

**Politechnika Gdańska**  
**Wydział Chemiczny**  
Katedra Chemii Organicznej

Rozprawa doktorska

**Synteza 3-podstawionych- $\beta$ -laktamów poprzez  
cyklizację N-alkenyloamidów za pomocą jonów metali  
grup przejściowych**

**Paweł Punda**

Promotor: dr hab. Sławomir Makowiec

Gdańsk 2015

---

Promotorowi  
dr hab. Sławomirowi Makowcowi  
za wszelką pomoc w realizacji pracy doktorskiej,  
za przekazaną wiedzę, okazaną  
wrozumiałość i cierpliwość

---

zespółowi Katedry Chemii Organicznej,  
a w szczególności Pani Teresie Markowskiej  
za okazaną pomoc;  
Karolinie, Natalii, Anii i Ewelinie  
za świetną atmosferę pracy

---

---

Dziękuję Marcie Schielmann za wkład w realizację  
wspólnego projektu;  
Grzegorzowi Witkowskiemu za wsparcie  
techniczne oraz cenne porady.

---

*NINIEJSZĄ PRACĘ DEDYKUJĘ  
PAULINIE*

# SPIIS TREŚCI

<b>I</b>	<b>WSTĘP</b> .....	8
<b>II</b>	<b>CZĘŚĆ TEORETYCZNA</b> .....	10
<b>II.1</b>	<b>WYBRANE METODY OTRZYMYWANIA <math>\beta</math>-LAKTAMÓW</b> .....	10
II.1.1	Otrzymywanie $\beta$ -laktamów w reakcji Staudingera .....	10
II.1.2	Synteza $\beta$ -laktamów w reakcji Gilman'a-Speeter'a .....	12
II.1.3	Otrzymywanie $\beta$ -laktamów w reakcji Alper'a .....	13
II.1.4	Cyklizacja $\beta$ -aminokwasów prowadząca do pierścienia $\beta$ -laktamowego .....	14
<b>II.2</b>	<b>RODNIKOWE CYKLIZACJE JAKO METODY OTRZYMYWANIA <math>\beta</math>-LAKTAMÓW</b> .....	14
II.2.1	Metody otrzymywania $\beta$ -laktamów na skutek cyklizacji rodnikowej promowanej reduktorem .....	15
II.2.1.1	Cyklizacje rodnikowe promowane wodorkiem tributyllocyny w obecności AIBN .....	15
II.2.1.2	Cyklizacje rodnikowe promowane niklem w kwasie octowym.....	19
II.2.2	Metody otrzymywania $\beta$ -laktamów na skutek cyklizacji rodnikowej promowanej utleniaczem. ....	21
II.2.2.1	Cyklizacje rodnikowe promowane octanem manganu(III) lub azotanem cerowo(IV) amonowym.....	21
II.2.2.2	Synteza $\beta$ -laktamów w wyniku dehydrokobaltacji.....	26
<b>II.3</b>	<b>METODY OTRZYMYWANIA 3-FOSFORILO-<math>\beta</math>-LAKTAMÓW</b> .....	27
II.3.1	Metody otrzymywania 3-fosfono- $\beta$ -laktamów oparte na reakcji nukleofil-elektrofil .....	28
II.3.2	Otrzymywanie 3-fosfono $\beta$ -laktamów poprzez cykloaddycję .....	30
II.3.3	Synteza $\alpha$ -fosfonolaktamów w reakcji wewnątrzcząsteczkowej insercji do wiązania C-H.....	30
<b>II.4</b>	<b>METODY OTRZYMYWANIA O-2-IZOCEFAMÓW I N-2-IZOCEFAMÓW</b> .....	32
II.4.1	Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez De Kimpe.....	33

II.4.2 Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez Hakimelahi .....	33
II.4.3 Metoda syntezy O-2-izocefamów poprzez cykloeteryfikację katalizowaną kompleksami złota.....	34
II.4.4 Metoda syntezy O-2-izocefamów w wyniku cyklizacji enallenoli katalizowanej kwasem Lewisa.....	34
II.4.5 Metoda syntezy O-2-izocefamów w wyniku fotocyklizacji .....	35
II.4.6 Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez Doyle .....	36
II.4.7 Synteza N-2-izocefamów poprzez 1,3-cykloaddycję .....	36
II.4.8 Synteza N-2-izocefamów wg metody zaproponowanej przez Abdulla i Fuhr`a .....	37
<b>III CEL PRACY .....</b>	<b>39</b>
<b>IV BADANIA WŁASNE.....</b>	<b>40</b>
<b>IV.1 OPRACOWANIE METODY SYNTEZY</b>	
<b>3-ALKILO/ARYLOAMINOKARBONYLO-2-AZETYDYNONÓW.....</b>	<b>41</b>
IV.1.1 Opracowanie metody syntezy N-alkenylo-N`-alkilo/arylo-malonodiamidów .....	42
IV.1.2 Reakcje cyklizacji rodnikowej malonoenamidów do 3-karbomoilo $\beta$ -laktamów ..	48
IV.1.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej tiomalonoenamidów do 3-tiokarbomoilo $\beta$ -laktamów .....	55
IV.1.4 Mechanizm cyklizacji rodnikowej enamidów do $\beta$ -laktamów promowanej octanem manganu(III) .....	57
IV.1.5 Analiza rentgenostrukturalna uzyskanych $\beta$ -laktamów.....	61
<b>IV.2 OPRACOWANIE METODY SYNTEZY 3-FOSFORILO-B-LAKTAMÓW POPRZEZ CYKLIZACJĘ RODNIKOWĄ N-ALKENYLO-2-FOSFORILOACETAMIDÓW .....</b>	<b>65</b>
IV.2.1 Opracowanie metody syntezy N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów .....	68
IV.2.2 Wstępne eksperymenty cyklizacji rodnikowej przeprowadzone z użyciem (2-{t-butyl[2-fenyloprop-1-en-1-yl]amino}-2-oksoetylo)fosfonianu dietylu .....	73
IV.2.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-2-fosforylo acetamidów.....	75
<b>IV.3 BADANIA NAD MOŻLIWOŚCIĄ OTRZYMANIA DWUPIERŚCIENIOWYCH B-LAKTAMÓW POPRZEZ CYKLIZACJĘ RODNIKOWĄ ODPOWIEDNICH N-ALKENYLOAMIDÓW .....</b>	<b>80</b>

IV.3.1 Reakcje cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-N-(2-tioaksoetyleno)acetamidów z octanem manganu(III).....	82
IV.3.2 Weryfikacja hipotezy dotyczącej możliwości cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)acetamidów pod wpływem octanu manganu(III).....	86
IV.3.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)acetamidów z octanem manganu(III).....	91
<b>V STRESZCZENIE.....</b>	<b>98</b>
<b>VI CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....</b>	<b>101</b>
<b>VI.1 SYNTEZA N-ALKENYLOMALONAMIDÓW I N-ALKENYLOTIOMALONAMIDÓW W WYNIKU REAKCJI POCHODNEJ KWASU MELDRUMA Z IMINĄ.....</b>	<b>102</b>
<b>VI.2 CYKLIZACJE RODNIKOWE N-ALKENYLOMALONAMIDÓW DO 3-KARBAMOILO-B-LAKTAMÓW .....</b>	<b>109</b>
<b>VI.3 CYKLIZACJE RODNIKOWE N-ALKENYLOTIOMALONAMIDÓW DO 3-TIOKARBAMOILO-B-LAKTAMÓW .....</b>	<b>114</b>
<b>VI.4 OTRZYMYWANIE N-ALKENYLO-2-FOSFORILOACETAMIDÓW I N-ALKENYLO-2-TIOFOSFORILOACETAMIDÓW.....</b>	<b>117</b>
VI.4.1 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów i N-alkenylo-2-tiofosfonoacetamidów z wykorzystaniem DCC .....	117
VI.4.2 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów z wykorzystaniem chlorku tionylu w obecności pirydyny .....	118
VI.4.3 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów z wykorzystaniem TBTU jako odczynnika sprzęgającego .....	119
<b>VI.5 CYKLIZACJA RODNIKOWA N-ALKENYLO-2-FOSFONOACETAMIDÓW DO 3-FOSFONO-B-LAKTAMÓW I 3-TIOFOSFONO-B-LAKTAMÓW .....</b>	<b>120</b>
VI.5.1 Synteza fosfonianu (1-tert-butyl-7-metylideno-2-okso-1,2,7,7a-tetrahydro-2aH-indeno[2,1-b]azet-2a-yl) dietylu.....	123

<b>VI.6 REAKCJE CYKLIZACJI RODNIKOWEJ N-ALKENYLO-N-(TIOKSOETYLENO)ACETAMIDÓW Z OCTANEM MANGANU(III)</b> .....	123
VI.6.1 Synteza N-alkenylo-N-(tioksoetyleno)acetamidu .....	123
VI.6.2 Cyklizacja rodnikowa N-alkenylo-N-(tioksoetyleno)acetamidu z octanem manganu(III) .....	124
<b>VI.7 SYNTEZA N-ALKENYLO-N-(2-AMINOETYLENO)ACETAMIDÓW</b> .....	124
<b>VI.8 OTRZYMYWANIE 7-PODSTAWIONYCH O-2-IZOCEFAMÓW</b> .....	125
VI.8.1 Synteza N-alkenylo-N-(2-trifenyloetoksyetyleno)amidów .....	125
VI.8.2 Synteza N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)amidów z N-alkenylo-N-(2-trifenyloetoksyetyleno)amidów .....	127
VI.8.3 Otrzymywanie 7-podstawionych O-2-izocefamów w wyniku cyklizacji rodnikowych N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)amidów .....	129
<b>VII WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW</b> .....	133
<b>VIII LITERATURA</b> .....	135



# I WSTĘP

Odkrycie penicyliny w 1929 r.<sup>1</sup> i jej wyizolowanie w 1940 r.<sup>2</sup> dało podstawy rozwoju antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Wraz z postępowaniem nauki poszerzyły się też możliwości otrzymywania coraz to nowszych związków z tej grupy. Przyczyniło się to do zwiększenia możliwości walki z infekcjami drobnoustrojowymi. Chemoterapeutyki  $\beta$ -laktamowe stanowią podstawowe narzędzie do walki z infekcjami, dlatego były i są wielokrotnie nadużywane, co doprowadziło do rozwoju przez mikroorganizmy chorobotwórcze oporności wielolekowej. W takich przypadkach leki, które były skutecznie stosowane w leczeniu, stają się bezużyteczne.

Mechanizm działania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez oddziaływanie z jednym z enzymów za to odpowiedzialnych. Lek wiąże się w centrum aktywnym enzymu transpeptydazy zamiast naturalnego układu-dwóch reszt alaniny. Blokując w ten sposób aktywność tego enzymu. Komórka z zablokowanym w ten sposób enzymem nie jest w stanie budować ściany komórkowej przez co jej dalszy wzrost i rozmnażanie są niemożliwe. Wytworzenie oporności przez bakterie w przypadku tych leków polega najczęściej na wprowadzeniu zmian w centrum aktywnym transpeptydazy co zmniejsza powinowactwo leku do enzymu. Innym mechanizmem oporności u bakterii jest zwiększenie ilości enzymu  $\beta$ -laktamazy. Białko to jest odpowiedzialne za rozcinanie pierścienia  $\beta$ -laktamowego co prowadzi do unieszkodliwienia leku<sup>3</sup>.

Rozwój medycyny nie dotrzymuje, jednak tempa rozwojowi drobnoustrojów czego potwierdzeniem jest fakt, że również dzisiaj ludzie umierają z powodu infekcji bakteryjnych tak jak w czasach przed odkryciem penicyliny. Dlatego stale potrzebne są nowe związki, które będą mogły skutecznie zastąpić leki obecne aktualnie na rynku farmaceutycznym. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa to nie jedyny powód dla, którego  $\beta$ -laktamy skupiają na sobie tak wielką uwagę. Związki z tej klasy wykazują szereg aktywności czego przykładem jest hamowanie absorpcji cholesterolu<sup>45</sup>.

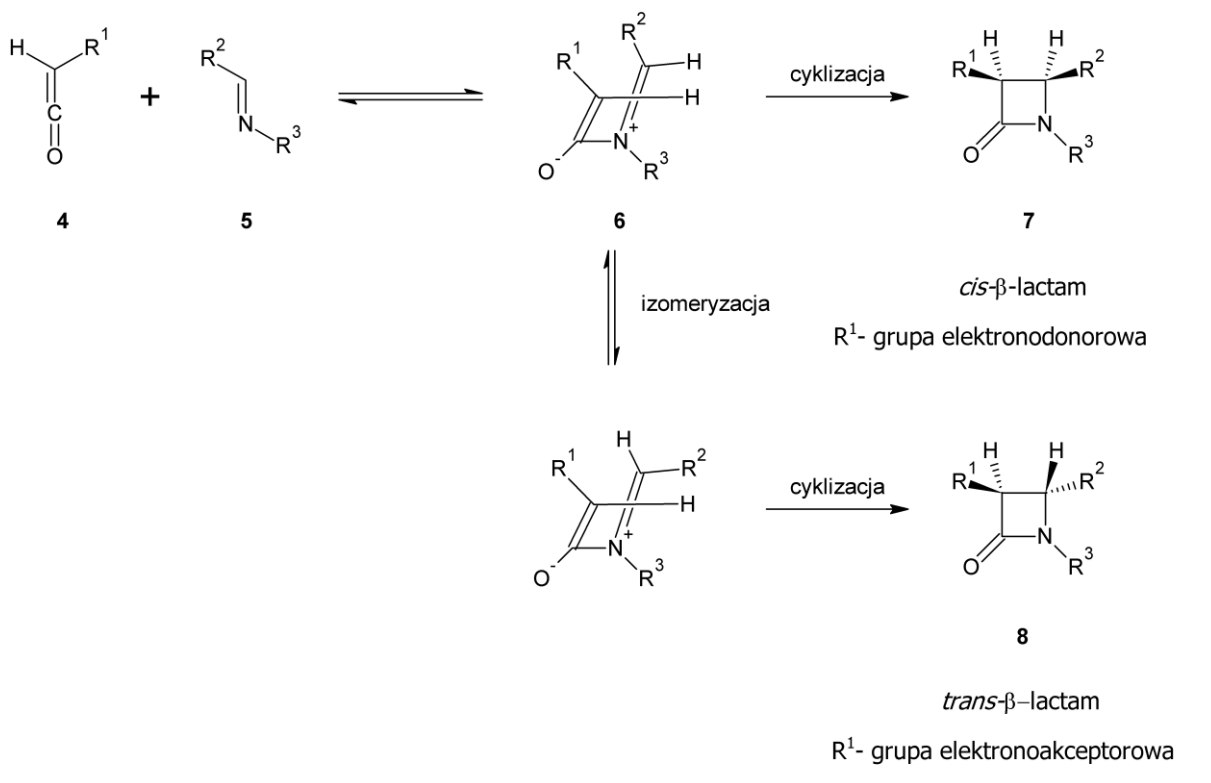
W ostatnich latach XX w. wykazano, że hamują rozwój ludzkiego wirusa cytomegalii (HCMV, human herpesvirus-5)<sup>6</sup>. Ponadto stwierdzono, że  $\beta$ -laktamy wykazują aktywność przeciwnowotworową<sup>7</sup>, właściwości agonistów receptorów muskarynowych<sup>8</sup> oraz inhibicji ludzkiej elastazy leukocytów odpowiedzialnej za choroby autoimmunologiczne<sup>9</sup>.

Te właściwości stanowią odrębne od klasycznego antybakteryjnego zastosowania 2-azetydonów udowadniając, że ta klasa związków organicznych ma nadal nie odkryte możliwości.

Zarówno poszukiwania nowych związków o pożądanych aktywnościach, jak też poprawa dostępności związków wykorzystywanych w praktyce to wyzwania stawiane przed chemią organiczną. Moja dysertacja dotyczy obu tych problemów, przedstawia metodę syntezy, która poszerza wachlarz możliwości syntetycznych oraz umożliwia dostęp do szeregu nieopisanych dotychczas  $\beta$ -laktamów o nieznanymi właściwościami.

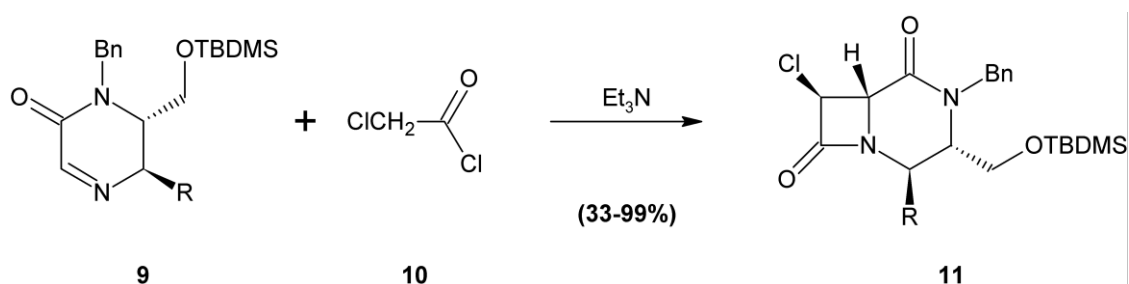


zamknięcie pierścienia zachodzi szybko dając produkt *cis*. Jeżeli keten ma podstawniki o słabym charakterze elektronodonorowym bądź elektronoakceptorowe, a imina podstawniki elektronodonorowe, zamknięcie pierścienia zachodzi wolniej, a jon obojnaczy izomeryzuje, w wyniku czego otrzymujemy preferowany produkt *trans*<sup>12</sup>.



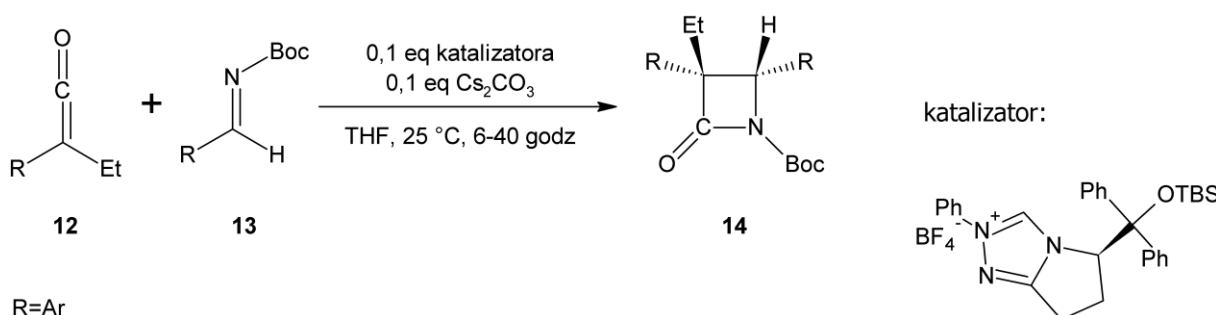
**Schemat 2.** Schemat reakcji Staudingera<sup>13</sup>.

Metoda ta była rozwijana przez lata w wyniku czego istnieje wiele reakcji analogicznych, w których to zmieniono źródło ketenów bądź wprowadzono zasadę Shiffa w postaci związku cyklicznego często zawierającego heteroatomy. Przykładem jest reakcja przedstawiona na **Schemacie 3**<sup>14</sup>.



**Schemat 3.** Synteza dwupierścieniowych β-laktamów w cykloaddykcji cyklicznych imin do ketenów.

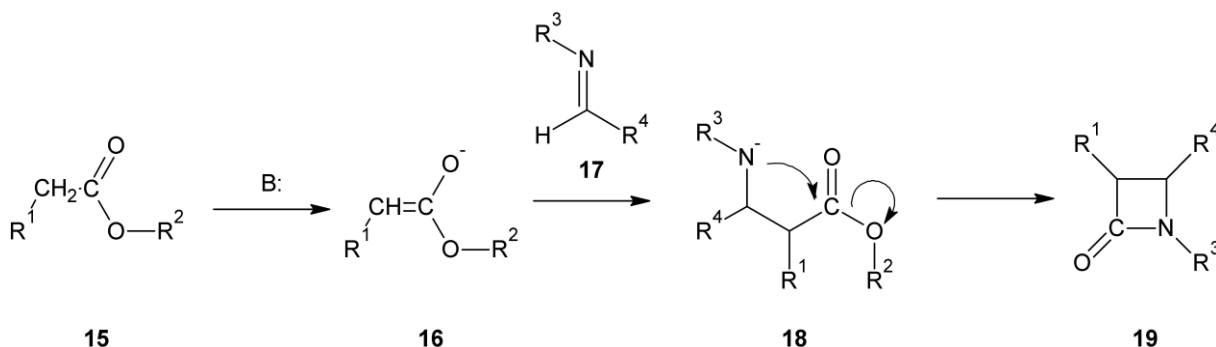
Ważnym aspektem, pod względem którego rozwijano i modyfikowano metodę Staudingera, jest stereospecyficzność otrzymywania  $\beta$ -laktamów. Możliwych jest kilka podejść do tego problemu, jednak każde z nich opiera się na wprowadzeniu do reakcji chiralnego odczynnika. Może być to optycznie czynna amina III-rzędowa, chiralna imina, chiralny keten lub katalizator, który indukuje asymetrię<sup>13</sup>. Najlepszym podejściem wydaje się stosowanie katalizatorów asymetrycznych, jednak najczęściej są to związki o skomplikowanej budowie, a co za tym idzie ich cena jest wysoka. Przykładem takiej reakcji jest cykloadycja przedstawiona na **Schemacie 4**<sup>15</sup>. Poszukuje się więc innych korzystniejszych pod tym względem metod syntezy  $\beta$ -laktamów.



**Schemat 4.** Reakcja Staudingera z udziałem chiralnego katalizatora<sup>15</sup>.

### II.1.2 Synteza $\beta$ -laktamów w reakcji Gilman'a-Speeter'a

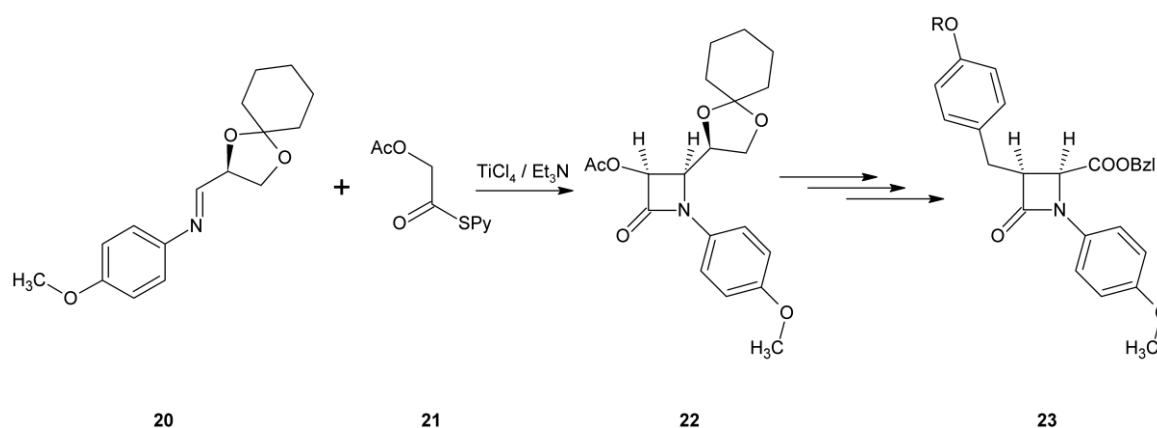
Innym podejściem prowadzącym do 2-azetydynonów jest reakcja kondensacji anionu enolanowego z iminą przedstawiona na **Schemacie 5**<sup>16</sup>.



**Schemat 5.** Otrzymywanie  $\beta$ -laktamów w wyniku reakcji Gilman'a-Speeter'a.

Ta metoda pozwala otrzymać szeroką gamę  $\beta$ -laktamów ze względu na dostępność substratów, szczególnie anionów enolanowych estrów, tioestrów i ynoli. Trudnością jaką wiąże się z tą reakcją jest kontrola stereochemiczna. Ponieważ stereoselektywność reakcji

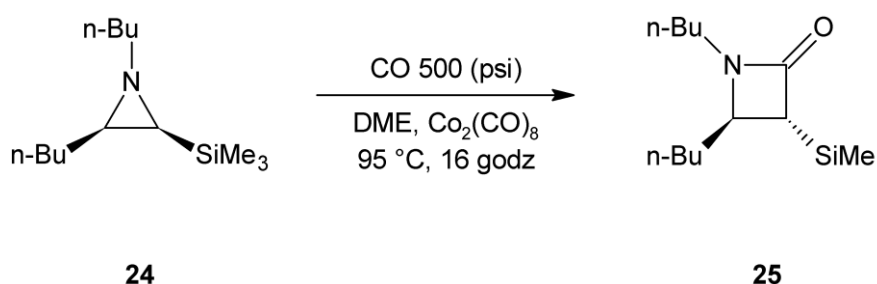
zależy od wielu konkurujących czynników, przewidzenie stereochemii produktu stanowi duży problem. Aby zmienić stosunek produktów *cis:trans* na korzyść bardziej użytecznego produktu *cis*, stosuje się immobilizowane na fazie stałej enolany estrów<sup>17</sup>. Znacznie częściej, aby uzyskać interesujący nas diastereoizomer, używa się chiralnych katalizatorów lub substratów posiadających centrum asymetrii<sup>18</sup>. Przykładem takiego podejścia jest przedstawiona poniżej synteza  $\beta$ -laktamowego inhibitora antygeny specyficznego dla PSA-proteazy serynowej prostaty przedstawiona na **schemacie 6**<sup>19</sup>.



**Schemat 6.** Synteza inhibitora antygeny specyficznego dla PSA-proteazy serynowej prostaty<sup>16</sup>.

### II.1.3 Otrzymywanie $\beta$ -laktamów w reakcji Alper`a

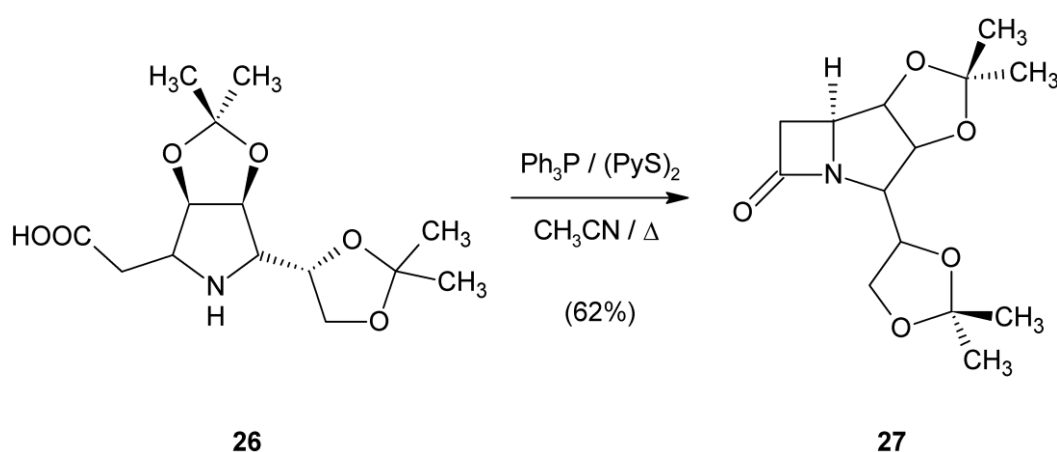
Monobaktamy można otrzymać również w wyniku reakcji Alper`a, która polega na wbudowaniu cząsteczki CO w pierścień azirydyny katalizowany jonami metali przejściowych<sup>20</sup>. Do katalizy najczęściej używa się jonów Co, Ti, Al. Jej największą zaletą jest regioselektywność zależna od podstawników na atomach węgla cząsteczki chiralnej azirydyny<sup>21</sup>. Przemianę chemiczną azirydyny w  $\beta$ -laktam w reakcji Alper`a przedstawiłem na **Schemacie 7**.



**Schemat 7.** Otrzymywanie  $\beta$ -laktamów w reakcji Alper`a.

### II.1.4 Cyklizacja $\beta$ -aminokwasów prowadząca do pierścienia $\beta$ -laktamowego

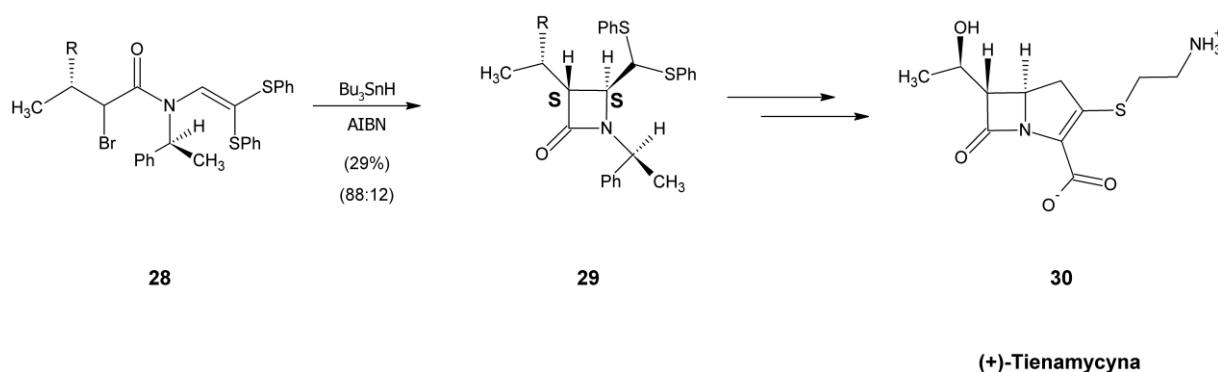
Jedno- i wielopierścieniowe 2-azetydynony można uzyskać poprzez cyklizację  $\beta$ -aminokwasów. Substrat o określonej stereochemii jest cyklizowany do 4-członowego pierścienia laktamowego w wyniku traktowania odczynnikami aktywującymi. W literaturze chemicznej można znaleźć przykłady wykorzystania w tym celu: chlorku kwasu metanosulfonowego, disulfidu dipirydylowego w obecności  $\text{PPh}_3$  lub chlorowodoru 1-[3-(dimetyloamino)propylo]-3-etylokarbodiimidu w obecności  $\text{Et}_3\text{N}$ <sup>22,23</sup>. Dla zobrazowania opisaną reakcji na **schemacie 8** przedstawiłem syntezę pochodnej trójpierścieniowego karbacefamu w wyniku cyklizacji odpowiedniego aminokwasu<sup>24</sup>.



**Schemat 8.** Synteza pochodnej karbacefemu w wyniku cyklizacji  $\beta$ -aminokwasu.

## II.2 Rodnikowe cyklizacje jako metody otrzymywania $\beta$ -laktamów

Dotychczas w literaturze chemicznej opisanych zostało wiele przykładów cyklizacji rodnikowych mających zastosowanie w syntezie  $\beta$ -laktamów<sup>11</sup>. Otrzymuje się w ten sposób układy jedno-, dwu- oraz wielopierścieniowe, wśród których można znaleźć liczne związki aktywne biologicznie jak na przykład (+)-Tienamycyna<sup>25, 26, 27, 28, 29</sup>(**schemat 9**).



**Schemat 9.** Synteza (+)-Tienamycyny z wykorzystaniem cyklizacji rodnikowej.

W treści tego podrozdziału skupię się na opisanu metod dotyczących tworzenia 4-członowego pierścienia laktamowego. Ze względu na sposób generowania rodnika, czyli siły napędowej tej reakcji, metody te można podzielić na redukcyjne i utleniające, czyli te w których rodnik generowany jest odpowiednio na skutek reakcji redukcji bądź też utleniania.

## II.2.1 Metody otrzymywania $\beta$ -laktamów na skutek cyklizacji rodnikowej promowanej reduktorem

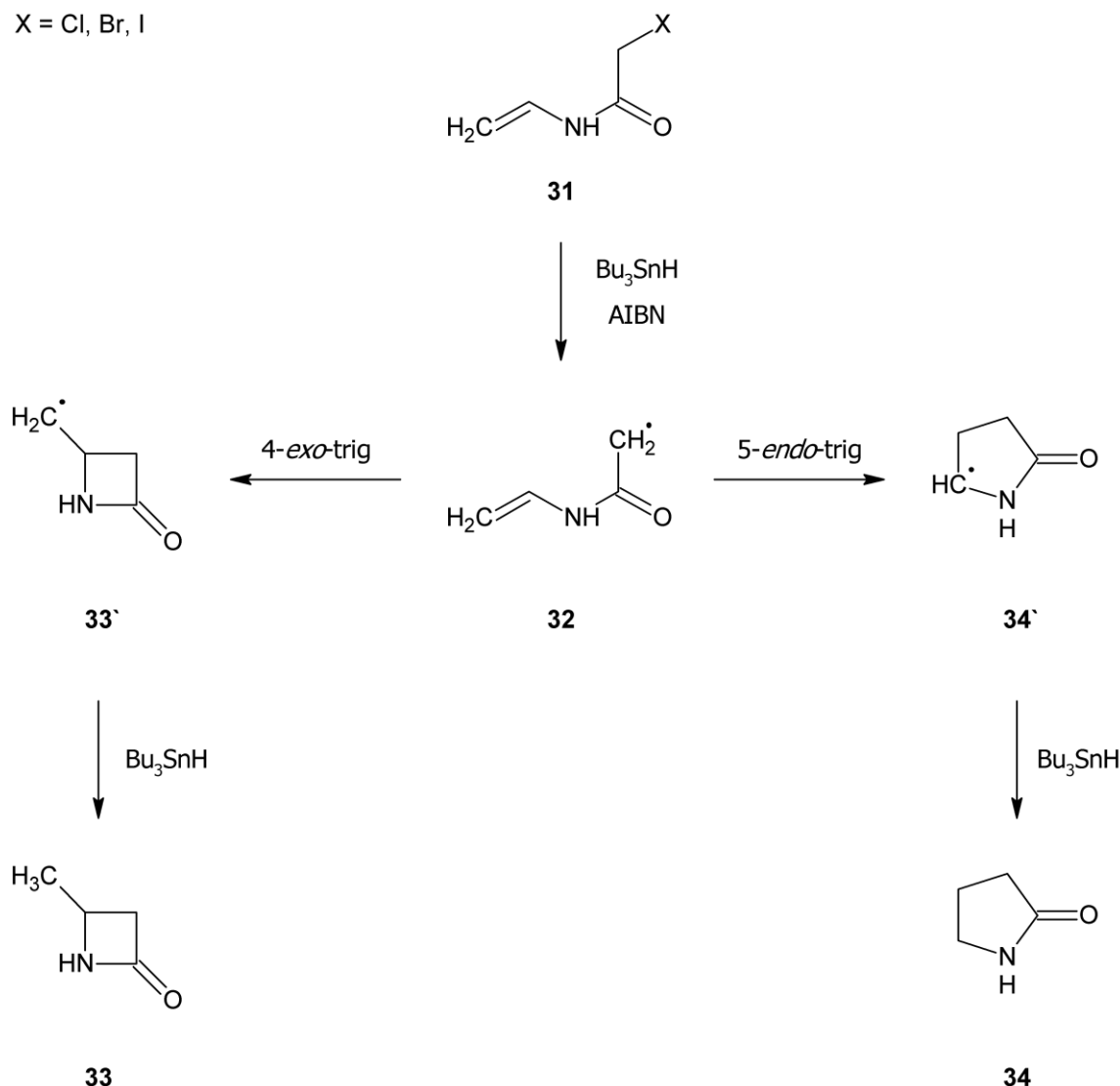
Spośród rodnikowych cyklizacji prowadzących do  $\beta$ -laktamów jako pierwsze zostały opisane metody promowane reduktorem. Rodnik generowany jest najczęściej poprzez redukcję wiązania węgiel-halogen, a najczęściej wykorzystywany reduktor to  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  w obecności azobis(izobutyronitrylu) jako inicjatora rodnikowego.

### II.2.1.1 Cyklizacje rodnikowe promowane wodorkiem tributylowy w obecności AIBN

W metodach cyklizacji rodnikowej promowanych reduktorem rodnik najczęściej generowany jest poprzez redukcję wiązania węgiel-halogen za pomocą wodorku tributylowy, w obecności AIBN. Utworzony rodnik **32** (schemat 10) reaguje wewnątrzcząsteczkowo z nienasyconym fragmentem cząsteczki dając produkt cyklizacji 4-*exo*-trig **33** lub 5-*endo*-trig **34**. Przebieg cyklizacji w dużej mierze zależy od budowy substratu. Na schemacie 10 przedstawiłem przykład cyklizacji  $\alpha$ -chloro-N-winyloacetamidu, który traktowany  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  daje  $\beta$ - i  $\gamma$ -laktamy<sup>30</sup>.



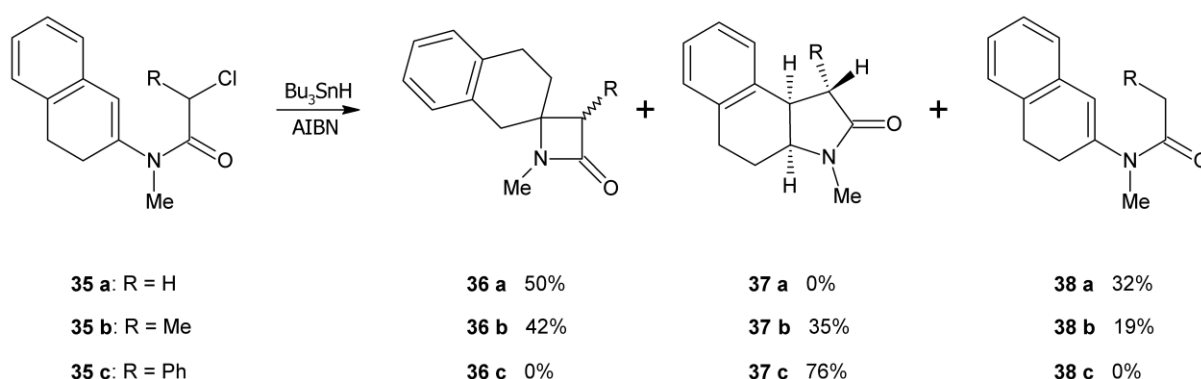
X = Cl, Br, I



**Schemat 10.** Cyklizacje  $\alpha$ -chloro-N-winyloacetamidu promowane  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN.

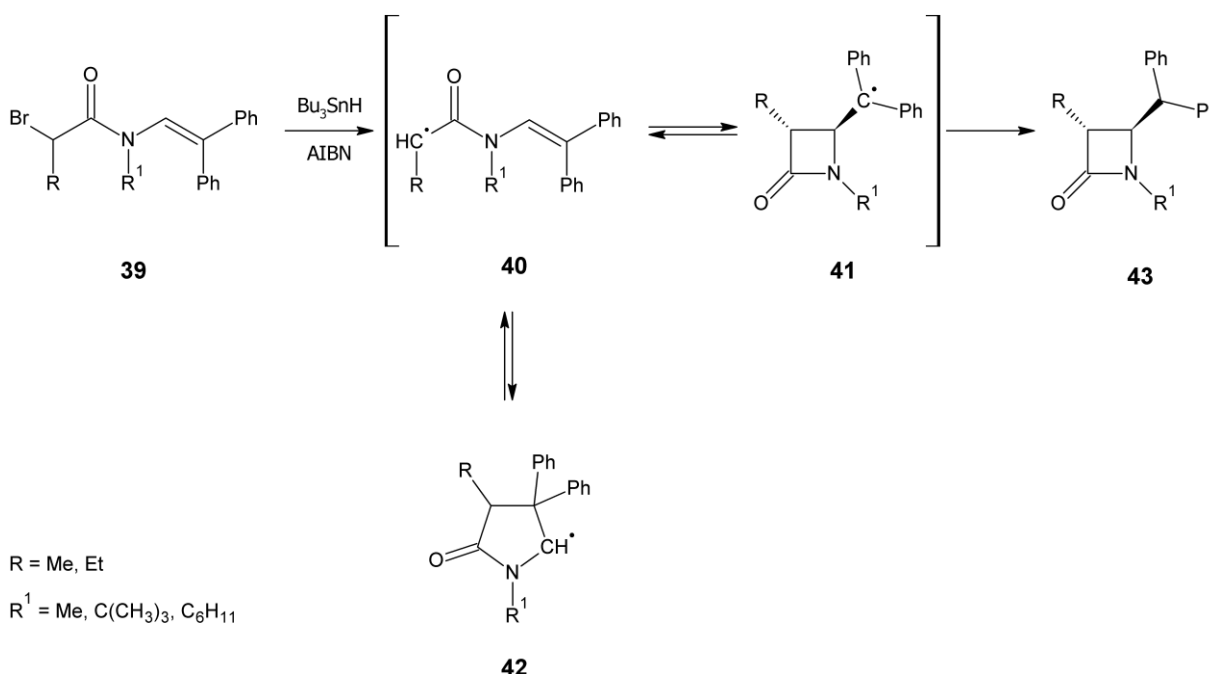
Produkty cyklizacji

Według reguł cyklizacji Baldwin'a w reakcji powinien powstawać faworyzowany produkt cyklizacji 4-*exo*-trig, jednak wielokrotnie jako główny powstaje produkt cyklizacji 5-*endo*-trig. Zatłoczenie przestrzenne często uniemożliwia powstawanie produktu 4-*exo*-trig, w związku z czym powstaje pierścień 5-cio członowy. **Schemat 11** przedstawia właśnie taki przypadek, gdzie kierunek cyklizacji zależy właśnie od wielkości podstawnika na atomie węgla C-2.



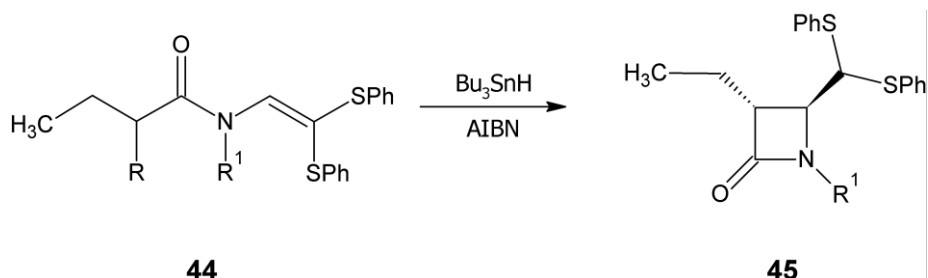
**Schemat 11.** Wpływ budowy substratu na dystrybucję produktów cyklizacji rodnikowej promowanej  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ .

Istotny wpływ na dystrybucję produktów cyklizacji ma budowa rodnikowego produktu pośredniego. **Schemat 12** przedstawia przykład obrazujący jak stabilność produktu pośredniego decyduje o kierunku cyklizacji<sup>31</sup>. Powstaje produkt ostateczny **43**, gdyż rodnik **41** ma niższą energię niż rodnik **42**.  $\beta$ -laktam o charakterze rodnika **41** jest bardzo stabilny ponieważ jest to rodnik III-rzędowy dodatkowo stabilizowany dwoma pierścieniami aromatycznymi.



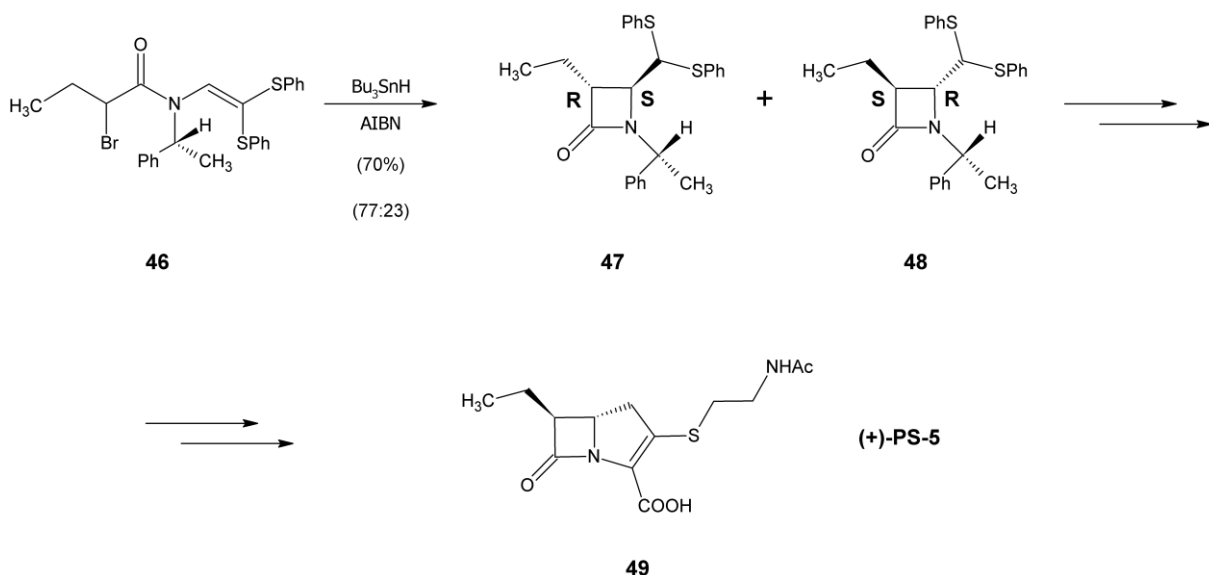
**Schemat 12.** Cyklizacja rodnikowa N-winylo- $\alpha$ -bromoacetamidów promowana wodorkiem tributylocyny i azobis(izobutyronitrlem).

Grupy fenylowe przy podwójnym wiązaniu mogą zostać zastąpione innymi grupami stabilizującymi rodniki. Mogą to być grupy fenylotioowe, w przypadku których wydajność jest wyższa. Przykład został przedstawiony na **schemacie 13**<sup>25,26</sup>.



**Schemat 13.** Cyklizacja rodnikowa enamidu do  $\beta$ -laktamu za pomocą  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ .

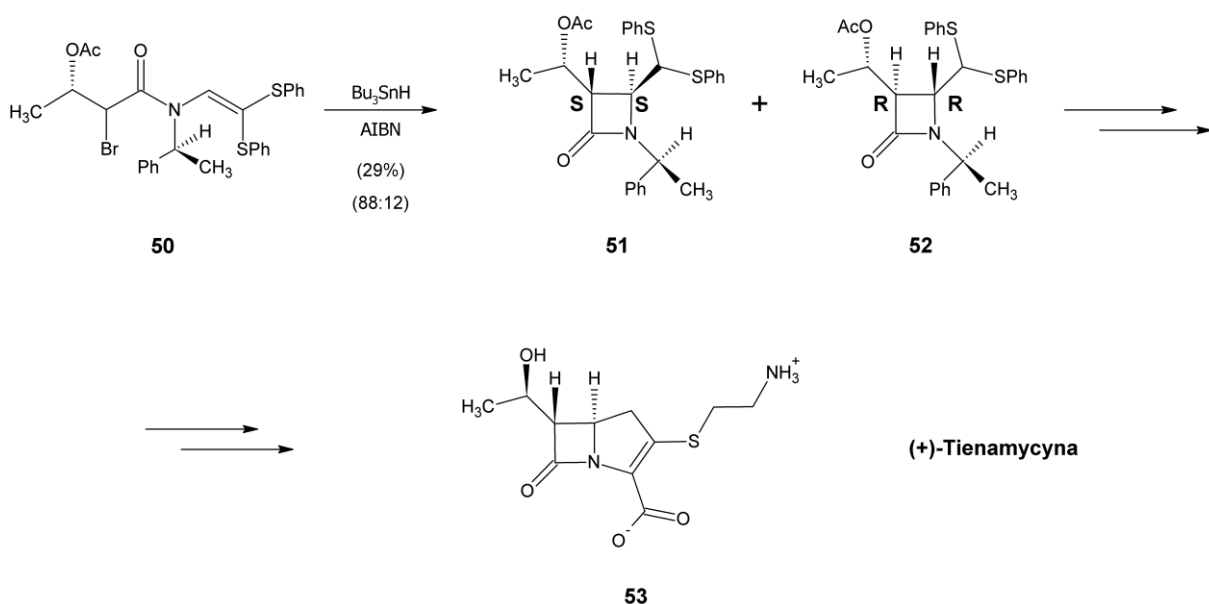
Ishibashi i współpracownicy w jednej z prac opisali wpływ obecności chiralnego podstawnika na atomie azotu na diastereoselektywność cyklizacji (**schemat 14**)<sup>25</sup>. Opisane przez siebie podejście zastosowali w totalnej syntezie PS-5-antybiotyku z grupy karbapenemów aktywnego zarówno wobec szczepów bakterii gram-dodatnich oraz gram-ujemnych.



**Schemat 14.** Wspomagana obecnością siarki cyklizacja rodnikowa w syntezie prekursora antybiotyku PS-5.

Ishibashi i współpracownicy opublikowali także przykład zastosowania rodnikowej cyklizacji promowanej  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  w syntezie Tienamycyny przedstawiony na **schemacie**

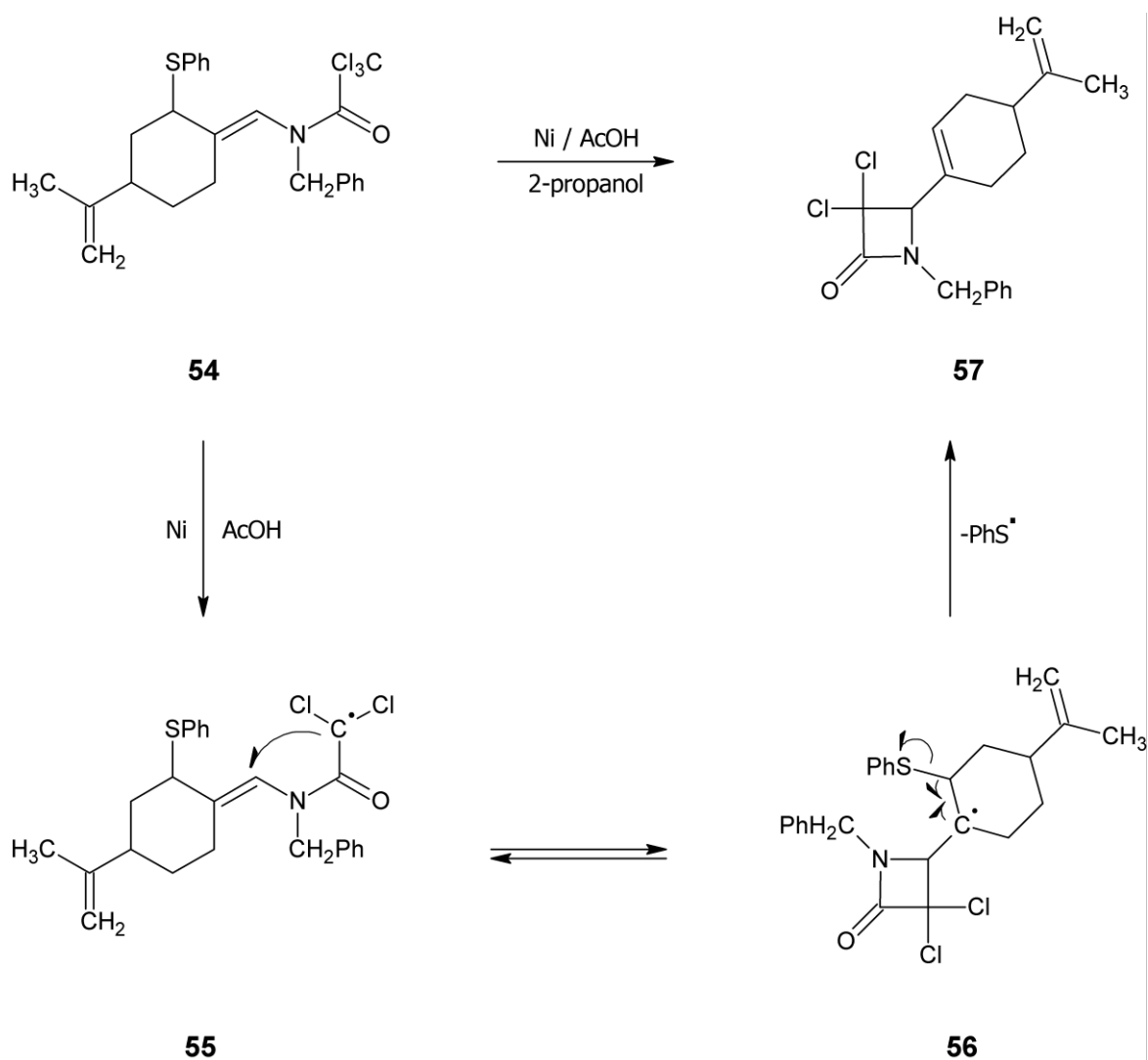
**15**<sup>25,26</sup>. Prekursor **50** ulegał cyklizacji za pomocą układu Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN do 2-azetydynonów **51** i **52** (**51:52** = 88:12, W=29%). Produkt **51** był następnie wykorzystywany do dalszej syntezy, aby ostatecznie otrzymać (+)-Tienamicynę. W obu przypadkach (**schemat 14** i **schemat 15**) obecność asymetrycznego podstawnika na atomie azotu zapewnia indukcję asymetrii.



**Schemat 15.** Synteza (+)-Tienamicyny z wykorzystaniem rodnikowej cyklizacji promowanej Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN.

### II.2.1.2 Cyklizacje rodnikowe promowane nikiem w kwasie octowym

Obok najczęściej wykorzystywanego układu Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN można znaleźć także przykłady wykorzystania metali grup przejściowych jako reduktorów. Zard i współpracownicy zastosowali pył niklowy w obecności kwasu octowego do generowania rodników w syntezie β-laktamów<sup>32</sup>. Wiązanie węgiel-chlor w α-chloroacetenamidzie **54** ulega redukcji nikiem we wrzącym 2-propanolu. Powstający rodnik atakuje wiązanie podwójne tworząc cykliczny produkt przejściowy o charakterze rodnika **56**. Ostateczny produkt reakcji **57** powstaje w wyniku eliminacji rodnika fenylotioylowego jak zostało to przedstawione na **schemacie 16**.



**Schemat 16.** Cyklizacja rodnikowa promowana niklem w obecności kwasu octowego.

Etap cyklizacji rodnika jest odwracalny, a równowagę reakcji w kierunku produktu można przesunąć w wyniku nieodwracalnego odszczepienia rodnika PhS<sup>•</sup> (**schemat 16**). Tego typu fragmentacja pozwala również sterować położeniem wiązania podwójnego w ostatecznym produkcie. Innym sposobem terminacji reakcji jest użycie zmiatacza rodników np. PhSeSePh, który nieodwracalnie reaguje z rodnikiem węglowym dając ostateczny produkt reakcji.

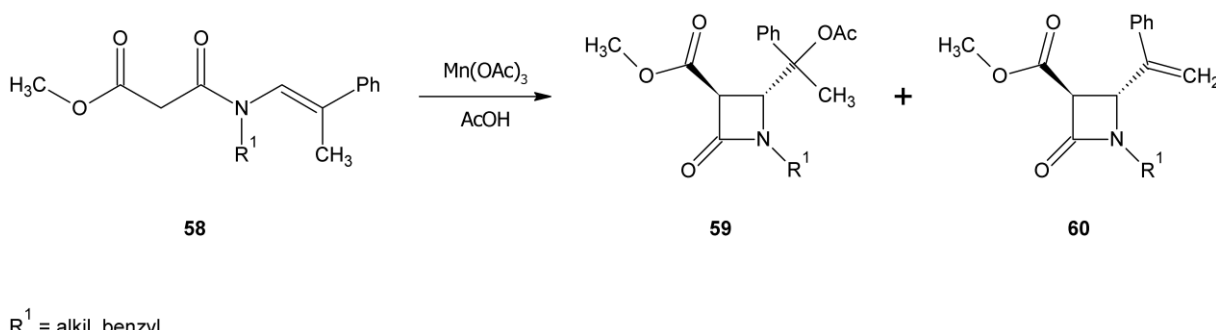
## II.2.2 Metody otrzymywania $\beta$ -laktamów na skutek cyklizacji rodnikowej promowanej utleniaczem.

### II.2.2.1 Cyklizacje rodnikowe promowane octanem manganu(III) lub azotanem cerowo(IV) amonowym.

W tym rozdziale opiszę cyklizacje rodnikowe, w których rodnik jest generowany w wyniku utleniania. Poświęcę im szczególną uwagę ponieważ posłużyły mi one do opracowania metod syntezy 3-(tio)karbamoilo-, 3-(tio)fosfono-2-azetydonów.

Tego typu reakcje zostały opisane po raz pierwszy w 1995 r. przez D'Annibale i współpracowników. Opublikowali oni prace, w których opisali otrzymywanie 2-azetydonów z enamidów w wyniku cyklizacji rodnikowej 4-*exo-trig* promowanej jonami metali grup przejściowych<sup>33</sup>.

Traktowali oni N-alkenyloamidy posiadające na atomie węgla  $\alpha$  grupę wyciągającą elektrony utleniaczami takimi jak  $Mn(OAc)_3$  czy CAN (azotan cerowo(IV) amonowy) i w wyniku cyklizacji otrzymali  $\beta$ -laktamy (**schemat 17**)<sup>34,35</sup>.

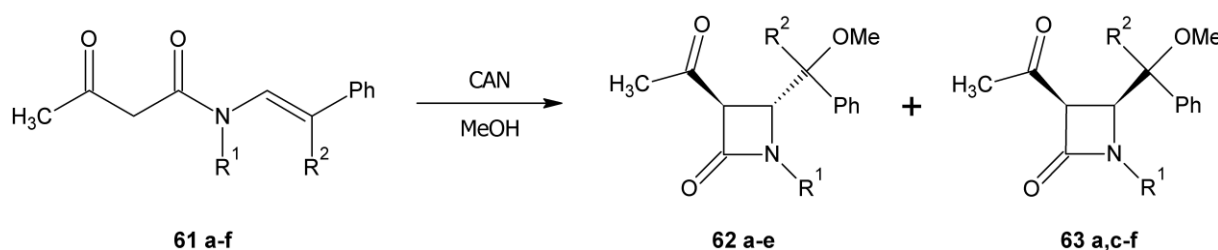


**Schemat 17.** Otrzymywanie 3-metoksykarbonylo-2-azetydynonów w wyniku cyklizacji rodnikowej enamidów promowanej octanem manganu(III).

W przypadku enamidów posiadających na atomie węgla  $\alpha$  grupę metoksykarbonylową lub acetylową reakcja zachodzi z dobrą wydajnością w przeciwieństwie do enamidów posiadających na atomie węgla  $\alpha$  grupy takie jak: cyjanowa, chlor, fenylotioowa czy fenylsulfonylowa, dla których reakcja cyklizacji rodnikowej promowanej octanem manganu(III) nie zachodzi<sup>35</sup>.

Pierwszym etapem reakcji jest utworzenie rodnika malonylowego za pomocą octanu manganu. Następnie rodnik ten atakuje nienasycony fragment cząsteczki dając cykliczny rodnik. Efektywność reakcji zależy między innymi od stabilizacji rodnika w powstałym stanie przejściowym. Dlatego przy wiązaniu podwójnym niezbędna jest obecność przynajmniej jednej grupy stabilizującej (jak widać na przedstawionym przykładzie jest to grupa fenylowa).

Na podstawie **tabeli 1** odnoszącej się do reakcji przedstawionej na **schemacie 18** można zauważyć wyraźną zależność dystrybucji produktów od budowy substratu<sup>35</sup>. W wyniku cyklizacji N-alkenylo-(2-metylokarbonylo)acetamidu za pomocą CAN autorzy otrzymali mieszaniny racemiczne  $\beta$ -laktamów o konfiguracji protonów H-C(3) i H-C(4) *cis* i *trans*.



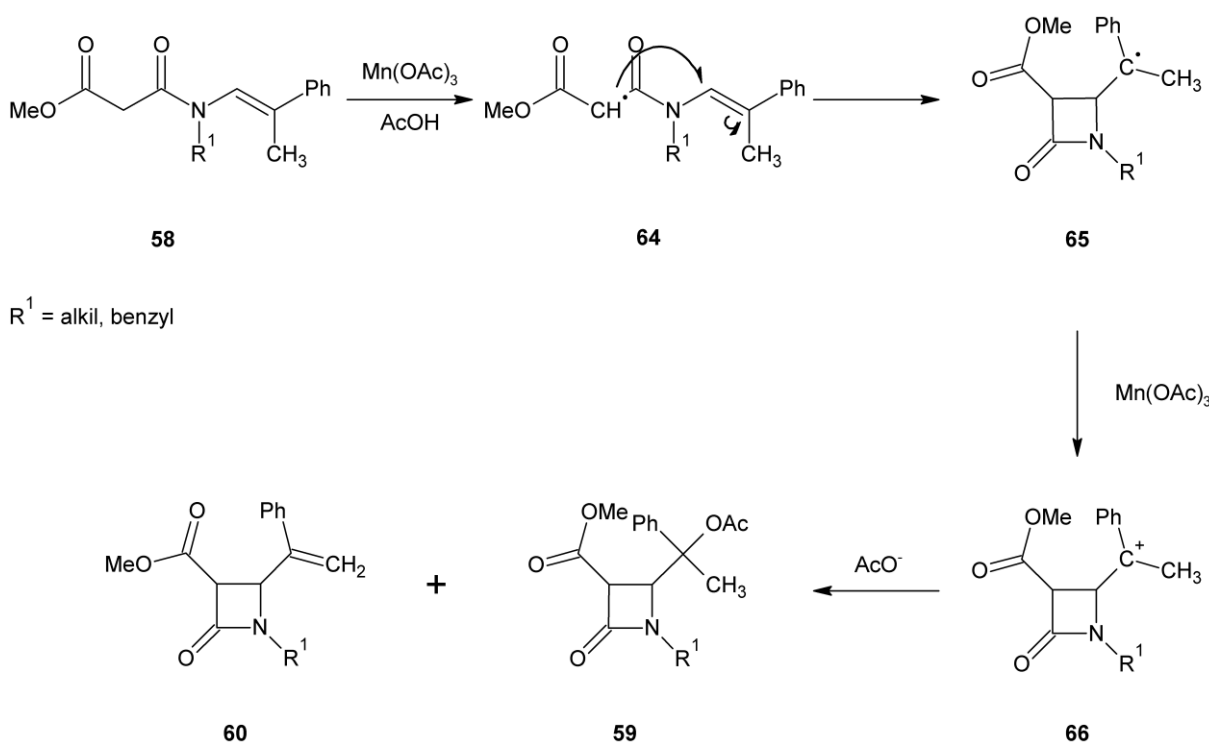
**Schemat 18.** Cyklizacja enamidów do  $\beta$ -laktamów promowana azotanem cerowo amonowym (CAN).

61	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	62 Wyd. [%]	63 Wyd. [%]
a	benzyl	Ph	27	21
b	cykloheksyl	Ph	36	-
c	t-butyl	Ph	18	22
d	benzyl	Me	26	34
e	cykloheksyl	Me	29	17
f	t-butyl	Me	-	74

**Tabela 1.** Zestawienie wyników cyklizacji acetoacetenamidów do  $\beta$ -laktamów za pomocą CAN<sup>35</sup>.

Wyniki w **tabeli 1** wskazują istotny wpływ budowy substratów na konfigurację powstających produktów. Duże objętościowo podstawniki na atomie azotu i przy wiązaniu podwójnym wymuszają ułożenie przestrzenne cząsteczki w kluczowym momencie cyklizacji, którym jest atak rodnika na wiązanie podwójne prowadzący do utworzenia 4-członowego

pierścienia laktamowego. Autorzy nie podają jednoznacznej reguły rządzącej tym procesem, wskazując jedynie, że podstawnik *tert*-butylowy na atomie azotu sprzyja produktom *cis*. Cyklizacja rodnikowa 4-*exo-trig* promowana octanem manganu(III) zachodzi zgodnie z proponowanym mechanizmem przedstawionym na **schemacie 19**<sup>35</sup>.

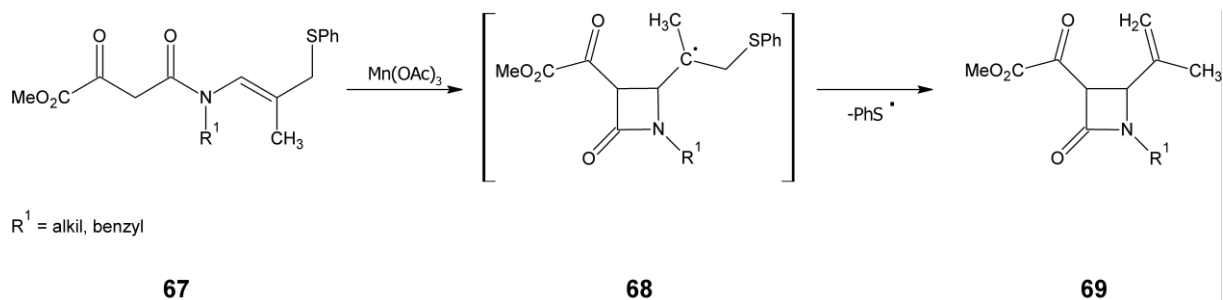


**Schemat 19.** Proponowany przez D'Annibale i wsp. mechanizm cyklizacji rodnikowej enamidów do  $\beta$ -laktamów.

Jak widać na **schemacie 19**, dla enamidów posiadających przy wiązaniu podwójnym podstawnik alkilowy powstają dwa produkty  $\beta$ -laktamowe: produkt substytucji-**59** i produkt eliminacji-**60**.

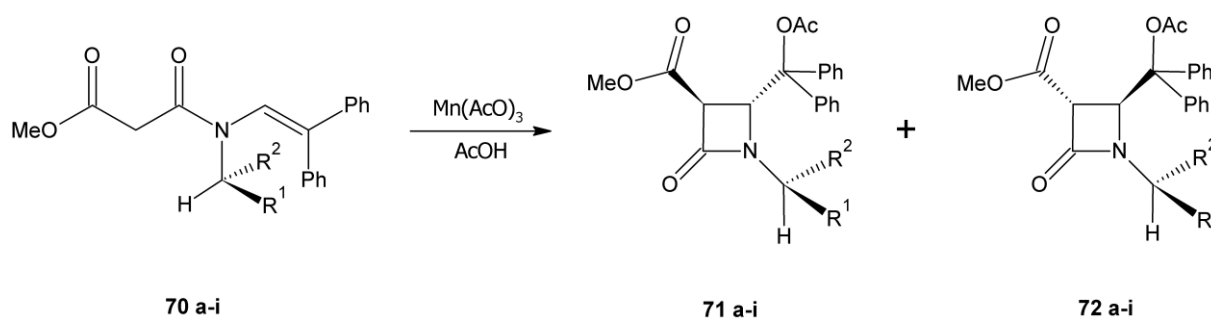
Aby zwiększyć selektywność metody poprzez zmniejszenie liczby produktów, D'Annibale i współpracownicy zaproponowali wprowadzenie podstawnika fenylotiometylowego przy wiązaniu podwójnym<sup>36</sup>. Po cyklizacji enamidu **67** do produktu przejściowego **68** (schemat 20) eliminacji ulega rodnik PhS•, dając  $\beta$ -laktam **69**. Pozwala to ograniczyć ilość używanego utleniacza i przyspiesza zakończenie reakcji, ponieważ proces odszczepienia rodnika jest niezwykle szybki (oszacowana szybkość wynosi  $1,6 \cdot 10^7 \text{s}^{-1}$ ) (Schemat 20).





**Schemat 20.** Cyklizacja enamidów za pomocą octanu manganu(III).

W wyniku reakcji cyklizacji rodnikowej enamidu do  $\beta$ -laktamu powstają dwa nowe centra asymetrii na atomach węgla C-3 i C-4. Generalnie w powyższych przypadkach cyklizacji autorzy otrzymywali mieszaniny racemiczne produktów, jednak D`Annibale i współpracownicy opisali również przypadki reakcji z udziałem chiralnych substratów. Zauważyli oni, że wprowadzenie chiralnego podstawnika na atom azotu enamidowy wymusi diastereoselektywność cyklizacji. Spośród użytych N-alkenyloamidów posiadających asymetryczny podstawnik na atomie azotu najlepszą diastereoselektywność autorzy uzyskali dla enamidów pochodzących z estrów aminokwasów, które traktowali  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  jak na **schemacie 21**<sup>37</sup>.



**Schemat 21.** Produkty reakcji chiralnych enamidów z  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ .

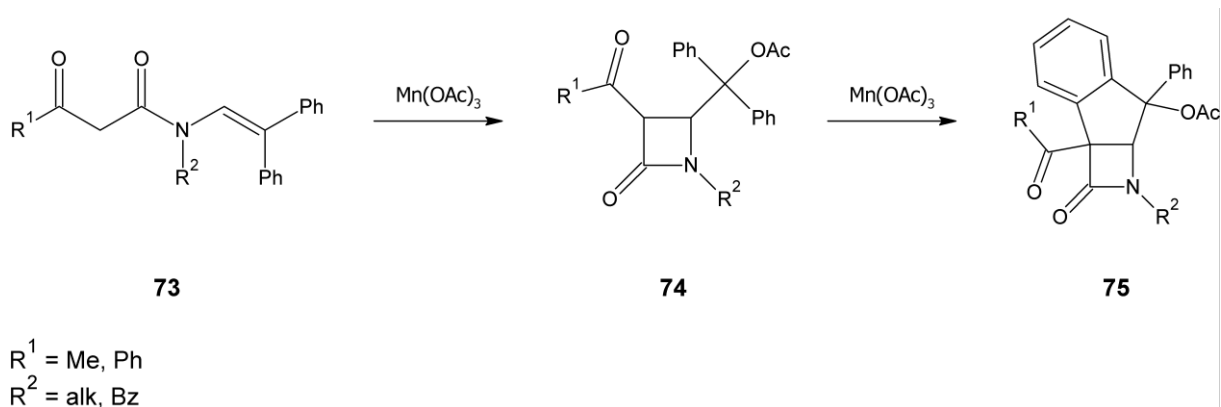
<b>70</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>71, 72</b>	<b>Wyd. [%]<sup>a</sup></b>	<b>71:72<sup>b</sup></b>
<b>a</b>	Me	Ph	a	78	54:46
<b>b</b>	Ph	Me	b	68	55:45
<b>c</b>	cykloheksyl	Me	c	79	61:39
<b>d</b>	Me	naftyl	d	72	62:38
<b>e</b>	CO <sub>2</sub> Me	Me	e	55	57:43
<b>f</b>	CO <sub>2</sub> Me	Bn	f	72	50:50
<b>g</b>	CO <sub>2</sub> Me	Ph	g	57	80:20
<b>h</b>	CO <sub>2</sub> Et	<i>i</i> -Pr	h	63	80:20
<b>i</b>	CO <sub>2</sub> Me	<i>t</i> -Bu	i	55	80:20

<sup>a</sup> Wydajności wyizolowanych produktów;  
<sup>b</sup> Proporcje produktów obliczone na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR.

**Tabela 2.** Reakcje chiralnych enamidów z  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ .

Z **tabeli 2** wynika, że autorzy uzyskali dobrą diastereoselektywność dla cyklizacji enamidów, które na chiralnym atomie węgla posiadają duże objętościowo podstawniki takie jak *i*-propyl, *t*-butyl czy fenyl.

D'Annibale i współpracownicy opisali łącznie kilkadziesiąt przykładów syntezy jednopierścieniowych  $\beta$ -laktamów podstawionych w pozycji C-3 grupami metoksykarbonylową lub acetylową. Przedstawili też syntezy trójpierścieniowych 2-azetydynonów poddając monobaktamy **74** następnie utlenieniu  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  i otrzymując w wyniku rodnikowej substytucji do pierścienia aromatycznego trójpierścieniowe produkty **75** jak na **Schemacie 22**<sup>38</sup>.

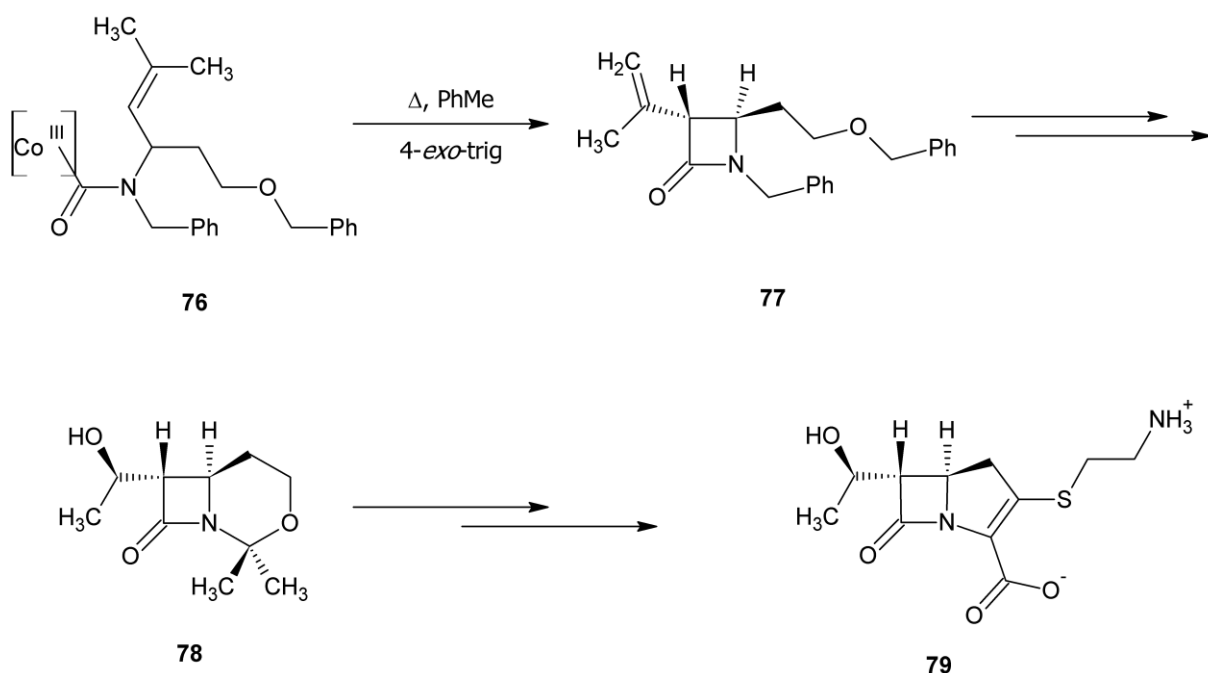


**Schemat 22.** Otrzymywanie trójpierścieniowych  $\beta$ -laktamów zawierających skondensowane pierścienie 2-azetyldynonu i hydroindenu na drodze substytucji rodnikowej do pierścienia.

Autorzy uzyskali w ten sposób serię kilkunastu związków zbudowanych z pierścieni 2-azetyldynonu i hydroindenu. Pochodne tych związków stosowane są w syntezie poliuretanów<sup>39</sup> oraz jako promotory w polimeryzacji pirolidonów<sup>40</sup>.

### II.2.2.2 Synteza $\beta$ -laktamów w wyniku dehydrokobaltacji

W literaturze można znaleźć inne przykłady cyklizacji utleniających wykorzystywanych w syntezie związków biologicznie czynnych jak na przykład synteza antybiotyku  $\beta$ -laktamowego tienamycyny **79** przeprowadzona przez Pattendena i Reynolds'a<sup>41</sup>. Zaproponowali oni otrzymywanie prekursora tienamycyny **78** poprzez regioselektywną cyklizację 4-*exo-trig* związku karbamoilokobaltu(III) **76** do monobaktamu **77** jak na **schemacie 23**.



**Schemat 23.** Wykorzystanie cyklizacji 4-*exo*-trig w syntezie prekursora tienamycyny.

W wyniku ogrzewania lub naświetlania światłem słonecznym wiązanie węgiel-kobalt ulega homolitycznemu rozpadowi. Utworzony rodnik atakuje podwójne wiązanie dając produkt cyklizacji 4-*exo*-trig, który następnie ulega dehydrokobaltacji dając selektywnie *trans*-2-azetydynon **77**. Przedstawiona metoda sprawdza się w syntezie  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\delta$ -laktamów<sup>42</sup>. W analogiczny sposób otrzymuje się  $\beta$ -laktamy wykorzystując kompleksy żelaza<sup>43</sup>.

### II.3 Metody otrzymywania 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów

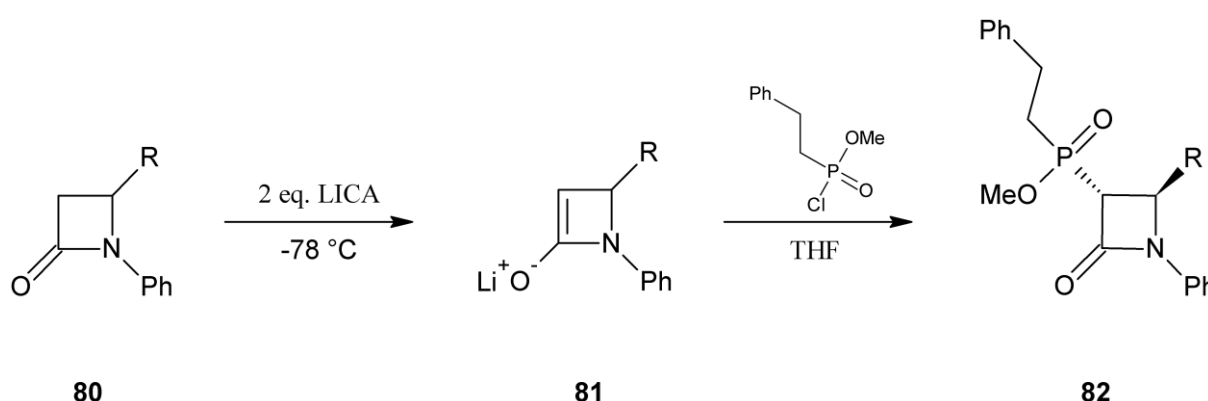
Wśród fosforoorganicznych pochodnych 2-azetydonów brak jest związków wykazujących wysoką aktywność przeciwbakteryjną, co było głównym powodem wielkiego zainteresowania  $\beta$ -laktamami. Nie mniej jednak cieszą się one zainteresowaniem ze względu na działanie biologiczne innego typu. Mogą m.in. służyć jako substytut estrów pirofosforynów oraz karbamoilofosforanów, które są ważnymi półproduktami metabolicznymi<sup>44, 45</sup>. Z tego względu zarówno fosfono- $\beta$ -laktamy jak i fosfonoamidy były badane jako potencjalne inhibitory transferazy farnezylowej białek<sup>44</sup> i inhibitory transferazy geranylogeranylu<sup>46</sup>. Fosforoorganiczne pochodne  $\beta$ -laktamów były również badane ze względu na toksyczność wobec wirusów *Herpes*<sup>47</sup>. Z chemicznego punktu widzenia

$\alpha$ -fosfonolaktamy oraz  $\alpha$ -fosfonoamidy są szeroko stosowanymi odczynnikami szczególnie użytecznymi w reakcji Hornera-Wadswortha-Emmons<sup>48</sup>.

Z powodu małej dostępności 3-fosfono- $\beta$ -laktamów ich właściwości nie zostały w pełni zbadane, a tkwiący w nich potencjał nie został w pełni odkryty. Potrzebne są opracowania nowych metod syntezy tej grupy związków, dlatego w trakcie studiów doktoranckich zająłem się między innymi tym problemem.

### II.3.1 Metody otrzymywania 3-fosfono- $\beta$ -laktamów oparte na reakcji nukleofil-elektrofil

Najprostsze podejście do syntezy  $\beta$ -laktamów posiadających na atomie węgla C-3 podstawnik fosfonowy polega na wykorzystaniu elektrofilowych i nukleofilowych związków fosforu do reakcji, w których laktam może pełnić rolę akceptora bądź donora. Utworzenie enolanu laktamu pozwala wygenerować nukleofil, który następnie może reagować z elektrofilowym związkiem fosforu. Przykład takiego podejścia, w którym niepodstawiony  $\beta$ -laktam **80** traktowany jest N-izopropylcykloheksyloamidkiem litu, w celu wygenerowania enolanu litu **81**, a następnie elektrofilowym związkiem fosforu został przedstawiony na Schemacie 24<sup>49</sup>.



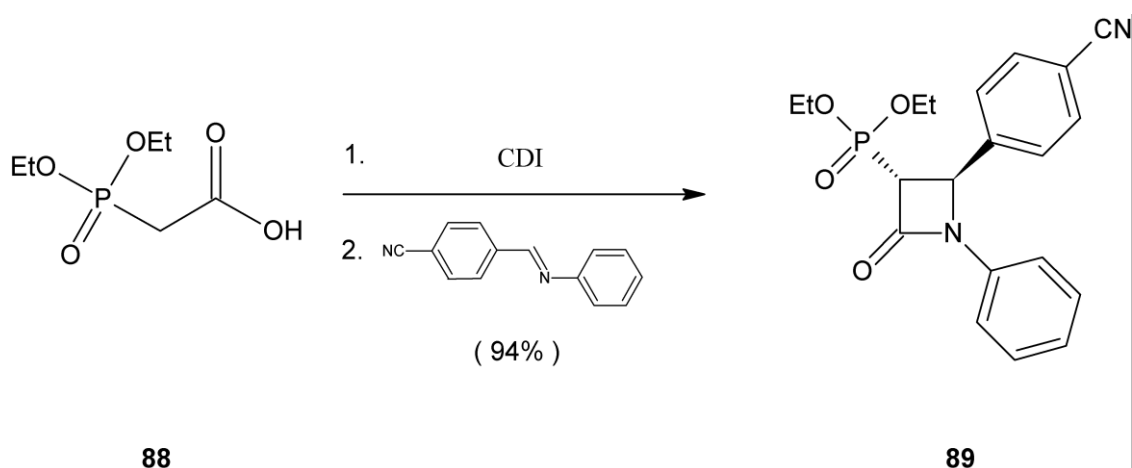
**Schemat 24.** Reakcja otrzymywania 3-fosfonowych pochodnych  $\beta$ -laktamów poprzez reakcje anionów enolanowych z chlorkami kwasów fosforowych.

Istotnym problem w tym podejściu jest powstawanie produktu ubocznego laktamu difosfonowanego w pozycji C-3. Wynika to z tego, że podczas reakcji, gdy połowa substratu już przereagowała dając produkt fosfonowany, w środowisku nadal obecna jest połowa



### II.3.2 Otrzymywanie 3-fosfono $\beta$ -laktamów poprzez cykloaddycję

Metoda otrzymywania laktamów poprzez cykloaddycję opisana przez Staudingera w 1907 r została zmodyfikowana w ten sposób, aby pozwalała otrzymywać pochodne 3-fosfonowe<sup>52</sup>. Modyfikacja polega na generowaniu ketenu z aktywnej pochodnej kwasu karboksylowego **88** po potraktowaniu karbonyldiimidazolem. Otrzymany w ten sposób N-acyloimidazol reaguje dalej z iminą jak zostało to przedstawione na **Schemacie 27**<sup>53</sup>.



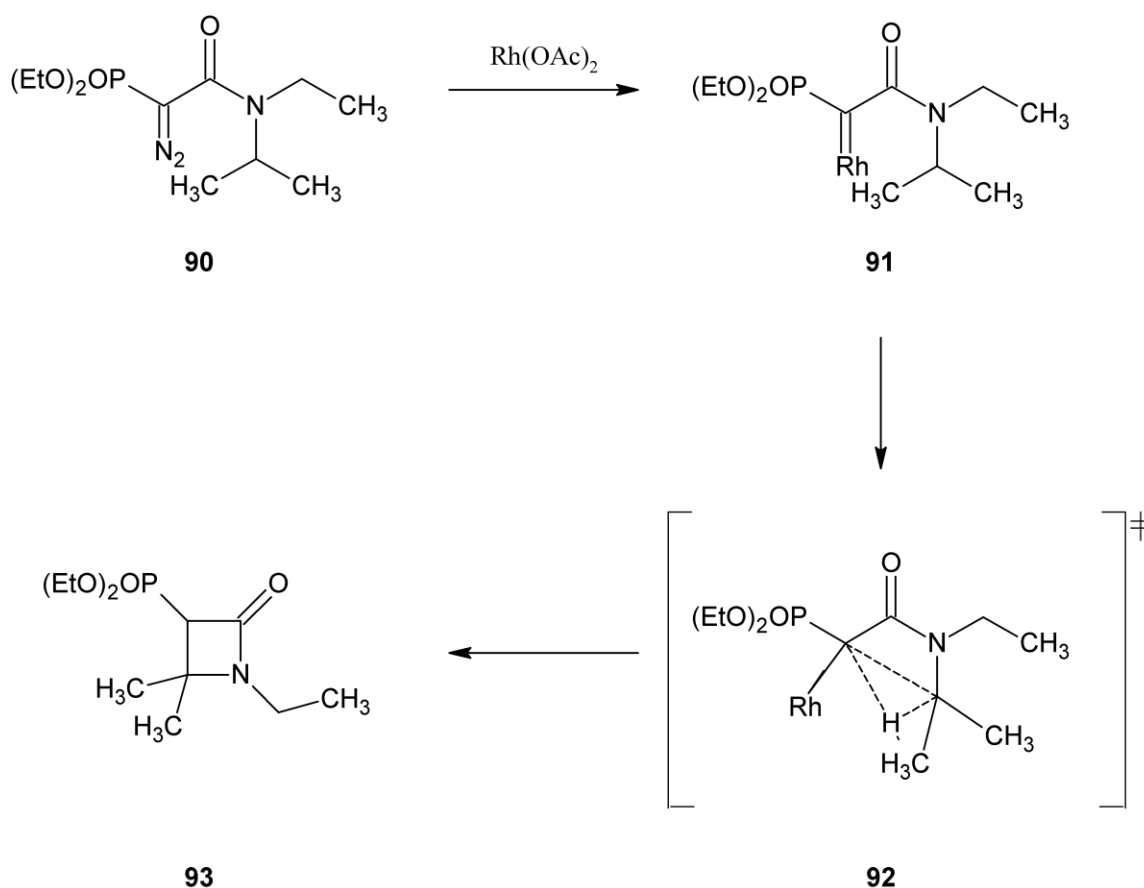
**Schemat 27.** Otrzymywanie 3-fosfono  $\beta$ -laktamów poprzez cykloaddycję.

Ta metoda daje selektywnie *trans*- $\beta$ -laktamy z bardzo dobrymi wydajnościami, lecz sprawdza się jedynie w przypadku reakcji z iminami posiadającymi na atomie azotu podstawnik aromatyczny.

### II.3.3 Synteza $\alpha$ -fosfonolaktamów w reakcji wewnątrzcząsteczkowej insercji do wiązania C-H

Reakcja insercji do wiązania C-H katalizowana kompleksami rodu w związkach diazowych jest jednym z przykładów szybkiego rozwoju katalizy metaloorganicznej w ostatnich kilkunastu latach<sup>54</sup>. Jest to użyteczne narzędzie chemii organicznej i w przeciągu ostatniej dekady znalazło zastosowanie szczególnie w syntezie związków heterocyklicznych. Dotychczas zostały opisane liczne złożone strukturalnie kompleksy rodu, jednak w roli katalizatora w reakcjach C-H insercji wykorzystuje się najprostsze z nich jak  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$  i  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ <sup>55</sup>.

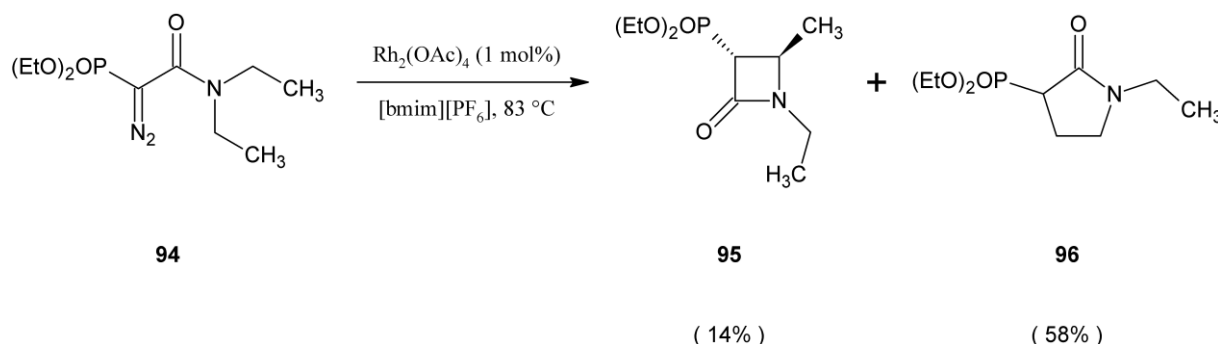
Reakcja przebiega w pierwszej kolejności przez utworzenie metalokarbenu z udziałem kompleksu rodu, następnie tworzone są wiązania C-C oraz C-H z udziałem karbenoidowego atomu węgla karbenoidowego. Proponowany mechanizm został przedstawiony na **Schemacie 28**<sup>56</sup>.



**Schemat 28.** Proponowany mechanizm insercji do wiązania C-H katalizowanego rodem na przykładzie otrzymywania  $\beta$ -laktamu z fosfonoacetamidu.

Opisana metoda sprawdza się jedynie w kilku przypadkach syntezy  $\beta$ -laktamów wykorzystujących acetamidy o szczególnej substytucji, które dają selektywnie produkt 4-członowy. W pozostałych przypadkach otrzymuje się mieszaninę produktów, w których przeważa faworyzowany w cyklizacji  $\gamma$ -laktam jak zostało to przedstawione na **Schemacie 29**<sup>57</sup>.





**Schemat 29.** Cyklizacja acetamidów do laktamów poprzez insejccję do wiązania C-H katalizowaną kompleksami rodu w cieczy jonowej.

Słabe strony tej metody to konieczność stosowania drogich katalizatorów. Kosztowność metody oraz jej ograniczenia substratowe pozwalające otrzymać zaledwie kilka pochodnych, decydują o konieczności poszukiwania lepszej, uniwersalnej metody.

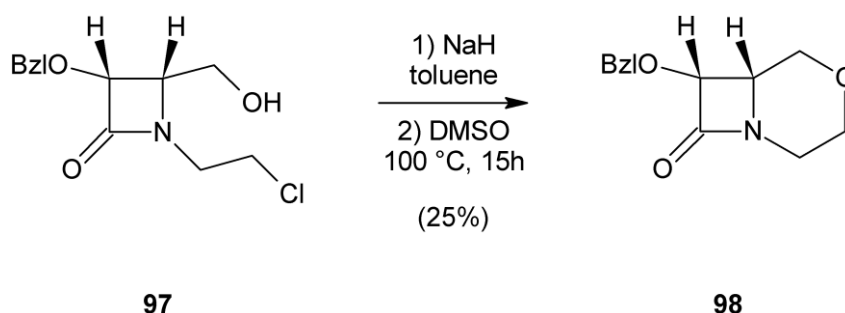
## II.4 Metody otrzymywania O-2-izocefamów i N-2-izocefamów

Izocefamy są analogami cefalosporyn, klasy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych najbardziej rozpowszechnionej na rynku farmaceutycznym. Różnica polega na zastąpieniu atomu siarki w cefalosporynie atomem tlenu, którego położenie w pierścieniu wskazuje cyfra w nazwie. W dobie ciągłych poszukiwań związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, jak również związków aktywnych wobec szczepów bakterii wykazujących oporność wielolekową, związków o wysokiej aktywności szuka się wśród izocefamów. Nie dziwi więc zainteresowanie izocefamami, z których w literaturze opisanych zostało kilkadziesiąt pochodnych aktywnych biologicznie, z których najbardziej znane to pochodne nienasycone Flomoxef i Latamoxef<sup>58,59,60,61</sup>.

Znane obecnie metody otrzymywania izocefamów łączy sposób podejścia. Mianowicie polegają one na zamykaniu pierścieni 4- i 6-członowego krok po kroku. Najczęściej na rdzeniu 2-azetydynonu zwykle otrzymanego poprzez reakcję Staudingera, dobudowywany jest pierścień 6-członowy w wieloetapowej syntezie. W opisanych ścieżkach syntezy można wyróżnić pięć podejść jak zostało to przedstawione poniżej.

#### II.4.1 Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez De Kimpe

Zamknięcie 6-członowego pierścienia O-2-izocefamu może być wynikiem wewnątrzcząsteczkowego podstawienia<sup>58,59,60,61</sup> jak zostało to zaproponowane przez De Kimpe **Schemat 30**.

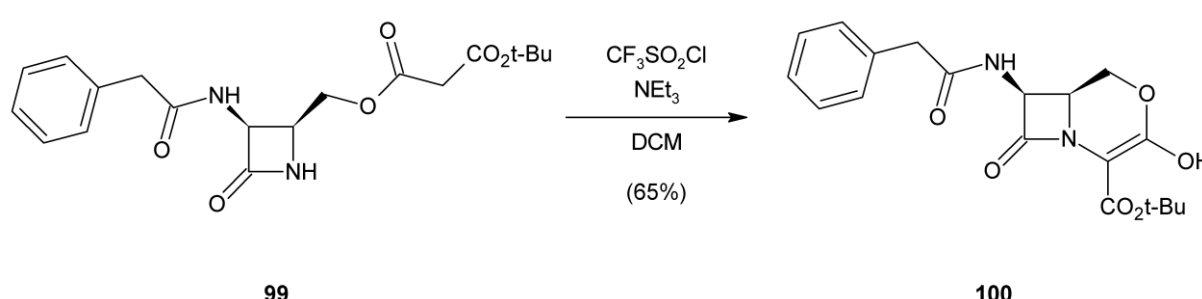


**Schemat 30.** Synteza O-2-izocefamów opisana przez De Kimpe.

Główną wadą proponowanej przez autora metody jest niska wydajność. Autorzy przedstawili również, że w analogiczny sposób mogą otrzymywać N-2-izocefamy.

#### II.4.2 Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez Hakimelahi

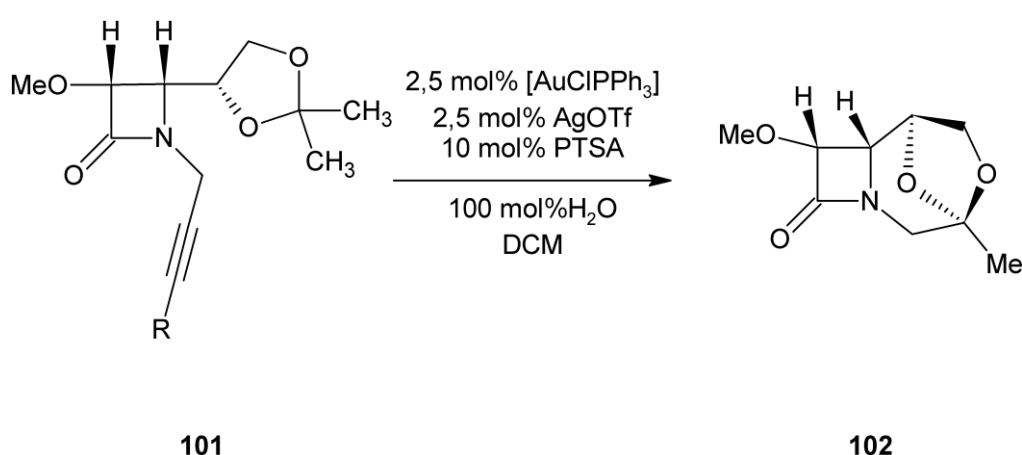
Analogiczny sposób zamknięcia pierścienia 6-członowego prezentuje Hakimelahi otrzymując w ten sposób serie biologicznie czynnych izocefamów. Na **schemacie 31** przedstawiłem przykładową syntezę, gdzie zamknięcie rdzenia izocefamu polega na aktywacji atomu węgla  $\alpha$  na atak nukleofilowy pary elektronowej laktamowego atomu azotu.



**Schemat 31.** Synteza O-2-izocefamu wg Hakimelahi.

### II.4.3 Metoda syntezy O-2-izocefamów poprzez cykloeteryfikację katalizowaną kompleksami złota

Alternatywne podejście do syntezy izocefamów zostało opublikowane przez Alcaide i współpracowników<sup>62</sup>. Cyklizowali oni alkinodioksolany do dwu- lub trójpierścieniowych ketali w wyniku cykloeteryfikacji ko-katalizowanej układem kompleks złota-kwas jak zostało to przedstawione na **schemacie 32**.

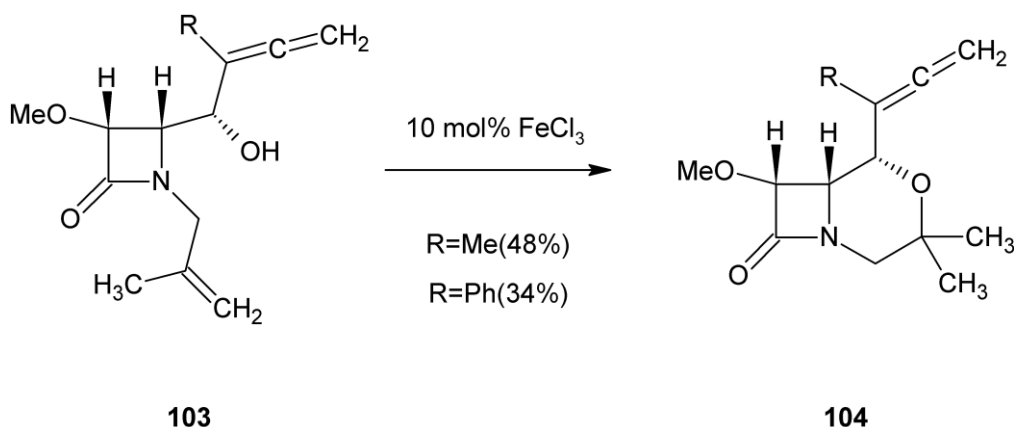


**Schemat 32.** Synteza izocefamów katalizowana kompleksami złota.

Kierunek cykloeteryfikacji silnie zależy od struktury substratu, jedynie w przypadku gdy R=H otrzymuje się produkt z pierścieniem 6-członowym. Konieczność używania drogich katalizatorów ogranicza jej zastosowanie praktyczne.

### II.4.4 Metoda syntezy O-2-izocefamów w wyniku cyklizacji enallenoli katalizowanej kwasem Lewisa

Inne podejście do syntezy izocefamów przedstawione przez Alcaide`a, Almenderos`a i współpracowników to cyklizacja enallenoli katalizowana kwasem Lewisa<sup>63</sup> (**Schemat 33**).

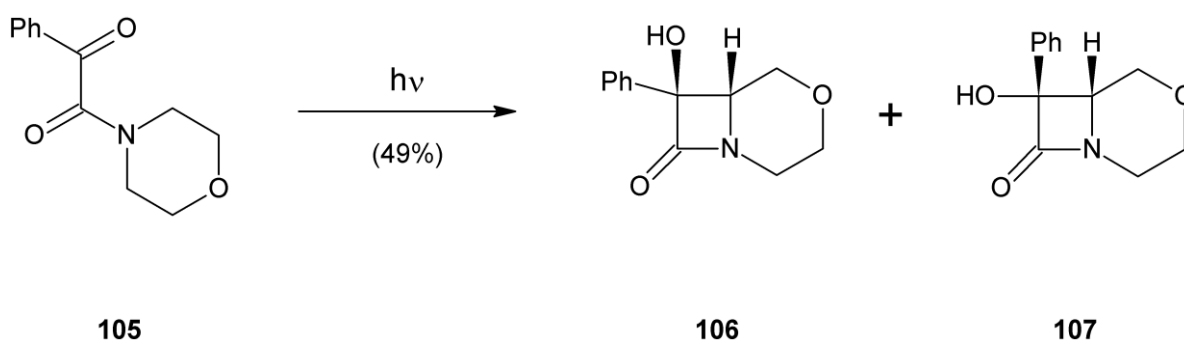


**Schemat 33.** Synteza izocefamów w wyniku cyklizacji enallenoli katalizowanej kwasem Lewisa.

Autorzy opisali jedynie dwa przykłady, w których uzyskali Izocefamy. W związku z tym jest to kolejny przykład syntezy o wąskim spectrum substratowym, która pozwala otrzymać kilka związków z umiarkowaną wydajnością. Silna zależność wydajności tej reakcji od budowy substratów, a także ich złożona struktura stanowi ograniczenie opisaney metody.

#### II.4.5 Metoda syntezy O-2-izocefamów w wyniku fotocyklizacji

Zupełnie inne podejście do problemu opisał Toda i współpracownicy. Polega ono na syntezie układu pierścieni izocefamu w wyniku reakcji fotocyklizacji morfolidu kwasu fenylogliksalowego w krystalicznych kompleksach inkluzyjnych<sup>64</sup>(**schemat 34**).



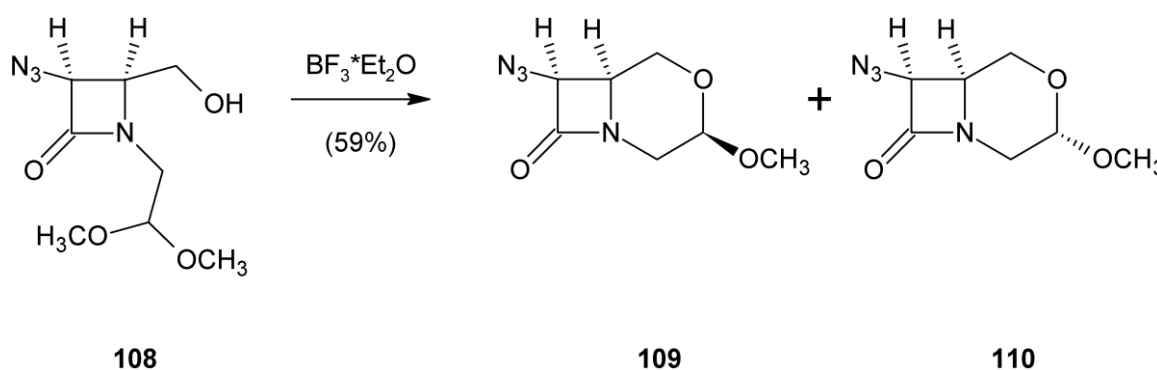
**Schemat 34.** Synteza izocefamów w wyniku fotocyklizacji.

Kompleksy inkluzyjne przygotowane poprzez ko-kryształizację substratu z optycznie czynną cząsteczką gospodarza są następnie naświetlane dając pochodną O-2-izocefamu z wydajnością sięgającą 49%. Z punktu widzenia dodatkowych kroków związanych

z przygotowaniem kompleksów inkluzyjnych i ograniczeń substratowych ta metoda ma ograniczone możliwości wykorzystania.

#### II.4.6 Metoda syntezy O-2-izocefamów opisana przez Doyle

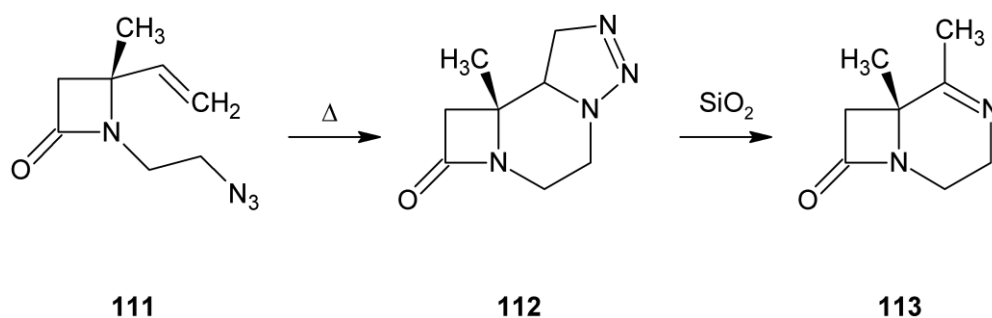
6-członowy pierścień izocefamu może również powstawać w wyniku wewnątrzcząsteczkowej, katalizowanej kwasem ketalizacji<sup>65,66</sup>. Doyle i współpracownicy opisali metodę, gdzie rdzeń izocefamów jest tworzony poprzez traktowanie  $\beta$ -laktamu posiadającego w łańcuchach bocznych gem-diol i grupę hydroksylową katalitycznymi ilościami eteratu-trifluorku boru jak zostało to pokazane na **schemacie 35**.



**Schemat 35.** Synteza izocefamów w wyniku wewnątrzcząsteczkowego tworzenia ketalu.

#### II.4.7 Synteza N-2-izocefamów poprzez 1,3-cykloaddycję

Opisano dotychczas kilka metod syntezy *N*-2-izocefamów czyli analogów cefalosporyn, w których atom siarki zastąpiono atomem azotu w pozycji 2. Bicykliczny układ budowany jest krok po kroku, gdzie pierścień piperazyny dobudowywany jest do 2-azetydynonu w wieloetapowej syntezie. Murthy i Hassner udowodnili, że *N*-2-izocefamy można otrzymać jako wynik wewnątrzcząsteczkowej dipolarnej 1,3-cykloaddycji **schemat 36**<sup>67</sup>.



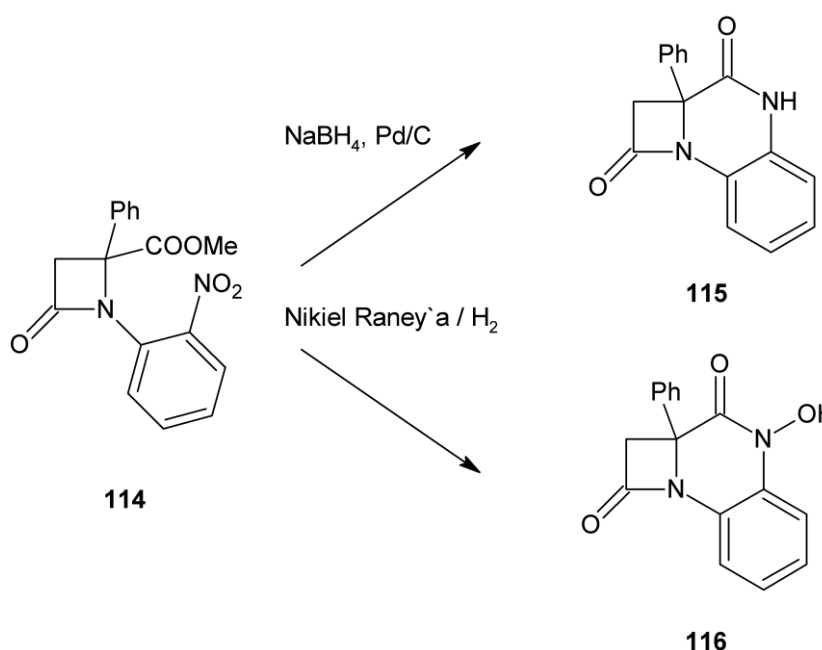
**Schemat 36.** Synteza *N*-2-izocefamów w wyniku wewnątrzcząsteczkowej dwupolarnej 1,3-cykloaddycji.

W wyniku addycji azydku do wiązania podwójnego otrzymali oni triazoliny **112**, które traktowane żelazem krzemionkowym ulegają rozpadowi do iminy **113** będącej prekursorem *N*-2-izocefamu.

#### II.4.8 Synteza *N*-2-izocefamów wg metody zaproponowanej przez Abdulla

i Fuhr`a

*N*-2-izocefamy mogą być otrzymane w wyniku cyklizacji przedstawionych na **schemacie 37** według metody zaproponowanej przez Abdulla i Fuhr`a<sup>68</sup>.



**Schemat 37.** Synteza *N*-2-izocefamów w wyniku następczych cyklizacji. Metoda zaproponowana przez Abdulla i Fuhr`a.

Autorzy jako prekursora używali 2-azetydynonu **114** posiadającego w pozycji C-4 grupę metoksykarbonylową, a w pozycji N-1 *ortho*-nitrofenylową. Prekursor może być redukowany do grupy aminowej, która następnie reaguje z grupą estrową dając amid **115** lub za pomocą wodoru na niklu Raneya do hydroksyloaminy, aby po cyklizacji otrzymać trójpierścieniowy związek z ugrupowaniem N-hydroksamidowym **116**.

### III CEL PRACY

Jako słuchacz Studium Doktoranckiego, pracując w zespole dr. hab. Sławomira Makowca w ramach dysertacji doktorskiej otrzymałem zadanie opracowania metody syntezy 3-karbamoilo-, 3-tiokarbamoilo-, 3-fosforylo- i 3-tiofosforylo-2-azetydynonów oraz 7-karbamoilo-, 7-tiokarbamoilo-, 7-fosfono-*O*-2-izocefamów w wyniku utleniającej cyklizacji rodnikowej odpowiednich *N*-alkenyloamidów promowanej jonami metali grup przejściowych. Realizacja rozprawy została podzielona na następujące etapy:

1. Badania literaturowe mające na celu poznanie stanu wiedzy dotyczącej rodnikowych metod otrzymywania  $\beta$ -laktamów, następnie zaproponowanie substratów modelowych do prowadzenia badań włącznie z opracowaniem dogodnej metody ich otrzymywania.
2. Prowadzenie badań na substratach modelowych w celu opracowania optymalnych warunków reakcji i określenia wpływu warunków na przebieg reakcji cyklizacji rodnikowej. Ustalenie zależności między budową substratów, a ich reaktywnością poprzez wyznaczenie wpływu podstawników na przebieg i wydajność reakcji.
3. Praktyczne użycie zaproponowanej strategii poprzez otrzymanie reprezentatywnej grupy kilkunastu 3-podstawionych-monobaktamów o różnej substytucji.
4. Badania nad możliwością otrzymania dwupierścieniowych  $\beta$ -laktamów w oparciu o studium mechanizmu reakcji.
5. Otrzymanie grupy pochodnych 7-podstawionych-*O*-2-izocefamów potencjalnych inhibitorów  $\beta$ -laktamaz jako potwierdzenie możliwości otrzymania dwupierścieniowych  $\beta$ -laktamów w wyniku utleniającej cyklizacji rodnikowej *N*-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)acetamidów.



## IV BADANIA WŁASNE

Podjęta przeze mnie tematyka dotycząca  $\beta$ -laktamów jest jednym z głównych nurtów badawczych naszych czasów i skupia uwagę chemii organicznej, biologii molekularnej, mikrobiologii medycyny oraz dziedzin pokrewnych. Pomimo niegasnącego zainteresowania od 1929 r.<sup>1</sup> nadal istnieją dotąd nierozwiązane problemy dotyczące otrzymywania tej klasy związków. Postawionym przede mną problemem było opracowanie metody syntezy *N*-alkilo/arylo-3-karbamoilo-2-azetydynonów oraz ich siarkowych analogów.

W zespole dr hab. Sławomira Makowca prace nad otrzymywaniem tej grupy związków były już uprzednio podjęte opracowana metoda syntezy posiadała jednak ograniczenia<sup>69</sup>. W wyniku trapowania karbamoiloketenów za pomocą aldimin nie można otrzymać 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów z podstawnikiem alkilowym na karbamoilowym atomie azotu, ani pochodnych 3-tiokarbamoilowych.

Zwróciłem szczególną uwagę na 2-azetydynony z łańcuchem retro-amidowym w pozycji C-3 ze względu na interesującą modyfikację jaką posiadają one w porównaniu do  $\beta$ -laktamów o znanej aktywności biologicznej, które bardzo często w tej pozycji posiadają wiązanie amidowe jak ma to miejsce w penicylinie G. Dzięki tej inwersji oraz związanej z nią aktywnością inhibicji  $\beta$ -laktamaz odkrytą w ostatnich latach, ta grupa pochodnych monobaktamów cieszy się wielkim zainteresowaniem<sup>70</sup>. Doczekały się one już aplikacji w leczeniu i są stosowane w chemoterapiach przeciwbakteryjnych, gdzie używa się ich jednocześnie ze związkiem o aktywności przeciwbakteryjnej. Wykorzystuje się efekt synergii działania obu związków w leczeniu infekcji spowodowanych przez oporne szczepy bakterii. Innowacyjna metoda syntezy 2-azetydynonów, która jest przedmiotem mojej dysertacji pozwoli skrócić proces otrzymywania 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów do dwóch etapów, podczas gdy obecnie stosowana metoda wymaga sześciu etapów syntezy<sup>70</sup>. Opracowana przeze mnie metoda jako pierwsza pozwoli selektywnie otrzymać  $\beta$ -laktamy z łańcuchem retro-tioamidowym, których nie można uzyskać poprzez siarkowanie 3-karbamoilo  $\beta$ -laktamu.

Jako następny cel postawiłem sobie rozwinięcie opracowanej metody, aby pozwoliła ona otrzymać 3-fosforylo- $\beta$ -laktamy. Jako, że znane metody syntezy ograniczają się jedynie do pojedynczych pochodnych, niezbędna jest wygodna metoda o szerokim spektrum substratowym. Mogłoby się wydawać oczywiste, że rozwiązaniem tego problemu

syntetycznego mogłaby być modyfikacja metody Staudingera wykorzystująca 5-fosforylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksano-4,6-dion jako źródło ketenów. Jednak nie opisano dotychczas otrzymywania fosforylowej pochodnej kwasu Meldruma. Również podjęte przeze mnie próby otrzymania źródła ketenów skończyły się niepowodzeniem. Niestety ani wykorzystanie elektrofilowych związków pięciokordynacyjnego fosforu, ani trójkoordynacyjnych chlorofosfin w reakcjach z kwasem Meldruma nie dało zadowalających wyników. Zaproponowałem więc wykorzystanie alternatywnej do typowej reakcji Staudingera cyklizacji rodnikowej. Według postawionej hipotezy utlenianie i rodnikowa cyklizacja odpowiednich fosfonoacetamidów pozwoli otrzymać 3-fosfono- $\beta$ -laktamy.

W wyniku studium mechanizmu cyklizacji rodnikowych w warunkach utleniających zaproponowałem także możliwość wykorzystania badanej metody do otrzymywania dwupierścieniowych  $\beta$ -laktamów z grupy *O*-, *N*- i *S*-izocefamów. Obecny w reakcji karbokation powinien reagować wewnątrzcząsteczkowo z nukleofilem tlenowym, azotowym bądź siarkowym dając produkt dwupierścieniowy. Związki z grupy izocefamów są znane z aktywności przeciwbakteryjnej<sup>71,72,73</sup> dlatego otrzymane izocefamy zostaną przebadane pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej oraz inhibicji  $\beta$ -laktamaz.

## IV.1 Opracowanie metody syntezy

### 3-alkilo/aryloaminokarbonylo-2-azetydynonów

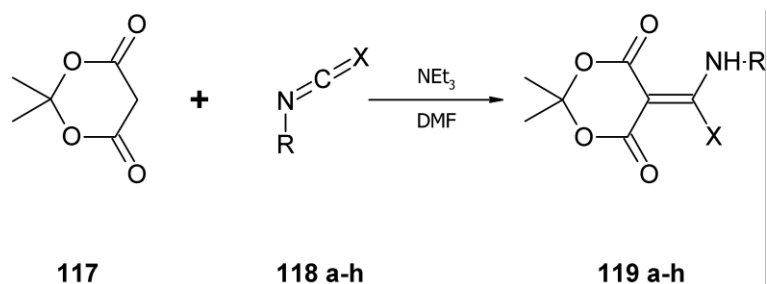
Badania nad opracowaniem metody syntezy 3-karbamoilo-2-azetydynonów rozpocząłem od studium literaturowego, które pozwoliło mi zaproponować substraty modelowe w postaci *N*-alkenylo-*N*'-alkilo/arylo-malonodiamidów. Zgodnie z postawioną hipotezą w wyniku cyklizacji miały one dawać oczekiwane 3-karbamoilo-2-azetydynony. Jednak w literaturze brak jest opisu wygodnej i wydajnej metody syntezy tej grupy związków. Mając na uwadze, że do dalszej pracy będę potrzebował kilkunastu pochodnych z tej grupy w ilościach kilkuset miligramów, opracowanie metody zapewniającej pewne źródło substratów stało się problemem do rozwiązania w pierwszej kolejności.

### IV.1.1 Opracowanie metody syntezy

#### N-alkenylo-N`-alkilo/arylo-malonodiamidów

Znane metody syntezy *N*-alkenylo-malonodiamidów wykorzystują malonian dietylu, który jest kolejno hydrolizowany i sprzęgany z aminą dając monoamid, a następnie jest sprzęgany z iminą enolizującą dając interesujący nas enamid.

Po przeprowadzeniu badań literaturowych zaproponowałem wykorzystanie karbamoiloketenów do reakcji z odpowiednią iminą enolizującą, aby otrzymać *N*-alkenylo-malonamid w jednym etapie. Znany, wygodny i sprawdzony w zespole dr hab. Sławomira Makowca źródłem karbamoiloketenów są pochodne 5-[hydroksy(alkilo/aryloamino)metylidenowe] kwasu Meldruma, które w wyniku termicznego rozkładu dają ilościowo keteny. Do ich otrzymania zastosowałem metodę opisaną w literaturze polegającą na reakcji 2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dionu z izocyjanianem lub izotiocyjanianem w obecności  $\text{NEt}_3$  w DMF(**schemacie 38**)<sup>74,75</sup>.



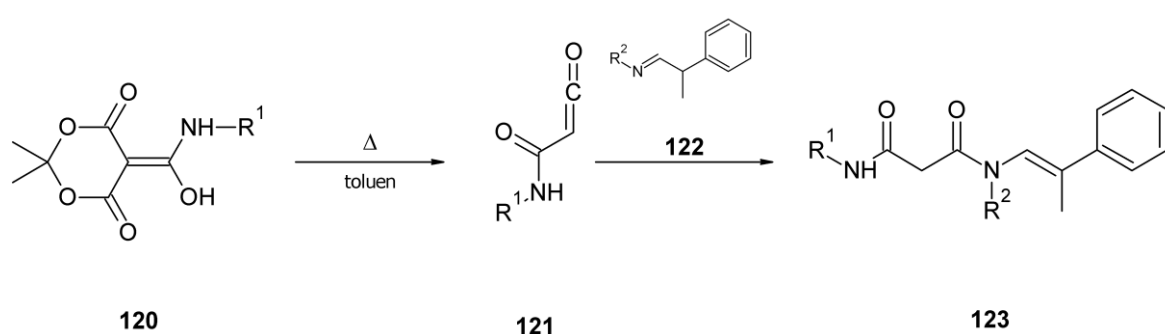
**Schemat 38.** Synteza pochodnych kwasu Meldruma jako potencjalnego źródła ketenów.

Otrzymałem w ten sposób serię substratów **119**, a wyniki przedstawiłem w **tabeli 3**.

lp	118	R	X	119	Wydajność [%]
1	a	Ph	O	a	65
2	b	Me	S	b	60
3	c	Et	O	c	66
4	d	Bu	O	d	60
5	e	Et	S	e	45
6	f	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	f	45
7	g	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	g	40
8	h	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	h	41

**Tabela 3.** Zestawienie otrzymanych pochodnych kw. Meldruma.

Już w eksperymentach wstępnych pomiędzy pochodną kwasu Meldruma **120**, a iminą **122** otrzymałem oczekiwane produkty w postaci enamidów. Początkowe eksperymenty przeprowadziłem zgodnie ze **schematem 39**.



**Schemat 39.** Otrzymywanie *N*-alkenylomalonodiamidów w wyniku reakcji iminy enolizującej z pochodnymi kwasu Meldruma.

Pochodną kw. Meldruma **120** traktowałem dwukrotnym nadmiarem iminy **122** we wrzącym toluenie i w wyniku reakcji otrzymałem oczekiwany enamid z wydajnością 60% (**eksperyment 2, tabela 4**). Wykorzystane iminy otrzymałem zgodnie z opisem literaturowym traktując 2-fenylopropanal aminami w wobec odczynników odwadniających (sita molekularne 4Å, MgSO<sub>4</sub>) w benzenie lub toluenie<sup>76</sup>. Następnie zająłem się optymalizacją warunków reakcji acylowania imin za pomocą karbamoiloketenów dobierając odpowiedni stosunek reagentów, sprawdzając wpływ odczynu środowiska reakcji, wpływ temperatury i rozpuszczalnika. Zamiana rozpuszczalnika na niżej wrzący, i co za tym idzie obniżenie temperatury prowadzenia reakcji, wydłużało czas reakcji, jednak nie przynosiło lepszych efektów. Podobnie użycie rozpuszczalnika o wyższej temperaturze wrzenia i podniesienie temperatury reakcji nie podwyższyło wydajności produktów. Użycie jednego ekwiwalentu iminy **122** obniżyło wydajność reakcji do 37% (**eksperyment 1, tabela 4**), a dalsze zwiększanie jej nadmiaru powyżej dwóch ekwiwalentów nie zwiększyło wydajności ponad 60% (**eksperyment 3, tabela 4**). Nasycenie reakcji gazowym HCl obniżyło wydajność reakcji do 21% (**eksperyment 4, tabela 4**). Kluczowym dla wydajności reakcji była czystość iminy, dlatego była ona używana bezpośrednio po przygotowaniu. Wrażliwość iminy na hydrolizę potwierdził fakt, że zastosowanie sit molekularnych 4Å wprowadzonych do reakcji pozwoliło ograniczyć ilość używanej iminy do jednego ekwiwalentu bez obniżania wydajności (**eksperyment 5, tabela 4**). Sprawdziłem również jak wpłynie wprowadzenie do reakcji chlorku trimetylosililu, czy wywoła to korzystny wpływ jak miało to miejsce w przypadku acylowania amin za pomocą pochodnych Kw. Meldruma<sup>77</sup>. Jednak nie przyniosło to pozytywnych efektów (**eksperyment 7, tabela 4**). W każdym eksperymencie wyizolowałem produkty uboczne w postaci 2-fenylo-propanalu i malonodiamidu pochodzącego z reakcji ketenu z aminą powstającą na skutek rozpadu iminy.

Wszystkie reakcje prowadzone były w szkle suszonym poprzez opalenie palnikiem oraz w atmosferze gazu obojętnego, jednak nie uchroniło to całkowicie iminy przed hydrolizą.

Fakt ten potwierdza kluczowe znaczenie wymaganego nadmiaru iminy biorącej udział w reakcji. Wyniki przeprowadzonych wstępnych eksperymentów przedstawiłem w **tabeli 4** odnoszącej się do **schematu 39**.

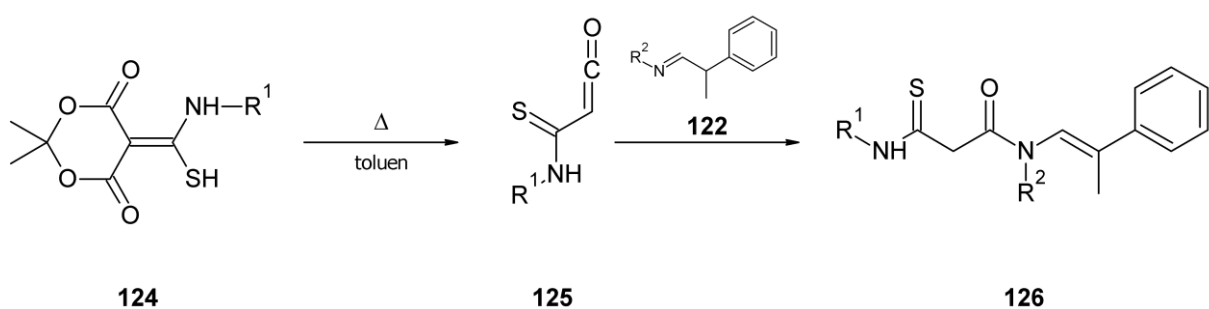
lp	120	R <sup>1</sup>	X	122	R <sup>2</sup>	123	Wydajność [%]
1 <sup>a</sup>	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	37
2	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	60
3 <sup>b</sup>	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	60
4 <sup>c</sup>	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	21
5 <sup>d</sup>	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	60
6	a	Ph	O	b	<i>t</i> -Bu	ab	47
7 <sup>e</sup>	a	Ph	O	b	<i>t</i> -Bu	ab	40

<sup>a</sup> użyto 1 ekwiwalent iminy 122.  
<sup>b</sup> użyto 4 ekwiwalenty iminy 122.  
<sup>c</sup> użyto 1 ekwiwalent iminy 122 i nasycono HCl.  
<sup>d</sup> użyto 1 ekwiwalent iminy oraz zastosowano sita molekularne 4Å.  
<sup>e</sup> dodano 1,5 ekwiwalenta TMS-Cl.

**Tabela 4.** Zestawienie wyników uzyskanych w eksperymentach wstępnych dotyczących reakcji malonoenamidów z octanem manganu(III).

Przeprowadzenie serii eksperymentów pozwoliło wybrać warunki reakcji, przy których otrzymałem najlepsze wydajności, to jest: dwukrotny nadmiar iminy względem pochodnej kw. Meldruma, toluen jako rozpuszczalnik oraz temperatura reakcji równa temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

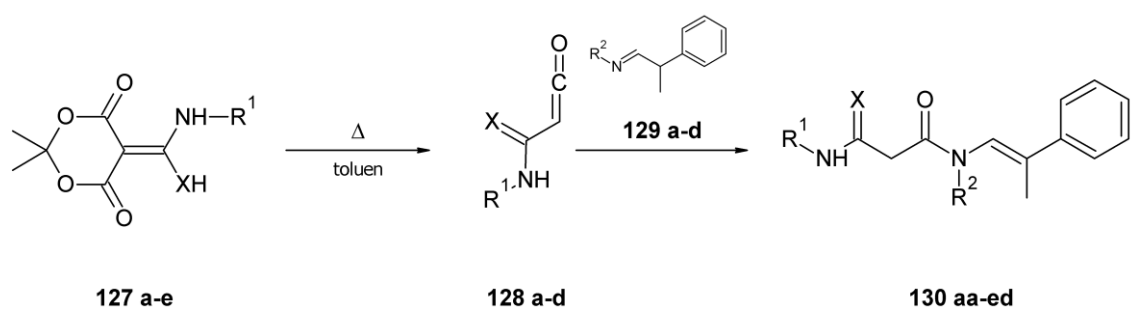
Pozytywne wyniki tak przeprowadzonych eksperymentów zasugerowały zastosowanie siarkowych pochodnych kwasu Meldruma jako źródła ketenów do syntezy *N*-alkenylotiomalonamidów. Zgodnie ze **schematem 40** 5-[sulfhydrylo(alkilo/aryloamino)metylideno]-2,2-dimetylo-1,3-dioksyno-4,6-diony **124** w wyniku termicznego rozpadu dawały keteny **125**, które reagowały z iminą **122** dając oczekiwane enamidy **126**. Stosując opracowaną metodę otrzymałem grupę siarkowych analogów enamidów.



**Schemat 40.** Otrzymywanie *N*-alkenylotiomalonoenamidów poprzez reakcje ketenów z iminą enolizującą.

Zestawienie wyników uzyskanych we wstępnych eksperymentach dla tlenowych i siarkowych analogów przedstawiłem w **tabeli 5** odnoszącej się do **schematu 41**.

Opracowana metoda została wykorzystana do otrzymania reprezentatywnej grupy enamidów w ilościach kilkuset miligramowych, które posłużyły jako substraty do dalszych syntez (**tabela 5**). Wyniki te zostały opublikowane w postaci artykułu w czasopiśmie *Synthetic Communication*<sup>78</sup>.



**Schemat 41.** Otrzymywanie enamidów w wyniku acylowania imin za pomocą karbamoiloketenów.

lp	127	R <sup>1</sup>	X	129	R <sup>2</sup>	130	Wydajność [%]
1	a	Ph	O	a	<i>i</i> -Pr	aa	60
2	a	Ph	O	b	<i>t</i> -Bu	ab	47
3	a	Ph	O	c	Et	ac	41
4	a	Ph	O	d	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ad	48
5	b	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	a	<i>i</i> -Pr	ba	56
6	b	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	b	<i>t</i> -Bu	bb	60
7	b	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	c	Et	bc	22
8	b	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	d	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	bd	40
9	c	Et	O	a	<i>i</i> -Pr	ca	63
10	c	Et	O	b	<i>t</i> -Bu	cb	57
11	d	Me	S	a	<i>i</i> -Pr	da	49
12	d	Me	S	b	<i>t</i> -Bu	db	47
13	d	Me	S	c	Et	dc	55
14	d	Me	S	d	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	dd	32
15	e	Et	S	a	<i>i</i> -Pr	ea	51
16	e	Et	S	b	<i>t</i> -Bu	eb	61
17	f	<i>n</i> -Bu	O	a	<i>i</i> -Pr	fa	76
18	f	<i>n</i> -Bu	O	b	<i>t</i> -Bu	fb	70
19	g	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	b	<i>t</i> -Bu	gb	41
20	h	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	b	<i>t</i> -Bu	hb	19

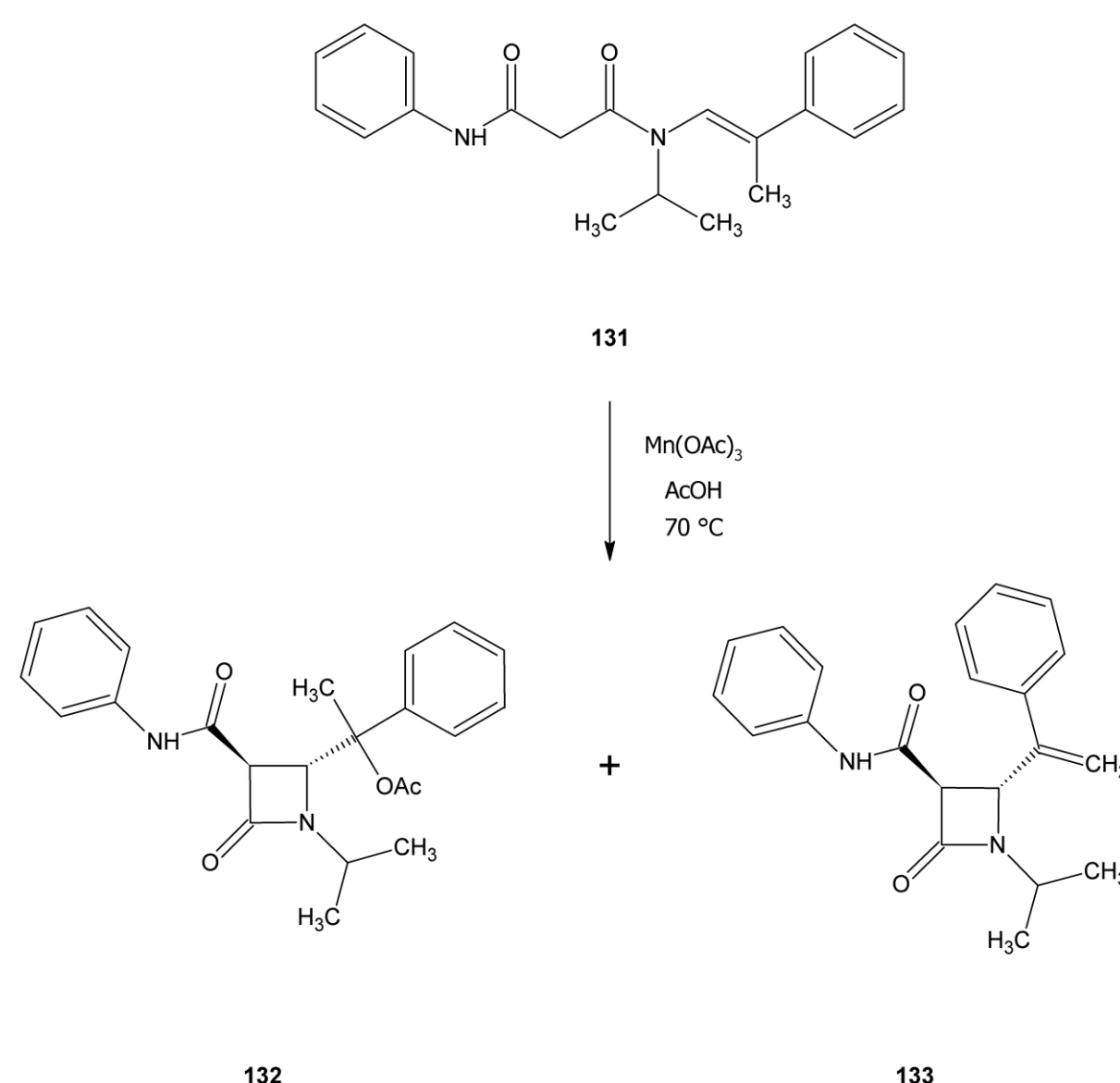
**Tabela 5.** Zestawienie wyników uzyskanych przy otrzymywaniu enamidów.



## IV.1.2 Reakcje cyklizacji rodnikowej malonoenamidów do 3-karbomoilo

### $\beta$ -laktamów

Jako substrat modelowy do przeprowadzenia eksperymentów wstępnych wybrałem N`-fenylo-N-[2-fenyloprep-1-en-1-ylo]-N-(propan-2-ylo)-propanodiamid. Pierwszy eksperyment przeprowadziłem w warunkach opisanych w literaturze dla podobnych cyklizacji, czyli dwukrotny nadmiar octanu manganu(III), kwas octowy jako rozpuszczalnik w temperaturze 70°C<sup>35</sup>. Zgodnie z oczekiwaniami otrzymałem pozytywne wyniki w postaci produktów  $\beta$ -laktamowych **132** i **133**(eksperyment nr 1, tabela 5), które przedstawiłem na schemacie 42.



Schemat 42. Cyklizacja enamidów do  $\beta$ -laktamów za pomocą octanu manganu(III).

Reakcja trwała 30 minut, a w trakcie reakcji obserwowałem zanik brązowego zabarwienia pochodzącego od octanu manganu(III) co ułatwia obserwację postępu reakcji. Optymalizację warunków reakcji zacząłem od sprawdzenia jak zmieni się dystrybucja produktów i wydajność reakcji w zależności od temperatury. Następny eksperyment przeprowadziłem w analogiczny sposób w temperaturze 50°C. Śledząc przebieg reakcji za pomocą TLC, stwierdziłem brak konwersji substratu i brak produktów nawet po wydłużonym czasie reakcji. W związku z powyższym podnosiłem stopniowo temperaturę aby przy 65-70°C stwierdzić zauważalny postęp reakcji i stopniowy zanik utleniacza, który trwał 30 min. Wydajność wyizolowanych produktów wyniosła 50%. Stosunek produktów zmienił się nieznacznie na korzyść produktu **132 (eksperyment 2, tabela 5)**. Następnie wykonałem eksperyment w temperaturze wrzenia kwasu octowego ( 118°C), aby zbadać wpływ wyższej temperatury wyższej niż opisana w literaturze. Obliczoną ilość utleniacza dodałem w jednej porcji do wrzącej mieszaniny. Natychmiast po dodaniu mieszanina odbarwiła się co świadczyło o zakończeniu reakcji. Tak więc podwyższenie temperatury przyspieszyło zdecydowanie reakcję podnosząc wydajność produktów do 69% (**eksperyment 3, tabela 5**). W następnej kolejności postanowiłem określić niezbędną ilość utleniacza do reakcji. Ze stechiometrii reakcji wynika, że potrzebne są dwa mole utleniacza na jeden mol substratu. Żeby to sprawdzić przeprowadziłem eksperyment, w którym do gorącej mieszaniny dodawałem porcjami  $Mn(OAc)_3$  obserwując zanik brązowego zabarwienia pochodzącego od utleniacza. Po dodaniu 1,7 ekwiwalentu stwierdziłem, że kolejne porcje pozostają niezużyte. Dlatego uznałem, że 1,7 ekwiwalentu to optymalna ilość utleniacza do reakcji. Dla potwierdzenia uzyskanego wyniku przeprowadziłem eksperyment z wykorzystaniem wyznaczonej wcześniej ilości utleniacza. Reakcja prowadzona była w 70°C i trwała 5 minut, a uzyskana wydajność produktów wyniosła 71% (**eksperyment 4, tabela 5**) Wynika z tego, że po zużyciu 1,7 ekwiwalentu utleniacza do reakcji, pozostała ilość octanu manganu(III) może brać udział w reakcjach następnych lub ubocznych obniżając wydajność reakcji. Jeżeli więc w reakcji bierze udział 1,7 ekwiwalentu utleniacza zamiast wymaganych teoretycznie 2 ekwiwalentów to część rodnika malonylowego nie bierze udziału w dalszej reakcji utleniania do karbokationu tylko dysproporcjonuje dając produkt **133**.

We wszystkich przeprowadzonych eksperymentach po zakończeniu reakcji na TLC obecne były niewielkie ilości enamidu **131**. Dlatego kolejny eksperyment przeprowadziłem z użyciem 4 ekwiwalentów utleniacza, żeby sprawdzić czy użycie większego nadmiaru

Mn(OAc)<sub>3</sub> poprawi wydajność. Do całkowitego zużycia utleniacza reakcja wymagała 4 godzin, a uzyskana w ten sposób wydajność produktów spadła do 33% (**eksperyment 5, tabela 5**). Według mnie znaczne obniżenie wydajności pod wpływem nadmiaru utleniacza oznacza, że powstające β-laktamy ulegają następczym reakcjom utleniania.

W następnym etapie optymalizacji warunków reakcji zająłem się wyborem najodpowiedniejszego rozpuszczalnika. W cyklizacjach rodnikowych z wykorzystaniem Mn<sup>III+</sup> zwykle używane są protyczne rozpuszczalniki o wysokiej polarności, a rozpuszczalnikiem z wyboru najczęściej jest kwas octowy lub metanol<sup>35</sup>. Rozpuszczalnik nie powinien reagować z substratami oraz zapewnić rozpuszczalność reagentów, co w przypadku trudno rozpuszczalnego octanu manganu(III) było wymogiem wykluczającym użycie wielu rozpuszczalników. Pierwszy eksperyment w tym kierunku przeprowadziłem w kwasie trifluorooctowym w 70°C. W tym przypadku obserwacja postępu reakcji była bardzo utrudniona z powodu czarnego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej. Eksperyment prowadzony był przez 5 minut, po czym ze skomplikowanej mieszaniny produktów wyizolowałem kilkuprocentowe ilości produktów oraz nieprzereagowany substrat. Kolejny Eksperyment prowadzony w bezwodniku octowym w analogicznych warunkach dał odpowiednio wydajności 25% i 28% produktu eliminowanego i podstawionego (**eksperyment 6, tabela 5**). Przeprowadziłem też eksperyment w DMSO uzyskując zdecydowanie obniżoną wydajność (**eksperyment 7, tabela 5**). Proces prowadzony w dimetyloformamidzie nie dał wcale oczekiwanych β-laktamów. Również w nitrometanole, dioksanie, i nitrobenzenie uzyskane wydajności były niezadowalające.

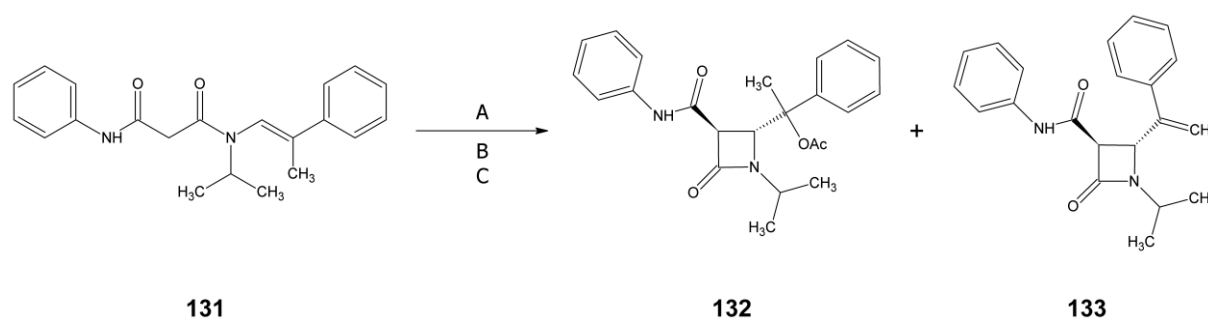
Sprawiłem też przebieg reakcji w metanolu w temperaturze wrzenia uzyskując znacznie niższą wydajność niż w kwasie octowym, gdzie uzyskałem wydajność 50% (**eksperyment 8, tabela 5**). Dlatego w późniejszych eksperymentach wykorzystałem jako rozpuszczalnik kwas octowy, który dawał najlepsze wyniki. Kwas octowy jest wygodnym medium ponieważ po przeprowadzonej reakcji można go w łatwy sposób odmyć z mieszaniny reakcyjnej poprzez ekstrakcję. Tak więc próby z innymi rozpuszczalnikami wskazały, że kwas octowy jest rozpuszczalnikiem z wyboru.

Kolejnym aspektem był dobór odpowiedniego utleniacza spośród jonów metali grup przejściowych. W literaturze w cyklizacjach rodnikowych najczęściej wykorzystywane są octan manganu(III) oraz azotan cerowo(IV) amonowy<sup>34,35</sup>. Sprawdziłem w analogicznych eksperymentach czy możliwe jest zastąpienie octanu manganu(III) inną solą metali

przejściowych. W tym celu przeprowadziłem dwa eksperymenty z użyciem  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  w kwasie octowym, pierwszy w  $70^\circ\text{C}$ , a drugi w temperaturze wrzenia  $\text{AcOH}$ . W obu przypadkach nawet przy wydłużonym czasie reakcji nie otrzymałem produktów  $\beta$ -laktamowych (**eksperymenty 9 i 10, tabela 5**). Przeprowadziłem także eksperyment z użyciem 1 ekwiwalentu  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  razem z 1,7 ekwiwalentu  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ , żeby sprawdzić czy możliwe jest ograniczenie ilości używanego manganu na rzecz tańszego utleniacza. Jednak, wprowadzenie dodatkowego utleniacza obniżyło jedynie wydajność (**eksperyment 11, tabela 5**). Następnie sprawdziłem jak w roli utleniacza sprawdzi się  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  w kwasie octowym. Uzyskałem oczekiwane produkty, jednak ze znacznie niższą wydajnością (**eksperyment 12, tabela 5**).

Mając na uwadze, że w cyklizacji rodnikowej N-alkenyloamidów do  $\beta$ -laktamów rodnik generowany jest w formie enolowej zależało mi na poprawieniu enolizacji stosowanych malonodiamidów. W tym celu przeprowadziłem eksperymenty z dodatkiem jako zasady  $\text{AcONa}$ , pirydyny lub *t*-butyloaminy. Dodatek octanu sodu obniżył nieznacznie wydajność prawdopodobnie z powodu powstałych problemów z izolacją. Natomiast dodatek pirydyny (**eksperyment 13, tabela 5**) i *t*-butyloaminy (**eksperyment 14, tabela 5**) zwiększał wydajność jedynie o kilka procent. Stosowałem *t*-butyloaminę, ponieważ na atomie węgla  $\alpha$  podstawnika alkilowego względem atomu azotu nie posiada ona protonów, w związku z czym jest oporna na utlenianie. Zostało to potwierdzone eksperymentalnie.

Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiłem w **tabeli 5** odnoszącej się do **schematu 43**.



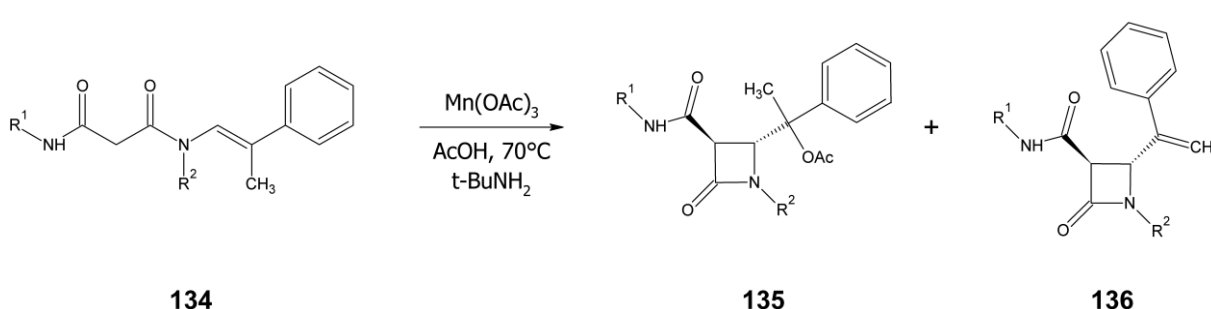
**Schemat 43.** Cyklizacja rodnikowa enamidów do  $\beta$ -laktamów (eksperymenty wstępne).

lp	A	Ekwiw.	B	C	Temp [°C]	Czas [min]	W 132[%]	W 133[%]
1	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	AcOH		70	30	34	16
2	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	AcOH		65	30	16	34
3	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	AcOH		120	1	29	40
4	Mn(OAc) <sub>3</sub>	1.7	AcOH		70	5	41	30
5	Mn(OAc) <sub>3</sub>	4	AcOH		70	240	16	17
6	Mn(OAc) <sub>3</sub>	1,7	Ac <sub>2</sub> O		140	2	28	25
7	Mn(OAc) <sub>3</sub>	1,7	DMSO		120	25	11	12
8	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	MeOH		70	30	34	16
9	Cu(OAc) <sub>2</sub>	2	AcOH		70	1560	0	0
10	Cu(OAc) <sub>2</sub>	2	AcOH		118	1440	0	0
11	Mn(OAc) <sub>3</sub>	1,7	AcOH	1 eq Cu(OAc) <sub>2</sub>	90	5	39	26
12	Co(OAc) <sub>2</sub>	2	AcOH		70	60	15	15
13	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	AcOH	3 eq pirydyny	70	30	48	25
14	Mn(OAc) <sub>3</sub>	2	AcOH	5 eq <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub>	70	30	49	28

**Tabela 5.** Cyklizacja rodnikowa enamidów do  $\beta$ -laktamów (eksperymenty wstępne).

W wyniku tak przeprowadzonej optymalizacji wielu parametrów reakcji, dla badanego procesu jako najlepsze warunki reakcji przyjąłem: 1,7-krotny nadmiar octanu manganu(III), kwas octowy jako rozpuszczalnik, temperatura procesu 70 °C oraz dodatek 5 ekwiwalentów *t*-butyloaminy.

Opracowane warunki reakcji zastosowałem do otrzymania serii pochodnych 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów wykorzystując przygotowane wcześniej *N*-alkenylo-*N*'-alkilo/arylomalonamidy. Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiłem w tabeli 6 dotyczącej schematu 44.



**Schemat 44.** Cyklizacja rodnikowa enamidów do  $\beta$ -laktamów w zoptymalizowanych warunkach reakcji.

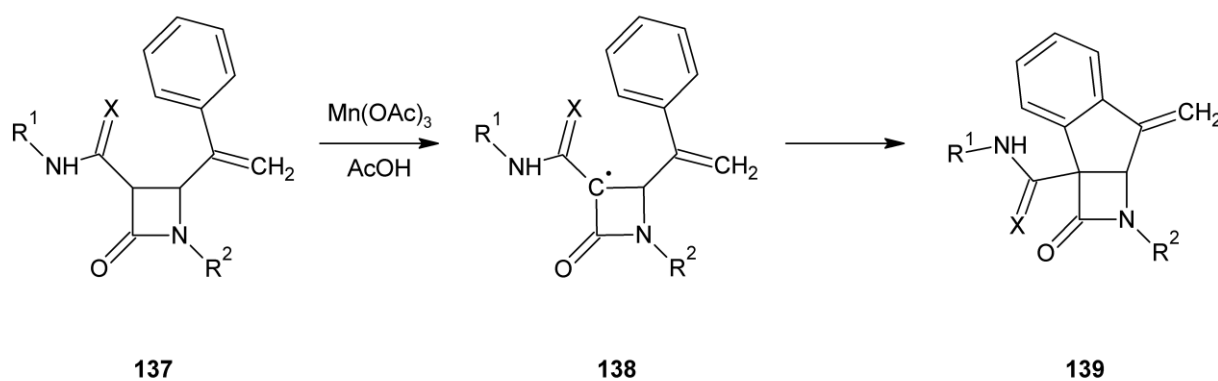
lp	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	135	136	W135 [%]	W136 [%]
1	fenyl	<i>i</i> -propyl	a	a	49	28
2	Etyl	<i>tert</i> -butyl	b	b	-	42
3	Etyl	<i>i</i> -propyl	c	c	-	42
4	Butyl	<i>tert</i> -butyl	d	d	-	43
5	Butyl	<i>i</i> -propyl	e	e	-	45
6	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>tert</i> -butyl	f	f	-	37
7	4-MeO-Ph	<i>tert</i> -butyl	g	g	35	42
8 <sup>a</sup>	4-NO <sub>2</sub> -Ph	<i>tert</i> -butyl	h	h	16	45

**Tabela 6.** Zestawienie otrzymanych wyników dla cyklizacji rodnikowej enamidów do  $\beta$ -laktamów.

Uzyskałem w ten sposób selektywnie  $\beta$ -laktamy o konfiguracji *trans* protonów na węglach C-3 i C-4 co potwierdziły stałe sprzężenia z zakresu 2,0-2,5 Hz odczytane z widm  $^1\text{H}$  NMR.

Z danych przedstawionych w **tabeli 6** widać wyraźną zależność dystrybucji produktów od budowy substratów. W przypadku enamidów posiadających jako podstawnik  $\text{R}^1$  łańcuch alkilowy powstaje wyłącznie produkt eliminacji **136**. Natomiast wprowadzenie jako podstawnika  $\text{R}^1$  podstawnika aromatycznego prowadzi do otrzymania produktów podstawienia **135** i eliminacji **136** z wyraźnie wyższą wydajnością sumaryczną. Prawdopodobnie w enamidach z alkilowym podstawnikiem  $\text{R}^1$  za powstawanie produktu eliminacji odpowiada wyższa zasadowość amidowego atomu tlenu, która sprzyja szybkiej wewnątrzcząsteczkowej deprotonacji dając produkt eliminacji. Natomiast za znacznie wyższą całkowitą wydajność reakcji tworzenia  $\beta$ -laktamów z aromatycznym podstawnikiem  $\text{R}^1$  mogą być odpowiedzialne stabilizujące oddziaływania orbitali  $\pi$  obydwóch pierścieni aromatycznych. Ponadto z eksperymentów wstępnych wynika, że ani dodatek zasady to jest pirydyny i *t*-butyloaminy (**eksperymenty 13,14 tabela 5**), ani temperatura prowadzenia reakcji nie mają wpływu na wzajemny stosunek powstających produktów.

Uzyskane w ten sposób wydajności można uznać za zadowalające, jednak należy pamiętać o reakcjach ubocznych mających wpływ na obniżenie wydajności czyli hydrolizie wiązań amidowych oraz utlenianiu podwójnego wiązania przez octan manganu(III). Potwierdzają to wyizolowane produkty uboczne m. in. acetofenon obecny w mieszaninach produktów we wszystkich syntezach pochodzący z utlenienia podwójnego wiązania. Kolejnym czynnikiem wpływającym na obniżenie wydajności były reakcje następczego utlenienia  $\beta$ -laktamów **137**. W otrzymywanych 2-azetydynonach proton w pozycji C-3 może zostać utleniony do rodnika. Utworzony w ten sposób produkt o charakterze rodnika **138**, który ulega substytucji rodnikowej do pierścienia aromatycznego dając trójcykliczny produkt **139** zawierający w swej strukturze pierścień  $\beta$ -laktamowy **schemat 45**.



$R^1$  = alkil, aryl       $R^2$  = aryl       $X$  = O, S

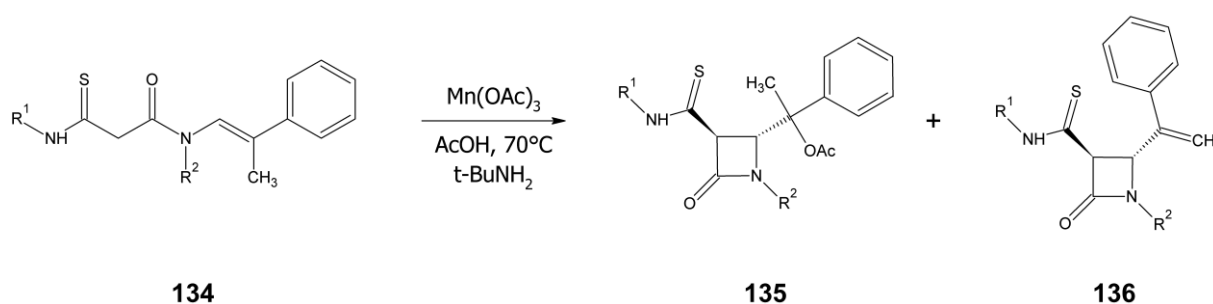
**Schemat 45.** Otrzymywanie trójpięścieniowych produktów ubocznych w wyniku następczego utlenienia  $\beta$ -laktamów.

Związki z tej grupy były wcześniej obserwowane w cyklizacjach rodnikowych<sup>38</sup> i są wykorzystywane w syntezie poliuretanów oraz jako promotory polimeryzacji pirolidonów<sup>38</sup>.

#### IV.1.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej tiomalonoenamidów do 3-tiokarbomoilo $\beta$ -laktamów

Szczególnie interesujące z naszego punktu widzenia było pytanie, czy można otrzymać w analogiczny sposób 3-tiokarbomoilo- $\beta$ -laktamy poprzez cyklizację tiomalonoenamidów. Aby sprawdzić tą hipotezę przeprowadziłem analogiczne eksperymenty traktując tiomalonoenamid **134** octanem manganu w kwasie octowym **schemat 46**. Uzyskałem pozytywne wyniki w postaci 3-tiokarbomoilo  $\beta$ -laktamów **135** i **136**. Optymalizując proces rodnikowej cyklizacji w przypadku pochodnych siarkowych ustaliłem, że najkorzystniej jest stosować 2,2 ekwiwalentu utleniacza. Korzystając z tak dobranych warunków reakcji otrzymałem serię 3-tiokarbomoilo  $\beta$ -laktamów zebranych w **tabeli 7**.





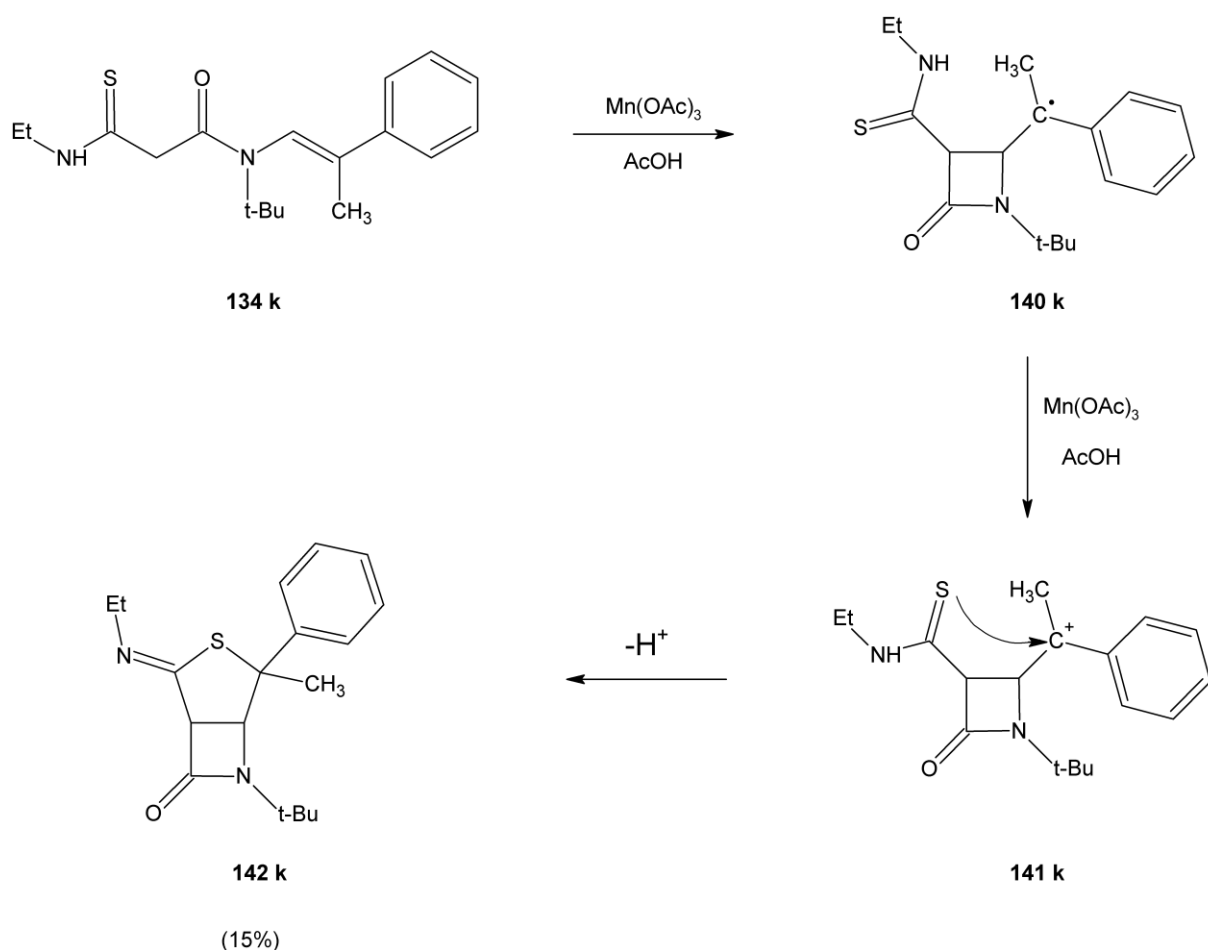
**Schemat 46.** Cyklizacja rodnikowa tiomalonoenamidów do 3-tiokarbamoilo β-laktamów.

lp	R1	R2	135	136	W135 [%]	W136 [%]
1	Metyl	<i>tert</i> -butyl	i	i	-	40
2	Metyl	<i>i</i> -propyl	j	j	-	42
3	Etyl	<i>tert</i> -butyl	k	k	8	38
4	Etyl	<i>i</i> -propyl	l	l	10	42

**Tabela 7.** Zestawienie otrzymanych wyników dla cyklizacji rodnikowej enamidów do β-laktamów.

W tym przypadku również uzyskałem selektywnie β-laktamy o konfiguracji protonów *trans* na węglach C-3 i C-4. Konieczność użycia większej ilości utleniacza wynika najprawdopodobniej z równoległych reakcji ubocznych polegających na m.in. odsiarkowaniu substratu. Podobnie jak w przypadku tlenowych analogów w mieszaninach produktów znajdował się acetofenon pochodzący z utlenienia podwójnego wiązania świadczący o biegnących równolegle reakcjach ubocznych obniżających uzyskane wydajności.

Warto zwrócić uwagę na pozostałe produkty uboczne w cyklizacjach rodnikowych tiomalonoenamidów. Oprócz spodziewanych monobaktamów izolowałem także pochodne tioizoheptanamów **142** z wydajnościami sięgającymi kilkunastu procent. Powstają one zgodnie ze **schematem 47**.



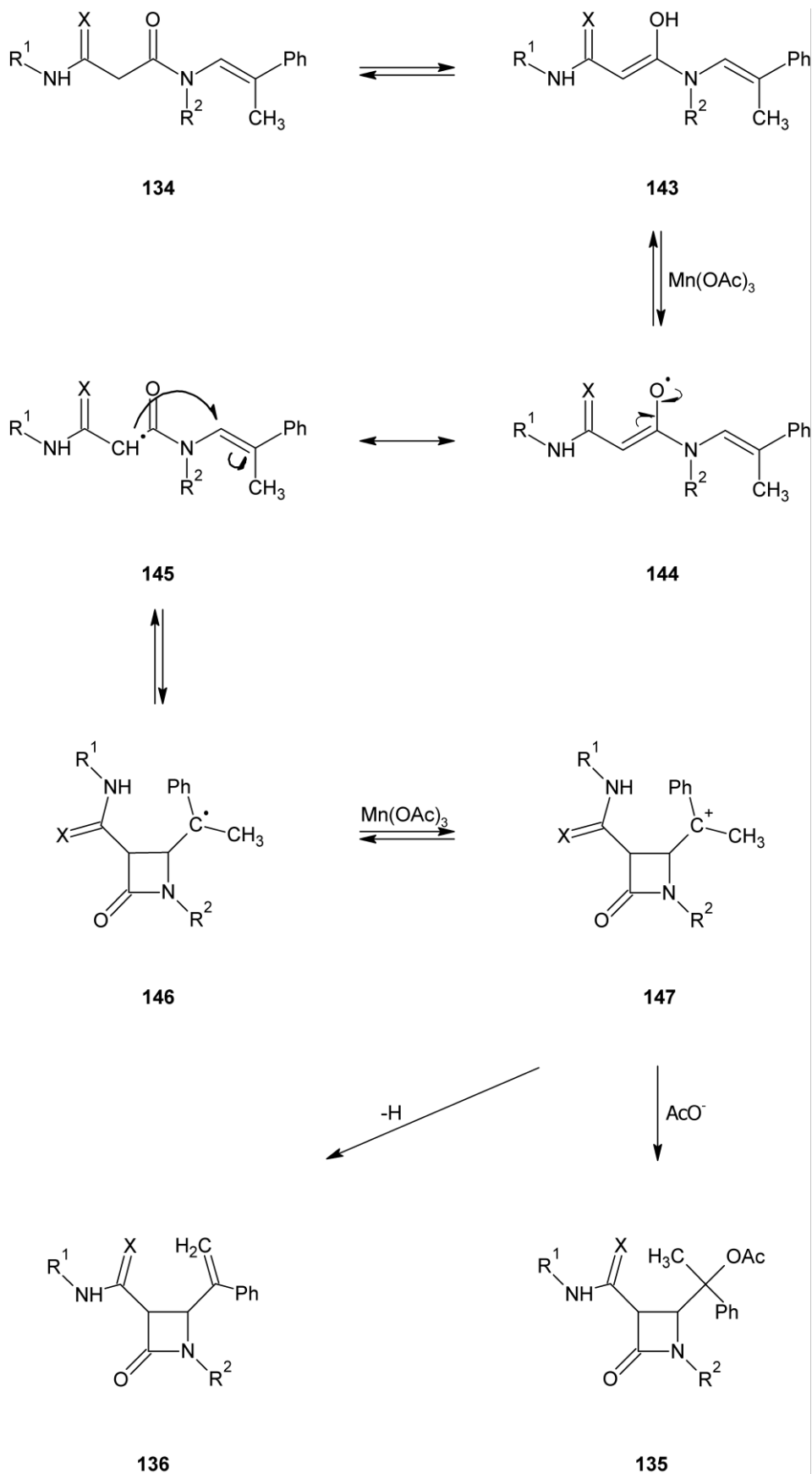
**Schemat 47.** Otrzymywanie tioizoheptanamów jako produktów ubocznych w cyklizacjach rodnikowych tiomalonoenamidów do monobaktamów.

Mając na uwadze fakt, że siarka w wiązaniu tioamidowym jest dużo lepszym nukleofilem od atomu tlenu w wiązaniu amidowym istnieje możliwość zakończenia reakcji na skutek ataku nukleofilowego siarki na karbokation **141**, w wyniku czego powstaje dwupierścieniowy izomer penamów **142**. Z powodu różnic nukleofilowości tlenu i siarki analogiczne związki nie były izolowane w przypadku cyklizacji *N*-alkenylomalonamidów.

#### IV.1.4 Mechanizm cyklizacji rodnikowej enamidów do $\beta$ -laktamów promowanej octanem manganu(III)

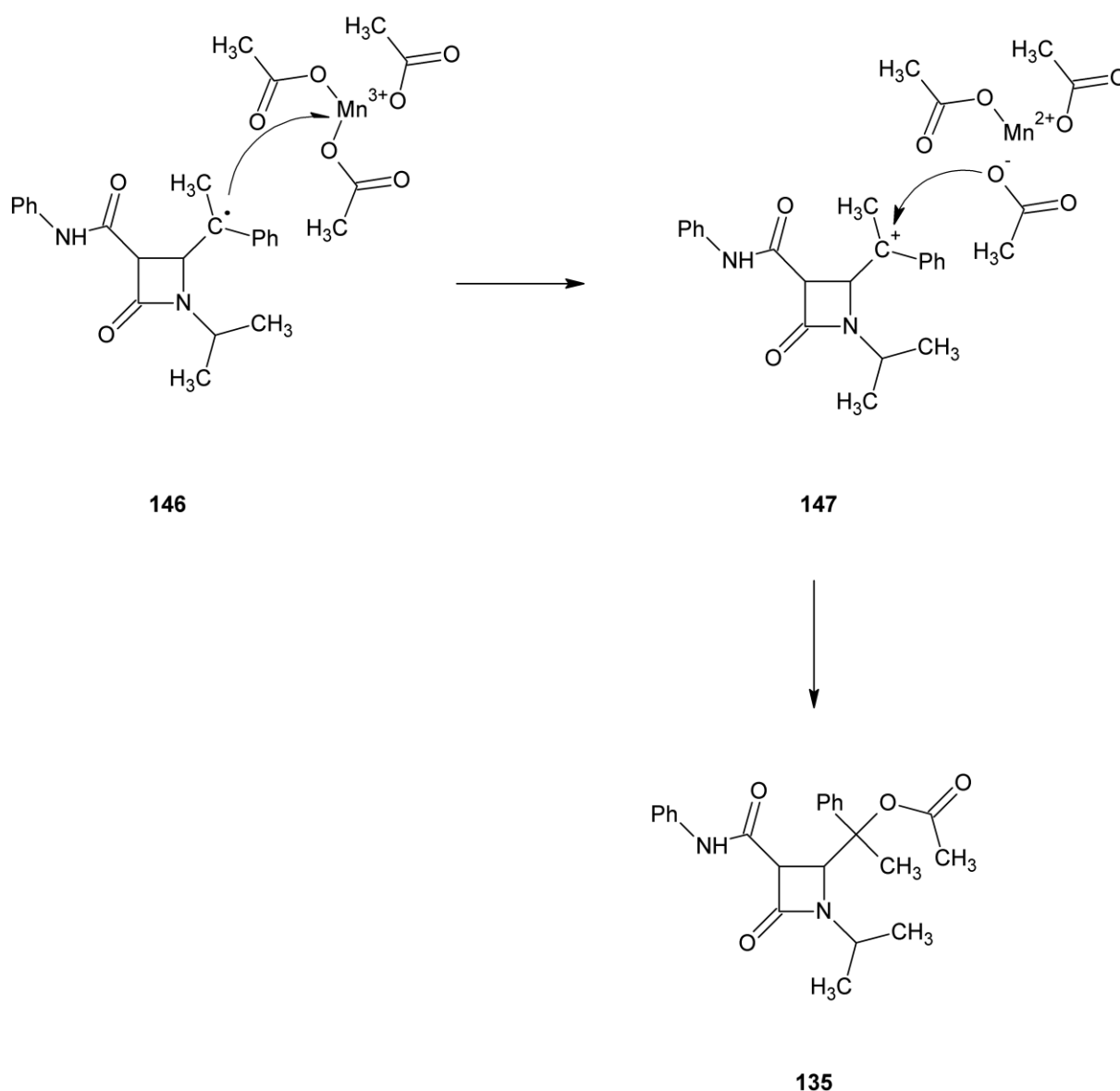
Szczegółowe poznanie mechanizmu reakcji ma zasadnicze znaczenie dla możliwości modyfikacji procesu, przewidywania dystrybucji produktów czy kierowania przebiegiem procesu. Opierając się na analizie wyników dotychczas przeprowadzonych eksperymentów oraz na danych literaturowych, zaproponowałem następujący roboczy mechanizm reakcji

rodnikowej cyklizacji (**schemat 48**). W przebiegu cyklizacji kluczową rolę odgrywa rodnik malonylowy **145** generowany w wyniku jednoelektronowego utlenienia enamidu za pomocą pierwszego ekwiwalentu octanu manganu. Rodnik generowany jest przez utlenianie formy enolowej **144**. W kluczowym etapie cyklizacji następuje atak rodnika malonylowego na podwójne wiązanie dając pierścień  $\beta$ -laktamowy. Powstały w ten sposób rodnik **146** ulega jednoelektronowemu utlenieniu za pomocą drugiego ekwiwalentu octanu manganu dając produkt o charakterze karbokationu **147**. Ten z kolei w danych warunkach reakcji przyłącza resztę kwasu octowego dając produkt **135** lub ulega eliminacji do produktu **136**. Tak więc ze stechiometrii reakcji wynika, że na jeden ekwiwalent enamidu potrzebne są dwa ekwiwalenty octanu manganu(III). Eksperymentalnie wyznaczona optymalna ilość utleniacza to 1,7-krotny nadmiar. Różnice w ilości utleniacza pomiędzy teoretyczną i wyznaczoną doświadczalnie ilością utleniacza wynikają z dwóch powodów. Pierwszy to biegnące równolegle konkurencyjne reakcje uboczne wymagające jednego ekwiwalentu utleniacza. Drugi powód jest taki, że utworzenie rodnika malonylowego **145** jest odwracalne i nie przebiega ilościowo. Świadczy o tym pozostający po reakcji substrat nawet przy użyciu czterokrotnego nadmiaru utleniacza i znacznym wydłużeniu czasu reakcji. Mechanizm reakcji jest analogiczny do zaproponowanego przez D`Annibale i współpracowników<sup>35</sup>.



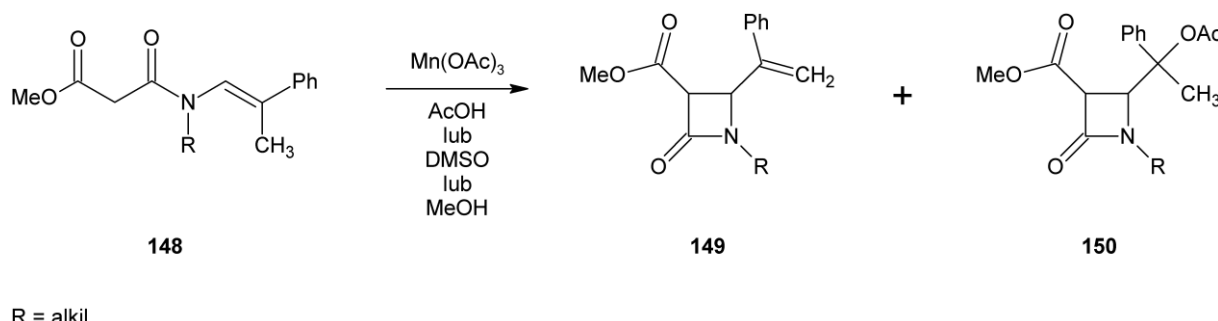
**Schemat 48.** Proponowany mechanizm cyklizacji rodnikowej enamidów do  $\beta$ -laktamów potwierdzający mechanizm przedstawiony przez D`Annibale.

Omawiając mechanizm utleniającej cyklizacji rodnikowej chciałbym wrócić do jednego z przeprowadzonych eksperymentów wstępnych, a mianowicie reakcji przeprowadzonej w metanolu. W reakcji enamidu z octanem manganu w metanolu powstają identyczne produkty jak w kwasie octowym:  $\beta$ -laktam acetoksylowany **135** ( 34%) i  $\beta$ -laktam eliminowany **136** ( 16%). Wskazuje to, że rozpuszczalnik nie bierze udziału w reakcji mimo dużego nadmiaru i wyższej nukleofilowości. Właśnie eksperyment prowadzony w metanolu wskazuje, że to ligand, który traci zredukowany octan manganu(III) reaguje z karbokationem **147** dając  $\beta$ -laktam **135** **schemat 49**. Mamy więc do czynienia z utlenianiem z przeniesieniem ligandu. Temu procesowi sprzyja usytuowanie  $Mn(OAc)_3$  w centrum reakcji.



**Schemat 49.** Transfer ligandu z octanu manganu na karbokation.

Rezultat eksperymentu zgadza się z obserwacjami D`Annibale i współpracowników, którzy również prowadzili reakcje N-alkenylo-2-metoksykarbonyloacetamidów z octanem manganu(III) przedstawione na **schemacie 50**<sup>33</sup>.

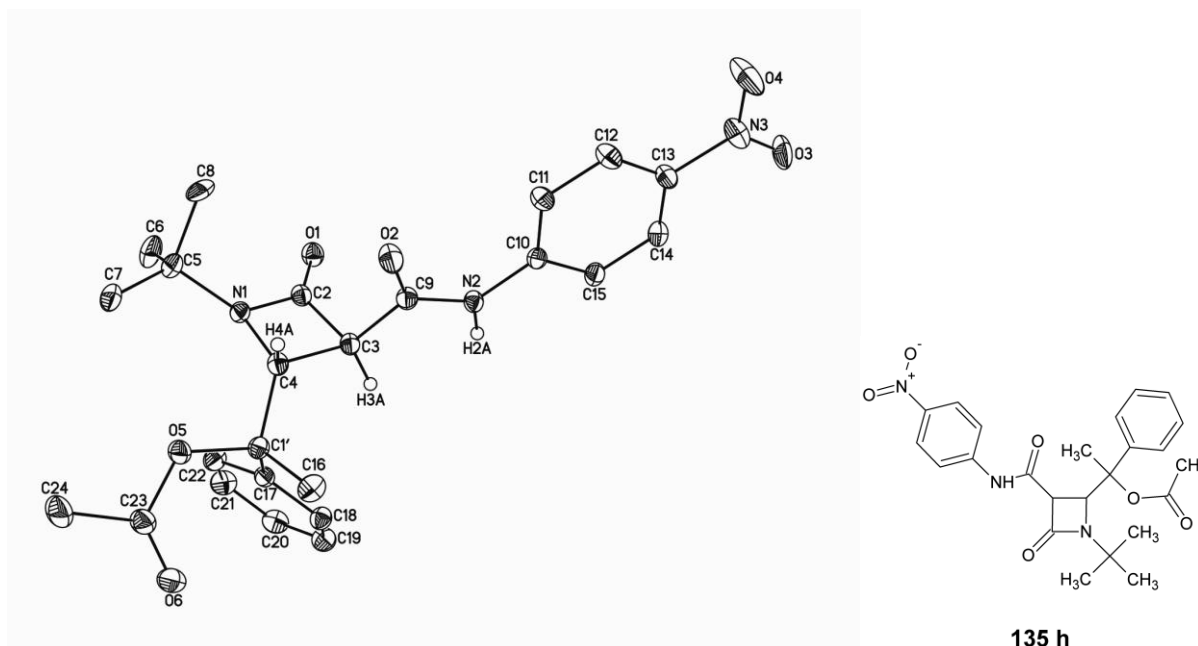


**Schemat 50.** Cyklizacje rodnikowe N-alkenylo-2-metoksykarbonyloacetamidów z octanem manganu(III).

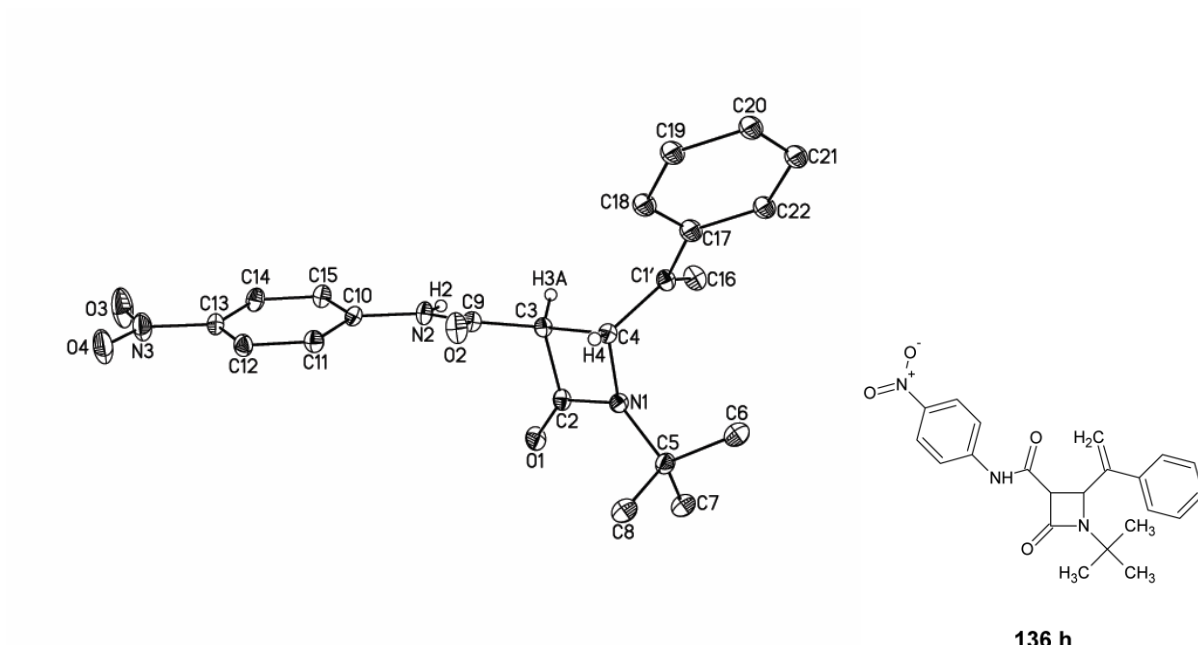
Prowadzili oni reakcje w kwasie octowym, metanolu lub DMSO i we wszystkich trzech przypadkach otrzymywali identyczne produkty w podobnym stosunku. Jedynie wydajność produktów zmieniała się zależnie od rozpuszczalnika. Reakcje prowadzone w DMSO i metanolu jednoznacznie wskazują na transfer ligandu z manganu na atom węgla.

#### IV.1.5 Analiza rentgenostrukturalna uzyskanych $\beta$ -laktamów

Na podstawie stałych sprzężenia pomiędzy protonami H-C(3) i H-C(4) z zakresu 2,0-2,5 Hz ustaliłem, że wszystkie otrzymane monobaktamy miały konfigurację *trans*. Zostało to jednoznacznie potwierdzone z pomocą rentgenografii strukturalnej, która potwierdziła położenie *trans* podstawników na węglach C-3 i C-4. Uzyskane struktury rentgenograficzne przygotowane dla wybranych produktów **135** i **136** jednoznacznie potwierdziły wyznaczoną konfigurację *trans*.



**Rysunek 1.** Struktura cząsteczki  $\beta$ -laktamu **135h**.

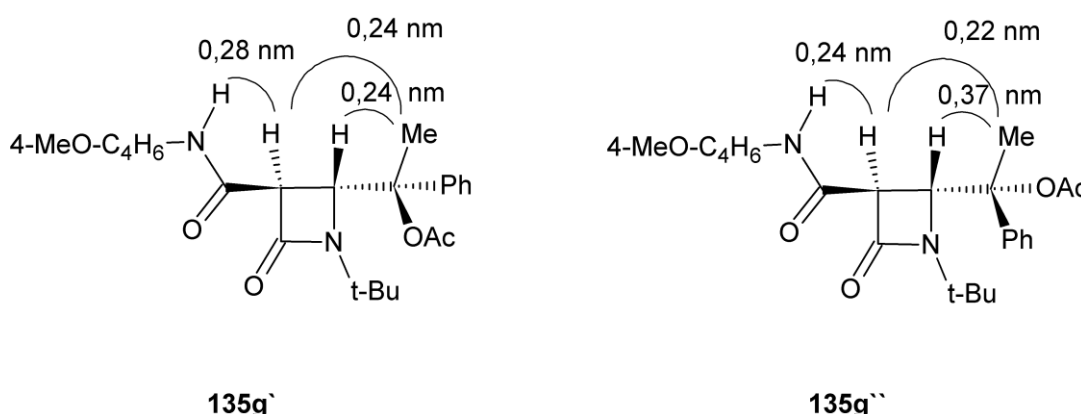


**Rysunek 2.** Struktura cząsteczki  $\beta$ -laktamu **136h**.

W przypadku  $\beta$ -laktamów **135** w wyniku reakcji powstaje nowe centrum stereochemiczne w pozycji C1'. Mając na uwadze, że powstałe 2-azetydynony mają konfigurację *trans*, związek **135** może powstać jako mieszanina czterech diastereoizomerów (1'R,3R,4R), (1'S,3S,4S), (1'R,3S,4S) i (1'S,3R,4R). W przypadku związku **135g** (tabela 6) możliwe było chromatograficzne rozdzielanie par diastereoizomerów. Żeby przypisać konfigurację absolutną dla każdej z par, wykonałem eksperymenty NOESY oraz analizę

konformacyjną w oprogramowaniu HyperChem stosując pole siłowe OPLS. W eksperymentach NOESY dla pary diastereoizomerów wyeluuowanej z kolumny chromatograficznej jako pierwszej, oznaczonej jako **135g`**, obserwowałem oddziaływania pomiędzy obydwoima protonami β-laktamowymi i grupą metylową z łańcucha bocznego. Podczas gdy widmo dla drugiej pary diastereoizomerów **135g``** wykazywało oddziaływania pomiędzy protonem H-C(3) i protonem NH.

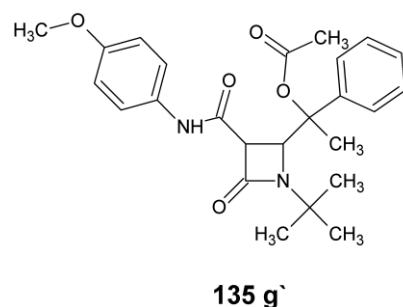
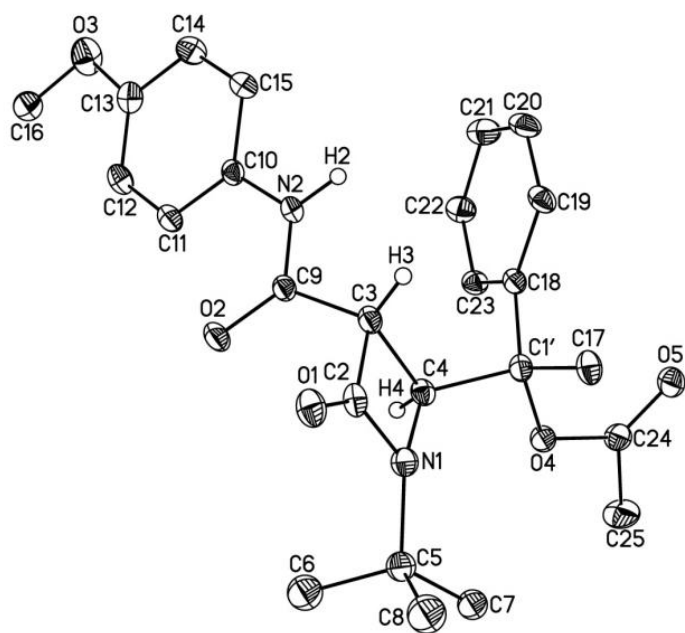
Obliczona konformacja o najniższej energii wskazywała, że para enancjomerów **135g`** posiada małą odległość międzyatomową pomiędzy protonami H-C(3) i H-C(4) a grupą metylową w łańcuchu bocznym wynoszącą 0,24 nm. Podczas gdy para diastereoizomerów **135g``** posiadała małą odległość międzyatomową pomiędzy H-C(3) i grupą metylową z łańcucha bocznego oraz pomiędzy H-C(3) i protonem NH wynoszące odpowiednio 0,22 i 0,24 nm **schemat 51**.



**Schemat 51.** Odległości między atomami w związkach **135g`** i **135g``** obliczone za pomocą oprogramowania HyperChem.

Porównując odległości pomiędzy protonami w konformacji o najniższej energii z wynikami uzyskanymi za pomocą eksperymentów NOESY jednoznacznie stwierdziłem, że **135g`** to para enancjomerów (1`R,3R,4R) i (1`S,3S,4S), a **135g``** to para enancjomerów (1`R,3S,4S) i (1`S,3R,4R). Do ostatecznego potwierdzenia wyznaczonej konfiguracji wykonałem analizę krystalograficzną dla kryształu uzyskanego dla β-laktamu **135g`**. Potwierdzona struktura cząsteczki została przedstawiona na **Rysunku 3**.





**Rysunek 3.** Struktura cząsteczki  $\beta$ -laktamu **135g`**.

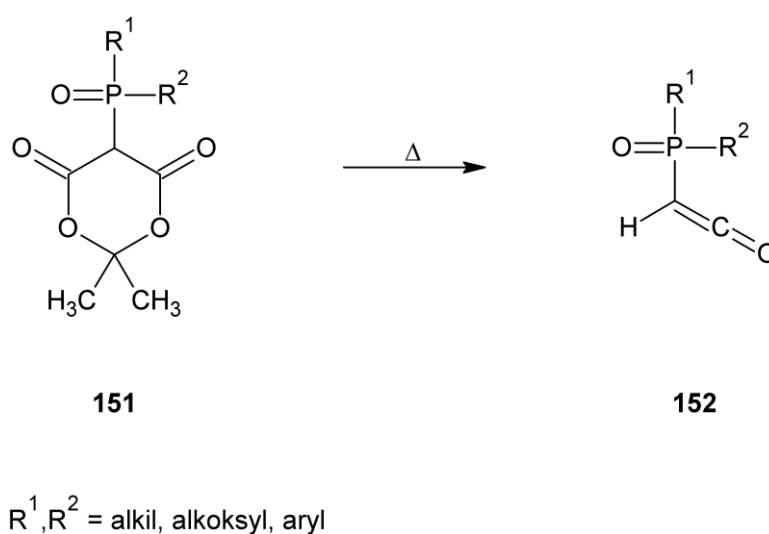
Niestety w przypadku związków **135a** i **135h** posiadających również trzy centra asymetrii, chromatograficzne rozdzielanie par diastereoizomerów nie było możliwe.

Należy zwrócić uwagę, na szczególnie pracochłonne przygotowania kryształów wymaganych na potrzeby krytalografii. Większość otrzymanych  $\beta$ -laktamów miała postać olejów, past lub pian, dlatego uzyskanie kryształów o dostatecznej wielkości i wymaganej formie wymagało wielotygodniowych prób powolnej krystalizacji. Pozytywne wyniki krystalizacji uzyskałem tylko dla związków bardziej polarnych/ trudniej rozpuszczalnych, posiadających w pierścieniu aromatycznym grupę nitrową **135h** i **136h** oraz dla szczególnie interesującego przypadku związku **135g`** z podstawnikiem p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> na karbamoilowym atomie azotu.

Przedstawione w tym podrozdziale wyniki dotyczące cyklizacji malonoenamidów i tiomalonoenamidów do 3-podstawionych  $\beta$ -laktamów zostały opublikowane w postaci artykułu w czasopiśmie *Helvetica Chimica Acta*<sup>79</sup>.

## IV.2 Opracowanie metody syntezy 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów poprzez cyklizację rodnikową N-alkenylo-2-fosforyloacetamidów

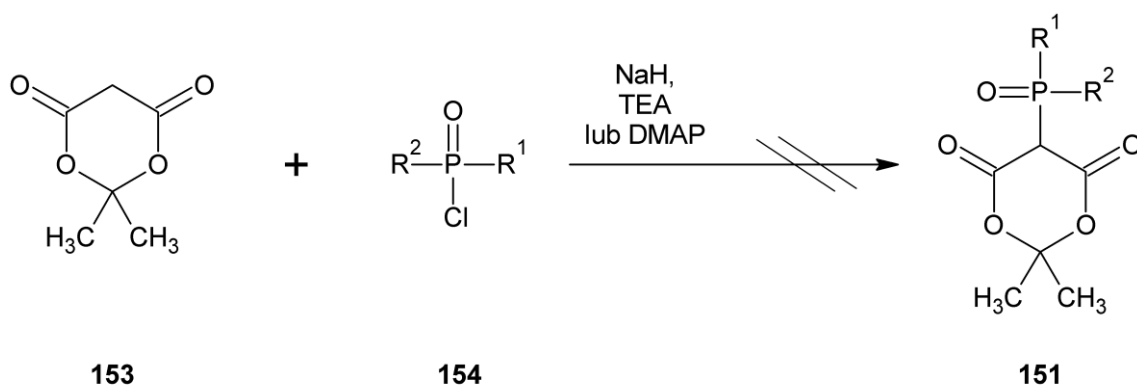
Badania nad opracowaniem metody syntezy 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów rozpocząłem od podejść syntetycznych polegających na modyfikacji metody Staudingera. Niezbędne do realizacji tego zadania było uzyskanie wygodnego źródła ketenów o możliwie szerokim spektrum substratowym. Dlatego podjąłem próby otrzymania 5-fosforylowych pochodnych kwasu Meldruma jako, że jest on znanym i szeroko opisanym źródłem ketenów **schemat 52**.



**Schemat 52.** 5-fosforylowe pochodne kwasu Meldruma jako źródło fosforyloketenów.

Tak opracowane źródło substratów otworzyłoby drogę nie tylko do pożądaných pochodnych 2-azetydonów, ale mogłoby być wykorzystane w reakcjach z O-, S- i N-nukleofilami dając odpowiednio estry, tioestry i amidy fosfonooctanów. Jedną z możliwości wykorzystania fosforyloketenów mogłaby być synteza biologicznie czynnych analogów bisfosfonianów.

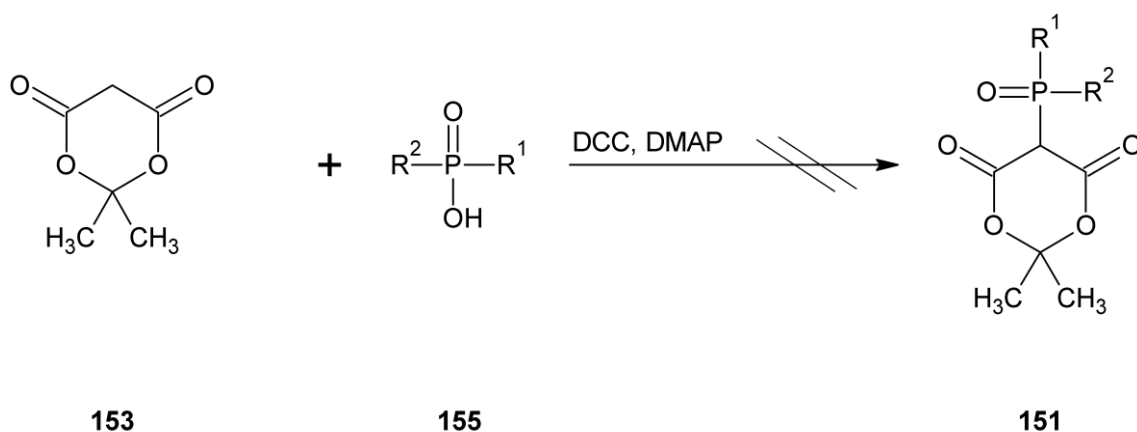
Badania były prowadzone trzema ścieżkami. Najpierw podjąłem próby syntezy 5-fosforylowych pochodnych kwasu Meldruma **151** poprzez reakcje kwasu Meldruma **1** z chlorkami kwasów fosforowych **154**, jednak niezależnie od warunków prowadzenia reakcji, zastosowanej zasady, medium reakcyjnego czy temperatury nie udało mi się uzyskać spodziewanego produktu (**schemat 53**). Powstające produkty ulegały rozpadowi w trakcie prób izolacji.



$R^1, R^2 = \text{alkil, alkoksyl, aryl}$

**Schemat 53.** Próby syntezy 5-fosforylowych pochodnych kwasu Meldruma z wykorzystaniem chlorków kwasów fosforowych.

Druga koncepcja syntetyczna polegała na wykorzystaniu pochodnych kwasów fosforowych(V) **155**, których sprzężenie z kwasem Meldruma miało dać 5-fosforylowe pochodne kwasu Meldruma **151** **schemat 54**.



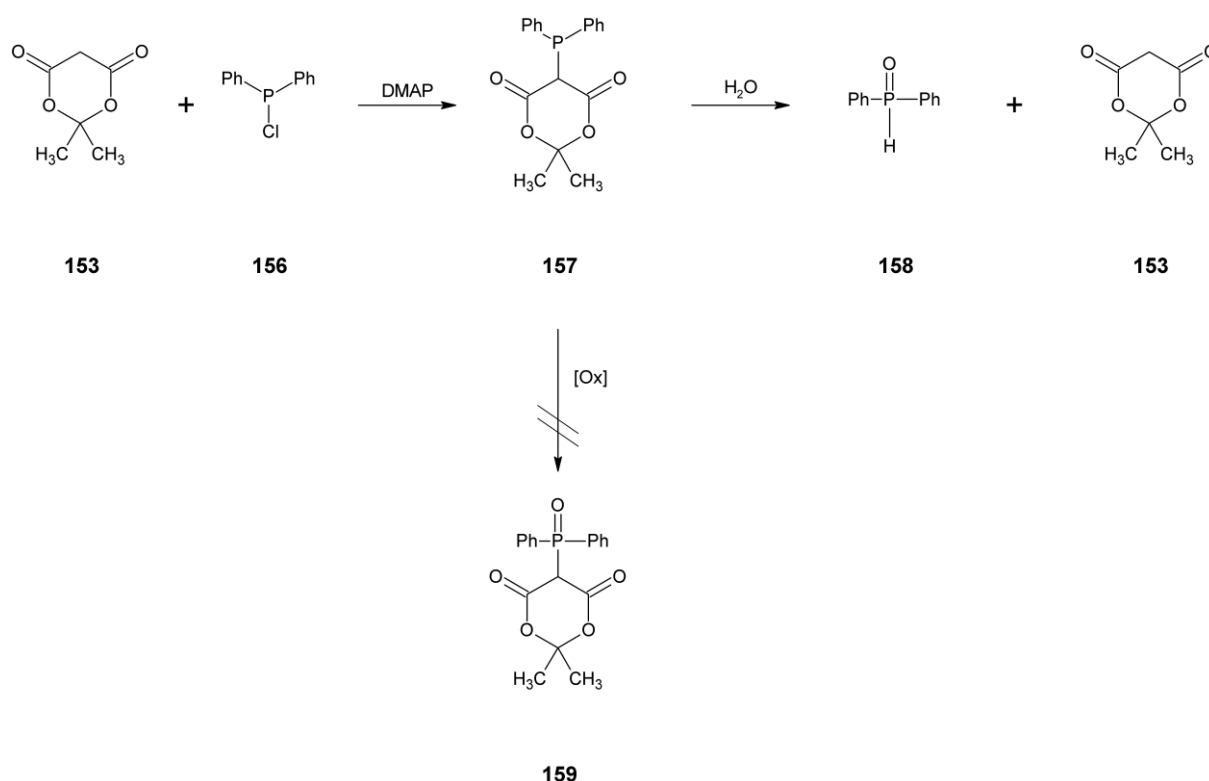
$R^1, R^2 = \text{alkil, alkoksyl, aryl}$

**Schemat 54.** Próby syntezy 5-fosforylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksano-4,6-dionów poprzez sprzężenie kwasów fosforowych z kwasem Meldruma.

Tym sposobem niestety również nie udało się otrzymać oczekiwanych produktów.

Trzecie podejście polegało na wykorzystaniu trójkoordynacyjnych chlorofosfin **156**, które w reakcji z kwasem Meldruma miały dawać 5-fosfino-2,2-dimetylo-1,3-dioksano-4,6-diony

**157**, które następnie miały być utleniane do bardziej stabilnych 5-fosforylo/fosfinowych pochodnych czterokoordynacyjnego fosforu **159** (schemat 55).



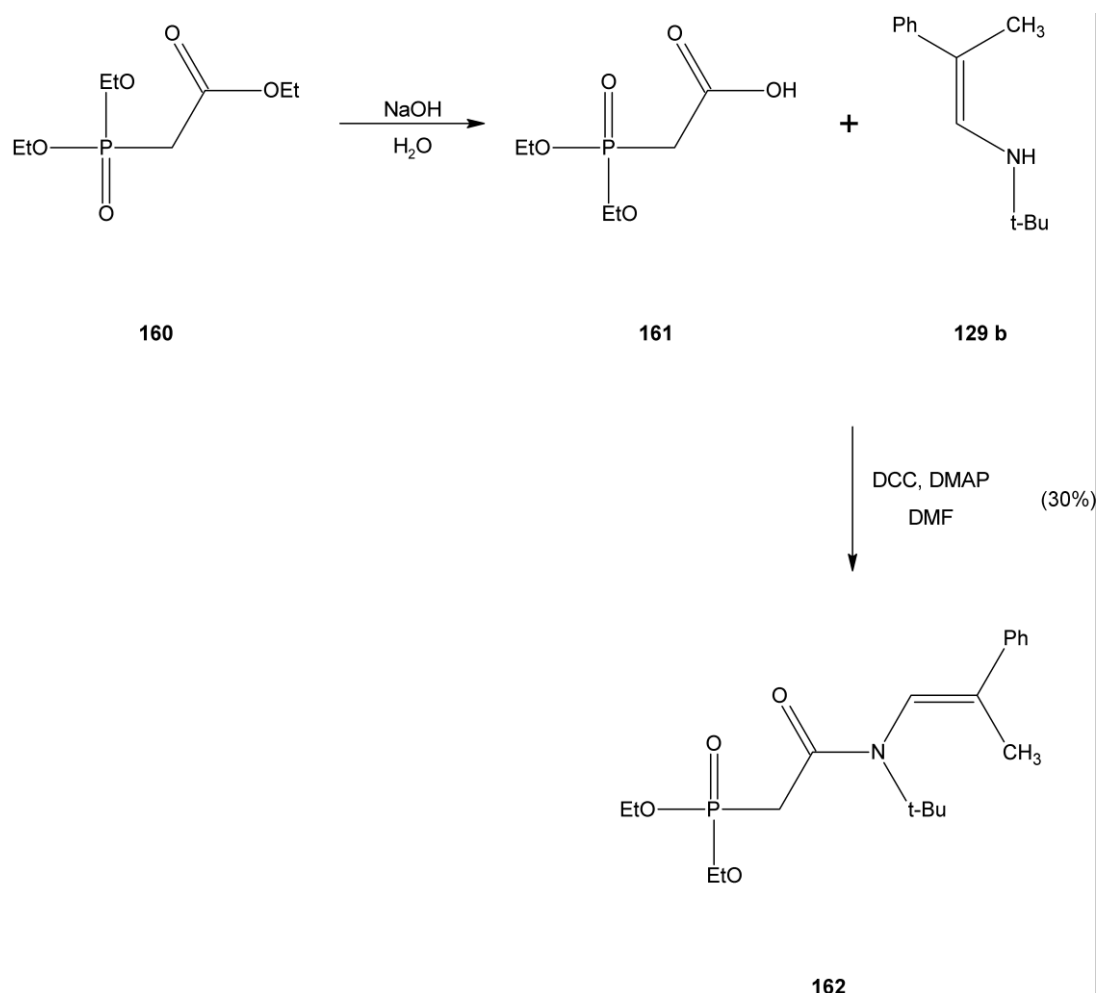
**Schemat 55.** Próby syntezy 5-fosforylo-2,2-dimetylo-1,3-dioksano-4,6-dionów z wykorzystaniem chlorofosfin.

Niestety reakcje z udziałem trójkoordynacyjnych chlorofosfin w rezultacie dawały niestabilne produkty, które również ulegały rozpadowi do tlenków fosfin **158** i kwasu Meldruma **153** w trakcie oczyszczania.

W związku z serią negatywnych wyników zacząłem poszukiwania alternatywnej do typowej metody Staudingera metody syntezy fosforylo  $\beta$ -laktamów. Zwróciłem szczególną uwagę na możliwość zastosowania do realizacji tego zadania cyklizacji rodnikowej promowanej octanem manganu(III). Postawiłem hipotezę, że odpowiednie N-alkenylofosfonoacetamidy traktowane utleniaczem miałyby cyklizować do pożądanych produktów. Aby zapewnić sobie dostęp do substratów niezbędnych do dalszej pracy musiałem opracować wygodną metodę syntezy niedostępnych komercyjnie N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów.

#### IV.2.1 Opracowanie metody syntezy N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów

Do przeprowadzenia eksperymentów wstępnych posłużyłem się N-*tert*-butylo-N-(fenyloprop-1-en-yl)dietylofosfonoacetamidem **162**, który uzyskałem z komercyjnie dostępnego fosfonooctanu dietylu **160** zgodnie ze **schematem 56**.

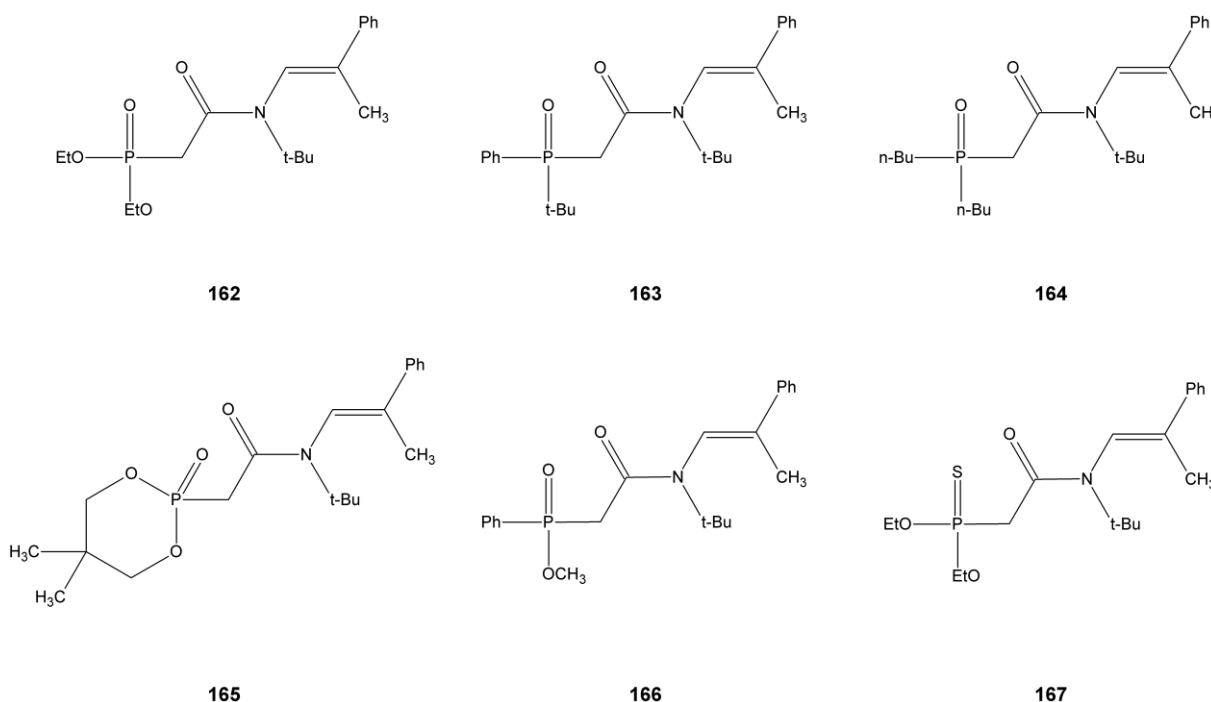


**Schemat 56.** Synteza dietylu-(2-{*t*-butylo[2-fenyloprop-1-en-1-yl]amino}-2-oksyoetylo)-fosfonianu.

Uzyskany kwas 2-dietylofosfonooctowy w wyniku hydrolizy fosfonooctanu dietylu **161** był sprzęgany z iminą enolizującą **129b** za pomocą układu dicykloheksylokarbodiimid/4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna dając wydajność produktów 30%.

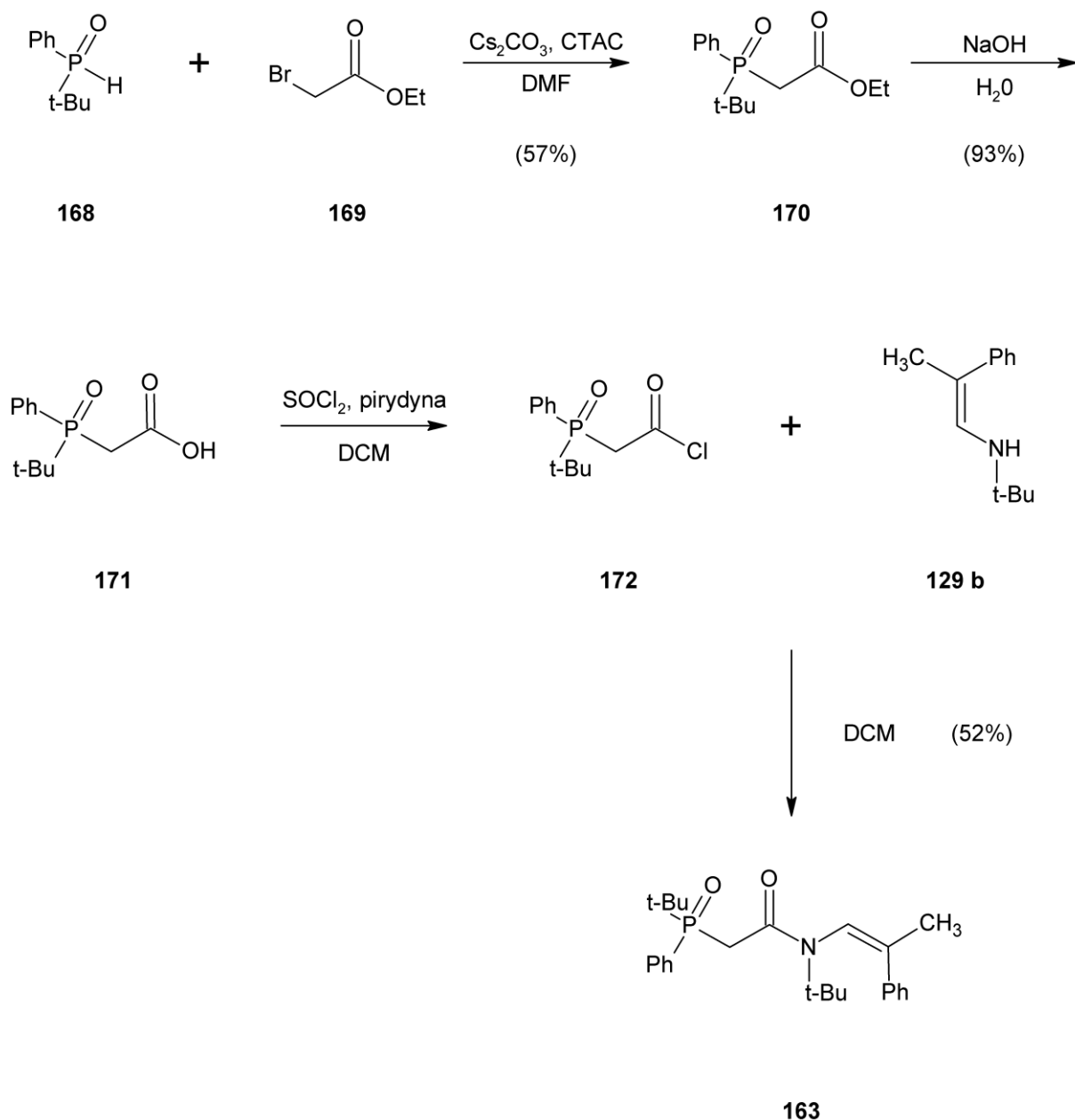
We wstępnych eksperymentach cyklizacji rodnikowych przeprowadzonych na N-alkenyloamidzie **162** otrzymałem oczekiwane 3-fosfono- $\beta$ -laktamy (eksperymenty te zostaną szczegółowo opisane w dalszej części pracy) w związku z czym do optymalizacji metody oraz określenia jej możliwości i ograniczeń potrzebowałem modeli enamidów

różniących się podstawnikami na atomie fosforu. Na **schemacie 57** przedstawiłem struktury zaprojektowanych substratów zawierające tak dobrane podstawniki na atomie fosforu, aby możliwa była obserwacja wpływu różnego typu efektów elektronowych i sterycznych na przebieg reakcji.



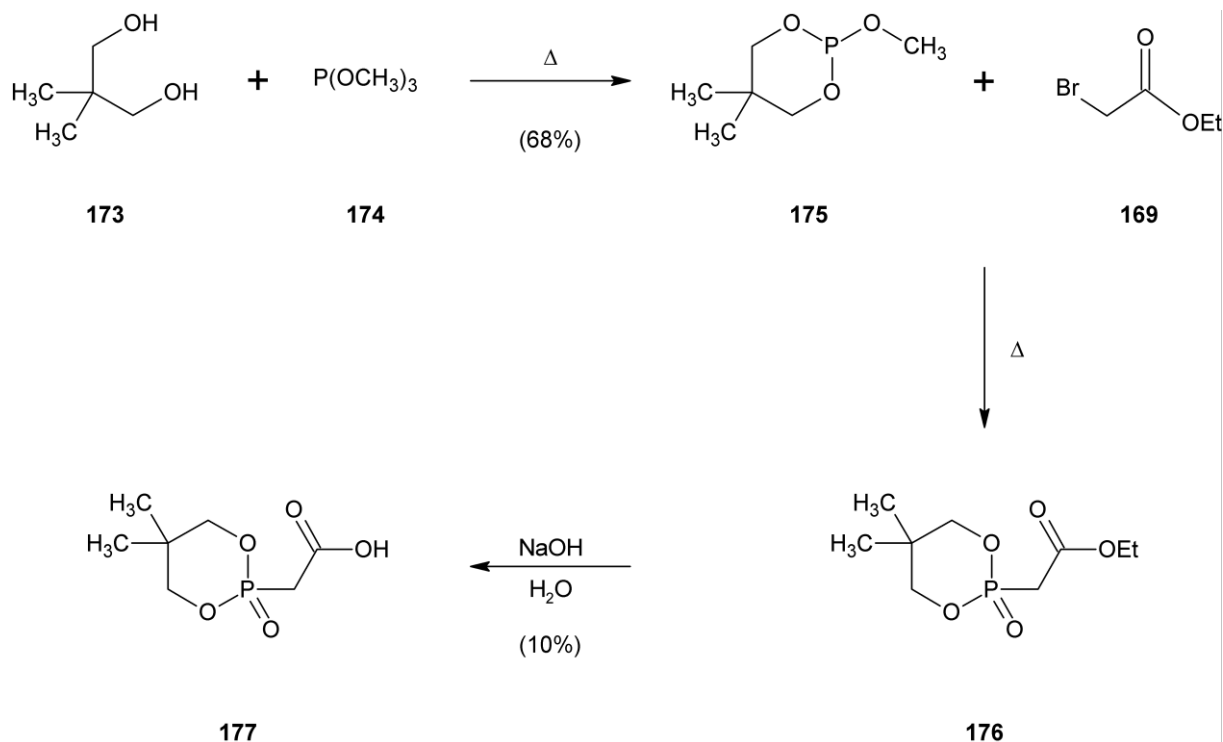
**Schemat 57.** Substraty modelowe do cyklizacji rodnikowych 2-fosforyloenamidów do 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów.

Pozostałe *N*-alkenylo-2-fosforyloacetamidy wymagały opracowania alternatywnej ścieżki syntezy, ponieważ potrzebne kwasy 2-fosforylooctowe nie są dostępne komercyjnie. Dlatego do syntezy związku **163** wykorzystałem tlenek fosfiny **168**, który sprzęgałem z wykorzystaniem katalizy międzyfazowej z bromooctanem etylu **169** w obecności zasady. Tak otrzymany 2-fosfinoctan etylu **170** był następnie hydrolizowany do kwasu karboksylowego **171**, który *in situ* w obecności pirydyny przeprowadzony został w chlorek kwasowy i bez izolacji używany do sprzęgania z iminą **129b** **schemat 58**. W analogiczny sposób został otrzymany *N*-*tert*-butylo-2-(di-*n*-butylofosforylo)-*N*-(prop-2-en-1-yl)acetamid **164** wychodząc z tlenku di-*n*-butylofosfiny.



**Schemat 58.** Ścieżka syntezy N-alkenyl-2-fosforyloacetamidów z tlenków fosfin.

Synteza związku **165** była szczególnie trudna, ze względu na problemy z izolacją produktów pośrednich. Wychodząc z 2,2-dimetylopropano-1,3-diolu **173** w reakcji z fosforem trimetylu **174** otrzymałem 2-metoksy-5,5-dimetylo-1,3,2-dioksafosfinian **175**, którym następnie traktowałem bromoctanem etylu **169** w reakcji Arbuzowa. Tak otrzymany fosfonoctanu etylu **176** był następnie hydrolizowany za pomocą NaOH w środowisku wodnym, jednak powstający polarny kwas fosfonoctowy **177** bardzo dobrze rozpuszczał się w wodzie w związku z czym jego ekstrakcja z wody była pracochłonna, a uzyskane w ten sposób wydajności były bardzo niskie **schemat 59**.

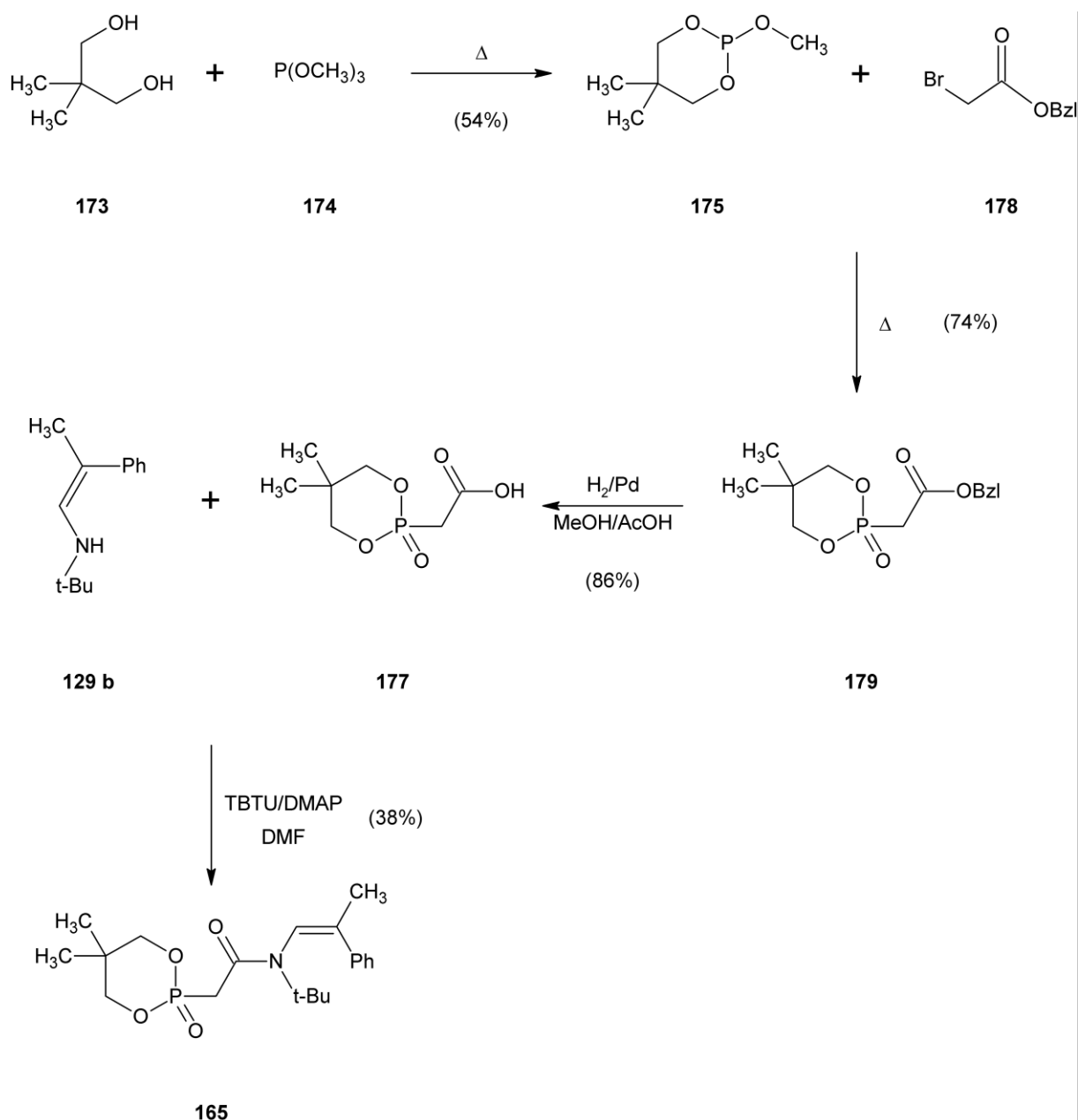


**Schemat 59.** Próba syntezy N-alkenylo-2-fosforyloacetamidu **165**.

W związku z tym zastąpiłem bromooctan etylu **169**, bromooctanem benzylu **178**, który po reakcji z fosfinianem **175** dawał fosfonoctanu benzylu **179**. Ester benzylowy był rozszczepiany hydrogenolitycznie dając kwas fosfonoctowy **177**, który bez dalszego oczyszczania był używany do sprzęgania z iminą **129b** z użyciem odczynników sprzęgających, z których najlepsze wydajności dał TBTU z DMAP dając ostatecznie enamid **165** schemat **60**. Umiarkowane wydajności sprzęgania iminy z kwasem wynikają między innymi z zatłoczonej struktury iminy.

N-alkenylo-2-fosforyloacetamid **166** został otrzymany analogicznie zastępując fosfinian **175** fenylfosfoninem dimetylu otrzymanym z dichlorofenylfosfiny. Dalsza część syntezy przebiegała analogicznie do syntezy enamidu **165**.



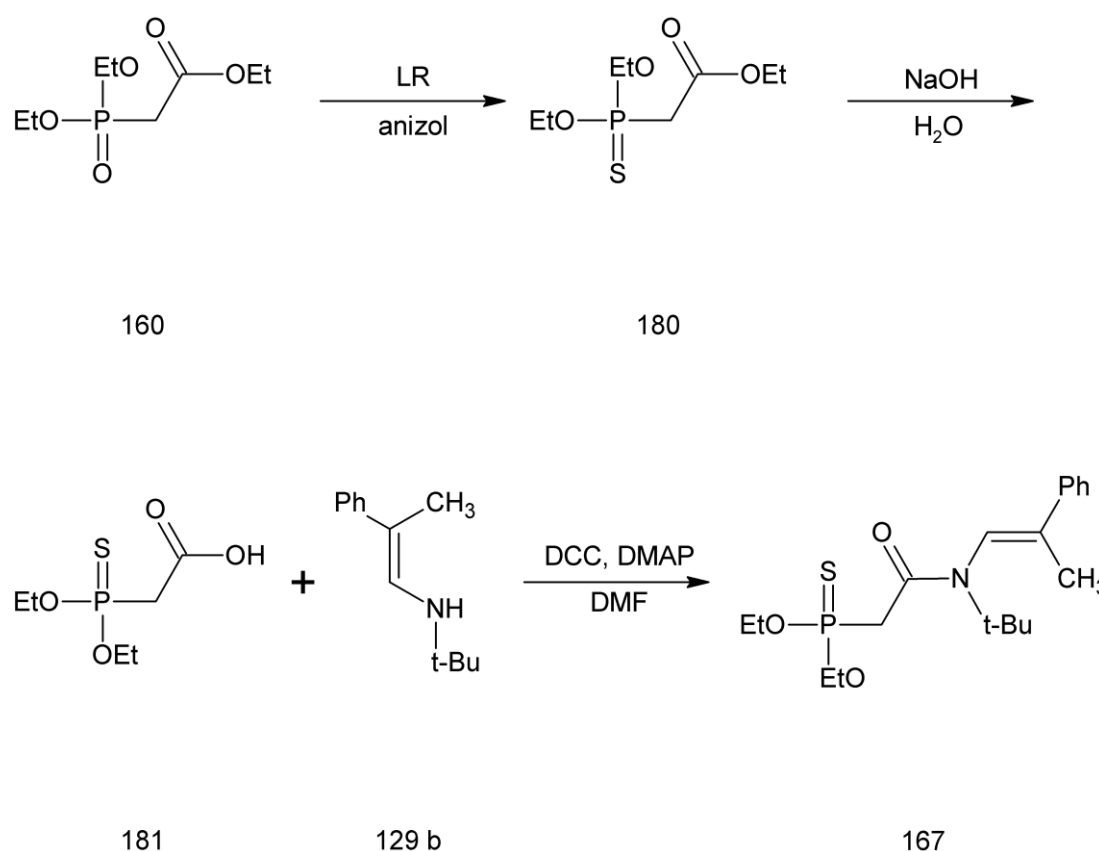


**Schemat 60.** Synteza N-alkenyl-2-fosforyloacetamidu **165**.

N-alkenyl-2-tiofosforylo-2-acetamid **167** został otrzymany według syntezy przedstawionej na **schemacie 61**. Komercyjnie dostępny fosfonoctanu trietylu **160** został przeprowadzony w (dietoksyfosfortioylo)octan etylu **180** poprzez traktowanie odczynnikami Lawessona w anizolu, następnie został zhydrolizowany do kwasu (dietoksyfosfortioylo)octowego **181** i sprzężony z iminą enolizującą **129b** z użyciem układu DCC/DMAP dając ostateczny produkt **167**.

Tak przygotowana reprezentatywna grupa enamidów (**162-167**) różniących się podstawnikami na atomie fosforu została wykorzystana do opracowania metody syntezy

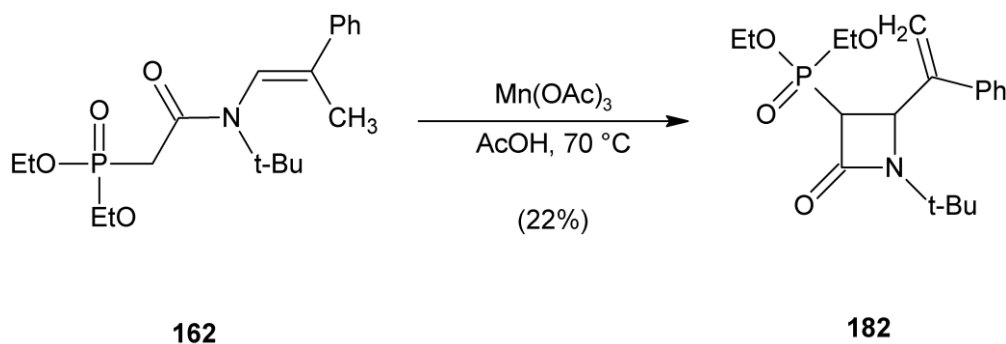
3-fosforylo- $\beta$ -laktamów poprzez rodnikową cyklizację enamidów promowaną octanem manganu(III).



**Schemat 61.** Otrzymywanie *N*-alkenyl-2-fosfortioylo-2-acetamidu **167**.

#### IV.2.2 Wstępne eksperymenty cyklizacji rodnikowej przeprowadzone z użyciem (2-{*t*-butylo[2-fenylprop-1-en-1-ylo]amino}-2-oksoetylo)fosfonianu dietylu

Badania nad możliwością otrzymania 3-fosforylo  $\beta$ -laktamów poprzez cyklizację rodnikową *N*-alkenyl-2-fosforylo-acetamidów rozpocząłem od eksperymentów wstępnych z wykorzystaniem enamidu **162**. W pierwszym eksperymencie zastosowałem warunki reakcji opracowane dla utleniania *N*-alkenyl-2-acetyloacetamidów czyli octan manganu(III) jako utleniacz, kwas octowy jako rozpuszczalnik, temperatura reakcji 70°C **schemat 62**. Jedynym odstępstwem od metodyki wcześniej stosowanej był sposób wprowadzania  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , utleniacz dodawałem porcjami, aby ustalić jego optymalną ilość( **eksperyment 1, tabela 8**).



**Schemat 62.** Cyklizacja rodnikowa N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów do 3-fosfono-β-laktamów.

Moje pierwsze spostrzeżenie było następujące: szybkość utleniania wskazywana przez zanik zabarwienia pochodzącego od utleniacza była dużo niższa, niż w przypadku utleniania malonoenamidów. Już w pierwszym eksperymencie uzyskałem pozytywne wyniki otrzymując 3-fosforylo-β-laktam **182**, jednak uzyskana wydajność produktu wynosiła zaledwie 22%. W związku z tym kolejny eksperyment przeprowadziłem w wyższej temperaturze zwiększając zarazem ilość utleniacza do wymaganych teoretycznie dwóch ekwiwalentów. Reakcja prowadzona w 90°C zakończyła się po 10 minutach, a wydajność uzyskanego produktu wyniosła 42% (**eksperyment 2, tabela 8**). Podążając tą ścieżką, następny eksperyment przeprowadziłem w temperaturze wrzenia kwasu octowego uzyskując wydajność 50% (**eksperyment 4, tabela 8**). Pomimo tego, że w mieszaninie reakcyjnej pozostawała niewielka ilość nieprzereagowanego substratu, dalsze zwiększanie ilości utleniacza nie przyniosło lepszych rezultatów. Tak więc ustaliłem, że prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia kwasu octowego z użyciem dwóch ekwiwalentów octanu manganu(III) zapewnia najlepsze wyniki.

W kolejnym eksperymencie sprawdziłem czy możliwe jest zastąpienie octanu manganu(III) azotanem cerowo(IV) amonowym. Niestety uzyskałem w ten sposób jedynie niewielkie ilości produktów (**eksperyment 5, tabela 8**). Przeprowadziłem także eksperyment, w którym użyłem jednocześnie octanu manganu (0,1 ekwiwalentu) i CAN (2 ekwiwalenty), aby sprawdzić czy tańszy CAN może odtwarzać  $\text{Mn}^{3+}$ . Również w tym przypadku uzyskałem z niewielką wydajnością produkt **182** (**eksperyment 6, tabela 8**).

lp	Temp [°C]	Czas [min]	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O [ekwiw.]	CAN [ekwiw.]	Wyd. 182 [%]
1	70	25	1,2	-	22
2	90	10	2	-	42
3	118	10	1,2	-	30
4	118	10	2	-	50
5	118	10	-	2	4
6	118	10	0,1	2	11
7					

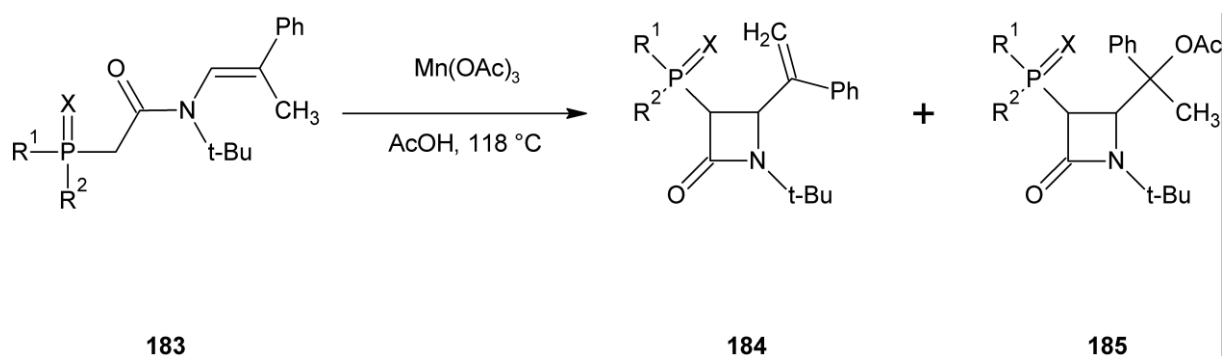
**Tabela 8.** Zestawienie wyników otrzymanych w eksperymentach wstępnych dotyczących optymalizacji syntezy związku **182**.

#### IV.2.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-2-fosforylo acetamidów

Opracowane optymalne warunki cyklizacji rodnikowej zastosowałem następnie wobec pozostałych modeli substratów. Posiadający dwa podstawniki alkoksylowe N-alkenylo-2-fosforyloacetamid **183b** traktowany octanem manganu(III) dał oczekiwany 3-fosforylo-β-laktam **184b** z dobrą wydajnością 70% (**eksperyment 2, tabela 9**), podczas gdy wprowadzenie jednego podstawnika alkilowego zamiast alkoksylowego zdecydowanie obniżyło wydajność reakcji cyklizacji (**eksperyment 3, tabela 9**). Enamidy posiadające na atomie fosforu dwa podstawniki węglowe okazały się niereaktywne w stosowanych warunkach. Nawet przy wydłużonym czasie reakcji i zwiększonej ilości utleniacza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidy **183d** i **183e** nie dały oczekiwanych produktów, a w mieszaninie reakcyjnej pozostawały nadal nieprzereagowane substraty (**eksperymenty 4 i 5, tabela 9**). Zachęcony pozytywnymi wynikami reakcji cyklizacji N-alkenylo-2-fosforyloacetamidów do 3-fosforylo-2-azetydynonów postanowiłem sprawdzić czy można w analogiczny sposób otrzymać 3-tiofosforylo-β-laktamy. Spodziewałem się, że reakcje uboczne m. in. odsiarkowywanie substratu zachodzące w stosowanych warunkach reakcji mogą utrudnić otrzymanie spodziewanych produktów. Jednak ku mojemu zadowoleniu cyklizacja rodnikowa tiofosfonoacetenu **183f** dała pożądanego 3-tiofosforylo-β-laktam **184f** z 15% wydajnością. Co więcej w tym przypadku otrzymałem

także octan 1-[3-(dietoksyfosforotioylo)-1-*t*-butylo-4-oksoazetydyn-2-ylo]-1-fenyletylowy **185f** z wydajnością 15% (**eksperyment 6, tabela 9**). Rezultat ten wskazuje, że również w tym przypadku występujący w mechanizmie reakcji karbokation ma dwie możliwości dalszych przemian prowadzących do trwałych produktów. Pierwszą jest odszczepienie protonu, a drugą (mniej prawdopodobna) prowadzi do utworzenia pochodnej acetoksyłowej. W przypadku cyklizacji 2-tiofosfonoenamidu **183f** po reakcji pozostawało dużo nieprzereagowanego substratu. Jednak zwiększenie ilości utleniacza i wydłużenie czasu reakcji nie przyniosło pozytywnych wyników w postaci zwiększenia sumarycznej wydajności. Obok 3-tiofosforylo- $\beta$ -laktamu izolowałem jego tlenowy analog co potwierdza fakt odsiarkowywania substratu jak też produktu. Aby uzyskać lepszą wydajność cyklizacji w tym przypadku próbowałem prowadzić reakcję w innych rozpuszczalnikach z dodatkiem zasad (pirydyna, DMAP lub *t*-butyloamina), które miałyby poprawić enolizację. Jednak nie przyniosło to poprawy wydajności.

Uzyskane wydajności reakcji przedstawiłem w **tabeli 9** odnoszącej się do **schematu 63**.



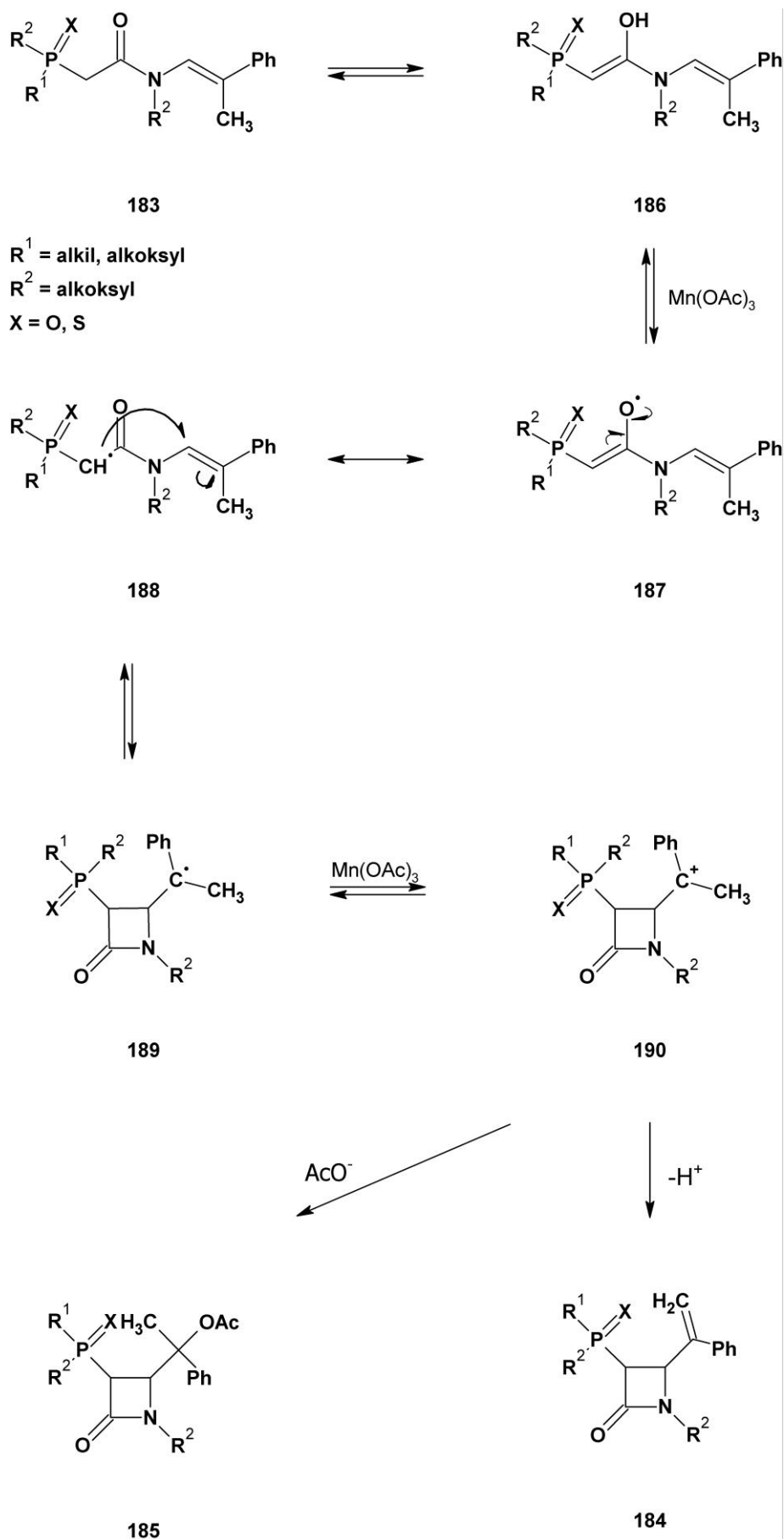
**Schemat 63.** Cyklizacja rodnikowa *N*-alkenyl-2-fosfoacetamidów za pomocą octanu manganu(III).

	<b>183, 184, 185</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>Wydajność[%]</b>	
					<b>184</b>	<b>185</b>
1	a	EtO	EtO	O	50	0
2	b	OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O		O	70	0
3	c	MeO	Ph	O	34	0
4	d	<i>t</i> -Bu	Ph	O	0	0
5	e	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	O	0	0
6	f	EtO	EtO	S	15	15

**Tabela 9.** Zestawienie otrzymanych wyników cyklizacji rodnikowej *N*-alkenyl-2-fosfoacetamidów za pomocą octanu manganu(III).

Uzyskane β-laktamy **184** powstawały jako mieszaniny enancjomerów (3*R*, 4*R*) i (3*S*, 4*S*), a β-laktamy **185** posiadające dodatkowe centrum asymetrii powstawały jako mieszaniny czterech diastereoizomerów (1*S*, 2'*R*, 3'*R*), (1*R*, 2'*S*, 3'*S*), (1*R*, 2'*R*, 3'*R*) i (1*S*, 2'*S*, 3'*S*). Wszystkie otrzymane β-laktamy miały konfigurację protonów H-C(3) i H-C(4) *trans* wyznaczoną na podstawie stałych sprzężenia protonów β-laktamowych (2,0-2,5Hz) odczytanych z widm <sup>1</sup>H NMR.

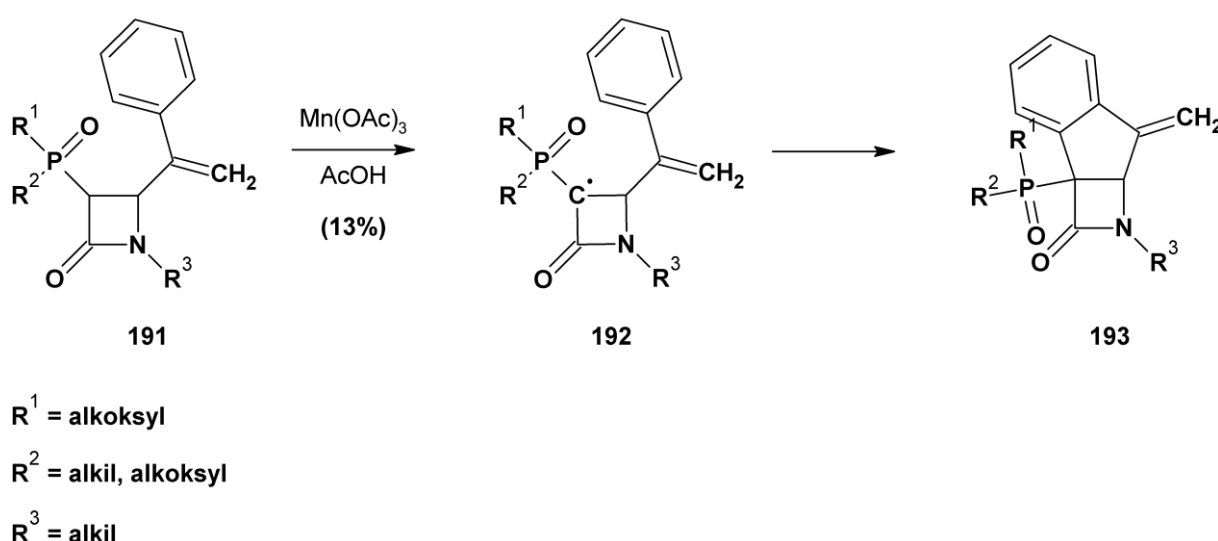
Opierając się na wcześniejszych ustaleniach oraz analizując strukturę uzyskanych produktów, dla reakcji cyklizacji *N*-alkenyl-2-fosfoacetamidów zaproponowałem analogiczny jak w przypadku *N*-alkenylmalonamidów mechanizm reakcji (**schemat 64**).



**Schemat 64.** Mechanizm cyklizacji *N*-alkenylo-2-fosfoacetamidów do 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów.

Istnieje szereg czynników negatywnie wpływających na wydajność cyklizacji N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów do  $\beta$ -laktamów. Po pierwsze estry kwasów fosfono- i fosfinooctowych są mniej podatne na enolizację niż ich alkoksykarbonylowe czy acylowe analogi, a wiadomo, że forma enolowa jest niezbędna do utworzenia rodnika przy utlenianiu octanem manganu(III)<sup>35,80</sup>. Z drugiej strony wprowadzenie na atom fosforu podstawników alkilowych obniża elektrofilowość rodnika, co skutkuje niższą wydajnością w etapie cyklizacji, gdzie atakowane jest bogate w elektrony wiązanie podwójne. Wprowadzenie jednego podstawnika węglowego obniża wydajność, podczas gdy wprowadzenie dwóch podstawników węglowych uniemożliwia cyklizację rodnikową do monobaktamów. Ponadto we wszystkich reakcjach izolowałem acetofenon jako produkt uboczny, co świadczy o tym, że reakcja utleniania podwójnego wiązania konkuruje z tworzeniem rodnika i powoduje rozkład substratu.

Ostatnim czynnikiem wpływającym na obniżenie wydajności reakcji cyklizacji rodnikowej jest następcze utlenianie powstałych produktów. W niektórych eksperymentach cyklizacji wyizolowałem trójpierścieniowe produkty uboczne **193** świadczące o przebiegu reakcji według **schematu 65**.



**Schemat 65.** Produkty następczego utleniania uzyskanych 3-fosforylo- $\beta$ -laktamów.

Dlatego przeprowadziłem niezależny eksperyment, w którym uprzednio wyizolowany  $\beta$ -laktam **191** traktowałem czterema ekwiwalentami  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  we wrzącym kwasie octowym w ciągu czterech godzin uzyskując w ten sposób do kilkunastu procent produktu

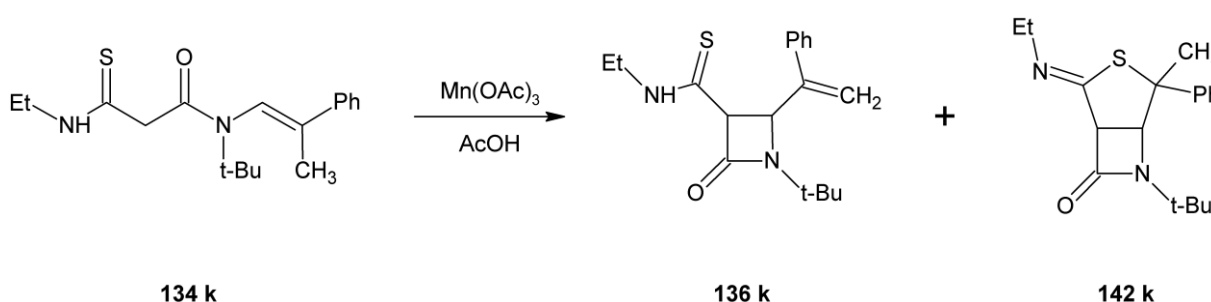




Fakt pułapkowania karbokationu **197** za pomocą AcOH jako odczynnika nukleofilowego zasugerował mi możliwość wprowadzenia do reakcji dodatkowego nukleofila, który będzie reagował z karbokationem dając produkt substytucji. Rozważyłem dwie możliwości reakcji: międzycząsteczkową i wewnątrzcząsteczkową. Międzycząsteczkowa dawałaby możliwość modyfikacji otrzymywanych 2-azetydynonów, wewnątrzcząsteczkowa pozwoliłaby na otrzymanie produktów dwupierścieniowych.

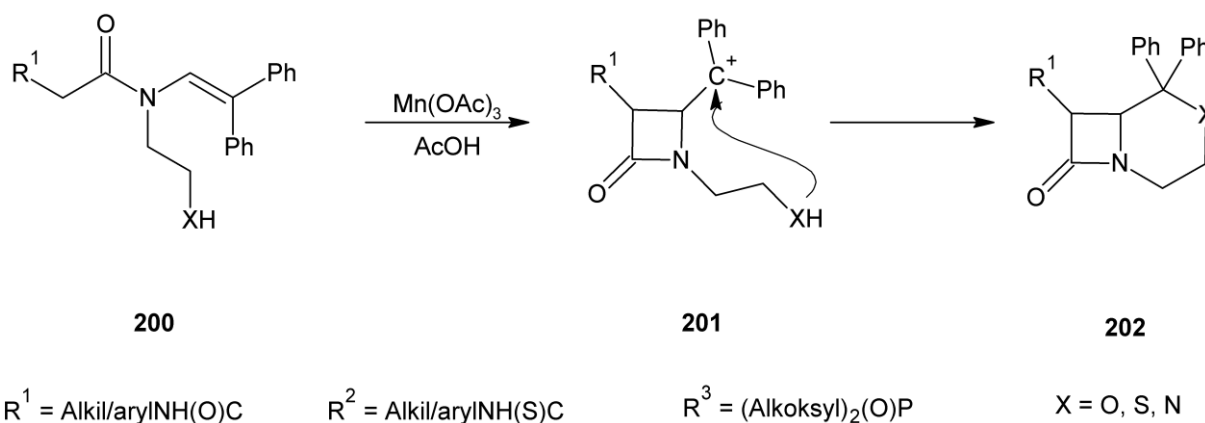
Należy jednak przypomnieć wyniki eksperymentów opisane w rozdziałach **4.1.2** i **4.1.4** oraz rezultaty opisane w literaturze wskazujące na brak reakcji karbokationu z nukleofilowym rozpuszczalnikiem na rzecz reakcji z ligandem opuszczającym zredukowany octan manganu(III). Oba przypadki wskazują, że wprowadzenie do reakcji dodatkowego nukleofila, który miałby reagować międzycząsteczkowo jest bezcelowe.

Z drugiej jednak strony, w toku pracy nad cyklizacją rodnikową izolowałem produkty przemawiające za możliwością reakcji wewnątrzcząsteczkowej pomiędzy produktem przejściowym–karakationem, a nukleofilowym fragmentem cząsteczki. Przykładem takiej reakcji są tioizoheptanamy **142** powstające obok głównych produktów przy cyklizacjach rodnikowych N-alkenylotiomalonoamidów **134i-l** do 3-tiokarbamoilo-β-laktamów **136i-l** **schemat 67**.



**Schemat 67.** Tworzenie tioizoheptanamu **142**-nieoczekiwanego produktu w cyklizacji rodnikowej tiomalonoamidów.

W związku z powyższym postawiłem hipotezę, że enamidy posiadające strukturę **200** przedstawione na **schemacie 68** posiadające nukleofilowy fragment cząsteczki powinny dawać produkt dwupierścieniowy **202** w wyniku następczych cyklizacji: pierwszej cyklizacji rodnikowej, a następnie cyklizacji w wyniku reakcji nukleofil-elektrofil dając produkt dwupierścieniowy w jednym kroku syntetycznym.

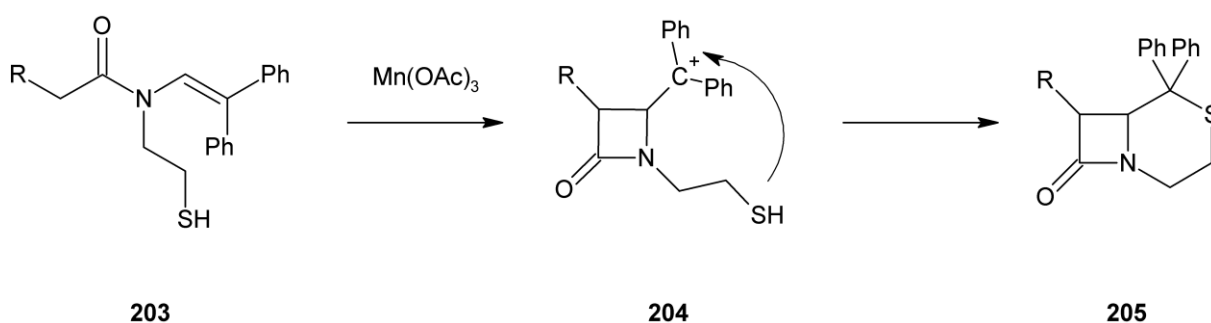


**Schemat 68.** Tworzenie dwupierścieniowych laktamów w wyniku cyklizacji enamidów do izocefamów.

### IV.3.1 Reakcje cyklizacji rodnikowej

#### N-alkenylo-N-(2-tioaksoetyleno)acetamidów z octanem manganu(III)

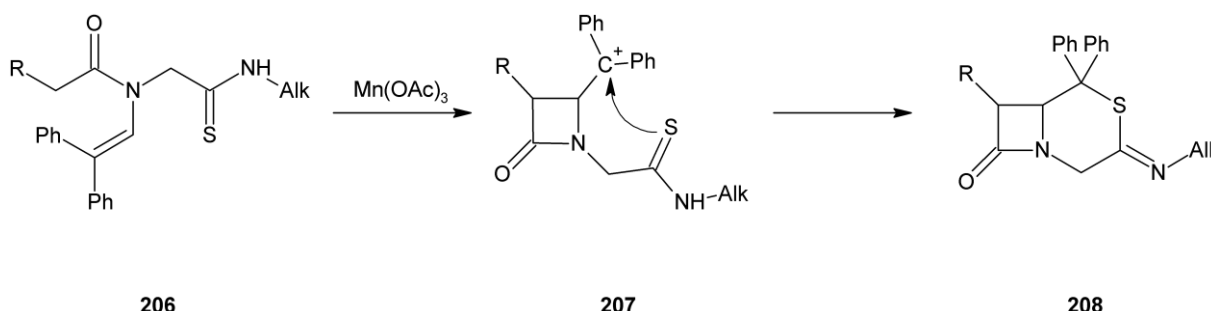
Sprawdzenie tak postawionej hipotezy rozpocząłem od zbadania możliwości cyklizacji N-alkenylo-N-(2-tioaksoetyleno)amidów **203** do S-2-izocefamów **205** w wyniku następujących cyklizacji: rodnikowej promowanej  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i reakcji nukleofil-elektrofil, gdzie nukleofil siarkowy miałby reagować wewnątrzcząsteczkowo z karbokationem jak na **schemacie 69**.



**Schemat 69.** Cyklizacja N-alkenylo-N-(2-sulfhydryloxy)acetamidu do S-2-izocefamu.

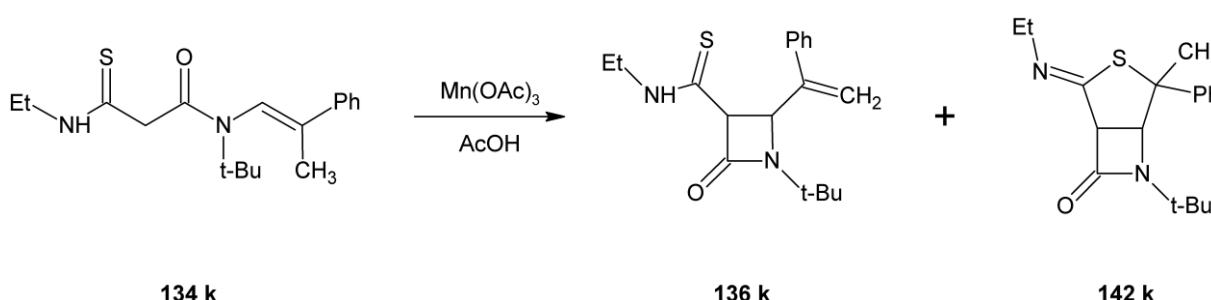
Jest oczywistym, że enamid nie powinien zawierać w swej strukturze łatwo utleniającą się w warunkach reakcji grupy SH, która byłaby utleniana w pierwszej kolejności. W związku z tym zaproponowałem, aby rolę nukleofila pełniła grupa tioamidowa, w której

siarka miałyby reagować wewnątrzcząsteczkowo z karbokationem dając dwupierścieniowy  $\beta$ -laktam **208** (schemat 70).



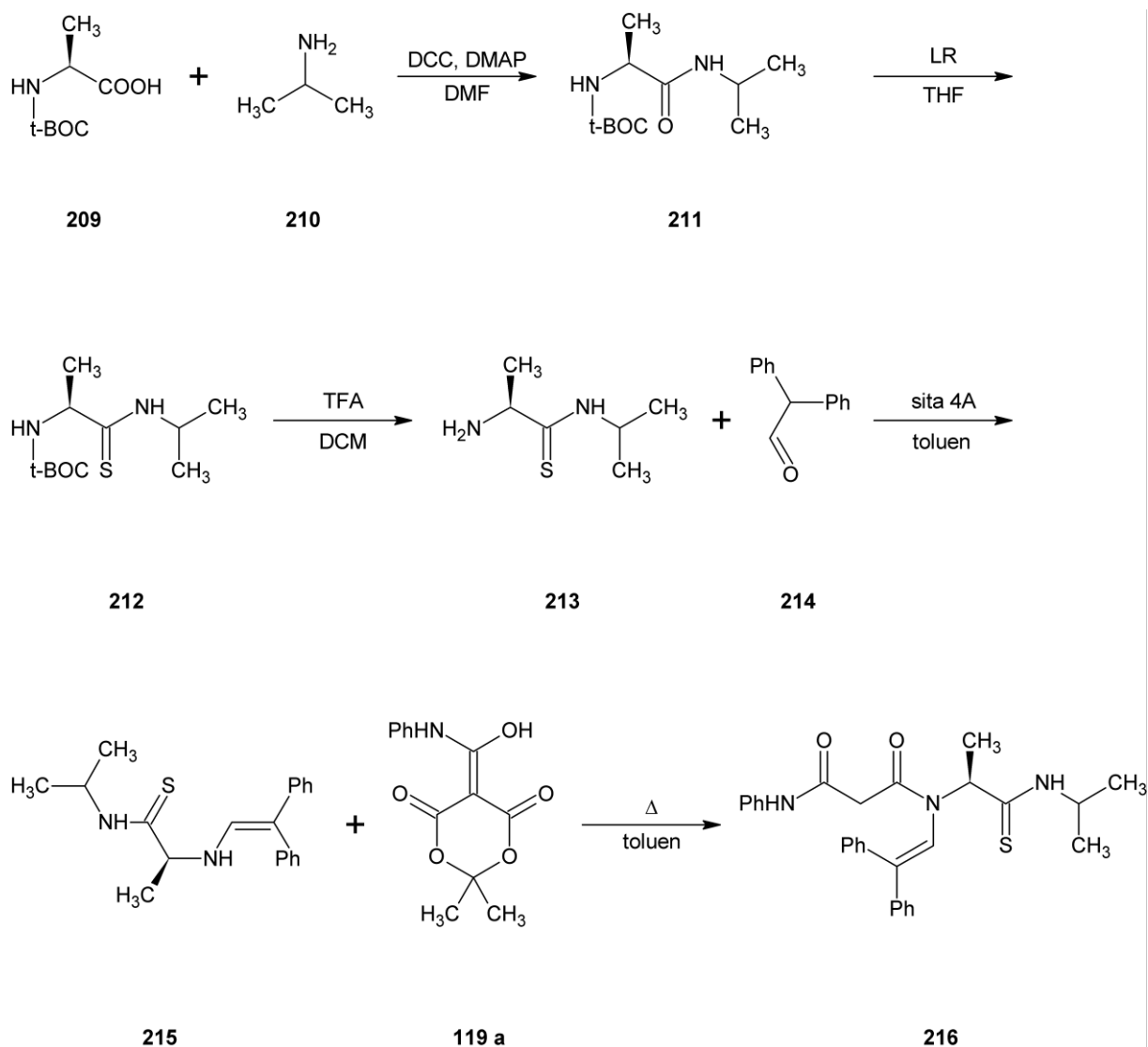
**Schemat 70.** Zakładany proces Cyklizacji N-alkenyllo-N-(2-tioksoetyleno)acetamidu do S-2-izocefamu.

Ugrupowanie tioamidowe nie przeszkadzało w cyklizacjach tiomalonoenamidów **134** do 3-tiokarbamoilo  $\beta$ -laktamów **136**, a powstające jako produkty uboczne tioizoheptanamy **142** są dowodem na możliwość następczej cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej z udziałem siarki tioamidowej i karbokationu. Tak więc związek **208** miałby powstawać analogicznie do opisanego uprzednio tioizoheptanamu **142** schemat 71.



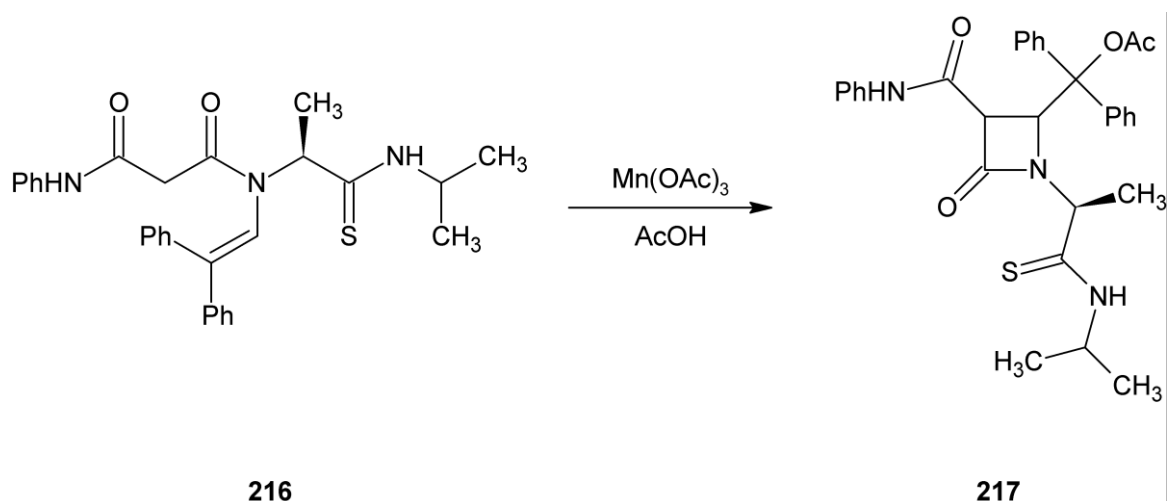
**Schemat 71.** Powstawanie tioizoheptanamu **142** jako produktu ubocznego w cyklizacji tiomalonoenamidów do 3-tiokarbamoilo  $\beta$ -laktamów.

Na **schemacie 72** przedstawiłem w jaki sposób otrzymałem N-alkenyllo-N-(2-tioksoetyleno)malonamid **216**, który wykorzystałem do sprawdzenia możliwości otrzymywania S-2-izocefamów w wyniku utleniającej cyklizacji enamidów. Należy zwrócić uwagę, że reakcja prowadząca do otrzymania związku **208** ma niestety mniejsze szanse powodzenia niż reakcja prowadząca do tioizoheptanamu **142**. Stan przejściowy **207** prowadzący do produktu **208** ma dużo większą swobodę konformacyjną, niż stan przejściowy prowadzący do produktu **142k**. W reakcji cyklizacji **134k**->**142k** wartość bezwzględna entropii aktywacji jest mniejsza.



**Schemat 72.** Synteza N-alkenyl-N-(2-tioaksoetyleno)malonamidu **216** jako substratu do cyklizacji enamidu do S-2-izocefamu.

Do syntezy wykorzystałem enancjomerycznie czystą N-boc-L-alaninę **209** jako substrat. W pierwszej kolejności otrzymałem z niej N-izo-propyloamid **211**, który następnie zsiarkowałem wykorzystując odczynnik Lawesson'a otrzymując w ten sposób tioamid **212**. W następnej kolejności zdjąłem ochronę *t*-butoksykarbonylową, aby otrzymaną aminę **213** traktować dalej aldehydem difenylloctowym **214**. Uzyskałem w ten sposób iminę **215**. Imina została bezpośrednio wykorzystana do kolejnego etapu, którym było acylowanie karbamoiloketenem pochodzącym z termicznego rozkładu pochodnej kw. Meldrum'a **119a**. Reakcja prowadzona w toluenie dała ostateczny produkt **216**. Tak otrzymany enamid traktowałem octanem manganu(III) w kwasie octowym jak pokazano na **schemacie 73**.



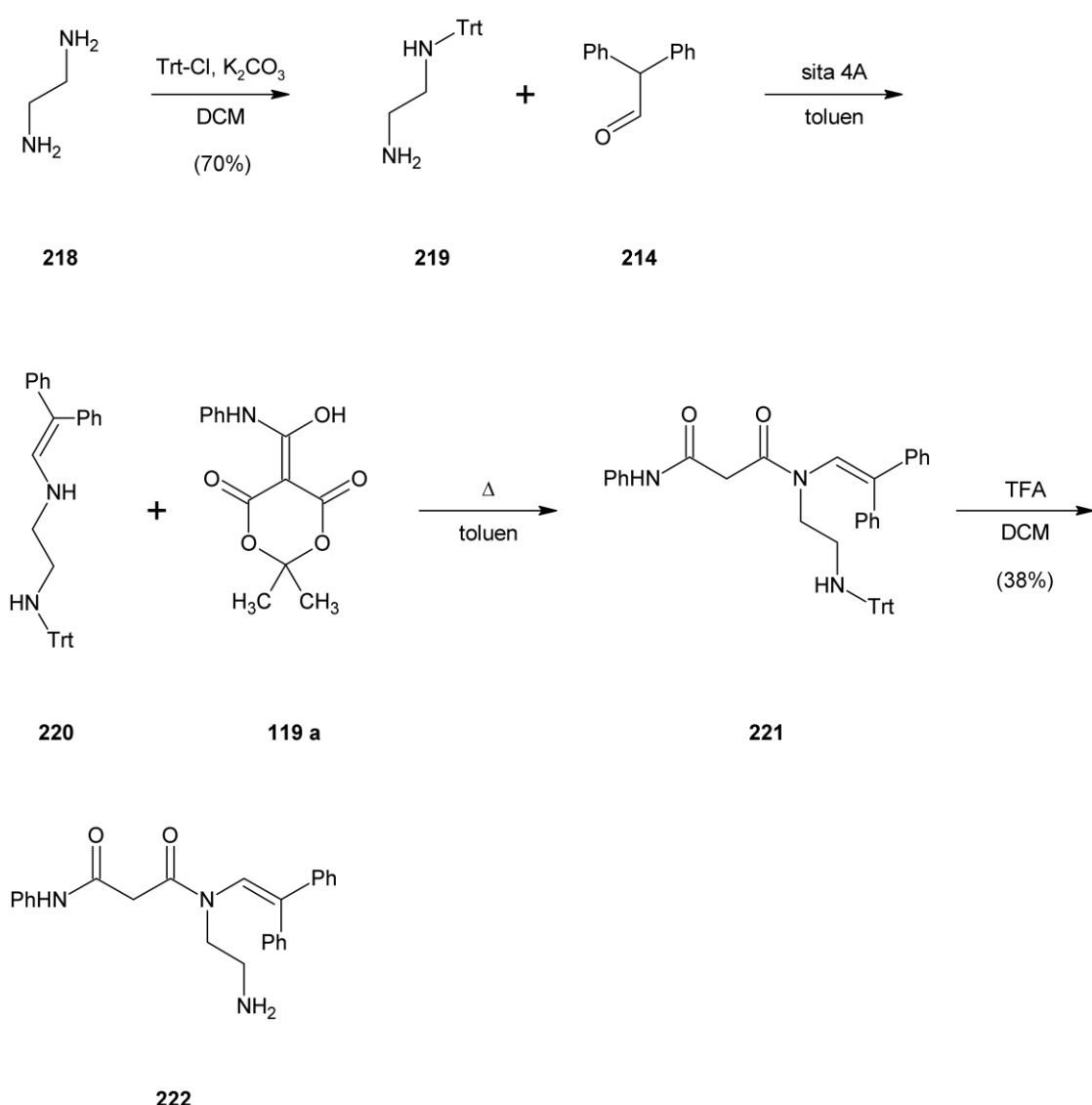
**Schemat 73.** Cyklizacja N-alkenylu-N-(2-tioaksoetyleno)malonamidu **216** do  $\beta$ -laktamu **217**.

We wszystkich przeprowadzonych eksperymentach wstępnych głównym produktem był monobaktam **217** uzyskiwany z wydajnością sięgającą 25%. Struktura otrzymanych związków świadczyła o preferencji karbokationu do reakcji z ligandem opuszczającym zredukowany octan manganu. Położenie ligandu w bliskości karbokationu decydowało o kierunku reakcji faworyzując produkt acetoksylowany **217**. Z drugiej strony zatłoczone ugrupowanie tioamidowe okazało się niewystarczająco dobrym nukleofilem, aby zdecydować o kierunku reakcji.

Uzyskane negatywne wyniki oraz brak alternatywnych nuklofilu siarkowych, które mógłbym wykorzystać w reakcji zdecydowały o zaprzestaniu dalszych badań w tym kierunku. W dalszej pracy postanowiłem zbadać czy możliwe jest otrzymanie dwupierścieniowych  $\beta$ -laktamów w wyniku następczych cyklizacji enamidów zawierających w strukturze nukleofil azotowy.

### IV.3.2 Weryfikacja hipotezy dotyczącej możliwości cyklizacji rodnikowej N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)acetamidów pod wpływem octanu manganu(III)

Podążając tytułową ścieżką postanowiłem zbadać możliwość cyklizacji enamidów posiadających na atomie azotu podstawnik 2-aminoetylenowy, który miałby reagować wewnątrzcząsteczkowo z karbokationem dając produkt dwupierścieniowy. Do przeprowadzenia eksperymentów wstępnych konieczne było przygotowanie substratu modelowego **225** zgodnie ze **schematem 74**.



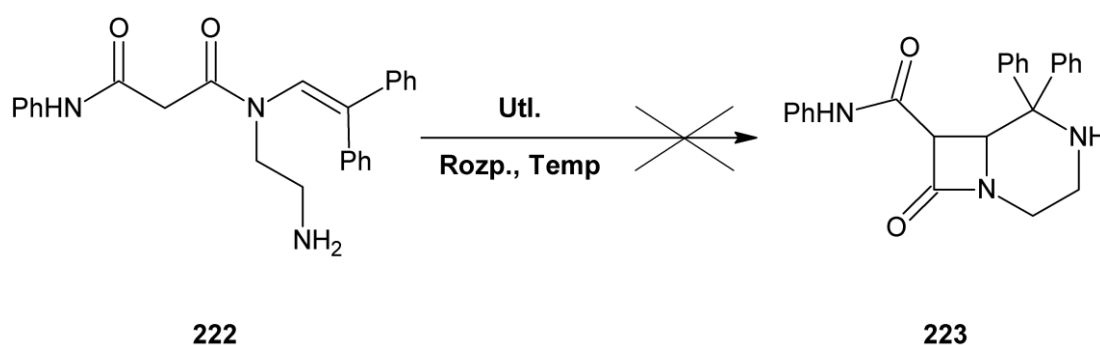
**Schemat 74.** Synteza N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)acetamidu, jako substratu modelowego do dalszych badań.

Do syntezy wykorzystałem etylenodiaminę **218**, w której ochroniłem jedną z grup aminowych za pomocą ochrony trytylowej. Została ona wykorzystana w reakcji z aldehydem difenylooctowym **214** dając aldiminę **220**, która bez izolacji została wykorzystana do kolejnego etapu, którym było acylowanie iminy za pomocą karbamoiloketenu pochodzącego z termicznego rozkładu pochodnej kwasu Meldruma **119a**. W ostatecznym etapie ochrona trytylowa została zdjęta za pomocą kwasu trifluorooctowego dając końcowy produkt **222**.

Następnie tak przygotowany enamid **222** traktowałem octanem manganu(III) w warunkach analogicznych do cyklizacji rodnikowej N-alkenyl-malonamidów (**schemat 74**). Jednak w wyniku eksperymentu prowadzonego w temperaturze wrzenia w kwasie octowym nie uzyskałem oczekiwanego związku. Ze skomplikowanej mieszaniny produktów udało mi się wyizolować produkty reakcji ubocznych: benzofenon pochodzący z utlenienia podwójnego wiązania enamidu oraz acetanilid powstały w wyniku hydrolizy enamidu i następczej dekarboksylacji powstałego malonamidu (**eksperyment 1, tabela 9**). Zwróciłem szczególną uwagę na rozpuszczalnik. Kwas octowy, który protonuje grupę aminową, zmniejsza jej nukleofilowość co w tej reakcji jest szczególnie niekorzystne, ponieważ uniemożliwia dalszą reakcję z karbokationem. W kolejnych eksperymentach skupiłem się na doborze odpowiedniego rozpuszczalnika, który powinien być polarny, aprotyczny, nienukleofilowy oraz powinien mieć odpowiednio wysoką temperaturę wrzenia. W kolejnym eksperymencie jako rozpuszczalnik zastosowałem diizopropylodietylodiaminę (DIPEA), jednak w wyniku reakcji nie otrzymałem pożądanego produktu, a w mieszaninie produktów oprócz nieprzereagowanego substratu występowały benzofenon i acetanilid (**eksperyment 3, tabela 9**). Sprawdziłem także możliwość zastosowania nitrobenzenu przy temperaturach reakcji 120°C i wyższych, jednak uzyskałem jedynie skomplikowane mieszaniny produktów niemożliwe do rozdzielania (**eksperyment 4, tabela 9**). Postanowiłem też sprawdzić użyteczność *tert*-butanolu jako rozpuszczalnika, jednak ta zmiana nie przyniosła pozytywnych skutków w postaci oczekiwanych produktów (**eksperyment 5, tabela 9**). W kolejnym eksperymencie zastosowałem trietyloaminę jako rozpuszczalnik, jednak w otrzymanej mieszaninie również nie było spodziewanych produktów (**eksperyment 6, tabela 9**). W eksperymentach prowadzonych w sulfolanie podobnie jak poprzednio otrzymałem złożone mieszaniny produktów, w których dominował nieprzereagowany substrat oraz produkty rozpadu substratu (**eksperyment 7, tabela 9**). Tak więc zamiana rozpuszczalnika



nie dała oczekiwanego skutku. Warunki reakcji zastosowane w przeprowadzonych eksperymentach przedstawiłem w **tabeli 9** odnoszącej się do **schematu 75**.



**Schemat 75.** Próba weryfikacji możliwości cyklizacji N-alkenyl-N-(2-aminoetyleno)amidów do N-2-izocefamów.

lp	Utleniacz [eq]	Rozpuszczalnik	Temp. [°C]
1	2 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	AcOH	118
2	2 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	AcOH	70
3	2 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	DIPEA	126
4	2 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	nitrobenzen	120
5	2 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOH	83
6	1,8 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	NEt <sub>3</sub>	89
7	1.8 ekwiw. Mn(OAc) <sub>3</sub>	sulfolan	120

**Tabela 9.** Zestawienie przeprowadzonych eksperymentów wstępnych cyklizacji rodnikowych N-alkenyl-N-(2-aminoetyleno)amidów do N-2-izocefamów.

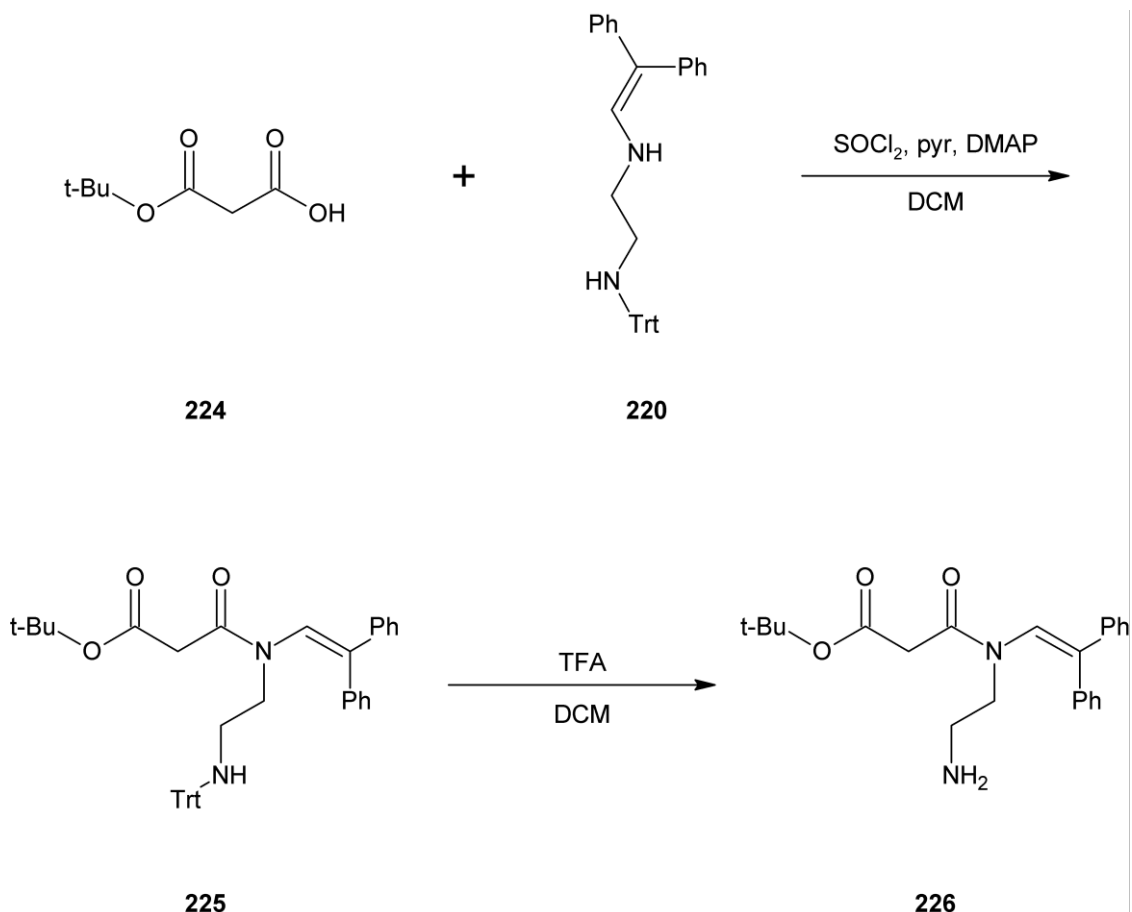
Aby upewnić się, czy w którymś przypadku powstają choć śladowe ilości oczekiwanego produktu, próbki z uzyskanych mieszanin reakcyjnych bezpośrednio po reakcji zostały przekazane do analizy mas z wykorzystaniem metody MALDI-TOF.

Negatywny wynik tej analizy był ostatecznym potwierdzeniem, że w mieszaninach produktów nie ma *N*-2-izocefamów. W mieszaninach poreakcyjnych dominowały produkty rozkładu substratu. Najistotniejszym czynnikiem obniżającym wydajność reakcji są reakcje utleniania grupy aminowej. Jako, że pierwszorzędowa grupa aminowa jest dobrym nukleofilem i w warunkach reakcji mogła dawać produkty transamidacji. Również powstający produkt  $\beta$ -laktamowy jest narażony na atak nukleofilowy grupy aminowej z drugiej cząsteczki substratu.

W związku z tym, że największy problem stanowiły biegnące równolegle reakcje uboczne, które uniemożliwiały zajście reakcji w oczekiwanym kierunku skupiłem się na możliwych modyfikacjach, które ograniczyłyby reakcje uboczne. Pierwszym czynnikiem jaki postanowiłem sprawdzić było obniżenie temperatury prowadzenia reakcji. Niestety w przypadku cyklizacji rodnikowych malonenamidów do  $\beta$ -laktamów z wykorzystaniem octanu manganu wymagana temperatura wynosiła minimum 70°C. W związku z tym konieczne było wprowadzenie modyfikacji w strukturze substratu, aby przesunąć równowagę pomiędzy formami tautomerycznymi kierunku formy enolowej, gdyż właśnie z formy enolowej tworzony jest rodnik.

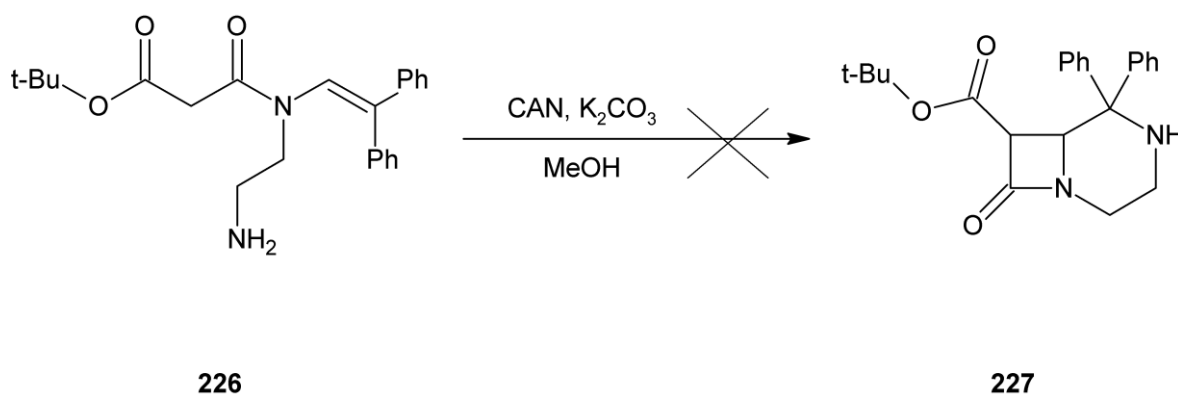
W literaturze opisane są cyklizacje rodnikowe metoksykarbonylo acetamidów cyklizowanych za pomocą CAN do  $\beta$ -laktamów w temperaturze pokojowej<sup>34</sup>. Monoestry amidów kwasu malonowego ulegają enolizacji znacznie łatwiej niż malonodiamidy, w związku z czym utworzenie rodnika malonylowego z udziałem utleniacza zachodzi już w temperaturze pokojowej.

Dlatego też postanowiłem sprawdzić możliwość cyklizacji *N*-alkenylo-*N*-(2-aminoetyleno)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)acetamidu do *N*-2-izocefamu w wyniku traktowania go azotanem cerowo(IV) amonowym. Do tego celu musiałem otrzymać modelowy enamid **226**. Wykorzystałem do tego komercyjnie dostępny monoester *tert*-butylowy kwasu malonowego **224** jak zostało to przedstawione na **schemacie 76**.



**Schemat 76.** Synteza N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)acetamidu.

Tak przygotowany enamid **226** traktowałem azotanem cerowo(IV) amonowym w metanolu w obecności węgla potasu w atmosferze gazu obojętnego **schemat 77**. Są to warunki cyklizacji stosowane przez D'Annibale i współpracowników w cyklizacjach metoksykarbonyloacetenamidów do  $\beta$ -laktamów opisane w literaturze<sup>34</sup>.



**Schemat 77.** Próby cyklizacji N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)acetamidów do N-2-izocefamów.

Reakcje prowadzone były w temperaturze pokojowej, a postęp reakcji był śledzony za pomocą analizy TLC. Niestety w otrzymanej skomplikowanej mieszaninie produktów nie było oczekiwanych izocefamów. Zostało to ostatecznie potwierdzone analizą widm MS próbek pobranych bezpośrednio z mieszanin reakcyjnych z wykorzystaniem metody MALDI-TOF.

Zanik utleniacza można stwierdzić poprzez obserwację zmiany zabarwienia mieszaniny reakcyjnej i świadczy on o przebiegu reakcji. Jednak reakcje uboczne prowadzące do utlenienia podwójnego wiązania lub utlenienia grupy aminowej uniemożliwiły przebieg reakcji według zamierzonego szlaku. Tak więc obniżenie temperatury reakcji nie pomogło osiągnąć zamierzonego celu. Może to wskazywać, że powstający produkt  $\beta$ -laktamowy reaguje z grupą aminową drugiej cząsteczki substratu w związku z czym w mieszaninie produktów brak spodziewanych izocefamów.

Wyniki tych eksperymentów wykluczyły możliwość otrzymywania *N*-2-izocefamów w wyniku następczych cyklizacji enamidów zawierających w strukturze nukleofil azotowy. W dalszym ciągu pracy postanowiłem sprawdzić *N*-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)malonoamidy posiadające nukleofil tlenowy, aby otrzymać w wyniku cyklizacji *O*-2-izocefamy.

### IV.3.3 Reakcje cyklizacji rodnikowej

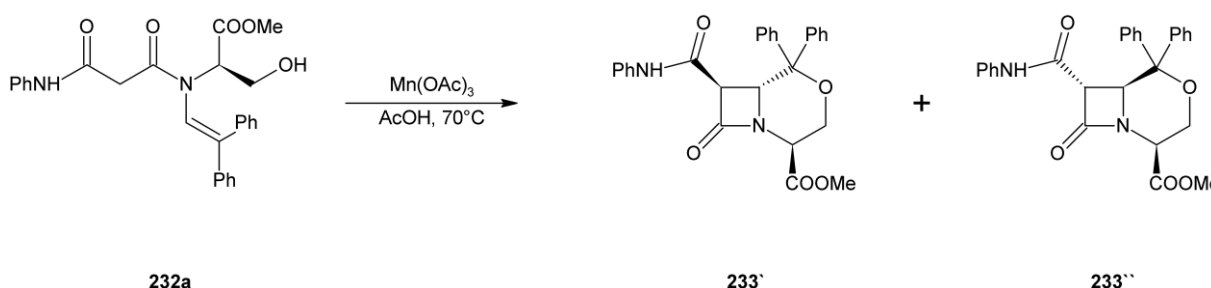
#### **N-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)acetamidów z octanem manganu(III)**

Weryfikacja możliwości otrzymania *O*-2-izocefamów wymagała przygotowania substratu do przeprowadzenia eksperymentów wstępnych. Do syntezy *N*-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)acetamidów wykorzystałem enancjomerycznie czysty ester metylowy *L*-seryny **228**. Założyłem, iż użycie chiralnego substratu da możliwość sprawdzenia wpływu obecności zdefiniowanego centrum asymetrii na diastereoselektywność reakcji cyklizacji rodnikowej enamidu do dwupierścieniowego  $\beta$ -laktamu. Syntezę substratu modelowego przedstawiłem na **schemacie 78**.



W ostatecznym kroku ochrona trifenylometrylowa została zdjęta z użyciem układu kwas octowy : trifluoroetanol : kwas trifluoroctowy w chlorku metylenu. Układ ten dawał dużo lepsze wydajności niż użycie samego kwasu trifluoroctowego. Tak uzyskany enancjomerycznie czysty enamid **232a** był następnie wykorzystany w eksperymentach wstępnych dotyczących cyklizacji rodnikowej.

Eksperymenty rozpocząłem od przeprowadzenia reakcji enamidu **232a** z  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  w kwasie octowym. Zastosowanie N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)malonamidu do cyklizacji rodnikowej okazało się trafne, ponieważ już w pierwszym eksperymencie uzyskałem spodziewane produkty **schemat 79**.

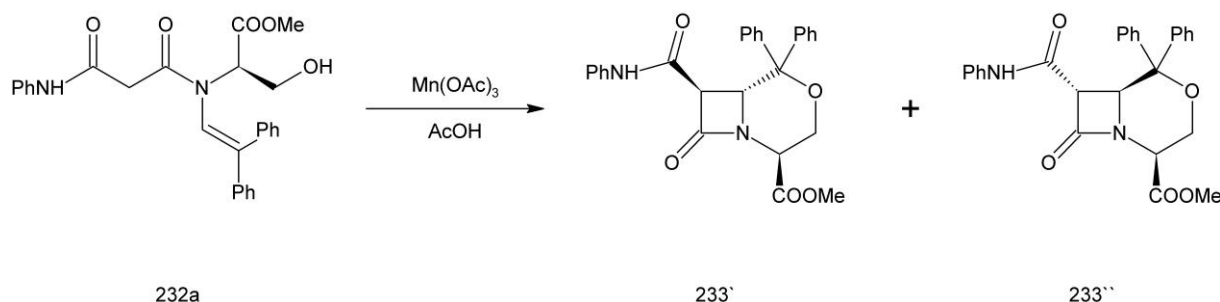


**Schemat 79.** Cyklizacja N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)acetamidów do 7-podstawionych *O*-2-izocefamów.

W reakcji z wykorzystaniem 1,7 ekwiwalentu  $Mn(OAc)_3$  w kwasie octowym w temperaturze  $70^\circ C$  otrzymałem parę diastereoizomerycznych pochodnych *O*-2-izocefamów **233'** i **233''** z wydajnością sumaryczną 44% (**eksperyment 1, tabela 10**). Oba uzyskane produkty miały konfigurację *trans* protonów H-C(6) i H-C(7) co zostało potwierdzone poprzez pomiar stałych sprzężenia z widm  $^1H$  NMR.

Przeprowadziłem następnie serię eksperymentów wstępnych, aby dobrać optymalne warunki reakcji. Rozpocząłem od ustalenia najkorzystniejszej temperatury reakcji. W pierwszej kolejności sprawdziłem przebieg reakcji w temperaturze  $50^\circ C$ , jednak po 30 minutach nie stwierdziłem postępu reakcji, więc podnosiłem stopniowo temperaturę. Dopiero przy  $70^\circ C$  postęp reakcji był zauważalny (**eksperyment 2, tabela 10**). Następnie przeprowadziłem eksperyment w temperaturze wrzenia kwasu octowego z 1,7  $Mn(OAc)_3$ . Odbarwienie mieszaniny reakcyjnej nastąpiło natychmiast po dodaniu utleniacza, a uzyskana wydajność wyniosła 65% (**eksperyment 3, tabela 10**). W związku z tym w następnym

eksperymentach zwiększyłem ilość utleniacza do 2 ekwiwalentów, uzyskując jednak niższą wydajność wynoszącą 45% (**eksperyment 4, tabela 10**). W następnej kolejności sprawdziłem jak na wydajność produktów wpłynie dodatek aminy, która miałaby katalizować enolizację i ułatwiać utworzenie rodnika. Przeprowadziłem reakcję enamidu z 1,7 ekwiwalentu octanu manganu(III) w 70°C z dodatkiem *t*-butyloaminy uzyskując nieznacznie wyższą wydajność 51% (**eksperyment 5, tabela 10**). Następnie przeprowadziłem analogiczny eksperyment w temperaturze wrzenia kwasu octowego uzyskując wydajność 50% (**eksperyment 6, tabela 10**). Tak więc dodatek *t*-butyloaminy był nieznacznie korzystny w 70°C, lecz w wyższej temperaturze obniżał już wydajność reakcji. W kolejnym eksperymencie zastąpiłem *t*-butyloaminę pirolidyną, jednak nie przyniosło to poprawy wydajności (**eksperyment 7, tabela 10**). Uzyskane wyniki zebrałem w **tabeli 10** odnoszącej się do **schematu 80**.



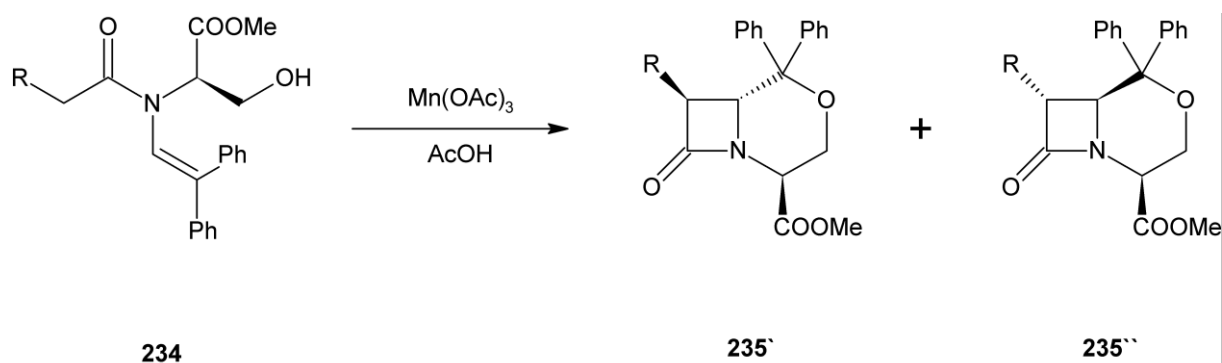
**Schemat 80.** Eksperymenty wstępne cyklizacji enamidów do *O*-2-izocefamów.

lp	Temperatura [°C]	Dodatek aminy	Czas [min]	Mn(OAc) <sub>3</sub> [Ekwiw.]	Wyd. 233' + 233'' [%]
1	70	-	5	1,7	44
2	50 -> 70	-	90	1,7	22
3	118	-	0,1	1,7	65
4	118	-	0,1	2	45
5	70	<i>t</i> -butylamina	2	1,7	51
6	118	<i>t</i> -butylamina	0,1	2	50
7	118	pirolidyna	0,1	1,7	48

**Tabela 10.** Zestawienie uzyskanych wyników eksperymentów wstępnych cyklizacji rodnikowych *N*-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)acetamidów do *O*-2-izocefamów.

Jak wynika z **tabeli 10** najlepszą wydajność produktów cyklizacji uzyskałem w eksperymencie prowadzonym w temperaturze wrzenia kwasu octowego z użyciem 1,7 ekwiwalentu Mn(OAc)<sub>3</sub>\*2H<sub>2</sub>O. Ustalone warunki reakcji zastosowałem do otrzymania reprezentatywnej grupy *O*-2-izocefamów posiadających grupy karbamoilową, tiokarbamoilową lub fosfonową w pozycji C-7 poprzez utleniającą rodnikową cyklizację odpowiednich enamidów. Otrzymane wyniki przedstawiłem w **tabeli 11** odnoszącej się do **schematu 81**.





R = PhNH(O)C, EtNH(O)C, EtNH(S)C, (EtO)<sub>2</sub>(O)P

**Schemat 81.** Cyklizacja rodnikowa N-alkenyl-N-(2-hydroksyetyleno)acetamidów do 7-podstawionych O-2-izocefamów.

lp	234	R	235	Wydajność 235'+235'' [%]	235'/235''*
1	a	PhNH(O)C	a	65	3:2
2	b	EtNH(O)C	b	62	3:2
3	c	EtNH(S)C	c	40	3:2
4	d	(EtO) <sub>2</sub> (O)P	d	51	3:2

\*konfiguracja przypisana arbitralnie.

**Tabela 11.** Zestawienie otrzymanych wyników cyklizacji rodnikowej N-alkenyl-N-(2-hydroksyetyleno)acetamidów **234** do 7-podstawionych O-2-izocefamów **235**.

We wszystkich przykładach otrzymałem O-2-izocefamy w postaci par diastereoizomerów, które zostały rozseparowane za pomocą chromatografii kolumnowej. Za pomocą spektroskopii <sup>1</sup>H NMR oznaczyłem stosunek diastereoizomerów poprzez określenie stosunku całek pików pochodzących od tych samych protonów w obu diastereoizomerach. We wszystkich przypadkach wynosiła ona 3:2. Z jednej strony potwierdza to zjawisko opisane w literaturze<sup>37</sup>, gdzie diastereoselektywność reakcji indukowana jest chiralnym podstawnikiem na atomie azotu. Cyklizowane enamidy posiadały na atomie azotu ten sam podstawnik, dlatego diastereoselektywność reakcji była na porównywalnym poziomie.

Z drugiej strony dostarcza to informacji, że rodzaj podstawnika na atomie węgla  $\alpha$ , na którym generowany jest rodnik, nie ma większego wpływu na diastereoselektywność reakcji.

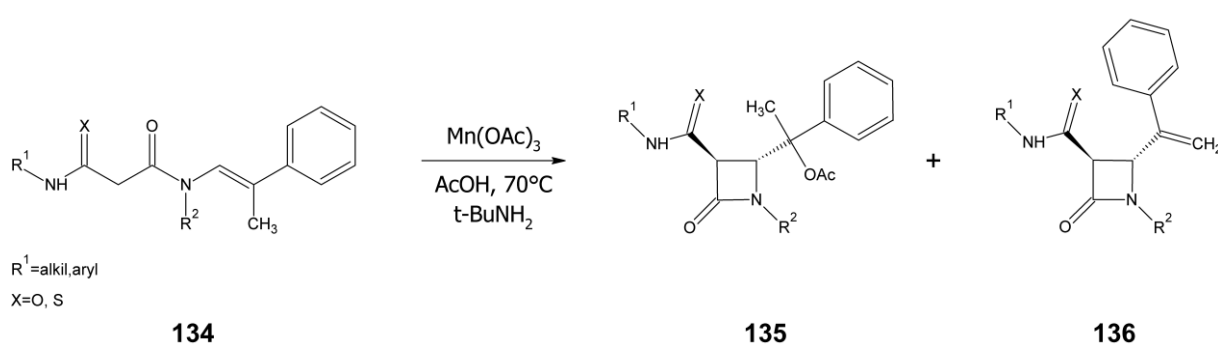
Ponieważ substraty posiadały centra asymetrii o określonej konfiguracji *S* na fragmencie pochodzącym od seryny, możliwe było rozdzielenie diastereoizomerycznych produktów za pomocą preparatywnej chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem niemodyfikowanego żelu krzemionkowego. Reasumując, w wyniku reakcji tworzone są dwa nowe centra asymetrii na atomach węgla C-6 i C-7, gdzie konfiguracja protonów na tych węglach musi być *trans*. Skoro w strukturze substratu znajduje się centrum asymetrii o określonej konfiguracji, to mogę stwierdzić że w wyniku reakcji powstają dwa diastereoizomery. Podjąłem próbę przypisania konfiguracji absolutnej na atomach węgla C-6 i C-7 *O*-2-izocefamów **235** względem centrum asymetrii o znanej konfiguracji za pomocą eksperymentów NOESY, jednak uzyskane w ten sposób widma niestety nie wykazywały zdecydowanych różnic w efektach NOE, tak więc jednoznaczne przypisanie konfiguracji absolutnej nie było możliwe.

Uzyskane w ten sposób pochodne *O*-2-izocefamów zostały następnie przeprowadzone w sole sodowe dla poprawy rozpuszczalności i zbadane biologicznie pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej oraz jako inhibitory  $\beta$ -laktamaz. Przeprowadzone badania nie wykazały aktywności przeciwbakteryjnej, jednak wskazały aktywność inhibicji  $\beta$ -laktamaz serynowych klasy C ze zróżnicowaną aktywnością zależnie od budowy. Badania biologiczne zostały wykonane przez Panią mgr inż. Martę Schielmann (Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska).

Metoda otrzymywania 7-podstawionych *O*-2-izocefamów jako inhibitorów  $\beta$ -laktamaz serynowych jest przedmiotem publikacji, która aktualnie jest w przygotowaniu.

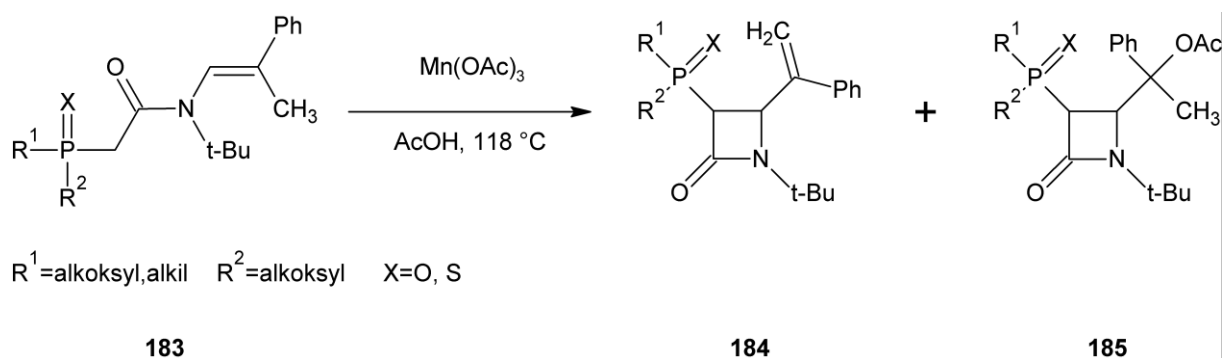
## V STRESZCZENIE

Przedstawiona rozprawa została zrealizowana pod kierownictwem dr hab. Sławomira Makowca. Tematyka badań dotyczy syntezy 3-podstawionych- $\beta$ -laktamów w wyniku rodnikowej cyklizacji enamidów promowanej jonami metali przejściowych. Problematyka ta była dotąd poruszana w niewielu pracach<sup>25,26,33,34,35,36,37,38</sup>. W wyniku realizacji badań opracowane zostały metody otrzymywania 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów w wyniku cyklizacji N-alkenylmalonamidów oraz 3-tiokarbamoilo- $\beta$ -laktamów w wyniku cyklizacji N-alkenylotiomalonoenamidów promowanej octanem manganu(III) (**schemat 82**).



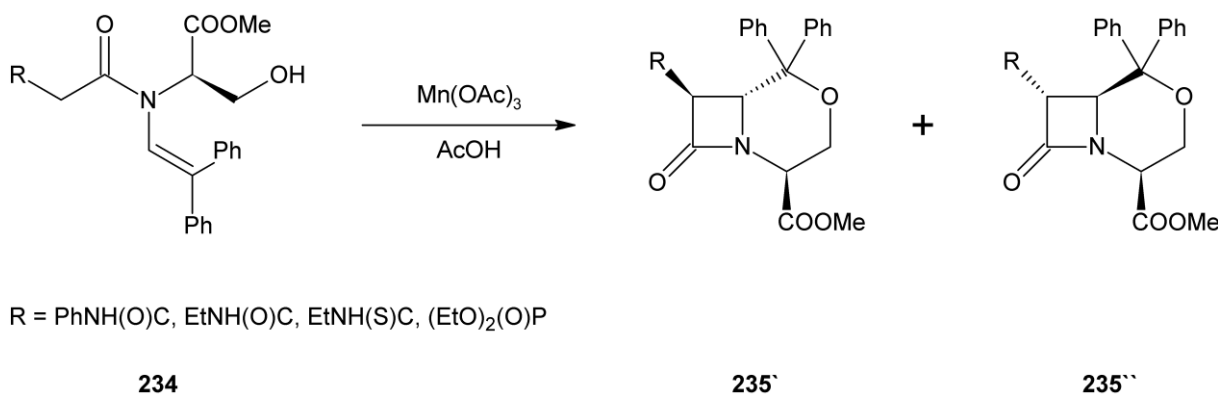
**Schemat 82.** Metoda syntezy 3-karbamoilo- oraz 3-tiokarbamoilo- $\beta$ -laktamów w wyniku cyklizacji rodnikowej.

Dalsze badania prowadzone w ramach dysertacji pozwoliły opracować metody syntezy 3-fosfono- $\beta$ -laktamów oraz 3-tiofosfono- $\beta$ -laktamów w wyniku cyklizacji N-alkenyl-fosfonoamidów oraz N-alkenyl-tiofosfonoamidów (**schemat 83**).



**Schemat 83.** Metoda syntezy 3-fosfono- oraz 3-tiofosfono- $\beta$ -laktamów w wyniku cyklizacji rodnikowej.

Ponadto opracowana została metoda syntezy 7-karbamoilo-, 7-tiokarbamoilo- oraz 7-fosfono-*O*-2-izocefamów poprzez rodnikową cyklizację *N*-alkenylo-*N*-(2-hydroksyetyleno)amidów (**schemat 84**).



**Schemat 84.** Metoda syntezy 7-karbamoilo-, 7-tiokarbamoilo- oraz 7-fosfono-*O*-2-izocefamów w wyniku cyklizacji rodnikowej.

Przeprowadzone badania pozwoliły opracować nowe metody syntezy oraz otrzymać serię kilkudziesięciu 3-podstawionych- $\beta$ -laktamów oraz 7-podstawionych-*O*-2-izocefamów o aktywności inhibicji  $\beta$ -laktamaz serynowych.

Otrzymane wyniki, przedstawione w niniejszej rozprawie stanowią przedmiot publikacji:

1. Punda P., Makowiec S.; „One-Step Formation of *N*-Alkenyl-malonamides and *N*-Alkenyl-thiomalonamides from Carbamoyl Meldrum's Acids” *Synthetic Communications*, 43, 10, 1362-1367, **2013**
2. Punda P., Ponikiewski Ł., Makowiec S.; “Synthesis of 3-Carbamoyl  $\beta$ -Lactams via Manganese(III)-Promoted Cyclization of *N*-Alkenylmalonamides” *Helvetica Chimica Acta*, 96, 11, 2081-2091, **2013**
3. Punda P., Makowiec S.; “Simple and novel synthesis of 3-(thio)phosphoryl- $\beta$ -lactams by radical cyclization” *New Journal of Chemistry*, 37, 2254-2256, **2013**

Wyniki były także prezentowane na konferencjach krajowych i międzynarodowych, z których najważniejsze to:

1. Punda P., Schielmann M., Makowiec S.; "Radical cyclization of *N*-hydroxyethylene-*N*-alkenylmalonamides to *O*-2-isocephams" Balticum Organicum Syntheticum 2014, Vilnius, Lithuania, July 6-9, 2014
2. Punda P., Schielmann M., Makowiec S.; "Radical cyclization of *N*-hydroxyethylene-*N*-alkenylmalonamides to *O*-2-isocephams" 15<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium London, United Kingdom 24-27 June 2014

## VI CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Analiza spektroskopowa została wykonana przy użyciu aparatów Varian Unity Plus 500 (1H:500 MHz, 13C: 125MHz) oraz Varian Gemini 200 (1H: 200 MHz, 13C: 50 MHz). Wysokorozdzielcza analiza MS została wykonana na aparacie MicroMas Quattro LCT. Separacje chromatograficzną przeprowadziłem przy użyciu żelu krzemionkowego ZEOprep 60/40-63 firmy ZEOCHEM®. Dostępne komercyjnie reagenty zakupiono w firmie Sigma-Aldrich.

Temperaturę topnienia mierzono kriometrem Warsztat Elektromechaniczny W-wa i jej wartości nie były korygowane. Do reakcji prowadzonych w atmosferze gazu obojętnego wykorzystałem argon. Rozpuszczalniki: etylobenzen, benzen, dioksan, toluen, oraz THF suszone były nad potasem w obecności benzofenonu w atmosferze argonu, acetonitryl suszono nad CaH<sub>2</sub> w atmosferze argonu i destylowano, natomiast chloroform oraz dichlorometan suszono destylując je nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Analizę TLC wykonano na aluminiowych płytkach pokrytych żelem krzemionkowym UV-254 Merck. Pochodne 5-karbamoilowe kwasu Melduma **119 a, c, d, f-h** zostały otrzymane zgodnie z opisaną procedurą<sup>75,77</sup>. Pochodne 5-tiokarbamoilowe kwasu Meldruma **119 b, e** zostały otrzymałem zgodnie z opisaną procedurą<sup>82</sup>. Iminy **129 a-d, 215, 220** oraz **230** zostały otrzymane zgodnie z opisaną procedurą<sup>76</sup>. N-trytyloetylenodiamina została otrzymana zgodnie z opisaną procedurą<sup>83</sup>. Ester metylowy *O*-Trt-L-seryny **229** został otrzymany zgodnie z opisaną procedurą<sup>84</sup>. Fosfonooctan etylu **176** został otrzymany zgodnie z opisaną procedurą<sup>85</sup>.

## VI.1 Synteza N-alkenylomalonamidów

### i N-alkenylotiomalonamidów w wyniku reakcji pochodnej kwasu

### Meldruma z iminą

#### OGÓLNA PROCEDURA

Mieszaninę pochodnej kwasu Meldruma **119a-h** (2 mmole) z imina **129a-d**, **219** lub **229** (4 mmole) ogrzewano do wrzenia w 10 ml bezwodnego toluenu w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Po zakończeniu reakcji (gdy analiza TLC wskazywała brak obecności substratu) rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji oczyszczano chromatograficznie w układzie AcOEt: Heksan. Produkt uzyskano w postaci oleju.

Tabela 5. Eksperyment 1.

#### **N`-fenylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)propanodiamid (130 aa)**

Uzyskano wydajność W=60%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,20 (6 H, d, J=6,7 Hz); 2,00 (3 H, d, J=1,25 Hz); 3,45 (2 H, s); 4,96 (1 H, hept, J=6,7 Hz); 6,28 (1 H, d, J=1,25 Hz); 7,1 (1 H, t, J=7,3 Hz); 7,26-7,49 (7 H, m), 7,6 (2 H, d, J=1,25 Hz), 10,23 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,6; 20,3; 41,7; 47,6; 120,5; 121,3; 124,6; 126,7; 129,1; 129,2; 129,4; 138,4; 139,7; 142,8; 164,9; 168,8.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczone dla C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 359,1735; znaleziono: 359,1745.

Tabela 5. Eksperyment 2.

#### **N-tert-Butylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N'-fenylo-propanodiamid (130 ab)**

Uzyskano wydajność W=47%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,50 (9 H, s); 2,04 (3 H, d, J=1,32 Hz); 3,42 (2 H, d, J=2,13 Hz); 6,34 (1 H, d, J=1,32 Hz); 7,10 (1 H, t, J=7,4 Hz); 7,24-7,43 (7 H, m); 7,60 (2 H, d, J=7,9 Hz); 10,16 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,3; 28,9; 43,5; 60,4; 120,6; 124,6; 126,6; 128,9; 129,1; 129,1; 129,4; 138,4; 139,8; 140,1; 165,2; 169,8.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obliczone dla  $C_{22}H_{26}N_2NaO_2$ : 373,1892; znaleziono: 373,1902.

Tabela 5. Eksperyment 3.

**N-Etylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N'-fenylo-propanodiamid (130 ac)**

Uzyskano wydajność  $W=41\%$ .  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=1,21$  (3 H, t,  $J=7,25$  Hz); 2,04 (3 H, d,  $J=1,3$  Hz); 3,47 (2 H, s); 3,65 (2 H, q,  $J=7,25$  Hz); 6,36 (1 H, d,  $J=1,3$  Hz); 7,10 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz); 7,26-7,45 (7 H, m); 7,60 (2 H, d,  $J=7,7$  Hz); 10,22 (1 H, s).

$^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=12,5$ ; 15,8; 40,6; 42,7; 120,0; 124,1; 124,3; 126,1; 128,5; 128,6; 128,9; 137,8; 138,9; 140,2; 164,1; 168,6.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obliczone dla  $C_{20}H_{22}N_2NaO_2$ : 345,1579; znaleziono: 345,1589.

Tabela 5. Eksperyment 4.

**N-(2-fenyloetylo)-N'-fenylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130ad)**

Uzyskano wydajność  $W=48\%$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=2,0$  (3 H, s); 2,97 (2 H, t,  $J=7,8$  Hz); 3,46 (2 H, s); 3,87 (2 H, t,  $J=7,8$  Hz); 7,13 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz); 7,23-7,4 (12 H, m); 7,63 (d,  $J=8,3$  Hz); 10,17 (1 H, s).

$^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=16,3$ ; 34,3; 41,2; 50,24; 120,6; 124,7; 125,5; 126,6; 127,1; 129,1; 129,1; 129,3; 129,4; 129,4; 138,3; 139,0; 139,4; 140,2; 164,5; 169,5.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obliczone dla  $C_{26}H_{26}N_2NaO_2$ : 421,1892; znaleziono: 421,1881.

Tabela 5. Eksperyment 5.

**N`-(3-chlorofenylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)propanodiamid (130 ba)**

Uzyskano wydajność  $W=56\%$ .  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=1,20$  (6 H, d,  $J=6,8$  Hz); 2,02 (3 H, d,  $J=1,5$  Hz); 3,44 (2 H, s); 4,95 (1 H, hept,  $J=6,8$  Hz); 6,27 (1 H, d,  $J=1,5$  Hz); 7,06 (1 H, dq,  $J_1=J_2=1,0$  Hz); 7,24 (2 H, t,  $J=8,0$  Hz); 7,37-7,47 (5 H, m); 7,74 (1 H, t,  $J=2,0$  Hz); 10,40 (1 H, s).

$^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=16,6$ ; 20,3; 41,4; 47,8; 118,4; 120,5; 121,1; 124,6; 126,6; 129,2; 130,4; 135,0; 139,5; 139,6; 143,0; 164,9; 168,7.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obliczone dla  $C_{21}H_{23}ClN_2NaO_2$ : 393,1346; znaleziono: 393,1346.



Tabela 5. Eksperyment 6.

**N-tert-butylu-N`-(3-chlorofenylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 bb)**

Uzyskano wydajność W=60%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,50 (9 H, s); 2,04 (3 H, d, J=1,5 Hz); 3,41 (2 H, d, J=1,5 Hz); 6,33 (1 H, d, J=1,5 Hz); 7,05 (1 H, dq, J<sub>1</sub> = 7,9, J<sub>2</sub> = 1,0 Hz); 7,24 (2 H, t, J=8,0 Hz); 7,36-7,47 (5 H, m); 7,73 (1 H, t, J=2,0 Hz); 10,38 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,3; 28,9; 43,1; 60,5; 118,5; 120,5; 124,6; 125,3; 126,6; 129,0; 129,2; 130,3; 135,0; 139,6; 139,7; 141,0; 165,3; 169,7.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 407,1502; znaleziono: 407,1500.

Tabela 5. Eksperyment 7.

**N`-(3-chlorofenylo)-N-etylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 bc)**

Uzyskano wydajność W=22%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,21 (3 H, t, J=7,3 Hz); 2,04 (3 H, s); 3,46 (2 H, s); (2 H, q, J=7,3 Hz); 6,36 (1 H, s); 7,08 (1 H, d, J=7,8 Hz); 7,24 (2 H, t, J=8,0 Hz); 7,38-7,45 (5 H, m); 7,74 (1 H, d, J=1,95 Hz); 10,40 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,0; 16,4; 40,9; 43,3; 118,4; 120,5; 124,6; 124,7; 126,6; 129,1; 129,2; 130,4; 135,0; 139,4; 139,5; 140,9; 164,8; 169,0.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 379,1189; znaleziono: 379,1183.

Tabela 5. Eksperyment 8.

**N`-(3-chlorofenylo)-N-(2-fenyloetylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 bd)**

Uzyskano wydajność W=40%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2,01 (3 H, d, J=1,5 Hz); 2,95 (2 H, t, J=7,3 Hz); 3,43 (2 H, s); 3,86 (2 H, t, J=7,3 Hz); 6,22 (1 H, d, J=1,5 Hz); 7,08 (dq, J<sub>1</sub>=8,0, J<sub>2</sub>=1,0 Hz); 7,21-7,47 (12 H, m); 7,74 (1 H, t, J=2,0 Hz); 10,31 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,1; 34,0; 40,6; 50,0; 118,1; 120,2; 124,3; 125,0; 126,2; 126,8; 128,7; 128,8; 128,9; 129,1; 130,1; 134,8; 138,7; 139,0; 139,1; 140,0; 164,3; 169,2.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 455,1502; znaleziono: 455,1492.

Tabela 5. Eksperyment 9.

**N`-etylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)propanodiamid (130 ca)**

Uzyskano wydajność W=63%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,13 (3 H, t, J=7,4 Hz); 1,15 (6 H, d, J=6,8 Hz); 1,98 (3 H, d, J=1,5 Hz); 3,27 (2 H, s); 3,23-3,37 (2 H, m); 4,89 (1 H, hept, J=6,8 Hz); 6,23 (d, J=1,5 Hz); 7,32-7,45 (5 H, m); 7,92 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=15,5; 16,5; 20,3; 34,7; 41,1; 47,3; 121,5; 126,6; 128,9; 129,1; 139,8; 142,5; 166,6; 168,8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 311,1735; znaleziono: 311,1724.

Tabela 5. Eksperyment 10.

**N-tert-butyl-N`-etylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 cb)**

Uzyskano wydajność W=57%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,15 (3 H, t, J=7,3 Hz); 1,47 (9 H, s); 2,01 (3 H, d, J=1,4 Hz); 3,24-3,34 (4 H, m); 6,3 (1 H, d, J=1,4 Hz); 7,33-7,42 (5 H, m); 7,86 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=15,2; 16,2; 28,9; 34,7; 43,1; 60,0; 125,8; 126,6; 128,8; 129,1; 139,9; 140,6; 167,0; 169,9.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 325,1892; znaleziono: 325,1896.

Tabela 5. Eksperyment 11.

**3-(metyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)-3-tioksopropanamid (130 da)**

Uzyskano wydajność W=49%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,15 (6 H, d, J=6,7 Hz); 1,99 (3 H, d, J=1,1 Hz); 3,2 (3 H, d, J=4,9 Hz); 3,83 (2 H, s); 4,86 (1 H, hept, J=6,7 Hz); 6,38 (1 H, d, J=1,12 Hz); 7,33-7,40 (3 H, m); 7,45 (2 H, d, J=6,7 Hz); 10,28 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 16,7; 20,3; 33,4; 47,5; 48,2; 121,2; 126,7; 129,0; 129,1; 139,8; 143,0; 169,1; 196,2.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 313,1351; znaleziono: 313,1355.

Tabela 5. Eksperyment 12.

**N-tert-butylo-3-(metyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-3-tioksopropanamid  
(130 db)**

Uzyskano wydajność W=47%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,47 (9 H, s); 2,03 (3 H, d, J=1,5 Hz); 3,22 (3 H, d, J=4,9 Hz); 3,77 (1 H, d, J=17,6 Hz); 3,86 (1 H, d, J=17,6 Hz); 6,3 (1 H, d, J=1,5 Hz); 7,33-7,45 (5 H, m); 10,33 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,5; 28,9; 33,2; 49,8; 60,2; 125,2; 126,7; 128,9; 129,0; 139,8; 141,1; 150,1; 196,6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 327,1507; znaleziono: 327,1515.

Tabela 5. Eksperyment 13.

**N-etylo-3-(metyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-3-tioksopropanamid (130 dc)**

Uzyskano wydajność W=55%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,17 (3 H, t, J=7,3 Hz); 2,02 (3 H, d, J=1,5 Hz); 3,21 (3 H, d, J=4,9 Hz); 3,59 (2 H, q, J=7,3 Hz); 3,86 (2 H, s); 6,35 (1 H, d, J=1,2 Hz); 7,35-7,39 (3 H, m); 7,44-7,47 (3 H, m); 10,30 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,7; 20,3; 33,4; 47,6; 48,0; 121,1; 126,7; 129,0; 129,1; 139,8; 143,1; 169,2; 196,1.

Tabela 5. Eksperyment 14.

**3-(metyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(2-fenyletylo)-3-tioksopropanamid  
(130 dd)**

Uzyskano wydajność W=32%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,99 (3 H, d, J=1,4 Hz); 2,91 (2 H, t, J=7,9 Hz); 3,22 (3 H, d, J=4,8 Hz); 3,8 (2 H, t, J=7,8 Hz); 3,84 (2 H, d, J=2,5 Hz); 6,23 (1 H, d, J=1,4 Hz); 7,19-7,36 (10 H, m); 10,25 (1 H, s).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,4; 33,4; 34,2; 47,7; 50,2; 125,3; 126,7; 127,1; 129,0; 129,1; 129,2; 129,4; 139,0; 139,4; 140,3; 169,8; 195,8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 375,1507; znaleziono: 375,1519.

Tabela 5. Eksperyment. 15.

**3-(etyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)-3-tioksopropanamid  
(130 ea)**

Uzyskano wydajność W=51%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,16 (6 H, d, J=6,6 Hz); 1,30 (3 H, t, J=7,3 Hz); 2,00 (3 H, s); 3,64–3,78 (2 H, m); 3,81 (2 H, s); 4,87 (1 H, qv., J=6,8 Hz); 6,23 (1 H, s); 7,36–7,48 (5 H, m); 10,20 (1H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,4; 16,7; 20,2; 41,4; 47,5; 48,3; 121,1; 126,7; 128,9; 129,1; 139,8; 143,0; 169,1; 194,8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 327,1507; znaleziono: 327,1514.

Tabela 5. Eksperyment. 16.

**N-tert-butylo-3-(etyloamino)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-3-tioksopropanamid  
(130 eb)**

Uzyskano wydajność W=61%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,29 (3 H, t, J=7,4 Hz); 1,46 (9 H, s); 2,03 (3 H, d, J=1,4 Hz); 3,68–3,80 (4 H, m); 6,30 (1 H, d, J=1,4 Hz); 7,34–7,42 (5 H, m); 10,12 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,0; 16,0; 28,4; 40,8; 49,8; 59,7; 124,9; 126,2; 128,3; 128,6; 139,4; 140,5; 169,7; 194,8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 341,1664; znaleziono: 341,1672

Tabela 5. Eksperyment 17.

**N`-butylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]-N-(prop-2-ylo)propanodiamid (130 fa)**

Uzyskano wydajność W=76%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=0,92 (3 H, t, J=7,1 Hz); 1,15 (6 H, d, J=6,8 Hz); 1,30–1,56 (4 H, m); 1,98 (3 H, d, J=1,3 Hz); 3,22–3,31 (2 H, q, J=6,8 Hz); 3,28 (3 H, s); 4,90 (1 H, qv., J=6,8 Hz); 6,23 (1 H, s); 7,33–7,44 (5 H, m); 7,93 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,7; 15,9; 19,8; 20,1; 31,5; 39,1; 40,6; 46,8; 121,0; 126,1; 128,4; 128,6; 139,4; 142,0; 166,2; 168,4.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 339,2048; znaleziono: 339,2051.

Tabela 5. Eksperyment 18.

**N`-butylo-N-*tert*-butylo-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 fb)**

Uzyskano wydajność W=70%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,25 (3 H, t, J=7,2Hz); 1,30–1,69 (4 H, m); 1,46 (9 H, s); 2,01 (2 H, s); 3,21–3,35 (4 H, m); 6,30 (1 H, s); 7,34–7,39 (5 H, m); 7,81 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,7; 15,7; 20,1; 28,4; 31,5; 39,1; 42,7; 59,5; 125,3; 126,1; 128,3; 128,6; 139,5; 140,1; 166,5; 169,5.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczone dla C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 353,2205; znalezione: 353,2191.

Tabela 5. Eksperyment. 19

**N`-*tert*-butylo-N-(4-metoksyfenylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 gb)**

Uzyskano wydajność W=41%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,50 (9 H, s); 2,04 (3 H, s); 3,36 (1 H, d, J=17,1 Hz); 3,40 (1 H, d, J=17,1 Hz); 3,78 (3 H, s); 6,33 (1 H, s); 6,85 (2 H, d, J=8,7 Hz); 7,26–7,50 (7 H, m); 9,99 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0; 28,6; 43,0; 55,7; 60,4; 114,2; 121,9; 125,2; 126,3; 128,6; 128,8; 131,4; 139,5; 140,6; 156,5; 164,7; 169,7.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>: 403,1998; znalezione: 403,1994.

Tabela 5. Eksperyment. 20.

**N`-*tert*-butylo-N-(4-nitrofenylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]propanodiamid (130 hb)**

Uzyskano wydajność W=19%. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,51 (9 H, s); 2,04 (3 H, d, J=1,4 Hz); 3,43 (2 H, d, J=1,6 Hz); 6,33 (1 H, d, J=1,4 Hz); 7,38–7,44 (5 H, m); 7,77 (2 H, d, J=9,1 Hz); 8,20 (2 H, d, J=9,1 Hz); 10,95 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,3; 28,9; 42,8; 60,7; 119,9; 125,1; 125,5; 126,5; 129,1; 129,2; 139,5; 141,2; 144,2; 165,8; 169,5.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>: 418,1743; znalezione: 418,1741.

## VI.2 Cyklizacje rodnikowe N-alkenylmalonamidów do 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów

### OGÓLNA PROCEDURA

Do roztworu enamidu **130** (1 mmol) w kwasie octowym (5 cm<sup>3</sup>) w temp. 70 °C dodano dihydrat octanu manganu (1,7 mmola) oraz *tert*-butyloaminę (5 mmoli). Reakcję prowadzono do zaniku brązowej barwy pochodzącej od octanu manganu (zakończenie reakcji było potwierdzone za pomocą TLC). Następnie ochłodzoną do temperatury pokojowej mieszaninę wylano do wody i ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 20cm<sup>3</sup>). Połączone frakcje organiczne przemyto 5% roztw. NaHCO<sub>3</sub> (5 x 20cm<sup>3</sup>), wodą (20 cm<sup>3</sup>) i następnie osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowano, a produkt reakcji oczyszczono stosując chromatografię kolumnową w układzie AcOEt/heksan. Związki **135** i **136** uzyskano w postaci olejów.

Tabela 6. Eksperyment. 1.

#### **Octan 1-[4-okso-3-(fenylokarbamoilo)-1-(prop-2-ylo)azetydyn-2-ylo]-1-fenyletylu (135a; mieszanina diastereoizomerów)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 3:5 Uzyskując wydajność W=49%. T<sub>p</sub>=152-160°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1,22 (3 H, d, J=6,8 Hz); 1,41 (3 H, d, J=6,8 Hz); 1,99 (3 H, s); 2,14 (3 H, s); 3,41 (1 H, qv., J=6,8 Hz); 3,60 (1 H, d, J=2,0 Hz); 4,20 (1 H, d, J=2,0 Hz); 7,05 (1 H, t, J=7,3 Hz); 7,22–7,31 (2 H, m); 7,32–7,42 (7 H, m); 7,60 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =19,7; 20,7; 21,4; 22,5; 47,8; 56,3; 63,1; 83,2; 120,3; 124,9; 125,1 (min.); 125,4 (maj.); 128,7; 129,1 (min.); 129,2 (maj.); 129,3 (maj.); 129,4 (min.); 137,7; 140,5; 163,3; 165,0; 169,2.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 417,1790; znaleziono: 417,1802.

Tabela 6. Eksperyment. 1.

#### **2-okso-N-fenilo-4-(1-fenyletenylo)-1-(prop-2-ylo)azetydynylo-3-karboksamid (136a)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:3 Uzyskując wydajność W=28%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1,27 (3 H, d, J=6,6 Hz); 1,44 (3 H,

d,  $J=6,8$  Hz); 3,69–3,77 (1 H, m); 3,79 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 4,90 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 5,49 (1H, s); 5,65 (1 H, s); 7,10–7,63 (10 H, m); 8,25 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=208$ ; 21,4; 47,1; 56,4; 62,5; 115,1; 120,5; 125,0; 126,7; 128,8; 129,2; 129,4; 137,8; 138,6; 146,1; 163,9; 165,5.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 357,1579; znaleziono: 357,1575.

Tabela 6. Eksperyment. 2.

#### **1-*tert*-butylo-*N*-etylo-2-okso-4-(1-fenyloetenilo)azetydynylo-3-karboksamid(136b)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 3:5 Uzyskując wydajność  $W=42\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,14$  (3 H, t,  $J=7,3$  Hz); 1,35 (9 H, s); 3,26–3,37 (2 H, m); 3,50 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 4,81 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 5,56 (1 H, s); 5,59 (1 H, s); 6,30 (1 H, bs); 7,30–7,40 (3 H, m); 7,57–7,62 (2 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14,6$ ; 27,9; 34,4; 55,2; 55,8; 61,7; 114,2; 126,2; 128,2; 128,6; 138,6; 147,5; 165,3; 165,7.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 323,1735; znaleziono: 323,1732.

Tabela 6. Eksperyment. 3.

#### ***N*-etylo-2-okso-4-(1-fenyloetenilo)-1-(prop-2-ylo)azetydynylo-3-karboksamid (136c)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 Uzyskując wydajność  $W=42\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,15$  (3 H, t,  $J=7,3$  Hz); 1,23 (3 H, d,  $J=6,3$  Hz); 1,39 (3 H, d,  $J=6,8$  Hz); 3,23–3,31 (1 H, m); 3,33–3,39 (1 H, m); 3,56 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz); 3,68 (1 H, qv.,  $J=6,3$  Hz); 4,80 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz); 5,45 (1 H, s); 5,61 (1 H, s); 6,28 (1 H, bs); 7,30–7,41 (3 H, m); 7,58–7,60 (2 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14,8$ ; 20,6; 21,2; 34,7; 46,6; 56,1; 61,8; 114,4; 126,4; 128,5; 128,8; 138,4; 146,0; 165,5.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 309,1579; znaleziono: 309,1572.

Tabela 6. Eksperyment. 4.

#### ***N*-butylo-1-*tert*-butylo-2-okso-4-(1-fenyloetenilo)azetydynylo-3-karboksamid (136d)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 Uzyskując wydajność  $W=43\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,90$  (3 H, t,  $J=7,0$  Hz); 1,34 (9 H,

s); 1,27–1,53 (4 H, m); 3,24–3,30 (1 H, m); 3,49 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 4,80 (1 H, d,  $J=2,1$ ); 5,45 (1 H, s); 5,61 (1 H, s); 6,35 (1 H, bs); 7,30–7,39 (3 H, m); 7,57–7,61 (2 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=13,7$ ; 19,9; 27,9; 31,4; 39,2; 55,1; 55,8; 61,7; 114,1; 126,2; 128,2; 128,6; 138,6; 147,5; 165,4; 165,8.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 351,2048; znaleziono: 351,2041.

Tabela 6. Eksperyment. 5.

**N-butylo-2-okso-4-(1-fenylloetenylo)-1-(prop-2-ylo)azetydynylo-3-karboksamid (136e).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność  $W=45\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,91$  (3 H, t,  $J=7,2$  Hz); 1,21 (3 H, d,  $J=6,7$  Hz); 1,40 (3 H, d,  $J=6,8$  Hz); 1,20–1,54 (4 H, m); 3,22–3,35 (2 H, m); 3,56 (1 H, d,  $J=2,2$  Hz); 3,68 (1 H, qv.,  $J=6,7$  Hz); 4,80 (1 H, d,  $J=2,2$  Hz); 5,45 (1 H, s); 5,61 (1 H, s); 6,27 (1 H, bs); 7,26–7,42 (3 H, m); 7,56–7,63 (2 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=13,7$ ; 20,0; 20,3; 20,9; 31,4; 39,3; 46,4; 55,9; 61,6; 114,1; 126,2; 128,2; 128,6; 138,2; 145,8; 165,3; 165,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 337,1892; znaleziono: 337,1902.

Tabela 6. Eksperyment. 6.

**1-tert-butylo-N-(3-chlorofenilo)-2-okso-4-(1-fenylloetenylo)azetydynylo-3-karboksamid (136f).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność  $W=37\%$ .  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,40$  (9 H, s); 3,75 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 5,00 (1 H, d,  $J=2,1$  Hz); 5,61 (1 H, s); 5,65 (1 H, s); 7,00–7,30 (3 H, m); 7,36–7,52 (3 H, m); 7,53–7,65 (3 H, m); 8,70 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=28,4$ ; 56,0; 56,1; 62,6; 115,1; 118,1; 120,3; 124,9; 126,6; 128,8; 129,2; 130,2; 135,0; 138,8; 139,0; 147,5; 163,9; 166,0.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{NaO}_2$ : 405.1346; znaleziono: 405.1351.



Tabela 6. Eksperyment. 7.

**Octan**

**(RS,3RS)-1(RS)-{1-*tert*-butylo-3-[(4-metoksyfenylo)karbamoilo]-4-oksoazetydyn-2-ylo}-1-fenyloetylu (135g`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:3 uzyskując wydajność W=17%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,40 (9 H, s); 2,06 (3 H, s); 2,07 (3 H, s); 3,34 (1 H, d, *J*=2,0 Hz); 3,77 (3 H, s); 4,45 (1 H, d, *J*=2,0 Hz); 6,78–6,83 (2 H, m); 7,30–7,48 (7 H, m); 7,91 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=21,5; 22,7; 29,1; 55,8; 55,9; 56,3; 62,8; 83,3; 114,5; 121,9; 125,4; 126,9; 128,6; 131,0; 139,2; 156,9; 163,3; 166,6; 169,1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 461,2052; znaleziono: 461,2069.

Tabela 6. Eksperyment. 7.

**Octan**

**(2RS,3RS)-1(SR)-{1-*tert*-butylo-3-[(4-metoksyfenylo)karbamoilo]-4-oksoazetydyn-2-ylo}-1-fenyloetylu (135g``)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:3 uzyskując wydajność W=17%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,51 (9 H, s); 1,96 (3 H, s); 2,07 (3 H, s); 3,40 (1 H, d, *J*=2,4 Hz); 3,72 (3 H, s); 4,45 (1 H, d, *J*=2,4 Hz); 6,77–6,79 (2 H, m); 7,19–7,22 (1 H, t, *J*=7,3 Hz); 7,27–7,33 (4 H, m); 7,44–7,46 (2 H, m); 8,44 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=17,8; 22,4; 29,4; 55,9; 56,1; 58,5; 63,4; 83,9; 114,8; 122,0; 122,1; 126,5; 128,8; 129,6; 142,5; 157,5; 164,1; 165,2; 169,7.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 461,2052; znaleziono: 461,2069.

Tabela 6. Eksperyment. 7.

**1-*tert*-butylo-*N*-(4-metoksyfenylo)-2-okso-4-(1-fenyloetenylo)azetydynylo-3-karboksamid (136g)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:3 uzyskując wydajność W=42%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,40 (9 H, s); 3,69 (1 H, d, *J*=2,3 Hz); 3,76 (3 H, s); 4,99 (1 H, d, *J*=2,3 Hz); 5,62 (1 H, s); 5,65 (1 H, s); 6,85–6,89 (2 H, m); 7,35–7,41 (3 H, m); 7,50–7,60 (4 H, m); 9,14 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=28,4; 55,8; 55,9; 56,4; 62,5; 114,5; 115,0; 122,1; 126,7; 128,7; 129,1; 129,6; 131,0; 139,0; 147,8; 157,0; 163,7.$

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3$ : 401,1841; znaleziono: 401,1827.

Tabela 6. Eksperyment. 8.

**Octan 1-{1-*tert*-butylo-3-[(4-nitrofenylo)karbamoilo]-4-oksoazetydyn-2-ylo}-1-feniloetylu (135h; mieszanina diastereoizomerów)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność  $W=16\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,38$  (9 H, s); 2,01 (3 H, s); 2,05 (3 H, s); 3,66 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz); 4,56 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,31–7,41 (3 H, m); 7,42–7,54 (2 H, m); 7,89–7,95 (2 H, m); 8,19–8,25 (2 H, m); 9,80 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21,5; 22,5; 29,3; 56,2; 59,1; 62,5; 83,9; 120,3$  (maj.); 120,2 (min.); 126,0; 128,0; 128,9; 129,1; 140,9; 144,5; 145,9; 164,7; 166,2; 169,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_6$ : 476,1798; znaleziono: 476,1783.

Tabela 6. Eksperyment. 8.

**1-*tert*-butyl-2-(1-hydroksy-1-feniloetylo)-N-(4-nitrofenylo)-4-oksoazetydynylo-3-karboksamid (135hOH; mieszanina diastereoizomerów)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność  $W=10\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,34$  (9 H, s); 1,79 (3 H, s); 2,89 (1 H, bs); 3,74 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz); 4,54 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,30–7,45 (3 H, m); 7,59–7,64 (2 H, m); 7,88–7,94 (2 H, m); 8,20–8,26 (2 H, m); 9,81 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21,0; 29,1; 56,0; 59,4; 60,0; 86,6; 120,2; 120,3; 126,0; 127,1; 129,0; 141,0; 144,3; 145,9; 164,6; 166,3.$

Tabela 6. Eksperyment. 8.

**1-*tert*-butylo-N-(4-nitrofenylo)-2-okso-4-(1-feniloetenylo)azetydynylo-3-karboksamid (136h)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność  $W=45\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,42$  (9H, s); 3,80 (1 H, d,  $J=2,2$  Hz); 5,01 (1 H, d,  $J=2,2$  Hz); 5,63 (1 H, s); 5,68 (1 H, s); 7,38–7,54 (3 H, m); 7,56–7,64 (4 H, m); 8,08–8,13 (2 H, m); 9,09 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28,4; 56,0; 56,3; 62,7; 115,4; 119,6; 125,3; 126,6; 129,0; 129,3; 138,6; 143,7; 144,1; 147,2; 164,4; 165,8.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 416,1586; znaleziono: 416,1594.

### VI.3 Cyklizacje rodnikowe N-alkenylotiomalonamidów do 3-tiokarbamoilo- $\beta$ -laktamów

#### OGÓLNA PROCEDURA

Do roztworu enamidu (1 mmol) w kwasie octowym (5 cm<sup>3</sup>) w temp. 70 °C dodano dwuwodny octan manganu (2,2 mmola) oraz *tert*-butyloaminę (5 mmoli). Reakcję prowadzono do zaniku brązowej barwy pochodzącej od octanu manganu, zakończenie reakcji było potwierdzone za pomocą TLC. Następnie ochłodzoną mieszaninę do temperatury pokojowej wylano do wody i ekstrahowano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x20cm<sup>3</sup>). Połączone frakcje organiczne przemyto 5% roztw.  $\text{NaHCO}_3$  (5x20cm<sup>3</sup>), wodą (20cm<sup>3</sup>) i następnie osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowano, a produkt reakcji oczyszczono stosując chromatografię kolumnową w układzie AcOEt/heksan uzyskując produkt reakcji w postaci oleju.

Tabela 7. Eksperyment. 1.

#### **1-*tert*-butylo-*N*-metylo-2-okso-4-(1-fenyletenylo)azetydinylo-3-karbotioamid (136i)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 3:5 uzyskując wydajność  $W=40\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,36$  (9 H, s); 3,16 (3 H, d,  $J=4,8$  Hz); 3,77 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz); 5,14 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz); 5,59 (1 H, s); 5,62 (1 H, s); 7,33–7,37 (3 H, m); 7,51–7,56 (2 H, m); 8,50 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=28,5$ ; 33,1; 55,8; 60,1; 67,5; 116,3; 127,1; 128,7; 129,0; 139,0; 147,7; 166,5; 196,0.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaOS}$ : 325,1351; znaleziono: 325,1343.

Tabela 7. Eksperyment. 2.

***N*-metylo-2-okso-4-(1-feniloetenilo)-1-prop-2-ylo-azetydynylo-3-karbotioamid ( 136 j)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność W=42%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,25 (3 H, d, J=6,6 Hz); 1,40 (3 H, d, J=6,8 Hz); 3,16 (3 H, d, J=4,8 Hz); 3,66–3,80 (1 H, m); 3,81 (1 H, d, J=2,3 Hz); 5,09 (1 H, d, J=2,3 Hz); 5,51 (1 H, s); 5,61 (1 H, s); 7,26–7,38 (3 H, m); 7,39–7,53 (2 H, m); 8,38 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=20,4; 20,9; 32,6; 46,4; 59,7; 66,8; 116,1; 126,6; 128,2; 128,5; 138,2; 145,6; 165,6; 195,6.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 311,1194; znaleziono: 311,1188.

Tabela 7. Eksperyment. 3.

**Octan 1-[1-*tert*-butylo-3-(etylokarbamotioylo)-4-oksoazetydyn-2-ylo]-1-feniloetylu (135 k; mieszanina diastereoizomerów)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:3 uzyskując wydajność W=8%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=0,90 (3 H, t, J=7,3 Hz); 1,51 (9 H, s); 1,93 (3 H, s); 2,06 (3 H, s); 3,12–3,45 (2 H, m); 3,53 (3 H, d, J=2,5 Hz); 4,67 (1 H, d, J=2,5 Hz); 7,26–7,42 (5 H, m); 8,33 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,2; 18,0; 22,4; 29,4; 41,0; 64,2; 64,3; 67,2; 83,9; 126,6; 128,7; 129,4; 142,1; 164,5; 169,4; 186,3.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S: 399,1718; znaleziono: 399,1704.

Tabela 7. Eksperyment. 3.

**1-*tert*-butylo-*N*-etylo-2-okso-4-(1-feniloetenilo)azetydynylo-3-karbotioamid ( 136 k)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:3 uzyskując wydajność W=38%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,24 (3 H, t, J=7,3 Hz); 1,37 (9 H, s); 3,50–3,82 (2 H, m); 3,74 (1 H, d, J=1,7 Hz); 5,17 (1 H, d, J=1,7 Hz); 5,58 (1 H, s); 5,62 (1 H, s); 7,33–7,37 (3 H, m); 7,51–7,56 (2 H, m); 8,43 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=12,8; 27,9; 40,7; 55,3; 59,5; 67,2; 115,6; 126,5; 128,2; 128,5; 138,5; 147,1; 166,0; 194,2.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaOS: 339,1507; znaleziono: 339,1520.

Tabela 7. Eksperyment. 4.

**Octan 1-[3-(etylokarbamotioylo)-4-okso-1-prop-2-ylo]azetydyn-2-ylo]-1-fenylotetylu (135 I; mieszanina diastereoizomerów)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:3 uzyskując wydajność W=10%.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =0,97 (3 H, t,  $J$ =7,3 Hz); 1,28 (3 H, d,  $J$ =6,7 Hz); 1,42 (3 H, d,  $J$ =6,8 Hz); 1,93 (3 H, s); 2,10 (3 H, s); 3,25–3,48 (2 H, m); 3,50–3,70 (1 H, m); 3,84 (1 H, d,  $J$ =2,7 Hz); 4,57 (1 H, d,  $J$ =2,7 Hz); 7,24–7,41 (5 H, m); 8,60 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =13,2; 19,1; 21,1; 21,8; 22,4; 40,9 (min); 41,1 (maj); 47,7; 63,9 (min); 64,0 (maj); 66,7; 84,0; 126,4; 128,7; 129,4; 142,2; 164,8; 169,5; 196,2.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ : 385,1562; znaleziono: 385,1564.

Tabela 7. Eksperyment. 4.

**N-etylo-2-okso-4-(1-fenylotetynylo)-1-prop-2-ylo-azetydynylo-3-karbotioamid (136 I)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:3 uzyskując wydajność W=42%.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,24 (3 H, dt,  $J$ =1,0 Hz,  $J$ =6,6 Hz); 1,26 (3 H, dd,  $J_1$ =6,7 Hz,  $J_2$ =1,0 Hz); 1,39 (3 H, dd,  $J$ =1,0 Hz,  $J$ =6,7 Hz); 3,58–3,68 (2 H, m); 3,70–3,78 (1 H, m); 3,79 (1 H, d,  $J$ =2,3 Hz); 5,11 (1 H, d,  $J$ =2,3 Hz); 7,30–7,40 (3 H, m); 7,41–7,52 (2 H, m); 8,38 (1 H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =12,9; 20,4; 20,9; 40,6; 46,3; 59,7; 66,9; 116,1; 126,7; 128,2; 128,4; 128,5; 145,7; 165,6; 194,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaOS}$ : 325,1350; znaleziono: 325,1341.

## VI.4 Otrzymywanie N-alkenylo-2-fosforyloacetamidów i N-alkenylo-2-tiofosforyloacetamidów

### VI.4.1 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów

#### i N-alkenylo-2-tiofosfonoacetamidów z wykorzystaniem DCC

##### OGÓLNA PROCEDURA

Do roztworu kwasu fosfonoctowego **161** lub tiofosfonoctowego **181** (1 mmol) i *tert*-butylo-(2-fenylopropylideno)aminy **129b** (1 mmol) w DMF (5 mL) mieszanego w temperaturze 0°C dodano DCC (1 mmol) i DMAP (1 mmol). Mieszanina reakcyjna była mieszana przez 3 dni. Po zakończeniu reakcji DMF został odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany roztwór został rozcieńczony AcOEt (30 mL), schłodzony i przesączony, w celu usunięcia DCU. Przesącz przemyto 1 M HCl (10 mL), 5% NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) i wysuszony (MgSO<sub>4</sub>). Ostateczny produkt został wyizolowany za pomocą chromatografii kolumnowej w postaci oleju.

#### Fosfonian (2-{*tert*-butylo[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]amino}-2-oksoetylo) dietylu (**162**)

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność W=30%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,25-1,33 (6 H, m); 1,45 (9 H, s); 2,02 (3 H, s); 2,87 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=22,7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 22,3 Hz); 3,25 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=22,3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=21,1 Hz); 4,07-4,18 (4 H, m); 6,48 (1 H, s); 7,32-7,45 (5 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,1; 16,7 (d, J=2,9 Hz); 16,8 (d, J=2,9 Hz); 28,9, 36,4 (d, J=133,8 Hz); 59,8, 62,6 (d, J=6,3 Hz); 62,8 (d, J=6,4 Hz); 126,5; 127,8; 128,6; 129,0; 139,1; 140,1; 165,7 (d, J=5,2 Hz).

#### Tiofosfonian (2-{*tert*-butylo[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]amino}-2-oksoetylo) O,O-dietylu (**167**)

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:8 uzyskując wydajność W=12%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,27 (3 H, t, J=6,8 Hz), 1,31 (3 H, t, J=6,8 Hz); 1,47 (9 H, s); 2,02 (3 H, d, J=1,0 Hz); 2,99 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=21,9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=21,9 Hz);

3,53 (1 H, dd,  $^2J_{\text{PH}}=17,1$  Hz,  $^2J_{\text{PH}}=17,6$  Hz); 4,06-4,22 (4 H, m); 6,55 (1 H, s); 7,31-7,39 (3 H, m); 7,45-7,47 (2 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=16,2$ ; 16,5 (d,  $J=6,6$  Hz); 16,7 (d,  $J=6,5$  Hz); 28,9; 44,1 (d,  $J=103,3$  Hz); 59,9, 62,9 (d,  $J=6,4$  Hz); 63,8 (d,  $J=6,5$  Hz); 126,6; 128,2; 128,6; 129,0; 138,7; 140,2; 165,6;

$^{31}\text{P}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 88,5.

#### VI.4.2 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów z wykorzystaniem chlorku tionylu w obecności pirydyny

##### OGÓLNA PROCEDURA

N-alkenylo-2-fosfinyloacetamidy **163** i **164** zostały otrzymane zgodnie z opisaną procedurą<sup>86</sup> korzystając z odpowiednich kwasów fosfinyloctowych oraz iminy **129b**. Ostateczny produkt został wyizolowany za pomocą chromatografii kolumnowej w postaci oleju.

##### **N-tert-butylo-2-(dibutylofosforylo)-N-[(1Z)-fenyloprop-1-en-1-ylo]acetamid (164).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:3 uzyskując wydajność  $W=50\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,90$  (6 H, t,  $J=6,96$  Hz); 1,25-1,41 (4 H, m); 1,51-1,63 (4 H, m); 1,71-1,82 (4 H, m); 2,08 (3 H, s); 4,36-4,50 (2 H, m); 6,25 (1 H, s); 7,33-7,40 (5 H, m).

### VI.4.3 Synteza N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów z wykorzystaniem TBTU jako odczynnika sprzęgającego

#### OGÓLNA PROCEDURA

Do roztworu kwasu fosfonylooctowego **177** (1 mmol) i *tert*-Butylo-(2-fenylo-propylideno)-aminy **129 b** (1 mmol) w DMF (5 mL) mieszanego w temperaturze 0°C dodano TBTU (1 mmol) i DMAP (1 mmol). Mieszanina reakcyjna była mieszana przez 3 dni. Po zakończeniu reakcji DMF został odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany roztwór został przemyty 1 M HCl (10 mL), 5% NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) i wysuszony (MgSO<sub>4</sub>). Ostateczny produkt został wyizolowany za pomocą chromatografii kolumnowej w postaci oleju.

#### **N-*tert*-butylo-2-(5,5-dimetylo-2-oksydo-1,3,2-dioksafosfinian-2-ylo)-N-[(1Z)-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]acetamid (165)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 4:1 uzyskując wydajność W=38%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,02 (3 H, s); 1,13 (3 H, s); 1,46 (9 H, s); 2,04 (3 H, d, *J*=1,4 Hz); 2,95 (1 H, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>P</sub>=21,7 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub>=21,7 Hz); 3,34 (1 H, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>PH</sub>=21,7 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub>=21,7 Hz); 4,05-4,18 (4 , m), 6,48 (1 H, s); 7,31-7,49 (5 H, m).

#### **Fenylofosfinian (2-{*tert*-butylo[-2-fenyloprop-1-en-1-ylo]amino}-2-oksoetylo) metylu (166; mieszanina izomerów Z i E)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W=15%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,31 (5 H, s); 1,41 (4 H, s); 1,94 (1,4 H, d, *J*=1,4 Hz); 1,98 (d, 1,6 H, *J*=1,4 Hz); 2,93-3,04 (1 H, m); 3,37-3,50 (1 H, m); 3,70 (1,4 H, d, *J*=11,2 Hz); 3,74 (1,6 H, d, *J*=11,2 Hz); 5,92 (0,55 H, s); 6,41 (0,45 H, s); 7,31-7,41 (4 H, m); 7,41-7,46 (3 H, m); 7,51-7,56 (1 H, m); 7,77-7,81 (2 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,0 (min); 16,1 (maj); 28,7 (maj); 28,8 (min); 39,6 (d, *J*=89,4 Hz, maj); 40,4 (d, *J*=91,1 Hz, min); 52,0 (d, *J*=4,4 Hz, maj); 52,1 (d, *J*=4,3 Hz, min); 59,8 (maj); 59,9 (min); 126,4 (maj); 126,5 (min); 127,5 (maj); 127,8 (min); 128,6 (min); 128,8 (maj); 129,0



(maj); 129,1 (min); 132,2; 132,4 (maj); 132,6 (min); 132,8 (maj); 132,9 (min); 133,0 (maj); 133,1 (min); 139,0 (maj); 139,1 (min); 139,8 (maj); 140,0 (min); 165,6 (d,  $J=5,4$  Hz).

## VI.5 Cyklizacja rodnikowa N-alkenylo-2-fosfonoacetamidów do 3-fosfono- $\beta$ -laktamów i 3-tiofosfono- $\beta$ -laktamów

### OGÓLNA PROCEDURA

Do mieszaniny N-alkenylofosfonoamidu lub N-alkenylotiofosfonoamidu **162-167** (1 mmol) we wrzącym kwasie octowym (10 mL), dodano  $Mn(AcO)_3 \cdot 2H_2O$  (2 mmol). Po 10 minutach mieszanina reakcyjna została ochłodzona i wylana na mieszaninę wody z lodem (50 mL), następnie została ekstrahowana za pomocą DCM (5 x 20 mL). Połączone warstwy organiczne zostały przemyte za pomocą 5%  $NaHCO_3$  (3 x 10 mL), wysuszone  $MgSO_4$  i zatężone. Ostateczny produkt reakcji był oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkty reakcji **184** i **185** uzyskano w postaci oleju.

Tabela 9. Eksperyment 1.

#### Fosfonian [1-*tert*-butylo-okso-4-(1-fenyloetenilo)azetydyn-3-ylo] etylu (**184a**)

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność  $W=50\%$ .  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=1,24$  (3 H, t,  $J=6,9$  Hz);  $1,30$  (3 H, t,  $J=6,9$  Hz);  $1,38$  (9 H, s);  $3,23$  (1 H, dd,  $J_{PH}=13,9$  Hz,  $J_{HH}=2,4$  Hz),  $4,04-4,23$  (4 H, m);  $4,66$  (1 H, dd,  $J_{PH}=9,2$  Hz,  $J_{HH}=2,4$  Hz);  $5,51$  (1 H, s);  $5,59$  (1 H, s);  $7,33-7,49$  (5 H, m).

$^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=16,7$  (d,  $^2J=3,1$  Hz);  $16,8$  (d,  $^2J=3,2$  Hz);  $28,3$ ;  $54,2$  (d,  $^1J=29,3$  Hz);  $55,8$  (d,  $^2J=2,2$  Hz);  $56,7$ ;  $62,8$  (d,  $^2J=6,5$  Hz);  $63,2$  (d,  $^2J=6,1$  Hz);  $115,8$ ;  $127,1$ ;  $128,7$ ;  $129,0$ ;  $139,2$ ;  $148,3$  (d,  $^3J=2,8$  Hz);  $162,6$  (d,  $^2J=6,3$  Hz).

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  obliczono dla  $C_{19}H_{28}NO_4PNa$ : 388,1654; znaleziono: 388,1665.

Tabela 9. Eksperyment 2.

**1-*tert*-butylo-3-(5,5-dimetylo-2-oksydo-1,3,2-dioksafosfinian-2-ylo)-4-(1-fenyloetenyl)azetydyn-2-on (184b)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie DCM/MeOH 30:1 uzyskując wydajność W=70%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=0,97 (3 H, s); 1,20 (3 H, s); 1,36 (9 H, s); 3,40 (1 H, dd, J<sub>PH</sub>=13,6 Hz, J<sub>HH</sub>=2,4 Hz); 3,94-4,08 (2 H, m), 4,15 (1 H, dd, J<sub>PH</sub>=6,8 Hz, J<sub>HH</sub>=10,7 Hz); 4,36 (1 H, dd, J<sub>PH</sub>=6,8 Hz, J<sub>HH</sub>=10,7 Hz); 4,70 (1 H, dd, J<sub>PH</sub>=9,8 Hz, J<sub>HH</sub>=2,4 Hz); 5,56 (1 H, s); 5,61 (1 H, s); 7,30-7,38 (3 H, m); 7,53-7,55 (2 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=21,1, 22,1, 28,0, 32,9, 53,9 (d, J=39,5 Hz); 55,4 (d, J=54,0 Hz); 76,1 (d, <sup>2</sup>J=6,6 Hz); 77,8 (d, <sup>2</sup>J=7,0 Hz); 115,7; 126,8; 128,5; 128,8; 138,7; 147,7; 162,5.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>PNa: 400,1654; znaleziono: 400,1666.

Tabela 9. Eksperyment 3.

**Fenylofosfinian [1-*tert*-butylo-2-okso-4-(1-fenyloetenyl)azetydyn-3-ylo] metylu (184c; mieszanina diastereoizomerów 1:1).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:1 uzyskując wydajność W=34%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,04 (4,5 H, s); 1,34 (4,5 H, s); 3,37 (0,5 H, dd, J<sub>PH</sub>=7,0 Hz, J<sub>HH</sub>=2,5 Hz); 3,53 (0,5 H, dd, J<sub>PH</sub>=14,9 Hz, J<sub>HH</sub>=2,4 Hz); 3,69 (1,5 H, d, J<sub>PH</sub>=11,2 Hz); 3,74 (1,5 H, d, J<sub>PH</sub>=11,3 Hz); 4,45 (0,5 H, dd, J<sub>PH</sub>=9,1 Hz, J<sub>HH</sub>=2,4 Hz); 4,72 (0,5 H, dd, J<sub>PH</sub>=8,8 Hz, J<sub>HH</sub>=2,5 Hz); 5,42 (0,5 H, s); 5,51 (1 H, s); 5,56 (0,5 H, s); 7,24-7,59 (8 H, m); 7,81-7,93 (3 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=28,09; 28,31; 52,1 (d, J=6,6 Hz); 52,4 (d, J=6,2 Hz); 54,0 (d, J=11,0 Hz); 55,6; 55,7 (d, J=13,8 Hz); 57,2 (d, J=4,7 Hz); 59,0 (d, J=4,3 Hz); 77,3; 77,7; 116,1; 116,2; 127,0; 128,4 (d, J=47,0 Hz); 128,6; 128,7; 129,0 (d, J=5,7 Hz); 129,2 (d, J=5,1 Hz); 132,4; 132,6; 133,3; 133,4; 133,5; 133,6; 139,0; 139,4; 148,0 (d, J=2,6 Hz); 148,2 (d, J=2,6 Hz); 162,6; 162,9.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>PNa: 406,1548; znaleziono: 406,1552.

Tabela 9. Eksperyment 6.

**Tiofosfonian [1-*tert*-butylo-2-okso-4-(1-fenyloetenyl)azetydyn-3-ylo] O,O-dietylu (184f).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:8 uzyskując wydajność W=15%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,16 (3 H, t, J=6,8 Hz); 1,29 (3 H,

t,  $J=6,9$  Hz); 1,38 (9 H, s); 3,39 (1 H, dd,  $J_{\text{PH}}=13,8$  Hz,  $J_{\text{HH}}=2,5$  Hz); 3,97-4,26 (4 H, m); 4,68 (1 H, dd,  $J_{\text{PH}}=10,9$  Hz,  $J_{\text{HH}}=2,5$  Hz), 5,50 (1 H, s); 5,58 (1 H, s); 7,26-7,44 (5 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=16,4$  (d,  $^2J=7,3$  Hz); 16,6 (d,  $^2J=5,9$  Hz); 28,5; 55,5; 55,8 (d,  $^2J=2,2$  Hz); 61,2 (d,  $^1J=110,5$  Hz); 62,9 (d,  $^2J=6,8$  Hz); 64,1 (d,  $^2J=6,1$  Hz); 116,1; 127,2; 128,6; 129,0; 139,3; 148,2 (d,  $^3J=2,8$  Hz); 162,4.

$^{31}\text{P}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 87,6.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{PSNa}$ : 404,1425; znaleziono: 404,1428.

Tabela 9. Eksperyment 6.

**Octan 1-[3-(dietoksytylofosforylo)-1-*tert*-butylo-4-oksoazetydyn-2-ylo]-1-fenyletylu (185f; mieszanina diastereoizomerów 1:2).**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:8 uzyskując wydajność  $W=15\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,94$  (2 H, t,  $J=7,0$  Hz); 1,21 (2 H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,26-1,34 (2 H, m); 1,35 (3 H, s); 1,51 (6 H, s); 1,93 (2 H, s); 1,99 (1 H, s); 2,05 (1 H, s); 2,07 (2 H, s); 3,00 (0,66 H, dd,  $J_{\text{PH}}=16,2$  Hz,  $J_{\text{HH}}=2,2$  Hz); 3,14 (0,33 H, dd,  $J_{\text{PH}}=14,2$  Hz,  $J_{\text{HH}}=2,2$  Hz); 3,38-3,74 (1,33 H, m); 3,99-4,30 (3,66 H, m); 7,28-7,35 (5 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=16,1$  (d,  $^2J=6,5$  Hz); 16,2 (d,  $^2J=7,0$  Hz); 16,3 (d,  $^2J=7,8$  Hz); 16,4 (d,  $^2J=7,3$  Hz); 17,27; 20,8 (min); 22,4 (d,  $J=6,6$  Hz, maj); 28,9; 54,7 (d,  $^1J=112,7$  Hz, maj); 55,2 (d,  $^1J=135,5$  Hz, min); 55,8 (d,  $^2J=6,8$  Hz, min); 61,8 (maj); 62,1 (d,  $^2J=7,5$  Hz, maj); 62,7 (d,  $^2J=6,6$  Hz, min); 64,2 (d,  $^2J=6,1$  Hz, min); 64,4 (d,  $^2J=6,1$  Hz, maj); 83,2 (d,  $^3J=4,3$  Hz, min); 84,0 (d,  $^3J=4,8$  Hz, maj); 125,4 (maj); 126,6 (min); 128,2 (maj); 128,4 (min); 128,5 (min); 128,9 (maj); 139,3 (min); 140,8 (maj); 161,7 (d,  $^2J=3,5$  Hz, maj); 162,0 (d,  $^2J=3,3$  Hz, min); 168,5 (maj); 168,8 (min).

$^{31}\text{P}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 89,4; 89;3.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{PSNa}$ : 464,1637; znaleziono: 464,1616.

## VI.5.1 Synteza fosfonianu

### (1-*tert*-butylo-7-metylideno-2-okso-1,2,7,7a-tetrahydro-2aH-indeno-[2,1-b]azet-2a-ylo) dietylu

Do mieszaniny fosfonianu [1-*tert*-butylo-okso-4-(1-fenylloetylenylo)azetydyn-3-ylo]etylu **184a** (0,5 mmola) we wrzącym kwasie octowym, dodano  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1 mmol). Po godzinie dodano kolejną porcję  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1 mmol). Po następnej godzinie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0°C i wylano na 50 mL mieszaniny wody z lodem, a następnie ekstrahowano DCM (5 x 20mL). Warstwy organiczne połączono i przemyto 5%  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10mL), wysuszono przy użyciu  $\text{MgSO}_4$  i zatężono. Ostateczny produkt **193a** wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej „flash” stosując układ AcOEt/heksan 1:2 uzyskując wydajność W=13%. Produkt uzyskano w postaci oleju.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,27$  (6 H, dt,  $J_{\text{PH}}=2,5$  Hz,  $J_{\text{HH}}=7,3$  Hz); 1,37 (9 H, s); 4,11-4,19 (4 H, m); 4,86 (1 H, d,  $J_{\text{PH}}=6,3$  Hz); 5,47 (1 H, s); 5,86 (1 H, s); 7,31-7,36 (2 H, m); 7,52-7,54 (1 H, m); 7,66-7,69 (1 H, m).

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$ : 386,1496; znaleziono: 386,1527.

## VI.6 Reakcje cyklizacji rodnikowej

### N-alkenylo-N-(tioksoetyleno)acetamidów z octanem manganu(III)

#### VI.6.1 Synteza N-alkenylo-N-(tioksoetyleno)acetamidu

**N-(2,2-difenyloetyleno)-N`-fenylo-N-[(2S)-1-(prop-2-yloamino)-1-tioksoprop-2-ylo]propano diamid (216).**

Związek **216** otrzymałem zgodnie z metodą syntezy enamidów **130** stosując do reakcji pochodną kw. Meldruma **119a** oraz iminę **215** otrzymaną z difenylaoacetaldehydu oraz aminy **213**. Produkt reakcji oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:7 uzyskując wydajność W=13%. Produkt uzyskano w postaci oleju.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,28$  (3 H, d,  $^3J=7,0$  Hz); 1,38 (3 H, d,  $^3J=6,9$  Hz); 1,63 (3 H, d,  $^3J=6,5$  Hz); 2,78 (1 H, d,  $^2J=16,5$  Hz); 3,09 (1 H, d,  $^2J=16,4$  Hz); 3,85 (1 H, q,  $^3J=5,5$ ); 4,29 (1 H, q,  $^3J=6,9$  Hz); 4,87 (1 H, d,  $^3J=1,9$  Hz); 6,43 (1 H, s); 7,07-7,57 (15 H, m); 9,54 (1 H, bs).

## VI.6.2 Cyklizacja rodnikowa N-alkenylo-N-(tioksoetyleno)acetamidu z octanem manganu(III)

Octan {4-okso-3-(fenylokarbamoilo)-1-[(2S)-1-(prop-2-yloamino)-1-tioksoprop-2-ylo] azetydyn-2-ylo}(difenilo)metylu (**217**).

Cyklizację rodnikową związku **216** przeprowadziłem zgodnie z metodą syntezy 3-karbamoilo- $\beta$ -laktamów **135** i **136**. Produkt reakcji oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:2 uzyskując związek **217** z wydajnością W=25%. Produkt uzyskano w postaci oleju.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (6 H, d,  $^3J=5,0$  Hz); 1,43 (3 H, d,  $^3J=6,9$  Hz); 2,18 (3 H, s); 3,25-3,35 (1 H, m); 3,82 (1 H, d,  $^3J=2,3$  Hz); 5,57 (1 H, d,  $^3J=2,1$  Hz); 7,08-7,60 (15 H, m); 7,9 (1 H, s).

## VI.7 Synteza N-alkenylo-N-(2-aminoetyleno)acetamidów

N-(2-aminoetylo)-N-(2,2-difenyloetyleno)-N`-fenyloaminopropanodiamid (**222**)

Związek **216** otrzymałem zgodnie z metodą syntezy enamidów **130** stosując do reakcji pochodną kw. Meldruma **119a** oraz iminę **220** otrzymaną z difenyloacetaldehydu oraz aminy **219**. Po reakcji rozpuszczalnik odparowano i dodano roztwór 1% TFA w DCM (10 ml/1mmol). Po 10 minutach mieszaninę zalkalizowano 5% roztwem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , następnie ekstrahowano DCM (5 x 20mL), połączone warstwy organiczne osuszono ( $\text{MgSO}_4$ ) i odparowano. Produkt reakcji oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie DCM/MeOH 20:1 + 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  uzyskując wydajność W=32%. Produkt **222** uzyskano w postaci oleju.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2,65$  (2 H, bs); 2,86 (2 H, t,  $^3J=6,3$  Hz); 3,41 (2 H, 3, t,  $J=5,9$  Hz); 3,54 (2 H, s); 6,70 (1 H, s); 7,18-7,38 (13 H, m); 7,55 (2 H, d,  $^3J=7,8$  Hz); 9.95 (1 H, s).

### 3-[(2-aminoetylo)(2,2-difenyloetyleno)amino]-3-oksopropionian *tert*-butylu (**226**)

Związek **226** otrzymałem zgodnie z opisaną procedurą<sup>86</sup>; korzystając z kwasu *tert*-butoksykarbonylooctowego oraz iminy **220**. Po reakcji mieszaninę reakcyjną odparowano i dodano roztwór 1% TFA w DCM (10 ml/ 1mmol). Po 10 minutach mieszaninę zalkalizowano 5% roztwem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, następnie ekstrahowano DCM (5 x 20mL), połączone warstwy organiczne osuszono (MgSO<sub>4</sub>) i odparowano. Produkt reakcji oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie DCM/MeOH 20:1 + 1% NH<sub>4</sub>OH uzyskując wydajność W=32%. Ostateczny produkt **226** oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 3:2 uzyskując wydajność W=5%. Produkt **226** uzyskano w postaci oleju. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)(2 formy tautomeryczne w stosunku 1/1): δ=1,39 (4,5 H, s); 1,47 (4,5 H, s); 2,99-3,00 (1,33 H, m) 3,05 (2 H, t, 7,8 Hz); 3,47 (2 H, t, <sup>3</sup>J=4,4 Hz); 3,59 (2 H, s); 4,3 (0,66 H, s); 6,71 (0,5 H, s); 6,85 (0,5 H, s); 7,14-7,37 (10 H, m).

## VI.8 Otrzymywanie 7-podstawionych O-2-izocefamów

### VI.8.1 Synteza N-alkenylo-N-(2-trifenylometoksyetyleno)amidów

#### OGÓLNA PROCEDURA

Mieszaninę pochodnej kwasu Meldruma **119a, c, e**, (1 mmol) oraz iminy **230** ogrzewano w bezwodnym toluenie (10 ml) wobec sit molekularnych 4Å (1 g) przez 3 godziny. Po zakończeniu reakcji (gdy analiza TLC wskazywała brak obecności substratu) rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w AcOEt (50 mL) i przemyto 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL), wodą (2 x 20 mL) i nasyconym roztworem NaCl (10 mL). Następnie warstwę organiczną osuszono (MgSO<sub>4</sub>) i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji oczyszczano chromatograficznie w układzie AcOEt : Heksan. Produkt **231** uzyskano w postaci oleju.

**(2S)-2-((2,2-difenyloetylenylo)[3-okso-3-(fenyloamino)propylo]amino)-3-O-trifenylometoksy propionian metylu (231a)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:3 uzyskując wydajność W=60%.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =3,25 (1 H, d,  $^2J$ =17,7 Hz); 3,40 (1 H, d,  $^2J$ =17,7 Hz); 3,56 (2 H, d,  $^3J$ =12 Hz); 3,70 (3 H, s); 4,90 (1 H, m); 6,66 (1 H, s); 7,16-7,37 (30 H, m); 9,46 (1 H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =42,2; 52,5; 60,9; 61,1; 87,5; 120,0; 124,1; 124,2; 127,2; 127,8; 128,3; 128,5; 128,7; 128,8; 129,6; 136,8; 137,9; 139,6; 142,1; 143,0; 163,6; 169,1; 169,3.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M-CPh}_3 + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ : 459,1914; znaleziono: 459,1903.

**(2S)-2-((2,2-difenyloetylenylo)[3-(etyloamino)-3-okso-propylo]amino)-3-O-trifenylometoksy propionian metylu (231b)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W=37%.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,12 (3 H, t,  $^3J$ =7,3 Hz); 2,94 (1 H, d,  $^2J$ =17,4); 3,22-3,32 (3 H, m); 3,66 (3 H, s); 3,73-3,76 (2 H, m); 4,81-4,84 (1 H, m); 6,63 (1 H, s); 7,12-7,38 (26 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =14,5; 34,3; 41,3; 52,3; 60,7; 61,3; 87,6; 118,2; 124,5; 127,2; 127,9; 128,2; 128,3; 128,3; 128,4; 128,6; 128,7; 129,7; 137,0; 139,8; 141,8; 143,1; 165,3; 169,4; 169,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M-CPh}_3 - \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : 409,1758; znaleziono: 409,1760.

**(2S)-2-((2,2-difenyloetylenylo)[3-(etyloamino)-3-tioksopropylo]amino)-3-O-trifenylometoksy propionian metylu (231c)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W=48%.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,26 (3 H, t,  $^3J$ =7,3 Hz); 3,52 (1 H, d,  $^2J$ =18,1); 3,63-3,7 (5 H, m); 3,71-3,8 (2 H, m); 3,89 (1 H, d,  $^2J$ =18,1); 4,71-4,74 (1 H, m); 6,65 (1 H, s); 7,14-7,35 (25 H, m); 9,45 (1 H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =12,9; 41,0; 48,8; 52,3; 61,0; 87,6; 124,3; 127,2; 127,9; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 128,7; 129,8; 136,9; 139,7; 142,1; 143,2; 169,1; 169,6; 193,7.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M-CPh}_3 - \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 427,1686; znaleziono: 427,1691.

### **(2S)-2-{{{(dietoksyfosforylo)acetylo}(2,2-difenyloetenilo)amino}-3-O-trifenylometoksypropionian metylu (231d)}**

N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)fosfonoacetamid **231d** zostały otrzymane zgodnie z opisaną procedurą<sup>86</sup> korzystając z kwasu fosfonoctowego **161** oraz iminy **230**. Ostateczny produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 3:2 uzyskując wydajność W=20%.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,26-1,31 (6 H, m); 2,62 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=22,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=15,1); 3,1 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=20,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=15,1); 3,63 (3 H, s); 3,71-3,74 (1 H, m); 4,07-4,14 (4 H, m); 4,23-4,25 (1 H, m); 4,85-4,87 (1 H, m); 6,79 (1 H, s); 7,18-7,41 (25 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,6 (d, <sup>2</sup>J=6,1 Hz); 29,9; 33,4; 34,5; 52,3; 60,4; 62,4 (d, <sup>3</sup>J=3,5 Hz); 62,7 (d, <sup>3</sup>J= 3,5 Hz); 87,7; 126,3; 126,8; 127,3; 127,4; 128,1; 128,1; 128,4; 128,5; 128,7; 128,9; 129,2; 129,3; 130,1; 137,4; 139,8; 140,6; 143,5; 169,1.

## **VI.8.2 Synteza N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)amidów z N-alkenylo-N-(2-trifenylometoksyetyleno)amidów**

### **OGÓLNA PROCEDURA**

Do mieszanego N-alkenylo-N-(2-trifenylometoksyetyleno)amidu **231** (1 mmol) w DCM (10 mL) w temperaturze pokojowej dodano kolejno 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL), kwas octowy (1 mL) i kwas trifluoroctowy (1,3 mL). Po zakończeniu reakcji (gdy analiza TLC wskazywała brak obecności substratu) mieszaninę reakcyjną zalkalizowano nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i ekstrahowano DCM (3 x 20 mL). Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt reakcji oczyszczano chromatograficznie w układzie AcOEt : Heksan. Produkt **234** uzyskano w postaci oleju.

### **(2S)-2-{{(2,2-difenyloetenilo)[3-okso-3-(fenyloamino)propylo]amino}-3-hydroksypropionian metylu (234a)}**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W=85%. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3,53 (2 H, s); 3,66-3,74 (1 H, m);



3,75 (3 H, s); 3,95 (1 H, dd,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,8$ ); 4,24 (1 H, t, 5,2); 6,69 (1 H, s); 7,24-7,58 (15 H, m); 9.36 (1 H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=42,5$ ; 52,6; 60,8; 65,0; 120,1; 124,4; 125,1; 128,2; 128,4; 128,8; 128,9; 129,5; 136,6; 137,6; 139,1; 141,6; 142,7; 156,5; 163,4; 169,6; 170,2; 172,1; 175,2; 195,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ : 459,1914; znaleziono: 459,1913.

**(2S)-2-((2,2-difenyloetylo)[3-(etyloamino)-3-okso-propylo]amino)-3-hydroksypropionian metylu (234b)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 5:1 uzyskując wydajność  $W=78\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,14$  (3 H, t,  $^3J=7,3$  Hz); 3,28-3,36 (4 H, m); 3,66-3,74 (4 H, m); 3,88 (1 H, dd,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,8$ ); 4,19 (1 H, dd,  $^3J=5,6$ ;  $^3J=5,0$ ); 6,67 (1 H, s); 7,13-7,15 (1 H, bs) 7,18-7,41 (10 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14,5$ ; 34,3; 41,3; 52,3; 60,7; 61,3; 87,6; 118,2; 124,5; 127,2; 127,9; 128,2; 128,3; 128,3; 128,4; 128,6; 128,7; 129,7; 137,0; 139,8; 141,8; 143,1; 165,3; 169,4; 169,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : 411,1914; znaleziono: 411,1914.

**(2S)-2-((2,2-difenyloetylo)[3-(etyloamino)-3-tioksopropylo]amino)-3-hydroksypropionian metylu (234c)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność  $W=46\%$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,25$  (3 H, t,  $^3J=7,3$  Hz); 3,0 (1 H, bs); 3,60-3,7 (5 H, m); 3,80-3,95 (4 H, m); 4,12-4,15 (1 H, m); 4,71-4,74 (1 H, m); 6,74 (1 H, s); 7,22-7,41 (10 H, m); 9,27 (1 H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12,9$ ; 41,1; 49,3; 52,4; 61,9; 65,2; 125,5; 128,2; 128,5; 128,7; 128,8; 128,9; 129,7; 136,8; 139,1; 142,5; 169,5; 170,6; 193,4.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 427,1686; znaleziono: 427,1688.

**(2S)-2-[[[(dietoksyfosforylo)acetylo](2,2-difenyloetenilo)amino]-3-hydroksypropionian metylu (234d).**

Ostateczny produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 5:1 uzyskując wydajność W=75%.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,30 (3 H, t,  $^3J=7,1$ ); 1,31 (3 H, t,  $^3J=7,1$ ); 2,76 (1 H, dd,  $^2J_{\text{PH}}=22,4$  Hz,  $^2J_{\text{HH}}=14,1$  Hz); 3,2 (1 H, dd,  $^2J_{\text{PH}}=21,2$  Hz,  $^2J_{\text{HH}}=14,1$  Hz); 3,69 (3 H, s); 3,94 (2 H, d,  $^3J=6,3$ ); 4,08-4,23 (5 H, m); 6,86 (1 H, s); 7,25-7,41 (10 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =16,3 (d,  $^2J=3,3$  Hz); 33,7; 35,0; 52,0; 60,0; 62,7 (d,  $^3J=6,5$  Hz); 63,2 (d,  $^3J=6,3$  Hz); 64,6; 127,8; 128,3; 128,4; 128,8; 130,0; 137,1; 139,4; 140,1; 166,1; 166,2; 169,1.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$ : 476,1833; znaleziono: 476,1838.

### **VI.8.3 Otrzymywanie 7-podstawionych O-2-izocefamów w wyniku cyklizacji rodnikowych N-alkenylo-N-(2-hydroksyetyleno)amidów**

#### **OGÓLNA PROCEDURA**

Do mieszaniny N-alkenyl-N-(2-hydroksyetyleno)amidu **234** (1 mmol) we wrzącym kwasie octowym (10 mL), dodano  $\text{Mn}(\text{AcO})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2 mmol). Po minucie mieszanina reakcyjna została ochłodzona i wylana na mieszaninę wody z lodem (50 mL), następnie została ekstrahowana za pomocą DCM (5 x 20 mL). Połączone warstwy organiczne zostały przeemyte za pomocą 5%  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL), wysuszone  $\text{MgSO}_4$  i zatężone. Ostateczny produkt reakcji był oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt **235** uzyskano w postaci oleju.

**(2S)-8-okso-5,5-difenylo-7-(fenylokarbamoilo)-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235a`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:5 uzyskując wydajność W(**235a`** + **235a``**)=65%.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =3,43 (1 H, d,  $^3J=1,8$  Hz); 3,61-3,71 (4 H, m); 4,33 (1 H, dd,  $^3J=12,2$  Hz,  $^3J=7,7$  Hz); 4,76 (1 H, t,  $^3J=9,0$  Hz); 4,96 (1 H, d,  $^3J=2,2$  Hz); 7,08-7,16 (1 H, m); 7,24-7,52 (12 H, m) 7,70-7,74 (3 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=52,6; 53,3; 55,3; 60,3; 60,7; 82,7; 120,5; 125,3; 126,5; 127,8; 128,4; 128,7; 129,2; 129,5; 137,6; 137,5; 142,7; 143,2; 163,4; 165,2; 168,8.$

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : 457,1758; znaleziono: 457,1758.

**(2S)-8-okso-5,5-difenylo-7-(fenylokarbamoilo)-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235a`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:5 uzyskując wydajność  $W(\mathbf{235a`} + \mathbf{235a``})=65\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3,43$  (1 H, d,  $^3J=2,4$  Hz); 3,88-3,97 (4 H, m); 4,26-4,32 (2 H, m); 4,78 (1 H, d,  $^3J=2,4$  Hz); 7,08-7,15 (1 H, m); 7,25-7,52 (12 H, m) 7,80-7,90 (3 H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=53,6; 55,5; 55,9; 60,1; 62,2; 84,8; 120,6; 125,3; 127,1; 127,8; 128,5; 128,7; 129,1; 129,2; 129,5; 137,4; 142,3; 143,6; 163,8; 164,1; 169,1.$

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : 457,1758; znaleziono: 457,1759.

**(2S)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-7-(etylokarbamoilo)-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235b`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie DCM/MeOH 80:1 uzyskując wydajność  $W(\mathbf{235b`} + \mathbf{235b``})=62\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, aceton- $d_6$ ):  $\delta=1,06$  (3 H, t,  $^3J=7,3$  Hz); 3,19-3,26 (2 H, m); 3,31 (1 H, d,  $^3J=2,4$  Hz); 3,66 (3 H, s); 3,70 (1 H, dd,  $^3J=11,7$  Hz,  $^3J=8,3$  Hz); 4,38 (1 H, dd,  $^3J=11,7$  Hz,  $^3J=7,8$  Hz); 4,78 (1 H, t,  $^3J=8,3$  Hz); 4,93 (1 H, d,  $^3J=2,0$  Hz); 6,94 (1 H, bs); 7,25-7,38 (6 H, m); 7,43-7,47 (2 H, m) 7,60-7,62 (2 H, m).

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : 409,1758; znaleziono: 409,1757.

**(2S)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-7-(etylokarbamoilo)-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235b``)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie DCM/MeOH 80:1 uzyskując wydajność  $W(\mathbf{235b`} + \mathbf{235b``})=62\%$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, aceton- $d_6$ ):  $\delta=1,07$  (3 H, t,  $^3J=7,3$  Hz); 3,16 (1 H, d,  $^3J=2,4$  Hz); 3,20-3,26 (2 H, m); 3,86 (3 H, s); 3,99 (1 H, dd,  $^3J=12,2$  Hz,  $^3J=4,9$  Hz); 4,22 (1 H, dd,  $^3J=12,6$  Hz,  $^3J=2,0$  Hz); 4,32-4,33 (1 H, m); 4,77 (1 H, d,  $^3J=2,4$  Hz); 6,96 (1 H, bs); 7,25-7,32 (3 H, m); 7,37-7,40 (3 H, m); 7,46-7,49 (2 H, m) 7,69-7,71 (2 H, m).

HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : 409,1758; znaleziono: 409,1757.

**(2S)-7-(etylotiokarbamoilo)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235c`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W(235c` + 235c``)=40%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,24 (3 H, t, <sup>3</sup>J=7,8 Hz); 3,43 (1 H, s); 3,56-3,69 (4 H, m); 3,70 (3 H, s); 4,29 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=12,2 Hz, <sup>3</sup>J=7,8 Hz); 4,72 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=9,8 Hz, <sup>3</sup>J=7,8 Hz); 5,12 (1 H, d, <sup>3</sup>J=1,9 Hz); 7,18-7,45 (8 H, m); 7,80 (1 H, bs); 7,89 (2 H, d, <sup>3</sup>J=7,3 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=12,9; 29,7; 40,6; 51,8; 52,7; 58,2; 59,3; 65,8; 82,7; 126,0; 127,5; 127,7; 128,0; 128,4; 128,5; 142,4; 142,9; 165,6; 168,3; 193,8.

HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 423,1373; znaleziono: 423,1385.

**(2S)-7-(etylotiokarbamoilo)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235c``)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 1:1 uzyskując wydajność W(235c` + 235c``)=40%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,19 (3 H, t, <sup>3</sup>J=7,3 Hz); 3,48 (1 H, d, <sup>3</sup>J=2,4 Hz); 3,60-3,65 (2 H, m); 3,87 (1 H, s); 3,98 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=12,7 Hz, <sup>3</sup>J=4,9 Hz); 4,21 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=12,7 Hz, <sup>3</sup>J=1,9 Hz); 4,33-4,35 (1 H, m); 5,22 (1 H, d, <sup>3</sup>J=2,4 Hz); 7,24-7,48 (8 H, m); 7,75 (2 H, d, <sup>3</sup>J=7,8 Hz); 8,97 (1 H, bs).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=12,9; 40,5; 51,8; 52,7; 58,2; 59,3; 65,9; 82,7; 126,0; 127,5; 127,7; 128,0; 128,4; 128,5; 142,4; 142,9; 165,6; 168,3; 175,2; 193,8.

HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 423,1373; znaleziono: 423,1381.

**(2S)-7-(dietoksyfosforylo)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235d`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:1 uzyskując wydajność W(235d` + 235d``)=51%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,32 (3 H, t, <sup>3</sup>J=7,3 Hz); 1,38 (3 H, t, <sup>3</sup>J=6,8 Hz); 3,18 (1 H, dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>=16,1 Hz, <sup>3</sup>J=2,0 Hz); 3,65 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=12,2 Hz, <sup>3</sup>J=9,3 Hz); 3,70 (3 H, s); 4,15 (2 H, qv, <sup>3</sup>J=7,3 Hz); 4,19 (2 H, qv, <sup>3</sup>J=7,3 Hz); 4,29 (1 H, dd, <sup>3</sup>J=12,2 Hz, <sup>3</sup>J=7,3 Hz); 4,66 (1 H, dd, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>=5,9 Hz, <sup>3</sup>J=1,9 Hz); 4,75 (1 H, t, <sup>3</sup>J=8,3 Hz); 7,23-7,33 (5 H, m); 7,34-7,36 (1 H, m); 7,42 (2 H, t, <sup>3</sup>J=7,8 Hz); 7,57 (2 H, d, <sup>3</sup>J=7,8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=16,5; 16,6; 16,6; 29,9; 52,0; 52,9; 53,1; 53,4; 54,2; 60,0; 63,1; 63,2; 63,2; 82,6; 126,5; 127,4; 128,2; 128,5; 128,8; 128,9; 142,3; 142,4; 162,5; 168,8.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + H]^+$  obliczono dla  $C_{24}H_{28}NO_7P$ : 476,1676; znaleziono: 476,1676.

**(2S)-7-(dietoksyfosforylo)-8-okso-5,5-difenylo-4-oksa-1-azabicyklo[4,2,0]oktano-2-karboksylan metylu (235d`)**

Oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową „flash” w układzie AcOEt/heksan 2:1 uzyskując wydajność  $W(235d` + 235d``)=51\%$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=1,28-1,34$  (6 H, m); 3,03 (1 H, dd,  $^2J_{PH}=15,6$  Hz,  $^3J=2,4$  Hz); 3,90 (3 H, s); 3,98-4,20 (5 H, m); 4,26 (1 H, dd,  $^3J=12,2$  Hz,  $^3J=2,4$  Hz); 4,62 (1 H, dd,  $^2J_{PH}=7,8$  Hz,  $^3J=2,4$  Hz); 7,22-7,37 (6 H, m); 7,43 (2 H, t,  $^3J=7,3$  Hz); 7,60 (2 H, d,  $^3J=7,8$  Hz).

$^{13}C$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=16,6$  (t,  $^3J=7,0$  Hz); 22,4; 53,1; 53,5; 53,6; 54,7; 61,9; 62,7 (d,  $^2J=6,1$ ), 63,4(t,  $^2J=6,1$ ); 83,7; 126,8; 127,6; 128,2; 128,5; 128,7; 128,9; 142,0; 142,9; 161,2; 161,2; 168,7.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + H]^+$  obliczono dla  $C_{24}H_{28}NO_7P$ : 476,1676; znaleziono: 476,1676.

## VII WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACN	-acetonitryl;
AcOEt	-octan etylu;
AcOH	-kwas octowy;
bs	-szeroki singlet (ang. broad singlet);
Bzl	-benzyl ;
CAN	-azotan cerowo(IV) amonowy (ang. Ceric ammonium nitrate);
CDI	-karbonylo diimidazol;
CTAC	-chlorek cetylotrimetylo amonowy;
d	-dublet;
dd	-dublet dubletów;
DMF	-N,N'-dimetyloformamid;
DIPEA	-diizopropylloetyloamina;
DCC	-dicykloheksylokarbodiimid;
DCM	-dichlorometan;
DMAP	-4-dimetyloaminopirymidyna;
DMSO	-dimetylosulfotlenek;
LICA	-N-izopropyllo-N-cykloheksylo amidek litu;
LDA	-N,N-diizopropylloamidek litu;
m	-multiplet;
Me	-metyl;
Ph	-fenyl;
TFA	-kwas trifluorooctowy;
q	-kwartet;
qv	-kwintet;
PTSA	-kwas paratoluenosulfonowy;
s	--singlet;
t	-tryplet;
tt.	-temperatura topnienia;
tp.	-temperatura pokojowa;

TLC	-chromatografia cienkowarstwowa (ang. Thin Layer Chromatography);
TEA	-trietyloamina;
TBTU	-tetrafluoroboran <i>O</i> -(Benzotriazol-1-ylo)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametylouroniowy;
THF	-tetrahydrofuran;
Nu	-nukleofil;
Zas	-zasada;
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	-ciecz jonowa – sześćfluorofosforan; 1-butylo-3-metyloimidazoliowy;

## VIII LITERATURA

---

<sup>1</sup>Fleming A.; "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*."; *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236, **1929**.

<sup>2</sup>Chain E, Florey H.W., Gardner A.D., Heatley N.G., Jennings M.A., Orr-Ewing J. et al.; "Penicillin as a chemotherapeutic agent." *Lancet*; 236, 226–228, **1940**.

<sup>3</sup> Medeiros A. A.; "Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics."; *Clin. Infect. Dis.*, 24 (Suppl 1), S19, **1997**.

<sup>4</sup>Rosenblum S. B., Huynh T., Afonso A., Davis H. R., Yumibe N., Clader J. W., Burnett D. A.; "Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption"; *J. Med. Chem.* 41, 973-980. **1998**.

<sup>5</sup>Clader J. W., Burnett, D. A., Caplen M. A., Domalski M. S., Dugar S., Vaccaro W., Sher R., Browne M. E., Zhao H., Burrier R. E., Salisbury B., Davis H. R.; "2-Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors: Structure–Activity Relationships on the Heterocyclic Nucleus" *J. Med. Chem.*, 39, 3684-3693, **1996**.

<sup>6</sup>Yoakim C., Ogilvie W. W., Cameron, D. R., Chabot C., Guse I., Hache B., Naud J., O'Meara J. A., Plante R., Deziel R.; "β-Lactam Derivatives as Inhibitors of Human Cytomegalovirus Protease" *J. Med. Chem.* 41, 2882-2891, **1998**.

<sup>7</sup>Banik I., Becker F., Banik B. K.; „Stereoselective Synthesis of β-Lactams with Polyaromatic Imines: Entry to New and Novel Anticancer Agents" *J. Med. Chem.* 46, 12-15, **2003**.

<sup>8</sup>Nilsson B. M., Ringdahl B., Hacksell U.; ".beta.-Lactam analogs of oxotremorine. 3- and 4-Methyl-substituted 2-azetidinones" *J. Med. Chem.* 33, 580-584, **1990**.

<sup>9</sup>Shah S. K., Dorn C. P., Finke P. E., Hale J. J., Hagmann W. K., Brause K. A., Chandler G. O., Kissinger A. L., Ashe B. M., Weston H., Knight W. B., Maycock A. L., Dellea P. S., Fletcher D. S., Hand K. M.,



---

Mumford R. A., Underwood D. J., Doherty J. B.; "Orally active .beta.-lactam inhibitors of human leukocyte elastase-1. Activity of 3,3-diethyl-2-azetidinones" *J. Med. Chem.* 35, 3745-3754, **1992**.

<sup>10</sup>Luigino T., Granito C., Pindinelli E.; "Novel and Recent Synthesis and Applications of  $\beta$ -Lactams Heterocyclic Scaffolds I" *Top. Heterocycl. Chem.* 22, 101-209, **2010**.

<sup>11</sup>Gómez-Gallego M., Mancheño M. J., Sierra M. A.; "Non-Classical Polycyclic  $\beta$ -Lactams" *Tetrahedron* 56, 5743-5774, **2010**.

<sup>12</sup>Jiao L., Liang X., Xu J. X.; "Do Reaction Conditions Affect the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction?" *J. Am. Chem. Soc.* 71, 6983-6990, **2006**.

<sup>13</sup>Palomo C., Aizpurua J. M., Ganboa I., Oiarbide M.; "Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction" *Eur. J. Org. Chem.* 12, 3223-3235, **1999**.

<sup>14</sup>Viso A., de la Pradilla R. F., Flores A.; "Highly diastereoselective Staudinger reaction on 5,6-dihydropyrazin-2-(1H)-ones. Synthesis of enantiopure fused oxopiperazino- $\beta$ -lactams" *Tetrahedron Lett.*, 47, 50, 8911-8915, **2006**.

<sup>15</sup>Zhang Y. R., He L., Wu X., Shao P. L., Ye S.; "Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Staudinger Reaction of Ketenes with Imines: Highly Enantioselective Synthesis of N-Boc  $\beta$ -Lactams" *Org. Lett.* 10, 277-280, **2008**.

<sup>16</sup>Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F.; "The S-Thioester Enolate/Imine Condensation: A Shortcut to  $\beta$ -Lactams" *Eur. J. Org. Chem.* 4, 563-572, **2000**.

<sup>17</sup>Schunk S., Enders D.; "Solid-Phase Synthesis of  $\beta$ -Lactams via the Ester Enolate-Imine Condensation Route" *Org. Lett.* 2, 907-910, **2000**.

<sup>18</sup>Sierra M. A., Mancheno M. J., Vicente R., Gómez-Gallego M.; "Synthesis of 1,3-bridged  $\beta$ -lactams embedded in a macrocyclic structure" *J. Org. Chem.* 66, 8920-8925, **2001**.

---

<sup>19</sup>Annunziata R., Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F., Puglisi A.; "Efficient and highly stereoselective synthesis of a  $\beta$ -Lactam inhibitor of the serine protease prostate-specific antigen" *Bioorg. Med. Chem.* 10, 1813-1818, **2002**.

<sup>20</sup>Davoli P., Forni A., Moretti I., Prati F., Torre G.; "On the effect of ring substituents in the carbonylation of aziridines" *Tetrahedron* 57, 9, 1801-1812, **2001**.

<sup>21</sup>Aggarwal V. K., Alonso E., Ferrara M., Spey S. E.; "Highly Diastereoselective Aziridination of Imines with Trimethylsilyldiazomethane. Subsequent Silyl Substitution with Electrophiles, Ring Opening, and Metalation of C-Silylaziridines A Cornucopia of Highly Selective Transformations" *J. Org. Chem.* 67, 7, 2335-2344, **2002**.

<sup>22</sup>Gilchrist, T. L. Rahman A. J.; "Benzocarbacephems from quinolines" *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1203-1207 **1998**.

<sup>23</sup>Cambie R. C., Clark G. R., Jones T. C., Rutledge P. S., Strange G. A., Woodgate P. D.; "vic-Iodo Thiocyanates and Iodo Isothiocyanates. IX. A Synthesis of Penam and Other Polycyclic  $\beta$ -Lactams" *Aust. J. Chem.* 38, 745-764, **1985**.

<sup>24</sup>Folmer J. J., Aceto C., Thai D. L., Rapoport H.; "Synthesis of Carbacephems from Serine" *J. Org. Chem.* 63, 8170-8182. **1998**.

<sup>25</sup>Ishibashi H., Kameoka CH., Kodama K., Ikeda M.; " Asymmetric Radical Cyclization Leading to  $\beta$ -Lactams: Stereoselective Synthesis of Chiral Key Intermediates for Carbapenem Antibiotics PS-5 and Thienamycin" *Tetrahedron* 52, 2, 489-502, **1996**.

<sup>26</sup>Ishibashi H., Kameoka CH., Iriyama H., Kodama K., Sato T., Ikeda M.; "Sulfur-Directed Regioselective Radical Cyclization Leading to B-Lactams: Formal Synthesis of (f)-PS-5 and (+)-Thienamycin *J. Org. Chem.* 60, 1276-1284, **1995**.

<sup>27</sup>Athelstan L., Beckwith J., Douglas R.; "Formation of fused bi- and tri-cyclic  $\beta$ -lactams by radical ring closure" *Tetrahedron Lett.* 26, 14, 1761-1764, **1985**.

---

<sup>28</sup>Alcaide B.; Moreno A. M., Rodriguez-Vicente A., Sierra M. A. "The Asymmetric Synthesis of 2,3-Benzocarapenems by Intramolecular Aryl Radical Cyclizations." *Tetrahedron: Asymm.* 7, 2203-2206, **1996**.

<sup>29</sup>Crocker P. J., Miller M. J.; "Oxidative free-radical cyclization as a method for annulating  $\beta$ -lactams: syntheses of functionalized carbacephams." *J. Org. Chem.* 60, 19, 6176-6179, **1995**.

<sup>30</sup>Sato T., Nakamura N., Ikeda K., Okada M., Ishibashi H., Ikeda M.; "Formation of Five-membered Lactams by 5-Endo- Trigonal Radical Cyclisations of 2-Chloro-N-(cycloalk-1-enyl)acetamides: New Synthesis of Erythrinane Skeleton" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2399-2407, **1992**.

<sup>31</sup>Susan L., Fremont J., Belletire L., Douglas M. H.; "free radical cyclizations leading to four-membered rings. i. beta-lactam production using tributyltin hydride" *Tetrahedron Lett.* 32, 21, 2335-2338, **1991**.

<sup>32</sup>Quiclet-Sire B., Saunier J.-B., Zard Z. S.; " $\beta$ -Lactams by a Nickel Powder / Acetic Acid Mediated Radical Cyclisation" *Tetrahedron Lett.* 31, 9, 1397-1400, **1996**.

<sup>33</sup>D'Annibale A., Resta S. Trogolo C.; "Mn(III) - Promoted Cyclization of Enamides: an Oxidative Radical Approach to  $\beta$ -Lactam" *Tetrahedron Lett.* 36, 9039-9042, **1995**.

<sup>34</sup>D'Annibale A., Pesce A., Resta S. Trogolo C.; "Ceric Ammonium Nitrate Promoted Free Radical Cyclization Reactions Leading to  $\beta$ -Lactams" *Tetrahedron Lett.* 38, 10, 1829-1832, **1997**.

<sup>35</sup> D'Annibale A., Pesce A., Resta, S., Trogolo, C.; „Manganese(III)-Promoted Free Radical Cyclizations of Enamides Leading to  $\beta$ -Lactams"; *Tetrahedron*, 53, 13129-13138, **1997**.

<sup>36</sup> Attenni B., Cerreti A., D'Annibale A., Resta S. Trogolo C.; "Mn(III)-Promoted Sulfur-Directed 4-Exo-Trig Radical Cyclization of Enamides to  $\beta$ -Lactams" *Tetrahedron* 54, 12029-12038, **1998**.

<sup>37</sup>D'Annibale A., Nanni D., Trogolo C., Umani F.; "Diastereoselectivity in Mn(III)-Promoted 4-exo-trig Cyclization of Enamides to  $\beta$ -Lactams" *Org. Lett.* 2, 3, 401-402, **2000**.

---

<sup>38</sup>Cerreti A., D'Annibale A., Trogolo C. Umani F.; "A novel synthesis of tricyclic-fused hydrindene-azetidinone compounds by sequential Mn(III)-promoted 4-*exo-trig* cyclization/radical aromatic substitution" *Tetrahedron Lett.* 41 3261–3264, **2000**.

<sup>39</sup>Horace R. D. "Sulfonyl azetidinone compounds" US Patent, Minnesota Mining Co., US 3185677, **1960**; *Chem. Abstr.* EN, 63, 8318f, **1965**.

<sup>40</sup>Wegener P.; "4-aza-7-aminoenanthio-lactam as intermediates for – medicaments" Patent, Hoechst, DE 1802207, **1968**.

<sup>41</sup>Pattenden G. Reynolds S. J.; "A new synthetic route to (+)-thienamycin via 4-*exo* trigonal cyclisation of carbamoyl cobalt intermediates" *Tetrahedron Lett.* 32, 2, 259-262, **1991**.

<sup>42</sup>Bryon G. G., Pattenden G., Reynolds S. J.; "Cobalt-mediated reactions. a new synthetic approach to  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactams" *Tetrahedron Lett.* 30, 24, 3229-3232, **1989**.

<sup>43</sup>Hodgson S. T., Hollinshead D. M., Ley S. V.; "Synthesis of the  $\beta$ -lactam antibiotic (+)-thienamycin via an intermediate  $\pi$ -allyltricarbonyliron lactone complex" *Tetrahedron* 41, 24, 5871-5878, **1985**.

<sup>44</sup>Patel D. V., Schmidt R. J., Biller S. A., Gordon E. M., Robinson S. S., Manne V.; "Farnesyl Diphosphate-Based Inhibitors of Ras Farnesyl Protein Transferase" *J. Med. Chem.* 38, 2906-2921, **1995**.

<sup>45</sup>Coutrot, P., Grison, C., Charbonnier-Gerardin, C.; "Synthese de peptides modifies incorporant un motif phosphore n ou c terminal" *Tetrahedron* 48, 45, 9841-9868, **1992**.

<sup>46</sup>Macchia, M., Jannitti, N., Gervasi, G., Danesi, R.; "Geranylgeranyl Diphosphate-Based Inhibitors of Post-Translational Geranylgeranylation of Cellular Proteins" *J. Med. Chem.* 39, 1352-1356, **1996**.

<sup>47</sup>Jennings, L. J., Macchia, M., Parkin, A., "Synthesis of analogues of 5-iodo-2'-deoxyuridine-5'-diphosphate" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 17, 2197-2202, **1992**.

---

<sup>48</sup>Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., "The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects" *Chem. Rev.* 89, 863-927, **1989**.

<sup>49</sup>McKittrick B. A., Ma, K., Huie, K., Yumibe, N., Davis, H. Jr., Clader, J. W., Czarniecki, M.; "Synthesis of C3 Heteroatom-Substituted Azetidinones That Display Potent Cholesterol Absorption Inhibitory Activity" *J. Med. Chem.* 41, 752-759, **1998**.

<sup>50</sup>Wiemer, D. F., Du, Y.; "Preparation of  $\alpha$ -Phosphono Lactams via Electrophilic Phosphorus Reagents: An Application in the Synthesis of Lactam-Based Farnesyl Transferase Inhibitors" *J. Org. Chem.* 67, 5709-5717, **2002**.

<sup>51</sup>Yanagisawa, H., Nakao, H.; "Synthesis of 7 $\alpha$ -substituted cephalosporins Part IV. Novel synthesis of 7 $\alpha$ -methylcephalosporins" *Tetrahedron Lett.* 21, 17, 1815-1816, **1976**.

<sup>52</sup>Staudinger, H.; „Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketen" *Ann. Chem.* 356, 51-123, **1907**.

<sup>53</sup>Nahmany ,M., Melman, A.; "Simple Approach to  $\beta$ -Lactam Derivatives from *N*-Acylimidazoles" *J. Org. Chem.* 71, 5804-5806, **2006**.

<sup>54</sup>Padwa, A.; "Rhodium(II) mediated cyclizations of diazo alkynyl ketones" *J. Organomet. Chem.* 617-618, 3-16, **2001**.

<sup>55</sup>Gomes, L. F. R., Trindade, A. F., Candeias, N. R., Gois P. M. P., Afonso, C. A. M.; "Intramolecular C–H insertion using NHC–di-rhodium(II) complexes: the influence of axial coordination" *Tetrahedron Lett.* 49, 7372-7375, **2008**.

<sup>56</sup>Gois, P. M. P., Afonso, C. A. M.; "Dirhodium(II)-Catalyzed C–H Insertion on  $\alpha$ -Diazo- $\alpha$ -phosphono-acetamides in an Ionic Liquid." *Eur. J. Org. Chem.* 34, 48, 3798-3810, **2003**.

<sup>57</sup>Gois, M. P., Afonso, C. A.; "Dirhodium(II)-catalysed C-H insertion on  $\alpha$ -diazo  $\alpha$  phosphono-acetamides in an ionic liquid" *Tetrahedron Lett.* 44, 35, 6571-6573, **2003**.

---

<sup>58</sup>Van Brabandt W., Vanwalleghem M., D'hooghe M., De Kimpe N.; "Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetid-2-ones as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams" *J. Org. Chem.*, **71**, 7083-7086, **2006**.

<sup>59</sup>Hakimelahi G. H., Jarrahpour A. A.; "Synthesis of ethyl *cis* 2-[(Diethoxyphosphoryl)methyl]-7-oxo-3-phenyl-6-phthalimido-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-2-carboxylate and Methyl *cis*-2-Bromo-3-methyl-8-oxo-7-phthalimido-4-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]octane-2-carboxylate" *Helv. Chim. Act.* **72**, **7**, 1501-1505, **1989**.

<sup>60</sup>Just G., Tsantrizos Y. S., Ugolini A.; " $\beta$ -Lactams. IX. The synthesis of 7- $\beta$ -phenylacetamido-3'-hydroxybenzo-[3,4]-*O*-2-isocephem, a weak antibacterial  $\beta$ -lactam antibiotic" *Can. J. Chem.* **59**, 2981-2987, **1981**.

<sup>61</sup>Palomo C., Ganboa I., Cuevas C., Boschetti C., Linden A.; "A concise synthesis of piperazine-2-carboxylic acids via  $\beta$ -lactam-derived  $\alpha$ -amino acid N-carboxy anhydrides" *Tetrahedron Lett.* **38**, **26**, 4643-4646, **1997**.

<sup>62</sup>Alcaide B., Almendros P., Carrascosa R., Torres R. M.; "Gold/Acid-Cocatalyzed Regiodivergent Preparation of Bridged Ketals *via* Direct Bis-Oxycyclization of Alkynic Acetonides" *Adv. Synth. Catal.* **352**, 1277-1283, **2010**.

<sup>63</sup>Alcaide B., Almendros P., del Campo T. M., Redondo M. C., Fernández I.; "Striking Alkenol Versus Allenol Reactivity: Metal-Catalyzed Chemodifferentiating Oxycyclization of Enallenols" *Chem. Eur. J.* **17**, 15005-15013, **2011**.

<sup>64</sup>Toda F., Tanaka K., Yagi M., "Highly selective photoreactions of  $\alpha$ -oxoamides and  $\alpha$ -tropolone alkyl ethers in crystalline inclusion complexes" *Tetrahedron* **43**, **7**, 1495-1502, **1987**.

<sup>65</sup>Niu Ch., Pettersson T. Miller M. J.; "Enantioselective Total Syntheses of [6*R*,7*R*] and [6*S*,7*S*] Tricyclic  $\beta$ -Lactams" *J. Org. Chem.* **61**, 1014-1022, **1996**.

<sup>66</sup>Doyle T. W., Belleau B., Luh B., Ferrari C. F., Cunningham M. P.; "Nuclear analogs of  $\beta$ -lactam antibiotics. I. Synthesis of *O*-2-isocephams" *Can. J. Chem.* **55**, 468-483, **1977**.

---

<sup>67</sup>Murthy K. S., Hassner A.; "Fused  $\beta$ -lactams via intramolecular dipolar cycloaddition" *Tetrahedron Lett.*, 28, 97-100, **1987**.

<sup>68</sup>Abdulla R. F., Fuhr K. H.; "Azeto[1,2- $\alpha$ ]quinoxaline-1,3-diones, A New Class of Bridgehead Nitrogen  $\beta$ -lactams" *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 427-432, **1976**.

<sup>69</sup>Janikowska K., Pawelska N., Makowiec S.; „One-step Synthesis of  $\beta$ -Lactams with Retro-Amide Side Chain" *Synthesis* 1, 69-72, **2011**.

<sup>70</sup>Adediran S. A., Lohier J.-F., Cabaret D., Wakselman M., Pratt R. F.; "Synthesis and reactivity with *b*-lactamases of a monobactam bearing a retro-amide side chain" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 869-871, **2006**.

<sup>71</sup>Hakimelahi G. H., Khalafi-Nezhad A.; "2. The Synthesis of (*6R*\*, *7R*\*)-4-Carboxy-3-hydroxy-7-phenylacetamido-2-isooxacephem" *Helv. Chim. acta* 67, 1, 18-20, **1984**.

<sup>72</sup>Hakimelahil G. H., Just G.; "129. The Synthesis of 4-Decarboxy-4-phosphono-*O*-2-isooxacephems, -isopenams and isooxacephems Containing Phosphorus at the 3-Position" *Helv. Chim. Acta* 65, 5, 1359-1367 **1982**.

<sup>73</sup>Hakimelahi G. H., Shiao M.-J.; Hwu J. R.; "141. Syntheses of Novel Isopenam and Isocephem Antibiotics. Preparation of a Retinamido Derivative of a Highly Strained B-Lactam as Potent Anticancer Agent", *Helv. Chim. Acta* 75, 1840-1847, **1992**.

<sup>74</sup>Lee H. K., Lee J. P., Lee G.H., Pak Ch. S.; "Convenient Synthesis of Unsymmetric *N,N'*-Disubstituted Malondiamides Mediated by Meldrum's Acid" *Synlett* 1209-1210, **1996**.

<sup>75</sup>Mukhopadhyaya J. K., Sklenák S., Rappoport Z.; "Enols of Carboxylic Acid Amides with  $\beta$ -Electron-Withdrawing Substituents" *J. Am. Chem. Soc.* 122, 1325-1336, **2000**.

<sup>76</sup>Albrecht H., Blecher J., Kröhnke F.; „Vinylamine-die kondensation von hydrotropaaldehyd mit primären aminen"; *Tetrahedron* 27, 2169-2179, **1971**.

---

<sup>77</sup>Janikowska K., Makowiec S.; "TMSCl as a Rate-Accelerating Additive in Acylations of Amines with 5-( $\alpha$ -Amino- $\alpha'$ -hydroxy)methylene Meldrum Acids" *Synth. Comm.* 42, 975-988, **2012**.

<sup>78</sup>Punda P., Makowiec S.; "One-Step Formation of N-Alkenyl-malonamides and N-Alkenyl-thiomalonamides from Carbamoyl Meldrum's Acids" *Synth. Comm.* 43, 10, 1362-1367, **2013**.

<sup>79</sup>Punda P., Ponikiewski Ł., Makowiec S.; „Synthesis of 3-Carbamoyl  $\beta$ -Lactams via Manganese(III)-Promoted Cyclization of N-Alkenylmalonamides" *Helv. Chim. Act.* 96, 11, 2081-2091, **2013**.

<sup>80</sup>Snider B. B.; "Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations" *Chem. Rev.* 96, 339-364, **1996**.

<sup>81</sup>Punda P., Makowiec S.; „Simple and novel synthesis of 3-(thio)phosphoryl- $\beta$ -lactams by radical cyclization" *New J. Chem.* 37, 2254-2256, **2013**.

<sup>82</sup>Janikowska K., Makowiec S., Rachon J.; „Preparation of Pseudo-Peptide Building Blocks with retro-Thioamide Bond Mediated via Thiocarbamoyl Meldrum's Acid" *Helv. Chim. Acta* 95, 3, 461-468, **2012**.

<sup>83</sup>Wang A., Zhou L., Fang K., Zhou L., Lin Y., Zhou J., Wei S.; "Synthesis of novel octa-cationic and non-ionic 1,2-ethanediamine substituted zinc(II) phthalocyanines and their *in vitro* anti-cancer activity comparison" *Eur. J. Med. Chem.* 58, 12-21, **2012**.

<sup>84</sup>Rajca A., Wiessler M.; "Direct glycosylation of protected O-tritylserine esters and oligopeptides" *Carbohydr. Res.* 274, 123-136, **1995**.

<sup>85</sup>Davies S. G., Fletcher A. M., Roberts P. M.; "Lithium amides as homochiral ammonia equivalents for conjugate additions to A,B-unsaturated esters: asymmetric synthesis of (*s*)- $\beta$ -leucine" *Org. Synth.* 87, 143, **2010**.



---

<sup>86</sup>Lenman M. M., Lewis A., Gani D.; " Synthesis of fused 1,2,5-triazepine-1,5-diones and some N<sup>2</sup>- and N<sup>3</sup>-substituted derivatives: potential conformational mimetics for *cis*-peptidyl prolinamides 1" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2297-2311, **1997**.