach prowadzonych w toluenie.

Następnie prowadziłam reakcje w obecności induktorów chiralności. Pierwszą reakcję przeprowadziłam wobec (-)-sparteiny **111** jako katalizatora odniesienia z udziałem amidu *N,N*-dietylowego kwasu *o*-toluילowego **130**. Reakcję prowadziłam ściśle według warunków opisanych przez Liu.⁸⁷ Sparteinę **111** (1,2 equiv) rozpuściłam w bezwodnym toluenie. Następnie obniżyłam temperaturę mieszaniny do -72 °C stosując łaźnię izopropanol – stały CO₂, po czym dodałam 1,0 equiv *n*-BuLi (1,6 M roztwór w heksanie). Roztwór mieszałam przy użyciu mieszadła magnetycznego. Po upływie dwudziestu minut wkropliłam roztwór amidu **130** (1 equiv) w toluenie do mieszaniny, która zaczęła przybierać kolor wiśniowy, co wskazywało na powstanie karboanionu benzyłowego. Kontynuowałam mieszanie przez 25 minut, po czym wkropliłam toluenowy roztwór dihydroizochinoliny **3**. Reakcję prowadziłam dalej przez 3 godziny, czekając aż temperatura podniesie się do -45°C. Gdy roztwór osiągnął tę temperaturę przerwałam reakcję dodając do układu 5% roztwór HCl. Wyizolowanie produktu przeprowadziłam jak we wcześniejszych opisanych dla związku racemicznego reakcjach. W reakcji tej otrzymałam pożądaną produkt **1** z nadmiarem enancjomerycznym 37% ee, co jest zgodne z wynikami opisanymi w publikacji⁸⁷ (37% ee). W przewodzie powstał enancjomer *S*.

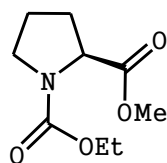
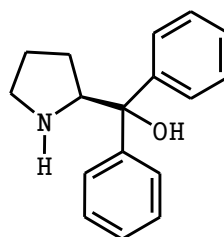
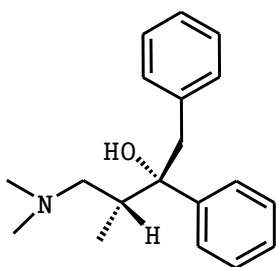
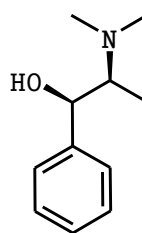
Następnie przeprowadziłam analogiczną reakcję z oksazolidyną **4**, jednak przerwałam ją w temperaturze -72 °C. Reakcja ta dała (*S*)-(-)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **1** z wyższym wzbogaceniem enancjomerycznym 58% (Rysunek 27).



Rysunek 27

W reakcji przeprowadzonej w THF z udziałem oksazolidyny **4** uzyskałam produkt z niewielkim wzbogaceniem enancjomerycznym 9%

Badania wstępne nad efektywnością chiralnych ligandów w asymetrycznej syntezie 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** wykonałam podczas realizacji pracy magisterskiej. Wybranymi wówczas ligandami¹⁵¹ były pochodne aminokwasów, a konkretnie L-proliny takie jak: ester metylowy *N*-karboksyetylo-L-proliny **305** i (*S*)-(-)- α,α -difenylo-2-pirolidynometanol **310**, oraz proste aminoalkohole: Chirald® **311** oraz (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-metyloefedryna **312**.

**305****310****311****312**

Schemat 83

Reakcje wobec zewnętrznych induktorów chiralności prowadziłam według tej samej ogólnej procedury. Chiralny ligand rozpuściłam w rozpuszczalniku (THF lub toluenie). Temperaturę roztworu ochłodziłam do $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, po czym dodałam R-Li. Roztwór mieszałam przez 20 min przy użyciu mieszadła magnetycznego. Następnie wkropliłam roztwór amidu, obserwując czy mieszanina reakcyjna przyjmuje zabarwienie bordowe, świadczące o utworzeniu się anionu benzyloвого. Kompleks chiralnego liganda i R-Li mieszałam z amidem do 25 min,

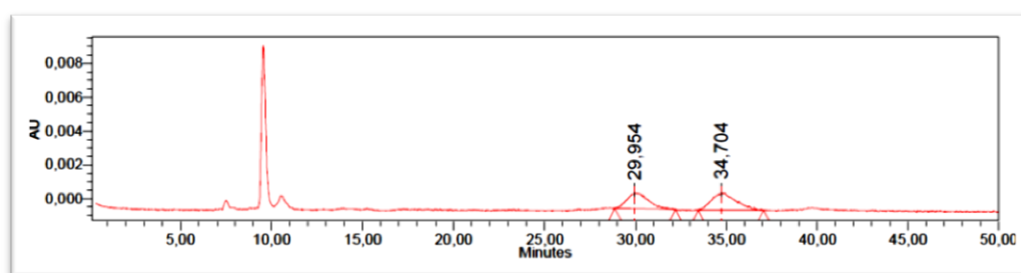
w zależności od utrzymywania się barwy roztworu. Gdy obserwowałam odbarwienie się roztworu natychmiast wkraplałam roztwór dihydroizochinoliny **3**. Przebieg reakcji kontrolowałam przy pomocy TLC. Reakcję przerywałam dodając 5% roztwór HCl do mieszaniny reakcyjnej w $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obróbkę reakcji przeprowadziłam według procedury opisanej wyżej dla związku racemicznego.

Reakcje wobec estru L-proliny **305** prowadziłam z udziałem amidu **130** zarówno w toluenie, jak i w THF. Czynnikiemami generującymi karboanion były LDA oraz *n*-BuLi. W reakcjach stosowałam ligand i amid dietylowy w stosunku molowym 1:1. Przeprowadziłam także reakcję z wykorzystaniem oksazolidyny **4**, jednak nie otrzymałam produktu. Wyniki reakcji przedstawiam w Tabeli 1.

Nr	Amid	Rozp.	R-Li (equiv)	ee
1	130	THF/Toluen	LDA (2,0)	9%
2	130	Toluen	<i>n</i> -BuLi (3,0)	12 %
3	4	Toluen	<i>n</i> -BuLi (3,0)	Brak produktu

Tabela 1

Najwyższe wzbogacenie enancjomeryczne 12% otrzymałam w reakcji prowadzonej w bezwodnym toluenie z amidem dietylowym **130** z *n*-BuLi (Rysunek 28). Reakcje prowadzone w THF z tym samym amidem i zasadą generującą karboanion nie przyniosły dobrych rezultatów, powstał produkt racemiczny lub nie obserwowałam utworzenia się produktu.



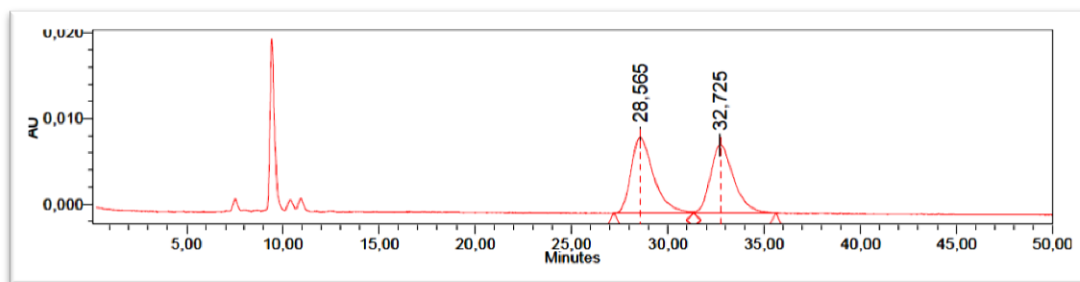
Rysunek 28

Kolejnym zewnętrznym induktorem chiralności jaki stosowałam z grupy pochodnych proliny był (*S*)-(-)- α,α -difenylo-2-pirolidynometanol¹⁵² **310**. Ligand ten także stosowałam w stosunku do amidu w stosunku molowym 1:1.

Najpierw przeprowadziłam reakcję w toluenie, a nukleofilem węglowym był tu anion utworzony z amidu dietylowego kwasu *o*-toluילowego **130**. W reakcji tej otrzymałam (*R*)-(+)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę *ent*-**1** z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym 5%. Następnie przeprowadziłam reakcję w THF. W przeciwieństwie do poprzednich reakcji, gdzie mieszanina zewnętrznego induktora chiralności **310** i *n*-BuLi była bezbarwna, w tym przypadku roztwór zabarwił się na intensywny fioletowy kolor, a karboanion miał barwę brunatną. 2,3-Dimetoksy-8-oksoberbina **1** utworzyła się, jako mieszanina racemiczna. Ze względu na brak enancjoselektywności reakcji przeprowadzonej w THF, reakcję z oksazolidyną **4** przeprowadziłam tylko w toluenie. Otrzymałam 2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **1** z nadmiarem enancjomerycznym 6,3% (Tabela 2), w przewodzie utworzył się enancjomer (*R*), o krótszym czasie retencji na chromatogramie HPLC (Rysunek 29).

Nr	Amid	Rozp.	R-Li	ee
1	130	Toluen	<i>n</i> -BuLi (4,4)	5%
2	130	THF	<i>n</i> -BuLi (4,4)	0%
3	4	Toluen	<i>n</i> -BuLi (4,4)	6%

Tabela 2



Rysunek 29

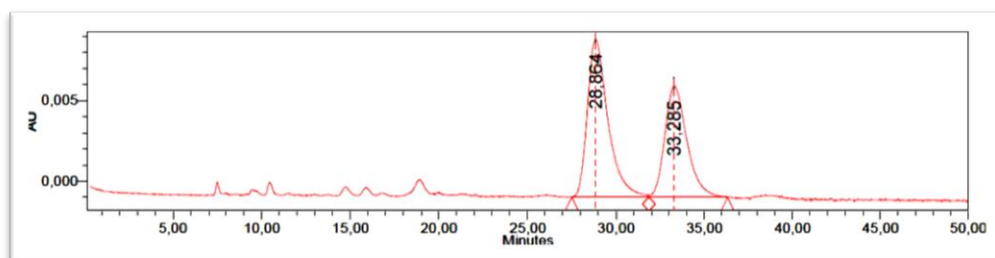
Pochodne proliny zastosowane w charakterze chiralnych ligandów nie dały zadowalających rezultatów, z tego względu kolejną grupą związków, jaką postanowiłam zbadać w roli zewnętrznych induktorów chiralności były aminoalkohole.

Pierwszym z nich był Chiral[®] **311**, czyli (2*S*,3*R*)-(+)-4-dimetyloamino-1,2-difenylo-3-metylo-2-butanol stosowany przez Ukaji⁸⁴ w addycji związków cynkoorganicznych do nitronów. Ten handlowo dostępny związek znalazł zastosowanie, jako czynnik przesunięcia chemicznego.

Ligand ten stosowałam w stosunku molowym do amidu 1,2:1. Pierwszą reakcją wobec tego liganda przeprowadziłam wykorzystując LDA jako czynnik generujący anion z amidu dietylowego **130**, ale nie przyniosło to jednak dobrego efektu, dlatego też kolejne reakcje przeprowadzałam z *n*-BuLi. W tym przypadku to THF okazał się być lepszym rozpuszczalnikiem biorąc pod uwagę enancjoselektywność reakcji. Reakcję, którą prowadziłam w THF stosując amid **130**, przerwałam w temperaturze -45 °C. Produkt **1** otrzymałam z 16% ee (Rysunek 30). W przewadze utworzył się enancjomer (*R*). Enancjoselektywność reakcji prowadzonej w toluenie była niższa – 2% ee. Z oksazolidyną **4** przeprowadziłam tylko reakcję w THF, enancjoselektywność tej reakcji wynosiła 6 % na korzyść enancjomeru (*R*)-(+)-**1** (Tabela 3).

Nr	Amid	Rozp.	R-Li	ee
1	130	THF	LDA (2,0)	0%
2	130	THF	<i>n</i> -BuLi (1,4)	16%
4	130	Toluen	<i>n</i> -BuLi (2,4)	2%
5	4	THF	<i>n</i> -BuLi (3,3)	6%

Tabela 3



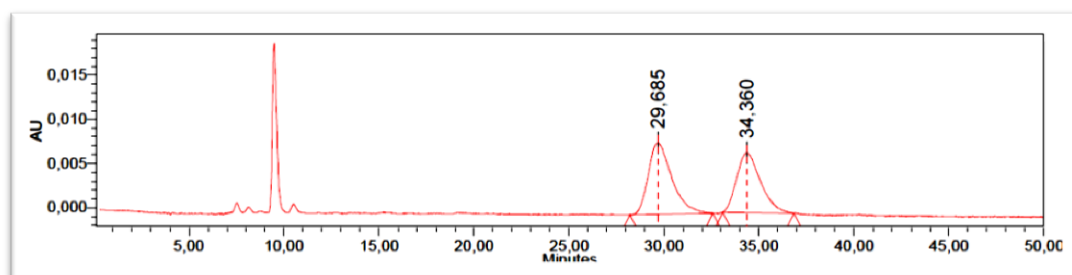
Rysunek 30

Kolejnym badanym aminoalkoholem była (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-metyloefedryna **312**. We wszystkich reakcjach z udziałem tego liganda jego stosunek molowy do użytego amidu wynosił 1,2:1. W reakcji z amidem **130** prowadzonej w THF powstała racemiczna 2,3-dimetoksy-8-oksoberbina **1**. Natomiast przypadku zastosowania toluenu, jako rozpuszczalnika, powstała (*R*)-(+)-**1** z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym 9% ee (Rysunek 31).

Reakcję z wykorzystaniem z oksazolidy **4** przeprowadziłam jedynie w THF, otrzymałam produkt a bardzo niewielkim wzbogaceniu enancjomerycznym 3%, przeważał enancjomer (*R*)-(+)-**1** (Tabela 4).

Nr	Amid	Rozp.	R-Li	ee
1	130	THF	<i>n</i> -BuLi (3,3)	0%
2	130	Toluen	<i>n</i> -BuLi (3,3)	9%
3	4	THF	<i>n</i> -BuLi (3,3)	3%

Tabela 4

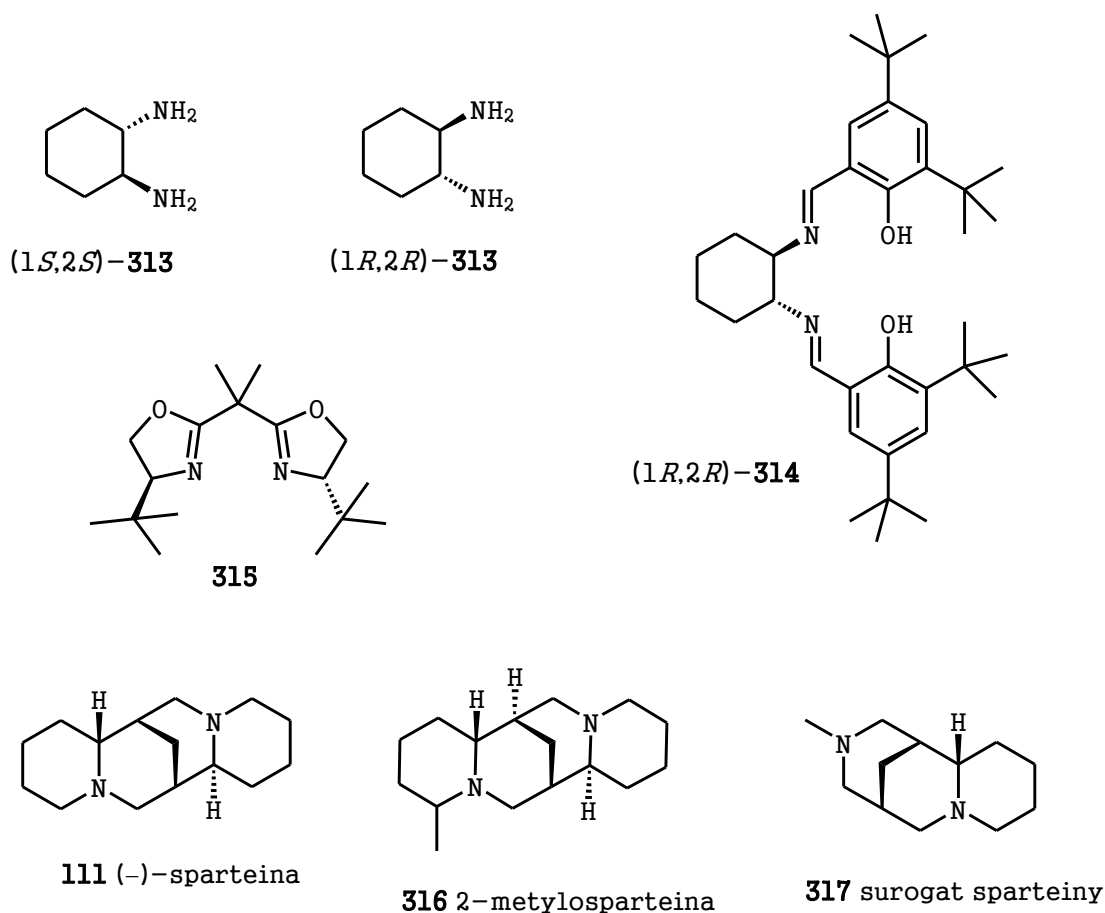


Rysunek 31

Rezultaty wstępnych badań wykazały, że najlepszym z badanych ligandów była (–)-sparteina **111**. Amidem, który pozwolił mi otrzymać 2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **1** z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym była oksazolidyna **4**, dlatego też w dalszych badaniach stosowałam właśnie ten związek. Zasadą litoorganiczną, jaką stosowałam był *n*-BuLi, a rozpuszczalnikiem toluen.

Kolejne badane przeze mnie ligandy w trakcie przeprowadzania eksperymentów do pracy doktorskiej to: diaminocykloheksan w obu formach enancjomerycznych (*S,S*)-**313** i (*R,R*)-**313** oraz jego pochodna: salen **314** [(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylosalicylideno)-1,2-diaminocykloheksan], bisoksazolina **315**, pochodne chinolizydyny: (–)-sparteina **111**, (–)-2-metylosparteina **316** i (+)-surogat sparteiny **317** (Rysunek 32).

Chiralne ligandy, które wykorzystywałam koordynowały kation litu wolnymi parami elektronowymi pochodzącymi od atomów azotu występujących w cząsteczkach liganda.



Rysunek 32

Stosunek użytego liganda w stosunku do oksazolidyny **4** wynosił w każdym przypadku 1,2: 1 tak samo jak *n*-BuLi. Jedynie w reakcjach z diaminocykloheksanem **313**, który posiadał dwie, niezabezpieczone grupy NH₂ użyłam go odpowiednio więcej, tzn. 1,2 equiv w przeliczeniu na każdy atom wodoru grupy aminowej, oraz 1,2 equiv przypadający na oderwanie protonu benzyłowego oksazolidyny (w sumie 6,0 equiv). Czas generowania karboanionu, tj. po wkropleniu roztworu amidu **4** do kompleksu liganda z *n*-BuLi z założenia wynosił 25 min. W wielu przypadkach jednak musiałam skrócić ten czas ze względu na zanik bordowego zabarwienia, co mogło świadczyć o zaniku karboanionu. Wszystkie reakcje kontrolowałam za pomocą TLC. Przerywałam je w temperaturze -72 °C.

Pierwszą grupą badanych przeze mnie ligandów podczas eksperymentów do pracy doktorskiej były diaminy takie jak diaminocykloheksan w obu formach enancjomerycznych (*S,S*)-**313** i (*R,R*)-**313** oraz jego pochodna: salen **314**. Pochodne DACH zostały zastosowane w addycjach metylolitu do imin prowadząc do uzyskania produktu o umiarkowanym nadmiarze enancjomerycznym.^{141,153} W syntezie alkaloidów izochinolinowych wykorzystany został katalizator Jacobsena zawierający w swojej strukturze tiomocznik.¹⁵⁴

Reakcje z salenem **314** o konfiguracji (*R,R*) przeprowadziłam zarówno w toluenie jak i w THF, że względu na to, że w toluenie reakcja nie zaszła. Zmiana rozpuszczalnika nie wpłynęła jednak na przebieg reakcji. Zarówno w trakcie wkraplania roztworu oksazolidyny **4**, jak i później nie obserwowałam zmiany zabarwienia roztworu z żółtego – kompleks salenu z *n*-BuLi – na bordowy. Wskazywało to na to, iż karboanion w ogóle się nie utworzył, lecz mimo to wkropliłam roztwór dihydroizochinoliny **3**. Po przerwaniu i standardowej obróbce reakcji z mieszaniny reakcyjnej wyizolowałam wyjściowe substraty w tym niezmienny ligand.

Podobna sytuacja miała miejsce w reakcjach prowadzonych w obecności diaminocykloheksanu (*S,S*)-**313** i (*R,R*)-**313**. Beżowy roztwór liganda **313** po dodaniu *n*-BuLi zmieniał kolor na blado popielatofioletowy. Po wkropleniu roztworu oksazolidyny **4** kolor ten nie ulegał zmianie, mimo tego przeprowadzałam reakcje do końca wkraplając roztwór dihydroizochinoliny **3**. Reakcje przerywałam po godzinie. W mieszaninie reakcyjnej oprócz wyjściowych substratów obserwowałam produkty uboczne, których nie identyfikowałam. Nie obserwowałam natomiast powstania 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** (Tabela 5).

Nr	Ligand*	Rozp.	Czas gen. anionu	Czas reakcji
1	(<i>R,R</i>)-Salen 314	Toluen	10 min	1 godz.
2	(<i>R,R</i>)-Salen 314	THF	10 min	1 godz.
3	(<i>S,S</i>)-(+)- DACH 313	Toluen	10 min	1 godz.
4	(<i>S,S</i>)-(+)- DACH 313	Toluen	25 min	1 godz.
5	(<i>R,R</i>)-(-)- DACH 313	Toluen	25 min	1 godz.

Tabela 5

Kolejnym badanym ligandem była bisoksazolina **315**, która wykazywała wysoką efektywność jako ligand w addycjach do iminy acyklicznej.¹⁴⁰ Reakcję prowadziłam w toluenie. Po wkropleniu roztworu amidu **4** do wytworzonego wcześniej kompleksu **315**-*n*-BuLi roztwór przyjął intensywne bordowe zabarwienie, które utrzymywało się przez 25 min. Dalej wkropliłam do mieszaniny roztwór dihydroizochinoliny **3** w toluenie w ciągu 10 min. Reakcję przerywałam po 1,5 godzinie. Po standardowej obróbce surowy produkt analizowałam przy pomocy HPLC. Uzyskałam 2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **1** w postaci mieszaniny racemicznej.

Dla najlepszego liganda, jakim do tej pory okazała się być (-)-sparteina **111** postanowiłam przeprowadzić optymalizację warunków reakcji otrzymywania

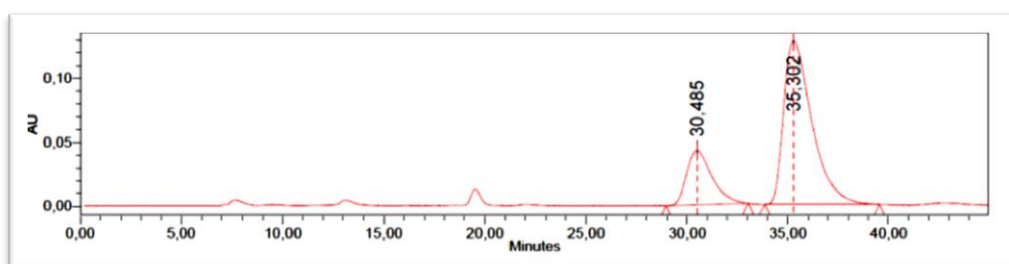
2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1**. Później zbadalam wpływ dwóch pochodnych chinolizydynowych na enancjoselektywność tej reakcji. Badanymi pochodnymi były (-)-2-metylosparteina¹⁵⁵ **316** oraz (+)-surogat sparteiny **317** (Rysunek 32).

Optymalizacja warunków reakcji addycji polegała na zwiększeniu ilości *n*-BuLi z 1 equiv do 1,2 equiv w stosunku do amidu oraz skróceniu czasu reakcji. Nadmiar liganda wobec oksazolidyny wynosił 1,2 equiv.

Zastosowanie *n*-BuLi w nadmiarze 1,2 equiv w stosunku do oksazolidyny **4** oraz przerwanie reakcji po upływie 1 godziny w temperaturze -72 °C nie wpłynęło na enancjoselektywność reakcji. Otrzymałam produkt o 57% ee (Rysunek 33). Z mieszaniny poreakcyjnej wykrystalizowałam produkt **1** z wydajnością 15%. Skręcalność właściwa zmierzona wynosiła $[\alpha]_D -243,4$ (c 0,475; CHCl₃), podczas gdy skręcalność właściwa (S)-(-)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** zmierzona dla próbki o wzbogaceniu enancjomerycznym >99% wynosiła $[\alpha]_D -413,8$ (c 0,359; CHCl₃).⁹² Wyniki eksperymentów zestawiałam w tabeli 6.

Nr	Amid (0,5 mmol)	Rozp.	<i>n</i> -BuLi equiv	ee
1	130	Toluen	1,0	37%
2	4	Toluen	1,0	58%
3	4	Toluen	1,2	57%
4	4	THF	1,0	9%

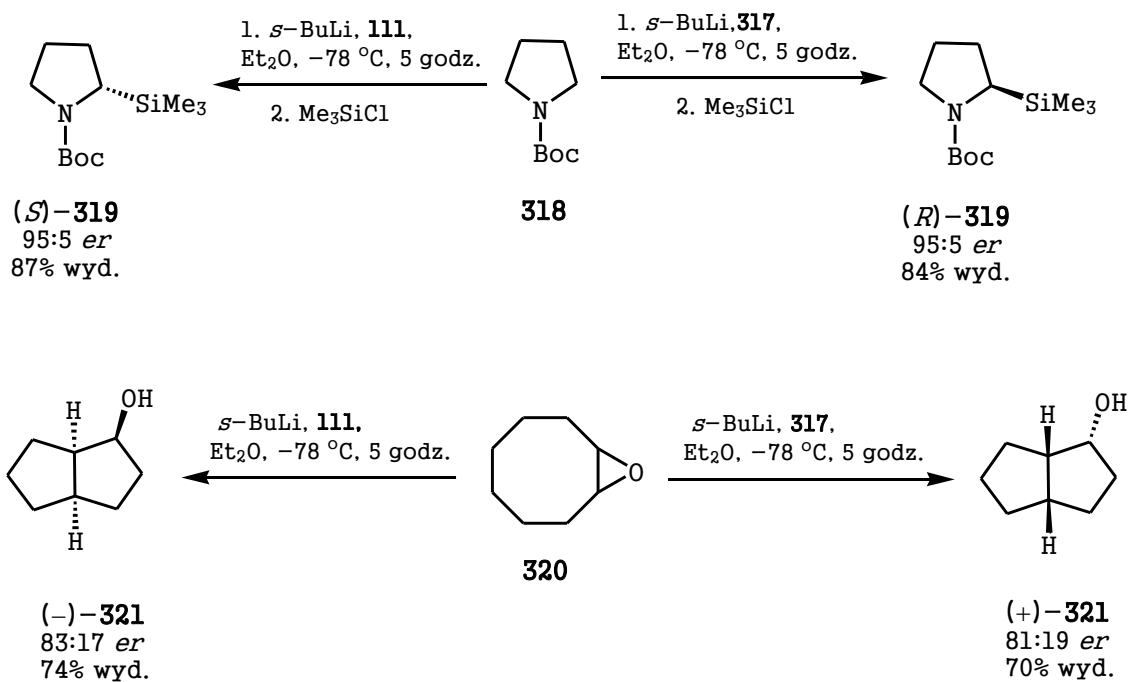
Tabela 6



Rysunek 33

Reakcje prowadzone z amidu **4** w obecności (-)-2-metylosparteiny **316** nie przyniosły dobrych rezultatów. Reakcja prowadzona w toluenie w ogóle nie zaszła, na chromatogramie HPLC widać tylko sygnały od wyjściowych reagentów. Reakcja prowadzona w THF, według tej samej procedury prowadziła do otrzymania mieszaniny racemicznej alkaloidu **1** w bardzo niewielkiej ilości.

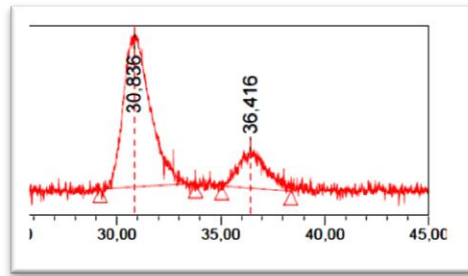
(+)-Surogat sparteiny **317** jest związkiem otrzymywanym z cytyzyny. Jego synteza została opublikowana w 2002 roku przez O'Briena i współpracowników.¹⁵⁶ Przeprowadzono reakcje modelowe, takie jak np. silylowanie pirolidyny **318**, czy α -litowanie cyklooktanonu **320** z przegrupowaniem, w których porównywano wyniki reakcji prowadzonych wobec (-)-sparteiny **111** oraz nowego związku **317** jako zewnętrznego induktora chiralności (Schemat 84).



Schemat 84

Badania te wykazały, iż reakcje prowadzone wobec liganda **317** pozwoliły uzyskać te same produkty z niemalże identyczną wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym, co reakcje prowadzone wobec (-)-sparteiny **111**. Produktem był enancjomer o przeciwnej konfiguracji. Dlatego też związek **317** może być z powodzeniem stosowany jako zamiennik (+)-sparteiny *ent*-**1**, która nie jest handlowo dostępna.

Reakcja prowadzona z amidu **4** w obecności (+)-surogatu sparteiny **317** prowadziła do przeciwnego enancjomeru 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny *ent*-**1** z nieco wyższym nadmiarem enancjomerycznym (HPLC), który wynosił 60% na rzecz enancjomeru (*R*)-(+)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** ($t_R = 30,84$ min) (Rysunek 34). Skręcalność właściwa nie została jednak zbadana, gdyż z powodu bardzo małych ilości reagentów, produkt nie wykrył się w mieszaninie reakcyjnej.

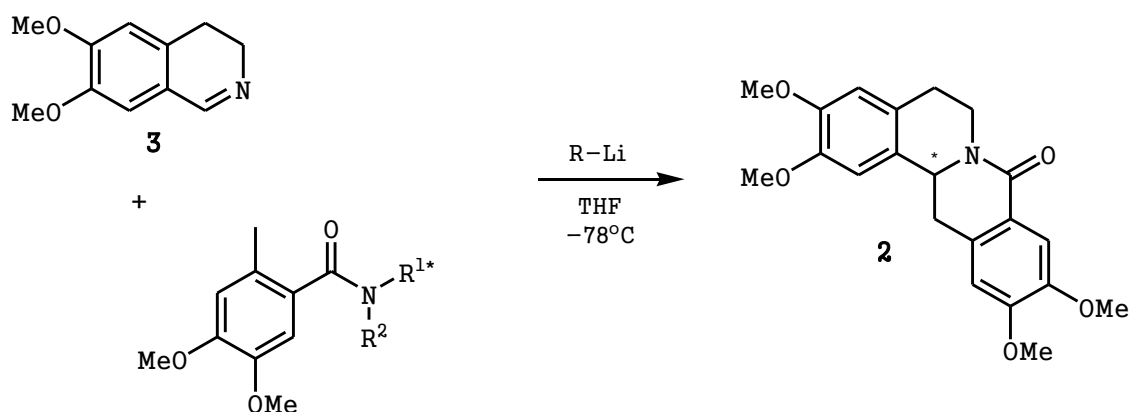


Rysunek 34

3.2 Synteza 8-oksoksylopininy **2**

Opracowana przeze mnie synteza 8-oksoksylopininy **2** - prekursora ksylopininy **30** zawierającego podstawniki tlenowe w pierścieniu D, opierała się o koncepcję addycji anionów benzylowych generowanych z chiralnych pochodnych *o*-toluiloamidów do imin cyklicznych (Schemat 85).

Wykorzystane przeze mnie *o*-toluiloamidy w syntezie 8-oksoksylopininy **2** zawierały w swojej strukturze pomocnik chiralny. W tym celu opracowałam syntezę amidów *o*-toluilowych posiadających podstawniki metoksyłowe w położeniu C-4 oraz C-5 pierścienia aromatycznego, dobrałam induktory chiralności oraz warunki generowania i addycji anionów benzylowych.

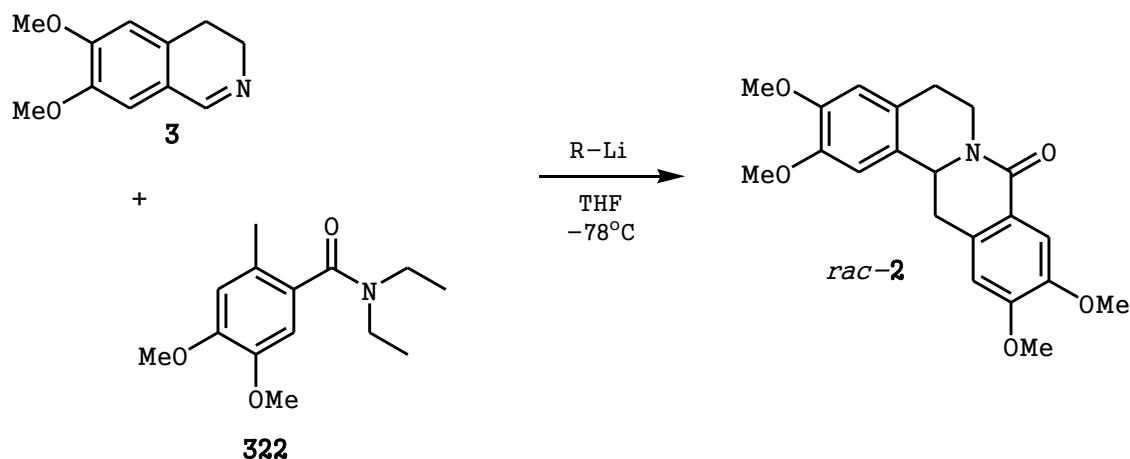


Schemat 85

Zanim przystąpiłam do przeprowadzenia syntezy asymetrycznej, przeprowadziłam syntezę racemicznej 8-oksoksylopininy *rac*-**2** celem uzyskania wzorca dla analizy TLC oraz próbki do ustalenia warunków określania nadmiaru enancjomerycznego metodą HPLC.

3.2.1 Synteza racemicznej 8-oksoksylopininy *rac*-**2**

Synteza racemicznej 8-oksoksylopininy *rac*-**2** polegała na addycji anionu benzyłowego otrzymanego z achiralnego amidu **322** do wiązania iminowego 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3**. Dalej następowała spontaniczna cyklizacja do układu protoberberynowego (Schemat 87).

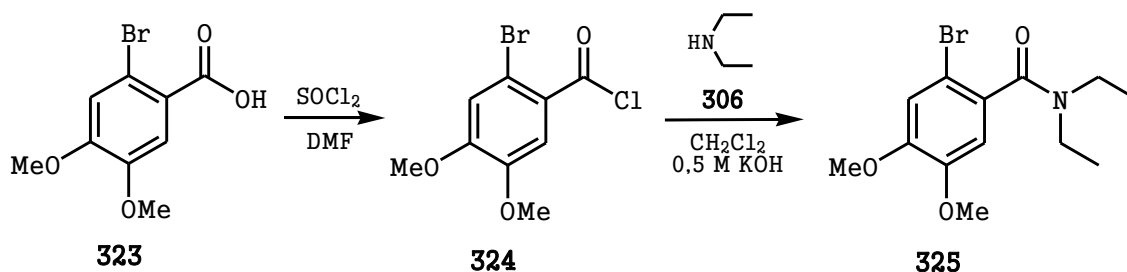


Schemat 86

3.2.1.1 Synteza *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamidu **322** z kwasu 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowego **323**

3.2.1.1.1 *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamid **325**

Wyjściowym substratem do otrzymania amidu *N,N*-dietylowego **325** był handlowo dostępny kwas 2-bromo-4,5-dimetoksybenzoesowy **323**. Kwas **323** przeprowadziłam *in situ* w chlorek kwasowy **324** przy użyciu chlorku tionylu, który był jednocześnie reagentem oraz rozpuszczalnikiem. Reakcję prowadziłam początkowo przez 2 godziny we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w układ do usuwania powstającego chlorowodoru. Dodanie kropli DMF pozwoliło na skrócenie czasu reakcji do 1 godziny. Nadmiar chlorku tionylu odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania suchego, białego produktu.

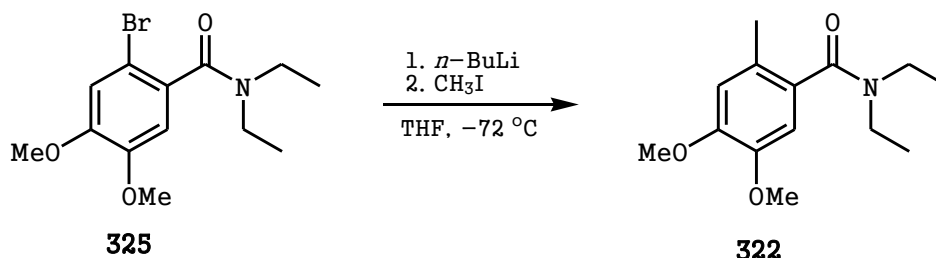


Schemat 87

Dietyloaminę **306** rozpuściłam w chlorku metylenu. Do roztworu dodałam 0,5 M roztwór wodorotlenku potasu, po czym ochłodziłam układ reakcyjny umieszczając go w łaźni woda-lód. Po ochłodzeniu przy bardzo intensywnym mieszaniu dodałam porcjami

rozpuszczony wcześniej chlorek kwasowy **324** w chlorku metylenu. Reakcję otrzymywania amidu dietylowego **325** przerywałam po 1,5 godziny rozdzielając warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne suszyłam nad bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam produkt w postaci żółtawego, przezroczystego oleju, który krzepł. Po jego rozpuszczeniu w niewielkiej ilości metanolu i dodaniu eteru dietylowego wypadł czysty produkt **325** w postaci krystalicznej z wydajnością 82%. Temperatura topnienia amidu **325** wynosiła 103 – 104 °C, podana w literaturze wartość temperatury topnienia wynosiła 104 – 105 °C.¹⁵⁷ Strukturę produktu potwierdziłam na podstawie wykonanego widma ¹H NMR. Tryplety przy 1,08 ppm i 1,27 ppm przypisałam sześciu protonom dwóch grup metylowych. Kwartet przy 3,19 ppm pochodził od czterech protonów obu grup metylenowych. Przy 3,86 ppm oraz 3,88 ppm występowały dwa singlety pochodzące od protonów grup metoksyowych. Singlety przy 6,76 ppm oraz 7,00 ppm pochodziły od dwóch protonów aromatycznych. Masę cząsteczkową związku potwierdziłam widmem masowym. Wartość jonu molekularnego m/z wynosiła 316.

3.2.1.1.2 Wymiana atomu bromu na grupę metylową: *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamid **322**



Schemat 88

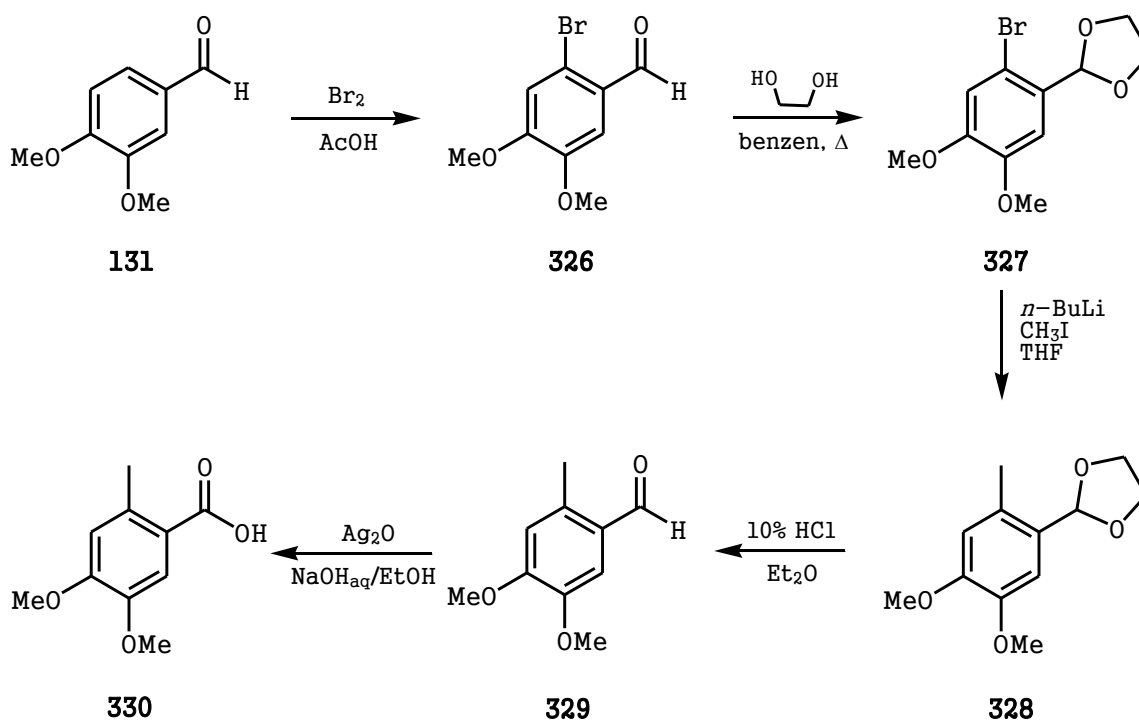
Reakcję wprowadzania grupy metylowej przeprowadziłam wykorzystując metodę wymiany halogenu na lit (Schemat 88). Reakcję prowadziłam w THF, w atmosferze argonu. Roztwór amidu **325** w THF ochłodziłam do temperatury -72 °C umieszczając kolbę reakcyjną z roztworem w termosie wypełnionym mieszaniną izopropanol – stały CO₂. Do roztworu dodałam 1,5 equiv *n*-BuLi. Po 10 min mieszania przy użyciu mieszadła magnetycznego wkropliłam roztwór CH₃I w THF. Kontynuowałam mieszanie w temperaturze -72 °C przez 1,5 godziny, następnie usunęłam łaźnię chłodzącą. Reakcję przerwałam dodając porcję 20% roztworu chlorku amonu w temperaturze pokojowej. Następnie rozdzieliłam warstwy; warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie

eterem dietylowym. Połączone ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym siarczanem (VI) sodu, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

W reakcji tej powstało bardzo wiele produktów ubocznych. Surowy produkt miał postać pomarańczowego bardzo gęstego oleju. Niestety jednokrotne oczyszczanie produktu na kolumnie chromatograficznej nie było wystarczające. Frakcje zawierające amid **322** musiałam powtórnie oczyścić na kolumnie chromatograficznej. Wydajność reakcji wynosiła 31%.

3.2.1.2 Otrzymywanie kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330**

Niezadowalająca wydajność reakcji oraz uciążliwość oczyszczania produktu skłoniły mnie do poszukiwań innej metody syntezy amidu dietylowego **322**. Rozwiązanie problemu znalazłam w publikacji Jahangira i Clarka¹⁵⁸ oraz Charltona i Alauddina.¹⁵⁹ Schemat syntezy opracowanej na podstawie tych dwóch publikacji przedstawiam poniżej.



Schemat 89

Substratem wyjściowym był handlowo dostępny aldehyd weratrowy **131**, który przeprowadziłam w jego 2-bromopochodną **326** przy użyciu bromu w kwasie octowym. Reakcję prowadziłam zgodnie z opublikowaną preparatyką¹⁵⁹, jednak zauważyłam, że wydłużając czas reakcji z 5 godzin do 24 jej wydajność wzrosła z 80% do wydajności

ilościowej. Produkt otrzymałam w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 148 – 150 °C (lit.¹⁵⁹ 149 – 151 °C).

Kolejnym etapem było zabezpieczenie grupy karbonylowej aldehydu **326** w postaci acetalu¹⁵⁹ **327** przy użyciu glikolu etylenowego oraz kwasu *p*-toluenosulfonowego w roli katalizatora. Reakcję prowadziłam w bezwodnym benzenie, ogrzewając mieszaninę reakcyjną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z nasadką Deana-Starka. Po dwóch godzinach ogrzewania doprowadziłam układ reakcyjny do temperatury pokojowej, po czym kwas *p*-toluenosulfonowy odmyłam 1% roztworem NaOH. Warstwę organiczną suszyłam nad bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałam czysty produkt w postaci białego ciała stałego. Wydajność reakcji wynosiła 96%. Strukturę związku **327** potwierdziłam analizą ¹H NMR, której widmo było zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵⁹

Acetal **327** poddałam działaniu *n*-BuLi w ciągu pół godziny, a następnie jodku metylu w celu wymiany atomu bromu na grupę metylową.¹⁵⁸ Reakcję prowadziłam w THF, w atmosferze argonu, w temperaturze -72 °C. Po 2 godzinach usunęłam łaźnię chłodzącą. Gdy układ reakcyjny osiągnął temperaturę pokojową dodałam 20% roztworu NH₄Cl. Po rozdzieleniu warstw warstwę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym. Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałam brązowy olej. Produkt **328** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w celu pozyskania czystej próbki do przeprowadzenia analizy spektralnej. Wynik analizy ¹H NMR, który był zgodny z danymi literaturowymi¹⁵⁸, potwierdził strukturę związku. W czasie oczyszczania surowego produktu metodą chromatografii kolumnowej, jak i podczas wykonywania analizy TLC acetal **328** częściowo hydrolizował do aldehydu **329**. Dlatego do dalszych przekształceń wykorzystywałam nieoczyszczony produkt **328**.

Surowy produkt **328** rozpuściłam w eterze dietylowym i dodałam 10% roztworu HCl, w celu hydrolizy acetalu. Reakcję hydrolizy prowadziłam 2 godziny w temperaturze pokojowej na mieszadle magnetycznym. Produktem był gęsty ciemny olej, który oczyszczałam chromatograficznie. Czysty produkt **329** otrzymałam w postaci jasnego oleju, który krzepł dając beżowe bezpostaciowe ciało stałe o temperaturze topnienia 71 – 73 °C (lit.¹⁵⁸ 73 – 74 °C). Strukturę związku **329** potwierdziłam przy pomocy analizy ¹H NMR, której wynik porównałam z widmem opisanym w literaturze.

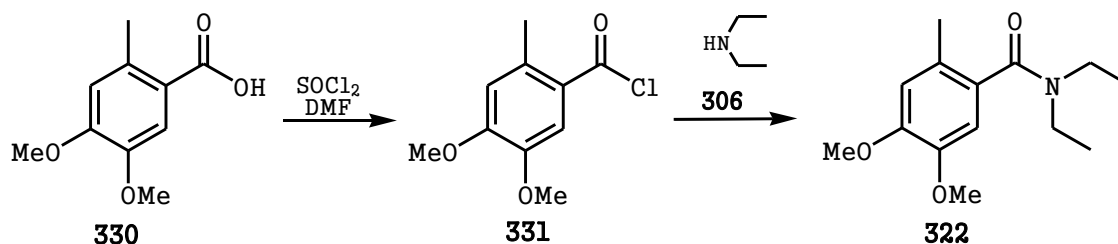
Kolejnym etapem syntezy było utlenienia aldehydu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **329** do odpowiedniego kwasu **330**. Również tę reakcję prowadziłam wg opisanej metody.¹⁵⁸ Utleniaczem był wygenerowany *in situ* Ag₂O.

Według podanej preparatyki rozpuszczony w etanolu aldehyd miesza się z zawiesiną tlenku srebra w roztworze NaOH w temperaturze od 50 – 60 °C przez 1 – 2 godzin, do momentu, kiedy substrat nie będzie widoczny na płytkach TLC. Prowadząc reakcję zgodnie z opisaną preparatyką otrzymałam produkt **330** z niską wydajnością 24%. W mieszaninie poreakcyjnej przeważał nieprzereagowany substrat **329**. Obecny był także alkohol benzytowy. Aby polepszyć wydajność próbowałam wydłużyć czas reakcji do 5 godzin, dodać niewielkiej ilości amoniaku w roli katalizatora, podnieść temperaturę ogrzewania. Jak się okazało te wszystkie próby przyniosły umiarkowane rezultaty. Ponieważ aldehyd **329** dość słabo rozpuszczał się w temperaturze pokojowej w objętości etanolu podanej w przepisie literaturowym, ogrzałam roztwór do maksymalnie 50 °C w celu całkowitego rozpuszczenia, co też nie wpłynęło znacząco na wydajność reakcji. Trzykrotne zwiększenie objętości etanolu pozwoliło mi otrzymać kwas z wydajnością 65%.

Obróbka reakcji pozwoliła łatwo rozdzielić produkt reakcji **330** od innych składników mieszaniny poreakcyjnej. Po upływie 2,5 godziny odparowałam etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór wodny ekstrahowałam trzykrotnie eterem dietylowym. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów i odparowaniu rozpuszczalnika we frakcji tej znajdował się nieprzereagowany substrat **329** oraz śladowe ilości alkoholu benzyłowego. Pozostałą warstwę wodną zakwasiłam stężonym kwasem solnym do pH ~1. Wypadł biały osad, który rozpuścił się po dodaniu CH₂Cl₂. Rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam czterokrotnie chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów organicznych oraz odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam produkt w postaci białego osadu. Kwas **330** rekrystalizowałam z mieszaniny rozpuszczalników octan etylu/heksan otrzymując kryształy o temperaturze topnienia 142 – 144 °C (lit.¹⁵⁸ 139 – 141 °C krystalizowany z EtOH/H₂O). Wynik analizy ¹H NMR zgodny jest z literaturą.

3.2.1.3 Synteza *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamidu **322** z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330**

Z tak przygotowanego kwasu **330** z wprowadzoną już grupą metylową przystąpiłam do syntezy amidu *N,N*-dietyłowego **322**. Syntezę przeprowadziłam, wg opracowanej wcześniej procedury, tj. z kwasu **330** otrzymałam chlorek kwasowy *in situ* stosując SOCl₂ z dodatkiem kropli DMF. Dietyloaminę **306** rozpuściłam w chlorku metylenu i dodałam roztwór 0,5 M KOH. Mieszaninę umieściłam w łaźni woda-lód na mieszadle magnetycznym.



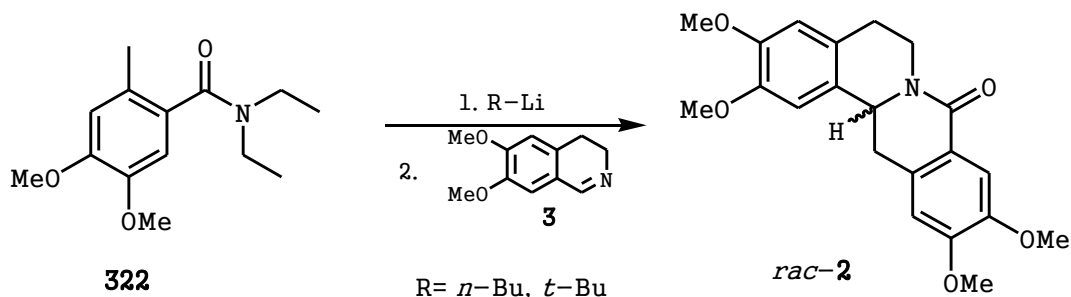
Schemat 90

Rozpuszczony w chlorku metylenu chlorek kwasowy **331** dodałam porcjami przy bardzo intensywnym mieszaniu (Schemat 90). Po upływie 2,5 godzin rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam czysty produkt w postaci żółtawego krzepnącego oleju. Amid **322** wykrystalizował z eteru dietylowego w postaci jasnych kryształów o temperaturze topnienia 58 – 60 °C. Strukturę związku potwierdziłam za pomocą analizy ^1H NMR. Dwa tryplety przy 1,05 ppm oraz 1,26 ppm przypisałam protonom dwóch grup metylowych. Singlet przy 2,23 ppm przypisałam protonom grupy metylowej. Sygnał w postaci kwartetu przy 3,16 ppm pochodził od dwóch protonów jednej grupy metylenowej. Sygnał pochodzący od protonów drugiej grupy metylenowej miał postać multipletu w zakresie 3,84 – 3,90 ppm. Sygnały w postaci singletów pochodzące od protonów grup metoksyloowych występowały przy 3,85 ppm oraz 3,88 ppm. Dwa protony aromatyczne dały sygnał w postaci singletu przy 6,69 ppm. Widmo masowe potwierdziło masę cząsteczkową związku – watrość jonu molekularnego wynosiła m/z 251.

W literaturze amid **322** został opisany, jako olej.¹⁵⁸

3.2.1.4 Synteza (\pm)-8-oksoksylopininy rac-2

Addycję amidu dietylowego **322** do dihydroizochinoliny **3** prowadziłam w atmosferze argonu. Amid rozpuściłam w bezwodnym THF. Następnie ochłodziłam mieszaninę do temperatury -72 °C stosując łaźnię izopropanol – stały CO_2 , po czym dodałam zasadę litoorganiczną, R-Li, w celu wygenerowania anionu benzyloвого. Kolor tego anionu był charakterystyczny – intensywny bordowy. Obserwowałam czy kolor roztworu utrzymywał się czy też nie, co mogło świadczyć o zaniku karboanionu. Po odpowiednim czasie do roztworu wkropliłam roztwór dihydroizochinoliny **3** w THF. Reakcję kontrolowałam przy pomocy TLC. Plamka pochodząca od 8-Oksosylopininy, podobnie jak innych 8-oksoberberyn, na płytce TLC w świetle lampy UV świeci na fioletowo, i wybarwia się w odczynniku Dragendorffa⁶ na kolor brązowy.



Schemat 91

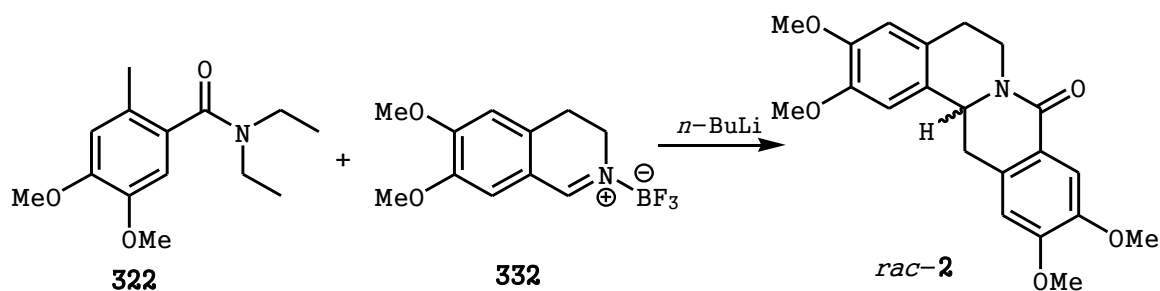
Badałam wpływ rodzaju użytego butylolitu oraz jego ilości. Ponadto badałam czas prowadzenia reakcji od momentu wkroplenia roztworu dihydroizochinoliny **3** oraz wpływ ilości użytego amidu **322** na wydajność procesu (Schemat 91). Dane zebrałam w Tabeli 7.

Nr	Equiv 322:3	R-Li (equiv)	Czas gen. anionu
1	1,3:1	<i>n</i> -BuLi (1,5)	15 min
2	1:1 + BF ₃ ·Et ₂ O	<i>n</i> -BuLi (1,2)	20 min/30 min BF ₃ + 3
3	4:1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	20 min
4	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,1)	15 min

Tabela 7

W podejściu 1 otrzymałam 8-oksoksylopininę *rac*-**2**. Surowy produkt rozpuściłam w kilku kroplach chlorku metylenu, po czym dodałam eteru dietylowego w celu krystalizacji.⁸² 8-Oksoksylopinina *rac*-**2** wykryształizowała w postaci bladobeżowych, bardzo drobnych kryształków z wydajnością wynoszącą 7%.

Dalsze badania miały na celu poprawę wydajności reakcji. W przypadku podejścia nr 2 chciałam poprawić wydajność reakcji poprzez aktywację iminy kwasem Lewisa BF₃·Et₂O, co znalazło już swoje zastosowanie w addycjach do imin także w naszej pracowni.²⁴ Generowanie karboanionu w tej reakcji prowadziłam jak w poprzednim przypadku, natomiast w drugiej kolbie, także w atmosferze argonu i w temperaturze -50 °C mieszałam w THF dihydroizochinolinę **3** z BF₃·Et₂O (1:1 equiv) przez 30 min. Po dodaniu eteratu trójfluorku boru do roztworu związku **3** roztwór początkowo zmętniał, powstała zawiesina białego kompleksu **332**, który następnie uległ rozpuszczeniu w trakcie mieszania. Po upływie 30 min przeniosłam roztwór kompleksu **332** do kolby zawierającej roztwór karboanionu, który natychmiast stracił swoje bordowe zabarwienie (Schemat 92).

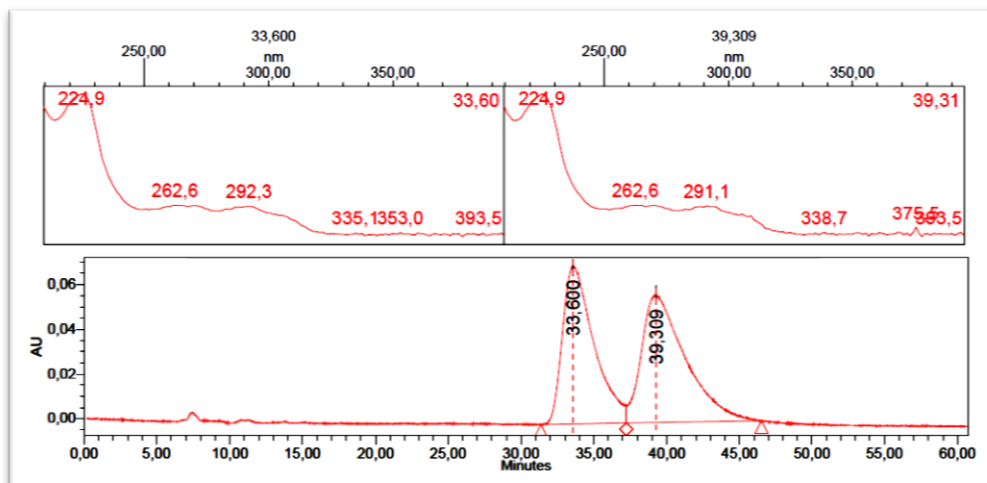


Schemat 92

Reakcję prowadziłam przez dwie godziny, pozwalając, aby temperatura podniosła się z $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. W trakcie reakcji, jak i po jej obróbce zarówno na płytkach TLC jak i na chromatogramie HPLC nie obserwowałam nawet śladu produktu *rac-2*. Reakcja nie zaszła. W kolejnym przypadku (podejście 3), gdzie stosowałam czterokrotny nadmiar amidu **322** w stosunku do iminy **3**, przy użyciu 1,1 equiv *n*-BuLi obserwowałam powstanie 8-oksosylopininy *rac-2*, co stwierdziłam dzięki analizie TLC oraz HPLC. Jednak nie udało mi się określić wydajności reakcji. Tym razem nie udało mi się wykrystalizować alkaloidu *rac-2* z surowego produktu. Amid **322** i 8-oksosylopinina **2** mają prawie taką samą wartość R_f na TLC. Identyfikację produktu umożliwiła mi jego reakcja barwna z odczynnikiem Dragendorffa. Oczyszczanie z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej także okazało się kłopotliwe, gdyż we frakcjach zawierających 8-oksosylopininę *rac-2* obecny był także wyjściowy amid, co uniemożliwiło określenie wydajności. Ta sama sytuacja miała miejsce w przypadku użycia równomolowego stosunku amidu **322** i dihydroizochinoliny **3**.

Otrzymana ilość produktu w reakcji 1 wystarczyła do wykonania analiz potwierdzających strukturę związku oraz opracowanie warunków rozdziału enancjomerów na HPLC (Rysunek 35).

Określiłam warunki analizy HPLC obu enancjomerów 8-oksosylopininy *rac-2*. Czasy retencji poszczególnych enancjomerów wynosiły 33,60 min oraz 39,31 min (eluent heksan/*i*-popanol v/v 65:35). W dalszych badaniach, na podstawie znaku skręcalności właściwej zmierzonej dla czystej enancjomerycznie próbki ustaliłam, iż enancjomer o dłuższym czasie retencji to enancjomer (*S*).



Rysunek 35

3.2.2 Synteza asymetryczna 8-oksoksylopininy 2

Po ustaleniu warunków reakcji i rozdziłu na HPLC przystąpiłam do opracowania asymetrycznej metody otrzymywania alkaloidu **2**. Jako induktor chiralności wybrałam (S)-(-)-fenyloalaninol **121** ponieważ dał on dobre rezultaty w syntezie (S)-(-)-O-metylobharataminy⁹⁴ **120** opracowanej w naszej Pracowni oraz (S)-(+)-alaninol **336**. Amid z pomocnikiem chiralnym pochodzącym od aminoalkoholu **121** przekształciłam w oksazolidynę **5** zabezpieczając tym samym grupę aminową oraz hydroksylową.

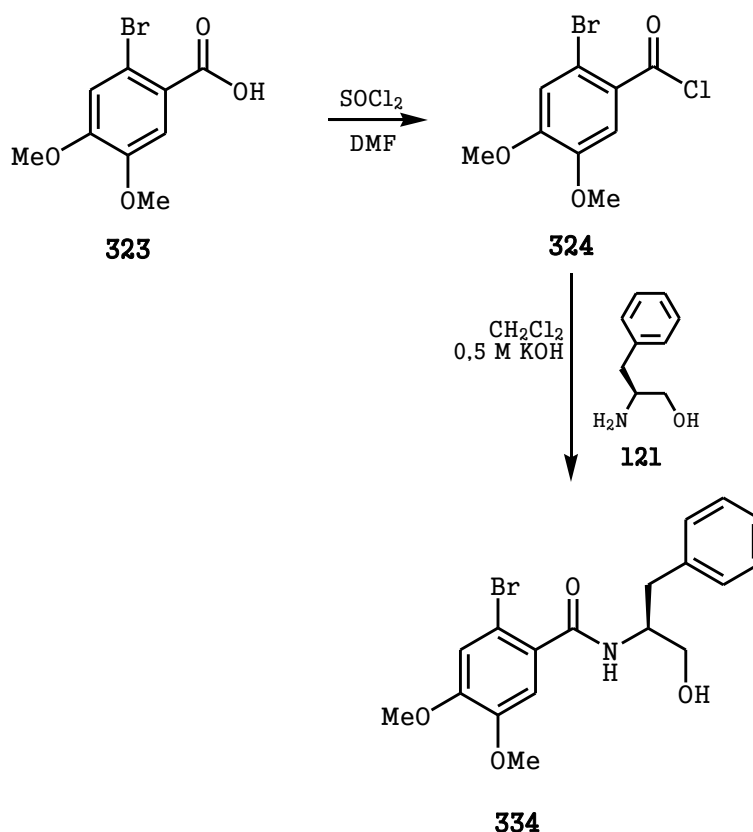
Przystępując do syntezy chiralnych amidów postanowiłam sprawdzić czy mogę w wykorzystać handlowo dostępny kwas 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowy **323** jako substrat.

3.2.2.1 Synteza (4S)-2,2dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzylo-oksazolidyny 5 z kwasu 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowego 323

3.2.2.1.1 Synteza (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-bromobenzamido)-3-fenylpropanolu 334

Syntezę amidu **334** przeprowadziłam podobnie jak syntezę amidu dietylowego **322**. Także ten amid z początku próbowałam otrzymać z handlowo dostępnego kwasu 4,5-dimetoksy-2-bromo-benzoesowego **323** (Schemat 93). Kwas **323** przeprowadziłam *in situ* w chlorek kwasowy przy użyciu chlorku tionylu i DMF w roli katalizatora. Reakcję

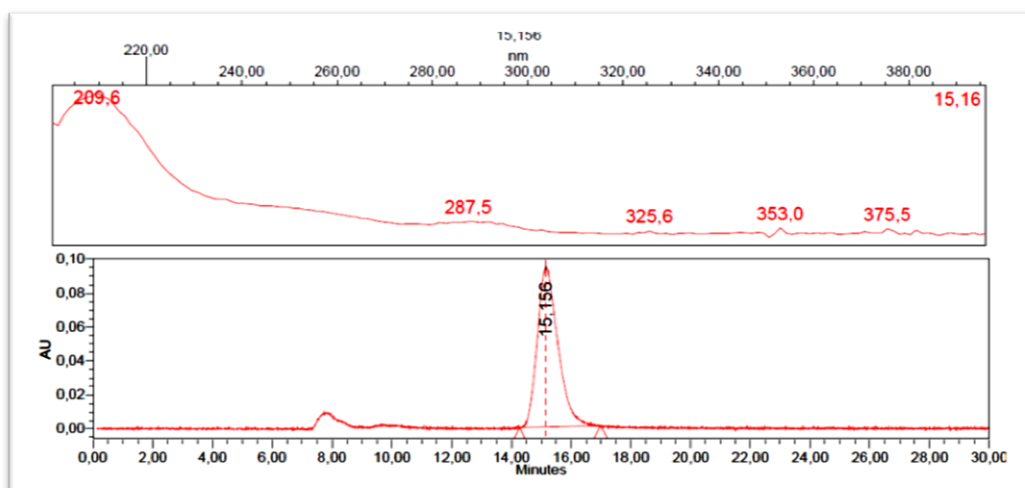
przewodziłam przez godzinę w temperaturze wrzenia chlorku tionylu, po czym jego nadmiar odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem.



Schemat 93

(S)-(-)-Fenylalaninol **121** rozpuściłam w chlorku metylenu i dodałam $0,5 \text{ M KOH}$. Kolbę reakcyjną umieściłam w łaźni woda-lód. Chlorek kwasowy **324** rozpuściłam w niewielkiej ilości chlorku metylenu i dodałam porcjami do mieszaniny reakcyjnej przy jednoczesnym intensywnym mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego. Reakcję otrzymywania amidu **334** pozostawiłam na noc z mieszaniem na mieszadle magnetycznym, w tym czasie temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnęła temperaturę pokojową. W trakcie trwania reakcji wypadł biały osad. Po zakończeniu reakcji osad ten odsączyłam na lejku Büchnera pod zmniejszonym ciśnieniem. Warstwy przesączu rozdzieliłam i dalej postępowałam jak w przypadku otrzymywania amidu dietylowego **322**. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem w kolbie pozostawał biały osad, który połączyłam z tym odsączonym po reakcji. Osad rekrytalizowałam z metanolu z dodatkiem małej porcji wody destylowanej. Otrzymałam czysty produkt **334** w postaci białych igieł o temperaturze topnienia $191 - 193 \text{ }^\circ\text{C}$ z 85% wydajnością. (2S)-2-(4,5-Dimetoksy-2-bromobenzamido)-3-fenylpropanol to nowy, nieopisany jeszcze związek. Jego strukturę określiłam na podstawie widma $^1\text{H NMR}$. W widmie

protonowego rezonansu magnetycznego protony benzytowe C-3 wywołały sygnały w postaci dubletu dubletów przy 3,01 ppm. Przy 2,54 ppm występował tryplet, który zanikał po wytrząsaniu próbki z D₂O, pochodzący od protonu grupy hydroksylowej. Protony grupy metylenowej C-1 wywołały dwa sygnały w postaci dwóch multipletów w zakresach 3,10 – 3,76 ppm oraz 3,78 – 3,84 ppm. Sygnały w postaci dwóch singletów przy 3,86 ppm oraz 3,89 ppm pochodziły od protonów dwóch grup metoksyowych. W zakresie 4,89 – 4,44 ppm plasował się multiplet pochodzący od protonu grupy metinowej. Przy 6,50 ppm, jako dublet sygnał wywołał proton grupy aminowej. Przy 6,97 ppm, 7,09 ppm, jako dwa singlety występowały sygnały pochodzące od protonów aromatycznych C-3 i C-6. W zakresie 7,26 – 7,33 ppm, jako multiplet występował sygnał pochodzący od pięciu protonów aromatycznych. W widmie masowym wykonanym techniką GC/MS nie pojawił się sygnał pochodzący od piku molekularnego o wartości m/z równej 394. Pik o najwyższej obserwowanej wartości m.z wynoszącej 302 pochodził od jonu (M⁺ - CH₂C₆H₅ +1). Pik podstawowy miał wartość m/z równą 243. Na chromatogramie HPLC, wykonanym dla czystego w układzie rozpuszczalników heksan/izopropanol 65:35, związku obserwowałam jeden pik o czasie retencji 15,16 min (Rysunek 36).

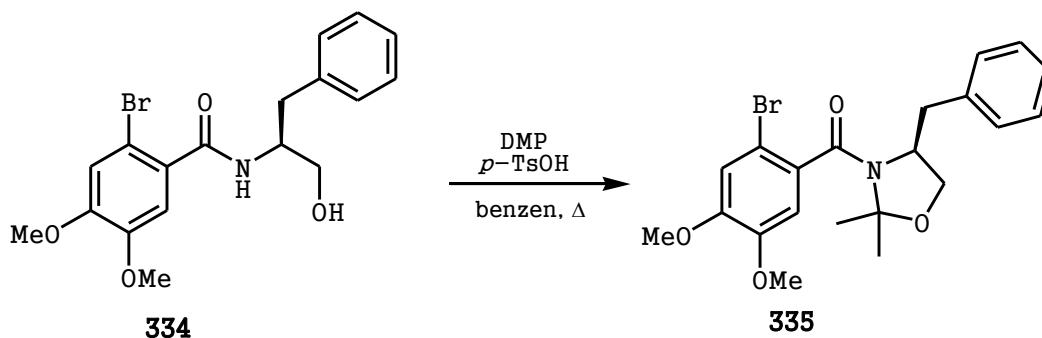


Rysunek 36

3.2.2.1.2 Zablokowanie grup: -N H i -OH w postaci oksazolidyny **335**

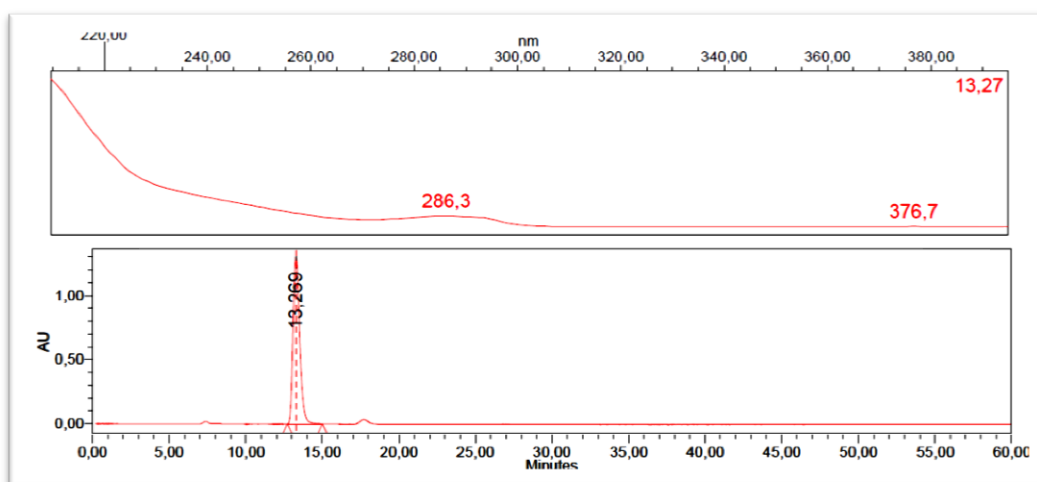
Kolejnym etapem było wprowadzenie grupy metylowej w miejsce atomu bromu przy użyciu *n*-BuLi i jodku metylu. Ze względu na występowanie w amidzie **334** wolnych

grup –NH i –OH narażonych na atak butylolitu, związek **334** zabezpieczyłam najpierw w postaci oksazolidyny **335** (Schemat 94).



Schemat 94

Reakcję przeprowadziłam w bezwodnym benzenie. Blokadę wprowadziłam przy użyciu 2,2-dimetoksypropanu (DMP) w obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. Reakcję prowadziłam we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Następnie temperaturę układu reakcyjnego doprowadziłam powoli do temperatury pokojowej, po czym resztki kwasu *p*-toluenosulfonowego odmywałam 1% roztworem wodorotlenku sodu. Produktem reakcji był jasnopomarańczowy olej, który oczyszczałam chromatograficznie stosując chromatografię kolumnową. Czystą (4*S*)-2,2-dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-bromobenzoylo)-4-benzyloksazolidynę **335** otrzymałam z wydajnością 76%. Na chromatogramie HPLC pik pochodzący od produktu **335** obserwowałam przy $t_R = 13,28$ min, eluent: heksan/izopropanol, v/v, 65:35 (Rysunek 37).



Rysunek 37

Strukturę tego nowego związku **335** określiłam na podstawie widma ^1H NMR. Dwa singlety występujące przy 1,72 ppm i 1,86 ppm pochodziły od protonów grup metylowych oksazolidyny. Sygnał od protonów grupy benzylowej występował w postaci multipletu w zakresie 2,63 – 2,81 ppm. Dwa protony grupy metylenowej C-5 także dały sygnał w postaci multipletu w zakresie 3,79 – 3,91 ppm. Dwa singlety występujące przy 3,88 ppm oraz 3,95 ppm pochodziły od protonów dwóch grup metoksylowych. Proton grupy metinowej C-4 wywołał sygnał w postaci multipletu w zakresie 4,16 – 4,23 ppm. W zakresie 6,64 – 6,67 ppm występował multiplet pochodzący od dwóch protonów aromatycznych. Singlety przy 6,90 ppm oraz 7,06 pochodziły od dwóch protonów aromatycznych. Trzy pozostałe protony aromatyczne wywołały sygnał w postaci multipletu w zakresie 7,16 – 7,19 ppm.

3.2.2.1.3 Wprowadzanie grupy metylowej w miejsce atomu bromu – oksazolidyna **5**

Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Roztwór oksazolidyny **335** w THF ochłodziłam do temperatury $-72\text{ }^\circ\text{C}$ przy użyciu łaźni chłodzącej izopropanol-stały CO_2 . Do roztworu dodałam 1,5 equiv *n*-BuLi. Po 10 min mieszania na mieszadle magnetycznym wkropliłam roztwór CH_3I w THF. Kontynuowałam mieszanie w temperaturze $-72\text{ }^\circ\text{C}$ przez 1,5 godziny, następnie usuwałam łaźnię chłodzącą. Reakcję przerywałam dodając porcję 20% roztworu chlorku amonu w temperaturze pokojowej.

Wyniki tej reakcji były jeszcze mniej zadowalające niż reakcji z udziałem amidu dietylowego **325**. Powstało jeszcze więcej produktów ubocznych. Badałam wpływ różnych czynników, takich jak związek metaloorganiczny, rozpuszczalnik, na wydajność reakcji. Badanymi związkami metaloorganicznymi były *n*-BuLi, *t*-BuLi, zsyntetyzowany *in situ* jodek metylomagnezowy¹⁶⁰, handlowo dostępny bromek metylomagnezowy. Próbowałam także wygenerować związek Grignarda z oksazolidyny. Wyniki zebrałam w Tabeli 8.

Najlepsze wyniki dała reakcja prowadzona w THF, zasadą litoorganiczną był *t*-BuLi. Reakcję prowadziłam przez 2 godziny w temperaturze $-72\text{ }^\circ\text{C}$, następnie usunęłam łaźnię chłodzącą i kontynuowałam mieszanie przez 21 godzin. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałam produkt **5** z wydajnością 22% zawierający ciągle pewną ilość zanieczyszczeń.

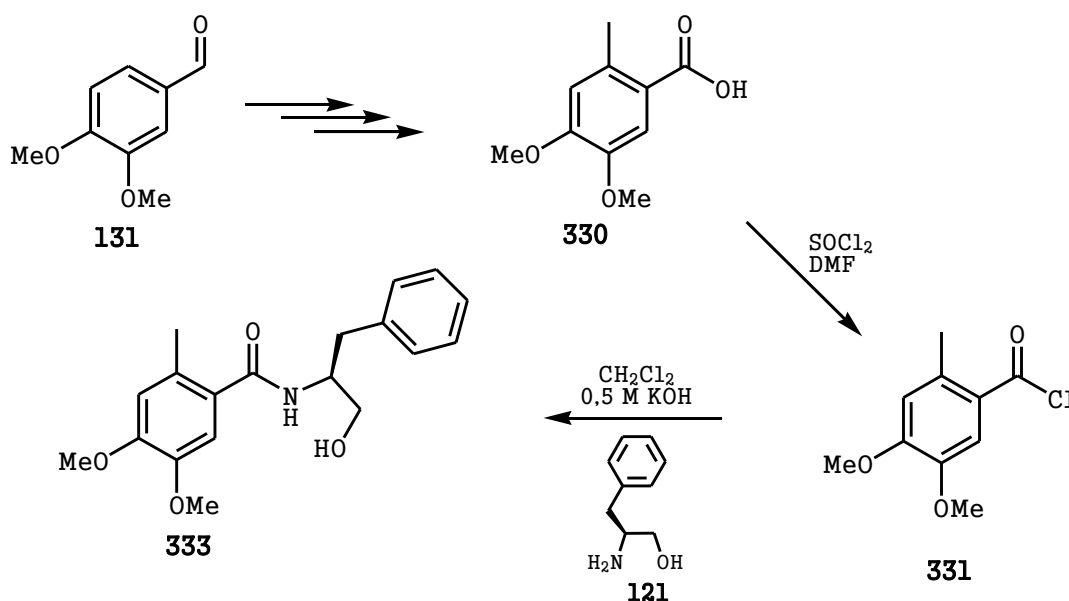
Nr	Związek metaloorganiczny/ equiv	Rozp.	Czas reakcji zw. metaloorg. z okzasolidyną 335	Czas reakcji	Wydajność
1	<i>n</i> -BuLi/2,2	THF	10 min	3 godz. -72 °C – do temp. pok.	Nie udało się oczyścić produktu
2	<i>t</i> -BuLi/2,2	THF	10 min	2 godz. -72 °C – temp. pok. 21 godzin	22%
3	CH ₃ MgBr/5	THF	-	Po 20 godz. – 0 °C + 5equiv CH ₃ I, po 2,5 godz +10equiv CH ₃ MgBr (48 godz.)	Reakcja nie zaszła
4	Zw. Grignarda z oksazol. 10 eqv Mg i 4,75 CH ₃ I	Et ₂ O/THF	1 godz.	24 godziny	Nie udało się oczyścić produktu
5	<i>n</i> -BuLi/1,1	THF	10 min	2 godziny w - 72 °C, -50 °C 0,5 godz.	19%
6	<i>n</i> -BuLi/1,1	Toluen	30 min	24 godz.	Reakcja nie zaszła amid się nie rozpuścił

Tabela 8

3.2.2.2 Synteza chiralnych amidów z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330**

3.2.2.2.1 Synteza (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-3-fenylopropanolu **333**

Po opracowaniu warunków syntezy kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330** wykorzystałam go, jako substrat także do otrzymania amidu **333**, którego grupę –NH i –OH zabezpieczyłam w postaci oksazolidyny **4** (Schemat 96).

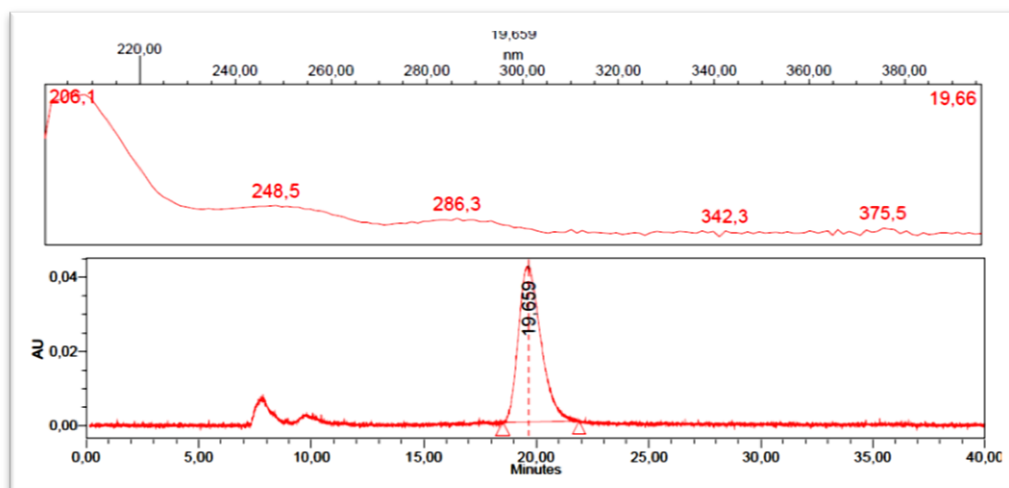


Schemat 95

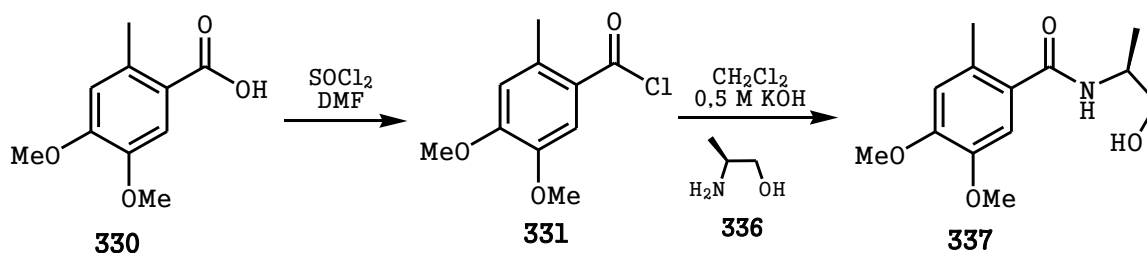
Kwas **330** otrzymany z aldehydu weratrowego **131** w szeregu reakcji opisanych w punkcie 3.2.1.2 przeprowadziłam w chlorek kwasowy **331**. (S)-(-)-Fenylalaninol **121** rozpuściłam w chlorku metylenu i dodałam 0,5 M KOH. Po ochłodzeniu układu reakcyjnego do temperatury 0 °C przy użyciu łaźni woda-lód dodałam porcjami rozpuszczony w chlorku metylenu chlorek kwasowy **331**. Z roztworu zaczął wypadać biały osad. Po upływie 1,5 godziny odsączyłam osad pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozdzieliłam warstwy przesącza. Dalej postępowalam jak w przypadku amidu **334**. Czysty produkt otrzymałam w postaci białych igieł z wydajnością 84%. Krystalizację prowadziłam z układu rozpuszczalników metanol/woda v/v 6:1. Temperatura topnienia amidu wynosiła 186 – 188 °C. Analiza widm ^1H NMR i ^{13}C NMR potwierdziła strukturę amidu. Na widmie ^1H NMR singlet, przy 1,61 ppm, którego sygnał zanikał po wytrząsaniu z D_2O , przypisałam protonowi grupy hydroksylowej. Występujący przy

2,28 ppm singlet pochodził od protonów grupy metylowej. W zakresie 2,88 – 3,08 ppm występował multiplet pochodzący od dwóch protonów grupy benzylovej C-3. W zakresie 3,70 – 3,91 ppm występował multiplet, który pochodził od protonów grupy metylenowej C-1. Protony grup metoksyloowych wywołały dwa sygnały w postaci singletów przy 3,78 ppm oraz 3,87 ppm. Proton grupy metinowej wywołał sygnał w postaci multipletu w zakresie 4,34 – 4,43 ppm. Dublet przy 5,89 ppm pochodził od protonu grupy aminowej. Protony aromatyczne C-3 oraz C-6 wywołały sygnały w postaci dwóch multipletów występujących przy 6,64 ppm oraz 6,68 ppm. Pięć pozostałych protonów aromatycznych wywołało sygnał w postaci multipletu w zakresie 7,24 – 7,34 ppm. Widmo masowe potwierdziło masę cząsteczkową produktu: występował jon molekularny o wartości m/z 329. Zmierzona wartość skręcalności właściwej wynosiła $[\alpha]_D -40,12$ (c 0,41; CHCl_3). Na chromatogramie HPLC obserwowałam pik pochodzący od produktu o $t_R = 19,66$ min (heksan/izopropanol 65:35) (Rysunek 38). Dla związku została także wykonana analiza elementarna. Amid **333** stanowi nowy związek nieopisany dotąd w literaturze chemicznej.

Z warstwy wodnej po jej zakwaszeniu do pH ~1 przy użyciu stężonego kwasu solnego odzyskałam nieprzereagowany kwas **330**.



Rysunek 38

3.2.2.2.2 Synteza (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-1-propanolu **337**

Schemat 96

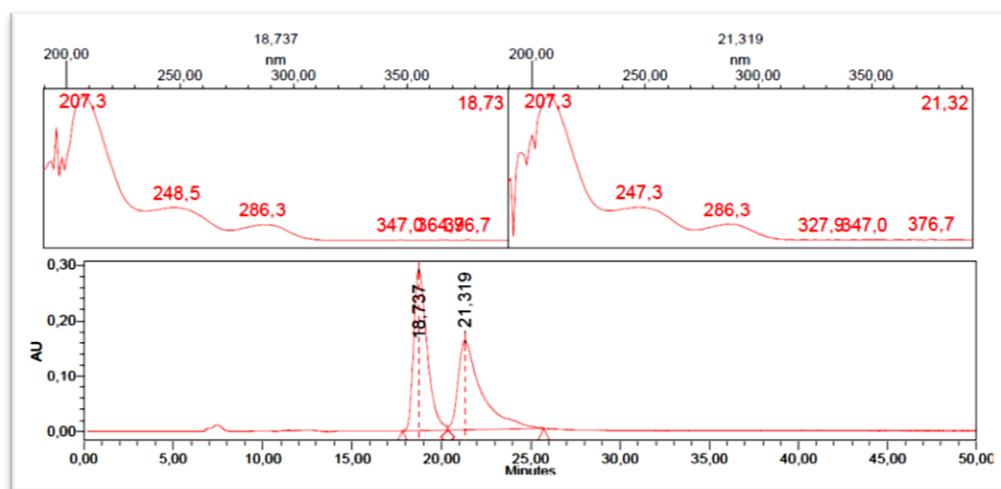
Syntezę amidu **337** przeprowadziłam z kwasu **330** i (S)-(+)-alaninolu **336** według tej samej procedury, co syntezę amidu **333**. Aby jednak reakcja zaszła z dobrą wydajnością po 1,5 godzinie usunęłam łąźnię woda-lód i kontynuowałam mieszanie w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie chlorkiem metylenu. Produkt otrzymałam w postaci krzepnącego oleju. Krystalizacja z metanolu z dodatkiem eteru dietylowego pozwoliła mi otrzymać produkt w postaci białych igieł o temperaturze topnienia wynoszącej 133 – 135 °C. Zostały zebrane dane spektralne związku **337** oraz wykonana analiza elemntarna. Strukturę amidu **337** potwierdziła analiza widma ¹H NMR. Sygnał występujący przy 1,25 ppm w postaci dubletu przypisałam protonom grupy metylowej. Dalej plasował się singlet przy 2,38 ppm pochodzący od protonów metylowych. W zakresie 3,31 – 3,34 ppm występował multiplet, który zanikał po wytrząsaniu z D₂O, przypisałam go protonowi grupy hydroksylowej. Multiplet występujący w zakresie 3,59 – 3,61 ppm pochodził od jednego z protonów grupy metylenowej, drugi proton tej grupy wywołał sygnał w postaci multipletu występujący w zakresie 3,70 – 3,75 ppm. Przy 3,84 ppm i 3,87 ppm występowały dwa singlety, które przypisałam protonom grup metoksyłowych. Multiplet w zakresie 4,17 – 4,22 ppm został wywołany przez proton grupy metinowej. Proton amidowy wywołał dublet przy 6,13 ppm. Dwa singlety przy 6,64 ppm oraz 6,91 ppm pochodzą od dwóch protonów aromatycznych. Jon molekularny o wartości m/z 253 potwierdził masę cząsteczkową związku **337**. Zmierzona wartość skręcalności właściwej w metanolu wynosiła: [α]_D +6,4 (c 1,20; MeOH), natomiast w chloroformie: [α]_D -5,9 (c 0,97; CHCl₃).

Przeprowadziłam analogiczną syntezę z (D,L)-alaninolu w celu pozyskania racemicznego wzorca *rac*-**337** dla ustalenia warunków określania nadmiaru enancjomerycznego metodą HPLC.

Na chromatogramie *rac*-**337** obserwowałam dwa piki pochodzące od różnych enancjomerów o czasach retencji 18,73 min oraz 21,32 min (heksan/*i*-propanol 80:20) (Rysunek 39).

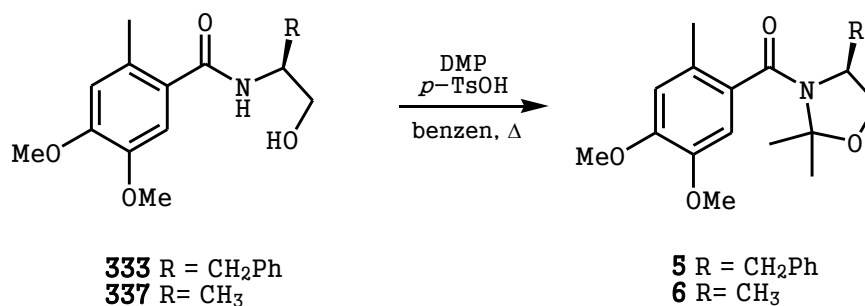
Na chromatogramie HPLC wykonanym dla nieracemicznego produktu **337** obserwowałam jeden pik o czasie retencji 21,57 min, co pozwoliło mi stwierdzić, że otrzymałam produkt enancjomerycznie czysty.

Zarówno związek **337** jak i *rac*-**337** stanowią nowe pochodne nieopisane w literaturze.



Rysunek 39

3.2.2.3 Blokowanie grup –OH i –NH amidu w postaci oksazolidyny

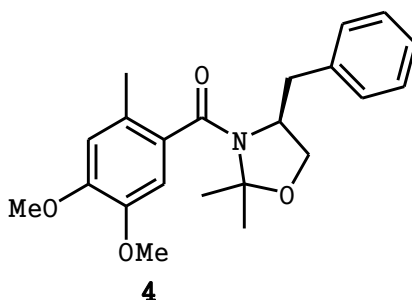


Schemat 97

Grupy –NH i –OH chiralnych obu chiralnych amidów **333** i **337** zabezpieczałam w postaci oksazolidyny stosując w tym celu 2,2-dimetoksypropan. Z początku reakcje próbowałam przeprowadzić w acetonie z kwasem siarkowym (VI) w roli katalizatora. Reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej przez dwie godziny, nie obserwowałam tworzenia się oksazolidyny. Następnie ogrzewałam mieszaninę reakcyjną do łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Reakcje nie zaszły.

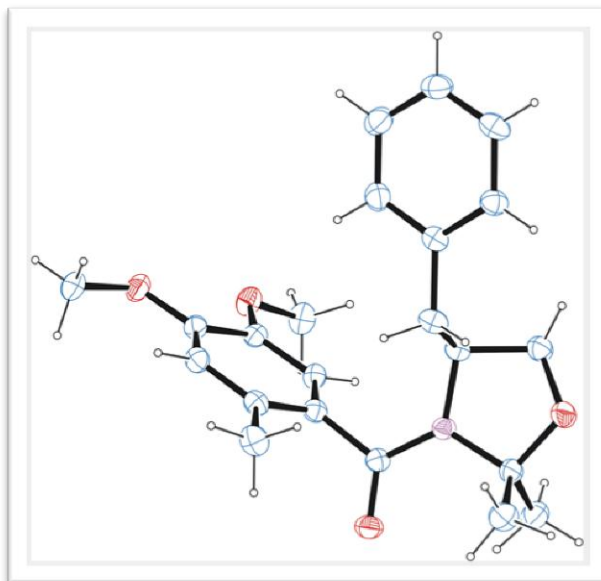
Natomiast metodą, która pozwoliła otrzymać oksazolidyny była reakcja prowadzona w benzenie w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. Ani amid **333** ani **337** nie rozpuszczały się w benzenie w temperaturze pokojowej. Mimo to dodawałam kolejne reagenty: 2,2-dimetoksypropan oraz kwas *p*-toluenosulfonowy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałam do łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. W miarę wzrostu temperatury amidy rozpuszczały się. Reakcje prowadziłam dwie godziny, po czym przerywałam ogrzewanie. Gdy roztwory osiągnęły temperaturę pokojową przemywałam je 1% roztworem NaOH. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymywałam oleje, które oczyszczałam metodą chromatografii kolumnowej. Stosowałam silikazel a w jako eluentu mieszaninę chlorku metylenu z metanolem. Jednak lepszym eluentem, pozwalającym uzyskać czysty produkt po jednokrotnym oczyszczeniu chromatograficznym okazała się być mieszanina heksan/octan etylu.

3.2.2.3.1 Synteza (4*S*)-2,2-dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzyloksazolidyny **5**



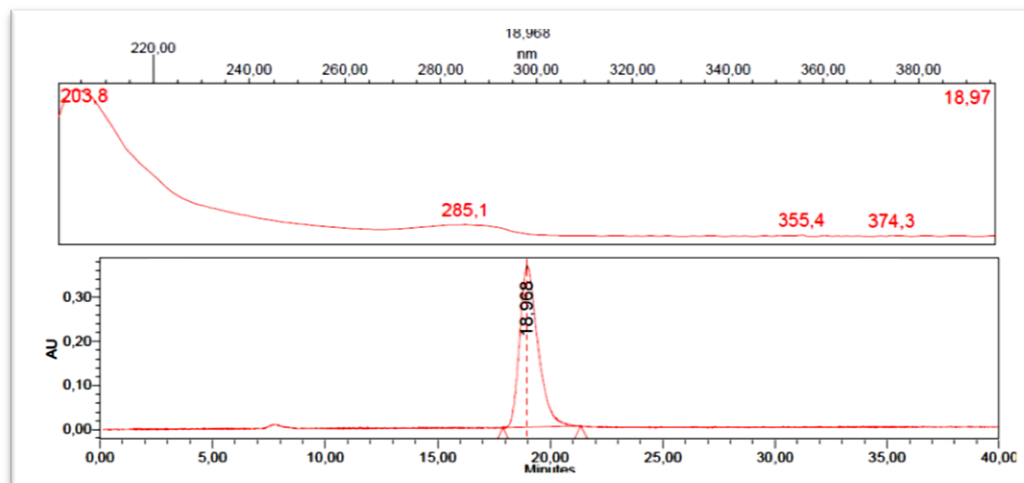
Rysunek 40

Czystą oksazolidynę **5** z pomocnikiem chiralnym pochodzącym od (*S*)-(-)-fenyloalaninolu **121** otrzymałam w postaci krzepnącego oleju z wydajnością wynoszącą 49% (Rysunek 40). Oksazolidyna **5** wykrystalizowała z eteru dietylowego (t.t. 118 – 120 °C). Jej struktura krystaliczna została określona w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Rysunek 41).



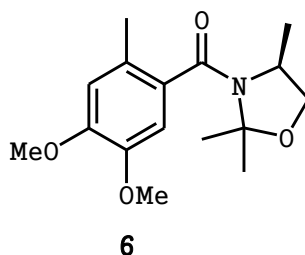
Rysunek 41

Zostały zebrane dane spektralne dla związku **4**. Analiza ^1H NMR potwierdza strukturę związku. Protony dwóch grup metylowych pochodzących od oksazolidyny dały sygnały w postaci dwóch singletów przy 1,71 oraz 1,87 ppm. Protony grupy metylowej przy pierścieniu aromatycznym wywołały sygnał w postaci singletu przy 2,29 ppm. Natomiast dwa protony grupy benzylovej wywołały multiplet w zakresie 2,65 – 2,77 ppm. Multiplet występujący w zakresie 3,60 – 3,80 pochodził od trzech protonów: dwóch grupy metylenowej sąsiadującej z atomem tlenu, oraz jednego grupy metinowe. Protony dwóch grup metoksyloowych wywołały dwa singlety przy 3,88 ppm oraz 3,93 ppm. Dwa sygnały w postaci singletów przy 6,77 ppm oraz 6,84 ppm pochodziły od dwóch protonów aromatycznych, pozostałe pięć protonów aromatycznych wywołało sygnał w postaci multipletu w zakresie 7,15-7,20 ppm. Masę cząsteczkową produktu **5** potwierdziłam na podstawie widma masowego – jon molekularny M^+ występował przy m/z 369. Na chromatogramie HPLC wykonanym przy użyciu chiralnej kolumny obserwowałam jeden pik pochodzący od produktu o czasie retencji równym 18,97 min (eluent: heksan/izopropanol, v/v 65:35) (Rysunek 42). Zmierzona wartość skręcalności właściwej związku **5** wynosiła $[\alpha]_D -46,03$ (c 0,315; CHCl_3). Jest to nowa pochodna nieopisana w literaturze.



Rysunek 42

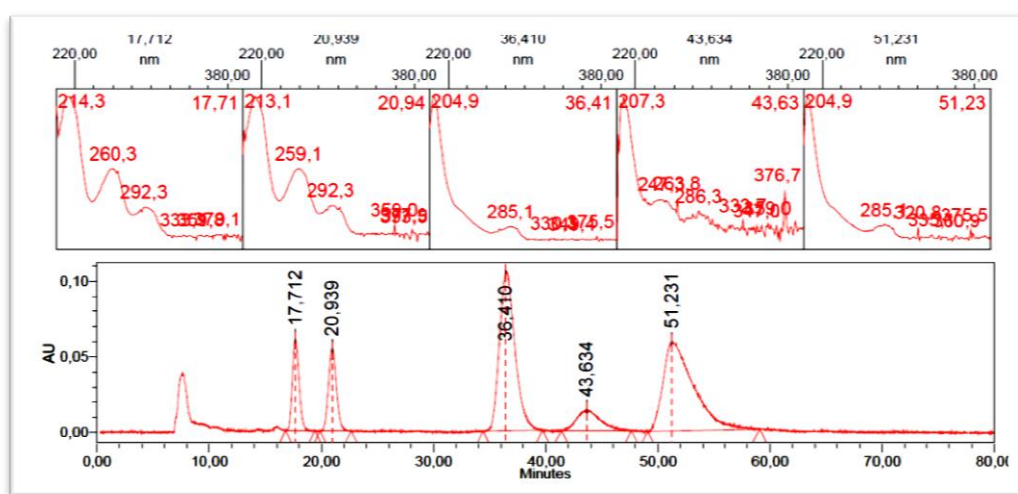
3.2.2.3.2 Synteza (4S)-2,2-dimetylo-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-metylookszolidyny **6**



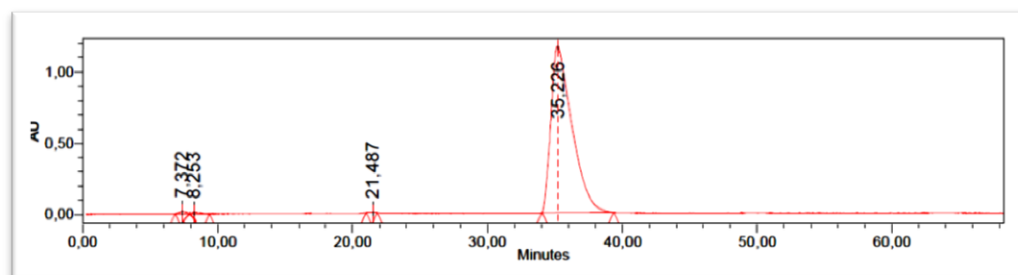
Rysunek 43

Oksazolidynę **6** z pomocnikiem chiralnym pochodzącym od (S)-(+)-alaninolu **336** otrzymałam w postaci żółtawego oleju z wydajnością 73%. Strukturę związku potwierdziłam przy pomocy analizy ^1H NMR. Dublet występujący przy 1,03 ppm przypisałam dwóm protonom benzyłowemu. Protony dwóch grup metylowych przyłączonych do pierścienia oksazolidyny wywołały sygnały w postaci dwóch singletów przy 1,70 i 1,81 ppm. Protony grupy metylowej wywołały singlet przy 2,27 ppm. Dublet występujący przy 3,67 ppm pochodził od protonów grupy metylenowej. Protony grup metoksylowych dały sygnały w postaci dwóch singletów przy 3,87 ppm oraz 3,88 ppm. Sygnał w postaci multipletu w zakresie 4,02 – 4,07 ppm pochodził od protonu grupy metinowej. Protony aromatyczne wywołały dwa singlety przy 6,68 ppm i 6,73 ppm. Jon molekularny M^+ w widmie masowym przy m/z 293 potwierdził masę cząsteczkową związku. Analiza HPLC z użyciem chiralnej kolumny potwierdziła, iż otrzymany w reakcji produkt jest enancjomerycznie czysty. Wartość zmierzonej skręcalności optycznej wynosiła $[\alpha]_{\text{D}} +46,84$ (c 0,55; CHCl_3).

Analogiczną reakcję przeprowadziłam także z racemicznego amidu *rac*-**337** w celu pozyskania wzorca dla opracowania warunków rozdziału enancjomerów metodą HPLC. Określiłam warunki rozdziału na HPLC enancjomerów oksazolidyny **6**. Na chromatogramie HPLC surowego racemicznego produktu piki o czasach retencji 35,41 i 51,23 min pochodzą od dwóch enancjomerów związku *rac*-**6** (Rysunek 44). Eluentem była mieszanina rozpuszczalników heksan/*i*-propanol v/v 90:10. Produkt reakcji prowadzonej z optycznie czynnego amidu **337** otrzymałam w postaci optycznie czystej. Na chromatogramie HPLC wykonanym dla oczyszczonego produktu obserwowałam jeden pik o $t_R = 35,23$ min (Rysunek 45).



Rysunek 44

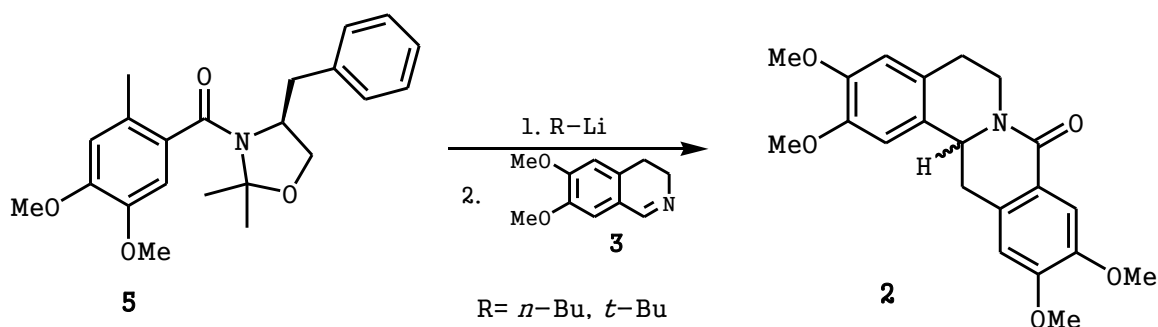


Rysunek 45

3.2.2.4 (S)-(-)-8-oksoksylopinina 2

W asymetrycznej syntezie 8-oksoksylopininy, jak już wcześniej wspomniałem pierwszym wybranym przeze mnie pomocnikiem chiralności był (S)-(-)-fenyloalaninol **121**. Addycja/cyklizacja do 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizohinoliny **3** oksazolidyny **5**

prowadzona w warunkach, które najlepiej sprawdziły się w przypadku reakcji prowadzonej z amidu dietylowego **322**, tzn. stosując THF, jako rozpuszczalnik, *n*-BuLi, nie przyniosła oczekiwanego rezultatu (Schemat 98). Ani chromatografia TLC ani HPLC nie wykazały powstania produktu.



Schemat 98

Podjęłam kolejne próby przeprowadzenia reakcji stosując różne zasady litoorganiczne takie jak *n*-BuLi, *s*-BuLi dodatkowo kompleksowany TMEDA, rozpuszczalniki: THF oraz toluen i różne stosunki substratów (tabela 9).

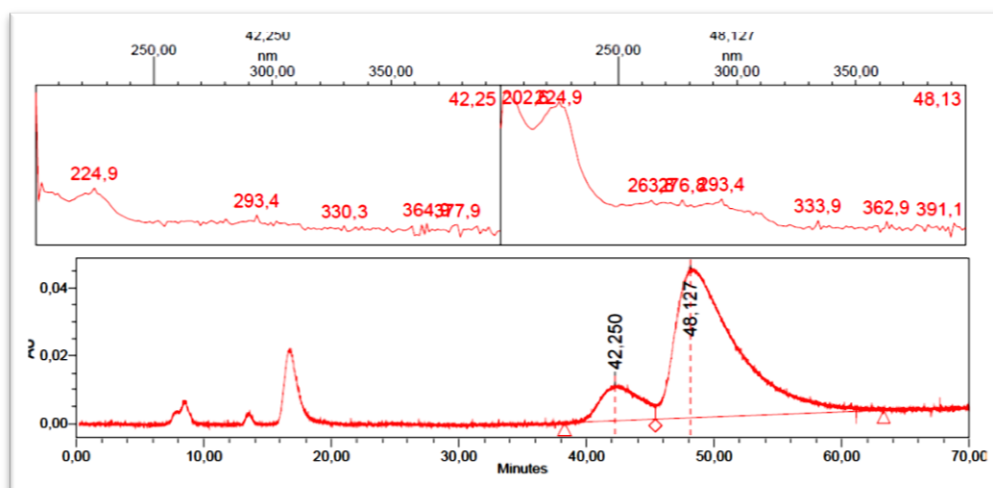
Nr	5:3 equiv	Rozp.	Zasada (equiv)	Czas gen. anionu	ee
1	1:1	THF	<i>n</i> -BuLi (2,0)	5 min	r. nie zaszła
2	1:1	THF	<i>s</i> -BuLi (1,2) + TMEDA (1,2)	<i>s</i> -BuLi+TMEDA 15 min, 10 min	r. nie zaszła
3	1:1,5	THF	<i>s</i> -BuLi (1,3) + TMEDA (1,3)	<i>s</i> -BuLi+TMEDA 15 min, 10 min	r. nie zaszła
4	1:1	Toluen	<i>n</i> -BuLi (1,2)	7 min	r. nie zaszła
5	2:1	THF	<i>n</i> -BuLi (3,0)	10 min	Ślady produktu
6	1:1	THF	<i>t</i> -Bu-Li (2,0)	20 min	74% (S)

Tabela 9

Śladowe ilości produktu **2** otrzymałam dopiero w podejściu piątym, stosując dwukrotny nadmiar oksazolidyny **5**. Wynik analizy HPLC wykonanej dla frakcji po rozdiale przy

użyciu kolumny chromatograficznej, zawierającej w 8-oksoksylopininę nie pozwolił określić namiaru enancjomerycznego, ponieważ stężenie próbki było bardzo małe.

W późniejszych badaniach prowadzonych z udziałem oksazolidyny **6** okazało się, że *t*-BuLi był najlepszą zasadą do generowania karboanionu. Zastosowałam go także do wygenerowania karboanionu z oksazolidyny **5**. W wyniku reakcji otrzymałam 8-oksoksylopininę **2** o 74% ee. Przeważała enancjomer o dłuższym czasie retencji, czyli enancjomer (S) (Rysunek 46).



Rysunek 46

Przeprowadziłam szereg prób addycji anionu wygenerowanego z przygotowanej oksazolidyny **5** do dihydroizochinoliny **3**. Najpierw problemem okazało się samo wygenerowanie karboanionu. Po wkropleniu R-Li do roztworu oksazolidyny w THF bordowy, charakterystyczny kolor albo się nie pojawiał, albo bardzo szybko zanikał.

Po dobraniu odpowiedniej zasady litoorganicznej, która pozwoliła uzyskać trwały karboanion, o czym świadczyło intensywne zabarwienie utrzymujące się kilka minut, okazało się, że po wkropleniu roztworu dihydroizochinoliny **3** w THF do roztworu karboanionu reakcja zachodzi z niezwykle niską wydajnością. Często nie byłam w stanie wyizolować

z mieszaniny reakcyjnej analitycznej ilości 8-oksoksylopininy **2**. Ponieważ oksazolidyna **5** jest substancją krystaliczną została ustalona jej struktura krystaliczna. Badanie rentgenograficzne wykazało, iż wbrew oczekiwaniom grupa benzylova pochodząca od (S)-(-)-fenyloalaninolu **121** nie stanowiła zawady sterycznej, która mogłaby znacznie utrudniać generowanie anionu lub jego addycję, co z resztą musiałoby mieć miejsce

w przypadku oksazolidyny nieposiadającej podstawników tlenowych **123**.

Najprawdopodobniej, w roztworze, pierścień aromatyczny pochodzący od fenyloalaninolu **121** oddziałuje z pierścieniem aromatycznym pochodzącym od kwasu **330** i jego grupami metoksyłowymi, obniżając nukleofilowy charakter anionu benzyłowego. Z powodu tych trudności poszukiwałam innego pomocnika chiralnego.

Jako pierwszy do dalszego testowania wybrałam (S)-(+)-alaninolu **336**, który bardzo dobrze spełnił swoje zadanie i na nim zaprzestałam poszukiwań. Amid utworzony z chlorku kwasowego **331** i (S)-(+)-alaninolu **336** także został przeprowadzony w formę oksazolidyny **6**.

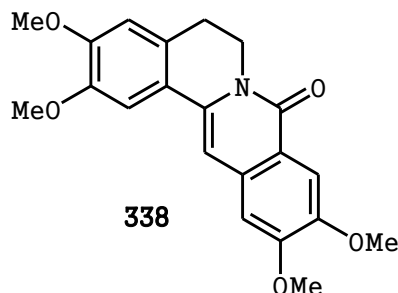
Wszystkie reakcje jakie prowadziłam z udziałem oksazolidyny **6** posiadającej pomocnik chiralny pochodzący od (S)-(+)-alaninolu **336** prowadziłam w THF, w temperaturze -72 °C. W reakcjach prowadzonych z oksazolidyną **6** badałam jedynie wpływ użytej zasady litoorganicznej oraz stosunek substratów **6:3**, nie korzystałam z dodatkowych odczynników kompleksujących takich jak TMEDA. Warunki i wyniki przeprowadzonych reakcji przedstawiłam w Tabeli 10.

Nr	6:3 equiv	Zasada (equiv)	Czas gen. anionu	ee
1	1:1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	5 min	75%, krysz. z ługów >99%
2	3:1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	10 min	56%, krysz. z ługów >99%
3	1:1	LDA (2,0)	10 min	51%
4	1:1	<i>s</i> -BuLi (1,1) x 2	1 min	90%
5	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	10 min	84%, krysz. z ługów >99%
6	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	25 min	84%, rekryst. 72%, z ługów >99%
7	3:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	25 min	84%, krysz. z ługów >99%

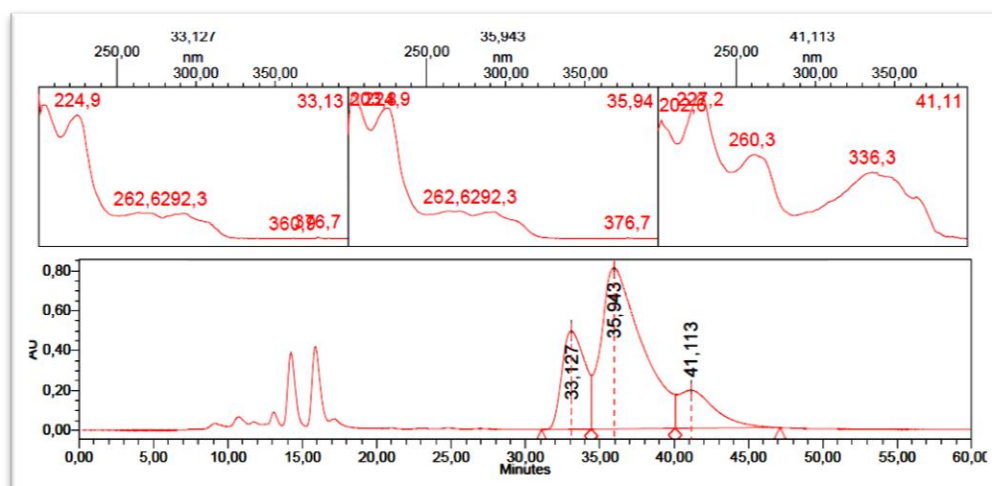
Tabela 10

Reakcje prowadzone z użyciem *n*-BuLi prowadziły do utworzenia produktu z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym. w podejściu 1, gdzie stosowałam równomolowe ilości oksazolidyny **6** i dihydroizochinoliny **3** enancjoselektywność reakcji wynosiła 76%. W podejściu 2 przy zastosowaniu trzykrotnego nadmiaru oksazolidyny **6** enancjoselektywność była niższa – 56%, nie obserwowałam różnicy w wydajności reakcji. W reakcji przeprowadzonej z użyciem LDA, jako zasady litoorganicznej oprócz 8-oksosylopininy, którą uzyskałam z 51% ee, otrzymałam także alkaloid

dihydroprotoberberynowy – 8-oksoseudopalmatynę¹⁶¹ **338** (Rysunek 47), którą zidentyfikowałam na chromatogramie HPLC ($t_R = 41,11$ min) na podstawie widma UV, charakterystycznego dla dihydroprotoberberyn²⁵ (Rysunek 48).



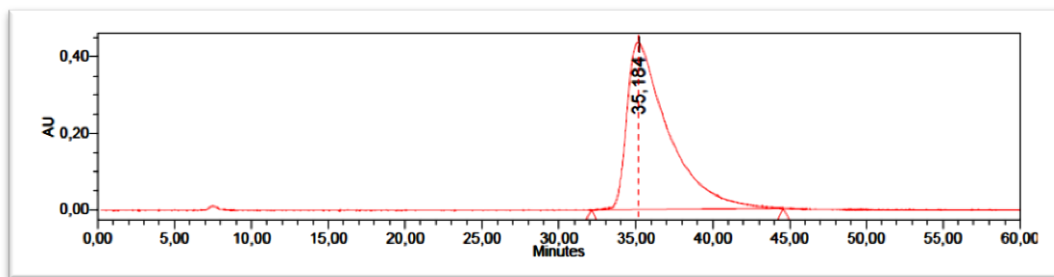
Rysunek 47



Rysunek 48

Reakcje prowadzone z użyciem *s*-BuLi oraz *t*-BuLi wykazywały podobną enancjoselektywność. W reakcji prowadzonej z wykorzystaniem *s*-BuLi otrzymałam produkt z dobrym nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 90%. Z nieco niższym nadmiarem enancjomerycznym uzyskałam produkt **2** stosując *t*-BuLi: 84%. Jednak analiza TLC pokazała, iż w tej reakcji powstało mniej produktów ubocznych niż z zastosowaniem innych zasad litoorganicznych, a co za tym idzie łatwiej mogłam wyizolować produkt **2** z mieszaniny poreakcyjnej. Użycie równomolowych ilości substratów, lub nadmiaru oksazolidyny **6** w stosunku do dihydroizochinoliny **3** nie miały wpływu na enancjoselektywność reakcji. Miałam nadzieję, że użycie nadmiaru oksazolidyny **6** spowoduje znaczny wzrost wydajności reakcji, jednak nie zaobserwowałam zmiany. Wydajność reakcji addycji/cyklizacji oksazolidyny **6** do dihydroizochinoliny **3** wynosiła 13%.

We wszystkich przeprowadzonych reakcjach otrzymałam (S)-(-)-8-oksoksylopininę **2** z różnym nadmiarem enancjomerycznym. Niewielką ilość 8-oksoksylopininy **2** udało mi się wykrystalizować z mieszaniny poreakcyjnej tylko w przypadku reakcji, w których stosunek oksazolidyny **6** i iminy **3** wynosił 1:1 i były prowadzone z użyciem *t*-BuLi (podejścia 6 i 7). W innych reakcjach, gdzie przeważającą substancją była nieprzereagowana oksazolidyna w postaci oleju i gdzie było więcej produktów ubocznych widocznych na TLC, nie udało mi się wykrystalizować produktu **2** z mieszaniny poreakcyjnej. Z tego względu surowy produkt oczyszczałam chromatograficznie. Z początku stosowałam mieszaninę CH₂Cl₂ z MeOH (200:1, 100:1), jednak frakcje zawierające 8-oksoksylopininę **2** zawierał także oksazolidynę **6**. Eluentem, który pozwolił mi uzyskać frakcje zawierające tylko alkaloid **2** okazała się być mieszanina heksan/octan etylu. Stosując mieszaninę o niewielkiej polarności 85:15 (v/v) wymyłam nieprzereagowaną oksazolidynę, natomiast czysty produkt **2** wymyłam z kolumny chromatograficznej stosując eluent o większej polarności 70:30 lub 60:40. Z połączonych frakcji zawierających 8-oksoksylopininę **2** alkaloid krystalizowałam rozpuszczając substancję w kilku kroplach chlorku metylenu, po czym dodawałam Et₂O i umieszczałam roztwór w lodówce. Rekrystalizacja enancjomerycznie wzbogaconego kryształu produktu **2** prowadziła do zmniejszenia nadmiaru enancjomerycznego. Z ługów natomiast wypadały kryształy enancjomerycznie czystej 8-oksoksylopininy **2** o temperaturze topnienia 193 – 197 °C (lit.⁷³ 187 – 188 °C). Analiza ¹H NMR potwierdziła strukturę związku **2**. Występujący w zakresie 2,92 – 2,97 multiplet przypisałam czterem protonom dwóch grup metylenowych. Protony trzeciej grupy CH₂ dały dwa sygnały: jeden w postaci dubletu dubletów przy 3,11 ppm, natomiast drugi w postaci dubletu przy 4,87 ppm. Protony czterech grup metoksylowych dały cztery sygnały w postaci singletów przy 3,90 ppm, 3,91 ppm, 3,95 ppm oraz 3,96 ppm. Proton grupy metinowej dał sygnał w postaci multipletu w zakresie 4,97 – 5,00 ppm. Protony aromatyczne wywołały sygnały w postaci singletów przy 6,70 ppm, 6,71 ppm, 6,73 ppm, 7,65 ppm. Jon molekularny M⁺ w widmie masowym przy m/z 369 o wysokiej intensywności potwierdził masę cząsteczkową związku. Na chromatogramie HPLC widniał tylko pik od enancjomery o dłuższym czasie retencji. Wartość zmierzonej skręcalności właściwej [α]_D -301,8 (c 0,115; CHCl₃) po porównaniu z danymi literaturowymi⁷⁴ [α]_D = -297,1 (c 0,42, CHCl₃) pozwoliła mi stwierdzić, iż enancjomer o dłuższym czasie retencji to enancjomer naturalnie występującej (S)-(-)-8-oksoksylopininy **2** (Rysunek 49).



Rysunek 49

4 Podsumowanie

Celem mojej pracy było opracowanie metody asymetrycznej syntezy dwóch przedstawicieli alkaloidów protoberberynowych. Pierwszym z nich była 2,3-dimetoksy-8-oksoberbina **1** stanowiąca związek modelowy często wykorzystywany w badaniu efektywności asymetrycznej syntezy układu protoberberynowego, dla alkaloidów nie zawierających podstawników tlenowych w pierścieniu D. Drugim alkaloidem była 8-oksoksylopinina **2** będąca przedstawicielem grupy alkaloidów protoberberynowych posiadających podstawniki tlenowe w pierścieniu D w położeniu C-10, C-11.

Synteza 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **1** opierała się na addycji achiralnych nukleofili węglowych do prochiralnej 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** prowadzonej w obecności zewnętrznych induktorów chiralności z utworzeniem nowego centrum stereogenicznego w docelowym alkaloidzie **1** na atomie węgla C-13a.

Nukleofile węglowe były generowane metodą bocznego litowania z amidów *o*-toluilowych. Wybranymi amidami były amid *N,N*-dietylowy kwasu *o*-toluilowego **130**, który posłużył jako związek odniesienia. Natomiast 2,2-dimetylo-3-*o*-toluiloooksazolidyna **4** została wykorzystana po raz pierwszy w tego typu reakcjach. Zewnętrznymi induktorami chiralności były chiralne ligandy koordynujące kation litu na etapie deprotonacji amidów. Zewnętrznymi induktorami chiralności były związki naturalne i ich pochodne, takie jak: ester metylowy *N*-karboksylo-*L*-proliny **305**, (*S*)-(-)- α,α -difenylo-2-pirolidynometanol **310**, Chirald[®] **311** [(2*S*,3*R*)-(+)-4-dometyloamino-1,2-difenylo-3-metylo-2-butanol], (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-metyloefedryna **312**, (*S,S*)-(+)-diaminocykloheksan **313**, (*R,R*)-(-)-diaminocykloheksan **313**, salen **314** [(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylosalicylideno)-1,2-diaminocykloheksan], (*S,S*)-2,2'-izopropylideno-bis(4-*tert*-butylo-2-oksazolina) **315**, (-)-sparteina **111**, (-)-2-metylosparteina **316** oraz (+)-surrogat sparteiny **317**. Najlepszymi zewnętrznymi chiralnymi ligandami okazały się być (-)-sparteina **111** i jej prawoskrętny odpowiednik (+)-surrogat sparteiny **317**. Konfiguracja absolutna produktu odpowiadała konfiguracji absolutnej użytego w danej reakcji liganda. Ligandy te pozwoliły mi otrzymać 2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **2** o przeciwnej konfiguracji z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym ~60%, który określiłam stosując wysokosprawną chromatografię cieczową z użyciem chiralnej kolumny (Chiralcel OD-H). Użycie (-)-sparteiny **111** prowadziło do otrzymania (*S*)-(-)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **2** z 58% ee. W reakcji, w której stosowałam (+)-surogat sparteiny **320** uzyskałam (*R*)-(+)-2,3-dimetoksy-8-oksoberbinę **2** z 60% ee. Addycja zachodziła z 15% wydajnością.

Przeprowadzona przeze mnie synteza 2,3-dimetoksy-8-oksoberbiny **2** wobec zewnętrznych induktorów chiralności jest pierwszą syntezą wykorzystującą addycję anionu benzyłowego z achiralnym ugrupowaniem oksazolidynowym.

Synteza 8-oksoksylopininy **2** także bazowała na addycji nukleofili węglowych do prochiralnej cyklicznej iminy, jednak w tym przypadku stosowane nukleofile były związkami chiralnymi. Do syntezy nukleofili węglowych, będących amidami kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego, jako wewnętrzne induktory posłużyły mi (S)-(-)-fenyloalaninol **121** oraz (S)-(+)-alaninol **336**. Grupy NH i OH obu amidów zostały zablokowane w postaci oksazolidyn **5** i **6**. Zanim jednak przystąpiłam do asymetrycznej syntezy 8-oksoksylopininy przeprowadziłam syntezę formy racemicznej alkaloidu *rac-2* w celu opracowania warunków prowadzenia reakcji oraz rozdzielenia obu enancjomerów 8-oksoksylopininy *rac-2* za pomocą HPLC z użyciem chiralnej kolumny. Do syntezy racematu wykorzystałam amid *N,N*-dietyłowy kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **322**.

Po ustaleniu warunków syntezy przeprowadziłam reakcje w wersji asymetrycznej. Obie wykorzystane w tym celu oksazolidyny otrzymałam w wyniku wieloetapowej syntezy wychodząc od handlowo dostępnego aldehydu weratrowego **131**. Obie oksazolidyny **5** i **6**, jak i niezablokowane amidy **333** i **337** są związkami nowymi, nieopisanymi jeszcze w literaturze.

W reakcji z wykorzystaniem oksazolidyny **5** posiadającej pomocnik chiralny od (S)-(-)-fenyloalaninolu **121**, oraz *t*-BuLi jako czynnika generującego anion benzyłowy otrzymałam (S)-(-)-8-oksoksylopininę **2** z dobrym nadmiarem enancjomerycznym 74%.

Reakcje z wykorzystaniem oksazolidyny **6** z (S)-(+)-alaninolem **336** w roli pomocnika chiralnego pozwoliły mi otrzymać 8-oksoksylopininę **2** z nadmiarami enancjomerycznymi od 51% do 90% w zależności od użytej zasady litoorganicznej do deprotonacji grupy benzyłowej. Najlepszy był *t*-BuLi, przy użyciu którego otrzymałam łatwy do wyizolowania produkt **2** z nadmiarem wynoszącym 84% ee. Produkt czysty enancjomerycznie o >99% ee otrzymałam w wyniku krystalizacji z ługów. W ten sposób czysty enancjomerycznie związek otrzymałam nawet z produktu, którego pierwszy kryształ był wzbogacony zaledwie w 56% w enancjomer (S)-(-)-8-oksoksylopininy **2**.

Addycja przebiegała z 13% wydajnością.

Opracowana przeze mnie synteza 8-oksoksylopininy **2** jest pierwszą skuteczną wykorzystującą metodę addycji anionów benzyłowych do wiązania iminowego prowadzącą do produktu o wysokim wzbogaceniu enancjomerycznym. Oksazolidyna **6** zawierająca pomocnik chiralny pochodzący od (S)-(+)-alaninolu **336** okazała się być dobrym blokiem budulcowym i induktorem chiralności pozwalającym uzyskać naturalnie

występujący enancjomer (S)-(-)-8-oksoksylopininy **2** z wysokim nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym powyżej 99% po krystalizacji produktu **2**.

Publikacje:

1. A. K. Gzella, M. Chrzanowska, A. Dreas, Z. Meissner, „(4S)-(-)-4-Benzyl-2,2-dimethyl-3-o-toluoyl-1,3-oxazolidine”, *Acta Cryst.*, 2010, **E66**, o2850,

Komunikaty Zjazdowe:

- M. Chrzanowska, J. Chrzanowska, Z. Meissner, „Synteza chiralnej pochodnej kwasu 6-metyloweratrowego z ugrupowaniem oksazolidynowym”
VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, **2008**
Program i streszczenia str. 83
- M. Chrzanowska, Z. Meissner, „Asymetryczna synteza 8-oksoksylopininy”,
IV Seminarium Sekcji Chemii Organicznej PTChem „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, Szklarska Poręba, **2008**
Materiały konferencyjne K-12
- M. Chrzanowska, Z. Meissner, (S)-(+)-Alaninol jako pomocnik chiralny w asymetrycznej syntezie 8-oksoksylopininy”
52. Zjazd PTCh, Łódź, **2009**
Materiały konferencyjne str. 68
- M. Chrzanowska, Z. Meissner, „Synteza (S)-(-)-8-oksoksylopininy”
V Seminarium Sekcji Chemii Organicznej PTChem „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, Kudowa Zdrój, **2010**
Materiały konferencyjne K-21

5 Część eksperymentalna

5.1 Uwagi ogólne

5.1.1 Odczynniki

1. Aldehyd weratrowy	Aldrich
2. Glikol etylenowy	POCH
3. Jodek metylu	Sigma-Aldrich
4. <i>n</i> -Butylolit (1,6 M roztwór w heksanie)	Aldrich, Acros
5. <i>s</i> -Butylolit (1,4 M roztwór w cykloheksanie)	Aldrich
6. <i>t</i> -Butylolit (1,7 M roztwór w pentanie)	Aldrich
7. TMEDA	Aldrich
8. Diizopropylamina	Fluka
9. Chlorek kwasu <i>o</i> -toulowego	Aldrich
10. Azotan srebra	Aldrich, POCh
11. Dietyloamina	Aldrich
12. 2-Aminoetanol	Aldrich
13. (S)-(-)-Fenylalaninol	Aldrich
14. (D,L)-Alaninol	Aldrich
15. (S)-(+)-Alaninol	Aldrich
16. Kwas 2-bromo-4,5-dimetoksybenzoesowy	Aldrich
17. 2,2-Dimetoksypropan	Fluka
18. Chlorek tionylu	Aldrich
19. Bromek metylomagnezowy	Aldrich
20. (S,S)-Diaminocykloheksan	Aldrich
21. (R,R)-Diaminocykloheksan	Aldrich
22. (R,R)-Salen	Aldrich
23. Siarczan (-)-sparteiny	Aldrich
24. (+)-Surogat sparteiny	Aldrich
25. (S,S)-2,2'-Izopropylideno-bis(4- <i>tert</i> -butylo-2-oksazolina)	Aldrich

5.1.2 Rozpuszczalniki organiczne

Rozpuszczalniki organiczne oczyszczałam i osuszałam według ogólnie przyjętych zasad podanych w literaturze.¹⁶² Bezwodny tetrahydrofuran przechowywałam nad sodem, a następnie destylowałam znad glinowodoru litu, bezpośrednio przed każdą reakcją. Bezwodny benzen i toluen destylowałam znad sodu, dodatkowo toluen destylowałam znad sodu przed każdą reakcją. Bezwodny aceton destylowałam znad KMnO_4 .

5.1.3 Środki suszące

Stosowałam następujące środki suszące: bezwodny siarczan (VI) sodu, bezwodny chlorek wapnia. Substancje krystaliczne suszyłam w aparacie Abderhaldena (tzw. pistolecie próżniowym) nad P_2O_5 w temperaturze pokojowej lub wyższej.

5.1.4 Chromatografia cienkowarstwowa i kolumnowa.

W celu śledzenia przebiegu reakcji oraz sprawdzenia czystości i jednorodności produktu reakcji stosowałam chromatografię cienkowarstwową na płytkach aluminiowych pokrytych żelazem krzemionkowym 60 F_{254} firmy Merck. Jako eluenty do rozwijania chromatogramów stosowałam następujące mieszaniny rozpuszczalników:

- | | |
|-------------------------------|--------|
| 1. toluen/metanol | 9:1 |
| 2. chloroform/metanol/amoniak | 90:9:1 |
| 3. toluen/octan etylu | 1:1 |
| 4. toluen/octan etylu | 5:95 |

Chromatogramy wywoływałam w świetle lampy UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$), w parach jodu oraz w odczynniku Dragendorffa.

Do chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (70 – 230).

5.1.5 Analizy spektralne

Widma NMR, zarówno ^1H jak i ^{13}C rejestrowane były wobec tetrametylosilanu (TMS), jako wzorca wewnętrznego na aparacie Varian Gemini 300VT lub Bruker Avance 600 MHz. Stosowanym rozpuszczalnikiem był CDCl_3 , a temperatura, w jakiej wykonywano pomiary wynosiła $20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Widma IR rejestrowane były na spektrofotometrze Bruker FT-IR IFS 113v z detektorem DTGS przy rozdzielczości 2 cm^{-1} stosując pastylki KBr dla substancji krystalicznych, dla olejów – film.

Widma masowe wykonano metodami: EI na spektrometrze masowym AMD Intectra Mass AMD 402 oraz GC/MS przy użyciu aparatu Varian 3800 GC/MS.

5.1.6 Inne pomiary

Skręcalność właściwa mierzona była za pomocą polarymetru Perkin Elmer 242B w temperaturze 20°C .

Temperatury topnienia oznaczane były przy pomocy aparatu typu Boetius i nie one były korygowane.

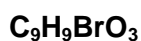
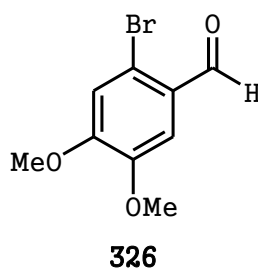
Analiza elementarna wykonana była przy pomocy aparatu Vario EL III.

Analizy HPLC wykonywałam na aparacie firmy Waters zaopatrzonego w detektor spektrofotometryczny Photodiode Array Detector Waters 998 oraz chiralną kolumnę Chiralcel OD-H 250 mm i prekolumnę Chiralcel OD o długości 50 mm.

Objętość nastrzyku wynosiła $20\ \mu\text{l}$. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina rozpuszczalników heksan/2-propanol. Prędkość przepływu wynosiła $0,5\text{ ml/min}$.

5.2 Aldehyd 4,5-dimetoksy-2-bromobenzoesowy **326**

W kolbie okrągłodennej umieściłam aldehyd weratrowy¹⁵⁹ **131** (5,000 g, 30,0 mmol) w kwasie octowym (30,0 ml). Następnie powoli wkropliłam roztwór bromu (3,2 ml, 63,0 mmol) w kwasie octowym (20,0 ml). Roztwór mieszałam na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej. Reakcję pozostawiłam przez noc, a jej postęp kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/metanol 9:1). Następnie dodałam wody destylowanej (70 ml) i ochłodziłam roztwór do temperatury 4 °C. Osad odsączyłam na zimno na lejku Büchnera. Produkt **326** krystalizował w postaci białych igieł z mieszaniny metanol-woda 6:1 (v/v). Produkt **326** o temperaturze topnienia 148-150 °C otrzymałam z wydajnością ilościową.

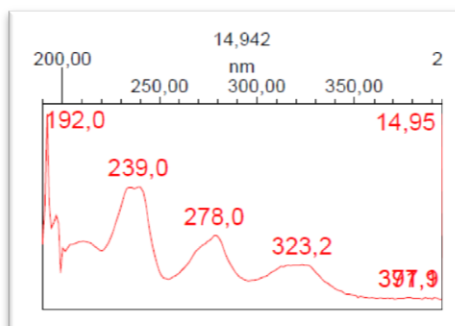


M = 245,07 g/mol

t.t. 148 – 150 °C (lit.¹⁵⁹ 148 – 150 °C)

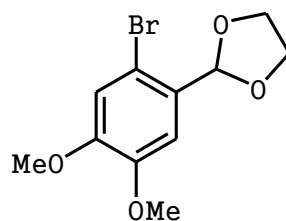
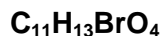
HPLC: t_R = 14,7 min (heksan/izopropanol 80:20)

Widmo UV:



5.3 2-(2-Bromo-4,5-dimetoksyfenylo)-1,3-dioksolan 327

W kolbie okrągłodennej umieściłam aldehyd 3,4-dimetoksy-6-bromobenzoesowy¹⁵⁹ **326** (3,952 g, 16,1 mmol), glikol etylenowy (2 equiv, 1,996 g, 32,2 mmol) oraz hydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,018 equiv, 0,055 g, 0,3 mmol) w bezwodnym benzenie i ogrzewałam do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z użyciem aparatu Deana-Starka przez 2 godziny. Po ochłodzeniu układu do temperatury pokojowej przemyłam roztwór w rozdzielaczu 1% wodnym roztworem NaOH. Powstały osad przesączałam i przemyłam wodą. Przesącz odparowałam do sucha przy użyciu próżniowej wyparki obrotowej. Otrzymałam 4,475 g czystego produktu **327** w postaci białego bezpostaciowego ciała stałego z wydajnością 96%.

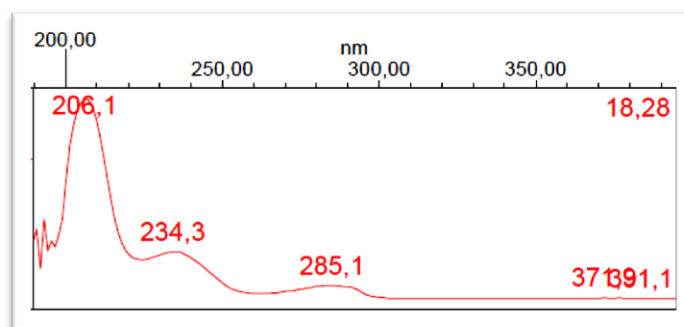
**327**

M = 289,12 g/mol

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 3,89 (s, 3 H, CH₃O), 3,96 – 4,20 (m, 4 H, CH₂), 5,99 (s, 1H, CH), 7,02 (s, 1 H, ArH), 7,11 (s, 1 H, ArH)

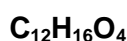
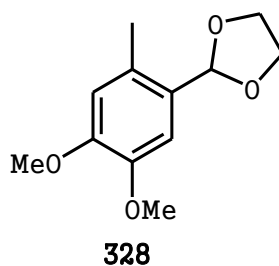
HPLC: *t_R* = 18,3 min (heksan: izopropanol 80: 20)

Widmo UV:



5.4 2-(4,5-Dimetoksy-2-metylofenylo)-1,3-dioksolan 328

Wysuszony acetal¹⁵⁸ **327** (9,293 g, 32,1 mmol) umieściłam w kolbie dwuszyjnej i rozpuściłam w bezwodnym THF (ok. 50 ml) w atmosferze argonu. Układ reakcyjny ochłodziłam do temperatury -72 °C (łaznia izopropanol – stały CO₂), następnie dodałam *n*-BuLi (1,1 equiv, 22,1 ml, 35,4 mmol). Po upływie 30 min wkropliłam roztwór CH₃I (4,75 equiv, 21,7 g, 152,7 mmol) w THF (15 ml). Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/metanol 9:1). Reakcję prowadziłam 2 godziny, po czym pozwoliłam temperaturze układu podnieść się do temperatury pokojowej. Następnie dodałam 20% roztworu NH₄Cl. Rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam 4 razy 25 ml Et₂O. Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam 7,397g brązowego oleju. Analityczną próbkę surowego produktu **328** oczyszczałam chromatograficznie stosując dziesięciokrotny wagowy nadmiar SiO₂ stosując mieszaninę CH₂Cl₂/MeOH 200:1 (v/v) jako eluent. Do przeprowadzenia kolejnego etapu nie oczyszczałam produktu.

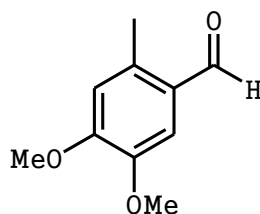
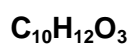
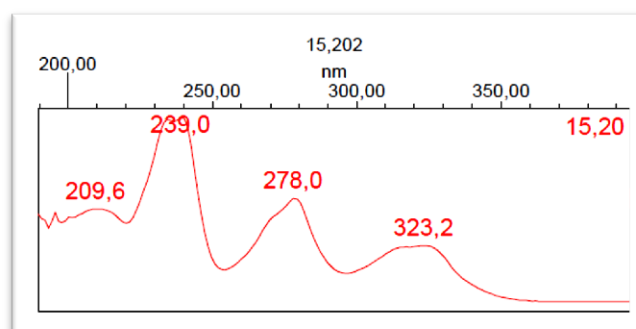


M = 224,25 g/mol

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2,35 (s, 3 H, ArCH₃), 3,87 (s, 3 H, CH₃O), 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 3,89 – 3,98 (m, 2 H, CH₂), 4,02 – 4,22 (m, 2 H, CH₂), 5,90 (s, 1 H, CH), 6,67 (s, 1 H, ArH), 7,09 (s, 1 H, ArH)

5.5 Aldehyd 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowy 329

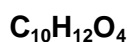
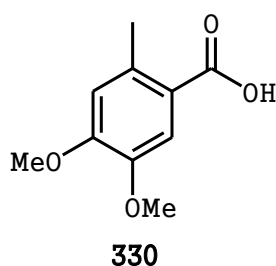
Surowy produkt¹⁵⁸ **328** rozpuściłam w Et₂O (150 ml) poddałam hydrolizie przy użyciu 10% roztworu HCl (30 ml). Po 2 godzinach mieszania na mieszadle magnetycznym rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie 25 ml Et₂O. Połączone ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam olej, który po paru godzinach zakrzepł. Produkt **329** oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej stosując dziesięciokrotny nadmiar wagowy SiO₂. Eluentem był CH₂Cl₂ oraz CH₂Cl₂/MeOH w stosunku 200:1 (v/v). Otrzymałam beżowe bezpostaciowe ciało stałe (5,553 g) z wydajnością 96%.

**329****M** = 180,2 g/mol**t.t.** 71 – 73 °C (lit.¹⁵⁸ t.t. 73 – 74 °C)**¹H NMR** (CDCl₃): δ (ppm): 2,64 (s, 3 H, ArCH₃), 3,92 (s, 3 H, CH₃O), 3,95 (s, 3 H, CH₃O), 6,69 (s, 1 H, ArH), 7,35 (s, 1 H, ArH), 10,22 (s, 1 H, CHO)**HPLC:** t_R = 16,2 min (heksan/izopropanol 80:20)**Widmo UV:**

5.6 Kwas 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowy 330

Azotan srebra¹⁵⁸ (1,44 equiv, 8,150 g, 47,9 mmol) mieszałam z 32,6 ml wody destylowanej za pomocą mieszadła magnetycznego przez 15 min. Następnie dodałam wodny roztwór NaOH (1,630 g w 32,6 ml H₂O) i kontynuowałam mieszanie przez kolejne 15 min. Uzyskany tlenek srebra Ag₂O odsączyłam na leju Büchnera i przemyłam kilkakrotnie wodą. Wilgotny tlenek srebra przeniosłam do kolby zawierającej wodny roztwór NaOH (6,520 g w 54,3 ml H₂O) i mieszałam 15 min w temperaturze 50 – 60 °C. Po upływie 15 min do mieszaniny dodałam aldehyd **329** (5,994 g, 33,3 mmol) rozpuszczony w EtOH (120 ml). Mieszanie kontynuowałam w temperaturze 60 °C. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: octan etylu/toluen 1:1). W tym celu pobierałam małą ilość roztworu i zakwasiłam 20% wodnym roztworem HCl i ekstrahowałam CH₂Cl₂. Po 2,5 godzinach odparowałam EtOH pod zmniejszonym ciśnieniem. Roztwór wodny ekstrahowałam Et₂O (3 x 30 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałam bezpostaciowe ciało stałe (0,890 g), był to głównie wyjściowy aldehyd **329**.

Warstwę wodną zakwasiłam stężonym kwasem solnym do pH ~1. Wypadł biały osad, który rozpuściłam w CH₂Cl₂. Rozdzieliłam warstwy, warstwę wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Połączone ekstrakty organiczne najpierw przemyłam wodą destylowaną a później suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Ekstrakty zawierające produkt **330** odparowałam do sucha. Otrzymałam białe ciało stałe (4,215 g,) z wydajnością 65%. Po rekrytalizacji z octanu etylu z heksanem otrzymałam białe kryształy kwasu **330** z wydajnością 62%.



M = 196,2 g/mol

t.t. 142 – 144 °C (lit.¹⁵⁸ t.t. 139 – 141 °C)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2,63 (s, 3 H, ArCH₃), 3,92 (s, 3 H, CH₃O), 3,94 (s, 3 H, CH₃O), 6,73 (s, 1 H, ArH), 7,62 (s, 1 H, ArH)

GC/MS: $t_R = 19,02$ min, m/z (%): 196,1 (M, 100), 181,1 (27), 150,1 (28), 135,1 (65), 107,1 (26), 66,1 (10), 51,1 (12)

IR: ν cm^{-1} (KBr): 2965 (OH), 2842 (CH_3O), 1690 (C=O)

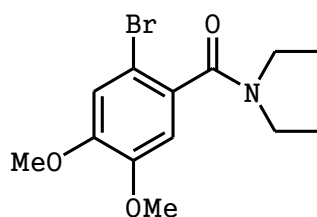
5.7 Przygotowanie chlorku kwasu 2-metylo-4,5-dimetoksybenzoesowego **331** oraz chlorku kwasu 2-bromo-4,5-dimetoksybenzoesowego **324**

Do kwasu 6-metylo-3,4-dimetoksybenzoesowego **330** lub kwasu 2-bromo-4,5-dimetoksybenzoesowego **323** dodałam chlorku tionylu i kroplę DMF, który katalizuje reakcję. Roztwór mieszałam w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z układem do odprowadzania HCl przez godzinę, po czym odparowano nadmiar chlorku tionylu. Otrzymałam biało-żółte ciało stałe o bardzo nieprzyjemnym i drażniącym zapachu. Do kolby dolałam toluenu i jeszcze raz odparowałam w celu usunięcia resztek nieprzereagowanego chlorku tionylu. W kolbie pozostało białe ciało stałe o mniej intensywnym zapachu.

Ilość ml SOCl_3 obliczałam mnożąc masę kwasu podaną w gramach razy 5.¹⁶²

5.8 *N,N*-Dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamid **325**

Dietyloaminę **306** (0,83 ml, 8,0 mM) rozpuściłam w chlorku metylenu (ok. 60,0 ml). Do roztworu dodałam 0,5 M wodny roztwór wodorotlenku potasu (52,0 ml). Następnie ochłodziłam układ do temperatury 0 °C (łaźnia woda – lód). Chlorek kwasowy **324** otrzymany *in situ* z kwasu 2-bromo-4,5-dimetoksybenzoesowego **323** (2,089 g, 8,0 mmol) rozpuściłam w 20 ml CH_2Cl_2 i powoli wkropiłam do roztworu aminy przy intensywnym mieszaniu. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/MeOH 9:1, lub $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9:0,9:0,1). Po 1,5 godziny od dodania chlorku kwasowego rozdzieliłam fazy. Warstwę wodną ekstrahowałam CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na_2SO_4 , po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam żółtawy olej, który rozpuściłam w niewielkiej ilości MeOH i dodałam eteru dietylowego, po ochłodzeniu wypadły białe kryształy amidu **325**. Uzyskałam 2,070 g czystego produktu **325**, co stanowi 82% wydajności.



325



M = 316,19 g/M

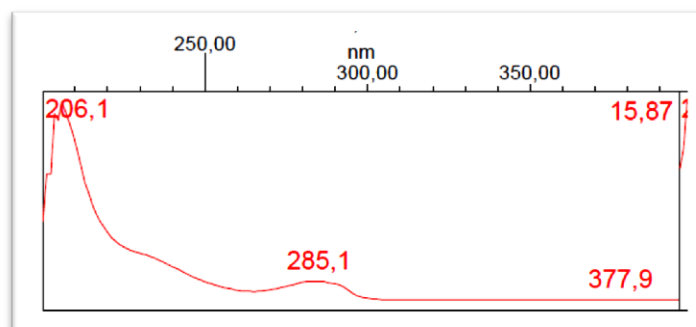
t.t. 103 – 104 °C (lit.¹⁵⁷ t.t. 104 – 105 °C)

¹H NMR: δ (ppm): 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₃), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H, CH₃), 3,19 (q, J = 7,1 Hz, 4 H, CH₂), 3,86 (s, 3 H, CH₃O), 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 6,76 (s, 1 H, ArH), 7,00 (s, 1 H, ArH)

GC/MS: t_R = 15,45 min, m/z (%), 316 (M⁺, 35), 302 (8), 243 (100), 236 (48), 214 (8), 165 (13), 157 (8), 108 (10), 94 (5), 77 (12), 56 (7)

HPLC: t_R = 30,76 min (heksan/izopropanol 90:10)

Widmo UV:



5.9 *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-metylobenzamid **322**

5.9.1 Synteza z *N,N*-dietylo-4,5-dimetoksy-2-bromobenzamidu **325**

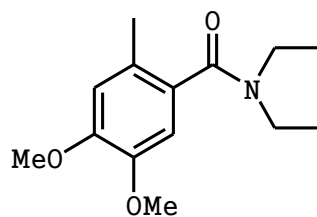
Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. W kolbie dwuszyjnej umieściłam amid **325** (0,976 g, 3,1 mmol), który następnie rozpuściłam w bezwodnym THF (20 ml). Kolbę umieściłam w łaźni izopropanol – stały CO₂, aby obniżyć temperaturę do -72 °C. Dodałam *n*-BuLi (1,5 equiv, 3,3 ml, 3,28 mmol). Roztwór mieszałam przez 10 min, następnie wkropiłam roztwór CH₃I (4,75 equiv, 2,083 g, 14,7 mmol) w THF (10 ml). Przebieg procesu kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC (eluent: CHCl₃/ MeOH/NH₄OH 9:0,9:0,1). Po upływie 2,5 godziny pozwoliłam temperaturze mieszaniny reakcyjnej podnieść się do temperatury -30 °C. Następnie dodałam 20% wodny roztwór NH₄Cl i usunęłam łaźnię chłodzącą. Gdy roztwór osiągnął temperaturę pokojową rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie Et₂O (po 15 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Eter dietylowy odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymałam pomarańczowy gęsty olej.

Produkt **325** oczyściłam na kolumnie chromatograficznej stosując piętnastokrotny nadmiar wagowy SiO₂. Jako eluent stosowałam mieszaniny rozpuszczalników: CH₂Cl₂/MeOH w stosunku objętościowym 200:1 oraz 100:1. Otrzymałam bezpostaciowe ciało stałe (0,266 g) z wydajnością 34%.

5.9.2 Synteza z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330**

Chlorek kwasowy **331** otrzymałam postępując wg preparatyki ogólnej z kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoowego **330** (0,981 g, 5,0 mmol).

Dietyloaminę **306** (0,367 g, 5,0 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (50,0 ml). Do roztworu dodałam 0,5 M roztwór KOH (32,5 ml). Następnie ochłodziłam układ roztwór do temperatury 0 °C (łaźnia woda – lód). Chlorek kwasowy **331** rozpuściłam w 15 ml chlorku metylenu i powoli wkropiłam do roztworu aminy **306** intensywnie mieszając. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/MeOH 9:1, lub CHCl₃/MeOH/NH₄OH 9:0,9:0,1). Po upływie 2,5 godziny od dodania chlorku kwasowego rozdzieliłam warstwy. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie chlorkiem metylenu (po 20 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam żółtawy przezroczysty olej, który szybko zakrzepł. Produkt **322** rozpuściłam w Et₂O, po ochłodzeniu wypadły kryształy amidu. Amid **322** uzyskałam z wydajnością ilościową 1,236 g.



322

C₁₄H₂₁NO₃

M = 251,32 g/mol

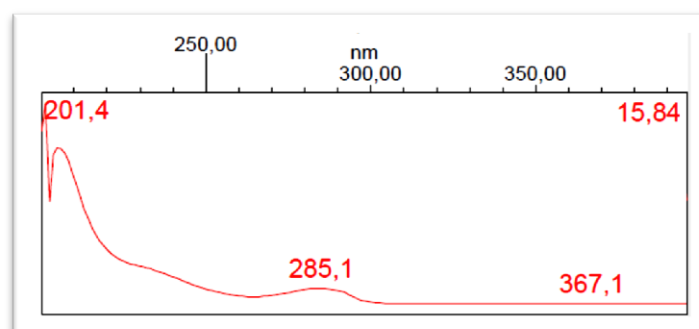
t.t. 58 – 60 °C (w lit.¹⁵⁸ jako olej)

¹H NMR: δ (ppm): 1,05 (t, J = 7,1, 3 H, CH₃), 1,26 (t, J = 7,1, 3 H, CH₃), 2,23 (s, 3 H, ArCH₃), 3,16 (q, J = 7,1 Hz, 2 H, CH₂), 3,84 – 3,90 (m, 2 H, CH₂), 3,85 (s, 3 H, CH₃O), 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 6,69 (s, 2 H, ArH)

GC/MS: t_R = 13,25 min, m/z (%), 251 (M⁺, 5), 236 (22), 179 (100), 151 (20), 136 (9), 93 (5), 78 (5)

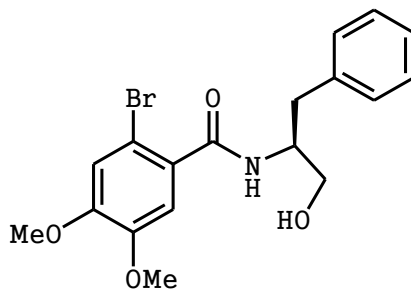
HPLC: t_R = 15,84 min (heksan/izopropanol 65:35)

Widmo UV:



5.10 (2S)-2-(4,5-Dimetoksy-2-bromobenzamido)-3-fenylpropanol 334

(S)-(-)-Fenylalaninol **121** (2,268 g, 15,0 mmol) rozpuściłam w CH₂Cl₂ (120 ml). Do roztworu dodałam 0,5 M roztwór KOH (97,5 ml). Następnie ochłodziłam układ do temperatury 0 °C (łaznia woda – lód). Chlorek kwasowy **324**, wytworzony in situ z kwasu **323** (3,916 g, 15,0 mmol), rozpuściłam w 25 ml CH₂Cl₂ i powoli wkropiłam do roztworu aminoalkoholu przy bardzo intensywnym mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego. Roztwór zmętniał – wytrącił się biały osad. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/ MeOH 9:1 lub CHCl₃/MeOH/NH₄OH 9:0,9:0,1). Reakcję pozostawiłam z mieszaniem przez noc na mieszadle magnetycznym. Po zakończeniu reakcji osad odsączyłam na lejku Büchnera, a warstwy przesącza rozdzieliłam. Warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie CH₂Cl₂ (porcjami po 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam ilościowo białe ciało stałe, które połączyłam z odsączonym osadem. Amid **334** rekrystalizowałam ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w MeOH, po rozpuszczeniu amidu **334** dodałam wody destylowanej. Czysty produkt **334** w postaci białych igieł uzyskałam z wydajnością 85% (5,027 g).

**334**

M = 394,26 g/mol

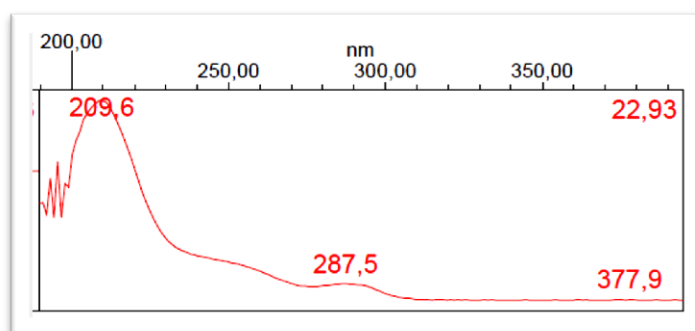
t.t. 191 – 193 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 2,54 (s, 1 H, OH) zanika po wytrząśnięciu z D_2O , 3,01 (dd, $J = 7,4$ Hz i $J = 1,5$ Hz, 2 H, ArCH_2), 3,70 – 3,76 (m, 1 H, CH_2OH), 3,78 – 3,84 (m, 1 H, CH_2OH), 3,86 (s, 3 H, CH_3O), 3,89 (s, 3 H, CH_3O), 4,89 – 4,44 (m, 1 H, CHN), 6,48 – 6,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, NH), 6,97 (s, 1 H, ArH), 7,09 (s, 1 H, ArH), 7,26 – 7,33 (m 5 H, ArH)

GC/MS: $t_R = 9,92$ min, m/z (%): 302 [$\text{M}^+ - (\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2+1)$, 8], 284 (25), 243 (100), 201 (5), 177 (31), 162 (7), 134 (6), 91 (44), 65 (19)

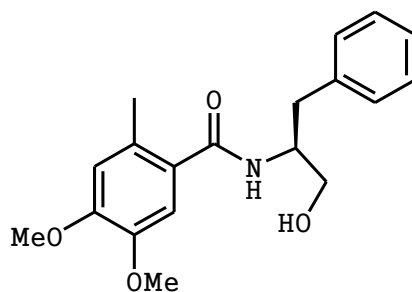
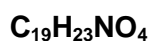
HPLC: $t_R = 22,95$ min (heksan/izopropanol 80:20)

Widmo UV:



5.11 (2S)-2-(4,5-Dimetoksy-2-metylobenzamido)-3-fenylpropanol 333

(S)-(-)-Fenylalaninol **121** (1,2 equiv, 0,726 g, 4,8 mmol) rozpuściłam w CH₂Cl₂ (150 ml). Do roztworu dodałam 0,5 M roztwór KOH (26 ml). Następnie ochłodziłam układ do temperatury 0 °C (łaznia woda – lód). Chlorek kwasowy **331**, wytworzony *in situ* z kwasu **330** (0,785 g, 4,0 mmol), rozpuściłam w 20 ml CH₂Cl₂ i powoli wkropliłam do roztworu aminoalkoholu przy bardzo intensywnym mieszaniu. Roztwór zmętniał – wytrącił się biały osad. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: CHCl₃/ MeOH/ NH₄OH 9:0,9:0,1). Po zakończeniu reakcji – ok. 1,5 godziny - osad odsączyłam na lejku Büchnera, a warstwy przesączu rozdzieliłam. Warstwę wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam białe ciało stałe, które połączyłam z odsączonym osadem. Amid **333** rekrystalizowałam MeOH z dodatkiem Et₂O. Czysty produkt w postaci białych igieł uzyskałam z wydajnością 84% (1,11 g). Warstwę wodną silnie zakwasiłam stężonym kwasem solnym i ekstrahowałam trzykrotnie CH₂Cl₂ (porcjami po ok 15 ml). Odzyskałam 0,078 g nieprzereagowanego kwasu 6-metylo-3,4-dimetoksybenzoesowego **330**.

**333**

M = 329,39 g/mol

t.t. 186 – 188 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,61 (s, 1 H, OH) zanika po wytrząśnięciu z D₂O, 2,28 (s, 3 H, ArCH₃), 2,88 – 3,08 (m, 2 H, ArCH₂), 3,70 – 3,91 (m, 2 H, CH₂OH), 3,78 (s, 3 H, CH₃O), 3,87 (s, 3 H, CH₃), 4,34 – 4,43 (m, 1 H, CHN), 5,89 (d, J = 7,1 Hz, 1 H, NH), 6,64 (s, 1 H, ArH), 6,68 (s, 1 H, ArH), 7,24 – 7,34 (m, 5 H, ArH)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 19,52 (CH_3Ar), 36,53 (CH_2), 53,51 (CH), 55,87 (CH_3O), 56,04 (CH_3O), 62,21 (CH_2), 110,37 (CH), 113,69 (CH), 126,82 (CH), 127,51(C), 128,8 (2 x CH), 129,16 (C), 129,22 (2 x CH), 137,65 (C), 146,59 (C), 150 (C), 170,5 (C=O)

MS: m/z (%): 329 (M^+ , 12), 311 (1), 298 (1), 238 (12), 220 (3), 195 (15), 179 (100), 151 (11), 136 (8), 107 (3), 91 (19), 65 (9)

IR: ν cm^{-1} (KBr): 3334 (NH), 3279 (OH), 1634 (C=O)

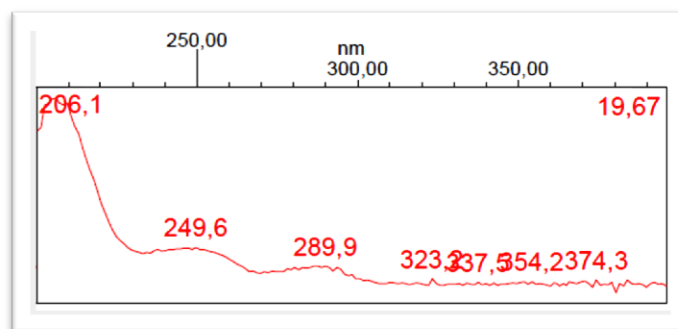
Analiza elementarna dla dla $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \times 1/3 \text{H}_2\text{O}$

- Obliczono: C 68,04%; H 7,11%; N 4,18%
- Znalaziono: C 67,87%; H 6,81%; N 3,95%

$[\alpha]_D$ -40,12 (c 0,41; CHCl_3)

HPLC: $t_R = 19,7$ min (heksan/izopropanol 65:35)

Widmo UV:

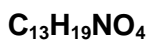
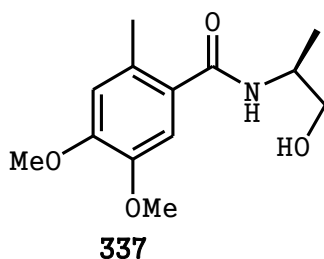


5.12 (2S)-2-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzamido)-1-propanol **337**

Chlorek kwasowy **331** otrzymałam *in situ* według ogólnej preparatyki. Do reakcji użyłam kwasu 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowego **330** (2,596 g, 13,2 mM).

(S)-Alaninol **336** (0,992 g, 13,2 mM) rozpuściłam w CH₂Cl₂ (120 ml), dodałam 0,5 M roztwór KOH (85,8 ml) i ochłodziłam mieszaninę do 0 °C (łaznia woda – lód), po czym powoli dodałam chlorek kwasowy **331** rozpuszczony w jak najmniejszej ilości CH₂Cl₂. Po upływie 1,5 godziny usunęłam łąźnię i kontynuowałam mieszanie w temperaturze pokojowej przez noc. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent CHCl₃/MeOH/NH₄OH 9:0,9:0,1). Następnie rozdzieliłam warstwy, warstwę wodną ekstrahowałam trzykrotnie chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam beżowy olej, który od razu zaczął krzepnąć. Czysty amid **337** wykryształizowałam z mieszaniny MeOH/Et₂O. Otrzymałam białe kryształy związku o masie 2,340 g, co stanowiło 70% wydajności.

Warstwę wodną silnie zakwasiłam stężonym kwasem solnym i ekstrahowałam trzykrotnie CH₂Cl₂ (porcjami po 15 ml). Odzyskałam nieprzereagowany kwas 4,5-dimetoksy-2-metylobenzoesowy **330**.



M = 253,29 g/mol

t.t. 133 – 135 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3 H, CH₃), 2,38 (s, 3 H, Ar CH₃), 3,31 – 3,34 (m, 1 H, OH) – zanikał po wytrząsaniu z D₂O, 3,59 – 3,61 (m, 1 H, CH₂), 3,70 – 3,75 (m, 1 H, CH₂), 3,84 (s, 3 H, CH₃O), 3,87 (s, 3 H, CH₃O), 4,17 – 4,22 (m, 1 H, CH), 6,13 (d, J = 7,2 Hz, 1 H, NH), 6,64 (s, 1 H, ArH), 6,91 (s, 1 H, ArH)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 17,00 (CH_3), 19,57 (ArCH_3), 48,05 (CH), 55,81 (CH_3O), 56,06 (CH_3O), 66,88 (CH_2), 110,60 (Ar: CH), 113, 62 (Ar: CH), 127,89 (Ar: C-1), 128,66 (Ar: C-6), 146,59 (Ar: C-3), 149,94 (Ar: C-3), 170,28 (C=O)

GC/MS: $t_R = 13,67$ min, m/z (%): 253 (M^+ , 5), 235 (43), 220(49), 192 (15), 179 (100), 165 (10), 151 (20), 136 (10), 107 (10), 77 (15)

Analiza elementarna dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($\times 1/3 \text{H}_2\text{O}$):

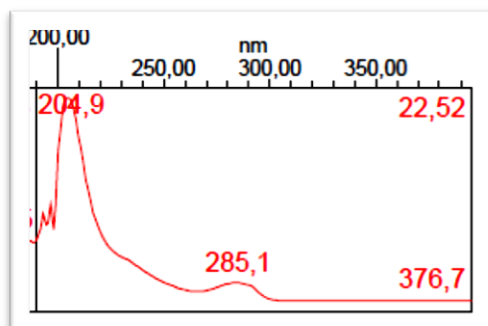
- Obliczono: C 60,22%; H 7,64%; N 5,40%
- Znalaleziono: C 60,41%; H 7,80%; N 5,42%

$[\alpha]_D -5,9$ (c 0,97; CHCl_3)

$[\alpha]_D +6,4$ (c 1,2; MeOH)

HPLC: $t_R = 22,52$ min (heksan/izopropanol 80:20)

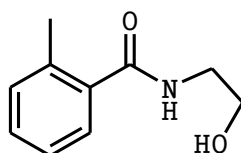
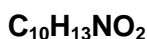
Widmo UV:



5.13 2-(*o*-Toluiloamido)etanol 308

Do β -hydroksyetyloaminy **307** (1,220 g, 20 mmol) rozpuszczonej w chlorku metylenu (160 ml), w temperaturze pokojowej, dodałam wodny roztwór 0,5 M KOH (130 ml). Następnie ochłodziłam mieszaninę do 0 °C (łaznia woda - lód) i wkropliłam powoli, chlorek kwasu *o*-toluiloowego **113** (1,1 equiv, 3,390 g, 22,0 mM) intensywnie mieszając za pomocą mieszadła magnetycznego. Mieszanie kontynuowałam przez 3 godziny. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: octan etylu/toluen 1:1).

Rozdzieliłam warstwy, warstwę wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (4 x 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam bezbarwny olej z wydajnością 77% (2,741 g).

**308**

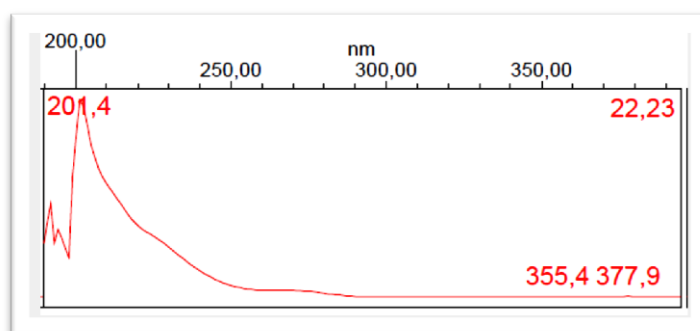
M = 179,22 g/mol

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2,42 (s, 3 H, ArCH₃), 2,76 (s, 1 H, OH) – znika po wytrząśnięciu z D₂O, 3,55 (t, J = 5,0 z, 2 H, CH₂N), 3,77 (t, J = 5,0 Hz, 2 H, CH₂OH), 6,44 (s, 1 H, NH), 7,14 – 7,35 (m, 4 H, ArH)

MS: m/z (%): 179 (M⁺, 11), 161 (9), 146 (5), 136 (15), 119 (100), 91 (50)

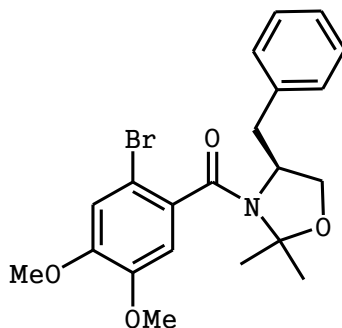
HPLC: t_R = 22,23 min (heksan/izopropanol 80:20)

Widmo UV:



5.14 (4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-bromobenzoilo)-4-benzylookszolidyna 335

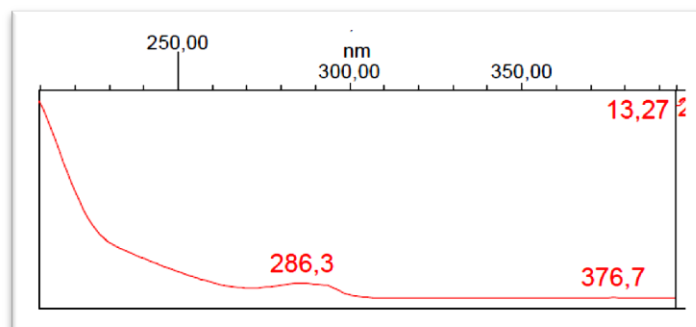
Amid **334** (1,900 g, 4,8 mmol) umieściłam w kolbie okrągłodennej i dodałam bezwodnego benzenu (40 ml). W temperaturze pokojowej amid nie rozpuszczał się w benzenie, mimo to dodałam kolejne reagenty: 2,2-dimetoksypropan (16,6 equiv, 0,847 g, 80,0 mmol) i katalizator: kwas *p*-toluenosulfonowy (monohydrat) (0,27 equiv, 0,247 g, 1,3 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w rurkę ze środkiem suszącym przy intensywnym mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/MeOH 9:1). Po 2 godzinach ogrzewania temperaturę układu reakcyjnego powoli doprowadziłam do temperatury pokojowej. Z roztworu odmyłam kwas *p*-toluenosulfonowy przemywając 1% roztworem NaOH. Rozdzieliłam warstwy, warstwę organiczną suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam jasnopomarańczowy olej, który dalej oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej stosując dziesięciokrotny nadmiar wagowy SiO₂ i CH₂Cl₂ oraz CH₂Cl₂/MeOH 200:1, jako eluenty. Wydajność wynosiła 76% (1,584 g).

**335**

M = 434,32 g/mol

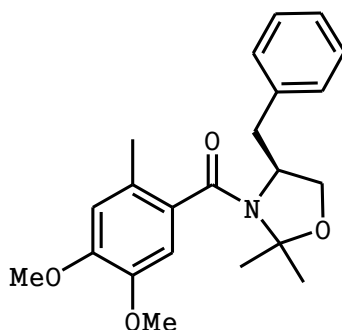
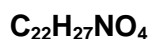
¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,72 (s, 3 H, CH₃), 1,86 (s, 3 H, CH₃), 2,63 – 2,81 (m, 2 H, ArCH₂), 3,79 – 3,91 (m, 2 H, CH₂), 3,88 (s, 3 H, CH₃OH), 3,95 (s, 3 H, CH₃OH), 4,16 – 4,23 (m, 1 H, CH), 6,64 – 6,67 (m, 2 H, ArH), 6,90 (s, 1 H, ArH), 7,06 (s, 1 H, ArH), 7,16 – 7,19 (m, 3 H, ArH)

HPLC: t_R = 13,57 min heksan: izopropanol 65: 35



5.15 (4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-benzyloksazolidyna 5

Amid **333** (1,106 g, 3,4 mmol) umieściłam w kolbie i dolałam bezwodnego benzenu (70 ml). Następnie dodałam kolejne reagenty: 2,2-dimetoksypropan (16 equiv, 5,590 g, 53,8 mmol) oraz katalizator: kwas *p*-toluenosulfonowy (monohydrat) (0,26 equiv, 0,166 g, 0,87 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia benzenu pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w rurkę ze środkiem suszącym przy intensywnym mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: toluen/MeOH 9:1). Po 2 godzinach temperaturę układu reakcyjnego powoli doprowadziłam do temperatury pokojowej i zobojętniłam przemywając 1% roztworem NaOH. Rozdzieliłam warstwy, warstwę organiczną suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik. Otrzymałam ciemny pomarańczowo-brązowy olej, który dalej oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej stosując piętnastokrotny nadmiar wagowy żelu. Produkt **5** wymyłam mieszaniną heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 85:15 i 80:20. Produkt krystalizowałam z Et₂O. Oksazolidynę **5** uzyskałam w postaci białych kryształów z wydajnością 49% (0,616 g).

**5****M** = 369,45 g/mol**t.t.** 118 – 120 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,71 (s, 3 H, CH₃), 1,87 (s, 3 H, CH₃), 2,29 (s, 3 H, ArCH₃), 2,65 – 2,77 (m, 2 H, ArCH₂), 3,60 – 3,80 (m, 3 H, CH₂O, CHN), 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 3,93 (s, 3 H, CH₃O), 6,77 (s, 1 H, ArH), 6,84 (s, 1 H, ArH), 7,15 – 7,20 (m, 5 H, ArH)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 18,49 (ArCH_3), 23,11 (CH_3), 27,03 (CH_3), 40,34 (ArCH_2), 56,05 (CH_3O), 56,25 (CH_3O), 61,02 (CH), 66,15 (CH_2), 76,58 (C), 95,40 (C), 109,13 (CH), 113,30 (CH), 126,53 (CH), 128,56 (2 x CH), 128,82 (2 x CH), 129,81 (C), 137,34 (C), 147,03 (C), 149,11 (C), 167,49 ($\text{C}=\text{O}$)

MS: m/z (%): 369,3 (M^+ , 9), 311,3 (4), 278,1 (8), 220,1 (12), 206,2 (3), 179,1 (100), 151,1 (8), 121,1 (3), 91,1 (7), 65,1 (4)

IR: ν cm^{-1} (KBr): 1635 ($\text{C}=\text{O}$)

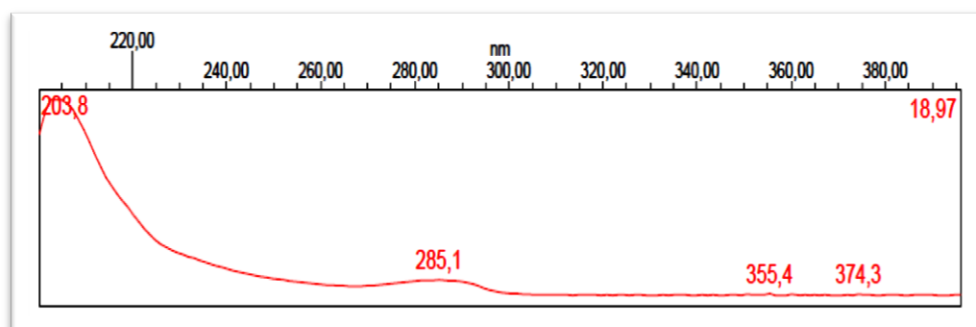
Analiza elemntarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \times 1/8 \text{H}_2\text{O}$:

- Obliczono: C 71,08%; H 7,38%; N 3,78%
- Znaleziono: C 71,11%; H 7,34%; N 3,75%

$[\alpha]_D$ -46,03 (c 0,315; CHCl_3)

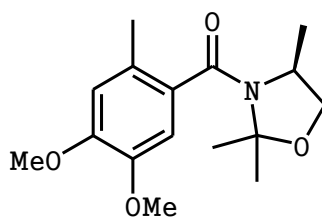
HPLC: t_R = 18,97 min (heksan: izopropanol 65: 35)

Widmo UV:

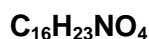


5.16 (4S)-2,2-Dimetylo-3-(4,5-dimetoksy-2-metylobenzoilo)-4-metylookszolidyna **6**

Amid **337** (2,336 g, 7,9 mol) umieściłam w kolbie okrągłodennej i dodałam bezwodnego benzenu (110 ml). Następnie dodałam 2,2-dimetoksypropan (16 equiv, 13,146 g, 126,4 mmol) oraz katalizator: kwas *p*-toluenosulfonowy – monohydrat (0,390 g, 2,1 mmol). Reakcję prowadziłam w łagodnym wrzeniu pod chłodnicą zwrotną na mieszadle magnetycznym. Chłodnicę zwrotną zabezpieczyłam rurką ze środkiem suszącym. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent: octan etylu/toluen 1:1). Po dwóch godzinach układ powoli doprowadziłam do temperatury pokojowej i katalizator odmyłam przemywając 1% roztworem NaOH. Rozdzieliłam warstwy, warstwę organiczną suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym odparowałam rozpuszczalnik po zmniejszonym ciśnieniu. Otrzymałam beżowy olej, który dalej oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej. Stosowałam dwudziestokrotny nadmiar SiO₂. Jako eluentu używałam mieszaniny heksanu i octanu etylu w stosunkach objętościowych 90: 10, 80: 20 oraz 75:35. Wydajność reakcji wynosiła 73%. Produkt **6** otrzymałam w postaci bezbarwnego oleju.



6



M = 293,36 g/mol

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3 H, CH₃), 1,70 (s, 3 H, CH₃), 1,81 (s, 3 H, CH₃), 2,27 (s, 3 H, ArCH₃), 3,67 (doublet d, J = 1,5 Hz, 2 H, CH₂), 3,87 (s, 3 H, CH₃O), 3,88 (s, 3 H, CH₃O), 4,02 – 4,07 (m, 1 H, CH), 6,68 (s, 1 H, ArH), 6,73 (s, 1 H, ArH)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 18,33 (ArCH₃), 20,54 (CH₃), 23,28 (CH₃), 26,92 (CH₃), 54,54 (CH), 55,82 (CH₃O), 56,10 (CH₃O), 69,60 (CH₂), 95,25 (C(CH₃)₂), 109,14 (CH), 113,14 (CH), 125,96 (C-1), 129,94 (C), 146,85 (C), 149,00 (C), 167,66 (C=O)

GC/MS: $t_R = 17,39$ min, m/z (%): 293 (M^+ , 7), 235 (5), 220 (5), 179 (100), 151 (9), 136 (6), 120 (3), 107 (2), 93 (2)

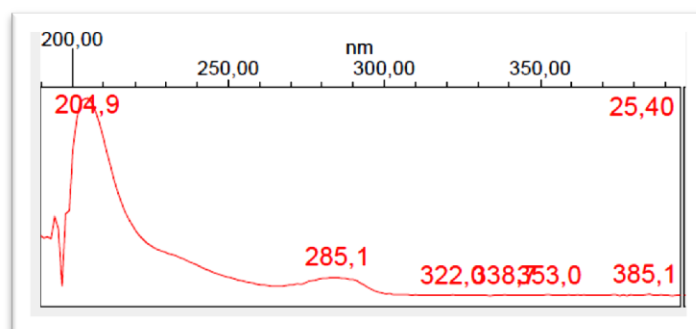
Analiza elementarna dla $C_{16}H_{23}NO_4 \times 4/5 H_2O$:

- Obliczono: C 62,44%; H 8,06%; N 4,55%
- Znaleziono: C 62,13%; H 8,25%; N 4,18%

$[\alpha]_D +46,84$ (c 0,55; $CHCl_3$)

HPLC: $t_R = 25,40$ min (heksan: izopropanol 80: 20)

Widmo UV:

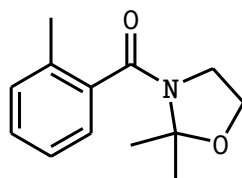
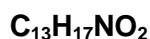


5.17 2,2-Dimetylo-3-*o*-toluiloaksolidyna 4

N- β -Hydroksyetyloamid kwasu *o*-toluiloowego **308** (1,875 g, 10,5 mmol) rozpuściłam w bezwodnym acetonie (60 ml), następnie dodałam 2,2-dimetoksypropan (16 equiv, 17,472 g, 168,0 mmol) oraz hydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,26 ekw, 0,052 g, 2,73 mmol), będący katalizatorem. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC. Reakcję prowadziłam 4 godziny w temperaturze pokojowej, na mieszadło magnetycznym. Po upływie 4 godzin roztwór zneutralizowałam 10% roztworem Na₂CO₃ (ok 10 ml). Aceton odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałą warstwę wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Frakcje organiczne połączyłam, suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, następnie odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Produkt **4** oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej stosując dziesięciokrotny nadmiar wagowy SiO₂. Jako eluentu używałam CH₂Cl₂, następnie CH₂Cl₂/MeOH 200:1 (v/v). Otrzymałam czysty **4** produkt w postaci bladożółtego, przezroczystego oleju (1,024 g) z wydajnością 45%.

Po zwiększeniu polarności eluentu wymyłam z kolumny chromatograficznej nieprzereagowany amid **308**.

**4****M** = 219,28 g/mol

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,75 (s, 6 H, CH₃), 2,33 (s, 3 H, ArCH₃), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, NCH₂), 3,92 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂), 7,14 – 7,35 (m, 4 H, ArH)

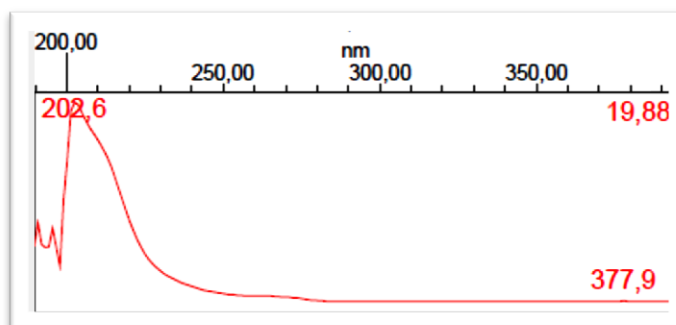
MS: m/z (%): 219 (M⁺, 2), 204 (20), 188 (0,4), 161 (4), 146 (0,6), 133 (1), 119 (100), 91 (29)

Analiza elementarna dla $C_{13}H_{17}NO_2 \times 1/8 H_2O$:

- Obliczono: C 71,23%; H 7,82%; N 6,39%
- Znaleziono: C 70,78%; H 7,99%; N 6,29%

HPLC: $t_R = 19,88$ min (heksan/izopropanol 80:20)

Widmo UV:



5.18 6,7-Dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina **3**

6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** otrzymałam według typowej receptury¹⁴⁵ (metodą cyklizacji Bischlera-Napieralskiego) z homoweratryloaminy.

5.19 2,3-Dimetoksy-8-oksoberbina **1**

Preparatyka ogólna:

Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu, w bezwodnym toluenie lub bezwodnym, destylowanym THF. Do roztworu liganda^{*87} (1,2 equiv) w 10 ml rozpuszczalnika w temperaturze -72 °C dodałam *n*-BuLi (1,2 equiv, w przypadku DACH 6 equiv). Roztwór mieszałam na mieszadle magnetycznym przez 20 min, po czym wkropliłam roztwór amidu **4** (1 equiv) w odpowiednim rozpuszczalniku (7 ml). Mieszanie kontynuowałam w temperaturze -72 °C, przez 25 min. Następnie wkropliłam roztwór 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** (1 equiv) w niewielkiej ilości rozpuszczalnika (7 ml). Reakcję prowadziłam przez ok 1,5 godziny od momentu wkroplenia 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3**. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (eluent octan etylu/toluen 1:1). Reakcję przerwałam w temperaturze -72 °C dodając 5% roztworu HCl. Gdy mieszanina reakcyjna osiągnęła temperaturę pokojową dodałam ok. 20 ml Et₂O w celu zwiększenia objętości frakcji organicznej.

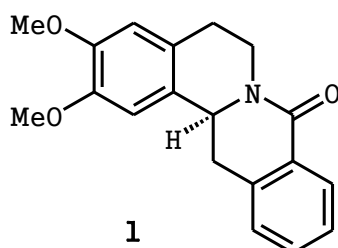
Rozdzieliłam warstwy. Warstwę organiczną przemywałam czterokrotnie 5% wodnym roztworem HCl (po 2 ml). Następnie suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. 2,3-Dimetoksy-8-oksoberbina **1** krystalizowała z eteru dietylowego, dając białe kryształki.

Kwaśną frakcję wodną alkalizowałam dodając stałego KOH do pH 12-13. Następnie ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 10 ml). Ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄. Odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam żółty gęsty olej, którego głównym składnikiem była nieprzereagowana dihydroizochinolina **3**.

(-)-Sparteinę **111** użytą w reakcji otrzymałam z siarczanu sparteiny, poprzez zalkalizowanie pastylkami NaOH i ekstrakcję eterem dietylowym wysuszonym wcześniej nad KOH.

4 (1 equiv)	L*	Rozp.	ee
0,065 g, 0,3 mmol	(<i>R,R</i>)-salen 314	Toluen	Brak produktu
0,153 g, 0,7 mmol	(<i>R,R</i>)-DACH 313	Toluen	Brak produktu
0,153 g, 0,7 mmol	(<i>S,S</i>)-DACH 313	Toluen	Brak produktu
0,91 g, 0,4 mmol	(<i>S</i>)-bisoksazolina 315	Toluen	Racemat
0,175 g, 0,8 mmol	(-)-sparteina 111	Toluen	57%, (<i>S</i>)
0,071 g, 0,3 mmol	(-)-2-metylosparteina 316	Toluen	Brak produktu
0,110 g, 0,5 mmol	(-)-2-metylosparteina 316	THF	Racemat
0,093 g, 0,4 mM	(+)-surogat sparteiny 317	Toluen	60%, (<i>R</i>)

Tabela 11

**1****M** = 309,36 g/mol**t.t.** = 169 – 171 °C (lit.⁹² 169 – 171 °C)

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2,75 – 2,83 (m, 1 H, H-5), 2,94 – 3,03 (m, 3 H, H-5, H-6, H-13), 3,23 (dd, J = 3,6; 15,7 Hz, 1 H, H-13), 3,90 (s, 3 H, OCH₃), 3,92 (s, 3 H, OCH₃), 4,88 (dd, J = 3,6; 13,2 Hz, 1 H, H-13a), 5,00 – 5,30 (M, 1 H, H-6), 6,71 (s, 1 H, H-4), 6,73 (s, 1 H, H-1), 7,26 – 7,29 (m, 1 H, ArH), 7,38 – 7,50 (m, 2 H, ArH), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-9)

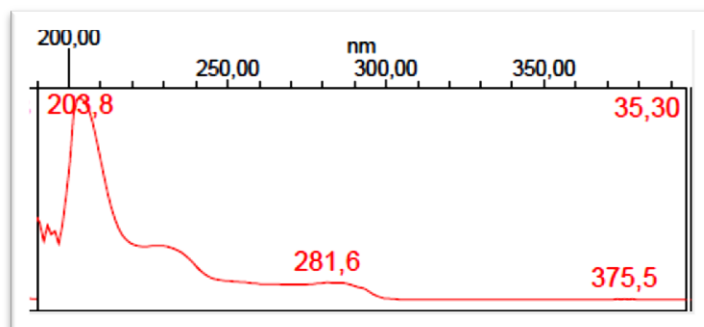
MS: m/z (%): 309 (100, M⁺), 308 (81), 294 (40), 278 (32), 190 (19), 176 (11), 118 (54), 90 (59)

IR: ν cm⁻¹ (KBr): 1653 (C=O)

$[\alpha]_D$ -243,4 (c 0,475; CHCl₃) dla próbki (S)-1 z 57% ee {lit.⁹² dla próbki związku 1 optycznie czystego $[\alpha]_D$ -413,8 (c 0,359; CHCl₃)}

HPLC: (R)-1: t_R = 30,38 min, (S)-1: t_R = 35,30 min (heksan/izopropanol 80:20)

Widmo UV:



5.20 8-Oksoksylopinina 2

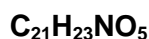
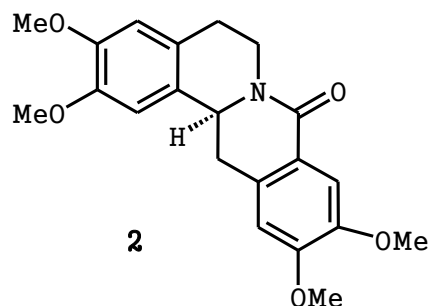
Reakcje otrzymywania racemicznej 8-oksoksylopininy oraz reakcje w wersji asymetrycznej prowadziłam według wspólnego ogólnego przepisu.

Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Amid **322**, **5** lub **6** rozpuściłam w bezwodnym THF (15 ml). Roztwór schłodziłam do temperatury $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ (łaźnia izopropanol – stały CO_2) i dodałam R-Li w celu wygenerowania karboanionu. Roztwór powinien przybrać zabarwienie bordowe, które jest charakterystyczne dla karboanionów toluilowych. Po 3 – 25 min (zależnie od utrzymywania się koloru bordowego) wkropiłam roztwór 6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinoliny **3** w bezwodnym THF (10 ml). Przebieg reakcji kontrolowałam przy pomocy TLC (eluent: toluen/octan etylu 1:1). Następnie w celu zakończenia reakcji, w temperaturze $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ dodałam roztwór 5% HCl. Gdy temperatura układu doszła do temperatury pokojowej rozdzieliłam warstwy, warstwę organiczną kilkakrotnie przemywałam 5% roztworem HCl (porcjami po 2 ml do momentu aż warstwa wodna przestała przyjmować żółte zabarwienie). Warstwę organiczną suszyłam nad bezwodnym Na_2SO_4 , po czym odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej oczyszczałam chromatograficznie stosując dwudziestokrotny nadmiar wagowy SiO_2 . Eluentem była mieszanina heksan/octan etylu 70:30 oraz 60:40. Otrzymałam produkt **2** w postaci bladobeżowego ciała stałego, które krystalizowało po rozpuszczeniu w kilku kroplach chlorku metylenu i dodaniu eteru dietylowego. Otrzymałam drobne kryształki 8-oksoksylopininy **2**.

Warstwę wodną zalkalizowałam przy użyciu pastylek KOH do pH ~ 13 , dalej ekstrahowałam trzykrotnie Et_2O (3 x 10 – 15 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłam nad bezwodnym Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. W warstwie tej znajdowała się głównie nieprzereagowana dihydroizochinolina **3**.

Wyniki eksperymentów przeprowadzonych w celu uzyskania racemicznej 8-oksoksylopininy przedstawiam w tabeli poniżej.

322 mmol	322:3	Zasada (equiv)	Czas gen. anionu	ee (S)
0,64	1,3:1	<i>n</i> -BuLi (1,5)	10 min	racemat
2,00	4:1	<i>n</i> -BuLi (1,2)	20 min	racemat
0,70	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,1)	15 min	racemat



M = 369,41 g/mol

t.t. = 193 – 197 °C

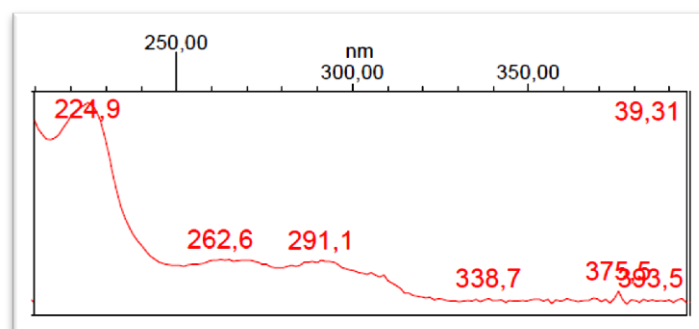
¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2,92 – 2,97 (m, 4 H, CH₂), 3,12 – 3,18 (dd, J = 3,45 Hz, 1 H, CH₂), 3,90 (s, 3 H, CH₃O), 3,91 (s, 3 H, CH₃O), 3,95 (s, 3 H, CH₃O), 3,96 (s, 3 H, CH₃O), 4,87 (d, J = 3,7 Hz, 1 H, CH₂), 4,97 – 5,00 (m, 1 H, CH), 6,70 (s, 1 H, ArH), 6,71 (s, 1 H, ArH), 6,73 (s, 1 H, ArH), 7,65 (s, 1 H, ArH)

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 29,22 (CH₂), 37,65 (CH₂), 38,65 (CH₂), 55,24 (CH), 55,89 (CH₃O), 56,02 (CH₃O), 56,08 (CH₃O), 56,10 (CH₃O), 108,70 (CH), 109,13 (CH), 110,68 (CH), 111,39 (CH), 121,62 (C), 127,300 (C), 127,71 (C), 130,94 (C), 147,87 (C), 147,93 (C), 148,17 (C), 151,85 (C), 164,69 (C=O)

GC/MS: t_R = 26,99 min, m/z (%): 369,2 (72, M), 354,2 (35), 338,2 (23), 207,0 (7), 178,1 (60), 150,1 (100), 107,1 (12), 77,0 (23)

HPLC: (*R*)-nr: t_R = 33,60 min; (*S*)-nr: t_R = 39,31 (heksan/izopropanol 65:35)

Widmo UV:



Poniżej przedstawiam wyniki eksperymentów z udziałem chiralnych oksazolidyn **5** i **6**.

Amid (mmol)	amid:3	Zasada (equiv)	Czas gen.	ee (S)
6 (0,88)	1:1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	5 min	76%, krysz. z ługów >99%
6 (1,45)	3:1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	10 min	56%, krysz. z ługów >99%
6 (0,49)	1:1	LDA (2,0)	10 min	51%
6 (0,56)	1:1	<i>s</i> -BuLi (2,2)	1 min	90%
6 (0,68)	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	10 min	84%, krysz. z ługów >99%
6 (1,75)	1:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	25 min	84%, rekryst. 72%, z ługów >99%
6 (1,64)	3:1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	25 min	84%, krysz. z ługów >99%
5 (1,63)	1: 1	<i>t</i> -BuLi (2)	20 min	74%

t.t. 193 – 197 °C (lit.⁷³ 187 – 188 °C)

[α]_D -307,8 (c 0,115; CHCl₃), {lit.⁷⁴ [α]_D = -297,1 (c 0,42; CHCl₃)}

6 Wykaz stosowanych skrótów

ang.	z języka angielskiego
BuLi	butylolit
DCC	<i>N,N'</i> -Dicykloheksylokarbodiimid
<i>De</i>	nadmiar diastereizomeryczny
DMF	dimetyloformamid
DMP	2,2-dimetoksypropan
<i>ee</i>	madmiar enancjomeryczny
<i>ent</i>	enancjomer
equiv	ekwiwalent
Et	grupa etylowa
Et ₂ O	eter dietylowy
EtOH	etanol
LICA	<i>N</i> -izopropylocykloheksyloamidek litu
Me	grupa metylowa
MeOH	metanol
Mes	grupa mezytylowa
niem.	z języka niemieckiego
RAMP	hydrazon (<i>R</i>)-1-amino-2-metoksymetylopirolidyny
SAMP	hydrazon (<i>S</i>)-1-amino-2-metoksymetylopirolidyny
TEA	trietyloamina
TBS	grupa <i>tert</i> -butyloдимetylosilowa
TFA	kwask trifluorooctowy
TFAA	bezwodnik kwasu trifluorooctowego
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
TMS	grupa trimetylosilowa
Ts	grupa tosylowa
t.t.	temperatura topnienia

7 Literatura

1. H. Yamamoto, *Jap. J. Pharmacol.* 1963, **13**, 230
2. S. Sasagawa, K. Kanetani, *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, **17**(1), 1
3. S.-S.-Bun, M. Laget, A. Chea, H. Bun, E. Ollivier, R. Elias, *Phytother. Res.*, 2009, **23**, 587
4. T. M. Hung, M. Na, N. T. Dat, T. M. Ngoc, U. Youn, H. J. Kim, B. – S. Min, J. Lee, K. Bae, *J. Ethnopharm.* 2008, **119**, 74,
5. M. S. Silva, J. F. Tavares, K. F. Queiroga, M. F. Agra, J. M. B. Filho, *Quim. Nova*, 2009, **32**, 1566
6. E. V. Costa, M. L. B. Pinheiro, A. Barison, F. R. C. Campos, M. J. Salvador, B. H. L. N. S. Maia, E. C. Cabral, M. N. Eberlin, *J. Nat. Prod.*, 2010, **73**, 1180
7. A. Vollenková, D. Košťálová, V. Kettmann, J. Tóth, *Phytother. Res.*, 2003, **17**, 834
8. N. T. Nguyen, V. C. Pham, M. Litaudon, F. Gueritte, V. T. Nguyen, V. H. Nguyen, *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**, 2057
9. K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 3229
10. M. Maiti, G. S. Kumar, *Med. Res. Rev.*, 2007, **27**, 649
11. K. Bhadra, G. S. Kumar, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, **1810**, 485
12. J.-Y. Pang, Y.-H. Long, W.-H. Chena, Z.-H. Jiangb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 1018
13. „Medicinal Natural Products, a biosynthetic approach” P. M. Dewick, second edition WILEY, **2006**
14. Ch-H. Lee, *Pharm. Res.*, 2007, **56**, 193
15. L. Orfila, M. Rodríguez, T. Colman, M. Hasegawa, E. Merentes, F. Arvelo, *J. Ethnopharm.*, 2000, **71**, 449
16. J.-J. Cheng, Y.-S. Yang, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 9225
17. G.-Z. Jin, Z.-T. Zhu, Y. Fu, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2002, **23**, 4
18. H. Chu, G. Jin, E. Friedman, X. Zhen, *Cell. Mol. Neurobiol.* 2008, **28**, 491
19. D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2007, **70**, 461
20. E. Reimann, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 353
21. “*Chemia Organiczna IV*”, J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne Sp. Z o.o. Warszawa 2011
22. „*Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*”, G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S.C. Chan, 2001 John Wiley & Sons, Inc
23. M. Chrzanowska, A. Dreas, M. D. Rozwadowska, *Na pograniczu Chemii i Biologii*, 2005, **Tom XII**, 499

24. M. Chrzanowska, *Na pograniczu Chemii i Biologii*, 2004, **TOM X**, 532
25. M. Shamma, *Organic Chemistry A Series of Monographs* 1972, **25**, 268
26. M. Shamma, J. L. Maniot, *Isoquinoline Alkaloids Research* Plenum Press New York & London 1977, 209,
27. L. Grycová, J. Dostál, R. Marek, *Phytochem.*, 2007, **68**, 150
28. J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 335
29. A. Brossi, *The Alkaloids Academic Press Inc.*, 1986, **28**, 95
30. E. F. Queiroz, F. Roblot, A. Cavé, M. Q. Paulo, A. Fournet *J. Nat. Prod.*, 1996, **59**, 438
31. F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, *J. Nat. Prod.*, 1983, **46**, 862
32. A. Chea, S.-S. Bun, H. Bun, E. Ollivier, R. Elias, *J. Ethnopharmacol.* 2007, **112**, 132
33. A. Pictet, T. Q. Chou, *Ber. der deutschen chem. Gesellschaft*, 1916, **49**, 370
34. von H. Corrodi, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, 1956, **107**, 889
35. C. Kuhakarn, N.Panyachariwat, S. Ruchirawat, *Tetrahedron Lett.* 2007, **48**, 8182
36. A. Chatterjee, S. Gosh, *Synthesis* 1981, 818
37. A. P. Venkov, I. I. Ivanov, *Tetrahedron* 1996, **52**, 12299
38. T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, H. Nemoto, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1977, 376
39. T. Kametani, K. Nyu, S. Ikeda, T. Tomohiro, R. Iwaki, *J. Pharm. Soc. J.*, 1973, **93**, 1120
40. H. Irie, K. Akagi, S. Tani, K. Yabusaki, H. Yamane, *Chem. Pharm. Bull.* 1973, **21**, 855
41. I. Nomiya, T. Naito, *J.C.S. Chem. Comm.* 1973,137
42. I. Ninomiya, T. Naito, H. Takasugi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1975,1720
43. T. Kametani, T. Honda, T. Sugai, F. Satoh, K. Fukumoto, *Heterocycles* 1976, **4**, 927
44. T. Kametani, T. Sugai, Y. Shoji, T. Honda, F. Satoh, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1977,1151
45. S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Signh, S. K. Gupta, A. K. Nanda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 885
46. K. Takeshita, S. Takeda, H. Irie, *Chem. Pharm. Bull.* 1986, **34**, 3919
47. S. Takano, H. Ikida, K. Inomata, K. Ogasawara, *Heterocycles* 1993, **35**, 47
48. Z. Kiparissides, R. H. Fichtner, J. Poplawski, B. C. Nalliah, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* 1980, **58**, 2770
49. K. N. Singh, *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 4391

50. G. D. Padney, K. P. Tiwari, *Synth. Commun.* 1980, **10**, 607
51. G. D. Pandey, K. P. Tiwari, *Tetrahedron* 1981, **37**, 1213
52. S. Takanao, H. Numata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 769
53. S. Takano, M. Suzuki, A. Kijima, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 2315
54. R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, *Tetrahedron* 1992, **48**, 8285
55. K. Orito, Y. Satoh, H. Nishizawa, R. Harada, M. Tokuda, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 2535
56. H. Rapoport, R. T. Dean, *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 4183
57. I. Ninomiya, K. Katsumi, T. Naito, Y. Toda, *Heterocycles* 1983, **20**, 779
58. T. Kametani, N. Takagi, M. Toyota, T. Honda, K. Fukumoto, *Heterocycles* 1981, **16**, 591
59. T. Kametani, N. Takagi, M. Toyota, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 2830
60. „The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids” Hirokawa, Tokyo and Elsevier , Amsterdam, pp. 118, 1968, T. Kametani,
61. T. Naito, Y. Toda, I. Ninomiya, *Heterocycles* 1981, **16**, 1141
62. A. I. Meyers, M. Boes, D. A. Dickman, *Angew. Chem. Int. Ed. in English* 1984, **23**, 458
63. A. I. Meyers, S. Hellring, W. Ten Hoeve, *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 5115
64. M. J. Munchhof, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 4607
65. Z. Czarnocki, D. B. MacLean, W. A. Szarek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 1318
66. Z. Czarnocki, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* 1986, **64**, 2205
67. Z. Czarnocki, D. B. MacLean, W. Szarek, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1986, **95**, 749
68. D. Swern, A. J. Mancuso, S-L. Huang, *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 2480
69. Z. Czarnocki, *J. Chem. Res. (S)* 1992, 334 i *J. Chem. Res. (M)* 1992, 2801
70. Z. Czarnocki, Z. Arażny, *Heterocycles* 1999, **51**, 2871
71. W. Oppolzer, *Pure & Appl. Chem.* 1990, **62**, 1241
72. W. Oppolzer, *Pure & Appl. Chem.* 1994, **66**, 2127
73. D. L. Comins, P. M. Thakker, M. F. Baevsky, M. M. Badawi, *Tetrahedron* 1997, **53**, 16327
74. F. A. Davis, P. K. Mohanty, *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 1290
75. „Organolithiums: Selectivity for Synthesis”, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. **23**, 2002, J. Clayden
76. F. A. Davis, P. K. Mohanty, D. M. Burns, Y. W. Andemichael, *Org. Lett.* 2000, **2**, 3901

77. D. Mujahidin, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, ,2689
78. Z. Zhang, L. L. Schafer, *Org. Lett.* 2003, **5**, 4733
79. L. F. Tietze, R. Schimpf, *Synthesis* 1993, 876
80. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, **16**, 4467
81. R. Noyori ,N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 4916
82. T. Fukuda, M. Iwao, *Heterocycles* 2007, **74**, 701
83. M. D. Rozwadowska, *Heterocycles*, 1994, **39**, 903
84. M. D. Rozwadowska, M. Chrzanowska, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3341
85. J.-S. Zhang, L.-L. Men-Olivier, G. Massiot, *Phytochem.*, 1995, **39**, 439
86. S. C. Pakrashi, R. Mukhopadhyay, P. P. Ghosh Dastidar, A. Bhattacharjya, E. Ali, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **28**, 291
87. L. Liu, *Synthesis*, 2003, **11**, 1705
88. M. Chrzanowska, A. Dreas, M. D. Rozwadowska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1113
89. B. B. MacLean, R. Marsden, *Can. J. Chem.*, 1984, **13**, 1392
90. E. Reimann, F. Grasberger, K. Polborn, *Monatsh. Chem.*, 2003, **134**, 991
91. S. Nimgirawath, P. Udomputtimekakul, T. Apornpisarn, A. Wanbanjob , T. Taechowisan, *Molecules*, 2009, **14**, 726
92. M. Chrzanowska, A. Dreas, M. D. Rozwadowska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 2561
93. R. N. Warrener, L. Liu, R. A. Russell, *Chem. Commun.*, 1997, 2173
94. M. Chrzanowska, A. Dreas, M. D. Rozwadowska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 2954
95. M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Academic Press: New York, 1972
96. M. D. Rozwadowska, A. Głuszyńska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2359
97. M. D. Rozwadowska, A. Głuszyńska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 3289
98. A. Grajewska, M. D. Rozwadowska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2910
99. J. L. Garcia Ruano, I. Fernández, M. del Prado Catalina, A. A. Cruz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 3407
100. J. A. Ellman, G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1278
101. M. D. Rozwadowska, A. Kościółowicz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1444
102. M. Wills, C. E. Wade, G. D. Williams, *Chem. Commun.*, 2005, 4735
103. G. A. Molander, M. Rodríguez Rivero, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 107

104. N. E. Schore, P. S. Cutter, R. B. Miller, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 1471
105. A. I. Meyers, M. A. Matulenko, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 573
106. A. I. Meyers, T. R. J. Elworthy, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 4732
107. D. Enders, M. Boudou, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9486
108. D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.*, 1987, **65**, 173; *Coll.* 1993, **8**, 26
109. D. Enders, H. Kipphardt, P. Fey, *Org. Synth.*, 1987, **65**, 183, *Coll.* 1993, **8**, 403
110. S. O. de Silva, I. Ahmad, V. Snieckus, *Can. J. Chem.*, 1979, **57**, 1598
111. D. Enders, V. Braig, M. Boudou, G. Raabe, *Synthesis*, 2004, 2980
112. B. Laleu, M. S. Machado, J. Lacour, *Chem. Commun.*, 2006, 2786
113. L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 5832
114. Z. Czarnocki, J. Szawkało, *Monatsh. Chem.*, 2005, **136**, 1619
115. D. Makhey, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, **4**, 781
116. A. R. Hajipour, M. Hantehzadeh, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8475
117. W. Nagata, H. Itazaki, K. Okada, T. Wakabayashi, K. Shibata, N. Tokutake, *Chem. Pharm. Bull.* 1975, **23**, 2867
118. M. Cushman, F. W. Dekow, *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 407
119. Y. Yang, J. Cheng, L. Fu, *Heterocycles*, 2010, **81**, 2581
120. E. K. Shepard, H. D. Porter, J. F. Noth, C. K. Simmans, *J. Org. Chem.*, 1952, **17**, 568
121. F. Ferreira, Candice B. F. Chemla, A. Pérez-Lunaab, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1162
122. J. A. Ellman, M. T. Robak, M. A. Herbage, *Chem. Rev.* 2010, **110**, 3600
123. A. L. Zein, L. N. Dawe, P. E. Georghiou, *J. Nat. Prod.*, 2010, **73**, 1427
124. D. H. Huh, Y. G. Kim, J. S. Jeong, H. B. Lee, H. Ryu, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 9925
125. W. Kroutil, J. H. Schrittwieser, V. Resch, J. H. Sattler, W.-D. Lienhart, K. Durchschein, A. Winkler, K. Gruber, P. Macheroux, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1068
126. A. Winkiel, A. Łyskowski, S. Riedl, M. Puhl, T. M. Kutchan, P. Machareux, K. Gruber, *Nat. Chem. Biol.*, 2008, **4**, 739
127. E. Rink, H. Boehn, *FEBS Lett.*, 1975, **49**, 396
128. S. Paul, N. Naotaka, H. Zenk, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2577
129. A. Winkler, K. Motz, S. Riedl, M. Puhl, P. Macheroux, K. Gruber, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 19993
130. B. A. Jones, J. S. Bradshaw, M. Nishioka, M. L. Lee, *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 4947

131. G. Memetzidis, J.-F. Stambach, L. Jung, *Heterocycles*, 1990, **31**, 341
132. J. W. Seo, E. Srisook, H. J. Son, O. Hwang, Y.-N. Cha, D. Y. Chi, *Eur. J. Med. Chem.* 2008, **43**, 1160
133. R. C. D. Brown, C. J. R. Bataille, G. Bruton, J. D. Hinks, N. A. Swain, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 6719
134. W. Holzer, J. Shirdel, P. Zirak, A. Penzkofer, P. Hegemann, R. Deutzmann, E. Hochmuth, *Chem. Phys.*, 2005, **308**, 69
135. M. Mifsud Grau, J. C. van der Toorn, L. G. Otten, P. Macheroux, A. Taglieber, F. E. Zilly, I. W. C. E. Arends, F. Hollmann, *Adv. Synth. Catal.* 2009, **351**, 3279
136. C. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 2541
137. D. Ferraris, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 9581
138. J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 140
139. T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Srirana-Anant, *Curr. Org. Chem.* 2005, **9**, 1315
140. S. E. Denmark, N. Nakajima, C. M. Stiff, O. J.-C. Nicaise, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 1023
141. A. Alexakis, S. Gille, N. Cabello, J. Kizirian, *Tetraherdon: Asymmetry* 2006, **17**, 1045
142. M. Chrzanowska, J. Sokołowska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1435
143. M. Chrzanowska, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, **13**, 2497
144. S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 1069
145. M. M. Whalley, M. Meadow, *J. Chem. Soc.*, 1953, 1067
146. K. Li, Z. Zhou, L. Wang, Q. Chen, G. Zhao, Q. Zhoua, C. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 95
147. R. D. Clark, A. Jahangir, *Organic Reactions*, 1995, **47**, 1
148. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed* 2004, **43**, 5138
149. G. E. Keck, M. D. McLaws, T. T. Wager, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 9875
150. W. G. Taylor, T. W. Hall, C. E. Schreck, *Can. J. Chem.* 1992, **70**, 165
151. Z. Meissner, M. Chrzanowska, *Młodzi Chemicy – rocznik 2007*, Wydział Chemii UAM; 2007, 333
152. A. Lattanzi, A. Russo, *Tetrahedron* 2006, **62**, 12264
153. A. Alexakis, J.-C. Kizirian, J.-C. Caille, *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 8893
154. T. Kanemitsu, Y. Yamashita, K. Nagata, t. Itoh, *Synlett*, 2006, **10**, 1595
155. B. Jasiewicz, B. Warżajtis, U. Rychlewska, *J. Mol. Struct.*, 2008, **891**, 317
156. P. O'Brien, M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 11870

157. V. Snieckus, B. I. Alo, A. Kandil, P. A. Patil, M. J. Sharp, M. A. Siddiqui, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3763
158. R. D. Clark, A. Jahangir, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2378
159. J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3490
160. M. Chrzanowska, B. Jasiewicz, A. K. Przybył, Materiały do ćwiczeń „Chemia alkalodów”, str. 11, http://www.staff.amu.edu.pl/~psorg/c_s2c.pdf
161. H. T. My Van, S. H. Yang, D. B. Khadka, Y.-C. Kimb, W.-J. Cho, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 10142
162. J. Vogel „Preparatyka organiczna” WNT Warszawa 2006

8 Załączniki