

Grażyna Groszek

BADANIA SYNTETYCZNE W DZIEDZINIE KARDIOTONICZNYCH
ZWIĄZKÓW STEROIDOWYCH

A-21-6

K-c-127

K-c-133

K-d-134

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

Warszawa, 1988

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.171/88



80000000098478



B. Org. 171/88

Praca wykonana
w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
w latach 1984-1988

Praca ta powstała pod kierunkiem
Profesora dra hab. Jerzego WICHY,
któremu pragnę podziękować za
wskazanie tematu i wszechstronną
pomoc przy wykonywaniu badań
i ich opracowaniu.

Wyrażam również podziękowanie
dr Elżbiecie Baranowskiej za
pomoc udzieloną w trakcie
opracowania widm spektrometrii
masowej.

Dedykuję mojej Mamie

ęść wyników niniejszej pracy zostało opublikowane w następujących czasopiśmiech:

G. Groszek, M.M. Kabat, A. Kurek, M. Macnyk, J. Micha,
Bull.Pol.Ac.Sc.Chem., 1985, 34, 305

G. Groszek, M.M. Kabat, A. Kurek, M. Macnyk, J. Micha,
Bull.Pol.Ac.Sc.Chem., 1986, 34, 313

<u>SPIS TREŚCI</u>	str.
I. WSTĘP	1
II. CZĘŚĆ LITERATUROWA	10
Zastosowanie wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowa- nia w syntezie związków naturalnych	10
III. BADANIA WŁASNE	35
III.1. Opracowanie metody wprowadzania podwójnego wiązania 15-16 do pochodnych 17-oksoandrostanu	35
III.2. Wprowadzanie grupy hydroksylowej w położenie 14 β układu 17-oksoandrostanu	43
III.3. Synteza 14-hydroksy, 3 β -metoksy-5 α , 14 β -androst- -16-enu /22/	56
III.4. Wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie układu homoallilowego w pierścieniu D androstanu	58
III.5. Reduktywne usunięcie podstawnika tiofenylowego w związku 26	72
III.6. Redukcja układu gemdikarboalkoksycyklopropanu 25 i układu malonianowego w związku 26	80
III.7. Otrzymanie 20 β -formylo, 14 β -hydroksy, 3 β -metoksy- -5 α -pregn-20/22/-enu /41/	88
III.8. Synteza 3-O-metylouzarigeniny /47/	94
III.9. Syntezy wybranych pochodnych 14 β -hydroksy-5 β - -androstanu	99
III.10. Analiza widm masowych związków przejściowych w syntezie uzarigeniny 47	107
IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	118
V. PODSUMOWANIE	165
VI. LITERATURA	170

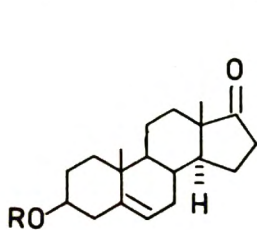
Wykaz użytych w tekście skrótów:

- Ac - acetyl
AIBN - azobisisobutyronitryl
Ac₂O - bezwodnik octowy
n-Bu - n-butyl
Bz - benzyl
Cu/acac/₂ - acetyloacetonian miedziowy
DHP - dihydropiran
DIBAH - wodorek diizobutyloglinowy
DMSO - dimetylosulfotlenek
Et - etyl
HMPA - triamid heksametylofosforowy
LDA - litu diizopropylamidek
MCPBA - kwas m-chloronadbenzoesowy
Me - metyl
MEM - metoksyetyl
Ni Ra - nikiel Raneya
Ph - fenyl
PPTS - p-toluenosulfonian pirydynowy
i-Pr - izpropyl
Py - pirydyna
THP - ugrupowanie tetrahydropiranylowe
p-TsN₃ - azydek p-toluenosulfonowy
p-TSA - kwas p-toluenosulfonowy
THF - tetrahydrofuran

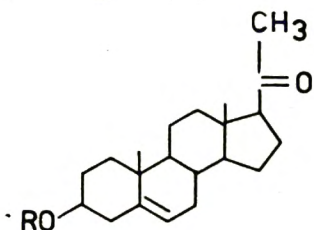
I. WSTĘP. ZAKRES I CEL PRACY

Jednym z głównych problemów syntez związków naturalnych o szkielecie alifatycznym lub alicyklicznym jest diastereo-selektywne tworzenie wiązania węgiel-węgiel. W oparciu o istniejące w cząsteczce centrum chiralne należy stereoselektywnie utworzyć inne centra o konfiguracji wyznaczonej strukturą związku docelowego. Poszukiwania metod diastereoselektywnego prowadzenia reakcji i określenie prawidłowości rządzących nimi, łączy się z historią badań nad syntezą triterpenów i steroidów. W ciągu wielu lat poznano reakcje, pozwalające na otrzymanie potrzebnych w lecznictwie związków wychodząc z kilku tanich i ogólnie dostępnych surowców takich, jak:

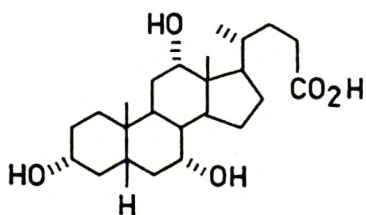
- pochodne androstanu I /otrzymywane z sitosteroli/,
- pochodne pregnanu II /otrzymywane z diosgeniny i innych sapogenin/,
- pochodne cholanu III /otrzymywane z kwasów cholowych/.



I

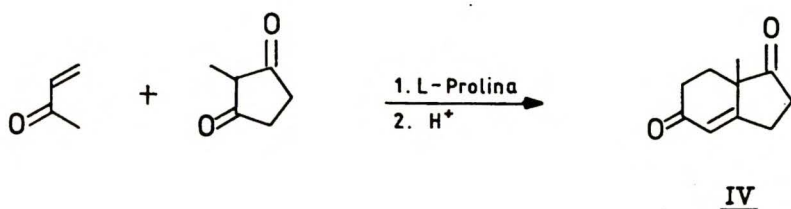


II



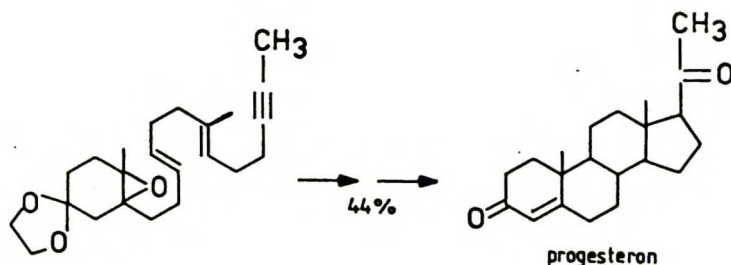
III

Z drugiej strony opracowano metody syntezy totalnej, między innymi, wychodzące z indenonu IV, otrzymywanego w postaci optycznie czynnej w drodze kondensacji metylocyklopendionu i metylowinyloketonu wobec L-proliny¹ /schemat I-1/.



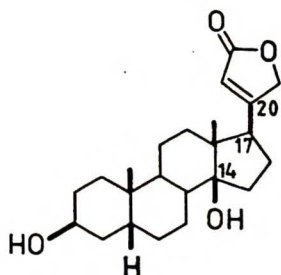
Schemat I-1

Osiągnięciem ostatniego okresu była synteza układów steroidowych i terpenowych² z nienasyconych związków łańcuchowych z zastosowaniem cyklizacji podobnej do enzymatycznej cyklizacji skwalenu³ /tak zwana reakcja biomimetyczna/. W metodzie tej, zaczynając od związku optycznie czynnego z jednym centrum chiralnym, praktycznie z całkowitą stereoselektywnością otrzymuje się związek zawierający sześć i więcej centrów chiralnych, jak pokazano na przykładzie syntezy progesteronu /schemat I-2/.

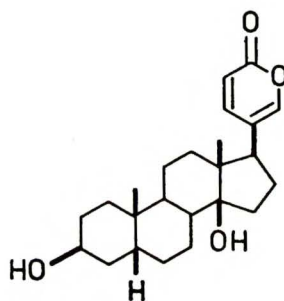


Schemat I-2

Na tle wielkich osiągnięć i różnorodności metod syntezy hormonów steroidowych, ubogo przedstawiają się metody syntezy kardenolidów i bufadienolidów. Związki te, na przykład digitoksygenina V z grupy kardenolidów i bufalina VI z grupy bufadienolidów, są interesujące ze względu na czynność kardiotoniczną, jak również ze względu na ich funkcję w organizmach młecznych /w pracy rozpatrują aglikony, a związki naturalne są przeważnie glikozydami/.

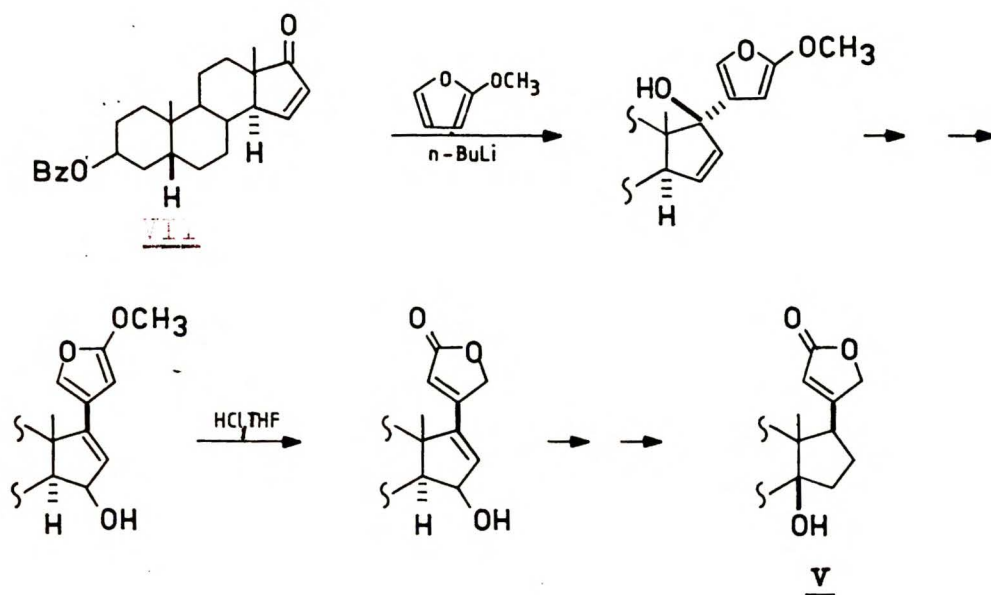


V



VI

Mimo że badania nad synteza tej grupy rozpoczęto w latach czterdziestych, dysponujemy obecnie tylko kilkoma rozwiązaniami metodologicznymi "dobudowy" układu heterocyklicznego do układu androstanu lub pregnanu. W przypadku nas szczególnie interesującym, dobudowy układu heterocyklicznego do androstanu, powstaje problem diastereoselektywnego tworzenia wiązania C₁₇-C₂₀, a także wprowadzenia grupy hydroksylowej w położenie 14 od strony β . Znakomitą syntezę digitoksygeniny V opracowali prof. Wiesner i współpracownicy⁴, korzystając, między innymi, z prac zespołów Sondheimera⁵ i Ruzicki⁶. Jako substrat autorzy zastosowali pochodną 4 α -H-17-oksoandrostanu VII /schemat I-3/.



Schemat I-3

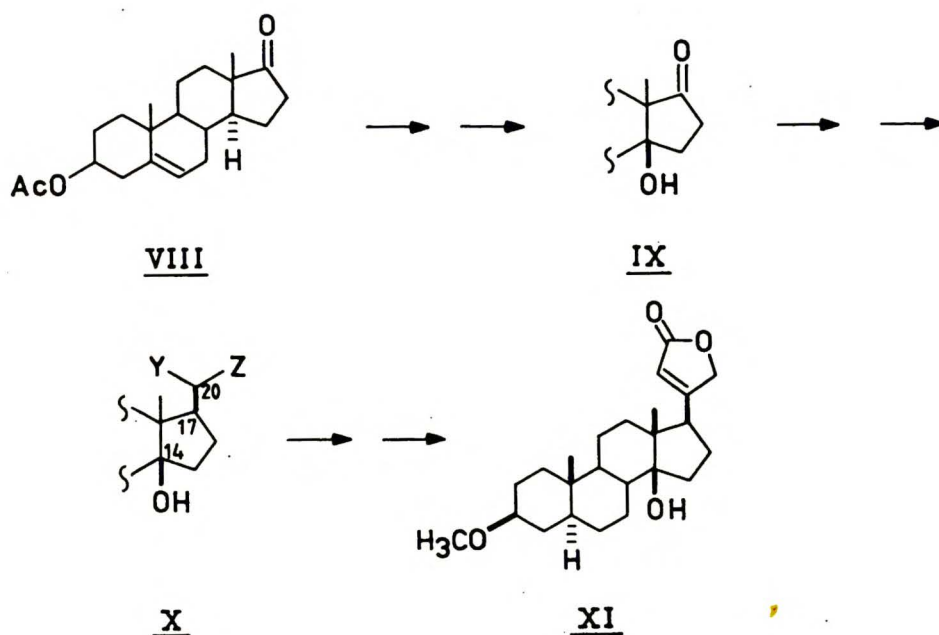
Ze względów stereochemicznych, o których wspomnę dalej, w syntezie tej najpierw wprowadza się w położenie 17β podstawnik heterocykliczny /lub jego ekwiwalent/, a w ostatnich etapach syntezy wprowadza się grupę hydroksylową w położenie 14β .

Dotąd nie próbowano odwrotnej kolejności funkcjonalizacji układu androstanu, a mianowicie, najpierw wprowadzenia grupy hydroksylowej w położenie 14β , a potem odpowiedniego podstawnika w położenie 17β . Taka właśnie "odwrócona" kolejność wydawała się interesująca z następujących względów: 1/ postęp w dziedzinie metod syntezy, dokonywany się w ostatnich latach, skłania do rozważenia niektórych tak zwanych "starych" problemów chemii steroidów i poszukiwania no-

wych ich rozwiązań; obecnie dysponujemy ogólnymi metodami, które pozwalają na realizację takiego planu,

- 2/ wczesne wprowadzenie grupy hydroksylowej pozwoliłoby na otrzymanie i zbadanie czynności biologicznej szeregu pochodnych 14β -OH androstanów; aczkolwiek kardenolidy stosowane są w lecznictwie od dawna i na wielką skalę, czynność niektórych zupełnie prostych pochodnych androstanu, noszących cechy kardenolidów, do niedawna była zupełnie nieznana,
- 3/ niektóre produkty syntezy totalnej, na przykład Torgova⁷, dają 14β -OH-17-ketony, które można by bezpośrednio wykorzystać do otrzymania kardenolidów mających znaczenie handlowe.

Dobudowanie pierścienia butenolidowego, właściwego dla kardenolidu, do układu 17-oksoandrostanu mogłoby przebiegać według niżej nakreślonego ogólnego planu /schemat I-4/;



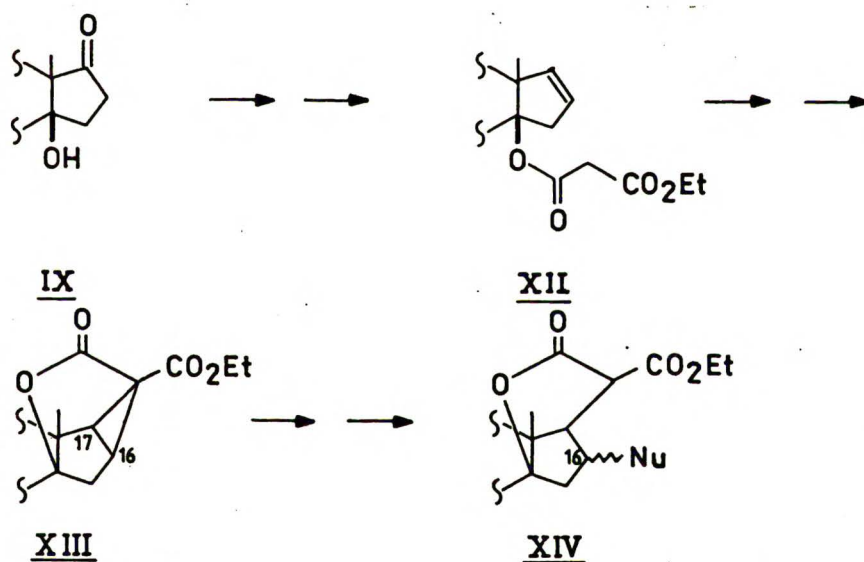
Schemat I-4

Octan 3 β -hydroksy-androst-5-en-17-on /VIII/, który wy-
brałam jako podstawowy surowiec, należało przekształcić w
4 β -OH, 17-okso pochodną IX. Ten /IX/, kluczowy związek
pośredni, posłużyć miał do otrzymania pochodnej X. Związek
miałby wiązanie C₁₇-C₂₀ w konfiguracji cis do wiązania
14-O oraz takie grupy funkcyjne w położeniu przy C₂₀ /Y,Z/,
które pozwolą na stosunkowo prostą konstrukcję pierścienia
stertenolidowego.

Realizacja tego planu wymagała rozwiązania kilku zagad-
nień. Główne z nich to:

- / wprowadzenie grupy hydroksylowej w położenie 14 β według
metod opisanych w momencie rozpoczynania pracy było znane,
ale stanowczo zbyt mało wydajne; wybierając związek IX
jako główny produkt przejściowy, należało podwyższyć wy-
dajność transformacji VIII \rightarrow IX,
- / zagadnienie konstrukcji wiązania C₁₇-C₂₀ od strony β na-
leżało rozwiązać w odmienny sposób niż to wykonywano do-
tychczas. Wszelkie addycje odczynnika metaloorganicznego
do grupy ketonowej w związku IX /cis złącze pierścieni
C/D/ przebiegają od strony mniej osłanianej, to jest od
strony β . To samo dotyczy addycji do wiązania podwójnego
w pozycji 16-17 lub 17-20. Z tego względu, w cyklu synte-
zy, nie mogłam stosować wodorowania wiązania podwójnego
w wymienionych pozycjach /przyłączenie cząsteczki wodoru
następuje od strony β , zatem wiązanie C₁₇-C₂₀ usytuowa-
ne będzie od strony α /.

Grupę hydroksylową w położeniu 14β można jednak wykorzystać do uzyskania właściwej orientacji wiązania $C_{17}-C_{20}$. Wydawało się możliwym przekształcenie ketonu IX w związek XII, posiadający podwójne wiązanie w położeniu 16-17 i grupę hydroksylową 14β zestryfikowaną malonianem. Taka pochodna XII może być wykorzystana do przeprowadzenia wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, a nowe centra chiralne $/C_{16}, C_{17}/$ zostaną utworzone diastereoselektywnie - związek XIII /schemat I-5/.



Schemat I-5

Wysoka reaktywność chemiczna układu gemdakarboalkoksycyklopropanowego w związku XIII stwarzała możliwość pomyslniej kontynuacji syntezy produktu końcowego - kardenolidu XI. W pochodnej XIII atom węgla 16 jest wyraźnie mniej osłaniany niż atom węgla 17 i można przypuszczać, że na tym atomie węgla $/C_{16}/$ nastąpi regioselektywnie addycja odpowiedniego nukleofila. Wówczas nastąpiłoby utworzenie wiązania $C_{17}-C_{20}$

w orientacji β , a podstawniki karboalkoksyłowe /X,Z/ atomu C_{20} pełniłyby funkcję prekursora pierścienia heterocyklicznego - pochodna XIV.

Chociaż w literaturze opisano przykłady skutecznych syntez stosujących podobne do wyżej nakreślonego planu reakcję wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania, można było się spodziewać, że urzeczywistnienie transformacji IX→XII→XIII wymagać będzie pracy z zakresu metodyki.

Wydawało mi się, że przekształcenie pochodnej malonianowej XIV w układ kardenolidu XI jest stosunkowo proste, mimo że nie natrafiłam na opis analogicznych przemian.

W niniejszej pracy zrealizowałam syntezę kardenolidu XI według nakreślonego wyżej planu. Niektóre ze stosowanych przeze mnie reakcji zachodziły w sposób odmienny, niż można się było spodziewać na podstawie danych literaturowych. W rezultacie prowadziłam systematyczne badania nad rozwiązaniem postawionych wyżej zagadnień; usprawniłam metodę syntezy związku IX, opracowałam metodę wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania /XII→XIII/ i otwierania pierścienia cyklopropanowego w pochodnej XIII. Ten ostatni wymieniony proces zachodził regio- i stereoselektywnie. W rezultacie wychodząc z 3β -acetoksy-androst-5-en-17-onu, zsyntezowałam 3-O-metylouzarigeninę.

Dysponując opracowaną metodą syntezy pochodnych typu IX, otrzymałam kilka nieznanych pochodnych 14β -OH-androstanu z przeznaczeniem do badań nad zależnością struktura-czynność.

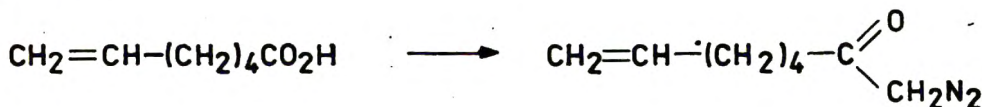
Ponieważ kluczowym dla opracowanej przeze mnie syntezy jest wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie, zagadnienie to okładnie omawiam w przeglądzie literaturowym.

II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

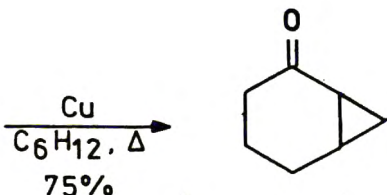
Zastosowanie wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania w syntezie związków naturalnych

Wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie alkenów znalazło szerokie zastosowanie w syntezie związków naturalnych, o czym obszernie informują artykuły monograficzne Heathcocka⁸ z 1973 roku oraz Burke i Grieco⁹ z 1979 r. Mechanistyczne, jak również stereochemiczne, aspekty tworzenia wiązania węgiel-węgiel, tą metodą były badane i wyczerpująco przedstawione w artykułach przeglądowych. W tym rozdziale krótko omówię pionierskie prace Stork'a¹⁰, Corey'a¹¹ i Tabera¹², które zostały uwzględnione w jednym z wymienionych przeglądów, a głównie skoncentruję się na publikacjach z ostatnich lat /1979-88/, które dotąd nie były ujęte w monografii.

W 1961 roku Stork i Ficini¹⁰ opublikowali syntezę bicyklo /4.1.0/heptanonu-2/XVI/ stosując po raz pierwszy wewnątrzcząsteczkową reakcję nienasyconego diazoketonu XV /schemat II-1/.



XV

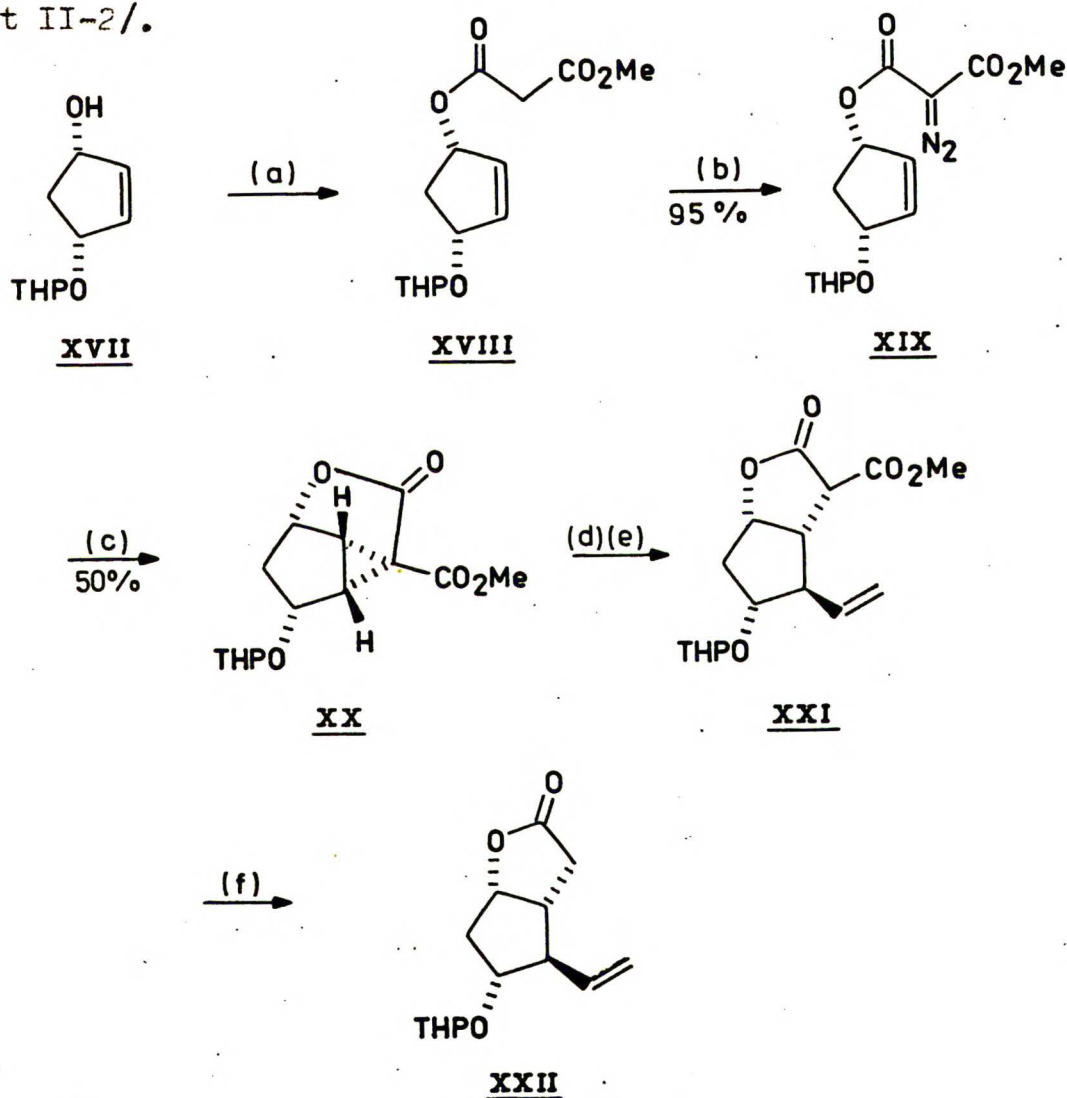


XVI

Schemat II-1

Ogrzewanie diazoketonu XV wobec pyłu miedzi w temperaturze wrzenia cykloheksanu przez 11 godz. prowadziło do otrzymania związku bicyklicznego XVI z wydajnością 75%.

Zainteresowanie syntezą prostaglandyn i ich analogów przez grupę Corey'a¹¹ doprowadziło, między innymi, do zastosowania wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklopropanowania do stereoselektywnego tworzenia wiązania węgiel-węgiel /schemat II-2/.



Schemat II-2

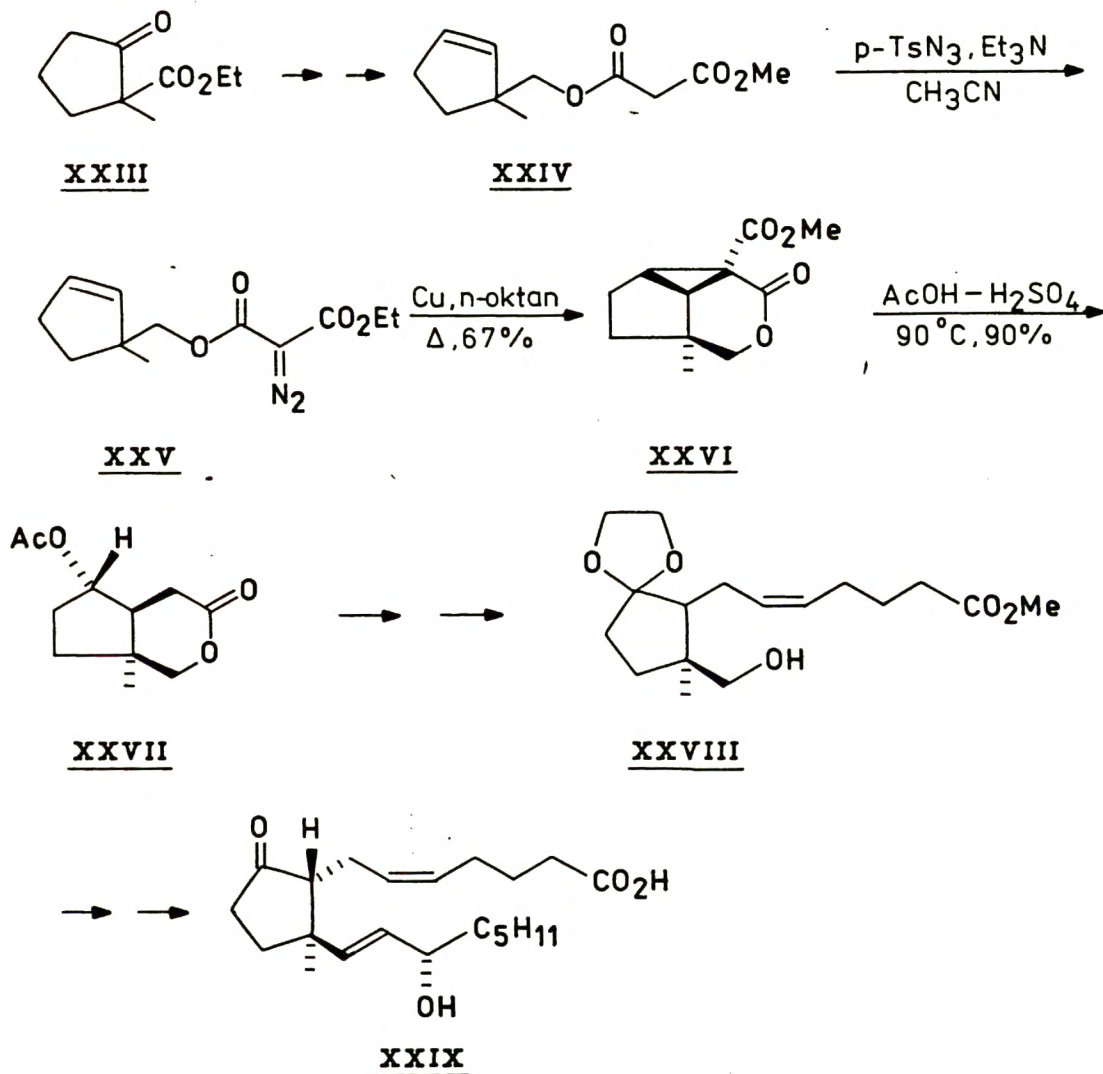
/a/ $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{COCl}$, Py; /b/ $p\text{-TsN}_3$, Et_3N , CH_3CN ; /c/ Cu, ksylen, Δ ; /d/ $\text{LiCu}/\text{CH}=\text{CH}_2/2$; /e/ NH_4Cl ; /f/ LiI , Py, Δ .

Wychodząc z alkoholu allilowego XVII, dostępnego także w postaci optycznie czynnej, przygotowano pochodną malonianową XVIII, a następnie diazoketoester XIX, który ogrzewano w ksylenie wobec proszku miedzi. Otrzymano tricykliczny laktono-ester XX /wydajność 50%/ . Nowo utworzone wiązanie węgiel-węgiel znajduje się po tej samej stronie pierścienia cyklopentanowego co wiązanie węgiel-tlen laktonu. Otwarcie nukleofilowe pierścienia cyklopropanowego w związku XX /reakcja typu Michaela/ przeprowadzono stosując diwinylo-niedziolit, a dekarbometoksyłację związku XXI prowadzono metodą Taschnera i Lieberka¹³ /pirydyna, jodek litu/. Otrzymano prekursor PGF_{2α} -lakton XXII /wydajność 37%/.

Pochodną diazową XIX otrzymano metodą opracowaną przez grupę Regitza¹⁴, to jest w reakcji związków posiadających aktywną grupę metylenową z p-TsN₃ w obecności zasady. Dla β-ketoestrów stosuje się najczęściej trietyloaminę jako zasadę. Jako rozpuszczalnik używa się acetonitrylu. Reakcja ta znalazła szerokie zastosowanie również w innych niżej omówionych pracach.

Nakamura i Sakai¹⁵ opublikowali syntezę 11-deoksy-12α-metylo-prostaglandyny E₂ /XXIX/, wychodzącą z łatwo dostępnego 2-karboetoksy-2-metylocyklopentanonu /XXIII/ . Kluczowymi reakcjami w tej syntezie były wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie i stereospecyficzne otwarcie pierścienia cyklopropanowego /schemat II-3/. Związek XXIII przekształcono w cyklu 5 przejść w pochodną malonianową XXIV a tę z kolei, ilościowo w diazoketoester

XXV. Termoliza związku XXV wobec miedzi w n-oktanie prowadziła do otrzymania tricyklicznego laktono-estru XXVI /wydajność 67%/.



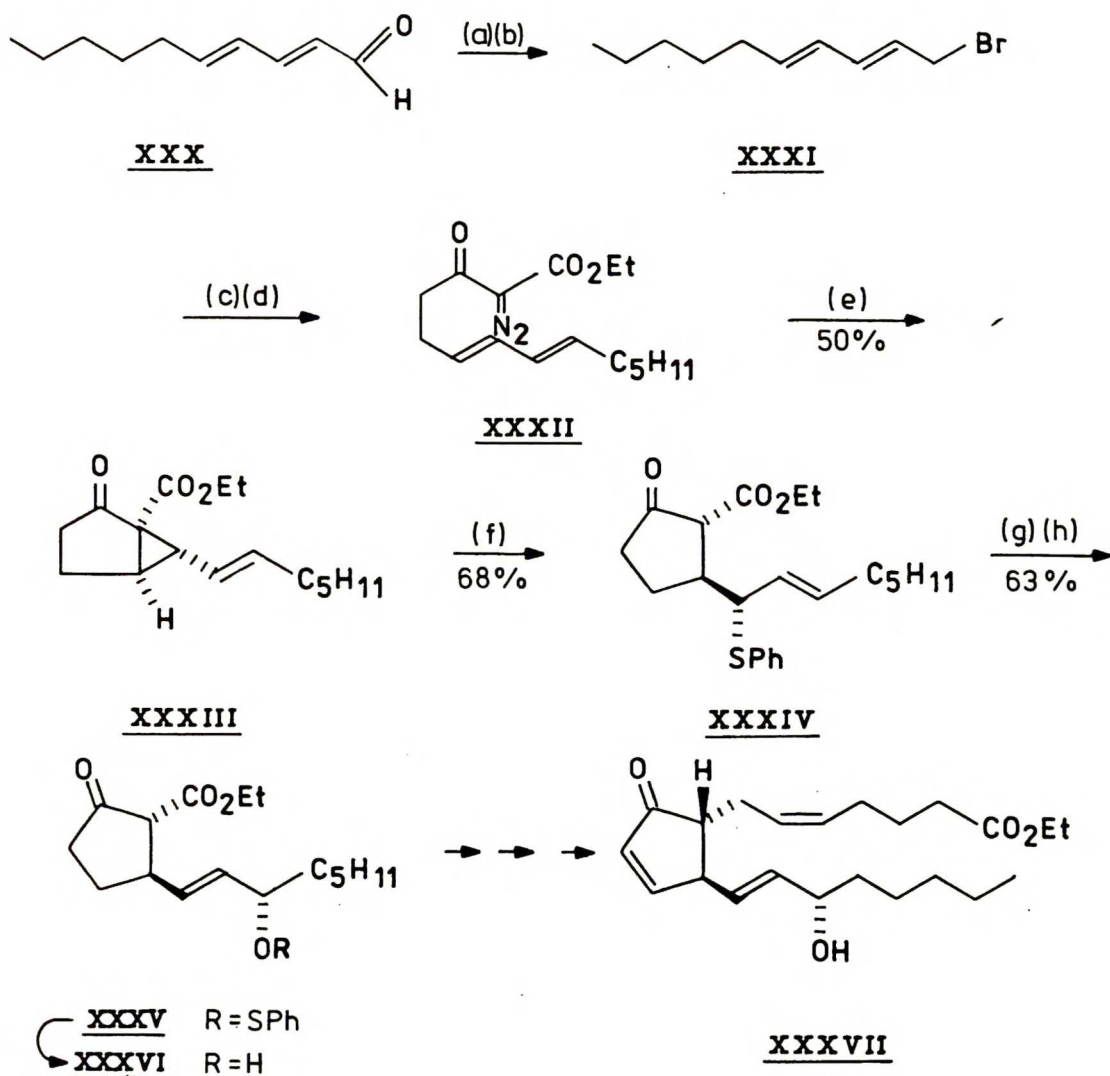
Schemat II-3

Ogrzewanie związku XXVI w mieszaninie kwas octowy:kwas siarkowy /40:1/ w temperaturze 90°C w ciągu 3 godz., dało produkt regioselektywnego otwarcia pierścienia cyklopropanowego i przyłączenia anionu octanowego - związek XXVII /wydajność



0%/. Laktoneocetan XXVII dalej przekształcono w cyklu 11 etapów w końcowy produkt XXIX.

Taber¹² w pracy dotyczącej syntezy prostaglandyny A₂ XXXVII/ z trans,trans-2,4-dekadienu /XXX// produktu ubocznego w przemyśle spożywczym/, również stosuje pochodne cylopropanowe do stereoselektywnego tworzenia wiązania węgiel-węgiel /schemat II-4/.



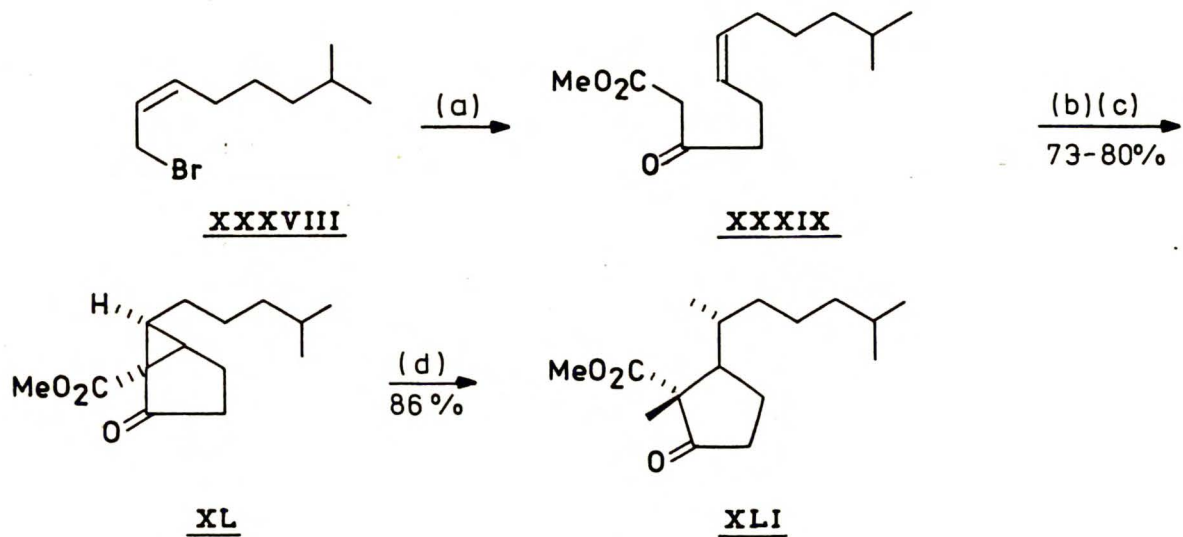
Schemat II-4

/a/ LiAlH₄; /b/ PBr₃, CaH₂; /c/ CH₃COCH₂CO₂Et, NaH, BuLi;
 /d/ p-TsN₃, Et₃N, CH₃CN; /e/ Cu, toluen, Δ; /f/ PhSH, t-BuOK;
 /g/ MCPBA; /h/ MeO/₃P, MeOH, Δ.

Aldehyd XXX przekształcono w bromek allilowy XXXI, który alkilowano acetoctanem etylu do β -ketoestru, a ten ostatni, w reakcji z p-TsN₃, dał pochodną XXXII. Cyklizację związku diazowego XXXII prowadzono w omawianych wcześniej warunkach /str. 11/, otrzymano bicykliczny ketoester XXXIII. Otwarcie pierścienia cyklopropanowego prowadzono tiofenolanem potasu i przebiegało ono stereospecyficznie do związku XXXIV /wydajność 68%/. Następnie, utlenianie ciarczku XXXIV do sulfotlenku, sigmatropowe przegrupowanie tego ostatniego związku do sulfenianu XXXV i hydroliza w obecności trimetylofosforynu, prowadziły do alkoholu XXXVI. W ten sposób układ cyklopropanu XXXIII został pośrednio wykorzystany do utworzenia allilowego alkoholu XXXVI o zamierzonej konfiguracji. W dalszych 3 etapach, których nie komentuję, otrzymano ester etylowy FGA₂ /XXXVII/.

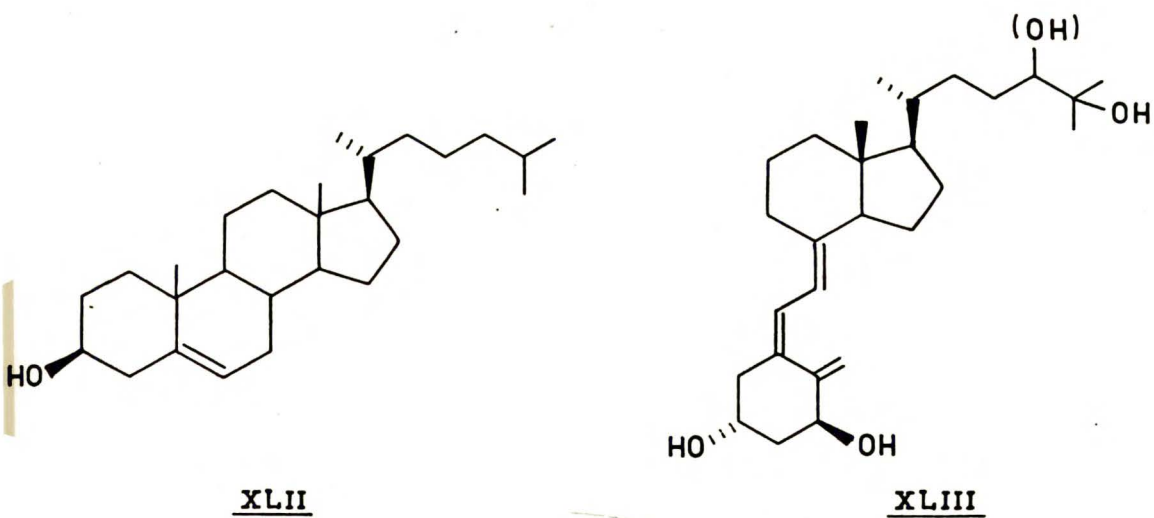
Trost i współautorzy¹⁶ opisali syntezę związku terpenowego XLI, zawierającego łańcuch boczny C₈, z zastosowaniem cyklopropanowego związku XL i jego stereospecyficznego otwarcia litomiedzianem metylu /schemat II-5/. Pochodna XLI może być użyta w totalnej syntezie cholesterolu /YLII/ i jej pochodnych, metabolitu Vit. D YLIII i innych.

W metodzie tej imponuje pomysłowość zastosowania znanych i omówionych w tym rozdziale reakcji.



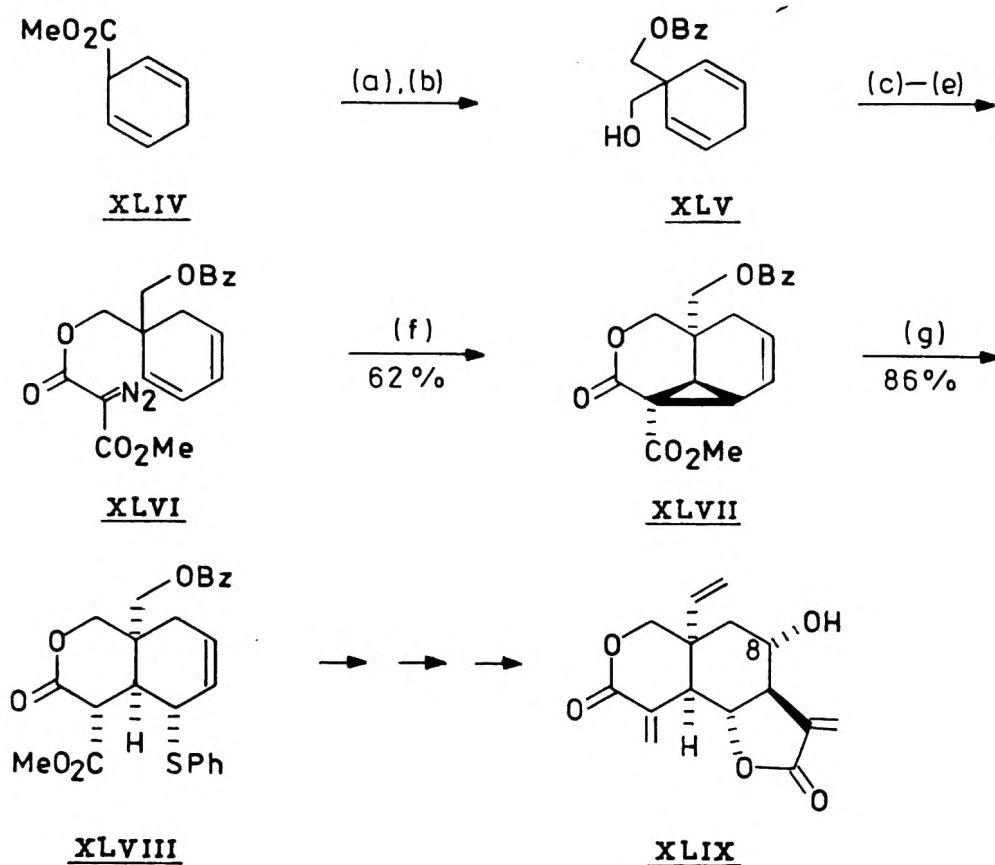
Schemat II-5

/a/ $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, BuLi, NaH; /b/ p-TsN₃, Et₃N, CH₃CN;
/c/ Cu, toluen, Δ ; /d/ $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$.



W latach 1979-88 pojawiło się szereg nowych prac stożących wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie do syntezy związków naturalnych z grupy terpenów.

Vandewalle i współautorzy¹⁷ opublikowali totalną syntezę racemicznego wernolepinu /XLIX/. Fragment syntezy, przedstawiający utworzenie przejściowego związku cyklopropanowego i następnie jego otwarcie, przedstawiam poniżej /schemat I-6/.

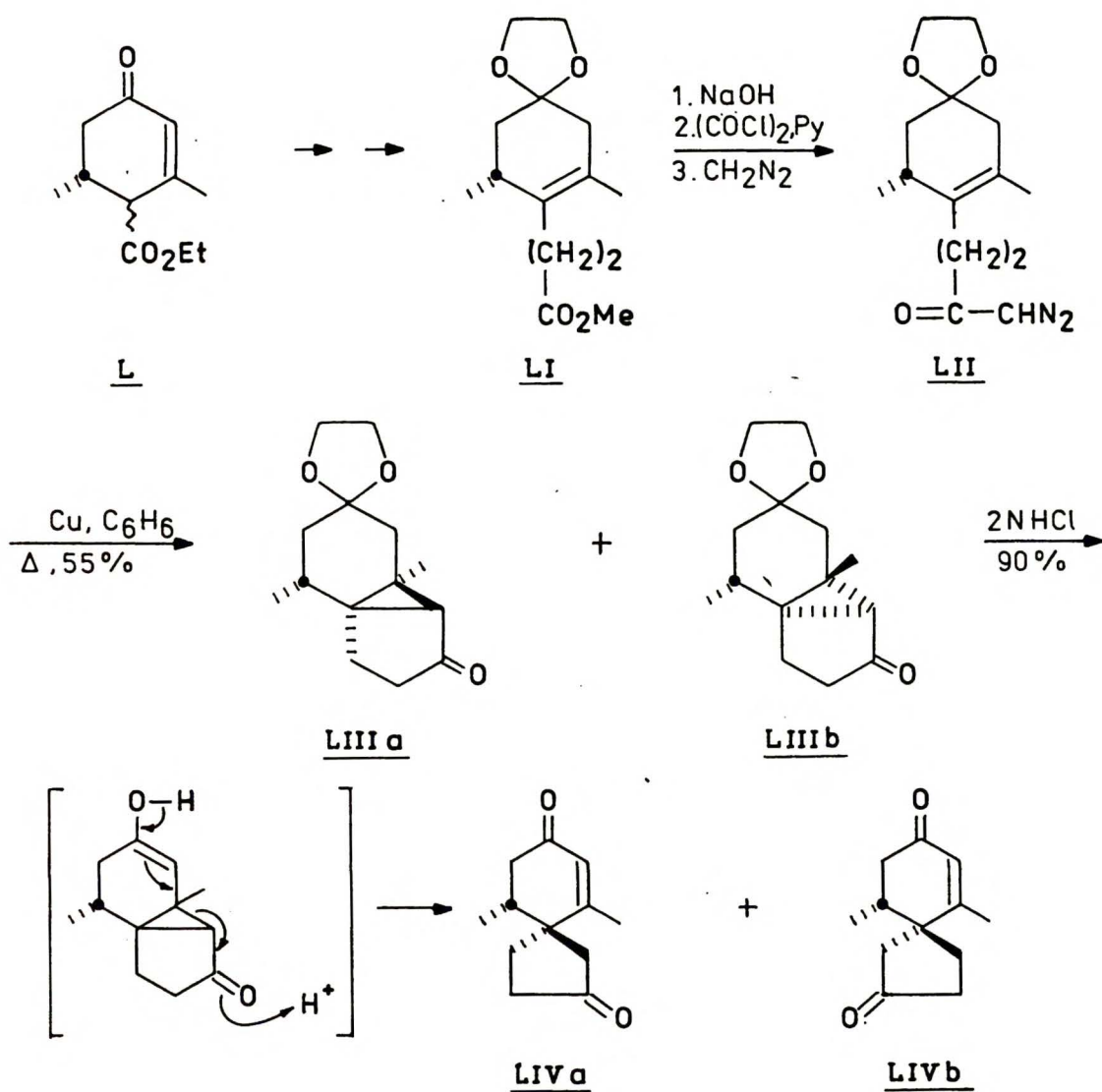


Schemat II-6

a/ LDA, ClCH₂COCH₂Ph, THF-HMPA; /b/ LiAlH₄, Et₂O; /c/ t-BuOK, MSO; /d/ ClCOCH₂CO₂CH₃, Py, Et₂O; /e/ p-TsN₃, Et₃N, CH₃CN; /f/ Cu/acac/₂, toluen, Δ; /g/ PhSNa, DMSO.

Substrat użyty w tej syntezie to kwas benzoosowy, który w dwóch etapach przekształcono w ester metylowy kwasu 2.5-cykloheksadienowy XLIV. Ten z kolei traktowano esterem chloro-metylowobenzylowym wobec LDA, a następnie redukcją ugrupowania estrowego wodorkiem litowoglinowym, doprowadziła do alkoholu XIV. Pochodną diazową XLVI otrzymano w opisany już sposób. Związek XLVI poddano działaniu $\text{Cu}/\text{acac}/_2$ /jako katalizatora/ we wrzącym toluenie i uzyskano tricykliczny laktano-ester XLVII /wydajność 62%/. Ta ostatnia reakcja przebiegała stereospecyficznie /nie opisano produktów ubocznych/, addycja karbenu nastąpiła od strony β , w wyniku tego, powstało cis złącze pierścieni sześcioczłonowych. Pierścień cyklopropanowy w związku XLVII otwierano tiofenanem sodu w DMSC, przy czym atak nukleofila $/\text{FhS}^-/$ nastąpił od strony α - otrzymano związek XLVIII /wydajność 86%/. Podstawnik tiofenylowy posłużył do wprowadzenia grupy hydroksylowej w połączenie 8 i w kilku dalszych reakcjach, których nie analizując, przekształcono pochodną XLVIII w +/- wernolepin XLIX /XLIX/.

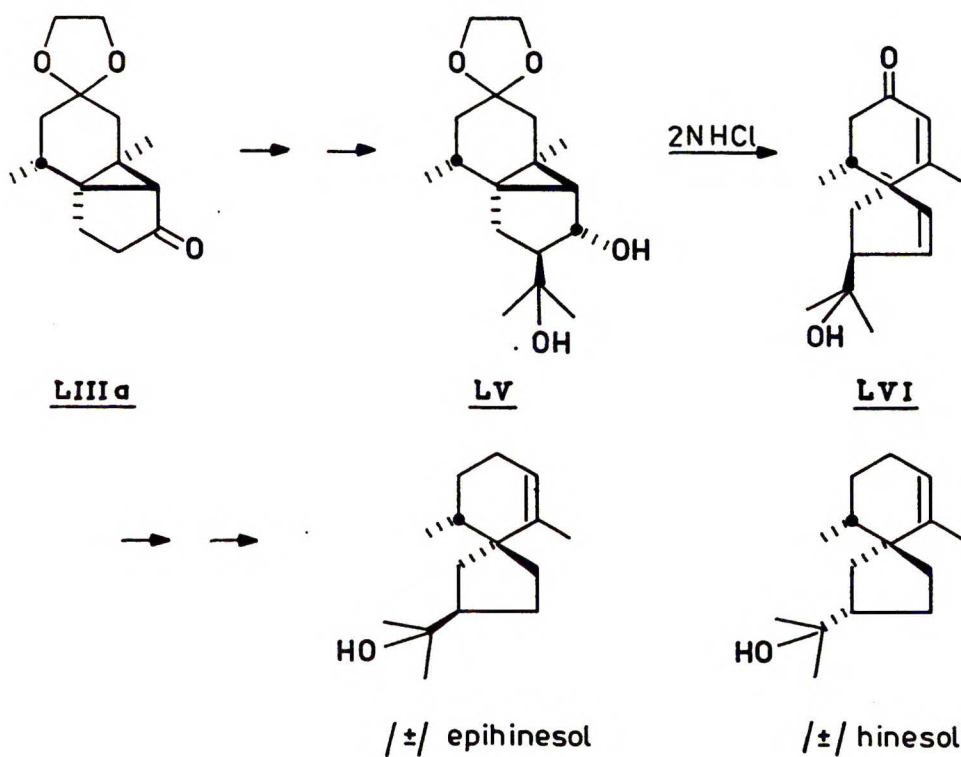
Autorzy kanadyjscy¹⁸ opisali syntezę +/- hinesolu i +/- epihinesolu z 3,5-dimetylo-4-karboestoksykloheksen-2-onu L. Ideą przewodnią tej syntezy była transformacja metalu diazoketonu LII w związek cyklopropanowy LIIa, który traktowano jako prekursor układu spiro /schemat II-7.1/.



Schemat II-7.1

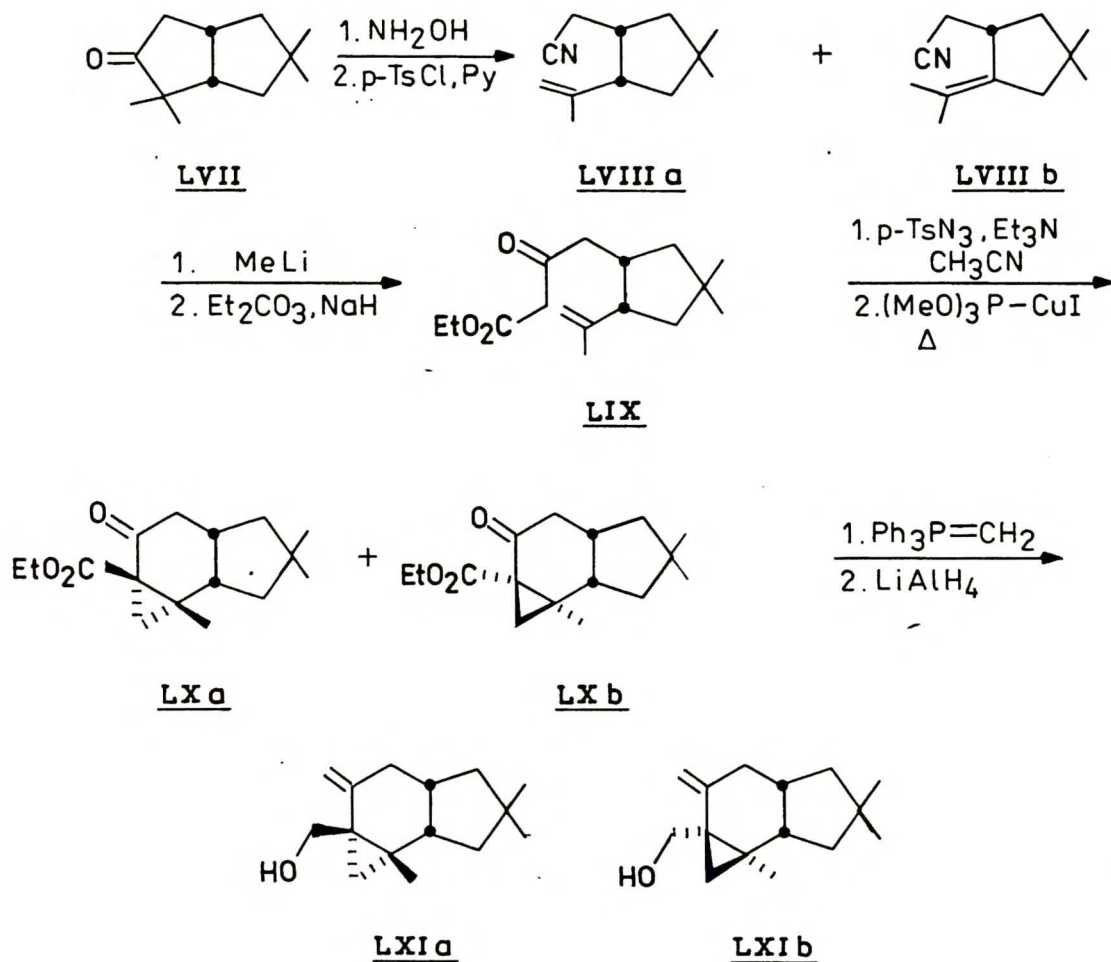
dyjściowy enon **L** w czterech etapach przekształcono w związek **LI**, a ten w diazoketon **LII**. W standardowych warunkach związek **LII** cyklizował do dwóch izomerycznych tricyklicznych ketali **LIIIa** i **LIIIb** ze znaczną przewagą pierwszego

/9:1/. Izomery te pod wpływem 2N roztworu kwasu solnego ulegały przegrupowaniu do odpowiednio spiro-bicyklicznych związków LIVa i LIVb. Stereospecyficzna reakcja otwarcia pierścienia cyklopropanowego została zastosowana do syntezy /±/hinesolu i /±/epihinesolu /schemat II-7.2/.



Schemat II-7.2

Również Nozoe i współautorzy¹⁹ w publikacji dotyczącej pochodnych marasmanu i izomarasmanu, stosują diazo-związki do uformowania rdzenia węglowego tych terpenów /schemat II-8/.



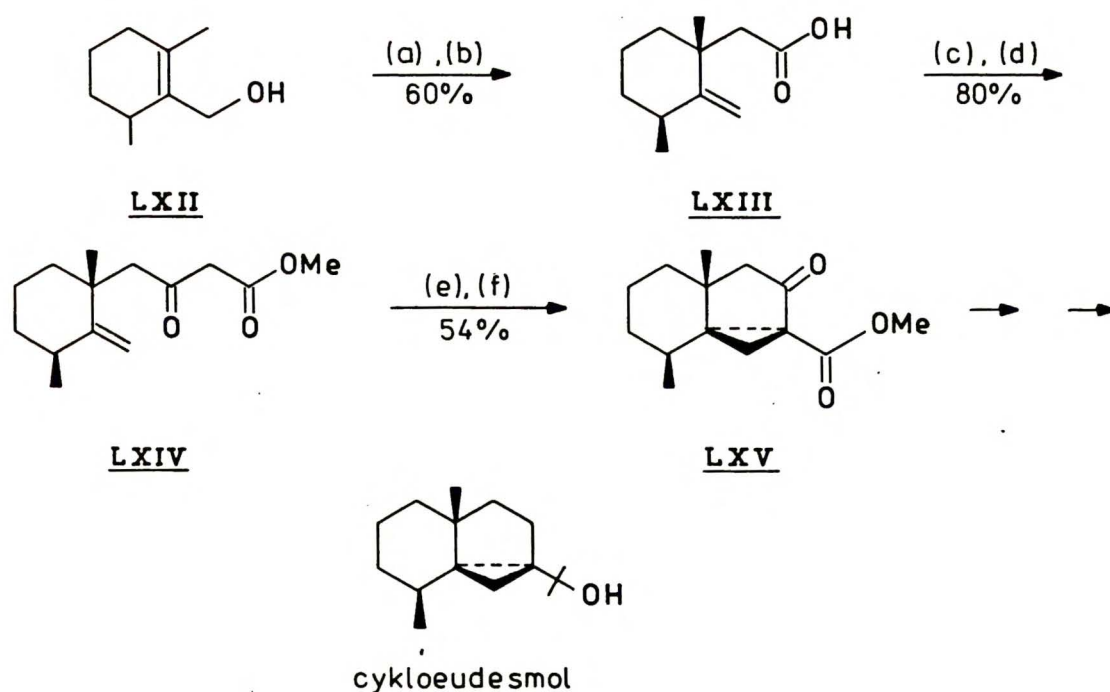
Schemat II-8

Wzrostający bicykliczny keton **LVII** przekształcono poprzez oksym i fragmentację Beckmanna w dwa izomeryczne nitryle **LVIIIa**

LVIIIb. Z nitrilu **LVIIIa** otrzymano β -ketoester **LIX** i w opisany sposób przekształcono w diazoketoester. Wewnątrzcząsteczkową reakcją cyklopropanowania prowadzono w odmiennych warunkach niż to opisano wcześniej, a mianowicie, ogrzewano pochodną diazową w toluenie wobec trimetylofosforyny i jodku miedziawego $(\text{MeO})_3\text{P-CuI}$ w temperaturze 120°C w ciągu 1.5 godz.

Otrzymano dwa izomeryczne produkty cyklizacji LXa i LXb w stosunku ilościowym 5:1. Izomery te /LXa i LXb/ rozdzielono chromatograficznie i oddzielnie, stosując kolejno reakcję Wittiga i redukcję glinowodorkiem litu /jak pokazano na schemacie II-8/, przekształcono w $\Delta^{7/13}$ -marasman-5-ol LXIb i $\Delta^{7/13}$ -izomarasman-5-ol LXIa.

Chen²⁰ opisał krótką /9 etapów/ syntezę totalną antybiotyku z grupy terpenów - cykloudesmolu. Stereospecyficzną konstrukcję układu tricyklicznego LXV przeprowadzono na drodze wewnątrzcząsteczkowej addycji ketokarbenu /powstałego z pochodnej diazowej/ do wiązania podwójnego /schemat II-9/.



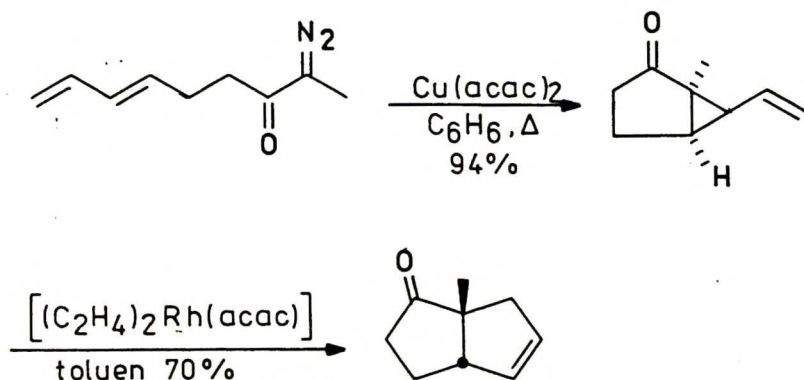
Schemat II-9

/a/ $\text{CH}_3\text{C}/\text{OEt}/_3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, Δ ; /b/ NaOH, MeOH; /c/ MeLi, Et_2O ; /d/ Me_2CO_3 , NaH; /e/ p-TsN₃, Et₃N, CH_3CN ; /f/ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Δ .

Alilowy alkohol LXII w wyniku reakcji z trietyloctoocetatem /wobec katalitycznych ilości kwasu propionowego/ i przegrupowania Cleisena oraz hydrolizy powstałego estru, przekształcono w kwas LXIII. W reakcji z metylolitem kwasu LXIII otrzymano metyleketon, który regioselektywnie metoksykarbonylowano węglanem dimetylowym wobec wodoru sodu i otrzymano związek LXIV. W standardowych warunkach przekształcono β -ketoester LXIV w pochodną diazową i poddano termicznej cyklizacji, otrzymując związek LXV. Atak węgla karbenu na wiązanie podwójne następuje od strony α , co w rezultacie prowadzi do usytuowania pierścienia cyklopropanowego w związku LXV po stronie β . Końcowy produkt - cykloeudesmol - otrzymano z 22% całkowitą wydajnością.

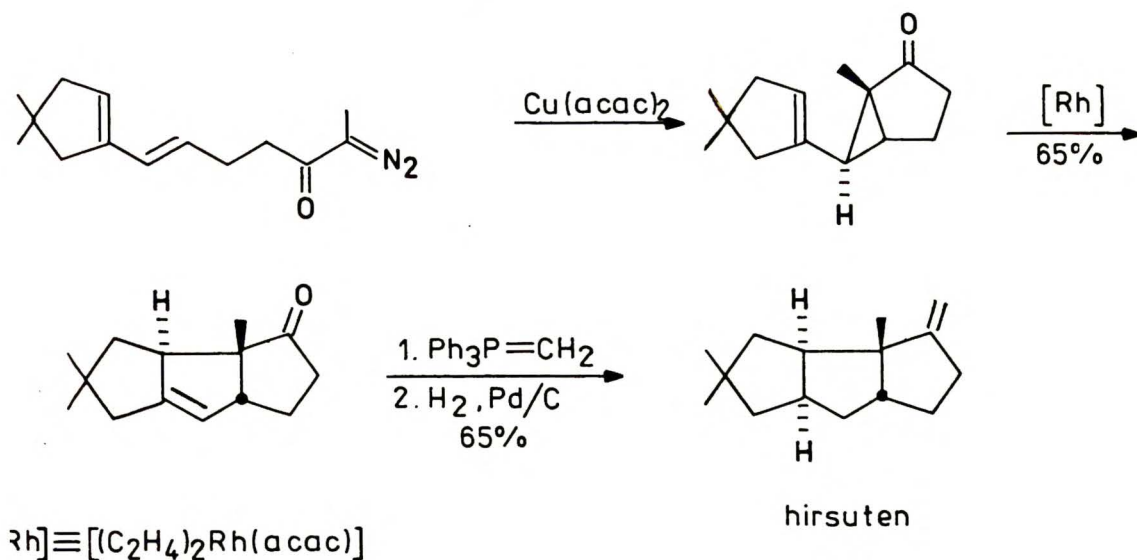
W latach 1980-83 Hudlicky i współautorzy opublikowali trzy prace wykorzystujące wewnątrzcząsteczkową addycję karbenu do układu dienowego w syntezie produktów naturalnych.

Pierwszą publikację²¹ /z 1980 r./ poświęcono metodzie annulacji acyklicznych diazoketonów do układu bicyklo- /3.3.0/ oktenonu. W addycji karbenu otrzymano związek winylocyklopropanowy, który ulega przegrupowaniu wobec katalizatora rodowego. W dwuetapowej syntezie otrzymano różne układy bicykliczne o złączeniu pierścieni cis ze stosunkowo dobrymi wydajnościami /42-58%/. Na schemacie II-10.1 przedstawiam przykład takiej transformacji.



Schemat II-10.1

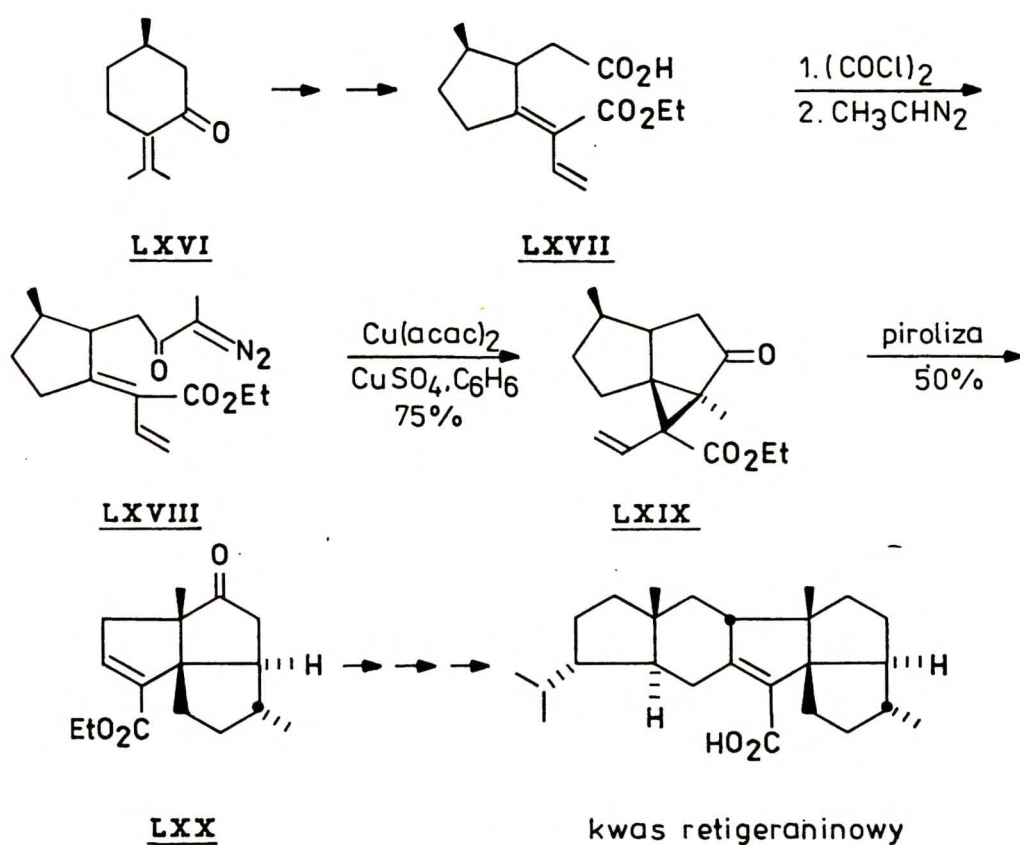
Obydwie te reakcje - cyklopropanowanie i przegrupowanie winylocyklopropanu - zastosowano do syntezy seskwiterpenu hirsutenu /schemat II-10.2/.



Schemat II-10.2

W zasadzie analogiczne przekształcenia są podstawą otrzymania innych seskwiterpenów, takich jak kwas retigeraninowy²² /schemat II-11/ i kwas +/- izokomenikowy²³ /schemat II-12/, opisane przez grupę Hudlicky'ego.

Schemat syntezy kwasu retigeraninowego:

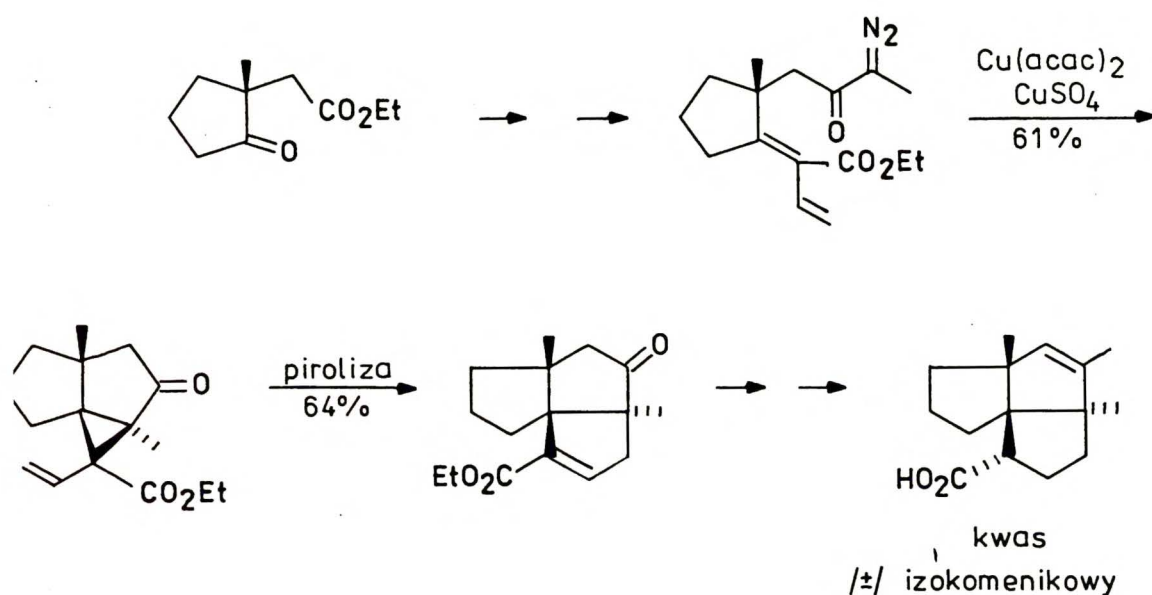


Schemat II-11

Substrat użyty w tej syntezie +/-pulegon /LXVI/ w kilku etapach przekształcono w pochodną diazową LXVIII. Związek ten w reakcji cyklopropanowania wobec siarczanu miedziowego z dodatkiem Cu/acac/₂ we wrzącym benzenie dał związek LXIX. Przegrupowanie związku LXIX w związek LXX /z wydajnością 50%/ prowadzono metodą opracowaną uprzednio przez tych

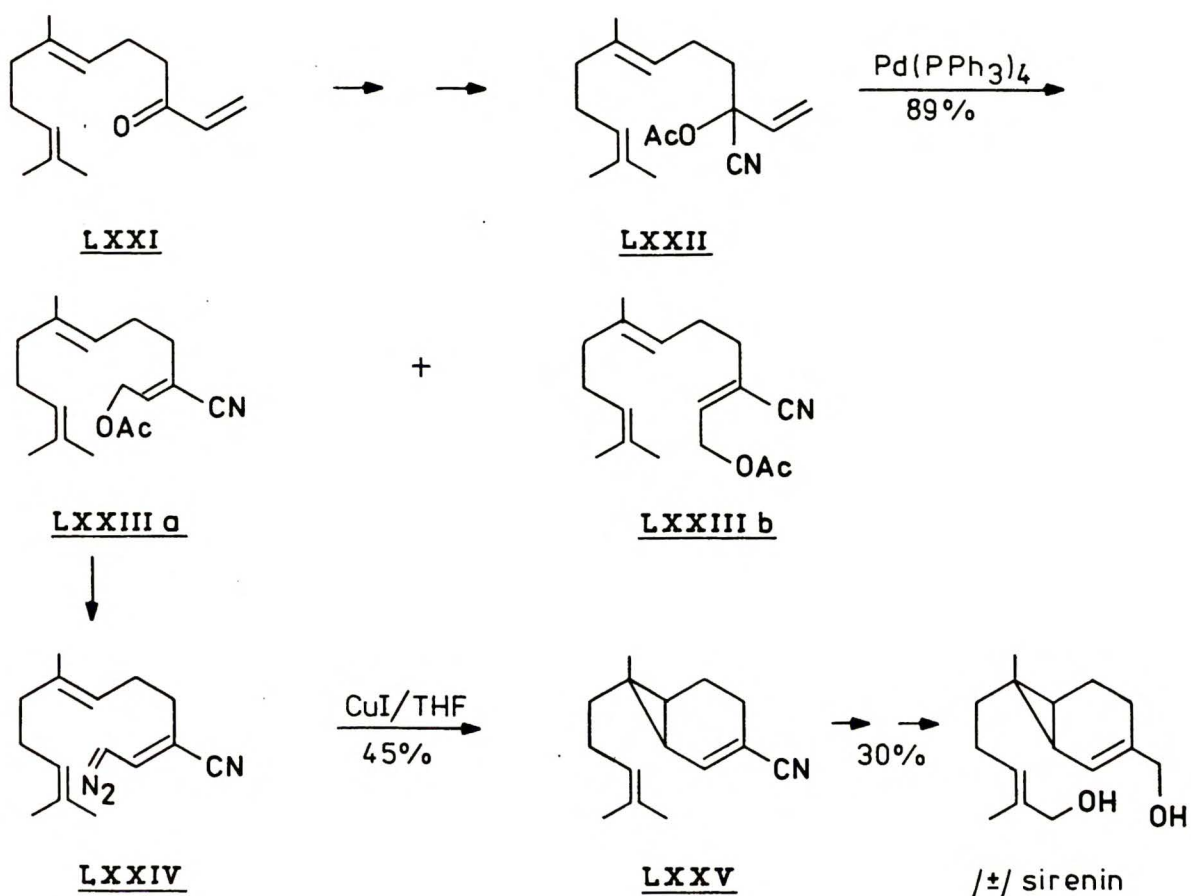
autorów. Polega ona na pirolizie związków typu LXIX na kolumnie Vycor z dodatkiem węglańskiego / PbCO_3 /. Ostatnie dwie omawiane reakcje zachodzą stereospecyficznie.

Poniższy schemat II-12 ilustruje totalną syntezę kwasu / \pm / izokomenikowego.



Schemat II-12

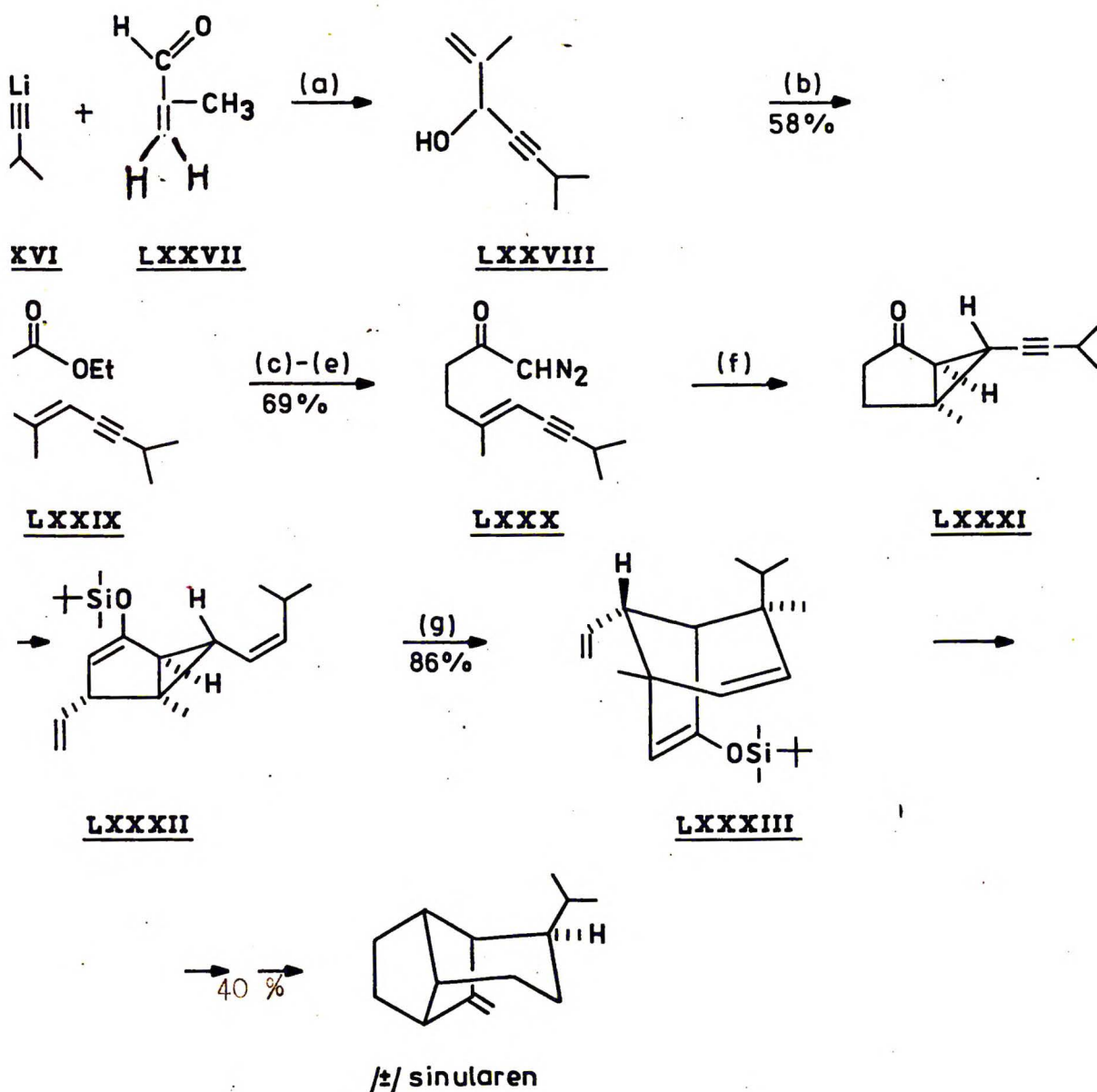
Autorzy japońscy²⁴ opublikowali stosunkowo krótką syntezę / \pm / sireniny, związku wyizolowanego z pleśni, który skupił uwagę wielu syntetyków. Substratem był 7,11-dimetylo-1,6,10-dodekatrien-3-on /LXXI/ /schemat II-13/.



Schemat II-13

Keton **LXXI** przekształcono w octan cyjanohydryny **LXXII**, a ten z kolei uległ stereoselektywnej reakcji przegrupowania allylowego do dwóch izomerycznych octanów **LXXIIIa** i **LXXIIIb**. Izomer *Z* /**LXXIIIa**/ przekształcono w związek diazowy **LXXIV**, który dawał pochodną cyklopropanową **LXXV** wobec jodku miedziowego. Reakcja ta zachodzi stereospecyficznie i utworzony szkielet węglowy jest właściwy dla produktu końcowego - \pm sireniny.

Piers i Jung²⁵, wychodząc z prostych i dostępnych substratów: lito-3-metylobutynu-1 /LXXVI/ i metakroleiny /LXXVII/, opublikowali syntezę seskwiterpenu pochodzenia morskigo - /±/ sinularenu /schemat II-14/.



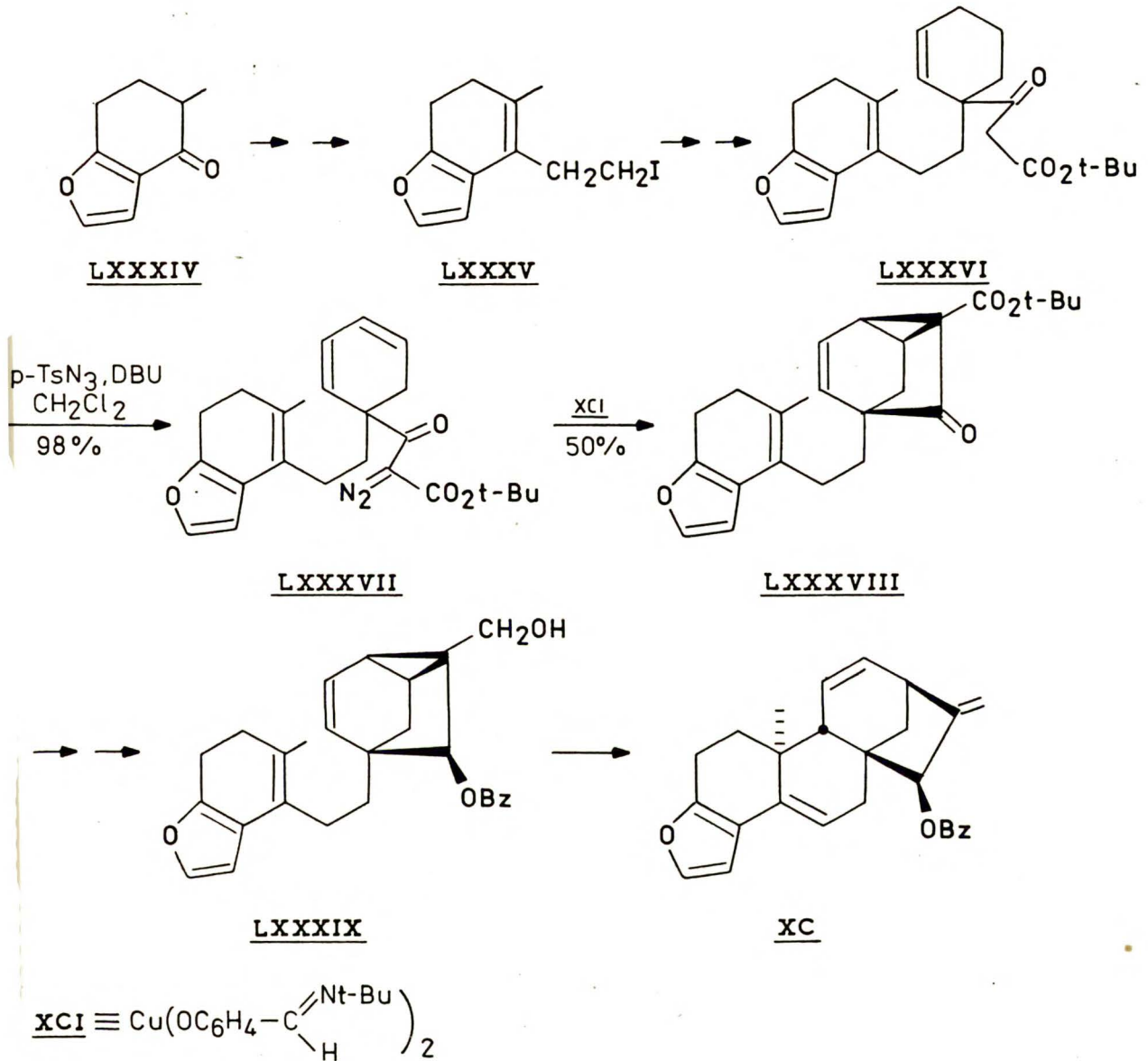
Schemat II-14

a/ THF, 0° → 30°C; /b/ CH₃C/OEt/₃, CH₃CH₂CO₂H, Δ; /c/ KOH-H₂O, EtOH; /d/ /COCl/₂, Py; /e/ CH₂N₂, Et₂O; /f/ Cu/acac/₂, C₆H₆, Δ; /g/ 220°C, C₆H₆, autoklaw.

W schemacie syntezy zwraca uwagę wydajna i stereospecyficzna reakcja Claisena /LXXVIII→LXXIX/. Otrzymanie diazoketonu LXXX i pochodnej bicyklicznej LXXXI prowadzono w standardowych warunkach. Balsa funkcjonalizacja układu bicyklo[3.1.0]-heksanowego LXXXI prowadzona była w zasadzie według znanych metod, w wyniku czego otrzymano związek LXXXII. Kluczowa reakcja syntezy, przegrupowanie termiczne związku LXXXII w bicykliczny trien LXXXIII, zachodziła stereospecyficznie /wydajność 86%/. Prowadzona była w roztworze benzenowym w autoklawie i w temperaturze 220°C. Związek LXXXIII w czterech etapach przekształcono w końcowy /+/-/ sinularen /wydajność 100%/>.

Sorey i współpracownicy²⁶ w 1987 r. opublikowali totalną syntezę /+/-/kafestolu /jednego ze składników kawy/. Związek ten wykazuje czynność antyzapalną. Substratem była pochodna furanu LXXXIV /schemat II-15/.

Ważną uwagę zasługuje wysoka regio- i stereoselektywność reakcji cyklopropanowania związku LXXXVII. Zastosowano tu uprzednio nie opisany katalizator, a mianowicie, sól niedziową t-butyloiminy aldehydu sylicylowego /XCI/. Otrzymano β -ketoester LXXXVIII z wydajnością 50%, co w świetle przytoczonych przykładów należy uznać za wydajność bardzo dobrą.

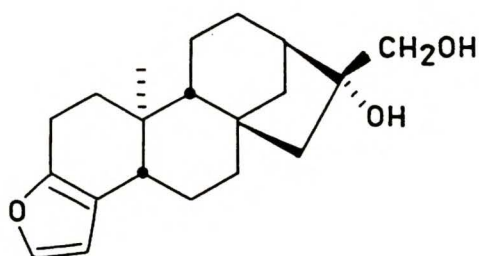


Schemat II-15

Interesujący jest również przebieg reakcji cyklizacji alkoholu **LXXXIX** do pentacyklicznego związku **XC** /wydajność 68%/. Proces ten prowadzono działając na związek **LXXXIX** bezwodnikiem triflutowym $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$ w obecności 2,6-lutydyny i otrzymano

stereoselektywne zamknięcie pierścienia sześciocząłkowego z równoczesnym otwarciem pierścienia cyklopropanowego /YC/.

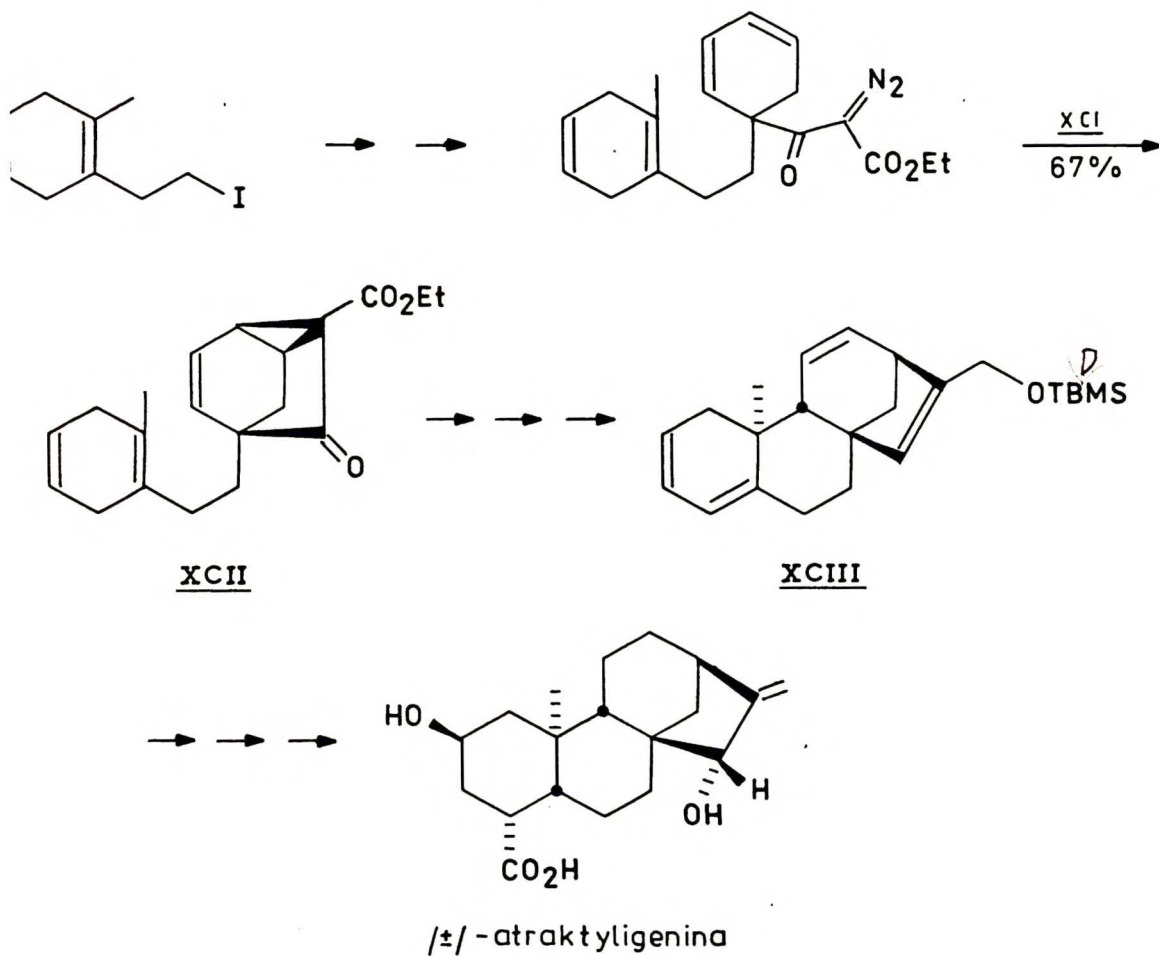
Pochodną YC przekształcono następnie w kilku etapach w /±/-kafestol o strukturze, którą przedstawiam poniżej:



/±/-kafestol

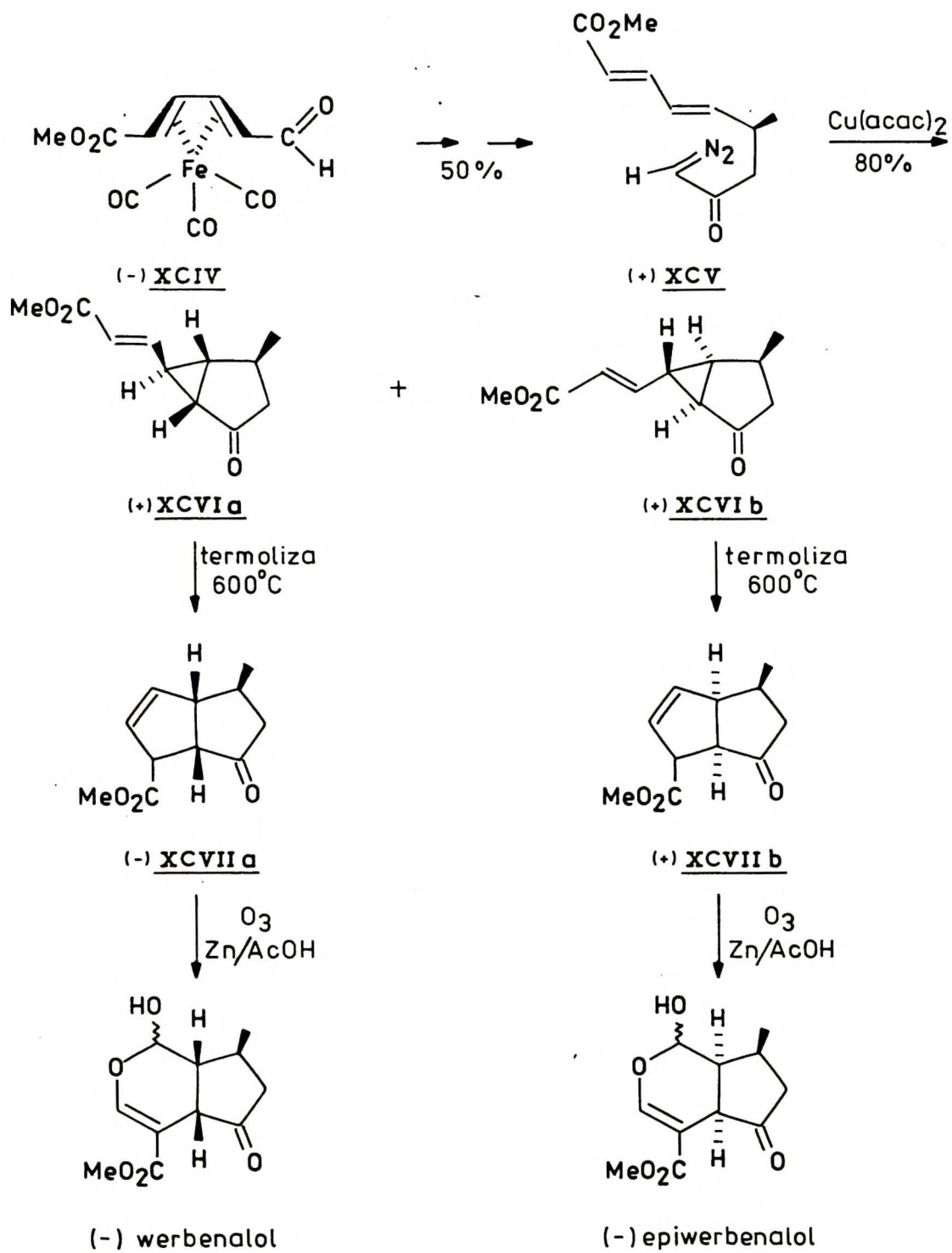
Podobną sekwencję reakcji, jak wyżej opisano, zastosował Corey i współautorzy²⁷ w syntezie totalnej /±/-atraktyligeniny /znanej silnej trucizny/. Główne etapy tej syntezy, w odniesieniu do zastosowania reakcji cyklopropanowania, przedstawiam na schemacie II-16.

Również w tej syntezie autorzy odnotowują wysoką regio- i stereoselektywność tworzenia cyklopropanowego ketoestru XCII i stereoselektywną cyklizację do związku XCIII.



Schemat II-16

Leabassi i Gree²⁸ w 1988 r., wychodząc z chiralnego kompleksu XCIIV /*L*-formylo-1-karbometoksybutadienu z trikarbonylkiem żelaza/, opublikowali pierwszą asymetryczną syntezę /-/- werbenalolu i /-/- epiwerbenalolu /schemat II-17/.



Schemat II-17

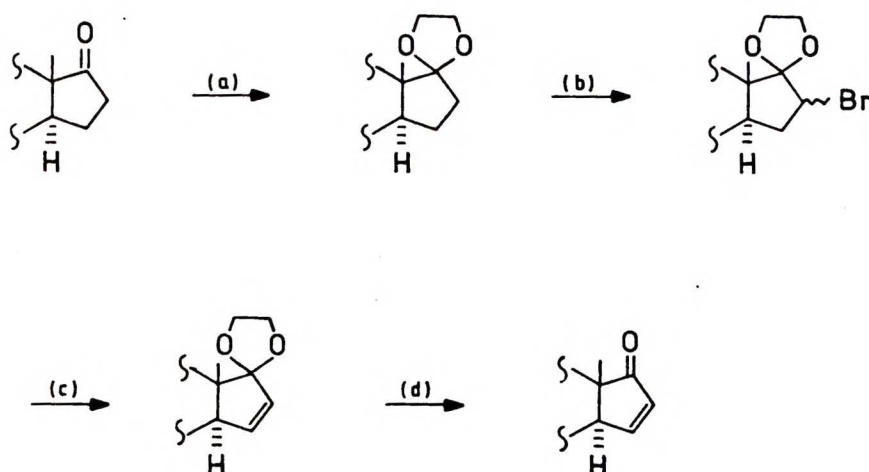
Chociaż głównym osiągnięciem tej pracy jest skuteczność zastosowania optycznie czynnego karbonylku żelaza do syntezy związku naturalnego, zastosowanie wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklopropanowania w syntezie związków przejściowych również zasługuje na uwagę. Z aldehydu XCIV o znanej absolutnej konfiguracji otrzymano pochodną diazową XCV /wydajność 50%/. W reakcji cyklizacji związku XCV wobec $\text{Cu}/\text{acac}/_2$ otrzymano dwa winylocyklopropanowe związki; XCVIa i XCVIb w stosunku 1:1. Podobnie, jak to opisał wcześniej Hudlicky²² /str. 25/, związki winylocyklopropanowe poddano termicznemu przegrupowaniu do układów bicyklopentenowych XCVIIa i XCVIIb. Reduktywna ich ozonoliza doprowadziła do otrzymania odpowiednio /-/ werberalolu i /-/ epiwerberalolu.

III. BADANIA WŁASNE

III.1. Opracowanie metody wprowadzania wiązania podwójnego w pozycje 15-16 do pochodnych 17-oksoandrostanu

Zgodnie z przyjętym planem syntezy /str. 5/ pierwszym zagadnieniem, które podjęłam, było wprowadzenie grupy hydroksylowej w położenie 14β do układu 17-oksoandrostanu. Wstępnym etapem było uzyskanie α, β -nienasyconego ketonu - β -metoksy-5 α -androst-15-en-17-onu /14/.

W literaturze chemicznej opisano dość skuteczną metodę lehydrogenacji pochodnych 17-oksoandrostanu. Metodę tę opracowali Kelly i Sykes²⁹, modyfikując wcześniejsze przypisy Djerassiego i współpracowników³⁰ oraz Johnsona i Johnsa³¹ (schemat III-1/).



Schemat III-1

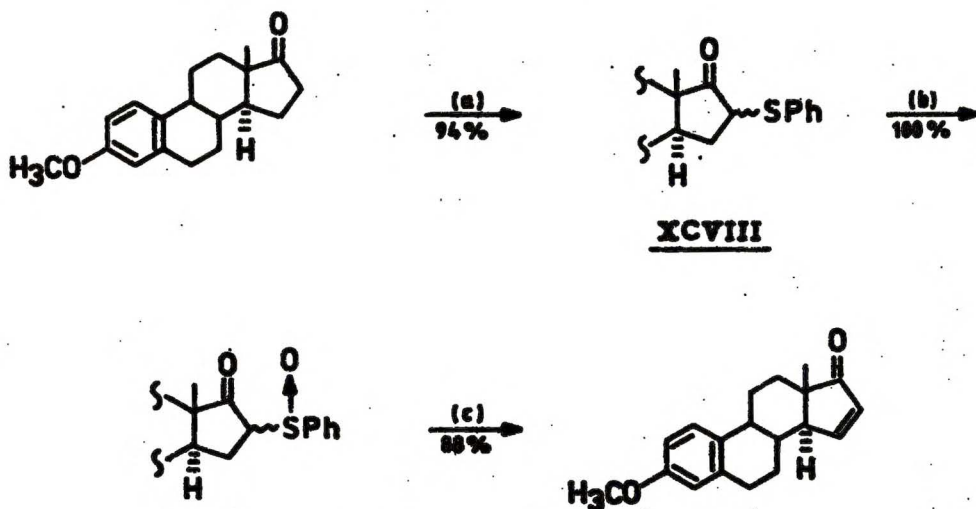
a/ $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, HC/OEt/_3 , p-TSA; /b/ kompleks bromu i bromo-
oderku pirydyny, THF; /c/ t-BuOK, DMSO; /d/ aceton-woda,
-TSA.

Ze względu na użycie silnie alkalicznych warunków dehydrobromowania /c/, Kelly i Sykes stosowali zabezpieczenie ugrupowania ketonowego w postaci ketalu³⁰ /uniemożliwienie kondensacji aldolowej/. W rezultacie synteza obejmuje cztery etapy.

Chociaż cytowana metoda jest preparatywnie prosta i wydajna /wydajność całkowita 50-60%/, wydawało się pożądanym znalezienie procedury krótszej i mniej czasochłonnej.

Otrzymywanie α, β -nienasyconych ketonów, estrów i laktarów³² ze związków nasyconych było ostatnio przedmiotem szczegółowych badań. Znaleziono metody polegające na wprowadzaniu w pozycję α do grupy karbonylowej podstawnika tio- lub selenoarylowego /alkilowego/, a następnie utlenieniu heteroatomu i eliminacji odpowiedniego tlenku.

Trost i współpracownicy³³ stwierdzili, że wprowadzenie wiązania etylenowego w położenie 15-16 metyloestronu można wykonać z dobrą wydajnością przez sulfenylowanie - dehydro-sulfenylowanie /schemat III-2/.

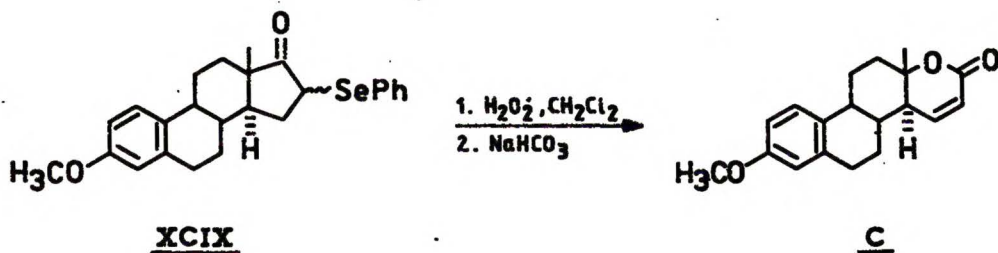


Schemat III-2

/a/ LDA, PhSSPh, THF-HMPA; /b/ MCPBA; /c/ PhCH₃, /CH₃O/₃P, 110 °C.

Jednakże metoda ta wymaga użycia kosztownych odczynników /LDA/ i nie nadaje się do preparacji na większą skalę z powodu dużych rozcieńczeń.

Godną uwagi jest obserwacja Williamsa i Lebera³⁴ oraz Fetizona i współpracowników³⁵, że α -fenyloselenoketon XCIX, analogiczny do YCVIII, w wyniku utlenienia nie daje prostego produktu eliminacji /PhSeOH/, lecz produkt eliminacji i reakcji Baeyera-Villigera C /schemat III-3/. Reakcję tę prowadzono w warunkach opracowanych przez Reicha i współautorów³⁶ dla innych α -fenyloselenoketonów.

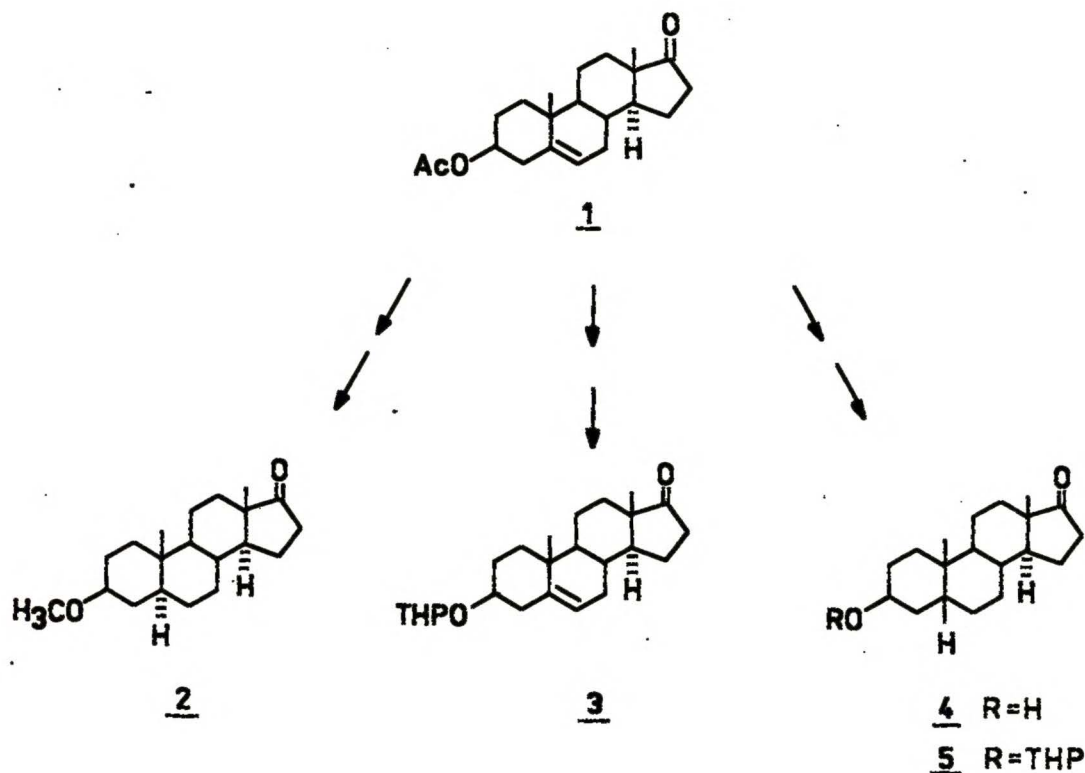


Schemat III-3

Zwróciłam uwagę na metodę opisaną przez Monterio i de Souza³⁷ oraz Coates'a i Piegotta³⁸ bardziej praktyczną od wyżej omówionych. Autorzy wprowadzali podstawnik fenylsulfinowy w pozycję α do grupy karbonylowej, używając stosunkowo łatwo dostępny benzenosulfinian metylu i wodorek sodu. Piroliza pochodnych sulfinowych we wrzącym toluenie prowadziła do α, β -nienasyconych ketonów. Dehydrogenowanie

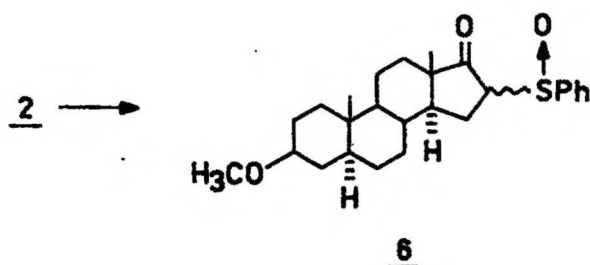
obejmuje dwie reakcje i jest preparatywnie proste, a dodatkowo wydawało się, że może ono być prowadzone w jednym naczyniu reakcyjnym. Postanowiłam bliżej tę reakcję zbadać.

Mając na uwadze, że w pracy oprócz otrzymania pochodnej uzarigeniny, zajmować się będą innymi pochodnymi, reakcję wprowadzania wiązania etylenowego prowadziłam na kilku wybranych pochodnych androstanu, a mianowicie na związkach 2, 3, 4 i 5. Wychodząc z octanu androstenolonu 1, związki 2, 3 i 4 otrzymałam według metod literaturowych³⁹, a związek 5 z pochodnej 4 po zabezpieczeniu jej grupy 3β -hydroksylowej w postaci eteru THP /DHP, p-TSA, CH_2Cl_2 /. Na schemacie III-4 zestawiałam struktury otrzymanych przeze mnie pochodnych 17-oksoandrostanu. Stałe fizyczne i właściwości spektralne wszystkich tych związków były zgodne z danymi literaturowymi³⁹.

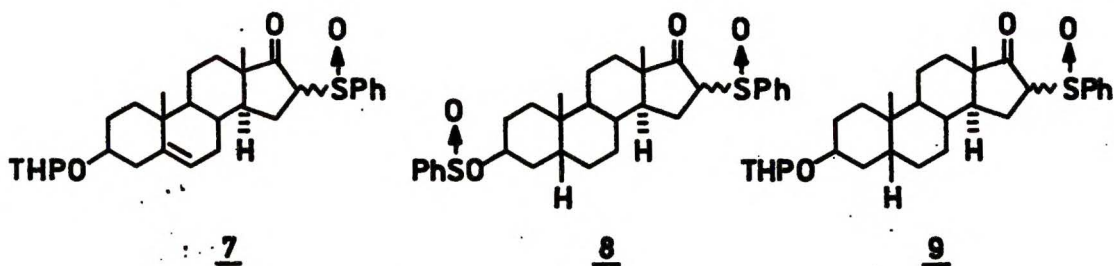


Schemat III-4

Reakcję związku 2 z benzenosulfonianem metylu prowadziłam wobec wodoroku sodu /jako zasady/ w bezwodnym eterze, intensywnie mieszając pod argonem w ciągu 4 godz. w temperaturze pokojowej. Po oczyszczeniu produktu reakcji na kolumnie z żelalem krzemionkowym, otrzymałam krystaliczny związek 6 /wydajność 87%/.



Związek 6 wykazał oczekiwane właściwości analityczne i spektralne /patrz część doświadczalna/, między innymi w jego widmie $^1\text{H-NMR}$ wystąpił pięcioprotonowy szeroki singlet przy 7.65-7.80 ppm charakterystyczny dla protonów aromatycznych. Topił się w temperaturze 155-165°C. Tak szeroki zakres temperatury topnienia tłumaczą obecnością diastereoizomerów, różniących się konfiguracją wokół atomu C_{16} i/lub atomu siarki. Ponieważ stereochemia podstawnika przy C_{16} /ani na siarce/ nie jest istotna dla następnych reakcji, kwestii tej dokładnie nie badałam. W podobny sposób przebiegała reakcja dla pochodnych 3, 4 i 5. Dane dotyczące warunków reakcji i produktów 7, 8 i 9 zestawiałam w tabeli I i II /str. 122 i 123/.



Warto zwrócić uwagę, że dla związku 4, który miał wolną grupę hydroksylową w pozycji 3, otrzymałam odpowiedni ester fenylosulfinowy 8. Grupę fenylosulfinową usuwałam na drodze alkalicznej hydrolizy w wyniku czego otrzymałam pochodną 10.

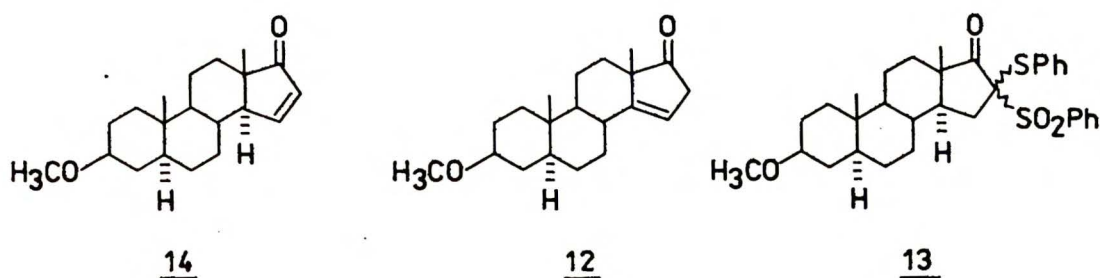


W ten sposób, po przeprowadzeniu reakcji sulfinyłowania, dysponowałam pochodnymi 6, 7, 9 i 10, które miały być podane reakcji pirolizy.

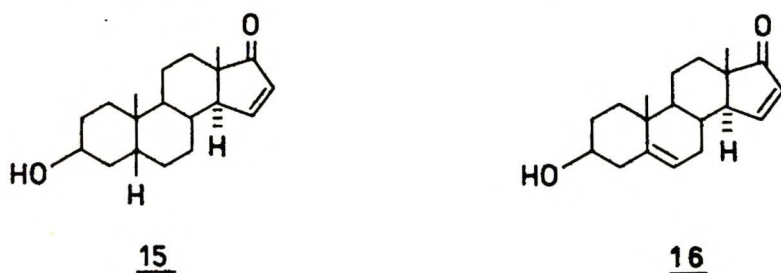
Ze względu na fakt, że związki te mogą stanowić mieszaninę epimerów / C₁₆, atom siarki i grupa THP / nie prowadziłam badań w celu wykrycia ewentualnych produktów ubocznych. Pewne informacje o ich istnieniu uzyskałam w dalszej pracy o czym piszę na stronie 41. Aby uniknąć komplikacji związanych z labilnością ugrupowania THP, pochodne 7 i 9

hydrolizowałam przed reakcją pirolizy. Z pochodnej 7 otrzymałam związek 11, a ze związku 9 pochodną 10. Pirolizie poddałam związki 6, 10 i 11, a proces ten prowadziłam w obecności N,N-dimetyloaniliny. Amina ta pełni rolę czynnika tiofilowego, skuteczniejszego od stosowanych uprzednio fosforynu trimetylowego³³ lub węgla wapnia³⁸.

Pochodną 6 ogrzewałam wobec N,N-dimetyloaniliny we wrzącym kwasie w ciągu 15 godz. i w atmosferze azotu. Reakcję prowadziłam w skali 10-gramowej. Po chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym produktów reakcji, wyodrębniłam α,β -nienasycony keton 14 /wydajność 56%/ oraz dwa produkty uboczne, którym na podstawie danych analitycznych i spektralnych przypisałam struktury 12⁴⁰ /wydajność 1.6%/ i 13 /wydajność 1.5%/.



W analogicznych warunkach prowadziłam pirolizę związków 10, 11 i otrzymałam oczekiwane produkty 15 i 16.

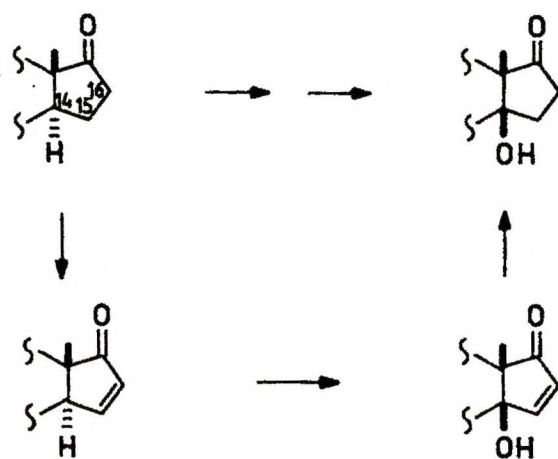


Dane fizyczne i spektralne otrzymanych α, β -nienasyconych ketonów 15, 16 były zgodne z literaturowymi⁴¹. Produktów ubocznych dla tej sekwencji reakcji, ze względu na ich skalę /0.5 g substratu/, nie wydzielałam. Dla pełnego obrazu badanej metody przeprowadziłam również, dla związków 3 i 5, reakcje fenylosulfinylowania, hydrolizy i pirolizy, bez oczyszczania i krystalizacji produktów pośrednich. Otrzymałam związek 15 z całkowitą wydajnością 56%, a związek 16 z 40% wydajnością.

Opracowana przeze mnie synteza pochodnych 15-en-17-oksoandrostanu jest krótsza od metody syntezy Kellego i Sykesa i może być stosowana na dużą skalę. Zaletą jej jest to, że może być również użyta do dehydrogenacji związków zawierających już wiązanie etylenowe. Niestety, oczyszczanie produktów pirolizy wymaga chromatografii, wówczas gdy w metodzie, stosującej bromowanie-dehydrobromowanie, można porzucić na krystalizacji produktu.

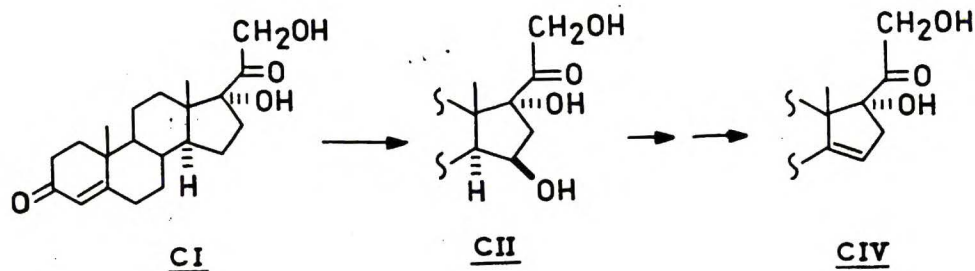
III. 2. Wprowadzanie grupy hydroksylowej w położenie 14 β
układu 17-oksoandrostanu

Zagadnieniu wprowadzania grupy hydroksylowej w położenie 14 β do 15-en-17-oksoandrostanu poświęcono wiele uwagi, głównie w związku z syntezą kardenolidów i bufadienolidów⁴².



Zanim przejdę do opisu moich wyników, krótko przedstawię opisane w literaturze rozwiązania tego zadania syntetycznego.

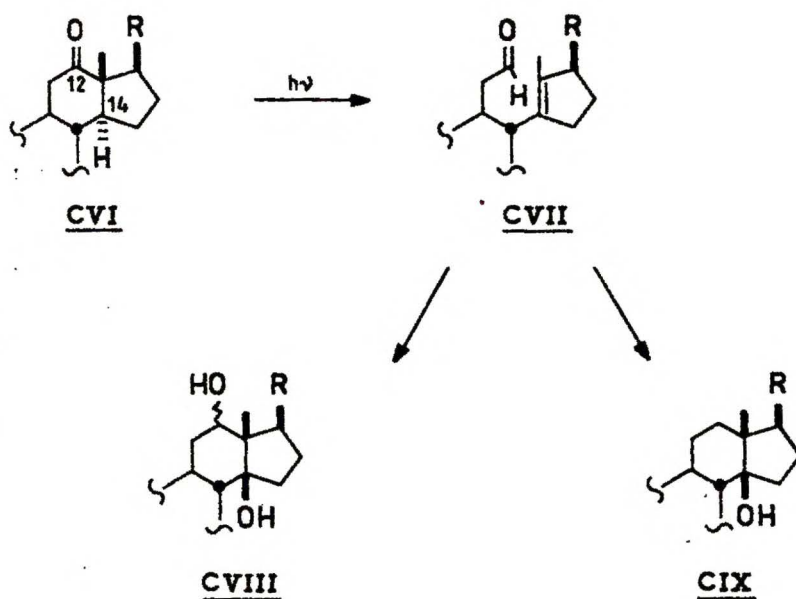
Mikrobiologiczną hydroksylację układu steroidowego po raz pierwszy przedstawił w 1949 r. Hechter i współpracownicy⁴³. Od tego czasu znaleziono szczepy mikroorganizmów zdolne do hydroksylacji w różnych pozycjach, między innymi w położeniu 15 β ⁴⁴. Podobnie Bernstein i współautorzy⁴⁵ opisali metodę hydroksylacji Cortexolonu /C1/ w położeniu 15 β /schemat III-5/ za pomocą homogenatu tlenkowego - związek CII.



Schemat III-5

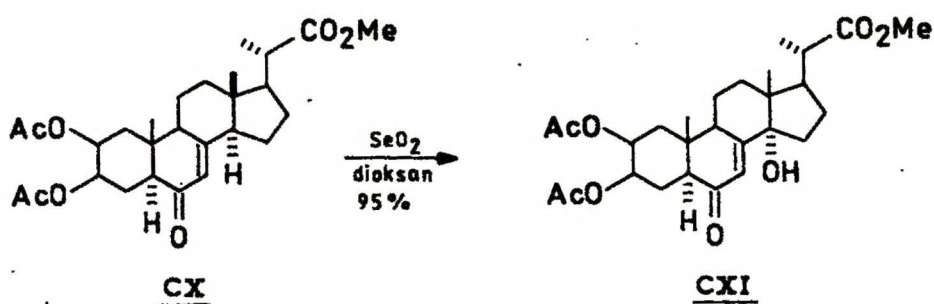
Związki, zawierające grupę hydroksylową w położeniu 15 α lub 15 β , ulegają odwodnieniu z udziałem atomu wodoru w położeniu 14 α . Otrzymane związki nienasycone, jak **CIV**, można stosować do otrzymania 14 β -hydroksy pochodnych /patrz tekst dalej/.

Interesujący, chemiczny sposób wprowadzenia grupy hydroksylowej w położenie 14 β układu steroidowego w syntezie digitoksygeniny, proponuje Welzel i współpracownicy⁴⁶ /schemat III-6/. Przemiana układu 14 α -H- w układ 14 β -OH-steroidowy polega na: fotolizie 12-ketonu **CVI** /zachodzącej z α -rozpadem i migracją atomu wodoru z C₁₄ do C₁₂/, prowadzącej do powstania sekoaldehydu **CVII**, a następnie w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji Prinsa związku **CVII** do epimerycznych dioli **CVIII**. Alternatywnie, w drodze redukcji sekoaldehydu **CVII** do alkoholu, a następnie solwolizy mesylanu, otrzymuje się produkt **CIX**. Autorzy deklarują stosunkowo wysoką wydajność reakcji fotochemicznej /65%/.



Schemat III-6

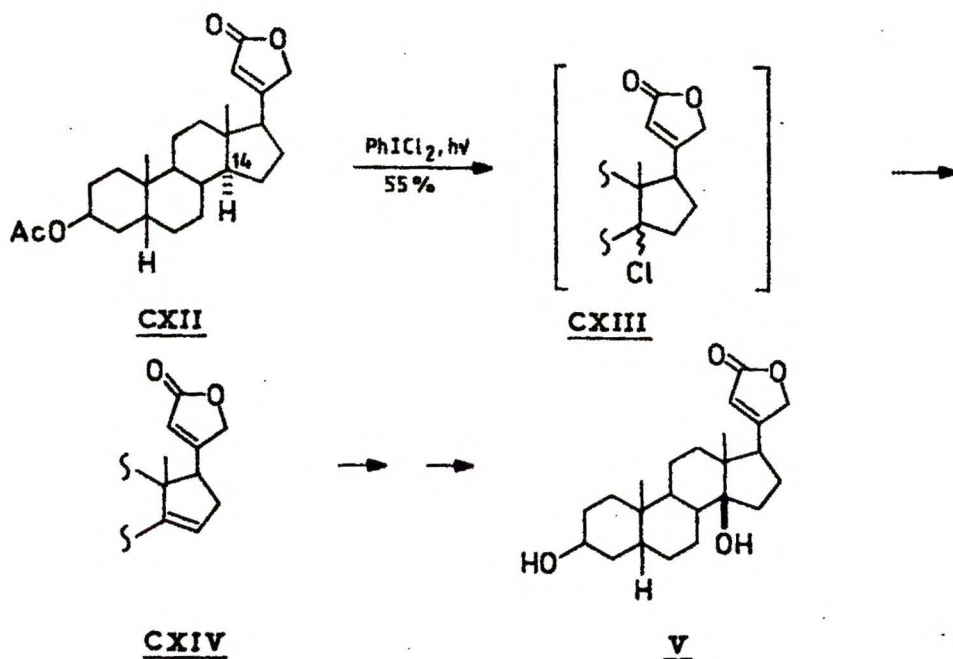
Wiechert i współpracownicy⁴⁷, w trakcie parcjajnej syntezy hormonu owadziego ekdysonu, przeprowadzili hydroksylovanie C_{14} dwutlenkiem selenu w dioksanie nienasyconego ketonu **CX** /schemat III-7/.



Schemat III-7

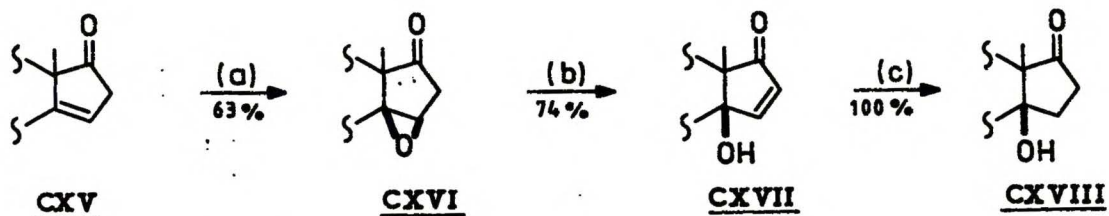
Chciałam zwrócić uwagę, że w powyższym przykładzie wprowadzenie grupy hydroksylowej następuje od strony α .

McMurry i współpracownicy⁴⁸ funkcjonalizowali C_{14} w związku CXII na drodze selektywnego fotochemicznego chlorowania i dehydrochlorowcowania /schemat III-8/.



Schemat III-8

Wprowadzanie grupy hydroksylowej w położenie 14β w oparciu o wiązanie etylenowe 14-15 było dokładnie zbadane⁴⁹. Bondheimer i współautorzy⁵⁰ stwierdzili, że związki 14-en-17-okso można hydroksylować w położeniu 14β na drodze epoksydowania i otwarcia epoksydu /schemat III-9/.



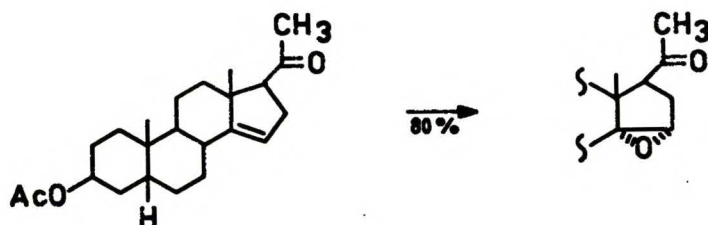
Schemat III-9

/a/ MCPBA, CHCl_3 ; /b/ *t*-BuOH, Na_2CO_3 ; /c/ H_2 , Pd/C

W wyniku epoksydowania związku CXV autorzy ci otrzymali w przewodzie β -tlenek CXVI. Utlenianie zachodzi w tym przypadku od bardziej osłanianej strony. Taki przestrzenny przebieg utleniania nadkwasami należy traktować jako wyjątek, gdyż związki, mające inny podstawnik niż grupę karbonylową w położeniu 17, ulegają w przewodzie utlenieniu od strony α tworzy się α -epoksyd/.

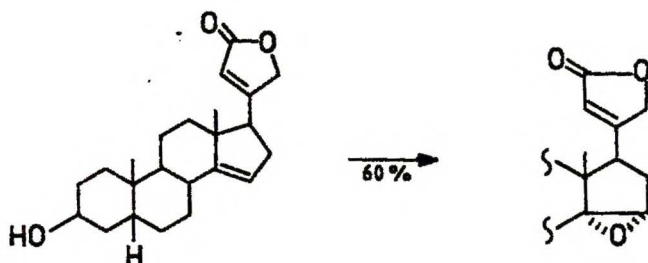
Niżej podaję typowe przykłady reakcji 14-enów z nadkwasami:

/ Lardon i współautorzy⁵¹ /schemat III-10/



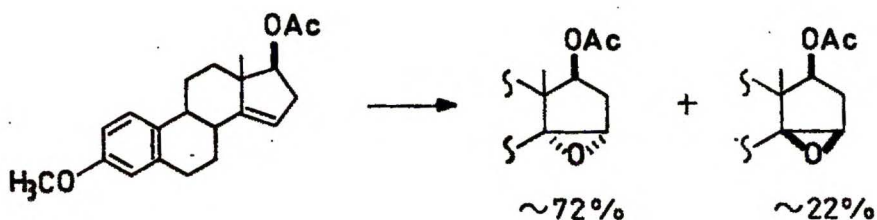
Schemat III-10

b/ Hofer i współautorzy⁵² /schemat III-11/,



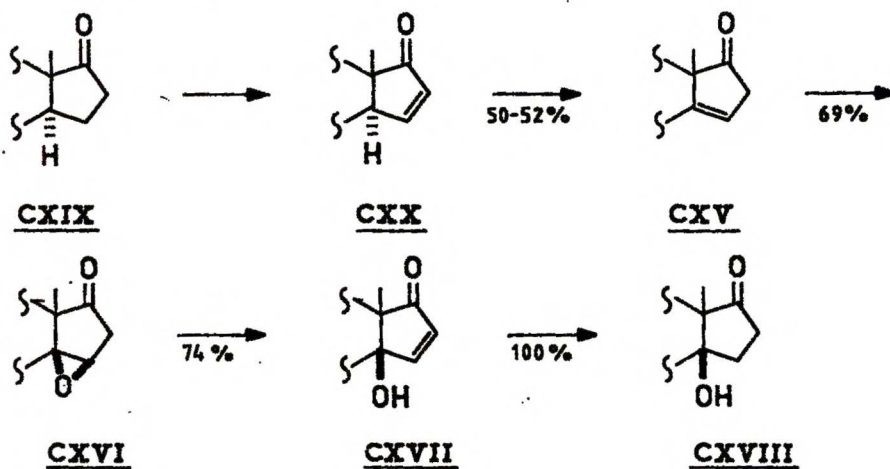
Schemat III-11

:/ Bull i Floor⁵³ /schemat III-12/,



Schemat III-12

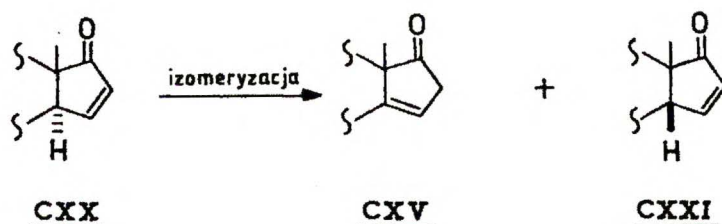
Ponieważ transformacja CXIX → CXX jest znana, można na-
isać cały schemat otrzymania związku CXVIII ze związku
XIX /schemat III-13/.



Schemat III-13

Związek CXVIII otrzymuje się z całkowitą wydajnością 30-35% z CXV. Omówienia wymaga przesunięcie wiązania etylenowego /CXX→CXV/, ponieważ generalnie α, β -nienasycone ketony są termodynamicznie trwalsze od ich β, γ -nienasyconych odpowiedników. Izomeryzację związku CXX w CXV prowadzi się w warunkach kwaśnych we wrzącym benzenie.

Johnson i Johns⁵⁴ oraz Cantrel i współpracownicy⁵⁵ stwierdzili, że traktowanie związków typu CXX p-TBA we wrzącym benzenie powoduje utworzenie związku CXV /wydajność 50-52%/, jak również α, β -nienasyconego ketonu CXXI/wydajność 20%/ o odwróconej konfiguracji wokół atomu C₁₄ /schemat III-14/.



Schemat III-14

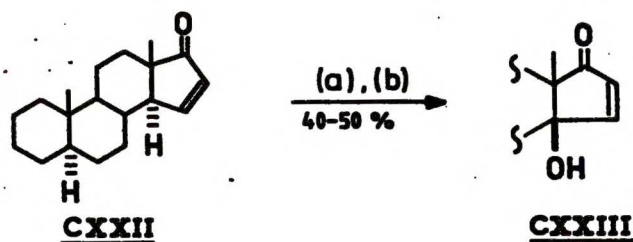
Można przypuszczać, że względna trwałość izomeru β, γ -nienasyconego CXV wynika ze zmniejszenia oddziaływań bezwiązańiowych.

Poszukiwano bardziej wydajnych metod utleniania α, β -nienasyconego ketonu CXX do 14 β -hydroksy-związku.

Autooksydacja związku CXX w położeniu 14 β jest procesem dobrze znanym⁵⁶. W wielu przypadkach, podczas przechowy-

wania tych związków na powietrzu, tworzy się 14 β -hydronadtlenek, łatwy do wykrycia w chromatografii cienkowarstwowej /po wywołaniu kwasem siarkowym przyjmuje barwę czerwoną i jest polarniejszy od substratu/. W niewielu przypadkach związek ten udało się wyizolować⁵⁷, a wydajności były przeważnie niskie /poniżej 20%/.

Niedawno reakcję tę badał szczegółowo Fetizon i współpracownicy⁵⁸ /schemat III-15/. W celu podwyższenia wydajności tej reakcji opracowali oni procedurę polegającą na: 1/ zaadsorbowaniu związku CXXII na tlenku glinu; 2/ przepuszczeniu strumienia gazowego tlenu przez wysuszoną kolumnę; 3/ elucji substancji organicznej; 4/ kilkukrotnego powtórzenia operacji adsorpcji, przepuszczenia tlenu i elucji; 5/ traktowaniu produktu /hydronadtlenku/ fosforem trimetylowym w pirydynie. W rezultacie otrzymano 14 β -hydroksy-pochodną CXXIII /wydajność 40-50%/ oraz produkty uboczne.

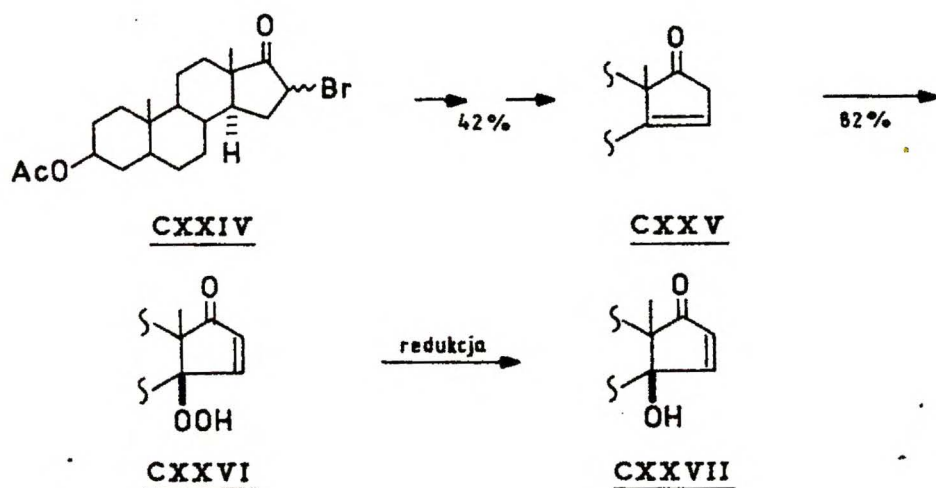


Schemat III-15

/a/ Al_2O_3 , O_2 ; /b/ $(MeO)_3P$, Py.

Przy okazji cytowanej pracy warto zwrócić uwagę na wcześniejszą publikację Afonso⁵⁹, w której opisano otrzymania

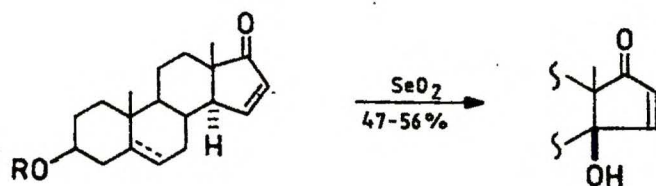
nie 14 β -hydroksytlenu CXXVI z pochodnej CXXV /wydajność 82%/ według schematu III-16.



Schemat III-16

Jak widać z powyższego przeglądu, wprowadzanie grupy hydroksylowej w położenie 14 β do 17-oksoandrostanu jest procesem trudnym i mało wydajnym, a nowsze prace poświęcone temu zagadnieniu przyniosły niewielki postęp. Przytoczone przykłady hydroksylacji C_{14} nie wyczerpują wszystkich prac na ten temat, mają jedynie na celu wskazanie najbardziej dogodnych dróg i różnorodnych metod.

Poszukując innych rozwiązań tego problemu, dr M. Masnyk w Zespole prof. J. Wichy zauważył, że utlenianie α, β -nienasyconego ketonu typu CXX dwutlenkiem selenu w roztworze wodno-dioksanowym prowadzi do otrzymania produktu 14 β -hydroksylacji /schemat III-17/.



a/ R = CH₂CO: 5 β₁-H

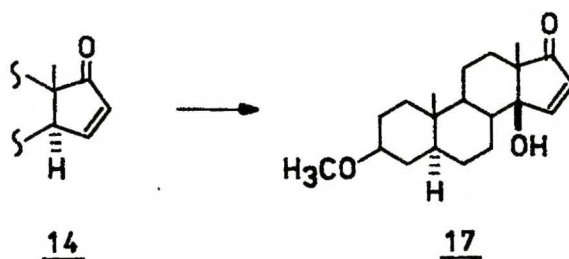
b/ R = H : 5 β -H

c/ R = CH₂CO: 5-en

Schemat III-17

Podjąłam badanie tej reakcji na przykładzie otrzymanych przeze mnie nienasyconych ketonów 14, 12 i 15 według schematu III-17.

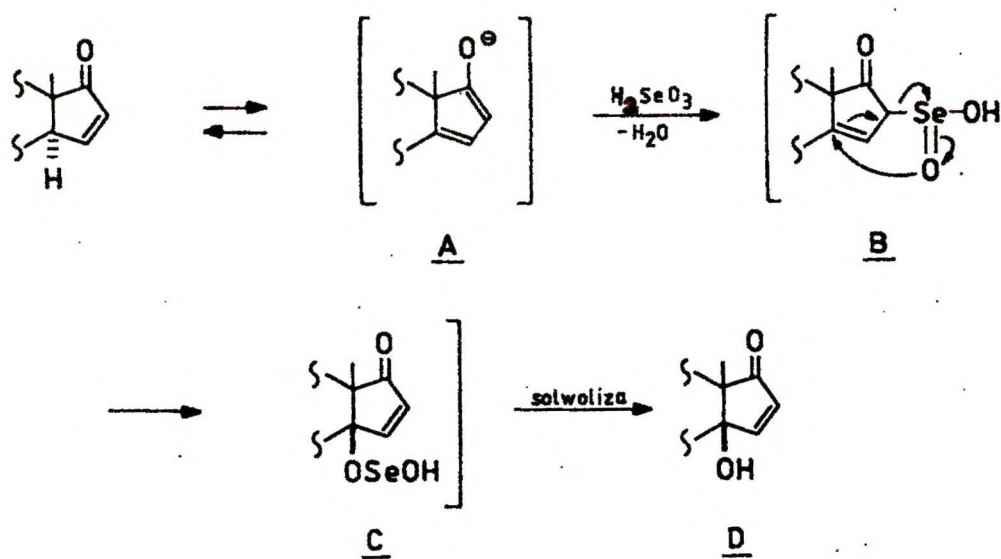
Hydroksylację ketonu 14 przeprowadziłam w skali 45-gramowej używając 10% molowego nadmiaru dwutlenku selenu w roztworze wodno-dioksanowym /1:4/ i ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po wyodrębnieniu i oczyszczeniu na kolumnie z żelem krzemionkowym produktu reakcji, otrzymałam alkohol 17 /wydajność 60%/.



reakcje tę powtarzałam wiele razy. Trudność stanowiło usunięcie selenu i jego pochodnych. Stosowałam filtrowanie surowego roztworu mieszaniny reakcyjnej przez 1 cm. warstwę Celitu 505, a następnie, po odparowaniu rozpuszczalnika, dodawałam aceton i ogrzewałam roztwór z węglem aktywnym w ciągu 1-2 godz. Po takim wstępnym usunięciu zanieczyszczeń, produkt chromatografowałam na kolumnie żelem krzemionkowym.

Pomimo trudności w oczyszczaniu produktu, utlenianie dwutlenkiem selenu uważam za znacznie korzystniejsze od innych metod znanych z literatury. Porównanie wydajności 50% dla reakcji z dwutlenkiem selenu z 35% w metodzie przez β -epoksyd, przemawia na korzyść tej pierwszej.

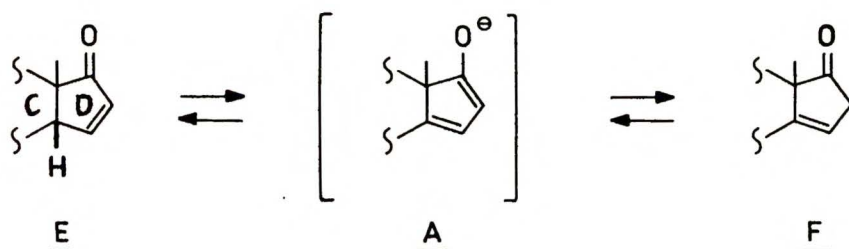
Ogólny mechanizm utleniania ketonów dwutlenkiem selenu zaproponowali Sharpless i Gorgon⁶⁰. W zastosowaniu do mojego związku 14 przedstawia się następująco /schemat III-18/.



Schemat III-18

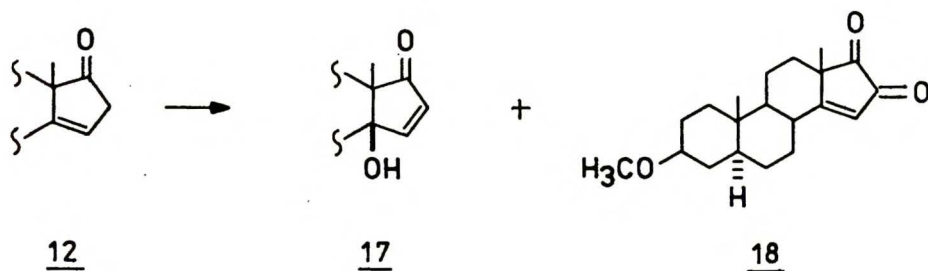
Do tworzącego się, z wyjściowego enonu, dienolu A następuje addycja kwasu selenowego z utworzeniem adduktu B. Przegrupowanie α -ketoseleninowego kwasu B do związku przejściowego C i jego solwoliza prowadzi do produktu D.

Ponieważ przejściowy dienol A może istnieć w równowadze z C/D cis ketonem E i β, γ -nienasyconym ketonem F /schemat III-19/, postanowiłam sprawdzić jak przebiega proces utleniania β, γ -nienasyconego ketonu 12 oraz zbadać produkty uboczne.

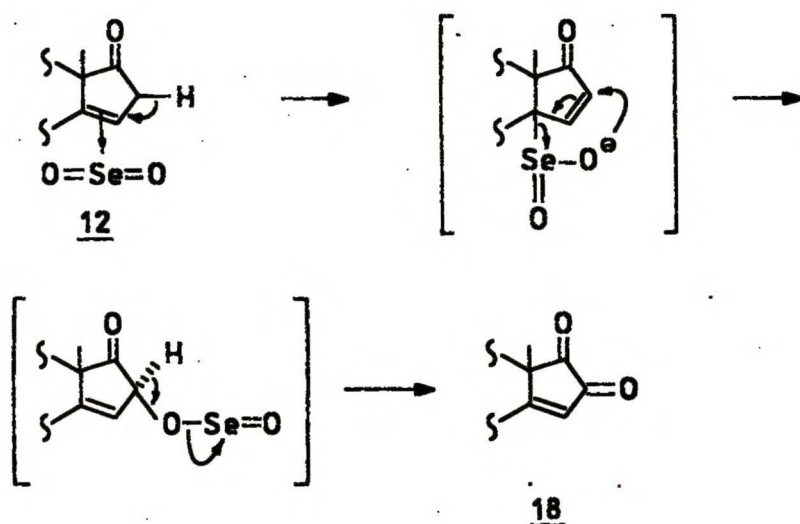


Schemat III-19

Utlenienie związku 12 prowadziłam w analogicznych warunkach, jak dla związku 14. Z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniłam produkty 17 i 18, których struktury określiłam na podstawie danych spektralnych i analizy elementarnej.



Alkohol 17 otrzymałam z wydajnością mniejszą /47%/ niż w przypadku gdy substratem był α, β -nienasycony keton 14, co może być konsekwencją powolnego tworzenia formy enolowej A. Diketon 18 występował w postaci pomarańczowych kryształów o temperaturze topnienia 171-174°C, który także identyfikowałam na płytkach chromatografii cienkowarstwowej w reakcji związku 14 z dwutlenkiem selenu. Powstanie diketonów podczas reakcji ketonów z dwutlenkiem selenu jest często obserwowane i zgodne z mechanizmem Sharplessa i Gorgona⁶⁰. Niżej przedstawiam mechanizm tłumaczący powstanie związku 18 /schemat III-20/.

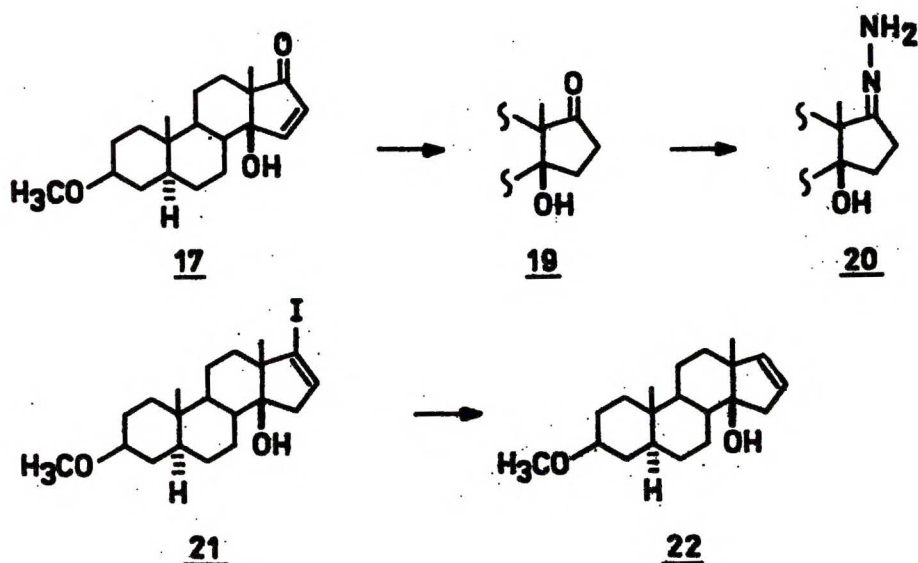


Schemat III-20

Rozważania mechanistyczne pozwalają przypuszczać, że bezpośrednim substratem badanej reakcji utlenienia jest α, β -nienasycony keton.

III.3. Synteza 14-hydroksy, 3 β -metoksy, 5 α , 14 β -androst-16-enu /22/

Otrzymanie związku 22 prowadziłam według schematu III-21.



Schemat III-21

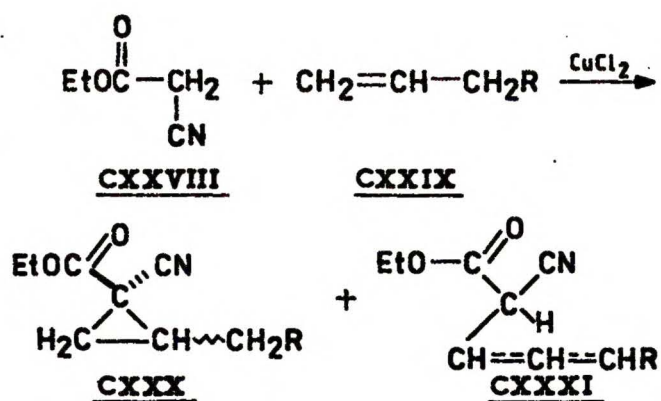
Związek 17 poddałam reakcji hydrogenacji w tetrahydrofuranie wobec 5% Pd/C jako katalizatora i otrzymałam pochodną 19 /wydajność 92%/. Jodek winylowy 21 otrzymałam stosując ogólną metodę utleniania hydrazonów, opracowaną przez Bartona i współpracowników⁶¹. Keton 19 w roztworze etanolowym poddałam reakcji z hydrazyną, a powstały hydrazon 20 bez oczyszczania utleniałam jodem w tetrahydrofuranie. Po standardowej przeróbce otrzymałam winylowy jodek 21 /wydajność 84%/. Eduktywne usunięcie atomu jodu ze związku 21 prowadziłam stosując sól w etanolu i otrzymałam^M związek 22 /wydajność 90%/.

Pochodna 22 posiada w położeniu 14β grupę hydroksylo-
wą i w położeniu 16-17 wiązanie etylenowe. W oparciu o te
funkcje prowadziłam funkcjonalizację C_{17} , o czym piszę w
następnym rozdziale.

III.4. Wewnątrzcząsteczkowe cyklopropanowanie układu homoallilowego w pierścieniu D androstanu

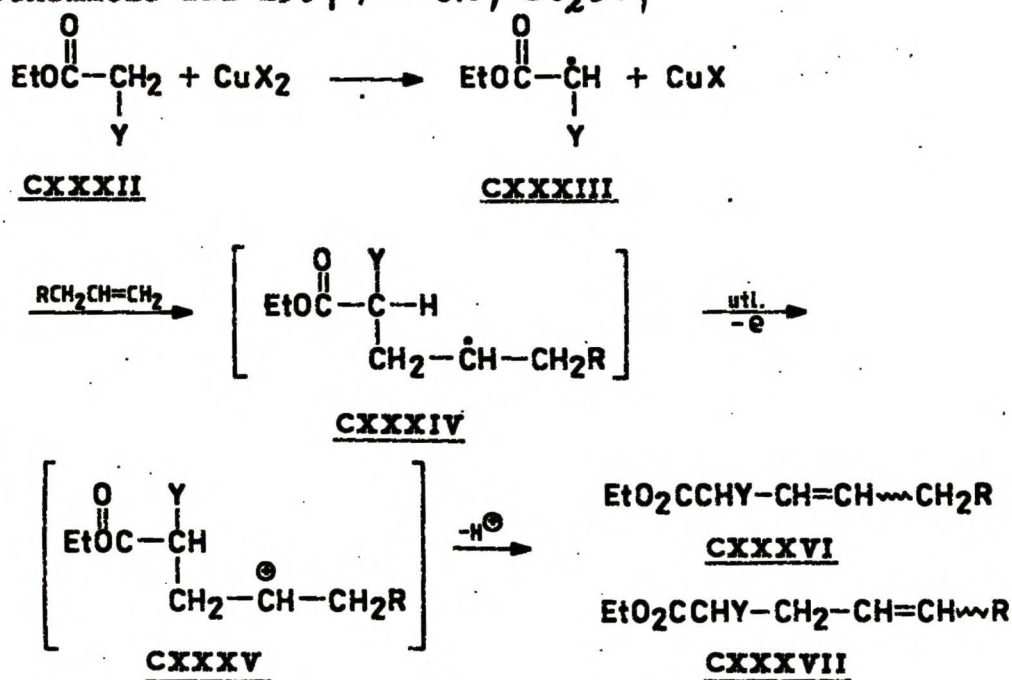
Wewnątrzcząsteczkowa reakcja cyklopropanowania, o czym pisałam w rozdziale II /str. 10/ posłużyła mi do stereoselektywnego utworzenia wiązania C₁₇-C₂₀ w związku 22.

Zanim przejdę do opisu realizacji tego zamierzenia, omówię metodę autorów francuskich⁶², jak mi się wydaje wygodną, lecz dotąd bardzo rzadko stosowaną. Mianowicie, Julia i współpracownicy⁶² zaobserwowali, że traktowanie mieszaniny cyjanooctanu etylu /CXXVIII/ i alkenu CXXIX solami miedziowymi w warunkach podobnych, jak przy halogenowaniu ketonów⁶³, prowadzi do otrzymania mieszaniny dwóch izomerycznych pochodnych cyklopropanu CXXX i produktów ubocznych typu CXXXI /schemat III-22/.



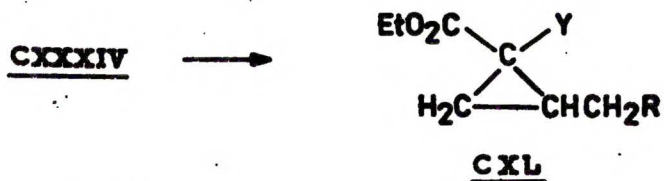
Schemat III-22

Zalecany przez nich sposób prowadzenia tej reakcji przedstawia się następująco: jeden równoważnik alkenu, dwukrotny nadmiar cyjanooctanu etylu, dziesięciokrotny nadmiar soli miedziowych /CuCl₂, Cu/OAc/₂/ i dziesięciokrotny nadmiar chlorku litu w roztworze dimetyloformamidu /0.015 M w stosunku do alkenu/ utrzymuje się w temperaturze 100-110°C przez pięć godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, w zwykły sposób wyodrębnia się produkty reakcji. Reakcję zastosowano do styrenu, decenu-1, cykloheksenu i izobutenu /alkeny/, używając cyjanooctanu etylu lub malonianu dietylowego. Otrzymano pochodne cyklopropanu typu CXXX z wydajnościami 40-60% przy użyciu cyjanooctanu etylu i 20-40% przy użyciu malonianu dietylowego. W obu przypadkach izolowano produkty uboczne typu CXXXI z wydajnością około 20%. Dla odkrytej przez siebie reakcji, Julia i współpracownicy zaproponował mechanizm przedstawiony na schemacie III-23. | Y = CN, CO₂Et |

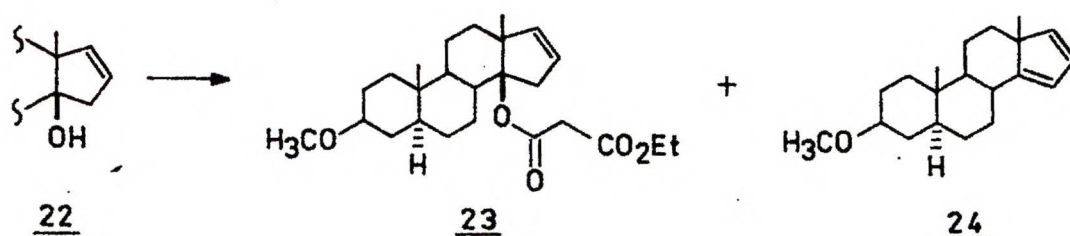


Schemat III-23

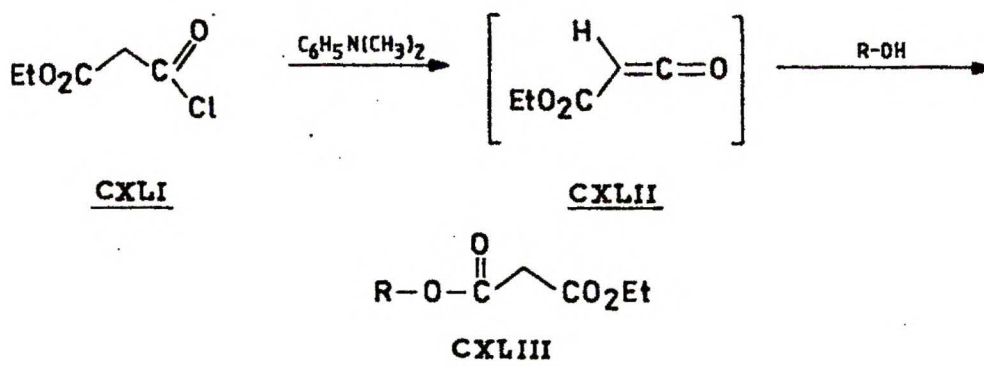
Pod wpływem soli miedziowych związek CXXXII tworzy wolny rodnik CXXXIII, który ulega przyłączeniu do alkenu i daje rodnik CXXXIV. Produkty uboczne CXXXVI i CXXXVII powstają w wyniku utleniającej eliminacji. Mechanizm tworzenia pochodnej cyklopropanu CXL zaproponowany został w bardzo ogólnej postaci i nie był badany eksperymentalnie. Na podstawie enigmatycznego opisu można sądzić, że, według autorów, pochodna cyklopropanu CXL powstaje z rodnika CXXXIV w drodze "bezpośredniego przesunięcia ligandu enolanu bądź z udziałem chloromalonianu /chlorocyjanooctanu/". Występowanie tego ostatniego związku nie zostało eksperymentalnie potwierdzone.



Podjęłam badania nad zastosowaniem takiego cyklopropanowania do alkoholu homoallilowego 22. Związek ten /22/ poddałam reakcji z chlorkiem kwasu karboetoksyoctowego wobec N,N-dimetyloaniliny w roztworze eterowym i otrzymałam labilny ester 23, którego nie oczyszczałam. Produktem ubocznym, tej reakcji, był dien 24 /wykrywany w TLC/, który tworzył się również ze związku 23 podczas przechowywania.



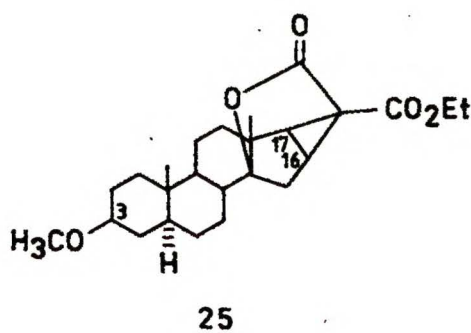
Należy wspomnieć, że eliminacja wody z alkoholu 22 następuje łatwo w warunkach kwaśnych i reakcja ta utrudnia wszystkie syntezę z udziałem tego typu związków. Próby otrzymania innego estru alkoholu 22 /na przykład octanu/, nie powiodły się /następowało odwodnienie/. Można przypuszczać, że w reakcji estryfikacji chlorkiem kwasowym CXLI wobec użytej aminy, związkiem pośrednim jest reaktywny i stosunkowo trwały keten CXLII⁶⁴ /schemat III-24/.



Schemat III-24

Mieszaninę reakcyjną, zawierającą ester 23 oraz niewielką ilość dienu 24, bezpośrednio po reakcji estryfikacji przemawiałam rozcieńczonym kwasem solnym, a po wysuszeniu i odpa-

rowaniu rozpuszczalnika, pozostałość suszyłam jeszcze w próżni / ~ 5 mmHg/ przez 2-3 godz., a następnie poddałam reakcji cyklopropanowania w roztworze dimetyloformamidu. Najlepsze wydajności otrzymywałam używając dwukrotnych nadmiarów moliowych dwuwodnego chlorku miedziowego, jednowodnego octanu miedziowego i chlorku litu. Czas ogrzewania w temperaturze 100°C wynosił 3 godz. Po przeróbce i oczyszczeniu produktu reakcji na żelu krzemionkowym, otrzymałam krystaliczny związek cyklopropanowy 25 /wydajność 45% względem wyjściowego alkoholu 22/ i dien 24 /wydajność 11%/.



W widmie $^1\text{H-NMR}$ związku 25 wystąpiły trójprotonowe singlety przy 0.82, 1.05 i 3.38 ppm, które przypisałam odpowiednio protonom grup angularnych i grupy metoksylowej przy C_3 ; trójprotonowy triplet przy 1.32 ppm i dwuprotonowy kwartet przy 4.32 ppm / $J=7$ Hz/ charakterystyczny dla protonów grupy etylowej; dwa multiplety przy 2.47 i 3.20 ppm przypisałam odpowiednio protonom przy $\text{C}_{16}, \text{C}_{17}$ /cyklopropanowe/ i protonowi 3. W widmie IR wystąpiły pasma absorpcji przy 1760 i 1735 cm^{-1} charakteryzujące grupy karbonylowe laktonu i estru.

Reakcja ta okazała się preparatywnie wygodna, jednakże przeprowadziłam wiele prób modyfikacji oryginalnego przepisu z celu podwyższenia wydajności, ewentualnego "wyłapania" przejściowych rodników i wyjaśnienia mechanizmu.

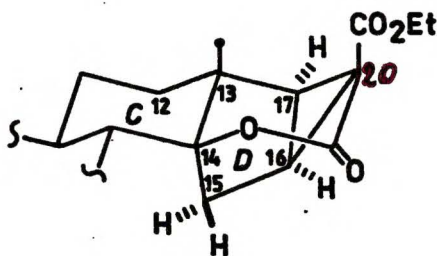
Próby te polegały na:

- / wydłużeniu lub skróceniu czasu reakcji /1-24 godz./;
- / zmianach w ilości dodawanych soli /2-3.5 równoważnika/, w rezultacie, w dalszym ciągu używałam mniejsze ich ilości;
- / użyciu do generowania wolnych rodników innych czynników, takich jak wodorek n-tributylocynowy /n-Bu₃SnH/ i AIBN, co prowadziło do otrzymania dienu 24 i alkoholu 22;
- / dodanie do mieszaniny reakcyjnej, oprócz soli miedziowych, n-Bu₃SnH i AIBN, w celu "wyłapania" przejściowego rodnika. Prowadziło to do otrzymania dienu 24 i pochodnej cyklopropanowej 25 /wydajność 20%/.

Ostatecznie nie udało mi się jednak przekroczyć podanej wyżej wydajności /45%/. Stosunkowo dobre wyniki cyklopropanowania w porównaniu z opisanymi⁶² dla innych związków, mimo szczególnego zatioczenia w obszarze wiązania etylenowego w związku 22, można wyjaśnić wewnątrzcząsteczkowym charakterem reakcji.

Pochodną cyklopropanową 25 charakteryzuje bardzo sztywna "klatkowa" struktura /Rys. 1/. Analiza modelu Dreidinga tego związku wykazała, że pierścień laktonowy może wystąpić tylko w konformacji krzesłowej. Strona α pierścienia D

ydawała się jednak dostępna dla odczynników, a z dwóch atomów węgla C₁₆ i C₁₇, ten ostatni jest bardziej osłaniany również przez C₁₂/.

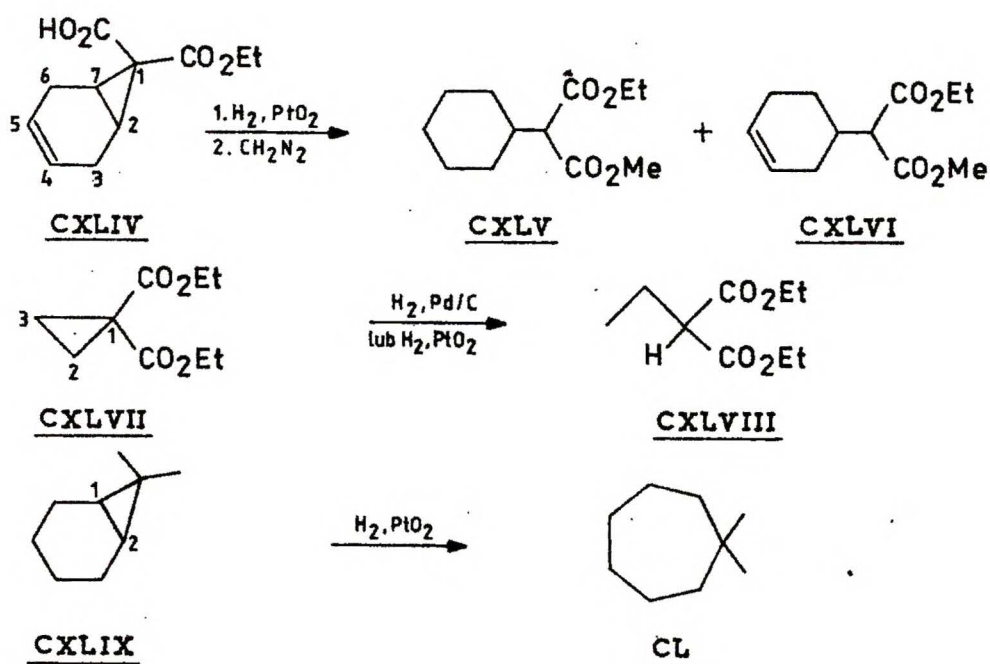


Rys. 1

W wyniku reakcji cyklopropanowania utworzyłam wiązanie 17-C₂₀ o orientacji β , jak również wiązanie C₁₆-C₂₀, które należało rozerwać. Według znanych metod proces ten można przeprowadzić jednostopniowo, na przykład za pomocą katalitycznego uwodornienia⁶⁵ lub dwustopniowo, korzystając z elektrofiliowych właściwości układu 1.1-dikarboalkoksycyklopropanu⁶⁶. W pierwszej kolejności podjęłam próby katalitycznego uwodornienia układu cyklopropanowego w związku 25.

Musso i Gröger⁶⁷ poddawali hydrogenacji związki CXLIV, XLVII i CXLIX wobec takich katalizatorów jak Pt /PtO₂/ w tanolu lub lodowatym kwasie octowym oraz 10% Pd/C w metanolu /schemat III-25/.

trzymali oni dla związków CXLIV i CXLVII produkty hydrogeolizy pierścienia cyklopropanowego w pozycji 1,2 - związki XLV, CXLVI i CXLVII. Wodorowanie 1.1-dimetylobicyklo/4,1,0/-eptanu /CXLIX/ prowadziło do powstania 1,1-dimetylocykloeptanu /CL/.



Schemat III-25

Zastosowanie tej metody do hydrogenacji mojej pochodnej cyklopropanu 25, pomimo użycia różnych katalizatorów i rozpuszczalników /Pd/C, Pt, EtOH, CH₃CO₂Et/ nie doprowadziło do otrzymania oczekiwanego produktu. Ze względu na labilność w warunkach kwaśnych pochodnych 14/ β -hydroksyandrostanu, nie podjęłam prób transformacji związku 25 w odpowiedni hydroksykwas i jego hydrogenolizy.

Redukcja związku 25 z użyciem Ni Ra /W-4/, według metod opisanych^{67a}, nie doprowadziła do uwodornienia wiązania C-C cyklopropanu.

Niepowodzeniem zakończyły się również próby redukcji za pomocą n-Bu₃SnH wobec AIBN /także w wariacie dodania

nych odczynników w reakcji cyklopropanowania według
Julia/.

Pozostały zatem metody wprowadzania cząsteczki wodoru
w miejsce wiązania C₁₆-C₂₀ w dwóch kolejnych reakcjach.
Najbardziej znaną z takich metod jest przyłączenie tiofenolu
(patrz część literaturowa str. 14 /), a następnie reduktywne
usunięcie podstawnika fenylosiarczkowego. Tiofenol wydaje
się najbardziej korzystnym odczynnikiem w takim zastosowa-
niu, ponieważ tiofenolany są silnymi nukleofilami, a alifa-
tyczne wiązanie C-S łatwo można zredukować.

Danishefsky i współpracownicy⁶⁶, a także inni autorzy⁶⁸,
stosowali tiofenolan potasu lub sodu jako czynnik nukleofi-
lowy względem pochodnych kwasu 1,1-cyklopropanodikarboksy-
lowego w roztworze alkoholowym i otrzymywali pochodne feny-
losiarczkowe /wydajność 69-90%/.

Pilotowe próby zastosowania tiofenolanu potasu w EtOH w
reakcji ze związkim 25 nie były zachęcające. Należało
znaleźć bardziej nukleofilowy odczynnik.

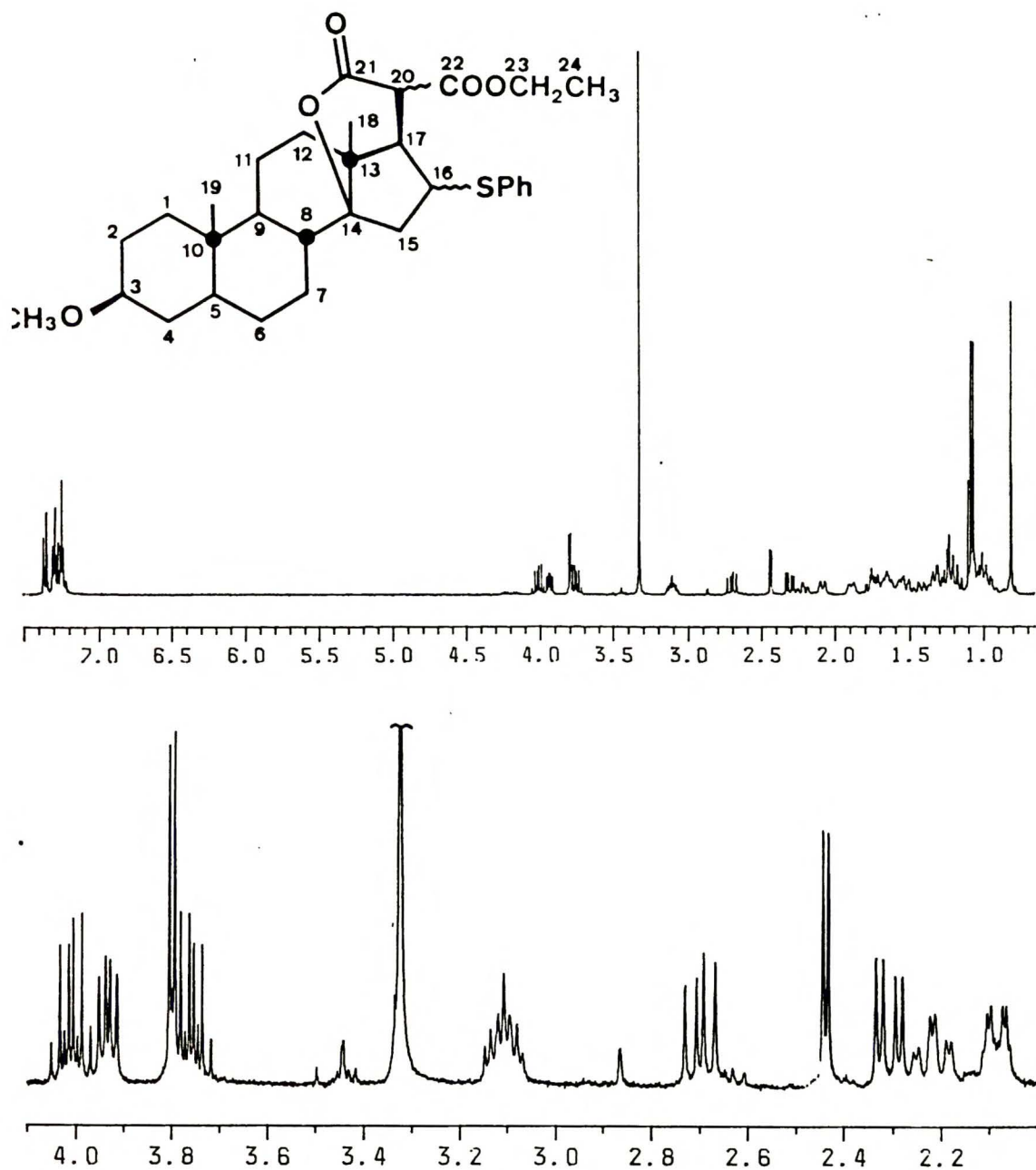
Interesujące dla mnie były prace autorów japońskich⁶⁹,
Cohena i Gapińskiego⁷⁰ i innych⁷¹, w których wykorzystuje
się szczególnie wysoką nukleofilowość tiofenolanów glinu
typu R₂AlSPh /R = CH₃, Et, PhS; otrzymuje się je w reakcji
odpowiedniego trialkiloglinu z tiofenolem w benzenie⁷²/.

Wydawało się wskazane zastosować tiofenolan alkiloglinu
do otwarcia pierścienia cyklopropanowego. Najłatwiej dostęp-

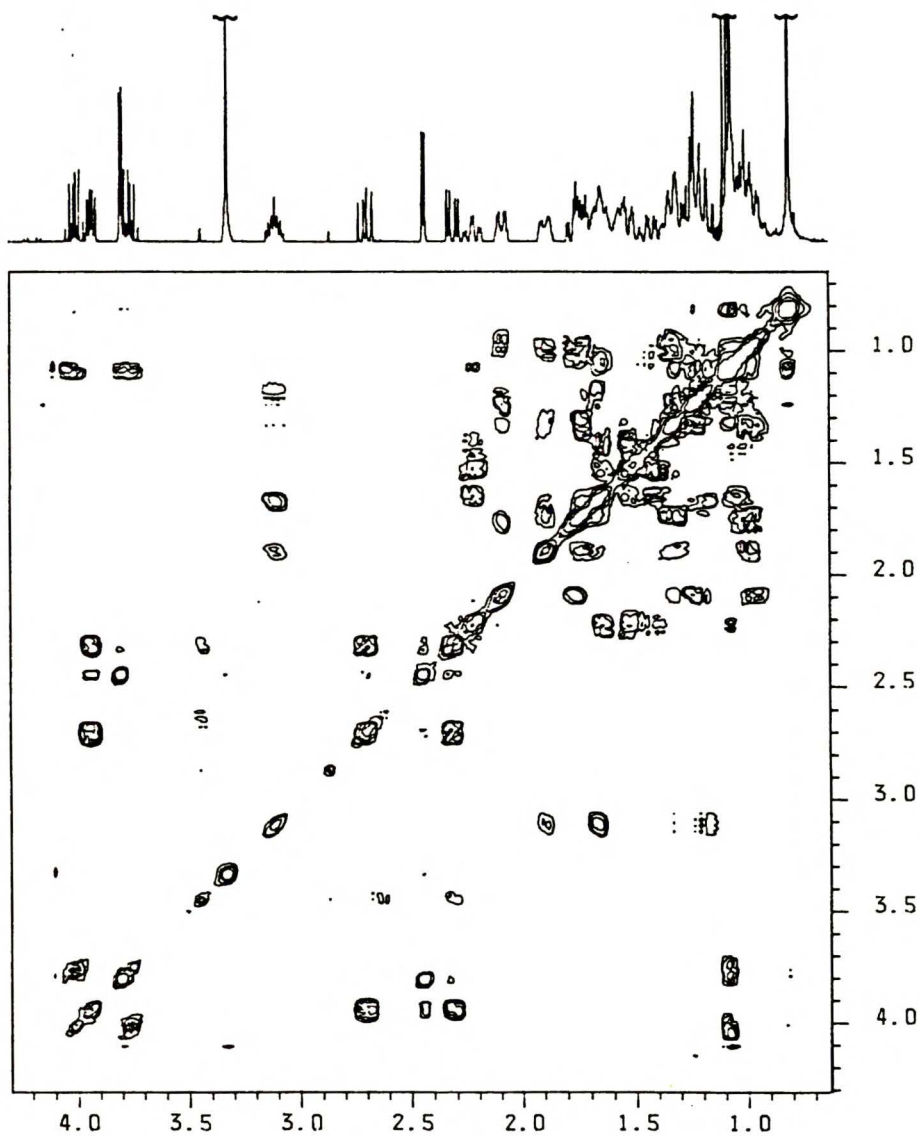
y obecnie jest tiofenolan diizobutyloglinowy $//i\text{-Bu}/_2\text{AlOPh}/$, który można przygotować z DIBAH-u i tiofenolu. O ile mi wiadomo, odczynnik taki nie był uprzednio stosowany, natomiast analogiczny fenolan diizobutyloglinowy $//i\text{-Bu}/_2\text{AlOPh}/$ został opisany⁷³.

Po wstępnych próbach reakcję pochodnej 25 z diizobutylotiofenolanem glinu prowadziłam w sposób następujący: do nadmiaru tiofenolu w temperaturze pokojowej dodałam DIBAH (0.8 M roztwór w toluenie/, a następnie tak przygotowany roztwór wkraplałam do zawiesiny związku 25 w tiofenolu. Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Po 15 min. zaobserwowałam całkowity zanik substratu /według TLC/. Użycie nadmiaru tiofenolu było konieczne, chociaż kłopotliwe w fazie wydzielania produktu. Po przesączeniu produktu reakcji przez kolumnę z żelalem krzemionkowym /jedyne sposob usunięcia nadmiaru tiofenolu/, otrzymałam krystaliczny związek 26 /wydajność 77%/. Należało jeszcze dowieść, że przyłączenie tiofenolu nastąpiło do C_{16} , jak również wyjaśnić konfigurację wokół atomu C_{20} . W tym celu wykonano widmo wysokiej rozdzielczości $^1\text{H-NMR}$ /400MHz/ z zastosowaniem technik NOE-różnicowy, $^1\text{H} \ ^1\text{H} - \text{COSY}$ i $^1\text{H} \ ^{13}\text{C} - \text{COSY}$ [§] /widma nr 1, 2/.

§/ Widma te wykonano dzięki uprzejmości prof. Helmuta Duddecka - Ruhr Universität Bochum.

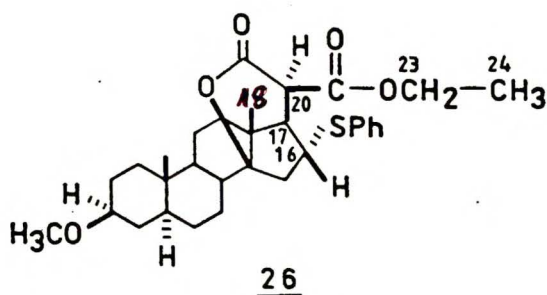


Widmo nr 1. $^1\text{H-NMR}$ /400 MHz/ związku 26



idmo nr 2. ^1H - ^1H -COSY związku 26

Z analizy widma $^1\text{H-NMR}$ wysokiej rozdzielczości trójprotonowy triplet przy 1.09 ppm [$J=7.3$ Hz] przypisałam protonom przy C_{24} . Dwa jednoprotonowe dublety dubletów przy 2.31 i 2.70 ppm [$J=15.5, 5.8$ i 9.6 Hz] przypisałam odpowiednio protonom przy $\text{C}_{15}-\alpha$ i $\text{C}_{15}-\beta$ /NOE - różnicowy z H-15 α, β i H-16/, a jednoprotonowy dublet dubletów przy 3.93 ppm [$J=5.8$ i 9.6 Hz] to sygnał pochodzący od protonu przy C_{16} /NOE-różnicowy od H-15/. Z analizy stałych sprzężeń dla protonów przy C_{15} z protonem C_{16} , ten ostatni jest w położeniu β . Dwa jednoprotonowe dublety przy 2.44 i 3.79 ppm [$J=4.4$ Hz] przypisałam odpowiednio protonom przy C_{17} i C_{20} /NOE-różnicowy z H-17 i H-20/. Ponieważ kąt dwuścienny pomiędzy $\text{C}_{17}-\text{H}$ i $\text{C}_{16}-\text{H}$ jest bliski 90° , stała sprzężenia $J_{16,17} \cong 0$ Hz. Jednoprotonowy multiplet przy 3.10 ppm charakteryzuje proton przy $\text{C}_3 - \alpha$. Pojawienie się dwóch jednoprotonowych dubletów kwartetu przy 3.75 i 4.01 ppm [$J=10.7$ i 7.3 Hz] przypisałam diastereotypowym protonom estrowej grupy metylenowej /układ ABX_3 /. Takie zróżnicowanie protonów / $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ / wynika z nierównocенności magnetycznej spowodowanej obecnością grupy anizochrującej⁷⁴ /centrum chiralne C_{20} /. Rozsuniecie sygnałów wynosi $\Delta \delta = 0.26$ ppm - rząd wielkości charakteryzujący naturalną wewnętrzną anizochroniczność. Strukturę związku 26 przedstawiam na rys. 2.



26
Rys. 2

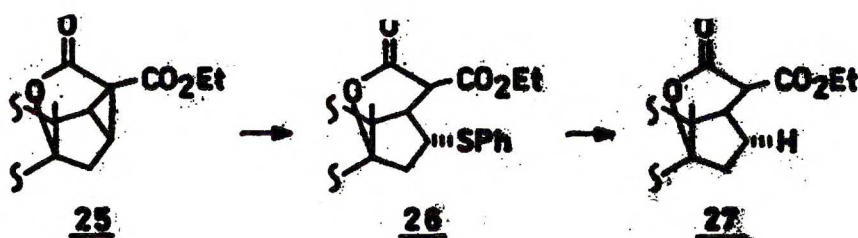
Na modelu Dreidinga analizowałam możliwości protonowania pozycji przy C₂₀ otrzymanej pochodnej 26. Protonowanie od strony α zapewnia powstanie takiej struktury, w której oddziaływania między podstawnikami tiofenylowym, karboetoksylowym i grupą angularną 18 są najmniejsze, a pierścień laktonowy jest w konformacji krzesłowej. Wówczas konfiguracja wokół atomu C₂₀ jest R.

W podsumowaniu można stwierdzić, że otwarcie pierścienia cyklopropanowego w związku 25, metodą przeze mnie zastosowaną, przebiega w sposób regio- i stereoselektywny /względem C₁₆ i C₂₀/.

III.5. Reduktywne usunięcie podstawnika tiofenylowego
w związku 26

Jak opisałam w poprzednim rozdziale, otwarcie pierścienia cyklopropanowego w związku 25 za pomocą tiofenolanu diizobutyloglinowego pozwala otrzymać produkt 26 z dobrą wydajnością /77%/.

Dysponując związkiem 26 mogłam przystąpić do zbadania drugiego etapu transformacji związku cyklopropanowego 25 w związek zredukowany 27, a mianowicie, do zastąpienia grupy tiofenylowej w produkcie 26 atomem wodoru /schemat III-26/.

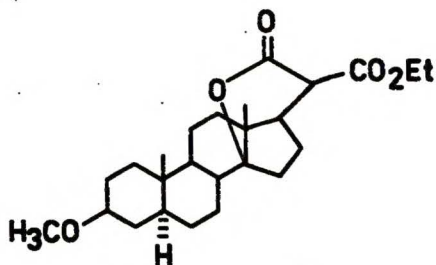


Schemat III-26

Tradycyjnym sposobem prowadzenia takiej przemiany jest redukcja wodorem wobec Ni Ra. Literatura chemiczna⁷⁵ podaje wiele przykładów takich reakcji, głównie przy użyciu Ni Ra o aktywności W-4⁷⁶.

Traktowanie fenylsioarczku 26 nikiem Raneya o aktywności W-4 w etanolu w temperaturze pokojowej powodowało zanik substratu w ciągu 3 dni /według TLC/. Tworzyła się mieszanina dwóch produktów, którą rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Związek mniej polarny nie wykazał obecności w widmie $^1\text{H-NMR}$ protonów aromatycznych. Widma IR i masowe potwierdziły strukturę oczekiwanego produktu redukcji, 27.



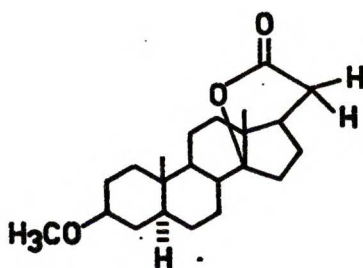
27

Produkt polarniejszy wykazał w chromatografii cienkowarstwowej podobne właściwości jak uprzednio scharakteryzowany związek cyklopropanowy 25 /str. 62/. Rzeczywiście, bezpośrednie porównanie tego produktu redukcji siarczku i pochodnej 25, wykazało ich identyczność. Związki 27 i 25 wydzieliłam prawie w równych ilościach to jest odpowiednio 36 i 40%. Tworzenie układu cyklopropanowego 25, podczas redukcji siarczku 26, ma interesujące implikacje mechanistyczne, które przedstawię w końcu rozdziału. Jednak z punktu widzenia syntezy, redukcja Ni Ra zawiódła moje oczekiwania /aczkolwiek związek 25 można zawrócić do cyklu/.

Drugim znanym sposobem usunięcia podstawnika tiofenylowego jest redukcja z użyciem $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ w obecności inicjatora wolnych rodników⁷⁷.

Ogrzewanie siarczku 26 w benzenie z $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ w obecności AIBN, prowadziło do zaniku substratu /według TLC/ w

ciągu 9 godz. Utworzyły się, jak i poprzednio, dwa produkty. Główny produkt wyodrębniłam i łatwo zidentyfikowałam jako oczekiwany związek 27 /wydajność 44%/. Drugi produkt badanej reakcji był chromatograficznie mniej polarny od związku 27 /a tym bardziej od pochodnej 25/. W jego widmie IR wystąpiło pasmo absorpcji grupy karbonylowej laktonu /1745 cm^{-1} /, natomiast w widmie $^1\text{H-NMR}$ charakterystyczny był brak sygnałów protonów grupy estrowej. Związkowi temu przypisałam strukturę 28 /wydajność 19%/, który jest produktem zastąpienia grupy tiofenylowej wodorem i dekarboetoksylacji związku 26.



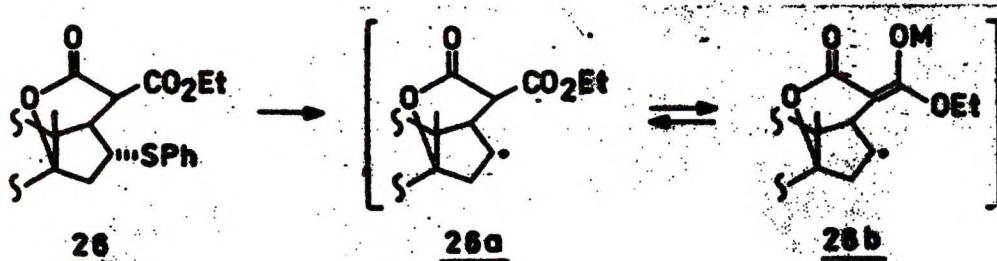
28

Mechanizm tworzenia tego związku przedstawię w dalszej części tego rozdziału.

Po przeprowadzeniu wyżej opisanych redukcji, za pomocą LiAlH_4 i $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, doszłam do przekonania, że reaktywne ugrupowanie malonianowe w związku 26 jest przyczyną wielokierunkowego przebiegu tych redukcji. Zamierzałam zatem, najpierw zredukować grupę estrową do alkoholu, a dopiero wtedy przystąpić do usunięcia podstawnika siarczkowego. Zanim przejdę do opisu tej części pracy, chciałam krótko omówić mechanizmy powstania produktów ubocznych wyżej opisanych redukcji.

III.5.a/ Utworzenie związku cyklopropanowego 25

Redukcja Ni Ra związku 26 przebiega prawdopodobnie z utworzeniem przejściowego rodnika 26a /schemat III-27/.



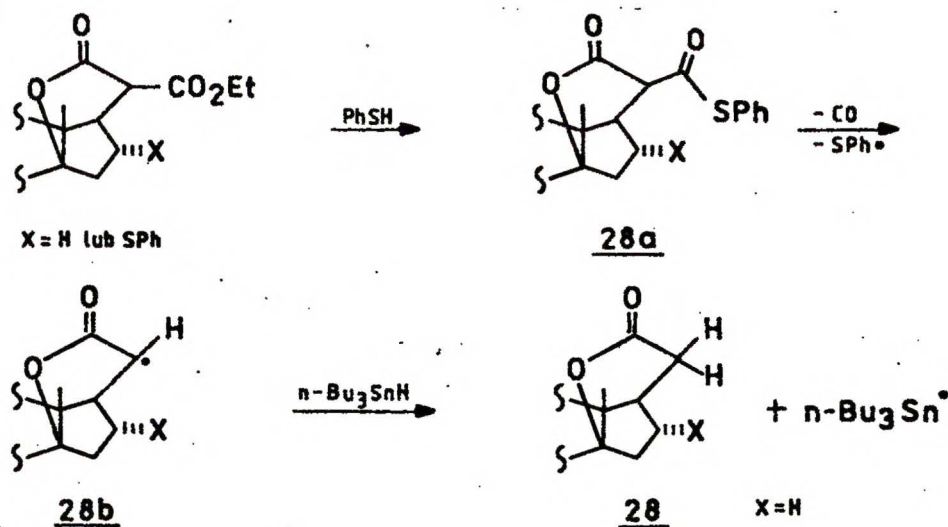
Schemat III-27

Struktura taka /26a/ jest identyczna ze strukturą rodnika pośredniego CXXXIV w reakcji cyklopropanowania Julia /str. 59/. Ponieważ w warunkach redukcji Ni Ra brak jest metalu, który mógłby powodować cyklizację, tworzenie związku 25 najłatwiej wytłumaczyć występowaniem "malonianowego fragmentu" w postaci enolowej 26b gdzie M oznacza nikiel. Przyłączenie rodników do enolu jest dobrze znane⁷⁸. Można uznać, że w procesach rodnikowych ugrupowanie malonianowe zachowuje się jak układ z wiązaniem etylenowym. Rozpatrywałam możliwość występowania w mieszaninie reakcyjnej zasady /pozostałej z procesu przygotowania Ni Ra W-4/, zdolnej do katalizowania enolizacji malonianu. W kolejnych próbach starannie przemyślałam nikiel od łągu użytego do trawienia stopu, a także dodawałam do odmytego niklu niewielkie ilości kwasu octowego. Wyniki moich kolejnych eksperymentów były zbiteżne z opisany. Jedynie próba redukcji z dodaniem nieco większej

ilości kwasu octowego zakończyła się niepowodzeniem, gdyż w takich warunkach odzyskiwałam niezmienny substrat. Opisu przykładowego analogicznego, reduktywnego cyklopropanowania nie znalazłam w literaturze.

III.5.b/ Utworzenie związku 28

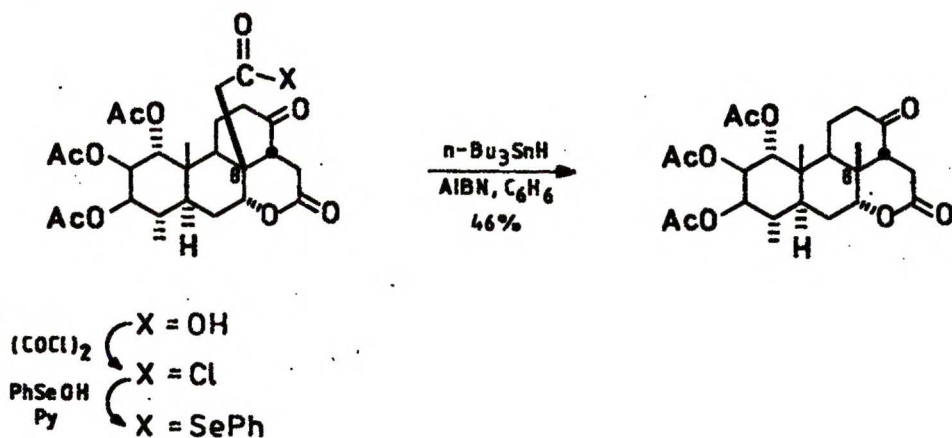
Związek 28 powstały w reakcji redukcji pochodnej 26 z $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ w obecności AIBN musi tworzyć się w rezultacie dwóch procesów; reduktywnej desulfuryzacji /o której już pisałam/ i reduktywnego dekarboetoksyłowania. Ten drugi proces można wyjaśnić, założwszy, że obecny w mieszaninie reakcyjnej tiofenol podstawia grupę etoksyłową /schemat III-28/.



Schemat III-28

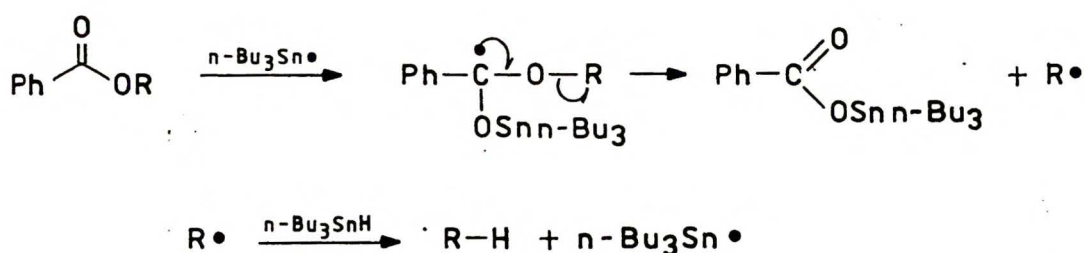
Wówczas tworzyłby się tioester 28a, który byłby podatny na reduktywny rozpad do rodnika 28b. Ten z kolei, w reakcji z $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, tworzyłby produkt 28. Proces wyżej opisany możliwy jest zarówno gdy $X=\text{H}$, SPh , jak również w sytuacji gdy następuje otwarcie i zamknięcie pierścienia laktonowego /atak rodnika tiofenylowego następuje na węgiel karbonylowy laktonu/.

Podobną reakcję dekarboksylacji zastosowali, przy okazji syntezy kuazinininy, Pfenninger i współpracownicy⁷⁹. Autorzy stosowali pochodną fenyloselenową kwasu. Interesujący nas fragment syntezy przedstawiam na schemacie III-29.



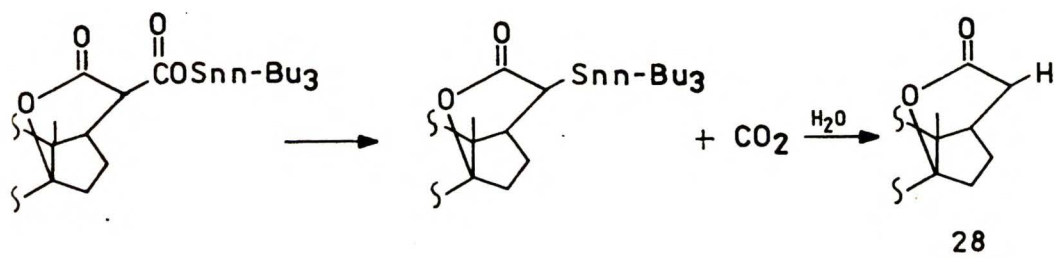
Schemat III-29

Nie można wykluczyć, że dekarboksylacja przebiega w sposób podobny do reakcji Hunsdieckera. Znany jest rozpad estrów kwasu benzoowego pod wpływem $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ i AIBN w wysokich temperaturach⁸⁰. W reakcjach takich, przebiegających z wydajnościami 10-90%, tworzyły się odpowiednie alkanoy i tributylcynowe pochodne kwasu benzoowego /schemat III-30/.



Schemat III-30

Gdyby pochodna cynowa kwasu tworzyła się również w przypadku malonianu, należałoby się spodziewać też rozpadu z dekarboksylacją /schemat III-31/.



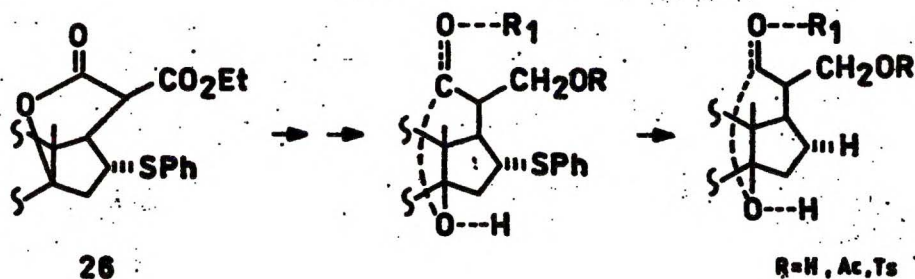
Schemat III-31

Na podstawie wyników moich obserwacji można było uważać, że traktowanie malonianów $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ w obecności tiofenu doprowadzi do dekarboalkoksylacji, przy czym tiofenol może być użyty w ilości katalitycznej. Doświadczenia takie zostały wykonane w Zespole prof. Jerzego Wichy przez mgr Zdzisławę Marczał i okazało się, że rzeczywiście dekarboetoksylacja następuje. Jednakże oprócz produktu zastąpienia grupy -COOEt atomem wodoru powstają także inne produkty.

Fakt, że podczas redukcji $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ nie tworzy się pochodna cyklopropanowa 25 można uznać za potwierdzenie wcześniejszych obserwacji, że do tworzenia pierścienia cyklopropanowego konieczny jest czynnik powodujący enolizację.

III.6. Redukcja układu gemdikarboalkoksycyklopropanu 25 i układu malonianowego w związku 26

Opisane poprzednio doświadczenia wskazują, że desulfuryzacja związku 26 do 27 jest możliwa, ale procesowi temu towarzyszy powstawanie produktów ubocznych, które zmniejszają wydajność. Postanowiłam, jak zaznaczyłam wcześniej /str. 74/, usuwać podstawnik tiofenylowy po częściowej redukcji ugrupowania malonianowego w pochodnej 26. Zaplanowałam następujący cykl przemian /schemat III-32/.



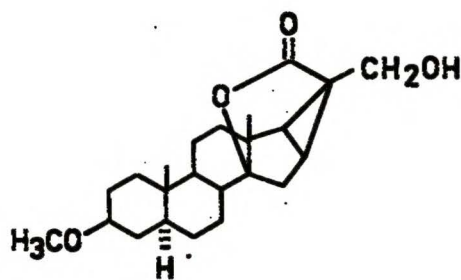
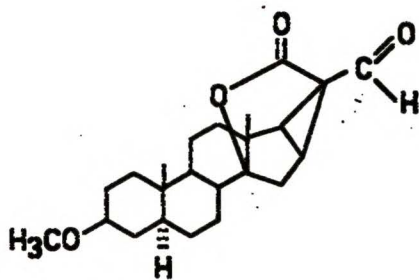
Schemat III-32

Już pierwsze próby redukcji związku 26 wykazały, że w zależności od warunków i stosowanych czynników redukujących, otrzymuje się różne produkty. Taki stan rzeczy jest zrozumiały, ponieważ redukcji ugrupowania malonianowego mogą towarzyszyć procesy wtórne, jak dehydratacja β -hydroksyestru, enolizacja β -karboalkoksyaldehydu. Należało zatem systematycznie zbadać redukcję różnymi odczynnikami takiego układu. Do tych badań włączyłam również redukcję układu dikarboalkoksycyklopropanu 25.

III.6.a/ Redukcja układu gemdikarboalkoksycyklopropanu 25

Związek 25, jak już wspomniałam wcześniej /str. 63/ omawiając jego wzór strukturalny, tworzy sztywną "klatkową" strukturę obejmującą pierścień D i pierścień laktonowy. Grupy karbonylowe estru i laktonu są silnie osłaniane, zwłaszcza grupa karbonylowa laktonu. We wstępnych próbach przeprowadziłam redukcję pochodnej 25 glinowodorkiem litu w tetrahydrofuranie. Otrzymałam złożoną mieszaninę produktów, której dokładnie nie badałam. Ze względu na możliwość wtórnych procesów, należało szukać metody stopniowej redukcji ugrupowania diestru 25.

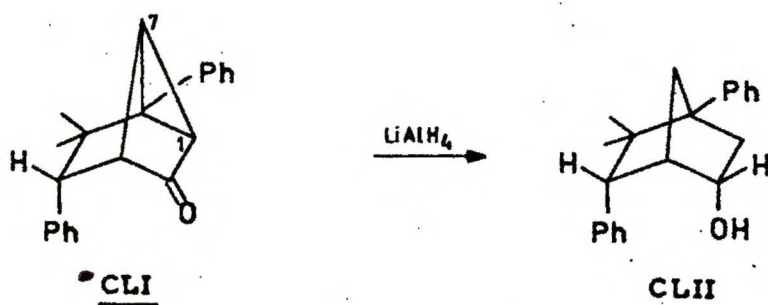
Traktowanie związku 25 jednym równoważnikiem DIBAH-u w toluenie, w temperaturze -78°C i w atmosferze argonu, prowadziło do powstania jednego produktu, który wydzieliłam z wydajnością 75%. Na podstawie danych analitycznych i spektralnych przypisałam mu strukturę 29.



Redukcja laktono-estru 25 borowodorkiem sodu $/\text{NaBH}_4/$ w etanolu w temp. $60-70^\circ\text{C}$, również prowadziła do powstania jednego produktu - alkoholu 30, który wydzieliłam z mieszaniny reakcyjnej z wydajnością 74% i zidentyfikowałam na podstawie danych spektralnych.

Związek 30, jak i jego eter t-butyldimetylosililowy, traktowane DIBAH-em ulegały redukcji do złożonej mieszaniny produktów. Prawdopodobnie, obok redukcji grupy karbonylowej laktonu, następowało również otwarcie pierścienia cyklopropanowego oraz eliminacja cząsteczki wody lub fragmentu sililowego. Ze względu na szczególnie napięty charakter pierścienia cyklopropanowego i 6-członowego laktonu, taki anomalny przebieg redukcji nie był zaskoczeniem.

Paquette i współpracownicy⁸¹ stwierdzili, że redukcja związku tricyklicznego CLI glinowodorkiem litu we wrzącym tetrahydrofuranie, prowadzi do pochodnej endo-norbornalu CLII /schemat III-32/.

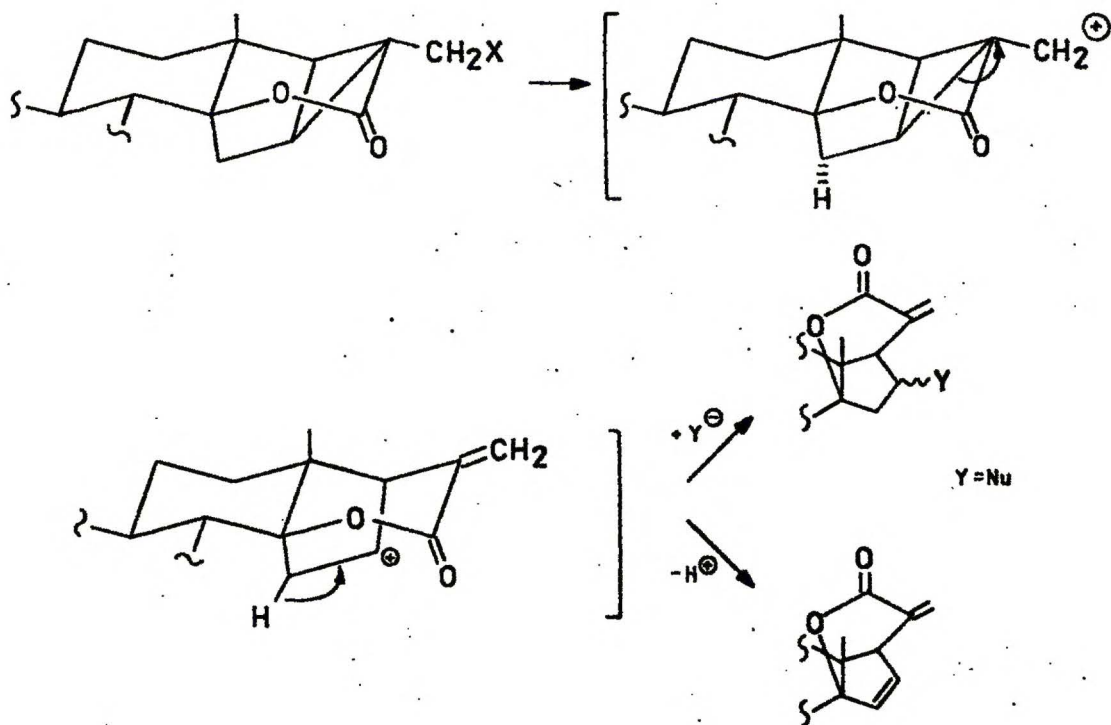


Schemat III-32

reakcji tej, z równoczesną redukcją ketonu w pozycji 2, następowała redukcja wiązania C₁-C₇ pierścienia cyklopropanowego.

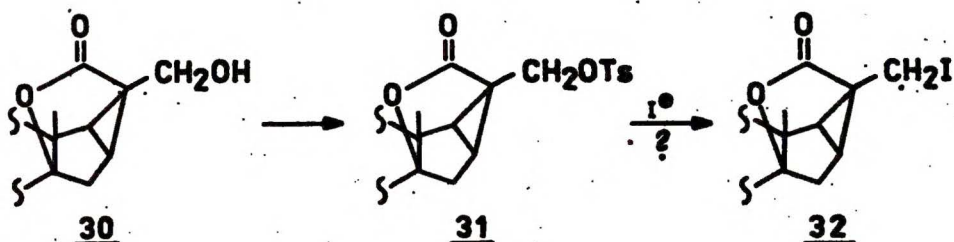
Wracając do moich wyników - przeprowadzone doświadczenia z DIBAH-em i NaBH₄ pozwoliły otrzymać wydajnie alkohol 30. Wydało się interesującym podjęcie próby otwarcia pierścienia cyklopropanu w związku 30 na zasadzie przegrupowania karbokationowego /schemat III-33/.

Taki plan otwarcia pierścienia cyklopropanowego wydawał się również interesujący jak przyłączenie tiofenolu.



Schemat III-33

W celu sprawdzenia tej możliwości, alkohol 30 przekształciłam ilościowo w pochodną tosyłową 31. Próby podstawienia grupy tosyłowej w związku 31 atomem jodu z utworzeniem pierwszorzędowego jodku 32 zakończyły się jednak niepowodzeniem /schemat III-34/.

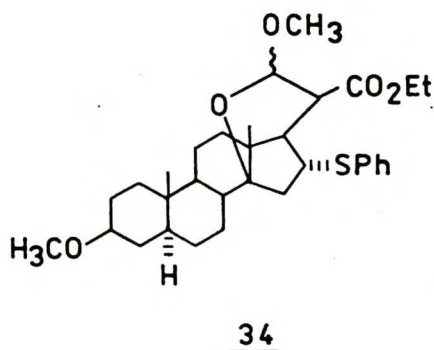
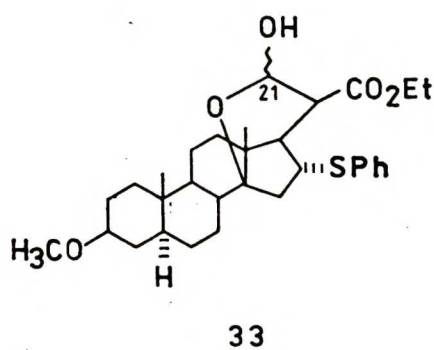


Schemat III-34

W innych reakcjach i podczas prób oczyszczania tosyłanu 31 na żelu krzemionkowym, ulegał on rozkładowi. Po wykonaniu doświadczeń rozpoznawczych, pracę nad przegrupowaniem tosyłanu 31 zaniechałam, również dlatego, że w równocześnie prowadzonych doświadczeniach uzyskałam obiecujące wyniki. Mianowicie, redukcja związku 26 DIBAH-em przebiegała selektywnie.

III.6.b/ Redukcja układu malonianowego w związku 26

Redukcja związku 26 jednym równoważnikiem DIBAH-u w toluenie, w temp. -78°C i w atmosferze argonu, prowadziła do powstania jednego produktu, który wydzieliłam z wydajnością 78% i któremu przypisałam strukturę laktolu 33.

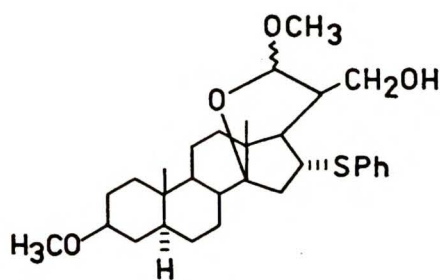


Według danych z widma $^1\text{H-NMR}$ i chromatogramu TLC powstały epimery na acetalowym atomie węgla w proporcji 1:1. Centrum to jest epimeryzowalne i występowanie epimerów nie ma znaczenia dla dalszej syntezy.

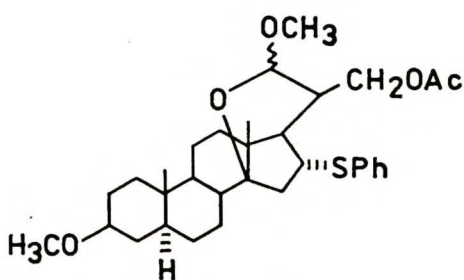
Próbowałam kilku dróg dalszych redukcji laktolo-estru 33. Zwróć uwagę, że ugrupowanie hemiacetalowe w tym związku znajduje się w pozycji β do grupy karbonylowej estru, co stwarza możliwość eliminacji cząsteczki wody lub reszty alkoholowej, a więc możliwości skomplikowania procesu redukcji. Można sobie wyobrazić także i inne sposoby wewnątrzcząsteczkowych reakcji związku 33.

Najlepsze wyniki redukcji związku 33 uzyskałam przyjmując następujący sposób postępowania. Laktol 33 poddałam reakcji z metanolem wobec katalitycznych ilości eteratu trifluorku boru w celu zabezpieczenia grupy hydroksylowej laktolu /zarazem zamaskowanej grupy aldehydowej/. Zgodnie z oczekiwaniem otrzymałam związek 34 /wydajność 63%/. Oprócz tego produktu wydzieliłam również niewielkie ilości

mniej polarnego produktu ubocznego. Nie udało mi się udowodnić struktury produktu ubocznego /charakterystykę spektralną podaję w części doświadczalnej str. 144/. Przypuszczam, że związek ten jest produktem metylowania niewykrytego uprzednio ubocznego produktu redukcji estru 26 za pomocą DIBAH-u. Natomiast pochodną 34 redukowałam glinowodorkiem litu w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej i w tych warunkach otrzymałam ilościowo alkohol 35. Alkohol ten w zwykły sposób przekształciłam w octan 36 /Ac₂O, Py/.



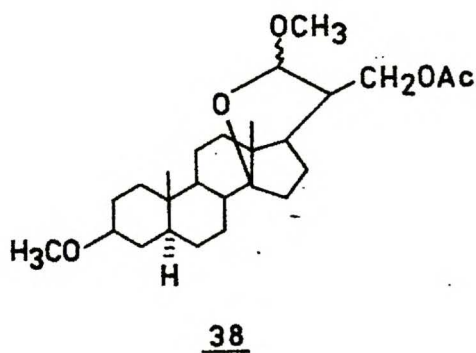
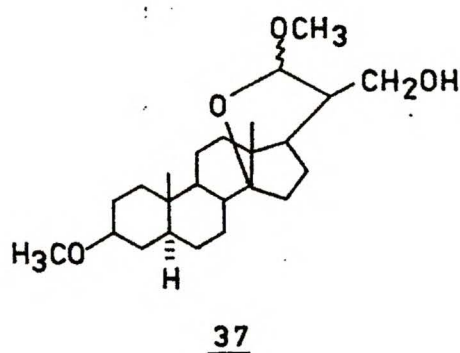
35



36

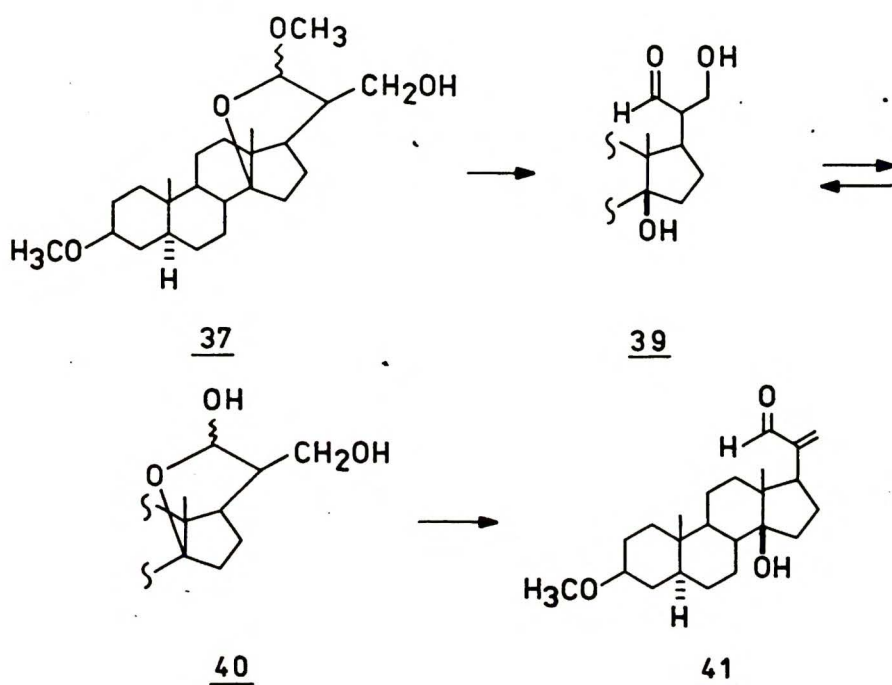
Mając związki 35 i 36 wróciłam do zagadnienia reduktywnego usunięcia podstawnika tiofenylowego, którego nie udało się wydajnie rozwiązać w uprzednio opisanych doświadczeniach /rozdział III.5/. Wstępne próby wykazały, że z dwóch stosowanych metod, to jest za pomocą Ni Ra lub n-Bu₃SnH, ta druga jest preparatywnie łatwiejsza i bardziej wydajna. Traktowanie alkoholu 35 n-Bu₃SnH wobec AIBN, w warunkach analogicznych jak stosowane dla estru 26 /str. 73/, doprowadziło do ilościowego wyredukowania ugrupowania alifatycznego siarczku. Na podstawie danych spektralnych przypisałam produktowi redukcji strukturę 37. W analogicznej reakcji, prowadzonej

z octanem 36, otrzymałam pochodną 38 /wydajność 51%/ i alkohol 37 /wydajność 43%/.



Powstanie produktu 37 w reakcji reduktywnego usunięcia fenylosiarczku z octanu 36 wymaga wyjaśnienia. Uważa się, że $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ w stosowanych przeze mnie warunkach nie powoduje redukcji estrów, takich jak octany. W tym jednak przypadku w mieszaninie reakcyjnej obecny był tiofenol /powstały w reakcji/, który mógł podstawić grupę octanową, uwalniając alkohol 37. Otrzymany wynik potwierdza wcześniejszą obserwację dotyczącą dekarboalkoksylacji malonianu /str. 75/. Dekarboalkoksylację tłumaczyłam podstawieniem reszty alkoholowej ugrupowaniem tiofenylowym.

III.7. Otrzymanie 20 ξ -formylo-, 3 β -metoksy-5- α -pregn-20/22/-en-14 β -olu /41/



Schemat III-35

Podejmując przekształcenie związku 37 w 41 /schemat III-35/ musiałam najpierw usunąć grupę zabezpieczającą ugrupowanie laktolowe, a następnie spowodować odwodnienie β -hydroksyaldehydu 39 /który także może występować w postaci hemiacetalu 40/. Do odbezpieczenia laktolu konieczne jest zastosowanie kwaśnego katalizatora. Z drugiej strony, jak to wielokrotnie wspominałam, grupa hydroksylowa w położeniu 14 β jest bardzo wrażliwa na działanie kwasów. Wobec tej sprzeczności musiałam znaleźć warunki takiej kwaśnej hydrolizy, w której ugrupowanie acetalowe ulegałoby odbezpieczeniu, a grupa hydroksylowa 14 β pozostałaby nienaruszona. Następnie,

należało przeprowadzić eliminację w warunkach zasadowych grupy hydroksylowej w pozycji β do grupy karbonylowej aldehydu.

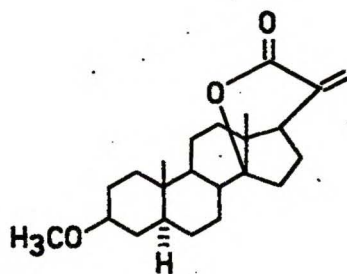
Odbezpieczenie laktolu 37 prowadziłam w wilgotnym acetonie stosując katalityczne ilości p-TSA. Stosunkowo szybki zanik substratu obserwowałam /według TLC/ w temp. 50°C. Wówczas, sądząc, że utworzył się laktol 40, wymywałam kwas, a surową mieszaninę reakcyjną po wysuszeniu /na pompie olejowej/, rozpuszczałam w benzenie i ogrzewałam w temperaturze wrzenia wobec 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-undec-7-enu. Otrzymałam złożoną mieszaninę produktów, w której nie udało się zidentyfikować α, β -nienasyconego aldehydu 41.

Trudności w prowadzeniu tego procesu polegały na tym, że metylolaktol 37, jak i spodziewany laktol 40, występują w postaci mieszaniny diastereoizomerów /centra chiralne na C₂₀ i C₂₁/, są chemicznie labilne, a ponadto laktol 40 może występować w formie otwartej 39-/ β -hydroksyaldehydu/. Z tych względów, jak również ze względu na operowanie bardzo małymi ilościami badanej substancji 37, zdecydowała^{m?} się na niewydziałanie hydroksylaktolu 40, lecz połączenie reakcji hydrolizy i eliminacji.

Próbowałam, w warunkach analogicznych do opisanych wyżej, przeprowadzić hydrolizę ugrupowania metylolaktolu w pochodnej octanowej 38, a także w pochodnych p-toluenosulfonowej i metylosulfonowej alkoholu 37. W dalszych próbach stosowałam, zamiast p-TSA, PPTS, który jest łagodniejszym kwaśnym katalizatorem⁸². Próby te nie dały zadowalających

wyników i przeważnie nie udawało mi się rozdzielić tworzących się mieszanin /doświadczenia prowadziłam w skali 10-miligramowej/.

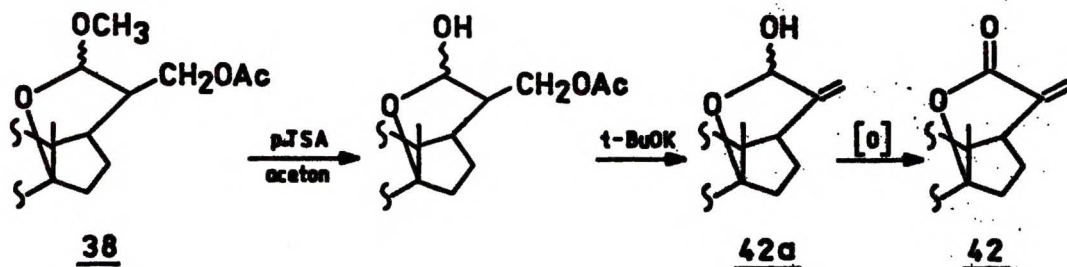
Interesujący produkt otrzymałam w doświadczeniu, w którym używałam p-TSA do hydrolizy pochodnej octanowej 38, a następnie stosowałam t-butoksylian potasu /jako zasady/ do eliminacji. Po reakcji wydzieliłam jeden z produktów, który okazał się laktonem 42 /wydajność 23%/.



42

W widmie ¹H -NMR tego związku wystąpiły dwa poszerzone singlety przy 5.26 i 6.10 ppm, które przypisałam protonom winylowym. Natomiast w widmie IR pasmo absorpcji przy 1730 cm⁻¹ charakteryzowało drgania grupy karbonylowej laktonu sprzężonej z wiązaniem etylenowym /1645 cm⁻¹/. W widmie masowym obecny był sygnał jonu m/z=358 /M⁺/.

Lakton 42 utworzył się prawdopodobnie w wyniku utleniania tlenem z powietrza laktolu 42a /schemat III-36/.

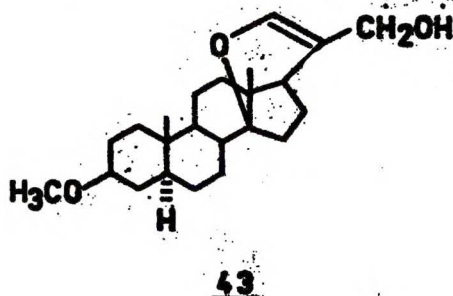
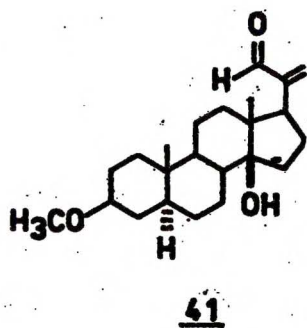


Schemat III-36

Reakcji tej nie badałam dokładniej, aczkolwiek w ostateczności lakton 42 można by zastosować do otrzymania α, β -nienasyconego aldehydu 41.

W dalszych poszukiwaniach łagodnych metod hydrolizy acetalu 37 zastosowałam metodę Corey'a i Noyori'ego⁸³ /opracowanej przez nich podczas prac nad syntezą prostaglandyn/.

Związek 37 rozpuściłam w acetonitrylu i dodałam śladowe ilości rozcieńczonego kwasu solnego. Utworzyły się dwa produkty, Główny produkt okazał się α, β -nienasyconym aldehydem 41 /wydajność 72%/.



W widmie $^1\text{H-NMR}$ tego związku charakterystyczne były między innymi sygnały protonu aldehydowego / δ 9.50 ppm/ i protonów winylowych / δ 6.51, 6.13 ppm/, a także pasmo absorpcji grupy hydroksylowej / 3620 cm^{-1} / w jego widmie IR.

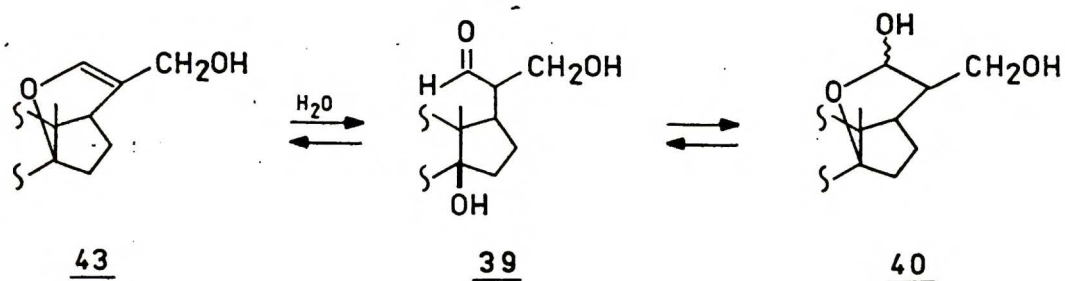
W widmie $^1\text{H-NMR}$ ubocznego produktu wystąpił jednoprotonowy singlet przy 5.47 ppm i dwuprotonowy dublet przy 4.79 ppm / $J=1.5\text{ Hz}$ /. W widmie IR wystąpiło pasmo absorpcji przy 3610 cm^{-1} . Na podstawie tych danych, wyizolowanemu związkowi przypisałam strukturę 43 /wydajność 18%/.

Strukturę 43 potwierdziło również widmo masowe, jakkolwiek nie zarejestrowano jonu molekularnego w widmie podstawowym. Obecny był jon $m/z\ 343\ /M^{\ddagger} - \text{OH}, 100\%$ /, dla którego wykonano pomiar wysokiej rozdzielczości.

Należy zwrócić uwagę, że podczas przemiany związku 37 w związki 41 i 43 zostały zlikwidowane centra chiralne w łańcuchu bocznym, co sprzyjało izolacji i oczyszczeniu produktów.

Struktura alkoholu 43 wskazuje, że w gruncie rzeczy może on być traktowany jako produkt pośredni w drodze przemiany związku 37 w 41. Wiadomo, że winylowe etery bardzo łatwo przyłączają cząsteczkę wody wobec katalitycznych ilości kwasu /schemat III-37/.

Rzeczywiście, traktowanie związku 43 w roztworze acetonu wobec katalitycznych ilości p-TSA prowadziło do otrzymania α, β -nienasyconego aldehydu 41. Alkohol 43 był krystaliczny i trwały, natomiast α, β -nienasycony aldehyd 41 szybko ulegał rozkładowi do mieszaniny produktów.

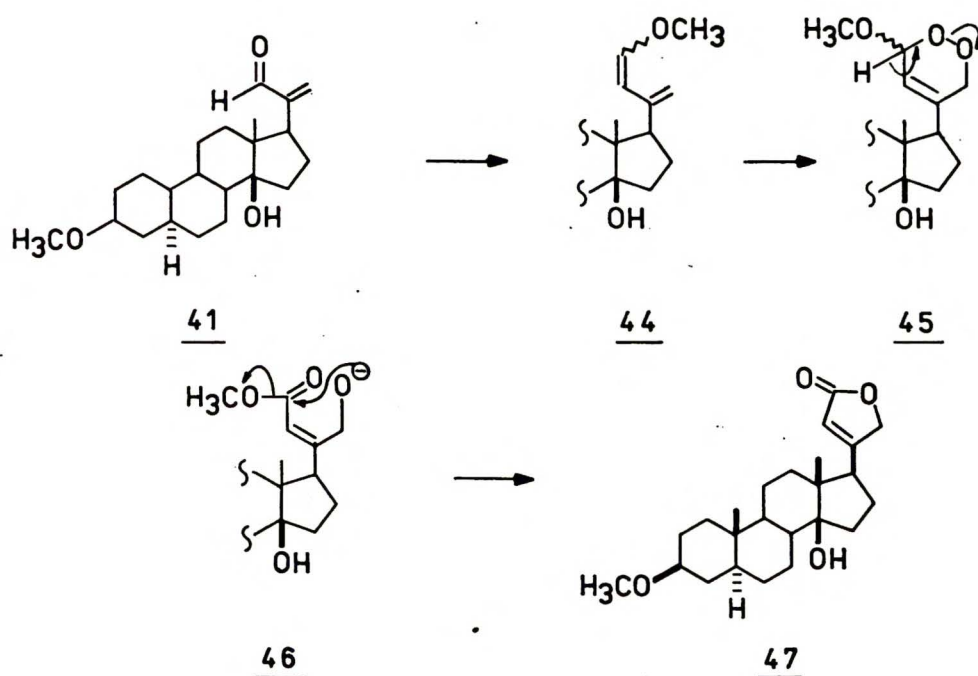


Schemat III-37

Podsumowując, acetal 37 w roztworze acetonitrylu wobec śladowych ilości kwasu solnego ulegał hydrolizie do związku 41 oraz niewielkiej ilości związku 43. Ten ostatni związek mógł być wykorzystany do otrzymania dalszej porcji związku 41.

III.8. Synteza 3-O-metylouzarigeniny /47/

Od zakończenia syntezy pochodnej uzarigeniny 47 dzieliły mnie jeszcze trzy etapy, a mianowicie: 1/ otrzymanie dienu 44; 2/ fotochemiczna /4+2/-cykloaddycja cząsteczki tlenu do dienu 44 z utworzeniem endonadtlenku 45; 3/ katalizowane zasadą przegrupowanie nadtlenu /schemat III-38/.

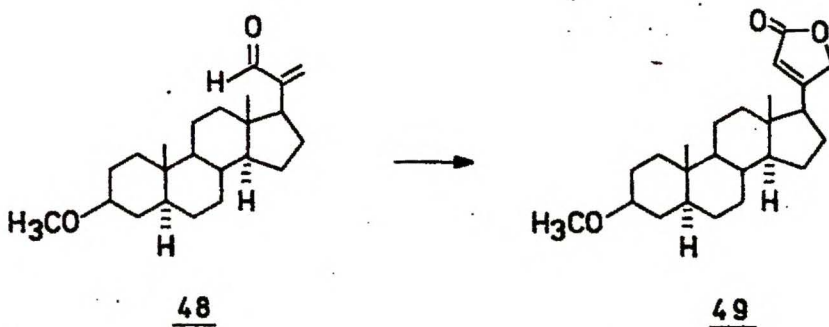


Schemat III-38

Wszystkie te reakcje zostały opisane przez Welzela i współautorów⁸⁴ z tym, że prowadzone były na związkach o trans skondensowanych pierścieniach C/D i pozbawionych grupy hydroksylowej przy C₁₄. Ze względu na różnice w budowie przestrzennej, pomiędzy pochodnymi 14 α -H- i 14 β -OH-androstanu, musiałam się liczyć z koniecznością przeprowadzenia kilku prób.

Dla poznania metody posługiwałam się związkami modelowymi, ponieważ dysponowałam małą ilością aldehydu 41.

Do prób homologizacji wybrałam 14 α -H-aldehyd 48⁸⁵ podobny do aldehydu stosowanego przez badaczy niemieckich⁸⁴.



Do eterowego roztworu ylidu, sporządzonego z chlorku metoksyetylenotrifenylofosforanowego⁸⁶ i t-butoksydanu potasu /w temperaturze -25°C i atmosferze azotu/, wkropliłam eterowy roztwór aldehydu 48. Mieszanie reakcyjnej pozwoliłam osiągnąć w ciągu 30 min. temperaturę pokojową, dodałam stały chlorek amonu i wyodrębniłam produkt, który, w stanie surowym, poddałam reakcji z tlenem przy naswietlaniu UV /wobec śladowych ilości rózu bengalskiego B/. Postępując zgodnie z przepisem, otrzymałam jeden produkt. Okazał się on oczekiwanym kardenolidem 49⁸⁷ /wydajność 62%/.

Jednakże analogiczna reakcja α , β -nienasyconego aldehydu 41 /z uwzględnieniem, że część odczynnika Wittiga zostanie zużyta przez ugrupowanie alkoholu w położeniu 14 β / nie powiodła się. Po całym cyklu operacji w produktach reakcji zidentyfikowałam niezmienny aldehyd i inne związki, nie mające ugrupowania α , β -nienasyconego laktonu.

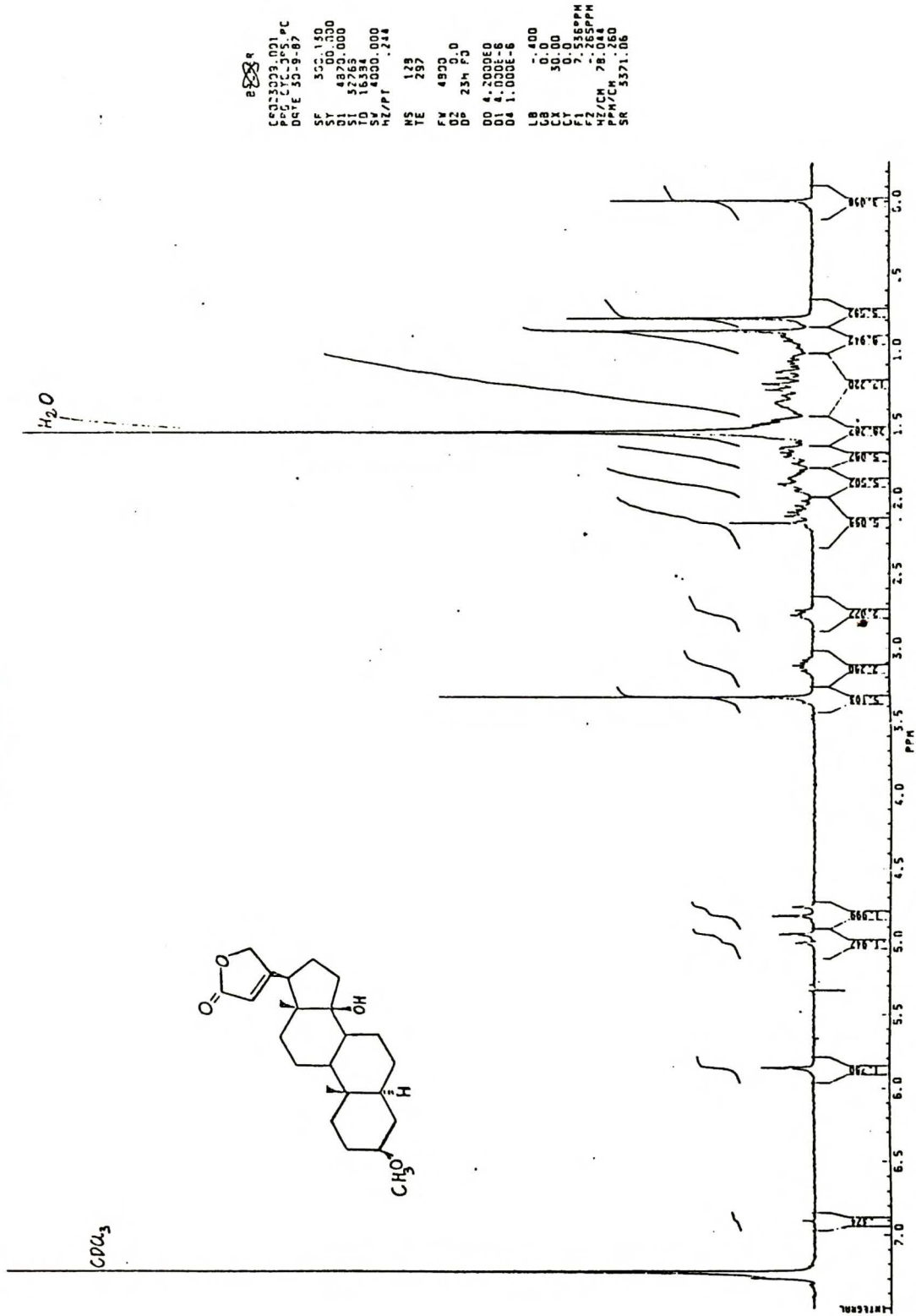
Wobec tego negatywnego rezultatu spróbowałam innego odczynnika polecanego do tego rodzaju homologizacji, a mianowicie tlenku difenylometoksymetylofosfinowego 50 / $\text{Ph}_2\text{P}/\text{O}/\text{CH}_2\text{OCH}_3$ /⁸⁸. Najpierw zastosowałam ten odczynnik na modelu 48 i bez trudności, po wszystkich kolejnych reakcjach, otrzymałam pochodną 49 /wydajność 64%/.

Kolejna próba reakcji związku 41 z użyciem tlenku fosfiny 50 doprowadziła do zaniku substratu, a dalsze reakcje dały w rezultacie produkt 47. Sposób prowadzenia reakcji opisałam dokładnie w części doświadczalnej /patrz str. 154 /. Tu tylko wspomnę, że związku pośredniego 44 nie oczyszczałam, a po bardzo starannym wysuszeniu poddałam naświetlaniu w obecności tlenu i sensybilizatora w warunkach, które opisałam wyżej.

Wychodząc z 45 mg α, β -nienasyconego aldehydu 41 wydzieliłam 6.5 mg kardenolidu 47 /wydajność 13.5%, jednorodny chromatograficznie/. Próbkę analityczną krystalizowałam z acetonu i otrzymałam krystaliczny związek 47 o ostrej temp. topnienia 229-230°C. Na podstawie wykonanych widm Ramana, ¹H-NMR wysokiej rozdzielczości /500 MHz[§]/ oraz 300 MHz/, IR i widma masowego, potwierdziłam strukturę kardenolidu 47 /widmo nr 3/.

§/ Widmo to wykonano dzięki uprzejmości prof. R. Noyori z Uniwersytetu w Nagoya

G. 65352LK CG-K-2



Widmo nr 3

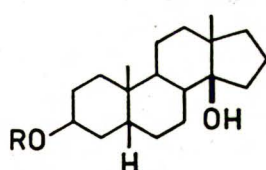
Między innymi w widmie $^1\text{H-NMR}$ związku 47 wystąpiły diagnostyczne sygnały protonów podstawnika butenolidowego; przy 5.85 ppm /szeroki jednoprotonowy singlet $W_{1/2}=4.4$ Hz/ charakteryzujący proton C_{22} , przy 4.95 i 4.80 ppm /dwa jednoprotonowe dublety/ charakteryzujące protony przy C_{21} oraz przy 2.75 ppm /jednoprotonowy multiplet/ charakteryzujący proton przy C_{17} . Natomiast widmo IR wskazywało na obecność grupy hydroksylowej / 3600 cm^{-1} / i grupy karbonylowej laktonu sprzężonej z wiązaniem etylenowym / $1790, 1750, 1630\text{ cm}^{-1}$ /. Otrzymanemu produktowi 47 /wykazującemu słabą absorpcję w UV na płytce TLC/ towarzyszyły trudne do oddzielenia polarne zanieczyszczenia.

Niska wydajność ostatnich reakcji, według mojego przekonania wynika ze strat podczas oczyszczenia produktu od związków fosforowych. Ze względu na małą, wspomnianą już ilość aldehydu 41 nie optymalizowałam warunków prowadzenia reakcji, jak również, w zasadzie, nie optymalizowałam warunków oczyszczania ostatecznego produktu.

III.9. Synteza wybranych pochodnych 14 β -hydroksy-5 β -androstanu

Jak pisałam we wstępie, kardenolidy i bufadienolidy są szeroko stosowane w leczeniu niewydolności serca, lecz mechanizm ich działania nie został dotychczas wyjaśniony. Do niedawna przeważał pogląd, że głównym elementem struktury kardenolidów lub bufadienolidów /str. 3/ odpowiedzialnym za ich czynność biologiczną jest podstawnik heterocykliczny w położeniu 17 β . Ponadto, za niezbędne cechy struktury, uznano cis złącze pierścieni C/D i grupę hydroksylową w położeniu 14 β .

W wyniku wspólnych prac Zespołu prof. J. Wichy i Zespołu prof. K.R.H. Repke z Centralnego Instytutu Biologii Molekularnej Akademii Nauk w Berlinie /NRD/ okazało się, że glikozyd CLIII wykazuje słabą aktywność kardenolidu⁸⁹.



CLIII

R=ramnozyl

Powstała koncepcja, że zasadniczym elementem struktury kardenolidów, odpowiedzialnym za czynność biologiczną jest układ androstanu o odpowiedniej stereochemii; 3 β -OH, 14 β -OH, złącze C/D cis, złącze A/B cis lub trans.

Istnieją także inne przesłanki świadczące o tym, że głębokie modyfikacje pierścienia heterocyklicznego w położeniu 17β , nie powodują spadku aktywności, a także takie, że podstawnik w tym położeniu, nie musi mieć charakteru heterocyklicznego.

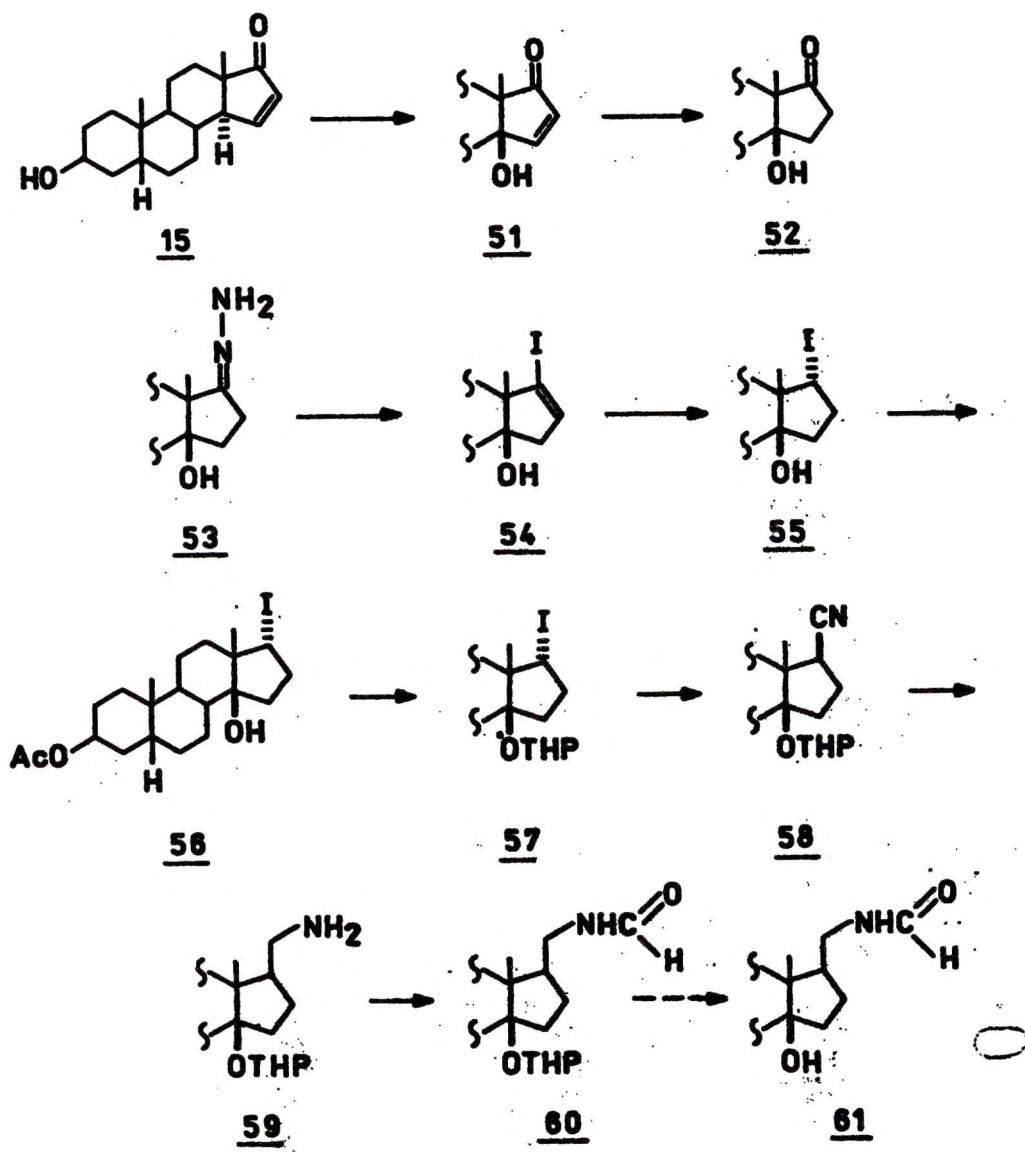
Ogólnie rzecz biorąc, stosunkowo niewiele pochodnych 14β -hydroksyandrostanu /różnych od kardenolidów czy bufadienolidów/ zostało otrzymanych i zbadanych pod względem zależności struktura-czynność.

Ponieważ, otrzymane przez ^{er} mnie podczas syntezy pochodnej uzarigeniny 47, związki przejściowe zawierały podstawnik tlenowy w położeniu 14β , pożytecznym wydawało się rozszerzenie mojej pracy o otrzymanie związków, które znalazły się w zasięgu zainteresowania farmakologów. Do takich związków należą pochodne androstanu, zawierające grupę aminometylową w położeniu 17β . Zaprojektowałam syntezę pochodnych aminowej 59 i amidowej 60 z jodku winylowego 54 /schemat III-39/.

Jakkolwiek planowane przejścia wydawały się proste, to szczególne zatłoczenie pozycji 17 oraz labilność grupy hydroksylowej w położeniu 14β sprawiły, że ich praktyczna realizacja okazała się trudna.

3β -Hydroksy, 5β -androst-15-en-17-on /15//opis otrzymania na str.41 / hydroksylowałam dwutlenkiem selenu i otrzymałam diol 51 opisany w literaturze⁹⁰. Po uwodornieniu wiązania podwójnego w diolu 51, otrzymany ketodiol 52 na dro-

Ize analogicznej jak to wykonywałam dla szeregu 3 β -metoksy-
androstanu /str.56/, przeprowadziłam w jodek winylowy 54 /wy-
łąjność 74%/.



Schemat III-39

Następnie, wiązanie etylenowe w jodku 54 redukowałam za pomocą diimidu generowanego in situ z hydrazyny i tlenu wobec kwasu propionowego. Przyłączenie cząsteczki wodoru do cząsteczki steroidu następuje od tej samej strony, jak to ma miejsce w reakcji katalitycznego uwodornienia⁹¹, a w tym szczególnie przypadku /przy złączeniu pierścieni C/D cis/ od strony β . Tak otrzymany jodek 55, w zwykły sposób, przeprowadziłam w pochodną monoocetanową 56, już opisaną⁹².

Dalej zamierzałam wymienić atom jodu w pochodnej 56 na grupę cyjankową. Przed tym jednak należało zabezpieczyć grupę hydroksylową 14β i temu problemowi poświęciłam wiele czasu. Wygodnie byłoby mieć związek, w którym grupy hydroksylowe 3β i 14β miałyby różne grupy zabezpieczające, co pozwoliłoby na ich selektywne usuwanie. Do zabezpieczenia grupy hydroksylowej w położeniu 14β najlepiej nadawało się ugrupowanie THP. Jednakże, reakcje alkoholi z DHP wymagają kwaśnego katalizatora, co, w moim przypadku, mogło prowadzić do dehydratacji substratu.

Przeprowadziłam wiele prób w poszukiwaniu optymalnych warunków zabezpieczenia tej grupy, stosując różne rozpuszczalniki: acetonitryl, toluen-benzen, chlorek metylenu; różne katalizatory: p-TSA, PPTS, $i\text{-PrO}/_3\text{TiCl}$, pirydyna-HF oraz zmieniałam czas reakcji, temperaturę i nadmiar DHP. Tworzenie się produktu sprawdzałam metodą chromatografii cienkowarstwowej. Próby prowadziłam w skali 10 mg.

Najlepszy rezultat uzyskałam, gdy do monoocetanu 56 rozpuszczonego w chlorku metylenu i wobec katalitycznych ilości PTS dodawałam co 24 godz. przez 7 dni w temp. +5°C porcjami DHP.

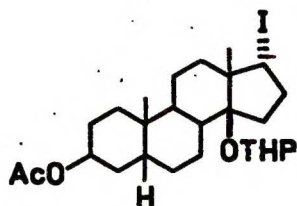
W czasie wykonywania moich doświadczeń, ukazała się praca Daubena i współautorów⁹³ dotycząca zabezpieczania alkoholi różnymi grupami /Ac, Bz, MEM, Si/Me/₂t-Bu, Si/Ph/₂t-Bu/ w warunkach wysokiego ciśnienia /15 kBa/.
Mimo że próba otrzymania pochodnej t-butyldimetylosililowej 14 β -hydroksyandrostanu według cytowanej pracy nie powiodła się, wydawało się wskazane zbadanie wpływu ciśnienia na tworzenie pochodnych THP. §/

Próbkę monoocetanu 56 /w ilości 40 mg/, chlorku metylenu /1 ml/, DHP /50 μ L/ i katalitycznych ilości p-TSA, poddałam działaniu ciśnienia 10 kBa w temp. pokojowej w ciągu 24 godz. Następnie, po sprawdzeniu postępu reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej, dodałam jeszcze około 60 μ L DHP i ponownie poddałam działaniu ciśnienia w ciągu 8 godz. Nie stwierdziłam wyraźnego wzrostu postępu reakcji, który oszacowałam z płytki TLC w dużym przybliżeniu na 70%. Powtórzyłam kilkakrotnie tę reakcję w opisanych wyżej warunkach, ale nie uzyskałam lepszych wyników od otrzymanych bez stosowania ciśnienia.

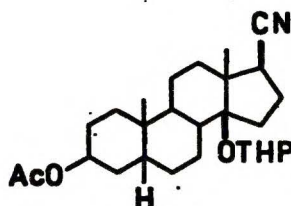
§/ Doświadczenia z użyciem ciśnienia statycznego wykonano w Zespole prof. dr. hab. J. Jurczaka.

Jznałam, że stosowanie ciśnienia w badanej reakcji nie powoduje wyraźnego wzrostu wydajności produktu.

Jak wspomniałam wyżej, w optymalnych warunkach, zabezpieczenie grupy hydroksylowej w położeniu 14β pochodnej 56, prowadziło do otrzymania oczekiwanego produktu 57 /wydajność 54%/ oraz odzyskiwania substratu 56 /28%/. Wydajność otrzymania związku 57, chociaż daleka od zadowalającej, pozwala na kontynuowanie syntezy.



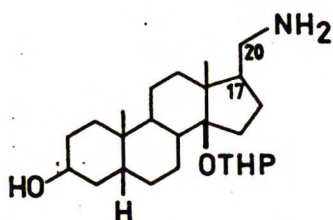
57



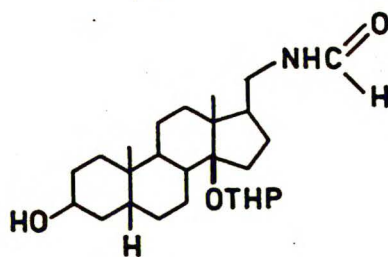
58

Wymianę atomu jodu na grupę cyjankową prowadziłam w warunkach opracowanych przez dr M. Masnyka. Ogrzewanie jodku 57 w roztworze DMSO z cyjankiem sodu w temp. $100-110^{\circ}\text{C}$ w ciągu 8 godz., prowadziło do otrzymania cyjanku 58 /wydajność 69%/. Dane analityczne i spektralne potwierdziły strukturę 58.

Cyjank ten /58/ redukowałam za pomocą glinowodoru litu w roztworze tetrahydrofuranowym w temperaturze pokojowej i otrzymałam ilościowo pochodną aminometylową 59. Podczas redukcji nastąpiło równoczesne odbezpieczenie grupy hydroksylowej w położeniu 3β .



59



60

Strukturę związku 59 potwierdziły dane spektralne, między innymi w jego widmie $^1\text{H-NMR}$ wystąpił dwuprotonowy multiplet przy 2.69 ppm, który charakteryzuje protony przy C_{20} , natomiast w widmie IR pasmo absorpcji przy 3610 cm^{-1} charakteryzuje grupę hydroksylową przy C_3 , a pasma 3300 i 1670 cm^{-1} grupę aminową.

Grupę aminową selektywnie zabezpieczyłam grupą formylową, traktując aminę 59 nadmiarem mrówczanu etylu w temperaturze wrzenia w ciągu 10 godz. Pochodną amidową 60 wydzieliłam w postaci oleju /wydajność 62%/. W widmie $^1\text{H-NMR}$ związku 60 wystąpiły między innymi charakterystyczne sygnały protonu amidowego /multiplet przy 6.43 ppm/ oraz protonu formamidowego /singlet przy 8.34 ppm/.

Związki 59, 60 przekazałam do badań farmakologicznych w ilościach po 100 mg.

Należy dodać, że nie odbezpieczyłam grupy hydroksylowej w położeniu 14β tak, jak wcześniej planowałam. Próbę tej reakcji przeprowadziłam na związku 60 w roztworze metanolowym

wobec katalitycznych ilości PPTS. Stwierdziłam, że powstaje złożona mieszanina produktów, a na podstawie widma $^1\text{H-NMR}$ surowej mieszaniny wywnioskowałam, że w tym procesie następuje dehydratacja.

Farmakolodzy zdecydowali, że pochodne THP 59 i 60 zostaną poddane wstępnym testom, a w przypadku pozytywnych wyników zagadnienie to zostanie ponownie podjęte.

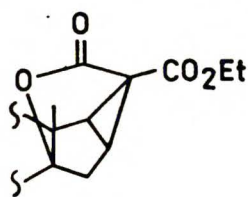
III.10. Analiza widm masowych związków przejściowych w syntezie uzarigeniny 47

Dla związków opisanych w poprzednich rozdziałach /III.4-III.8/ wykonano widma masowe. Dla wielu pochodnych występujących w postaci oleju, analizę elementarną wygodnie było zastąpić pomiarami wysokiej rozdzielczości jonów molekularnych M^+ . Już z pobieżnego porównania widm kilku kolejnych związków przejściowych syntezy, zauważyłam prawidłowości w rozpadzie związane ze strukturą. To skłoniło mnie do szczegółowej analizy widm i poszukiwania korelacji, która mogłaby mieć znaczenie diagnostyczne dla tych i podobnych związków. Związki, które łączą wspólne cechy w przebiegu fragmentacji tworzą trzy grupy:

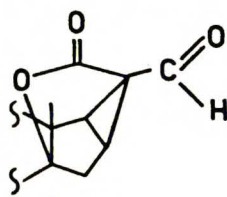
- a/ związki zawierające pierścień cyklopropanowy,
- b/ związki z malonianowym podstawnikiem w położeniu C 17 β 1 pochodne na niższym stopniu utlenienia,
- c/ związki zawierające podstawnik tiofenylowy przy C 16.

Zaproponowałam mechanizmy powstawania charakterystycznych jonów dla każdej grupy związków. Dla jonów tych wykonano pomiary wysokiej rozdzielczości dla potwierdzenia przebiegu fragmentacji.

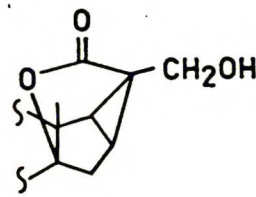
- a/ Związki zawierające pierścień cyklopropanowy 25, 29 i 30



25



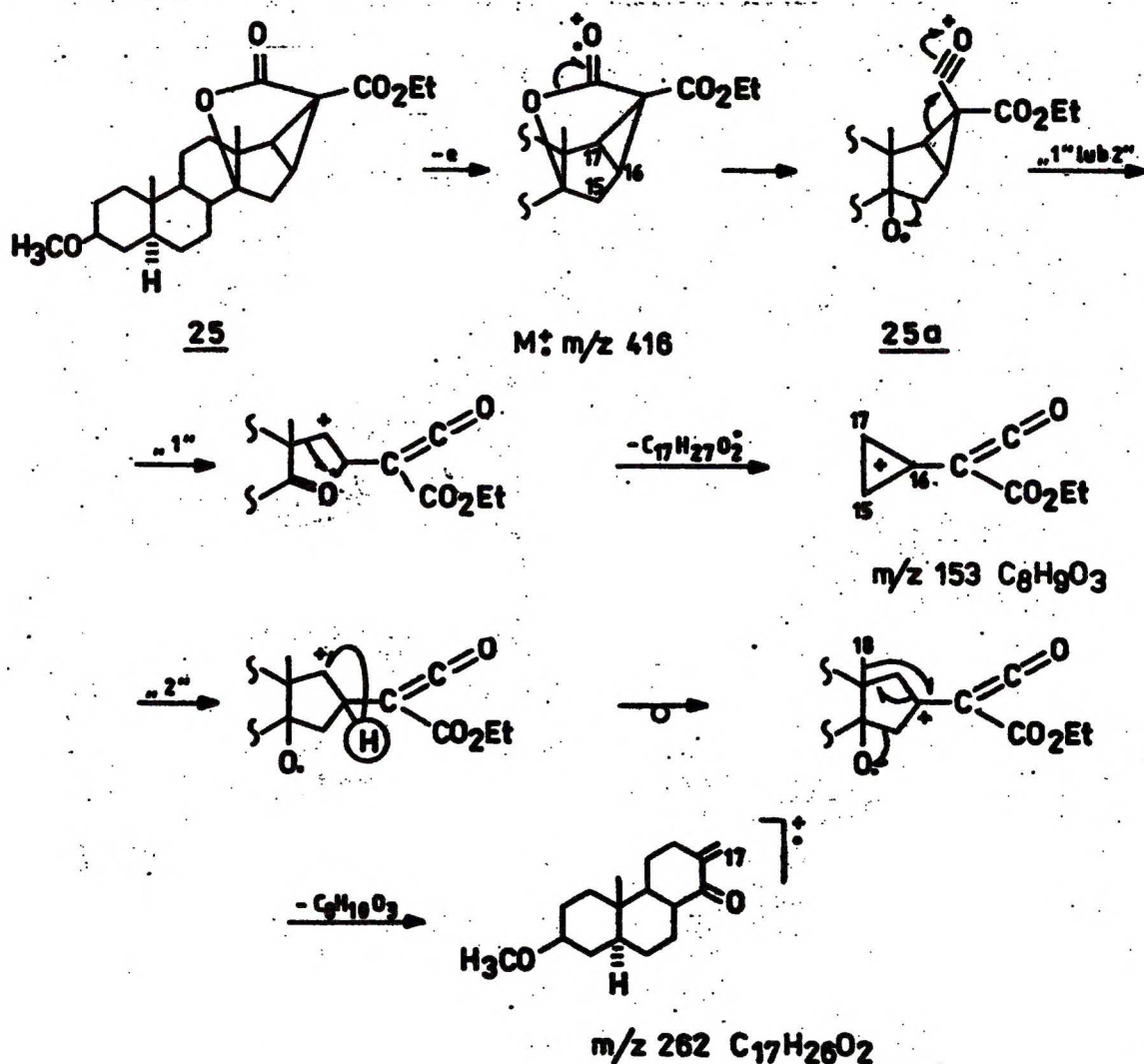
29



30

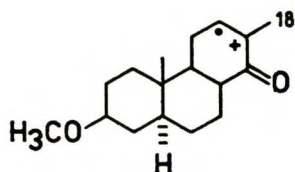
Dla tej grupy charakterystyczne jest tworzenie jonów z zachowaniem ładunku na pierścieniu laktonowym. Jest to jon m/z 153 dla związku 25 oraz jony m/z 178 i 180 odpowiednio dla związków 29, 30.

Procesem konkurencyjnym dla tworzenia jonu m/z 153 jest rozpad do fragmentu mającego ładunek na rdzeniu steroidowym. Te dwie konkurencyjne drogi rozpadu, prowadzące do komplementarnych jonów m/z 153 /droga "1"/ i m/z 262 /droga "2"/, dla związku 25 przedstawiam na schemacie III-40.



Schemat III-40

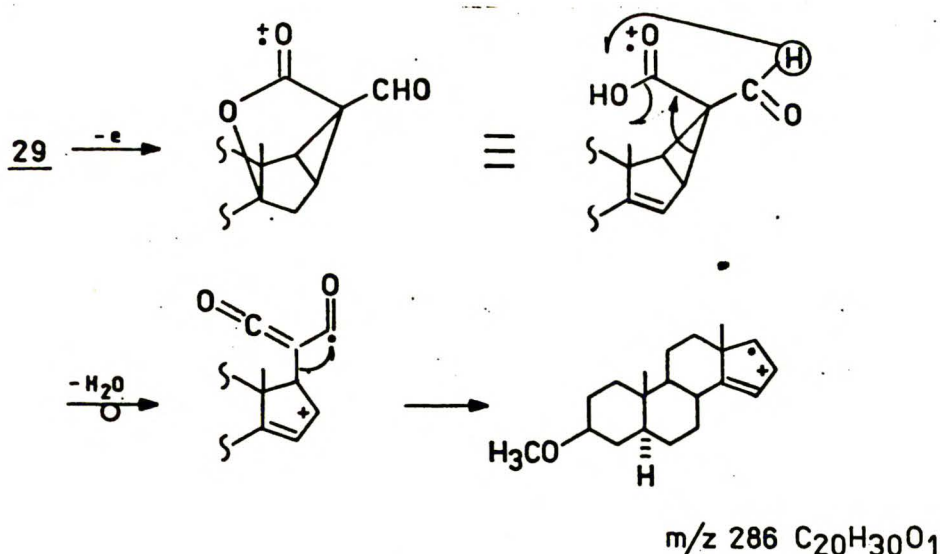
Należy tu podkreślić, że proponowana droga "2" tworzenia jonu m/z 262 jest tylko propozycją. W tym procesie, zamiast migracji grupy metylowej C-18, może następować migracja atomu wodoru od C12 lub C8 z równoczesnym rozpadem wiązania C13-C17, wówczas jon m/z 262 miałby strukturę 63.



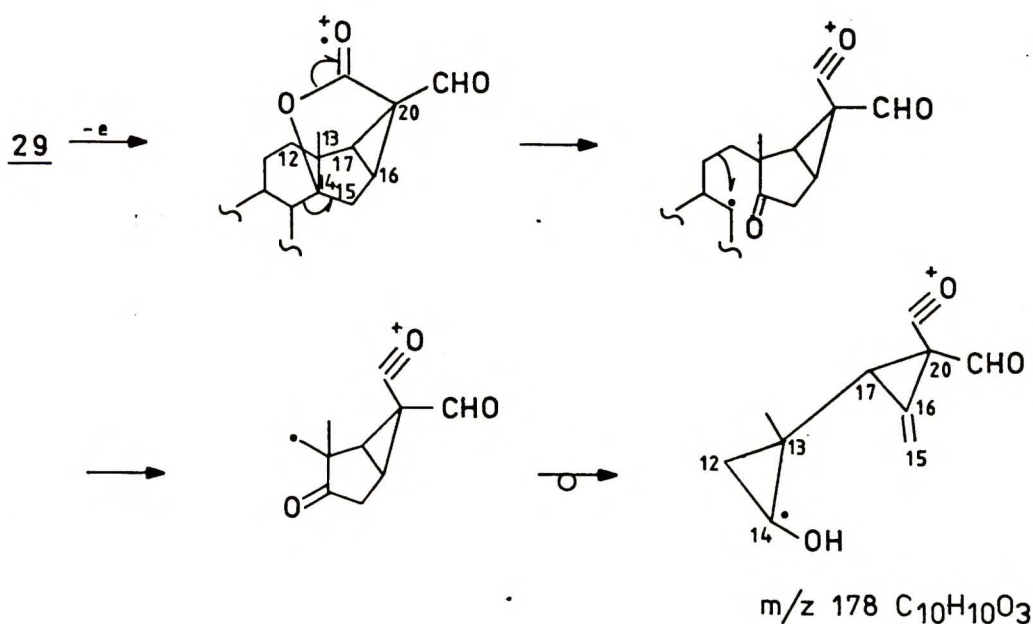
63 m/z 262

We fragmentacji związku 30 dominuje proces tworzenia jonów m/z 262 i 264, natomiast fragmentacja związku 29 przebiega z zachowaniem ładunku na rdzeniu steroidowym i prowadzi do jonu m/z 286 /schemat III-41/, a konkurencyjny rozpad prowadzi do jonu m/z 178 /schemat III-42/.

Podobny jest mechanizm tworzenia jonu m/z 180 dla pochodnej 30.



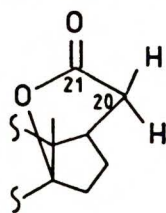
Schemat III-41



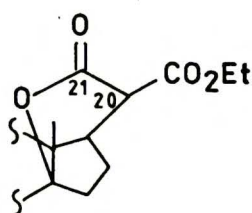
Schemat III-42

Fragmentacja pierwotna tej grupy związków sprowadza się do stosunkowo intensywnego procesu eliminacji cząsteczki tlenku węgla /20-45%/ oraz do eliminacji cząsteczki wody o zróżnicowanej intensywności /3,70 i 95% odpowiednio dla 25, 29 i 30/.

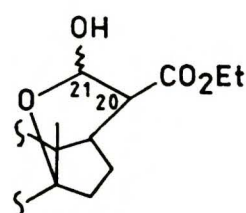
b/ Związki z malonianowym podstawnikiem w położeniu C 17 β i pochodne na niższym stopniu utlenienia 27, 28, 37, 38, 43 i 62



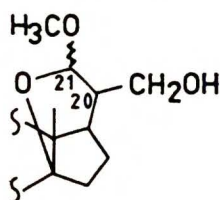
28



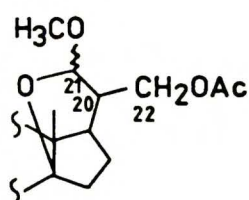
27



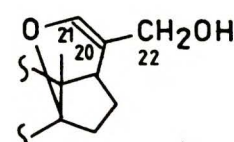
62



37



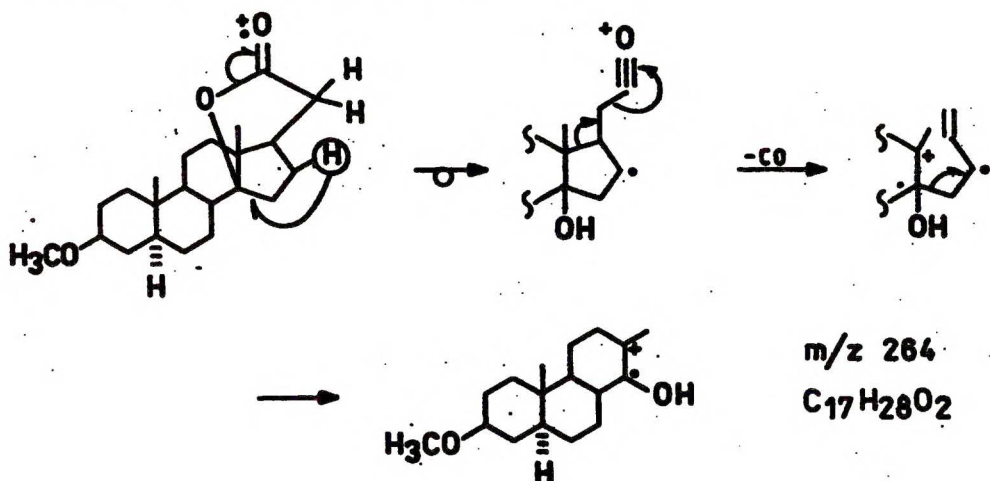
38



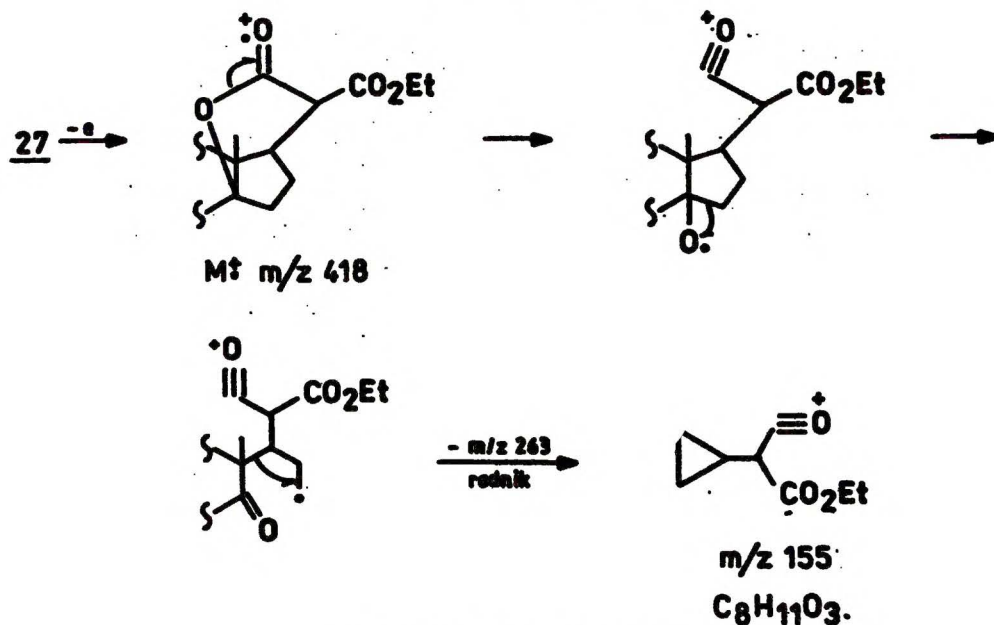
43

Decydującym czynnikiem we fragmentacji tej grupy związków jest charakter podstawników przy C20 i C21. Dla laktonu 28, nie posiadającego podstawnika przy C20, dominującym procesem jest tworzenie jonu m/z 264, zapoczątkowane rozerwaniem wiązania C21-O /schemat III-43/.

Wprowadzenie grupy estrowej, przy C20 w związku 27, prowadzi do konkurencyjnego procesu tworzenia jonu m/z 155 /schemat III-44/ komplementarnego do jonu m/z 264 /analogia do fragmentacji związku 25 str.108 /.



Schemat III-43



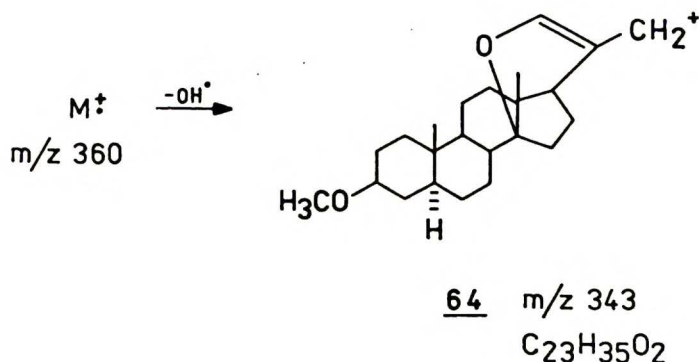
Schemat III-44

W widmach laktoli 62, 37 i 38 nadal obserwuję jon m/z 264, ale również proces eliminacji podstawnika z C21, to jest $M^+ - H_2O$ dla 62 i $M^+ - CH_3OH$ dla 37 i 38, jak również proces eliminacji całej grupy laktolowej CH_3OCHO , na przykład jon m/z 332 dla 37.

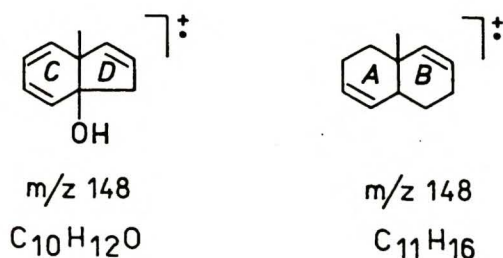
Fragmentacja pierwotna sprowadza się do następujących procesów:

- eliminacji CO i CO_2 dla laktonów 27 i 28,
- eliminacji fragmentu laktolowego HOR /R= H, CH_3 / lub $O-C_{21}-OR$ /R= H, CH_3 / dla laktoli,
- eliminacja podstawnika przy C20 dla laktoli.

Dla pochodnej 43 obecność podwójnego wiązania C20-C21 prowadzi do powstania stabilnego kationu allylowego 64.



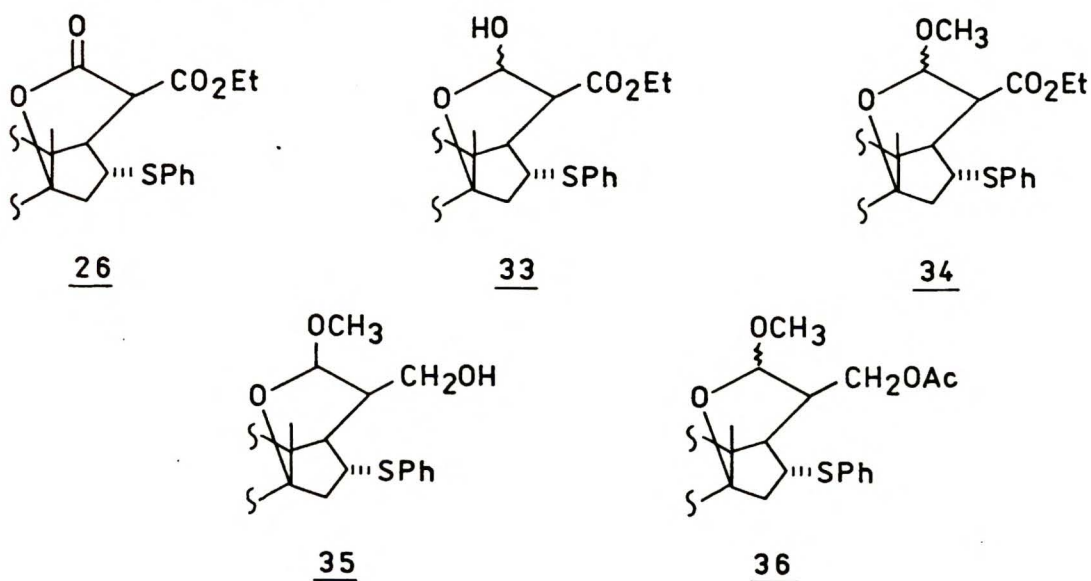
W widmie tego związku obserwuję intensywny jon m/z 148 /65%/ w postaci dubletu o składzie $C_{10}H_{12}O$ /70%/ i $C_{11}H_{16}$ /30%/, który zawiera pierścienie C,D i A,B szkieletu steroidowego /schemat III-45/.



Schemat III-45

Nie ustalano prekursora dla tego jonu.

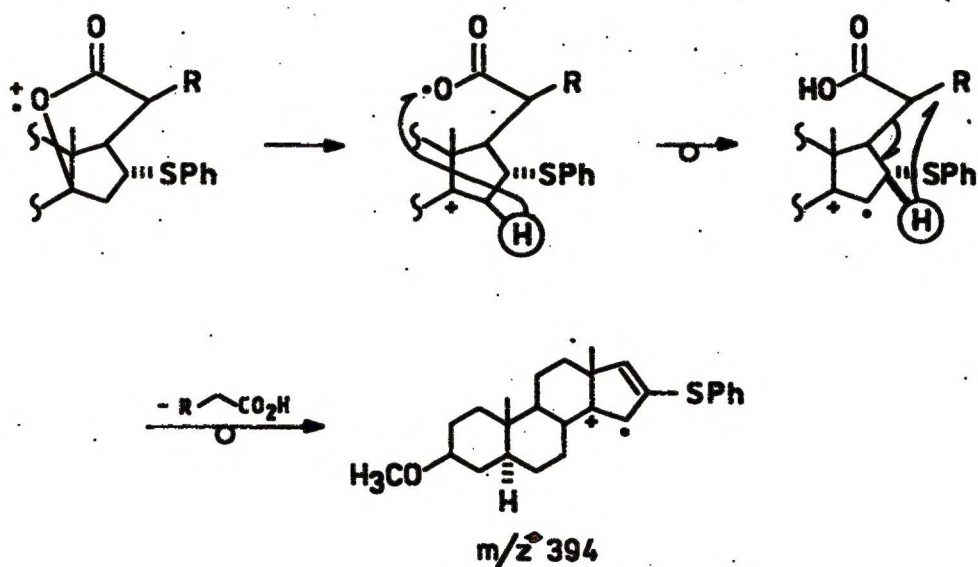
c/ Związki zawierające podstawnik tiofenylowy przy C16
26, 33, 34, 35 i 36



We fragmentacji związków grupy c/ obserwuję analogię do fragmentacji związków grupy b/, ale obecność podstawnika tiofenylowego, przy C16, wywiera wyraźny wpływ na przebieg rozpadów.

We wszystkich widmach związków tej grupy występuje intensywny jon m/z 394 o składzie $C_{26}H_{34}OS$. Jon ten może powstać bezpośrednio z jonu molekularnego poprzez eliminację całego pierścienia laktonowego z migracją dwóch wodorów do odchodzącego fragmentu, bądź z jonów fragmentacyjnych $[M^+ - H_2O]$, $[M^+ - EtOH]$, $[M^+ - MeOH]$ dla laktoli. Jon ten możemy traktować jako odpowiednik jonu m/z 264 w grupie b/, ale powstały w wyniku zerwania wiązania C14-O, a nie C21-O, jak to ma miejsce w przypadku tworzenia jonu m/z 264.

Mechanizm tworzenia jonu m/z 394 ilustruje schemat III-46.

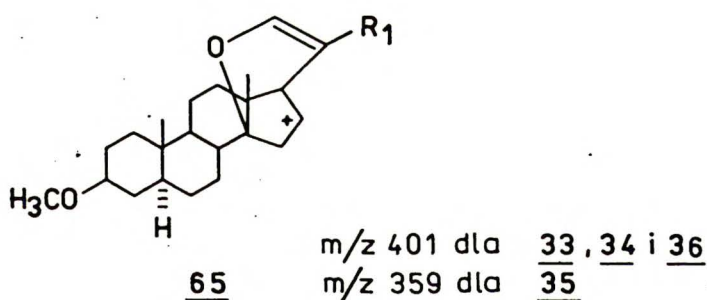


Schemat III-46

Wpływ podstawnika tiofenylowego na fragmentację laktonu 36 wyraża się tym, że proces eliminacji CO_2 i alkoholu grupy estrowej /EtOH/ jest procesem wtórnym fragmentacji i następuje z jonu $\text{M}^+-\text{SPh}^\bullet$.

Ponadto, obecne są jony parzystoelektronowe, w przeciwieństwie do grupy b/ gdzie dominują jony nieparzystoelektronowe /na przykład w grupie b/ jon m/z 286, a w grupie c/ jon m/z 285/.

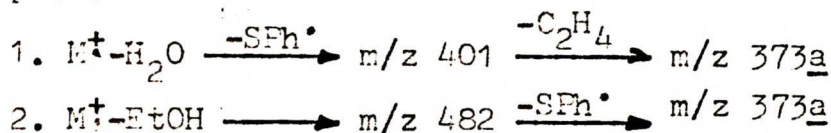
W widmach laktoli jon $\text{M}^+-\text{SPh}^\bullet$ jest bardzo słaby lub nie występuje wcale, jak to ma miejsce dla laktolu 33. Przede wszystkim dla pochodnych laktolowych następuje eliminacja podstawnika laktolowego / M^+-HOR /, a następnie rodnika tiofenylowego w wyniku czego powstaje jon 65.



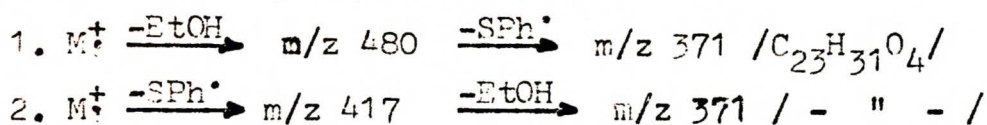
Dla laktolu 33 eliminacja rodnika tiofenylowego jest procesem wtórnym, następującym po eliminacji HOR z jonu molekularnego. Rozpad jonu m/z 401 w tym związku następuje w sposób szczególny. Jeden kierunek, to fragmentacja grupy estrowej, a drugi to destrukcja pierścienia laktolowego. W widmie związku 33 obserwuję jon m/z 373 w postaci dubletu o składzie

a-C₂₃H₃₃O₄ /67%/ i b-C₂₄H₃₇O₃ /33%/.

Jon m/z 373 o składzie a może powstać na dwóch drogach rozpadu:

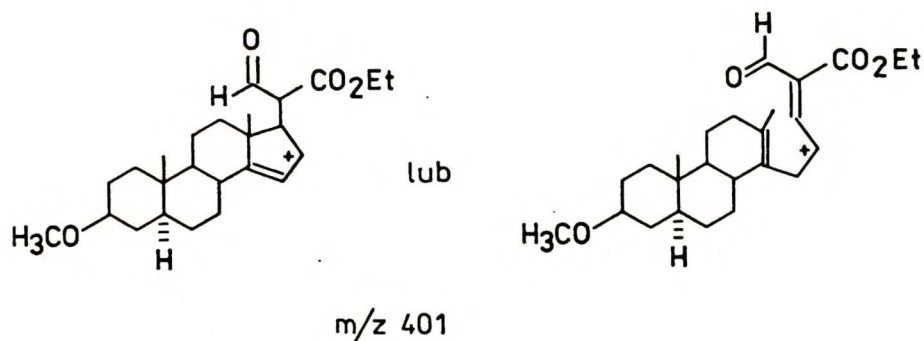


Ten proces w laktonie 26 prowadzi do jonu m/z 371, jako rezultat następujących rozpadów:



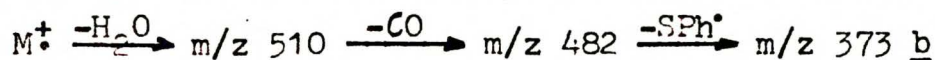
Jon m/z 373 o składzie b powstaje w wyniku eliminacji C₂₁-O z jonu m/z 401.

Struktura jonu m/z 401 zależna jest od mechanizmu eliminacji cząsteczki wody z jonu molekularnego. Poniżej przedstawiam możliwe struktury jonu m/z 401 /schemat III-47/.



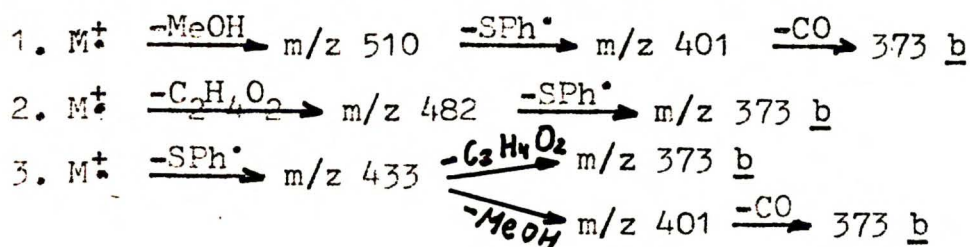
Schemat III-47

Należy również rozważyć inną drogę powstania jonu m/z 373b;



/Nie wykonano pomiaru wysokiej rozdzielczości jonu m/z 482/.

W laktolach 34 i 36, posiadających podstawnik OCH_3 przy C21, jon m/z 373 występuje jako singlet o składzie b i może powstać w następujących sekwencjach rozpadu:



Dominujący wpływ na przebieg fragmentacji związku 36 ma obecność grupy octanowej przy C22. Fragmentacja, dla tego związku, sprowadza się do trzech procesów kolejno następujących po sobie w różnych kolejnościach: $\text{M}^{\dagger}-\text{R}_1\text{OH}$, $\text{M}^{\dagger}-\text{SPh}^{\bullet}$, $\text{M}^{\dagger}-\text{AcOH}$. W rezultacie tych rozpadów powstaje jon m/z 281.

Dla związku 35 podstawnik przy C20 $[-\text{CH}_2\text{OH}]$ wpływa na przesunięcie masowe jonów /o 42 j.m.a./, pochodzących z tych samych rozpadów, co w związku 36. Można więc napisać następujący szereg dla związków 35 i 36; odpowiednio:

m/z 359-401, 331-373, 373-373.

Podsumowanie

Ogólną cechą rozpadów analizowanych związków jest tworzenie się jonów zatrzymujących ładunek na rdzeniu steroidowym. Fragmentacja jonu M^{\dagger} rozpoczyna się od rozerwania wiązania C21-O lub C14-O - tworzą się jony m/z ; 262,264 /dla rozpadu C21-O/ lub m/z 281, 285 i 394 /dla rozpadu C14-O/. Towarzystwo konkurencyjnego procesu tworzenia jonów z zachowaniem ładunku na fragmencie zawierającym pierścień laktonowy-laktolowy, zależne jest od budowy tego pierścienia i od charakteru chemicznego podstawników.

IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Rozpuszczalniki organiczne oczyszczano według ogólnie przyjętych metod opisanych w literaturze⁹⁴.

Ekstrakty organiczne suszono bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym i odparowywano pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej.

Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żelazem krzemionkowym firmy Merck, a do chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy 100-200 mesh firmy Merck.

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

Pomiary widmowe wykonywano za pomocą następujących aparatów:

IR - Beckman 4240 lub Unicam SP 200

UV - Beckman MIV lub Unicam SP 700

¹H-NMR - Jeol JNM-4H-100 /100MHz/, Varian EM-360 /60 MHz/.

Bruker CPX-300, AM-Bruker /400 MHz/

MS - LKB 2091, Finnigan Mat 8200

MS wysoka rozdzielczość - Varian 731

Analizy elementarne wykonywano w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN.

Widma ¹H-NMR wykonywano w deuterowanym chloroformie wobec tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego, a przesunię-

cia chemiczne podano w ppm w skali δ .

Do opisu widm $^1\text{H-NMR}$ użyto skrótów:

s - singlet

t - triplet

d - dublet

sz.s - poszerzony singlet

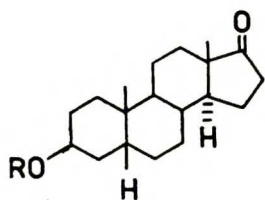
d.d - dublet dubletów

m - multiplet

d.q - dublet kwartetów

q - kwartet

IV.1. Otrzymywanie 3 β -tetrahydropiran-2'-yloksy-5 β -androst-17-enu /5/



4 R=H

5 R=THP

Mieszaninę alkoholu 4 /2.9 g, 10 mmol/, dichlorometanu /60 mL/, dihydropiranu /16 mL, 11 mmol/ i kwasu p-tolueno-sulfonowego /30 mg/ mieszano w temperaturze pokojowej przez 1.5 godz. Rozcieńczono roztwór chlorkiem metylenu /30 mL/, przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą /2x/. Po odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymaną krystaliczną masę krystalizowano z etanolu. Otrzymano krystaliczny keton 5 /2.9 g, 77%/; t.t. 109-114°C /etanol/;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$: 0.89, 1.00 /2s, 6H, angularne CH_3 /,
3.40-4.12 /m, 2H, OCH_2 /, 4.02 /m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /,
4.72 /sz.s, 1H, OCHO /;

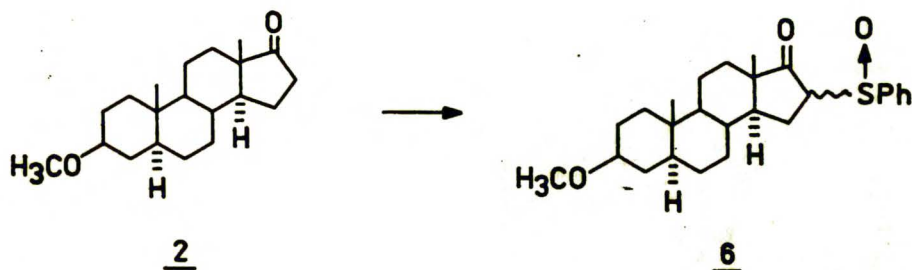
$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1735 /C=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ m.cz. 374.57/:

obliczono C - 76.96 H - 10.23 %/

znaleziono C - 76.75 H - 10.24 %/

IV.2. Otrzymywanie 16 ξ -fenylosulfinylo, 3 β -metoksy-5 α -
-androst-17-onu /6/



Mieszaninę ketonu 2 /12.2 g, 0.04 mol/, benzenosulfonianu metylu⁹⁵ /9.6 mL, 0.06 mol/, wodoroku sodu /50% w oleju mineralnym, 2.8 g, 0.06 mol/ i bezwodnego eteru /50 mL/, mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 4 godz. Następnie, rozcieńczono chloroformem /400 mL/, przemyto wodą, 5% kwasem solnym oraz wodą /2x/. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość /17.5 g oleju/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /460 g, heksan-aceton, 95:5/. Otrzymano krystaliczny sulfotlenek 6 /15 g, 87%/ o t.t. 148-152°C, który użyto do dalszej reakcji. Próbkę analityczną krystalizowano dwukrotnie z eteru, otrzymano krystaliczny związek 6 o t.t. 155-165°C;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ Mz}/$: 0.85 i 0.95 /2s, 6H, angularne CH_3 /, 2.80-3.70 /m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_{16}\text{-H}$ /, 3.40/s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 7.65-7.80 /sz.s, 5H, aromat. H/;

$\nu_{\text{max}}/\text{nujol}/$: 1745 /C=O/, 1040 /S=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{SO}_3$ m.cz. 428.2/:

obliczono C - 72.93, H - 8.41, S - 7.48 %/

znaleziono C - 72.87, H - 8.64, S - 7.56 %/

Tabela I. Warunki sulfinylowania 3, 4 i 5; czas /godz./ - 4, temperatura /°C/-20, argon

Substrat	Produkt	Ilość substratu g/mmol	Ilość NaH g/mmol	Ilość PhS/O/OCH ₃ μl/mmol	Et ₂ O	Żel krzemionkowy g/eluent	Wydajność g/%	t.t. °C
<u>3</u>	16 ξ -fenylosulfinylo, 3 β -tetrahydropiran-2'-yloksy-androst-5-en-17-on /7/	1,12 3	0,22 4,5	720 4,5	8	75 95:5 /heksan:aceton/	1,2 87	215-221 /aceton:heksan/
<u>4</u>	16 ξ -fenylosulfinylo, 3 β -fenylosulfinyloksy-5 β -androst-17-on /8/	0.581 2	0.30 6	960 6	8	50 9:1 /heksan:aceton/	0.816 75	165-168 /MeOH/
<u>5</u>	16 ξ -fenylosulfinylo, 3 β -tetrahydropiran-2'-yloksy-5 β -androst-17-on /9/	0.749 2	0.170 3,5	480 3,5	6	30 97:3 /heksan:aceton/	0.8 89	olej

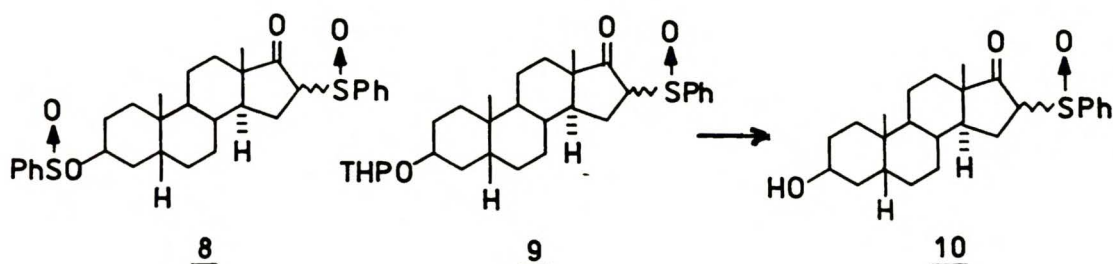
• 3. Otrzymanie pochodnych 7, 8 i 9

Tabela II. Dane spektralne i analityczne pochodnych 16 β -fenylosulfinylowych

Związek	$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}/$ OH, C=O, S=O	$\delta_{\text{H}}/100\text{MHz}/$ *dla 8 d ₆ -DMSO	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna//		
				obl. C H S	znal. C H S	
<u>7</u>	1740, 1040 /CHCl ₃ /	0.92, 1.00/2s, 6H, CH ₃ /; 3.30-4.10 /m, 4H, OCH ₂ , C ₃ -H, C ₁₆ -H/; 4.74 sz.s, 1H, OCHO/; 5.42/m, 1H, C ₆ -H/; 7.50-7.80/sz.s, 5H, aromat.H/	C ₃₀ H ₄₀ SO ₄	72,56 8,12 6,45	72,33 8,32 6,68	
<u>8</u>	1740, 1045 /CHCl ₃ /	0.90, 0.94/2s, 6H, CH ₃ /, 3.50 /m, 1H, C ₁₆ -H/, 4.75/sz.s, 1H, C ₃ -H/, 7.45-7.90/m, 10H aromat.H/	C ₃₁ H ₃₈ S ₂ O ₄	69.12 7,11 11,90	68,87 7,29 11,74	
<u>9</u>	1735, 1020 /film/	0.97/s, 6H, CH ₃ /, 3.40-4.18 /m, 4H, OCH ₂ , C ₃ -H, C ₁₆ -H/, 4.69/sz.s, 1H, OCHO/, 7.60-7.90 /sz.s, 5H, aromat.H/	C ₃₀ H ₄₂ SO ₄	nie wykonano		
<u>10</u>	3620, 1740 1045 /CHCl ₃ /	0.90/s, 6H, CH ₃ /, 3.94/sz.s, 1H, C ₃ -H/, 4.07-4.30/m, 1H, C ₁₆ -H/, 7.50-7.80/sz.s, 5H, aromat.H/	C ₂₅ H ₃₄ SO ₃	72,46 8,27 7,37	72,57 8,37 7,83	
<u>11</u>	3340, 1730 1040 /nujol/	nierozpuszczalny w dostęp- nych rozpuszczalnikach deu- terowanych	C ₂₅ H ₃₂ SO ₃	72,78 7,82 7,77	73,08 8,00 7,86	

- 123 -

IV.4. Otrzymywanie 16 β -fenylosulfinylo,3 β -hydroksy-
-5 β -androst-17-onu /10/

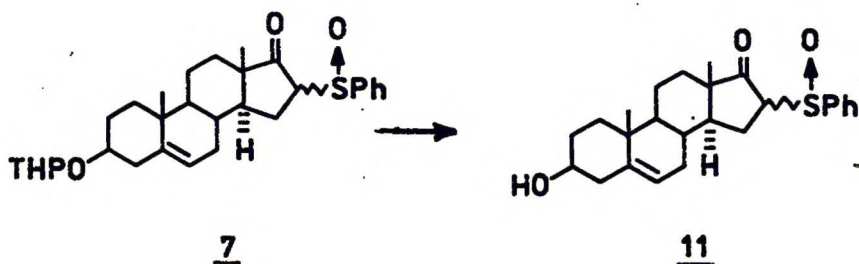


Roztwór związku **8** /0.415 g/, metanolu /30 mL/ i 10% roztworu wodorotlenku potasu /0.3 mL/ ogrzano do temperatury 50°C /słaba rozpuszczalność/ i pozostawiono w temp. pok. przez 2 dni. Produkt wyodrębniono chloroformem, przemyto 5% kwasem solnym i wodą /2x/. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano krystaliczny alkohol **10** /0.287 g, 90%/ o t.t. 209-215°C, a po krystalizacji z acetonu o t.t. 213-218°C.

Dane analityczne i spektralne - Tabela II.

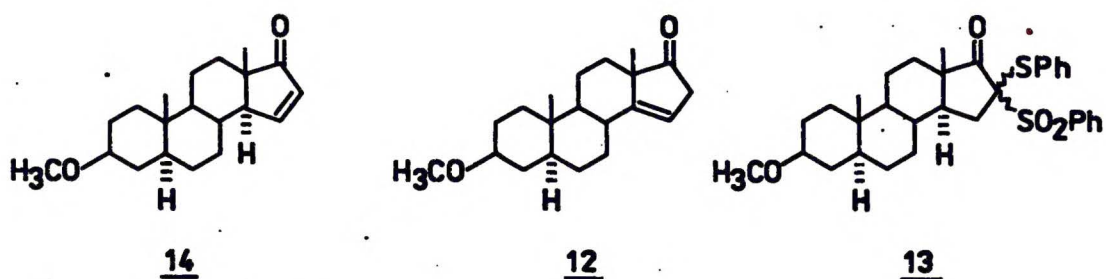
Związek **9** /0.8 g/ rozpuszczono w mieszaninie metanolu /50 mL/, wody /1 mL/ i kwasu p-toluenosulfonowego /10 mg/, pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 16 godz. Po standardowej obróbce w chloroformie i chromatografii na żelu krzemionkowym /25 g, heksan-aceton, 9:1/ otrzymano alkohol **10** /0.564 g, 82%/; t.t. 213-218°C /aceton/. Dane analityczne i spektralne - Tabela II.

IV.5. Otrzymywanie 16 β -fenylosulfinylo, 3 β -hydroksy-androst-15-en-17-onu /11/



Związek 7 /1.2 g/ hydrolizowano w analogicznych warunkach jak związek 9. Po chromatografii, na żelu krzemionkowym /75 g, heksan-aceton, 95:5/, otrzymano krystaliczny alkohol 11 /0.867 g, 87%/ o t.t. 219-221°C, a po krystalizacji z metanolu o t.t. 224-228°C. Dane analityczne i spektralne - Tabela II.

IV.6. Piroliza związku 6



Roztwór surowego sulfotlenku 6 /10.72 g, 0.025 mol/ w ksylenie /140 mL/ zawierający N,N-dimetyloanilinę /6 mL, 0.051 mol/, ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 15 godz. Następnie ochłodzono, rozcieńczono toluenem /300 mL/ i przemyto kolejno; 1% kwasem solnym, nasyc. roz-

twerem wodorowęglanu sodu, wodą, solanką. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość /10.7 g, olej/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /500 g, toluen-aceton, 99.5:0.5/.

Otrzymano:

a/ 3 β -metoksy-5 α -androst-15-en-17-on /14/ /4.25 g, 56%/;

t.t. 80-95°C. Próbki analityczne krystalizowano z heksanu;

t.t. 101-102°C:

δ_{H} /60 MHz/: 0.80 i 0.92/2s, 6H, angularne, CH_3 /,

3.10/m, 1H, C_3 - H /, 3.38/s, 3H. $-\text{OCH}_2$ /,

5.97/d.d, 1H, $J_{16,15}=9\text{Hz}$, $J_{16,14}=3\text{Hz}$,

C_{16} - H /, 7.44/m, 1H, C_{15} - H /:

ν_{max} /nujol/: 1715/C=O/, 1585/C=C/ cm^{-1} ;

λ_{max} /EtOH/: 232.5 nm / $\epsilon = 7720$ /;

ciężkie m/z /%, wzgl. int./: 302 / M^+ , 41/, 287/100/, 270/16/,

255/17/, 234/12/, 108/77/, 80/95/.

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ m.cz. 302.44/;

obliczono C - 79.42 H - 10.00 /%/

znaleziono C - 79.23 H - 10.25 /%/

b/ frakcję produktów ubocznych /około 3.0 g, olej/, którą chromatografowano na żelu krzemionkowym /50 g, heksan-octan etylu, 97:3/ i otrzymano:

1. 3 β -metoksy-5 α -androst-14-en-17-on /12/ /0.12 g, 1.6%/;

t.t. 84-86°C /MeOH-H₂O/. Temperatura topnienia i dane

spektralne oraz analiza elementarna zgodne z danymi literaturowymi⁴⁰.

2. 16 ξ -fenylosulfonylo, 3 β -metoksy, 16 ξ -tiofenylo-5 α -
-androst-17-en /13/ /0.22 g, 1.5%/; t.t. 166.5-168°C
/heksan-aceton/;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$; 0.80 i 1.10/2s, 6H, angular. $\text{CH}_2/$, 3.20/m,
1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40/s, 3H, $\text{OCH}_3/$, 7.50-8.20/m,
10H, aromat. $\text{H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{nujol}/$: 1745/C=O/, 1580/fenyl/, 1080/S=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2$ m.c.z. 552.79/:

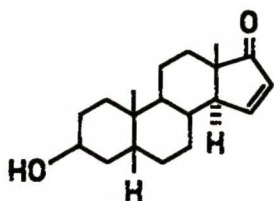
obliczone C - 69.53 H - 7.29 S - 11.60 %/

znaleziono C - 69.48 H - 7.47 S - 11.58 %/

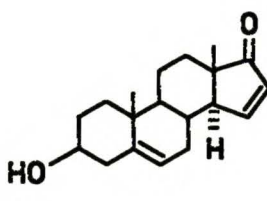
IV.7. Otrzymywanie

3 β -hydroksy-5 β -androst-15-en-17-onu /15/ i

3 β -hydroksy-androst-5,15-dien-17-onu /16/



15



16

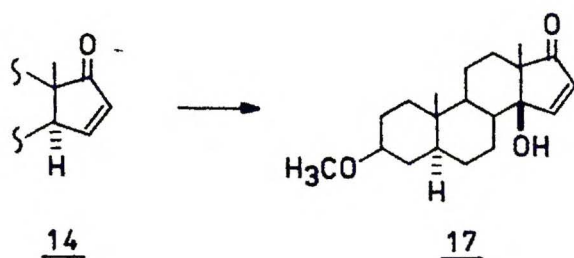
Pirolizę związków 10 i 11 przeprowadzono w analogicznych warunkach jak dla związku 6.

1. Otrzymano z sulfotlenku 11 /0.826 g/ po chromatografii na żelu krzemionkowym /60 g, toluen-aceton, 99:1/ α,β -nienasycony keton 16 /0.345 g, 57%/; t.t. 204-207°C /heksan/. Dane analityczne i spektralne zgodne z literaturowymi²⁹.

2. Otrzymano z sulfotlenku 10 /0.414 g/ po chromatografii na żelu krzemionkowym /20 g, toluen-aceton, 95:5/

α, β -nienasycony keton 15 /0.234 g, 81%/; t.t. 115-118°C /aceton-heksan/, literaturowo⁴¹ 124-126°C /eter-heksan/.

IV.8. Otrzymywanie 14-hydroksy-3 β -metoksy-5 α ,14 β -androst-15-en-17-onu /17/



Mieszaninę nienasyconego ketonu 14 /45.4 g, 0.15 mol/, dioksanu /800 mL/, wody /200 mL/ i dwutlenku selenu /19 g, 0.17 mol/, ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu przez 6 godz., następnie ochłodzono i przesączono przez warstwę celitu 505 /1 cm/. Przesącz zatką żono pod próżnią do obj. 250 mL, ekstrahowano produkt chloroformem /3 x 300 mL/, a wyciąg chloroformowy przemyto solanką i odparowano. Pozostałość /82 g, czerwony olej/ rozpuszczono w acetonie /250 mL/ i ogrzewano w temperaturze wrzenia z węglem aktywnym w ciągu 1 godz. Następnie, filtrowano i po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /500 g, heksan-octan etylu, 90:10/. Otrzymano chromatograficznie jednorodny alkohol 17 /28.7 g, 60%. Próbkę analityczną krystalizowano dwukrotnie z mieszaniny aceton-heksan i otrzymano kryształ o t.t. 154-155°C;

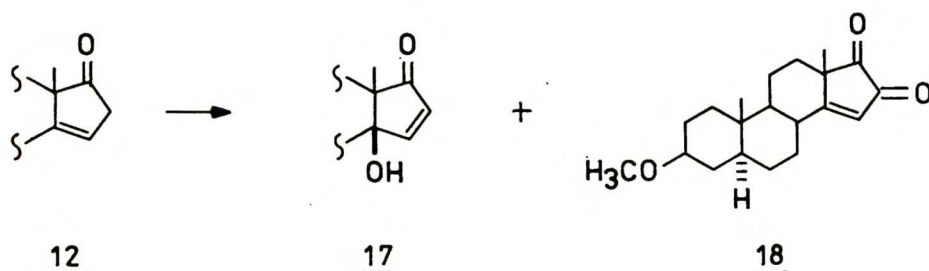
$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/:$ 0.76 i 1.06/2s, 6H, angularne $\text{CH}_2/$, 3.10/m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}/$, 5.32/s, 3H, $-\text{OCH}_3/$, 6.18/d, 1H, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}/$, 7.58/d, 1H, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_{15}\text{-H}/$;
 $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/:$ 3500/OH/, 1710/C=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ m.c.z. 318.44/:

obliczona C - 75.43 H - 9.50 /%/

znaleziona C - 75.49 H - 9.81 /%/

IV.2. Badanie produktów hydrotęylacji ketonu 12



Mieszanicę ketonu 12 /0.505 g, 16 mmol/, dioksanu /20 mL/, wody /5 mL/ i dwutlenku selenu /0.2 g, 1.8 mmol/ w atmosferze argonu, ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godz., po czym dodano dwutlenek selenu /0.1 g/ i kontynuowano ogrzewanie przez dalsze 2 godz. Roztwór ochłodzono, rozcieńczono wodą /100 mL/ i ekstrahowano chloroformem /3x50 mL/, a połączone warstwy organiczne przemyto solanką. Rozpuszczalnik odparowano i pozostałość /1.0 g, żółty olej/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /30 g/. Otrzymano kolejno:

a/ nieprzereagowany substrat 12 /0.115 g, 23%/

eluent: heksan-octan etylu, 97:3

b/ 3 β -metoksy-5 α -androst-14-en-16,17-dion /18/ /0.04 g, 7.6%/

eluent: heksan-octan etylu, 90:10; pomarańczowe kryształy o t.t. 171-174°C /aceton-heksan/;

$\delta_{\text{H}}/500 \text{ MHz}/$; 0.94/s, 3H, C₁₉-H/, 1.30/s, C₁₈-H/,
3.15/m, 1H, C₃-H/, 3.40/s, 3H, -OCH₃/,
6.54/d, 1H, J=1.5Hz, C₁₅-H/;

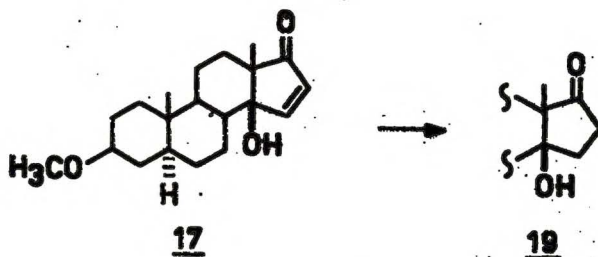
$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1770 /C=O/, 1720 /C=O/, 1590 /C=C/ cm⁻¹.

Analiza elementarna /dla wzoru C₂₀H₂₈O₃ m.ez. 316.44/:
obliczono C - 75.91 H - 8.92 %/
znaleziono C - 75.98 H - 8.99 %/

c/ 14-hydroksy, 3 β -metoksy-5 α , 14 β -androst-15-en-17-on /17/ /0.25 g, 47%/

eluent: heksan-octan etylu, 85:15, kryształy o t.t. 154-155°C /aceton-heksan/, identyczny z otrzymanym poprzednio /¹H-NMR i IR/.

IV.10. Otrzymywanie 14-hydroksy, 3 β -metoksy-5 α , 14 β -androst-17-onu /19/



Mieszaninę związku 17 /14 g, 44 mmol/, 5% palladu na węglu aktywnym /1.5 g/ i tetrahydrofuranu /400 mL/ mieszano w atmosferze wodoru aż do ustania pochłaniania H₂. Następnie

katalizator odsączono, rozpuszczalnik odparowano a surowy produkt krystalizowano z mieszaniny aceton-heksan. Otrzyma-
no alkohol 19 /13 g, 92%/; t.t. 172.5-174°C;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$: 0.82, 1.07/2s, 6H, anularne $\text{CH}_3/$,

3.10/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40/s, 3H, $-\text{OCH}_3/$;

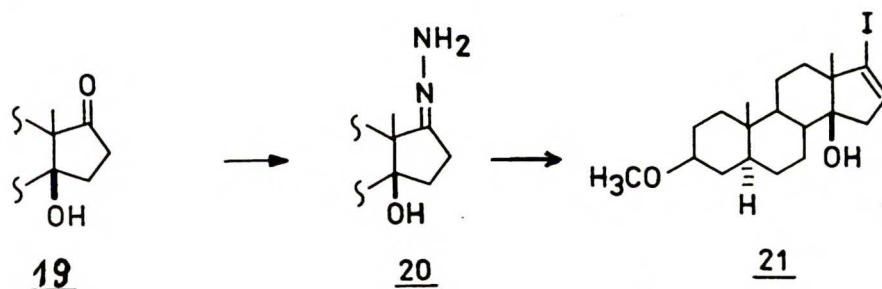
$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3600/OH/, 1735/C=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ m.cz. 320.46/:

obliczone C - 74.96 H - 10.06 %/

znaleziono C - 74.91 H - 10.17 %/.

IV.11. Otrzymywanie 14-hydroksy, 17-jodo, 3 β -metoksy-5 α ,
14 β -androst-16-enu /21/



Mieszaninę ketonu 19 /7.0 g/, trietyloaminy /15 mL/ wodzianu hydrazyny /80%, 12 mL/ i etanolu /65 mL/, ogrzewano do wrze-
nia pod chłodnicą zwrotną przez 1.5 godz. Do gorącego roz-
tworu dodano wodę /100 mL/ i pozostawiono do krystalizacji.
Osad zebrano, przemyto obficie wodą i wysuszono na powietrzu.
Tak otrzymany hydrazon 20 /7.0 g/, rozpuszczono w mieszaninie
tetrahydrofuranu /70 mL/ i trietyloaminy /10 mL/, a następ-
nie traktowano jodem /10 g/ do trwałego zabarwienia. Roztwór
zateżono do obj. 30-40 mL, dodano chloroform /100 mL/ i prze-
myto kolejno: wodą, roztworem tiosiarczanu sodu, wodą /2x/.

Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość krystalizowano z acetonu. Otrzymano jodek 21 /8.4 g, 84%/; t.t. 140°C /z rozkładem/;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$: 0.82 i 1.05/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$,
3.16/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40/s, 3H, $-\text{OCH}_3/$,

6.20/sz.s, $\nu_{1/2}=\text{SH}_2$, 1H, $\text{C}_{16}\text{-H}/$;

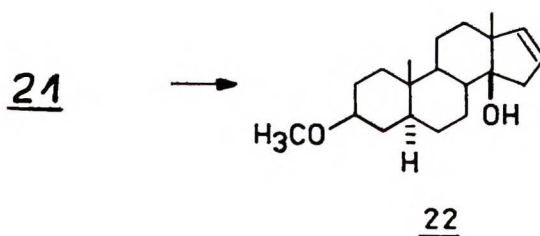
$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3600/OH/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{I}$ m.cz. 430.32/;

obliczone C - 55.82 H - 7.25 %/

znaleziono C - 55.93 H - 7.42 %/.

IV.12. Otrzymywanie 14-hydroksy, 3 β -metoksy-5 α , 14 β -androst-16-enu /22/

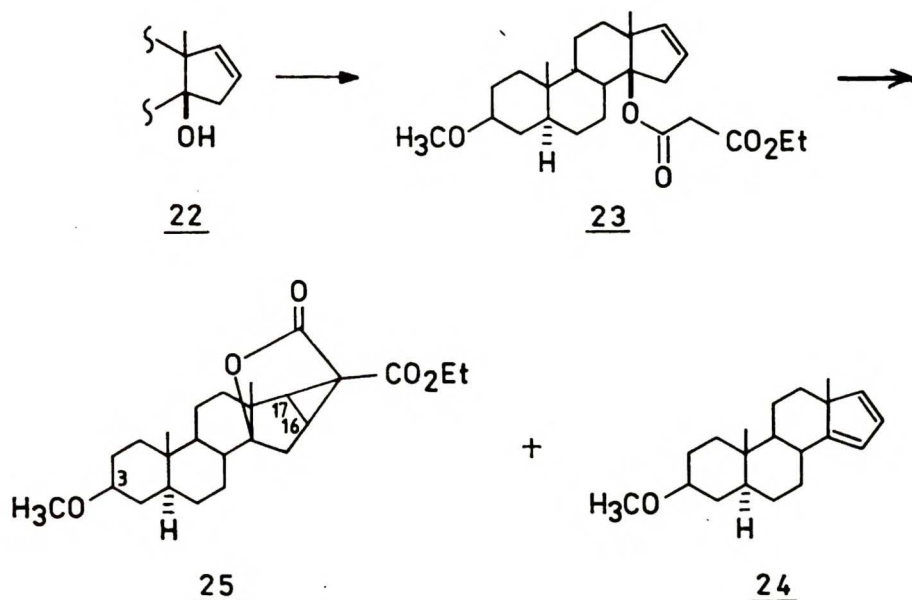


Do intensywnie mieszanego roztworu jodku 21 /10.5 g/ w bezwodnym etanolu /300 mL/, dodano porcjami sól /35 g/, utrzymywano łagodne wrzenie w ciągu 3.5 godz. Następnie, ostrożnie dodano wodę /500 mL/ i produkt wyodrębiono toluenem. Surowy związek 22 /10 g, olej/ oczyszczono na żelu krzemionkowym /100 g, heksan-aceton, 98:2/ i krystalizowano z mieszaniny aceton-heksan. Otrzymano bezbarwne kryształy związku 22 /6.7 g, 90%/; t.t. 104-5°C;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/:$ 0.82, 1.10/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$,
 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40/s, 3H, $-\text{OCH}_3/$,
 5.73/sz.s, 2H, $\text{C}_{16}, \text{C}_{17}\text{-H}/$;
 $\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/:$ 3600/OH/, 1610/C=C/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$, m.cz. 304.24/:
 obliczone C - 78.89 H - 10.59 %/
 znaleziono C - 79.06 H - 10.76 %/.

IV.13. Cyklopropanowanie związku 22



Do intensywnie mieszanego roztworu alkoholu 22 /1.84 g, 6.05 mmol/ w bezwodnym eterze /50 mL/, zawierającego N,N-dimetyloanilinę /5.8 mL, 45.8 mmol/, dodano kroplami, w temperaturze pokojowej, chlorek karboetoksyoctowy /1.4 mL, 6.10 mmol/ /w ciągu 15 min./. Następnie zawiesinę rozcieńczono toluenem /100 mL/ i przemyto kolejno: 0.5% kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a ciemnobrunat-

ną pozostałość wysuszono na pompie olejowej /przez 2 godz./.
Tak otrzymany surowy ester 23, rozpuszczono w atmosferze argonu w dimetyloformamidzie /50 mL/ i kolejno dodano: uwodniony octan miedziowy /2.22 g, 11.16 mmol/, dwuwodny chlorek miedziowy /2.11 g, 12.2 mmol/ i chlorek litu /0.5 g, 11.9 mmol/, Mieszaninę utrzymywano w temperaturze 100°C przez 3 godziny, następnie ochłodzono, dodano toluen /120 mL/ i przemyto 20% roztworem wodorotlenku amonu oraz dwukrotnie wodą. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt /2.5 g/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /75 g, heksan-aceton, 95:5/.

Otrzymano kolejno:

a/ 3 β -metoksy-5 α -androst-14,16-dien /24/ /0.175 g, 11%/,
bezbardwy olej, rozkładający się podczas przechowywania;
 δ_{H} /60 MHz, CCl₄/: 0.90 i 1.00/2s, 6H, angularne CH₃/,
3.10/m, 1H, C₃-H/, 3.28/s, 3H, -OCH₃/,
5.80/sz.s., 1H, C₁₅-H/, 6.28/sz.s., 2H,
C₁₆, C₁₇-H/;

ν_{max} /film/: 1605 cm⁻¹;

λ_{max} /EtOH/: 254 nm / ϵ =4370/;

eims m/z /%, wzgl. int./: 286 /M⁺, 95/, 271:/, 254/12/,
239/16/, 147/100/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M⁺/C₂₀H₃₀O/:

obliczono 286,2297

znaleziono 286,2297

b/ 20/S/-karboetoksy, 3 β -metoksy-16 β , 20-cyklo-5 α -pregna-
no-21,14 β -lakton /25/ /1.12 g, 45%/; t.t. 185-186 $^{\circ}$ C
/aceton-heksan/;

δ_{H} /100 MHz/: 0.82 i 1.05/2s, 6H, angularne CH_3 /, 1.32
 μ , 3H, J=7Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ /, 2.47/m, 2H, C_{16} ,
 $\text{C}_{17}\text{-H}$ /, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.38/s, 3H,
 $-\text{OCH}_3$ /, 4.32/q, 2H, J=7Hz, OCH_2CH_3 /;

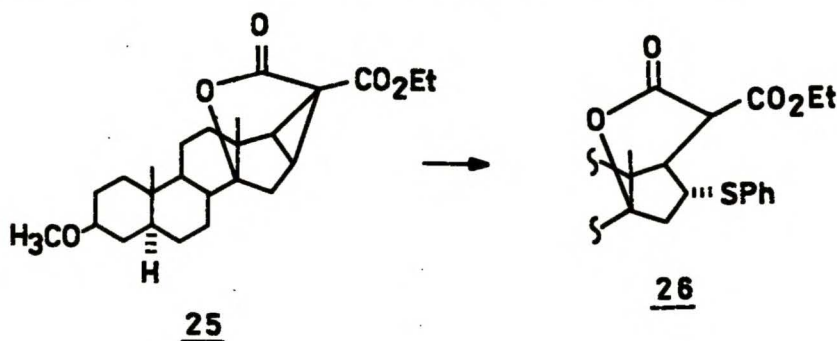
ν_{max} /CHCl₃/: 1760/C=O, laktonowy/, 1735/C=O, estrowy/,
1070/C-O-C, estrowy/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl. int./: 416/ M^+ , 48/, 388/46/, 384/9/,
370/16/, 360/7/, 345/10/, 262/18/,
232/9/, 153/100/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ /:
obliczono 416.2563
znaleziono 416.2563

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$, m.cz. 416.56/:
obliczono C - 72.08 H - 8.71 %/
znaleziono C - 72.33 H - 8.68 %/.

IV.14. Otrzymanie 20/R/-karboetoksy, 3 β -metoksy, 16 α -tio-
fenylo-5 α -pregnano-21,14 β -laktonu /26/



Do tiofenolu /1 mL/ w atmosferze argonu i w temperaturze pok. dodano kroplami woderek diizobutyloglinowy /1.0 mL, 0.8 M roztwór w toluenie, 0.8 mmol/. Utworzony klarowny roztwór dodano za pomocą strzykawki, przy mieszaniu, do zawiesiny laktono-estru 25 /0.3 g, 0.72 mmol/ w tiofenolu /0.6 mL/ /również pod argonem/. Po 15 min. mieszaninę rozcieńczono toluenem /5 mL/, dodano metanol /1 mL/ i pozostawiono na 20 min., a następnie rozcieńczono toluenem /50 mL/ i przemyto kolejno: 0.5% kwasem solnym, dwukrotnie wodą i solanką. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość /0.5 g, silny zapach tiofenolu/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /10 g, heksan-aceton, 92:8/. W pierwszych 50 mL eluentu zebrano tiofenol, dalsza elucja dała krystaliczny związek 26 /0.292 g, 77%/; t.t. 149.5 - 152.5°C /aceton-heksan/;

$\delta_{\text{H}}/400 \text{ MHz}/$: 0.80/s, 3H, C₁₉-H/, 1.08/s, 3H, C₁₈-H/,
1.09/t, 3H, J_{24,23}=7.3 Hz, C₂₄-H/, 2.31
dd, 1H, J_{15 α -15 β} =15.5 Hz, J_{15 α -16 β} =5.8 Hz,
C_{15 α} -H/, 2.44/d, 1H, J_{17 α -20}=4.4 Hz,
C₁₇-H/, 2.70/dd, 1H, J_{15 β -15 α} =15.5 Hz,
J_{15 β -16 β} =9.7 Hz, C_{15 β} -H/, 3.10/m, 1H,
C₃-H/, 3.32/s, 3H, OCH₃/, 3.75/dq, 1H,
J_{23,23}=10.7 Hz, J_{23,24}=7.3 Hz, C₂₃-H/,
3.79/d, 1H, J_{20-17 α} =4.4 Hz, C₂₀-H/, 3.93/dd,
1H, J_{16 β ,15 α} =5.8 Hz, J_{16 β ,15 β} =9.7 Hz,
C_{16 β} -H/, 4.01/dq, 1H, J_{23,23}=10.7 Hz,
J_{23,24}=7.3 Hz, C₂₃-H/, 7.23-7.48/m, 5H aromat.-H/;

$\gamma_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1755 /C=O, laktonowy/, 1720 /C=O, estrowy/,
1585 /fenyl/, 1095 /C-O-C, estrowy/ cm⁻¹;

eims m/z /%, wzgl. int./: 526 /M⁺, 7/, 480 /3/, 454/9/,
436/3/, 417/20/, 394/69/, 371/100/,
327/27/, 295/15/, 285/30/, 253/22/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M⁺/C₃₁H₄₂O₅S₁/:

obliczono 526.2753

znaleziono 526.2753

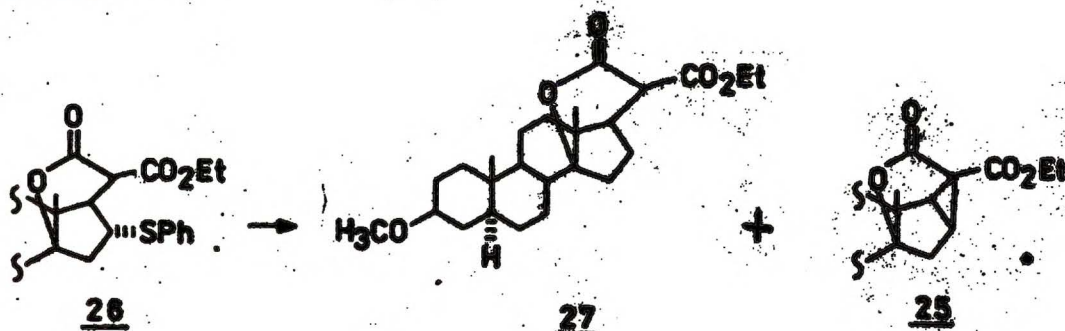
Analiza elementarna /dla wzoru C₃₁H₄₂O₅S n.cz. 526.65/:

obliczono C - 70.69 H - 8.04 S - 6.08 %/

znaleziono C - 70.36 H - 8.18 S - 6.11 %/

IV.15. Reduktywne usunięcie podstawnika tyfenyłowego w związku 26

Metoda A



Mieszaninę związku 26 /0.2 g, 0.38 mmol/, bezwodnego etanolu /80 mL/ i niklu Raneya W-4 /0.8 g/ w atmosferze argonu, intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Następnie dodano nową porcję niklu Raneya W-4 /0.4 g/ i mieszano 2 doby. Katalizator odsączono, a po odparowaniu rozpuszczalnika surową mieszaninę produktów chromatografowano na żelu krzemionkowym /16 g, benzen-aceton, 97:3/.

Otrzymano kolejno:

a/ 20 } -karboetoksy, 3 β -metoksy-5 α -pregnano-21,14 β -
 -lakton /27/ /0.075 g, 36%/ t.t. 111-113°C /aceton-heksan/;

δ_{H} /60 MHz/: 0.80, 1.03/2s, 6H, angularne CH_3 /,
 1.25/t, 3H, J=7 Hz, OCH_2CH_3 /, 3.14/m, 1H,
 $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.34/s, 3H, OCH_3 /, 3.85/d, 1H,
 $\text{C}_{20}\text{-H}$ /, 4.29/c, 2H, J=7Hz, OCH_2CH_3 /;

ν_{max} / CHCl_3 /: 1745 /C=O, laktonowy/, 1720 /C=O, estrowy/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl.int./: 418 / M^+ , 2/, 390 /4/, 374 /7/,
 372 /4/, 296 /8/, 286 /17/, 264 /100/,
 155 /38/;

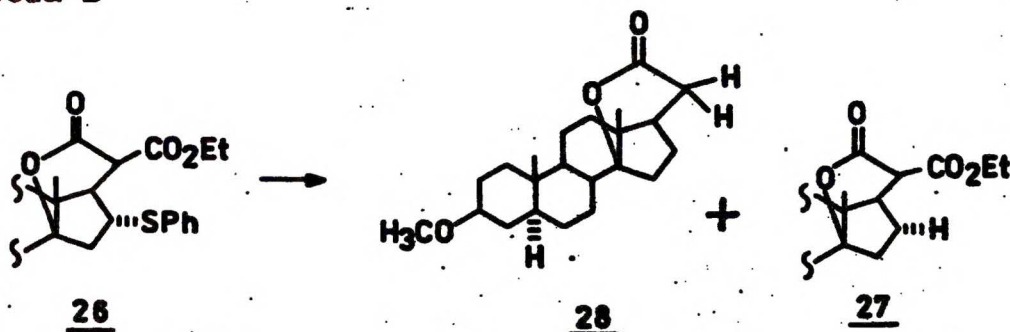
eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu $\text{M}^+/\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ /:

obliczono 418.2720

znaleziono 418.2719

b/ związek 25 /0.09 g, 40% odzysku/ dane spektralne /IR,
 $^1\text{H-NMR}$, MS/ były zgodne z danymi dla tego związku otrzy-
 manego wcześniej /str.135 /.

Metoda B



Mieszaninę związku 26 /0.052 g, 0.1 mmol/, benzenu /1 mL/,
 wodorku n-tributylocynowego /600 μL , 2.16 mmol/ i azobis-
 izobutyronitrylu /2 mg/ w atmosferze azotu, ogrzewano w tem-

peraturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 godz.

Dodano jeszcze wodorku /100 μ L/ i kryształek AIBN, kontynuowano ogrzewanie przez 4 godz., a po ochłodzeniu, mieszaninę dwukrotnie chromatografowano na żelu krzemionkowym /4 i 2.5 g/. Eluowano:

- 1/ benzen-aceton, 98:2, otrzymano 0.031 g wstępnie oczyszczoną mieszaninę reakcyjną
- 2/ heksan-aceton, 96:4.

Otrzymano kolejno:

- a/ 3 β -metoksy-5 α -pregnana-21,14 β -laktone /28/ /7.2 mg, 19%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80, 1.00/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$,
3.14/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.35/s, 3H, $\text{OCH}_3/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1745 /C=O/ cm^{-1} ;

eims m/z /% wzgl.int./: 346/ M^+ , 8/, 318/38/, 302/22/; 287/7/
264/100/, 232/10/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu $\text{M}^+/\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3/$:

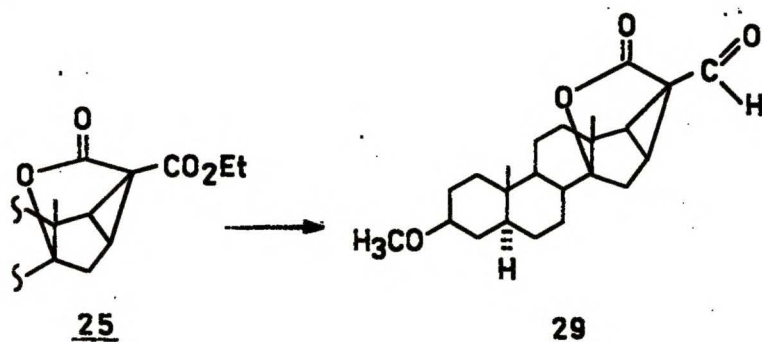
obliczono 346.2508

znaleziono 346.2508

- b/ związek 27 /18,3 mg, 44%/ , dane fizyczne i spektralne były zgodne z danymi dla tego związku otrzymanego wcześniej /str.138 /.

IV.16. Redukcja układu malonianowego w związku 25

Metoda A



Do mieszanego w temperaturze -75°C w atmosferze argonu, związku 25 /0.021 g, 0.05 mmol/ w toluenie /1 mL/ dodano strzykawką wodorek diizobutyloglinowy /44 μL , 1.2 M roztwór w toluenie, 0.052 mmol/. Po upływie 30 min. dodano metanol /0.5 mL/, mieszaninę doprowadzono do temperatury pokojowej /ca 2 godz./, dodano jeszcze metanol /2 mL/ i pozostawiono na 4 godz. Utworzoną zawiesinę przesączono przez warstwę celitu 503, a przesącz odparowano i pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /5 g, toluen-aceton, 99:1/. Otrzymano 20/S/-formylo, 3 β -metoksy-16 β , 20-cyklo-5 α -pregnano-21,14 β -laktone /29/: /0.014 g, 75%/; t.t. $208-9^{\circ}\text{C}$ /aceton/;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80 i 1.00/2s, 6H, angularne CH_3 /, 2.52/sz.s., 2H, $\text{C}_{16}, \text{C}_{17}\text{-H}$ /, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.40/s, 3H, OCH_3 /, 10.73/s, 1H, CHO /;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1730 i 1715 /C=C/ cm^{-1} ;

eims m/z /% wzgl.int./: 372/ M^+ , 85/, 354/83/, 344/21/,

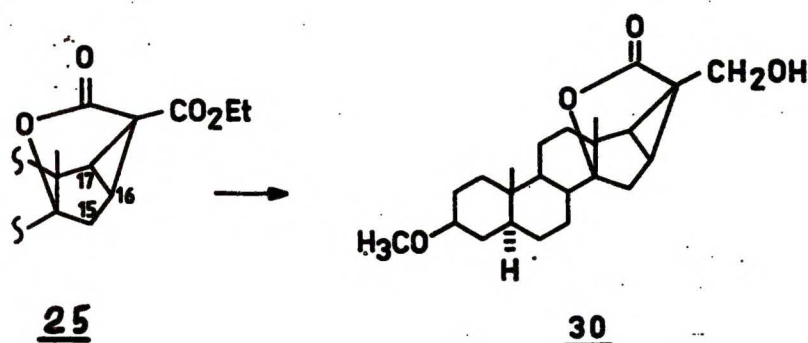
322/17/, 312/15/, 286/44/, 178/89/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $C_{23}H_{32}O_4$ /:

obliczono 372.2300

znaleziono 372.2300

Metoda B



Mieszaninę laktenu-estru 25 /0.21 g./, etanolu /35 mL, 96%/
i borowodorku sodowego /0.46 g/ ogrzewano w temperaturze
60-70°C przez 15 min., a następnie po ochłodzeniu rozcień-
czono wodą i ekstrahowano chloroformem. Po chromatografii na
żelu krzemionkowym /7 g, chloroform-metanol, 99:1/ otrzymano
20/S/-/hydroksymetylo/.3β -metoksy-16β.20-cyklo-5α-preg-
nano-21,14β-lakton /30/ /0.14 g, 74%/: t.t. 203-4°C /aceton/;

δ_H /60 MHz/: 0.80, 0.97/2s, 6H, angularne \underline{CH}_3 /, 3.20/m, 1H,

C_3 - \underline{H} /, 3.40/s, 3H, OCH_3 /, 3.68/sz.s, 2H, \underline{CH}_2OH /

ν_{max} /CHCl₃/: 3575 /OH/, 1705 /C=O/ cm⁻¹;

eims m/z /% wzgl.int./: 374 / M^+ , 67/, 359/39/, 356/86/,

346/20/, 342/16/, 328/30/, 315/53/,

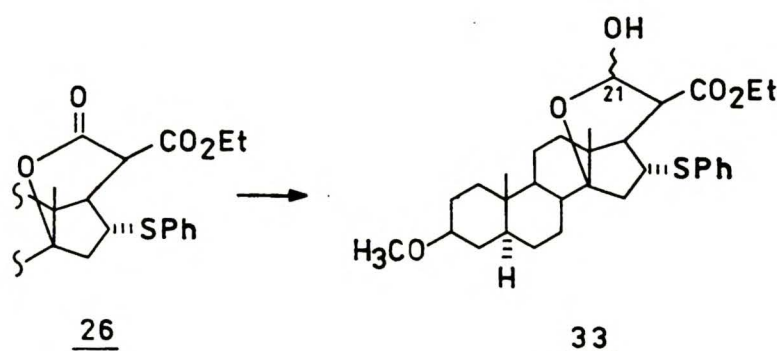
262/90/, 247/26/; 232/14/, 55/100/.

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $C_{23}H_{34}O_4$ /:

obliczono 374.2457

znaleziono 374.2457

IV.17. Otrzymywanie 14 β ,21-epoksy-20 ξ -karboksy-3 β -
-metoksy-16 α -tiofenylo-5 α -pregn-21 ξ -olu /33/



Do mieszanego w temperaturze -78°C , w atmosferze argonu, roztworu laktono-estru 26 /0.345 g, 0.65 mmol/ w toluenie /5 mL/ dodano w ciągu 5 min. wodorek diizobutyloglinowy /0.6 mL, 1.2 M roztwór w toluenie, 7.2 mmol/. Po upływie 10 min. dodano metanol /1 mL/, mieszaninę doprowadzono do temperatury pokojowej w ciągu 1.5 godz., dodano jeszcze metanol /5 mL/ i pozostawiono na 2 godz. Utworzoną zawiesinę przesączono przez warstwę celitu 503 i przesącz odparowano. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /4 g, heksan-aceton, 95:5/ i otrzymano laktol 33 /0.27 g, 78%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80 i 1.10/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 1.15/t, 3H, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3/$, 3.25/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40/s, 3H, $-\text{OCH}_3/$, 3.80/q, 2H, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3/$, 5.35/sz.s, 0.5H, $\text{C}_{21}\text{-H}/$, 5.50/sz.s, 0.5H, $\text{C}_{21}\text{-H}/$, 7.40-7.50/sz.s, 5H, aromat, $\text{H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3600/OH/, 1725/C=O/, 1095/C-O-C/ cm^{-1} ;
eims m/z /%, wzgl. int./: 528/ M^+ , 13/, 510/2/, 482/7/.

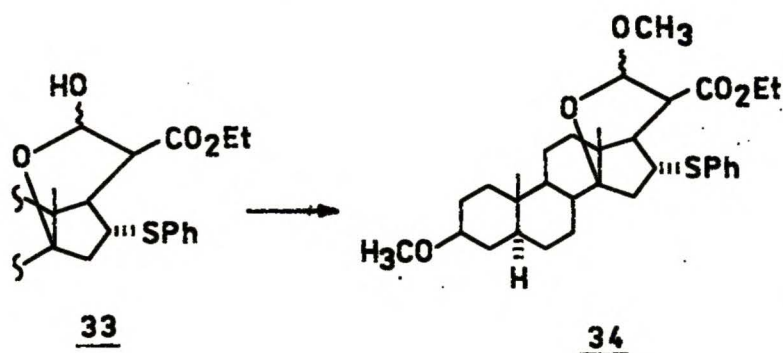
454/5/, 411/11/, 401/33/, 394/13/,
373/100/, 355/74/, 285/12/, 253/13/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $C_{31}H_{44}O_5S$ /:

obliczono 528.2909

znaleziono 528.2909

IV.18. Zabezpieczenia ugrupowania hemiacetalowego w związku 33



Mieszaninę laktolu 33 /0.265 g, 0.51 mmola/, metanolu /5 mL/ i eteratu trójfluorku berylu /50 μ L/ pozostawiono na 12 godz. w temp. pokojowej. Produkty reakcji wyodrebniono toluenem /30 mL/ i chromatografowano na żelu krzemionkowym Merck 230-400 /7 g, heksan-aceton 98.8:1.2/.

Otrzymano:

a/ ~~3 β ,21 ξ -dimetoksy-14 β ,21-epoksy-20 ξ -karbocetoksy-~~
~~-16 α -tiofenylo-5 α -pregnan~~ /34/ /0.170 g, 62,5%/ w postaci oleju;

δ_H /60 MHz/: 0.80 i 1.10/2s, 6H, angularne \underline{CH}_3 /, 1.15/t, 3H, J=7 Hz, $-OCH_2CH_3$ /, 3.25/m, 1H, C_3 - \underline{H} /, 3.40 i 3.53/2s, 6H, C_3, C_{21} $-OCH_3$ /, 3.80/c, 2H, J=7 Hz, $-OCH_2CH_3$ /, 4.85 i 5.00 /2sz.s., 1H, izomery na C_{21} - \underline{H} /, 7.40-7.60/sz.s., 5H, aromat. \underline{H} /;

$\nu_{\max}/\text{CHCl}_3/$: 1725/C=O/, 1585/fenyl/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl. int./: 542/ M^+ , 12/, 510/5/, 482/5/,
401/100/, 394/58/, 373/48/, 285/31/,
253/10/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{S}$ /:

obliczone 542.3066

znaleziono 542.3066

b/ niezidentyfikowany związek /0.045 g/:

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80 i 0.95/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 1.25/t, 3H,
 $J=7\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_3/$, 2.80/m, 1H/, 3.14/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$,
3.40/1s, 3H, $-\text{OCH}_3/$, 3.45/s, 3H/, 4.0/m, 2H/,
5.50/s, 1H/, 7.40/sz.s, 5H, aromat. H/;

$\nu_{\max}/\text{CHCl}_3/$: 1720, 1690, 1610 i 1580 cm^{-1} ;

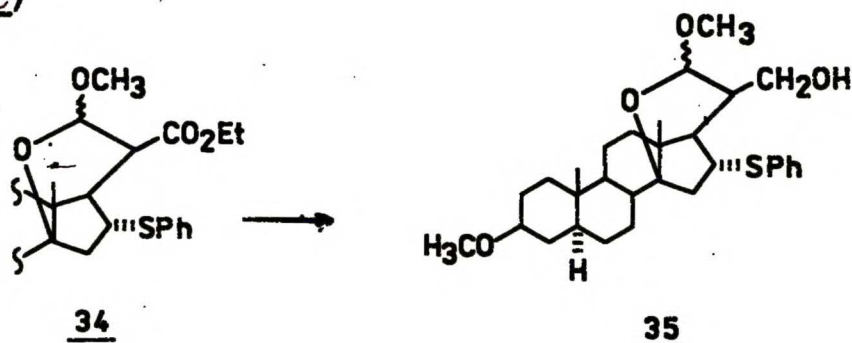
eims m/z /%, wzgl. int./: 542/52/, 510/13/, 470/9/, 454/5/,
437/3/, 433/3/, 401/100/, 394/77/,
373/20/, 355/29/, 285/20/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu m/z 542:

znaleziono 542.3066 co odpowiada jonowi o składzie

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{S}$.

IV.19. Otrzymywanie 3 β , 21 ξ -dimetoksy, 20 ξ -/hydroksy-
metylo/-14 β , 21-epoksy-16 α -tiofenylo-5 α -pregna-
nu /35/



Mieszaninę związku 34 /0.143 g, 0.26 mmol/, wodoru litowo-glinowego /0.2 g/ i tetrahydrofuranu /4 mL/, utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 4 godz., po czym ostrożnie dodano nasycony roztwór siarczanu sodowego. Wytrącony osad odsączono i przemyto tetrahydrofuranem, a połączone przesącze odparowano pod próżnią. Otrzymano alkohol 35 /0.13 g, 98%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/50 \text{ MHz}/$: 0.80 i 1.10/2s, 6H, anguluarne CH_2 /, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.40 i 3.55/2s, 6H, $\text{C}_3\text{iC}_{21} \text{OCH}_3$ /, 3.30-3.80/sz.m, 2H, $\text{C}_{22}\text{-H}$ /, 4.30/d, 0.5H, $J=7.5\text{Hz}$. $\text{C}_{21}\text{-H}$ /, 4.80/d, 0.5H, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_{21}\text{-H}$ /, 7.40-7.70 /sz.s, 5H, aromat. H/;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3620/OH/, 1585/fenyl/ cm^{-1} ;

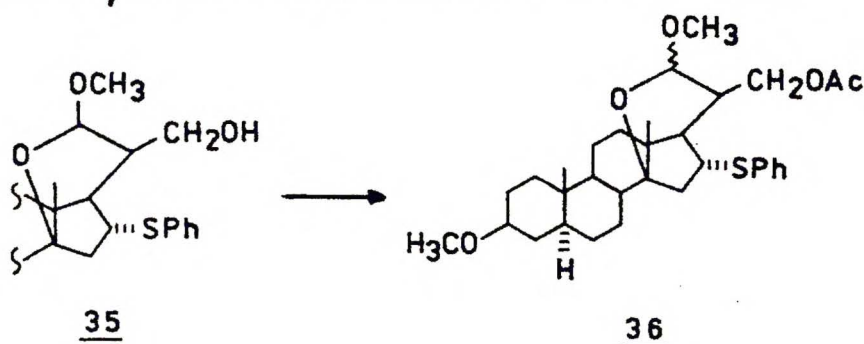
eims m/z /%, wzg. int./: 500 / M^+ , 14/, 468/6/, 422/9/, 394/100/, 373/14/, 359/24/, 331/10/, 299/12/, 281/12/, 253/4/;

eims /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}$ /:

obliczono 500.2960

znaleziono 500.2958

IV.20. Otrzymywanie 20 β -/acetoksymetylo/3 β , 21 β -dime-
tksy-14 β , 21-epoksy-16 α -tiofenylo-5 α -pregnanu /36/



Mieszaninę alkoholu 35 /0.13 g, 0.26 mmol/, pirydyny /3 ml/ i bezwodnika octowego /1 ml/, utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godz., a następnie rozcieńczono wodą i wyodrębniono chloroformem. Ekstrakt organiczny przemyto kolejno: 3% kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą i solanką. Rozpuszczalnik odparowano, otrzymano jednorodny chromatograficznie octan 36 /0.130 g, 92%/ w postaci oleju;

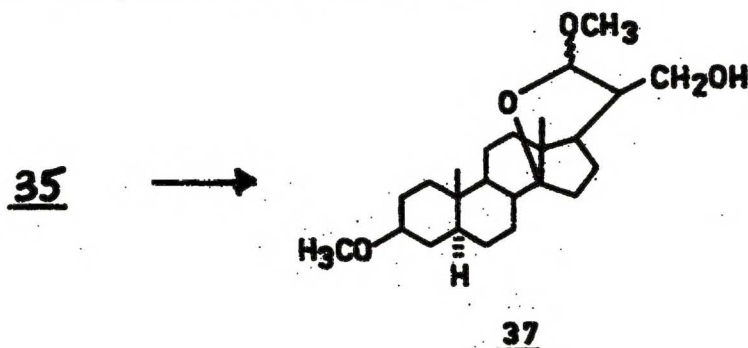
$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.86 1.12/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 2.00/s, 3H, $\text{OCOCH}_3/$, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40 i 3.50/2s, 6H, C_3 i $\text{C}_{21}\text{-OCH}_3/$, 3.80-4.50/m, 2.5H, $\text{C}_{22}\text{-H}, \text{C}_{21}\text{-H}/$, 4.80/d, 0.5H, $J=6\text{Hz}, \text{C}_{21}\text{-H}/$, 7.30-7.65/sz.s, 5H, aromat.H/;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1735/C=O/, 1585/fenyl/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl. int./: 542/ M^+ , 18/, 510/2/, 482/5/,
451/2/, 422/16/, 401/12/, 394/100/,
373/30/, 341/40/, 313/36/, 281/30/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{S}/$;
obliczono 542.3066
znaleziono 542.3066

IV.21. Otrzymywanie 3 β , 21 ξ -dimetoksy-14 β , 21-epoksy-
-20 ξ -/hydroksymetylo/-5 α -pregnanu /37/



Do wrzącego w atmosferze argonu roztworu, alkoholu 35 /0.141 g, 0.28 mmol/ w benzenie /2 mL/, wkropiono strzykawką w ciągu 3.5 godziny mieszaninę benzenu /1 mL/, wodoru n-tributylo-cynowego /400 μ L, 1.44 mmol/ i azobisisobutyronitrylu /0.005 g, 0.03 mmol/. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez dalsze 5 godzin, ochłodzono i zateżono pod próżnią. Pozostałość /0.6 g, oleju/ sączono przez żel krzemkowy Merck 230-400 /5 g, heksan-aceton, 99:1/. Otrzymano alkohol 37 /0.110 g, 98%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80 i 1.10/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40 i 3.55/2s, 6H, $\text{C}_3\text{iC}_{21}\text{-OCH}_3/$, 3.30-3.80/sz.m, 2H, $\text{C}_{22}\text{-H}/$, 4.30/d, 0.5H, $\text{J}=7.5 \text{ Hz}$, $\text{C}_{21}\text{-H}/$, 4.80/d, 0.5H, $\text{J}=6 \text{ Hz}$, $\text{C}_{21}\text{-H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3620 /OH/ cm^{-1} ;

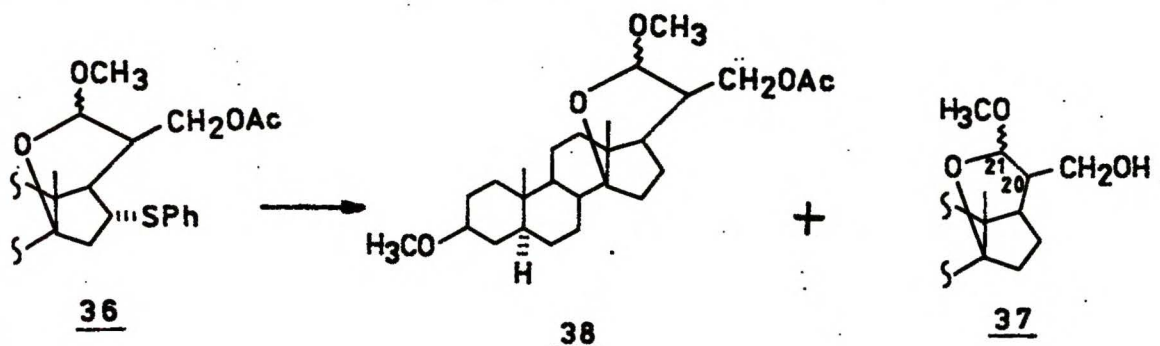
eims m/z /%, wzgl. int./: 392 / M^+ , 11/, 360/4/, 332/100/, 317/18/, 314/34/, 285/16/, 264/25/, 232/60/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu $\text{M}^+ / \text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4/$:

obliczono 392.2925

znaleziono 392.2888

IV.22. Redukcja podstawnika tiofenylowego w octanie 36



Redukcję podstawnika tiofenylowego w octanie 35 prowadzono analogicznie jak dla alkoholu 35. Odczynniki użyte w następującej kolejności i proporcji:

- octan 36 /0.127 g. 0.23 mmol/.
- benzen /3 ml/.
- woderek n-tributylocynowy /550 μ L, 1.98 mmol/, azobisisobutyronitryl /0.01 g. 0.06 mmol/, benzen /1 mL/.
- czas 10 godz.

Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /4.5 g. heksan-aceton, 97:3/.

Otrzymano:

a/ 20 ~~β~~ -/acetoksymetylo/ 3 ~~β~~ 21 ~~β~~ -dimetoksy-14 ~~β~~ 21 -
-eroksy-5 α -pregnan /38/ /0.052 g, 51%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.86, 1.12/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 2.00/s,
3H, $\text{OCOCH}_3/$, 3.20/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.40, 3.50/2s,
6H, $\text{C}_3, \text{C}_{21}\text{-OCH}_3/$, 3.80-4.50/m, 2.5H, $\text{C}_{22}, \text{C}_{21}\text{-H}/$,
4.80/d, 0.5H, $J=6 \text{ Hz}$, $\text{C}_{21}\text{-H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1735/CO/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl. int./: 434/ M^+ , 2/, 394/4/, 374/27/,
359/4/, 342/9/, 327/6/, 314/100/,
299/13/, 286/7/, 264/17/, 232/35/;

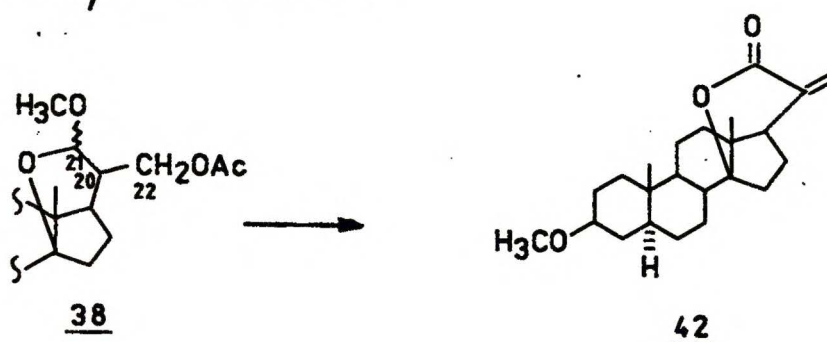
eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_5/$;

obliczono 434.3032

znaleziono 434.3032

b/ alkohol 37 /0.04 g, 43%/ identyczny z otrzymanym wcześniej /str. 147 /.

IV.23. Otrzymywanie 3 β -metoksy,20-metyleno-5 α -pregnanc-
-21,14 β -laktonu /42/



Mieszaninę octanu 38 /0.06 g, 0.13 mmol/, acetonu /2.5 mL/, wody /0.025 mL/, kwasu p-toluenosulfonowego /2 mg/, utrzymywano w temperaturze 40°C przez 48 godz. Produkt wyodrębniono chloroformem /30 mL/, odmyto kwasem wodą, odparowano rozpuszczalnik i wysuszczo pozostałość pod próżnią /2 godz. 2 mm Hg/. Surową mieszaninę rozpuszczono w tetrahydrofuranie /2 mL/, dodano pod argonem t-butyloksylian potasu /0.012 g/ i utrzymywano w temperaturze 30°C przez 48 godz. Produkty reakcji wyodrębniono chloroformem /30 mL/ i chromatografowano na żelu krzemionkowym /4 g, heksan-aceton 94:6/. Wyizolowano lakton 42 /0.012 g, 23%/ w postaci oleju /chromatograficznie jednorodny/;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.83, 0.93/2s, 6H, angularne CH_3 /, 3.15/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.38/s, 3H, OCH_3 /, 5.26 i 6.10/2s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$ /;

$\nu_{\text{max}}/\text{CCl}_4/$: 1730/C=O/, 1645/C=C/ cm^{-1} ;

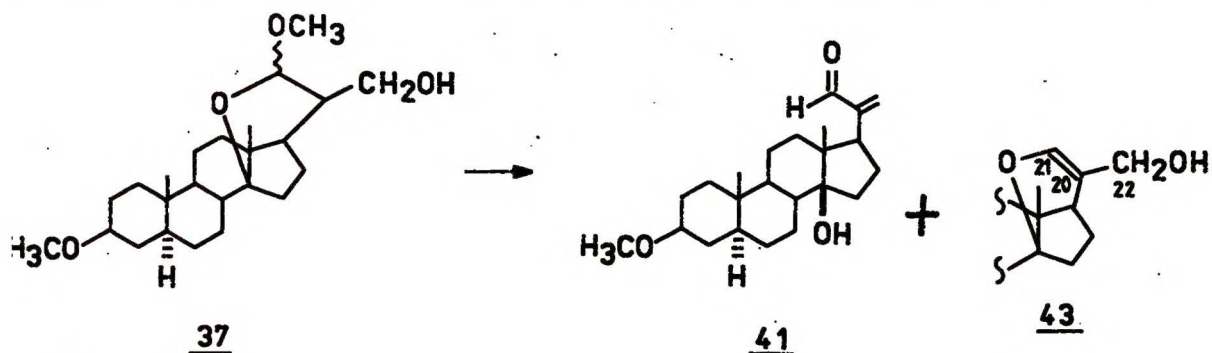
eims m/z /%, wzgl. int./: 358/ M^+ 100/, 343/7/, 330/30/, 316/7/, 301/6/, 264/22/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M^+ / $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ /:

obliczono 358.2508

znaleziono 358.2508

IV.24. Odbezpieczenie ugrupowania acetalowego w związku 37



Do roztworu alkoholu 37 /0.09 g/ w acetonitrylu /25 mL/ dodano 100 μL mieszaniny przygotowanej z 0.3 N kwasu solnego /100 μL / i acetonitrylu /1 mL/. Dodawanie tej mieszaniny /po 100 μL / powtarzano co 24 godz. jeszcze 3-krotnie, następnie powstały osad odsączono i wysuszono.

Otrzymano 14 β , 21-epoksy-20 β -hydroksymetylo-, 3 β -metoksy-5 α -pregn-20/21-en /43/ /0.015 g, 18%/;

δ_{H} /300 MHz/: 0.81 i 0.85/2s, 6H, angularne CH_3 /, 3.10/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 3.34/s, 3H, OCH_3 /, 4.79/d, 2H, $J_{22,21} = 1.5 \text{ Hz}$, $\text{C}_{22}\text{-H}$ /, 5.47/s, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$ /;

ν_{max} /CHCl₃/: 3610 /OH/ cm^{-1} ;

eims m/z /%, wzgl. int./: 343/ $\text{M}^+\text{-OH}$, 100/, 325/42/, 311/35/, 293/34/, 264/20/, 148/66/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu $\text{M}^+\text{-OH}$ / $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_2$ /:

obliczono 343.2636

znaleziono 343.2629

Do przesączu dodano stały wodorowęglan sodowy i intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godz. Oddzielono

sad, a po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano:

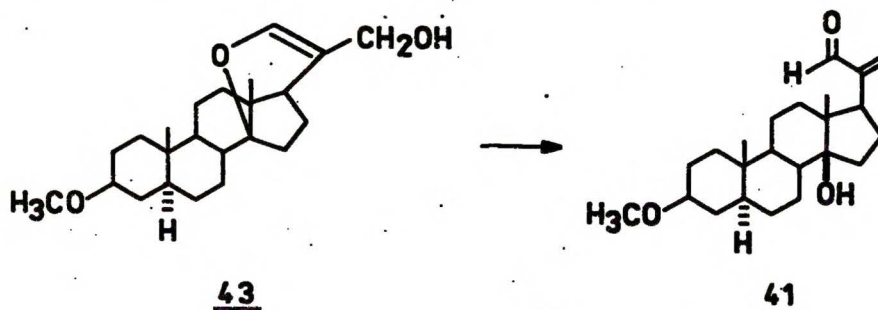
0 f -fermylo, 3 β -metoksy-5 α -pregn-20/22/-en-14 β -ol /41/
/0.060 g, 72%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/300 \text{ MHz}/$: 0.72/s, 3H, C₁₉-H/, 0.77/s, 3H, C₁₈-H/, 3.14/m,
1H, C₃-H/, 3.34/s, 3H, -OCH₃/, 6.13/s, 1H, C₂₂-H/
C₂₂-H/, 6.51/s, 1H, C₂₂-H/, 9.50/s, 1H, -CHO/;

$\nu_{\text{max}}/\text{film}/$: 3620/OH/, 2850 i 1690/CHO/, 1620/C=C/ cm⁻¹.

Związek 41 rozkładał się podczas przechowywania.

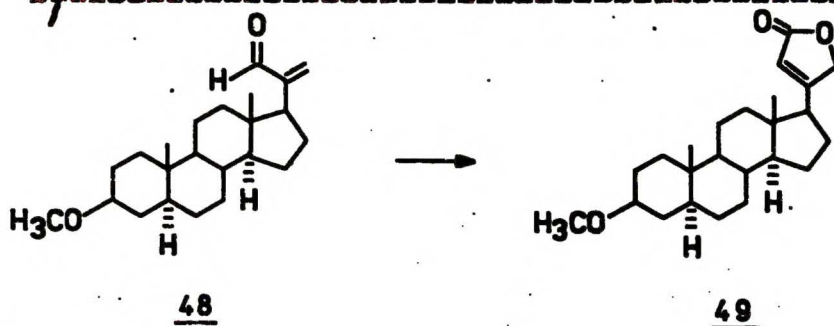
IV.25. Otrzymywanie związku 41 ze związku 43



Roztwór alkoholu 43 /15 mg/, kwasu p-toluenosulfonowego /0.5 mg/ w acetonie /10 mL, słaba rozpuszczalność/, mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 godz., następnie rozcieńczono nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i produkt ekstrahowano chloroformem. Otrzymano aldehyd 41 /12 mg, 80%/ w postaci oleju, identyczny z otrzymanym wcześniej /TLC, ¹H-NMR/.

IV.26. Otrzymywanie modelowego kardenolidu 49 - ~~14-hydroksy~~,

3 β -metoksy-5 α ,14 α -kard-20/22/-enolid



Metoda A

Do roztworu ylidu sporządzonego z chlorku metoksymetylenotryfenylofosforanowego /0.105 g, 0.3 mmol/, tert-butoksydanu potasu /0.1 g, 0.9 mmol/ i eteru /5 mL/ w atmosferze azotu w temperaturze -25°C dodano roztwór aldehydu modelowego 48⁸⁵ /0.05 g, 0.15 mmol/ w eterze /1 mL/. Mieszanie pozwolono ogrzać się do temperatury pokojowej w ciągu 30 min, po czym dodano stały chlorek amonu /0.2 g/ i intensywnie mieszano przez 2 godz.

Produkt wyodrębniono toluenem /20 mL/, przemyte dwukrotnie wodą i po odparowaniu rozpuszczalnika /jasnobrązowy olej/, rozpuszczono w mieszaninie chlorku metylenu /5 mL/, metanolu /0.5 mL/ i rózu bengalskiego B /0.5 mg/. Próbkę naświetlano 400 W lampą rtęciową przez 15 min., przepuszczając równocześnie przez roztwór silny strumień tlenu. Następnie, dodano do roztworu trietyloaminę /0.5 mL/ i pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 0.5 godz. Rozpuszczalniki odparowano, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /4.5 g, heksan-aceton, 94:6/. Otrzymano kardenolid 49 /0.034 g, 62%/; t.t. $146-148^{\circ}\text{C}$ /aceton-heksan/. Dane spektralne i fizyczne zgodne z podanymi dla tego związku w literaturze⁸⁷.

a/ Próba otrzymania kardenolidu 47 według metody A

Aldehyd 41 poddano reakcji w analogicznych warunkach, jak aldehyd modelowy 48 /metoda A/. Odczynniki użyto w następującej kolejności i proporcji:

- chlorek metoksymetylenotryfenylofosforanowy /0.07 g,
/0.2 mmol/,

- eter dietylowy /3.5 mL/,
- tert-butoksylian potasu /0.068 g, 0.6 mmol/,
- aldehyd 41 /0.024 g, 0.07 mmol/ w eterze /1 mL/,
- toluen /20 mL/,
- pozostałe odczynniki w ilości podanej poprzednio.

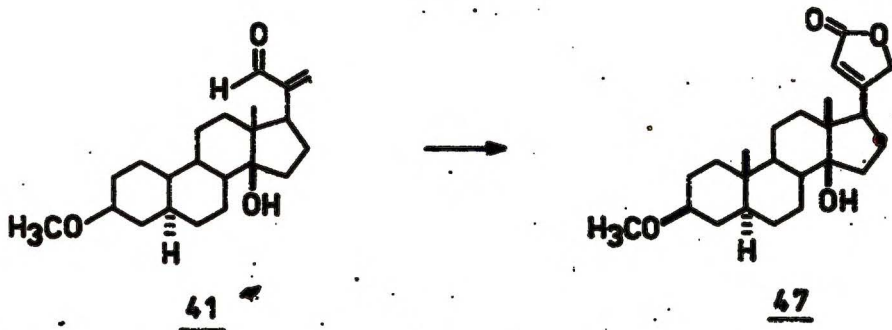
Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /4.5 g, heksan-aceton, 97:3/ w wyniku czego udało się wyodrębnić główną frakcję /5 mg/ /wg TLC/, która okazała się być mieszaniną / δ_H 300 MHz/ nieprzereagowanego aldehydu 41, soli fosfoniowej i innych nieznanych produktów.

Metoda B

Do oziębionego do -5°C , intensywnie mieszanego i w atmosferze argonu, roztworu diizopropylaminy /100 μL , 0.7 mmol/, w tetrahydrofuranie /0.5 mL/, dodano n-BuLi /350 μL , 1.6 M roztwór w heksanie, 0.56 mmol/. Po 10 min. dodano tlenek fosfiny $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ /50/ /0.19 g, 0.77 mmol/ w tetrahydrofuranie /2 mL/. Powstały natychmiast intensywnie na czerwono zabarwiony ylid ogrzano do temperatury 0°C w ciągu 5 min., a następnie dodano aldehyd 48 /0.024 g, 0.07 mmol/ w tetrahydrofuranie /0.5 mL/. Pozwolono aby temperatura wzrosła do pokojowej przez 1.5 godz., po czym rozcieńczono mieszaninę toluenem /30 mL/, przemyto 20% roztworem chlorku amonu /3x/ i wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość /jasno-brunatny olej/ rozpuszczono w THF /6 mL/ i przy intensywnym mieszaniu dodano porcjami po 0.05 g wodoru sodu /0.2 g, 50% w oleju mineralnym, 4.15 mmol/ w ciągu 12 godz. Mieszaninę rozcieńczono toluenem /40 mL/, przemyto 20% roztworem chlorku

amonu i wodą. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość /rozdzielający się brunatny olej/ rozpuszczono w mieszaninie chlorku metylenu /2.5 mL/, metanolu /0.5 mL/ i różu bengalskiego B /0.5 mg/. Próbkę naświetlano 400 W lampą rtęciową przez 15 min., równocześnie przepuszczając przez roztwór silny strumień tlenu. Następnie do roztworu dodano trietyloaminę /0.5 mL/ i pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 0.5 godz. Rozpuszczalniki odparowano, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym /2.5 g, heksan-aceton, 94:6/. Otrzymano kardenolid 49 /16.5 mg, 63.5%/ identyczny z otrzymanym poprzednio /t.t. NMR, IR/, to jest według metody A.

IV.27. Otrzymywanie 3-O-metylo-3 β ,14 β -dihydroksy-5 α -kard-20/22/-enolidu /47/



Aldehyd 41 poddano reakcji z tlenkiem fosfiny 50 w analogicznych warunkach, jak aldehyd 48 /metoda B/. Odczynniki użyto w następującej kolejności i proporcji:

- diizopropylamina /200 μ L, 1.4 mmol/, w THF /0.5 mL/,
- n-BuLi /880 μ L, 1.6 M roztwór w heksanie, 1.4 mmol/,
- tlenek fosfiny 50 /0.19 g, 0.77 mmol/ w THF /2 ml/,
- aldehyd 41 /0.045 g, 0.125 mmol/ w THF /0.5 mL/,

- wodorek sodu po 0.1 g /0.4 g, 50% w oleju mineralnym, 8.3 mmol/,
- chlorek metylenu /4 mL/,
- metanol /0.5 mL/,
- róż bengalski B /0.5 mg/,
- trietyloamina /1 mL/,

Otrzymaną pozostałość /0.2 g, czerwonego oleju/, chromatografowano na żelu krzemionkowym /3.5 g, heksan-aceton, 92:8/.

Otrzymano główny produkt reakcji - kardenolid 47 /6.5 mg, 13%/, t.t. 229-230°C /aceton-heksan/;

δ_H /500 MHz/: 0.80/s, 3H, C₁₉-H/, 0.89/s, 3H, C₁₈-H/, 2.78/m, 1H, C₁₇-H/, 3.14/m, 1H, C₃-H/, 3.34/s, 3H, -OCH₃/, 4.80/d.d, 1H, J_{21,21}=17.5 Hz, J_{21,22}=1.8 Hz, C₂₁-H/, 4.98/d.d, 1H, J_{21,21}=17.5 Hz, C₂₁-H/, 5.87/sz.ε, 1H, W_{1/2}=4.4 Hz, C₂₂-H/;

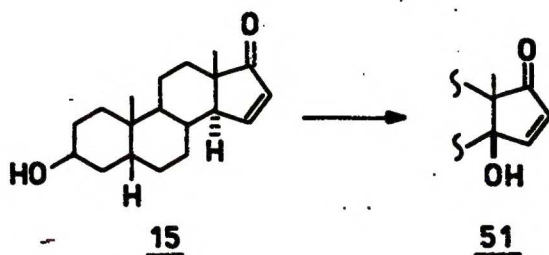
ν_{\max} /CHCl₃/: 3600/OH/; 1790, 1750 i 1630 /butenolid/ cm⁻¹;
eims m/z /%, wzgl. int./: 388/M⁺, 3/. 374/3/, 373/8/, 356/21/,
203/100/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu M⁺ /C₂₄H₃₆O₄/:

obliczono 388.2613

znaleziono 388.2614

IV.28. Otrzymywanie 3β,14-dihydroksy-5β,14β-androst-15-en-17-onu /51/



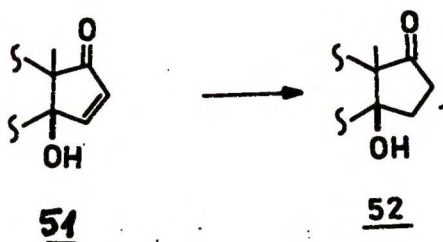
Hydroksylację α, β -nienasyconego ketonu 15 prowadzono w analogicznych warunkach, jak dla związku 14 /str.128 /.

Reagenta użyto w następującej kolejności i proporcji:

- związek 15 /6.5 g, 22.5 mmol/,
- dioksan /235 mL/,
- woda /65 mL/,
- dwutlenek selenu /3.25 g, 29 mmol/.

Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym, otrzymano jednorodny /wg TLC/ diol 51 /3.84 g, 56%/. Próbkę analityczną krystalizowano z acetonu i otrzymano kryształ o t.t. 223-225°C /identyczna z opisaną w literaturze/. Pozostałe dane analityczne i spektralne zgodne z literaturowymi⁹⁰.

IV.29. Otrzymywanie 3 β ,14-dihydroksy-5 β ,14 β -endrost-17-onu /52/

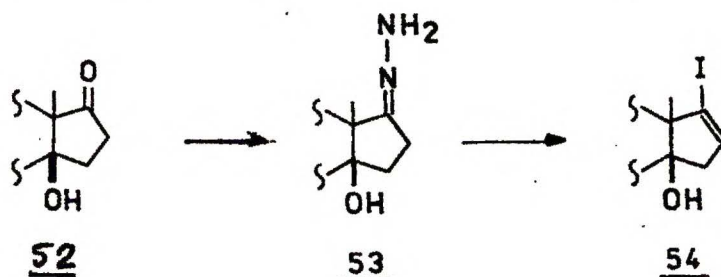


Mieszaninę związku 51 /0.305 g, 1.0 mmol/, 10% palladu na węglu aktywnym /0.03 g/ i tetrahydrofuranu /18 mL/, mieszano w atmosferze wodoru aż do ustania pochłaniania H₂. Następnie katalizator odsączono, rozpuszczalnik odparowano. Otrzymano krystaliczny diol 52 /0.295 g, 96%/, t.t. 235-245°C /chromat. jednorodny/. Próbkę analityczną rekrystalizowano z acetonu; t.t. 249-250°C;

$\delta_{\text{H}/\text{C}_5\text{-pirydyna}}$, 100 MHz/: 1.00 i 1.22/2s, 6H, angularne
 CH_2 /, 4.30/sz.s, 1H, $W_{1/2}=7.5$ Hz,
 $\text{C}_3\text{-H}$ /;
 $\nu_{\text{max}}/\text{nujol}$ /: 3490 i 3390 /OH/, 1720/C=O/ cm^{-1} .

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ m.cz. 306.45/:
obliczono C - 74.47 H - 9.87 %/
znaleziono C - 74.25 H - 10.07 %/

IV.30. Otrzymywanie 3 β ,14-dihydroksy,17-jodo-5 β ,14 β -
-androst-16-en-17-onu /54/



Mieszaninę ketonu 52 /0.33 g/, trietyloaminy /3.5 mL/, 80% wodzianu hydrazyny /3.5 mL/ i etanolu /25 mL/ ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1.5 godz. Do gorącego roztworu dodano wodę /50 mL/ i pozostawiono do krystalizacji. Osad zebrano, przemyto obficie wodą i wysuszono na powietrzu, otrzymano hydrazon 53 /0.32 g/, który rozpuszczono w tetrahydrofuranie /30 mL/, zawierającym trietyloaminy /3.0 ml/ i traktowano jodem /ca 0.5 g/ do trwałego zabarwienia. Roztwór zatężono, produkt wyodrębniono chloroformem i przemyto kolejno; wodą, roztworem tiosiarczanu sodu i dwukrotnie wodą. Rozpuszczalnik odparowano, pozostałość krystalizowano z mieszaniny aceton-heksan. Otrzymano jodek 54 /0.33 g, 73.5%/; t.t. 188-189°C /aceton/;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$: 0.93 i 1.00/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 4.18/m,
1H, $W_{1/2}=7 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}/$, 6.18/sz.s, 1H, $W_{1/2}=$
 $=6 \text{ Hz}$, $\text{C}_{16}\text{-H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{nujol}/$: 3450 /OH/ cm^{-1} ;

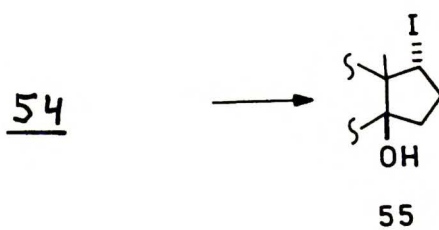
eims m/z /% wzgl. int./: 416 / M^+ , 50/, 289 /100/, 271 /42/,
253 /10/.

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{I}$ m.cz. 416.31/:

obliczono C - 54.82 H - 7.01 /%/

znaleziono C - 54.85 H - 7.23 /%/

IV.31. Otrzymywanie 17 α -jodo-5 β ,14 β -androst-3 β ,14-
-diolu /55/



Przez wrzącą mieszaninę związku 54 /0.514 g/, etanolu /30 mL/,
80% wodzianu hydrazyny /1.5 mL/ i kwasu propionowego /1 mL/,
przepuszczano strumień powietrza w ciągu 4 godz. Do gorącego
roztworu dodano wodę i pozostawiono do krystalizacji. Od-
dzielono osad, przemyto obficie wodą i suszono na powietrzu.
Otrzymano jodek 55 /0.45 g, 87%/;

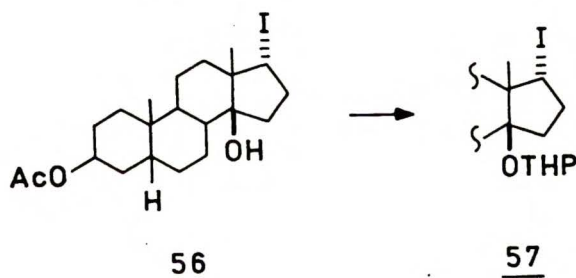
$\nu_{\text{max}}/\text{nujol}/$: 3450 /OH/ cm^{-1} .

Scharakteryzowano jego pochodną monoocetanową.

IV.32. Otrzymywanie 3 β -acetoksy,17 α -jodo-5 β ,14 β -androst-
-14-olu /56/

Mieszaninę diolu 55 /0.3 g, 0.72 mmol/, pirydyny /5 mL/ i bezwodnika octowego /3 mL/ utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godz., a następnie rozcieńczono wodą i ekstrahowano chloroformem. Ekstrakt organiczny przemyto kolejno: 5% kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i dwukrotnie wodą. Rozpuszczalnik odparowano, otrzymano octan 56 /0.32 g, 97%/ t.t. 168-170°C. /aceton-heksan/. Dane analityczne i spektralne były identyczne z danymi literaturowymi⁹².

IV.33. Otrzymywanie 3 β -acetoksy,17 α -jodo,14-tetrahydropiran-2'-yloksy-5 β ,14 β -androstanu /57/



Mieszaninę alkoholu 56 /0.45 g/, dihydropiranu /0.1 mL/ chlorku metylenu /8 mL/ i p-toluenosulfonianu pirydyniowego /2 mg/ utrzymywano w temperaturze +5°C przez 24 godz. Następnie dodano dihydropiranu /0.1 mL/ i pozostawiono na 24 godz. w temperaturze +5°C. Dodawanie dihydropiranu /0.1 mL/ powtórzono jeszcze 5-krotnie. Rozcieńczono mieszaninę chlorkiem metylenu, przemyto dwukrotnie wodą, a po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość /1.1 g oleju/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /30 g, heksan-aceton, 98:2/. Otrzymano kolejno:

a/ związek 57 /0.35 g, 64%/ o t.t. 119-121°C /aceton/;

$\delta_{\text{H}}/100 \text{ MHz}/$: 0.98/s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 2.05/s, 3H, $\text{OCOCH}_3/$,
3.42/m, 1H, $W_{1/2}=20 \text{ Hz}$, $\text{OCH}/$, 3.72/m, 1H,
 $W_{1/2}=20 \text{ Hz}$, $\text{OCH}/$, 4.50/t, 1H, $J=9 \text{ Hz}$, $\text{C}_{17}=\text{H}/$,
4.60/sz.s, 1H, $\text{OCHO}/$, 5.09/sz.s, 1H, $W_{1/2}=7 \text{ Hz}$,
 $\text{C}_3-\text{H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 1720/C=O/, 1255/C-O-C/ cm^{-1} ;

eims m/z /% wzgl. int./: 442/ M^+ -102, 2/, 401/9/, 383/16/,
333/33/, 315/37/, 273/81/, 255/96/,
41/100/.

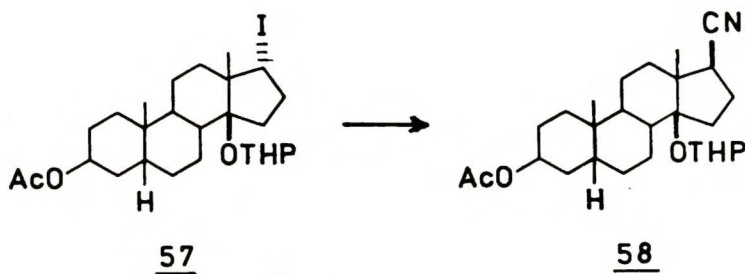
Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_4$ m.cz. 544.51/:

obliczono C - 57.35 H - 7.59 /%/

znaleziono C - 57.50 H - 7.70 /%/

b/ nieprzereagowany substrat 56 /0.13 g, 28%/

IV.34. Otrzymywanie 3 β -acetoksy,17 β -cyjanc,14-tetrahydro-
piran-2'-yloksy-5 β ,14 β -androstanu /58/



Mieszaninę jodku 57 /0.23 g, 0.42 mmol/, cyjanku sodu /1.04 g, 21 mmol/ i dwumetylosulfotlenku /17 mL/, utrzymywano w temperaturze 100-110°C przez 8 godz. Ochłodzono roztwór, dodano wodę i produkt wyodrębniono eterem. Po odparo-

waniu rozpuszczalnika, pozostałość /0.4 g, bezbarwnego oleju/, chromatografowano na żelu krzemionkowym /7 g, heksan-aceton, 98:2/. Otrzymano cyjanek 58 /0.13 g, 69%/ t.t. 157-159°C /aceton-heksan/;

J_H /100 MHz/: 0.95 i 1.03/2s, 6H, angularne \underline{CH}_3 /, 2.03/s, 3H, $OCO\underline{CH}_3$ /, 3.44/sz.s, 3H, $W_{1/2}=10$ Hz, $O\underline{CH}_2$, $C_{17}\text{-}\underline{H}$ /, 4.03/m, 1H, $W_{1/2}=12$ Hz, $O\underline{CHO}$ /, 5.10 /sz.s, 1H, $W_{1/2}$, 7 Hz, $C_3\text{-}\underline{H}$ /;

ν_{\max} /CHCl₃/: 1725/C=O/, 1260/C-O-C/ cm⁻¹;

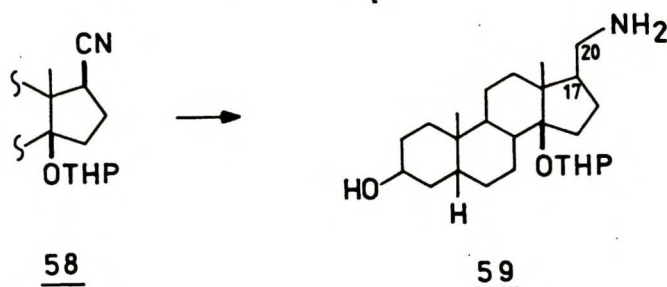
eims m/z /% wzgl. int./: 443/M⁺, 20/, 383/80/, 368/16/, 314/50/, 299/7/, 288/20/, 43/100/.

Analiza elementarna /dla wzoru C₂₇H₄₁O₄N m.cz. 443.63/:

obliczono C - 73.10 H - 9.32 N - 3.16 %/

znaleziono C - 73.26 H - 9.38 N - 3.32 %/.

IV.35. Otrzymywanie 17 β -/metyloamino/.14-tetrahydropirany-2'-yloksy-5 β .14 β -androst-3 β -olu /59/



Mieszaninę związku 58 /0.125 g/, wodorku litowoglinowego /0.15 g/ i tetrahydrofuranu /5 mL/ utrzymywano przez 3 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie ostrożnie dodano nasycony siarczan sodu, wytrącony osad odsączono i przemyto te-

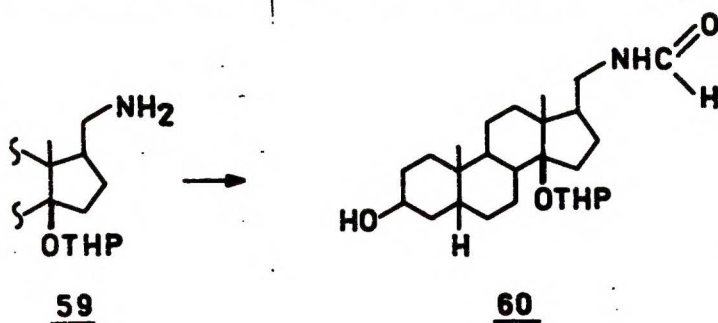
trahydrofuranem. Połączone przesącze odparowano pod próżnią, otrzymano aminę 59 /0.112 g, 98%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/80 \text{ MHz}/$: 0.97 i 1.10/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 2.68/m, 2H, $\text{C}_{20}\text{-H}/$, 3.20-3.70/m, 3H, OCH_2 , $\text{OCHO}/$, 4.10/sz.s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3610/OH/, 3300/ $\text{NH}_2/$, 1670/ $\text{NH}_2/ \text{ cm}^{-1}$;
eims m/z /%, wzgl. int./: 375/ M^+ - CH_2NH_2 , 3/, 290/8/, 255/7/, 85/100/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu m/z 375/ $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3/$:
obliczono 375.2899
znaleziono 375.2918

IV.36. Otrzymywanie 17 β -/N-formylometyloamino/,14-tetrahydropiran-2'-yloksy-5 β .14 β -androst-3 β -olu /60/



Związek 59 /0.15 g/ i mrówczan etylu /10 mL/ ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 10 godz. Roztwór ochłodzono i odparowano pod próżnią, a pozostałość /0.2 g, bezbarwny olej/ chromatografowano na żelu krzemionkowym /10 g, heksan-aceton, 90:10/. Otrzymano amid 60 /0.1 g, 62%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.95 i 1.02/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 3.20-3.85

/m, 5H, OCH_2 , CCHO , CH_2N /, 4.12/sz.s.,
1H, $W_{1/2}=7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$ /, 6.43/m, 1H, $W_{1/2}=\text{=15}$ Hz, NH /, 8.34/sz.s., 1H, $W_{1/2}=3$ Hz,
 CHO /;

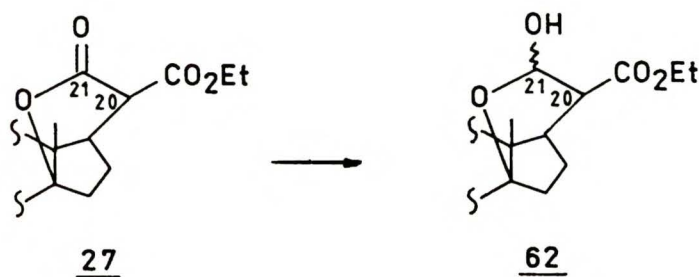
ν_{max} / CHCl_3 /; 3620 /OH /, 3440, 2870 i 1685 /NHCHO / cm^{-1} ;

Analiza elementarna /dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}$ m.cz. 433.63 /:

obliczone C - 74.09 H - 1.00 N - 3.23 % /

znaleziono C - 74.12 H - 1.05 N - 3.30 % /

IV.37. Otrzymywanie 14 β , 21-epoksy-20 ξ -karboetoksy, 3 β -
-metoksy-5 α -pregn-21 ξ -olu /62/



Laktono-ester 27 redukowano w analogiczny sposób, jak laktono-ester 26 /str.142 /. Odczynniki zostały użyte w np. kolejności:

- laktano-ester 27 /0.17 g, 0.40 mmol/,
- toluen /3.5 mL/,
- wodorek diizobutyloglinowy /0.5 mL, 1.2 M roztwór w toluenie, 0.6 mmol/,
- metanol /3 + 5 mL/,

Pozostałość sączono przez żel krzemionkowy /5 g, chloroform-metanol, 99.5:0.5/. Otrzymano laktol 62 /0.14 g, 82%/ w postaci oleju;

$\delta_{\text{H}}/60 \text{ MHz}/$: 0.80 i 1.10/2s, 6H, angularne $\text{CH}_3/$, 1.22/t, 3H,
J=7Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_3/$, 3.14/m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}/$, 3.35/s, 3H,
 $\text{OCH}_3/$, 4.20/q, 1H, J=7 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_3/$, 5.30, 5.42
/2 sz.s, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}/$;

$\nu_{\text{max}}/\text{CHCl}_3/$: 3600 /OH/, 1725 /C=O/, 1255 /C-O-C/ cm^{-1} ;

eims m/z /% wzgl. int./: 420 / M^+ , 2/, 402/ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 14/,
374/100/, 359/15/, 342/11/, 329/10/,
286/28/, 264/35/, 232/19/;

eims m/z /wysoka rozdzielczość/ dla jonu $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ / $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4/$:

obliczono 402.2769

znaleziono 402.2770

V. PODSUMOWANIE

Przedstawiłam opracowaną przeze mnie syntezę 3-O-metylowzarigeniny — 3-O-metylo-3 β , 14 β -dihydroksy-5 α -kard-20/22/-anolidu /47/ — oraz metyloaminy 59 i amidu 60 /pochodne androstanu/ — z 3 β -acetoksy-androst-5-en-17-onu /1/.

Uzarigenina jest aglikonem naturalnego glikozydu o czynności nasercowej. Związki 59 i 60 zostały otrzymane w celu wyjaśnienia zależności struktura-czynność.

Synteza wymienionych związków wymagała wprowadzenia, w położenie 14 β układu androstanu, grupy hydroksylowej.

Przeprowadziłam tę wspólną dla otrzymywanych związków transformację, stosując reakcje pochodnych 17-oksandrostanu 2 i 4 z benzenosulfonianem metylu, a następnie, pirolizy tak otrzymanych sulfotlenków 6 i 10, która doprowadziła w rezultacie do wprowadzenia wiązania podwójnego w położenie 15-16 /wydajność 48-56%/. Do hydroksylacji otrzymanego układu 15-en-17-onu androstanu /pochodne 14 i 15/ użyłam dwutlenku selenu w wodnym dioksanie i otrzymałam pochodne 17 i 51 /wydajność odpowiednio 60 i 56%/. Wprowadzenie grupy hydroksylowej zachodziło od strony β , to jest, formalnie z inwersją konfiguracji wokół atomu C₁₄.

Zastosowane przeze mnie metody syntezy pozwoliły na otrzymanie pochodnych 14 β -hydroksy-17-onów w łatwiejszy sposób i z wyższymi wydajnościami, niż to opisano w literaturze.

14-Hydroksy, 3 β -metoksy-5 α , 14 β -androst-15-en-17-on /17/ w prostych reakcjach przekształciłam, w zasadzie według

opisanej metody, w 14-hydroksy, 3β -metoksy- 5α , 14β -androst-
-16-en /22/.

Związek 22, zawierający w położeniu 14β grupę hydroksylową
i podwójne wiązanie 16-17, przeprowadziłam w pochodną ma-
lonianową 23, a następnie poddałam reakcji cyklizacji.

Reakcja wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania związku
malonianowego 23 następowała pod wpływem soli miedziowych
i chlorku litu w wyniku czego otrzymałam pochodną
cyklopropanową 25 /wydajność 45%, 22 \rightarrow 23 \rightarrow 25/.

Wykorzystałam tu obserwację Julia i współautorów, że
cyjanooctan etylu lub malonian dietylowy reaguje z alkenem
wobec soli miedziowych i soli litu tworząc izomeryczne pro-
dukty intermolekularnego cyklopropanowania.

Takie cyklopropanowanie, w moim przypadku, okazało się
wygodne i stosunkowo skuteczne. O ile mi wiadomo, metoda
Julia nie była dotąd wykorzystana w syntezie związków na-
turalnych.

Do otwierania pierścienia cyklopropanowego w pochodnej
25 zastosowałam, nie notowany dotychczas w literaturze, tio-
fenolan diizobutyloglinowy, generowany in situ z tiofenolu
i DIBAH-u. Przyłączenie tiofenolanu nastąpiło regio- i ste-
reoselektywnie w położeniu 16α . Widmo $^1\text{H-NMR}$ otrzymanego
związku 26 wykazało, że jest on homogeniczny, to znaczy, że
przyłączenie protonu do C_{20} nastąpiło również stereoselek-
tywnie.

Związek 26 posiadał w położeniu 14β grupę hydroksylową
/zabezpieczoną w postaci laktonu/, a w położeniu 17β

podstawnik malonianowy w oparciu o który konstruowałam podstawnik butenolidowy.

Wyredukowanie podstawnika tiofenylowego w pochodnej 26 prowadziłam stosując nikiel Raneya lub $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ wobec AIBN. Oprócz oczekiwanego związku 27, produktu zastąpienia grupy tiofenylowej atomem wodoru, otrzymałam produkty uboczne: pochodną 25 /z użyciem niklu Raneya/ i pochodną 28 /z użyciem $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /. Produkty uboczne były interesujące z punktu widzenia mechanizmu badanych przeze mnie reakcji redukcji.

Dla syntezy korzystnym okazała się jednak zmiana planowanej kolejności etapów transformacji, a mianowicie prowadzenie redukcji ugrupowania tiofenylowego po redukcji układu malonianowego w związku 26.

Grupę ketonową laktonu w związku 26 zredukowałam chemospecyficznie do laktolu 33 /powstanie epimerów przy C_{21} dla dalszych planowanych reakcji nie ma znaczenia/, który następnie zabezpieczyłam w postaci acetalu metylowego - związek 34. W zwykły sposób zredukowałam ugrupowanie estrowe w związku 34 do alkoholowego - związek 35 i dopiero na tym etapie usuwałam reduktywnie podstawnik tiofenylowy. Zastosowanie $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ wobec AIBN do związku 35 lub pochodnej octanowej 36, prowadziło do usunięcia podstawnika tiofenylowego /87% dla 35/. Podczas reduktywnego usuwania podstawnika tiofenylowego w pochodnej octanowej 36, oprócz redukcji tegoż, następowała redukcja estru.

Związek 37, powstały po wyredukowaniu podstawnika tiofenylowego w roztworze acetonitrylu wobec śladowych ilości kwasu solnego, przechodził w α, β -nienasycony aldehyd 41 /72%/

i produkt uboczny 43 /18%/. Ten /43/ z kolei może być wykorzystany do otrzymania dalszej porcji związku 41.

α, β -Nienasycony aldehyd 41 zamierzałam przeprowadzić w układ butenolidowy, właściwy dla kardenolidu, wzorując się na metodzie literaturowej. Jednak, ze względu na operowanie produktem otrzymanym w wieloetapowej syntezie, a przede wszystkim ze względu na znaczne różnice strukturalne pomiędzy moim substratem /41/, a opisanym /złącze cis C/D, 14 β -OH: złącze trans C/D, 14 α -H/, zdecydowałam się na wstępne próby na dostępnym związku modelowym 48. Bez trudności otrzymałam kardenolid 49 według opisu literaturowego. Próba przeniesienia warunków reakcji do mojego substratu zakończyła się niepowodzeniem. Udało mi się jednak opracować modyfikację transformacji α, β -nienasyconego aldehydu 41 w układ butenolidowy.

Modyfikacja ta polegała na zastosowaniu tlenku fosforyny 50 do reakcji Wittiga-Hornera zamiast chlorku metoksymetylenotrifenylofosforynowego według oryginalnego opisu. Otrzymany dien 44 poddałam fotochemicznej cykloaddycji z cząsteczką tlenu, a endonadtlenek 45 w warunkach zasadowych uległ przegrupowaniu do układu butenolidowego - związek 47.

Związek ten /47/ wykazywał dane analityczne i spektralne zgodne z oczekiwaniem dla produktu końcowego opracowywanej syntezy — 3-O-metylouzarigeniny.

W oparciu o 3 $\beta, 14$ -dihydroksy-5 $\beta, 14 \beta$ -androst-15-en-17-on /51/, otrzymany podczas opracowywania metody wprowadzania podwójnego wiązania i hydroksylacji pochodnych 15-en-

-17-oksoandrostanów, przeprowadziłam syntezę związków 59 i 60, przeznaczonych do badań biologicznych.

Po zwodorowaniu podwójnego wiązania 15-16 w związku 51, przekształciłam ugrupowanie ketonowe w pozycji 17 /w pochodnej 52/ w ugrupowanie 17 α -jodo- - związek 55. Następnie, po zabezpieczeniu grup hydroksylowych w położeniu 3 β i 14 β odpowiednio w 3-acetoksy i 14-THP, wymieniałam atom jodu w położeniu 17 α na grupę cyjankową /w położeniu 17 β / - związek 58. Redukcja cyjanku 58 wodorkiem litowoglinowym prowadziła do otrzymania pochodnej metyloaminowej 59 /w warunkach reakcji następowało odbezpieczenie grupy hydroksylowej w położeniu 3 β /. Pochodną amidową 60 otrzymałam ze związku 59, w wyniku jego ogrzewania z nadmiarem mrówczanu etylu.

Związki 59 i 60 zostały przekazane farmakologom^{§/}.

Pracę zaopatrzyłam w przegląd literatury dotyczący zastosowania wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklopropanowania w syntezie związków naturalnych.

§/ Zespół prof. K.R.H. Repke z Centralnego Instytutu Biologii Molekularnej Akademii Nauk w Berlinie /NRD/.

VI. LITERATURA

1. Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J.Org.Chem.*, 1973, 38, 3239 i 3244;
ibid., 1974, 39, 1615; *Tetrahedron*, 1958, 24, 2039
2. E.E. van Tamelen, J.R. Hwu, *J.Am.Chem.Soc.*, 1983, 105, 2490
3. K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe,
Natural Products Chemistry, 1, 1973; ibid., 3, 1983
4. R. Morini-Bettolo, C.S.J. Tsai, T.Y.R. Tsai, K. Wiesner,
Heterocykles, 1981, 15, 305
- 5.a/E.Sondheimer, W. McCrae, W. Salmoud, *J.Am.Chem.Soc.*,
1969, 91, 1228; b/ F. Sondheimer, S. Burnstein, R. Mecho-
ulam, ibid., 1960, 82, 3209
6. L. Ruzicka, M.W. Galdberg, H. Bünnger, *Helv.Chim.Acta*,
1934, 17, 1389; L. Ruzicka, H. Brünnger, E. Eichenberger,
J. Meyer, ibid., 1935, 18, 430
7. S.N. Ananchenko, I.V. Torgov, *Dokł.Akad.Nauk, SSSR*, 1959,
127, 533
8. C.H. Heathcock, *Total Synthesis of Natural Products*, 2
Wiley-Interscience, N.Y., 1973, 197
9. S.D. Burke, P.A. Grieco, *Org.React.*, 1979, 26, 360
10. G. Stork, J. Ficini, *J.Am.Chem.Soc.*, 1961, 83, 4678
11. E.J. Corey, P.L. Fuchs, *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, 94, 4014
12. D.F. Taber, *J.Am.Chem.Soc.*, 1977, 99, 3513
13. E. Taschner, B. Lieberck, *Roczniki Chemii*, 1956, 30, 323
14. M. Regitz, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 1967, 6, 733
15. N. Nakamura, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2049
16. B.M. Trost, D.F. Taber, J.B.Alper, ibid, 1976, 3857
17. F. Zutterman, H. De Wilde, R. Mijngheer, P. De Clerq,
M.Vandewalle, *Tetrahedron*, 1979, 35, 2389

18. J. Lafontaine, M. Mongrain, *Can.J.Chem.*, 1980, 58, 2460
19. N. Morisaki, J. Furukawa, S. Nozoe, A. Itai, Y. Iitaka, *Chem.Pharm.Bull.*, 1980, 28, 500
20. E.Y. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 4769
21. T. Hudlicky, F.J. Koszyk, T.M. Kutchan, J.F. Sheth, *J.Org.Chem.*, 1980, 45, 5020
22. T. Hudlicky, R.P. Short, *ibid.*, 1982, 47, 1522
23. R.P. Short, J-M. Revol, B.C. Ranu, T. Hudlicky, *ibid.*, 1983, 48, 4453
24. T. Mandai, K. Hara, M. Kawada, J. Nokami, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 1517
25. E. Piers, G.L. Jung, *Can.J.Chem.*, 1985, 63, 996
26. J. Corey, G. Wess, Y.B. Xiang, A.K. Singh, *J.Am.Chem.Soc.*, 1987, 109, 4717
27. A.K. Singh, R.K. Bakshi, E.J. Corey, *ibid.*, 1987, 109, 6187
28. M. Laabassi, R. Gree, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 611
29. R.W. Kelly, J.P. Sykes, *J.Chem.Soc. C.*, 1968, 416
30. C. Djerassi, G. von Mutzenbecher, J. Fajkos, D.H. Williams, H. Budzikiewicz, *J.Am.Chem.Soc.*, 1965, 87, 817
31. W.S. Johnson, W.F. Johns, *ibid.*, 1957, 79, 2005
32. B.M. Trost, T.N. Salzmann, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 6840; E. Vedejs, D.A. Engler, *Tetrahedron Lett.*, 1976 3487; D.N. Jones, D. Mundy, R.D. Whitehouse, *J.Chem.Soc. Chem.Comm.*, 1970, 86; D.L.S. Clive, *ibid.*, 1973, 695; K.B. Sharpless, R.F. Lauer, A.Y. Teranishi, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 6137
33. B.H. Trost, T.N. Salzmann, K. Hiroi, *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, 98, 4887; B.H. Trost, G.S. Misiot, *ibid.*,

- 1977, 99, 4405; B.H. Trost, Chem. Rev., 1978, 78
363
34. J.R. Williams, J.D. Leber, Synthesis, 1977, 427
35. V. Balogh, J.-C. Beloeil, M. Fetizon, Tetrahedron,
1977, 33, 1321
36. H.J. Reich, J.M. Renga, I.L. Reich, J. Am. Chem. Soc.,
1975, 97, 5434
37. H.J. Monterio, J.P. De Souza, Tetrahedron Lett., 1975,
921
38. R.M. Coates, H.D. Piegott, Synthesis, 1975, 319
39. a/ M. Masnyk, Praca Doktorska, I.Ch.O. PAN, Warszawa
1983; b/ M.M. Kabat, Praca Doktorska, I.Ch.O. PAN,
Warszawa, 1983
40. G. Groszek, M.M. Kabat, A. Kurek, M. Masnyk, J. Wicha,
Bull. Pol. Ac. Sci. Chem., 1986, 34, 313
41. patrz 29. i J. Wicha, M.M. Kabat, J. Chem. Soc. Chem.
Comm., 1983, 985
42. T.Y.R. Tsai, A. Minta, K. Wiesner, Heterocycles, 1979, 12
1397; patrz 4.; F.J. Jaggi, T.Y.R. Tsai, K. Wiesner, ibid,
1982, 19, 647
43. O. Hechter, R.F. Jacobsen, R. Jeauloz, H. Levy, C.W.
Marshall, G. Pincus, V. Shenker, J. Am. Chem. Soc., 1949,
71, 3261
44. L.F. Fieser, M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing
Corp. New York, 1959, 672
45. S. Bernstein, L.I. Feldman, W.S. Allen, R.H. Blanck,
C.E. Linden, Chem. Ind., 1956, 111

46. P. Welzel, H. Stein, T. Milkova, Liebigs. Ann. Chem.,
1982, 2119
47. A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel,
U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, Helv. Chim. Acta, 1966,
49, 1591
48. S. Donovan, M.A. Avery, J.E. McMurry, Tetrahedron Lett.,
1979, 3287
49. patrz 42., Ch.R. Engel, D. Mukherjee, Steroids, 1981,
37, 73, Ch.R. Engel, G. Bach, Steroids, 1964, 3, 593
50. patrz 5b.
51. A. Lardon, H.P. Sigg, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta,
1959, 42, 1459
52. P. Hofer, H. Linde, K. Meyer, *ibid.*, 1962, 45, 1041
53. J.R. Bull, J. Floor, J. Chem. Soc. Perkin I, 1981, 437
54. patrz 31.
55. E.W. Cantral, R. Littel, S. Bernstein, J. Org. Chem.
1964, 29, 214
56. a/ C.W. Shoppee, B.C. Newman, J. Chem. Soc. C, 1969, 2768;
b/ N.L. Allinger, F. Wu, Tetrahedron, 1971, 27, 5093
57. A.C. Campbell, J. McLean, W. Lawrie, Tetrahedron Lett.,
1969, 483
58. V. Balogh, M. Bertranne, M. Fetizon, Tetrahedron, 1983,
39, 3937
59. A. Afonso, Can. J. Chem., 1969, 47, 3693
60. K.B. Sharpless, R.M. Gorgon, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 300
61. D.H. Barton, R.E. O'Brien, S. Sternhell, J. Chem. Soc.,
1962, 470; D.H. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey,
Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1605

62. M. Barrean, M. Bost, M. Julia, J-Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3465
63. A. Lorinzini, C. Walling, *J.Org.Chem.*, 1967, 32, 4008
64. S. Goldstein, P. Vannes, C. Honge, A.M. Frisque-Hesbein, C. Wiaux-Zamar, L. Ghosez, *J.Am.Chem.Soc.*, 1981, 103, 4616
65. D.N. Kursanow, Z.N. Parnes, N.M. Loim, *Synthesis*, 1974, 633; W.J. Irwin, E.J. McMillan, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2195
66. S. Danishefsky, *Acc.Chem.Res.*, 1979, 12, 66; S. Danishefsky, R.K. Singh, *J.Am.Chem.Soc.*, 1975, 97, 3239
67. a/ H. Musso, *Chem.Ber.*, 1968, 101, 3710; b/ C. Gröger, H. Musso, *Angew.Chem.*, 1976, 12, 415
68. patrz 12.; S.F. Brady, M.A. Ilton, W.S. Johnson, *J.Am.Chem.Soc.*, 1968, 90, 2882; K. Kondo, E. Hiro, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 4489; D. Tunemoto, N. Araki, K. Kondo, *ibid.*, 1977, 109; K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takahatake, D. Tunemoto, *ibid.*, 1977, 113; K. Kondo, Y. Takahatake, K. Sugimoto, D. Tunemoto, *ibid.*, 1978, 907
69. Y. Masaki, Y. Serizawa, K. Nagata, H. Oda, H. Nagashima, K. Kaji, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 27, 231; K. Oshina, H. Nozaki, *J.Synth.Org.Chem.Jap.*, 1980, 38, 460
70. T. Cohen, R.E. Gapinski, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4319; T. Cohen, R.E. Gapinski, R.R. Hutchins, *J.Org.Chem.*, 1979, 44, 3599
71. E.J. Corey, D.J. Beames, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 5829
72. A. Yasuda, M. Takahashi, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2413

73. J. Tsuji, T. Yamada, K. Kaito, T. Mandai, *ibid.*, 1979, 2257
74. M. Raban, K. Mislow, "Modern Methods of the Determination of Optical Purity" w "Topics in Stereochemistry" t. 2, Interscience, New York 1969
75. G.R. Pettit, E.E. van Tamelen, *Org.React.*, 1962, 12, 356; L. Norymberska, J. Norymberski, A. Olalde, *J.Am.Chem.Soc.*, 1948, 70, 1256; P. Striebel, Ch. Tamm, *Helv.Chim.Acta*, 1954, 37, 1094; D. Burn, V. Petrow, *J.Chem.Soc.*, 1962, 1223; M.A. Battiste, L. Streckowski, D.P. Vanderbilt, M. Visnick, R.W. King, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2611
76. R.L. Augustin, *Catalytic Hydrogenation. Application in Organic Synthesis*, New York, 1965
77. C.G. Gutierrez, R.A. Stringham, T. Nitasaka, K.G. Glasscock, *J.Org.Chem.*, 1980, 45, 3393
78. H. Urabe, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 1355
79. J. Pfenninger, W. Graf, *Helv.Chim.Acta*, 1980, 63, 1562; *ibid.*, 1980, 63, 2328
80. H.G. Kuivilla, *Synthesis*, 1970, 1, 499
81. L.A. Paquette, K.H. Fuhr, S. Porter, J. Clardy, *J.Org.Chem.*, 1974, 39, 467
82. M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J.Org.Chem.*, 1977, 42, 3772
83. E.J. Corey, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 311
84. patrz 46.
85. Związek 48 otrzymałam od dr. M.M. Kabata; patrz 39b.
86. G. Wittig, M. Schlosser, *Chem.Ber.*, 1961, 94, 1373
87. A. Kurek, M. Gumułka, J. Wicha, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.*, 1981, 25

38. C. Earnshaw, C.J. Wallis, S. Warren, J.Chem.Soc.Chem.Comm.,
1977, 314
39. W. Schönfield, J. Weiland, C. Linding, M. Masnyk, M.M. Kabat,
A. Kurek, J. Wicha, K.R.H. Repke, Arch.Pharmacol, 1985,
329, 414
30. patrz 40.
31. C.E. Miller, J.Chem.Educ., 1965, 42, 254
32. patrz 39b.
33. W.G. Dauben, R.A. Bunce, J.M. Gerdes, K.E. Henegar,
A.F. Cunningham Jr, T.B. Otobani, Tetrahedron Lett.,
1983, 24, 5709
34. A.I. Vogel, Preparatyka Organiczna, WTN Warszawa 1964;
D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin, Purification
of Laboratory Chemicals, Pergamon Press, 1966
35. G.H. Posner, P-W.Tang, J.Org.Chem., 1978, 43, 4131;
H.F. Herbrandson, R.T. Dickerson, J. Weinstein, J.Am.Chem.
Soc., 1956, 78, 2576



B. Org. 1711/88

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.171/88



8000000098478