

**PRACA  
DOKTORSKA**

**PAWEŁ CHOCHREK**

**STEREOSELEKTYWNE  
TRANSFORMACJE W UKŁADZIE  
HYDRINDANU. SYNTEZA BLOKÓW  
BUDULCOWYCH WITAMINY D.**

A-21-6  
K-C-127  
K-C-133

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

**Promotor: prof. dr hab. Jerzy Wicha**

**Warszawa 2012**

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.340/13**



90000000185410



B. Org. 340/13

*Niniejsza praca powstała pod kierunkiem  
**Pana prof. dr hab. Jerzego Wichy**, któremu pragnę  
podziękować za wskazanie tematu i wszechstronną pomoc  
przy wykonywaniu badań oraz ich opracowywaniu*



*Pragnę złożyć podziękowania **Pani prof. dr hab.**  
**Jadwidze Frelek, Pani dr hab. inż. Grażynie Groszek,**  
**Pani dr Alicji Kurek –Tyrlik** oraz  
**Panu dr Karolowi Michalakowi** za wszelką  
pomoc i cenne wskazówki w realizacji niniejszej pracy.*



***Joannie***





Wyniki pracy zostały częściowo opublikowane w formie niżej wymienionych artykułów:

1. Chochrek P., Kurek-Tyrlik A., Wicha J. *Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 679-683.
2. Chochrek P., Wicha J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2551-2553.
3. Chochrek P., Kurek-Tyrlik A., Michalak K., Wicha J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6017-6020.
4. Chochrek P., Wicha J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2534-2542.
5. Chochrek P., Wicha J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5276-5284.
6. Chochrek P., Frelek J., Kwit M., Wicha J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7300-7308.

Wyniki pracy zostały częściowo przedstawione w formie niżej wymienionych komunikatów na specjalistycznych konferencjach:

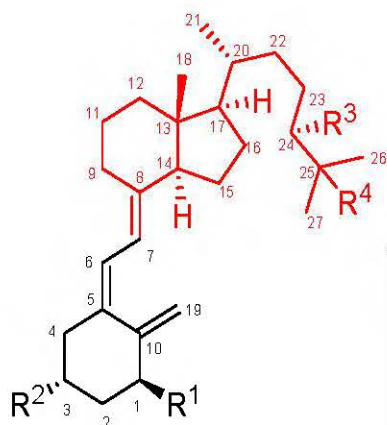
1. Chochrek P., Kurek-Tyrlik A., Wicha J. „Reduktywne Przemieszczenie Wiązania Podwójnego w Alkoholach Allilowych”. VII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, **2004**, P-64
2. Chochrek P., Kurek-Tyrlik A., Wicha J. „A New Synthesis of Vitamin D C/D Rings-Side Chain Building Blocks from the Hajos-Parrish Ketone. Construction of *trans*-Hydrindane System *via* Fragmentation of Allylsulfinic Acids”. XXI Conference on Isoprenoids, Białowieża, **2005**, P-81
3. Chochrek P., Wicha J. „An Expedited Approach to the Vitamine D *trans*-Hydrindan Building Block from the Hajos Dione”. Sugars as Renewable Materials for the Synthesis of Compounds of Biological Interest, Klekotki, **2006**, OP-19
4. Chochrek P., Wicha J. „1,3 Chirality Transfer *via* Fragmentation of Allilsulfinic Acids. Diastereoselective Approach to Vinylbromides Related to *trans*-Hydrindane”. VIII Tetrahedron Symposium, Berlin, **2007**, P-3.57
5. Chochrek P., Wicha J. „Deoksygenacja Bartona-McCombie III-rzędowych alkoholi przez estry metylo oksalilowe z użyciem polimetylohydroksiloksanu jako źródła atomów wodoru”. V Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa **2008**, P-45

### Wykaz stosowanych skrótów:

Ac	- acetyl
ACCN	- azocykloheksylonitryl
AIBN	- azoizobutyronitryl
aq.	- wodny
Bn	- benzyl
Bu	- <i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	- <i>t</i> -butyl
Bz	- benzoil
DCC	- dicykloheksylokarbodiimid
DCM	- dichlorometan
DEAD	- dietyloazodikarboksylan
DHP	- dihydropiran
DIAD	- diizopropylazodikarboksylan
DIBAL-H	- wodorek diizobutyloglinu
DMA	- <i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMAP	- 4-( <i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
HMPA	- heksametylofosforotriamid
Et	- etyl
LA	- kwas Lewisa
LDA	- diizopropylamidek litu
MBT	-1,3-benzotiazolo-2-tiol
MVK	- metylowinyloketon
MCPBA	- kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Me	- metyl
Ms	- metanosulfonyl
NMO	- <i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylmorfoliny
PCC	- chlorochromianpirydyniowy
PHMS	- polihydrosiloksan
PDC	- dichromianpirydyniowy
PIFA	- [ <i>I,I</i> -Bis(trifluoroacetoksy)jodo]benzen
Piv	- piwaloil

PPTS	- <i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
Py	- pirydyna
refl.	- ogrzewanie w temperaturze wrzenia
rt (temp.pok.)	- temperatura pokojowa
R <sub>t</sub>	- czas retencji
TBAF	- fluorek tetrabutylamoniowy
TBS	- <i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBSCl	- chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TBT	- heksa( <i>n</i> -butylo)dicyna
TEBAb	- bromek tetrabutylamoniowy
TEBAI	- jodek tetrabutylamoniowy
temp.	- temperatura
temp.top.	- temperatura topnienia
TFA	- kwas trifluorooctowy
Tf	- trifluorometanosulfonyl
TfOTMS	- triflan trimetylosililowy
THF	- tetrahydrofuran
THP	- 2-tetrahydropiranyl
TMS	- trimetylosilil
Ts	- <i>p</i> -metylobenzenosulfonyl

### Witamina D<sub>3</sub> i jej najważniejsze pochodne



Witamina D<sub>3</sub> :R<sup>2</sup>=OH;R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H

α

D<sub>3</sub> :R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH;R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H

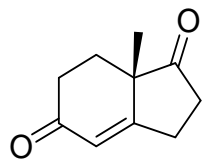
α

D<sub>3</sub> :R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=OH

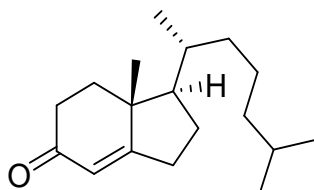
α

D<sub>3</sub> :R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=OH;R<sup>3</sup>=H

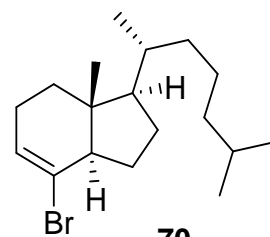
**Wzory głównych docelowych oraz kluczowych związków pośrednich wymienionych w spisie treści.**



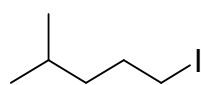
Dion Hajosa-Parrischa **2**



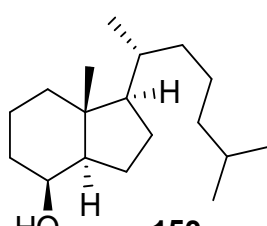
**68**



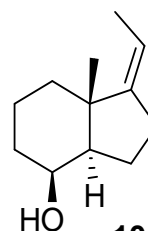
**70**



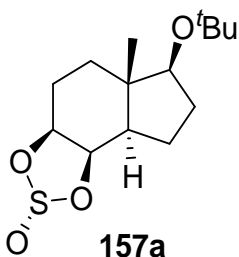
Jodek 4-metylopentylowy



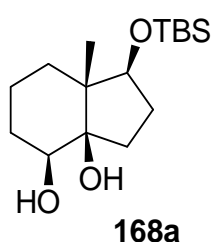
**153**



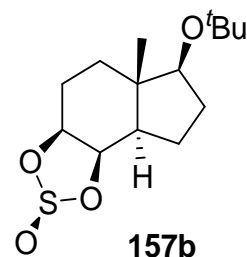
**10**



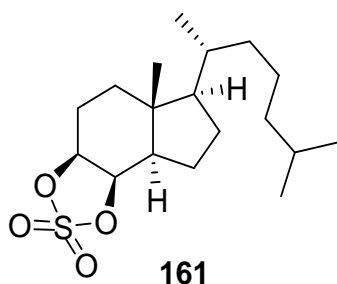
**157a**



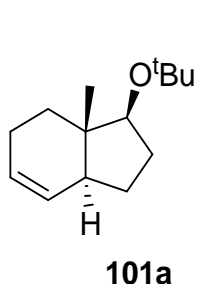
**168a**



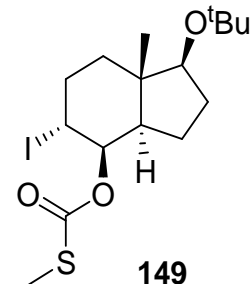
**157b**



**161**



**101a**



**149**

W pracy użyłem numeracji steroidowej dla pochodnych steroidowych i pochodnych z łańcuchem bocznym steroidowym. Dla pozostałych pochodnych indanu użyłem numeracji jak dla dienu Hajosa **2**.



## SPIS TREŚCI

<b>1. Wprowadzenie</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Część literaturowa</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1. Zastosowanie reakcji deoksygenacji Bartona-McCombie do alkoholi III-rzędowych oraz wybranych, przestrzennie załączonych alkoholi II-rzędowych</b> .....	<b>8</b>
2.1.1. <i>Ogólne uwagi o deoksygenacji alkoholi</i> .....	8
2.1.2. <i>Deoksygenacja rodnikowa poprzez estry tionowęglanowe (reakcja Bartona-McCombie)</i> .....	9
2.1.3. <i>Deoksygenacja przestrzennie osłanianych grup hydroksylowych</i> .....	14
2.1.4. <i>Deoksygenacja rodnikowa poprzez pochodne metylooksalilowe (metylo-szczawianowe). Modyfikacja Dolana i MacMillana</i> .....	20
2.1.5. <i>Deoksygenacja poprzez redukcję rodnikową eterów metoksymetylowych</i>	24
2.1.6. <i>Deoksygenacja poprzez redukcję rodnikową pochodnych fosforowych</i> ....	26
2.1.7. <i>Deoksygenacja poprzez rodnikową redukcję estrów trifluorooctowych</i> ....	28
2.1.8. <i>Inne grupy rodnikofilowe</i> .....	30
2.1.9. <i>Deoksygenacja poprzez selenowęglany</i> .....	30
2.1.10. <i>Przegląd zastosowania deoksygenacji alkoholi III-rzędowych w syntezach związków wielofunkcyjnych</i> .....	33
<b>2.2. Podsumowanie</b> .....	<b>42</b>
<b>3. Badania własne</b> .....	<b>43</b>
3.1. <i>Wstęp</i> .....	43
3.2. <i>Diastereoselektywna synteza bromków winylowych pochodnych trans-hydrindanu na drodze fragmentacji kwasów allilosulfinowych z 1,3 przeniesieniem chiralności</i> .....	44
3.2.1. <i>Badania modelowe na układzie cholestanu (bez atomu bromu w pozycji 4)</i> .....	47
3.2.2. <i>Badania na układzie 4-bromocholest-4- en-3-onu</i> .....	50
3.2.3. <i>Badania modelowe na układzie indanu bez atomu bromu w pozycji C-4</i>	58
3.2.4 <i>Badania na układzie indanu z atomem bromu w pozycji C-4</i> .....	63
3.2.5 <i>Badania na układzie indanu z łańcuchem steroidowym i atomem bromu w pozycji C-4</i> .....	68
3.2.6. <i>Podsumowanie</i> .....	70



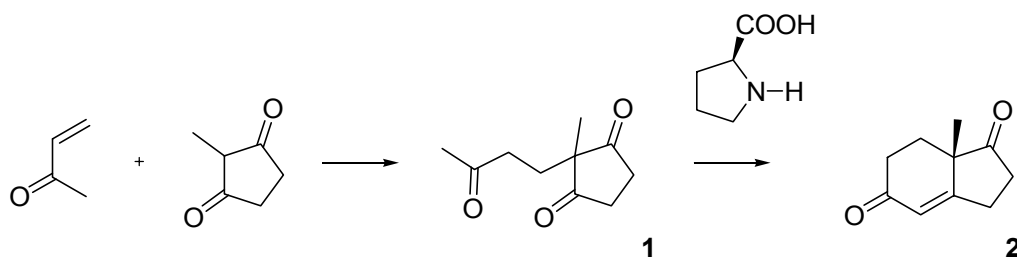
3.3. Diastereoselektywna synteza pochodnych trans-hydrindanu przez 3a,4 epoksy pochodne.....	71
3.3.1 Otwarcie pierścienia epoksydowego z przyłączeniem anionu wodorowego do bardziej podstawionego atomu węgla.....	72
3.3.2. Deoksygenacja dioli.....	77
3.3.3. Porównanie metod stereoselektywnej deoksygenacji diolu 123 do monoolu 128 .....	95
3.4. Synteza układu trans-hydrindanu poprzez 3a,4-diole. Rodnikowa deoksygenacja alkoholi III-rzędowych.....	96
3.4.1. Wstęp.....	96
3.4.2. Badania modelowe na układzie androstanu.....	102
3.4.3. Badania deoksygenacji na układzie hydrindanu.....	109
3.4.4. Podsumowanie.....	112
3.5. Dobudowa steroidowego łańcucha bocznego do układu pierścieni C/D.....	113
3.5.1. Wstęp.....	113
3.5.2. Otrzymywanie enonu 68 z użyciem ugrupowania ketalu etylenowego jako grupy zabezpieczającej.....	114
3.5.3. Otrzymywanie enonu 68 z użyciem tioketalu propylenowego jako grupy zabezpieczającej.....	118
3.5.4. Podsumowanie.....	120
3.6. Badania strukturalne cyklicznych siarczynów z użyciem technik dichroizmu kołowego i badań rentgenostrukturalnych.....	120
3.6.1.Przekształcenia syntetyczne.....	120
3.6.2. Uwagi o stereochemii cyklicznych siarczanów.....	123
3.6.3. Wykonanie i interpretacja widm CD.....	127
<b>4. Podsumowanie.....</b>	<b>129</b>
<b>5. Część eksperymentalna.....</b>	<b>129</b>
5.1. Uwagi ogólne.....	129
5.2.Doświadczenia.....	131
5.2.1. Badania modelowe reduktywnego przegrupowania wiązania podwójnego na układzie steroidowym pozbawionego atomu bromu w pozycji 4.....	131
5.2.2. Badania modelowe reduktywnego przegrupowania wiązania podwójnego na układzie steroidowym z atomem bromu w pozycji 4.....	135

5.2.3. <i>Badania nad fragmentacją kwasów sulfinowych na układzie indanu (bez atomu bromu w pozycji 4)</i> .....	139
5.2.4. <i>Badania nad fragmentacją kwasów sulfinowych na układzie indanu (z atomem bromu w pozycji 4)</i> .....	143
5.2.5. <i>Badania nad fragmentacją kwasów sulfinowych na układzie hydrindanu z łańcuchem bocznym i atomem bromu w pozycji 4</i> .....	149
5.2.6. <i>Stereoselektywna deoksygenacja jednej grupy hydroksylowej w 4,5, diolach (bez łańcucha steroidowego)</i> .....	154
5.2.7. <i>Stereoselektywna deoksygenacja jednej grupy hydroksylowej w 4,5, diolach z łańcuchem bocznym steroidowym</i> .....	169
5.2.8. <i>Badania nad deoksygenacją alkoholi III-rzędowych</i> .....	176
5.2.9. <i>Dobudowa łańcucha steroidowego do układu hydrindanu przez ketal etylenowy jako grupa zabezpieczająca</i> .....	188
5.2.10. <i>Dobudowa łańcucha steroidowego do układu hydrindanu przez tioketal propylenowy jako grupa zabezpieczająca</i> .....	191
5.2.11. <i>Synteza związków do badań CD</i> .....	195
5.2.12. <i>Pozostałe eksperymenty</i> .....	199
<b>6. Spis literatury</b> .....	<b>202</b>

## 1. Wprowadzenie

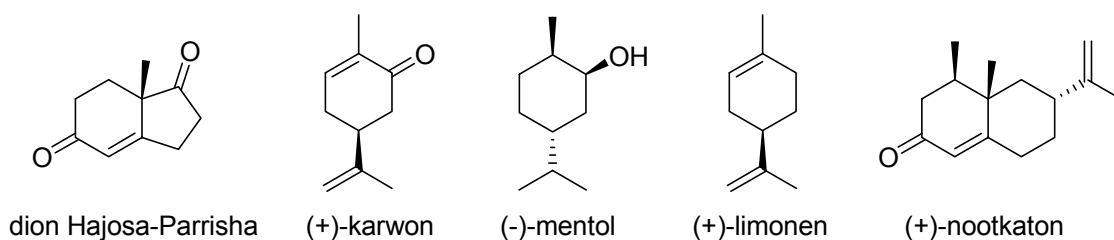
W 1971 roku Z. G. Hajos i D. R. Parrish, chemicy z firmy Hoffman-LaRoche (Nutley), uzyskali patent<sup>1</sup> dotyczący nowej metody otrzymywania optycznie czystego (7a*S*)-7a-metylo-2,3,7,7a-heksahydro-inden-1,5-dionu (**2**, Schemat 1, tzw. keton Hajosa-Parrisha). Metoda polegała na reakcji 2-metylocykloopenano-1,3-dionu z ketonem metyloowo winylowym prowadzącej do trionu **1**, który ulegał enancjoselektywnej cyklizacji katalizowanej L-proliną. Nieco później inną preparatywną wersję otrzymywania dionu **2** ogłosili R. Wiechert i współpracownicy<sup>2</sup> z firmy Schering (Berlin). Metoda polegała na jednostopniowej reakcji 2-metylocykloopenano-1,3-dionu z ketonem metyloowo winylowym w DMF w temperaturze wrzenia wobec katalitycznej ilości L-proliny. Prosta metoda otrzymania dionu **2** w postaci optycznie czystej stanowiła przełom w syntezie totalnej hormonów steroidowych i przyczyniła się do postępu w enancjoselektywnej syntezie organicznej.<sup>3</sup>

Schemat 1.



Keton Hajosa-Parrisha obejmuje 10 atomów węgla, co odpowiada strukturze prostych terpenów. Otrzymywany syntetycznie związek jest niewiele droższy od pospolitych monoterpenów, jak mentol, karwon, itp. Niżej (Rys. 1) zestawilem orientacyjne ceny związku **2** oraz kilku dostępnych w handlu naturalnych pochodnych terpenowych, które stosuje się w charakterze surowców w syntezie enancjoselektywnej.<sup>4</sup>

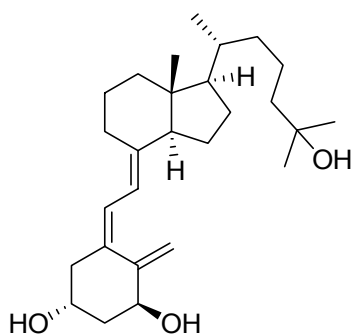
**Rys. 1.**



Związek	Cena (€)/1 g
keton Hajosa	32
(+)-karwon	5
(-)-mentol	0.5
(+)-limonen	24
(+)-nootkaton	78

Dostępność dionu Hajosa w obu formach enancjomerycznych (przy użyciu L- lub D-proliny) sprawiła, że stał się on dogodnym materiałem wyjściowym do syntezy wielu produktów naturalnych, m. in.  $1\alpha,25$ -dihydroksy witaminy  $D_3$  (kalcytriolu, Rys. 2).<sup>5-8</sup>

**Rys. 2.**

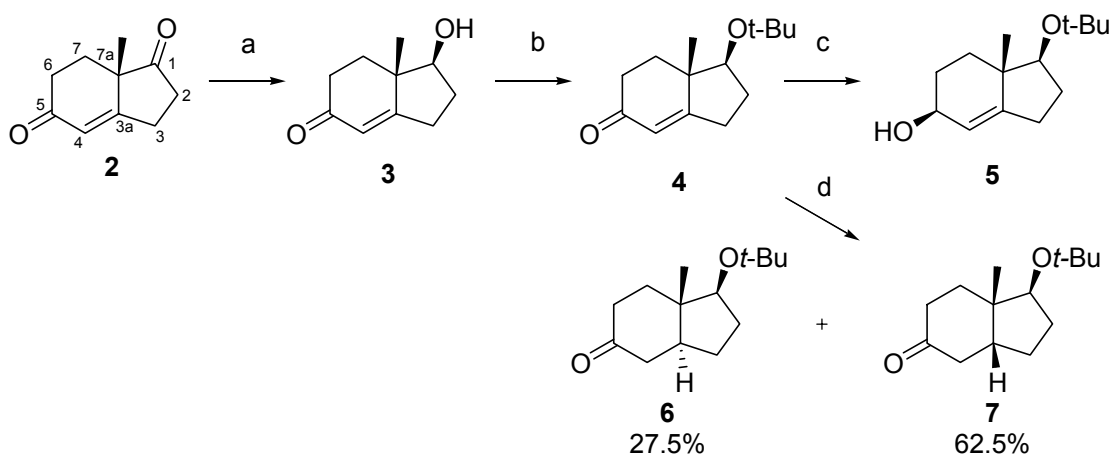


$1\alpha,25$ -dihydroksy witaminy  $D_3$

W perspektywie stereochemicznej syntezy organicznej keton Hajosa-Parrisha może być traktowany, jako dogodny model do badań nad reakcjami diastereoselektywnymi, co częściowo obejmuje nazwa „przeniesienie chiralności” (Schemat 2). IV-Rzędowe centrum chiralne w pozycji C-7a przy zastosowaniu odpowiednich odczynników może

służyć do generowania następnych centrów stereogenicznych w szkielecie węglowym indanu. Podstawowe reakcje w tym zakresie zostały opisane przez zespoły z firm Hoffman-LaRoche i Schering. Mianowicie, redukcja grupy karbonylowej w pozycji C-1 za pomocą  $\text{NaBH}_4$  w EtOH, w odpowiednich warunkach doświadczalnych, prowadzi do utworzenia produktu addycji wodoru od strony przeciwnej angularnej grupy metylowej (**3**), z praktycznie pełną selektywnością.<sup>9</sup> Redukcja grupy ketonowej w pozycji C-5 z udziałem odczynnikiem Luche'a,<sup>10</sup> może być przeprowadzona selektywnie do pochodnej  $5\beta$ -hydroksy **5**. Jednakże, katalityczna redukcja wiązania etylenowego w dionie Hajosa przebiega z utworzeniem mieszaniny produktów z przewagą produktu o *cis*-złączeniu pierścieni **7**.<sup>11</sup>

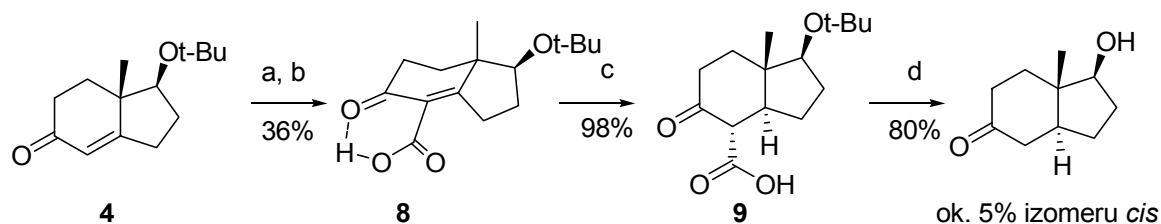
**Schemat 2.**



a:  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ; b: izobutylen,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , DCM; c:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH; d:  $\text{H}_2/5\%$  Pd-C, *n*-heksan.

Wiele uwagi poświęcono alternatywnym transformacjom dionu Hajosa do pochodnych *trans*-hydrindanu. W pierwszych badaniach zauważono, że pochodna karboksylowa **8** (Schemat 3) ulega redukcji katalitycznej z utworzeniem *trans* złącza pierścieni C i D **9**. Synteza obejmuje karboksylowanie i katalityczne uwodornienie.<sup>12</sup> Przebieg wodorowania tłumaczono usztywnieniem układu przez wiązanie wodorowe w związku **8**.

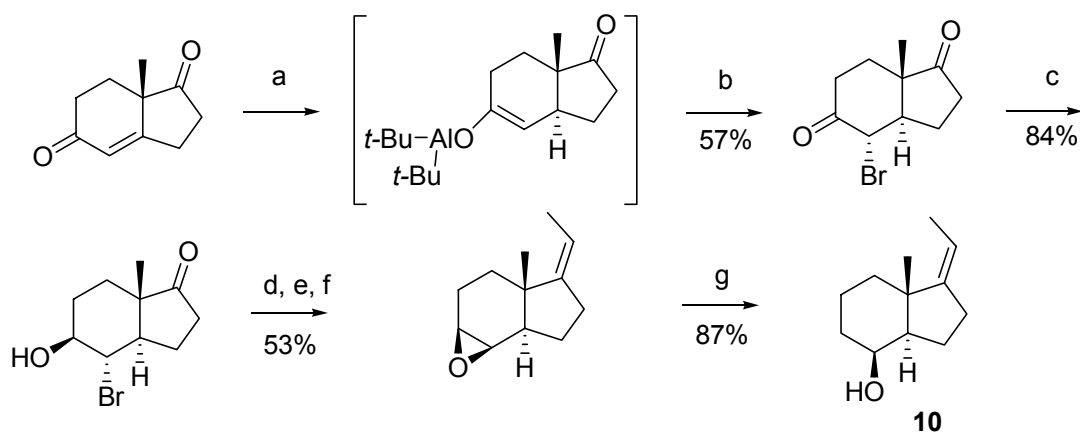
### Schemat 3



a: NaH-DMSO; b: CO<sub>2</sub>; c: H<sub>2</sub>/Pd-BaSO<sub>4</sub>, EtOH; d: 2N HCl, THF

Transformacja ketonu Hajosa do pochodnej *trans*-hydrindanu była badana w ramach totalnej syntezy 1 $\alpha$ ,25-dihydroksy witaminy D<sub>3</sub> i jej pochodnych.<sup>13-14</sup> W klasycznej syntezie M. Uskokowić'a i współautorów transformację tą przeprowadzono w wielu etapach. Najbardziej dotąd skuteczną metodę opracowali A. R. Daniewski i współautorzy<sup>15</sup> (Schemat 4). Układ *trans*-hydrindanu osiąga się przy sprzężonej addycji anionu wodorokowego wytworzonego przy zastosowaniu *t*-BuLi, jodku miedzi, DIBAL-H i HMPA. Dalsze przekształcenia przedstawione na schemacie 4 prezentują transformacje, których jest celem osiągnięcie bloku budulcowego witaminy D (**10**). Mimo postępu w transformacjach dionu Hajosa istnieje nadal potrzeba opracowania nowych metod dostosowanych do różnych wariantów totalnej syntezy 1 $\alpha$ ,25-dihydroksy witaminy D i analogów.

### Schemat 4.

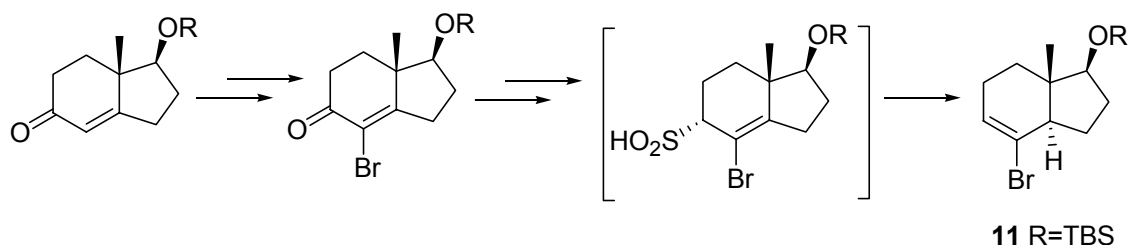


a: *t*-BuLi-CuI, DIBALH, HMPA; b: Br<sub>2</sub>; c: (*t*-BuO)<sub>3</sub>LiAlH; d: KH/HMPA; e: PDC; f: Ph<sub>3</sub>P=CHCH<sub>3</sub>; g: LiAlH<sub>4</sub>

W swojej pracy podjąłem zagadnienia metodyki transformacji ketonu Hajosa w pochodne *trans*-hydrindanu, będące blokami budulcowymi witaminy D. W pierwszej

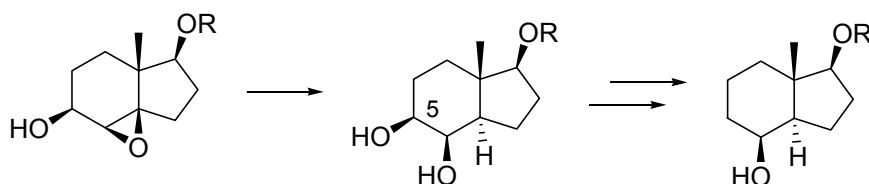
kolejności zamierzałem otrzymać 4-bromohydrindan **11** (Schemat 5), który mógłby znaleźć zastosowanie do sprzęgania z acetylenowym fragmentem obejmującym pierścień A.<sup>16</sup> Moim założeniem było otrzymanie tego związku, z bromoketonu poprzez fragmentację kwasu sulfinowego z wydzieleniem cząsteczki dwutlenku siarki i przesunięciem podwójnego wiązania. Transformacje kwasów allilosulfinowych zostały zastosowane w diastereoselektywnych transformacjach przez Corey'a i Englera,<sup>17</sup> oraz przez S. Julia i współpracowników,<sup>18</sup> jednakże znajomość tych przekształceń jest ograniczona. Zamierzałem użyć nowych rozwiązań technicznych w syntezie bromków winylowych.

**Schemat 5.**



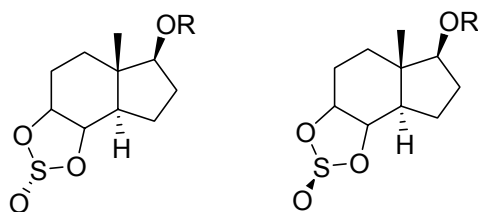
W kolejnej metodzie zamierzałem wykorzystać łatwo dostępny epoksyalkohol. Moim celem było przeprowadzenie redukcji pierścienia oksiranowego z dodaniem atomu wodoru do bardziej zatłoczonego atomu węgla prowadzącym do diolu (Schemat 6). Przykłady takiego otwarcia epoksydu z użyciem  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  i  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zostały odnotowane w literaturze.<sup>19-20</sup> Otrzymany diol zamierzałem przeprowadzić w blok budulcowy witaminy D z zastosowaniem selektywnej deoksygenacji mniej osłoniętej grupy hydroksylowej przy atomie C-5 metodą Bartona-McCombie<sup>21</sup>.

**Schemat 6.**



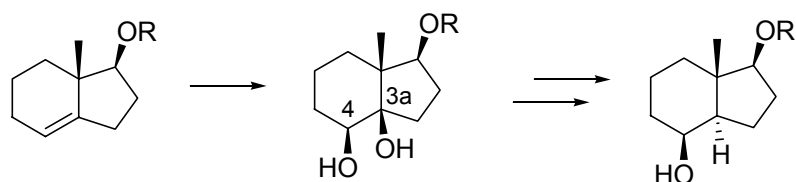
Alternatywną metodą deoksygenacji diolu byłyby regioselektywna redukcja cyklicznych siarczanów dioli. Związki te otrzymuje się pośrednio przez utlenianie katalityczne cyklicznych siarczynów (Rys. 3).

**Rys. 3.**



Interesującym zagadnieniem wydawała się selektywna wolnorodnikowa deoksygenacja III-rzędowej grupy hydroksylowej w pozycji zwornikowej C-3a. Sądziłem, że diole 3a,4-diole będą łatwo dostępne a metoda ich deoksygenacja mogłaby znaleźć szersze zastosowanie w kontekście enancjoselektywnej dihydroksylacji Sharpless'a<sup>22</sup> (Schemat 7).

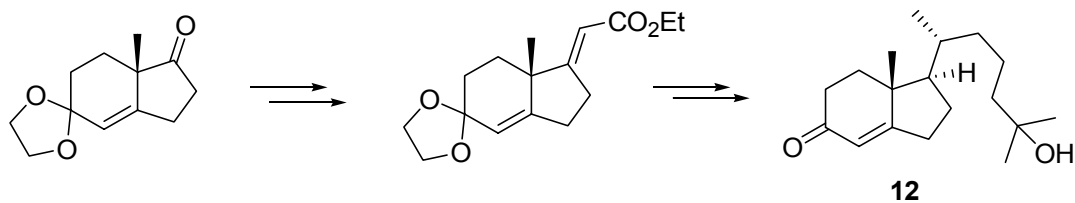
**Schemat 7.**



W perspektywie syntezy 1 $\alpha$ ,25-dihydroksy witaminy D<sub>3</sub> z ketonu Hajosa-Parisha ważnym zagadnieniem jest dobudowa łańcucha bocznego w pozycji C-1 układu indanu.<sup>23-24</sup> W podjętym przeze mnie wariacie syntezy korzystnym wydawało się selektywne zabezpieczenie grupy karbonylowej w pierścieniu sześcioczłonowym ketonu Hajosa i dobudowanie łańcucha bocznego z zastosowaniem reakcji Hornera-Wittiga i alkilowania (Schemat 8). Otrzymany produkt **12** posłużyłby do dalszych transformacji pierścieni hydrindanu.



### Schemat 8.



Postawione zadania wykonałem w każdym z zamierzonych celów, ostatecznie otrzymałem bloki budulcowe witaminy D. Najwięcej uwagi w przeprowadzonych badaniach poświęciłem reakcji rodnikowej deoksygenacji. W części literaturowej przedstawiłem zarys zastosowania metod deoksygenacji do szczególnie trudnych reagentów-alkoholi III-rzędowych oraz wyjątkowo zatłoczonych alkoholi II-rzędowych.

## 2. Część literaturowa.

### 2.1. Zastosowanie reakcji deoksygenacji Bartona-McCombie do alkoholi III-rzędowych oraz wybranych, przestrzennie zatłoczonych alkoholi II-rzędowych.

#### 2.1.1 Ogólne uwagi o deoksygenacji alkoholi.

W syntezie związków organicznych ważnym zagadnieniem jest zastąpienie grupy hydroksylowej atomem wodoru (deoksygenacja).<sup>25-26</sup> Przeważnie przejście alkoholi do odpowiednich alkanów prowadzi się dwustopniowo lub kilkustopniowo, poprzez odpowiednie pochodne, ale znanych jest także kilka metod bezpośrednich. Sposób postępowania i sprawność procesów deoksygenacji zależy od typów alkoholi (I-, II- i III-rzędowe).

Alkohole I-rzędowe stosunkowo łatwo można przeprowadzić w odpowiednie alkany poprzez estry arylosulfonylowe (np. tosylany) i ich nukleofilowe podstawienie jonem wodorkowym z użyciem wodorków metali np.  $\text{LiAlH}_4$ . Alternatywnie, alkohole przeprowadza się w halogenki (bromki, jodki) i poddaje redukcji cynkiem w etanolu lub aktywnymi metalami jak, nikiel Raney'a w rozpuszczalnikach protycznych. W wielu przypadkach w transformacjach związków wielofunkcyjnych np. produktów naturalnych, korzystne jest utlenianie alkoholi I-rzędowych do aldehydów, a następnie deoksygenacja grupy karbonylowej metodami Wolfa-Kiznera, Clemmensena lub innymi. Wolnorodnikowa redukcja pochodnych tionowęglanowych alkoholi I-rzędowych z użyciem wodorku tributyllocyny (reakcja Bartona-McCombie)<sup>27</sup> ma ograniczone zastosowanie, gdyż I-rzędowe rodniki węglowe są najmniej trwałe. Pochodne tionowęglanowe zawierające atom wodoru w pozycji  $\beta$  ulegają eliminacji (eliminacja Czugaiewa) w temperaturach wymaganych do wytworzenia rodnika węglowego I-rzędowego.<sup>28-29</sup>

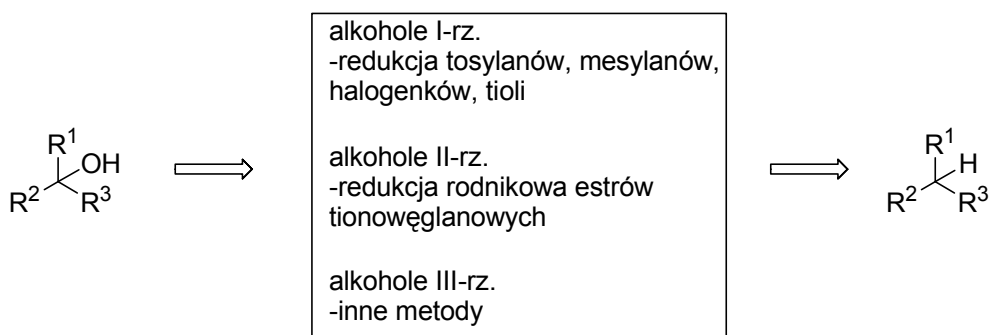
Alkohole II-rzędowe trudniej ulegają redukcji poprzez estry alkilosulfoniany lub arylosulfoniany. Również transformacja alkoholi w halogenki i redukcja tych halogenków często prowadzi do produktów ubocznych. W obecnej praktyce rzadko przeprowadza się alkohole II-rzędowe w ketony celem redukcji Wolfa-Kiznera lub Clemmensena. Raczej przeciwnie, ketony najpierw redukuje się do alkoholi, a następnie odpowiednie alkohole poddaje się deoksygenacji. Najbardziej uniwersalną i szeroko

stosowaną metodą deoksygenacji II-rzędowych alkoholi jest wolnorodnikowa reakcja Bartona-McCombie.<sup>30-32</sup>

Deoksygenacja alkoholi III-rzędowych jest często trudna. Dotąd nie opracowano ogólnego wydajnego sposobu realizacji tej transformacji. W określonych przypadkach deoksygenację można osiągnąć poprzez dehydratację alkoholu do odpowiedniej olefiny, a następnie katalityczne uwodornienie otrzymanego alkenu.<sup>33</sup> Zastosowanie reakcji Bartona-McCombie jest trudne ze względu na etap tworzenia pochodnej tionowęglanowej. W warunkach otrzymywania tionowęglanów z alkoholi III-rzędowych często następuje fragmentacja z utworzeniem olefiny.

Wiele uwagi poświęcono dostosowaniu deoksygenacji Bartona-McCombie do alkoholi III-rzędowych lub modyfikacji tej reakcji. Metody te krótko omówię w tym przeglądzie. Literatura nie jest zbyt obszerna w porównaniu głównego nurtu reakcji Bartona-McCombie, jednak moim zdaniem dobrze ona odzwierciedla mechanistyczne i aplikacyjne problemy tej reakcji. Ze względu na to, że główne trudności w deoksygenacji alkoholi III-rzędowych dotyczą tworzenia pochodnych np. tionowęglanów, do przeglądu dołączę również wybrane szczególnie przestrzennie zatłoczone alkohole II-rzędowe (niepodlegające derywatywacji w standartowych warunkach reakcji Bartona-McCombie).

### Schemat 9. Ogólne metody deoksygenacji alkoholi.



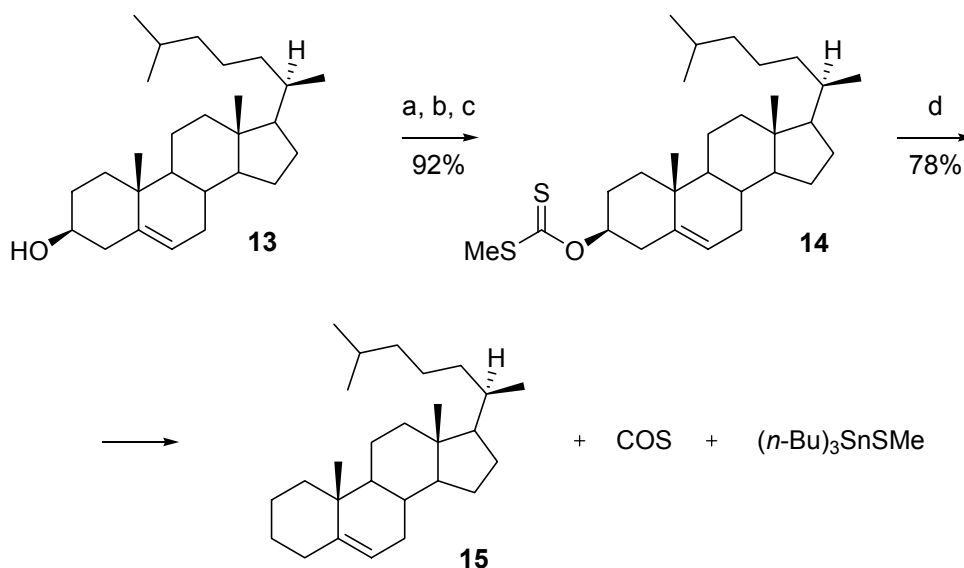
#### 2.1.2. Deoksygenacja rodnikowa poprzez estry tionowęglanowe (reakcja Bartona-McCombie).

W latach 70-tych pojawiła się potrzeba opracowania metod deoksygenacji sacharydów w związku z syntezą antybiotyków z grupy aminoglikozydów (np.

gentamycyny) o przedłużonym działaniu.<sup>34</sup> Zastosowanie reakcji jonowych okazało się niemożliwe. Polihydroksylowe związki cukrowe przeprowadzano w pochodne z zabezpieczonymi wszystkimi grupami hydroksylowymi, oprócz jednej – przeznaczonej do deoksygenacji. Usunięcie grupy hydroksylowej przez estry tolueno- lub metanosulfonowe było trudne ze względu na labilność grup zabezpieczających oraz reakcje uboczne np. eliminacji lub przegrupowania. Jak wynika z relacji Bartona „Half a Century of Free Radical Chemistry”<sup>34</sup> wówczas zrodziła się koncepcja zastosowania reakcji wolnorodnikowych do deoksygenacji alkoholi. We wstępnych badaniach nad łańcuchową redukcją wolnorodnikową użyto metyloksantogenianów, jako grupy rodnikofilowej oraz wodorku tributylocyny jako źródła atomów wodoru i przenośnika rodników. W tamtych, czasach znana była już rodnikowa redukcja bromków lub jodków wodorkiem tributylocyny do alkanów.<sup>35</sup>

W roku 1975 ukazała się pierwsza praca Bartona i McCombiego<sup>36</sup> torująca drogę dla często stosowanej reakcji deoksygenacji w procesach rodnikowych. Metodę tę omówię na przykładzie cholesterolu (**13**) (Schemat 10), który był jednym ze związków modelowych. Metyloksantogenian **14** otrzymano przez deprotonowanie alkoholu **13** wodorkiem sodu wobec imidazolu i działanie kolejno dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu. Ogrzewanie związku **14** z wodorkiem tributylocyny w toluenie w atmosferze azotu, prowadziło do cholest-5-enu (**15**). W późniejszych pracach stosowano inicjatory wolnych rodników np. AIBN (azoizobutyronitryl)

### Schemat 10.



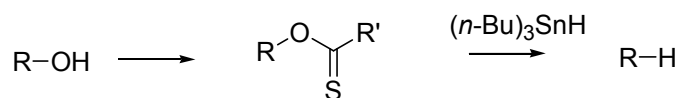
a: NaH, imidazol (kat.), THF, wrzenie; b: CS<sub>2</sub>; c: MeI; d: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, toluen, wrzenie.

Metoda obejmuje dwa etapy:

- (1) tworzenia pochodnej tionowęglanowej,
- (2) redukcji rodnikowej.

Najczęściej stosowane do deoksygenacji pochodne tionokarbonylowe w charakterze grup rodnikofilowych to m.in: metyloksantogeniany,<sup>37</sup> tionobenzoesany,<sup>38-41</sup> fenylotionowęglany,<sup>37,42</sup> tionoimidazolidy<sup>37</sup> (Schemat 11). Grupy te różnią się zarówno na etapie derywatywacji jak i w etapie redukcji. Szczegółowych różnic nie będę przedstawiał, chciałem tylko wspomnieć, że chloromrówczan pentafluorofenyłowy najszybciej estryfikuje alkohole i z tego powodu pochodne pentafluorowęglanowe są polecane do deoksygenacji alkoholi przestrzennie zatłoczonych.

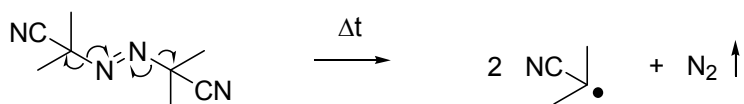
### Schemat 11.



R = Alkil, R' = -H, -SCH<sub>3</sub>, -Ph, -OPh, -OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, -OC<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>, Imidazol i inne.

Woderek tributylowy ulega homolitycznej dysocjacji pod wpływem światła, temperatury lub chemicznych inicjatorów. Wygodnie jest stosować inicjatory wolnych rodników w ilości katalitycznej, które sprzyjają dysocjacji i propagacji łańcuchowej reakcji. Reakcja łańcuchowa może zostać przerwana ze względu na obecność tlenu nawet w ilościach śladowych jak również w skutek niepożądanego łączenia się rodników. Inicjator dodaje się porcjami lub w sposób ciągły przez cały czas konieczny, do zakończenia reakcji (z użyciem pompy dozującej). Najczęściej używanymi inicjatorami wolnych rodników (stosowanymi również w reakcjach polimeryzacji i innych reakcjach) są azoizobutyronitryl (AIBN)<sup>43</sup>, nadtlenuk benzoilu i nadtlenuk lauroilu. Rozpad termiczny inicjatora wolnych rodników na przykładzie AIBN przedstawiłem na schemacie 12.

### Schemat 12. Termiczna dysocjacja azoizobutyronitrylu.

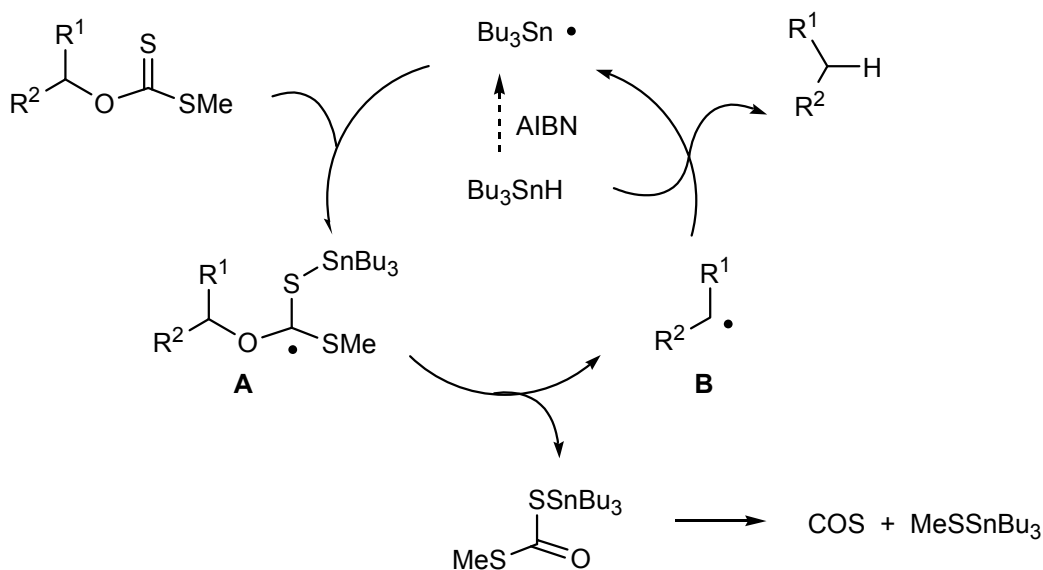


Najczęściej, jako źródło atomów wodoru jest używany woderek tributylowy, a w szczególnych wypadkach woderek trifenylocyny. Ze względu na toksyczność organicznych związków cyny ustawicznie prowadzone są poszukiwania innych „donorów” atomów wodoru, w reakcjach redukcji z udziałem wolnych rodników. Do związków tych należą m.in. silany, pochodne germanu, związki fosforu, pewne tiole i inne. Poszukuje się także wariantów reakcji z użyciem katalitycznej ilości wodorków cyny. Reakcje prowadzi się zazwyczaj w inertnym rozpuszczalniku, niepolarnym, aprotycznym (benzen, toluen, ksyleny) w temperaturze wrzenia. Aczkolwiek znane są także reakcje prowadzone z wodorkiem tributylowym w acetonie w temperaturze pokojowej<sup>44-45</sup> w obecności wybuchowego di-*tert*-butyloperoksyoksalatu<sup>46</sup> jako inicjatora wolnych rodników.

Mechanizm deoksygenacji Bartona-McCombie, przedstawiłem na schemacie 13 na przykładzie metyloksantogenianu alkoholu II-rzędowego (R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>= alkil).<sup>47-48</sup> Inicjacja następuje przez termiczny rozpad inicjatora wolnych rodników i atak rodnika cyjanoizopropylowego na woderek tributylowy z homolitycznym rozerwaniem wiązania Sn-H i powstaniem rodnika tributylowego. Rodnik tributylowy reaguje z ksantogenianem tworząc rodnik A. Rodnik ten może ulegać fragmentacji z

utworzeniem rodnika II-rzędowego **B**, tlenosiarczku węgla i (metylotio)tributylocyny. Rodnik **B** pobiera atom wodoru z wodorku tributylocyny w wyniku, czego tworzy się alkan (produkt deoksygenacji) oraz regeneruje się rodnik tributylocynowy (Schemat 13).

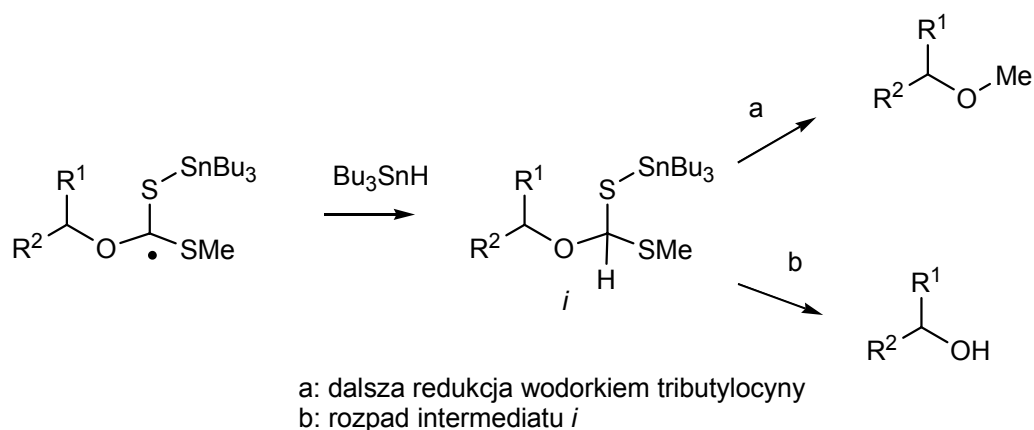
**Schemat 13. Mechanizm reakcji Bartona-McCombie.**



O prawidłowym przebiegu procesu deoksygenacji decyduje względna reaktywność rodników **A** i **B** oraz stężenie wodorku tributylocyny. W odpowiedniej temperaturze (zwykle 80-120°C) i przy odpowiednim stężeniu wodorku tributylocyny, rodnik **A** (III-rzędowy) nie ulega reakcji z wodorkiem tributylocyny, lecz fragmentacji do rodnika **B**. Jednak przy wyższym stężeniu wodorku tributylocyny lub przy niższej temperaturze rodnik **A** może łączyć się z atomem wodoru. Powstaje wówczas produkt uboczny *i* zaznaczony na schemacie 14, który ulega dalszej redukcji z zastąpieniem wiązania C-S wiązaniem C-H, co ostatecznie prowadzi do pochodnej metoksylowej (droga a)<sup>49-50</sup> lub rozpadowi z utworzeniem wyjściowego alkoholu (droga b).<sup>40-41</sup> Uwarunkowania mechanistyczne są ważne dla doboru odpowiednich warunków prowadzenia reakcji. Szczególnie ważne jest zapewnienie atmosfery beztlenowej oraz dobranie odpowiedniej temperatury i stężenia reagentów. W porównaniu z reakcjami jonowymi reakcje rodnikowe prowadzi się przeważnie przy dużym rozcieńczeniu (0.1-0.2 M) względem wodorku tributylocyny.

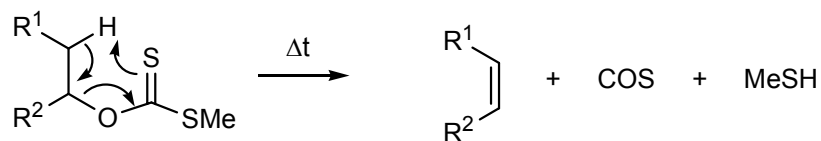


#### Schemat 14.



Oprócz omówionych reakcji rodnikowych jeszcze należy uwzględnić reakcję uboczną pochodnych tiokarbonylowych, eliminację Czugaiewa. Proces następuje w podwyższonej temperaturze, wówczas, gdy w substracie obecne są atomy wodoru w pozycji β, jak zaznaczyłem na schemacie 15.

#### Schemat 15.



Przedstawiony mechanizm reakcji Bartona-McCombie w zasadzie stosuje się również do procesów z zastosowaniem innych grup rodnikofilowych i innych źródeł atomów wodoru np. silanów.

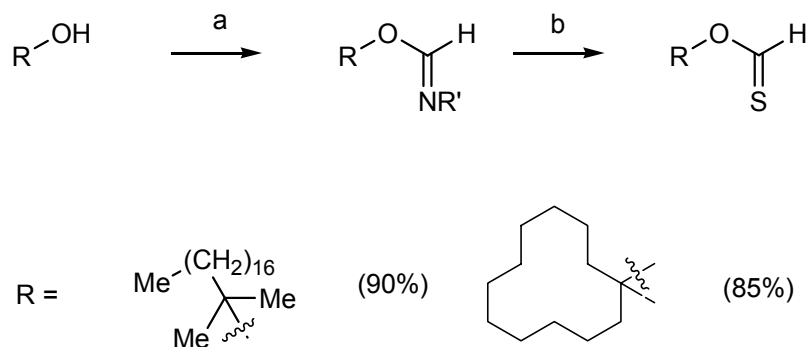
#### 2.1.3. Deoksygenacja przestrzennie osłanianych grup hydroksylowych.

Barton, Motherwell i współpracownicy<sup>51</sup> podjęli badania nad deoksygenacją III-rzędowych alkoholi poprzez tionomrówczany. Ugrupowanie to jest najmniej wymagające przestrzennie spośród wszystkich grup rodnikofilowych zawierających siarkę. Opracowano metodę otrzymywania estrów tionomrówkowych z użyciem imin, jako związków pośrednich. Metoda ma zastosowanie ogólne, aczkolwiek w publikacji opisane są tylko dwa przykłady. III-Rzędowy alkohol przekształcano w iminę (Schemat 16) na drodze reakcji z izocyjanianem (A) w obecności tlenku miedzi II (CuO), jako



katalizatora. Iminę traktowano siarkowodorem w suchej pirydynie, a następnie 100% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> otrzymując tionomrówczany. Wydajności reakcji wynosiły kolejno 90% dla 1,1-dimetylooktadekanolu i 85% dla 1-metylocykłododekanolu.

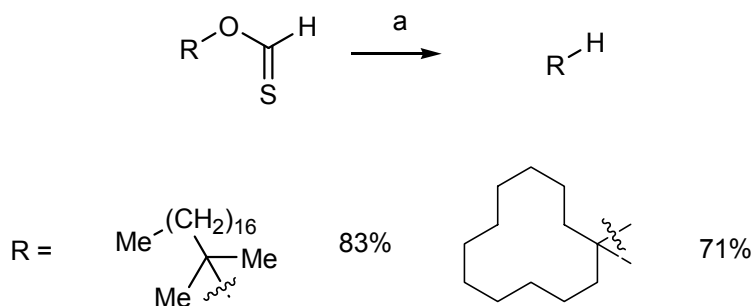
**Schemat 16. Synteza pochodnych tionomrówczanowych metodą Bartona i Motherwella.**



a: 4-(Me<sub>2</sub>N)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NC (A), CuO; b: H<sub>2</sub>S, pirydyna, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100%.

Reakcję deoksygenacji tionomrówczanów prowadzono wodorkiem tributylocyny i AIBN, w benzenie w temperaturze wrzenia. Otrzymano odpowiednie alkanany z wydajnościami 83% i 71% (Schemat 17). Wykazano również, że w wyższej temperaturze (130°C) obok reakcji deoksygenacji zachodzi także eliminacja.

**Schemat 17.**

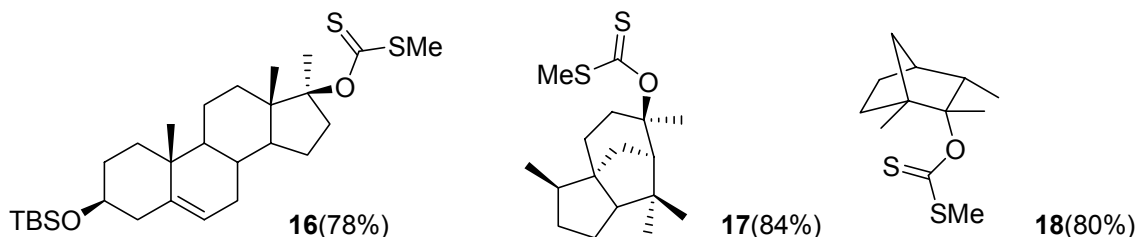


a: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-H, 80°C.

W kolejnej pracy z laboratorium Bartona opisano syntezę ksantogenianów alkoholi III-rzędowych **16**, **17** i **18**, które były stabilne w temperaturze pokojowej (Rys. 4).<sup>52</sup> Otrzymywano te związki przez deprotonowanie alkoholu wodorkiem potasu w

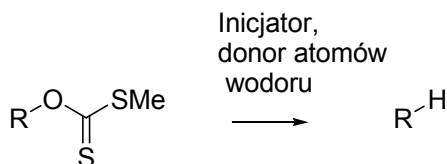
temperaturze wrzenia THF (wodorek sodu nie dawał zadowalających rezultatów). Następnie w temperaturze pokojowej dodawano kolejno dwusiarczek węgla i nadmiar jodku metylu. Ksantogienian **16** otrzymano z wydajnością 78% (bez śladów olefiny), ksantogieniany **17** i **18** otrzymano z wydajnościami odpowiednio 84% (7% olefin) i 80% (3% olefin).

**Rys. 4.**



Redukcję ksantogienianów prowadzono stosując wodorek tributyllocyny lub difenylosilan w temperaturze pokojowej. Jako inicjatorów wolnych rodników użyto układu trietyloboran - tlen. Wyniki zestawilem w tabeli 1.

**Schemat 18.**



**Tabela 1.**

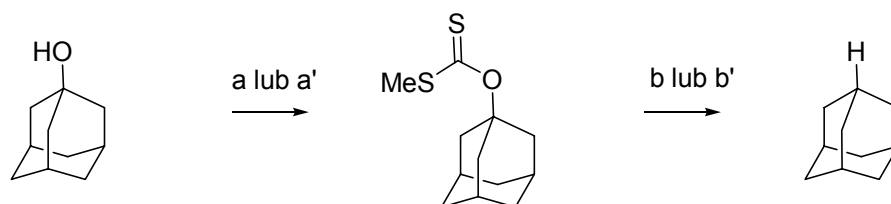
Ksantogienian	Źródło wodoru	Wydajność (%)
<b>16</b>	( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> SnH (1.5 równ.)	(91)
<b>16</b>	Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub> (3 równ.)	(70) <sup>a</sup>
<b>16</b>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)H (1.5 równ.)	(87)
<b>17</b>	( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> SnH (1.5 równ.)	(99)
<b>18</b>	( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> SnH (1.5 równ.)	(74)

<sup>a</sup>Produkty eliminacji wydzielone z wydajnością 30%.

W pracy Bartona i współautorów poświęconej deoksygenacji alkoholi z zastosowaniem kwasów fosforowych<sup>53</sup> wspomina się o deoksygenacji adamantanolu. Ksantogienian adamantanolu otrzymywano z wydajnością 42% przez deprotonowanie alkoholu butylolitem, a następnie działaniem kolejno dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu (Schemat 19 droga a,b). Reakcję deoksygenacji prowadzono działając na ksantogienian 50% wodnym roztworem kwasu fosfinowego ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ , 5 równ.), trietyloaminą (5.5 równ.) i AIBN w dioksanie (temp. wrzenia). Adamantan otrzymano z wydajnością ilościową.

Park i współautorzy<sup>54</sup> opisali otrzymywanie ksantogienianu adamantanolu z wydajnością ilościową przez działanie na adamantanol wodorkiem sodu z dodatkiem imidazolu w temperaturze wrzenia THF, a następnie działając dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu. Deoksygenację tego ksantogienianu prowadzono z użyciem nadsiarczanu tertabutylamoniowego jako inicjatora rodnikowego i mrówczanu sodu jak źródła atomów wodoru w DMF w temperaturze 65 °C (Schemat 19 droga a',b'). Metodę zastosowano z powodzeniem dla szeregu alkoholi II-rzędowych.

### Schemat 19.



a: i BuLi, THF; ii  $\text{CS}_2$ ; iii MeI (42%); b:  $\text{H}_3\text{PO}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , AIBN, dioksan, wrzenie (100%)

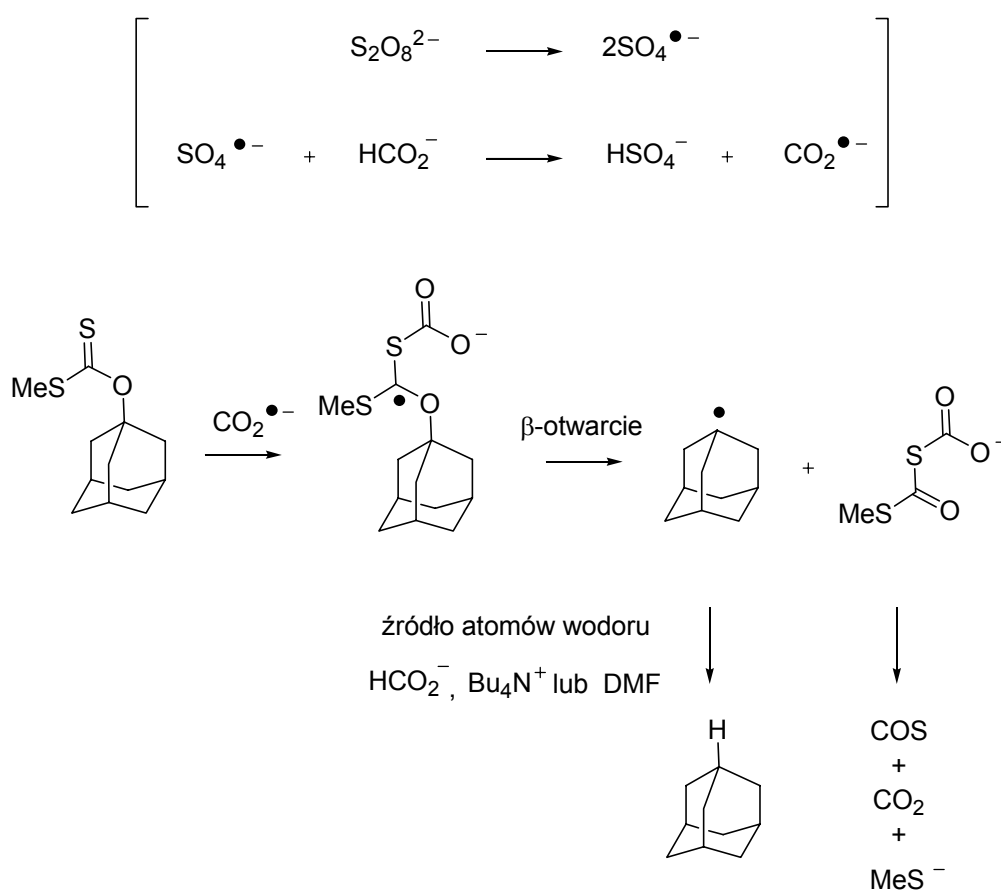
a': i NaH, Imidazol, THF, wrzenie; ii  $\text{CS}_2$ ; iii MeI (100%); b':  $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{HCO}_2\text{Na}$ , DMF, 65°C (100%).

Nadsiarczan tetrabutylamoniowy przygotowuje się w reakcji nadsiarczanu potasu z siarczanem tetrabutylamoniowym. Zestaw odczynników: nadsiarczan tetrabutylamoniowy – mrówczan sodu zasługuje na uwagę zarówno ze względu na cenę jak i aspekty ekologiczne.

Mechanizm deoksygenacji zaproponowany przez autorów przedstawiłem na schemacie 20. Inicjacja następuje przez termiczny rozpad anionu nadsiarczanowego na

dwa anionorodniki siarczanowe. Anionorodnik reaguje z anionem mrówczanowym tworząc anion wodorosiarczanowy i anionorodnik dwutlenku węgla. Utworzony anionorodnik reaguje z ksantogienianem tworząc przejściowy anionorodnik fragmentujący na rodnik alkilowy i anion, który rozpada się z utworzeniem gazowych produktów i anionu metylotiolowego. Źródłem atomów wodoru oprócz anionu mrówczanowego może być również rozpuszczalnik (DMF) lub kation tetrabutylamoniowy.

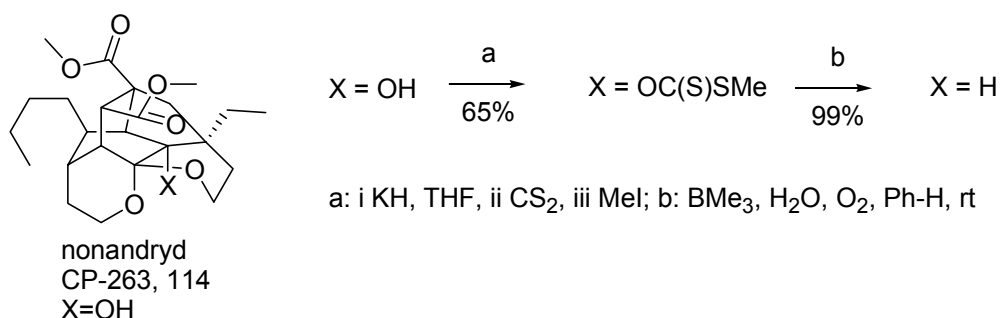
**Schemat 20. Mechanizm deoksygenacji z użyciem nadsiarczanu i mrówczanu.**



W 2005 roku opisano metodę deoksygenacji metyloksantogienianów z użyciem trialkilboranów, i wody, jako donora atomów wodoru oraz tlenu w roli inicjatora wolnych rodników (Schemat 21).<sup>55</sup> Najlepsze wyniki uzyskano wprowadzając gazowy trimetyloboran (5 równ.) do roztworu ksantogienianu w benzenie (stężenie substratu ca. 0.03M) z dodatkiem wody (5 równ.). Następnie wprowadzano powietrze (0.8 równ  $\text{O}_2$ ). Badania zostały zainicjowane koniecznością deoksygenacji złożonego III-rzędowego

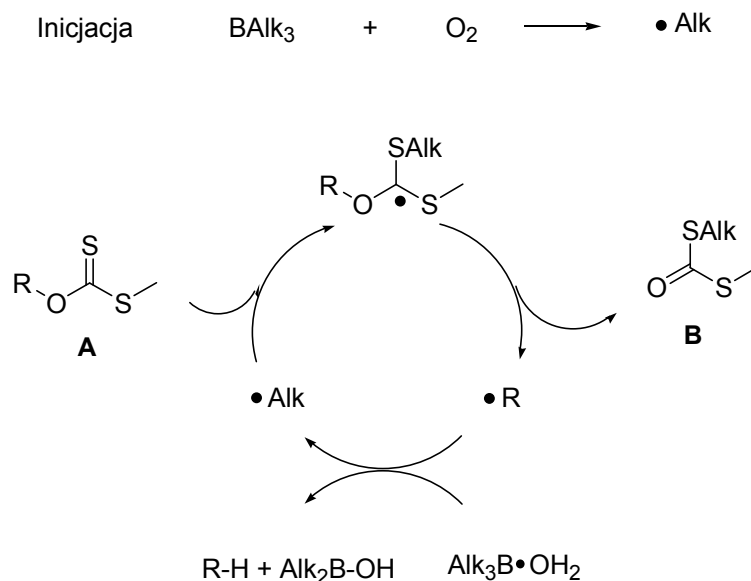
alkoholu, antybiotyku nonandrydu CP-263,114 X = OH. Funkcja wody, jako źródła atomów wodoru w reakcji rodnikowej została odkryta przypadkowo. W rezultacie poszerzonych badań, deoksygenacje tą metodą przeprowadzono dla licznej i reprezentatywnej grupy alkoholi II-rzędowych, jednego alkoholu I-rzędowego i jednego złożonego alkoholu III-rzędowego. Wydajność deoksygenacji alkoholu III-rzędowego była ilościowa. Metoda spotkała się ze znacznym zainteresowaniem. Należy zaznaczyć, że ksantogeanin został otrzymany przez działanie wodoru potasu, a następnie kolejno dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu w THF. Wydajność estryfikacji była umiarkowana i wyniosła 65%.<sup>56</sup> Oprócz trimetyloboranu autorzy badali reakcje w z trietyloboranem i tri-*n*-butyloboranem, które są wygodniejsze do użycia, gdyż są handlowo dostępne w postaci roztworów.

### Schemat 21.



Mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 22. Inicjacja zachodzi przez reakcję trialkiloboranu z tlenem. Powstały rodnik Alk• wchodzi w reakcję łańcuchową z metyloksantogeaninem w wyniku, czego powstaje rodnik alkilowy R• wchodzący w reakcję z trialkiloboranem i wodą regenerując rodnik Alk•. Badania z użyciem deuterowanych odczynników wykazały, że w istocie źródłem atomów wodoru jest woda.

## Schemat 22. Mechanizm deoksygenacji z użyciem trialkilboranów, wody i tlenu.



Alk = Me, Et, lub *n*-Bu

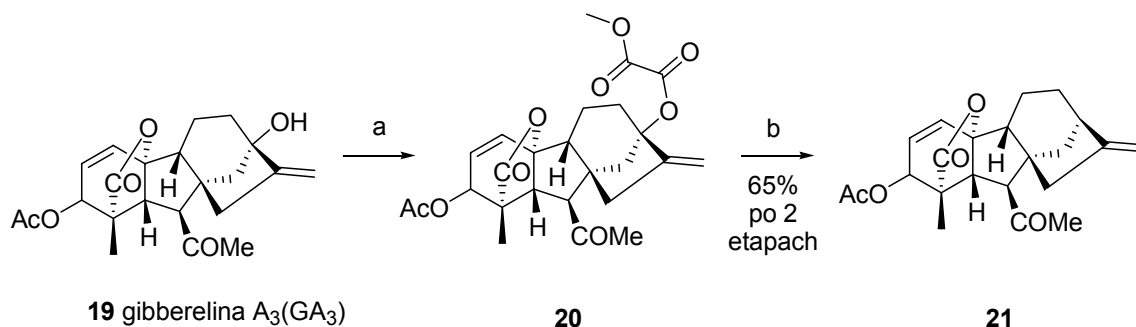
### 2.1.4. Deoksygenacja rodnikowa przez pochodne metyloksalilowe (metyloszczawianowe). Modyfikacja Dolana i MacMillana.

Dolan i MacMillan<sup>57</sup> wykazali, że przestrzennie zatłoczone alkohole można poddawać deoksygenacji poprzez estry metyloksalilowe (Schemat 23). Związki tego typu otrzymywali oni stosunkowo łatwo działając na odpowiedni alkohol chlorkiem oksalilu, a następnie metanolem, lub bezpośrednio w reakcji alkoholu z chlorkiem metyloksalilowym w THF w temperaturze wrzenia. Redukcję metyloksalanów prowadzono wodorkiem tributyllocyny w obecności katalitycznej ilości AIBN.

Na schemacie 23 zilustrowałem otrzymywanie estru metyloksalilowego **20** z alkoholu **19**- gibberelliny A<sub>3</sub> (GA<sub>3</sub>). Otrzymane estry poddawano, bez oczyszczania działaniu wodorku tributyllocyny w obecności AIBN we wrzącym toluenie. Deoksygibberellinę **21** otrzymano z wydajnością 65% po dwóch etapach. Należy odnotować, że zawiodły wszelkie próby otrzymywania pochodnej tionimidazolowej lub fenylotionowęglanowej. Autorzy zastosowali metodę do kilku alkoholi III-rzędowych i II-rzędowych z grupy gibberelin. Również badano jeden alkohol I-rzędowy

z tej grupy związków, ale nie uzyskano produktu deoksygenacji. Nie prowadzono badań na prostych alkoholach II- lub III-rzędowych.

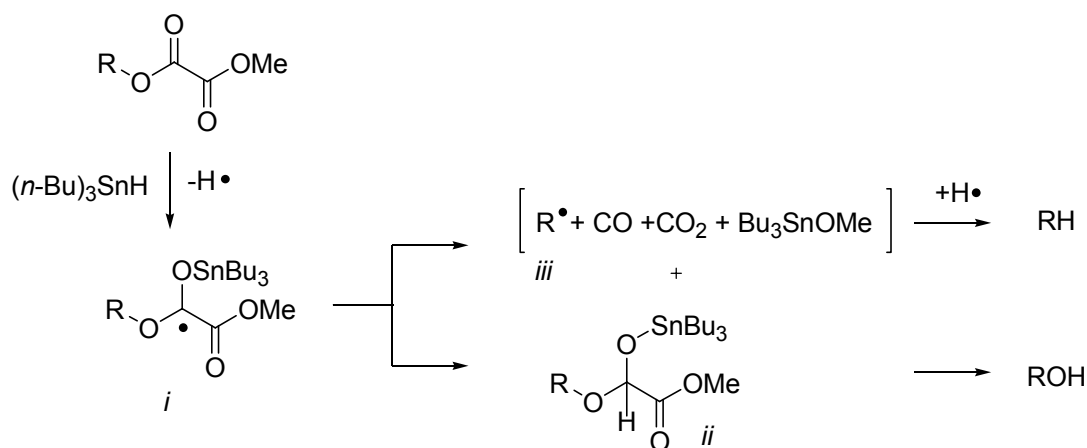
### Schemat 23.



a: ClCOCO<sub>2</sub>Me, THF, wrzenie, b: (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie.

W przypadku estru metylooksalilowego II-rzędowego alkoholu, z grupy gibberelin autorzy otrzymali produkt deoksygenacji i małą ilość wyjściowego alkoholu. Próba zastosowania metody do alkoholi I-rzędowych skończyła się niepowodzeniem. Metylooksalany I-rzędowych alkoholi z wodorkiem tributylocyny ulegały przekształceniu do macierzystego alkoholu. Mechanizm deoksygenacji estrów szczawianowych jest analogiczny do mechanizmu Bartona-McCombie (Schemat 24).

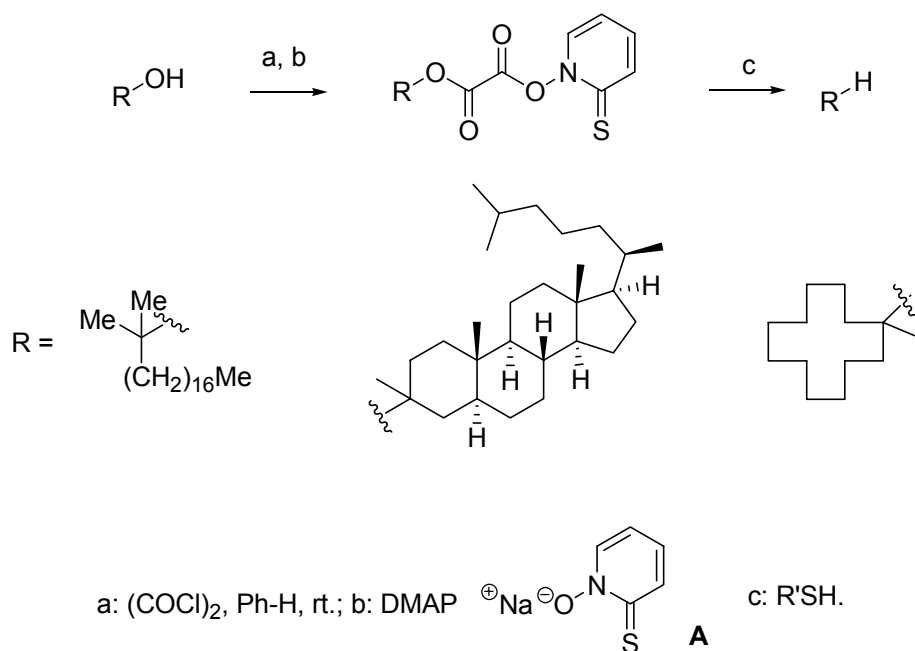
### Schemat 24.



Barton i Crich<sup>58-60</sup> opracowali metodę deoksygenacji alkoholi III-rzędowych poprzez *O*-estry tiopirydylooksalilowe (Schemat 25). Praca ta została ogłoszona

niedługo po publikacji Dolana i MacMillana. *O*-estry tiopirydylooksalilowe otrzymywano działając na alkohol chlorkiem oksalilu, solą sodową *N*-tlenku tiopirydyniowego (**A**) i DMAP. Następnie do powstałego estru bez oczyszczania dodawano badany rozpuszczalnik (benzen, toluen, chlorobenzen, *o*-dichlorobenzen, kumen), oraz badany tiol w ilości 2-15 równoważników (t-butylotiol, 1,1,1-trifenyloctylotiol, mezytylotiol lub 1,1-dietylopropylo-1-tiol). Mieszaninę ogrzewano do temperatury wrzenia, na jaką pozwalał badany rozpuszczalnik. Produkt deoksygenacji wydzielano po czasie od 0.5 do 2 godzin. Wydajności reakcji wahały się od 17% do 90%. Badano także różne modelowe alkohole III-rzędowe. Przebieg reakcji i przykłady alkoholi przedstawiłem na schemacie 25.

### Schemat 25.

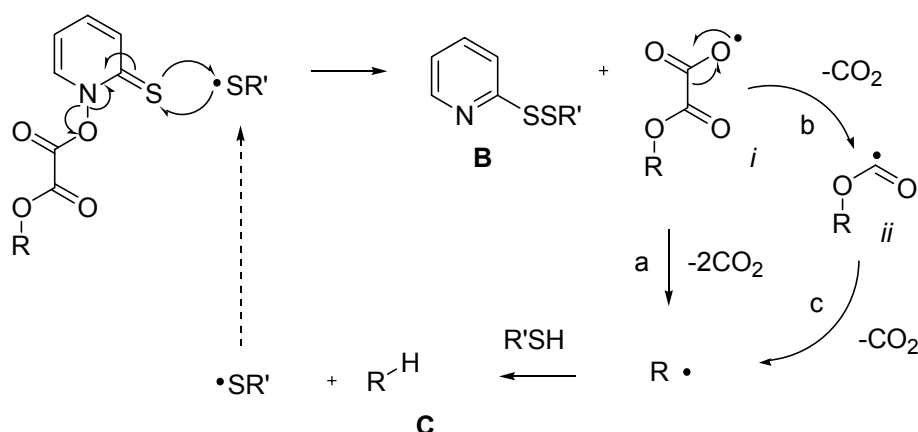


Mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 26. Powstały na drodze termicznego rozpadu tiolu rodnik  $R'S\bullet$  atakuje atom siarki w estrze. Tworzy się rodnik  $\text{ROCOCO}_2\bullet$  *i* oraz dwusiarczek **B**. Rodnik *i* fragmentuje na dwóch drogach: z wydzieleniem dwóch cząsteczek,  $\text{CO}_2$  (droga a) i powstaniem rodnika  $R\bullet$  (mechanizm uzgodniony) lub z wydzieleniem jednej cząsteczki dwutlenku węgla i utworzeniem rodnika *ii*, który dalej fragmentuje do rodnika  $R\bullet$  i dwutlenku węgla (droga b,c). Rodnik  $R\bullet$  atakuje cząsteczkę tiolu z powstaniem produktu **C** oraz zregenerowanego rodnika



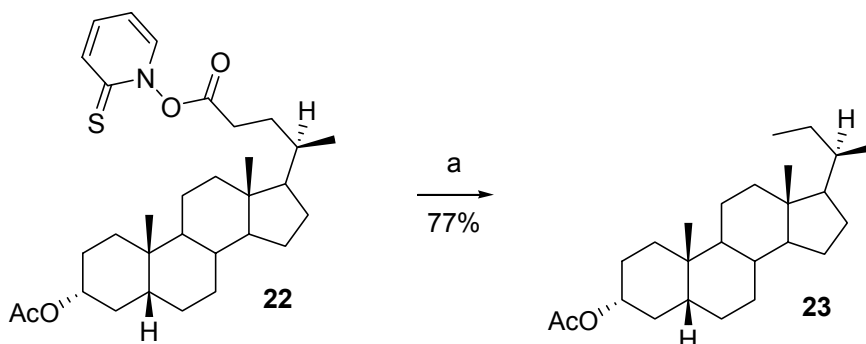
R'S•. Opisana metoda była badana w szczególności na kilku różnych alkoholach III-rzędowych, w różnych warunkach. Metoda ta pozwala na otrzymanie produktu deoksygenacji z bardzo dobrymi wydajnościami.

**Schemat 26.**



Opisana metoda deoksygenacji jest analogiczna do rodnikowej dekarboksylacji kwasów karboksylowych (dekarboksylacja Bartona).<sup>61</sup> Otrzymywane w reakcji chlorku kwasowego z solą sodową **A** prowadzi do estrów **22** (Schemat 27). Stwierdzono, że w wyniku ogrzewania w benzenie w temperaturze wrzenia estru tiopirydylooksalilowego **22**, (ester Bartona) z wodorkiem tributylowy w obecności AIBN ulega reakcji z utworzeniem noralkanu **23** z dobrą wydajnością (77%).

**Schemat 27.**

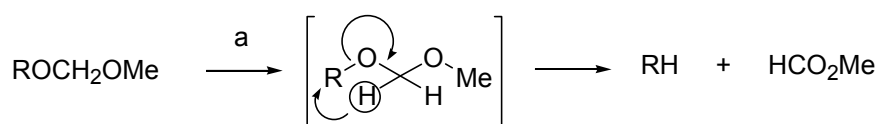


a: (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH (3 równ.), AIBN, benzen, wrzenie.

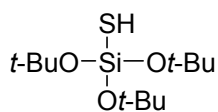
### 2.1.5. Deoksygenacja poprzez redukcję rodnikową eterów metoksymetylowych.

Roberts i współautorzy<sup>62</sup> zaproponowali nową metodę deoksygenacji, w której w charakterze grupy rodnikofilowej stosuje się grupę metoksymetylową (MOM) (Schemat 28). Etery metoksymetylowe są często stosowane celem zabezpieczenia grup hydroksylowych w syntezach związków wielofunkcyjnych.<sup>63-64</sup> Generalnie wiadomo, że wiązanie C-H w pozycji  $\alpha$  do atomu tlenu w eterach stosunkowo łatwo ulega homolitycznemu rozcięciu z utworzeniem rodnika węglowego. Etery metoksymetylowe otrzymywano przez deprotonowanie odpowiednich alkoholi wodorkiem sodu, a następnie działanie na uzyskany alkohol sodowy chlorkiem metoksymetylowym. Ogrzewanie otrzymanych eterów w oktanie w temperaturze wrzenia (125-127°C), z dodatkiem tri-*t*-butoksylanotolu (TBST) i 2,2-di-*t*-butyloperoksybutanu (DBPB) jako katalizatorów (po 6% molowych), prowadziło do powstawania odpowiednich alkanów i mrówczanu metyłu. Reakcja polega na fragmentacji cząsteczki i nie wymaga zewnętrznego źródła atomów wodoru.

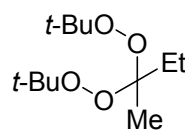
**Schemat 28.**



a: TBST, DBPB, oktan, temperatura wrzenia (125-127 °C), 2h.



TBST (tri-*t*-butoksylanotiol)

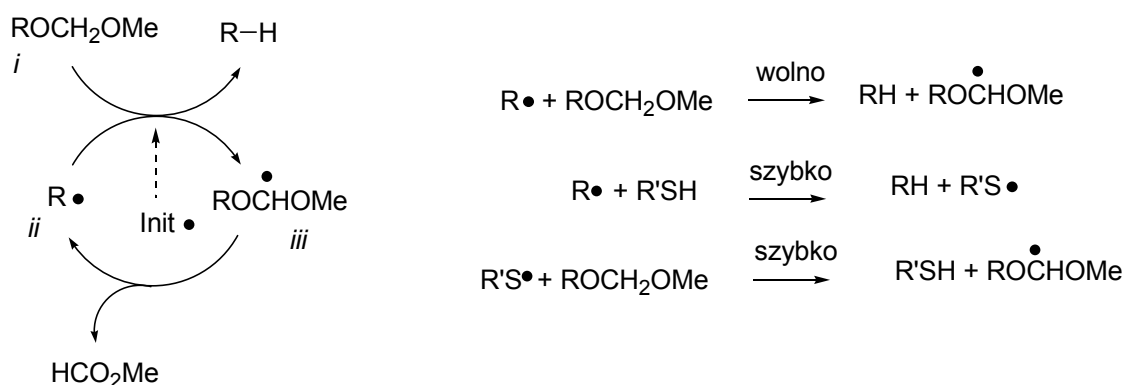


DBPB (2,2-di-*t*-butyloperoksybutan)

Mechanizm tej reakcji przedstawiłem na schemacie 29 według sugestii autorów. W etapie inicjacji rodnik utworzony z inicjatora wolnych rodników (DBPB) odszczepia atom wodoru od grupy metylenowej połączonej z dwoma atomami tlenu. Utworzony w ten sposób rodnik metoksymetylowy *iii* fragmentuje do mrówczanu metyłu i rodnika

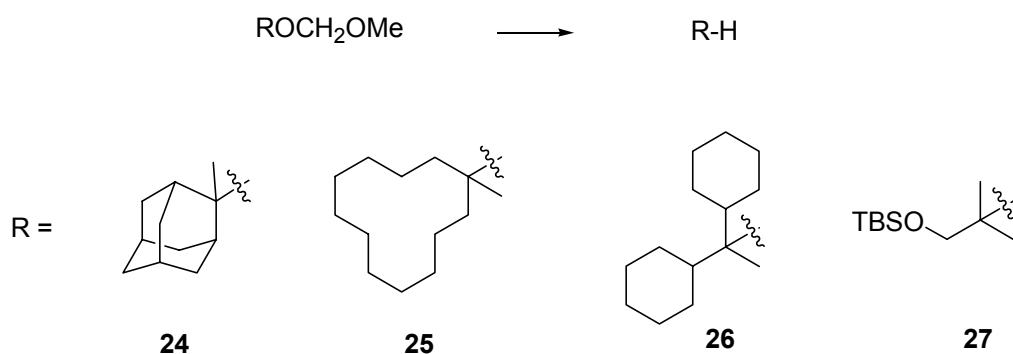
alkilowego *ii*. Rodnik alkilowy *ii* w cyklicznym procesie pobiera atom wodoru od eteru metoksymetylowego tworząc alkan i zregenerowany rodnik *iii*. Tiol (TBST) jest katalizatorem „odwrócenia polarności” (polarity-reversal catalysts). Katalizatory odwrócenia polarności przenoszą atom wodoru ze stechiometrycznego źródła (w tym wypadku grupa metylenowa eteru metoksymetylowego) do rodnika alkilowego. Jest to dwustopniowy proces, w którym polarność jest dostosowana do przenośnika atomów wodoru.<sup>65-66</sup> W tym przypadku, tiol jest źródłem atomów wodoru dla rodnika alkilowego *ii*, a sam pobiera atom wodoru od grupy metoksymetylowej, czyli znajduje się w drodze pomiędzy rodnikiem *ii*, a rodnikiem *iii*.

**Schemat 29.**



Na schemacie 30 i w towarzyszącej tabeli 2 przedstawiłem etery metoksymetylowe, pochodne III-rzędowych alkoholi badane przez Roberta i współautorów oraz wydajności reakcji deoksygenacji.

**Schemat 30. Reakcja deoksygenacji poprzez etery metoksymetylowe**



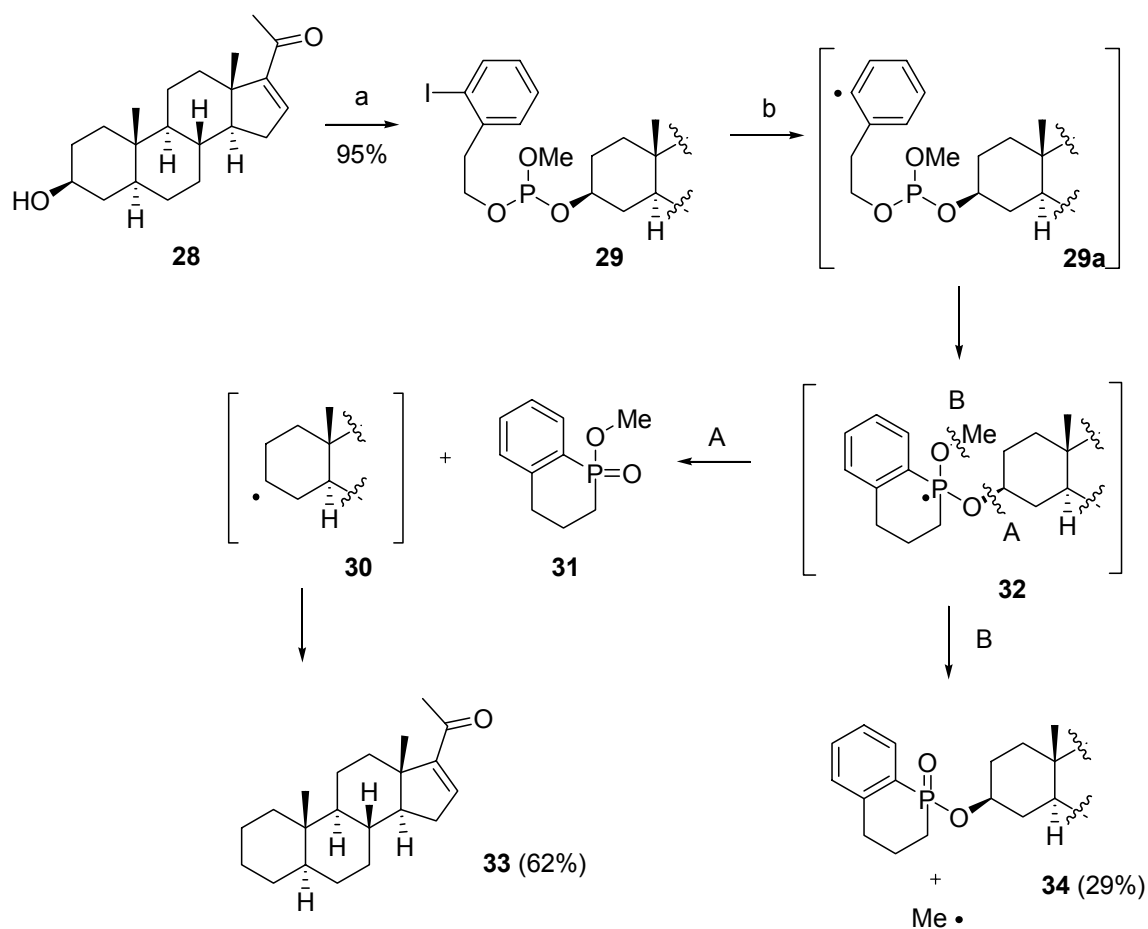
**Tabela 2.**

R	Wydajność (%)
<b>24</b>	(87)
<b>25</b>	(82)
<b>26</b>	(88)
<b>27</b>	(78)

### 2.1.6 Deoksygenacja poprzez redukcję rodnikową pochodnych fosforowych.

Koreeda i Zhang <sup>67</sup> opracowali rodnikową deoksygenację alkoholi I-, II- i III-rzędowych poprzez fosforany (III) (Schemat 31). Alkohole przeprowadzano w pochodne fosforowe działaniem dichlorofosforynu metylu (MeOPCl<sub>2</sub>) i 2-(2'-jodofenyl)etanolu w obecności etylodiiizopropylu aminy. (Wydajność tych reakcji była w zakresie 74-95%). Redukcję rodnikową prowadzono stosując wodorek tributyllocyny i AIBN w benzenie w temperaturze wrzenia. Redukcję modelowego fosforanu **29** otrzymanego z alkoholu **28** przedstawiłem na schemacie 31. Rodnik tributyllocynowy generuje rodnik fenylowy **29a**, który ulega addycji do atomu fosforu z utworzeniem rodnika **32** (z centrum rodnikowym na atomie fosforu). Rodnik fosforowy **32** ulega fragmentacji na dwóch drogach. Droga A, z utworzeniem rodnika **30** i fosfinianu **31**. Dalej rodnik **30** pobiera atom wodoru z wodorku tributyllocyny z utworzeniem produktu deoksygenacji **33**. Droga B, z utworzeniem fosfinianu **34** i rodnika metylowego, który następnie reaguje z wodorkiem tributyllocyny. Należy odnotować, że na obu drogach następuje homolityczne rozcięcie wiązania O-C znajdującego się w pozycji β do atomu fosforu. W opracowanej metodzie wydajność deoksygenacji zależy od charakteru (budowy) alkoholu, gdyż otrzymuje się związki na drodze A i B w różnych proporcjach. W przypadku alkoholi I- i II-rzędowych wydajność produktów deoksygenacji są stosunkowo niskie.

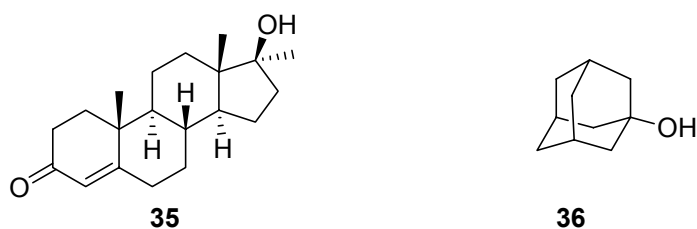
**Schemat 31.**



a:  $\text{Cl}_2\text{POMe}$  (2.5 równ.),  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$  (7.5 równ.), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2-(2'-jodofenyl)etanol (3.5 równ.),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -rt.; b:  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$  (1.4 równ.), AIBN (kat.), Ph-H, wrzenie.

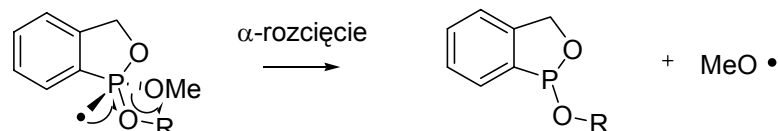
W pracy tej opisano deoksygenację dwóch alkoholi III-rzędowych, 17-metylotestosteronu (**35**), z którego otrzymano produkt z wydajnością 87% i adamantanol (**36**), z którego otrzymano produkt z wydajnością 98%. Były to jedyne produkty, jakie wydzielono (Rys. 5).

**Rys. 5.**



Autorzy rozważają również teoretycznie możliwą fragmentację fosforanu (III) z rozerwaniem wiązania w pozycji  $\alpha$  do atomu fosforu i utworzeniem rodnika metoksyowego i fosfoninu (Schemat 32). Jednakże taki proces nie znalazł odzwierciedlenia w wynikach eksperymentalnych.

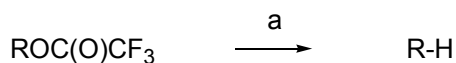
### Schemat 32.



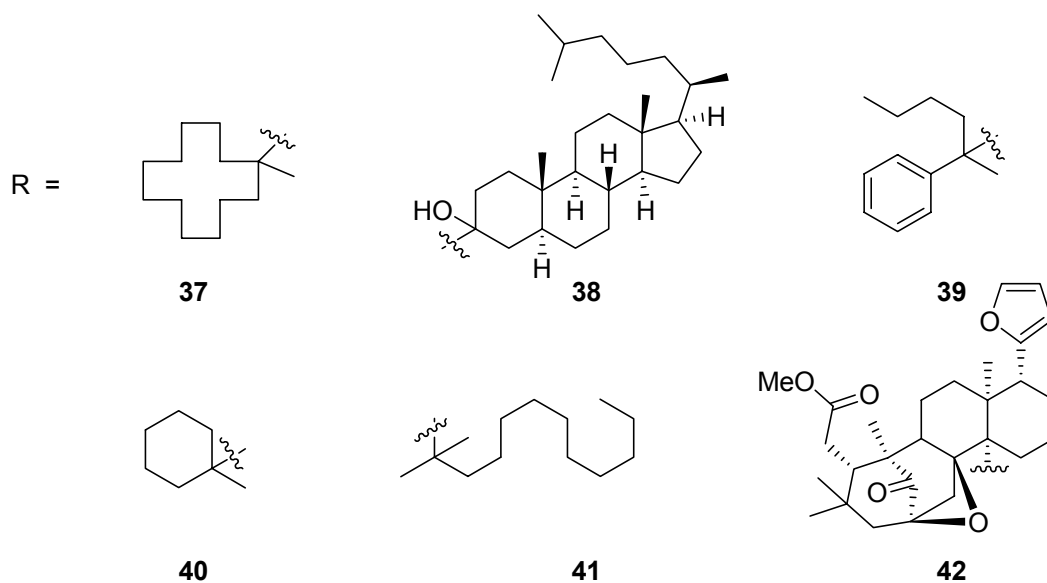
### 2.1.7. Deoksygenacja przez rodnikowa redukcję estrów trifluoroocetowych.

Jang i współautorzy<sup>68-69</sup> zastosowali estry trifluoroocetowe do deoksygenacji alkoholi III-rzędowych wykorzystując fakt, że pochodne trifluoroacetylowe są łatwiejsze do otrzymania i bardziej stabilne w podwyższonej temperaturze od tionowęglanów. Estery trifluoroocetowe otrzymywano działając na alkohol bezwodnikiem trifluoroocetowym w obecności DMAP. Autorzy wykazali, że ogrzewając w temperaturze 130°C mieszaninę estru trifluoroocetowego z wodorkiem difenylosililowym i nadtlenkiem *tert*-butylu, tworzą się produkty deoksygenacji z wysokimi wydajnościami. Zastosowanie bardziej aktywnych wodorków tributyllocyny i trifenylocyny, powodowało otrzymywanie zregenerowanych alkoholi. Wybrane wyniki przedstawiłem na schemacie 33 i towarzyszącej mu tabeli 3. Opracowaną metodę wykorzystano w deoksygenacji limonoidu, ksylocensyny K 42.

**Schemat 33.**



a:  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (3 równ.),  $(t\text{-BuO})_2$ ,  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 h.



**Tabela 3.**

R	Wydajność (%)
<b>37</b>	(90)
<b>38</b>	(85)
<b>39</b>	(93)
<b>40</b>	(84)
<b>41</b>	(88)
<b>42</b>	(87)

W pracy tej także wykazano, że centrum stereogeniczne w pozycji  $\beta$  od grupy trifluorooctowej pozostaje nienaruszone w procesie deoksygenacji (Schemat 34). Autorzy odnoszą się prawdopodobnie do możliwości eliminacji kwasu trifluorooctowego z utworzeniem olefiny, a następnie wodorowania w układzie kwas

trifluorooctowy-difenylosilan. Takie, wodorowanie znane jest, jako „dipolarna hydrogenacja”.<sup>70</sup>

### Schemat 34.

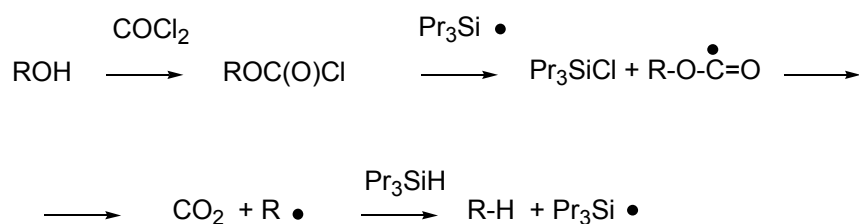


a:  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  (3 równ.),  $(t\text{-BuO})_2$ , 130 °C, 15 h; b: TBAF.

### 2.1.8. Inne grupy rodnikofilowe

Dla kompletności przeglądu należy także wspomnieć o redukcji chloromrówczanów wodorkami krzemu (Schemat 35).<sup>71-72</sup> Metoda polega na poddaniu alkoholu reakcji z fosgenem, a następnie traktowaniu utworzonego chloromrówczanu bez wydzielania, tripropylosilanem (2 równoważniki) i nadtlenkiem *tert*-butylu (0.9-1.1 równ.). Reakcję prowadzono w nonanie w temperaturze 140 °C przez (4-24 godzin). W pracach podano niewielką liczbę przypadków ograniczającą się do alkoholi I- i II-rzędowych. Autorzy wspominają, że produkty deoksygenacji alkoholi III-rzędowych tworzyły się z niskimi wydajnościami.

### Schemat 35.



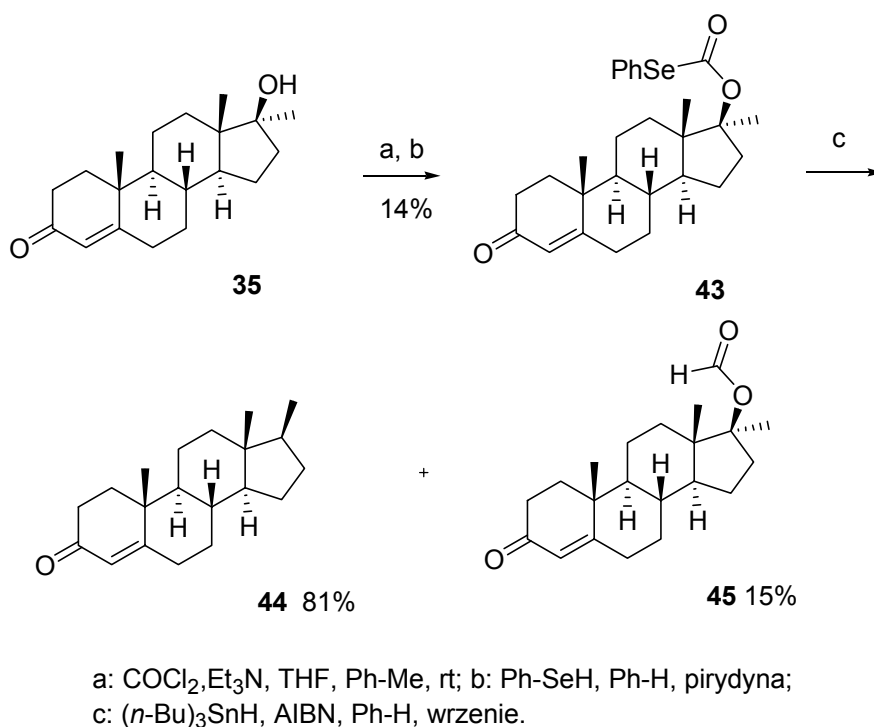
### 2.1.9. Deoksygenacja poprzez selenowęglany.

Pfenninger i współautorzy<sup>73</sup> opracowali metodę deoksygenacji alkoholi przez selenowęglany (Schemat 36). Opisano jeden przykład deoksygenacji alkoholu III-rzędowego, 17-metylotestosteronu (**35**). Selenowęglan **43** otrzymano z niską



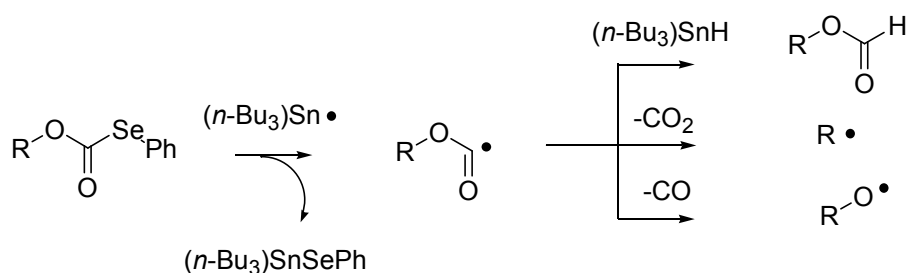
wydajnością (14%) w reakcji alkoholu z fosgenem, a następnie z fenyloselenolem. Wydzielono głównie nieprzereagowany alkohol (78%). Reakcję rodnikowej redukcji prowadzono z wodorkiem tributylocyny i AIBN w benzenie w temperaturze wrzenia. Redukcja nie przebiegała całkowicie selektywnie, oprócz produktu deoksygenacji **44**, który otrzymano z wydajnością 81% obserwowano także powstawanie mrówczanu **45** (15%). Produkt deoksygenacji otrzymano w postaci jednego diastereoizomeru, atom wodoru do pośredniego rodnika przyłącza się od mniej zatłoczonej strony, czyli od strony  $\alpha$  do angularnej grupy metylowej.

**Schemat 36.**



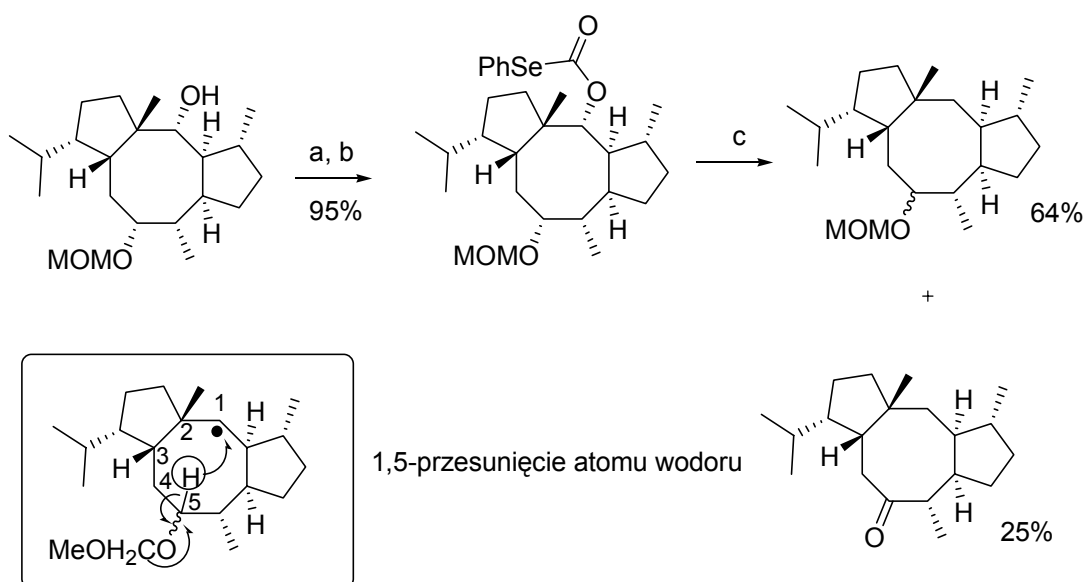
Według mechanizmu, jaki zaproponowali autorzy tworzy się rodnik karbonylowy, który może ulegać przekształceniu na trzech drogach (Schemat 37). Rodnik może pobrać atom wodoru z wodorku tributylocyny tworząc mrówczan, fragmentować z wydzieleniem dwutlenku węgla i utworzeniem alkanu, lub fragmentować z wydzieleniem tlenku węgla, co prowadzi do regeneracji alkoholu.

**Schemat 37.**



Metoda deoksygenacji przez selenowęglany została zastosowana w syntezie diterpenu epoksydictymenu (Schemat 38).<sup>74</sup> Zastosowano jako reduktor rodnikowy wodorek tritrimetylosililowy  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ <sup>75</sup> w obecności AIBN w benzenie (80 °C). Otrzymano produkt deoksygenacji z wydajnością 64% oraz keton z wydajnością 25%. Powstawanie ketonu wynika z 1,5-przesunięcia atomu wodoru. Pierścień ośmioczłonowy przyjmuje taką konformację, że pozycja 1 i 5 są wobec siebie w odpowiedniej odległości, co umożliwia zjawisko powstawania ketonu. Uzyskaną mieszaninę poddawano hydrolizie i utlenianiu otrzymując keton z 95% wydajnością.

**Schemat 38.**

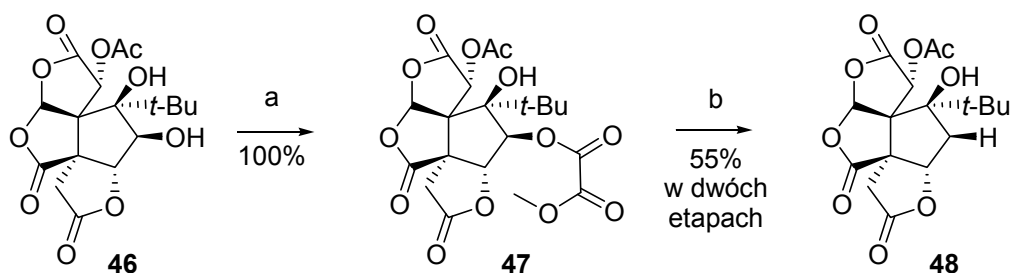


a:  $\text{COCl}_2$ , THF, pirydyna, 0 °C; b: PhSeH, pirydyna, Ph-H, 0 °C;  
 c:  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ , AIBN, Ph-H, wrzenie.

### 2.1.10. Przegląd zastosowania deoksygenacji alkoholi III-rzędowych w syntezach związków wielofunkcyjnych.

Modyfikacja reakcji deoksygenacji opracowana przez Dolana i MacMillana była wielokrotnie stosowana w wieloetapowych syntezach. W kilku przypadkach dokonano bezpośredniego porównania wydajności poprzez szczawiany i poprzez pochodne tionokarbonylowe. W większości przypadków procesy deoksygenacji wymagały starannego dobrania warunków. Corey i Su<sup>76</sup> użyli tej metody w syntezie wysoce funkcjonalizowanych ginkolidów (bilobalidy) (Schemat 39). W jednym z ostatnich etapów syntezy usuwano grupę hydroksylową. Proces był zrealizowany w dwóch przejściach. Pierwszy etap to reakcja związku **46** z chlorkiem metyloksalilowym (1.3 równoważnika) wobec etylodizopropylaminy (2 równoważniki) w acetonitrylu 0°C, otrzymując związek **47** z wydajnością ilościową. Należy zaznaczyć, że reakcja jest prowadzona w obecności wolnej III-rzędowej grupy hydroksylowej. Rodnikową reakcję prowadzono w rozcieńczonym roztworze w toluenie w temperaturze wrzenia, stosując woderek tributylowy (3 równoważniki) z dodatkiem AIBN (0.05 równoważnika). Otrzymano produkt deoksygenacji **48** z wydajnością 55% oraz zregenerowany alkohol **46** z wydajnością 30%.

#### Schemat 39.



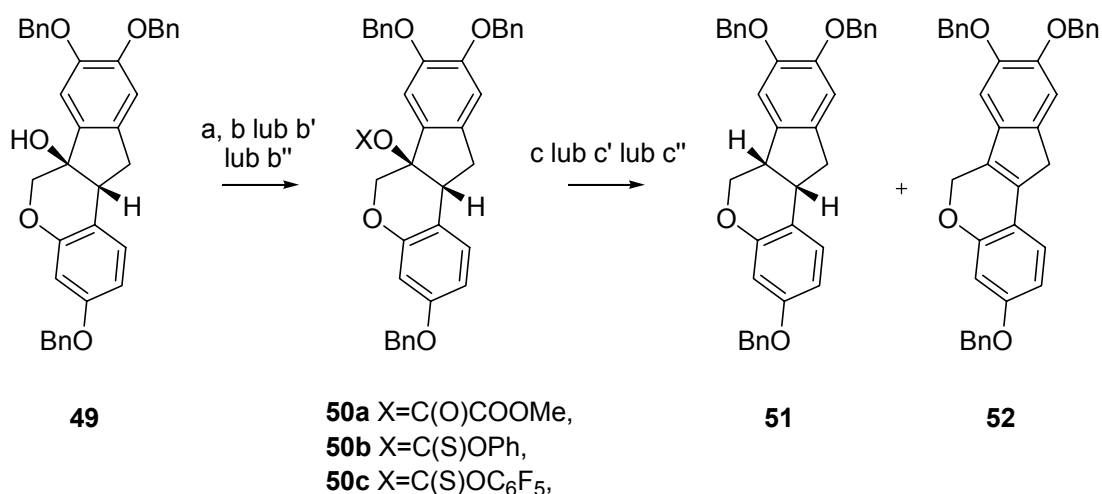
a: ClC(O)CO<sub>2</sub>Me, DIPEA, MeCN, 0 °C; b: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie

Z kontekstu publikacji na temat ginkolidów wynika<sup>77-78</sup> że autorom nie udało się przygotować odpowiednich tionokarbonylowych pochodnych.

W pracy, która dotyczyła syntezy (+)-brazilanu (Schemat 40) pochodną benzyłową **49** deprotonowano MeLi, a następnie traktowano chlorkiem metyloksalilowym, fenoksytiomrówkowym lub perfluorofenoksytiomrówkowym w

obniżonej temperaturze. Otrzymano estry **50a-c** z wydajnościami odpowiednio 90%, 97% i 64% (Schemat 40).<sup>79</sup> Należy zaznaczyć, że bezpośrednie działanie chlorkiem metylooksalilu na związek **49** w temperaturze wrzenia THF, według procedury Dolana i MacMillana, powodowało jego destrukcję. Estry **50a-c** poddawano redukcji rodnikowej działając (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH (1.5 równ.) w obecności AIBN w toluenie w temperaturze wrzenia. Otrzymywano produkt deoksygenacji **51** z wydajnościami odpowiednio 71%, 84% i 71%. Zwrócić uwagę należy na retencję konfiguracji na centrum rodnikowym. Z zestawienia wyników dla tych trzech estrów wynika, że najbardziej korzystną metodą w tym przypadku jest redukcja fenylotionowęglanu. Jednakże autorzy wspominają, że w reakcji tej wydzielano niewielką ilość produktu ubocznego eliminacji **52**.

**Schemat 40.**



a: MeLi, THF, -70°C-rt;

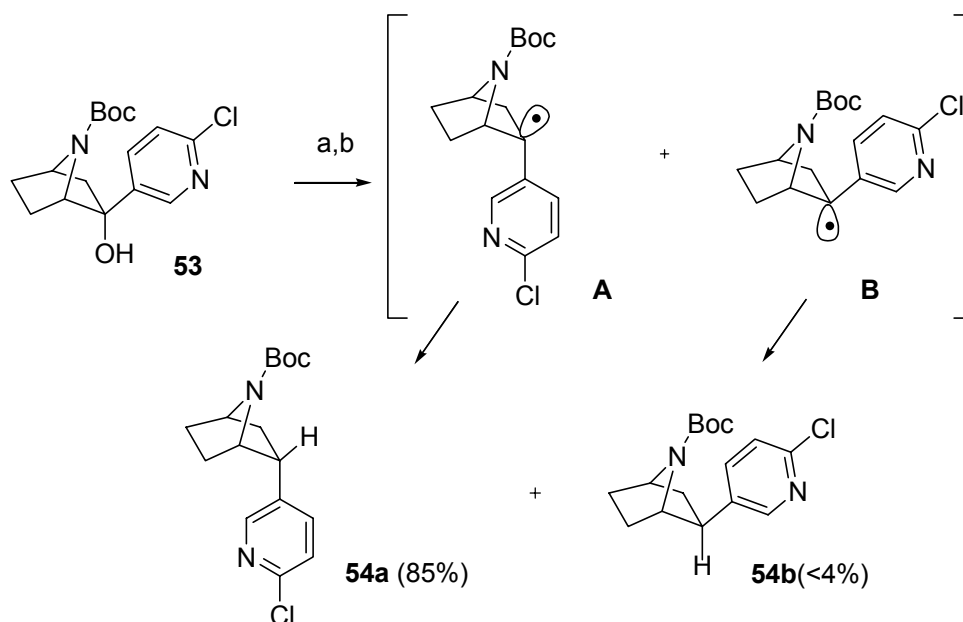
b: ClC(O)COOMe, -70°C-rt. 90%; c: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie, 71%;

b': ClC(S)OPh, -70°C-rt. 97%; c': Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie, 84%;

b'': ClC(S)OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, -70°C-rt. 64%; c'': Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie, 71%.

W syntezie totalnej, epibatydyny (Schemat 41)<sup>80</sup> zastosowano metodę deoksygenacji alkoholu **53** przez ester metylo oksalilowy uzyskując produkt z inwersją konfiguracji *endo* **54a** z wydajnością 85% oraz małą ilość produktu *egzo* **54b** <4. W tym przypadku obserwuje się przyłączenie atomu wodoru od mniej zatłoczonej strony cząsteczki osłanianej przestrzennie (rodnik A). Podobne zjawisko występowało przy deoksygenacji 17-metylotestosteronu.

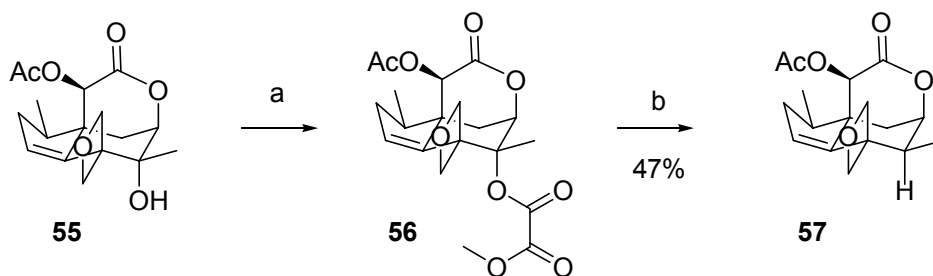
**Schemat 41.**



a: ClCOCO<sub>2</sub>Me, DMAP, MeCN, rt.; b: (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, 100 °C

Niwa i współautorzy<sup>81</sup> w trakcie badań nad pochodnymi neostatyny, seskwiterpenowej neurotoksyny zawierającej układ β-laktamu zbadali szereg skomplikowanych estrów metyloksalilowych (Schemat 42). W pewnych przypadkach usuwano jednocześnie dwie lub nawet trzy grupy hydroksylowe. Procedura polegała na przekształceniu odpowiednich alkoholi w szczawiany stosując chlorek metyloksalilowy w pirydynie w temperaturze pokojowej. Surowy produkt poddawano reakcji z wodorkiem tributylocyny w obecności AIBN. Otrzymywano produkty deoksygenacji z różnymi wydajnościami, w przedziale 13%-84%. Na schemacie 42 przedstawiłem przykład alkoholu **55** przekształcanego w ester metyloksalilowy **56**, a następnie produkt deoksygenacji **57**.

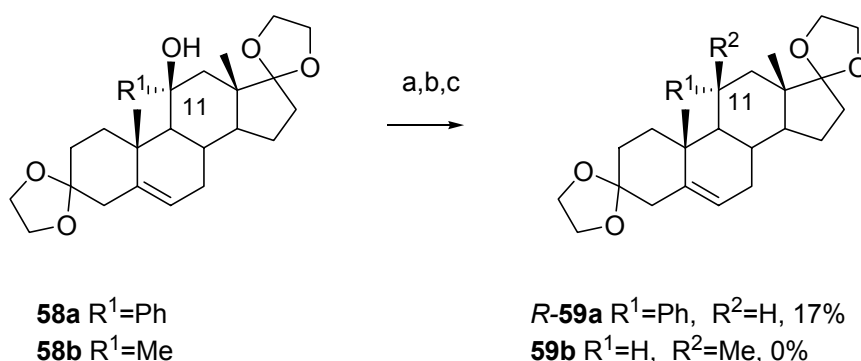
**Schemat 42.**



a: ClCOCO<sub>2</sub>Me, pirydyna, rt.; b: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhMe, wrzenie.

Stephan i współautorzy<sup>82</sup> opublikowali pracę, gdzie badano deoksygenację III-rzędowych alkoholi pochodnych pregnanu **58a-c** (Schemat 43 i 44), gdzie R<sup>1</sup> był grupą fenyłową, metylową lub allilową na steroidach. III-rzędowa grupa hydroksylowa znajduje się w pozycji C-11 i jest osłaniana przez znajdujące się w pozycjach 1,3-diaksjalne grupy metylowe. Estry metyloszczawianowe otrzymywano przez deprotonowanie alkoholi butylolitem (BuLi) w temperaturze -60°C, a następnie działano chlorkiem metylooksalilowy i powoli ogrzewano od -60°C do 0°C. Otrzymywano estry z wydajnościami prawie ilościowymi. Redukcję szczawianu otrzymanego z alkoholu **58a** R<sup>1</sup>=Ph prowadziła do **59a** zaledwie z wydajnością 17%. Zaznaczyć należy, że otrzymano produkt z retencją konfiguracji. W przypadku, kiedy R<sup>1</sup>=Me **58b** nie otrzymano produktu deoksygenacji, a jedynie produkty eliminacji.

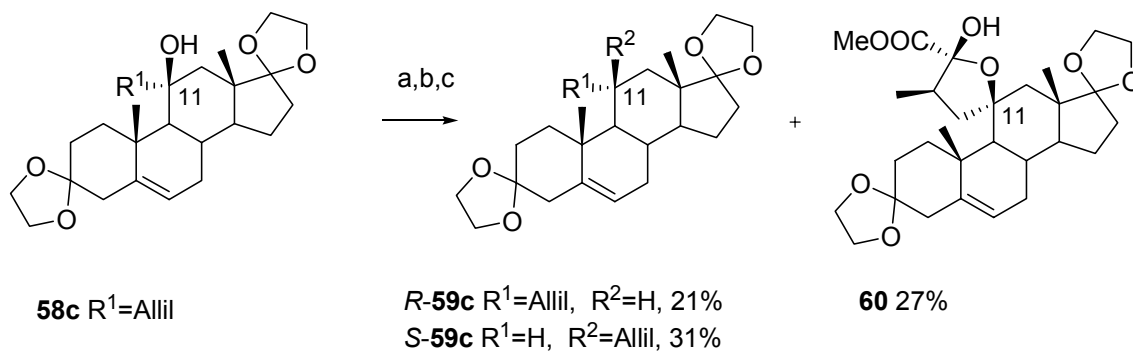
**Schemat 43.**



a: BuLi, THF, -60°C-rt.; b: ClOCO<sub>2</sub>Me; c: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, 80 °C

Dla pochodnej allilowej **58c**  $R^1 = \text{Allil}$  otrzymano dwa produkty *R*-**59c** z retencją konfiguracji i wydajnością 21% oraz *S*-**59c** z inwersją konfiguracji i wydajnością 31%. Oprócz tego wydzielono także produkt cyklizacji, któremu przypisano strukturę **60**. Należy zwrócić uwagę, że produkt zawiera zwykle nietrwałe ugrupowanie acetalowe.

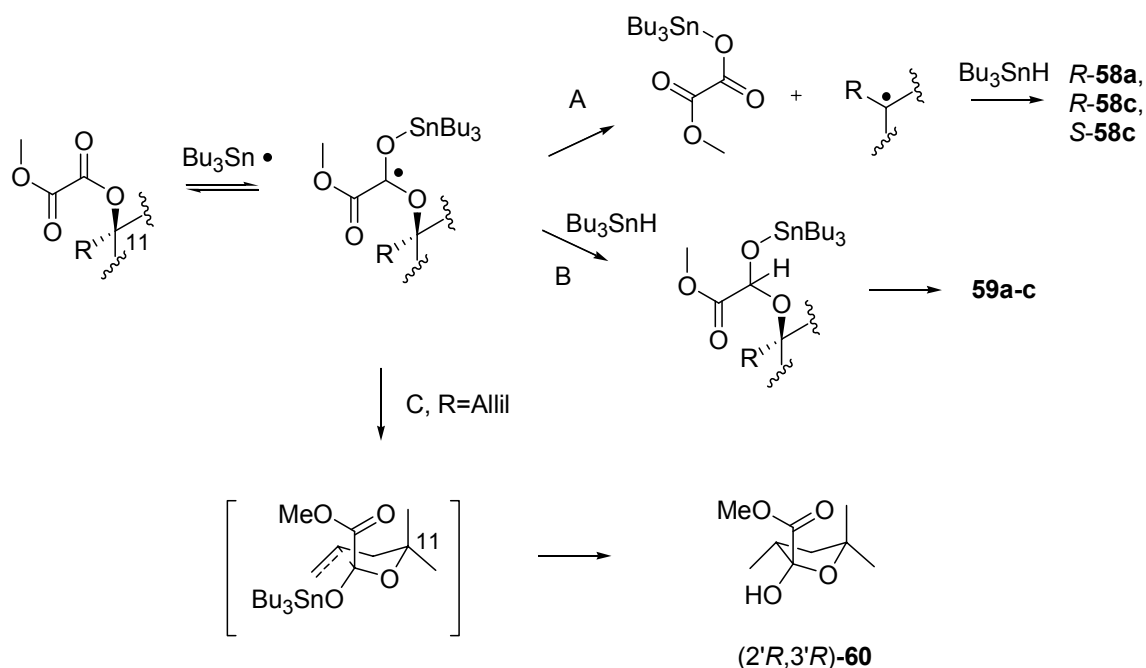
**Schemat 44.**



a: BuLi, THF,  $-60^\circ\text{C}$ -rt.; b:  $\text{ClOCO}_2\text{Me}$ ; c:  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , AIBN, Ph-Me,  $80^\circ\text{C}$

Rodnik tributylcynowy reaguje z estrem szczawianowym (Schemat 45). Powstały rodnik może fragmentować w dwu kierunkach dając produkt deoksygenacji (droga A) lub zregenerowany alkohol (droga B). W przypadku związku gdzie  $R = \text{allil}$ , możliwa jest także trzecia droga C w wyniku, której powstaje produkt cyklizacji **60**.

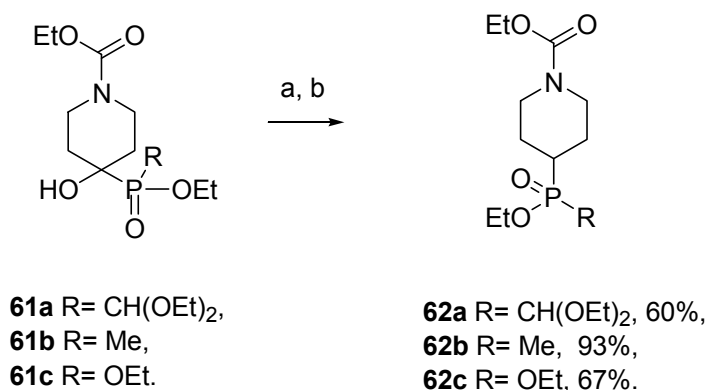
**Schemat 45. Mechanizm reakcji proponowany przez autorów.**



Reakcja, która znalazła zastosowanie do usuwania grupy hydroksylowej w pozycji  $\alpha$  do przestrzennie wymagającej grupy fosfinianowej lub fosfoninowej opisałem na schemacie 46. Jako konkurencyjna metoda uzyskiwania estrów kwasów fosforowych reakcji Michaelisa-Arbuzova. Podobnie jak w większości innych przypadków tak i w tym reakcja Bartona-McCombie z zastosowaniem tionowęglanów nie mogła być zastosowana ze względu na zatłoczenie steryczne grupy hydroksylowej. Kehler i współautorzy<sup>83</sup> poddawali alkohole **61a-c** reakcji z chlorkiem metylooksalilowym w obecności DMAP w acetonitrylu w temperaturze  $0^\circ\text{C}$ . Następnie bez oczyszczania działali wodorkiem tributyllocyny i AIBN w toluenie w temperaturze  $90^\circ\text{C}$ . Produkty deoksygenacji **62a-d** wydzielano kolejno z wydajnościami 60%, 93% i 67% (Schemat 46).



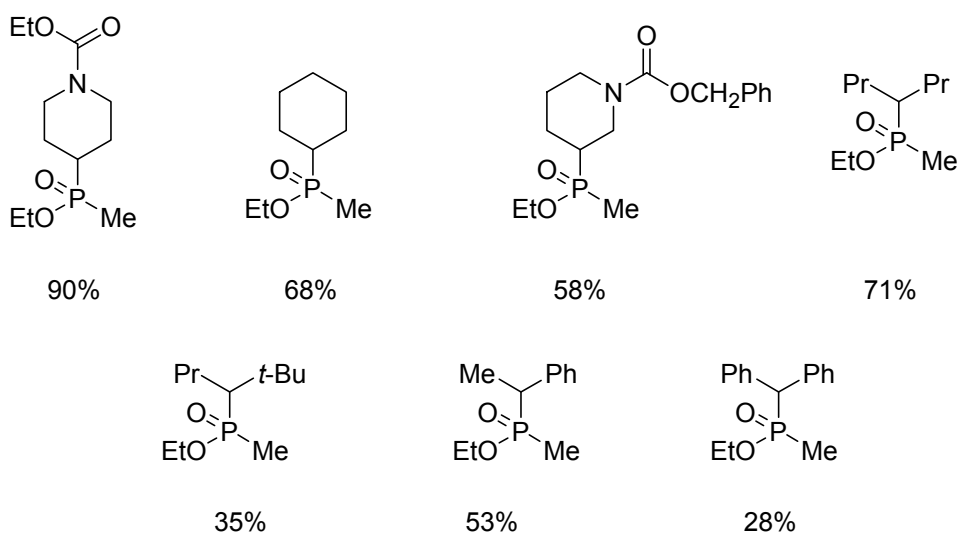
**Schemat 46.**



a: ClOCO<sub>2</sub>Me, DMAP, MeCN, 0 °C; b: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, 90 °C.

W kolejnej publikacji z tego samego zespołu <sup>84</sup>Hansen i Kehler zajęli się metodologią deoksygenacji. Na Rys. 6 zestawilem produkty deoksygenacji oraz wydajności reakcji po dwóch etapach. Jak wynika z porównania dla tego typu związków metoda deoksygenacji poprzez estry metylooksalilowe bardzo dobrze funkcjonuje, chociaż uzyskiwano także umiarkowane wydajności reakcji.

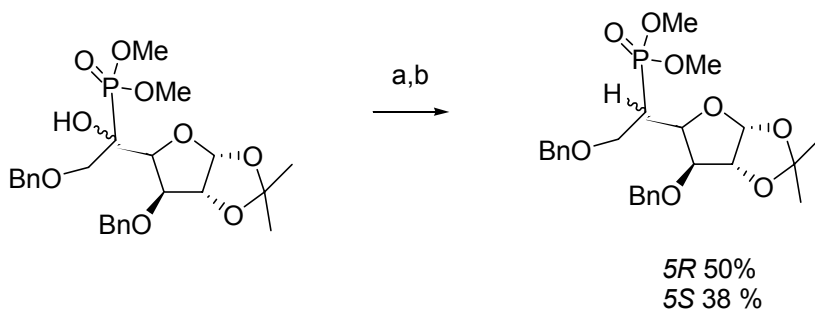
**Rys. 6. Produkty reakcji deoksygenacji  $\alpha$ -hydroksyfosforanów i wydajności.**



W dziedzinie sacharydów podobnymi związkami zajmowali się także Hanaya i współautorzy<sup>85</sup> uzyskując bardzo dobre wyniki. Zastosowali oni metodę deoksygenacji 5-hydroksy-5-fosfinyloheksafuranoz ( $\alpha$ -hydroksyfosforanów) i badali stereoselektyw-

ność tej reakcji. Jeden przykład zilustrowałem na schemacie 47. Należy dodać, że substraty także były mieszaniną epimerów w różnych proporcjach, oraz w żadnym przypadku reakcja nie przebiegała selektywnie z utworzeniem tylko jednego epimeru.

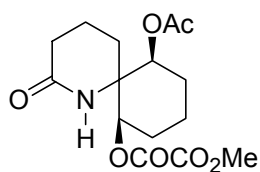
**Schemat 47.**



a: MeOCO<sub>2</sub>Cl, DMAP, MeCN, 0 °C b: (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, 80 °C

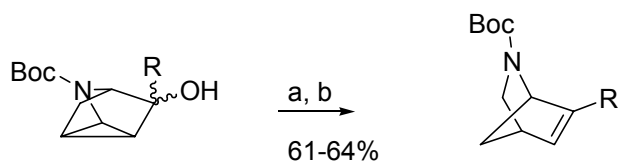
Odnotowano również niepowodzenia metody Dolana i MacMillana. W pracy Luzzio i Fitcha<sup>86</sup> poddawano reakcji rodnikowej związek przedstawiony na Rys. 7. Nie uzyskano właściwego produktu deoksygenacji, lecz odzyskiwano substrat. Deoksygenację przeprowadzono skutecznie przez ester fenoksytiomrówkowy i redukcję rodnikową wodorkiem tributyllocyny i AIBN w toluenie.

**Rys. 7.**



Z innych publikacji na uwagę zasługuje także praca Hodgsona i współautorów.<sup>87</sup> Próba deoksygenacji III-rzędowych alkoholi, jak przedstawiłem na schemacie 48, nie prowadziła do pożądanego produktu, lecz do produktu przegrupowania i eliminacji. Podobne zjawisko obserwowali autorzy dla metyloksantogenianów prowadząc reakcję rodnikową w identycznych warunkach.

### Schemat 48.

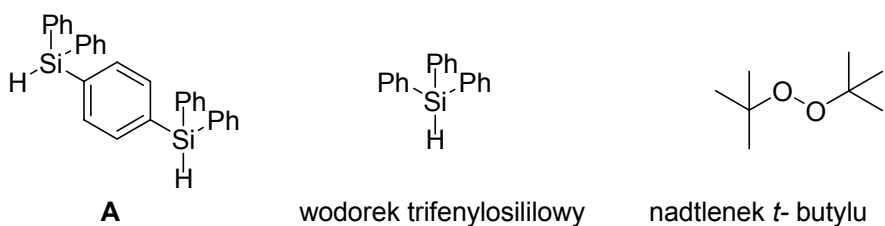


R = Bu, Ph, 6-MeO-pirydino-3-yl, 6-Cl-pirydino-3-yl,

a: ClOCO<sub>2</sub>Me, DMAP, MeCN, 25 °C; b: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, 100 °C

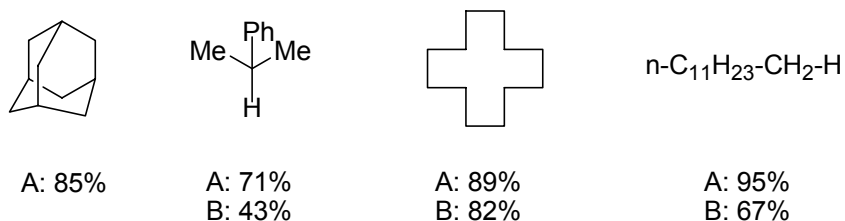
Sano, Migita i współautorzy<sup>88-89</sup> opisali deoksygenację poprzez estry kwasów karboksylowych. Estry poddawali reakcji z wodorkiem trifenylosilanu lub wodorkiem krzemu **A** przedstawionym na Rys. 8. Jako źródło atomów wodoru i nadtlaniem *tert*-butylu jako inicjator wolnych rodników.

### Rys. 8.



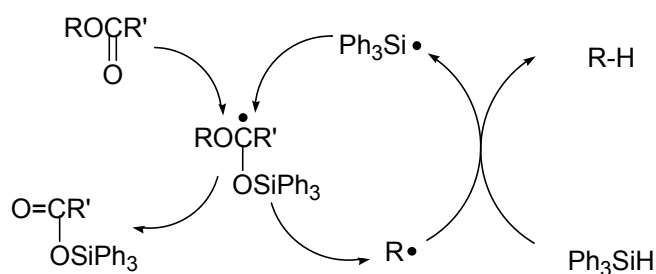
Dimer **A** otrzymano w reakcji difenylchlorosilanu z *p*-dibromobenzenem w obecności metalicznego magnezu. Zastosowanie związku **A** w reakcji deoksygenacji dawało najlepsze wyniki reakcji. W pracy tej badano również inne grupy rodnikofilowe (fenoksyłowe, *t*-butoksyłowe, *i*-propoksyłowe, i *n*-butoksyłowe). Najlepsze wyniki uzyskano stosując acetylo pochodną badanych alkoholi. Na Rys. 9 przedstawiam reprezentatywne produkty deoksygenacji w warunkach opracowanych przez badaczy (metoda A, z użyciem dimeru **A**, metoda B z użyciem wodorku trifenylosililowego).

**Rys. 9.**



Przebadano również deoksygenację jednego alkoholu I-rzędowego. Otrzymano produkt z bardzo dobrymi wydajnościami. Na schemacie 48 przedstawiłem mechanizm reakcji deoksygenacji zaproponowany przez autorów powyższej pracy.

**Schemat 48.**



## 2.2. Podsumowanie

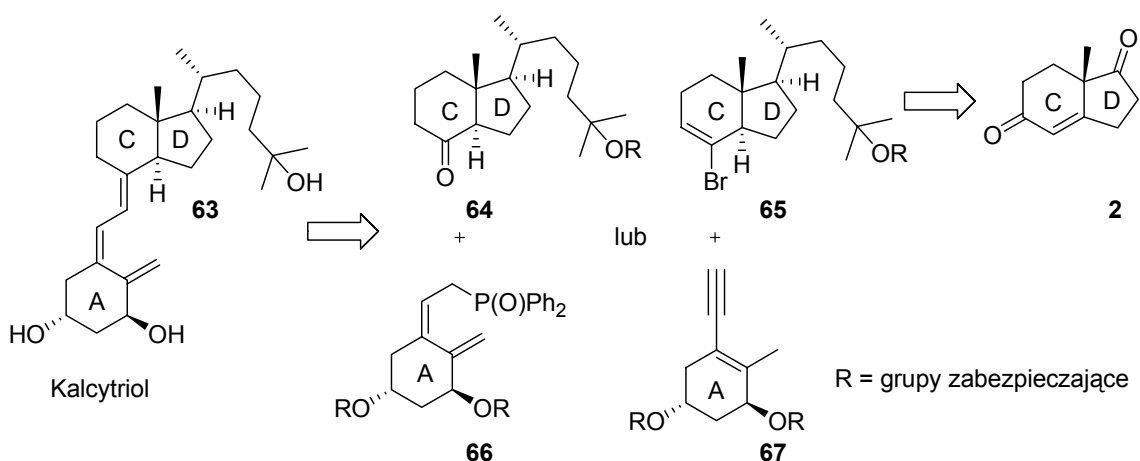
Alkohole III-rzędowe, szczególnie zatłoczone, gdzie występuje trudność z wprowadzeniem grupy tionowęglanowej można przekształcić w odpowiednie estry metyloksalilowe i zredukować rodnikowo w warunkach Bartona-McCombie. Wydajności reakcji są zazwyczaj umiarkowane i nie przekraczają 50%. W przypadku alkoholi II-rzędowych i innych, kiedy można wprowadzić tionowęglan metoda ta daje poza wyjątkami gorsze wyniki.

### 3. Badania własne

#### 3.1. Wstęp

Najbardziej dogodnym podejściem do syntezy analogów witaminy D jest synteza totalna (Schemat 49), która wymaga przygotowania bloków budulcowych zawierających układ pierścieni C/D z łańcuchem bocznym takich jak **64** i **65** („północne”) oraz komplementarnych części zawierających pierścień A **66** i **67** („południowe”). Odpowiednie fragmenty łączone są na zasadzie reakcji sprzęgania Wittiga lub Mizoroki-Hecka.

**Schemat 49. Analiza retrosynteniczna syntezy totalnej kalcytriolu.**



Odpowiednie bloki budulcowe północne można otrzymać z handlowego optycznie czystego dienu Hajosa-Parrisha **2**.<sup>2,12</sup> Jednakże bezpośrednia hydrogenacja związku **2** lub **4** prowadzi w przewadze do izomeru o *cis* złączeniu pierścieni C i D, (Schemat 2, str. 3) a przeniesienie podstawnika tlenowego od C-5 do C-4 nie jest prostą transformacją. Stereochemia redukcji podwójnego wiązania w C-3a-C-4 w niektórych podobnych układach była dokładnie badana.<sup>90</sup>

Dotąd opracowano kilka metod konstrukcji *trans*-hydrindanu w oparciu o redukcje pochodnych odpowiednich indanu,<sup>13,91-92</sup> lub "przeniesienia chiralności".<sup>17,93-94</sup> W ramach pracy nad synteza bloków budulcowych witaminy D, zawierające układ pierścieni C/D-łańcuch boczny uznałem za interesujące zastosowanie nowszych metod

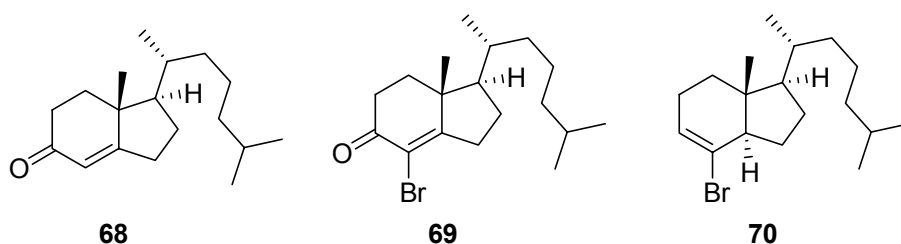
"przeniesienia chiralności" do wygenerowania konfiguracji  $\alpha$  na atomie C-3a. Badania te obejmowały następujące zagadnienia:

1. Diastereoselektywną syntezę bromków winylowych pochodnych *trans*-hydrindanu na drodze fragmentacji kwasów allilosulfinowych z 1,3-przeniesieniem chiralności.
2. Diastereoselektywną syntezę alchoholi pochodnych *trans*-hydrindanu na drodze otwarcia epoksydu i selektywnego usunięcia jednej grupy hydroksylowej.
3. Rodnikową deoksygenację alkoholi trzeciorzędowych przez estry metylo oksalilowe
4. Dobudowę łańcucha steroidowego do układu pierścieni C/D.

### 3.2. Diastereoselektywna synteza bromków winylowych pochodnych *trans*-hydrindanu na drodze fragmentacji kwasów allilosulfinowych z 1,3-przeniesieniem chiralności.

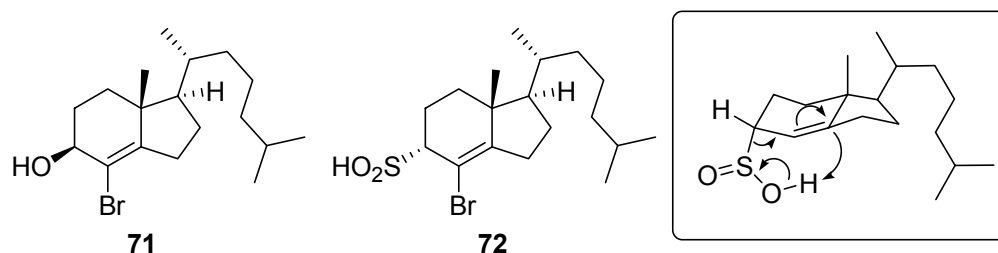
Celem mojej pracy było zsyntezowanie bloków północnych budulcowych witaminy D obejmujących układ pierścieni C/D-łańcuch boczny np. **70** (Rys. 10). Jako potencjalny prekursor bromku winylowego **70** rozważałem  $\alpha$ -bromo- $\alpha,\beta$ -nienasycony keton **69**, który można otrzymać ze znanego i łatwo osiągalnego enonu **68**.<sup>24,95</sup>

Rys. 10.



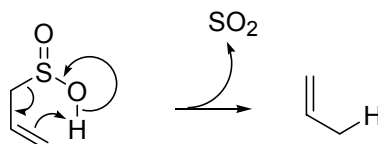
Zakładałem, że keton **69** ulegnie stereoselektywnej redukcji do alkoholu allilowego **71** (Rys. 11). Przewidywałem, że ten bromo alkohol allilowy uda się przeprowadzić w kwas sulfinowy **72**, a ten z kolei ulegnie stereokontrolowanemu przegrupowaniu z przyłączeniem protonu w pozycję zwornikową, jak to zaznaczyłem na Rys. 11.

Rys. 11.



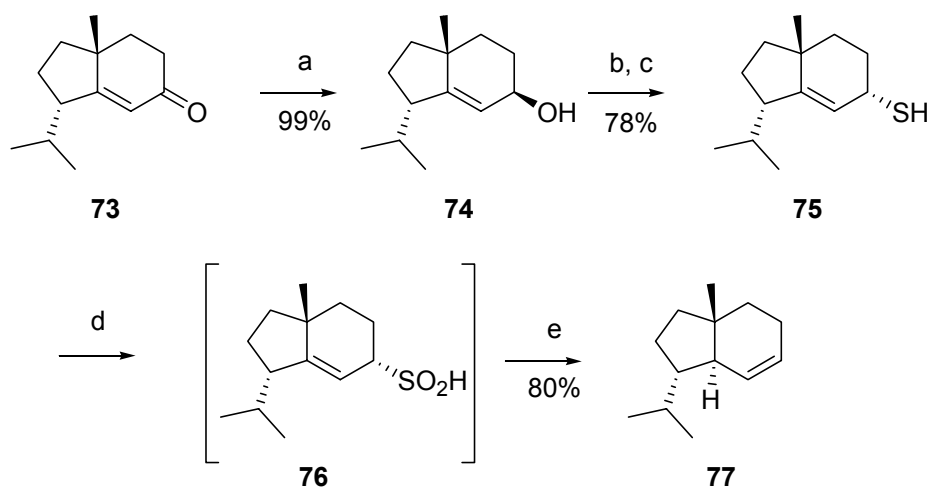
Zjawisko fragmentacji kwasów allilosulfonowych zostało zaobserwowane przez Rogica i współautorów<sup>96</sup> oraz Mocka i współautorów<sup>97</sup> w najprostszym przypadku ilustruje je Schemat 50.

Schemat 50.



Wiadomości na temat zastosowania przegrupowania kwasów allilosulfonowych do diastereoselektywnych transformacji są skąpe. Fragmentację takich kwasów z transpozycją wiązania etylenowego zastosowali do „przeniesienia chiralności” Corey i Engler<sup>17</sup> (Schemat 51) oraz S. Julia i współpracownicy.<sup>18</sup> Przegrupowanie to jednak nigdy nie było stosowane, według mojej wiedzy, dla pochodnych z układem bromku winylu. Ze względu na znaczenie dla mojej pracy krótko omówię syntezę Corey’ a i Englera (Schemat 51). Autorzy poddali enon **73** redukcji LiAlH<sub>4</sub> w temperaturze -20°C uzyskując alkohol allilowy **74**. Reakcja alkoholu **74** w warunkach Mitsunobu z kwasem tiooctowym i następcza redukcja LiAlH<sub>4</sub> doprowadziła do tiolu **75**. W wyniku utleniania tiolu **75** dwoma równoważnikami *m*-CPBA w DCM w temp -90°C, tworzył się kwas sulfonowy **76**, którego jednak nie wydzielano. W -90°C odsączono kwas *m*-chlorobenzoesowy, a przesącz ogrzano do temperatury 40-50°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano olefinę **77** z wydajnością 80% ze związku **75** (o czystości > 90%).

**Schemat 51.**



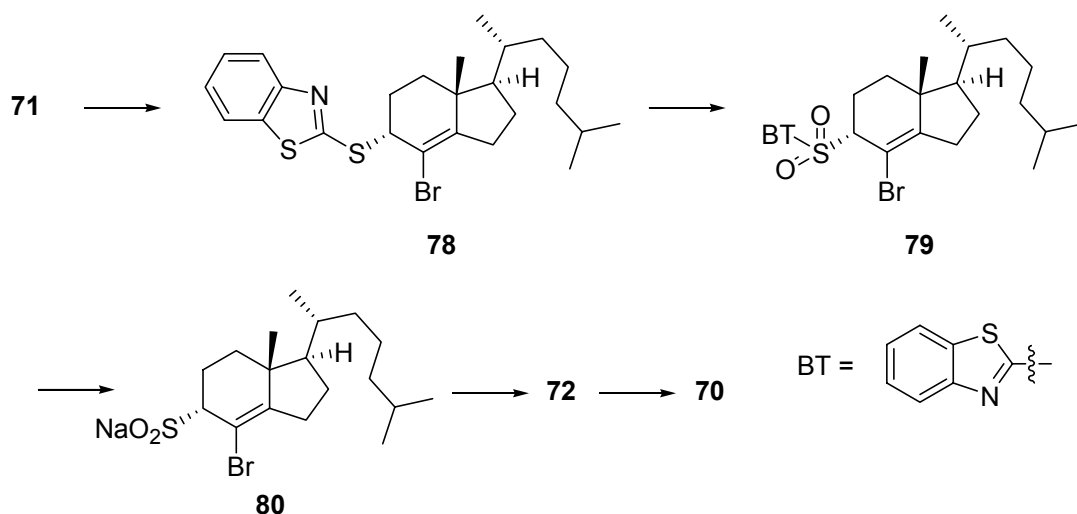
a:  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ; b:  $\text{MeCOSH}$ ,  $\text{DEAD}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; c:  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $23\text{ }^\circ\text{C}$ ;  
d: *m*-CPBA 2 eq,  $\text{DCM}$ ,  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ ; e: ogrzanie  $40\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Można przypuszczać, że etap utlenianie tiolu w temperaturze  $-90\text{ }^\circ\text{C}$  i późniejsze oddzielenie kwasu *m*-chlorobenzoesowego sprawia poważne trudności techniczne zwłaszcza w pracy z małymi ilościami substratu ( $0.1\text{ mmola}$ ). Rzeczywiście w dalszej części mojej pracy wykonałem utlenianie tiolu w zasadzie według zaleceń tego komunikatu Corey'a i Englera, oczekiwany związek otrzymywałem jedynie w ilościach śladowych. Pragnę zaznaczyć, że uwaga ta dotyczy jedynie doświadczeń wstępnych, a pogłębionych badań nad tą metodą nie prowadziłem.

Moje plany zastosowania przegrupowania kwasów allilosulfinowych obejmowały następujące etapy, które zreferuję posługując się przykładem bromo alkoholu **71** (Schemat 52). Alkohol ten zamierzałem przeprowadzić w kwas sulfinowy **72** za pośrednictwem siarczku benzotiazolowego **78** i sulfonu **79**. W następnym etapie redukcja benzotiazolowej pochodnej **79** w łagodnych warunkach opisanych przez Ueno i współpracowników<sup>98</sup> doprowadzi do kwasu sulfinowego, a ściślej do jego soli **80**. Wymiana sól-kwas prowadząca do kwasu sulfinowego zajdzie w wyniku protonowania silniejszym kwasem. Sądziłem, że podstawienie bromo alkoholu allilowego benzotiazolem ze względu na jego dużą objętość przestrzenną będzie stereoselektywne, aczkolwiek nie znalazłem w literaturze bezpośredniej analogii, którą mógłbym zastosować.



Schemat 52.



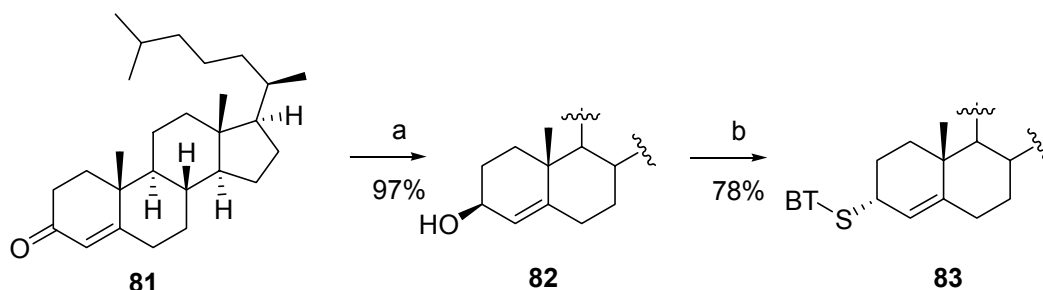
Istnieje szereg metod utleniania atomu siarki w pochodnych benzotiazolowych, które umożliwią zrealizować zaplanowane przejścia. Uważałem, że zastosowanie tych metod pozwoli uzyskać w łagodnych warunkach kwas sulfinowy nawet w przypadku labilnego, i przestrzennie zatłoczonego bromku winylu. Realizując naszkicowane przejścia (Schemat 52) zacząłem od badań modelowych, które prowadziłem na tańszych i łatwiejszych do analizy pochodnych cholesterolu. Badania te obejmowały również fragmentacje kwasów allilosulfinowych nie zawierających atomu bromu.

### 3.2.1. Badania na układzie cholestanu (bez atomu bromu w pozycji 4).

Cholest-4-en-3-on **81** poddałem redukcji w warunkach Luche'a<sup>10</sup>  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$  w mieszaninie metanolu i THF otrzymując selektywnie  $\beta$ -alkohol allilowy **82**. Reakcję Mitsunobu<sup>99-100</sup> wykonałem w klasycznych warunkach (DEAD/ $\text{Ph}_3\text{P}$ ) z 1,3-benzotiazol-2-tiolem (BT-SH) i otrzymując siarczek **83** z wydajnością 78%. Związek otrzymałem w postaci bezbarwnego krystalicznego osadu o t.top. 170-171 °C. W widmie  $^1\text{H}$  NMR występowała grupa sygnałów aromatycznych odpowiadających ugrupowaniu benzotiazolu ( $\delta$  7.26-7.62, 7.72-7.79 i 7.83-7.91 ppm). Sygnał odpowiadający protonowi w pozycji C-4 miał kształt poszerzonego dubletu dubletów ( $\delta$  5.50 ppm), a sygnał odpowiadający protonowi w pozycji C-3 występował w postaci multipletu ( $\delta$  4.60-4.70 ppm). Pozostałe sygnały były charakterystyczne dla układu steroidowego i nie będę ich szczegółowo omawiał. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR ze

względu na dużą liczbę sygnałów nie było diagnostyczne. Czystość związku **83** potwierdziłem analizą elementarną.

### Schemat 53.



a:  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ , MeOH, THF, 0 °C; b: BTSH, DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, 0 °C-rt.

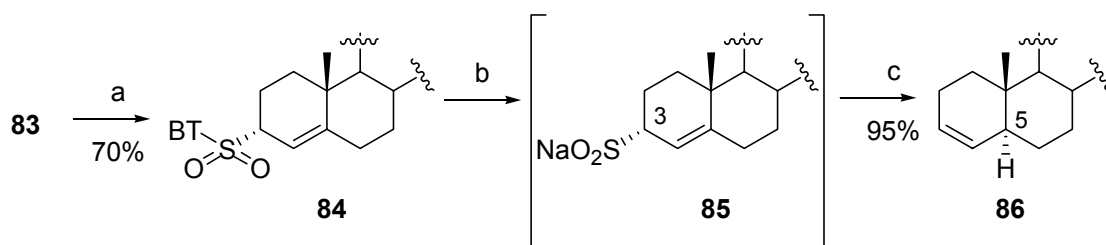
Reakcja utleniania siarczków do sulfonów jest szeroko stosowana i dobrze poznana, w której można stosować wiele utleniaczy. Wygodnym odczynnikiem jest *m*-CPBA handlowo dostępny i łatwy do stosowania w ilościach stechiometrycznych. W moim jednak przypadku trudność polegała na tym, że w siarczku allilowym oprócz utlenienia atomu siarki może nastąpić również utlenienie wiązania podwójnego. Po badaniach wstępnych m.in. z użyciem *m*-CPBA, najbardziej korzystny okazał się, utleniacz zalecany przez Blocka i współpracowników.<sup>101</sup> Utleniaczem tym jest nadmanganian potasu ( $\text{KMnO}_4$ ) z dodatkiem uwodnionego chlorku żelaza (III) ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) w acetonie. ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  pełni rolę katalizatora tworząc kompleks z siarczkiem,  $\text{R}_2\text{S} + \text{FeCl}_3 \rightarrow \text{R}_2\text{S}^+/\text{FeCl}_3^-$ ). Jako rozpuszczalnika użyłem keton etyloowo metylowy ze względu na słabą rozpuszczalność substratu w acetonie.

Po utlenieniu siarczku **83** otrzymałem sulfon **84** (Schemat 54), który częściowo ulegał rozkładowi przy próbie chromatografii na żelu krzemionkowym lub rekrytalizacji (aczkolwiek udało mi się wydzielić próbkę krystalicznego osadu do analizy elementarnej). W rutynowych doświadczeniach surowy produkt odmywałem heksanem od zanieczyszczeń. Wydajność utleniania wyniosła 70%.

Benzotiazolowy sulfon **84** poddałem redukcji borowodorkiem sodu ( $\text{NaBH}_4$ ) w mieszaninie EtOH i THF, według metody Ueno i współpracowników.<sup>98</sup> Nadmiar odczynnika rozłożyłem acetonem, rozpuszczalniki odparowałem uzyskując półkrystaliczną żółtawą masę zawierającą sól sodową kwasu sulfinowego **85**, benzotiazol (monitorując TLC) i pozostałości nieorganiczne. Po dalszych

eksperymentach stosowałem ten surowy produkt. Kiedy dodałem do tej mieszaniny rozcieńczony roztwór kwasu siarkowego obserwowałem burzliwe wydzielanie się gazu. Zgodnie z oczekiwanym przebiegiem reakcji, gazem tym był dwutlenek siarki, co potwierdził zapach, ale również mógł wydzielać się wodór z rozkładu pozostałości  $\text{NaBH}_4$ . Po zakończeniu reakcji wydzieliłem produkt steroidowy przez proste sączenie przez warstwę żelu krzemionkowego (eluent - pentan). Analiza spektralna uzyskanego produktu wykazała, że jest on mieszaniną  $5\alpha$ -cholest-3-enu **86** (Schemat 54) oraz związku, którego nie wydzielałem lecz uznałem za izomeryczny  $5\beta$ -cholest-3-en.

**Schemat 54.**



a:  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{EtCOMe}$ , rt; b:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{THF}$ , rt; c: kwas winowy,  $\text{DCM}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50-60^\circ\text{C}$ .

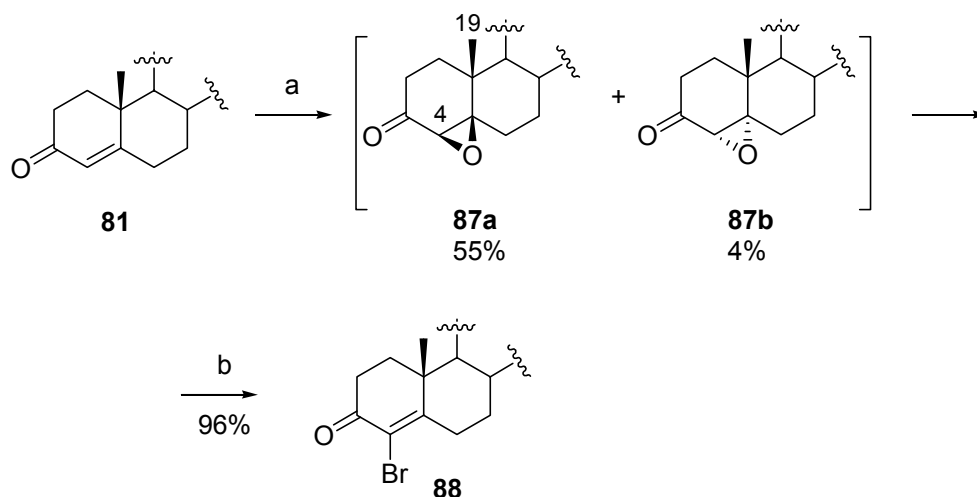
Założyłem, że fragmentacja kwasu allilosulfonowego generowanego z **85** przy użyciu mocnego kwasu mineralnego przebiega, co najmniej w części międzycząsteczkowo, to znaczy z niekontrolowanym przyłączeniem protonu w pozycji C-5. W dalszych badaniach poszukiwałem warunków, w których dominowałoby wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu.

Surowy produkt redukcji, jaki opisałem wyżej, zawieszałem w  $\text{DCM}$  i do intensywnie mieszanej zawiesiny wkraplałem roztwór badanego kwasu. Stwierdziłem, że najlepsze wyniki uzyskuje się wkraplając do zawiesiny w stanie wrzenia rozcieńczony wodny roztwór kwasu winowego. Szczegółowy przepis preparatywny podaję w części doświadczalnej. W zoptymalizowanych warunkach otrzymałem produkt z wydajnością 97%. Analiza GC tego produktu wykazała, że zawiera on 93%  $5\alpha$ -cholest-3-enu oraz dwa inne produkty, prawdopodobnie wspomniany już izomer  $5\beta$ -cholest-3-en oraz cholest-3,5-dien. Struktury produktów ubocznych nie udowodniłem, otrzymany produkt uznałem za wystarczająco czysty do celów preparatywnych.

### 3.2.2. Badania na układzie 4-bromocholest-4-en-3-onu.

Opisane w poprzednim podrozdziale badania wstępne na alkoholu allilowym **82** wykazały, że można uzyskać 5 $\alpha$ -cholest-3-en (układ *trans*-dekaliny) poprzez przegrupowanie termiczne kwasu allilosulfinowego. Przystąpiłem, zatem do syntezy i badań nad alkoholem bromoallilowym **89**. 4-Bromocholest-4-en-3-on **88** został opisany w literaturze<sup>102</sup> jako produkt bezpośredniego bromowania enonu **81** (Schemat 55, deklarowana wydajność 90%). Jednak w próbach powtórzenia przepisów literaturowych napotkałem na trudności. Bezpośrednie bromowanie **81** w „moich rękach” dawało produkt z wydajnością co najwyżej 40% i o niezadowalającej czystości (w porównaniu opisana literaturowo wydajność wynosi 90%).

**Schemat 55.**

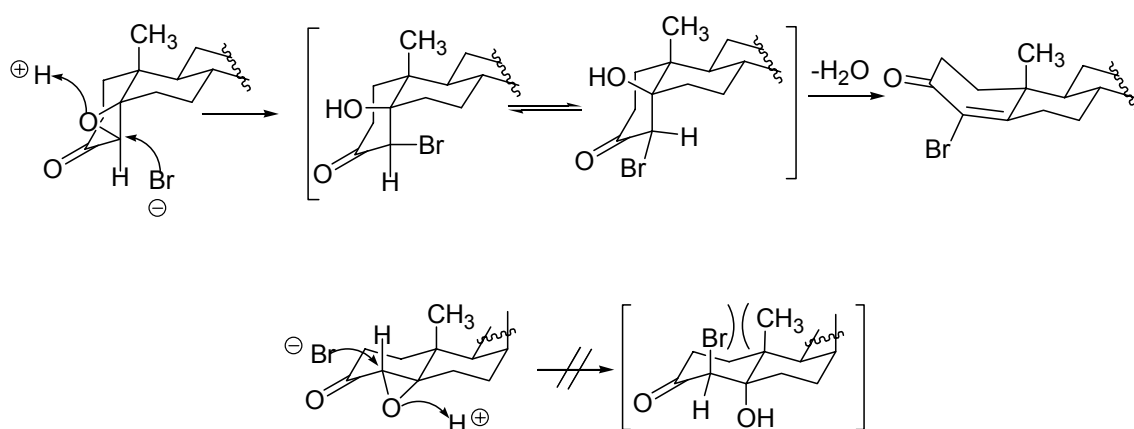


a: NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, 0°C; b: HBr, Me<sub>2</sub>CO, rt.

Po kilku próbach zastosowałem dwuetapową syntezę opartą na starszych przepisach literaturowych<sup>103-104</sup> (Schemat 55). Z cholest-4-en-3-onu otrzymałem najpierw oksiran w reakcji z 30% wodnym roztworem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w zasadowym środowisku. Obok głównego produktu **87a** o danych spektralnych zgodnych z opisanymi (wydajność 55%), otrzymałem także jego izomer z wydajnością 4%, któremu przypisałem strukturę izomerycznego oksiranu **87b**.<sup>105</sup> Epoksyd **87a** poddałem reakcji z wodnym roztworem HBr w acetonie i otrzymałem ilościowo czysty bromoketon **88** (nie wymagający

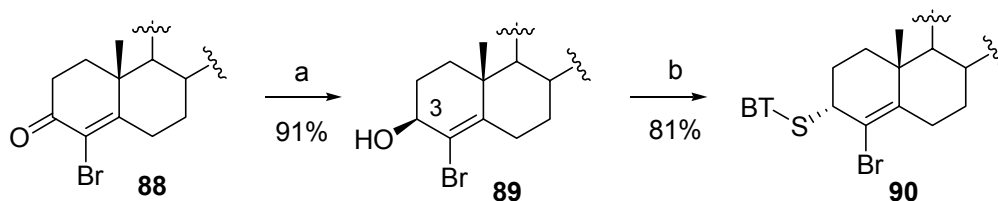
oczyszczania chromatograficznego). Należy odnotować, że 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -epoksyd **87b** nie ulega zmianie w tych warunkach. Można przypuszczać, że różnica w reaktywności  $\alpha$  i  $\beta$  epoksydów wynika z bezwiazaniowych oddziaływań atomu bromu w pozycji C-4 z angularną grupą metylową w C-19 (1,3-diaksjalne), jak to zaznaczyłem na schemacie 56. W dalszych doświadczeniach mieszaninę epoksydów bez oczyszczania poddawałem działaniu HBr, a bromoketon **88** oddzielałem chromatograficznie. W ten sposób w dwóch etapach z cholest-4-en-3-onu otrzymałem 4-bromocholest-4-en-3-on **88**.

**Schemat 56.**



Bromoketon **88** poddałem redukcji Luche'a otrzymując bromo alkohol allilowy **89** (Schemat 57) ze znakomitą wydajnością. Próby zastosowania reakcji Mitsunobu w wyżej już opisanych warunkach dla alkoholu allilowego **89** się nie powiodły. Nawet po długim czasie nie obserwowałem nawet śladów produktu (według TLC). Poszukując bardziej forsownych warunków reakcji zastąpiłem trifenylofosfinę bardziej aktywną tri(*n*-butylofosfiną). Ta nowa modyfikacja okazała się skuteczna. Otrzymałem siarczek **90** z wydajnością 81% (po chromatografii).

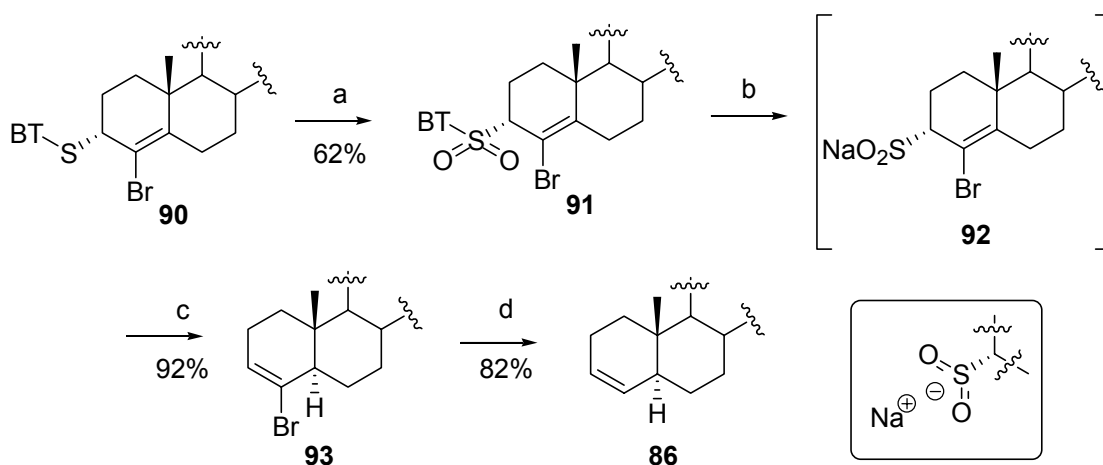
### Schemat 57.



a:  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ , MeOH, THF, 0 °C; b: BTSH, DIAD,  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ , THF, 0°C-rt.

Dalsze transformacje siarczku **90** nie sprawiały większych trudności przy zastosowaniu wcześniej opracowanej przeze mnie metodyki (Schemat 58). Sulfon **91** otrzymałem stosując, jako utleniacz  $\text{KMnO}_4/\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Zaznaczam też, że nietrwałość związku **91** nie pozwoliła chromatografować mieszaniny poreakcyjnej. Zastosowałem odmycie zanieczyszczeń heksanem i otrzymałem sulfon **91** z wydajnością 62%. Związek **91** poddałem redukcji borowodorkiem sodu w mieszaninie EtOH i THF. Mieszaninę poreakcyjną po odparowaniu rozpuszczalników zawieszałem w DCM i traktowałem wodnym roztworem kwasu winowego. W wyniku termicznej fragmentacji kwasu allilosulfinowego otrzymałem 4-bromo-5- $\alpha$ -cholest-3-en **93** z wydajnością 92% i czystości 95% (wg. GC). Podobnie jak poprzednio, w surowym produkcie obecne były dwa inne związki, prawdopodobnie 4-bromo-5- $\beta$ -cholest-3-en i 4-bromocholest-3,5-dien. Dla potwierdzenia struktury bromek **93** poddałem redukcji sodem we wrzącym etanolu i uzyskałem dobrze znany 5- $\alpha$ -cholest-3-en **86**.

**Schemat 58.**

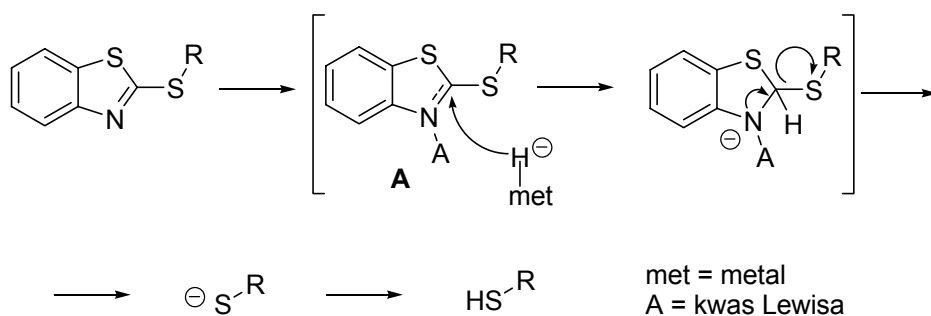


a:  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ , EtCOMe, rt; b:  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, THF, rt; c: kwas winowy, DCM,  $\text{H}_2\text{O}$ , 50-60°C; d: Na, EtOH, wrzenie.

Z opisanych wyżej modelowych badaniach wynika, że użycie benzotiazolowej pochodnej pozwala na wytworzenie bromo allilowego kwasu sulfinowego (odpowiadającej soli 92) w łagodnych warunkach. Dla pełnego obrazu przemian kwasów allilosulfinowych postanowiłem zbadać bezpośrednie utlenianie tioli za pomocą *m*-CPBA do kwasów sulfinowych.<sup>17,106</sup> Ten cykl doświadczeń opisuję w dalszej części pracy. Mimo, że zamierzałem dokonać pozornie niewielkiego odstępstwa na drodze syntezy, musiałem opracować metodę wytwarzania tioli z siarczków benzotiazolowych. W literaturze znalazłem dwie prace dotyczące syntezy tioli z benzotiazolowych siarczków. Ueno i współpracownicy<sup>107</sup> działali siarczanem dimetylu na benzotiazolowy siarczek (czwartorzędowanie atomu azotu), a następnie hydrazyną uzyskując odpowiedni tiol z wydajnością 82%. Katritzky i współautorzy<sup>108</sup> działając na pochodną benzotiazolową nadmiarem butylolitu (2 lub 3 równoważniki) otrzymywali bezpośrednio odpowiedni merkaptan bez czwartorzędowania atomu azotu.

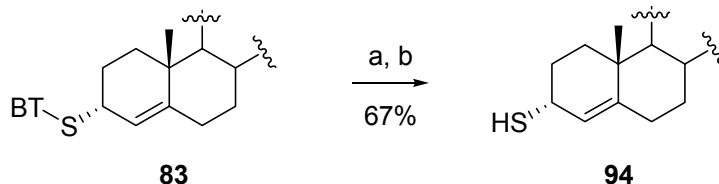
Ze względu na obecność atomu bromu w związku przejściowym mojej syntezy zastosowanie opisanych metod wydawało się wątpliwe. Postanowiłem poszukać metod alternatywnych z założeniem, że benzotiazolowy atom azotu poddam odpowiedniej „aktywacji” kwasem Lewisa, a następnie zredukuję wiązanie podwójne C=N, co doprowadzi do odłączenia „zabezpieczającej” grupy benzotiazolowej (Schemat 59). Oczywiście, etap redukcji mógł obejmować również wiązanie C-S w pierścieniu tiazolowym w pośrednim produkcie A.

### Schemat 59.



Dalsze próby przeprowadziłem najpierw z siarczkiem **83**. W pierwszych doświadczeniach chciałem zastosować boran z odpowiednim ligandem, jako odczynnik pełniący obydwie funkcje (kompleksowania i redukcji). Po kilku próbach okazało się, że najlepsze wyniki uzyskałem dodając kolejno do siarczku **83** w suchym THF kompleks  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , a następnie,  $\text{LiAlH}_4$ , cały czas utrzymując temperaturę  $-15^\circ\text{C}$  (Schemat 60)

### Schemat 60.



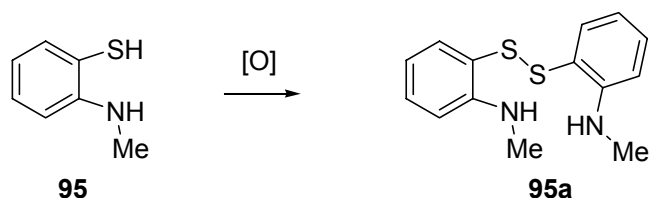
a:  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF,  $-15^\circ\text{C}$ ; b:  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $-15^\circ\text{C}$ .

Tiol **94** wydzieliłem z wydajnością 67% chromatografując surową mieszaninę na żelu krzemionkowym używając eteru naftowego, jako eluentu. Nie uzyskałem innych produktów reakcji. W celu wydzielenia bardziej polarnych produktów kolumnę wymyłem octanem etylu, a uzyskany produkt oczyściłem stosując chromatografię preparatywną cienkowarstwową. Otrzymałem czysty związek (żółty olej). Na podstawie  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR i MS uznałem, że jest to disiarczek **95a**. Opisu tego związku nie znalazłem w literaturze. Natomiast odpowiedni siarczek **95** został opisany przez Ugiego i współautorów.<sup>109</sup> Założyłem, że to właśnie 2-(metyloamino)tiofenol **95**. jest bezpośrednim produktem redukcji benzotiazolowego siarczku **83**, a utlenienie do



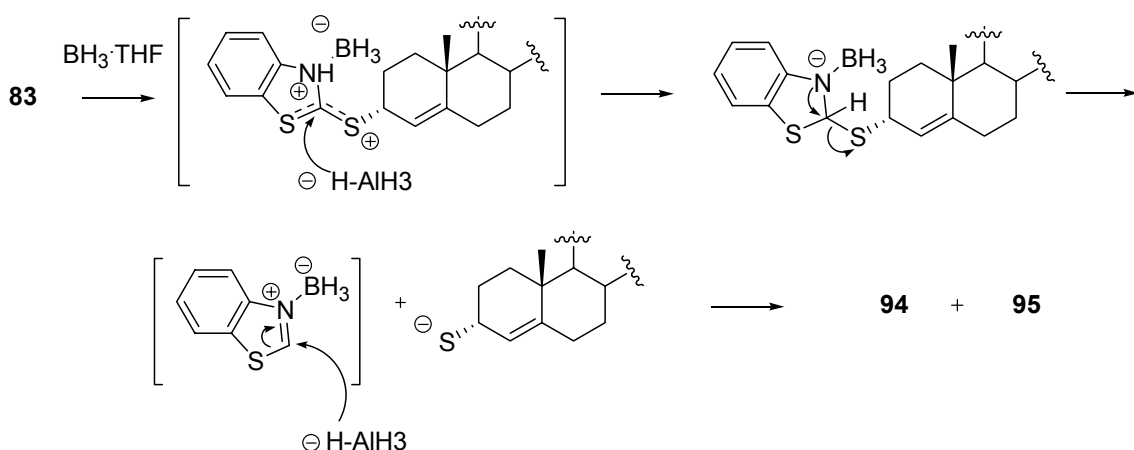
disiarczku nastąpiło w trakcie przeróbki mieszaniny poreakcyjnej lub podczas chromatografii (Schemat 61).

**Schemat 61.**



Należy podkreślić, że badany przeze mnie siarczek benzenotiazolowy **83** nie ulegał reakcji z  $\text{LiAlH}_4$  w temperaturze pokojowej. Natomiast redukcja z  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  w temperaturze pokojowej nie dawała zadowalających wyników, aczkolwiek tworzył się pożądaný produkt. Sądzę, że ustalała się równowaga pomiędzy kompleksem benztiazolu z boranem i wolnym siarczkiem. Przy użyciu samego  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  wydajność właściwego produktu reakcji w znacznym stopniu zależała, od jakości odczynnika, a wyniki nie były powtarzalne. Przypuszczalny mechanizm redukcji benztiazolowego siarczku **83** przy użyciu  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  -  $\text{LiAlH}_4$  przedstawiłem na schemacie 62.

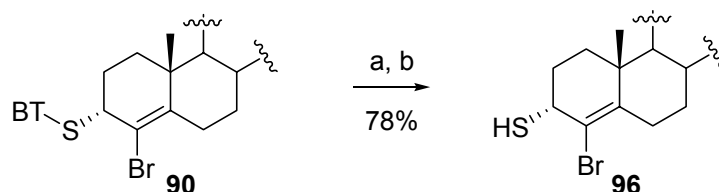
**Schemat 62.**



Opisaną wyżej metodykę z powodzeniem zastosowałem również do siarczku **90** (Schemat 63), otrzymując produkt **96** nawet z lepszą wydajnością 78%. Wyprzedzając

doświadczenia opisane w dalszej części pracy reakcję tę zastosowałem jeszcze dla dwóch siarczków hydrindanowych **103** str. 63 i **115** str. 67. Stwierdziłem także, że z mentolu można otrzymać tiomentol z zadowalającymi wydajnościami.

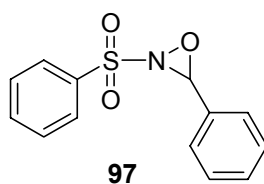
### Schemat 63.



a:  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF,  $-15^\circ\text{C}$ ; b:  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $-15^\circ\text{C}$ .

Po otrzymaniu merkaptanów **94** i **96** przystąpiłem do badań nad reakcją ich utleniania do odpowiednich kwasów sulfinowych. Tak jak poprzednio badania rozpocząłem od tiolu **94**. Wiele prób odtworzenia metody stosowanej przez Corey'a i Englera nie doprowadziło do uzyskania produktów w preparatywnych ilościach. Przy dodawaniu roztworu *m*-CPBA do roztworu tiolu **94** w DCM w temperaturze  $-90^\circ\text{C}$  tworzyła się złożona mieszanina produktów. Analiza TLC surowej mieszaniny nie wykazywała obecności cholest-3-enu, który mógłby się tworzyć po fragmentacji kwasu sulfinowego. Wobec tych niepowodzeń postanowiłem zastosować do utleniania tioli oksazyrydynę Davisa.<sup>110</sup> Odczynnik ten jest łagodniejszy od nadkwasu i jego zastosowanie do utleniania merkaptanów zostało wielokrotnie opisane.<sup>111</sup> Wybrałem łatwo dostępną i bezpieczną w pracy *rac-trans*-3-fenyl-2-(fenylosulfonylo)oksazyrydynę **97**, przedstawioną na rysunku 12. Utleniacz ten otrzymałem według przepisu literaturowego.<sup>112</sup>

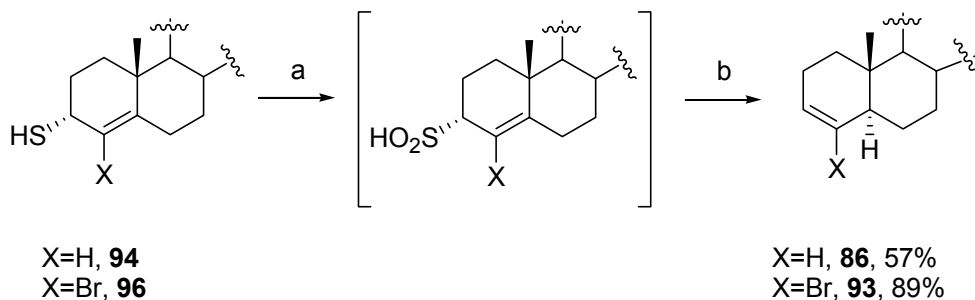
Rys. 12.



Oksazyrydyna Davisa

Najlepsze wyniki reakcji uzyskałem dodając tiol **94** lub **96** rozpuszczony w DCM do roztworu oksazyrydyny **97** (2.1 równoważnika) w DCM w temperaturze 0 °C. Następnie pozwalałem się reakcji ogrzać do temperatury pokojowej i odparowywałem rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem na łaźni o temperaturze (40-50 °C). W tych warunkach następowała fragmentacja odpowiedniego kwasu sulfinowego. Po chromatografii uzyskałem odpowiednio olefinę **86** z wydajnością 57% o czystości 92% wg GC oraz bromoolefinę **93** z wydajnością 89% o czystości >98% wg GC (Schemat 64). W przypadku związku **86** na chromatogramie GC obserwowałem tylko jeden produkt uboczny, przypuszczalnie dien (około 7%).

Schemat 64.

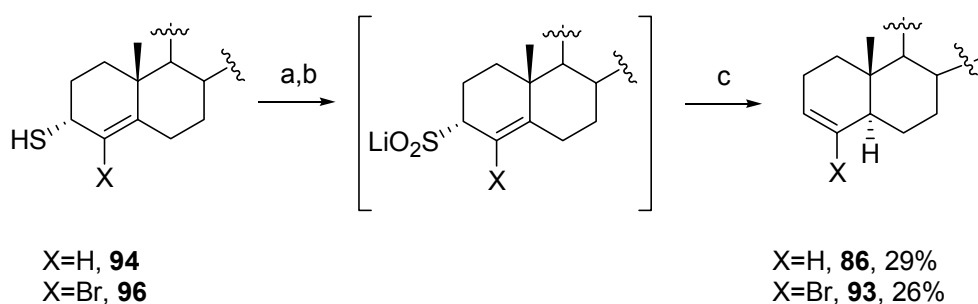


a: oksazyrydyna **97**, 2 eq, DCM, 0 °C; b: ogrzanie 50-60°C.

W czasie mojej pracy ukazała się publikacja autorów francuskich<sup>113</sup> dotycząca utleniania litowych pochodnych aromatycznych tioli do kwasów sulfinowych. Na aromatyczny merkaptan rozpuszczony w THF w temperaturze -78 °C działali oni eterowym roztworem MeLi. Następnie dodawali oksazyrydynę **97** w THF, po ogrzaniu do temperatury -40 °C następowało utlenienie i utworzenie odpowiedniej soli litowej kwasu sulfinowego. Publikacja ta wydała mi się ciekawa, ponieważ uprzednio

uzyskałem z NaBH<sub>4</sub> sole sodowe kwasów sulfinowych w postaci mieszaniny z produktami ubocznymi. Interesującym było otrzymanie czystej soli litowej i sprawdzenie metody generowania z tej soli wolnego kwasu, a następnie produktu jego fragmentacji. Zmodyfikowałem oryginalny przepis traktując siarczki **94** lub **96** roztworem BuLi w heksanie (1.1 równoważnika), a następnie oksazyrydyną **97** (2.1 równoważnika). Nie udało mi się jednak otrzymać czystej soli litowej na zasadzie partycji octan etylu-woda, prawdopodobnie rozpuszczalność soli w wodzie nie była wystarczająca. Traktując surowy produkt wodnym roztworem kwasu winowego otrzymałem odpowiednie olefiny **86** i **93** z wydajnościami kolejno 29% i 26%. Wydajności były niskie jednak uzyskane produkty charakteryzowały się wysoką czystością. (Schemat 65).

**Schemat 65.**



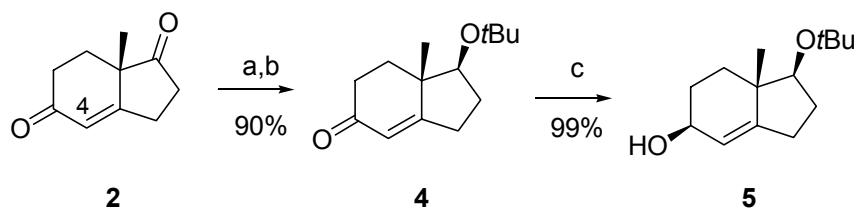
a: BuLi 1 eq, THF, -78°C; b: oksazyrydyna **97**, 2 eq, THF, -78°C;  
c: kwas winowy, DCM, H<sub>2</sub>O, ogrzanie 50-60°C.

### 3.2.3. Badania modelowe na układzie indanu bez atomu bromu w pozycji C-4.

Po opracowaniu metody przekształcenia  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów w pochodne winylowe lub bromo winylowe, z przemieszczeniem wiązania podwójnego C=C i stereoselektywnym dodaniem atomu wodoru przystąpiłem do pracy z pochodnymi ketonu Hajosa-Parrisha **2**. W pierwszej kolejności zbadałem fragmentację dla analogu pozbawionego atomu bromu w pozycji C-4. W celu otrzymania alkoholu allilowego **5** (Schemat 66), keton Hajosa-Parrisha poddałem redukcji borowodorkiem sodu w ilości (0.25 równoważnika) w bezwodnym EtOH, według przepisu literaturowego.<sup>9</sup> Następnie zabezpieczyłem grupę hydroksylową w postaci eteru *tert*-butylowego używając

izobutylenu i mieszaniny  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  i 100%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Reakcję prowadziłem w chlorku metylenu w zamkniętej ampulce. Te transformacje są również dobrze znane w literaturze.<sup>9</sup> Enon **4** poddałem redukcji Luche'a uzyskując ilościowo alkohol allilowy **5**. Związek ten został opisany tylko w postaci racemicznej.<sup>114</sup>

**Schemat 66.**

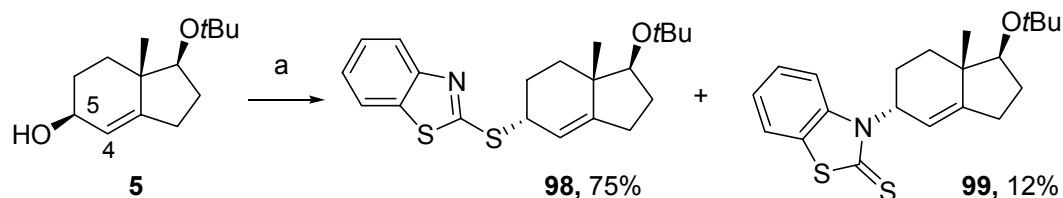


a:  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $-15^\circ\text{C}$ ; b: izobutylen,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , DCM,  $-78^\circ\text{C}$  - rt; c:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ .

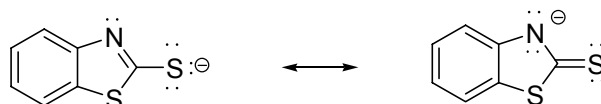
Alkohol allilowy **5** poddałem reakcji 2-tiobenzotiazolem w warunkach reakcji Mitsunobu ( $\text{DEAD}$ ,  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ ) (Schemat 67). Zaobserwowałem powstanie dwóch produktów reakcji o zbliżonym współczynniku  $R_f$ . Związki te rozdzieliłem stosując chromatografię kolumnową. Pierwszy z nich (bezbarwny olej) wykazywał właściwości spektralne zgodne z oczekiwanymi dla siarczku **98**. W widmie  $^1\text{H}$  NMR diagnostyczne znaczenie miały sygnały pochodzące od pierścienia aromatycznego ( $\delta$  7.24-7.93 ppm) oraz sygnały protonów przy C-4 ( $\delta$  5.51 ppm) i C-5 (4.70 ppm). Analiza elementarna potwierdziła skład siarczku **98**. W widmie  $^1\text{H}$  NMR drugiego związku (kryształ o t.top.  $180\text{-}181^\circ\text{C}$ ) występowała również grupa sygnałów aromatycznych pierścienia benzotiazolowego ( $\delta$  7.18-7.65 ppm) ich kształt był jednak inny niż w przypadku związku **98** oraz wcześniej otrzymanych innych siarczków benzotiazolowych. Z charakterystycznych sygnałów należy odnotować jeszcze multiplet ( $\delta$  6.22-6.41 ppm) pochodzący od protonu winylowego C-4 oraz poszerzony dublet ( $\delta$  5.48  $J=1.6$  Hz, ppm) od protonu przy C-5. W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR tego związku obecnych było 9 sygnałów od węgli  $\text{sp}^2$ : 2 wiązania etylenowego, 6 pierścienia benzenowego w układzie benzotiazolu i 1 sygnał, który przypisałem ugrupowaniu  $\text{C}=\text{S}$  ( $\delta$  189.2 ppm). Analiza elementarna tego związku wskazywała, że to jest izomer siarczku **98**. Na podstawie tych danych uważam, że otrzymany związek ma budowę

tionu **99**. Podstawienie grupy hydroksylowej w reakcji Mitsunobu przebiegało, zatem z udziałem benzotiazolowego atomu azotu.

**Schemat 67.**



a: BTSH, (*n*-Bu)<sub>3</sub>P, DEAD, THF, -78°C;



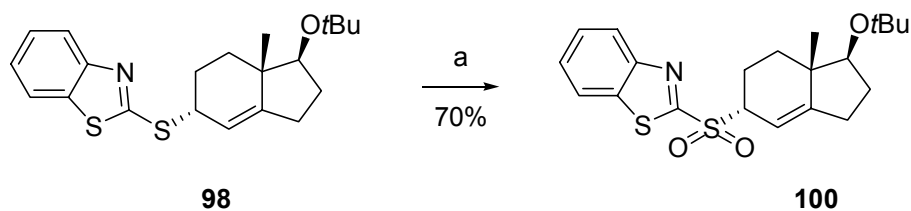
W 2-tio-1,3-benzotiazolu są obecne dwa centra nukleofilowe o charakterze ambidentnym. Oczekiwałem, że podobnie jak w badaniach modelowych podstawienie nastąpi z udziałem bardziej aktywnego nukleofila – atomu siarki. A posteriori, nie znalazłem przykładów takiej dwoistości reakcji w nowszej literaturze, aczkolwiek kompletnego przeglądu literatury dotyczącej 2-tio-1,3-benzotiazolu nie byłem w stanie przeprowadzić. W doświadczeniach na pochodnych indanu z atomem bromu, które, przedstawię niżej, nie wydzielałem drugiego produktu analogicznego tionowi **99**. Opisane doświadczenie wykazywało, że reakcja Mitsunobu alkoholu **5** z 2-tio-1,3-benzotiazolem przebiega inaczej niż wcześniej badane reakcje cholestenoli. W celu dokładniejszego zbadania reakcji i ewentualnie ograniczenia ilości produktu ubocznego dokładniej badałem reakcję z zastosowaniem fosfin, Ph<sub>3</sub>P i (*n*-Bu)<sub>3</sub>P oraz DIAD i DEAD w różnych warunkach pod względem stężenia i temperatury. Wyniki badań przedstawiłem w tabeli 4. Obniżenie temperatury z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia reagentów (pozycja 2) pozwoliło uzyskać najlepszą wydajność i stosunek **98** (75%) i **99** (12%). Zamiana DEAD na DIAD prowadziła do niewielkiego zwiększenia ilości produktu ubocznego (pozycja 3). Prowadzenie reakcji w warunkach „klasycznych” z użyciem Ph<sub>3</sub>P i DEAD (pozycja 4) prowadziło do otrzymania produktów **98** (41%) i **99** (13%). Z użyciem Ph<sub>3</sub>P i DIAD wynik okazał się jednak bardziej korzystny **98** (60%) **99** (18%).

**Tabela 4. Badania nad konkurencyjnością *S*- i *N*- substytucji w reakcji Mitsunobu z udziałem alkoholu allilowego 5.**

Fosfina	Diazopochodna	T (°C)	5/THF (mmol/l)	Produkty (wyd.%)
( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P	DEAD	0	186	<b>98</b> (63) <b>99</b> (19)
( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P	DEAD	-78	36	<b>98</b> (75) <b>99</b> (12)
( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P	DIAD	-78	36	<b>98</b> (71) <b>99</b> (14)
Ph <sub>3</sub> P	DEAD	0	186	<b>98</b> (41) <b>99</b> (13)
Ph <sub>3</sub> P	DIAD	0	186	<b>98</b> (60) <b>99</b> (18)

Do utleniania siarczku **98** najpierw próbowałem zastosować KMnO<sub>4</sub> w obecności FeCl<sub>3</sub>, lecz metoda ta nie spełniała moich oczekiwań. Ostatecznie zastosowałem *m*-CPBA w DCM w obecności NaHCO<sub>3</sub>, i otrzymałem sulfon **100** z wydajnością do 70% (Schemat 68). Sulfon **100** oczyściłem przez chromatografię na żelu krzemionkowym (nie ulegał rozkładowi jak sulfony steroidowe). Otrzymałem bezbarwny krystaliczny osad o t.top. 124-126 °C. W widmie <sup>1</sup>H NMR występowała grupa sygnałów pierścienia benzotiazolowego (δ 8.26-7.56 ppm). Sygnały pochodzące od protonów przy C-4 i C-5 miały kształt multipletów (δ 5.45-5.60 ppm) i (δ 4.12-4.24 ppm). Skład i czystość potwierdziłem analizą elementarną.

### Schemat 68.

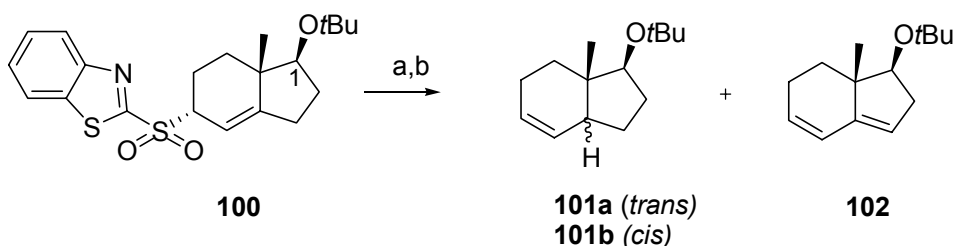


a: *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, rt.

Dalsze transformacje przebiegały zgodnie z oczekiwanymi na podstawie doświadczeń modelowych. Sulfon **100** poddałem redukcji NaBH<sub>4</sub> w mieszaninie EtOH i THF. Po odparowaniu rozpuszczalników, do pozostałości dodałem DCM i umieściłem suspensję na łaźni grzewczej. Wkraplałem 0.9 M wodny roztwór kwasu winowego. Po zakończeniu reakcji wydzieliłem produkt z wydajnością około 48%. Stosunkowo niska wydajność tego produktu prawdopodobnie była spowodowana lotnością pochodnych 1-*tert*-butoksyindenu. Widmo <sup>1</sup>H NMR uzyskanego produktu wskazywało na obecność trzech związków, aczkolwiek na płycie TLC nie obserwowałem podziału. Ze względu na niską polarność otrzymanych produktów nie miałem możliwości dobrania układu eluującego do chromatografii kolumnowej. Ilościowe określenie stosunków otrzymanych produktów było trudne. Analiza widma protonowego w porównaniu z widmami uprzednio otrzymanych związków pozwalała przypuszczać, że tworzyły się związki **101a**, **101b**, **102** w proporcji 7: 1 : 2 według integracji sygnałów pochodzących od protonów *t*-butylowych przy C-1 (Schemat 69). Związki **101a** i **102** zostały opisane przez Tietze i Subba Rao w komunikacie (*Synlett*) bez części eksperymentalnej.<sup>115</sup> Dzięki uprzejmości Tietze uzyskaliśmy dane spektralne olefiny **101a** ( $\delta$  dd 3.46  $J = 8.8$ , 6.8 Hz ppm C-1H) i dienu **102** ( $\delta$  dd 3.74  $J = 8.0$  Hz ppm C-1H). Widma te w pełni zgadzały się z sygnałami obserwowanymi analizowanej mieszaniny (Schemat 69). Odnotować należy dużą zgodność kolejnych doświadczeń.



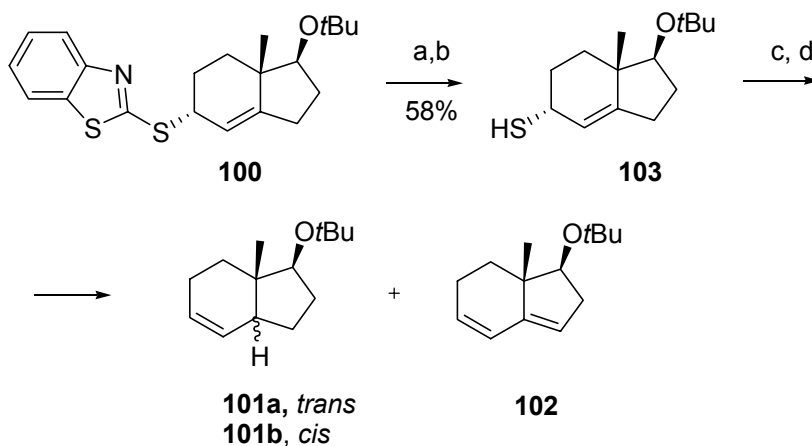
### Schemat 69.



a: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, THF, rt, b: kwas winowy, DCM, H<sub>2</sub>O, 50-60°C.

Działając na siarczek **98** kolejno BH<sub>3</sub>•THF i LiAlH<sub>4</sub> otrzymałem tiol **103** z wydajnością 58% (Schemat 70). Związek ten wydzieliłem i w pełni scharakteryzowałem. Utlenianie tiolu **103** oksazyrydyną Davisa przebiegło zgodnie z oczekiwaniem z fragmentacją pośredniego kwasu allilosulfonowego. Tak jak poprzednio, otrzymałem mieszaninę **101a**, **101b** i **102** z wydajnością około 46% i podobnych stosunkach składników

### Schemat 70.



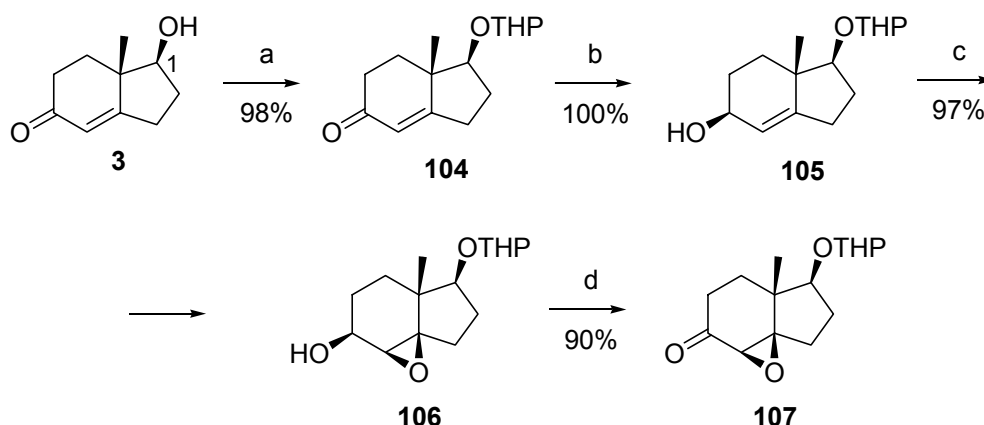
a: BH<sub>3</sub>•THF, -15°C, b: LiAlH<sub>4</sub>, THF, -15°C; c: oksazyrydyna **97**, 2 eq, DCM, 0 °C; d: ogrzanie 50-60°C.

#### 3.2.4. Badania na układzie indanu z atomem bromu w pozycji C-4.

Otrzymanie epoksydu **107** (Schemat 71) z dionu Hajosa zostało opisane w pracach Trosta i Salzmann.<sup>116-117</sup> Grupę C=O w pozycji C-1 zredukowałem NaBH<sub>4</sub>, a następnie zabezpieczyłem w postaci tetrahydropyranylowej pochodnej **104**. Chciałem wspomnieć,

że przejścia te nie zostały opisane w tych publikacjach. Stwierdziłem, że odpowiednim katalizatorem tej reakcji jest pirydynian *p*-toluenosulfoniowy (PPTS), a reakcję można wygodnie poprowadzić w DCM, „zabezpieczoną” pochodną **104** otrzymałem z wydajnością 98%. Grupę ketonową związku **104** w pozycji C-5 zredukowałem metodą Luche’a otrzymując ilościowo alkohol allilowy **105**. Mogę wspomnieć, że w oryginalnej pracy redukcję prowadzono LiAlH<sub>4</sub>, a stosunków izomerów nie określano (w grupie THP znajduje się centrum, stereogeniczne co utrudnia rozdział diastereoizomerów). Dalsze dwa etapy wykonałem w zasadzie według zaleceń Trosta i współautorów otrzymując epoksy keton **107** z wydajnością całkowitą 85% z dionu Hajosa **2**.

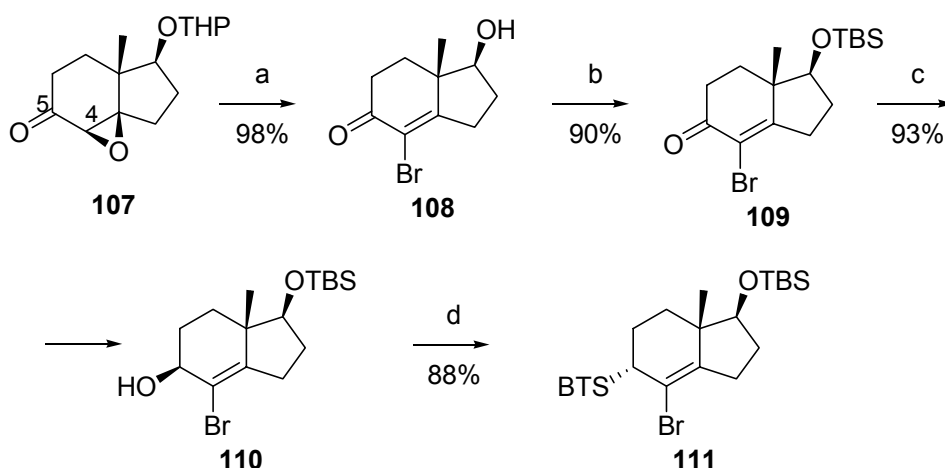
**Schemat 71.**



a: PPTS, DHP, DCM, rt; b: NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C; c: *m*-CPBA, DCM, rt; d: CrO<sub>3</sub>, pirydyna, DCM, rt.

Epoksy keton **107** poddałem działaniu wodnego roztworu HBr w acetonie otrzymując bromo keton **108** z wydajnością 98% (Schemat 72). Wolną grupę hydroksylową w **108** zabezpieczyłem, jako eter *tert*-butylodimetylosililowy **109** w zwykłych warunkach. Następnie w bromo ketonie **109** stereoselektywnie zredukowałem grupę karbonylową przy C-5. W ten sposób otrzymałem alkohol allilowy **110** w 5 przejściach z dionu Hajosa z całkowitą wydajnością 70%. Reakcję Mitsunobu alkoholu **110** z 2-tio-1,3-benzotiazolem prowadziłem używając (*n*-Bu)<sub>3</sub>P i DIAD. Reakcja przebiegła stosunkowo szybko (2 godziny). Jako jedyny produkt wydzieliłem siarczek **111** z wydajnością 88%.

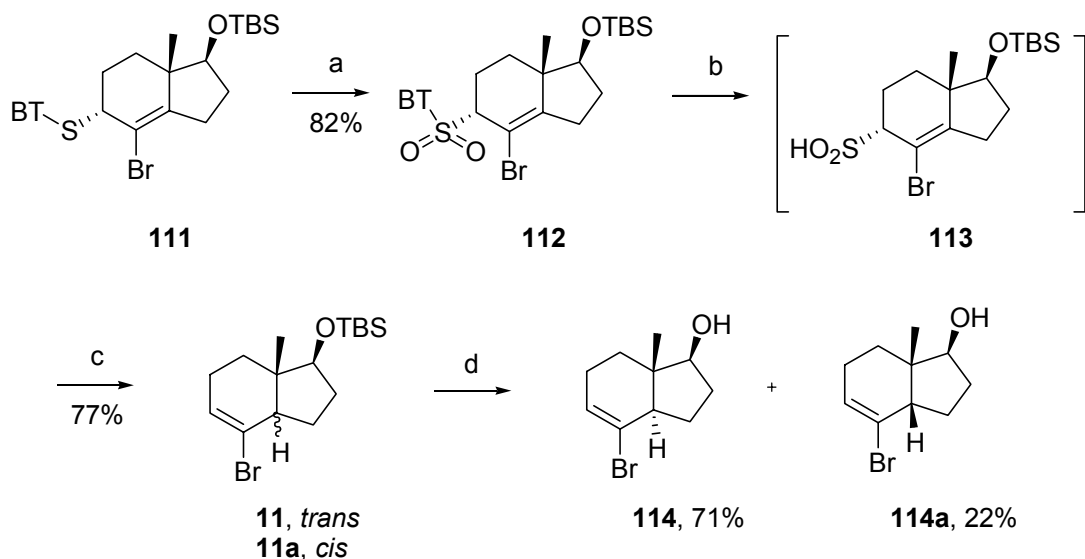
### Schemat 71.



a: aq. HBr, Me<sub>2</sub>CO, rt; b: TBSCl, imidazol; DCM; rt; c: NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C; d: a: BTSH, (n-Bu)<sub>3</sub>P, DIAD, THF, 0°C;

Siarczek **111** utleniłem *m*-CPBA w obecności NaHCO<sub>3</sub>, w DCM otrzymując sulfon **112** (Schemat 73), który oczyściłem chromatograficznie i otrzymałem z wydajnością 87%. Po otrzymaniu soli sodowej kwasu sulfinowego **113**, na drodze redukcji NaBH<sub>4</sub> i fragmentacji kwasu sulfinowego otrzymałem mieszaninę niepoddających się rozdzielaniu dwóch produktów (według <sup>1</sup>H NMR) **11** i **11a** z łączną wydajnością 77%. Na Mieszaninę zadziałałem fluorkiem tetrabutylamoniowym (TBAF·3H<sub>2</sub>O) w THF. Alkohole **114** i **114a** rozdzieliłem chromatograficznie mimo niewielkiej różnicy współczynników R<sub>f</sub>. Wydzieliłem alkohol **114** z wydajnością 71% i alkohol **114a** z wydajnością 22%. Budowę produktów **114** i **114a** ustaliłem na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR oraz widm masowych i analizy elementarnej. Wykonałem również widma dwuwymiarowe COSY, GHQC i GHMBC. Retrospektywnie mogłem przypisać struktury eterom silylowym **11** (*trans*) i **11a** (*cis*). Mimo wykonania kilku prób nie udało mi się znaleźć warunków, w których z sulfon benzotiazolowy **112** utworzyłby tylko pochodną *trans*-hydrindanu **11** (Schemat 72).

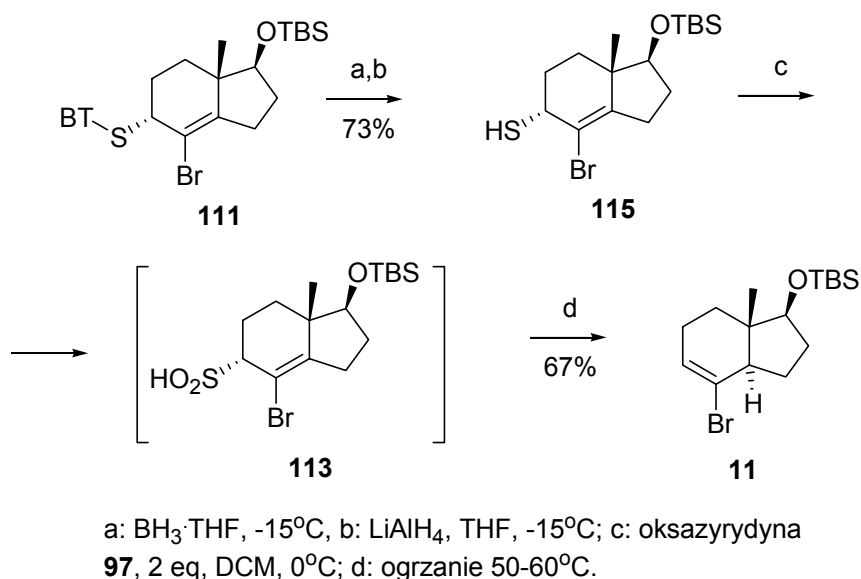
**Schemat 73.**



a: *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, rt; b: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, THF, rt; c: kwas winowy, DCM, H<sub>2</sub>O, 50-60°C; d: TBAF, THF, rt.

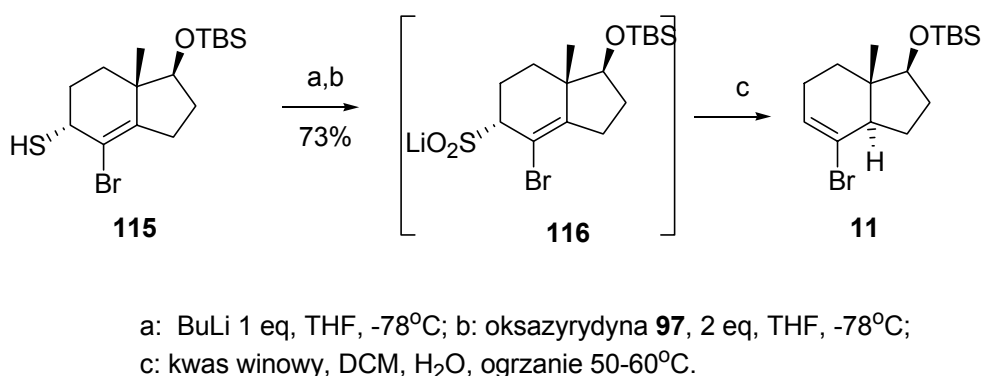
Związek **111** traktowany kolejno BH<sub>3</sub>•THF i LiAlH<sub>4</sub> ulegał „odbezpieczeniu” z wydzieleniem tiolu **115** z wydajnością 73% (Schemat 74). Godną uwagi jest odnotowana wyższa wydajność produktu **115** niż te uzyskane w badaniach modelowych. Utlenianie tiolu **115** oksazyrydyną Davisa przebiegło zgodnie z oczekiwaniem, jak również fragmentacja pośredniego kwasu allilosulfinowego **113**. Na tej drodze otrzymałem czystą bromo olefinę **11** z wydajnością 67%.

**Schemat 74.**



W celu uzupełnienia badań, tiol **115** (Schemat 75) poddałem działaniu heksanowym roztworem  $\text{BuLi}$  (1.1 równoważnika) w  $\text{THF}$ , a następnie oksazyrydyną Davisa **97** (2.1 równoważnika) w analogiczny sposób jak opisywałem wcześniej. Po odparowaniu rozpuszczalników do półkrystalicznej masy dodałem  $\text{DCM}$  i umieściłem na łaźni o temperaturze  $40\text{-}50^\circ\text{C}$ . Wkraplając roztwór kwasu winowego spowodowałem powstanie odpowiedniego kwasu sulfonowego z soli litowej **116**. Po fragmentacji kwasu wydzieliłem bromek winylowy **11** z wydajnościami  $46\text{-}58\%$ .

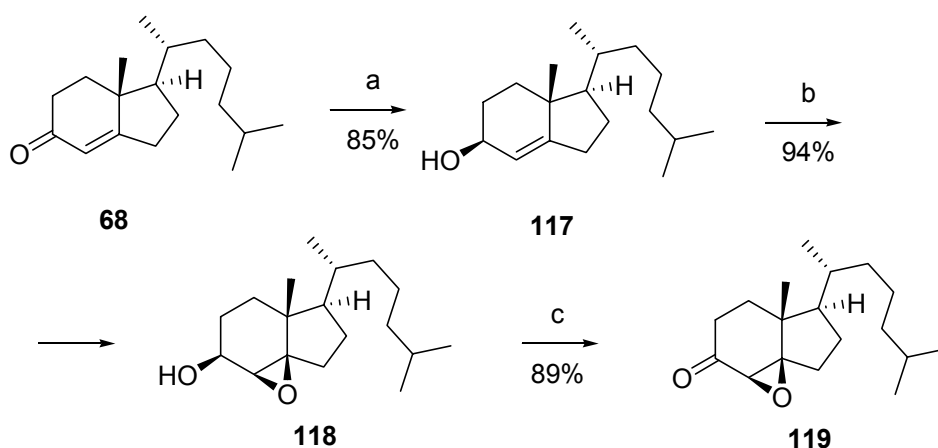
**Schemat 75.**



### 3.2.5. Badania na układzie indanu z łańcuchem steroidowym i atomem bromu w pozycji C-4.

Po przeprowadzeniu szeregu badań modelowych przystąpiłem do pracy nad zbadaniem transformacji enonu **68** w bromek winylowy **69** (Schemat 76). Związek **68** jest znany,<sup>24,95</sup> jednak syntezowałem go nową metodą wychodząc z ketonu Hajosa (str. 113) Transformacje  $\alpha,\beta$ -nienasyconego ketonu **68** do bromo olefin **70** i **70a** prowadziłem zgodnie z badaniami modelowymi i przedstawiłem na Schematach 76, 77 i 78. Wydajności poszczególnych etapów podałem na schematach. Obecnie ograniczę się do kilku komentarzy podkreślających elementy szczególne tej syntezy. Epoksy alkohol **118** ze względu na jego nietrwałość utleniałem bez oczyszczania.

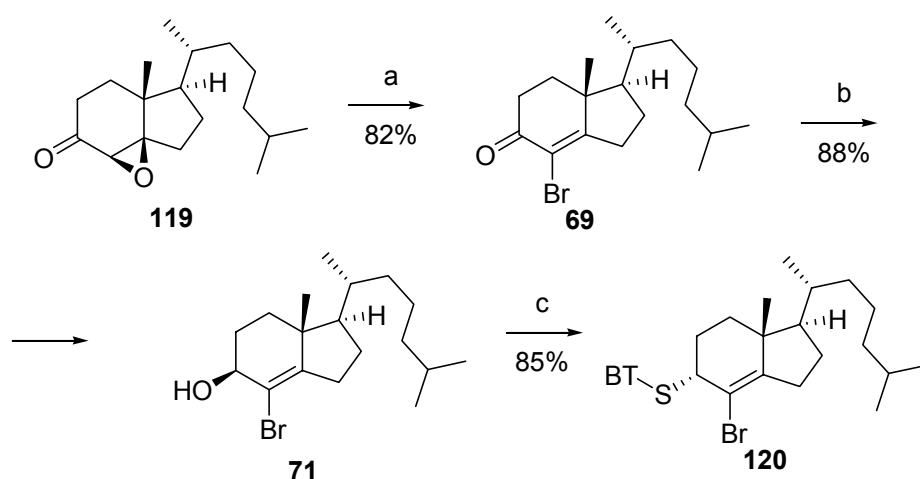
**Schemat 76.**



a:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b: *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{DCM}$ , rt; c:  $\text{CrO}_3$ , pirydyna,  $\text{DCM}$ , rt.

Wszystkie związki przedstawione na schemacie 76 miały postać bezbarwnych olei, budowę ich potwierdzałem widmami  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR i HRMS.

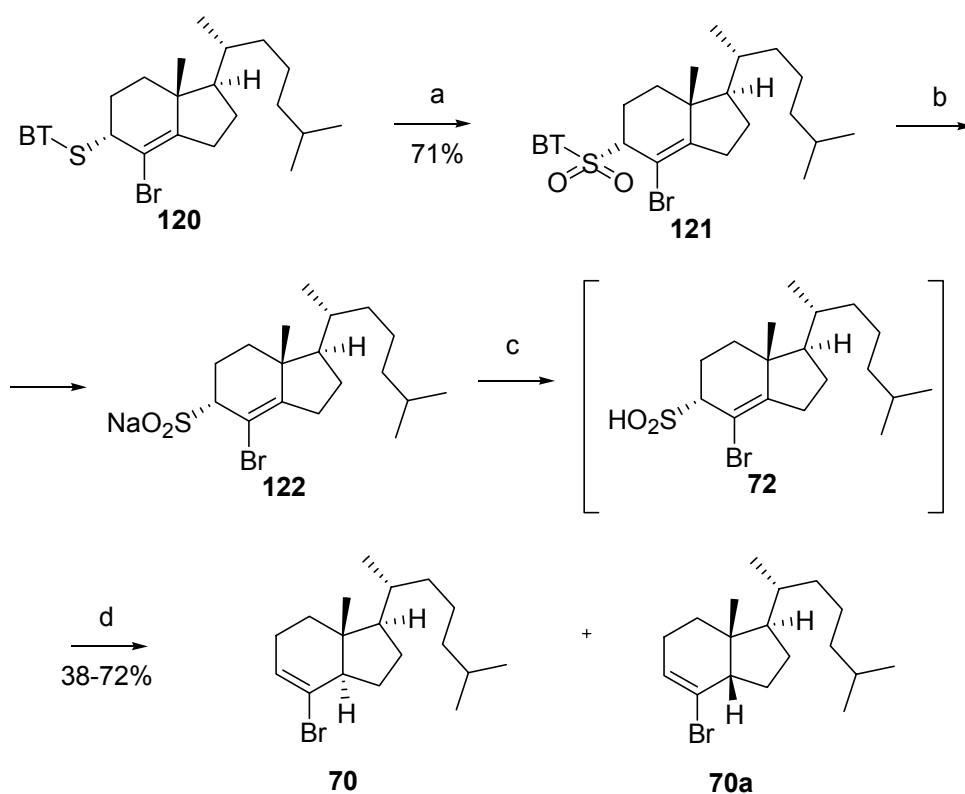
**Schemat 77.**



a: aq. HBr, Me<sub>2</sub>CO, rt; b: NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C; c: BTSH, *n*-Bu<sub>3</sub>P, DIAD, THF, 0°C

Siarczek **120** poddałem utlenieniu do sulfonu **121** stosując *m*-CPBA - NaHCO<sub>3</sub> w DCM. Sulfon **121** zredukowałem NaBH<sub>4</sub> uzyskując sól sodową kwasu allilosulfonowego **122**. Po odparowaniu rozpuszczalników i fragmentacji kwasu sulfonowego **72** uzyskałem mieszaninę **70** i **70a**, których próba rozdzielania chromatograficznego nie powiodła się. Niestety, wyniki kluczowej reakcji końcowej nie były powtarzalne. Wydajność chemiczna wahała się od 38-72%, a także proporcje obu izomerów różniły się znacząco w każdym kolejnym doświadczeniu. Stosunek **70** do **70a** wahał się w przedziale: 10-3.5 do 1. Jednak w przewadze zawsze występował pożądany bromek winylowy **70** (Schemat 78). Prawdopodobnie przyczyna niepowtarzalności leżała w tworzeniu zawiesiny soli w DCM i oddziaływaniu faz DCM-H<sub>2</sub>O. Najlepszy wynik to 91% izomeru *trans* i 9% izomeru *cis* według GC. Mieszanina bromków winylowych **70** i **70a** (w stosunku 1.8-1.3 do 1) była otrzymana na innej drodze, co zostało opisane przez Iqbal'a i Markera w publikacji.<sup>118</sup>

### Schemat 78.



Zmienny stosunek  
70 do 70a jak 3.5 - 10 do 1

a: *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, rt; b: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, THF, rt; c: kwas winowy, DCM, H<sub>2</sub>O, 50-60°C.

### 3.2.6. Podsumowanie

Przebadalem fragmentacje kwasów allilosulfiniowych, prowadzaca do pochodnych *trans*-hydrindanu i *trans*-cholestanu. Przegrupowanie to powodowalo 1,3-przeniesienie chiralnosci. Wszystkie z zaplanowanych przejść zrealizowalem. Stwierdzilem, ze fragmentacja kwasów sulfiniowych w przypadku układu dekaliny zachodzi selektywnie. Atom wodoru jest dodawany od strony  $\alpha$  układu pierścieni, otrzymujac związki o złączu *trans*. Fragmentacja kwasów sulfiniowych w przypadku układu indanu zachodzi mniej selektywnie, atom wodoru jest dodawany w sposób mniej kontrolowany i otrzymywalem mieszaninę stereoizomerów o złączu pierścieni *cis* i *trans*. Jednakże požądany produkt tworzył się w kazdym przypadku w nadmiarze.

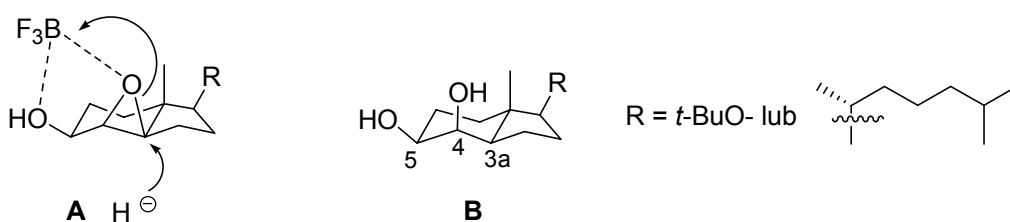


### 3.3. Diastereoselektywna synteza pochodnych *trans*-hydrindanu poprzez 3a,4-epoksy pochodne.

W poprzednim rozdziale omówiłem syntezę *trans*-hydrindanu, której kluczowym etapem było „przeniesienie chiralności” w ramach alkoholu allilowego **5** (str. 60) i jego odpowiedników z różnymi podstawnikami w pozycji C-1. Alkohole te poddałem inwersji Mitsunobu wprowadzając zamiast grupy hydroksylowej grupę tiolową lub sulfinoksyłową, a następnie wykorzystałem przestrzenne zależności pomiędzy podstawnikiem w pozycji C-5 i zwornikowym atomem C-3a.

W tym rozdziale opiszę badania ukierunkowane na inne wykorzystanie przestrzennej kontroli dokonywanej przez grupę hydroksylową w pozycji C-5 $\beta$ . Kierujący efekt grupy hydroksylowej w reakcjach epoksydacji alkoholi allilowych został dobrze udokumentowany. Grupa hydroksylowa przy C-5 pozwala na stereokontrolowaną epoksydację wiązania podwójnego od strony  $\beta$  z utworzeniem 3a,4-epoksydu. Reakcja ta jest wysoce stereoselektywna, jej przykład omówiłem w poprzednim rozdziale (związek **106** str. 64).<sup>116</sup> Epoksy alkohol **A** (Rys. 13) mogłem, zatem uznać za łatwo osiągalny związek pośredni. Otrzymanie układu *trans*-hydrindanu z epoksydu wymagałoby otwarcia pierścienia oksiranowego z addycją anionu wodorkowego do bardziej podstawionego atomu węgla. Utworzyłby się wtedy *cis* diol **B** o dwóch II-rzędowych grupach -OH (w pozycjach C-4 i C-5), różniących się zatłoczeniem przestrzennym. Jak zaznaczyłem na wzorze konformacyjnym (Rys. 13), grupa -OH w pozycji C-4 jest w orientacji aksjalnej i jest w znacznym stopniu osłaniana przez aksjalne atomy wodoru w pozycjach 1,3, oraz przez angularną grupę metylową. Natomiast grupa hydroksylowa przy C-5 jest ekwatorialna i stosunkowo łatwo dostępna.

Rys. 13.

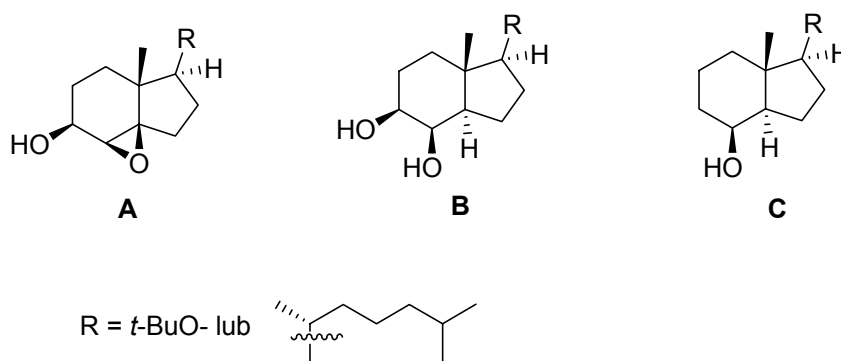


Można było przypuszczać, że uda się selektywnie zabezpieczyć jedną z tych grup hydroksylowych, a dalej prowadzić odpowiednie stereoselektywne reakcje. Wydawało się, że najkorzystniejsze byłoby zabezpieczenie grupy hydroksylowej przy C-4 i deoksygenacja „zbędnej” grupy hydroksylowej przy C-5. W tak zaplanowanej syntezie można wyróżnić dwa główne etapy:

- 1) stereoselektywne otwarcie pierścienia epoksydowego,
- 2) deoksygenacja.

Obydwa te przejścia mają bogate zaplecze literaturowe. W obecnym opracowaniu ograniczę się do przedstawienia informacji, które uważam za najważniejsze dla sformułowania koncepcji i przeprowadzenia moich eksperymentów (Rys. 14).

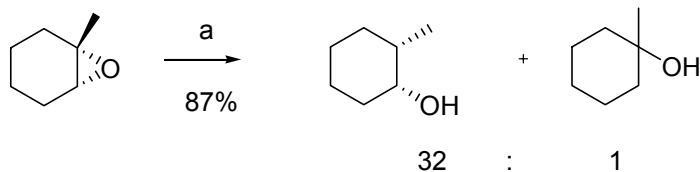
**Rys. 14.**



### 3.3.1. Otwarcie pierścienia epoksydowego z przyłączeniem anionu wodorkowego do bardziej podstawionego atomu węgla.

Hutchins i współautorzy<sup>19</sup> wykazali, że pierścień oksiranowy epoksydów ulega otwarciu w stosunkowo łagodnych warunkach pod wpływem  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  w obecności eteratu trifluoroboru w THF. Niesymetrycznie podstawione epoksydy, jak np. 1-metylo-1,2-epoksycykloheksan (Schemat 79) ulegają przekształceniu w II-rzędowe alkohole – jon wodorkowy zostaje dodany do bardziej podstawionego atomu węgla. Ten kierunek otwarcia epoksydu przeczy ogólnej zasadzie addycji nukleofila w mniej podstawioną pozycję układu oksiranowego.

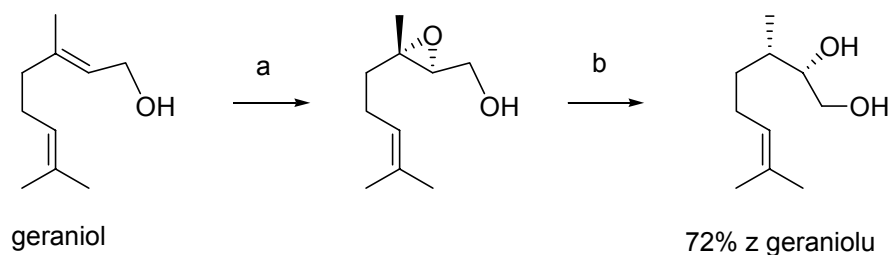
### Schemat 79.



a:  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , THF, rt.

Praca Hutchinsa i współautorów została opublikowana w 1981 roku i od tego czasu była wielokrotnie cytowana. Taber i współautorzy<sup>119</sup> wykazali, że także hydroksy epoksydy (1-hydroksy-2,3-epoksydy) ulegają podobnemu otwarciu (Schemat 80). Otwarcie  $\alpha$ -hydroksy epoksydów stało się ważne ze względu na dostępność optycznie czystych związków w reakcji asymetrycznej epoksydacji Sharplessa.<sup>120-121</sup>

### Schemat 80.



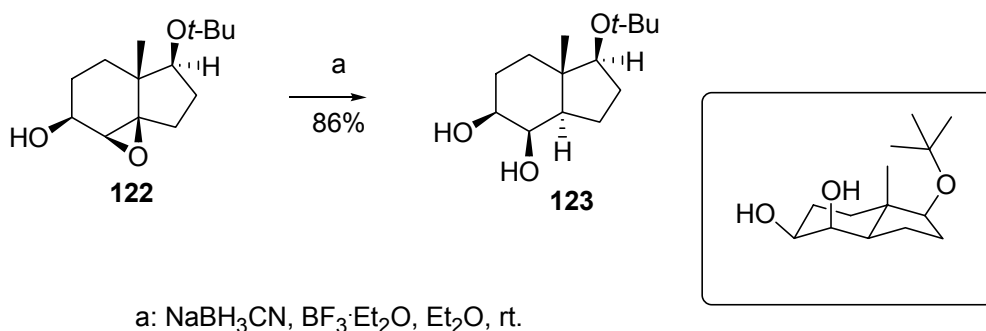
a: AD mix, b:  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , THF, rt.

Stereoselektywne otwarcie epoksydu zostało wykorzystane w syntezie epitolonu w pracach Nicolaou i współautorów<sup>122</sup> oraz przez Danishefsky'ego i współautorów,<sup>123</sup> lecz jak dotąd nie prowadzono systematycznych badań nad tą reakcją. Wydawało się ciekawe zastosowanie metody Hutchinsa do epoksydowych pochodnych hydrindanu. Bezpośrednich wskazówek literaturowych na ten temat nie znalazłem, natomiast istnieją zachęcające analogie. Między innymi,  $3\beta$ -acetylo- $5\beta,6\beta$ -epoksycholestan ulega otwarciu przy zastosowaniu  $\text{NaBH}_3\text{CN} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  w THF z wydajnością 95% dając  $6\beta$ -hydroksy pochodną<sup>124</sup> i  $3\beta$ -fluoro- $5\beta,6\beta$ -epoksycholestan ulega otwarciu z utworzeniem odpowiedniego  $3$ -fluoro- $6$ -hydroksycholestanu.<sup>125</sup> W obu tych przypadkach dodanie

atomu wodoru następuje w pozycji zwornikowej, przestrzennie bardziej osłanianej (w pozycji  $\alpha$  do IV-rzędowego atomu węgla).

Do badań wstępnych wybrałem epoksy alkohol allilowy **122**, który otrzymałem ilościowo i całkowicie selektywnie przez epoksydację alkoholu allilowego **5** kwasem *m*-chloroperoksybenzoesowym, w warunkach opisanych już wcześniej. (Schemat 71, str. 64)

### Schemat 81.

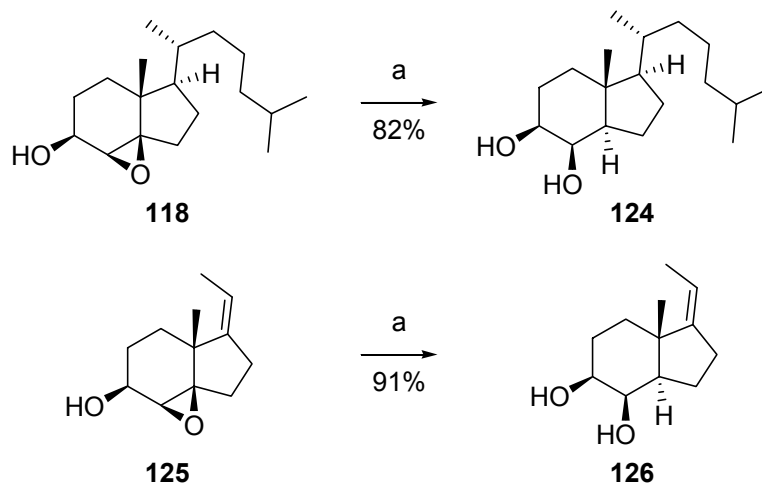


W pierwszych próbach zastosowałem warunki zalecane w oryginalnej pracy Hutchinsa i współautorów. Roztwór NaBH<sub>3</sub>CN i substratu **122** w bezwodnym THF „miareczkowałem” kompleksem BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O wobec zieleni bromokrezolowej (zmiana barwy z zielononiebieskiej na żółtą), monitorując reakcję techniką TLC. Zanik substratu obserwowałem po ok. 2 godzinach. Pewną przeszkodą w izolacji tego produktu było tzw. „żelowanie” THF tj. oligomeryzacja rozpuszczalnika spowodowana BF<sub>3</sub>. Po oczyszczeniu produktu okazało się, że utworzył się oczekiwany *cis* diol **123**. Produkt wydzieliłem z wydajnością 74%. W dalszej pracy zastąpiłem THF eterem dietylowym, co pozwoliło zwiększyć wydajność reakcji do 86%. W doświadczeniach tych nie mogłem zastosować wskaźnika pH ze względu na jego słabą rozpuszczalność w eterze. Dodawanie BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O prowadziłem stopniowo, podobnie jak w pierwszych doświadczeniach. Chciałbym odnotować, że w literaturze tylko w jednym przypadku stosowano eter, jako rozpuszczalnik do otwierania epoksydu metodą Hutchinsa. Poulter i Leyers opisali to w komunikacie wstępnym bez komentarza.<sup>20</sup>

Otwarcie epoksydu, pochodnej z łańcuchem bocznym *izo*-heksylowym **118** (Schemat 82) przebiegało w sposób analogiczny jak dla związku **122**. Produkt - diol **124** otrzymałem z wydajnością 82%. Doświadczenia także zostały wykonane, według

mojej metody przez dra Karola Michalaka na analogu, **125** co pozwoliło otrzymać diol **126** z wydajnością 91%. Można, zatem uznać, że tą metodę można stosować do tej grupy pochodnych hydrindanu.

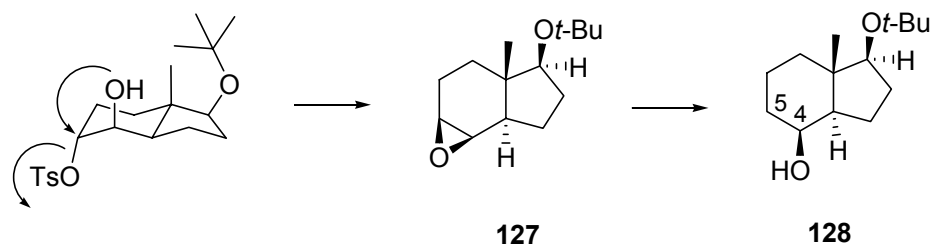
**Schemat 82.**



a: NaBH<sub>3</sub>CN, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, rt.

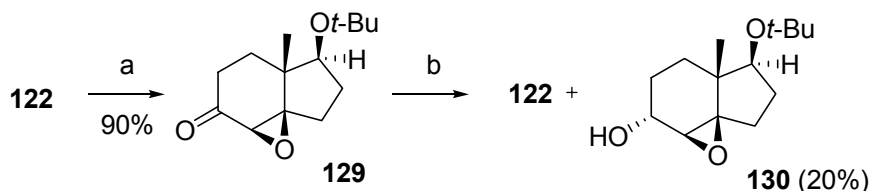
Po otrzymaniu dioli o *trans* złączu pierścieni należało zbadać czy reakcja jest zależna od konfiguracji wokół atomu węgla C-5. Informacji na temat zależności otwarcia epoksydu od względnej konfiguracji grupy hydroksylowej i oksiranowego atomu tlenu nie znalazłem w literaturze. W odniesieniu do celu mojej pracy otwarcie 3 $\alpha$ -hydroksy-4 $\beta$ ,4a $\beta$ -epoksydu **130** (Schemat 84) byłoby bardzo interesujące. Na tej drodze mógłbym otrzymać *trans*-diole (diaksjalne) łatwe do przekształcenia w  $\beta$ -epoksydy takie jak **127** (Schemat 83). Generowanie epoksydów typu **127** i ich redukcja do C-4-oli takich jak **128** została opisana i zastosowana po raz pierwszy przez Lythgoe i współautorów.<sup>126</sup>

### Schemat 83.



W literaturze nie było bezpośrednich wskazówek na otrzymywanie 5 $\alpha$ -hydroksy-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -epoksydu **129** (Schemat 84). W układach steroidowych znana jest jednak pochodna cholestanu o analogicznym układzie grup funkcyjnych. Pochodną 3 $\alpha$ -hydroksy-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -epoksycholestan opisali francuscy badacze.<sup>127</sup> Związek ten został otrzymany na drodze redukcji odpowiedniego epoksy ketonu NaBH<sub>3</sub>CN w kwaśnych warunkach (kwas solny w THF). Ze względu na atrakcyjność *trans* dioli jak również na ogólne badania nad redukcją podjąłem badania nad tą metodą. Związek **122** utleniłem odczynnikami Collinsa (CrO<sub>3</sub>, pirydyna w DCM) i uzyskałem keto epoksyd **129** o danych spektralnych zgodnymi z oczekiwanymi. Redukcję tego ketonu przy użyciu NaBH<sub>3</sub>CN w obecności roztworu stężonego HCl w THF, prowadziłem zgodnie z zaleceniami. Jednak otrzymałem mieszaninę produktów, z których głównym był alkohol **122**, a ubocznym planowany  $\alpha$ -alkohol **130** (Schemat 84). Oksiran ten otrzymałem z niewielką wydajnością (20%), reakcji tej w zasadzie nie optymalizowałem i nie badałem zastosowania innych odczynników redukujących.

### Schemat 84.

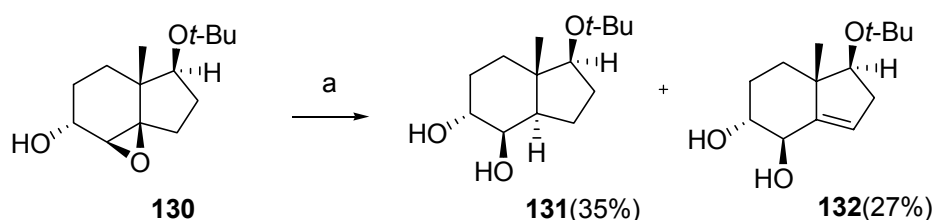


a: CrO<sub>3</sub>, pirydyna, DCM, rt; NaBH<sub>3</sub>CN, HCl, THF, rt.

Związek **130** poddałem reakcji z NaBH<sub>3</sub>CN w obecności BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O w zoptymalizowanych uprzednio warunkach (Schemat 85). Obserwowałem utworzenie się

mieszaniny związków, z której wydzieliłem diol **131** oraz nienasycony diol **132**. O ile związek **131** tworzył się na zasadzie otwarcia epoksydu z addycją jonu wodorkowego do bardziej podstawionego atomu węgla. Produkt **132** tworzył się w przegrupowaniu epoksyd - alkohol allilowy. Ze względu na trudności zarówno w uzyskaniu 5 $\alpha$ -hydroksy-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -epoksydów typu **130** jak i otwarciu pierścienia epoksydowego, tego wątku badań nie kontynuowałem.

### Schemat 85.

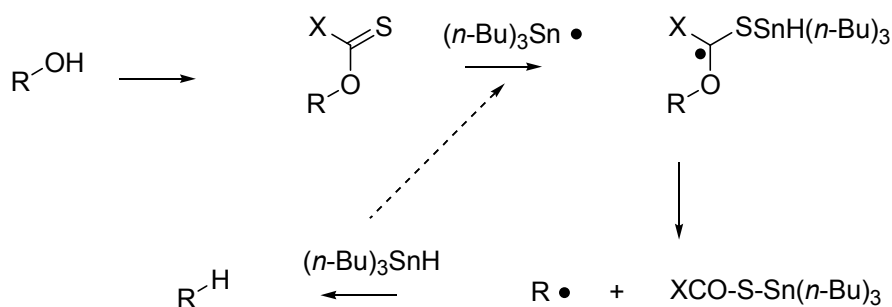


a: NaBH<sub>3</sub>CN, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, rt.

### 3.3.2. Deoksygenacja dioli.

Deoksygenacja alkoholi jest transformacją często stosowaną w syntezie organicznej i wyposażoną w bogatą metodologię. Wybór metody uzależniony jest od charakteru grupy hydroksylowej oraz ewentualnie od obecności innych grup funkcyjnych w przetwarzanej cząsteczce. W odniesieniu do niezatłoczonych przestrzennie układów i głównie alkoholi I-rzędowych, skuteczna jest metoda redukcji estrów -sulfonowych (metano- lub p-tolueno-) za pomocą HLiBEt<sub>3</sub>, lub LiAlH<sub>4</sub>. Do deoksygenacji bardziej zatłoczonych alkoholi II-rzędowych najbardziej skuteczna jest metoda wolnorodnikowa znana, jako reakcja Bartona-McCombie.

Proces ten biegnie przez rodnikowa dekompozycję *O*-alkilowych tionowęglanowych (ksantanowych) estrów prowadzącą do rodnika alkilowego, który przez przeniesienie atomu wodoru z organocynowego wodorku tworzy odpowiedni alkanowy produkt. Proces jest prowadzony najczęściej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnikach niepolarnych, aprotycznych (benzen, toluen), z dodatkiem inicjatora wolnych rodników np. 2,2'-azobis(2-metylopropanonitryl) AIBN. Mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 86.

**Schemat 85.**

X = Imidazol, -OPh, -SMe i inne

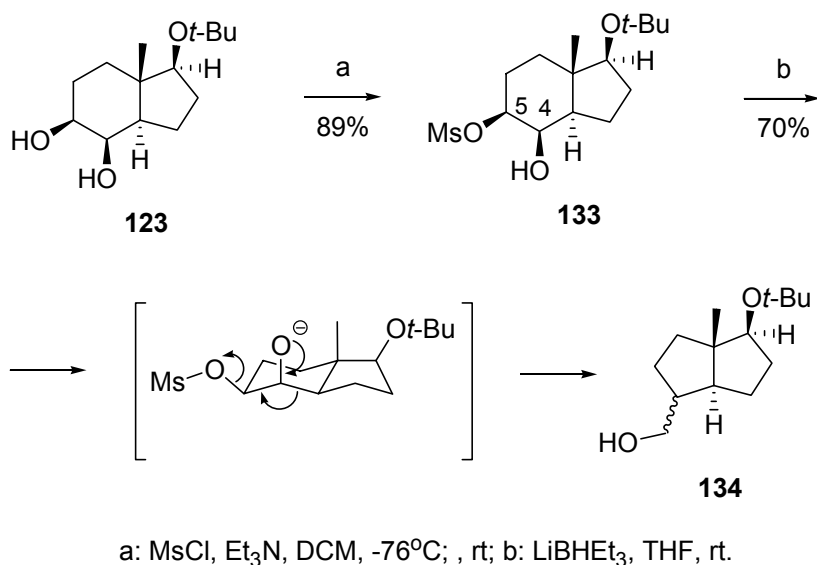
Deoksygenację Bartona-McCombie prowadzono wielokrotnie na układach polihydroksylowych z zabezpieczonymi wszystkimi grupami hydroksylowymi za wyjątkiem jednej grupy – przeznaczonej do deoksygenacji. W wielu przypadkach była także stosowana metoda do selektywnego usunięcia jednej grupy hydroksylowej z *cis* dioli. W ogólnym przypadku usuwanie grupy hydroksylowej w poliolach lub 1,2-diolach jest trudne ze względu na „efekty grup sąsiadujących” m.in. możliwe jest przeniesienia atomu wodoru lub grupy zabezpieczającej. W reakcji Bartona-McCombie zaobserwowano reakcje uboczne np. redukcję pochodnej tionokarbonylowej do grupy metylowej. Tworzenie produktów ubocznych zależy od charakteru związku jak również od warunków prowadzenia reakcji i w pewnych przypadkach powoduje istotne komplikacje.

W doświadczeniach wstępnych podjąłem próbę deoksygenacji przez mono meta sulfonian (Schemat 87). Na diol **123** działałem 1 równoważnikiem molowym chlorku mesylu w obecności trietyloaminy w DCM w temperaturze -76 °C. Wydzieliłem mesylan **133** z wydajnością 89%. Był to związek krystaliczny i stosunkowo trwały podczas przechowywania. Analiza spektroskopowa jak również widmo masowe i analiza elementarna potwierdziły, że uzyskałem monomesylan, a także wskazały na to, że mesylowaniu uległa bardziej dostępna grupa hydroksylowa przy C-5. Mesylan **133** poddałem redukcji trietyloborowodorkiem litu (Superhydride). Otrzymałem mieszaninę dwóch związków, które nie rozdzielały się na płycie TLC (łąčna wydajność 70% po chromatografii kolumnowej). Widmo <sup>1</sup>H NMR tej mieszaniny było dość skomplikowane, charakterystyczne były sygnały w zakresie ok. (δ 3.50-3.80 ppm) prawdopodobnie pochodzące od protonów przy węglu I-rzędowej grupy hydroksylowej.



Otrzymanym związkom przypisałem strukturę **134**. Jest to produkt przegrupowania oraz epimeryzacji i redukcji przejściowego aldehydu. W późniejszych pracach uzyskałem produkt selektywnego usunięcia grupy hydroksylowej przy C-5 w związku **123** i mogłem ocenić, że w omawianej redukcji mesylanu ten produkt się nie tworzy lub tworzy się w ze znikomą wydajnością. Przegrupowanie dioli z kontrakcją pierścienia w analogicznych układach jest dobrze udokumentowane w literaturze dotyczących również analogicznych układów steroidowych (ważne jest antyperiplanarne ułożenie wiązania C-O mesylanu i migrującego wiązania C-C). Przeprowadzony przeze mnie eksperyment miał charakter poniekąd formalny.

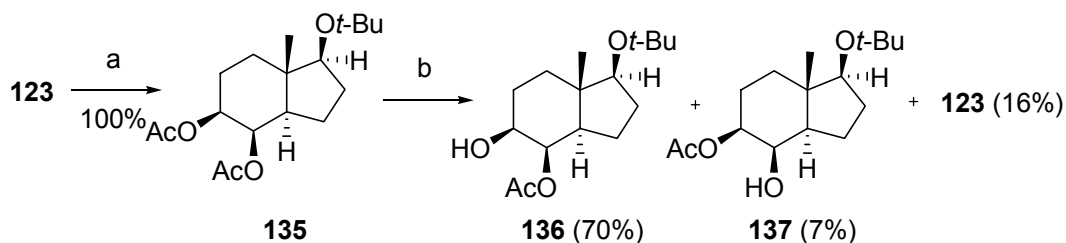
### Schemat 87.



Przystępując do zastosowania reakcji Bartona-McCombie diol **123** poddałem wyczerpującemu acetylowaniu otrzymując z ilościową wydajnością dioctan **135** (Schemat 88). Przeprowadziłem szereg doświadczeń nad selektywną hydrolizą grupy octanowej w pozycji C-5 w tym dioctanie. Najlepsze wyniki uzyskałem stosując węglan potasu w wodnym metanolu, przy kontrolowanym czasie reakcji według płytek TLC. W reakcji tworzyły się trzy produkty zgodnie z oczekiwaniem. Okazało się, że produkty hydrolizy stosunkowo łatwo rozdzielają się na kolumnie chromatograficznej. Otrzymałem w kolejności elucji niezmienny dioctan **135** (7%), monoctan **137** (7%), monoctan **136** (70%) oraz diol **123** (16%). Ponieważ wszystkie produkty uboczne

można przekształcić w dioctan **135** i użyć ponownie (tzw. recykling), reakcji hydrolizy nie optymalizowałem.

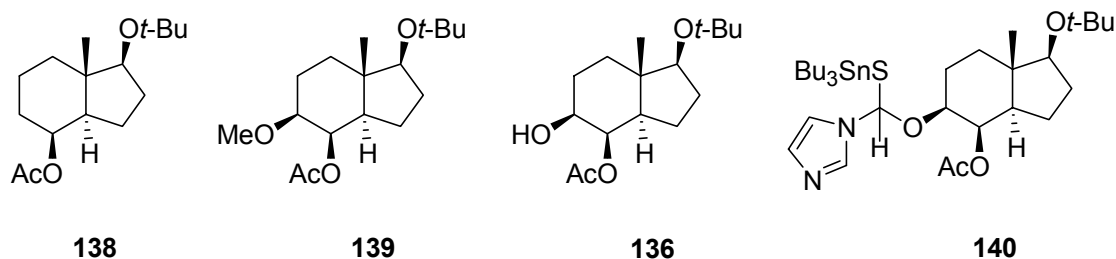
### Schemat 88.



a: Ac<sub>2</sub>O, pirydyna, DMAP, rt; b: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt. .

Monoctan **136**, poddałem reakcji z tionokarnonyldiimidazolem (TCDI) w THF, otrzymując, tionoimidazolid **141** z wydajnością 99% (Schemat 89). Początkowe badania nad reakcją deoksygenacji prowadziłem korzystając z oryginalnego przepisu Bartona-McCombie,<sup>27</sup> a także korzystałem z wielu zastosowań tej reakcji dokładnie opisaną w literaturze. Jednakże nie uzyskałem czystego związku deoksygenacji. Analiza przebiegu reakcji połączonymi technikami TLC-chromatografia kolumnowa-analiza spektralna wskazywała, że tworzy się oczekiwany produkt **138**, metoksy pochodna **139**, „zregenerowany” alkohol **136**, a także produkt zawierający cynę, któremu przypisałem strukturę **140**.

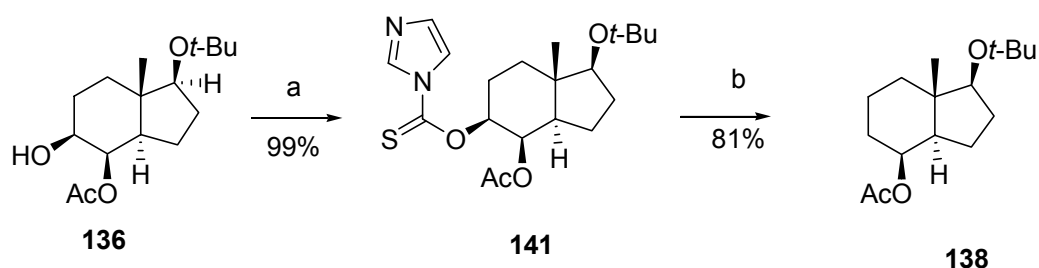
### Rys. 15.



Przekonałem się, że przebieg reakcji w znacznym stopniu zależy nie tylko od stężenia odczynników, ale również od sposobu dodawania reagentów. Najlepsze wyniki uzyskałem wkraplając za pomocą pompy strzykawkowej roztwór, tionoimidazolidu **141**

(Schemat 89) z dodatkiem inicjatora wolnych rodników (AIBN) (0.17 mol %) w toluenie do rozcieńczonego roztworu wodorku tributyllocyny (0.06 M, 5.1 eq). Teflonową cannulę przeprowadziłem przez septum wylotu chłodnicy do naczynia reakcyjnego tak, że wkraplanie odbywało się bezpośrednio do mieszanego roztworu w stanie wrzenia. Taki sposób addycji pozwala uniknąć termicznego rozkładu AIBN na ściankach naczynia. Dokładna instrukcja prowadzenia reakcji, z której korzystałem dotyczy redukcji halogenków wodorkiem tributyllocyny w obecności AIBN, opublikowana w *Organic Synthesis* przez Giesego i Groningera.<sup>128</sup> Produkt reakcji **138** wydzieliłem z wydajnością 81% po chromatografii kolumnowej. Wykazywał on właściwości spektralne zgodne z opisanymi.<sup>91</sup> (Tym niemniej mógł zawierać produkty organocynowe w śladowych ilościach).

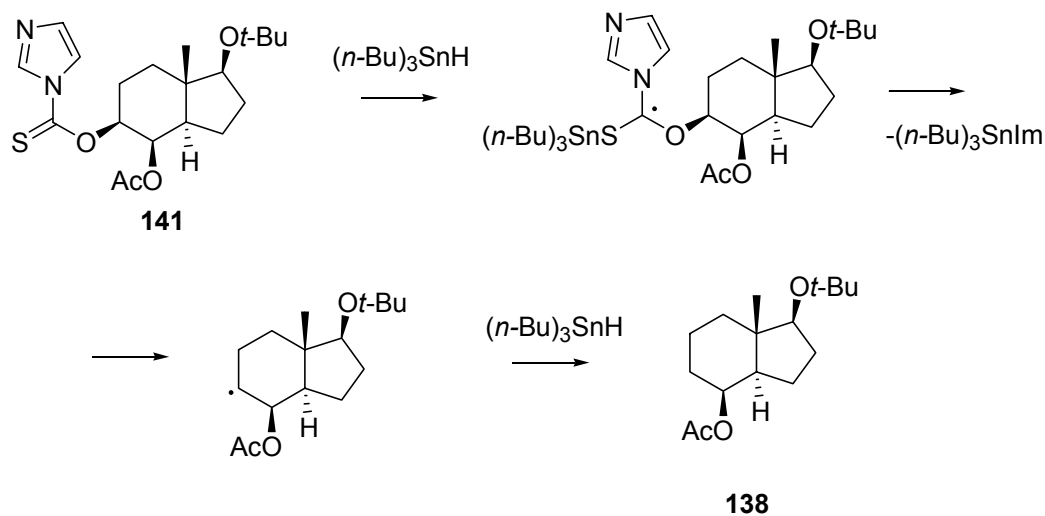
#### Schemat 89.



a: TCDI, THF, wrzenie; b:  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , AIBN, PhMe, wrzenie.

Mechanizm tworzenia związku **138** przedstawiam na schemacie 90.

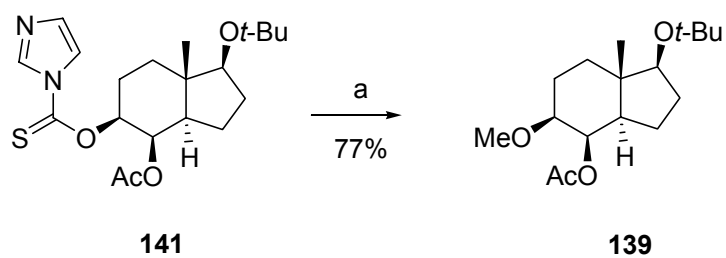
### Schemat 90.



Im = imidazol

Redukcja pochodnej tionoimidazolidowej **141** w nieco innych warunkach prowadziła do powstawania innych produktów (Schemat 91). Dodawanie roztworu AIBN i **141** w toluenie do czystego (neat) wodorku tributyllocyny w temperaturze 120 °C pozwoliło uzyskać eter metylowy **139** z wydajnością 77%. Jest to, zatem preparatywny sposób otrzymywania tego związku.

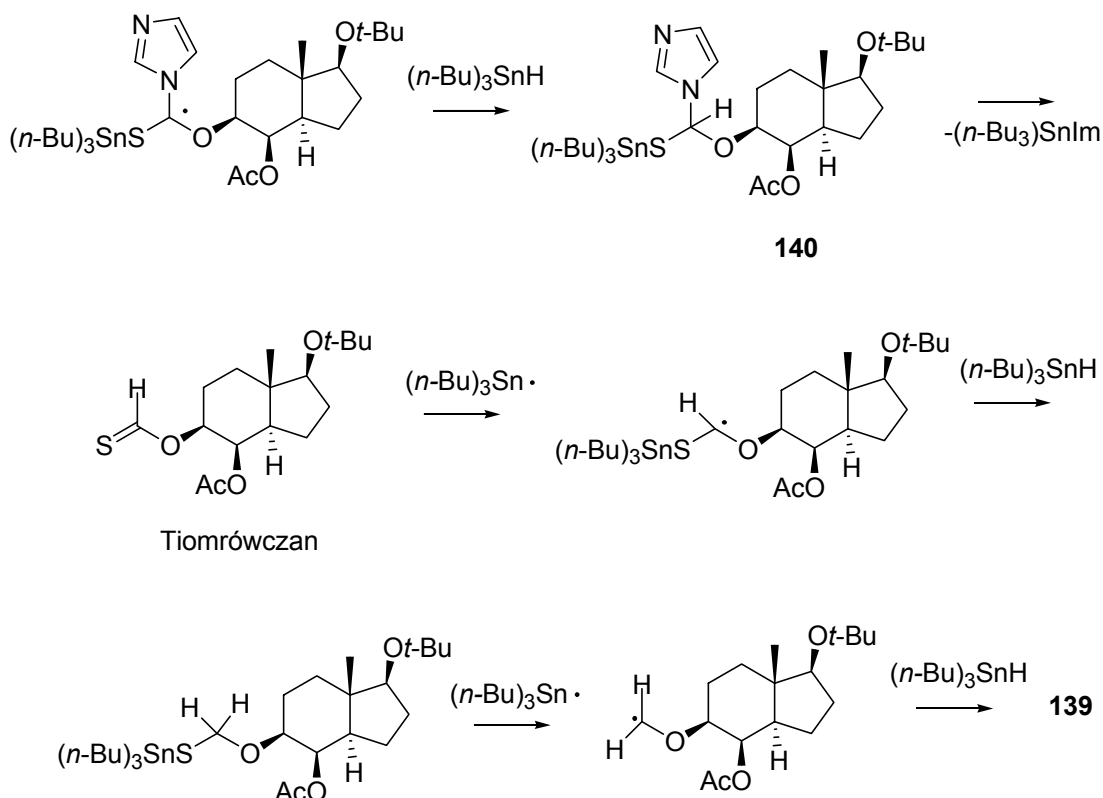
### Schemat 91.



a:  $(n-Bu)_3SnH$ , AIBN, PhMe, 120 °C.

Mechanizm tworzenia związku **139** przedstawiam na schemacie 92.

**Schemat 91.**



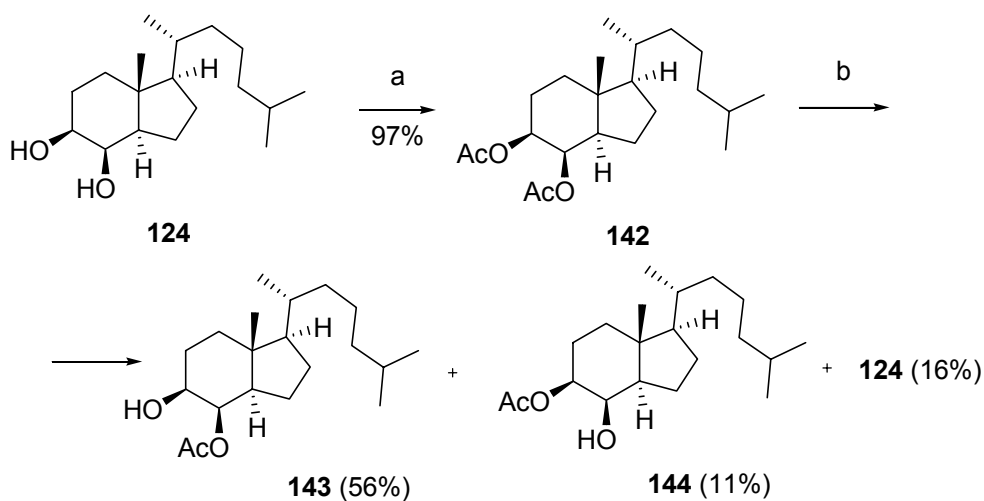
Jak poprzednio zaznaczyłem redukcję różnych pochodnych tionokarbonylowych do metoksyłowych pochodnych odnotowano w literaturze,<sup>49-50</sup> jednakże dotąd nie wykazano tak wyraziście zależności pomiędzy warunkami reakcji, a tworzeniem tego produktu. Reakcja związku **141** z wodorkiem tributyllocyny w niższej temperaturze i przy wyższym stężeniu odczynnika prowadziła do alkoholu **136** jako głównego produktu. Prawdopodobnie właściwym produktem reakcji był cynowy addukt **140** (Rys. 14 i Schemat 92), a jego hydroliza prowadziła w warunkach wydzielania do alkoholu **136**. Wyniki uzyskane podczas badania reakcji Bartona-McCombie zestawilem w tabeli 5.

**Tabela 5. Wpływ stężenia i temperatury na przebieg reakcji Barton-McCombie.**

C ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> SnH [mmol/dm <sup>3</sup> ]	C substratu [mmol/dm <sup>3</sup> ]	Temp. [° C]	Ilość ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> SnH [eq.]	Produkty	Wyd. [%]
60.1	31.7	130	3-5	<b>138</b>	(81)
„neat”	115	120	10	<b>139</b>	(77)
391.0	50.3	75	2.2	<b>140</b>	(62)
113.5	29.6	120	7.2	<b>138</b> <b>139</b>	(64) (13)

Po zoptymalizowaniu warunków reakcji przystąpiłem do badań nad selektywną deoksygenacją diolu **124** (Schemat 93). Podałem ten związek wyczerpującemu acetylowaniu otrzymując diacetylo pochodną **142** z wydajnością 97%. Proces kontrolowanej hydrolizy musiałem nieco zmodyfikować i prowadziłem w niższej temperaturze (10 °C). Związek **143** wydzieliłem z wydajnością 56%. Wydzieliłem także alkohol **144** (11%), niezmieniony dwuocian **142** (13%) oraz diol **124** (16%).

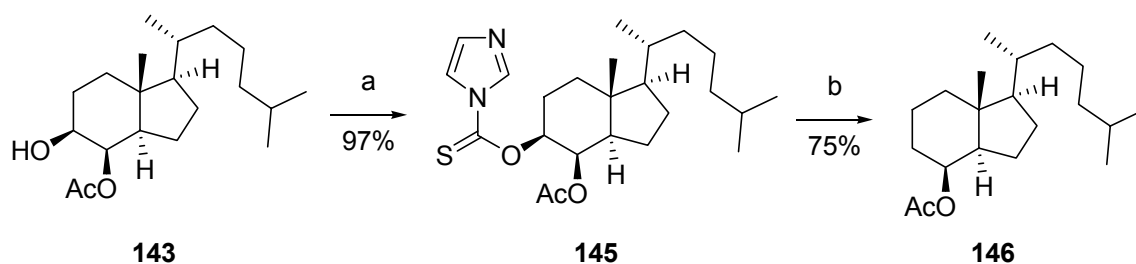
### Schemat 93.



a: Ac<sub>2</sub>O, pirydyna, DMAP, rt; b: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, 10°C.

Alkohol **143** poddałem estryfikacji z TCDI w THF w temperaturze wrzenia otrzymując tionoimidazolid **145** z wydajnością 97%. Roztwór tionoimidazolidu **145** i AIBN w toluenie dodawałem (pompa dozująca) do rozcieńczonego roztworu wodorku tributylcyny. Produkt deoksygenacji **146** otrzymałem z wydajnością 75% (Schemat 94). Parametry spektralne były zgodne z opisanymi.<sup>129</sup>

### Schemat 94.

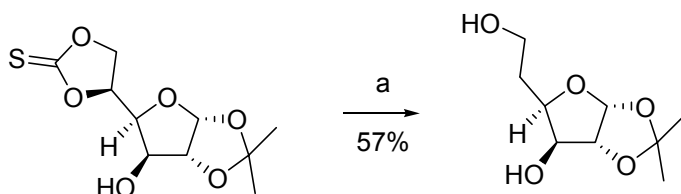


a: TCDI, THF, wrzenie; b: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhMe, wrzenie.

W transformacjach dioli **123** i **124** etapem najmniej wydajnym była hydroliza dwuoctanów. Mimo, że wszystkie produkty uboczne można zawrócić etap ten utrudnia syntezę. Wydawało się interesujące zbadanie cyklicznego tionowęglanu diolu **147**. Taka pochodna również może podlegać rodnikowej reakcji deoksygenacji. Pierwsze prace w tej dziedzinie opublikował Barton i Subramanian (Schemat 95).<sup>43</sup> Deoksygenacja

poходnej tionowęgłanowej następuje przez rozerwanie wiązania C-O selektywnie przy II-rzędowym atomie węgla.

### Schemat 95.



a: (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhMe, wrzenie

W kilku innych opisanych przypadkach jednak deoksygenacja była albo nisko wydajna np. w pochodnej kwasu chinowego<sup>130</sup> (Schemat 96) lub reakcja zachodziła nieselektywnie.

### Schemat 96.

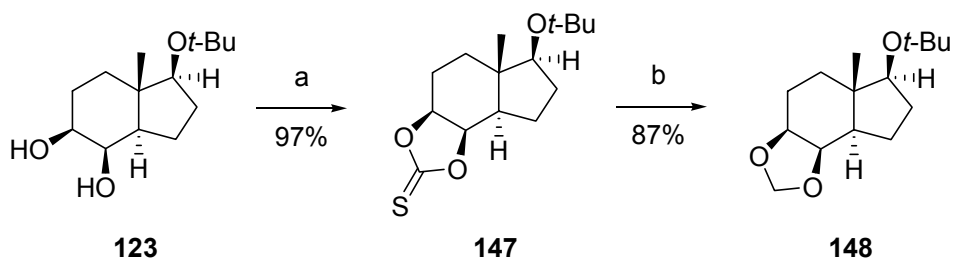


a: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, ksylen, wrzenie.

Reakcja diolu **123** z TCDI prowadziła do utworzenia tionowęgłanu **147** ze znakomitą wydajnością 96% (Schemat 97). Reakcja **147** z wodorkiem tributyllocyny i AIBN w toluenie w temperaturze wrzenia prowadziła do produktu, któremu przypisałem strukturę **148**. Atom siarki został zastąpiony dwoma atomami wodoru i nie obserwowałem produktu z rozerwaniem wiązania C-O. Przy prowadzeniu reakcji w warunkach niższego stężenia otrzymywałem złożone mieszaniny związków, których nie byłem w stanie zidentyfikować. W żadnym przypadku nie obserwowałem produktów, którym mógłbym przypisać strukturę monolu.



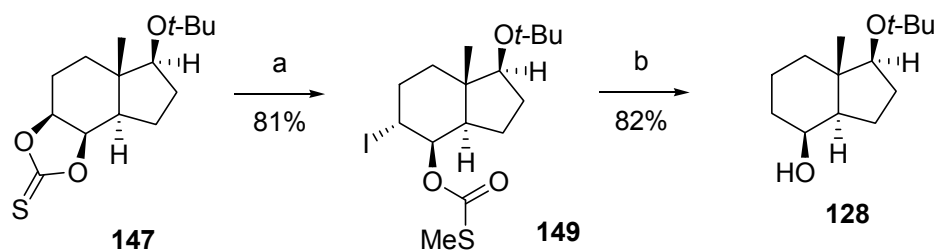
### Schemat 97.



a: TCDI, THF, wrzenie, b:  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , AIBN, PhMe, wrzenie.

Mimo nieudanych prób deoksygenacji tionowęgłanu **147** pochodna ta była interesująca ze względu na łatwość otrzymywania. W literaturze została opisana dwustopniowa metoda deoksygenacji tionowęgłanów. Związkiem pośrednim jest pochodna jodohydryny otrzymana w wyniku reakcji cyklicznego tionowęgłanu z jodkiem metylu (MeI). Redukcja tej pochodnej przeważnie nie następuje z kłopotem. Reakcja cyklicznych tionowęgłanów dioli została opisana najpierw przez Jonesa i Andreadesa,<sup>131</sup> a następnie była stosowana przez Vedejsa i Wu,<sup>132</sup> Bartona i Sticka<sup>133</sup> i innych autorów.<sup>134</sup> Można wspomnieć, że analogiczną reakcję karbaminianów cyklicznych opisał Mukaiyama i współautorzy.<sup>135</sup> Tionowęgłan **147** poddałem reakcji z jodkiem metylu w temperaturze 40 °C w zamkniętej ampułce (Schemat 98). Wydzieliłem krystaliczną i trwałą pochodną jodohydryny **149**. W widmie <sup>1</sup>H NMR znajdowały się charakterystyczne sygnały potwierdzające strukturę tego związku: odpowiednio od protonu przy C-4 (m, δ 5.33 ppm) i protonu przy C-5 (m, δ 4.63 ppm). W widmie surowego związku **149** nie obserwowałem sygnałów, które mogłyby pochodzić od jego regioizomeru. Otrzymaną pochodną jodohydryny poddałem redukcji LiAlH<sub>4</sub> w temperaturze wrzenia THF. Po chromatografii wydzielałem alkohol **128** z wydajnością 80-85% oraz małą ilość znanego mi już dienu **102**.<sup>115</sup>

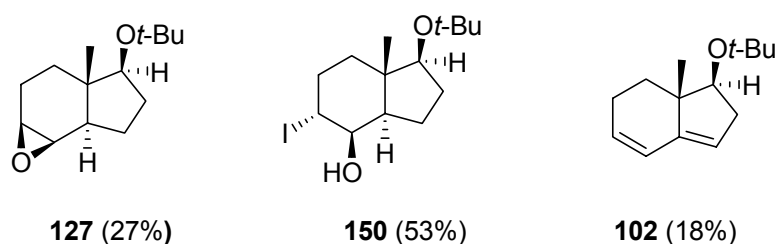
### Schemat 98.



a: MeI, 40 °C; b: LiAlH<sub>4</sub>, THF, wrzenie.

Monitorując tą reakcję na płytkach TLC zauważyłem produkty pośrednie. Wykonałem redukcję związku **149** w temperaturze pokojowej z użyciem jednego równoważnika molowym glinowodoru litu. Otrzymałem mieszaninę trzech związków, które rozdzieliłem metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym i scharakteryzowałem (Rys. 15). Związkami tymi okazały się epoksyd **127**, jodoohydryna **150** i dien **102**. Doświadczenie to pozwoliło mi zaproponować mechanizm reakcji. Najpierw redukcji ulega grupa tiowęglanowa tworząc litową pochodną jodoohydryny **150**, która w warunkach reakcji przekształca się w epoksyd **127**. Ten związek z kolei jak już wcześniej pisałem ulega selektywnej redukcji do alkoholu **128**.

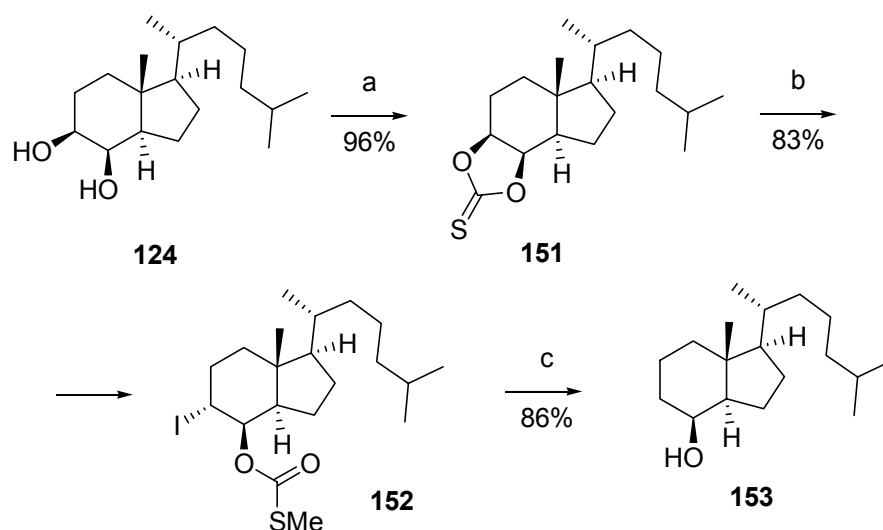
### Rys. 15.



Podsumowując opisaną transformację, z diolu otrzymałem prawie ilościowo cykliczny tiowęglan, który uległ regioselektywnemu otwarciu z MeI do pochodnej jodoohydryny, a następnie redukcji z LiAlH<sub>4</sub> do alkoholu. Metoda ta jest krótsza i bardziej wydajna od redukcji rodnikowej. Walorem tej metody jest również użycie łatwych do usunięcia i stosunkowo bezpiecznych reagentów z pominięciem organicznych związków cyny. Podobne przekształcenia wykonałem dla diolu **124**, który

poddałem reakcji z TCDI i otrzymałem cykliczny tionowęglan **151** (wydajność 96%). W reakcji związku **151** z jodkiem metylu otrzymałem pochodną **152** z wydajnością 83%, a po redukcji  $\text{LiAlH}_4$  wydzieliłem alkohol **153** z wydajnością 86%. Dane spektralne alkoholu **153** były zgodne z opisanymi (Schemat 98).<sup>134,136-137</sup>

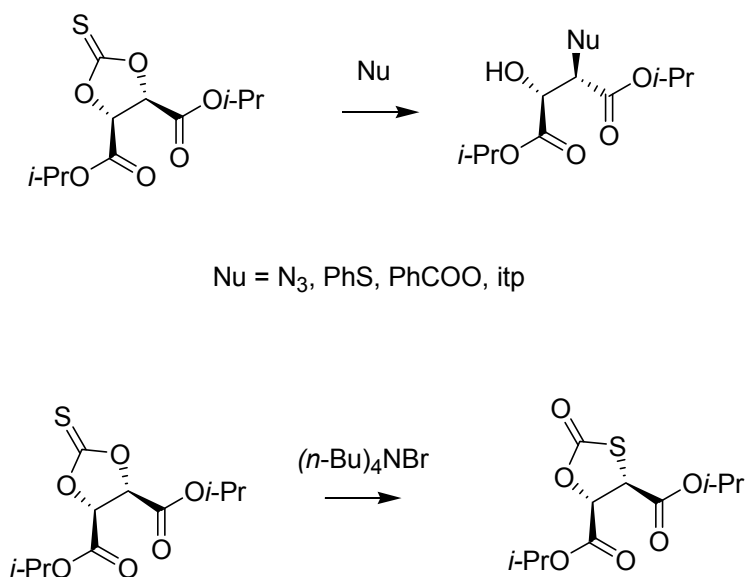
### Schemat 99.



a: TCDI, THF, wrzenie; b: MeI, 40°C; c:  $\text{LiAlH}_4$ , THF, wrzenie.

Opisane wyżej eksperymenty wskazywały na użyteczność cyklicznych tionowęglanów do selektywnych transformacji 1,2-dioli. Ciekawe, że w literaturze opisywano wielokrotnie reakcje cyklicznych tionowęglanów z jodkiem metylu, natomiast reakcje z innymi czynnikiemami nukleofilowymi stosowane były tylko w ograniczonym zakresie. Tionowęglan (Schemat 100) utworzony z diizopropylowego estru kwasu winowego w reakcji z nukleofilami takimi jak azydek, tiofenol, czy benzoesan dawał produkty otwarcia z podstawieniem nukleofila z dobrymi wydajnościami. Również w reakcji z bromkiem tertrabutylamoniowym obserwowano produkt przegrupowania tj. otwarcia i zamknięcia pierścienia przez atak mocniejszym nukleofilem – siarką.<sup>138</sup> Natomiast nie znalazłem odsyłaczy do prac nad reakcjami cyklicznych tionowęglanów nieaktywnych dioli. Wydawało się ciekawym rozszerzenie metody transformacji cyklicznego tionowęglanu stosując inne odczynniki jakimi jest bromek lub jodek tetrabutylamoniowy i ewentualnie jodki metali alkalicznych.

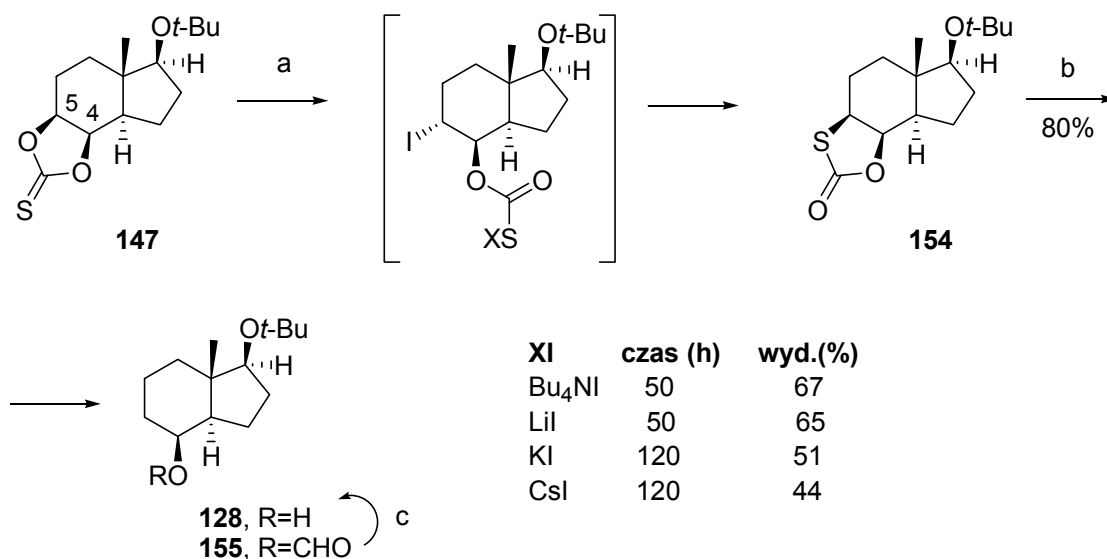
### Schemat 100.



Tionowęglan **147** nie ulegał zmianie podczas reakcji z TEBABr w acetonitrylu w temperaturze pokojowej, tj. według zaleceń Ko.<sup>138</sup> Poszukując bardziej forsownych warunków reakcji zastosowałem DMF, jako rozpuszczalnik i temperaturę 100 °C. Produkt przegrupowania otrzymałem jednak z niewielką wydajnością. W wyniku reakcji z jodkiem tetrabutylamoniowym po 50 h w DMF w 100 °C wydzieliłem produkt przegrupowania **154** z wydajnością 67% (Schemat 101). Mogłem przypuszczać, że pośrednim produktem był jodek, jak zaznaczyłem na schemacie. Otrzymany związek **154** z wiązaniem C-S przy atomie C-5 wydawał się korzystnym produktem pośrednim do reakcji deoksygenacji. Sprawdziłem kolejne jodki, które mogłyby powodować przegrupowanie. Z niewiele mniejszą wydajnością dostałem produkt w reakcji z jodkiem litu (64%). Jodek potasu i jodek cezu również powodowały przegrupowanie, lecz reakcja trwała dłużej i produkt otrzymywałem z niższymi wydajnościami.

Produkt przegrupowania cykliczny oksatiolon **154** poddałem reakcji z niklem Raneya typu W-2 we wrzącym etanolu. Otrzymałem produkty desulfuryzacji **128** (45-56%) i mrówczan **155** (26-38%). W kolejnych doświadczeniach etanol odparowałem, pozostałość rozpuszczałem w wodnym metanolu i poddawałem hydrolizie z NaOH. Wydzieliłem produkt **128** z wydajnością 80%.

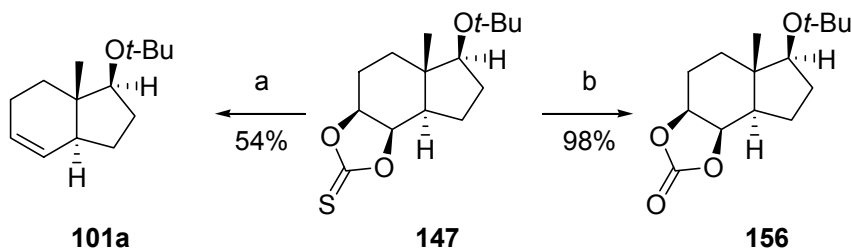
### Schemat 101.



a: XY, DMF 100°C; b: Ni-Ra, EtOH, wrzenie; c: NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt.

Chciałem odnotować, że reakcja tionowęgla **147** z jodkiem rtęci w DMF w temperaturze pokojowej dawała węglan **156** z wydajnością 98% (Schemat 102). W zakończeniu badań nad cyklicznym tionowęgla **147** przeprowadziłem reakcję Corey'a-Wintersa.<sup>139</sup> Związek **147** ogrzewałem w temperaturze wrzenia z trimetylofosfitem. Otrzymałem olefinę **101a** z wydajnością 54%. Związek ten opisałem wcześniej, (jako produkt fragmentacji kwasu allilosulfonowego). Otrzymana tym razem olefina była łatwiejsza do oczyszczenia i jej skład potwierdziłem analizą elementarną. Stosunkowo niską wydajność tej reakcji można tłumaczyć lotnością olefiny **101a**.

### Schemat 102.

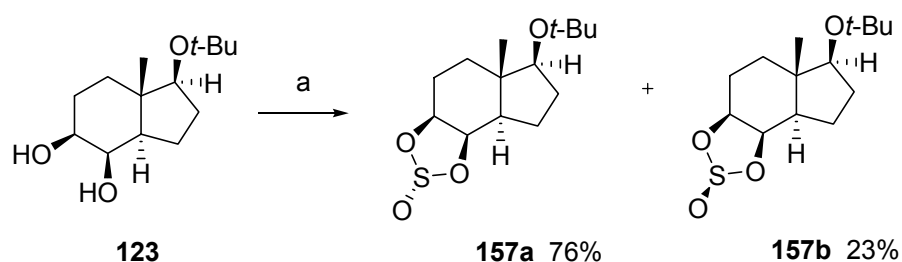


a: (MeO)<sub>3</sub>P, wrzenie; b: HgI<sub>2</sub>, DMF, rt.

Po zakończeniu prac nad redukcją tionowęglanów skierowałem swoją uwagę na cykliczne siarczany. Związki takie są łatwo dostępne z dioli przez reakcje z chlorkiem tionylu w pirydynie, które prowadzą do cyklicznych siarczynów, a następnie utlenianie siarczynów za pomocą  $\text{NaIO}_4$  w obecności katalicznej ilości  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (efektywnym utleniaczem jest  $\text{RuO}_4$ ). Metoda utleniania ( $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) została opracowana stosunkowo niedawno przez Sharplessa i współpracowników.<sup>140-142</sup> Z prac Sharplessa i współpracowników wynika, że cykliczne siarczany mają właściwości chemiczne podobne do epoksydów, lecz są bardziej reaktywne. W odniesieniu do opracowanego przeze mnie zagadnienia cykliczny siarczan **158** (Schemat 104) byłby odpowiednikiem epoksydu **127**.

Diol **123** poddałem reakcji z chlorkiem tionylu w obecności pirydyny w DCM w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  (Schemat 103). Obserwowałem tworzenie dwóch produktów, które ostatecznie rozdzieliłem chromatograficznie. Otrzymując kolejno **157b** z wydajnością 23% i **157a** z wydajnością 76%. Po wykonaniu widm spektralnych i analizy elementarnej stwierdziłem, że otrzymałem izomery różniące się konfiguracją wokół atomu siarki. Obydwa te związki były krystaliczne i ich strukturę potwierdziłem analizą rentgenostrukturalną. Projekcje tych związków zostały umieszczone na rys. 20 str. 126 i rys. 21 str 126. Omówienie struktury tych związków i badania nad dichroizmen kołowym cyklicznych umieściłem w podrozdziale 3.6 na str.120.

### Schemat 103.

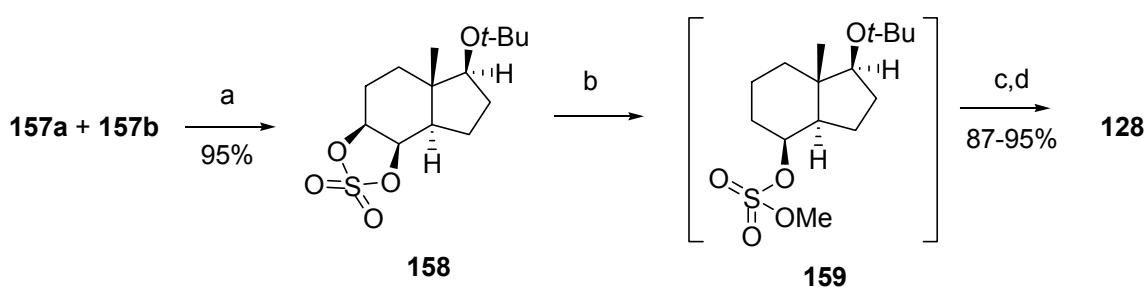


a:  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , pirydyna, DCM,  $0^\circ\text{C}$ .

Zgodnie z oczekiwaniem utlenianie siarczynu **157a** za pomocą  $\text{NaIO}_4$  -  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  prowadziło do cyklicznego siarczynu **158**. Również utlenianie surowej mieszaniny związków **157a** i **157b** prowadziło prawie ilościowo do siarczynu **158**. Reakcja redukcji cyklicznych siarczynów badana była jak dotąd w bardzo niewielkim

zakresie. Sharpless i Gao<sup>140</sup> odnotowali, że redukcja modelowych siarczanów za pomocą NaBH<sub>4</sub> w dimetyloacetamidzie (DMA), a następnie hydroliza surowego produktu 20% kwasem siarkowym w eterze prowadziła do odpowiednich monooli. Jednakże, doświadczenie to zostało wspomniane tylko w komunikacie pozbawionym części eksperymentalnej. W innym komunikacie Sharpless i Kim<sup>143</sup> opisali nukleofilową addycję do cyklicznych siarczanów z udziałem azydku litu lub benzoesanu amonu. Bezpośredni produkt addycji poddawali oni hydrolizie z użyciem katalitycznej ilości stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oraz wody. Badania nad reduktywnym otwarciem cyklicznego siarczanu **158** prowadziłem kierując się analogią doświadczeniami do epoksydu **127**. Najlepsze wyniki uzyskałem stosując LiAlH<sub>4</sub> w THF. Reduktor dodawałem w temperaturze 0°C, a następnie pozwalałem ogrzać się mieszaninie do temperatury pokojowej. Następnie, nadmiar glinowodoru rozłożyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i dodałem kroplami małą ilość stężonego kwasu siarkowego. Z wielu przeprowadzonych doświadczeń wnioskuję, że trudności w prowadzeniu tej reakcji polegają na znalezieniu warunków hydrolizy pochodnej **159**. W zoptymalizowanych warunkach alkohol **128** otrzymywałem z wydajnościami 87% - 95%.

#### Schemat 104.

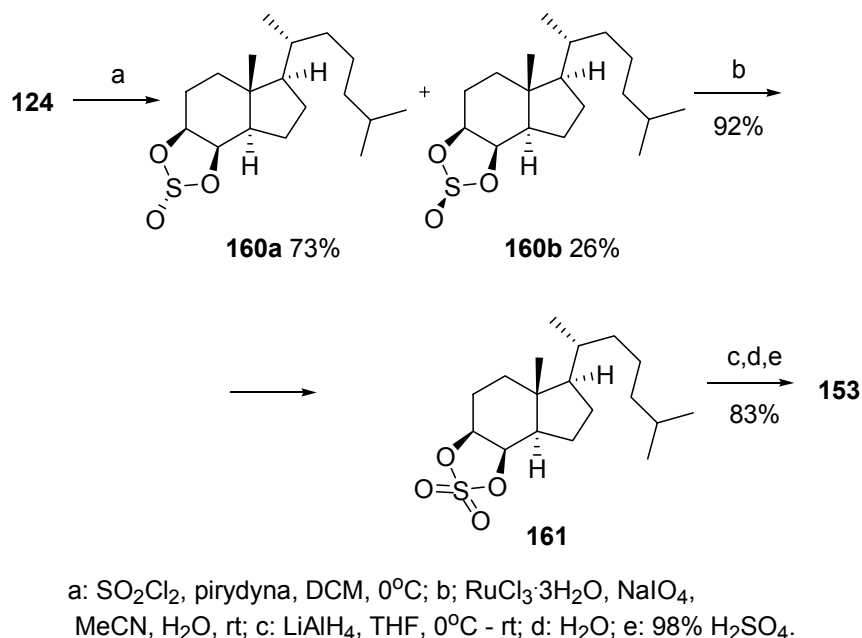


a: RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O, rt; b: LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C - rt; c: H<sub>2</sub>O; d: 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Opracowaną metodykę zastosowałem z powodzeniem także do otrzymania alkoholu **153**. Diol **124** (Schemat 105) poddałem reakcji z chlorkiem tionylu otrzymując ilościowo mieszaninę cyklicznych siarczynów, które rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej i scharakteryzowałem jako **160a** (73%) i **160b** (26%). Siarczyny te utleniłem NaIO<sub>4</sub>-RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O i otrzymałem cykliczny siarczan **161** z wydajnością 92%. Ten

ostatni związek poddałem redukcji  $\text{LiAlH}_4$  w warunkach omówionych wyżej. Alkohol **153** wydzieliłem z wydajnością 83%.

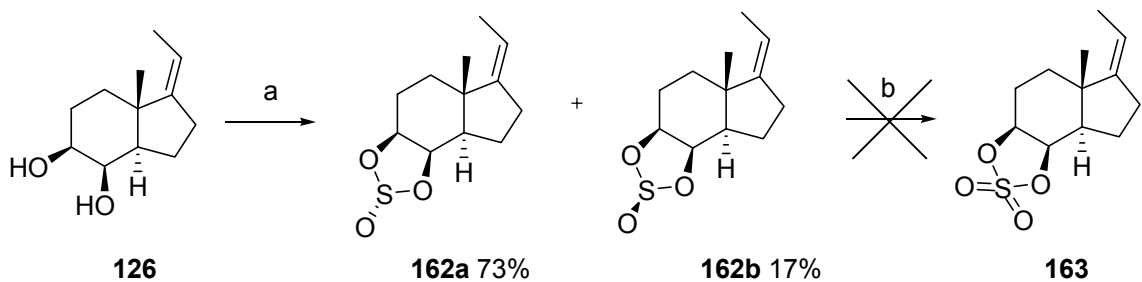
#### Schemat 105.



Zastosowanie metody Sharplessa do otrzymania cyklicznego siarczanu **163** wydawało się wątpliwe ze względu na hydroksylację podwójnego wiązania  $\text{RuO}_4$  tworzącym się w reakcji  $\text{RuCl}_3$  z  $\text{NaIO}_4$  (Schemat 106). We wstępnych doświadczeniach diol **126** poddałem reakcji z chlorkiem tionylu otrzymując mieszaninę siarczynów **162a** (73%) i **162b** (17%) (schemat 105). Związki te rozdzieliłem chromatograficznie, jednak próba utlenienia do cyklicznego siarczanu nie powiodła się.



### Schemat 106.



a: SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pirydyna, DCM, 0°C; b; RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O, rt.

### 3.3.3. Porównanie metod stereoselektywnej deoksygenacji diolu **123** do monoolu **128**.

Zbadałem cztery metody selektywnej deoksygenacji diolu **123**. Analogiczne diole **124** i **126** poddałem deoksygenacji z zastosowaniem dwóch najbardziej wydajnych metod. W zakończeniu chciałbym porównać te metody z punktu widzenia mojej syntezy jak również ich bardziej ogólnych walorów. W tabeli 6 zestawilem liczbę przejść i wydajności uzyskanego dla alkoholu **124**.

Tabela 6. Porównanie metod selektywnej deoksygenacji diolu **123** do monoolu **128**

Droga	Kluczowy etap albo intermediat	Liczba przejść	Wydajność całkowita (%)
A	deoksygenacja Barton-McCombie	5	(56 <sup>a</sup> ) (81 <sup>b</sup> )
B	reakcja cyklicznego tionowęglanu z MeI	3	(66)
C	przegrupowanie cyklicznego tionowęglanu	3	(54)
D	redukcja cyklicznego siarczanu	3	(87)

<sup>a</sup> Otrzymano octan **138**, <sup>b</sup> Wydajność po zawróceniu ubocznych produktów hydrolizy

Deoksygenacja Bartona-McCombie łącznie z selektywnym zabezpieczeniem grupy hydroksylowej przy C-4 obejmuje pięć etapów i prowadzi do produktu z całkowitą wydajnością 56%, a po uwzględnieniu zregenerowanego alkoholu z wydajnością 81%. Jest to ogólna metoda deoksygenacji alkoholi II-rzędowych o szerokim zakresie zastosowania. Tym niemniej, w przypadku diolu **126** została zaobserwowana izomeryzacja wokół wiązania C=C. Taka izomeryzacja nie została dotąd odnotowana w literaturze. Reakcję deoksygenacji należy prowadzić w dużym rozcieńczeniu i wymaga starannego dobrania warunków reakcji. Tworzenie potencjalnych produktów ubocznych udało mi się ograniczyć całkowicie. Deoksygenacja poprzez cykliczny tionowęglan obejmowała trzy etapy, a produkt otrzymałem z łączną wydajnością 66%. Z praktycznego punktu widzenia metoda ta okazała się wygodniejsza od deoksygenacji Bartona-McCombie. W zastosowaniu do diolu **126** z ugrupowaniem etylidenowym nie występowały komplikacje. Przegrupowanie tionowęglanu do tiowęglanu jest ciekawą i stosunkowo mało zbadaną reakcją.<sup>144</sup> W moim przypadku synteza obejmowała trzy etapy i prowadziła do alkoholu z całkowitą wydajnością 54%. Etap redukcji prowadziłem w łagodnych warunkach używając niklu Raney'a W2 w etanolu. Redukcja cyklicznego siarczanu okazała się najbardziej wydajną wygodną praktycznie drogą od diolu do monoolu (całkowita wydajność 87%). Zastosowana przeze mnie reakcja opiera się na metodzie opracowanej przez Sharplessa i Kima, jednak praca tych autorów nie znalazła dotąd zastosowania. Metoda w obecnej postaci nie nadaje się do dioli zawierających nienasycone wiązania.

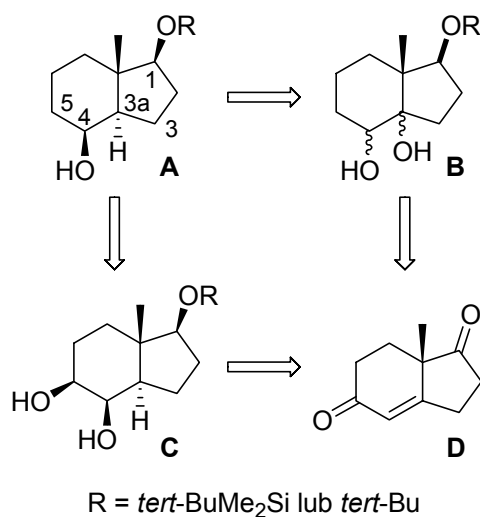
### **3.4. Synteza układu *trans*-hydrindanu poprzez 3a,4-diol. Rodnikowa deoksygenacja alkoholi III-rzędowych.**

#### **3.4.1. Wstęp.**

W poprzednim rozdziale opisałem syntezę pochodnej *trans*-hydrindanu **A** z ketonu Hajosa **D** (Schemat 107) poprzez diol **C** z regioselektywnym usunięciem grupy hydroksylowej przy C-5. Alternatywna droga do związku **A** może przebiegać przez 3a,4-diol **B** z usunięciem grupy hydroksylowej przy C-3a (Schemat 107, droga **A**, **B**, **D**). Strategicznym etapem w syntezie poprzez diol **B** byłaby deoksygenacja III-rzędowej grupy hydroksylowej. Pomijając kwestie stereochemiczne można od razu zauważyć, że metoda Bartona-McCombie przeważnie nie może być zastosowana wobec

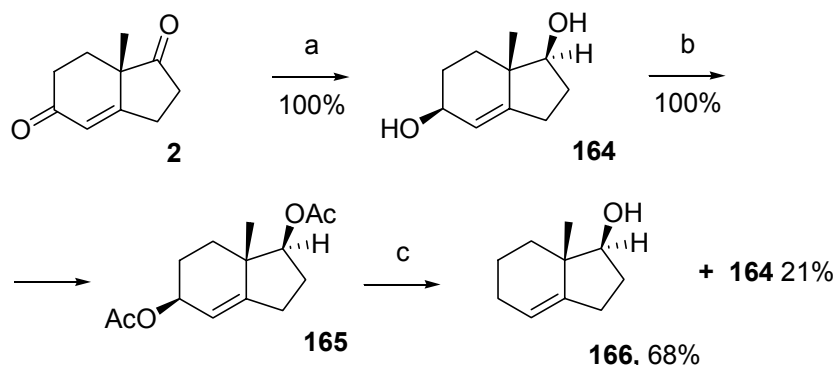
alkoholi III-rzędowych ze względu na trudności w transformacjach. Pochodne tioksokarbonylowe alkoholi III-rzędowych są nietrwałe i trudne do otrzymania ze względu na zatłoczenie steryczne i łatwość eliminacji (eliminacja Czugaiewa). W literaturze poświęcono wiele uwagi znalezieniu „zastępczych metod rodnikowej deoksygenacji”. Między innymi w charakterze grupy rodnikofilowej zastosowano tiomrówczany,<sup>40-41</sup> estry metyloksalilowe,<sup>57</sup> a także forsowne metody uzyskiwania tionoimidazolido pochodnych. Pozytywnym elementem transformacji poprzez diol **B** może być łatwość w różnicowaniu II i III-rzędowych grup hydroksylowych oraz dostępność tego związku pośredniego.

### Schemat 107.



Odnosnie otrzymania diolu **B** z ketonu Hajosa **D** w literaturze są zachęcające wskazówki(Schemat 108).<sup>145</sup> Mianowicie keton Hajosa poddano redukcji według Luche’a uzyskując diol **164** z wydajnością ilościową. Następnie acetylowanie diolu do związku **165** i redukcja litem w ciekłym amoniaku prowadziła do alkoholu **166** (68%) i diolu **164** (21%).

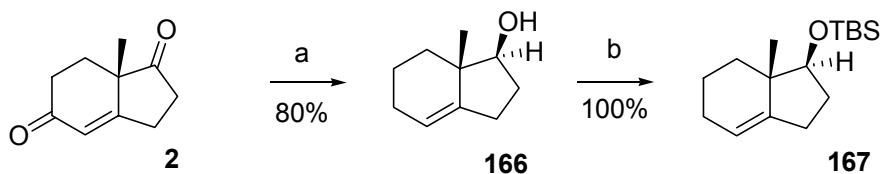
### Schemat 108.



a: NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C; b: Ac<sub>2</sub>O, pirydyna, DMAP, rt. c: Li, NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78°C.

W drugiej metodzie (Schemat 109)<sup>146</sup> dion Hajosa poddaje się bezpośrednio redukcji NaBH<sub>4</sub> w obecności kwasu trifluoroctowego (CF<sub>3</sub>COOH) w MeCN uzyskując alkohol **166** z wydajnością 80%. Obydwie te literaturowe metody sprawdziłem i stwierdziłem, że pochodną **167** można w sposób prosty uzyskać z wydajnością ilościową. Etapem, którym należało uzupełnić te transformacje byłaby, zatem *cis*-dihydroksylacja.

### Schemat 109.



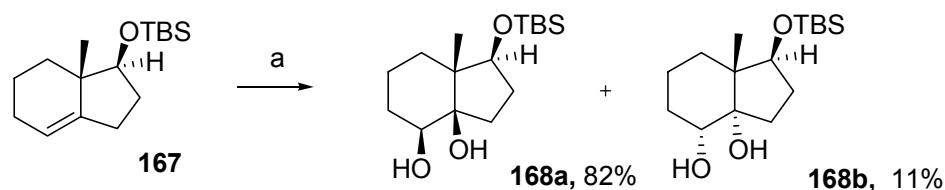
a: NaBH<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, MeCN, -20°C; b: TBSCl; imidazol, DCM, rt.

Dihydroksylacja związku **167** lub analogicznych pochodnych hydrindanu z podwójnym wiązaniem w położeniu 3a,4 nie opisano w literaturze. Na podstawie modelu cząsteczki związku **167** oraz pewnych reakcji analogicznych, jak np. epoksydacja, można przypuszczać, że utworzy się pochodna o grupach hydroksylowych *cis* w stosunku do angularnej grupy metylowej, tj. 3aβ,4β-diol (Schemat 110). W aspekcie drogi syntetycznej **A,B,D** (str. 97) mogłem założyć, że związek **B** będzie łatwo

dostępny i selektywne zabezpieczenie II-rzędowej grupy hydroksylowej w pozycji 4 nie nastęrczy trudności. Podjęcie pracy nad selektywną deoksygenacją grupy hydroksylowej w pozycji zwornikowej wydawało się uzasadnione i ciekawe.

Olefinę **167** poddałem reakcji *cis*-dihydroksylacji używając, jako utleniacza katalitycznej ilości czterotlenku osmu ( $\text{OsO}_4$ ) wobec tlenku *N*-metylomorfoliny (NMO) w wodnym THF według metody VanRheena i współautorów<sup>147</sup> (Schemat 109). Po chromatografii wydzieliłem dwa produkty z wydajnością 82% i 11%. Na podstawie analogii, o której wspomniałem wyżej założyłem, że związkiem występującym w nadmiarze jest 3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -diol **168a**. Założenie to zostało potwierdzone przez późniejsze badania syntetyczne. Również wykonane widma CD molibdenowych kompleksów dioli wskazywały na prawidłowość przypisanej konfiguracji. Dihydroksylacja nie była reakcją całkowicie selektywną jednak produkt uboczny **168b** (bardziej polarny) był łatwy do oddzielenia metodą chromatografii kolumnowej.

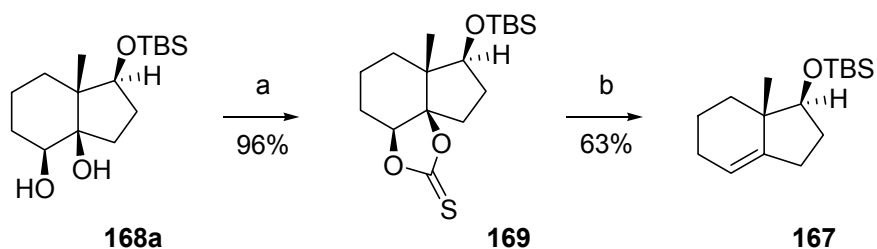
#### Schemat 110.



a:  $\text{OsO}_4$ , NMO, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt.

We wstępnych badaniach nad deoksygenacją diolu **168a** otrzymałem cykliczny tionowęglan **169** (Schemat 111). Związek ten tworzył się właściwie ilościowo podczas ogrzewania diolu z TCDI w THF. Ogrzewanie tionowęglanu **169** z wodorkiem tributylocyny w obecności AIBN w toluenie nie powodowało zmiany substratu. Dopiero w temperaturze wrzącego ksyleny tworzyła się mieszanina związków, z której wydzieliłem olefinę **167** z wydajnością 63%.

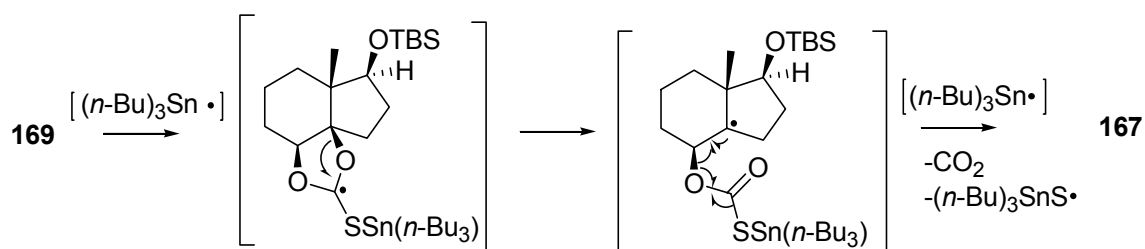
### Schemat 110.



a: TCDI, THF, wrzenie; b:  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , AIBN, ksyleny,  $140^\circ\text{C}$ .

Jak już wspomniałem cykliczne tionowęgłany nie są dobrymi substratami w rodnikowej deoksygenacji. Chciałem zwrócić uwagę, że reakcja uprzednio przeze mnie przeprowadzona przebiegała z redukcją grupy tiokarbonylowej do grupy etylenowej (Schemat 96 str, 87). Przypuszczalny mechanizm tworzenia związku **167** przedstawiłem na schemacie 112.

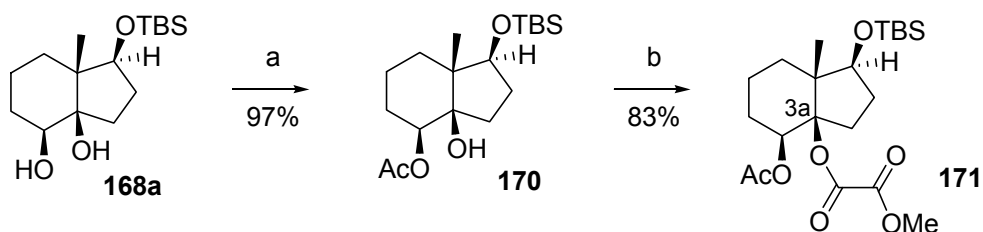
### Schemat 112.



Diol **168a** poddałem działaniu  $\text{Ac}_2\text{O}$  w pirydynie z dodatkiem DMAP uzyskując monoocetan **170** z wydajnością 97% (Schemat 113). Ogrzewanie związku **170** z TCDI w THF w długim okresie czasu nie prowadziło do zmiany substratu. Również podwyższenie temperatury (prowadzenie reakcji we wrzącym toluenie z dodatkiem DMAP) nie umożliwiło powstania tionoimidazoilowej pochodnej. Podobnie zawiodła reakcja alkoholu **170** z chlorotiomrówczanem fenylu. Natomiast działanie na związek **170** chlorkiem metylooksalilowym w pirydynie w obecności DMAP w temperaturze pokojowej dało łatwo pochodną szczawianową **171**. Związek ten wykazywał w widmie  $^1\text{H}$  NMR charakterystyczny sygnał pochodzący od protonów OMe (s,  $\delta, 3.87$  ppm). Związek ten był trwały i można go było przechowywać w temperaturze pokojowej.

Pierwsze próby rodnikowej deoksygenacji związku **171** nie były zachęcające. Produkt deoksygenacji wydzieliłem z niską wydajnością ok. 30% prowadząc reakcję z  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$  w temperaturze wrzenia toluenu w obecności AIBN. Pojawiły się problemy analityczne: widmo  $^1\text{H NMR}$  wskazywało na tworzenie się mieszaniny izomerycznych związków (prawdopodobnie różniących się konfiguracją na węglu zwornikowym C-3a), a produkt nie ulegał rozdzieleniu na płytkach TLC.

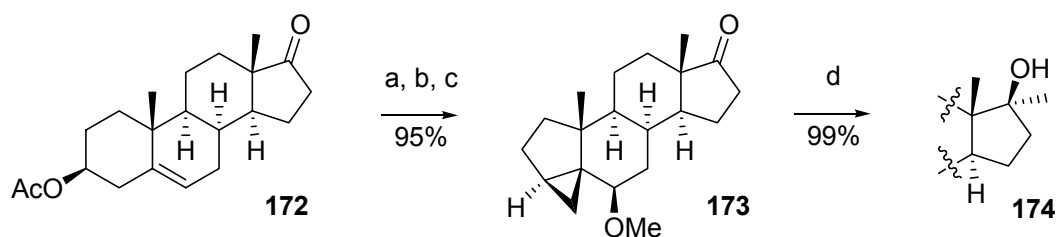
### Schemat 113.



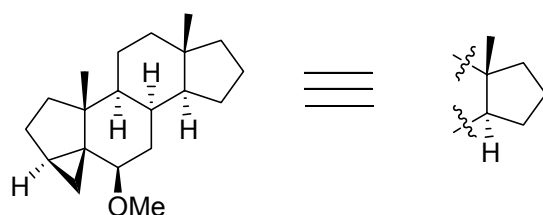
a:  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pirydyna, DMAP, b:  $\text{ClCOCO}_2\text{Me}$ , DMAP, pirydyna, rt.

Tym niemniej mając, na uwadze specyfikę wolnorodnikowych reakcji tj. konieczność dobrania temperatury, stężenia, inicjatora wolnych rodników i ewentualnie źródła atomów wodoru kontynuowałem badania. Postanowiłem przeprowadzić badania na związku modelowym, który byłby łatwiejszy pod względem analizy produktów, a także mniej absorbującym w przygotowaniu. Wybrałem III-rzędowy alkohol **174** (Schemat 114) otrzymany z octanu androstenolonu **172**. Chciałem wspomnieć, że analogiczny związek był badany przez Bartona i współautorów<sup>52</sup> jako jeden z modelowych alkoholi III-rzędowych. Eter metylowy *i*-steroidu **173** otrzymałem według starego przepisu Butenandta i Grosse.<sup>148</sup> Addycję bromku metylomagnezowego prowadziłem w obecności bezwodnego  $\text{CeCl}_3$ <sup>149-150</sup> uzyskując produkt **174** z wydajnością 99%.

### Schemat 114.



a: NaOH, MeOH, rt.; b: TsCl, pirydyna, rt.; c: AcOK, MeOH, wrzenie;  
d: CeCl<sub>3</sub>, MeMgBr, THF, rt.

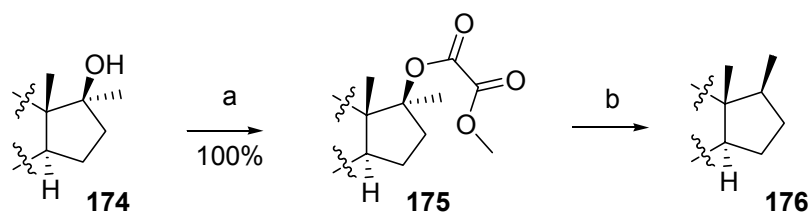


Tutaj i dalej układ steroidowy będę zastępował skrótem

### 3.4.2. Badania modelowe na układzie androstanu.

Alkohol III-rzędowy **174** poddałem reakcji z chlorkiem metylooksalilowym w obecności stechiometrycznej ilości DMAP w DCM otrzymując ilościowo ester **175** (Schemat 115). W pierwszej kolejności zbadałem reakcję deoksygenacji w warunkach analogicznych stosowanych jak dla pochodnej hydrindanu **171**.

### Schemat 115.

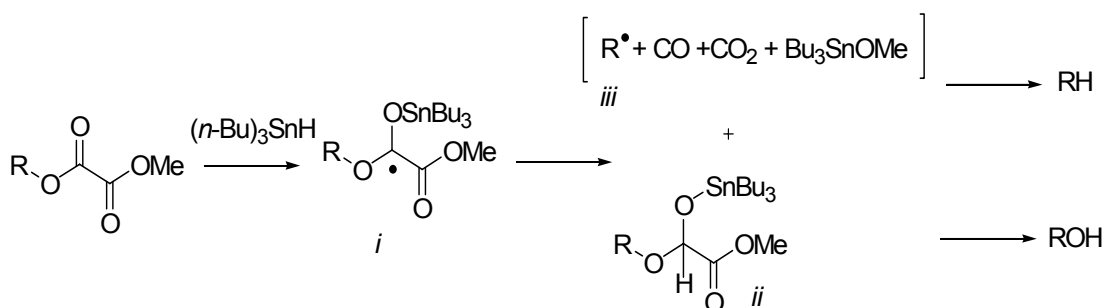


a: ClCOCO<sub>2</sub>Me, DMAP, DCM, rt.; b: A lub B lub C lub D.(tabela 7).



Wkraplając roztwór substratu **175** z dodatkiem inicjatora rodnikowego (AIBN) do roztworu wodorku tributyllocyny w toluenie w stanie wrzenia otrzymywałem niepowtarzalne wyniki. Wydzielałem produkt deoksygenacji **176** z wydajnościami umiarkowanymi (29-35%) oraz zregenerowany alkohol **174** (12-25%) (tabela 7, pozycja A str.108). Zwiększając ilość  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$  do 5 równoważników molowych i podnosząc temperaturę reakcji (prowadzenie reakcji we wrzącym ksylenie) uzyskiwałem bardziej powtarzalne wyniki i związek **176** otrzymywałem z wydajnością 68%, lecz nie unikałem tworzenia się alkoholu **174** ok. 6% (tabela 7, pozycja B str. 108). Otrzymane przeze mnie wydajności odpowiadały najlepszym wynikom opisanymi w literaturze. W wielu pracach wspomina się o regeneracji wyjściowego alkoholu<sup>76,86</sup> a, w niektórych przypadkach odzyskiwanie alkoholu opisane było jako jedyny proces.<sup>47,151</sup> Mechanizm deoksygenacji pochodnych oksalilowych nie jest zbadany tak dokładnie jak mechanizm poprzez pochodne tioksokarbonylowe. Dolan i Macmilan<sup>57</sup> sugerują, że mechanizm jest podobny do klasycznego mechanizmu Bartona-McCombie. Przejściowy rodnik *i* (Schemat 116) powstający po addycji rodnika tributyllocynowego do szczawianu ulega fragmentacji z utworzeniem rodnika *iii* na atomie węgla uprzednio związanym z grupą hydroksylową, a następnie łączy się z atomem wodoru. Przyłączenie atomu wodoru do rodnika *i* prowadzi do pochodnej o charakterze acetalu *ii*, która hydrolizuje do alkoholu.

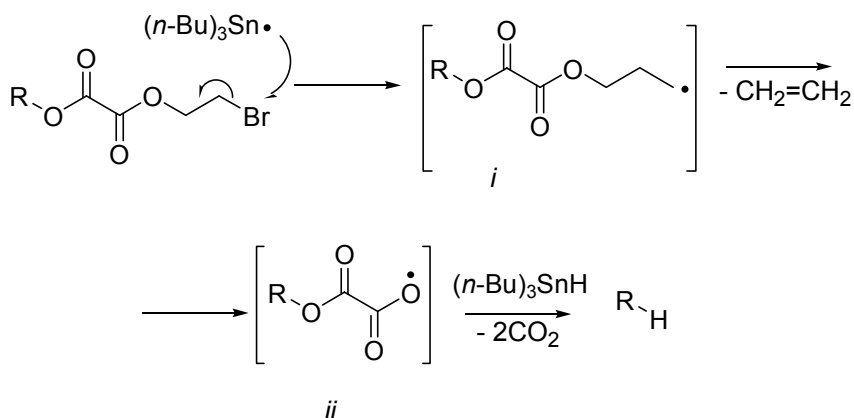
**Schemat 116.**



W odniesieniu do prowadzonej przeze mnie syntezy musiałem uznać, że proporcja produktu deoksygenacji **176** i alkoholu **174** uzyskanych w reakcji odpowiadają względnej reaktywności rodników *i* oraz III-rzędowego rodnika *iii* względem wodorku tributyllocyny. Chciałem krótko wspomnieć o próbie podniesienia wydajności produktu deoksygenacji poprzez użycie pochodnej 2-bromoetylooksalilowej (Schemat 117). Mechanistycznie oczekiwałem, że bromek ulegnie redukcji z

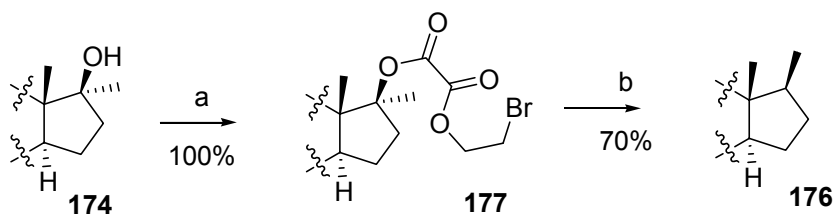
wodorkiem tributyllocyny i wydzieleniem etylenu tworząc rodnik *ii*, którego fragmentacja prowadziła do wydzielenia 2 cząsteczek, CO<sub>2</sub> i rodnika węglowego.

**Schemat 117.**



Reakcja taka przebiegałaby równolegle z reakcją według mechanizmu wcześniej dyskutowanym. Chlorek 2-bromoetyloksalilowy przygotowałem działając 2-bromoetanolem na chlorek oksalilu. Związek ten jest formalnie znany, jednak w patencie,<sup>152</sup> który znalazłem, nie było danych charakteryzujących ten bromek. Reakcja chlorku 2-bromoetyloszczawianowego prowadziła do estru **177** z wydajnością ilościową (Schemat 118). Ester 2-bromoetylowy **177** podobnie jak szczawian **175** był trwały i można było go przechowywać. Reakcja z wodorkiem tributyllocyny prowadziła do produktu deoksygenacji **176** i śladów alkoholu **174**. Produkt wydzieliłem z wydajnością, 70% czyli w zasadzie nie uzyskałem polepszenia wydajności reakcji

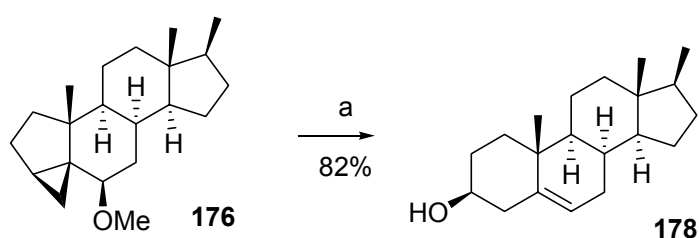
**Schemat 118.**



a: ClCOCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, DMAP, DCM, rt.; b: (n-Bu)<sub>3</sub>SnH, AIBN, Ph-Me, wrzenie.

Produkt reakcji **176** scharakteryzowałem wyczerpująco pod względem analitycznym. Eter metylowy *i*-steroidu poddałem hydrolizie otrzymując alkohol **178** związek opisany w literaturze.<sup>153</sup> (Schemat 119). Należy zwrócić uwagę, w trakcie reakcji następowała zmiana orientacji grupy metylowej przy C-17. Z literatury wiadomo,<sup>154-155</sup> że addycja atomu wodoru do rodnika następuje od mniej zatłoczonej strony cząsteczki. W tym przypadku zdecydowanie uprzywilejowanym podejściem odczynnika jest ten od strony przeciwnej do angularnej grupy metylowej tj. od strony  $\alpha$ .

**Schemat 119.**

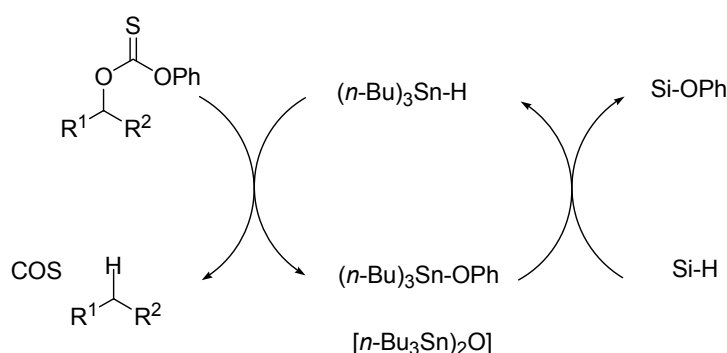


a: *p*-TSA, dioksan, H<sub>2</sub>O, rt.

Przeprowadzone badania modelowe wykazały, że deoksygenacja alkoholi III-rzędowych poprzez estry oksalilowe jest technicznie prosta i w zasadzie może być zastosowana do deoksygenacji alkoholu **170** i otrzymania bloku budulcowego witaminy D<sub>3</sub>. Wydawało się korzystne zbadanie jeszcze na tym samym modelu **175** modyfikacji redukcji Bartona-McCombie z użyciem katalitycznej ilości tlenku heksa(*n*-butylo)dicyny (TBT) i polimetylohydrosiloksan (PMHS) według Fu i współautorów.<sup>156-157</sup> Metoda Fu polega na deoksygenacji II-rzędowych alkoholi poprzez pochodne fenoksytiokarbonylowe z użyciem 15% molowych tlenku bis(tributylocyny), PMHS, *n*-BuOH oraz inicjatora wolnych rodników (AIBN) w obojętnym rozpuszczalniku (benzen lub toluen) w temperaturze 80 °C. Po zakończeniu reakcji i odparowaniu rozpuszczalnika wodorki krzemu i inne produkty uboczne reakcji usuwa się przez Działanie na mieszaninę 10% wodnym roztworem NaOH. Następnie produkt wydziela się w standardowy sposób. Metoda Fu i współautorów opracowana była w 1997 roku od tego czasu została zastosowana z powodzeniem tylko w jednej pracy.<sup>158</sup> Odnotowano również niepowodzenie próby zastosowania tej metody redukcji pochodnej tionowęglanowej.<sup>159</sup> Metoda Fu

korzysta ze znanego wcześniej faktu redukcji tlenku bis(tributylo) cyny silanami w tym PMHS do wodorku tributylocyny.<sup>160-162</sup> Prawdopodobnie pochodna trifenoksy cynowa również ulega redukcji wodorkami krzemu do wodorku tributylocyny. Ten ostatni proces jest przyspieszany przez obecność I-rzędowych alkoholi jak *n*-butanol, lub *n*-propanol.<sup>163</sup> Katalityczny cykl Fu został przedstawiony na schemacie 120.

**Schemat 120. Mechanizm reakcji proponowany przez Fu i współautorów.**



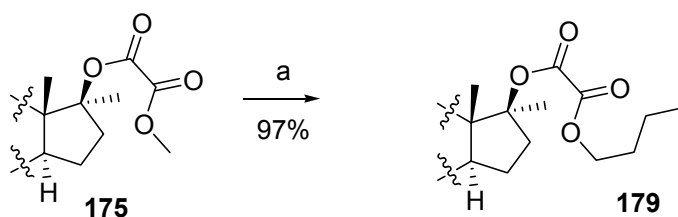
Zastosowanie tej metody do mojego związku modelowego wymagało stwierdzenia:

- 1) czy metoda nadaje się do redukcji estrów alkoiloaldehydowych,
- 2) czy metoda jest odpowiednia do redukcji alkoholi III-rzędowych.

W pierwszych doświadczeniach nad deoksygenacją związku **175** według metody Fu otrzymywałem produkt deoksygenacji **176** oraz alkohol **174**, przy czym wydajności i proporcje produktów nie były powtarzalne (tabela 7, pozycja C str. 108). Analiza postępu reakcji na płytkach TLC wskazywała na tworzenie się prawdopodobnego produktu przejściowego. Związku tego nie udało mi się wydzielić w postaci czystej ze względu na jego zbliżoną polarność do substratu. Udało mi się uzyskać frakcję wzbogaconą, a widmo <sup>1</sup>H NMR tej frakcji wskazywało na obecność grupy butoksyłowej. Wydawało się prawdopodobnym, że w warunkach reakcji następuje transestryfikacja z zamianą grupy metylowej **175** na grupę *n*-butylową **179**. Rzeczywiście podczas ogrzewania szczawianu **175** w toluenie w obecności *n*-

butanolu i z dodatkiem TBT tworzył się ze znakomitą wydajnością ester *n*-butylowy **179**, który wydzieliłem i w pełni zcharakteryzowałem (Schemat 121). Transestryfikacja pod wpływem, TBT jest znana w literaturze.<sup>164</sup>

**Schemat 121.**



a: (*n*-Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O, *n*-BuOH, toluen, 80°C.

Aby ograniczyć reakcję transestryfikacji zamieniłem *n*-butanol na *t*-butanol. W literaturze nie było bezpośredniego odniesienia do tego alkoholu, odnotowano tylko użycie *n*-propanolu.<sup>163</sup> W dalszych modyfikacjach reakcję prowadziłem w wyższej temperaturze (ksyleny temperatura wrzenia w zamkniętej ampułce). Jako inicjatora wolnych rodników użyłem azocykloheksanokarbonitrylu (ACCN)<sup>165</sup> o dłuższym czasie półtrwania w wyższej temperaturze niż AIBN. Ostatecznie uzyskałem produkt deoksygenacji z wydajnością 90% (tabela 7, pozycja D str. 108).

**Tabela 7.** Wolnorodnikowa deoksygenacja estru metylo oksalilowego **175**  
(eksperymenty w skali 0.5-1.0 mmola).

	Donor wodoru	Inicjator rodnikowy	Warunki	Produkty wyd. (%)
A	$(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , 2 eq.	AIBN, 20 mol%	toluen, wrzenie, 1 h <sup>a</sup>	<b>176</b> , (29-35), <b>174</b> , (12-25)
B	$(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , 5 eq.	AIBN, 20 mol%	ksyleny, 140 C, 2 h <sup>a</sup>	<b>176</b> , (68), <b>174</b> , (6)
C	$(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , 8 mol% PHMS, 5 eq. $n\text{-BuOH}$ , 5.5 eq.	AIBN, 28 mol%	toluen, 80°C <sup>c</sup> , 21 h <sup>b</sup>	<b>176</b> , (27-64), <b>174</b> , (29-51)
D	$(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , 8 mol% PHMS, 5 eq. $t\text{-BuOH}$ , 7 eq.	ACCN, 20 mol%	ksyleny, 150°C, <sup>c</sup> 48 h	<b>176</b> , (90)

<sup>a</sup>czas w jakim został dodany roztwór AIBN i substratu w toluenie (za pomocą pompy dozującej)

<sup>b</sup>AIBN i  $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  dodawałem w dwóch porcjach

<sup>c</sup>temperatura łaźni

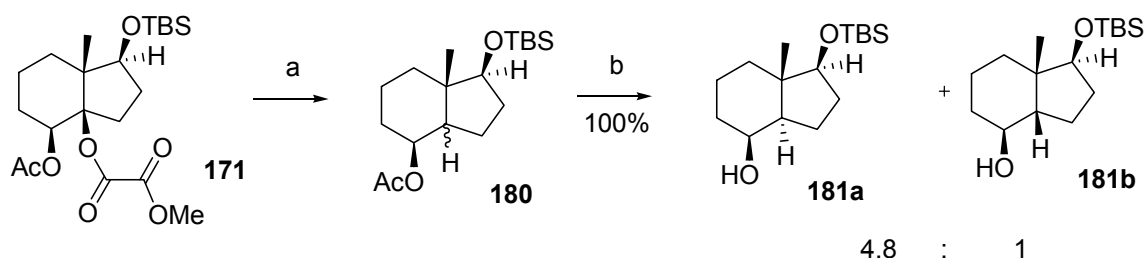
Wydajność i prostota metody były zdumiewające, gdyż w literaturze nie otrzymano tak wydajnych redukcji pochodnych alkoholi III-rzędowych. Uznałem, że w tym wypadku grupa rodnikofilową i źródło protonów wyjątkowo dobrze są

dopasowane. Uzyskane wyniki w badaniach modelowych pozwoliły mi przystąpić do badań nad selektywną deoksygenacją pochodnej **170**.

### 3.4.3. Badania deoksygenacji alkoholi III-rzędowych na układzie hydrindanu.

Po opracowaniu metody wolnorodnikowej deoksygenacji na układzie modelowym przeszedłem do badań na układzie hydrindanu (Schemat 121).

Schemat 121.

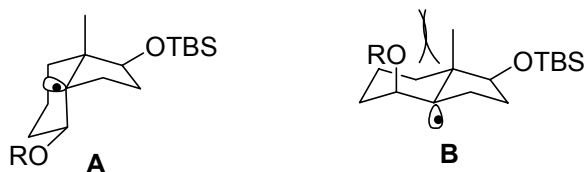


a: A lub B lub C lub D (Tabela 8); b: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt.

Wyniki uzyskiwałem podobne jak w badaniach modelowych. Działając wodorkiem tributylocyny w toluenie na szczawian **171** powstawała mieszanina produktów **180** z łączną wydajnością 36%, których nie udało mi się rozdzielić (tabela 8, pozycja A str. 112). Redukcja surowego produktu LiAlH<sub>4</sub> dawała mieszaninę alkoholi **181a** i **181b**, które rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej. Stosunek izomeru *trans* do izomeru *cis* był jak 4.8 :1. Prowadząc reakcje w wyższej temperaturze (ksyleny) i większym nadmiarze wodorku tributylocyny obserwowałem znaczną poprawę wyników i produkt wydzielałem z wydajnością 78% (tabela 8, pozycja B str. 112). Po redukcji otrzymywałem podobny stosunek izomerów *trans* do *cis* (5.0-4.6: 1) w zależności od skali prowadzenia reakcji. Podobnie jak w badaniach modelowych w metodzie według Fu zachodziła reakcja transestryfikacji, co utrudniało przebieg reakcji (tabela 8, pozycja C str.112). Wydzielałem produkt deoksygenacji z wydajnościami od 25–75% przy obecności alkoholu **170** 16–67%. Należy podkreślić dużą rozbieżność między powtarzanimi eksperymentami. Wreszcie prowadzenie reakcji w opracowanych przeze mnie warunkach wydzieliłem produkt z wydajnością 94% (tabela 8, pozycja D

str. 112). Po redukcji  $\text{LiAlH}_4$  i chromatografii wydzieliłem związek **181a** z wydajnością 76%. Jak już wspomniałem wcześniej stereochemia deoksygenacji alkoholi zawierających grupę hydroksylową przy centrum stereogenicznym jest kontrolowana „łatwością podejścia odczynnika”. W tym przypadku tworzy się rodnik, który w drodze inwersji wokół centrum rodnikowego zmienia się w rodnik **A** lub **B** (Rys. 16). Podejście odczynnika do rodnika **A** jest utrudnione ze względu na angularną grupę metylową oraz grupę acetoksyłową przy C-4. Łatwiejszy dostęp odczynnika można przewidywać do rodnika **B**. Przy porównaniu rodników **A** i **B** należy uwzględnić, że w rodniku **B** występują 1,3-diaksjalne oddziaływania odpychające angularnej grupy metylowej oraz grupy acetoksyłowej przy C-4, co zmniejsza prawdopodobnie trwałość tego rodnika.

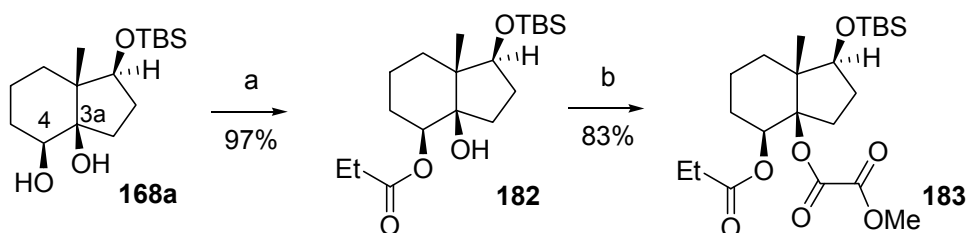
**Rys. 16.**



Wydawało się interesujące sprawdzenie czy selektywność tworzenia produktów **181a** i **181b** można korzystnie zmienić przez zmianę grupy acylowej przy podstawniku C-4. W tym celu diol **168a** poddałem reakcji z kwasem benzoesowym w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) i DMAP w eterze w zakresie temperatury  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  – temp. pokojowej i otrzymałem ester benzoesowy z wydajnością 86%.<sup>166</sup> Niestety wszystkie próby przeprowadzenia III-rzędowej grupy hydroksylowej w ester metylooksalilowy skończyły się niepowodzeniem. Doświadczenie to wskazuje na bardzo duży stopień zatłoczenia zwornikowej grupy hydroksylowej przy C-3a. Kontynuując badania nad zależnością objętości podstawnika przy C-4 na selektywność reakcji otrzymałem ester propionowy **182** z wydajnością 97%. (Schemat 122).



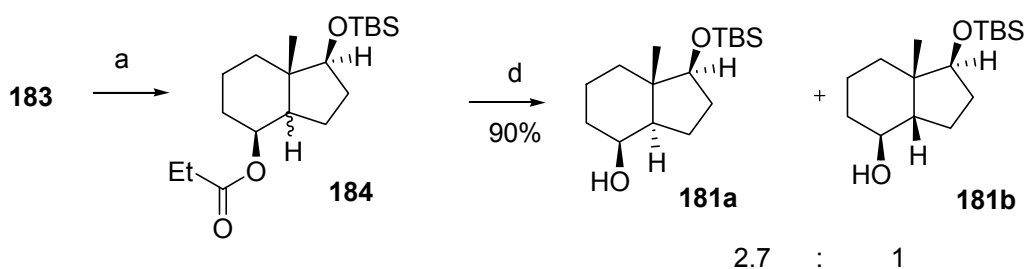
### Schemat 122.



a: EtCO<sub>2</sub>H, DCC, DMAP, Et<sub>2</sub>O, -20°C-rt.; b: ClCOCO<sub>2</sub>Me, DMAP, DCM, rt.;

Przeprowadziłem ten ester w pochodną metylooksalilową **183** i przebadalem deoksygenację. Po hydrolizie otrzymałem związki **181a** i **181b** w mniej korzystnym stosunku 2.7:1 (Schemat 123). Okazało się, że zwiększenie objętości podstawnika przy C-4 zmniejsza selektywność reakcji. Dalszych prób nie prowadziłem.

### Schemat 123.



a: (n-BuSn)<sub>2</sub>O, ACCN, PMHS, t-BuOH, ksyleny, 150°C; b: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt.

**Tabela 8.** Wolnorodnikowa deoksygenacja estru metylo oksalilowego **175** (eksperymenty w skali 0.5-1.0 mmola).

	Donor wodoru	Inicjator rodnikowy	Warunki	Produkty wyd. (%)
A	$(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , 2 eq.	AIBN, 20 mol%	toluen, wrzenie, 1 h <sup>a</sup>	<b>180</b> , (36),
B	$(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ , 5 eq.	AIBN, 20 mol%	ksyleny, 140 °C, 2 h <sup>a</sup>	<b>180</b> , (78),
C	$(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , 8 mol% PHMS, 5 eq. $n\text{-BuOH}$ , 5.5 eq.	AIBN, 28 mol%	toluen, 80 °C <sup>c</sup> , 21 h <sup>b</sup>	<b>180</b> , (25-76), <b>170</b> , (16-67)
D	$(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , 8 mol% PHMS, 5 eq. $t\text{-BuOH}$ , 7 eq.	ACCN, 20 mol%	ksyleny, 150 °C <sup>c</sup> , 48 h	<b>180</b> , (94)

<sup>a</sup>czas w jakim został dodany roztwór AIBN i substratu w toluenie (za pomocą pompy dozującej)

<sup>b</sup>AIBN i  $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  dodawałem w dwóch porcjach

<sup>c</sup>temperatura łaźni

#### 3.4.4. Podsumowanie

Przebadalem rodnikową, deoksygenację alkoholi III-rzędowych przez estry metylooksalilowe używając zmodyfikowanej katalitycznej metody Fu. Opracowaną

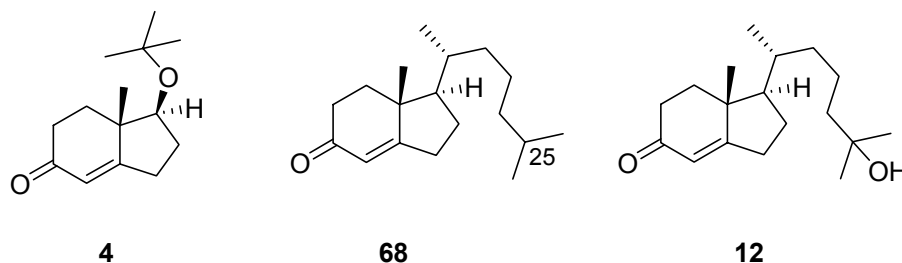
przeze mnie metodę zastosowałem do syntezy bloków budulcowych witaminy D<sub>3</sub>. Uzyskiwałem produkt o konfiguracji *trans* hydrindanu w przewodzie. Niestety obok pożądanego produktu otrzymywałem także produkt o konfiguracji *cis*. Uważam, że metoda może mieć szersze znaczenie do deoksygenacji alkoholi III-rzędowych.

### 3.5. Dobudowa steroidowego łańcucha bocznego do układu pierścieni C/D.

#### 3.5.1 Wstęp

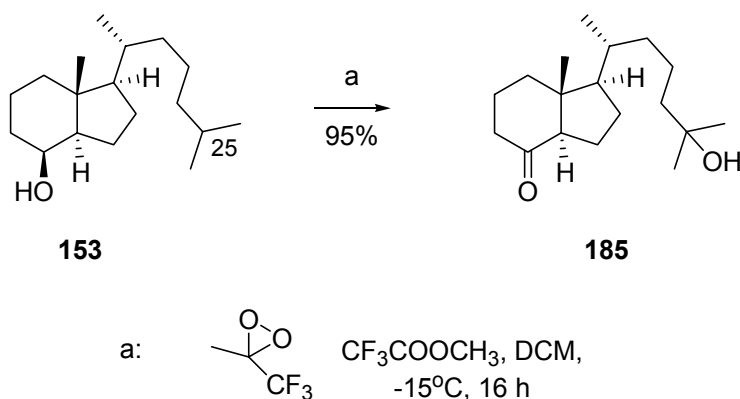
Badania nad syntezą *trans*-hydrindanowego bloku budulcowego witaminy D prowadziłem stosując, jako model *t*-butoksylową pochodną **4** dionu Hajosa (Rys. 17). Następnie opracowaną sekwencję reakcji zastosowałem również do  $\alpha,\beta$ -nienasyconego ketonu **68**. Związek ten jest znany i stosunkowo łatwo osiągalny w postaci racemicznej.<sup>23-24</sup> Jednakże wydawało mi się koniecznym opracowanie nowej wydajnej metody syntezy tego związku z ketonu Hajosa.

Rys. 17.



Związek **68** jest pozbawiony grupy hydroksylowej w pozycji 25, może on być traktowany, jako ekwiwalent syntetyczny związku **12**. Mourino i współautorzy<sup>137</sup> opracowali wydajną metodę hydroksylowania związku **153** w pozycji 25 (numeracja steroidowa) stosując trifluorometylometylodioksiran w mieszaninie trifluorooctanu metylu i DCM w obniżonej temperaturze (Schemat 123). Można także odnotować wcześniejsze prace nad bezpośrednią hydroksylacją z użyciem czterotlenkiem rutenu (RuO<sub>4</sub>)<sup>167</sup> oraz dimetylodioksiranu<sup>168</sup>

### Schemat 123.



### 3.5.2. Otrzymywanie enonu 68 na drodze przez ketal etylenowy 186

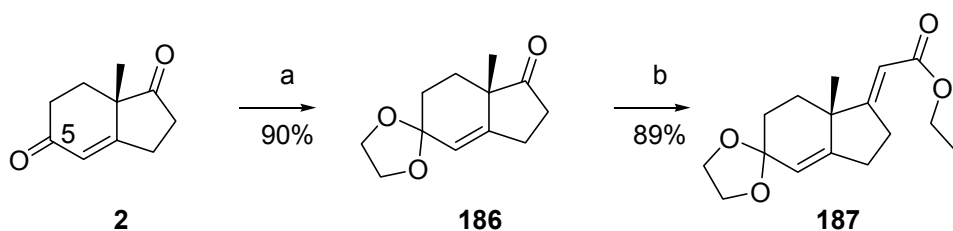
Rozważając możliwość selektywnego zabezpieczenia jednej z dwóch grup karbonylowych w dione Hajosa–Parrisha **2** (Schemat 124) zwróciłem uwagę na niedawną publikację autorów hiszpańskich.<sup>169</sup> W pracy tej zdawkowo wspomina się, że dion **2** traktowany tzw. odczynnikiem Noyori,<sup>170</sup> to jest pochodną bis-*O*-trimetylosililową glikolu etylenowego wobec triflanu trimetylosililowego (TfOTMS), w  $-78^\circ\text{C}$  ulega selektywnej transformacji do pochodnej ketalowej selektywnie zabezpieczonej w pozycji 5. Procedurę opracowaną przez tych autorów powtarzałem, wielokrotnie. Raczej szczęśliwie w pierwszej próbie udało mi się powtórzyć opisany eksperyment w zasadzie z zadowalającą wydajnością. W wielokrotnie później powtarzanych próbach wydajności ketalu **186** były znacznie niższe lub produkt ten nie tworzył się w istotnych ilościach. Z pomocą Kurek-Tyrlik podjąłem systematyczne badania nad tą reakcją. Ostatecznie okazało się, że reakcja ketalizacji przebiega wówczas, gdy odczynnik bis-*O*-trimetylosililo glikolu etylenowego zawiera niezsililowany glikol etylenowy. Paradoksalnie staranne oczyszczanie odczynnika Noyori - pochodnej trimetylosililowej glikolu etylenowego skutkowało niepowodzeniem w prowadzeniu reakcji ketalizacji. Tej zależności nie zauważyli autorzy oryginalnego przepisu.

W dalszej pracy okazało się najwygodniej otrzymać pochodną bis-*O*-trimetylosililową glikolu etylenowego według standartowej metody,<sup>171</sup> związek ten oczyścić przez destylację, a następnie dodać do niego ok. 20% glikolu etylenowego. Taką mieszaninę w połączeniu z TfOTMS w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  w DCM przy

stężeniu substratu na granicy rozpuszczalności stosowałem dalej z powodzeniem do selektywnej ketalizacji dienu **2** (Schemat 124). Ketal **186** otrzymywałem w ilościach kilkugramowych. Pewną niewygodą w otrzymywaniu związku **186** jest prowadzenie reakcji przez 24h w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , jednakże otrzymywane wydajności były powtarzalnie wysokie. Mogę wyrazić przekonanie, że opracowana modyfikacja jest bardzo wygodną metodą selektywnego zabezpieczenia jednej grupy karbonylowej w dionie Hajosa-Parrisha.

Po uzyskaniu monoonu **186** dobudowę łańcucha bocznego prowadziłem w zasadzie według metod literaturowych. Keton **186** poddałem reakcji z trietylofosfonoctanem ( $\text{EtO}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ) w etanolu.<sup>172</sup> Otrzymałem produkt Wittiga-Hornera **187** z wydajnością 89% w postaci jednego izomeru o konfiguracji *E* podwójnego wiązania.

#### Schemat 124.



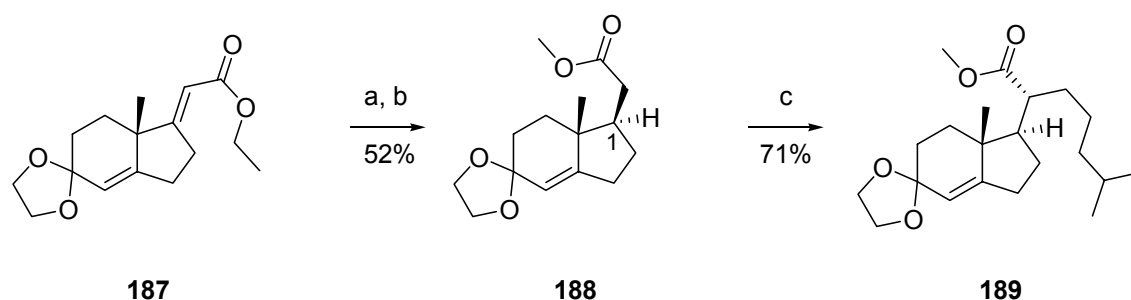
a:  $(\text{TMSOCH}_2)_2, (\text{CH}_2\text{OH})_2, \text{TfOTMS}, -78^{\circ}\text{C}$ ; b:  
 $(\text{EtO})_2\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Et}, \text{EtONa}, \text{EtOH}, \text{wrzenie}$ ,

Kolejnym etapem była selektywna redukcja wiązania podwójnego sprzężonego z grupą estrową (Schemat 125). W tym celu ester **187** poddałem reakcji z metalicznym magnezem w metanolu.<sup>173</sup> Dodawanie magnezu prowadziłem tak, aby utrzymywać łagodne wrzenie metanolu (reakcja egzotermiczna). Produkt reakcji po oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej wydzieliłem z wydajnością 79%. Jak się okazało produkt składał się z dwóch izomerów (według  $^1\text{H}$  NMR) aczkolwiek izomery nie rozdzielały się chromatograficznie. Ostatecznie główny izomer wydzieliłem stosując krystalizację z heksanu, związek uboczny otrzymałem w postaci wzbogaconej. Analiza  $^1\text{H}$  NMR głównego produktu i produktu ubocznego wskazywała, na to, że są to epimery różniące się konfiguracją wokół atomu węgla C-1. Brak selektywności redukcji świadczy o osłanianiu strony  $\alpha$  cząsteczki przez ugrupowanie, ketalu etylenowego.

Dotąd w bardzo wielu doświadczeniach, w których poddawano redukcji wiązanie podwójne w pozycji 17-20 w układzie steroidowym lub podobnych układach bicyklicznych nie odnotowano addycji wodoru od strony angularnej grupy metylowej. Istotnym zjawiskiem jest także obserwowana transestryfikacja estru etylowego w ester metylowy.

Kolejnym etapem było przyłączenie odpowiedniego łańcucha na zasadzie alkilowania w pozycji  $\alpha$  do grupy metoksy karbonylowej (Schemat 125). Reakcje alkilowania prowadziłem za pomocą 1-jodo-4-metylopentanu w roztworze bezwodnego THF z dodatkiem heksametylofosfortriamidu (HMPA). Karboanion wygenerowałem stosując di-*izo*-propyloamidek litu (LDA) świeżo przygotowany z di-*izo*-propyloaminy i *n*-butylolitu. Otrzymałem stereoselektywnie produkt **189** z wydajnością 71%. Wszystkie dane spektralne potwierdziły strukturę tego związku.

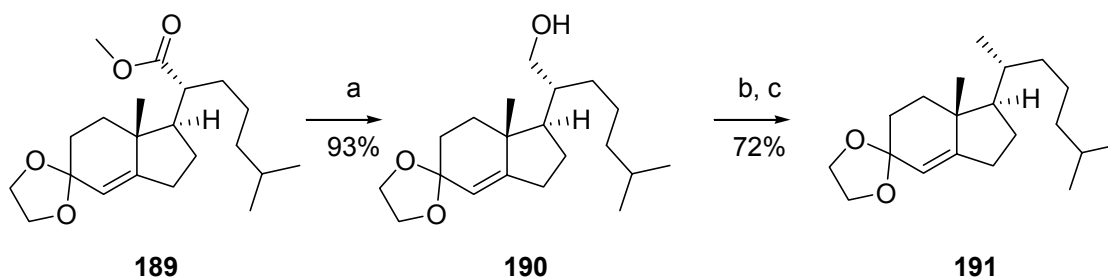
#### Schemat 125.



a: Mg, MeOH, wrzenie; b: krystalizacja z heksanu; c: jodek 4-metylopentylowy, LDA, THF, HMPA, -78°C

Ester **189** poddałem redukcji  $\text{LiAlH}_4$  w bezwodnym eterze otrzymując alkohol **190** z wydajnością 93% (Schemat 126). Następnie zastosowałem znany w literaturze cykl tandemowy dla deoksygenacji alkoholi I-rzędowych. Alkohol **190** przeprowadziłem w ester metanosulfonowy w reakcji z chlorkiem metanosulfonowym w obecności trietyloaminy w DCM w -20 °C. Surowy ester, bez oczyszczania chromatograficznego poddałem redukcji trietyloborowodorkiem litu (Superwodorkiem®) w THF w temperaturze pokojowej. Otrzymałem ketal **191** z wydajnością 72% po dwóch etapach.

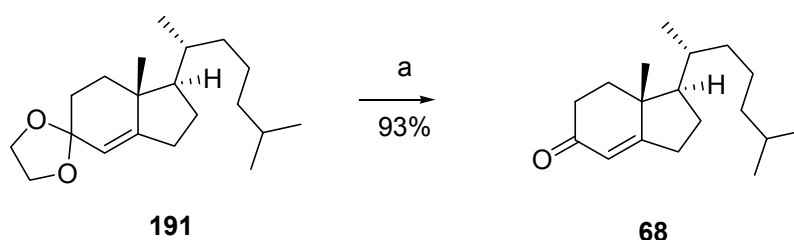
### Schemat 126.



a:  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; b:  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DCM}$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ; c:  $\text{Et}_3\text{BHLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{rt}$ .

Ostatnim etapem była hydroliza ugrupowania ketalowego do wolnej grupy ketonowej (Schemat 127). W tym celu ketal **191** poddałem reakcji w wodnym acetonie zw obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. Otrzymałem enon **67** z wydajnością 93%.

### Schemat 127.



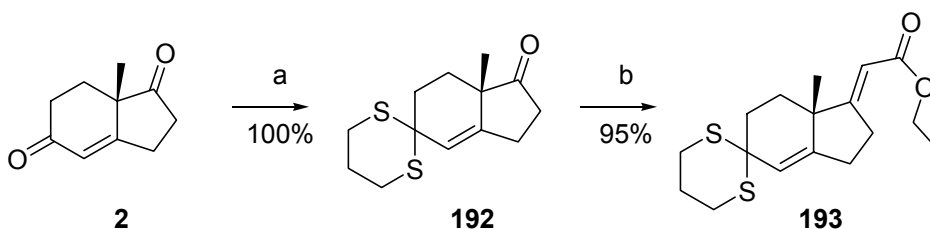
a; *p*-TSA,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{rt}$ .

Podsumowując otrzymałem związek **68** z ketonu Hajosa-Parrisha w 7 przejściach z wydajnością całkowitą 19%. Metoda syntezy może być wygodnie stosowana w skali kilkugramowej. Etapem limitującym była redukcja nienasyconego estru za pomocą magnezu w metanolu. W przejściu tym otrzymywałem mieszaninę epimerów różniących się konfiguracją wokół węgla C-1. Należy nadmienić, że wszystkie pochodne ketalowe przy przechowywaniu przez dłuższy czas ulegały rozkładowi.

### 3.5.3. Otrzymywanie enonu 68 na drodze przez tioketal propylenowy 192

Interesującym się wydawało sprawdzenie alternatywnej metody dobudowy łańcucha bocznego z zastosowaniem tioketalu **192** (Schemat 128) w charakterze związku pośredniego. Związek **192** jest łatwo osiągalny w reakcji ketonu Hajosa z propano-1,3-ditiolem i  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  w MeOH.<sup>174</sup> Selektyność zabezpieczenia jednej grupy karbonylowej była osiągnięta dzięki słabej rozpuszczalności związku **192** w metanolu. Ditian **192** poddałem reakcji Wittiga-Hornera podobnie jak w przypadku pochodnej ketalowej otrzymując produkt **193** z wydajnością 95%.

Schemat 128.

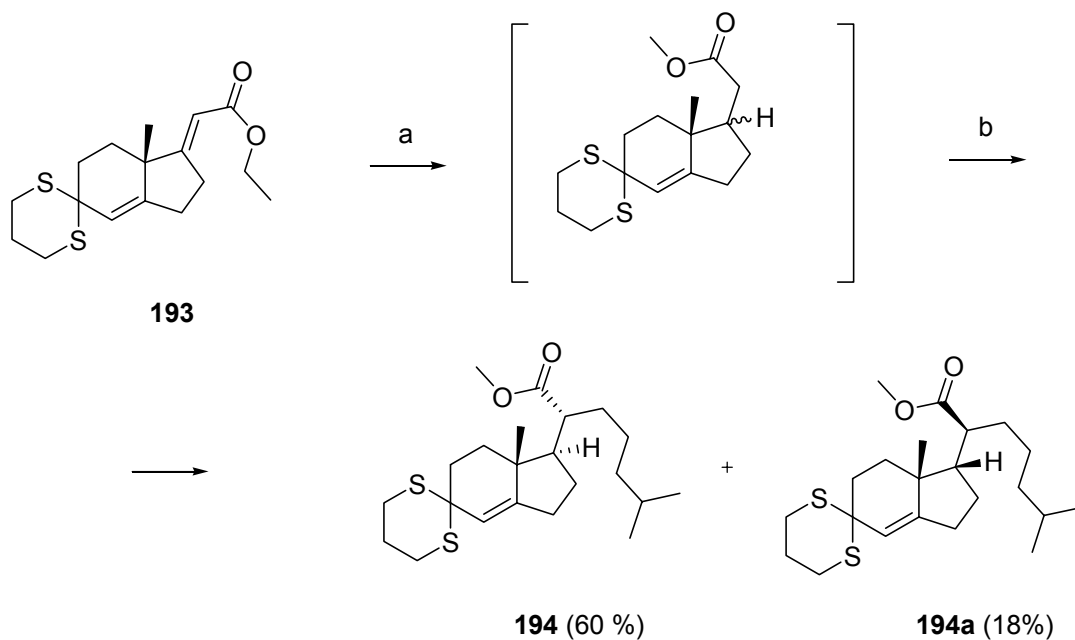


a;  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b:  
 $(\text{EtO})_2\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ , wrzenie,

Podczas redukcji magnezem w metanolu otrzymałem mieszaninę produktów nierozdzielającą się na drodze chromatografii kolumnowej (Schemat 129). Analiza widma  $^1\text{H}$  NMR wskazywało na obecność dwóch produktów w stosunku ok. 3:1. Mieszanina ta była w postaci oleju i wszystkie próby krystalizacji zawiodły. Postanowiłem więc mieszaninę tych związków poddać reakcji alkilowania. Otrzymałem mieszaninę dwóch produktów, które rozdzieliłem chromatograficznie. Wyizolowałem i w pełni scharakteryzowałem związki **194** (60%) i **194a** (18%) (Schemat 129).



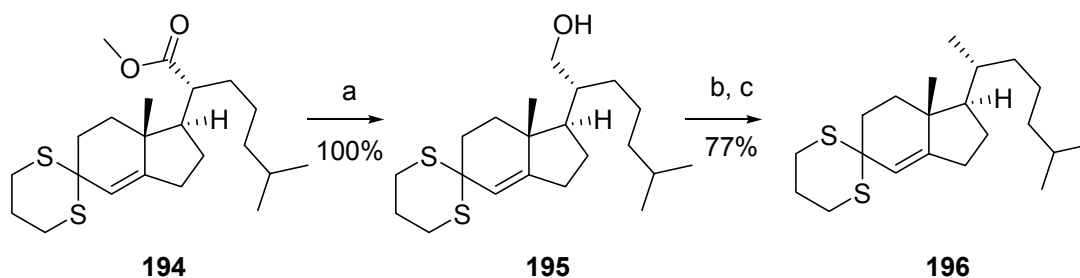
### Schemat 129.



a: Mg, MeOH, wrzenie; b: jodek 4-metylopentylowy, LDA, THF, HMPA, -78 °C

Po wydzieleniu estru **194** zastosowałem stosowaną już metodę transformacji estru metylowego w grupę metylową otrzymując ditioacetal **196** z wydajnością 77% (Schemat 130).

### Schemat 130.

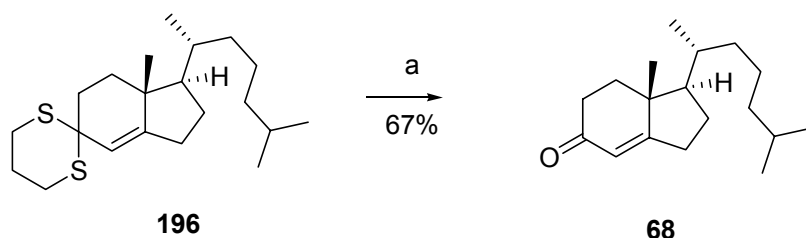


a: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; b: MsCl, Et<sub>3</sub>N, DCM, -20 °C; c: Et<sub>3</sub>BHLi, THF, rt.

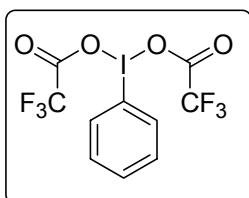
Wiele trudności sprawiło mi usunięcie zabezpieczenia tioketalowego ze związku **196**. Sprawdziłem kilka standardowych odczynników m.in. związki rtęci, odczynnik utleniający. Otrzymałem enon **68** z niskimi wydajnościami i o niezadawalającej

czystości. Ostatecznie tzw. odczynnik Storka bis(trifluoroacetoksy)jodobenzen (PIFA)<sup>175</sup> dostarczył enon **68** z wydajnością 67% i wysokiej czystości (Schemat 131).

### Schemat 131.



a; bis(trifluoroacetoksyjodobenzen, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt.



bis(trifluoroacetoksy)jodobenzen PIFA

### 3.5.4. Podsumowanie

W metodzie, przez tioketal związek **68** otrzymałem w 7 etapach z wydajnością całkowitą 29%. Obydwie przebadane przeze mnie metody mogą być stosowane z powodzeniem w syntezie. Techniczne względy przemawiają raczej za metodą przez tioketal.

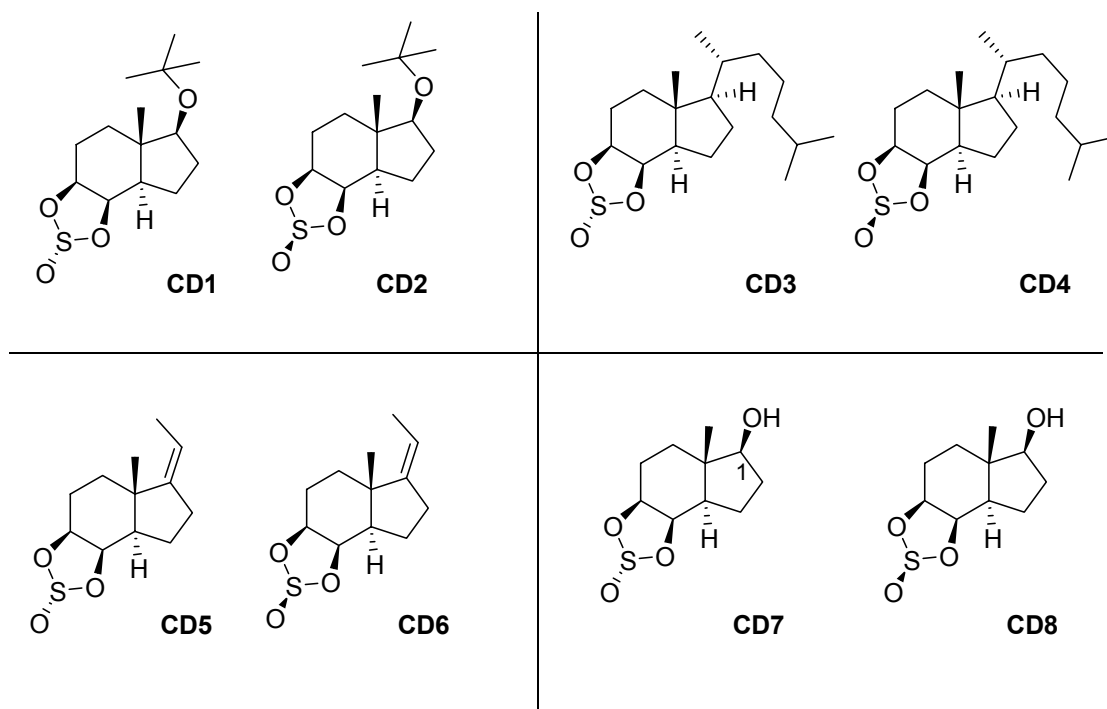
## 3.6. Badania strukturalne cyklicznych siarczynów z użyciem technik dichroizmu kołowego i badań rentgenostrukturalnych.

### 3.6.1 Przekształcenia syntetyczne.

W poprzednim rozdziale opisałem otrzymywanie cyklicznych siarczynów **CD1-CD6** (Rys. 18). W związku z pomiarami widm CD i obliczeniami widm teoretycznych

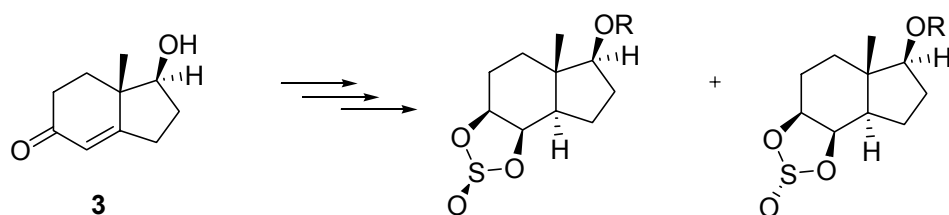
koniecznym było otrzymanie również pary diastereoizomerów z wolną grupą hydroksylową przy węglu C-1, **CD7** i **CD8**.

Rys. 18.



Transformacja pochodnych *tert*-butylowych **CD1** i **CD2** w odpowiednie „odbezpieczone” alkohole **CD7** i **CD8** za pomocą stosowanego w moim laboratorium odczynnika (NaI, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O)<sup>176</sup> kończyły się niepowodzeniem. Warunki kwaśnej hydrolizy eteru *tert*-butylowego stosowane przez Hajosa i współautorów<sup>177</sup> (HCl, MeOH, temperatura wrzenia) można było a priori uznać za zbyt drastyczne. Należało, zatem opracować dogodną drogę syntezy **CD7** i **CD8** z hydroksy ketonu **3** (Schemat 132). Z tą myślą najpierw otrzymałem pochodną piwaloilową oraz *t*-butyloдимetylosililową i związki te przeprowadziłem w odpowiednie siarczyny w sposób analogiczny do stosowanego wobec pochodnej *t*-butylowej. Próby usunięcia zabezpieczających grup -Piv i -TBS zakończyły się jednak niepowodzeniami gdyż jednocześnie następowała częściowa lub kompletna hydroliza ugrupowania siarczynowego.

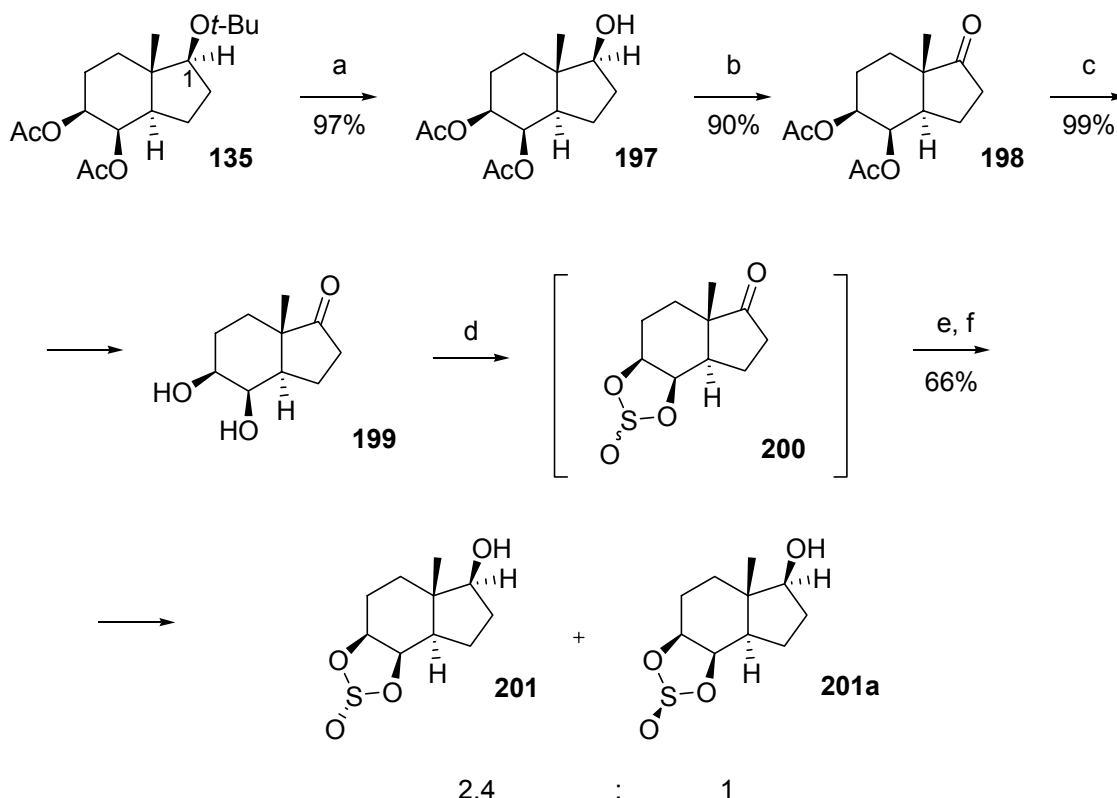
### Schemat 132.



Ostatecznie, związki **CD7** i **CD8** otrzymałem wychodząc z dwuoctanu **135** (Schemat 133). Pochodną tą poddałem reakcji z NaI oraz  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  w temperaturze wrzenia acetonitrylu w celu „odbezpieczania” grupy hydroksylowej przy C-1. Alkohol **197** otrzymałem z wydajnością 97%, a następnie utleniłem chlorochromianem pirydyny (PCC) w DCM uzyskując keton **198** z wydajnością 90%. Związek **198** poddałem hydrolyzie do diolu **199**, który wydzieliłem w czystej postaci i w pełni scharakteryzowałem.

Działanie na diol **199** układem  $\text{SOCl}_2$ /pirydyna w DCM prowadziło do utworzenia mieszaniny cyklicznych siarczynów **200**. Związki te były stosunkowo polarne w badanych przeze mnie układach i izomerów nie mogłem rozdzielić ani na płytkach TLC, ani na kolumnie chromatograficznej. Przypuszczałem, że konieczne będzie zastosowanie preparatywnego HPLC i zdecydowałem, że chromatografię tego typu zastosuję po ostatnim przejściu syntetycznym. Mieszaninę cyklicznych siarczynów **200** poddałem redukcji  $\text{NaBH}_4$  w EtOH. Otrzymałem produkt, który był mieszaniną hydroksy siarczynów **201** i **201a** (związki te nie ulegały rozdziałowi na płytkach TLC w badanych przeze mnie układach elucyjnych). Analityczna chromatografia HPLC wykazała rzeczywiście, że mieszanina składa się z dwóch związków w stosunku ok. 3 : 7. Po wstępnym oczyszczeniu mieszaninę poddałem rozdziałowi preparatywnemu HPLC (Nucleosil 60/7  $\mu\text{m}$  *i*-PrOH/heksan 15 : 85). Wyodrębniłem próbki związków **201** i **201a** w ilości kilkunastu miligramów w stosunku 3 : 7 z wydajnością całkowitą 66% po dwóch etapach. Obydwa izomery wykazywały widma  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR zgodne z oczekiwanymi. Dla kompletności danych spektralnych wykonałem także widma masowe.

### Schemat 133.



a: NaI, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeCN, wrzenie; b: PCC, DCM, rt.; c: NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, rt; d: SOCl<sub>2</sub>, pirydyna, DCM, 0°C - rt.; e: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C; f: Chromatografia HPLC

Łącznie z uzyskanymi w omówionej wyżej syntezie dysponowałem czterema parami izomerycznych cyklicznych siarczynów. Związki te zestawilem na rysunku 18.

#### 3.6.2. Uwagi o stereochemii cyklicznych siarczynów.

Cykliczne siarczyny dioli są związkami znanymi od dawna, a ich przekształcenia omówiono w dwóch obszernych artykułach przeglądowych.<sup>141,178</sup> W ostatnim czasie znaczenie tych związków w syntezie wzrosło ze względu na dostępność enancjomerycznie czystych 1,2-dioli na drodze *cis*-dihydroksylacji Sharplessa.<sup>22</sup>

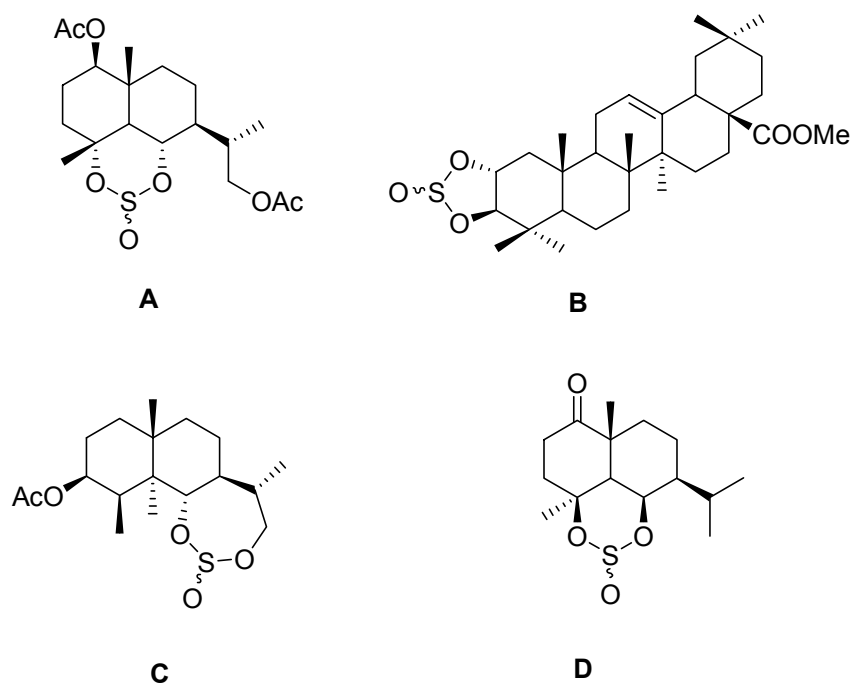
Interesującą właściwością cyklicznych siarczynów niesymetrycznych 1,2-dioli jest obecność centrum stereogenicznego na atomie siarki. Pierwsze spostrzeżenia dotyczące diastereoizomerii siarczynów, pochodnych dioli (w tym przypadku 1,3 dioli) sięgają lat 50-tych i dotyczą badań nad strukturą glikozydów nasercowych.<sup>179</sup> Absolutną konfigurację wokół atomu siarki w arylosulfinylowych pochodnych (-)-mentolu ustalili

po raz pierwszy Mislow i współpracownicy.<sup>180</sup> Starsze prace dotyczące stereochemii cyklicznych siarczynów zostały omówione w przeglądzie Mikołajczyka i Drabowicza.<sup>181</sup>

W złożonych optycznie czynnych związkach pochodzenie naturalnego ugrupowanie siarczynowe występuje rzadko. W większości przypadków siarczyny zostały otrzymane, jako związki pośrednie w przekształceniach dioli, a następnie utlenione do odpowiednich siarczanów.<sup>182-187</sup>

Ostatnio interesujące diastereoizomeryczne pochodne siarczynowe terpenoidów zostały odnotowane w pracach Garcia-Granados i współautorów.<sup>188-190</sup> Otrzymali oni pochodne zestawione na rysunku 19 w postaci jednego lub pary diastereoizomerów. Diastereoizomeryczność tych związków została potwierdzona przez utlenienie, z usunięciem centrum stereogenicznego na atomie siarki do odpowiednich siarczanów. Struktury diastereoizomerów zostały rozwiązane przy pomocy analizy rentgenowskiej. Siarczyn **D** wykazywał interesujące właściwości w transformacjach mikrobiologicznych (zauważono wyraźną różnicę w szybkości hydroksylacji mikrobiologicznej).<sup>191</sup>

**Rys. 19.**



Grupa sulfina ma właściwości chromoforu w dichroizmie kołowym (CD). Pierwsze pomiary CD dla przedstawiciela tej grupy zostały wykonane w 1974 roku

przez Sarela i współpracowników.<sup>192</sup> Dalszych badań nad zastosowaniem CD do badań cyklicznych siarczynów nie prowadzono (według mojej najlepszej wiedzy).

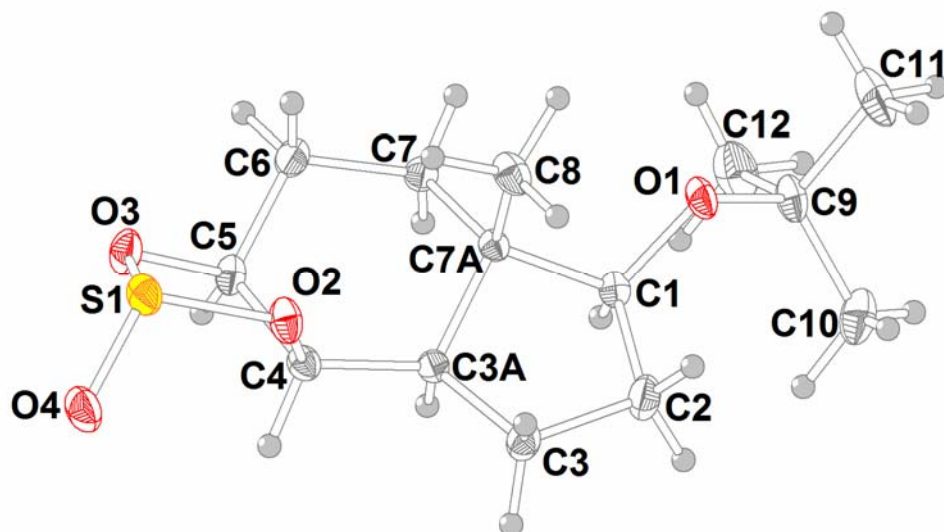
Wydawało się interesujące zastosowanie technik CD dla oznaczenia konfiguracji absolutnej wokół atomu siarki w cyklicznych siarczynach z użyciem nowoczesnych metod i aparatury CD. Uzyskanie tych danych pozwoliłoby na przypisanie konfiguracji cyklicznych siarczynów bez uciekania się do metod rentgenostrukturalnych oraz w dalszej perspektywie, mogłoby służyć do określania konfiguracji dioli. Badania, w których uczestniczyłem obejmują:

- 1) Wykonanie analizy, rentgenostrukturalnej wybranych cyklicznych siarczynów
- 2) Wykonanie i interpretacja widm CD
- 3) Porównanie danych eksperymentalnych z widmami obliczonymi teoretycznie.

Analiza rentgenostrukturalna była szczególnie pożądana ze względu na możliwość przeprowadzenia badań nad dichroizmem kołowym w ciele stałym.

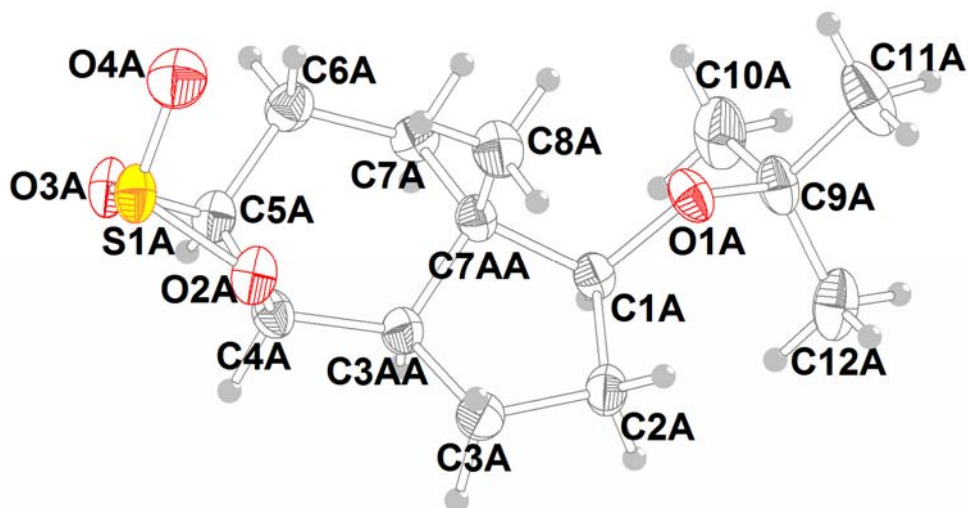
Spośród otrzymanych przeze mnie związków przedstawionych na Rys. 18 związki **CD1**, **CD2**, **CD4**, **CD5**, **CD6**, **CD8**, były krystaliczne. Jednakże tylko wyhodowane kryształy związków **CD1**, **CD2** nadawały się do pomiarów rentgenostrukturalnych. Analiza rentgenowska pozwoliła na przypisanie konfiguracji absolutnej wokół atomu siarki i potwierdziła strukturę. Ze względu na pewne zjawiska każdy z tych struktur omówię oddzielnie. Związek **CD1** występował w kryształach w postaci jednego konformeru. Chciałem także zaznaczyć, że tworzył on wyjątkowe kryształy (krystalizacja z pentanu) o rzadko spotykanej strukturze i wielkości. Strukturę w projekcji ORTEP prezentuje na rysunku 20.

Rys. 20. Struktura rentgenograficzna związku CD1 w projekcji ORTEP



Związek CD2 występował w kryształach w postaci czterech konformerów. Zasadnicza różnica dotyczy w zasadzie orientacji grupy *t*-butoksylowej.

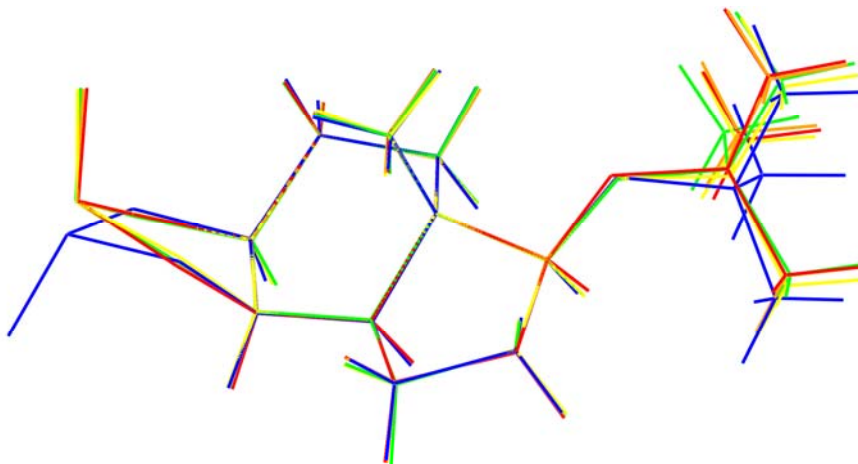
Rys. 21. Struktura jednego z konformerów wchodzących w skład komórki elementarnej związku CD2 w projekcji ORTEP.



Sumaryczne porównanie czterech konformerów siarczynu CD2 i jednego konformera siarczynu CD1 przedstawiam na Rys. 22.



**Rys. 22.** Nałożone na siebie struktury konformeru **CD1** i czterech konformerów: **CD2a**, **CD2b**, **CD2c** i **CD2d**.



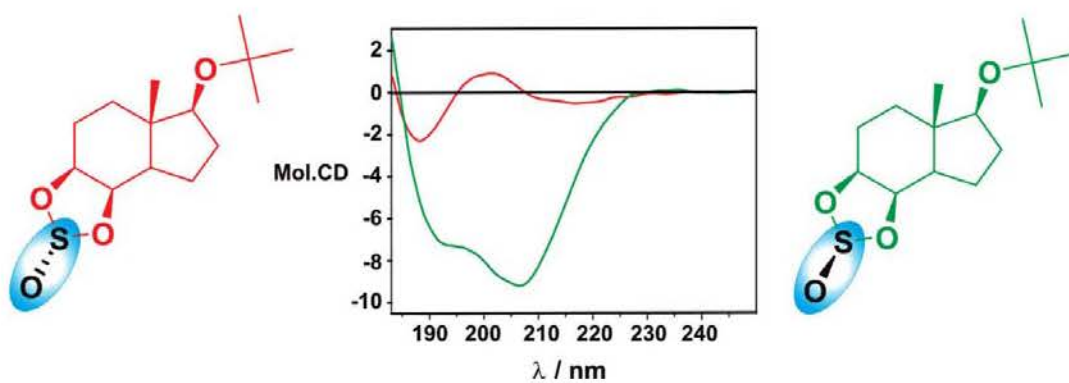
Legenda: Niebieski **CD1**, czerwony **CD2a**, zielony **CD2b**, pomarańczowy **CD2c**, żółty **CD2d**

### 3.6.3. Wykonanie i interpretacja widm CD

Dysponując czterema parami izomerów różniących się konfiguracją wokół atomu siarki przystąpiłem do badań nad dichroizmem kołowym tych związków. Badania te zostały wykonane w laboratorium Frelek. Pełna dokumentacja badań jest opisana w publikacji.<sup>203</sup> W pracy ograniczę się tylko do porównania efektów Cottona Związków **CD1** i **CD2** (Wykres 1). Metoda dichroizmu kołowego może służyć do określania konfiguracji wokół atomu siarki w cyklicznych siarczynach. Nasze badania były potwierdzone obliczeniami teoretycznymi wykonanymi przez p. dra Marcina Kwita. Badania te bardzo dobrze odzwierciedlają pomiary chiralotropowe otrzymanych przeze mnie związków.

Z badań nad dichroizmem kołowym otrzymanych przeze mnie związków wynika, że metoda ta nadaje się do określania konfiguracji wokół atomu siarki w cyklicznych siarczynach dioli wicynalnych. Określenie struktury tych związków badaniami rentgenostrukturalnymi, a także teoretyczne obliczenia uzupełniają i potwierdzają zasadność badań metodami dichroizmu kołowego tego typu związków.

Wykres 1. Porównanie efektów Cottona dla związków CD1 i CD2



## 4. Podsumowanie

Postawione sobie zadania wykonałem w każdym z zagadnień. Przebadałem stereokontrolowaną fragmentację kwasów sulfinowych z reduktywnym przemieszczeniem wiązania podwójnego. Reakcja ta jednak była trudna do kontrolowania. Prócz produktu właściwego, czyli z dodaniem atomu wodoru od strony  $\alpha$ , powstawał także jego epimer. Dodanie atomu wodoru następowało wówczas międzycząsteczkowo. Zjawisko to obserwowałem na układzie indanu, na układzie cholestanu fragmentacja przebiegała wysoce selektywnie.

Następnym zagadnieniem, które przebadałem było otrzymywanie dioli i selektywna deoksygenacja jednej grupy hydroksylowej. Doświadczenia prowadziłem na 4,5 diolach usuwając hydroksylową grupę przy atomie węgla C-4. Przebadałem cztery metody deoksygenacji, z czego każda zakończyła się sukcesem. Następnie prowadziłem doświadczenia na diolach 3a,4. Usuwałem zatłoczoną III-rzędową grupę hydroksylową metodami deoksygenacji rodnikowej. Otrzymywałem mieszaninę diastereoizomerów, ale zawsze z nadmiarem produktu pożądanego. Kolejnym zagadnieniem była dobudowa łańcucha steroidowego do układu indanu. Eksperymenty prowadziłem dwiema drogami tj. przez ketal i tioketal. Obie metody nadają się do preparatywnej syntezy związku z łańcuchem steroidowym. Ostatnim zagadnieniem były pomiary dotyczące dichroizmu kołowego otrzymanych przeze mnie wcześniej dioli.

## 5. Część eksperymentalna

### 5.1. Uwagi ogólne

Wszystkie reakcje prowadziłem stosując mieszanie magnetyczne. Reakcje wymagające bezwodnych i beztlenowych warunków (np. z udziałem LDA, *n*-BuLi, (*n*-Bu)<sub>3</sub>SnH, *t*-BuOK, odczynników Grignarda, DEAD, wodorków metali, BH<sub>3</sub> itp.) prowadziłem w atmosferze argonu, w aparaturze wysuszonej płomieniem palnika Bunsena.

THF, benzen i toluen suszyłem przez destylację znad stopu Na/K wobec benzofenonu, jako wskaźnika. Ksyleny suszyłem sodem wobec benzofenonu, jako wskaźnika. DCM suszyłem przez destylację, znad CaH<sub>2</sub>. Eter dietylowy suszyłem przez

destylację z nad  $\text{LiAlH}_4$ . Absolutny etanol i metanol uzyskiwałem przez destylację z nad magnezu wobec jodu. Diizopropylloaminę oraz trietyloaminę suszyłem przez destylację z nad  $\text{CaH}_2$ .  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  i HMPA oczyszczałem przez destylację bezpośrednio przed użyciem. Pirydynę i DMF oczyszczałem na drodze destylacji. Jeśli nie odnotowałem, odczynniki dostępne w handlu były stosowane bez oczyszczania.

Ekstrakty organiczne suszyłem bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  lub  $\text{MgSO}_4$  i odparowywałem pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) z zastosowaniem płytek aluminiowych, pokrytych żelazem krzemionkowym „DC Alufolien Kieselgel 60 F 524” firmy Merck. Chromatogramy wywoływałem poprzez spryskiwanie wywoływaczem molibdenowo-cerowym [10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 25 g kwasu fosfomolibdenowego, 60 ml stęż.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i 940 ml wody] lub w komorze jodowej.

Do chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy „Kieselgel 60 (230-400 mesh)” firmy Merck w stosunku 30:1 względem masy mieszaniny reakcyjnej (jeżeli nie podano inaczej).

Analizy GC przeprowadziłem z wykorzystaniem chromatografu Schimadzu, wyposażonego w kolumnę kapilarną Quadrex Q5-30W-0.5F. Wszystkie oznaczenia wykonałem w tych samych warunkach (50 °C-1 min., 50-250 °C, 10 °C/min.).

Analizy HPLC przeprowadziłem z wykorzystaniem chromatografu Schimadzu, wyposażonego w pompę LC-10AT i detektory SPD-6A UV lub RI z zastosowaniem kolumn A 250x4.6 mm Nucleosil 50/5  $\mu\text{m}$  250x4 mm lub RP18 –Hypersil ODS 5  $\mu\text{m}$ , Besta Technik GmbH (przepływ 1 ml/min).

Temperatury topnienia (temp. top.) oznaczyłem za pomocą aparatu Koflera firmy Böetius.

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy ICHO PAN. Widma masowe wysokiej rozdzielczości zostały wykonane z zastosowaniem spektrometru AMD-604 (AMD Intectra GmbH), stosując jonizację elektronową (EI) przy 70 eV oraz spektrometru Mariner (PerSeptive Biosystems), stosując wtórną jonizację metali (LSIMS) lub elektrorozpylanie (ESI). W nawiasach podałem względną intensywność.

Widma NMR zostały wykonane z zastosowaniem spektrometrów: Varian Gemini (200 MHz), Varian Gemini (400 MHz) lub AM-Bruker (500 MHz). Widma rejestrowano w  $\text{CDCl}_3$  (o ile nie podano innego rozpuszczalnika), a przesunięcia

podalem w skali  $\delta$  w ppm stosujac, jako wzorzec wewnetrzny sygnal reszkowy  $\text{CHCl}_3$  ( $^1\text{H}$  NMR:  $\delta=7.26$  ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta=77$  ppm). Do opisu widm uzylem nastepujacych skrotow:

s - singlet	q - kwartet	dd - dublet dubletow
d - dublet	m - multiplet	dt - dublet trypletow
t - tryplet	br - poszerzony sygnal	ddd - dublet dubletow dubletow
ap - pozorny sygnal	dq - dublet kwartetow	

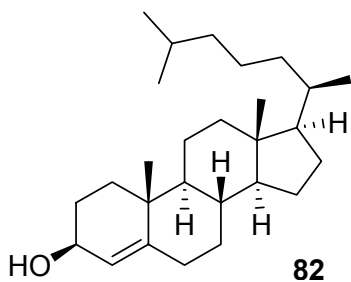
COSY - korelacja przesunienia chemicznego  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  ( $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ )

HMBC- dwuwymiarowa korelacja  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ , optymalizowana na wartosc spruzenia  $^nJ$  (HMBC) (detekcja odwrotna, „inverse”)

HSQC - dwuwymiarowa korelacja  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ , optymalizowana na wartosc spruzenia  $^1J$  (HSQC)

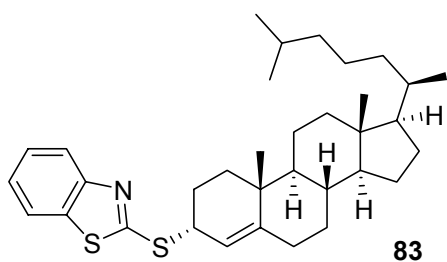
## 5.2 Dozwiadczenia

### 5.2.1. Badania modelowe reduktywnego przegrupowania wiązania podwójnego na układzie steroidowym pozbawionego atomu bromu w pozycji 4.



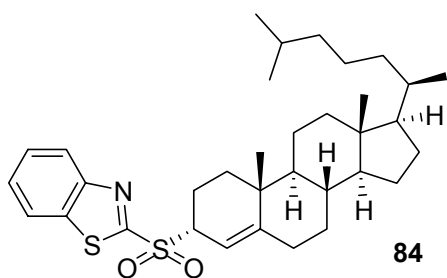
**Cholest-4-en-3 $\beta$ -ol (82).** Do roztworu cholest-4-en-3-  
onu **81** (1.00 g, 2.60 mmol) w THF (17 ml) i MeOH (6  
ml), ochlodzonego do temperatury 0 °C, dodalem  
 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.97 g, 2.61 mmol), a nastepnie po  
rozpuszczeniu sie soli dodawalem porcjami  $\text{NaBH}_4$   
(0.11 g, 2.91 mmol). Po 2 h, dodalem aceton (3 ml) w

celu rozlozenia nadmiaru reduktora. Mieszanine rozcieńczyłem wodą (70 ml) i produkt ekstrahowalem DCM (3×30 ml). Polaczone frakcje organiczne wysuszylem  $\text{MgSO}_4$ , rozpuszczalniki odparowalem, a pozostalosc chromatografowalem na zelu krzemionkowym (40 g, 2% AcOEt/heksan). Otrzymalem alkohol **82** (bezbarwne kryształy, 0.97 g, 97%): t. top. 132-134°C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, C-21H), 1.05 (s, 3H, C-19H), 1.06-2.40 (m, 29H), 4.65 (m, 1H, C-3H), 5.50 (d,  $J = 5.2$  Hz 1H, C-4). Dane spektralne i temperatura topnienia zgodne z opisanymi.<sup>196</sup>



### 2-(Cholest-4-en-3 $\alpha$ -tio)-1,3-benzotiazol (**83**).

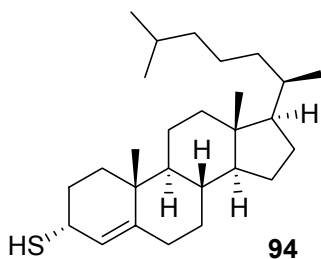
Do mieszanego roztworu alkoholu **82** (0.85 g, 2.20 mmol), 1,3-benzotiazolo-2-tiolu (0.44 g, 2.64 mmol) i tryfenylofosfiny Ph<sub>3</sub>P (0.87 g, 3.32 mmol) w bezwodnym THF (12 ml), mieszanego w temperaturze 0 °C, dodałem kroplami roztwór dietyloazodikarbonylanu DEAD (0.58 g, 0.52 ml, 3.34 mmol) w bezwodnym THF (8 ml). Mieszaninę utrzymywałem w temperaturze 0 °C przez 1 h, a następnie w temperaturze pokojowej przez 2 h. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 1% AcOEt/heksan), uzyskując siarczek **83** (bezbarwne kryształy, 0.92 g, 78%): t. top. 170-171°C (DCM);  $[\alpha]_D^{23} = +53.6$  (c = 0.98); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.69 (s, 3H, C-18H), 0.87 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, C-21H), 1.04 (s, 3H, C-19H), nakładające się na 1.06-2.40 (m, 28H), 4.60-4.70 (m, 1H, C-3H), 5.50 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H, C-4), 7.26-7.62 (m, 2H, aromat. H), 7.72-7.79 (m, 1H, aromat. H), 7.83-7.91 (m, 1H, aromat. H). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>NS<sub>2</sub> (535.89): C, 76.20; H, 9.22; N, 2.61; S, 11.98; znaleziono: C, 76.17; H, 9.29; N, 2.64; S, 11.86.



### 2-(Cholest-4-en-3 $\alpha$ -sulfonylo)-1,3-benzotiazol (**84**).

Do roztworu siarczku **83** (0.90 g, 1.68 mmol) w ketonie etylowo metylowym (45 ml) dodałem FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (1.08 g, 4.00 mmol) oraz KMnO<sub>4</sub> (1.08 g, 6.83 mmol). Po 1 h mieszania w temperaturze pokojowej rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość roztworzyłem DCM (50 ml) i przesączyłem przez warstwę Celitu. Przesącz przemyłem wodą (50 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, krystaliczną pozostałość przemyłem heksanem (15 ml) w celu wylugowania zanieczyszczeń. Odsączyłem i osuszyłem uzyskując sulfon **84** (bezbarwne kryształy, 0.67 g, 70%): t. top. 225-228°C (DCM/aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +150.9$  (c = 0.37); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.51 (dt, 2H,  $J = 12.1, 4.3$  Hz), 0.62 (s, 3H, C-18H), 0.64-0.84 (m, 2H), 0.87 i 0.88 (2d, 6H,  $J = 6.6$  Hz, C-26H i C-27H), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, C-21H), 1.05 (s, 3H, C-19H), nakładające się

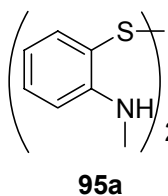
na 0.91-1.06 (m, 3H), 1.07-1.40 (m, 10H), 1.42-1.58 (m, 3H), 1.60-1.99 (m, 5H), 2.01-2.37 (m, 3H), 4.17 (sym. m, 1H, C-3H), 5.46 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, C-4H), 7.57-7.66 (m, 2H, aromat. H), 8.00-8.04 (m, 1H, aromat. H), 8.22-8.27 (m, 1H, aromat. H). Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{34}H_{49}NO_2S_2$  (567.89): C, 71.90; H, 8.69; N, 2.46; S, 11.29, znaleziono: C, 71.90; H, 8.79; N, 2.48; S, 11.35.



**Cholest-4-en-3 $\alpha$ -tiol (94).** Do roztworu siarczku **83** (536 mg, 1.00 mmol) w THF (15 ml), ochłodzonego do  $-15^\circ\text{C}$  dodałem kroplami  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M, 2 ml, 2.00 mmol). Po 1 h, dodałem w jednej porcji  $\text{LiAlH}_4$  (100 mg, 2.6 mmol) i utworzoną zawiesinę mieszałem w  $-15^\circ\text{C}$  przez 3 h. Reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie nasyconego

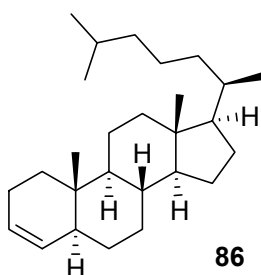
wodnego roztworu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Mieszaninę przesączyłem, osad przemyłem eterem (25 ml), połączone przesącze organiczne zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, pentan). Otrzymałem tiol **94** (bezbarwne kryształy, 270 mg, 67%): t. top.  $81-83^\circ\text{C}$  (aceton);  $[\alpha]^{26}_D = +223.4$  ( $c = 1.025$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.91, (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-21H), 0.99 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.76-1.06 (m, 2H), 1.08 - 1.45 (m, 11H), 1.48-1.74 (m, 10H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H, C-3H), 5.40 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm) 12.0, 18.6, 18.9, 21.5, 22.6, 22.8, 23.8, 24.2, 28.0, 28.2, 28.9, 32.1, 32.3, 32.8, 35.4, 35.8, 35.9, 36.1, 37.2, 39.5, 39.9, 42.5, 54.3, 56.1, 56.2, 121.8, 146.6. Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{27}H_{46}S$  (402.72): C, 80.52; H, 11.51; S, 7.96; znaleziono: C, 80.56; H, 11.52; S, 8.06.

***N*-metylo-*N*-(2-{2-(Metyloamino)fenylo}dityo)fenylo)amina (95a).**



Polarne frakcje rechromatografowałem na płycie preparatywnej izolując związek **95a** (żółty olej):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 2.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 4.8-5.0 (br s, 2H, N-H), 6.46-6.64 (m, 4H, aromat. H), 7.11-7.31 (m, 4H, aromat. H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm) 30.3, 109.7, 116.1, 118.4, 132.0, 137.0, 150.3. MS LR(EI) ( $\text{M}^+$ ): 276. Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>109</sup>

### 5 $\alpha$ -Cholest-3-en (**86**).



Metoda A. Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu sulfonu **84** (0.60 g, 1.06 mmol) w THF (24 ml) i etanolu (24 ml), dodałem NaBH<sub>4</sub> (60 mg, 1.59 mmol). Po 18 h, rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem DCM (40 ml) zawiesinę umieściłem na łaźni olejowej i ogrzałem (temp. łaźni 40-50°C). Wkropliłem 0.9 M wodny roztwór kwasu winowego (10 ml).

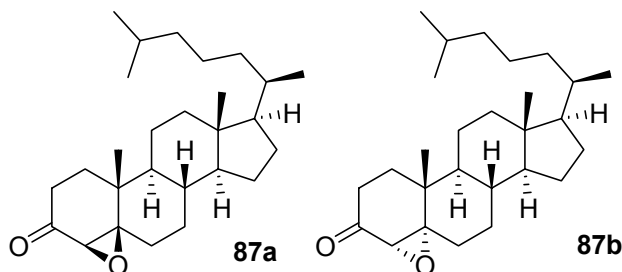
Po 30 min. mieszaninę ochłodziłem i produkt wyekstrahowałem heksanem (3×50 ml). Ekstrakt suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, heksan) otrzymałem olefinę **86** (bezbabarwe kryształy, 0.38 g, 97%): t. top. 74-76°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.66 (s, 3H, C-18H), 0.77 (s, 3H, C-19H), 0.861 i 0.864 (2d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H, C-21H), 1.00-2.20 (m, 29H), 5.20-5.26 (m, 1H, C-4H), 5.49-5.60 (m, 1H, C-3H). GC analiza: R<sub>t1</sub> 22.12 min (5.48%), R<sub>t2</sub> 23.35 (92.72%), R<sub>t3</sub> 24.02 min (1.80%).

Metoda B. Roztwór tiolu **94** (201 mg, 0.50 mmol) w DCM (3 ml) dodałem do roztworu oksazyrydyny **97** (287 mg, 1.09 mmol) w DCM (2 ml) mieszanego w 0°C. Mieszanie kontynuowałem przez 3 h w temperaturze pokojowej, następnie rozpuszczalnik odparowałem (temp. łaźni 40-50°C). Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3 g, pentan) otrzymując olefinę **86** (106 mg, 57%) z domieszką dienu. GC analiza: R<sub>t1</sub> 23.92 min (92.28%), R<sub>t2</sub> 24.46 min (7.24%).

Metoda C. Roztwór BuLi (2.0 M w heksanie, 0.19 ml, 0.38 mmol) dodałem kroplami do roztworu tiolu **94** (147 mg, 0.36 mmol) w bezwodnym THF (1 ml), mieszanego w -78°C. Po 15 min. dodałem kroplami roztwór oksazyrydyny **97** (207 mg, 0.79 mmol) w bezwodnym THF (0.8 ml). Mieszanie kontynuowałem w -78°C przez 30 min. Następnie po ogrzaniu się do temperatury pokojowej przez 1 h. Rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem DCM (5 ml) i umieściłem na łaźni olejowej. Do wrzącej mieszaniny reakcyjnej (temp. łaźni 40-50°C) wkropliłem wodny roztwór kwasu winowego (0.9 M, 2 ml). Ogrzewanie kontynuowałem przez 25 min. Po ochłodzeniu dodałem wodę (10 ml) i oddzieliłem fazę organiczną. Fazę wodną ekstrahowałem heksanem (2×10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem, rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, heksan) otrzymując olefinę **86** (39 mg, 29%).



## 5.2.2. Badania modelowe reduktywnego przegrupowania wiązania podwójnego na układzie steroidowym z atomem bromu w pozycji 4.



### 4β,5-Epoksi-5βCholest-3-on (**87a**)

### oraz 4α,5-epoksi-5α-cholest-3-on

### (**87b**). Perhydrol (30%, 12 ml) i

wodny roztwór NaOH (10%, 4 ml),

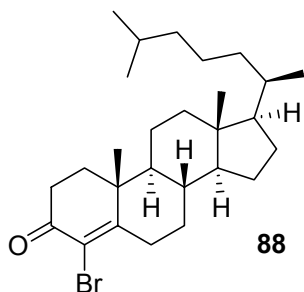
wkropiłem jednocześnie do

ochłodzonego do 0°C roztworu

cholest-4-en-3-onu **81** (2.10 g, 5.46 mmol) w metanolu (180 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem w 0°C przez 48 h następnie dodałem wodę (100 ml) i produkt ekstrahowałem DCM (3×80 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40 g, 1.5% EtOAc/heksan) otrzymałem kolejno epoksyd **87b** (bezbarwne kryształy, 0.09 g, 4%) i epoksyd **87a** (bezbarwne kryształy, 1.21 g, 55%).

**87a**: t. top. 117-119°C (aceton); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.861 i 0.865 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-21H), 1.15 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.89-1.64 (m, 22H), 1.66-2.40 (m, 6H), 2.98 (s, 1H, C-4H). Dane spektralne i temperatura topnienia zgodne z opisanymi.<sup>103-104</sup>

**87b**: t. top. 119-121°C (aceton); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.70 (s, 3H, C-18H), 0.86 i 0.87 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz 3H, C-21H), 1.05 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 1.00-2.49 (m, 28H), 3.03 (s, 1H, C-4H). Dane spektralne i temperatura topnienia zgodne z opisanymi.<sup>105</sup>



### 4-Bromocholest-4-en-3-on (**88**). Wodny roztwór HBr

(40%, 1.2 ml) dodałem kroplami do roztworu epoksydu **87a**

(1.21 g, 3.02 mmol) w acetonie (37 ml). Mieszaninę

pozostawiłem na 2 h następnie dodałem wodę (80 ml) i

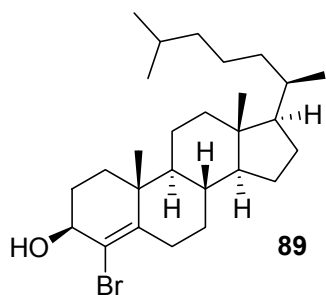
produkt ekstrahowałem heksanem (3×50 ml). Połączone

ekstrakty organiczne suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik

odparowałem otrzymując bromek **88** (1.34 g, 96%): t. top. 115-116°C (aceton); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.71 (s, 3H, C-18H), 0.860 i 0.862 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-

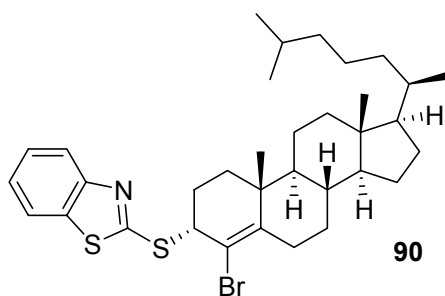
26H, C-27H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-21H), 1.23 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.94-2.10 (m, 24H), 2.25 (dt,  $J = 14.8, 5.2$  Hz, 1H), 2.42-2.71 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H). Dane spektralne i temperatura topnienia zgodne z opisanymi.<sup>103</sup>

W następnych eksperymentach do reakcji używałem surową mieszaninę epoksydów 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  **87b** i 4 $\beta$ ,5 $\beta$  **87a**, a po chromatografii otrzymywałem związek **88** i nieprzereagowany 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$  epoksyd **87b**.



**4-Bromocholest-4-en-3 $\beta$ -ol (89).** Roztwór bromku **88** (1.31 g, 2.83 mmol) i  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.08 g, 2.91 mmol) w THF (22 ml) i metanolu (7 ml) ochłodziłem do temperatury 0 °C. Dodałem porcjami  $\text{NaBH}_4$  (0.12 g, 3.17 mmol). Mieszaninę pozostawiłem na 2 h w 0 °C, następnie dodałem aceton (3 ml) i wodę (100 ml). Produkt

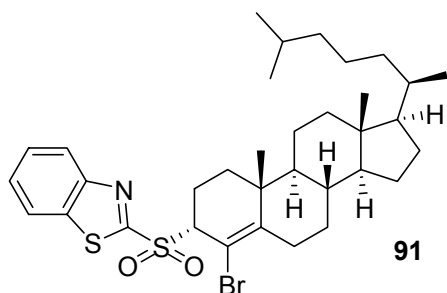
ekstrahowałem DCM (3 $\times$ 50 ml). Połączone frakcje organiczne suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40 g, 2% EtOAc/heksan) otrzymałem alkohol **89** (bezbarwne kryształy, 1.20 g, 91%): t. top. 122-123°C (aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +62.7$  ( $c = 1.04$ );  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.858 i 0.861 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H; C-27H), 0.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, C-21H), 1.09 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.72-2.17 (m, 27H), 2.38-2.48 (br s, 1H, OH), 2.80-2.94 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H, C-3H). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{BrO}$  (465.56): C, 69.64; H, 9.76; Br, 17.16; znaleziono: C, 69.41; H, 9.74; Br, 17.19.



**2-(4-Bromocholest-4-en-3 $\alpha$ -tio)-1,3-benzotiazol (90).** Do roztworu alkoholu **89** (0.85 g, 1.83 mmol), 1,3-benzotiazolo-2-tiolu (0.37 g, 2.20 mmol), i tributylofosfiny  $n\text{-Bu}_3\text{P}$  (0.56 g, 0.68 ml, 2.77 mmol) w THF (10 ml), ochłodzonego do 0°C dodałem kroplami roztwór DEAD (0.48 g, 0.43 ml, 2.76 mmol) w

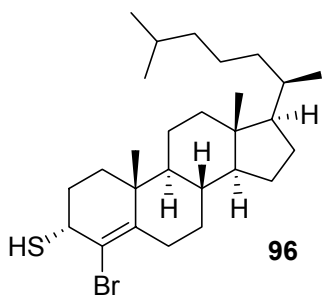
THF (7 ml). Mieszaninę pozostawiłem na 1 h, następnie ogrzałem do temperatury pokojowej i pozostawiłem na 2 h. Rozpuszczalnik odparowałem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40g, 1% EtOAc/heksan) otrzymując siarczek **90** (bezbarwne kryształy, 0.91 g, 81%): t. top. 131-133°C (aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +$

14.6 (c = 1.16);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.865 i 0.870 (2d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H, C-21H), 1.11 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.71-2.40 (m, 27H), 2.88-3.02 (m, 1H), 4.90-4.98 (br s, 1H, C-3H), 7.20-7.46 (m, 2H, aromat. H), 7.70-7.91 (m, 2H, aromat. H). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{BrNS}_2$  (614.78): C, 66.41; H, 7.88; Br, 13.00; N, 2.28; S, 10.43; znaleziono: C, 66.29; H, 7.96; Br, 13.03; N, 2.18; S, 10.51.



**2-(4-Bromocholest-4-en-3 $\alpha$ -sulfonyl)-1,3-benzotiazol (91).** Do roztworu siarczku **90** (0.67 g 1.09 mmol) w ketonie etylowo metylowym (30 ml) dodałem  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.72 g, 2.66 mmol) i  $\text{KMnO}_4$  (0.72 g, 4.56 mmol). Po 1 h rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem DCM (30 ml) i przesączyłem przez

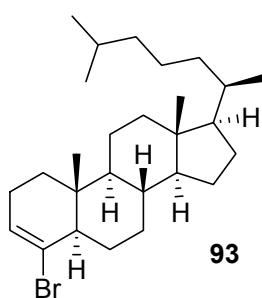
warstwę celitu. Przesącz przemyłem wodą (50 ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, stałą pozostałość przemyłem heksanem (10 ml) i odsączyłem otrzymując sulfon **91** (bezbarwne kryształy, 0.44 g, 62%): t. top. 217-219°C (aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +258.8$  (c = 0.97);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.63 (s, 3H, C-18H), 0.87 i 0.88 (2d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, C-21H), 1.05 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 0.55-2.20 (m, 26H), 2.70-2.90 (m, 2H), 4.60-4.70 (br s, 1H, C-3H), 7.48-7.68 (m, 2H, aromat. H), 7.97-8.06 (m, 1H, aromat. H), 8.20-8.28 (m, 1H, aromat. H). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{BrNO}_2\text{S}_2$  (646.78): C, 63.13; H, 7.50; N, 2.17; S, 9.92; Br, 12.35; znaleziono: C, 63.03; H, 7.53; N, 2.00; S, 9.91; Br, 12.22.



**4-Bromocholest-4-en-3 $\alpha$ -tiol (96).** Roztwór  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1M, 2 ml, 2.00 mmole) dodałem kroplami do roztworu siarczku **90** (615 mg, 1.00 mmol) w THF (15 ml), mieszanego w -15°C. Po 1 h, dodałem w jednej porcji  $\text{LiAlH}_4$  (100 mg, 2.6 mmol). Mieszanie kontynuowałem przez 3 h w -15°C. Reakcje zakończyłem przez dodanie

kilku kropel nasyconego wodnego roztworu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (do ustania wydzielania się gazu). Osad oddzieliłem i przemyłem eterem dietylowym (25 ml). Połączone roztwory organiczne zateżyłem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25 g, pentan) otrzymując tiol **96** (bezbarwne kryształy, 376 mg, 78%): t. top. 71-73°C

(acetone);  $[\alpha]_D^{25} = +169.8$  ( $c = 1.045$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.68 (s, 3H, C-18H), 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, C-21H), 0.94-1.05 (m, 2H), 1.06 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 1.07-1.19 (m, 4H), 1.20-1.46 (m, 8H), 1.46-1.61 (m, 4H), 1.61-1.89 (m, 6H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.87 (dq,  $J = 14.3, 4.0$  Hz 1H), 3.83 (br t,  $J = 5.7$ , 1H, C-3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz)  $\delta$  (ppm) 11.9, 18.6, 19.4, 21.5, 22.5, 22.8, 23.8, 24.1, 28.0, 28.2, 28.9, 30.8, 31.5, 32.3, 35.6, 35.8, 36.1, 39.5, 39.7, 41.4, 42.4, 45.6, 54.6, 55.8, 56.1, 121.3, 144.3. Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{BrS}$  (481.62): C, 67.34; H, 9.42; Br, 16.59; S, 6.66; znaleziono: C, 67.57; H, 9.44; Br, 16.84, S, 6.64.



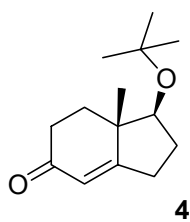
#### 4-Bromo-5 $\alpha$ -cholest-3-en (**93**).

Metoda A. Do roztworu sulfonu **91** (0.34 g, 0.53 mmol) w THF (12 ml) i etanolu (12 ml), dodałem  $\text{NaBH}_4$  (38 mg, 1.00 mmol). Po 18 h, rozpuszczalniki odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Do pozostałości dodałem DCM (25 ml) i mieszaninę umieściłem na łaźni olejowej o temperaturze 40-50°C. Do wrzącej mieszaniny wkropliłem wodny roztwór kwasu winowego 0.9 M (5 ml). Po 30 minutach mieszaninę ochłodziłem i produkt wyekstrahowałem heksanem (3×20 ml). Organiczne ekstrakty suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, heksan) otrzymałem bromek **93** (bezbarwne kryształy, 0.22 g, 92%): t. top. 96-97°C (acetone);  $[\alpha]_D^{23} = + 5.3$  ( $c = 1.03$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.66 (s, 3H, C-18H), 0.69-0.77 (m, 1H), 0.85 (s, 3H, C-19H), 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, C-21H) nakładające się na 0.90-1.61 (m, 20H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.92-2.13 (m, 5H), 6.00-6.07 (m, 1H, C-3H). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{Br}$  (449.55): C, 72.14; H, 10.09; Br 17.77; znaleziono: C, 72.13; H, 10.03; Br 17.68. GC analiza:  $R_{t1}$  30.95 min (4.49%),  $R_{t2}$  31.78 min (0.40%),  $R_{t3}$  34.89 min (95.11%).

Metoda B. Tiol **96** (120 mg, 0.25 mmol) w DCM (2 ml) dodałem do roztworu oksazyrydyny **97** (144 mg, 0.54 mmol) w DCM (1 ml), mieszanego w 0°C. Mieszaninę pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 3 h i rozpuszczalnik odparowałem (łaźnia wodna temp. 40-50°C). Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, pentan) otrzymałem bromek **93** (100 mg, 89%). GC analiza:  $R_{t1}$  31.18 min (1.46%),  $R_{t2}$  34.89 min (98.54%).

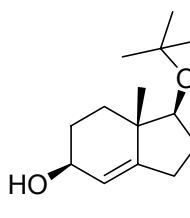
Metoda C. BuLi (2.0 M w heksanie, 0.19 ml, 0.38 mmol) dodałem kroplami do roztworu tiolu **96** (173 mg, 0.36 mmol) w THF (1 ml), mieszanego w  $-78^{\circ}\text{C}$ . Po 15 min. dodałem kroplami roztwór oksazyrydiny **97** (207 mg, 0.79 mmol) w THF (0.8 ml). Mieszaninę pozostawiłem w  $-78^{\circ}\text{C}$  przez 30 min. następnie w temperaturze pokojowej przez 1 h. Rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem DCM (5 ml) i umieściłem na łaźni wodnej. Do łagodnie wrzącej mieszaniny wkropliłem wodny roztwór kwasu winowego (0.9 M, 2 ml). Mieszaninę ogrzewałem przez 25 min, ochłodziłem i dodałem wodę (10 ml). Fazę organiczną oddzieliłem i produkt wyekstrahowałem heksanem ( $3 \times 10$  ml). Połączone ekstrakty suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalniki odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, heksan) otrzymałem czysty bromek **93** (43 mg, 26%).

### 5.2.3. Badania nad fragmentacją kwasów sulfinowych na układzie indanu (bez atomu bromu w pozycji 4).



**4**

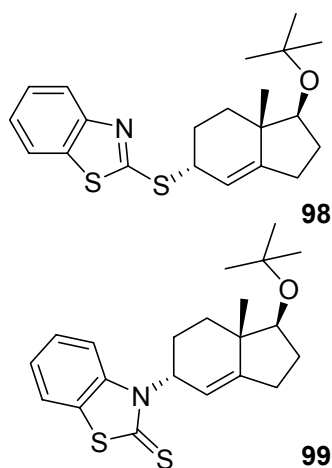
**(1S,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5H-inden-5-on (4).** Enon **4** otrzymałem z ketonu Hajosa **2** według przepisu literaturowego<sup>9</sup> (woskowane ciało stałe, 90%): t. top. =  $62-63^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.60-2.10 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20-2.78 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 9.8, 8.0$  Hz, 1H, C-1H), 5.74 (br s, 1H, C-4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 26.8, 29.5, 33.3, 34.4, (C-2, C-3, C-6, C-7), 44.8 (C-7a), 73.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.6 (C-1), 122.8 (C-4), 175.5 (C-3a) 199.4 (C-5). Temperatura topnienia i dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>9</sup>



**5**

**(1S,5S,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ol (5).**  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.49 g, 1.32 mmol) dodałem do roztworu enonu **4** (0.30 g, 1.35 mmol) w metanolu (10 ml). Po rozpuszczeniu się soli mieszaninę ochłodziłem do  $0^{\circ}\text{C}$  i dodałem porcjami  $\text{NaBH}_4$  (60 mg, 1.59 mmol). Mieszanie kontynuowałem przez 1 h w  $0^{\circ}\text{C}$ , następnie dodałem aceton (2 ml). Po kolejnych 2 h, dodałem wodę (30 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM ( $3 \times 20$  ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałem otrzymując alkohol **5** (woskowane ciało stałe, 0.30 g, 99%): t. top.  $63-65^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),

1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19-2.16 (m, 9H), 2.34-2.56 (m, 1H), 3.37 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, C-1H), 4.16-4.34 (br, 1H, C-5H), 5.28-5.36 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 17.3 (CH<sub>3</sub>), 26.0, 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.7, 29.8, 34.2, 43.3 (C-7a), 68.8 (C-5), 72.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.2 (C-1), 122.2 (C-4), 149.4 (C-3a). o temperaturze topnienia i danych spektralnych zgodnymi z opisanymi<sup>114</sup>



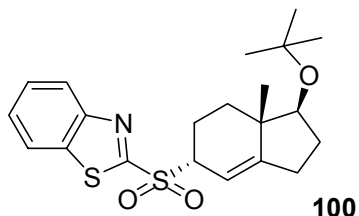
**2-[(1*S*,5*R*,7*aS*)-1-*tert*-Butoksy-7*a*-metylo-2,3,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-yl]tio-1,3-benzotiazol (98) i 3-[(1*S*,5*R*,7*aS*)-1-*tert*-butoksy-7*a*-metylo-2,3,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-yl]-1,3-benzotiazolo-2(3*H*)-tion (99).** Do roztworu alkoholu **5** (0.24 g, 1.07 mmol), tributylofosfiny (0.33 g, 0.40 ml, 1.63 mmol) i 1,3-benzotiazolo-2-tiolu (0.20 g, 1.20 mmol) w THF (30 ml), ochłodzonego do temperatury -78°C dodałem kroplami roztwór DEAD (0.28 g, 0.25 ml, 1.61 mmol) w THF (5

ml). Po 1 h, mieszaninę reakcyjną ogrzałem do temperatury pokojowej i pozostawiłem w tych warunkach przez 12 h. Rozpuszczalnik odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40 g, 1% EtOAc/heksan) otrzymując kolejno siarczek **98** (bezbarwny olej, 0.30 g, 75%) i tion **99** (bezbarwne kryształy, 48 mg, 12%).

**98:** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = + 50.8 (c = 0.97); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20-2.60 (m, 8H), 3.45 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, C-1H), 4.64-4.74 (br s, 1H, C-5H), 5.46-4.58 (br s, 1H, C-4H) 7.24-7.48 (m, 2H, aromat. H), 7.70-7.93 (m, 2H, aromat. H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 17.1 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (C-7a), 45.8 (C-5), 72.7 (C-1), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 116.4 (C-4), 120.9, 121.5, 124.2, 125.9, 135.2 (5 aromat. C), 151.4 (C-3a), 153.3 (aromat. C), 166.8 (N=C(-S)-S). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NOS<sub>2</sub> (373.58): C, 67.52; H, 7.28; N, 3.75; S, 17.17; znaleziono: C, 67.47; H, 7.24; N; 3.72; S, 16.99.

**99:** t. top. 180-181°C (aceton); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 134.2 (c = 1.10); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30-2.70 (m, 8H), 3.64 (dd, 1H, *J* = 9.6, 7.6 Hz C-1H), 5.48 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz C-5H), 6.22-6.41 (m, 1H, C-4H), 7.18-7.35 (m, 2H, aromat. H), 7.49-7.50 (m, 1H, aromat. H), 7.55-7.65 (m, 1H, aromat. H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 16.8 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5

(CH<sub>2</sub>), 43.0, (C-7a), 52.8 (C-5), 72.7 (C-1), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 113.8, 117.1, 121.0, 124.0 (4 aromat. C), 125.9 (C-4), 127.3, 141.3 (2 aromat. C), 150.6 (C-3a), 189.2 (C=S).  
 Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NOS<sub>2</sub> (373.58): C, 67.52; H, 7.28; N, 3.75; S, 17.17; znaleziono: C, 67.87; H, 7.25; N, 3.80; S, 17.36.

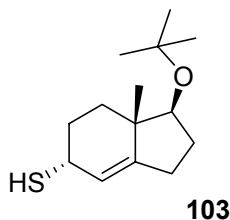


**100**

**2-[[1S,5R,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ylo]sulfonyl-1,3-benzotiazol**

**(100).** Do roztworu siarczku **98** (0.21 g, 0.56 mmol) w DCM (10 ml) z dodatkiem drobno sproszkowanego NaHCO<sub>3</sub> (0.50 g, 5.95 mmol) wkropiłem roztwór *m*-CPBA (70%, 0.30 g, 1.22 mmol) w DCM (5 ml). Po 4 h

dołąłem wodę (80 ml) i produkt wyekstrahowałem (3×50 ml). Organiczne frakcje przemyłem kolejno wodnymi roztworami 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nasyconym NaHCO<sub>3</sub> i solanką, osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżyłem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10g, 10% EtOAc/heksan) otrzymałem sulfon **100** (bezbarwne kryształy 0.16 g, 70%): t. top. 124-126°C (pentan-aceton); [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = +155.5 (c = 1.16); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16-2.61 (m, 8H), 3.26 (ap t, 1H, *J* = 8.2, Hz C-1H), 4.15-4.28 (m, 1H, C-5H), 5.50-5.58 (br s, 1H, C-4H), 7.54-7.69 (m, 2H, aromat. H), 7.97-8.06 (m, 1H, aromat. H), 8.18-8.28 (m, 1H, aromat. H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 17.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 42.7, (C-7a), 60.8 (C-5), 72.5 (C-1), 79.7, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 107.4 (C-4), 122.1, 125.2, 127.4, 127.7, 136.8, 152.5, (6 aromat. C) 156.9 (C-3a), 165.2 (N=C(-S)-S). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (405.58): C, 62.19, H, 6.71, N, 3.45, S, 15.81; znaleziono: C, 62.23, H, 6.74, N, 3.39, S, 15.86.



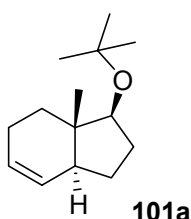
**103**

**(1S,5R,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-indeno-5-tiol**

**(103).** Do roztworu siarczku **98** (669 mg, 1.78 mmol) w THF (24 ml) mieszanego w temperaturze -15°C dodałem kroplami roztwór BH<sub>3</sub>·THF (1M, 3.6 ml, 3.6 mmol). Po

1 h dodałem w jednej porcji LiAlH<sub>4</sub> (183 mg, 4.8 mmol) i kontynuowałem mieszanie w -15°C przez 3 h. Reakcję zakończyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Odsączyłem, a osad przemyłem eterem (15 ml). Połączone roztwory eterowe osuszyłem MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10g, pentan) otrzymałem tiol **103** (bezbarwny olej, 250 mg,

58%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.50 (dt,  $J = 13.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.04-2.19 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 3.43 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, C-1H), 3.60-3.68 (m, 1H, C-5H), 5.37-5.42 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 (C-5), 42.9 (C-7a), 72.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.6 (C-1), 121.4 (C-4), 146.6 (C-3a). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ): 240.15479; znaleziono: 240.15374.



**Eter *tert*-butylo (1*S*,3*aS*,7*aS*)-7*a*-metylo-2,3,3*a*,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-1-ylowy (101a).**

Metoda A Roztwór tionowęglanu **147** (70 mg, 0.24 mmol) w trimetylofosfocie  $\text{P}(\text{OMe})_3$  (1 ml) ogrzewałem do temperatury wrzenia w zamkniętej ampułce przez 50 h. Mieszaninę ochłodziłem, naniósłem na kolumnę z żelem krzemionkowym i chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, pentan). Otrzymałem olefinę **101a** (bezbarwny olej, 28 mg, 54%):  $[\alpha]_D^{23} = +123.7$  ( $c = 0.96$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.74 (d,  $J = 0.74$ , 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.26 - 1.45 (m, 2H), 1.47 - 1.65 (m, 2H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.89 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 2.15 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H, C-1H), 5.49 - 5.62 (m, 2H, C-3H i C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 10.8 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.9 (C-3a), 43.2 (C-7a), 72.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$ ), 79.5 (C-1), 126.7, 128.1 (C-4 i C-5). MS (70 eV, EI)  $m/z$  (%): 208.3 (1),  $[\text{M}^+]$ , 152.2 (18),  $[\text{M}^+\text{C}_4\text{H}_8]$ , 134.2 (63),  $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8 - \text{H}_2\text{O}]$ , 57.1 (100)  $[\text{C}_4\text{H}_8^+]$ , 41.1 (25)  $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$ . Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$  (208.34): C, 80.71; H, 11.61; znaleziono: C, 80.58; H, 11.56. Dane spektroskopowe zgodne z opisanymi.<sup>115</sup>

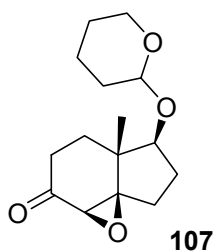
Metoda B. Do roztworu sulfonu **100** (250 mg, 0.62 mmol) w THF (10 ml) i etanolu (10 ml) dodałem  $\text{NaBH}_4$  (28 mg, 0.74 mmol). Mieszaninę pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 12 h, następnie rozpuszczalniki odparowałem, a do pozostałości dodałem DCM (40 ml). Umieściłem na łaźni olejowej i ogrzałem do temperatury wrzenia. Wkropliłem 0.9 M wodny roztwór kwasu winowego (6 ml). Po 0.5 h, dodałem wodę (20 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×15 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, pentan) otrzymałem związek **101a**



(bezbarwny olej, 63 mg) zanieczyszczony izomerem **101b** oraz dienem **102**. Próby oczyszczenia metodami chromatograficznymi nie powiodły się.

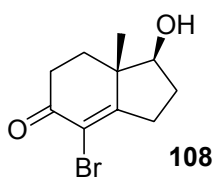
Metoda C. Roztwór tiolu **103** (53 mg, 0.22 mmol) w DCM (2 ml) dodałem kroplami do roztworu oksazyrydiny **97** (126 mg, 0.48 mmol) w DCM (1 ml), mieszanego w 0°C. Mieszaninę pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 3 h i rozpuszczalnik odparowałem (łaźnia wodna temp. 40-50°C). Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (1.5 g, pentan) otrzymałem związek **101a** zanieczyszczony izomerem **101b** oraz dienem **102** (bezbarwny olej, 21 mg). Próby oczyszczenia nie powiodły się.

#### 5.2.4. Badania nad fragmentacją kwasów sulfonowych na układzie indanu z atomem bromu w pozycji 4.



(**1aR,4aR,5S,7aR**)-4a-Metylo-5-(tetrahydro-2H-pirano-2-yloksy)heksahydroindeno[3a,4-b]oksiren-2(1aH)-on (**107**).

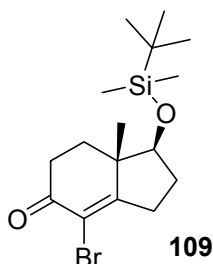
Epoksyketon **107** otrzymałem z ketonu Hajosa **2** w pięciu krokach według przepisu literaturowego<sup>116</sup> (bezbarwny olej, 86%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44-2.35 (m, 13H), 2.60-2.80 (m, 1H), 3.06 (s, 1 H, C-4H), 3.38-3.56 (m, 1H), 3.74-4.00 (m, 2H), 4.58-4.72 (m, 1H). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>116</sup>



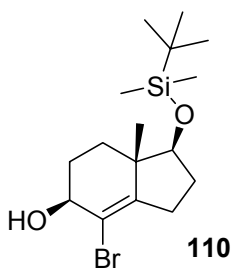
(**1S,7aS**)-4-Bromo-1-hydroksy-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5H-inden-5-on (**108**).

Do roztworu epoksydu **107** (1.37g, 5.14 mmol) w acetonie (65 ml) dodałem kroplami wodny roztwór HBr (40%, 2.00 ml). Po 24 h dodałem wodę (150 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×80 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (35 g, 20% następnie 50% EtOAc/heksan) otrzymałem bromek **108** (bezbarwne kryształy, 1.24 g, 98%): t. top. 112-113°C (aceton-pentan);  $[\alpha]_D^{23} = +49.7$  (c = 1.15); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ (ppm) 1.20 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.80-1.93 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H) 3.90-3.96 (m, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 15.1 (CH<sub>3</sub>), 29.3, 29.8, 33.6, 34.1 (C-2, C-3, C-6, C-7, CH<sub>2</sub>), 48.9 (C-7a), 80.7 (C-1), 118.9 (C-4), 172.9 (C-3a)

190.4 (C-5). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> (245.12): C, 49.00; H, 5.35; Br, 32.60; znaleziono: C, 48.97; H, 5.50; Br, 32.45.

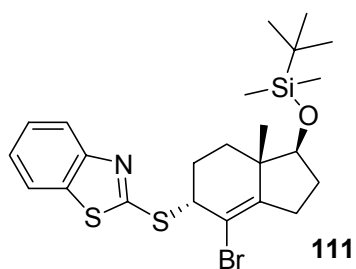


**(1S,7aS)-4-Bromo-1-tert-butylodimetylosilyloksy-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5H-inden-5-on (109).** Do roztworu alkoholu **108** (1.23 g, 5.02 mmol) w DCM (35 ml) dodałem imidazol (0.41 g, 6.02 mmol) i chlorek *tert*-butylodimetylosililowy (0.91 g 6.04 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 48 h, następnie dodałem wodę (80 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×50 ml). Organiczne ekstrakty suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 10% EtOAc/heksan) otrzymałem eter **109** (woskowate ciało stałe, 1.63 g, 90%): t. top. 64-65°C (etanol/woda);  $[\alpha]_D^{23} = +36.6$  (c = 1.07); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.05 i 0.06 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 (d, J = 0.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70-2.11 (m, 4H), 2.35-2.86 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) -4.9, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.7, 29.9, 33.8, 34.2 (C-2, C-3, C-6, C-7), 49.4 (C-7a), 80.8 (C-1), 118.7 (C-4), 173.1 (C-3a), 190.5 (C-5). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>2</sub>Si (359.38): C, 53.47; H, 7.57; Br, 22.23; znaleziono: C, 53.43; H, 7.48; Br, 22.32.



**(1S,5S,7aS)-4-Bromo-1-tert-butylodimetylosilyloksy-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5H-inden-5-ol (110).** Do roztworu ketonu **109** (0.90 g, 2.50 mmol) w metanolu (15 ml) i THF (20 ml) dodałem CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0.90 g, 2.42 mmol). Mieszaninę ochłodziłem do temperatury 0°C i dodałem porcjami NaBH<sub>4</sub> (0.12 g, 3.17 mmol). Mieszanie kontynuowałem przez 2 h w 0°C. Dodałem aceton (3 ml) i rozcieńczyłem wodą (90 ml), produkt wyekstrahowałem DCM (3×70 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30g, 10% EtOAc/heksan) otrzymałem alkohol **110** (woskowate ciało stałe, 0.84 g, 93%): t. top. 73-75°C;  $[\alpha]_D^{24} = +13.5$  (c = 1.38); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 0.03 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.44 (m, 1H), 1.60-2.00 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 4H) 3.62 (dd, 1H, J =

10.2, 7.6 Hz, C-1H), 4.18-4.33 (m, 1H, C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm) -4.9, -4.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.8, 29.6, 29.7, 33.5, (C-2, C-3, C-6, C-7), 48.3 (C-7a), 71.7 (C-5), 81.1 (C-1), 121.8 (C-4) 148.0 (C-3a); Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{BrO}_2\text{Si}$  (361.39): C, 53.18; H, 8.09; Br, 22.11; znaleziono: C, 53.12; H, 8.26; Br, 21.80.



**111**

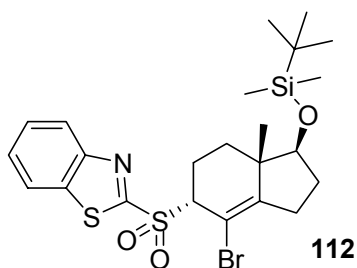
**2-[(1S,5R,7aS)-4-Bromo-1-*tert*-**

**butylodimetylosilyloxy-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-**

**heksahydro-1H-indeno-5-yl]tio-1,3-benzotiazol**

**(111).** Do roztworu alkoholu **110** (0.80 g, 2.21 mmol) i 1,3-benzotiazolo-2-tiolu (0.56 g, 3.35 mmol) w THF (19 ml), mieszanego w 0°C, dodałem tributylofosfinę (0.83 g, 1.02 ml, 4.10 mmol),

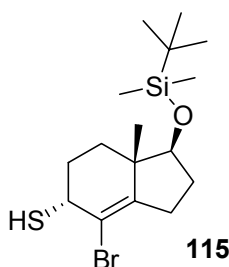
następnie wkropliłem roztwór diizopropylaozodikarboksyłanu DIAD (0.83 g, 0.79 ml, 4.10 mmol) w THF (3 ml). Po 1 h mieszaninę ogrzałem do temperatury pokojowej i pozostawiłem na kolejną 1 h. Dodałem silika żel (2 g), rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość naniósłem na kolumnę z silika żelem (35 g) i chromatografowałem (0.5% EtOAc/heksan). Otrzymałem siarczek **111** (bezbardwne kryształy, 0.99 g, 88%): t. top. 104-105°C (metanol);  $[\alpha]_D^{22} = -35.2$  ( $c = 1.07$ );  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.04 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 1.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45-2.01 (m, 4H), 2.21-2.60 (m, 4H), 3.66 (dd, 1H,  $J = 10.0$ , 7.6 C-1H), 4.88-4.95 (m, 1H, C-5H), 7.24-7.47 (m, 2H, aromat. H), 7.72-7.80 (m, 1H, aromat. H), 7.84-7.92 (m, 1H, aromat. H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm) -4.8, -4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.5, 29.0, 29.5, 30.2, (C-2, C-3, C-6, C-7), 48.3 (C-7a), 54.0 (C-5), 80.9 (C-1), 113.9 (C-4), 120.9, 121.6, 124.3, 126.0, 135.3, (5 aromat. C), 150.9 (C-3a), 153.2 (aromat. C), 165.9 (N=C-(S)-S). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{BrNOS}_2\text{Si}$  (510.63): C, 54.10; H, 6.32; Br, 15.65; N, 2.74; S, 12.56; znaleziono: C, 54.09; H, 6.39; Br, 15.74; N, 2.79; S, 12.32.



**112**

**2-[(1S,5R,7aS)-4-Bromo-1-(*tert*-butylodimetylosilyl)-**  
**oksy-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-**  
**yl]sulfonylo-1,3-benzotiazol (112).** Do roztworu

siarczku **111** (0.40 g, 0.78 mmol) w DCM (6 ml) dodałem sproszkowany NaHCO<sub>3</sub> (0.30 g, 3.57 mmol), do uzyskanej mieszaniny dodałem kroplami roztwór *m*-CPBA (70%, 0.44 g, 1.80 mmol) w DCM (6 ml). Po 24 h, dodałem wodę (80 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×50 ml). Organiczne ekstrakty przemyłem wodnymi roztworami Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> i solanką. Osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 4% EtOAc/heksan) otrzymałem sulfon **112** (bezbarwne kryształy, 0.35 g, 82%): t. top. 143-144°C (pentan);  $[\alpha]^{23}_D = +186.6$  (c = 0.96); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 0.006 i 0.011 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60-2.00 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 3H), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.8, 7.8, 1H, C-1H), 4.65-4.75 (m, 1H, C-5H), 7.53-7.69 (m, 2H, aromat. H), 7.96-8.05 (m, 1H, aromat. H), 8.17-8.26 (m, 1H, aromat. H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) -4.9, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 22.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (C-7a), 68.2 (C-5), 80.2 (C-1), 105.1 (C-4) 122.3, 125.4, 127.5, 127.8 137.1 (5 aromat. C), 152.6 (C-3a), 155.7 (aromat. C), 167.4 (N=C(-S)-S). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrNO<sub>3</sub> S<sub>2</sub>Si (542.62): C, 50.91, H, 5.94, Br, 14.73; N, 2.58, S, 11.82; znaleziono: C, 50.89; H, 5.97; Br, 14.70; N, 2.45; S, 11.71.

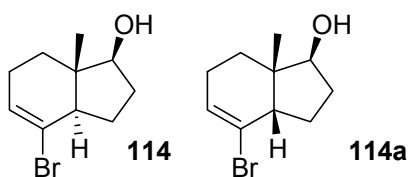


**115**

**(1S,5R,7aS)-4-Bromo-7a-metylo-1-(tert-butylodimetylsilyloxy)-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-indeno-5-tiol (115).** Do roztworu siarczku **111** (1.10 g, 2.15 mmol) w THF (30 ml), mieszanego w -15°C dodałem kroplami BH<sub>3</sub>·THF (1M, 4.3 ml, 4.3 mmol). Po 1 h, dodałem w jednej porcji LiAlH<sub>4</sub> (225 mg, 5.89 mmol) i

kontynuowałem mieszanie w -15°C przez 3 h. Reakcję zakończyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem eterem (20 ml). Połączone filtry zateżyłem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, pentan) otrzymując tiol **115** (woskowate ciało stałe, 594 mg, 73%): t. top. 36-40°C (metanol-pentan);  $[\alpha]^{22}_D = +130.5$  (c = 0.39); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ (ppm) 0.037 i 0.044 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56-1.74 (m, 3H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.20-2.41 (m, 4H), 3.67 (dd, *J* = 9.9, 7.7 Hz, 1H, C-1H), 3.78-3.82 (m, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ (ppm) -4.8, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1, 29.2, 29.5, 29.9 (C-2, C-3, C-6, C-7), 43.4 (C-5), 48.1 (C-7a), 81.0 (C-1), 120.0 (C-4), 146.1 (C-3a). Analiza

elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>BrO (377.45): C, 50.91; H, 7.74; Br, 21.17; S, 8.50; znaleziono: C, 51.10; H, 7.83; Br, 21.18; S, 8.57.



**(1S,3aR,7aS)-4-Bromo-7a-metylo-2,3,3a,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-1-ol (114) i (1S,3aS,7aS)-4-bromo-7a-metylo-2,3,3a,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-1-ol (114a).** Do roztworu sulfonu **112**

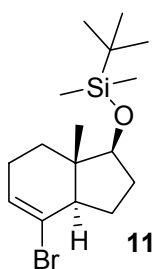
(200 mg, 0.36 mmol) w etanolu (5 ml) dodałem porcjami NaBH<sub>4</sub> (15 mg, 0.40 mmol). Po 16 h rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem DCM (40 ml) i umieściłem na łaźni olejowej. Mieszaninę ogrzałem do temperatury 50-60°C (temperatura łaźni) i wkropliłem 0.9 M wodny roztwór kwasu winowego (3 ml). Po 30 min. ochłodziłem mieszaninę do temperatury pokojowej i dodałem wodę (20 ml), oddzieliłem fazę organiczną, warstwę wodną przemyłem DCM (2×10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7 g, heksan) otrzymałem mieszaninę dwóch izomerycznych produktów **11** i **11a** (bezbarwny olej, 97 mg 77%).

Próbkę tego produktu (60 mg) rozpuściłem w THF (3 ml) i dodałem stałego fluorku tetrabutylamoniowego TBAF·3H<sub>2</sub>O (101 mg, 0.32 mmol). Mieszaninę pozostawiłem na 24 h, w temperaturze pokojowej następnie dodałem żel krzemionkowy (0.2 g) i rozpuszczalnik odparowałem. Pozostałość naniosłem na kolumnę z żelem krzemionkowym (3g) i chromatografowałem (5% EtOAc/heksan) otrzymując **114** (bezbarwny olej, 28 mg, 71%) i **114a** (bezbarwne kryształy, 9 mg, 22%).

**114:**  $[\alpha]_D^{24} = -15.5$  ( $c = 1.715$ ); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.84 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32-1.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.48-1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, OH), 1.73-1.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.86 (dt, 1H,  $J = 12.6, 4.10$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.17-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36-2.43 (m, 1H, C-3aH), 3.78 (dd,  $J = 9.1, 7.6$  Hz, 1H, C-1H), 5.90 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz),  $\delta$  (ppm) 10.6 (CH<sub>3</sub>), 25.0, 26.5, 29.9, 32.5 (C-2, C-3, C-6, C-7), 45.3 (C-7a), 48.9 (C-3a), 80.2 (C-1), 123.2 (C-4), 127.3 (C-5). MS HR: obliczono dla C<sub>10</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrO: 230.03063; znaleziono: 230.02998.

**114a:** t. top. 45-46°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = +29.0$  ( $c = 0.735$ ); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27-1.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.47 (br s, 1H, OH), 1.52-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02-2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.22-2.31 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.51 (br t,  $J = 8.7$  Hz, 1H, C-3aH), 3.84, (dd,  $J = 5.8, 4.2$  Hz,

1H, C-1H), 5.93-5.96 (m, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ (ppm) 18.6 (CH<sub>3</sub>), 24.4, 28.5, 29.0, 31.7 (C-2, C-3, C-6, C-7), 46.3 (C-7a), 51.9 (C-3a), 80.0 (C-1), 126.4 (C-5), 127.3 (C-4); Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrO (231.13) C, 51.97; H, 6.54; Br, 34.57 znaleziono C, 52.20, H, 6.58, Br, 34.58. MS HR: obliczono dla C<sub>10</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrO (M<sup>+</sup>): 230.03063; znaleziono: 230.03172.



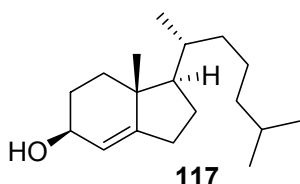
**Eter (1S,3aR,7aS)-4-bromo-7a-metylo-2,3,3a,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-1-ylo (tert-butylodimetylo)silylowy (11).**

Metoda A. Do roztworu *rac-trans*-3-fenyl-2-(fenylosulfonylo)oksazyrydyny **97** (150 mg, 0.57 mmol) w DCM (2 ml), ochłodzonego do temperatury 0°C dodałem kroplami roztwór tiolu **115** (100 mg, 0.26 mmol) w DCM (7 ml). Mieszaninę pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 3 h. Rozpuszczalnik odparowałem (łaźnia wodna o temperaturze 40-50°C). Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, pentan) otrzymałem bromek **11** (bezbarwny olej, 92 mg, 67%):  $[\alpha]_D^{22} = +1.4$  (c = 1.65); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ (ppm) 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.81 (d, J = 0.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H, C-3aH), 3.66-3.72 (m, 1H, C-1H), 5.88 (q, J = 3.5 Hz, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ (ppm) -4.9, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)), 10.9 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)), 25.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8, 26.6, 30.3, 32.9 (C-2, C-3, C-6, C-7), 45.7 (C-7a), 48.5, (C-3a), 80.2 (C-1), 123.7 (C-4), 127.4 (C-5). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>BrOSi (345.39): C, 55.64; H, 8.46; Br, 23.13; znaleziono: C, 55.42; H, 8.51; Br, 23.09. MS HR (EI): obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sup>79</sup>BrSi (M<sup>+</sup>) 344.11711; znaleziono: 344.11823.

Metoda B. Do roztworu tiolu **115** (135 mg, 0.36 mmol) w THF (1 ml), mieszanego w -78°C dodałem kroplami BuLi (2.0 M w heksanie, 0.19 ml, 0.38 mmol). Po 15 minutach dodałem kroplami roztwór oksazyrydyny **97** (207 mg, 0.79 mmol) w THF (0.8 ml). Mieszaninę pozostawiłem w -78°C przez 30 minut, następnie w temperaturze pokojowej przez 1 h. Mętny roztwór zateżyłem, do pozostałości dodałem DCM (5 ml) i umieściłem na łaźni doprowadzając do łagodnego wrzenia rozpuszczalnika (temperatura łaźni 40-50°C). Wkropliłem wodny roztwór kwasu winowego (0.9 M, 2 ml), Po 30 minutach mieszaninę ochłodziłem, i dodałem wodę (8 ml). Fazę organiczną oddzieliłem, frakcje wodną ekstrahowałem heksanem (3×10 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość

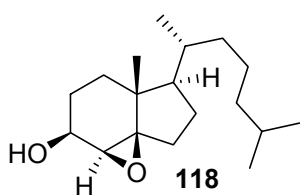
chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, heksan) otrzymałem bromek winylowy **11** (bezbarwny olej, 72 mg, 58%).

### 5.2.5. Badania nad fragmentacją kwasów sulfinowych na układzie hydrindanu z łańcuchem bocznym i atomem bromu w pozycji 4.



**(1R,5S,7aR)-7a-Metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ol (117).** Do

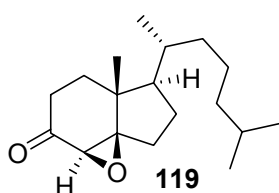
ochłodzonego (0°C) roztworu enonu **68** (891 mg, 3.39 mmol) i  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.23 g, 3.03 mmol) w MeOH (36 ml), dodałem porcjami  $\text{NaBH}_4$  (153 mg, 4.04 mmol). Po 5 min, mieszaninę wylałem do wody (100 ml) i produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×50 ml). Ekstrakt przemyłem solanką (2×20 ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (30g, 10% EtOAc/heksan) otrzymałem alkohol allilowy **117** (bezbarwny olej, 763 mg, 85%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.7$ , Hz, 6H, C-27H i C-26H), 0.92 (d,  $J = 6.6$ , Hz, 3H, C-21H) 0.97 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.99 -1.22 (m, 6H), 1.24-1.64 (m, 7H), 1.83-2.03 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H, C-5H), 5.26 (br s, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm) 17.6 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.7 (C-21), 22.6, 22.8 (C-26 i C-27), 23.7, 26.8, 27.4, 28.1, 30.1, 35.1, 35.8, 37.1, 39.5, 43.3 (C-7a), 56.1 (C-1), 68.5 (C-5), 120.3 (C-4), 153.6 (C-3a). MS HR (EI): obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 264.24532; znaleziono: 264.24430.



**(1aS,2S,4aR,5R,7aR)-4a-Metylo-5-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydroindeno[3a,4-b]oksiren-2-ol (118).** Do mieszanego roztworu alkoholu allilowego **117**

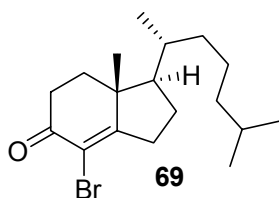
(761 mg, 2.88 mmol) w DCM (20 ml) z dodatkiem sproszkowanego  $\text{NaHCO}_3$  (750 mg, 8.90 mmol) dodałem porcjami *m*-CPBA (1065 mg, 70%, 4.32 mmol). Po The 30 min mieszaninę rozcieńczyłem DCM (30 ml) i przemyłem kolejno roztworami nasyconym, wodnym  $\text{NaHCO}_3$ , 10% wodnym  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  i jeszcze raz nasyconym wodnym  $\text{NaHCO}_3$ . Organiczny roztwór suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem otrzymując epoksyalkohol **118** (bezbarwny olej, 759 mg, 94%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.870 i 0.874 (2d,  $J = 6.6$ , Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.91 (d,  $J = 6.6$ , Hz, 3H, C-21H) 0.94 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.02-1.22 (m, 5H), 1.28-1.45 (m, 5H), 1.46-1.72 (m, 5H),

1.76-1.96 (m, 3H), 3.19 (s, 1H, C-4H), 3.88-3.95 (m, 1H, C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 14.7 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.8 (C-21), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.7, 25.4, 26.3, 28.0 (C-25), 29.4, 34.1 (C-20), 35.4, 36.8, 39.4, 39.8 (C-7a), 56.5 (C-1), 64.3 (C-4), 69.7 (C-5), 74.6 (C-3a). MS HR (EI): obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 280.24023; znaleziono: 280.23982.



**(1a*S*,4a*R*,5*R*,7a*R*)-4a-Metylo-5-[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydroindeno[3a,4-b]oksiren-2-on (119).** Do roztworu pirydyny (4.20 g, 53.1 mmol), w DCM (55 ml) dodałem porcjami  $\text{CrO}_3$  (2.64 g, 26.4 mmol). Po 15

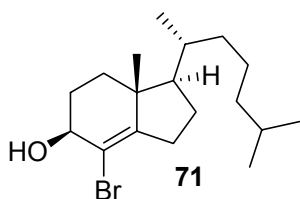
minutach wkropliłem roztwór epoksyalkoholu **118** (741 mg, 2.64 mmol) w DCM (7 ml). Po 20 minutach rozcieńczyłem mieszaninę DCM (50 ml) i przemyłem wodnymi roztworami 10%  $\text{NaHCO}_3$ , 1%  $\text{HCl}$  i jeszcze raz 10%  $\text{NaHCO}_3$ . Ekstrakt suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 2%  $\text{AcOEt}$ /heksan) otrzymując epoksyketon **119** (bezbarwny olej, 654 mg, 89%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.87 i 0.88 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.92 (d,  $J = 6.0$ , Hz, 3H, C-21H), 1.13 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), nakładające się na 1.05-1.22 (m, 2H), 1.29-1.45 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 5H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.09 (s, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 14.3 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.7 (C-21), 22.5, 22.7 (C-26 i C-27), 23.7, 26.8, 28.0 (C-25), 29.0, 32.3, 34.1 (C-20), 35.2, 39.4, 40.4, 40.8 (C-7a), 56.0 (C-1), 62.5 (C-4), 80.2 (C-3a), 209.3 (C=O). MS HR (EI): obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 278.22458; znaleziono: 278.22381.



**(1*R*,7a*R*)-1-[(1*R*)-1,5-Dimetyloheksylo]-4-bromo-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5*H*-inden-5-on (69).** Do roztworu epoksyketonu **119** (600 mg, 2.15 mmol) w acetonie (30 ml) wkropliłem 40% wodny roztwór  $\text{HBr}$  (0.85 ml). Po 6 h mieszaninę rozcieńczyłem wodą (150 ml), produkt wyekstrahowałem DCM (3×50 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20g, 2%  $\text{AcOEt}$ /heksan) otrzymując bromoketon **69** (bezbarwny olej, 601 mg, 82%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.865 i 0.870 (2d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.96 (d,  $J = 6.2$ , Hz, 3H, C-21H), 1.13 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), nakładające się

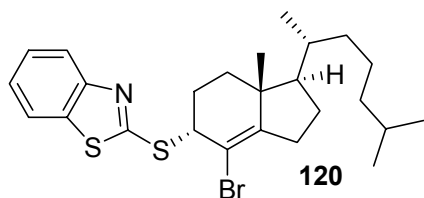


na 1.09-1.25 (m, 3H), 1.29-1.45 (m, 3H), 1.47-1.66 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.48-2.67 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 16.3 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.8 (C-21), 22.5, 22.7 (C-26 i C-27), 23.6, 26.9, 28.0 (C-25), 32.9, 34.1 (C-20), 34.3, 35.7, 36.4, 39.3, 49.0 (C-7a), 56.8 (C-1), 117.3 (C-4), 178.3 (C-3a), 190.5 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ): 340.14018; znaleziono: 340.14111.



**(1R,5S,7aR)-4-Bromo-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ol (71).** Do ochłodzonego do  $0^\circ\text{C}$  roztworu epoksyketonu **69** (598 mg, 1.75 mmol) i  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (652 mg, 1.75 mmol) w metanolu (25 ml) dodałem porcjami  $\text{NaBH}_4$  (68 mg, 1.80

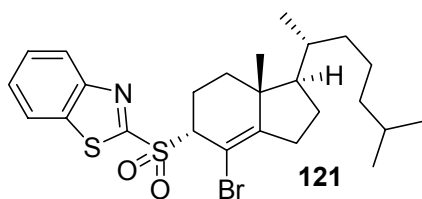
mmol). Po 5 minutach dodałem wodę (100 ml) i produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50$  ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką ( $2 \times 10$  ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, 2%  $\text{AcOEt}$ /heksan) otrzymując bromoalkohol **71** (bezbarwny olej, 529 mg, 88%):  $[\alpha]_D^{24} = +27.3$  ( $c = 0.39$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.866 i 0.870 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.92 (d,  $J = 6.6$ , Hz, 3H, C-21H), 1.01 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.05-1.21 (m, 4H), 1.25-1.42 (m, 3H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 3H), 4.21-4.29 (m, 1H, C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 17.7 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.7 (C-21), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.6, 26.7, 28.0 (C-25), 29.8, 30.2, 34.5 (C-20), 35.7, 36.1, 39.4, 47.8 (C-7a), 56.9 (C-1), 71.3 (C-5), 120.7 (C-4), 152.7 (C-3a). Analiza elementarna: obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{OBr}$  (343.34): C, 62.97; H, 9.10, Br; 23.27; znaleziono: C, 62.88; H, 9.16; Br, 23.23; MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ): 342.15583; znaleziono: 342.15705.



**2-[(1R,5R,7aR)-4-Bromo-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-indeno-5-yl}tio-1,3-benzotiazol (120).** Do roztworu bromoalkoholu **71** (505 mg, 1.47 mmol) i merkaptobenzotiazolu (370 mg, 2.21 mmol) w

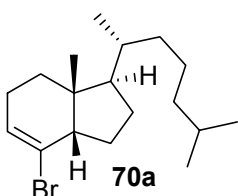
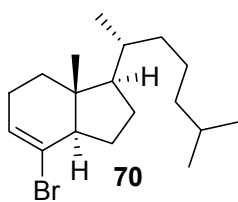
THF (20 ml), ochłodzonego do  $0^\circ\text{C}$  dodałem kroplami  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$  (512  $\mu\text{l}$ , 2.65 mmol), a następnie DIAD (623  $\mu\text{l}$ , 2.65 mmol). Po 4 h rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40g, 0.5%  $\text{AcOEt}$ /heksan) otrzymując

siarczek **120** (bezbarwny olej, 615 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.87 i 0.88 (2d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.94 (d,  $J = 6.6$ , Hz, 3H, C-21H), 0.99 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.03-1.22 (m, 4H), 1.28-1.42 (m, 3H), 1.43-1.55 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 4.89 (q,  $J = 2.1$  Hz, 1H, C-5H), 7.27-7.33 (m, 1H, aromat. H), 7.39-7.44 (m, 1H, aromat. H), 7.73-7.78 (m, 1 H, aromat. H), 7.86-7.90 (m, 1H, aromat. H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 18.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.6 (C-21), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.6, 26.5, 28.0 (C-25), 29.0, 30.4, 32.8, 34.7 (C-20), 35.7, 39.4, 47.6 (C-7a), 53.9 (C-5), 56.2 (C-1), 112.4 (C-4), 121.0, 121.6, 124.3, 126.0, 135.3 (5 aromat. C), 152.2 (C-3a), 155.6 (aromat. C), 166.2 (N=C(-S)-S). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NS}_2^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ): 491.13160; znaleziono: 491.13243.



**2-{(1*R*,5*R*,7*aR*)-4-Bromo-7*a*-metylo-1-[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indeno-5-yl]sulfonylo}-1,3-benzotiazol (**121**).**

Do roztworu siarczku **120** (602 mg, 1.22 mmol) w DCM (24 ml) z dodatkiem sproszkowanego  $\text{NaHCO}_3$  (512 mg, 6.1 mmol), dodałem porcjami *m*-CPBA (764 mg, 70% 3.1 mmol). Po 24 h mieszaninę rozcieńczyłem DCM (50 ml) i przemyłem wodnymi roztworami nasyconym  $\text{NaHCO}_3$ , 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  i jeszcze raz nasyconym  $\text{NaHCO}_3$ . Ekstrakt organiczny suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 4% AcOEt/heksan) otrzymując sulfon **121** (bezbarwne kryształy, 455 mg, 71%): t. top. = 79-80°C (MeOH);  $[\alpha]_D^{25} = +204.5$  ( $c = 1.02$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.92 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C-21H), 0.97 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.00-1.20 (m, 3H), 1.24-1.62 (m, 7H), 1.84-2.06 (m, 3H), 2.26-2.44 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H, C-5H), 7.56-7.66 (m, 2H, aromat. H), 7.99-8.04 (m, 1H, aromat. H) 8.19-8.24 (m, 1H, aromat. H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 17.9 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.5 (C-21), 22.5 (C-26), 22.7, 22.8 (C-27), 23.5, 26.4, 28.0 (C-25), 30.8, 32.8, 34.6 (C-20), 35.5, 39.4, 47.7 (C-7a), 55.5 (C-1), 68.1 (C-7a), 103.5 (C-4), 122.3, 125.4, 127.5, 127.8, 137.2 (5 aromat. C), 152.6 (C-3a), 160.2 (aromat. C), 167.4 (N=C(-S)-S). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ , (524.58): C, 57.24; H, 6.53; Br, 15.23, N, 2.67; S, 12.22, znaleziono: C, 57.33; H, 6.61; Br, 15.45; N, 2.55; S, 12.10.



**(1R,3aR,7aR)-4-Bromo-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden (70) oraz (1R,3aS,7aR)-4-bromo-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden (70a).**

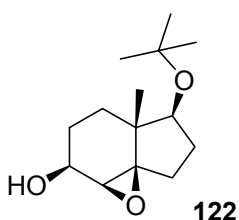
Do roztworu sulfonu **121** (50 mg, 0.095 mmol) w EtOH (2 ml), dodałem NaBH<sub>4</sub> (11 mg, 0.29 mmol). Po 16 h rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) i wodę (3 ml). Mieszaninę umieściłem na łaźni olejowej, ogrzałem do temperatury wrzenia (temperatura łaźni 40 - 50°C). Dodałem kroplami wodny roztwór kwasu winowego (1 ml, 0.9 M). Po 15 minutach mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałem DCM (3×5 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, pentan) otrzymując mieszaninę diastereoizomerów (bezbarwny olej, 13-24 mg, 38-72% o czystości 3.5:1 - 10:1)

**70:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.77 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.858 i 0.863 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.92 (d, *J* = 6.6, Hz, 3H, C-21H), 0.95-1.20 (m, 4H), 1.21-1.57 (m, 7H), 1.72-2.50 (m, 7H), 5.88 (q, 1H, *J* = 3.5 Hz, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 11.3 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.7 (C-21), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.8, 25.9, 26.9, 27.2, 28.0 (C-25), 35.5, 35.9, 36.3 (C-20), 39.4, 44.7 (C-7a), 54.2 (C-3a), 55.0 (C-1), 123.99 (C-4), 127.4 (C-5).

**70a:** (niektóre sygnały) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.92 (d, *J* = 5.1, Hz, 3H, C-21H), 0.96 (s, angular. CH<sub>3</sub>), 5.99- 6.02 (m, 1H, C-5H). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>31</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>): 326.16091; znaleziono: 326.15989; GC analiza: R<sub>t1</sub> = 24.75 min. (8.88 - 22.22%), R<sub>t2</sub> = 26.01 min. (77.8-91.12%). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>118</sup>

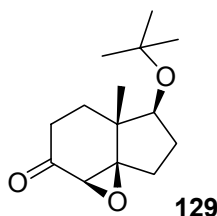
GC: kolumna φ, dł. 30 m temp. iniekcji = 50° C, temp. programowana 10 stop/min., 50-250° C.

### 5.2.6. Stereoselektywna deoksygenacja jednej grupy hydroksylowej w 4,5, diolach (bez łańcucha steroidowego).



**(1aS,2S,4aR,5S,7aR)-5-(tert-Butoksy)-4a-metyloktahydroindeno[3a,4-b]oksiren-2-ol (122).** Do roztworu

alkoholu **5** (1.00 g, 4.46 mmol) w DCM (50 ml) dodałem porcjami stały *m*CPBA (1.12 g, 70%, 4.68 mmol). Po 0.5 h mieszaninę rozcieńczyłem DCM (30 ml) i przemyłem wodnymi roztworami nasyconym NaHCO<sub>3</sub>, 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> i jeszcze raz nasyconym NaHCO<sub>3</sub>. Ekstrakt organiczny suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Rozpuszczalnik odparowałem otrzymując epoksyalkohol **122** (bezbarwne kryształy, 1.05 g, 98%): t.top. 80-83°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = +13.8$  (c = 1.10); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm): 0.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20-2.10 (m, 9H), 3.16 (br s, 1H, C-4H), 3.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C-1H), 3.83-4.0 (br m, 1H, C-5H), <sup>13</sup>C NMR (50 MHz), δ (ppm): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 25.2, 27.4, 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.0, 33.9, 39.6 (C-7a), 63.5 (C-4), 69.7 (C-5), 71.2 (C-3a), 72.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.0 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (240.34): C, 69.96; H, 10.06; znaleziono: C, 70.00; H, 10.02. MS HR(ESI): obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 263.16177; znaleziono: 263.16223.

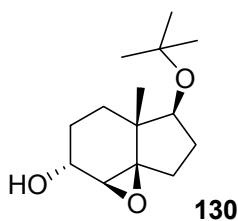


**129**

**(1aR,4aR,5S,7aR)-5-(tert-Butoksy)-4a-**

**metyloheksahydroindeno[3a,4-b]oksiren-2(1aH)-on (129).** Do

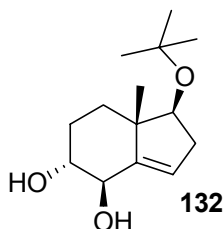
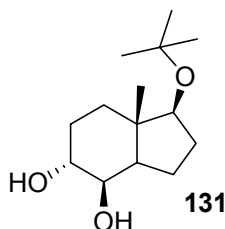
roztworu pirydyny (4.33 ml, 52.9 mmol) w DCM (50 ml) dodałem porcjami CrO<sub>3</sub> (2.79 g, 27.8 mmol). Po 15 minutach dodałem kroplami roztwór epoksyalkoholu **122** (637 mg, 2.65 mmol) w DCM (7 ml). Mieszaninę pozostawiłem przez 20 minut przy mieszaniu, następnie zdekantowałem i osad przemyłem małą ilością DCM. Połączone roztwory organiczne przemyłem wodnymi roztworami nasyconym NaHCO<sub>3</sub>, 10% kwasem winowym jeszcze raz wodnym nasyconym NaHCO<sub>3</sub> i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, 10% EtOAc/heksan) otrzymując epoksyketon **129** (bezbarwne kryształy, 572 mg, 90%): t. top. 101 - 104°C (pentan);  $[\alpha]_D^{22} = +105.2$  (c = 1.045);  $\lambda_{\max}$ (EtOH) 291.6 nm ( $\epsilon$  29);  $\nu_{\max}$  (KBr) 1716 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 1.14 (d, *J* = 0.5 Hz 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.77 - 1.95 (m, H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.66 - 2.76 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, C-4H), 3.66 - 3.73 (m, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 27.0, 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.3, 32.2, 37.7, 40.5 (C-7a), 61.7 (C-4), 73.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.4 (C-3a), 79.5 (C-1), 209.2 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (238.33): C, 70.56; H, 9.30; znaleziono: C, 70.62; H, 9.34.



**(1aS,2R,4aR,5S,7aR)-5-(tert-Butoksy)-4a-methyloperhydroindeno[3a,4-b]oksiren-2-ol (130).**

Do roztworu epoksyketonu **129** (870 mg, 3.65 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (913 mg, 14.53 mmol) w obecności małej ilości zieleni bromokrezolowej w bezwodnym THF (60 ml) dodawałem roztwór stężonego HCl w THF (1:5) utrzymując pH 3-5 (zmiana wskaźnika z barwy zielono-niebieskiej na żółty). Po zaniku substratu (analiza TLC) reakcję zakończyłem przez dodanie wody (50 ml) i produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×50 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40 g, 30% AcOEt/heksan) otrzymując epoksyalkohol **130** (bezbarwne kryształy, 159 mg, 18%) oraz epoksyalkohol **122** (648 mg, 74%).

**56:** t. top. 84 - 88°C (pentan);  $[\alpha]_D^{22} = +65.3$  (c = 1.285); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 - 1.23 nakładające się na (m, 1H), 1.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 - 1.47 (m, 2H), 1.58 - 1.92 (m, 6H), 3.00 (s, 1H, C-4H), 3.67 - 3.74 (m, 1H, C-1H), 4.11 (br s, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 15.0 (CH<sub>3</sub>), 25.0, 27.4, 27.8, 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5, 39.8 (C-7a), 62.6 (C-4), 66.4 (C-5), 67.4 (C-3a) 72.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.0 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (240.34): C, 69.96; H, 10.06; znaleziono: C, 69.85; H, 10.31.



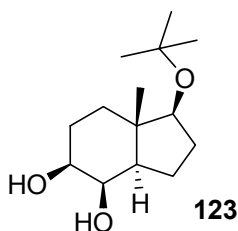
**(1S,3aR,4R,5R,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylooktahydro-1H-indeno-4,5-diol (131) i (1S,4R,5R,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metylo-2,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-indeno-4,5-diol (132).**

Do mieszanego roztworu epoksyalkoholu **130** (59 mg, 0.25 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (60 mg, 0.96 mmol) w eterze (3 ml) dodałem BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (0.06 ml). Po 30 minutach mieszaninę wylałem do wody i produkt wyekstrahowałem eterem (3×5 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, solanką i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 40 %AcOEt/heksan) otrzymując diol **131** (bezbarwne kryształy, 21 mg, 35%) i diol **132** (bezbarwne kryształy, 16 mg, 27%).

**131:** t. top. 132 - 135°C (heksan);  $[\alpha]_D^{22} = +70.7$  (c = 0.87); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 - 1.75 (m, 8H), 1.83 - 1.89 (m,

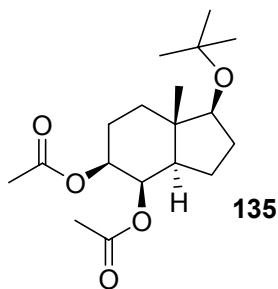
1H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 3.95 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, C-5H), 4.01 - 4.03 (m, 1H, C-4H), 4.38 - 4.43 (m, 1H, C-1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 17.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4, 25.8, 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.4, 39.2, 50.3 (C-7a), 73.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.5 (C-4), 80.1 (C-5), 80.4 (C-1), 101.1 (C-3a). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (242.36): C, 69.38; H, 10.81; znaleziono: C, 69.29; H, 10.75.

**132**: t. top. 127 - 129°C (heksan);  $[\alpha]_D^{22} = -17.7$  ( $c = 0.285$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 1.12 (d,  $J = 0.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 - 1.66 (m, 5H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.31 - 2.39 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 8.7, 7.8$  Hz, 1H, C-1H), 3.96 (q,  $J = 2.8$  Hz, 1H, C-5H), 4.17 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, C-4H), 5.69 (q,  $J = 1.8$  Hz, 1H, C-3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 18.5 (CH<sub>3</sub>), 24.3, 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.4, 37.9, 45.2 (C-7a), 69.7 (C-4), 71.5 (C-5), 72.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.6 (C-1), 128.1 (C-3), 146.1 (C-3a). MS HR (ESI): obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 263.16177; znaleziono: 263.16060. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>•1/2 H<sub>2</sub>O(249.39): C, 68.68; H, 10.09; znaleziono: C, 68.73; H, 10.12.



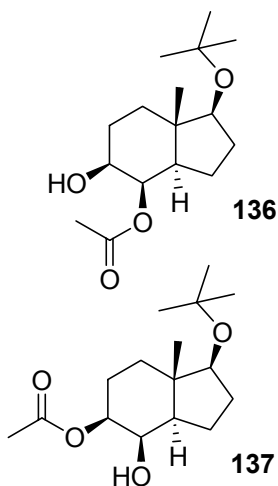
**(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-Butyl-7a-methyl-1H-indeno-4,5-diol (123)**. Do roztworu epoksyalkoholu **122** (1.00 g, 4.16 mmol) i cyjanoborowodoru sodu (1.05 g, 16.67 mmol) w eterze (40 ml) dodałem kroplami w ciągu 0.5 h BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (1.2

ml). Po 2 h do mieszaniny dodałem ostrożnie wodę (70 ml) i produkt wyekstrahowałem eterem dietylowym (3×50 ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką (2×20 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 25% AcOEt/heksan) otrzymując diol **123** (bezbarwne kryształy, 867 mg, 86%): t. top. 131 - 133°C (pentan-aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +13.0$  ( $c = 1.08$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.98 (d,  $J = 0.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), nakładające się na 1.02 - 1.16 (m, 1H), 1.25 - 1.33 (m, 1H), 1.40 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.99 (m, 5H), 2.19 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, OH), 2.37 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, OH), 3.31 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C-1H), 3.51-3.60 (m, 1H, C-5H), 3.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 13.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6, 26.4, 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.0, 35.1, 41.2 (C-7a), 47.0 (C-3a), 71.7 (C-4), 72.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.0 (C-5), 80.0 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (242.36): C, 69.38; H, 10.81; znaleziono: C, 69.41; H, 11.03.



**4,5-O,O'-Diacetylo-(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metyloktahydro-1H-indeno-4,5-diol (135).**

Do roztworu diolu **123** (770 mg, 3.18 mmol), w pirydynie (3 ml), z dodatkiem DMAP (12 mg, 0.08 mmol) dodałem bezwodnik octowy (812 mg, 752  $\mu$ l, 7.95 mmol). Po 24 h mieszaninę rozcieńczyłem DCM (50 ml) i przemyłem 3% wodnym roztworem HCl (2 $\times$ 20 ml) i solanką (2 $\times$ 20 ml), ekstrakt suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując dioctan **135** (bezbarwne kryształy, 1038 mg, 100%): t. top. 72 - 74°C (MeOH/H<sub>2</sub>O);  $[\alpha]_D^{23} = -19.6$  (c = 1.00); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.97 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.14-1.29 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 1.99 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 3.30-3.37 (m, 1H, C-1H), 4.77-4.84 (m, 1H, C-5H), 5.35 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.7 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.0 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.1 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.5, 23.2, 28.7, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.8, 34.8, 41.6 (C-7a), 45.6 (C-3a), 70.6 (C-4), 72.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.1 (C-5), 79.6 (C-1), 170.4 (C=O), 170.7 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (326.43): C, 66.23; H, 9.26; znaleziono: C, 66.20; H, 9.27.



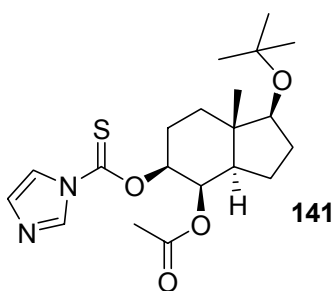
**4-O-Acetylo-(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metyloktahydro-1H-indeno-4,5-diol (136) i 5-O-acetylo-(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metyloktahydro-1H-indeno-4,5-diol (137)**

Do roztworu dioctanu **135** (1.00g, 3.03 mmol) w metanolu (52 ml) dodałem w jednej porcji wodny roztwór K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.00 ml, 0.5 M). Po 1 h mieszaninę rozcieńczyłem DCM (150 ml), przemyłem wodą (3 $\times$ 70 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40g, 10% a następnie 30% AcOEt/heksan). Wydzieliłem kolejno: nieprzeregowany dioctan **135** (71 mg, 7%), monoactan **137** (60 mg, 7%), monoactan **136** (603 mg, 70%) i diol **123** (117 mg, 16%).

**136:** t. top. 84 - 86°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = +1.5$  (c = 1.03); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.94 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41-1.56 (m, 4H), 1.69-1.79 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>) 3.29-3.36 (m, 1H, C-1H), 3.67-3.76 (m, 1H,

C-4H), 5.23 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H, C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.7 (angular. $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.8, 26.6, 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.9, 34.8, 41.5 (C-7a), 45.8, (C-3a) 72.2 (C-4), 72.4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.8 (C-5), 79.7 (C-1), 172.1 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (284.40): C, 67.57; H, 9.92; znaleziono: C, 67.50; H, 9.96.

**137**: t. top. 102 - 104°C (pentan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +7.2$  ( $c = 0.55$ );  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.01 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20-2.01 (m, 10H), 3.32 (t,  $J = 8.4$  Hz 1H, C-1H), 4.05 (br s, 1H, C-4H), 4.63-4.78 (m, 1H, C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 13.3 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.5, 22.5, 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.0, 35.1, 41.3 (C-7a), 46.7 (C-3a), 70.1 (C-4), 72.3 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 76.4 (C-5), 80.0 (C-1), 170.1 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (284.40): C, 67.57; H, 9.92; znaleziono: C, 67.64; H, 10.19.

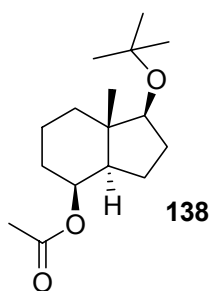


**4-O-Acetylo-5-O-(1H-imidazol-1-ylokarbonotionylo)-(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metyloktahydro-1H-indeno-4,5-diol (141).**

Do roztworu alkoholu **136** (396 mg, 1.39 mmol) w THF (12 ml) dodałem tionokarbonylodiimidazol TCDI (497 mg, 2.79 mmol). Mieszaninę ogrzewałem w temperaturze

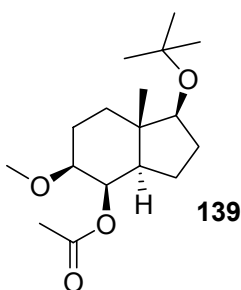
wrzenia przez 4 h, następnie ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25 g, 30% EtOAc/heksan) otrzymując tionowęglan **141** (bezbardwne kryształy, 543 mg, 99%): t. top. 110 - 112°C (pentan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8.0$  ( $c = 0.50$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.27 (dt,  $J = 13.1, 4.8$  Hz, 1H), 1.47-1.62 (m, 4H), 1.88 (dt,  $J = 13.3, 3.7$  Hz 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.36-3.42 (m, 1H, C-1H). 5.48-5.54 (m, 1H, C-5H), 5.53-3.59 (m, 1H, C-4H), 7.02 (dd,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H, aromat. H), 7.53-7.55 (m, 1H, aromat. H), 8.24 (t,  $J = 1.2$ , Hz, 1H, aromat. H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.8 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.5, 22.5, 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.7, 34.5, 41.6 (C-7a), 45.6 (C-3a), 69.9 (C-4), 72.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.4 (C-1), 82.5 (C-5), 117.9, 130.8, 136.7 (3 aromat. C), 170.4 (C=O), 183.2 (C=S). MS HR (ED): obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 394.19263; znaleziono: 394.19317. Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (394.53): C, 60.89; H, 7.66; N, 7.10; S, 8.13; znaleziono: C, 60.82; H, 7.59; N, 7.16; S, 8.15.





**Octan (1S,3aR,4R,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metyloktahydro-1H-inden-4-olu (138).** Do wrzącego roztworu wodorku tri-*n*-butylocyny ( $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ ) (1.37 ml, 5.11 mmol) w toluenie (85 ml) wkraplałem w ciągu 1 h za pomocą pompy strzykawkowej roztwór tionowęgla **141** (500 mg, 1.27 mmol) w toluenie (40 ml) z dodatkiem AIBN (36 mg, 0.22 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez kolejne 2 h i pozostawiłem w

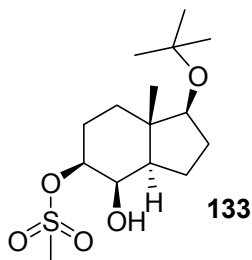
temperaturze pokojowej przez 16 h. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, heksan, następnie 10% EtOAc/heksan) otrzymując octan **138** (bezbarwny olej, 276 mg, 81%):  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +28.1$  ( $c = 1.02$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.13 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22-1.54 (m, 8H), 1.63-1.91 (m, 5H), 2.05 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.30-3.38 (m, 1H, C-1H), 5.11-5.15 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.5 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.6, 21.3 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.3, 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.0, 30.7, 37.3, 41.6 (C-7a), 46.5 (C-3a), 71.2 (C-4), 72.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.5 (C-1), 170.9 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : 268.20384 ( $\text{M}^+$ ); znaleziono: 268.20439. Dane spektralne zgodne z opisanymi<sup>91</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}} = +20.7$ ).



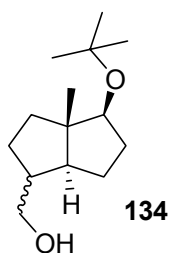
**Octan (1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-tert-butoksy-5-metoksy-7a-metyloktahydro-1H-inden-4-olu (139).** Do czystego wodorku tri-*n*-butylocyny ( $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ ) (0.61 ml, 2.3 mmol), mieszanego w temperaturze 120°C (temperatura łaźni), wkropliłem w ciągu 1 h roztwór tionowęgla **141** (91 mg, 0.23 mmol) w toluenie (2 ml) z dodatkiem AIBN (10 mg, 0.06 mmol). Mieszaninę

ogrzewałem w temperaturze wrzenia przez 6 h. Rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3 g, heksan, następnie 10% EtOAc/heksan) otrzymując eter **139** (bezbarwne kryształy, 54 mg, 77%): t. top. 64 - 67°C ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -26.2$  ( $c = 0.45$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.94 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35-1.53 (m, 5H), 1.65-1.96 (m, 5H), 2.10 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.14-3.21 (m, 1H, C-5H), 3.30 - 3.34 (m, 1H, C-1H), nakładające się na 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.45-5.49 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.9 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.0, 24.6, 28.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.2, 35.3, 42.1 (C-7a), 46.1 (C-3a), 56.8 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 69.2 (C-4), 72.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.9 (C-5), 81.1 (C-1), 171.25 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ : 298.21441 ( $\text{M}^+$ ); znaleziono: 298.21385. Analiza

elementarna: obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (298.42): C, 68.42; H, 10.13; znaleziono: C, 68.52; H, 10.27.

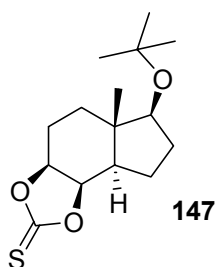


**(1S,3aR,4R,5S,7aS)-1-(tert-Butoksy)-4-hydrokso-7a-metyloperhydro-5-indenilo metasulfonian (133).** Do roztworu diolu **123** (176 mg, 0.73 mmol) w DCM (5 ml), ochłodzonego do -76°C dodałem kroplami Et<sub>3</sub>N (100 µl, 1.44 mmol), a następnie chlorek metanosulfonowy MsCl (60 µl, 0.75 mmol). Po 0.5 h ogrzałem mieszaninę do temperatury pokojowej i dodałem wodę (10 ml). Produkt wyekstrahowałem DCM (2×15 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (4g, 20% AcOEt/heksan) otrzymując mesylan **133** (bezbarwne kryształy, 207 mg, 89%): t. top. 127 - 130°C (pentan/acetan) ; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -2.7 (c = 1.075); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 1.02 (d, J = 0.5 Hz 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 3H), 1.75 - 2.00 (m, 5H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 3.07 (s, 3H, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H, C-1H), 4.24 (br t, J = 2.3 Hz, 1H, C-4H), 4.58 - 4.64 (m, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.0 (C-7a), 46.5 (C-3a), 70.5 (C-4), 72.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.7 (C-5), 84.0 (C-1). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>NaS: 343.15497 (M<sup>+</sup>); znaleziono: 343.1555. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S (298.42): C, 56.22; H, 8.81; S, 10.00; znaleziono: C, 55.95; H, 9.05, S, 9.99.



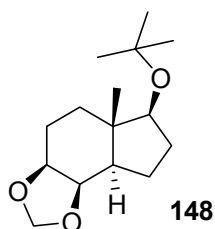
**[(3aS,4S,6aS)-4-tert-Butoksy-3a-metylooktahydropentalen-1-yl]metanol (134).** Do roztworu mesylanu **133** (200 mg, 0.62 mmol) w THF (8 ml) wkropliłem roztwór superwodorku (2.5 ml, 1M). Po 2h mieszaninę wylałem do wody (20 ml) i produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (2×20 ml). Połączone ekstrakty organiczne suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3g, 20%AcOEt/heksan) otrzymując mieszanina dwóch diastereoizomerów **134**: (bezbarwny olej, 99 mg): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.65 - 1.00 (m) nakładające się na 0.89 (s), 0.90 (s) i p 1.05 - 1.21 (m), 1.36 - 1.60 (m), 1.70 - 1.92 (m), 1.93 - 2.12 (m), 2.16 - 2.33 (m), 3.47 - 3.59 (m), 3.65 - 2.90 (m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.6, 19.5, 28.6, 33.0, 35.1, 37.3, 37.6, 53.1, 53.9, 66.3, 72.4, 75.9. Niektóre sygnały od drugiego izomeru: <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 7.7, 19.7, 28.7,

32.7, 35.2, 36.0, 53.0, 54.1, 72.3, 76.1. MS HR(EI) obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 226.19328; znaleziono: 226.19395.



**(3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*)-6-*tert*-Butoksy-5a-metylooktahydro-3a*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioksolano-2-tion (147).** Roztwór diolu **123** (150 mg, 0.62 mmol) i TCDI (220 mg, 1.24 mmol) w THF (5 ml) ogrzewałem to wrzenia przez 4 h. Mieszaninę ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 30% EtOAc/heksan) otrzymując cykliczny tionowęglan **147** (bezbarwne kryształy, 171 mg, 96%): t.

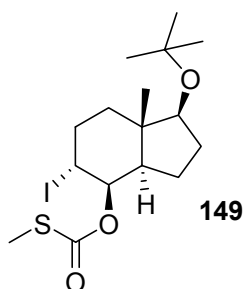
top. 124 - 125°C (pentan-aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +65.6$  (*c* = 0.75);  $\lambda_{\max}$ (EtOH) 236.5 nm ( $\epsilon$  1121); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.92 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49-1.72 (m, 3H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 8.2, 1H, C-1H), 4.86-4.94 (m, 2H, C-4H i C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 11.8 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.9, 24.9, 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.3, 32.7, 40.4 (C-7a), 43.9 (C-3a), 72.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.5, 80.2 (C-4 i C-5), 82.5 (C-1), 192.3 (C=S). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S (284.41): C, 63.35; H, 8.51; S, 11.27; znaleziono: C, 63.55; H, 8.38; S, 11.25.



**(3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*)-6-(*tert*-Butoksy)-5a-metyolperhydro-3a*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioksol (148).** Do wrzącego roztworu tionowęglanu **147** (88 mg, 0.31 mmol) i AIBN (10 mg, 0.06 mmol) w toluenie (2 ml), dodałem kroplami w ciągu 15 minut woderek tributyllocyny (0.90 ml, 3.45 mmol). Mieszaninę ogrzewałem

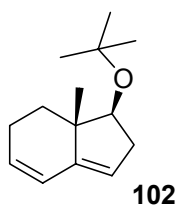
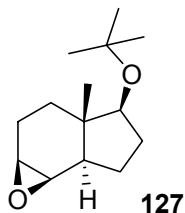
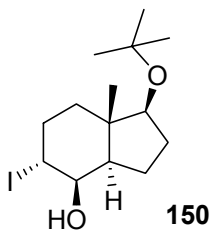
jeszcze przez 0.5 h, następnie pozwoliłem ogrzać się do temperatury pokojowej i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3 g, 5% EtOAc/heksan) otrzymując dioksol **148** (bezbarwny olej, 67 mg, 87%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.94 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.00 (dt, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 - 1.52 (m, 1H), 1.53 - 1.65 (m, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H, C-1H), 4.01 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1H, C-4H), 4.07 - 4.15 (m, 1H, C-5H), 4.93 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H,  $\alpha$ -OCH<sub>2</sub>O), 5.20 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H,  $\beta$ -OCH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.2 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 40.6

(C-7a), 44.8 (C-3a), 72.3 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 74.6 (C-5), 77.1 (C-4), 80.1 (C-1), 94.7 ( $\underline{\text{OCH}_2\text{O}}$ ). MS HR obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 254.18819; znaleziono: 254.18732.



***O*-[(1*S*,3*aR*,4*R*,5*R*,7*aS*)-1-*tert*-Butoksy-5-jodo-7*a*-metyloktahydro-1*H*-inden-4-ol] *S*-metylo tiowęglan (**149**).**

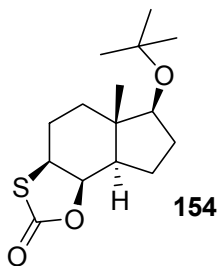
Mieszaninę cyklicznego tionowęglanu **147** (285 mg, 1.00 mmol) i jodku metylu (1.5 ml) ogrzewałem w zamkniętej ampułce (44°C, temperatura łaźni) przez 20 h. Nadmiar jodku metylu odparowałem, pozostałość rozpuściłem w DCM (25 ml) i przemyłem 10% roztworem wodnym  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 ml), wodą (10 ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 8% EtOAc/heksan) otrzymując pochodną jodohydryny **149** (bezbarwne krystaliczne ciało stałe, 345 mg, 81%): t. top. 95-98°C (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_D^{24} = -62.8$  ( $c = 1.02$ );  $\lambda_{\text{max}}$ (EtOH) 261.5 nm ( $\epsilon$  1121);  $\nu_{\text{max}}$ (KBr) 1704 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.88 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.15 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38-1.70 (m, 5H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.48 (ap. t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, C-1H), 4.63 (br s, 1H, C-5H), 5.33 (br s, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 13.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\underline{\text{SCH}_3}$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 (C-5), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 (C-7a), 41.8 (C-3a), 72.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.9 (C-4), 80.0 (C-1), 171.0 (C=O). MS HR (EI)obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{SI}$ : 426.07257 ( $\text{M}^+$ ); znaleziono: 426.07167. Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{SI}$  (426.07): C, 45.07; H, 6.38; znaleziono: C, 45.08; H, 6.31.



(*1S,3aR,4R,5R,7aS*)-1-*tert*-Butoksy-5-jodo-7a-metyloktahydro-1*H*-inden-4-ol (**150**), (*1aS,3aS,4S,6aR,6bR*)-4-*tert*-butoksy-3a-metyloktahydro-1a*H*-indeno[4,5-*b*]oksiren (**127**) i eter *tert*-butylo (*1S,7aS*)-7a-metylo-2,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-1-ylowy (**102**). Do roztworu pochodnej jodohydryny **152** (130 mg, 0.305 mmol) w THF (3 ml) w temperaturze pokojowej dodałem LiAlH<sub>4</sub> (11 mg, 0.290 mmol). Po 30 minutach nadmiar reagenta rozłożyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i rozcieńczyłem mieszaninę eterem (5 ml). Osad odsączyłem i przemyłem eterem. Filtrat zateżyłem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, heksan i 10% EtOAc/heksan) otrzymując kolejno: dien **102** (bezbarwny olej, 11 mg, 18%), epoksyd **127** (bezbarwne kryształy, 18 mg, 27%) i jodohydryne **150** (bezbarwny olej, 58 mg, 53%).

Epoksyd **127**: t. top. 54-58°C;  $[\alpha]_D^{27} = +22.2$  (c = 0.90); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.88 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.93 - 1.05 (m, 1H), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 - 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.84 (m, 5H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 4.81 Hz, 1H, C-4H), 3.18 (d, *J* = 4.26 Hz, 1H, C-5H), 3.31 (ap. t, *J* = 8.80 Hz, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 12.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C-7a), 44.1 (C-3a), 50.5 (C-5), 55.3 (C-4), 72.2 (C(CH<sub>3</sub>)), 79.9 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (224.34): C, 74.95; H, 10.78; znaleziono: C, 75.02; H, 10.75.

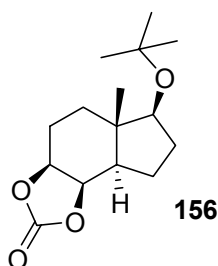
Jodohydryna **150**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.95 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 - 1.55 (m, 4H), 1.62 - 1.77 (m, 3H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.11 - 2.22 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 8.9, 7.8 Hz, 1H, C-1H), 4.23 (br s, 1H, C-5H), 4.58 (br s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm) 13.5 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (C-5), 40.6 (C-3a), 41.7 (C-7a), 72.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.3 (C-4), 80.3 (C-1). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>I (M<sup>+</sup>): 352.08993; znaleziono: 352.08882.



**(3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*)-6-*tert*-Butoksy-5a-metyloktahydro-3a*H*-indeno[5,4-*d*][1,3]oksatiol-2-on (154).**

Mieszaninę tionowęglanu **147** (304 mg, 1.06 mmol) i jodku tetrabutylamoniowego (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI (1.89 g, 5.11 mmol) w DMF (1.7 ml) ogrzewałem w temperaturze 100°C przez 50 h w zamkniętej ampułce. Mieszaninę ochłodziłem i chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g 5% EtOAc/heksan). Otrzymałem oksatiol **154** (bezbarwne kryształy, 204 mg, 67%): t. top. 98 - 101°C (pentan);  $[\alpha]_D^{22} = +27.8$  (*c* = 1.045);  $\lambda_{\max}$ (EtOH) 204.3 nm ( $\epsilon$  814);  $\nu_{\max}$ (KBr) 2973, 1723, 1076 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.92 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.08 (dt, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 1H), 1.82 (dt, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.87 - 2.00 (m, 3H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 3.37 (ap. t, *J* = 8.3 Hz, 1H, C-1H), 3.53 (dq, *J* = 11.6, 6.8, 4.6, 1.8 Hz, 1H, C-5H), 4.66 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.2 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (C-7a), 46.2 (C-3a), 48.0 (C-5), 72.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.8 (C-4), 82.4 (C-1), 173.1 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S (284.41): C, 63.35; H, 8.51; S, 11.27; znaleziono: C, 63.26; H, 8.33; S, 11.51.

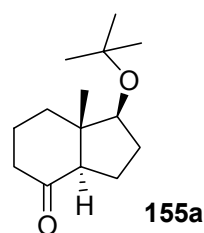
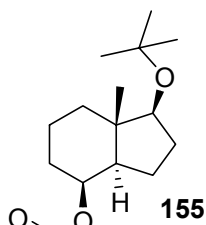
Używając LiI zamiast jodku tetrabutylamoniowego w podobnych warunkach (100°C, 50 h) otrzymałem **154** z wydajnością 65%; KI (100°C, 120 h) 51% i CsI (100°C, 120 h) 44% wydajnościami.



**(3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*)-6-*tert*-Butoksy-5a-metyloktahydro-3a*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioksol-2-on (156).**

Do roztworu tionowęglanu **147** (57 mg, 0.20 mmol) w DMF (1 ml) dodałem HgI<sub>2</sub> (840 mg, 1.85 mmol), uzyskaną suspensję mieszałem przez 3h w temperaturze pokojowej. Dodałem DCM (10 ml) i mieszaninę przesączyłem przez warstwę Celitu. Przesącz zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, 30% EtOAc/heksan). Otrzymałem węglan **156** (bezbarwne kryształy, 53 mg, 98%): t. top. 104 - 108°C (pentan);  $[\alpha]_D^{30} = +35.5$  (*c* = 0.385);  $\nu_{\max}$ (KBr) 2976, 1778, 1016 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.91 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 - 2.06 (m, 8H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 3.36 (t, *J* = 8.4Hz, 1H, C-1H), 4.58 - 4.78 (m, 2H, C-4H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 12.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (C-7a), 44.4 (C-

3a), 72.6 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.8, 78.1 (C-4 i C-5), 79.5 (C-1), 155.2 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (268.35): C, 67.14; H, 9.01; znaleziono: C, 66.90; H, 9.21.



**(1S,3aR,4S,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylooktahydro-1H-inden-4-ol (128), mrówczan (1S,3aR,4S,7aS)-1-tert-butoksy-7a-metylooktahydro-1H-inden-4-ylu (155) i (1S,3aR,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylooktahydro-1H-inden-4-on (155a).**

Suspensję oksatiolu **154** (130 mg, 0.46 mmol) i świeżo przygotowanego niklu Raney'a W2<sup>197</sup> (ca. 300 mg) w etanolu (5 ml) ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. (Jeżeli po tym czasie nie został skonsumowany substrat dodałem jeszcze porcję (100 mg) niklu Raney'a i ogrzewałem jeszcze przez 1 h). Mieszaninę przesaczyłem przez warstwę Celitu i przemyłem etanolem.

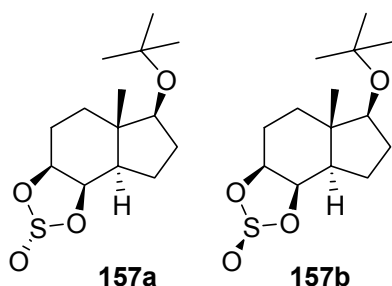
Przesącz zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7 g, 5% EtOAc/heksan, a następnie 10% EtOAc/heksan). Otrzymywałem w różnych proporcjach: mrówczan **155** (bezbarwny olej, 30 - 35 mg, 26-38%), alkohol **128** (bezbarwne kryształy, 47 - 58 mg, 45 - 56%) oraz małą ilość ketonu **155a** (bezbarwny olej).

W dalszych doświadczeniach surową mieszaninę rozpuszczałem metanolem (5 ml), dodawałem 10% aq. NaOH (0.3 ml) i mieszałem w temperaturze pokojowej przez 3 h. Dodawałem następnie DCM (15 mL) i przemywałem 1% wodnym roztworem HCl i wodą. Frakcje organiczną suszyłem  $\text{MgSO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 10% EtOAc/heksan) otrzymując alkohol **128** (83 mg, 80%).

Mrówczan **155**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.91(s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.98 - 1.06 (m, 1H), 1.12 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 - 1.56 (m, 6H), 1.65 - 1.93 (m, 4H), 3.34 (dd,  $J = 7.8, 9.2$  Hz, 1H, C-1H), 5.26 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\underline{\text{H}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.5 (angular  $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.5 (C-7a), 46.3 (C-3a), 71.3 (C-4), 72.3 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.5 (C-1), 161.1 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 277.17742; znaleziono: 277.17621.

Keton **155a**:  $\nu_{\text{max}}$ . (DCM) 1716 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.68 (d, 3H,  $J = 0.4$  Hz, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 - 1.55 (m, 3H), 1.82 - 1.97 (m,

4H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.15 - 2.38 (m, 3H), 3.65 (ap. t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 11.9 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 (C-7a), 56.6 (C-3a), 72.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.4 (C-1), 211.6 (C=O). MS HR(ESI) obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 247.16685; znaleziono: 247.16796.



(3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*,2'*R*)-6-*tert*-Butoksy-5a-metylooktahydro-3a*H*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (157a) i (3a*S*,5a*S*,6*S*,8a*R*,8b*R*,2'*S*)-6-*tert*-butoksy-5a-metylooktahydro-3a*H*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (157b).

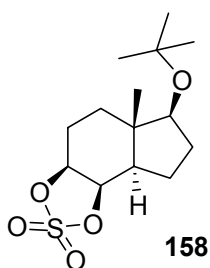
Do roztworu diolu **123** (679 mg, 2.80 mmol) w DCM (10 ml) i pirydyny (1 ml, 0.97 g, 12.36 mmol), ochłodzonego do temperatury 0°C dodałem kroplami chlorek tionylu (0.4 ml, 0.67 g, 4.98 mmol). Mieszanie kontynuowałem jeszcze przez 15 minut i ogrzałem mieszaninę do temperatury pokojowej. Reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie wody, następnie dodałem DCM (20 ml). Roztwór przemyłem 5% wodnym roztworem HCl, wodnym nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$  i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w niewielkiej ilości DCM i przesączyłem przez małą ilość żelu krzemionkowego otrzymując mieszaninę siarczynów. Chromatografując tą mieszaninę (35g, 5% EtOAc/heksan) otrzymałem kolejno siarczyn **157a** (bezbarwne kryształy, 186 mg, 23%) i siarczyn **157b** (bezbarwne kryształy, 613 mg, 76%).

**157a**: t. top. 124 - 126°C (pentan);  $[\alpha]_D^{20} = +8.2$  ( $c = 1.225$ );  $\lambda_{\text{max}}(\text{EtOH})$  202.1 nm ( $\epsilon$  202);  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$  2971, 1199, 953  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.04 (dt,  $J = 13.8$ , 3.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.55 - 1.67 (m, 3H), 1.80 - 2.04 (m, 3H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.33 - 2.45 (m, 1H), 3.35 (ap. t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, C-1), 4.49 - 4.59 (m, 2H, C-4 i C-5);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 11.6 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 (C-7a), 44.8 (C-3a), 72.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.7 (C-1), 81.1, 83.6 (C-4 i C-5). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 288.13953; znaleziono: 288.14028. Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$  (288.40): C, 58.31; H, 8.39; S, 11.12; found: C, 58.24; H, 8.37; S, 11.14.

**157b**: t. top. 115 - 116°C (pentan);  $[\alpha]_D^{18} = -41.5$  ( $c = 1.035$ );  $\lambda_{\text{max}}(\text{EtOH})$  196.3 nm ( $\epsilon$  207);  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$  2976, 1194, 946  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.92 (s, 3H,



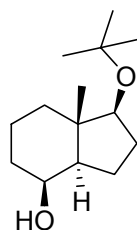
angular. CH<sub>3</sub>), 1.02 (dt, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 - 1.78 (m, 5H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.11 (m, 2H), 3.36 (ap. t, *J* = 8.6 Hz, 1H, C-1H), 4.70 - 4.82 (m, 1H, C-4H), 5.07 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (C-7a), 43.6 (C-3a), 72.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.2 (C-1), 79.5, 81.7 (C-4 i C-5). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): 288.13953; znaleziono: 288.14046. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S (288.40): C, 58.31; H, 8.39; S, 11.12; znaleziono: C, 58.39; H, 8.45; S, 11.02.



**2,2-Ditlenek (3aS,5aS,6S,8aR,8bR)-6-tert-butoksy-5a-metylooktahydro-3aH-2λ-4-indeno[4,5-d][1,3,2]dioksatiolano**

**(158).** Do mieszaniny siarczanów **157a** i **157b** (650 mg, 2.25 mmol) w acetonitrylu (10 ml) i wodzie (5 ml) dodałem nadjodan sodu NaIO<sub>4</sub> (723 mg, 3.38 mmol) i chlorek rutenu (III) RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (6 mg, 0.02 mmol). Po 2 h mieszaninę rozcieńczyłem

EtOAc (25 ml) i frakcję organiczną przemyłem wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, solanką i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20g, 20% EtOAc/heksan) otrzymując siarczan **162** (bezbarwne kryształy, 652 mg, 95%): t. top. 111 - 113°C i 125 - 126°C (rozkład) (pentan/acetone); [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +7.2 (c = 1.075); λ<sub>max</sub>(EtOH) nm (ε) 179.4 nm (ε 145), 356.2 nm (ε 27); ν<sub>max</sub>(KBr) 2974, 1381, 1203, 952 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 1.00 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), nakładające się na 1.01 - 1.14 (m, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 - 1.53 (m, 1H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 3.36 (ap. t, *J* = 8.3 Hz, 1H, C-1H), 4.84 (dt, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H, C-4H), 5.11 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1H, C-5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm) 11.7 (angular. CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (C-7a), 45.1 (C-3a), 72.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.2 (C-1), 82.8, 83.6 (C-4 i C-5). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S (304.40): C, 55.24; H, 7.95; S, 10.53; znaleziono: C, 55.33; H, 8.11; S, 10.56.



**(1S,3aR,4S,7aS)-1-tert-Butoksy-7a-metylooktahydro-1H-inden-4-ol (128).**

**128** Metoda A: Do wrzącej suspensji LiAlH<sub>4</sub> (53 mg, 1.4 mmol) w THF (4 ml) dodałem kroplami roztwór pochodnej jodohydryny **149** (134 mg, 0.31

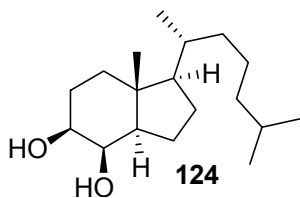
mmol) w THF (1 ml). Mieszaninę ogrzewałem przez 15 minut, następnie ochłodziłem do temperatury pokojowej. Reakcję zakończyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem Et<sub>2</sub>O (10 ml). Połączone roztwory organiczne zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7g, 1% EtOAc/heksan, a następnie 10% EtOAc/heksan). Otrzymałem alkohol **128** (bezbarwne kryształy, 61 mg, 85%) i dien **102** (bezbarwny olej, 3.9 mg, 6%).

**128**: t. top. 60-63°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = +31.8$  (c = 0.74); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.97 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.98 - 1.20 (m, 1H), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 4H), 1.60 - 1.94 (m, 6H), 3.33 (dd, *J* = 8.8, 7.7 Hz, 1H, C-1H), 4.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.0 (angular CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (C-7a), 47.7 (C-3a), 69.4 (C-4), 72.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (226.36) C, 74.29; H, 11.58; znaleziono: C, 74.20; H, 11.52.

**102**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.92 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 - 2.20 (m, 6H), 3.78 (ap. t, *J* = 8.0 Hz, 1H, C-1H), 5.28 - 5.31 (m, 1H, C-5H), 5.70 - 5.76 (m, 1H, C-3H), 6.10 - 6.15 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 15.5 (angular. CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (C-7a), 72.5 (C(CH<sub>3</sub>)), 81.4 (C-1), 119.2 (C-3), 123.4 (C-4), 129.1 (C-5), 145.3 (C-3a). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O (M<sup>+</sup>): 206.16707; znaleziono: 206.16783.

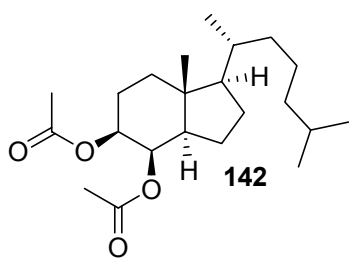
Metoda B: Do roztworu cyklicznego siarczanu **158** (305 mg, 1.00 mmol) w THF (10 ml), dodałem porcjami LiAlH<sub>4</sub> (80 mg, 2.11 mmol) w temperaturze 0°C. Pozwoliłem się mieszaninie ogrzać do temperatury pokojowej i pozostawiłem przy mieszaniu na 1 h. Dodałem nasycony wodny roztwór Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 μl) i wodę (100 μl) i po 0.5 h dodałem stężony kwas siarkowy (200 μl) (wytrącił się gruboziarnisty osad, który rozpuścił się w ciągu następnej godziny). Po 3 h dodałem do zawartości nasycony wodny roztwór NaHCO<sub>3</sub> (aż do zaniku wydzielania CO<sub>2</sub>). Produkt wyekstrahowałem eterem (3×40 ml), fazę organiczną przemyłem solanką i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10g 10% EtOAc/heksan) otrzymując alkohol **128** (bezbarwne kryształy, 192-211 mg, 87 - 95%).

### 5.2.7. Stereoselektywna deoksygenacja jednej grupy hydroksylowej w 4,5, diolach z łańcuchem bocznym steroidowym.



#### (1R,3aR,4R,5S,7aR)-7a-Metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1H-indeno-4,5-diol (**124**).

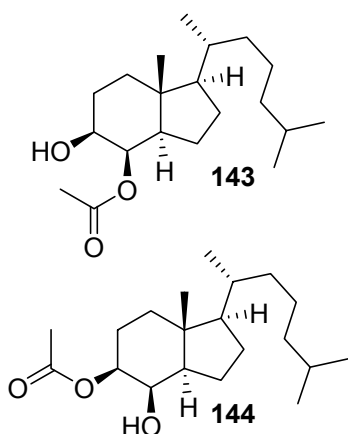
Do roztworu epoksyalkoholu **118** (233 mg, 0.83 mmol) i cyjanoborowodoru sodu (210 mg, 3.34 mmol) w bezwodnym eterze (8 ml) dodałem kroplami w ciągu 0.5 h  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.41 ml). Po 2 h do mieszaniny dodałem ostrożnie wodę (15 ml) i produkt wyekstrahowałem eterem dietylowym (3×20 ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką (2×5 ml) i suszyłem  $\text{MgSO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 25% AcOEt/heksan) otrzymując diol **124** (białe, parafinowate ciało stałe, 194 mg, 82%): t. top. 64-67°C;  $[\alpha]_D^{30} = +23.6$  ( $c = 1.145$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.88 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, C-21H), 0.95 (s, 3H, angular  $\text{CH}_3$ ), 0.90-2.07 (m, 20 H), 3.54-3.63 (m, 1H, C-5H), 3.98 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 13.5 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.4 (C-21), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (C-25), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (C-20), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 (C-7a), 52.0 (C-1), 56.0 (C-3a), 71.7, 72.7 (C-4 i C-5). MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 282.25588; znaleziono: 282.25626.



#### 4,5-O,O'-Diacetylo-(1R,3aR,4R,5S,7aR)-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1H-indeno-4,5-diol (**142**).

Do roztworu diolu **124** (155 mg, 0.548 mmol) w pirydynie (1 ml), z dodatkiem DMAP (3 mg, 0.02 mmol) dodałem bezwodnik octowy (142  $\mu\text{l}$ , 1.50 mmol). Po 24 h mieszaninę rozcieńczyłem DCM (20 ml), przemyłem 3%, wodnym roztworem HCl (2×7 ml) i solanką (2×5 ml), ekstrakt suszyłem  $\text{MgSO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 10% EtOAc/heksan) otrzymując dwuoctan **142** (bezbarwny olej, 196 mg, 97%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.86 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.89 (d,  $J = 6.60$  Hz, 3H, C-21H), 0.93 (s, 3H), 0.96-1.20 (m, 4H), 1.24-1.42

(m, 6H), 1.43-1.70 (m, 4H), 1.85-2.08 (m, 2H), nakładające się na 1.99 i 2.10 (2s, 6H, C(O)CH<sub>3</sub>), 4.78-4.86 (m, 1H, C-5H), 5.34-5.40 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.4 (C-21), 21.0 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.1 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-25), 32.2 (C-20), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C-7a), 50.5 (C-1), 55.7 (C-3a), 70.7, 72.8 (C-4 i C-5), 170.4 (C=O), 170.7 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 366.27701; znaleziono: 366.27633.



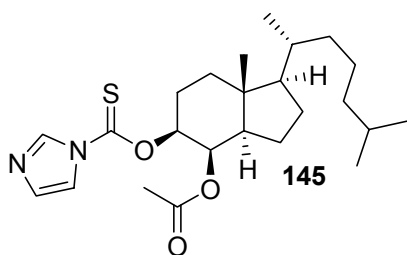
**4-O-Acetylo-(1R,3aR,4R,5S,7aR)-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1H-indeno-4,5-diol (143) i 5-O-acetylo-(1R,3aR,4R,5S,7aR)-7a-metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1H-indeno-4,5-diol (144).** Do roztworu dioctanu **142** (160 mg, 0.43 mmol) w metanolu (8 ml) dodałem w jednej porcji wodny roztwór K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.43 ml, 0.5 M) i mieszałem przez 4 h w temperaturze 10°C. Mieszaninę rozcieńczyłem DCM (15 ml), przemyłem wodą (3×10

ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem i pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15g, 20% AcOEt/heksan). Wydzieliłem kolejno: nieprzeregowany dioctan **142** (21 mg, 13%), monoocetan **144** (bezbarwne kryształy, 14 mg, 11%), monoocetan **143** (bezbarwny olej, 79 mg, 56%) i diol **124** (19 mg, 16%).

Monoocetan **144**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.860 i 0.864 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-21H), 0.90 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.95 - 1.16 (m, 5H), 1.20 - 1.42 (m, 6H), 1.43 - 1.56 (m, 3H), 1.60 - 2.02 (m, 5H), 2.12 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 3.69 - 3.78 (m, 1H, C-5H), 5.23 - 5.28 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.4 (C-21), 21.2 (C(O)CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>) nakładające się na C-25), 35.2 (C-20), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C-7a), 50.7 (C-1), 55.7 (C-3a), 71.9, 73.9 (C-4 i C-5), 172.1 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 347.25567; znaleziono: 347.25479. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>, (324.50): C, 74.03; H, 11.18, znaleziono: C, 73.93; H, 11.02.

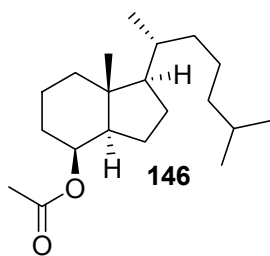
Monoocetan **143**: t. top. 99 - 103°C (pentan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.86 i 0.87 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C-21H), 0.98 (s, 3H,

angular. CH<sub>3</sub>), 1.00-1.20 (m, 4H), 1.25-1.56 (m, 9H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.85-2.03 (m, 3H), 2.09 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 4.09 (br s, 1H, C-5H), 4.70-4.78 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm) 13.6 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.4 (C-21), 21.4 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (C-26H), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (C-27H), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 27.99 (CH<sub>2</sub>), 28.03 (C-25), 35.2 (C-20), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (C-7a), 51.7 (C-1), 56.1 (C-3a), 70.1, 75.9 (C-4 i C-5), 170.3 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 347.25567; znaleziono: 347.25394. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (324.50): C, 74.03; H, 11.18; znaleziono: C, 74.00; H, 11.37.



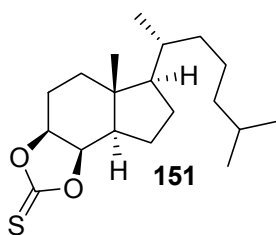
**4-*O*-Acetylo-5-*O*-(1*H*-imidazol-1-yl)okarbonotionylo)-(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-7*a*-metylo-1-[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1*H*-inden-4,5-diol (145)** Do roztworu alkoholu **143** (63 mg, 0.194 mmol) w THF (3 ml) dodałem TCDI (74 mg, 0.393 mmol). Mieszaninę

ogrzewałem w temperaturze wrzenia przez 8 h, następnie mieszaninę ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7 g, 20% EtOAc/heksan) otrzymując tionoimidazolid **145** (bezbarwny olej, 82 mg, 97%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.86 i 0.87 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C-21H), 0.99 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.04-1.20 (m, 4H), 1.25-1.72 (m, 11H), 1.92-2.15 (m, 2H), nakładające się na 2.12 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 5.49-5.56 (m, 1H, C-5H), 5.57-5.61 (m, 1H, C-4H), 6.99-7.03 (m, 1H, aromat. H), 5.53-5.56 (m, 1H, aromat. H), 8.22-8.25 (m, 1H, aromat. H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 13.2 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.4 (C-21), 21.0 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (C-26), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (C-27), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-25), 35.2 (C-20), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C-7a), 50.6 (C-1), 55.6 (C-3a), 69.9 (C-5), 82.3 (C-4), 117.9 (aromat. C), 130.8 (aromat. C), 136.7 (aromat. C), 170.3 (C=O), 183.2 (C=S). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): 434.26032; znaleziono: 434.25969.



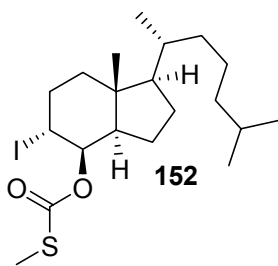
**Octan (1*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-7*a*-metylo-1-[(1*R*)-dimetyloheksylo]oktahydro-1*H*-inden-4-ylu (146)**. Do wrzącego roztworu wodoru tri-*n*-butylocyny (147 μl, 0.547 mmol) w toluenie (9 ml) wkraplałem w ciągu 1 h za pomocą pompy

strzykawkowej roztwór tionoimidazolidu **145** (59 mg, 0.136 mmol) w toluenie (5 ml) z dodatkiem AIBN (4 mg, 0.02 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez kolejne 2 h i pozostawiłem w temperaturze pokojowej przez 16 h. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7 g, heksan, a następnie 2% EtOAc/heksan) otrzymując octan **146** (bezbarwny olej, 32 mg, 75%):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-26H i C-27H), 0.88 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-21H), 0.95-1.57 (m, 20H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.04 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 5.13-5.16 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 13.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 (C-21), 21.4 ( $\text{C(O)CH}_3$ ), 22.6 (C-26), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 (C-27), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (C-25), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 (C-20), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (C-7a), 51.4 (C-1), 56.5 (C-3a), 71.4 (C-4), 170.8 (C=O). MS HR(ESI) obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 331.26075; znaleziono: 331.26199. Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>129</sup>



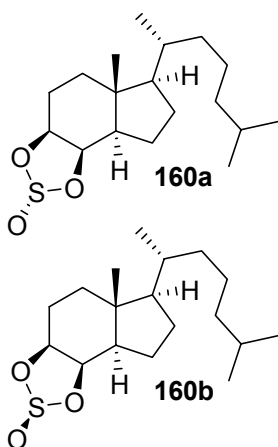
**(2a*S*,5a*R*,6*R*,8a*R*,8b*R*)-5a-Metylo-6-[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-3a*H*-indeno[4,5-**

**d][1,3]dioksolano-2-tion (**151**). Roztwór diolu **124** (75 mg, 0.266 mmol) i TCDI (96 mg, 0.531 mmol) w THF (5 ml) ogrzewałem to wrzenia przez 8 h. Mieszaninę ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 20% EtOAc/heksan) otrzymując cykliczny tionowęglan **151** (bezbarwny olej, 83 mg, 96%):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.79 i 0.80 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.82 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-21H), 0.86 - 0.97 (m, 2H), 0.98- 1.20 (m, 5H), 1.23-1.39 (m, 3H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.85 - 1.94 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 4.80 - 4.87 (m, 2H, C-4H i C-5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.3 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.5 (C-21), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5, 22.7 (C-26 i C-27), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (C-25), 35.0 (C-20), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 (C-7a), 48.7 (C-3a), 55.8 (C-1), 79.8, 82.6 (C-4 i C-5), 192.5 (C=S). MS HR(EI) obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 324.21230; znaleziono: 324.31323.**



***O*-[(1*R*,3*aR*,4*R*,5*R*,7*aR*)-5-Jodo-7*a*-metylo1-[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]oktahydro-1*H*-inden-4-ol *S*-metylotiowęglan (152).** Cykliczny tionowęglanu **151** (60 mg, 0.128 mmol) rozpuszczony w jodku metylu (1 ml) ogrzewałem w zamkniętej ampułce (44°C, temperatura łaźni) przez 24 h. Mieszaninę ochłodziłem do

temperatury pokojowej. Nadmiar jodku metylu odparowałem, pozostałość rozpuściłem w DCM (5 ml) i przemyłem 10% roztworem wodnym Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 ml), wodą (4 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 5% EtOAc/heksan) otrzymując pochodną jodohydryny **152** (bezbarwny olej, 72 mg, 83%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm) 0.85 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.86 i 0.87 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C-21H), 0.96 - 1.59 (m, 14H), 1.61 (dt, *J* = 13.2, 3.1, 1H) 1.77-1.95 (m, 3H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), nakładające się na 2.33 (s, 1H, SCH<sub>3</sub>), 4.61 (br s, 1H, C-5H), 5.35 (br s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm) 13.47, 13.49 (angular CH<sub>3</sub> i SCH<sub>3</sub>), 18.5 (C-21), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-25), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (C-20), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 35.77 (CH<sub>2</sub>), 35.81 (C-5), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (C-7*a*), 44.5 (C-3*a*), 56.1 (C-1), 79.1 (C-4), 170.9 (C=O). MS HR(ESI) obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>NaSI (MNa<sup>+</sup>): 489.12948; znaleziono: 489.13137.



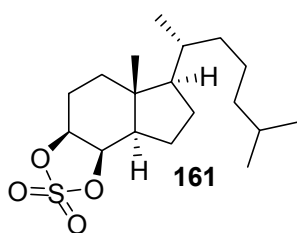
**(3*aS*,5*aR*,6*R*,8*aR*,8*bR*,8*bR*,2'*R*)-6[(1*R*)-1,5-Dimetyloheksylo]-5*a*-metylooktahydro-3*aH*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (160*a*) i (3*aS*,5*aR*,6*R*,8*aR*,8*bR*,8*bR*,2'*S*)-6[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]-5*a*-metylooktahydro-3*aH*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (160*b*).** Do roztworu diolu **124** (381 mg, 1.35 mmol) w DCM (6 ml) i pirydynie (480 μl, 465 mg, 5.93 mmol), ochłodzonego do temperatury 0°C dodałem kroplami chlorek tionyłu SOCl<sub>2</sub> (192 μl, 321 mg, 2.39 mmol). Mieszanie kontynuowałem

przez 15 min. i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Reakcję zakończyłem przez dodanie wody (5 ml). Dodałem DCM (20 ml) i roztwór przemyłem 5% wodnym roztworem HCl, wodnym nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub> i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w niewielkiej ilości

DCM i przesączyłem przez małą ilość żelu krzemionkowego otrzymując mieszaninę siarczynów. Chromatografując tą mieszaninę na żelu krzemionkowym (25 g, 1% EtOAc/heksan) otrzymałem kolejno siarczyn **160a** (woskowate ciało stałe, 120 mg, 25%) i siarczyn **160b** (bezbarwny olej, 323 mg, 73%).

**160a**: t. top. 55 - 57°C (MeOH);  $[\alpha]_D^{20} = +22.3$  (c = 1.00);  $\nu_{\max}$ . (film) 2954, 1212, 962  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.86 i 0.87 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, C-21H), 0.95 - 1.22 (m, 4H), nakładający się na 1.05 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.25 - 1.82 (m, 9H), 1.86 - 2.02 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.34 (m, 1H, C-5H), 4.57 - 4.61 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 12.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.5 (C-21), 22.5 (C-26), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 (C-27H), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (C-25), 35.1 (C-20), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 (C-7a), 49.7 (C-1), 55.8 (C-3a), 80.8, 83.9 (C-4 i C-5). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NaS}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 351.19644; znaleziono: 351.19673.

**160b**:  $[\alpha]_D^{30} = -18.6$  (c = 1.00);  $\nu_{\max}$ . (film) 2955, 1209, 960  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.859 i 0.864 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.88 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H, C-21H), 0.95 - 1.21 (m, 6H), 1.25 - 1.81 (m, 9H), 1.90 - 2.05 (m, 3H), 4.75 - 4.82 (m, 1H, C-5H), 5.08 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.6$  Hz, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 12.5 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.5 (C-21), 22.5 (C-26), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 (C-27), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (C-25), 35.2 (C-20), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 (C-7a), 48.5 (C-1), 55.7 (C-3a), 78.3, 81.4 (C-4 i C-5). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NaS}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 351.19644; znaleziono: 351.19482.



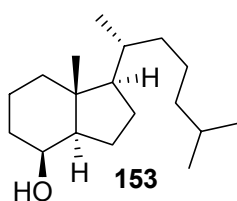
**(3aS,5aR,6R,8aR,8bR,8bR)-6[(1R)-1,5-Dimetyloheksylo]-5a-metylooktahydro-3aH-2λ-4-indeno[4,5-**

**d][1,3,2]dioksatiolano 2,2-ditlenek (161)** Do mieszaniny siarczanów **160a** i **160b** (300 mg, 0.91 mmol) w acetonitrylu (5 ml) i wodzie (2 ml) dodałem nadjodan sodu  $\text{NaIO}_4$  (294 mg, 1.38 mmol) i Chlorek rutenu  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (3 mg, 0.01 mmol).

Po 2 h mieszaninę rozcieńczyłem EtOAc (15 ml) i frakcję organiczną przemyłem wodnym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , solanką i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10g, 10% EtOAc/heksan) otrzymując siarczan **161** (bezbarwne kryształy, 289 mg, 92%): t. top. 103 - 105°C (pentan-aceton);  $[\alpha]_D^{23} = +26.6$  (c = 1.05);  $\lambda_{\max}$ . (EtOH) nm ( $\epsilon$ ) 197.4 nm ( $\epsilon$  150), 331.0 nm ( $\epsilon$  50);  $\nu_{\max}$ . (KBr) 2962, 1382, 1207  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm)



0.86 i 0.87 (2d,  $J = 8.7$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C-21H), 0.91 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.92 - 1.58 (m, 10H), 1.66 - 1.75 (m, 2H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.08 - 2.30 (m, 5H), 4.81 - 4.87 (m, 1H, C-5H), 5.13 (dd, 1H,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 12.2 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.5 (C-21), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.5, 22.8 (C-26 i C-27), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-25), 35.1 (C-20), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (C-7a), 49.8 (C-1), 55.6 (C-3a), 83.0, 83.3 (C-4 i C-5). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S (344.50): C, 62.76; H, 9.36; S, 9.31; znaleziono: C, 62.66; H, 9.61; S, 9.24.



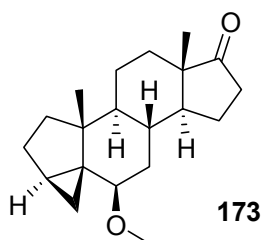
**(1R,3aR,4S,7aR)-7a-metylo-1-[(1R)-dimetyloheksylo]oktahydro-1H-inden-4-ol (153).**

**Metoda A:** Do wrzącej suspensji LiAlH<sub>4</sub> (24 mg, 0.643 mmol) w THF (2 ml) dodałem kroplami roztwór pochodnej jodohydryny **152** (75 mg, 0.161 mmol) w THF (1 ml). Mieszanie ogrzewałem jeszcze przez 15 minut. Ochłodziłem reakcję i zakończyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem Et<sub>2</sub>O (7 ml). Połączone roztwory organiczne zatężyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 5% EtOAc/heksan) otrzymując alkohol **153** (bezbarwny olej, 37 mg, 86%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.86 i 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-21H), 0.93 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.94 - 1.19 (m, 7H), 1.22-1.60 (m, 10H), 1.75 - 1.90 (m, 3H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 4.07 (d,  $J = 2.0$  Hz 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 13.5 (angular. CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (C-21), 22.52, 22.54 (C-26 i C-27), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-25), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (C-20), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C-7a), 52.6 (C-1), 56.7 (C-3a), 69.5 (C-4). MS HR(EI) obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O (M<sup>+</sup>): 266.26097; znaleziono: 266.26008. Dane spektralne zgodne z opisanymi. <sup>134,136</sup>

**Metoda B:** Do roztworu cyklicznego siarczanu **161** (117 mg, 0.340 mmol) w THF (4 ml), dodałem porcjami LiAlH<sub>4</sub> (27 mg, 0.711 mmol) w temperaturze 0°C. Pozwoliłem się mieszaninie ogrzać do temperatury pokojowej i pozostawiłem przy mieszanii na 1h. Dodałem ostrożnie do reakcji nasycony wodny roztwór Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30  $\mu$ l) i wodę (60  $\mu$ l) i po 0.5 h dodałem ostrożnie stężony kwas siarkowy (67  $\mu$ l) (wytrącił się gruboziarnisty osad który rozpuścił się w ciągu następnej godziny). Po 3 h dodałem ostrożnie do zawartości NaHCO<sub>3</sub> nas. (aż do zaniku wydzielania CO<sub>2</sub>). Produkt wyekstrahowałem eterem (3 $\times$ 10 ml), fazę organiczną przemyłem solanką i suszyłem

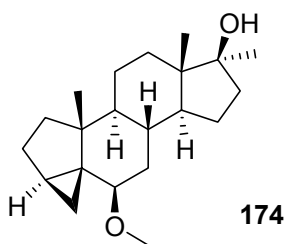
MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5g 10% EtOAc/heksan) otrzymując alkohol **153** (75 mg, 83%).

### 5.2.8. Badania nad deoksygenacją alkoholi III-rzędowych



#### **6β-Metoksy-3α,5α-cyklo-5α-androstan-17-on (173).**

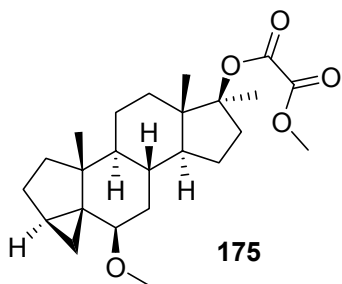
Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>148</sup> z androstenolonu przez tosylan; (bezbarwny olej, 95%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 0.42-0.51 (m, 1H, C-4H<sub>α</sub>), 0.63-0.71 (m, 1H, C-4H<sub>β</sub>), 0.77-0.97 (m, 1H, C-3H), nakładający się na 0.91 (s, 3H, C-18H), 1.04 (s, 3H, C-19H), 1.07-2.16 (m, 16H), 2.35-2.52 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H, C-6H), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).



#### **6β-Metoksy-3α,5α-cyklo-17α-metylo-5α-androstan-17β-ol (174).**

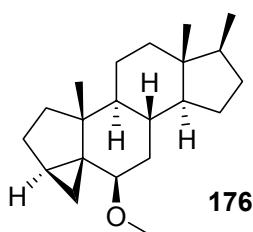
Otrzymałem według przepisu analogicznego do opisanego.<sup>198</sup> Suspensję bezwodnego chlorku ceru (3.03 g, 12.30 mmol) w suchym THF (35 ml) ogrzewałem w stanie wrzenia przez 2 h. Następnie ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem kroplami 2M roztwór bromku metylomagnezowego w THF (8.2 ml, 16.40 mmol). Szarą suspensję pozostawiłem mieszając w temperaturze pokojowej przez 1 h, następnie dodałem kroplami roztwór steroidu **173** (1.24 g, 4.10 mmol) w suchym THF (7 ml). Po 1 h reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie acetonu (5 ml). Dodałem nasycony wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl (20 ml), wodę (20 ml) i AcOEt (50 ml). Mieszaninę przenieśliem do rozdzielacza, produkt wyekstrahowałem AcOEt (3×50 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość przesączyłem przez małą ilość żelu (20% AcOEt/heksan) otrzymując alkohol **174** (bezbarwne kryształy, 1.30 g, 99%): t. top. 130 - 132°C (pentan/aceton); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 25.5 (c = 1.07); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ (ppm): 0.46 (dd, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H, C-4H<sub>α</sub>), 0.66 (ap. t, *J* = 3.9 Hz, 1H, C-4H<sub>β</sub>), 0.75-0.85 (m, 1H, C-3H), 0.85-0.90 (m, 1H), 0.92 (s, 3H, C-18H), 1.02-1.10 (m, 1H), nakładający się na 1.05 (s, 3H, C-19H), 1.16-1.47 (m, 9H), nakładający się na 1.23 (s, 3H, C-20H), 1.70-1.94 (m, 7H), 2.78 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, C-6H), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm): 13.1, 14.2, 19.3, 21.5, 22.3, 23.2, 25.0, 25.7, 31.3, 31.9, 33.3, 34.8, 35.3, 39.1, 43.5, 45.7, 48.1,

50.6, 56.5, 81.6, 82.2. MS HR (EI) obliczono dla  $C_{21}H_{34}O_2$  ( $M^+$ ): 318.25588; znaleziono: 318.25490. Analiza elementarna: obliczono dla  $C_{21}H_{34}O_2$  (318.26): C, 79.19, H, 10.76; znaleziono: C, 79.22; H, 10.71.



**6β-Metoksy-3α,5α-cyklo-17α-metylo-5α-androstan-17β-ylometylooksalan (175).**

Do roztworu alkoholu **174** (536 mg, 1.68 mmol) i DMAP (350 mg, 2.87 mmol) w bezwodnym DCM (13 ml) dodałem kroplami chlorek metylo oksalilowy (309 mg, 232 μl, 2.52 mmol). Po 15 minutach mieszaninę wylałem do wody (25 ml) i produkt ekstrahowałem DCM (3×20 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem nasyconym wodnym roztworem  $NaHCO_3$  (10 ml), wodą (10 ml) i suszyłem  $Na_2SO_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując ester **175** (gęsty, bezbarwny olej, 680 mg, 100%):  $[\alpha]_D^{25} = +33.2$  ( $c = 1.00$ );  $\nu_{max}$ . (DCM) 2056, 1762, 1740 (C=O)  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.44 (dd,  $J = 8.0, 5.2$  Hz, 1H, C-4H $\alpha$ ), 0.66 (ap. t,  $J = 3.8$  Hz, 1H, C-4H $\beta$ ), 0.70-0.93 (m, 2H), 0.95 (s, 3H, C-18H), nakładające się na 1.00-1.98 (m, 14H), 1.05 (s, 3H, C-19H), 1.50 (s, 3H, C-20H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.78 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, C-6H), 3.32 (s, 3H, OCH $_3$ ), 3.85 (s, 3H, C(O)CH $_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.1, 14.6, 19.3, 21.1, 21.4, 22.2, 23.5, 24.9, 31.0, 32.3, 33.4, 34.9, 35.2, 26.3, 43.5, 47.0, 48.0, 49.2, 53.2, 56.6, 82.1, 95.1, 157.0 (C=O), 159.1 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla  $C_{24}H_{36}O_5$  ( $M^+$ ): 404.25627; znaleziono: 404.25466.



**6β-Metoksy-3α,5α-cyklo-17β-metylo-5α-androstan (176).**

Metoda A. Do wrzącego roztworu  $Bu_3SnH$  (364 mg, 336 μl, 1.25 mmol) w toluenie (8 ml) dodawałem kroplami, w ciągu 1 h za pomocą pompy dozującej roztwór szczawianu **175** (100 mg, 0.25 mmol) i AIBN (8 mg, 0.05 mmol) w toluenie (5 ml). Mieszaninę ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 5%-10% AcOEt/heksan) otrzymując kolejno iosteroid **176** (bezbarwny olej, 22-27 mg, 29-35%) i alkohol **174** (9-19 mg, 12-25%).

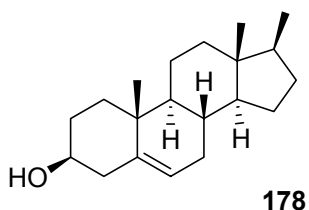
**176:**  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.43 (dd,  $J = 8.0, 5.0$  Hz, 1H, C-4H $\alpha$ ), 0.60 (s, 3H, C-18H), 0.65 (ap. t,  $J = 3.8$  Hz, 1H, C-4H $\beta$ ), 0.70-0.93 (m, 2H), nakładające się na 0.72-1.98 (m, 19H), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C-20H), 1.03 (s, 3H, C-19H), 2.77 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H, C-6H), 3.33 (s, 3H, OCH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.3, 13.1, 13.9, 19.4, 21.5, 22.5, 24.7, 25.0, 30.2, 30.6, 33.6, 35.2, 35.4, 37.8, 42.3, 43.5, 45.1, 48.4, 55.8, 56.5, 82.4. MS HR (EI) obliczono dla C $_{21}$ H $_{34}$ O (M $^+$ ): 302.26097; znaleziono: 302.26145.

Metoda B. Do wrzącego roztworu *n*-Bu $_3$ SnH (728 mg, 672  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol) w mieszaninie ksylenów (15 ml) dodawałem kroplami, w ciągu 2 h za pomocą pompy dozującej roztwór szczawianu **175** (203 mg, 0.50 mmol) i AIBN (15 mg, 0.09 mmol) w ksylenach (10 ml). Mieszaninę ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem Et $_2$ O (15 ml), nasycony wodny roztwór NH $_4$ Cl (5 ml) intensywnie mieszając. Po 3 h mieszaninę przesączyłem przez warstwę celitu i rozdzieliłem warstwy. Wodną warstwę przemyłem eterem (3 $\times$ 10 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłem Na $_2$ SO $_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 5%-10% AcOEt/heksan) otrzymując kolejno steroid **176** (bezbarwny olej, 103 mg, 68%) i alkohol **174** (9 mg, 6%).

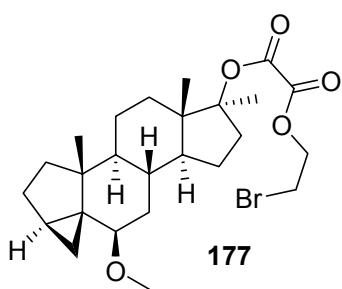
Metoda C. Do roztworu estru **175** (203 mg, 0.50 mmol) w toluenie (0.5 ml) dodałem PMHS (150 mg, 2.5 mmol), *n*-BuOH (250  $\mu\text{l}$ , 2.73 mmol), AIBN (12 mg, 0.07 mmol) i (Bu $_3$ Sn) $_2$ O (10  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do 80°C (temp łaźni) przez 5 h, następnie dodałem AIBN (12 mg, 0.07 mmol) i (Bu $_3$ Sn) $_2$ O (10  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) i kontynuowałem ogrzewanie przez 16 h. Mieszaninę ochłodziłem, i rozcieńczyłem THF (10 ml), po czym do intensywnie mieszanego roztworu dodałem kroplami 10% wodny roztwór NaOH (5 ml). Po 8 h produkt wyekstrahowałem Et $_2$ O (3 $\times$ 10 ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem wodnym 3% roztworem HCl (2 $\times$ 5 ml), solanką (2 $\times$ 5 ml) i suszyłem. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 5%-10% AcOEt/heksan) otrzymując kolejno steroid **176** (bezbarwny olej, 41-97 mg, 27-64%) i alkohol **174** (29-82 mg, 19-54%).

Metoda D. Do roztworu estru **175** (186 mg, 0.46 mmol) w ksylenach (0.50 ml) dodałem PMHS (140 mg, 3.5 mmol), *t*-BuOH (300  $\mu\text{l}$ , 3.12 mmol), ACCN (20 mg, 0.08 mmol) i (Bu $_3$ Sn) $_2$ O (40  $\mu\text{l}$ , 0.08 mmol). Mieszaninę ogrzewałem w zamkniętej ampulce

do 150°C (temp. łaźni) przez 48 h dodając kolejne porcje (10 mg, 0.04 mmol) ACCN po 16 h i po 32 h. Mieszaninę ochłodziłem, i rozcieńczyłem THF (10 ml). Do intensywnie mieszanego roztworu ostrożnie dodałem kroplami 10% wodny roztwór NaOH (4 ml) (silne pienienie). Po 8 h produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×15 ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem wodnym 3% roztworem HCl (2×5 ml), solanką (2×5 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 5%, a następnie 10% AcOEt/heksan) otrzymując związek **176** (bezbarwny olej, 159 mg, 90%).

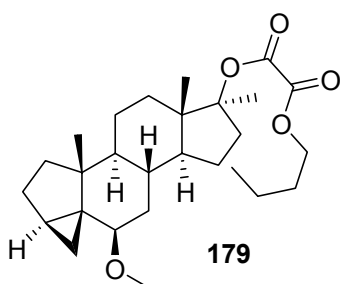


**17β-Metylo-androst-5-en-3β-ol (178).** Mieszaninę steroidu **176** (65 mg, 0.21 mmol) *p*-TSA (14 mg) w dioksanie (2 ml) i wodzie (0.5 ml) ogrzewałem do temp 60°C przez 6 h, następnie ochłodziłem i dodałem wodę (10 ml). Produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (2×15 ml), połączone ekstrakty przemyłem solanką (2×5 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość przesączyłem przez małą ilość żelu układem 20% AcOEt/heksan otrzymując związek **178** (bezbarwne kryształy, 51 mg, 82%): t. top. 161-163°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 0.56 (s, 3H, C-18H), 0.8 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C-17H), 0.95-2.50 (m, 2H), nakładające się na 1.02 (s, C-19H), 3.40-3.62 (m, 1H, C-6H), 5.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C-3H). Temperatura topnienia i dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>153</sup>

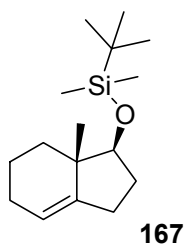


**6β-Metoksy-3α,5α-cyklo-17α-metylo-17β-androstan-17-ylo-2-bromoetyloksalan (177).** Do roztworu alkoholu **174** (536 mg, 1.68 mmol) i DMAP (350 mg, 2.87 mmol) w bezwodnym DCM (13 ml) dodałem kroplami chlorek 2-bromoetylo oksalilowy (543 mg, 2.52 mmol). Po 15 minutach mieszaninę wylałem do rozdzielacza z wodą (25 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×25 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem nasyconym wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), wodą (10 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując ester **177** (gęsty, bezbarwny olej, 837 mg, 100%): [α]<sup>26</sup><sub>D</sub> = + 27.2 (c = 0.895); ν<sub>max.</sub> (DCM) 2955, 1765, 1741 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 0.45 (dd, *J* = 8.0,

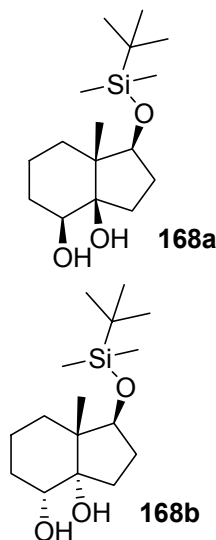
5.2 Hz, 1H, C-4H $\alpha$ ), 0.66 (ap. t,  $J = 3.8$  Hz, 1H, C-4H $\beta$ ), 0.71-0.93 (m, 2H), 0.96 (s, 3H, C-18H), 1.05 (s, 3H, C-19H) nakładające się na 1.06-1.98 (m, 12H), 1.51 (s, 3H, C-20H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.78 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H, C-6H), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 4.53 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.1, 14.6, 19.3, 21.2, 21.4, 22.2, 23.5, 24.9, 27.2, 31.0, 32.2, 33.4, 34.9, 35.2, 36.2, 43.4, 47.0, 48.0, 49.1, 56.6, 65.4, 82.1, 95.4, 156.6 (C=O), 158.0 (C=O). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>): 496.18244; znaleziono: 496.18036.



**6 $\beta$ -Metoksy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyklo-17 $\alpha$ -metylo-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ylobutyloksalan (179).** Do roztworu estru **177** (439 mg, 0.88 mmol) w toluenie (1.0 ml) dodałem *n*-BuOH (443  $\mu$ l, 4.83 mmol), AIBN (21 mg, 0.07 mmol) i (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O (20  $\mu$ l, 0.04 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do 80°C (temp łaźni) przez 1.5 h, po czym rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując ester **179** (bezbarwny olej, 381mg, 97%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.44 (dd,  $J = 8.0, 5.2$  Hz, 1H, C-4H $\alpha$ ), 0.66 (ap. t,  $J = 4.0$  Hz, 1H, C-4H $\beta$ ), 0.77-2.00 (m, 2H), nakładające się na 0.95 (t,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H, C-18H), 1.04 (s, 3H, C-19H), nakładające się na 1.05-2.00 (20H), 1.51 (s, 3H, C-20H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.78 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H, C-6H), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 446.30322; znaleziono: 446.30442.



**(1S,7aS)-1-(tert-Butyldimetylosililoksy)-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-5H-inden (167).** Olefinę **167** otrzymałem z dienu Hajosa **2** według przepisu literaturowego<sup>145</sup> (z tą różnicą, że w etapie redukcji użyłem metanolu zamiast etanolu, a etap silylowania prowadziłem w chlorku metylenu) (bezbarwny olej, 68%), a według przepisu literaturowego<sup>146</sup> (80%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.02 i 0.03 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.98 - 2.20 (m, 9H), 2.29 - 2.54 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J = 9.8, 8.0$  Hz, 1H, C-1H), 5.29 - 5.40 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): - 4.8, -4.4 Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 17.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.8, 25.3, 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0, 29.8, 34.9, 43.3 (C-7a), 82.0 (C-1), 118.9 (C-4), 144.6 (C-3a). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>145</sup>

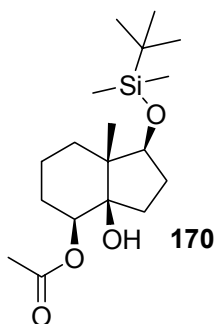


**(1*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)-7*a*-metyloperhydroindene-3*a*,4-diol (168*a*) i (1*S*,3*aS*,4*R*,7*aR*)-1-(*tert*-butylodimetylosililoksy)-7*a*-metyloperhydroindene-3*a*,4-diol (168*b*).** Do roztworu olefiny **167** (0.86 g, 3.22 mmol) w THF (30 ml) dodałem wodę (3 ml) i tlenek *N*-metylomorfoliny (NMO, 1.30 g, 9.69 mmol). Po rozpuszczeniu się NMO dodałem kroplami 2.5% roztwór OsO<sub>4</sub> w *t*-BuOH (2 ml, 0.02 mmol). Po 48 h do mieszaniny dodałem nasycony wodny roztwór NaHSO<sub>3</sub> (10 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 0.5 h. Mieszaninę rozcieńczyłem wodą (50 ml), produkt wyekstrahowałem AcOEt (3×30 ml) i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40g, 20% i następnie 40% AcOEt/heksan) otrzymując kolejno diol **168*a*** (bezbarwne kryształy, 0.82 g, 82%) oraz diol **168*b*** (bezbarwne kryształy, 0.11 g, 11%).

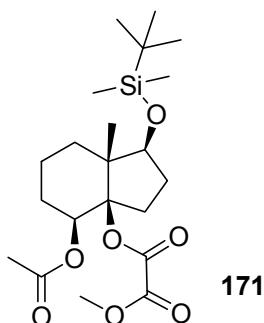
**168*a***: t. top. 40 - 47°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = + 20.8$  (c = 1.59); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ (ppm): 0.07 i 0.08 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.16 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.70- 1.92 (m, 5H), 1.96-2.14 (m, 3H), 3.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, C-4H), 3.82 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ (ppm): -5.1, -4.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (angular. CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (C-7*a*), 70.0 (C-4), 82.8 (C-3*a*), 84.0 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (300.51): C, 63.76, H, 10.73; znaleziono: C, 63.71; H, 10.72.

**168*b***: t. top. 60 - 62°C;  $[\alpha]_D^{21} = + 43.9$  (c = 1.00); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ (ppm): 0.01 i 0.02 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.81 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.46-1.64 (m, 7H), 1.74 (br. s, 2H, 2OH), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 1H, C-3H), 4.23 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H, C-1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ (ppm): -4.9, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.7 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (C-7*a*), 71.6 (C-3), 78.6 (C-1), 82.4 (C-3*a*). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>NaSi (MNa<sup>+</sup>): 323.20130; znaleziono: 323.20045. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (300.51): C, 63.76, H, 10.73; znaleziono: C, 63.96; H, 10.70.



**Octan (1S,3aR,4S,7aR)-1-(tert-butylodimetylosililoksy)-3a-hydroksy-7a-metyloperhydro-4-indanylu (170).** Do mieszaniny diolu **168a** (327 mg, 1.09 mmol), pirydyny (242  $\mu$ l, 237 mg, 3.00 mmol) i DMAP (5 mg, 0.03 mmol) w DCM (10 ml) dodałem kroplami bezwodnik kwasu octowego Ac<sub>2</sub>O (142  $\mu$ l, 153 mg, 1.5 mmol). Po 6 h mieszaninę wylałem do wody (30 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×20 ml). Połączone ekstrakty

organiczne przemyłem 10 % wodnym roztworem CuSO<sub>4</sub> (2×5 ml), wodą (2×20 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15 g, 15% AcOEt/heksan) otrzymując octan **170** (bezbarwne kryształy, 362 mg, 97%): t. top. 62 - 67°C (pentan);  $[\alpha]_D^{23} = + 29.3$  (c = 1.46);  $\nu_{\max}$ . (KBr) 3494 (OH), 2955, 1738, 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.15-1.26 (m, 1H), 1.27-1.36 (m, 1H), 1.38-1.52 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 5H), 1.88 (ap. t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.09 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 3.00 (br s, 1H, OH), 3.90 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, C-1H), 4.96-4.99 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm) -5.1, -4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.9 (angular. CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.3 (C(O)CH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (C-7a), 73.5 (C-4), 79.4 (C-1), 80.4 (C-3a), 170.6 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si (342.55): C, 63.11, H, 10.00; znaleziono: C, 63.18; H, 9.88.

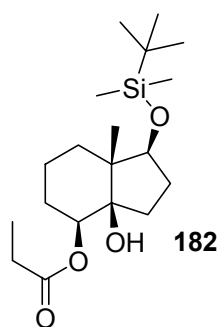


**(1S,3aR,4S,7aR)-4-(Acetyloksy)-1-(tert-butylodimetylosililoksy)-7a-metylooktahydro-3aH-inden-3a-ylo metylo oksalan (171).** Do roztworu octanu **170** (1.02 g, 2.98 mmol) i DMAP (0.36 g, 2.98 mmol) w pirydynie (3 ml) dodałem kroplami chlorek metylo oksalilowy (552  $\mu$ l, 736 mg, 6.00 mmol). Po 16 h mieszaninę rozcieńczyłem AcOEt (50 ml) i dodałem wodę (100 ml). Produkt wyekstrahowałem AcOEt

(2×30 ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem 10% wodnym roztworem CuSO<sub>4</sub> (2×10 ml), wodą (2×20 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując octan **171** (bezbarwne kryształy, 1.06 g, 83%): t. top. 68 - 70°C;  $[\alpha]_D^{23} = +$



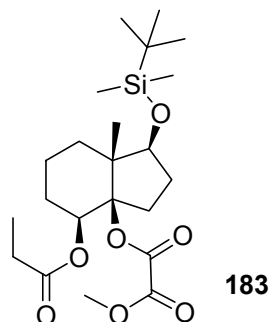
16.5 ( $c = 1.03$ );  $\nu_{\max}$ . (KBr) 2955, 1778, 1733 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.011 i 0.015 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.33-1.57 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 5H), 2.03 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (dd,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 1H, C-1H) 5.09 (dd,  $J = 9.8, 3.6$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm): -5.1, -4.5 ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 16.8 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.6 (C-7a), 53.2 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 72.5 (C-4), 72.7 (C-1), 92.3 (C-3a), 156.3, 158.9, 170.7 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{NaSi}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 451.21225; znaleziono: 451.21449. Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Si}$  (428.60): C, 58.85, H, 8.47; znaleziono: C, 58.91; H, 8.58.



**Propionian (1*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-1-(*tert*-butylodimetylosililoksy)-3*a*-hydroksy-7*a*-metyloperhydro-4-indanylu (182).**

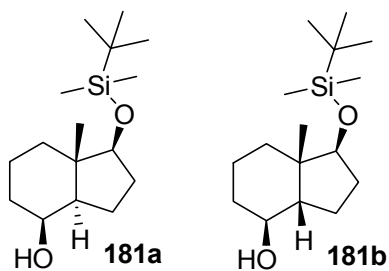
Do ochłodzonego do  $-20^\circ\text{C}$  roztworu diolu **168a** (406 mg, 1.35 mmol) i kwasu propionowego (116  $\mu\text{l}$ , 1.55 mmol) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 ml) dodałem kroplami roztwór DCC (310 mg, 1.50 mmol) i DMAP (13 mg, 0.10 mmol) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 ml). Usunąłem łąźnię chłodzącą i pozostawiłem przy mieszaniu przez 3 h. Mieszaninę przesączyłem przez warstwę celitu, przesącz zatężyłem, pozostałość

chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7 g, 15%  $\text{AcOEt}$ /heksan) otrzymując ester **182** (bezbarwny olej, 467 mg, 97%):  $[\alpha]_D^{21} = +27.9$  ( $c = 1.38$ );  $\nu_{\max}$ . (film) 3519 (OH), 2957, 1733 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.04 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), nakładający się na 1.18-1.28 (m, 1H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 5H), 1.87 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.37 (dq,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 2.99 (br. s, 1H, OH), 3.90 (dd,  $J = 6.7, 3.7$  Hz, 1H, C-1H), 4.94-5.00 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm): -5.1, -4.6 ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 9.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), 15.9 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 (C-7a), 73.1 (C-4), 79.5 (C-3a), 80.5 (C-1), 174.0 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NaSi}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 379.22751; znaleziono: 379.22779.



**(1*S*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-4-(Propionyloksy)-1-(*tert*-butylodimetylosiloksi)-7*a*-metylooktahydro-3*aH*-inden-3*a*-ylo metylo oksalan (183).**

Do roztworu propionianu **182** (1.19 g, 3.34 mmol) i DMAP (0.36 g, 3.31 mmol) w pirydynie (3.3 ml) dodałem kroplami chlorek metylo oksalilowy (620  $\mu$ l, 736 mg, 6.74 mmol). Po 16 h mieszaninę rozcieńczyłem AcOEt (50 ml) i dodałem wodę (100 ml). Warstwę organiczną oddzieliłem a warstwę wodną ekstrahowałem AcOEt (2 $\times$ 20 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem 10% wodnym roztworem CuSO<sub>4</sub> (2 $\times$ 10 ml), wodą (2 $\times$ 20 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując szczawian **183** (bezbarwne kryształy, 1.22 g, 83%): t. top. 39-40°C;  $[\alpha]_D^{23} = +14.0$  (c = 1.01);  $\nu_{\max}$ . (film) 2952, 1777 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.011 i 0.017 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35-1.80 (m, 7H), 2.05-2.40 (m, 4H), 2.46-2.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (dd,  $J = 8.3, 6.2$  Hz, 1H, C-1H) 5.13 (dd,  $J = 9.5, 3.2$  Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm): -5.1, -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 16.8 (angular. CH<sub>3</sub>), 17.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (C-7*a*), 53.2, 72.3 (C-4), 73.2 (C-3*a*), 92.4 (C-1), 156.3 (C=O), 158.9 (C=O), 174.0 (C=O). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>NaSi (MNa<sup>+</sup>): 465.22790; znaleziono: 465.22964.



**(1*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-1-(*tert*-Butylodimetylosiloksi)-7*a*-metyloperhydro-4-indenol (181a) i**

**(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-(*tert*-butylodimetylosiloksi)-7*a*-metyloperhydro-4-indenol (181b).**

Metoda A. Do wrzącego roztworu Bu<sub>3</sub>SnH (157  $\mu$ l, 170 mg, 0.59 mmol) w toluenie (4 ml) dodawałem za pomocą pompy strzykawkowej roztwór octanu **171** (50 mg, 0.12 mmol) i AIBN (5 mg, 0.03 mmol) w ciągu 1 h. Rozpuszczalnik odparowałem, do pozostałości dodałem suchego Et<sub>2</sub>O (5 ml) i do uzyskanej mieszaniny dodałem porcjami LiAlH<sub>4</sub> (10 mg, 0.27 mmol). Po 15 min. reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem eterem (5 ml), połączone frakcje

eterowe zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując alkohol **181a** (bezbarwny olej, 9 mg, 27%) i alkohol **181b** (bezbarwne kryształy, 3 mg, 9%). Stosunek 3 : 1

**181a**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.02 i 0.07 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.22-1.31 (m, 2H), 1.34-1.52 (m, 5H), 1.64-1.95 (m, 5H), 3.51 (dd,  $J = 8.8, 8.1$  Hz, 1H, C-1H), 4.03 (q,  $J = 2.8$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm) -4.9, -4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.6 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (C-7a), 47.2 (C-3a), 69.2 (C-4), 81.7 (C-1).

**181b**: t. top. 79 - 83°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.003 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.05-1.27 (m, 2H), 1.32-1.66 (m, 5H), 1.80-2.04 (m, 5H), 3.28-3.36 (m, 1H, C-1H), 3.90-3.96 (m, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  (ppm) -5.0, -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (C-7a), 51.9 (C-3a), 72.3 (C-4), 75.2 (C-1). Dane spektralne i temperatura topnienia związków **185a** i **185b** są zgodne z opisanymi.<sup>145</sup>

Metoda B. Do wrzącego roztworu Bu<sub>3</sub>SnH (348  $\mu\text{l}$ , 377 mg, 1.3 mmol) w ksylenach (8 ml) dodawałem za pomocą pompy strzykawkowej roztwór estru **171** (111 mg, 0.26 mmol) i AIBN (12 mg, 0.07 mmol) w ksylenach (5 ml) w ciągu 2 h. Rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałości rozpuściłem w Et<sub>2</sub>O (15 ml), dodałem nasycony wodny roztwór NH<sub>4</sub>F (5 ml) i całość mieszałem intensywnie przez 3 h po czym przesączyłem przez warstwę celitu. Odzieliłem warstwę eterową i warstwę wodną przemyłem Et<sub>2</sub>O (2 $\times$ 5 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłem MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałem do pozostałości dodałem suchego Et<sub>2</sub>O (10 ml) i do uzyskanej mieszaniny dodałem porcjami LiAlH<sub>4</sub> (20 mg, 0.53 mmol). Po 15 min reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem eterem (5 ml). Połączone frakcje eterowe zateżyłem a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując alkohol **181a** (bezbarwny olej, 46 mg, 62%) i alkohol **181b** (bezbarwne kryształy, 12 mg, 16%). Stosunek 3.8 : 1

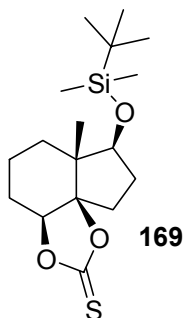
Metoda C. Do roztworu estru **171** (108 mg, 0.25 mmol) w toluenie (0.25 ml) dodałem PMHS (75 mg, 1.75 mmol), *n*-BuOH (125  $\mu\text{l}$ , 1.36 mmol), AIBN (6 mg, 0.035 mmol) i (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O (5  $\mu\text{l}$ , 0.01 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do 80°C (temp. łaźni)

przez 5 h, następnie dodałem AIBN (6 mg, 0.035 mmol) i  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  (5  $\mu\text{l}$ , 0.01 mmol) i kontynuowałem ogrzewanie przez 16 h. Mieszaninę ochłodziłem, i rozcieńczyłem THF (5 ml). Do intensywnie mieszanego roztworu dodałem kroplami 10 % wodny roztwór NaOH (2 ml). Po 8 h produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  ml), połączone ekstrakty organiczne przemyłem wodnym 3% roztworem HCl ( $2 \times 5$  ml), solanką ( $2 \times 5$  ml) i suszyłem. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 g, 5%-10% AcOEt/heksan) otrzymując mieszaninę octanów **180** (bezbarwny olej, 19 - 58 mg, 25 - 76%) i wyjściowy monoocetan **170** (13 - 54 mg, 16 - 67%). Mieszaninę estrów rozpuściłem w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) i do uzyskanej mieszaniny dodałem porcjami  $\text{LiAlH}_4$  (10 mg, 0.26 mmol). Po 15 min. Reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie nasyconego wodnego roztworu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Osad odsączyłem i przemyłem eterem (3 ml), połączone frakcje eterowe zatężyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując alkohol **181a** i alkohol **181b** w stosunku 4 : 1.

Metoda D. Do roztworu estru **171** (429 mg, 1.00 mmol) w ksylenach (1 ml) dodałem PMHS (300mg, 5.00 mmol), *t*-BuOH (650  $\mu\text{l}$ , 6.75 mmol), ACCN (40 mg, 0.16 mmol) i  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  (40  $\mu\text{l}$ , 0.08 mmol). Mieszaninę ogrzewałem w zamkniętej ampułce do  $150^\circ\text{C}$  (temp. łaźni) przez 48 h dodając kolejne porcje ACCN po 16 h i po 32 h w ilości (10 mg, 0.04 mmol). Mieszaninę ochłodziłem, i rozcieńczyłem THF (10 ml). Do intensywnie mieszanego roztworu ostrożnie dodałem kroplami 10% wodny roztwór NaOH (10 ml) (silne pienienie). Po 8 h produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 25$  ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem wodnym 3% roztworem HCl ( $2 \times 5$  ml), solanką ( $2 \times 5$  ml) i suszyłem. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, heksan -5% AcOEt/heksan) otrzymując mieszaninę octanów (bezbarwny olej, 307 mg, 94%). Mieszaninę w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) i do uzyskanej mieszaniny dodałem porcjami  $\text{LiAlH}_4$  (40 mg, 1.05 mmol). Po 15 min. Reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie nasyconego wodnego roztworu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Osad odsączyłem i przemyłem eterem (10 ml), połączone frakcje eterowe zatężyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując alkohol **181a** (223 mg, 82 %) i alkohol **181b** (46 mg, 17%). Stosunek 4.8 : 1

Metoda E. Analogiczna jak metoda D tylko substratem jest propionian **183** (443 mg, 1 mmol) otrzymałem mieszaninę propionianów **184** (bezbarwny olej, 324 mg,

95%), a po redukcji: alkohol **181a** (206 mg, 73 %) i alkohol **181b** (76 mg, 23%).  
Stosunek 2.7 : 1.

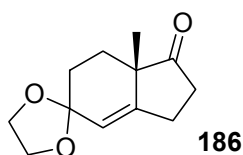


**(3aS,6aR,S,7S,9aR)-7-(tert-Butylodimetylosililoxy)-6a-metyloperhydroindeno[3a,4-d][1,3]dioksol-2-tion (169).** Roztwór diolu **168a** (151 mg, 0.50 mmol) i TCDI (134 mg, 0.75 mmol) w bezwodnym THF (3 ml) ogrzewałem w temp. wrzenia przez 6h, następnie ochłodziłem i rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymując tionowęglan **169** (bezbarwne kryształy, 165 mg, 96%): t. top. 78 - 80°C;  $[\alpha]_D^{23} = + 59.5$  (c = 0.98);  $\nu_{\max}$  (KBr) 2946, 1801 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.036 i

0.04 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.19-1.33 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.87- 2.05 (m, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, C-1H), 4.69 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz)  $\delta$  (ppm) - 5.0, -4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (angular. CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (C-7a), 78.3 (C-4), 84.84 (C-1), 96.4 (C-3a), 192.0 (C=S). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>NaSSi (MNa<sup>+</sup>): 365.15772; znaleziono: 365.15786. Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>SSi (342.57): C, 69.64, H, 8.83, S, 9.36; znaleziono: C, 69.64; H, 9.00; S, 9.12.

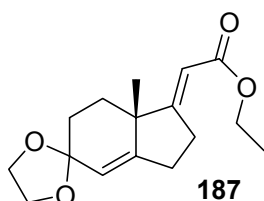
**Redukcja rodnikowa tionowęglanu 169.** Do wrzącego roztworu Bu<sub>3</sub>SnH (480  $\mu\text{l}$ , 519 mg, 1.18 mmol) w ksylenach (5 ml) dodawałem za pomocą pompy strzykawkowej roztwór cyklicznego tionowęglanu **169** (61 mg, 0.18 mmol) i AIBN (15 mg, 0.087 mmol) w ksylenach (2 ml) w ciągu 2h. Rozpuszczalniki odparowałem, do pozostałości dodałem Et<sub>2</sub>O (15 ml) i nasycony wodny roztwór NH<sub>4</sub>F (5 ml), całość mieszałem intensywnie przez 3h i przesaczyłem przez warstwę celitu. Oddzieliłem warstwę eterową i warstwę wodną przemyłem Et<sub>2</sub>O (2×5 ml). Połączone ekstrakty eterowe suszyłem, rozpuszczalnik odparowałem pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3 g, 5% AcOEt/heksan) otrzymując olefinę **167** (30 mg, 63 %).

### 5.2.9. Dobudowa łańcucha steroidowego przez ketal etylenowy jako grupa zabezpieczająca.



**(7a*S*)-7a-Methyl-2,3,7,7a-tetrahydrospiro[1,3-dioksolan-2,5-indeno]-1(6*H*)-on (186).** Ketal **186** otrzymałem według zmodyfikowanej metody literaturowej.<sup>169</sup>

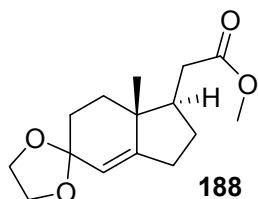
Do ochłodzonego roztworu (-78°C) ketonu Hajosa **2** (4.50 g, 30.15 mmol) w suchym DCM (21 ml) dodałem kroplami 1,2-bis(dimetylosililoksy)etan (16 ml, 63.08 mmol), glikol etylenowy (1.00 ml) oraz triflan trimetylosililowy (1.00 ml, 0.5 mmol). Po 48 h w -78°C reakcję zakończyłem przez dodanie pirydyny (1 ml) rozcieńczyłem DCM (100 ml) przemyłem roztworem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i solanką. Frakcję organiczną osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100 g, 10% AcOEt/heksan). Otrzymałem ketal **186** (bezbarwne kryształy, 4.65 g, 90%): t. top. 90-92°C ; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm): 1.16 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.54 - 2.00, (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.16 - 2.41 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.46-2.82 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.84 - 4.08 (m, 4H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 5.46-5.52 (br. s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm): 20.3 (CH<sub>3</sub>), 26.2, 28.2, 30.1, 36.4 (C-2, C-3, C-5, C-6), 47.9 (C-7a), 64.4, 64.7 (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 106.1 (C-5), 120.7 (C-4), 148.8 (C-3a), 218.1 (C-1). Temperatura topnienia i dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>169</sup>



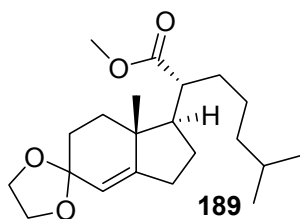
**Octan (2*E*)-[7a*S*]-7a-metylo2,3,7,7a-tetrahydrospiro[1,3-dioksolano-2,5-inden]-1(6*H*)-ylideno] etylu (187).** Roztwór etoksyłanu sodu, przygotowany przez rozpuszczenie metalicznego sodu (141 mg, 6.10 mmol) w absolutnym etanolu (2.40 ml) dodawałem kroplami do mieszanej suspensji ketalu

**186** (420 mg, 2.02 mmol) i trietylofosfonooctanu (1.22 ml, 1.36 g, 6.10 mmol). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 16 h. Ochłodziłem i wylałem zawartość do wody (100 ml). Produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×50 ml) połączone wyciągi organiczne przemyłem solanką i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40g, 15% EtOAc/heksan) otrzymując ester **187** (bezbarwne kryształy, 503 mg, 89%): t. top. 51 - 53°C (heksan); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 125.7 (c = 1.07); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ (ppm) 1.16 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 - 2.10, (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.28 - 2.67 (m, 2H,

CH<sub>2</sub>), 2.73-3.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82- 4.17 (m, 4H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 4.14 (q, *J* = 7.2, Hz 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.30-5.36 (br. s, 1H, C-4H), 5.61 (t, *J* = 2.5 Hz 1H, C=CHC); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm) 14.4 (angular. CH<sub>3</sub>), 25.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.5, 30.0, 30.8, 32.6 (C-2, C-3, C-5, C-6), 46.1 (C-7a), 59.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.4, 64.8 (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 106.5 (C-5), 111.0 (C-4), 118.4 (C=CHC), 152.3 (C-3a), 167.0 (C-1), 173.7 (C=O); Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, (278.34): C, 69.04; H, 7.97; znaleziono: C, 69.14; H, 8.06.

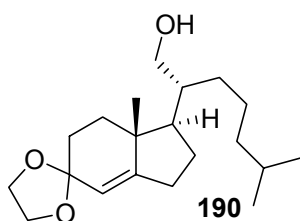


**Metylo(3R)-3-[(8R)-7,8-dimetylo-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-6-en-8-ylo]pentanoat (188).** Do roztworu estru **187** (390 mg, 1.40 mmol) w suchym metanolu (8.5 ml) dodawałem porcjami wiórki magnezu (320 mg 13.3 mmol). Po rozpuszczeniu się całości metalu i ochłodzeniu się mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem nasycony wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) i produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×30 ml). Połączone ekstrakty eterowe przemyłem solanką i osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 15% EtOAc/heksan) otrzymałem ester **188** zanieczyszczony epimerem C-17 (w stosunku ok. 6 : 1 wg. <sup>1</sup>H NMR) (białe ciało stałe, 296 mg, 79%). Mieszaninę poddałem krystalizacji z heksanu otrzymując czysty ester **188** (bezbarwne kryształy, 195 mg, 52%): t. top. 54 - 56°C (pentan); [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = + 69.4 (c = 1.15); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm): 0.89 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.32 - 2.55 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.82-4.06 (m, 4H -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 5.19-5.25 (m, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz), δ (ppm): 16.4 (CH<sub>3</sub>), 27.4, 30.5, 33.9, 34.7 (C-1, C-2, C-3, C-6, C-7), 42.8 (C-7a), 46.9 (CH<sub>2</sub>C=O), 64.3, 64.7 (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 107.0 (C-5), 117.7 (C-4), 155.4 (C-3a), 173.5 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (266.33): C, 67.65; H, 8.33, znaleziono: C, 67.63; H, 8.29.



**Metylo (2R)-2-[(1R,7aR)-7a-metylo-1,2,3,7,7a-heksahydrospiro[1,3-dioksolan-2,5-inden]-1-ylo]5-metyloheksanoat (189).** Roztwór LDA uzyskałem przez dodanie BuLi (2.03 M w heksanie, 7.05 ml, 14.31 mmol) do roztworu diizopropylaminy (2.83 ml, 17.89 mmol) w THF (35 ml), mieszanego w 0°C. Rozwór ten ochłodziłem do -

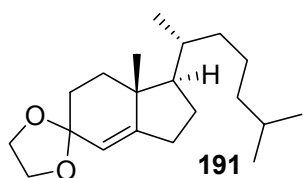
78°C. Następnie dodałem kroplami roztwór estru **188** (1.90 g, 7.13 mmol) w THF (18 ml). Mieszanie kontynuowałem przez 30 minut i do mieszaniny dodałem kroplami 1-jodo-4-metylopentan (3.00 g, 12.6 mmol) i HMPA (12.0 ml). Mieszaninę pozostawiłem przy mieszaniu w -78°C przez 2 h. Reakcję zakończyłem przez dodanie wody (140 ml) i produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×50 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką (2×15 ml) i osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym uzyskując ester **189** (bezbarwny olej, 1.75 g, 71%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm) 0.83 i 0.84 (2d, *J* = 6.8 Hz 6H, C-26H i C-27H), 0.96 (s, 3H angular. CH<sub>3</sub>), 1.07-1.30 (m, 4H), 1.31-1.63 (m, 5H), 1.64-2.02 (m, 5H), 2.10-2.52 (m, 3H), 3.64 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.79-4.06 (m, 4H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 5.19 (br s, 1 H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz), δ (ppm) 16.0 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.3, 22.7 (C-26 i C-27), 25.0, 26.1, 26.7, 27.8 (C-25), 30.5, 31.8, 33.9, 38.8, 43.0 (C-7a), 47.1 (CHC=O), 51.1 (C-1), 52.3 (-OCH<sub>3</sub>), 64.2, 64.6 (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 106.7 (C-5), 117.4 (C-4), 155.9 (C-3a), 175.9 (C=O). MS HR (EI): obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 350.24571; znaleziono: 350.24634.



**(2R)-2-[(1R,7aR)-7a-Metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydrospiro[1,3-dioksolano-2,5-indeno]-1-ylo]-5-metyloheksan-1-ol (**190**).** Roztwór estru **189** (1.70 g, 4.85 mmol) w bezwodnym Et<sub>2</sub>O (20 ml) dodałem kroplami do suspensji LiAlH<sub>4</sub> (0.76 g, 18.90 mmol) w Et<sub>2</sub>O (40 ml), mieszanej w temperaturze 0°C. Mieszanie kontynuowałem

przez 2 h w 0°C następnie reakcję zakończyłem przez dodanie wodnego nasyconego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Osad odsączyłem i przemyłem Et<sub>2</sub>O (2×10 ml). Przesącz zateżyłem otrzymując alkohol **190** (bezbarwny olej, 1.56 g, 93%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm) 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.95 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.02-2.52 (m, 18H), 3.50-3.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.80-4.09 (m, 4H, (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 5.19 (br s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz), δ (ppm): 16.3 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.6, 22.7 (C-26 i C-27), 23.9, 25.9, 27.2, 28.0 (C-25), 29.1, 30.5, 35.5, 39.5, 41.3 (CHCH<sub>2</sub>OH), 43.3 (C-7a), 50.3 (C-1), 63.0 (CH<sub>2</sub>OH), 64.2, 64.6 (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-), 106.8 (C-5), 117.1 (C-4), 156.8 (C-3a). MS HR (EI) obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 322.25080; znaleziono: 322.25170.



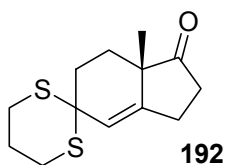


**(1R,7aR)-7a-Metylo-1-[(1R)-1,5-dimetyloheksylo]-1,2,3,6,7,7a-heksahydrospiro[1,3-dioksolano-2,5-inden]**

**(191).** Do roztworu alkoholu **190** (0.70 g, 2.17 mmol) w suchym DCM (16 ml), mieszanego w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$ , dodałem trietylaminę (0.42 ml, 2.97 mmol), a następnie

kroplami MsCl (0.23 ml, 2.97 mmol). Mieszanie kontynuowałem przez 20 min. Mieszaninę wylałem do wody (50 ml) i produkt wyekstrahowałem DCM (3×20 ml). Połączone wyciągi organiczne osuszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w THF (16 ml). Do otrzymanego roztworu dodałem kroplami roztwór Superwodorku® (1M w THF, 4.8 ml, 4.8 mmol). Mieszanie kontynuowałem przez 2 h i następnie mieszaninę wylałem do wody (60 ml). Produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×40 ml). Ekstrakty przemyłem solanką (2×20 ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, 5% EtOAc/heksan) otrzymując ketal **191** (bezbarwny olej, 479 mg, 72%):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H, C-26H i C-27H), 0.90 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, C-21H), 1.09-2.50 (m, 17H), 3.80-4.08 (m, 4H,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ), 5.18 (br s, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 16.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.6 (C-21), 22.5, 22.7 (C-26 i C-27), 23.5, 26.8, 27.4, 28.0 (C-25), 30.6, 34.8 (C-20), 35.7, 36.4, 39.5, 43.5 (C-7a), 55.6 (C-1), 64.2, 64.6 ( $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ), 106.8 (C-5), 116.8 (C-4), 157.5 (C-3a). MS HR (EI): obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 306.25588; znaleziono: 306.25620.

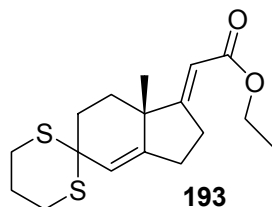
**5.2.10. Dobudowa łańcucha steroidowego na drodze przez tioketal propylenowy jako grupa zabezpieczająca.**



**(7a,S)-7a-Metylo-2,3,7,7a-tetrahydrospiro[1,3-ditian-2,5-inden]-1-(6H)-on (192).**

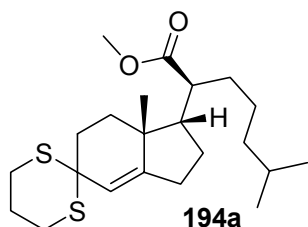
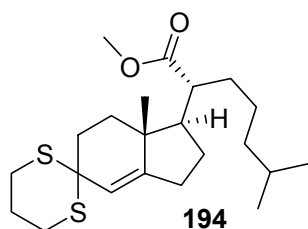
Do ochłodzonego ( $0^{\circ}\text{C}$ ) roztworu ketonu Hajosa **2** (3.00 g, 18.27 mmol) w absolutnym MeOH (17 ml) dodałem kroplami 1,3-propanoditiol (2.40 ml, 23.55 mmol), następnie  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.30 ml, 19.00 mmoli). Pozostawiłem przy mieszaniu przez 12 h w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$ . Osad odsączyłem i osuszyłem otrzymując ditian **192** (bezbarwne kryształy, 4.64 g, 100%): t. top.  $139 - 140^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 - 3.12 (m, 14H), 5.79 (br s, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6, 26.2, 26.4, 26.6, 27.3, 33.0, 36.4, 48.2 (C-

7a), 48.5 (C-5), 122.6 (C-4), 145.4 (C-3a), 218.4 (C-1). Temperatura topnienia i dane spektralne zgodne z opisanymi:<sup>174</sup>



**Etylo (2E)-[(7aR)-7a-metylo-2,3,7,7a-tetrahydrospiro[1,3-ditian-2,5-inden]-1(6H)-ylideno]octan (193).** Do

ogrzewanej suspensji (80°C) ditianu **192** (4.14 g, 16.28 mmol) i trietylofosfonoctanu (9.90 ml, 11.00g, 49.60 mmol) dodałem kroplami roztwór EtONa uzyskany przez rozpuszczenie metalicznego sodu (1.15g, 49.60 mmol) w absolutnym EtOH (19.24 ml). Mieszaninę ogrzewałem w temperaturze wrzenia przez 16 h. Dodałem wodę (100 ml), produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×60 ml), połączone wyciągi organiczne przemyłem solanką (2×40 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100g, 10% AcOEt/heksan), uzyskując ester **193** (bezbarwny olej, 5.00g, 95%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm): 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.70-3.20 (m, 14H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.59 (br s, 1H, C-4H), 5.65 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, C=C<sub>H</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ (ppm): 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.8 (angular. CH<sub>3</sub>), 26.3, 26.6, 27.5, 28.9, 29.9, 30.8, 33.6, 46.5 (C-7a), 48.5 (C-5), 59.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 111.0 (C=C<sub>H</sub>C), 120.2 (C-4), 148.7 (C-3a), 167.0 (C-1), 173.8 (C=O); MS HR (ED): obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 324.12177; znaleziono: 324.12122.



**Metylo (2R)-2-[(1R,7aR)-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydrospiro[1,3-ditian-2,5-inden]-1-ylo]-6-metyloheptenoat (197) i metylo(2S)-2-[(1S,7aR)-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydrospiro[1,3-ditian-2,5-inden]-1-ylo]-6-metyloheptenoat (197a).** Do roztworu estru **193** (5.00g, 15.40

mola) w absolutnym metanolu (70 ml) dodałem w 4 porcjach metaliczny magnez (2.43 g, 99.96 mmol). Po rozpuszczeniu się całości metalu (reakcja egzotermiczna) ochłodziłem mieszaninę do temperatury pokojowej i dodałem w jednej porcji lodowaty kwas octowy (15 ml). Po rozтворzeniu się osadu dodałem solankę (200 ml). Produkt ekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×60 ml), ekstrakty organiczne przemyłem solanką (2×30 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (80 g, 10% AcOEt/heksan). Otrzymałem

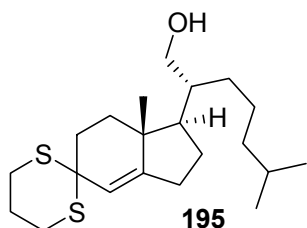
mieszaninę dwóch diastereoizomerów niedających się rozdzielić chromatograficznie (bezbarny olej, 4.72 g, 98%): MS HR (EI) obliczono dla  $C_{16}H_{24}O_2S_2$  ( $M^+$ ): 312.12246; znaleziono: 312.12177.

Tak uzyskaną mieszaninę izomerów używałem w następnych etapach syntezy.

Do roztworu LDA, przygotowanego przez dodanie w  $0^\circ\text{C}$  BuLi (9.50 ml, 2.37 M w heksanie, 22.30 mmol) do roztworu dizopropylaminy (3.60 ml, 25.80 mmol) w bezwodnym THF (50 ml), ochłodzonego do  $-78^\circ\text{C}$  wkropliłem roztwór mieszaniny estrów (3.30 g, 10.56 mmol) w bezwodnym THF (27 ml). Po 0.5 h dodałem jodek 4-metylopentylowy (5.00 g, 21.00 mmol) i HMPA (17.0 ml). Po 2 h dodałem wodę (200 ml), produkt wyekstrahowałem  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 60$  ml), frakcje organiczne przemyłem solanką ( $2 \times 20$  ml), suszyłem  $\text{MgSO}_4$ . Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100 g, 3% AcOEt/heksan) otrzymałem kolejno ester **194a** (bezbarny kryształ, 0.67 g, 18%) i ester **194** (bezbarny kryształ, 2.31 g, 60%).

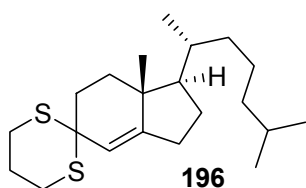
**194a**: t. top.  $87-88^\circ\text{C}$  (MeOH);  $[\alpha]_D^{23} = +124.2$  ( $c = 0.41$ );  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.84 i 0.85 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.96 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.09-1.27 (m, 3H), 1.30-1.61 (m, 6H), 1.69-2.52 (m, 9H), 2.64-3.10 (m, 4H), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.43 (br s 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 17.6 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 22.4, 22.8 (C-26, C-27), 25.0, 25.2, 26.1, 26.5, 27.2, 27.6, 27.9 (C-25), 32.0, 32.5, 33.7, 38.8, 43.5 (C-1), 47.2 (C-20), 48.8 (C-5), 51.2 (C-7a), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 119.2 (C-4), 152.4 (C-3a), 176.0 (C=O); Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}_2$  (396.65): C, 66.62; H, 9.15; S, 16.17 znaleziono: C, 66.55; H, 8.93; S, 16.38.

**194**: t. top.  $67-69^\circ\text{C}$  (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_D^{23} = +50.1$  ( $c = 1.15$ );  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.818 i 0.823 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, C-26H, C-27H), 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11-1.20 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 6H), 1.62-2.59 (m, 10H), 2.61-3.20 (m, 4H), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.44 (br s 1H, C-4);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz),  $\delta$  (ppm): 22.5, 22.8, 25.0, 25.1, 26.3, 26.4, 27.6, 27.9, 28.0, 28.2, 29.1, 30.5, 33.7, 38.9, 43.4, 46.9, 48.6, 50.1, 51.3, 118.3 (C-4), 152.6 (C-3a), 176.6 (C=O); Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}_2$  (396.65): C, 66.62; H, 9.15; S, 16.17 znaleziono: C, 66.68; H, 9.26; S, 16.15.



**(2R)-2-[1R,7aR]-7a-Metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydrospiro[1,3-ditian-2,5-inden]-1-yl]-5-metyloheksan-1-ol (195)**. Do ochłodzonej ( $0^\circ\text{C}$ ) suspensji  $\text{LiAlH}_4$  (0.76 g, 18.90 mmol) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 ml)

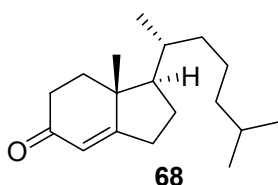
wkropiliem roztwór estru **194** (2.00g, 5.04 mmol) w bezwodnym Et<sub>2</sub>O (40 ml) Po 2 h reakcję zakończyłem przez dodanie nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Mieszaninę przesączyłem, osad przemyłem Et<sub>2</sub>O (15 ml), połączone roztwory eterowe suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem otrzymując alkohol **195** (bezbarwne kryształy, 1.86 g, 100%): t. top. 94-95°C (pentan-aceton);  $[\alpha]_D^{24} = +85.3$  (c = 1.08); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.81 i 0.83 (2d, *J* = 6.6, Hz, 6H, C-27H, C-26H), 0.94 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.09-1.58 (m, 11H), 1.59-1.74 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 3H), 2.40-2.55 (m, 2 H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 23.0, 11.1, 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 5.43 (br s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 17.7 (angular. CH<sub>3</sub>), 22.6, 22.7 (C-26, C-27), 24.0, 24.9, 26.0, 26.5, 27.5, 27.6, 28.0 (C-25), 29.1, 33.6, 34.1, 39.5, 41.5 (C-20), 43.7 (C-7a), 48.8 (C-5), 50.5, 63.0 (CH<sub>2</sub>OH), 119.0 C-4), 153.4 (C-3a); Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>OS<sub>2</sub> (368.22): C, 68.58; H, 9.84, S; 17.39 znaleziono: C, 68.58; H, 9.76; S, 17.49. MS HR: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>OS<sub>2</sub>: 368.22076; znaleziono: 368.22021.



**(1R,7aR)-7a-Metylo-1-[(R)-1,5-dimetyloheksylo]-  
1,2,3,6,7,7a-heksahydro[spiro-1,3-ditian]-2,5-inden**

**(196)**. Do roztworu alkoholu **195** (1.86 g, 5.05 mmol) w DCM (37 ml), ochłodzonego do temperatury -20°C, wkropiliem trietyloaminę Et<sub>3</sub>N (0.98 ml, 6.92 mmol), następnie chlorek mesyłu MsCl (0.54 ml, 6.92 mmol). Po 20 minutach do mieszaniny dodałem wodę (100 ml) produkt ekstrahowałem DCM (3×50 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w THF (37 ml), do uzyskanego roztworu wkropiliem roztwór superwodorku® w THF (11.2 ml, 1M, 11.2 mmol). Po 2 h reakcję zakończyłem przez dodanie wody (5 ml) i odparowałem THF Do pozostałości dodałem wodę (100 ml), produkt wyekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×50 ml), wyciągi organiczne przemyłem solanką (2×20 ml) i osuszyłem MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 g, 2% AcOEt/heksan) otrzymałem ditian **196** (bezbarwne kryształy, 1.37 g, 77%): t. top. 43-44°C (EtOH/H<sub>2</sub>O);  $[\alpha]_D^{25} = +87.3$  (c = 1.00); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), δ (ppm): 0.86 i 0.87 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.93 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.6, Hz, 3H, C-21H) 1.00-1.59 (m, 10H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 5.43 (s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), δ (ppm): 17.5 (CH<sub>3</sub>), 18.6

(CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (C-7a), 48.8 (C-5), 56.0 (CH), 118.7 (C-4), 154.1 (C-3a); Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>S<sub>2</sub> (352.64): C, 71.53; H, 10.29; S, 18.18 znaleziono: C, 71.45; H, 10.11; S, 18.37.



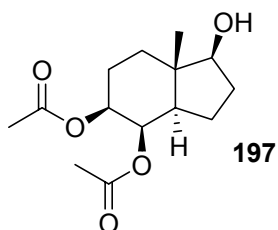
**(1R,7aR)-1-[(1R)-1,5-Dimetyloheksylo]-7a-metylo-**

**1,2,3,6,7,7a-heksahydro-5H-inden-5-on (68).**

Metoda A: Roztwór ketalu **191** (479 mg, 1.56 mmol) w acetonie (6 ml) z dodatkiem katalitycznej ilości p-TsOH (2 mg) mieszałem przez 0.5 h następnie mieszaninę wylałem do nasyconego wodnego roztworu NaHCO<sub>3</sub>. Produkt ekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×20 ml). Ekstrakt przemyłem solanką (2×10 ml) i suszyłem. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, 10% EtOAc/ heksan) otrzymałem enon **68** (bezbarwny olej, 381 mg, 93%): <sup>1</sup>H NMR (200 MHz), δ (ppm): 0.87 (d, *J* = 6.8, Hz, 6H, C-26H, C-27H), 0.96 (d, *J* = 6.5, Hz, 3H, C-21H) 1.08 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.10-1.80 (m, 17H), 5.70 (br s, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz), δ (ppm): 16.2, 18.8, 22.6, 22.9, 23.8, 26.9, 28.1, 29.0, 33.6, 34.4, 35.8, 37.1, 39.5, 45.1, 55.8, 121.3 (C-4), 180.0 (C-3a), 199.2 (C-5). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>23-24</sup>

Metoda B: Do roztworu ditianu **196** (600 mg, 1.70 mmol) w MeOH (30 ml) dodałem H<sub>2</sub>O (2 ml) a następnie w jednej porcji świeżo przygotowany bis(trifluoroacetoksy)jodobenzen (1.17 g, 2.72 mmol) po 5 min. mieszaninę wylałem do nasyconego wodnego roztworu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i produkt ekstrahowałem Et<sub>2</sub>O (3×30 ml) wyciągi organiczne przemyłem solanką i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20 g, 10% AcOEt/heksan) otrzymałem enon **68** (bezbarwny olej, 297 mg, 67%):

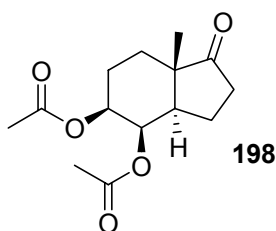
**5.2.11. Synteza związków do badań CD.**



**4,5-O,O-Diacetylo-(1S,3aR,4R,5S,7aS)-7a-metylooktahydro-1H-indeno-1,4,5-triol (197).** Do roztworu

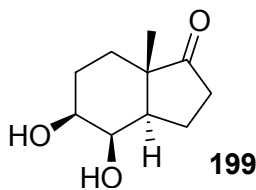
dioctanu **135** (1.02 g, 3.13 mmol) w MeCN (20 ml) dodałem NaI (0.56 g, 3.75 mmol) i CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.40 g, 3.75 mmol).

Suspensję ogrzewałem do wrzenia przez 3 h, następnie ochłodziłem do temp. pok. i dodałem AcOEt (50 ml) i 10% wodny roztwór Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 ml). Mieszałem intensywnie przez 0.5 h do zaniku barwy jodu. Oddzieliłem warstwę organiczną i suszyłem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość przesączyłem przez niewielką ilość żelu krzemionkowego (AcOEt/heksan, 1:1) otrzymując alkohol **197** (białe ciało stałe, 0.82 g, 97%): t. top. 65 - 67°C (aceton-pentan-eter);  $[\alpha]_D^{17} = -30.2$  (c = 1.13);  $\nu_{\max}$ . (KBr) 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.01 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.18-1.28 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 4H), 1.56-1.62 (br s, 1H, OH), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.99 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), nakładające się na 2.05-2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 3.59-3.65 (m, 1H, C-1H), 4.77 - 4.84 (m, 1H, C-5H), 5.36 (br d, *J* = 3.5 Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 12.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 20.99 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.0 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (C-7a), 45.6 (C-3a), 70.4 (C-4), 72.8 (C-5), 80.6 (C-1), 170.4 (C=O), 170.7 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (270.32): C, 62.20; H, 8.20; znaleziono: C, 62.18; H, 8.19.



**4,5-O,O-Diacetylo-(3aR,4R,5S,7aS)-4,5-dihydroksy-7a-metylooktahydro-1H-inden-1-on (198).** Do roztworu alkoholu **197** (0.38 g, 1.41 mmol) w DCM (15 ml) dodałem PCC (0.65 g, 3.00 mmol). Po 1 h mieszaninę rozcieńczyłem eterem (15 ml) i przesączyłem przez warstwę celitu.

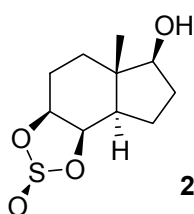
Rozpuszczalniki odparowałem, pozostałość przesączyłem przez niewielką ilość żelu krzemionkowego (30% AcOEt/heksan). Otrzymałem keton **198** (bezbarwny olej, 0.34 g, 90%):  $[\alpha]_D^{21} = +20.8$  (c = 1.04);  $\nu_{\max}$ . (film) 1742 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 3H, angular. CH<sub>3</sub>), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 5H), 1.99 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.10-2.20 (m, 2H), nakładające się na 2.12 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.43-2.52 (m, 1H), 4.80 - 4.89 (m, 1H, C-5H), 5.50 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H, C-4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 16.1 (angular. CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 20.93 (C(O)CH<sub>3</sub>), 20.98 (C(O)CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (C-3a), 46.8 (C-7a), 70.7 (C-4), 72.2 (C-5), 170.2 (C=O), 170.3 (C=O), 218.0 (C-1). MS HR (ESI) obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na (MNa<sup>+</sup>): 291.12030; znaleziono: 291.12167.



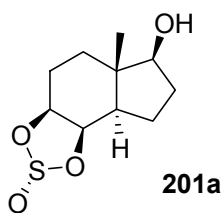
**(3aR,4R,5S,7aS)-4,5-Dihydroksy-7a-metyloperhydro-1-**

**indenon (199).** Do roztworu ketonu **198** (0.26 g, 0.98 mmol) w MeOH (10 ml) dodałem 10% wodny roztwór NaOH (0.5 ml). Po 1 h mieszaninę przesączyłem przez warstwę żelu krzemionkowego (AcOEt). Otrzymałem diol **199** (bezbarwny

olej, 0.18 g, 99%):  $[\alpha]_D^{22} = +64.0$  ( $c = 1.00$ );  $\nu_{\max}$  (film)  $\text{cm}^{-1}$  3431 (OH), 1733 (C=O);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.15 (d, 3H,  $J=3.4$  Hz), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), nakładające się na 2.10-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 1H), 4.80-4.89 (m, 1H), 5.50 (br d,  $J=3.4$  Hz, 1H),  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 16.1, 20.2, 20.93, 20.98, 22.8, 29.4, 35.6, 45.9, 46.8, 70.7, 72.2, 170.2, 218.0. MS HR (EI) obliczono dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 184.10994; znaleziono: 184.11021.



**(3aS,5aS,6S,8aR,8bR,2'R)-6-Hydroksy-5a-metylooktahydro-3aH-2λ-4-indeno[4,5-d][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (201) i (3aS,5aS,6S,8aR,8bR,2'S)-6-hydroksy-5a-metylooktahydro-3aH-2λ-4-indeno[4,5-d][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (201a).**



Do roztworu diolu **199** (115 mg, 0.62 mmol) w DCM (3 ml) dodałem pirydynę (223  $\mu\text{l}$ , 219 mg, 2.76 mmol). Mieszaninę ochłodziłem do temperatury  $0^\circ\text{C}$  i dodałem kroplami chlorek tionylu  $\text{SOCl}_2$  (90  $\mu\text{l}$ , 145 mg, 1.22 mmol). Po 15 min dodałem DCM (20 ml) i przemyłem wodą (15 ml), 10% wodnym

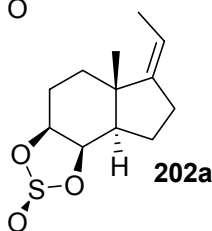
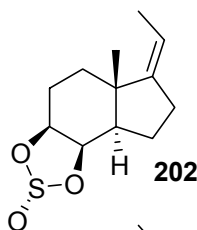
roztworem kwasu winowego (10 ml) i nasyconym wodnym roztworem  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). Frakcję organiczną suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w absolutnym EtOH (5 ml) i ochłodziłem do  $0^\circ\text{C}$ . Dodałem porcjami  $\text{NaBH}_4$  (25 mg, 0.66 mmol) i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Po 0.5 h dodałem do mieszaniny AcOEt (30 ml). Fazę organiczną przemyłem wodą (20 ml), solanką (10 ml) i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20g, 1% MeOH/DCM) uzyskując mieszaninę izomerów **201** i **201a** (95 mg, 66%).

Próbkę mieszaniny (60 mg) rozdzielałem za pomocą HPLC preparatywnego uzyskując kolejno siarczyn **201** (bezbarwne kryształy, 17 mg, 28%) i siarczyn **201a** (bezbarwny olej, 41 mg, 68%).

**201:** t.top.  $139-141^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{24} = +2.4$  ( $c = 0.38$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 1.06-1.17 (m, 1H), 1.14 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.48-1.73 (m, 5H), 1.86-2.00 (m 3H), 2.13-

2.28 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 1H), 3.63 (ap.t, 1H,  $J = 8.6$  Hz C-1H), 4.52- 4.62 (m, 2H, C-5H i C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 11.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 (C-7a), 44.8 (C-3a), 78.0 (C-4), 80.6 (C-1), 81.4 (C-5). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NaS}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 255.06615; znaleziono: 255.06549.

**201a**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -46.4$  ( $c = 1.75$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\delta$  (ppm): 0.96 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (dt,  $J = 17.4, 3.8$  Hz, 1H), 1.50-1.96 (m, 6H), 2.06-2.25 (m, 3H), 3.65 (ap.t, 1H,  $J = 8.6$  Hz C-1H), 4.77 - 4.85 (m, 1H, C-5H), 5.08 (dd,  $J = 5.0, 2.8$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm): 11.6 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (C-7a), 43.6 (C-3a), 80.7 (C-1), 80.9, 83.4 (C-4 i C-5). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NaS}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 255.06615; znaleziono: 255.06572.



(**3a*S*,5a*R*,6*R*,8a*R*,8b*R*,8b*R*,2'*R***)-6[(1*R*)-1,5-Dimetyloheksylo]-5a-metylooktahydro-3a*H*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (**202**) i (**3a*S*,5a*R*,6*R*,8a*R*,8b*R*,8b*R*,2'*S***)-6[(1*R*)-1,5-dimetyloheksylo]-5a-metylooktahydro-3a*H*-2*λ*-4-indeno[4,5-*d*][1,3,2]dioksatiolano 2-tlenek (**202a**). Do roztworu diolu **126** (417 mg, 2.12 mmol) w DCM (7.5 ml) i pirydynie (760  $\mu\text{l}$ , 740 mg, 9.39 mmol), ochłodzonego do temperatury  $0^\circ\text{C}$  dodałem kroplami chlorek

tionylu (300  $\mu\text{l}$ , 490 mg, 4.09 mmol). Mieszanie kontynuowałem jeszcze przez 15 minut. Pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Reakcję zakończyłem przez ostrożne dodanie wody. Następnie dodałem DCM (25 ml). Roztwór przemyłem 5% wodnym roztworem  $\text{HCl}$ , wodnym nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$  i suszyłem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik odparowałem, pozostałość rozpuściłem w niewielkiej ilości DCM i przesączyłem przez małą ilość żelu krzemionkowego. Otrzymałem mieszaninę siarczynów. Rechromatografując tą mieszaninę na żelu krzemionkowym (30 g, 3%  $\text{EtOAc}$ /heksan) otrzymałem kolejno siarczyn **202** (woskowate ciało stałe, 89 mg, 17%) i siarczyn **202a** (bezbarwne kryształy, 376 mg, 73%).

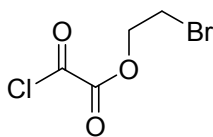
**202**: t. top.  $50 - 55^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60.7$  ( $c = 1.01$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.25 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.64 (dt,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.68 - 1.95 (m, 3H), 2.20 - 2.57 (m, 5H), 4.53 - 4.60 (m, 1H, C-5H), 4.64 (dd,  $J = 5.3, 2.6$  Hz,



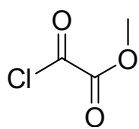
1H, C-4H), 5.14 (qt,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 1H, C=CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 13.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 (C-7a), 55.8 (C-3a), 80.6, 83.7 (C-4 i C-5), 114.2 (C=CH), 147.3 (C-1). MS HR (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 242.09767; znaleziono: 242.09873.

**202a:** t. top. 104 - 105°C (pentan);  $[\alpha]_D^{25} = -46.3$  ( $c = 1.10$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.07 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), 1.51 - 1.60 (m, 1H), 1.63 (dt,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.66 - 1.77 (m, 4H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 2.47 - 2.55 (m, 1H), 4.79 - 4.86 (m, 1H), 5.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\delta$  (ppm) 13.0 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 (C-7a), 47.9 (C-3a), 78.1, 81.1 (C-4 i C-5), 114.4 (C=CH), 147.2 (C-1). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$  (242.34): C, 59.48; H, 7.49; S, 13.23; znaleziono: C, 59.37; H, 7.37; S, 13.42.

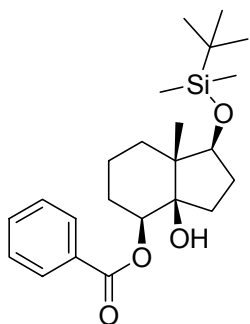
### 5.2.12. Pozostałe eksperymenty



**Chlorek 2-bromoetyloksalilu.** Do ochłodzonego (0°C) roztworu chlorku oksalilu (10 ml, 15 g, 118 mmol) w DCM (20 ml) dodałem kroplami 2-bromoetanol (8.4 ml, 14.7 g, 118 mmol) w ciągu 1h. Następnie pozwoliłem ogrzać się do temperatury pokojowej i pozostawiłem mieszając przez 12 h. Odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość destylowałem zbierając frakcję wrzącą 155-160°C/ 20 Torr. Otrzymałem chlorek 2-bromoetyloksalilu (bezbarwna ciecz, 14 g, 54%):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 3.60 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.66 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 26.7 ( $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 67.4 ( $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 155.0 (C=O), 160.4 (C=O).

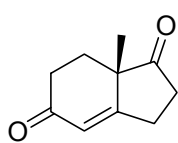


**Chlorek metyloksalilu.** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>197</sup> z chlorku oksalilu i metanolu (bezbarwna ciecz, 65%):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 156.2 (C=O), 160.8 (C=O).

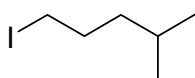


**Benzoestan (1S,3aR,4S,7aR)-1-(*tert*-butylodimetylosiloksy)-3a-hydroksy-7a-metyloperhydro-4-indenylu.** Do ochłodzonego do  $-20^{\circ}\text{C}$  roztworu diolu **168a** (312 mg, 1.04 mmol) i kwasu benzoesowego (140 mg, 1.15 mmol) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 ml) dodałem kroplami roztwór DCC (232 mg, 1.12 mmol) i DMAP (10 mg, 0.08 mmol) w bezwodnym  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.5 ml). Usunąłem łaźnię chłodzącą i pozostawiłem przy mieszaniu przez 8 h.

Mieszaninę przesączyłem przez warstwę celitu, przesącz zateżyłem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (6 g, 15% AcOEt/heksan) otrzymując ester benzoesowy (bezbarwne kryształy, 360 mg, 86%): t. top.  $65 - 77^{\circ}\text{C}$  (pentan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = + 55.6$  ( $c = 1.125$ );  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3522 (OH), 2956, 1694 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.06 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.21 (s, 3H, angular.  $\text{CH}_3$ ), nakładający się 1.18-1.27 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.71-2.07 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 1H), 3.18-3.28 (br s, 1H, OH), 3.90 (dd,  $J = 6.4, 2.7$  Hz, 1H, C-1H), 5.29 (dd,  $J = 5.4, 2.8$  Hz, 1H, C-4H), 2.45 (sym m, 2H, aromat. H), 7.55 (sym m, 1H, aromat. H), 8.08 (sym m, 2H, aromat. H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz)  $\delta$  (ppm): -5.1, -4.7 ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 16.1 (angular.  $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 (C-7a), 73.6 (C-4), 81.0 (C-1 i C-3a pokrywające się), 128.3, 129.7, 130.8, 132.7 (5 aromat. C) 166.1 (C=O). Analiza elementarna: obliczono dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$  (404.62): C, 68.27, H, 8.97; znaleziono: C, 68.24; H, 8.86.

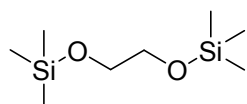


**(7aS)-7a-Metylo-2,3,7,7a-heksahydro-inden-1,5-dion (2).** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>199</sup> z 2-metylocyklopenta-1,3-dionu i eteru metyloowo winylowego: t. top.  $64-66^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = + 395.0$  ( $c = 1.00$ )  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.72 - 1.91 (m, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 1H), 2.30-2.58 (m, 2H), 2.58 - 3.10 (m, 4H), 5.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, C-4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz)  $\delta$  (ppm): 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8, 29.1, 32.8, 35.8, (C-2, C-3, C-6, C-7), 48.6 (C-7a), 123.8 (C-4), 169.7 (C-3a), 198.1 (C-5), 216.4 (C-1). Temperatura topnienia i dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>199</sup>

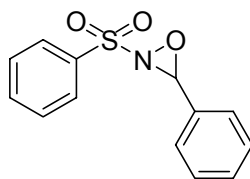


**Jodek 4-metylopentylu.** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>197</sup> wychodząc z malonianu dietylu i bromku 2-

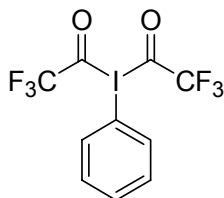
metylopropylu (bezbarwna ciecz):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.20 – 1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47 – 1.68 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 – 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>I);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm) 7.4 (CH<sub>2</sub>I), 22.5 (2CH<sub>3</sub>), 27.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>200</sup>



**Glikol bis-*O*-(trimetylosilylo)etylenowy.** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>171</sup> wychodząc z glikolu etylenowego i chlorku trimetylosililowego (bezbarwna ciecz):  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz),  $\delta$  (ppm) 0.30 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz),  $\delta$  (ppm) -0.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>). Dane spektralne zgodne z opisanymi.<sup>201</sup>



***rac-trans*-3-Fenyl-2-(fenylosulfonylo)oksazyrydyna.** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>112</sup> wychodząc : *trans*-3-Fenyl-2-(fenylosulfonylo)-iminy i *m*-CPBA (bezbarwne kryształy): t. top. 95-97°C Temperatura topnienia zgodna z opisaną.<sup>112</sup>



**[*1,1*-Bis(trifluoroacetoksy)]jodo]benzen.** Otrzymałem według przepisu literaturowego<sup>202</sup> na drodze transestryfikacji z [*1,1*-bis(acetoksy)]jodo]benzenu i kwasu trifluorooctowego (bezbarwne kryształy): t. top. 121-125°C. Temperatura topnienia zgodna z opisaną.<sup>202</sup>

## 6. Literatura cytowana

- (1) Hajos, Z.; Parrish, G. P., US appl. 21 Jan. 1970, *Chem. Abstr.* **1971**, 75, 129414r **1971**.
- (2) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.
- (3) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.
- (4) Bennasar, M. L.; Roca, T.; Monerris, M.; Garcia-Diaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7028-7034.
- (5) Reddy, T. J.; Bordeau, G.; Trimble, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5585-5588.
- (6) Kotoku, N.; Tamada, N.; Hayashi, A.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 3532-3535.
- (7) Tietze, L. F.; Wiegand, J. M.; Vock, C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 346-352.
- (8) Sevillano, L. G.; Caballero, E.; Tome, F.; Medarde, M.; San Feliciano, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10103-10112.
- (9) Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 675-681.
- (10) Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbe, P. *Chem. Commun.* **1978**, 601-602.
- (11) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3239-3243.
- (12) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- (13) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2945-2948.
- (14) Castedo, L.; Mourino, A.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1523-1526.
- (15) Daniewski, A. R.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 626-628.
- (16) Lythgoe, B. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 449-475.
- (17) Corey, E. J.; Engler, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 149-152.
- (18) Baudin, J. B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 26, 3255-3258.
- (19) Hutchins, R. O.; Taffer, I. M.; Burgoyne, W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5214-5215.
- (20) Leyes, A. E.; Poulter, C. D. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1067-1070.
- (21) Barton, D. H. R., McCombie S.W.J *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 16, 1574-1585.
- (22) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- (23) Ziegler, F. E.; Mencil, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1859-1862.
- (24) Grzywacz, P.; Marczak, S.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5293-5298.
- (25) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-2645.
- (26) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformation* **1999**.
- (27) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- (28) Nace, H., R. *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.
- (29) Chugaev, L. A. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332.
- (30) Barton, D. H. R.; Ferreira, J. A.; Jaszberenyi, J. C. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: 270 Madison Ave/New York/NY 10016, 1997; pp 151-172.

- (31) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1992.
- (32) Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCh, 2001.
- (33) Tanaka, T.; Mikamiyama, H.; Maeda, K.; Iwata, C.; In, Y.; Ishida, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9782-9793.
- (34) Barton, D. H. R. *Half a Century of Free Radical Chemistry*; Cambridge University Press: Cambridge, 1993.
- (35) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis.*; Butterworths: London, 1987.
- (36) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- (37) Barton, D. H. R.; Stick, R. V. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1773-1776.
- (38) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4681-4684.
- (39) Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7435-7446.
- (40) Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 932-933.
- (41) Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059-4065.
- (42) Reiner, M.; Stolz, F.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 57-60.
- (43) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718-1723.
- (44) Herdeis, C.; Kupper, P.; Ple, S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 524-529.
- (45) Karla, R.; Ebert, B.; Thorkildsen, C.; Herdeis, C.; Johansen, T. N.; Nielsen, B.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2053-2059.
- (46) Bartlett, P. D.; Benzing, E. P.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1762-1768.
- (47) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.
- (48) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3991-3994.
- (49) Williams, D. R.; Moore, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 339-342.
- (50) De Angelis, F.; Marzi, M.; Minetti, P.; Misiti, D.; Muck, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4159 - 4161.
- (51) Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Hay Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 2019-2022.
- (52) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34*, 2733-2736.
- (53) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838-6842.
- (54) Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3187-3190.
- (55) Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.
- (56) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2435-2438.
- (57) Dolan, S. C.; MacMillan, J. *J. C. S. Chem. Commun.* **1985**, 1588-1589.
- (58) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. C. S. Chem. Commun.* **1983**, 774.
- (59) Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron* **1985**, *26*, 757.

- (60) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603-1611.
- (61) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. C. S. Chem. Commun.* **1983**, 939-941.
- (62) Dang, H. S.; Franchi, P.; Roberts, B. P. *Chem. Commun.* **2000**, 499-500.
- (63) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1991.
- (64) Jarowicki, K.; Kocienski, P. *Contemporary Organic Synthesis* **1995**, 2, 315-336.
- (65) Roberts, B. E. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25.
- (66) Cole, S. J.; Kirwan, J. N.; Roberts, B. E.; Willis, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Tr. 1* **1991**.
- (67) Zhang, L. M.; Koreeda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13190-13191.
- (68) Kim, J. G.; Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3031-3033.
- (69) Jang, D. O.; Kim, J. G.; Cho, D. H.; Chung, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1073-1075.
- (70) Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M. *Synthesis* **1974**, 633.
- (71) Billingham, N. C.; Jackson, R. A.; Malek, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 344-345.
- (72) Jackson, R. A.; Malek, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1207-1211.
- (73) Pfenninger, J.; Heuberger, C.; Grafe, W. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2328-2337.
- (74) Paquette, L. A.; Sun, L. Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8438-8450.
- (75) Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3641-3642.
- (76) Corey, E. J.; Su, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7534-7536.
- (77) Corey, E. J.; Rao, R. S.; Ghosh, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6955-6958.
- (78) Corey, E. J.; Ghosh, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3205-4206.
- (79) Yadan, C., J., Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2421-2421.
- (80) Zhang, C. M.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7189-7191.
- (81) Obitsu, K.; Maki, S.; Hirano, H.; Niwa, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 347-354.
- (82) Lecomte, V.; Stephan, E.; Rager, M. N.; Jaouen, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3216-3219.
- (83) Kehler, J.; Ebert, B.; Dahl, O.; Krosgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3241-3243.
- (84) Hansen, I.; I., H. *Synthesis* **1999**, 1925-1930.
- (85) Hanaya, T.; Sugiyama, K.; Kawamoto, H.; Yamamoto, H. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1641-1650.
- (86) Luzzio, F. A.; Fitch, R. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5485-5493.
- (87) Hodgson, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3150-3158.
- (88) Sano, H.; Ogata, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1986**, 77-80.
- (89) Sano, H.; Takeda, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1988**, 119-122.
- (90) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3239-3243.
- (91) Wovkulich, P. M.; Barcelos, F.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Baggiolini, E. G.; Hennessy, B. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2283-2296.

- (92) Daniewski, A. R.; Uskoković, M. R. *Tetraheron Lett.* **1990**, *31*, 5599-5602.
- (93) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5483-5493.
- (94) Myers, A. G.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4841-4844.
- (95) Pan, L.-R.; Tokoroyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1473-1474.
- (96) Rogic, M. M.; Masilamani, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5219-5220.
- (97) Mock, W. L.; Nugent, R. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3433-3434.
- (98) Ueno, Y.; Kojima, A.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1984**, 2125-2128.
- (99) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- (100) Toy, T. Y. S. B. a. P. H. *chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-1355.
- (101) Xie, N.; Binstead, R. A.; Block, E.; Chandler, W. D.; Lee, D. G.; Meyer, T. J.; Thiruvazhi, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1008-1015.
- (102) Fei, X.-S., Tian, W.-S. and Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1139 - 1142,.
- (103) Shaw, J. I.; Stevenson, R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3549-3551.
- (104) Ringold, H. J.; Batres, E.; Mancera, O.; Rosenkranz, G. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1432-1435.
- (105) Holland, L., Riemland, E., Daum, U., *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1919-1923.
- (106) Filby, W. G.; Gunther, K.; Penzhorn, R. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4070-4071.
- (107) Ueno, Y.; Tanaka, C.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2675-2678.
- (108) Katritzky, A. R.; Aurrecochea, J. M.; Vazquez de Miguel, L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Tr. 1* **1987**, 769-774.
- (109) Jacob, P.; Richter, W.; Ugi, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 519-522.
- (110) Davis, F. A.; Chattopadhyay, S. K.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087 - 2089.
- (111) Davis, F. A.; Billmers, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7016-7018.
- (112) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703.
- (113) Martin, C.; Sandrinelli, F.; Perrio, C.; Perrio, S.; Lasne, M. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 210-214.
- (114) Dauben, W. D.; Dietsche, T. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1212-1216.
- (115) Tietze, L. F.; Subba Rao, P. S. V. *Synlett* **1993**, 291-292.
- (116) Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J.; Frazee, W. J.; Salzman, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5512-5525.
- (117) Trost, B.; Salzman, T. *Chem. Commun.* **1975**, 571-572.
- (118) Parker, K. A.; Iqbal, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4369-4377.
- (119) Taber, D. F.; Houze, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004-4006.
- (120) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- (121) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- (122) Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1996**, *35*, 2399-2401.
- (123) Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1633-1636.
- (124) Cai, F.; Zhou, W. S. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 1019-1021.
- (125) Galagovsky, L. R.; Gros, E. G.; Ramirez, J. A. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 973-980.

- (126) Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 2608-2612.
- (127) Boutigue, M. H.; Jacquesy, R.; Petit, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3062-3065.
- (128) Giese, B.; Groninger, K. *S. Org. Synth.* **1990**, 69, 66-69.
- (129) Cohen, Z.; Berman, E.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3077-3080.
- (130) Su, Z.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 764-766.
- (131) Jones, F. N.; Andreades, S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3011-3014.
- (132) Vedejs, E.; Wu, E. S. C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3641-3645.
- (133) Barton, D. H. R.; Stick, R. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1773-1776.
- (134) Adiyaman, M.; Jung, Y. J.; Kim, S.; Saha, G.; Powell, W. S.; FitzGerald, G. A.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4019-4022.
- (135) Mukaiyama, T.; Kuwajima, I.; Mizui, K. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 32-34.
- (136) Loughlin, W. A.; Haynes, R. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 807-812.
- (137) Gomez-Reino, C.; Vitale, C.; Maestro, M.; Mourino, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5885-5887.
- (138) Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6250-6251.
- (139) Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677-2678.
- (140) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538 - 7539.
- (141) Byun, H. S.; He, L. L.; Bittman, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7051-7091.
- (142) Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052.
- (143) Kim, B. J.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 655-658.
- (144) Zonta, C.; De Lucchi, O.; Volpicelli, R.; Cotarca, L. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 275, 131-161.
- (145) Fernández, B.; Martínez Pérez, J. A.; Granja, J. R.; Castedo, L.; Mourino, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3173-3178.
- (146) Di Filippo, M.; Izzo, I.; Vece, A.; De Riccardis, F.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1155-1157.
- (147) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett* **1976**, 23, 1973-1976.
- (148) Grosse, W.; Butenandt, A. *Chem. Ber.* **1936**, 69, 2776-2778.
- (149) Larkin, J. P.; Wehrey, C.; Boffelli, P.; Lagraulet, H.; Lemaitre, G.; Nedelec, A.; Prat, D. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 20-27.
- (150) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233-4236.
- (151) Zard, S. Z. *Aust. J. Chem.* **2006**, 59, 663-668.
- (152) Rentzea, C. *Dipl.-Ing. Dr* **1983**, 6900.
- (153) Jones, J. B.; Gordon, K. D. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2712-2718.
- (154) Rapala, R. T.; Farkas, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6685-6685.
- (155) Heller, M.; Bernstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1161-1162.
- (156) Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6949-6950.
- (157) Tormo, J.; Fu, G. C. *Org. Synth.* **2002**, 78, 239.
- (158) Harmata, M.; Kahraman, M.; Adeu, G.; Barnes, C. L. *Heterocycles* **2004**, 62, 583-618.
- (159) Enders, D.; Hundertmark, T.; Lampe, C.; Jegelka, U.; Scharfbillig, I. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2839-2849.
- (160) Hayashi, K.; Iyoda, J.; Shiihara, I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 81-94.
- (161) Bellegarde, B.; Valade, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3082-3083.



- (162) Itoi, K.; Kumano, S. *Chem. Abstr.* **1967**, *67*, 11556v.
- (163) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2796-2797.
- (164) Perez, M. G.; Maier, M. C. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 3311-3314.
- (165) Graham, A. E.; Thomas, A. V.; Yang, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2583-2585.
- (166) Balas, L.; Jousseume, B.; Langwost, B. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 4525-4526.
- (167) Kiegiel, J.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 6057-6060.
- (168) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Mincione, E.; Prencipe, T.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5052-5054.
- (169) Sevillano, L. G.; Melero, C. P.; Boya, M.; Lopez, J. L.; Tome, F.; Caballero, E.; Carron, R.; Montero, M. J.; Medarde, M.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2991-3001.
- (170) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetraheron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.
- (171) Mash, E. A.; Hemperly, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2055-2060.
- (172) Wicha, J.; Bal, K.; Piekut, S. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 215-222.
- (173) Zarecki, A.; Wicha, J. *Synthesis* **1996**, 455-456.
- (174) Matcheva, K.; Beckmann, M.; Schomburg, D.; Winterfeldt, E. *Synthesis* **1989**, 814-817.
- (175) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 287-290.
- (176) Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427-430.
- (177) Hajos, Z.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3244-3249.
- (178) Lohray, B. B.; Bhushan, V. *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol 68* **1997**, *68*, 89-180.
- (179) Herzig, P. T.; Ehrenstein, M. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 724-736.
- (180) Fleischer, E. B.; Axelrod, M.; Green, M.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3395-3396.
- (181) Mikołajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333-468.
- (182) Kim, S.; Lee, S.; Lee, T.; Ko, H.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8661-8664.
- (183) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991 - 5999.
- (184) He, L. L.; Byun, H. S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5696-5699.
- (185) Byun, H. S.; Sadlofsky, J. A.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2560-2563.
- (186) Kang, S. K.; Kim, S. G.; Park, D. C.; Lee, J. S.; Yoo, W. J.; Pak, C. S. *J. Chem. Soc., Perkin Tr. 1* **1993**, 9-10.
- (187) Serra, C.; Farras, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9111-9113.
- (188) Garcia-Granados, A.; Melguizo, E.; Parra, A.; Simeo, Y.; Viseras, B.; Dobado, J. A.; Molina, J.; Arias, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8214-8223.
- (189) Garcia-Granados, A.; Lopez, P. E.; Melguizo, E.; Moliz, J. N.; Parra, A.; Simeo, Y.; Dobado, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4833-4844.
- (190) Garcia-Granados, A.; Parra, A.; Rivas, F.; Segovia, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 643-646.
- (191) Garcia-Granados, A.; Gutierrez, M. C.; Rivas, F. *Org. Biorg. Chem.* **2003**, *1*, 2314-2320.

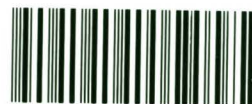
- (192) Usieli, V.; Pilersdorf, A.; Shor, S.; Katzhendler, J.; S., S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2073 - 2079.
- (193) Borsuk, K.; Ferelek, J.; Łysek, R.; Urbańczyk -Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Chirality* **2001**, *13*, 533-540.
- (194) Snatzke, G. *Angew.chem. int. ed* **1979**, 48-56.
- (195) Moscowitz, A. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 48-56.
- (196) Dauben, W. G.; Laug, P.; Berezin, G. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3869 - 3871.
- (197) Vogel, A. I. *Preparatyka organiczna*; 2 ed.; WNT: Warszawa, 1984, pp 1-1152.
- (198) Larkin, J. P.; Wehrey, C.; Boffelli, P.; Lagraulet, H.; Lemaitre, G.; Nedelec, A.; Prat, D. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 20-27.
- (199) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 26-36.
- (200) Bulman Page, P. C.; McKenzie, M. J.; Allin, S. M.; Klair, S. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13149-13164.
- (201) Kendall, J. K.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 1083-1096.
- (202) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276.
- (203) Chochrek, P.; Frelek, J.; Kwit, M.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7300-7308.

B. Org. 340/13



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.340/13**



**90000000185410**