

Jarosław Kiegiel

Nowe sposoby wykorzystania (+)-(7aS)-2,3,7,7a-tetrahydro-
-7a-metylo-(1H)-inden-1,5(6H)-dionu i (+)-(3aS,7aS)-heksahydro-
-3a-hydroksy-7a-metylo-(1H)-inden-1,5(4H)-dionu
do totalnej syntezy steroidów

A-216

K-C-133

K-C-119

K-C-130

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

Promotor:

Doc. dr hab. Andrzej Robert Daniewski

Warszawa 1988

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.167/88



8000000098256

<http://rcin.org.pl>



B0464/8

Praca niniejsza została wykonana
w latach 1985-1988
w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Promotorowi,
Panu doc. dr hab. Andrzejowi Robertowi Daniewskiemu
wyrażam serdeczne podziękowania za wskazanie tematu
pracy oraz wszechstronną pomoc i cenne uwagi w
trakcie jej wykonywania.

Spis treści

	Str.
WSTĘP.....	1
WYKAZ SKRÓTÓW.....	3
1. CZĘŚĆ PRZEGLADOWA.....	4
1.1 Problemy syntezy steroidów z endionu 1.....	4
1.2 Syntezy steroidów wykorzystujące do uzyskania złącza <i>trans</i> pierścieni CD wodorowanie różnych 4-alkilowanych pochodnych endionu 1.....	7
1.3 Syntezy steroidów metodą opracowaną przez firmę Hoffmann-La Roche.....	12
1.4 Syntezy steroidów metodą opracowaną przez firmę Schering.....	17
2. BADANIA WŁASNE.....	24
2.1 Regioselektywne utlenianie Baeyera-Villigera hydroksydionu 11.....	24
2.2 Synteza półproduktu do otrzymywania estronu metodą wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji.....	28
2.3 Otrzymywanie optycznie czynnego syntonu do biomimetycznej syntezy steroidów.....	43
2.4 Stereoselektywna reduktywna addycja do endionu 1....	51
2.5 Synteza chiralnego prekursora fragmentu CD witaminy D ₃	59
2.6 Totalna synteza estrogenów.....	64
PODSUMOWANIE BADAN WŁASNYCH.....	73
3. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	117

WSTĘP

Wśród związków naturalnych steroidy zajmują szczególne miejsce jako regulatory procesów życiowych u ludzi i zwierząt. Odkrycie działania terapeutycznego hormonów steroidowych spowodowało datujący się od lat 40. szybki rozwój w dziedzinie syntezy leków steroidowych.

Istnieją dwa ogólne podejścia do syntezy steroidów. Jednym jest wykorzystanie dostępnych surowców pochodzenia roślinnego (sitosterol, diosgenina) i zwierzęcego (cholesterol, kwasy cholowe), które w drodze syntezy parcjalnej poddaje się przekształceniu w pożądane produkty. Drugim podejściem jest synteza totalna, w której surowcami są proste związki organiczne. Omówienie dotychczas opracowanych totalnych syntez steroidów znaleźć można w kilku monografiach¹ i artykułach przeglądowych².

Konkurencyjność metod syntez totalnych leków steroidowych w stosunku do metod parcjalnych jest na razie niewielka. Dotychczas wprowadzono do produkcji przemysłowej jedynie dwie syntezy totalne: Torgova³-Smitha⁴ i Velluza⁵. W dalszym ciągu trwają więc poszukiwania tanich rozwiązań w dziedzinie totalnej syntezy steroidów. Głównym ich celem jest otrzymanie biologicznie czynnych pochodnych steroidowych, których nie można uzyskać na drodze syntezy parcjalnej.

Jednym z problemów totalnej syntezy steroidów jest uzyskanie produktu w postaci enancjomerycznie czystej. Osiągano to poprzez rozdział racematu na enancjomery, reakcje mikrobiologiczne (zastosowano je w przemyśle), albo też reakcje z udziałem matrycy chiralnej. Ważnym wydarzeniem w tej dziedzinie było opracowanie w 1971 roku katalitycznej metody otrzymywania optycznie czynnego (7aS)-2,3,7,7a-tetrahydro-7a-metylo-indan-1,5(6H)-dionu (1)^{6,7}. Związek ten, będąc naturalnym prekursorem pierścieni CD steroidów stanowi dogodny substrat do ich syntezy. W części przeglądowej niniejszej pracy omówięm reprezentatywne syntezy steroidów, w których

substratem był endion 1. Mimo dość dużego zainteresowania i wkładu pracy, żadna z opracowanych syntez steroidów z endionu 1 nie znalazła zastosowania w skali przemysłowej.

Wydawało się, że możliwości w zakresie totalnej syntezy steroidów z endionu 1 nie zostały w pełni wykorzystane. W niniejszej pracy proponuję kilka nowych rozwiązań dotyczących tego tematu. Wydaje mi się, że opracowanie metody stereoselektywnej reduktywnej addycji do endionu 1 zasługuje na szczególną uwagę. Stanowi bowiem postęp w stosunku do istniejących metod otrzymywania pochodnych *trans*-hydrindanu.

Część mojej pracy jest poświęcona wykorzystaniu (3a*S*,7a*S*)-heksahydro-3a-hydroksy-7a-metylo-(1*H*)-inden-1,5(4*H*)-dionu (11) do totalnej syntezy steroidów. Związek ten jest bezpośrednim prekursorem endionu 1 i dotychczas nie był w inny sposób (niż *via* endion 1) wykorzystany do syntezy steroidów.

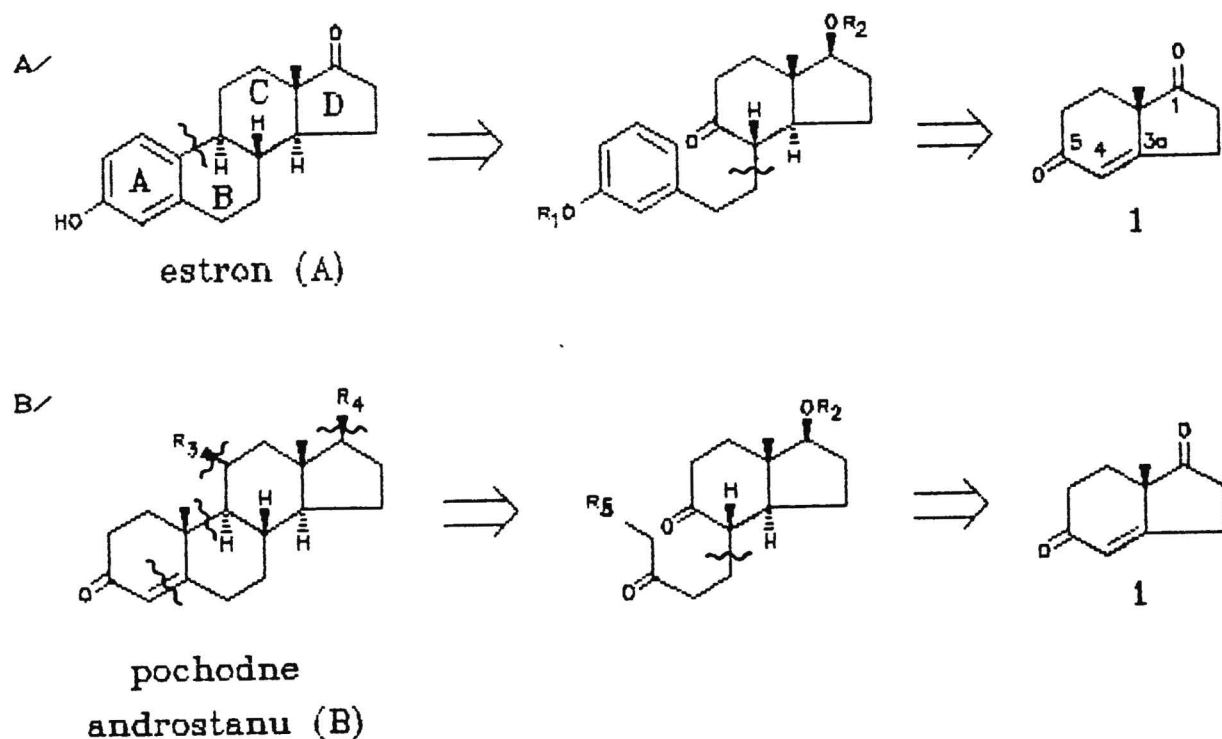
WYKAZ SKRÓTÓW

Ac - acetyl
All - allil
iBu - izobutyl
nBu - n-butyl
secBu - sec-butyl
tBu - tert-butyl
DBN - 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en
DBU - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DIBAH - wodorek diizobutyloglinowy
DMAP - 4-dimetyloaminopirydyna
DMF - dimetyloformamid
DMSO - dimetylosulfotlenek
Et - etyl
HMPA - heksametylotriamid kwasu fosforowego
LDA - amidek diizopropylolitowy
LDS - amidek bis(trimetylosililo)litowy
MCPBA - kwas m-chloronadbenzoesowy
Me - metyl
MMC - metylowęglan magnezu
MOM - metoksymetyl
Ms - mezył (metanosulfonył)
NBS - N-bromoimid kwasu bursztynowego
PCC - chlorochromian pirydyny
PDC - dichromian pirydyny
Ph - fenyl
iPr - izopropyl
Py - pirydyna
TBDMCS - chlorek tert-butylodimetylosililowy
TBDMS - tert-butylodimetylosilil
TEBA - wodorotlenek benzylotrietyloamoniowy
THF - tetrahydrofuran
THP - tetrahydropiranyl
Tol - tollil
Ts - tosyl

1. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA

1.1 Problemy syntezy steroidów z endionu 1

Spośród licznych strategii konstrukcji szkieletu steroidowego jedną z bardziej atrakcyjnych jest dobudowa pierścieni A i B do istniejącego fragmentu CD (schemat 1). Ma ona tę zaletę, że fragment CD jest łatwo dostępny w postaci endionu 1. Wielu badaczy skorzystało z tej możliwości i wychodząc z endionu 1 przeprowadziło szereg syntez steroidów.



R_1, R_2 - grupy zabezpieczające

R_3 = H lub inne podstawniki (kortykosteroidy)

R_4 - łańcuch boczny (pochodne pregnanu i cholestanu)

R_5 = H, CH_3 lub prekursor pierścienia A

Schemat 1

Jednym z kluczowych etapów syntezy steroidów według powyższej koncepcji jest alkilowanie endionu 1 w pozycji C-4 za pomocą odpowiedniego elektrofila. W ten sposób na drodze

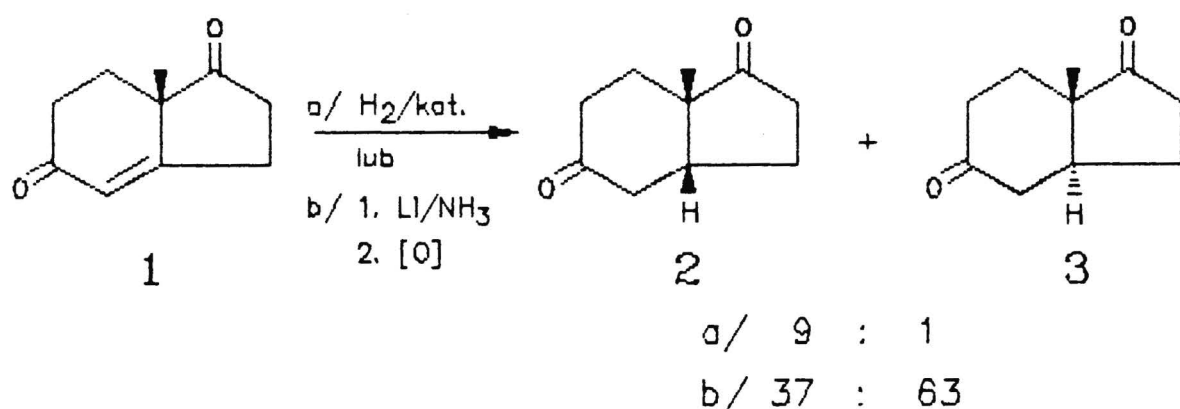
krótkiej syntezy można otrzymać pochodne estranu (A) (schemat 1A). Główne założenia syntezy pochodnych androstanu (B) przedstawia schemat 1B.

Lektura prac dotyczących wykorzystania endionu 1 wskazuje, że najistotniejszymi problemami dla syntezy steroidów z endionu 1 są:

1/ uzyskanie konfiguracji *trans* złącza pierścieni CD, typowego dla większości steroidów naturalnych;

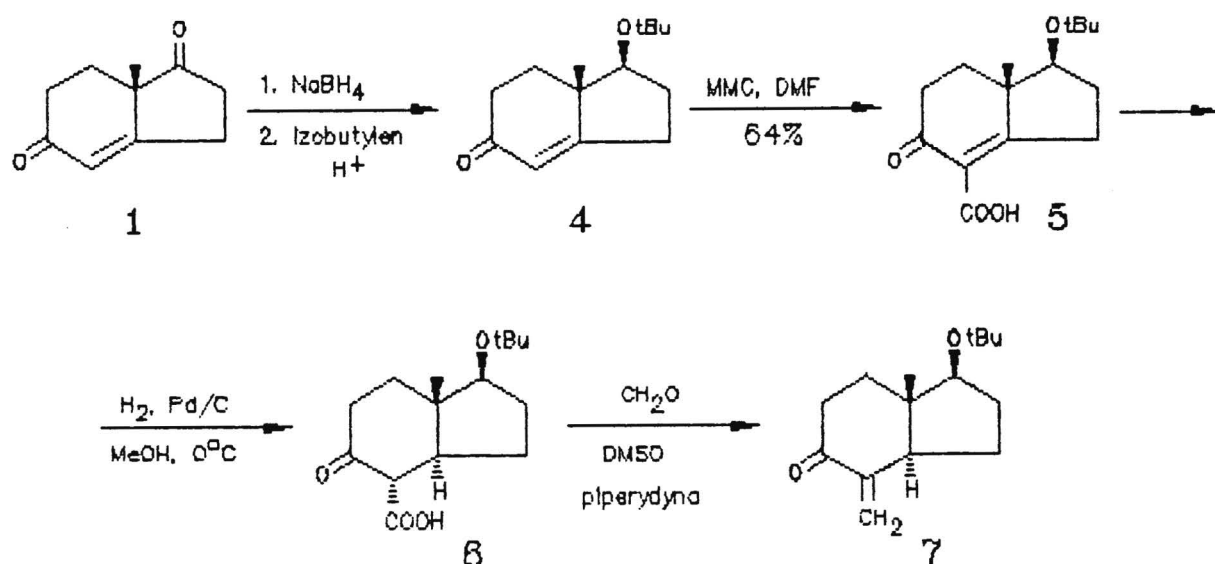
2/ dobudowa pierścieni AB na drodze alkirowania endionu 1 w pozycji C-4.

Rozwijając punkt 1/ należy zaznaczyć, że redukcja katalityczna^B endionu 1 daje w przewodzie produkt wodorowania o złączu pierścieni *cis* (2). W przypadku redukcji endionu 1 metodą Bircha uzyskiwano^P mieszaninę produktów *cis* (2) i *trans* (3) w stosunku 37 : 63 (schemat 2).



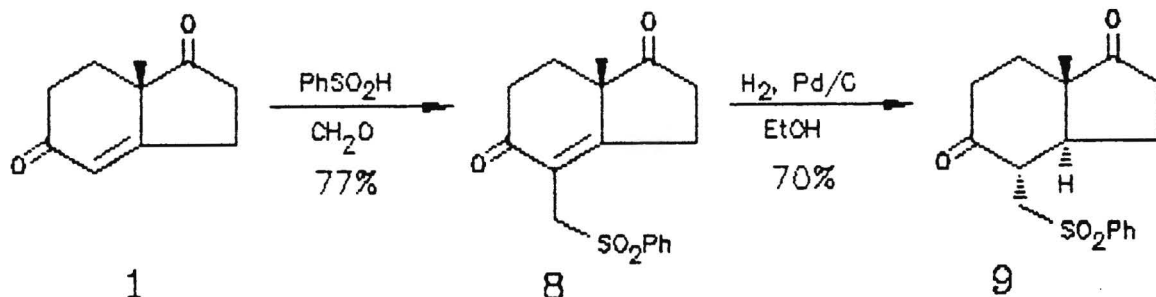
Schemat 2

Omówione dalej totalne syntezy steroidów z endionu 1 rozwiązują powyższy problem poprzez wodorowanie związku 1 mającego podstawnik alkilowy w pozycji C-4, co daje zdecydowanie lepsze wyniki. W szczególności zostały opracowane dwa rozwiązania. Jednym (stosowanym przez grupę badawczą z Hoffmann-La Roche Inc.)¹⁰, jest wodorowanie karboksylowej pochodnej endionu 5, którego wydajność w syntezie z endionu 1 wynosi 80%. W wyniku redukcji katalitycznej powstaje wyłącznie produkt 6 o złączu pierścieni *trans* (schemat 3). Substratem do dalszej syntezy jest metylenowa pochodna 7, która jednak łatwo ulega dimeryzacji, przez co jest mało wygodna w użyciu.



Schemat 3

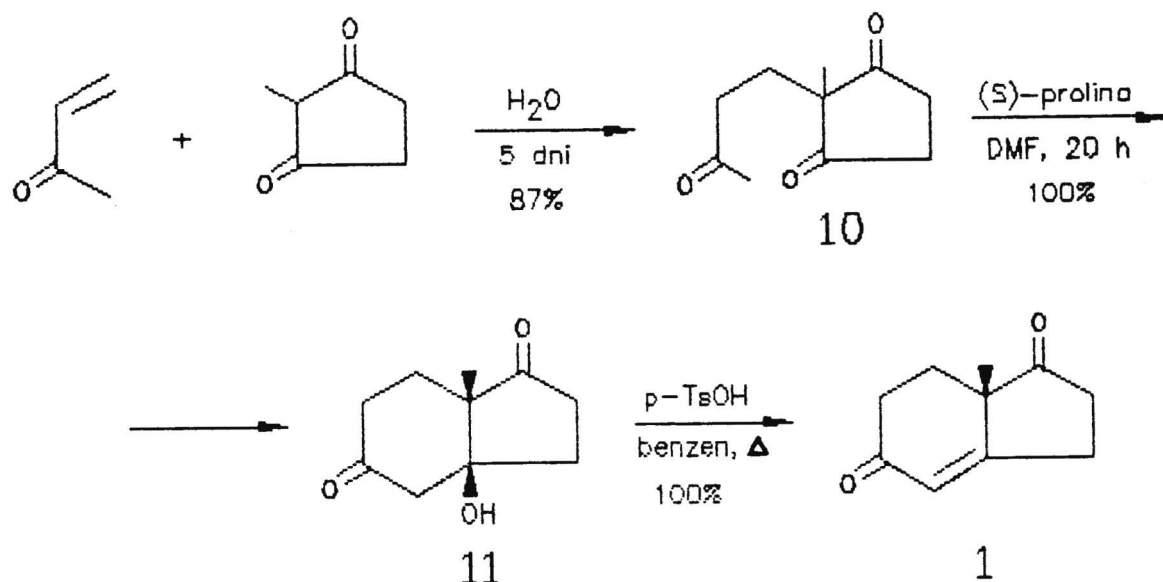
Inne szczególne rozwiązanie problemu stereochemii związku pierścieni CD, zaproponowane przez badaczy z Schering AG¹¹ polega na stereoselektywnym wodorowaniu sulfonu 8 w wyniku czego uzyskuje się produkt 9 z wydajnością 70% (schemat 4).



Schemat 4

Problem uzyskania steroidu w postaci enancjomerycznie czystej został rozwiązany dzięki zastosowaniu optycznie czystego endionu 1, otrzymanego niezależnie od siebie w 1971 roku przez dwie grupy badawcze: z firmy Schering AG⁶ i z firmy Hoffmann-La Roche Inc.⁷ (schemat 5). Wychodząc z prostych substratów, jakimi są metylowinyloketon i 2-metylocyklopenta-1,3-dion otrzymano trion 10. W kluczowym etapie tej syntezy trion 10 poddano wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej katalizowanej za pomocą (S)-proliny. W wyniku tej reakcji otrzymano bicykliczny aldol 11, będący pochodną hydrindandionu,

z wydajnością optyczną 97%. Odwodnienie hydroksydionu 11 dało optycznie czynny endion 1.



Schemat 5

* * *

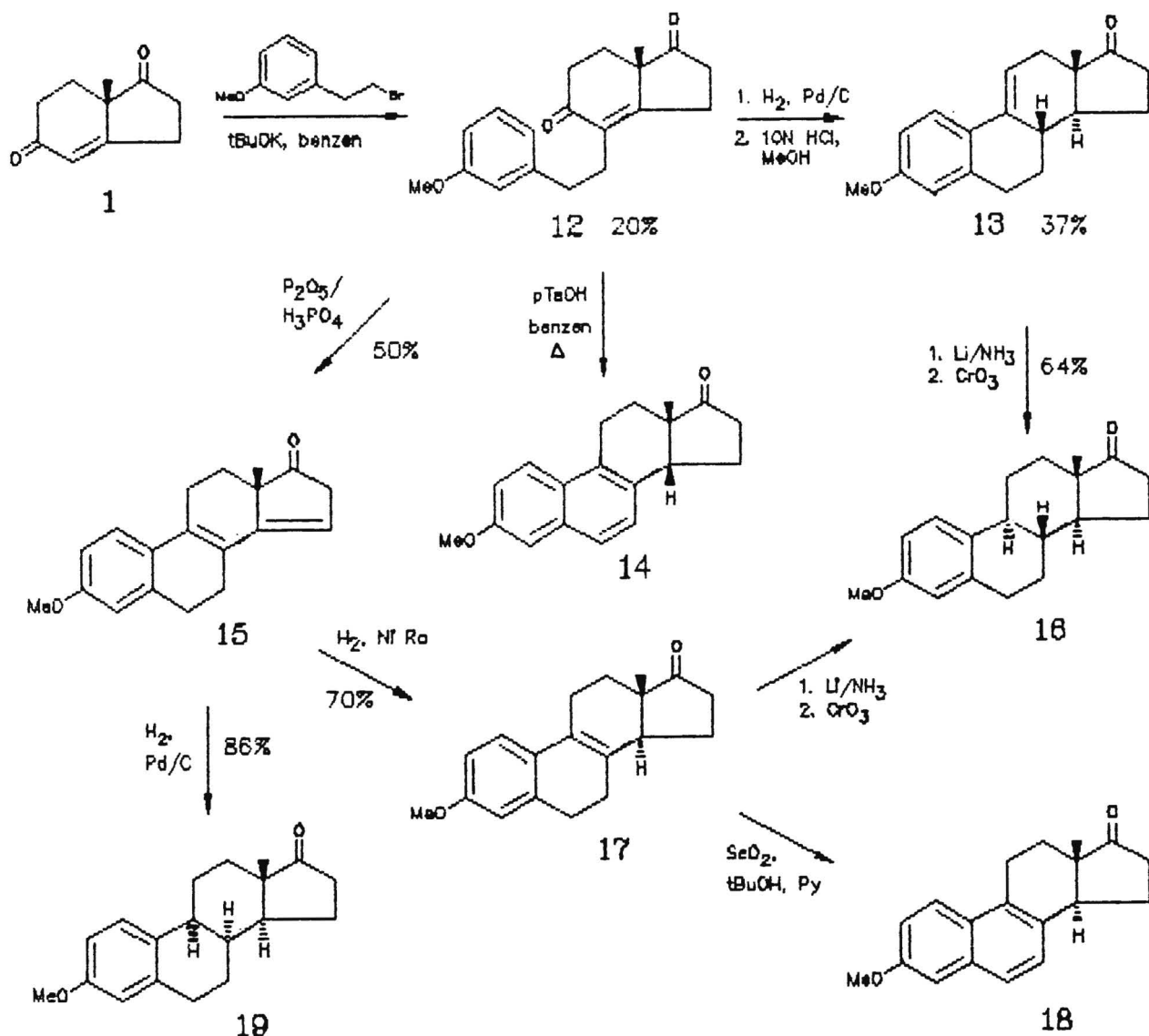
Zarówno tematyka pracy jak i znaczenie omawianego problemu stereochemicznego, skłoniły mnie do sklasyfikowania opisanych niżej syntez pod względem sposobu uzyskiwania konfiguracji *trans* pierścieni CD, a także położenia szczególnego nacisku na ten właśnie problem.

1.4 Syntezy steroidów wykorzystujące do uzyskania złącza *trans* pierścieni CD wodorowanie różnych 4-alkilowanych pochodnych endionu 1

Od 1959 roku, kiedy to Whitehurst¹² dokonał syntezy endionu 1 w postaci racemicznej, ukazało się szereg prac omawiających wykorzystanie go do syntezy steroidów.

Po raz pierwszy endion 1 wykorzystano do syntezy estrogenów. Smith^{4, 13} alkilował związek 1 za pomocą bromku *m*-metoksyfenyloetylowego (schemat 6), ale wydajność tej reakcji była bardzo niska (20%). Mimo to produkt alkilowania 12 poddano dalszym przekształceniom. Redukcja katalityczna i cyklizacja produktu 12 dały z wydajnością 37% pochodną 9.11-dehydroestronu 13. Należy zaznaczyć, że niska wydajność tych przekształceń

spowodowana jest małą selektywnością redukcji katalitycznej, w której oprócz pożądanego izomeru 14 α powstaje duża ilość izomeru 14 β . Droga alternatywna poprzez związek 15 i 17, nie jest w efekcie lepsza. Olefinę 13 i 17 przekształcono dwuetapowo w eter metylowy estronu 16.



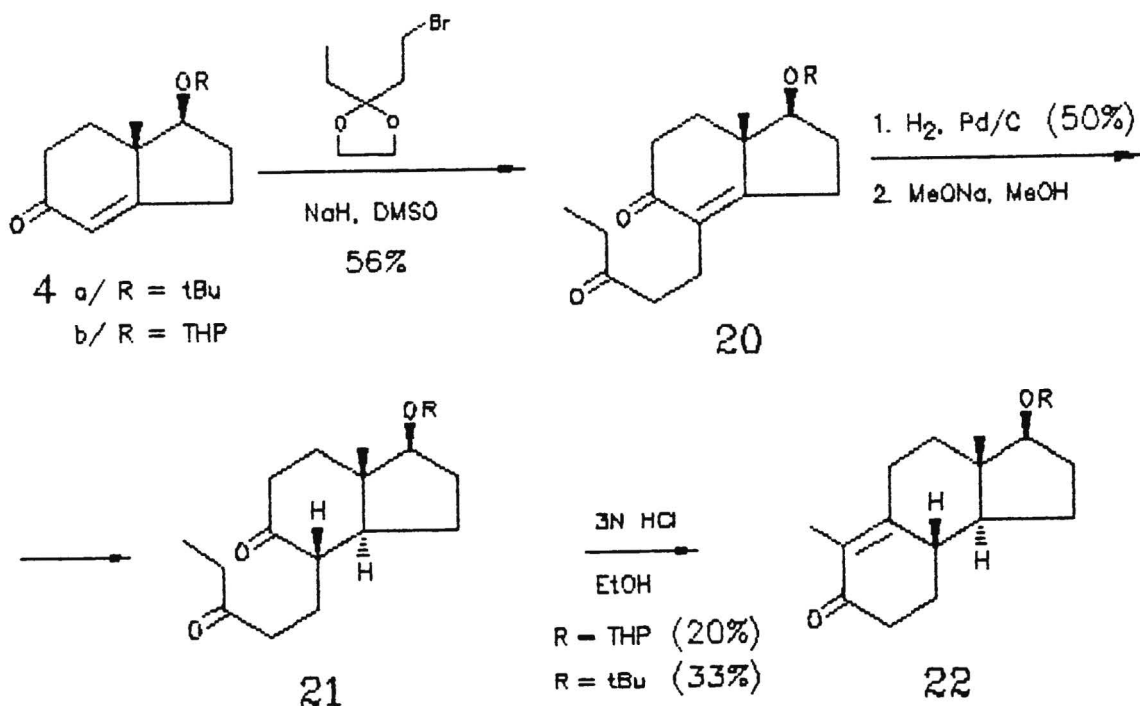
Schemat 6

Wychodząc z produktu alkilowania 12 Smith¹⁹ otrzymał także eter metylowy ekwileniny 18 oraz pochodną 8-izoestronu 19. Whitehurst¹⁴ przekształcił związek 12 w eter metylowy

izoekwilenny 14. Wyniki te ujawniły zasadnicze problemy syntezy steroidów o naturalnej stereochemii asymetrycznych atomów węgla przy zastosowaniu endionu 1 jako substratu (rozdział 1.1).

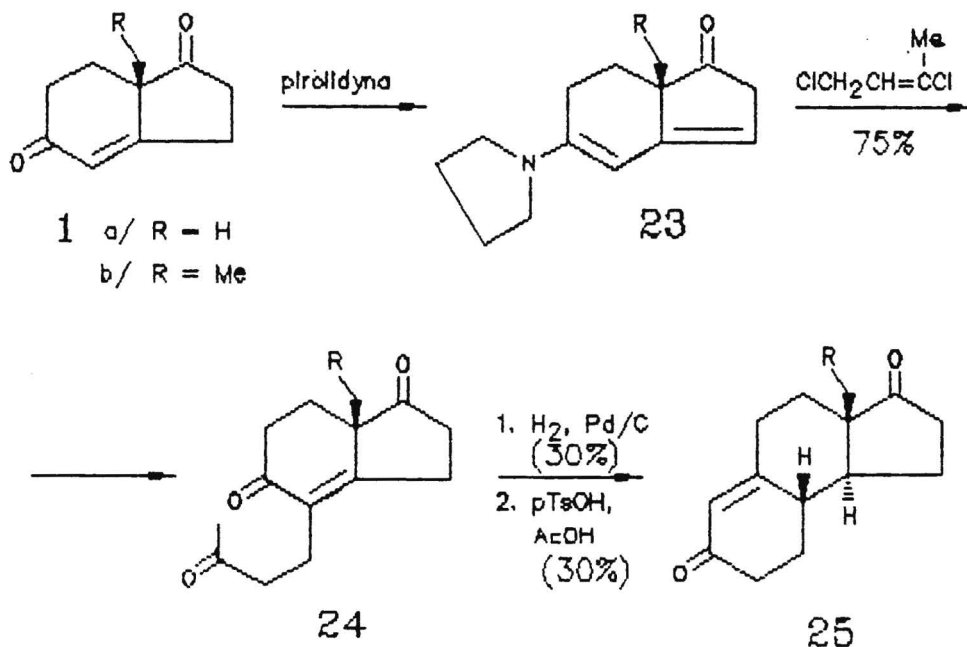
Nieco lepsze wyniki alkilowania endionu 1 w pozycji 4 uzyskał Whitehurst¹⁵ biorąc do reakcji 1-tetrahydropiranylową pochodną 4b i tosylian *m*-metoksyfenyloetylowy zamiast bromku. Jednakże i w tym przypadku wydajność wynosiła jedynie 37%.

W celu otrzymania półproduktu 22 do totalnej¹ i parcjalnej¹⁶ syntezy steroidów Hajos^{17,18} dokonał alkilowania pochodnych 4 za pomocą acetalu etylenowego bromopentan-3-onu (schemat 7). Wydajność alkilowania wynosiła 56%, a redukcja katalityczna produktu dała pożądany produkt 21 z wydajnością 50%.



Schemat 7

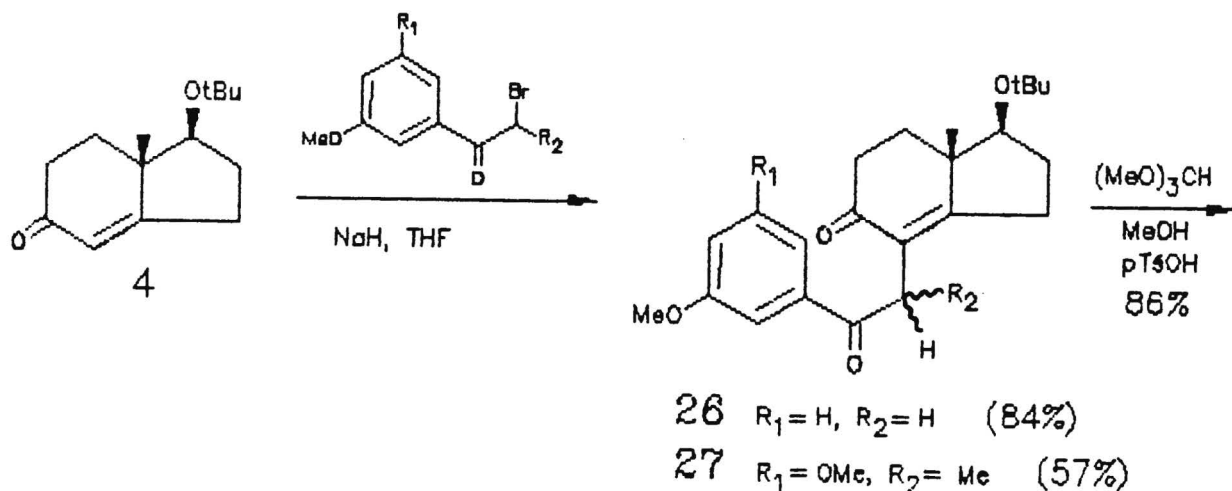
Inny znany w syntezie steroidów półprodukt 25¹ uzyskała Fedorowa¹⁹ stosując do alkilowania enaminę 23 i odpowiedni odczynnik Wichterlego (schemat 8).



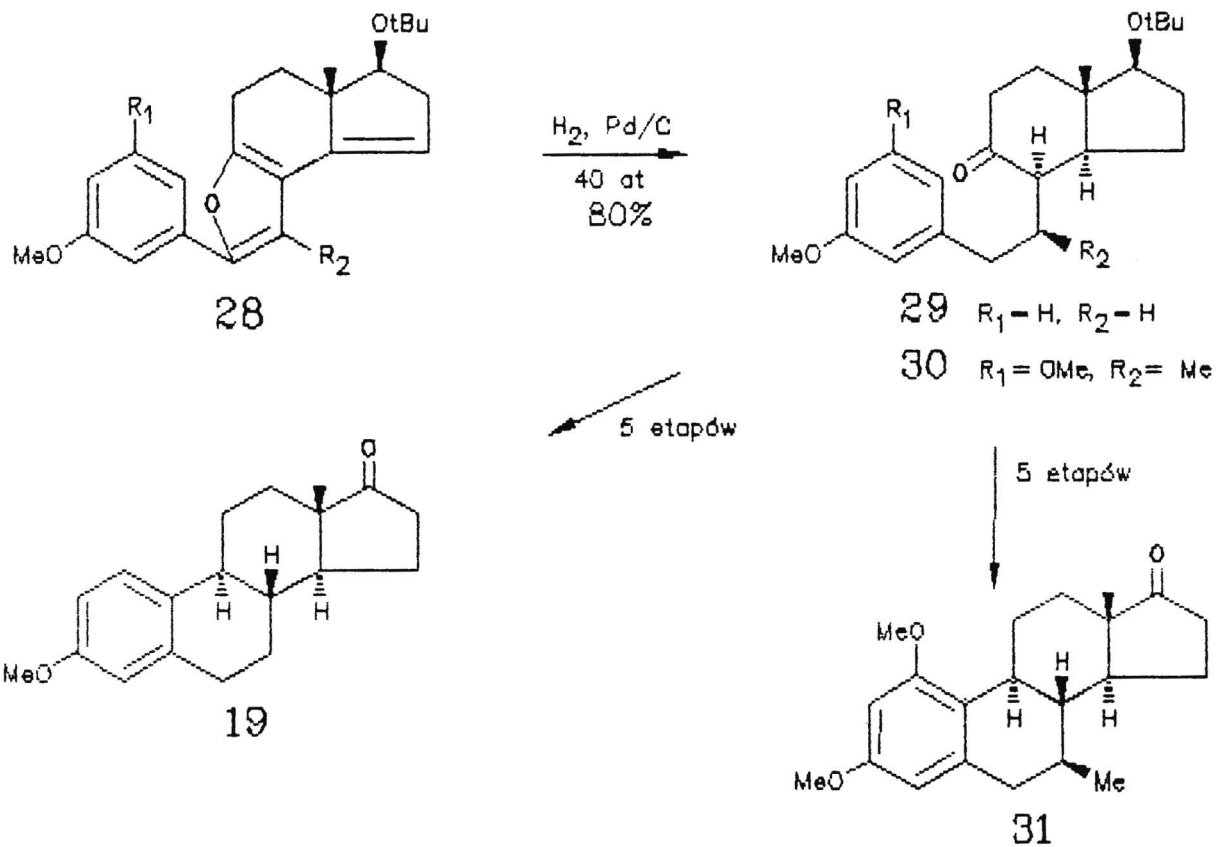
Schemat 8

Oba wyżej omówione podejścia są nisko wydajne, szczególnie jeśli chodzi o sam etap konstrukcji pierścienia B, nie mówiąc już o zasadniczych etapach alkirowania i redukcji.

W 1976²⁰ i 1977²¹ roku Eder zastosował do alkirowania związku 4 pochodne bromoaceto-*m*-metoksyfenonu. Wydajności alkirowania były wyższe, szczególnie w przypadku produktu 26. Dla uzyskania pożądanej stereochemii przy C-14 (licząc wg nomenklatury steroidowej) Eder zastosował oryginalną metodę poddając redukcji katalitycznej pod wysokim ciśnieniem pochodną furanową 28. Z dobrymi wydajnościami uzyskiwał pożądane produkty 29 i 30, które przekształcił następnie w eter metylowy estronu 16 i 7 β -pochodną estronu 31 (schemat 9).

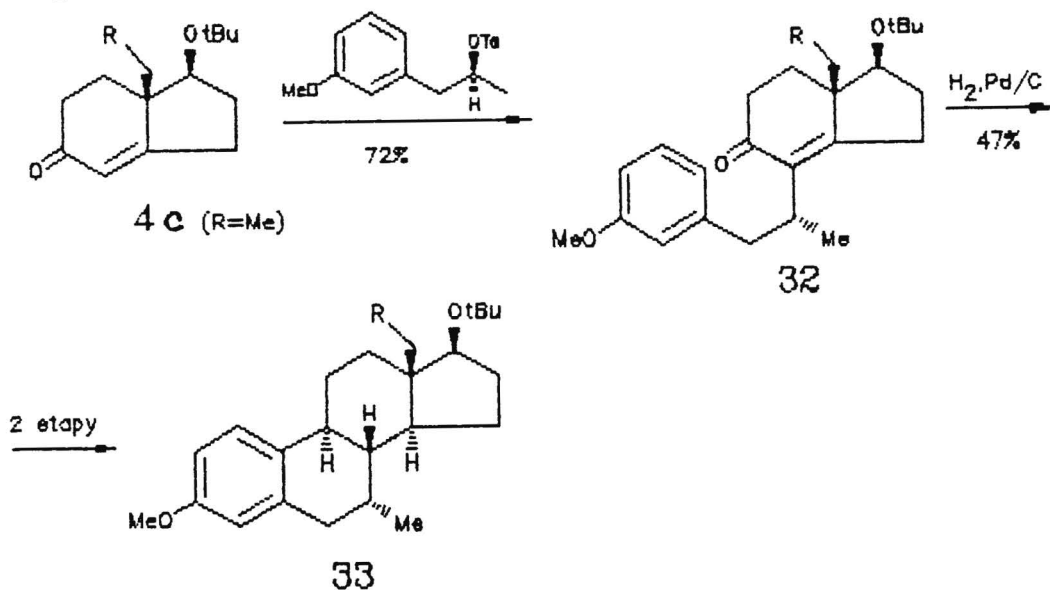


Schemat 9



Schemat 9 c.d.

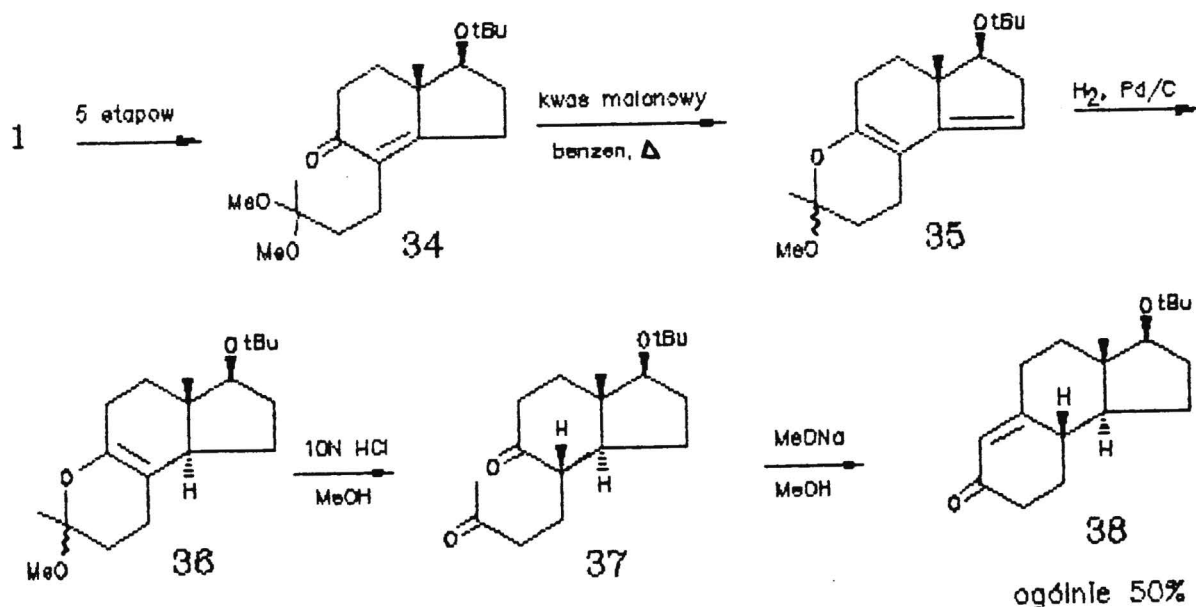
Dążenie do uzyskania 7 α -pochodnych estronu, które wykazują silne działanie biologiczne skłoniło Edera²², a później Cai²⁹ do prób stereoselektywnego alkilowania endionu 4 za pomocą optycznie czynnego tosylanu 1-(*m*-metoksyfenylo)-2-propylowego.



Schemat 10

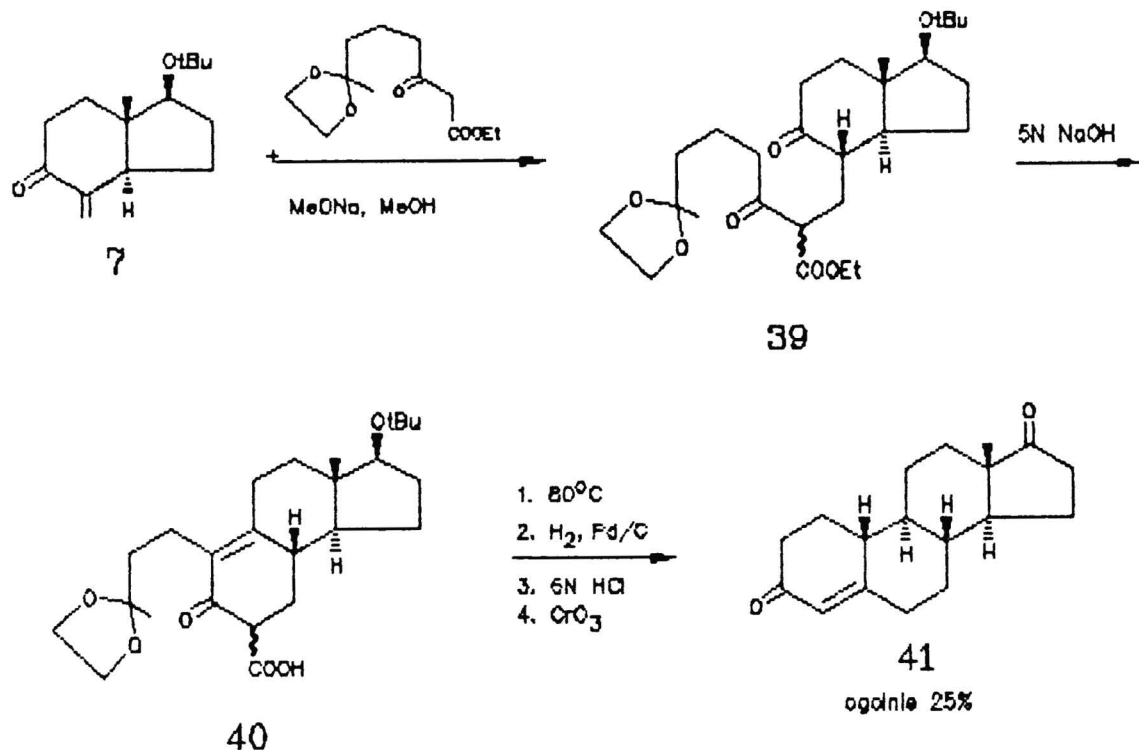
Efekt alkilowania był dobry (72%), i w wyniku standardowych reakcji związek 32 przekształcono w pochodną 7 α -metyloestronu 33 (schemat 10).

Obserwacja Edera wykazała (patrz wyżej), że cykliczne etery enoli otrzymane z pochodnych endionu 1 dają w wyniku wodorowania głównie produkt o złączu *trans*. Zainspirowało to Wynberga²⁴ do prób redukcji katalitycznej związku 35 w wyniku czego otrzymał on produkt 36 z wydajnością 50% licząc względem związku 34 (schemat 11). Dalsze przekształcenia doprowadziły do związku 38, który Wynberg wykorzystał następnie do syntezy estronu²⁴, testosteronu²⁴ i kortizolu²⁵ zawierających w pierścieniu A izotopy węgla ¹³C. Metody przekształcenia związku 38 w steroidy są ogólnie znane¹ i nie będę ich omawiał.



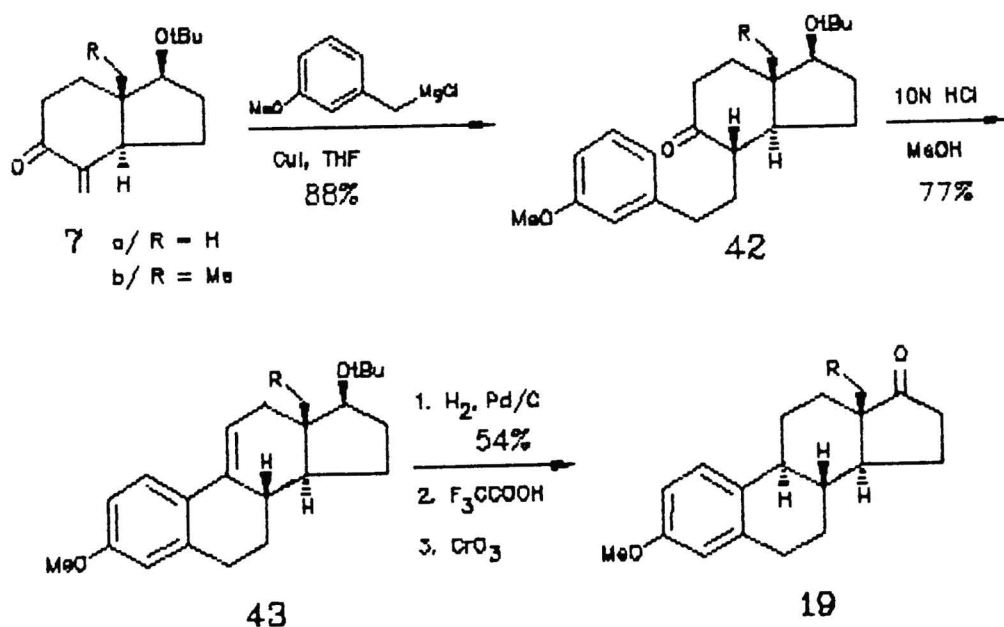
1.2 Syntezy steroidów metodą opracowaną przez firmę Hoffmann-La Roche

Skuteczną metodę uzyskiwania złącza *trans* pochodnych hydrindanu wykorzystał Micheli²⁶ w syntezie 19-norsteroidów. Alkylacja związku 7 odpowiednim prekursorem pierścieni AB dała produkt 16, który w wyniku cyklizacji utworzył trójcykliczny kondensat 40. Standardowe przekształcenia doprowadziły do 19-norandrostendionu 41. Całkowita wydajność syntezy liczona względem związku 7 wynosiła 25% (schemat 12).



Schemat 12

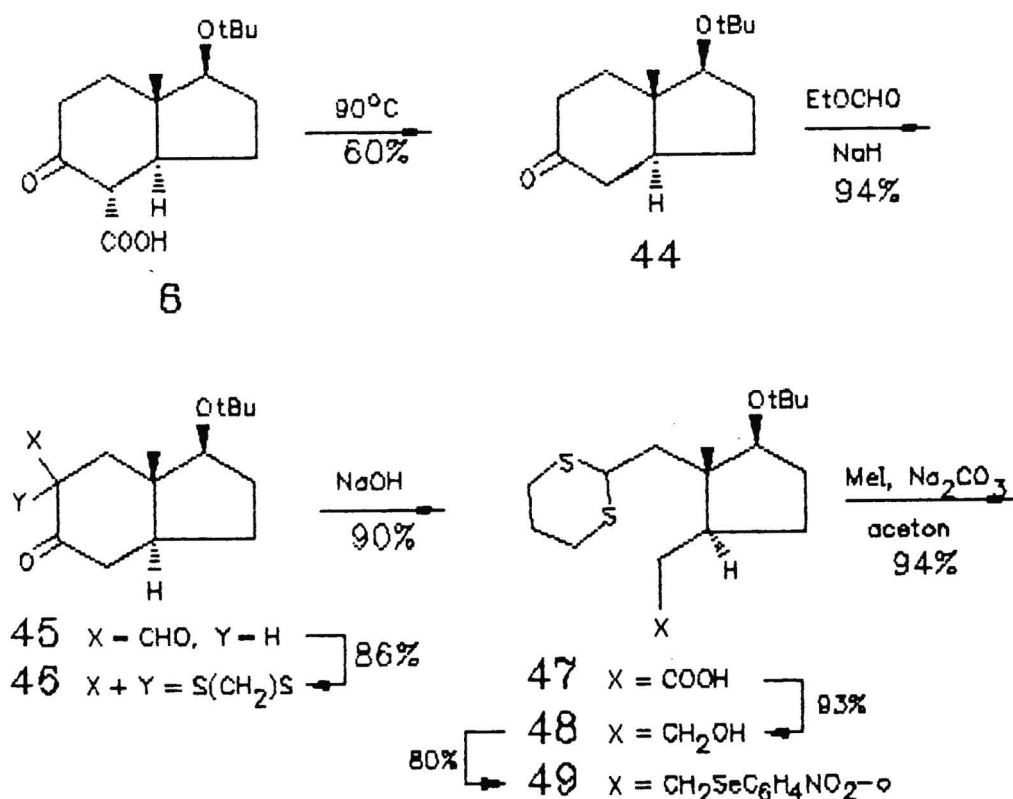
W wyniku dalszych prac Cohen²⁷ dokonał syntezy estrogenów wychodząc ze związku 7. 1,4-addycja chlorku *m*-metoksybenzylomagnezowego dała z wydajnością 88% produkt 42, który w wyniku dalszych standardowych reakcji uwidocznionych na schemacie 13 przekształcono w eter metylowy estronu (16).



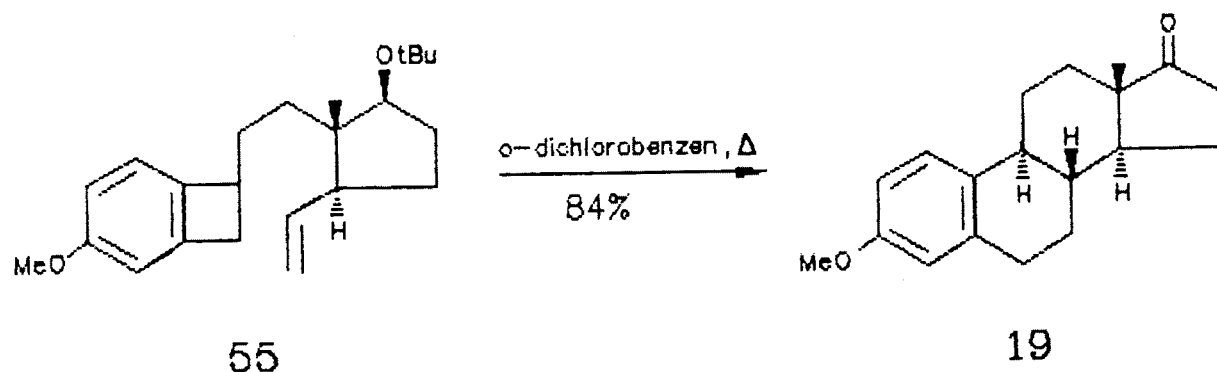
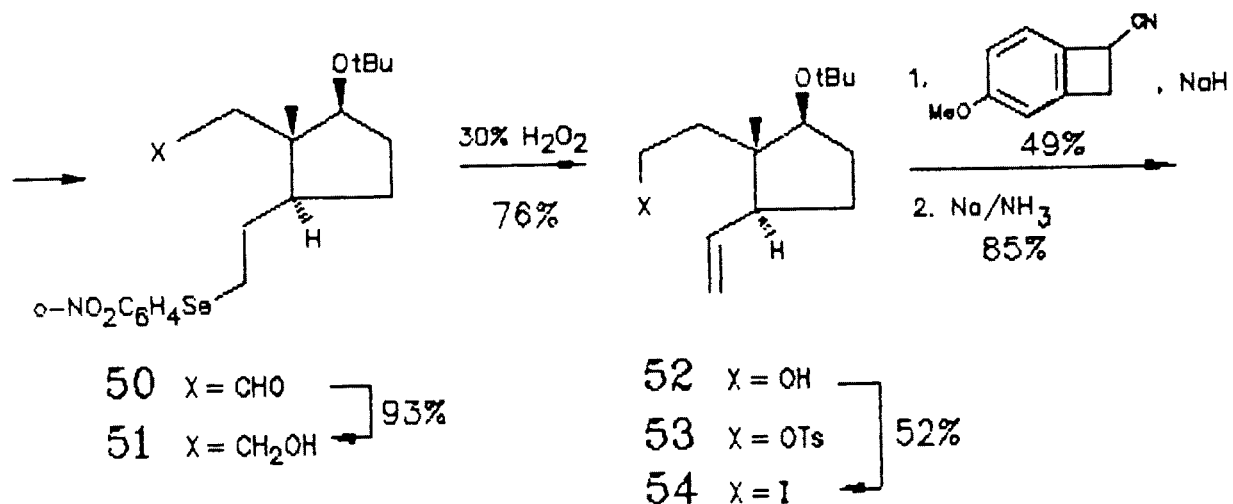
Schemat 13



Produkt dekarboksylacji związku 6 (44) wykorzystał Kametani²⁸ do otrzymania półproduktu do syntezy estronu metodą wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji Dielsa-Aldera (schemat 14). Związek 44 poddał on formylowaniu, a produkt 45 przekształcił w tioacetal 46. Hydroliza alkaliczna związku 46 dała karboksylową pochodną 47, która w wyniku redukcji i podstawienia alkoholu 48 selenocyjankiem *o*-nitrofenylu dała produkt 49. Następnie odbezpieczono i zredukowano grupę aldehydową związku 50 do alkoholu 51. W wyniku utlenienia i eliminacji selenku 51 otrzymano terminalną olefinę 52, którą w wyniku standardowych reakcji przekształcono w jodek 54. Związek 54 poddano kondensacji z 1-cyano-4-metoksybenzocyklobutenem i zredukowano grupę cyjankową otrzymując związek 55. Ten ostatni poddano termicznej reakcji Dielsa-Aldera w wyniku czego otrzymano eter metylowy estronu (16).

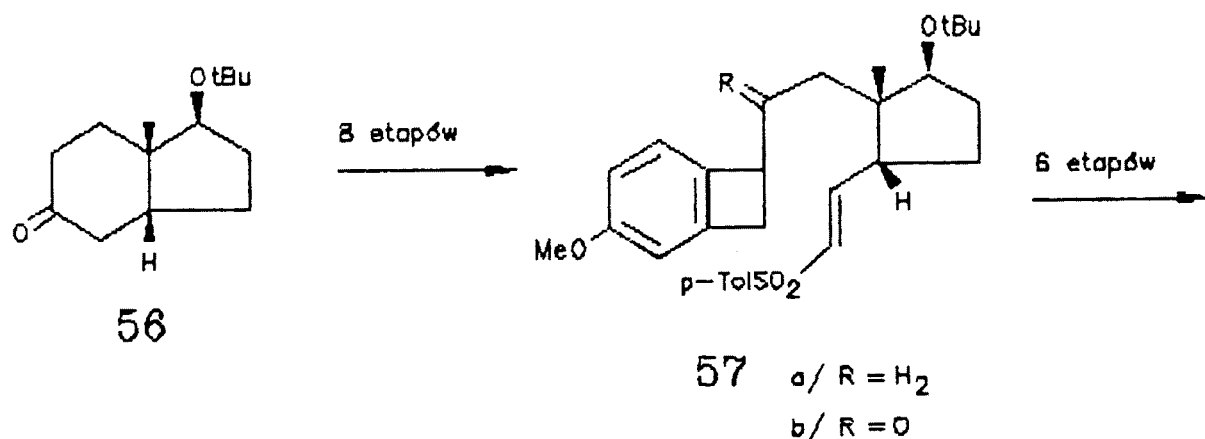


Schemat 14

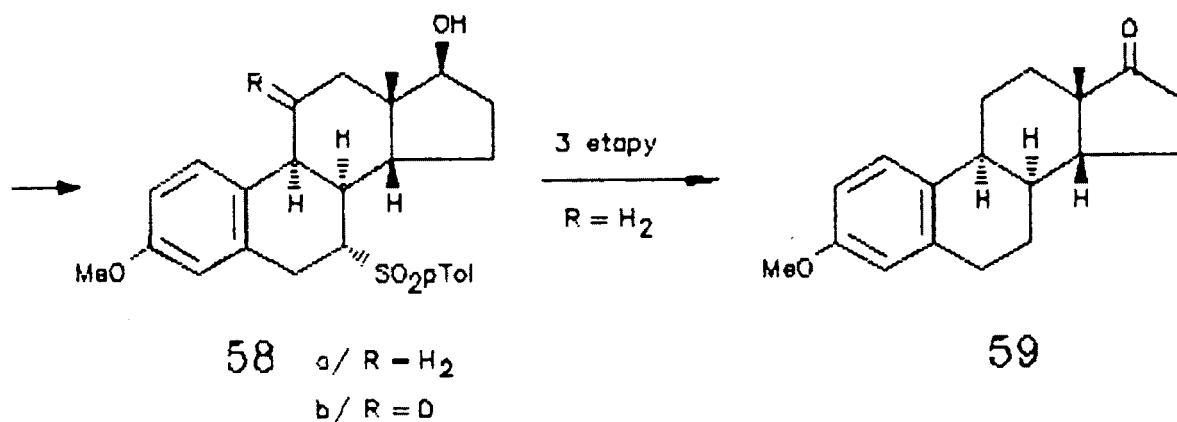


Schemat 14 c. d.

W bardzo podobnej sekwencji reakcji, wychodząc z pochodnej *cis*-hydrindanu 56, Kametani²⁹ otrzymał eter metylowy 8,14-izoestronu (59). Ponadto wykazał, poprzez otrzymanie półproduktów 58, możliwość uzyskania 11- i 7-pochodnych 8,14-izoestronu (schemat 15).

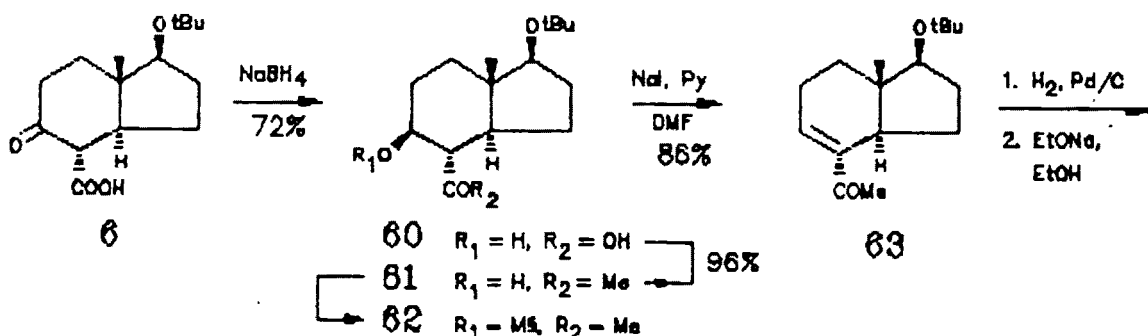


Schemat 15

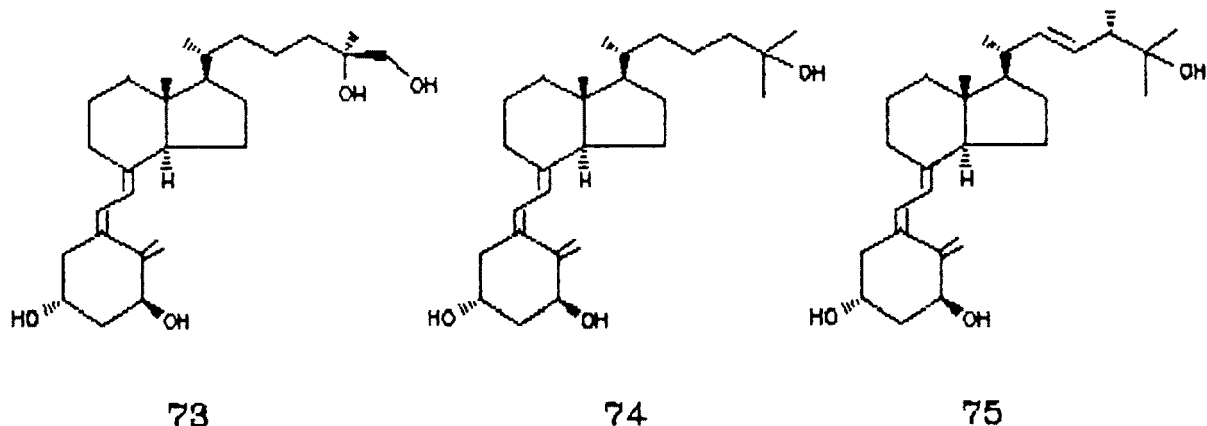
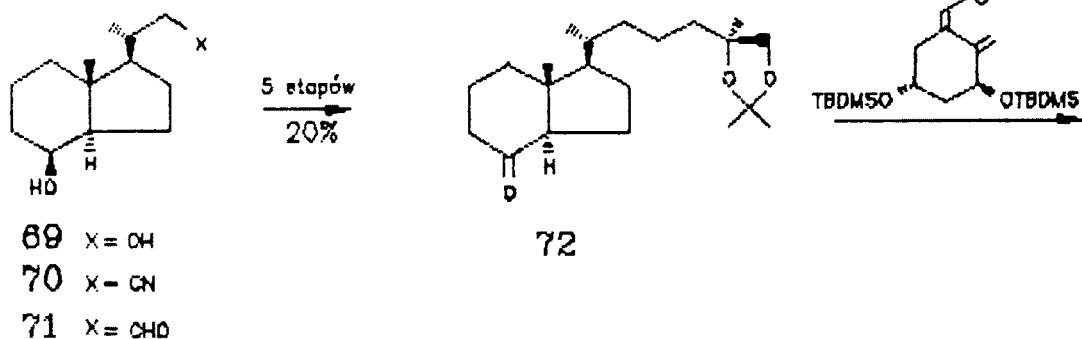
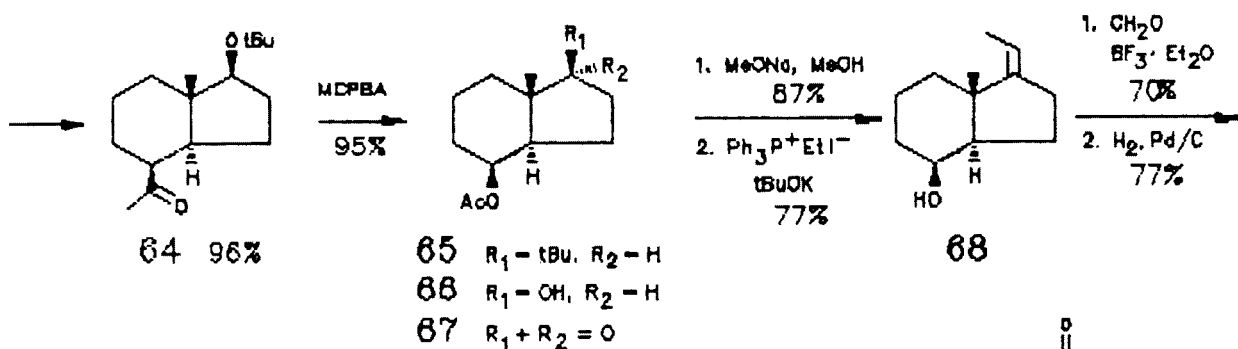


Schemat 15 c. d.

Uskoković⁹⁰, wychodząc ze związku 6 dokonał syntezy diolu Inhoffena⁹¹-Lythgoe⁹² (69), półproduktu w syntezie witaminy D₃. W wyniku 5-etapowej sekwencji reakcji autorzy przekształcili związek 6 w olefinę 63, która w wyniku wodorowania i równowagowania dała metyloketon 64 (schemat 16). Utlenianie Baeyera-Villigera metyloketonu 64 dała octan 65, który na skutek przekształcenia grup funkcyjnych utworzył keton 67. Następnie dokonano metanolizy grupy octanowej i reakcji Wittiga, która stereoselektywnie dała *cis*-olefinę 68. W wyniku reakcji enowej olefiny 68 z formaldehydem i stereoselektywnej redukcji katalitycznej produktu autorzy otrzymali pożądany związek 69. W dalszych etapach syntezy produkt ten przekształcono w keton Grundmanna 72, z którego łatwo już otrzymać 1 α ,25,26-trihydroksycholekalcyferol (73). W innej pracy tych samych autorów⁹⁹ opisano, opartą na tym samym schemacie, syntezę 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferolu (74), a także 1 α ,25-dihydroksyergokalcyferolu (75).



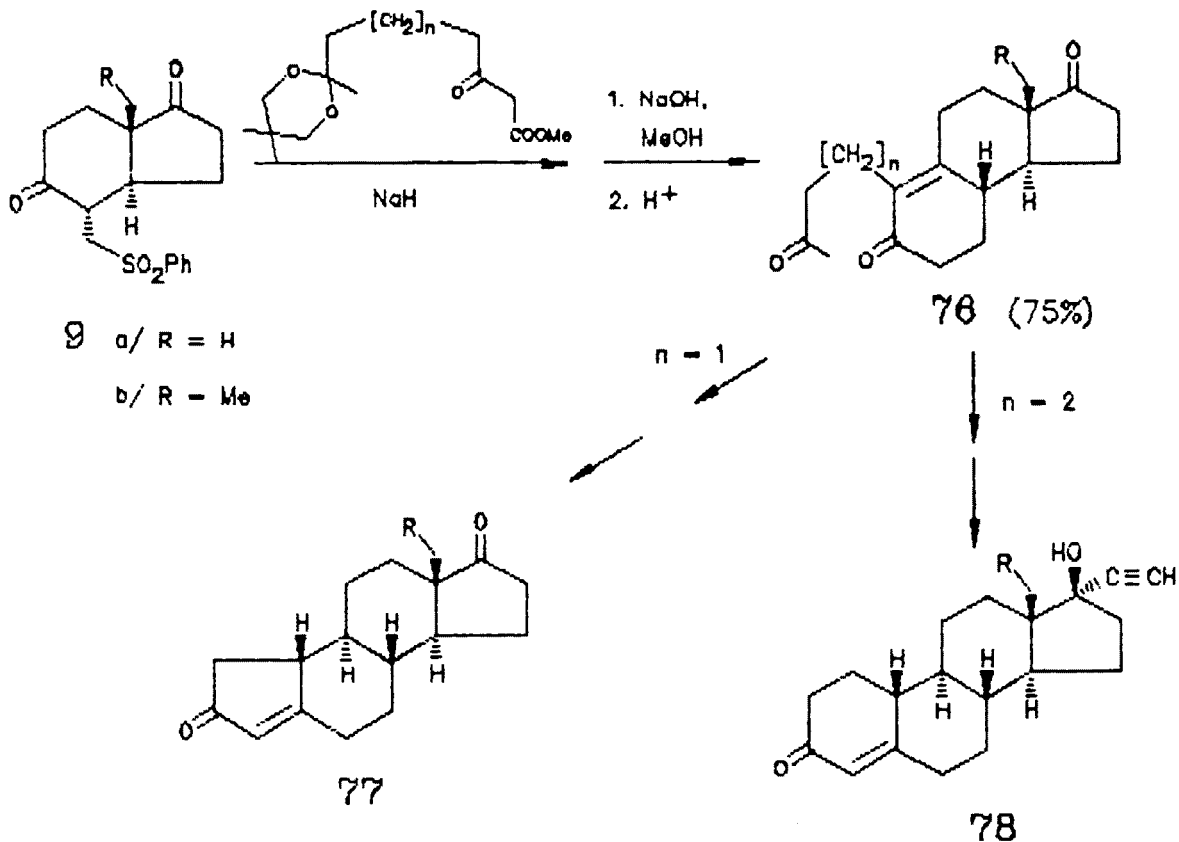
Schemat 16



Schemat 16 c. d.

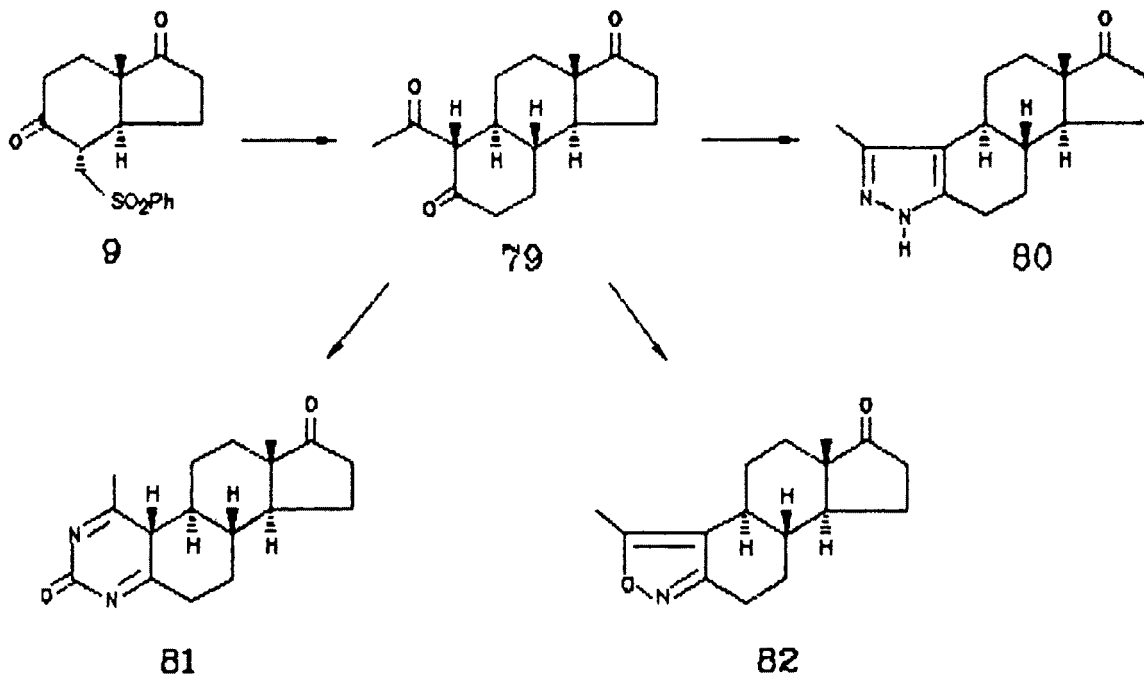
1.4 Syntezy steroidów metodą opracowaną przez firmę Schering

Po raz pierwszy sulfon **9** został wykorzystany przez Edera¹¹ do syntezy 19-norsteroidów (schemat 17). Alkylowanie sulfonu **9** odpowiednimi prekursorami pierścieni AB ($n=0, n=1$), a następnie cyklizacja produktu dały trójcykliczne triony **76**. W sekwencji znanych reakcji przekształcono je w dinordrinę **77**³⁴ ($n=0$) i 19-norgestrel **78**¹¹.

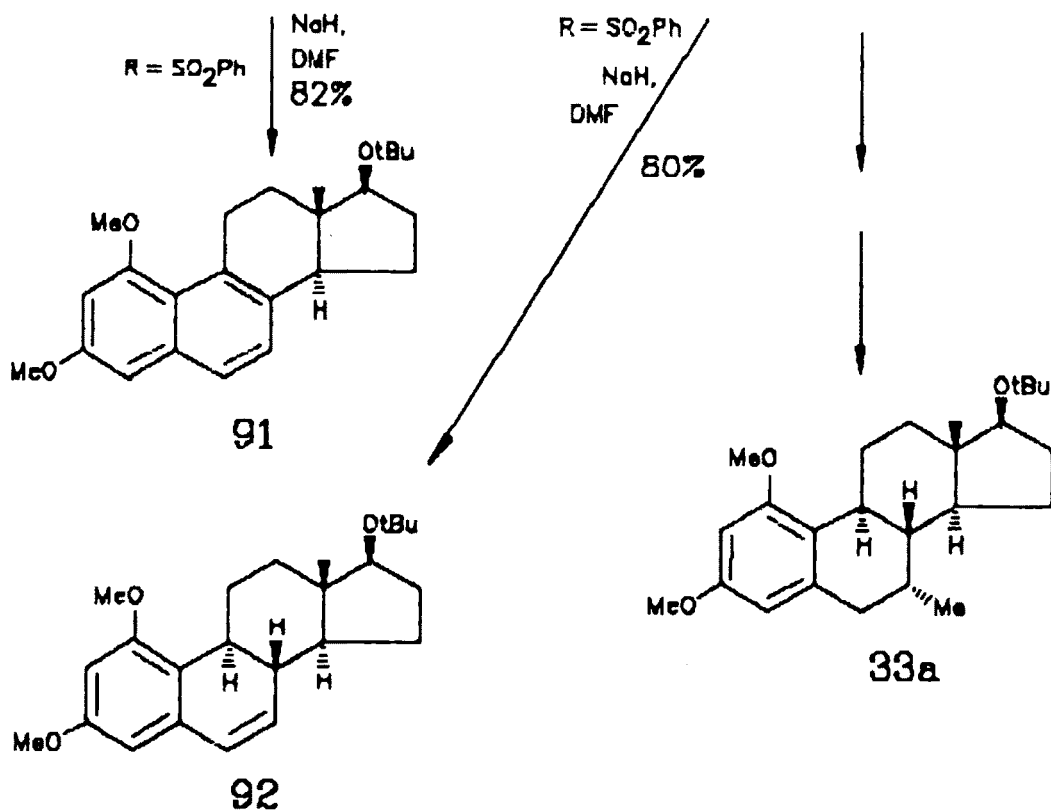
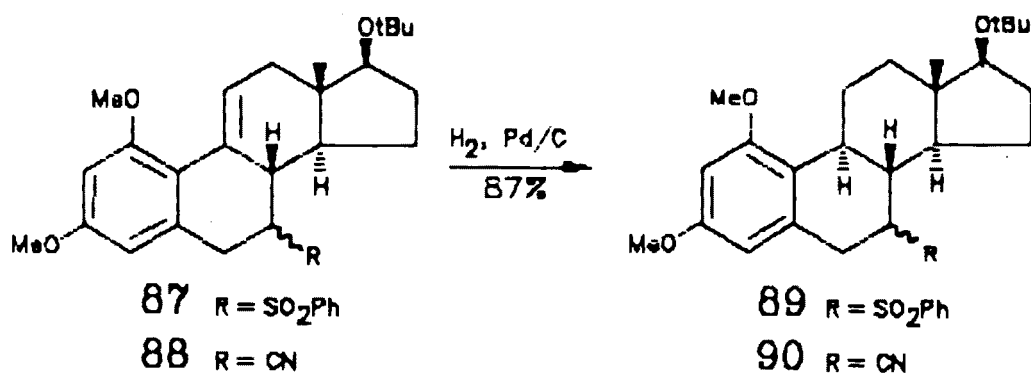
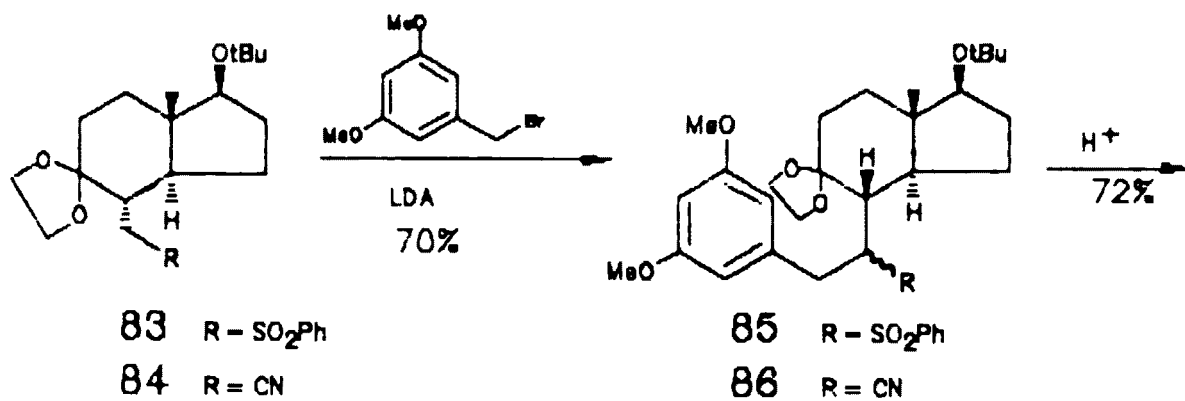


Schemat 17

Korzystając z tej samej koncepcji Crabbé^{95,96,97}, wychodząc ze związku 79 dokonał syntez różnych nienaturalnych pochodnych steroidowych. Między innymi otrzymał on steroidy zawierające heteroatomy w pierścieniu A (schemat 18).



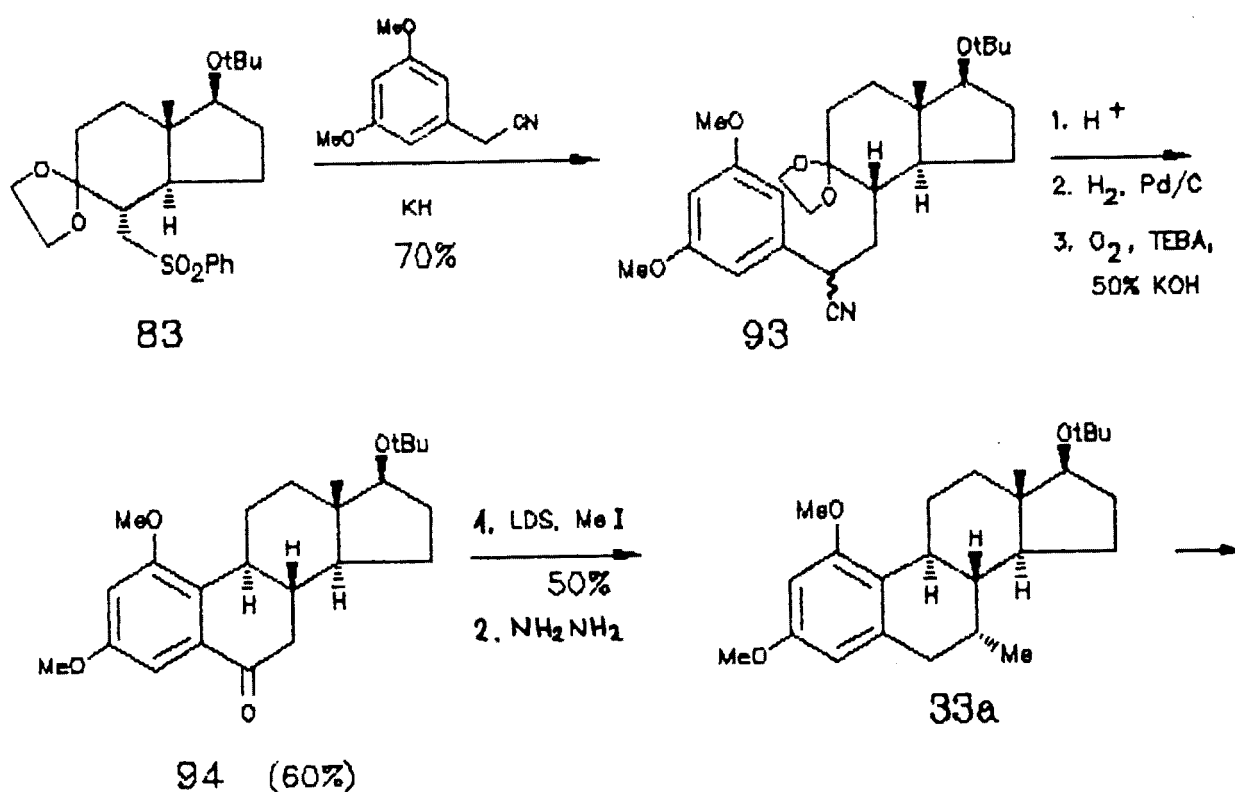
Schemat 18



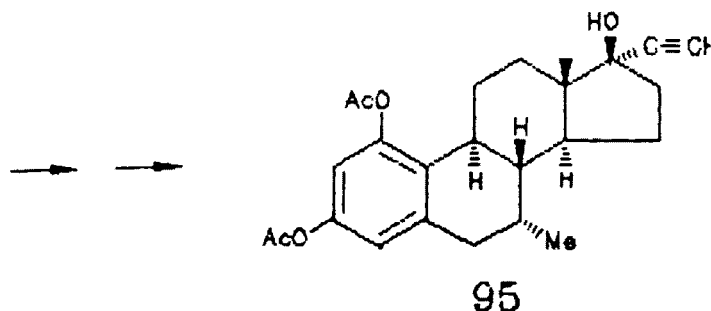
Schemat 19

W pracach z 1982 roku Eder^{38,39} opisał zastosowanie sulfonu 83 i cyjanku 84 do syntezy pochodnej 7 α -metyloestronu 33a (schemat 19). Sulfon 83 lub cyjanek 84 alkiłowano odpowiednim bromkiem benzylovym otrzymując produkty 85 i 86 z wydajnościami rzędu 70%. Cyklizacja w warunkach kwaśnych dała czterocykliczne produkty 87 i 88. Mieszaninę diastereomerów sulfonu 82 przekształcono na drodze eliminacji w pochodną ekwileniny 91. Redukcja katalityczna związków 87 i 88 dała odpowiednie 7-podstawione pochodne estronu 89 i 90. Eliminacja kwasu sulfinowego ze związku 89 dała $\Delta^{6,7}$ -pochodną estronu 92. Zarówno związek 89, jak i 90 przekształcono w kilku etapach w pochodną 7 α -metyloestronu 33a.

Kontynuując prace nad syntezą 7 α -metyloestrogenów Eder⁴⁰ alkiłował cyjanek 3,5-dimetoksybenzylovym za pomocą sulfonu 83 (schemat 20). Otrzymany 6-cyjanosekoestron 93 poddał kolejno cyklizacji, wodorowaniu oraz utlenieniu do 6-oksoestronu 94. Metylowanie ketonu 94 w pozycji C-7 dało stereoselektywnie pochodną 7 α -metylową, którą w wyniku redukcji Wolffa-Kishnera



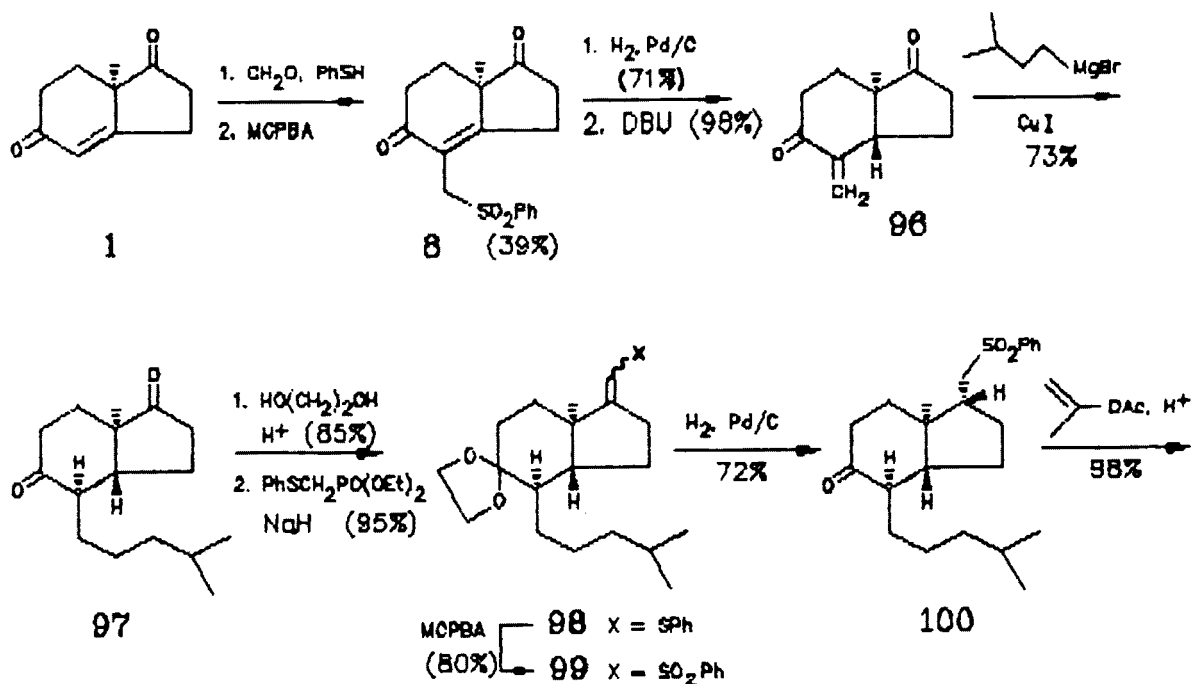
Schemat 20



Schemat 20 c. d.

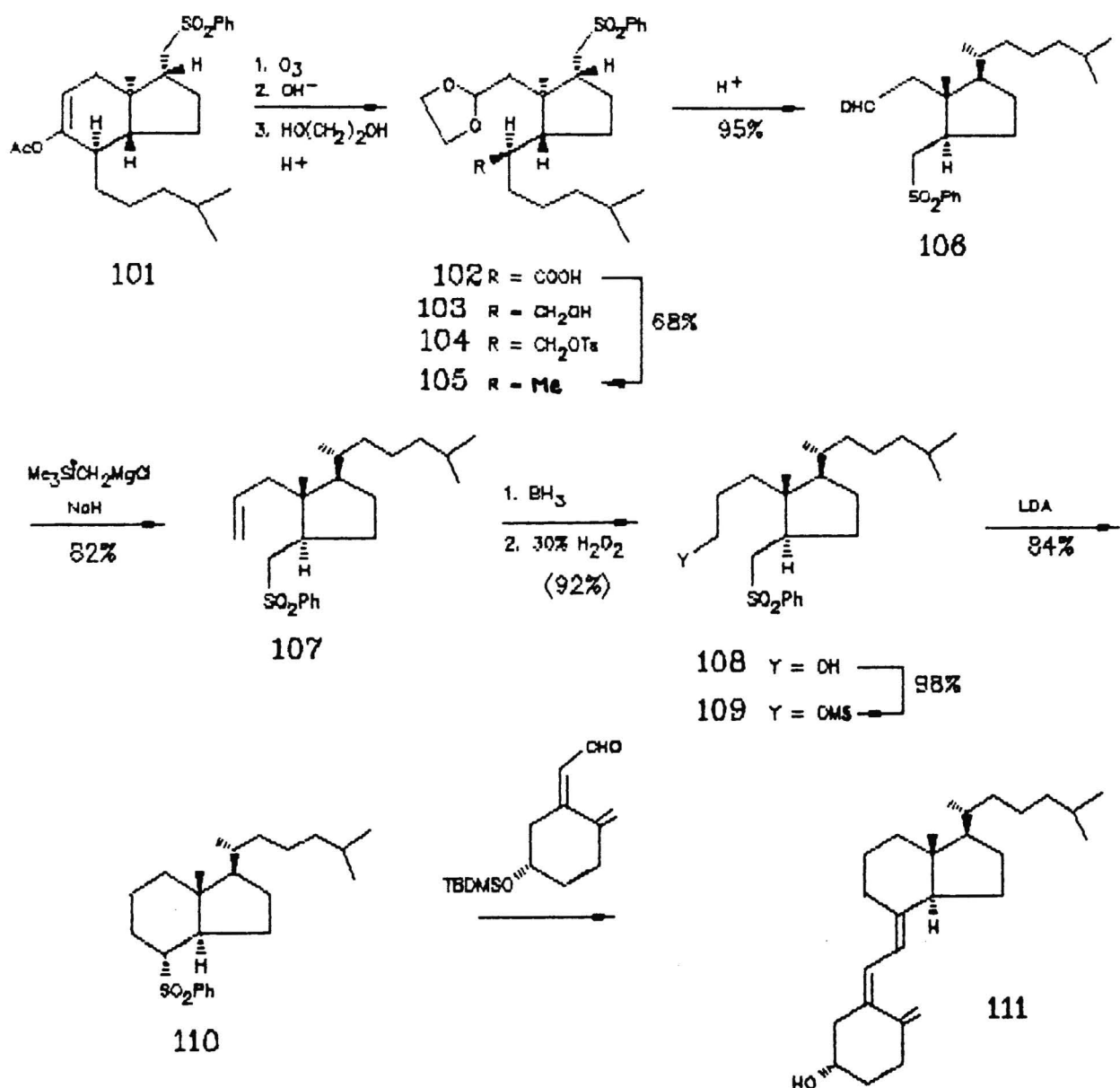
przekształcono w związek 33a. Ten ostatni przekształcono dodatkowo w pochodną 95, która wykazuje silną aktywność biologiczną.

Oryginalną metodę syntezy witaminy D₃ zaprezentował ostatnio Fukumoto⁴¹. Wychodząc z (-)-endionu 1 otrzymał on sulfon 8 w nieco inny sposób niż Eder (schemat 21). Redukcja katalityczna i eliminacja dały metylenową pochodną 96, którą poddano reakcji addycji 1,4 z bromkiem izoamylomagnezowym. Selektywne zabezpieczenie jednej grupy ketonowej związku 97, a następnie reakcja Wittiga-Hornera dały siarczek winylowy 98, który utleniano MCPBA do sulfonu 99. Wodorowanie tego ostatniego związku doprowadziło selektywnie do związku 100. W



Schemat 21

celu rozcięcia pierścienia sześciocząłowego, związek 100 przekształcono w octan enolu 101, który w wyniku ozonolizy i zabezpieczenia grupy aldehydowej utworzył związek 102 (schemat 21 c.d.). W standardowej sekwencji reakcji grupę karboksylową związku 102 zredukowano do metylowej (związek 105). Odbezpieczenie grupy aldehydowej prowadziło do związku 106. W reakcji Petersona z aldehydem 106 otrzymano olefinę 107 zawierającą o jeden atom węgla więcej. Hydroborowanie i utlenienie olefiny 107 dało alkohol 108, który po



Schemat 21 c.d.

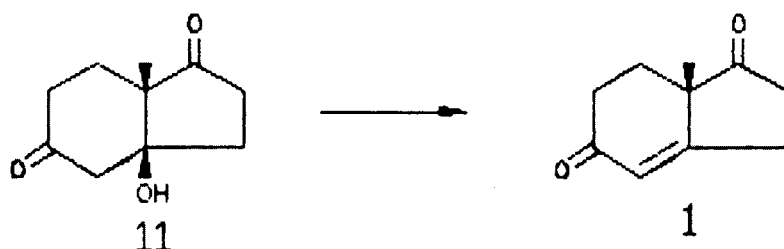
przekształceniu w mezylan 109 poddano cyklizacji w obecności LDA. Utworzony sulfon 110 kondensowano z odpowiednim fragmentem A otrzymując w sekwencji trzech reakcji cholekalcyferol 111 (witaminę D₃).

* * *

Podsumowując część przeglądowną należy stwierdzić, że od czasu pierwszych syntez wykorzystujących endion 1 zanotowano duży postęp jeśli chodzi o rozwiązanie problemu stereochemii związków pochodnych hydrindanu, jak również jeśli chodzi o wydajność alkirowania endionu 1 w pozycji C-4. Wydaje się jednak, że problem stereochemiczny nie został jak dotąd rozwiązany w sposób zadowalający. Oba rozwiązania zaprezentowane w rozdziale 1.1 prowadzą do produktów o związku *trans* z wydajnością nie przekraczającą 50%. Problem ten, podobnie jak wydajne alkirowanie w pozycji C-4 endionu 1 stanowią elementy będące potencjalnym obiektem badań. W dalszej części niniejszej pracy prezentuję między innymi własne rozwiązanie tych problemów polegające na stereoselektywnej redukcji i alkirowaniu endionu 1 przebiegających w jednym naczyniu reakcyjnym.

2. BADANIA WŁASNE

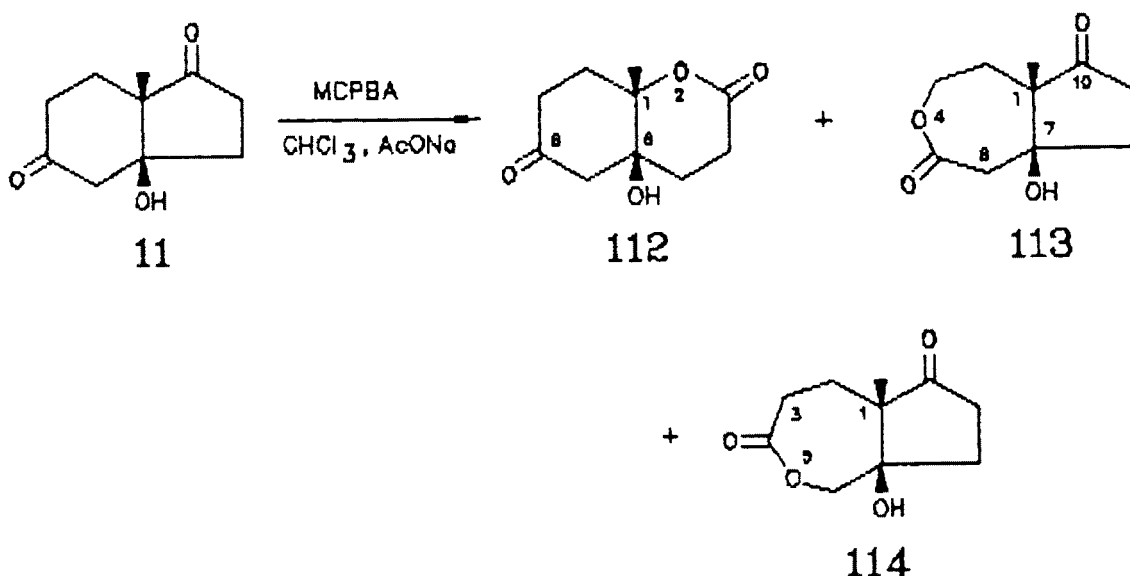
Pierwszą część mojej pracy stanowiły poszukiwania zastosowań dla hydroksydionu 11, co zaowocowało opracowaniem formalnej syntezy estronu oraz syntezy półproduktów stosowanych w biomimetycznej metodzie otrzymywania steroidów. W drugiej części podjąłem się opracowania metody stereoselektywnej reduktywnej addycji do endionu 1 i zastosowania jej do syntezy fragmentu CD witaminy D₃ oraz niektórych estrogenów.



Schemat 22

2.1 Regioselektywne utlenianie Baeyera-Villigera hydroksydionu 11

Hydroksydion 11 poddawany reakcji utleniania kwasem 3-chloronadbenzoesowym w chloroformie w obecności octanu sodu dawał mieszaninę laktonów 112, 113 i 114 (schemat 23).



Schemat 23

Lakton 112 oddzieliłem od mieszaniny laktonów 113 i 114 za pomocą chromatografii kolumnowej. Nie dającą się w ten sposób rozdzielić mieszaninę 113 i 114 poddałem krystalizacji z octanu etylu uzyskując czysty lakton 113. Laktonu 114 nie udało się wydzielić w stanie czystym, ale jego strukturę udowodniłem pośrednio (podrozdział 2.2.2).

Widmo $^1\text{H-NMR}$ laktonu 112 zawiera sygnał angularnej grupy metylowej w postaci singletu przy 1.54 ppm. Względnie duże przesunięcie chemiczne tego singletu w porównaniu z wyjściowym hydroksydionem 11 (1.26 ppm) świadczy o tym, że produkt 112 jest produktem utleniania hydroksydionu 11 w pierścieniu 5-członowym. Widmo w podczerwieni laktonu 112 zawiera pasmo 1720 cm^{-1} co jest charakterystyczne dla grup karbonylowych laktonów 6-członowych.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ regioizomeru 113 wykonane w acetonie- d_6 zawiera układ AB pochodzący od protonów związanych z C-6, którego przesunięcie chemiczne (3.00 ppm) eliminuje możliwość, że lakton 113 jest izomerem 5-oksa. Poza tym, przesunięcie chemiczne sygnału angularnej grupy metylowej (1.12 ppm), niewiele różniące się od odpowiedniego przesunięcia chemicznego wyjściowego hydroksydionu 11, dowodzi, że utlenianie zaszło w pierścieniu 6-członowym.

W widmie $^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) mieszaniny 113 i 114 występują dwa układy AB o przesunięciach chemicznych 3.00 ppm (pochodzący od związku 113) i 4.21 ppm (pochodzący od protonów grupy metylenowej związku 114 związanej z atomem tlenu). Niewyraźnie oddzielony od odpowiedniego sygnału związku 113, występuje singlet angularnej grupy metylowej (1.10 ppm) laktonu 114. Mimo niewielkiej różnicy w przesunięciach chemicznych grup angularnych (0.02 ppm), widmo $^1\text{H-NMR}$ mieszaniny pozwoliło na szacowanie proporcji regioizomerów 113 i 114. Zostało to wykorzystane w badaniach utleniania Baeyera-Villigera hydroksydionu 11.

W celu znalezienia metod selektywnego otrzymywania laktonu 112 i laktonu 113 przeprowadziłem kilka reakcji utleniania związku 11 w różnych warunkach. Wyniki tych badań przedstawiłem w tabeli I.

Tabela I. Utlenianie Baeyera-Villigera hydroksydionu 11 za pomocą MCPBA (1.5 mola) w temperaturze pokojowej.

Lp	Warunki reakcji	Czas reakcji (godz.)	112 : 113 : 114	Wydajność sumaryczna (%)
1	$\text{CHCl}_3 + \text{AcONa}$	20	10 : 2 : 3	68
2	AcOEt	96	1 : 1 : 2	68
3	AcOH	24	0 : 1 : 1	64
4	$\text{CHCl}_3 + \text{AcOH}$	24	1 : 4 : 2	85
5	CHCl_3	6	0 : 2 : 1	93
6	$\text{CHCl}_3 + (\text{COOH})_2$	6	0 : 5 : 1	91

Z przeprowadzonych badań wynika, że lakton 112 można uzyskać z maksymalną wydajnością 37%* w warunkach słabo kwaśnych (octan sodu eliminuje mocne kwasy z MCPBA, a sam jest nierozpuszczalny w chloroformie). Najlepsze warunki do otrzymywania laktonu 113 stwarza kwas szczawiowy w chloroformie. Lakton 113 uzyskuje się wtedy z wydajnością 65%*. Obydwa te laktony wykorzystałem jako substraty do opisanych niżej syntez.

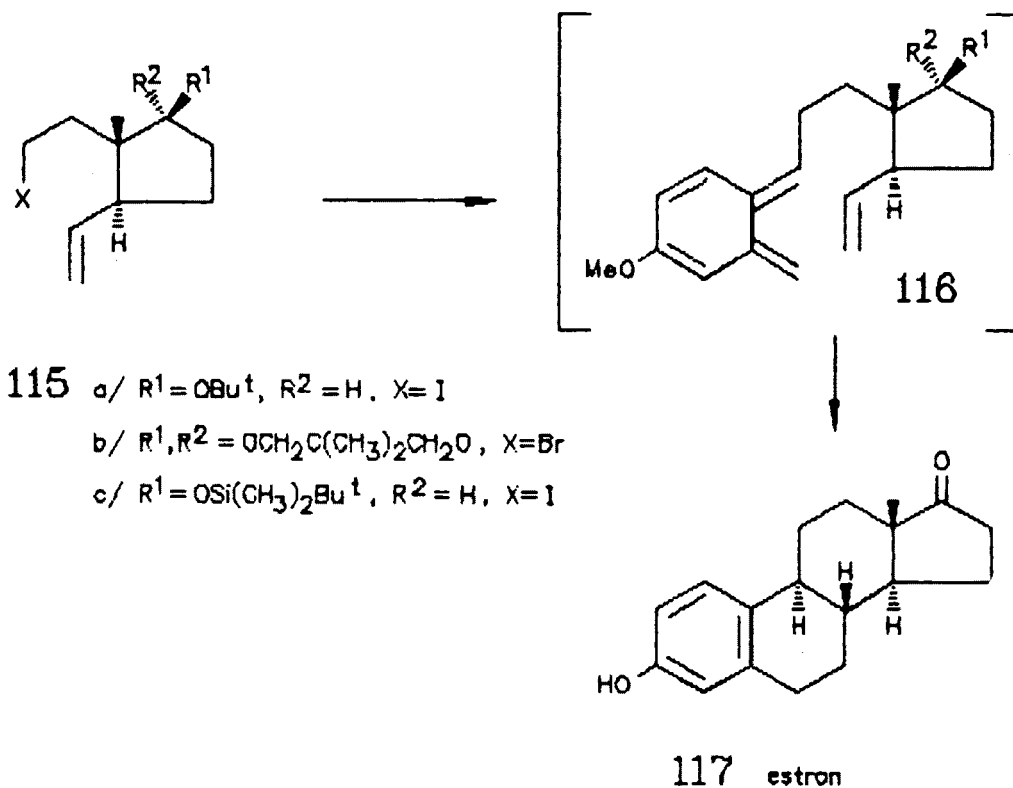
2.2 Synteza półproduktu do otrzymywania estronu metodą wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji

2.2.1 Uzasadnienie podjęcia badań i plan wykorzystania hydroksylaktonu 113

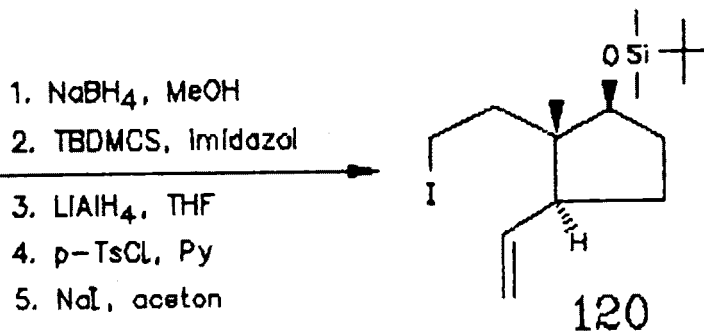
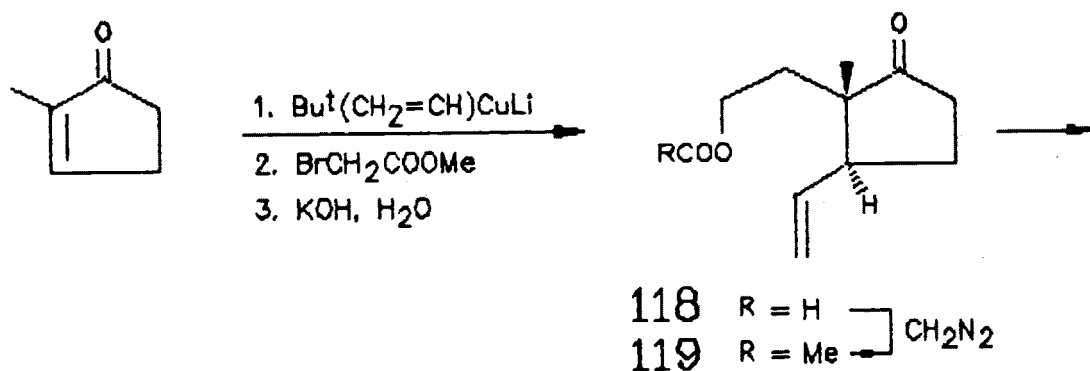
Pod koniec lat siedemdziesiątych Kametani²⁰ i Oppolzer⁴² po raz pierwszy zastosowali reakcję wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji Dielsa-Aldera do syntezy estrogenów (schemat 24). Problem zastosowania odpowiednich prekursorów o-chinodimetanu 116 rozwiązano w różny sposób^{28,49-46}. Ważnym zagadnieniem powyższej koncepcji było wydajne uzyskanie syntonu 115

* Podano wydajność po krystalizacji.

w postaci enancjomerycznie czystej. Jedno z rozwiązań zaproponowane przez Kametanięgo²⁸ zaprezentowałem już w części przeglądowej (rozdział 1.3).



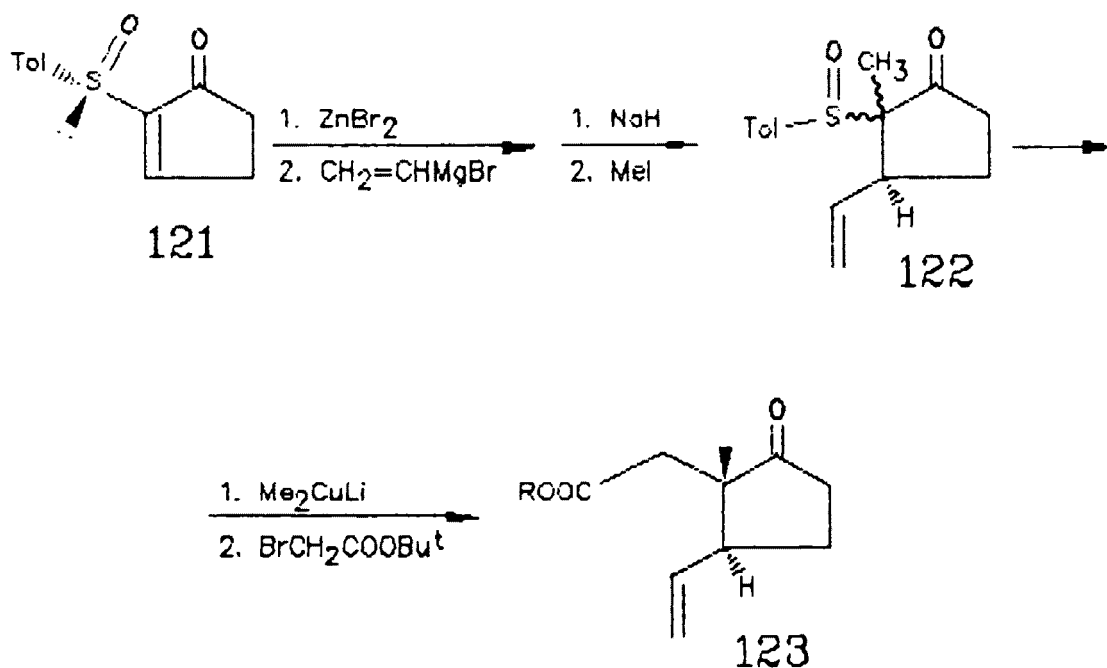
Schemat 24



Schemat 25

Inaczej rozwiązał ten problem Oppolzer^{49,44} (schemat 25), a polegało to na 8-etapowej syntezie z 2-metylocyklopentenonu. Mieszaninę racemiczną rozdzielano na etapie kwasu 118 wydzielając właściwy enancjomer przez krystalizację jego soli z (+)-efedryną.

Nieco inną metodę zaprezentował Posner⁴⁷, który do generacji centrów chiralnych użył optycznie czynnego p-toluenosulfotlenku 121 (schemat 26).



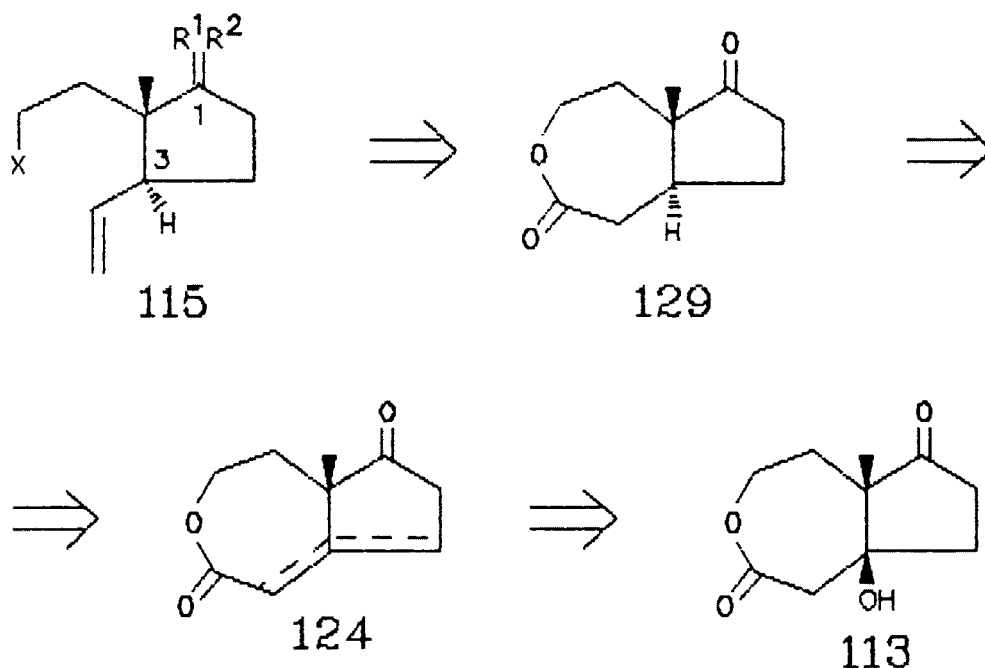
Schemat 26

Wszystkie wspomniane wyżej metody są albo wieloetapowe albo zbyt mało wydajne. Wyniki badań utleniania Baeyera-Villigera hydroksydionu 11, nasunęły mi myśl wykorzystania produktu tej reakcji 113 do enancjoselektywnej syntezy związku typu 115. Odpowiednie przekształcenie grup funkcyjnych mogłoby w wyniku krótkiej syntezy doprowadzić do żądanej halogenolefiny 115.

Zaproponowałem syntezę związku typu 115, a jej podstawowe założenia przedstawiłem na schemacie 27.

Synteza Kametaniego (rozdział 1.3) wykazała, że największymi problemami wszelkich syntez związku typu 115 z endionu 1 jest rozcięcie wiązania atomów węgla C-5 i C-6 endionu 1 oraz uzyskania konfiguracji S wokół atomu węgla C-3

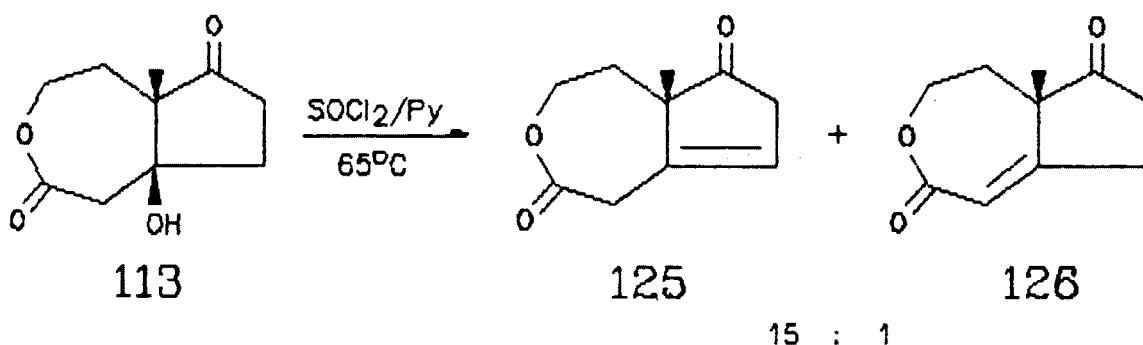
(Związek 115). Obydwa te problemy rozwiązał Kametani w sekwencjach wieloetapowych. Po regioselektywnym utlenieniu Baeyera-Villigera hydroksydionu 11 (rozcięcie wiązania C-5 - C-6) pozostał mi do rozwiązania problem uzyskania właściwej stereochemii podstawnika winylowego w związku 115.



Schemat 27

2.2.2 Odwodnienie laktonów 113 i 114

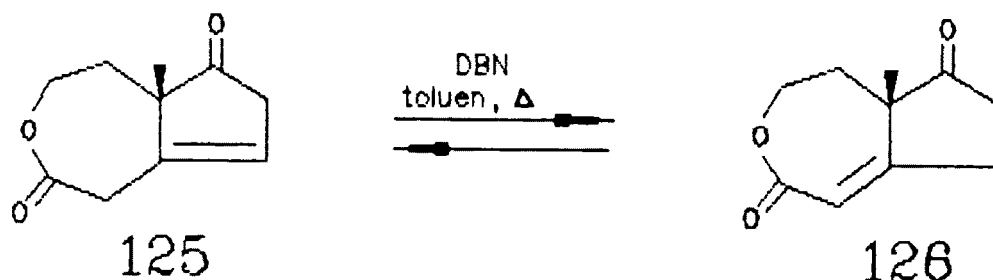
Działanie na lakton 113 chlorkiem tionylu w pirydynie w temperaturze 65°C daje mieszaninę olefin 125 i 126 w stosunku 15 : 1 z wydajnością 91% (schemat 28).



Schemat 28

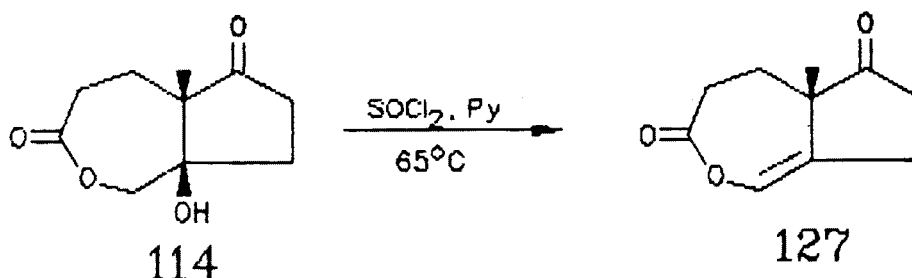
Identyczność związków 125 i 126 z narysowanymi strukturami potwierdziły widma $^1\text{H-NMR}$. Oba widma zawierały jednoprotone multiplety pochodzące od podwójnego wiązania (odpowiednio 6.03 i 6.00 ppm). Ponadto olefina 126 wykazywała absorpcję w nadfiolecie.

Zarówno olefinę 125 jak i 126 poddałem oddzielnie równowagowaniu we wrzącym toluenie w obecności diazabicyklo [4.3.0]non-5-enu (schemat 29). W obu przypadkach otrzymałem mieszaninę równowagową o proporcji olefin 125 i 126 równej 3 : 2.



Schemat 29

W reakcji odwadniania mieszaniny laktonów 113 i 114 w takich samych warunkach, oprócz olefin 125 i 126 otrzymałem także olefinę 127 (schemat 30), którą można było łatwo oddzielić od pozostałych produktów za pomocą chromatografii kolumnowej.

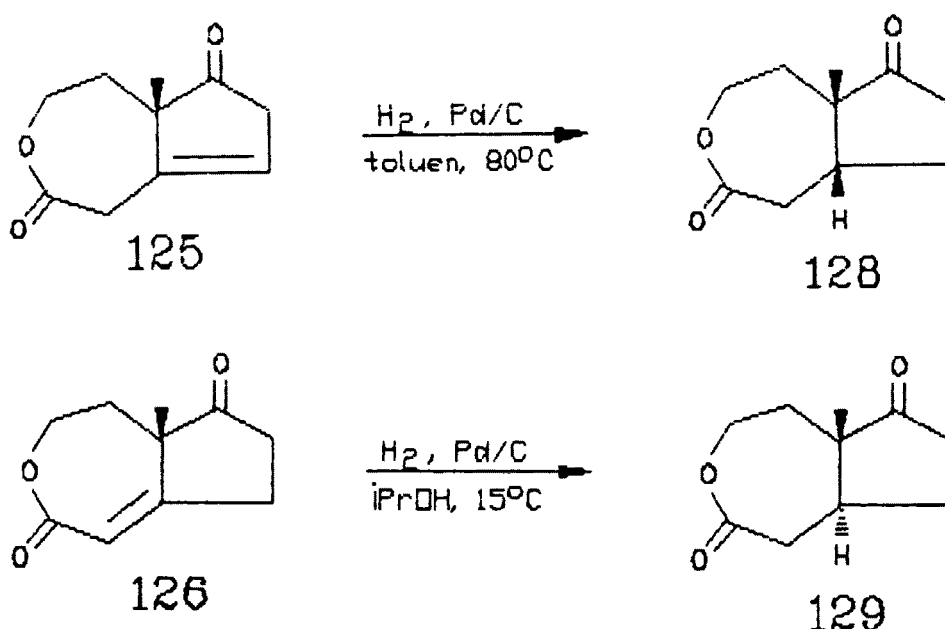


Schemat 30

W widmie $^1\text{H-NMR}$ olefiny 127 nie występował już układ AB odpowiadający rezonansom protonów grupy metylenowej (C-6). Sygnał protonu olefinowego miał przesunięcie chemiczne 6.45 ppm, co świadczyło o silnym odsłanianiu, spowodowanym przez sąsiadujący atom tlenu. Identyfikacja tej olefiny dowodzi pośrednio struktury hydroksylaktonu 114.

2.2.3 Redukcja katalityczna olefin 125 i 126

Obie olefiny 125 i 126 poddałem oddzielnie redukcji wodorem w obecności katalizatora palladowego w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym (schemat 31). W wyniku szeregu doświadczeń znalazłem optymalne warunki redukcji obu olefin. Redukcja olefiny 125 w toluenie w temperaturze 80°C prowadzi do powstania jednego związku 128 z wydajnością 90% (po krystalizacji). Olefina 126 natomiast redukowana w izopropanolu w temperaturze 15°C daje produkt 129 z wydajnością 96%. Widma $^1\text{H-NMR}$ obu produktów nie zawierały już sygnałów protonów olefinowych.



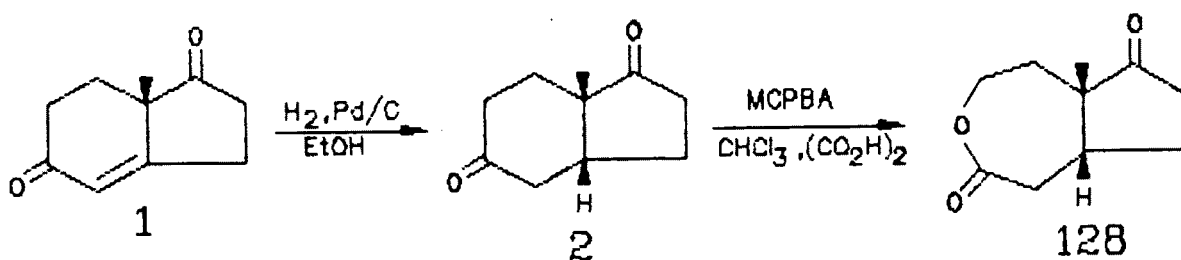
Schemat 31

Za pomocą widm $^1\text{H-NMR}$ nie można było jednoznacznie stwierdzić, który z produktów redukcji jest związkiem o konfiguracji złącza pierścieni *cis*, a który *trans*. Sygnał angularnej grupy metylowej w widmie $^1\text{H-NMR}$ dla związku 129 (1.03 ppm) położony był przy wyższym polu w porównaniu z analogicznym sygnałem dla związku 128 (1.11 ppm). Mogło to sugerować, że związek 129 ma konfigurację złącza pierścieni *trans*, ponieważ steroidy o naturalnej konfiguracji przy atomie węgla C-14 (złącze *trans*) wykazują podobne różnice w porównaniu z 14-izosteroidami.

Aby ustalić absolutną konfigurację na atomie węgla C-7 związków 128 i 129 przeprowadziłem następujący dowód.

Wiadomym jest, że endion 1 redukowany katalitycznie⁸ daje głównie produkt o konfiguracji złącza pierścieni *cis* (2). Gdyby ten związek poddał reakcji Baeyera-Villigera w warunkach kwaśnych, otrzymałbym lakton 128.

Endion 1 wodorowałem w etanolu (98%) w obecności katalizatora palladowego pod ciśnieniem atmosferycznym otrzymując z wydajnością 77% krystaliczny produkt uwodornienia 2. Porównanie danych analitycznych tego związku z danymi pochodzącymi z literatury^{9, 10} potwierdziło jego tożsamość. Dion 2 poddany reakcji z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym w obecności kwasu szczawowego w chloroformie dał krystaliczny produkt utlenienia z wydajnością 69% (schemat 32).



Schemat 32

Porównanie widm ¹H-NMR, IR, skręcalności właściwej oraz temperatury topnienia tak otrzymanego związku pozwoliło jednoznacznie stwierdzić jego identyczność z laktonem 128. Oznacza to, że lakton 128 ma konfigurację złącza pierścieni *cis*, a lakton 129, na zasadzie wykluczenia, konfigurację *trans*. Niestety, pożądany lakton 129 tworzył się w wyniku redukcji katalitycznej olefiny 126, której wydajność w reakcji odwodnienia hydroksylaktonu 113 jest bardzo niska (ok. 6%).

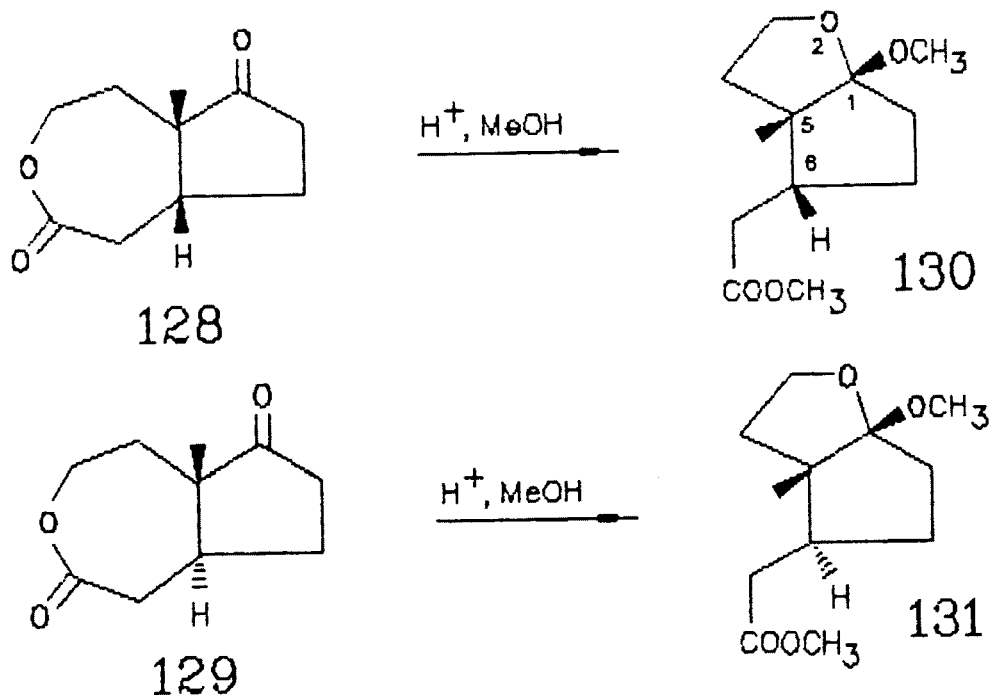
2.2.4 Tworzenie cyklicznych acetalu i stereoselektywne uwodornienie nienasyconych acetalu

W trakcie doświadczeń z laktonami 125, 126, 128 i 129 okazało się, że bardzo łatwo ulegają one otwieraniu w warunkach kwaśnych i w obecności alkoholu tworzą odpowiednie cykliczne acetaloestry (schemat 33 i 34). Interesujące wydało się zbadanie stereochemii redukcji katalitycznej acetalu, będącego produktem otwierania laktonu-olefiny 125. Związek 125 był, jak

wiadomo, głównym produktem odwadniania hydroksylaktonu 113 chlorkiem tionylu w pirydynie. Lakton 125 przekształciłem więc w acetal 132a w metanolu w obecności katalitycznej ilości chlorku acetylu (schemat 34).

Widmo $^1\text{H-NMR}$ związku 132a zawierało dwa trójprotonowe singlety pochodzące od acetalowych (3.33 ppm) i estrowych (3.70 ppm) grup metylowych, a multiplet o przesunięciu chemicznym 5.49 ppm przypisałem protonowi wiązania podwójnego. Wiązanie podwójne nie ulegało sprzężeniu w warunkach reakcji, o czym świadczył brak absorpcji w nadfiolecie.

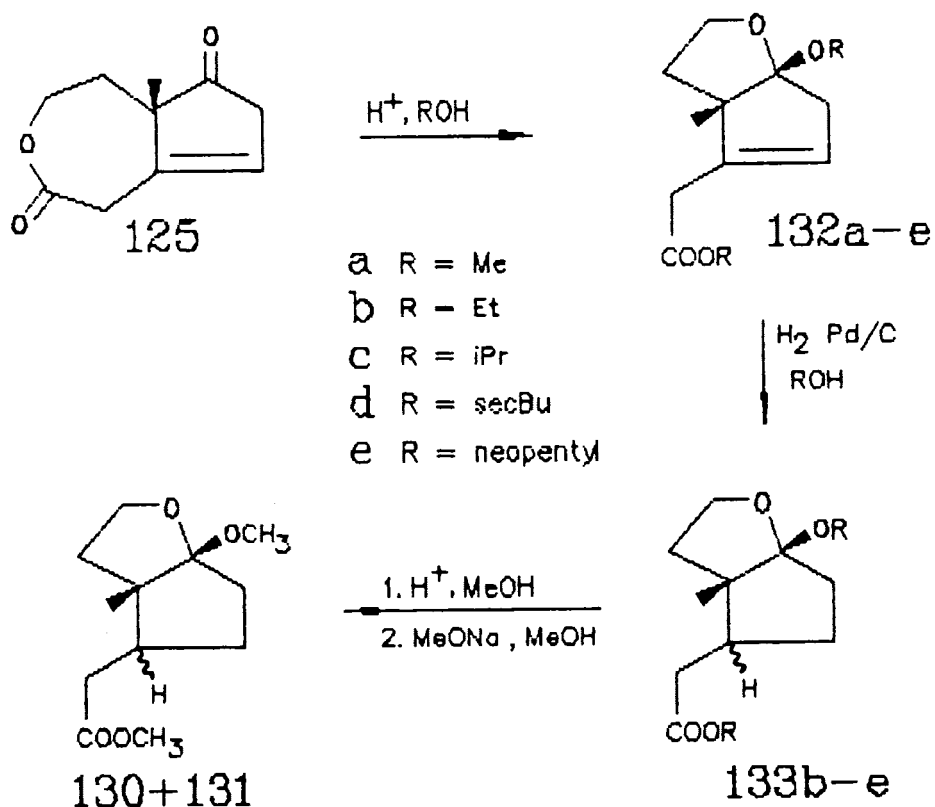
W taki sam sposób jak acetal 132a, wychodząc z laktonów 128 i 129 otrzymałem nasycone acetale 130 i 131, służące mi jako wzorce przy określaniu proporcji produktów uwodornienia acetalu 132a-e (schemat 33).



Schemat 33

Związek 132a poddawałem redukcji katalitycznej (Pd/C , 10%) wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym. W jej wyniku otrzymałem z wydajnością 98% mieszaninę produktów, wykazujących jednak taki sam R_f (chromatografia cienkowarstwowa). Widmo $^1\text{H-NMR}$ wykazało, że jest to mieszanina dwóch związków. Diagnostycznym elementem widma były tutaj sygnały protonów angularnych grup metylowych, występujące w postaci singletów. Ich przesunięcie chemiczne (1.04 ppm oraz 0.86 ppm) dokładnie

odpowiadało przesunięciu chemicznemu singletów w widmach związków 130 i 131. Stosunek produktów reakcji szacowany według widma $^1\text{H-NMR}$ wynosił 3 : 1 na korzyść związku 131 mającego pożądaną stereochemię przy C-6. Był to wynik zachęcający. Sądziłem, że stosując do uwodornienia acetale alkoholi o bardziej rozbudowanym szkielecie uda się na tyle skutecznie zasłonić stronę β cząsteczki, że redukcja będzie zachodziła w przeważającej mierze od strony α .



Schemat 34

Wykonałem zamierzone badania stosując do acetalizacji kilka wybranych prostych alkoholi o różnym stopniu rozbudowania łańcucha węglowego (schemat 34). Acetaloolefiny 132b-e poddałem reakcji wodorowania. Proporcje produktów uwodornienia szacowałem za pomocą widm $^1\text{H-NMR}$, jednakże po uprzednim przekształceniu ich w acetale oraz estry metylowe (mieszanina 130+131). Polegało to kolejno na reakcji produktu uwodornienia 133b-e z metanolem w obecności katalitycznej ilości chlorku acetylu HCl, a następnie reakcji z metanolanem sodu w suchym metanolu. Wyniki badań zamieściłem w tabeli II.

Tabela II. Badanie stereochemii wodorowania acetalolefin 132a-e ($H_2/1$ atm, 10% Pd/C, t. pok.).

132	R	Wydajność 132 (%)	Rozpuszczalnik w reakcji wodorowania	Produkty 131 : 130
a	Me	94	MeOH	3 : 1
b	Et	92	EtOH	3.5 : 1
c	iPr	82	iPrOH	5 : 1
d	secBu	83	secBuOH	5 : 1
e	neo-pentyl	77 ^{1/}	tertBuOH ^{2/}	7 : 1

1/ Reakcje otwierania laktonu prowadzono w 55°C.

2/ Wodorowanie prowadzono w 30°C.

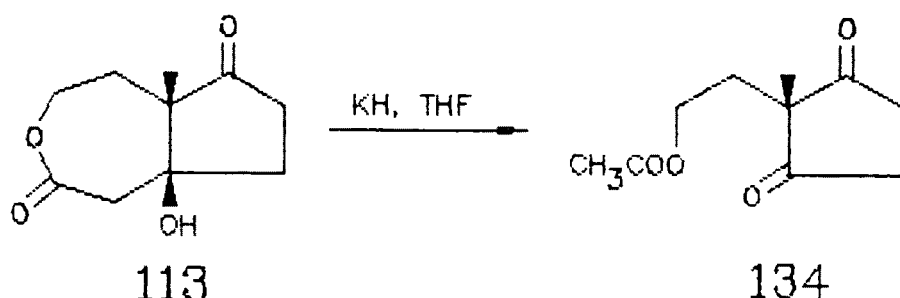
Powyższe dane świadczą o istotnym wpływie rozbudowania przestrzennego podstawnika acetalowego na stereochemię wodorowania, a także stanowią o możliwości otrzymania związku o pożądanej konfiguracji przy C-6 (związek 131) w korzystnej proporcji ilościowej do związku epimerycznego 130. Ujemną stroną powyższego rozwiązania jest niemożność rozdzielania epimerycznych produktów redukcji.

2.2.5 Regioselektywna eliminacja estrów hydroksylaktonu 113

Nie do końca zadowalający wynik prób uzyskania konfiguracji S na atomie węgla C-4 (związek 129) względnie C-6 (związek 131) skłonił mnie do poszukiwań innych metod. Skoncentrowałem się na próbach odwodnienia hydroksylaktonu 113, tak aby produktem była olefina 126, której uwodornienie daje pożądany czysty związek 129.

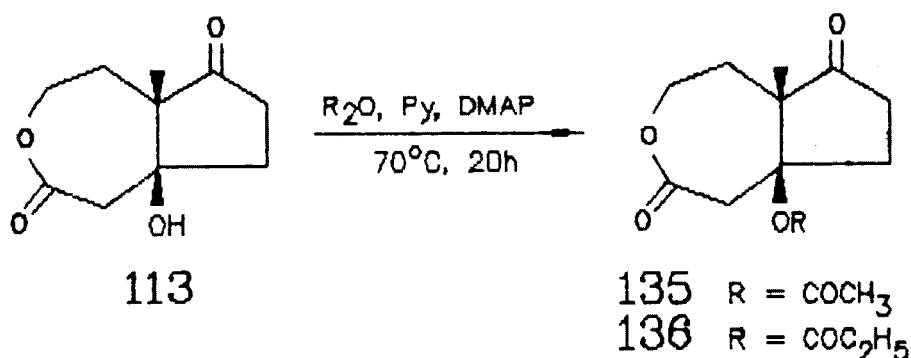
Próby odwodnienia związku 113 pięciotlenkiem fosforu, czy trójchlorkiem fosforu prowadziły do zesmolenia mieszaniny reakcyjnej. Eksperyment mający prowadzić do otrzymania mezylanu (chlorek mezylu w pirydynie w obecności 4-dimetyloaminopirydyny), który mógłby ulegać eliminacji w środowisku zasadowym, nie powiódł się.

Próba otrzymania mezylanu polegająca na działaniu na hydroksylakton 113 wodorkiem potasu i chlorkiem mezylu w tetrahydrofuranie dała interesujący, w tym przypadku jednak nieprzydatny, wynik. Jedynym produktem był produkt reakcji retro-Claisena 134, który powstał z wydajnością 97% (schemat 35).



Schemat 35

Udało się natomiast otrzymać octan laktonu 113 stosując bezwodnik octowy, pirydynę i 4-dimetyloaminopirydynę, prowadząc reakcję w temperaturze 70°C przez 20 godzin (schemat 36). Widmo ¹H-NMR octanu 135 zawierało singlet trójprotonowy (2.09 ppm) pochodzący od octanowej grupy metylowej.



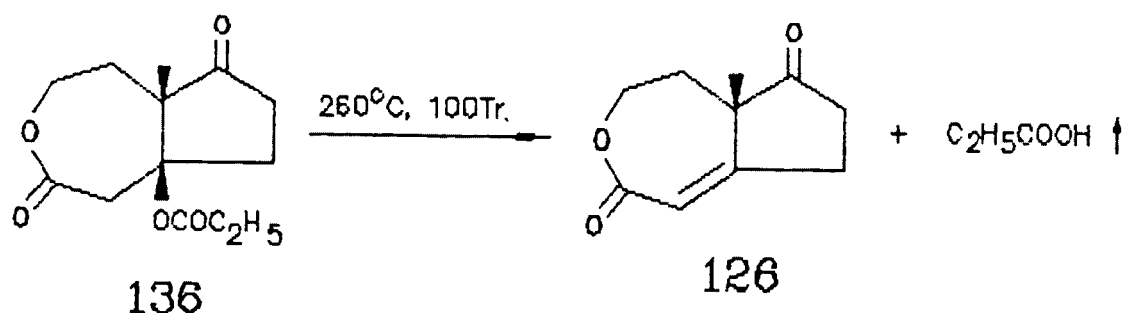
Schemat 36

Piroliza octanu 135 w temperaturze 260°C w naczyniu ze szkła sodowego spowodowała powstanie mieszaniny produktów, które oddestylowałem z naczynia reakcyjnego pod ciśnieniem 100 torów. Po rozdziale chromatograficznym otrzymałem dwie frakcje. Widmo ¹H-NMR frakcji o większym R_f było identyczne z widmem pożądanej olefiny 126. Widmo ¹H-NMR frakcji o mniejszym R_f

pożądaną olefinę 126. Widmo $^1\text{H-NMR}$ frakcji o mniejszym R_f wskazywało na mieszaninę substratu 135 i olefiny 125. Wydajność całkowita reakcji wynosiła 89%, a stosunek produktów 126, 125 i 135 odpowiednio 2 : 3 : 3.

Zacząłem domniemywać, że reakcja pirolizy ma kierunek pożądaný, czyli pierwotnym produktem jest olefina 126, lecz składniki zasadowe szkła katalizują jej równowagowanie, na co wskazywałaby równowagowa proporcja olefin w produktach reakcji (125 : 126 = 3 : 2). Przypuszczenie to w pełni się potwierdziło, gdy reakcję pirolizy przeprowadziłem w naczyniu ze szkła Pyrex. Produktami reakcji były jedynie pożądana olefina 126 oraz nieprzereagowany octan 135 (31%).

Sądziłem, że stosując do pirolizy propionian 136 zamiast octanu 135 uda mi się otrzymać olefinę 126 z lepszą wydajnością. Motywowałem to wyższą temperaturą wrzenia propionianu w porównaniu z octanem.



Schemat 37

Propionian 136 otrzymałem stosując bezwodnik propionowy w identycznych warunkach jak dla octanu 135. Widmo $^1\text{H-NMR}$ produktu 136 zawierało odpowiednie sygnały pochodzące od grupy propionowej, a w widmie IR nie było pasma absorpcji grupy hydroksylowej.

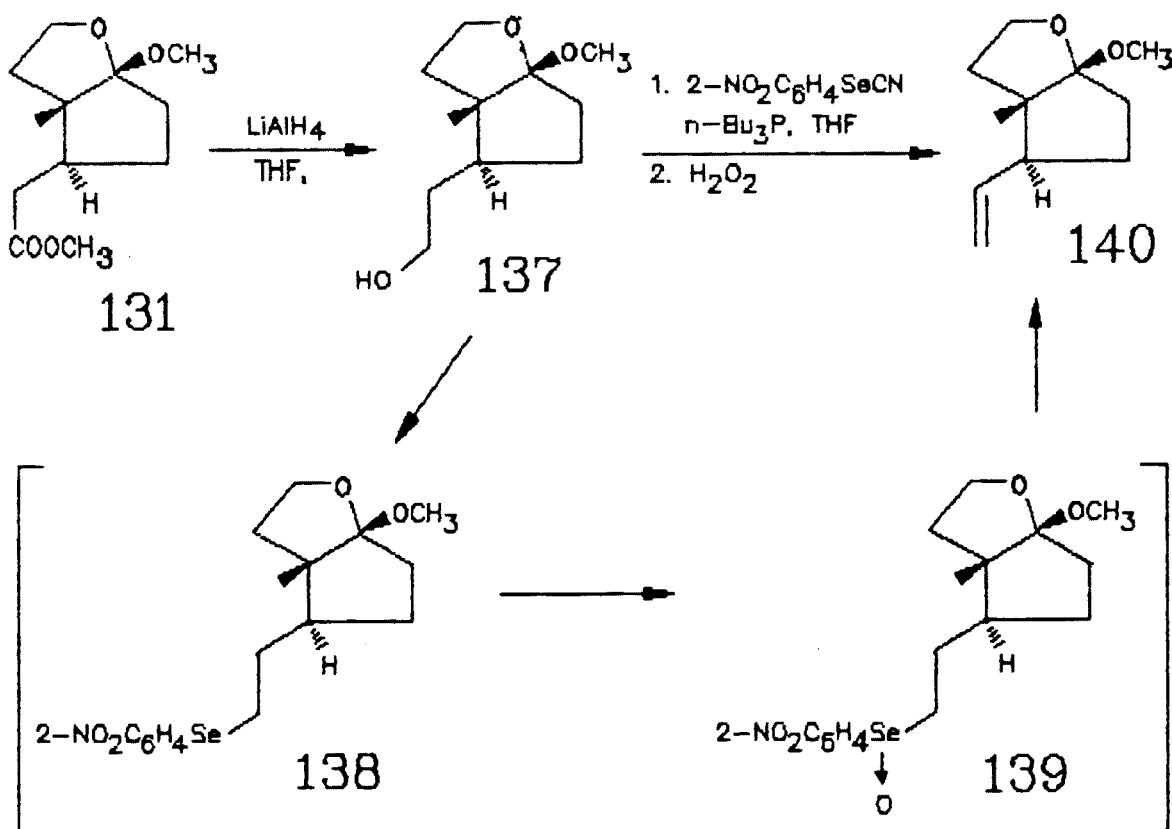
Piroliza propionianu 136 (schemat 37) prowadzona w temperaturze 260°C przez 45 minut z jednoczesnym oddestylowywaniem produktu pod ciśnieniem 100 torów dała po oczyszczeniu i krystalizacji olefinę 126 z wydajnością 92%. Jak wiadomo daje ona w wyniku redukcji właściwy stereoizomer 129. Otrzymanie olefiny 126 z wysoką wydajnością stanowiło

uwięczenie prac nad uzyskaniem stereoselektywności opisywanej syntezy.

2.2.6 Otrzymywanie terminalnej olefiny z estru 131

Acetaloester 131 wydawał się dobrym substratem do dalszych przekształceń. Grupa ketonowa była zabezpieczona w postaci cyklicznego acetalu, co pozwalało bez przeszkód manipulować grupą estrową w warunkach redukujących w celu przekształcenia jej w terminalną olefinę. Do tego przekształcenia postanowiłem wykorzystać metodę Grieco⁴⁸, którą notabene stosował także Kametani w syntezie związku 54. Trudność uzyskania innymi sposobami terminalnych olefin z alkoholi pierwszorzędowych podyktowała wybór tej metody.

Ester 131 zredukowałem do alkoholu 137 w reakcji z wodorkiem litowoglinowym we wrzącym tetrahydrofuranie z wydajnością 97% (schemat 38). Widmo IR produktu 137 nie zawierało pasm absorpcji właściwych grupom karbonylowym. W porównaniu z widmem estru 131 w widmie ¹H-NMR związku 137



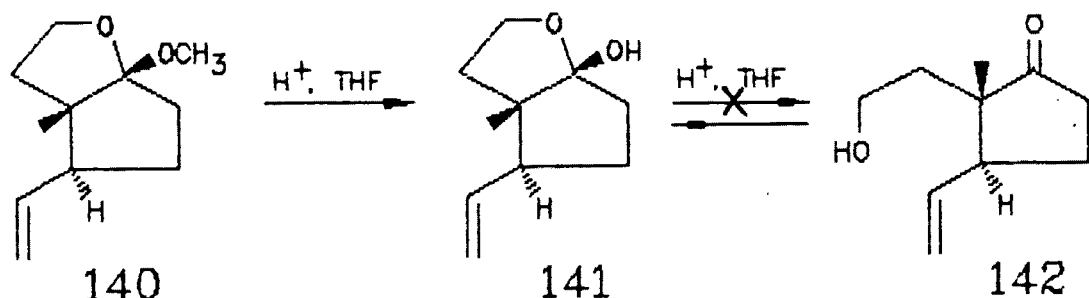
Schemat 38

przybył dwuprotonowy sygnał w zakresie 3.50-4.05 ppm odpowiadający rezonansom dwóch protonów grupy metylenowej związanej z grupą hydroksylową, zniknął natomiast singlet trójprotonowy pochodzący od grupy metylowej estru.

W reakcji alkoholu 137 z selenocyjankiem *o*-nitrofenylu i *n*-butylofosfiną w tetrahydrofuranie otrzymałem odpowiedni selenek 138, który *in situ* utleniłem nadmiarem 30-procentowego nadtlenku wodoru (schemat 38). Tlenek 139 łatwo ulegał eliminacji dając olefinę 140. Surowy związek 140 oczyszczałem za pomocą destylacji próżniowej. Wydajność tej reakcji wynosiła 85%. Widmo $^1\text{H-NMR}$ olefiny 140 zawierało trójprotonowy multiplet w zakresie 4.97-6.24 ppm, który przypisałem protonom olefinowym. W widmie IR występowało słabe pasmo przy 1640 cm^{-1} odpowiadające absorpcji drgań podwójnego wiązania węgiel-węgiel.

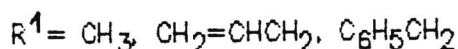
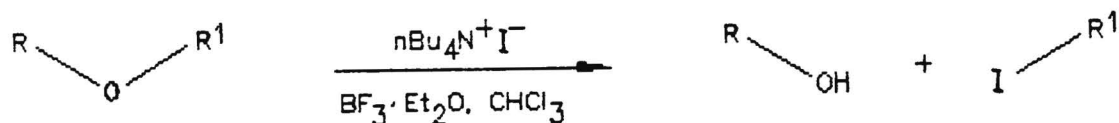
2.2.7 Otwieranie pierścienia furanowego acetalu 140

Zamierzeniem moim na tym etapie syntezy było uzyskanie ketonu 142, a następnie przekształcenie grupy hydroksylowej w halogenową. Związek 140 hydrolizowałem w tetrahydrofuranie z dodatkiem kwasu *p*-toluenosulfonowego. Otrzymałem z wydajnością 85% związek, który w podczerwieni nie wykazywał absorpcji właściwej dla grup karbonylowych. Widmo $^1\text{H-NMR}$ tego produktu nie zawierało singletu protonów grupy metylowej związanej z tlenem. Wywnioskowałem z tych danych, że związkiem tym jest półacetal 141 (schemat 39), który, jak się okazało, jest formą trwalszą od formy otwartej 142.



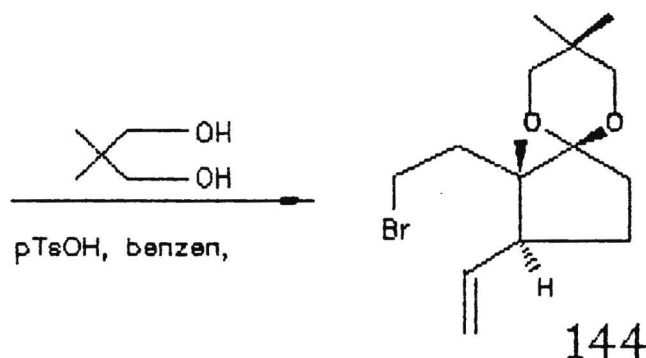
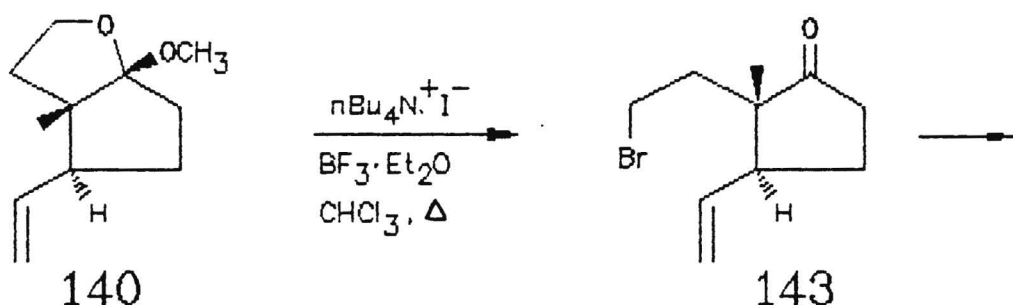
Schemat 39

Mandal⁴⁰, za pomocą jodku tetrabutylamoniowego i eteratu trifluorku boru w chloroformie, otwierał etery metylowe, allylowe i benzylowe (schemat 40).



Schemat 40

Próba zastosowania tego układu do otwierania acetalu 140 powiodła się. Stosując bromek tetrabutylamoniowy i eterat trifluorku boru we wrzącym chloroformie uzyskałem pożądany bromoketon 143 z wydajnością 95%. Strukturę związku potwierdziły: analiza masowa (piki molekularne), widmo IR (pasmo absorpcji przy 1745 cm^{-1}) oraz widmo $^1\text{H-NMR}$.

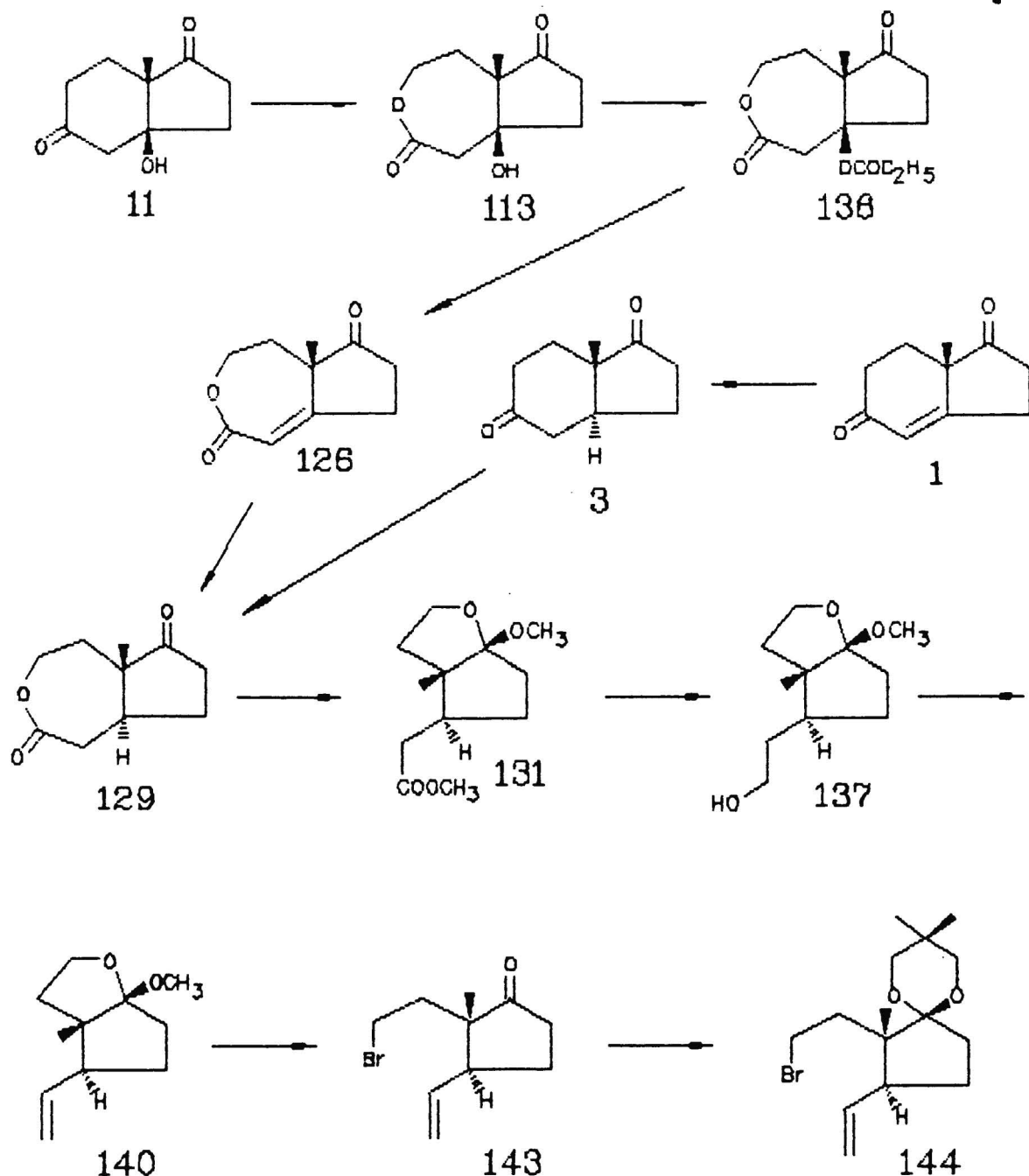


Schemat 41

Bromoketon 143 przekształciłem w acetal 144 (schemat 41) - związek znany w postaci racemicznej. Porównanie danych $^1\text{H-NMR}$ bromoacetalu 144 z danymi opublikowanymi przez Saegusę⁴⁶

jednoznacznie potwierdziło identyczność tych związków.

Osiągnąłem więc cel syntezy poprzez doprowadzenie do związku, z którego Saegusa otrzymał pochodne estronu w postaci racemicznej. Dziewięcioetapowa synteza (schemat 42), której całkowita wydajność wynosi 28%, a synton 144 uzyskuje się w formie enancjomerycznie czystej, wydaje się być konkurencyjna w stosunku do metod otrzymywania syntonów typu 115 opisanych w literaturze (podrozdział 2.2.1).



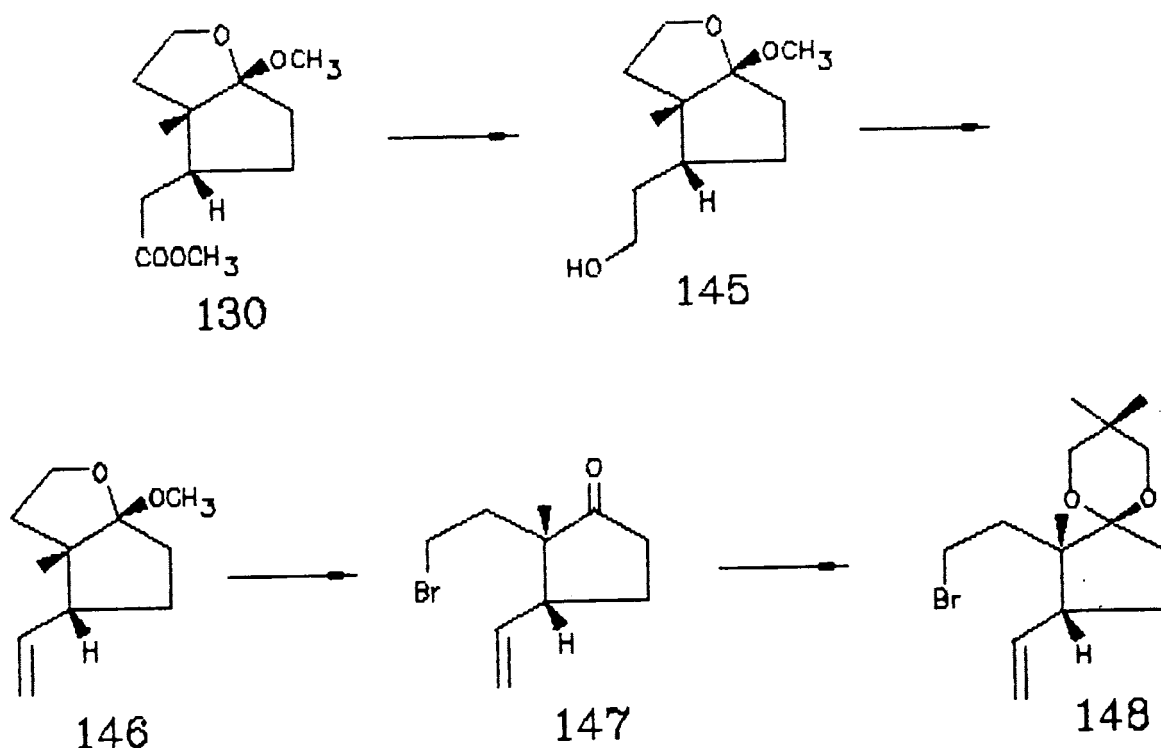
Schemat 42

W trakcie późniejszych prac nad stereoselektywną redukcją endionu 1 (Rozdział 2.4) udało mi się otrzymać dion 3 z wydajnością 59%. Dion 3 poddany reakcji Baeyera-Villigera w warunkach kwaśnych dał lakton 129 z wydajnością 67%. Procedura ta skraca syntezę związku 144 do siedmiu etapów, jednakże ogólna wydajność syntezy wynosi jedynie 18.5%.

2.2.8 Otrzymywanie syntonu epimerycznego 148

Wychodząc z acetaloestru 130, w wyniku czteroetapowej syntezy otrzymałem produkt 148, będący epimerem związku 144 (schemat 43). Warunki reakcji otrzymywania związków 145, 146, 147 i 148 były identyczne z opisanymi odpowiednio dla związków 137, 140, 143 i 144.

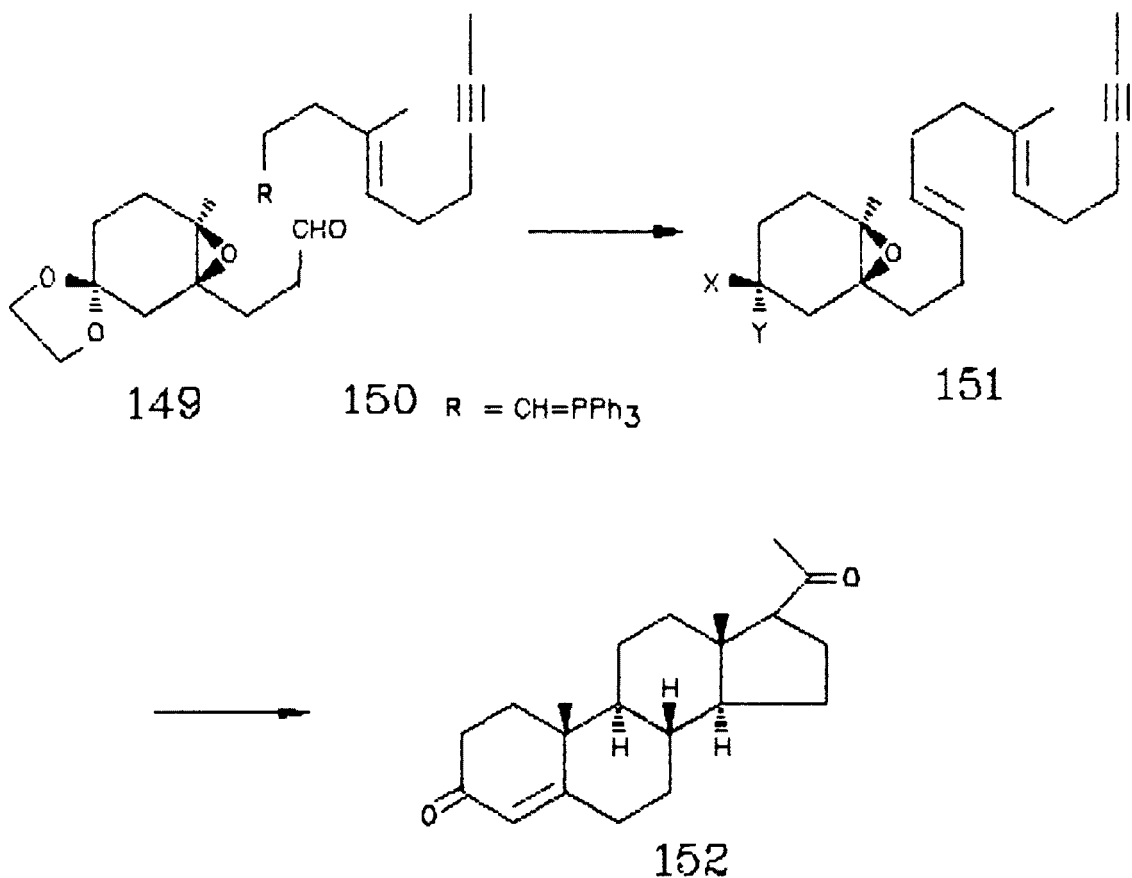
Synton 148 nie był wprawdzie wykorzystywany do syntezy 14-izoestronu, ale podobny związek zawierający grupę sulfonową przy podwójnym wiązaniu Kametani^{2p} zastosował do syntezy 8,14-izoestronu, metodą wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji (patrz rozdział 1.3).



Schemat 43

2.3 Otrzymywanie optycznie czynnego syntonu do biomimetycznej syntezy steroidów

Na początku lat 80. Van Tamelen⁴⁹ i Hwu⁵⁰ opisali zastosowanie epoksydu 149 do totalnej biomimetycznej syntezy *dl*-progesteronu (schemat 44).

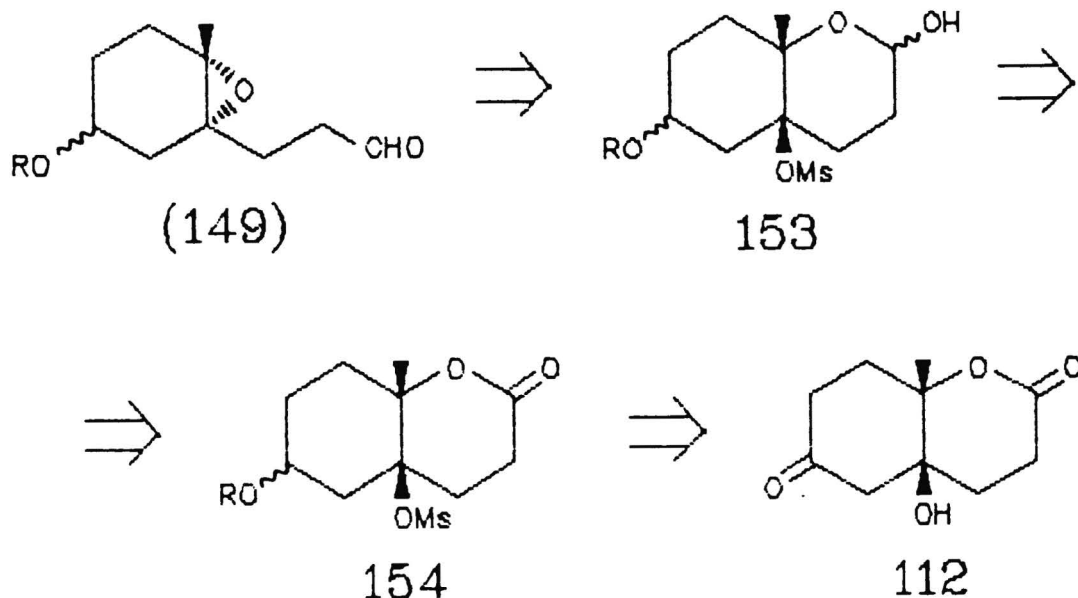


Schemat 44

Wydajność przekształcenia polienu 151 w progesteron 152 wynosiła 44%. Prostota tej koncepcji zachęcała do opracowania krótkiej syntezy optycznie czynnego epoksydu 149.

Droga do epoksydu 149 zaproponowana przez Van Tamelena jest wieloetapowa i mało wydajna. Ponadto prowadzi ona do związku racemicznego.

Widząc podobieństwo strukturalne syntonu 149 i laktonu 112 - produktu reakcji Baeyera-Villigera opisanego w rozdziale 2.1, zaprojektowałem enancjoselektywną syntezę związku tego typu wychodząc z laktonu 112 (schemat 45).

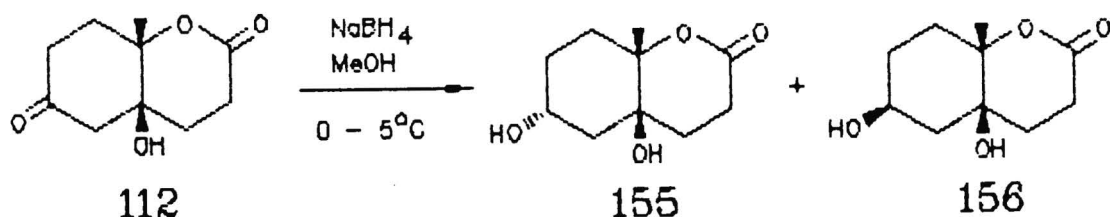


Schemat 45

Grupę ketonową laktonu 112 już na początku zamierzałem zredukować do hydroksylowej i następnie przekształcić w ugrupowanie odporne na działanie mocnych zasad, bowiem na etapie otrzymywania epoksydu miałem zamiar stosować wodorek potasu. W kolejnym etapie zamierzałem trzeciorzędową grupę hydroksylową przekształcić w łatwo odchodzącą grupę mezyłową, a następnie zredukować lakton 154 do laktolu 153. Wydawało się, że działaniem wodoroku potasu uda się wyeliminować kwas metanosulfonowy co doprowadziłoby do powstania epoksyaldehydu typu 149.

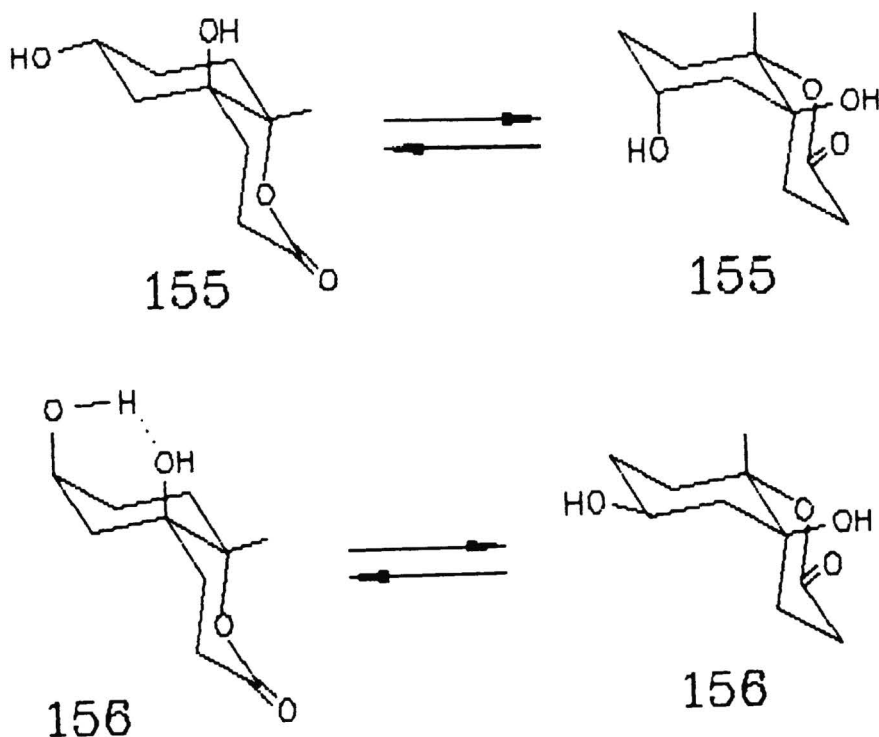
2.3.2 Zabezpieczanie grupy ketonowej laktonu 112

Lakton 112 redukowałem wodorkiem sodowoborowym w metanolu w przedziale temperatur 0 - 5°C (schemat 46). Po rozdzielaniu za pomocą chromatografii kolumnowej otrzymałem z wydajnością całkowitą 83% dwa krystaliczne produkty 155 i 156 znacznie różniące się pod względem R_f. Wzajemna proporcja izomerów wynosiła 3 : 1 na korzyść alkoholu 155.



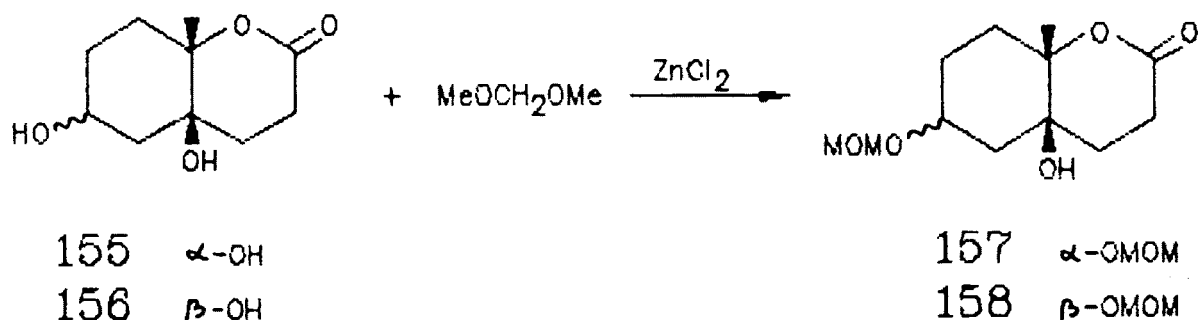
Schemat 46

Sygnal protonu związanego z atomem węgla grupy hydroksylowej związku 155 wykazywał w widmie $^1\text{H-NMR}$ większą szerokość połówkową (0.6 ppm) aniżeli dla związku 156 (0.1 ppm). Świadczyło to o aksjalnym ułożeniu protonu przy C-8 w związku 155 i ekwatorialnym ułożeniu odpowiedniego protonu w związku 156. Mogło to znaczyć, że w jednym ze związków wzajemne oddziaływanie grup hydroksylowych poprzez wiązanie wodorowe wymusza określoną jego konformację. Sytuacja taka występuje w alkoholu 156. W drugim alkoholu - 155 konformację determinowałyby przewaga ilości podstawników ekwatorialnych nad aksjalnymi. Wyraźnie uwidoczniają to wzory konformacyjne przedstawione na schemacie 47.



Schemat 47

Do zabezpieczenia grup hydroksylowych związków 155 i 156 zastosowałem reakcję transketalizacji z dimetoksymetanem (schemat 48). Wybór tej, a nie innej grupy zabezpieczającej podyktowany był prostym widmem $^1\text{H-NMR}$ tego ugrupowania. Wydajności reakcji wynosiły odpowiednio dla produktu 157 - 89%, a dla produktu 158 - 83%.



Schemat 48

Obydwa produkty acetalizacji zidentyfikowałem jako pochodne metoksymetylowe na podstawie pochodzących od tej grupy dwu- i trójprotonowych sygnałów w widmie $^1\text{H-NMR}$. Widma IR obu produktów zawierały pasma przy 3430 cm^{-1} pochodzące od trzeciorzędowej grupy hydroksylowej, która nie weszła w reakcję z dimetoksymetanem. W widmach MS występowały odpowiednie piki molekularne (M^+ lub M^+-1).

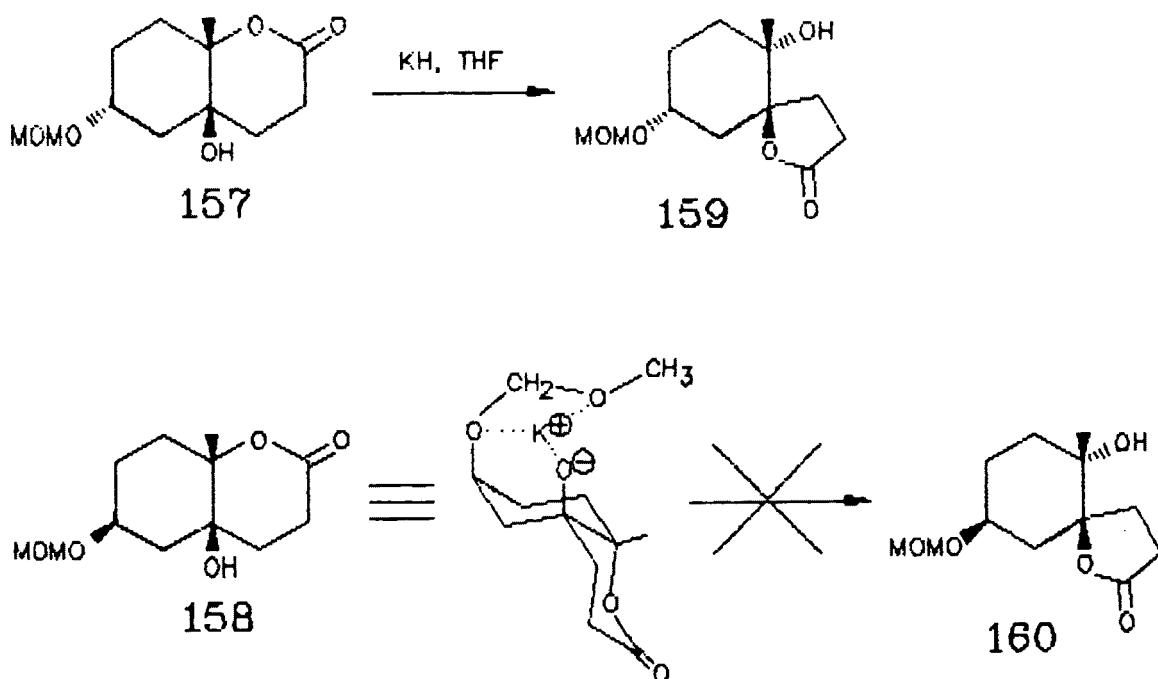
2.3.3 Tworzenie spirolaktonu

Zgodnie z pierwotną koncepcją, trzeciorzędowe grupy hydroksylowe związków 157 i 158 usiłowałem przekształcić w grupy łatwo opuszczające. Ze względu na przewidywane utrudnienia steryczne przy otrzymywaniu innych branych pod uwagę pochodnych trzeciorzędowych alkoholi, skoncentrowałem się na otrzymaniu mezylanów.

Dokonałem prób otrzymania odpowiednich mezylanów działaniem na związki 157 i 158 chlorkiem mezylu w chlorku metylenu z dodatkiem trimetyloaminy. Wobec niepowodzenia, próbowałem działać na związki 157 i 158 wodorkiem potasu i chlorkiem mezylu w tetrahydrofuranie. W wyniku tej ostatniej reakcji w przypadku związku 157 wydzieliłem z wydajnością 96%

produkt, który nie był mezylanem, ale wykazywał dużą zmianę częstości absorpcji grupy karbonylowej w widmie IR (1775 cm^{-1}) w porównaniu z wyjściowym laktonem 153 (1735 cm^{-1}). Tak wysoka częstość drgań charakterystyczna jest dla grupy karbonylowej w pierścieniu pięciocząonowym. Na podstawie tych danych i na podstawie widma $^1\text{H-NMR}$ wywnioskowałem, że związek ten jest spirolaktonem 159 (schemat 49).

Z powyższego wynikało, że spirolakton 159 jest związkiem zdecydowanie trwalszym termodynamicznie od odpowiadającego mu laktonu. Dodatkowym na to dowodem było to, że ze spirolaktonu 159 w wyniku reakcji z wodorkiem potasu w THF nie mogłem otrzymać laktonu 157.

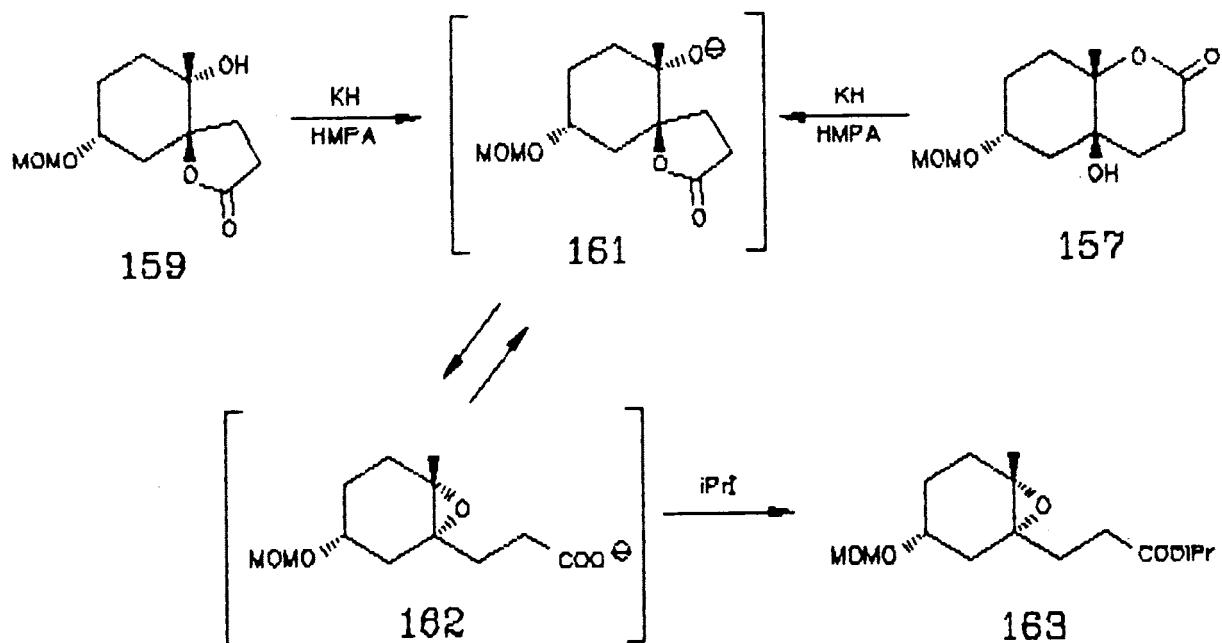


Schemat 49

Wychodząc z laktonu 158 nie udało się otrzymać odpowiedniego spirolaktonu nawet przy zastosowaniu wodorku potasu w HMPA w temperaturze pokojowej. Tłumaczyłem to stabilnością pary jonowej, której kation potasowy był kompleksowany przez atomy tlenu grupy metoksymetylowej (schemat 49).

2.3.4 Otrzymywanie epoksydów 163 i 165

Ponieważ nie udało mi się otrzymać trzeciorzędowego mezylanu, byłem zmuszony zmienić koncepcję dalszej syntezy. Można było oczekiwać, że rolę grupy opuszczającej w trakcie tworzenia epoksydu spełni estrowa grupa laktonu lub spirolaktonu, pod warunkiem, że powstały anion karboksylanowy zostanie wyłapany przez elektrofil. Do wyłapania anionu karboksylanowego zdecydowałem się użyć jodku izopropylu, aby zapobiec ewentualnemu tworzeniu się eteru trzeciorzędowego alkoholu w przypadku zastosowania mniej rozbudowanego przestrzennie jodku metylu. Zaprojektowałem doświadczenie, w którym na spirolakton 159 zamierzałem działać wodorkiem potasu w HMPA, a następnie dodać jodek izopropylu. Wyszedłem bowiem z założenia, że w mieszaninie reakcyjnej po dodaniu wodorku potasu do roztworu związku 159 w HMPA współistnieją w równowadze dwa aniony - 161 i 162 (schemat 50). Po dodaniu jodku izopropylu anion karboksylanowy powinien przechodzić w ester izopropylowy. Bez względu więc na stan opisanej równowagi, w efekcie powinienem otrzymać wyłącznie epoksyester 163.



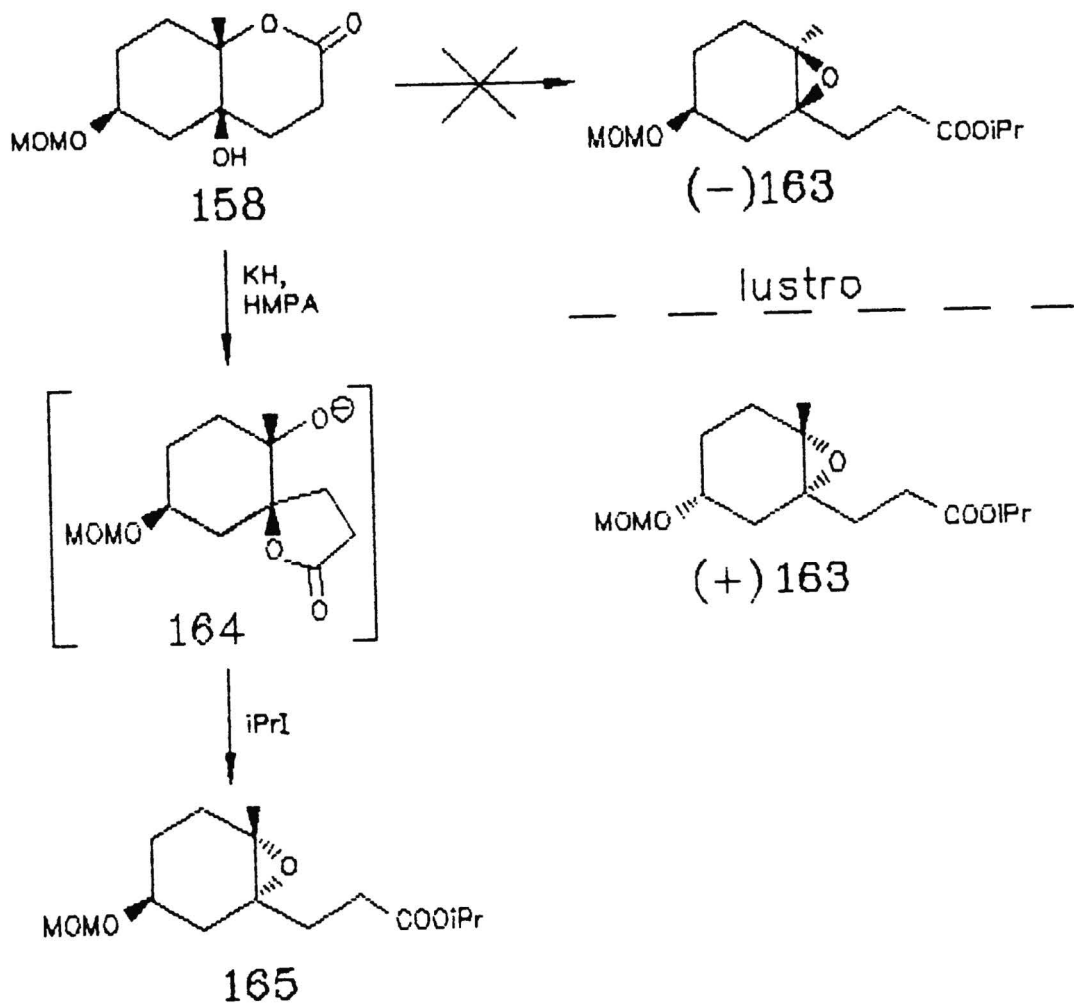
Schemat 50

Zaprojektowane doświadczenie wykonałem i okazało się, że prowadząc reakcję w 55°C powstał jeden produkt z wydajnością 66%, który zidentyfikowałem jako epoksyd 163. Widmo $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) zawiera septet, pochodzący od pojedynczego protonu grupy izopropylowej którego przesunięcie chemiczne (5.01 ppm) świadczy o tym, że jest to sygnał grupy estrowej, a nie eterowej. Ponadto, brak pasma absorpcji grupy hydroksylowej w widmie IR oraz obecność w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ dwóch sygnałów o małej intensywności przy 62.9 i 62.2 ppm, wskazujących na istnienie w cząsteczce dwóch czwartorzędowych atomów węgla związanych z atomami tlenu, dodatkowo potwierdza tożsamość epoksydu 163.

Na podstawie powyższego doświadczenia nie mogłem jeszcze jednoznacznie stwierdzić czy związek 163 jest epoksydem α czy β . Jednakże nie było podstaw do twierdzenia, że epoksyd 163 powstaje w wyniku wewnątrzcząsteczkowej eliminacji laktonu, skoro w środowisku reakcji trwalszy jest spirolakton. Biorąc to pod uwagę, związkowi 163 przypisałem strukturę epoksydu α .

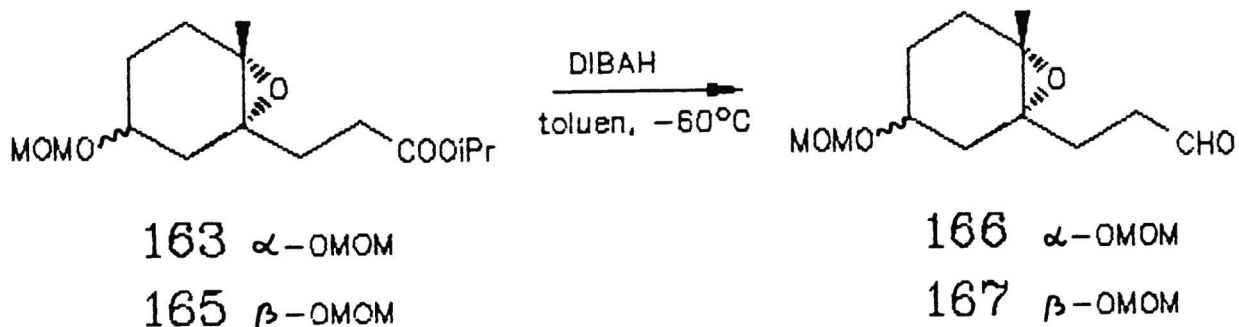
Identyczny produkt (163) otrzymałem wychodząc bezpośrednio z laktonu 157. Wobec stwierdzenia, że w warunkach powyższej reakcji trwały jest spirolakton 159, a nie lakton 157, wywnioskowałem, że droga od laktonu 157 do epoksydu 163 prowadzi przez przejściowy anion spirolaktonu 161.

W takich samych warunkach, wychodząc z laktonu 158 otrzymałem epoksyd 165, którego widma H^1 - i C^{13} -NMR oraz IR wskazywały na to, że jest to związek różny od epoksydu 163. Gdyby mianowicie epoksyd 165 powstawał bezpośrednio z laktonu 158, otrzymałbym enancjomer związku 163 (schemat 51). Stanowi to dowód na to, że i w tym przypadku, produktem przejściowym jest anion spirolaktonu. Okazało się więc, że para jonowa K^+ -anion laktonu (schemat 49) ulega rozluźnieniu w podwyższonej temperaturze, co umożliwia wytworzenie anionu spirolaktonu 164 i przekształcenie go w epoksyd.



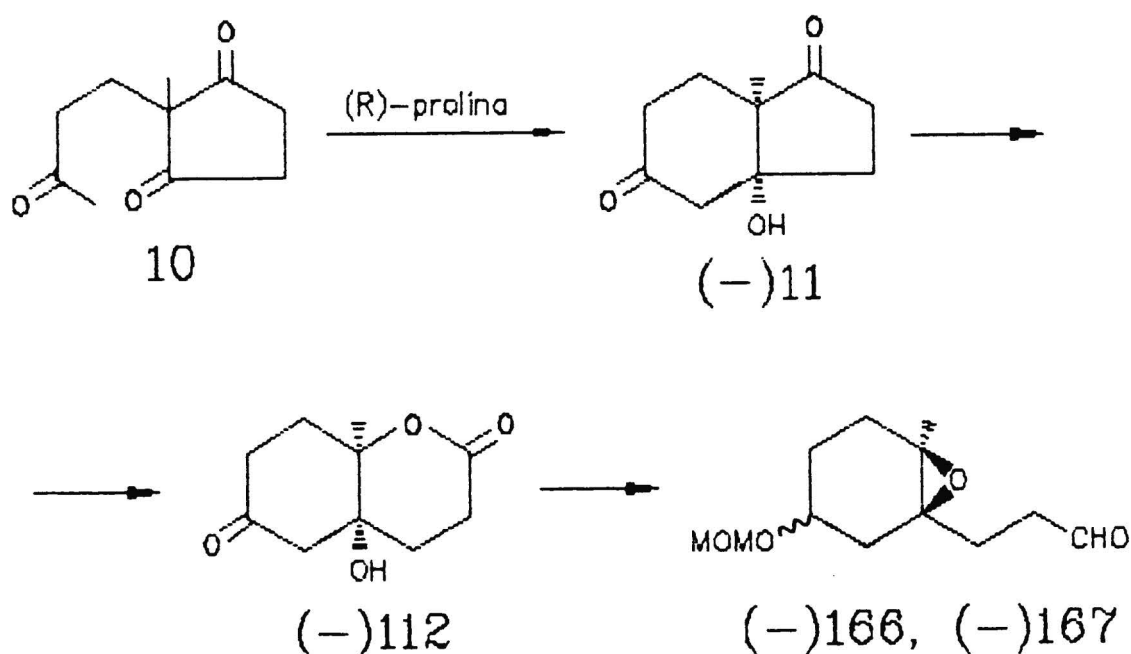
Schemat 51

Epoksyestry 163 i 165 zredukowałem za pomocą DIBAH-u w toluenie w -60°C do odpowiednich aldehydów 166 i 167 (schemat 52). Widma $^1\text{H-NMR}$ obydwu aldehydów zawierały poszerzone singlety charakterystyczne dla grup aldehydowych (odpowiednio przy 9.87 i przy 9.82 ppm).



Schemat 52

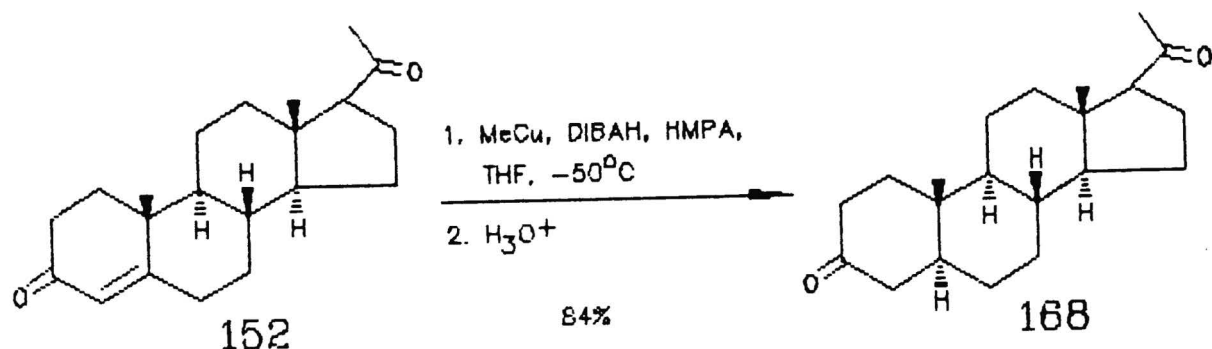
W wyniku wyżej opisanej 5-etapowej syntezy otrzymałem produkty typu 149, które mogłyby mieć zastosowanie w biomimetycznej syntezie steroidów. Ponieważ uzyskane przeze mnie epoksydy są epoksydami α , w celu otrzymania konfiguracji naturalnej steroidu, należało jako substrat do syntezy zastosować enancjomer hydroksydionu 11. Związek ten jest również łatwo dostępny, jeżeli do jego syntezy użyje się R-proliny w miejsce S-proliny (schemat 53).



Schemat 53

2.4 Stereoselektywna reduktywna addycja do endionu 1

Selektywna redukcja 1,4 α,β -nienasyconych związków karbonylowych jest ważnym przekształceniem w syntezie organicznej. Szczególne zainteresowanie w tej dziedzinie budzi zastosowanie kompleksowych wodorków miedzi. Ostatnio Tsuda⁵⁴ opisał metodę redukcji 1,4 α,β -nienasyconych związków karbonylowych za pomocą DIBAL-u, katalizowanej metylomiedzią w obecności HMPA. Metoda ta umożliwiła wspomnianym autorom stereo- i chemoselektywną (w obecności grupy karbonylowej przy C-17) redukcję podwójnego wiązania Δ^4 progesteronu 152 (schemat 54).

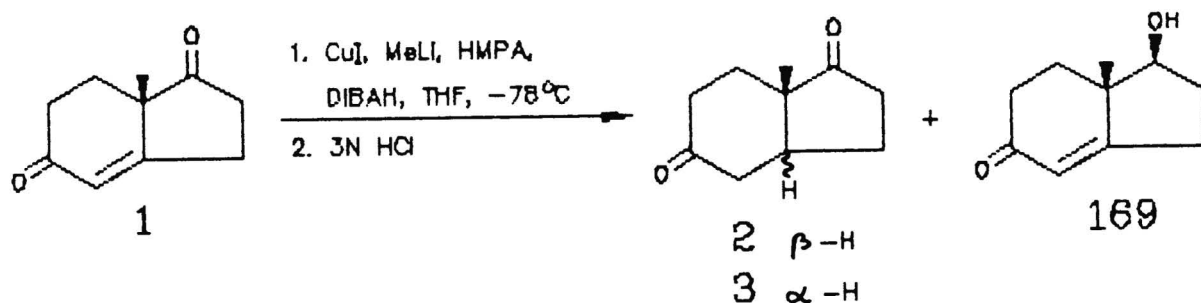


Schemat 54

Wyniki powyższych badań zachęciły mnie do prób redukcji 1,4 endionu 1, co mogłoby być, w przypadku uzyskania dionu o konfiguracji złącza pierścieni *trans*, rozwiązaniem ważnego problemu syntetycznego (patrz część przeglądowna).

2.4.1 Redukcja 1,4 endionu 1 za pomocą DIBALH-u w obecności tert-butylojedzi i HMPA

Pierwszej próbie redukcji 1,4 endionu 1 dokonałem stosując metodę opracowaną przez Tsudę (schemat 55). Do wytwarzania alkilomiedzi zastosowałem metylolit ($\text{R}=\text{Me}$).

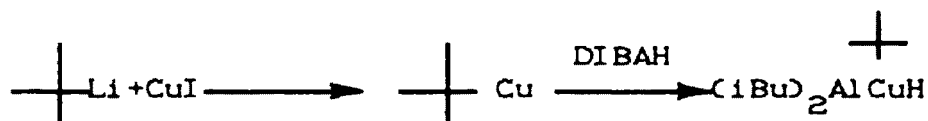


Schemat 55

Produkty reakcji rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej. Frakcja (62%) o większym R_f okazała się mieszaniną dionów 2 i 3. Stwierdziłem to na podstawie widma $^1\text{H-NMR}$, które zawierało dwa singlety pochodzące od protonów angularnych grup

metylowych związków 2 (1.25 ppm) i 3 (1.11 ppm). Proporcja epimerów oszacowana na podstawie tych sygnałów wynosiła 4 : 3 na korzyść związku 2. Analiza widma $^1\text{H-NMR}$ frakcji (23%) o mniejszym R_f wykazała, że jest to związek 169¹⁰.

Wynik redukcji był oczywiście mało satysfakcjonujący ze względu na niską wydajność produktu 3 o konfiguracji złącza *trans*. Na podstawie przypuszczalnego mechanizmu reakcji należało się spodziewać, że zastosowanie bardziej rozbudowanej przestrzennie zasady jak na przykład *n*BuLi czy *t*BuLi mogłoby zwiększyć proporcję produktów na korzyść związku 3. Przestankami do takich przypuszczeń było: a/ większe zatłoczenie przestrzenne strony β endionu 1 spowodowane zasłanianiem przez angularną grupę metylową i b/ założenie, że efektywnym reduktorem jest kompleks typu "ate" alkilomiedzi z DIBAH-em (schemat 56). W takim przypadku zastosowanie *t*-BuLi powinno dać najlepszy efekt.



Schemat 56

Przeprowadziłem szereg doświadczeń zmieniając kolejno rodzaj zasady (MeLi, *n*BuLi, *t*BuLi, *t*BuMgCl) do generacji alkilomiedzi. W trakcie licznych eksperymentów (około 30) opracowałem nową procedurę redukcji 1,4 (patrz część doświadczalna), która różni się od procedury Tsudy m.in. kolejnością dodawania odczynników, a także ich wzajemną proporcją. Nowa procedura dawała nieco lepsze wydajności produktów redukcji 1,4 (74%), a także zmieniała proporcję epimerów 2 i 3 (porównanie tylko dla MeLi). Mimo nowej procedury nie udało się wyeliminować powstawania alkoholu 169 (redukcja 1,2). W każdej reakcji otrzymywałem około 20% tego niepożądanego produktu. Wyniki badań uwzględniające dwa najważniejsze dla tej reakcji parametry: rodzaj i ilość alkilomiedzi, zawarłem w tabeli III.

Tabela III. Zależność proporcji produktów 3 i 2 od rodzaju zasady (B) i ilości alkilomiedzi (B+CuI) w reakcji redukcji 1,4 endionu 1.

B	B : CuI : 1 : DIBAH (stosunek molowy)		
	1.2 : 1 : 5 : 6	1.2 : 1 : 2 : 2.4	1.2 : 1 : 1 : 1.2
	3 : 2	3 : 2	3 : 2
MeLi	5 : 4		
nBuLi	2 : 1		
tBuLi	10 : 1	30 : 1	
tBuMgCl	3.5 : 1	9 : 1	27 : 1

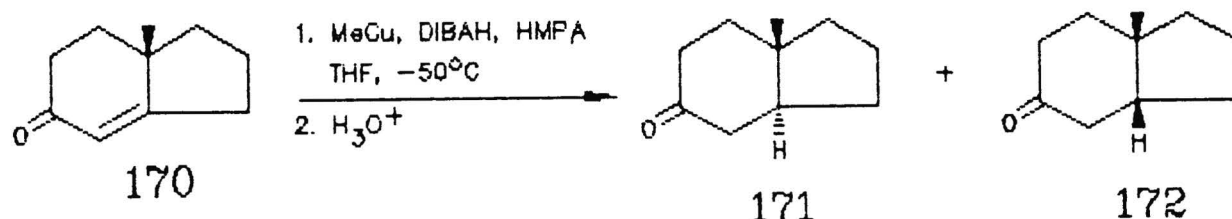
Dane zawarte w tabeli III wskazują na istotny wpływ rozbudowania przestrzennego alkilomiedzi (RCu) na stereochemię produktów redukcji 1,4. Najlepsze wyniki uzyskałem po zastosowaniu najbardziej rozbudowanych zasad (tBuLi i tBuMgCl). Stosunek epimerów zależał również od ilości katalizatora miedziowego (RCu). Dla t-BuLi dopiero przy użyciu 50% katalizatora otrzymywałem zadowalającą proporcję epimerów (30 : 1). Dla tBuMgCl odpowiednia ilość wynosiła aż 100%. Zastosowanie tBuMgCl ma jednak swą zaletę - niższą cenę tego odczynnika w porównaniu z tBuLi.

Stwierdziłem również, że ilość RCu nie wpływa na wydajność redukcji 1,4. We wszystkich przypadkach uzyskiwałem mieszaninę 2 i 3 z całkowitą wydajnością około 74%.

Na wydajność redukcji 1,4 wpływają natomiast istotnie dwa czynniki. Doszedłem do wniosku, że ilość HMPA powinna być jak największa, co praktycznie znaczyło, że mieszanina reakcyjna (w THF-ie) powinna być nasycona HMPA w temperaturze -78°C. Drugi czynnik to kolejność i sposób dodawania odczynników. Najlepsze wyniki uzyskałem, gdy do mieszaniny tBuCu, HMPA, THF i endionu 1 dodawałem DIBAH w postaci mieszaniny z HMPA i THF. Uprzednie zmieszanie DIBAH-u z HMPA (efekt silnie egzotermiczny)

zmniejszało efekty cieplne mające miejsce przy bezpośrednim dodawaniu DIBAH-u. Dane zawarte w tabeli III pochodzą z doświadczeń wykonanych według ulepszonej procedury, tj po uwzględnieniu powyższych czynników.

Po opracowaniu przeze mnie procedury stereoselektywnej redukcji 1,4 endionu 1 ukazała się publikacja Tsudy⁵², w której autorzy opisują redukcję 1,4 hydrindanonu 170 katalizowaną metylomiedzią (schemat 57).



Schemat 57

Najlepszą proporcję (9 : 1) na korzyść produktu ze złączem *trans* (171) - uzyskali autorzy stosując do generacji alkilomiedzi metylolit w następującym stosunku do pozostałych reagentów: 2 : 2 : 1 : 4 (porównaj z tabelą III). Wydajność całkowita redukcji 1,4 wynosiła 77%. W porównaniu z rozwiązaniem opracowanym przeze mnie, nie występuje tu problem chemoselektywności sprzężonej redukcji w stosunku do wolnej, niesprężonej grupy ketonowej. Poza tym ilości reagentów potrzebne do uzyskania skutecznej chemo- i stereoselektywnej redukcji są czterokrotnie większe niż w moim przypadku.

* * *

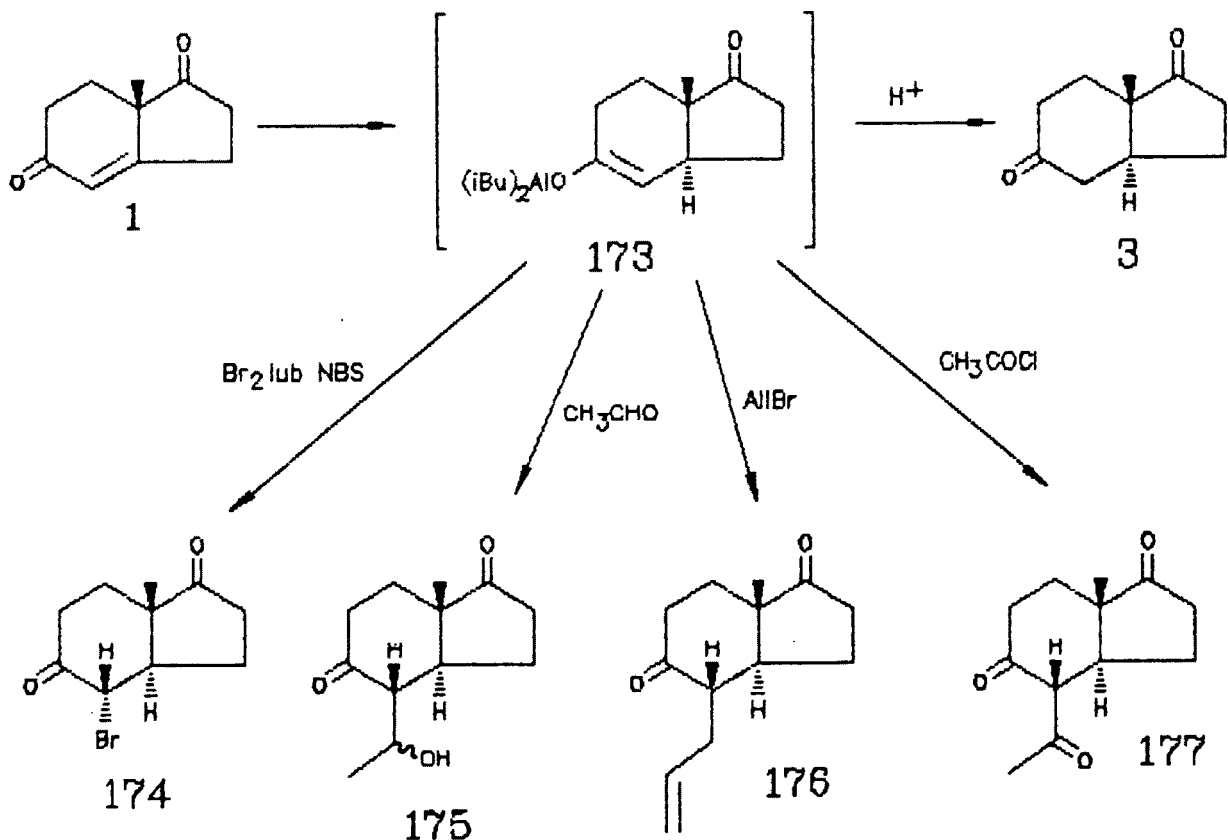
W wyniku redukcji 1,4 endionu 1 uzyskałem z wydajnością 59% (po krystalizacji) czysty produkt 3 o konfiguracji złącza pierścieni *trans*. Porównanie danych widmowych tego związku z danymi literaturowymi⁸ potwierdziło jego tożsamość.

Skuteczne, jednoetapowe rozwiązanie problemu stereoselektywnej redukcji endionu 1, będącego dotychczas jednym z większych ograniczeń w totalnej syntezie związków naturalnych z tegoż endionu, pozwoliło na dalsze prace związane z wykorzystaniem tych wyników i w efekcie otrzymanie funkcjonalizowanych w C-4 pochodnych *trans*-hydrindandionu - związków o kluczowym znaczeniu w totalnej syntezie steroidów.

2.4.2 Addycja wybranych elektrofilów do enolanu glinowego 173.

W poprzednim rozdziale (2.4.1) opisałem redukcję 1,4-endionu 1. W trakcie reakcji powstawał enolan glinowy 173, który potencjalnie mógł być wykorzystany do reakcji *in situ* z różnymi elektrofilami. Prób takich dokonałem stosując jako elektrofile brom, bromek allilu, aldehyd octowy i chlorek acetylu. Jedynie w przypadku zastosowania bromu otrzymałem krystaliczny produkt bromowania 174 z wydajnością 54%. W przypadku bromku allilu produkt addycji 176 otrzymałem z wydajnością 23%. Pozostałe dwa elektrofile nie dawały produktów addycji. Tę ograniczoną reaktywność enolanu 173 tłumaczyłem efektem wyciągania elektronów przez atom glinu.

Aby zmusić enolan glinowy 173 do reakcji z elektrofilami zastosowałem równomolowy w stosunku do DIBAL-u dodatek jodku miedzi(I)-CuI. Spowodowało to, że enolan glinowy 173 przereagował z bromkiem allilu i aldehydem octowym dając z dużą wydajnością produkty addycji 176 (72%) i 175 (62%). Mimo

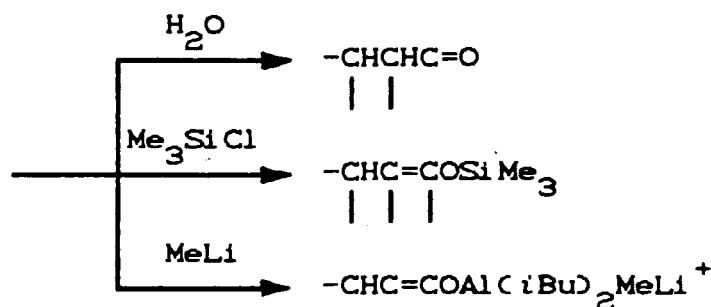
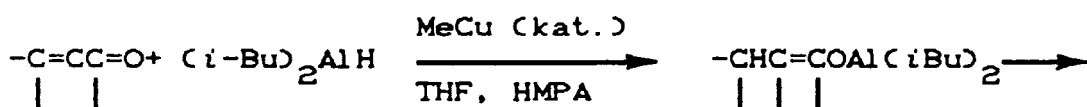


Schemat 58

dodatku CuI, produkt addycji chlorku acetylu 177 powstał z wydajnością tylko 18%. Estry, ketony, akrylan metylu, metylowinyloketon, jodek metylu, tosylany, chloromrówczan metylu, epichlorohydryna, eter chlorometylowometylowy nie dawały żadnych produktów addycji do enolanu 173 pomimo dodatku CuI. Jest to zjawisko korzystne z ogólnego punktu widzenia, jako że addycję do enolanów glinowych typu 173 można prowadzić chemoselektywnie w obecności niektórych, niereaktywnych grup funkcyjnych.

Działanie CuI można wytłumaczyć tworzeniem się kompleksowego anionu, w którym atom jodu związany jest z atomem glinu enolanu 173. W takiej sytuacji gęstość elektronowa centrum reakcji wzrasta co powoduje wyższą reaktywność enolanu. Możliwe to jest, wydaje mi się, dzięki silnemu kompleksowaniu kationu Cu^+ przez HMPA.

Już po opracowaniu powyższej procedury reduktywnej addycji ukazała się praca Tsudy⁵³, w której autorzy, w celu wymuszenia reaktywności enolanów glinowych w reakcjach alkilowania dodawali równomolową ilość metylolitu (schemat 59). W moim przypadku zastosowanie takiej procedury było niecelowe ze względu na obecność wolnej grupy ketonowej przy C-1. W tym świetle zaletą procedury opracowanej przeze mnie jest możliwość chemoselektywnej addycji w obecności grup karbonylowych.



Schemat 59

Wymaga tutaj wyjaśnienia stereochemia reakcji elektrofilii z enolanem 173. Przypuszczałem, że elektrofil atakuje enolan od strony α , czyli od strony mniej zatłoczonej. W przypadku produktów addycji bromodionu 174 i trionu 177 przypuszczenia te potwierdziły widma $^1\text{H-NMR}$. Stałe sprzężenia protonów w pozycji C-4 miały odpowiednio wartości 12.5 Hz oraz 13.0 Hz co odpowiada transdiaksjalnemu wzajemnemu ułożeniu protonów w pozycjach C-4 i C-5. Widma $^1\text{H-NMR}$ nie dostarczyły dowodów na to, że dzieje się tak w przypadku produktów addycji 175 i 176, ponieważ nakładanie się na sygnały protonów C-4 innych sygnałów uniemożliwiało odczytanie odpowiednich stałych sprzężenia.

Produkt addycji 176 jest jedynym izomerem powstającym w reakcji, co stwierdziłem na podstawie pojedynczego singletu angularnej grupy metylowej (1.16 ppm). Z dużym prawdopodobieństwem izomerem tym jest izomer 4a, jako że powstanie wyłącznie kinetycznie niekorzystnego produktu jest mało możliwe. Potwierdziły te przypuszczenia wyniki równowagowania związku 176 metanolanem sodu w metanolu. Po reakcji wyodrębniłem jedynie związek 176, który, z powodu ekwatorialnego ułożenia podstawnika w C-4, powinien być trwalszy termodynamicznie.

W przypadku produktu addycji 175 otrzymałem mieszaninę dwóch związków (a nie czterech) w proporcji 1 : 1. Wywnioskowałem to na podstawie dwóch singletów angularnych grup metylowych (1.06 ppm i 1.14 ppm) występujących w widmie $^1\text{H-NMR}$. Fakt ten przypisałem izomerii w pozycji C-1', a nie C-4 z tego samego powodu jak dla związku 176 - małego prawdopodobieństwa powstania kinetycznie niekorzystnego izomeru.

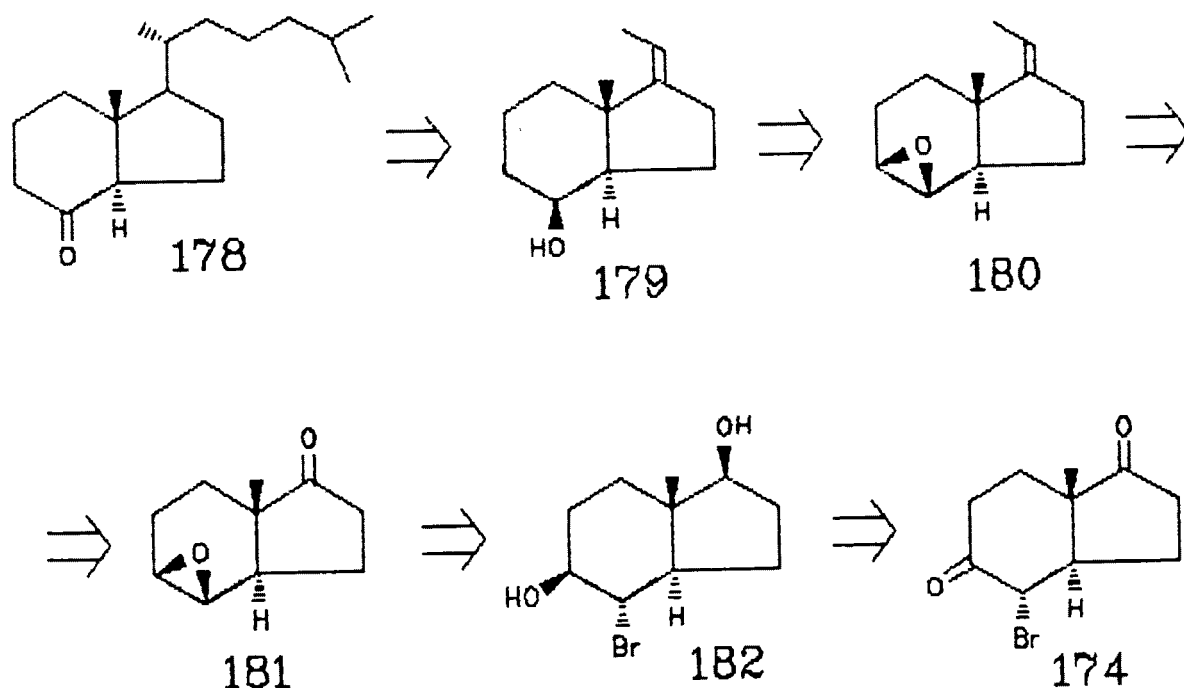
* * *

Dokonanie w jednym naczyniu reakcyjnym dwóch ważnych przekształceń: uzyskanie naturalnej konfiguracji złącza pierścieni hydrindandionu i funkcjonalizacja kluczowej pozycji C-4 hydrindandionu umożliwiało nowe, bardziej skuteczne podejście do totalnej syntezy steroidów, co zostało potwierdzone w dalszych badaniach nad syntezą estrogenów oraz fragmentu CD witaminy D_3 .

2.5 Synteza chiralnego prekursora fragmentu CD witaminy D₃

W rozdziale 1 niniejszej pracy omówiłem dwie syntezy fragmentu CD witaminy D₃ (Kametani'ego⁴¹ i Uskokovića^{90,99}), w których substratem był endion 1. W syntezie opisanej przez Uskokovića jednym z półproduktów był alkohol 179, otrzymany z endionu 1 na drodze 13-etapowej syntezy. Wydawało się, że uzyskany przeze mnie w wyniku reduktywnego bromowania endionu 1 (patrz 2.4.2) bromodion 174 może być dobrym substratem do otrzymywania syntonu 179. Poniższa koncepcja (schemat 60) dawała nadzieję na krótką 6-etapową sekwencję prowadzącą do syntonu 179.

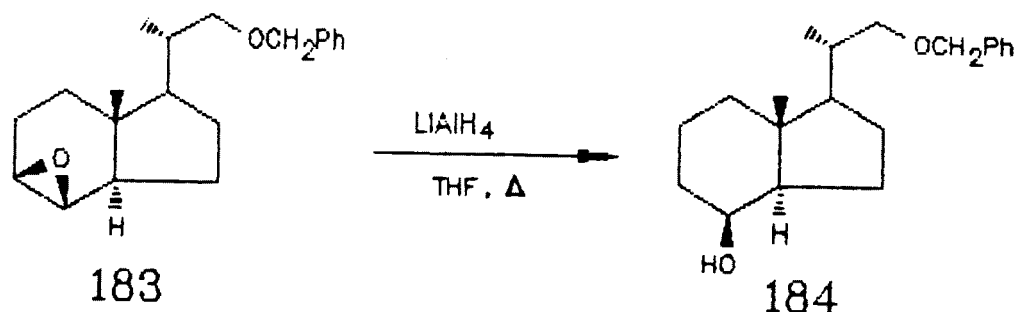
Zakładałem, że bromodion 174 będzie można zredukować selektywnie do związku 182 o konfiguracji S przy C-5. Jest to o tyle ważne, że zależało mi na otrzymaniu epoksydu β, a poza tym *trans* bromohydryny łatwiej ulegają przekształceniu w epoksydy.



Schemat 60

Epoksyalkohol zamierzałem utlenić w łagodnych warunkach do

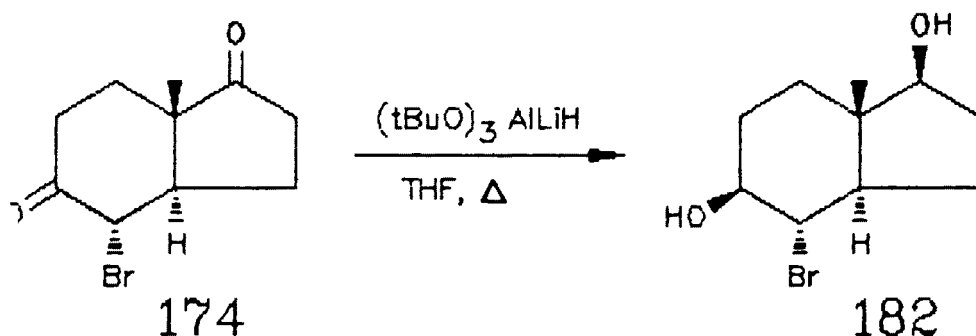
ketoepoksydu 181 i ten poddać reakcji Wittiga z jodkiem etylotrifenylofosfoniowym. Biorąc pod uwagę wynik reakcji Wittiga, którą przeprowadził Uskoković na podobnym związku (patrz 1.3), spodziewałem się, iż otrzymana olefina będzie miała pożądaną konfigurację Z. Epoksyolefinę 180 miałem zamiar poddać redukcji wodorkiem litowoglinowym otrzymując regioselektywnie docelowy alkohol 179. Moje przypuszczenia co do regiochemii redukcji LiAlH_4 oparte były na pracy Lythgoe³², który redukował podobny epoksyd 183, otrzymując wyłącznie produkt 184 z wydajnością 95% (schemat 61).



Schemat 61

2.5.1 Redukcja bromodionu 174

Początkowo dokonałem próby redukcji bromodionu 174 za pomocą wodorku sodowoborowego w metanolu, jednakże obserwowałem powstawanie trzech produktów, co oznaczało, że reakcja nie jest selektywna. Wobec tego zastosowałem wodorek o dużym rozbudowaniu przestrzennym jakim jest wodorek tri(*tert*-butoksy)litowoglinowy. Redukcja związku 174 tym wodorkiem we wrzącym tetrahydrofuranie dała krystaliczny produkt 182 z wydajnością 84% (schemat 62).



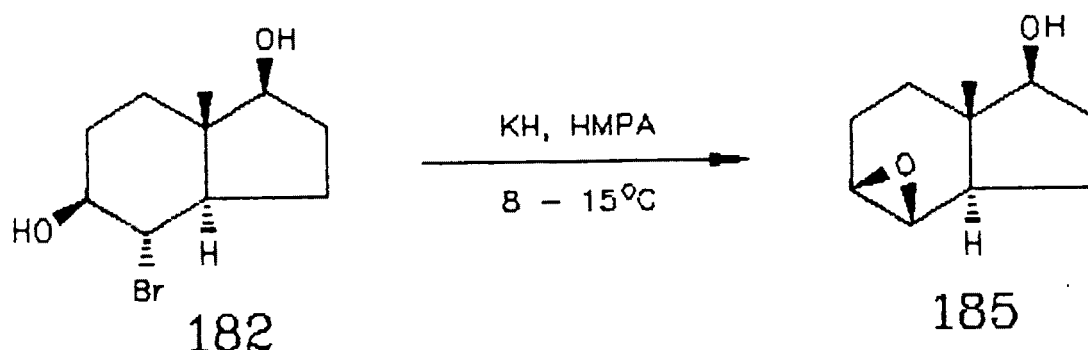
Schemat 62

Widmo MS związku 182 jednoznacznie potwierdziło, że jest

to bromodiol. Pojedynczy singlet (0.81 ppm) angularnej grupy metylowej w widmie $^1\text{H-NMR}$ wskazywał, że miałem do czynienia tylko z jednym produktem redukcji. Sądziłem, że grupa hydroksylowa w pozycji C-1 miała położenie β , co jest faktem znanym w przypadku redukcji wodorkami związków tego typu. Nie mogłem natomiast za pomocą widma $^1\text{H-NMR}$ stwierdzić jaką ma stereochemię grupa hydroksylowa w pozycji C-5. Przypuszczałem, że ma ona ułożenie β . Wskutek dużych rozmiarów wodorku atak anionu wodorkowego następuje od bardziej dostępnej strony α cząsteczki bromodionu 174. Potwierdzenie tego faktu uzyskałem jednak dopiero przy końcu syntezy.

2.5.2 Otrzymywanie epoksydu z bromohydryny 182

Zakładając, że bromohydryna 182 ma konfigurację *trans*, spodziewałem się, że stosunkowo łatwo otrzymam żądany epoksyd 185. Ponieważ jednak zarówno atom bromu jak i grupa hydroksylowa zajmują położenia ekwatorialne (co w reakcji epoksydacji jest mniej korzystne w porównaniu z układem dwuaksjalnym), zdecydowałem się zastosować stosunkowo ostre warunki reakcji. Reakcję eliminacji bromohydryny 182 do epoksydu przeprowadziłem za pomocą wodorku potasu w HMPA w przedziale temperatur 8-15°C. Powyżej 15°C obserwowałem powstawanie produktów ubocznych. Epoksyd 185 w postaci oleju otrzymałem z wydajnością 89% (schemat 63).



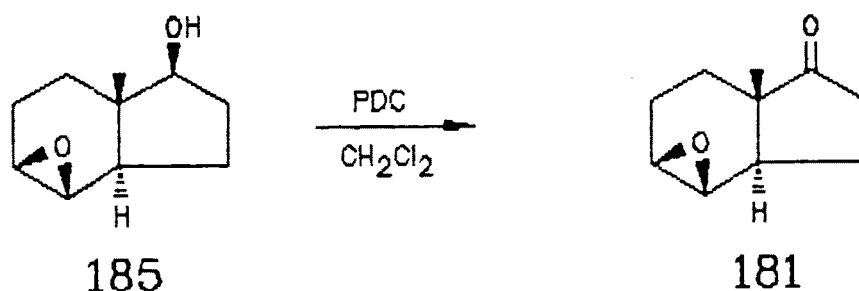
Schemat 63

Widmo masowe związku 185 nie ujawniało żadnych innych sygnałów powyżej $m/z=168$ (M^+), co świadczyło o wyeliminowaniu bromu z cząsteczki bromohydryny. W widmie $^1\text{H-NMR}$ związku 185

występował multiplet pochodzący od dwóch protonów związanych z epoksydowymi atomami węgla (2.95–3.20 ppm) oraz wyraźnie wyodrębniony tryplet pochodzący od protonu związanego z grupą hydroksylową (3.56 ppm, $J=8.0$ Hz).

2.5.3 Utlenianie grupy hydroksylowej związku 185

Ze względu na obecność ugrupowania oksiranowego utlenianie grupy hydroksylowej do ketonowej przeprowadziłem w łagodnych warunkach. Zastosowany w tym celu chlorochromian pirydyny (PCC) w chlorku metylenu nie dał jednak wyniku zadowalającego - produkt 181 uzyskiwałem z wydajnością jedynie 35%. Przypuszczałem, że PCC wytwarzał jeszcze zbyt kwaśne środowisko, co powodowało otwieranie epoksydu i w konsekwencji niską wydajność pożądanego ketonu 181. Zastosowanie dichromianu pirydyny dało wynik zdecydowanie korzystniejszy. W tym przypadku ketoepoksyd 181 otrzymałem z wydajnością 65% (schemat 64).



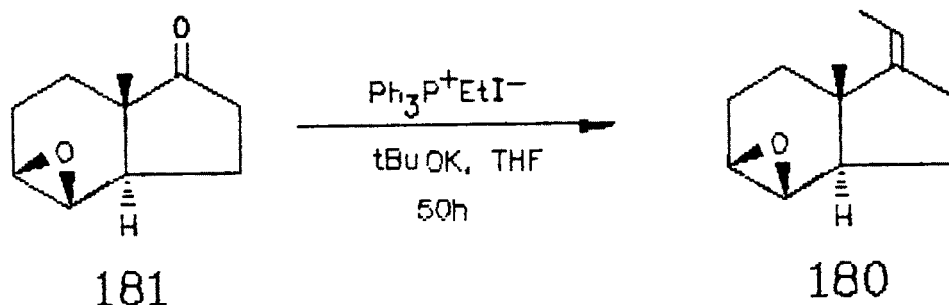
Schemat 64

W widmie IR związku 181 pojawiło się silne pasmo przy 1735 cm^{-1} odpowiadające absorpcji drgań grupy karbonylowej. Zniknęło natomiast szerokie pasmo absorpcji drgań grupy hydroksylowej (3400 cm^{-1}) obecne w alkoholu 185. Widmo MS zawierające właściwy pik molekularny wskazywało, że ugrupowanie oksiranowe pozostało nienaruszone w warunkach reakcji.

2.5.4 Reakcja Wittiga - otrzymywanie olefiny 180

Zgodnie z przepisem podanym przez Uskokovića^{30b} dla podobnego związku, na keton 181 działałem jodkiem

etylotrifenylofosfoniowym i tert-butanolanem potasu w tetrahydrofuranie (schemat 65). Zgodnie z oczekiwaniem produkt 180 otrzymałem selektywnie z wysoką wydajnością (92%).



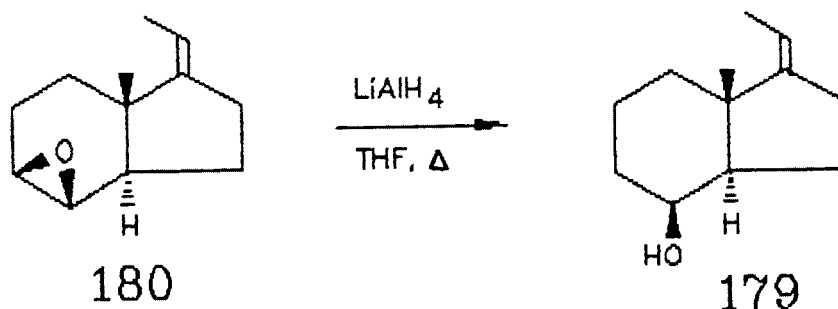
Schemat 65

Widmo $^1\text{H-NMR}$ związku 180 wskazuje na powstawanie jednego tylko izomeru - sygnał protonów angularnej grupy metylowej jest pojedynczy. Sygnał protonu olefinowego (5.07 ppm) występuje w postaci kwartetu ($J = 6.0 \text{ Hz}$) trypletów ($J = 1.5 \text{ Hz}$). Niska stała sprzężenia trypletów świadczy o istniejącym sprzężeniu allilowym z grupą metylenową.

Przypuszczałem, że otrzymałem olefinę o konfiguracji Z, co byłoby zgodne z ogólną tendencją do tworzenia izomerów Z w zwykłej reakcji Wittiga.

2.5.5 Regioselektywna redukcja epoksydu 180

Epoksyd 180 poddałem reakcji redukcji stosując wodorek litowoglinowy we wrzącym tetrahydrofuranie (schemat 66). Otrzymałem z wydajnością 87% produkt redukcji 179, którego dane widmowe są zgodne z danymi opublikowanymi dla tego związku przez Uskokovića^{90b}.



Schemat 66

Otrzymanie związku 179 potwierdza wysoką regioselektywność

redukcji epoksydu 180, co zostało już wcześniej zaobserwowane przez Lythgoe³² dla związków analogicznych.

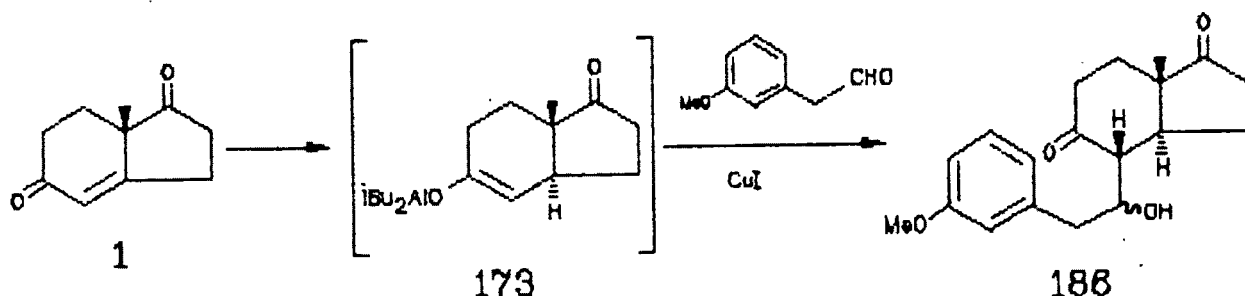
Pomyślne zakończenie syntezy dowodzi słuszności założenia o budowie bromohydryny 182 (podrozdziały 2.5.1-2). Gdyby bromohydryna miała konfigurację *cis* otrzymałbym w efekcie inny produkt syntezy.

W wyniku sześciopięcioletniej syntezy, wychodząc z endionu 1, uzyskałem z całkowitą wydajnością 23% produkt 179, będący ważnym syntonem w totalnej syntezie witaminy D₃ i jej pochodnych. W porównaniu z syntezą Uskokovića oznacza to skrócenie drogi do syntonu 179 o 7 etapów.

2.6 Totalna synteza estrogenów

Jednym z większych ograniczeń totalnych syntez steroidów z endionu 1 była trudność uzyskania złącza pierścieni CD o konfiguracji *trans*. Opracowanie metody reduktywnej addycji do endionu 1 (rozdział 2.4) rozwiązuje skutecznie ten problem. Metoda ta umożliwia w jednym etapie uzyskać pożądaną konfigurację złącza pierścieni, a także przyłączenie w pozycji C-4 odpowiedniego prekursora pierścieni AB steroidu. Możliwość tę wykorzystałem do syntezy estrogenów.

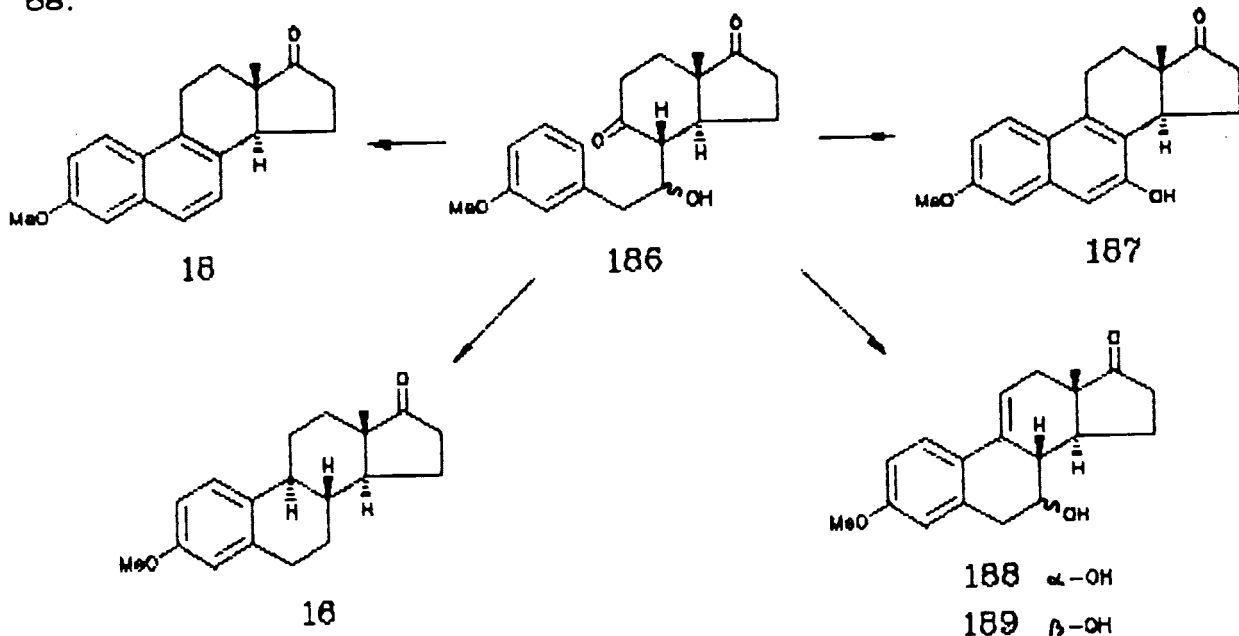
Wydawało się, że jeżeli enolan glinowy 173 poddam reakcji *in situ* z aldehydem *m*-metoksyfenylooctowym (schemat 67), to otrzymam dogodny substrat do syntezy estrogenów oraz ich 7-funkcjonalizowanych pochodnych.



Schemat 67

Reakcję taką przeprowadziłem otrzymując z wydajnością 70% epimeryczną mieszaninę alkoholi 186 nie dającą się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. Widmo ¹H-NMR mieszaniny

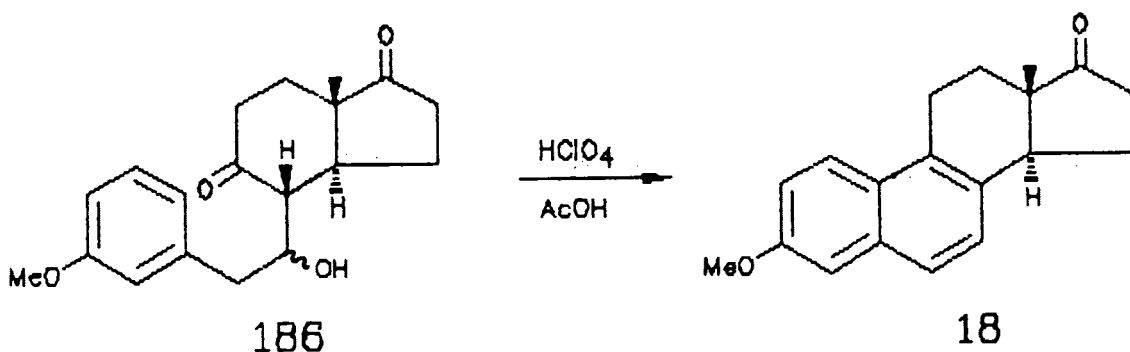
186 wskazywało na proporcję epimerów równą 1 : 1, co oszacowałem na podstawie sygnałów angularnych grup metylowych (1.06 ppm i 1.14 ppm). Mieszaninę alkoholi 181 zamierzałem wykorzystać do syntezy estrogenów, uwidocznionych na schemacie 68.



Schemat 68

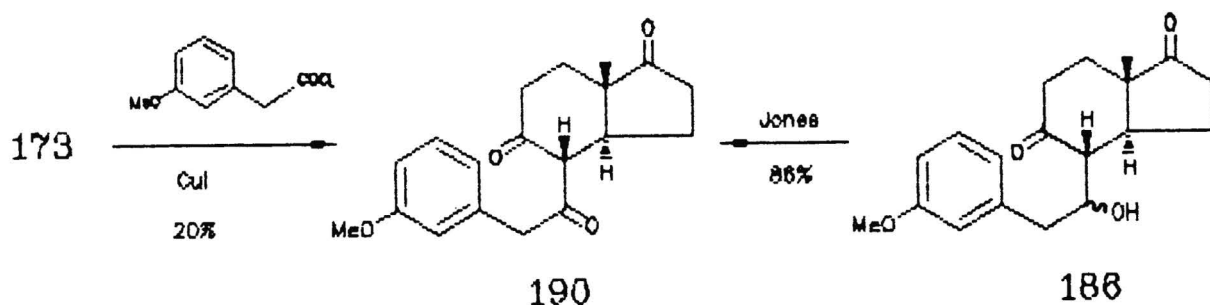
2.6.1 Synteza eterów metylowych ekwileniny (18) i 7-hydroksyekwileniny (187).

Mieszaninę alkoholi 186 poddałem cyklizacji w kwasie octowym z katalityczną ilością kwasu nadchlorowego (schemat 69). Otrzymałem krystaliczny produkt 18 z wydajnością 81%. Porównanie danych analitycznych tego związku z danymi dostępnymi w literaturze^{54,55} (skręcalność właściwa, temperatura topnienia i widmo UV) oraz analiza widm ¹H-NMR, IR i MS świadczą, że jest to eter metylowy ekwileniny.



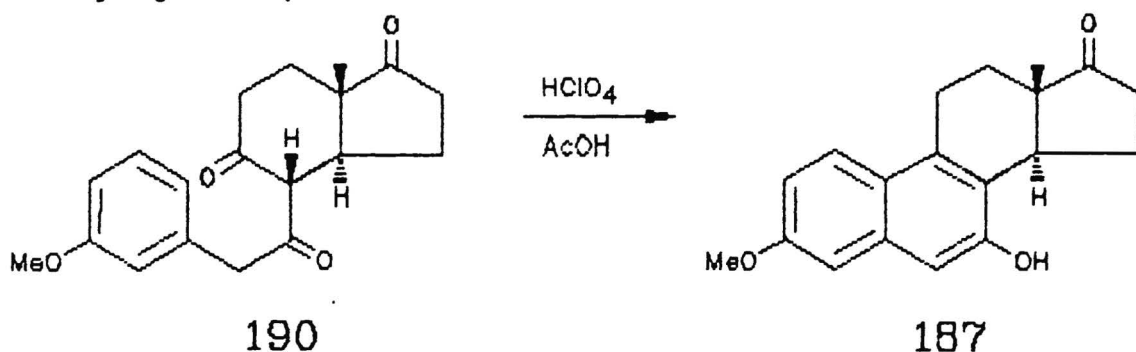
Schemat 69

Otrzymanie eteru metylowego 7-hydroksyekwileniny - związku nieopisanego w literaturze wydawało się równie łatwe pod warunkiem, że cyklizacji poddam odpowiedni trion 183 otrzymany w wyniku reakcji enolanu 173 z chlorkiem m-metoksyfenyloacetylu (schemat 70). Niestety, podobnie jak w przypadku reakcji z chlorkiem acetylu, wydajność tego procesu była dość niska (20%). Bardziej wydajną drogą (całkowita wydajność 62%) do trionu 190 okazało się utlenienie mieszaniny alkoholi 186 za pomocą odczynnika Jonesa.



Schemat 70

Cyklizację trionu 190 przeprowadziłem w identycznych warunkach jak dla związku 186 otrzymując krystaliczny związek 187 z wydajnością 75% (schemat 71).

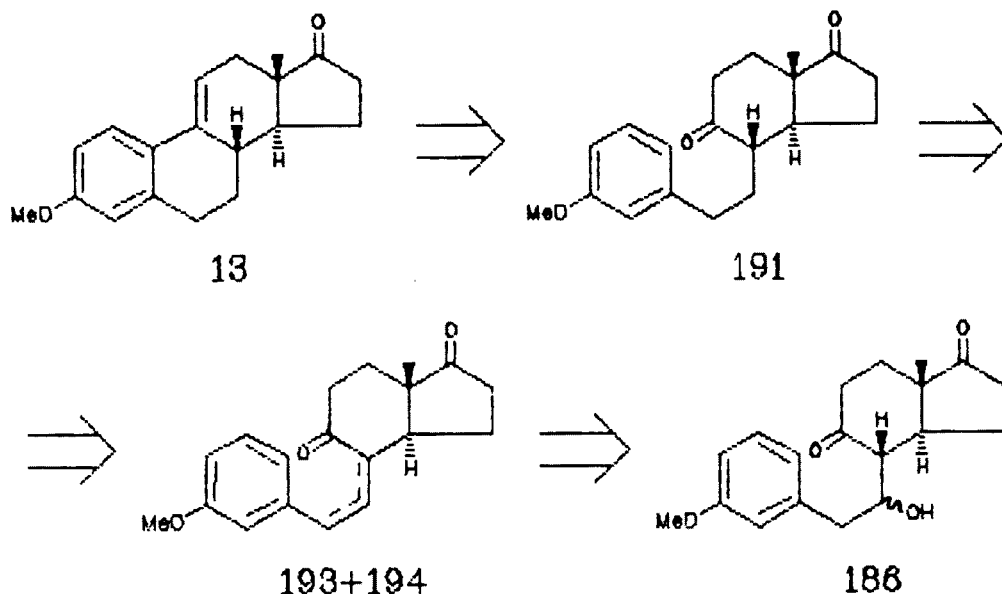


Schemat 71

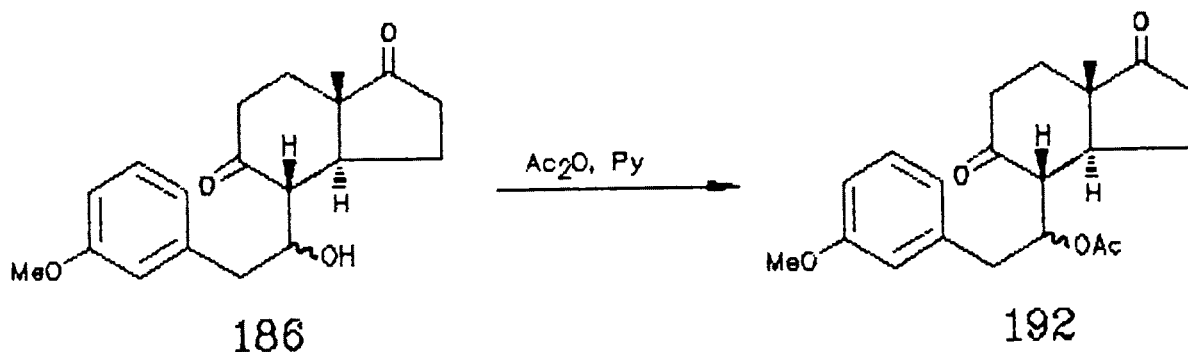
Sygnały czterech protonów aromatycznych w widmie ¹H-NMR związku 187 występowały w postaci dwóch singletów jednoprotonowych przy 6.85 i 6.94 ppm oraz dwóch jednoprotonowych dubletów przy 7.13 i 7.78 ppm ($J_{ortho} = 9.0$ Hz). Widmo UV zawierało pasma absorpcji charakterystyczne dla pochodnych naftalenu (241, 287, 297, 304, 317, 332 nm). Widmo IR zawierało pasmo absorpcji przy 3450 cm⁻¹ pochodzące od grupy hydroksylowej fenolu.

2.6.2 Synteza eteru metylowego 9,11-dehydroestronu (13)

Mając za substrat mieszaninę alkoholi 186 zaplanowałem syntezę estronu, której założenia przedstawiłem na schemacie 72.

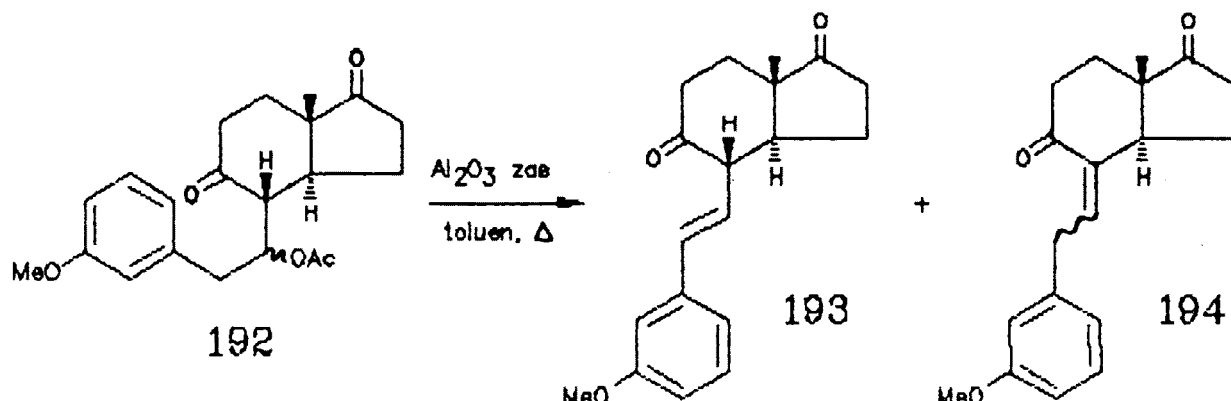


Pierwszym zadaniem tej syntezy było odwodnienie alkoholi 186. Próby działania na nie chlorkiem tionylu w pirydynie były nieskuteczne z powodu częściowego zesmalania się mieszaniny reakcyjnej. W związku z tym wybrałem drogę dwuetapową przekształcając alkohol 186 w odpowiedni octan 192 (schemat 73).



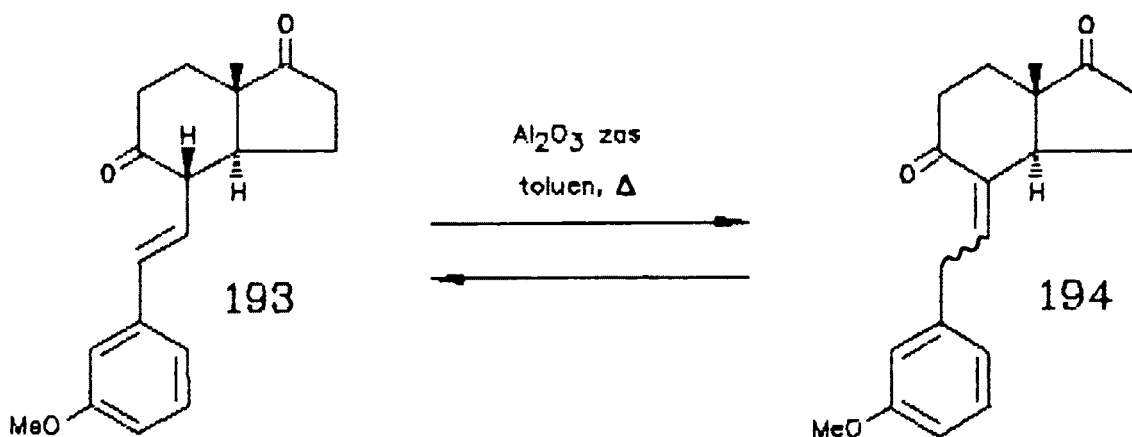
Mieszaninę octanów 192 poddałem próbom eliminacji w warunkach zasadowych. Najbardziej wydajnym procesem (85%), a także najdogodniejszym było ogrzewanie do wrzenia roztworu toluenowego octanów z zasadowym tlenkiem glinu. W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę dwóch olefin 193 i 194, która

rozdzieliłem chromatograficznie (proporcja 193 : 194 = 5 : 1)
(schemat 74).



Schemat 74

Widmo olefiny 193 zawierało jednoprotonowy dublet ($J=16.0\text{Hz}$) przy 6.40 ppm odpowiadający rezonansowi protonu przy C-6. W zakresie 6.03 - 6.28 ppm znajdował się jednoprotonowy dublet ($J=16.0\text{ Hz}$) dubletów (7.8 Hz) odpowiadający protonowi przy C-7. Niższa stała sprzężenia (7.8 Hz) odpowiadała oddziaływaniu z protonem przy C-8. Wartość stałej sprzężenia protonów olefinowych ($J=16.0\text{ Hz}$) charakterystyczna dla protonów *trans*-wicynalnych wskazywała na konfigurację E olefiny 193. Sygnał protonu olefinowego związku 194 miał postać poszerzonego trypletu w zakresie 5.46-5.83 ppm. Na podstawie



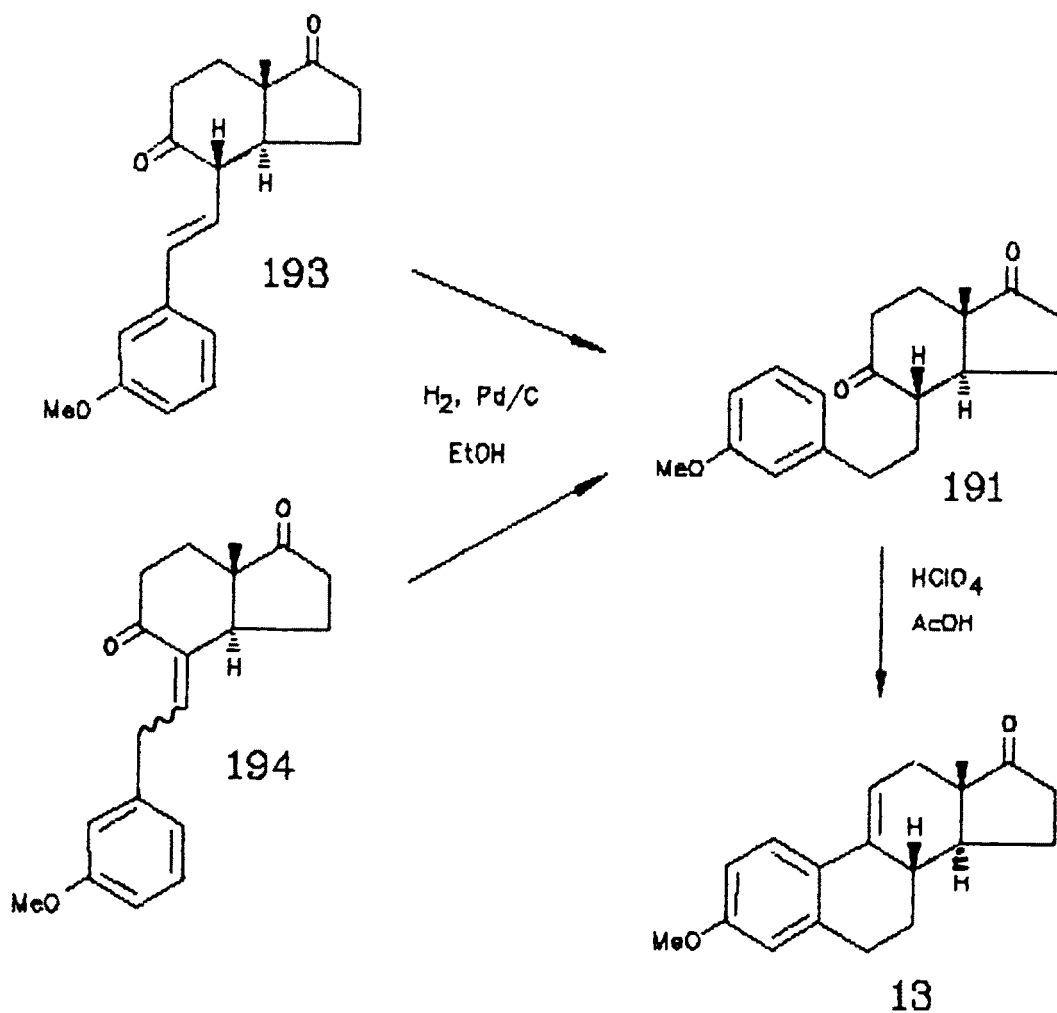
Schemat 75

widma $^1\text{H-NMR}$ nie udało mi się ustalić konfiguracji podwójnego wiązania w związku 194.

Każdą olefinę oddzielnie równowagowałem za pomocą zasadowego tlenku glinu we wrzącym toluenie (schemat 75). W obydwu przypadkach otrzymałem mieszaninę olefin 193 i 194 w proporcji równowagowej 5 : 1.

Olefinę 193 poddałem uwodornieniu na katalizatorze palladowym (10% Pd/C) w etanolu. Otrzymałem związek 191 z wydajnością 98%.

Cyklizacja sekosteroidu 191 w kwasie octowym katalizowana kwasem nadchlorowym dała krystaliczny związek 13 z wydajnością 86% (schemat 76). Dane analityczne związku 13 potwierdziły jego identyczność z eterem metylowym 9,11-dehydroestronu, opisanym w literaturze⁵⁶.



Schemat 76

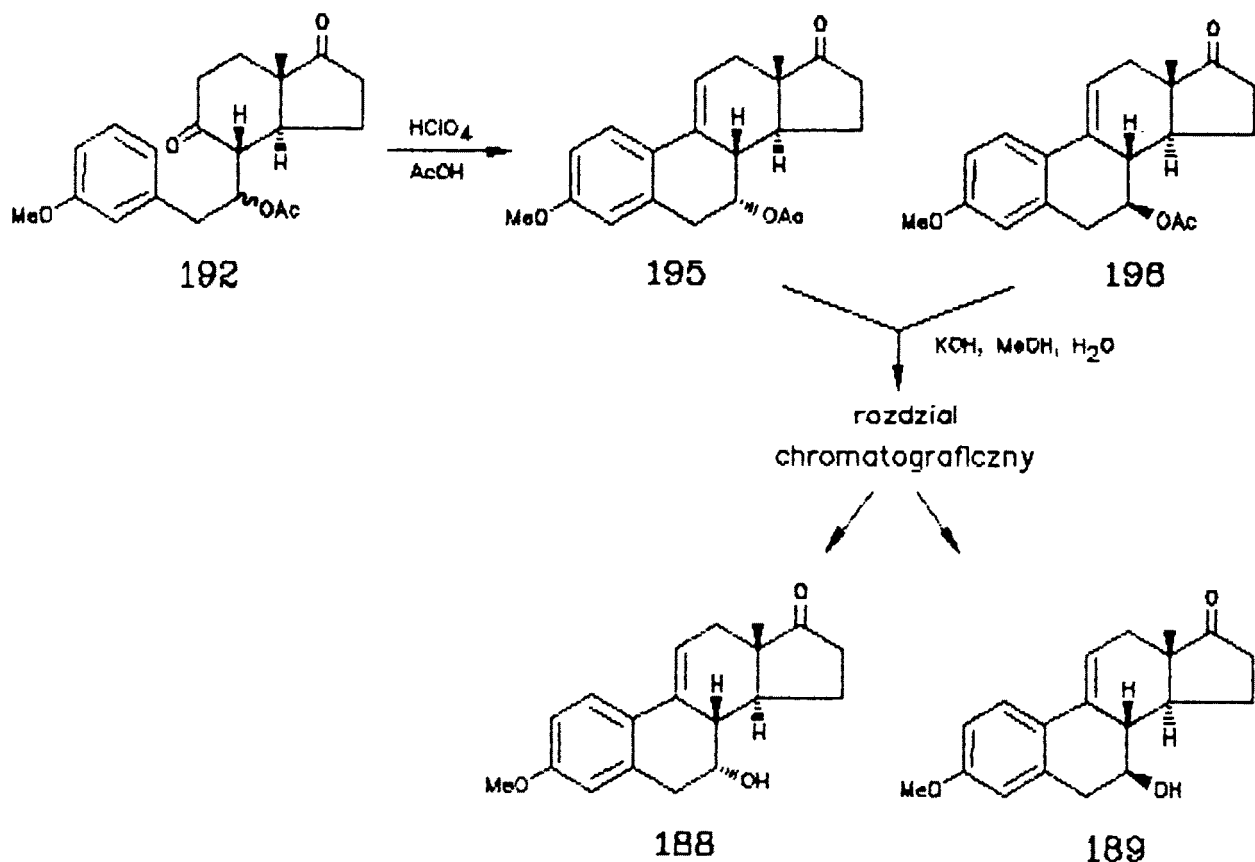
Okazało się, że biorąc do redukcji katalitycznej mieszaninę olefin 193 i 194, a następnie cyklizując produkt(y), otrzymywałem związek 191 z wydajnością 85%, a więc prawie identyczną jak dla czystego 193. W ten sposób można uniknąć rozdziłu chromatograficznego olefin i mieszaninę stosować do dalszych etapów syntezy. Przypuszczałem, że trwalszy izomer o konfiguracji S przy C-8 powstaje bądź już w czasie uwodornienia olefiny 194, bądź też w trakcie cyklizacji, co jest zgodne z obserwacjami poczynionymi przez Edera²⁰. Według tych autorów zarówno 8R jak i 8S pochodne sekoestronu w trakcie cyklizacji w warunkach kwaśnych dają pochodne estronu o naturalnej konfiguracji przy C-8.

2.6.3 Synteza eterów 3-metylowych 7 α - i 7 β -hydroksy-9,11-dehydroestronu

Wymienione w tytule nieznanne pochodne estronu miałem zamiar otrzymać w drodze cyklizacji octanu 192 i hydrolizy grup octanowych w czteropierścieniowych produktach cyklizacji.

Mieszaniny epimerycznej octanów 192 nie można było rozdzielić na epimery. W związku z tym cyklizacji poddałem mieszaninę 192 (schemat 77) licząc na to, że rozdziłu uda się dokonać na kolejnych etapach syntezy. Wydajność cyklizacji wynosiła 94%. Produkty (mieszanina izomerów 7 α i 7 β) wykazywały jednak taki sam Rf, co uniemożliwiało rozdział za pomocą chromatografii kolumnowej. Okazało się jednak, że jeden z produktów (196) można wydzielić w postaci czystej przez krystalizację z wydajnością 37%. Widmo ¹H-NMR tego produktu zawiera jednoprotonowy tryplet (10.5 Hz) dubletów (5.8 Hz) w zakresie 4.83 - 5.22 ppm odpowiadający rezonansowi protonu związanego z atomem węgla C-7. Z wartości stałych sprzężenia tego układu wywnioskowałem, że proton przy C-7 zajmuje położenie aksjalne, ergo związek 196 jest octanem β .

Ługi pokryształizacyjne wzbogacone w octan α (195) hydrolizowałem w warunkach zasadowych uzyskując mieszaninę alkoholi 188 i 189 z wydajnością 89%. Mieszaninę tę rozdzieliłem na krystaliczne epimery za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 77

Przypisanie struktury produktom 188 i 189 dokonałem porównując szerokość połówkową sygnałów protonów związanych z atomem węgla C-7. Dla alkoholu 189 wartość ta wynosiła 0.22 ppm (proton w położeniu aksjalnym), a dla alkoholu 188 - 0.11 ppm (proton w położeniu ekwatorialnym). Takie ustalenie konfiguracji zostało dodatkowo potwierdzone tym, że z czystego octanu β (196) otrzymałem w wyniku hydrolizy alkohol 189.

W celu otrzymania czystego octanu α (195) alkohol 188 poddałem acetylacji bezwodnikiem octowym w pirydynie. Krystaliczny octan 195 otrzymałem z wydajnością 82%.

* * *

Krótką i łatwą syntezą eterów metylowych ekwileniny, 9,11-dehydroestronu oraz ich 7-hydroksypochodnych wykazuje, że podejście do totalnej syntezy steroidów na drodze reduktywnej addycji do endionu 1 jest bardzo obiecujące. Powyższe rozwiązanie umożliwia w szczególności łatwą syntezę nieznanych

pochodnych estranu funkcjonalizowanych w pozycji C-7, bardzo trudno dostępnych na innej drodze.

PODSUMOWANIE BADAŃ WŁASNYCH

W swojej pracy starałem się wykazać, że łatwo dostępne, chiralne substraty jakimi są endion 1 i hydroksydion 11, można na nowe sposoby skutecznie zastosować do totalnej syntezy steroidów.

Regioselektywne utlenianie Baeyera-Villigera było reakcją stwarzającą możliwości zastosowania hydroksydionu 11. Produkty tej reakcji wykorzystałem na dwa sposoby. Hydroksylakton 113 posłużył mi do otrzymania półproduktu do syntezy estronu metodą wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji. Hydroksylakton 112 zastosowałem do syntezy półproduktu mającego zastosowanie w biomimetycznej syntezy progesteronu.

Dzięki opracowaniu metody reduktywnej addycji, zostały skutecznie rozwiązane kluczowe problemy syntezy steroidów z endionu 1, jakimi są alkilowanie w pozycji C-4 oraz uzyskanie konfiguracji *trans* złącza pierścieni CD steroidu. Wiąże się to ze zmniejszeniem ilości etapów i zwiększeniem się wydajności syntez steroidów z endionu 1.

Opracowanie metody reduktywnej addycji do endionu 1 stworzyło możliwość wielokierunkowych przedsięwzięć w zakresie syntezy steroidów. Z wielu możliwości wybrałem dwie. Po pierwsze, na drodze krótkiej syntezy otrzymałem półprodukt do syntezy fragmentu CD witaminy D₃ i jej pochodnych. Po drugie, dokonałem wydajnej syntezy eterów metylowych ekwileniny i 9,11-dehydroestronu, a także ich 7-hydroksypochodnych. Wykazałem w ten sposób przydatność i skuteczność metody reduktywnej addycji do syntezy steroidów.

Otrzymane 7-hydroksypochodne estranu są związkami nieopisanymi w literaturze. Wiadomo jednak, że 7 α -pochodne estronu są związkami czynnymi biologicznie. Sugeruje to przeprowadzenie badań testujących czynność biologiczną otrzymanych przeze mnie związków.

Wydajności większości opisanych w pracy reakcji nie były optymalizowane. Jest wysoce prawdopodobne, że po

przeprowadzeniu odpowiednich prac nad zwiększeniem wydajności i podwyższeniem temperatury przebiegu reakcji, reduktywna addycja do endionu **1** znajdzie zastosowanie praktyczne w totalnej syntezie niektórych leków steroidowych.

3. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Rozpuszczalniki oczyszczano według metod standardowych (A.I. Vogel, "Preparatyka organiczna", Warszawa, WNT 1984).

Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej (TLC). Do tego celu stosowano płytki aluminiowe firmy Merck pokryte warstwą żelu krzemionkowego o grubości 0.2 mm. Chromatogramy rozwijano w układzie rozpuszczalników heksan-octan etylu w różnej proporcji w zależności od polarności produktu. Chromatogramy wywoływano przez spryskiwanie ich roztworem kwasu fosfomolibdenowego i siarczanu cerowego w 10% kwasie siarkowym i ogrzewanie w temperaturze około 200°C.

Produkty reakcji oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej lub krystalizacji, bądź też stosując obie te metody. Do chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy "Kieselgel 60" (230-400 mesh) firmy Merck. Eluentem stosowanym w chromatografii kolumnowej była mieszanina heksanu i octanu etylu w różnej proporcji w zależności od polarności produktu. Przebieg chromatografii kolumnowej śledzono za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej.

W niektórych przypadkach do oczyszczania produktów reakcji stosowano sączenie pod zmniejszonym ciśnieniem przez warstwę cienkowsarstwowego żelu krzemionkowego.

Ekstrakty organiczne suszono za pomocą bezwodnego siarczanu magnezu lub sodu.

Rozpuszczalniki odparowywano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Temperatury topnienia mierzono za pomocą aparatu firmy Boetius i podano bez poprawek.

Skręcalności właściwe oznaczano za pomocą polarymetru Perkin-Elmer 141 w kiuwetach o długości 1 dm w temperaturze pokojowej. Pomiarów dokonywano w roztworach chloroformu, benzenu lub metanolu, a stężenia podano w g/100 ml roztworu.

Widma w podczerwieni (IR) wykonano za pomocą aparatów

Beckman 4240 lub Acculap I stosując następujące techniki: film, roztwór chloroformowy, zawiesina w nujolu lub pastylka KBr.

Widma w nadfiolecie (UV) wykonano za pomocą aparatu Beckman Acta M VI. Jako rozpuszczalniki stosowano etanol (96%) lub dioksan.

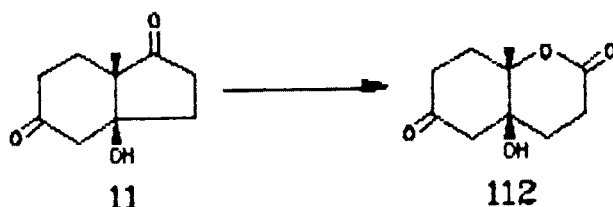
Widma $^1\text{H-NMR}$ wykonano za pomocą aparatów Varian HA-60, Bruker WP 100 FY oraz Bruker AM 500 w roztworze rozpuszczalnika deuterowanego. Przy każdym opisie widma podano rodzaj aparatu (częstotliwość podstawową), a także rodzaj rozpuszczalnika. Jako standard wewnętrzny stosowano tetrametylosilan. Przesunięcia chemiczne podano w skali δ (ppm). W opisach widm $^1\text{H-NMR}$ stosowano następujące skróty: s-singlet; d-dublet; t-tryplet; q-kwartet; m-multiplet; br. s, br. d ... itd - sygnał poszerzony.

Analizy elementarne wykonano w skali półmikro.

Badania spektrometrii masowej przeprowadzono za pomocą aparatów LKB-2091 lub Finnigan 8200.

Materiałem wyjściowym do opisanych syntez był hydroksydion 11 o czystości optycznej 97% ($[\alpha]_D = +58.25^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)) i endion 1 o czystości optycznej 99% ($[\alpha]_D = +364^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)) otrzymane według przepisów literaturowych⁷.

(1S, 6S)-6-Hydroksy-1-metylo-2-oksabicyklo[4.4.0]dekan-
-3,8-dion (112)



Do roztworu hydroksydionu 11 (5.48 g, 0.03 mola) i bezwodnego octanu sodu (3.0 g, 0.036 mola) w chloroformie (300 ml) dodano kwas *m*-chloronadbenzoesowy (7.8 g, 0.045 mola). Reagenty mieszano przez 6 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 40 ml i

produkty rozdzielano za pomocą chromatografii kolumnowej. Zebrano trzy frakcje, które po zateżeniu krystalizowano otrzymując następujące produkty: 11 (2.0 g, 36%), 112 (2.2 g, 37%), 113 (0.6 g, 10%).

112:

T. t. = 131–132°C (CHCl₃/Et₂O)

[α]_D = +28.5° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): ν = 1720, 1735, 3600 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (s, 3H, CH₃).

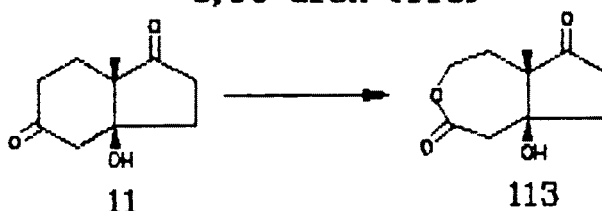
MS: m/e = 198 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₄O₄ (m. cz. 198.21):

obliczono (%): C - 60.59, H - 7.12;

znaleziono (%): C - 60.50, H - 7.00.

**(1S,7S)-7-Hydroksy-1-metylo-4-oksabicyklo[5.3.0]-dekan-
 -5,10-dion (113)**



Do roztworu hydroksydionu 11 (20,0 g, 0,109 mola) w chloroformie (300 ml) dodano zmielony kwas szczawiowy (4,0 g) i kwas *m*-chloronadbenzoesowy (30,0 g, 0,174 mola). Reagenty mieszano przez 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w wodzie (100 ml) i roztwór ten przemywano heksanem (3 x 75 ml). Do warstwy wodnej dodano następnie kwaśnego węgla sodu (10,0 g, 0,12 mola) i ekstrahowano octanem etylu (12 x 50 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z octanu etylu.

Wydajność: 14.15 g (65%)

T. t. = 190–192°C (AcOEt)

[α]_D = +77.2° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): ν = 1740, 3420, 3590 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, aceton-*d*₆): δ = 1.12 (s, 3H, CH₃); 2.85, 3.15 (AB, 2H, OCOCH₂, J = 13.6 Hz); 3.94–4.60 (m, 2H, OCH₂).

MS (70 eV): $m/e = 198$.

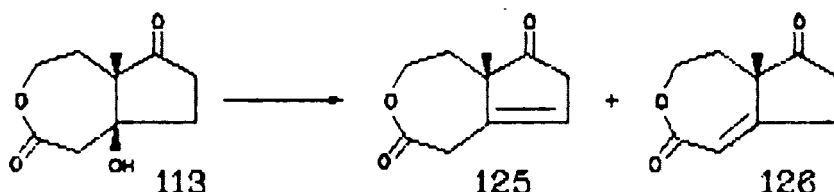
Analiza elementarna dla wzoru $C_{10}H_{14}O_4$ (m. cz. 198.21):

obliczono (%): C - 60.59, H - 7.12;

znaleziono (%): C - 60.57, H - 6.98.

(1S)-1-Metylo-5,10-dioekso-4-oksabicyklo[5.3.0]dek-7-en (125)

(1S)-1-Metylo-5,10-dioekso-4-oksabicyklo[5.3.0]dek-6-en (126)



Roztwór związku 113 (0.84 g, 4.24 mmola) w pirydynie (6.0 ml) ogrzано do 65°C i wkroplono świeżo destylowany chlorek tionylu (0.36 ml, 5.08 mmola). Po wkropleniu reagenty mieszano przez 10 min w temperaturze 65°C po czym schłodzono do 0°C . Dodano wodę (25 ml) i ekstrahowano chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu i usunięto rozpuszczalnik. Po rozdzielaniu chromatograficznym otrzymano produkty 125 i 126.

125:

Wydajność: 0.659 g (85%).

T. t. = $133-136^{\circ}\text{C}$ (Et_2O)

$[\alpha]_D = +164.2^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

IR (CHCl_3): $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, 3H, CH_3); 1.60-2.13 (m, 2H, C-2); 3.00 (br. s, 2H, C-6); 3.46 (br. s, 2H, C-9); 4.15-4.75 (m, 2H, OCH_2); 6.03 (br. s, 1H, $-\text{CH}=\text{}$).

MS: $m/e = 180$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $C_{10}H_{12}O_3$ (m. cz. 180.20):

obliczono (%): C - 66.65 H - 6.71;

znaleziono (%): C - 66.81 H - 6.83.

126:

Wydajność: 0.044 g (6.0%).

T. t. = $109-112^{\circ}\text{C}$ (Et_2O)

$[\alpha]_D = +302.0^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

IR (CHCl_3): $\nu = 1650, 1710, 1745 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3); 3.9-4.4 (m, 2H, OCH_2); 6.00 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{)$.

MS: $m/e = 180$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (m. cz. 180.20):

obliczono (%): C - 66.65 H - 6.71;

znaleziono (%): C - 66.39 H - 6.84.

(1S)-1-Metylo-4,10-dioekso-5-oksabicyklo[5.3.0]dek-6-en (127)



Związek ten otrzymano według powyższego przepisu, a materiałem wyjściowym była mieszanina 113 i 114 (2.4 g, 12.12 mmola, 1 : 1 wg $^1\text{H-NMR}$). W wyniku odwodnienia i po rozdzieleniu produktów za pomocą chromatografii kolumnowej otrzymano trzy związki: 125 (0.89 g, 41%), 126 (0.07 g, 3%) i 127 (0.96 g, 44%).

127:

IR (CHCl_3): $\nu = 1740, 1750 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (s, 3H, CH_3); 1.82-2.80 (m, 8H), 6.45 (t, 1H, $-\text{CH}=\text{)$, $J = 1.7 \text{ Hz}$).

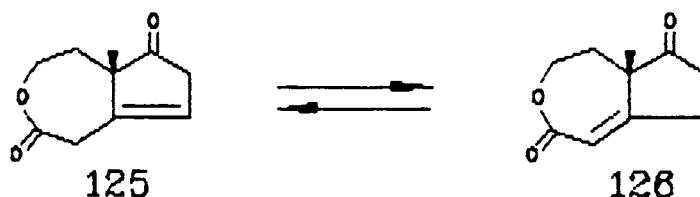
MS: $m/e = 180$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (m. cz. 180.20):

obliczono (%): C - 66.65 H - 6.71;

znaleziono (%): C - 66.24 H - 6.90.

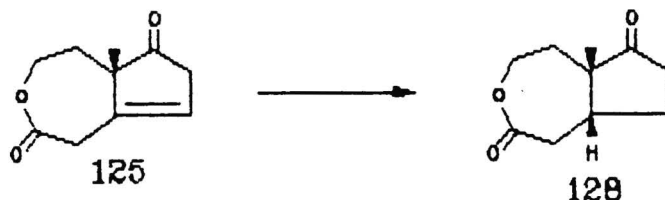
Równowagowanie związków 125 i 126



Roztwór związku 125 lub 126 (120 mg, 0.66 mmola) i 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-enu (40 μl , 0.32 mmola) w toluenie (12 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut. Mieszaninę schłodzono, przemywano wodą (2 x 10 ml) i roztwór toluenowy suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po zateżeniu

roztworu, produkty rozdzielano za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano 59.0 mg (49%) 125 i 39.4 mg (33%) 126.

(1S,7R)-1-Metylo-4-oksabicyklo[5.3.0]dekan-5,10-dion (128)



Związek 125 (1.0 g, 5.5 mmola) wodorowano nad Pd/C (10%, 100 mg) w toluenie (30 ml) w temperaturze 85°C przez 3 godziny. Po przesączeniu przez celit i usunięciu rozpuszczalnika produkt krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 0.9 g (90%)

T. t. = 135-137°C (Et₂O)

[α]_D = +116.8° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): ν = 1730 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (s, 3H, CH₃); 3.95-4.4 (m, 2H, OCH₂).

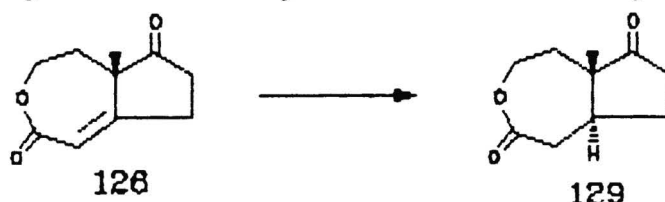
MS: m/e = 182 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₄O₃ (m. cz. 182.21):

obliczono (%): C - 65.91 H - 7.74;

znaleziono (%): C - 65.95 H - 7.90.

(1S,7S)-1-Metylo-4-oksabicyklo[5.3.0]dekan-5,10-dion (129)



Związek 126 (1.2 g, 6.7 mmola) wodorowano nad Pd/C (10%, 300 mg) w 2-propanolu (100 ml) w temperaturze 15°C przez 30 minut. Po przesączeniu przez celit i usunięciu rozpuszczalnika produkt krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 1.16 g (96%)

T. t. = 130-131°C (Et₂O)

[α]_D = +189.3° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): ν = 1745 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, CH₃); 4.25-4.4

(m, 2H, OCH₂).

MS: m/e = 182 (M⁺).

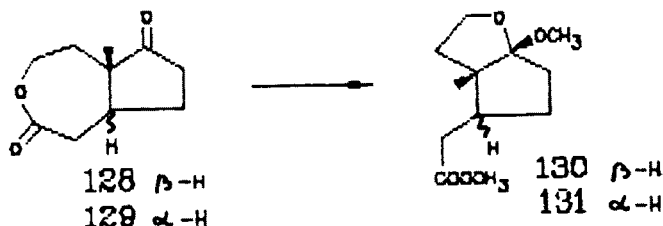
Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₄O₃ (m. cz. 182.21):

obliczono (%): C - 65.91 H - 7.74;

znaleziono (%): C - 65.75 H - 7.83.

(1R, 5S, 6R) -1-Metoksi-6-metoksykarbonylo-5-metylo-2-oksa-
-bicyklo[3.3.0]oktan (130)

(1R, 5S, 6S) -1-Metoksi-6-metoksykarbonylo-5-metylo-2-oksa-
-bicyklo[3.3.0]oktan (131)



Związek 128 lub 129 (0.340 g, 1.87 mmola) rozpuszczono w suchym metanolu z dodatkiem chlorku acetylu (0.05 ml) i pozostawiono na 30 min. w temperaturze pokojowej. Dodano 2 krople pirydyny i usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w benzenie, przesączono przez warstwę (0.5 cm) żelu krzemionkowego i wmywano układem octan etylu-heksan. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano produkt 130 lub 131 w postaci oleju.

130:

Wydajność: 0.403 g, (95%)

[α]_D = -33.4° (benzen, c = 1.0)

IR (film): ν = 1725 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3H, CH₃); 3.30 (s, 3H, OCH₃); 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃).

MS: m/e = 183 (M⁺ + 1 - CH₃ - OCH₃)

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₂₀O₄ (m. cz. 228.28):

obliczono (%): C - 63.13 H - 8.83;

znaleziono (%): C - 62.96 H - 8.88.

131:

Wydajność: 0.399 g, (94%)

[α]_D = -40.1° (benzen, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (s, 3H, CH_3); 3.26 (s, 3H, OCH_3); 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3).

MS: $m/e = 228$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (m. cz. 228.28):

obliczono (%): C - 63.13 H - 8.83;

znaleziono (%): C - 63.02 H - 8.78.

Ogólna procedura otrzymywania acetaloolefin 132a-e
(do tabeli II)



Lakton 125 (0.20 g, 1.11 mmola) rozpuszczono w odpowiednim alkoholu (5 ml) dodano 1N roztwór chlorowodoru w eterze etylowym (200 μl , 0.2 mmola) i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie dodano kroplę pirydyny i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Wydajności związków 132a-e podano w tabeli II (str. 35).

(1R, 5S)-1-Metoksy-6-metoksykarbonylo-5-metylo-2-oksa-
-bicyklo[3.3.0]okt-6-en (132a)

Wydajność: 0.238 g (94%)

$[\alpha]_D = -98.2^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1745 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s, 3H, CH_3); 3.01 (AB, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $J = 1.6$ Hz); 3.33 (s, 3H, OCH_3); 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3); 5.49 (br. s, 1H, =CH-).

MS: $m/e = 226$ (M^+).

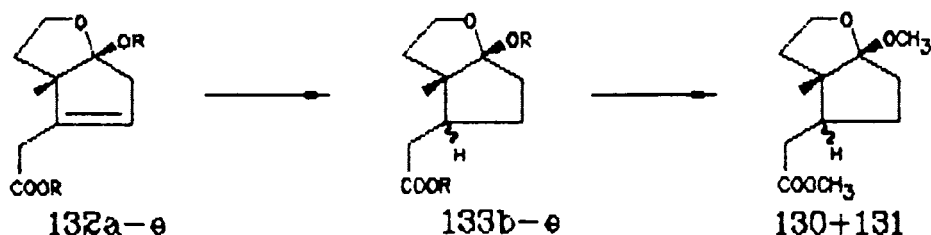
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (m. cz. 226.26):

obliczono (%): C - 63.70 H - 8.02;

znaleziono (%): C - 63.91 H - 8.26.

Ogólna procedura wodorowania acetaloolefin 132a-e

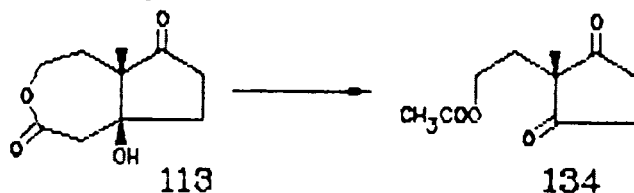
(do tabeli II)



Związek 132a-e (0.59 mmola) wodorowano w odpowiednim rozpuszczalniku (10 ml - patrz tabela II, str. 35) nad katalizatorem palladowym (10% Pd/C - 30 mg) pod ciśnieniem atmosferycznym. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 godziny po czym katalizator odsączono, a przesącz zateżono. Dalsza część procedury odnosi się do produktów 133b-e.

Pozostałość rozpuszczono w suchym metanolu (3 ml), dodano chlorek acetylu (30 μ l) i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie dodano kroplę pirydyny i wodę (10 ml). Mieszaninę ekstrahowano eterem etylowym (2 x 10 ml), ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu i zateżono. Do pozostałości dodano 10% roztworu metanolanu sodu w bezwodnym metanolu (3 ml) i ogrzewano w temperaturze wrzenia metanolu przez 10 min. Po schłodzeniu mieszaninę zubożono kwasem octowym (0.5 ml) i odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości dodano wodę (10 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (2 x 10 ml). Ekstrakt eterowy suszono bezwodnym siarczanem magnezu i zateżono. Produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Mieszaninę produktów 130 i 131 otrzymywano z wydajnością 75-80%. Proporcję produktów 130 i 131 szacowano za pomocą widm $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz).

2-(2'-Acetyloetylo)-2-metylocklopenta-1,3-dion (134)



Lakton 113 (0.25 g, 1.26 mmola) rozpuszczono w tetrahydrofuranie (10 ml) i dodano 20% zawiesiny wodoru potasu

w oleju (252 mg, 1.26 mmola). Reagenty mieszano w atmosferze argonu przez 10 min w temperaturze pokojowej. Mieszaninę zobojętniono kwasem octowym (100 μ l, 1.67 mmola) i odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości dodano wodę (10 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (2 x 10 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu, zależono pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano bezbarwny oleisty produkt 134.

Wydajność: 0.24 g (97%)

IR (film): 1730, 1750 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 3H, CH_3); 1.96 (s, 3H, COOCH_3); 2.06 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, $J = 6.2$ Hz); 2.80 (AB, 4H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, $J = 0.7$ Hz); 4.02 (t, 2H, CH_2OAc , $J = 6.2$ Hz).

MS: $m/e = 198$ (M^+).

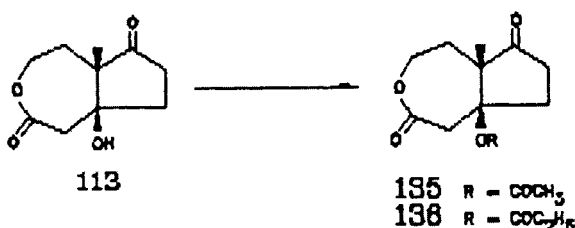
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (m. cz. 198.21):

obliczono (%): C - 60.59 H - 7.12;

znaleziono (%): C - 63.57 H - 7.23.

(1S,7S)-1-Metylo-7-acetoksy-4-oksabicyklo[5.3.0]-
-dekan-5,10-dion (135)

(1S,7S)-1-Metylo-7-propioksy-4-oksabicyklo[5.3.0]-
-dekan-5,10-dion (136)



Mieszaninę związku 113 (12.33 g, 62.3 mmola), pirydyny (150 ml) bezwodnika octowego lub propionowego (31.9 ml, 249 mmola) i 4-dimetyloaminopirydyny (60 mg, 0.49 mmola) utrzymywano w temperaturze 70°C przez 20 godzin. Po tym czasie mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, zobojętniono nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu i ekstrahowano eterem etylowym (4 x 100 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano do sucha pod zmniejszonym

ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w benzenie (50 ml). Roztwór ten przesączono przez warstwę (2 cm) żelu krzemionkowego i wymywano układem octan etylu-heksan (1 : 2). Bezbarwny przesącz zatężono i pozostałość krystalizowano z eteru etylowego.

135:

Wydajność: 13.46 g (90%)

T. t. = 144-147°C (Et₂O)

[α]_D = 120.0° (benzen, c = 1.0)

IR (KBr): ν = 1730, 1745 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, 3H, CH₃); 2.08 (s, 3H, CH₃CO).

MS: m/e = 240 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₁₆O₅ (m. cz. 240.24):

obliczono (%): C - 60.00 H - 6.71;

znaleziono (%): C - 59.49 H - 6.70.

136:

Wydajność: 14.60 g (92%)

T. t. = 123-125°C (Et₂O)

[α]_D = +100.2° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): ν = 1745 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 3H, CH₃); 3.82-4.31 (m, 2H, OCH₂).

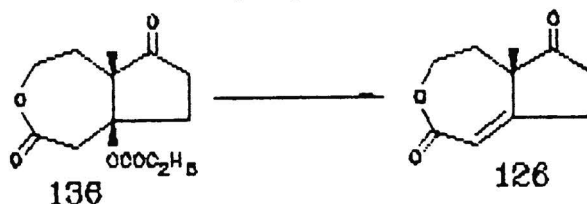
MS: m/e = 254 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₃H₁₈O₅ (m. cz. 254.27):

obliczono (%): C - 61.40 H - 7.14;

znaleziono (%): C - 61.43 H - 7.24.

Piroliza propionianu 136.

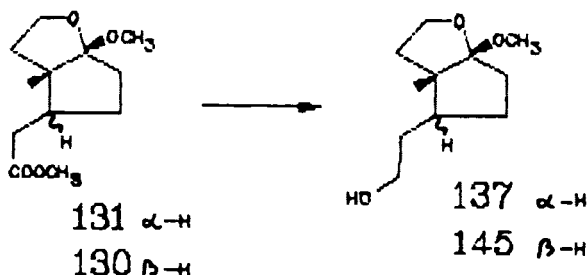


Propionian 136 (2.0 g, 7.9 mmola) ogrzewano w kolbce ze szkła Pyrex w temperaturze 260°C pod ciśnieniem 100 torów przez 45 min. W czasie ogrzewania wydestylowywał kwas propionowy. Po

schłodzeniu, surowy produkt rozpuszczono w benzenie (30 ml) i roztwór ten przesączono przez warstwę (1 cm) żelu krzemionkowego wymywając układem octan etylu-heksan (1 : 2). Po usunięciu rozpuszczalnika, produkt krystalizowano z eteru etylowego. Otrzymano związek 126; wydajność: 1.3 g (92%).

 (1R, 5S, 6S)-6-(2-Hydroksyetylo)-1-metoksy-5-metylo-2-oksa-
 bicyklo[3.3.0]oktan(14)

(1R, 5S, 6R)-6-(2-Hydroksyetylo)-1-metoksy-5-metylo-2-oksa-
 bicyklo[3.3.0]oktan (19)



Do wrzącej zawiesiny wodoru litowoglinowego (0.308 g, 8.1 mmola) w THF (20 ml) dodawano po kropli roztworu estru 131 lub 130 (2.3 g, 10.1 mmola) w THF. Po dodaniu całości, mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 15 min., po czym schłodzono do 0°C. Dodano eter nasycony H₂O, a następnie 20% wodny roztwór wodorotlenku sodu do momentu strącenia się białego osadu. Zawiesinę przesączono, przesącz zateżono i pozostałość rozpuszczono w układzie octan etylu-heksan (1 : 2, 10 ml). Roztwór ten przesączono przez warstwę (1 cm) żelu krzemionkowego i zateżono.

137:

Wydajność: 1.96 g (97%).

$[\alpha]_D = -62.6^\circ$ (benzen, c = 1.0)

IR (CHCl₃): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (s, 3H, CH₃); 3.26 (s, 3H, OCH₃); 3.50-4.05 (2m, 4H, 2OCH₂).

MS: m/e = 200 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₁H₂₀O₃ (m. cz. 200.27):

obliczono (%): C - 65.97 H - 10.06;

znaleziono (%): C - 66.11 H - 10.12.

145:

Wydajność: 1.92 g (95%).

$[\alpha]_D = -45.1^\circ$ (benzen, $c = 0.8$)

IR (CHCl_3): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 3H, CH_3); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 3.55-3.78 (m, 4H, 2OCH_2).

MS: $m/e = 200$ (M^+).

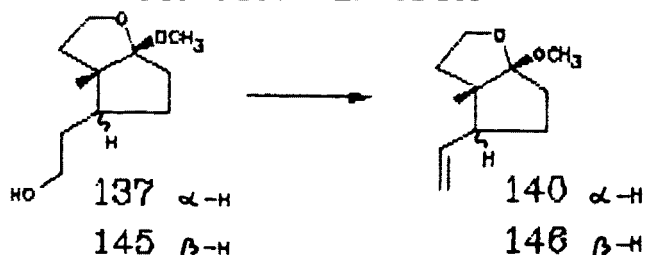
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (m. cz. 200.27):

obliczono (%): C - 65.97 H - 10.06;

znaleziono (%): C - 66.05 H - 10.18.

(1R, 5S, 6S)-6-Etenylo-1-metoksy-5-metylo-2-oksabicyklo-
[3.3.0]oktan (140)

(1R, 5S, 6R)-6-Etenylo-1-metoksy-5-metylo-2-oksabicyklo-
[3.3.0]oktan (146)



Mieszaninę związku 137 lub 145 (2.4 g, 12 mmola), selenocyjanku *o*-nitrofenylu (4.1 g, 18.1 mmola) i tributylfosfiny (6.0 ml, 24.0 mmola) w THF (50 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Dodano pentan (100 ml), 30% nadtlenek wodoru (5 ml) i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną intensywnie mieszając przez 15 min. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej, warstwę pentanową oddzielono, przemyto nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (50 ml) i suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po usunięciu rozpuszczalnika, surowy produkt destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem stosując do wykraplania par chłodnicę wypełnioną mieszaniną suchego lodu i acetonu. Otrzymano związek 140 lub 146 w postaci oleju.

140:

Wydajność: 1.85 g (85%).

T.w. = $60^\circ\text{C}/1.5 \text{ Tr}$

$[\alpha]_D = -53.6^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH_3); 3.37 (s, 3H, OCH_3); 3.70-4.23 (m, 2H, OCH_2); 4.97-6.24 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

MS: $m/e = 182$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (m. cz. 182.25):

obliczono (%): C - 72.49 H - 9.95;

znaleziono (%): C - 72.35 H - 10.04.

146:

Wydajność: 1.72 g (79%).

T. w. = $60^\circ\text{C}/1.5 \text{ Tr}$

$[\alpha]_D = -71.2^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3); 3.31 (s, 3H, OCH_3); 3.57-3.87 (m, 2H, OCH_2); 4.93-6.00 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

MS: $m/e = 182$ (M^+).

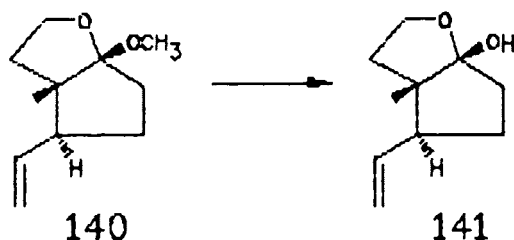
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (m. cz. 182.25):

obliczono (%): C - 72.49 H - 9.95;

znaleziono (%): C - 72.27 H - 9.68.

(1R, 5S, 6S)-6-Etenylo-1-hydroksy-5-metylo-2-oksabicyklo-

[3.3.0]oktan (141)



Związek 140 (56 mg, 0.31 mmola) rozpuszczono w tetrahydrofuranie (8 ml), po czym dodano kwas *p*-toluenosulfonowy (20 mg, 0.12 mmola) i wodę (0.5 ml). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 10 minut, po czym schłodzono i dodano kroplę pirydyny. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w toluenie (3 ml) i roztwór ten przesączono przez warstwę (1 cm) żelu krzemionkowego. Żel przemywano układem octan etylu-heksan

(1 : 3). Po usunięciu rozpuszczalników produkt 141 w postaci oleju suszono w wysokiej próżni.

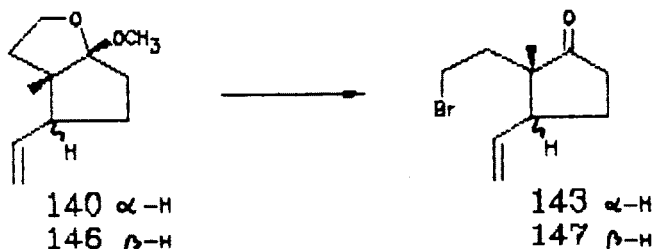
Wydajność: 42 mg (80%).

IR (film): $\nu = 3550 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 3H, CH_3); 3.17-3.90 (m, 2H, OCH_2); 5.00-6.33 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

(2S, 3S)-2-(2-Bromoetylo)-3-etenylo-2-metylocyklopentanon (143)

(2S, 3R)-2-(2-Bromoetylo)-3-etenylo-2-metylocyklopentanon (147)



Do roztworu związku 140 lub 146 (1.2 g, 6.6 mmola) w suchym chloroformie (40 ml) dodano bromek czterobutyloamoniowy (2.92 g, 8.0 mmola) i eterat trifluorku boru (1.06 ml, 8.6 mmola). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 10 min. po czym schłodzono do temperatury pokojowej, przemyto nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (20 ml) i suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Usunięto rozpuszczalnik i pozostałość zmieszano z pentanem (50 ml). Nierozpuszczony osad odsączono, a przesącz zatężono i suszono pod wysoką próżnią (0.5 tora). Produkt 143 lub 147 miał postać bezbarwnego oleju.

143:

Wydajność: 1.45 g (95%).

$[\alpha]_D = +51.8^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1745, 1650 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 3H, CH_3); 3.10-3.80 (m, 2H, CH_2Br); 5.00-6.27 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

MS: $m/e = 230/232$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (m. cz. 231.13):

obliczono (%): C - 51.97 H - 6.54;

znaleziono (%): C - 52.03 H - 6.60.

147:

Wydajność: 1.40 g (92%).

$[\alpha]_D = -45.6^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1740, 1645 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 3H, CH_3); 3.15-3.52 (m, 2H, CH_2Br); 5.05-6.02 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

MS: $m/e = 230/232$ (M^+).

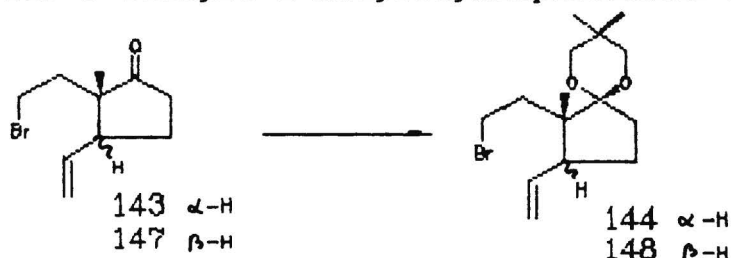
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (m. cz. 231.13):

obliczono (%): C - 51.97 H - 6.54;

znaleziono (%): C - 52.12 H - 6.68.

Acetal 2,2-Dimetylo-1,3-propandiolowy (2S,3S)-2-(2-bromo-
-etylo)-3-etenyl-2-metylocyklopentanonu (144)

Acetal 2,2-Dimetylo-1,3-propandiolowy (2S,3R)-2-(2-bromo-
-etylo)-3-etenyl-2-metylocyklopentanonu (148)



Mieszaninę 2,2-dimetylo-1,3-propandiolu (2.0 g, 19.2 mmola) i benzenu (15 ml) ogrzewano przez 30 min. pod chłodnicą zwrotną z nasadką azeotropową. Schłodzono do temperatury pokojowej, dodano związek 143 lub 147 (0.330 g, 1.43 mmola) oraz kwas *p*-toluenosulfonowy (40 mg) i kontynuowano ogrzewanie. Po upływie 2 godzin mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i dodano pirydynę (0.5 ml). Roztwór przemyto wodą (2 x 10 ml), suszono bezwodnym siarczanem sodu i usunięto rozpuszczalnik. Po krystalizacji z metanolu otrzymano czysty związek 144 lub 148.

144:

Wydajność: 0.32 g (71%).

T. t. = 86-89°C (MeOH)

$[\alpha]_D = +11.75^\circ$ (benzen, $c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 923, 1108, 1645 \text{ cm}^{-1}$ (Lit.⁴⁶ 921, 1105, 1642).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ (s, 3H, CH_3); 0.82 (s, 3H, CH_3); 1.20 (s, 3H, CH_3); 3.0-4.0 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Br} + 2\text{OCH}_2$); 4.75-6.1 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). (Lit.⁴⁶, 0.73; 0.82; 1.19;

3.0-3.9; 4.7-5.9).

MS: $m/e = 237 (M^+ - Br)$ (m. cz. 317.26).

148:

Wydajność: 0.34 g (75%).

T.t. = 53-56°C (MeOH)

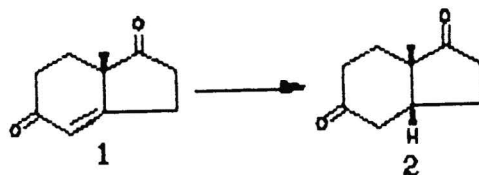
$[\alpha]_D = +19.7^\circ$ (benzen, $c = 1.1$)

IR (KBr): $\nu = 930, 1120, 1650 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.72$ (s, 3H, CH_3); 0.97 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 3H, CH_3); 3.1-3.8 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Br} + 2\text{OCH}_2$); 4.6-6.2 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

MS: $m/e = 237 (M^+ - Br)$ (m. cz. 317.26).

(3aR, 7aS)-Heksahydro-7a-metylo-(1H-inden-1,5(6H)-dion (2)



Endion 1 (1.0 g, 6.10 mmola) wodorowano w 96% etanolu (30 ml) nad katalizatorem palladowym (10% Pd/C, 100 mg) w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 2 godzin. Po odsączeniu katalizatora, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 0.78 g (78%).

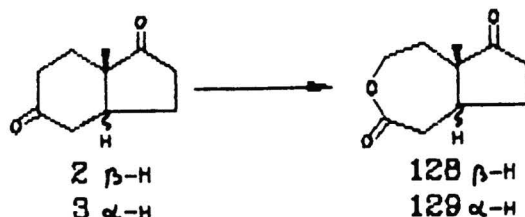
T.t. = 67-69°C (Et_2O) (Lit.⁸ 71.5-72.5)

$[\alpha]_D = +95.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$ (Lit.⁸ 1720, 1737).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, 3H, CH_3) (Lit.⁹ 1.25, lit.¹⁰ 1.24).

Otrzymywanie laktonów 128 i 129 na drodze utleniania
Baeyera-Villigera dionów 2 i 3.



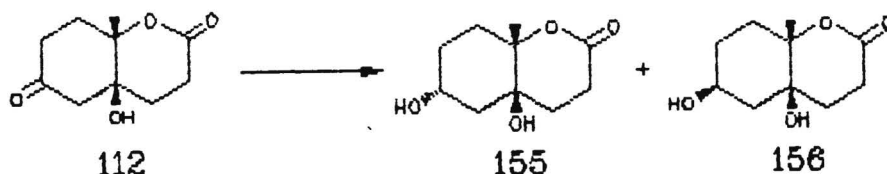
Związek 2 lub 3 (0.20 g, 1.20 mmola) rozpuszczono w chloroformie (4 ml) i dodano kolejno kwas szczawiowy (40 mg, 0.44 mmola) i kwas *m*-chloronadbenzoesowy (0.40 g, 2.32 mmola). Reagenty mieszano przez 6 godzin w temperaturze pokojowej po czym roztwór przemyto nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu (2 x 5 ml). Warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem sodu, zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Krystalizowano z eteru etylowego.

128: wydajność: 146.3 mg (67%).

129: wydajność: 122.3 mg (56%).

 (1*S*, 6*S*, 8*R*)-6, 8-Dihydrokso-1-metylo-2-oksabicyklo[4.4.0]-
 -dekan-3-on (155)

(1*S*, 6*S*, 8*S*)-6, 8-Dihydrokso-1-metylo-2-oksabicyklo[4.4.0]-
 -dekan-3-on (156)



Lakton 112 (0.35 g, 1.8 mmola) rozpuszczono w metanolu (10 ml) i schłodzono do 0°C. Do tego roztworu dodawano w pięciu porcjach wodorek sodowoborowy (0.08 g, 2.1 mmola) tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 5°C. Po dodaniu całości wodorku całość mieszano przez 15 min. w przedziale temperatur 0-5°C. Dodano kwas octowy (0.15 ml, 2.5 mmola) i roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zmieszano z octanem etylu (15 ml), przesączono przez warstwę (1.5 cm) żelu krzemionkowego stosując do wymywania octan etylu (30 ml). Przesącz zateżono do objętości około 5 ml i produkty rozdzielano za pomocą chromatografii kolumnowej. Po zebraniu odpowiednich frakcji i krystalizacji otrzymano produkty 155 i 156 w stosunku 3 : 1.

155:

Wydajność: 0.23 g (64%).

T. t. = 144-145°C (AcOEt)

$[\alpha]_D = +36.8^\circ$ (metanol, $c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 1705, 3300, 3360 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, aceton- d_6): $\delta = 1.34$ (s, 3H, CH_3);
2.45-2.75 (m, 2H, CH_2); 3.7-4.25 (m, 1H, CHOH).

MS: $m/e = 201$ ($\text{M}^+ + 1$); 183 ($\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (m. cz. 200.23):

obliczono (%): C - 59.98 H - 8.05;

znaleziono (%): C - 60.13 H - 8.21.

156:

Wydajność: 0.08 g (22%).

T. t. = 129-132°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$)

$[\alpha]_D = +22.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 1725, 3360 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 3H, CH_3);
2.50-3.00 (m, 2H, CH_2); 4.2-4.45 (m, 1H, CHOH).

MS: $m/e = 201$ ($\text{M}^+ + 1$); 183 ($\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$).

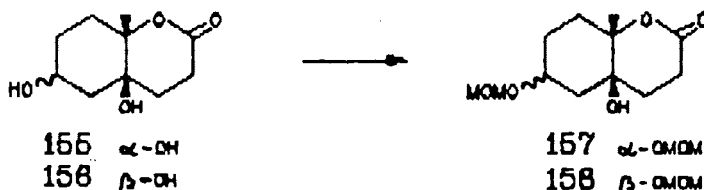
Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (m. cz. 200.23):

obliczono (%): C - 59.98 H - 8.05;

znaleziono (%): C - 59.02 H - 7.89.

(1S, 6R, 8R) -6-Hydroksy-8-metoksymetylenoksy-1-metylo-
-2-oksa-bicyklo[4.4.0]dekan-3-on (157)

(1S, 6S, 8S) -6-Hydroksy-8-metoksymetylenoksy-1-metylo-
-2-oksa-bicyklo[4.4.0]dekan-3-on (158)



Alkohol 155 lub 156 (350 mg, 1.75 mmola) zmieszano z dimetoksymetanem (15 ml) i dodano bezwodny chlorek cynku (1.4 g, 1.05 mmola). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 4 godziny. Dodano H_2O (15 ml) i ekstrahowano chloroformem (2 x 20 ml). Frakcję chloroformową przemyto kolejno nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (10 ml) i solanką (10 ml), wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano

za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizacji.

157:

Wydajność: 380 mg (89%).

T.t. = 93-95°C (Et₂O)

[α]_D = +25.4° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (KBr): ν = 1730, 3440 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3H, CH₃); 2.54-2.85 (m, 2H, CH₂C=O); 3.36 (s, 3H, OCH₃); 3.80-4.09 (m, 1H, CHOMOM); 4.65 (s, 2H, OCH₂O).

MS: m/e = 244 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₂₀O₅ (m. cz. 244.28):

obliczono (%): C - 59.00 H - 8.25;

znaleziono (%): C - 59.10 H - 8.31.

158:

Wydajność: 355 mg (83%).

T.t. = 126-137°C (Et₂O)

[α]_D = -30.7° (CHCl₃, c = 1.1)

IR (KBr): ν = 1740, 3430 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 3H, CH₃); 2.46-2.97 (m, 2H, CH₂C=O); 3.43 (s, 3H, OCH₃); 4.07-4.30 (m, 1H, CHOMOM); 4.74 (s, 2H, OCH₂O).

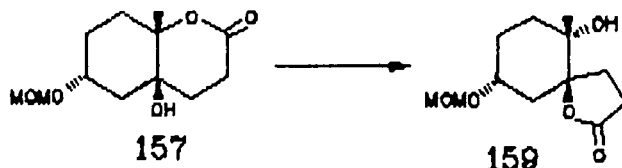
MS: m/e = 243 (M⁺-1).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₂₀O₅ (m. cz. 244.28):

obliczono (%): C - 59.00 H - 8.25;

znaleziono (%): C - 59.18 H - 8.32.

(5S, 6S, 9R)-6-hydroksy-9-metoksymetylenoksi-6-metylo-
-1-oksaspirol[4.5]dekan-2-on (159)



Lakton 157 (120 mg, 0.49 mmola) rozpuszczono w THF (3 ml) i do tego roztworu dodano w temperaturze pokojowej 20% zawiesiny wodoru potasu w oleju (98 mg, 0.49 mmola). Całość mieszano w temperaturze 35°C w atmosferze azotu przez

1 godzinę. Dodano kwas octowy (59 μ l, 0.98 mmola), usunięto rozpuszczalnik, dodano H₂O (20 ml) i ekstrahowano chloroformem (2 x 10 ml). Warstwę chloroformową suszono bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Czysty produkt 159 miał postać bezbarwnego oleju.

Wydajność: 112 mg (94%).

$[\alpha]_D = +18.05^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1775, 3435 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (s, 3H, CH₃);

2.40-2.75 (m, 2H, CH₂); 3.37 (s, 3H, OCH₃);

3.55-4.05 (m, 1H, CHOMOM); 4.67 (s, 2H, OCH₂O).

MS: m/e = 243 (M⁺-1).

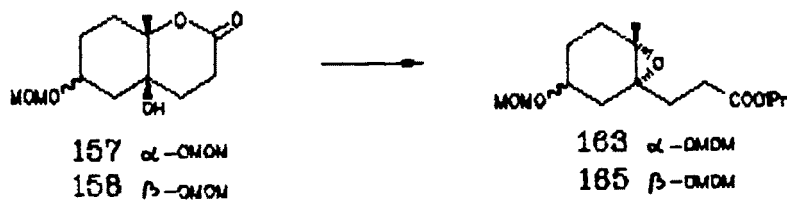
Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₂₀O₅ (m. cz. 244.28):

obliczono (%): C - 59.00 H - 8.25;

znaleziono (%): C - 58.48 H - 8.57.

 Ester izopropylowy kwasu (1'S,2'R,5'R)-3-(1',2'-Epoksy-
 -5'-metoksymetylenoksy-2'-metylocykloheksylo)-
 -propionowego (163)

Ester izopropylowy kwasu (1'S,2'R,5'S)-3-(1',2'-Epoksy-
 -5'-metoksymetylenoksy-2'-metylocykloheksylo)-
 -propionowego (165)



Związek 157 lub 158 lub 159 (240 mg, 0.98 mmola) rozpuszczono w HMPA (3 ml) w atmosferze azotu. Do tego roztworu dodano wodorek potasu w postaci 20% zawiesiny w oleju (215 mg, 1.08 mmola). Mieszaninę ogrzano do temperatury 55°C i po kropli

dobawano mieszaninę 2-jodopropanu (129 μ l, 1.30 mmola) i HMPA (0.5 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do +10°C i zobojętniono kwasem octowym (120 μ l, 2.0 mmola). Dodano H₂O (25 ml) i ekstrahowano Et₂O (2 x 10 ml). Warstwę eterową suszono bezwodnym siarczanem magnezu i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt miał postać bezbarwnego oleju.

163:

Wydajność: ze związku 157 - 179 mg (64%);

ze związku 159 - 185 mg (66%).

$[\alpha]_D = +21.3^\circ$ (CHCl₃, c = 1.6)

IR (film): $\nu = 1735$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.215, 1.232$ (d, 6H, 2CH₃, J = 6.26 Hz); 1.307 (s, 3H, CH₃); 3.350 (s, 3H, OCH₃); 4.631 (AB, 2H, OCH₂O, J = 6.8 Hz); 5.010 (septet, 1H, CH(CH₃)₂, J = 6.27 Hz).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 19.227; 21.861; 25.673; 30.263; 30.588; 35.282; 55.272; 62.189; 62.946; 67.901; 72.532; 94.800; 172.550.

MS: m/e = 286 (M⁺); 241 (M⁺-1-MOMD (m. cz. 286.36)).

165:

Wydajność: 188 mg (67%)

$[\alpha]_{365} = -1.4^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1740$ cm⁻¹.

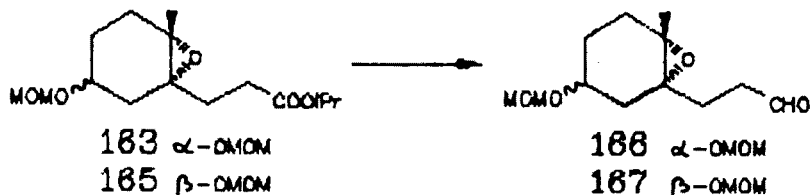
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.229, 1.241$ (d, 6H, 2CH₃, J = 6.24 Hz); 1.340 (s, 3H, CH₃); 2.406 (t, 2H, CH₂COO, J = 8.07 Hz); 3.348 (s, 3H, OCH₃); 3.723 (tt, 1H, CHOMOM, J₁ = 4.63 Hz, J₂ = 2.19 Hz); 4.615 (AB, 2H, OCH₂O, J = 6.8 Hz); 5.010 (septet, 1H, CH(CH₃)₂, J = 6.26 Hz).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 19.966; 21.859; 25.202; 27.461; 29.982; 30.402; 34.996; 55.259; 62.448; 63.247; 67.817; 69.745; 94.714; 172.646.

MS: m/e = 286 (M⁺); 241 (M⁺-1-MOMD (m. cz. 286.36)).

(1S, 2R, 4R)-3-(1', 2'-Epoksy-5'-metoksymetylenoksy-
-2'-metylocykloheksylo)propanal (166)

(1S, 2R, 4S)-3-(1', 2'-Epoksy-5'-metoksymetylenoksy-
-2'-metylocykloheksylo)propanal (167)



Roztwór związku 163 lub 165 (43 mg, 0.15 mmola) w suchym toluenie (1 ml) schłodzono do -60°C w atmosferze azotu. Dodawano 1.2M roztwór wodoru diizobutyloglinowego w toluenie (137 μl , 0.165 mmola) w ciągu 10 min. Następnie dodano wodę (50 μl) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Dosiypano bezwodny siarczan magnezu i mieszano przez 20 min. Środek suszący odsączono i przesącz zateżono. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkty 166 i 167 miały postać bezbarwnego oleju.

166:

Wydajność: 30 mg (87%).

$[\alpha]_{\text{D}} = +13.3^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 0.3$); $[\alpha]_{578} = +26.7^{\circ}$;
 $[\alpha]_{546} = +29.4^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = +47.6^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = +75.2^{\circ}$.

IR (film): $\nu = 1755 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (s, 3H, CH_3); 2.41-2.83 (m, 2H, CH_2CHO); 3.36 (s, 3H, OCH_3); 4.66 (s, 2H, OCH_2O); 9.87 (br. s., 1H, CHO).

MS: $m/e = 197$ ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 183 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$); 167 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_3$) (m. cz. 228.28).

167:

Wydajność: 31.2 mg (91%).

$[\alpha]_{\text{D}} = +7.6^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 0.3$); $[\alpha]_{436} = +19.6^{\circ}$;
 $[\alpha]_{365} = +39.5^{\circ}$.

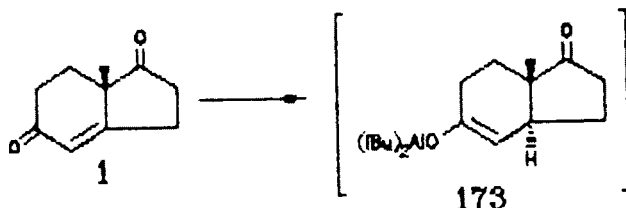
IR (film): $\nu = 1755 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (s, 3H, CH_3); 2.42-2.80 (m, 2H, CH_2CHO); 3.35 (s, 3H, OCH_3); 3.50-3.92 (m, 1H, CHOMOM); 4.60 (s, 2H, OCH_2O); 9.82 (br. s., 1H, CHO).

MS: $m/e = 197$ ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 183 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$); 167 ($\text{M}^+ -$

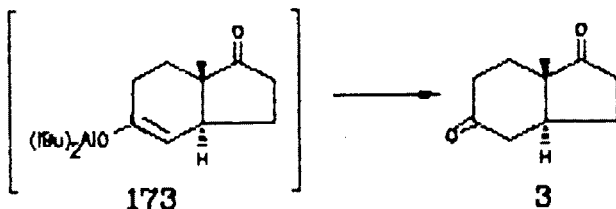
-OCH₂OCH₃) (m. cz. 228.28).

Ogólna procedura otrzymywania enolanu glinowego 173



Do zawiesiny jodku miedzi(I) (58.0 mg, 0.304 mmola) w tetrahydrofuranie (3.0 ml) w temperaturze -50°C dodano po kropli 1.4 M roztwór *t*-butylolitu w pentanie (0.261 ml, 0.365 mmola). Reagenty mieszano w temperaturze -40°C przez 15 min po czym dodano po kropli heksametylotriamid kwasu fosforowego (1.2 ml, 6.89 mmola) utrzymując przez cały czas temperaturę -40°C. Mieszaninę schłodzono do -78°C i dodano roztwór endionu 1 (100 mg, 0.61 mmola) w tetrahydrofuranie (0.5 ml). Do tej mieszaniny (w -78°C) dodawano powoli przez 15 min roztwór wodorku diizobutyloglinowego (0.13 ml, 0.732 mmola) w mieszaninie tetrahydrofuranu (0.5 ml) i heksametylotriamidu kwasu fosforowego (0.5 ml). Całość mieszano w temperaturze -78°C przez następne 15 min po czym ogrzano do -40°C.

(3aS, 7aS)-Heksahydro-7a-metylo-(1H-inden-1,5(6H)-dion (3)



Do roztworu enolanu glinowego 173 w -40°C (patrz opis poprzedni) dodano 3 N kwas solny (10 ml) i ekstrahowano eterem etylowym. (4 x 10 ml). Ekstrakt przemyto solanką i po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezu zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkty wydzielano za pomocą chromatografii kolumnowej. Frakcja o większym R_f zawierała produkty redukcji 1,4 (2 i 3, 75 mg, 74%) podczas gdy frakcja o mniejszym R_f zawierała produkt redukcji 1,2 (169, 20 mg, 20%). Przez krystalizację pierwszej frakcji z eteru etylowego

otrzymano czysty dion 3.

Wydajność: 60 mg (59%).

T.t. = 55-57°C (Lit. ¹⁰ 52.5-53)

$[\alpha]_D = +127.2^\circ$ (benzen, c = 1.0)

IR (KBr): $\nu = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$ (Lit. ¹⁰ 1712,1740).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.11 (s, 3H, CH₃) (Lit. ^{9,10} 1.12)

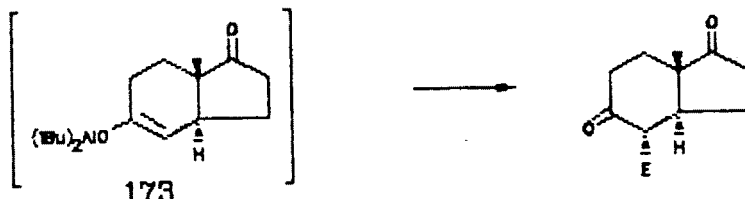
MS: m/e = 166 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₄O₂ (m. cz. 166.21):

obliczono (%): C - 72.26 H - 8.49;

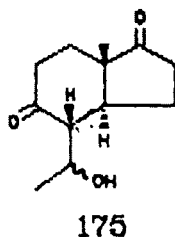
znaleziono (%): C - 72.33 H - 8.60.

Addycja do enolanu 173.



Do roztworu enolanu glinowego 173 otrzymanego z 300.0 mg (1.83 mmola) endionu 1 dodano w -40°C jodek miedzi(I) i reagenty mieszano w tej temperaturze przez 10 min. Następnie dodano aldehyd octowy (155 μ l, 2.75 mmola) lub chlorek acetylu (260 μ l, 3.66 mmola) lub bromek allilu (634 μ l, 7.32 mmola) i podniesiono temperaturę do pokojowej. W przypadku aldehydu octowego reagenty mieszano w temperaturze pokojowej przez 6 godzin, a w przypadku chlorku acetylu i bromku allilu przez 20 godzin. Następnie dodano 10% roztwór wodny siarczanu miedzi (30 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (4 x 20 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu, usunięto rozpuszczalniki i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej uzyskując produkt w postaci bezbarwnego oleju.

(1[°]RS, 3aS, 4R, 7aS)-4-(1[°]-hydroksyetylo)-7a-metyloheksa-
-hydrindan-1,5-dion (175)



Wydajność: 277 mg (72%).

$[\alpha]_D = +127.6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): $\nu = 1705, 1745, 3580 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.15, 1.17 (2s, 3H, CH₃); 1.29, 1.40 (2d, 3H, CH₃, J₁ = 6.74 Hz, J₂ = 6.59 Hz); 3.83-4.20 (m, 1H, CHOH).

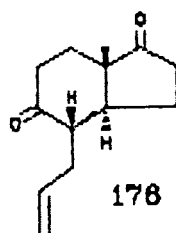
MS: m/e = 210 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₁₈O₃ (m. cz. 210.26):

obliczono (%): C - 68.54 H - 8.63;

znaleziono (%): C - 68.40 H - 8.46.

(3aS, 4S, 7aS)-4-Allilo-7a-metyloheksahydrindan-1,5-dion (176)



Wydajność: 234 mg (62%).

$[\alpha]_D = 144.6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1645, 1720, 1750 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.16 (s, 3H, CH₃); 4.9-5.2 (m, 2H, =CH₂); 5.6-6.7 (m, 1H, =CH-).

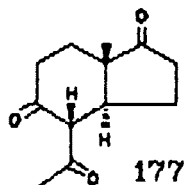
MS: m/e = 206 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₃H₁₈O₂ (m. cz. 206.27):

obliczono (%): C - 75.69 H - 8.79;

znaleziono (%): C - 75.26 H - 8.83.

(3aS, 4R, 7aS)-4-Acetylo-7a-metylo-heksahydrindan-1,5-dion (177)



Wydajność: 68.5 mg (18%).

T.t = 116-117°C (Et₂O)

$[\alpha]_D = +130.9$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (nujol): $\nu = 1705, 1730, 1745$ cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.10 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃CO); 3.60 (d, 1H, C-4, J = 13 Hz).

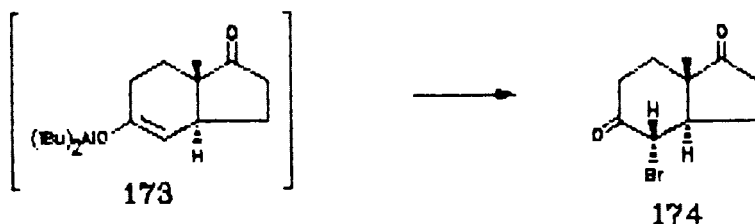
MS: m/e = 208 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₂H₁₆O₃ (m. cz. 208.42):

obliczono (%): C - 69.21 H - 7.74;

znaleziono (%): C - 69.07 H - 7.72.

(3aR, 4S, 7aS)-4-Bromooktahydro-7a-metylo-(1H)-inden-1,5-dion
(174)



Do roztworu enolanu glinowego 173 otrzymanego z 300.0 mg (1.83 mmola) endionu 2 dodano brom (141 μ l, 2.74 mmola) w -78°C i podniesiono temperaturę do -40°C. Do mieszaniny dodano następnie 10% roztwór wodny siarczanu miedzi (30 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (4 x 20 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu, usunięto rozpuszczalnik i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizacji.

Wydajność: 255.7 mg (57%).

T.t. = 133-154°C (AcOEt/Et₂O)

$[\alpha]_D = +113.9^\circ$ (benzen, c = 1.0)

IR (KBr): $\nu = 1715, 1740$ cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.19 (s, 3H, CH₃); 4.71 (d, 1H, CHBr, J = 12.5 Hz).

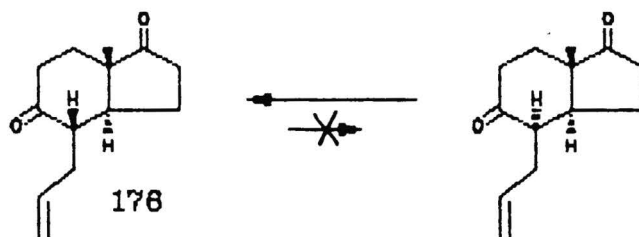
MS: m/e = 244, 246 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₃BrO₂ (m. cz. 245.11):

obliczono (%): C - 49.00 H - 5.34;

znaleziono (%): C - 49.12 H - 5.45.

Równowagowanie związku 176



Związek 176 (123 mg, 0.60 mmola) rozpuszczono w metanolu (8 ml) i dodano metanolan sodu (22 mg, 0.4 mmola). Mieszaninę pozostawiono na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Dodano kwas octowy (50 μ l) i usunięto metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w chloroformie (8 ml) i roztwór ten przemywano nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (10 ml) i wodą (10 ml). Roztwór chloroformowy suszono bezwodnym siarczanem magnezu i usunięto rozpuszczalnik. Otrzymano 113 mg (92%) produktu w postaci bezbarwnego oleju. Widmo $^1\text{H-NMR}$ produktu było identyczne z widmem związku wyjściowego 176.

(1S, 3aR, 4S, 5S, 7aS)-4-Bromooktahydro-7a-metylo- -(1H-inden-1,5-diol (182)



Do roztworu bromodionu 174 (2.0 g, 8.16 mmola) w tetrahydrofuranie (60 ml) dodano w temperaturze pokojowej woderek tri-*t*-butoksyglinowolityowy (4.57 g, 18.0 mmola) w sześciu porcjach w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 10 min po czym schłodzono do 0°C. Dodano kwas octowy (4.3 ml, 72 mmola) i całość przesączono przez warstwę (2 cm) żelu krzemionkowego, który wmywano octanem etylu. Przesącz zateżono i surowy produkt krystalizowano z octanu etylu.

Wydajność: 1.77 g (84%).

T. t. = 226-227°C (AcOEt)

$[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$ (metanol, $c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 3240, 3340 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, metanol- d_4): 0.81 (2s, 3H, CH_3); 3.3-4.1 (m, 3H).

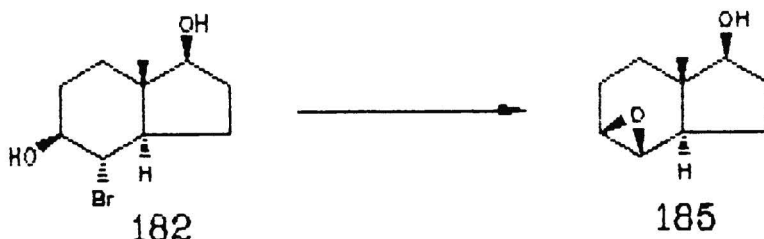
MS: $m/e = 248, 250 (\text{M}^+)$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ (m. cz. 249.15):

obliczono (%): C - 48.20 H - 6.88;

znaleziono (%): C - 48.28 H - 6.84.

(1S, 3aR, 4R, 5R, 7aS)-4, 5-Epoksyoktahydro-7a-metylo-(1H)-
-inden-1-ol (185)



Roztwór związku 182 (0.30 g, 1.2 mmola) w suchym HMPA (6 ml) schłodzono do $+8^\circ\text{C}$ w atmosferze argonu. Do tej mieszaniny dodawano 20% zawiesinę wodoru potasu w oleju (0.6 g, 0.3 mmola) w czterech porcjach w ciągu 1 godziny tak, aby temperatura nie przekroczyła 15°C . Po zakończonej reakcji mieszaninę zobojętniono kwasem octowym (0.3 ml), dodano 10% wodny roztwór siarczanu miedzi (40 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (2 x 30 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu, zateżono i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Związek 185 miał postać bezbarwnego oleju.

Wydajność: 0.18 g (89%).

$[\alpha]_D = +24.8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.4$)

IR (film): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 0.87 (s, 3H, CH_3); 2.95-3.2 (m, 2H, epoksydowe); 3.57 (t, 1H, CHOH , $J = 8.0 \text{ Hz}$).

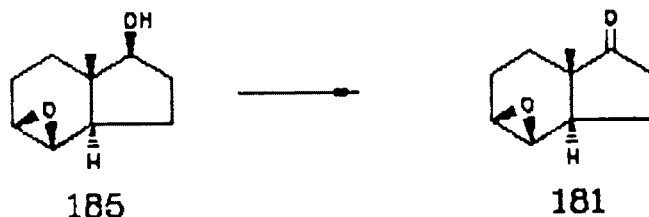
MS: $m/e = 168 (\text{M}^+)$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (m. cz. 168.23):

obliczono (%): C - 71.39 H - 9.59;

znaleziono (%): C - 71.45 H - 9.65.

(3aR, 4S, 5R, 7aS)-4, 5-Epoksyoktahydro-7a-metylo-(1H)-inden-1-on (181)



Do roztworu związku 185 (0.15 g, 0.89 mmola) w chlorku metylenu dodano dichromian pirydyny (1.34 g, 3.56 mmola) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Mieszaninę przesączono przez warstwę (2 cm) żelu krzemionkowego przemywając chlorkiem metylenu. Przesącz zateżono i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymano produkt 48 w postaci lotnej cieczy.

Wydajność: 96 mg (65%).

$[\alpha]_D = +42.7^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): $\nu = 1735 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.07 (s, 3H, CH₃); 3.1-3.2 (m, 1H, epoksydowy przy C-5); 3.33 (d, 1H, epoksydowy przy C-4, J = 4.0 Hz).

MS: m/e = 166 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₀H₁₄O₂ (m. cz. 166.21):

obliczono (%): C - 72.26 H - 8.49;

znaleziono (%): C - 71.97 H - 8.52.

(3aR, 4S, 5S, 7aS)-(Z)-4, 5-Epoksy-1-etylideno-oktahydro-7a-metylo-(1H)-inden (180)



Do mieszaniny jodku etylotrifenylofosfoniowego (2.0 g, 4.8 mmola) i *t*-butanolanu potasu (0.564 g, 5.04 mmola) w tetrahydrofuranie dodano związek 181 (0.2 g, 1.2 mmola) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Dodano następną porcję jodku etylotrifenylofosfoniowego (1.0 g,

2.4 mmola) oraz *t*-butanolanu potasu (282 mg, 2.52 mmola) i mieszanie kontynuowano przez 30 godzin. Po tym okresie mieszaninę zobojętniono 2% roztworem wodnym kwasu octowego (20 ml) i ekstrahowano heksanem (2 x 10 ml). Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezu i zateżeniu ekstrakt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej otrzymując produkt 180 w postaci lotnej cieczy.

Wydajność: 196 mg (92%).

$[\alpha]_D = -58.2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.7$)

IR (film): $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 1.06 (s, 3H, CH_3); 1.63 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0 \text{ Hz}$); 2.97-3.38 (m, 2H, epoksydowe); 5.10 (qt, 1H, $-\text{CH}=\text{}$).

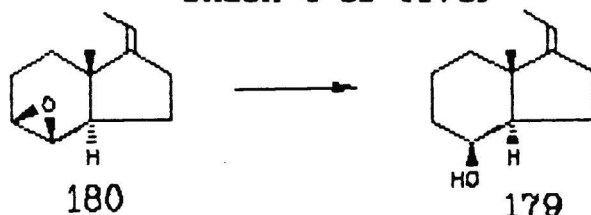
MS: $m/e = 178$ (M^+).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ (m. cz. 178.26):

obliczono (%): C - 80.85 H - 10.18;

znaleziono (%): C - 80.08 H - 10.23.

(3aR, 4S, 7aS)-(Z)-1-Etylideno-oktahydro-7a-metylo-(1H)-inden-4-ol (179)



Do roztworu związku 180 (0.1 g, 0.56 mmola) w tetrahydrofuranie (15 ml) dodano wodorek litowoglinowy (42.6 mg, 1.12 mmola) i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 45 min. Po zakończeniu reakcji dodano eter etylowy nasycony wodą (10 ml), a następnie 20% wodny roztwór wodorotlenku sodu do momentu wytrącenia się białego osadu. Po odsączeniu osadu przesącz zateżono, a pozostałość rozpuszczono w heksanie i przesączono przez warstwę (1 cm) żelu krzemionkowego. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano produkt 179 w postaci bezbarwnego oleju.

Wydajność: 88.2 mg (87%).

$[\alpha]_D = -19.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

IR (film): $\nu = 1686, 3430 \text{ cm}^{-1}$ (Lit.^{30b} Raman IR:

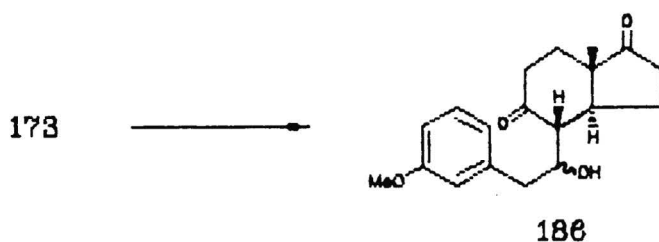
1688 cm^{-1}).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 1.14 (s, 3H, CH_3); 1.65 (dm, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz); 4.14 (m, 1H, CHOH); 5.06 (qt, 1H, $-\text{CH}=\text{}$, $J_q = 8.0$ Hz, $J_t = 2.0$ Hz) (Lit.^{30b} 1.14, 1.65 (8.0 Hz), 5.06 (8.0 i 2.0 Hz)).

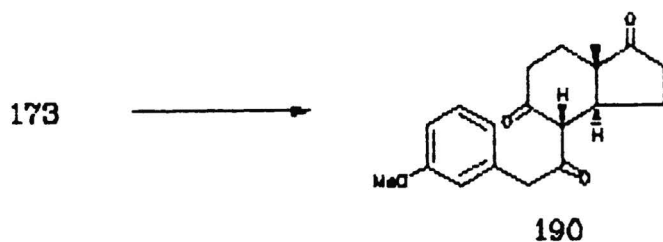
MS: $m/e = 180$ (M^+).

MS (wysoka rozdzielczość): obliczono: 180.1520;
znaleziono: 180.1524.

7ξ-Hydroksy-3-metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10)-trien-
-9,17-dion (186)



3-Metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10)-trien-7,9,17-trion
(190) (metoda A)



Do roztworu enolanu glinowego 173 otrzymanego z 500.0 mg (3.05 mmola) endionu 1 dodano w -40°C jodek miedzi(I) i reagenty mieszano w tej temperaturze przez 10 min. Następnie dodano aldehyd *m*-metoksyfenylooctowy (686.3 mg, 4.58 mmola) lub chlorek *m*-metoksyfenyloacetylu (844.1 mg, 4.58 mmola) i podniesiono temperaturę do pokojowej. Reagenty mieszano w temperaturze pokojowej przez 6 godzin w przypadku aldehydu, i 20 godzin w przypadku chlorku kwasowego. Następnie dodano 10% roztwór wodny siarczanu miedzi (50 ml) i ekstrahowano toluenem (3 x 30 ml). Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu, usunięto rozpuszczalniki i surowy produkt oczyszczano za

pomocą chromatografii kolumnowej uzyskując produkt w postaci oleju.

186:

Wydajność: 674.7 mg (70%).

$[\alpha]_D = +83.6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (CHCl₃): $\nu = 1708, 1748, 3580, 3700 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.06, 1.14 (2s, 3H, CH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.8-4.4 (m, 1H, CHOH), 6.7-7.4 (m, 4H, aromatyczne).

MS: m/e = 316 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₉H₂₄O₄ (m. cz. 316.38):

obliczono (%): C - 72.13 H - 7.65;

znaleziono (%): C - 71.87 H - 7.43.

190:

Wydajność: 191.5 mg (20%).

T.t. = 88-89°C (eter etylowy)

$[\alpha]_D = +209.5^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (nujol): $\nu = 1710, 1725, 1745 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.01 (s, 3H, CH₃); 3.69 (d, 1H, C-8, J = 13 Hz); 3.80 (s, 5H, OCH₃, PhCH₂); 6.6-7.5 (m, 4H, aromatyczne).

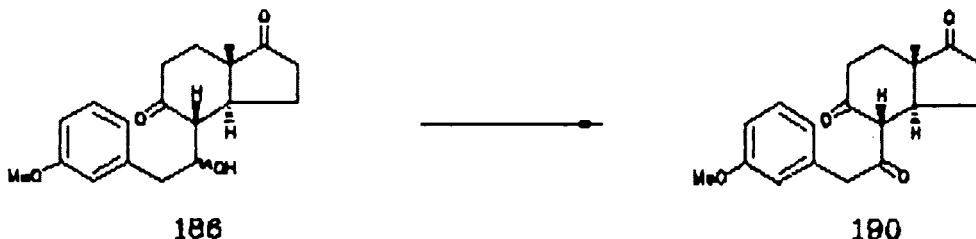
MS: m/e = 314 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₉H₂₂O₄ (m. cz. 314.37):

obliczono (%): C - 72.59 H - 7.06;

znaleziono (%): C - 72.26 H - 7.20.

190 - Metoda B (utlenianie związku 186).



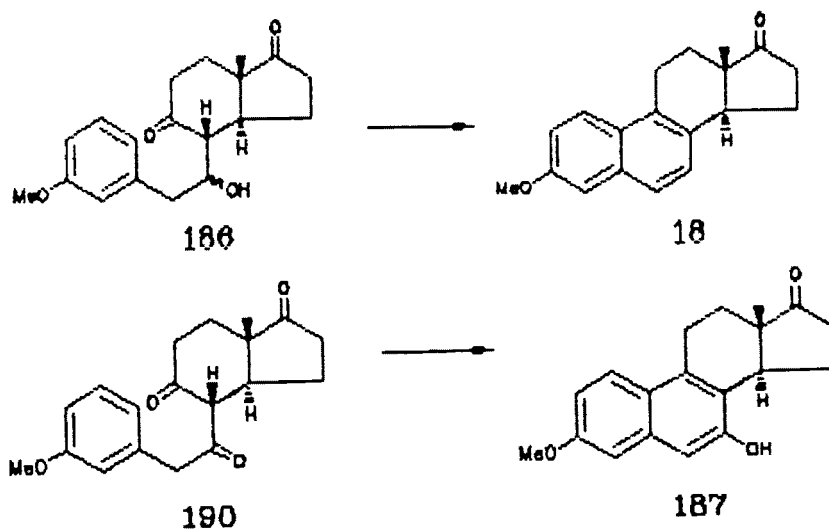
Do roztworu związku 186 (204 mg, 0.64 mmola) w acetonie (10 ml) dodawano po kropli odczynnik Jonesa (1.0 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej do momentu zaniknięcia substratu (4 godziny). Następnie dodano izopropanol (0.5 ml), aceton

odparowano i pozostałość zobojętniono nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu. Mieszaninę ekstrahowano toluenem (2 x 20 ml), suszono bezwodnym siarczanem magnezu, zateżono i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 172 mg (86%).

Dane spektralne związku 190 otrzymanego tą metodą były w pełni zgodne z danymi związku otrzymanego w wyniku reduktywnej addycji (patrz wyżej).

**Eter metylowy ekwileniny (18) oraz eter 3-metylowy
 7-hydroksyekwileniny (187)**



Do roztworu związku 186 (232 mg, 0.73 mmola) lub 190 (264 mg, 0.84 mmola) w kwasie octowym (8 ml) dodano 70% kwas nadchlorowy (200 μ l) i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 4 godziny. Następnie dodano toluen (10 ml) warstwę organiczną przemywano kolejno wodą (2 x 10 ml) i nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (10 ml). Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezu, toluen odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt krystalizowano z izopropanolu.

18:

Wydajność: 166 mg (81%).

T. t. = 186-192°C (izopropanol) (Lit.⁵⁴ 194-196, lit.⁵⁵ 191-193)

$[\alpha]_D = +73.6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0) (Lit.⁵⁴ +74.0)
IR (KBr): $\nu = 1728 \text{ cm}^{-1}$.

UV (dioksan): $\lambda = 267.5$ ($\epsilon = 4700$); 278 (5000);
289 (3400); 323 (2100); 337.5 (2750) nm; (Lit.⁵⁵ (MeOH):
267.5 (5000); 278 (5460); 289 (3800); 322.5 (2100);
337.5 (2540)).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.81 (s, 3H, CH₃); 1.75-2.9
(m, 6H); 3.05-3.40 (m, 3H); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 7.13
(s, 1H, C-4); 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.64 (d, 1H,
J = 8.5 Hz); 7.80 (d, 1H, J = 10.0 Hz); 7.88 (d, 1H,
J = 10.0 Hz);

MS: m/e = 280 (M⁺) (m. cz. 280.35).

187:

Wydajność: 184 mg (74%).

T.t. = 220-223°C (toluen)

$[\alpha]_D = +5.6^\circ$ (EtOH, c = 1.0);

$[\alpha]_{436} = +41.3^\circ$;

$[\alpha]_{365} = +123.3^\circ$

IR (KBr): $\nu = 1620, 1720, 3450 \text{ cm}^{-1}$.

UV (dioksan): $\lambda = 241$ ($\epsilon = 67400$); 287 (4300);
297 (4400); 304 (4000); 317 (3600); 332 (4800) nm.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.88 (s, 3H, CH₃); 3.88
(s, 3H, OCH₃); 6.85 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.13 (d, 1H,
J = 9.0 Hz); 7.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

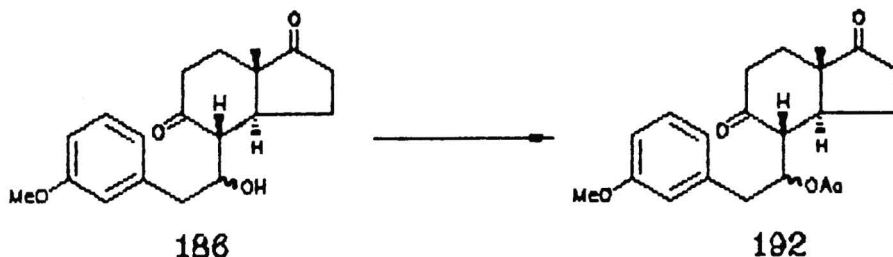
MS: m/e = 296 (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₉H₂₀O₃ (m. cz. 296.35):

obliczono (%): C - 77.00 H - 6.80;

znaleziono (%): C - 77.25 H - 7.00.

7ξ-Acetoksy-3-metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10)-trien-
-9,17-dion (192)



Mieszaninę związku 186 (600 mg, 1.90 mmola), pirydyny (10 ml) i bezwodnika octowego (3.0 ml) pozostawiono w temperaturze pokojowej na 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zobojętniono nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu i ekstrahowano toluenem. Ekstrakt suszono bezwodnym siarczanem magnezu i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej. Mieszanina diastereoizomerów miała postać bezbarwnego oleju.

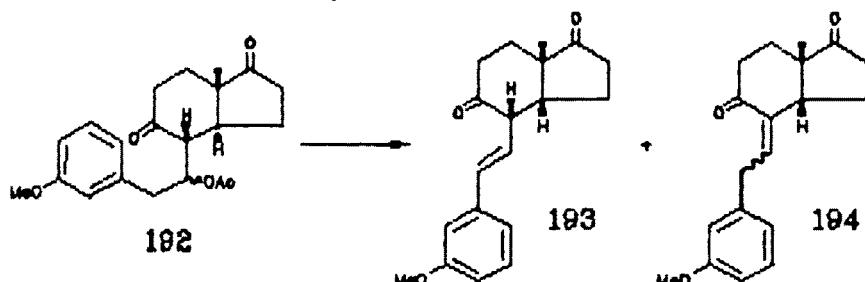
Wydajność: 640 mg (94%).

IR (film): $\nu = 1713, 1730, 1740 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 1.05, 1.09 (2s, 3H, CH_3); 1.97, 2.01 (2s, 3H, COCH_3); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 5.35-5.73 (m, 1H, CHOAc); 6.67-6.87 (m, 3H); 7.08-7.27 (m, 1H).

MS: $m/e = 358 (\text{M}^+)$ (m. cz. 358.42).

(E)-3-Metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10),6-tetraen-9,17-dion
(193) i 3-Metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10),7(8)-tetraen-
-9,17-dion (194)



Do roztworu octanu 192 (400 mg, 1.12 mmola) w toluenie (20 ml) dodano zasadowy tlenek glinu (4 g) i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 20 min intensywnie mieszając. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej tlenek glinu odsączono, przesącz zateżono, a pozostałość chromatografowano otrzymując dwa produkty odwodnienia.

193:

Wydajność: 236 mg (71%)

$[\alpha]_D = +92.1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.9$)

IR (film): $\nu = 1715, 1745 \text{ cm}^{-1}$.

UV (EtOH): $\lambda = 254$ ($\epsilon = 10000$); 293 (2500) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 1.23 (s, 3H, CH_3); 3.12-3.31

(dd, 1H, C-8, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz); 3.82 (s, 3H, OCH₃);
 6.03-6.28 (dd, 1H, C-7, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_3 = 16.0$ Hz); 6.40 (d,
 1H, C-6, $J_3 = 16.0$ Hz); 6.72-7.42 (m, 4H, aromatyczne).

MS: $m/e = 298$ (M⁺).

Analiza elementarna dla wzoru C₁₉H₂₂O₃ (m. cz. 298.37):

obliczono (%): C - 76.48 H - 7.43;

znaleziono (%): C - 76.33 H - 7.31.

194:

Wydajność: 47.2 mg (14%)

$[\alpha]_D = +73^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)

IR (film): $\nu = 1705, 1735$ cm⁻¹.

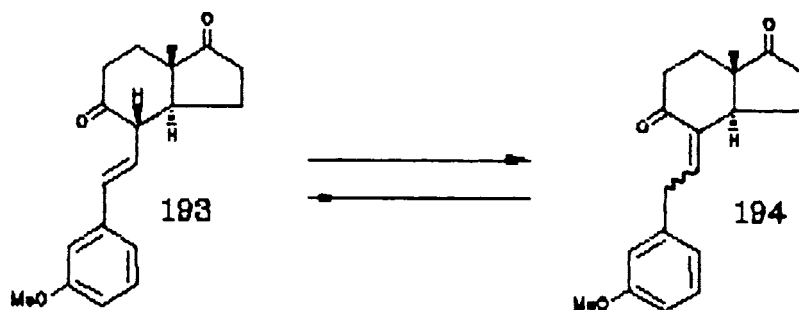
UV (dioksan): $\lambda = 242$ ($\epsilon = 6800$); 274 (3500);

281 (3200) nm.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, CH₃); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 5.46-5.83 (m, 1H, C-7); 6.48-7.38 (m, 4H, aromatyczne).

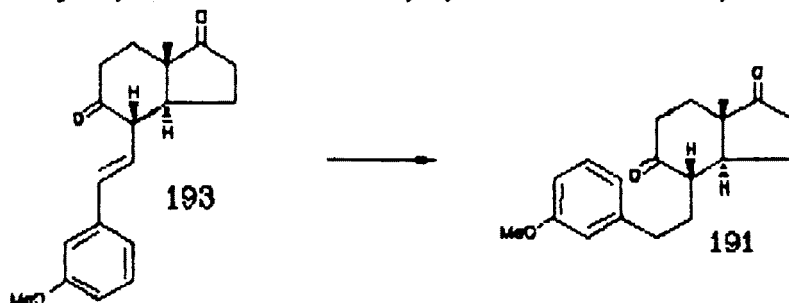
MS: $m/e = 298$ (M⁺) (m. cz. 298.37).

 Równowagowanie związków 193 i 194



Czysty związek 193 lub 194 (96 mg, 0.32 mmola) rozpuszczono w toluenie (15 ml), dodano zasadowy tlenek glinu (1 g) i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 20 min intensywnie mieszając. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej tlenek glinu odsączono, przesącz zatężono, a pozostałość chromatografowano otrzymując mieszaninę związków 193 (73.6 mg, 77%) i 194 (14.7 mg, 15.3%).

3-Metoksy-9,10-sekoestra-1,3,5(10)-trien-9,17-dion (191)



Wodorowanie olefiny 193 (100 mg, 0.33 mmola) wykonano w metanolu nad katalizatorem palladowym (10% Pd/C, 20 mg) w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 1 godziny. Po zakończonej redukcji katalizator odsączono i po zateżeniu przesączu otrzymano czysty produkt 62 w postaci oleju.

Wydajność: 98.7 mg (98%)

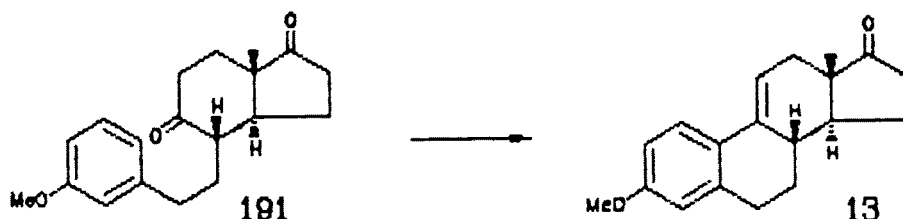
$[\alpha]_D = +79.8^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1715, 1745 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1.14 (s, 3H, CH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 6.65-6.85 (m, 3H, aromatyczne); 7.08-7.25 (m, 1H, aromatyczny).

MS: m/e = 300 (M⁺) (m. cz. 300.38).

3-Metoksyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (13)



Mieszaninę związku 191 (80 mg, 0.27 mmola), kwasu octowego (3 ml) i 70% kwasu nadchlorowego (80 μ l) pozostawiono w temperaturze pokojowej na 4 godziny. Dodano wodę (10 ml) i ekstrahowano eterem etylowym. Warstwę eterową przemywano kolejno wodą (10 ml) i nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu (10 ml). Roztwór eterowy suszono bezwodnym siarczanem magnezu i po zateżeniu oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 65 mg (86%)

T.t. = 144-147°C (Et₂O) (Lit.⁵⁶ 142.5-144°C)

[α]_D = +287° (CHCl₃, c = 0.5) (Lit.⁵⁶ 290.92°)

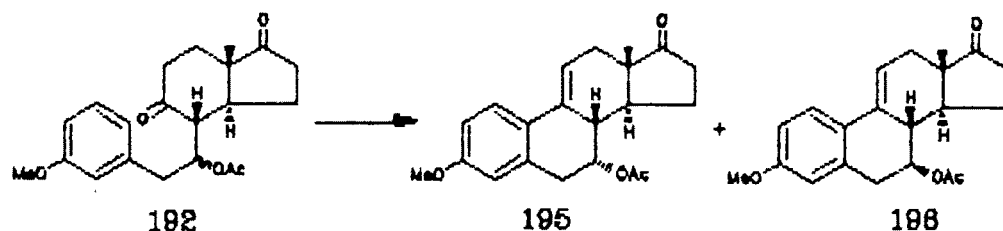
IR (KBr): ν = 1737 cm⁻¹ (Lit.⁵⁶ 1735 cm⁻¹)

UV (dioksan): λ = 264 (ε = 18300); 272 (15100);
298 (3200); 310 (2300) (Lit.⁵⁶ (EtOH): 263 (19300);
297 (3900); 310 (2200)).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.94 (s, 3H, CH₃); 2.8-3.0
(m, 2H); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 6.07-6.22 (m, 1H, C-11);
6.63 (d, 1H, C-4, J₂ = 2.8 Hz); 6.74 (dd, 1H, C-2, J₁ = 8.8 Hz,
J₂ = 2.8 Hz); 7.53 (d, 1H, C-1, J₁ = 8.8 Hz) (Lit.⁵⁶ 0.92;
3.76; 6.13; 6.68; 7.52).

MS: m/e = 282 (M⁺) (m. cz. 282.37).

7β-Acetoksy-3-metoksyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on
(196)



Mieszaninę związku 192 (2.3 g, 6.42 mmola), kwasu octowego (50 ml) i 70% kwasu nadchlorowego (2.0 ml) pozostawiono w temperaturze pokojowej na 4 godziny. Dodano toluenu (100 ml) i warstwę organiczną przemywano kolejno wodą (2 x 100 ml) i nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (100 ml). Roztwór toluenowy suszono bezwodnym siarczanem magnezu i po zateżeniu oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej otrzymując mieszaninę produktów 195 i 196. Po krystalizacji tej mieszaniny z octanu etylu otrzymano czysty związek 196.

Wydajność cyklizacji (195 + 196): 2.05 g (94%)

Wydajność po krystalizacji (196): 0.8 g (37%)

T.t. = 170-194°C (AcOEt)

[α]_D = +285.1° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): ν = 1720, 1740 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.96 (s, 3H, CH₃); 2.13

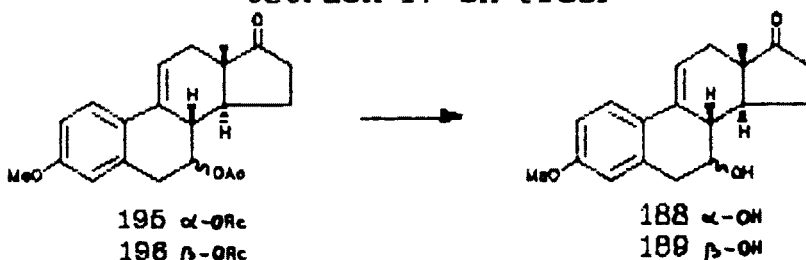
(s, 3H, COCH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.83-5.22 (dt, 1H, C-7, J_d = 5.5 Hz, J_t = 10.2 Hz); 6.12-6.30 (m, 1H, C-11); 6.55 (d, 1H, C-4, J₁ = 2.0 Hz); 6.75 (dd, 1H, C-2, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 9.0 Hz); 7.45 (d, 1H, C-1, J₂ = 9.0 Hz).

MS: m/e = 340 (M⁺) (m. cz. 340.40).

MS (wysoka rozdzielczość): obliczono : 340.1675;

znaleziono: 340.1675.

7 α -Hydroksy-3-metoksyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (188) oraz 7 β -Hydroksy-3-metoksyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (189)



Mieszaninę octanów 195 i 196 (1.0 g, 2.94 mmola) rozpuszczono w metanolu (50 ml), dodano 20% wodny roztwór wodorotlenku potasu (10 ml) i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 15 min. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę zobojętniono kwasem octowym (2.3 ml) i odparowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodano wodę (50 ml) i ekstrahowano chloroformem (3 x 30 ml). Połączone frakcje chloroformowe suszono bezwodnym siarczanem magnezu i zateżono. Produkty rozdzielano za pomocą chromatografii kolumnowej.

188:

Wydajność: 390 mg (44%)

T. t. = 140-142°C (CHCl₃/Et₂O)

[α]_D = +220.6° (CHCl₃, c = 1.0)

IR (KBr): ν = 1720, 3520 cm⁻¹.

UV (dioksan): λ = 264 (ϵ = 18500); 297 (3100) nm.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.94 (s, 3H, CH₃); 3.03-3.14 (m, 2H); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.15-4.34 (m, 1H, CHOH); 6.30-6.46 (m, 1H, C-11); 6.63 (d, 1H, C-4, J₁ = 2.0 Hz); 6.76 (dd, 1H, C-2, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 9.0 Hz); 7.58 (d, 1H, C-1, J = 9.0 Hz).

MS: $m/e = 298 (M^+)$.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{19}H_{22}O_3$ (m. cz. 298.37):

obliczono (%): C - 76.48 H - 7.43;

znaleziono (%): C - 76.58 H - 7.49.

189:

Wydajność: 395 mg (45%)

T. t. = 173-174°C ($CHCl_3/Et_2O$)

$[\alpha]_D = +258.6^\circ$ ($CHCl_3, c = 1.0$)

IR (KBr): $\nu = 1730, 3520 \text{ cm}^{-1}$.

UV (dioksan): $\lambda = 263 (\epsilon = 19000); 297 (3300) \text{ nm}$.

1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (s, 3H, CH_3); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.8-4.1 (m, 1H, $CHOH$); 6.13-6.28 (dd, 1H, C-11); 6.61 (d, 1H, C-4, $J_1 = 2.0 \text{ Hz}$); 6.75 (dd, 1H, C-2, $J_1 = 2.0 \text{ Hz}, J_2 = 9.0 \text{ Hz}$); 7.48 (d, 1H, C-1, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

MS: $m/e = 298 (M^+)$.

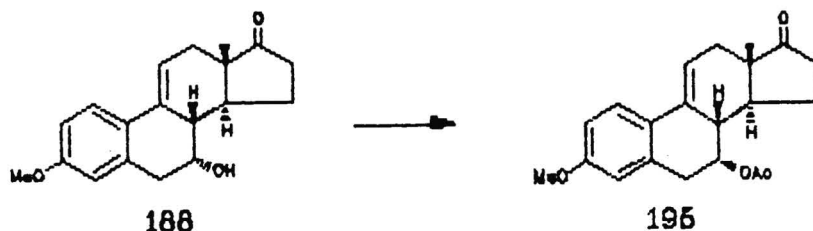
Analiza elementarna dla wzoru $C_{19}H_{22}O_3$ (m. cz. 298.37):

obliczono (%): C - 76.48 H - 7.43;

znaleziono (%): C - 76.36 H - 7.31.

7 α -Acetoksy-3-metoksyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on

(195)



Mieszaninę alkoholu 188 (50 mg, 0.17 mmola), pirydyny (3 ml), bezwodnika octowego (100 μ l) i 4-dimetyloaminopirydyny (10 mg) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej dodano nasycony wodny roztwór kwaśnego węgla sodu (5 ml) i ekstrahowano eterem etylowym (2 x 10 ml). Ekstrakt przemywano 5% kwasem solnym (10 ml), nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu (10 ml) i suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizowano z eteru etylowego.

Wydajność: 48 mg (82%)

T.t. = 165-179°C

$[\alpha]_D = +147.4^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0)

IR (film): $\nu = 1735 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 0.94 (s, 3H, CH₃); 1.96 (2s, 3H, COCH₃); 3.01-3.17 (m, 2H); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 5.36-5.47 (m, 1H, CHOAc); 6.17-6.41 (m, 1H, C-11); 6.56 (d, 1H, C-4, J₁ = 2.0 Hz); 6.74 (dd, 1H, C-2, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 9.0 Hz); 7.56 (d, 1H, C-1, J₂ = 9.0 Hz).

MS: m/e = 340 (M⁺) (m. cz. 340.40).

MS (wysoka rozdzielczość): obliczono : 340.1675;

znaleziono: 340.1677.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ a/ A.A. Akhrem, Y.A. Titov, "Total Steroid Synthesis", Plenum press, New York 1970, b/ R.T. Blickenstaff, A.C. Ghosh, G.C. Wolf, "Total Synthesis of Steroids", Academic Press, New York 1974.
- ² a/ J.S. Whitehurst, *Terpenoids and Steroids* 7, 320 (1977), b/ W.S. Johnson, *Bioorganic chemistry* 5, 51 (1978), c/ N. Cohen, *Accounts Chem. Res.* 9, 412 (1976), d/ R.L. Funk, K.P.C. Vollhardt, *Chem. Soc. Reviews* 9, 41 (1980), e/ T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* 37, 3 (1981), f/ M.B. Groen, F.J. Zeelen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 105, 465 (1986).
- ³ S.N. Ananchenko, I.V. Torgov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 127, 553 (1959).
- ⁴ G.H. Douglas, J.M.H. Graves, D. Hartley, G.H. Hughes, B.J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, *J. Chem. Soc.* 5072 (1963).
- ⁵ J. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli, J. Cerède, *C. R. Acad. Sci.* 257, 3086 (1983).
- ⁶ U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10(7), 496 (1971).
- ⁷ a/ Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.* 39(12), 1612 (1974), b/ Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *ibid.* 39(12), 1615 (1974).
- ⁸ C.B.C. Boyce, J.S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* 4547 (1960).
- ⁹ K.H. Baggaley, S.G. Brooks, J. Green, B.T. Redman, *J. Chem. Soc. (C)* 2671 (1971).
- ¹⁰ Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.* 38(19), 3239 (1973).
- ¹¹ G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, *Angew. Chemie* 87, 413 (1975).
- ¹² C.B.C. Boyce, J.S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* 2022 (1959).
- ¹³ H. Smith, G.A. Hughes, *Chem. and Ind.* 1022 (1960).
- ¹⁴ D.J. Crispin, J.S. Whitehurst, *Proc. Chem. Soc.* 356 (1962).
- ¹⁵ D.J. Crispin, A.E. Vanstone, J.S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.*

- C 10 (1970).
- ¹⁶ M.R. Uskoković, J. Iacobelli, R. Philion, T. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4538 (1966).
- ¹⁷ Z.G. Hajos, R.A. Micheli, D.R. Parrish, E.P. Oliveto, *J. Org. Chem.* **32**, 3008 (1967).
- ¹⁸ Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.* **38**(19), 3244 (1973).
- ¹⁹ O.J. Fedorova, G.C. Grinenko, *Zh. Obshch. Khim.* **40**, 690 (1970).
- ²⁰ U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **109**, 2948 (1976).
- ²¹ U. Eder, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, A. Seeger, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **110**, 3167 (1977).
- ²² U. Eder, *J. Steroid Biochem.* **11**, 55 (1979).
- ²³ Z.-Y. Cai, Y. Ni, J.-K. Sun, X.-D. Yu, Y.-Q. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1277 (1985).
- ²⁴ G. Zomer, H. Wynberg, N.M. Drayer, *Steroids* **44**(4), 283 (1984).
- ²⁵ G. Zomer, H. Wynberg, N.M. Drayer, *ibid.*, **44**, 293 (1984).
- ²⁶ R.A. Micheli, Z.G. Hajos, N. Cohen, D.R. Parrish, L.A. Portland, W. Sciamanna, M.A. Scott, P.A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **40**(6), 675 (1975).
- ²⁷ N. Cohen, B.L. Banner, W.F. Eichel, D.R. Parrish, G. Saucy, *ibid.* **40**(6), 681 (1975).
- ²⁸ T. Kametani, H. Matsumoto, H. Nemoto, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6218 (1978).
- ²⁹ T. Kametani, M. Aizawa, H. Nemoto, *Tetrahedron* **37**, 2547 (1981).
- ³⁰ a/ P.M. Wovkulich, F. Barcelos, A.D. Batcho, J.F. Sereno, E.G. Baggiolini, B.M. Hennessy, M.R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2945 (1982), b/ P.M. Wovkulich, F. Barcelos, A.D. Batcho, J.F. Sereno, E.G. Baggiolini, B.M. Hennessy, M.R. Uskoković, *Tetrahedron* **40**, 2283 (1984).
- ³¹ H.H. Inhoffen, G. Quinkert, S. Schütz, G. Friedrich, E. Tober, *Chem. Ber.* **91**, 781 (1958).
- ³² B. Lythgoe, D.A. Roberts, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2608 (1977).
- ³³ E.G. Baggiolini, J.A. Iacobelli, B.M. Hennessy, A.D. Batcho, J.F. Sereno, M.R. Uskoković, *J. Org. Chem.* **51**, 3098 (1986).

- ³⁴ U. Eder, G. Cleve, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, A. Fürst, W. Meier, *Chem. Ber.* 113, 2249 (1980).
- ³⁵ B. Nassim, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2337 (1983).
- ³⁶ Y. Li, B. Nassim, P. Crabbé, *ibid.* 2349 (1983).
- ³⁷ Y. Ding, B. Nassim, P. Crabbé, *ibid.* 2353 (1983).
- ³⁸ G. Sauer, K. Junghans, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, G. Cleve, G.-A. Hoyer, *Liebigs Ann. Chem.* 431 (1982).
- ³⁹ G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, G.-A. Hoyer, *ibid.* 448 (1982).
- ⁴⁰ G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, D. Rosenberg, *ibid.* 459 (1982).
- ⁴¹ H. Nemoto, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* 51, 5311 (1986).
- ⁴² W. Oppolzer, *Synthesis* 793 (1978).
- ⁴³ W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* 61, 1945 (1978).
- ⁴⁴ W. Oppolzer, D.A. Roberts, *Helv. Chim. Acta* 63, 1703 (1980).
- ⁴⁵ K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* 45, 1463 (1980).
- ⁴⁶ J. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 476 (1981).
- ⁴⁷ G.H. Posner, J.P. Mallamo, M. Hulce, L.L. Frye, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4180 (1982).
- ⁴⁸ P.A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* 41, 1485 (1976).
- ⁴⁹ E.E. van Tamelen, J.R. Hwu, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 2490 (1983).
- ⁵⁰ J.R. Hwu, E.J. Leopold, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 721 (1984).
- ⁵¹ T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* 51, 537 (1986).
- ⁵² T. Tsuda, T. Kawamoto, Y. Kumamoto, T. Saegusa, *Synth. Commun.* 16(6), 639 (1986).
- ⁵³ T. Tsuda, H. Satomi, T. Hayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* 52, 439 (1987).

- ⁵⁴ O.N. Minajlova, V.M. Rzheznikov, K.K Pivnitskii, *Zh. Obshch. Khim.* **49**, 2633 (1979).
- ⁵⁵ K. Tsuda, S. Nosae, J. Okada, *J. Org. Chem.* **28**, 789 (1963).
- ⁵⁶ N. Cohen, B.L. Banner, J.F. Blount, M. Tsai, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **38**, 3229 (1973).



B. Ond. 167/88

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.167/88



8000000098256