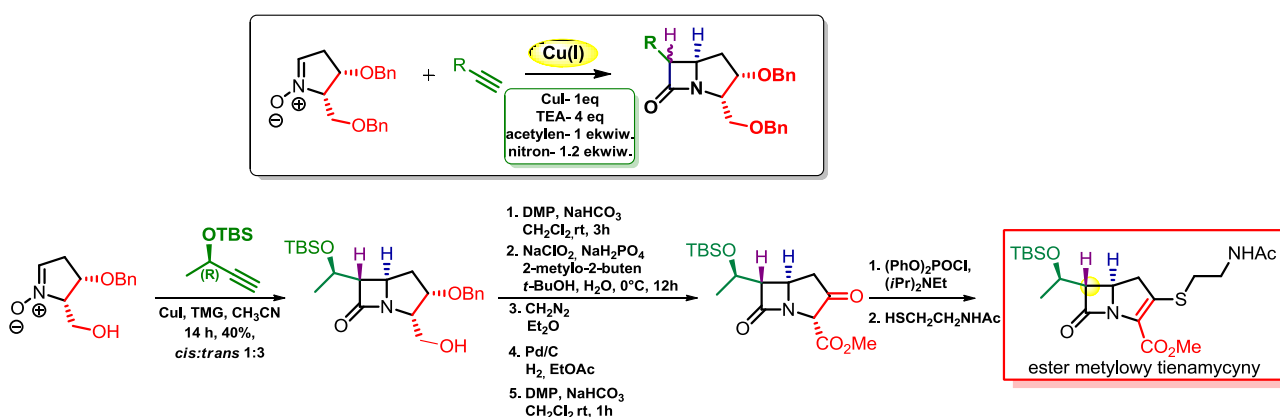


## Zastosowanie pięcioczłonowych nitronów cukrowych w reakcji Kinugasy.

**Autor:** Magdalena Soluch

**Promotor:** prof. dr hab. Marek Chmielewski

Celem pracy doktorskiej było opracowanie i optymalizacja prowadzącej do karbapenamów, katalizowanej solami miedzi reakcji terminalnych acetylenów z cyklicznymi polihydroksylowymi nitronami wywiedzionymi z cukrów prostych. W wyniku przeprowadzonego prac określano wpływ jaki na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w badanej reakcji wywiera struktura stosowanego nitronu. Jeden z otrzymanych w wyniku reakcji Kinugasy bicyklicznych  $\beta$ -laktamów przekształcono w karbapenem o strukturze tienamycyny (Schemat 1).



Schemat 1

Pierwszym zadaniem było opracowanie prostej i dogodnej metody syntezy całkowicie bądź częściowo zabezpieczonych cyklicznych nitronów pochodzenia cukrowego. W wyniku przeprowadzonych prac stwierdzono, że cykliczne pięcioczłonowe nitrony otrzymane z pentofuranozydów w reakcji z prostymi acetylenami tworzą oczekiwane karbapenamy o zdefiniowanej konfiguracji oraz dobrą wydajnością chemiczną.

Stwierdzono, że reakcja Kinugasy przebiega najefektywniej w obecności stechiometrycznej ilości jodku miedziawego i trzech ekwiwalentów trietyloaminy w acetonitrylu jako rozpuszczalniku. Zaobserwowano również, że ilość zastosowanej soli miedzi nie wpływa na wielkość indukcji asymetrycznej w reakcji. Zaproponowano stereochemiczny model przebiegu badanych procesów, określono wpływ jaki na wydajność chemiczną i indukcję asymetryczną w badanej reakcji wywiera struktura zastosowanych substratów.

Monozabezpieczony nitron o konfiguracji *L-treo* otrzymywany z 2-deoksy-D-rybozy, ze względu na unikalną budowę, okazał się użytecznym substratem w syntezie antybiotyku karbapenemowego tienamycyny. Rzeczony nitron w katalizowanej jodkiem miedzi (I) reakcji z silylowanym acetylenem wywiedzionym z kwasu D-mlekowego dawał karbapenem o właściwej konfiguracji wszystkich centrów stereogenicznych. Kluczowe dla otrzymania pożądanego karbapenamu okazało się zastosowanie tetrametyloguanidyny (TMG) jako zasady. Tylko w obecności tej zasady obserwowano powstawanie karbapenamu o konfiguracji *5,6-trans* jako głównego produktu. Otrzymany karbapenem posiadający konfigurację (*5R*, *6S*) pierścienia azetydynowego w wyniku sekwencji reakcji utleniania/odbezpieczenia/utlenienia został przekształcony w bicykliczny  $\beta$ -keto ester, który został wykorzystany w syntezie *N,O*- zabezpieczonego estru metylowego tienamycyny.