

Karol Michalak

**SYNTEZA PIERŚCIENI C/D WITAMINY D ORAZ STEROLI PRZY
WYKORZYSTANIU REAKCJI MICHAELA-MUKAIYAMY.**

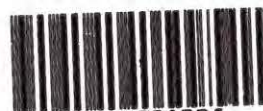
Praca przedstawiona
Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania
stopnia doktora nauk
chemicznych

Ar 21-6
K-C-130
K-C-133

Warszawa 1997

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.219/98



8000000091004



B Orig. 219/98

Praca wykonana
w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
w latach 1992-1997

Praca ta powstała pod kierunkiem
Profesora dr hab. Jerzego Wichy,
któremu pragnę podziękować za
wskazanie tematu i wszechstronną
pomoc przy wykonywaniu badań
oraz ich opracowywaniu.

Część wyników niniejszej pracy zostało opublikowane
w następujących czasopismach:

1. Marczak, S.; Michalak, K.; Wicha, J. *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 321-322.
2. Marczak, S.; Michalak, K.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5425-5428.
3. Michalak, K.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7657-7658.

Wykaz użytych w tekście skrótów:

Ac - acetyl

Ar - aryl

Bn - benzyl

Bz - benzoil

BHT - 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenol

DBU - 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en

DEAD - azadikarboksylan dietylu

DHP - dihydropiran

DIBAH - wodorek diizobutyloglinowy

DMAP - 4-N,N-dimetyloaminopirydyna

DMSO - dimetylosulfotlenek

DMPU - 1,3-dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon

EI - jonizacja elektronowa

HMPA - heksametylotriamid kwasu fosforowego

HPLC - wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa

HR - wysoka rozdzielczość

GC - chromatografia gazowa

LDA - amidek diizopropylolitowy

LSIMS - spektrometria jonów wtórnych z użyciem ciekłej matrycy

MCPBA - kwas m-chloronadbenzoesowy

Ms - metanosulfonyl

MOM - metoksymetyl

MS - spektrometria mas

NBA - N-bromosukcynoimid

NCS - N-chlorosukcynoimid

Ph - fenyl

PLC - preparatywna chromatografia cienkowarstwowa

PPTS - p-toluenosulfonian pirydyny

Py - pirydyna

THF - tetrahydrofuran

THP - tetrahydropiranyl

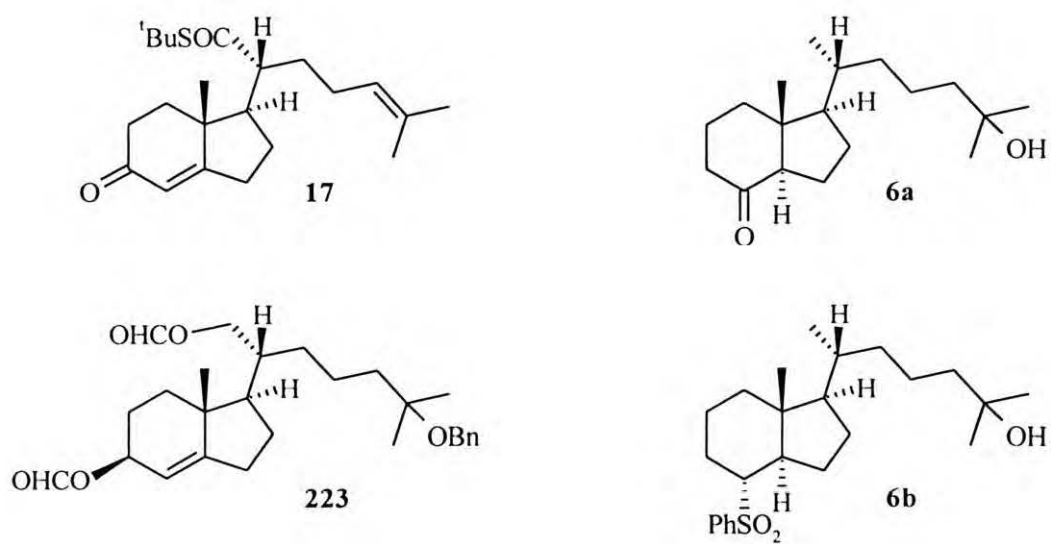
TLC - chromatografia cienkowarstwowa

Tf - trifluorometanosulfonyl

Tr - trifenyloetyl

Ts - p-toluenosulfonyl

p-TsOH - kwas p-toluenosulfonowy



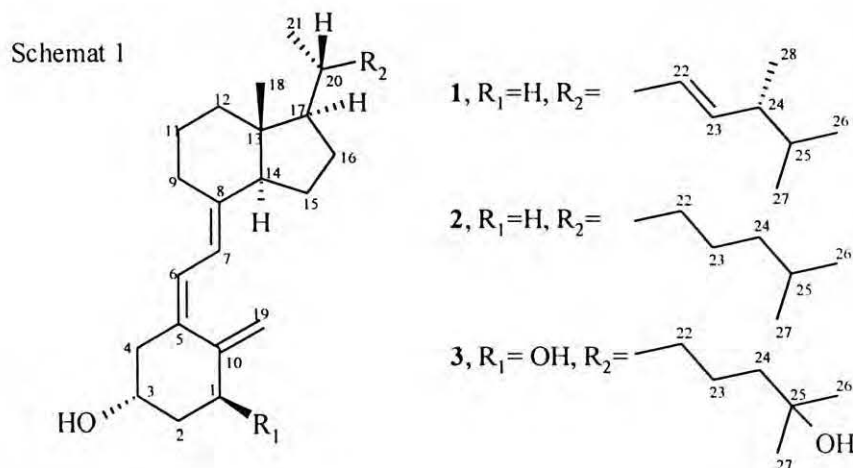
SPIS TREŚCI

1. Wstęp. Cel i zakres pracy.	1
2. Część literaturowa. Reakcja Michaela-Mukaiyamy i jej zastosowanie do syntez produktów naturalnych.	6
2.1. Wiadomości wstępne.	6
2.2. Zastosowanie katalizatorów tritylowych. Synteza diastereoselektywna.	8
2.3. Reakcje tandemowe.	11
2.4. Synteza enancjoselektywna.	13
2.5. Mechanizm reakcji Michaela-Mukaiyamy.....	15
2.6. Wybrane przykłady zastosowania reakcji Michaela-Mukaiyamy do syntez produktów naturalnych.	20
3. Badania własne.	34
3.1. Synteza fragmentu C/D łańcuch boczny z grupą ketonową w pozycji 8 6a	34
3.1.1. Wstęp. Założenia syntezy.	34
3.1.2. Synteza substratów.	35
3.1.3. Badania nad dwukrotną tandemową sprzężoną reakcją Michaela-Mukaiyamy oraz synteza (\pm)-(2 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 2' <i>R</i>)-tioestru <i>S</i> - <i>tert</i> -butylowego kwasu 6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-(3-oksobutylo)-cyklopentan-1-ylo]-hept-5-enowego (17).	37
3.1.4. Transformacja tioestru 17 do bloku budulcowego 6b	46
3.2. Badania nad reakcją hydrogenolizy allilowych mrówczanów.	51
3.3. Synteza fragmentu C/D łańcuch boczny z grupą benzenosulfonową w pozycji 8 6b	57
3.3.1. Założenia syntezy.	57
3.3.2. Synteza (\pm)-(2 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 7 <i>aR</i>) estru kwasu mrówkowego 6-benzyloksi-6-metylo-2-(7 <i>a</i> -metylo-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -heksahydro-1 <i>H</i> -inden-1-ylo)-heptan-1-olu (224).	59
3.3.3. Badania modelowe nad metodami przekształcenia mrówczanu allilowego 223 w sulfon 6b	67
3.3.4. Transformacja alkenu 224 do bloku budulcowego 6b	65
3.4. Badania modelowe nad nową metodą konstrukcji układu <i>trans</i> -hydrindanu.	66
3.4.1. Założenia i synteza substratu.	66
3.4.2. Redukcja modelowych pochodnych cholestanu za pomocą wodorków metali.	69
3.4.3. Redukcja wodorem wobec katalizatora heterogenego.	78
4. Część doświadczalna.	81
5. Podsumowanie.	145
6. Spis cytowanej literatury.	148

1. WSTĘP.

Cel i zakres pracy.

Występowanie w tłuszczu rybiej wątroby substancji zapobiegającej krzywicy, oraz związek pomiędzy tą chorobą i promieniowaniem słonecznym odnotowano już na początku XIX wieku. Jednak dopiero w latach trzydziestych XX wieku wybitni chemicy niemieccy oraz brytyjscy wyodrębnili i otrzymali na drodze syntetycznej związki odpowiedzialne za tą aktywność, które nazwali witaminą D₂ **1** i D₃ **2** (schemat 1)¹.



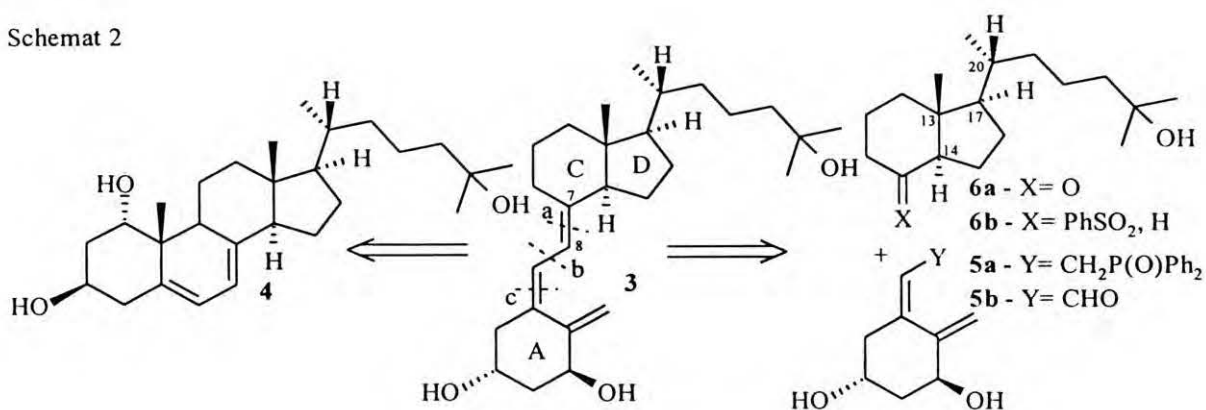
Począwszy od lat czterdziestych witaminy D były szeroko stosowane w leczeniu krzywicy i uzyskały status jednego z najpowszechniejszych leków. Na przełomie lat 60-tych i 70-tych okazało się, że witamina D₃ **2**, która jest produktem naturalnym wytwarzanym w organizmach ssaków podczas działania promieni słonecznych na skórę, ulega dalszemu przekształceniu polegającemu na hydroksylacji w pozycji 25² (w wątrobie) i w pozycji 1³ (w nerkach). Okazało się także, że sama witamina D₃ jest praktycznie nieczynna, a jej metabolit odpowiedzialny za czynność działa w sposób podobny mechanistycznie do hormonów steroidowych. 1 α ,25-Dihydroksywitamina D₃ (calcitriol) **3** znalazła dość szerokie zastosowanie w lecznictwie, zwłaszcza w przypadkach niedoczynności nerek i osteoporozy^{4,5}. Obecnie wiadomo, że 1 α ,25-dihydroksywitamina D₃ **3** wykazuje czynność biologiczną również w innych kierunkach z których najważniejszymi są czynność przeciwnowotworowa⁶ oraz działanie w obrębie czynności

immunologicznej⁷. Są też doniesienia o zastosowaniu witamin D przy leczeniu AIDS i choroby Alzheimera⁴.

Bardzo ważnym dla ujawnienia pełnej gamy czynności witaminy D jest zahamowanie jej czynności kalcjotropowej, co można osiągnąć poprzez modyfikacje chemiczne 1 α ,25-dihydroksywitaminy D₃ **3**. Wynika stąd potrzeba syntezy nie tylko samego calcitriolu **3**, ale również jego analogów o zróżnicowanej i bardziej selektywnej czynności biologicznej niż związek naturalny. W ostatnich kilkunastu latach ukazało się ponad czterysta prac dotyczących syntezy witaminy 1,25-D₃ oraz jej analogów. Szczegółowe informacje można znaleźć w przeglądach Okamury⁴ i Posnera⁵.

Metody syntezy witamin D można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich obejmuje syntezy parcjalne wykorzystujące jako substrat odpowiednią pochodną cholesterolu, np. **4** (schemat 2) i polegające na utworzeniu układu trienu na drodze reakcji fotochemicznej. Modyfikacje mogą być wprowadzone do cząsteczki zarówno na etapach poprzedzających etap utworzenia układu trienu jak i po jego utworzeniu. Zaletą tej metody jest względna dostępność surowców (ergosterol, cholesterol), a wadą ograniczony zakres modyfikacji strukturalnych, jakie można wprowadzić. Drugie podejście to synteza totalna^{4,5}. Zbieżna synteza totalna polega na oddzielnym przygotowaniu fragmentów "A" **5** i "CD" **6** oraz połączeniu ich w odpowiednim momencie poprzez utworzenie wiązania a, b, lub c (Schemat 2). Spośród wielu metod syntezy totalnej najczęściej stosowana jest strategia opracowana przez Lythgoe^{8,9} i polegająca na utworzeniu wiązania pomiędzy węglami C₇ i C₈. Metody zaś polegają na reakcji tlenku fosfiny **5a** z ketonem **6a** w reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa lub na łączeniu sulfonu **6b** z aldehydem **5b** przy zastosowaniu reakcji Julia (schemat 2). Postęp metodologii syntezy organicznej sprawia, że synteza totalna zyskuje na znaczeniu.

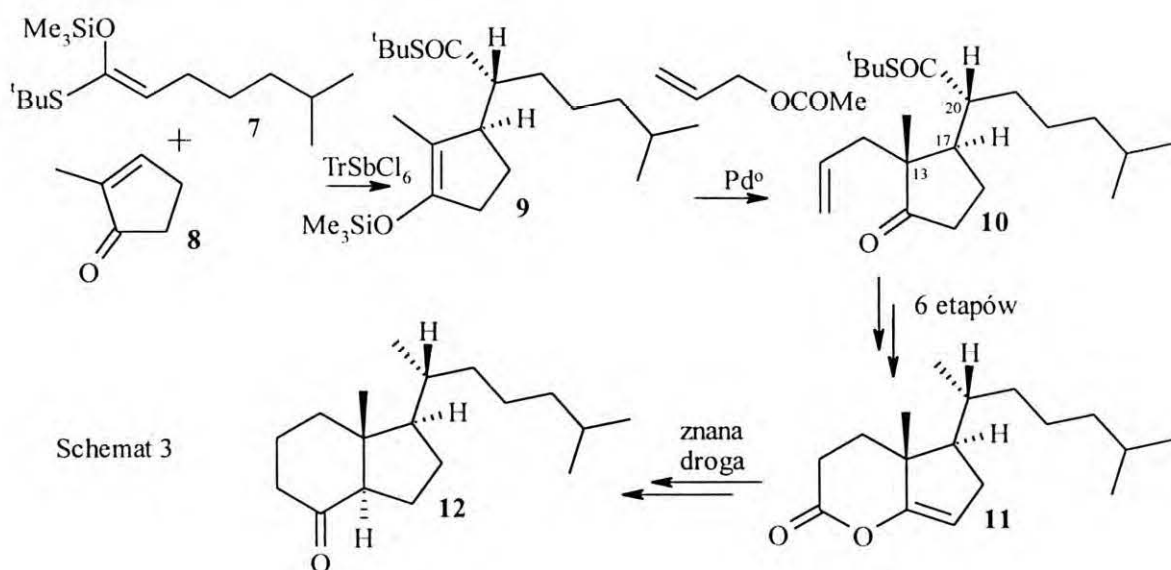
Schemat 2



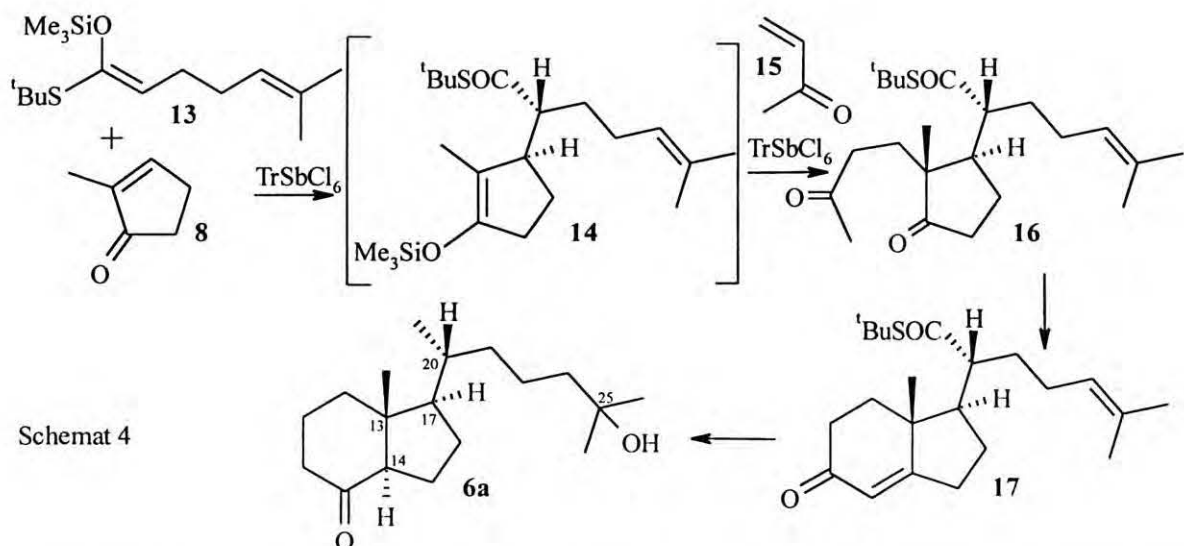
Fragment CD wydaje się być szczególnie ważnym obiektem syntezy, gdyż podobny układ

Fragment CD wydaje się być szczególnie ważnym obiektem syntezy, gdyż podobny układ występuje w sterolach oraz wielu innych związkach naturalnych. Układ ten charakteryzuje się obecnością czterech kolejnych centrów chiralnych C₁₃, C₁₄, C₁₇ i C₂₀¹⁰ (schemat 2).

Ostatnio w naszym zespole dokonano¹¹ syntezy totalnej fragmentu CD **12** z wykorzystaniem addycji Michaela-Mukaiyamy acetalu ketenu **7** do metylocyklopentenonu **8** a następnie allilowania¹² jako reakcji kluczowych. Zaletą tego podejścia jest wysoka stereoselektywność w utworzeniu trzech centrów chiralnych wokół węgli C₁₃, C₁₇ i C₂₀ oraz stosunkowo mała liczba przejść (schemat 3).

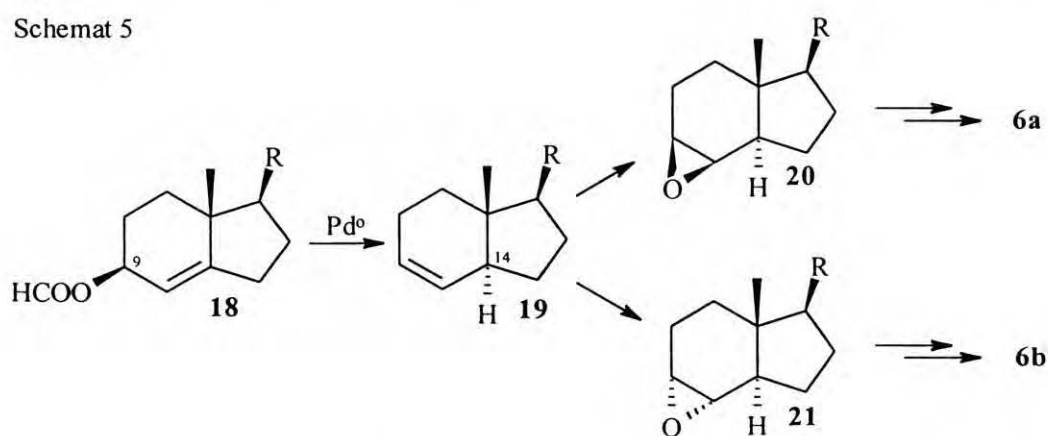


Uważałem, że interesujące będzie przeprowadzenie badań nad zastosowaniem podwójnej sprzężonej reakcji Michaela-Mukaiyamy. Jako drugi akceptor miałem zamiar zastosować keton metyloowo winylowy (schemat 4), który pozwoliłby na uzyskanie kompletnego szkieletu węglowego w jednym etapie oraz łatwe zamknięcie pierścienia. W literaturze nie opisano podwójnej sprzężonej reakcji Michaela w środowisku kwaśnym. Dla ścisłości mogę dodać, że opisano nieliczne przypadki dotyczące jedynie reakcji Michaela, której towarzyszy następną, ale o charakterze przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego. Dokładne omówienie literatury dotyczącej tego tematu znajduje się w części teoretycznej. Planując syntezę przyjąłem jako założenie otrzymanie fragmentu naturalnego metabolitu witaminy D₃ **6a**, t.j. związku z grupą hydroksylową w pozycji 25. Zamiar ten postanowiłem zrealizować poprzez zastosowanie do syntezy acetalu ketenu z zamaskowaną grupą hydroksylową lub jej syntetycznym równoważnikiem. W pierwszym podejściu najbardziej odpowiednie do tego celu wydało mi się wiązanie podwójne. Schemat i plan syntetyczny przedstawiony jest na schemacie 4.



Zakładając, że otrzymam enon **17** należy dalej rozważyć jego transformację do wcześniej omówionych syntonów **6a** i **6b**. Aby tego dokonać należy wprowadzić czwarte centrum chiralne w miejscu skondensowania pierścieni tak aby złącze pierścieni C i D było *trans*. Nie jest to zadanie proste ponieważ bardziej stabilna jest konfiguracja dla której pierścienie C i D są skondensowane *cis*. W literaturze opisano kilka metod pozwalających na przeprowadzenie takiej operacji syntetycznej. Do moich planów najbardziej odpowiednią wydawała się mi niedawno opublikowana metoda Tsuji i współpracowników¹³, polegająca na stereoselektywnej, katalizowanej palladem, hydrogenolizie mrówczanów, jak zaznaczono na schemacie 5. W metodzie tej wykorzystywane jest przeniesienie chiralności z atomu węgla C₉ na węgiel C₁₄. Sądziłem, że potrzebny do tej metody allilowy mrówczan **18** może być łatwy do uzyskania w wyniku stereoselektywnej redukcji odpowiedniego enonu **17** do β-alkoholu a następnie jego estryfikacji.

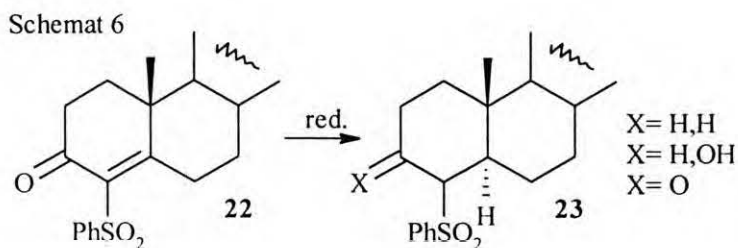
Schemat 5



Następną kwestią którą należało rozwiązać było zagadnienie transformacji Δ^8 alkenu **19** do związku sfunkcjonalizowanego przy węglu C₈. Zamierzałem tu wykorzystać 8β, 9β oraz 8α,

9 α epoksydy, odpowiednio **20** i **21**.

Badania modelowe stanowiły integralną część mojej pracy. Rozszerzyłem je na określenie możliwości redukcji związku **22** (schemat 6) w taki sposób aby produkt **23** posiadał złącze *trans* oraz zachowana została grupa fenylosulfonowa, co może mieć znaczenie dla dalszych syntez.



Założony plan syntetyczny wykonałem. Opracowałem nową metodę syntezy fragmentu CD oraz znalazłem korzystne warunki redukcji związku **22**. Wiele czasu poświęciłem ponadto na badanie katalizowanej palladem hydrogenolizy mrówczanów allilowych, co do której istniała kontrowersja w literaturze¹³.

Reakcja Michaela-Mukaiyamy nie doczekała się do tej pory monografii. Z tego względu w części literaturowej zebrałem najważniejsze publikacje dotyczące tej reakcji, ze szczególnym uwzględnieniem jej zastosowania do syntezy produktów naturalnych.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Reakcja Michaela-Mukaiyamy i jej zastosowanie do syntez produktów naturalnych.

2.1. Wiadomości wstępne.

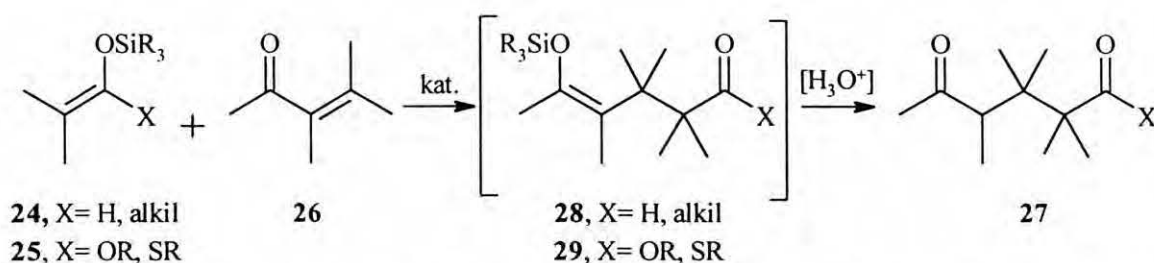
Reakcja Michaela w wersji Mukaiyamy została wprowadzona do chemii organicznej w 1974 roku. Wówczas to Mukaiyama, Narasaka i Soai opublikowali pracę w *Chemistry Letters* zatytuowaną "The New Michael Reaction"¹⁴. Reakcja ta była wielokrotnie stosowana, jednakże dotąd nie doczekała się szerszego przeglądu¹⁵. Wydaje mi się, że ma ona wiele zalet w porównaniu z innymi metodami tworzenia wiązania C-C i jej znaczenie będzie nadal wzrastać. Z tego względu postanowiłem krótko omówić dotychczasowe prace poświęcone tej reakcji.

"Nowa reakcja Michaela" polega na katalizowanej kwasem 1,4 addycji silylowego eteru enolu **24** lub acetalu ketenu **25** do α,β -nienasyconego związku karbonylowego **26** (schemat 7). W wyniku tej reakcji tworzy się nowe wiązanie C-C, oraz następuje przeniesienie grupy silylowej w obrębie dwóch uczestniczących w reakcji funkcji tlenowych. Po hydrolizie, która zazwyczaj następuje "samoczynnie" w trakcie wydzielania, otrzymuje się związek **27** z dwiema grupami karbonyłowymi w pozycji 1,5. Warto zauważyć, że intermediatami są eter enolu **28** lub acetal ketenu **29** zdolne do dalszej reakcji. Można ją więc porównać do ograniczonej polimeryzacji. Akceptorami w reakcji Michaela-Mukaiyamy mogą być także α,β -nienasycone związki karbonylowe z zamaskowaną grupą karbonylową, na przykład ketale nienasyconych ketonów, nienasycone ortoestry, itp.

Reakcję odpowiadającą temu schematowi można również przeprowadzić bez katalizatora o charakterze kwasowym, stosując wysokie ciśnienie¹⁶, ogrzewanie w polarnych rozpuszczalnikach¹⁷ lub katalizatory generujące anion fluorkowy: CsF¹⁸, Bu₄NF¹⁹ i TASF [(CH₃)₂N]₃S[(CH₃)₃SiF₂]²⁰, a nawet przez naświetlanie w obecności CuCl²¹. W niektórych specyficznych przypadkach reakcja może zachodzić spontanicznie²².

Jedną z ważniejszych zalet reakcji Michaela-Mukaiyamy w praktycznym stosowaniu jest jej nieodwracalność, czym różni się od reakcji Michaela w klasycznych warunkach. Co zaś tyczy stereochemii, to w reakcji przedstawionej na schemacie 7, mogą powstać dwa centra chiralne (a po hydrolizie może powstać jeszcze jedno). Wynik stereochemiczny reakcji jest uzależniony od budowy substratów i użytego katalizatora.

Schemat 7



W reakcji Michaela-Mukaiyamy katalizator ma szczególne znaczenie. Może być nim prawie dowolny kwas typu Lewisa, ale tylko nieliczne układy zapewniają zarówno wysoką wydajność oraz stereoselektywność reakcji. W literaturze opisano ponad trzydzieści kwasów, które zostały użyte z powodzeniem w charakterze katalizatora. Najczęściej katalizatory te były wcześniej stosowane w reakcji aldolowej Mukaiyamy²³ lub do polimeryzacji rozmaitych związków nienasyconych. Zreferowanie wszystkich użytych w reakcji Michaela-Mukaiyamy katalizatorów jest trudne z kilku względów, a mianowicie: 1. wielu katalizatorom poświęcono w literaturze tylko wzmiankę, 2. w szeregu przypadków nie badano stereochemii reakcji, 3. w literaturze można znaleźć sprzeczne doniesienia na temat skuteczności i warunków stosowania różnych katalizatorów, 4. nie ma prac porównujących różne katalizatory. Wobec tego w niniejszym opracowaniu ograniczę się jedynie do tych katalizatorów, które znalazły szersze zastosowanie. Pomijam te prace, które wywodzą się z chemii polimerów lub mają charakter technologiczny²⁴. W pierwszych pracach Mukaiyamy i współautorów został zastosowany i zbadany $TiCl_4$, który jest stosunkowo silnym kwasem typu Lewisa. Z powodzeniem stosowano również $SnCl_4$. Stereoselektywność addycji z użyciem tych katalizatorów została zbadana przez Heathcocka²⁵ oraz, nieco później, przez Oterę²⁶. Okazało się że diastereoselektywność reakcji biegnących pod wpływem tych katalizatorów jest na ogół niska, aczkolwiek odnotowano wyjątki, w których o przebiegu reakcji decyduje budowa substratów. Czerochlorek tytanu jest dosyć "agresywnym" odczynnikiem i w celu złagodzenia jego działania stosowano mieszaniny $TiCl_4$ i $Ti(O^iPr)_4$ w różnych proporcjach. W zasadzie mieszanina $TiCl_4$ i $Ti(O^iPr)_4$ ulega dysproporcjonowaniu z utworzeniem odpowiednich chlorowcoalkoksypochodnych, w zależności od molarnego stosunku składników²⁷. Praktycznie jednak często stosuje się świeżo przygotowaną mieszaninę o składzie rzeczywistym bliżej nieokreślonym.

Katalizatory na bazie $TiCl_4$ i $SnCl_4$ używa się przeważnie w ilościach równomolowych. Ze względu na kwaśny charakter katalizatora, w procesie terminacji reakcji oraz wyodrębniania produktów istnieją warunki hydrolityczne, a wobec tego izolacja intermediatu z ugrupowaniem silylowego eteru enolu nie jest możliwa.

Następna generacja katalizatorów wprowadzona przez Mukaiyamę i współpracowników, to sole tritylowe²⁸. Tym katalizatorom poświęcono znaczną uwagę i niewątpliwie ich zastosowanie jest

najbardziej obiecujące. Warto w tym miejscu wspomnieć, że Mukaiyama i współpracownicy przedstawiali wyniki swoich prac w postaci komunikatów prawie całkowicie pozbawionych części eksperymentalnej i z tego względu prześledzenie ewolucji ich poglądów na rozmaite typy soli tritylowych jest trudne. Stosowano następujące sole tritylowe: nadchloran tritylu (TrClO_4), heksachloroantymonian tritylu (TrSbCl_6), triflan tritylu (TrOTf) oraz mieszaninę chlorku tritylu i chlorku cynawego. Sole tritylowe stosuje się w ilościach katalitycznych tj. 2-5% molowych. Najbardziej perspektywicznym wydaje się TrSbCl_6 (otrzymuje się go przez działanie SbCl_5 na TrCl^{29}), który zastąpił pierwotnie stosowany nadchloran. Zaletą TrSbCl_6 jest jego bezpieczeństwo stosowania, trwałość, a także niska cena (jest on także dostępny w handlu). Należy oddzielnie odnotować stosunkowo niedawne prace, które mają na celu znalezienie innych łagodnych katalizatorów i dotyczą między innymi: $\text{SnCl}_2\text{-Me}_3\text{SiCl}^{30}$, Sn(OTf)_2^{31} , $\text{SbCl}_5\text{-Sn(OTf)}_2^{32}$, katecholoosotyjanu³³, HgI_2^{34} , $\text{Bu}_2\text{Sn(OTf)}_2^{35}$, $\text{R}_3\text{SiClO}_4^{36}$, $\text{Me}_3\text{SiOTf}^{37}$, Yb(OTf)_3^{38} , $\text{LiCo(B}_9\text{C}_2\text{H}_{11})_2^{39}$, Sc(OTf)_3^{40} , montmorylonitu⁴¹, LiClO_4^{42} , $\text{LiAl(OC(Ph)(CF}_3)_2)_4^{43}$, dimetyloaryloksyglinianów⁴⁴, Eu(fod)_3 i Eu(dppm)_3^{45} . Wymagania objętościowe tego rozdziału nie pozwalają mi jednak na ich dokładniejsze przedstawienie. W dalszej części przeglądu wspomnę także o kompleksowych optycznie czynnych katalizatorach, które zostały zastosowane w ostatnich dwóch latach.

2.2. Zastosowanie katalizatorów tritylowych. Synteza diastereo selektywna.

Działanie poszczególnych soli tritylowych (TrClO_4 , TrOTf , TrSbCl_6) jest podobne, a różnice w ich stosowaniu ograniczają się w głównej mierze do wydajności reakcji oraz wspomnianych już względów praktycznych. Katalizatory te pozwalają na otrzymywanie produktu addycji silylowego eteru enolu **24** do enonu **26** z wysoką wydajnością (zwykle powyżej 70%) oraz na wydzielenie wartościowego produktu pierwotnego **28**⁴⁶. Wyniki reakcji przedstawionej na schemacie 8 przedstawiłem w tabeli 1. Ogólnie biorąc przeważa produkt⁴⁷ o konfiguracji *ul*. Uderzającą cechą tej reakcji jest to, że jej wynik stereochemiczny właściwie nie zależy od geometrii silylowego eteru enolu **24** (tabela 1, pozycje 1 i 2). Zasadnicze znaczenie dla przebiegu stereochemicznego reakcji ma natomiast objętość przestrzenna podstawnika silylowego i charakter podstawnika R^3 . Stosunek diastereoizomerów wzrastał wraz z powiększaniem objętości podstawników na krzemie (porównaj pozycje 1 i 3) oraz po zamianie podstawnika R^3 z alifatycznego na aromatyczny (pozycje 2 i 4 oraz 5 i 6). Co zaś dotyczy enonu **26**, diastereo selektywność była większa w przypadku acyklicznych związków (pozycje 2,7,8 i 5 oraz 4 i 6) oraz kiedy podstawnik R^2 miał charakter alifatyczny (pozycje 2,7). Rodzaj podstawnika R^1 nie wpływał na stereochemię reakcji (pozycje 2 i 8). Dla ścisłości chciałem zwrócić uwagę, że liczba do tej pory zbadanych przykładów jest niewielka i z tego powodu

wnioski, które przedstawiam, mają charakter wstępny.

Schemat 8

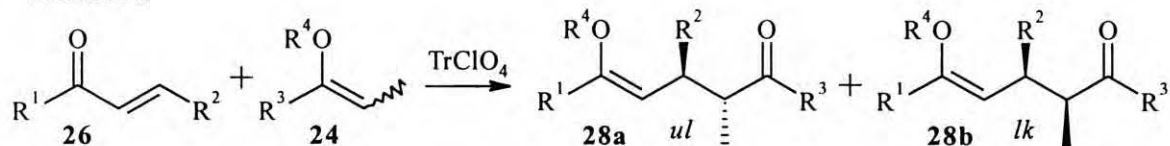


Tabela 1. Wyniki katalizowanej TrClO_4 addycji silylowych eterów enoli 24 do enonów 26.

przykład	R^1	R^2	R^3	R^4	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	Ph	Me	Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	81	77:23
2	Ph	Me	Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	75	83:17
3	Ph	Me	Et	Me_3Si (<i>E</i>)	51	59:41
4	Ph	Me	Ph	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	81	>95:5
5	-(CH_2) ₃ -		Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	68	54:46
6	-(CH_2) ₃ -		Ph	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	71	80:20
7	Ph	Ph	Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	81	74:26
8	Me	Me	Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	54	84:16

Ciekawie przedstawiają się wyniki badań nad użyciem acetalu ketenów **25** w addycji do enonów **26**⁴⁸ (schemat 9, tabela 2). Okazało się, że wychodząc z acetalu ketenów utworzonych z estrów ($\text{X}=\text{OR}$) uzyskuje się niską diastereoselektywność reakcji. Lepsze wyniki (tabela 2, pozycje 1 i 2) można uzyskać stosując tioacetale ($\text{X}=\text{SR}$), które otrzymywane są z tioestrów. Podobnie jak w poprzednio opisaną addycję silylowego eteru enolu do enonu, stosunek diastereoizomerów rośnie wraz ze wzrostem objętości podstawnika silylowego (pozycje 3 i 4). Taki sam efekt wywiera powiększanie grupy R podstawnika siarkowego (pozycje 2 i 4). Natomiast geometria acetalu ketenów **25** ma istotne znaczenie. Zarówno enony liniowe jak i cykliczne **26** w reakcji z acetalami ketenów o konfiguracji *Z* tworzą jako dominujący produkt *ul*, **29a**, natomiast z acetalami ketenów o konfiguracji *E* produkt *lk* **29b** (pozycje 4 i 5 oraz 6 i 9). Diastereoselektywność reakcji jest podobna jak przy stosowaniu silylowych eterów enoli, aczkolwiek dla acetalu ketenów o konfiguracji *E* jest nieco niższa niż dla acetalu ketenów o konfiguracji *Z* (schemat 9). Należy odnotować, że w przypadku acetalu ketenów **25** budowa enonu nie ma znaczącego wpływu na stosunek otrzymywanych diastereoizomerów. Zarówno enony acykliczne z różnymi podstawnikami R^1 i R^2 (pozycje 4, 7, oraz 8) jak i cykliczne (pozycje 2 i 9) dają odpowiednie produkty ze zbliżoną diastereoselektywnością.

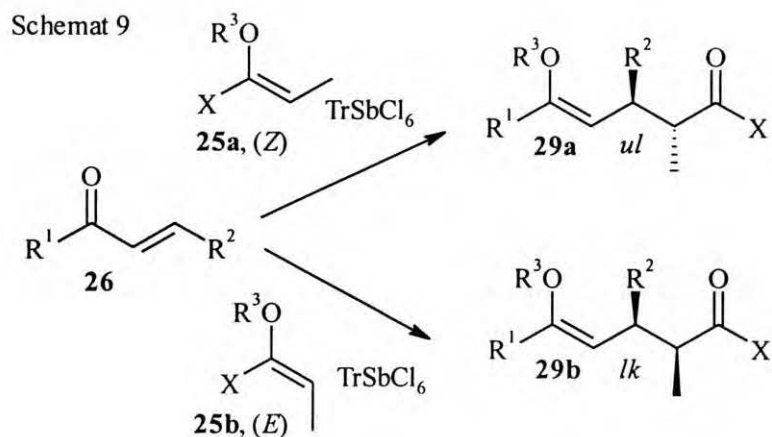


Tabela 2. Wyniki katalizowanej TrSbCl₆ addycji acetalu ketenów 25 do enonów 26.

przykład	R ¹	R ²	X	R ³	wyd. (%)	ul:lk
1	Ph	Me	MeO	^t BuMe ₂ Si (Z)	65	62:38
2	Ph	Me	EtS	^t BuMe ₂ Si (Z)	66	80:20
3	Ph	Me	^t BuS	Me ₃ Si (Z)	73	71:29
4	Ph	Me	^t BuS	^t BuMe ₂ Si (Z)	82	95:5
5	Ph	Me	^t BuS	^t BuMe ₂ Si (E)	77	31:69
6	-(CH ₂) ₂ -		^t BuS	Me ₃ Si (E)	56	23:77
7	Me	Me	^t BuS	^t BuMe ₂ Si (Z)	67	>95:5
8	Ph	Ph	^t BuS	^t BuMe ₂ Si (Z)	80	92:8
9	-(CH ₂) ₂ -		EtS	^t BuMe ₂ Si (Z)	58	82:18

Z myślą o syntezach produktów naturalnych zawierających angularną grupę alkilową w miejscu połączenia pierścieni, Mukaiyama i współpracownicy zbadali stereochemię addycji acetalu ketenu 25 do cyklicznego enonu 26a, posiadającego na wiązaniu podwójnym podstawnik alkilowy (najczęściej grupę metylową) w pozycji α do grupy karbonylowej⁴⁹ (schemat 10, tabela 3). W tym przypadku okazało się, że największy wpływ na przebieg stereochemiczny procesu ma podstawnik na atomie siarki (tabela 3, przykłady 1 i 2), natomiast geometria enolanu (przykłady 2 i 3) oraz podstawnik silylowy (przykłady 2 i 4) mają wpływ znikomy. Tak jak w poprzednim przypadku budowa enonu, w tym wielkości pierścienia enonu, nie ma większego znaczenia (przykłady 2 i 5). Daje się natomiast zaobserwować niewielki wpływ podstawnika R¹ (przykłady 2 i 6 oraz 7). We wszystkich tych przypadkach otrzymywano główny produkt 29b o względnej konfiguracji lk, a stosunek diastereoizomerów wynosił lk:ul ≥ 9:1.

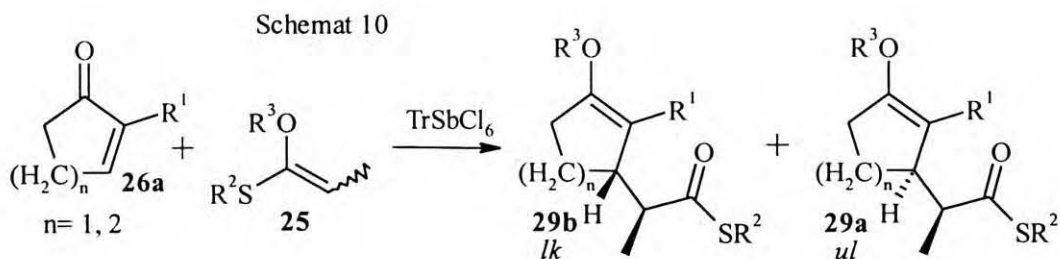
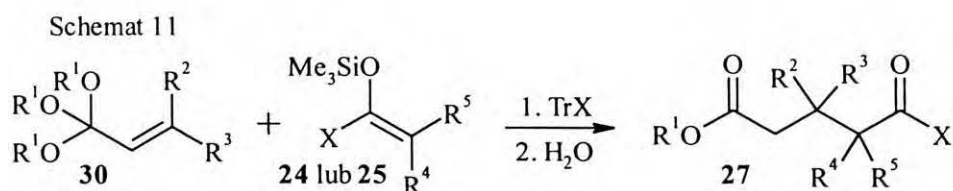


Tabela 3. Wyniki katalizowanej TrSbCl_6 addycji acetalu ketenów **25** do cyklicznych enonów **26a**, posiadających na wiązaniu podwójnym podstawnik w pozycji α do grupy karbonylowej.

przykład	R^1	n	R^2	R^3	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	Me	1	Et	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	77	17:83
2	Me	1	^tBu	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	58	<5:>95
3	Me	1	^tBu	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>Z</i>)	57	5:95
4	Me	1	^tBu	Me_3Si (<i>E</i>)	83	<5:>95
5	Me	2	^tBu	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	78	<5:>95
6	SPh	1	^tBu	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	56	<5:>95
7	CO_2Me	1	^tBu	$^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ (<i>E</i>)	73	10:90

W literaturze odnotowano tylko nieliczne przykłady addycji acetalu ketenów **25** lub siliowych eterów enoli **24** do α,β -nienasyconych estrów^{41, 42, 50}. Próba przeprowadzenia tego typu reakcji katalizowanej solami tritylowymi dawała produkt z niewielką wydajnością. Udało się natomiast otrzymać oczekiwany produkt z dobrymi wydajnościami gdy grupa estrowa α,β -nienasyconego estru była zamaskowana w postaci ortoestru **30**⁵¹ (schemat 11). Rodzaj zastosowanej soli tritylowej oraz podstawników na atomie krzemu siliowego eteru enolu miał mały wpływ na wydajność i diastereoselektywność reakcji. Główny produkt otrzymywano w czterokrotnym nadmiarze w stosunku do drugiego izomeru, jednakże względnej konfiguracji produktów **27** nie ustalono.



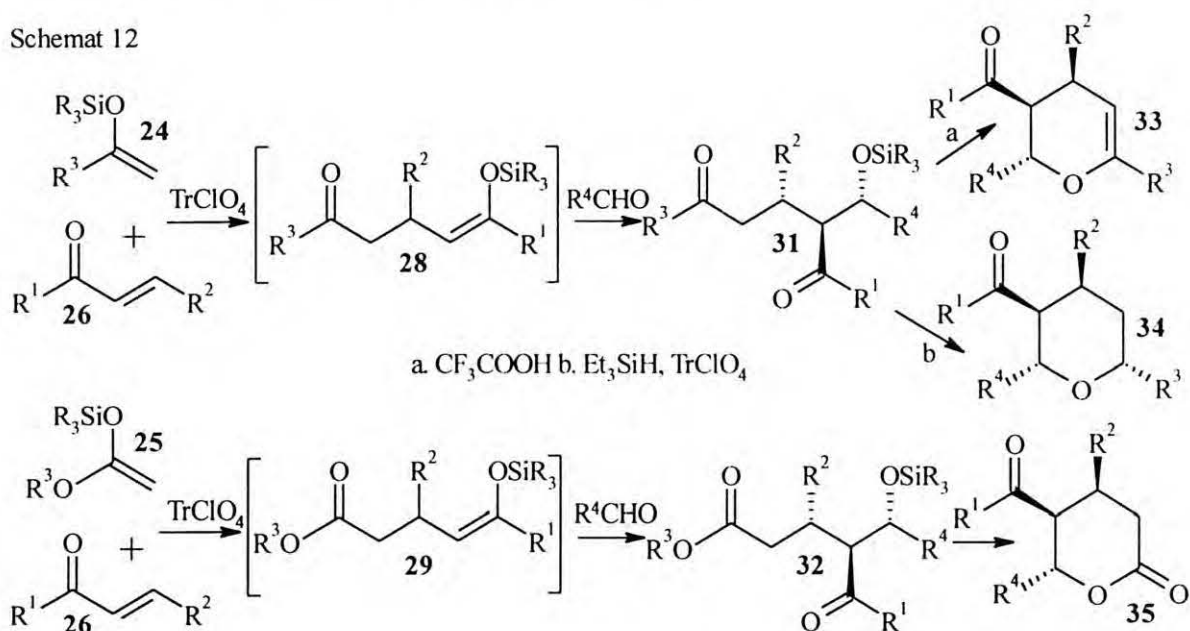
2.3. Reakcje tandemowe.

Jednoczesne utworzenie więcej niż jednego wiązania C-C w jednej operacji jest pożądane w

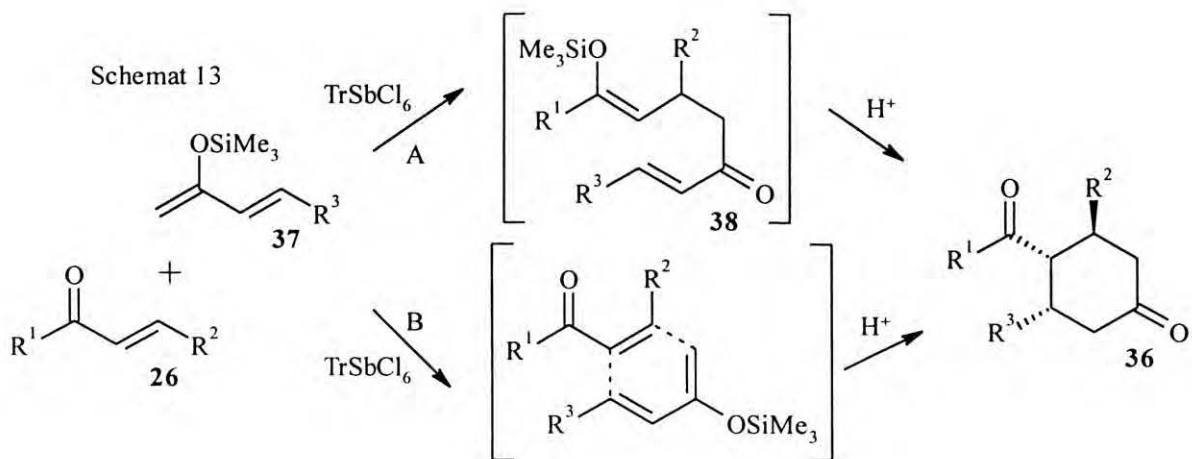
syntezie. Dają temu wyraz liczne zastosowania reakcji Dielsa-Aldera, reakcji cykloaddycji oraz reakcji tandemowych.

W literaturze odnotowano kilka przykładów zastosowania reakcji Michaela-Mukaiyamy w reakcjach tandemowych. Mianowicie silylowy eter enolu **28** lub **29** utworzone w reakcji Michaela-Mukaiyamy, bez wydzielania, można poddać reakcji z np. aldehydem, co w efekcie prowadzi do produktu **31** lub **32** z dwiema grupami karbonyłowymi w pozycji 1,5 oraz grupą hydroksylową w postaci eteru silylowego (schemat 12). Jest to tandemowa reakcja "Mukaiyama-Michael-aldol". Produkt tej tandemowej reakcji może być łatwo przekształcony do pochodnych dihydro- tetrahydropiranowych, **33** i **34**, w przypadku gdy jako substrat zastosujemy silylowy eter enolu **24**⁵² lub odpowiednie δ-laktony, w przypadku zastosowania jako donora w reakcji Michaela acetalu ketenu **25**⁵³ (schemat 12). Zamiast aldehydu można zastosować w reakcji aldolowej ketal lub ortoester⁵⁴.

Schemat 12



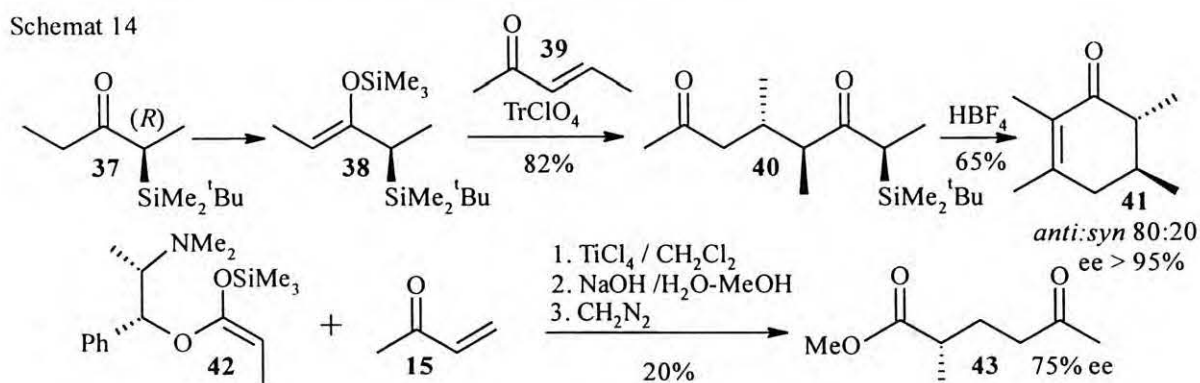
Opisano także podwójną reakcję Michaela-Mukaiyamy⁵⁵, przy czym wtórna reakcja miała charakter przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego (schemat 13). Otrzymano produkt cykliczny **36** identyczny ze spodziewanym produktem reakcji Dielsa-Aldera (schemat 13, droga B). W celu udowodnienia mechanizmu, przeprowadzono reakcję w obecności fumaranu dietylu który jest silnym dienofilem. W wyniku tego doświadczenia uzyskano ponownie jedynie addukt **36** a nie stwierdzono obecności produktu reakcji Dielsa-Aldera dienu **37** z fumaranem dietylu. Uznano, to za dowód, że reakcja przebiega na drodze A.



Przykłady zastosowania reakcji tandemowych opisane zostaną w części dotyczącej syntez produktów naturalnych.

2.4. Synteza enancjoselektywna.

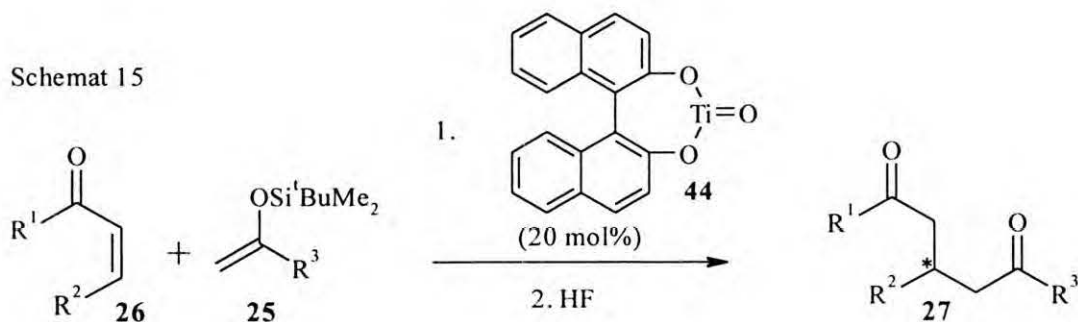
Stosując do reakcji Michaela-Mukaiyamy chiralne substraty uzyskano dobre wyniki indukcji asymetrycznej^{56,57,58}, np. używając siliowego eteru enolu **38** posiadającego chiralny atom węgla podstawiony łatwym do usunięcia podstawnikiem siliowym⁵⁷ (schemat 14) lub stosując acetal ketenu **42** będący pochodną octanu N-metylofedryny⁵⁸.



Z punktu widzenia praktycznej syntezy enancjoselektywnej bardziej korzystne jest zastosowanie chiralnego katalizatora. Jednakże indukcja asymetryczna w reakcji Michaela jest stosunkowo trudna. Asymetryczna reakcja Michaela wobec chiralnych katalizatorów była szeroko badana, co znalazło odzwierciedlenie w wielu przeglądach⁵⁹, ale dopiero w ostatnich latach udało się odnotować pewne sukcesy w tej dziedzinie.

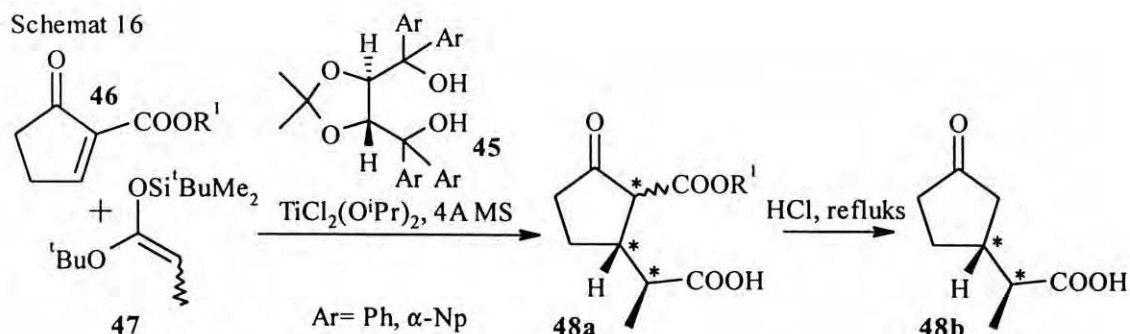
Pierwszy katalizator został opracowany przez zespół Mukaiyamy⁶⁰ w 1994 roku. Jest to kompleks tlenku tytanu z optycznie czynnym (*R*) 1,1'-binaftolem **44** (schemat 15). Katalizator ten daje najlepsze wyniki w indukcji asymetrycznej w reakcji acetalu ketenów **25** z podstawnikiem difenylometrylosiarkowym i enonów cyklicznych. Nadmiar enancjomeryczny produktu **27** w reakcji przedstawionej na schemacie 15, zmniejsza się wraz ze wzrostem pierścienia i wynosi: w przypadku pierścienia pięciocłonowego 90%, sześciocłonowego 70% i siedmiocłonowego 40%. W tym ostatnim przypadku ee jest zbliżone do wartości uzyskiwanych dla enonów acyklicznych. Warto zwrócić uwagę, że autorzy stosują tu acetal ketenu **25**, będący pochodną kwasu octowego. Jeżeli zamiast tego acetalu ketenu zastosowano by acetal ketenu o dłuższym łańcuchu węglowym (na przykład pochodną propionianu), w trakcie reakcji tworzyłyby się dwa centra chiralne. Powstawałby wtedy dodatkowy problem diastereoselektywności.

W jednej z wcześniejszych prac Mukaiyama³³ badał katalizator będący kompleksem tlenku tytanu z katecholem. Uzyskano wówczas dość dobre wydajności chemiczne, natomiast niską diastereoselektywność. Opierając się na tych danych można sądzić, że diastereoselektywność omawianego wyżej katalizatora chiralnego jest również niska.



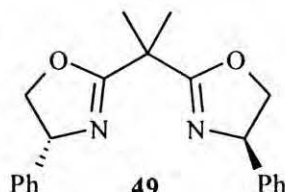
Następną próbę syntezy asymetrycznej przy zastosowaniu chiralnego katalizatora w reakcji Michaela-Mukaiyamy przeprowadzili Scolastico i współpracownicy⁶¹. Jako katalizatora użyto chiralnego kompleksu tytanowego TADDOL-u **45** (schemat 16), stosowanego wcześniej⁶² z dobrymi wynikami w innych reakcjach (np. Dielsa-Aldera). Należy zwrócić uwagę, że autorzy włoscy zastosowali “podwójnie aktywowany” enon **46** (przez grupę ketonową i estrową), co wskazuje na to, że katalizator jest raczej łagodny. Aby łatwiej zidentyfikować produkty usunięto w **48a** dodatkowe centrum chiralne (wokół węgla podstawionego grupą karboksymetylową) otrzymując produkt **48b**. Reakcja addycji silylowych acetalu ketenów **47** do karboksymetylocyklopentenonów **46**, prowadzona w obecności tego katalizatora, dawała produkt **48** z bardzo dobrą diastereoselekcją (*lk:ul* > 95:5), natomiast wydajność optyczna i chemiczna reakcji były mniejsze niż te wobec katalizatora opracowanego przez Mukaiyamę i Kobayashiego (poniżej 50%).

Schemat 16



Scolastico i współpracownicy zbadali również katalizatory będące kompleksami $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ lub $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ z szeregiem wybranych chiralnych bis(oksazolin)⁶³. W reakcjach z identycznymi substratami jak przy użyciu kompleksu tytanowego, najlepsze wyniki uzyskano stosując $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ i bis(oksazolinę) **49** (schemat 17). W tym przypadku otrzymane wyniki były lepsze od wyników uzyskanych z stosowaniem wcześniejszego katalizatora tytanowego, zarówno pod względem wydajności optycznej (ee 66%) jak i chemicznej (63%), przy zachowanej wysokiej diastereoselektywności reakcji (*lk:ul* 9:1).

Schemat 17

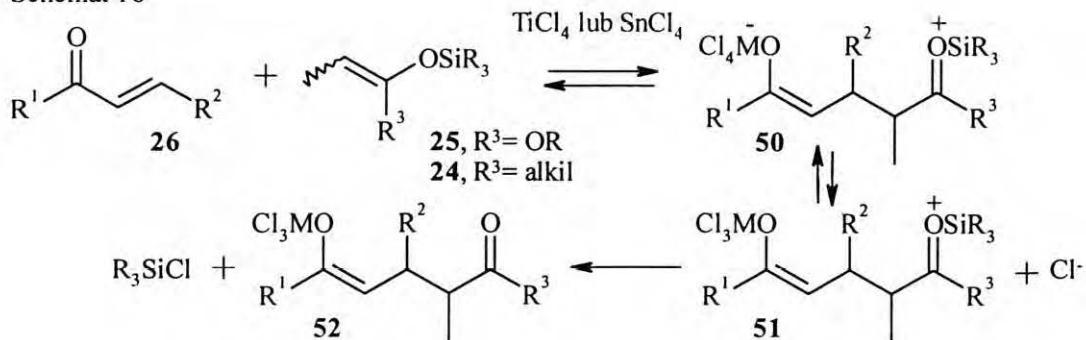


2.5. Mechanizm reakcji Michaela-Mukaiyamy.

Mechanizmowi reakcji Michaela-Mukaiyamy nie poświęcono jak dotąd wiele uwagi. Nie ma też zgodności, a nawet dyskusji pomiędzy poszczególnymi autorami dotyczącymi tej kwestii. Z tego względu mogę przedstawić i komentować jedynie luźne uwagi przytoczone w literaturze, czasami tylko w sposób zdawkowy.

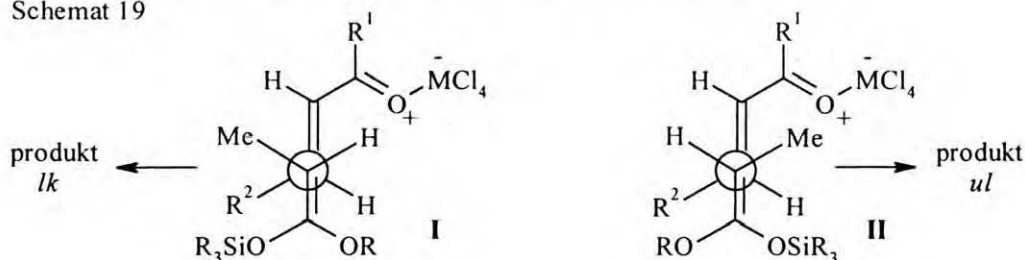
Początkowo założono *a priori*, że mechanizm reakcji Michaela-Mukaiyamy ma wyłącznie charakter addycji nukleofilowej. Badając stereochemię katalizowanej TiCl_4 i SnCl_4 reakcji Michaela-Mukaiyamy, Heathcock²⁵ zauważył, że silylowe acetale ketenów **25**, niezależnie od ich geometrii, z łańcuchowymi enonami **26**, dają w przewadze produkt o konfiguracji względnej *lk* (*syn*), natomiast silylowe etery enoli **24**, również niezależnie od ich geometrii, dają w przewadze produkt *ul* (*anti*). Założył on, że w wyniku reakcji substratów **26** i **25** (lub **24**) powstają w sposób odwracalny intermediały **50** i **51**, po czym następuje nieodwracalnie desilylowanie, dając w rezultacie produkt **52** (schemat 18).

Schemat 18



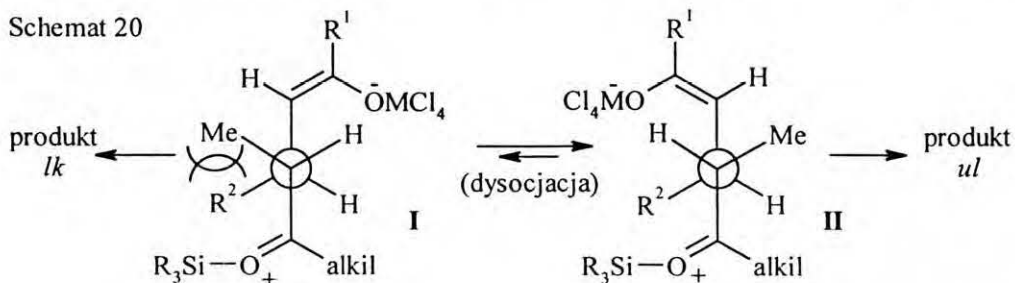
Jeżeli chodzi o stereochemię, to uznano, że w przypadku silylowych acetałów ketenów **25**, etapem decydującym o przebiegu stereochemicznym procesu jest addycja do enonu. W powstającym addukcie **50** jon oksoniowy jest stabilizowany przez elektronodonorową grupę alkoksylową (R_3), co powoduje, że równowaga reakcji jest przesunięta w prawo. Następne etapy są szybsze od rozpadu tego adduktu na substraty, a w rezultacie tworzy się produkt kinetyczny. Ponieważ oddziaływania bezwiazaniowe podczas reakcji w układzie **I** są mniejsze od oddziaływań w układzie **II** (schemat 19) tworzy się produkt o konfiguracji względnej *lk*. Z inspekcji modelu wynika, że oddziaływanie podstawnika R^1 na grupę metylową ma kluczowe znaczenie i jest bardziej istotne od oddziaływania podstawnika R^2 z grupą metylową.

Schemat 19



Natomiast w przypadku silylowego eteru enolu **24**, jon oksoniowy adduktu **50** nie jest stabilizowany i w rezultacie reakcja retro-Michaela współzawodniczy z desilylowaniem. Powoduje to, że o stereochemii decyduje etap powstawania stabilniejszego termodynamicznie adduktu **II** (schemat 20), a więc ostatecznie powstaje produkt o konfiguracji względnej *ul*.

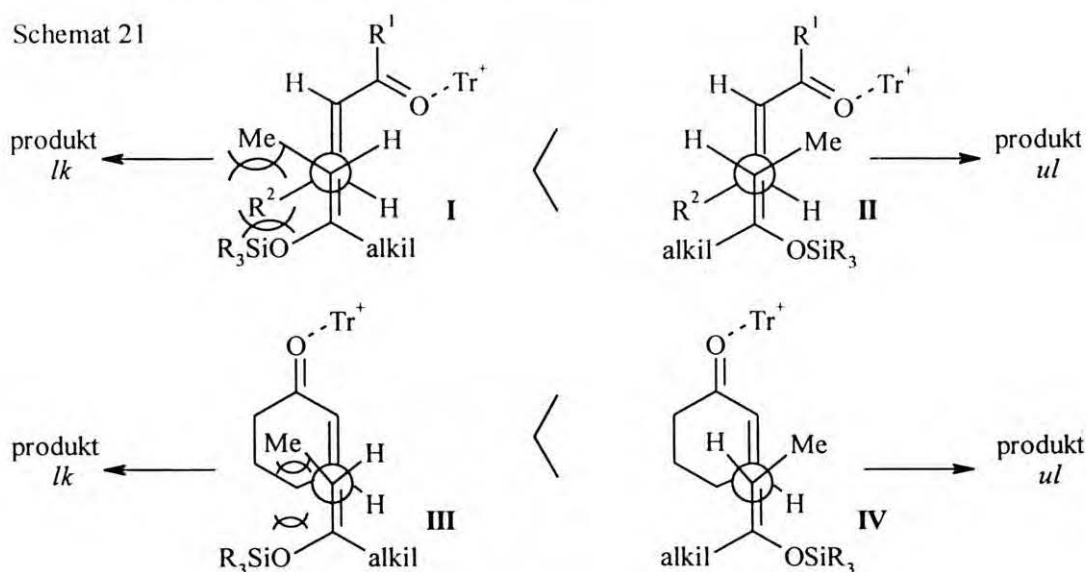
Schemat 20



W mechanizmie tym całkowicie nie wzięto pod uwagę przemieszczenia grupy silylowej od atomu tlenu należącego do acetalu ketenu do atomu tlenu enonu. Kilka lat po sformułowaniu tego mechanizmu Heathcock przyznał¹⁵, że reakcja przebiega w sposób bardziej skomplikowany niż poprzednio przypuszczał. Rozważał też kwestię przeniesienia grupy silylowej (wewnątrz i międzycząsteczkowy), jednak nie sformułował klarownej koncepcji mechanistycznej.

Mechanizmy przedstawione przez Mukaiyamę nie uwzględniają reakcji retro-Michaela. Wyjaśniając powstawanie w przewodzie produktu o konfiguracji *ul* podczas addycji silylowego eteru enolu do enonu cyklicznego lub liniowego, autor sugeruje⁴⁶, że jest to wynikiem oddziaływania grupy metylowej oraz silyloksylowej z grupą R² lub pierścieniem enonu (schemat 21). Oddziaływania te powodują, że podejście reagentów na sposób **II** i **IV** jest preferowane. Autor nie rozważa przypadku, w którym do reakcji użyty jest izomer geometryczny eter enolu (*E*).

Kontynuując te rozważania musielibyśmy uznać, że kluczowe znaczenie ma oddziaływanie grupy metylowej z podstawnikiem R² (lub fragmentem pierścienia). Taki wniosek ma pewne potwierdzenie w wynikach doświadczalnych (tabela 1, str. 9), a mianowicie etery enoli o konfiguracji *Z* reagują w sposób bardziej stereoselektywny w stosunku do eterów enoli o konfiguracji *E* (efekt ten nie jest silnie zaznaczony).

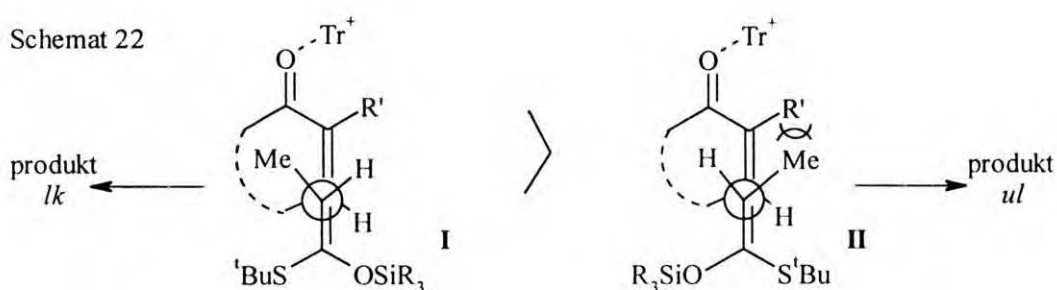


Mechanistyczny obraz reakcji silylowych acetalu ketenów z α,β -nienasyconymi ketonami jest jeszcze bardziej skomplikowany. Przebieg reakcji zależy od tego czy enon zawiera podstawnik w pozycji α winylowej. Fakty doświadczalne, które poprzednio ująłem w tabelach 2 i 3 (str. 10 i 11) krótko omówię niżej.

Dla enonów nie zawierających α -podstawnika kierunek przestrzenny addycji zależy od konfiguracji acetalu ketenu. Acetale ketenów o konfiguracji *Z* dają produkt *ul*, natomiast te o konfiguracji *E* dają produkt *lk*.

Odnosnie addycji z udziałem cyklicznych enonów posiadających α -podstawnik, powstawanie produktu o konfiguracji względnej *lk*, niezależnie od geometrii użytego acetalu ketenu (tabela 3, str. 11), Mukaiyama tłumaczy⁴⁹ oddziaływaniem pomiędzy grupą metylową acetalu ketenu i α -podstawnikiem enonu (schemat 22). Oddziaływania pomiędzy pierścieniem a grupami silyloksylową lub *tert*-butylosiarkową są zaniedbywane, prawdopodobnie ze względu na ich zbliżoną wielkość.

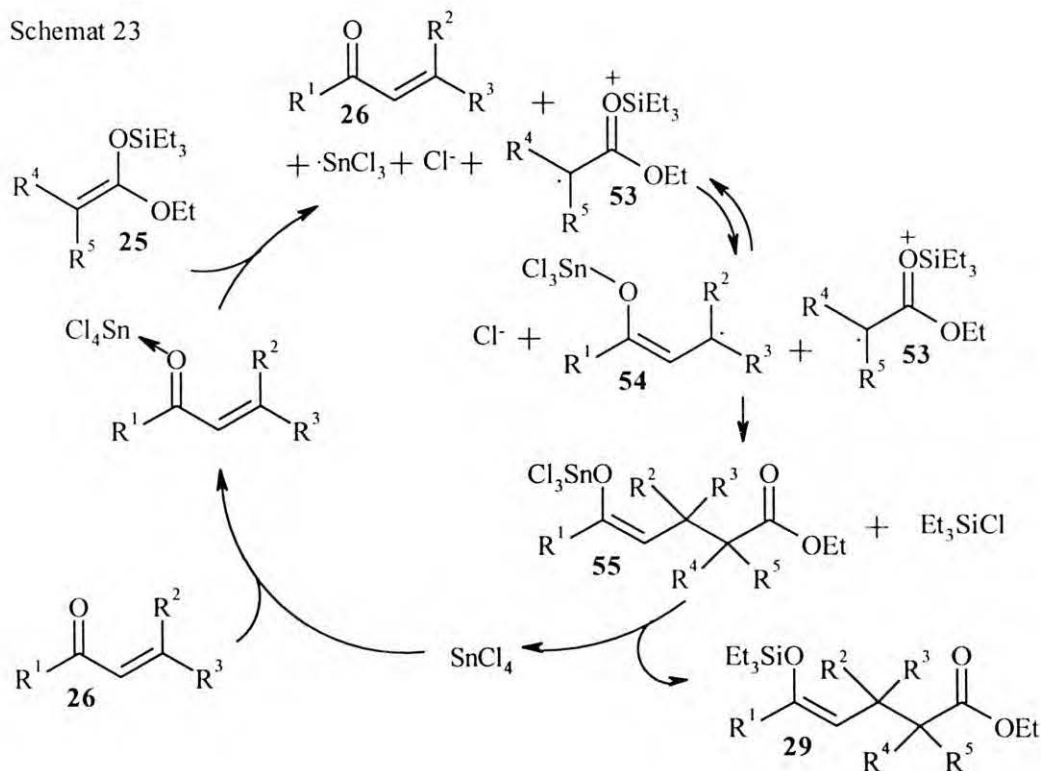
Dyskutowane wyżej wnioski Mukaiyamy znajdują się w pewnej sprzeczności z wynikami tego autora uzyskanymi podczas addycji silylowych acetalu ketenów do enonów nie posiadających α -podstawnika. Wynik stereochemiczny takich reakcji zależy od geometrii acetalu ketenu (tabela 2, str. 10). Ta różnica nie została w pełni wytłumaczona pod względem mechanistycznym.



Stosunkowo niedawno Otera i współpracownicy⁶⁴ opublikowali szereg artykułów dotyczących nowej koncepcji mechanizmu reakcji Michaela-Mukaiyamy. Poddano krytyce mechanizmy oparte na addycji nukleofilowej i wysunięto koncepcję addycji wolnorodnikowej. Zwrócono uwagę na fakt, że w większości przypadków reaktywność acetalu ketenu **25** wzrasta wraz ze wzrostem liczby β -podstawników, co nie jest do pogodzenia z klasycznym mechanizmem addycji nukleofilowej. Zaproponowany mechanizm ilustruje schemat 23. Pierwszy etap polega na przeniesieniu elektronu z acetalu ketenu **25** do katalizatora, z utworzeniem kationorodnika acetalu ketenu **53** i anionorodnika katalizatora. Anionorodnik SnCl_4^- spontanicznie rozpada się wytwarzając SnCl_3 i Cl^- . Rodnik SnCl_3 reaguje następnie z α -enonem **26** na sposób 1,4, dając w rezultacie rodnikoenolan **54**, który reaguje kolejno z kationorodnikiem **53**, dając cynowy enolan produktu Michaela **55**. Ostatecznie wymiana podstawnika cynowego na krzem prowadzi do silylowego eteru enolu **29** i odtwarza katalizator.

Autorzy japońscy nie wykluczają całkowicie mechanizmu jonowego. Uważają oni, że

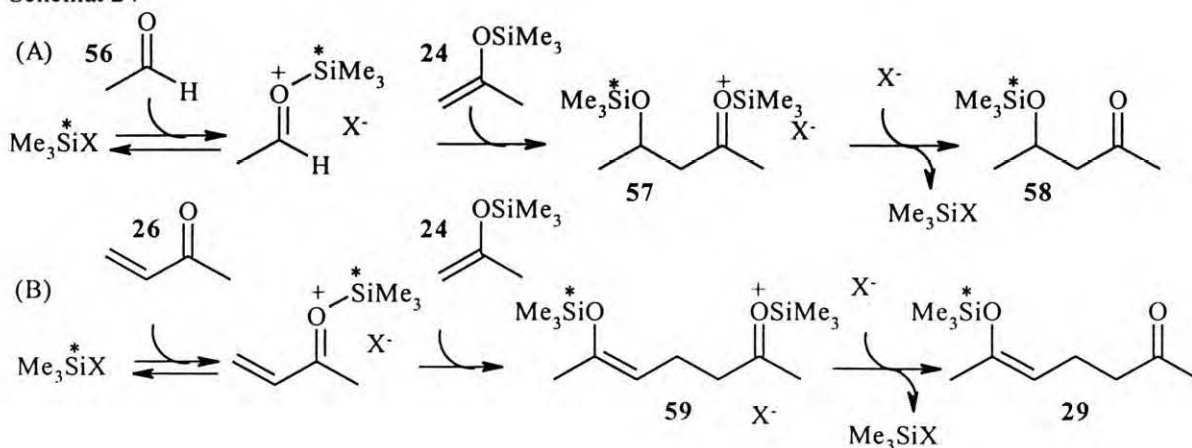
mechanizm oparty na nukleofilowej addycji, może dominować wtedy, gdy acetal ketenu **25** ma duże podstawniki lub gdy katalizatorem jest kwas Lewisa o dużym powinowactwie do tlenu i łatwo tworzący kompleks z α -enonem **26**. Zakładają oni, że reakcje nukleofilowe wykazują wyższą stereoselektywność niż rodnikowe. Na tym gruncie tłumaczą np. lepsze wyniki stereochemiczne w przypadku *O,S*-acetalu ketenów (o wyższym potencjale jonizacji) w porównaniu z *O,O*-acetalami ketenów.



Nie można przeczyć faktu, że reakcja Michaela-Mukaiyamy wchodzi w skład rodziny pokrewnych przemian związków krzemoorganicznych. Innymi przedstawicielami tej rodziny są reakcja aldolowa Mukaiyamy oraz tak zwana reakcja Sakurai. Badania nad tą reakcją muszą mieć z tego względu znacznie szerszy zakres. Interesującą sugestię mechanizmu reakcji aldolowej w wersji Mukaiyamy oraz reakcji Sakurai przedstawił Bosnich⁶⁵. Postulował on że, właściwym katalizatorem tej reakcji jest jon Me_3Si^+ , a katalizator “zewnętrzny” (np. sole tritylowe) służy tylko do jego wytworzenia (schemat 24, część (A)). Podczas dodawania katalizatora “zewnętrznego” (MX) niewielkie ilości wody, zawsze obecne w środowisku, powodują, że część katalizatora ulega hydrolizie do kwasu, który z kolei reaguje z silylowym acetalem ketenu lub eterem enolu tworząc Me_3SiX . Sól ta jest bezpośrednim źródłem jonu Me_3Si^+ . Propozycję mechanistyczną dla reakcji Michaela-Mukaiyamy nakreśliłem w dolnej

części schematu (schemat 24, część(B)). Niewątpliwie propozycje Bosnicha mogą mieć istotne znaczenie dla wyjaśnienia przebiegu reakcji Michaela-Mukaiyamy.

Schemat 24



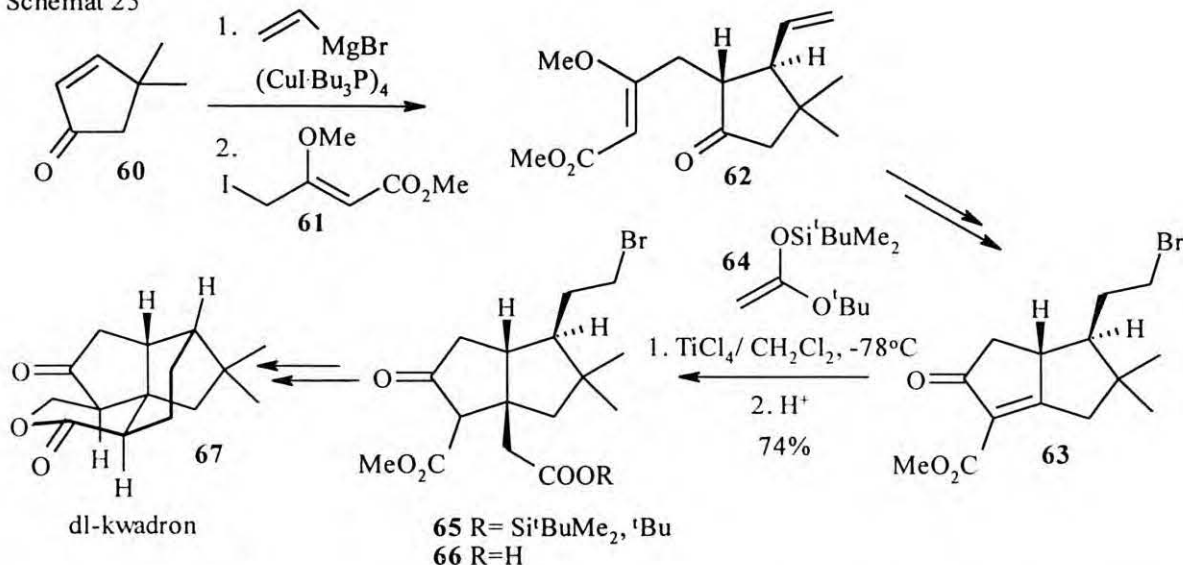
2.6. Wybrane przykłady zastosowania reakcji Michaela-Mukaiyamy do syntezy produktów naturalnych.

Mimo potencjalnej użyteczności reakcji Michaela w wersji Mukaiyamy, jej obecne zastosowanie w syntezach produktów naturalnych nie jest szerokie. Niewielkie zainteresowanie tą reakcją można przypisać nie tylko stosunkowo krótkiemu okresowi jaki upłynął od jej odkrycia, ale również szeregowi niejasności dotyczących stosowanych katalizatorów. Gromadząc literaturę odniosłem wrażenie, że poszukiwania katalizatorów w znacznym stopniu mają charakter powierzchowny i przejawiają się włączaniem coraz to nowych związków typu kwasu Lewisa do grupy inicjatorów reakcji Michaela-Mukaiyamy. Tylko nieliczne katalizatory poddano dokładniejszym badaniom, na przykład, pod względem zależności stereochemicznych reakcji. Do chwili obecnej uciekano się do stosowania reakcji Michaela-Mukaiyamy, głównie wówczas, gdy próby zastosowania klasycznej reakcji Michaela zakończyły się niepowodzeniem. Niżej przedstawiam te syntezy, które uważam za najciekawsze z punktu widzenia stereochemii reakcji jak również ilustracji przykładów sprzężonej addycji w warunkach kwaśnych.

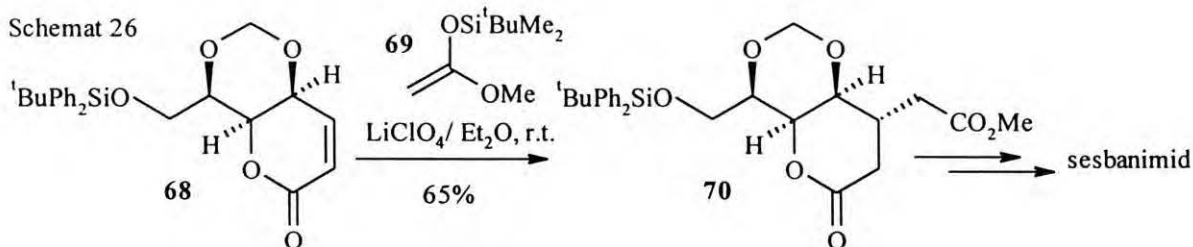
Jedno z pierwszych chronologicznie zastosowań reakcji Michaela-Mukaiyamy znalazłem w syntezie *dl*-kwadronu 67, przeprowadzonej przez zespół Danishefskyego⁶⁶. Za pomocą tej reakcji dobudowano jednostkę octanową do α,β -nienasyconego związku karbonylowego 63 (schemat 25). Jakkolwiek otrzymany addukt 65 był mieszaniną estrów *tert*-butylowego i *tert*-butylodimetylosililowego, uzyskano pełną selektywność tworzenia wiązania C-C. Efekt powstawania mieszaniny estrów przy zastosowaniu acetalu ketenu będącego pochodną estrów *tert*-butylowych w reakcji katalizowanej TiCl_4 był również odnotowany, między innymi, przez Heathcocka²⁵.

Można przypuszczać, że reakcja Michaela akceptora **63** z użyciem anionu octanowego lub jego odpowiednika prowadziłyby do produktu ubocznego, powstającego na koszt istniejącego w cząsteczce wiązania C-Br. Możliwy jest też cały szereg katalizowanych zasadami, wewnątrzcząsteczkowych cyklizacji związków **63** i **65**.

Schemat 25



Podobna operacja syntetyczna została przeprowadzona przez zespół Grieco⁶⁷ w jednym z etapów syntezy sesbanimidu A (dotąd ukazał się tylko komunikat wstępny). Jako akceptora Michaela użyto bicykliczny nienasycony lakton **68**, drugim komponentem była pochodna dimetylo-*tert*-butylosililowa octanu metylu **69** (schemat 26). Reakcję prowadzono w eterze etylowym, a jako katalizatora użyto nadchloranu litu. Otrzymano produkt **70** z dość dobrą wydajnością. W świetle prac Danishefskiego i Otery, które omówię niżej (patrz schematy 40 i 41, str. 30 i 31), przestrzenny przebieg tej reakcji jest anomalny, gdyż można było sądzić, że utworzenie wiązania C-C nastąpi po tej samej stronie pierścienia, po której jest wiązanie C-O w pozycji δ . Ponieważ jednak substratem tutaj jest związek bicykliczny można przypuszczać, że preferowana jest addycja “egzo”.

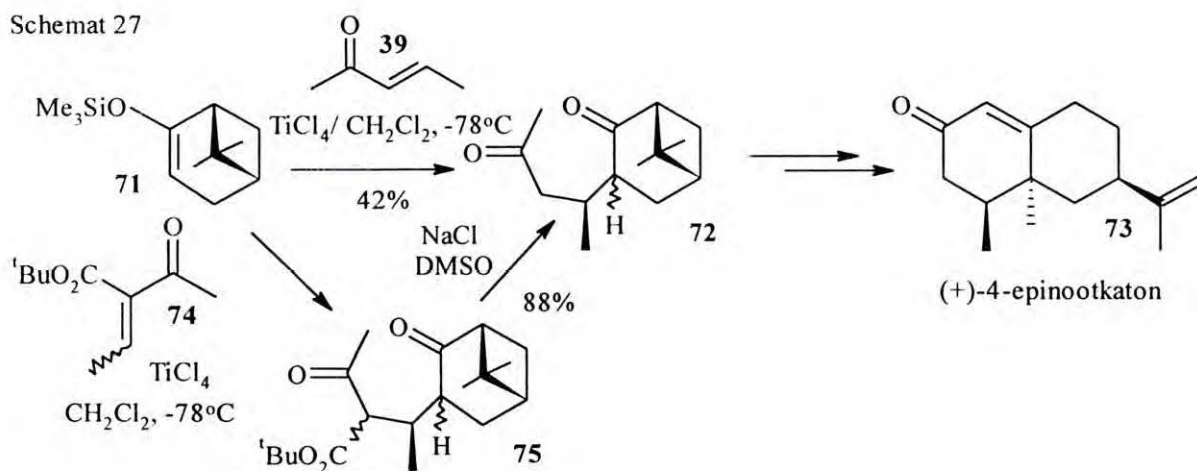


W omawianych dwóch syntezach akceptorami Michaela były cykliczne α,β -nienasycone związki karbonylowe. Szczególną pozycję wśród akceptorów Michaela zajmuje keton metylowo

winylowy, zarówno ze względu na dostępność jak i wielostronność zastosowania. Dobrze znana wadą tego odczynnika jest łatwość polimeryzacji, chociaż opracowano liczne metody pozwalające zmniejszyć uciążliwość tej reakcji ubocznej⁶⁸. Z tych względów szczególnie interesujące było zastosowanie ketonu metyloowo winylowego i jego liniowych analogów w reakcji Michaela-Mukaiyamy.

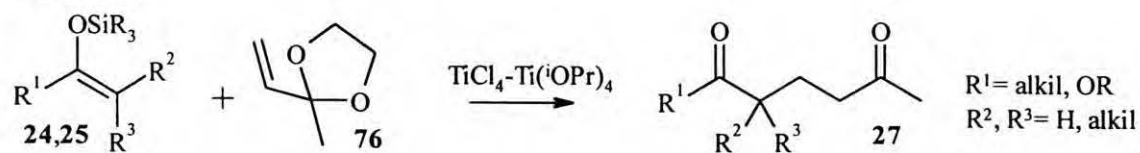
Dobry wgląd w zagadnienie reaktywności łatwo polimeryzujących, łańcuchowych α,β -nienasyconych ketonów, daje praca Yoshikoshiego i współautorów⁶⁹, dotycząca syntezy (+)-4-epinootkatonu **73**, w której stosowano pent-3-en-2-on **39** (schemat 27). Sililowy eter enolu **71** używany w tej reakcji, został otrzymany z (+)-nopinonu. Jak pokazano na schemacie, reakcja tych komponentów dała oczekiwany produkt **72**, jednak z niską wydajnością (42%). Przy użyciu "podwójnie aktywowanego" akceptora, jakim był 2-etylidenoacetylooctan *tert*-butylu **74**, otrzymano produkt **75**, którego dekarboksylacja dostarczyła intermediat **72** ze znacznie wyższą łączną wydajnością (88%). Trudno rozstrzygnąć, czy różnica pomiędzy enonem **39** i ketoestrem **74** polega na ich elektrofilowości, czy też na zdolności do polimeryzacji.

Schemat 27



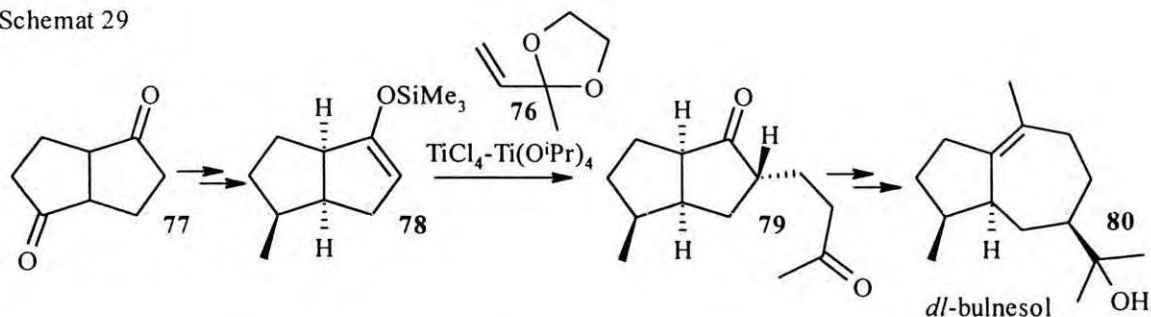
Odnosnie samego ketonu metyloowo winylowego, to już pierwsza praca Mukaiyamy¹⁴ zawierała próbę użycia do tego enonu. Przy stosowaniu kilku różnych donorów oraz TiCl_4 otrzymywano produkty z niską wydajnością. Podniesienie wydajności uzyskano poprzez zmianę katalizatora na $\text{TiCl}_4\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ oraz zastosowanie⁷⁰ jako akceptora łatwej do otrzymania pochodnej - 2-metylo-2-winylo-dioksolanu **76** (schemat 28). Metoda oparta na użyciu ketalu **76** i katalizatorów tytanowych została przebadana dla szeregu cyklicznych sililowych eterów enoli **24** oraz sililowych acetalu ketonów **25** przez Huffmana i współpracowników⁷¹. Uzyskano bardzo zachęcające wyniki. Wydajności wynosiły od 63% ($\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$) do 90% ($\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}^3 = \text{Me}$).

Schemat 28



W złożonych syntezach, metodę “ketalową” zastosowali Sakai i współpracownicy⁷². Opisali oni syntezę *dl*-bulnesolu **80** (schemat 29), w której stosuje się związek **79** jako kluczowy intermediat. Związek ten został otrzymany w wyniku katalizowanej mieszaniną $\text{TiCl}_4\text{-Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ addycji silylowego eteru enolu **78** do ketalu **76**. Niestety zarówno wydajności jak i dokładne warunki prowadzenia reakcji nie zostały podane.

Schemat 29



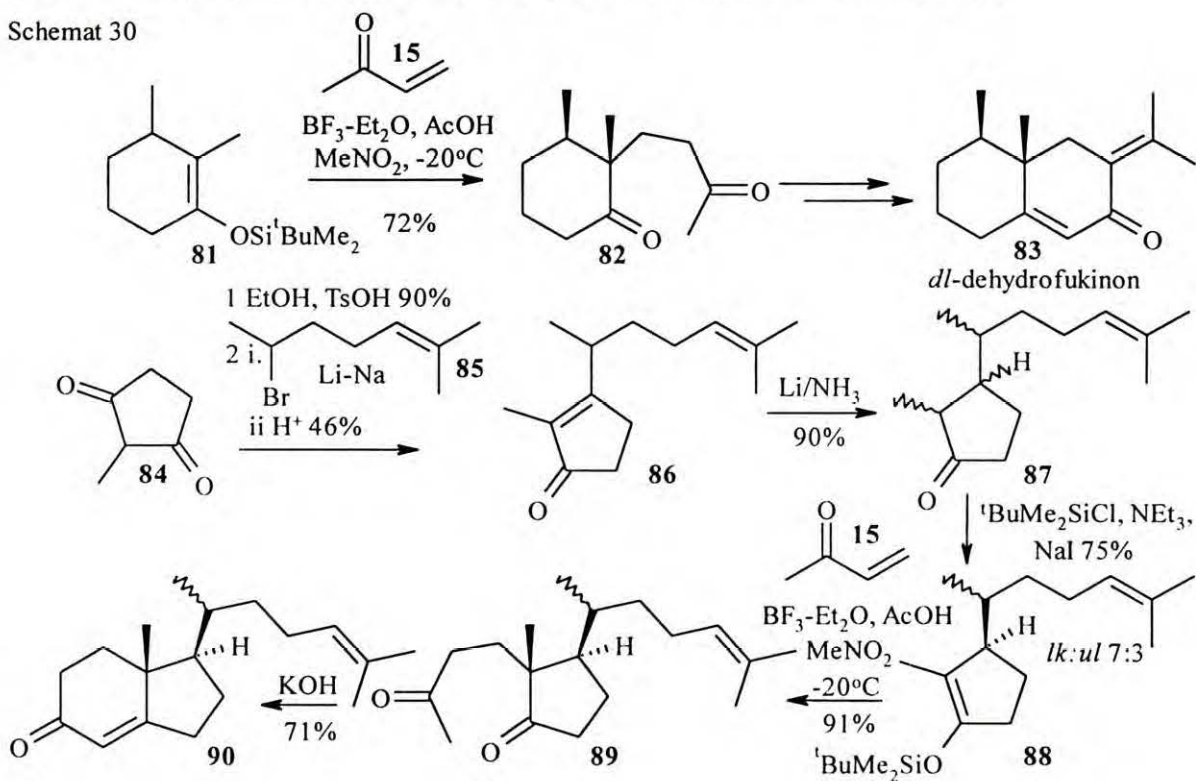
W kolejnej pracy Duhamel i współpracownicy⁷³ stosowali jednak addycję z użyciem niemodyfikowanego ketonu metyloво winylowego. Uzyskali oni dobre wyniki prowadząc reakcję silylowego eteru enolu i ketonu metyloво winylowego w nitrometanie w temperaturze $-20\text{ }^\circ\text{C}$ wobec $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ i czynnika protonującego (alkoholu lub kwasu karboksylowego).

Metodykę tę ilustrują dwa przykłady syntez pochodnych dekaliny **83** i hydrindanu **90** (schemat 30).

Chcę omówić nieco szerzej tę ostatnią syntezę, gdyż ten sam związek **90** również otrzymałem, co przedstawię w badaniach własnych. W omawianej pracy, jako substratu użyto 2-metylocyklopenta-1,3-dionu **84**, który po selektywnym zabezpieczeniu jednej grupy karbonylowej, alkilowano związkiem metaloorganicznym otrzymywanym *in situ* z bromku **85**. Hydroliza otrzymanego adduktu w warunkach kwaśnych pozwoliła na jednoczesne uwolnienie grupy ketonowej i eliminację grupy hydroksylowej. Doprowadziło to z niewielką wydajnością sumaryczną do enonu **86**. Dalej zastosowano redukcję wiązania podwójnego enonu **86** litem w ciekłym amoniaku, otrzymując keton **87**, będący mieszaniną diastereoizomerów w odniesieniu do wszystkich trzech centrów chiralnych. Po przekształceniu ketonów **87** w *tert*-butylodimetylosilylowy eter enolu **88**, stwierdzono, że jest on mieszaniną diastereoizomerów na atomach węgla C_{17} i C_{20} w stosunku *lk:ul* 7:3 (wg. $^1\text{H NMR}$). Mieszanin diastereoizomerów nie

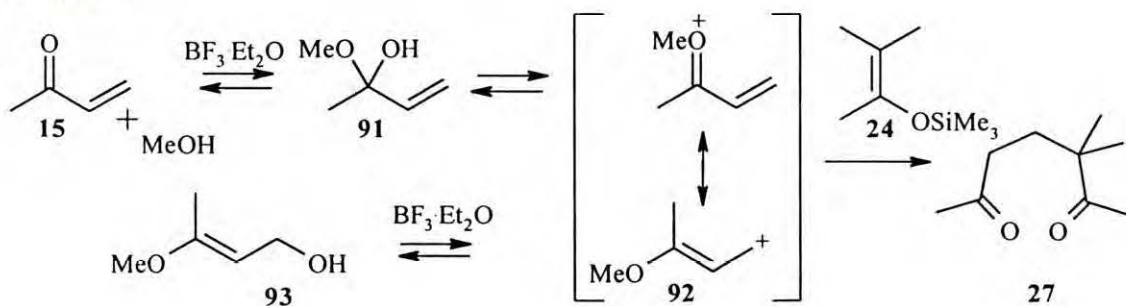
udało się autorom rozdzielić na żadnym z etapów syntezy. Sililowe etery enolu **88** poddano reakcji z ketonem metyloво winylowym **15**. Otrzymano diketony **89**, które po kondensacji dały odpowiednie pochodne hydrindanu **90** (wydajności podano na schemacie 30).

Schemat 30



Autorzy uważają, że hemiacetal typu **91** (schemat 31), który jest źródłem karbokationu **92** reagującego z donorem **24**, tworzy się *in situ* w tej reakcji ze względu na obecność alkoholu. Tym też tłumaczą stosunkowo dobre wyniki ketonu metyloво winylowego. W pewnym stopniu te konkluzje mechanistyczne są udokumentowane zastosowaniem alkoholu allilowego **93**, jako odpowiednika ketonu metyloво winylowego⁷⁴.

Schemat 31



Z mojego punktu widzenia istotne są trzy kwestie:

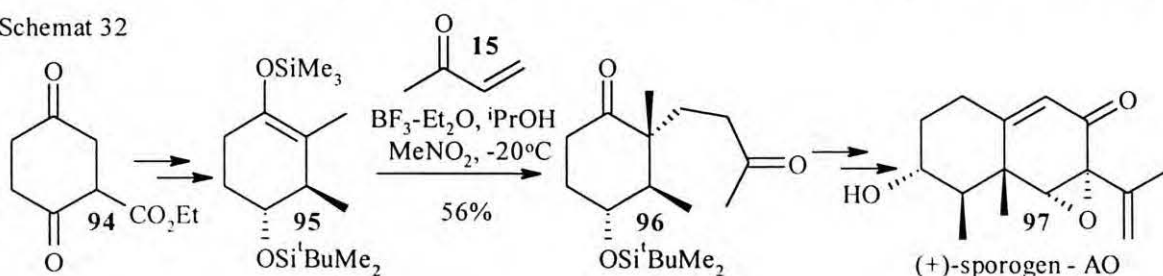
- polimeryzacja samego ketonu metyloво winylowego, co już zostało wspomniane.
- protonowanie, które może przeciwdziałać addycji więcej niż jednej cząsteczki ketonu metyloво

winylowego (co można nazwać przeciwdziałaniem tworzenia oligomerów na podstawie wyjściowego sililowego eteru enolu).

-właściwości katalityczne kompleksu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ - nitrometan.

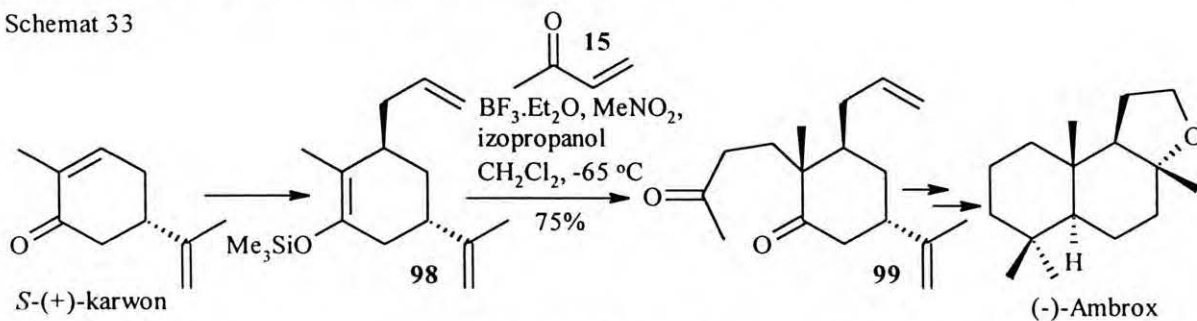
Z procedury opracowanej przez Duhamela, skorzystali z umiarkowanym powodzeniem Kitahara i współpracownicy⁷⁵ w syntezie sporogenu **97** (schemat 32) (izoprenoidu wydzielonego z mikroorganizmów *Aspergillus oryzae*). Jako substratu do reakcji Michaela-Mukaiyamy użyli oni cyklicznego sililowego eteru enolu **95**, który jest podobny do związku **81** (schemat 30, str. 24) użytego przez autorów francuskich. Przy zastosowaniu związku **95** wydajność wyniosła 56%.

Schemat 32



Natomiast o niezadawalających wynikach donieśli de Groot i współpracownicy⁷⁶. Podjęli oni syntezę (-)-Ambroxu[®] (schemat 32), który jest stosowany w przemyśle kosmetycznym, z *S*-(+)-karwonu. Plan syntezy przewidywał najpierw addycję grupy alkilowej na zasadzie reakcji Michaela, z sililowaniem bezpośredniego produktu addycji, a następnie dodanie ketonu metylowo winylowego w reakcji Michaela-Mukaiyamy. Pierwszy etap udało się przeprowadzić, natomiast w drugim napotkano na trudności, gdyż w reakcji powstawała znaczna ilość produktu hydrolizy intermediatu **97**. Autorzy ci ostatecznie uzyskali zamierzony produkt pośredni **99** z dość dobrą wydajnością (75%). Przeprowadzili oni jednak gruntowne badania, w rezultacie których zmienili szereg parametrów odtwarzanej reakcji, a mianowicie obniżyli temperaturę do -65°C (zamiast -20°C), zmienili rozpuszczalnik z nitrometanu na chlorek metylenu, ale z dodatkiem 2 równoważników nitrometanu oraz zmienili kolejność dodawania odczynników. Transformacji **99** do Ambroxu jak dotąd nie opublikowano.

Schemat 33

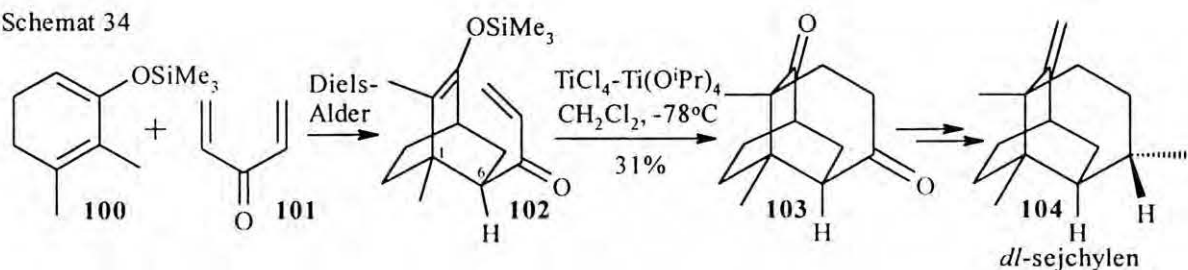


Na zakończenie chciałbym wspomnieć, że o dobrych wynikach stosowania ketonu metylowo

winylowego jako akceptora w reakcji Michaela-Mukaiyamy donieśli Otera i współpracownicy, stosując jako katalizator $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^{35a} oraz Ranu i współpracownicy⁷⁷, którzy użyli tlenek glinu impregnowany ZnCl_2 .

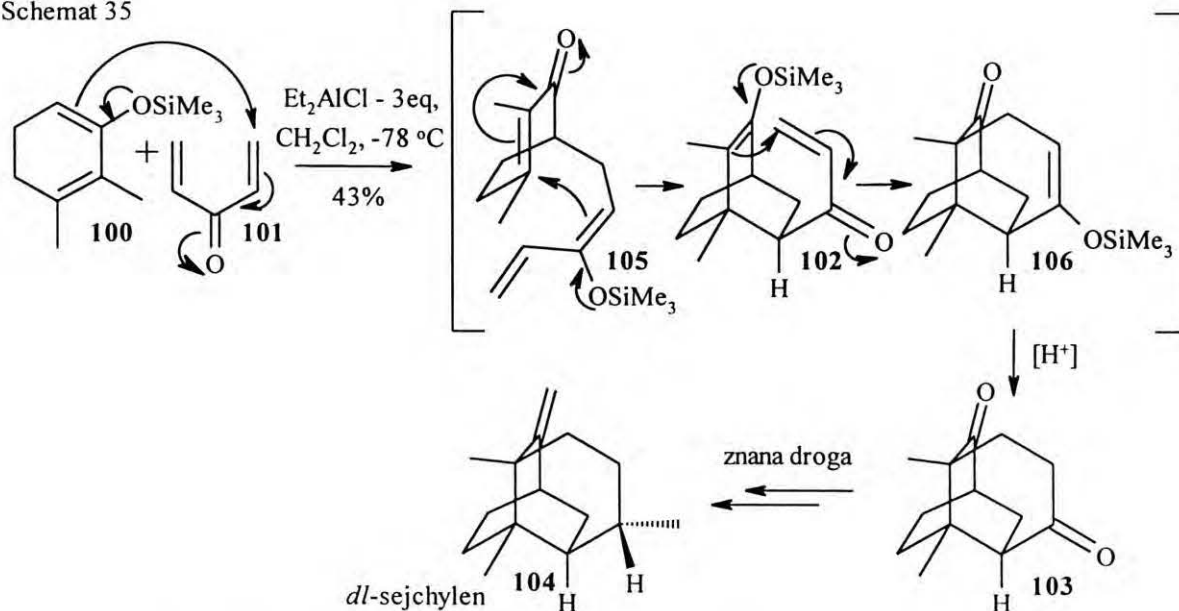
Jednym z kluczowych etapów totalnej syntezy seskwiterpenu *dl*-sejchylenu **104**, przeprowadzonej w zespole Junga⁷⁸, była wewnątrzcząsteczkowa reakcja Michaela-Mukaiyamy. W syntezie tej otrzymano z doskonałą wydajnością bicykliczny intermediat **102** (schemat 34) w reakcji Dielsa-Aldera. Związek ten cyklizowano pod wpływem mieszaniny TiCl_4 - $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, otrzymując produkt tricykliczny **103** z wydajnością 31%. W dalszej syntezie terpenoidu grupę ketonową zamieniono na metylenową oraz wprowadzono grupę metylową, stosując, w zasadzie, znane techniki. Autorzy podkreślają, że oprócz produktu wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji (związku **103**), otrzymali również produkt reakcji retro-Michaela (z rozzerwaniem w związku **102** wiązania pomiędzy węglami C_1 i C_6). Produkt taki przeważał w warunkach zasadowych.

Schemat 34



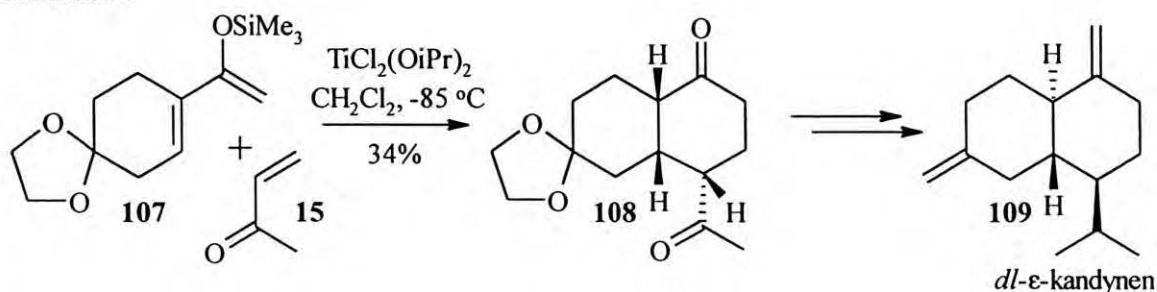
Kontynuując prace Junga (patrz schemat 34) nad konstrukcją trójcyklicznego szkieletu sejchylenu, Hagiwara i współpracownicy⁷⁹ postanowili zastąpić dwuetapowy proces, obejmujący reakcję Dielsa-Aldera i następującą po niej reakcję Michaela-Mukaiyamy, jednoetapowym procesem zawierającym trzy tandemowe reakcje Michaela-Mukaiyamy. Do syntezy użyli oni, tak jak poprzednio, sililowy eter enolu **100** oraz diwinyloketon **101** i katalizator TiCl_4 - $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (schemat 35). W wyniku reakcji otrzymano oczekiwany produkt **103** z wydajnością 20%. Zamiana katalizatora na Et_2AlCl pozwoliła na podniesienie wydajności do 42%. Wykazano, że przerwanie reakcji w -80°C pozwala wydzielić produkt hydrolizy związku **105**. Ponieważ związek **105** powstaje w wyniku pojedynczej reakcji Michaela, jednoznacznie wskazuje to, zdaniem autora, na trójstopniową drogę powstawania produktu **103**.

Schemat 35



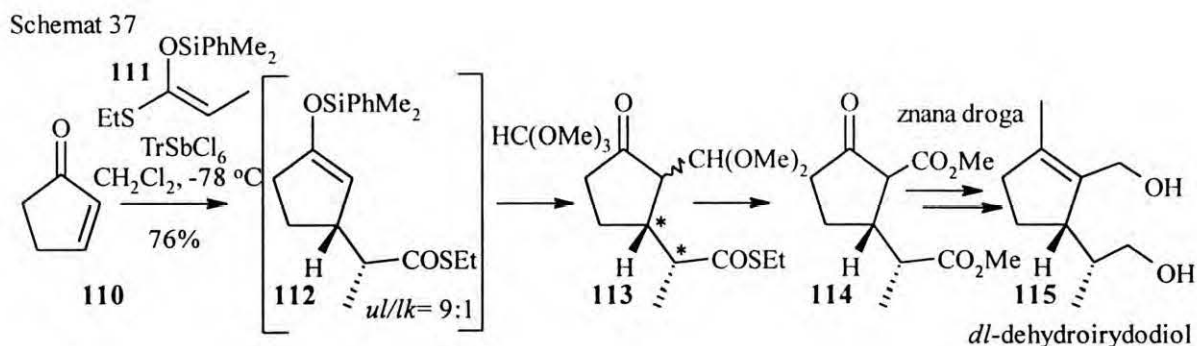
Wykorzystując badania nad jednostopniową (opartą na podwójnej reakcji Michaela Mukaiyamy) syntezą podstawionych 2-dekalonów z silylowych eterów enoli 1-acetylocykloheksenów i α,β -nienasyconych związków karbonylowych, Hagiwara i współpracownicy⁸⁰ zrealizowali syntezę *dl*- ϵ -kandynenu **109** (schemat 36). Jako akceptor Michaela autorzy ci stosowali keton metylowo winylowy, jednak cechą odróżniającą ten przypadek od uprzednio opisanych jest to, że możliwość oligomeryzacji jest w tym przypadku ograniczona, ze względu na konkurencyjną reakcję wewnątrzcząsteczkową. Ponieważ produkt **108** może powstawać w reakcji Diels-Aldera, przeprowadzono reakcję substratów **107** i **15** w obecności fumaranu dietylu i wyodrębniono jako jedyny produkt diketon **108**. Ponadto w wyniku reakcji silylowego eteru enolu **107** z 3-trimetylosililo-3-buten-2-onem jako jeden z produktów wydzielono addukt, powstający w wyniku “pojedynczej” reakcji Michaela-Mukaiyamy. Autorzy przypuszczają, że dalsze prace z zastosowaniem optycznie czynnych estrów 8-arylomentolowych kwasu akrylowego, zamiast ketonu metylowo winylowego, umożliwią im przeprowadzenie tej syntezy w sposób enancjoselektywny⁸¹.

Schemat 36



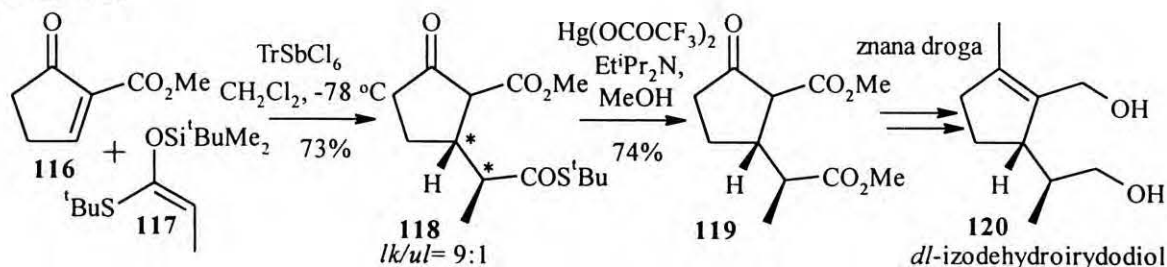
W omawianych dotąd syntezach związków policyklicznych diastereoselektywność reakcji wynikała z budowy enonu. Opracowanie nowych katalizatorów umożliwiło przeprowadzenie reakcji w sposób diastereoselektywny, poniekąd niezależny od budowy substratów. Jak już pisałem w poprzednim rozdziale, najlepiej poznanymi katalizatorami tego typu są sole tritylowe (TrClO_4 i TrSbCl_6). W celu zilustrowania użyteczności katalizatorów tritylowych Mukaiyama przeprowadził szereg syntez.

Pierwsza⁴⁸ z nich wykorzystuje kolejno po sobie następujące addycję Michaela-Mukaiyamy oraz reakcję aldolową w stereoselektywnej syntezie związku **114** (formalnie *dl*-dehydroirydodiolu **115**) (schemat 37). W wyniku addycji, *O,S*-silylowego acetalu ketenu **111**, do cyklopentenonu **110**, powstaje produkt pośredni **112**, który w tym samym naczyniu reakcyjnym (bez zmiany katalizatora) traktowano ortomrówczanem metylu, otrzymując acetal **113** z wysoką diastereoselektywnością, o konfiguracji *ul* wokół zaznaczonych atomów węgla. Opracowano również warunki zamiany estru tioetylowego (**113**) na metylowy (**114**), z użyciem trifluorooctanu rtęci w metanolu. Warunki transestryfikacji były istotne ze względu na możliwość izomeryzacji centrum chiralnego w pozycji α do grupy tioestrowej.



Następnie Mukaiyama⁴⁹ przeprowadził stereoselektywną syntezę znanego związku **119** (schemat 38), który był jednym z intermediatów w syntezie *dl*-izodehydroirydodiolu **120**, będącego diastereoizomerem w stosunku do uprzednio otrzymanego związku **114** (schemat 37). W wyniku katalizowanej heksachloroantymonianem tritylu addycji *O,S*-silylowego acetalu ketenu **117** do karbometoksycyklopentenonu **116**, a następnie hydrolizy bezpośredniego produktu, otrzymano z wysoką diastereoselektywnością addukt **118** o oczekiwanej konfiguracji *lk* (warto zwrócić uwagę, że względna konfiguracja na zaznaczonych centrach jest odwrotna do uzyskanej w addycji Michaela-Mukaiyamy z udziałem cyklopentenonu w przedstawionej już syntezie *dl*-dehydroirydodiolu **115**).

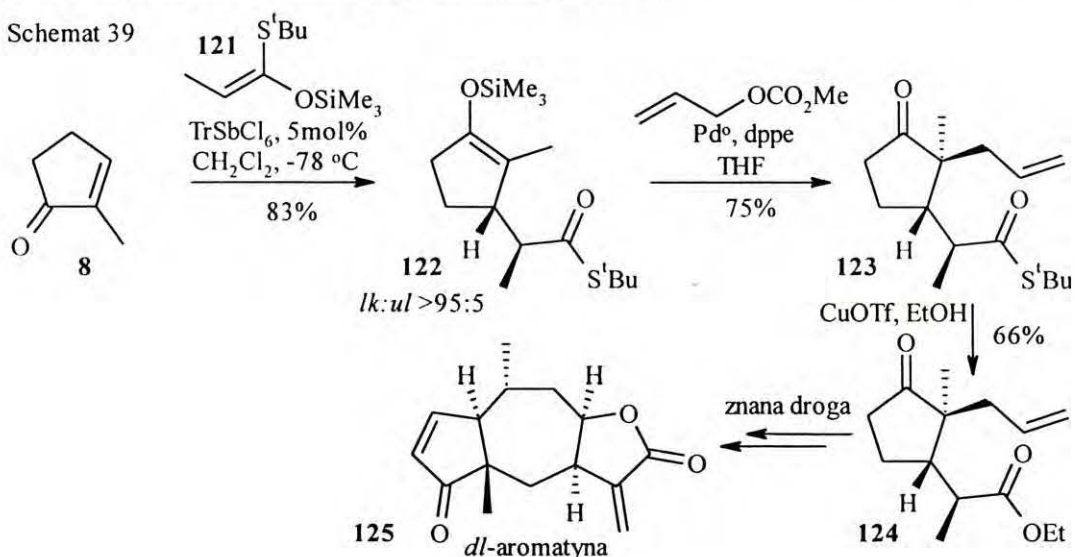
Schemat 38



Przebiegająca z tym samym skutkiem stereochemicznym reakcja Michaela-Mukaiyama addycji *O,S*-silylowego acetalu ketenu **121** do metylcyklopentenonu **8** została wykorzystana przez Mukaiyamę⁴⁹, w syntezie znanego związku **124** będącego intermediatem w syntezie *dl*-aromatyny **125** (schemat 39). Synteza ta miała na celu potwierdzenie stereochemii związku **122**. Dalszy ciąg syntezy polegał na allilowaniu metodą Tsuji¹² wydzielonego silylowego eteru enolu **122**, a następnie jego transestryfikacji.

Zbliżona koncepcyjnie do tej syntezy jest, opisana już we wstępie, synteza układu pierścieni CD-łańcuch boczny steroli i witaminy D_3 (schemat 3, str. 3).

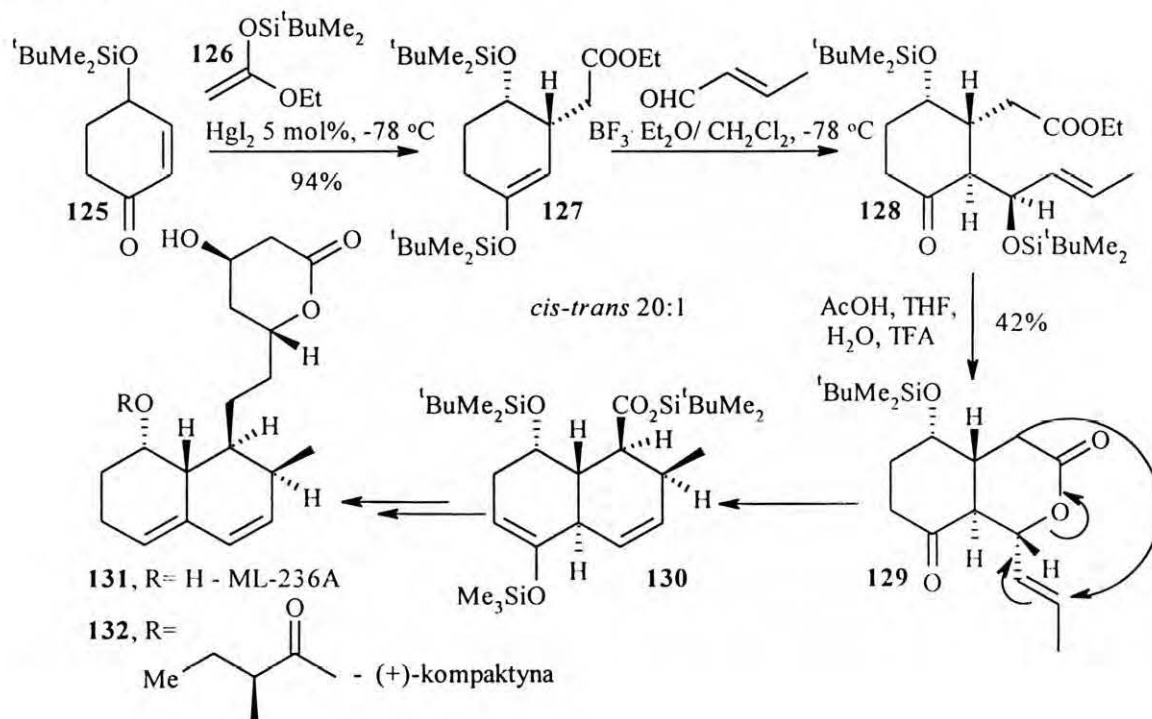
Schemat 39



W syntezie (+)-kompaktyny (**132**) oraz jej analogu nazwanego ML-236A (**131**) opracowanej w zespole Danishefskiego⁸² jedną z kluczowych reakcji jest katalizowana HgI_2 reakcja Michaela-Mukaiyama silylowego acetalu ketenu **126** i cyklicznego enonu **125** posiadającego grupę silyloksylową (schemat 40). Addycję tę połączono z reakcją aldolową, jednakże w tym przypadku konieczne było wydzielenie i oczyszczenie intermediatu **127**. Reakcja przebiegała z bardzo wysoką stereoselektywnością z utworzeniem wiązania C-C po tej samej stronie pierścienia, po której znajduje się grupa silyloksylowa⁸³. W kolejnej reakcji silylowy eter enolu **127** traktowano aldehydem krotonowym w obecności $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. Jak wynika z publikacji, związku **128** nie

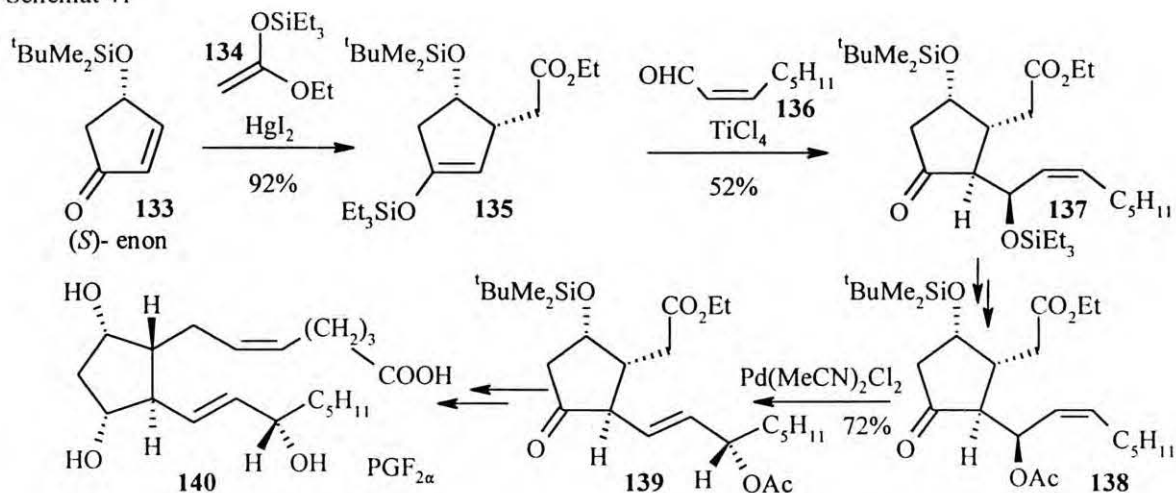
wydzielano, a wobec tego nie jest całkiem jasne w jaki sposób autorzy dokonali przypisania konfiguracji na dwóch tworzących się centrach chiralnych. Cyklizacja tego intermediatu dała związek **129** (z łączną wydajnością dwóch etapów 42%). Związek **129** przekształcono w *tert*-bytylodimetylosililowy acetal ketenu (nie uwzględniony na schemacie) i poddano przegrupowaniu Claisena-Irelanda, uzyskując układ dekaliny **130**. Głównymi etapami dalszego ciągu syntezy kompaktyny są: przedłużenie łańcucha i konstrukcja pierścienia laktonowego.

Schemat 40

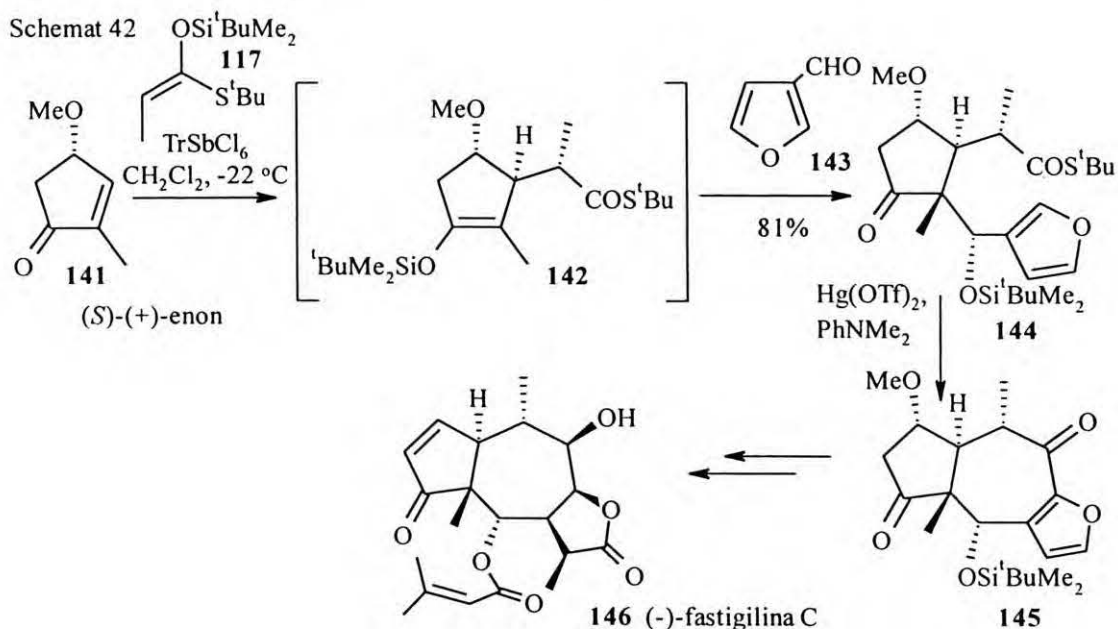


W podobny sposób, zrealizowano⁸⁴ syntezę prostaglandyny PGF_{2α} (**140**, schemat 41). Kluczowym etapem jest addycja acetalu ketenu **134** do chiralnego enonu **133**, z utworzeniem sililowego eteru enolu **135**. Jak i w poprzedniej syntezie podstawniki znalazły się we względnej konfiguracji *syn* (*cis*). Później Otera wykazał⁸⁵, że taka stereochemia addycji jest charakterystyczna dla dwuwęglowych acetalu ketenów (pochodnych kwasu octowego), natomiast przy użyciu pochodnych kwasu propionowego i kwasów o dłuższym łańcuchu węglowym otrzymuje się głównie produkt *anti* (*trans*). Związek **135** w reakcji aldolowej z (*Z*)-oktenalem **136**, dał pochodną **137**, która jest znanym produktem pośrednim w syntezie prostaglandyny PGF_{2α}. Dalsza transformacja **137** do **140** wychodzi poza ramy tego przeglądu. Chciałbym tylko zwrócić uwagę na interesującą, katalizowaną palladem izomeryzację allilowego octanu **138** do **139**, która jest podobna do tak zwanej “inwersji Storka-Untcha”⁸⁶.

Schemat 41



W nieco podobny sposób Tanis i współpracownicy⁸⁷ rozpoczęli syntezę (-)-fastigiliny C 146 (schemat 42). Jako substratu użyli chiralnego metoksyenonu 141. Związek ten w reakcji z trójwęglowym *O,S*-acetalem ketenu 117 wobec katalizatora trytylowego utworzył produkt sprzężonej addycji 142. Eteru siliowego 142 nie wydzielano, natomiast traktowano w tym samym naczyniu reakcyjnym aldehydem 143. Uzyskano intermediat 144 z wysoką stereoselektywnością, co dotyczy wszystkich utworzonych centrów chiralnych. Należy zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do poprzedniej syntezy, nowe wiązanie C-C utworzone w reakcji Michaela Mukaiyamy jest w orientacji *trans* do grupy metoksylowej, a o różnicy pomiędzy 117 (trzywęglowy acetal ketenu) i 134 (dwuwęglowy acetal ketenu) wyżej wspomniałem. Wydajność tych dwóch przejść była bardzo wysoka. Koncepcja dalszej syntezy produktu naturalnego jest zaznaczona na schemacie 42.

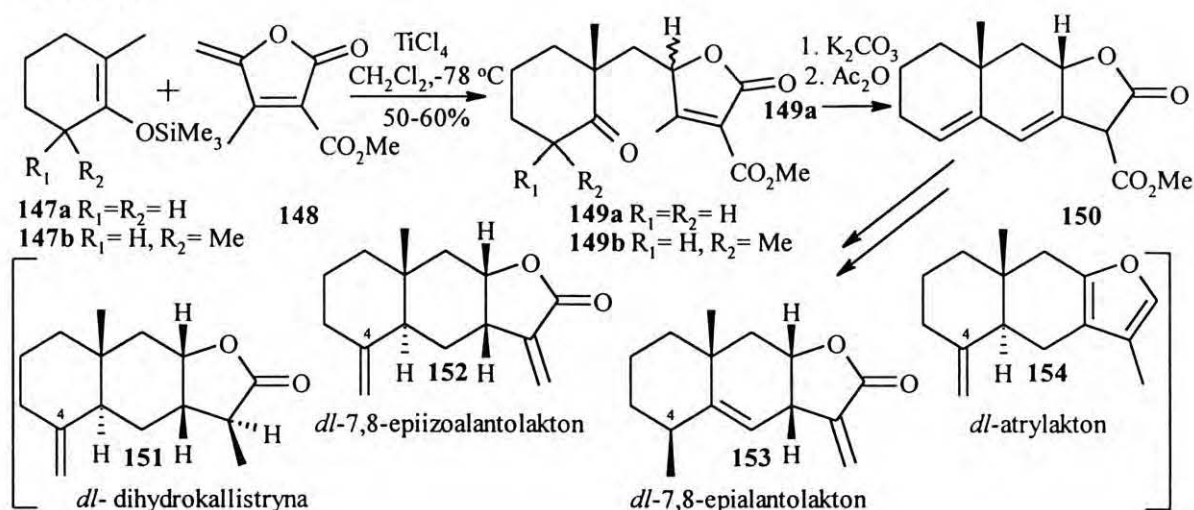


Na koniec chciałbym omówić dwie reakcje, które stanowią bardzo interesujące rozszerzenie reakcji Michaela-Mukaiyamy.

Schultz i Godfrey⁸⁸ przeprowadzili syntezy szeregu seskwiterpenowych laktonów **151-154** z grupy eudesmanów i elemanów, stosując dienolakton **150** (schemat 43), jako wspólny kluczowy związek pośredni. Związek ten przygotowano w katalizowanej TiCl_4 lub mieszaniną $\text{TiCl}_4 \cdot \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ reakcji silylowego eteru enolu **147a** i butenolidu **148**. Należy zwrócić także uwagę na fakt, że w tym wypadku mamy do czynienia z addycją 1,6. Dalej prowadzono cyklizację oraz dehydratację bezpośredniego produktu addycji **149a** do **150**. W procesie transformacji intermediatu **150** w produkty docelowe **151-154**, wprowadzono grupę metylową lub metylenową w pozycję 4. Podjęta próba zastosowania do reakcji Michaela-Mukaiyamy silylowego enolu **147b** z grupą metylową w przyszłej pozycji 4 dała oczekiwany produkt **149b** z dobrą wydajnością, jednakowoż uzyskanego produktu nie udało się przeprowadzić w 4-metylo analog dienolaktonu **150**.

Autorzy wspominają, że przeprowadzenie reakcji **147a** lub **147b** z **148** w warunkach alkalicznych nie było możliwe ze względu na bardzo szybką polimeryzację butenolidu **148**. Podobnego typu reakcję (addycję 1,6) wykorzystali⁸⁹ Fukuyama i Yang w syntezie mitomycyn A i C.

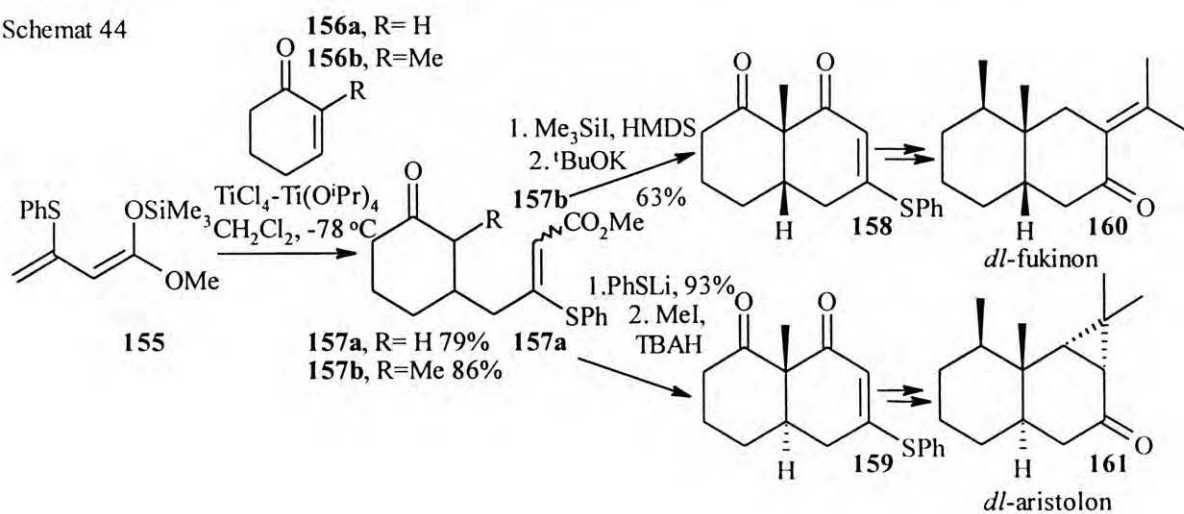
Schemat 43



Odmienna strategia doboru składników donor-akceptor cechuje pracę Chana i Prasada⁹⁰. W toku syntezy dwóch seskwiterpenów: fukinonu **160** (schemat 44) i aristolonu **161**, acetal ketenu **155**, będący fragmentem układu dienowego z podstawnikiem tiofenylowym, w reakcji z cykloheks-2-en-1-onem (**156a**) lub jego metylową pochodną **156b**, dawał odpowiednie produkty, **157a** i **157b**.

Donor Michaela **155** wstępował w reakcję wyłącznie w pozycji 4. Produkt addycji **157b** przekształcono w termodynamiczny silylowy eter enolu, który następnie poddano cyklizacji za pomocą *tert*-butanolanu potasu, co doprowadziło do oczekiwanej pochodnej *cis*-dekalininy **158**. Natomiast cyklizacja związku **157a** za pomocą tiofenolanu litu a następnie metylowanie, doprowadziło do otrzymania mieszaniny dwóch diastereoizomerów *cis* i *trans* **158** i **159** w stosunku około 2:1 (z wydajnością 78%). Potrzebny do dalszej syntezy izomer **159** oddzielono przez krystalizację. Autorzy podkreślają, że syntezy te są ilustracją nowej metodyki otrzymania pierścieni sześciocłonowych, w której czterowęglowy fragment jest przyłączany do enonu na zasadzie reakcji Michaela, a zamknięcie pierścienia osiąga się w reakcji Claisena.

Schemat 44



Niektóre inne prace aczkolwiek nie mieszczą się w ramach tego przeglądu, zasługują na uwagę⁹¹.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Synteza fragmentu C/D łańcuch boczny z grupą ketonową w pozycji 8 **6a**.

3.1.1 Wstęp. Założenia syntezy.

Celem mojej pracy była synteza fragmentu C/D łańcuch boczny witaminy D. Postanowiłem zrealizować syntezę związków **6a** i **6b**, dwóch kluczowych syntonów w syntezie witaminy D (schemat 2, str. 2). Keton **6a** jest dobrze znanym i często stosowanym "blokiem budulcowym"^{4,5} natomiast sulfon **6b** jakkolwiek nie był formalnie opisany, jest bliskim analogiem znanego związku stosowanego przez Lythgoe i współpracowników⁹.

Postanowiłem zacząć syntezę od ketonu **6a** ze względu na możliwość porównania ze wzorcem. Plan syntezy związku **6a** przedstawiony na schemacie retrosyntetycznym (schemat 45) prowadzi przez związki pośrednie, które omówię niżej.

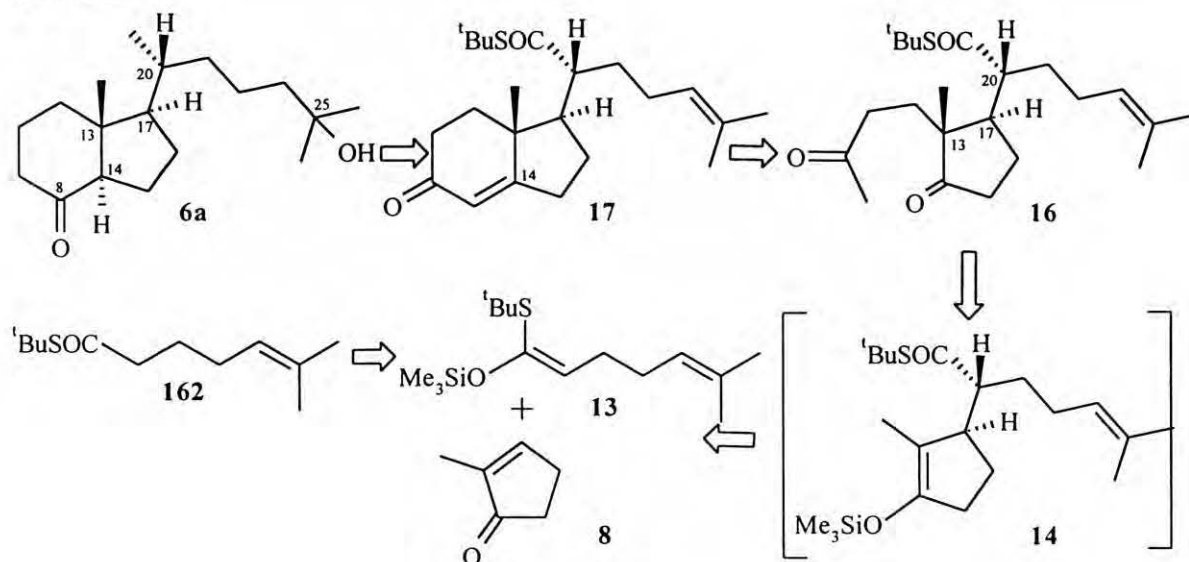
α,β -Nienasycony keton **17**. Transformacja tego związku w produkt docelowy **6a** obejmuje stereoselektywną redukcję wiązania C=C przy złączu pierścieni, wprowadzenie podstawnika tlenowego w pozycję 25, oraz redukcję ugrupowania tioestrowego do grupy metylowej. W literaturze istniały wystarczające przesłanki aby sądzić, że reakcje te uda się przeprowadzić z zadowalającą wydajnością.

Diketon **16**. Przeprowadzenie związku **16** w α,β -nienasycony keton **17** polega na dobrze znanej anelacji. Szeroki wachlarz odczynników stosowanych w tej operacji pozwalało sądzić, że będzie można przeprowadzić ten etap bez izomeryzacji centrum chiralnego wokół węgla C₂₀.

Sililowy eter enolu **14**. Związek tego typu (**9**) został otrzymany w naszym laboratorium¹¹ (schemat 3, str. 3). Modyfikacja, którą postanowiłem zastosować polegała na użyciu nienasyconego *O,S* sililowego acetalu ketenu **13**, w celu wprowadzenia funkcji tlenowej w pozycję 25. Rozwazałem również i inne acetale ketenów, na przykład, acetal z zamaskowaną grupą hydroksylową. Na początku pracy, postanowiłem jednak skoncentrować się na podwójnej tandemowej reakcji Michaela-Mukaiyamy, która pozwoliłyby na otrzymanie diketonu **16** ze związków **8** i **13** oraz ketonu metylowo winylowego (nie przedstawionego na schemacie). Zakładałem, że opracuję takie warunki które umożliwią mi otrzymanie oczekiwanego produktu bez wydzielania sililowego eteru enolu **14**. Jak wynika z przedstawionego przeze mnie przeglądu literaturowego, tego typu tandemowe reakcje Michaela-Mukaiyamy nie były znane, oprócz izolowanych przypadków, w których cykl podwójnej reakcji Michaela przebiegał w układach wewnątrzcząsteczkowych (dających produkt analogiczny do produktu reakcji Dielsa-Aldera) (schematy 13, 35 i 36 ze stron 13 i 27 oraz lit. 37). Jak wspomniałem we wstępie, użycie jako akceptora ketonu metylowo winylowego jest szczególnie trudne ze względu na jego

polimeryzację, a także na inne reakcje uboczne.

Schemat 45



Aby zrealizować te zamierzenia należało przygotować substraty, a mianowicie tioester **162**, który nie był dotąd znany, oraz metylocyklopentenon **8**. Ten ostatni jest dostępny handlowo ale, jak się wydawało, zbyt drogi aby stosować go jako substrat do dość szeroko zamierzonych badań.

3.1.2 Synteza substratów.

Synteza 2-metylocyklopent-2-en-1-onu **8**.

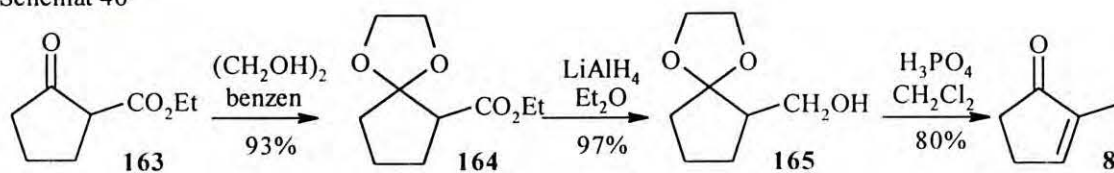
W literaturze opisano wiele metod syntezy tego związku⁹², jednak większość z nich nie gwarantuje odpowiedniej czystości produktu. Wydawało się, że do preparacji w skali laboratoryjnej najodpowiedniejszą jest metoda opracowana przez Vollhardta i Funka^{92a}. Jednak przeprowadzona w naszym laboratorium próba zastosowania tej metody, oprócz uciążliwości, wykazała istotną wadę, a mianowicie otrzymany produkt był w znacznym stopniu zanieczyszczony.

W poszukiwaniu ekonomicznej syntezy zwróciłem uwagę na łatwo dostępny karboetoksycyklopentanon **163**. Syntezę wychodzącą z tego łatwo dostępnego związku przedstawiłem na schemacie 46. Po zabezpieczeniu grupy ketonowej w związku **163** w postaci ketalu etylenowego⁹³, grupę estrową w **164** zredukowałem do alkoholu (**165**)^{93,94}. Prowadzenie redukcji w niższej temperaturze niż zalecanej w literaturze pozwoliło na uzyskanie lepszej wydajności. Przekształcenie hydroksyketalu **165** w potrzebny mi związek **8** nie było opisane w literaturze. Spodziewałem się, że traktowanie związku pośredniego **165** odpowiednim

kwasm spowoduje trzy kolejno następujące po sobie reakcje, a mianowicie hydrolizę ugrupowania ketalowego, dehydratację powstałego β -hydroksyketonu do α,β -nienasyconego ketonu z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym oraz migrację wiązania podwójnego do bardziej podstawionej pozycji. Z ogólnych przesłanek wiadomo, że wiązanie podwójne jest trwalsze w pięcioczłonowym pierścieniu niż w pozycji egzocyklicznej.

Uzyskanie metylocyklopentenonu **8** o właściwej czystości nie było jednak łatwe. Wypóbowiałem różne kwasy i różne warunki. Ostatecznie ustaliłem, że najlepsze wyniki daje użycie 85% kwasu fosforowego w układzie dwufazowym z CH_2Cl_2 . Można odnotować, że przy użyciu nieco mniej stężonego kwasu fosforowego (np 82%), nie uzyskuje się całkowitej transformacji **165** do produktu **8**, natomiast użycie bardziej stężonego kwasu powoduje powstawanie produktów ubocznych. Opracowana przeze mnie metoda pozwoliła na otrzymanie metylocyklopentenonu **8** z ogólną wydajnością 72% (z **163**). Według chromatografii gazowej produkt zawierał poniżej 2% zanieczyszczeń (czystość >98%) i jest w zasadzie tej samej jakości co odczynnik firmy Aldrich. Metoda ta stosowana jest z powodzeniem w naszym laboratorium w dość dużej skali.

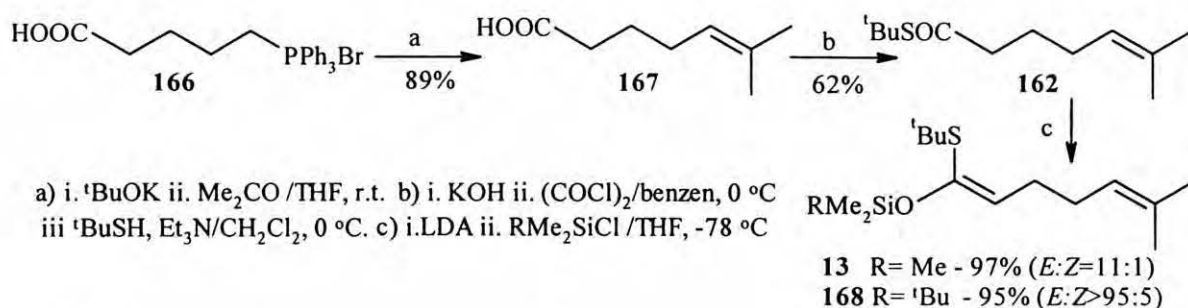
Schemat 46



Synteza prekursorów łańcucha bocznego **13** i **168**.

Metodę otrzymania prekursora łańcucha bocznego przedstawiłem na schemacie 47. Z bromku (4-karboksybutylo)trifenylfosfoniowego **166** generowałem ylid, który następnie poddałem reakcji Wittiga z acetonem. Kwas **167** otrzymałem z wydajnością 89% (po destylacji); jego dane spektralne były zgodne z literaturowymi⁹⁵. Następnie z kwasu otrzymałem chlorek kwasowy, który, bez oczyszczania (ze względu na jego nietrwałość) przeprowadziłem w tioester **162** działaniem $t\text{-BuSH}$ w obecności Et_3N . Siliolowe acetale ketenów **13** i **168** otrzymałem przez wygenerowanie anionu tioestru za pomocą LDA, a następnie alkirowanie odpowiednim chlorkiem siliolowym użytym w 2.5-krotnym molowym nadmiarze. Po odparowaniu rozpuszczalników i nadmiaru reagentów a następnie przesączeniu, produkty destylowałem. Trimetylosililowy acetal ketenu **13** otrzymałem z wydajnością 97% w postaci mieszaniny izomerów z przewagą produktu kinetycznego ($E:Z=11:1$ według NMR). Acetal ketenu z grupą *tert*-butylodimetylosililową **168** otrzymałem w podobny sposób z wydajnością 95%. Z widm NMR można było wnioskować, że tworzył się wyłącznie izomer *E*.

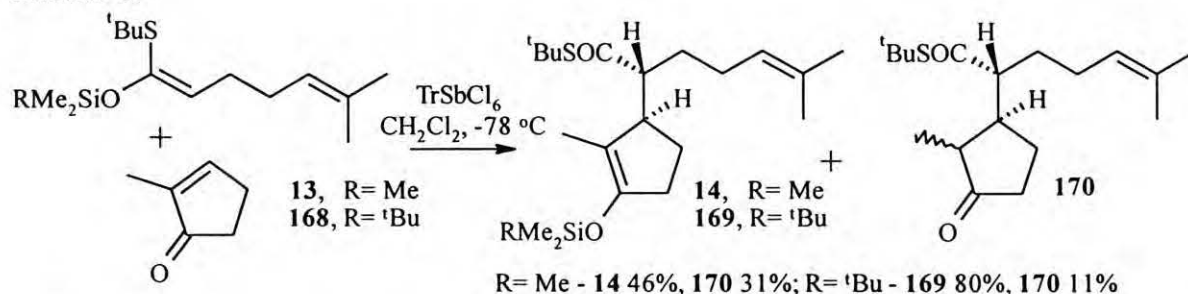
Schemat 47



3.1.3. Badania nad dwukrotną tandemową sprzężoną reakcją Michaela-Mukaiyamy oraz synteza (\pm)-2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butyloвого kwasu 6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-(3-oksobutylo)-cyklopentan-1-ylo]-hept-5-enowego (**17**).

Po otrzymaniu substratów przystąpiłem do zasadniczej części mojej pracy. Otrzymane acetale ketenów **13** i **168** poddałem katalizowanej heksachloroantymonianem tritylu (TrSbCl₆, 5 mol%) addycji do metylocyklopentenonu **8** (schemat 48). Reakcje przeprowadzałem w chlorku metylenu w atmosferze argonu w temperaturze -78 °C. W rezultacie otrzymałem odpowiednie silylowe etery enoli **14** i **169**, obok wspólnego produktu ich hydrolizy, ketonu **170**. Wyraźnie mniejsza wydajność wydzielonego trimetylosilylowego eteru enolu **14** w porównaniu do *tert*-butylo-dimetylosilylowego **169** wynika z jego szczególnej podatności na hydrolizę. Widma otrzymanych produktów nie zawierały sygnałów należących do ewentualnego produktu ubocznego. Pozwalało to założyć, że otrzymane produkty zawierają co najmniej 95% produktu o konfiguracji *lk*, co jest zgodne z omówionymi we wstępie danymi literaturowymi^{48, 49, 87} (schematy 10, 37-39, 42 oraz tabela 3).

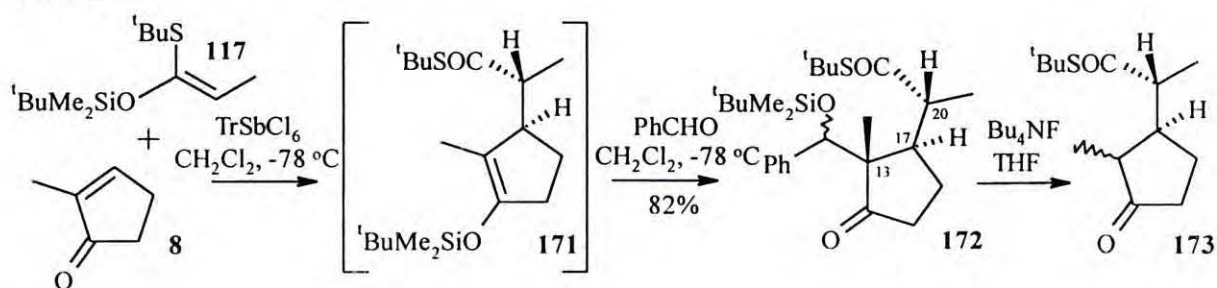
Schemat 48



Po ustaleniu przebiegu pierwszej reakcji Michaela Mukaiyamy przystąpiłem do prób reakcji tandemowej. Przeprowadziłem wstępne próby z użyciem ketonu metylo winylowego **15** jako drugiego akceptora Michaela. Reakcja okazała się technicznie bardzo trudna. Otera^{35b} stosując podobny katalizator tritylowy (TrClO₄) uzyskał w reakcji trimetylosilylowego eteru enolu cykloheksanonu z ketonem metylo winylowym odpowiedni addukt z wydajnością jedynie 18%. Aby lepiej poznać reakcję Michaela-Mukaiyamy w układzie tandemowym wydawało mi

się korzystne uciec się do najbardziej znanego wariantu, to jest sprzężonej addycji w połączeniu z reakcją aldolową. W celu uniknięcia dalszych komplikacji postanowiłem użyć aldehydu benzoowego. Reakcję przeprowadzałem tak jak wcześniej, z tym, że użyłem tańszego acetalu ketenu będącego pochodną kwasu propionowego **117**⁶. Następnie dodałem aldehyd benzoowy. W wyniku tej reakcji otrzymałem oczekiwany produkt **172** (schemat 49) w postaci mieszaniny diastereoizomerów (w stosunku ca 3:1 według ¹H NMR) z wydajnością 82%. Produkt ten w pełni scharakteryzowałem. Ponieważ otrzymałem mieszaninę diastereoizomerów, postanowiłem usunąć centrum stereogeniczne w pozycji benzylovej aby sprawdzić w jakim stopniu reakcja jest stereoselektywna względem ważnych dla mnie centrów w pozycjach 13, 17 i 20. Próby usunięcia grupy silyloksylowej za pomocą kompleksu Py·HF lub Bu₄NF·3 H₂O w THF nie dały oczekiwanego rezultatu. Dopiero użycie “bezwodnego” Bu₄NF i przedłużenie czasu reakcji spowodowały przereagowanie substratu. Produktem okazał się jednak keton **173**, co świadczy o tym, że przy zastosowanych warunkach reakcji odbezpieczeniu grupy hydroksylowej towarzyszy reakcja retro-aldolowa.

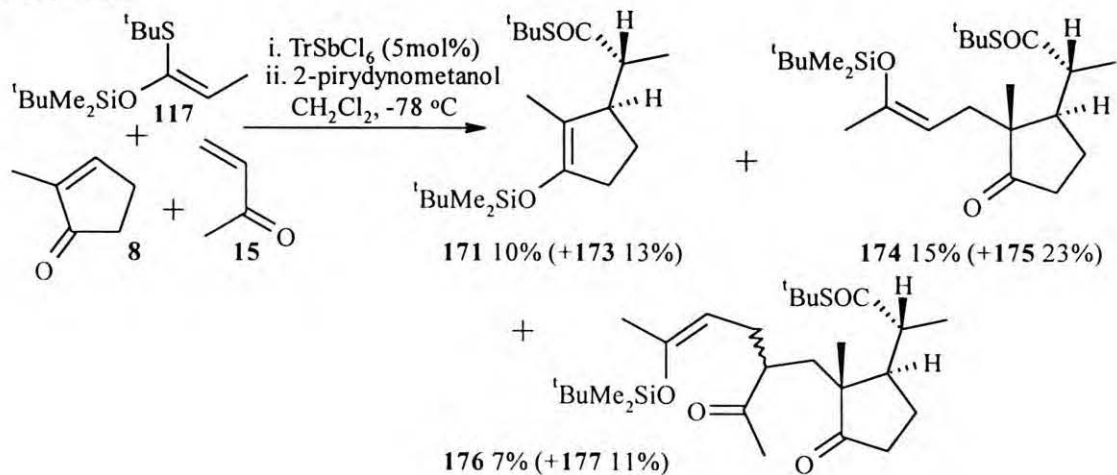
Schemat 49



Uzyskane doświadczenie pozwoliło mi na podjęcie prób nad podwójną reakcją Michaela-Mukaiyamy. Tak jak poprzednio, badania nad tą reakcją postanowiłem przeprowadzić wykorzystując łatwiej dostępne acetale ketenów będące pochodnymi kwasu propionowego (*tert*-butylodimetylosililowy **117** i trimetylosililowy **121**). Stosując podobną procedurę jak przy reakcji “Mukaiyama-Michael-aldol”, po reakcji **8** z **117** (schemat 50) jako “trzeci” komponent dodawałem keton metylowo winylowy **15** (1 ekwiwalent) a reakcję “zgasilem” 2-pirydynometanolem. Po rozdzielaniu mieszaniny produktów (TLC) otrzymałem silylowe etery enoli **171**, **174** i **176** (wydajności zostały podane na schemacie 50) oraz produkty ich hydrolizy odpowiednio **173**, **175** i **177** (wydajności podane są na schemacie 50). Związki te w pełni scharakteryzowałem. Addukty **174** i **175** były oczekiwanymi produktami podwójnej addycji, natomiast addukty **176** i **177** były niepożądanymi produktami oligomeryzacji. Związki **176** i **177** powstawały w wyniku addycji następnej cząsteczki ketonu metylowo winylowego do silylowego eteru enolu **174**. Silylowy eter enolu **176** może nadal reagować z ketonem metylowo winylowym, jednak wszystkich produktów ubocznych nie wydzielalem. Uznałem natomiast, że polimeryzacja

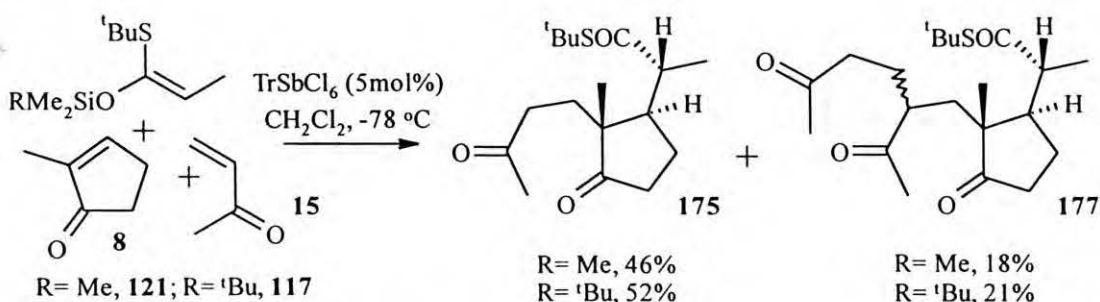
ketonu metylowo winylowego **15** w warunkach tej reakcji ma znaczenie uboczne i nie stanowi poważniejszego utrudnienia, ponieważ sumaryczna wydajność wynosiła 75% w odniesieniu do **15**.

Schemat 50



Aby zbadać wpływ grupy sililowej na wydajność reakcji, porównałem acetale ketenów **117** i **121**. Najważniejszym parametrem wpływającym na wydajność okazała się ilość ketonu metylowo winylowego. Zmiana innych parametrów, takich jak na przykład szybkość dodawania odczynnika, rozpuszczalnik, temperatura, dodatek chlorku trimetylosililowego, nie doprowadziły do polepszenia wydajności. Najlepsze wyniki uzyskałem stosując następującą procedurę. Do roztworu metylocyklopentenonu **8** w CH_2Cl_2 , dodawałem acetal ketenu w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a następnie utrzymując tę temperaturę dodawałem keton metylowo winylowy (1.1 ekwiwalenta). Po hydrolizie produkty wydzielałem za pomocą chromatografii kolumnowej. Przy użyciu acetalu ketenu **121** otrzymałem oczekiwany produkt **175** z wydajnością 46% oraz 18% produktu “potrójnej” addycji **177** (schemat 51), natomiast w przypadku użycia acetalu ketenu **117** produkty **175** i **177** wydzieliłem z wydajnościami odpowiednio 52% i 21%.

Schemat 51

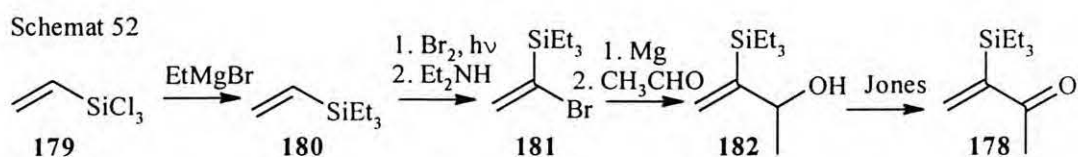


W klasycznych warunkach reakcji Michaela, w celu zapobieżenia reakcji polimeryzacji,

stosowane są rozmaite pochodne ketonu metylo winylo wego np. z grupą trialkilosililową w pozycji α ⁶⁸ lub grupą odchodzącą (fenylosulfonową, fenylosulfotlenkową, chlorem) w pozycji β ⁹⁷. Rola grupy sililowej polega na sterycznym osłanianiu miejsca reaktywnego w tworzącym się w wyniku addycji enolu, natomiast w przypadku pochodnych z grupą np. fenylosulfonową, po utworzeniu produktu następuje eliminacja grupy opuszczającej z utworzeniem α,β -nienasyconego ketonu. W celu podwyższenia wydajności związków **174** i **175**, postanowiłem wypróbować te dwa typy modyfikacji ketonu metylo winylo wego.

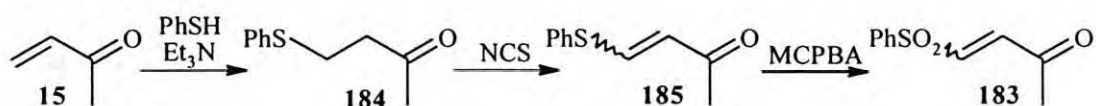
Do badań wybrałem najpierw 3-(trietylosililo)-but-3-en-2-on **178**⁹⁸ (porównaj schemat 36, str. 27).

3-(Trietylosililo)-but-3-en-2-on (**178**) otrzymałem w kilkietapowej syntezie (schemat 52) w zasadzie według przepisów literaturowych⁹⁹.



Otrzymany trietylosililowy analog ketonu metylo winylo wego **178** zastosowałem w dwóch reakcjach zamierzonej podwójnej addycji z użyciem ketonu **8** i acetalu ketenów **117** i **121**. Ku mojemu rozczarowaniu w obu przypadkach reakcja nie doprowadziła do zwiększenia wydajności oczekiwanego produktu **175**. W przypadku gdy reakcję prowadziłem w temperaturze -78°C , otrzymywałem skomplikowaną mieszaninę produktów, a prosta zmiana parametrów reakcji (temperatury) nie polepszała wyników. Warto odnotować, że w literaturze odnotowano wielokrotne użycie w reakcji Michaela α -trimetylosililo ketonu metylo winylo wego z wynikiem pozytywnym, jednakże w jednym przypadku stwierdzono obniżenie reaktywności⁹⁷. 4-Fenylosulfonylo-but-3-en-2-on (**183**) (schemat 53) otrzymałem stosując metodę literaturową¹⁰⁰. Należy wspomnieć, że reakcja tiofenolu z ketonem metylo winylo wym w warunkach oryginalnego przepisu przebiega gwałtownie i lepiej jest zmienić zalecaną kolejność dodawania odczynników.

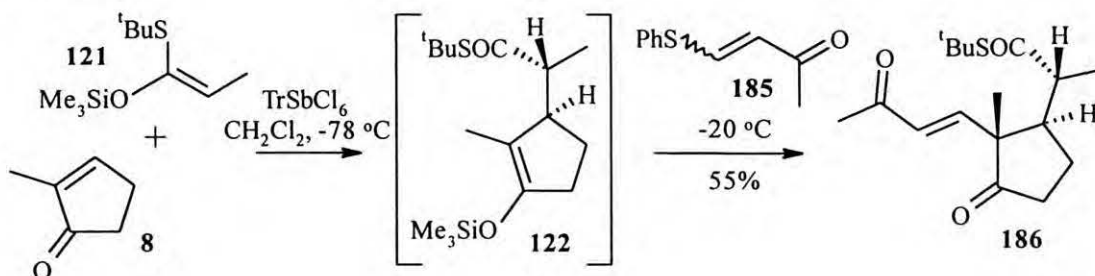
Schemat 53



4-Fenylosulfonylo-but-3-en-2-on **183** zastosowałem do reakcji Michaela-Mukaiyamy w warunkach wypróbowanych poprzednio. Zaobserwowałem (TLC) tworzenie się produktu, który jednak po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury powyżej -20°C dawał tylko keton **173**.

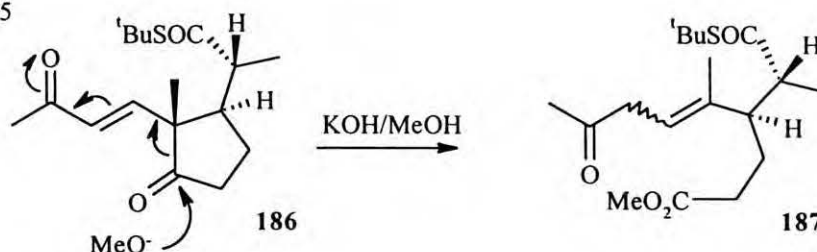
Obserwowanej na TLC substancji nie udało mi się wydzielić, co uznaję za objaw odwracalności reakcji ketonu **173** z ketonem metylo winylowym noszącym podstawnik sulfonylowy. Wobec tego niepowodzenia postanowiłem uciec się do zastosowania 4-tiofenylo-but-3-en-2-onu **185**, który mógłby być akceptorem w reakcji Michaela. Rzeczywiście, użycie **185** pozwoliło mi na otrzymanie **186** (schemat 54) z akceptowalną wydajnością całkowitą 55%. Stała sprzężenia protonów winylowych produktu **186** (16.3 Hz) świadczy, że podwójne wiązanie enonu ma konfigurację *E*.

Schemat 54



Podjąłem kilka prób wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej **186**, ale wszystkie one zakończyły się niepowodzeniem. Na przykład, podczas działania metanolem roztworem KOH, zaobserwowałem powstawanie produktu, który scharakteryzowałem jako **187** (schemat 55). Zidentyfikowałem jeden izomer związku, ale konfiguracji wokół wiązania podwójnego nie ustaliłem. Reakcja ta przebiega natychmiastowo i z ilościową wydajnością. Mechanistycznie przekształcenie **186** do **187** można uznać jako reakcję retro-Claisena w układzie winylogowym. Należy zwrócić uwagę, że wiązanie podwójne w zidentyfikowanym produkcie **187** nie uległo migracji do pozycji sprzężonej z grupą ketonową.

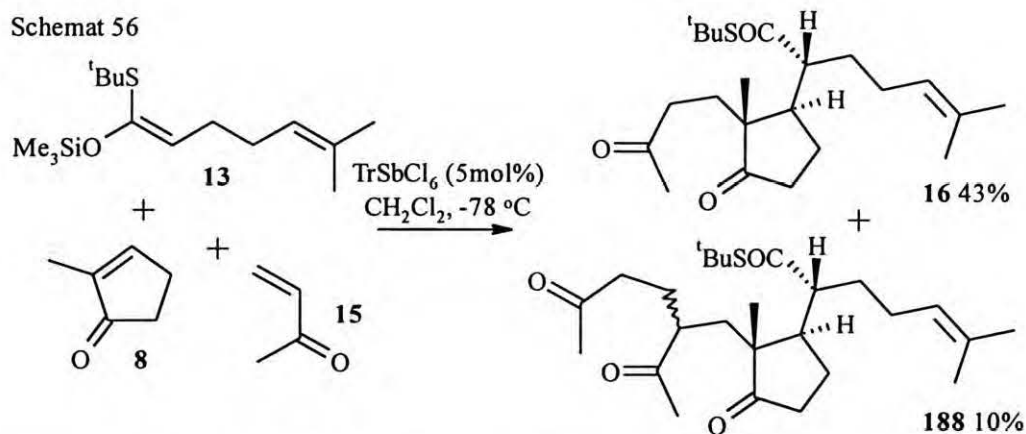
Schemat 55



Przystępując do pracy z ośmiowęglowym silylowym acetalem ketenu, wybrałem pochodną trimetylosilylową **13**. Z doświadczeń wstępnych wynikało, że wydajności reakcji przy użyciu acetalu ketenów **121** i **117** nie różniły się zasadniczo, natomiast generalnie pochodne trimetylosilylowe są tańsze oraz łatwiejsze do oczyszczenia przez destylację. Reakcję Michaela-Mukaiyamy przeprowadzałem według podobnej jak powyżej podana procedury, jednak w tym

wypadku najlepsze wyniki uzyskałem przy dodaniu 0.9 ekwiwalenta ketonu metylowo winylowego. Otrzymałem 43% oczekiwanego produktu **16** oraz 10% produktu “potrójnej” addycji **188** (schemat 56).

Opracowane warunki zastosowałem wobec acetalu ketenu **7** (schemat 3, str. 3), będącego analogiem związku **13**, pozbawionego wiązania podwójnego w pozycji 5. Otrzymałem podobne wyniki jak przy użyciu **13**: 42% oczekiwanego produktu **189** oraz 11% produktu potrójnej addycji **190**.



Aczkolwiek uzyskaną wydajność produktu **16** (43%) można było uznać za zadowalającą (średnia wydajność każdej z reakcji Michaela-Mukaiyamy wynosiła 66%) w porównaniu z innymi metodami konstrukcji szkieletu węglowego związku **16**, to jednak należało szukać innych metod prowadzenia tej reakcji. Wracając do dyskusji mechanizmu przedstawionej na stronach 38 i 39 (schemat 50), silylowy eter enolu **174** jest produktem pośrednim na drodze do związku **175** jak i produktów “potrójnej” addycji **176** i **177**. Usytuowanie funkcji silylowego eteru enolu w związku **174** jest nieco inne niż w innym związku pośrednim, silylowym eterze enolu **171**. Z ogólnych przesłanek można było oczekiwać, że związek **174** jest bardziej reaktywny od **171**, gdyż podwójne wiązanie enolu jest w nim mniej osłaniane. Z tego powodu miałem nadzieję, że uda mi się znaleźć czynnik protonujący, który będzie powodował selektywne protonowanie związku **174**. Pod tym względem zachęcające były prace Duhamela⁷³, Kitahary⁷⁵ i de Groota⁷⁶, które opisałem we wstępie (schematy 30-33, str. 24-25) polegające na użyciu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w obecności alkoholu izopropylowego. Aczkolwiek autorzy tych nie brali pod uwagę wybiórczego protonowania spróbowałem przeprowadzić reakcję z TrSbCl_6 wobec czynnika protonującego. Wybór czynnika protonującego podsunęło mi występowanie w produktach reakcji silylowego eteru trifenylkarbinolu. Wydawało mi się, że alkohol o dużej zawadzie sterycznej, jakim jest trifenylkarbinol, może być dodatkiem który spowoduje selektywne protonowanie silylowego eteru enolu **174**.

W kilku eksperymentach ustaliłem, że dodanie do reakcji ok 0.4 równoważnika molowego

trifenylkarbinolu pozwala na niewielkie, ale powtarzalne podwyższenie wydajności oczekiwanego produktu. Prowadząc reakcję tym sposobem otrzymałem addukt **16** z wydajnością 48%. Warto jednak wspomnieć, że nawet w obecności równomolowej ilości trifenylkarbinolu reakcja przebiega z utworzeniem produktu **16** (47%) co może świadczyć, że enol eter **14** nie ulega protonowaniu w znaczącym stopniu.

Podsumowując, największy wpływ na wydajność tandemowej reakcji przy użyciu ketonu metyloowo winylowego ma używana ilość tego odczynnika. Najlepsze wyniki uzyskałem stosując 1.1 eq. ketonu metyloowo winylowego w przypadku krótkołańcuchowych acetalu ketenów **117** i **121** oraz 0.9 eq. w przypadku acetalu ketenów **13** i **7** posiadających dłuższy łańcuch (pozycje 1 i 2 oraz 3 i 4, tabela 4). Okazało się również, że wydajność jest większa w wypadku zastosowania acetalu ketenów *tert*-butylodimetylosililowych niż trimetylosililowych (pozycja 1 i 2). Ponadto stwierdziłem, że wydajność reakcji można powiększyć przez dodawanie wraz z ketonem metyloowo winylowym trifenylkarbinolu protonującego (pozycja 3 i 5). Zebrane wyniki doświadczeń zamieszczone są w tabeli. Należy podkreślić, że w żadnym z doświadczeń nie stwierdziłem obecności diastereoizomerów głównego produktu ani podczas analizy TLC, ani przy rozpatrywaniu widm NMR.

Tabela 4. Wydajność produktów tandemowej reakcji Michaela-Mukaiyamy z użyciem ketonu metyloowo winylowego jako "drugiego akceptora"

przykład	metoda	substrat	produkt oczekiwany	produkt uboczny
1	A	121	175 46%	177 18%
2	A	117	175 52%	177 21%
3	B	13	16 43%	188 10%
4	B	7	189 42%	190 11%
5	C	13	16 48%	188 10%

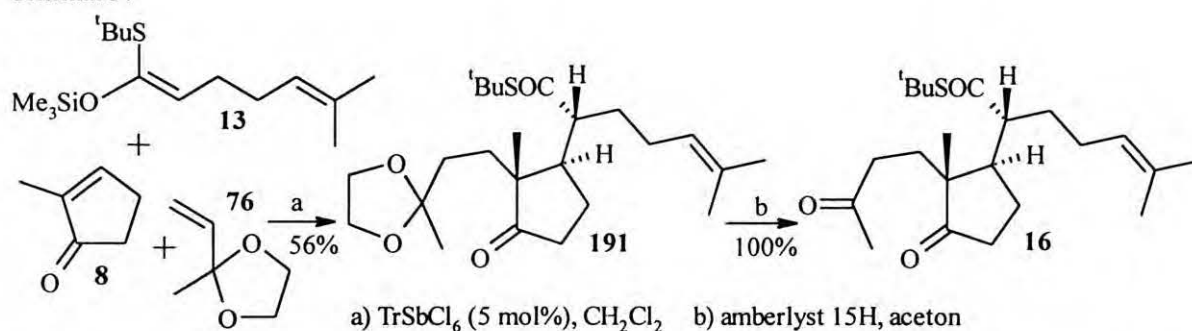
A. 15 1.1 eq. B. 15 0.9 eq. C. 15 1.6 eq i TrOH 0.4 eq

Przeprowadzone przeze mnie doświadczenia nad tandemową reakcją Michaela-Mukaiyamy nie wyczerpały wszystkich możliwości prowadzenia tej reakcji. W jednej z pierwszych prac Mukaiyama⁷⁰ zastosował, do wynalezionej przez siebie reakcji, zamiast ketonu metyloowo winylowego jego ketal etylenowy **76** (schemat 57). Jako katalizatora używał równomolowej mieszaniny TiCl₄ i Ti(OⁱPr)₄. Ketal **76** jest łatwo dostępny¹⁰¹ i wydaje się być korzystnym ekwiwalentem syntetycznym ketonu metyloowo winylowego. Użyteczność tego ketalu potwierdził również Huffman⁷¹.

Najpierw należało sprawdzić, czy reakcję z ketalem **76** (schemat 57) można będzie prowadzić wobec TrSbCl₆. Odpowiedz na to pytanie była twierdząca. Okazało się, że w reakcji **8** z **13** z

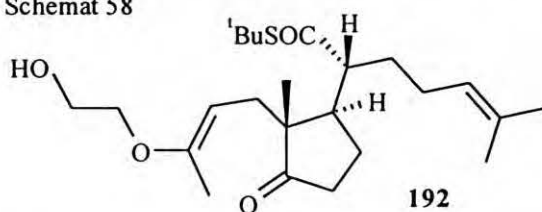
następnym dodaniem ketalu **76**, w warunkach takich samych jak poprzednio tylko w wyższej temperaturze (-30 °C) i dłuższym czasem reakcji (70 godzin), otrzymałem produkt **191** (schemat 57) z wydajnością 56% oraz keton **170** (schemat 48, str. 37) z wydajnością 22%. Zgodnie z oczekiwaniem, nie stwierdziłem obecności produktów addycji więcej niż jednej cząsteczki **76**. Hydroliza ketalu **191** dała ilościowo diketon **16**.

Schemat 57



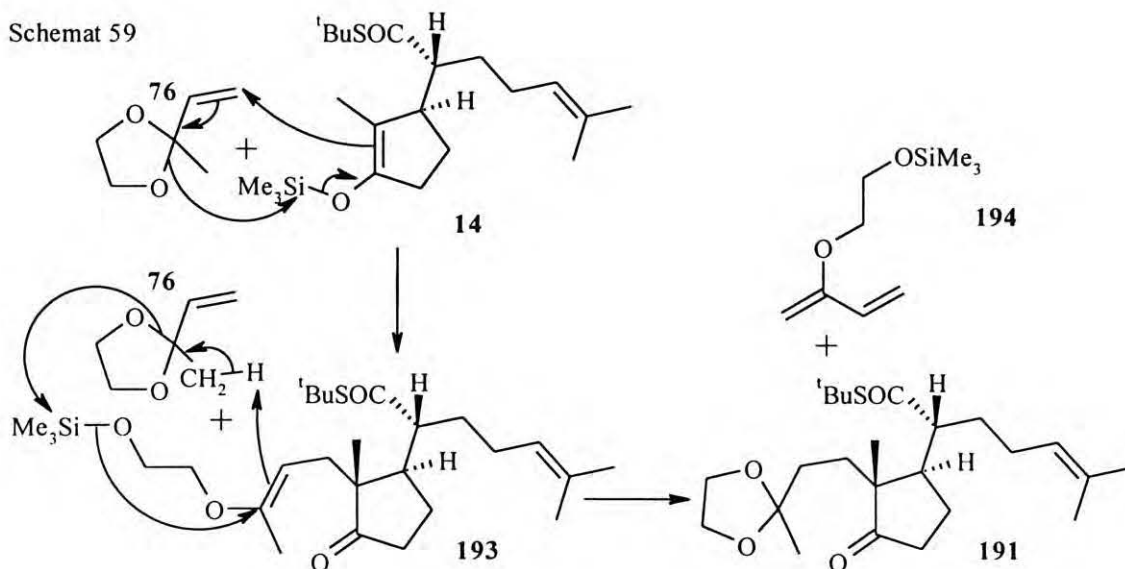
Reakcję tę wykonałem wielokrotnie. Przeprowadziłem kilka eksperymentów mających na celu optymalizację warunków jej prowadzenia oraz poznanie ewentualnych produktów przejściowych. Ponieważ zaobserwowałem na TLC obecność produktu, który znikał w miarę postępu reakcji, podjąłem próbę identyfikacji tego domniemanego produktu pośredniego. Reakcję przerwałem przed całkowitym jej zakończeniem. Produkty wstępnie rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej. Frakcję zawierającą keton **170** (schemat 48, str. 37) i produkt pośredni poddałem rozdzielowi za pomocą PLC. Wydzieliłem związek, któremu przypisałem strukturę **192** (schemat 58). Różnił się on znacznie polarnością od produktu pośredniego w reakcji obserwowanego w TLC, który jest prawdopodobnie siliłową pochodną związku **192** (**193**) (schemat 59, str. 45).

Schemat 58



Wydzielenie związku **192** pozwala mi na pewne wnioski mechanistyczne. Uważam, że otwarcie pierścienia ketalowego przebiega z przeniesieniem grupy siliłowej od tlenu eteru **14** na tlen ketalu **76** z utworzeniem eteru enolu **193** (schemat 59). Aby nastąpiło utworzenie ketalu **191**, konieczne jest źródło protonów i akceptor grupy siliłowej. Wydaje mi się, że w tym etapie uczestniczy następną cząsteczką ketalu **76** (używanego w nadmiarze), tak jak to przedstawiłem na schemacie 59. Siłą napędową tego procesu może być utworzenie układu dienowego w związku **194**.

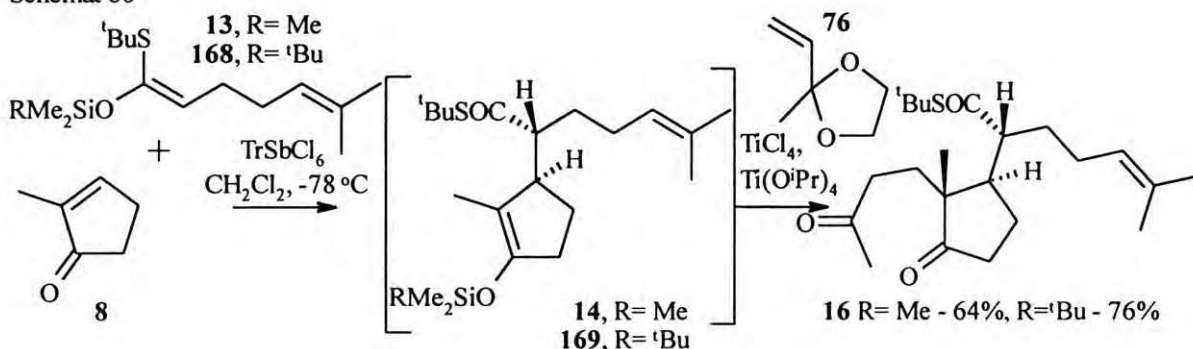
Schemat 59



Chociaż udało mi się zastosować katalizator tritylowy do wyżej opisanej reakcji (w podobnych warunkach jakie opracowałem wcześniej), postanowiłem sprawdzić katalizator zalecany przez Mukaiyamę i Huffmana, to jest mieszaninę TiCl_4 i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Reakcję przeprowadzałem w ten sposób, że do roztworu metylocyklopentenonu **8** i TrSbCl_6 (5 mol%) w CH_2Cl_2 dodałem w temperaturze -78°C acetal ketenu **13**. Następnie po około 30 minutach dodałem kolejno ketal **76** i mieszaninę TiCl_4 i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (po 1 ekwiwalencie) w CH_2Cl_2 . Reakcję kończyłem po 2 godzinach dodaniem wodnego roztworu NaHCO_3 . Produktem reakcji był związek **16**, a nie **191**, czego należało oczekiwać ze względu na warunki hydrolytyczne istniejące w procesie wydzielania. Ponieważ produktowi **16** towarzyszyły niewielkie ilości produktu **191** (o tej samej wartości R_f co **16**), procedurę uzupełniłem dodatkową hydrolizą (za pomocą Amberlistu 15H w acetonie). Produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując **16** z wydajnością 64% w przeliczeniu na metylocyklopentenon **8** (średnia wydajność każdego z etapów 80%). W celu powtarzalnego otrzymywania produktu **16** z podaną wydajnością, należy szczególnie przestrzegać wszystkich parametrów reakcji podanych w przepisie. Zarówno utrzymywanie temperatury -78°C podczas dodawania katalizatora, jak i czas reakcji oraz sposób “gaszenia” miały wpływ na przebieg reakcji. W wyższych temperaturach i przy dłuższym czasie następowało obniżenie wydajności spowodowane polimeryzacją produktu pod wpływem silnego kwasu jakim jest stosowany katalizator. Ważna okazała się też ilość użytego do zgaszenia reakcji roztworu węgla. Przy większej jego ilości lub przy rozcieńczeniu mieszaniny wodą następowało wytrącanie trudno rozpuszczalnego osadu, utrudniającego przeróbkę mieszaniny. W toku dalszych prac nad optymalizacją warunków reakcji postanowiłem zastosować *tert*-butyloдимetylosililowy acetal ketenu **168** (schemat 60). Reakcję przeprowadzałem w podobny sposób do opisanego powyżej. Konieczne było jednak w tym przypadku użycie katalizatora

tytanowego w większej ilości (po 3 ekiwalenty TiCl_4 i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$). W wyniku zastosowania acetalu ketonu **168** otrzymałem diketon **16** z jeszcze wyższą wydajnością 76% (średnia wydajność każdego z etapów 87%). Wydajność tę uznałem za całkowicie satysfakcjonującą i mogłem przystąpić do dalszych etapów syntezy.

Schemat 60



Podsumowując, przeprowadziłem optymalizację warunków przeprowadzania podwójnej reakcji Michaela-Mukaiyama przy użyciu ketonu metylowo winylowego jako “drugiego” akceptora. Wydajność tego wariantu można poprawić przez dodanie z ketonem metylowo winylowym trifenylokarbinolu, jako czynnika protonującego. Najlepsze rezultaty uzyskałem w wariacie, w którym jako “drugiego” akceptora użyłem ketal **76**. Stosując tę procedurę najbardziej korzystne okazało się użycie *tert*-butyloдимetylosililowego acetalu ketonu **168** zamiast trimetylosililowego **13** oraz zmiana katalizatora na tytanowy w “drugiej” reakcji Michaela-Mukaiyama (bez wydzielania produktu pośredniego). Stosowanie akceptorów stosowanych w klasycznych warunkach reakcji Michaela nie prowadzi do oczekiwanych rezultatów. Ostatecznie diketon **16** otrzymałem z całkowitą wydajnością 76%.

3.1.4. Transformacja diketonu **16** do bloku budulcowego **6a**.

Diketon **16** poddałem anelacji. Standardowa metoda (KOH w metanolu) stosowana w przypadku analogicznych układów nie doprowadziła do otrzymania enonu **17** (schemat 61). Przy przedłużonym czasie reakcji obserwowałem jedynie transestryfikację substratu do estru metylowego. Cyklizacji udało mi się natomiast dokonać przy zastosowaniu pirolidyny¹⁰² jako katalizatora. Reakcję prowadziłem w roztworze THF w temperaturze pokojowej. Otrzymałem ketol **195** z wydajnością 74% oraz odzyskałem substrat **16** (16%) zanieczyszczony niewielką ilością enonu **17**. Przedłużanie czasu reakcji nie prowadziło do zwiększenia wydajności reakcji. Konfigurację wokół węgla C_{14} w ketolu **195** przypisałem na zasadzie analogii z wynikami stereochemicznymi uzyskanymi przy kondensacji podobnych układów.

Ketol **195** poddałem następnie dehydratacji za pomocą kwasu *p*-toluenosulfonowego, otrzymując

enon **17** z wydajnością 95%.

Wydajność można nieco powiększyć, jeżeli oba etapy, kondensacji i dehydratacji prowadzić bez wydzielania ketolu **195**, jednak wówczas oddzielenie substratu **16** od produktu **17** jest trudne ze względu na ich podobne współczynniki R_f .

W celu potwierdzenia uniwersalności powyższej metody otrzymywania układu hydrindanowego, przeprowadziłem również anelację diketonów **175** (schemat 51, str. 39) i **189** (str. 42). Wyniki zebrane są w tabeli 5.

Schemat 61

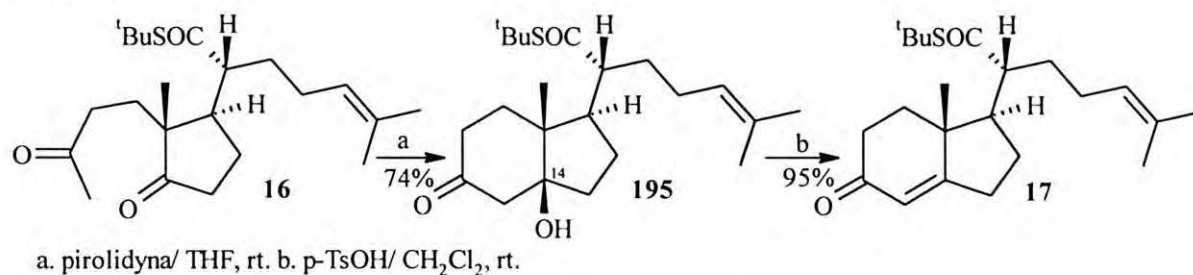


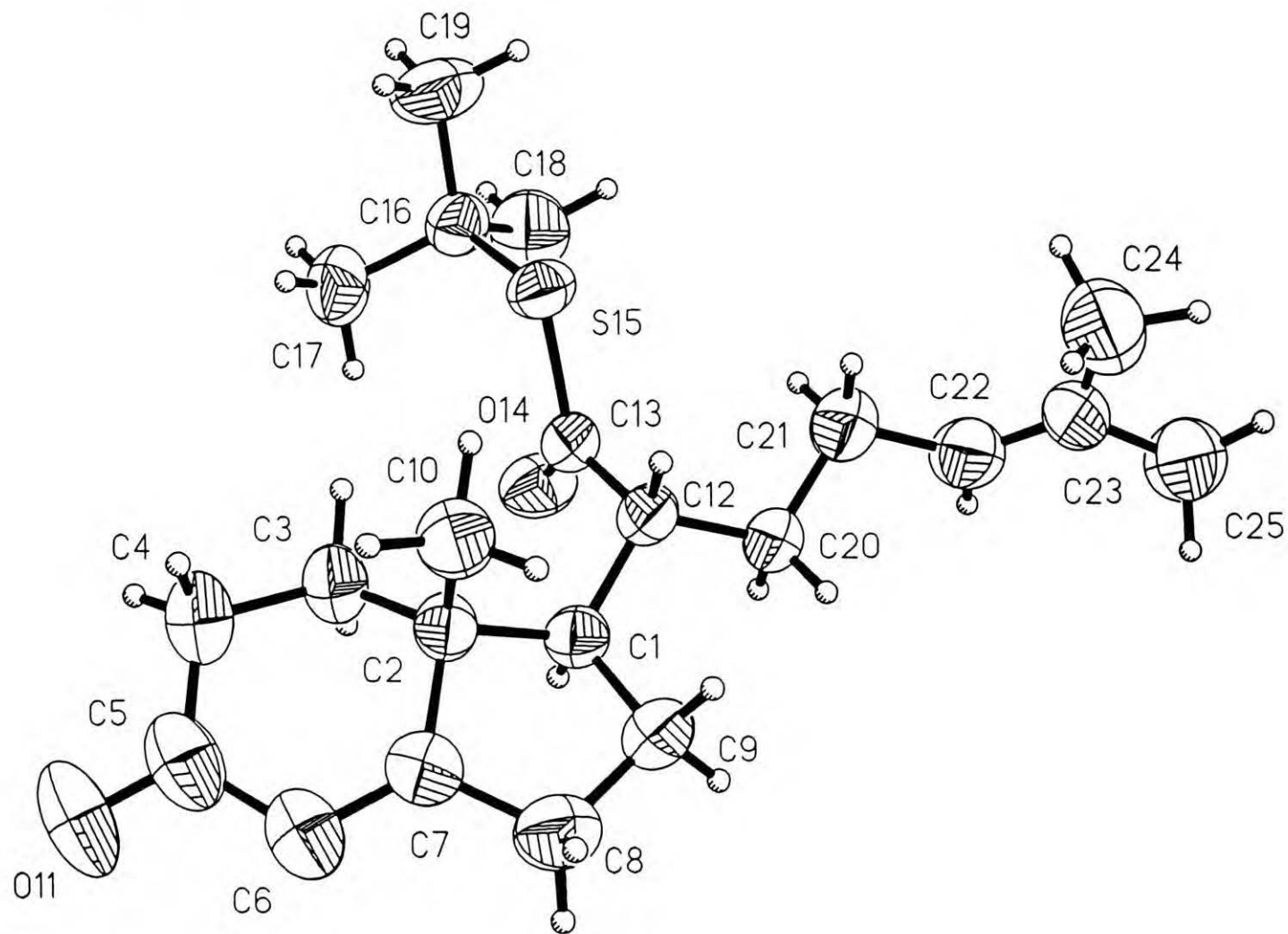
Tabela 5. Wydajności anelacji diketonów **16**, **189** i **175**.

	Diketon	Ketol	Enon
1	16	195 (74%)	17 (95%)
2	189	196 (71%)	197 (94%)
3	175	198 (73%)	199 (95%)

Chociaż struktura podobna do związku **17** została wstępnie ustalona poprzez porównanie z odpowiednim wzorcem¹¹ (schemat 3, str. 3), wydawało mi się pożądane ostateczne jej potwierdzenie za pomocą analizy rentgenostrukturalnej (analiza rentgenostrukturalna została przeprowadzona przez dr hab. Z. Urbańczyk-Lipkowską). Wynik pomiarów potwierdził strukturę związku **17**. Jedną z projekcji tej struktury została umieszczona na rysunku 1. Chciałbym zwrócić uwagę, że jest to pierwsza analiza rentgenostrukturalna produktu reakcji Michaela-Mukaiyamy, rozstrzygająca o prawidłowości przypisań stereochemicznych dokonanych na podstawie analizy widm NMR.

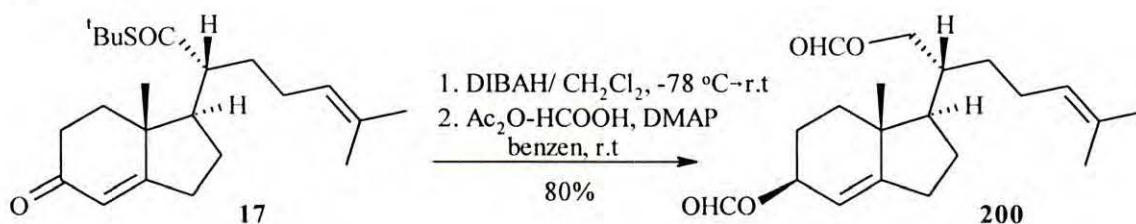
Następnym etapem syntezy była redukcja i funkcjonalizacja związku **17** prowadząca do otrzymania złącza pierścieni *trans*. Spośród wielu metod opisanych w literaturze¹⁰³ najbardziej odpowiednią wydała mi się metoda Tsuji i współpracowników^{13a, 13b}. Metoda ta polega na katalizowanej palladem stereoselektywnej hydrogenolizie mrówczanów allilowych (schemat 4, str. 4), w tym konkretnym przypadku, mrówczanu alkoholu allilowego z grupą hydroksylową o orientacji β . W reakcji tej chiralność z pozycji 9 zostaje "przeniesiona" w pozycję 14.

Rysunek 1. Struktura rentgenograficzna związku **17** w projekcji ORTEP.



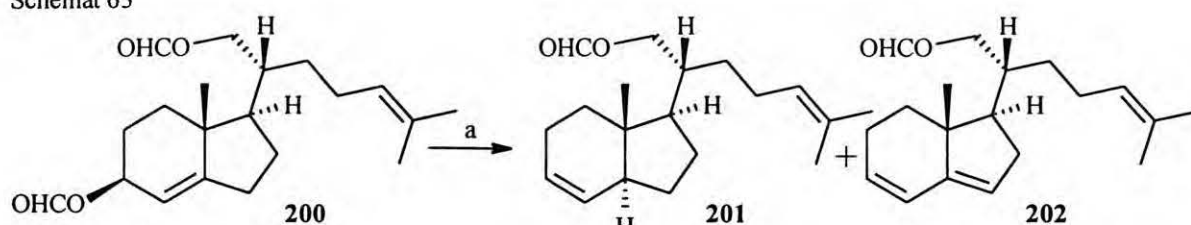
Dwualkohol o odpowiedniej β -konfiguracji grupy hydroksylowej w pozycji 8 otrzymałem w wyniku stereoselektywnej redukcji enonu **17** w CH_2Cl_2 za pomocą DIBAH¹⁰⁴. Rodzaj rozpuszczalnika jest ważny ze względu na stereoselektywność tej redukcji. Do redukcji używałem toluenowy roztwór odczynnika a redukcję przeprowadzałem w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$ w roztworach rozcieńczonych. W tych warunkach produkt o konfiguracji 8β otrzymywałem z wydajnością praktycznie ilościową. Warto wspomnieć, że redukcja analogiczna **197** za pomocą DIBAH w roztworze toluenowym dała mieszaninę alkoholi allilowych w stosunku $\beta:\alpha = 4:1$. Grupa tioestrowa także ulegała redukcji po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej. Otrzymany diol bez oczyszczania estryfikowałem za pomocą mieszanego bezwodnika formilo-octowego wobec DMAP. Mieszany bezwodnik używany do tej reakcji otrzymywałem przez ogrzewanie równomolowych ilości bezwodnika octowego i kwasu mrówkowego i używałem do reakcji bez dalszego oczyszczania. Dwumrówczan **200** (schemat 62) uzyskałem z wydajnością 80%, a stosunek izomerów $\beta:\alpha$ określiłem na podstawie widma $^1\text{H NMR}$ jako $\geq 95:5$.

Schemat 62



Hydrogenolizę dwumrówczanu **200** przeprowadziłem korzystając z wyników doświadczeń wstępnych dokonanych przez dr Stanisława Marcza. Reakcja okazała się preparatywnie trudna i nie udało się powtórzyć przepisów podanych przez Tsuji i współpracowników^{13a, 13b}. Trudności w powtórzeniu hydrogenolizy według procedury autorów japońskich odnotowali również Tietze i Subba Rao^{13c}. Autorzy ci zmienili oryginalne warunki pod względem rozpuszczalnika, temperatury oraz ilości użytej fosfiny. W naszym laboratorium początkowo napotkaliśmy na trudności również w odtworzeniu procedury Tietze i Subba Rao^{13c}. Korzystając z doświadczeń zdobytych przez dr Marcza, udało mi się przeprowadzić hydrogenolizę dwumrówczanu **200**. Reakcję prowadziłem analogicznie do przepisu Tietze i Subba Rao w dioksanie, jednak w niższej temperaturze ($60\text{ }^\circ\text{C}$ zamiast $90\text{ }^\circ\text{C}$). Otrzymałem z wydajnością 94 % mieszaninę dienu **201** i trienu **202** w stosunku 2:1 (według $^1\text{H NMR}$) (schemat 63). Grupa mrówczanowa w pozycji 21 pozostaje nienaruszona w tej reakcji.

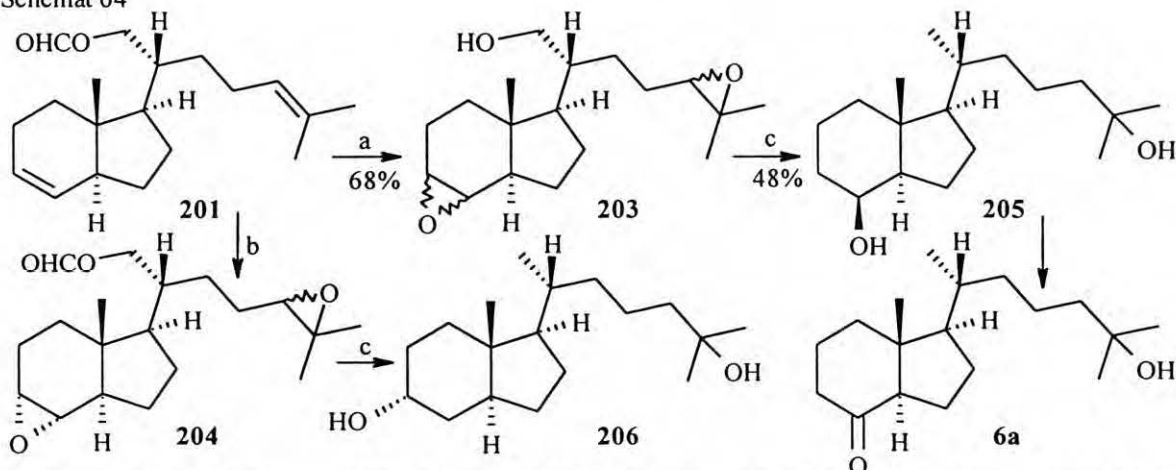
Schemat 63



a. Pd(OAc)₂ (5 mol%) - PBu₃ (20 mol%)/ dioksan, 60 °C

W dalszym ciągu syntezy, prowadzącą do związku **205** (schemat 64) kontynuował dr Marczak. Doświadczenia jego opisuję, ponieważ miały wpływ na opracowanie mojej ulepszonej drogi syntezy. Po rozdziale mieszaniny **201** i **202** za pomocą HPLC uzyskano 54 % dienu **201** i 29% trienu **202**. Następne etapy obejmują przekształcenie związku **201** w dwuepoksyd **203** poprzez bromohydrynę, której nie wyodrębniano. Wydajność **203** wyniosła 68%, a produkt był mieszaniną czterech izomerów. Dwuepoksyd **203**, po przekształceniu grupy hydroksylowej w pozycji 21 w tosyłan, został zredukowany LiAlH₄, a produkty redukcji rozdzielone chromatograficznie. Głównym produktem otrzymanym z wydajnością 48% był związek **205**. Produkt uboczny otrzymany z wydajnością 22% okazał się pochodną z grupą hydroksylową przy węglu C₉, **206**. Związek ten tworzył się z α-epoksydu **204**, który był produktem ubocznym w mieszaninie określonej jako związek **203**. Redukcja 8β,9β oraz 8α,9α epoksydów przebiega zgodnie z regułami *trans*-dwuakcyjnego otwarcia epoksydów. W przypadku β epoksydu jon wodorkowy przyłącza się w pozycję 8, a w przypadku α-epoksydów w pozycję 9. Należy wspomnieć, że synteza alkoholu z grupą hydroksylową 8β z 8-enu, odpowiadająca transformacji **201**→**205**, została opisana w literaturze przez Lythgoe¹⁰⁵ oraz Daniewskiego¹⁰⁶. Autorzy wydzielili tylko jeden oczekiwany epoksyd β. Epoksydacja związku **201** za pomocą MCPBA prowadzi selektywnie¹⁰⁷ do α epoksydu **204**. Transformacja **205** do docelowego hydroksyketonu

Schemat 64



a. i. NBA-HClO₄/ H₂O-dioksan ii. NaOH b. MCPBA/ CH₂Cl₂. c. i. TsCl, Et₃N, DMAP/ CH₂Cl₂ ii. LiAlH₄/ THF

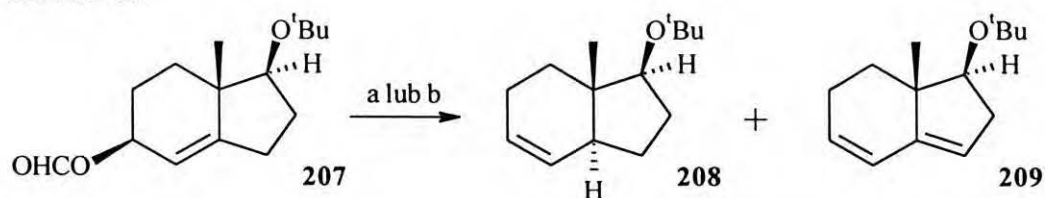
6a jest dobrze udokumentowana¹⁰⁸.

Podsumowując, synteza **205** obejmuje 9 etapów. Całkowita wydajność tej syntezy wynosi 7.5% w przeliczeniu na metylocyklopentenon **8**. Po uwzględnieniu odzyskiwanego po cyklizacji diketonu **16**, całkowita wydajność wynosi 8.7%.

3.2. Badania nad reakcją hydrogenolizy allilowych mrówczanów.

W generalnym zamyśle, przemieszczenie chiralności z atomu węgla C₈ do atomu węgla C₁₄ jest atrakcyjne dla wielu związków z grupy hydrindanu (oraz dekaliny). Wykonane w naszym laboratorium doświadczenia wykazały, że z wykorzystaniem tej metody można przeprowadzić układ enonu (na przykład **17**) do układu 8β-hydroksy, posiadającego złącze pierścieni *trans*, stosując stosunkowo niewielką liczbę przejść (transformacja obejmuje redukcję wiązania podwójnego oraz przemieszczenie podstawnika tlenowego). Z tych względów postanowiłem zająć się dokładniej reakcją opisaną przez Tsuji, a następnie jej wariantem badanym przez autorów niemieckich. Tsuji i współpracownicy^{13a, 13b} zalecali użycie do tej reakcji jako katalizatora świeżo krystalizowanego Pd(OAc)₂ i Bu₃P (o czystości 99% z firmy Aldrich) w ilości 5 mol% każdego, oraz prowadzenie reakcji w THF w temperaturze pokojowej. Tietze i Subba Rao^{13c}, donosili o niepowodzeniu zastosowania oryginalnej procedury. Autorzy ci osiągnęli zamierzony rezultat poprzez zwiększenie ilości PBu₃ (stosunek Pd : PBu₃ 1:4), zamianę rozpuszczalnika na dioksan i podwyższenie temperatury do 90 °C. Na schemacie przedstawione są wyniki z obu laboratoriów dotyczące interesującego mnie przypadku hydrindanu **207** (schemat 65).

Schemat 65



a. Tsuji - Pd(OAc)₂(5 mol%), PBu₃ (5 mol%)/ THF, rt, **208** -82%, **209**-13%

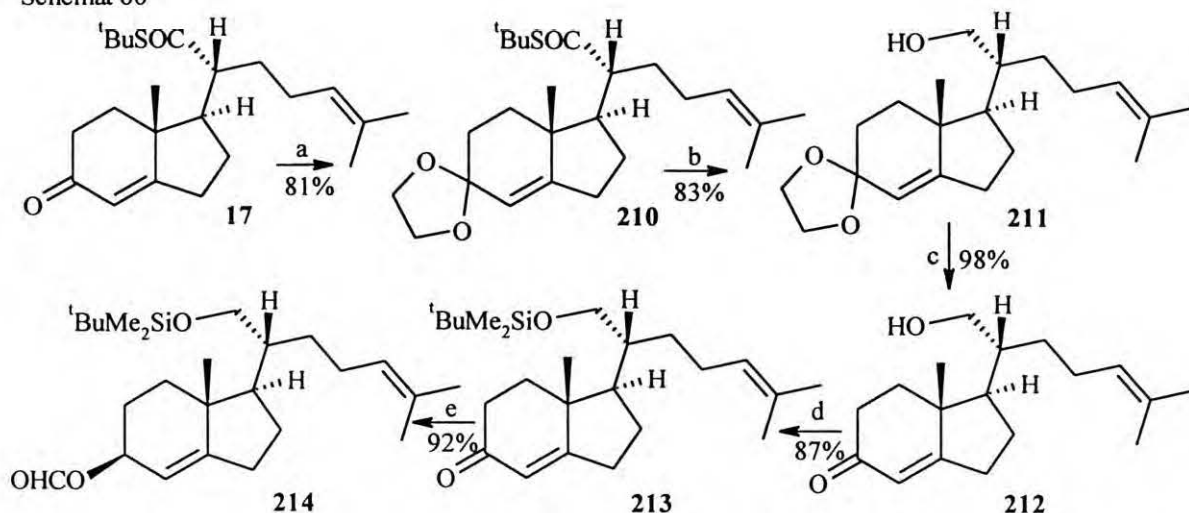
b. Tietze, Subba Rao - Pd(OAc)₂(5 mol%), PBu₃ (20 mol%)/ dioksan, 90 °C, **208** -62%, **209**-12%

Wstępne doświadczenia wykonane w naszym laboratorium wykazały, że allilowy mrówczan **200** (schemat 63, str. 50) nie ulega zmianie w warunkach podanych przez Tsuji. Reakcja przebiega natomiast według procedury opracowanej przez Tietze i Subba Rao (ale w nieco niższej temperaturze) dając oczekiwany produkt **201** (54%) oraz uboczny produkt eliminacji **202** (29%). Taki stosunek produktów uznałem za niezadowalający. Aby sprawdzić metodę, przeprowadziłem hydrogenolizę mrówczanu cholest-4-en-3 β -olu (który otrzymano z cholest-4-en-3-onu), w warunkach takich jakie stosowałem wobec **200**. W wyniku hydrogenolizy otrzymałem mieszaninę 5 α -cholest-3-enu i cholesta-3,5-dieniu w stosunku 12:1 (według $^1\text{H NMR}$). Tietze nie stosował tego substratu, natomiast Tsuji otrzymywał w wyniku reakcji tego mrówczanu te same produkty w stosunku 5.3:1. Doszedłem do wniosku, że niska wydajność produktu hydrogenolizy **201** w porównaniu do podanych w literaturze wydajności **208** może być uwarunkowana obecnością grupy funkcyjnej w pozycji 21 związku **200**. Analiza innych opisanych w literaturze wyników potwierdziła te przypuszczenia i wskazywała na znaczne różnice w przebiegu reakcji, w zależności struktury substratów. Na przykład Tsuji podaje, że w wyniku hydrogenolizy mrówczanu allilowego będącego pochodną cholestanu otrzymał en z wydajnością 80% oraz dien z wydajnością 15%, natomiast dla analogicznego mrówczanu allilowego będącego pochodną androstanu, odpowiednio 94% i 5%.

Aby zbadać wpływ podstawnika na węglu C₂₁ na reakcję hydrogenolizy, należało przeprowadzić szereg syntez uzupełniających. Substraty dobrałem tak, aby mogły być one zastosowane w syntezie zamierzonego fragmentu witaminy D, bez znaczącego zwiększenia liczby przejść. Wybrałem związek posiadający w pozycji 21 grupę *tert*-butylodimetylosililoksyłową **214** (schemat 66, str. 53) oraz związek z grupą metylową C₂₁ **218** (schemat 67, str. 53). Istniała możliwość, że w różny sposób sfunkcjonalizowane w łańcuchu bocznym produkty hydrogenolizy uda się rozdzielić przy użyciu chromatografii kolumnowej (rozdzielenie **201** i **202** wymagało użycia HPLC).

Pierwszy z wytypowanych pochodnych otrzymałem w następujący sposób (schemat 66). Grupę ketonową enonu **17** zabezpieczyłem w postaci ketalu etylenowego wykorzystując metodę Noyori¹⁰⁹ otrzymując pochodną **210**. Redukcja grupy tioestrowej w **210** za pomocą LiAlH₄ doprowadziła do alkoholu **211**. Następnie poddałem hydrolizie ugrupowanie ketalowe w **211** i otrzymałem hydroksyketon **212**. Grupę hydroksylową w **212** zabezpieczyłem w postaci eteru *tert*-butylodimetylosililowego otrzymując sililowy eter **213**. Enon **213** przeprowadziłem w β -mrówczan allilowy **214** stosując metodę opracowaną przy otrzymywaniu **200** z **17** (schemat 62, str. 49).

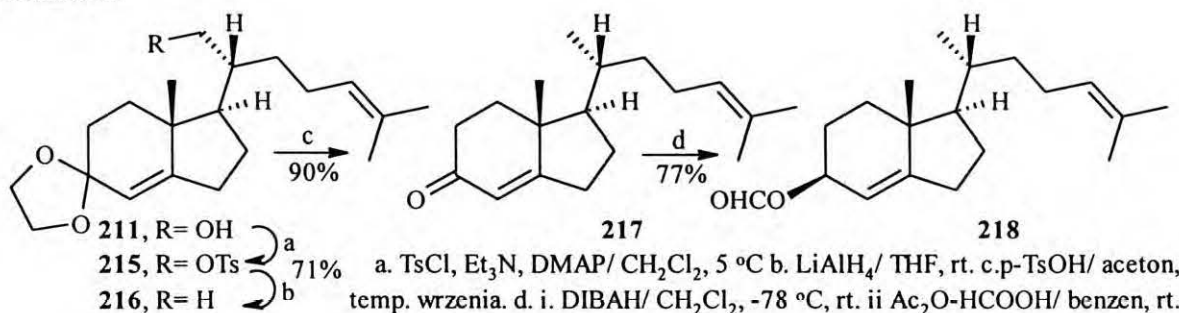
Schemat 66



a. $(\text{CH}_2\text{OSiMe}_3)_2$, $\text{Me}_3\text{SiOTf}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, rt. b. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, rt. c. $p\text{-TsOH}/\text{acetone}$, temp. wrzenia. d. $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$, Et_3N , $\text{DMAP}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, r.t. e. i. $\text{DIBALH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C -rt. ii. $\text{Ac}_2\text{O}\text{-HCOOH}$, $\text{DMAP}/\text{benzen}$, rt.

Pochodną **218** otrzymałem z ketolu **211** w sposób przedstawiony na schemacie 67. Alkohol **211** przekształciłem w tosylian **215**, który bez oczyszczania redukowałem LiAlH_4 otrzymując ketal **216**, a po hydrolizie enon **217**. Stereoselektywna redukcja a następnie estryfikacja alkoholu allilowego prowadziły do mrówczanu **218**.

Schemat 67



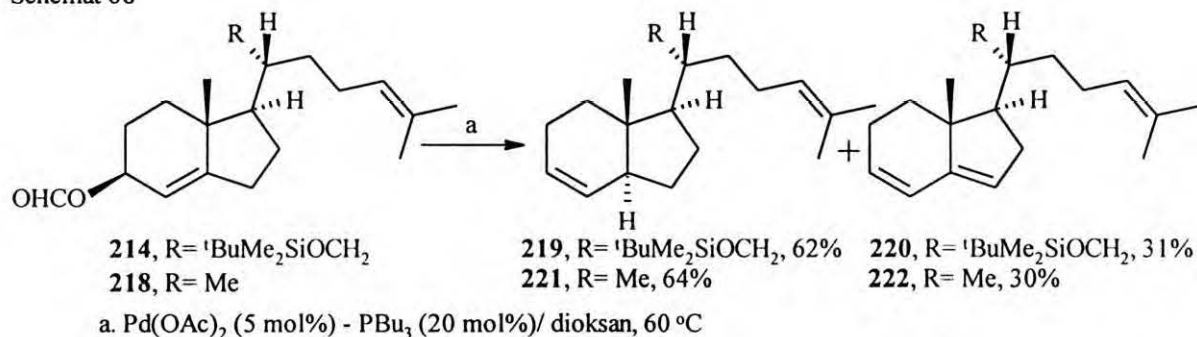
a. TsCl , Et_3N , $\text{DMAP}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5°C b. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, rt. c. $p\text{-TsOH}/\text{acetone}$, temp. wrzenia. d. i. $\text{DIBALH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , rt. ii. $\text{Ac}_2\text{O}\text{-HCOOH}/\text{benzen}$, rt.

Związek **217** jest opisany^{73, 110}, a jego dane spektralne są całkowicie zgodne z podanymi w literaturze. Związki **211** i **216** są formalnie związkami nowymi. Uważam jednak, że zostały one otrzymane przez Moneya i Clase¹¹⁰, tylko, że struktura ich została błędnie określona. W pracy tych autorów wiązanie podwójne umieszczone jest w pierścieniu pięcioczłonowym, co daje struktury izomeryczne z **211** i **216**. O błędności tych struktur sędzę na podstawie dwu przesłanek. W widmach $^1\text{H NMR}$ sygnał protonu winylowego jest w postaci singletu. Znany jest fakt¹¹¹, że odpowiednie ketale enonów utworzone “bez rozprężenia” charakteryzują się singletem, podczas gdy “rozprężone” multipletem. Reguła ta sprawdza się dla wielu związków, pochodnych

dekaliny (np steroidy) oraz hydrindanu. Z moich własnych doświadczeń, o których wspomnę dalej wynika, że stała sprzężenia protonu winylowego z protonami w pozycji 15 może być oszacowana na 1-2 Hz i dla pewnych związków jest ona mierzalna przy pomiarach na aparacie 200 MHz. Drugim czynnikiem powodującym moje wątpliwości jest katalizator użyty w reakcji ketalizacji. Autorzy kanadyjscy użyli jako katalizator PPTS. Z literatury wiadomo, że PPTS jest związkiem o wysokim pK_a ¹¹², co sprzyja otrzymywaniu ketali z enonów bez migracji wiązania podwójnego¹¹¹.

Wracając do reakcji hydrogenolizy, otrzymane mrówczany allilowe **214** i **218** poddałem hydrogenolizie w warunkach takich samych jakie stosowałem w przypadku związku **200**. Produkty reakcji rozdzielałem za pomocą chromatografii kolumnowej. W wyniku reakcji związku **214** otrzymałem dien **219** (schemat 68) z wydajnością 62% oraz trien **220** z wydajnością 31%. Hydrogenoliza **218** dawała podobne rezultaty (schemat 68).

Schemat 68



Jak wynika z powyższych doświadczeń sposób funkcjonalizacji atomu węgla C₂₁ nie ma znaczącego wpływu na wydajność hydrogenolizy Tsuji. Rozdział produktów nie wymaga jednak użycia HPLC. Uzyskane wyniki przedstawiam w tabeli 6 (pozycja 1, 2 i 3).

Reakcję hydrogenolizy Tsuji przeprowadziłem również 6 miesięcy później używając do reakcji allilowego mrówczanu **223** (schemat 72, str. 61), analogu związku **200** różniącego się funkcjonalizacją w pozycji 24 i 25. Opis syntezy tego związku znajduje się w dalszej części tego rozdziału. Do reakcji próbowałem użyć fosfiny (Bu₃P) (A, Strem 1994) stosowanej w poprzednich doświadczeniach. Okazało się jednak, że straciła ona aktywność, mimo przechowywania odczynnika w atmosferze argonu, również w przypadku dobrze mi znanego związku **200** (dominował produkt eliminacji) (pozycja 4). Destylacja tej fosfiny z nad LiAlH₄ lub stopu Na/K nie poprawiła znacząco jej aktywności.

Sprowadzona w 1995 r. z tej samej firmy fosfina z nowej szarży (B) użyta do hydrogenolizy **223** dawała produkt redukcji **224** (schemat 72, str. 61) oraz produkt eliminacji **225** w stosunku 6:5 (według ¹H NMR) (pozycja 5). Kolejna próbka fosfiny (C, Strem 1996), którą zastosowałem

natychmiast po otwarciu ampułki, do reakcji tego samego związku wyjściowego **223**, dawała produkty w stosunku 3.3:1 (według ^1H NMR). W kolejnych doświadczeniach stwierdziłem, że aktywność fosfiny zmniejsza się. W zastosowaniu do związku **223** wyrażało się to stosunkiem produktów 3.0:1 (wszystkie operacje z fosfiną prowadziłem w atmosferze argonu). Produkty **224** i **225** wyizolowałem za pomocą HPLC z wydajnościami odpowiednio 72% i 24% (pozycja 6). Taka bardzo wysoka aktywność fosfiny w reakcji hydrogenolizy, a co za tym idzie wydajność odpowiedniego *trans*-hydrindanu **224**, była uwięzieniem wielu eksperymentów. Okazało się, że wśród produktów tej samej firmy (Strem) o nominalnie tej samej czystości (99%) kolejne szarże różnią się w sposób zasadniczy jeżeli chodzi o reakcję hydrogenolizy. Pojawiła się kwestia, czy negatywne wyniki chemików niemieckich, omówione powyżej, nie mają podłoża w zbyt niskiej aktywności fosfiny. Mając to na uwadze, postanowiłem przeprowadzić doświadczenie ze związkiem **223** używając oryginalnej (i krytykowanej) procedury Tsuji i współautorów, z użyciem THF jako rozpuszczalnika. Nie zaobserwowałem zmiany związku wyjściowego **223** w temperaturze pokojowej, natomiast w temperaturze wrzenia reakcja przebiegała dając z sumaryczną wydajnością 93% produkty **224** i **225** w stosunku 3.7:1 (według ^1H NMR) (pozycja 7).

Komentarza wymagają również dobre wyniki jakie uzyskiwałem stosując mrówczan cholest-4-en-3 β -olu. Wydaje mi się, że różnica odzwierciedla odmienną strukturę układu dekaliny i hydrindanu.

Tabela 6. Wyniki reakcji hydrogenolizy allilowych mrówczanów **200**, **214**, **218** i **223**.

pozycja	allilowy mrówczan	PBu ₃	warunki	produkt redukcji	produkt eliminacji
1	200	A	dioksan, 60 °C	201 , 54%	202 , 29% ^a
2	214	A	dioksan, 60 °C	219 , 62%	220 , 31% ^b
3	218	A	dioksan, 60 °C	221 , 64%	222 , 30% ^b
4	223	A'	dioksan, 60 °C	224 : 225 = 1:1 ^c	
5	223	B	dioksan, 60 °C	224 : 225 = 1.2:1 ^c	
6	223	C	dioksan, 60 °C	224 , 72%	225 , 24% ^a
7	223	C	THF, 65 °C	224 : 225 = 3.7:1 ^c	

a. Wydzielono za pomocą HPLC. b. Wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej. c. Stosunek produktów określono na podstawie ^1H NMR, wydajność ca 95%.

Porównywałem różne próbki za pomocą NMR ^{31}P , w tym przechowywane w laboratorium przez dłuższy czas aby ustalić charakter zanieczyszczenia hamującego reakcję hydrogenolizy. Pomiaru były wykonywane w IChO albo na Politechnice Łódzkiej dzięki uprzejmości i współpracy z prof. Bodalskim. W widmach ^{31}P NMR łatwo było określić zanieczyszczenie tlenkiem fosfiny. W

niektórych próbkach względna intensywność sygnału tlenu fosfiny, znajdującego się przy $\delta = 48.5$ ppm (względem H_3PO_4 jako wzorca wewnętrznego, $\delta = 0$) wynosiła do 30%. W fosfinach o nominalnej czystości 99% stwierdziłem obecność tlenu fosfiny w ilościach przedstawionych w tabeli. Wykrycie innych zanieczyszczeń okazało się trudniejsze ze względu na niską intensywność sygnałów. Sygnały które obserwowałem znajdowały się przy $\delta = 35.0, 57.6$ i 133.3 ppm, przy czym nie zawsze można było ustalić czy sygnał jest singletem, multipletem, czy kilkoma niezależnymi sygnałami. Z prób które wykonałem wynika, że zanieczyszczenie wykazujące sygnał rezonansowy przy $\delta = 35.0$ ppm jest usuwane podczas destylacji (brak w fosfinie A') i jego obecność nie wpływa znacząco na wydajność reakcji. Tlenek tributylfosfiny ($\delta = 48.5$ ppm) powstaje podczas reakcji $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ z Bu_3P , a więc niewielka ilość zawarta w odczynniku nie wydaje się ważna. Najbardziej znaczącymi zanieczyszczeniami są związki wykazujące sygnał rezonansowy przy $\delta = 57.6$ oraz 133.3 ppm, jednak dane literaturowe nie pozwalają na przyporządkowanie tych sygnałów konkretnym indywiduom chemicznym. Jakkolwiek pomiary NMR nie pozwoliły na ustalenie charakteru zanieczyszczeń, jest to jedyna metoda sprawdzenia czystości odczynnika z jakiej mogłem korzystać. Uważam, że względna intensywność tych sygnałów może mieć znaczenie podczas określania przydatności tributylfosfiny do reakcji hydrogenolizy (widma ^1H oraz ^{13}C NMR wszystkich fosfin nie wykazują obecności zanieczyszczeń). Chciałem odnotować, że zwróciliśmy się do firmy Strem z zapytaniem o metodę produkcji i możliwe zanieczyszczenia. W odpowiedzi uzyskałem informację, że fosfina ta otrzymywana jest, zgodnie z naszymi oczekiwaniami, z halogenku fosforu w reakcji Grignarda. Jako domniemane zanieczyszczenie podano produkt utlenienia tributylfosfiny o strukturze Bu_2POBu . Doświadczenie NMR ani nie potwierdziło, ani nie mogło zaprzeczyć istnieniu takiego zanieczyszczenia (w literaturze nie znalazłem danych dotyczących przesunięcia chemicznego tego związku).

Tabela 7. Widma ^{31}P NMR użytych do reakcji szarż Bu_3P . Przesunięcia chemiczne podane są względem sygnału H_3PO_4 ($\delta = 0$) a intensywności sygnałów względem sygnału Bu_3P ($\delta = -29.6$ ppm, 100%).

Szarża	Przesunięcie chemiczne (ppm)			
	35.0	48.5 (Bu_3PO)	57.6	133.3
A	2.6	3.1	a	a
A'	-	4.2	0.8	2.8
B	2.2	5.4	0.6	2.2
C	1.6	2.2	<0.2	1.3

a. Szeroki sygnał. Integracja nie jest miarodajna.

Podsumowując, na wydajność reakcji hydrogenolizy nie ma znaczącego wpływu podstawnik w pozycji 21. Największy wpływ ma czystość tributylfosfiny, szczególnie jeżeli stosujemy do reakcji allilowy mrówczan o szkielecie hydrindanu. W układach dekalinowych wpływ ten jest mniejszy. Przydatność tributylfosfiny do reakcji hydrogenolizy można określić na podstawie widma ^{31}P NMR.

3.3. Synteza fragmentu C/D łańcuch boczny z grupą benzenosulfonową w pozycji 8 **6b**.

3.3.1 Założenia syntezy.

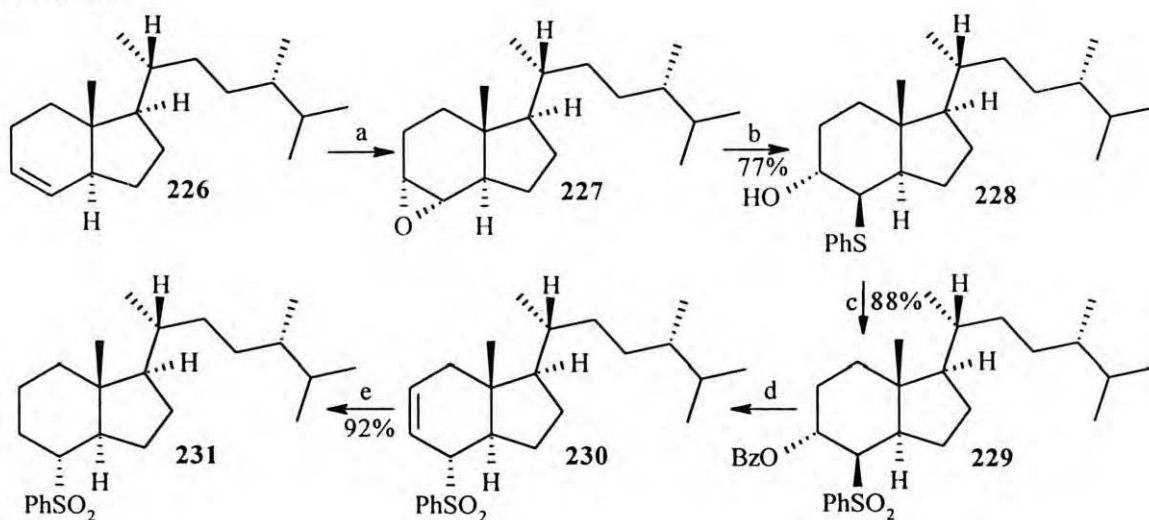
W poprzednim rozdziale omówiłem badania nad reakcją hydrogenolizy allilowego mrówczanu **200** oraz analogów **214**, **218** i **223** (tabela 6, str. 55), które wykazały, że po zastosowaniu fosfiny o odpowiedniej czystości reakcja ta ma znaczne możliwości syntetyczne. Wcześniej też (rozdział 3.1) omawiałem syntezę bloku budulcowego do witaminy D **6a**, z zastosowaniem hydrogenolizy. Synteza ta jest jedną z najkrótszych jakie dotąd opublikowano w literaturze. Ma jednak pewną niedogodność. Niedogodność ta wynika z braku selektywności tworzenia bromohydryny (przejście od **201** do **203** na schemacie 64, str. 50). Jak już wspominałem, transformację 8,9-enu poprzez bromohydrynę do 8 β -hydroksylowej pochodnej opisali poprzednio Lythgoe i współpracownicy¹⁰⁵. Według tej pracy cały cykl trzech reakcji jest stereoselektywny i prowadzi do jednego związku (dla ścisłości muszę dodać, że odpowiedni epoksyd wydzielono z wydajnością 52%). W moim przypadku okazało się, że droga poprzez bromohydrynę prowadzi do dwóch związków **203** w stosunku 2:1. W toku doświadczeń okazało się natomiast, że z **201** można otrzymać z wysoką stereoselektywnością 8 α ,9 α epoksyd **204** (schemat 64, str. 50) poprzez utlenianie za pomocą MCPBA. Postanowiłem opracować taką modyfikację syntezy, która wykorzystywałaby ten fakt.

Jak wspominałem we wstępie, do łączenia fragmentu CD z fragmentem A witaminy D₃ można wykorzystać metodę opartą na tworzeniu wiązania podwójnego w reakcji Julia. Metoda ta została wprowadzona przez Kocieńskiego i Lythgoe^{9a} a następnie zastosowana przez Fukumoto i Kametaniego^{9b,9c}. Takie podejście wymaga aby przy węglu C₈ substratu będącego prekursorem pierścieni CD znajdowała się grupa benzenosulfonowa. Pod względem polarności zastosowanie reakcji Julia w tym konkretnym przypadku jest odwrotnością reakcji Wittiga, a mianowicie centrum nukleofilowe znajduje się na atomie C₈, natomiast odpowiedni fragment pierścienia A musi mieć centrum elektrofilowe (grupę aldehydową). Taka inwersja polarności w reakcji sprzęgania jest korzystna, ponieważ pozwala uniknąć izomeryzacji centrum chiralnego w pozycji 14. Mimo tej teoretycznej przewagi, tworzenie układu trienowego w reakcji Julia jest stosowane

rzadziej od sprzęgania przez reakcję Wittiga.

W syntezie przeprowadzonej przez Kocięńskiego i Lythgoe związek **226**, otrzymany w wielu przejściach z ergosterolu, przeprowadzono w sulfon **231** w sposób zilustrowany na schemacie 69. Reakcje obejmują diastereo selektywną epoksydację (diastereo selektywność potwierdziła się w naszym doświadczeniu na związku podobnym), a następnie otwarcie epoksydu anionem tiofenolanowym prowadzące do związku **228**, według reguły dwuakcyjnego otwarcia epoksydów. W dalszych przejściach należało usunąć grupę hydroksylową, oraz utlenić siarczek do sulfonu. Z danych zawartych w pracy można wnioskować, że autorzy napotkali trudności w realizacji tej transformacji. Ostatecznie alkohol poddano estryfikacji a następnie siarczek utleniono MCPBA otrzymując związek **229**. Traktowanie tego związku $t\text{BuOK}$ w mieszaninie $t\text{BuOH}$ i THF dało alilowy sulfon **230** (zapewne poprzez eliminację kwasu benzoowego a następnie dekoniugację α,β -nienasyconego sulfonu). Końcowym etapem była redukcja wiązania podwójnego w pozycji 9,11. Synteza ta jest dość wydajna jak na czasy w których została przeprowadzona, wymaga jednak unowocześnienia.

Schemat 69



Planując drogę syntezy sulfonu, w której substancjami wyjściowymi były by metylocyklopentenon **8** i odpowiedni acetal ketenu najpierw musiałem rozwiązać kwestię niezgodności grup funkcyjnych. Mianowicie, gdybym użył acetalu ketenu **13** (lub **168**) (schemat 60, str. 46), z podwójnym wiązaniem, wówczas synteza prowadziłaby poprzez związek przejściowy **201** (schemat 63, str. 50) i nie byłoby możliwości selektywnej epoksydacji w pozycji 8,9, natomiast w przypadku utworzenia epoksydu w pozycjach 8,9 i 24,25 **204** (schemat 64, str. 50) nie istniałaby możliwość selektywnej addycji anionu tiofenolanowego do epoksydu w pierścieniu sześcioczołowym. Wydawało mi się najbardziej korzystnym, w syntezie sulfonu

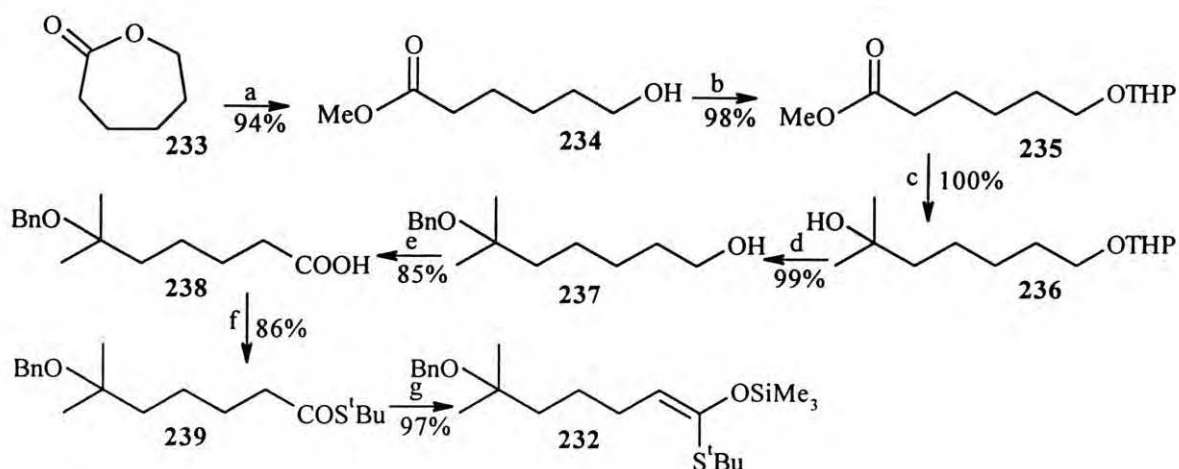
poprzez 8 α ,9 α epoksyd, użycie zmodyfikowanego łańcucha bocznego. Zdecydowałem się na użycie pochodnej benzyloksylowej **232** (schemat 70), co pozwoliłoby ominąć trudność o której wspomniałem, a z punktu widzenia syntezy ma tę dodatkową zaletę, że stosuje się bardziej zaawansowany fragment w syntezie zbieżnej. Chciałbym jeszcze wspomnieć, że rozważałem szereg innych pochodnych z zamaskowaną grupą hydroksylową w pozycji 25, ale ze względu na konieczną trwałość w warunkach kwaśnych i zasadowych, grupa benzyloksylowa wydawała się najbardziej odpowiednia. Reduktywne usunięcie grupy benzylowej mogło być połączone z redukcją wiązania podwójnego w pierścieniu C.

3.3.2. Synteza (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*) estru kwasu mrówkowego 6-benzyloksy-6-metylo-2-(7a-metylo-2,3,3*a*,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-yl)-heptan-1-olu (**224**).

Acetal ketenu **232** otrzymałem w sposób przedstawiony na schemacie 70. Syntezę rozpocząłem od ϵ -kapolaktonu **233**, który poddałem metanolizie¹³. Następnie grupę hydroksylową w **234** zabezpieczyłem w postaci eteru terahydropiranylowego. Pochodną **235** poddałem reakcji z jodkiem metylomagnezowym otrzymując alkohol **236**. Trzeciorzędową grupę hydroksylową w **236** zabezpieczyłem w postaci eteru benzyloвого, za pomocą bromku benzylu i wodoru sodowego w mieszaninie THF-HMPA (30:1). W tych warunkach udało mi się uzyskać produkt z wydajnością prawie ilościową. Następnie zhydrolizowałem zabezpieczenie ketalowe otrzymując alkohol **237**. Związek **237** utleniłem przy użyciu odczynnika Jonesa do kwasu **238**. Następnie z kwasu **238** otrzymałem chlorek kwasowy który, bez wydzielania, traktowałem ^tBuSH w obecności Et₃N otrzymując tioester **239**. Związek ten oczyszczałem chromatograficznie (ulegał on rozkładowi podczas próby destylacji przy ciśnieniu 0.01 Torr). Związek **232** otrzymałem metodą, którą stosowałem wcześniej przy otrzymywaniu innych acetalu ketenów (schemat 47, str. 37). Acetal ketenu **232** powstawał w postaci mieszaniny izomerów *E:Z* w stosunku 8:2 (według ¹H NMR). Otrzymanego związku nie mogłem oczyszczać ani przez destylację ani przez chromatografię ze względu na jego labilność w warunkach hydrolytycznych. Surowy produkt szybko sączyłem przez niewielką ilość dezaktywowanego żelu i stosowałem bez dalszego oczyszczania. Widmo NMR tak przygotowanego związku nie wykazało obecności zanieczyszczeń.

Zaletami opisanej syntezy są wysokie wydajności reakcji (sumaryczna wydajność **232** w przeliczeniu na substrat **233** wynosi 66%), dostępność substratów i odczynników oraz łatwość oczyszczania poszczególnych związków (tylko jeden związek przejściowy **239** oczyszczałem metodą chromatograficzną). Pozwala to na otrzymanie **232** w relatywnie dużej skali (jednostkowe operacje prowadziłem z powodzeniem w skali powyżej 80 mmoli).

Schemat 70



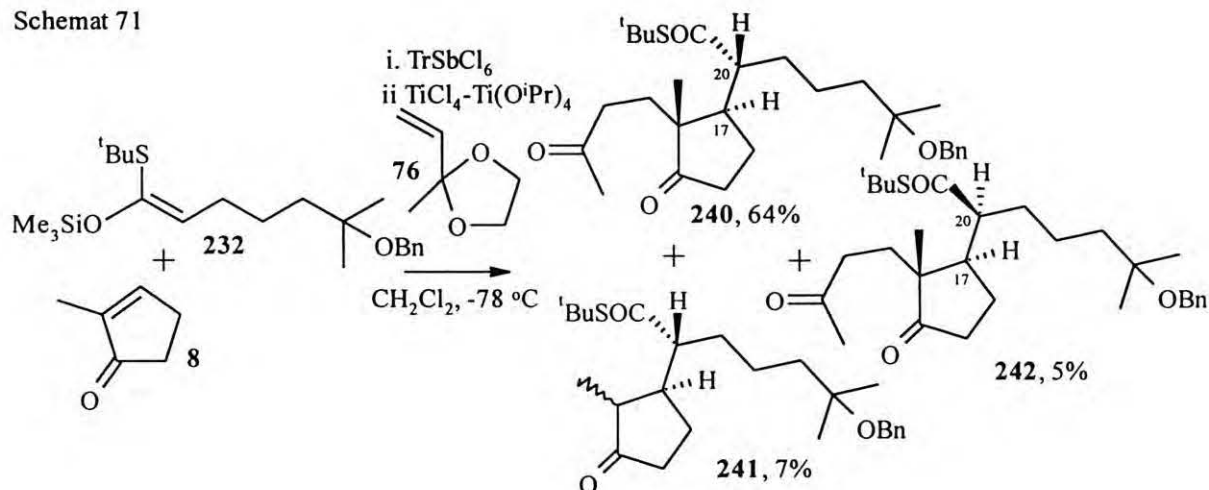
a. MeONa/ MeOH, temp. wrzenia. b. DHP, Amberlyst 15H/ CH₂Cl₂ rt. c. MeMgI/ Et₂O, temp. wrzenia.
 d. i. BnBr, NaH/ THF-HMPA (30:1), temp wrzenia. ii. PPTS/ MeOH temp wrzenia. e. CrO₃/ aceton, rt.
 f. i. KOH ii (COCl)₂/ benzen, temp. wrzenia. iii. ^tBuSH, Et₃N/ CH₂Cl₂, rt. g. LDA, Me₃SiCl/ THF, -78 °C

Po otrzymaniu acetalu ketenu **232** przystąpiłem do zasadniczej części syntezy. Z metylocyklopentenonu **8**, acetalu ketenu **232** oraz ketalu **76**, w warunkach opracowanych podczas otrzymywania **16** przy użyciu acetalu ketenu **13** (schemat 60, str. 46), otrzymałem diketon **240** z wydajnością 64% (schemat 71). W tym przypadku konieczne było zastosowanie większej ilości katalizatora tytanowego (po 2 ekwiwalenty TiCl₄ i Ti(OⁱPr)₄), prawdopodobnie ze względu na kompleksowanie katalizatora przez podstawnik benzyloksyowy. Obok oczekiwanego produktu wydzieliłem również keton **241** (7%) powstający w wyniku pojedynczej reakcji Michaela-Mukaiyamy. Otrzymałem także inny uboczny produkt, któremu przypisałem strukturę **242** (5%). Jest to izomer związku **240** o względnej konfiguracji *ul* wokół atomów węgla C₁₇ i C₂₀. Widmo ¹H NMR związku **242** nie różni się pod względem przesunięć chemicznych od widma protonowego związku **240** (w granicach 0.01 ppm). Natomiast w widmach ¹³C NMR, w porównaniu ze związkiem **240**, najbardziej istotne różnice zaobserwowałem w przesunięciach chemicznych węgla C₁₇ oraz odpowiadającego C₁₆ lub C₂₂. W przypadku węgla C₁₇ sygnał uległ przesunięciu w kierunku niższego pola o 6.9 ppm. Ponadto sygnał, który można było przyporządkować węglowi C₁₆ lub C₂₂ uległ przesunięciu w kierunku wyższego pola o 5.7 ppm. Sygnały węgla C₂₀ obu diastereoizomerów różniły się jedynie o 0.6 ppm. Mniej znaczące różnice w przesunięciach chemicznych zaobserwowałem dla sygnałów przypisanych węglom C₁₃ (1,2 ppm), C₁₈ (1.7 ppm) oraz dwóm grupom CH₂ (których sygnały w **240** występowały przy δ= 38.5 ppm (1.3 ppm) oraz przy δ= 36.5 ppm (1.1 ppm). Różnice w przesunięciach chemicznych pozostałych sygnałów były mniejsze od 0.4 ppm.

Aczkolwiek diastereoselektywność reakcji Michaela-Mukaiyamy w podobnych układach szacuje

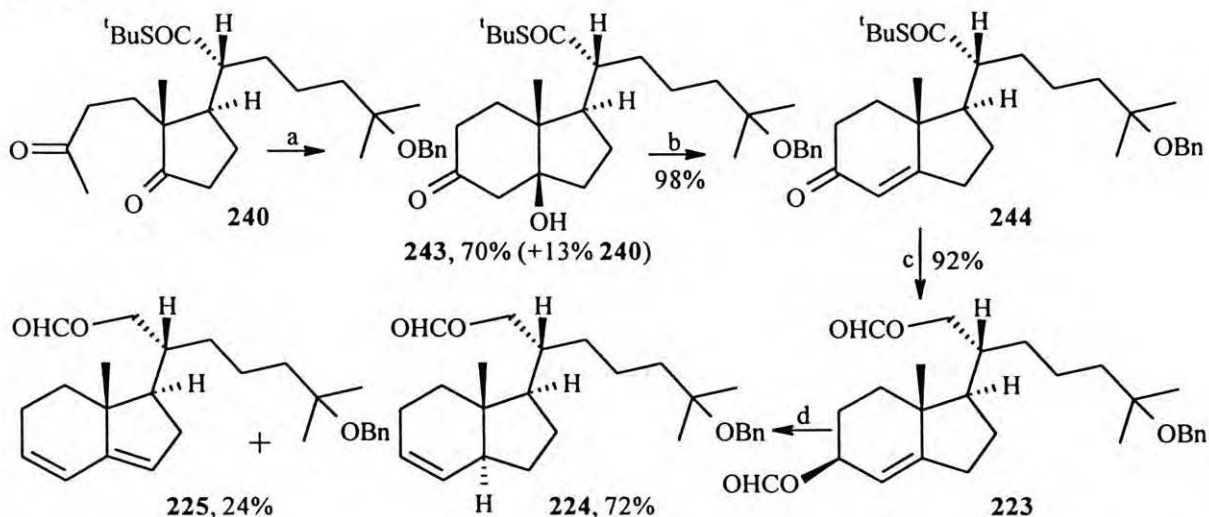
się na około 95:5, w poprzednich syntezach występowania drugiego izomeru nie udało mi się obserwować. W naszym laboratorium odnotowano w jednej z reakcji Michaela-Mukaiyamy występowanie produktu ubocznego, prawdopodobnie także o konfiguracji *ul*, lecz tego związku nie wyodrębnilo.

Schemat 71



Diketone **240** poddałem kolejno cyklizacji, redukcji grupy karbonylowej oraz estryfikacji z użyciem mieszanego bezwodnika octowo-mrówczanowego, a następnie hydrogenolizie (schemat 72). Reakcje przeprowadzałem według przepisów stosowanych w poprzedniej wersji syntezy (rozdział 3.1.4, str. 46-50). W wyniku tych operacji otrzymałem alken **224**. Otrzymanie związku **224** zakończyło syntezę 8,9-enu. Dyskusja dotycząca reakcji hydrogenolizy zawarta jest w poprzednim rozdziale (3.2).

Schemat 72



a. pirolidyna/ THF, rt. b. $p\text{-TsOH}/ \text{CH}_2\text{Cl}_2$, rt. c. i. $\text{DIBALH}/ \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - rt. ii. $\text{Ac}_2\text{O-HCOOH}/ \text{benzen}$, rt. d. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PBU_3 (20 mol%)/ dioksan, $60\text{ }^\circ\text{C}$.

3.3.3. Badania modelowe nad metodami przekształcenia alkenu **224** w sulfon **6b**.

Przystępując do transformacji alkenu **224** w sulfon **6b** postawiłem sobie za cel znalezienie możliwie krótkiej i wydajnej drogi. Jak już wspominałem, droga zastosowana przez Kocińskiego i Lythgoe (schemat 69, str. 58) obejmuje epoksydację, otwarcie epoksydu anionem fenylosiarczkowym oraz usunięcie podstawnika tlenowego. Ta ostatnia operacja syntetyczna wydawała się trudna i w opisanym podejściu wymagała czterech etapów. W planowaniu syntezy sulfonu **6b** musiałem uwzględnić również konieczność usunięcia podstawnika tlenowego przy węglu 21 oraz obecność grupy benzylowej. Wszystkie te czynniki sprawiły, że nastawiłem się na zbadanie kilku wariantów transformacji alkenu **224** w sulfon **6b**.

Alken **224**, podobnie jak inne otrzymane przeze mnie tego typu związki, **201** (schemat 63, str. 50) **219** i **221** (schemat 68, str. 54), ulegał szybkiemu rozkładowi podczas przechowywania. Nietrwałość tego typu związków tłumaczę ich podatnością na utlenienie tlenem z powietrza, na zasadzie reakcji enowej, z utworzeniem hydronadtlenków, które ulegają dalszym przemianom. Warto odnotować, że mieszanina zawierająca en **224** i dien **225** jest szczególnie nietrwała. Nietrwałość związku **224** była poważnym utrudnieniem w pracy, gdyż tego związku nie mogłem przechowywać dłużej niż 3-4 tygodnie w naczyniu starannie odpowietrzonym, w atmosferze argonu i temperaturze -30 °C. Biorąc pod uwagę konieczność użycia HPLC w trakcie preparacji **224**, a także fakt, że surowej mieszaniny **224** i **225** nie udawało mi się epoksydować ze względu na rozkład produktów, postanowiłem przeprowadzić badania modelowe na całkowicie trwałym 5 α -cholest-4-enie **245** (schemat 73).

Związek **245** otrzymałem z cholest-4-en-3-onu **247** w sposób analogiczny do otrzymywania związku **224** z **244**. Reakcję hydrogenolizy przeprowadziłem w zasadzie powtarzając procedurę Tietze. Alken **245** epoksydowałem¹¹⁴ przy użyciu MCPBA uzyskując 3 α ,4 α -epoksy-5 α -cholestan **248** (schemat 73). Właściwości spektralne związków **245** i **248** były zgodne z podanymi w literaturze^{114,115}. W otrzymanym w ten sposób oksiranie **248** otworzyłem pierścień epoksydowy tiofenolanem sodowym uzyskując 4 β -tiofenylo-5 α -cholest-3 α -ol **249**.

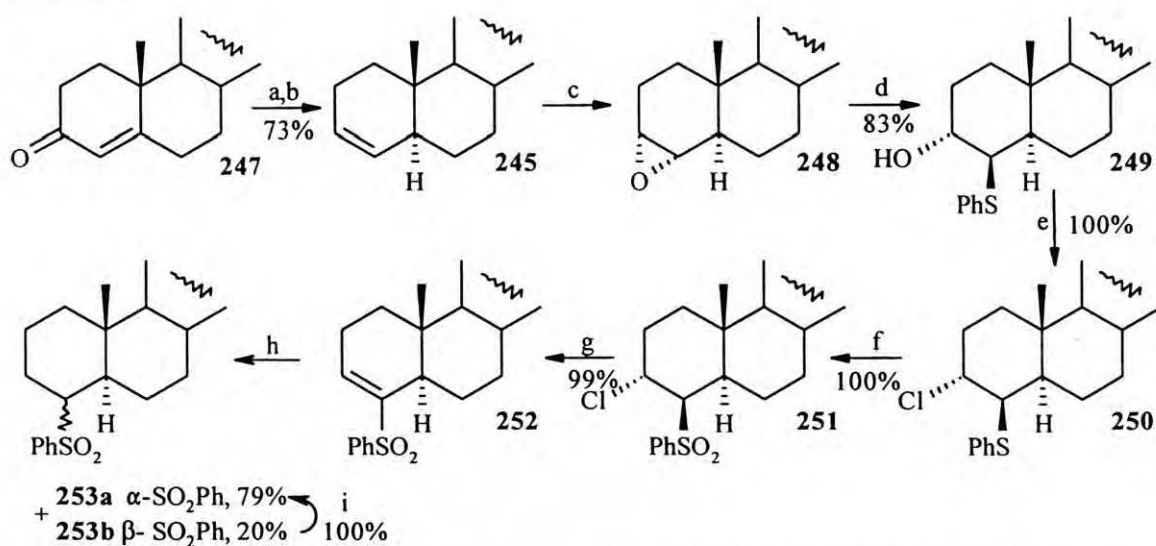
Przystępując do przekształcenia związku **249** w **253**, najpierw chciałem zastąpić grupę hydroksylową grupą tosyłową podatną na redukcję wodorkami metali. Okazało się jednak, że grupa hydroksylowa w pozycji 3 jest oporna na reakcję tosyłowania w zwykłych warunkach (orientacja tej grupy jest aksjalna z dodatkowym osłanianiem przez grupę fenylosiarczkową). Traktowanie alkoholu **249** chlorkiem mesyłu w obecności trietyloaminy prowadziło do 3 α -chloro-4 β -tiofenylo-5 α -cholestanu **250**. Należy zwrócić uwagę, że podstawienie grupy mesylovej jonem chlorkowym przebiegało z retencją konfiguracji, co tłumaczę udziałem grupy fenylosiarczkowej w tej transformacji. Po utlenieniu podstawnika tiofenylowego do

benzenosulfonowego i otrzymaniu **251** przeprowadziłem eliminację chlorowodoru przy użyciu DBU. Otrzymałem 4-benzenosulfonylo-5 α -cholest-3-en **252** z bardzo dobrą wydajnością. Uzyskany w ten sposób winylosulfon **252** redukowałem przy użyciu LiEt₃BH. W wyniku tej redukcji otrzymałem z sumaryczną wydajnością 99% mieszaninę dwóch związków **253a** i **253b** (izomery wokół węgla C₄, w stosunku 4 α :4 β jak 4:1). Orientacja podstawnika fenilosulfonowego nie ma znaczenia w planowanej syntezie.

Sulfony **253a** i **253b** rozdzieliłem chromatograficznie. Dane spektralne związku **253b** były zgodne z podanymi w literaturze¹¹⁶. Natomiast dane spektralne dotyczące związku **253a** różniły się położeniem sygnału protonów węgla C₁₉ (δ = 0.83 ppm, opisano δ = 1.27 ppm). Moim zdaniem różnice moich danych w porównaniu z danymi literaturowymi wynikają z błędu drukarskiego, gdyż związek **253b** (aksjalna orientacja grupy fenilosulfonowej) o danych spektralnych zgodnych z przypisaną strukturą pod wpływem silnej zasady przekształca się w **253a** (ekwatorialna orientacja grupy fenilosulfonowej).

Podsumowując, udało mi się ze związku **247** otrzymać sulfony **253a** i **253b** w sześciu etapach z łączną wydajnością 81%. Synteza tą drogą, przeniesiona do związku hydrindanowego **224**, stwarzała możliwość usunięcia obu grup hydroksylowych w pozycjach 9 i 21, wydawała mi się jednak zbyt długa (tyle samo etapów co synteza Kocińskiego i Lythgoe, wydajność której wynosiła 62% z analogicznego alkenu **226**).

Schemat 73

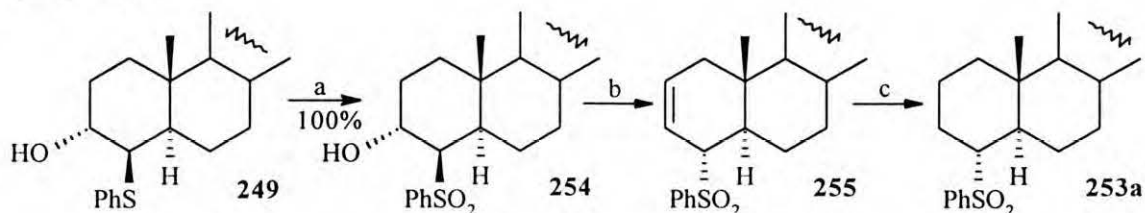


- a. i. DIBAH/ CH₂Cl₂, -78 °C. ii. HCOOH, Ac₂O, DMAP/ benzen, rt., krystalizacja (**246**, 79%).
 b. Pd(OAc)₂, PBu₃/ dioksan, 60 °C (92%). c. MCPBA/CH₂Cl₂, 0°C. d. PhSNa/EtOH, temp. wrzenia, krystalizacja. e. MsCl, Et₃N/ CH₂Cl₂ rt. f. MCPBA/CH₂Cl₂, rt. g. DBU/benzen, temp. wrzenia.
 h. LiEt₃BH/THF, rt. i. ^tBuOK/ ^tBuOH, rt.

Następnie postanowiłem zbadać drogę opracowaną przez Kocińskiego i Lythgoe. W siarczku

249 utleniłem grupę tiofenylową do grupy benzenosulfonowej otrzymując 4β-benzenosulfonylo-5α-cholestan-3α-ol **254** (schemat 74). Okazało się, że hydroksysulfon **254**, pod wpływem ^tBuOK w ^tBuOH, ulega z ilościową wydajnością eliminacji do alkenu **255**. Nie jest konieczne przekształcanie grupy hydroksylowej w benzoesan, tak jak w oryginalnej wersji syntezy. Przekształcenie związku **255** do **253a** jest możliwe poprzez uwodornienie katalityczne^{9a}. Ogólnie, w wariacie tym związek **253** można otrzymać ze związku **245** w pięciu etapach z wydajnością ca 83% (przy założeniu ilościowej wydajności redukcji wiązania podwójnego).

Schemat 74

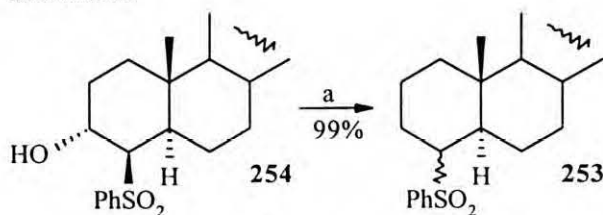


a. MCPBA/ CH₂Cl₂, rt. b. ^tBuOK/ ^tBuOH, rt. c. H₂/Pd (według literatury).

W kolejnej próbie (schemat 75) hydroksysulfon **254** przekształciłem w pochodną mesyfanową (utworzenie w tym przypadku mesylanu, a nie chlorku, potwierdza efekt grupy sąsiadującej, obserwowany podczas traktowania **249** chlorkiem mesylu), którą bez oczyszczania poddałem redukcji za pomocą LiEt₃BH. W wyniku tej redukcji otrzymałem z ilościową wydajnością mieszaninę oczekiwanych sulfonów **253a** i **253b** (w stosunku 4:1).

W wariacie tym obejmującym pięć etapów, związek **253** otrzymałem ze związku **247** z sumaryczną wydajnością 82%.

Schemat 75



a. i. MsCl-Et₃N/ CH₂Cl₂, -20 °C. ii. LiEt₃BH/ THF, rt.

Podsumowując, sprawdziłem najbardziej obiecujące drogi syntetyczne od alkenu **245** do sulfonu **253** (schematy 73, 74 i 75). Drugi i trzeci z omówionych wariantów, w zastosowaniu do syntezy witaminy D, stwarzają możliwość jednoczesnej operacji w obrębie pierścienia C i łańcucha bocznego. W syntezie wychodzącej z alkenu **224** wariant drugi wymaga uzupełnienia o operację usunięcia funkcji tlenowej w pozycji 21 (ta operacja wymaga dwóch etapów), natomiast wariant trzeci trzeba uzupełnić jednoetapowym usunięciem zabezpieczenia z grupy hydroksylowej w

pozycji 25. Z tego powodu wydawał mi się on najkorzystniejszy.

3.3.4. Transformacja alkenu **224** do bloku budulcowego **6b**.

Po zbadaniu na układzie modelowym możliwości przekształcenia **224** w **6b**, podjąłem próbę zastosowania “trzeciego wariantu”, gdyż miałem na celu jednoczesną redukcję mesylanów w pozycji 9 i 21. Synteza przedstawiona jest na schemacie 76.

Alken **224** epoksydowałem przy użyciu MCPBA do oksiranu **256**. Okazało się, że przeniesienie syntezy modelowej na związek **224** napotkało na trudności. Zupełnie nieoczekiwanie okazało się, że epoksydacja związku **224** za pomocą MCPBA w sprawdzonych już warunkach prowadziła do mieszaniny związków. Również użycie MCPBA wobec nasyconego wodnego roztworu NaHCO_3 , w temperaturze $0\text{ }^\circ\text{C}$ dała epoksyd **256** z mierną wydajnością (45%) oraz produkt otwarcia pierścienia oksiranowego kwasem m-chlorobenzoesowym (21%) i produkt odbezpieczenia grupy benzyłowej (20%). Należy odnotować, że inne 8,9-eny były przeprowadzane w epoksyd bez żadnych komplikacji (również w naszym laboratorium).

Po nieudanych próbach epoksydacji w warunkach standardowych, postanowiłem zbadać metodę opracowaną przez Campsa i współpracowników^{117a, 117b}, i zastosowanej przez Ourisson i współpracowników^{117c} do epoksydacji szczególnie wrażliwego na kwasy trienu. Metoda ta polega na użyciu MCPBA w CH_2Cl_2 wobec fluorku potasowego, który odgrywa rolę buforu. Rzeczywiście w tych warunkach udało mi się uniknąć produktu otwarcia pierścienia epoksydowego. Dodatkowa modyfikacja, którą wprowadziłem na podstawie literatury¹¹⁸, polegała na dodaniu niewielkiej ilości BHT w charakterze inhibitora reakcji rodnikowych. W tak zmodyfikowanych warunkach udało mi się przeprowadzić alken **224** w epoksyd **256** z wydajnością 96%.

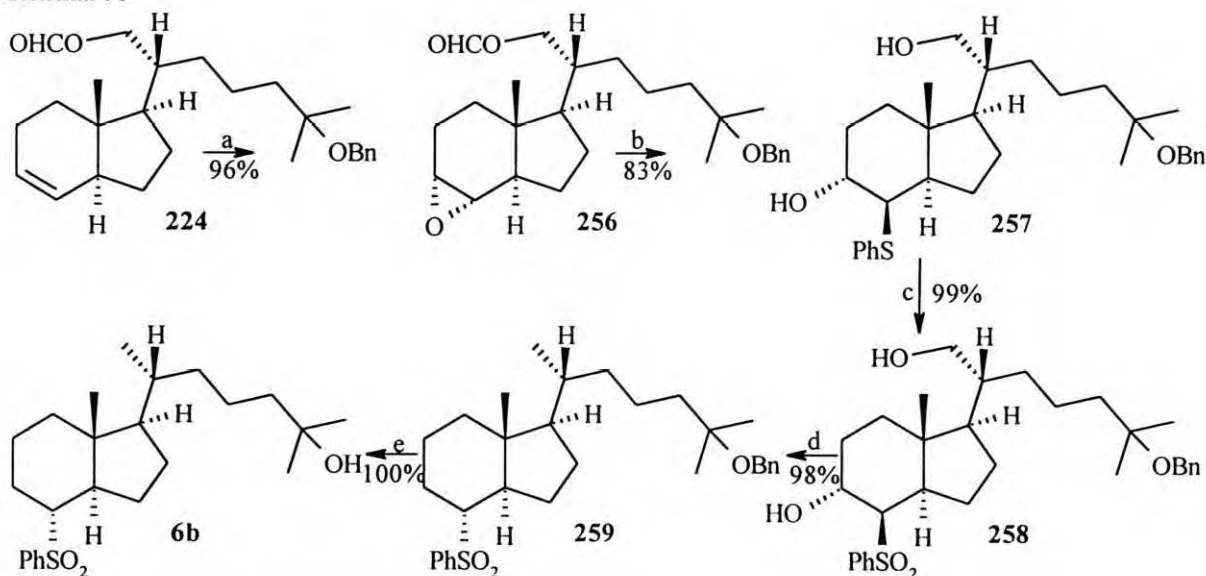
Na oksiran **256** podziałem tiufenolanem sodowym (w warunkach sprawdzonych na układzie modelowym), co doprowadziło do otwarcia epoksydu oraz usunięcia grupy mrówczanowej. W hydroksysiarczku **257** utleniłem grupę tiofenylową do sulfonowej otrzymując hydroksysulfon **258**. Związek **258** przekształciłem w dwumesylan, który następnie poddałem redukcji przy użyciu LiEtBH_3 otrzymując sulfon **259**. Odbezpieczenie grupy hydroksylowej w pozycji 25 nie nastąpiło. Po uwodornieniu otrzymałem zamierzony obiekt syntezy **6b**.

Całkowita wydajność transformacji alkenu **224** do sulfonu **6b** wynosiła 77%. Odnotowałem dużą zgodność pomiędzy badaniami modelowymi i rzeczywistą syntezą (pomijając reakcję epoksydacji).

Dobre wyniki epoksydowania **224** przy użyciu opracowanej przeze mnie metody skłoniły mnie do ponowienia próby utlenienia surowej mieszaniny enu i dienu, **224** i **225**, której rozdział

wymagał użycia HPLC. Do reakcji użyłem mieszaniny o składzie odpowiednio 3.0:1 (według ^1H NMR) oraz MCPBA, KF, BHT w CH_2Cl_2 . Otrzymałem epoksyd **256** zanieczyszczony produktem ubocznym (ca 10-20% według ^1H NMR) którego nie mogłem oddzielić. Po traktowaniu tego produktu tiofenolanem sodowym i chromatografii wydzieliłem hydroksysiarczek **257** z całkowitą wydajnością ca 64%. Mimo, że wydajność ta jest niższa o 15% od wydajności uzyskiwanej z czystego **224**, wariant ten pozwala pracować z większą ilością produktu (bez HPLC) i jest bardziej praktyczny.

Schemat 76



a. MCPBA, KF, BHT/ CH_2Cl_2 , 0 °C. b. PhSNa / EtOH, temp. wrzenia. c. MCPBA/ CH_2Cl_2 , rt.
d. i. MsCl , Et_3N / CH_2Cl_2 , -20 °C. ii. LiEt_3BH / THF, rt. e. H_2 , Pd(C)/ EtOH, rt.

Podsumowując, równoważnik syntetyczny pierścieni CD **6b** otrzymałem z metylocyklopentenonu **8** w 12 etapach z całkowitą wydajnością 22%. Po uwzględnieniu odzyskiwanego po cyklizacji diketonu, **240** (schemat 72, str. 61) wydajność syntezy wynosi 25%.

3.4. Badania modelowe nad nową metodą konstrukcji układu *trans*-hydrindanu.

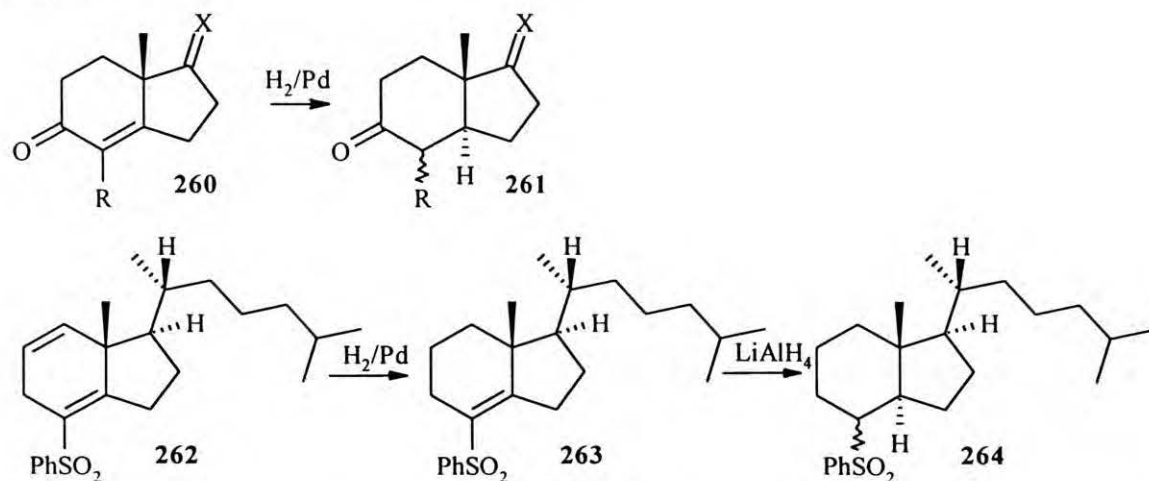
3.4.1. Założenia i synteza substratu.

Jak wykazały badania, które opisałem w rozdziale 3.2, wydajność reakcji hydrogenolizy mrówczanów allilowych jest uzależniona od czystości użytej fosfiny. Moje własne doświadczenia, jak również obserwacje odnotowane w literaturze^{13c} wskazywały na brak powtarzalności wyników (co wyjaśniam obecnością w fosfinie zanieczyszczeń trudnych do

wykrycia w warunkach standardowego laboratorium). Dodatkowym utrudnieniem było to, że produkt reakcji (*trans*-hydrindan) był nietrwały oraz niewiele różnił się polarnością od produktu ubocznego. Wydawało się zatem uzasadnione poszukiwanie takiej metody syntezy **6b**, która pozwoliłaby uniknąć obarczonej wadami reakcji hydrogenolizy.

Planując taką syntezę musiałem uwzględnić dwie operacje, a mianowicie wprowadzenie podstawnika benzenosulfonowego w pozycję 8 oraz uzyskanie złącza *trans* pomiędzy pierścieniami C i D. Z dostępnych w literaturze¹⁰³ danych wiadomo, że wodorowanie wiązania podwójnego (w pozycji 8(14)) enonu **260** (schemat 77) przebiega od strony α , jeżeli w pozycji 8 znajduje się podstawnik. Wydawało się interesującym zbadanie jak przebiega redukcja α,β -nienasyconych ketonów obarczonych podstawnikiem benzenosulfonowym (który należy do bardzo dużych pod względem objętości przestrzennej). W niedawnej publikacji Craig i Clasby¹¹⁹ donieśli, że związek **262** (schemat 77) ulega katalitycznej redukcji regioselektywnie dając dihydroprodukt **263**. Z pracy tych autorów wynika wniosek, że wiązanie 8(14) w **263** jest zbyt przestrzennie osłaniane aby mogła nastąpić jego katalityczna redukcja. Autorzy ci jednak zredukowali wiązanie podwójne 8(14) używając pospolitego odczynnika redukującego. Okazało się mianowicie, że LiAlH_4 redukuje wydajnie i stereoselektywnie dając odpowiednią pochodną *trans*-hydrindanu **264**. Z punktu widzenia tych prac, szczególnie ciekawe było zbadanie α,β -nienasyconych ketonów z grupą benzenosulfonową przy podwójnym wiązaniu (na przykład **269**, schemat 78 str. 68). Należy jeszcze wspomnieć, że regio- i stereoselektywna redukcja sulfonów winylowych typu **263** nie ma właściwie precedensów w literaturze, gdyż wiele badanych winylosulfonów w redukcji LiAlH_4 daje mieszaninę produktów redukcji wiązania podwójnego C=C oraz wiązań C-S i S=O i reakcja ta nie ma znaczenia preparatywnego^{120,121}.

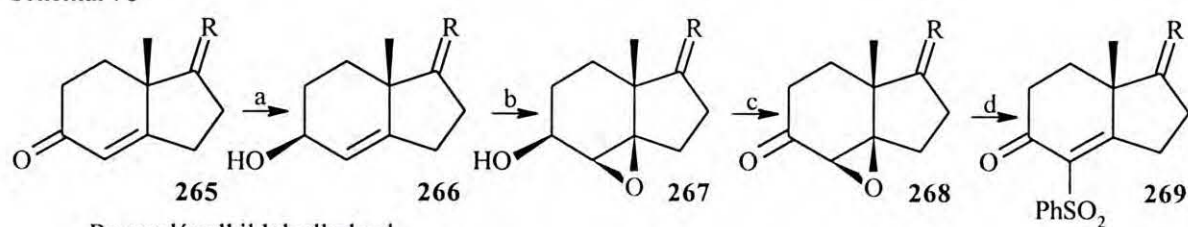
Schemat 77



Powstała kwestia syntezy związków typu **269**. Miałem nadzieję, że podstawnik siarkowy uda mi się wprowadzić do enonu **265** poprzez epoksydowanie wiązania podwójnego, otwarcie epoksydu

anionem tiofenolanowym a następnie utlenienie siarczku do sulfonu. Transformacja enonu **265** do epoksyketonu **268** jest opisana w literaturze^{122,123,124} i obejmuje redukcję grupy karbonylowej, epoksydowanie alkoholu allilowego **266** oraz utlenianie grupy hydroksylowej do ketonu **268** (schemat 78). Wysoka wydajność (75-85%) tej transformacji deklarowana w literaturze pozwalała mieć nadzieję, że epoksyketon z odpowiednim łańcuchem bocznym będzie łatwo dostępny. Otwarcie epoksyketonu **268** z zastosowaniem anionu tiofenolanowego nie było odnotowane, jednak podobne transformacje znane są w układach steroidowych. Pozwalało to oczekiwać, że związek **269** (z odpowiednim łańcuchem bocznym) byłby atrakcyjnym intermedyatem w syntezie bloku budulcowego **6b**, pod warunkiem, że wiązanie C=C uda się zredukować w sposób stereoselektywny.

Schemat 78



a. LiAlH_4 lub NaBH_4 , CeCl_3 . b. MCPBA lub $^t\text{BuOOH}$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (lub $\text{VO}(\text{acac})_2$). c. PyCrO_3 lub Swern.

Należy odnotować, że pochodne dekaliny i steroidy różnią się pod względem dyskusowanych właściwości chemicznych od pochodnych hydrindanu. Znane jest utlenianie, na przykład cholestenonu **247** nadtlaniem wodoru w środowisku alkalicznym z utworzeniem mieszaniny epoksyketonów, co formalnie odpowiada przekształceniu **265** do **268**. Epoksydowanie to nie zachodzi dla pochodnych hydrindanu (z wyjątkiem ketonu Hajosha-Parrisha-Wiecherta ($\text{R} = \text{O}$), z którym również zachodzi ta reakcja¹²²).

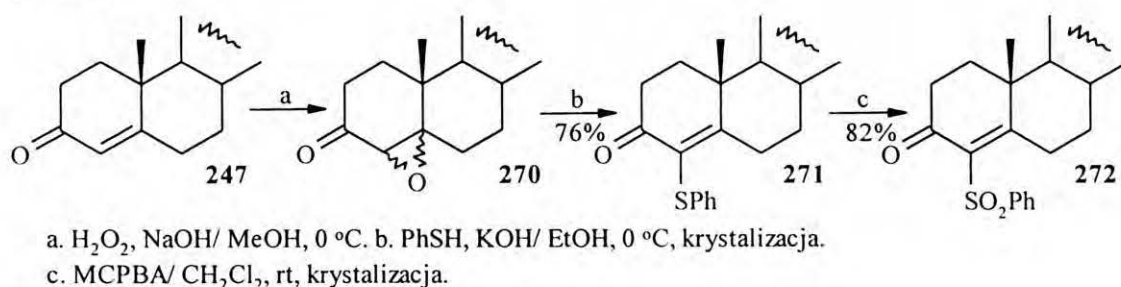
Związki zawierające układ β -benzenosulfonylowinyloketonu nie były dotychczas badane pod względem redukcji. Z tego względu postanowiłem przeprowadzić rozpoznanie na układzie modelowym. Do tego celu wybrałem cholestenon **247**.

Cholestenon **247** epoksydowałem¹²⁵ za pomocą nadtlenu wodoru w metanolowo wodnym roztworze NaOH (schemat 79). W wyniku tej reakcji otrzymałem mieszaninę α i β epoksydów **270** w stosunku 3:1 (według $^1\text{H NMR}$). Surowy produkt traktowałem tiofenolem w etanolowym roztworze KOH ¹²⁶. Wydzielony przez krystalizację związek **271** posiadał tą samą co podana w literaturze temperaturę topnienia oraz sygnały w widmie IR. Analiza spaleniowa potwierdziła założony skład produktu. W widmie $^1\text{H NMR}$ otrzymany przeze mnie związek wykazywał nie opisany w literaturze sygnał o intensywności odpowiadającej jednemu protonowi przy $\delta = 3.62$ ppm, dubletu trypletów o stałych sprzężenia odpowiednio 14.5 i 3.1 Hz. Po analizie modelu

doszedłem do wniosku, że sygnał ten odpowiada protonowi α przy C_6 , który leży w stożku odsłaniania pierścienia aromatycznego podstawnika siarkowego i jest sprzężony z protonem o orientacji β ze stałą sprzężenia 14.5 Hz oraz z protonami w pozycji 7 ze stałą sprzężenia 3.1 Hz, a wobec tego, że dane spektralne podane przez amerykańskich autorów są nieściśle.

Otrzymany w ten sposób 4-tiofenylocholest-4-en-3-on **271** utleniłem do 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu **272** który był związkiem nieopisanym. W widmie $^1\text{H NMR}$ **272** obserwowałem również dublet trypletów przy $\delta = 4.32$ ppm o stałych sprzężenia 14.1 i 2.8 Hz odpowiadający protonowi $C_6\text{-H}\alpha$.

Schemat 79

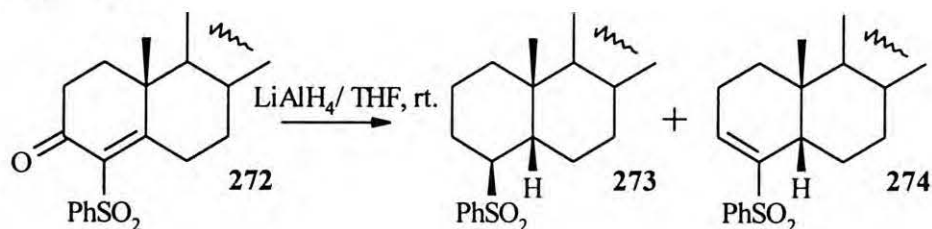


3.4.2. Redukcja modelowych pochodnych cholestanu za pomocą wodorków metali.

Najpierw spróbowałem redukcji **272** z zastosowaniem LiAlH_4 mając nadzieję, że uzyskam wynik podobny do opisanego przez Craiga i Clasbyego¹¹⁹ pod względem stereochemii addycji anionu wodorkowego do wiązania $\text{C}=\text{C}$. Jednak otrzymałem dwa związki, 4-benzenosulfonylo-5 β -cholestan **273** (77%) oraz 4-benzenosulfonylo-5 β -cholest-3-en **274** (8%) (schemat 80). Obydwa te związki były pozbawione funkcji tlenowej. Analiza TLC nie odzwierciedlała złożonego charakteru redukcji. Obserwowałem tylko występowanie jednego intermediatu (**274**), którego stężenie malało w miarę dodawania odczynnika (reakcja zachodzi bardzo szybko). Mogę więc przyjąć, że **274** jest pośrednim produktem redukcji. Nie udało mi się uniknąć występowania **274** w produktach reakcji, gdyż użycie nadmiaru odczynnika redukującego prowadzi do powstawania produktów ubocznych i spadku wydajności **273**.

Jeżeli chodzi o stereochemię, to przez bezpośrednie porównanie związków **273** i **274** z wzorcami odpowiednio **253** (schemat 73, str. 63) i **252** (schemat 73, str. 63) ustaliłem *cis* złącze pierścieni A/B. Konfigurację grupy benzenosulfonowej przypisałem jako β (ekwatorialną).

Schemat 80

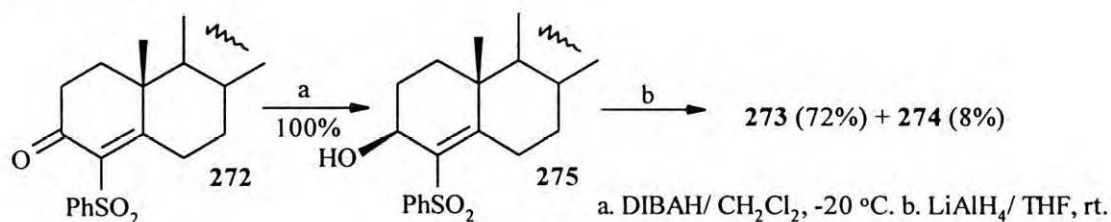


Budowę związku **273** potwierdziłem w drodze desulfuryzacji za pomocą amalgamatu sodowego w metanolu, co doprowadziło do 5 β -cholestanu¹²⁷.

Ponieważ wyniki otrzymane przeze mnie były zdecydowanie różne od tych których oczekiwałem, wydawało mi się celowe zbadanie redukcji **272** przy zastosowaniu innych czynników redukujących. Z ogólnych przesłanek można było sądzić, że redukcja grupy karbonylowej do hydroksylowej była pierwszym etapem przemiany, którą obserwowałem. Okazało się, że grupę karbonylową w **272** można selektywnie i stereospecyficznie zredukować używając DIBAH. Otrzymałem alkohol **275** (schemat 81) jako jedyny produkt, a konfigurację grupy hydroksylowej uznałem jako β na zasadzie analogii z redukcją odpowiedniej pochodnej hydrindanu.

Otrzymany w ten sposób alkohol allilowy **275** poddałem redukcji za pomocą LiAlH₄ w warunkach podobnych do stosowanych przy redukcji ketonu **272**. W tym przypadku otrzymałem mieszaninę nasyconego sulfonu **273** i nienasyconego sulfonu **274** w stosunku podobnym do uzyskanego bezpośrednio z enonu **272** (schemat 81).

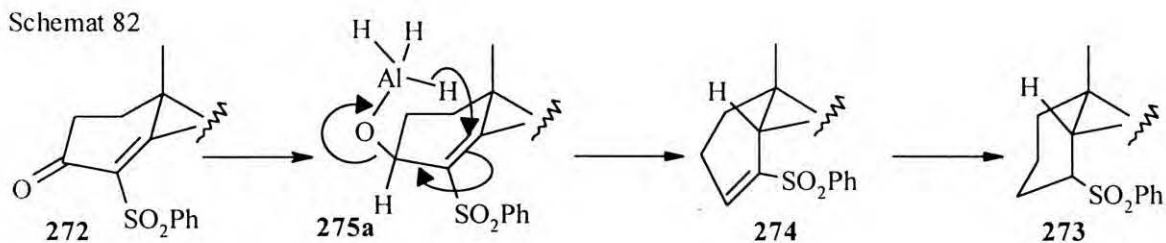
Schemat 81



Wobec tego potwierdziło się założenie, że alkohol **275** jest produktem pośrednim w redukcji **272** do **273**. Różnica pomiędzy redukcją winylosulfonu opisaną przez Craiga i moimi wynikami wynika z obecności grupy hydroksylowej. Logicznym wydawał mi się następujący mechanizm redukcji, przedstawiony na schemacie 82. W wyniku działania LiAlH₄ na keton **272** powstaje 3 β alkohol **275a**. W alkoholaniu **275a** zachodzi wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie anionu wodorkowego od atomu glinu do węgla C₅ (konfiguracja wokół C₅ jest wymuszona orientacją

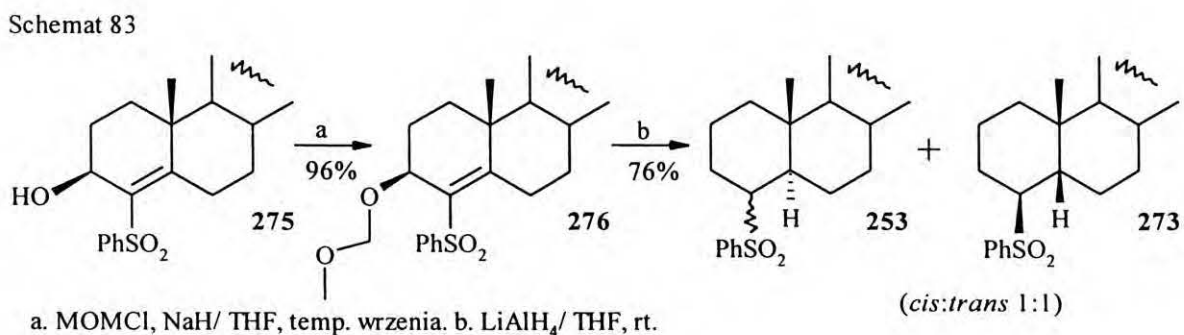
grupy alkoholowej przy węglu C₃) oraz migracja podwójnego wiązania i eliminacja podstawnika tlenowego, co prowadzi do winylosulfonu **274**. Następnie zachodzi redukcja **274** do **273**.

Niewątpliwie w tej redukcji ma znaczenie fakt zawady przestrzennej wywieranej przez grupę benzenosulfonową, co powoduje, że wewnątrzcząsteczkowa redukcja jest szybsza od ewentualnej reakcji międzycząsteczkowej.



W konsekwencji tych rozważań mechanistycznych, można było oczekiwać, że zmiana orientacji grupy hydroksylowej przy C₃ doprowadzi do addycji jonu wodorkowego od strony α, czyli rozwiąże problem, z którym się borykałem.

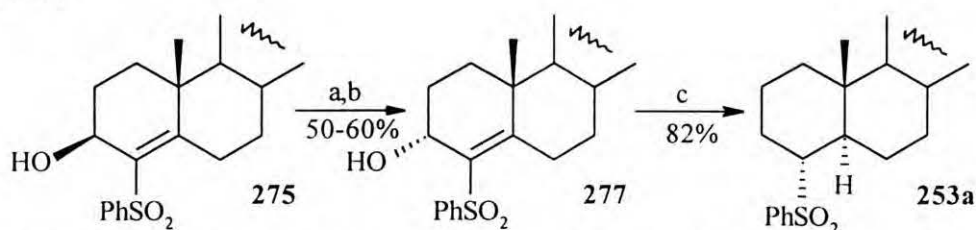
Należało jeszcze sprawdzić stereochemię redukcji pochodnych alkoksylowych. Grupę hydroksylową alkoholu allilowego **275** zabezpieczyłem w postaci eteru metoksymetylowego aby ograniczyć kompleksowanie odczynnika redukującego. Można było też oczekiwać, że grupa MOM będzie lepszą grupą opuszczającą niż grupa hydroksylowa, a co za tym idzie, ułatwi sprzężoną addycję. Otrzymany eter **276** (schemat 83) poddałem redukcji za pomocą LiAlH₄ otrzymując mieszaninę trzech związków, **253a**, **253b**, i **273** w stosunku (4:1:5, według ¹H NMR). A zatem, redukcja zabezpieczonego alkoholu w postaci eteru metoksymetylowego **276** daje produkty o złączu *trans* (**253a** i **253b**) i *cis* (**273**) w stosunku ca 1:1, co potwierdza przedstawiony powyżej mechanizm redukcji. W sensie syntezy, wyniki te nie są w pełni zadowalające.



W następnym doświadczeniu poprzez odwrócenie konfiguracji alkoholu allilowego **275** za pomocą reakcji Mitsunobu otrzymałem jego izomer **277** (schemat 84). Reakcja ta okazała się trudna technicznie. Produktowi reakcji Mitsunobu towarzyszył nieprzereagowany substrat **275** oraz znaczne ilości produktów ubocznych, które usuwałem chromatograficznie.

Związek **277** poddałem redukcji LiAlH_4 w warunkach podobnych do przeprowadzonych wcześniej redukcji **272** i **275**. Po wydzieleniu produktu okazało się, że jest on rzeczywiście oczekiwaną pochodną *trans*-cholestanu **253a** (schemat 84).

Schemat 84



a. i. $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^\circ\text{C}$ ii. $\text{BzOH}, \text{DEAD}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$. b. $\text{KOH}/\text{MeOH}, \text{rt}$. c. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}, \text{rt}$.

Otrzymanie związku **253a** potwierdziło słuszność prowadzonych rozważań mechanistycznych i stereochemicznych i w zasadzie stworzyło podstawy do prowadzenia syntezy fragmentu C/D. Okazało się w trakcie tych badań, że redukcja nienasyconych ketosulfonów jest interesująca ze względu na połączenie wielu czynników, jak stereochemia sprzężonej addycji, redukcja z wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniem jonu wodorkowego, redukcja sprzężonej grupy karbonylowej. Wydawało się celowym zbadanie szerzej nienasyconego ketonu **272** w warunkach innych redukcji, w tym redukcji wodorem w obecności katalizatora palladowego.

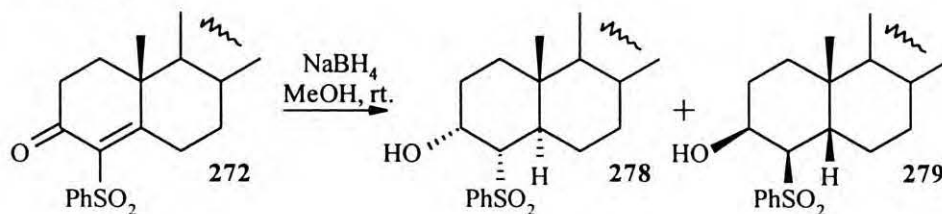
Na podstawie redukcji **272** za pomocą LiAlH_4 mogłem sądzić, że aby uzyskać produkt o *trans* skondensowanych pierścieniach A i B, użyty odczynnik redukujący winien spełniać jeden z następujących warunków:

- redukować najpierw wiązanie podwójne węgiel-węgiel
- dostarczać tylko jeden atom wodoru (aby uniemożliwić cykliczny mechanizm redukcji)
- redukować grupę karbonylową do grupy hydroksylowej o orientacji α .

Traktowanie zawiesiny **272** NaBH_4 ^{128,129} w metanolu doprowadziło w ciągu 16 godzin do całkowitego zaniku substratu (schemat 85). Produkt, który otrzymałem z wydajnością 83%, składał się z mieszaniny dwóch związków, **278** i **279** w stosunku ca 1:1 (według ^1H NMR). Hydroksysulfonów tych nie udało mi się rozdzielić chromatograficznie. W celu ustalenia struktury udało mi się, w drodze wytrącania, uzyskać niewielką ilość jednego z tych produktów

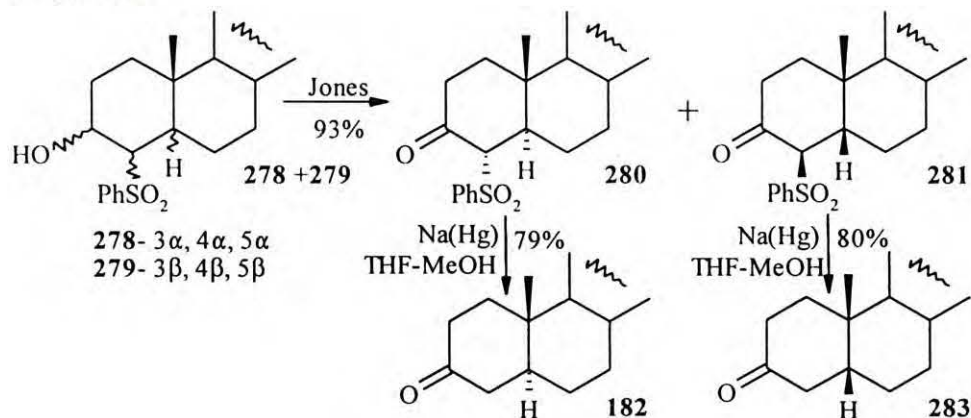
(278), który dalej użyłem w badaniach NMR.

Schemat 85



Budowę związków **278** i **279** ustaliłem w następujący sposób. Najpierw mieszaninę **278** i **279** utleniłem odczynnikami Jonesa. Otrzymałem dwa ketony **280** i **281** (schemat 86), które rozdzieliłem chromatograficznie. Redukcja **280** amalgamatem sodowym doprowadziła do 5α-cholest-3-onu **282** identycznego ze wzorcem. W analogiczny sposób z produktu mniej polarnego **281** otrzymałem 5β-cholest-3-on **283**. Ten cykl doświadczeń wykazał konfigurację na węglu C₅ w produktach oraz rozlokowanie grup hydroksylowej i benzenosulfonowej (schemat 86).

Schemat 86



Należało dalej określić konfigurację centrów chiralnych C₃ i C₄ w izomerach **278** i **279**. Dane te uzyskałem z widm NMR. Ważne sygnały związku **278** w widmie ¹H NMR przedstawione są w tabeli 8.

Tabela 8. Sygnały w widmie ¹H NMR związku **278**.

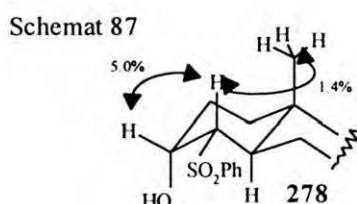
	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₁₈ -H	C ₁₉ -H	C ₂₆ i C ₂₇ -H
Przesunięcie chemiczne δ (ppm)	3.75	3.10	0.64	0.84	0.85
Multipletowość sygnału	br. s	dd	s	s	d
Stałe sprzężenia J (Hz)	-	11.5, 1.8	-	-	7.3

Sygnal przy $\delta = 3.10$, ppm który przypisałem protonowi C_4 -H jest dubletem dubletów o stałych sprzężenia 11.5 i 1.8 Hz. Ponieważ jego partner sprzężeniowy C_3 -H daje sygnał przy $\delta = 3.75$ ppm będący poszerzonym singletem, przyjąłem, że te protony są ze sobą sprzężone ze stałą sprzężenia 1.8 Hz oraz, że stała sprzężenia 11.5 Hz dotyczy oddziaływania C_4 -H z C_5 -H. Wskazuje to na *trans* położenie protonów przy węglach C_4 i C_5 oraz *cis* położenie protonów przy węglach C_3 i C_4 . Na tej podstawie przypisałem obydwu protonom C_3 -H i C_4 -H konfigurację β . W celu potwierdzenia przypisanej stereochemii wykonałem badania efektów Overhausera dla wybranych protonów. Widma zarejestrowano po dokonaniu naświetleń częstotliwościami odpowiadającymi następującym protonom:

A. (C_{19} -H, $\delta = 0.84$ ppm) W widmie obserwowałem efekt Overhausera (1.4%) dla sygnału C_4 -H przy $\delta = 3.1$ ppm, co jest dowodem β orientacji tego protonu. Nie obserwowałem natomiast efektu Overhausera dla protonu C_3 -H, ze względu na odległość od grupy metylowej i ekwatorialną orientację.

B. (C_4 -H, $\delta = 3.10$ ppm) W widmie obserwowałem efekty Overhausera dla sygnałów C_{19} -H przy $\delta = 0.84$ ppm (1.4%) i C_3 -H przy $\delta = 3.75$ ppm (5.2%). Potwierdza to β orientację protonu C_4 -H i dowodzi że proton C_3 -H ma położenie *cis* w stosunku do protonu C_3 -H, a więc ma również orientację β .

C. (C_3 -H, $\delta = 3.75$ ppm) W widmie obserwowałem efekt Overhausera dla sygnału C_4 -H, co potwierdza przypisanie β orientacji protonowi C_3 -H (schemat 87).



Niestety, nie udało mi się wydzielić hydroksysulfonu **279** w postaci czystej. Stereochemię tego izomeru wokół centrów chiralnych C_3 i C_4 określić mogłem na podstawie stałych sprzężenia uzyskanych z widma różnicowego mieszaniny związków **278** i **279**. Sygnał należący do protonu C_4 -H przy $\delta = 3.15$ ppm jest dubletem dubletów o stałych sprzężenia 12.1 i 2.0 Hz. Ponieważ jego partner sprzężeniowy proton C_3 -H daje sygnał przy $\delta = 3.91$ ppm będący poszerzonym singletem, mogę przyjąć, że sprzężone są one ze sobą ze stałą sprzężenia 2.0 Hz, co świadczy o ich położeniu *cis* oraz, że stała sprzężenia 12.1 Hz dotyczy oddziaływania C_4 -H z C_5 -H, co świadczy o *trans* położeniu tych protonów. Na tej podstawie przypisałem protonom C_3 -H i C_4 -H konfigurację α .

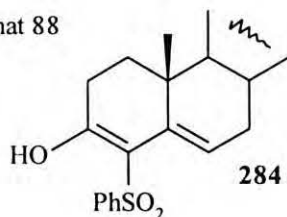
W konkluzji redukcja **272** NaBH_4 w metanolu prowadziła do **278** i **279** w stosunku ca 1:1, co

oznacza, że pod względem stereochemii addycji wodoru w pozycji 5 tworzą się izomery w stosunku ca 1:1. Warto odnotować, że redukcja cholestenonu **247** NaBH_4 w metanolu¹³⁰ przebiega z właściwie ilościową redukcją grupy karbonylowej (bez naruszenia wiązania podwójnego) dając cholest-4-en-3 β -ol z wydajnością 69% oraz cholest-4-en-3 α -ol z wydajnością 24%. Oznacza to, że grupa benzenosulfonowa wyraźnie sprzyja sprzężonej redukcji podwójnego wiązania. Na uwagę zasługuje ponadto fakt że w obu związkach **278** i **279** orientacja grup hydroksylowych jest aksjalna.

Nie było całkiem jasne jaka jest kolejność redukcji grupy karbonylowej i podwójnego wiązania, chociaż “instynktownie” spodziewałem się, że grupa karbonylowa ulega redukcji w pierwszej kolejności (addycja 1,2).

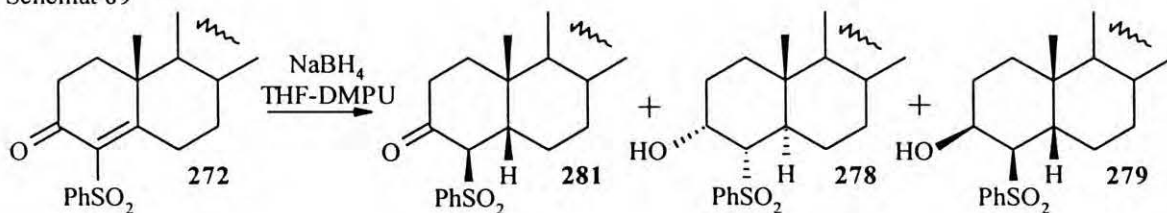
Postanowiłem też sprawdzić jaki będzie wpływ współrozpuszczalników na redukcję **272**. Kierowałem się znanymi obserwacjami, że zwiększenie polarności rozpuszczalnika sprzyja redukcji według mechanizmu sprzężonej addycji (1,4). Należy tu wspomnieć że ketosulfon **272** łatwo enolizował, na przykład, podczas próby redukcji **272** NaBH_4 w wrzącym metanolu otrzymałem z dużą wydajnością (85%) związek, który okazał się enolem o strukturze **284** (schemat 88). Enolizacja była praktycznie nieodwracalna.

Schemat 88



Najlepsze wyniki uzyskałem przeprowadzając reakcję w THF z dodatkiem DMPU jako korozpuszczalnika. A mianowicie, otrzymywałem trzy produkty których struktury pokazane są na schemacie 89.

Schemat 89



Wszystkie trzy związki już znałem. Związki **278** i **279** uzyskałem w wyniku redukcji NaBH_4 w

metanolu a **281** był produktem utlenienia **279** odczynnikiem Jonesa. Całkowita wydajność oraz proporcje produktów zależą od warunków reakcji, a głównie od stosunku THF-DMPU oraz temperatury. Sposób przeprowadzania reakcji podałem w części doświadczalnej (przepis 4.90, str. 143). Zestawienie wyników podałem w tabeli 9.

Tabela 9. Wydajności produktów redukcji **272** za pomocą NaBH_4 w mieszaninie THF-DMPU w zależności od stężenia DMPU i temperatury reakcji.

	DMPU (%) ^a	temp. (°C)	278+279 (%)	278 : 279	281 (%)	Wyd. produktu 5α (%)	Wyd. produktów 5β (%)
1	7.5(15)	-78	76	3:1 ^(b,c)	15	57	34
2	7.5(15)	-45	73	4:1 ^(b,c)	14	58	29
3	15(30)	-45	73	4.5:1 ^(c)	24	60	37
4	15(30)	0	74	5.5:1 ^(c)	23	63	34

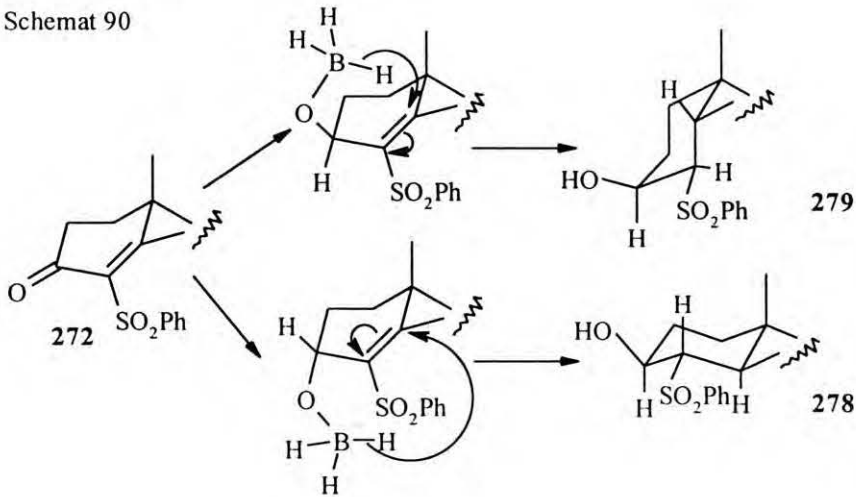
a. końcowe stężenie objętościowe, w nawiasie podano początkowe stężenie. b. oznaczono wagowo po utlenieniu alkoholu do ketonu, c) oznaczono według ^1H NMR.

Jak widać z tabeli 9 najlepszą wydajność całkowitą oraz najbardziej korzystny stosunek izomeru 5α do 5β uzyskałem przy zastosowaniu 30% DMPU i prowadzeniu reakcji w 0 °C. Całkowita wydajność wynosi w tym przypadku 97% produktów 5α : 5β jak 2 : 1.

Stwierdziłem, że wydzielony keton **281** nie ulega redukcji NaBH_4 w mieszaninie THF-DMPU. Świadczy to o tym, że nie jest on produktem pośrednim w otrzymywaniu związku **279**. W przeciwieństwie do ketonu **281**, redukcja ketonu **280**, którego otrzymywanie opisałem wcześniej (schemat 86, str. 73) przebiegała gładko i dawała alkohol **278** z wydajnością 97%. Te spostrzeżenia pozwoliły mi na pewne wnioski mechanistyczne. Przede wszystkim stało się jasne, że redukcja przebiega równolegle na dwóch drogach.

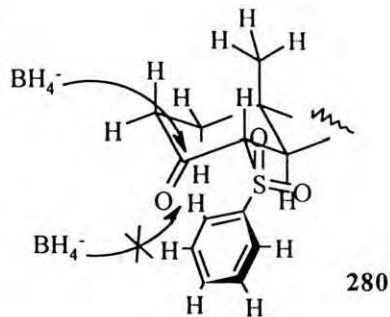
1. Redukcji najpierw ulega wiązanie C=C dając **280** i **281**. Następnie ulega redukcji grupa karbonylowa **280** dając **278**.
2. Najpierw ulega redukcji grupa karbonylowa do hydroksylowej o orientacji β dając **275**. Następnie ulega redukcji wiązanie podwójne dając w rezultacie związek **279**, na drodze podobnej jak przy redukcji za pomocą LiAlH_4 jednak bez eliminacji grupy alkoholowej. Nie można wykluczyć także drogi w której grupa karbonylowa jest redukowana do hydroksylowej o orientacji α **277**, a następnie ulega redukcji podwójne wiązanie dając związek **278** (schemat 90).

Schemat 90



Redukcja grupy karbonylowej w związku **280** z utworzeniem pochodnej o aksjalnej orientacji grupy hydroksylowej **278** wymaga odrębnego komentarza. Można przypuszczać, że największe znaczenie ma oddziaływanie dipol-dipol pomiędzy wiązaniami C=O i S=O które powoduje, że grupa fenylova jest skierowana “pod pierścień A” jak pokazano na schemacie 91. Przy takiej konformacji wokół wiązania C-S występuje osłanianie pierścienia A od strony α preferujące addycję jonu wodorkowego od strony β .

Schemat 91

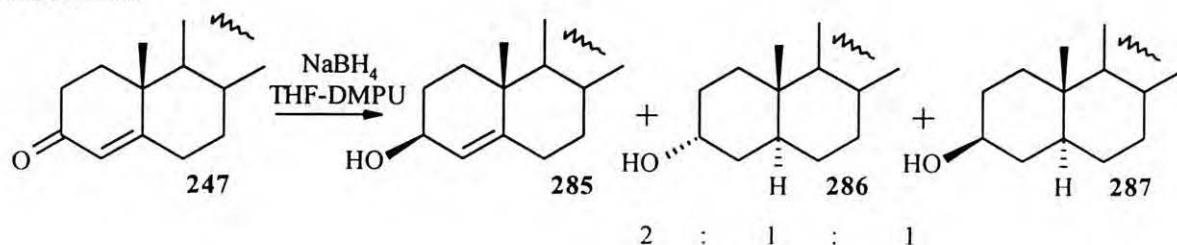


W literaturze znalazłem tylko jeden przykład powstawania produktu redukcji 1,4 podczas redukcji cholestenonu za pomocą NaBH_4 . Mianowicie redukcja **247** w izopropanolu w podwyższonej temperaturze¹³¹ daje również oprócz produktu redukcji 1,2 **285** (44%) (schemat 92) także produkty redukcji 1,4 **286** (18%) i **287** (12%). Natomiast reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej w izopropanolu¹³² i metanolu¹³⁰ daje wyłącznie produkty redukcji 1,2: cholest-4-en-3 β -ol (**285**) i cholest-4-en-3 α -ol (**288**).

Dla porównania przeprowadziłem redukcję cholest-4-en-3-onu **247** w analogicznych warunkach jak redukcję **272**, przy optymalnych parametrach. Otrzymałem mieszaninę trzech związków

cholest-4-en-3 β -olu (**285**), 5 α -cholest-3 α -olu (**286**) i 5 α -cholest-3 β -olu (**287**) w stosunku 2:1:1 (schemat 92).

Schemat 92



W ostatecznej konkluzji badań modelowych stwierdziłem, że nienasycony keton **272** można zredukować NaBH₄ uzyskując znaczną przewagę produktu o *trans* złączu (5 α :5 β = 2:1). To stwierdzenie jest dobrym prognostykiem redukcji odpowiedniej pochodnej hydrindanu w perspektywie syntezy fragmentu witaminy D **2**.

Redukcji **272** próbowałem również przy użyciu następujących wodorków: LiEt₃BH¹³³, BH₃Me₂S, LiAlH(O^tBu)₃ oraz DIBAH (w dużym nadmiarze i przedłużonym czasie reakcji) a także metalami: Mg w metanolu¹³⁴ oraz Zn w kwasie octowym¹³⁵. Próby te jednak nie dały wyników zachęcających do dalszych badań.

3.4.3. Redukcja wodorem wobec katalizatora heterogenicznego.

Po zakończeniu prób redukcji **272** za pomocą metali i ich wodorków, postanowiłem przeprowadzić próby redukcji tego związku wodorem w obecności katalizatora heterogenicznego. Redukcję przeprowadzałem stosując pallad osadzony na węglu aktywnym (10%) w różnych rozpuszczalnikach i warunkach. W wyniku redukcji otrzymywałem znane mi już ketosulfony **280** i **281** (schemat 86, str. 73).

Przeszkodą w stosowaniu redukcji katalitycznej była stosunkowo niska rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych substratu i produktów. W konsekwencji, redukcja w temperaturze pokojowej, w większości przypadków, przebiegała zbyt wolno aby była praktycznie użyteczna.

Najlepsze wyniki reakcji w temperaturze pokojowej uzyskałem stosując stężenie ca 15 mg/ml (0.02 mmol/ml) w izopropanolu lub octanie etylu (tabela, pozycje 1 i 2). Jak widać z tabeli wyniki były zdecydowanie zachęcające. Dodatek kwasu (CF₃COOH) do mieszaniny reakcyjnej

zwiększał szybkość reakcji, ale powodował również spadek jej stereoselektywności (pozycja 3 i 4).

Następnie próbowałem wykorzystać wzrost szybkości przez podniesienie temperatury. Badania ograniczyłem do polarnych protonowych rozpuszczalników, ponieważ w tych rozpuszczalnikach uzyskiwałem lepsze wyniki stereochemiczne. Jak podano w tabeli (pozycja 5 i 6) uzyskałem zadowalające wyniki pod względem szybkości i stereoselektywności reakcji.

Jako ciekawostkę mogę przytoczyć fakt, że najlepsze wyniki stereochemiczne uzyskałem przy zastosowaniu heksanu jako rozpuszczalnika (pozycja 7), jednak niska rozpuszczalność tego związku, a co za tym idzie długi czas reakcji uniemożliwiła praktyczne wykorzystanie tej obserwacji.

Redukcji **272** próbowałem również przeprowadzić w takich rozpuszczalnikach jak DMF, toluen jednak nie uzyskałem lepszych wyników.

Jakkolwiek redukcja katalityczna jest jedną z podstawowych metod syntezy organicznej, to stosunkowo niewiele wiadomo o przebiegu reakcji w warunkach niestandardowych (jako standardowe rozumie się użycie pospolitych rozpuszczalników, takich jak alkohole octan etylu, kwas octowy^{136,137}). Jeżeli chodzi o zależności stereochemiczne wodorowania wiązania podwójnego C₄-C₅ w cholestenonach i w związkach podobnych, to wyniki analogiczne do moich zostały odnotowane przez kilku autorów i są traktowane jako prawidłowość¹³⁷, a mianowicie większe ilości 5 α izomerów uzyskuje się w rozpuszczalnikach niepolarnych i polarnych protonowych. Zostały one objaśnione różnicą w absorpcji 1,2 i 1,4 do powierzchni katalizatora. Absorpcja 1,2 dominuje w aprotycznych rozpuszczalnikach o małej stałej dielektrycznej oraz w rozpuszczalnikach polarnych protonowych (ze względu na solwatowanie grupy karbonylowej lub tworzenie hemiketali osłaniających grupę karbonylową). Natomiast absorpcja 1,4 dominuje w rozpuszczalnikach aprotynowych o wysokiej polarności. Z analizy modeli¹³⁸ wynika że, absorpcja 1,4 preferuje tworzenie produktu *cis*, natomiast absorpcja 1,2 nie ma takiej wyraźnej preferencji i może prowadzić zarówno do produktu *cis* jak i *trans*.

Analogiczne wyniki do moich zostały również odnotowane¹³⁹ przy prowadzeniu reakcji w obecności kwasu. Mianowicie, dodatek HCl lub HBr w ilości 2-5 ekwiwalentów do mieszaniny reakcyjnej podczas redukcji steroidów bez podstawnika w pozycji 4 powoduje zwiększenie ilości produktu *cis*.

Podsumowując, wyniki uzyskane podczas redukcji **272** w alkoholach mogą być zastosowane w planowanej syntezie witaminy D. Ponadto odpowiednia pochodna hydrindanu może być lepiej rozpuszczalna w heksanie niż **272** i wtedy wodorowanie w heksanie może mieć praktyczne znaczenie. Sposób transformacji ketosulfonu **280** do sulfonu **253** (aczkolwiek zbadany dla innego izomeru hydroksysulfonu) poprzez redukcję grupy karbonylowej (str. 76), mesylowanie i redukcję mesylanu (schemat 75, str. 64) został już opracowany.

Tabela 10. Wpływ warunków prowadzenia uwodornienia **272** na stosunek tworzonych produktów.

pozycja	rozp.	CF ₃ COOH ^a	temp.	czas	konw. (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^b
1	EtOAc	-	r.t	20 h	100	5:1
2	i-PrOH ^c	-	r.t	6 dni	100	6:1
3	EtOAc	+	r.t	4 h	100	2.5:1
4	EtOH 95% ^c	+	r.t	6 dni	100	5.5:1
5	MeOH	-	t.w.	8 h	100	6:1
6	EtOH 95%	-	t.w.	5 h	100	6.5:1
7	Heksan ^d	-	r.t	7 dni	20	>10:1

a. CF₃COOH w ilości 4 ekwiwalentów. b. stosunek izomerów określono na podstawie widm¹H NMR. c. związek częściowo rozpuszczony. d. związek znikomo rozpuszczalny.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA.

Reakcje wymagające warunków bezwodnych oraz beztlenowych (z użyciem związków metaloorganicznych, ylidów, fosfin oraz acetalu ketenu) były przeprowadzane w atmosferze argonu w aparaturze wysuszonej płomieniem. THF i benzen suszono przez destylację z nad stopu Na/K wobec benzofenonu jako wskaźnika, a CH_2Cl_2 destylowano z nad CaH_2 .

Ekstrakty organiczne suszono bezwodnym Na_2SO_4 i odparowywano na wyparce obrotowej.

Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z folii aluminiowej pokrytych żel krzemionkowym "DC Alufolien Kieselgel 60 F 254" firmy Merck. Do chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy "Kieselgel 60 (70-230 mesh)" firmy Merck. Związki labilne chromatografowano na żelu spreparowanym przez przemycie żelu heksanem zawierającym 1% Et_3N (2 obj. kolumny) oraz heksanem (2 obj. kolumny) i nazywano dalej w tekście żel dezaktywowany.

Do preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (PLC) stosowano płytki o wymiarach 20 cm x 20 cm, pokrytych żel krzemionkowym (20 g) "Kieselgel PF 254" firmy Merck.

Temperatury topnienia oznaczano przy pomocy aparatu Koflera firmy Boetius i podano bez poprawek.

Pomiary widmowe wykonano za pomocą następujących aparatów:

NMR - AM-Bruker (500 MHz), Varian Gemini (200 MHz)

IR - Beckman 4240 lub Perkin Elmer FT-IR 1600

MS - Spektrometr AMD-604

Analizy elementarne wykonano w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego rejestrowano w CDCl_3 , przesunięcia chemiczne podano w skali δ przyjmując sygnał CHCl_3 dla ^1H NMR $\delta = 7.26$ i dla ^{13}C NMR CDCl_3 $\delta = 77.0$ ppm.

Do opisu widm ^1H NMR użyto następujących skrótów:

s - singlet

q - kwartet

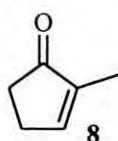
d - dublet

m - multiplet

t - triplet

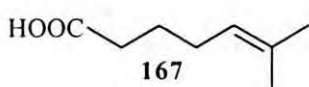
br. - poszerzony sygnał

4.1. Otrzymywanie 2-metylocyklopent-2-en-1-onu (**8**).



Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 6-hydroksymetylo-1,4-diokspiro[4,4]nonanu (**165**), otrzymanego według przepisu literaturowego^{93, 94} (33.8 g, 0.22 mol) w CH₂Cl₂ (200 ml) dodano wodnego roztworu kwasu fosforowego (d²⁰= 1.70, 55 ml) i hydrochinonu (105 mg) i mieszanie kontynuowano przez 16 h. Następnie dodano małymi porcjami bezwodny NaHCO₃ (ca 110 g) a po zakończeniu reakcji całość przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość destylowano z dodatkiem niewielkiej ilości hydrochinonu zbierając frakcję 73-74 °C/ 35 Torr. Otrzymano 16.7 g (80%) enonu **8** identycznego z produktem handlowym (Aldrich). Czystość produktu określono na podstawie GLC (kolumna 2 m ×3 mm, SE 30 10% na Gaschrom Q, temp. 100 °C, czas retencji 2.20 min) jako 98.5%.

4.2. Otrzymywanie kwasu 6-metylohept-5-enowego (**167**).

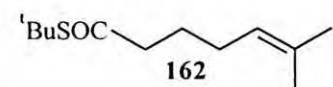


Do suchego bromku (4-karboksybutylo)trifenylfosfoniowego **166** (38.01 g, 85.8 mmol) otrzymanego według przepisu literaturowego¹⁴⁰ dodano w atmosferze argonu w temp. pokojowej roztwór ^tBuOK (20 g, 178 mmol) w THF (300 ml) i mieszano przez 3 h. Następnie wkroplono aceton (12.5 ml, 170 mmol), mieszano jeszcze 0.5 h i mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 16 h. Rozpuszczalnik odparowano a pozostałość rozcieńczono wodą (600 ml) i przesączono. Przesącz zakwaszono H₃PO₄ i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3x 100 ml). Połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono MgSO₄ i zateżono. Pozostałość destylowano z dodatkiem niewielkiej ilości hydrochinonu zbierając frakcję 100-102 °C/ 3 Torr. Uzyskano 10.85 g kwasu **167** (89%).

¹H NMR (200 MHz): 5.09 (tq, 1H, J_{4,5}= 7.2, J_{5,8}= 1.4 Hz, C₅-H), 2.34 (t, 2H, J_{2,3}= 7.4 Hz, C₂-H), 2.04 (dt, 2H, J_{3,4}= 7.2, J_{4,5}= 7.2 Hz, C₄-H), 1.75-1.45 (m, 2H, C₃-H), częściowo nałożony na 1.69 (br. s, 3H, C₈-H), 1.60 (s, 3H, C₇-H). IR (film): 3200 (O-H)s, 1712 (C=O)s cm⁻¹.

Opisano⁹⁵: t.wrz. - 125-126 °C/ 13 Torr. IR: 3400, 2600, 1705, 960 cm⁻¹.

¹H NMR (CCl₄, 100 MHz) δ: 12.08 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).



Do mieszaney w atmosferze argonu w 0 °C zawiesiny soli potasowej kwasu **167** w benzenie (80 ml) (otrzymaney przez zobojętnienie kwasu **167** (84.5 mmol, 12.0 g) roztworem KOH w metanolu wobec

fenoloftaleiny, odparowanie rozpuszczalnika i wysuszenie w próżni nad P_2O_5) dodano 1.08 eq chlorku oksalilu (92 mmol, 12.0 ml). Po 1 h mieszaninę reakcyjną przesączono przez cellit i przesącz odparowano. Tak otrzymany surowy chlorek kwasu dodano w 0 °C do mieszanego w atmosferze argonu roztworu t BuSH (9.0 ml, 78 mmol) i Et_3N (108 mmol, 15 ml) w CH_2Cl_2 (60 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temp. pok. (0.5 h) i utrzymywano tą temperaturę przez 16 h. Następnie całość rozcieńczono heksanem (100 ml) przesączono i zatężono. Pozostałość naniesiono na żel (8 g) i chromatografowano heksanem. Frakcję zawierającą tioester po odparowaniu destylowano zbierając frakcję 90-91 °C/ 3 Torr. Uzyskano 11.2 g tioestru **162** (62%).

1H NMR (500 MHz): Przesunięcia chemiczne podano przyjmując sygnał TMS $\delta=0$ ppm 5.08 (tq, 1H, $J_{4,5}=7.3$, $J_{5,8}=1.4$ Hz, C_5 -H), 2.44 (t, 2H, $J_{2,3}=7.3$ Hz, C_2 -H), 2.00 (dt, 2H, $J_{4,5}=7.3$, $J_{3,4}=7.3$ Hz C_4 -H), 1.68 (d, 3H, $J_{5,8}=1.0$ Hz, C_8 -H), nałożony na sygnał 1.66 (tt, 2Ht, $J_{2,3}=7.3$, $J_{3,4}=7.3$ Hz C_3 -H), 1.59 (s, 3H, C_7 -H), 1.45 (s, 9H, t Bu).

^{13}C NMR (50 MHz): 200.3 (C_1), 132.3 (C_6), 123.4 (C_5), 47.5 (Me_3C), 43.9 (C_2), 29.7 (Me_3C), 27.1 (C_4), 25.6 (C_3 i C_7), 17.6 (C_8).

IR: 1687 (C=O) cm^{-1} .

MS EI (m/z): 214 (M^+ , 5), 157 (28), 124 (23), 107 (4), 97 (29), 82 (100), 69 (13), 57 (39).

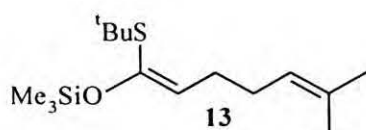
MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{12}H_{22}OS$ (M^+) - 214.139137

Znaleziono - 214.13809.

4.4. Ogólny przepis na otrzymywanie *O,S*-acetali ketenów.

Do mieszanego w atmosferze argonu w temp. -78 °C roztworu LDA (sporządzonego z $(i-Pr)_2NH$ i BuLi) w THF wkroplono tioester i mieszanie kontynuowano przez 1h. Następnie dodano chlorek silylowy i mieszaninie reakcyjnej pozwolono ogrzać się do temp. pok. w ciągu 16 h. Mieszaninę reakcyjną odparowano i wysuszono przy użyciu pompy olejowej (ciśnienie 1-2 Torr) a pozostałość rozcieńczono heksanem i przesączono. Przesącz odparowano a pozostałość destylowano lub sączono przez dezaktywowany żel krzemionkowy.

4.5. Otrzymywanie 1-(*tert*-butylosulfanylo)-6-metylo-1-[(trimetylosilil)oksy]hepta-1,5-dienu (**13**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.4) podanego wyżej stosując: $(i-Pr)_2NH$ (11.9 ml, 90.8 mmol), BuLi (2.0 M w heksanie, 42.5 ml, 85 mmol), THF (85 ml), tioester **162** (16.6 g,

77.4 mmol), TMSCl (16.5 ml, 191 mmol). Produkt destylowano zbierając frakcję 108°C/4 Torr. Uzyskano 21.3 g (97%) acetalu ketenu **13** (*E* : *Z*) = 11:1.

¹H NMR (200 MHz):

(*E*): 5.19 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, C₂-H) nałożony na 5.11 (tq, 1H, *J*_{4,5} = 7.1, *J*_{5,8} = 1.4 Hz, C₅-H), 2.28-2.15 (m, 2H, C₄-H), 2.11-1.93 (m, 2H, C₃-H), 1.68 (br d, 3H, *J*_{5,8} = 1.4 Hz, C₈-H), 1.59 (br s, 3H, C₇-H), 1.36 (s, 9H, ^tBuS), 0.21 (s, 9H, Me₃Si).

(*Z*): 1.32 (s, 9H, ^tBuS), 0.22 (s, 9H, Me₃Si).

Stosunek izomerów oznaczono jako (*E* : *Z*) = 11 : 1 na podstawie integracji singletów przy δ = 1.36 i 1.32 ppm.

¹³C NMR (50 MHz):

(*E*): 145.3 (C₁-O), 131.4 (C₆-O), 124.1 (C₅-1), 120.4 (C₂-1), 46.1 (Me₃CS-O), 31.7 (Me₃CS), 29.4 (C-2), 28.5 (C-2), 25.7 (C₇-3), 17.7 (C₈-3), 0.2 (Me₃Si-3).

(*Z*): 31.3 (Me₃CS-O), 0.9 (Me₃Si-3).

MS EI (*m/z*): 286 (M⁺, 0.7), 229 (4), 217 (33), 181 (2), 161 (100), 145 (24), 73 (20), 57 (11), 55 (31).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₅H₃₀SiS (M⁺)- 286.178666

Znaleziono - 286.1786

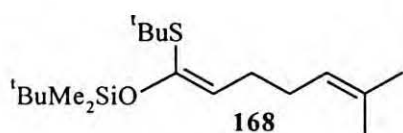
Obliczono dla wzoru C₁₀H₂₁OSiS (M-C₅H₉)⁺-217.108241

Znaleziono - 217.10797

Obliczono dla wzoru C₆H₁₃OSiS (M-C₅H₉-^tBu)⁺-161.04564

Znaleziono - 161.04554

4.6. Otrzymywanie 1-[(*tert*-butylodimetylosilil)oksy]-1-(*tert*-butylosulfanylo)-6-metylohepta-1,5-dienu (**168**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.4) podanego wyżej na str. 83 stosując: (*i*-Pr)₂NH (3.8 ml, 29 mmol), BuLi (2.0 M w heksanie, 14 ml, 28 mmol), THF (30 ml), tioester **162** (5.2, 24 mmol), TBSCl (9.0 g, 59.7 mmol) (w

10 ml THF). Produkt destylowano zbierając frakcję 124°C/4 Torr. Uzyskano 7.6 g (95%) acetalu ketenu **168** (*E* : *Z*) > 95:5.

¹H NMR (200 MHz): 5.27 (t, 1H, *J*_{2,3} = 7.3 Hz, C₂-H), 5.11 (tq, 1H, *J*_{4,5} = 7.1, *J*_{5,8} = 1.4 Hz, C₅-H), 2.30-2.13 (m, 2H, C₄-H), 2.08-1.92 (m, 2H, C₃-H), 1.68 (d, 3H, *J*_{5,8} = 1.4 Hz, C₈-H), 1.60 (s, 3H, C₇-H), 1.36 (s, 9H, ^tBuS), 0.93 (s, 9H, ^tBuSi), 0.15 (s, 6H, Me₂Si).

W widmie nie obserwowano sygnałów drugiego izomeru (*E* : *Z* > 95:5).

^{13}C NMR (50 MHz): 145.4 (C_1), 131.6 (C_6), 124.2 (C_5), 121.8 (C_2), 46.6 (Me_3CS), 31.8 (Me_3CS), 29.8, 28.5, 25.8 (Me_3CSi), 25.7 (C_7), 18.1 (Me_3CSi), 17.7 (C_8), -4.4 (Me_2Si).

MS EI (m/z): 328 (M^+ , 1), 286 (0.5), 271 (2), 259 (35), 203 (100), 187 (17), 181 (4), 167 (4), 145 (8), 115 (13), 73 (40).

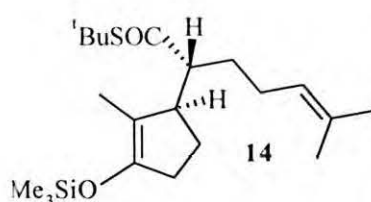
MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{OSiS}(\text{M-}^t\text{Bu})^+$ - 271.15519

Znaleziono - 271.15527

4.7. Ogólny opis reakcji sprzężonej addycji.

Do mieszanego w atmosferze argonu w temp. -78°C roztworu heksachloroantymonianu trytylu i 2-metylocyklopent-2-en-1-onu w CH_2Cl_2 dodano acetal ketenu i całość mieszano 1 h. Następnie dodano 2-pirydynometanol i całość ogrzano do temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono pentanem i przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano na żelu dezaktywowanym.

4.8. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-(2-metylo-3-[(trimetylosilil)oksy]cyklopent-2-enylo)-hept-5-enowego (**14**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.7), podanego wyżej na str. 85, stosując: heksachloroantymonian trytylu (20 mg, 0.035 mmol, 5 mol%), 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**8**) (0.07 ml, 0.7 mmol), CH_2Cl_2 (2 ml), acetal ketenu **13** (199 mg, 0.7 mmol), 2-pirydynometanol (0.003 ml, 0.03 mmol).

Produkt chromatografowano na żelu dezaktywowanym (10 g) wymywając układami heksan, heksan- Et_2O 97:3. Uzyskano 124 mg (46%) eteru enolu **14** oraz 68 mg (31%) (\pm)-(2*R*, 1'*S*, 2' ξ)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-(2-metylo-3-oksocyklopentanylo)-hept-5-enowego (**170**).

14

^1H NMR (200 MHz): 5.03 (tq, 1H, $J_{23,24}=7.2$, $J_{24,27}=1.3$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.0-2.8 (m, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 2.58 (ddd, 1H, $J_{17,20}=11.0$, $J_{20,22a}=4.2$, $J_{20,22b}=2.5$ Hz, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 2.3-1.0 (m, 8H) nałożony na 1.66 (s, 3H, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.56 (s, 3H, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.47 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 0.16 (s, 9H, Me_3Si).

^{13}C NMR (50 MHz): 203.3 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 148.6 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 131.9 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 124.1 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 113.6 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 55.9 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 48.4 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 47.5 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 32.8 (C-2), 29.8 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 26.2 (C-2), 25.9 (C-2), 25.7 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 21.8 (C-2), 17.7 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 10.3 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), 0.5 ($\text{Me}_3\text{Si-3}$).

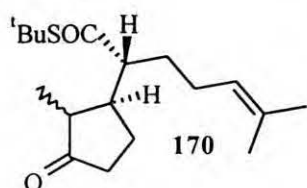
MS EI (m/z): 382 (M^+ , 2), 325 (15), 293 (21), 264 (5), 201 (6), 195 (9), 169 (100), 161 (5), 123

(6), 97 (8), 73 (68).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{21}H_{38}O_2SiS$ - 382.23618

Znaleziono - 382.23631

170



t.t = 60 - 61°C (pentan)

1H NMR (200 MHz): 5.08 (tq, 1H, $J_{23,24}=7.0$, $J_{24,27}=1.3$ Hz, C_{24} -H), 2.6-1.4 (m, 12H) nałożony na 1.69 (br. s, 3H, C_{27} -H), 1.60 (s, 3H, C_{26} -H), 1.48 (s, 9H, tBuS), 1.09 (d, 3H, $J_{13,18}=6.6$ Hz, C_{18} -H).

izomer: 1.47 (s, 9H, tBuS), 1.04 (d, 3H, $J_{13,18}=7.5$ Hz, C_{18} -H).

Stosunek izomerów oznaczono jako 10:1 na podstawie integracji dubletów przy $\delta=1.09$ i 1.04 ppm

^{13}C NMR (50 MHz): 220.1 (C_{14} -O), 202.9 (C_{21} -O), 132.6 (C_{25} -O), 123.5 (C_{24} -1), 57.9 (C_{20} -1), 48.4 (Me_3CS -O), 48.3 (C_{13} lub 17 -1), 46.8 (C_{13} lub 17 -1), 36.9 (C-2), 29.9 (C-2), 29.7 (Me_3CS -2), 25.7 (C_{22} i 26 -2,3), 25.1 (C-2), 17.8 (C_{27} -3), 14.1 (C_{18} -3).

MS EI (m/z): 310 (M^+ , 3), 253 (10), 273 (3), 192 (12), 172 (25), 157 (5), 125 (19), 110 (10), 97 (100), 82 (56), 69 (38), 57 (35).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{18}H_{30}O_2S$ (M^+) - 310.196652

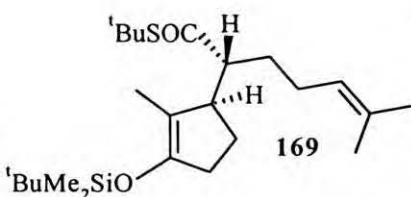
Znaleziono - 310.19794

Analiza elementarna (dla wzoru $C_{18}H_{30}O_2S$, m.cz.= 310.48)

Obliczono (%) C- 69.63 H- 9.74

Znaleziono(%) C- 69.30 H- 10.05

4.9. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[3-[(*tert*-butylo-dimetylosilil)oksy]-2-metylocyklopent-2-enylo]-6-metylohept-5-enowego (169).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.7), podanego na str. 85, stosując: heksachloroantymonian tritylu (20 mg, 0.035 mmol), 2-metylocyklopent-2-en-1-on (0.07 ml, 0.7 mmol), CH_2Cl_2 (2 ml) dodano acetal ketenu **168** (230 mg, 0.7 mmol) (w 1 ml CH_2Cl_2), 2-pirydynometanol (0.003 ml,

0.03 mmol). Produkt chromatografowano na żelu dezaktywowanym (20 g) wymywając układami heksan, heksan-Et₂O 3%. Zebrano następujące frakcje:

1. eter enolu **169** zanieczyszczony tioestrem **162** (10 % wg. 1H NMR) (268mg)

2. keton **170** (24 mg, 11%).

Eter enolu **169** oczyszczono przez odparowanie tioestru w temp. 110 °C/2 Torr. Otrzymano 239

mg eteru enolu **169** (80%).

^1H NMR (200 MHz): 5.04 (tq, 1H, $J_{23,24} = 7.3$, $J_{24,27} = 1.4$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.98-2.82 (m, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 2.58 (ddd, 1H, $J_{17,20} = 10.8$, $J_{20,22a} = 4.3$, $J_{20,22b} = 2.5$ Hz, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 2.26-2.12,8 (m, 2H), 2.10-1.30 (m, 4H), nałożony na 1.66 (br. s, 3H, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.57 (s, 3H, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.48 (d, $J = 1$ Hz, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 1.45 (s, 9H, ^tBuS), 0.93 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.10 (s, 6H, Me_2Si).

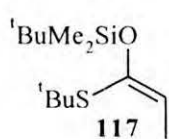
Stosunek izomerów przyjęto jako >95:5 na podstawie braku widocznych w widmie sygnałów izomeru.

^{13}C NMR (50 MHz): 203.5 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 148.9 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 132.1 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 124.1 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 113.4 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 56.1 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 48.4 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 47.6 ($\text{Me}_3\text{CS}\text{-O}$), 32.9 ($\text{C}\text{-2}$), 29.8 ($\text{Me}_3\text{CS}\text{-3}$), 26.2 ($\text{C}\text{-2}$), 26.0 ($\text{C}\text{-2}$), 25.7 (Me_3CSi i $\text{C}_{26}\text{-3}$), 21.9 ($\text{C}\text{-2}$), 18.1 ($\text{Me}_3\text{CSi}\text{-O}$), 17.7 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 10.3 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), -3.9 i -4.0 (Me_2Si).
MS EI (m/z): 424 (M^+ , 2), 367 (20), 335 (25), 306 (5), 251 (3), 237 (8), 221 (100), 115 (7), 97 (5), 91 (4), 73 (75).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{SiS}(\text{M}^+)$ - 424.28313

Znaleziono - 424.28327

4.10. Otrzymywanie 1-[(*tert*-butyloдимetylosilil)oksy]-1-(*tert*-butylosulfanylo)-prop-1-enu (**117**).



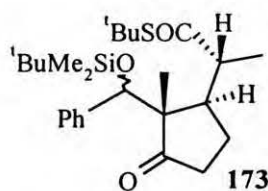
Związek otrzymywano w zasadzie według ogólnego przepisu (4.4), podanego na str. 83, stosując: (i-Pr) $_2$ NH (1.75 ml, 12.5 mmol), BuLi (1.4 M w heksanie, 8.8 ml, 12.3 mmol), THF (5 ml), tioester *S*-*tert*-butylowy kwasu propionowego (1.49 g, 10.3 mmol), TBSCl (3.15 g, 20.9 mmol, 2eq) (w 2.5 ml THF). Różnicą w stosunku do podanego wyżej przepisu ogólnego było to, że rozpuszczalnik odparowano w strumieniu argonu a pozostałość nie suszono na pompie olejowej. Acetal ketenu destylowano zbierając frakcję 110 °C/10 Torr. Otrzymano 2.14 g (82%) związku **117**.

^1H NMR (200): 5.37 (q, 1H, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.74 (d, 3H, $J_{2,3} = 6.8$ Hz $\text{C}_3\text{-H}$), 1.36 (s, 9H, ^tBuS), 0.92 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0.15 (s, 6H, Me_2Si).

W widmie ^1H NMR nie obserwowano sygnałów drugiego izomeru (*E* : *Z*) > 95:5.

Opisano⁹⁶: ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3) δ : 5.22 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, HC=), 1.65 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, MeC=), 1.30 (d, 9H, ^tBuS), 0.95 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0.15 (s, 6H, Me_2Si).

4.11. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*S*, 1'' ξ)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-[(*tert*-butyloдимetylosilil)oksy]fenylometylo]-2-metylo-3-oksocyklopentanylo]-propionowego (**172**).



Do roztworu TrSbCl_6 (20.5 mg, 5 mol%, 0.035 mmol) i metylocyklopentenonu (0.07 ml, 0.7 mmol) w CH_2Cl_2 (1 ml) mieszanego w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ w atmosferze argonu dodano acetal ketenu **117** (174 mg, 0.67 mmol). Mieszaninę utrzymywano w tej temperaturze 0.5 h a następnie dodano benzaldehyd (0.09 ml, 0.84 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano w ciągu 6 h do temp. pok. Po dalszych 10 h dodano 2-pirydynometanol (0.003 ml, 0.03 mmol) i całość rozcieńczono pentanem (10 ml). Wytrącony osad odsączono, przesącz zatężono a pozostałość chromatografowano na żelu (10 g) wymywając układami heksan, heksan- Et_2O 97:3. Uzyskano 245 mg (82%) adduktu **172** oraz 16 mg (9%) (\pm)-(2*R*, 1'*S*, 2' ξ)-tioestru *S*-*tert*-butyloвого kwasu 2-(2-metylo-3-oksocyklopentanylo)-propionowego (**173**).

172

^1H NMR (200 MHz):

główny izomer: 7.35-7.15 (m, 5H, m, Ph), 4.85 (s, 1H, C_{12} -H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.30-1.76 (m, 4H), 1.70-1.20 (3H, m), nałożony na 1.52 (s, 9H, ^tBuS), 1.20 (d, 3H, $J_{21,22}=7.1$ Hz, C_{22} -H), 0.96-0.82 (m, 3H), nałożony na 0.93 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0.10 (s, 3H, MeSi), -0.29 (s, 3H, MeSi).

uboczny izomer: 4.71 (1H, s, C_{12} -H), 3.38-3.25 (m, 1H), 1.49 (m, 9H, ^tBuS), 0.86 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), -0.06 (s, 3H, MeSi), -0.35 (s, 3H, MeSi).

Stosunek izomerów określono jako 3:1 na podstawie integracji singletów przy $\delta=4.85$ i 4.71 ppm

^{13}C NMR (50 MHz):

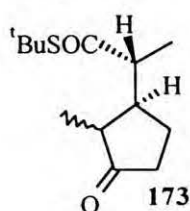
główny izomer: 220.9 (C_{14}), 204.8 (C_{21}), 141.7 (C_{ipso}), 128.6 (C_o), 128.0 (C_m), 127.9 (C_p), 80.4 (C_{12}), 57.1 (C_{13}), 49.1 (C_{20}), 48.2 (C_{21} , Me_3CS), 42.4 (C_{17}), 39.6, 30.4 (Me_3CS), 26.5 (Me_3CSi), 22.5, 18.7 (C_{18}), 17.8 (C_{22}), 16.4 (Me_3CSi), -4.1 (MeSi), -4.7 (MeSi).

LSIMS(+) NBA: 485 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 17), 405 (7), 373 (4), 389 (5), 373 (3), 349 (5), 331 (2), 309 (11), 275 (23), 253 (18), 243 (913), 221 (100), 176 (15), 147 (14), 105 (15), 73 (994).

LSIMS HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{SSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na})^+$ - 485.2522

Znaleziono - 485.251204.

173



t.t. = 39 - 41 $^\circ\text{C}$ (pentan)

^1H NMR (200 MHz): 2.56 (dq, 1H, $J_{17,20}=7.0$, $J_{20,22}=7.0$ Hz, C_{20} -H), 2.45-2.24 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 3H), 1.94-1.71 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 3H), nałożony na 1.45 (s, 9H, ^tBuS), 1.16 (d, 3H, $J_{20,22}=7.0$ Hz, C_{22} -H), 1.06 (d, 3H, $J_{13,18}=6.8$ Hz, C_{18} -H).

^{13}C NMR (50 MHz): 219.8 (C₁₄-0), 203.1 (C₂₁-0), 52.2 (C₂₀-1), 48.3 (C₁₃-1), 48.0 (Me₃CS-0), 46.8 (C₁₇-1), 36.8 (C-2), 29.6 (Me₃CS-3), 24.2 (C-2), 14.2 (C₁₈-3), 13.6 (C₂₂-3).

Analiza elementarna (dla wzoru C₁₃H₂₂O₂S, m.cz. = 242.38)

Obliczono (%) C-64.42 H-9.75

Znaleziono(%) C-64.69 H-9.85

4.12. Próba hydrolizy (172).

Do mieszanego w atmosferze argonu roztworu **172** (50 mg, 0.11 mmol) w THF (4 ml) dodano w temperaturze pokojowej roztwór "bezwodnego"^{19a} Bu₄NF (98 mg, 0.38 mmol) w THF (0.5 ml) i mieszanie kontynuowano 3 dni. Następnie całość wylano do nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i odparowano a pozostałość chromatografowano na żelu (5 g) eluując układem heksan-Et₂O 95:5. Uzyskano 23 mg (85%) ketonu **173**.

4.13. Wstępna próba podwójnej sprzężonej reakcji Michaela-Mukaiyamy przy użyciu metylocyklopentenonu, acetalu ketenu (117) i ketonu metyloowo winylowego.

Do roztworu metylocyklopentenonu **8** (0.086 ml, 0.875 mmol) i TrSbCl₆ (23 mg, 5 mol%, 0.04 mmol) w CH₂Cl₂ (1 ml) mieszanego w atmosferze argonu, w temp. -78 °C dodano 1-(*t*-butylotio)-1-(*t*-butyloдимetylosililoksy)-prop-1-en (**117**) (239 mg, 0.92 mmol, 1.05 eq) w CH₂Cl₂ (0.5 ml) i mieszano 1.5 h. Następnie wkroplono powoli w ciągu 1h świeżo destylowany keton metyloowo-winyłowy **15** (0.07 ml, 1 eq) w CH₂Cl₂ (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temp. pok. w ciągu 6 h i pozostawiono na 10 h. Następnie dodano 2-pirydynometanol (0.006 ml, 0.06 mmol) i pentan (15 ml). Osad odsączono a przesącz zatężono. Pozostałość rozdzielono na PLC na dezaktywowanym żelu (20 g) (spreparowanym przez rozwinięcie w 5% roztworze trietyloaminy w heksanie i wysuszenie) w układzie heksan-octan etylu 9:1. Uzyskano następujące frakcje:

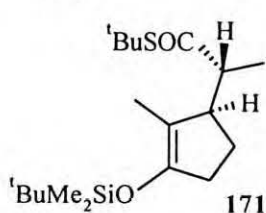
1. 30 mg (10%) (±)-(2*R*, 1'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-[3-[(*tert*-butyloдимetylosilil)oksy]-2-metylocyklopent-2-enylo]-propionowego (**171**),
2. 56 mg (15%) (±)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-[3-(*tert*-butyloдимetylosilil)oksy]but-2(*Z*)-enylo]-2-metylo-3-oksocyklopentanylo]-propionowego (**174**),
3. 30 mg (7%) (±)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*, 2''*ξ*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-[2-acetylo-5-[(*tert*-butyloдимetylosilil)oksy]heks-4(*Z*)-enylo]-2-metylo-3-oksocyklopentanylo]-propionowego (**176**),
4. 26 mg (13%) **173**,
5. 62 mg (23%) (±)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-metylo-3-okso-2-(3-

oksobutylo)-cyklopentanylo]-propionowego (175),

6. 35 mg (11%) (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*, 2'' ξ)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-(2-acetylo-5-oksoheksanylo)-2-metylo-3-okso-cyklopentanylo]-propionowego (177),

23 mg mieszaniny produktów addycji.

171



^1H NMR (200 MHz): 3.6-2.92 (m, 1H, C₁₇-H), 2.71 (dq, 1H, $J_{20,22}$ = 6.9, $J_{17,20}$ = 4.6 Hz, C₂₀-H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.91-1.55 (m, 2H) 1.48 (d, 3H, J = 1.1 Hz, C₁₈-H), 1.45 (s, 9H, ^tBuS), 0.95 (d, 3H, $J_{20,22}$ = 6.9 Hz, C₂₂-H), częściowo nałożony na 0.93 (s, 9H, ^tBuSi), 0.11 (s, 6H, Me₂Si).

^{13}C NMR (50 MHz): 204.1 (C₂₁), 148.8 (C₁₄), 113.3 (C₁₃), 50.6 (C₂₀), 48.0 (Me₃CS), 47.5 (C₁₇), 32.9, 29.9 (Me₃CS), 25.7 (Me₃CSi), 21.3, 18.1 (C₂₂), 10.8 (C₁₈), 10.3 (Me₃CSi), -4.0 (MeSi).

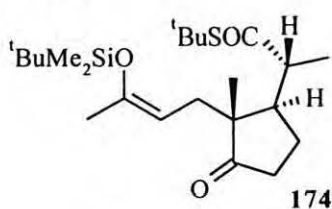
LSIMS(+) NBA: 357 ((M+H)⁺, 8), 356 (M⁺, 7), 355 ((M-H)⁺, 10), 299 (30), 243 (5), 239 (7), 211 (100), 147 (3),.

MS EI (m/z): 356 (M⁺, 4), 300 (43), 263 (2), 243 (3), 238 (7), 221 (3), 211 (100), 185 (13), 147 (6), 115 (9), 97 (3), 91 (9), 73 (49), 57 (8).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₉H₃₆O₂SiS (M⁺) - 356.220531

Znaleziono - 356.2206

174



^1H NMR (200 MHz): 4.61 (ddq, 1H, $J_{11,12a}$ = 9.1, 1H, $J_{11,12b}$ = 6.7, $J_{11,8}$ = 1.0 Hz, C₁₁-H), 2.64-1.20 (m, 8H) nałożony na 1.71 (br. s, 3H, C₈-H), 1.45 (s, 9H, ^tBuS), 1.18 (d, 3H, $J_{20,22}$ = 6.5 Hz, C₂₂-H), 0.95 (s, 3H, C₁₈-H), 0.89 (s, 9H, ^tBuSi), 0.11 (3H, s, MeSi), 0.10 (3H, s, MeSi).

^{13}C NMR (50 MHz): 222.2 (C₁₄-O), 203.1 (C₂₀-O), 150.3 (C₉-O), 103.0 (C₁₁-1), 52.6 (C₁₃-O), 49.4 (C₂₁-1), 48.0 (Me₃CS-O), 43.7 (C₁₇-1), 37.5 (C-2), 34.1 (C-2), 29.7 (Me₃CS-3), 25.7 (Me₃CSi-3), 23.2 (C-2), (18.8, 18.0, 17.0, C_{8,18,22}-3).

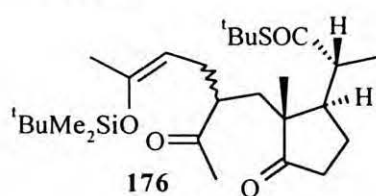
LSIMS(+) NBA: 875 ((2M+Na)⁺, 0.1), 449 ((M+Na)⁺, 5), 427 ((M+H)⁺, 28), 369 (12), 356 (3), 337 (6), 313 (7), 299 (5), 211 (11), 185 (100).

MS EI (m/z): 426 (M⁺, 1), 370 (7), 356 (2), 313 (9), 300 (6), 253 (2), 211 (11), 185 (100), 115 (14), 73 (33), 57 (5).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₃H₄₂O₃SiS (M⁺) - 426.262396

Znaleziono - 426.2621

176

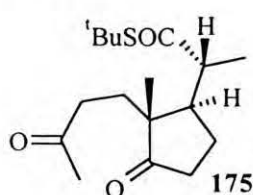


$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 4.30 (t, 1H $J_{1,2}=6.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.25-2.0 (m, 2H) nałożony na 2.13 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1.90-1.60 (m, 3H) nałożony na 1.70 (br. s, 3H, $\text{C}_4\text{-H}$) 1.47 (s, 9H, ^tBuS), 1.05 (d, 3H, $J_{20,22}=6.8$ Hz, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 0.94 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.84 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0,10 (s, 3H, MeSi), 0,04 (s, 3H, MeSi).

LSIMS(+) NBA, 519 ((M+Na) $^+$, 3), 497 ((M+H) $^+$, 15), 439 (5), 407 (4), 356 (19), 299 (50), 238 (5), 211 (100), 197 (10), 115 (7).

+NaOAc: 519 (22), 497 (10).

175



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 2.68-2.30 (m, 4H), 2.18-1.93 (m, 3H) nałożony na 2.07 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1.65-1.45 (m, 3H) nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 1.17 (d, 3H, $J_{20,22}=6.8$ Hz, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 0.87 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 221.7 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 207.9 ($\text{C}_9\text{-O}$), 203.5 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 51.2 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 49.0 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 48.3 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 43.5 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 38.6 (C-2), 36.7 (C-2), 29.8 ($\text{C}_8\text{-3}$),

29.7 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 29.3 (C-2), 22.8 (C-2), 18.8 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), 17.3 ($\text{C}_{22}\text{-3}$).

LSIMS+NBA: 647 ((2M+Na) $^+$, 1.7), 335 ((M+Na) $^+$, 13), 313 ((M+H) $^+$, 43), 299 (5), 243 (10), 223 (100), 211 (18), 195 (15), 185 (28), 166 (17), 125 (13).

MS EI (m/z): 312 (M^+ , 0.2), 297 (0.5), 284 (0.3), 255 (1.5), 223 (82), 205 (17), 195 (23), 177 (43), 167 (9), 159 (12), 149 (20), 135 (63), 119 (29), 107 (13), 97 (28), 81 (18), 71 (20), 57 (77), 43 (100).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) - 312.17592

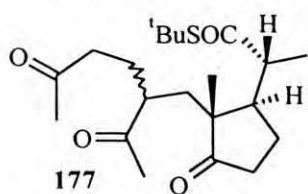
Znaleziono - 312.17575

Analiza elementarna (dla wzoru $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$, m.cz.=312.454)

Obliczono (%) C- 65.34 H-9.03

Znaleziono(%) C- 65.27 H-9.16

177



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz):

główny izomer: 2.72-1.98 (8H, m), nałożony na 2.12 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$) i 2.01 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-H}$) 1.85-1.20 (m, 5H), nałożony na 1.47 (s, 9H, ^tBuS), 1.29 (d, 3H, d, $J_{20,22}=6.5$ Hz, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 0.90 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

uboczny izomer: 1.43 (s, 3H, ^tBuS), 0.95 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Stosunek izomerów określono jako 6:1 na podstawie integracji singletów przy $\delta=0.95$ i 0.90 ppm.

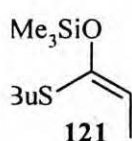
^{13}C NMR (50 MHz): 221.9 ($\text{C}_{14}\text{-0}$), 213.3 ($\text{C}_9\text{-0}$), 207.6 ($\text{C}_3\text{-0}$), 203.5 ($\text{C}_{21}\text{-0}$), 51.1 ($\text{C}_{13}\text{-0}$), 49.9 ($\text{C}_{11}\text{-1}$), 49.4 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 48.1 ($\text{Me}_3\text{CS-0}$), 43.0 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 41.1 (C-2), 38.0 (C-2), 36.8 (C-2), 29.9 ($\text{C}_8\text{-3}$), 29.8 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 26.8 (C-2), 25.9 ($\text{C}_4\text{-3}$), 23.4 (C-2), 19.9 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), 17.6 ($\text{C}_{22}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 382 (M^+ , 0.2), 364 (2), 293 (35), 247 (38), 229 (21), 205 (20), 177 (27), 149 (29), 141 (37), 123 (65), 109 (31), 97 (24), 71 (22), 57 (81), 43 (100).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) - 382.217782

Znaleziono - 382.2173

4.14. Otrzymywanie 1-(*tert*-butylosulfanylo)-1-[(trimetylosilil)oksy]prop-1-enu (**121**).



Związek otrzymywano w zasadzie według ogólnego przepisu (4.4), podanego na str. 83, stosując: (*i*-Pr) $_2$ NH (7.7 ml, 55 mmol) i BuLi (1.6 M w heksanie, 34.4 ml, 55 mmol), THF (50 ml), tioester *S-tert*-butylowy kwasu propionowego (6.30 g, 50 mmol), TMSCl (15.8 ml, 125 mmol). Różnicą w stosunku do podanego przepisu było to, że rozpuszczalnik odparowano w strumieniu argonu a pozostałości nie suszono na pompie olejowej. Związek destylowano zbierając frakcję 82-84 °C/ 8 Torr. Otrzymano 10.27 g (94 %) acetalu ketenu **121** ($E : Z$)= 20:3.

^1H NMR (200 MHz):

(E): 5.28 (q, 1H, $J_{2,3}$ =6.8 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.72 (d, 3H, $J_{2,3}$ = 6.8 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 1.36 (s, 9H, ^tBuS), 0.20 (s, 9H, Me_3Si).

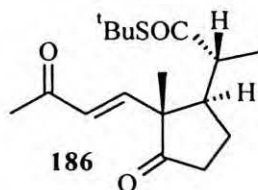
(Z): 1.32 (s, 3H, ^tBuS), 0.22 (s, 9H, Me_3Si).

Stosunek izomerów ($E : Z$)= 20:3 określono na podstawie integracji singletów przy 1.36 i 1.32 ppm.

^{13}C NMR (50 MHz): 145.7 (C_1), 115.2 (C_2), 46.6 (Me_3CS), 31.7 (Me_3CS), 14.7 (C_3), 0.3 (Me_3Si).

Opisano⁹⁶: ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3) δ : 5.25 (q, 1H, J = 6.8 Hz, HC=), 1.72 (d, 3H, J = 6.8 Hz, MeC=), 1.35 (s, 9H, ^tBuS), 0.20 (s, 9H, Me_3Si).

4.15. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S-tert*-butyloвого kwasu 2-[2-metylo-3-okso-2-(3-oksobut-1-enylo)-cyklopentanylo]-propionowego (**186**).



Do roztworu metylocyklopentenonu (0.07 ml, 0.7 mmol) i TrSbCl_6 (21 mg, 0.035 mmol, 5 mol%) w CH_2Cl_2 (1.5 ml) mieszanego w temp. -78 °C, w atmosferze argonu dodano acetal ketenu **121** (169 mg, 0.77 mmol, 1.1 eq) i mieszano 1 h. Następnie dodano enon **185** (132 mg, 0.74 mmol), otrzymany według przepisów literaturowych¹⁰⁰ i w ciągu 2 h ogrzano

mieszanie do temp. -20 °C. Całość utrzymywano w temperaturze -20 °C 5 h po czym ogrzano do temp. pok. w ciągu 1 h i pozostawiono na 16 h. Do mieszaniny dodano Et₃N (0.1 ml) i po rozcieńczeniu heksanem (10 ml) odsączono osad. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano na żelu (20 g) wymywając układem heksan - octan etylu 8:2. Otrzymano 121 mg produktu **186** (55%). Pozostałych produktów nie wydzielano.

t.t.= 111-113 °C (heksan)

¹H NMR (200 MHz): 6.48 (d, 1H, $J_{11,12}$ = 16.3 Hz, C₁₂-H), 6.04 (d, 1H, $J_{11,12}$ = 16.3 Hz, C₁₁-H), 2.65-2.0 (m, 4H), nałożony na 2.19 (s, 3H, C₈-H), 1.64-0.98 (m, 2H), nałożony na 1.32 (s, 9H, ^tBuS), 1.18 (d, 3H, $J_{20,22}$ = 6.4 Hz, C₂₂-H), 1.14 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 217.1 (C₁₄-O), 202.6 (C₂₁-O), 190.1 (C₉-O), 149.6 (C₁₂-1), 131.4 (C₁₁-1), 54.9 (C₁₃-O), 49.1 (C_{17i20}-1), 48.3 (Me₃CS-O), 36.6 (C-2), 29.6 (Me₃CS-3), 26.4 (C₈-3), 23.4 (C-2), 17.4 (C₂₂-3), 14.5 (C₁₈-3).

IR(KBr): 1750, 1680, 1674 (C=O) cm⁻¹.

UV(EtOH): λ_{max} = 233.8 nm.

MS EI (m/z): 310 (M⁺, 3), 254 (100), 239 (2), 226 (6), 221 (17), 211 (8), 197 (17), 194 (88), 179 (63), 165 (33), 151 (38), 137 (27), 125 (88), 123 (37), 109 (28), 98 (34), 79 (10), 67 (5), 57 (72), 43 (84).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₇H₂₆O₃S (M⁺) - 310.160267

Znaleziono - 310.1598

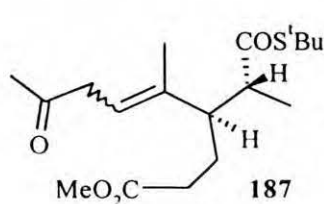
Analiza elementarna (dla wzoru C₁₇H₂₆O₃S, m.cz.= 310.44)

Obliczono (%) C-65.77 H-8.44 S-10.33

Znaleziono(%) C-65.60 H-8.52 S-10.14

4.16. Próba cyklizacji (**186**) przy użyciu KOH w metanolu.

Roztwór **186** (64 mg, 0.21 mmol) i KOH (2 mg, 0.04 mmol) w metanolu (4 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 min. Następnie całość wylano do wody i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono. Otrzymano 71 mg (100%) (±)-(4*R*, 1'*R*) estru metylowego kwasu 4-[1-(*tert*-butylosulfanylo)karbonyloetylo]-5-metylo-8-oksanon-5-enowego (**187**).



¹H NMR (200 MHz): 5.35 (td, 1H, $J_{11,12}$ = 7.2 Hz, $J_{12,17 \text{ lub } 18}$ = 1.1 Hz, C₁₂-H), 3.63 (s, 3H, MeO), 3.06 (dd, 2H, $J_{11,12}$ = 7.2 Hz, J = 4.1 Hz, C₁₁-H), 2.64 (m, 2H), 2.37-1.27 (m, 4H), nałożony na 2.11 (s, 3H, C₈-H), 1.55 (br. s, 3H, C₁₈-H), 1.37 (s, 9H, ^tBuS), 1.14 (d, 3H, $J_{20,21}$ = 6.8 Hz, C₂₂-H).

¹³C NMR (50 MHz): 206.3 (C₉-O), 203.2 (C₂₁-O), 173.8 (C₁₄-O), 137.8

(C₁₃-0), 120.5 (C₁₃-1), 51.5, 51.4, 51.3 (MeO, C_{17/20}), 47.7 (Me₃CS-0), 43.3 (C-2), 31.8 (C-2), 29.8 (Me₃CS-3), 29.4 (C₈-3), 24.2 (C-2), 15.7 (C₁₈-3), 13.1 (C₂₂-H).

IR(KBr): 1737.9, 1720.8, 1715.5, 1680.7 (C=O) cm⁻¹.

UV(EtOH): λ_{max} = 232.4 nm.

MS EI (*m/z*): 342 (M⁺, 1.2), 299 (0.3), 285 (6), 253 (14), 235 (10), 221 (23), 203 (4), 193 (6), 179 (19), 161 (9), 142 (7), 123 (7), 107 (7), 95 (8), 78 (8), 57 (100), 43 (20).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₈H₃₀O₄S (M⁺) - 342.186482

Znaleziono - 342.18653

4.17. Ogólny przepis na “tandemową” reakcję sprzężonej addycji z użyciem ketonu metyloowo winylowego.

Do mieszanego w temp. -78 °C, w atmosferze argonu roztworu metylocyklopentenonu i TrSbCl₆ w CH₂Cl₂ dodano acetal ketenu i mieszano 1 h. Następnie wkroplono w ciągu 1.5 h keton metyloowo-winyłowy i mieszanie kontynuowano przez 0.5 h. Mieszanie reakcyjnej pozwolono ogrzać się do temp. pok., dodano wodę i intensywnie mieszano przez 0.5 h. Całość rozcieńczono heksanem i, po osuszeniu, przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano.

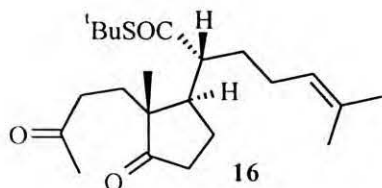
4.18. Otrzymywanie (175) przy użyciu acetalu ketenu (121) i ketonu metyloowo winylowego.

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.17), podanego wyżej, stosując: metylocyklopentenon **8** (0.07 ml, 0.7 mmol), TrSbCl₆ (21 mg, 0.035 mmol), CH₂Cl₂ (1.5 ml), acetal ketenu **121** (168 mg, 0.77 mmol, 1.1 eq), keton metyloowo winylowy **15** (0.054 ml, 0.65 mmol), woda 0.06 ml. Produkt chromatografowano na żelu (20 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 105 mg produktu **175** (46%) oraz 48 mg produktu **177** (18%). Pozostałych produktów nie wydzielano.

4.19. Otrzymywanie (175) przy użyciu acetalu ketenu (117) i ketonu metyloowo winylowego.

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.17), podanego na str. 94, stosując: metylocyklopentenon (0.07 ml, 0.7 mmol), TrSbCl₆ (20 mg, 0.035 mmol), CH₂Cl₂ (1.5 ml), acetal ketenu **117** (187 mg, 0.72 mmol), keton metyloowo winylowy (0.054 ml, 0.65 mmol), woda (0.06 ml). Produkt chromatografowano na żelu (20 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 115 mg produktu **175** (52%) oraz 57 mg produktu **177** (21%). Pozostałych produktów nie wydzielano.

4.20. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-2-(3-oksobutylo)-cyklopentanylo]-hept-5-enowego (**16**) przy użyciu acetalu ketenu (**13**) i ketonu metylowo winylowego.



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.17), podanego na str. 94, stosując: metylcyklopentenon (0.210 ml, 2.1 mmol) i TrSbCl_6 (61 mg, 5 mol%), CH_2Cl_2 (5 ml), acetal ketenu **13** (638 mg, 2.2 mmol), keton metylowo winylowy (0.155 ml, 1.9 mmol), woda (0.12 ml). Produkt chromatografowano na żelu (60

g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 345 mg produktu **16** (43%) oraz 102 mg (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*, 2'' ζ)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-(2-acetylo-5-okso-heksylo)-2-metylo-3-okso-cyklopentanylo]-6-metylohept-5-enowego (**188**) (10%). Pozostałych produktów nie wydzielano.

16

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 5.00 (tq, 1H, $J_{23,24}=1.2$, $J_{24,26}=7.0$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.56-2.20 (m, 4H), 2.12-1.74 (m, 6H) nałożony na 2.00 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1.68-1.26 (m, 4H) nałożony na 1.60 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.50 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.36 (s, 9H, ^tBuS), 0.92 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

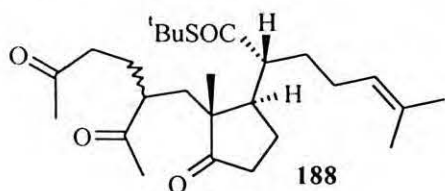
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 221.3 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 207.5 ($\text{C}_9\text{-O}$), 203.2 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 132.2 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 123.3 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 54.0 (C-1), 51.1 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 48.5 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 43.1 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 38.5 (C-2), 36.5 (C-2), 31.7 (C-2), 29.6 ($\text{C}_8\text{-3}$), 29.4 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 29.1 (C-2), 25.5 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 25.1 (C-2), 22.8 (C-2), 18.6 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), 17.5 ($\text{C}_{27}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 380 (M^+ , 0.4), 323 (2.3), 298 (100), 291 (13), 273 (29), 255 (17), 242 (8), 215 (12), 208 (46), 190 (23), 181 (23), 167 (27), 149 (23), 137 (17), 127 (28), 107 (13), 97 (30), 82 (94), 69 (31), 57 (29), 43 (44).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$ (M^+)- 380.23851

Znaleziono - 380.2387

188



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 5.02 (tq, 1H, $J_{23,24}=7.1$, $J_{24,26}=1.2$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.86-1.20 (m, 17H) nałożony na 2.06 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.96 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1.63 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.53 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 0.88 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

W widmie widoczne sygnały izomeru:

1.39 (s, 9H, ^tBuS), 0.93 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Stosunek izomerów określono jako 8 : 2 na podstawie integracji singletów przy $\delta=0.93$ i 0.88 ppm.

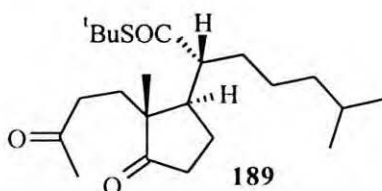
^{13}C NMR (50 MHz): 221.7 ($\text{C}_{14}\text{-0}$), 213.0 ($\text{C}_9\text{-0}$), 207.3 ($\text{C}_3\text{-0}$), 203.2 ($\text{C}_{21}\text{-0}$), 132.2 ($\text{C}_{25}\text{-0}$), 123.4 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 54.6 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 51.2 ($\text{C}_{13}\text{-0}$), 49.3 ($\text{C}_{11}\text{-1}$), 48.5 ($\text{Me}_3\text{CS-0}$), 42.6 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 41.0 (C-2), 37.8 (C-2), 36.6 (C-2), 31.9 (C-2), 29.8 ($\text{C}_8\text{-3}$), 29.6 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 26.7 (C-2), 25.8 ($\text{C}_{26\text{ lub }4\text{'-3}}$), 25.6 ($\text{C}_{26\text{ lub }4\text{'-3}}$), 25.1 (C-2), 23.4 (C-2), 19.6 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), 17.6 ($\text{C}_{27}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 450 (M^+ , 3), 432 (10), 393 (3), 375 (11), 368 (53), 350 (35), 343 (64), 325 (27), 315 (8), 293 (43), 279 (28), 261 (43), 243 (17), 233 (100), 288 (37), 220 (53), 219 (53), 215 (46), 201 (27), 193 (23), 187 (24), 141 (59), 128 (35), 123 (85), 109 (23), 97 (37), 82 (98), 70 (40), 57 (45), 43 (78).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) - 450.28038

Znaleziono - 450.28057

4.21. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-2-(3-oksobutylo)-cyklopentanylo]-heptanowego (**189**) przy użyciu acetalu ketenu (**7**) i ketonu metylowo winylowego.



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.17), podanego na str. 94, stosując: metylocyklopentenon (0.210 ml, 2.1 mmol), TrSbCl_6 (61 mg, 5 mol%), CH_2Cl_2 (5 ml), acetal ketenu **7** (634 mg, 2.2 mmol), keton metylowo winylowy (0.155 ml, 1.9 mmol), woda (0.12 ml). Produkt chromatografowano na żelu (60

g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 341 mg produktu **189** (42%) oraz 105 mg (\pm)-(2*R*, 3*aS*, 4' ξ , 6' ξ , 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-(4,6-diacetylo-3a-hydroksy-7*a*-metylooktahydroinden-1-yl)-6-metylo-heptanowego (**190**) (11%). Pozostałych produktów nie wydzielano.

189

t.t. = 52-54 °C

^1H NMR (200 MHz): 2.62-2.26 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), nałożony na 2.08 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 1.70-1.02 (m, 11H) nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 0.99 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.85 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $J_{25,27}$ = 6.6 Hz, $\text{C}_{26,27}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 221.7 ($\text{C}_{14}\text{-0}$), 207.8 ($\text{C}_9\text{-0}$), 203.5 ($\text{C}_{21}\text{-0}$), 54.3 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 51.3 ($\text{C}_{13}\text{-0}$), 48.7 ($\text{Me}_3\text{CS-0}$), 43.4 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 39.0 (C-2), 38.7 (C-2), 36.7 (C-2), 32.0 (C-2), 29.8 ($\text{C}_8\text{-3}$), 29.5 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 29.2 (C-2), 27.8 ($\text{C}_{25}\text{-1}$), 24.3 (C-2), 23.0 (C-2), 22.8 i 22.4 (C_{26} i $\text{C}_{27}\text{-3}$), 18.8 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).
LSIMS(+) NBA: 787 ($(2\text{M}+\text{Na})^+$, 2), 531 (3), 505 (2), 461 (7), 405 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 18), 383 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 24), 293 (100), 265 (28), 247 (22), 243 (13), 219 (8), 195 (13), 189 (7), 97 (15).

+NaCl: 787 (8), 405 (100), 383 (21).

MS EI (m/z): 383 ((M+H)⁺, 24), 382 (M⁺, 21), 367 (14), 311 (73), 293 (100), 265 (47), 247 (72), 229 (17), 219 (27), 195 (45), 189 (25), 97 (31), 95 (28), 81 (20), 57 (38).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₂H₃₈O₃S (M⁺) - 382.25421

Znaleziono - 382.25421

Analiza elementarna (dla wzoru C₂₂H₃₈O₃S, m.cz.= 382.61)

Obliczono (%) C-69.06 H-10.01

Znaleziono(%) C-69.04 H-10.24

190

t.t.= 80-82 °C

¹H NMR (200 MHz): 2.85-2.65 (m, 1H), 2.57-2.00 (m, 2H), nałożony na 2.22 (s, 3H, C₈-H), 2.15 (s, 3H, C₄), 1.90-0.95 (m, 17H), nałożony na 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 0.96 (s, 3H, C₁₈-H), 0.84 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $25,27$ = 6.5 Hz, C_{26,27}-H).

¹³C NMR (50 MHz): 215.1 (C-0), 210.8 (C-0), 204.7 (C₂₁-0), 79.5 (C₁₄-0), 55.8 (C-1), 52.4 (C-1), 48.5 (Me₃CS-0), 46.8 (C₁₃-0) 45.5 (C-1), 41.2 (C-1), 39.0 (C-2), 33.6 (C-2), 33.1 (C-2), 32.5 (C-2), 31.1 (C-3), 29.7 (Me₃CS), 28.2 (C-3), 27.8 (C₂₅-1), 26.6 (C-2), 24.3 (C-2), 24.2 (C-2), 22.6 (C₂₆ lub 27⁻³), 22.4 (C₂₆ lub 27⁻³), 17.2 (C₁₈-3).

Analiza elementarna (dla wzoru C₂₆H₄₄O₄S, m.cz.= 452.71)

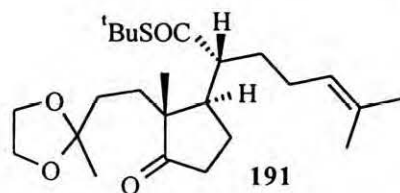
Obliczono (%) C-68.98 H-9.80

Znaleziono(%) C-68.95 H-9.76

4.22. Otrzymywanie (16) przy użyciu acetalu ketenu (13) i ketonu metylowo winylowego w obecności czynnika protonującego.

Do mieszanego wtemp. -78°C, w atmosferze argonu roztworu metylocyklopentenonu (0.210 ml, 2.1 mmol) i TrSbCl₆ (63 mg, 5 mol%) w CH₂Cl₂ (5 ml) dodano acetal ketenu **13** (642 mg, 2.2 mmol) i mieszano 1.5 h. Następnie wkroplono w ciągu 0.5 h roztwór ketonu metylowo winylowego (0.270 ml, 3.3 mmol) oraz trifenylokarbinolu (211 mg, 0.82 mmol) w CH₂Cl₂ (2 ml) i mieszanie kontynuowano przez 1 h. Do mieszaniny dodano wodę (0.06 ml), mieszanie pozwolono ogrzać się do temp. pokojowej (15 min) i mieszano przez 1 h. Całość rozcieńczono heksanem (30 ml) i po osuszeniu odsączono osad. Przesącz zatężono a pozostałość chromatografowano na żelu (40 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Otrzymano 385 mg (48%) **16** oraz 99 mg (10%) **188**.

4.23. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-[2-metylo-2-[2-(2-metylo-[1,3]dioksolan-2-yl)-etylo]-3-okso-cyklopentanylo]-hept-5-enowego (191).



Do mieszanego w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, w atmosferze argonu roztworu metylocyklopentenonu (0.210 ml, 2.1 mmol) i TrSbCl_6 (60 mg, 5 mol%) w CH_2Cl_2 (5 ml) dodano acetal ketenu **13** (642 mg, 2.2 mmol) i mieszanie kontynuowano 1 h. Następnie dodano 2-metylo-2-winylo-[1,3]dioksolan (**76**) (772 mg, 6.8 mmol)

otrzymany według przepisu literaturowego¹⁰¹ (destylowanego z nad CaH_2), całość ogrzano do $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (łaźnia CCl_4 - aceton / suchy lód) i utrzymywano tą temperaturę 70 h. Następnie pozwolono ogrzać się mieszaninie reakcyjnej do temp. pokojowej, rozcieńczono heksanem zawierającym 1% Et_3N (20 ml) i przesączono. Przesącz odparowano a pozostałość chromatografowano na 30 g żelu dezaktywowanego wymywając układem heksan - octan etylu 93:7. Uzyskano 145 mg (22%) ketonu **170** oraz 499 mg (56%) ketalu **191**.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 5.04 (tq, 1H, $J_{23,24}=7.1$, $J_{24,27}=1.4$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.90-3.80 (m, 4H, $(\text{CH}_2\text{O})_2$), 2.60-0.92 (m, 14H) nałożony na 1.64 (d, 3H, $J_{24,27}=1.4$ Hz, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.54 (s, 3H, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.45 (s, 9H, ^tBuS), 1.24 (s, 3H, $\text{C}_8\text{-H}$), 0.95 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 222.2 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 202.7 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 132.2 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 123.5 ($\text{C}_{24}\text{-C}$), 109.7 ($\text{C}_9\text{-O}$), 64.3, 64.2 ($(\text{CH}_2\text{O})_2\text{-C}$), 54.3 ($\text{C}_{20}\text{-C}$), 51.7 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 48.4 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 43.0 ($\text{C}_{17}\text{-O}$), 37.2 (C-2), 33.6 (C-2), 31.8 (C-2), 29.6 ($\text{Me}_3\text{CS-C}$), 25.6 (C-3), 25.2 (C-2), 23.5 (C-3), 23.1 (C-2), 19.0 (C-3), 17.6 (C-3).

MS EI (m/z): 424 (M^+ , 28), 409 (38), 367 (7), 342 (49), 334 (42), 298 (65), 291 (14), 280 (58), 273 (46), 252 (100), 228 (69), 221 (36), 208 (29), 193 (36), 169 (49).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}$ (M^+)- 424.26473

Znaleziono - 424.2648

76

t.w. - $103 - 105\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 5.75 (1H, dd, $J_{1a,2}=10.5$, $J_{1b,2}=17.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.33 (1H, dd, $J_{1a,1b}=1.8$ Hz, $J_{1a,2}=17.2$ Hz, $\text{C}_1\text{-Ha}$), 5.09 (1H, dd, $J_{1a,1b}=1.8$, $J_{1b,2}=10.5$ Hz, $\text{C}_1\text{-Hb}$), 3.95-3.78 (4H, m, $(\text{CH}_2\text{O})_2$), 1.42 (3H, s, $\text{C}_4\text{-H}$).

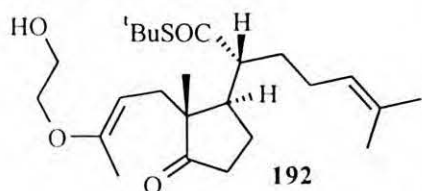
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 138.4 (C_2), 114.7 (C_1), 107.3 (C_3), 64.4 ($(\text{CH}_2\text{O})_2$), 24.5 (C_4).

Opisano¹⁰¹: t.w. - $104 - 107\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (60 MHz): 5.9-5.1 (3H, m), 3.94 (2H, s), 3.92 (2H, s), 1.47 (3H, s).

4.24. Próba wydzielenia intermediatu powstającego podczas otrzymywania (191).

Reakcję prowadziłem w zasadzie według przepisu (4.23) na otrzymywanie **191**, z tą różnicą, że reakcję przerwałem po 16 h przez dodanie pirydynometanolu. Stosowałem następujące ilości reagentów i rozpuszczalników: heksachloroantymonian tritylu (20 mg, 0.035 mmol), 2-metylocyklopent-2-en-1-on (0.07 ml, 0.7 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml), acetal ketenu **7** (199 mg, 0.7 mmol), 2-pirydynometanol (0.003 ml, 0.03 mmol), ketal **76** (258 mg, 2.3 mmol). Produkt chromatografowano na 10 g żelu dezaktywowanego wymywając układem heksan - octan etylu 93:7. frakcję zawierającą intermediat oraz keton **170** chromatografowałem powtórnie przy użyciu PLC. Wydzieliłem 56 mg związku (19%) różniącego się polarnością ($R_f = 0.15$, heksan-octan etylu 8:2) od intermediatu ($R_f = 0.71$). Związkowi temu przypisałem strukturę (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[2-[3-(2-hydroksyetoxy)-but-2-enylo]-2-metylo-3-okso-cyklopentanylo]-6-metylohept-5-enowego (**192**).

192



¹H NMR (200 MHz): 5.07 (t, 1H, $J_{23,24} = 7.0$ Hz, C₂₄-H), 4.32 (dd, 1H, $J_{11,12a} = 9.2$, $J_{11,12b} = 7.2$ Hz, C₁₁-H), 3.83-3.75 (2H, m, CH₂O), 3.72-3.65 (2H, m, CH₂O), 2.62-1.20 (m, 12H) nałożony na 1.76 (s, 3H, C₈-H), 1.66 (s, 3H, C₂₇-H), 1.57 (s, 3H, C₂₆-H), 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 0.97 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 222.2 (C₁₄-O), 203.3 (C₂₀-O), 154.2 (C₉-O), 132.3 (C₂₅-O), 123.5 (C₂₄-1), 93.0 (C₁₁-1), 67.6 (CH₂O), 61.3 (CH₂O), 54.3 (C-1), 52.8 (C-0), 48.5 (Me₃CS), 43.4 (C-1), 37.6 (C-2), 33.4 (C-2), 31.6 (C-2), 29.6 (Me₃CS-3), 25.7 (C₂₆-3), 25.4 (C-2), 23.3 (C-2), 18.7 (C₂₇-3), 17.7 (C₁₈-3), 16.4 (C₈-3)

MS EI (*m/z*): 424 (M⁺, 28), 409 (38), 367 (7), 342 (49), 334 (42), 298 (65), 291 (14), 280 (58), 273 (46), 252 (100), 228 (69), 221 (36), 208 (29), 193 (36), 169 (49)

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₄H₄₀O₄S (M⁺)- 424.26473

Znaleziono - 424.2648

4.25. Hydroliza ketalu (191).

Do intensywnie mieszanego w temp. pokojowej roztworu ketalu **191** (560 mg, 1.3 mmol) w acetonie (20 ml, 272 mmol), dodano żywicę Amberlyst 15-H (110 mg) i mieszanie kontynuowano przez 22 h. Mieszaninę reakcyjną przesączono a przesącz zateżono. Uzyskano 514 mg (98%) diketonu **16**.

4.26. Ogólny przepis na “tandemową” reakcję sprzężonej addycji z użyciem ketalu (76).

Do mieszanego w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, w atmosferze argonu roztworu metylocyklopentenonu i TrSbCl_6 w CH_2Cl_2 dodano acetal ketenu i mieszanie kontynuowano 0.5 h. Następnie dodano ketal **76** oraz w ciągu 1 h, mieszaninę TiCl_4 i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ w CH_2Cl_2 . Całość mieszano 2 h, po czym dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 i heksan i pozwolono mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej (ca 0.5 h). Warstwę organiczną oddzielono, przemyto 5% wodnym roztworem kwasu solnego i wodą. Roztwór osuszono i zateżono. Pozostałość rozpuszczono w acetonie, dodano żywicy Amberlyst 15-H i całość mieszano w temp. pokojowej 16 h. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono. Przesącz zateżono, a pozostałość chromatografowano.

4.27. Otrzymywanie (16) z użyciem acetalu ketenu (13) i ketalu (76)

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.26), podanego na str. 100, stosując: metylocyklopentenon (0.21 ml, 2.14 mmol), TrSbCl_6 (62 mg, 0.11 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), acetal ketenu **13** (630 mg, 2.2 mmol), ketal **76** (740 mg, 6.5 mmol), TiCl_4 (0.22 ml, 2.0 mmol) i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.59 ml, 2.0 mmol) w 3 ml CH_2Cl_2 , nasycony roztwór NaHCO_3 (2 ml), aceton (35 ml), Amberlyst 15-H (105 mg). Produkt chromatografowano na żelu (20 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 523 mg (64%) diketonu **16**.

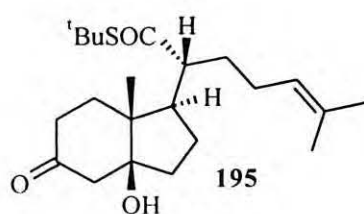
4.28. Otrzymywanie (16) z użyciem acetalu ketenu (168) i ketalu (76).

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.26), podanego na str. 100, stosując: metylocyklopentenon (0.315 ml, 3.21 mmol), TrSbCl_6 (90 mg, 0.16 mmol), CH_2Cl_2 (7.5 ml), acetal ketenu **168** (1.248 mg, 3.8 mmol), ketal **76** (1030 mg, 9.0 mmol), TiCl_4 (0.99 ml, 9.0 mmol) i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (2.66 ml, 9.0 mmol) w 15 ml CH_2Cl_2 , nasycony roztwór NaHCO_3 (9 ml), aceton (50 ml), Amberlyst 15-H (180 mg). Produkt chromatografowano na żelu (40 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 925 mg (76%) diketonu **16**.

4.29. Ogólny przepis na cyklizację 1,5-diketonów.

Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu diketonu w THF dodano piroolidynę i mieszanie kontynuowano przez 16 h. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano, a pozostałość chromatografowano.

4.30. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[3*a*-hydroksy-7*a*-metylo-5-oksooktahydroinden-1-ylo]-6-metylohept-5-enowego (195).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.29), podanego wyżej, stosując: diketon **16** (2.76 g, 7.26 mmol), THF (60 ml), pirolidyna (6.0 ml, 0.07 mol). Produkt chromatografowano na żelu (90 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Uzyskano 442 mg (16%) substratu **16** oraz 2.04g (74%) ketolu **195**.

^1H NMR (200 MHz): 5.04 (tq, 1H, $J_{23,24}=7.0$, $J_{24,26}=1.3$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 2.62-1.36 (m, 16H) nałożony na 1.64 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.54 (s, 3H, C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 0.97 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

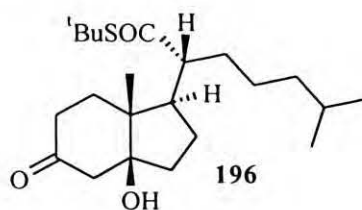
^{13}C NMR (50 MHz): 211.4 ($\text{C}_9\text{-O}$), 204.0 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 132.1 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 123.5 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 84.3 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 55.6 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 51.1 (C-2), 48.3 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 45.4 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 43.3 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 36.9 (C-2), 36.2 (C-2), 32.6 (C-2), 31.6 (C-2), 29.5 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 25.6 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 25.2 (C-2), 24.0 (C-2), 17.6 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 16.3 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 380 (M^+ , 0.3), 362 (0.9), 323 (1.4), 306 (10), 298 (22), 290 (16), 280 (63), 273 (18), 255 (8), 245 (19), 224 (100), 208 (40), 191 (55), 190 (57), 187 (19), 177 (20), 163 (17), 149 (83), 133 (13), 123 (18), 107 (12), 95 (19), 82 (63), 69 (25), 57 (25).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M-C}_4\text{H}_9$) $^+$ - 323.16809

Znaleziono - 323.16807

4.31. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[3*a*-hydroksy-7*a*-metylo-5-oksooktahydroinden-1-ylo]-6-metyloheptanowego (196).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.29), podanego na str. 100, stosując: diketon **189** (314 mg, 0.82 mmol), THF (7 ml), pirolidyna (0.7 ml, 8.4 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (10 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Uzyskano 47 mg (15%) substratu **189** oraz 223 mg (71%) ketolu **196**.

^1H NMR (200 MHz): 2.66-0.90 (m, 19H) nałożony na 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 0.99 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.84 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $J_{25,27}=6.6$ Hz, $\text{C}_{26,27}\text{-H}$).

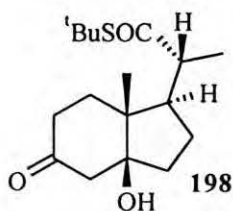
^{13}C NMR (50 MHz): 211.2 (C_9), 204.1 (C_{21}), 84.5 (C_{14}), 55.8, 51.1, 48.8, 45.5, 43.4, 38.9, 37.0, 36.3, 32.7, 31.6, 29.5 (Me_3CS), 24.3, 24.0, 22.6, 22.4, 16.3 (C_{18}).

MS EI (m/z): 382 (M^+ , 0.4), 364 (1.7), 325 (1), 317 (0.2), 311 (0.9), 308 (1.4), 293 (100), 275 (25), 265 (27), 247 (82), 229 (21), 195 (17), 189 (20), 149 (68), 107 (10), 95 (12), 81 (10), 57 (21), 43 (19).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{18}H_{29}O_3$ ($M-{}^t\text{BuS}$)⁺ - 293.20845

Znaleziono - 293.20822

4.32. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-[3*a*-hydroksy-7*a*-metylo-5-oksooktahydroinden-1-ylo]-propionowego (198).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.29), podanego na str. 100, stosując: diketon **175** (210 mg, 0.67 mmol), THF (4 ml), piperolidyna (0.4 ml, 4.8 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (7 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Uzyskano 36 mg (17%) substratu **175** oraz 153 mg (71%) ketolu **198**.

t.t.- 166.5-168.5 °C (Et₂O)

¹H NMR (200 MHz): 2.69-2.04 (m, 7H), 1.92-1.34 (m, 5H), nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 1.11 (d, 3H, $J_{20,22}$ = 6.2 Hz, C₂₂-H), 0.98 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 211.3 (C₉-O), 204.3 (C₂₁-O), 84.5 (C₁₄-O), 51.1 (C-2), 50.4 (C-1), 48.0 (Me₃CS-O), 45.4 (C₁₃-O), 43.9 (C-1), 36.9 (C-2), 36.4 (C-2), 31.9 (C-2), 29.6 (Me₃CS-3), 23.8 (C-2), 18.1 (C₂₂-3), 16.5 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 312 (M⁺, 0.6), 294 (1.6), 255 (1.2), 238 (3), 223 (56), 205 (23), 195 (3), 177 (63), 166 (7), 159 (12), 149 (100), 135 (14), 119 (12), 107 (7), 57 (19).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{17}H_{28}O_3S$ (M⁺)- 312.175917

Znaleziono - 312.17697

Analiza elementarna (dla wzoru $C_{17}H_{28}O_3S$, m.cz.= 312.18)

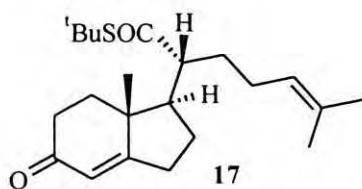
Obliczono (%) C- 65.34 H- 9.03

Znaleziono(%) C- 65.33 H- 9.31

4.33. Ogólny przepis na dehydratację hydroksysulfonów do α,β -nienasyconych enonów.

Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu ketolu w CH₂Cl₂ dodano monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego i mieszanie kontynuowano 16 h. Następnie całość odparowano a pozostałość chromatografowano.

4.34. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-(7*a*-metylo-5-okso-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-hept-5-enowego (17).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.33), podanego wyżej, stosując: ketol **195** (2.04 g, 5.4 mmol), CH₂Cl₂ (40 ml), monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (210 mg, 1.1 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (50 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Otrzymano 1.85 g (95%) enonu **17**.

t.t. = 86-87 °C (aceton)

¹H NMR (200 MHz): 5.70 (s, 1H, C₈-H), 5.05 (tq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$ Hz, $J_{24,26} = 1.4$ Hz, C₂₄-H), 2.70-1.30 (m, 14H) nałożony na 1.65 (s, 3H, C_{26 lub 27}-H), 1.55 (s, 3H, C_{26 lub 27}-H), 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 1.25 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 203.1 (C₂₁-O), 198.9 (C₉-O), 177.9 (C₁₄-O), 132.2 (C₂₅-O), 123.5 (C₂₄-1), 121.6 (C₈-1), 54.4 (C₂₀-1), 51.8 (C₁₇-1), 48.4 (Me₃C-O), 44.7 (C₁₃-O), 35.4 (C-2), 33.4 (C-2), 32.8 (C-2), 29.6 (Me₃CS-3), 28.2 (C-2), 25.7 (C-2), 25.6 (C₂₇-3), 25.3 (C-2), 17.6 (C₂₆-3), 16.4 (C₁₈-3).

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 238.0$ nm.

MS EI (*m/z*): 362 (M⁺, 2.4), 305 (4.5), 280 (32), 272 (30), 245 (8), 224 (14), 191 (100), 147 (41), 133 (41), 133 (20), 82 (32), 69 (17), 57 (16)

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₂H₃₄O₂S (M⁺)- 362.22791

Znaleziono - 362.22790

Analiza elementarna (dla wzoru C₂₂H₃₄O₂S, m.cz. = 362.554)

Obliczono (%) C- 72.88 H- 9.45

Znaleziono (%) C- 72.66 H- 9.46

Analiza rentgenostrukturalna:

Próbkę do analizy rentgenostrukturalnej przygotowano przez krystalizację **17** z acetonu w temperaturze -20 °C.

Parametry kryształu:

- grupa przestrzenna P(-1), układ jednoskośny.

- a = 10.0696(8), b = 11.2981(9), c = 11.696(1) Å, $\alpha = 63.49$ (1), $\beta = 85.698$ (5) $\gamma = 66.95$ (1)°, V = 1087.6(2)Å³, Z = 2, D_{calc} = 1.104 Mg m⁻³, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.193$ mm⁻¹, F(000) = 394.

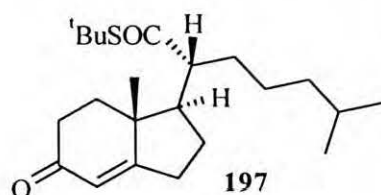
Analizę wykonano na automatycznym dyfraktometrze kołowym CAD4 (firmy Enraf-Nonius) stosując monochromatyzowane grafitem promieniowanie CuK α w zakresie θ od 4.26 do 69.9°.

Zostały uwzględnione poprawki intensywności dla współczynników Lorentza i polaryzacji oraz 6.2 % utratę intensywności trzech wzorców. W obliczeniach uwzględniono 2539 niezależnych stożków dyfrakcyjnych z $I > 3\sigma(I)$ ($R_{\text{int}} = 0.016$). Strukturę rozwiązano metodą bezpośrednią używając SHELXS86 (Sheldrick, 1985) a następnie uszczegółowiono F² używając SHELXL93 (Sheldrick, 1993).

Tabela 11. Koordynaty atomów ($\times 10^4$) oraz parametry równoważników izotropowego rozmieszczenia ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) dla 17.U(eq) jest zdefiniowane jako jedna trzecia śladu ortogonalizowanego tensora U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-385(4)	2205(4)	-975(3)	51(1)
C(2)	218(4)	2899(4)	-2252(3)	50(1)
C(3)	1868(4)	2212(4)	-2205(4)	63(1)
C(4)	2350(4)	2559(5)	-3545(4)	77(1)
C(5)	1594(5)	2178(4)	-4309(4)	79(1)
C(6)	116(5)	2273(4)	-4067(4)	72(1)
C(7)	-508(4)	2622(4)	-3138(4)	59(1)
C(8)	-1972(4)	2667(5)	-2732(4)	75(1)
C(9)	-1976(4)	2598(5)	-1402(4)	65(1)
C(10)	-319(4)	4542(4)	-2759(4)	67(1)
O(11)	2187(4)	1833(4)	-5120(3)	114(1)
C(12)	-208(3)	2561(4)	114(3)	50(1)
C(13)	1402(4)	1935(4)	597(3)	49(1)
O(14)	2180(3)	671(3)	997(3)	65(1)
S(15)	1959(1)	3266(1)	524(1)	56(1)
C(16)	3897(4)	2338(4)	1171(4)	56(1)
C(17)	4801(4)	1690(5)	337(4)	76(1)
C(18)	4122(5)	1209(5)	2550(4)	85(1)
C(19)	4263(5)	3571(5)	1078(6)	93(2)
C(20)	-1009(4)	1955(4)	1253(4)	62(1)
C(21)	-902(5)	2327(5)	2343(4)	76(1)
C(22)	-1863(5)	1909(5)	3331(4)	77(1)
C(23)	-2939(5)	2737(5)	3703(4)	72(1)
C(24)	-3421(6)	4323(6)	3202(5)	107(2)
C(25)	-3821(6)	2095(7)	4700(5)	118(2)

4.35. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-metylo-2-(7*a*-metylo-5-okso-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-heptanowego (197).



Związek otrzymano według ogólnego przepisu (4.33), podanego na str. 102, stosując: ketol **196** (221 mg, 0.61 mmol), CH_2Cl_2 (4 ml), monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego (20 mg,

0.1 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (5 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Otrzymano 198 mg (95%) enonu **197**.

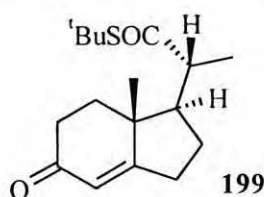
^1H NMR (200 MHz): 5.73 (s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 2.50-0.80 (m, 17H) nałożony na 1.47 (s, 9H, ^tBuS), 1.58 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.86 (d, 6H, $J_{25,26} + J_{25,27} = 6.6$ Hz, $\text{C}_{26,27}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 203.5 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 199.0 ($\text{C}_9\text{-O}$), 178.0 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 121.6 ($\text{C}_8\text{-1}$), 54.5 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 51.9 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 48.4 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 44.7 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 38.9 (C-2), 35.4 (C-2), 33.4 (C-2), 32.9 (C-2), 29.6 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 28.3 (C-2), 27.8 ($\text{C}_{25}\text{-1}$), 24.3 (C-2), 22.6 (C_{26} lub 27-3), 22.4 (C_{26} lub 27-3), 16.4 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

IR(KBr): 1673.7 (C=O) cm^{-1} .

UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 238.0$ nm.

4.36. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 2-(7*a*-metylo-5-okso-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-yl)-propionowego (**199**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.33), podanego na str. 102, stosując: ketol **198** (230 mg, 0.74 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego (20 mg, 0.1 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (5 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Otrzymano 198 mg (95%) enonu **199**.

^1H NMR (200 MHz): 5.70 (s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 2.71-1.40 (m, 10H) nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 1.16 (d, 6H, $J_{20,22} = 7.1$ Hz, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 1.11 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 203.3 ($\text{C}_{21}\text{-O}$), 199.0 ($\text{C}_9\text{-O}$), 178.0 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 121.7 ($\text{C}_8\text{-1}$), 51.9 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 49.1 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 48.0 ($\text{Me}_3\text{CS-O}$), 44.6 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 35.3 (C-2), 33.4 (C-2), 29.6 ($\text{Me}_3\text{CS-3}$), 28.2 (C-2), 25.6 ($\text{C}_{25}\text{-1}$), 18.2 ($\text{C}_{22}\text{-3}$), 16.6 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

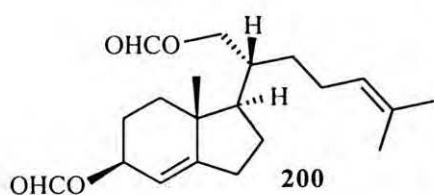
4.37. Otrzymywanie mieszanego bezwodnika mrówkowo-octowego.

Do mieszanego w temp. 0°C , w atmosferze argonu bezwodnika octowego (13 ml, 130 mmol) wkroplono kwas mrówkowy (99%, 6 ml, 159 mmol) a następnie ogrzano do temp. 60°C i utrzymywano w tej temperaturze przez 2 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej przechowywano pod argonem. Tak otrzymany odczynnik stosowano do wszystkich opisanych poniżej reakcji.

4.38. Ogólny przepis na otrzymywanie allilowych mrówczanów.

Do mieszanego w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, w atmosferze argonu roztworu enonu w CH_2Cl_2 wkroplono w ciągu 0.5 h DIBAH i mieszanie kontynuowano przez 0.5 h. W przypadku enonów **213** i **217** dodawano MeOH i wodny roztwór kwasu solnego. Natomiast enony z grupą *tert*-butylotioestrową **17** i **244** utrzymywano w temp. pokojowej 4 h i dopiero wówczas poddawano dalszej przeróbce. Produkt ekstrahowano chlorkiem metylenu, ekstrakt przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 , osuszono i zateżono. Surowy alkohol allilowy rozpuszczono w benzenie i dodano DMAP oraz mieszany bezwodnik i mieszanie kontynuowano w temp. pokojowej. 1 h. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono heksanem i wylano do wody. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą, nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 , osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano.

4.39. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 5*S*, 7*aR*, 1'*R*)-mrówczanu 1-(1-formyloksymetylo-5-metyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-olu (**200**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.38), podanego wyżej, stosując: enon **17** (457 mg, 1.26 mmol), CH_2Cl_2 (85 ml), DIBAH (1.0 M w heksanie, 5.1 ml, 5.1 mmol), metanol (8 ml), kwas solny (1.0 M wodny roztwór, 25 ml), benzen (9 ml), DMAP (10 mg, 0.08 mmol),

mieszany bezwodnik (3.0 ml). Produkt chromatografowano na żelu krzemionkowym (35 g) wymywając układem heksan-octan etylu 95:5. Otrzymano 337 mg dwumrówczanu **200** (80%).

^1H NMR (200 MHz): 8.07 (d, 2H, $J=0.9$ Hz, HCOO), 5.44 (m, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 5.24 (br. s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.05 (m, 1H, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 4.24 (ddd, 1H, $J_{21a,21b}=11.4$, $J_{21a,20}=3.9$, $J_{21a,\text{HCOO}}=0.9$ Hz, $\text{C}_{21a}\text{-H}$), 4.07 (dd, 1H, $J_{21b,21a}=11.4$, $J_{21b,20}=5.3$ Hz, $\text{C}_{21b}\text{-H}$), 2.51-1.01 (m, 14H) nałożony na 1.67 (d, 3H, $J=0.9$ Hz, C_{26} lub 27-H), 1.58 (br. s, 3H, C_{27} lub 26-H), 1.00 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 161.3 ($2\text{C}_{\text{HCOO}}\text{-1}$), 155.5 ($\text{C}_{14}\text{-0}$), 132.1 ($\text{C}_{25}\text{-0}$), 124.2 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 116.4 ($\text{C}_8\text{-1}$), 71.3 ($\text{C}_9\text{-1}$), 64.5 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 51.0 (C_{20} lub 17-1), 43.2 ($\text{C}_{13}\text{-0}$), 38.2 (C_{17} lub 20-1), 35.9 ($\text{C}\text{-2}$), 29.6 ($\text{C}\text{-2}$), 27.5 ($\text{C}\text{-2}$), 25.9 ($\text{C}\text{-2}$), 25.8 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 25.4 ($\text{C}\text{-2}$), 24.9 ($\text{C}\text{-2}$), 17.8 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 17.7 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 334 ($\text{M}^+ 12$), 288 (65), 242 (63), 229 (43), 199 (95), 131 (100), 105 (85), 91 (93).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (M^+) - 334.2144

Znaleziono - 334.2146

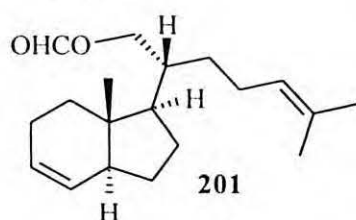
4.40. Ogólny przepis na hydrogenolizę allilowych mrówczanów w dioksanie.

Do mieszanego w temp. pokojowej, w atmosferze argonu roztworu Pd(OAc)₂ w dioksanie dodano PBu₃. Po 5 min. dodano roztwór mrówczanu w dioksanie, mieszaninę ogrzano w ciągu 0.5 h do temperatury 65 °C i utrzymywano w tej temperaturze 1-2 h do zaniku substratu według TLC. Mieszaninę ochłodzono, odparowano a pozostałość rozpuszczono i przesączono przez żel.

4.41. Otrzymywanie (±)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-mrówczanu 6-metylo-2-(7*a* -metylo-2, 3, 3*a*, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-hept-5-en-1-olu (**201**) i (±)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-mrówczanu 6-metylo-2-(7*a* -metylo-2, 6, 7, 7*a*-tetrahydro-1*H*-inden-1-ylo)-hept-5-en-1-olu (**202**).

Związki otrzymywano według ogólnego przepisu (4.40), podanego wyżej, stosując: Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 0.016 mmol), dioksan (2 ml) PBu₃ (0.015 ml, 0.064 mmol), mrówczan **200** (117 mg, 0.35 mmol) w 3 ml dioksanu. Produkt przesączono przez żel krzemionkowy (5 g) eluując składem heksan-octan etylu 95:5. Otrzymano mieszaninę związków **201** i **202** (99 mg, 94%, 2:1).

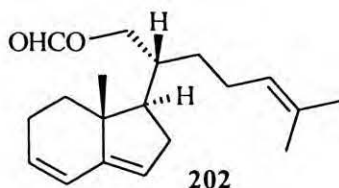
201



¹H NMR (200 MHz): 8.08 (d, 1H, $J_{\text{HCOO}, 21a} = 0.8$ Hz, HCOO), 5.57 (m, 2H, C₈ and 9-H), 5.07 (m, 1H, C₂₄-H), 4.34 (ddd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.3$, $J_{21a,20} = 3.3$, $J_{21a,\text{HCOO}} = 0.8$ Hz, C_{21a}-H), 4.13 (dd, 1H, $J_{21b,21a} = 11.3$, $J_{21b,20} = 5.3$ Hz, C_{21b}-H), 2.20-1.10 (m, 15H), 1.68 (d, 3H, $J = 0.9$ Hz, C₂₆ lub 27-H), 1.59 (br. s, 3H, C₂₇ lub 26-H), 0.71 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 161.5 (C_{HCOO}-1), 131.8 (C₂₅-0), 128.2 (C₈ lub 9-1), 126.7 (C₉ lub 8-1), 124.5 (C₂₄-1), 64.5 (C₂₁-2), 49.2 (C-1), 48.6 (C-1), 41.7 (C₁₃-0), 39.6 (C-1), 36.2 (C-2), 30.1 (C-2), 28.2 (C-2), 25.9 (C₂₆-3), 24.9 (C-2), 24.8 (C-2), 24.6 (C-2), 17.9 (C₂₇-3), 11.4 (C₁₈-3).

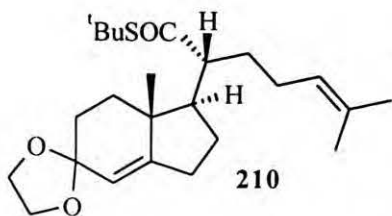
Sygnaly pochodzące od ubocznego produktu **202**:



¹H NMR (200 MHz): 6.14 (br. d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.78-5.65 (m, 1H), 5.38 (br. s, 1H), 0.90 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 147.9 (C₁₄-0), 128.7 (C-1), 123.2 (C-1), 121.3 (C-1), 51.4 (C-1), 45.2 (C₁₃-0), 37.7 (C-1), 35.1 (C-2), 23.9 (C-2), 15.9 (C₁₈-3).

4.42. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butyloвого kwasu 2-[5-([1,3]dioksolan-2-yl)-7*a*-metylo-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-yl]-6-metylohept-5-enowego (**210**).



Do roztworu enonu **17** (300 mg, 0.82 mmol) i 1,2-bis(trimetylosililoksy)etanu (0.6 ml, 3.45 mmol) w CH₂Cl₂ (5 ml) mieszanego w temp. -20 °C, w atmosferze argonu dodano triflan trimetylosililowy (0.016 ml, 0.06 mmol).

Mieszaninę ogrzano do temp. pokojowej w ciągu 1 h i mieszanie kontynuowano przez 4 h. Następnie dodano Et₃N (0.15 ml, 2 mmol), całość rozcieńczono heksanem i przesączono przez żel (0.5 g). Przesącz zatężono a pozostałość chromatografowano na dezaktywowanym żelu (25 g) wymywając układem heksan-octan etylu 95:5. Uzyskano 273 mg ketalu **210** (81%).

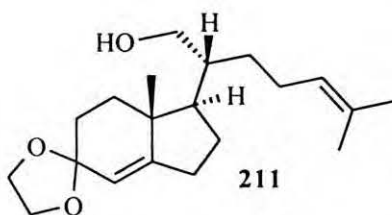
¹H NMR (200 MHz): 5.25 (br.s, 1H, C₈-H), 5.04 (m, 1H, C₂₄-H), 3.92-3.85 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.61 (td, 1H, *J*_{20,22} = 10.1, *J*_{17,20} = 4.5 Hz, C₂₀-H), 2.34-2.18 (m, 3H), 2.08-1.20 (m, 10H) nałożony na 1.64 (br.s, 3H, C₂₆ lub 27-H), 1.54 (br.s, 3H, C₂₆ lub 27-H), 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 0.99 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 203.8 (C₂₁-O), 147.9 (C₁₄-O), 131.8 (C₂₅-O), 123.9 (C₂₄-1), 120.8 (C₈-1), 109.1 (C₉-O), 64.4, 64.2 (OCH₂CH₂O-2), 54.8 (C₁₇ lub 20-1), 53.3 (C₁₇ lub 20-1), 47.8 (Me₃CS-0), 45.9 (C₁₃-O), 36.7 (C-2), 36.2 (C-2), 34.8 (C-2), 33.1 (C-2), 31.1 (C-2), 29.7 (Me₃CS-3), 25.6 (C₂₆-3), 25.3 (C-2), 17.6 (C₂₇-3), 16.2 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 406 (M⁺, 1.5), 349 (6), 324 (9), 317 (4), 289 (11), 268 (2), 251 (2.5), 235 (2), 207 (2), 193 (5), 207 (2), 193 (5), 189 (2), 145 (4), 99 (100).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₄H₃₈O₃S (M⁺) - 406.25416
Znaleziono - 406.25415.

4.43. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 7*aR*, 1'*R*)-5-([1,3]dioksolan-2-yl)-1-(1-hydroksymetylo-5-metyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-1,2, 3, 6, 7, 7*a*-heksahydroindenu (**211**).



Do mieszaney w temp. pokojowej, w atmosferze argonu zawiesiny LiAlH₄ (180 mg, 4.7 mmol) w THF (1 ml) dodano ketal **210** w THF (4 ml). Po 16 h dodano nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₄, całość rozcieńczono Et₂O i przesączono. Przesącz odparowano a

pozostałość chromatografowano na dezaktywowanym żelu (15 g) wymywając układem heksan-octan etylu 3:1. Uzyskano 177 mg ketolu **211** (83%).

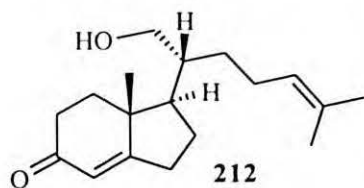
^1H NMR (200 MHz): 5.31 (br.s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.09 (m, 1H, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 4.00-3.82 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.72 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.0$, $J_{20,21} = 3.5$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Ha}$), 3.56 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.0$, $J_{20,21} = 5.6$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Hb}$), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.10-1.32 (m, 12H) nałożony na 1.66 (br.s, 3H, C_{26} lub 27-H), 1.58 (br.s, 3H, C_{26} lub 27-H), 0.95 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 147.4 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 131.4 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 124.7 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 121.8 ($\text{C}_8\text{-1}$), 109.1 ($\text{C}_9\text{-O}$), 64.4, 64.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}\text{-2}$), 62.9 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 51.7 ($\text{C}\text{-1}$), 45.8 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 40.5 ($\text{C}\text{-1}$), 37.8 ($\text{C}\text{-2}$), 36.3 ($\text{C}\text{-2}$), 35.3 ($\text{C}\text{-2}$), 31.2 ($\text{C}\text{-2}$), 29.4 ($\text{C}\text{-2}$), 25.7 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 24.5 ($\text{C}\text{-2}$), 17.8 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 15.9 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 320 (M^+ , 2.5), 302 (1.5), 290 (3.5), 277 (1), 234 (1), 220 (1.5), 193 (1), 165 (2), 99 (100), 82 (3), 55 (6).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (M^+) - 320.2351
Znaleziono - 320.2352.

4.44. Otrzymywanie (\pm)-(1R, 7aR, 1'R)-1-(1-hydroksymetylo-5-metyloheks-4-enylo)-7a-metylo-1,2, 3, 6, 7, 7a-heksahydroinden-5-onu (**212**).



Roztwór ketolu **211** (99 mg, 0.31 mmol) i $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 mg, 0.05 mmol) w acetonie (5 ml) ogrzewano w temp. wrzenia przez 3 h. Mieszaninę reakcyjną odparowano a pozostałość chromatografowano na 5 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 7:3. Uzyskano 84 mg enonu **212** (98%).

^1H NMR (200 MHz): 5.69 (br. s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 5.06 (tq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$, $J_{24,26} = 1.2$, $J_{24,27} = 1.2$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.63 (d, 2H, $J_{20,21} = 4.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 2.72-0.94 (m, 11H) nałożony na 1.65 (br. s, 3H, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.57 (br.s, 3H, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 1.05 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

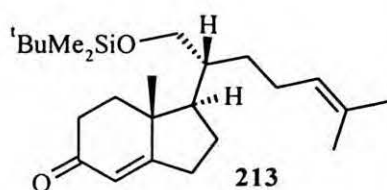
^{13}C NMR (50 MHz): 199.3 ($\text{C}_9\text{-O}$), 179.6 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 131.6 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 124.3 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 121.3 ($\text{C}_8\text{-1}$), 62.8 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 50.3 ($\text{C}_{17}\text{-1}$), 44.7 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 40.1 ($\text{C}_{20}\text{-1}$), 35.9 (2), 33.3 (2), 29.1 (2), 28.8 (2), 25.6 ($\text{C}\text{-3}$), 25.4 (2), 25.1 (2), 17.6 ($\text{C}\text{-3}$), 16.4 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

UV(EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 240.8$ nm

MS EI (m/z): 276 (M^+ , 60), 261 (35), 258 (14), 245 (27), 215 (12), 187 (19), 177 (34), 161 (20), 149 (100), 135 (36), 121 (65), 109 (56), 91 (36), 82 (74), 69 (40), 55 (28).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ - 276.2089
Znaleziono - 276.2086.

4.45. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 7*aR*, 1'*R*)-1-[1-[[(*tert*-butylo-dimetylosilil)oksy]metylo]-5-metyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-1, 2, 3, 6, 7, 7*a*-heksahydroinden-5-onu (**213**).



Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu alkoholu **212** (84 mg, 0.30 mmol), Et₃N (0.11 ml, 0.8 mmol) i DMAP (5 mg, 0.04 mmol) w CH₂Cl₂ (1 ml) dodano roztwór TBSCl (70 mg, 0.46 mmol) w CH₂Cl₂ (1 ml). Mieszanie kontynuowano przez 8 h, następnie całość wylano do wody i wyekstrahowano heksanem. Ekstrakt przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃, wodą, osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na PLC w układzie heksan-octan etylu 8:2. Uzyskano 104 mg eteru **213** (87%).

¹H NMR (200 MHz): 5.70 (br. s, 1H, C₈-H), 5.06 (tqq, 1H, $J_{23,24}=7.2$, $J_{24,26}=J_{24,27}=1.2$ Hz, C₂₄-H), 3.57 (d, 2H, $J_{20,21}=4.2$ Hz, C₂₁-H), 2.70-0.70 (m, 14H) nałożony na 1.66 (br. s, 3H, C₂₆-H), 1.57 (br. s, 3H, C₂₇-H), 1.05 (s, 3H, C₁₈-H), 0.85 (s, 9H, ^tBuSi), 0.01 (s, 3H, MeSi), 0.00 (s, 3H, MeSi).

¹³C NMR (50 MHz): 199.1 (C₉-O), 179.5 (C₁₄-O), 131.3 (C₂₅-O), 124.5 (C₂₄-1), 121.4 (C₈-1), 62.9 (C₂₁-2), 50.4 (C₁₇-1), 44.8 (C₁₃-O), 40.3 (C₂₀-1), 36.1 (C-2), 33.4 (C-2), 29.2 (C-2), 28.8 (C-2), 25.8 (C-3), 25.6 (Me₃CSi-3), 25.3 (2C-2), 18.1 (Me₃CSi-0), 17.6 (C-3), 16.4 (C₁₈-3), -5.5 (MeSi-3), -5.6 (MeSi).

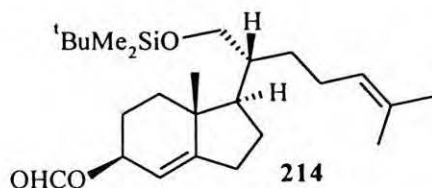
UV(EtOH) $\lambda_{\max}=239.4$ nm

MS EI (*m/z*): 390 (M⁺, 10), 373 (2.5), 333 (100), 289 (2.5), 258 (10), 241 (49), 223 (12), 215 (9), 199 (9), 185 (57), 171 (15), 148 (25), 131 (55), 121 (12), 107 (33), 95 (20), 82 (17), 75 (50), 69 (25), 55 (9).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₄H₄₂O₂Si(M⁺) - 390.2954.

Znaleziono - 390.2955.

4.46. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 5*S*, 7*aR*, 1'*R*)-mrówczanu 1-[1-[[(*tert*-butylo-dimetylosilil)oksy]metylo]-5-metyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-olu (**214**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.38), podanego na str. 106, stosując: enon **213** (180 mg, 0.46 mmol), CH₂Cl₂ (14 ml), DIBAH (1.0 M w heksanie, 0.7 ml, 0.7 mmol), metanol (0.25 ml), kwas solny (1.0 M wodny roztwór, 10 ml), benzen (11 ml), DMAP (4 mg,

0.08 mmol), mieszany bezwodnik (0.2 ml). Produkt chromatografowano na dezaktywowanym żelu (10g) wymywając układem heksan-octan etylu 98:2. Otrzymano 178 mg mrówczanu **214** (92%).

^1H NMR (200 MHz): 8.09 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, HCOO), 5.53-5.40 (m, 1H, C₉-H), 5.22 (br.s, 1H, C₈-H), 5.08 (tqq, 1H, $J_{23,24}=7.0$, $J_{24,26}=1.2$, $J_{24,27}=1.2$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $J_{21a,21b}=10.1$, $J_{20,21a}=3.8$ Hz, C₂₁-Ha), 3.55 (dd, 1H, $J_{21a,21b}=10.1$, $J_{20,21b}=3.9$ Hz, C₂₁-Hb), 2.50-1.1 (m, 11H), 1.68 (d, 3H, $J_{24,26}=1.2$ Hz, C₂₆-H), 1.59 (br. s, 3H, C₂₇-H), 0.98 (s, 3H, C₁₈-H), 0.88 (s, 9H, ^tBuSi), 0.03 (s, 3H, MeSi), 0.02 (s, 3H, MeSi).

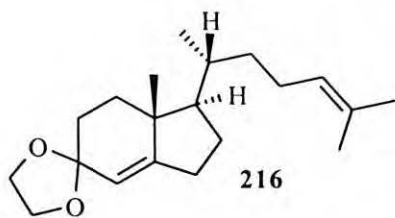
^{13}C NMR (50 MHz): 161.2 (C_{HCOO}-1), 156.3 (C₁₄-0), 131.1 (C₂₅-0), 124.8 (C₂₄-1), 115.6 (C₈-1), 71.5 (C₉-1), 62.7 (C-2), 50.5 (C-1), 43.0 (C₁₃-0), 41.1 (C-1), 35.7 (C-2), 29.1 (C-2), 27.5 (C-2), 25.9 (Me₃CSi-3), 25.7 (C-3), 25.5 (C-2), 25.3 (C-2), 25.2 (C-2), 18.2 (Me₃C_{Si}-0), 17.6 (C-3), -5.4 (MeSi-3), -5.5 (Me-Si).

MS EI (m/z): 420 (M⁺, 1.6), 205 (0.4), 374 (27), 363 (23), 333 (3), 317 (61), 299 (3), 228 (3), 242 (63), 229 (28), 214 (7), 199 (28), 185 (28), 171 (33), 157 (39), 145 (57), 131 (100), 117 (67), 105 (62), 91 (38), 75 (73), 69 (43), 55 (15).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₅H₄₄O₃Si (M⁺) - 420.30597

Znaleziono - 420.3060.

4.47. Otrzymywanie (±)-(1R, 7aR, 1'R)-1-(1,5-dimetyloheks-4-enylo)-5-([1,3]dioksolan-2-yl)-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydroinden-5-onu (**216**).



Do mieszanego w temp. 5 °C roztworu ketolu **211** (185 mg, 0.58 mmol), Et₃N (0.32 ml, 2.3 mmol) i DMAP (7 mg, 0.05 mmol) w suchym CH₂Cl₂ (5 ml) dodano TsCl (227 mg, 1.19 mmol). Po 16 h (w temperaturze 5 °C) mieszaninę wylano do wody z lodem i wyekstrahowano Et₂O. Ekstrakt przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ i wodą,

osuszono i zateżono. Otrzymano surowy tosylian, który rozpuszczono w THF (7 ml) i wkroplono do mieszaney w temp. pokojowej, w atmosferze argonu, zawiesiny LAH (130 mg, 3.3 mmol) w THF (2 ml). Mieszanie kontynuowano przez 16 h, następnie dodano nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₄ i całość przesączono a przesącz zateżono. Pozostałość chromatografowano na 10g dezaktywowanego żelu wymywając układem heksan-octan etylu 97:3. Uzyskano 125 mg ketalu **216** (71%) oraz 28 mg substratu **211** (15%).

^1H NMR (200 MHz): 5.29 (br.s, 1H, C₈-H), 5.08 (m, 1H, C₂₄-H), 3.96-3.91 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.08-1.32 (m, 9H) nałożony na 1.67 (d, 3H, $J_{24,26}$ = 1.2 Hz, C₂₆-H), 1.59 (br. s, 3H, C₂₇-H), 1.22-0.82 (m, 2H), 0.95 (s, 3H, C₁₈-H), 0.94 (d, 3H, $J_{20,21}$ = 6.2 Hz, C₂₁-H).

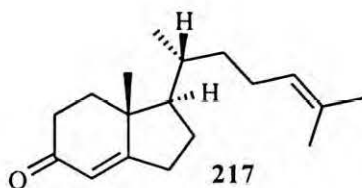
^{13}C NMR(50 MHz): 147.6 (C₁₄-0), 130.9 (C₂₅0), 125.1 (C₂₄1), 121.7 (C₈-1), 109.2 (C₉-0), 64.5, 64.3 (OCH₂CH₂O-2), 57.8 (C-1), 46.0 (C₁₃-0), 38.2 (C-2), 36.4 (C-2), 35.9 (C-2C2), 33.7 (C₂₀-1), 31.4 (C-2), 25.7 (C₂₆-3), 24.6 (C-2), 18.9 (C₂₁-3), 17.6 (C₂₇-3), 15.7 (C₁₈-3).

MS EI (m/z): 304 (M⁺, 4), 261 (1), 222 (2), 99 (100), 82 (3), 69 (4), 55 (10).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₀H₃₂O₂ (M⁺) - 304.24023.

Znaleziono - 304.23989.

4.48. Otrzymywanie (±)-(1R, 7aR, 1'R)-1-[1,5-dimetyloheks-4-enylo]-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydroinden-5-onu (217).



Roztwór ketalu **216** (117 mg, 0.39 mmol) i TsOH·H₂O (10 mg, 0.05 mmol) ogrzewano w acetonie (7 ml) w temp. wrzenia przez 3 h. Następnie mieszaninę odparowano, a pozostałość chromatografowano na 10 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 93:7. Uzyskano 70 mg enonu **217** (90%).

^1H NMR (200 MHz): 5.68 (br. s, 1H, C₈-H), 5.04 (tq, 1H, $J_{23,24}$ = 7.0, $J_{24,26}$ = 1.2, $J_{24,27}$ = 1.2 Hz, C₂₄-H), 2.68-2.34 (m, 5H), 2.30-1.26 (m, 7H), 1.64 (d, 3H, $J_{24,26}$ = 1.2 Hz, C₂₆-H), 1.56 (br. s, 3H, C₂₇-H), 1.22-0.82 (m, 2H), 1.04 (s, 3H, C₁₈-H), 0.94 (d, 3H, $J_{20,21}$ = 6.3 Hz, C₂₁-H).

^{13}C NMR (50 MHz): 198.9 (C₉-0), 179.6 (C₁₄-0), 131.2 (C₂₅-0), 124.5 (C₂₄-1), 121.3 (C₈-1), 55.7 (C₁₇-1), 44.9 (C₁₃-0), 37.0 (2), 35.5 (2), 34.0 (C₂₀-1), 33.4 (2), 28.7 (2), 26.6 (2), 25.6 (C-3), 24.5 (2), 18.6 (C₂₁-3), 17.5 (C-3), 16.1 (C₁₈).

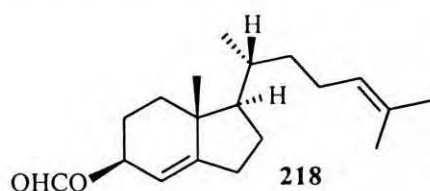
MS EI (m/z): 260 (M⁺, 100), 245 (35), 218 (35), 203 (8), 189 (13), 175 (92), 161 (25), 149 (92), 137 (39), 124 (68), 107 (32), 91 (30), 69 (65), 55 (32).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₈H₂₈O (M⁺) - 260.21401.

Znaleziono - 260.21385.

Opisano¹¹⁰: ^1H NMR (400 MHz): 5.74 (br. s, 1H), 5.04 (tq, 1H, J = 7.5, J = 1 Hz), 2.62 (d_{AB}dt, 1H, J = 10, J = 5.5, J = 1 Hz), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25 (ddd, 1H, J = 8, J = 3, J = 1 Hz), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.60-1.39 (m, 4H), 1.20-1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H, C₁₈-H), 0.94 (d, 3H, $J_{20,21}$ = 6 Hz, C₂₁-H).

4.49. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 5*S*, 7*aR*, 1'*R*)-mrówczanu 1-(1,5-dimetyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-olu (**218**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.38), podanego na str. 106, stosując: enon **217** (100 mg, 0.38 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml), DIBAH (1.0 M w heksanie, 0.6 ml, 0.6 mmol), metanol (0.25 ml), kwas solny (1.0 M wodny roztwór, 5 ml), benzen (5 ml), DMAP (4 mg, 0.08

mmol), mieszany bezwodnik (0.18 ml). Produkt chromatografowano na dezaktywowanym żelu (10g) wymywając układem heksan-octan etylu 98:2. Otrzymano 86 mg mrówczanu **218** (77%).

¹H NMR (200 MHz): 8.08 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, HCOO), 5.52-5.39 (m, 1H, C₉-H), 5.22 (br.s, 1H, C₈-H), 5.07 (tqq, 1H, *J*_{23,24} = 7.0, *J*_{24,26} = 1.2, *J*_{24,27} = 1.2 Hz, C₂₄-H), 2.48-0.86 (m, 14H) nałożony na 1.68 (br.s, 3H, C₂₆-H), 1.59 (br.s, 3H, C₂₇-H), 0.98 (s, 3H, C₁₈-H), 0.94 (d, 3H, *J*_{20,21} = 6.8 Hz, C₂₁-H).

¹³C NMR (50 MHz): 161.1 (C_{HCOO}-1), 156.4 (C₁₄-0), 131.1 (C₂₅-0), 124.9 (C₂₄-1), 115.6 (C₈-1), 71.5 (C₉-1), 56.1 (C₁₇-1), 43.2 (C₁₃-0), 36.7 (C-2), 35.6 (C-2), 34.7 (C₂₀-1), 27.5 (C-2), 26.6 (C-2), 25.6 (C-3), 25.4 (C-2), 24.6 (C-2), 18.5 (C₂₁-3), 17.7 (C-3), 17.4 (C-3).

MS EI (*m/z*): 290 (M⁺, 33), 275 (36), 244 (43), 229 (22), 201 (12), 173 (29), 159 (100), 145 (19), 133 (67), 117 (41), 105 (61), 91 (53), 81 (21), 69 (28).

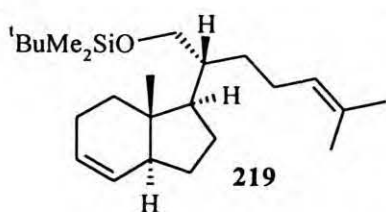
MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₉H₃₀O₂ (M⁺) - 290.22458.

Znaleziono - 290.22423.

4.50. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-eteru *tert*-butyldimetylosililowego 6-metylo-2-(7*a* -metylo-2, 3, 3*a*, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-hept-5-en-1-olu (**219**) i (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-eteru *tert*-butyldimetylosililowego 6-metylo-2-(7*a* -metylo-2, 6, 7, 7*a*-tetrahydro-1*H*-inden-1-ylo)-hept-5-en-1-olu (**220**).

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.40), podanego na str. 107, stosując: Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 0.013 mmol), dioksan (0.5 ml) PBU₃ (0.012 ml, 0.048 mmol), mrówczan **214** (99 mg, 0.24 mmol) w 3 ml dioksanu. Produkt przesączono przez żel krzemionkowy (5 g) eluując składem heksan-octan etylu 95:5. Przesącz zateżono a pozostałość (87 mg) chromatografowano na 30 g żelu krzemionkowego PF₂₅₄₊₃₆₆ (5-40μm) wymywając heksanem. Otrzymano 55 mg monoenu **219** (62%) i 27 mg dienu **220** (31%).

219



^1H NMR (200 MHz): 5.65- 5.48 (m, 2H, $\text{C}_{8\text{and}9}\text{-H}$), 5.10 (tqq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$ Hz, $J_{24,26} = J_{24,27} = 1.2$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.68 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 10.0$ Hz, $J_{20,21a} = 3.1$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Ha}$), 3.59 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 10.0$, $J_{20,21b} = 4.4$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Hb}$), 2.18-1.10 (m, 15H) nałożony na 1.69 (d, 3H, $J_{24,26} = 1.2$ Hz, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.61 (d, 3H,

$J_{24,27} = 1.2$ Hz, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 0.89 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0.69 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.04 (s, 3H, MeSi), 0.03 (s, 3H, MeSi).

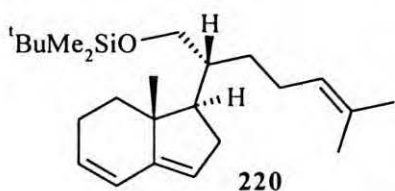
^{13}C NMR (50 MHz): 130.8 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 128.5 ($\text{C}_{8\text{ lub }9}\text{-1}$), 126.4 ($\text{C}_{8\text{ lub }9}\text{-1}$), 125.2 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 62.8 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 48.9 (C-1), 48.5 (C-1), 42.7 ($\text{C}_{13}\text{-1}$), 41.6 (C-0), 36.3 (C-2), 29.7 (C-2), 27.7 (C-2), 26.0 ($\text{Me}_3\text{CSi-3}$), 25.7 (C-3), 25.1 (C-2), 24.8 (C-2), 24.5 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_3\text{CSi-0}$), 17.7 (C-3), 11.3 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), -5.3 (MeSi), -5.4 (MeSi).

MS EI (m/z): 376 (M^+ , 4), 361 (1), 319 (100), 301 (5), 281 (36), 243 (65), 133 (77), 75 (60).

MS EI HR Obliczono dla wzoru - $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{OSi}$ (M^+) - 376.3161

Znaleziono - 376.3159

220



^1H NMR (200 MHz): 6.16 (dd, 1H, $J = 9.4$, $J = 1.3$ Hz), 5.77-5.55 (m, 1H), 5.39 (br. s, 1H), 5.11 (tqq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$, $J_{24,26} = 1.2$, $J_{24,27} = 1.2$ Hz, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 3.69 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 10.0$, $J_{20,21a} = 3.6$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Ha}$), 3.57 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 10.0$, $J_{20,21b} = 5.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Hb}$), 2.42-1.18 (m, 12H) nałożony na 1.69 (br. s,

3H, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 1.61 (br. s, 3H, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 0.89 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$), 0.88 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 0.05 (s, 3H, MeSi), 0.04 (s, 3H, MeSi).

^{13}C NMR (50 MHz): 148.0 ($\text{C}_{14}\text{-O}$), 131.0 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 128.5 (C-1), 125.2 ($\text{C}_{24}\text{-1}$), 123.3 (C-1), 121.6 (C-1), 62.9 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 51.2 (C-1), 45.2 ($\text{C}_{13}\text{-0}$), 40.8 (C-1), 36.2 (C-2), 34.9 (C-2), 29.8 (C-2), 26.0 ($\text{Me}_3\text{CSi-3}$), 25.8 (C-3), 25.0 (C-2), 23.9 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_3\text{CSi-0}$), 17.8 (C-3), 16.0 ($\text{C}_{18}\text{-3}$), -5.3 (MeSi-3), -5.4 (MeSi-3).

UV(EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 236.6$ nm

MS EI (m/z): 374 (M^+ , 17), 359 (5), 317 (93), 281 (7), 242 (78), 229 (42), 199 (25), 185 (29), 171 (36), 157 (40), 145 (64), 132 (93), 117 (57), 91 (37), 75 (100), 55 (23).

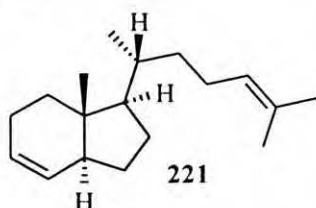
MS EI HR Obliczono dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{OSi}$ (M^+) - 374.30049

Znaleziono - 374.30048

4.51. Otrzymywanie(\pm)-(1*R*, 3*aS*, 7*aR*, 1'*R*)-1-(1,5-dimetyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-2, 3, 3*a*, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-indenu (**221**) i (\pm)-(1*R*, 7*aR*, 1'*R*)-1-(1,5-dimetyloheks-4-enylo)-7*a*-metylo-2, 6, 7, 7*a*-tetrahydro-1*H*-indenu (**222**).

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.40), podanego na str. 107, stosując: Pd(OAc)₂ (2.7 mg, 0.012 mmol), dioksan (0.5 ml) PBU₃ (0.011 ml, 0.044 mmol), mrówczan **218** (63 mg, 0.22 mmol) w 2.5 ml dioksanu. Produkt przesączono przez żel krzemionkowy (5 g) eluując składem heksan-octan etylu 95:5. Przesącz zateżono a pozostałość (51 mg) chromatografowano na 20 g żelu w heksanie. Otrzymano 34 mg monoenu **221** (64%) i 16 mg dienu **222** (30%).

221



¹H NMR (200 MHz): 5.65-5.49 (m, 2H, C_{8and9}-H), 5.10 (tqq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$, $J_{24,26} = J_{24,27} = 1.2$ Hz), 2.16-0.84 (m, 15H), 1.69 (d, 3H, $J_{24,26} = 1.2$ Hz, C₂₆-H), 1.61 (br. s, 3H, C₂₇-H), 0.96 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.5$ Hz, C₂₁-H), 0.69 (s, 3H, C₁₈-H).

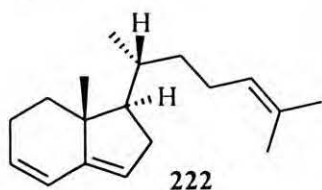
¹³C NMR(50 MHz) δ : 130.9 (C₂₅-O), 128.5 (C-1), 126.5 (C-1), 125.2 (C₂₄-1), 54.6 (C₁₇-1), 48.6 (C₁₄-1), 41.8 (C₁₃-0), 36.7 (2), 36.1 (2), 36.0 (C₂₀-1), 28.5 (2), 25.7 (C-3), 24.9 (2), 24.8 (2), 24.4 (2), 18.7 (C₂₁-3), 17.6 (C-3), 10.9 (C₁₈-3).

MS (*m/z*): 246 (M⁺, 29), 23 (10), 205 (20), 189 (4), 175 (23), 162 (53), 147 (13), 135 (100), 120 (67), 107 (47), 93 (92), 79 (70), 69 (85), 55 (62).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₁₈H₃₀ (M⁺) - 246.2347

Znaleziono - 246.2343.

222



¹H NMR (200 MHz): 6.15 (dd, 1H, $J = 9.7$, $J = 2.3$ Hz), 5.76-5.65 (m, 1H), 5.36 (br. s, 1H), 5.11 (tqq, 1H, $J_{23,24} = 7.0$, $J_{24,26} = 1.2$, $J_{24,27} = 1.2$ Hz, C₂₄-H), 2.45-0.78 (m, 12H) nałożony na 1.69 (d, 3H, $J_{24,26} = 1.2$ Hz, C₂₆-H), 1.62 (br. s, 3H, C₂₇-H), 0.97 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.1$ Hz, C₂₁-H), 0.89 (s, 3H, C₁₈-H).

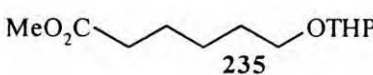
¹³C NMR (50 MHz): 148.0 (C₁₄-0), 131.0 (C₂₅-0), 128.4 (C-1), 125.1 (C₂₄-1), 123.2 (C-1), 121.4 (C-1), 57.1 (C-1), 45.3 (C₁₃-0), 36.4 (C-2), 36.1 (C-2), 35.5 (C-2), 33.9 (C-1), 25.7 (C-3), 24.7 (C-2), 23.8 (C-2), 18.8 (C-3), 17.6 (C-3), 15.5 (C₁₈-3).

UV(EtOH) $\lambda_{max} = 236.6$ nm

MS EI (*m/z*): 244 (M⁺, 37), 229 (13), 215 (2), 201 (5), 187 (3), 173 (28), 159 (100), 145 (18), 133 (50), 117 (30), 105 (35), 91 (30), 82 (13), 69 (15), 55 (11).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{18}H_{28}$ (M^+) - 244.2191
Znaleziono - 244.2343.

4.52. Otrzymywanie estru metylowego kwasu 6-(tetrahydropiran-2-yloksy)-heksanowego (235).

 Do roztworu estru metylowego kwasu 6-hydroksyheksanowego (234) (36.0 g, 0.25 mol) (otrzymanego według metody literaturowej¹¹³) w CH_2Cl_2 (100 ml) dodano żywicę Amberlyst 15H (200 mg) i zawiesinę mieszano energicznie w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu. Dodano w ciągu 2 h dihydropiran (95%, 28.5 ml, 0.31 mol) i mieszanie kontynuowano przez 16 h. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono heksanem (60 ml) i przesączono. Przesącz zateżono, a pozostałość destylowano zbierając frakcję 116 -118°C/3 Torr. Uzyskano 55.8 g (98%) produktu 235.

1H NMR (200 MHz): 4.49 (dd, 1H, $J_{2',3'a} = 4.2$, $J_{2',3'b} = 2.8$ Hz, $C_{2'}-H$); 3.85-3.54 (m, 2H, $C_{6 \text{ lub } 6'}$ -H) nałożony na 3.59 (s, 3H, MeO), 3.48-3.22 (m, 2H, $C_{6 \text{ lub } 6'}$ -H), 2.26 (t, 2H, $J_{2,3} = 7.1$ Hz, C_2-H), 1.86-1.22 (m, 12H).

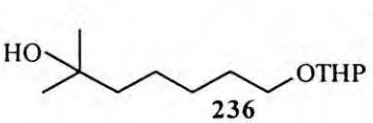
^{13}C NMR (50 MHz): 173.9 (C_1-0), 98.7 ($C_{2'}-1$), 67.1 ($C_{6 \text{ lub } 6'}$ -2), 62.1 ($C_{6 \text{ lub } 6'}$ -2), 51.3 (MeO-3), 33.8 (C-2), 30.6 (C-2), 29.2 (C-2), 25.7 (C-2), 25.3 (C-2), 24.6 (C-2), 19.5 (C-2).

MS EI (m/z): 145 (10), 129 (55), 115 (19), 101 (42), 97 (77), 85 (100), 69 (57).

LSIMS (m/z): 253 ($(M+Na)^+$, 7), 231 ($(M+H)^+$, 15), 147 (34), 137 (6), 129 (25), 114 (3), 100 (9), 96 (10), 83 (100).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru $C_{12}H_{23}O_4$ ($M+H$)⁺ - 231.15963
Znaleziono - 231,159658

4.53. Otrzymywanie 2-metylo-7-tetrahydropiran-2-yloksyheptan-2-olu (236).

 Do mieszanego w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu roztworu MeMgI (sporządzonego z MeI (45 ml, 0.72 mol) i Mg (19.5g, 0.8 mol) w Et_2O (500 ml) dodano w ciągu 20 min. (tak aby mieszanina reakcyjna łagodnie wrzała) ester 235 (53.1 g, 0.23 mol) w Et_2O (200 ml). Po wkropleniu estru całość ogrzewano w temp. wrzenia 0.5 h a następnie po ochłodzeniu do temp. pokojowej, dodano nasyconego wodnego roztworu NH_4Cl . Warstwę organiczną oddzielono, przemyto dwukrotnie wodą, osuszono i zateżono. Otrzymano 53.0 g (100%) produktu 236.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 4.40 (t, 1H, $J_{2,3}=3.2$ Hz, $\text{C}_{1\text{-}}\text{H}$), 3.76-3.46 (m, 2H, $\text{C}_{7\text{ lub }6\text{-}}\text{H}$), 3.36-3.12 (m, 2H, $\text{C}_{7\text{ lub }6\text{-}}\text{H}$), 1.74-0.92 (m, 14H) nałożony na 1.01 (s, 6H, $\text{C}_{1\text{ i }8\text{-}}\text{H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 98.2 ($\text{C}_{2\text{-}}\text{-}1$), 70.1 ($\text{C}_6\text{-}0$), 67.1 ($\text{C}_{7\text{ lub }2\text{-}}\text{-}2$), 61.6 ($\text{C}_{7\text{ lub }2\text{-}}\text{-}$), 43.6 ($\text{C}\text{-}2$), 30.3 ($\text{C}\text{-}2$), 29.3 ($\text{C}\text{-}2$), 28.8 ($\text{C}_{1\text{ i }8\text{-}}\text{-}3$), 26.5 ($\text{C}\text{-}2$), 25.1 ($\text{C}\text{-}2$), 23.8 ($\text{C}\text{-}2$), 19.1 ($\text{C}\text{-}2$).

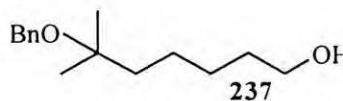
MS EI (m/z): 131 (3), 111 (14), 101 (20), 85 (100), 69 (39), 59 (20).

LSIMS (m/z): 253 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 3), 231 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 8), 213 ($(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$, 5), 147 (6), 136 (4), 129 (10), 110 (9), 110 (12), 83 (100).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H})^+$ - 231.196020

Znaleziono - 231.1960083

4.54. Otrzymywanie 6-benzyloksi-6-metyloheptanolu (237).



Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu alkoholu **236** (53.0, 0.23 mol) w mieszaninie THF (500 ml) i HMPA (16 ml) dodano NaH (50% zawiesina w oleju) (14.1 g, 0.31 mol) oraz bromek benzylu (34 ml, 0.29 mol) i całość ogrzewano w temp. wrzenia 3 h. Następnie dodano MeOH (15 ml) i mieszanie kontynuowano 15 min. Mieszaninę ochłodzono do temp. pokojowej, wylano do wody i wyekstrahowano heksanem. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto 3% wodnym roztworem HCl, wodą, osuszono i zateżono. Pozostałość rozpuszczono w MeOH (450 ml), dodano PPTS (1.0 g, mmol) i mieszaninę ogrzewano 4 h w temp. wrzenia. Następnie dodano pirydynę (1ml) i rozpuszczalnik reakcyjną odparowano. Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie heksan-octan etylu (7:3) i przesączono przez żel krzemionkowy (6 g). Przesącz zateżono, a pozostałość chromatografowano na żelu (250 g) wymywając układem heksan-octan etylu 8 : 2. Otrzymano 53.9 g produktu **237** (99%).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 7.36-7.15 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 4.38 (s, 2H, CH_2Ph), 3.51 (t, 2H, $J_{1,2}=6.4$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.62-1.12 (m, 8H), 1.22 (s, 6H, $\text{C}_{7\text{ i }8\text{-}}\text{H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 139.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-}0$), 128.0 ($\text{C}_o\text{-}1$), 127.1 ($\text{C}_m\text{-}1$), 126.9 ($\text{C}_p\text{-}1$), 75.1 ($\text{C}_6\text{-}0$), 63.4 (C_1 lub $\text{PhCH}_2\text{-}2$), 62.4 (C_1 lub $\text{PhCH}_2\text{-}2$), 40.3 ($\text{C}\text{-}2$), 32.5 ($\text{C}\text{-}2$), 26.2 ($\text{C}\text{-}2$), 25.5 ($\text{C}_{7\text{ i }8\text{-}}\text{-}3$), 23.6 ($\text{C}\text{-}2$).

pochodna 3,5-dinitrobenzoesan:

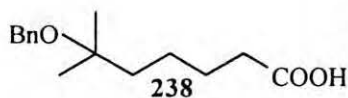
t.t.= 93°C (heksan)

Analiza elementarna:

Obliczono dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$ - C - 61.38%, H - 6.09%

Znaleziono C- 61.37%, H - 6.07%

4.55. Otrzymywanie kwasu 6-benzyloksi-6-metyloheptanowego (238).



Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu alkoholu **237** (53.9 g, 0.23 mol) w acetonie (500 ml) dodawano powoli odczynnik Jonesa (2.67 M) (67 ml, 0.18 mol), aż do trwałego

zabarwienia roztworu. Następnie mieszaninę wylano do wody i wyekstrahowano heksanem. Warstwę organiczną wyekstrahowano trzykrotnie 5% wodnym roztworem NaOH. Połączone warstwy wodne zakwaszono 5% roztworem H₂SO₄ i wyekstrahowano heksanem. Ekstrakt przemyto wodą, osuszono i zateżono. Uzyskano 48.5 g (85%) kwasu **238**.

Rutynowo kwas **238** otrzymywano z surowego alkoholu **237**.

¹H NMR (TMS)(200 MHz): 7.35-7.15 (m, 5H, H_{aromat.}), 4.39 (s, 2H, PhCH₂), 2.34 (t, J_{2,3} = 7.1 Hz, C₂-H), 1.72-1.10 (m, 6H) nałożony na 1.23 (s, 6H, C_{7i8}-H).

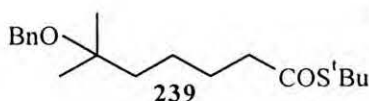
¹³C NMR (50 MHz): 179.9 (C₁-O), 139.7 (C_{ipso}-O), 128.1 (C_o-1), 127.2 (C_m-1), 127.0 (C_p-1), 75.1 (C₆-O), 63.6 (PhCH₂-2), 40.1 (C-2), 34.0 (C-2), 25.5 (C_{7i8}-3), 25.1 (C-2), 23.3 (C-2).

LSIMS (*m/z*): 295 ((M-H+2Na)⁺, 100), 273 ((M+Na)⁺, 93), 205 (78), 183 (82), 143b (40), 125 (17), 91 (45).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru C₁₅H₂₂O₃Na - 273.146665

Znaleziono - 273.146066

4.56. Otrzymywanie tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-benzyloksy-6-metyloheptanowego (**239**).



Do mieszaney w temp. 5°C, w atmosferze argonu zawiesiny soli potasowej kwasu **238** (otrzymanej przez zobojętnienie metanolewego roztworu kwasu **238** za pomocą KOH wobec

fenoloftaleiny, odparowanie i wysuszenie pozostałości) (37.5 g, 0.13 mol) w benzenie (500 ml) dodano powoli chlorek oksalilu (14.0 ml, 0.16 mol). Po zakończeniu burzliwego wydzielania gazu mieszaninę ogrzano do temp. pokojowej, a po około 1 h ogrzewano do wrzenia i utrzymywano w tej temp. przez 20 min. Całość ochłodzono i odparowano. Do pozostałości dodano w temp. 0 °C, w atmosferze argonu mieszaninę ^tBuSH (14.6 ml, 0.13 mol) i Et₃N (19 ml, 0.14 mol) w CH₂Cl₂ (250 ml). Mieszaninie pozwolono ogrzać się do temp. pokojowej (ca 0.5 h) i mieszanie kontynuowano 16 h. Następnie całość rozcieńczono heksanem (300 ml) i wylano do 5% wodnego roztworu HCl. Warstwę organiczną oddzielono przemyto wodą, osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na żelu (200 g) w układach heksan, heksan - octan etylu 96:4. Otrzymano 36.0 g (86%) tioestru **239**.

¹H NMR (TMS)(200 MHz): 7.37-7.15 (m, 5H, H_{aromat.}), 4.38 (s, 2H, PhCH₂), 2.45 (t, J_{2,3} = 7.1 Hz, C₂-H), 1.80-1.10 (m, 6H) nałożony na 1.44 (s, 9H, ^tBuS), 1.22 (s, 6H, C_{7i8}-H).

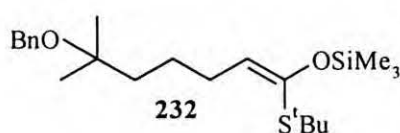
^{13}C NMR (50 MHz): 200.1 ($\text{C}_1\text{-O}$), 139.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-O}$), 128.1 ($\text{C}_\alpha\text{-1}$), 127.1 ($\text{C}_\beta\text{-1}$), 126.9 ($\text{C}_\gamma\text{-1}$), 74.9 ($\text{C}_6\text{-O}$), 63.5 ($\text{PhCH}_2\text{-2}$), 47.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$), 44.4 (C-2), 40.1 (C-2), 29.7 ($(\text{CH}_3)\text{C-3}$), 26.0 (C-2), 25.5 ($\text{C}_{7,8}\text{-3}$), 23.1 (C-2).

LSIMS (m/z): 345 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 3), 323 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 30), 233 (10), 215 (100), 159 (39), 125 (92), 91 (74).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ - 323.20448

Znaleziono - 323.20423.

4.57. Otrzymywanie 6-benzylloksy-1-(*tert*-butylosulfanylo)-1-[(trimetylosilil)oksy]-6-metylohept-1-enu (**232**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.7), podanego na str. 85, stosując: Pr_2NH (12.0 ml, 86 mmol), BuLi (1.6 M w heksanie, 54 ml, 86 mmol), THF (250 ml), tioester **239** (23.0 g, 71 mmol), TMSCl (22.5 ml, 178

mmol). Produkt rozcieńczono 1% mieszaniną trietyloaminy w heksanie (150 ml), przesączono przez dezaktywowany żel (4 g) i zateżono. Uzyskano 33.2 g (97%) acetalu ketenu **232** w postaci mieszaniny izomerów *E:Z* - 8:1.

Stosunek izomerów określono na podstawie integracji singletów $\delta = 1.38$ i $\delta = 1.35$ ppm

E:

^1H NMR (200 MHz): 7.37-7.19 (m, 5H, H_{aromat}), 5.23 (t, 1H, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.41 (s, 2H, PhCH_2), 2.21 (dt, 2H, $J_{2,3} = 7.5$, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 1.74-1.10 (m, 4H) nałożony na 1.38 (s, 9H, t-BuS), 1.24 (s, 6H, $\text{C}_{7,8}\text{-H}$), 0.23 (s, 9H, Me_3Si).

^{13}C NMR (50 MHz): 145.4 (C_1), 139.9 (C_{ipso}), 128.2 (C_α), 127.2 (C_β), 127.0 (C_γ), 120.6 (C_2), 75.1 (C_6), 63.6 (PhCH_2), 46.3 (Me_3CS), 39.9, 31.7 (Me_3CS), 29.6, 25.7 ($\text{C}_{7,8}$), 24.4, 0.3 (Me_3Si).

Z:

^1H NMR (200MHz): 2.05 (dt, 2H, $J_{2,3} = 7.0$, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 1.35 (s, 9H, t-BuS).

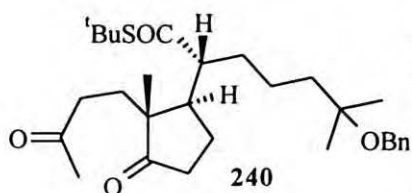
^{13}C NMR (50 MHz): 31.4 (Me_3CS), 0.7 (Me_3Si).

LSIMS (m/z): 395 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 20), 379 (3), 337 (5), 287 (28), 231 (100), 215 (12), 200 (90), 179 (15), 173 (15), 161 (30), 148 (10), 131 (20), 125 (18), 107 (12), 97 (30), 91 (64).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ - 395.244006

Znaleziono - 395.243599

4.58. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-benzyloksi-6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-2-(3-oksobutylo)-cyklopentanylo]-heptanowego (**240**).

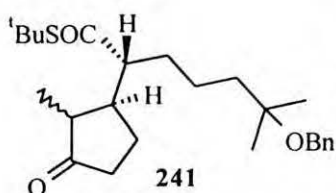


Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.26), podanego na str. 100, stosując: metylocyklopentenon **8** (1.15 ml, 11.7 mmol), TrSbCl₆ (345 mg, 0.6 mmol), CH₂Cl₂ (30 ml), acetal ketenu **232** (5.21 g, 13.2 mmol), 2-metylo-2-winylo-[1,3]dioksolan (**76**) (4.37 g, 38.3 mmol), TiCl₄ (2.52

ml, 23.0 mmol) i Ti(O^{*i*}Pr)₄ (6.3 ml, 21.3 mmol) w CH₂Cl₂ (20 ml), nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (20 ml), aceton (150 ml), Amberlyst 15-H (0.5 g). Produkt chromatografowano na żelu (85 g) w układach heksan - octan etylu 9:1, heksan - octan etylu 8:2. Uzyskano kolejno:

1. 612 mg frakcji zawierającej tioester **239**, zanieczyszczony związkiem o nieustalonej strukturze w ilości ca 15-20%.
2. 327 mg (7%) (\pm)-(2*R*, 1'*S*, 2' ξ)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-benzyloksi-6-metylo-2-(2-metylo-3-okso-cyklopentanylo)-heptanowego (**241**).
3. 288 mg (5%) (\pm)-(2*S*, 1'*R*, 2'*R*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-benzyloksi-6-metylo-2-[2-metylo-3-okso-2-(3-oksobutylo)-cyklopentanylo]-heptanowego (**242**).
4. 3.663 g (64%) diketonu **240**.

241



¹H NMR (TMS) (200 MHz): 7.36-7.17 (m, 5H, H_{aromat.}), 4.39 (s, 2H, PhCH₂), 2.54-0.98 (m, 13H) nałożony na 1.44 (s, 9H, ^{*t*}BuS), 1.23 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 1.08 (d, 3H, *J*= 6.5 Hz, C₁₈-H).

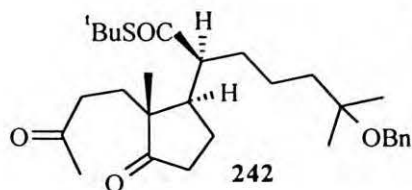
¹³C NMR (50 MHz): 219.5 (C₁₄-O), 202.6 (C₂₁-O), 139.7 (C_{ipso}-O), 128.0 (C_o-1), 127.0 (C_m-1), 126.8 (C_p-1), 74.8 (C₂₅-O), 63.4

(PhCH₂-2), 58.4 (C-1), 48.1 (C-1), 48.1 (Me₃CS-O), 46.6 (C-1), 40.4 (C-2), 36.6 (C-2), 30.3 (C-2), 29.5 (Me₃CS-3), 25.4 (C_{26 i 27}-3), 25.0 (C-2), 21.3 (C-2), 14.1 (C₁₈-3).

LSIMS (*m/z*): 441 ((M+Na)⁺, 10), 419 ((M+H)⁺, 7), 311 (35), 255 (15), 221 (35), 125 (39), 97 (100), 91 (87).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru C₂₅H₃₉O₃S (M+H)⁺ - 419.26199

Znaleziono - 419.26194



242

¹H NMR (200 MHz): 7.34-7.15 (m, 5H, H_{aromat.}), 4.38 (s, 2H, PhCH₂), 2.76-0.80 (m, 16H) nałożony na 2.07 (s, 3H,

C₈-H), 1.41 (s, 9H, ^tBuS), 1.22 (s, 6H, C_{26i27}-H), 0.98 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 221.0 (C₁₄-0), 208.0 (C₉-0), 203.2 (C₂₁-0), 139.6 (C_{ipso}-0), 128.1 (C_o-1), 127.1 (C_m-1), 126.9 (C_p-1), 74.9 (C₂₅-0), 63.5 (PhCH₂-2), 53.5 (C-1), 50.2 (C-1), 50.0 (C₁₃-0), 48.4 (Me₃CS-0), 40.5 (C-2), 37.2 (C-2), 35.4 (C-2), 32.1 (C-2), 30.0 (C₈-3), 29.4 (Me₃CS-3), 25.5 (C_{26 lub 27}-3), 25.4 (C_{26 lub 27}-3), 23.4 (C-2), 22.4 (C-2), 20.9 (C-2), 20.3 (C₁₈-3).

LSIMS (*m/z*): 511 ((M+Na)⁺, 100), 489 ((M+H)⁺, 5), 421 (5), 399 (5), 381 (25), 291 (55), 273 (15), 91 (62).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₄O₄SNa (M+Na)⁺ - 511.285802

Znaleziono - 511.28604

240

t.t.= 66-68°C (heksan)

¹H NMR (TMS) (200 MHz): 7.37-7.15 (m, 5H, H_{aromat.}), 4.41 (s, 2H, PhCH₂), 2.64-2.25 (m, 4H), 2.16-1.84 (m, 4H) nałożony na 2.08 (s, 3H, C₈-H), 1.68-1.34 (m, 8H) nałożony na 1.42 (s, 9H, ^tBuS), 1.24 (s, 6H, C_{26i27}-H), 0.99 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 221.4 (C₁₄-0), 207.6 (C₉-0), 203.3 (C₂₁-0), 139.7 (C_{ipso}-0), 128.1 (C_o-1), 127.1 (C_m-1), 126.9 (C_p-1), 74.9 (C₂₅-0), 63.5 (PhCH₂-2), 54.1 (C-1), 51.2 (C₁₃-0), 48.6 (Me₃CS-0), 43.3 (C-1), 40.7 (C-2), 38.5 (C-2), 36.5 (C-2), 32.1 (C-2), 29.7 (C₈-3), 29.4 (Me₃CS-3), 29.1 (C-2), 25.5 (C_{26 lub 27}-3), 25.4 (C_{26 lub 27}-3), 22.8 (C-2), 20.9 (C-2), 18.6 (C₁₈-3).

LSIMS (*m/z*): 511 ((M+Na)⁺, 24), 489 ((M+H)⁺, 7), 399 (6), 381 (43), 325 (5), 291 (100), 273 (22), 91 (84)

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₄O₄SNa (M+Na)⁺ - 511.2858

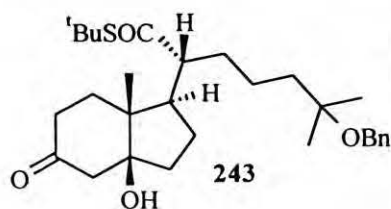
Znaleziono - 511.2860

Analiza elementarna:

Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₄O₄S - C - 71.27%, H - 9.08%

Znaleziono - C - 71.27%, H - 9.27%

4.59. Otrzymywanie (±)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-tioestru *S*-*tert*-butylowego kwasu 6-benzyloksy-2-(3*a*-hydroksy-7*a*-metylo-5-oksooktahydroinden-1-yllo)-6-metyloheptanowego (243).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.29), podanego na str. 100, stosując: diketon **240** (5.065 g, 10.3 mmol), THF (100 ml), pirolidyna (10 ml, 0.12 mol). Produkt chromatografowano na żelu (100 g) wmywając układem

heksan - octan etylu 8:2. Uzyskano: 670 mg (13%) substratu **240** oraz 3.548 (70%) hydroksyketonu **243**.

t.t.= 139°C (heksan-aceton)

¹H NMR (200 MHz): 7.37-7.16 (m, 5H, H_{aromat}), 4.39 (s, 2H, PhCH₂), 2.64-1.08 (m, 18H), nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 1.23 (s, 6H, C_{26i27}-H), 1.00 (s, 3H, C₁₈-H).

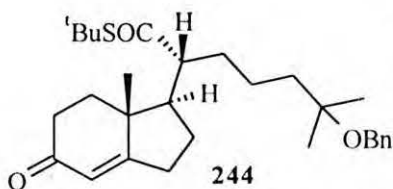
¹³C NMR (50 MHz): 211.5 (C₉-O), 204.0 (C₂₁-O), 139.7 (C_{ipso}-O), 128.1 (C_o-1), 127.1 (C_m-1), 126.9 (C_p-1), 84.3 (C₁₄-O), 74.9 (C₂₅-O), 63.5 (PhCH₂-2), 55.6 (C-1), 51.0 (C-2), 48.3 (Me₃CS-0), 45.4 (C₁₃-O), 43.3 (C-1), 40.5 (C-2), 36.9 (C-2), 36.1 (C-2), 32.9 (C-2), 31.4 (C-2), 29.4 (Me₃CS-3), 25.5 (C_{26 lub 27}-3), 25.4 (C_{26 lub 27}-3), 23.9 (C-2), 20.9 (C-2), 16.3 (C₁₈-3).

Analiza elementarna:

Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₄O₄S - C - 71.27%, H - 9.08%

Znaleziono - C - 71.19%, H - 8.97%

4.60. Otrzymywanie (±)-(2R, 1'R, 7aR)-tioestru *S*-*tert*-butyloвого kwasu 6-metylo-2-(7a-metylo-5-okso-2, 3, 5, 6, 7, 7a-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-heptanowego (**244**).



Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.33), podanego na str. 102, stosując: ketol **243** (3.193 g, 6.5 mmol), CH₂Cl₂ (100 ml), monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (160 mg, 0.8 mmol). Produkt chromatografowano na żelu (30 g) wymywając układem

heksan - octan etylu 8:2. Uzyskano 3.006 g (98%) enonu **244**.

t.t.= 82-84 °C (metanol)

¹H NMR (200 MHz): 7.36-7.16 (m, 5H, H_{aromat}), 5.70 (s, 1H, C₈-H), 4.39 (s, 2H, PhCH₂), 2.69-0.90 (m, 16H) nałożony na 1.43 (s, 9H, ^tBuS), 1.22 (s, 6H, C_{26i27}-H), 1.13 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR(50 MHz): 203.1 (C₉-O), 198.8 (C₂₁-O), 177.8 (C₁₄-O), 139.7 (C_{ipso}), 128.1 (C_o-1), 127.1 (C_m-1), 126.9 (C_p-1), 121.6 (C₈-1), 74.9 (C₂₅-O), 63.5 (PhCH₂-2), 54.4 (C-1), 51.9 (C-1), 48.4 (Me₃CS-0), 44.6 (C₁₃-O), 40.6 (C-2), 35.3 (C-2), 33.3 (C-2), 33.1 (C-2), 29.5 (Me₃CS-3), 28.2 (C-2), 25.7 (C-2), 25.4 (C_{26i27}-3), 21.0 (C-2), 16.3 (C₁₈-3).

LSIMS (*m/z*): 493 ((M+Na)⁺, 23), 471 ((M+H)⁺, 27), 381 (8), 363 (47), 307 (38), 245 (17), 154 (38), 137 (32), 107 (20), 91 (100).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₃O₃S (M+H)⁺ - 471.2933

Znaleziono - 471.292563

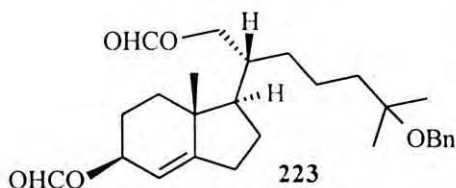
Analiza elementarna:

Obliczono dla wzoru C₂₉H₄₂O₃S - C - 73.99%, H - 9.00%

Znaleziono - C - 73.76%, H - 9.09%.

4.61. Otrzymywanie (±)-(1*R*, 5*S*, 7*aR*, 1'*R*)-mrówczanu 1-(5-benzylloksy-1-formyloksymetylo-5-metyloheksylo)-7*a*-metylo-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-olu (223).

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.38), podanego na str. 106, stosując: enon **244** (1.375 g, 2.92 mmol), CH₂Cl₂ (90 ml), DIBAH (0.7M w heksanie, 16.5 ml, 11.5 mmol), 3% roztwór HCl (25 ml), benzen (30 ml), mieszany bezwodnik (3.2 ml), DMAP (10 mg). Produkt chromatografowano na żelu (30 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Otrzymano 1.186 g (92%) mrówczanu **223**.



¹H NMR (200 MHz): 8.08 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, HCOO), 8.05 (s, 1H, HCOO), 7.37-7.17 (m, 5H, H_{aromat}), 5.52-5.37 (m, 1H, C₉-H), 5.26 (s, 1H, C₈-H), 4.40 (s, 2H, PhCH₂), 4.31 (dd, 1H, *J*_{21a,21b} = 11.3, *J*_{21a,20} = 3.8 Hz, C₂₁-Ha), 4.08 (dd, 1H, *J*_{21a,21b} = 11.3, *J*_{21b,20} = 5.4 Hz, C₂₁-Hb), 2.52-0.82 (m, nałożony na 1.25 (s, 6H, C_{26,127}-H), 1.01 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 161.1 (HCOO-1), 155.3 (C₁₄-0), 139.7 (C_{ipso}-0), 128.2 (C_o-1), 127.2 (C_m-1), 127.0 (C_p-1), 116.1 (C₈-1), 75.0 (C₂₅-0), 71.1 (C₉-1), 64.2 (C₂₁-2), 63.6 (PhCH₂-2), 50.6 (C-1), 42.9 (C₁₃-0), 40.9 (C-2), 38.3 (C-1), 35.6 (C-2), 29.9 (C-2), 27.2 (C-2), 25.8 (C-2), 25.6 (C_{26,127}-3), 25.2 (C-2), 20.3 (C-2), 17.4 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 288 (30), 242 (10), 227 (6), 199 (8), 173 (8), 157 (9), 131 (33), 117 (18), 105 (25), 91 (100), 82 (17).

LSIMS (*m/z*): 465 ((M+Na)⁺, 15), 435 (3), 419 (12), 305 (3), 289 (15), 275 (2), 259 (7), 243 (50), 187 (7), 131 (28), 119 (16), 105 (30), 91 (100).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru (M+Na)⁺ - 465.261689

Znaleziono - 465.261803.

4.62. Otrzymywanie (±)-(2*R*, 1'*R*, 3*aS*, 7*aR*)-mrówczanu 6-benzylloksy-6-metylo-2-(7*a*-metylo-2, 3, 3*a*, 6, 7, 7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylo)-heptan-1-olu (224) i (±)-(2*R*, 1'*R*, 7*aR*)-mrówczanu 6-benzylloksy-6-metylo-2-(7*a*-metylo-2, 6, 7, 7*a*-tetrahydro-1*H*-inden-1-ylo)-heptan-1-olu (225).

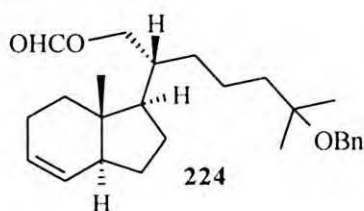
A. Reakcja w dioksanie.

Związki otrzymano według ogólnego przepisu (4.40), podanego na str. 107, stosując: Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.027 mmol), dioksan (2 ml), PBU₃ (0.032 ml, 0.128 mmol), mrówczan **223** (314 mg, 0.71 mmol) w dioksanie (4 ml). Produkt przesączono przez żel (2 g) eluując układem heksan - octan etylu 8:2. Przesącz zateżono a pozostałość rozdzielono za pomocą HPLC (kolumna: ET 250/1”/20 NUCLEOSIL® 100-7, eluent: heksan-octan etylu 95:5, przepływ 2 ml/min). Uzyskano: 204 mg (72%) monoenu **224** (R_f= 14.51 min) i 65 mg (24%) dienu **225** (R_f= 15.65 min)

B. Reakcja w THF

Do mieszanego roztworu Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol) w THF (0.5 ml) dodano PBU₃ (0.011 ml, 0.045 mmol) i mieszano 5 min. Następnie dodano mrówczan **223** (82 mg, 0.19 mmol) w THF (2 ml) i całość ogrzano w ciągu 45 min do wrzenia i mieszanie kontynuowano 1 h. Mieszaninę ochłodzono i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w układzie heksan - octan etylu 8:2 i przesączono przez żel (3 g) a przesącz zateżono. Uzyskano 69 mg (ca 93%) mieszaniny o składzie mono-en - dien 3.7:1 (według ¹H NMR).

224



¹H NMR (200 MHz): 8.05 (s, 1H, HCOO), 7.35-7.20 (m, 5H, H_{aromat.}), 5.64-5.48 (m, 2H, C_{8 i 9}-H), 4.41 (s, 2H, PhCH₂) częściowo nałożony na 4.37 (dd, 1H, J_{21a,21b}= 11.2, J_{20,21a}= 3.2 Hz, C₂₁-Ha), 4.14 (dd, 1H, J_{21a,21b}= 11.2, J_{20,21b}= 5.5 Hz), 2.18-0.8 (m, 17H) nałożony na 1.25 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 0.72 (s, 3H, C₁₈-H).

C₁₈-H).

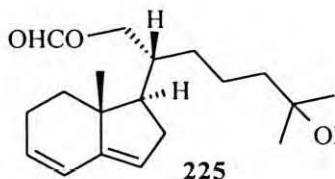
¹³C NMR (50 MHz): 161.1 (HCOO-1), 139.7 (C_{ipso}-0), 128.1 (C-1), 127.9 (C-1), 127.1 (C-1), 126.9 (C-1), 126.3 (C-1), 75.0 (C₂₅-0), 64.3 (C₂₁-2), 63.5 (PhCH₂-2), 48.9 (C-1), 48.3 (C-1), 41.4 (C₁₃-0), 40.8 (C-2), 39.7 (C-1), 35.9 (C-2), 30.4 (C-2), 27.9 (C-2), 25.6 (C_{26 i 27}-3), 24.6 (C-2), 24.3 (C-2), 20.2 (C-2), 11.1 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 398 (M⁺, 0.2), 380 (0.1), 352 (0.1), 337 (0.2), 290 (9), 244 (5), 149 (28), 135 (34), 120 (9), 108 (15), 91 (100).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₂₆H₃₈O₃ (M⁺) - 398.28209

Znaleziono - 398.282008

225



¹H NMR(200 MHz): 8.07 (s, 1H, HCOO), 7.37-7.18 (m, 5H, H_{aromat.}), 6.18 (br.d, 1H, J= 10.0Hz 1H, C_{8 lub 9 lub 15}-H), 5.79-5.67 (m, 1H, C_{8 lub 9 lub 15}-H), 5.38 (s, 1H, C_{8 lub 9 lub 15}-H), 4.42 (s, 2H,

PhCH₂) nałożony na 4.38 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.3$, $J_{20,21a} = 1.9$ Hz, C₂₁-Ha), 4.12 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.3$ Hz, $J_{20,21b} = 4.8$ Hz, C₂₁-Hb), 2.44-1.10 (m, 14H) nałożony na 1.26 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 0.91 (s, 3H, C₁₈-H).

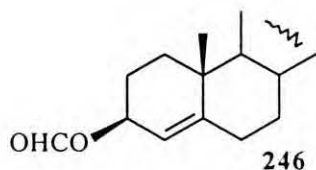
¹³C NMR (50 MHz): 161.2 (HCOO-1), 147.7 (C₁₄-0), 139.8 (C_{ipso}-0), 128.5 (C_{8 lub 9 lub 15}-1), 128.2 (C_o-1), 127.2 (C_m-1), 127.0 (C_p-1), 122.9 (C_{8 lub 9 lub 15}-1), 121.0 (C_{8 lub 9 lub 15}-1), 75.1 (C₂₅-0), 64.4 (C₂₁-2), 63.6 (PhCH₂-2), 51.1 (C-1), 44.9 (C₁₃-0), 40.9 (C-2), 37.7 (C-1), 35.8 (C-2), 35.0 (C-2), 30.4 (C-2), 25.6 (C_{26 i 27}-3), 23.6 (C-2), 20.1 (C-2), 15.7 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 396 (M⁺, 0.3), 335 (0.4), 288 (25), 273 (3), 242 (15), 229 (7), 199 (8), 185 (3), 172 (12), 157 (6), 149 (10), 133 (25), 117 (15), 105 (16), 91 (100).

HR EI MS: Obliczono dla wzoru C₂₆H₃₆O₃ (M⁺) - 396.266442

Znaleziono - 396.266433.

4.63. Otrzymywanie mrówczanu cholest-4-en-3β-olu (246).

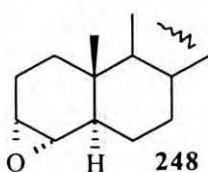


246

Związek otrzymywano według ogólnego przepisu (4.38), podanego na str. 106, stosując: cholest-4-en-3-on (247) (5.01 g, 13.0 mmol), CH₂Cl₂ (150 ml), DIBAH (0.7 M w heksanie, 19.0 ml, 13.3 mmol), MeOH (2 ml), 3% roztwór HCl (25 ml) mieszany bezwodnik (2.5 ml), DMAP (5 mg). Produkt krystalizowano z

mieszaniny aceton-metanol. Otrzymano 4.26 g (79%) mrówczanu 246.

4.64. Otrzymywanie 3α,4α-epoksy-5α-cholestanu (248).



248

Związek otrzymywano korzystając z ogólnego przepisu (4.40) podanego na str. 107, stosując: Pd(OAc)₂ (50 mg, 0.22 mmol), dioksan (3 ml), PBu₃ (0.23 ml, 0.91 mmol), mrówczan 246 (2.85 g, 6.9 mmol) w dioksanie (14 ml). Produkt przesączono przez żel (5 g) eluując heksanem a przesącz zateżono. Surowy 5α-cholest-3-en (245) (2.56 g) zawierający dien (w

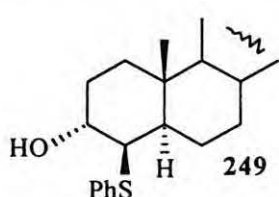
stosunku 12:1 według ¹H NMR) rozpuszczono w CH₂Cl₂ (50 ml), dodano MCPBA (60%, 2.87 g, 10 mmol) i mieszano w temp. 0 °C przez 2.5 h. Następnie całość wylano do nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₃ i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono. Produkt chromatografowano na żelu (10 g) wymywając układem heksan-octan etylu 98:2. Otrzymano 1.94 g (73%) epoksydu 248.

^1H NMR(200 MHz): 3.13 (t, 1H, $J_{2,3}= 2.9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.66 (d, 1H, $J_{4,5}= 3.9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 0.88 (d, 3H, $J_{20,21}= 6.4$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.85 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $25,27= 6.6$ Hz, C_{26} i 27-H) 0.74 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), nałożony na, 0.63 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 56.3, 56.2, 55.9, 52.6, 52.2, 46.7, 42.6, 39.9, 39.5, 36.1, 35.8, 35.3, 34.0, 31.9, 30.4, 28.2, 28.0, 26.8, 24.1, 23.8, 22.8, 22.5, 21.3, 21.2, 18.6, 13.4, 12.1.

Opisano^{114, 115}: ^1H NMR: 3.13 (m, 1H), 2.67 (d, , 1H, $J= 4$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J= 6.5$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J= 6.5$ Hz), 0.76 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{13}C NMR: 55.6, 52.6, 51.9, 46.7, 35.3, 34.0, 31.4, 30.4, 26.7, 21.3, 21.3, 13.4.

4.65. Otrzymywanie 4 β -fenylosulfanylo-5 α -cholestan-3 α -olu (249).



Do roztworu tiofenolanu sodowego [sporządzonego z tiofenolu (0.94 ml, 9.15 mmol) i sodu (214 mg, 9.3 mmol)] w bezwodnym etanolu (30 ml) dodano 3 α ,4 α -epoksy-5 α -cholestan (248) (1.80 g, 4.6 mmol) i całość ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 24 h. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody i wyekstrahowano benzenem.

Warstwę organiczną przemyto wodą osuszono i zateżono. Pozostałość rozpuszczono w benzenie i przesączono przez żel 70-230 mesh (10 g) wmywając układem heksan-octan etylu 9:1. Produkt krystalizowano z etanolu. Uzyskano 1.93 g (83%) hydroksysiarczku 249.

t.t.= 133 °C

^1H NMR(200 MHz): 7.41-7.12 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 4.02 (br.d, 1H, $J_{3,4}= 2.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.17 (br.dd, 1H, $J_{3,4}= 2.2$, $J_{4,5}= 2.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 0.97 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.91 (d, 3H, $J_{20,21}= 7.1$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.87 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $25,27= 6.7$ Hz, C_{26} i 27-H), 0.66 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

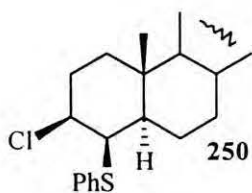
^{13}C NMR(50 MHz): 137.9 (C_{ipso}), 130.5 (C_{d}), 120.9 (C_{m}), 126.3 (C_{p}), 70.2 (C_{3}), 56.7, 56.5, 56.2, 55.1, 42.8, 42.5, 39.9, 39.5, 36.5, 36.2, 35.8, 35.3, 32.3, 31.6, 28.2, 28.0, 27.5, 24.3, 24.2, 23.9, 22.8, 22.6, 20.5, 18.7, 13.7 (C_{19}), 12.0 (C_{18}).

MS EI(70): 496 (M^+ , 84), 386 (14), 369 (100), 353 (5), 287 (8), 273 (8), 257 (7), 243 (10), 229 (7), 215 (11), 189 (7), 175 (10), 161 (24), 147 (12), 135 (18), 121 (10), 107 (15).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{OS}$ (M^+) - 496.37389

Znaleziono - 496.37312

4.66. Otrzymywanie 3 β -chloro-4 β -fenylosulfanylo-5 α -cholestanu (250).



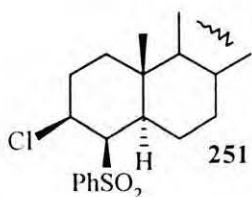
Do mieszanego w temp. pokojowej w atmosferze argonu roztworu hydroksysiarczku **249** (306 mg, 0.62 mmol) w CH_2Cl_2 (10 ml) dodano Et_3N (0.26 ml, 1.9 mmol) a następnie MsCl (0.09 ml, 1.2 mmol). Po 4 h mieszaninę wylano całość do wody i wyekstrahowano heksanem.

Warstwę organiczną oddzielono, przemyto 3% kwaem solnym, wodą, osuszono i zateżono. Uzyskano 316 mg (100%) chlorku **250**.

^1H NMR(200 MHz): 7.38-7.20 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 4.45 (br.d, 1H, $J_{3,4} = 2.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.43 (br.dd, 1H, $J_{3,4} = 2.2$, $J_{4,5} = 2.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.59-2.38 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.00 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.92 (d, 3H, $J_{20,21} = 7.5$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.89 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 6.8$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.67 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 136.9 (C_{ipso}), 130.3 (C_o), 129.1 (C_m), 126.7 (C_p), 62.4 (C_3), 57.1, 56.5, 56.2, 54.8, 42.5, 42.3, 39.8, 39.5, 36.6, 36.2, 35.8, 35.3, 32.1, 31.8, 28.2, 28.0, 27.4, 25.0, 24.2, 23.9, 22.8, 22.6, 20.5, 18.7, 14.3 (C_{19}), 12.0 (C_{18}).

4.67. Otrzymywanie 4 β -benzenosulfonylo-3 β -chloro-5 α -cholestanu (**251**).



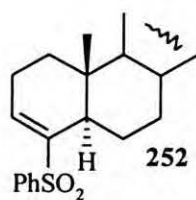
Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 4 β -tiofenylo-3 β -chloro-5 α -cholestanu (**250**) (226 mg, 0.44 mmol) w CH_2Cl_2 (10 ml) dodano kwasu m-chloronadbenzoesowego (60%, 256 mg, 0.89 mmol) i mieszanie kontynuowano 8 h. Następnie całość wylano do wodnego roztworu Na_2SO_3 i wyekstrahowano benzenem. Warstwę organiczną

oddzielono, przemyto roztworem Na_2SO_3 i wodą a następnie osuszono i zateżono. Uzyskano 239 mg (100%) 4 β -benzenosulfonylo-3 β -chloro-5 α -cholestanu (**251**).

^1H NMR(200 MHz): 7.94-7.86 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.69-7.51 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 4.53 (br.s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.42 (br.d, 1H, $J_{4,5} = 4.3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.21 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.90 (d, 3H, $J_{20,21} = 8.1$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), nałożony na 0.86 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 6.6$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.67 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 141.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-O}$), 133.6 ($\text{C}_o\text{-1}$), 129.3 ($\text{C}_m\text{-1}$), 127.7 ($\text{C}_p\text{-1}$), 71.4 ($\text{C}_3\text{-1}$), 56.3 (C-1), 56.2 (C-1), 55.3 (C-1), 44.7 (C-1), 42.4 (C-0), 39.8 (C-2), 39.5 (C-2), 36.1 (C-2), 35.9 (C-1), 35.7 (C-1), 35.4 (C-1), 33.2 (C-2), 32.1 (C-2), 28.2 (C-2), 28.0 (C-1), 27.1 (C-2), 26.6 (C-2), 24.1 (C-2), 23.8 (C-2), 22.8 ($\text{C}_{26 \text{ lub } 27}\text{-3}$), 22.5 ($\text{C}_{26 \text{ lub } 27}\text{-3}$), 20.9 (C-2), 18.6 ($\text{C}_{21}\text{-3}$), 13.6 ($\text{C}_{19}\text{-3}$), 12.0 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

4.68. Otrzymywanie 4-benzenosulfonylo-5 α -cholest-3-enu (**252**).



Mieszaninę 4β-benzenosulfonylo-3β-chloro-5α-cholestanu (**251**) (239 mg, 0.44 mmol), benzenu (10 ml) i DBU (0.07 ml, 0.46 mmol) ogrzewano w temp. wrzenia przez 0.5 h, a następnie wylano do 3% roztworu kwasu solnego i wyekstrahowano benzenem. Warstwę organiczną przemyto dwukrotnie wodą, osuszono i zateżono. Uzyskano 220 mg (99%) 4-benzenosulfonylo-5α-cholest-3-enu (**252**).

4-benzenosulfonylo-5α-cholest-3-enu (**252**).

^1H NMR(200 MHz): 7.83-7.76 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.60-7.44 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.14 (br.d, 3H, $J_{2,3} = 3.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 0.87 (d, 3H, $J_{20,21} = 5.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.84 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 6.3$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.70 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.59 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 141.7 (C_4 lub ipso-0), 141.1 (C_4 lub ipso-0), 140.3 ($\text{C}_3\text{-1}$), 132.6 ($\text{C}_0\text{-1}$), 128.8 ($\text{C}_m\text{-1}$), 127.1 ($\text{C}_p\text{-1}$), 56.1 (C-1), 56.1 (C-1), 52.8 (C-1), 45.8 (C-1), 42.4 (C-0), 39.9 (C-2), 39.4 (C-2), 36.1 (C-2), 35.7 (C-1), 34.8 (C-1), 32.8 (C-2), 31.4 (C-2), 28.2 (C-2), 27.9 (C-1), 23.9 (C-2), 23.8 (C-2), 23.6 (C-2), 23.4 (C-2), 22.8 (C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-3}$), 22.5 (C_{26} lub $\text{C}_{27}\text{-3}$), 21.4 (C-2), 18.6 ($\text{C}_{21}\text{-3}$), 12.4 ($\text{C}_{19}\text{-3}$), 12.0 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI(m/z): 510 (M^+ , 63), 495 (23), 462 (3), 445 (12), 397 (3), 369 (42), 355 (100), 341 (20), 287 (10), 275 (22), 259 (7), 235 (10), 229 (17), 213 (22), 199 (5), 171 (6), 161 (8), 147 (13), 135 (23), 121 (35), 107 (28), 95 (35), 81 (65).

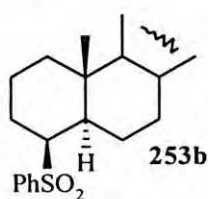
MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) - 510.35315

Znaleziono - 510.35643

4.69. Redukcja 4-benzenosulfonylo-5α-cholest-3-enu (**252**) za pomocą LiEt_3BH .

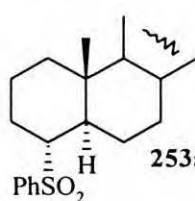
Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 4-benzenosulfonylo-5α-cholest-3-enu (**252**) (100 mg, 0.2 mmol) w THF dodano roztwór LiEt_3BH (0.5 M w THF, 0.5 ml, 0.25 mmol). Po 2 h mieszaninę wylano do wody i wyekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono a pozostałość chromatografowano na 6 g żelu wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 20 mg (20%) 4β-benzenosulfonylo-5α-cholestanu (**253b**), 79 mg (79%) 4α-benzenosulfonylo-5α-cholestanu (**253a**).

253b



^1H NMR(200 MHz): 7.96-7.87 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.63-7.48 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 3.21 (br.t, 1H, $J = 5.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.23 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.89 (d, 3H, $J_{20,21} = 7.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.86 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 7.0$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.66 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

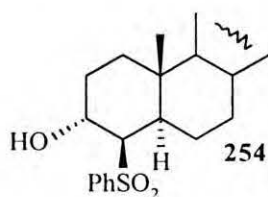
Opisano¹¹⁶: ^1H NMR: 3.22 (C_4), 1.24 (C_{19}), 0.68 (C_{18}).

253a

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 7.87- 7.78 (m, 2H, H_{aromat}), 7.66-7.47 (m, 3H, H_{aromat}), 3.04 (br.t, 1H, $J= 10.7$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.43 (dd, 1H, $J= 13.6$, $J= 2.4$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J_{20,21}= 5.2$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.85 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27}= 7.1$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27\text{-H}}$) nałożony na 0.83 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.63 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 139.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-O}$), 133.1 ($\text{C}_0\text{-1}$), 128.9 ($\text{C}_m\text{-1}$), 128.5 ($\text{C}_p\text{-1}$), 64.5 ($\text{C}_4\text{-1}$), 56.3 ($\text{C}\text{-1}$), 56.1 ($\text{C}\text{-1}$), 54.4 ($\text{C}\text{-1}$), 46.7 ($\text{C}\text{-1}$), 42.3 ($\text{C}\text{-0}$), 39.9 ($\text{C}\text{-2}$), 39.5 ($\text{C}\text{-2}$), 37.5 ($\text{C}\text{-0}$), 37.4 ($\text{C}\text{-2}$), 36.1 ($\text{C}\text{-2}$), 35.7 ($\text{C}\text{-1}$), 34.6 ($\text{C}\text{-1}$), 31.4 ($\text{C}\text{-2}$), 28.8 ($\text{C}\text{-2}$), 28.2 ($\text{C}\text{-2}$), 28.0 ($\text{C}\text{-1}$), 25.4 ($\text{C}\text{-2}$), 24.0 ($\text{C}\text{-2}$), 23.8 ($\text{C}\text{-2}$), 22.8 ($\text{C}_{26 \text{ lub } 27\text{-3}}$), 22.5 ($\text{C}_{26 \text{ lub } 27\text{-3}}$), 21.1 ($\text{C}\text{-2}$), 20.6 ($\text{C}\text{-2}$), 18.6 ($\text{C}_{21}\text{-3}$), 13.3 ($\text{C}_{19}\text{-3}$), 12.0 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

Opisano¹¹⁶: $^1\text{H NMR}$: 2.96 (C_4), 1.27 (C_{19}), 0.65 (C_{18}).

4.70. Otrzymywanie 4β-benzenosulfonylo-5α-cholestan-3α-olu (254)

Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu hydroksysiarczku **249** (598 mg, 1.2 mmol) w CH_2Cl_2 (20 ml) dodano kwasu m-chloronadbenzoesowego (60%, 710 mg, 2.47 mmol). Po 2 h mieszaninę wylano do wodnego roztworu Na_2SO_3 i wyekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono. Uzyskano 627 mg (98%) 4β-

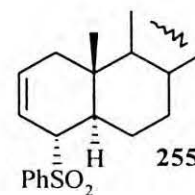
benzenosulfonylo-5α-cholestan-3α-olu (**254**).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): 7.91-7.82 (m, 2H, H_{aromat}), 7.65-7.45 (m, 3H, H_{aromat}), 4.13 (br.s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.26 (d, 1H, $J= 5.3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.19 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.90 (d, 3H, $J_{20,21}= 7.3$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.86 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27}= 6.7$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27\text{-H}}$), 0.66 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 141.6 (C_{ipso}), 133.2 (C_0), 129.1 (C_m), 127.9 (C_p), 70.6 (C_3), 65.2 (C_4), 56.4, 56.2, 55.6, 45.2, 42.4, 39.9, 39.5, 36.2, 35.8, 35.4, 33.3, 31.9, 28.2, 28.0, 27.3, 25.7, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 20.9, 18.7, 13.4 (C_{19}), 12.0 (C_{18}).

MS EI(70): 528 (M^+ , 5), 510 ($(\text{M}-\text{H}_2\text{O})$, 8), 495 (4), 445 (3), 387 (23), 369 (100), 355 (17), 341 (3), 313 (2), 287 (6), 257 (6), 247 (10), 229 (23), 215 (33), 201 (8), 175 (10), 161 (20), 147 (21), 135 (27), 121 (23), 107 (28), 95 (38), 81 (47).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) - 528.36371
Znaleziono - 528.363668.

4.71. Otrzymywanie 4α-benzenosulfonylo-5α-cholest-2-enu (255).

Do roztworu $^t\text{BuOK}$ [sporządzonego z potasu (50 mg, 0.8 mmol) i $^t\text{BuOH}$ (4 ml)] mieszanego w temp. pokojowej dodano 4β-benzenosulfonylo-5α-

cholestan-3 α -ol (**254**) (51 mg, 0.1 mmol). Po 15 min mieszaninę wylano do wody i wyekstrahowano benzenem. Ekstrakt przemyto wodą, osuszono i zateżono. Uzyskano 49 mg (100%) 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholest-2-enu (**255**).

^1H NMR(200 MHz): 7.86-7.79 (m, 2H, H_{aromat}), 7.68-7.47 (m, 3H, H_{aromat}), 5.87 (dddd, 1H, $J_{2,3}=10.2$, $J_{1a,2}=6.3$, $J_{1b,2}=2.0$, $J_{2,4}=2.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.67 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10.2$, $J_{1,3}=2.7$, $J_{3,4}=2.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.54-3.44 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.47 (dd, 1H, $J=13.0$, $J=2.8$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J_{20,21}=6.3$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.85 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $25,27=4.2$ Hz, $\text{C}_{26,27}\text{-H}$), 0.77 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.63 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 137.4 (C_{ipso}), 133.4 ($\text{C}_{\text{o lub 3}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{o lub 3}}$), 129.1 (C_{m}), 128.7 (C_{p}), 119.8 (C_2), 67.7 (C_4), 56.2, 56.1, 53.8, 42.7, 42.3, 39.8, 39.5, 38.3, 36.1, 35.9, 35.7, 34.9, 31.3, 28.2, 28.0, 26.2, 24.0, 23.8, 22.8 (C_{26} lub 27), 22.5 (C_{26} lub 27), 21.0, 18.6 (C_{21}), 13.0 (C_{19}), 11.9 (C_{18}).

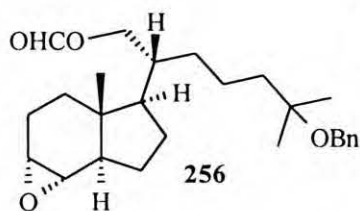
MS EI(70): 510 (M^+ , 1.5), 495 (1), 445 (0.5), 369 (100), 355 (3), 313 (4), 287 (4), 257 (10), 243 (24), 229 (12), 215 (14), 203 (17), 189 (15), 175 (13), 161 (12), 135 (14), 123 (14), 105 (28), 95 (42), 81 (50).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) - 510.35315
Znaleziono - 510.35314.

4.72. Transformacja hydroksysulfonu (**254**) do sulfonu (**253**).

Do mieszanego w temp. -20 $^\circ\text{C}$, w atmosferze roztworu benosulfonylo-5 α -cholestan-3 α -olu (**254**) (108 mg, 0.2 mmol) w CH_2Cl_2 dodano Et_3N (0.09 ml, 0.65 mmol) a następnie dodano MsCl (0.03 ml, 0.39 mmol). Po 1 h dodano wodę (5 ml) i całość ogrzano do temp. pokojowej. Mieszaninę wylano do wody i wyekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono. Otrzymano surowy mesylan, który rozpuszczono w THF (5 ml) i traktowano w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu 0.5 M roztworem LiEtBH_3 w THF (0.7 ml, 0.35 mmol). Mieszanie kontynuowano przez 0.5 h, a następnie całość wylano do wody i wyekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na 10 g żelu wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 19 mg (18%) 4 β -benzenosulfonylo-5 α -cholestanu (**253b**), 80 mg (76%) 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestanu (**253a**) oraz 5 mg (5%) frakcji mieszanej.

4.73. Otrzymywanie (\pm)-(2*R*, 1'*R*, 3*aR*, 4'*R*, 6*aR*, 7'*S*)-mrówczanu 6-benzyloksy-6-metylo-2-(3*a*-metylooktahydro-1-oksacyklopropa[e]inden-4-ylo)-heptan-1-olu (**256**).



Do mieszanego w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu roztworu MCPBA (86%, 243 mg, 1.22 mmol) i BHT (12 mg, 0.05 mmol) w CH_2Cl_2 (8 ml) dodano KF (88 mg, 1.51 mmol) i mieszanie kontynuowano 5 min. Całość ochłodzono do 0°C , dodano monoen **224** (244 mg, 0.61 mmol) w CH_2Cl_2 (12 ml) i mieszano 16 h. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego wodnego roztworu Na_2SO_3 i wyekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zatężono a pozostałość chromatografowano na żelu (10 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Uzyskano 244 mg (96%) produktu **256**.

t.t.= $42-44^\circ\text{C}$ (heksan)

^1H NMR(200 MHz): 8.03 (s, 1H, HCOO), 7.37-7.17 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 4.40 (s, 2H, PhCH_2), 4.30 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.4$, $J_{20,21a} = 3.3$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Ha}$), 4.06 (dd, 1H, $J_{21a,21b} = 11.4$, $J_{20,21b} = 5.3$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-Hb}$), 3.14 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz, $\text{C}_{8 \text{ lub } 9}\text{-H}$), 2.95 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, $\text{C}_{8 \text{ lub } 9}\text{-H}$), 2.16-0.79 (m, 17H) nałożony na 1.24 (s, 6H, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.69 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR(50 MHz): 161.0 (HCOO-1), 139.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-O}$), 128.1 ($\text{C}_o\text{-1}$), 127.1 ($\text{C}_m\text{-1}$), 126.9 ($\text{C}_p\text{-1}$), 75.0 ($\text{C}_{25}\text{-O}$), 64.1 ($\text{C}_{21}\text{-2}$), 63.6 ($\text{PhCH}_2\text{-2}$), 53.4 (C-1), 51.4 (C-1), 50.2 (C-1), 48.3 (C-1), 40.9 (C-2), 40.5 ($\text{C}_{13}\text{-O}$), 39.5 (C-1), 32.5 (C-2), 30.3 (C-2), 27.4 (C-2), 25.6 ($\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-3}$), 24.0 (C-2), 21.6 (C-2), 20.3 (C-2), 12.2 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI (m/z): 149 (27), 133 (5), 108 (8), 91 (100).

LSIMS (m/z): 437 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 45), 375 (3), 352 (2), 258 (5), 243 (15), 235 (8), 219 (4), 199 (8), 107 (17), 91 (48).

HR LSIMS: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ (M^+) - 437.266775

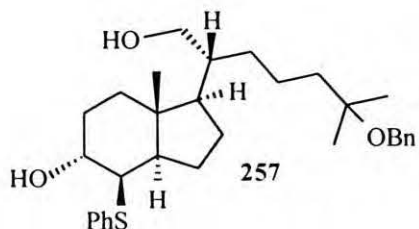
Znaleziono - 437.266422

Analiza elementarna:

Obliczono dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$ - C - 75.32%, H - 9.24%

Znaleziono - C - 75.28%, H - 9.42%.

4.74. Otrzymywanie (\pm)-(1*R*, 3*aR*, 4*R*, 5*R*, 7*aR*, 1'*R*)-1-(5-benzyloksy-1-hydroksymetylo-5-metyloheksylo)-4-fenylosulfanylo-7*a*-metylooktahydroinden-5-olu (**257**).



A. Z epoksydu **256**.

Do roztworu epoksydu **256** (225 mg, 0.54 mmol) w bezwodnym EtOH (10 ml) dodano PhSNa (0.9 M w EtOH, 1.8 ml, 1.62 mmol) i całość ogrzewano w atmosferze

argonu w temperaturze wrzenia 7 h. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, wylano do wody i wyekstrahowano toluenem. Ekstrakt przemyto wodą, osuszono i zatężono. Pozostałość chromatografowano na żelu (9 g) wymywając układem heksan - octan etylu 6:4. Uzyskano 223 mg (83%) produktu **257**.

B. Z mieszaniny monoenu **224** i dienu **225**

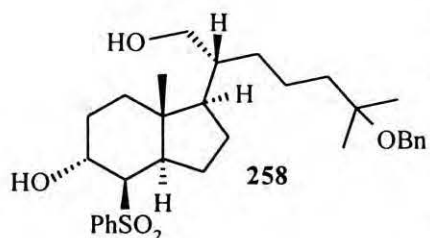
Do mieszanego w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu roztworu MCPBA (86%, 66 mg, 0.33 mmol) i BHT (3 mg, 0.012 mmol) w CH₂Cl₂ (1 ml) dodano KF (12 mg, 0.21 mmol) i mieszanie kontynuowano 5 min. Całość ochłodzono do 0 °C, dodano mieszaninę monoenu **224** i dienu **225** (66 mg, 3.0:1 wg ¹H NMR, ca 50 mg monoenu, 0.13 mmol) w CH₂Cl₂ (2 ml) i mieszano 16 h. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₃ i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zatężono a pozostałość chromatografowano na żelu (3 g) wymywając układem heksan - octan etylu 9:1. Epoksyd **256** (48 mg, zawierający 10 - 20 % niezidentyfikowanych zanieczyszczeń) rozpuszczono w bezwodnym EtOH (2 ml) dodano PhSNa (0.9 M w EtOH) (0.35 ml, 0.32 mmol) i całość ogrzewano w atmosferze argonu w temperaturze wrzenia 8 h. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, wylano do wody i wyekstrahowano toluenem. Ekstrakt przemyto wodą, osuszono i zatężono. Pozostałość chromatografowano na żelu (3 g) wymywając układem heksan - octan etylu 6:4. Uzyskano 41 mg (ca 64% w przeliczeniu na monoenu) produktu **257**.

¹H NMR (200 MHz): 7.39-7.13 (m, 10H, H_{aromat}), 4.41 (s, 2H, PhCH₂), 4.05 (dd, 1H, J_{9,11a}= 4.9, J_{8,9}= 2.3 Hz, C₉-H), 3.75-3.56 (m, 2H, C₂₁-H), 3.42 (dd, 1H, J_{8,9}= 2.1, J_{8,14}= 2.1 Hz, C₈-H), 2.34-2.05 (m, 2H), 1.97-1.13 (m, 15H) nałożony na 1.25 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 0.88 (s, 3H, C₁₈-H).
¹³C NMR (50 MHz): 139.8 (C_{ipso-Bn}-0), 137.8 (C_{ipso-SPh}-0), 130.1 (C_{o-SPh}-1), 129.0 (C_{m-SPh}-1), 128.2 (C_{o-Bn}-1), 127.3 (C_{m-Bn}-1), 127.1 (C_{p-Bn}-1), 126.3 (C_{p-SPh}-1), 75.3 (C₂₅-0), 70.3 (C-1), 63.7 (C₂₁-2), 62.4 (PhCH₂-2), 53.8 (C-1), 50.5 (C-1), 45.3 (C-1), 42.2 (C₁₃-0), 42.0 (C-1), 41.0 (C-2), 33.3 (C-2), 29.6 (C-2), 26.6 (C-2), 25.7 (C_{26 i 27}-3), 25.1 (C-2), 23.6 (C-2), 20.5 (C-2), 13.0 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 496 (M⁺, 25), 388 (5), 372 (4), 358 (3), 279 (3), 261 (17), 243 (22), 231 (5), 187 (8), 161 (7), 149 (33), 135 (30), 109 (27), 91 (100).

HR MS EI: Obliczono dla wzoru C₃₁H₄₄O₃S (M⁺) - 496.301117
Znaleziono - 496.30016.

4.75. Otrzymywanie (±)-(1*R*, 3*aR*, 4*R*, 5*R*, 7*aR*, 1'*R*)-4-benzenosulfonylo-1-(5-benzylksylo-1-hydroksymetylo-5-metyloheksylo)-7*a*-metylooktahydroinden-5-olu (**258**).



Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu hydroksysiarczku **257** (220 mg, 0.44 mmol) i BHT (8 mg, 0.04 mmol) w CH₂Cl₂ (15 ml) dodano MCPBA (86%) (237 mg, 1.19 mmol) i mieszanie kontynuowano 1 h. Następnie całość wylano do nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₃ i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono a pozostałość chromatografowano na żelu (12 g) wymywając układem heksan - octan etylu 1:1. Uzyskano 231 mg (99%) produktu **258**.

¹H NMR (200 MHz): 7.93-7.82 (m, 2H, H_{o-SO₂Ph}), 7.66-7.47 (m, 3H, H_{m i p-SO₂Ph}), 7.36-7.18 (m, 5H, H_{aromat.-OBn}), 4.39 (s, 2H, PhCH₂), 4.14 (br.s, 1H, C₉H), 3.61 (część A qAB, 1H, J_{21a,21b} = 11.5 Hz, C₂₁-Ha), 3.56 (część B qAB, 1H, J_{21a,21b} = 11.5 Hz, C₂₁-Hb), 3.43 (br.d, 1H, J = 4.0 Hz, C₈-H), 2.40-2.08 (m, 4H), 1.80-1.10 (m, 13H) nałożony na 1.23 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 1.05 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 141.2 (C-0), 139.6 (C-0), 133.3 (C-1), 129.1 (C-1), 128.2 (C-1), 127..8 (C-1), 127.3 (C-1), 127.0 (C-1), 75.3 (C₂₅-0), 68.4 (C-1), 64.7 (C-1), 63.6 (C-2), 62.1 (C-2), 50.0 (C-1), 45.5 (C-1), 42.0 (C-1), 40.9 (C-2), 40.8 (C₁₃-0), 33.2 (C-2), 29.4 (C-2), 26.6 (C-2), 26.2 (C-2), 25.6 (C_{26 i 27}-3), 22.9 (C-2), 20.5 (C-2), 13.3 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 422 ((M-OBn)⁺, 1), 421 ((M-BnOH)⁺, 0.5), 404 ((M-OBn-H₂O)⁺, 1), 403 (M-BnOH-H₂O)⁺, 1), 361 (1.5), 343 (1.5), 273 (10), 261 (10), 244 (15), 231 (5), 219 (5), 201 (10), 187 (5), 175 (5), 161 (5), 149 (23), 133 (20), 105 (15), 91 (100).

MS EI HR: Obliczono dla C₂₄H₃₈O₄S (M-OBn)⁺ - 422.24983

Znaleziono - 422.25039

Obliczono dla C₂₄H₃₇O₄S (M-BnOH)⁺ - 421.24152

Znaleziono - 421.24173

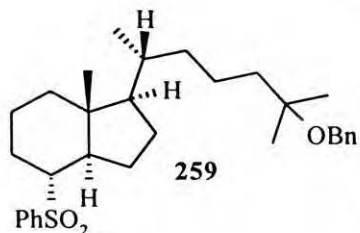
Obliczono dla C₂₄H₃₆O₃S (M-OBn-H₂O)⁺ - 404.23606

Znaleziono - 404.23440

Obliczono dla C₂₄H₃₅O₃S (M-BnOH-H₂O)⁺ - 403.227861

Znaleziono - 403.22720

4.76. Otrzymywanie (±)-(1R, 3aR, 4R, 7aR, 1'R)-4-benzenosulfonylo-1-(5-benzylloksy-1,5-dimetyloheksylo)-7a-metylooktahydroindenu (**259**).



Do mieszanego w temperaturze -20 °C, w atmosferze argonu roztworu dihydroksysulfonu **258** (105 mg, 0.20 mmol) i Et₃N (0.26 ml, 1.88 mmol) w CH₂Cl₂ (9 ml) dodano chlorku

metanosulfonowego (0.045 ml, 0.6 mmol) i mieszanie kontynuowano 0.5 h. Następnie dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (3 ml) i pozwolono mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej. Całość wylano do wody i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono. Pozostałość rozpuszczono w THF (12 ml) i dodano LiEt₃BH (0.9M w THF, 1.8 ml, 1.62 mmol) i całość mieszano 3 h. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do 2% wodnego roztworu NaHCO₃ i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono a pozostałość chromatografowano na żelu (5 g) wymywając układem heksan - octan etylu 85:15. Otrzymano 97 mg (98%) produktu **259**.

¹H NMR (200 MHz): 7.92-7.83 (m, 2H, H_{o-SO₂Ph}), 7.68-7.49 (m, 3H, H_{m i p-SO₂Ph}), 7.38-7.18 (m, 5H, H_{aromat.-OBn}), 4.41 (s, 2H, PhCH₂), 3.04 (ddd, 1H, $J_{8,9\alpha} = 11.3$, $J_{8,14} = 11.3$, $J_{8,9\beta} = 3.3$ Hz, C₈-H), 2.14-0.82 (m, 17H) nałożony na 1.25 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 0.92 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.4$ Hz, C₂₁-H), 0.70 (s, 3H, C₁₈-H).

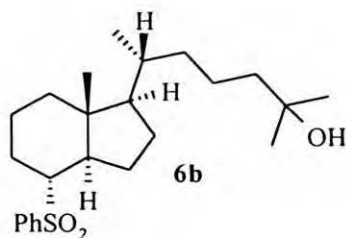
¹³C NMR (50 MHz): 139.8 (C-0), 138.3 (C-0), 133.2 (C-1), 128.8 (C-1), 128.6 (C-1), 128.1 (C-1), 127.2 (C-1), 126.9 (C-1), 75.2 (C₂₅-0), 63.7 (C-1), 63.5 (PhCH₂-2), 55.0 (C-1), 48.1 (C-1), 44.6 (C₁₃-0), 40.7 (C-2), 38.7 (C-2), 36.3 (C-2), 35.4 (C-1), 27.9 (C-2), 27.3 (C-2), 25.7 (C_{26 i 27}-3), 25.3 (C-2), 21.1 (C-2), 20.2 (C-2), 18.7 (C₂₁-3), 11.8 (C₁₈-3).

MS EI (*m/z*): 496 (M⁺, 0.4), 481 ((M-CH₃), 0.1), 438 (0.3), 423 (0.1), 389 (2.6), 371 (0.2), 346 (0.8), 333 (1), 304 (1.2), 297 (1), 281 (0.2), 275 (0.5), 247 (17), 233 (2), 205 (84), 191 (10), 163 (8), 149 (30), 135 (33), 121 (13), 109 (21), 91 (100), 81 (15), 69 (8), 55 (7).

HR EI MS: Obliczono dla wzoru C₃₁H₄₄O₃S (M⁺) - 496.30111

Znaleziono - 496.300653.

4.77. Otrzymywanie (±)-(1*R*, 3*aR*, 4*R*, 7*aR*, 1'*R*)-4-benzenosulfonylo-1-(1,5-dimetyloheksylo-5-hydroksy)-7*a*-metylooktahydroindenu (**6b**).



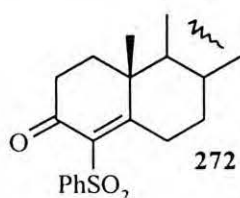
Do intensywnie mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu eteru benzyloвого **259** (46 mg, 0.09 mmol) w EtOH (95%, 6 ml) dodano Pd/C (10%) (5 mg) i mieszanie kontynuowano w atmosferze wodoru 5 h. Następnie katalizator odsączono a przesącz zateżono. Pozostałość chromatografowano na żelu (1g) wymywając układem heksan - octan etylu 7:3. Otrzymano 38 mg

(100%) produktu **6b**.

¹H NMR(200 MHz): 7.89-7.81 (m, 2H, H_{o-SO₂Ph}), 7.68-7.49 (m, 3H, H_{m i p-SO₂Ph}), 3.02 (ddd, 1H, $J_{8,9\alpha} = 11.3$, $J_{8,14} = 11.3$, $J_{8,9\beta} = 3.3$ Hz, C₈-H), 2.14-0.86 (m, 17H) nałożony na 1.20 (s, 6H, C_{26 i 27}-H), 0.91 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.4$ Hz, C₂₁-H), 0.68 (s, 3H, C₁₈-H).

^{13}C NMR (50 MHz): 138.3, 133.3, 128.9, 128.7, 71.0, 63.8, 55.0, 48.1, 44.6, 44.3, 38.7, 36.3, 35.5, 29.3, 29.2, 27.9, 27.4, 25.3, 21.1, 20.7, 18.7, 11.9.

4.77. Otrzymywanie 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272).



Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 4-tiofenylocholest-4-en-3-onu (271) (604 mg, 1.23 mmol), otrzymanego według przepisu literaturowego^{125, 126}, w CH_2Cl_2 (10 ml) dodano porcjami MCPBA (60%, 734 mg, 2.55 mmol) i mieszanie kontynuowano przez 2 h. Następnie mieszaninę wylano do wodnego roztworu Na_2SO_3 i wyekstrahowano

CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono a pozostałość krystalizowano z mieszaniny heksan-aceton. Uzyskano 528 mg (82 %) produktu 272.

271

t.t.= 105 °C

^1H NMR (200 MHz): 7.24-7.02 (m, 5H, H_{aromat}), 3.62 (dtd, 1H, $J= 14.5$, $J= 3.0$, $J= 0.5$ Hz), 2.54 (dd, 2H, $J= 9.9$, $J= 4.5$ Hz), 2.23 (td, 1H, $J= 14.2$, $J= 5.3$ Hz), 1.29 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.91 (d, 3H, $J_{20,21}= 6.5$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.86 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27}= 6.6$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.71 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 194.1, 177.9, 137.23, 128.7, 126.9, 125.1, 56.0, 55.7, 54.2, 42.3, 41.6, 39.5, 39.4, 36.0, 35.6, 35.2, 34.6, 34.4, 32.0, 31.0, 28.1, 27.9, 24.0, 23.7, 22.7, 22.5, 21.1, 18.6, 18.3, 11.9.

IR(KBr): 1679, 1581, 1557 cm^{-1} .

UV(EtOH): 321.3, 250.4, 202.5 nm.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{OS}$:

Obliczono: C- 80.59% H- 9.64%

Znaleziono: C- 80.62% H- 9.70%

Opisano¹²⁶: t.t- 104-105°C, ^1H NMR (60 MHz): 7.15 (s), 1.28 (s), 0.92 (s), 0.83 (s), 0.73 (s).

IR(Nujol): 1683, 1587, 1562 cm^{-1} .

Sygnal przy $\delta= 3.62$ ppm nie został opisany w cytowanej pracy. Pochodzi on prawdopodobnie od protonu węgla C_6 odsłanianego przez pierścień aromatyczny podstawnika tiofenylowego.

272

t.t.= 146-148 °C

^1H NMR (200 MHz): 8.02-7.92 (m, 2H, H_{aromat}), 7.58-7.42 (m, 3H, H_{aromat}), 4.32 (dt, 1H, $J= 14.1$, $J= 2.8$ Hz), 2.38-0.82 (m, 26H) nałożony na 1.25 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.89 (d, 3H, $J_{20,21}= 7.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.85 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27}= 7.0$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.70 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 192.0 (C_3), 181.2 ($\text{C}_{4\text{ lub }5}$), 142.6 ($\text{C}_{4\text{ lub }5}$), 136.1 (C_{ipso}), 132.7 (C_o), 128.4 (C_m), 127.7 (C_p), 55.9, 55.5, 54.7, 42.8, 42.3, 39.4, 39.3, 36.0, 35.6, 35.1, 34.1, 33.4, 32.6, 28.1, 27.9, 27.6, 23.9, 23.7, 22.7, 22.5, 21.3, 18.5, 18.4, 11.9 (C_{18}).

IR(KBr): 1688 cm^{-1} .

UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 253.3, 221.7, 199.6$ nm.

MS EI(m/z): 524 (M^+ , 22), 509 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 2), 460 ($(\text{M}-\text{SO}_2)^+$, 100), 445 (13), 383 ($(\text{M}-\text{SO}_2\text{Ph})^+$, 83).

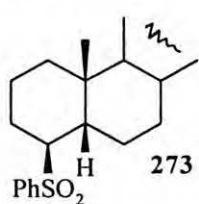
MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{S}$ (M^+)- 524.33241

Znaleziono - 524.33234

4.78. Redukcja 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) za pomocą LiAlH_4

Do mieszanego w temp. pokojowej w atmosferze argonu roztworu 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) (108 mg, 0.21 mmol) w THF (3 ml) dodawano roztwór LiAlH_4 (ok. 1M) w THF aż do zaniku substratu (TLC). Następnie dodano nas. roztworu Na_2SO_4 , rozcieńczono CH_2Cl_2 , osuszono i przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano na żelu (4 g) wymywając układem heksan-octan etylu 9:1. Uzyskano 94 mg mieszaniny dwóch związków, które rozdzielono za pomocą PLC (trzykrotne rozwinięcie w układzie heksan-octan etylu 9:1). Uzyskano 83 mg (77%) 4-benzenosulfonylo-5 β -cholestanu (273) oraz 9 mg (8%) 4-benzenosulfonylo-5 β -cholest-3-enu (274).

273



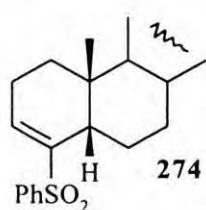
^1H NMR (200 MHz): 7.88-7.78 (m, 2H, H_{aromat}), 7.66-7.46 (m, 3H, H_{aromat}), 3.55 (td, 1H, $J = 11.1, J = 3.7$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.51-2.37 (m, 1H), 0.99 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.88 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.3$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.85 (d, 3H, $J_{25,26} = 6.6$ Hz, $\text{C}_{26}\text{-H}$), 0.85 (d, 3H, $J_{25,27} = 6.6$ Hz, $\text{C}_{27}\text{-H}$), 0.63 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 138.9 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-O}$), 133.1 ($\text{C}_o\text{-1}$), 128.8 ($\text{C}_m\text{-1}$), 128.5 ($\text{C}_p\text{-1}$), 61.1 ($\text{C}_4\text{-1}$), 56.5 ($\text{C}\text{-1}$), 56.3 ($\text{C}\text{-1}$), 43.6 ($\text{C}\text{-1}$), 42.6 ($\text{C}\text{-0}$), 42.1 ($\text{C}\text{-1}$), 40.1 ($\text{C}\text{-2}$), 39.4 ($\text{C}\text{-2}$), 37.1 ($\text{C}\text{-0}$), 36.5 ($\text{C}\text{-2}$), 36.1 ($\text{C}\text{-2}$), 35.7 ($\text{C}\text{-1}$), 35.7 ($\text{C}\text{-1}$), 28.9 ($\text{C}\text{-2}$), 28.3 ($\text{C}\text{-2}$), 28.0 ($\text{C}\text{-1}$), 26.1 ($\text{C}\text{-2}$), 24.1 ($\text{C}_{21}\text{-3}$), 23.8 ($\text{C}\text{-2}$), 23.1 ($\text{C}\text{-2}$), 22.8 ($\text{C}_{26}\text{-3}$), 22.5 ($\text{C}_{27}\text{-3}$), 20.8 ($\text{C}\text{-2}$), 19.5 ($\text{C}\text{-2}$), 18.6 ($\text{C}_{19}\text{-3}$), 12.0 ($\text{C}_{18}\text{-3}$).

MS EI(m/z): 512 (M^+ , 0.5), 510 (1), 495 (0.3), 447 (0.3), 397 (0.4), 371 (100), 355 (7), 245 (14), 163 (23), 149 (35), 135 (30), 109 (41), 95 (55), 81 (45).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) - 512.36880

Znaleziono - 512.36899



^1H NMR (200 MHz): 7.90-7.82 (m, 2H, H_{aromat}), 7.64-7.46 (m, 3H, H_{aromat}), 7.12 (br.s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 0.95 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.87 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.1$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 0.85 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 7.0$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.61 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 142.8, 141.9, 141.0, 132.8, 129.0, 128.9, 127.9, 56.3, 43.4, 42.5, 42.0, 40.0, 39.5, 36.1, 35.7, 35.5, 34.8, 32.7, 28.2, 28.0, 27.3, 24.0, 23.8, 23.0, 22.8, 22.6, 22.5, 22.3, 21.3, 18.6, 11.9.

MS EI(m/z): 510 (M^+ , 55), 495 (10), 445 (3), 425 (3), 398 (19), 385 (9), 369 (100), 355 (50), 276 (23), 255 (25), 247 (17), 229 (31), 215 (42), 161 (25), 121 (37), 95 (55), 81 (52), 55 (32).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) - 510.35315

Znaleziono - 510.35324

4.79. Desulfuryzacja 4-benzenosulfonylo-5β-cholestanu (273).

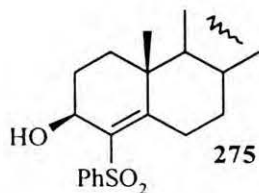
Do intensywnie mieszanego roztworu 4-benzenosulfonylo-5β-cholestanu (273) (30 mg, 0.06 mmol) w mieszaninie THF (2 ml) i MeOH (10 ml) dodano w ciągu 12 h porcjami 310 mg amalgamatu sodowego. Następnie mieszaninę rozcieńczono heksanem i wylano do wody. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą, osuszono i zatężono. Pozostałość chromatografowano na Ig żelu wymywając heksanem. Otrzymano 21 mg (96%) 5β-cholestanu.

^1H NMR (200 MHz): 0.91 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$) nałożony na 0.90 (d, 3H, $J_{20,21} = 6.5$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) nałożony na 0.86 (d, 6H, $J_{25,26 \text{ i } 25,27} = 6.7$ Hz, $\text{C}_{26 \text{ i } 27}\text{-H}$), 0.64 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 56.7, 56.4, 43.8, 42.7, 40.6, 40.3, 39.5, 37.6, 36.2, 35.9, 35.8, 35.4, 28.3, 28.0, 27.6, 27.3, 27.1, 26.6, 24.3, 23.8, 22.8, 22.6, 21.4, 20.9, 18.7, 12.1.

Opisano¹²⁷: ^{13}C NMR (100 MHz): 56.6, 56.3, 43.7, 42.7, 40.5, 40.3, 39.5, 37.6, 36.2, 35.9, 35.8, 35.3, 28.3, 28.0, 27.5, 27.2, 27.0, 26.6, 24.3, 23.8, 22.8, 22.5, 21.3, 20.8, 18.6, 12.0.

4.80. Redukcja 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) za pomocą DIBAH.



Do mieszanego w temp. -20 °C, w atmosferze argonu roztworu 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) (210 mg, 0.38 mmol) w CH_2Cl_2 (10 ml) dodano DIBAH (0.7 M w heksanie, 0.65 ml, 0.46 mmol) i mieszanie kontynuowano 1 h. Następnie dodano MeOH (0.1 ml) i całość ogrzano do temp. pokojowej. Mieszaninę wylano do 3%

wodnego roztworu HCl i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Warstwę organiczną osuszono i zateżono. Uzyskano 212 mg (100%) 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3β-olu (**275**).

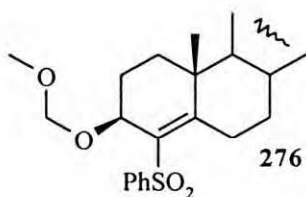
¹H NMR (200 MHz): 7.98-7.90 (m, 2H, H_{aromat.}), 7.62-7.44 (m, 3H, H_{aromat.}), 4.75 (t, 1H, J_{2,3} = 5.5 Hz, C₃-H), 3.05 (dt, 1H, J = 13.9, J = 1.8 Hz), 1.06 (s, 3H, C₁₉-H), 0.86 (d, 3H, J_{20,21} = 4.6 Hz, C₂₁-H), 0.84 (d, 6H, J_{25,26 i 25,27} = 6.6 Hz, C_{26 i 27}-H), 0.62 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 164.0 (C₄), 143.4 (C₅), 136.0 (C_{ipso}), 132.7 (C_o), 128.9 (C_m), 128.4 (C_p), 65.7 (C₃), 55.9, 55.6, 52.3, 42.4, 41.4, 39.6, 39.4, 36.0, 35.6, 35.2, 32.1, 31.0, 28.1, 27.9, 27.7, 26.6, 23.8, 23.7, 22.8, 22.5, 21.5, 20.5, 18.5, 11.9 (C₁₈).

4.81. Redukcja 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3β-olu (**275**) za pomocą LiAlH₄.

Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3β-olu (**275**) (98 mg, 0.19 mmol) w THF (3 ml) dodano LiAlH₄ (10 mg, 0.26 mmol) i mieszanie kontynuowano 2 h. Następnie dodano nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₄, rozcieńczono CH₂Cl₂, osuszono i przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano na 5 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 9:1. Uzyskano 80 mg mieszaniny związków 4β-benzenosulfonylo-5β-cholestanu (**273**) i 4-benzenosulfonylo-5β-cholest-3-enu (**274**) (w stosunku 8:1, według ¹H NMR).

4.82. Otrzymywanie eteru metoksymetylowego 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3β-olu (**276**).



Do mieszanego w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu roztworu **275** (102 mg, 0.19 mmol) w THF (5 ml) i HMPA (0.25 ml) dodano NaH (55% w oleju, 51 mg, 1.17 mmol), CH₃OCH₂Cl (90%, 0.06 ml, 0.74 mmol), KI (0.1 mg) i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia 24 h. Następnie całość wylano do wody i

wyekstrahowano benzenem. Ekstrakt przemyto wodą osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na żelu (5 g) wymywając układem heksan-octan etylu 93:7. Uzyskano 106 mg (96%) eteru **276**.

¹H NMR (200 MHz): 7.98-7.88 (m, 2H, H_{aromat.}), 7.56-7.40 (m, 3H, H_{aromat.}), 4.95 (d, 1H, J = 7.0 Hz, C₃-H), 4.68 (d, 2H, J = 6.8 Hz, OCH₂O), 3.39 (s, 3H, CH₃O) 3.07 (br. d, 1H, J = 12.9 Hz), 1.01 (s, 3H, C₁₉-H), 0.86 (d, 3H, J_{20,21} = 5.4 Hz, C₂₁-H) nałożony na 0.83 (d, 6H, J_{25,26 i 25,27} = 6.5 Hz, C_{26 i 27}-H), 0.62 (s, 3H, C₁₈-H).

1), 27.2 (C-2), 26.5 (C-2), 23.8 (C-2), 23.6 (C-2), 22.7 (C-3), 22.4 (C-2), 21.6 (C-2), 18.4 (2C-3), 11.8 (C₁₈-3).

MS EI(*m/z*): 525 (M⁺, 0.3), 508 ((M-H₂O)⁺, 99), 493 (19), 444 (54), 429 (9), 395 (44), 385 (8), 367 (82), 351 (8), 261 (81), 247 (62), 159 (33), 147 (80), 135 (71), 119 (42), 109 (54), 105 (100), 95 (82), 91 (52), 81 (71), 69 (45), 55 (50), 43 (45).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₃₃H₄₈O₂S (M-H₂O)⁺ - 508.3375

Znaleziono - 508.3373.

4.85. Redukcja alkoholu allilowego (277) za pomocą LiAlH₄.

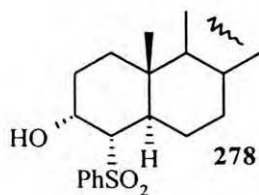
Do mieszanego w temp. pokojowej roztworu 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3α-olu (277) (70 mg, 0.13 mmol) w THF (2 ml) dodano LiAlH₄ (10 mg, 0.26 mmol) i mieszanie kontynuowano 2 h. Następnie dodano nasyconego wodnego roztworu Na₂SO₄. Mieszaninę rozcieńczono CH₂Cl₂ i przesączono. Przesącz zateżono a pozostałość chromatografowano na 5 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 9:1. Uzyskano 56 mg 4α-benzenosulfonylo-5α-cholestanu (253a).

4.86. Redukcja 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) za pomocą NaBH₄ w metanolu.

A. Redukcja w temperaturze pokojowej.

Do mieszaney w temperaturze pokojowej zawiesiny związku 272 (201 mg, 0.38 mmol) w MeOH (20 ml) dodawano małymi porcjami (10-15 mg), w ciągu 7 h NaBH₄ (161 mg, 4.2 mmol) i mieszanie kontynuowano 16 h. Następnie całość wylano do wody i ekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na żelu (7 g) wymywając układem benzen-octan etylu 85:15. Otrzymano 168 mg (83%) mieszaniny 4α-benzenosulfonylo-5α-cholestan-3α-olu 278 i 4β-benzenosulfonylo-5β-cholestan-3β-olu 279 (ca 1:1 wg. ¹H NMR). Czysty 4α-benzenosulfonylo-5α-cholestan-3α-ol 278 uzyskano przez rozpuszczenie mieszaniny diastereoizomerów w CH₂Cl₂, wytrącenie pentanem i odsączenie.

278



¹H NMR (200 MHz): 7.96-7.88 (m, 2H, H_{aromat}), 7.70-7.51 (m, 3H, H_{aromat}), 3.75 (br.s, 1H, C₃-H), 3.10 (dd, 1H, J_{4,5}= 11.5, J_{3,4}= 1.8 Hz, C₄-H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.01-0.81 (m, 29H) nałożony na 0.89 (d, 3H, J_{20,21}= 6.2Hz, C₂₁-H), 0.85 (d, 6H, J_{25,26} i 25,27= 7.3 Hz, C₂₆ i 27-H) nałożony na 0.84 (s, 3H, C₁₉-H), 0.64 (s, 3H, C₁₈-H).

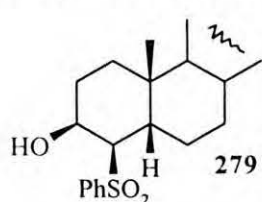
^{13}C NMR (50 MHz): 139.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}-0$), 133.5 (C_0-1), 129.1 (C_m-1), 128.1 (C_p-1), 67.8 ($\text{C}_{3\text{ lub }4-1}$), 65.1 ($\text{C}_{3\text{ lub }4-1}$), 56.2 (C-1), 56.1 (C-1), 54.1 (C-1), 42.3 (C-0), 40.3 (C-1), 39.9 (C-2), 39.5 (C-2), 37.7 (C-0), 36.1 (C-2), 35.8 (C-1), 34.6 (C-1), 31.5 (C-2), 31.2 (C-2), 28.3 (C-2), 28.2 (C-2), 28.0 (C-1), 25.2 (C-2), 24.0 (C-2), 23.8 (C-2), 22.8 (C-3), 22.5 (C-3), 21.2 (C-2), 18.6 (C-3), 12.4 (C_{19-3}), 12.0 (C_{18-3}).

MS EI: 528 (M^+ , 8), 463 (3), 445 (8), 387 (86), 369 (100), 353 (5), 329 (3), 287 (5), 261 (8), 243 (10), 231 (21), 215 (12), 175 (11), 161 (14), 135 (16), 107 (7).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S}$ (M^+)- 528.36371

Znaleziono - 528.36368

279 (Wybrane sygnały):

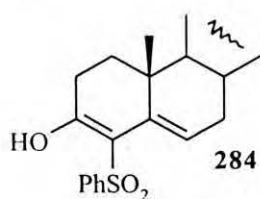


^1H NMR (200 MHz): 3.91 (br.s, 1H), 3.15 (dd, 1H, $J=12.1$, $J=2.0$ Hz), 1.03 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$).

B. Redukcja w temperaturze wrzenia.

Mieszaninę **272** (99 mg, 0.19 mmol) w MeOH (10 ml) dodano NaBH_4 (38 mg, 1 mmol) ogrzewano w temp. wrzenia 2 h. Następnie całość ochłodzono, wylano do wody i ekstrahowano CH_2Cl_2 . Ekstrakt osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na żelu (3 g) wymywając układem benzen-octan etylu 7:3. Otrzymano 85 mg (85%) 4-benzenosulfonylocholesta-3,5-dien-3-olu (**284**).

284



^1H NMR (200 MHz): 11.25 (s, 1H, OH), 7.84-7.77 (m, 2H, H_{aromat}), 7.67-7.43 (m, 3H, H_{aromat}), 6.08 (dd, 1H, $J_{6,7a}=5.5$, $J_{6,7b}=2.7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.50-2.38 (m, 2H), 0.88 (d, 3H, $J_{20,21}=6.0$ Hz, $\text{C}_{21}\text{-H}$) częściowo nałożony na 0.85 (d, 6H, $J_{25,26\text{ i }25,27}=6.2$ Hz, $\text{C}_{26\text{ i }27}\text{-H}$), 0.62 (s, 3H, $\text{C}_{19}\text{-H}$), 0.59 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

^{13}C NMR (50 MHz): 165.4, 140.8 (C_{ipso}), 133.1 (C_0), 131.8, 128.6 (C_m), 127.0 (C_p), 122.0, 106.6, 56.6, 56.0, 48.7, 39.6, 39.5, 42.2, 39.6, 39.5, 36.1, 35.9, 35.7, 32.1, 31.8, 30.5, 28.2, 28.0, 27.5, 24.1, 23.8, 22.8, 22.5, 21.1, 18.6, 17.3, 11.8 (C_{18}).

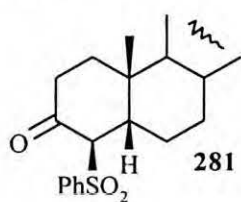
UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}}=201.3, 222.5, 248.9, 286.8$ nm.

MS EI(m/z): 524 (M^+ , 19), 509 (2), 460 (100), 445 (15), 427 (3), 383 (43), 369 (3), 365 (4), 271 (10), 257 (8), 247 (10), 229 (15), 213 (8), 197 (16), 173 (15), 147 (15), 135 (18), 121 (19), 105 (22), 95 (35).

4.87. Utlenianie mieszaniny 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3 α -olu (278) i 4 β -benzenosulfonylo-5 β -cholestan-3 β -olu (279).

Wyżej opisaną mieszaninę **278** i **279** (95 mg, 0.18 mmol) rozpuszczono w acetonie (5 ml) i traktowano nadmiarem odczynnika Jonesa (2.7 M, 0.1 ml, 0.27 mmol). Po 1 h mieszaninę wylano do wody i wyekstrahowano CH₂Cl₂. Ekstrakt osuszono i zateżono a pozostałość chromatografowano na 10 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 92:8. Uzyskano 39 mg (41%) 4-benzenosulfonylo-5 β -cholestan-3-onu (**281**) i 55 mg (58%) 4-benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3-onu (**280**). Związek **280** był identyczny ze związkiem otrzymanym z utleniania hydroksysulfonu **254**.

281



¹H NMR (200 MHz): 7.82-7.75 (m, 2H, H_{aromat.}), 7.71- 7.50 (m, 3H, H_{aromat.}), 3.63 (d, 1H, *J*_{4,5} = 6.3 Hz, C₄-H), 2.76 (br.s, 1H), 2.55 (dd, *J* = 19.6, *J* = 7.1 Hz), 2.35-2.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H, C₁₉-H), 0.87 (d, 3H, *J*_{20,21} = 6.4 Hz, C₂₁-H), 0.84 (d, 6H, *J*_{25,26 i 25,27} = 6.0 Hz, C_{26 i 27}-H), 0.63 (s, 3H, C₁₈-H).

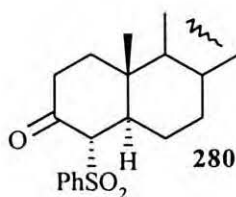
¹³C NMR (50 MHz): 204.3 (C₃), 137.6 (C_{ipso}), 134.0 (C_o), 129.0 (C_m), 128.9 (C_p), 76.5 (C₄), 56.1, 55.9, 43.5, 42.8, 42.5, 39.5, 39.4, 36.1, 35.7, 35.0, 34.8, 34.6, 32.1, 28.2, 28.0, 26.3, 24.0, 23.8, 22.8, 22.5, 22.3, 21.4, 18.6, 11.9 (C₁₈).

MS EI(*m/z*): 526 (M⁺, 2), 511 (1), 462 (7), 385 (100), 367 (20), 315 (13), 275 (5), 245 (12), 231 (22), 213 (8), 161 (12), 135 (12), 121 (22), 95 (32).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru C₃₃H₅₀O₃S (M⁺) - 526.34806

Znaleziono - 526.34800

280



¹H NMR (200 MHz): 7.82-7.74 (m, 2H, H_{aromat.}), 7.69-7.48 (m, 3H, H_{aromat.}), 3.49 (dd, 1H, *J*_{4,5} = 9.1, *J* = 1.3 Hz, C₄-H), 2.87-2.53 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 2H), 0.90 (d, 3H, *J*_{20,21} = 6.6 Hz, C₂₁-H) częściowo nałożony na 0.86 (d, 6H, *J*_{25,26 i 25,27} = 7.1 Hz, C_{26 i 27}-H), 0.74 (s, 3H, C₁₉-H), 0.64 (s, 3H, C₁₈-H).

¹³C NMR (50 MHz): 204.5 (C₃), 138.0 (C_{ipso}), 133.9 (C_o), 128.9 (C_m), 128.8 (C_p), 76.2 (C₄), 58.1, 56.0, 53.8, 45.2, 42.5, 39.8, 39.5, 36.1, 35.9, 35.7, 35.6, 35.0, 34.5, 31.2, 29.1, 28.2, 28.0, 24.1, 23.8, 22.8, 22.5, 21.4, 18.6, 13.7 (C₁₉), 12.0 (C₁₈).

MS EI(*m/z*): 526 (M^+ , 8), 462 (28), 444 (2), 392 (12), 385 (53), 369 (27), 353 (3), 315 (5), 271 (7), 245 (20), 229 (100), 215 (22), 187 (10), 161 (10).

MS EI HR: Obliczono dla wzoru $C_{33}H_{50}O_3S$ (M^+) - 526.34806
 Znaleziono - 526.34800.

4.88. Desulfuryzacja 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3-onu (280).

Do intensywnie mieszanego w temp. pokojowej roztworu **280** (45 mg, 0.09 mmol) w mieszaninie THF (2 ml) i MeOH (10 ml) dodano w ciągu 5 dni porcjami 1.2 g amalgamatu sodowego (5%). Następnie mieszaninę rozcieńczono heksanem i wylano do wody. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą, osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na 2 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 98:2. Otrzymano 26 mg (79%) 5 α -cholestan-3-onu **282** identycznego z wzorcem.

1H NMR (200 MHz): 1.00 (s, 3H, C_{19} -H), 0.89 (d, 3H, $J_{20,21}$ = 8.4 Hz, C_{21} -H), 0.85 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $J_{25,27}$ = 6.6 Hz, C_{26} i C_{27} -H), 0.66 (s, 3H, C_{18} -H).

^{13}C NMR (50 MHz): 212.1, 56.3, 56.3, 53.8, 46.7, 44.7, 42.6, 39.9, 39.5, 38.5, 38.2, 36.1, 35.8, 35.6, 35.4, 31.7, 29.0, 28.2, 28.0, 24.2, 23.8, 22.8, 22.5, 21.4, 18.7, 12.1, 11.5.

4.89. Desulfuryzacja 4 β -benzenosulfonylo-5 β -cholestan-3-onu (281).

Do intensywnie mieszanego w temp. pokojowej roztworu **281** (48 mg, 0.09 mmol) w mieszaninie THF (2 ml) i MeOH (10 ml) dodano w ciągu 5 dni porcjami 1.3 g amalgamatu sodowego (5%). Następnie mieszaninę rozcieńczono heksanem i wylano do wody. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą, osuszono i zateżono. Pozostałość chromatografowano na 2 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 98:2. Otrzymano 28 mg (80%) 5 β -cholestan-3-onu (**283**).

1H NMR (200 MHz): 2.69 (t, 1H, J = 11.9 Hz), 2.34 (td, 1H, J = 14.1, J = 5.1 Hz), 1.01 (s, 3H, C_{19} -H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.86 (d, 6H, $J_{25,26}$ i $J_{25,27}$ = 6.5 Hz, C_{26} i C_{27} -H), 0.68 (s, 3H, C_{18} -H).

^{13}C NMR (50 MHz): 56.5, 56.3, 44.4, 42.7, 42.4, 40.5, 40.1, 39.5, 37.2, 37.0, 36.1, 35.8, 35.5, 34.9, 28.3, 28.0, 26.6, 25.8, 24.2, 23.8, 22.8, 22.7, 22.5, 21.2, 18.7, 12.1.

4.90. Redukcja 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (272) za pomocą $NaBH_4$ w mieszaninie THF-DMPU.

Do mieszaniny NaBH_4 (10 mg, 0.26 mmol), THF (2 ml) i DMPU dodano roztwór 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu **272** (105 mg, 0.2 mmol) w THF (2 ml). Całość mieszano w atmosferze argonu 1 h a następnie ogrzano do temp. pokojowej i po rozcieńczeniu benzenem przemyto 3% wodnym roztworem HCl. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą i solanką, osuszono i zatężono. Pozostałość chromatografowano na 5 g żelu wymywając układem heksan-octan etylu 95:5. Wydzielano kolejno 4 β -benzenosulfonylo-5 β -cholestan-3-on (**281**) oraz mieszaninę 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3 α -olu (**278**) i 4 β -benzenosulfonylo-5 β -cholestan-3 β -olu (**279**). Stosunek **278** i **279** określano na podstawie widma NMR lub wagowo po utlenieniu do ketonów **280** i **281**.

Zestawienie wydajności produktów w zależności od stosowanych warunków podane jest w tabeli 9 na str. 76.

4.91. Redukcja 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3-onu (**280**) za pomocą NaBH_4 w mieszaninie THF-DMPU.

Do mieszaniny w temperaturze 0 °C, w atmosferze argonu zawiesiny NaBH_4 (4 mg, 0.1 mmol) w mieszaninie THF (1 ml) i DMPU (0.3 ml) dodano 4 α -benzenosulfonylo-5 α -cholestan-3-on (48 mg, 0.09 mmol) w THF (1 ml). Po 1 h mieszaninę ogrzano do temp. pokojowej i po rozcieńczeniu benzenem przemyto 3% wodnym roztworem HCl. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą i solanką, osuszono i zatężono. Otrzymano 47 mg (97%) hydroksysulfonu **278**.

4.92. Redukcja (**272**) wodorem wobec palladu na węglu aktywnym.

Do zawiesiny lub roztworu 4-benzenosulfonylocholest-4-en-3-onu (60 mg, 0.115 mmol) w 4.5 ml rozpuszczalnika dodano 10% pallad na węglu aktywnym (10 mg) (i ewentualnie CF_3COOH) i całość mieszano w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do zaniku substratu. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono CH_2Cl_2 , katalizator odsączono, a przesącz zatężono. Stosunek produktów **280** i **281** badano za pomocą NMR. Warunki i wydajności produktów podane są w tabeli 10 na str. 80.

5. PODSUMOWANIE.

W przedstawionej pracy opisałem nową metodę syntezy związków **6a** oraz **6b**. Te dwa związki są głównymi blokami budulcowymi stosowanymi do otrzymywania naturalnego, biologicznie czynnego metabolitu witaminy D₃. Synteza związku **6a** ma charakter formalny gdyż doprowadziłem ją do znanego intermediatu, związku **201**. Dalsze przekształcenie **201** w **6a** obejmuje technicznie proste reakcje i jest dobrze znane.

Jako reakcji kluczowych do syntezy tych dwóch fragmentów zastosowałem podwójną sprzężoną reakcję Michaela-Mukaiyamy, w wyniku której w jednym etapie stereoselektywnie wprowadziłem trzy centra chiralne oraz uzyskałem kompletny szkielet węglowy związku docelowego, oraz reakcję hydrogenolizy allilowych mrówczanów w wyniku której stereoselektywnie wprowadziłem czwarte centrum chiralne.

Realizacja planu syntezy wymagała przeprowadzenia systematycznych badań nad reakcją podwójnej sprzężonej reakcji Michaela-Mukaiyamy. Reakcja taka nie była dotąd odnotowana w literaturze, oprócz nielicznych przypadków, w których następuje reakcja Michaela-Mukaiyamy przebiegała w układach klatkowych. Sytuację komplikował fakt, że “drugim” komponentem stosowanym w tej reakcji był keton metylowo-winyłowy. Jako katalizator tej reakcji stosowałem TrSbCl₆. Stwierdziłem, że czynnikiem ograniczającym wydajność tej reakcji jest addycja kolejnych cząsteczek ketonu metylowo winyłowego. Stwierdziłem ponadto, że proces ten można ograniczyć przez dodawanie z odczynnikami odpowiedniego czynnika protonującego. W celu całkowitego uniknięcia tego procesu oligomeryzacji przebadalem pochodne ketonu metylowo winyłowego **178** i **183** stosowane w wariancie zasadowym reakcji Michaela. Okazało się, że w moim przypadku związki te nie spełniły oczekiwań. Skuteczny natomiast okazał się bliski analog związku **183**, a mianowicie związek **185**, posiadający grupę tiofenylową w miejscu grupy benzenosulfonowej. W tym przypadku otrzymałem addukt **186** bez śladów produktów oligomeryzacji, jednakże cyklizacja tego adduktu nie powiodła się. W kontynuacji badań, okazało się, że rolę równowaznika syntetycznego ketonu metylowo winyłowego dobrze spełnia ketal **76**. Optymalizacja warunków tej reakcji doprowadziła do opracowania wariantu, w którym po pierwszej reakcji sprzężonej addycji acetalu ketenu i metylocyklopentenonu katalizowanej TrSbCl₆, dodawałem ketal **76**, a następnie “mocny” katalizator - TiCl₄·Ti(OⁱPr)₄. Ostatecznie oczekiwany produkt **16** otrzymałem z całkowitą wydajnością 76%, licząc na metylocyklopentenon.

Diketon **16** cyklizowałem otrzymując enon **17**. W celu udowodnienia uniwersalności tej metody cyklizacji zastosowałem ją również, z podobnymi rezultatami w stosunku do diketonów **189** i **175** które miały zmodyfikowany łańcuch boczny. Struktura związku **17** została potwierdzona analizą rentgenostrukturalną. Związek ten stereoselektywnie

redukowałem a następnie estryfikowałem uzyskując w rezultacie allilowy mrówczan **200**. Hydrogenoliza tego związku doprowadziła do otrzymania pochodnej *trans*-hydrindanowej **201** z wydajnością ogólną 27% w przeliczeniu na metylocyklopentenon. Dalsza transformacja umożliwiająca przekształcenie **201** w **6a** obejmowała epoksydację, tosyłowanie i redukcję.

Postanowiłem dokładniej zbadać reakcję hydrogenolizy allilowych mrówczanów, ponieważ w literaturze istniały rozbieżności dotyczące sposobu prowadzenia tej reakcji, a także ze względu na trudności, które napotkałem podczas prób odtworzenia opisanych wyników. Reakcja hydrogenolizy ma charakter katalityczny. Przebiega ona w obecności Pd⁰ oraz w obecności ligandu którym jest tributylfosfina. W celu zbadania wpływu budowy substratu na reakcję hydrogenolizy syntetyzowałem dwie pochodne mrówczanu **200** różniące się funkcjonalizacją węgla C₂₁, a mianowicie związki **214** i **218**. Wyniki uzyskane podczas hydrogenolizy tych związków a także mrówczanu **223** który otrzymałem w czasie syntezy bloku budulcowego **6b** pozwoliły mi na wyciągnięcie wniosku, że na wydajność tej reakcji nie ma wpływu sposób funkcjonalizacji w pozycji 21 natomiast zasadniczy wpływ ma jakość użytej fosfiny. Zaproponowałem metodę opartą na widmie ³¹P NMR określania przydatności fosfiny do reakcji hydrogenolizy allilowych mrówczanów.

Ogólnie synteza obejmowała 9 etapów, a jej całkowita wydajność wynosiła 7.5%. Po uwzględnieniu substratu odzyskiwanego podczas cyklizacji diketonu **16** ogólna wydajność wyniosła 8.7%. Warto wspomnieć, że jest to jedna z najkrótszych dróg syntetycznych do **6a**, jakie dotąd zostały opublikowane w literaturze.

Korzystając z doświadczeń nabytych podczas syntezy bloku budulcowego **6a**, opracowałem drogę syntetyczną prowadzącą do otrzymania bloku budulcowego **6b**. Założone podejście wymagało syntezy zmodyfikowanego acetalu ketenu **232**. Komponent ten otrzymałem z ϵ -kapolaktonu z ogólną wydajnością 66%.

Wychodząc z metylocyklopentenonu i acetalu ketenu **232**, otrzymałem alken **240**. Całkowita wydajność syntezy tego związku wynosiła 29%.

Przekształcenie związku **224** do bloku budulcowego **6b** poprzedziłem badaniami modelowymi wykonanymi na łatwo dostępnych pochodnych cholestanu. W trakcie tych badań opracowałem trzy metody pozwalające na dokonanie tej transformacji.

Przekształcenie **224** do **6b** dokonałem przy zastosowaniu jednej z tych metod. Obejmowała ona epoksydowanie **224**, otwarcie epoksydu **256** anionem tiofelanowym, następnie po utlenieniu siarczku **257** do sulfonu **258** mesyłowanie i redukcję, która doprowadziła do związku **259**. Usunięcie zabezpieczenia z grupy hydroksylowej zakończyło syntezę bloku budulcowego **6b**.

Ogólnie synteza **6b** obejmowała 12 etapów a całkowita wydajność w przeliczeniu na metylocyklopentenon wyniosła 22%. Po uwzględnieniu substratu odzyskiwanego podczas anelacji pierścienia C, całkowita wydajność syntezy wynosi 25%.

W trakcie pracy napotkałem na nieoczekiwaną trudność. Okazało się, że grupa benzylova zastosowana do zabezpieczenia trzeciorzędowej grupy hydroksylowej nie była obojętna wobec kwasu m-chloronadbenzoesowego. Z tego względu dodatkowo opracowałem nową metodę epoksydowania alkenu **224**, z użyciem bufora KF oraz inhibitora wolnych rodników. Przy pomocy tej metody udało mi się poddać epoksydacji surową mieszaninę **224** i **225** której rozdział wymagał użycia HPLC. Wydajność przy zastosowaniu tej metody jest jedynie niewiele niższa niż przy epoksydacji czystego związku.

Ostatnią część pracy poświęciłem badaniom modelowym nad nową metodą konstrukcji *trans*-hydrindanu. Założona droga syntezy przechodziła by przez związek **269**, który posiada układ ketonu winylowego podstawionego w pozycji α grupę benzenosulfonową. Dodatkowa zachęta do badań modelowych był fakt, że układy tego typu nie były dotychczas badane pod kątem redukcji. Podczas badania skupiłem się nad trzema czynnikami redukującymi, a mianowicie LiAlH_4 , NaBH_4 w mieszaninie THF-DMPU oraz wodorem wobec heterogenego katalizatora palladowego w różnych rozpuszczalnikach. W przypadku tych dwóch pierwszych odczynników zbadałem mechanizmy redukcji i określiłem zależności stereochemiczne. Stwierdziłem, że podczas redukcji **272** za pomocą LiAlH_4 przebiega najpierw redukcja grupy karbonylowej po czym na zasadzie wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia anionu wodorkowego redukcja wiązania podwójnego. Stereochemia tej redukcji jest uzależniona od orientacji grupy hydroksylowej powstającego w pierwszym etapie alkoholu allilowego. Przy zastosowaniu jako reduktora NaBH_4 w mieszaninie THF-HMPA mamy do czynienia z dwoma konkurencyjnymi mechanizmami, w których bądź to pierwsza następuje redukcja grupy karbonylowej (mechanizm 1,2), bądź redukcja podwójnego wiązania (mechanizm 1,4). Udział tych dwóch mechanizmów w redukcji **272** jest uzależniony od temperatury i stosunku rozpuszczalników. Jeżeli chodzi o redukcję katalityczną, zbadałem zależność stosunku produktów *trans:cis* od środowiska tej reakcji. Stwierdziłem, że stosunek produktów jest uzależniony od zastosowanego rozpuszczalnika i obecności kwasu.

Ostatecznie doszedłem do wniosku, że metody polegające na redukcji α -alkoholu allilowego typu **277**, a także redukcji wodorem enonu typu **272** w rozpuszczalniku polarnym protonowym lub niepolarnym mogą być wartościowymi sposobami konstrukcji układu *trans*-hydrindanu.

6. SPIS CYTOWANEJ LITERATURY.

1. Jachimowicz, R. I. "Chimia witaminow D" Naukowa dumka, Kijew 1978, str. 5-25.
2. a. Blunt, J. W.; DeLuca, H. F.; Schnoes, H. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1968, 14, 801. b. Blunt, J. W.; DeLuca, H. F.; Schnoes, H. K. *Biochemistry*, 1968, 7, 3317-3322. c. Blunt, J. W.; DeLuca, H. F. *Biochemistry*, 1969, 8, 671-675. d. Ponchon G.; DeLuca H. F. *J. Nutr.*, 1969, 99, 157-167.
3. a. Lawson, D. E. M.; Wilson, P. W.; Kodicek, E. *Biochem. J.*, 1969, 115, 269-277. b. Semmler E. J.; Holick, M. F. Schnoes H. K.; DeLuca H. F. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 40, 4147-4150. c. Lawson, D. E. M; Fraser, D. R.; Kodicek E. Morris, H. R. Williams, D. H. *Nature*, 1971, 230, 228-230. d. Norman, A. W.; Myrtle, J. F.; Midgett, R. J.; Nowicki, H. G.; Williams, V.; Popjak G. *Science*, 1971, 173, 51-54. e. Kodicek, E. *Lancet I*, 1974, 7853, 325-329.
4. Zhu, G-D.; Okamura, W. H.; *Chem. Rev.* 1995, 95, 1877-1952.
5. Dai, H.; Posner G. H. *Synthesis* 1994, 12, 1383-1398.
6. a. Abe, E.; Miaura, C.; Sakagami, H.; Takeda, M.; Konno, K.; Yamazaki, T.; Yoshiki, S.; Suda, T. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1981, 78, 4990. b. Koeffler, H. P.; Amatruda, T.; Ikekawa, N.; Kobayashi, Y.; DeLuca, H. F.; *Cancer Res.* 1984, 44, 5624. c. Ostrem, V. K.; DeLuca, H. F. *Steroids* 1987, 49, 73-102. d. Suda, T.; Shinki, T; Takahashi, N. *Annu. Rev. Nutri.* 1990, 10, 195-211.
7. a. Amento, E. P. *Steroids* 1987, 49, 55-72. b. Reichel, H.; Koeffler, H. P.; Norman, A. W. *New Engl. J. Med.* 1989, 320, 980. c. Lemire, J. M. *J. Cell. Biochem.* 1992, 49, 26-31. c. Bouillon, R.; Garmyn, M.; Verstuyf, A.; Segaert, S.; Casteels, K.; Mathieu, C. *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 133, 7-16.
8. a. Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Ruston, S.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 44, 3863-3866. b. Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1978, 590-595. c. Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2945-2948. d. Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Uskoković, M. R. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3098-3108.
9. a. Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 1979, 1290-1293. b. Nemoto, H.; Kurobe, H.; Fukumoto, K. *Heterocycles* 1985, 23, 567-569. c. Nemoto, H.; Kurobe, H.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Chem. Lett.* 1985, 259-262.
10. W części omówieniowej oraz przy opisie i analizie widm posługują się numeracją steroidową (patrz schemat 1), gdyż zapewnia ona ciągłość dyskusji. W części doświadczalnej wszystkie związki zostały nazwane zgodnie z nomenklaturą IUPAC, z odpowiednią numeracją.
11. Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6627-6630.
12. Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* 1983, 1325-1326.
13. a. Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1326-1327. b. Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron*, 1993, 49, 5483-5493. c. Fietze, L. F.; Subba Rao, P. S. V. *Synlett*, 1993, 291-292.

14. Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1223.
15. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Topics in Stereochemistry* **1991**, vol. 20, str 87-170.
16. a. Bunce, R. A.; Schlecht, M. F.; Dauben, W. G.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4943-4946. b. Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1075-1078. c. Heathcock, C. H.; Mahaim, C.; Schlecht, M. F.; Utawanit, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3264-3274.
17. Kita, Y.; Segawa, J.; Maruta, J.; Fuji, T.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3779-3782.
18. a. Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 184, 157. b. Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 122-123. c. Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 117-122.
19. a. Gerlach, H.; Künzler, P. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, 61, 2503-2509. b. Fukuyama, T.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6299-6300. c. Fukuyama, T.; Goto, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6491-6494.
20. a. RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2083-2089. b. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 157-172.
21. Mitani, M.; Osakabe, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1759-1760.
22. a. Aso, M.; Hayakawa, K.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5597-5603. b. Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 179-184. c. Brimble, M. A.; Stuart, S. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 881-885. d. Brimble, M. A.; Naim, M. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 579-583. e. Brimble, M. A.; Lynds, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 493-496.
23. Heathcock, C. H. *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. Ed., Academic Press, **1984**, 3(B), 111-212.
24. na przykład: a. Webster, O. W.; Hertler, W. R.; Soagh, D. Y.; Farnham, W. B.; RayanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5706-5708. b. Hertler, W. R.; RayanBabu, T. V.; Ovenall, D. W.; Reddy, G. S.; Soagh, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5841-5853.
25. Heathcock, C. H.; Norman, M. H.; Uehling, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2797-2799.
26. Otera, J.; Fujita, Y.; Sato, T.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5054-5055.
27. Dijkgraf, C.; Rousseau, J. P. G. *Spectrochim. Acta* **1968**, 24, 1213-1217.
28. Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 953-956.
29. Holmes, J.; Pettit, R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1695-1696.
30. Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 463-466.
31. Yura, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1025-1026.
32. Kobayashi, S.; Tamura, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 91-94.
33. Mukaiyama, T.; Hara, R. *Chem. Lett.* **1989**, 1171-1174.
34. Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2599-2604.
35. a. Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1581-1584. b. Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 9773-9782.

36. Otera, J.; Wakahara, Y.; Kamei, H.; Sato, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2405-2408.
37. Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kabuto, Ch. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, 2527-2530.
38. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815-6818.
39. DuBay, W. J.; Grieco, P. A.; Todd, L. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 6898-6898.
40. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett*, **1993**, 472-474.
41. a. Kawai, M.; Onaka, M.; Izumi, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1203-1204. b. Kawai, M.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2157-2164.
42. Grieco, P. A.; Cooke, R. J.; Henry, K. J.; VanderRoest, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4665-4668.
43. Barbarich, T. J.; Handy, S. T.; Miller, S. M.; Grieco, P. A.; Oren, P. A. Strauss, S. H. *Organometalics* **1996**, *15*, 3776-3778.
44. Ooi, T.; Takahashi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11307-11308.
45. a. Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5456-5459. b. Hanyuda, K.; Hirai, K.; Nakai, T. *Synlett*, **1997**, 31-32.
46. Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1017-1020.
47. Definicja konwencji *lk / ul* opisana jest: Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654
48. Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1817-1820.
49. Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1987**, 743-746.
50. a. Minowa, N.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1987**, 1719-1722. b. Corey, E. J.; Houpiis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8997-8998.
51. Kobayashi, S.; Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1987**, 1183-1186.
52. Kobayashi, S.; Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1986**, 221-224.
53. Kobayashi, S.; Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1986**, 1805-1808.
54. Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Heterocycles*, **1987**, *25*, 205-211.
55. Mukaiyama, T.; Sagawa, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1821-1824.
56. Heathcock, C. H.; Uehling, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 279-280.
57. Lohray, B. B.; Zimbiniski, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7273-7276.
58. Genari, C.; Colombo, L.; Bertolini G.; Schimperna G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754-2760.
59. a. Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Topics in Stereochemistry* **1989**, *19*, 227-407. b. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, New York **1994**, str. 207-212. c. Mikami, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*(1/2), 377.
60. Kobayashi, S.; Suda, S.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 97-100.
61. Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Boschini, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1363-1364.

62. a. Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inuoe, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340-5345. b. Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 99-101, 1321-1323. c. Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 991-992. d. Seebach, D.; Plattner, D.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171-2209. e. Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719- 5730. f. von dem Bussche-Hünnefeld, L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719-5730. g. Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7473-7484. h. Schäfer, H.; Seebach, D. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 2305-2324.
63. Bernardi, A.; Colombo, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8921-8924.
64. a. Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4028-4030. b. Fukuzumi, S.; Fujita, M.; Otera, J.; Fujita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10271-10278. c. Otera, J.; Fujita, Y.; Sato, T.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5054-5055. d. Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2951-2962. e. Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2117-2120.
65. Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570-4581.
66. a. Danishefsky, S.; Vaughan, K.; Gadwood, R. C.; Tsuzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4262-4263. b. Danishefsky, S.; Vaughan, K.; Gadwood, R.; Tsuzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4136-4141.
67. Grieco, P. A.; Cooke, R. J.; Henry, K. J; VanderRoest, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4665-4668.
68. a. Jung, M. E. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 3-31. b. Gawley, R. E. *Synthesis*, **1976**, 777-794.
69. Yanami, T.; Miyashita, M.; Yoshikoshi A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 607-612.
70. Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779-783.
71. Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4266-4270.
72. Tanaka, M.; Suemune, H.; Sakai, K.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1733-1736.
73. a. Duhamel, P.; Hennequin, L.; Poirier, N.; Poirer, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6201-6204. b. Duhamel, P. Dujardin, G.; Hennequin, L.; Poirer, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 387-396.
74. a. Duhamel, P.; Poirer, J. M.; Tavel, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 43-46. b. Duhamel, P. Hennequin, L.; Poirer, J. M.; Tavel, G.; Vottero, C. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4777-4786.
75. Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4339-4349.
76. Versteegen-Haaksma, A. A; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10073-10082.
77. Ranu, B. C.; Saha, M.; Bhar, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1989-1990.
78. a. Jung, M. E.; Pan, Y-G.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3127-3130. b. Jung, M. E.; McCombs, C. A.; Takeda, Y.; Pan, Y-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6677-6685.
79. Hagiwara, H.; Okano, A.; Uda, H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1047.
80. Hagiwara, H.; Okano, A.; Akama, T.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Chem, Comun.* **1987**, 1333-1335.
81. Hagiwara, H.; Akama, T.; Okano, A.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1989**, 2149-2152.

82. a. Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1555-1562. b. Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
83. a. Audia, J. E.; Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740. b. Jeronic, L. O.; Cabal, M. P.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 387-395.
84. a. Chow, K.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6016-6018. b. Danishefsky, S. J.; Cabal, M. P.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456-3457.
85. Stereochemia reakcji enonów zawierających podstawnik alkoksyłowy w zależności od użytego acetelu ketenu i katalizatora została zbadana przez Oterę: Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Hirai, K.; Gu, J.-H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 95-98.
86. Miller, J. G.; Kurz, W.; Untch, K. G.; Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6774-6775.
87. Tanis, S. P.; Robinson, E. D.; McMills, M. C.; Watt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8349-8362.
88. Schultz, A. G.; Godfrey, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2414-2428.
89. a. Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7881-7882. b. Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303-8304.
90. a. Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 110-119. b. Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 120-124.
91. ZnCl₂: a. Reetz, M. T., Heimbach, H.; Schweltnus, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 511-514. b. Gray, B. D.; White, J. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 20-21. BiCl₃: Ohki, H.; Wada, M.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4719-4722. addycja do pent-3-en-2-onu: Kikuchi, M.; Yoshikoshi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3420-3424. addycja sprzężonego acetalu ketenu: Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3012-3016. synteza pochodnych benzofuranu i indolu: Mukaiyama, T.; Sagawa Y.; Kobayashi S. *Chem. Lett.* **1987**, 2169-2172. addycja do enonów pochodnych węglowodanów: a. Kuntz, H. Weissmüller, J.; Müller, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3571-3574. b. Kuntz, H. Müller B.; Weissmüller, J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 25-34. reakcje z syntetycznymi ekwiwalentami związków α,β nienasyconych: Hashimoto, Y.; Mukaiyama T.; *Chem Lett.* **1986**, 755-758. Hashimoto, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1623-1626. Hashimoto, Y.; Sugumi, H.; Okauchi, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1691-1694. Langlois, N.; Dahuron, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7433-7436. reakcja w układach sprzężonych: Boivin, J.; Crépon, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 199-202. synteza jasmonianu metylu: Matsuda, I.; Murata, S.; Izumi, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 237-240.
92. a. Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Synthesis*, **1980**, 118-119 i literatura tam cytowana. b. Tse-Lok Ho; Shing-Hou Liu *Chem. Ind.* **1982**, *11*, 371-372. c. Musariow, R. S.; Mullachmenowa, Z. F.; Nedogrej, E. P.; Gabdullina, L. L.; Kantor, E. A.; Rachmankulow, D. L.; Pashkin, J. M. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1986**, *289*, 627-629.
93. Taylor, R. J. K.; Wiggins, K.; Robinson, D. H. *Synthesis* **1990**, 589-590.
94. a. Jones, R. L.; Wilson, N. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1978**, 209-214. b. Paulsen, H.; Maass, U. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 346-358.
95. Mori, K.; Matsui, K. *Tetrahedron.* **1969**, *25*, 5013-5018.

96. Gennari, C.; Beretta, M. G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 893-909.
97. Dancer, R. J.; Haynes, R. K.; Loughlin, W. A.; Vonwiller, S. C. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1375-1389.
98. Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6181-6182.
99. a. Stork, G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6152-6153. b. Ottolenghi, A.; Fridkin, M., Zilkha, A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2977.
100. a. Baukzis, P.; Baukzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235-239. b. Haynes, R. K.; *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 881-895.
101. Hahn, E. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2092-2094.
102. a. Gardner, J. N.; Anderson, B. A.; Oliveto, E. P. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 107-112. b. Scanio, C. J. V.; Hill, L. P.; *Synthesis*, **1970**, *5*, 651-652. Ramachandran, S.; Newman, M. S. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 486-489. d. de Groot, Ae.; Jansen, B. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *31*, 2709-2710.
103. Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron*, w druku.
104. Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C.; Hambley, T. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5162-5170.
105. Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1977**, 2608-2612.
106. Daniewski, A. R.; Kiegiel, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5534-5535.
107. Kocienski, P.J.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1979**, 1290-1293.
108. a. Brockmann, H.; Busse, A. *Z. Physiol. Chem.* **1938**, *256*, 252-270. b. Inhoffen, H. H.; Quinkert, G.; Seigismund, S.; Kampe, D.; Domagk, G. F. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 664-673. c. Condran, P. J.; Hammond, M. L.; Mouniño, A. Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6259-6267.
109. a. Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358. b. Hwu, J. R.; Leu, L-C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 188-191.
110. Clase, J. A.; Money, T. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1537-1544.
111. De Leeuw, J. W.; De Waard, E.R.; Beetz, T.; Huisman, H. O. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1973**, *92*, 1047-1052.
112. Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
113. a. Vedejs, E.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2291-2294. b. Solladiè, G.; Ziani Chèrif, Ch. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2181-2185.
114. Fürst, A.; Scotoni, R. *Helv. Chim. Acta*, **1953**, *36*, 1332-1337.
115. a. Sangare, M.; Septe, B.; Berenger, G.; Lucas, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 699-702. b. Kasal, A. *Collect. Czech. Chem. Comun.* **1976**, *41*, 140-150.
116. Jones, D. N.; Green, M. J. *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 532-542.
117. a. Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3895-3896. b. Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404. c. Amann, A.; Ourisson, G.; Luu, B. *Synthesis*, **1987**, 696-700.



118. Kishi, Y.; Aratani, M.; Tanino, H.; Fukayama, T.; Goto, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 64-65.
119. Clasby, H. C.; Craig, D. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 481-488.
120. a. Patai, S.; Rapaport, Z.; Stirling, C. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides* John Wiley & Sons **1988**, 933-963. b. Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon Press G.B. **1991**, *8*, 842, 847. c. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W. *Comprehensive Organic Group Transformations*, Elsevier G.B. **1995**, *1*, 438-440.
121. Dufort, N.; Jodoin, B. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1779-1781.
122. a. Trost, B. M.; Salzman, T. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 571-572. b. Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J.; Frazee, W. J.; Salzman, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5512-5525.
123. O'Dell, D. E.; Loper, J. T.; Macdonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5225-5229.
124. Nagasawa, K.; Matsuda, N.; Noguchi, Y.; Yamanaschi, M.; Zako, Y. Schimizu, I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1483-1490.
125. Henbst, Jackson, *J. Chem. Soc (C)*, **1967**, 2459.
126. Schultz, A.G.; Fu, W.Y.; Lucci, R.D.; Kurr, B.G.; Lo, K.M.; Boxer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2140-2149.
127. Zeigan, D.; Radgelia, R.; Engelhardt, G. *J. prakt. Chem.* **1983**, *325*, 651-656.
128. Sakakibara, T.; Takai, I.; Yamamoto, A.; Iizuka, H.; Hirasawa, K.; Ishido, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3749-3752.
129. Musicki, B.; Widanski, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1267-1270.
130. Dauben, W. G.; Micheli, R. A.; Estham, M.; Estham, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3852-3855.
131. Waters, J. A.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 758-763.
132. Wheeler, O. H.; Mateos, J. L. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1049-1052
133. a. Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 503-505. b. Jones, P. S.; Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whittle, A. J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6519-6534.
134. Rozema, M. J.; Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956-1958.
135. McKenna, J.; Norymberski, J. K.; Stubbs, R. D. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2502-2509.
136. House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, ed. W. A. Benjamin Inc. Menlo Park, California **1972**, str 1-28
137. Augustine, R. L. *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, ed. Fried, J.; Edwards, J. A. Van Nostrand Reinhold Company, New York **1976**, str. 111-144.
138. Augustine, R. L.; Migliorini, D. C.; Foscante, R. E.; Sodano, C. S.; Sisibaro, M. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1075-1085.
139. a. Nishimura, S.; Shimahara, M.; Shiota, M. *Chem. Ind.* **1966**, 1796. b. Nishimura, S.; Shimahara, M.; Shiota, M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2394.
140. Howard, C. C.; Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Wadsworth, A. H. Kelly, D. R, Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1980**, 852-857.



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.219/98



8000000091004