

PRACA DOKTORSKA

Michał Karchier

**Synteza 16,20-cyklo-analogu witaminy D.
Transformacje tiokarbaminianów alkoholi
i 2,3-epoksyalkoholi**

A-21-6
K-c-137
K-c-124
K-c-135
K-c-139

całkowicie
Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.331



10000000070369

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

Promotor: prof. dr hab. Jerzy Wicha

Warszawa 2011

B. Org. 331/
11

*Pracę tę dedykuję w sposób szczególny moim pierwszym nauczycielkom chemii,
Pani mgr Małgorzacie Klepaczce (Szkoła Podstawowa nr 8, Skierniewice)
i Pani mgr Joannie Lenkiewicz (Liceum Ogólnokształcące im. B. Prusa, Skierniewice),
które zaszczerpiły we mnie i pomagały mi rozwijać zainteresowanie tą dziedziną nauk,
bezinteresownie poświęcając swój czas i zaangażowanie
oraz wszystkim innym nauczycielom i opiekunim naukowym którzy wspierali mnie w mojej edukacji.*

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Profesorowi dr hab. Jerzemu Wisze
za wskazanie tematu, życzliwość i wszechstronną pomoc w
przygotowaniu niniejszej pracy.*

Część wyników zawartych w niniejszej pracy została opublikowana w artykule:

„Rearrangement of 2,3-Epoxy Alcohol Dimethylthiocarbamate Derivatives. Synthesis of 2,3-Epithio Alcohol Derivatives under Mild Conditions.” - Kalicki, P.; Karchier, M.; Michalak, K.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5388–5391.

Część wyników zawartych w niniejszej pracy została zaprezentowana w formie posteru:

“A New Rearrangement of 2,3-Epoxy Alcohols Dimethylthiocarbamate Derivatives. Synthesis of 2,3-Epithio Alcohols Derivatives.” - M. Karchier, J. Wicha *3rd EuCheMS Chemistry Congress Chemistry - the Creative Force*, 29.08-02.09.2010, Nürnberg, Germany.

„Reakcje tiokarbaminianów z jodkiem metylu” - M. Karchier, J. Wicha *Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'08*, 16.05.2008, Warszawa.

Wykaz skrótów:

anal. element. – analiza elementarna;
AcOEt - octan etylu;
bezb. - bezbarwny(e);
bezw. - bezwodny;
DBH - 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina;
dec. - rozkład;
DIPEA - diizopropylodetyloamina, zasada Hüniga;
DIPT - winian diizopropylu;
DMAP - 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna;
DMF - *N,N*-dimetyloformamid;
DMTC - chlorek *N,N*-dimetylotiokarbamoilu;
eq - równoważnik molowy;
HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa;
m-CPBA - kwas *meta*-chloroperoksybenzoesowy;
m. cz. - masa cząsteczkowa;
nasyt. - nasycony;
NBS - *N*-bromoimid kwasu bursztynowego, (CH₂CO)₂NBr;
NIS - *N*-jodoimid kwasu bursztynowego, (CH₂CO)₂NI;
PPTS - *para*-toluenosulfonian pirydyniowy, TsOH ·Py;
Py - pirydyna;
RI – współczynnik załamania światła;
t. pok. - temperatura pokojowa, ok. 22°C;
t. top. - temperatura topnienia;
t. wrz. - temperatura wrzenia;
TBHP - wodoronadtlenek *tert*-butylu;
TCDI - 1,1'-tiokarbonylodiimidazol;
THF - tetrahydrofuran;
TMG - *N,N,N',N'*-tetrametyloguanidyna;
Ts - tosyl, *para*-toluenosulfonyl.

Spis treści

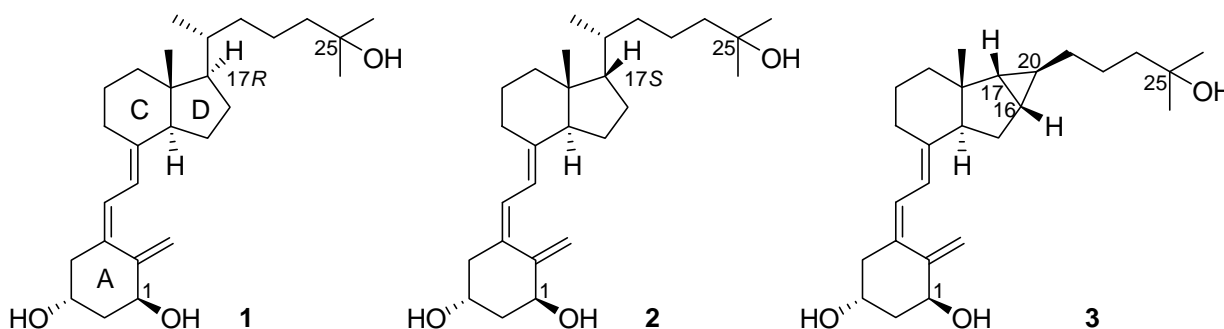
1	Cel i zakres pracy	1
2	Reakcje estrów tiokarbonylowych z odczynnikami halogenującymi i specyficznymi miękkimi elektrofilami. Transformacja alkoholi w halogenki. Przegląd literatury	5
2.1	Wprowadzenie.....	5
2.1.1	Pochodne tiokarbonylowe alkoholi i ich wybrane właściwości.....	7
2.1.2	Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w halogenki. Chronologia rozwoju badań.....	8
2.2	Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w chlorki.....	15
2.2.1	Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z donorami chloru zawierającymi siarkę na niższych stopniach utlenienia.....	15
2.2.2	Reakcja <i>S</i> -metyloditiowęglanów z chlorkiem siarczku.....	18
2.2.3	Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z „niesiarkowymi” donorami chloru.....	19
2.2.4	Reakcja tiokarbanilinianów z difenylchlorometanem.....	20
2.2.5	Reakcja <i>S</i> -propargiloditiowęglanów z chlorowodorkiem pirydyny.....	20
2.2.6	Reakcja <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowych pochodnych enoli 1,2 diketonów z chlorkiem litu.....	21
2.2.7	Transformacje pochodnych tiokarbonylowych w chlorki z aktywacją wolnorodnikową.....	22
2.3	Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w bromki.....	24
2.3.1	Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z bromem.....	24
2.3.2	Reakcja <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianów z odczynnikiem Vilsmeiera.....	24
2.3.3	Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z bromkami benzyłowymi i alifatycznymi.....	26
2.3.4	Reakcja <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowych pochodnych enoli 1,2 diketonów z bromkiem litu.....	28
2.3.5	Transformacje <i>S</i> -metyloditiowęglanów w bromki z aktywacją wolnorodnikową.....	28
2.4	Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w jodki.....	30
2.4.1	Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z jodkiem metylu lub etylu.....	30
2.5	Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych we fluorki.....	31
2.5.1	Reakcja <i>S</i> -metyloditiowęglanów z 4-metylo(difluorujodo)benzenem.....	31
2.5.2	Reakcja <i>S</i> -metyloditiowęglany z fluorowodorem w pirydynie i <i>N</i> -haloimidem.....	32
2.5.3	Reakcja <i>S</i> -propargiloditiowęglanów z fluorowodorkiem trietyloaminy.....	33
2.6	Przekształcanie <i>S</i> -metyloditiowęglanów w grupę trifluorometoksyłową (OCF ₃).....	34
2.6.1	Desulfuryzacja-fluoryzacja <i>S</i> -metyloditiowęglanów z fluorowodorem w pirydynie i <i>N</i> -bromoimidami.....	34
2.6.2	Reakcja <i>S</i> -metyloditiowęglanów z trifluorobromem w trichlorofluorometanie.....	36
3	Badania własne	37
3.1	Synteza analogu witaminy D.....	37
3.1.1	Wstęp.....	37
3.1.2	Analiza retrosyntetyczna i zwięzła prezentacja literatury dotyczącej poszczególnych etapów.....	38
3.1.2.1	Dobudowa łańcucha bocznego.....	39
3.1.2.2	Transformacja cholesterolu w witaminę D ₃	40
3.1.3	Synteza parcjalna analogu witaminy D – realizacja założonego planu.....	42
3.1.3.1	Synteza kluczowego związku pośredniego o szkielecie androstanu 5	42
3.1.3.2	Reakcja cyklopropanowania alkenu 5	43
3.1.3.3	Transformacja cyklopropylokarbinolu 6 w jodek 7	44
3.1.3.4	Dobudowa łańcucha bocznego w pozycji 21 – łączenie z pochodną acetyleny i redukcja wiązania potrójnego.....	45
3.1.3.5	Dobudowa łańcucha bocznego w pozycji 21 – sprzęganie sp ³ -sp ³ ze związkami Grignarda.....	46
3.1.3.6	Transformacja analogu cholesterolu 8 w analog ketonu Grundmanna 9	48
3.1.3.7	Przygotowanie fragmentu witaminy zawierającego pierścień A.....	49
3.1.3.8	Łączenie „południowego” i „północnego” bloku budulcowego.....	49
3.2	Reakcje tiokarbaminianów alkoholi z jodkiem metylu – metoda syntezy jodków alifatycznych.....	51
3.2.1	Wprowadzenie.....	51

3.2.2	Wybór modelowego alkoholu i typu pochodnych tiokarbonylowych – badania rozpoznawcze	52
3.2.2.1	Badanie transformacji imidazolotiokarboksylanu w jodek.....	53
3.2.2.2	Badanie transformacji <i>O</i> -arylotiowęglanów w jodek	55
3.2.2.3	Badanie transformacji <i>N,N</i> -dialkilotiokarbaminianów w jodek	57
3.2.2.4	Podsumowanie badań rozpoznawczych	59
3.2.3	Transformacja alkoholi w jodki poprzez pochodne <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowe. Zastosowania syntetyczne	60
3.2.3.1	Transformacje alkoholi pierwszorzędowych w jodki.....	60
3.2.3.2	Transformacje alkoholi drugorzędowych w jodki	61
3.2.3.3	Transformacja alkoholu trzeciorzędowego w jodek.....	64
3.2.3.4	Podsumowanie badań nad zastosowaniem pochodnych <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowych w syntezie jodków.....	64
3.3	Tworzenie i przegrupowanie <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi.....	65
3.3.1	Wprowadzenie literaturowe.....	65
3.3.1.1	Izomeryzacja β,γ -epoksyalkoholi - przegrupowanie Payne'a i „hetero-Payne'a”	65
3.3.1.2	Transformacja β,γ -epoksyalkoholi w β,γ -epitioalkohole.....	67
3.3.2	Reakcje β,γ -epoksyalkoholi z chlorkiem <i>N,N</i> -dimetylotiokarbamoilu. Przegrupowania tiokarbaminianowych pochodnych epoksyalkoholi.....	69
3.3.2.1	2,3-Epoksy-3-fenylpropanol. Badania rozpoznawcze	69
3.3.2.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5-Fenyl-2,3-epoksy-pentan-1-ol.....	70
3.3.2.3	2,3-Epoksygeraniol.....	73
3.3.2.4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Epoksy-3-(trimetylosililo)-propan-1-ol	74
3.3.2.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Epoksy-3-(trifenylsililo)-propan-1-ol	75
3.3.2.6	(20 <i>R</i>)-17 α ,20-Epoksy-6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklopregnan-21-ol	76
3.3.2.7	(20 <i>R</i>)-3- {[<i>tert</i> -Butylo(dimetylo)silyl]oksy}-17 β ,20-epoksy-pregn-5-en-21-ol	79
3.3.2.8	Termiczne przegrupowanie tiokarbaminianowych pochodnych drugorzędowych epoksyalkoholi z zawadą steryczną	81
3.3.3	Rozważania mechanistyczne dotyczące przegrupowania tiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi oraz zależności substrat-produkt.....	83
3.4	Synteza substratów	87
3.4.1	Synteza cyklopropylokarbinoli.....	87
3.4.2	Synteza epoksyalkoholi.....	88
3.5	Grupa <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowa i jej siarkowe analogi – charakterystyczne właściwości spektralne.	91
3.5.1	Charakterystyka spektralna grupy <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowej.....	91
3.5.2	Porównanie właściwości spektralnych grupa <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianowej i jej siarkowych analogów.....	92
4	Część eksperymentalna	95
4.1	Uwagi ogólne.....	95
4.2	Synteza analogu witaminy D	96
4.3	Synteza tiokarbonylowych pochodnych androstenolonu	96
4.4	Reakcje tiokarbonylowych pochodnych androstenolonu z jodkiem metylu.....	107
4.5	Synteza <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianów <i>O</i> -alkili	112
4.6	Otrzymywanie jodków z <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianów <i>O</i> -alkili	116
4.7	Otrzymywanie <i>N,N</i> -dimetylotiokarbaminianów β,γ -epoksyalkoholi i ich przegrupowanie	122
4.8	Redukcja karbaminianów β,γ -epitioalkoholi.....	127
4.9	Syntezy substratów	141
5	Podsumowanie	149
6	Spis literatury cytowanej.....	153

1 Cel i zakres pracy

Pierwotnym celem mojej pracy była synteza analogu kalcitriolu (**1**) o strukturze **3**. Kalcitriol ($1\alpha,25$ -dihydroksywitamina D_3) jest hormonem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w organizmie ssaków i niektórych zwierząt wyższych. Od wielu lat znane są uboczne, niekalcemiczne działania kalcitriolu, a szczególną uwagę zwraca się na czynność cytostatyczną i immunosupresyjną. W zespole, w którym podjąłem pracę, został otrzymany związek **2**, różniący się od kalcitriolu konfiguracją w pozycji 17.¹ Według wstępnych badań biologicznych,² związek ten wiąże się z receptorem kalcitriolu i wykazuje dwukrotnie wyższą czynność w teście na różnicowanie komórek nowotworowych. Wydawało się interesujące zbadanie związku **3**, w którym łańcuch boczny miałby ograniczoną możliwość zmiany konformacji, a ponadto różniłby się od związku macierzystego **1** odległością pomiędzy grupami hydroksylowymi w pozycjach 1 i 25, co jest istotnym parametrem w badaniach struktura-aktywność pochodnych kalcitriolu.

Rysunek 1. Kalcitriol i jego wybrane analogi.



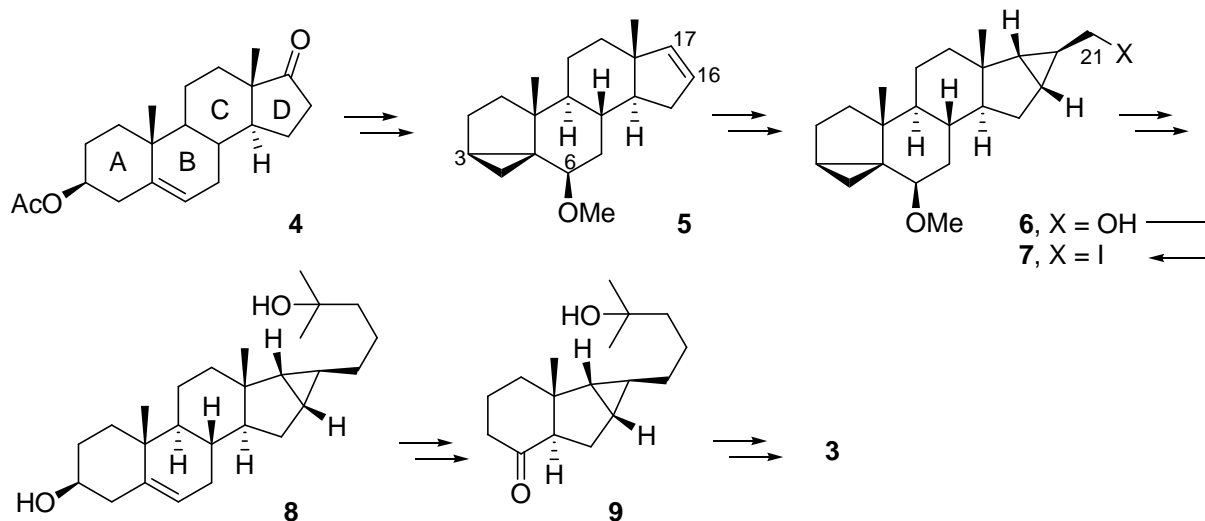
W syntezie związku **3** mogłem wzorować się, w pewnym stopniu, na przeprowadzonej już syntezie pochodnej **2**¹ oraz na „klasycznych” metodach syntezy kalcitriolu. Jednakże obecność pierścienia cyklopropanowego, ze względu na aktywność wiązań węgiel-węgiel w samym pierścieniu, jak również aktywację pozycji sąsiadujących, wymagała odpowiedniego wyboru reakcji i metod. Związek **3** zamierzałem zsyntetyzować z octanu androstenolonu (**4**), a zasadnicze etapy syntezy przedstawiłem na Schemacie 1.

Pierwsza sekwencja przekształceń obejmowała transformację związku wyjściowego **4** w 16,17-en **5** z zabezpieczonym ugrupowaniem alkoholu homoallilowego w pierścieniach A/B. W kolejnych etapach zamierzałem dobudować pierścień cyklopropanowy i atom węgla w pozycji 21. Grupa hydroksylowa w pozycji 21 miała posłużyć do konstrukcji łańcucha bocznego. Po odbezpieczeniu ugrupowania alkoholu homoallilowego zamierzałem uzyskać analog cholesterolu **8** i posługując się „klasycznymi” metodami obejmującymi bromowanie w pozycji 7 i dehydrobromowanie, a następnie fotolizę i ozonolizę przekształcić go w analog ketonu Grundmanna **9**. Połączenie **9** z oddzielnie przygotowanym blokiem budulcowym pierścienia A doprowadziłoby do analogu **3**.

Ważnym zagadnieniem była dobudowa łańcucha bocznego do związku pośredniego **6**. Istnieje wiele metod tworzenia wiązania sp^3 - sp^3 w drodze łączenia alkoholu lub jego prostych pochodnych i odpowiednich dopełniających fragmentów węglowych. W ostatnim okresie uzyskano znaczny postęp w

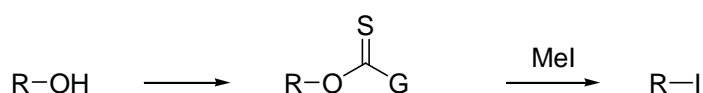
reakcjach sprzężania związków metaloorganicznych z halogenkami lub estrami toluenosulfonowymi. W nieco starszych technikach do podstawienia halogenków używa się pochodne acetyleny.

Schemat 1. Ogólny plan syntezy analogu witaminy D₃.



W trakcie pracy zwróciłem uwagę na możliwość transformacji alkoholi w jodki, a ściślej **6** w **7** (Schemat 1), poprzez pochodne tiokarbonyłowe (Schemat 2). Związki tego typu takie jak tiowęglany, tiokarbaminiany i imidazolotiokarboksylany są szczególnie interesującym obiektem badań ze względu na zróżnicowaną reaktywność. Oprócz znanej od dawna eliminacji Czugajewa, intensywnie badano reakcje wolnorodnikowe, indukowane zarówno promieniowaniem ultrafioletowym, jak i odczynnikami generującymi wolne rodniki. Stosunkowo mało poznane są reakcje o charakterze jonowym, w których grupa tioestrowa pełni funkcję grupy opuszczającej. Reaktywność pochodnych tiowęglanowych lub tiokarbaminianowych może być regulowana poprzez wybór odpowiednich podstawników w obrębie grupy „G”.

Schemat 2. Transformacja alkoholi w jodki poprzez pochodne tiokarbonyłowe.

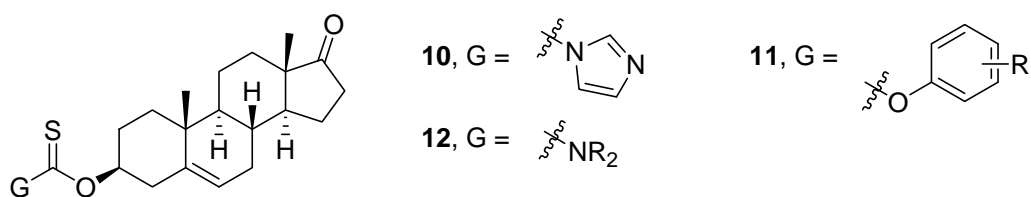


Transformacja alkoholi w jodki poprzez pochodne tiokarbonyłowe została opisana przez Bartona i współpracowników³ w 1976 roku. Pokrewne, nieco wcześniejsze prace, pochodzące z laboratoriów Mukayamy,⁴ Vedejsa⁵ oraz Jonesa⁶ dotyczą transformacji cyklicznych tiowęglanów i tiokarbaminianów. Metoda ta nie była szerzej badana, aczkolwiek analogiczna transformacja alkoholi w chlorki opisana przez Kozikowskiego i Lee⁷ w 1988 roku (bez odniesienia do prac wcześniej wymienionych) zyskała kilka zastosowań.

Zdecydowałem się użyć androstenolonu jako alkoholu modelowego do transformacji alkoholu w jodki i wytypowałem do sprawdzenia następujące pochodne tiokarbonyłowe: imidazolotiokarboksylan (**10**), *O*-arylotiowęglany (**11**) i tiokarbaminiany o różnych podstawnikach R (**12**) (Rysunek 2). Zakładałem, że w przypadku znalezienia korzystnych warunków reakcji, będę mógł uzyskany wynik zastosować do reprezentatywnych alkoholi pierwszo-, drugo- i ewentualnie

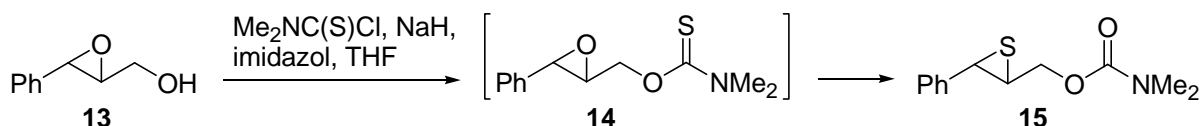
trzeciorzędowych. Interesowała mnie również stereochemia wymiany grupy hydroksylowej na atom jodu w zależności od stopnia przestrzennego zatłoczenia oraz obecności innych grup funkcyjnych.

Rysunek 2. Tioestry androstenolonu wybrane do badań nad tworzeniem jodków.



Oddzielnym zagadnieniem była reakcja alkoholi, mających w cząsteczce inne aktywne grupy funkcyjne, z odczynnikami wprowadzającymi ugrupowanie tiokarbaminianowe. Szczególnie interesujące wydawało się sprawdzenie reaktywności β,γ -epoksyalkoholi. Rzeczywiście, podczas próby transformacji modelowego epoksyalkoholu, 3-fenyl-2,3-epoksypropanolu (**13**) w pochodną tiokarbaminianową, zaobserwowałem nieodnotowane w literaturze przegrupowanie, skutkujące wymianą epoksydowego atomu tlenu na atom siarki (Schemat 3).

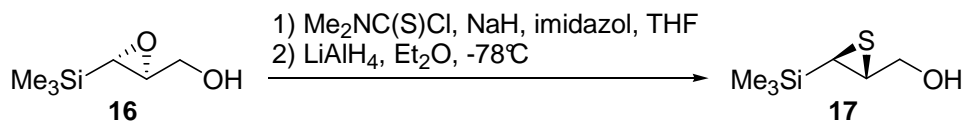
Schemat 3. Reakcja β,γ -epoksyalkoholu **13** z chlorkiem *N,N*-dimetylotiokarbamoilu i wodorkiem sodu. Przegrupowanie.



Przegrupowanie epoksyalkoholi w pochodne tiiranów zbadalem na znacznej liczbie wybranych przykładów. Zaobserwowałem regioselektywność przemiany (tworzenie produktów z pierścieniem tiiranu w wewnętrznej lub terminalnej pozycji łańcucha) zależną od podstawnika w pozycji γ . Na przykładach optycznie czystych substratów badałem stereochemię przegrupowania. Analiza rentgenostrukturalna krystalicznych produktów przegrupowania potwierdziła zakładaną strukturę, a na podstawie uzyskanych danych zaproponowałem mechanizm przegrupowania.

W kilku przypadkach przegrupowanie zastosowałem do syntezy β,γ -epitioalkoholi trudno dostępnych na innej drodze, m. in. do syntezy silylo-tiiranów (Schemat 4).

Schemat 4. Zastosowanie przegrupowania tiokarbaminianu β,γ -epoksyalkoholu w syntezie β,γ -epitioalkoholu **17**.



Badania własne poprzedzam przeglądem literaturowym na temat „Reakcje estrów tiokarbonylowych z odczynnikami halogenującymi i specyficznymi miękkimi elektrofilami. Transformacja alkoholi w halogenki.” Aczkolwiek transformacja alkoholi w jodki poprzez pochodne tiowęglanowe została w części zreferowana w ramach metod syntez halogenopochodnych w Science of Synthesis,^{8,9} dotąd brak kompletnego przeglądu na ten temat.

2 Reakcje estrów tiokarbonylowych z odczynnikami halogenującymi i specyficznymi miękkimi elektrofilami. Transformacja alkoholi w halogenki.

Przegląd literatury

2.1 Wprowadzenie

Przekształcenie alkoholi w halogenki jest jedną z najważniejszych transformacji syntetycznej chemii organicznej. Halogenopochodne są zarówno obiektem docelowej syntezy, jak i kluczowymi związkami pośrednimi. Bromki i jodki, rzadziej chlorki, są substratami w tworzeniu wiązania węgiel-węgiel, na drodze bezpośredniego alkilowania, lub w reakcjach sprzężania katalizowanych kompleksami metali. Halogen można zwykle wymienić na heteroatom, między innymi: tlen, azot, siarkę, fosfor oraz na atom wodoru. Bardzo ważną cechą chlorowcopochodnych (I, Br, Cl) jest ich zdolność do ulegania reakcjom rodnikowym. Z kolei mało reaktywne fluoropochodne są ważnymi analogami substancji biologicznie czynnych.

Grupa hydroksylowa nie ulega prostej substytucji anionem halogenku. Wpływa na to zarówno wysoka energia wiązania węgiel-tlen jak i efekty solwatacyjne. W rozpuszczalnikach niepolarnych większa jest nukleofilowość halogenków, ale jednocześnie mała energia solwatacji utrudnia odejście grupy OH. Rozpuszczalniki polarne lepiej solwatuja anion hydroksylowy, jednocześnie zmniejszając nukleofilowość halogenków. Z tego powodu substytucja grupy hydroksylowej wymaga wstępnej aktywacji poprzez przekształcenie jej w grupę odchodzącą, w postaci obojętnej cząsteczki lub jonu o rozproszonym ładunku ujemnym.

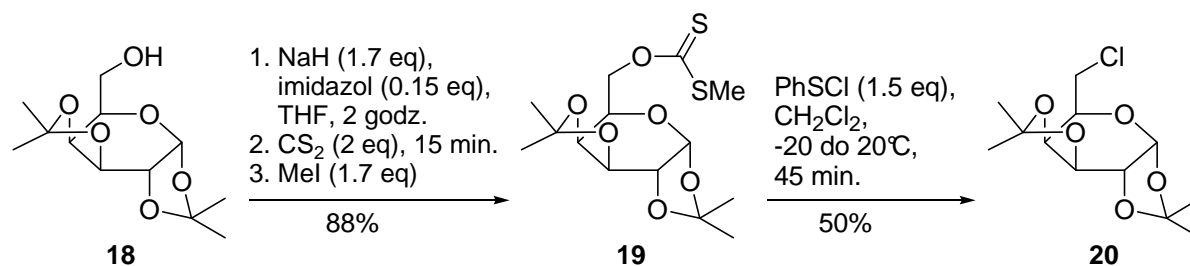
Ze względu na możliwość wydzielenia aktywnych związków pośrednich, metody otrzymywania halogenków z alkoholi można podzielić na bezpośrednie i pośrednie. W metodach bezpośrednich aktywacja i substytucja zachodzi pod wpływem zestawu reagentów bez możliwości wydzielenia produktów pośrednich.⁹⁻¹¹ Najbardziej uniwersalną i łagodną metodą bezpośrednią jest metoda Appela¹² (z użyciem trifenylofosfiny) i jej modyfikacje.¹³ Jej wadą jest tworzenie uciążliwych do usunięcia produktów ubocznych. W metodach pośrednich alkohol jest przekształcany w stabilną, dającą się wyizolować pochodną z grupą łatwo odchodzącą. W większości przypadków są to estry kwasów sulfonowych.^{14,15} Pochodne te następnie poddaje się substytucji nukleofilowym halogenkiem. Tę metodę (wymiana Finkelsteina¹⁶) stosuje się do otrzymywania jodków i bromków, rzadziej chlorków. Otrzymanie fluorków jest trudniejsze z powodu małej nukleofilowości anionu fluorkowego i wymaga użycia innych bardziej aktywnych odczynników.¹⁷

Mimo całego arsenału metod halogenowania zdarzają się trudności z wprowadzeniem atomu halogenu w syntezie polifunkcyjnych związków naturalnych. W trakcie syntezy pochodnej witaminy D natrafiłem na trudność w zastosowaniu wymiany Finkelsteina do przekształcenia określonego cyklopropylokarbinolu w jodek. Skłoniło mnie to do poszukiwania metody alternatywnej równoległe z próbami optymalizacji tej reakcji. Uwagę zwróciłem na nieco zapomniane nierodnikowe transformacje pochodnych tiokarbonylowych. W 1976 roku Barton, Stick i Subramanian opublikowali pracę pt. „Some Reactions of Soft Electrophiles with Esters and Other Compounds containing the Thiocarbonyl

Group”³, w której przedstawili reakcje tiokarbonylowych pochodnych alkoholi z wybranymi elektrofilowymi czynnikami halogenującymi prowadzące do halogenopochodnych.

W tej pracy badano transformację monoalkoholi w halogenki poprzez pochodne tiokarbonylowe stosując różnorodne donory chlorowców. Na przykład, 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktozę (**18**, Schemat 5) przekształcono w *S*-metyloditiowęglan **19** i poddano działaniu chlorku fenylosulfenylu otrzymując 6-chloro-6-deoksy-1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktozę (**20**). Wśród donorów chlorowców użyto m. in. jodek metylu, który można uznać za szczególnie łagodny czynnik halogenujący.

Schemat 5. Transformacja 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktozy (**18**) w 6-chloropochodną (**19**) poprzez *S*-metyloditiowęglan (**20**).³



Ta uniwersalna i wydajna transformacja grupy hydroksylowej w chlorek, bromek lub jodek poprzez pochodną tiokarbonylową, nie znalazła szerszego zastosowania jako metoda syntetyczna. Praca „Some Reactions of Soft Electrophiles...” była cytowana tylko pięć razy od 1995 roku wg SciFinder® (15.09.2010), z czego odnośnie syntezы halogenków dwa.

Zaznajomienie się z literaturą dotyczącą pochodnych tiokarbonylowych zachęciło mnie do poświęcenia większej uwagi halogenowaniu metodą Bartona. Stwierdziłem, że publikacje dotyczące konwersji estrów tiokarbonylowych w halogenki sięgają początku wieku,¹⁸⁻²⁰ a wariant pozwalający wprowadzić chlor został wprowadzony do literatury przez Kozikowskiego i Lee⁷ bez odniesienia do publikacji Bartona.

Pragnę dodać, że chemia estrów tiokarbonylowych wydawała mi się szczególnie interesująca ze względu na ich wielokierunkową reaktywność. Grupa tiokarbonylowa może być centrum elektrofilowym, nukleofilowym oraz rodnikofilowym, co stwarza szerokie możliwości przekształcania alkoholi. Wydaje mi się, że walory zastosowania pochodnych tiokarbonylowych we wprowadzaniu innych niż wodór grup funkcyjnych nie zostały jeszcze docenione.

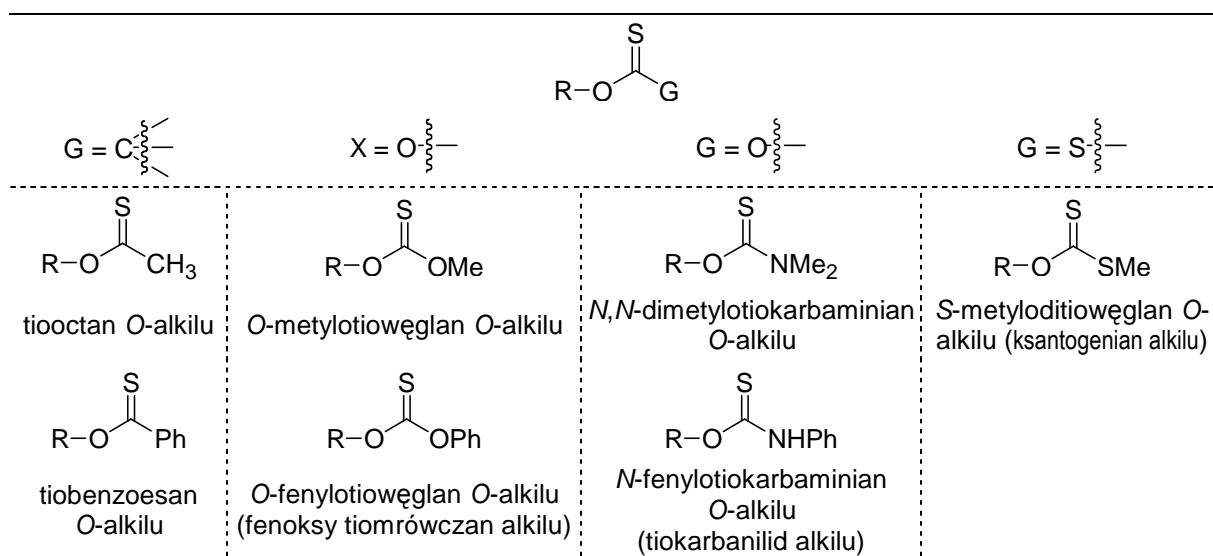
W niniejszym przeglądzie na początku omówię wybrane aspekty reaktywności pochodnych tiokarbonylowych. Następnie przedstawię chronologicznie najistotniejsze prace dotyczące transformacji pochodnych tiokarbonylowych w halogenki. Analiza literatury wskazywała na ważną rolę cyklicznych tiowęglanów w badaniu reaktywności estrów tiokarbonylowych. Na końcu przedstawię reakcje wymiany pochodnych tiokarbonylowych, głównie tiowęglanów, tiokarbaminianów i ditiowęglanów na atom halogenu, oddzielnie: chlor, brom i jod, jak również fluor. Omówienie rozszerzę o reakcje estrów tiokarbonylowych z czynnikami fluorującymi, w których wiązania węgiel-siarka ulegają wymianie na wiązania węgiel-fluor.

Zasadnicza część przeglądu koncentruje się na reakcjach typu jonowego, aczkolwiek reakcje, które wymagają inicjacji wolnorodnikowej również zostaną wspomniane. Przedstawiony materiał porządkuje według typu chlorowca zaczynając od chlorków, a następnie według odczynników halogenujących.

2.1.1 Pochodne tiokarbonylowe alkoholi i ich wybrane właściwości

Pojęcie „pochodna tiokarbonylowa alkoholu” odnosi się do estru, w którym w miejscu karbonylowego atomu tlenu jest siarka, czyli takiego związku, w którym rdzeń alkoholu (R) poprzez tlen łączy się z grupą tiokarbonylową (Rysunek 3). W zależności od rodzaju drugiego podstawnika (G), który łączy się z grupą tiokarbonylową mamy do czynienia z różnymi klasami związków. W przypadku, gdy G oznacza podstawiony atom węgla są to *O*-estry kwasów tiokarboksylowych, w przypadku, gdy atom tlenu – tiowęglany, azotu – tiokarbaminiany, a siarki – ditiowęglany (ksantogeniany). Na Rysunku 3 zestawilem główne alifatyczne i aromatyczne pochodne tiokarbonylowe alkoholi.

Rysunek 3. Rodzaje tiokarbonylowych estrów alkoholi.

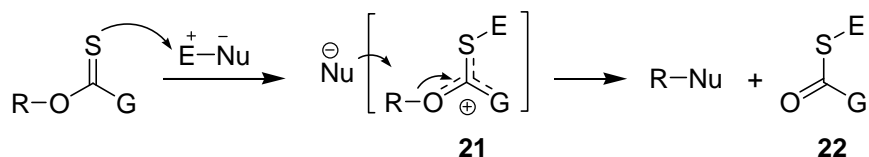


Pochodne tiokarbonylowe różnią się reaktywnością centralnego atomu węgla od swoich analogów tlenowych. Związki te trudniej ulegają hydrolizie z anionem wodorotlenkowym, natomiast łatwiej reagują z nukleofilowymi karboanionami.^{21,22} Najważniejszą i najczęściej wykorzystywaną w syntezie właściwością tiokarbonylowych pochodnych alkoholi jest ich rodnikofilowość. Reakcje rodnikowe pochodnych tiokarbonylowych zostały dobrze poznane i znalazły wiele zastosowań.²³⁻²⁵ Nie będę ich w tym miejscu szerzej omawiał. Przed pracami nad reakcjami rodnikowymi, najważniejszym zastosowaniem estrów tiokarbonylowych, a ściślej *S*-metyloditiowęglanów (ksantogenianów), była eliminacja Czugajewa.^{26,27}

Nukleofilowość atomu siarki jest kolejną ważną cechą reaktywności pochodnych tiokarbonylowych, odróżniającą je od analogów tlenowych. Różne reagenty wykazujące charakter „miękkich elektrofilów”²⁸ mogą ulegać przyłączeniu do atomu siarki z utworzeniem kationu **21** (Schemat 6). W ten sposób grupa tiokarbonylowa zostaje aktywowana przekształcając się w dodatnio naładowaną, dobrze odchodzącą grupę. Jednocześnie uwolniony zostaje anion - potencjalny nukleofil

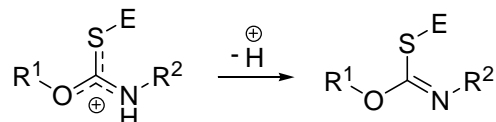
(Nu). Dalsze przemiany zależą od rodzaju podstawnika G, właściwości elektronowych fragmentu elektrofila E i budowy alkilu R.

Schemat 6. Mechanizm substytucji tiokarbonylowej pochodnej alkoholu poprzez aktywację grupy tiokarbonylowej odczynnikami elektrofilowym.



Jeżeli ładunek dodatni jest odpowiednio stabilizowany przez E i G, związek pośredni **21** „żyje” dostatecznie długo by ulec substytucji nukleofilem według mechanizmu S_N2 . Drugim produktem reakcji jest związek karbonylowy **22**. W przypadku, kiedy G jest pierwszorzędową grupą aminową (-NHR') może nastąpić jej deprotonowanie i utworzenie imidotiowęglanu (Schemat 7).²⁹

Schemat 7. Alternatywny kierunek reakcji tiokarbonylowych pochodnych amin pierwszorzędowych z odczynnikami elektrofilowym.



Nukleofilowość tiokarbonylowych pochodnych alkoholi można modyfikować znajdującym się przy grupie tiokarbonylowej podstawnikiem G. Można oczekiwać, że nukleofilowe właściwości będą wzmacniane podstawnikami elektrodonorowymi, jak w tiokarbaminianach ($G = -NR_2$) lub *O*-fenylotiowęglanach z grupami elektrodonorowymi (np. -OMe, -NMe₂) w pierścieniu. Podstawniki elektroakceptorowe zmniejszają gęstość elektronową na atomie siarki i dezaktywują ją w reakcjach z elektrofilami. Efekt taki obserwuje się tiobenzoesanach i *O*-fenylotiowęglanach z grupami elektroakceptorowymi (-Cl, -F) w pierścieniu. Nie znalazłem jednak dokładnych badań na ten temat. W skrajnym przypadku, kiedy podstawnik G jest szczególnie elektroakceptorowy, jak perfluorofenoksyłowy, grupa tioestrowa bez aktywacji może ulec substytucji, podobnie jak np. grupa tosyłoksyłowa, aczkolwiek znalazłem tylko jeden przypadek tego typu.³⁰

2.1.2 Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w halogenki. Chronologia rozwoju badań

Pierwsze wzmianki o powstawaniu halogenopochodnych z pochodnych tiokarbonylowych znajdują się w pracach Wheelera, Barnesa i Dustina z 1899 i 1900 roku.¹⁸⁻²⁰ Badania te nie były nastawione na opracowanie praktycznej syntezy halogenków, jednak ze względu na ich pierwszeństwo i wnioski dotyczące reaktywności estrów tiokarbonylowych prace te omówię bardziej szczegółowo.

Wyżej wymienieni autorzy badali przegrupowanie tiono-tiolowe tiokarbaminianów w reakcji z halogenkami alifatycznymi prowadzące do związków karbonylowych (Schemat do Tabeli 1). *O*-Metylo- lub *O*-etylo tiokarbonylowe pochodne aniliny lub fenylohydrazyny ogrzewali (temperatura wrzącej łaźni wodnej lub wyższa) z halogenkami alifatycznymi lub α -halogenoestrami identyfikując odpowiednie pochodne β -alkilowe. Informacje dotyczące tych reakcji zestawilem w Tabeli 1.

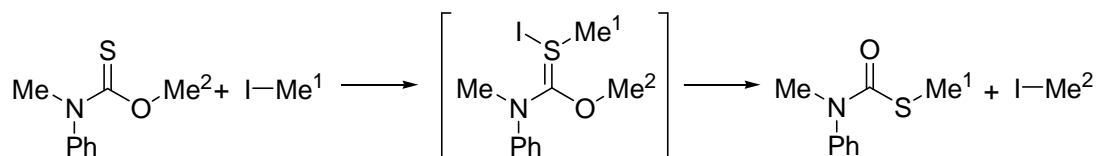
Tabela 1. Reakcja przekształcenia tiokarbaminianów w pochodne *S*-alkilowe opisane przez Wheelera i współpracowników (warunki podałem tak jak w oryginale).¹⁹

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ // \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{O} \end{array} \text{R}^3 \xrightarrow[\text{warunki}]{\text{Hal-R}^4} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{S} \end{array} \text{R}^4 \quad (+ \text{Hal-R}^3)$$

Poz.	R ¹	R ²	R ³	Hal	R ⁴	Warunki	Uwagi
1	PhNH	H	Et	Cl	PhCH ₂	łaźnia parowa	EtCl↑
2	Ph	H	Et	Cl	HOC(O)CH ₂	łaźnia parowa	EtCl↑
3	Ph	H	Et	Br	EtOC(O)CHMe	120-140°C, wiele godz.	
4	Ph	H	Et	Br	EtOC(O)CMe ₂	130-155°C, 10 godz.	
5	PhNH	H	Et	I	Me	t. pok., kilka godz.	
6	Ph	H	Me	I	Me	łaźnia parowa	
7	Ph	Me	Me	I	Me	103-106°C, 4 godz.	

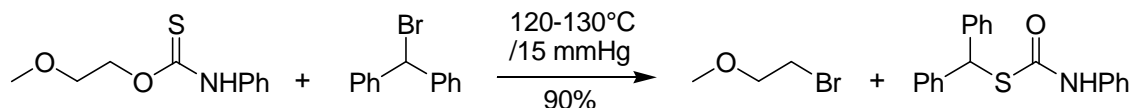
Autorzy wspomnieli o wydzielaniu się gazu, przypuszczalnie chlorku etylu, w reakcjach tiokarbaminianów *O*-etylu z chlorkiem benzylu (poz. 1) i kwasem chlorooctowym (poz. 2).²⁰ Ponadto zaobserwowali następujące korelacje łatwości przebiegu reakcji z halogenkami alifatycznymi od budowy podstawnika aminowego przy grupie tiokarbonylowej: NH₂ > NHPH²⁰ oraz NMePh > NHPH¹⁹. Natomiast w reakcji z kwasem chlorooctowym łatwiej reagowała pochodna tiokarbanilinianowa niż tiokarbaminianowa (NHPH > NH₂). Stwierdzono także, że jodek izobutyłu nie wstępuje w reakcję, w odróżnieniu do jodków metylu i etylu. W przypadku bromków i chlorków użyto halogenków aktywowanych przez grupę karbonylową (α) lub benzyłowych. Zaproponowany przez autorów mechanizm przegrupowania, uwzględniający alkilowanie atomu siarki, przedstawiłem na Schemacie 8.¹⁹

Schemat 8. Mechanizm przegrupowania tiono-tiolowego tiokarbaminianów w reakcji z halogenkami alifatycznymi według Wheelera i współpracowników.¹⁹



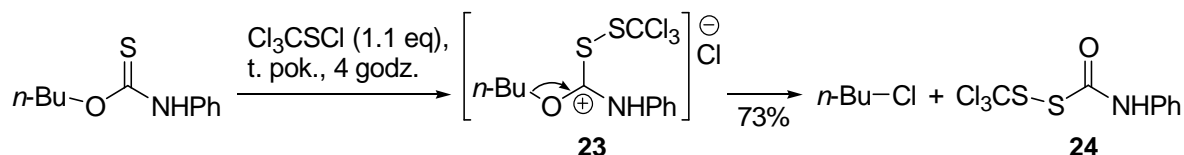
Corbett i Kenner³¹ w 1953 roku opisali otrzymywanie bromków alkilowych poprzez ogrzewanie i jednoczesną destylację mieszaniny tiokarbanilinianów i difenylobromometanu.

Schemat 9. Reakcja *N*-fenylotiokarbaminianu *O*-(2-metoksy)etylu z difenylobromometanem.³¹



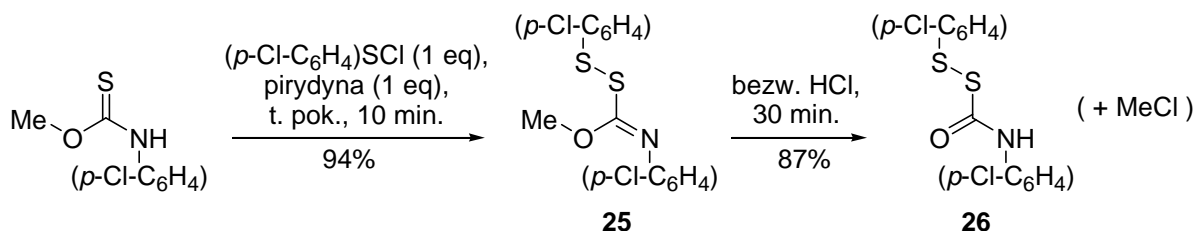
W 1960 roku Harris³² opisał otrzymywanie karbamoilodisiarczków (np. **24**) w reakcji tiokarbaminianów z chlorkami sulfenylowymi, gdzie drugim produktem był odpowiedni chlorek alkilu (Schemat 10).

Schemat 10. Reakcja *N*-fenyloitiokarbaminianu *O*-butylu z chlorkiem trichlorometylosulfenylu.³²



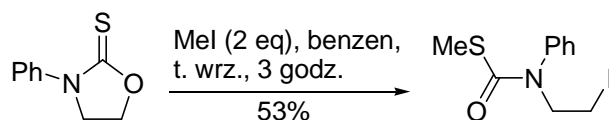
Harris zaproponował tworzenie związku pośredniego **23** i pokazał alternatywną dla tego typu związków ścieżkę reakcji poprzez deprotonowanie prowadzące do utworzenia imidotiowęglanu **25**. Związek **25** reagował z bezwodnym chlorowodem tworząc karbamoilodisarczek **26** i halogenek (Schemat 11).

Schemat 11. Reakcja *N*-(4-chlorofenylo)tiokarbaminianu *O*-metylu z chlorkiem (4-chlorofenylo)sulfenylu i pirydyną, a następnie z suchym chlorowodem.³²



W 1966 roku Mukaiyama, Kuwajima i Mizui⁴ badając termiczną polimeryzację 2-tiono-1,3-oksazolidyn jako pierwsi wykazali możliwość otwarcia 2-tiono-1,3-oksazolidynonów jodkiem metylu (Schemat 12).

Schemat 12. Reakcja 3-fenyl-2-tiono-1,3-oksazolidyny z jodkiem metylu.⁴



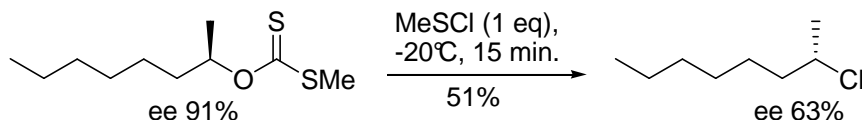
Niedługo później Jones i Andreades⁶ opisali reakcję halogenopochodnych z 2-tiono-1,3-dioksolanem i 2-tiono-1,3-oksatiolanem (Schemat 13).

Schemat 13. Reakcje 2-tiono-1,3-dioksolanu i 2-tiono-1,3-oksatiolanu z jodkiem metylu.⁶



Douglass i współpracownicy³³ w 1970 roku opublikowali badania nad enancjoselektywnością tworzenia chlorków w reakcji chlorku metylosulfenylu z optycznie czynnymi alkoholami i ich pochodnymi takimi jak *S*-metyloditiowęglany i sulfiny (Schemat 14). Zauważyli wpływ rozpuszczalnika na stopień racemizacji, lecz nie określili przyczyny tego zjawiska.

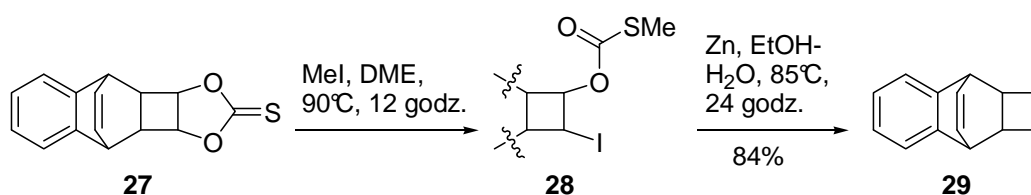
Schemat 14. Reakcja *S*-metyloditiowęglanu *O*-(2-oktylu) z chlorkiem metylosulfenylu.³³



W połowie lat siedemdziesiątych pojawiły się kolejne badania nad reakcją haloalkilowania cyklicznych tiowęglanów (ang., vic-diol cyclic thionocarbonate haloalkylation, VHA) i jej wykorzystaniem w syntezie.

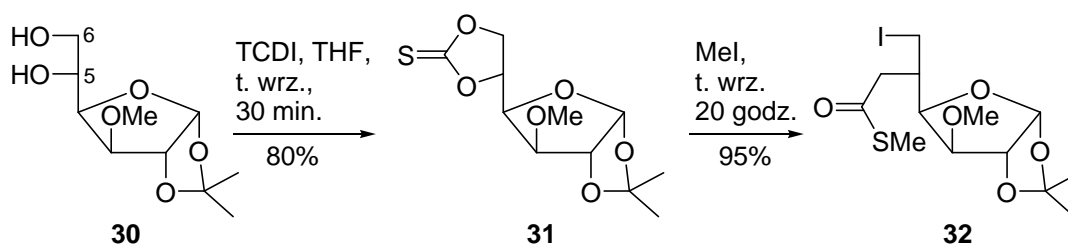
W 1974 roku Vedejs i Wu⁵ opisali nową metodę eliminacji dioli wicynalnych. W reakcji cyklicznej tiokarbonylowej pochodnej cyklobutan-1,2-diolu **27** otrzymali trwałą pochodną jodo-, *S*-metylotiowęglanową **28**, którą następnie przeprowadzili w olefinę **29** poprzez redukcję cynkiem (Schemat 15).

Schemat 15. Reakcja cyklicznej tiokarbonylowej pochodnej cyklobutan-1,2-diolu **27** z jodkiem metylu, a następnie redukcja związku **28** cynkiem.⁵



Rok później Barton i Stick³⁴ opublikowali badania nad zastosowaniem produktów VHA w syntezie deoksycukrów. Pochodną glukofuranozy **30** przekształcili w cykliczny tiowęglan **31**. Następnie, w reakcji z jodkiem metylu, otrzymali pochodną 6-deoksy-6-jodo-5-*O*-(*S*-metylotiowęglanową) **32** (Schemat 16).

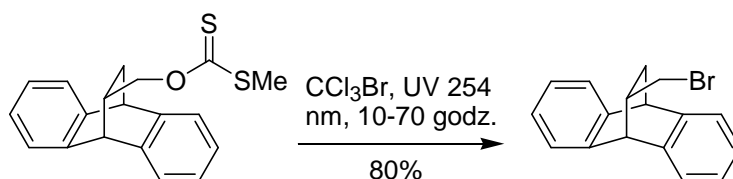
Schemat 16. Transformacja pochodnej α -D-glukofuranozy **30** do 6-jodo pochodnej **32**.³⁴



W 1976 roku ukazała się kluczowa dla omawianej tematyki praca autorstwa Bartona, Sticka i Subramaniana.³ Tiokarbonylowe estry kilku modelowych monoalkoholi poddawali reakcjom z miękkimi elektrofilami. Badali rozmaite pochodne tiokarbonylowe: *O*-fenylotiowęglany, *S*-metyloditiowęglany, tiokarbaminiany i tiobenzoesy. W otrzymywaniu chlorków sprawdzili szeroki wachlarz reagentów: nieorganiczne i organiczne chlorosiarczki, chlorek tionylu, chlorek benzylu, chlorek fenyloselenowy, *N*-chloroimid kwasu bursztynowego i chlor. Bromki otrzymywali w reakcji z bromem i bromkiem benzylu, a jodki z jodkiem metylu. W przypadku pochodnych alkoholi drugorzędowych (poza uzasadnionymi wyjątkami) otrzymano halogenki z inwersją konfiguracji, co wskazuje na substytucję według mechanizmu S_N2. W swojej pracy nie wspomnieli jednak o wcześniejszych badaniach Harrisa czy Douglassa i współpracowników.

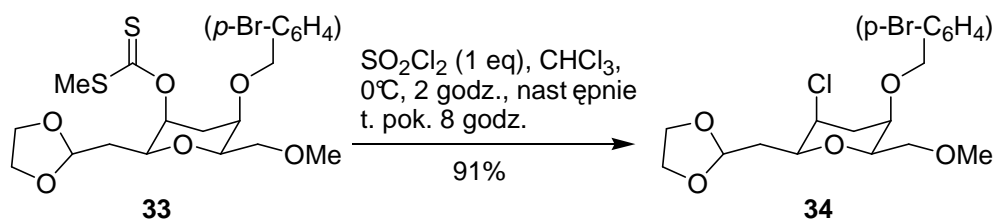
W 1982 roku Cristol i Seapy³⁵ próbowali wykorzystać rodnikofilowość *S*-metyloditiowęglanów w syntezie chlorków i bromków. Fotochemiczna reakcja z czterochlorkiem węgla okazała się nieselektywna. Lepsze rezultaty osiągnięto w syntezie bromków z bromotrichlorometanem (Schemat 17). Bromek i chlorek miedzi (II) także przekształcały *S*-metyloditiowęglany w odpowiednie halogenki, ale okazały się mniej reaktywne.

Schemat 17. Fotochemiczna reakcja *S*-metyloditiowęglanu *O*-[(dibenzobicyklo[2.2.2]oktadien-7-yl)metylu] z bromotrchlorometanem.³⁵



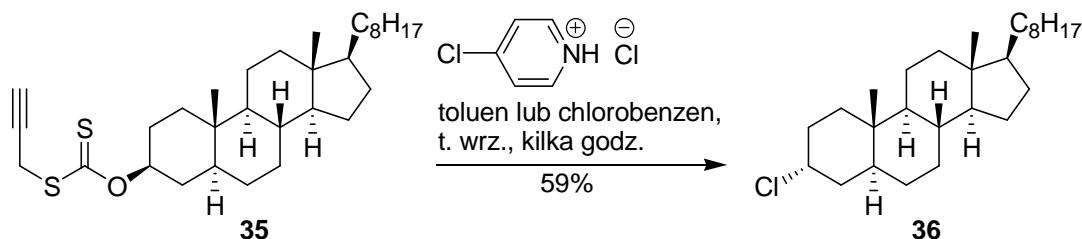
W latach osiemdziesiątych Barany i współpracownicy³⁶ badali reakcje niskocząsteczkowych *S*-alkiloditiowęglanów *O*-metylu lub *O*-etylu z chlorkiem siarczyny w kierunku syntezy bis[(tiometylo)karbonylo]polisulfanów, w których produktem ubocznym były odpowiednie chlorki. Niedługo później Kozikowski i Lee³⁷ wykorzystali tę reakcję do wymiany osłanianej przestrzennie aksjalnej grupy hydroksylowej na atom chloru z retencją konfiguracji (Schemat 18).

Schemat 18. Reakcja *S*-metyloditiowęglanu tetrahydro-2*H*-piran-3-ylu **33** z chlorkiem siarczyny.³⁷



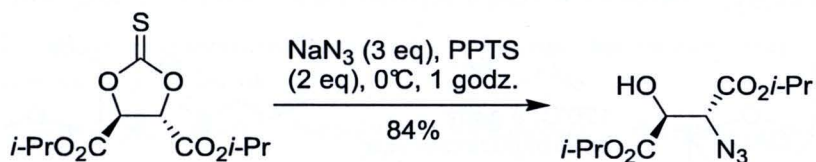
Zard, Boivin i Henriet³⁸ opisali termiczną transformację *S*-propargiloditiowęglanów alkoholi w obecności kwasów w estry. W pojedynczych przykładach, zastępując kwas halogenowodorkiem aminy, z *S*-propargiloditiowęglanu *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) (**35**) uzyskali odpowiedni chlorek (**36**, Schemat 19) i fluorek.

Schemat 19. Reakcja *S*-propargiloditiowęglanu *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) z chlorowodorkiem 4-chloropirydyny.³⁸

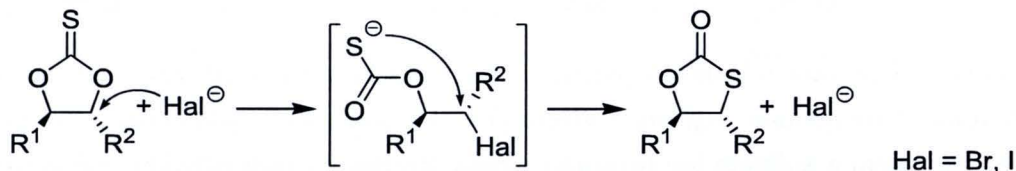


W 1995 roku Ko³⁹ pokazał, że cykliczne tiowęglany są aktywne w reakcji bezpośredniej substytucji różnymi nukleofilami (w przeciwieństwie do wymagających aktywacji pochodnych niecyklicznych) (Schemat 20). Jednak w reakcji z anionami halogenków następuje tiono-tiolowe przegrupowanie 2-tiono-1,3-dioksoanów do 2-okso-1,3-oksatiolanów (przegrupowanie Schönberga⁴⁰).

Schemat 20. Reakcja 2-tiono-1,3-dioksolanów z anionami nukleofilowymi.³⁹



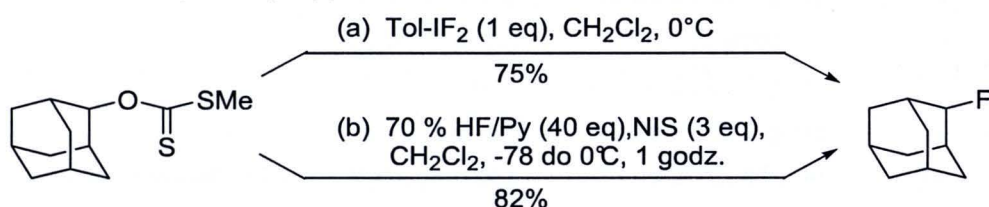
przegrupowanie Schönberga:



Ze względu na specyfikę otrzymywania związków fluoroorganicznych szczególną uwagę poświęcono zamianie grupy hydroksylowej na atom fluoru z użyciem pochodnych tiokarbonylowych.^{41,42}

W 1995 roku Motherwell i współpracownicy⁴¹ użyli 4-metylo(difluorjodo)benzenu (Tol-IF₂) do przekształcenia *S*-metyloditiowęglanowych pochodnych alkoholi w fluorki (Schemat 21, a).

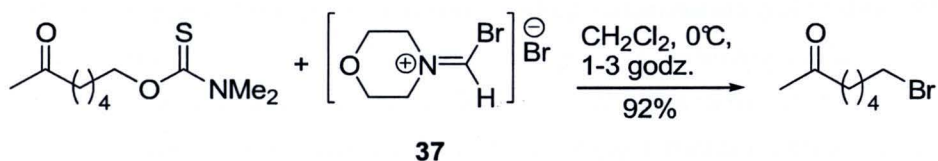
Schemat 21. Reakcja *S*-metyloditiowęglanowej pochodnej adamantan-2-olu z 4-metylo(difluorjodo)benzenem (a)⁴¹ oraz z fluorowodem w pirydynie i *N*-jodoimidem kwasu bursztynowego (b).⁴³



W 1997 roku Hiyama i współpracownicy⁴³ pokazali, że *S*-metyloditiowęglanowe pochodne alkoholi traktowane kompleksem fluorowodoru i pirydyny, i *N*-haloimidem ulegają reakcji utleniającej desulfuryzacji-fluoryzacji tworząc w dobranych warunkach odpowiednie fluorki (Schemat 21, b).

Niedawno (2008 rok) Abelt i współpracownicy⁴⁴ badając reakcje pochodnych tiokarbonylowych z reagentami typu Vilsmeiera stwierdzili, że jest to dobra metoda otrzymywania bromków. *N,N*-Dimetylotiokarbaminiany w reakcji z bromkiem 4-(bromometyleno)morfolin-4-iowym (**37**) tworzą bromki z wysoką wydajnością (Schemat 22).

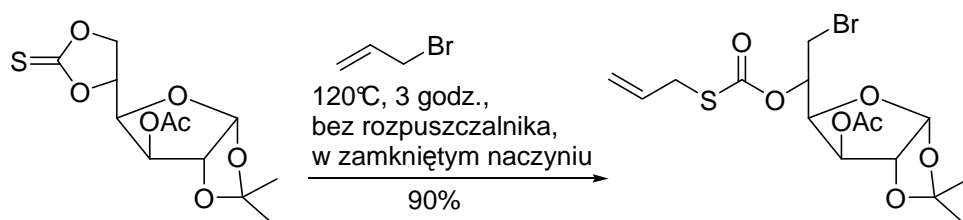
Schemat 22. Otrzymywanie bromków w reakcji tiokarbaminianów z odczynnikiem Vilsmeiera **37**.⁴⁴



37

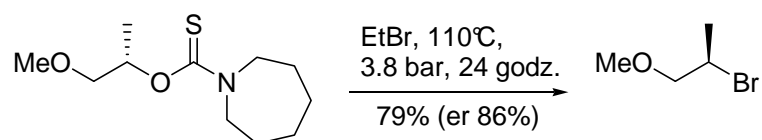
W 2009 roku Benazza i współpracownicy⁴⁵ opisali otwieranie cyklicznych tiowęglanów halogenkami allilowymi, w podwyższonej temperaturze i ciśnieniu (Schemat 23). Zauważyli, że reakcje z mało aktywnymi chlorkami można istotnie przyspieszyć używając mikrofal.

Schemat 23. Bromoallilowanie cyklicznego tiowęglanu 1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-acetylo- α -D-glukofuranozy.⁴⁵



Ostatnio ukazał się opis włoskiego patentu autorstwa Carvoli i Serri⁴⁶ zgłoszonego przez firmę Oxon w 2006 roku. *S*-metyloditiowęglany i azepanylotiokarboksylany niskocząsteczkowych alkoholi ogrzewano pod ciśnieniem z jodkiem lub bromkiem etylu otrzymując odpowiednie halogenki (Schemat 24).

Schemat 24. Reakcja azepanylotiokarboksylanu *O*-[(2*S*)-1-metoksyprop-2-ylu] z bromkiem etylu.⁴⁶



2.2 Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w chlorki

2.2.1 Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z donorami chloru zawierającymi siarkę na niższych stopniach utlenienia

Różne siarkowe odczynniki chlorujące, wykazujące charakter miękkiego elektrofila, przekształcają pochodne tiokarbonylowe w chlorki. Barton i współpracownicy³ sprawdzili szeroki zakres reagentów zawierających wiązanie siarka-chlor (oraz przykład odczynnika zawierającego selen) na dwóch modelowych *S*-metyloditiowęglanach: *O*-stearylu (**38**) oraz *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) (**39**) (Tabela 2).

Tabela 2. Reakcje *S*-metyloditiowęglanów z siarkowymi (i selenowym) odczynnikami chlorującymi użytymi przez Bartona.³

$$\text{R-O-C(=S)SMe} \xrightarrow[\text{warunki}]{\text{ECl, CH}_2\text{Cl}_2} \text{R-Cl}$$

Poz.	R	ECl	Warunki	Wyd. (%)
1		PhSCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 30 min.	95
2		PhCH ₂ SCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 30 min.	80
3	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	CCl ₃ SCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 30 min.	98
4		S ₂ Cl ₂ (1.5 eq)	-20 do 20°C, 45 min.	85
5		PhS(O)Cl (1.5 eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	72
6	-----	SOCl ₂ (1.5 eq)	0°C, 10 godz.	70
7		PhSCI (3 eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	90 ^a
8		CCl ₃ SCI (2 eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	78 ^a (4 ^b)
9	5 α -cholestan-3 β -yl	S ₂ Cl ₂ (1.5 eq)	-20 do 20°C, 45 min.	70 ^a
10		PhSeCl (1.4eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	40 ^a (26 ^b)
11		SOCl ₂ (1.5 eq)	0°C, 6 godz.	50 ^a

^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b produkt eliminacji;

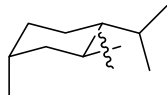
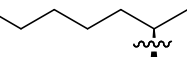
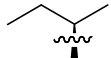
Z przedstawionych w Tabeli 2 danych wynika, że najlepsze wyniki uzyskano z chlorkami sulfenyłowymi, a szczególnie z chlorkiem fenylosulfenyłu. W niskiej temperaturze (-20 do 20°C) przy niewielkim nadmiarze reagenta (zwykle 1.5 eq) w chlorku metylenu w ciągu pół godziny otrzymano wysokie wydajności dla pierwszorzędowej pochodnej **38** (80-98%, poz. 1-4). Drugorzędowa pochodna **39** z nieco większymi nadmiarami odczynników (do 3 ekwiwalentów) dała trochę niższe wydajności (70-90%, poz. 7-9). Zmiana atomu siarki na atom selenu w reagencie chlorującym (chlorek fenyloselenowy) skutkuje zmniejszeniem wydajności reakcji chlorowania pochodnej **39** (40%) i dużym udziałem reakcji eliminacji (26%, poz. 10). Użycie reagenta z atomem siarki na wyższym stopniu utlenienia również skutkuje niższą wydajnością. W reakcji chlorku fenylosulfinyłu z **38** w opisanych wyżej warunkach otrzymano 72% wydajności (poz. 5). Reakcje z mniej reaktywnym chlorkiem tionylu prowadzono w temperaturze 0°C przez kilka godzin otrzymując odpowiednie chlorki z wydajnością 70% z pierwszorzędowego **38** (poz. 6) i 50% z drugorzędowego **39** (poz. 11).

Różne przykłady transformacji pochodnych tiokarbonylowych w chlorki za pomocą siarkowych odczynników chlorujących zestawilem w Tabeli 3. Większość z nich dotyczy pochodnych *S*-

metyloditiowęglanowych. Występują także pochodne tiokarbaminianowe, tiobenzoesanowe i tiowęglanowa. Najczęściej wykorzystywanym i dającym najlepsze rezultaty reagentem był chlorek fenylosulfenylu.

Tabela 3. Reakcje pochodnych tiokarbonylowych z chlorkami sulfenylowymi i sulfinyłowymi.

$$\text{R-O-C(=S)-X} \xrightarrow[\text{warunki}]{\text{ECl, CH}_2\text{Cl}_2} \text{R-Cl}$$

Poz.	R	X	ECl	Warunki	Wyd. (%)	Lit.
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	4-Cl-C ₆ H ₄ O-	PhSCI (2 eq)	-20 do 20°C, 45 min.	85	³
2	1,2:3,4-di-O-izopropylideno- α -D-galaktoz-6-yl	SMe	PhSCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 45 min.	50 ^a	³
3	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	NHPh	CCl ₃ SCI (1.1 eq)	t. pok., 4 godz.	73	³²
4	Et-	NH ₂	ClC(O)SCI	CHCl ₃ , 10°C	85 (wg NMR)	⁴⁷
5	5 α -cholestan-3 β -yl	Ph	PhSCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	70 ^a	³
6		4-morfolinyl	PhSCI (1.5 eq)	-20 do 20°C, 1 godz.	75 ^a	³
7	cholest-5-en-3 β -yl	SMe	PhSCI (1.5 eq)	-60 do 20°C, 1 godz.	63 ^b	³
8		Ph	PhSCI (1.5 eq)	-60 do 20°C, 1 godz.	60 ^b	³
9		SMe	PhSeCl	CHCl ₃ , 115°C, 12 godz.	72 ^b	⁷
10		SMe	MeOC(O)SCI	t. pok., 2 godz.	40 ^c	⁴⁸
11			MeSCI (1 eq)	-20°C, 15 min.	51 ^d	³³
12		SMe	MeSCI (1.5 eq)	CCl ₄ , -20°C, 15 min.	40 ^e	³³
13				dioksan, -20°C, 15 min.	20 ^f	³³

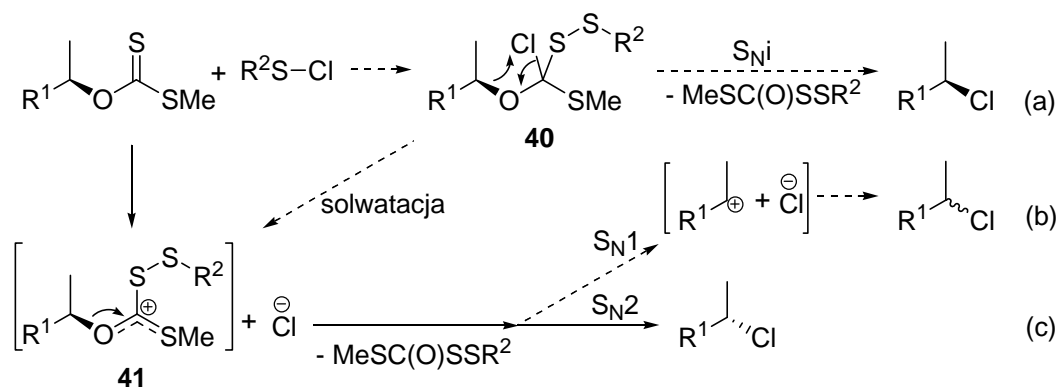
^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b produkt z retencją konfiguracji; ^c 71% inwersji; ^d 69% inwersji; ^e 66% inwersji; ^f 81% inwersji; % inwersji = 100*(ee produktu z inwersją konfiguracji)/(ee substratu)³³

Dostępny materiał nie pozwala na ustalenie wpływu rodzaju pochodnej tiokarbonylowej na efektywność otrzymywania chlorku, tym niemniej chciałbym wskazać na pewne prawidłowości. Wychodząc z *S*-metyloditiowęglanowej pochodnej **38** (95%, Tabela 2, poz. 1) otrzymano chlorek stearylu z wyższą wydajnością niż w przypadku pochodnej *O*-(4-chlorofenyl)tiowęglanowej (85%, Tabela 3, poz. 1). Niższa wydajność reakcji pochodnej tiobenzoesanowej (poz. 2, 70%) lub tiokarbaminianowej 3 β -hydroksy-5 α -cholestanu (75%, poz. 3) w stosunku do pochodnej *S*-metyloditiowęglanowej **39** (90%, Tabela 2, poz. 7) może być skutkiem zarówno innej reaktywności tych pochodnych jak i mniejszego nadmiaru użytego reagenta. Reakcje pochodnych cholest-5-en-3 β -ylu: *S*-metyloditiowęglanowej i tiobenzoesanowej prowadzono w znacznie niższej temperaturze od -60 do 20°C, przypuszczalnie ze względu na możliwą addycję chlorku fenylosulfenylu do wiązania podwójnego (60%, Tabela 3, poz. 7 i 63%, poz. 8). Niską wydajność chlorku uzyskano dla pochodnej 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktoz-6-ylu (**19**, 50%, poz. 2). Autorzy nie sprecyzowali, czy jest to efekt wrażliwości na odczynnik, czy na zatłoczenie przestrzenne. Niefunkcjonalizowane pochodne alkoholi

pierwszorzędowych dawały dobre wydajności (73%, poz. 3 i, 85%, poz. 4). Gorsze rezultaty uzyskano stosując chlorek metylosulfenyłu (CH_3SCl) i chlorek (metoksykarbonylo)sulfenyłu $[\text{MeOC}(\text{O})\text{SCl}]$ i w transformacji β -metyloditiowęglanów alkoholi drugorzędowych (20-51%, poz. 10-13). Dobrą wydajność otrzymano w reakcji chlorku fenylselenowego z β -metyloditiowęglanem *O*-[(+)-izomentylu] (72%, poz. 9), jednak zastosowano wysoką temperaturę (115°C) i długi czas reakcji (porównaj: Tabela 2, poz. 10).

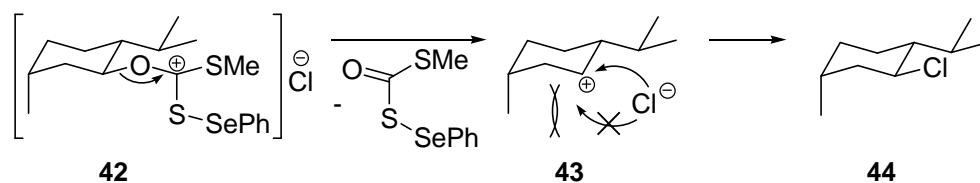
W przedstawionych wyżej przykładach (Tabela 2, poz. 7-11, Tabela 3, poz. 5 i 6) pochodne alkoholu drugorzędowego, 3 β -hydroksy-5 α -cholestanu tworzyły chlorek **36** z inwersją konfiguracji. W przypadku łańcuchowych optycznie czystych β -metyloditiowęglanowych pochodnych (Tabela 3, poz. 10-13) otrzymano produkt z częściową racemizacją.^{33,48} Przyczyny tego nie zostały jednoznacznie rozstrzygnięte. Douglass i współpracownicy³³ rozważali udział mechanizmu, według którego w wyniku addycji reagenta do podwójnego wiązania węgiel-siarka powstaje addukt **40** i następuje wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie typu $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ dając produkt z retencją konfiguracji (Schemat 25, ścieżka a). Sytuacja taka mogłaby mieć miejsce w rozpuszczalnikach słabo solwujących jony i utrudniających dysocjację anionu chlorkowego. Badanie wpływu rozpuszczalników potwierdziło tę hipotezę dając wyższy stopień inwersji³³ (Tabela 3, przypis) dla reakcji w polarnym dioksanie (81% inwersji, Tabela 3, poz. 13), niż w niepolarnym czterochlorku węgla (66% inwersji, poz. 12).³³ Według mnie wyjaśnieniem częściowej racemizacji może być słaby wkład grupy $-\text{SC}(\text{O})\text{OMe}$ lub $-\text{SMe}$ w stabilizację ładunku dodatniego po aktywacji grupy tiokarbonylowej. Związek pośredni **41** może albo ulegać substytucji anionem chlorkowym (inwersja konfiguracji, Schemat 25, ścieżka c) albo, łatwiej w polarnych rozpuszczalnikach, dysocjować do karbokationu (ścieżka b). W tym drugim przypadku tworzy się produkt racemiczny zgodnie z mechanizmem $\text{S}_{\text{N}}1$.

Schemat 25. Hipotezy wyjaśniające racemizację w reakcji β -metyloditiowęglanowych pochodnych z chlorkami sulfenyłowymi.



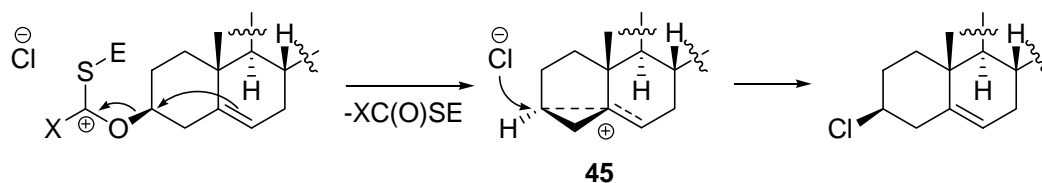
Tworzenie chlorku z retencją konfiguracji z β -metyloditiowęglanem *O*-[(+)-izomentylu] również można wyjaśnić odwołując się do mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}1$. Utworzony w reakcji z chlorkiem fenylselenowym związek pośredni **42** w wysokiej temperaturze rozpada się na karbokation **43** (Schemat 26). W stabilniejszej konformacji z ekwatorialną grupą izopropylową podejście anionu chlorkowego możliwe jest tylko od jednej strony dając selektywnie produkt z retencją konfiguracji **44**.

Schemat 26. Mechanizm tworzenia produktu z retencją konfiguracji z pochodnej izomentolu.



Pochodne 3β-hydroksycholest-5-enu dawały chlorki z retencją konfiguracji dzięki efektowi pozycji homoallilowej. Tworzenie dobrze stabilizowanego, a jednocześnie aktywnego „nieklasycznego karbokationu” 45 tłumaczy często obserwowaną większą szybkość i wysoką wydajność reakcji substytucji pochodnych homoallilowych o odpowiednich oddziaływaniach stereoelektronowych.

Schemat 27. Wpływ ugrupowania homoallilowego na substytucję pochodnych cholest-5-en-3β-ylu.



2.2.2 Reakcja S-metyloditiowęglanów z chlorkiem sulfurylu

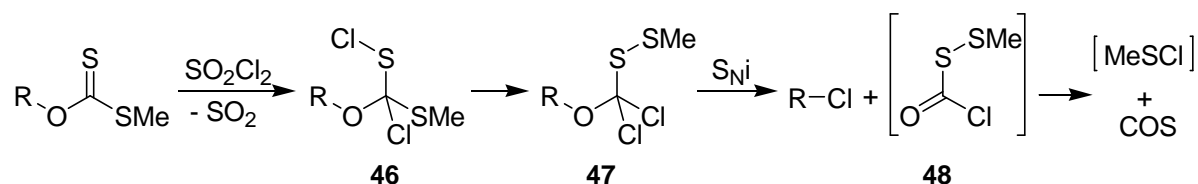
Kozikowski i Lee³⁷ opierając się na wcześniejszych badaniach Barany'ego,³⁶ w trakcie syntezy totalnej daktomeliny, wykorzystali reakcję pochodnej S-metyloditiowęglanowej z chlorkiem sulfurylu do wymiany osłanianej przestrzennie aksjalnej grupy hydroksylowej na chlor z retencją konfiguracji. Podczas prób na modelowym związku, gdy wiele innych metod zawiodło, w reakcji pochodnej S-metyloditiowęglanowej 33 z chlorkiem sulfurylu uzyskali chlorek 34 z wydajnością 91% (patrz: Schemat 18, s. 12).

Tabela 4. Otrzymywanie chlorków z retencją konfiguracji w reakcji S-metyloditiowęglanów z chlorkiem sulfurylu.⁷

$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[\text{potem t. pok. 6-8 godz.}]{\text{SO}_2\text{Cl}_2 \text{ (1-2 eq), CHCl}_3, 0^\circ\text{C, 1-3 godz.}}$		
Poz.	R	Wyd. (%)
1	cyklododekanyl	77
2	adamant-2-yl	89
3	cholest-5-en-3β-yl	62
4		82
5		57

Metoda ta została sprawdzona na różnorodnych drugorzędowych, w tym przestrzennie osłanianych, modelach prowadząc do chlorków z retencją konfiguracji (Tabela 4).⁷ W przypadku *S*-metyloditiowęglanów niesfunkcjonalizowanych węglowodorów otrzymano dobre wydajności: 77% dla pochodnej cyklododekanylowej (poz. 1) i 89% dla adamant-2-yłowej (poz. 2). Nieco niższą wydajność uzyskano dla *S*-metyloditiowęglanu *O*-(cholest-5-en-3 β -ylu) (62%, poz. 3). Obecność zawady sterycznej w pochodnej mentolu nie wpłynęła znacząco na wydajność reakcji (82%, poz. 4). Niższą wydajność zaobserwowano dla pochodnej 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoz-3-ylu, zawierającej labilne grupy zabezpieczające (57%, poz. 5).

Schemat 28. Mechanizm reakcji *S*-metyloditiowęglanu z chlorkiem sulfurylu.⁷



Korzystając z pracy Barany'ego,³⁶ Kozikowski i Lee zaproponowali mechanizm tej reakcji (Schemat 28). W pierwszym etapie następuje addycja chloru do podwójnego wiązania węgiel-siarka. Addukt **46** ulega chlorotropowemu przegrupowaniu⁴⁹ do **47**. Następnie postuluje się wewnątrzcząsteczkową substytucję typu S_Ni z utworzeniem chlorku i nietrwałego związku karbonylowego **48**. Nie zaobserwowano istotnego wpływu obecności atmosferycznego tlenu na wynik reakcji, co wskazuje na nierodnikowy charakter tych przemian.

Proponowany mechanizm tej reakcji jest inny niż w przypadku innych siarkowych donorów atomu chloru zawierających siarkę na niższych stopniach utlenienia, np. chlorku fenylosulfenyłu lub chlorku tionylu, omówionych we wcześniejszym rozdziale. Przede wszystkim chlorek sulfurylu nie zachowuje się jak elektrofil, a raczej jak specyficzny donator cząsteczki chloru. Moje wątpliwości budzi brak jakiegokolwiek wzmianki o wpływie sąsiadujących centrów stereogenicznych na stereochemię procesu chlorowania.

2.2.3 Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z „nisiarkowymi” donorami chloru

Barton i współpracownicy³ poza chlorkami sulfenyłowymi zbadali użycie chloru i *N*-chloroimidu kwasu bursztynowego w konwersji *S*-metyloditiowęglanów **38** i **39** w chlorki (Tabela 5).

Tabela 5. Reakcje *S*-metyloditiowęglanów z chlorem oraz *N*-chloroimidem kwasu bursztynowego.³

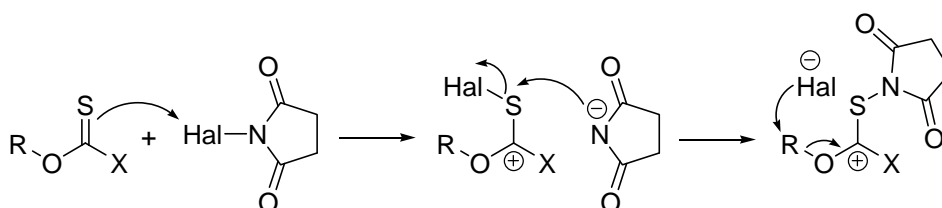
$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[\text{warunki}]{\text{ECl, CH}_2\text{Cl}_2} \text{R-Cl}$				
Poz.	R	ECl	Warunki	Wyd. (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	Cl ₂ (1.5 eq)	0°C, 4 godz.	50
2		NCS (1.5 eq)	20°C, 12 godz.	55

3	5 α -cholestan-3 β -yl	Cl ₂ (duży nadmiar)	0°C, 1 godz.	60 ^a
4		NCS (1.5 eq)	20°C, 12 godz.	45 ^a

Reakcje z chlorem prowadzono w 0°C przez 1-4 godziny (poz. 1 i 3), a z *N*-chloroimidem kwasu bursztynowego w 20°C przez 12 godzin (poz. 2 i 4), uzyskując umiarkowane wydajności (45-60%).

Otrzymanie chlorku **36** z inwersją konfiguracji z pochodnej 5 α -cholestan-3 β -olu **39** wyklucza mechanizm z addycją chloru do podwójnego wiązania węgiel-siarka (porównaj: Schemat 28). Należy raczej uznać, że reakcje inicjuje kation chloroniowy (Cl⁺). Intrygująca jest reaktywność *N*-chloroimidu kwasu bursztynowego ze względu na centrum elektrofilowe na atomie chloru. Przypuszczalny mechanizm przedstawiłem na Schemacie 29. Warto wspomnieć w tym miejscu, że wcześniej odnotowano użycie *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego przy otwieraniu 2-tiono-1,3-oksatiolanu.⁶

Schemat 29. Mechanizm reakcji *N*-haloimidów kwasu bursztynowego z pochodnymi tiokarbonyłowymi.



2.2.4 Reakcja tiokarbanilinianów z difenylchlorometanem

Corbett i Kenner³¹ poprzez ogrzewanie tiokarbanilinianowych pochodnych alkoholi z difenylchlorometanem otrzymali odpowiednie chlorki. Reakcję prowadzili w wysokiej temperaturze 120°C z jednoczesną destylacją produktu pod zmniejszonym ciśnieniem (15 Torr). W ten sposób otrzymali pierwszo- i drugorzędowe chlorki z funkcjami eterowymi z umiarkowanymi wydajnościami (47-75%). Pochodna z ketalowym zabezpieczeniem diolu okazała się, w tych warunkach, nietrwała (poz. 4, Tabela 6).

Tabela 6. Otrzymywanie chlorków w reakcji tiokarbanilinianów z difenylchlorometanem.³¹

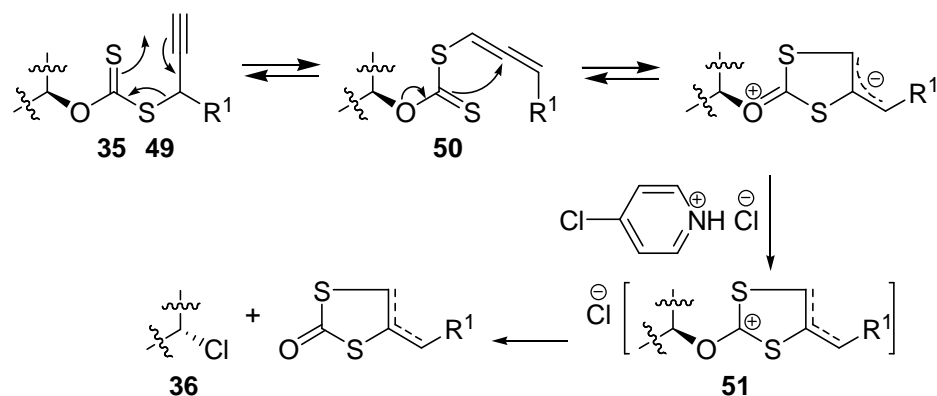
$\text{R-O-C(=S)-NHX} \xrightarrow[\text{120}^\circ\text{C / 15 Torr}]{\text{Ph}_2\text{CHCl (1 eq)}} \text{R-Cl}$			
Poz.	R	X	Wyd. (%)
1	MeOCH ₂ CH ₂ -	Ph	75
2	(MeOCH ₂) ₂ CH-	Ph	58
3	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHMe-	α -naftyl	47
4		Ph	6

2.2.5 Reakcja *S*-propargiloditiowęglanów z chlorowodorkiem pirydyny

Zard i współpracownicy³⁸ wykazali, że *S*-propargiloditiowęglany mogą być intermediami w reakcji podstawienia grupy hydroksylowej różnymi elektrofilami w łagodnych warunkach. Na odosobnionym przykładzie zademonstrowali zastosowanie tej reakcji w syntezie chlorków. (Schemat 19, s. 12)

Z *S*-propargiloditiowęglanu *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) (**35**) we wrzącym toluenie lub chlorobenzenu z chlorowodorkiem 4-chloropirydyny w ciągu kilku godzin powstaje z dobrą wydajnością (59%) 3 α -chloro-5 α -cholestan **36** (z inwersją konfiguracji) obok niewielkiej ilości produktu eliminacji.

Schemat 30. Mechanizm aktywacji i substytucji pochodnej *S*-propargiloditiowęglanowej w podwyższonej temperaturze.³⁸



S-Propargiloditiowęglan **35** w podwyższonej temperaturze ulega sigmatropowemu przegrupowaniu do allenu **49**, który odwracalnie cyklizuje do betainy **50**. Jeżeli w środowisku jest obecny związek o pK_a mniejszym niż 8-10 (np. kation chloropirydyniowy) betaina **50** ulega nieodwracalnemu protonowaniu z utworzeniem związku pośredniego **51** (porównaj ze związkiem pośrednim **21**, Schemat 6, s. 8). W ten sposób w łagodnych chemicznie warunkach tworzy się grupa łatwo odchodząca, która ulega substytucji anionem chlorkowym.

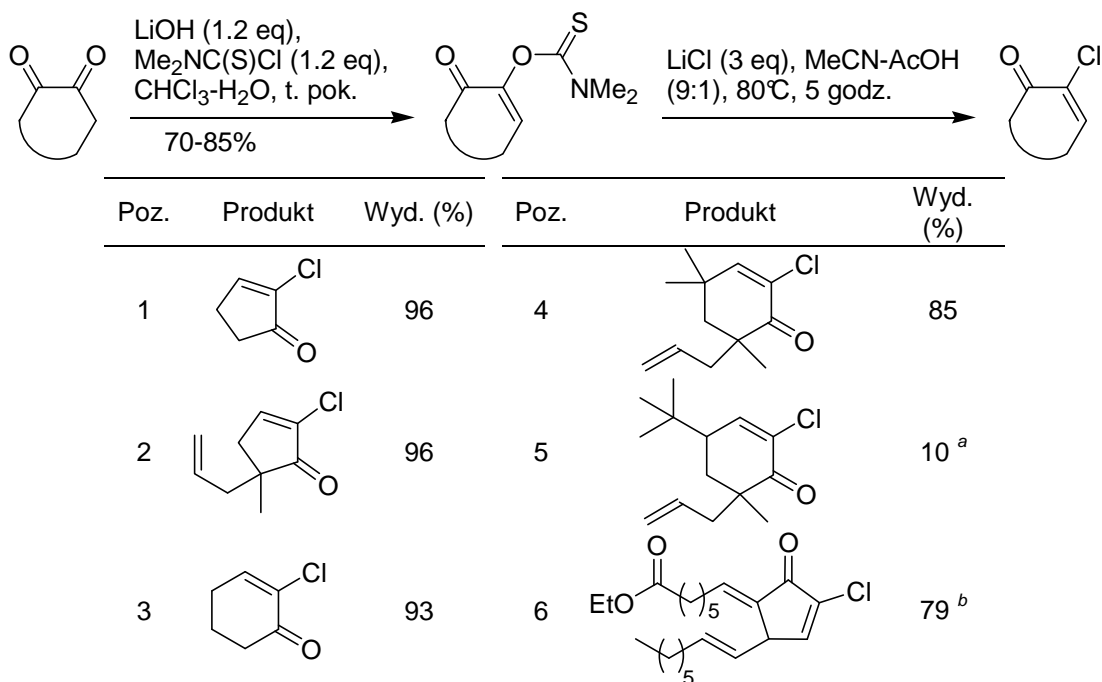
2.2.6 Reakcja *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych pochodnych enoli 1,2-diketonów z chlorkiem litu

Ponaras i Zaim⁵⁰ przeprowadzili symetryczne 1,2-diketony lub takie, które mogą utworzyć enol tylko w jednym kierunku w reakcji z wodorotlenkiem litu i chlorkiem *N,N*-dimetylotiokarbamoilu w tiokarbaminianowe pochodne odpowiednich enoli z wydajnością 70-85%. Pochodne te ogrzewane z chlorkiem litu i kwasem octowym tworzyły α -chloro- α,β -nienasycone ketony z wysoką wydajnością (Tabela 7).

Zaobserwowano, że duży podstawnik w pozycji γ bardzo utrudnia reakcję i dla związku z grupą *tert*-butylową w pozycji γ otrzymano głównie produkt przegrupowania tiono-tiolowego Newman'a-Kwart'a⁵¹ (poz. 5). Mechanizm tej reakcji katalizowanej kwasem octowym przedstawiłem na Schemacie 31.

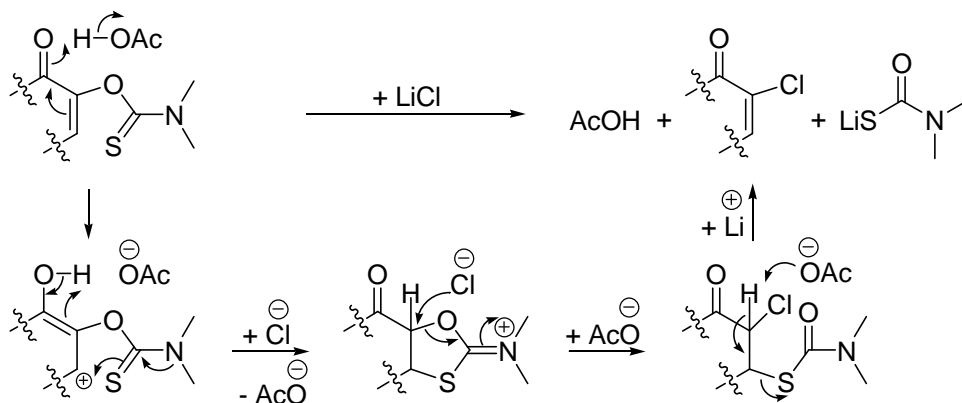
Zastąpienie soli litu solą cynku lub tetrabutylamoniową, albo prowadzenie reakcji w czystym kwasie octowym powodowało obniżenie wydajności z powodu ubocznej reakcji przegrupowania tiono-tiolowego. Związki z podstawnikiem w pozycji β prowadziły do złożonej mieszaniny produktów.⁵²

Tabela 7. Otrzymywanie α -chloro- α,β -nienasyconych ketonów z 1,2-diketonów poprzez reakcję tiokarbaminianowych pochodnych enoli z chlorkiem litu.⁵⁰



^a dominuje produkt przegrupowania tiono-tiolowego; ^b warunki niesprecyzowane, lit.⁵³

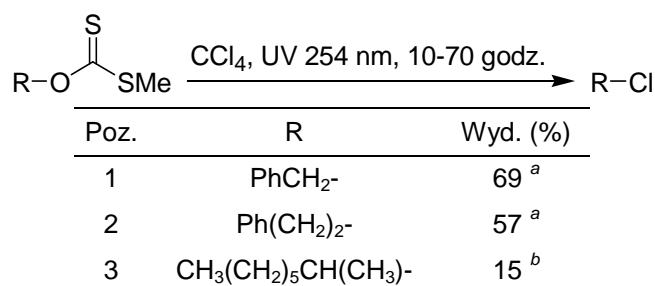
Schemat 31. Mechanizm reakcji tiokarbaminianowych pochodnych α -ketoenoli z chlorkiem litu w obecności kwasu octowego.⁵⁰



2.2.7 Transformacje pochodnych tiokarbonylowych w chlorki z aktywacją wolnorodnikową

Cristol i Seapy³⁵ przekształcali *S*-metyloditiowęglany w chlorki naświetlając promieniowaniem ultrafioletowym ich roztwór w czterochlorku węgla (Tabela 8). W tych warunkach *S*-metyloditiowęglany *O*-benzylu i *O*-(2-fenyletylu) ulegały przekształceniu w chlorek z umiarkowaną wydajnością (odpowiednio 69%, poz. 1 i 57%, poz. 2). W przypadku związków z większym fragmentem alifatycznym otrzymywano produkt zanieczyszczony mieszaniną związków polichlorowanych (poz. 3).

Tabela 8. Otrzymywanie chlorków w fotochemicznej reakcji *S*-metyloditiowęglanów z czterochlorkiem węgla.³⁵

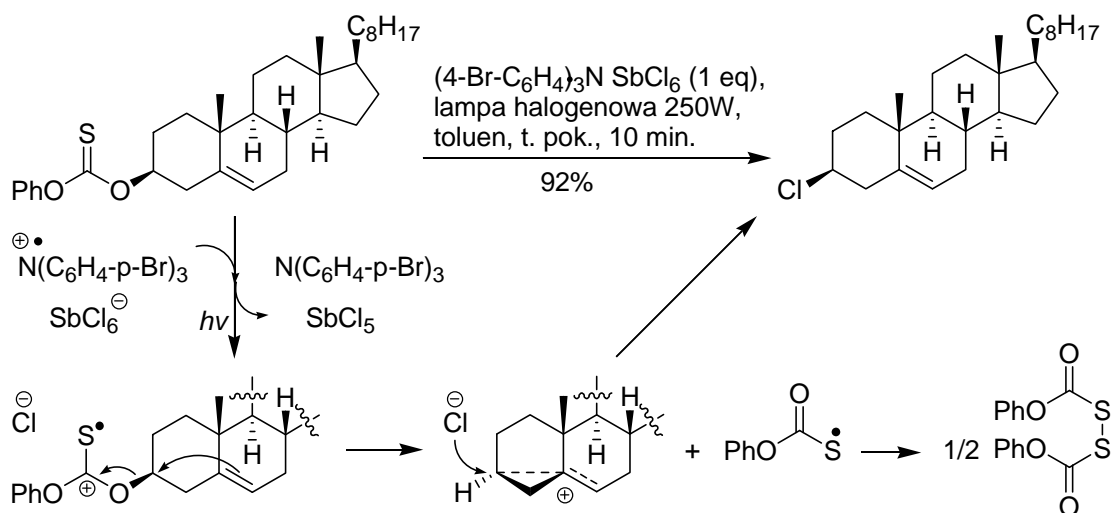


^a wydajność wg NMR; ^b wydajność wg GC, powstaje mieszanina związków polichlorowanych

Ci sami autorzy³⁵ opisali również konwersję *S*-metyloditiowęglanu benzylu w chlorek benzylu w reakcji z chlorkiem miedzi (II) w obecności katalitycznej ilości chlorku miedzi (I).

Dalko, Barton i Géro⁵⁴ badali reaktywność grupy tiokarbonylowej w reakcjach z fotoindukowanym przeniesieniem elektronu. Naświetlanie roztworu *O*-fenyliotiwęglanu *O*-cholest-5-en-3β-yłu i heksachloroantymonianu *tris*(4-bromofenylo)amoniowego promieniowaniem ultrafioletowym w ciągu kilkunastu minut dało 3β-chlorocholest-5-en (z retencją konfiguracji) z wysoką wydajnością (92%). Pochodna *S*-metyloditiowęglanowa okazała się mniej reaktywna i wymagała naświetlania we wrzącym toluenie przez pół godziny. Proponowany mechanizm tej reakcji przedstawiłem na Schemacie 32. Wydaje się, że reakcja jest specyficzna dla układu homoallilowego.

Schemat 32. Reakcja tiokarbonylowych pochodnych cholest-5-en-3β-yłu z *tris*(4-bromofenylo)amino heksachloroantymonianem.⁵⁴

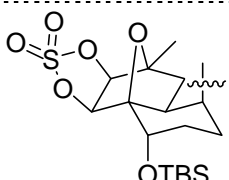


2.3 Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w bromki

2.3.1 Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z bromem

Barton opisał syntezę bromków w reakcji różnego typu pochodnych tiokarbonylowych z bromem (Tabela 9).³ Najlepsze do tego celu okazały się pochodne *S*-metyloditiowęglanowe, które zarówno w przypadku stearylu jak i 5 α -cholestan-3 β -ylu przekształcono w bromki z bardzo wysoką wydajnością (odpowiednio 100%, poz. 1 i 88%, poz. 3). Nieco gorsze wydajności otrzymano dla *O*-(4-chlorofenylo)tiowęglanu *O*-stearylu (70%, poz. 2) jak i (4-morfolinylo)tiokarboksylanu *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) (72%, poz. 4). Zarówno pochodna *S*-metyloditiowęglanowa jak i tiobenzoesanowa 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktoz-6-ylu tworzyły bromek z niską wydajnością (odpowiednio 45%, poz. 5 i 50%, poz. 6). Zastosowanie tej metody na związku wielofunkcyjnym **52** umożliwiło uzyskanie odpowiedniego bromku z wydajnością 45% (poz. 7). Niska wydajność w tym przypadku była efektem zachodzącej częściowo eliminacji aksjalnej pochodnej **52**, a następnie przyłączenia cząsteczki bromu prowadzących do dibromozwiązku.⁵⁵

Tabela 9. Otrzymywanie bromków w reakcji pochodnych tiokarbonylowych z bromem.³

$\text{R-O-C(=S)-X} \xrightarrow[\text{0 do 20}^\circ\text{C, 2-6 godz.}]{\text{Br}_2, (3-5 \text{ eq}), \text{CH}_2\text{Cl}_2}$			
Poz.	R	X	Wyd. (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	SMe	100
2	-----	4-Cl-C ₆ H ₄ O-	70
3	5 α -cholestan-3 β -yl	SMe	88 ^a
4	-----	4-morfolinyl	72 ^a
5	1,2:3,4-di- <i>O</i> -izopropylideno- α -D-galaktoz-6-yl	SMe	45
6	-----	Ph	50
7	 52	SMe	45 ^{ab}

^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b lit.⁵⁵, Br₂ (2 eq), nie podano dokładnych warunków

2.3.2 Reakcja *N,N*-dimetylotiokarbaminianów z odczynnikiem Vilsmeiera

Abelt i współpracownicy⁴⁴ przekształcili *N,N*-dimetylotiokarbaminianowe pochodne alkoholi z wysoką wydajnością w bromki za pomocą reagenta typu Vilsmeiera: bromku 4-(bromometyleno)morfolin-4-iowego (**37**) (Tabela 10). Otrzymano wysokie wydajności bromku dla tiokarbaminianowych pochodnych alkoholi zawierających: wiązanie podwójne (88%, poz. 1), grupę ketonową (92%, poz. 2) lub grupę estrową (95%, poz. 3). Grupa tiokarbaminianowa selektywnie reagowała z **37** wobec grup hydroksylowych zabezpieczonych acetylem (89%, poz. 4), benzylem (96%, poz. 5) i *tert*-butylodifenylosililem (81%, poz. 6). Alkohole zabezpieczone grupą tetrahydropiranylową i *tert*-butylodimetylosililową w warunkach reakcji ulegały deprotekcji. Grupa hydroksylowa ulegała

zamianie na brom lub formylowaniu. Aldehydy w warunkach reakcji częściowo ulegały redukcji. Stosując minimalny nadmiar odczynnika i prowadząc reakcję możliwie krótko, selektywnie i z dobrą wydajnością otrzymano bromek z *N,N*-dimetylotiokarbaminianu *O*-(6-oksoheksylu) (75%, poz. 7).

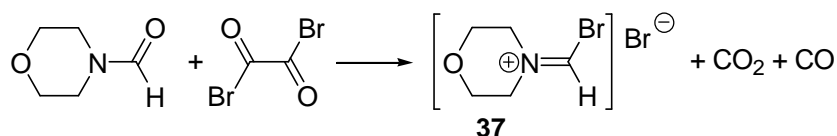
Tabela 10. Otrzymywanie bromków w reakcji tiokarbaminianów z odczynnikiem Vilsmeiera.⁴⁴

$\text{R-O-C(=S)NMe}_2 \xrightarrow[0^\circ\text{C, 1-3 godz.}]{\mathbf{37} \text{ (1.5 eq), CH}_2\text{Cl}_2} \text{R-Br}$		
Poz.	R	Wyd. ^a (%)
1	-(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	88
2	-(CH ₂) ₅ COMe	92
3	-(CH ₂) ₅ COOMe	95
4	-(CH ₂) ₆ OAc	89
5	-(CH ₂) ₆ OBn	96
6	-(CH ₂) ₆ OTBDPS	81
7	-(CH ₂) ₅ CHO ^b	75; 5 ^c
8	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	64; 11 ^d
9	<i>c</i> -Hex	20; 74 ^e

^a wg GC/MS; ^b 37 (1.1 eq); ^c Br(CH₂)₆Br; ^d 1-hepten; ^e cykloheksen

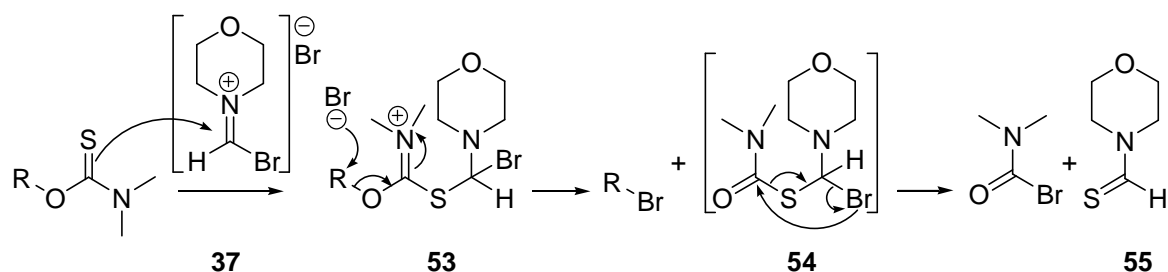
Reagent **37** generowano *in situ* z 4-formylomorfoliny i bromku oksalilu (Schemat 33).

Schemat 33. Generowanie odczynnika Vilsmeiera.⁴⁴



W przypadku drugorzędowych tiokarbaminianów zaobserwowano tworzenie produktów eliminacji. W reakcji *N,N*-dimetylotiokarbaminianu *O*-(hept-2-ylu) powstawał głównie 2-bromoheptan (64%, poz. 8) obok małej ilości heptenów (11%). W przypadku *N,N*-dimetylotiokarbaminianu *O*-(cykloheksylu) głównym produktem był cykloheksen (74%, poz. 9) obok bromku cykloheksylu (20%).

Schemat 34. Mechanizm reakcji tiokarbaminianu z odczynnikiem Vilsmeiera.⁵⁶

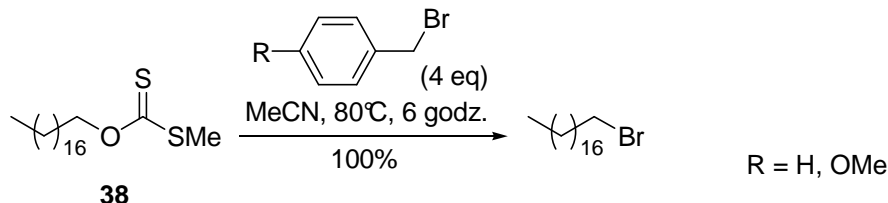


Reagent typu Vilsmeiera (**37**) aktywuje grupę tiokarbaminianową (Schemat 34). Powstały addukt **53** reaguje z anionem bromkowym dając odpowiedni bromek i nietrwały związek **54**, który rozpada się na bromoformamid i 4-tioformylomorfolinę (**55**).

2.3.3 Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z bromkami benzyłowymi i alifatycznymi

Barton i współpracownicy³ ogrzewając *S*-metyloditiowęglan *O*-stearylu (**38**) z bromkami benzyłu lub 4-metoksybenzyłu w acetonitrylu otrzymali bromek stearylu z doskonałą wydajnością (Schemat 35).

Schemat 35. Reakcja *S*-metyloditiowęglanu *O*-stearylu z bromkami benzyłowymi.³



Wcześniej Corbett i Kenner³¹ odnotowali reakcję bromodifenylometanu i tiokarbanilinianów w wysokiej temperaturze (porównaj: Rozdział 2.2.4, s. 20). Ogrzewając równomolową mieszaninę substratów w temperaturze 120°C, jednocześnie oddestylowywali lotne produkty pod zmniejszonym ciśnieniem (15 Torr) (Tabela 11).

Tabela 11. Otrzymywanie bromków w reakcji tiokarbanilinianów z bromodifenylometanem.³¹

$\text{R}^1\text{---O---C(=S)---NHR}^2$		$\xrightarrow[\text{120}^\circ\text{C / 15 Torr}]{\text{Ph}_2\text{CHBr (1 eq.)}}$		$\text{R}^1\text{---Br}$
Poz.	R ¹	R ²	Wyd. (%)	
1	MeO(CH ₂) ₂ -	Ph	90	
2	(MeOCH ₂) ₂ CH-	Ph	71	
3	(2 <i>S</i>)-MeOCH ₂ CH(Me)-	α-naftyl	62 ^a	
4	cholest-5-en-3β-yl	Ph	47 ^b	
5	<i>c</i> -Hex	Ph	38; 32 ^c	
6		Ph	22	

^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b produkt z retencją konfiguracji, wydzielony po 1 godz. poprzez krystalizację; ^c produkt eliminacji

Metoda dała dobre wydajności dla niskocząsteczkowych pochodnych (poz. 1-3, 90-62%). W przypadku pochodnej cholesterolu po godzinie ogrzewania wydzielono poprzez krystalizację 3β-bromocholest-5-en z umiarkowaną wydajnością (47%, poz. 4). W tych warunkach pochodna cykloheksylova tworzyła bromek z niską wydajnością (38%, poz. 5), w znacznym stopniu ulegając eliminacji. Acetonidowa pochodna glicerolu okazała się w tych warunkach nietrwała dając odpowiedni bromek z wydajnością zaledwie 22% (poz. 6).

Carvoli i Serri⁴⁶ w zgłoszeniu patentowym opisali reakcje 1-azepanylotiokarboksylanów niskocząsteczkowych alkoholi z bromkiem etylu w podwyższonej temperaturze i ciśnieniu prowadzące do utworzenia odpowiednich bromków z deklarowanymi bardzo dobrymi wydajnościami.

Pochodne pierwszorzędowe, w tym acetonidowa pochodna glicerolu (porównaj: Tabela 11, poz. 6) tworzyły bromki z bardzo wysokimi wydajnościami (90-96%, poz. 1-3). Reakcje optycznie czynnych

pochodnych drugorzędowych, w tym pochodnej mentolu (94%, poz. 8) zachodziły z całkowitą inwersją konfiguracji.

Tabela 12. Otrzymywanie bromków w reakcji 1-azepanylotiokarboksylianów z bromkiem etylu.⁴⁶

Poz.	R	Warunki	Wyd. (%)
1	Me(CH ₂) ₇ -	97°C, 70 godz., 4.5 bar	90
2	PhO(CH ₂) ₂ -	110-115°C, 40 godz.	93
3		Bu ₄ NBr, 110°C, 24 godz.	96
4	MeOC(O)CH(Me)-	85-90°C, 45 godz.	93
5	(2 <i>R</i>)-CH ₃ (CH ₂) ₅ CH(Me)-	110°C, 32 godz.	71 ^a (er 94)
6	(2 <i>S</i>)-MeOCH ₂ CH(Me)-	110°C, 24 godz., 3.8 bar	79 ^a (er 86)
7	MeOCH ₂ CH(Me)-	105°C, 24 godz., 3.8 bar	230 kg
8		110°C, 24 godz.	94 ^a (er 94)

^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b produkt z retencją konfiguracji; ^c produkt eliminacji

Carvoli i Serri⁴⁶ zastosowali tą metodę również na *S*-metyloditiowęglanach niskocząsteczkowych alkoholi, które ogrzewali z bromkiem etylu pod ciśnieniem. W tym przypadku jako katalizatora dodawano bromku tetraalkiloamoniowego (niekiedy generowanego *in situ* z tributylaminy) (Tabela 13).

Tabela 13. Otrzymywanie bromków w reakcji *S*-metyloditiowęglanów z bromkami alkilowymi.⁴⁶

Poz.	R	reagenty	Warunki	Wyd. (%)
1	MeO(CH ₂) ₂ -	EtBr, Bu ₄ NBr	90°C, 23 godz.	93
2	EtO(CH ₂) ₂ -	EtBr, Bu ₄ NBr	90°C, 23 godz.	93
3		EtBr, Bu ₃ EtNBr	110°C, 4 godz.	90
4	<i>n</i> -PrO(CH ₂) ₂ -	EtBr, Bu ₄ NBr	90°C, 23 godz.	93
5	CH ₂ =CH(CH ₂) ₄ -	EtBr, Bu ₄ NBr	90°C, 8 godz.	88
6	<i>c</i> -PrCH ₂ -	EtBr, Bu ₃ N	75°C, 27 godz., 2.5 bar	90
7	MeOCH ₂ CH(Me)-	EtBr, Bu ₃ N	122-128°C, 12 godz.	71
8	EtCH(Me)-	MeBr	99-104°C, 40 godz.	75

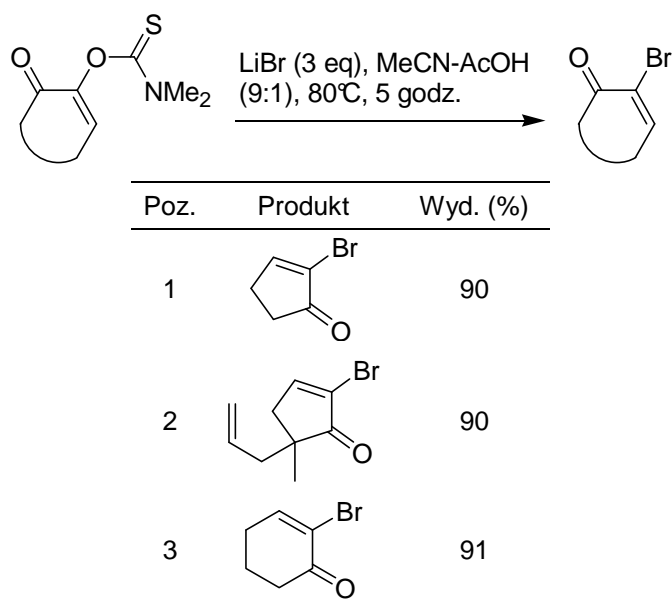
Wysoką wydajność otrzymano dla pochodnych pierwszorzędowych (90-93%, poz. 1-3), w tym dla pochodnej cyklopropylokarbinolu (88%, poz. 4). Dla drugorzędowych pochodne odnotowano nieco niższą wydajność (71%, poz. 7 i 75%, poz. 8).

Stwierdzono, że korzystna w przypadku reakcji pochodnych *S*-metyloditiowęglanowych obecność soli amoniowej, powoduje obniżenie wydajności i selektywności w reakcji pochodnych tiokarbaminianowych.

2.3.4 Reakcja *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych pochodnych enoli 1,2 diketonów z bromkiem litu

N,N-Dimetylotiokarbaminiany enoli, utworzone z cyklicznych 1,2-diketonów, ogrzewane z bromkiem litu i kwasem octowym tworzą α -bromo- α,β -nienasycone ketony z wysoką wydajnością (~90%).⁵⁰ Przykłady tej reakcji zestawilem w Tabeli 14.

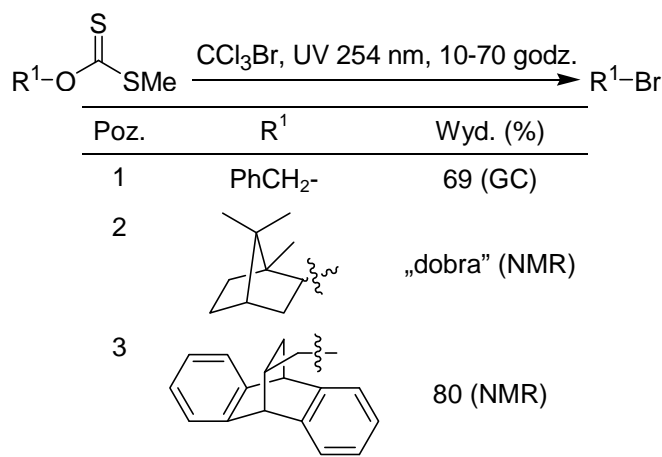
Tabela 14. Otrzymywanie α -bromo- α,β -nienasyconych ketonów z tiokarbaminianowych pochodnych enoli z bromkiem litu.⁵⁰



Mechanizm i ograniczenia tej metody zostały przedstawione przy analogicznej metodzie otrzymywania chlorków (porównaj: Rozdział 2.2.6, s. 21).

2.3.5 Transformacje *S*-metyloditiowęglanów w bromki z aktywacją wolnorodnikową

Tabela 15. Otrzymywanie bromków w fotochemicznej reakcji *S*-metyloditiowęglanów z bromotrichlorometanem.³⁵

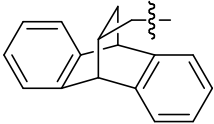


Cristol i Seapy³⁵ naświetlając roztwór *S*-metyloditiowęglanów w bromotrichlorometanie promieniowaniem ultrafioletowym o długości fali 254 nm otrzymywali odpowiednie bromki (Tabela 15). Reakcja *S*-metyloditiowęglanów z bromotrichlorometanem okazała się bardziej selektywna od reakcji z czterochlorkiem węgla (porównaj Rozdział Tabela 8, s. 23), co pozwoliło przekształcić pochodne z większym fragmentem alifatycznym w bromki z dobrą wydajnością szacowaną na podstawie integracji widm NMR mieszaniny poreakcyjnej (poz. 2 i 3).

Również reakcja *S*-metyloditiowęglanów z bromkiem miedzi (II) prowadzi do odpowiednich bromków umiarkowaną wydajnością (Tabela 16, 58-63%).³⁵

Tabela 16. Otrzymywanie bromków w reakcji *S*-metyloditiowęglanów z bromkiem miedzi (II).³⁵

$$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow{\text{CuBr}_2} \text{R-Br}$$

Poz.	R	Rozpuszczalnik	Warunki	Wyd. (%)
1	PhCH ₂ -	MeCN	t. pok., 5.7 godz.	63
2		MeCN	t. pok., 52 godz., następnie 82°C, 63 godz.	58

2.4 Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych w jodki

2.4.1 Reakcja pochodnych tiokarbonylowych z jodkiem metylu lub etylu

Barton, Stick i Subramanian³ opisali tworzenie jodków z umiarkowaną wydajnością w trakcie ogrzewania (80-90°C) różnych pochodnych tiokarbonylowych z jodkiem metylu (Tabela 17). Najlepszą wydajność 80% odnotowano dla *O*-(4-chlorofenylo)tiowęglanu *O*-stearylu ogrzewanego z jodkiem metylu przez 30 godzin (poz. 1). Pochodna *S*-metyloditiowęglanowa **38** okazała się jednak bardziej reaktywna dając jodek z wydajnością 60% już po 30 minutach (poz. 2). Reakcję **38** z tosyłanem metylu i jodkiem tetrabutylamoniowym prowadzono w temperaturze pokojowej otrzymując odpowiedni jodek z wydajnością 60% po 4 godzinach (poz. 3). Przebieg reakcji w łagodniejszych warunkach może wiązać się z postulowaną przez Carvoli i Serri katalityczną aktywnością halogenków tetraalkiloamoniowych. *S*-Metyloditiowęglanowa pochodna 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktoz-6-ydu (**19**) tworzyła jodek z dobrą wydajnością 75% (poz. 4), podczas gdy pochodna tiobenzoesanowa okazała się dużo mniej aktywna dając jodek z wydajnością tylko 50% (poz. 5). Pochodne *S*-metyloditiowęglanowa i (4-morfolinylo)tiokarbonylowa drugorzędowego 5 α -cholestan-3 β -ylu dawały jodki z inwersją konfiguracji z umiarkowaną wydajnością (odpowiednio 62%, poz. 6 i 58%, poz. 7). W patencie Carvoli i Serri deklaruje się wydajność 96% dla drugorzędowego azepanylotiokarboksylanu *O*-(1-metoksyprop-2-ylu) w reakcji z jodkiem etylu (poz. 8). Równie wysokie wydajności odnotowano w reakcji pochodnych *S*-metyloditiowęglanowych z jodkiem metylu ogrzewanych z dodatkiem jodku lub bromku tetrabutylamoniowego (89-95%, poz. 9-11)

Tabela 17. Otrzymywanie jodków w reakcji pochodnych tiokarbonylowych z jodkami alkilowymi.

$$\text{R-O-C(=S)-X} \xrightarrow{\text{reagenty, warunki}} \text{R-I}$$

Poz.	R	X	reagenty	warunki	Wyd. (%)	Ref.
1		4-Cl-C ₆ H ₄ O-	Mel	90°C, 32 godz.	80	3
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ -	SMe	Mel	90°C, 30 min.	60	3
3		SMe	TsOMe- <i>n</i> -Bu ₄ NI (1.5 eq)	20°C, 4 godz.	60	3
4	1,2:3,4-di- <i>O</i> - izopropylideno- α -D- galaktoz-6-yl	SMe	Mel	80°C, 38 godz.	75	3
5		Ph	Mel	90°C, 40 godz.	50	3
6	5 α -Cholestan-3 β -yl	SMe	Mel	90°C, 36 godz.	62 ^a	3
7		4-morfolinył	Mel	90°C, 34 godz.	58 ^a	3
8		1-azepanył	Etl	75°C, 10 godz.	96	46
9	MeOCH ₂ CH(Me)-	SMe	Mel, Bu ₄ NI	90°C, 10 godz.	89	46
10		SMe	Mel, Bu ₄ NBr	75°C, 10 godz.	88	46
11	EtCH(Me)-	SMe	Mel, Bu ₄ NI	90°C, 10 godz.	95	46

^a produkt z inwersją konfiguracji;


2.5 Przekształcanie pochodnych tiokarbonylowych we fluorki

Zastąpieniu grupy hydroksylowej atomem fluoru poświęcono wiele uwagi w związku z syntezą analogów substancji biologicznie czynnych.⁵⁷ Przekształcenie to można osiągnąć bezpośrednio specyficznym odczynnikiem np. z trifluorkiem dietyloamino-siarki (DAST)⁵⁸ lub pośrednio przez podstawienie grupy odchodzącej np. triflanowej anionem fluorkowym pochodzącym z różnych źródeł.⁵⁹ Łatwość hydrolizy tych odczynników stanowi poważną niedogodność zwłaszcza w syntezach w większej skali. Obserwuje się ustawiczne poszukiwania nowych metod wprowadzenia atomu fluoru. Stosunkowo niedawno podjęto próby wykorzystania pochodnych tiokarbonylowych jako prekursorów fluorków.⁶⁰ Fluorki otrzymano działając na *S*-metyloditiowęglany (difluorojodo)arenami,⁴¹ fluorowodorem w pirydynie i *N*-jodoimidem kwasu bursztynowego,⁴³ a w odosobnionym przypadku z wykorzystaniem *S*-propargiloditiowęglanu.³⁸

2.5.1 Reakcja *S*-metyloditiowęglanów z 4-metylo(difluorojodo)benzenem

Motherwell i współpracownicy⁴¹ przeprowadzili *S*-metyloditiowęglanowe pochodne alkoholi w odpowiednie fluorki za pomocą 4-metylo(difluorojodo)benzenu (Tol-IF₂) (Tabela 18).

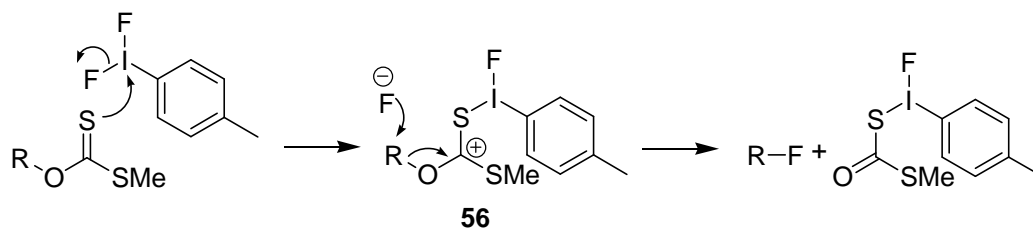
Tabela 18. Otrzymywanie fluorków z *S*-metyloditiowęglanów w reakcji z 4-metylo(difluorojodo)benzenem.⁴¹

$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{\text{Tol-IF}_2 (1 \text{ eq})} \text{R-F}$		
Poz.	R	Wyd. (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₅	48
2	PhCH ₂ -	64
3	PhCHEt-	58
4	adamant-2-yl	75
5	5 α -cholestan-3 β -yl	51 ^a , 14 ^b
6		51 ^b
7	cholest-5-en-3 β -yl	95 ^b

^a produkt z inwersją konfiguracji; ^b produkt z retencją konfiguracji

S-Metyloditiowęglan *O*-laurylu w reakcji z 4-metylo(difluorojodo)benzenem dał fluorek z niską wydajnością (48%, poz. 1). Lepsze wydajności uzyskano zarówno dla pierwszo- jak i drugorzędowych pochodnych benzytowych (64%, poz. 2 i 58%, poz. 3). W przypadku pochodnych alkoholi drugorzędowych wydajność reakcji zależała od struktury substratu (51-75%, poz. 4-6), najwyższą, 75%, odnotowano w przypadku pochodnej specyficznego adamant-2-olu. Natomiast *S*-metyloditiowęglan cholest-5-en-3 β -ylu przekształcono w fluorek praktycznie ilościowo (95%, poz.7). Proponowany mechanizm tej transformacji przedstawiłem na Schemacie 36.

Schemat 36. Mechanizm reakcji pochodnej *S*-metyloditiowęglanowej z (difluorjodo)arenem.⁴¹



Odnosnie stereochemii, w przypadku pochodnej mentolu otrzymano fluorek z retencją konfiguracji, co autorzy tłumaczą wpływem sąsiedniej grupy izopropylowej na zwiększenie udziału mechanizmu S_N1 w miejsce S_N2 . Bardziej prawdopodobny według mnie jest mechanizm S_N1 , w którym dysocjacja nietrwałego związku pośredniego **56** zachodzi szybciej niż jego substytucja. Selekttywne tworzenie produktu jest wynikiem uprzywilejowanej konformacji odpowiedniego karbokationu (porównaj: Schemat 26, s. 18). W reakcji *S*-metyloditiowęglanu *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) otrzymano zarówno produkt z inwersją (51%) jak i retencją konfiguracji (14%) oraz produkt eliminacji: 5 α -cholest-2-en (24%). Przebieg reakcji z przynajmniej częściowym udziałem karbokationu doskonale wyjaśnia ten rezultat. Powstawanie produktu z retencją konfiguracji oraz wyższa reaktywność pochodnych cholest-5-en-3 β -ylu wyjaśniłem wcześniej (Schemat 27, s. 18).

2.5.2 Reakcja *S*-metyloditiowęglany z fluorowodorem w pirydynie i *N*-haloimidem

Hiyama i współpracownicy^{42,43} pokazali, że *S*-metyloditiowęglany traktowane kompleksem fluorowodoru i pirydyny oraz *N*-haloimidem ulegają reakcji utleniającej desulfuryzacji-fluoryzacji, tworząc zależnie od warunków różne produkty. Pochodne benzylovych, drugo- i trzeciorzędowych alkoholi wobec 40 równoważników fluorowodoru w postaci 70% roztworu w pirydynie oraz trzech równoważników *N*-jodoimidu kwasu bursztynowego w niskiej temperaturze dawały odpowiednie fluorki (Tabela 19).

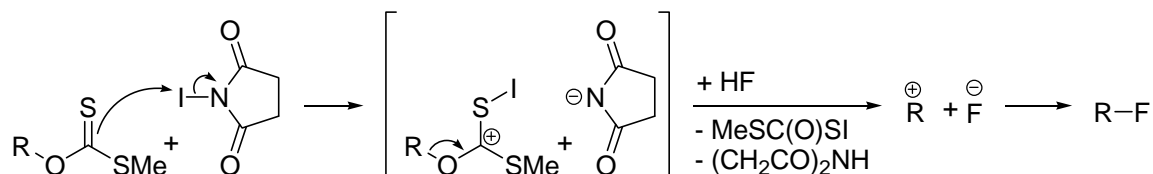
Tabela 19. Otrzymywanie fluorków z *S*-metyloditiowęglanów metylovych z fluorowodorem w pirydynie i *N*-haloimidem.⁴³

$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[\text{-78 do 0}^\circ\text{C, 1 godz.}]{\text{70 \% HF/Py (40 eq), NIS (3 eq), CH}_2\text{Cl}_2}$		
Poz.	R	Wyd. (%)
1		48 ^a
2	4-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	43 ^b
3	Ph(CH ₂) ₂ CHEt-	65 ^c
4	adamant-2-yl	82
5	PhCHBu-	76 (94 ^c)
6	4-(CHO)-C ₆ H ₄ -CHBu-	91
7	adamant-1-yl	78

^a produkt z retencją konfiguracji; ^b DBH w miejsce NIS, ^c -42°C

Użycie *N*-jodoimidu kwasu bursztynowego okazało się kompatybilne zarówno z układami aromatycznymi jak i grupą formylową. Próby zastosowania w tej reakcji *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego lub 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiny prowadziły do produktów bromowania układów aromatycznych oraz difluoryzacji grupy formylowej. Jedynie w przypadku pochodnej alkoholu 4-bromobenzylowego użycie stechiometrycznej ilości 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiny prowadziło do utworzenia odpowiedniego produktu (poz. 2).

Schemat 37. Mechanizm reakcji pochodnej *S*-metyloditiowęglanowej z *N*-jodoimidem kwasu bursztynowego i fluorowodorem.⁴³

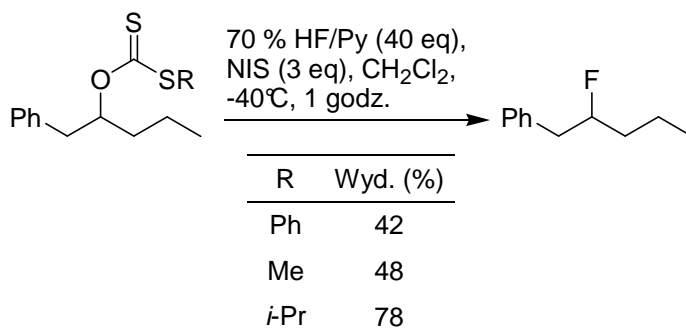


Z mechanizmu wynika, że kluczowa dla kierunku reakcji jest budowa substratu. Fluorki tworzyły się tylko w reakcji pochodnych, z których mógł powstać stabilny karbokation. Pochodne alkoholi pierwszorzędowych nie tworzyły fluorków, zamiast tego grupa *S*-metyloditiowęglanowa ulegała przekształceniu w trifluorometoksyłową (patrz niżej; Rozdział 2.6.1, s. 34).

W przypadku optycznie czystego *S*-metyloditiowęglanu *O*-mentylu zaobserwowano produkt z retencją konfiguracji (Tabela 19, poz. 1), co wyjaśniono stabilną konformacją odpowiedniego karbokationu (porównaj Schemat 26, s. 18).

Porównano reakcje ditiowęglanów *O*-(1-fenylopent-2-ylu) z różnymi podstawnikami R przy tiolowym atomie siarki i odnotowano najlepszy wynik dla *S*-izopropyloditiowęglanu (78%) (Tabela 20).

Tabela 20. Wpływ podstawnika przy tiolowym atomie siarki na wydajność otrzymywania fluorku z ditiowęglanów *O*-(1-fenylopent-2-ylu).⁴³



2.5.3 Reakcja *S*-propargiloditiowęglanów z fluorowodorkiem trietyloaminy

Zard i współpracownicy³⁸ na pojedynczym przykładzie zastosowali specyficzną transformację *S*-propargiloditiowęglanów do syntezy fluorku. (patrz: Schemat 19, s. 12 oraz porównaj: Rozdział 2.2.3, s. 19). Ogrzewanie *S*-propargiloditiowęglanu *O*-5 α -cholestan-3 β -ylu (**35**) we wrzącym toluenie lub chlorobenzenu z tri-fluorowodorkiem trietyloaminy (Et₃N·3HF) prowadziło w ciągu kilku godzin do 3 α -fluoro-5 α -cholestanu (z inwersją konfiguracji) (60%) obok niewielkiej ilości produktu eliminacji.

2.6 Przekształcanie *S*-metyloditiowęglanów w grupę trifluorometoksyową (OCF₃)

Etery trifluorometylowe są ważną klasą związków szczególnie w farmacji, agrochemii i chemii materiałowej ze względu na chemiczną i termiczną stabilność, jak również lipofilowość i rozpuszczalność gazów.⁶⁰ Etery trifluorometylowe alkili są między innymi otrzymywane poprzez addycję CF₃OF do alkenów,⁶¹ trifluorometylowanie alkoholi solami *O*-trifluorometylobenzofuraniowymi,⁶² lub fluorowanie fluoromrówczanów.⁶³ Interesujące zastosowanie znalazły tu substraty tiokarbonylowe. Utleniająca desulfuryzacja-fluoryzacja pochodnych *S*-metyloditiowęglanowych z użyciem BF₃ albo HF/Py w obecności *N*-haloimidu selektywnie prowadzi do eterów trifluorometylowych.

2.6.1 Desulfuryzacja-fluoryzacja *S*-metyloditiowęglanów z fluorowodorem w pirydynie i *N*-bromoimidami

S-Metyloditiowęglanowe pochodne alkoholi pierwszorzędowych i fenoli reagują z kompleksem fluorowodoru w pirydynie i 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiną tworząc odpowiednie etery trifluorometylowe.^{42,43} Metoda dobrze sprawdziła się w przypadku niesfunkcjonalizowanych węglowodorów prowadząc do odpowiednich eterów trifluorometylowych z wysokimi wydajnościami (Tabela 21, poz. 1-2, 80-95%). Użycie mniej aktywnego elektrofila np. Ph-I(OCOCF₃)₂ zamiast 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiny dało znacznie niższą konwersję (poz. 1, przypis a). W przypadku *S*-metyloditiowęglanów zawierających układy aromatyczne etery trifluorometylowe tworzyły się z umiarkowaną wydajnością (58-84%, poz. 4-6), ale były to produkty równoległej substytucji pierścienia aromatycznego bromem.

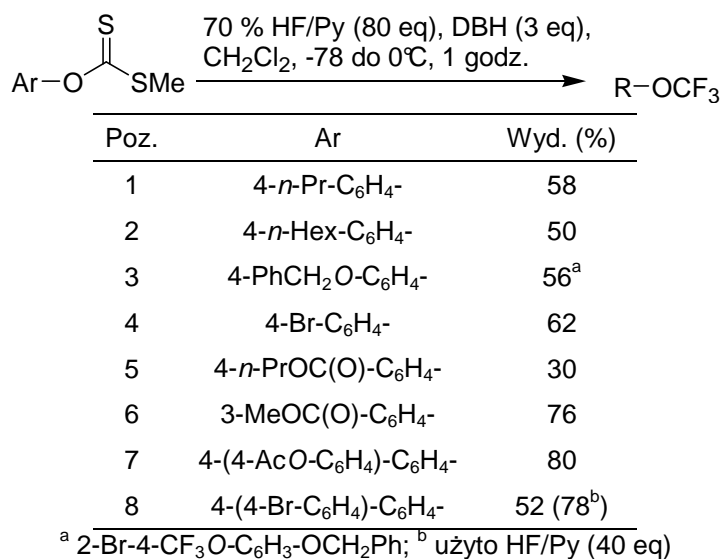
Tabela 21. Otrzymywanie eterów trifluorometylowych w reakcji *S*-metyloditiowęglanów alkoholi pierwszorzędowych z fluorowodorem w pirydynie i 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiną.⁴³

$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[70\% \text{ HF/Py (80 eq), DBH (3 eq), CH}_2\text{Cl}_2, -78 \text{ do } 0^\circ\text{C, 1 godz.}]{}$		
Poz.	R	Wyd. (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ -	95 (67 ^a)
2	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	80
3	4-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ -	81 ^b
4	Ph-CH ₂ CH ₂ -	58 ^{cd}
5	4-OMe-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ -	84 ^{ce}
6	Ph-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	75 ^f

^a Ph-I(OCOCF₃)₂ (3 eq) zamiast DBH, lit. ⁴²; ^b HF/Py (40 eq); ^c HF/Py (20 eq), DBH (2.7 eq), -78°C, 1 godz. następnie 0°C, 2 godz., lit. ⁶⁴; ^d mieszaninę poreakcyjną poddano działaniu: *n*-BuLi (0.4 eq), THF, -78°C, 0.5 godz. potem H₂O, -78 do 0°C; ^e 3,5-Br₂-4-OMe-C₆H₄-CH₂CH₂Br; ^f 4-Br-C₆H₄-CH₂CH₂CH₂Br

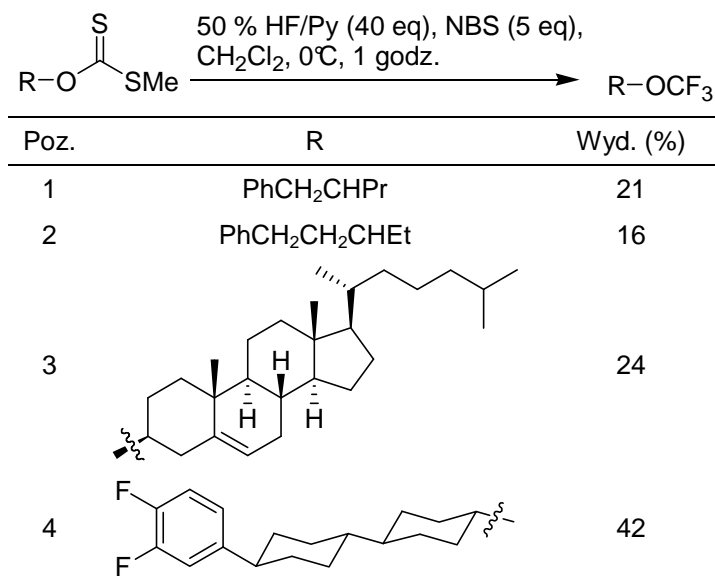
Konwersja pochodnych fenoli zachodziła na ogół z dobrą wydajnością (50-80%, Tabela 22). Warunkiem pomyślnego przebiegu reakcji była budowa substratu utrudniająca bromowanie pierścienia aromatycznego.

Tabela 22. Otrzymywanie aromatycznych eterów trifluorometylowych w reakcji *S*-metyloditiowęglanów fenoli z fluorowodorem w pirydynie i 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina.⁴³



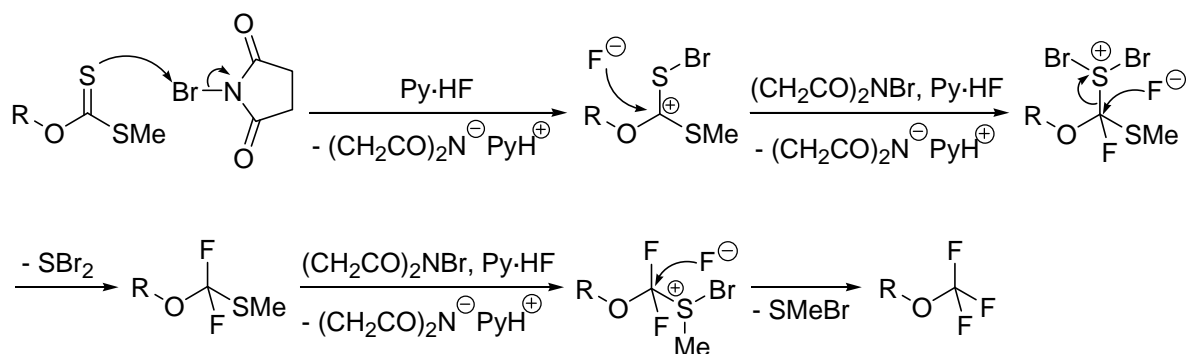
W przypadku pochodnych alkoholi drugorzędowych w powyższych warunkach następowała konwersja we fluorek (patrz: Rozdział 2.5.2, s. 32). Zmniejszając kwasowość środowiska poprzez użycie niższego, 50%, stężenia fluorowodoru w pirydynie oraz zastępując *N*-jodoimid aktywniejszym *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego, zmieniono kierunek reakcji, otrzymując w miejsce fluorków etery trifluorometylowe, aczkolwiek z niskimi wydajnościami (Tabela 23).

Tabela 23. Otrzymywanie eterów trifluorometylowych w reakcji *S*-metyloditiowęglanów alkoholi drugorzędowych z fluorowodorem w pirydynie i *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego.⁴³



Mechanizm tej przemiany przedstawiłem na Schemacie 38. W procesie tym obydwaj atomy siarki ulegają podstawieniu anionem fluorkowym.

Schemat 38. Mechanizm utleniającej desulfuryzacji-fluoryzacji *S*-metyloditiowęglanów z fluorowodorem w pirydynie i *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego.⁴³



2.6.2 Reakcja *S*-metyloditiowęglanów z trifluorobromem w trichlorofluorometanie

Desulfuryzację-fluoruzację *S*-metyloditiowęglanowych pochodnych alkoholi alifatycznych przeprowadzono także z użyciem bardziej agresywnego i toksycznego trifluorobromu w trichlorofluorometanie.⁶⁵ Reakcję tę zbadano na szeregu pochodnych niesfunkcjonalizowanych alkoholi otrzymując etery trifluorometylowe z dobrymi wydajnościami (60-90%, w większości powyżej 80%) Jako produkt uboczny reakcji z udziałem rozpuszczalnika zidentyfikowano eter chlorodifluorometylowy w ilościach nie przekraczających 5%.

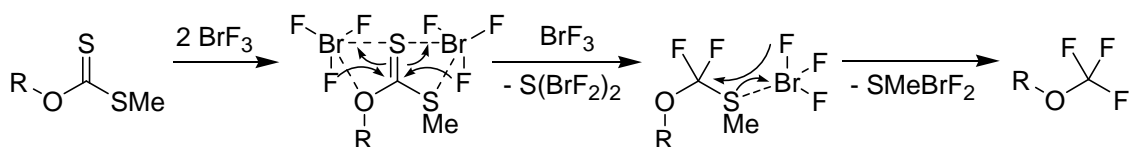
Tabela 24. Otrzymywanie eterów trifluorometylowych w reakcji *S*-metyloditiowęglanów z trifluorobromem.⁶⁵

$\text{R-O-C(=S)-SMe} \xrightarrow[\text{0}^\circ\text{C, 10 min.}]{\text{BrF}_3 \text{ (3 eq), CFC}_3\text{F}_3} \text{R-OCF}_3$		
Poz.	R	Wyd. (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₉ -	89
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	80
3	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	82
4	cyklododekanył	78 ^b
5	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)CH ₂ -	90
6	<i>c</i> -Hex(CH ₂) ₂ -	84
7		60 ^c

^b eter bis(trifluorometylowy) 1,12-dodekanodiolu; ^c 15% ROCF₂Cl

Autorzy zaproponowali kontrowersyjny mechanizm, który przytaczam niżej bez komentarza.

Schemat 39. Proponowany mechanizm reakcji *S*-metyloditiowęglanu z trifluorobromem.⁶⁵



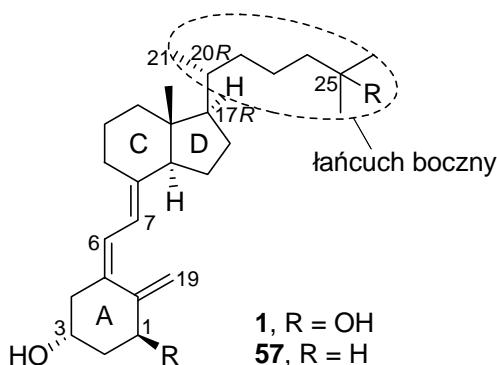
3 Badania własne

3.1 Synteza analogu witaminy D

3.1.1 Wstęp

Kalcitriol (**1**, $1\alpha,25$ -dihydroksywitamina D_3), hormonalnie aktywny metabolit kalciolu (**57**, witamina D_3), wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznej.⁶⁶⁻⁶⁸ Jego podstawową funkcją jest kontrola transportu wapnia i mineralizacji szkieletu w organizmie człowieka i zwierząt wyższych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci wiele uwagi poświęcono aktywnościom niekalcemicznym, wpływającym na różnorodne procesy metaboliczne. Kalcitriol i jego analogi zostały z powodzeniem zastosowane w leczeniu chorób kości, skóry i układu odpornościowego u ludzi⁶⁹⁻⁷¹ oraz pewnych typów nowotworów,^{72,73} co było impulsem do poszukiwań nowych związków o korzystniejszym indeksie terapeutycznym oraz szerokich badań nad zależnościami struktura – czynność biologiczna.⁷⁴⁻⁸⁰

Rysunek 4. Struktura witaminy D_3 i kalcitriolu.



Znacząca część modyfikacji struktury witaminy D skupia się na łańcuchu bocznym i jego orientacji w przestrzeni.⁶⁶ Poszukiwania w tym kierunku ujawniły interesujące właściwości (20*S*)-kalcitriolu (20-*epi*),⁸¹ analogu z dwoma łańcuchami bocznymi⁸²⁻⁸⁴ i kilku analogów z modyfikacjami w obszarze pierścieni CD.⁸⁵

Kontynuując badania nad syntezą i działaniem biologicznym stereoizomerów kalcitriolu,⁸⁶⁻⁸⁸ zespół badawczy, w którym pracuję zainteresował się (17*S*)-kalcitriolem (**2**, Rysunek 1, s. 1). Porównanie modeli cząsteczek kalcitriolu 17*R* (**1**) i 17*S* (**2**) pokazało generalne podobieństwo kształtu cząsteczek z wyraźną różnicą preferowanej konformacji łańcucha bocznego. Opracowano syntezę parcjalaną i otrzymano (17*S*)-kalcitriol (**2**).¹ Wstępne badania biologiczne wykazały, że związek ten łączy się z receptorem kalcitriolu i wykazuje korzystne zmiany w czynności przeciwnowotworowej. Mianowicie, hamuje proliferację komórek raka piersi lini MCF-7 przy dwukrotnie niższym stężeniu niż kalcitriol (**1**).¹

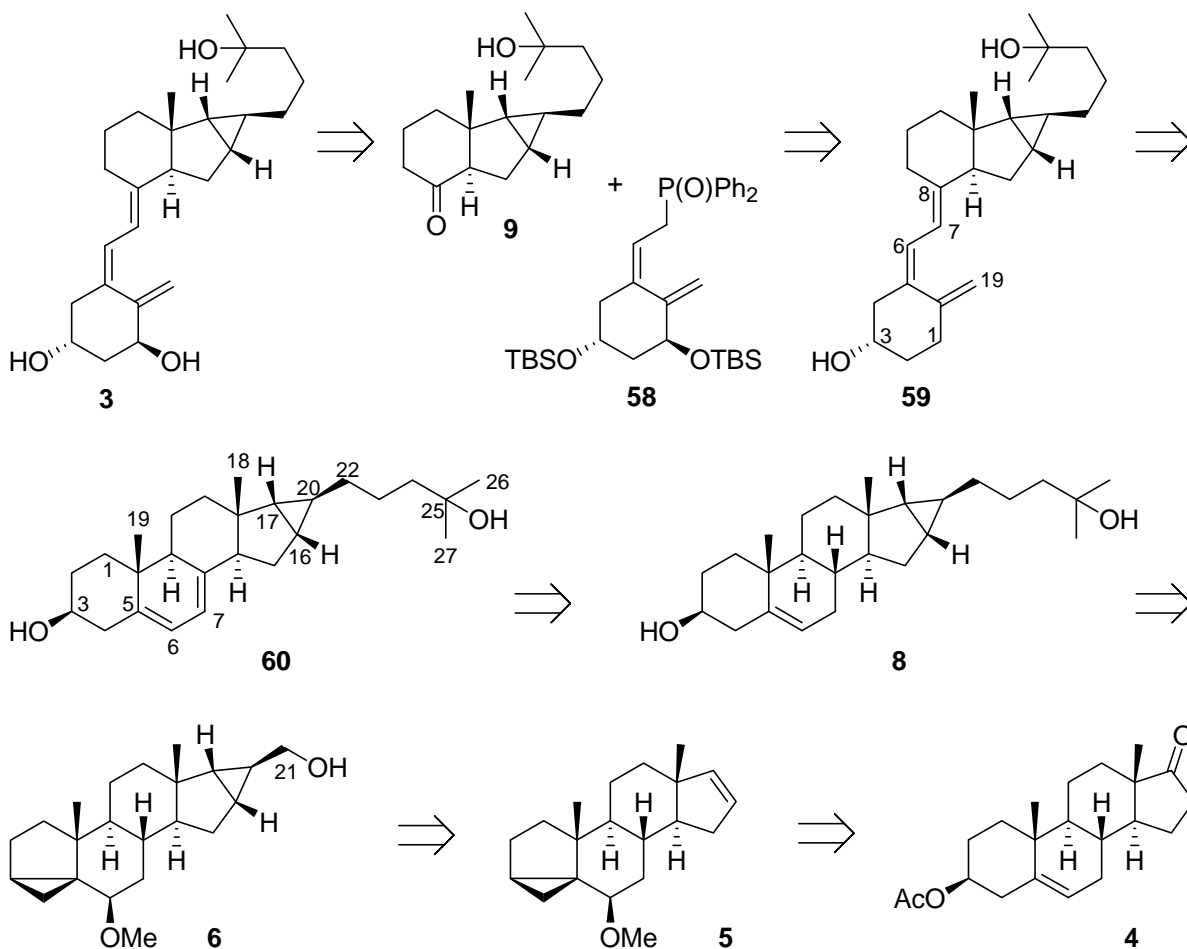
W ramach badań nad analogami kalcitriolu podjąłem się syntezy kolejnych analogów w modyfikowanym obszarze atomów węgla w pozycji 17 i 20. Interesująca wydawała się modyfikacja polegająca na wprowadzeniu pierścienia cyklopropanowego skondensowanego z pierścieniem D, co ogranicza liczbę konformacji łańcucha bocznego. Łańcuch taki może wpływać na większą selektywność w wiązaniu z receptorami odpowiedzialnymi za różne funkcje. W analogu **3** zmniejszeniu ulega także

odległość między grupą hydroksylową w pozycji 25, a rdzeniem cząsteczki, co jest istotne dla zdolności wiązania z receptorami.⁸⁹

W literaturze opisano kilkaset analogów witaminy D (deltanoidów),^{66,76} jednak tego typu pochodne nie były badane.

3.1.2 Analiza retrosyntetyczna i zwięzła prezentacja literatury dotyczącej poszczególnych etapów

Schemat 40. Analiza retrosyntetyczna analogu kalcitriolu **3**.



Stosowana obecnie najczęściej i najbardziej użyteczna strategia syntezy deltanoidów wykorzystuje reakcję Hornera-Wittiga w łączeniu fosfiny obejmującej pierścień A („południowy blok budulcowy”, **58**) z ketonem obejmującym pierścienie CD i łańcuch boczny („północny blok budulcowy”, **9**), dając produkt o odpowiedniej konfiguracji wiązania podwójnego w pozycji 7,8 (analogicznie jak na Schemacie 40).^{90,91} To konwergentne podejście zostało opracowane przez Lythgoe’a i zastosowane we wczesnych syntezach witaminy D.^{92,93} Dostępność bloku budulcowego **58** (np. syntetyzowanego z karwonu), pozwoliła ominąć trudności związane z funkcjonalizacją cząsteczki witaminy D.⁹⁴⁻⁹⁷

Przystępując do pracy dysponowałem prekursorem bloku budulcowego **58** (odpowiednim alkoholem) dzięki uprzejmości jednej z firm farmaceutycznych, a moim zadaniem było otrzymanie związku **9**. Keton **9** można otrzymać poprzez degradację analogu witaminy D, pozbawionego grupy

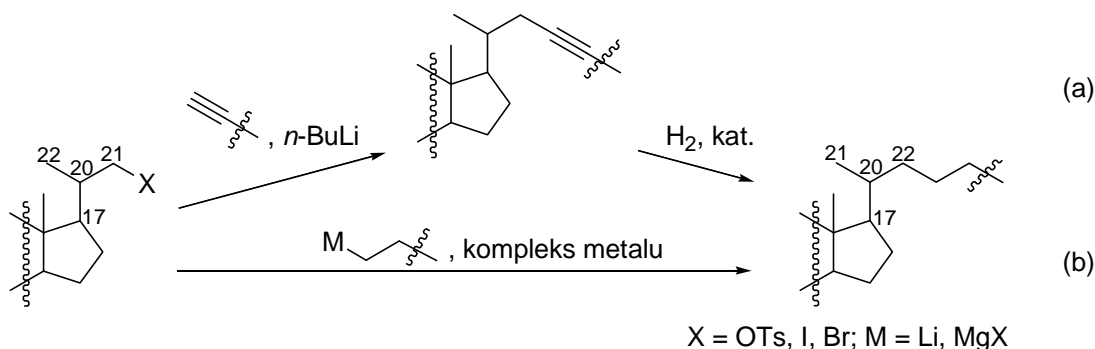
hydroksylowej w pozycji 1 (**59**). Związek **59** byłby przygotowany z analogu cholesterolu **8** stosując klasyczne transformacje dla syntezy witaminy D₃.

W planowanym ciągu syntetycznym (Schemat 40) znanym związkiem jest 16,20-cyklo pochodna **6** uprzednio otrzymana w naszym laboratorium.¹ Na podstawie danych literaturowych mogłem założyć, że reakcja sprzęgania fragmentów **58** i **9** przebiegnie bez komplikacji. Natomiast transformacja **6** w **8** oraz **8** w **9** wymagała szczegółowej analizy. Ewentualne trudności mogły wystąpić ze względu na szczególne właściwości wiązań węgiel-węgiel w pierścieniu cyklopropanowym. Z powodu tych okoliczności omówię krótko: (1) metody dobudowywania łańcucha bocznego w pozycji 21, (2) możliwości redukcji wiązania potrójnego do pojedynczego w obecności pierścienia cyklopropanowego oraz (3) przekształcenie cholesterolu w witaminę D poprzez fotochemiczną transformację cyklicznego dienu w trien.

3.1.2.1 Dobudowa łańcucha bocznego

W wyniku analizy opisanych metod wydłużenia łańcucha bocznego doszedłem do wniosku, że najbardziej perspektywiczne jest przekształcenie alkoholu **6** w odpowiednią 21-halogeno- lub tosyloksypochodną (Schemat 40, str. 50). Daje to możliwość zastosowania łączenia z metalowanym alikinem, albo sprzęgania ze związkami Grignarda lub innymi związkami metaloorganicznymi.

Schemat 41. Wybrane metody dobudowy łańcucha bocznego w pozycji 21 w syntezie analogów witaminy D.

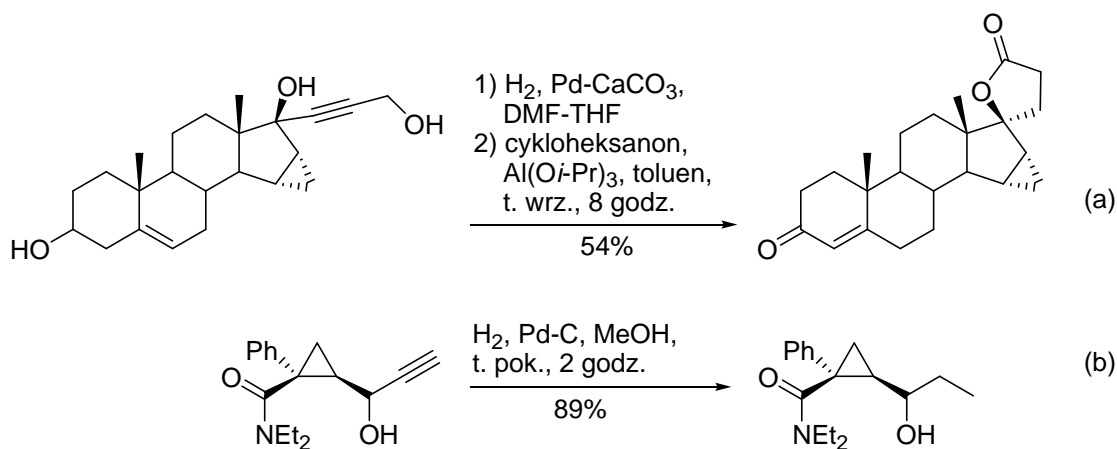


Prostą metodą przyłączenia kolejnego fragmentu węglowego jest substytucja tosyłanu lub jodku anionem generowanym z terminalnego alkinu.^{1,98-100} (Schemat 41, a) Otrzymany w tym przypadku związek wymaga redukcji wiązania potrójnego. W moim przypadku trudność polegała na tym, że oprócz wiązania potrójnego w cząsteczce znajdują się jeszcze dwa ugrupowania cyklopropanowe. Pierścienie cyklopropanowe mogą ulegać katalitycznej redukcji z rozerwaniem jednego wiązania węgiel-węgiel w warunkach redukcji wiązania podwójnego jednak na ich reaktywność duży wpływ ma obecność, rodzaj i konfiguracja podstawników.¹⁰¹⁻¹⁰³ O ile na podstawie danych literaturowych mogłem oczekiwać, że układ *i*-steroidu (w pierścieniach A i B) nie ulega w tych warunkach zmianie, to zachowanie układu pierścienia cyklopropanowego skondensowanego z pierścieniem D było trudne do przewidzenia.

W literaturze znalazłem kilka przykładów redukcji wiązania wielokrotnego do pojedynczego z zachowaniem pierścienia cyklopropanowego. Nikisch i współpracownicy przeprowadzili redukcję wiązania potrójnego do pojedynczego przy zachowaniu pierścienia cyklopropanowego wodorem wobec

palladu na węglanie wapnia (Schemat 42, a). Z podobnym skutkiem zastosowali również nikiel Raneya.¹⁰⁴

Schemat 42. Przykłady selektywnej redukcji wiązania potrójnego do pojedynczego bez naruszenia pierścienia cyklopropanowego.^{104,105}



Znalazłem również przykład prostego związku, w którym pierścień cyklopropanowy pozostaje nienaruszony w trakcie redukcji wodorem nawet wobec palladu na węglu aktywnym (Schemat 42, b).¹⁰⁵

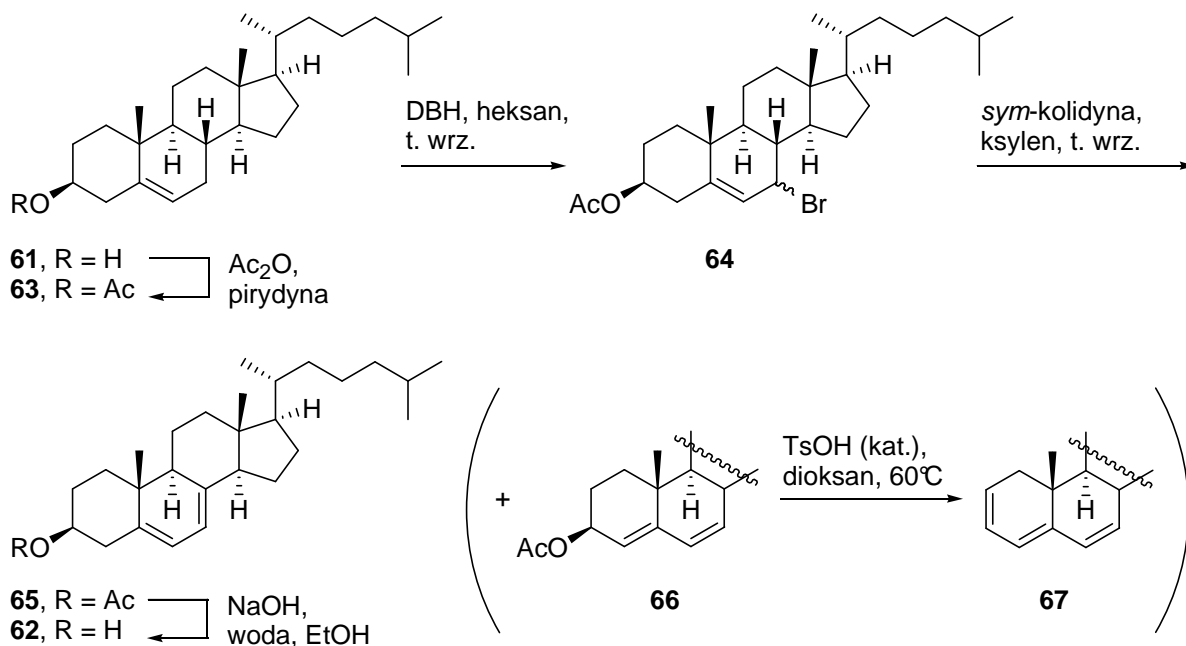
Inną stosowaną metodą rozbudowy łańcucha bocznego jest sprzężenie sp³-sp³ halogenku alkilu i alkilowego związku metaloorganicznego katalizowane kompleksami metali przejściowych m.in. niklu, palladu i miedzi (Schemat 41, b). (Niedawno opublikowano przegląd na temat tego typu sprzężania.¹⁰⁶) W syntezie analogów witaminy D opisano sprzężania tosyłanu ze związkiem Grignarda katalizowane jodkiem miedzi (I),¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ bromkiem (I) miedzi,¹¹⁰ kompleksem siarczku dimetylu z bromkiem miedzi (I),¹¹¹⁻¹¹⁵ lub tetrachloromiedzianem (II) litu (B).¹¹⁶⁻¹¹⁹

3.1.2.2 Transformacja cholesterolu w witaminę D₃

Przekształcenie cholesterolu (**61**) w witaminę D₃ metodami chemicznymi naśladuje w pewnym stopniu naturalną biosyntezę. Pierwszym etapem jest uzyskanie 7-dehydrocholesterolu (**62**). Spośród wielu metod tej transformacji^{91,120} wybrałem tę poprzez bromowanie pozycji allilowej 7 i następnie dehydrobromowanie (Schemat 43).^{121,122} Najpierw zabezpiecza się grupę hydroksylową w pozycji 3 przeprowadzając ją w octan **63**. Następnie działając *N*-bromoimidem (lub 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiną) otrzymuje się bromek allilowy **64**. Pod działaniem zasady organicznej następuje eliminacja bromowodoru z utworzeniem 5,7-dienu **65**. Jako produkt uboczny powstaje izomeryczny 4,6-dien **66**. Mimo wielu badań w tej dziedzinie (również odnoszących się do syntezy przemysłowej) nie udało się opracować selektywnych warunków tej eliminacji. Praktyczna trudność polega na tym, że dieny np. **65** i **66** mają zbliżoną mobilność na nośnikach chromatograficznych i ich rozdzielenie jest trudne bądź wręcz niemożliwe. Zespół firmy Hoffmann-La Roche pomyslowo rozwiązał tę trudność. Mianowicie, surową mieszaninę produktów dehydrobromowania traktuje się kwasem toluenosulfonowym w dioksanie w temperaturze 60°C. W tych warunkach 4,6-dien **66** ulega odszczepieniu grupy acetoksyłowej z utworzeniem trienu **67**, podczas gdy 5,7-dien **65** pozostaje nienaruszony. Po takiej „obróbce” chromatograficzne oczyszczenie 5,7-dienu **65** jest stosunkowo

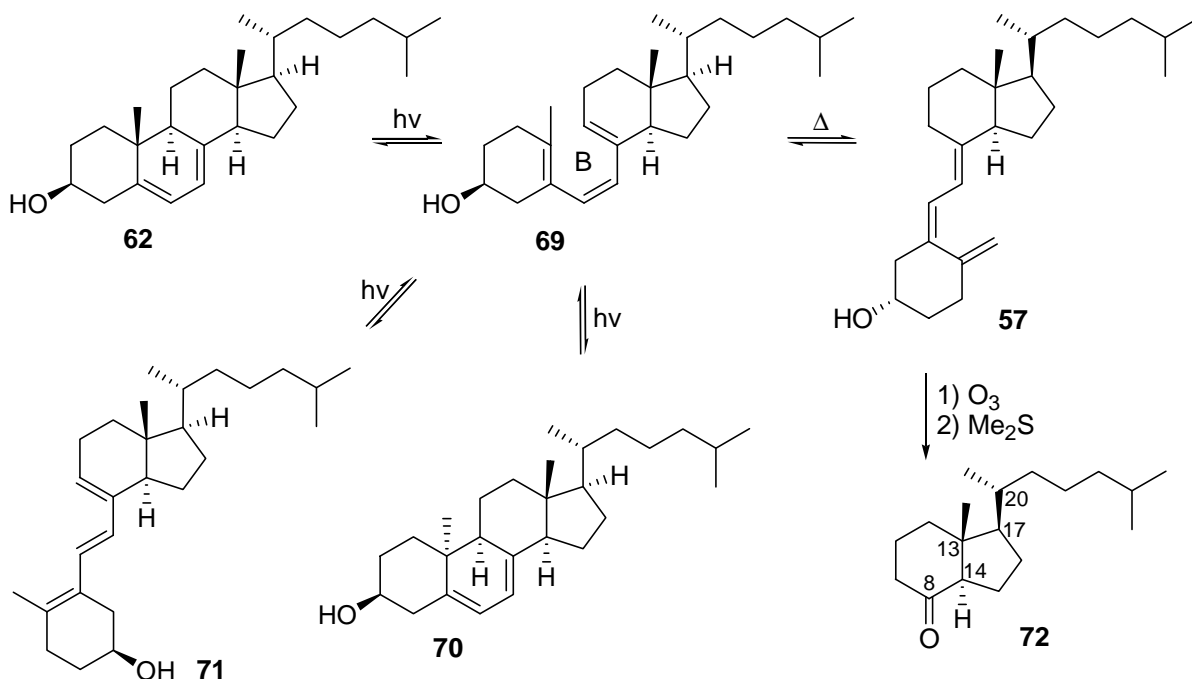
proste. Należy odnotować, że jest to związek nietrwały, a operując nim należy odtlenić rozpuszczalnik i ograniczyć kontakt z atmosferą ze względu na łatwość tworzenia nadtlenu **68** (widocznego na TLC).

Schemat 43. Przekształcenie cholesterolu (**61**) w 7-dehydrocholesterol (**62**).¹²¹



Otrzymany po hydrolizie grupy octanowej związek **62** poddaje się przegrupowaniu fotochemicznemu. W wyniku pericyklicznej, odwracalnej reakcji następuje otwarcie pierścienia B i utworzenie prewitaminy D₃ (**69**) (Schemat 44).

Schemat 44. Transformacja 7-dehydrocholesterolu (**62**) w witaminę D₃ (**57**) i keton Grundmanna (**72**).



Związek ten jest nietrwały i ulega dalszym fotochemicznym przekształceniom w pierwszej kolejności do lumisterolu (**70**) i tachysterolu (**71**).¹²³⁻¹²⁵ Wynik reakcji w znacznym stopniu zależy od długości fali promieniowania i czasu naświetlania. Najwyższą zawartość **69** (71%) uzyskano przy 295 nm.¹²⁴ Używając standardową lampę rtęciową średniociśnieniową i kontrolując czas naświetlania zwykle

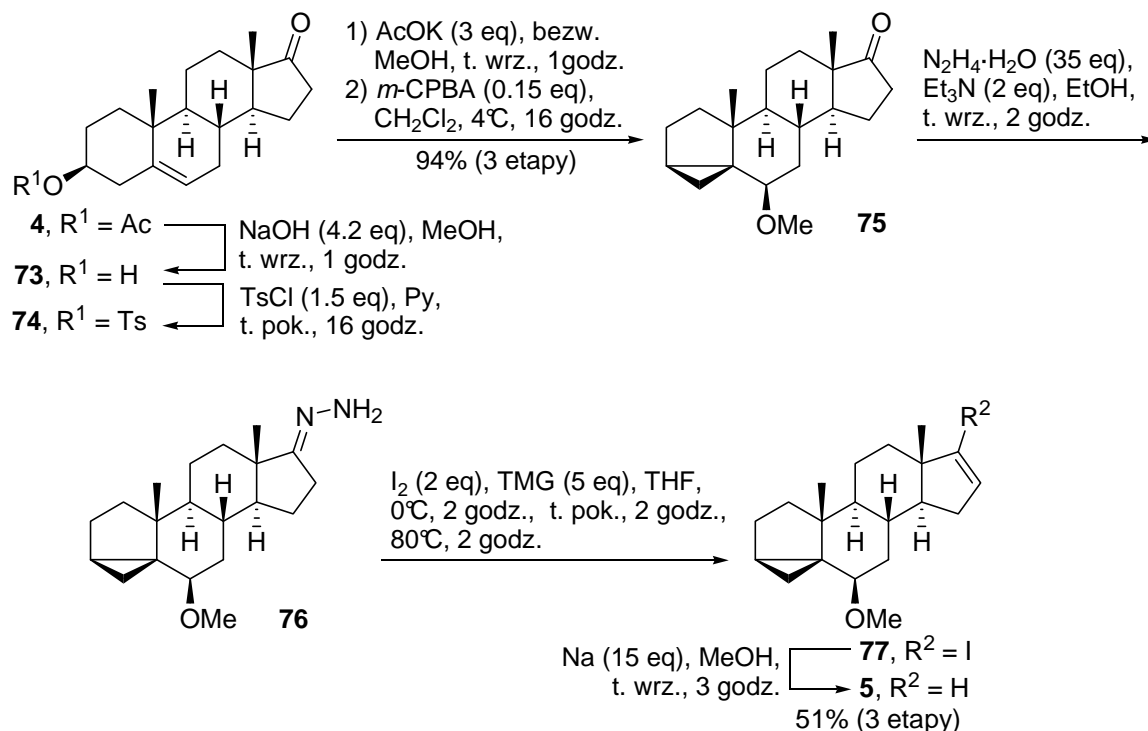
można uzyskać mieszaninę o 50% zawartości **69**.¹²⁵ Produkt fotochemicznego przegrupowania, **69**, poddaje się odwracalnej, termicznej izomeryzacji wiązań podwójnych otrzymując **57**. Przemianę zazwyczaj prowadzi się przez ogrzewanie w etanolu w temperaturze wrzenia przez kilka godzin. Rozdzielenie uzyskanej mieszaniny związków **57**, **70**, **71** i ewentualnie **62** jest bardzo trudne. W syntezie północnego bloku budulcowego rozwiązaniem tego problemu jest ozonoliza, w wyniku której z witaminy D₃ powstaje keton Grundmanna (**72**), który dużo łatwiej oddzielić chromatograficznie od pozostałych produktów ozonolizy.¹ Keton **72** ma zdolność do epimeryzacji na zwornikowym atomie węgla w pozycji 14 i nie nadaje się do przechowywania.¹ Rozwiązaniem tej trudności jest redukcja do alkoholu i ponowne utlenienie tuż przed użyciem.

3.1.3 Synteza parcjalna analogu witaminy D – realizacja założonego planu

3.1.3.1 Synteza kluczowego związku pośredniego o szkielecie androstanu 5

Syntezę analogu witaminy D₃ prowadziłem wychodząc z octanu androstenolonu (**4**) (Schemat 45).

Schemat 45. Synteza 6-metoksy-3 α ,5-cyklo-5 α -androst-16-enu (**5**).

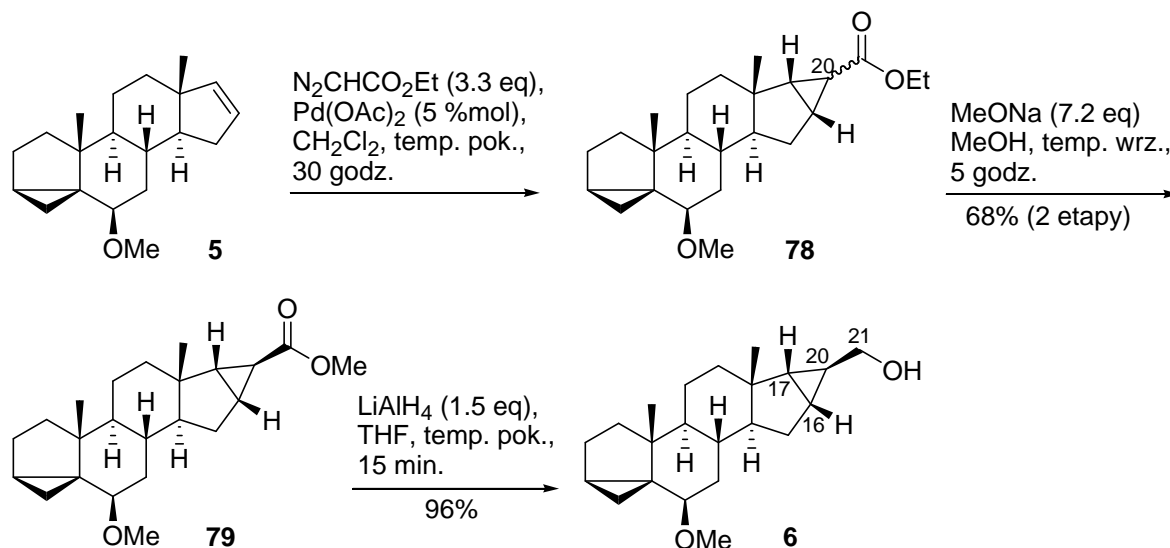


W pierwszych etapach syntezy otrzymałem 6 β -metoksy-3 α ,5-cyklo-5 α -androst-16-en (**5**). Grupa hydroksylowa w pozycji 3 i wiązanie podwójne w pozycji 5 zostały zabezpieczone w postaci ugrupowania *i*-steroidowego.¹²⁶⁻¹²⁸ W kolejnych etapach grupę ketonową w pozycji 17 przekształciłem w wiązanie podwójne w pozycji 16. Transformacje te są dobrze poznane^{129,130 130-133} i pozostawię je bez komentarza. Wydajność całej syntezy z octanu **4** wyniosła 48%.

3.1.3.2 Reakcja cyklopropanowania alkenu 5

Alken **5** poddałem katalizowanej octanem palladu (II) reakcji z diazoocetanem etylu (Schemat 46) (diazoester ostrożnie wkraplałem do mieszaniny reakcyjnej zawierającej katalizator) według opisanej metody.¹ Użyty katalizator jest tańszy od stosowanego powszechnie czteroocetanu dirodru [Rh₂(OAc)₄] i równie skuteczny.^{134,135}

Schemat 46. Synteza alkoholu **6** poprzez cyklopropanowanie alkenu **5**, epimeryzację i transestryfikację powstałej mieszaniny diastereoizomerów **78**, i redukcję estru metylowego **79**.



W widmie ¹H NMR oczyszczonego chromatograficznie produktu były dwa nakładające się sygnały atomów wodoru CH₂ grupy etoksyłowej (4.17 i 4.07 ppm) o stosunku intensywności jak 1:6, pochodzące od diastereoizomerów 20R (forma *endo*) i 20S (forma *exo*) cyklopropylokarboksylanu **78**. Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów **78** poddałem epimeryzacji i transestryfikacji ogrzewając ją w metanolu wobec metanolanu sodu. Wydzielony chromatograficznie (20S) ester metylowy **79** z wydajnością 68% w widmie ¹H NMR charakteryzował się sygnałem jednej estrowej grupy metoksyłowej przy δ 3.63 ppm.

Ester **79** zredukowałem tetrahydroglinianem litu do alkoholu **6**. Sumaryczna wydajność **6** w trzech etapach z alkenu **5** wyniosła 65%. Dane spektralne tego ostatniego w mojej syntezie znanego związku były zgodne z opisem w literaturze.

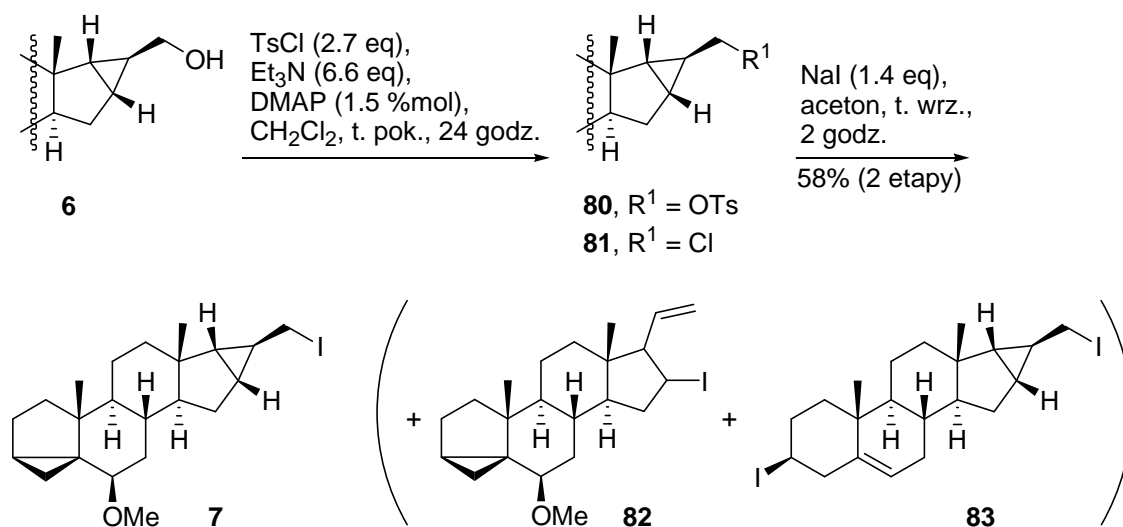
Porównując widma ¹H NMR związku **6** oraz związku pozbawionego wiązania w pozycji 16,20,¹ można zauważyć wpływ pierścienia cyklopropanowego na sygnał atomów wodoru w pozycji 21 (multiplet δ 3.39-3.31 ppm), które uległy przesunięciu w kierunku wyższego pola (w odniesieniu do 3.68 i 3.58 ppm). Sygnałów atomów wodoru pierścienia cyklopropanowego skondensowanego z pierścieniem D nie mogłem zidentyfikować bezpośrednio lecz odnotowałem poszerzenie tzw. koperty alifatycznych atomów wodoru w kierunku wyższych wartości pola. W widmie węglowym grupa sygnałów w zakresie 23-19 ppm wzbogaciła się o dwa kolejne sygnały.

3.1.3.3 Transformacja cyklopropylokarbinolu 6 w jodek 7

Alkohol **6** poddałem działaniu chlorku tosyłu, trietyloaminy i katalitycznej ilości *N,N*-dimetyloaminopirydyny w chlorku metylenu, monitorując postęp reakcji metodą TLC. Obserwowałem powstawanie produktu głównego (tosylan **80**) oraz mało polarnego produktu ubocznego prawdopodobnie chlorku **81**.⁹⁸

Otrzymanej mieszaniny nie rozdzielałem, lecz poddałem wymianie typu Finkelsteina¹⁶ z jodkiem sodu w suchym, wrzącym acetonie otrzymując po chromatografii oleisty jodek **7** (Schemat 47). Widma NMR jodku **7** odpowiadały założonej strukturze.

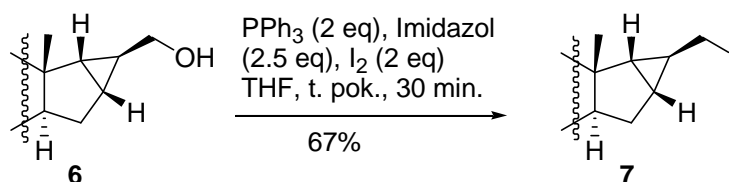
Schemat 47. Przekształcenie alkoholu **6** w jodek **7** poprzez tosylan **80** i wymianę typu Finkelsteina.



Wydajność i czystość tego produktu była uzależniona od warunków prowadzenia reakcji, a w początkowym okresie pracy nie były powtarzalne i wydajność nie przekraczała 35%. Obok pożądanego jodku tworzyły się produkty uboczne, prawdopodobnie jodki **82** i **83**. Po optymalizacji warunków prowadzenia reakcji i wydzielania produktów, otrzymałem jodek **7** z wydajnością 58%. Jednakże, te trudności skłoniły mnie do zbadania innych metod przeprowadzenia tej transformacji.

W pierwszej kolejności sprawdziłem opisaną modyfikację metody Appela, polegającą na tym, że na alkohol **6** działałem kolejno imidazolem, trifenylfosfiną i jodem.¹³⁶⁻¹³⁸ Jodek **7** otrzymałem z wydajnością 67% (Schemat 48). Kłopotliwe w tej preparacji było oddzielenie tlenku trifenylfosfiny, powstającego jako produkt uboczny.

Schemat 48. Przekształcenie alkoholu **6** w jodek **7** zmodyfikowaną metodą Appela.

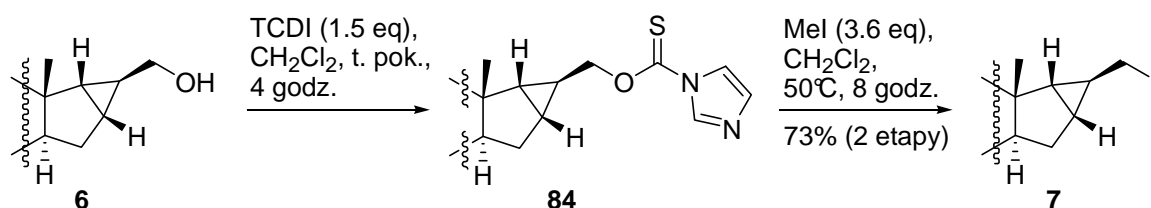


W poszukiwaniu łagodnej i skutecznej metody zwróciłem uwagę na publikację Bartona i współpracowników na temat reakcji różnych „miękkich” nukleofili z tioestrami, w której pokazano wymianę grupy tioestrowej na atom jodu.³ Wylaniająca się z tej pracy metoda polegała na utworzeniu

poходnej tiokarbonylowej i jej reakcji z jodkiem metylu w łagodnych warunkach (patrz: Rozdział 2.4.1, s. 30).

Działając na alkohol **6** 1,1'-tiokarbonylodiimidazolem¹³⁹ w chlorku metylenu otrzymałem krystaliczny imidazoliotiokarboksylan **84** (88%) (Schemat 49). Związek **84** w roztworze jodku metylu i chlorku metylenu ogrzewałem w zamkniętej ampulce w temperaturze 50°C przez 4 godziny. Jodek **7** wydzieliłem chromatograficznie z całkowitą wydajnością 73% z alkoholu **6**. W porównaniu z wyżej omówionymi podejściami zaletą w tym przypadku była łatwość przeróbki i oddzielenia produktów ubocznych. Metodę tę badałem w dalszym toku mojej dalszej pracy.

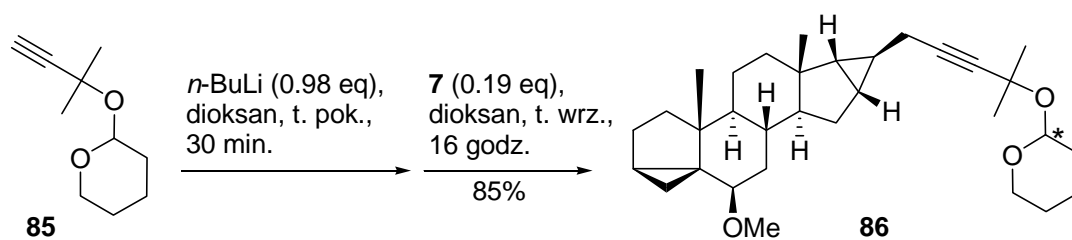
Schemat 49. Przekształcenie alkoholu **6** w jodek **7** poprzez imidazoliotiokarboksylan **84**.



3.1.3.4 Dobudowa łańcucha bocznego w pozycji 21 – łączenie z pochodną acetylenu i redukcja wiązania potrójnego

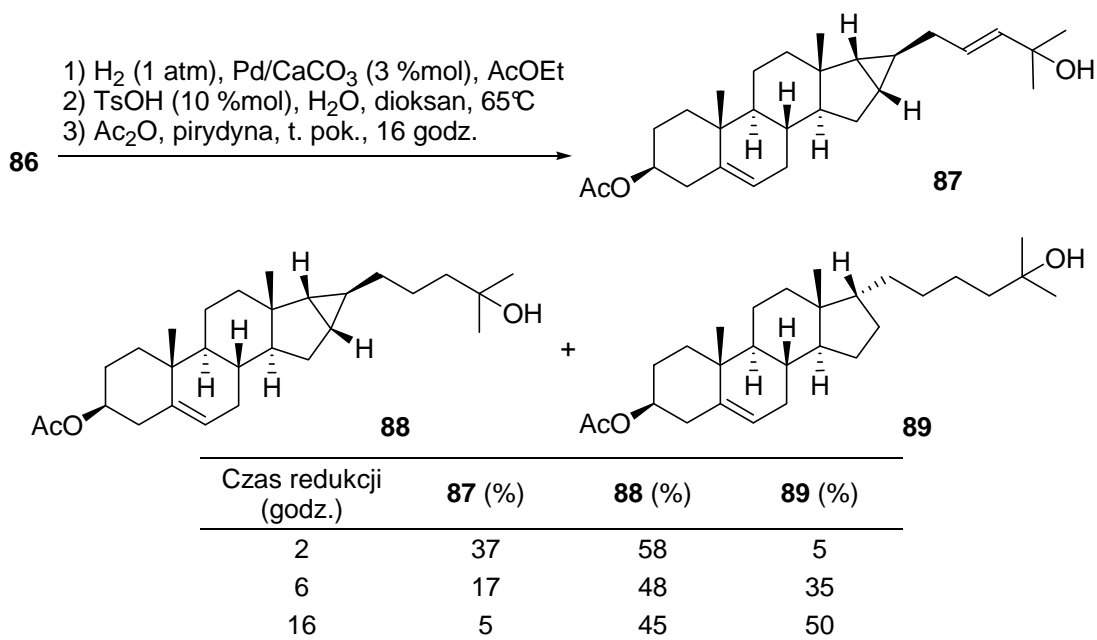
Działając *n*-butylolitem na pochodną acetylenu **85** wygenerowałem odpowiednią sól litową,^{98,140} która w reakcji z jodkiem **7** we wrzącym dioksanie tworzyła alkin **86** z wydajnością 85% (Schemat 50). Zmierzona masa cząsteczkowa oraz widma NMR były zgodne z oczekiwaną strukturą. Z powodu obecności centrum stereogenicznego w pierścieniu tetrahydropiranylowym, związek **86** występował w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Fakt ten nie znalazł odzwierciedlenia ani w widmach NMR (¹H i ¹³C), ani w analizie TLC, prawdopodobnie z powodu oddalenia tego centrum stereogenicznego od fragmentu steroidowego.

Schemat 50. Dobudowa łańcucha bocznego w reakcji soli litowej pochodnej acetylenu **85** z jodkiem **7**.



Pierwsze próby katalitycznej redukcji alkinu **86** wodorem prowadziłem pod ciśnieniem atmosferycznym wobec palladu na węglu aktywnym (5 %). Obserwowałem całkowite wysycenie wiązań wielokrotnych (zanik sygnałów substratu i winylowych atomów wodoru w ¹H NMR) w stosunkowo krótkim czasie (1 godzina) otrzymując trudną w rozdzieleniu mieszaninę zawierającą prawdopodobnie produkt otwarcia pierścienia cyklopropanowego. W dalszych doświadczeniach wodorowanie prowadziłem wobec palladu na węglanie wapnia (10%). Surowy produkt redukcji poddałem hydrolizie usuwając grupy zabezpieczające, a następnie acetylowaniu, uzyskując 3-acetoksy pochodne (Schemat 51).

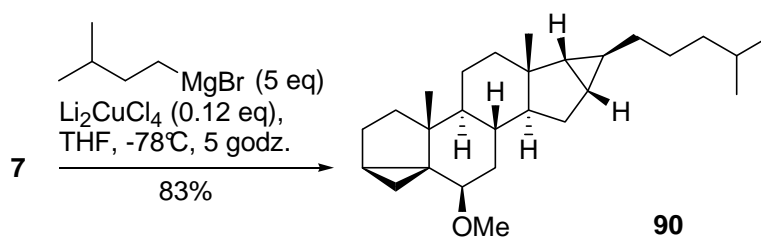
Schemat 51. Redukcja związku **86** wodorem wobec palladu na węglanie wapnia, hydroliza produktów i ich acetylowanie – analiza metodą HPLC.



Uzyskaną mieszaninę analizowałem metodą HPLC w połączeniu z widmami ¹H NMR. Obserwowałem trzy prawdopodobne produkty reakcji: związek **87** zawierający w łańcuchu bocznym wiązanie etylenowe, pożądany produkt **88** oraz produkt otwarcia pierścienia cyklopropanowego **89**. Stosunek produktów zależał od czasu prowadzenia reakcji wodorowania. Jak wynika z powyższej tabeli nie udało mi się uzyskać selektywnie wysycenia wiązań wielokrotnych w łańcuchu bocznym. Niepowodzenia redukcji z użyciem katalizatorów palladowych wykazały nieprzydatność pochodnej acetyleny w dobudowie łańcucha bocznego i skłoniły mnie do poszukiwań innej metody.

3.1.3.5 Dobudowa łańcucha bocznego w pozycji 21 – sprzężenie sp³-sp³ ze związkami Grignarda

Schemat 52. Sprzężanie jodku **7** z bromkiem izoamylomagnezowym wobec tetrachloromiedzianu (II) litu.

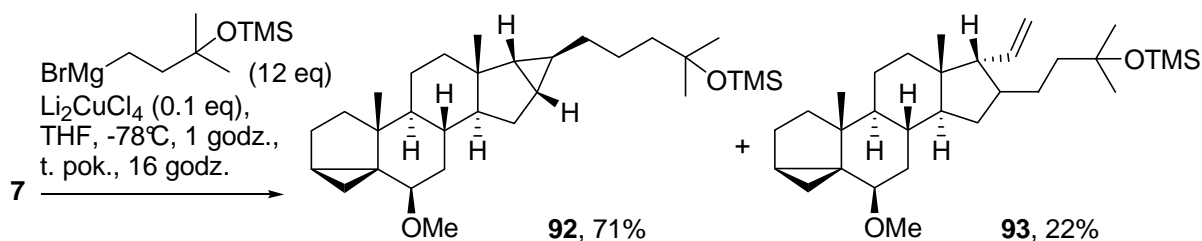


Korzystne wydawało się dołączenie nasyconego łańcucha węglowego do jodku **7** z zastosowaniem reakcji sprzężania sp³-sp³. W doświadczeniu rozpoznawczym sprawdziłem reakcję jodku **7** z bromkiem izoamylomagnezowym¹⁴¹ w obecności tetrachloromiedzianu (II) litu¹⁴²⁻¹⁴⁵ (Schemat 52). Sprzężanie to jest dobrze udokumentowane w literaturze i używane w syntezie analogów witaminy D.^{107,116} Oczekiwany produkt **90** wydzieliłem z wydajnością 83%.

Wracając do właściwej ścieżki syntetycznej, wychodząc z 3-bromopropionianu etylu w reakcji z bromkiem metylomagnezowym, a następnie chlorkiem trimetylosililowym otrzymałem 4-bromo-2-metylo-2-(trimetylosililoksy)butan (**91**) z wydajnością 56%.^{146,147}

W reakcji sprzęgania jodku **7** z odpowiednim bromkiem ważny okazał się sposób generowania związku Grignarda. Powierzchnię magnezu aktywowałem poprzez mieszanie i ogrzewanie wiórków w atmosferze argonu. Istotne było aby po zainicjowaniu reakcji nie dopuścić do jej przegrzania. Otrzymany szary, koloidalny roztwór, niezwłocznie wykorzystywałem w reakcji sprzęgania.

Schemat 53. Reakcja sprzęgania jodku **7** z bromkiem [3-metylo-3-(trimetylo)sililoksybutylo]magnezowym.



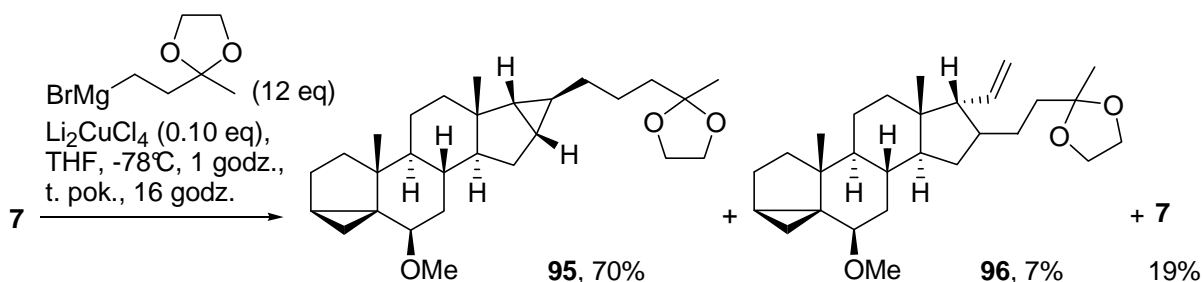
Odczynnik przygotowany w powyższy sposób z bromku **91** użyłem do reakcji z jodkiem **7** wobec katalizatora. Po reakcji chromatograficznie wydzieliłem dwa związki: oczekiwany produkt sprzęgania **92** z wydajnością 71% oraz produkt uboczny, któremu przypisałem strukturę **93**, z wydajnością 22% (Schemat 53). Zmierzona masa cząsteczkowa oraz widma NMR głównego produktu **92** były zgodne z zaproponowaną strukturą. W widmie produktu ubocznego **93** obecny był charakterystyczny dla podstawnika winylogowego układ sygnałów. Przymuszczałem wyjaśnieniem powstawania tego produktu jest przegrupowanie jodku **7** w sferze koordynacyjnej miedzi,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ a następnie przyłączenie fragmentu węglowego ze związku Grignarda do jodku **82** (Schemat 47, s. 44) w pozycji 16.

Niestety, w dalszych transformacjach związku **92** pojawiły się komplikacje. O ile usunięcie grupy sililowej przebiegało w łagodnych warunkach zasadowych,^{107,116} to próby odbezpieczenia ugrupowania *i*-steroidowego w standardowych warunkach kwaśnych nie było selektywne (obserwowałem produkt jednoczesnej dehydratacji w łańcuchu bocznym).

Jako alternatywę dla związku zabezpieczonego sililem wypróbowałem 2-(2-bromoetylo)-2-metylo-1,3-dioksolan (**94**, otrzymany w reakcji metylowinyloketonu z bromowodorem i glikolem etylowym)^{151,152} (Schemat 54). W planowanym cyklu reakcji mógłbym wówczas usunąć ugrupowanie *i*-steroidowe przed wytworzeniem grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym.

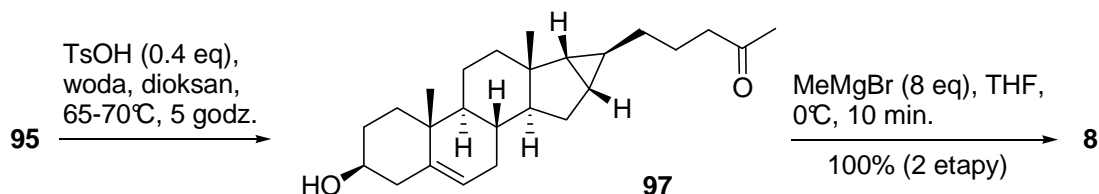
Sprzęganie jodku **7** z odczynnikiem Grignarda otrzymanym z bromku **94** przeprowadziłem w identycznych jak wcześniej warunkach. Chromatograficznie wydzieliłem: oczekiwany produkt sprzęgania **95** z wydajnością 70%, niewielką ilość izomerycznego produktu **96** (7%) oraz nieprzereagowany jodek **7** (19%) (Schemat 54).

Schemat 54. Reakcja sprzężenia jodku **7** z bromkiem [2-(2-metylo-1,3-dioksolan-2-yl)etylo]magnezowym.



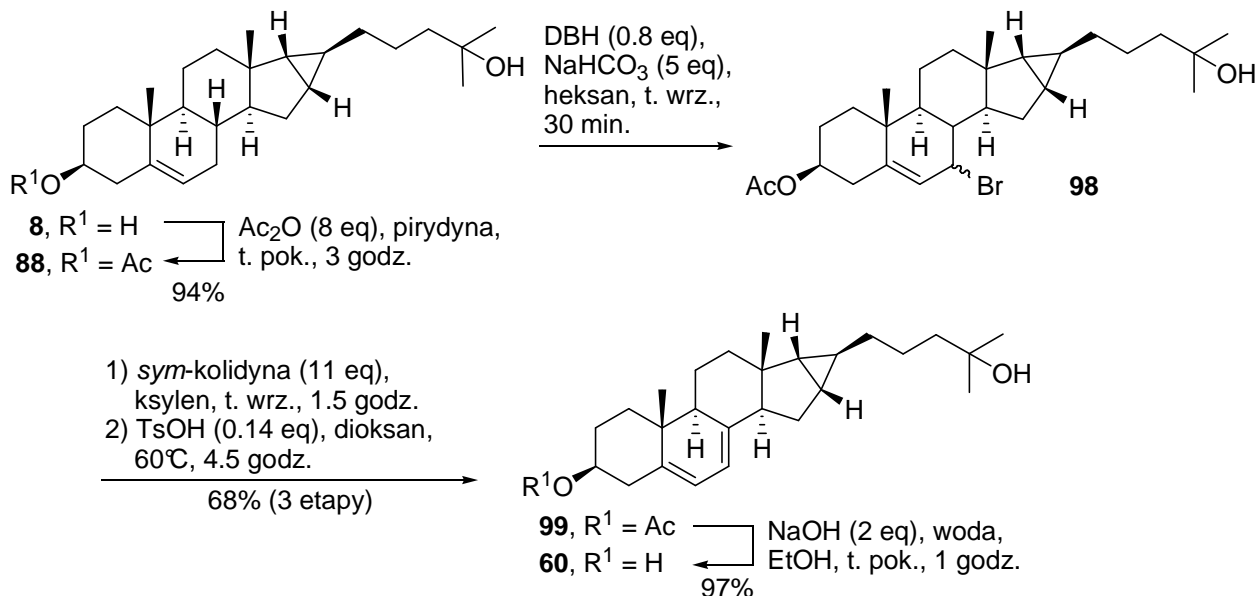
Związek **95** poddałem hydrolizie ogrzewając w mieszaninie dioksanu z wodą wobec kwasu *para*-toluenosulfonowego w jednym etapie odbezpieczając grupę ketonową w pozycji 25 oraz hydroksylową w pozycji 3 (Schemat 54). Grupę metylową w pozycji 25 wprowadziłem w reakcji ketonu **97** z nadmiarem bromku metylomagnezowego. Otrzymałem krystaliczny analog cholesterolu **8** (Schemat 40, s. 38) z wydajnością bliską 100% (produkt niechromatografowany, czysty wg TLC).

Schemat 55. Zdjęcie grup ochronnych ze związku **95** i wprowadzenie grupy metylowej w pozycji 25.



3.1.3.6 Transformacja analogu cholesterolu **8** w analog ketonu Grundmanna **9**.

Schemat 56. Otrzymanie 5,7-dienu **60** w sekwencji reakcji bromowania i dehydrobromowania.

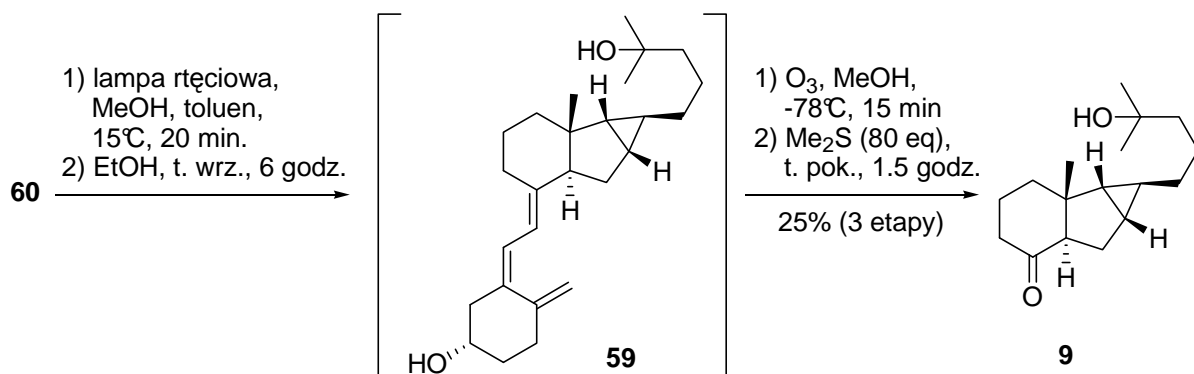


Przekształcenie analogu cholesterolu **8** w 7,8-dehydro związek **60** prowadziłem wzorując się na procedurze podanej w patencie firmy Hoffmann-La Roche.¹²¹ Najpierw grupę hydroksylową w pozycji 3 w **8** zabezpieczyłem w postaci octanu. Octan **88** poddałem reakcji z 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiną wobec wodorowęglanu sodu, otrzymując bromek allilowy **98**, który poddałem

działaniu *sym*-kolidyny we wrzącym ksylenie. Surowy produkt eliminacji ogrzewałem z kwasem *para*-toluenosulfonowym, a następnie wydzieliłem chromatograficznie dien **99** z wydajnością 68%. Octan **99** poddałem zasadowej hydrolizie otrzymując ilościowo analog 7-dehydrocholesterol **60**.

Rozcieńczony roztwór **60** w odtlenionej mieszaninie toluenu i metanolu naświetlałem lampą rtęciową, a następnie ogrzewałem przez kilka godzin w etanolu.¹ W uzyskanej bez straty masy mieszaninie analiza HPLC wykazała 46% udział głównego produktu, który uznałem za **59**. Mieszaninę tę poddałem ozonolizie w metanolu w temperaturze -78°C, „gasząc” reakcję siarczkiem dimetylu.¹⁵³ Chromatograficznie wydzieliłem keton **9** w postaci oleju z wydajnością 25% z dienu **60**, a 16% z analogu cholesterolu **8** (7 etapów). Widma NMR oraz zmierzona masa cząsteczkowa odpowiadała założonej strukturze. Ze względu na możliwość epimeryzacji na zwornikowym atomie węgla, związek **9** niezwłocznie poddałem kolejnym transformacjom.

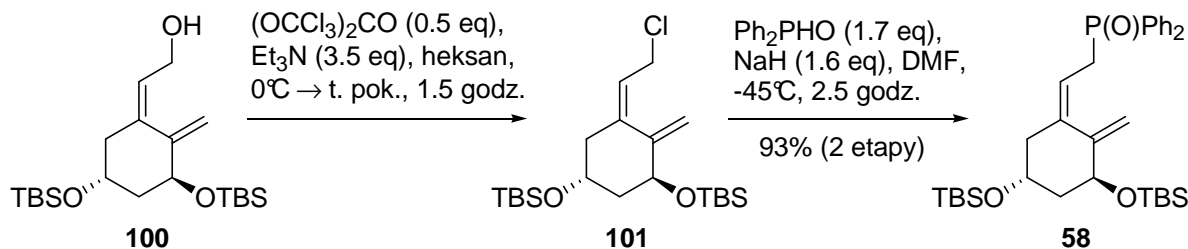
Schemat 57. Otrzymanie północnego bloku budulcowego **9** z dienu **60** w sekwencji reakcji: fotolizy, izomeryzacji i ozonolizy.



3.1.3.7 Przygotowanie fragmentu witaminy zawierającego pierścień A

Alkohol **100** poddałem działaniu trifosgeny i trietyloaminy otrzymując chlorek **101** (0).^{97,154} Następnie w reakcji chlorku **101** z tlenkiem difenylofosfiny i wodorkiem sodu otrzymałem tlenek fosfiny **58**.^{94,155} W widmie ¹H NMR tego związku w sygnałach atomów wodoru przy węglu połączonym z atomem fosforu obecne są charakterystyczne stałe sprzężenia ¹H-³¹P o wartościach ok. 16 i 13.5 Hz.

Schemat 58. Transformacja alkoholu **100** w tlenek fosfiny **58**.

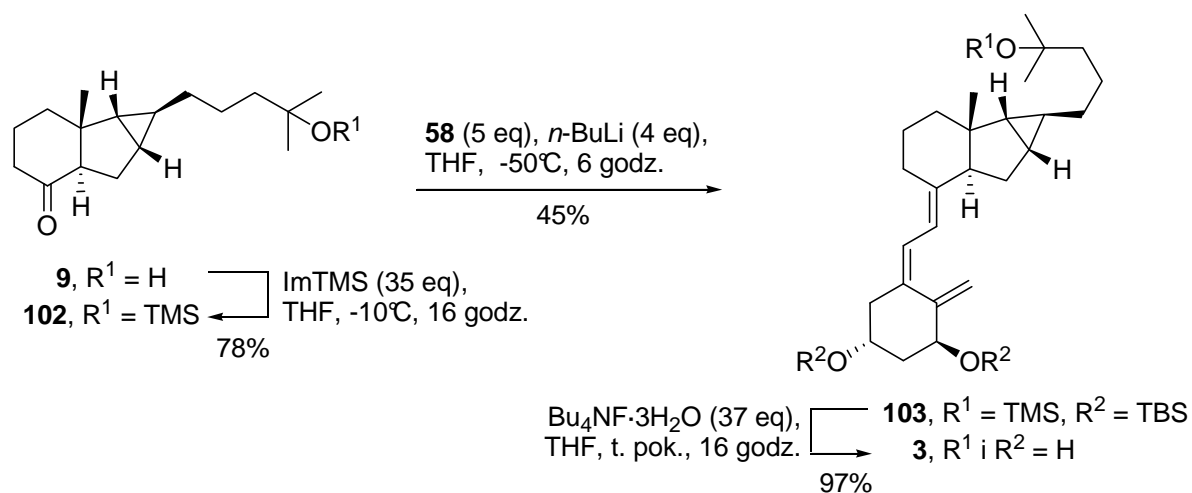


3.1.3.8 Łączenie „południowego” i „północnego” bloku budulcowego

Wolną grupę hydroksylową w **9** zabezpieczyłem grupą trimetylosililową otrzymując **102** z wydajnością 78%.¹⁵⁶ Działając na fosfinę **58** *n*-butylolitem, a następnie ketonem **102** w temperaturze -50°C uzyskałem **103** z wydajnością 45%. Po usunięciu zabezpieczających grup sililowych fluorkiem

tetrabutylamoniowym otrzymałem **3** – oczekiwany analog witaminy D. Widma NMR oraz zmierzona masa cząsteczkowa odpowiadała założonej strukturze.

Schemat 59. Łączenie „północnego” (**9**) i „południowego” (**58**) bloku budulcowego witaminy oraz usunięcie grup zabezpieczających prowadzące do **3**.



W podsumowaniu chciałbym odnotować, że po raczej kłopotliwym otrzymaniu analogu cholesterolu **8** dalsze transformacje przebiegały zgodnie z oczekiwaniami i generalnie z zadowalającymi wydajnościami. W ten sposób przygotowałem kilkanaście miligramów próbki do badań biologicznych. Całkowita wydajność tej dwudziestotrzyetapowej syntezy z octanu androstenolonu (**4**) wyniosła 0.88%.

3.2 Reakcje tiokarbaminianów alkoholi z jodkiem metylu – metoda syntezy jodków alifatycznych

3.2.1 Wprowadzenie

W trakcie prac nad syntezą analogu witaminy D, stanąłem przed problemem efektywnej transformacji pochodnej cyklopropylokarbinolu **6** w pochodną cyklopropylojodometanu **7** (patrz: Rozdział 3.1.3.3, s. 44).

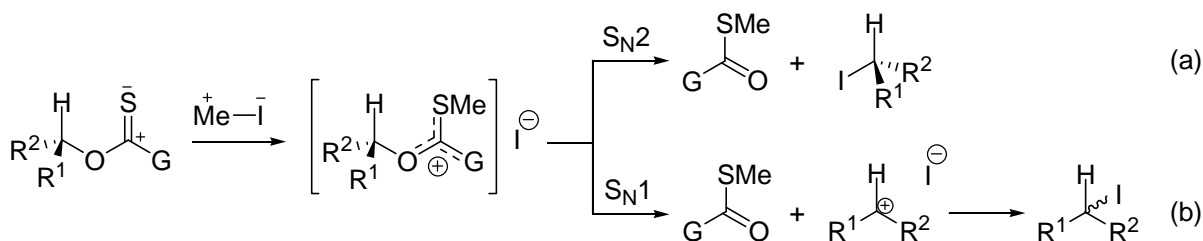
W literaturze opisane są dwa sposoby przekształcenia cyklopropylokarbinoli w jodki. Częściej stosowana polega najpierw na przekształceniu alkoholu w tosyłan lub mesyłan, który poddaje się wymianie Finkelsteina z jodkiem litowca w acetonie.^{150,157-162} Drugim sposobem jest modyfikacja metody Appela¹² (wprowadzona przez Corey, Pyne i Su¹³) polegająca na działaniu na alkohol kolejno imidazolem, trifenylofosfiną i jodem.^{138,163,164} W obu sposobach osiągnęto wydajności blisko 90%.

W poszukiwaniu łagodnej i skutecznej metody konwersji alkoholu w jodek zwróciłem uwagę na publikację Bartona i współpracowników na temat reakcji różnych „miękkich” nukleofili z tioestrami, w której opisano wymianę grupy tioestrowej na atom jodu.³ *S*-metyloditiowęglany, *O*-arylotiowęglany, tiokarbaminiany i tiobenzoesany: *O*-stearylu, *O*-(5 α -cholestan-3 β -ylu) i *O*-(1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktoz-6-ylu) poddawano działaniu jodku metylu, otrzymując odpowiednie jodki (patrz: Rozdział 2.4.1, s. 30).

W próbach rozpoznawczych, w łagodnych warunkach, przekształciłem alkohol **6** w imidazolotiokarboksylan **84**, który w reakcji z jodkiem metylu w temperaturze ok. 50°C w zamkniętej ampulce tworzył jodek **7** z wydajnością 73% (Schemat 49, s. 45). Metoda ta okazała się równie wydajna jak metoda Appela, miała ponadto tę zaletę, że nie powstawały uciążliwe w oddzieleniu produkty uboczne.

Reakcja pochodnej tiokarbonylowej z halogenkiem alkilu jest, prawdopodobnie, zapoczątkowana elektrofilowym atakiem związku alkilującego na tiokarbonyłowy atom siarki.^{3,43} Utworzony kation tioacyliowy w zależności od jego stabilności może ulegać substytucji jodkiem według mechanizmu S_N2 (Schemat 60, a) lub S_N1 (b). Charakter substytucji rozstrzyga o stereochemii reakcji.

Schemat 60. Alternatywne ścieżki reakcji tiokarbonylowej pochodnej alkoholu z jodkiem metylu.



Można oczekiwać, że inicjacja reakcji będzie łatwiejsza w przypadku pochodnych, w których podstawnik G ma charakter elektrodonorowy (zwiększenie nukleofilowości tiokarbonyłowego atomu siarki). Praca Bartona i współpracowników³ nie zawiera przykładów użytecznych do określenia wpływu podstawnika G. W publikacji Hiyamy i współpracowników (2000 r.) znalazłem porównanie podstawników alkilowych przy tiolowym atomie siarki w reakcji otrzymywania fluorków z ditiowęglanów.⁴³ (Tabela 20, s. 33) Najwyższą wydajność odnotowano w reakcji pochodnej z

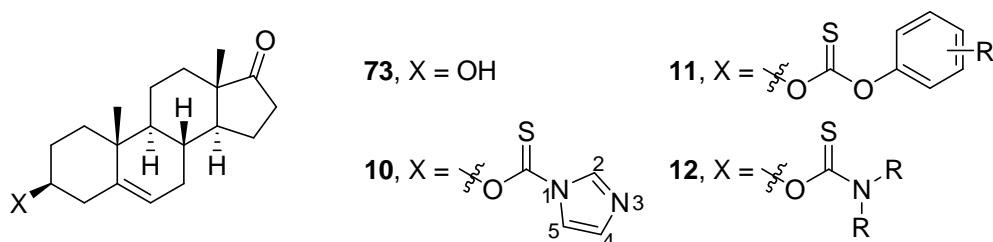
najbardziej elektrodonorowym podstawnikiem izopropylowym ($G = S(i\text{-Pr})$, 78%), w porównaniu do grupy metylowej ($G = S\text{Me}$, 48%) lub fenyłowego ($G = S\text{Ph}$, 42%).

3.2.2 Wybór modelowego alkoholu i typu pochodnych tiokarbonylowych – badania rozpoznawcze

W charakterze modelowego alkoholu do badań porównawczych wybrałem 3β -hydroksyandrost-5-en-17-on (**73**, Rysunek 5, $X = \text{OH}$). Pochodne tego hydroksyketonu przeważnie są krystaliczne i znakomicie nadają się do analizy metodą TLC.

Obecność grupy karbonylowej w tym związku wydaje się niekorzystna ze względu na możliwość reakcji ubocznych. Jednakże, monoalkohole pozbawione „dodatkowych” grup funkcyjnych (np. cholesterol) tworzą jodki o małej polarności, co utrudnia rozdział chromatograficzny, np. izomerycznych jodków lub jodków i olefin. Należy zwrócić uwagę, że modelowy związek zawiera ugrupowanie alkoholu homoallilowego w pierścieniach A/B. Ta okoliczność jest korzystna ze względu na specyfikę podstawienia grupy hydroksylowej w pozycji 3 z zachowaniem konfiguracji, z drugiej zaś strony może wiązać się z przegrupowaniem typu homoallilowego, co byłoby komplikacją. Z powodu efektów stereoelektronowych reakcje substytucji tego typu alkoholi homoallilowych przebiegają stosunkowo szybko.

Rysunek 5. Androstenolon i rodzaje jego tiokarbonylowych pochodnych użyte w badaniach.



Mając wybrany modelowy alkohol analizowałem zakres pochodnych tiokarbonylowych, które należało ocenić. Wybrałem trzy typy: imidazoliotiokarboksyłan (**10**, Rysunek 5, $X = \text{OC(S)Im}$), *O*-arylotiowęglany (**11**, $X = \text{OC(S)OAr}$) i *N,N*-dialkilotiokarbaminiany (**12**, $X = \text{OC(S)NR}_2$). W badaniach rozpoznawczych uwzględniałem zarówno sposób i efektywność tworzenia pochodnych alkoholu jak i efekt podstawnika przy grupie tiokarbonylowej na efektywność tworzenia jodku.

Ze względu na możliwość otrzymania w szczególnie łagodnych warunkach najbardziej obiecujące wydawały się pochodne imidazoliotiokarboksyłowe.²⁵ Do tworzenia imidazoliotiokarboksyłowych pochodnych alkoholi używa się dostępnego i niedrogiego 1,1'-tiokarbonylodiimidazolu^{165,166} w rozpuszczalnikach obojętnych (dichlorometan, tetrahydrofuran), zwykle w umiarkowanych temperaturach. Usunięcie produktu ubocznego reakcji – imidazolu, nie sprawia trudności. Istnieje jednak okoliczność, która może komplikować interpretację wyników reakcji tych pochodnych z jodkiem metylu. W pochodnej imidazoliotiokarboksyłowej istnieją dwa centra nukleofilowe: atom siarki oraz atom azotu w pozycji 3 pierścienia heterocyklicznego. W świetle znanej mi literatury, trudno jest przewidzieć względną reaktywność tych centrów. Zagadnienie to omówię bardziej szczegółowo niżej.

Drugi typ pochodnych to *O*-arylotiowęglany. Związki te otrzymuje się w reakcji alkoholu z odpowiednimi chlorotiomrówczanami *O*-arylu w obecności zasad (zwykle amin).¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Chlorotiomrówczan *O*-fenylu i kilka jego podstawionych w pierścieniu aromaticznym analogów są handlowo dostępne. Inne, w razie potrzeby, można łatwo otrzymać w dwufazowej reakcji tiofosgeny z odpowiednim fenolem w chloroformie wobec wodnego roztworu wodorotlenku sodu.^{167,168,170,171} Zaletą tych pochodnych jest możliwość modulowania reaktywności grupy tiowęglanowej podstawnikami w pierścieniu fenylowym.

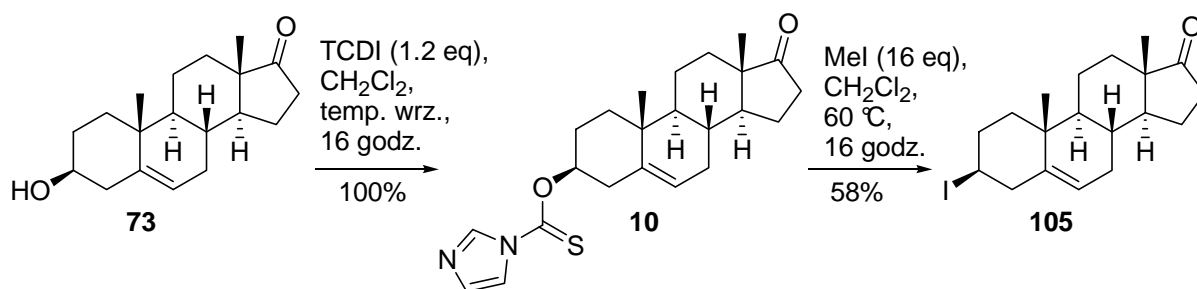
Trzecia grupa pochodnych to *N,N*-dialkilotiokarbaminiany. Otrzymywanie tych związków jest nieco trudniejsze. Reakcja alkoholu z chlorkami tiokarbamoilowymi przeważnie wymaga aktywacji grupy hydroksylowej, polegającej na przeprowadzeniu jej w alkoholan metalu alkalicznego. W tym celu stosuje się zwykle wodorek sodu w tetrahydrofuranie lub dimetoksyetanie, a zalecanym dodatkiem jest imidazol,¹⁷² *N*-hydroksyimid kwasu bursztynowego lub jodek sodu.¹⁷³ Alternatywnie tiokarbaminiany można otrzymać poprzez pośrednie *S*-metyloditiowęglany¹⁷⁴ lub imidazolotiokarboksylany^{25,173} w reakcji tych pochodnych z aminą. Podobnie jak w fenylotiowęglanach również w pochodnych tiokarbaminianowych można w pewnym stopniu modulować aktywność chemiczną poprzez dobór odpowiednich grup alkilowych na atomie azotu.

Jako reagent alkilujący i zarazem donor jodu zdecydowałem się użyć jodku metylu.

3.2.2.1 Badanie transformacji imidazolotiokarboksylanu w jodek

Alkohol modelowy **73** przekształciłem w pochodną imidazolotiokarboksylową **10** (Schemat 61). Ogrzewanie tego związku z jodkiem metylu w dichlorometanie w temperaturze 60°C prowadziło do utworzenia jodku **105** z wydajnością 58% oraz kilku produktów ubocznych, których nie badałem. Zgodnie z przewidywaniami jodek **105** miał konfigurację 3β.

Schemat 61. Przekształcenie androstenolonu (**73**) w jodek (**105**) poprzez pochodną imidazolotiokarboksylową **10**.



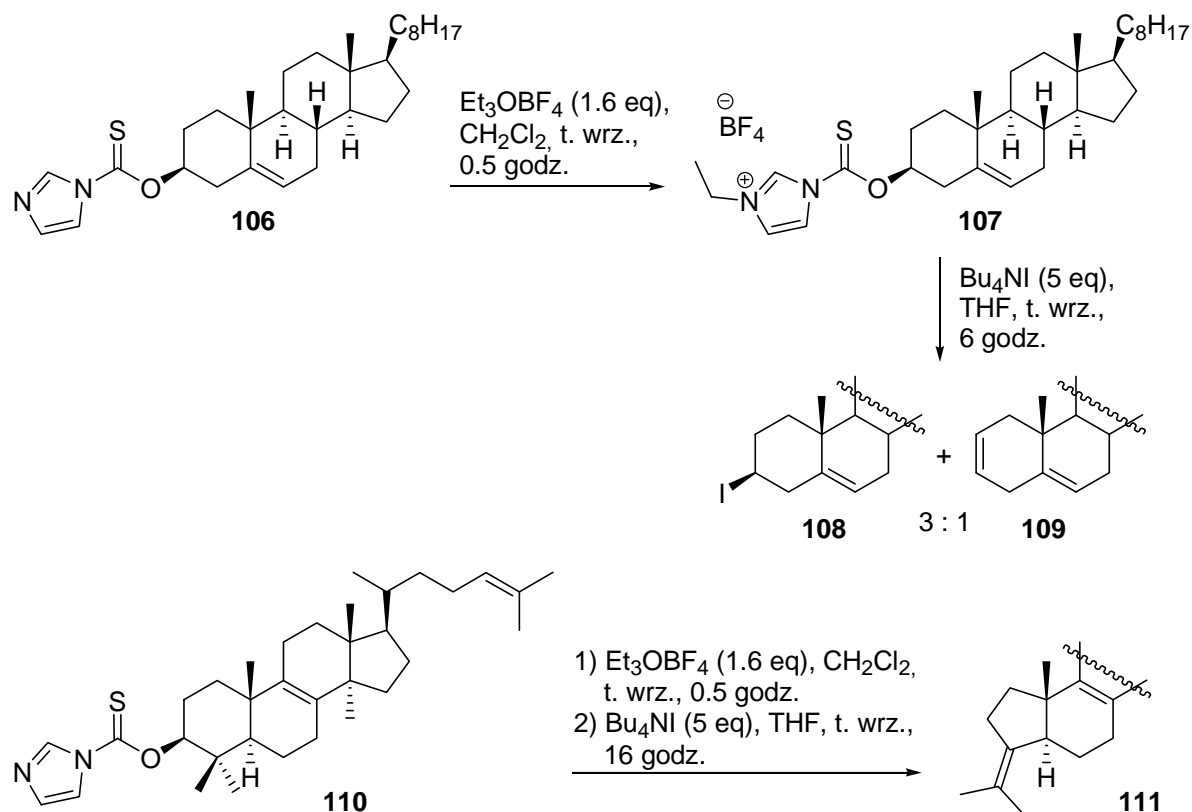
Ze względu na możliwą obecność jodowodoru w reakcjach z jodkiem metylu, sprawdziłem wariant, w którym do mieszaniny reakcyjnej prewencyjnie dodaje się wodorowęglan sodu.⁵ Niespodziewanie stwierdziłem istotne obniżenie wydajności jodku.

Imidazolotiokarboksylany i ich tlenowe analogi – reakcje z halogenkami alkilowymi. Komentarz literaturowy

W literaturze nie znalazłem przykładu bezpośredniej transformacji imidazolotiokarboksylanu w halogenek. Istotne wydają się jednak prace Bartona i McCombie²⁵ oraz Iizuki i współpracowników.¹⁷⁵ Barton działając solą Meerweina na imidazolotiokarboksylową pochodną cholesterolu (**106**) otrzymując,

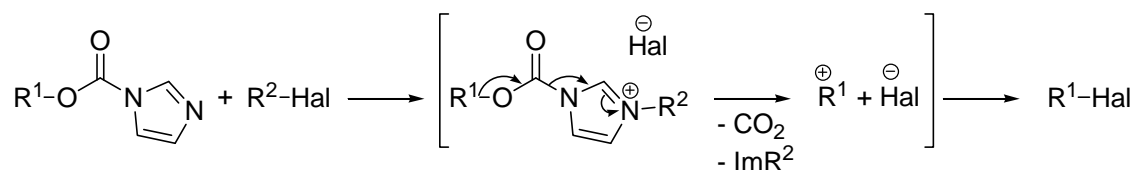
po usunięciu rozpuszczalników, żel, który według autorów był solą amoniową **107** (Schemat 62). Ogrzewanie soli **107** z jodkiem tetrabutylamoniowym w tetrahydrofuranie prowadziło do mieszaniny jodku **108** i alkenu **109**. Analogiczna sól **110** uzyskana z pochodnej lanosterolu w takich samych warunkach tworzyła produkt przegrupowania i eliminacji **111**. Tworzenie tego produktu sugeruje, że w reakcjach hipotetycznej soli **110**, a więc prawdopodobnie także i **107**, następuje ich rozpad do karbokationu.

Schemat 62. Alkilowanie pochodnej imidazolotiokarboksylowej i dalsze przemiany uzyskanej soli według Bartona i współpracowników.²⁵



Analogiczną reakcję odnalazłem w pracy dotyczącej tworzenia halogenków m.in. jodków w reakcji imidazolokarboksylanów (zawierających grupę karbonylową zamiast tiokarbonylowej) z halogenkami alkilowymi. Iizuka i współpracownicy¹⁷⁵ otrzymując racemiczne halogenki z pochodnych optycznie czystych alkoholi, uznali, że alkilowanie pierścienia imidazolu powoduje fragmentację do karbokationu (z wydzielaniem obojętnych imidazolu i dwutlenku węgla, Schemat 63). Odpowiedni produkt tworzy się w wyniku rekombinacji tego karbokationu z anionem halogenkowym.

Schemat 63. Reakcja pochodnych imidazolokarboksylowych z halogenkami alkilowymi.¹⁷⁵



R^1 = alkil pierwszo- lub drugorzędowy, alilil, benzyl

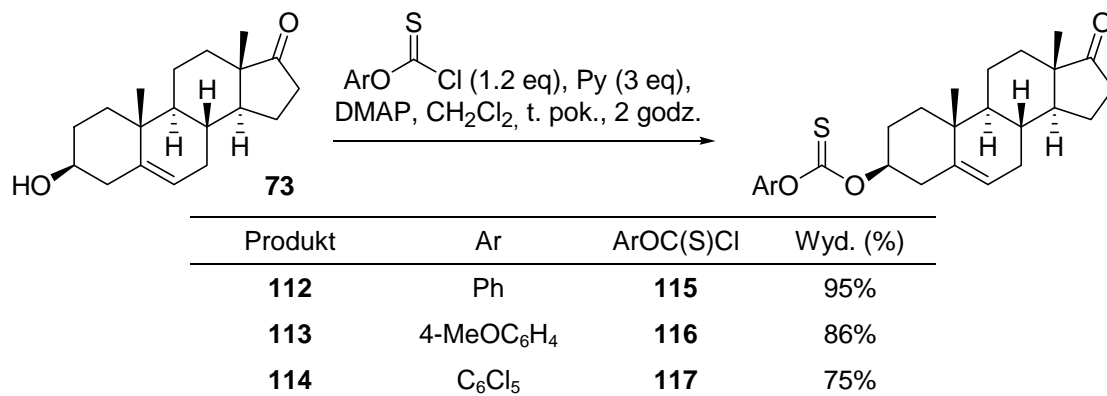
Hal = I, 3 przykłady, wyd. 80-96%

R^2 -Hal = bromek alililu (głównie), MeI, $PhCH_2Br$

3.2.2.2 Badanie transformacji *O*-arylotiowęglanów w jodek

Trzy *O*-arylotiowęglanowe pochodne androstenolonu: *O*-fenylotiowęglan (**112**), *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglan (**113**), i *O*-(pentachlorofenylo)tiowęglan (**114**) otrzymałem działając odpowiednimi chlorotiomrówczanami na androstenolon (**73**) w obecności pirydyny (Schemat 64). Z potrzebnych reagentów dysponowałem chlorotiomrówczanem *O*-fenylo (**115**), zaś chlorotiomrówczan *O*-(4-metoksyfenylo) (**116**) i chlorotiomrówczan *O*-pentachlorofenylo (**117**) uzyskałem w reakcji odpowiedniego fenolu z tiofosgenem w obecności wodorotlenku sodu.

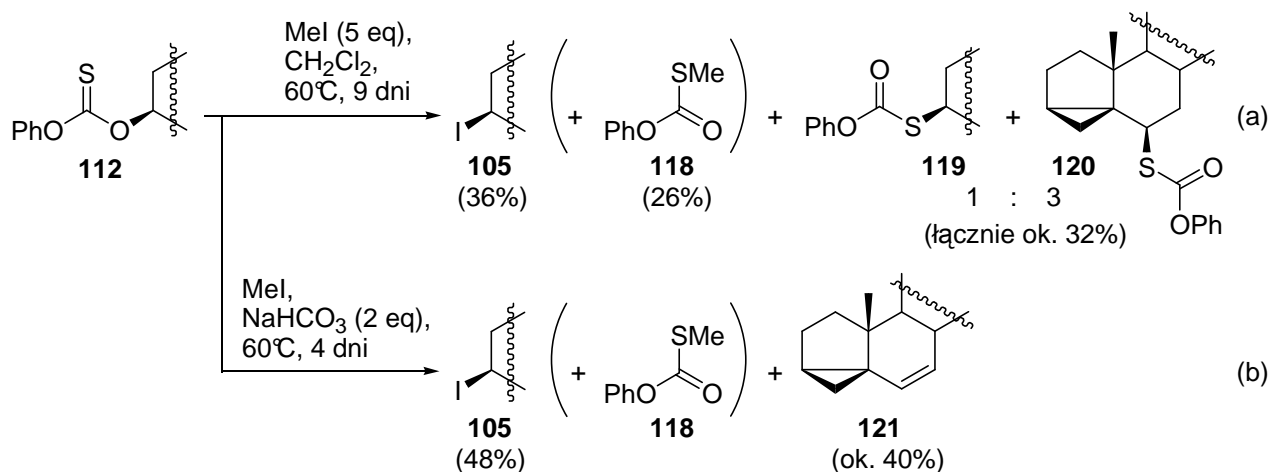
Schemat 64. Synteza *O*-arylotiowęglanowych pochodnych androstenolonu.



O-Fenylotiowęglan 17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu

O-Fenylotiowęglan **112** z jodkiem metylu w dichlorometanie w temperaturze 60°C reagował wolno. Po dziewięciu dniach wydzieliłem jodek **105** z wydajnością 36% oraz komplementarny produkt, *S*-metylotiowęglan *O*-fenylo (**118**) (Schemat 65, a).

Schemat 65. Reakcja *O*-fenylotiowęglanu **112** z jodkiem metylu.



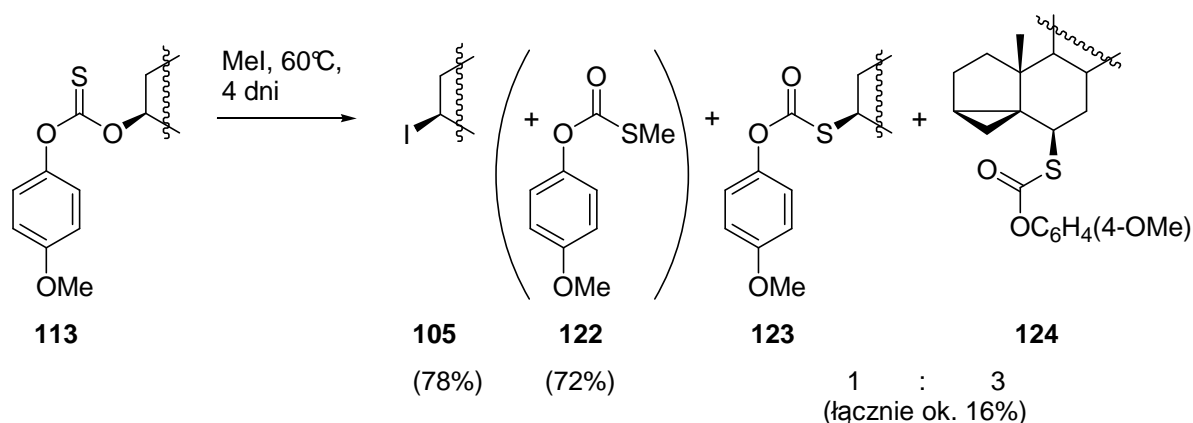
Zaobserwowałem również tworzenie produktów ubocznych o strukturze steroidowej, w postaci trudnej do rozdzielania mieszaniny. Analiza widma ¹H NMR tej mieszaniny wskazywała na obecność produktów tzw. przegrupowania tiono-tiolowego⁵¹ w połączeniu z przegrupowaniem homoallilowym. Wstępnie produktom tym przypisałem struktury **119** i **120**, a wyprzedzając fakty chciałem odnotować, że analogiczne związki otrzymałem i w pełni scharakteryzowałem w serii doświadczeń z pochodną *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglanową **113**.

Stosując jodek metylu w charakterze odczynnika i rozpuszczalnika oraz wodorowęglan sodu w charakterze bufora otrzymałem jodek **105** z wydajnością 48% (w ciągu 4 dni) (Schemat 65, b). W reakcji jako drugi produkt tworzyła się olefina **121**, której ilość (na podstawie widma $^1\text{H NMR}$) oszacowałem na ok. 40 % (związku tego nie udało mi się oddzielić chromatograficznie od **118**).

O-(4-Metoksyfenylo)tiowęglan 17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu

Ogrzewając pochodną **113** w jodku metylu w temperaturze 60°C (cztery dni) otrzymałem jodek **105** z wydajnością 78% oraz *S*-metylotiowęglan *O*-(4-metoksy)fenylu (**122**) z wydajnością 72% (Schemat 66). Z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłem również mieszaninę dwóch produktów ubocznych, którym przypisałem struktury **123** i **124**, z łączną wydajnością 16%. Prowadząc reakcję z mniejszą ilością jodku metylu (5 ekwiwalentów) zaobserwowałem spadek wydajności jodku **105** (54%) i znaczny wzrost tworzenia produktów ubocznych (44%).

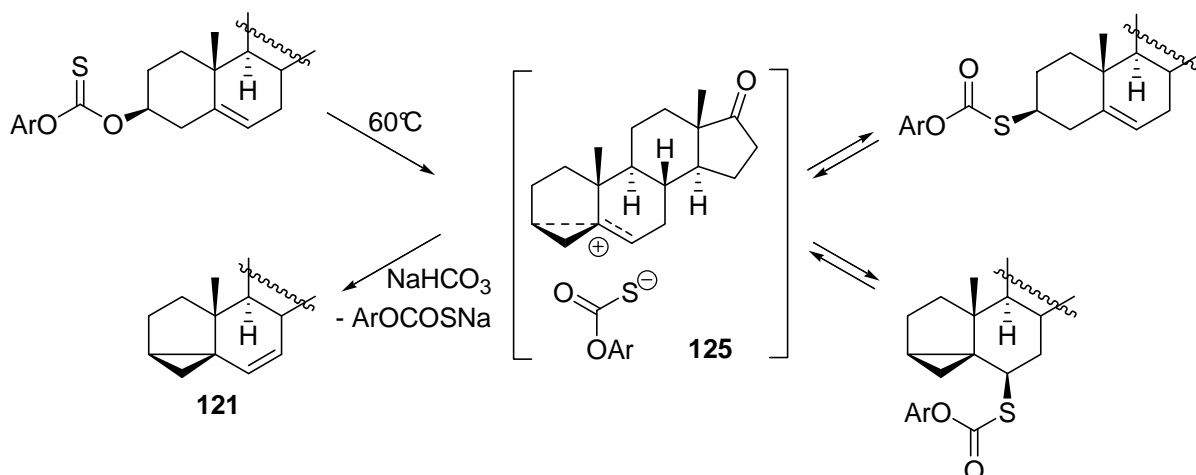
Schemat 66. Reakcja *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglanu **113** z jodkiem metylu.



Związki **123** i **124** rozdzieliłem metodą preparatywnego HPLC i w pełni scharakteryzowałem. Widmo masowe wysokiej rozdzielczości wykazało, że oba produkty są izomerami pochodnej **113**. Związek **123** w widmie w podczerwieni wykazywał (oprócz pasma ketonu przy 1740 cm^{-1}) silną absorpcję przy 1721 cm^{-1} . Sygnał atomu wodoru z pozycji 3 (spod grupy tiowęglanowej) uległ przesunięciu w kierunku wyższego pola, 3.26 ppm w porównaniu z 5.10 ppm w **113**, co wskazuje na zmianę ugrupowania CH-O na CH-S . Związek **124** w widmie w podczerwieni także wykazywał (oprócz pasma ketonu przy 1737 cm^{-1}) silną absorpcję przy 1716 cm^{-1} . Widmo $^1\text{H NMR}$ związku wskazuje na układ *i*-steroidu o czym świadczą m. in. sygnały przy 0.66 i 0.45 ppm charakterystyczne dla pierścienia cyklopropanowego. Wartość przesunięcia sygnału atomu wodoru z pozycji 6 (3.34 ppm) wskazuje na podstawnik tiolowy w tej pozycji.

W konkluzji uznałem, że związki **123** i **124** pochodzą z przegrupowania, które towarzyszy reakcji z jodkiem metylu. W literaturze znalazłem podobny przypadek przegrupowania tiono-tiolowego wobec fenolu jako kwaśnego katalizatora.¹⁷⁶ Proponowany mechanizm przegrupowania przedstawiam na Schemacie 67. Aczkolwiek na schemacie przyjmuję, że reakcja przebiega w mechanizmie karbokationowym, nie jest wykluczony mechanizm wolnorodnikowy.

Schemat 67. Mechanizm powstawania obserwowanych produktów ubocznych w reakcjach *O*-arylotiowęglanów.



O-(Pentachlorofenylo)tiowęglan 17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu

O-(Pentachlorofenylo)tiowęglan (**114**) ogrzewany w jodku metylu w temperaturze 60°C (łaźnia) przez 4 dni nie uległ zmianie. Dopiero w temperaturze powyżej 80°C obserwowałem jego destrukcję, nie prowadzącą jednak do jodku.

Porównanie reaktywności pochodnych *O*-arylotiowęglanowych

Analizując reakcje *O*-arylotiowęglanów z jodkiem metylu stwierdzam, że bardziej elektrodonorowy podstawnik przy grupie tiokarbonylowej skutkuje szybszym przebiegiem reakcji i jej wyższą wydajnością. Ponieważ reakcja w rozcieńczeniu będzie powoli, a podniesienie temperatury sprzyja reakcjom ubocznym, uznałem że reakcje najlepiej prowadzić w jodku metylu jako rozpuszczalniku. Najwyższą wydajność odnotowałem dla tiowęglanowej pochodnej z podstawnikiem *para*-metoksyfenylowym (78%), niższą dla pochodnej z podstawnikiem fenylowym (48%), natomiast pochodna z podstawnikiem pentachlorofenylowym była niereaktywna.

3.2.2.3 Badanie transformacji *N,N*-dialkilotiokarbaminianów w jodek

Postanowiłem zbadać trzy tiokarbaminianowe pochodne androstenolonu różniące się podstawnikami na atomie azotu: dimetylo-, dietylo- i diizopropylotiokarbaminiany. Do syntezy tych pochodnych potrzebowałem odpowiednich chlorków tiokarbamoilu. Chlorek *N,N*-dimetylotiokarbamoilu (DMTC) zakupiłem w firmie Aldrich. Chlorki **126** i **127** otrzymałem w reakcji tiofosgeny i odpowiednio dietylo- lub diizopropylaminy.^{177,178} Trudnością tych preparacji była nietrwałość chlorków, które w kontakcie z powietrzem szybko ulegały rozkładowi.

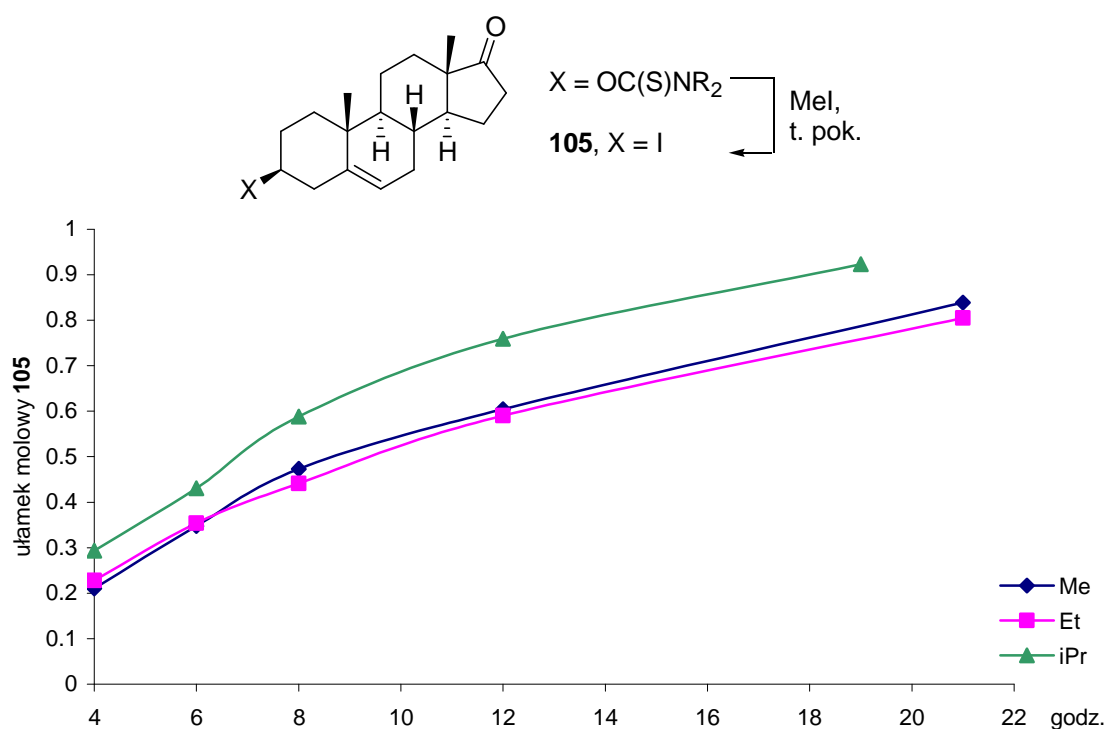
Działając na androstenolon **73** wodorkiem sodu wobec imidazolu, a następnie DMTC otrzymałem *N,N*-dimetylotiokarbaminian **128** z wydajnością 91% (Schemat 68). W podobny sposób uzyskałem pochodną *N,N*-dietylotiokarbaminianową **129** z wydajnością 73%.

Pochodną *N,N*-diizopropylotiokarbaminianową **130** otrzymałem w reakcji alkoholu **73** ze chlorkiem **127** wobec trietyloaminy z wydajnością 83%. Reakcję prowadziłem w tetrahydrofuranie w temperaturze wrzenia przez 3 dni. Należy odnotować, że w tym przypadku nie było konieczne wstępne

otrzymanie alkoholanu, mimo obecności silnie elektrodonorowych podstawników utrudniających zwykle substytucję nukleofilową w grupie tiokarbonylowej. Rezultat ten jest zbieżny z obserwacją Goerdelera i Lüdke,¹⁷⁷ że chlorki dialkilotiokarbamoilu ulegają substytucji izotiocyanianem z szybkością malejącą w następującym szeregu: *i*-Pr>>Et>Me. Można przypuszczać, że elektrodonorowy efekt indukcyjny atomu azotu wymaga spłaszczenia układu karbaminianowego, co było w tym przypadku utrudnione ze względów sterycznych.

Uzyskane pochodne tiokarbaminianowe: **128**, **129** i **130**, wykorzystałem w przybliżonych, porównawczych badaniach kinetycznych. Reakcje prowadziłem w czystym jodku metylu w temperaturze pokojowej. Pobrane w określonych odstępach czasu próbki mieszaniny reakcyjnej bezpośrednio analizowałem metodą HPLC. Zawartość związków steroidowych określałem stosując detektor współczynnika załamania światła (RI). Poza substratem i produktem, w zasadzie nie obserwowałem obecności innych związków. Uzyskane wyniki przedstawiłem na Wykresie 1. W badanym szeregu pochodnych różnice w szybkości nie są duże. Przyjąwszy, że w zadanych warunkach przebieg reakcji można opisać, w sposób przybliżony, równaniem kinetycznym pierwszego rzędu względem stężenia tiokarbaminianu stałe szybkości reakcji wyniosłyby w przybliżeniu: $2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ dla **128** i **129** oraz $3 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ dla **130**.

Wykres 1. Porównanie szybkości reakcji pochodnych tiokarbaminianowych z jodkiem metylu.

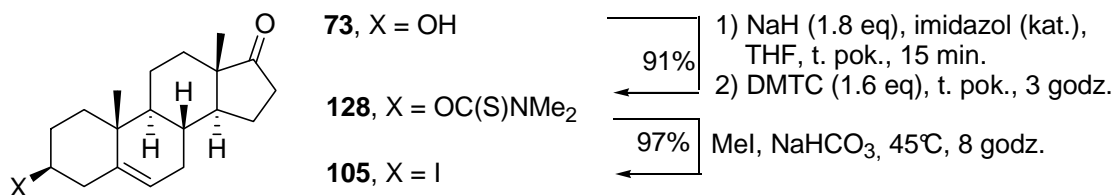


substrat		ułamek molowy 105				
R		4 godz.	6 godz.	8 godz.	12 godz.	21 godz.
Me	128	0.21	0.35	0.47	0.60	0.84
Et	129	0.23	0.35	0.44	0.59	0.81
<i>i</i> -Pr	130	0.29	0.43	0.59	0.76	0.92 ^a

^a 19 godz.

Reaktywności badanych pochodnych tiokarbaminianowych nie różnią się istotnie. W doświadczeniu w skali preparatywnej tiokarbaminian **128** ogrzewany z jodkiem metylu z dodatkiem wodorowęglanu sodu tworzył jodek **105** z wydajnością 97% (Schemat 68).

Schemat 68. Transformacja androstenolonu w jodek poprzez *N,N*-dimetylotiokarbaminian.



3.2.2.4 Podsumowanie badań rozpoznawczych

Sprawdziłem przydatność szeregu tiokarbonylowych pochodnych androstenolonu w dwuetapowej transformacji alkoholu w jodek. Badania na pochodnych *O*-arylotiowęglanowych wykazały korelację elektrodonorowego wpływu podstawnika przy grupie tiokarbonylowej na szybkość i wydajność tworzenia jodku. Towarzyszące uboczne reakcje przegrupowań i eliminacji udało mi się w pewnym stopniu ograniczyć stosując duży nadmiar reagenta, tzn. prowadząc reakcję w jodku metylu. Tiokarbaminiany okazały się bardziej reaktywne, co pozwoliło obniżyć temperaturę i skrócić czas reakcji. W badaniach nad wpływem podstawników alkilowych związanych z atomem azotu nie odnotowałem istotnych różnic reaktywności. Za najdogodniejszą w otrzymywaniu jodków uznałem pochodną *N,N*-dimetylotiokarbaminianową.

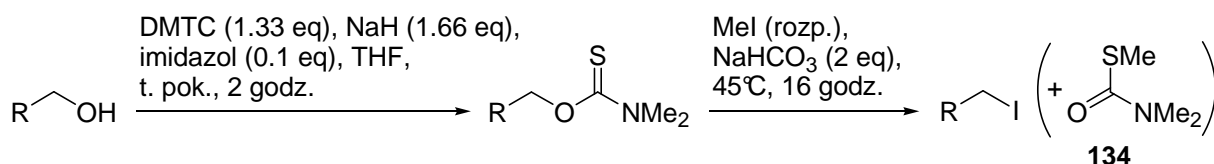
3.2.3 Transformacja alkoholi w jodki poprzez pochodne *N,N*-dimetylotiokarbaminianowe. Zastosowania syntetyczne

Opracowane na przykładzie androstenolonu warunki przekształcenia alkoholu w jodek, zastosowałem do wybranych przykładów alkoholi pierwszo- i drugorzędowych. Część substratów była dostępna w handlu lub w moim laboratorium. Syntezę niektórych pozostałych omówię w Rozdziale 3.4.1 (s. 87).

3.2.3.1 Transformacje alkoholi pierwszorzędowych w jodki

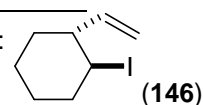
3-Fenylopropanol (**131**, Tabela 25, poz. 1), w temperaturze pokojowej w ciągu godziny całkowicie przereagował z chlorkiem tiokarbamoilu i wodorkiem sodu wobec imidazolu tworząc tiokarbaminian **132** (93% wydajności). Związek **132** w jodku metylu wobec wodorowęglanu sodu ulegał całkowitemu przekształceniu w jodek w temperaturze 45°C w ciągu 16 godzin. Chromatograficznie wydzieliłem znany jodek **133**¹⁷⁹ z wydajnością 95% oraz komplementarny produkt *N,N*-dimetylotiokarbaminianu *S*-metylu¹⁸⁰ (**134**, 88%).

Tabela 25. Transformacja alkoholi pierwszorzędowych w jodki poprzez tiokarbaminiany.



	Alkohol	Tiokarbaminian	Wyd. (%)	Produkt	Wyd. (%)
1		132	93 ^a	133	95
2		135	75 ^b	136	66 ^c
3		139	72	141	76
4		140	76	142	86
5		144	81	145	76 ^e

^a 1 godz.; ^b 45°C, 3 godz.; ^c 24 godz.; ^e 5% zanieczyszczenia związkiem:



Kolejno zbadałem pochodną galaktozyłową **18** (Tabela 25, poz. 2) z zatłoczoną pierwszorzędową grupą hydroksylową w pozycji 6 i labilnymi grupami zabezpieczającymi. Tworzenie tiokarbaminianu **135** było nieco wolniejsze (3 godz.), a produkt wydzieliłem z wydajnością 75%.

Wolniej również niż we wcześniejszym przykładzie biegną reakcja pochodnej **135** z jodkiem metylu. W temperaturze 45°C po 24 godzinach otrzymałem znany jodek **136**¹⁸¹ z wydajnością 66%. W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałem obecność bardziej polarnych produktów ubocznych, lecz ich nie badałem.

Zarówno alkohol **137** jak i **138** (syntezę tych związków omówię w Rozdziale 3.4.1, s. 87) w reakcji z DMTC i wodorkiem sodu w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej tworzyły odpowiednie tiokarbaminiany **139** (72%) i **140** (76%) (Tabela 25, poz. 3 i 4). W reakcji tiokarbaminianu **139** z jodkiem metylu otrzymałem jodek **141** z wydajnością 76%, a z tiokarbaminianu **140** otrzymałem jodek **142** z wydajnością 86%.

Alkohol **143** (synteza, patrz s. 87) w reakcji z DMTC i wodorkiem sodu w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej tworzył tiokarbaminian **144** z wydajnością 81% (Tabela 25, poz. 5). Z reakcji **144** z jodkiem metylu w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin wydzielilem jodek **145** z wydajnością 76%. Ten dotąd nieopisany produkt, początkowo bezbarwny, szybko ciemniał. Widmo ¹H NMR wykonane bezpośrednio po chromatografii wykazało ok. 5% zanieczyszczenia związkiem, któremu przypisałem strukturę **146**. Próbkę tę przechowywaną w lodówce (-12°C) po dwóch tygodniach zawierała już wyłącznie **146**. Związek **146** zidentyfikowałem na podstawie widm ¹H NMR oraz ¹³C NMR. Warto odnotowania jest to, że otrzymywałem właściwie czysty przegrupowany jodek **146** bez produktów ubocznych.

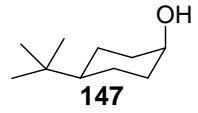
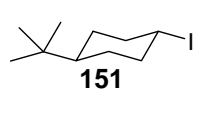
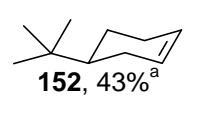
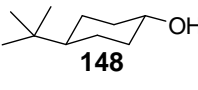
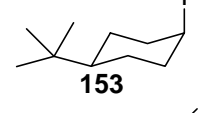
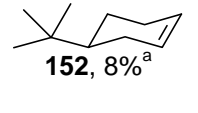
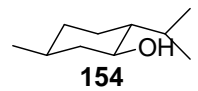
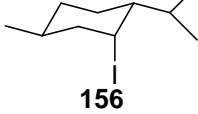
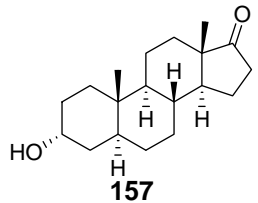
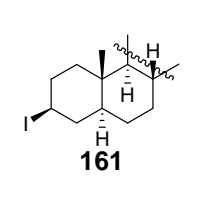
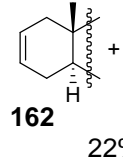
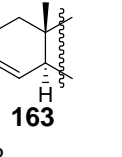
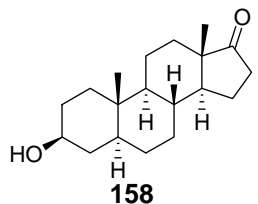
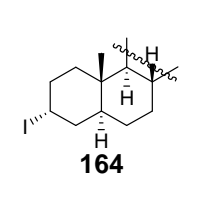
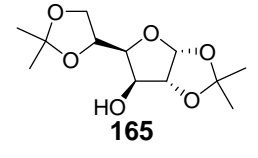
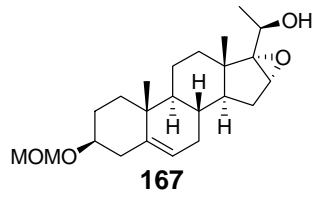
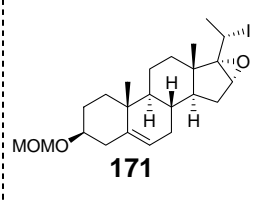
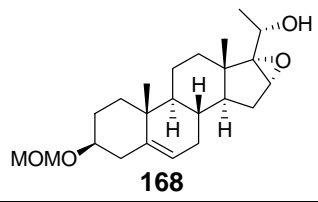
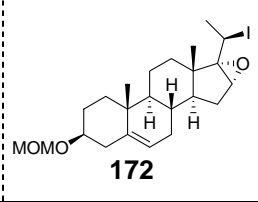
W widmach NMR związku **146** występowały charakterystyczne sygnały dla terminalnego wiązania podwójnego (143.26 i 115.04 ppm w ¹³C oraz 5.70, 5.06 i 5.02 ppm w ¹H). Zamiast sygnału dwóch geminalnych atomów wodoru charakterystycznych dla **145** [3.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂D)] obecny był sygnał jednego, bardziej odsłanianego wodoru [3.95 (ddd, *J* = 11.7, 10.7, 4.0 Hz, 1H, -CHI-)], którego stałe sprzężenia wskazują na ekwatorialne usytuowanie jodu, *trans* względem grupy etenylowej.

Choć nie mogę wykluczyć tworzenia niewielkiej ilości związku **146** bezpośrednio w reakcji tiokarbaminianu **144** z jodkiem metylu, zakładam, że izomer **146** powstaje z jodku **145** w wyniku przegrupowania.^{149,182}

3.2.3.2 Transformacje alkoholi drugorzędowych w jodki

Badanej transformacji poddałem dwa izomery 4-(*tert*-butylo)cykloheksanolu: *cis* (**147**) i *trans* (**148**) (Tabela 26, poz. 1 i 2). W reakcji *cis* alkoholu **147** z wodorkiem sodu (3 równoważniki) i DMTC (2 równoważniki) w tetrahydrofuranie wobec imidazolu w temperaturze 45°C w ciągu 16 godzin otrzymałem, a następnie wydzielilem z wydajnością 89% tiokarbaminian **149**. Izomeryczny *trans* alkohol **148** reagował łatwiej z wodorkiem sodu (2 równoważniki) i DMTC (1.5 równoważnika) w temperaturze pokojowej tworząc w ciągu 3 godzin pochodną **150**, którą wydzielilem z wydajnością 86%.

Tabela 26. Transformacja alkoholi drugorzędowych w jodki poprzez tiokarbaminiany.

$\text{R}^1\text{-CH(OH)-R}^2 \xrightarrow[\text{45}^\circ\text{C, 16 godz.}]{\text{NaH (3 eq), DMTC (1.5 eq), imidazol (0.1 eq), THF,}} \text{R}^1\text{-CH(O-C(=S)NMe}_2\text{)-R}^2 \xrightarrow[\text{45}^\circ\text{C, 16 godz.}]{\text{MeI (rozp.), NaHCO}_3\text{ (2 eq),}} \text{R}^1\text{-CH(I)-R}^2$					
Alkohol	Tiokarbaminian Wyd. (%)	Produkt Wyd. (%)	Produkt uboczny		
1 	149 89	 151 40 ^a	 152, 43% ^a		
2 	150 86 ^b	 153 92 ^a	 152, 8% ^a		
3 	155 94 ^b	 156 90			
4 	159 77	 161 63	 162 +  163 22%		
5 	160 82	 164 90			
6 	166 95 ^b		0 ^d		
7 	169 77	 171 93			
8 	170 66	 172 85			

^a t. pok., wydajność określona metodą NMR wobec wzorca wewnętrznego; ^b t. pok. 3 godz.; ^d 55°C, 48 godz.

Reakcję pochodnych **149** i **150** z jodkiem metylu, ze względu na małą polarność i dużą lotność produktów, prowadziłem w obecności wzorca wewnętrznego (1,2,4,5-tetrametylobenzenu), a wydajności określałem metodą NMR (dokładność ok. 5%). W reakcji pochodnej izomeru *cis* **149** z jodkiem metylu wobec wodorowęglanu sodu w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin powstawały:

trans jodek **151** i alken **152** z wydajnościami odpowiednio 40 i 43%. W widmie mieszaniny obecny był charakterystyczny sygnał aksjalnego atomu wodoru [4.11 ppm (dddd, $J = 12.3, 12.3, 4.1, 4.1$ Hz)] ze związku **151** oraz sygnał winylowych atomów wodoru [5.79-5.62 ppm (m)] ze związku **152**. Wydajność w odniesieniu do wzorca wewnętrznego określiłem na podstawie integracji singletów pochodzących od grup *tert*-butylowych przy 0.85 ppm dla **151** i 0.88 ppm dla **152**.

Reakcja pochodnej *trans* **150** z jodkiem metylu „gładko” prowadziła do znanego *cis* jodku **153** (wydajność 92%),¹⁸³ jednak obserwowałem ok. 8% produktu eliminacji **152**.

Mentol (**154**, Tabela 26, poz. 3) przekształciłem w pochodną **155** z wydajnością 94%. W reakcji z jodkiem metylu wobec wodorowęglanu sodu otrzymałem znany jodek **156**,¹⁸⁴ z wydajnością 90%.

Kolejno zbadalem parę izomerycznych alkoholi z aksjalną i ekwatorialną grupą hydroksylową, androsteron (**157**, 3 α -hydroksy-5 α -androstan-17-on, Tabela 26, poz. 4) i *epi*-androsteron (**158**, 3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on, Tabela 26, poz. 5). Alkohole przekształciłem w odpowiednie tiokarbaminiany, otrzymując **159** z wydajnością 77% i **160** z wydajnością 82%. Oba krystaliczne związki nie były wcześniej opisane. W obu przypadkach sposób wydzielenia miał istotny wpływ na wydajność. Pochodną **160** oczyściłem chromatograficznie na dezaktywowanym trietyloaminą silikażelu (na żelu nie dezaktywowanym uzyskiwałem wydajność poniżej 50%), natomiast pochodną **159** oczyściłem poprzez krystalizację (w próbach wydzielenia z użyciem chromatografii na silikażelu: standardowym i dezaktywowanym, uzyskiwałem wydajność ok. 50%).

Pochodna **159** ogrzewana z jodkiem metylu wobec wodorowęglanu sodu tworzyła mieszaninę produktów. Głównym produktem był znany β -jodek **161**¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ (inwersja konfiguracji), który wydzieliłem z wydajnością 63%. Produkty eliminacji wydzieliłem w postaci mieszaniny z łączną wydajnością 22%. Na podstawie widm NMR mieszaniny i ich porównania z danymi literaturowymi przypisałem im struktury **162** (5 α -androst-2-en-17-on)^{188,189} i **163** (5 α -androst-3-en-17-on)¹⁸⁵.

Pochodna **160** w analogicznych warunkach tworzyła wyłącznie α -jodek **164**,^{186,187} z wydajnością 90%.

Zabezpieczona grupami acetonidowymi glukofuranoza **165** (Tabela 26, poz. 6) w reakcji z wodorkiem sodu i DMTC w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin tworzyła krystaliczną pochodną **166**, którą wydzieliłem z wydajnością 95%. Tiokarbaminian **166** ogrzewany z jodkiem metylu w temperaturze 55°C w ciągu dwóch dni nie ulegał zmianie. Ogrzewanie w temperaturze powyżej 60°C prowadziło do produktów rozkładu, których nie identyfikowałem.

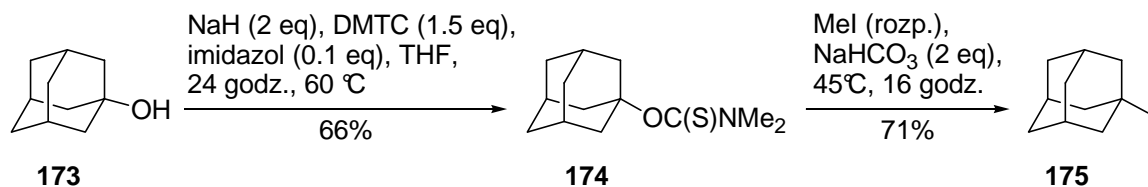
Drugorzędowe epoksyalkohole **167** i **168** (synteza, patrz: Schemat 105, s. 90) w reakcji z wodorkiem sodu i DMTC w temperaturze pokojowej tworzyły tiokarbaminiany **169** (w ciągu 16 godzin) i **170** (w ciągu 3 godzin) z wydajnością odpowiednio 77 i 66% (Tabela 26, poz. 7 i 8).

Tiokarbaminian **169** ogrzewany w jodku metylu tworzył jodek **171** z wydajnością 93%. Podobnie z tiokarbaminianu **170** uzyskałem epimeryczny jodek **172** z wydajnością 85%. Dane spektralne obu związków jednoznacznie wskazywały na układ jodoepoksydu. Konfigurację w pozycji 20 przypisałem zakładając, że w trakcie reakcji nastąpiła inwersja.

Należy odnotować, że są to odosobnione (prawdopodobnie ze względu na duże oddziaływania bezwiązaniowe) przykłady wydzielenia stabilnych tiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi. β,γ -Epoksyalkohole w reakcji z DMTC ulegają zazwyczaj przegrupowaniu, które omówię w Rozdziale 3.3.2 (s. 69).

3.2.3.3 Transformacja alkoholu trzeciorzędowego w jodek

Tabela 27. Transformacja adamantan-1-olu w jodek poprzez tiokarbaminian.



Spśród trzeciorzędowych alkoholi badałem tylko adamantan-1-ol (**173**), który jest przykładem nietypowym ze względu na strukturę klatkową. W standardowych warunkach nie reagował z wodorkiem sodu i DMTC. Dopiero w temperaturze 60°C, tworzył krystaliczną pochodną tiokarbaminianową **174**, którą wydzieliłem z wydajnością 66%. W reakcji **174** z jodkiem metylu otrzymałem znany jodek **175**^{190,191} z wydajnością 71%.

3.2.3.4 Podsumowanie badań nad zastosowaniem pochodnych *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych w syntezie jodków.

N,N-Dimetylotiokarbaminianowe pochodne prostych alkoholi pierwszorzędowych, w tym cyklopropylokarbinoli, w reakcji z jodkiem metylu prowadziły do odpowiednich jodków z wysokimi wydajnościami (76-95%). Nieco niższą wydajność odnotowałem dla pochodnej cukrowej **135** z acetonidowymi grupami zabezpieczającymi (66%). W przypadku jodku homocyklopropylowego **145** zaobserwowałem jego spontaniczne przegrupowanie w jodek homoallilowy. W przypadku pochodnych alkoholi drugorzędowych substytucja grupy tiokarbaminianowej atomem jodu następowała z inwersją konfiguracji. Drugorzędowe jodki otrzymywałem z wysokimi wydajnościami (85-92%), poza przypadkami pochodnych cyklicznych alkoholi aksjalnych, gdzie obserwowałem znaczny udział reakcji eliminacji. Warto odnotować otrzymanie tą metodą 1-jodoadamantanu.

3.3 Tworzenie i przegrupowanie *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi

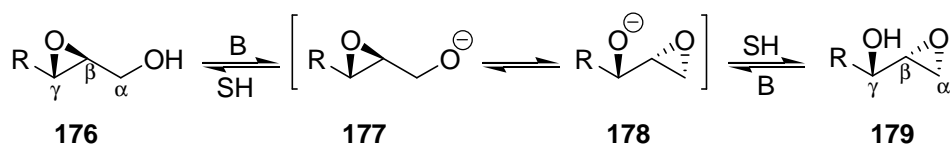
3.3.1 Wprowadzenie literaturowe

Optycznie czynne β,γ -epoksyalkohole są ważnymi blokami budulcowymi w syntezie związków naturalnych ze względu na dostępność oraz reaktywność.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Interesujące wydawało się sprawdzenie zastosowania opisanej powyżej metody otrzymywania jodków do transformacji β,γ -epoksyalkoholi w α -jodoepoksydy. Szczególna pozycja takiego przekształcenia polega na tym, że w pośrednich tiokarbaminianach istniałyby dwie grupy funkcyjne zdolne do wzajemnej interakcji. Mianowicie, elektrofilowe ugrupowanie epoksydowe oraz silnie nukleofilowe ugrupowanie tiokarbaminianowe. W piśmiennictwie nie natrafiłem na związki, które zawierałby jednocześnie ugrupowanie karbaminianowe i epoksydowe. Brak danych na ten temat jest w pewnej sprzeczności z dość obszerną literaturą na temat wolnorodnikowych transformacji imidazolotiokarboksylanów β,γ -epoksyalkoholi.¹⁹⁵⁻²⁰⁰ Ze względu na poruszane w opracowaniu moich badań zagadnienia wydaje się uzasadnione zwięzłe omówienie przegrupowania Payne'a i transformacji β,γ -epoksyalkoholi w β,γ -epitioalkohole.

3.3.1.1 Izomeryzacja β,γ -epoksyalkoholi - przegrupowanie Payne'a i „hetero-Payne'a”

β,γ -Epoksyalkohole w warunkach ulegają przegrupowaniu, tzw. przegrupowaniu Payne'a (Schemat 69).²⁰¹⁻²⁰⁵

Schemat 69. Mechanizm przegrupowania Payne'a.



Mechanizm przegrupowania w warunkach zasadowych obejmuje deprotonowanie epoksyalkoholu **176** z utworzeniem anionu alkoholowego **177**.²⁰⁶ Następuje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie centrum epoksydowego w pozycji β z utworzeniem izomerycznego anionu alkoholowego **178**. W protycznych rozpuszczalnikach równowaga obejmuje wszystkie cztery indywidua (**176-179**). W rozpuszczalnikach aprotycznych w warunkach nieodwracalnego deprotonowania (np. przy użyciu wodoru sodu) równowaga obejmuje tylko formy deprotonowane (**177** i **178**). W takich okolicznościach może następować asocjacja kationu metalu z wytworzonym alkoholaniem **177**, co utrudnia ustalenie się równowagi.²⁰¹ Przegrupowanie zachodzi zatem łatwo w wodnych roztworach wodorotlenków alkalicznych, natomiast w tetrahydrofuranie z wodorkiem sodu migracji epoksydu przeważnie się nie obserwuje.²⁰¹

Obecność słabych zasad, jak niektóre aminy i węglany, w tetrahydrofuranie, metanolu lub nawet wodzie zazwyczaj nie prowadzi do przegrupowania. Przegrupowanie nie następuje również w warunkach tworzenia wielu pochodnych alkoholi np.: trialkilosililowych, acetylowych, tritylowych i benzylowych.

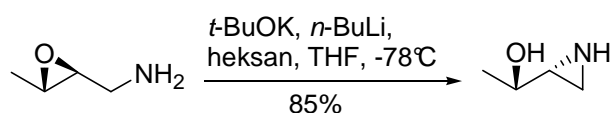
Empirycznie stwierdzono następujące prawidłowości odnośnie przemieszczania ugrupowania epoksydowego w układach acyklicznych: (1) uprzywilejowany jest izomer z większą liczbą

podstawników przy epoksydzie,^{201,207,208} (2) *trans* ustawienie „dużych” podstawników przy epoksydzie jest korzystniejsze niż ustawienie *cis*,^{201,207,208} (3) uprzywilejowany jest izomer z pierwszorzędową grupą hydroksylową,²⁰⁷ (4) podstawniki elektrodonorowe (np. fenyl poprzez efekt rezonansowy) stabilizują epoksyd w przeciwieństwie do elektroakceptorowych,²⁰⁸ (5) podstawnik w pozycji β ma znaczenie drugorzędne.²⁰⁷

Przegrupowanie Payne’a może łączyć się tandemowo z reakcją otwarcia pierścienia epoksydu nukleofilem. Ponieważ substytucja nukleofilowa łatwiej następuje na centrum o mniejszym zatłoczeniu przestrzennym, reakcja ta może spowodować przesunięcie równowagi w przegrupowaniu Payne’a w kierunku tworzenia mniej uprzywilejowanego terminalnego epoksydu. Podobnie, połączenie przegrupowania Payne’a z tworzeniem pochodnej alkoholu, np. estru, promuje tworzenie tego z izomerów, który szybciej ulega derywatywacji.

Kiedy jeden z atomów tlenu układu β,γ-epoksyalkoholu zostanie zastąpiony atomem azotu lub siarki może nastąpić przegrupowanie zwane przegrupowaniem „hetero-Payne’a” (aza- i tia-). W przypadku nukleofilowego atomu azotu przegrupowanie przebiega w kierunku tworzenia pierścienia azyrydyny (Schemat 70).

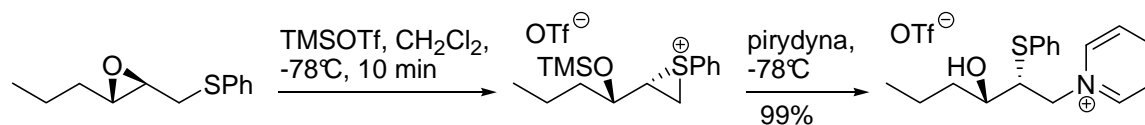
Schemat 70. Przegrupowanie aza-Payne’a w warunkach zasadowych.²⁰⁹



Ponieważ aminy są słabszymi kwasami od alkoholi i jednocześnie dużo silniejszymi nukleofilami, przegrupowanie to można przeprowadzić aktywując epoksyd kwasem Lewisa.^{210,211}

Przegrupowanie β,γ-epoksy tioeterów w obecności kwasu Lewisa przebiega w kierunku utworzenia cyklicznego kationu tيرانيowego.²¹⁰ Ten wysoce reaktywny związek pośredni łatwo ulega substytucji innym nukleofilem. Przykład takiej przemiany ilustruje Schemat 71.

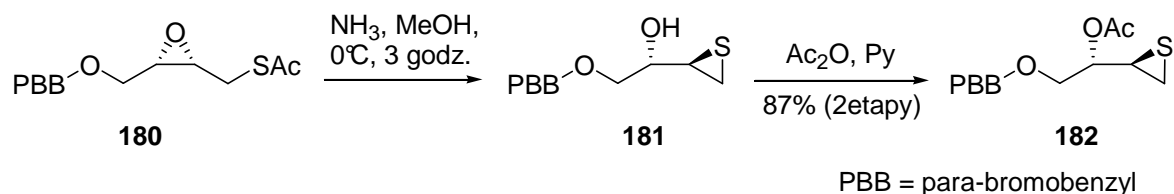
Schemat 71. Przegrupowanie tia-Payne’a z następczą substytucją.²¹²



Ze względu na przedmiot mojej pracy bardziej szczegółowo omówię stosunkowo nieliczne przypadki, gdzie produktem przegrupowania tia-Payne’a był tيران.

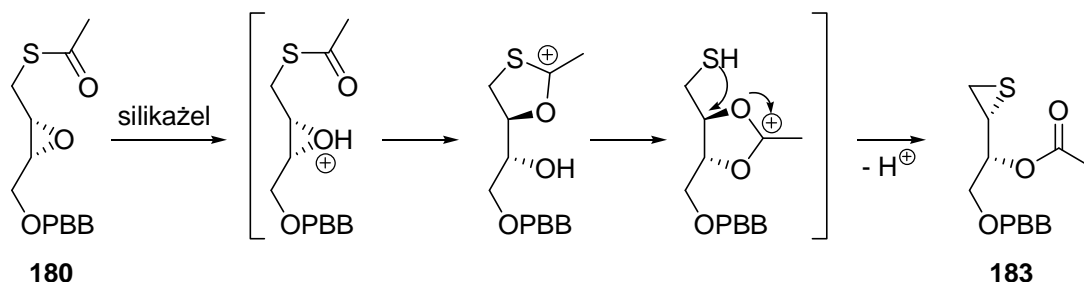
Samuelsson i współpracownicy²¹³ poddawali octan β,γ-epoksytiolu **180** działaniu zasady w celu zhydrolizowania octanu i osiągnięcia następczego przegrupowania tia-Payne’a. Sprawdzono wiele zasad, a trudność polegała na tym, że β,γ-epitioalkohol **181** ulegał polimeryzacji. Ostatecznie, autorzy otrzymali związek **181** stosując roztwór amoniaku w metanolu. Wydzielony produkt był nietrwały, jednakże można było uzyskać i zidentyfikować jego octan **182**. W trakcie przemiany **180** w **181** następowało odwrócenie konfiguracji wokół atomu w pozycji β.

Schemat 72. Hydroliza octanu β,γ -epoksytiolu z następczym przegrupowaniem tia-Payne'a.²¹³



W ramach tych badań zaobserwowano, że octan β,γ -epoksytiolu **180** w kontakcie z silikażelem ulega przegrupowaniu tworząc octan epitioalkoholu **183** z migracją grup funkcyjnych i retencją konfiguracji na obydwu centrach stereogenicznych (Schemat 73).

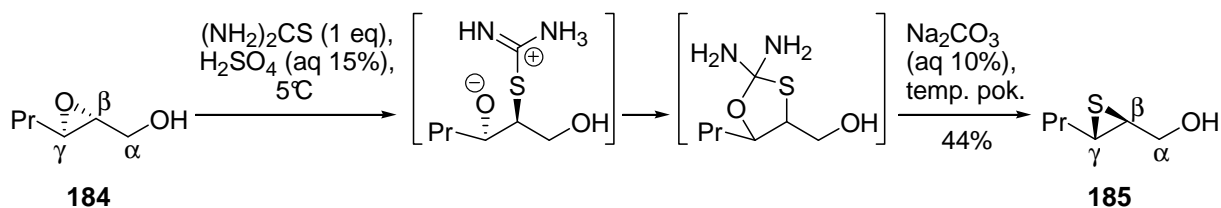
Schemat 73. Mechanizm przegrupowania octanu β,γ -epoksytiolu na silikażelu.²¹³



3.3.1.2 Transformacja β,γ -epoksyalkoholi w β,γ -epitioalkohole

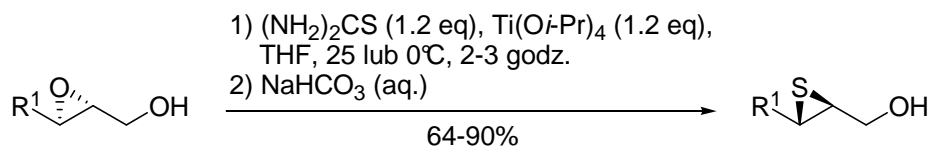
Dogodnymi „klasycznymi” metodami otrzymywania tiiranów są reakcje epoksydów z tiomocznikiem lub anionem tiocyjanianowym.^{214,215} Zastosowanie tiomocznika w transformacji prostego β,γ -epoksyalkoholu **184** pozwoliło otrzymać β,γ -epitioalkohol **185** z umiarkowaną wydajnością (44%) (Schemat 74) obok niewielkiej ilości (ok. 10%) związku z pierścieniem tiiranu w pozycji α,β .²¹⁶

Schemat 74. Przekształcenie β,γ -epoksyalkoholu w β,γ -epitioalkohol w reakcji z tiomocznikiem.²¹⁶



Sharpless i Gao²¹⁷ użyli tetraizopropoksytytan w ilości stechiometrycznej jako mediatora w analogicznej transformacji, uzyskując znacząco wyższą wydajność i regioselektywność (Schemat 75).

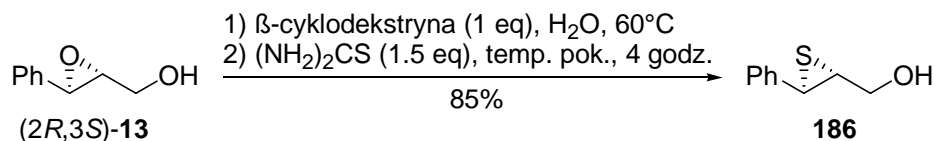
Schemat 75. Reakcja β,γ -epoksyalkoholi z tiomocznikiem wobec tetraizopropoksytytanu.²¹⁷



Obiecujące wydaje się, opisane przez Rao i współpracowników,²¹⁸ zastosowanie cyklodekstryn jako katalizatora tej przemiany w bardzo łagodnych warunkach. Prosty β,γ -epoksyalkohol ((2*R*,3*S*)-**13**) tworzył w wodzie kompleks z β -cyklodekstryną, który reagował z tiomocznikiem tworząc odpowiedni

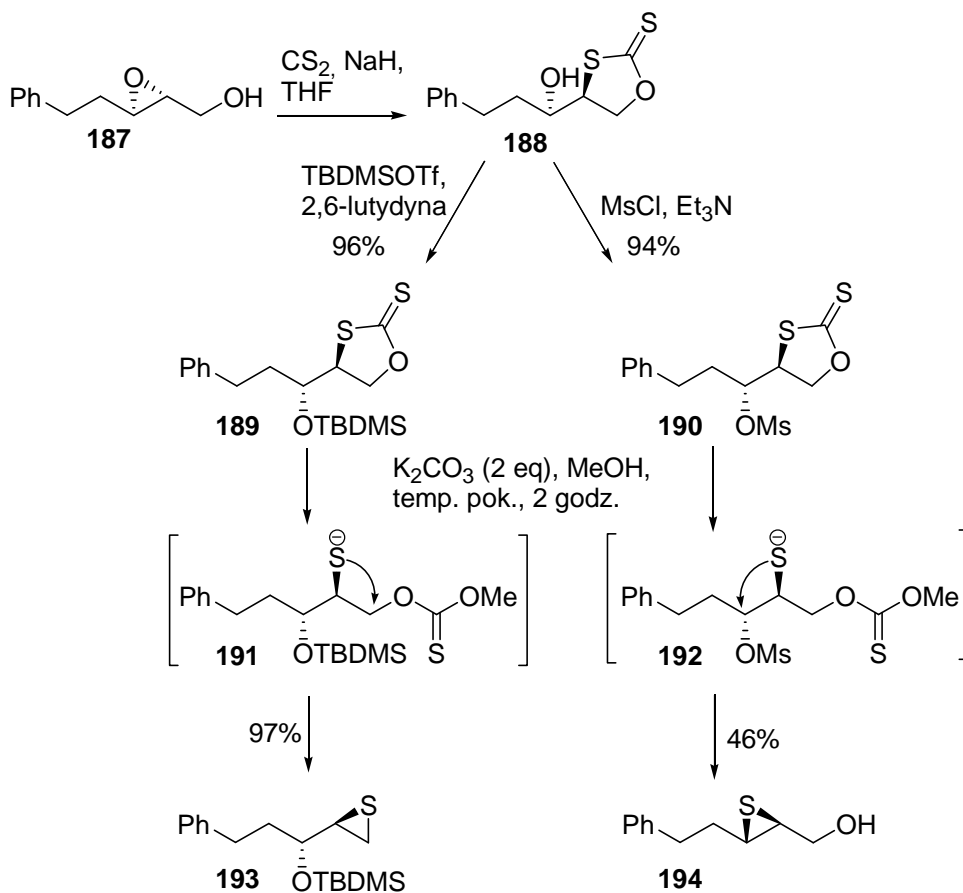
β,γ -epitioalkohol **186** z wysoką wydajnością (Schemat 76). Według autorów konfiguracja na obu centrach stereogenicznych została zachowana.

Schemat 76. Reakcja β,γ -epoksyalkoholi z tiomocznikiem wobec β -cyklodekstryny.²¹⁸



Uenishi i współpracownicy²¹⁹ opisali interesującą transformację β,γ -epoksyalkoholi w izomeryczne tiirany (Schemat 77).

Schemat 77. Regioselektywna transformacja β,γ -epoksyalkoholi w epitioalkohole poprzez cykliczne ditiowęglany.²¹⁹



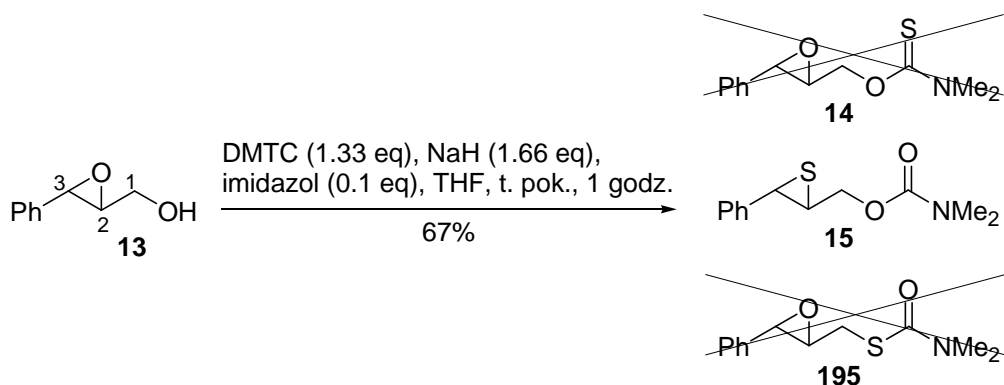
W pierwszym etapie β,γ -epoksyalkohol **187** został przeprowadzony w reakcji z disiarczkiem węgla wobec zasady w cykliczny ditiowęglan **188**. Następnie wolną grupę hydroksylową w tym związku zabezpieczano grupą *tert*-butyldimetylosililową (**189**) lub mesylową (**190**). Łagodna zasadowa metanoliza cyklicznego eteru siliowego **189** prowadziła do tiolanu **191**, który ulegał przekształceniu w eter siliowy 1,2-epitioalkoholu **193**. W przypadku mesylanu **190** ten sam odczynnik powodował inne przekształcenie: podstawieniu ulegała grupa mesylowa (**192**), a tiowęglanowa solwolizuje, co prowadziło do 1,2-epitioalkoholu **194**.

3.3.2 Reakcje β,γ -epoksyalkoholi z chlorkiem *N,N*-dimetylotiokarbamoilu. Przegrupowania tiokarbaminianowych pochodnych epoksyalkoholi

3.3.2.1 2,3-Epoksy-3-fenylopropan-1-ol. Badania rozpoznawcze

2,3-Epoksy-3-fenylopropan-1-ol (**13**) poddałem reakcji z wodorkiem sodu wobec imidazolu, a następnie z chlorkiem *N,N*-dimetylotiokarbamoilu (DMTC) w tetrahydrofuranie (Schemat 78). Po godzinie chromatograficznie wydzieliłem oleisty produkt z wydajnością 67%.

Schemat 78. Reakcja epoksyalkoholu **13** z wodorkiem sodu i DMTC oraz jej możliwe produkty.



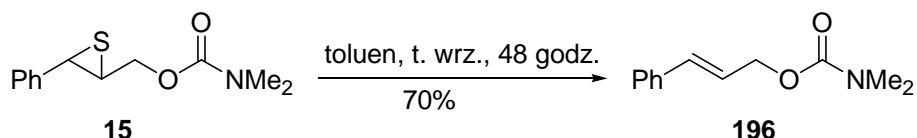
Widmo masowe wykazywało oczekiwaną masę i skład pierwiastkowy dla tiokarbaminianowej pochodnej epoksyalkoholu **14**. Jednakże widmo w podczerwieni charakteryzowało się silnym pasmem absorpcji przy 1705 cm^{-1} . Stawiało to w wątpliwość obecność grupy tiokarbaminianowej (OC(S)NMe_2), a raczej wskazywało na obecność ugrupowania z wiązaniem karbonylowym. W widmie $^1\text{H NMR}$ produktu obecny był singlet o integracji 6 przy δ 2.92 ppm pochodzący od grup metylowych związanych z atomem azotu (zamiast spodziewanych dwóch rozdzielonych sygnałów przy ok. 3.35 i 3.10 ppm). Multiplet o integracji 2 (typu ABX) przy 4.31-4.17 ppm wskazywał, że podstawnik karbaminianowy lub jego (siarkowy analog) znajduje się przy węglu w pozycji 1 (numerację atomów węgla na potrzeby tej dyskusji przedstawia Schemat 78). Wartości przesunięć atomów wodoru z pozycji 2 i 3 (3.35 i 3.78 ppm) były zbliżone do wartości w wyjściowym epoksyalkoholu **13** (3.24 i 3.80 ppm). W widmie węglowym uwagę zwracało położenie sygnału karbaminianowego atomu węgla przy niższej niż spodziewana wartości δ 156 ppm (zamiast ok. 187 ppm). Analiza powyższych danych prowadziła do zaproponowania dwóch izomerycznych struktur jako produktów reakcji: karbaminianowej pochodnej epitioalkoholu **15** i karbaminianowej pochodnej epoksytiolu **195**.

Jednoznaczne przypisanie struktury do danych spektralnych nie było sprawą trywialną. Analogiczne związki posiadające taką konfigurację ugrupowań trójczłonowego pierścienia heterocyklicznego oraz tio- i karbaminianu nie zostały dotychczas opisane. Wnikliwa analiza literatury wskazywała, że grupa dimetylokarbaminianowa i jej siarkowe analogi charakteryzują się niezależnymi od reszty cząsteczki danymi spektralnymi, na podstawie których możliwe byłoby ich rozróżnienie. Opracowanie na ten temat przedstawiam w osobnym rozdziale (patrz: Rozdział 3.5.2, s. 92).

Porównanie wyżej przytoczonych danych spektralnych, zwłaszcza absorpcji w podczerwieni i przesunięcia chemicznego węgla karbonylowego w widmie $^{13}\text{C NMR}$, jednoznacznie wskazywało na obecność ugrupowania karbaminianowego. Na tej podstawie mogłem przypisać strukturę **15** do wydzielonego produktu badanej reakcji. Stosunkowo szybko (i raczej niespodziewanie) uzyskałem

potwierdzenie tego przypisania. Zaobserwowałem, że związek **15** ulega stopniowemu rozkładowi, tworząc inny pojedynczy według TLC produkt. Rozkład ten można przyspieszyć ogrzewając próbkę np. w toluenie w temperaturze wrzenia (Schemat 79). Uzyskany produkt chromatograficznie wydzieliłem i zidentyfikowałem jako znany²²⁰ dimetylokarbaminian alkoholu cynamonowego (**196**). Fragmentacja z wydzieleniem elementarnej siarki jest dobrze udokumentowaną transformacją tiiranów.^{11,221}

Schemat 79. Rozkład termiczny tiokarbaminianu **15**.



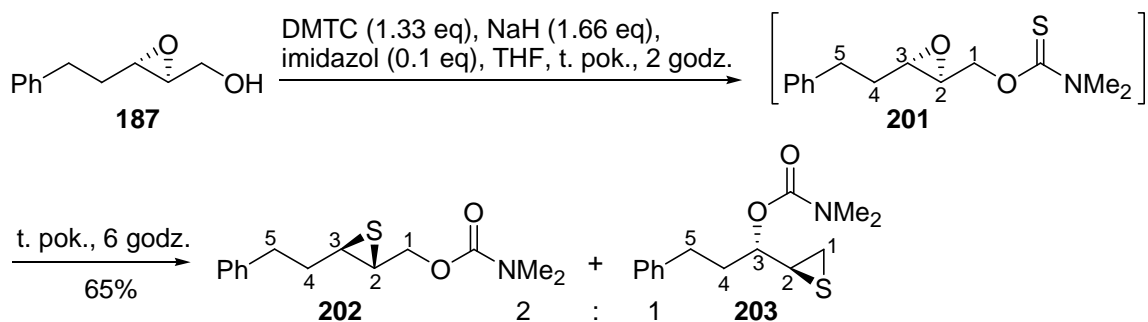
W świetle wyżej omówionych badań strukturalnych ustaliłem, że w wyniku działania na epoksyalkohol **13** wodorkiem sodu i chlorkiem dimetylotiokarbamoilu tworzy się związek **15**. Mimo wielu prób nie rozpoznałem żadnych związków pośrednich, tym niemniej mogłem się spodziewać, że zaobserwowałem nie mające precedensu literaturowego przegrupowanie tiokarbaminianów. Dalszą część pracy poświęciłem rozpoznaniu charakteru i zakresu zastosowania tego przegrupowania.

Wybór związków modelowych epoksyalkoholi do badań przegrupowania pochodnych tiokarbaminianowych

Do dalszych badań nad przegrupowaniem wybrałem następujące pierwszorzędowe epoksyalkohole: (2*S*,3*S*)-5-fenyl-2,3-epoksy-pentan-1-ol (**187**), 2,3-epoksygeraniol (**197**), (2*S*,3*S*)-2,3-epoksy-3-(trimetylosililo)-propan-1-ol (**16**), 2,3-epoksy-3-(trifenylsililo)-propan-1-ol (**198**), (20*R*)-17*α*,20-epoksy-6*β*-metoksy-3*α*,5*α*-cyklopregnan-21-ol (**199**) i 3-{*tert*-butylo(dimetylo)silyl]oksy}-17,20-epoksy-pregn-5-en-21-ol (**200**). W osobnym rozdziale omówię osłanianie przestrzennie drugorzędowe epoksyalkohole: (20*R*)-16*α*,17*α*-epoksy-3*β*-metoksymetoksy-pregn-5-en-20-ol (**167**) i (20*S*)-16*α*,17*α*-epoksy-3*β*-metoksymetoksy-pregn-5-en-20-ol (**168**). Epoksyalkohole **187** i **16** użyłem w postaci optycznie czystej, co umożliwiło ustalenie stereochemicznego przebiegu przegrupowania. Spodziewałem się, że substraty steroidowe dostarczą produktów krystalicznych, nadających się do analizy rentgenostrukturalnej. Syntezę powyższych związków modelowych omówię w Rozdziale 3.4.2 (s. 88).

3.3.2.2 (2*S*,3*S*)-5-Fenyl-2,3-epoksy-pentan-1-ol

Schemat 80. Reakcja epoksyalkoholu **187** z DMTC i wodorkiem sodu.



Z reakcji epoksyalkoholu **187** (Synteza, patrz s. 88) z wodorkiem sodu wobec imidazolu, a następnie z DMTC, po chromatografii, wydzieliłem z wydajnością 65% mieszaninę dwóch związków o podobnym R_f w stosunku jak 1:2, którym przypisałem struktury **202** i **203** (Schemat 80).

W doświadczeniu mającym na celu zarejestrowanie produktów pośrednich, przypuszczalnie **201**, mieszaninę reakcyjną po szybkiej „przeróbce” ekstrakcyjnej w warunkach obojętnych (heksan - woda), wysuszeniu i zateżeniu (w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem) poddałem analizie metodą NMR.

W widmie ^1H NMR mieszaniny wykonanym natychmiast po „przeróbce” zaobserwowałem charakterystyczne dla grupy *N,N*-dimetylotiokarbaminianowej dwa singlety o integracji 3 przy δ 3.36 i 3.12 ppm wskazujące na obecność tiokarbaminianu **201** (Rysunek 6). Intensywność tych sygnałów była mniejsza w widmie tej samej próbki zrobionym po 30 minutach, a po 6 godzinach zniknęły one zupełnie. Rosła natomiast intensywność sygnałów pochodzących od ostatecznych produktów reakcji **202** i **203**. Porównując widma ^1H i ^{13}C NMR mieszaniny zrobione w różnych odstępach czasu od wydzielenia próbki zidentyfikowałem niektóre inne sygnały pochodzące od nietrwałego związku **201** (Rysunek 6). Sygnały dwóch geminalnych atomów wodoru ($J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz) przy 4.82 i 4.18 ppm w widmie ^1H NMR (wskazujące na położenie grupy karbaminianowej przy terminalnym atomie węgla) oraz sygnały przy δ 55.7 i 55.6 ppm w widmie węglowym (charakterystyczne dla epoksydu) potwierdzały niezmienną budowę fragmentu pochodnej **201** pochodzącego od epoksyalkoholu.

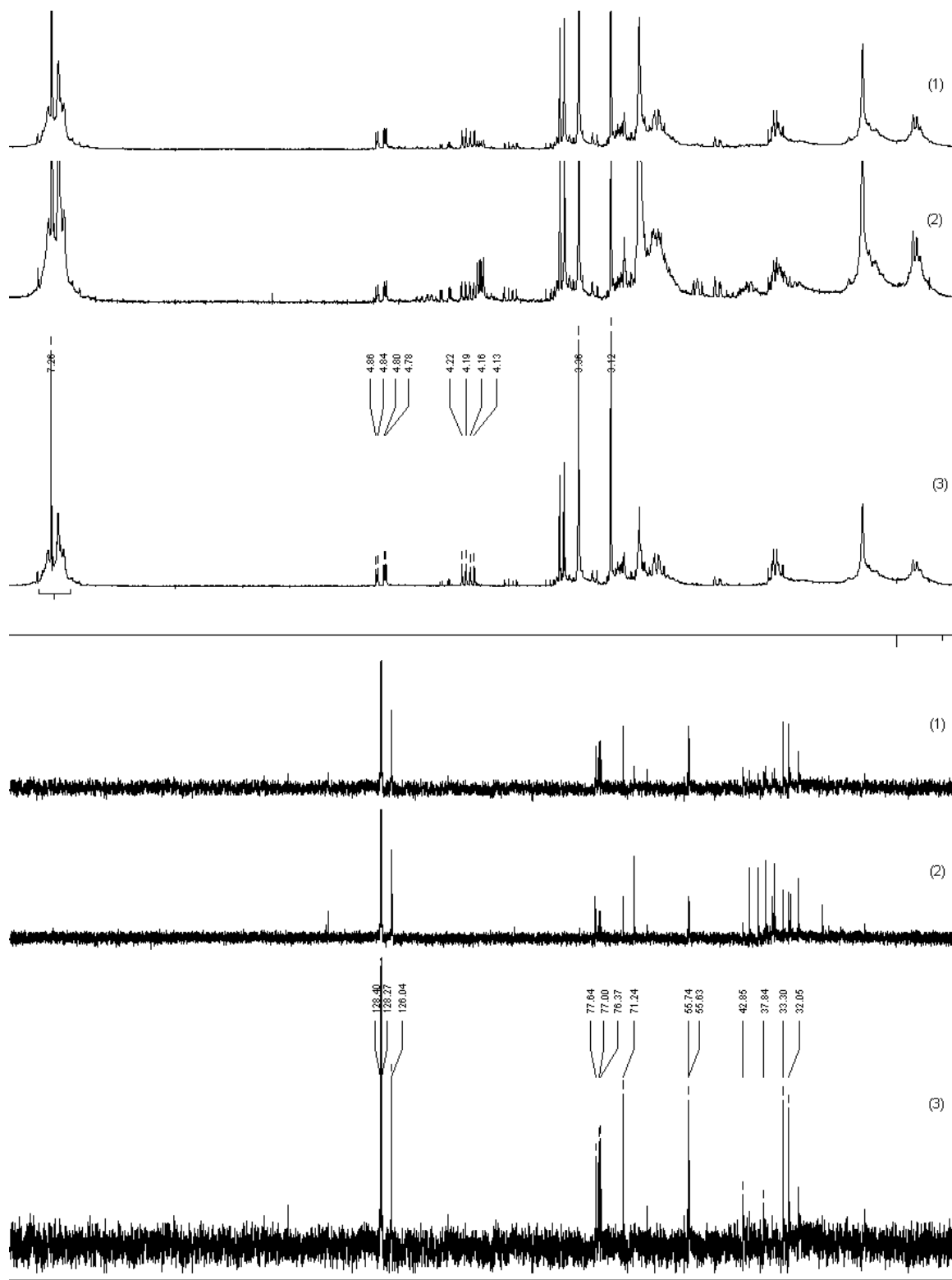
Z mieszaniny związków **202** i **203** wydzieliłem każdy ze składników i w pełni scharakteryzowałem. Oba związki posiadały charakterystyczne dla grupy karbaminianowej intensywne pasma absorpcji w podczerwieni odpowiednio przy 1703 i 1707 cm^{-1} oraz sygnały w widmie ^{13}C NMR odpowiednio przy 156.03 i 155.93 ppm. Poza tym istotnie się różniły.

Powiązanie sygnałów widma ^1H NMR z sygnałami widma węglowego poprzez widmo korelacyjne HSQC pozwoliło na pełne przypisanie sygnałów i rozwiązanie struktury **202**. Obecność sygnałów dwóch geminalnych atomów wodoru przy 4.12 i 4.07 ppm (korelacja obu z sygnałem 68.6 ppm w widmie węglowym) wskazywała położenie grupy karbaminianowej przy pierwszorzędowym atomie węgla. Obecność przy każdym tiiranowym atomie węgla (41.29 i 39.27 ppm) po jednym atomie wodoru (odpowiednio 2.77 i 2.92 ppm) wskazywała natomiast na położenie pierścienia heterocyklicznego wewnątrz łańcucha. Brak NOE między atomami wodoru w pozycji 2 i 3 (na potrzeby tej dyskusji stosuję niezgodną z nomenklaturą numerację atomów węgla przedstawioną na Schemacie 80) i jednocześnie występowanie tego efektu między atomami wodoru z pozycji 2 i 4 oraz 1 i 3 świadczy o *trans* orientacji podstawników w układzie tiiranu.

W analogiczny sposób jak wyżej, korzystając z widm korelacyjnych ^1H - ^1H (COSY i NOESY) oraz ^1H - ^{13}C (HSQC) ustaliłem strukturę **203** i przypisałem wszystkie sygnały w widmach NMR. Obecność w widmie ^1H NMR tylko jednego przesłanianego przez grupę karbaminianową atomu wodoru przy 4.45 ppm wskazuje na jej położenie przy drugorzędowym atomie węgla, w środku łańcucha. Ten atom wodoru sprzęga się m.in. z „samotnym” atomem wodoru w pozycji 2 (2.97 ppm, numeracja atomów węgla jak na Schemacie 80), a ten z kolei z dwoma terminalnymi (nie sprzęgającymi się już dalej) atomami wodoru w pozycji 1 (2.46 i 2.50 ppm). Wartościami przesunięć chemicznych atomów węgla w pozycji 1 i 2 (31.8 i 23.9 ppm) potwierdzają usytuowanie pierścienia tiiranu na końcu

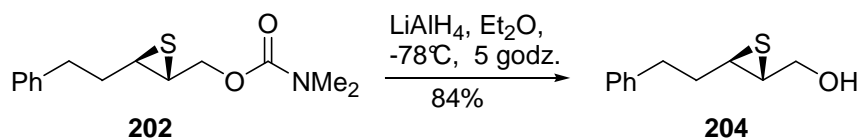
łańcucha węglowego. Na podstawie korelacji NOESY, z uwagi na możliwą rotację wokół wiązania w pozycji 1,2, nie można jednoznacznie ustalić względnej konfiguracji centrów stereogenicznych w pozycji 2 i 3.

Rysunek 6. Widma ^1H i ^{13}C NMR surowego **201** wykonane bezpośrednio po „przeróbce” wodnej (1) i 30 min później (2) oraz widmo różnicowe (3) powstałe z proporcjonalnego odjęcia widma 2 od widma 3.



Próby usunięcia grupy karbaminianowej w związku **202** w drodze alkalicznej hydrolyzy nie powiodły się. Podjąłem zatem próbę redukcji tetrahydroglinianem litu.²²² Po działaniu na **202** tetrahydroglinianem litu w temperaturze -78°C otrzymałem produkt **204**, z wydajnością 84% (Schemat 81). Związek **204** wykazywał skręcalność optyczną $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +125.0$ (c 1.0, CHCl_3) zgodną z opisaną w literaturze dla enancjomeru (2*S*,3*S*) **204** ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} +119.6$ (c 1.0, CHCl_3)).²¹⁹ W trakcie przemiany nastąpiło zatem odwrócenie konfiguracji na obu centrach stereogenicznych w stosunku do wyjściowego alkoholu **187**. Czystość optyczna związku **204** wyniosła 86% ee według analizy HPLC (Chiralpak OJ-H). W porównaniu z substratem nie nastąpił spadek czystości optycznej.

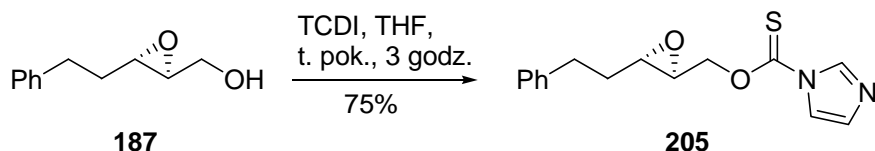
Schemat 81. Redukcja tiokarbaminianu epitioalkoholu **202** tetrahydroglinianem litu.



Próba usunięcia grupy karbaminianowej w związku **203** poprzez redukcję tetrahydroglinianem litu w analogicznych jak wyżej warunkach prowadziła do złożonej mieszaniny produktów. Niewątpliwie, ugrupowanie tيرانu w pozycji terminalnej było bardziej narażone na redukcję lub polimeryzację.

W celu kompletności badań nad tiokarbonyłowymi pochodnymi epoksyalkoholi związek **187** poddałem działaniu TCDI w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej (Schemat 82). Zgodnie z oczekiwaniem otrzymałem imidazoliotiokarboksylan **205** z wydajnością 75%. Związek ten był stabilny w temperaturze pokojowej, a ogrzewany dopiero powyżej 80°C ulegał rozkładowi.

Schemat 82. Reakcja epitioalkoholu **187** z TCDI.

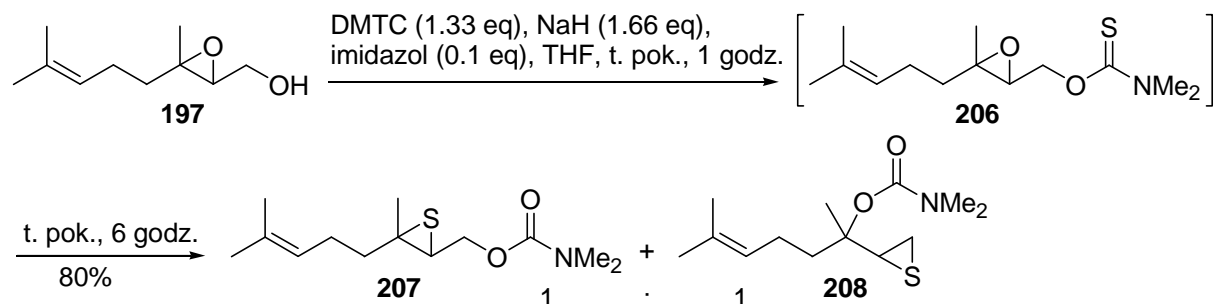


Pozostała jeszcze kwestia wyjaśnienia czy w transformacji związku **187** w **202** i **203** (Schemat 80) zaangażowane jest przegrupowanie Payne'a. Przeprowadziłem tzw. ślepą próbę poddając **187** działaniu wodoru sodu w obecności imidazolu. Zaobserwowałem brak zmiany substratu, zgodnie z opisanymi wcześniej obserwacjami dotyczącymi przegrupowania Payne'a (Rozdział 3.3.1.1, s. 65).²⁰⁶

3.3.2.3 2,3-Epoksygeraniol

Epoksyalkohol **197** (Synteza, patrz s. 88) w reakcji z wodorkiem sodu i DMTC wobec imidazolu w temperaturze pokojowej ulegał całkowitemu przereagowaniu w ciągu godziny (według TLC). Chromatograficznie wydzieliłem z wydajnością 80% mieszaninę dwóch związków o podobnej polarności w proporcjach jak 1:1 (według ^1H NMR), którym przypisałem struktury **207** i **208** (Schemat 83). Czyste próbki tych ze związków otrzymałem przez rechromatografię.

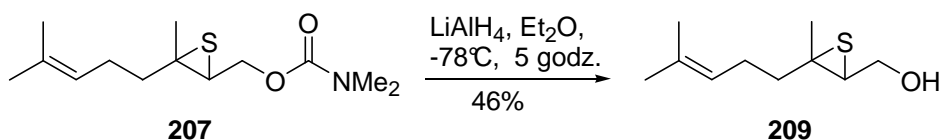
Schemat 83. Reakcja **197** z DMTC i wodorkiem sodu.



W widmach NMR wykonanych z mieszaniny przed chromatografią oraz w analogicznych doświadczeniach o krótszym czasie reakcji udało mi się zarejestrować charakterystyczne dla związku pośredniego **206** sygnały w widmie ^1H NMR (δ w ppm): 4.85 (C1-Ha), 4.29 (C1-Hb), 3.36 (N(CH₃)), 3.15 (N(CH₃)) oraz w widmie węglowym (δ w ppm): 187.82 (OC(O)N), 70.28 (C1), 42.87 (N(CH₃)), 37.86 (N(CH₃)), zgodne z zaproponowaną strukturą. Związek pośredni **206** był na tyle stabilny w niskiej temperaturze, że widma NMR próbek roztworów mieszaniny poreakcyjnej w deuteriochloroformie przechowywanych w temperaturze ok. 5°C (lodówka) w ciągu kilku dni nie ulegały wyraźnym zmianom (zawierały **206**). Jednak wydzielenie tego związku w czystej postaci się nie powiodło. Próby chromatograficznego oczyszczenia **206**, prowadziły do mieszaniny **207** i **208**.

Redukując karbaminian **207** tetrahydroglinianem litu w temperaturze -78°C otrzymałem epitioalkohol **209** z wydajnością 46% (Schemat 84). Podobnie jak w badaniach nad poprzednim modelem nie udało się uzyskać odpowiedniego epitioalkoholu poprzez redukcję **208**.

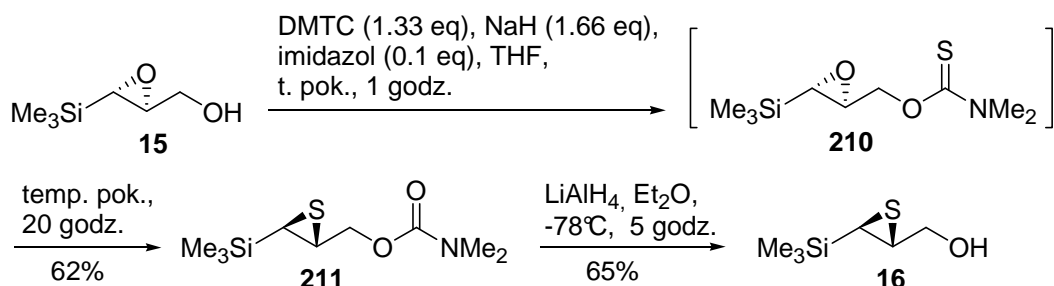
Schemat 84. Redukcja tiokarbaminianu epitioalkoholu **207** tetrahydroglinianem litu.



3.3.2.4 (2*S*,3*S*)-2,3-Epoksy-3-(trimetylosililo)-propan-1-ol

Interesujące wydawało się przeprowadzenie analogicznej transformacji na epoksyalkoholach podstawionych grupą sililową. Epoksyasilany są dobrze poznanymi związkami,^{223,224} jednakże nie ma prostych metod transformacji epoksyasilanów w epitiosilany, które zostały opisane zaledwie w kilku przypadkach.²²⁵⁻²²⁷

Schemat 85. Reakcja epoksyalkoholu **16** z wodorkiem sodu i DMTC oraz redukcja powstającego karbaminianu **211**.



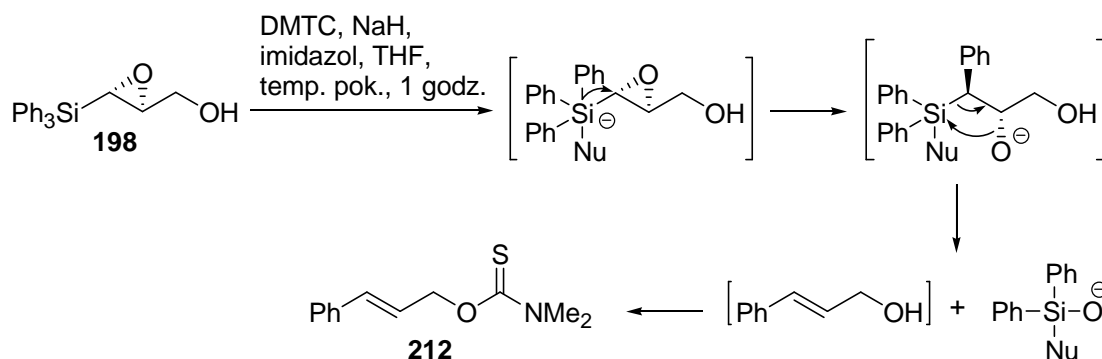
Epoksyalkohol **16** (Synteza, patrz s. 88) przekształciłem w standardowy sposób w nietrwały tiokarbaminian **210**, który zidentyfikowałem metodą NMR w mieszaninie reakcyjnej przed chromatografią (Schemat 85). Związek ten wydawał się nieco bardziej trwały niż omówione uprzednio tiokarbaminiany, lecz i w tym przypadku nie udało mi się wydzielić go w czystej postaci. Pochodna **210** w ciągu ok. 20 godzin w temperaturze pokojowej ulegała przekształceniu w jeden produkt - karbaminian epitioalkoholu **211**, który wydzieliłem chromatograficznie z wydajnością 62% i w pełni scharakteryzowałem. W wyniku redukcji grupy karbaminianowej otrzymałem i wydzieliłem epitioalkohol **17** z wydajnością 65%. przypisałem Konfigurację nieopisanego dotąd związku **17** przypisałem zakładając analogiczny jak w przypadku transformacji epoksyalkoholu **187** przebieg, tzn. uznałem, że nastąpiło odwrócenie konfiguracji na obu atomach węgla.

Powyższy przykład potwierdził, że epoksyasilany można stosunkowo wydajnie przekształcić w epitiosilany.

3.3.2.5 (2*S*,3*S*)-2,3-Epoksy-3-(trifenylsililo)-propan-1-ol.

Trifenylsilyloglicydol **198** (Synteza, patrz s. 88) traktowany wodorkiem sodu i DMTC wobec imidazolu tworzył produkt, któremu na podstawie widm NMR przypisałem strukturę opisanego w literaturze tiokarbaminianu alkoholu cynamonowego **212** (Schemat 86).²²²

Schemat 86. Reakcja epoksyalkoholu **198** z wodorkiem sodu i DMTC.

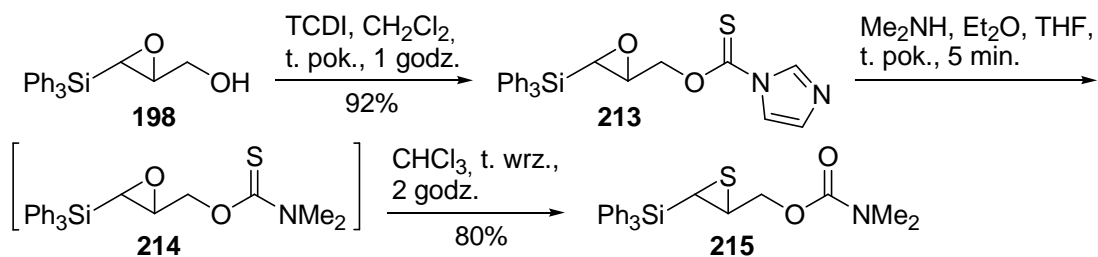


Tworzenie związku **212** można wytłumaczyć w analogii do odnotowanej reakcji estrów β,γ -epoksyalkoholi z anionem fluorkowym.²²⁸ Nukleofil, np. anion alkoholanowy, ulega przyłączeniu do atomu krzemu, po czym następuje migracja grupy fenylovej z krzemu na węgiel oraz odłączenie siloksanu.

Napotkaną trudność w utworzeniu pochodnej tiokarbaminianowej silyloglicydolu **198** pokonałem stosując alternatywną metodologię syntezy tiokarbaminianów (Rozdział 3.2.2, str. 65). Mianowicie, na związek **198** działałem TCDI w dichlorometanie. Trwałą pochodną imidazoliotiokarboksyłową **213** wydzieliłem z wydajnością 92% (Schemat 87). Grupę imidazolową wymieniałem następnie na grupę dimetyloaminową w reakcji z dimetyloaminą w mieszaninie eteru i tetrahydrofuranu. Otrzymany w ten sposób związek **214** był stosunkowo czysty bez użycia chromatografii.

Ogrzewając związek **214** w chloroformie w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin otrzymałem karbaminianową pochodną epitioalkoholu **215** z wydajnością 80%.

Schemat 87. Synteza tiokarbonylowej pochodnej **214** i jej termiczne przegrupowanie.

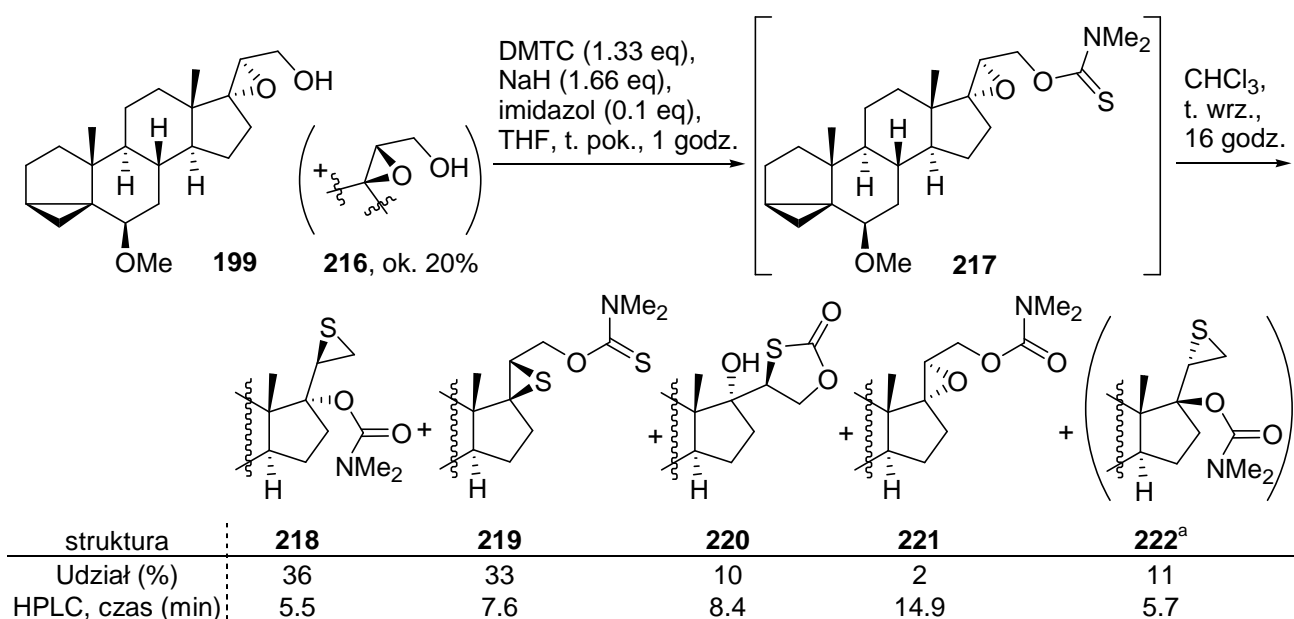


3.3.2.6 (20*R*)-17 α ,20-Epoksy-6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklopregnan-21-ol

Kolejne epoksyalkohole miały strukturę steroidową, co rokowało nadzieję na otrzymanie krystalicznych produktów. W badaniach użyłem epoksyalkoholu **199** zanieczyszczony w ok. 20% diastereoizomerem **216** różniącym się konfiguracją pierścienia epoksydowego (którego nie mogłem oddzielić chromatograficznie) (Synteza, patrz s. 89).

Epoksyalkohol **199** poddałem działaniu wodoru sodu i DMTC wobec imidazolu. Tak jak poprzednio, w widmie NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej zaobserwowałem sygnały wskazujące na utworzenie pośredniego tiokarbaminianu **217**. Ogrzewanie tej mieszaniny w chloroformie w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin prowadziło do utworzenia złożonej mieszaniny. Analiza za pomocą HPLC (z detekcją RI) wykazała pięć produktów w większych ilościach (Schemat 88). Ustalony tą metodą skład mieszaniny wykazał ponad 30%-owy udział każdego z dwóch głównych produktów, którym przypisałem struktury **218** (36%) i **219** (33%). Próbkę tych związków oraz związków **220**, **221** i **222** oczyściłem metodą półpreparatywnej HPLC i w pełni scharakteryzowałem. Na podstawie widm NMR, w tym dwuwymiarowych: COSY, NOESY, HSQC i HMBC udało mi się przypisać wszystkie sygnały i ustalić stereochemię głównych produktów.

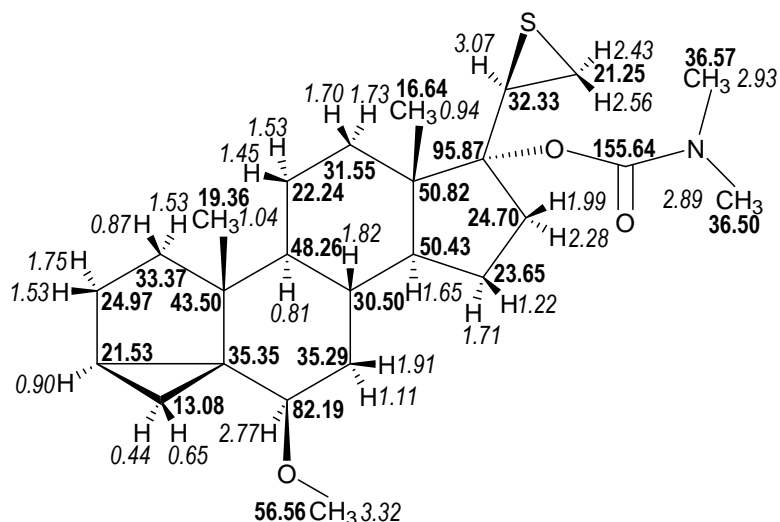
Schemat 88. Reakcja epoksyalkoholu **199** z wodorkiem sodu i DMTC. Szacunkowy skład mieszaniny produktów reakcji według HPLC.



^a produkt powstający z diastereoizomeru substratu **216**

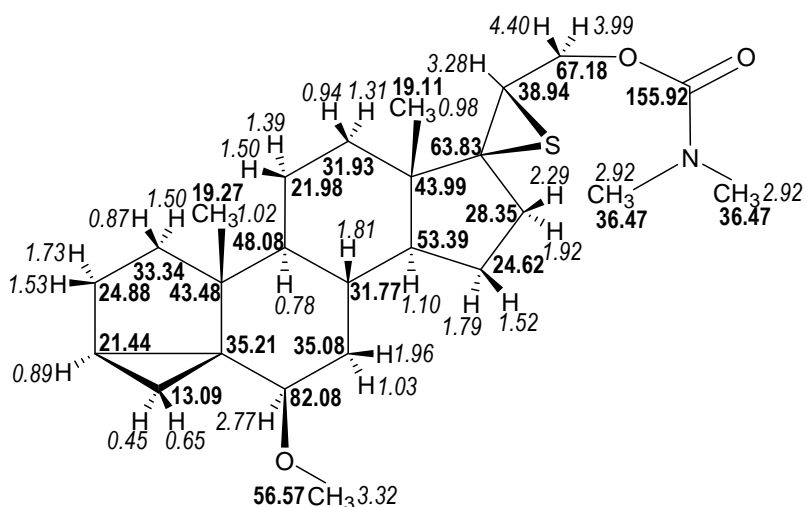
W związku **218** korelacje NOESY atomów wodoru grupy dimetyloamidowej z atomami wodoru C15-H α i C14-H (silne) oraz C7-H α i C9-H (słabsze), a także brak takich oddziaływań z jakimkolwiek atomem wodoru po stronie β cząsteczki (nad płaszczyzną) wskazuje, że grupa karbaminianowa jest skierowana pod płaszczyznę pierścieni, a zatem konfiguracja w pozycji 17 jest R (Rysunek 7). Korelacja NOESY między atomami wodoru C21-H β i C20-H wskazuje że są one w relacji *cis*. Jednocześnie brak takiej korelacji między C21-H α i C20-H. Korelacja NOESY między atomem wodoru C21-H α i atomami wodoru C16-H α i β , między C20-H i C12-H β oraz brak oddziaływania C21-H β i C20-H z atomami wodoru C18-H $_3$ określają konformację wiązania C17-C20 i konfigurację R w pozycji 20.

Rysunek 7. Przesunięcia chemiczne atomów węgla i wodoru w widmach NMR związku **218**.



Związku **222** nie udało mi się oddzielić od związku **218** metodą preparatywnego HPLC. Dysponując widmem czystego związku **218** z widma mieszaniny wyodrębniłem charakterystyczne dla **222** sygnały (δ , ppm): 3.48 (t, $J = 6.1$ Hz), 2.88 (s, N(CH $_3$) $_2$), 2.41 (dd, $J = 5.4, 1.6$ Hz), 2.36 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz). Podobieństwo danych widmowych z niżej opisanym związkiem **227** było istotną przesłanką do zaproponowania struktury związku **222**. Jest to prawdopodobnie produkt przegrupowania tiokarbaminianu powstałego z mniejszościowego diastereoizomeru w wyjściowym alkoholu **199**.

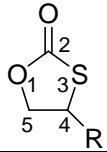
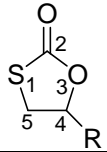
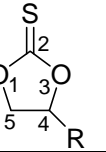
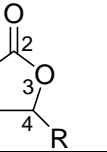
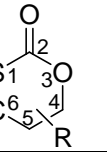
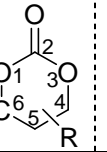
Rysunek 8. Przesunięcia chemiczne atomów węgla i wodoru w widmach NMR związku **219**



Strukturę związku **219** i przypisania sygnałów w widmach NMR przedstawiłem na Rysunku 8. Na podstawie braku korelacji NOESY atomów wodoru z pozycji 20 i 21 z angulárną grupą metylową C18 można stwierdzić, że atom siarki w tiiranie jest po stronie β . Potwierdza to korelacja NOESY atomów wodoru z pozycji 21 z atomem wodoru C16-H α i korelacja atomu wodoru C20-H z atomami wodoru C12-H β , dodatkowo wskazując na konfigurację R w pozycji 20.

Interesujący okazał się produkt uboczny, któremu ostatecznie przypisałem strukturę **220**. Widmo masowe wysokiej rozdzielczości wykazało obecność atomu siarki i brak atomu azotu. W widmie IR charakterystyczne było szerokie pasmo przy 3500 cm⁻¹ oraz intensywne pasmo przy 1739 cm⁻¹. Analiza jednowymiarowych widm NMR wykazała brak karbaminianowych grup metylowych oraz obecność węgla karbonylowego (¹³C δ : 171.84 ppm) i ugrupowania *i*-steroidowego. Zakładając, że steroidowa część cząsteczki nie uległa zmianie skupiłem się na ustaleniu budowy podstawnika(ów) w pozycji 17. Po odjęciu wkładu rdzenia steroidowego od ustalonego wzoru sumarycznego wynikał, następujący skład pierwiastkowy tych fragmentów: C₅H₄O₃S. Liczba nienasyceńia równa dwa, po uwzględnieniu układu karbonylowego wskazywała na obecność układu cyklicznego. Na podstawie widm korelacyjnych przypisałem wszystkie sygnały NMR części steroidowej (Rysunek 9). W ustaleniu struktury **220** pomocne okazało się porównanie wartości przesunięć chemicznych węgli w pozycjach 17, 20 i 21 z literaturowymi danymi spektralnymi związków zawierających prawdopodobne fragmenty (Tabela 28). Dane spektralne **220** (¹³C NMR i IR) były w największej zgodności z danymi spektralnymi 1,3-oksatiolan-2-onu podstawionego w pozycji 4.

Tabela 28. Zestawienie wybranych danych spektralnych (¹³C NMR i IR) cyklicznych pięcio- i sześcioczłonowych (tio)węglianów oraz związku **220**.

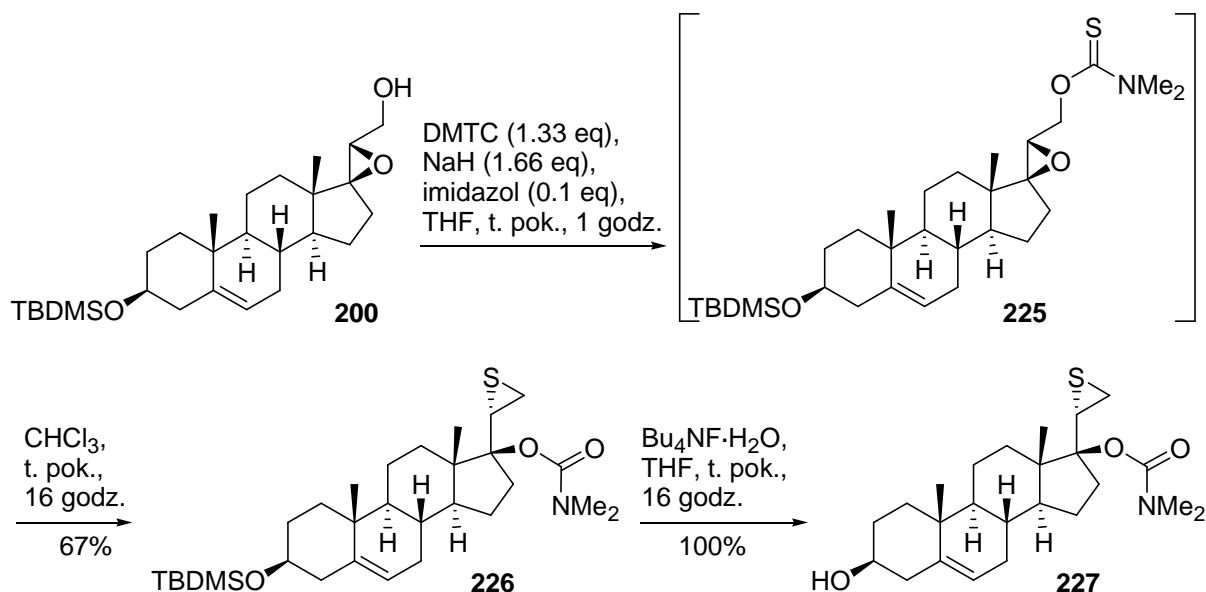
							220	
¹³ C NMR (ppm)	C2	171-173 ^{a,b}	171-173 ^b	191-192 ^{a,b}	154-156 ^b	164-166 ^{c,d}	147 ^d	171.8 (OC(O)S)
	C4	45-47 ^b (51 ^a)	75-78 ^b	78-82 ^{a,b}	73-75 ^b	80 ^d	79 ^d	56.7 (C20)
	C5(C6)	70-71 ^{a,b}	33-34 ^b	70-73 ^{a,b}	66-69 ^b	30 ^d	69 ^d	69.2 (C21)
IR (C=O, cm ⁻¹)		1738 ^a			1790 ^e ,	1680 ^f , 1685-1700 ^c	1750-1765 ^g	1739
Lit: a ²²⁹ ; b ²³⁰ ; c ²³¹ ; d ²³² ; e ²³³ ; f ²³⁴ ; g ²³⁵								

Zaobserwowana w związku **220** korelacja NOESY atomów wodoru w pozycji C21 z atomami wodoru w pozycji C12 i C18, oraz atomu wodoru w pozycji C20 z atomami wodoru z pozycji C16 β i C18 zgodna jest z najniżej energetyczną konformacją stereoizomeru o konfiguracji 17R, 20S.

Związek **220** powstaje prawdopodobnie w wyniku hydrolizy grupy dimetyloaminowej w cyklicznej strukturze przejściowej (patrz: Rozdział 3.3.3, s. 83).

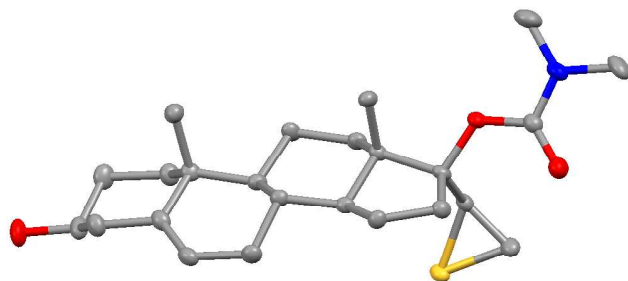
Epoksyalkohol **200** (Synteza, patrz s. 89) poddałem działaniu wodorku sodu i chlorku *N,N*-dimetylotiokarbamoilu wobec imidazolu. Tak jak poprzednio, w widmie NMR surowej mieszaniny zaobserwowałem sygnały wskazujące na utworzenie pośredniego tiokarbaminianu **225**. Związek ten w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej uległ przekształceniu w jeden główny produkt, któremu przypisałem strukturę **226** i wydzieliłem z wydajnością 67% (Schemat 90). Wśród kilku powstających produktów ubocznych najwięcej było (ok. 10%) karbaminianu – tlenowego analogu **225** (na podstawie widm NMR).

Schemat 90. Reakcja epoksyalkoholu **200** z wodorkiem sodu i DMTC oraz zabezpieczenie grupy hydroksylowej w pozycji 3.



Związek **226** był krystaliczny („krystaliczna wata”) jednakże nie udało mi się uzyskać kryształów przydatnych dla analizy rentgenostrukturalnej. Traktowanie związku **226** fluorkiem tetrabutylamoniumowym w suchym tetrahydrofuranie prowadziło do selektywnego usunięcia grupy *tert*-butyldimetylosililowej. Otrzymany alkohol **227** łatwo krystalizował, tworząc odpowiednie kryształy.

Rysunek 10. Diagram ORTEP związku **227**.



Analiza rentgenostrukturalna **227** potwierdziła obecność pierścienia tيرانowego w pozycji 20,21 (numeracja steroidowa). Potwierdziłem również konfigurację dwóch centrów stereogenicznych w pozycji 17 i 20, które były objęte przegrupowaniem. Diagram ORTEP związku **227** przedstawiłem na Rysunku 10.

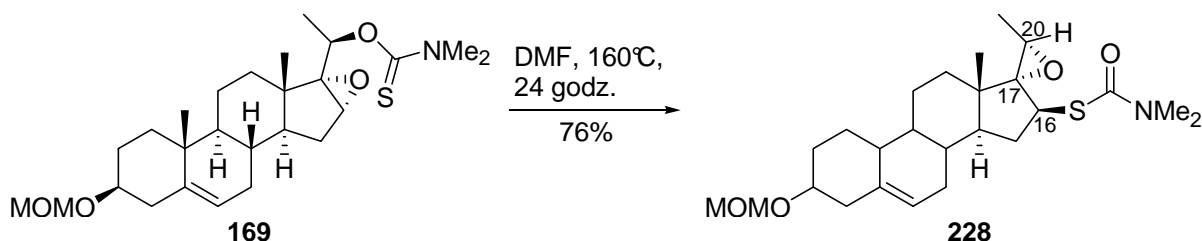
3.3.2.8 Termiczne przegrupowanie tiokarbaminianowych pochodnych drugorzędowych epoksyalkoholi z zawadą steryczną

W końcowym fragmencie mojej pracy podjąłem próbę sprawdzenia czy w bardziej zatłoczonych i usztywnione układach epoksyalkoholi również możliwa jest transformacja epoksydów w tiirany. Do badań wykorzystałem dwa wspomniane wcześniej (patrz: s. 64) sterycznie zatłoczone drugorzędowe β,γ -epoksyalkohole: (20R)-16 α ,17 α -epoksy-3 β -metoksymetoksypregn-5-en-20-ol (**167**) i (20S)-16 α ,17 α -epoksy-3 β -metoksymetoksypregn-5-en-20-ol (**168**), których syntezę opisałem wcześniej (Schemat 105). Związki te różnią się konfiguracją wokół atomu węgla w pozycji 20 i przypuszczalnie ulegają analogicznym przemianom.

Oba epoksyalkohole **167** i **169** w reakcji z wodorku sodu i DMTC wobec imidazolu tworzyły całkowicie stabilne krystaliczne tiokarbaminiany odpowiednio **169** (77%) i **170** (66%) (Tabela 26, poz. 7 i 8, s. 62).

Związek **169** w widmach NMR wykazywał charakterystyczne dla grupy tiokarbaminianowej sygnały, w widmie ^1H NMR (δ w ppm): 3.34 (s, 3H, NCH_3) i 3.11 (s, 3H, NCH_3), a w widmie węglowym (δ w ppm): 187.09 (OC(S)N), 42.74 (poszerzony, NCH_3) i 37.72 (poszerzony, NCH_3). W widmie w podczerwieni brak było intensywnych pasm w zakresie 1800-1600 cm^{-1} , obecne były natomiast charakterystyczne pasma grupy tiokarbaminianowej przy 1523 (C-N) i 1188 (C=S) cm^{-1} .

Schemat 91. Termiczne przegrupowanie pochodnej tiokarbaminianowej **169**.



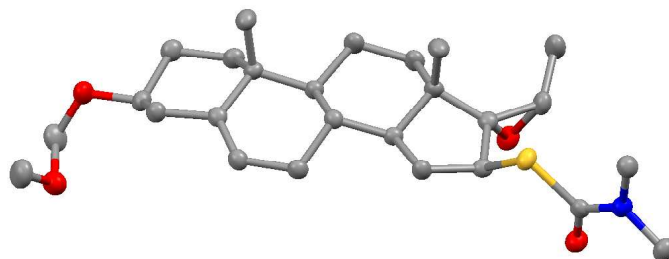
Ogrzewanie związku **169** w toluenie w temperaturze wrzenia nawet w ciągu kilkunastu godzin nie powodowało jego zmiany (w zasadzie czysty substrat mogłem odzyskać). Można było oczekiwać, że użycie polarnego rozpuszczalnika np. DMF będzie sprzyjać polaryzacji grupy tiokarbaminianowej i wewnątrzcząsteczkowej reakcji o charakterze jonowym.²³⁶ Rzeczywiście, ogrzewanie związku **169** w suchym DMF w temperaturze 160°C powodowało przegrupowanie. Krystaliczny produkt **228** wyizolowałem chromatograficznie z wydajnością 76%.

Analiza elementarna wykazała, że otrzymany produkt jest izomerem substratu. Na podstawie widm związku **228**: IR (1642 cm^{-1}) i NMR [^1H (δ , ppm): 2.97 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) i ^{13}C (δ , ppm): 167.46 (SC(O)N)] oraz analizy danych literaturowych dotyczących grupy karbaminianowej i jej siarkowych analogów (Tabela 34, s. 93), mogłem z dużą dozą prawdopodobieństwa uznać, że w produkcie występuje grupa SC(O)NMe₂. Bez większych trudności udało mi się przygotować odpowiednie monokryształy pochodnej **169**.

Analiza rentgenostrukturalna potwierdziła obecność tego ugrupowania w pozycji 16, a ponadto wykazała obecność epoksydu w pozycji 17,20. Z konfiguracji centrów reakcyjnych: 16S, 17R i 20S

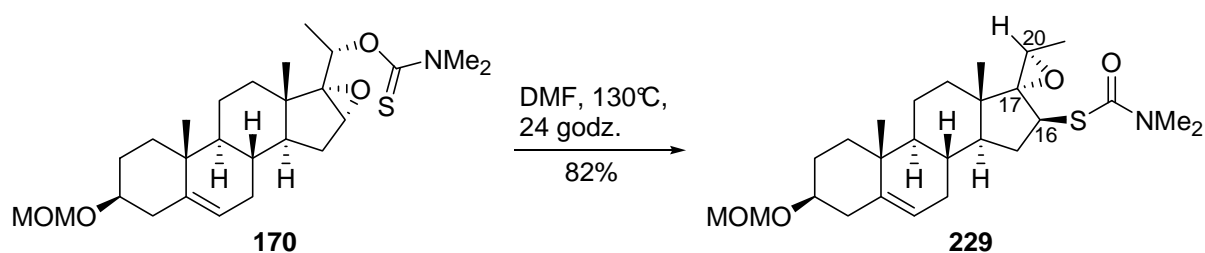
wynika, że w trakcie przemiany nastąpiła inwersja konfiguracji w pozycji α i γ wyjściowego epoksyalkoholu i retencja w pozycji β . Diagram ORTEP związku **228** przedstawiam na Tabela 29.

Tabela 29. Diagram ORTEP związku **228**.



Dane spektralne epimerycznego tiokarbaminianu **170**, również potwierdzały obecność grupy tiokarbaminianowej: ^1H NMR δ : 3.33 (s, 3H, NCH_3) i 3.06 (s, 3H, NCH_3); ^{13}C NMR δ : 187.02 (OC(S)N), 42.64 (NCH_3) i 37.64 (NCH_3); IR (cm^{-1}): 1534 (C-N), 1191 (C=S). Związek **170** uległ przegrupowaniu w DMF w temperaturze 130°C . Produktowi przegrupowania, wydzielonemu z wydajnością 82%, przypisałem strukturę **229**. Uwzględniając odmienną konfigurację w pozycji 20, dane spektroskopowe związków **228** i **229** wykazywały wysoki stopień podobieństwa.

Schemat 92. Termiczne przegrupowanie pochodnej tiokarbaminianowej **170**.

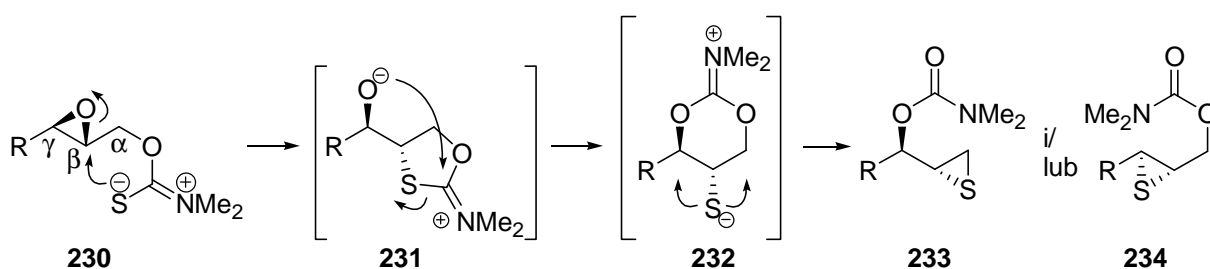


Należy zwrócić uwagę, że w porównaniu związków **228** i **229** pierwszy z nich ma większe bezwiązaniowe oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe, gdyż grupa metylowa w pozycji 21 i czwartorzędowy atom węgla w pozycji 13 znajdują się po tej samej stronie płaszczyzny pierścienia oksiranu. Może to być przyczyną różnicy temperatur w jakich zachodzi przegrupowanie tych związków.

3.3.3 Rozważania mechanistyczne dotyczące przegrupowania tiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi oraz zależności substrat-produkt

W reakcjach badanych β,γ -epoksyalkoholi z wodorkiem sodu i DMTC powstaje tiokarbaminian epoksyalkoholu. Obecność tego związku w wielu przypadkach została potwierdzona jednoznacznie danymi spektralnymi (^1H i ^{13}C NMR). Związek ten ulegał przegrupowaniu do jednego lub dwóch głównych, izomerycznych produktów o strukturze pochodnej karbaminianowej epioalkoholu. W wyniku analizy produktów przegrupowania tiokarbaminianowych pochodnych różnych strukturalnie epoksyalkoholi zaproponowałem mechanizm tej przemiany, który przedstawiłem na Schemacie 93.

Schemat 93. Mechanizm przegrupowania tiokarbaminianów β,γ -epoksyalkoholi.

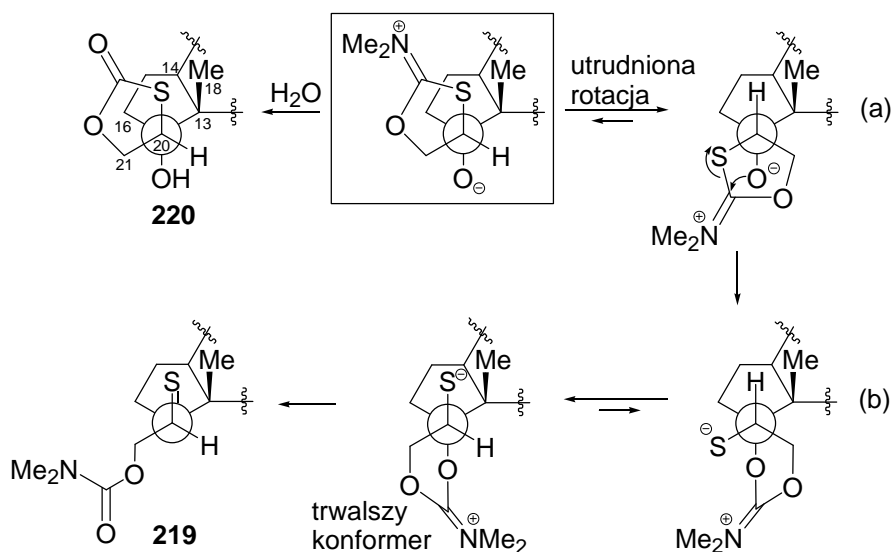


Silnie nukleofilowy atom siarki (struktura rezonansowa **230**) atakuje sąsiednie centrum epoksydowe w pozycji β . Substytucja następuje według mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}2$ (następuje inwersja konfiguracji wokół atomu w pozycji β) i wymaga odpowiedniej konformacji wokół wiązania $\text{C}\alpha\text{-C}\beta$. W przypadku pierwszorzędowych epoksyalkoholi bez podstawnika w pozycji β warunek ten jest łatwy do spełnienia. W pierwszym etapie reakcji powstaje związek pośredni **231**, zawierający sąsiadujące ze sobą grupę alkoholową i aktywowany pierścień oksatiolanu. Anion tlenkowy atakuje aktywowany tiokarbaminianowy atom węgla tworząc stabilną sześcioczłonową strukturę **232**.

Należy zauważyć, że po pierwszym etapie reakcji związek pośredni **231** przyjmuje konformację, w której położenie alkoholowego atomu tlenu i pierścienia oksatiolanu jest naprzeciwległe, a do kolejnego etapu konieczna jest zbliżenie tych grup w wyniku rotacji wokół wiązania $\text{C}\beta\text{-C}\gamma$. Potwierdzeniem tego aspektu mechanizmu jest zaobserwowanie związku **220** wśród produktów przegrupowania pochodnej alkoholu **199** (patrz: Schemat 88, s. 76). W tym szczególnym przypadku obecność angularnej grupy metylowej w pozycji 18 utrudnia rotację wokół wiązania 17,20 (numeracja steroidowa) i hamuje dalszy przebieg reakcji na etapie związku pośredniego typu **231**, który w wyniku hydrolizy w trakcie przeróbki mieszaniny poreakcyjnej ulega przekształceniu w związek **220** (Schemat 94, a).

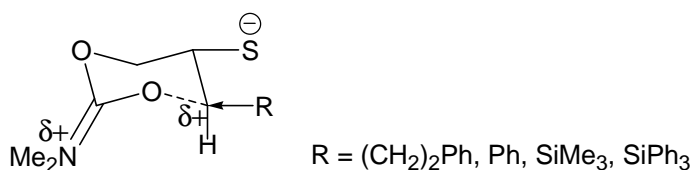
Związek pośredni **232** wykazuje symetrię ułożenia grup funkcyjnych. Substytucja cyklicznego karbaminianu atomem siarki może nastąpić w dwóch pozycjach α lub γ , prowadząc do różnych typów produktów, odpowiednio **233** lub **234**. Przewaga danego produktu zależy od efektów sterycznych i elektronowych podstawników w tych pozycjach oraz od łatwości przyjęcia takiej konformacji pierścienia sześcioczłonowego, w którym atom siarki i odchodzący atom tlenu będą usytuowane *anti*.

Schemat 94. Analiza konformacyjna wyjaśniająca tworzenie związków **220** i **219** – projekcja Newmana wzdłuż wiązania w pozycji 17,20.



W transformacji tiokarbaminianowej pochodnej epoksyalkoholu **187** (Schemat 80, s. 70) przeważał produkt endocyklizacji (**202**), a atak atomu siarki następował na nieco bardziej zatłoczonej pozycji γ . Oznacza to, że o przebiegu tego etapu decydują bardziej czynniki elektronowe niż steryczne (podobnie jak w katalizowanej kwasem reakcji rozszczepienia epoksydów). Obecność elektrodonorowego podstawnika alkilowego ułatwia lokalizację częściowego ładunku dodatniego w pozycji γ i wpływa na osłabienie wiązania z tlenem, czyniąc je podatnym na substytucję (Rysunek 11).

Rysunek 11. Związek pośredni w transformacji tiokarbaminianowych pochodnych *trans*-epoksyalkoholi. Elektrodonorowy wpływ podstawnika w pozycji γ na kierunek tworzenia tiiranu.



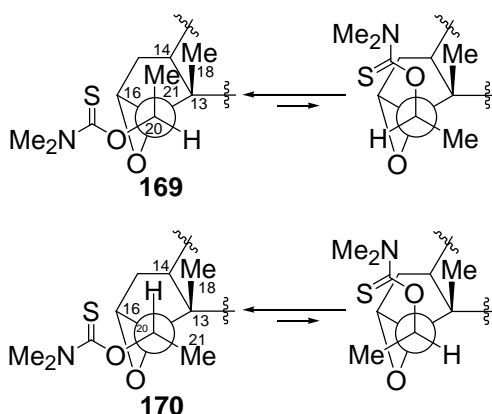
Efekt ten był znacznie silniejszy w przypadku pochodnych epoksyalkoholi z podstawnikiem fenylovym (**13**) oraz silylowym (**16** i **198**), gdzie otrzymałem wyłącznie produkty endocyklizacji, odpowiednio **15** (Schemat 78, s. 69) oraz **211** (Schemat 85, s. 74) i **215** (Schemat 87, s. 76). Analiza konformacji związku pośredniego typu **232** o strukturze 1,3-dioksanu, dostarcza informacji, że substytucja atomów tlenu wymaga usytuowania atomu siarki w pozycji ekwatorialnej (Rysunek 11). Warto zauważyć, że w trakcie przegrupowania pochodnych epoksyalkoholi o konfiguracji *trans* powstaje związek pośredni, który może przyjąć konformacje z oboma podstawnikami w pozycji ekwatorialnej. (W transformacji epoksyalkoholu o konfiguracji *cis* ekwatorialne usytuowanie atomu siarki wiązałoby się z aksjalnym usytuowaniem jednego podstawnika w pozycji γ).

W transformacji tiokarbaminianowej pochodnej epoksygeraniolu (**206**, Schemat 83, s. 74) wzrosło znaczenie zawady sterycznej w pozycji γ , co przelożyło się na tworzenie obu typów produktów

w praktycznie równych ilościach. Oslanianie przestrzenne w pozycji γ w pochodnej epoksyalkoholu **200** (Schemat 90, s. 80) sprawia że substytucja zachodzi wyłącznie w pozycji α , prowadząc do produktu egzocyklizacji **226**. Inny jest wpływ czynników sterycznych w pochodnej *quasi*-diastereoizomerycznego epoksyalkoholu **199** (Schemat 88, s. 76), z odmienną orientacją ugrupowania epoksydowego. Oddziaływania bezwiązaniowe angularnej grupy metylowej w pozycji 18 wpływają na uprzywilejowanie takiej konformacji związku pośredniego, w której atom siarki i atom tlenu w pozycji 17 są w ułożeniu *anti* (Schemat 94, b). Sytuacja taka sprzyja substytucji w zatłoczonej pozycji γ , co sprawia, że produkt endocyklizacji **219** powstawał prawie w takiej samej ilości, co produkt egzocyklizacji **218**.

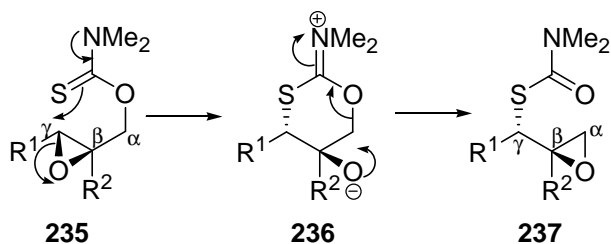
W pochodnych **169** i **170** konformacja, w której grupa tiokarbaminianowa jest usytuowana *anti* względem epoksydowego atomu tlenu, jest bardzo wysokoenergetyczna ze względu na steryczne oddziaływania z angularną grupą metylową w pozycji 18 (Schemat 95). Z tego powodu w temperaturze pokojowej przegrupowanie nie następuje i pochodne te są stabilne.

Schemat 95. Analiza konformacyjna wyjaśniająca reaktywność pochodnych **169** i **170** – projekcja Newmana wzdłuż wiązania w pozycji 17,20.



Zawady steryczne w pozycji 17 są na tyle duże, że nawet po dostarczeniu energii i przejściu w dogodną konformację substytucja w tej pozycji nie następuje. Zamiast tego atak atomu siarki następuje w pozycję γ (**235**), co prowadzi do utworzenia związku pośredniego **236** (Schemat 96). W usztywnionym układzie sześciocłonowym anion tlenkowy nie może osiągnąć karbamoilowego atomu węgla, następuje zatem atak na pozycję α z odtworzeniem epoksydu (**237**).

Schemat 96. Mechanizm przegrupowania tiokarbaminianów epoksyalkoholi z zawadą steryczną w pozycji β .



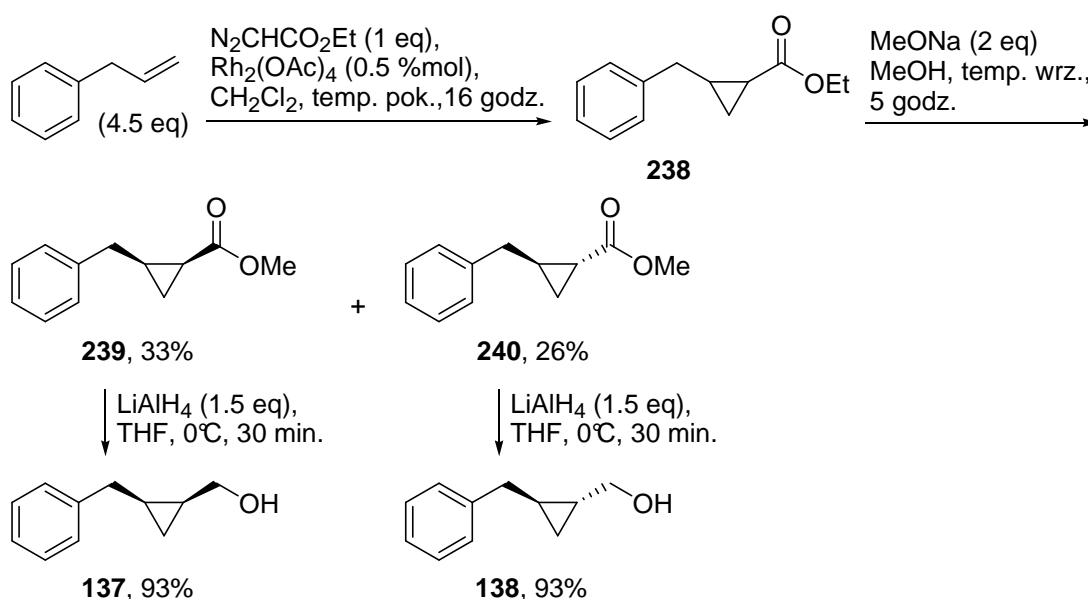
Omawiając hamujący wpływ zawady sterycznej w pozycji 17 w związkach steroidowych na pierwszy etap reakcji, należy przypomnieć, że nie miało to istotnego wpływu w przypadku substytucji sąsiadującym atomem siarki w procesie tworzenia związku **219** (Schemat 94, s. 84).

3.4 Synteza substratów

3.4.1 Synteza cyklopropylokarbinoli

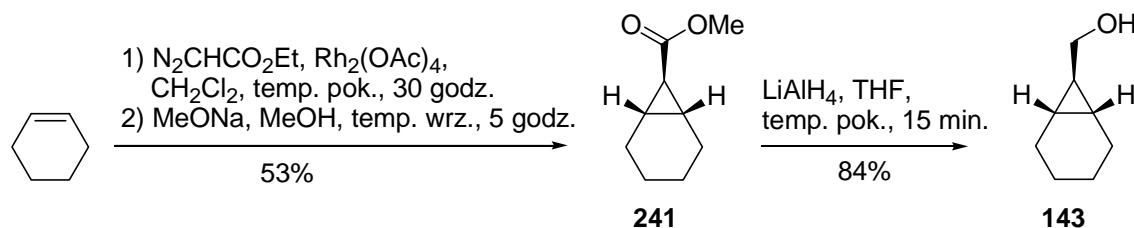
Dwa izomeryczne alkohole **137** i **138** syntetyzowałem wychodząc z 3-fenylpropenu (Schemat 97). Alken poddałem działaniu diazooctanu etylu wobec dimeru octanu rodu (II) otrzymując trudną w rozdzielaniu mieszaninę izomerów *cis*- i *trans*-cyklopropylokarboksylanu etylu **238**. Mieszaninę poddałem transestryfikacji z metanolanem sodu w metanolu, otrzymując estry metylowe **239** (*cis*) i **240** (*trans*), które rozdzieliłem chromatograficznie. Przypisania struktur dokonałem posługując się opublikowanymi danymi związku *trans*-**238**.²³⁷ Estry **239** i **240** zredukowałem otrzymując alkohole, odpowiednio, **137** i **138**. W literaturze nie odnalazłem danych spektralnych tych alkoholi, opisane są jednak pochodne, w których grupa hydroksylowa została zastąpiona *N,O*-bis(metoksykarbonylo)hydroksyloaminową [*N*(CO₂Me)OCO₂Me].²³⁸

Schemat 97. Synteza cyklopropylokarbinoli **137** i **138**.



Alkohol **143** otrzymałem wychodząc z cykloheksenu w analogiczny sposób jak **137** i **138** (Schemat 98).²³⁹ Surowy produkt reakcji cyklopropanowania w warunkach transestryfikacji (metanolan sodu) ulegał także równowagowej epimeryzacji prowadząc do *exo*-cyklopropylokarboksylanu metylu **241**²⁴⁰ z wydajnością 53%. Redukując ester tetrahydroglinianem litu otrzymałem alkohol **143**²³⁹ z wydajnością 84%.

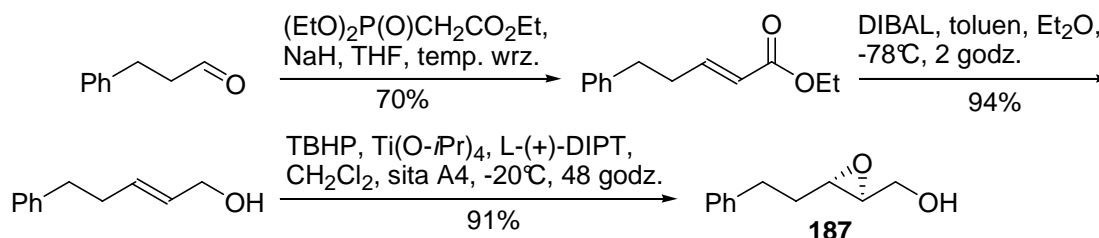
Schemat 98. Synteza cyklopropylokarbinolu **143** z cykloheksenu.



3.4.2 Synteza epoksyalkoholi

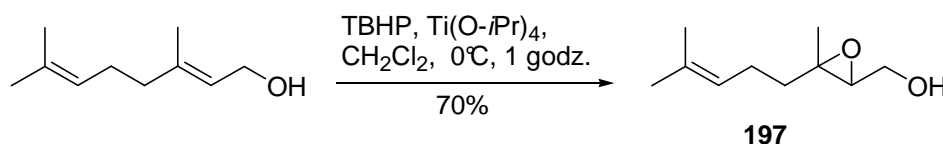
Optycznie czysty (2*S*,3*S*)-5-fenyl-2,3-epoksy-pentan-1-ol (**187**) otrzymałem wychodząc z aldehydu cynamonowego w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 99.²⁴¹⁻²⁴³ Analiza produktu **187** metodą HPLC (Chiralpak AS-H) wykazała stosunek enancjomerów 2*S*,3*S* i 2*R*,3*R* jak 94:6 (88% ee), $[\alpha]_D^{23}$ -43.4 (c 2.05, CHCl₃), wobec opisanej >95% ee (metodą NMR, ester Moschera²⁴⁴) przy skręcalności $[\alpha]_D^{25}$ -32.0 (c 1.4, CHCl₃) lub 92% ee (metodą HPLC), $[\alpha]_D^{24}$ -45.4 (c 1.82, CHCl₃).²⁴⁵

Schemat 99. Synteza epoksyalkoholu **187**.



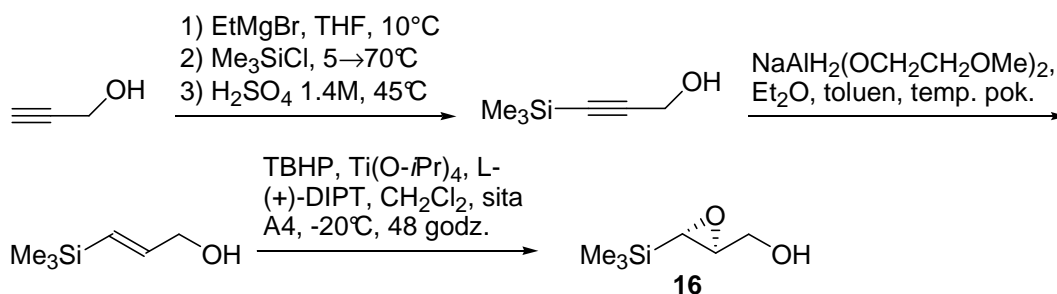
Racemiczny 2,3-epoksygeraniol (**197**) otrzymałem w reakcji geraniolu z TBHP wobec tetraizopropoksytytanu (bez estru winianu).

Schemat 100. Synteza 2,3-epoksygeraniolu (**197**).



(2*S*,3*S*)-2,3-Epoksy-3-(trimetylosililo)-propan-1-ol (**16**) otrzymałem wychodząc z alkoholu propargilowego w sekwencji opisanych transformacji przedstawionych na Schemacie 101.^{223,224,246} Analiza związku **16** metodą HPLC (Chiralpak AS-H) wykazała stosunek enancjomerów 2*S*,3*S* i 2*R*,3*R* jak 96:4 (92% ee), $[\alpha]_D^{23}$ -24.7 (c 1.9, CHCl₃), wobec opisanego 94% ee (określonego metodą NMR, ester Moschera) przy skręcalności $[\alpha]_D^{14}$ -26.5 (c 1.4).²⁴⁷

Schemat 101. Synteza epoksyalkoholu **16**.

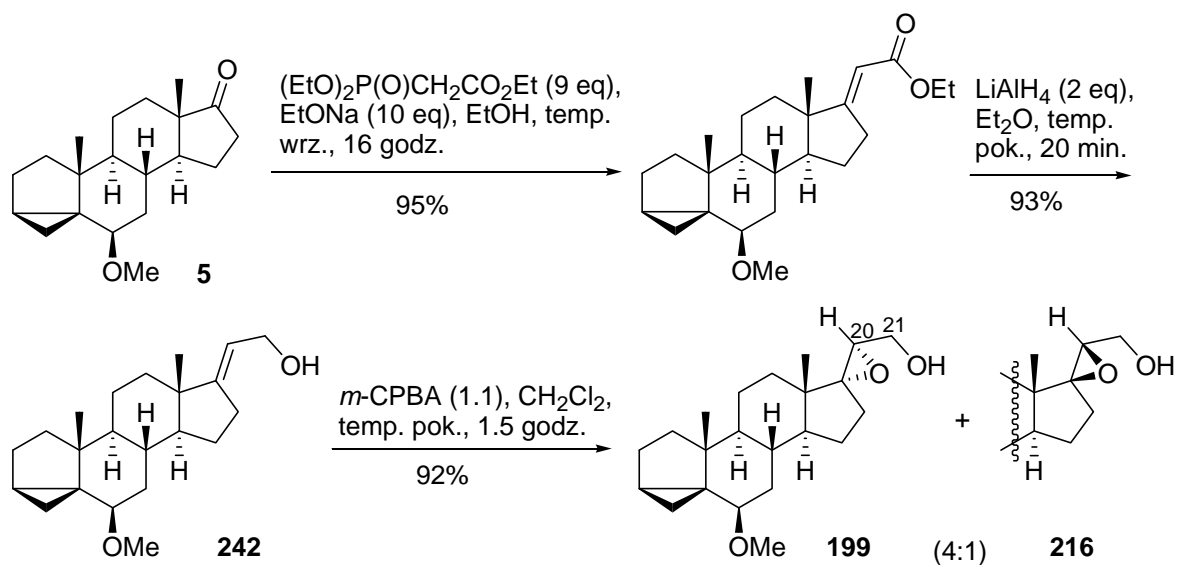


Racemiczny tryfenylosililoglicydol (**198**) otrzymałem w reakcji (*E*)-3-trifynosililoprop-2-en-1-olu²⁴⁷ z *m*-CPBA.

Epoksyalkohol **199** otrzymałem wychodząc z ketonu **75** stosując standardowe metody dla otrzymania ugrupowania alkoholu allilowego (Schemat 102).^{248,249} Alkohol allilowy **242** poddałem epoksydowaniu *m*-CPBA otrzymując mieszaninę diastereoizomerów **199** i **216** w stosunku jak 4:1 [na

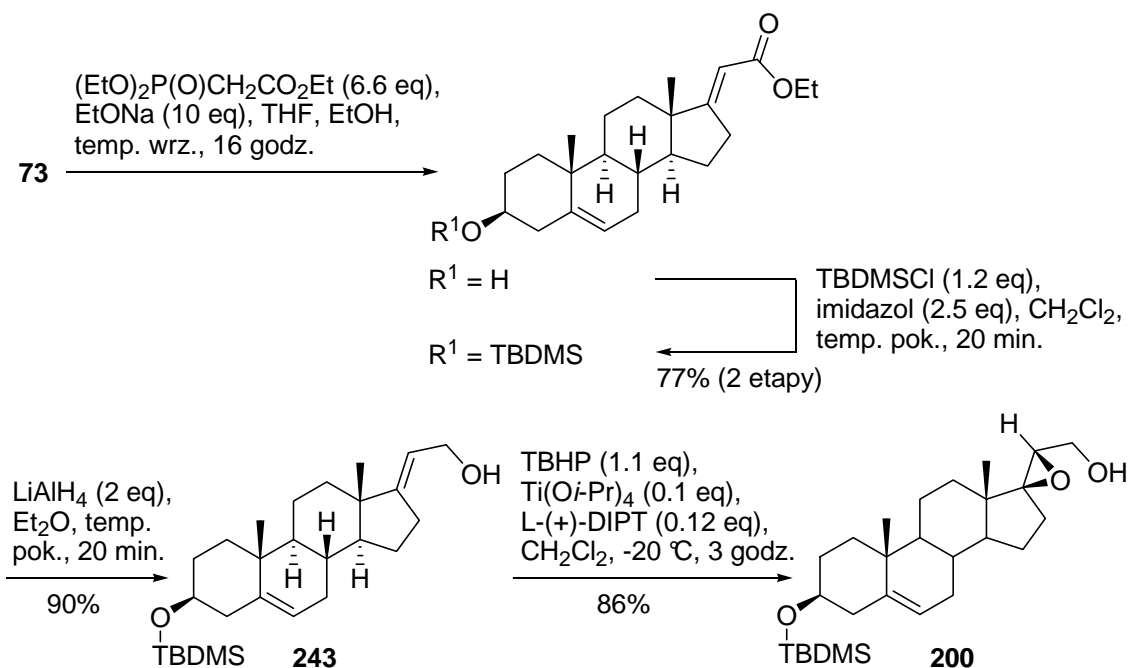
podstawie integracji sygnałów w widmie ^1H NMR w pozycji 21a (odpowiednio δ 3.81 i 3.73 ppm) oraz w pozycji 20 (odpowiednio 3.04 i 3.19 ppm)].²⁵⁰

Schemat 102. Synteza epoksyalkoholu **199**.

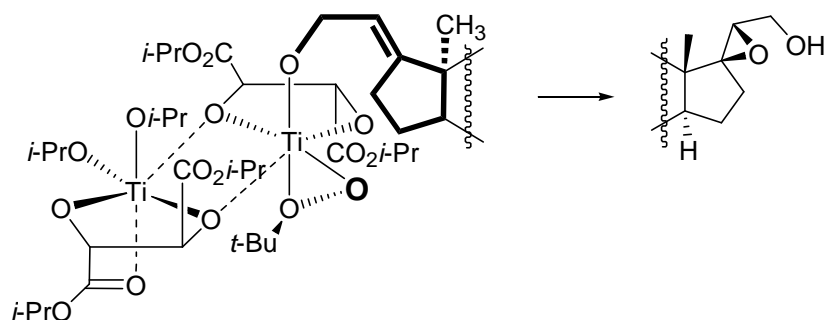


Epoksyalkohol **200** otrzymałem wychodząc z androstenolonu (**73**). W sekwencji reakcji przedstawionych na Schemacie 103 otrzymałem znany alkohol allilowy **243**.^{248,251,252} Obecność dodatkowego wiązania podwójnego byłaby komplikacją przy utlenieniu nadkwasem. Jednakże chcąc otrzymać sterycznie nieuprzywilejowany epoksyd w konfiguracji β , zastosowałem metodę Sharplessa. Analiza stereochemiczna wykazała, że należy użyć estru kwasu L-(+)-winowego (Schemat 104).

Schemat 103. Synteza epoksyalkoholu **200** z androstenolonu (**73**).

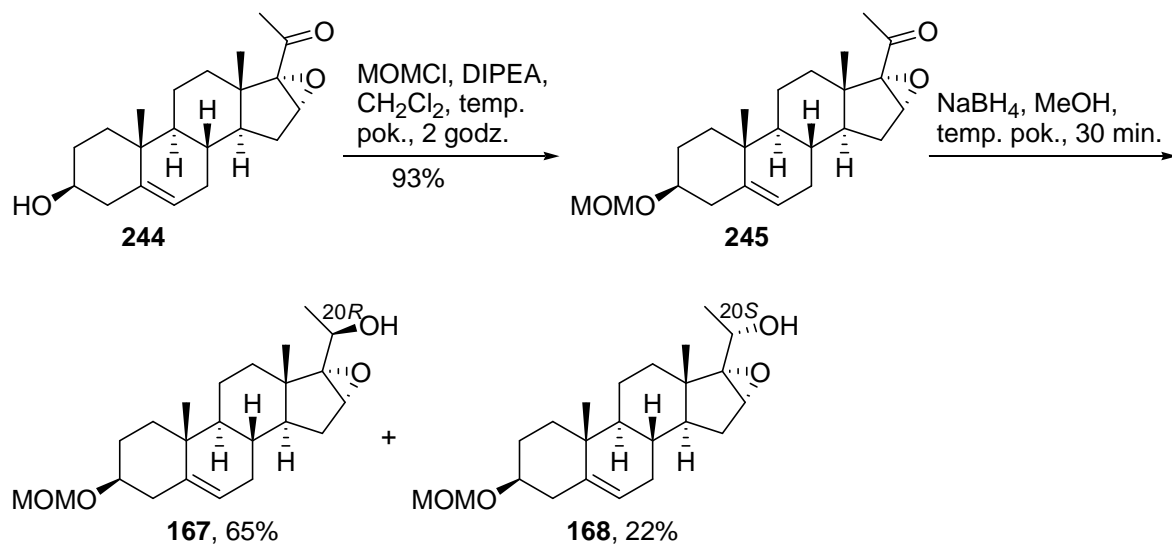


Schemat 104. Stereochemia epoksydacji alkoholu allilowego **243** z użyciem L-(+)-DIPT.



Epoksyalkohole **167** i **168** otrzymałem wychodząc z 16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregn-5-en-20-onu (**244**).²⁵³ Wolną grupę hydroksylowa zabezpieczyłem w postaci eteru metoksymetylowego (MOM) (**245**), a następnie zredukowałem ugrupowanie ketonowe tetrahydroboranem sodu otrzymując mieszaninę epimerów (Schemat 105).^{254,255} Mieszaninę rozdzieliłem chromatograficznie otrzymując czyste związki **167** i **168**.

Schemat 105. Synteza epoksyalkoholi **167** i **168** z epoksypregnenonu **244**.



3.5 Grupa *N,N*-dimetylokarbaminianowa i jej siarkowe analogi – charakterystyczne właściwości spektralne.

3.5.1 Charakterystyka spektralna grupy *N,N*-dimetylotiokarbaminianowej

Spośród pochodnych tiokarbonylowych alkoholi najliczniej reprezentowane i scharakteryzowane są *S*-metyloditiowęglany i imidazolotiokarboksylany. Niewiele jest natomiast prac poświęconych wyłącznie pochodnym *N,N*-dimetylotiokarbaminianowym. Wśród nich są prace dotyczące reakcji [3,3]-sigmatropowego przegrupowania pochodnych alkoholi alilowych,^{222,256} ich konwersji w bromki⁴⁴ lub zastosowania ich jako grup zabezpieczających grupę hydroksylową.^{173,257} Dane spektralne dotyczące tej grupy nigdy nie były zestawiane i analizowane. Poniżej w Tabeli 30 przedstawiam zebrane przeze mnie dane charakterystyczne dla tej grupy funkcyjnej. Oddzielnie zestawilem dane zmierzone dla związków, które zsyntetyzowałem (Tabela 31). Te dane eksperymentalne pozwalają na określenie sygnałów diagnostycznych i ewentualne zastosowanie ich do identyfikacji nowych związków.

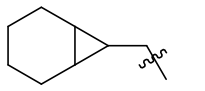
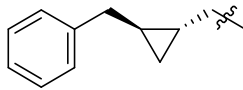
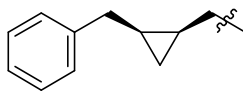
Tabela 30. Charakterystyczne właściwości spektralne pochodnych *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych [ROC(S)NMe₂] – dane literaturowe.

R	NMR								IR [cm ⁻¹]	Lit.
	CH-O		OC(S)N	NMe		NMe				
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H			
CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CHCH ₂ -	72.5	4.91	188.3	42.9	3.37	38.0	3.12	1522	256	
TBDMSOCH ₂ CH=CHCH ₂ -	71.6	4.97	188.2	43.0	3.38	38.0	3.13	1522	256	
CH ₂ =CH(CH ₂) ₄ -	71.73	4.44	188.44	42.85	3.35	37.90	3.10		44	
TBDMSO(CH ₂) ₆ -	71.94	4.43	188.48	42.85	3.37	37.90	3.11		44	
MOMO(CH ₂) ₇ -	71.74	4.42	188.46	42.71	3.35	37.78	3.08	1520 1193	173	
4-PhC ₆ H ₄ CH ₂ -	72.93	5.55	188.25	43.16	3.41	38.20	3.15		173	
Ph(CH ₂) ₃ C≡CCH ₂ -	59.65	5.11	187.64	43.16	3.36	38.23	3.15		173	
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH(CH=CH ₂)-	81.3	~5.8	187.3	42.5	3.38	37.5	3.14	1510	172	
Ph(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-		5.59			3.36		3.05		173	
mentyl	81.64	5.24	187.86	42.70	3.35	37.72	3.07	1520 1196	173	

Zestawienie wielu różnorodnych przykładów pochodnych tiokarbaminianowych pokazuje wysoką niezależność danych spektralnych grupy *N,N*-dimetylotiokarbaminianowej od reszty cząsteczki. Wartości przesunięć chemicznych w NMR i położenie pasm absorpcji w IR są powtarzalne i mieszczą się bardzo wąskim zakresie. W widmie w podczerwieni charakterystyczne są intensywne pasma absorpcji przy 1531-1510 cm⁻¹ (prawdopodobnie drganie rozciągające C-N) i przy 1188-1202 cm⁻¹ (prawdopodobnie drganie rozciągające C=S). W widmie ¹³C NMR diagnostyczny jest sygnał silnie odsłanianego tiokarbonylowego atomu węgla przy δ 187.3-188.3 ppm. W wyższym polu występują dwa poszerzone (zazwyczaj niskie) sygnały przy 42.4-42.7 oraz 37.5-37.9 ppm pochodzące grup metylowych przy azocie. W widmie ¹H NMR charakterystyczne są, odpowiadające im, dwa singlety o integracji 3 przy δ 3.30-3.35 oraz 3.12-2.94 ppm. Grupa tiokarbaminianowa posiada również pasmo absorpcji w

ultrafiolecie w zakresie 249-250 nm (mało użyteczne w przypadku obecności układów aromatycznych, natomiast ułatwia analizę TLC w przypadku braku innych chromoforów w cząsteczce).

Tabela 31. Charakterystyczne właściwości spektralne pochodnych *N,N*-dimetylotiokarbaminianowych [ROC(S)NMe₂] – związki opisane w tej pracy.

R	NMR							
	CH-O		OC(S)N	NMe		NMe		IR [cm ⁻¹]
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	
Ph(CH ₂) ₃ -	70.75	4.48	188.03	42.48	3.35	37.46	3.07	1522 1192
1,2:3,4-di-O-izopropylideno- α -D-galaktopiranoz-6-yl	66.37	4.78 4.46	187.90	42.70	3.34	37.91	3.13	1528
	76.25	4.26	188.23	42.49	3.35	37.64	3.12	1523 1189
	75.52	4.50 4.09	188.08	42.50	3.33	37.51	2.94	1524 1188
	72.22	4.75 4.28	188.05	42.53	3.34	37.58	2.97	1524 1191
<i>cis</i> -4- <i>tert</i> -butylocykloheksyl	76.44	5.57	187.23	42.39	3.36	37.65	3.12	1526 1202
<i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butylocykloheksyl	80.67	5.19	187.49	42.48	3.35	37.64	3.07	1531 1198
mentyl	81.53	5.24	187.62	42.55	3.35	37.53	3.07	1519 1197
17-okso-5 α -androstan-3 α -yl	77.03	5.59	187.18	42.39	3.35	37.80	3.12	1519 1197
17-okso-5 α -androstan-3 β -yl	80.28	5.24	187.37	42.41	3.32	37.59	3.05	
17-oksoandrost-5-en-3 β -yl	80.38	5.18	187.28	42.48	3.35	37.66	3.09	1526 1196
adamant-1-yl	85.25	-	185.34	41.66	3.27	38.49	3.03	1514 1199

Obecność siarki ma istotny wpływ na właściwości elektronowe tej grupy i znajduje odzwierciedlenie w charakterystycznych cechach widm NMR. Orbitale d siarki nie nakładają się z orbitalem p_z węgla, dlatego niemożliwy jest elektrodonorowy efekt mezomeryczny zwiększający gęstość elektronów na atomie węgla. Skutkiem tego jest przesunięcie sygnału tego węgla w kierunku niższego pola (ok. 187 ppm) w porównaniu do grupy karbaminianowej z tlenem (ok. 156 ppm). Zwiększa się natomiast elektrodonorowy efekt mezomeryczny z udziałem atomu azotu. Wiązanie węgiel azot ma przez to częściowo charakter wiązania podwójnego czego skutkiem jest zahamowana rotacja grupy NMe₂,^{258,259} objawiająca się poprzez rozseparowanie sygnałów grup metylowych w widmie NMR.

3.5.2 Porównanie właściwości spektralnych grupa *N,N*-dimetylokarbaminianowej i jej siarkowych analogów

W celu umożliwienia szybkiej spektralnej charakterystyki produktów reakcji, a zwłaszcza jednoznacznego określenia czy mamy do czynienia z pochodną karbaminianową *O*-alkilu czy *S*-alkilu, zebrałem i opracowałem dane literaturowe dotyczące właściwości spektroskopowych tych związków (Tabela 32 i Tabela 33).

Tabela 32. Dane spektralne wybranych *N,N*-dimetylotiokarbaminianów *S*-alkili [RSC(O)NMe₂].

R	NMR					IR [cm ⁻¹]	Lit.
	CH-S		SC(O)N	NMe			
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H		
CH ₃ (CH ₂) ₂ CH(CH=CH ₂)-	47.9	4.05	167.9	36.8	3.00	1652, 1466, 1362	²⁵⁶
TBDMISOCH ₂ CH(CH=CH ₂) ₂ -	49.9	4.18	167.4	36.7	3.00	1659, 1472, 1362	²⁵⁶
CH ₃ -	13.4	2.35	169.2	37.0	3.01	1655	²⁶⁰
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ -	32.5	3.53	167.6	36.2	3.00	1650, 1450	¹⁷²

Tabela 33. Dane spektralne wybranych *N,N*-dimetylokarbaminianów [ROC(O)NMe₂].

R	NMR					IR [cm ⁻¹]	Lit.	
	CH-O		OC(O)N	NMe				
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H			
PhCH ₂ -	66.92	5.00	156.36	35.82	36.36	2.75	1700	²⁶¹ (CD ₂ Cl ₂)
CH ₂ =CHCH ₂ -	65.59	4.10	156.97	35.52	36.08	2.46	1705	²⁶¹ (CD ₂ Cl ₂)
Me ₃ C	79.1		156.0	36.0	2.84	2.85	1702, 1391, 1167	²⁶²
Me(CH ₂) ₁₂ -			156.8				1710	²⁵⁷

Powyższe zestawienia pozwalają wyciągnąć kilka wniosków. Sygnały od atomów w pozycji przyłączenia grupy karbaminianowej lub tiokarbaminianowej istotnie zależą od budowy alkili (poza regułą, że sąsiedztwo atomu siarki przesuwają położenie sygnału atomu węgla w kierunku wyższego pola) i nie mają dużej wartości diagnostycznej. Również mało użyteczne są sygnały pochodzące od atomów węgla i wodoru grup metylowych przy atomie azotu. Ich położenie (wartości przesunięć chemicznych) w widmach obu związków jest bardzo podobne. Istotną natomiast jest wartość przesunięcia karbonylowego atomu węgla. Wartość jest niezależna od budowy reszty cząsteczki i mieści się dość wąskim zakresie δ ok. 167-168 ppm dla pochodnych tiokarbaminianowych RSC(O)NMe₂ oraz ok. 156-157 ppm dla pochodnych karbaminianowych ROC(O)NMe₂. Charakterystyczne jest również intensywne pasmo absorpcji grupy karbonylowej w podczerwieni, które leży przy 1650-1660 cm⁻¹ dla grupy SC(O)NMe₂ oraz przy 1700-1710 cm⁻¹ dla grupy -OC(O)NMe₂. W Tabeli 34 zestawilem charakterystyczne dane spektralne pozwalające na szybkie rozróżnienie grup funkcyjnych mogących potencjalnie występować w otrzymywanych przez mnie związkach.

Tabela 34. Zestawienie diagnostycznych danych spektroskopowych dla identyfikacji grupy *N,N*-dimetylokarbaminianowej i jej siarkowych analogów.

Typ grupy	C=O IR [cm ⁻¹]	X \overline{C} (Y)N ¹³ C NMR δ	N(CH ₃) ₂ ¹³ C NMR δ	N(CH ₃) ₂ ¹ H NMR δ		
OC(S)N (X = O, Y = S)	^b	187.5-188.5	42.5-43.2	37.7-38.3	3.35-3.40	3.05-3.15
SC(O)N (X = S, Y = O)	1650-1660	167.5-169.5	36.0-37.0		3.00	
OC(O)N (X = O, Y = O)	1700-1710	156.0-157.0	35.5-36.5	^a	2.70-2.95	

^a brak pasm diagnostycznych powyżej 1600 cm⁻¹, charakterystyczne pasma ν C-N przy 1510-1522 i ν C=S przy 1188-1202; ^b możliwe rozseparowanie sygnałów

4 Część eksperymentalna

4.1 Uwagi ogólne

Eter naftowy – frakcja wrząca 40-60°C. Heksan – frakcja węglowodorów wrząca 68-70°C. Bezwodny tetrahydrofuran, dioksan i heksan destylowałem w atmosferze argonu znad stopu sodu z potasem wobec benzofenonu. Bezwodny ksylen destylowałem w atmosferze argonu znad potasu wobec benzofenonu. Bezwodny Et₂O destylowałem w atmosferze argonu znad LiAlH₄. Bezwodny CH₂Cl₂ destylowałem w atmosferze argonu znad CaH₂. Bezwodny metanol i etanol destylowałem w atmosferze argonu znad magnezu aktywowanego jodem. Deuteriochloroform przechowywałem nad zasadowym tlenkiem glinu. Stosowałem handlowy *m*-CPBA w postaci zawiesiny w wodzie ca. 70%. Stosowałem handlowy wodorek sodu w postaci zawiesiny w oleju mineralnym ca. 55%.

1,1'-Tiokarbonylodiimidazol (TCDI)¹³⁹ i roztwór TBHP w toluenie²⁶³ przygotowałem według opublikowanych przepisów.

Następujące związki zostały zakupione lub były w moim laboratorium: octan androstenolonu (**4**), (2*Z*)-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-bis[(*tert*-butylo(dimetylo)sililo)oksy]-2-metylenocykloheksylideno]etanol (**100**), chlorotiomrówczan *O*-fenylu (**115**), 4-metoksyfenol (Aldrich), pentachlorofenol (Aldrich), tiofosgen (Aldrich), 3-fenylopropanol (**131**), 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranoza (**18**, dzięki uprzejmości pani Anny Kwiatkowskiej), 3-fenylopropen, 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza (**165**, dzięki uprzejmości pani Barbary Grzeszczyk), (-)-mentol (**154**), 3 α -hydroksy-5 α -androstan-17-on (**157**), adamantan-1-ol (**173**), 16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregn-5-en-20-on²⁵³ (**244**).

cis-4-*tert*-Butylocykloheksanol (**147**) i *trans*-4-*tert*-butylocykloheksanol (**148**) wydzieliłem chromatograficznie z handlowego 4-*tert*-butylocykloheksanolu.

Następujące związki zsyntetyzowałem na podstawie opublikowanych przepisów: 6 β -metoksy-3 α ,5-cyklo-5 α -androst-16-en¹²⁶⁻¹³³ (**5**), (2*S*)-6 β -metoksy-3 α ,5:16 α ,20-dicyklo-5 α ,17 α -pregnan-21-nian metylu¹ (**79**), 2-[(1,1-dimetyloprop-2-ynyl)oksy]tetrahydro-2*H*-piran¹⁴⁰ (**85**), bromek izoamylomagnezowy, 4-bromo-2-metylo-2-(trimetylo)sililoksybutan^{146,147} (**91**), 2-(2-bromoetylo)-2-metylo-1,3-dioksoan^{151,152} (**94**), tlenek (2*Z*)-[2-[(3*S*,5*R*)-3,5-bis[(*tert*-butylo(dimetylo)sililo)oksy]-2-metylenocykloheksylideno]etylo]difenylo fosfiny^{94,97,154,155} (**58**), 3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on^{264,265} (**158**), (2*R**,3*R**)-3-fenylooksiran-2-ylo]metanol²⁴³ (**13**), [(2*S*,3*S*)-3-(2-fenyloetylo)oksiran-2-ylo]metanol^{242,243} (**187**), [(2*R**,3*R**)-3-metylo-3-(4-metylopent-3-enylo)oksiran-2-ylo]metanol^{266,267} (**197**), [(2*S*,3*S*)-3-(trimetylosilylo)oksiran-2-ylo]metanol²²⁴ (**16**), (2*R**,3*R**)-[3-(trifenylosilylo)oksiran-2-ylo]metanol²⁴³ (**198**), 6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklopregn-17(20)-en-21-ol²⁴⁹ (**242**), 3 β -{[(*tert*-butylo(dimetylo)silyl)oksy]-pregn-5,17(20)-dien-21-ol²⁵² (**243**).

Aparaturę szklaną suszyłem poprzez napełnienie argonem i ogrzanie płomieniem palnika lub opalarką (500°C). Chromatografię cienkowarstwową (TLC) prowadziłem na arkuszach aluminiowych z żelazem krzemionkowym 60 F₂₅₄. Płytki TLC wizualizowałem wywoływaczem cerowym. Chromatografię preparatywną prowadziłem na żelu krzemionkowym o średnicy ziaren 0.040-0.063 mm. Żel krzemionkowy dezaktywowany – żel krzemionkowy zawieszony w 2% roztworze Et₃N w heksanie, po uformowaniu kolumny przemyty czystym heksanem (2-3 objętości kolumny). Żel krzemionkowy

odtleniony - żel krzemionkowy zawieszony w odtlenionym układzie, po uformowaniu kolumny przemyty odtlenionymi rozpuszczalnikami (2-3 objętości kolumny). Rozpuszczalniki odtleniałem w łaźni ultradźwiękowej na zmianę pod zmniejszonym ciśnieniem i w atmosferze argonu.

Analizę metodą GC prowadziłem z użyciem aparatu Shimadzu GC-14A z detektorem płomieniowym na kolumnie kapilarnej Quadrex Q5-30W-0.5F (czas martwy przy stosowanym przepływie azotu wynosił 2.8 min).

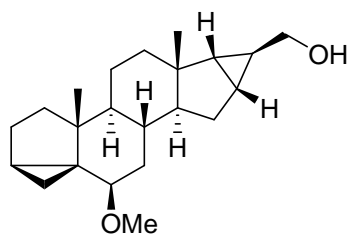
Analizę metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) prowadziłem z użyciem detektora współczynnika załamania światła (RI) Shimadzu RID-6A i/lub detektora UV Shimadzu SPD-6A przy długości fali 254 nm, na kolumnie Nucleosil 50/5, 250×4.6 mm, przy przepływie odpowiedniego, odgazowanego eluentu z prędkością 1 mL/min. .

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) wykonano na aparatach Varian Gemini 2000 BB (200 MHz - ^1H i 50 MHz - ^{13}C) i Varian Mercury 400 (400 MHz - ^1H i 100 MHz - ^{13}C). W opisie widm ^1H i ^{13}C NMR podałem wartości przesunięć chemicznych w skali δ w ppm, wykorzystując sygnały rozpuszczalnika jako wzorzec (CHCl_3 , ^1H NMR 7.26 ppm; CDCl_3 , ^{13}C NMR 77.00 ppm). Jako wzorzec wewnętrzny w analizie ilościowej używałem 1,2,4,5-tetrametylobenzen (duren).

Widma w podczerwieni (IR) wykonano na aparacie Perkin Elmer Spectrum 2000, a położenie maksimum absorpcji podałem w cm^{-1} . Widma w ultrafiolecie (UV) wykonałem na aparacie Varian Cary 1E.

4.2 Synteza analogu witaminy D

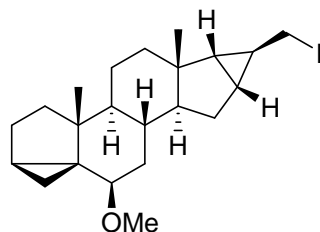
4.3 (20S)-6 β -Metoksy-3 α ,5 α :16 α ,20-dicyklo-17 α -pregnan-21-ol (6)



Roztwór estru **79** (0.447 g, 1.24 mmol) w bezw. THF (10 mL) schłodziłem do 0°C i mieszając w atmosferze argonu dodałem w trzech porcjach tetrahydroglinianu litu (76 mg, 2 mmol). Mieszanie kontynuowałem w t. pok. przez 15 min., schłodziłem do 0°C , dodałem kroplami nasycony roztwór Na_2SO_4 (1.5 mL) i mieszałem w t. pok. 20 min. aż do uzyskania białej barwy wytrąconego osadu. Dodałem Et_2O (10 mL), heksan (10 mL) i bezw. Na_2SO_4 (1 g), i mieszałem 10 min. Zawiesinę przesączyłem przez celit (AcOEt), a z filtratu usunąłem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując alkohol **6** (0.395 g, 96%).

6: bezw. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.39-3.31 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.90-0.55 (m, 20H) zawierający 1.03 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) i 0.65 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H, C4-H β), 0.43 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H, C4-H α); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 82.24, 66.03, 56.54, 48.60, 47.86, 43.54, 40.44, 35.46, 35.33, 35.24, 33.40, 33.20, 29.16, 26.98, 24.89, 22.55, 21.38, 20.69, 20.41, 19.27, 19.10, 13.08; Widma zgodne z lit.¹

(20S)-21-Jodo-6β-metoksy-3α,5α:16α,20-dicyklo-17α-pregnan (7)



Metoda A: Do roztworu alkoholu **6** (1.32 g, 4 mmol) w CH₂Cl₂ (20 mL) dodałem kolejno Et₃N (3.5 mL, 25.6 mmol), chlorek tosyłu (2 g, 10.7 mmol) i DMAP (7 mg, 0.06 mmol), i mieszałem 24 godz. w t. pok. Dodałem wodę (3 mL) i mieszałem 2 godz. Mieszaninę rozcieńczyłem heksanem (100 mL), przemyłem wodą (50 mL) z solanką (15 mL), wodą (30 mL) i solanką, i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalniki usunąłem otrzymując surowy tosyłan (20S)-6β-metoksy-3α,5α:16α,20-dicyklo-17α-pregnan-20-ylu (**80**, 1.29 g) zanieczyszczony wg TLC związkami o podobnej polarności.

Do roztworu surowego tosyłanu **80** w bezw. acetonie (10 mL) dodałem bezw. NaI (0.84 g, 5.5 mmol) i mieszałem w t. wrz. 2 godz. Po ochłodzeniu rozcieńczyłem heksanem (100 mL), przemyłem nasyconym roztworem Na₂S₂O₃ (20 mL) i solanką, i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (50 g żelu, AcOEt–heksan, 2:98) otrzymując jodek **7** (1.03 g, 58%).

7: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.31 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H, *J* = 9.4, 7.6 Hz), 3.00 (dd, 1H, *J* = 9.5, 8.3 Hz), 2.75 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.85-0.76 (m, 26H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.65 (t, 1H, *J* = 4.3 Hz, C4-Hβ), 0.42 (dd, 1H, *J* = 8.2, 5.0 Hz, C4-Hα); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 82.21, 56.61, 48.65, 47.80, 43.59, 41.39, 41.27, 35.44, 35.22, 33.27, 29.20, 27.85, 27.46, 24.93, 22.84, 22.59, 21.38, 20.45, 19.31, 13.14; HR MS EI: dla C₂₂H₃₃IO [M⁺] obliczono: 440.15762; znaleziono: 440.15865.

Metoda B: Do roztworu alkoholu **6** (2.04 g, 6.17 mmol) w bezw. benzenie (30 mL) dodałem kolejno imidazol (1.03 g, 15.18 mmol), PPh₃ (3.24 g, 12.4 mmol) i I₂ (1.57 g, 12.4 mmol), i mieszałem w t. pok. 30 min. Mieszaninę rozcieńczyłem CH₂Cl₂ (100 mL) i przemyłem nasyconym roztworem Na₂S₂O₃ (20 mL) i solanką, i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Po usunięciu rozpuszczalników otrzymałem biały osad, który rozpuściłem w możliwie małej ilości CH₂Cl₂ (ok. 20 mL). Dodałem heksan (100 mL) wytracając drobny biały osad, który odsączyłem przemywając heksanem. Filtrat zateżyłem, a pozostałość chromatografowałem (140 g żelu, AcOEt–heksan, 1:99) otrzymując jodek **7** (1.82 g, 67%).

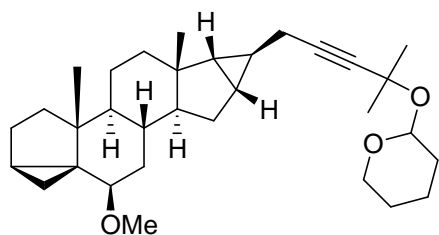
Metoda C: Do roztworu **6** (0.367 g, 1.11 mmol) w bezw. CH₂Cl₂ (1.5 mL) dodałem 1,1'-tiokarbonylodiimidazolu (0.297 g, 1.66 mmol) i mieszałem w atmosferze argonu w t. pok. przez 4 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość przesączyłem przez żel (5 g, AcOEt–heksan, 5:95 i 30:70) otrzymując surowy 1*H*-imidazolilo-1-tiokarboksylan **84** (0.432 g, 88%).

84: bezbarwna masa krystaliczna; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.35(s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.44 (m, 2H, *J* = 9.4Hz), 3.33 (s, 3H), 2.77 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.95-0.55 (m, 19H), 1.03 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.66 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, C4-Hβ), 0.43 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, C4-Hα); ¹³C

NMR (50 MHz, CDCl₃): 136.81, 130.69, 117.87, 82.18, 48.65, 47.70, 35.31, 34.10, 33.24, 29.17, 26.91, 24.89, 22.51, 21.33, 20.58, 19.98, 15.57, 13.12.

Do roztworu surowego tiokarbonylanu **84** w bezw. CH₂Cl₂ (1.5 mL) dodałem jodek metylu (250 μl; 4 mmol) i ogrzewałem w zamkniętej ampulce w temp. 50°C przez 8 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (6 g żelu, AcOEt–heksan, 2:98, 5:95) otrzymując jodek **7** (0.359 g, 73% z **6**).

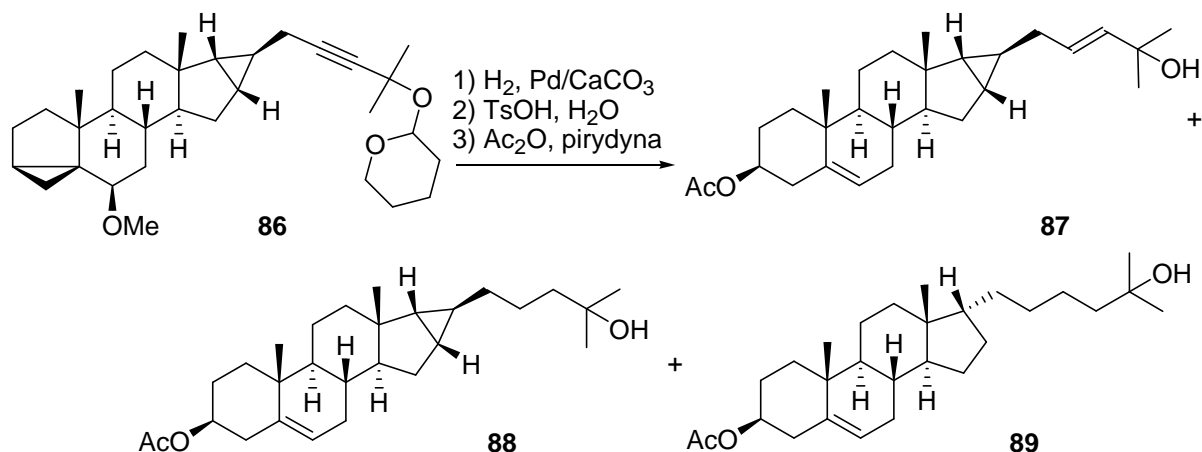
(20S)-O-(Tetrahydropirany-2-yl)-25-hydroksy-6β-metoksy-3α,5α:16α,20-dicyklo-21-nor-17α-cholest-23-yn (86)



Do mieszanego w temperaturze 10°C roztworu terminalnego alkinu **85** (2.4 g, 14.2 mmol) w bezw. dioksanie (25 mL) w atmosferze argonu dodałem roztwór *n*-butylolitu w heksanie (5.9 mL, 2.36 M, 13.9 mmol) i mieszałem w t. pok. przez 30 min. Mieszaninę schłodziłem do 10°C, dodałem roztwór jodku **7** (1.18 g, 2.68 mmol) w bezw. dioksanie (15 mL), a następnie ogrzewałem do t. wrz. przez 16 godz. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńczyłem heksanem (80 mL) i wodą (80 mL). Fazę wodną wyekstrahowałem heksanem (20 mL). Fazy organiczne połączyłem i przemyłem wodą (20 mL) i solanką (20 mL), suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (100 g żelu krzemionkowego, AcOEt–heksan 2:98) otrzymując alkin **86** (1.101g, 85%).

86: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.10-5.02 (m, 1H, -OCHO-), 4.02-3.88 (m, 1H, CH₂O), 3.58-3.43 (m, 1H, CH₂O), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C6-H), 2.25-2.00 (ABX, *A* = 2.17, H-21a, *B* = 2.08, H-21b, *J*_{AB} = 17.0, *J*_{AX} = 5.5, *J*_{BX} = 5.5 Hz, 2H, C22-H₂), 1.90-0.50 (m, 25H) nakładający się na: 1.50 (br s, 3H, C26-H₃), 1.48 (br s, 3H, C27-H₃), 1.02 (s, 3H, C19-H₃), 0.86 (s, 3H, C18-H₃), 0.65 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, C4-Hβ), 0.43 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H, C4-Hα); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 96.15 (CH), 96.11 (CH), 83.20, 82.27 (CH), 71.38, 63.49 (CH₂), 56.58 (CH₃), 48.69 (CH), 47.99 (CH), 43.59, 40.71, 35.52 (CH₂), 35.41 (CH₂), 35.30, 35.05, 33.27 (CH₂), 32.11 (CH₂), 30.16 (CH₃), 31.10 (CH₃), 29.24 (CH), 27.23 (CH₂), 25.47 (CH₂), 24.93 (CH₂), 22.65 (CH₂), 21.61 (CH₂), 21.42 (CH), 20.80, 20.74 (CH₃), 20.67 (CH), 19.32 (CH₃), 16.38 (CH), 13.11 (CH₂); HR EI MS: dla C₃₂H₄₈O₃ obliczono: 480.36035; znaleziono: 480.35912.

Redukcja (20S)-O-(tetrahydropirany-2-yl)-25-hydroksy-6 β -metoksy-3 α ,5 α :16 α ,20-dicyklo-21-nor-17 α -cholest-23-ynu (86**) wodorem wobec katalizatora palladowego.**



Do roztworu alkinu **86** (48mg, 0.1 mmol) w AcOEt (6 mL) dodałem pallad na węglanie wapnia (3.2 mg, 10%, 0.003 mmol) i zawiesinę mieszałem w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 1 atm. przez 22 godz. (Po ok. 30 min. barwa zawiesiny zmieniła kolor z rudej na szarą.) Zawiesinę przesączyłem przez celit przemywając AcOEt, a z filtratu usunąłem rozpuszczalnik otrzymując mieszaninę produktów uwodornienia (48 mg) w postaci bezbarwnego oleju.

Do roztworu mieszaniny produktów uwodornienia (48 mg) w mieszaninie wody (2 mL) i dioksanu (5 mL) dodałem TsOH·H₂O (2 mg, 0.01 mmol) i mieszałem w temp. 65-70°C przez 5 godz. Po ochłodzeniu roztwór zateżyłem, rozcieńczyłem chloroformem (10 mL), przemyłem nasyconym roztworem NaHCO₃ i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalniki usunąłem otrzymując mieszaninę produktów hydrolizy (27 mg) w postaci bezbarwnego oleju [R_f (AcOEt–heksan, 3:7) = 0.22].

Do roztworu mieszaniny produktów hydrolizy (27 mg) w pirydynie (1 mL) dodałem bezwodnik octowy (0.3 mL) i mieszałem w t. pok. przez 16 godz. Roztwór rozcieńczyłem toluenem (25 mL), przemyłem 5% roztworem kwasu solnego (10 mL), nasyconym roztworem NaHCO₃ (10 mL) i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (2 g żelu krzemionkowego, AcOEt–heksan 30:70) otrzymując mieszaninę 3-acetoksy związków (17 mg, 40%) w postaci bezbarwnego oleju.

R_f (AcOEt–heksan, 3:7) = 0.55; HPLC (RI, AcOEt–heksan, 15:85, 1 mL/min): 12.3 min (5%, **87**), 13.3 min (50%, **89**), 14.3 min (45%, **88**); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) wybrane sygnały: 5.40-5.31 (m, 1H, C6-H), 4.69-4.46 (m, 1H, C3-H), 2.37-2.24 (m, 2H, C4-H₂), 2.03 (s, 3H, Ac), 1.20 (m, 6H, zawierający dwa sygnały: 1.207 i 1.201, C26-H₃ i C27-H₃), 1.01 (s, 3H, C19-H₃), 0.80 (s, 1.5H, C18-H₃, **88**), 0.75 (s, 1.5H, C18-H₃, **89**)

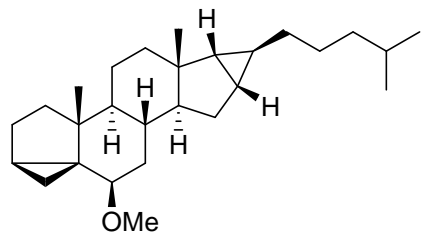
Analiza mieszaniny otrzymanej w analogicznej sekwencji reakcji z redukcją trwającą 2 godziny:

HPLC (RI, AcOEt–heksan, 15:85, 1 mL/min): 12.3 min (37%, **87**), 13.3 min (5%, **89**), 14.3 min (58%, **88**); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) wybrane sygnały: 5.54-5.24 (m, 1.8H, C6-H i C23-H, C24-H **87**), 4.71-

4.48 (m, 1H, C3-H), 2.31 (m, 2H, C4-H₂), 2.02 (s, 3H, Ac), 1.23-1.18 (m, 6H, C26-H₃ i C27-H₃), 1.01 (s, 3H, C19-H₃), 0.81 (m, 2H, zawierający dwa sygnały: 0.811 i 0.802, C18-H₃, **87** i **88**).

Charakterystykę NMR czystego związku **88** o podalem niżej. (patrz: s. 103)

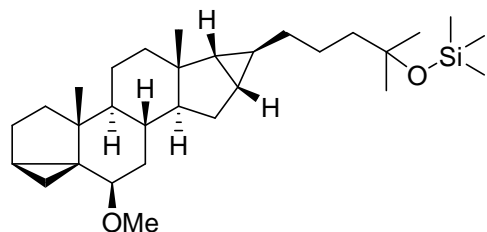
(20S)-6β-Metoksy-3α,5α:16α,20-dicyklo-21-nor-17α-cholestan (**90**)



Do roztworu jodku **7** (88 mg, 0.2 mmol) w THF (2 mL) dodałem roztwór Li₂CuCl₄ w THF (0.4 M, 60 μL, 0.024 mmol) i mieszałem 10 min. Roztwór schłodziłem do temp. -78°C i dodałem bromek izoamylomagnezowy (1M, 1 mL, 1 mmol) i mieszałem przez 5 godz. Mieszaninę wylałem do nasyconego roztworu NH₄Cl (20 mL) i ekstrahowałem heksanem (2×20 mL). Ekstrakt przemyłem wodą i solanką, i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (7.5 g żelu krzemionkowego, AcOEt–heksan, 1:99) otrzymując **90** (64 mg, 83%).

90: bezb. olej; R_f (AcOEt–heksan, 1:9) = 0.58; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.31 (s, 3H, OMe), 2.75 (t, J = 2.8 Hz, 1H, C6-H), 1.83 (td, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.66-1.10 (m, 15H), 1.08-0.95 (m, 2H) nakładający się na 1.02 (s, 3H, C19-H₃), 0.90-0.74 (m, 4H) nakładający się na 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H, C26-H₃ i C27-H₃) i 0.84 (s, 3H, C18-H₃), 0.71-0.58 (m, 3H), 0.42 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H, C4-H_α); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 82.37 (CH, C6), 56.57 (CH₃, OCH₃), 48.68 (CH), 48.05 (CH), 43.58 (C), 40.58 (C), 38.79 (CH₂), 35.79 (CH), 35.60 (CH₂), 35.33 (CH₂), 33.24 (CH₂), 33.09 (CH₂), 29.23 (CH), 27.98 (CH), 27.36 (CH₂), 27.33 (CH₂), 24.91 (CH₂), 22.69 (CH₃), 22.67 (CH₂), 22.65 (CH₃), 21.43 (CH, C3), 20.91 (CH), 20.86 (CH), 19.30 (CH₃, C19), 17.79 (CH₃), 13.04 (CH₂, C4); EI HR MS: dla C₂₇H₄₄O [M⁺] obliczono: 384.33922; znaleziono: 384.33865.

(20S)-6β-Metoksy-25-(trimetylo)sililoksy-3α,5α:16α,20-dicyklo-21-nor-17α-cholestan (**92**)



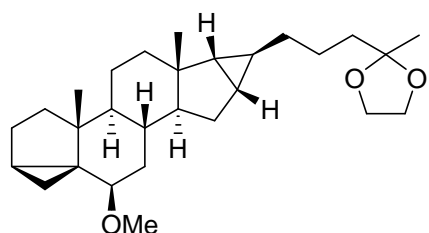
Generowanie odczynnika Grignarda: Magnez (płatki, 0.195 g, 8 mmol) mieszałem 1 godz. w atmosferze argonu, ogrzewałem kilkanaście sekund płomieniem palnika i mieszając pozwoliłem ochłodzić się do t. pok. Dodałem suchy THF (15 mL) i **91** (1.7 g, 7 mmol). Następnie mieszałem w t. pok. przez 5 godz., aż mieszanina stała się lekko szara i koloidalna.

Sprzęganie: Do roztworu **7** (265 mg, 0.6 mmol) w THF (5 mL) dodałem 0.4 M roztwór Li_2CuCl_4 w THF (0.25 mL, 0.1 mmol) i mieszałem 10 min. Roztwór schłodziłem do temp. -78°C i kroplami dodałem przygotowany wcześniej odczynnik Grignarda. Mieszałem w tej temp. 1 godz., a następnie w t. pok. przez 16 godz. Mieszaninę wylałem do nasyconego roztworu NH_4Cl (20 mL) i ekstrahowałem heksanem (40, 20 i 20 mL). Ekstrakt przemyłem wodą i solanką, i suszyłem bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (45 g żelu krzemionkowego dezaktywowanego Et_3N , AcOEt–heksan, 1:99, 2:98 i 10:90) wydzielając produkt główny **92** (202 mg, 71%) oraz produkt uboczny **93** (64 mg, 22%).

92: bezb. olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.32 (s, 3H, OMe), 2.75 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, C6-H), 1.83 (td, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.66-1.10 (m, 14H) nakładający się na 1.20 (s, 6H, C26-H₃, C27-H₃), 1.08-0.97 (m, 2H) nakładający się na 1.02 (s, 3H, C19-H₃), 0.90-0.74 (m, 4H) nakładający się na 0.85 (s, 3H, C18-H₃), 0.72-0.59 (m, 3H), 0.42 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H, C4-H α), 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 82.37 (CH, C6), 74.11 (C, C25), 56.57 (CH₃, OCH₃), 48.68 (CH), 48.05 (CH), 44.62 (CH₂), 43.58 (C), 40.58 (C), 35.80 (CH), 35.61 (CH₂), 35.33 (CH₂ nałożony z C, C5), 33.37 (CH₂), 33.24 (CH₂), 29.88 (CH₃), 29.82 (CH₃), 29.23 (CH), 27.35 (CH₂), 24.91 (CH₂), 24.39 (CH₂), 22.67 (CH₂), 21.43 (CH, C3), 20.95 (CH), 20.87 (CH), 19.31 (CH₃, C19), 17.77 (CH₃), 13.04 (CH₂, C4), 2.65 (CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); EI HR MS: dla $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Si}$ [M^+] obliczono: 472.37366; znaleziono: 472.37436.

93: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.70 (td, $J = 16.6, 10.2$ Hz, 1H, =CH), 5.04-4.80 (m, 2H, =CH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, C6-H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.91 (td, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.85-0.67 (m, 20H) nakładający się na 1.18 (s, 6H, 2 \times CH₃), 1.02 (s, 3H, C19-H₃), 0.89 (s, 3H, C18-H₃), 0.64 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H), 0.43 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 0.07 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

(20S)-21-[2-(2-metylo-1,3-dioksolan-2-ylo)etylo]-6 β -metoksy-3 α ,5 α :16 α ,20-dicyklo-17 α -pregnan (95)



Generowanie związku Grignarda: Magnez (płatki, 0.36 g, 15 mmol) mieszałem 1 godz. w atmosferze argonu, ogrzewałem kilkanaście sekund płomieniem palnika i mieszając pozwoliłem ochłodzić się do t. pok. Dodałem suchy THF (2 mL) i porcję **94** (0.2 mL). Po 30 min. dodałem resztę **94** (razem 2.05 g, 10.5 mmol) i THF (18 mL). Mieszałem w t. pok. 5 godz., aż mieszanina stała się lekko szara i koloidalna.

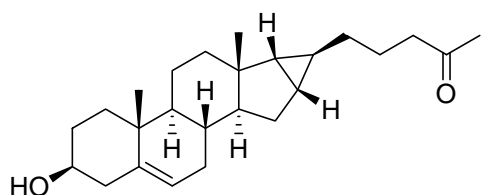
Sprzęganie: Do roztworu **7** (1.163 g, 2.64 mmol) w THF dodałem 0.4 M roztwór Li_2CuCl_4 w THF (0.2 mL, 0.08 mmol) i mieszałem 10 min. Roztwór schłodziłem do temp. -78°C i kroplami dodałem

połowę przygotowanego wcześniej związku Grignarda. Po 1.5 godz. dodałem drugą porcję katalizatora (0.2 mL, 0.08 mmol), pozostałą porcję związku Grignarda i mieszałem 2 godz. w temp. -75°C i pozostawiłem na 16 godz. Mieszaninę wylałem do nasyconego roztworu NH_4Cl (20 mL) i ekstrahowałem heksanem (40, 20 i 20 mL). Ekstrakt przemyłem solanką, rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (45 g żelu, AcOEt –heksan, 2:98, 5:95 i 10:90) wydzielając substrat **7** (0.214 g, 19%), produkt główny **95** (0.796 g, 70%), produkt uboczny **96** (73 mg, 7%).

95: bezb. olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.93 (m AA'BB', 4H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 13.3, 3.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.65-1.13 (m, 14H) nałożony na 1.31 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 2H) nałożony na 1.02 (s, 3H), 0.89-0.73 (m, 4H) nałożony na 0.84 (s, 3H), 0.69 (dd, $J = 6.2, 3.4$, 1H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.42 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H, C4-H α); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 110.21 (O-C-O), 82.36 (C6), 64.59 (O-(CH_2) $_2$ -O), 56.57 (OCH $_3$), 48.66, 48.02, 43.58, 40.58, 39.28, 35.81, 35.58, 35.33, 35.31, 33.24, 32.81, 29.87, 29.22, 27.33, 24.91, 23.88, 23.71, 22.66, 21.43, 20.89, 20.86, 19.30, 17.67, 13.03; EI HR MS: dla $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ [M^+] obliczono: 428.32905; znaleziono: 428.33028.

96: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.69 (dt, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 1H, C20-H), 5.05-4.82 (m, 2H, ABX, A = 4.99, C21-Ha, B = 4.92, C21-Hb, $J_{\text{AB}} = 2.7, J_{\text{AX}} = 10.3, J_{\text{BX}} = 16.6$ Hz), 3.99-3.84 (m, 4H, O-(CH_2) $_2$ -O), 3.32 (s, 3H, OCH $_3$), 2.76 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, C6-H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.90 (dt, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.83-0.68 (m, 27H) nakładający się na 1.28 (s, 3H), 1.01 (s, 3H, C19-H $_3$), 0.88 (s, 3H, C18-H $_3$), 0.64 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H, C4-H β), 0.43 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H, C4-H α); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 137.98 (C20), 115.82 (C21), 110.22 (O-C-O), 96.97, 82.39 (C6), 64.53 (O-(CH_2) $_2$ -O), 64.51 (O-(CH_2) $_2$ -O), 58.85, 56.55 (OCH $_3$), 50.05, 48.21, 45.06, 43.52, 39.08, 38.52, 35.44, 35.40, 34.95, 33.36, 32.63, 30.97, 27.85, 24.96, 23.67, 22.37, 21.58, 20.35, 19.38, 13.10.

(20S)-16 α ,20-Cyкло-21,27-bisnor-17 α -cholest-5-en-3-ol-25-on (**97**)

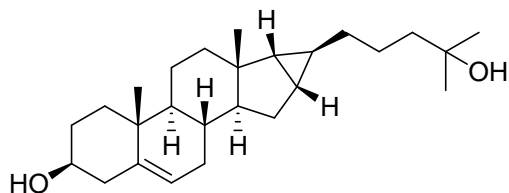


Roztwór ketalu **95** (257 mg, 0.6 mmol) i $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.25 mmol) w mieszaninie dioksanu (10 mL) i wody (3 mL) mieszałem 2 godz. w temp. 65°C (temp. łaźni). Po ochłodzeniu mieszaninę ekstrahowałem heksanem (3×20 mL), ekstrakt przemyłem wodą (2×10 mL) i solanką. Rozpuszczalniki usunąłem na wysokiej próżni otrzymując keton **97** (230 mg). Próbkę analityczną rekrystalizowałem z heksanu.

97: bezb. kryształy; t. top.: 102.5 - 103.5°C (heksan); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.6$ ($c=1.03, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.32 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.50 (m, 1H), 2.43 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 10H), 1.31-1.13 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 2H)

nałożony na 1.00 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 1H) nałożony na 0.80 (s, 3H), 0.70 (dd, 1H, $J = 6.4, 3.3$ Hz), 0.57 (ddd, $J = 12.0, 10.5, 6.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 209.45, 140.89, 121.50, 71.71, 50.66, 48.25, 43.46, 42.25, 40.13, 37.25, 36.73, 35.63, 35.19, 32.18, 32.03, 31.60, 30.82, 29.85, 27.36, 23.80, 21.04, 20.81, 20.25, 19.33, 17.40; Anal. element.: dla $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$ (m. cz.: 370.57) obliczono: C 81.03%, H 10.34%; znaleziono: C 80.98%, H 10.33%;

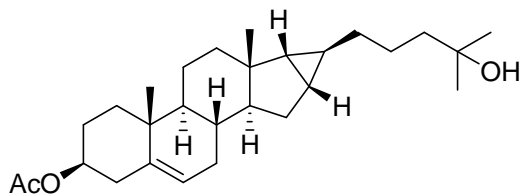
(20S)-16 α ,20-Cyklo-21-nor-17 α -cholest-5-en-3 β ,25-diol (8)



Do mieszaniny roztworu CH_3MgBr w Et_2O (3 mL, 1.5 M, 4.5 mmol) i suchego THF (5 mL) schłodzonej do temp. 0°C dodałem kroplami roztwór ketonu **97** (230 mg, 0.6 mmol) w THF (15 mL). Mieszałem 10 min. i wylałem do wodnego nasyconego roztworu NH_4Cl . Ekstrahowałem heksanem (20 mL) i AcOEt (20 mL). Połączone ekstrakty przemyłem solanką. Rozpuszczalniki usunąłem otrzymując diol **8** (232 mg, 100%) w postaci bezbarwnej masy krystalicznej. Próbkę analityczną rekrytalizowałem z acetonu.

8: bezb. kryształy; t. top.: $169\text{-}173^\circ\text{C}$ (aceton); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -72.2$ ($c=1.04$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.32 (ddd, $J = 5.3, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.28 (ddd, $J = 13.0, 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.17 (s, Me_2CO -zanieczyszczenie), 1.92 (ddd, $J = 12.2, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.85- 1.79 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 13H), 1.32-1.15 (m, 4H) nałożony na 1.21 (s, 6H), 1.09-0.99 (m, 2H) nałożony na 1.00 (s, 3H, C18-H_3), 0.92-0.79 (m, 2H) nałożony na 0.80 (s, 3H, C19-H_3), 0.71 (dd, $J = 3.3, 6.4$ Hz, 1H), 0.59 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 140.88, 121.53, 71.73, 71.09, 51.85, 50.68, 48.29, 43.71, 42.26, 40.11, 37.26, 36.74, 35.68, 35.21, 33.26, 32.04, 31.62, 30.84, 29.23, 29.18, 27.42, 24.28, 21.06, 20.85, 20.27, 19.34, 17.68; Anal. element.: dla $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (m. cz.: 386.61) obliczono: C 80.77%, H 10.95%; znaleziono: C 80.65%, H 10.92%

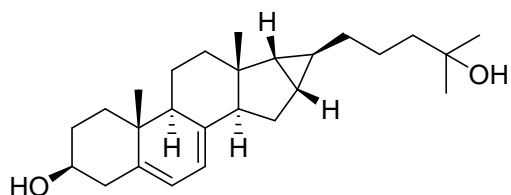
Octan (20S)-25-hydroksy-16 α ,20-cyklo-21-nor-17 α -cholest-5-en-3 β -ylu (88)



Do roztworu diolu **8** (232 mg, 0.6 mmol) w pirydynie (3 mL) dodałem bezwodnik octowy (0.5 mL, 4.9 mmol) i mieszałem przez 3 godz. Roztwór rozcieńczyłem heksanem (50 mL) i przemyłem 5% kwasem solnym (2×20 mL), wodą (10 mL), nasyconym NaHCO_3 (10 mL), wodą (10 mL) i solanką. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (12 g żelu, AcOEt -heksan, 5:95, 10:90, 15:85) otrzymując mono-octan **88** (241 mg, 94% z **97**). Próbkę rekrytalizowałem z metanolu.

88: bezb. kryształy; t. top. (MeOH): 91-98°C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00-0.76 (m, 22H), 1.21 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 1H), 0.59 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 170.46 (CH₃C=O), 139.76 (C5), 122.44 (C6), 73.93 (C3), 71.05 (C25), 50.63, 48.27, 43.75 (C24), 40.15, 38.12, 37.04, 36.86, 35.73, 35.21, 33.29, 32.06, 30.85, 29.26 (C26), 29.20 (C27), 27.77, 27.45, 24.30, 21.43, 21.05, 20.89, 20.30, 19.28, 17.74.

(20*S*)-16α,20-Cyklo-21-nor-17α-cholest-5,7-dien-3β,25-diol (60)



Mieszaninę **88** (305 mg, 0.71 mmol), DBH (160 mg, 0.56 mmol) i sproszkowanego bezw. NaHCO₃ (310 mg, 3.7 mmol) suszyłem pod próżnią (1 Torr, 1 godz.), rozpuściłem w bezw. heksanie (10 mL) i ogrzewałem w atmosferze argonu w t. wrz. przez 30 min. Żółtawą zawiesinę przesączyłem w atmosferze argonu oddzielając biały osad. Przesącz zawierający bromek allilowy **98** zateżyłem, rozcieńczyłem ksylenem (10 mL), dodałem *sym*-kolidynę (1 mL, 7.6 mmol) i mieszałem w atmosferze argonu w t. wrz. przez 1.5 godz. Po ochłodzeniu do t. pok. mieszaninę wylałem do 5% kwasu solnego (30 mL, 41 mmol) i ekstrahowałem Et₂O (3×20 mL). Ekstrakt przemyłem 5% wodnym roztworem kwasu solnego (2×10 mL), wodą, nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃, wodą i solanką. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość rozcieńczyłem toluenem (40 mL) i etanolem (40 mL), odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem i suszyłem na wysokiej próżni 30 min. Dodałem TsOH·H₂O (20 mg, 0.1 mmol), i rozpuściłem w suchym dioksanie (10 mL). Roztwór mieszałem w atmosferze argonu w temp. 58°C (temp. łaźni) przez 4.5 godz., ochłodziłem do t. pok., wylałem do wody (50 mL) i ekstrahowałem Et₂O (3×30 mL). Ekstrakty przemyłem solanką. Rozpuszczalniki usunąłem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem (20 g żelu odtlenionego, AcOEt–heksan odtlenione, 15:85) otrzymując dien **99** (213 mg, 68%). Produkt użyto niezwłocznie w kolejnym etapie (nieutrwały w obecności tlenu i światła, przechowywałem w atmosferze argonu).

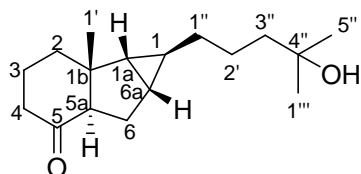
99: bezb. kryształy; UV (nm): 260.0, 269.2, 280.4, 291.7; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.53 (dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H) 5.32 (ddd, *J* = 5.5, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (dddd, *J* = 11.2, 11.2, 5.2, 3.9 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 14.1, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 13.8, 12.0 Hz, 1H), 2.13-0.66 (m, 22H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 170.48, 141.27, 138.31, 119.97, 114.84, 72.73, 71.05, 46.92, 46.16, 43.71, 40.80, 37.84, 37.32, 36.66, 35.58, 34.97, 33.21, 29.27, 29.22, 28.08, 26.37, 24.26, 21.45, 21.43, 20.77, 20.06, 18.69, 16.19.

Do roztworu octanu **99** (120 mg, 0.28 mmol) w etanolu (10 mL) dodałem wodny roztwór NaOH (5%, 0.5 mL) i mieszałem w atmosferze argonu przez 1 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość

rozpuściłem w AcOEt (40 mL) i przemyłem 5% kwasem solnym (10 mL), wodą (10 mL), nasyconym roztworem NaHCO₃ (10 mL), wodą (10 mL) i solanką. Rozpuszczalnik usunąłem (1 Torr, 1 godz.) otrzymując diol **60** (105 mg, 97%). Produkt przechowywałem w atmosferze argonu.

60: bezb. kryształy; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.54 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (td, *J* = 5.5, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 3.62 (dddd, *J* = 11.3, 11.3, 4.3, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 14.3, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.81-1.14 (m, 12H), 1.21 (s, 6H), 1.11-0.74 (m, 8H), 0.94 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 141.12 (C8), 139.58 (C5), 119.36 (C6), 114.84 (C7), 71.08 (C25), 70.36 (C3), 46.92, 46.33, 43.69 (C24), 40.80 (C13), 40.78 (C4), 38.27, 37.24 (C10), 35.56, 34.99, 33.19, 31.93, 29.24 (C26), 29.20 (C27), 26.36, 24.25, 21.51, 20.74, 20.04, 18.66, 16.28; HR EI MS (C₂₆H₄₀O₂): obliczono: 384.30283; znaleziono: 384.30192.

(1*S*,1*aR*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-1-(4-Hydroksy-4-metylopentylo)-1*b*-metylo-oktahydro-cykloprop[*a*]inden-5(1*H*)-on (**9**)



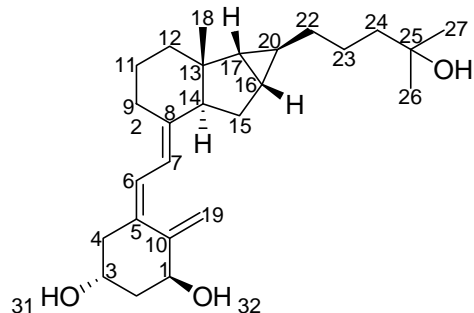
Roztwór **60** (105 mg, 0.273 mmol) w mieszaninie odtlenionych i odgazowanych metanolu (150 mL) i toluenu (270 mL) w atmosferze argonu schłodziłem do 15°C i naświetlałem lampą rtęciową Heraeus TQ 150 (o średnim ciśnieniu par rtęci) przez 20 min. Z roztworu usunąłem rozpuszczalniki, a brunatną pozostałość rozpuściłem w etanolu (40 mL) i mieszałem w atmosferze argonu w t. wrz. 6 godz. Rozpuszczalnik usunąłem otrzymując brązowy olej (106 mg), który przechowywałem w zamrażalniku w atmosferze argonu. Analiza HPLC (Nucleosil, AcOEt–heksan, 35:65, detektor UV (254 nm)) wykazała zanik związku **60** o czasie retencji 15.5 min i pojawienie się dominującego w mieszaninie (46%) związku o czasie retencji 13.6 min.

Przez roztwór mieszaniny uzyskanej po naświetlaniu (58 mg) w MeOH (5 mL) schłodzonej do -78°C przepuszczano strumień ozonowanego tlenu (20 mL/min) w ciągu 15 min, aż roztwór nabrał delikatnej, niebieskiej barwy. Dodałem Me₂S (0.4 mL, 5.4 mmol) i doprowadziłem do t. pok. i pozostawiłem na 1.5 godz. Mieszaninę rozcieńczyłem heksanem (60 mL) i przemyłem solanką (20 mL), wodą (2×20 mL) i solanką. Połączone fazy wodne wyekstrahowałem heksanem (20 mL). Fazy organiczne połączone, rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (2 g dezaktywowanego żelu, AcOEt–heksan, 1:9) otrzymując **9** (10 mg, 25% z **60**). Produkt przechowywałem w atmosferze argonu w zamrażalniku.

9: bezb. olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.27-2.11 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.84 (ddd, *J* = 12.2, 12.2, 4.3 Hz, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 13.0, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (dd, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 1.50-1.36 (m, 5H), 1.29-1.19 (m, 3H), 1.22 (s, 6H, C26-H₃, C27-H₃), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.95 (ddd, *J* = 6.6, 4.3, 3.0 Hz, 1H), 0.88 (dd, *J* = 3.1, 6.4 Hz, 1H), 0.77 (s, 3H, C1'-H₃); ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃): 211.81 (C5), 71.03 (C4'), 54.55 (C5a), 47.48 (C1b), 43.64 (C4''), 40.60 (C4), 34.97, 34.71, 32.83, 29.29 (C5''), 29.22 (C1'''), 24.20, 23.84, 23.18, 20.37, 20.16, 18.60; HR ESI MS (C₁₇H₂₈O₂Na): obliczono: 287.19815; znaleziono: 287.19675.

(5Z,7E)-(1R,3S,20S)-16 α ,20-Cyklo-21-nor-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,25-triol (3)



Do roztworu **9** (10 mg, 0.038 mmol) w bezw. THF (1 mL) dodałem 1-(trimetylosililo)-1H-imidazol (0.2 mL, 1.3 mmol) i pozostawiłem w -10°C na 16 godz. Roztwór rozcieńczyłem heksanem (30 mL), przemyłem wodą (2×20 mL) i solanką. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość przesączyłem przez dezaktywowany żel (2 g żelu, AcOEt–heksan, 1:9) otrzymując **102** (10 mg, 78%). Produkt przechowywałem w atmosferze argonu w zamrażalniku.

102: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.25-2.14 (m, 2H), 2.12-1.54 (m, 6H), 1.46-0.69 (m, 10H), 1.20 (s, 6H, C26-H₃, C27-H₃), 0.77 (s, 3H, C1'-H₃), 0.10 (s, 9H, TMS); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 74.00 (C4''), 54.58 (C5a), 47.50 (C1b), 44.60, 40.62, 35.05, 34.72, 32.87, 29.89 (C5''), 29.83 (C1'''), 24.26, 23.87, 23.22, 20.40, 20.19, 18.74, 2.67 (TMS); Sygnał węgla karbonylowego C5 nie wyłonił się z tła.

Do roztworu tlenku fosfiny **58** (76 mg, 0.13 mmol) w bezw. THF (2 mL) schłodzonego do temp. -50°C dodałem roztwór *n*-butylolitu w heksanie (2.7M, 40 μl, 0.11 mmol, od momentu trwałego czerwonego zabarwienia). Do uzyskanego czerwonego schłodzonego roztworu wygenerowanego ylidu dodałem kroplami roztwór ketonu **102** (8.5 mg, 0.025 mmol) w bezw. THF (1.5 mL) i mieszałem 6 godz. w temp. -50°C. Roztwór rozcieńczyłem heksanem (25 mL) doprowadziłem do t. pok. i przemyłem wodą (2×10 mL). Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość przesączyłem przez dezaktywowany żel (2 g żelu, heksan) (nieprzereagowany tlenek fosfiny **58** wymyłem następnie mieszaniną AcOEt–heksan (3:7)) otrzymując **103** (8 mg, 45%).

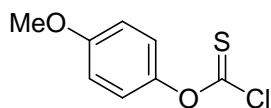
103: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 6.52 (dd, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 0.3H, =CH), 6.19 (d br, *J* = 11.1 Hz, 0.7H, =CH), 6.00-5.87 (m, 1H, =CH), 5.23 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 0.4H, =CH₂), 5.18 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 0.6H, =CH₂), 4.89 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 0.4H, =CH₂), 4.84 (d br, *J* = 2.4 Hz, 0.6H, =CH₂), 4.45-4.32 (m, 1H, C3-H), 4.25-4.11 (m, 1H, C5-H), 2.46 (d br, *J* = 3.2 Hz, 0.4H, C6-Ha), 2.40 (d br, *J* = 3.2 Hz, 0.6H, C6-Ha), 2.23 (d br, *J* = 7.5 Hz, 0.6H, C6-Hb), 2.17 (d br, *J* = 6.5 Hz, 0.4H, C6-Hb), 1.88-0.73 (m, 29H) nakładający się na 1.20 (s, 4H, C26-H₃, C27-H₃), 0.89 (s, 3H, SiCCH₃), 0.88 (s, 6H, SiC(CH₃)₂), 0.87 (s, 6H, SiC(CH₃)₂) i 0.86 (s, 3H, SiCCH₃), 0.66 (s, 2H, C18-H₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.08-0.04 (m, 12H, SiCH₃). Widmo wskazuje na dwa izomery/konformery w stosunku ca. 1:2.

Do roztworu **103** (9 mg, 0.0128 mmol) w bezw. THF (2 mL) dodałem $\text{NBu}_4\text{F} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (150 mg, 0.47 mmol) i pozostawiłem na 16 godz. w t. pok. Mieszaninę rozcieńczyłem AcOEt (30 mL) i przemyłem wodą (2×10 mL) i solanką. Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (2 g żelu, AcOEt–heksan, 20:80, 60:40, 80:20) otrzymując **3** (5 mg, 97%) jako bezbarwną, krystaliczną substancję. Analiza HPLC (fazy normalne, AcOEt–heksan, 7:3, detektor UV ($\lambda = 254$ nm)) wykazała 97% czystości.

3: t. top. z masy: 65-76°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.33 (d br, $J = 11.2$ Hz, 1H, C6-H), 5.92 (d br, $J = 11.3$ Hz, 1H, C7-H), 5.32 (dd, $J = 1.8, 1.6$ Hz, 1H, C19-H_(z)), 4.98 (dd, $J = 1.8, 1.2$ Hz, 1H, C19-H_(t)), 4.43 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H, C1-H), 4.23 (sp, $J = 3.3$ Hz, 1H, C3-H), 2.78 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 13.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.03 (dddd, $J = 12.7, 6.3, 4.3, 0.7$ Hz, 1H), 1.90 (dddd, $J = 13.0, 8.2, 3.3, 0.9$ Hz, 1H), 1.80-0.80 (m, 20H), 1.22 (s, 6H, C26-H₃, C27-H₃), 0.66 (s, 3H, C18-H), zanieczyszczenia: 2.95-3.03, 2.78-2.84, 2.37-2.30; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 147.58 (C10), 142.66 (C8), 132.57 (C5), 124.87 (C6), 116.25 (C7), 111.67 (C19), 71.10 (C1), 70.72 (C25), 66.85 (C3), 48.55, 45.15, 43.70, 43.49, 42.82, 35.72, 35.50, 33.18, 29.25 (C26), 29.20 (C27), 28.92, 25.63, 24.27, 23.70, 20.38, 20.34, 18.25; HR ESI MS: dla $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono: 423.28697; znaleziono: 423.28562.

4.4 Synteza tiokarbonylowych pochodnych androstenolonu

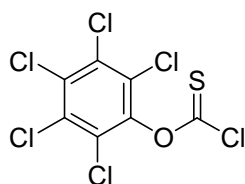
Chlorotiomrówczan *O*-(4-metoksyfenyłu) (**116**)



Do 5% roztworu wodorotlenku sodu (5 mL, 6.2 mmol) dodałem 4-metoksyfenol (0.62 g, 5 mmol) i mieszałem, aż do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór schłodziłem do 10°C i dodałem roztwór tiofosgeny (0.58 g, 5 mmol) w chloroformie (4 mL). Mieszaninę schłodziłem do 5°C i kontynuowałem mieszanie przez 3 godz. Warstwy rozdzieliłem, a fazę wodną przemyłem chloroformem (5 mL). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem 5% kwasem solnym, wodą i solanką, i suszyłem bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (10 g żelu krzemionkowego, heksan) otrzymując **116** (0.96 g, 95%).

116: bezb. kryształy; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.12-6.89 (m, 4H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 186.34 (C=S), 158.18 (C4), 148.31 (C1), 121.83, 114.71, 55.57 (OMe).

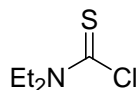
Chlorotiomrówczan *O*-pentachlorofenyłu (**117**)



Preparację prowadziłem tak jak dla *O*-(4-metoksyfenilo) . Wychodząc z pentachlorofenolu (2.66 g, 10 mmol) i tiofosgeny (1.15g, 10 mmol) otrzymałem **117** (2.89 g, 85%).

117: jasnożółte kryształy; ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 181.20 (C=S), 146.40 (C1), 132.89, 132.51, 127.25.

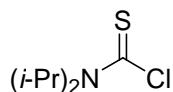
Chlorek *N,N*-dietylotiokarbamoilu (**126**)



Do mieszanego, schłodzonego do temperatury -15°C roztworu dietyloaminy (300 μL , 2.9 mmol) i trietyloaminy (360 μL , 2.6 mmol) w THF (5 mL) powoli dodałem roztwór tiofosgeny (200 μL , 2.6 mmol) w THF (5 mL) i mieszałem przez 1 godz. w t. pok. Zawiesinę przesączyłem w atmosferze argonu. Z przesączu usunąłem rozpuszczalniki, a krystaliczną pozostałość utrzymywałem na wysokiej próżni przez 1 godz. otrzymując **126** (400 mg, 100%).

126: żółte szybko ciemniejące na powietrzu kryształy; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.93 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H), 3.78 (q, $J = 7.16$ Hz, 2H), 1.35-1.27 [m, 12H, złożony z : 1.318 (t, $J = 7.16$ Hz, 6H) i 1.312 (t, $J = 7.11$ Hz, 6H)]; ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 173.98 (C=S), 50.38 (CH), 50.11 (CH), 12.93 (CH), 10.90 (CH).

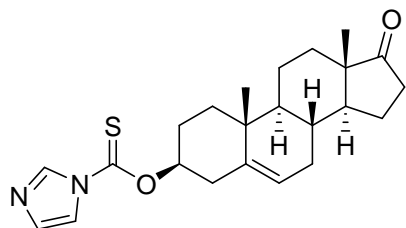
Chlorek *N,N*-diizopropylotiokarbamoilu (**127**)



Preparację prowadziłem tak jak dla **126**. Wychodząc z tiofosgeny (250 μL , 3.3 mmol) i diizopropylaminy (960 μL , 6.9 mmol) otrzymałem **127** (554 mg, 94%).

127: żółte, szybko ciemniejące na powietrzu kryształy; t. top. $56-62^\circ\text{C}$ (z masy); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.38 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H) nałożony na 1.55-1.14 (m, 6H, zanieczyszczenia); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 47.50 (CH), 19.33 (CH_3).

1*H*-Imidazolo-1-tiokarboksylan *O*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (**10**)



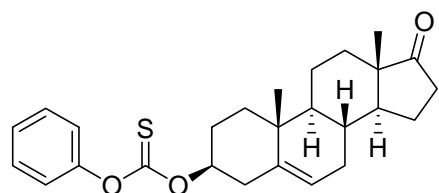
Roztwór 3 β -hydroksyandrost-5-en-17-onu (**73**) (144 mg, 0.5 mmol) i 1,1'-tiokarbonylodiimidazolu (110 mg, 0.6 mmol) w bezw. CH_2Cl_2 (1 mL) mieszałem w atmosferze argonu w t. wrz. przez 16 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (4 g żelu krzemionkowego, aceton-toluen, 10:90) otrzymując 1*H*-imidazolo-1-tiokarboksylan **10** (200 mg, 100%). Próbkę analityczną rekrytalizowałem.

10: bezb. kryształy; t. top. 192-193°C (dec.) (aceton-CH₂Cl₂); IR (film z CH₂Cl₂): 3148 (w, Im), 3135 (w, Im), 3109 (w, Im), 1741 (s, C17=O), 1465 (m), 1380 (s), 1326 (s), 1295 (s), 1247 (s), 1224 (s); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.32 (s br, 1H, ImC2-H), 7.61 (t br, *J* = 1.4, 1H, ImC5-H), 7.01 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H, ImC4-H), 5.48 (td, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H, H-6), 5.32 (tt, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.62 (ddd, *J* = 13.0, 5.0, 2.4 Hz, 1H, H-4), 2.56-2.49 (m, 1H, H-4), 2.45 (dd, *J* = 19.4, 8.3 Hz, 1H, H-16β), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.85 (ddd, *J* = 12.9, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 1.79 (dtd, *J* = 14.1, 12.4, 3.9 Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.23 (dt, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H, H₃-19), 1.06 (ddd, *J* = 12.4, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H, H₃-18); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 220.68 (C17), 183.22 (OC(S)Im), 138.74 (C5), 136.68 (ImC2), 130.61 (ImC4), 123.01 (C6), 117.82 (ImC5), 83.22 (C3), 51.60, 50.01, 47.42, 37.09, 36.70, 36.61, 35.74, 31.38, 31.32, 30.73, 26.93, 21.80, 20.29, 19.29, 13.48; Anal. element.: dla C₂₃H₃₀N₂O₂S (m. cz. 398.56) obliczono: C, 69.31; H, 7.59; N, 7.03; S, 8.05; znaleziono: C 79.30, H 7.79, N, 7.06; S 8.11.

Otrzymywanie pochodnych tiowęglanowych androstenolonu- metoda ogólna

Do mieszanego roztworu alkoholu **73** (288 mg, 1 mmol), DMAP (4 mg, 0.03 mmol) i pirydyny (230 μL, 3 mmol) w bezw. CH₂Cl₂ (6 mL) dodałem w t. pok. kroplami odpowiedni chlorotiomrówczan (1.2 mmol). Mieszanie kontynuowałem 2 godz. Dodałem AcOEt (50 mL) i roztwór przemyłem kolejno 5% kwasem solnym (2 × 10 mL), wodą (10 mL), nasyc. roztworem NaHCO₃ (10 mL) i solanką (10 mL), i suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalnik usunąłem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyściłem przez chromatografię i/lub krystalizację.

O-Fenylotiowęglan *O*-(17-oksoandrost-5-en-3β-yłu) (**112**)

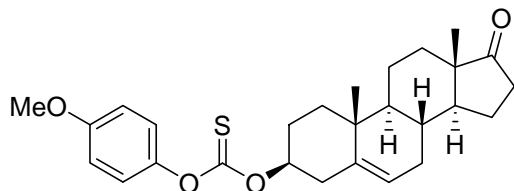


Wychodząc z alkoholu **73** (288 mg) i **115** (207 mg, 1.2 mmol) po krystalizacji z acetonu otrzymałem *O*-fenylotiowęglan **112** (403mg, 95%).

112: bezb. kryształy; t. top. 193-195°C (aceton); [α]_D²⁶ = -1.96 (c = 1.1, CHCl₃); IR (film z CH₂Cl₂): 1731 (s, C=O), 1592 (w), 1492 (m), 1360 (m), 1280 (s), 1194 (s), 772 (m), 691 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.44-7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 5.48 (dt, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.11 (tt, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.66 (ddd, *J* = 13.1, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H) nakładający się na 2.47 (ddd, *J* = 19.2, 8.8, 0.7 Hz, 1H, H-16β), 2.21-2.04 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.76-1.44 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.21 (dt, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H, H₃-19), 1.05 (ddd, *J* = 12.2, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H, H₃-18); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 220.93 (C-17), 194.17 OC(S)O), 153.26 (Ph-*ipso*), 139.22 (C-5), 129.45 (Ph-*o* lub -*m*), 126.47 (CH), 122.60 (CH), 122.00 (Ph-*o* lub -*m*), 83.92 (C-3), 51.65 (CH), 50.06 (CH), 47.49 (C), 37.16 (CH₂), 36.72 (CH₂), 35.80 (CH₂), 31.43

(C), 31.36 (CH₂), 30.76 (CH₂), 26.96 (CH₂), 21.85 (CH₂), 20.32 (CH₂), 19.31 (CH₃, C-19), 13.53 (CH₃, C-18); Anal. element.: dla C₂₆H₃₂O₃S (m. cz. 424.60) obliczono: C, 73.55; H, 7.60; S, 7.55; znaleziono: C 73.66, H 7.54, S 7.39.

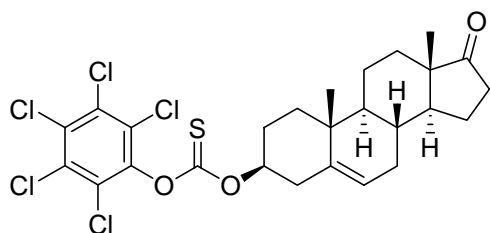
***O*-(4-Metoksyfenylo) tiowęglan *O*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (113)**



Wychodząc z alkoholu **73** (288 mg) i **116** (243 mg, 1.2 mmol) po chromatografii (20 g żelu krzemionkowego, aceton-toluen, 3:97) otrzymałem *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglan **113** (391 mg, 86%).

113: bezb. kryształy; t. top. = 193–195°C (heksan); $[\alpha]_D^{22} = -10.5$ ($c = 1.215$, CHCl₃); UV (MeCN), (nm): 224, 276, 288; IR (KBr), (cm⁻¹): 1734 (C=O, C-17), 1501, 1282, 1262, 1196, 1175, 1022, 1000, 836; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.02 (m, 2H, Ar), 6.91 (m, 2H, Ar), 5.47 (dt, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 5.10 (tt, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (ddd, $J = 13.0, 5.1, 2.3$ Hz, H-4, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), nakładający się na 2.47 (ddd, $J = 19.2, 8.8, 0.6$ Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.21 (td, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H) nakładający się na 1.08 (s, 3H, H₃-19), 0.89 (s, 3H, H₃-18); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 220.98 (C-17), 194.77 (C=S), 157.65 (Ph-*ipso*), 146.90 (Ph-*p*), 139.25 (C-5), 122.72 (C-6), 122.59 (Ph-*o* lub -*m*), 114.38 (Ph-*o* lub -*m*), 83.90 (C-3), 55.51 (OCH₃), 51.64, 50.06, 47.49, 37.17, 36.72, 35.80, 31.42, 31.35, 30.75, 26.97, 21.84, 20.32, 19.30, (C-19), 13.53 (C-18); Anal. element. dla C₂₇H₃₄O₄S (m. cz. 454.62) obliczono: C, 71.33; H, 7.54; S, 7.05 znaleziono: C, 71.29; H, 7.34; S, 7.27.

***O*-(Pentachlorofenylo) tiowęglan *O*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (114)**

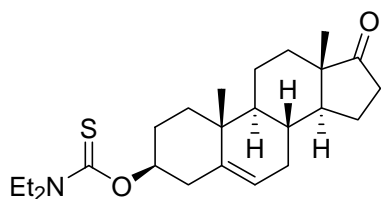


Wychodząc z alkoholu **73** (288 mg) i **117** (414 mg, 1.2 mmol) po chromatografii (20 g żelu krzemionkowego, AcOEt-heksan, 5:95) otrzymałem *O*-(pentachlorofenylo)tiowęglan **114** (448 mg, 75%).

114: bezb. kryształy; t. top. 188-188.5°C (aceton); IR (film z CH₂Cl₂): 2947 (m), 1739 (s, C17=O), 1465 (m), 1384 (s), 1363 (s), 1322 (s), 1305 (s), 1162 (s), 1131 (s), 738 (m), 718 (m); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.49 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.17-4.97 (m, 1H), 2.74-2.38 (m, 3H), 2.27-0.95 (m, 22H), 1.10 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.49 (td, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (tt, $J = 11.5, 4.8$ Hz,

1H), 2.67 (ddd, $J = 13.0, 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.47 (dd, $J = 19.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.09 (dd, $J = 19.3, 9.2$ Hz, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.22 (dt, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 12.4, 10.3, 4.5$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 220.82 (C-17), 189.47 (OC(S)O), 145.61, 138.90, 132.09, 131.84, 128.12, 122.95, 85.67, 51.67, 50.06, 47.49, 36.89, 36.74, 36.66, 35.81, 31.44, 31.37, 30.79, 26.77, 21.86, 20.35, 19.32, 13.54; Anal. element.: dla $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{O}_3\text{S}$ (m. cz. 596.82) obliczono: C 52.32; H 4.56; Cl 29.70; S 5.37; znaleziono: C 52.23; H 4.33; Cl 29.81; S 5.36.

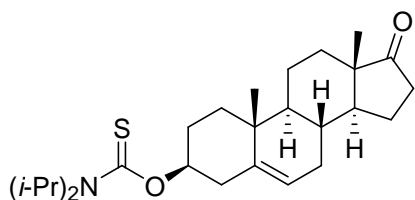
***N,N*-Dietylotiokarbaminian *O*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (**129**)**



Do roztworu alkoholu **73** (144 mg, 0.5 mmol) i imidazolu (5 mg, 0.08 mmol) w THF (5 mL), dodałem NaH (55% w oleju mineralnym, 110 mg, 2.5 mmol) i mieszałem 15 min w atmosferze argonu w t. pok. Dodałem świeżo przygotowany chlorek **126** (121 mg, 0.8 mmol) i mieszanie kontynuowałem przez 16 godz. Mieszaninę rozcieńczyłem Et_2O (20 mL) i przemyłem wodą (20 mL) i solanką, i suszyłem bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (10 g żelu krzemionkowego, AcOEt–cykloheksan, 5:95) otrzymując dietylotiokarbaminian **129** (147 mg, 73%).

129: bezbarwna masa krystaliczna; t. top. 209-211°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -5.3$ ($c = 1.01$, CHCl_3); UV (CH_2Cl_2), λ (nm): 252.3; IR (film z CH_2Cl_2): 1737 (C=O), 1508, 1431, 1290, 1255, 1175, 1143, 1003, 841 800, 739; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.44 (dt, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 5.24 (tt, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.82 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 2.56 (ddd, $J = 13.0, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 19.1, 8.8, 0.8$ Hz, 1H, H-16 β), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.15-1.81 (m, 5H) nakładający się na 2.08 (dd, $J = 19.2, 9.1$ Hz, 1H, H-16 β) 1.73-1.43 (m, 7H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.07 (s, 3H, H₃-19) nakładający się na 1.09-1.00 (m, 1H), 0.89 (s, 3H, H₃-18); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 221.11 (C-17), 186.29 (OC(S)N), 139.82 (C-5), 121.96 (C-6), 79.85 (C-3), 51.65, 50.09, 47.57, 47.51, 43.21, 38.14, 36.83, 36.72, 35.85, 31.48, 31.38, 30.78, 27.83, 21.88, 20.34, 19.42 (C-19), 13.54 (C-18), 13.25 (NCH_2CH_3), 12.03 (NCH_2CH_3); MS EI (70 eV), m/e : 270 (70, $[\text{M}-(\text{Et}_2\text{NC}(\text{S})\text{OH})^+]$), 134 (100, $[(\text{Et}_2\text{NC}(\text{SH})\text{OH})^+]$); Anal. element. dla $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{S}$ (m. cz. 403.62) obliczono: C, 71.42; H, 9.24; N, 3.47; S, 7.94; znaleziono: C 71.36, H 9.06, N 3.40, S 7.96.

N,N-Diizopropylotiokarbaminian *O*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (**130**)



Do roztworu alkoholu **73** (255mg, 0.9 mmol) i imidazolu (9 mg, 0.135 mmol) w bezw. THF (10 mL) dodałem kolejno świeżo przygotowany chlorek **127** (485 mg, 2.7 mmol) i trietyloaminę (750 μ L, 5.4 mmol). Mieszaninę ogrzewałem w t. wrz. 3 dni, ochłodziłem i przesączyłem. Osad przemyłem THF, przesącza połączyłem, rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość krystalizowałem z CH_2Cl_2 -MeOH otrzymując diizopropylotiokarbaminian **130** (317 mg, 83%).

130: bezb. kryształy; t. top. 209-210°C (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -4.3$ (c 1.04, CHCl_3); UV (CH_2Cl_2), λ (nm): 253.3; IR (film z CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1488, 1370, 1343, 1244, 1230, 1133, 1058, 829, 739; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.59 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.44 (dt, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H, H-6), 5.34 (tt, $J = 11.5, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 3.58 (sept., $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (ddd, $J = 12.9, 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 19.4, 8.3$ Hz, 1H, H-16 β), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.36-1.34 [m, 6H, złożony z: 1.351 (d, $J = 6.8$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) i 1.347 (d, $J = 6.8$ Hz, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$)], 1.33-1.20 (m, 3H), 1.170 i 1.168 ($2 \times$ d, $J = 6.8$ i $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (s, 3H, H₃-19), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.88 (s, 3H, H₃-18); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 221.08 (C-17), 187.29 (OC(S)N), 139.76 (C-5), 121.98 (C-6), 79.98 (C-3), 53.43, 51.65, 50.08, 47.50, 38.11, 36.84, 36.72, 35.83, 31.46, 31.37, 30.76, 27.83, 21.86, 21.57, 21.54, 20.32, 19.41, 19.34 (C-19), 13.54 (C-18). Anal. element.: dla $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{S}$ (m. cz. 431.67) obliczono: C, 72.34; H, 9.57; N, 3.24; S, 7.43; znaleziono: C 72.36, H 9.32, N 3.31, S 7.51.

4.5 Reakcje tiokarbonylowych pochodnych androstenolonu z jodkiem metylu

Reakcja 1*H*-imidazolo-1-tiokarbonylanu **10** z jodkiem metylu - 3 β -jodoandrost-5-en-17-on (**105**)

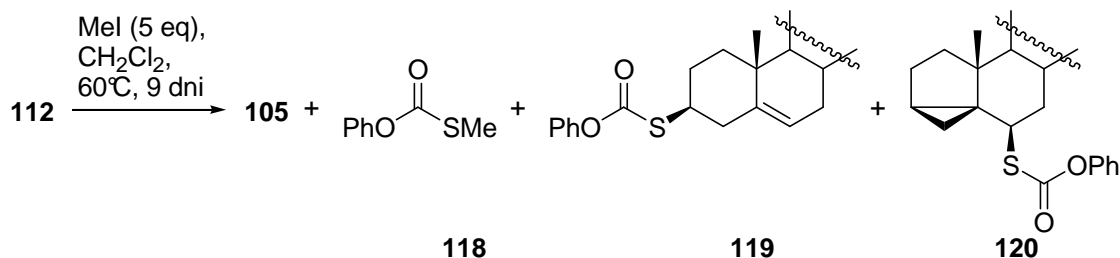
Mieszaninę imidazolotiokarbonylanu **10** (200 mg, 0.5 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i bezw. CH_2Cl_2 (1 mL) w atmosferze argonu mieszałem w temp. 60°C (temp. łaźni olejowej) przez 16 godz. w zamkniętej ampulce. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (6 g żelu krzemionkowego, AcOEt –heksan, 3:97) otrzymując jodek **105** (115 mg, 58%).

105: bezbarwna masa krystaliczna; t. top. 165-167°C dec. (eter naftowy) (Lit.¹⁸⁵ 174-176°C, Et_2O); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.39-5.33 (m, 1H, C6-H), 4.11-3.93 (m, 1H, C3-H), 3.03-2.84 (m, 1H), 2.69 (ddd, 1H, $J = 13.7, 4.5, 1.8$ Hz), 2.54-2.37 (m, 1H, H-16 β), 2.35-0.89 (m, 16H), 1.06 (s, 3H, C19-H₃), 0.87 (s, 3H, C18-H₃); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 220.73 (C17), 142.93 (C5), 120.83 (C6), 51.70, 50.47,

47.47, 46.29, 41.79, 36.60, 36.45, 35.78, 31.35, 31.25, 30.61, 29.73, 21.84, 20.08, 19.26, 13.53; Widmo ^1H NMR zgodne z lit.¹⁸⁵

Reakcja O-fenylotiowęgłanu **112** z jodkiem metylu

a) w chlorku metylenu



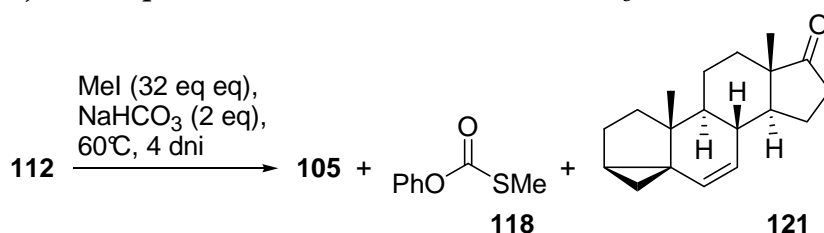
Roztwór *O*-fenylotiowęgłanu **112** (85 mg, 0.2 mmol), jodku metylu (60 μL , 1 mmol) i bezw. CH_2Cl_2 (0.5 mL) w atmosferze argonu mieszałem w temp. 60°C (temp. łaźni olejowej) przez 9 dni w zamkniętej ampulce. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (2 g żelu krzemionkowego, AcOEt –heksan, 3:97) otrzymując kolejno *S*-metylotiowęgłan *O*-fenylu (**118**) (9 mg, 26%), jodek **105** (32 mg, 36%, identyczny ze wzorcem) oraz mieszaninę substratu **112** i produktów przegrupowania **119** i **120** w stosunku jak 1:1:3 (34 mg, 40%).

118: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.45-7.33 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 2.43 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 129.45, 126.10, 121.25, 13.71 (SMe); sygnały węgli czwartorzędowych nie wyodrębniły się z szumów; Widma zgodne z lit.²⁶⁸

Mieszanina zawierająca fenylotiowęgłan **112** i produkty przegrupowania, którym przypisałem struktury *O*-fenylotiowęgłanu *S*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (**119**) i *O*-fenylotiowęgłanu *S*-(17-okso-3 α ,5-cyclo-5 α -androst-6 β -ylu) (**120**).

Mieszanina: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): **112**: 5.51-5.44 (m, 0.2H, C6-H), 5.20-5.02 (m, 0.2H, C3-H), 2.72-2.60 (m, 0.2H, C4-H), 1.08 (s, 0.6H, C19-H₃), 0.89 (s, 0.7H, C18-H₃); **119**: 5.44-5.38 (m, 0.2H, C6-H), 3.32-3.17 (m, 0.2H, H-3), 1.04 (s, 0.7H, C19-H₃), 0.88 (s, 0.8H, C18-H₃); **120**: 3.36 (dd, $J = 3.8, 2.4$ Hz, 0.6H, C6-H), 1.02 (s, 1.7H, C19-H₃), 0.95 (s, 1.8H, C18-H₃), 0.67 (dd, $J = 5.1, 4.1$ Hz, 0.6H, C4-Ha), 0.46 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 0.6H, C4-Hb).

b) bez rozpuszczalnika z dodatkiem NaHCO_3



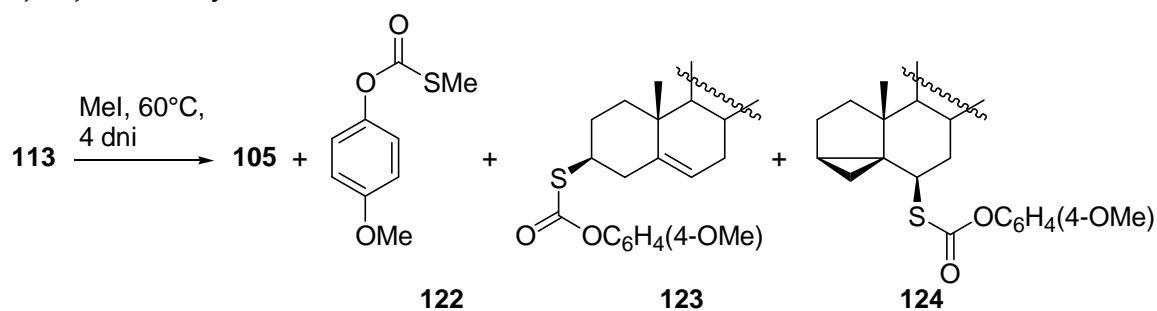
Roztwór *O*-fenylotiowęgłanu **112** (42 mg, 0.1 mmol) w jodku metylu (200 μL , 3.2 mmol) z dodatkiem wodorowęglanu sodu (17 mg, 0.2 mmol) w atmosferze argonu mieszałem w temp. 60°C (temp. łaźni olejowej) przez 96 godz. (4 dni) w zamkniętej ampulce. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość

chromatografowałem (2 g żelu krzemionkowego, AcOEt –heksan, 3:97) otrzymując kolejno: mieszaninę 3 α ,5-cykloandrost-6-en-17-onu (**121**) i **118** (16 mg) oraz jodek **105** (19 mg, 48%).

Mieszanina poreakcyjna: $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): **121**: 5.57 (dd, $J = 9.7, 1.3$ Hz, 0.5H, C7-H), 5.27 (dd, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 0.5H, C6-H), 0.93 (s, 3H, C18-H₃ i C19-H₃), 0.47 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H, C4-H), (zgodne z lit.²⁶⁹); **118**: 7.45-7.30 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 3H,), 2.41 (s, 2.8H, SCH_3); **105**: 5.36 (td, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 0.7H, C6-H), 4.02 (tt, $J = 12.5, 4.7$ Hz, 0.7H, C3-H), 3.03-2.81 (m, 0.7H), 2.69 (ddd, $J = 13.7, 4.6, 1.8$ Hz, 0.9H), 1.06 (s, 2H, C18-H₃), 0.87 (s, 2H, C19-H₃).

Reakcja *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglanu **113** z jodkiem metylu

a) w jodku metylu



Roztwór *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglanu **113** (125 mg, 0.275 mmol) i jodku metylu (750 μL , 12 mmol) w atmosferze argonu mieszałem w temp. 60°C (temp. łaźni olejowej) przez 96 godz. (do zaniku substratu) w zamkniętej ampulce. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (12 g żelu krzemionkowego, AcOEt –heksan, 5:95) wydzielając kolejno: *S*-metylotiowęglan *O*-(4-metoksyfenylo) (**122**) (39 mg, 72%) i jodek **105** (85 mg, 78%), a następnie (AcOEt–heksan, 10:90) mieszaninę **123** i **124** (20 mg, 16%).

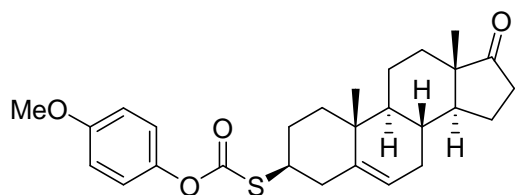
122: bezb. olej; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7.12-7.02 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 2.41 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 122.12, 114.42, 55.60 (OMe), 13.75 (SMe); sygnały węgla czwartorzędowych nie wyodrębniły się z szumów.

b) w dichlorometanie

Roztwór *O*-(4-metoksyfenylo)tiowęglanu **113** (227 mg, 0.5 mmol), jodku metylu (155 μL , 2.5 mmol) i bezw. CH_2Cl_2 (5 mL) w atmosferze argonu mieszałem w temp. 60°C (temp. łaźni olejowej) przez 96 godz. w zamkniętej ampulce. Wydzielono jak wyżej otrzymując: **122** (37 mg, 37%), jodek **105** (108 mg, 54%) i mieszaninę produktów przegrupowania substratu **123** i **124** w stosunku jak 1:3 (wg $^1\text{H NMR}$) (100 mg, 44%).

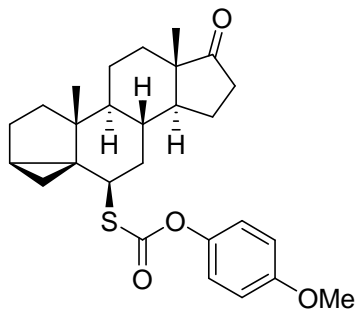
Próbkę mieszaniny produktów przegrupowania (85 mg) rozdzielono metodą HPLC (dwie szeregowo połączone kolumny 250 \times 20, Nucleosil 60/7, EtOAc–heksan, 15:85, 20 mL/min, UV 254 nm) otrzymując **123** (36.5 min, 22 mg) i **124** (38 min, 60 mg)

***O*-(4-Metoksyfenylo)tiowęglan *S*-(17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu) (123)**



123: bezb. kryształy; t. top.: 149–151°C (heksan); HPLC: (250×4.6, Nucleosil 50/5, EtOAc-heksan, 15:85, 1 mL/min, RI i UV) 8.7 min.; IR (KBr), (cm⁻¹): 2937, 2835, 1740 (ν C=O, C-17), 1721 (ν C=O, OCOS), 1504, 1182, 1094; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (m, 2H, 2,6-C₆H₄), 6.88 (m, 2H, 3,5-C₆H₄), 5.41 (d br, *J* = 4.9 Hz, 1H, C-6), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (tdd, *J* = 12.4, 5.1, 4.0, 1H, C-3), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.85 (ddd, *J* = 12.7, 5.1, 2.8, 1H), 1.77-1.38 (m, 5H), 1.33-1.18 (m, 4H), 1.09-0.99 (m, 1H), 1.04 (s, 3H, CH₃-19), 0.88 (s, 3H, CH₃-18); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 220.98 (C-17), 169.92 (SC(O)O), 157.44 (4-C₆H₄), 146.60 (1-C₆H₄), 141.15 (C-5), 122.23 (2,6-C₆H₄), 121.12 (C6), 114.38 (3,5-C₆H₄), 55.59 (OCH₃), 51.69, 50.21, 47.50, 45.47 (C3), 39.39, 38.99, 36.73, 35.82, 31.37, 30.70, 28.90, 21.85, 20.16, 19.30 (C19), 13.53 (C18); MS EI (70 eV), *m/e*: 394 (5, [M-COS]⁺), 272 (11), 271 (54, [M-MeOC₆H₄O⁻-COS]⁺), 270 (25, [M-MeOC₆H₄OCOSH]⁺), 253 (20, [M-MeOC₆H₄OCOSH-CH₃]⁺), 227 (6), 124 (100, [MeOC₆H₄OH]⁺); HR MS EI: (dla wzoru C₂₇H₃₄O₄S), obliczono: 454.21778, znaleziono: 454.21880; Anal. element.: (dla wzoru C₂₇H₃₄O₄S), obliczono: C, 71.33; H, 7.54; S, 7.05, znaleziono: C, 71.02; H, 7.41; S, 7.24.

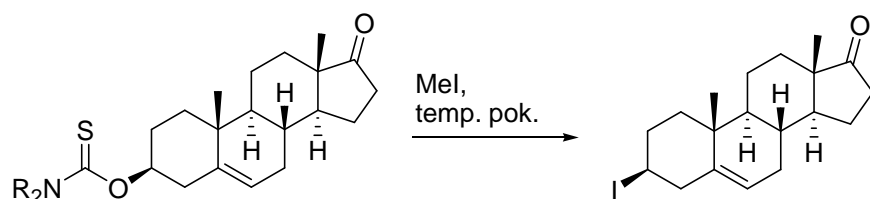
***O*-(4-Metoksyfenylo)tiowęglan *S*-(17-okso-3 α ,5-cyclo-5 α -androst-6 β -ylu) (124)**



124: bezb. olej; HPLC: (EtOAc-heksan, 15:85, 1 mL/min, RI i UV) 9.3 min.; IR (KBr), (cm⁻¹): 1737 (C=O, C-17), 1716 (ν C=O, OCOS), 1504, 1249 (C-O, ArOMe) 1187, 1097 (C-O, ArOCOS); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.08 (m, 2H, 2,6-C₆H₄), 6.88 (m, 2H, 3,5-C₆H₄), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (dd, *J* = 3.8, 2.4, 1H, C-6), 2.48 (dd, *J* = 19.4, 8.3, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 12.7, 4.3, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 3H), 1.84 (td, *J* = 12.9, 3.7, 1H), 1.01 (s, 3H, CH₃-19), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.95 (s, 3H, CH₃-18), 0.66 (dd, *J* = 5.2, 4.1, 1H), 0.45 (dd, *J* = 8.1, 5.3, 1H); W widmie wystąpiły sygnały: 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.6H), 3.75 (s, 0.5H), które przypisałem niezidentyfikowanym zanieczyszczeniom; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 220.94 (C-17), 171.10 (OCOS), 157.36 (4-C₆H₄), 144.72 (1-C₆H₄), 122.12 (2,6-C₆H₄), 114.38 (3,5-C₆H₄), 55.58 (OCH₃), 51.20, 50.02,

47.89, 47.80, 43.16, 36.68, 35.97, 35.85, 33.25, 31.65, 31.14, 29.47, 25.19, 21.94, 21.81, 19.41 (C-19), 14.13 (C-18), 13.95 (C-4); W widmie wystąpiły sygnały 115.97, 114.75, 26.88, które przypisałem niezidentyfikowanym zanieczyszczeniom; MS EI (70 eV), m/e: 394 (1, [M-COS]⁺), 272 (9), 271 (48, [M-MeOC₆H₄O⁻-COS]⁺), 270 (20, [M-MeOC₆H₄OCOSH]⁺), 253 (15, [M-MeOC₆H₄OCOSH-CH₃]⁺), 227 (6), 213 (6), 124 (100, [MeOC₆H₄OH]⁺); MS HR: (dla wzoru C₂₇H₃₄O₄NaS), obliczono: 477.20700, znaleziono: 477.20759; Anal. element.: (dla wzoru C₂₇H₃₄O₄S), obliczono: C, 71.33; H, 7.54; S, 7.05, znaleziono: C, 71.42; H, 7.55; S, 7.07.

Porównanie szybkości reakcji tiokarbaminianów *O*-(androst-5-en-3 β -ylu) z jodkiem metylu.



Jednocześnie nastawiłem trzy równoległe eksperymenty z: **128** (R=Me), **129** (R=Et) i **130** (R=iPr). Mieszaninę tiokarbaminianu (0.01 mmol) i jodku metylu (0.5 mL, 7.9 mmol) w atmosferze argonu mieszałem w t. pok. Po określonym czasie pobierałem próbki do analizy metodą HPLC (3 mL, Nucleosil 50/5 μ m, EtOAc-heksan, 15:85, 1 mL/min, detektor współczynnika załamania światła). Poza niezidentyfikowanym poszerzonym sygnałem przy 4.7 min. o integracji 2-10% w chromatogramach nie zaobserwowałem innych sygnałów.

HPLC: (250 \times 4.6, Nucleosil 50/5, EtOAc-heksan, 15:85, 1 mL/min): 5.1 min. (**105**), 5.5 min. (**130**), 6.0 min. (**129**), 8.3 min. (**128**),

Tabela 35. Zawartość procentowa tiokarbaminianów i jodku w mieszaninie reakcyjnej (integracja sygnałów z chromatogramów z detekcją RI)

R		Czas (godz.)				
		4	6	8	12	21
Me	128	72	60	47	38	15
	105	19	32	42	57	78
Et	129	77	62	53	40	18
	105	23	34	42	57	73
i-Pr	130	66	54	39	22	8 ^a
	105	27	41	55	70	90 ^a

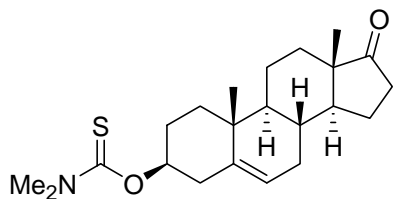
^a po 19 godz.

4.6 Synteza *N,N*-dimetylotiokarbaminianów *O*-alkili

Przepis ogólny otrzymywania *N,N*-dimetylotiokarbaminianów *O*-alkili

Do intensywnie mieszanego roztworu alkoholu i imidazolu w THF w atmosferze argonu dodałem NaH. Po 15 min. dodałem DMTC i zawiesinę mieszałem aż do zaniku substratu. Mieszaninę rozcieńczyłem Et₂O i przemyłem wodą i solanką. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem na żelu (octan etylu - heksan) otrzymując odpowiedni tiokarbaminian.

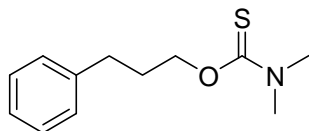
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-[17-oksoandrost-5-en-3 β -ylu] (**128**)



Wychodząc z alkoholu **73** (144 mg, 0.5 mmol), DMTC (100 mg, 0.8 mmol), NaH (40 mg, 0.9 mmol) i imidazolu (5 mg, 0.08 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 3 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **128** (171 mg, 91%).

128: bezb. kryształy; t. top. 270°C dec. (aceton); UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 248.7; IR (film z CH₂Cl₂): 1734 (C=O), 1526 (C-N), 1196 (C=S); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.42 (ddd, 1H, *J* = 5.3, 1.9, 1.9 Hz, C6-H), 5.18 (dddd, 1H, *J* = 11.5, 11.5, 4.7, 4.7 Hz, C3-H), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 2.55 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 5.0, 2.7 Hz), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 19.2, 8.8, 0.8 Hz), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.14-1.80 (m, 6H), 1.72-1.40 (m, 7H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H), 1.06 (s, 3H, H₃-19), 0.88 (s, 3H, H₃-18); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 221.06 (C17), 187.28 (OC(S)N), 139.78 (C5), 121.95 (C6), 80.38 (C3), 51.61, 50.05, 47.47, 42.48 (NCH₃), 38.16, 37.66 (NCH₃), 36.80, 36.67, 35.81, 31.44, 31.35, 30.74, 27.82, 21.84, 20.30, 19.37, 13.51; Anal. element.: dla C₂₂H₃₃NO₂S (m. cz.: 375.57) obliczono: C 70.36, H 8.86, N 3.73, S 8.54; znaleziono: C 70.40, H 8.82, N 3.59, S 8.31.

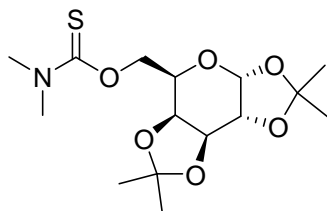
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-(3-fenylopropylu) (**132**)



Wychodząc z alkoholu **131** (68 mg, 0.50 mmol), DMTC (80 mg, 0.65 mmol), NaH (66 mg, 1.5 mmol) i imidazolu (3 mg, 0.05 mmol) w THF (3 mL) prowadząc reakcję przez 1 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **132** (104 mg, 93%).

132: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1522 (C-N), 1192 (C=S); UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 248.3; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.37-7.14 (m, 5H, C₆H₅), 4.48 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, C1-H₂), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.07 (s, 3H, NCH₃), 2.77-2.69 (m, 2H, C3-H₂), 2.16-1.98 (m, 2H, C2-H₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 188.03 (OC(S)N), 141.1 (*ipso*-Ph), 128.25, 128.18, 125.80 (*p*-Ph), 70.75 (C1), 42.48 (NCH₃), 37.46 (NCH₃), 32.20, 30.28; HR EI MS: dla C₁₂H₁₇NOS [M]⁺ obliczono: 223.10309; znaleziono: 223.10265;

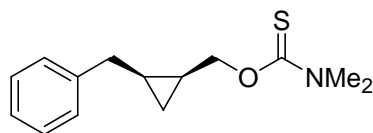
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-[1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranoz-6-ylu] (**135**)



Wychodząc z galaktopiranozy **18** (216 mg, 0.83 mmol), DMTC (160 mg, 1.3 mmol), NaH (75 mg, 1.7 mmol) i imidazolu (5 mg, 0.08 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 2 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **135** (217 mg, 75%).

135: bezb. kryształy; temp. top. 84-88°C (z masy); $[\alpha]_D^{24} = -62.4$ (c = 0.6, CHCl₃); IR (film z CH₂Cl₂): 1528 (C-N), 1382, 1293, 1210, 1069, 1005; UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 249.0; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.54 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, C1-H), 4.78 (dd, $J_{6a,6b} = 11.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.8$ Hz, 1H, C6-Ha), 4.62 (dd, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, C3-H), 4.46 (dd, $J_{6a,6b} = 11.5$ Hz, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, 1H, C6-Hb), 4.32 (dd, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, C2-H), 4.24 (dd, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, 1H, C4-H), 4.18 (ddd, $J_{5,6b} = 7.9$ Hz, $J_{5,6a} = 3.6$ Hz, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, 1H, C5-H), 3.34 (s, 3H, NCH₃), 3.13 (s, 3H, NCH₃), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.32 (s, 6H, 2×C(CH₃)₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 187.90 (OC(S)N), 109.61 (C(CH₃)₂), 108.72 (C(CH₃)₂), 96.31 (C1), 71.14, 70.75, 70.56, 70.10, 66.37 (C6), 42.73 (NCH₃), 37.91 (NCH₃), 26.08, 26.00, 25.08, 24.45; Anal. element.: dla C₁₅H₂₅NO₆S (m. cz.: 347.43) obliczono: C, 51.86; H, 7.25; N, 4.03; S, 9.23; znaleziono: C 52.10; H, 7.31; N, 4.02; S, 9.32.

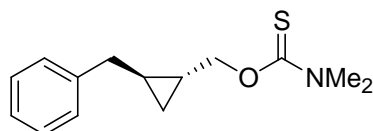
rac-*N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-[*cis*-2-benzylocyklopropylo]metylu (**139**)



Wychodząc z cyklopropylokarbinolu **137** (48 mg, 0.3 mmol), DMTC (62 mg, 0.4 mmol), NaH (22 mg, 0.5 mmol) i imidazolu (2 mg, 0.03 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 2 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **139** (53 mg, 72%).

139: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1524 (C-N), 1191 (C=S); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 248.6; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.31-7.15 (m, 5H, C₆H₅), 4.75 (dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H, CH₂O), 4.28 (dd, $J = 11.6, 9.0$ Hz, 1H, CH₂O), 3.34 (s, 3H, NCH₃), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 2.72 (d br, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂Ph), 1.49-1.18 (m, 2H, C1-H, C2-H), 0.89 (td, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H, C3-Ha), 0.29 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H, C3-Hb); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 188.05 (OC(S)N), 141.71 (*ipso*-C₆H₅), 128.18, 128.14, 125.78 (*p*-C₆H₅), 72.22 (CH₂O), 42.53 (NCH₃), 37.58 (NCH₃), 34.35, 16.99, 14.72, 9.73; HR EI MS; dla C₁₄H₁₉NOS [M]⁺ obliczono: 249.11874; znaleziono: 249.11925.

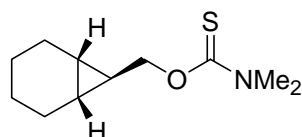
rac-*N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-*trans*-(2-benzylocyklopropylo)metylu (**140**)



Wychodząc z cyklopropylokarbinolu **138** (48 mg, 0.3 mmol), DMTC (62 mg, 0.4 mmol), NaH (22 mg, 0.5 mmol) i imidazolu (2 mg, 0.03 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 2 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **140** (57 mg, 76%).

140: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1524 (C-N), 1188 (C=S); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 248.6; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.34-7.14 (m, 5H, C₆H₅), 4.50 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.09 (dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.33 (s, 3H, NCH₃), 2.94 (s, 3H, NCH₃), 2.81 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.39 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 1.27-0.97 (m, 2H), 0.615, 0.580 (ABXY, *J*_{AB} = 5, *J*_{AX} = 9, *J*_{AY} = 5, *J*_{BX} = 5, *J*_{BY} = 9, 2H, C3-H₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 188.08 (OC(S)N), 141.48 (*ipso*-C₆H₅), 128.27, 128.19, 125.83 (*p*-C₆H₅), 75.52 (CH₂O), 42.50 (NCH₃), 39.27, 37.51 (NCH₃), 18.65, 17.35, 10.30; HR EI MS: dla C₁₄H₁₉NOS [M]⁺ obliczono: 249.11874; znaleziono: 249.11960.

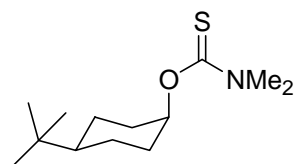
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-egzo-bicyklo[4.1.0]hept-7-ylometylu (144)**



Wychodząc z cyklopropylokarbinolu **143** (100 mg, 0.79 mmol), DMTC (148 mg, 1.2 mmol), NaH (106 mg, 2.4 mmol) i imidazolu (5 mg, 0.08 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 2 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **144** (137 mg, 81%).

144: bezb. olej; R (film z CH₂Cl₂): 1523 (C-N), 1392, 1293, 1189 (C=S), 1016, 900; UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 248.7; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 4.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H) 1.31-1.06 (m, 4H), 0.99-0.79 (m, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 188.23 (OC(S)N), 76.25 (CH₂O), 42.49 (NCH₃), 37.64 (NCH₃), 23.20, 22.23, 21.39, 15.74; HR EI MS: dla C₁₁H₁₉NOS [M]⁺ obliczono: 213.11874; znaleziono: 213.11773.

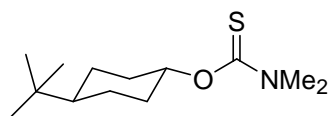
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-cis-(4-*tert*-butylocykloheksylu) (149)**



Wychodząc z **147** (157 mg, 1.0 mmol), DMTC (185 mg, 1.5 mmol), NaH (130 mg, 3 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 16 godz. w 45°C otrzymałem tiokarbaminian **149** (219 mg, 89%).

149: bezb. kryształy; t. top. 97-98°C (CH₂Cl₂-MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1526 (C-N), 1392, 1202 (C=S); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.57 (dddd, *J* = 2.6, 2.6, 2.6, 2.6 Hz, 1H, C1-H), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.70-0.94 (m, 7H), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 187.23 (OC(S)N), 76.44 (C1), 47.21 (C4), 42.39 (NCH₃), 37.65 (NCH₃), 32.55 (C(CH₃)₃), 30.46 (C2, C6), 27.41 (C(CH₃)₃), 21.95 (C3, C5); Anal. element.: dla C₁₃H₂₅NOS (m. cz.: 243.41) obliczono: C 64.15, H 10.35, N 5.75, S 13.17; znaleziono: C 63.97, H 10.22, N 5.70, S 13.10.

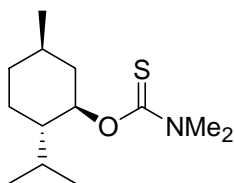
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-*trans*-(4-*tert*-butylocykloheksylu) (**150**)



Wychodząc z **148** (157 mg, 1.0 mmol), DMTC (185 mg, 1.5 mmol), NaH (130 mg, 3 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 3 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **150** (213 mg, 86%).

150: bezb. kryształy; t. top. 91-92°C (CH₂Cl₂-MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1531 (C-N), 1198 (C=S); UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 249.4; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.19 (dddd, *J* = 10.9, 10.9, 4.4, 4.4 Hz, 1H, C1-H), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.07 (s, 3H, NCH₃), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.58-0.96 (m, 5H), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 187.49 (OC(S)N), 80.67 (C1), 47.21, 42.48 (NCH₃), 37.64 (NCH₃), 32.26, 27.67, 25.46; Anal. element.: dla C₁₃H₂₅NOS (m. cz.: 243.41) obliczono: C 64.15, H 10.35, N 5.75, S 13.17; znaleziono: C 64.12, H 10.45, N 5.74, S 13.18.

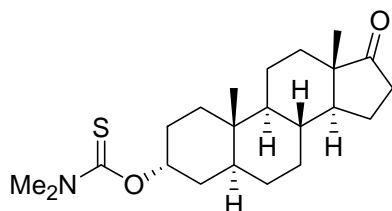
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylcykloheksylu] (**155**)



Wychodząc z (-)-mentolu (**154**, 157 mg, 1.0 mmol), DMTC (185 mg, 1.5 mmol), NaH (130 mg, 3 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 3 godz. w t. pok. otrzymałem tiokarbaminian **155** (230 mg, 94%).

155: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1519 (C-N), 1197 (C=S); UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 249.4; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.24 (ddd, *J* = 10.7, 10.7, 4.5 Hz, 1H, C1-H), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.07 (s, 3H, NCH₃), 2.21 (dddd, *J* = 11.7, 5.4, 4.4, 2.0 Hz, 1H, C2-H), 1.88 (dddd, *J* = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 2.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 2H), 1.25-0.80 (m, 3H) nakładający się na: 0.89 (d, 6H, *J* = 7.0, CH(CH₃)₂) i 0.81 (d, 3H, *J* = 6.9, C5-CH₃); Widmo zgodne z lit.¹⁷³; ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 187.62 (OC(S)N), 81.53 (C1), 47.57, 42.55 (NCH₃), 40.93, 37.53 (NCH₃), 34.39, 31.25, 26.55, 23.64, 22.07, 20.84, 16.97; HR ESI MS: dla C₁₃H₂₅NONaS [M+Na]⁺ obliczono: 266.15491; znaleziono: 266.15621.

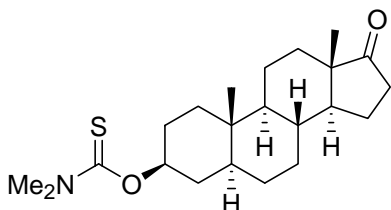
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-(17-okso-5α-androstan-3α-ylu) (**159**)



Wychodząc z **157** (100 mg, 0.34 mmol), DMTC (62 mg, 0.5 mmol), NaH (44 mg, 1 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 24 godz. w 45°C otrzymałem po krystalizacji tiokarbaminian **159** (100 mg, 77%).

159: bezb. kryształy; t. top. 226-228°C (aceton); IR (film z CH₂Cl₂): 1738 (C=O), 1519 (C-N), 1197 (C=S); UV (CH₂Cl₂), λ (nm): 249.3; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.63-5.54 (m, 1H, C3-H), 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 2.52-2.37 (m, 1H, H-16β), 2.14-0.68 (m, 21H), 0.85 (s, CH₃), 0.83 (s, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 221.04 (C17), 187.18 (OC(S)N), 77.03 (C3), 54.70, 51.51, 47.79, 42.39 (NCH₃), 40.86, 37.80 (NCH₃), 35.98, 35.83, 35.04, 33.49, 32.77, 31.58, 30.87, 28.05, 26.21, 21.75, 20.15, 13.86, 11.51; Anal. element.: dla C₂₂H₃₅NO₂S (m. cz.: 377.58) obliczono: C 69.98, H 9.34, N 3.71, S 8.49 znaleziono: C 70.12, H 9.15, N 3.73, S 8.40.

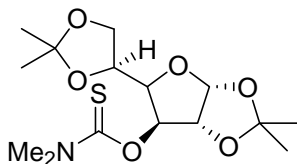
N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-[17-okso-5α-androstan-3β-ylu] (**160**)



Wychodząc z **158** (87 mg, 0.30 mmol), DMTC (74 mg, 0.6 mmol), NaH (50 mg, 1.1 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 16 godz. w 45°C otrzymałem, po chromatografii na dezaktywowanym żelu, tiokarbaminian **160** (93 mg, 82%).

160: bezb. kryształy; t. top. 253.0 – 253.5°C (MeOH); [α]_D²² = +66.3 (c = 0.78, CHCl₃); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.33-5.15 (m, 1H, C3-H), 3.32 (s, 3H, NCH₃), 3.05 (s, 3H, NCH₃), 2.41 (dd, 19.5, 8.8 Hz, 1H, C16-Hβ), 2.16-0.59 (m, 21H), 0.84 (s, CH₃), 0.83 (s, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 221.07 (C17), 187.37 (OC(S)N), 80.28 (C3), 54.22, 51.25, 47.69, 44.44, 42.41 (NCH₃), 37.59 (NCH₃), 36.61, 35.78, 35.54, 34.98, 33.99, 31.45, 30.72, 28.24, 27.47, 21.71, 20.43, 13.76, 12.21; Anal. element.: dla C₂₂H₃₅NO₂S (m. cz.: 377.58) obliczono: C 69.98, H 9.34, N 3.71, S 8.49 znaleziono: C 70.05, H 9.29, N 3.68, S 8.32.

N,N-Dimetylotiokarbaminian *O*-[1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-α-D-glukofuranoz-3-ylu] (**166**)

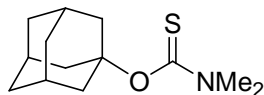


Wychodząc z glukofuranozy **165** (78 mg, 0.30 mmol), DMTC (50 mg, 0.4 mmol), NaH (22 mg, 0.5 mmol) i imidazolu (2 mg, 0.03 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 5 godz. w t. pok. otrzymałem po chromatografii na dezaktywowanym żelu tiokarbaminian **166** (100 mg, 95%).

166: bezb. kryształy; t. top. 99-101°C, (lit.²⁷⁰ 106-107°C, Et₂O-heksan); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.10-4.01

(m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 112.24, 109.41, 104.78, 83.64, 82.70, 79.87, 72.61, 67.33, 43.04, 37.90, 26.83, 26.69, 26.23, 25.27; Widma zgodne z lit.²⁷⁰ (Sygnał węgla OC(S)N nie wyodrębnił się z szumów).

***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-(adamant-1-ylu) (174)**



Wychodząc z **173** (106 mg, 0.7 mmol), DMTC (111 mg, 0.9 mmol), NaH (44 mg, 1 mmol) i imidazolu (7 mg, 0.1 mmol) w THF (5 mL) prowadząc reakcję przez 24 godz. w 60°C otrzymałem tiokarbaminian **174** (110 mg, 66%).

174: bezb. kryształy; t. top. 123–124°C (aceton); IR (film z CH_2Cl_2): 1514 (C-N), 1199 (C=S); UV (CH_2Cl_2), λ (nm): 254.4; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.27 (s, 3H, NCH_3), 3.03 (s, 3H, NCH_3), 2.38 i 2.37 (dwa nakładające się s br, 6H), 2.17 (s br, 3H), 1.64 (m, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 185.34 (OC(S)N), 85.25, 41.66 (NCH_3), 41.52, 38.49 (NCH_3), 36.17, 31.19; Anal. element.: dla $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (m. cz.: 239.38) obliczono: C 65.23, H 8.84, N 5.85, S 13.40; znaleziono: C 65.21, H 8.86, N 5.77, S 13.42.

4.7 Otrzymywanie jodków z *N,N*-dimetylotiokarbaminianów *O*-alkili

Przepis ogólny otrzymywania jodków z *N,N*-dimetylotiokarbaminianów *O*-alkili

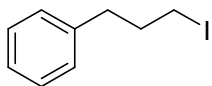
Roztwór *N,N*-dimetylotiokarbaminianu w jodku metylu z dodatkiem NaHCO_3 w atmosferze argonu mieszałem w temp. 45°C (temp. łaźni olejowej) w zamkniętej ampulce przez 16 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem na żelu (octan etylu - heksan) otrzymując odpowiedni tiokarbaminian.

3 β -Jodoandrost-5-en-17-on (105)

Wychodząc z **128** (37.5 mg, 0.1 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 9.8 mmol) i NaHCO_3 (25 mg, 0.3 mmol) prowadząc reakcję przez 8 godz. otrzymałem jodek **105** (zgodny ze wzorcem, 38 mg, 97%) i **134** (eluent: chloroform) (10 mg, 84%).

134: bezb. olej, IR (film z CH_2Cl_2): 2930, 1658 ($\nu\text{C}=\text{O}$, $\nu\text{N}-\text{C}(\text{O})$), 1368 ($\nu\text{N}-\text{C}(\text{O})$, $\nu\text{C}=\text{O}$), 1103 ($\nu(\text{N})\text{CH}_3$), 688 ($\nu\text{C}(\text{O})-\text{S}$); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.32 (s, 3H, SCH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 36.67 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 13.12 (SCH_3); Widma zgodne z lit.¹⁸⁰ (Sygnał grupy karbonylowej w widmie ^{13}C (168.7 ppm) nie wyodrębnił się z szumów).

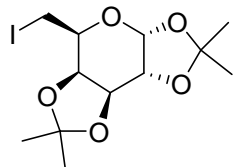
3-Fenyl-1-jodo-propan (133)



Wychodząc z **132** (45 mg, 0.2 mmol), jodku metylu (0.65 mL, 10 mmol) i NaHCO_3 (34 mg, 0.4 mmol) otrzymałem jodek **133** (48 mg, 95%) i **134** (21 mg, 88%).

133: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.35-7.19 (m, 5H, C_6H_5), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, C1- H_2), 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, C3- H_2), 2.25-2.11 (m, 2H, C2- H_2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 140.51 (*ipso*-Ph), 128.52, 128.45, 126.13 (*p*-Ph), 36.21, 34.87, 6.31 (C1); Widma zgodne lit.¹⁷⁹

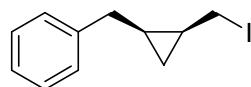
6-Deoksy-6-jodo-1,2;3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranoza (**136**)



Wychodząc z **135** (98 mg, 0.23 mmol), jodku metylu (0.93 mL, 15 mmol) i NaHCO_3 (50 mg, 0.6 mmol) prowadząc reakcję przez 24 godz. otrzymałem jodek **136** (69 mg, 66%).

136: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.52 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, C1-H), 4.60 (dd, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, C3-H), 4.39 (dd, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, 1H, C4-H), 4.28 (dd, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, C2-H), 3.93 (ddd, $J_{5,6a} = 6.9$ Hz, $J_{5,6b} = 6.9$ Hz, $J_{4,5} = 1.6$ Hz, 1H, C5-H), 3.31 (dd, $J_{6a,6b} = 9.9$ Hz, $J_{5,6a} = 6.8$ Hz, 1H, C6-Ha), 3.19 (dd, $J_{6a,6b} = 9.9$ Hz, $J_{5,6b} = 7.2$ Hz, 1H, C6-Hb), 1.53 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 109.47 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 108.80 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 96.64 (C1), 71.54, 71.08, 70.53, 68.91, 26.00, 25.93, 24.86, 24.42, 2.30 (C6); Widma zgodne z lit.¹⁸¹

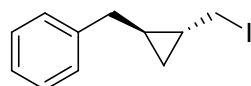
rac-{{*cis*-2-(Jodometylo)cyklopropylo]metylo}benzen (**141**)



Wychodząc **139** (64 mg, 0.26 mmol), jodku metylu (0.82 mL, 13.2 mmol) i NaHCO_3 (44 mg, 0.52 mmol) otrzymałem jodek **141** (60 mg, 86%).

141: bezb. olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.37-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 3.38 (dd, $J = 9.9, 8.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{I}$), 3.28 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{I}$), 2.96 (dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, 1H, $J = 15.0, 8.4$ Hz), 1.63-1.32 (m, 2H), 1.01 (td, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 0.21 (q, $J = \text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 141.27 (*ipso*- C_6H_5), 128.37, 128.17, 126.02 (*p*- C_6H_5), 33.33, 22.63, 20.74, 16.29, 8.07.

rac-{{*trans*-2-(Jodometylo)cyklopropylo]metylo}benzen (**142**)

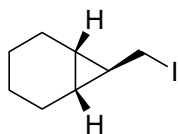


Wychodząc z **140** (52 mg, 0.21 mmol), jodku metylu (0.65 mL, 10.5 mmol) i NaHCO_3 (35 mg, 0.42 mmol) otrzymałem jodek **142** (44 mg, 76%).

142: bezb. olej; IR (film z CH_2Cl_2): 1172, 737, 698, 567 (C-I); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 258.8; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.36-7.16 (m, 5H), 3.23 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 9.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.68 (dd, 1H, $J = 14.7, 6.5$ Hz), 2.52 (dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.33-1.16 (m, 1H), 1.10-0.94 (m, 1H), 0.77 (dt, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 0.54 (dt, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3):

140.80 (*ipso*-C₆H₅), 128.36, 128.30, 126.06 (*p*-C₆H₅), 39.24, 26.02, 23.13, 17.66, 13.07; HR EI MS: dla C₁₁H₁₃I [M]⁺ obliczono: 272.00620; znaleziono: 272.00707.

(1*R**,6*S**)-7-(Jodometylo)bicyklo[4.1.0]heptan (145)

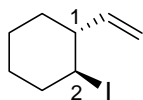


Wychodząc **144** (60 mg, 0.23 mmol), jodku metylu (0.73 mL, 11.7 mmol) i NaHCO₃ (33 mg, 0.4 mmol) otrzymałem jodek **145** (50 mg, 76%) zanieczyszczony ok. 5% (¹H NMR) **146**.

145: bezb. olej; GC: 100 °C, 10 °C/min (15 min), 250°C (15 min): t = 8.58 min.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂I), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H) 1.23-1.10 (m sym AA'BB', 4H), 1.02 (dddd, J = 8.0, 8.0, 4.5, 4.5 Hz, 1H, C7-H), 0.83 (ddd, J = 5.5, 4.5, 1.1 Hz, 2H, C1-H, C6-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 28.13 (CH), 24.02 (CH), 23.25 (CH₂), 21.18 (CH₂), 15.57 (CH₂); HR EI MS: dla C₈H₁₃I [M]⁺ obliczono: 236.00620; znaleziono: 236.00632.

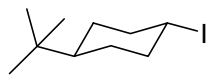
Otrzymany produkt jest nietrwały i żółknie w ciągu kilku minut. Po kilku tygodniach przechowywania w lodówce (-12°C) uległ całkowitemu przekształceniu w **146**.

rac-trans-(2-jodocykloheksylo)eten (146).

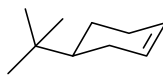


146: GC: 100 °C, 10 °C/min (15 min), 250°C (15 min): t = 7.39 min.; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.70 (m, 1H, =CH), 5.06 (m, 1H, =CH₂), 5.02 (ddd, J = 6.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H, =CH₂), 3.95 (ddd, J = 11.7, 10.7, 4.0 Hz, 1H, CHI), 2.64-2.29 (m, 2H), 2.19-1.94 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 2H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 143.26 (=CH), 115.04 (=CH₂), 51.78 (C1), 40.26, 38.73, 33.61, 28.57, 25.26.

trans-1-Jodo-4-tert-butylcykloheksan (151) i 4-tert-butylcykloheksen (152)



151

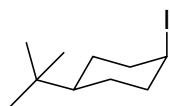


152

Roztwór tiokarbaminianu **149** (51.4 mg, 0.211 mmol) i durenu (28.3 mg, 0.211 mmol) (wzorzec wewnętrzny) w jodku metylu (1 mL, 16 mmol) z dodatkiem NaHCO₃ (33 mg, 0.4 mmol) w atmosferze argonu mieszałem w t. pok. przez 16 godz. w zamkniętej ampulce. Usunąłem rozpuszczalnik i chromatografowałem (1 g żelu, eter naftowy) otrzymując bezbarwny olej (58 mg) zawierający duren, **151** i **152** w proporcjach jak 1 : 0.40 : 0.45 według ¹H NMR.

Wybrane sygnały z mieszaniny: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): **151**: 4.11 (dddd, J = 12.3, 12.3, 4.1, 4.1 Hz, 0.4H, H-1), 2.56-2.41 (m, 0.8H, H-2, H-6), 0.85 (s, 4H, C(CH₃)₃); **152**: 5.79-5.62 (m, 0.9H, C1-H, C2-H), 0.88 (s, 4.5H, C(CH₃)₃); duren: 6.94 (s, 2H), 2.23 (s, 12H)

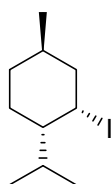
cis-1-Jodo-4-*tert*-butylocykloheksan (**153**) i 4-*tert*-butylocykloheksen (**152**)



Roztwór tiokarbaminianu **150** (49.8 mg, 0.205 mmol) i durenu (27.8 mg, 0.207 mmol) (wzorzec wewnętrzny) w jodku metylu (1 mL, 16 mmol) z dodatkiem NaHCO₃ (33 mg, 0.4 mmol) w atmosferze argonu mieszałem w t. pok. przez 16 godz. w zamkniętej ampulce. Usunąłem rozpuszczalnik i chromatografowałem (1 g żelu, eter naftowy) otrzymując bezbarwny olej (81 mg) zawierający duren, **153** i **152** w proporcjach 1 : 0.92 : 0.08 według ¹H NMR

153: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.90-4.86 (m, 1H, H-1), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 5H), 1.06 (tt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H, C4-H), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 47.75, 37.93, 36.84, 32.57, 27.42, 23.32; Widma zgodne z lit.¹⁸³; HR EI MS: dla C₁₀H₁₉I [M]⁺ obliczono: 266.05315; znaleziono: 266.05417

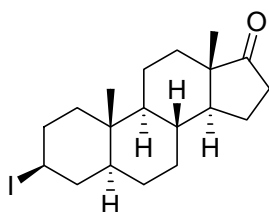
(1*S*,2*S*,4*R*)-1-Izopropyl-2-jodo-4-metylocykloheksan (**156**)



Wychodząc z **155** (64 mg, 0.26 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO₃ (42 mg, 0.5 mmol) otrzymałem jodek **156** (63 mg, 90%).

156: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 4.77 (ddd, *J* = 5.3, 2.9, 2.4 Hz, 1H, C2-H), 2.23 (dddd, *J* = 14.3, 3.3, 3.3, 2.2 Hz, 1H), 2.10-1.85 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.44-1.12 (m, 3H), 1.07-0.93 (m, 1H), nakładający się na: 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.6, 3H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, *J* = 6.6, 3H, C4-CH₃), -0.16 (dddd, *J* = 11.4, 9.0, 2.9, 2.9 Hz, 1H, C1-H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 49.36, 46.66, 45.31, 34.86, 33.85, 28.64, 26.74, 21.62, 20.39, 19.98; Widma zgodne z lit.¹⁸⁴.

3β-Jodo-5α-androstan-17-on (**161**)

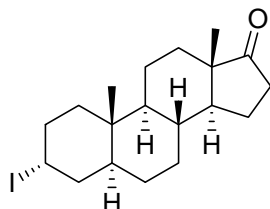


Wychodząc z **159** (45 mg, 0.12 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO₃ (25 mg, 0.3 mmol) otrzymałem jodek **161** (30 mg, 63%) oraz mieszaninę **162** i **163** (7 mg, 22%).

161: słonkowe kryształy; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 4.24-4.05 (m, 1H, C3-H), 2.44 (dd, 18.3, 8.6 Hz, 1H, C16-Hβ), 2.35-0.90 (m, 20H), 0.88 (s, 3H, C19-H₃), 0.84 (s, 3H, C18-H₃), 0.79-0.62 (m, 1H, C9-H); zgodne z lit.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Mieszanina **162** i **163**: bezb. kryształy; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , charakterystyczne sygnały): **162**: 5.65-5.52 (m, 1.5H, C2-H i C3-H), 2.44 (dd, $J = 18.3, 8.6$ Hz, 1H, C16-H β) (zgodne z lit.^{188,189}); **163**: 5.65-5.52 (m, 1.5H, C3-H), 5.32-5.28 (m, 0.5H, C4-H), 2.44 (dd, $J = 18.3, 8.6$ Hz, 1H, C16-H β), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) (zgodne z lit.¹⁸³); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , charakterystyczne sygnały): **162**: 125.75 i 125.71 (C2 i C3); **163**: 131.00 (C4), 125.75 (C3).

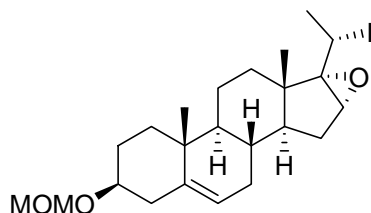
3 α -Jodo-5 α -androstan-17-on (**164**)



Wychodząc z **160** (45 mg, 0.12 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO_3 (25 mg, 0.3 mmol) otrzymałem jodek **164** (50 mg, 90%).

164: blado żółte kryształy; t. top. 117-122°C (eter naftowy), (lit.¹⁸⁵ 124-125 °C, MeOH); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 4.97-4.88 (m, 1H, C3-H), 2.52-2.30 (m, 1H, C16-H β), 2.16-0.75 (m, 21H), 0.85 (s, 3H, C18-H $_3$), 0.81 (s, 3H, C19-H $_3$); Widmo zgodne z lit.^{186,187}; ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 221.16 (C17), 53.89, 51.38, 47.76, 42.02, 38.65, 37.61, 36.67, 35.82, 34.96, 34.29, 32.61, 31.48, 30.59, 27.42, 21.72, 20.05, 13.81, 13.36.

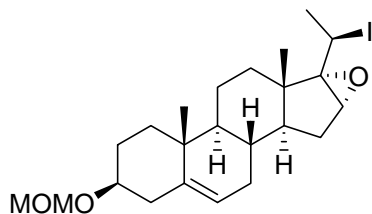
(20*S*)-16 α ,17 α -Epoksy-20-jodo-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en (**171**)



Wychodząc z **169** (46 mg, 0.1 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO_3 (17 mg, 0.2 mmol) otrzymałem jodek **171** (45 mg, 93%). Próbkę analityczną rekrytalizowano.

171: bezb. kryształy; t. top. 100-105°C dec. (CH_2Cl_2 -MeOH); IR (film z CH_2Cl_2): 1042 (C-O), 584 (C-I); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 266 (ϵ 668); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.34 (d br, 1H, $J = 5.0$ Hz, C6-H), 4.76 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, C20-H), 4.68 (s, 2H, OCH_2O), 3.55-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.47 (s, 1H, C16-H), 3.36 (s, 3H, CH_3O), 2.40-2.10 (m, 2H, C4-H $_2$), 2.00-0.80 (m, 15H), 1.98 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, C21-H $_3$), 1.01 (s, 3H, C18-H $_3$), 0.97 (s, 3H, C19-H $_3$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 140.77 (C5), 121.16 (C6), 94.66 (OCH_2O), 76.72 (C3), 73.57 (C17), 69.34 (C16), 55.14 (CH_3O), 50.08, 46.89, 42.67, 39.47, 37.07, 36.82, 32.47, 31.27, 30.64, 28.81, 27.25, 26.13 (C20), 21.37 (C21), 20.53 (C11), 19.27 (C19), 16.06 (C18); Anal. element.: dla $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{I}$ (m. cz.: 509.15) obliczono: C 56.79, H 7.25, I 26.09 znaleziono: C 57.02, H 7.31, I 26.18.

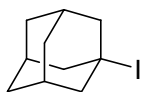
(20*R*)-16 α ,17 α -Epoksy-20-jodo-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en (172)



Wychodząc z **170** (46 mg, 0.1 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO₃ (17 mg, 0.2 mmol) otrzymałem jodek **172** (35 mg, 73%). Próbkę analityczną rekrystalizowano.

172: bezb. kryształy; t. top. 80-83°C dec. (CH₂Cl₂-MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1042 (C-O), 587 (C-I); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 218 (ϵ 2418), 270 (ϵ 628); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.33 (d br, 1H, J = 5.2 Hz, C6-H), 4.75-4.55 (m, 1H, C20-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 3.70 (s, 1H, C16-H), 3.50-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 2.40-2.15 (m, 2H, C4-H₃), 2.10-0.75 (m, 15H), 1.82 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C21-H₃), 1.01 (s, 3H, C18-H₃), 0.87 (s, 3H, C19-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 140.98 (C5), 121.11 (C6), 94.70 (OCH₂O), 76.80 (C3), 72.82 (C17), 65.41 (C16), 55.17 (CH₃O), 50.33, 45.62, 42.47, 39.53, 37.09, 36.83, 33.62, 31.44, 30.41, 28.86, 27.48, 25.43 (C20), 21.48 (C21), 20.77 (C11), 19.29 (C19), 16.23 (C18); HR ESI MS: dla C₂₃H₃₅O₃NaI [M+Na]⁺ obliczono: 509.15232; znaleziono: 509.1512;

1-Jodoadamantan (175)



Wychodząc z **174** (36 mg, 0.15 mmol), jodku metylu (0.5 mL, 8 mmol) i NaHCO₃ (25 mg, 0.3 mmol) otrzymałem jodek **175** (28 mg, 71%).

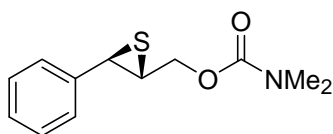
175: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.66-2.60 (m, 6H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 52.47, 51.12, 35.61, 33.10; Widma zgodne z lit.^{190,191}

4.8 Otrzymywanie *N,N*-dimetylokarbaminianów β,γ -epoksyalkoholi i ich przegrupowanie

Przepis ogólny reakcji epoksyalkoholi z DMTC

Do roztworu epoksyalkoholu (0.3 mmol) i imidazolu (2 mg, 0.03 mmol) w THF (3 mL), dodałem NaH (22 mg, 0.5 mmol) i zawiesinę mieszałem w atmosferze argonu w t. pok. przez 15 min. Dodałem DMTC (50 mg, 0.4 mmol) i mieszanie kontynuowałem przez 1 godz., a następnie mieszaninę rozcieńczyłem heksanem (10 mL) i przemyłem wodą (10 mL). Ekstrakt organiczny wysuszyłem bezw. Na₂SO₄. Po usunięciu rozpuszczalników próbkę analizowałem metodą NMR. Po zaniku tiokarbaminianu, mieszaninę chromatografowałem (żelu, AcOEt – heksan) wydzielając ostateczne produkty.

N,N-Dimetylokarbaminian [(2*R**,3*R**)-3-fenyloksiiran-2-ylo]metylu (**15**)

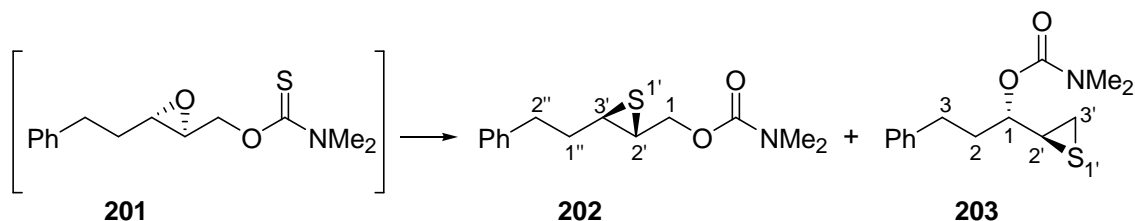


Wychodząc z [(2*S**,3*S**)-3-fenyloksiran-2-ylo]metanolu (**13**) (45 mg, 0.3 mmol) otrzymałem mieszaninę poreakcyjną zawierającą (wg ¹H NMR) produkt przegrupowania **15**, który wydzieliłem chromatograficznie (48 mg, 67%)

15: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1705 (s, C=O), 1494 (m), 1455 (m), 1393 (m), 1185 (s), 1053 (m), 764 (m), 696 (m); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.33-7.24 (m, 5H, C₆H₅), 4.31-4.17 (system ABX, *J*_{AB} = 11.5, *J*_{AX} = 6.7, *J*_{BX} = 5.8 Hz, 2H, C1-H_a = 4.31, C1-H_b = 4.24), 3.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C3'-H), 3.35 (ddd, *J* = 6.7, 5.8, 5.0 Hz, 1H, C2'-H), 2.92 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 156.02 (OC(O)N), 138.18 (*ipso*-Ph), 128.49 (*m*-Ph), 127.71 (*o*-Ph), 126.95 (*p*-Ph), 68.62 (C1), 42.35 (C2' lub C3'), 40.27 (C2' lub C3'), 36.46 (br, NCH₃), 35.95 (br, NCH₃); HR EI MS: dla C₁₂H₁₅O₂NS [M]⁺ obliczono: 237.08235; znaleziono: 237.08152.

N,N-Dimetylokarbaminian [(2*R*,3*R*)-3-(2-fenylotylo)tiiran-2-ylo]metylu (**202**)

i *N,N*-dimetylokarbaminian (1*S*)-3-fenyl-1-[(2*S*)-tiiran-2-ylo]propylu (**203**)



Wychodząc z [(2*S*,3*S*)-3-(2-fenylotylo)oksiran-2-ylo]metanolu (**187**)^{242,243} {[α]_D²³ -43.4 (c 2.05, CHCl₃), HPLC (Chiralpak AS-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*-PrOH-heksan, 15:85): 11.4 min (94), 12.1 min (6)} (128 mg, 0.72 mmol) otrzymałem mieszaninę poreakcyjną zawierającą m. in. (wg ¹H NMR) tiokarbaminian **201**. Na podstawie różnic w widmach wykonanych w odstępnie kilkudziesięciu minut wyodrębniłem charakterystyczne sygnały.

201: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.36-7.12 (m, C₆H₅), 4.82 (dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 1H, C1-H_a), 4.18 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1H, C1-H_b), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 3.09-3.00 (m, zawierający C2'-H), 2.95-2.63 (m, 6H, zawierający C3'-H, C2''-H₂ oraz OC(O)N(CH₃)₂), 1.98-1.83 (m, 4H, zawierający C1''-H₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 128.40 (*o*- lub *m*-Ph), 128.37 (*o*- lub *m*-Ph), 126.04 (*p*-Ph), 71.22 (C1), 55.72 (C2' lub C3'), 55.62 (C2' lub C3'), 42.85 (NCH₃), 37.84 (NCH₃), 33.28 (C1'' lub C2''), 32.04 (C1'' lub C2'').

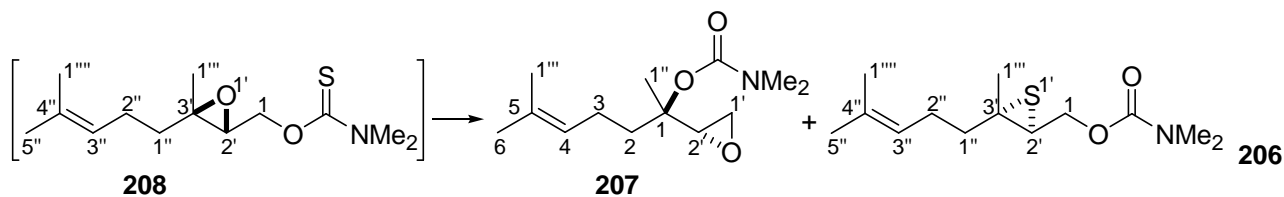
Mieszaninę poreakcyjną chromatografowałem po 6 godz. otrzymując mieszaninę **202** i **203** (R_f 0.45 AcOEt – heksan, 30:70, 123 mg, 65%) w stosunku jak 2:1 (wg ¹H NMR). Próbkę (60 mg) mieszaniny rechromatografowałem (10 g żelu, AcOEt – heksan, 5:95) otrzymując kolejno **203** (14 mg, 93% er) i **202** (28 mg, 94% er) oraz frakcję mieszaną (14 mg).

203: bezb. olej; $[\alpha]_D^{24}$ -48.3 (c 1.00, CHCl₃); HPLC (Chiralpak OJ-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*-PrOH-heksan, 2:98, detekcja UV 254 nm): 15.2 min (93), 21.9 min (7); HPLC: (250×4.6, V_o = 3 mL, Nucleosil 50/5 μm, EtOAc-heksan, 20:80, 1 mL/min) 6.67 min, detektor współczynnika załamania światła: 98.2% czystości; IR (film z CH₂Cl₂): 1703 (s, C=O), 1495 (m), 1454 (m), 1390 (m), 1184 (s), 1046 (m), 699 (m); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30-7.24 (m, 2H, *m*-Ph), 7.20-7.16 (m, 3H, *o*-Ph i *p*-Ph), 4.45 (dt, *J* = 7.6, 6.2, Hz, 1H, C1-H), 2.97 (ddd, *J* = 7.7, 6.1, 5.5 Hz, 1H, C2'-H), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.89 (s, 3H, NCH₃), 2.80-2.67 (m, 2H, C3-H₂), 2.50 (dd, *J* = 5.3, 0.9 Hz, 1H, C3'-Ha), 2.46 (dd, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 1H, C3'-Hb), 2.14-2.08 (m, 2H, C2-H₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.93 (OC(O)N), 141.48 (*ipso*-Ph), 128.36 (Ph-*m*), 128.26 (Ph-*o*), 125.89 (Ph-*p*), 77.87 (C1), 36.52 (NCH₃), 36.00 (C2), 35.83 (C2', NCH₃), 31.76 (C3), 23.93 (C3'); HSQC: 128.36 (7.28), 128.26 (7.19), 125.89 (7.18), 77.87 (4.45), 36.52 (2.92), 36.00 (2.11, 2.11), 35.87 (2.89), 35.83 (2.97), 31.76 (2.74, 2.74), 23.93 (2.46, 2.50); HR EI MS: dla C₁₄H₁₉O₂NS [M]⁺ obliczono: 265.11365; znaleziono: 265.11283;

202: bezb. olej; $[\alpha]_D^{24}$ -80.4 (c 1.00, CHCl₃); HPLC (Chiralpak OJ-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*-PrOH-heksan, 2:98, detekcja UV 254 nm): 18.0 min (6), 20.5 min (94); HPLC: (250×4.6, V_o = 3 mL, Nucleosil 50/5 μm, EtOAc-heksan, 20:80, 1 mL/min) 7.53 min, detektor współczynnika załamania światła: 93.9% czystości; IR (film z CH₂Cl₂): 1707 (s, C=O), 1496 (m), 1454 (m), 1395 (m), 1187 (s), 1051 (m), 700 (m); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.31-7.27 (m, 2H, *m*-Ph), 7.23-7.17 (m, 3H, *o*-Ph i *p*-Ph), 4.12 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H, C1-Ha), 4.07 (dd, *J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H, C1-Hb), 2.94-2.90 (m, 1H, C2') nałożony z 2.92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.83 (ddd, *J* = 14.4, 8.8, 5.8 Hz, 1H, C2''-Ha), 2.80-2.73 (m, 2H, C2''-Hb i C3'-H), 2.13 (dddd, *J* = 13.9, 8.8, 6.8, 6.1 Hz, 1H, C1''-Ha), 1.82 (dddd, *J* = 13.9, 8.9, 7.5, 5.9 Hz, 1H, C1''-Hb); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 156.03 (OC(O)N), 140.83 (*ipso*-Ph), 128.39, 128.36, 126.04 (*p*-Ph), 68.61 (C1), 41.29 (C3'), 39.27 (C2'), 37.45 (C1''), 36.42 (NCH₃), 35.87 (NCH₃), 35.38 (C2''); HSQC: 128.39 (7.29), 128.36 (7.19), 126.04 (7.20), 68.61 (4.12, 4.07), 41.29 (2.77), 39.27 (2.92), 37.45 (2.13, 1.82), 36.42 (2.92), 35.87 (2.92), 35.38 (2.83, 2.77); HR EI MS: dla C₁₄H₁₉O₂NS [M]⁺ obliczono: 265.11365; znaleziono 265.11250.

***N,N*-Dimetylokarbaminian (1*R**)-1,5-dimetylo-1-[(2*R**)-tiiran-2-ylo]heks-4-enylu (208)**

i *N,N*-dimetylokarbaminian [(2*S,3*S**)-3-metylo-3-(4-metylopent-3-enylo)tiiran-2-ylo]metylu (207)**



Wychodząc z epoksygeraniolu {[(2*R**,3*R**)-3-metylo-3-(4-metylopent-3-enylo)oksiran-2-ylo]metanol, **197**}^{266,267} (88 mg, 0.51 mmol) otrzymałem mieszaninę poreakcyjną (140 mg, 105%) zawierającą m. in. (wg ¹H NMR) tiokarbaminian **206**. Na podstawie różnic w widmach wykonanych w odstępach kilkudziesięciu minut wyodrębniłem charakterystyczne sygnały.

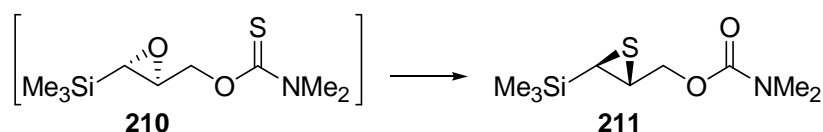
206: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.07 (t sept, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H, C3''-H), 4.85 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H, C1-Ha), 4.29 (dd, $J = 12.0, 7.3$ Hz, 1H, C1-Hb), 3.36 (s, 3H, N(CH₃)), 3.15 (s, 3H, N(CH₃)), 3.09 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H, C2'-H), 2.11-2.03 (m, 2H, C2''-H₂), 1.70-1.68 (m, 1H, C1''-Ha), 1.67 (s br, 3H, C5''-H₃), 1.59 (s br, 3H, C1''''-H₃), 1.46 (ddd, $J = 13.7, 9.2, 7.3$ Hz, 1H, C1''-Hb), 1.32 (s, 3H, C1''''-H₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 187.82 (OC(O)N), 132.17 (C4''), 123.14 (C3''), 70.28 (C1), 60.41 (C3'), 59.96 (C2'), 42.87 (N(CH₃)), 38.33 (C1''), 37.86 (N(CH₃)), 25.63 (C5''), 23.61 (C2''), 17.61 (C1'''), 16.99 (C1'''); HETCOR: 123.14 (5.07), 70.28 (4.85, 4.29), 59.96 (3.09), 42.87 (3.36), 38.33 (1.68, 1.46), 37.86 (3.15), 25.63 (1.67), 23.61 (2.07), 17.61 (1.59), 16.99 (1.32).

Mieszaninę poreakcyjną chromatografowałem po 6 godz. otrzymując mieszaninę **207** i **208** (107 mg, 80%) w stosunku jak 1:1 (wg ^1H NMR). Próbkę (60 mg) mieszaniny rechromatografowałem (6 g żelu, AcOEt – heksan, 2:98) otrzymując **208** (18 mg) i **207** (20 mg) i frakcję mieszaną (20 mg).

208: bezb. olej; IR (film z CH_2Cl_2): 1703 (s, C=O), 1490 (m), 1446 (m), 1385 (s), 1193 (s); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.11 (t sept, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H, C4-H), 3.25 (dd, $J = 6.4, 5.8$ Hz, 1H, C2'-H), 2.86 (s br, 6H, N(CH₃)₂), 2.58 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, C3'-Ha), 2.49 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H, C3'-Hb), 2.19-2.06 (m, 2H, C3-H₂), 1.97-1.82 (m, 2H, C2-H₂), 1.66 (s br, 3H, C6-H₃), 1.60 (s br, 3H, C1''''-H₃), 1.34 (s, 3H, C1''-H₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 155.33 (OC(O)N), 131.83 (C5), 123.75 (C4), 81.95 (C1), 40.84 (C2), 40.73 (C2'), 36.12 (N(CH₃)₂), 25.64 (C9), 23.05 (C3'), 22.12 (C3), 19.64 (C1''), 17.54 (C1'''); HSQC: 123.75 (5.11), 40.84 (1.92, 1.87), 40.73 (3.25), 36.12 (2.86), 25.64 (1.66), 23.05 (2.86, 2.58), 22.12 (2.13), 19.64 (1.34), 17.54 (1.60); HR EI MS: dla C₁₃H₂₃O₂NS [M]⁺ obliczono: 257.114495; znaleziono 257.114431.

207: bezb. olej; IR (film z CH_2Cl_2): 1709 (s, C=O), 1491 (m), 1450 (m), 1384 (m), 1182 (s), 1051 (m), 768 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.09 (t sept, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H, C3''), 4.47 (dd, $J = 11.7, 6.0$ Hz, 1H, C1-Ha), 4.09 (dd, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 1H, C1-Hb), 3.04 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H, C2'-H), 2.92 (s br, 6H, N(CH₃)₂), 2.19-2.11 (m, 2H, C2''-H₂), 1.75-1.68 (m, 2H, C1''-H₂), 1.67 (s br, 3H, C5''-H₃), 1.60 (s br, 3H, C1''''-H₃), 1.59 (s, 3H, C1''''-H₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 156.04 (OC(O)N), 132.22 (C4''), 123.12 (C3''), 65.87 (C1), 50.40 (C3'), 44.42 (C2'), 43.67 (C1''), 36.45 (NCH₃), 35.89 (NCH₃), 26.33 (C2''), 25.62 (C5''), 20.18 (C1'''), 17.61 (C1'''''); HSQC: 123.12 (5.09), 65.87 (4.47, 4.09), 44.42 (3.04), 43.67 (1.72), 36.45 (2.92), 35.89 (2.92), 26.33 (2.15), 25.62 (1.67), 20.18 (1.59), 17.61 (1.60); HR EI MS: dla C₁₃H₂₃O₂NS [M]⁺ obliczono: 257.114495; znaleziono 257.114454.

***N,N*-Dimetylokarbaminian [(2*R*,3*S*)-3-(trimetylosililo)tiiran-2-ylo]metylu (**211**)**



Wychodząc z (2*S*,3*S*)-3-(trimetylosililo)oksiran-2-ylo]metylu (**16**)^{223,224,246} { $[\alpha]_D^{23} -24.7$ (c 1.9, CHCl_3); HPLC (Chiralpak AS-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*PrOH-heksan, 5:95, RI): 6.3 min (96%), 6.9 min (4%)} (73 mg, 0.5 mmol) otrzymałem mieszaninę poreakcyjną (130 mg, 111%) zawierającą m. in. (wg

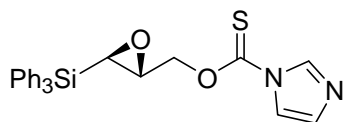
¹H NMR) tiokarbaminian **210**. Na podstawie różnic w widmach wykonanych w odstepie kilku godzin wyodrębniłem charakterystyczne sygnały.

210: IR (film z CH₂Cl₂): 2954 (m), 1528 (s), 1395 (s), 1293 (s), 1250 (s), 1188 (s), 842 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.98 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.0, 7.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H) nałożony na 3.14 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 187.69, 73.54, 53.12, 48.31, 42.80, 37.84, -3.76;

Mieszanie poreakcyjną chromatografowałem po 20 godz. otrzymując **211** (74 mg, 62%).

211: bezb. olej; [α]_D²³ -18.3 (c = 1.41, CHCl₃); HPLC (Chiralpak AS-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*PrOH-heksan, 2:98, RI): 4.7 min (95%), 5.0 min (5%); IR (film CH₂Cl₂): 1710 (s), 1184 (m), 841 (m); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.18 (dd, *J* = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H) nałożony z 2.90 (s, 6H), 1.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.04 (m, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 156.06, 70.33, 36.39 (br), 36.01, 35.83 (br), 27.89, -3.12; HR MS ESI: dla C₉H₁₉O₂NNaSi [M+Na]⁺ obliczono: 256.0798; znaleziono 256.08049.

1*H*-Imidazolo-1-tiokarboksylan *O*-{(2*R**,3*R**)-[3-(trifenylsilylo)oksiran-2-yl]metylu} (**213**)

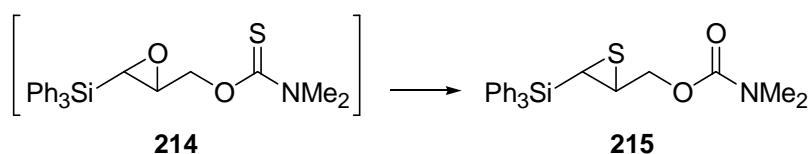


Do roztworu (2*R**,3*R**)-[3-(trifenylsilylo)oksiran-2-yl]metanolu (**198**)²⁴⁷ (82 mg, 0.25 mmol) w CH₂Cl₂ (3 mL) dodałem 1,1'-tiokarbonylodiimidazol (66 mg, 0.38 mmol) i mieszałem w atmosferze argonu w t. pok. 1 godz. Mieszanie chromatografowałem (5 g żelu, CH₂Cl₂) otrzymując 1*H*-imidazolo-1-tiokarboksylan **213** (81 mg, 91%).

Uwaga: Związek nietrwały, ulega przekształceniu się w alkohol cynamonowy

213: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1428 (s), 1390 (s), 1326 (s), 1286 (s), 1231 (s), 1114 (s), 990 (s), 741 (m), 699 (s), 512 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.37-8.32 (m, 1H, Im-2), 7.63-7.62 (m, 1H, Im-4), 7.61-7.58 (m, 6H, *o*-Ph₃), 7.52-7.46 (m, 3H, *p*-Ph₃), 7.45-7.39 (m, 6H, *m*-Ph₃), 7.04 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H, Im-5), 5.04 (dd, *J* = 12.0, 3.1 Hz, 1H, H-1a), 4.60 (dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 1H, H-1b), 3.28 (td, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H, H-2), 2.95 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 183.71 (OC(S)Im), 136.90 (Im-2), 135.80 (*o*-Ph), 131.20 (*ipso*-Ph), 130.88 (Im-4), 130.37 (*p*-Ph), 128.19 (*m*-Ph), 117.89 (Im-5), 74.83 (C-1), 52.18 (C-2), 46.97 (C-3); HR MS ESI: dla C₂₅H₂₂N₂O₂NaSi [M+Na]⁺ obliczono: 465.10635; znaleziono 465.10812.

N,N-Dimetylokarbaminian {(2*S**,3*R**)-[3-(trifenylsilylo)tiiran-2-yl]metylu} (**215**)



Do roztworu 1*H*-imidazolo-1-tiokarboksyylanu **213** (35 mg, 0.08 mmol) w THF (2 mL) dodałem roztwór dimetyloaminy w Et₂O (0.63M, 143 μL, 0.09 mmol) i mieszałem w t. pok. 5 min. Roztwór rozcieńczyłem heksanem (3 mL), przemyłem wodą (2×2 mL), wysuszyłem bezw. Na₂SO₄ i usunąłem rozpuszczalnik otrzymując tiokarbaminian **214** (35 mg, 105%).

214: słomkowy olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1961 (w), 1891 (w), 1824 (w), 1529 (br m), 1428 (s), 1395 (m), 1282 (m), 1186 (s), 1113 (s), 711 (s), 699 (s), 510 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61-7.56 (m, 6H, *o*-Ph₃), 7.49-7.44 (m, 3H, *p*-Ph₃), 7.43-7.37 (m, 6H, *m*-Ph₃), 4.97 (dd, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H, H-1a), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 1H, H-1b), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 3.19 (td, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H, H-2), 3.12 (s, 3H, NCH₃), 2.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 187.65 (OC(S)N), 135.86 (*o*-Ph), 131.65 (*ipso*-Ph), 130.18 (*p*-Ph), 128.08 (*m*-Ph), 73.04 (C-1), 53.33 (C-2), 46.51 (C-3), 42.90 (NCH₃), 37.91 (NCH₃).

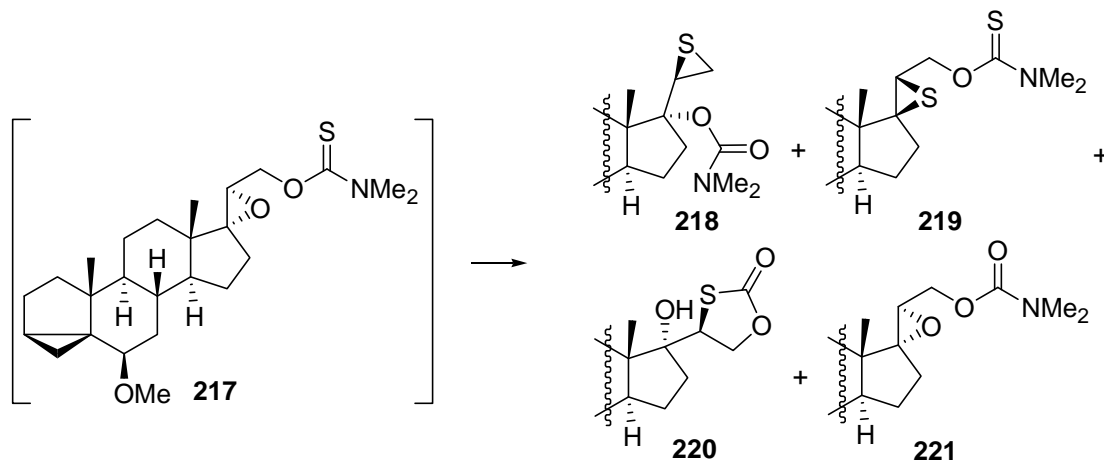
Roztwór tiokarbaminianu **214** w CHCl₃ ogrzewałem 2 godz. w t. 60°C. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (3g żelu krzemionkowego, AcOEt-hexan 13:87) otrzymując karbaminian **215** (26 mg, 80%). (W CDCl₃ w t. pok. izomeryzacja trwa ok. 48 godz., w zamrażalniku (-22°C) związek jest trwały przez kilka miesięcy.)

Procedura bezpośrednia.

Do roztworu **198** (33 mg, 0.1 mmol) w THF (2 mL) dodałem 1,1'-tiokarbonylodiimidazol (18 mg, 0.1 mmol) i mieszałem w atmosferze argonu w t. pok. 1 godz. Dodałem roztwór dimetyloaminy w Et₂O (0.63M, 175 μL, 0.11 mmol) i mieszałem w t. pok. 5 min. Działając wg powyższego przepisu otrzymałem surowy tiokarbaminian **214** (46 mg, 110%), z którego po przegrupowaniu wydzieliłem karbaminian **215** (35 mg, 85%).

215: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 2934 (m br), 1960 (w), 1889 (w), 1824 (w), 1707 (s, C=O), 1428 (s), 1182 (s), 1113 (s), 739 (m), 709 (s), 699 (s), 512 (s), 501 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62-7.58 (m, 6H, *o*-Ph₃), 7.48-7.43 (m, 3H, *p*-Ph₃), 7.41-7.36 (m, 6H, *m*-Ph₃), 4.40 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, H-1a), 4.22 (dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 1H, H-1b), 2.93 (s, 6H, N(CH₃)₂) nakładający się z 2.95-2.89 (m, 1H, H-2), 2.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): 7.69-7.62 (m, 6H), 7.23-7.11 (m, 15H, *p*-Ph₃, *m*-Ph₃ i C₆H₆), 4.32 (dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 1H, H-1a), 4.20 (dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 1H, H-1b), 2.98 (ddd, *J* = 7.3, 6.3, 5.4 Hz, 1H, H-2), 2.58 (s, 3H, NMe), 2.432 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3) nakładający się z 2.428 (s, 3H, NMe); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 155.97 (OC(O)N), 135.92 (*o*-Ph), 132.50 (*ipso*-Ph), 130.01 (*p*-Ph), 127.84 128.08 (*m*-Ph), 70.02 (C-1), 36.52 (NCH₃), 36.37 (C-2), 35.90 (NCH₃), 24.35 (C-3); HR MS ESI: dla C₂₄H₂₅NO₂NaSiS [M+Na]⁺ obliczono: 442.12675; znaleziono 442.12648.

N,N-Dimetylokarbaminian 6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklo-17 β -[(2*R*)-tiiran-2-ylo]androst-17 α -ylu (**218**), *N,N*-dimetylokarbaminian (20*R*)-17 β ,20-epitio-6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklopregnan-21-ylu (**219**), (4*S*)-(17 α -hydroksy-6 β -metoksy-3 α ,5 α -cykloandrost-17 β -ylo)-1,3-oksatiolan-2-on (**220**) i *N,N*-dimetylokarbaminian (20*S*)-17 α ,20-epoksy-6 β -metoksy-3 α ,5 α -cyklopregnan-21-ylu (**221**)



Wychodząc z epoksyalkoholu **199** (patrz, s. 145) (66 mg, 0.19 mmol), używając NaH przemity heksanem, otrzymałem surowy tiokarbaminian **217** (95 mg).

217: $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 4.81 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.9, 7.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 15.2, 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.92 (td, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.57 (ddd, $J = 15.2, 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.63 (dd, $J = 4.6, 4.2$ Hz, 1H), 0.42 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 187.79, 82.09, 73.16, 71.49, 56.53, 54.35, 52.27, 47.84, 43.38, 42.81, 42.20, 37.85, 35.06, 34.91, 33.29, 30.58, 30.47, 27.36, 24.83, 23.73, 21.74, 21.30, 19.19, 16.25, 13.07.

Surowy tiokarbaminian **217** (95 mg) ogrzewałem w chloroformie w temperaturze 60°C przez 16 godz. Analiza TLC otrzymanej mieszaniny wykazała obecność dwóch głównych produktów i dwóch w mniejszych ilościach.

TLC (AcOEt –heksan, 30:70), R_f : 0.80 (główny, **218**), 0.70 (główny, **219**), 0.65 (**220**) i 0.50 (**221**); HPLC (250 \times 4.6, Nucleosil 50/5, EtOAc-heksan, 25:75, 1 mL/min, RI): 5.5 min (36%, **218**), 5.7min (11%, **222**), 7.6min (33%, **219**), 8.4min (12%, **220**), 14.9 min (2%, **221**).

Rozpuszczalnik usunąłem a pozostałość chromatografowałem (6 g żelu, AcOEt –heksan, 5:95) otrzymując **218** (40 mg, 48 %, zanieczyszczony **222** ok. 25% (HPLC)), **219** (18 mg, 23%), kolejno (AcOEt–heksan, 8:92) mieszaninę **219** i **220** (5 mg) i **220** (7 mg, 9%), a następnie (AcOEt–heksan, 10:90) **221** (3 mg, 3%).

Z próbek uzyskanych z wielu eksperymentów oczyściłem poszczególne składniki (poza **222**) metodą preparatywnego HPLC (dwie szeregowo połączone kolumny 250 \times 20, Nucleosil 70/6 μm , EtOAc-heksan, 10:90, 20 mL/min).

218: bezb. olej, IR (film z CH₂Cl₂): 1699 (s, C=O), 1381 (s), 1180 (s); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.32 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.93 (poszerzony s, 3H), 2.89 (poszerzony s, 3H), 2.77 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 15.5, 9.3, 6.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 15.6, 11.4, 2.8 Hz, 1H), 1.91 (dt, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 1.82 (qd, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 3H), 1.45 (dtd, *J* = 13.3, 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.22 (qd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 1.11 (ddd, *J* = 13.5, 12.3, 2.8 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.81 (ddd, *J* = 12.0, 11.2, 4.0 Hz, 1H), 0.65 (dd, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 1H), 0.44 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.64, 95.87, 82.19, 56.56, 50.82, 50.43, 48.26, 43.50, 36.57, 36.50, 35.35, 35.29, 33.37, 32.33, 31.55, 30.50, 24.97, 24.70, 23.65, 22.24, 21.53, 21.25, 19.36, 16.64, 13.08; HR MS ESI: dla C₂₅H₃₉NO₃SNa [M+Na]⁺ obliczono: 456.25429; znaleziono 456.2549.

222 (z mieszaniny z **218**): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.48 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.3H).

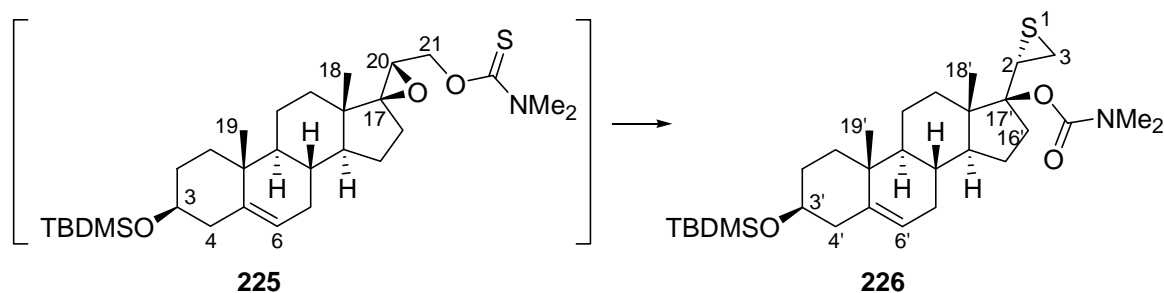
219: bezb. olej, IR (film z CH₂Cl₂): 1710 (C=O), 1379, 1182 (C-N); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.40 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.77 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.4, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.39 (ddd, *J* = 26.2, 13.1, 3.6 Hz, 1H), 1.31 (td, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 12.2, 11.2, 7.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.06-0.83 (m, 4H), 0.78 (ddd, *J* = 11.9, 11.3, 4.1 Hz, 1H), 0.65 (dd, *J* = 4.6, 4.2 Hz, 1H), 0.45 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.99, 82.08, 67.18, 63.83, 56.57, 53.39, 48.08, 43.99, 43.48, 38.94, 36.47, 35.86, 35.21, 35.08, 33.34, 31.93, 31.77, 28.35, 24.88, 24.62, 21.98, 21.44, 19.27, 19.11, 13.09; HSQC: 155.99, 82.08 (2.77), 67.18 (4.40, 3.99), 63.83, 56.57 (3.32), 53.39 (1.10), 48.08 (0.78), 43.99, 43.48, 38.94 (3.28), 36.47 (2.92), 35.86 (2.92), 35.21, 35.08 (1.96, 1.03), 33.34 (1.50, 0.87), 31.93 (1.31, 0.94), 31.77 (1.81), 28.35 (2.29, 1.92), 24.88 (1.73, 1.53), 24.62 (1.79, 1.52), 21.98 (1.50, 1.39), 21.44 (0.89), 19.27 (1.02), 19.11 (0.98), 13.09 (0.65, 0.45); HR MS ESI: dla C₂₅H₃₉NO₃SNa [M+Na]⁺ obliczono: 456.25429; znaleziono 456.25448.

220: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 3500 (O-H), 1739 (C=O), 1087 (C-O), 736; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4.56, 4.49 (AB₂, *J*_{AB} = 8.5 Hz, 3H, C20-H i C21-H₂), 3.33 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 14.6, 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 5H), 1.39 (qd, *J* = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 1.32 (qd, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 1.26 (ddd, *J* = 12.5, 3.3, 2.9 Hz, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 13.4, 12.0, 2.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.66 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 0.45 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 171.84 (SC(O)O), 82.09 (C6), 81.86 (C17), 69.23 (C21), 56.74 (C20), 56.62 (OMe), 50.76 (C14), 47.92 (C13), 47.47 (C9), 43.34 (C10), 40.1 (C16), 35.15 (C7), 35.02 (C5), 33.37 (C1), 31.76 (C12), 30.66 (C8), 24.88 (C2), 23.86 (C15), 22.18 (C11), 21.33 (C3), 19.21 (C19), 15.95 (C18), 13.16 (C4); HR MS EI: dla C₂₃H₃₄O₄S [M]⁺ obliczono: 406.21778; znaleziono 406.21621.

221: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1710 (C=O), 1396, 1188 (C-N); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 4.36 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H, C21-Ha), 3.92 (dd, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H, C21-Hb), 3.34 (s, *J* = 7.3 Hz, 3H,

OCH₃), 3.10 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H, C20-H), 2.93 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.79 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, C6-H), 2.22 (ddd, $J = 15.1, 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.94 (td, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.27 (dt, $J = 13.1, 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, C19-H₃), 0.93-0.86 (m, 3H), 0.85 (s, 3H, C18-H₃), 0.66 (dd, $J = 4.7, 4.1$ Hz, 1H, C4-Ha), 0.45 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H, C4-Hb); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 156.31 (OC(O)N), 82.20 (C6), 73.27 (C21), 65.67 (C17), 56.62 (OCH₃), 54.76 (C20), 52.34, 47.92, 43.46, 42.24, 36.49 (NCH₃), 35.97 (NCH₃), 35.12, 35.00, 33.36, 30.65, 30.54, 27.35, 24.90, 23.79, 21.81, 21.38, 19.26 (C19), 16.26 (C18), 13.14 (C4); HSQC: 82.20 (2.79), 65.67 (3.92, 4.36), 56.62 (3.34), 54.76 (3.10), 52.34 (1.38), 47.92 (0.87), 36.49 (2.92), 35.97 (2.94), 35.12 (1.94), 35.00 (1.17), 33.36 (1.51, 0.86), 30.65 (1.27, 1.18), 30.65 (1.78), 27.35 (2.22, 1.58), 24.90 (1.75, 1.52), 23.79 (1.87, 1.35), 21.81 (1.37, 1.50), 21.38 (0.90), 19.26 (1.03), 16.26 (0.85), 13.14 (0.66, 0.45); HR MS ESI: dla C₂₅H₃₉NO₄Na [M+Na]⁺ obliczono: 440.27713; znaleziono 440.27701.

***N,N*-Dimetylokarbaminian 3β-[[*tert*-butylo(dimetylo)silyl]oksy]-17α-[(2*S*)-tiiran-2-ylo]androst-5-en-17β-yłu (226)**



Wychodząc z epoksyalkoholu **200** (patrz s. 146) (67 mg, 0.15 mmol) otrzymałem mieszaninę poreakcyjną (95 mg) zawierającą m. in. (wg ¹H NMR) tiokarbaminian **225**. Na podstawie różnic w widmach wykonanych w odstępnie kilku godzin wyodrębniłem charakterystyczne sygnały.

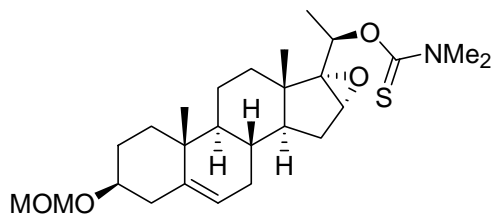
225: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 5.31 (d br, $J = 5.2$ Hz, 1H, C-6H), 4.86 (dd, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H, C-21Ha), 4.10 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H, C21-Hb), 3.50-3.43 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, N(CH₃)), 3.33 (dd, $J = 7.4, 3.2$ Hz, 1H, C-20H), 3.14 (s, 3H, N(CH₃)), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J = 13.4, 4.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 9H), 1.30-0.80 (m, 18H) nałożony na: 1.24 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) i 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 187.87 (OC(S)N), 155.68, 141.45, 120.85, 93.89, 72.55, 51.48, 49.88, 48.48, 42.77, 37.33, 36.55, 36.30, 33.03, 32.92, 32.58, 32.02, 31.71, 29.66, 27.97, 25.90, 24.60, 20.79, 19.49, 19.36, 18.21, 14.99, -4.62.

Mieszaninę poreakcyjną chromatografowałem po 6 godz. otrzymując **226** (48 mg, 67%).

226: bezb. kryształ; t. top. 149-150°C (MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 2932 (s), 1705 (s, C=O), 1384 (s), 1190 (s), 1089 (s), 835 (m), 773 (m); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 5.31 (d br, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6), 3.51-3.44 (m, 2H, H-3 i H-20), 2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.40 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.35 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 1H, H-1b), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.3, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.09 (td, $J = 12.3, 3.5$

Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 12.6, 5.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.64 (ddd, $J = 13.5, 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.06 (dt, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H,); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 155.74 (OC(O)N), 141.52, 120.89, 93.93, 72.60, 51.52, 49.92, 48.52, 42.79, 37.36, 36.59, 36.34, 33.07, 32.99, 32.61, 32.05, 31.74, 28.02, 25.93, 24.63, 20.82, 19.55, 19.40, 18.26, 15.03, -4.59; Anal. element.: dla $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{NSSi}$ (m. cz.: 533.88) obliczono: C 67.49, H 9.63, N 2.62, S 6.01; Si 5.26; znaleziono: C 67.71, H 9.60, N 2.54, S 6.06.

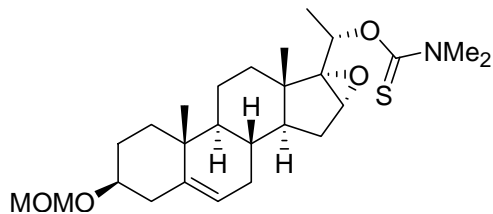
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-[(20*R*)-16 α ,17 α -epoksy-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en-20-ylu] (169)**



Wychodząc z epoksyalkoholu **167** (patrz s. 147) (210 mg, 0.56 mmol) po 16 godz. otrzymałem (po chromatografii) tiokarbaminian **169** (200 mg, 77%) Próbkę analityczną rekrystalizowałem.

169: bezb. kryształy; t. top. 127-129°C (eter naftowy); IR (film z CH_2Cl_2): 1523 (C-N), 1188 (C=S), 1039 (C-O); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 193 (ϵ 22914), 249 (ϵ 16000); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 6.29 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, C20-H), 5.31 (d br, 1H, $J = 5.1$ Hz, C6-H), 4.66 (s, 2H, OCH_2O), 3.50-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH_3O), 3.34 (s, 3H, NCH_3), 3.22 (s, 1H, C16-H), 3.11 (s, 3H, NCH_3), 2.40-2.10 (m, 2H, C4-H₂), 2.00-0.75 (m, 15H), 1.11 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, C21-H₃), 0.97 (s, 3H, C19-H₃), 0.92 (s, 3H, C18-H₃); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 187.09 (OC(S)N), 140.84 (C5), 121.15 (C6), 94.59 (OCH_2O), 76.77(C3), 75.26 (C20), 70.43 (C17), 58.09 (C16), 55.11 (CH_3O), 50.29, 45.81, 42.74 (NCH_3), 41.97, 39.45, 37.72 (NCH_3), 37.05, 36.81, 32.60, 31.46, 30.17, 28.81, 27.09, 20.68 (C11), 19.21 (C19), 15.59 (C18), 15.38 (C21); Anal. element.: dla $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{S}$ (m. cz.: 463.67) obliczono: C 67.35, H 8.91, N 3.02, S 6.92; znaleziono: C 67.12, H 9.04, N 3.01, S 7.16.

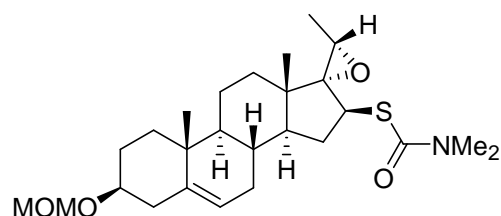
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *O*-[(20*S*)-16 α ,17 α -epoksy-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en-20-ylu] (170)**



Wychodząc z epoksyalkoholu **168** (patrz s. 147) (160 mg, 0.42 mmol) po 3 godz. otrzymałem (po chromatografii) tiokarbaminian **170** (130 mg, 66%). Próbkę analityczną rekrystalizowałem.

170: bezb. kryształy; t. top. 144-146°C (MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1534 (C-N), 1191 (C=S), 1040 (C-O); UV (metylocykloheksan), λ (nm): 194 (ε 21864), 249 (ε 15511); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 6.10 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, C20-H), 5.32 (d br, 1H, *J* = 5.2 Hz, C6-H), 4.66 (s, 2H, OCH₂O), 3.50-3.20 (m, 1H, C3-H), 3.35 (s, 3H, CH₃O), 3.33 (s, 3H, NCH₃), 3.27 (s, 1H, C16-H), 3.06 (s, 3H, NCH₃), 2.40-2.10 (m, 2H, C4-H₂), 2.00-0.75 (m, 15H), 1.38 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C21-H₃), 1.01 (s, 3H, C18-H₃), 0.99 (s, 3H, C19-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 187.02 (OC(S)N), 140.85 (5), 121.18 (C6), 94.64 (OCH₂O), 76.76 (C3), 72.86 (C20), 72.27 (C17), 59.56 (C16), 55.13 (CH₃O), 50.28, 45.87, 42.64 (NCH₃), 41.57, 39.48, 37.64 (NCH₃), 37.09, 36.83, 32.72, 31.47, 30.08, 28.82, 27.09, 20.56 (C11), 19.26 (C19), 17.51 (C21), 15.96 (C18); Anal. element.: dla C₂₆H₄₁NO₄S (m. cz.: 463.67) obliczono: C 67.35, H 8.91, N 3.02, S 6.92; znaleziono: C 67.19, H 8.85, N 2.90, S 7.09.

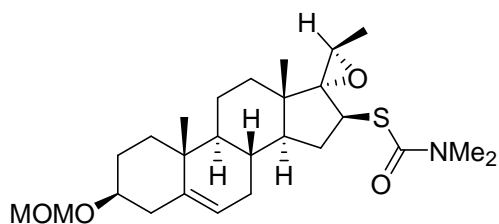
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *S*-[(20*S*)-17α,20-epoksy-3β-metoksymetoksy-pregn-5-en-16β-ylu] (228)**



Roztwór **170** (46 mg, 0.1 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) z dodatkiem NaHCO₃ (17 mg, 0.2 mmol) mieszałem w atmosferze argonu w t. 160°C (t. łaźni olejowej) przez 24 godz. w zamkniętej ampulce. Następnie rozcieńczyłem mieszaniną AcOEt i heksanów (1:1) (20 mL), i przemyłem wodą (3×20 mL) i solanką (2×20 mL). Ekstrakt organiczny wysuszyłem bezw. Na₂SO₄, usunąłem rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowałem (2 g dezaktywowanego żelu, AcOEt – heksan, 1:9) otrzymując **228** (34 mg, 76%).

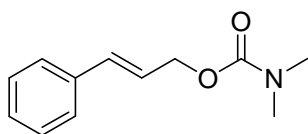
228: bezb. kryształy; t. top. 205-207°C (MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1642 (C=O), 1036 (C-O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.35 (dt, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H, C6-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 3.69 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, C16-H), 3.43 (tt, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 3.19 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H, C20-H), 2.97 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.50 (ddd, *J* = 12.7, 8.9, 5.6 Hz, 1H, C15-H_α), 2.36 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 2.2 Hz, 1H, C4-H_α), 2.26 (dddd, *J* = 12.8, 11.7, 5.0, 2.6 Hz, 1H, C4-H_β), 1.99 (dtd, *J* = 17.0, 4.7, 2.7 Hz, 1H, C7-H_β), 1.89 (dq, *J* = 13.5, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.65-1.39 (m, 8H), 1.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, C21-H₃), 1.35 (td, *J* = 12.8, 8.5 Hz, 1H, C15-H_β), 1.07 (td, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 1.00 (s, 3H, C18-H₃), 0.97 (s, 3H, C19-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 167.46 (SC(O)N), 140.63 (C5), 121.27 (C6), 94.70 (OCH₂O), 76.80 (C3), 75.97 (C17), 57.85, 55.14 (CH₃O), 52.98, 49.57, 48.11, 41.80, 39.50, 37.11, 36.67, 35.29, 34.02, 31.37, 28.85, 20.38 (C11), 19.33 (C19), 14.70, 14.65; Anal. element.: dla C₂₆H₄₁NO₄S (m. cz.: 463.67) obliczono: C 67.35, H 8.91, N 3.02, S 6.92; znaleziono: C 67.33, H 8.70, N 3.08, S 7.14.

***N,N*-Dimetylotiokarbaminian *S*-[(20*R*)-17 α ,20-epoksy-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en-16 β -ylu] (229)**



Reakcję prowadziłem w analogicznych warunkach jak dla **228**. Wychodząc z **170** (46 mg, 0.1 mmol), prowadząc reakcję w temp. 130°C (temp. łaźni olejowej) przez 24 godz. otrzymałem **229** (38 mg, 82%). **229**: bezb. kryształy; t. top. 184-187°C (MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 1649 (C=O), 1036 (C-O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.34 (dt, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 1H, C6-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 3.88-3.84 (m, 1H, C16-H), 3.42 (tt, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 3.00 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H, C20-H), 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.75-2.68 (m, 1H, C15-H α), 2.35 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 2.1 Hz, 1H, C4-H α), 2.26 (dddd, *J* = 13.4, 11.4, 5.2, 2.9 Hz, 1H, C4-H β), 1.99 (dtd, *J* = 17.3, 5.1, 2.8 Hz, 1H, C7-H β), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 1.65-1.30 (m, 8H), 1.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, C21-H₃), 1.19-1.14 (m, 1H, C15-H β), 1.07 (ddd, *J* = 13.9, 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.03-0.95 (m, 1H), 1.01 (s, 3H, C18-H₃), 0.93 (s, 3H, C19-H₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 167.50 (SC(O)N), 140.67 (C5), 121.36 (C6), 94.72 (OCH₂O), 76.84 (C3), 75.44 (C17), 55.15 (CH₃O), 54.97, 51.46, 49.91, 45.18, 42.32, 39.53, 37.71, 37.19, 36.76, 36.69, 31.71, 31.39, 29.99, 28.88, 19.96 (C11), 19.37 (C19), 16.62, 15.87; Anal. element.: dla C₂₆H₄₁NO₄S (m. cz.: 463.67) obliczono: C 67.35, H 8.91, N 3.02, S 6.92; znaleziono: C 67.30, H 8.98, N 2.92, S 6.7.

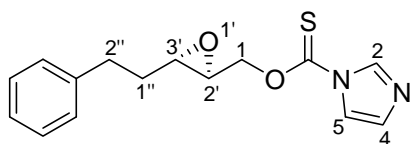
***N,N*-Dimetylotiokarbaminian (2*E*)-3-fenylprop-2-enylu (195)**



Roztwór **15** (48 mg, 0.2 mmol) w toluenie ogrzewałem w t. wrzenia przez 48 godz. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (3 g żelu, AcOEt – heksan, 1:9) otrzymując **195** (29 mg, 70%).

195: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1704 (s, C=O), 1495 (m), 1449 (m), 1399 (m), 1359 (m), 1185 (s), 965 (m), 769 (m), 747 (m), 693 (m); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.43-7.22 (m, 5H, C₆H₅), 6.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C3-H), 6.31 (dt, *J* = 15.9, 6.2 Hz, 1H, C2-H), 4.73 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 2H, C1-H₂), 2.93 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 156.31 (OC(O)N), 136.31 (*ipso*-Ph), 133.09 (C3), 128.45 (*m*-Ph), 127.77 (*p*-Ph), 126.47 (*o*-Ph), 124.31 (C2), 65.79 (C1), 36.38 (br, NCH₃), 35.86 (br, NCH₃); Widmo ¹H NMR zgodne z lit.²²⁰; ESI MS: dla C₁₂H₁₅O₂N [M]⁺ obliczono: 205.11028; znaleziono 205.10968.

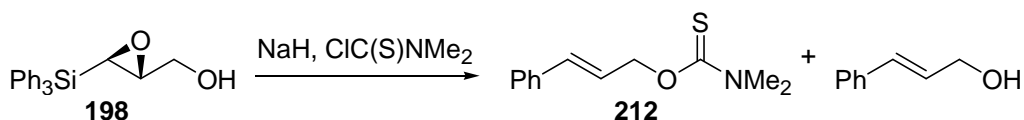
Imidazolotiokarboksylan *O*-{[(2*S*,3*S*)-3-(2-fenylloetylo)oksiran-2-ylo]metylu} (**205**)



Roztwór epoksyalkoholu **187** (90 mg, 0.5 mmol) TCDI (100 mg, 0.6 mmol) w bezwodnym THF mieszałem w t. pok. 3 godz. Rozpuszczalnik usunąłem a pozostałość chromatografowałem (3 g żelu, AcOEt – heksan, 1:9) uzyskując **205** (108 mg, 75%).

205: słomkowy olej; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.32 (dd, $J = 1.2, 0.8$ Hz, 1H, ImC2-H), 7.62-7.57 (dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz, 1H, ImC5-H), 7.35-7.11 (m, 5H, C_6H_5), 7.02 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H, ImC4-H), 4.86 (dd, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 6.7, 2.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.89-2.63 (m, 3H), 2.03-1.81 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 183.58 (O(C(S)N), 140.39 (*ipso*-Ph), 136.71 (ImC2), 130.74 (ImC4), 128.36 (*o*- lub *m*-Ph), 128.14 (*o*- lub *m*-Ph), 126.09 (*p*-Ph), 117.74 (ImC5), 72.98 (C1), 55.75 (C2' lub C3'), 54.32 (C2' lub C3'), 32.91 (C2''), 31.84 (C1'').

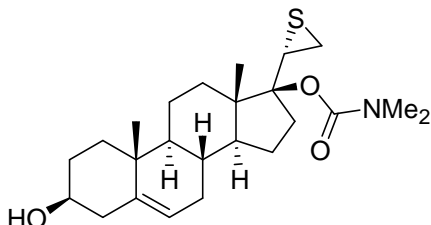
Reakcja (2*R**,3*R**)-[3-(trifenilosililo)oksiran-2-ylo]metanolu z wodorkiem sodu i DMTC



Wychodząc z epoksyalkoholu **198** (66 mg, 0.2 mmol) otrzymałem (po chromatografii) tiokarbaminian **212** (10 mg, 23%) i 3-fenylprop-2-enol (20 mg, 74%).

212: bezb. olej, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7.44-7.22 (m, 5H, C_6H_5), 6.53 (d br, $J = 15.8$ Hz, 1H, C3-H), 6.38 (dt, $J = 15.8, 6.3$ Hz, 1H, C2), 5.14 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 2H, C1-H₂), 3.39 (s, 3H, N(CH₃)), 3.15 (s, 3H, N(CH₃)); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 135.89 (*ipso*-Ph), 133.98 (C3), 128.56 (*m*-Ph), 128.01 (*p*-Ph), 126.58 (*o*-Ph), 123.53 (C2), 71.89 (C1), 42.83 (NCH₃), 37.85 (NCH₃); sygnał węgla grupy OC(S)N nie wyodrębnił się; Widmo $^1\text{H NMR}$ zgodne z lit.²²²

N,N-Dimetylokarbaminian 3β-hydroksy-17α-[(2*S*)-tiiran-2-ylo]androst-5-en-17β-yli (**227**)



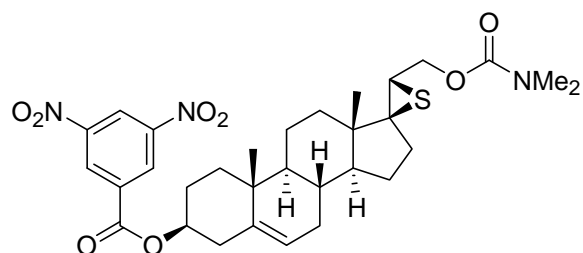
Roztwór **226** (31 mg, 0.058 mmol) i $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (37 mg, 0.12 mmol) w bezwodnym THF (2 mL) mieszałem w t. pok. przez 16 godz. Roztwór rozcieńczyłem Et_2O (5 mL) i heksanem (5 mL), przemyłem wodą (2×5 mL) i solanką (5 mL) i suszyłem bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalniki usunąłem, a

pozostałość chromatografowałem (2 g żelu krzemionkowego, AcOEt-heksan 10:90 a następnie 20:80) otrzymując **227** (25 mg, 100%).

227: bezb. kryształy; t. top. 179-181°C (aceton); IR (film z CH₂Cl₂): 3406 (m br), 2935 (s), 17051 (s, C=O), 1386 (s), 1191 (s), 1047 (s); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 5.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.52 (tt, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.39 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 13.0, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10 (dt, *J* = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 12.6, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.70 (ddd, *J* = 14.9, 9.1, 6.9 Hz, 1H), 1.65 (dtd, *J* = 13.8, 4.3, 3.2 Hz, 1H), 1.59-1.46 (m, 8H), 1.27 (td, 11.8, 6.8, 1H), 1.10 (dt, *J* = 14.1, 13.7, 3.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (ddd, *J* = 12.6, 10.1, 5.0 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 155.74, 140.74, 121.42, 93.94, 71.74, 51.51, 49.82, 48.50, 42.24, 37.22, 36.52, 36.35, 33.06, 32.96, 32.61, 31.72, 31.62, 28.03, 24.63, 20.84, 19.54, 19.36, 15.02; Anal. element.: dla C₂₄H₃₇O₃NS (m. cz.: 419.62) obliczono: C 68.69, H 8.89, N 3.34, S 7.64; znaleziono: C 68.41, H 8.83, N 3.23, S 7.43.

HSQC: 121.42 (5.34), 71.74 (3.52), 51.51 (1.54), 49.82 (1.00), 42.24 (2.30, 2.23), 37.22 (1.87, 1.10), 36.35 (2.88), 33.06 (1.80, 2.10), 32.96 (3.48), 32.61 (1.55), 31.72 (1.97, 1.51), 31.62 (1.85, 1.54), 28.03 (1.70, 1.79), 24.63 (1.52, 1.27), 20.84 (1.52, 1.65), 19.54 (2.39, 2.35), 19.36 (1.03), 15.02 (0.93).

N,N-Dimetylokarbaminian (20*R*)-3β-(3,5-dinitrobenzoiloksy)-17β,20-epitio-pregn-5-en-21-ylu (224)



Do roztworu **219** (100 mg, 0.24 mmol) w mieszaninie dioksanu (8 mL) i wody (2 mL) dodałem TsOH H₂O (14 mg, 0.07 mmol) i mieszałem w t. 55°C przez 3 godz. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńczyłem Et₂O (30 mL), przemyłem nasyc., roztworem NaHCO₃ (15 mL), wodą i solanka. Roztwór suszyłem bezw. Na₂SO₄. Rozpuszczalnik usunąłem a pozostałość chromatografowałem (6 g żelu, AcOEt –heksan, 30:70) otrzymując **223** (90 mg, 93%).

223: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 3.61-3.41 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 2.92, 2.90 (2×s br, 6H, N(CH₃)₂), 2.38-0.76 (m, 20H) nakładający się na, 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 155.88 (OC(O)N), 140.96, 120.91, 71.47, 66.89, 63.80, 53.65, 50.00, 43.50, 42.00, 38.66, 37.14, 36.55, 36.39 (NCH₃), 35.80 (NCH₃), 33.11, 31.74, 31.53, 31.41, 28.19, 24.72, 20.30, 19.34, 18.64.

Do roztworu **223** (90 mg, 0.21 mmol) w suchym dichlorometanie (1 mL) dodałem kwas 3,5-dinitrobenzoesowy (60 mg, 0.26 mmol), dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) (107 mg, 0.52 mmol) i DMAP (2 mg, 0.016 mmol) i mieszałem 10 min w t. pok. Mieszaninę przesączyłem przemywając osad

dichlorometanem. Z przesączu rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (6 g żelu, AcOEt –heksan, 10:90) otrzymując **224** (83 mg, 63%).

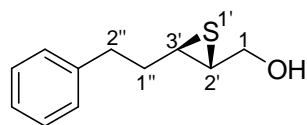
224: bezb. kryształy; t. top.: 186-190°C (aceton); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 9.21 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, 2,6- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$), 9.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, 4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$), 5.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (septet, $J = 5.3$ Hz, 1H, C3-H), 4.49 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.30 (ddd, $J = 14.3, 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 5H), 1.37 (td, $J = 11.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.24 (dt, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.97 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ i HSQC (125 MHz, CDCl_3): 161.85 ($\text{ArC}(\text{O})\text{O}$), 155.94 ($\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 148.64, 139.21, 134.44, 129.37 (9.14), 122.9 (5.46), 122.21 (9.21), 76.81 (4.97), 66.93 (4.49, 3.91), 63.75, 53.73 (1.12), 50.05 (1.01), 43.6, 38.81 (3.29), 37.95 (2.53, 2.53), 36.9 (1.24, 1.98), 36.75, 36.52 (2.93, NCH_3), 35.88 (2.92, NCH_3), 33.15 (1.58), 31.84 (2.12, 1.56), 31.61 (1.37, 1.01), 28.3 (1.97, 2.31), 27.7 (2.04, 1.84), 24.79 (1.49, 1.81), 20.38 (1.50, 1.64), 19.35 (1.11), 18.68 (0.97); Anal. element.: dla wzoru $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ (m. cz.: 613.72) obliczono: C, 60.67; H, 6.41; N, 6.85; S, 5.22 znaleziono: C, 60.71; H, 6.26; N, 6.72; S, 5.27.

4.9 Redukcja karbaminianów β,γ -epitioalkoholi

Przepis ogólny redukcji karbaminianów epitioalkoholi

Do zawiesiny LiAlH_4 (19 mg, 0.5 mmol) w THF (2 mL) mieszanej w t. -78°C dodałem roztwór karbaminianu epitioalkoholu (0.1 mmol) w THF (2 mL) i mieszałem w t. -78°C do zaniku substratu (wg TLC). Dodałem 5 kropli MeOH i 10 kropli nasyconego roztworu Na_2SO_4 i doprowadziłem do t. pok. mieszając przez 30 min. Zawiesinę rozcieńczyłem Et_2O (5 mL) i heksanem (5 mL), dodałem ok. 1 g bezw. Na_2SO_4 i mieszałem 30 min. Zawiesinę przesączyłem, przemywając osad Et_2O , usunąłem rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowałem (dezaktywowany żel, AcOEt – heksan) otrzymując epitioalkohol.

[(2*R*,3*R*)-3-(2-Fenyletylo)tiiran-2-ylo]metanol (**204**)

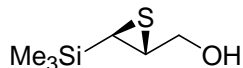


Wychodząc z **202** (26 mg, 0.1 mmol) po 5 godz. otrzymałem **204** (16 mg, 84%).

204: bezb. olej; $[\alpha]_D^{22} +125.0$ (c 1.0, CHCl_3), lit $[\alpha]_D^{24} +119.6$ (c 1.0, CHCl_3)²¹⁹; HPLC (Chiralpak OJ-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *i*-PrOH-heksan, 10:90): 10.3 min (7), 11.8 min (93); IR (film z CH_2Cl_2): 3391 (br s), 2927 (s), 1603 (m), 1496 (s), 1453 (s), 1080 (s), 1032 (s), 740 (s), 700 (s); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7.36-7.13 (m, 5H, C_6H_5), 3.78 (ddd, $J = 12.0, 5.4, 4.2$ Hz, 1H, C1-Ha), 3.57 (ddd, $J = 12.0, 7.6, 4.7$ Hz, 1H, C1-Hb), 2.96-2.67 (m, 4H, C2'-H, C3'-H, C2''-H₂), 2.13 (dtd, $J = 13.6, 8.0, 5.8$ Hz, 1H, C1''-Ha), 1.86 (dtd, $J = 13.6, 7.6, 5.8$ Hz, 1H, C1''-Hb), 1.70 (dd, $J = 7.6, 5.4$ Hz, 1H, OH); Po

wytrząśnięciu z D₂O znika sygnał przy 1.70, a multiplety przy 3.78 i 3.57 upraszczają się tracąc stałą sprzężenia odpowiednio 5.4 i 7.6 Hz; ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 140.81 (*ipso*-Ph), 128.46 (CH, *o*- i *m*-Ph), 126.15 (CH, *p*-Ph), 63.72 (CH₂, C1), 44.76 (CH, C2'), 40.10 (CH, C3'), 37.28 (CH₂, C1''), 35.37 (CH₂, C2''); Dane spektralne zgodne z literaturowymi;²¹⁹ HR EI MS: dla C₁₄H₁₉O₂NS [M]⁺ obliczono: 194.07654; znaleziono 194.07618.

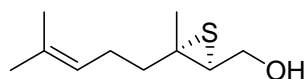
[(2*R*,3*S*)-3-(trimetylosilylo)tiiran-2-ylo]metanol (**17**)



Wychodząc z **211** (80 mg, 0.34 mmol) po 24 godz. otrzymałem **17** (36 mg, 65%).

17: bczbarwny olej; $[\alpha]_D^{21}$ -9.1 (c = 1.6, CHCl₃); HPLC (Chiralpak AS-H, 250×4.6 mm, 1 mL/min, *n*PrOH-heksan, 2:98, RI): 6.6 min (5%), 8.5 min (95%); IR 3369 (br), 1249 (s), 840 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (dd, *J*=11.8, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J*=6.8, 4.8, 3.9 Hz, 1H), 1.88 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.85 (s, 1H), 0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 64.77, 41.76, 26.56, -2.98. HRMS EI: dla C₆H₁₄OSiS [M]⁺ obliczono: 162.05347; znaleziono 162.05292.

(2*S**,3*S**)-3-Metylo-3-(4-metylopent-3-enylo)tiiran-2-ylo]metanol (**209**)



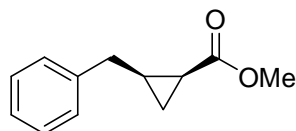
Wychodząc z **207** (30 mg, 0.1 mmol) po 1 godz. otrzymałem **209** (10 mg, 46%).

209: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 3369 (br s), 2926 (s), 1450 (s), 1378 (s), 1027 (s), 1002 (s); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.10 (t sept, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, C3''), 3.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, C1-H₂), 3.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, C2'-H), 2.28-1.94 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.69 (s br, 3H, C5''-H₃), 1.62 (s br, 3H, C1''''-H₃), 1.59 (s, 3H, C1''''-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 132.25, 123.19, 62.90, 51.21, 49.35, 43.63, 26.26, 25.66, 20.05, 17.67; HR MS EI: dla C₁₀H₁₈OS [M]⁺ obliczono: 186.10784; znaleziono 186.10808.

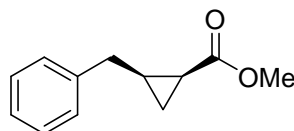
4.10 Syntezy substratów

rac-cis-(2-Benzylcyklopropylo)karboksylan metylu (**239**)

i *rac-trans*-(2-Benzylcyklopropylo)karboksylan metylu (**240**)



239



240

Do zawiesiny (AcO)₄Rh₂ (17 mg, 0,04 mmol) w roztworze 3-fenylopropenu (4.14 g, 35 mmol) w CH₂Cl₂ (20 mL) dodawałem powoli (1.5 mL/godz.) roztwór diazoocetanu etylu (90% roztwór w CH₂Cl₂, 915 mg, 8 mmol) w CH₂Cl₂ (10 mL) i mieszałem łącznie 16 godz. w t. pok. Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość przesączyłem przez żel krzemionkowy (12 g) przemijając wpierw heksanem (usunąłem nadmiar 3-fenylopropenu), a następnie roztworem AcOEt w heksanie (3% v/v). Po

usunięciu rozpuszczalników otrzymałem mieszaninę zawierającą nierozróżnialne chromatograficznie izomery *cis* i *trans*. Surowy półprodukt rozpuściłem w roztworze metanolanu sodu w metanolu [sporządzonego przez rozpuszczenie sodu (374 mg, 16 mmol) w metanolu (15 mL)] i ogrzewałem do wrzenia przez 5 godz. Po ochłodzeniu usunąłem większą część rozpuszczalnika, rozcieńczyłem heksanem (30 mL) i przemyłem 5% kwasem solnym (10 mL) i wodą (2×10 mL). Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (30 g żelu, heksan) otrzymując *cis*-ester metylowy (**239**, 497 mg, 33%), *trans*-ester metylowy (**240**, 392 mg, 26%) i ich mieszaninę (100 mg, 7%).

239: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1727 (C=O), 1438, 1193, 1170; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.35-7.15 (m, 5H, C₆H₅), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 2.95 (dd, *J* = 15.3, 7.4 Hz, 1H, PhCH_a), 2.84 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H, PhCH_b), 1.81 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 6.1 Hz, 1H, C1-H), 1.55 (tq, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 1H, C2-H), 1.18-1.09 (m, 2H, C3-H₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 173.35 (C(O)O), 141.36 (*ipso*-Ph), 128.32, 128.25, 125.93 (*p*-Ph), 51.59 (OCH₃), 32.86 (PhCH₂), 22.68 (C1), 18.32 (C2), 13.76 (C3); HR EI MS: dla C₁₂H₁₄O₂ [M]⁺ obliczono: 190.09938; znaleziono: 190.09975;

240: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 1729 (C=O), 1439, 1206, 1171; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.36-7.16 (m, 5H, C₆H₅), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (dd, *J* = 14.8, 6.6 Hz, 1H, PhCH_a), 2.60 (dd, *J* = 14.7, 6.9 Hz, 1H, PhCH_b), 1.70 (dq, *J* = 8.7, 6.5, 4.1 Hz, 1H, C2-H), 1.53 (ddd, *J* = 8.5, 4.4, 4.4 Hz, 1H, C1-H), 1.25 (ddd, *J* = 8.9, 4.5, 4.5 Hz, 1H, C3-H_a), 0.85 (ddd, *J* = 8.2, 6.4, 4.3 Hz, 1H, C3-H_b); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 174.48 (C(O)O), 139.98 (*ipso*-C₆H₅), 128.36, 128.31, 126.20 (*p*-Ph), 51.64 (OCH₃), 38.40 (PhCH₂), 23.08 (C1), 19.95 (C2), 15.24 (C3); HR EI MS: dla C₁₂H₁₄O₂ [M]⁺ obliczono: 190.09938; znaleziono: 190.10028.

rac-cis-(2-Benzylocyklopropylo)metanol (**137**)



Do roztworu **239** (344 mg, 1.8 mmol) w bezw. THF (10 mL) w temp. 0°C dodałem LiAlH₄ (114 mg, 3 mmol) i mieszałem 30 min. Dodałem 0.5 mL nasyc. roztworu Na₂SO₄ i mieszałem 30 min. w t. pok. Zawiesinę rozcieńczyłem heksanem (10 mL) i suszyłem bezw. Na₂SO₄ (0.5 g). Rozpuszczalnik usunąłem otrzymując tiokarbaminian **137** (264 mg, 90%).

137: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 3351 (br, OH), 1495, 1453, 1030 (br), 732, 698; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.38-7.16 (m, 5H, C₆H₅), 3.84-3.73 (m, 1H, CH_a-O), 3.64-3.52 (m, 1H, CH_b-O), 2.77, 2.71 (ABX, 2H, *J*_{AB} = 15.3 Hz, *J*_{AX} = 7.4 Hz, *J*_{BX} = 6.9 Hz, CH₂Ph), 1.35-1.16 (m, 3H, C1-H, C2-H, OH), 0.86 (ddd, *J* = 8.5, 8.1, 4.8 Hz, 1H, C3-H_a), 0.20 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, C3-H_b); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 141.90 (*ipso*-C₆H₅), 128.44, 128.02, 126.00 (*p*-C₆H₅), 63.10 (CH₂O), 34.28 (CH₂Ph), 18.39 (C2), 16.76 (C1), 9.69 (C3); HR EI MS: dla C₁₁H₁₄O [M]⁺ obliczono: 162.10447; znaleziono: 162.10459.

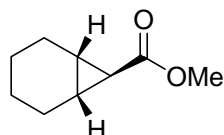
rac-trans-(2-Benzylocyklopropylo)metanol (**138**)



Powtarzając dokładnie przepis dla izomeru **137**, wychodząc z **240** (344 mg, 1.8 mmol) otrzymałem **138** (272 mg, 93%)

138: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 3339 (br, OH), 1495, 1453, 1057, 1030, 1015, 738, 698; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.44-7.23 (m, 5H, C₆H₅), 3.55, 3.53 (ABX, 2H, J_{AB} = 11.2 Hz, J_{AX} = 7.1 Hz, J_{BX} = 6.8 Hz, CH₂O), 2.68 (ABX, 2H, Δν_{AB} = 4 Hz, J_{AB} = 15.2 Hz, J_{AX} = 6.8 Hz, J_{BX} = 6.8 Hz, CH₂Ph), 1.53 (s br, J_{1/2} = 8.3 Hz 1H, OH), 1.21-0.92 (m, 2H, C1-H i C2-H), 0.65-0.51 (m, 2H, C3-H₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 141.62 (*ipso*-C₆H₅), 128.32, 128.21, 125.96 (*p*-C₆H₅), 66.85 (CH₂O), 39.24 (CH₂Ph), 21.30, 18.17, 10.02 (C3); HR EI MS: dla C₁₁H₁₄O [M]⁺ obliczono: 162.10447; znaleziono: 162.10374.

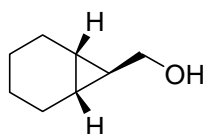
egzo-Bicyklo[4.1.0]hept-7-ylokarboksylan etylu (**241**)



Do zawiesiny (AcO)₄Rh₂ (15 mg, 0,034 mmol) w cykloheksenie (5 mL) dodawałem powoli (0.5 mL/godz.) roztwór diazoctanu etylu (90% roztwór w CH₂Cl₂, 1.18 g, 9.3 mmol) i cykloheksenu (4 mL, razem 89 mmol) i mieszałem łącznie 16 godz. Nadmiar cykloheksenu usunąłem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przesączyłem przez cienką warstwę żelu krzemionkowego heksanem i zatężyłem otrzymując mieszaninę zawierającą nierozróżnialne chromatograficznie izomery *egzo* i *endo*. Surowy półprodukt rozpuściłem w roztworze metanolanu sodu w metanolu [sporządzonego przez rozpuszczenie sodu (450 mg, 19.6 mmol) w metanolu (15 mL)] i ogrzewałem do wrzenia przez 5 godz. Po ochłodzeniu usunąłem większą część rozpuszczalnika, rozcieńczyłem heksanem (30 mL) i przemyłem 5% kwasem solnym (10 mL) i wodą (2×10 mL). Rozpuszczalniki usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (30 g żelu, heksan) otrzymując *egzo*-ester metylowy **241** (841 mg, 53%).

241: bezb. olej; IR (film z CH₂Cl₂): 2931, 1727 (C=O), 1308, 1169; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.63 (s, 3H, OCH₃), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.37 (t, J = 4.3 Hz, 1H, C7-H), 1.34-1.07 (m, 4H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 175.23 (C(O)O), 51.44 (OCH₃), 25.46 (C7), 22.69 (C2 i C5), 22.22 (C1 i C6), 20.90 (C3 i C4). Widma zgodne z lit²⁴⁰ (widmo z mieszaniny); HR EI MS: dla C₉H₁₄O₂ [M]⁺ obliczono: 154.09938; znaleziono: 154.09884.

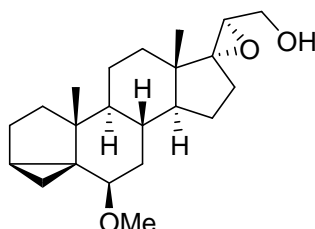
egzo-Bicyklo[4.1.0]hept-7-ylometanol (**143**)



Do roztworu estru **241** (231 mg, 1.5 mmol) w THF (10 mL) w temp. 0°C dodałem LiAlH₄ (114 mg, 3 mmol) i mieszałem 30 min. Dodałem 0.5 mL nasyc. roztworu Na₂SO₄ i mieszałem 30 min. w t. pok. Zawiesinę rozcieńczyłem heksanem (10 mL) i suszyłem bezw. Na₂SO₄ (1 g). Rozpuszczalnik usunąłem otrzymując alkohol **143** (160 mg, 84%).

143: bezb. olej; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-O), 2.10 (s br, 1H, OH), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.26-1.05 (m, 4H), 0.84-0.67 (m, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 67.30 (CH₂-O), 26.16, 23.36, 21.45, 15.22; Widma zgodne z lit²³⁹ (z mieszaniny *egzo* i *endo*).

(20*R*)-17α,20-Epoksy-6β-metoksy-3α,5α-cyklopregnan-21-ol (**199**)

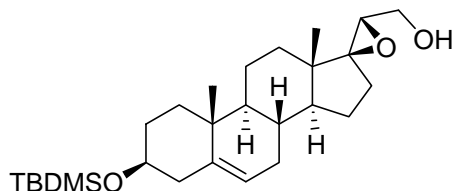


Do roztworu 6β-metoksy-3α,5α-cyklopregn-17(20)-en-21-olu (**242**)²⁴⁹ (830 mg, 2.51 mmol) w CH₂Cl₂ (20 mL) dodałem kolejno K₂CO₃ (420 mg, 3.04 mmol) i *m*-CPBA (60%, 770 mg, 2.68 mmol), i mieszałem w t. pok. przez 1.5 godz. Dodałem nasyconego roztworu Na₂SO₃ (10 mL) i mieszałem 15 min. Zawiesinę rozcieńczyłem wodą (20 mL) rozdzieliłem, a fazę wodną ekstrahowałem CH₂Cl₂ (3×20 mL). Ekstrakty organiczne połączyłem, przemyłem nasyconym roztworem NaHCO₃ i wodą, wysuszyłem bezw. Na₂SO₄ i usunąłem rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografowałem (30 g żelu, AcOEt – heksan, 3:17 potem 1:4) otrzymując **199** (800 mg, 92%) (zanieczyszczony diastereoizomerem 17β,20*S*-epoksy **216** ok. 20% na podstawie stosunku integracji sygnałów 3.81 i 3.73 ppm oraz 3.04 i 3.19 ppm w widmie ¹H NMR).

199: bezb. olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, po wytrzaśnięciu z D₂O): 3.81 (dd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H, H-21a), 3.55 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1H, H-21b), 3.33 (s, 3H, H₃-OMe), 3.04 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, H-20), 2.78 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6), 2.17 (ddd, *J* = 15.1, 9.9, 1.9 Hz, 1H), 1.93 (td, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.90-1.66 (m, 3H), 1.61-1.03 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.91-0.84 (m, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.65 (dd, *J* = 4.9, 3.9 Hz, 1H), 0.44 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 82.17 (C6), 74.01 (C21), 62.69 (C17), 57.56 (C20), 56.57 (OCH₃), 52.23, 47.87, 43.42, 42.25, 35.06, 34.98, 33.33, 30.62, 30.50, 27.48, 24.86, 23.79, 21.78, 21.33, 19.22 (C19), 16.29 (C18), 13.12 (C4); HR MS EI: dla C₂₂H₃₄O₃ [M]⁺ obliczono: 346.25080; znaleziono 346.24945.

216 (sygnały wyodrębnione z mieszaniny z **199**): $^1\text{H NMR}$: 3.73 (dd, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 3.19 (dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$: 82.06 (C6), 74.32 (C21), 62.29 (C17), 60.30 (C20), 52.66, 48.07, 41.22, 35.11, 34.64, 34.52, 25.97, 23.63, 22.10, 14.43 (C4).

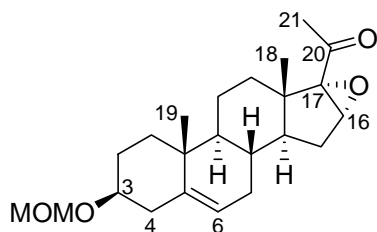
(20*R*)-3 β -{[*tert*-Butylo(dimetylo)silyl]oksy}-17 β ,20-epoksypregn-5-en-21-ol (200**)**



Do zawiesiny sproszkowanych sit molekularnych A4 (0.2 g) w bezw. CH_2Cl_2 (15 mL) dodałem L-(+)-winian diizopropylu (50 μL , 0.24 mmol), tetraizopropoksytytan (60 μL , 0.2 mmol) i 3 β -{[*tert*-butylo(dimetylo)silyl]oksy}-pregn-5,17(20)-dien-21-olu (**243**)²⁵² (873mg, 2.03 mmol), Mieszaninę schłodziłem do -20°C , dodałem roztwór wodoronadtlenku *tert*-butylu (4.3 M w toluenie, 0.51 mL, 2.2 mmol) i mieszałem przez 3 godz. Mieszaninę przestałem chłodzić i dodałem kolejno wodę (2 mL), a po 15 min. nasycony roztwór NaOH w solance (1 mL) i kontynuowałem mieszanie 15 min. Mieszaninę przesączałem przez celit, rozdzieliłem i warstwę organiczną suszyłem bezw. Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik usunąłem, a pozostałość chromatografowałem (30 g żelu, AcOEt – heksan, 20:80) otrzymując **200** (777 mg, 86%).

200: bezw. kryształy; t. top. $171-173^\circ\text{C}$ (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.32 (d br, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 11.1, 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.3, 6.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.47 (tt, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 6.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.3, 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 12.1, 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.84-1.35 (m, 12H), 1.20-0.76 (m, 4H) nałożony z 1.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H) i 0.87 (s, 3H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 141.61, 120.63, 74.26, 72.47, 62.29, 60.29, 53.03, 50.22, 42.74, 40.87, 37.36, 36.69, 34.22, 32.00, 31.93, 31.45, 26.02, 25.93, 23.82, 20.47, 19.43, 18.26, 14.07, -4.56; Anal. element.: dla $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ (m. cz.: 446.74) obliczono: C 72.59, H 10.38, Si 6.29; znaleziono: C 72.49, H 10.21.

16 α ,17 α -Epoksy-3 β -metoksymetoksy-pregn-5-en-20-on (245**)**



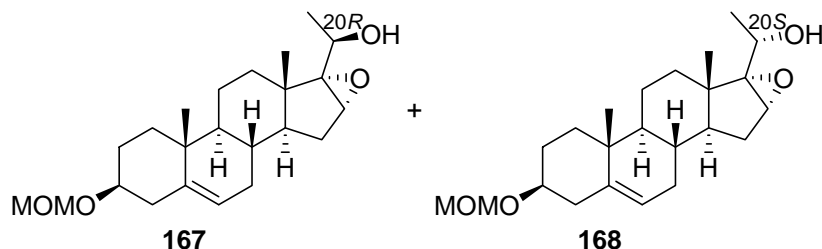
Roztwór 16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregn-5-en-20-onu (**244**)²⁵³ (1.51 g, 4.58 mmol) i diizopropyluetyloamina (4.80 mL, 27,6 mmol) w CH_2Cl_2 (20 mL) ochłodziłem do 0°C i dodałem kroplami chlorek metoksymetylu (0.90 mL, 11.5 mmol). Mieszałem 2 godz. w t. pok., następnie dwukrotnie przemyłem zimnym 5% kwasem solnym i wodą. Ekstrakt organiczny wysuszyłem,

przesącziłem przez ciekłą warstwę żelu i usunąłem rozpuszczalnik otrzymując **245** (1.59 g, 93%). Próbkę analityczną rekrystalizowałem.

245: bezb. kryształy; t. top. 136-138°C (aceton); IR (film z CH₂Cl₂): 1704 (C=O), 1040 (C-O); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.33 (m, 1H, C6-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 3.67 (s br, 1H, C16-H), 3.50-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 2.45-2.15 (m, 2H, C4-H₂), 2.10-1.75 (m, 5H), 1.70-0.90 (m, 10H), 2.03 (s, 3H, C21-H₃), 1.04 (s, 3H, C18-H₃), 1.02 (s, 3H, C19-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 204.72 (C20), 140.97 (C5), 120.93 (C6), 94.59 (OCH₂O), 76.70 (C3), 70.91 (C17), 60.40 (C16), 55.07 (CH₃O), 50.25, 45.45, 41.42, 39.45, 37.03, 36.82, 31.38, 31.28, 29.64, 28.77, 27.45, 25.90 (C21), 20.34 (C11), 19.22 (C19), 15.10 (C18); Anal. element.: dla C₂₃H₃₄O₄ (m. cz.: 374.51) obliczono: C 73.76, H 9.15; znaleziono: C 73.80, H 9.37.

(20R)-16α,17α-Epoksy-3β-metoksymetoksypregn-5-en-20-ol (167)

i (20S)-16α,17α-epoksy-3β-metoksymetoksypregn-5-en-20-ol (168)



Do mieszanego roztworu **245** (365 mg, 0.97 mmol) w MeOH (20 mL) w t. 0°C dodałem stały NaBH₄ (38 mg, 1 mmol) i mieszanie kontynuowałem w t. pok. przez 30 min. Dodałem wodę (1 mL), mieszaninę zateżyłem, a pozostałość rozcieńczyłem AcOEt (50 mL) i przemyłem 5% kwasem solnym, wodą i solanką. Ekstrakt organiczny wysuszyłem, usunąłem rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowałem (15 g żelu, AcOEt – heksan, 1:9). Wydzielono kolejno: (20R)-epimer **167** (239 g, 65%) oraz (20S)-epimer **168** (79 mg, 22%).

167: bezb. kryształy; t. top. 135-138°C (Et₂O); IR (film z CH₂Cl₂): 3450 (O-H), 1102, 1037 (C-O); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.34 (d br, 1H, J = 5.2 Hz, C6-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 4.35 (q, 1H, J = 6.4 Hz, C20-H), 3.50-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 3.32 (s, 1H, C16-H), 2.45-2.15 (m, 2H, C4-H₂), 2.10-1.75 (m, 5H), 1.70-1.35 (m, 8H), 1.35-0.80 (m, 3H), 1.10 (d, 3H, J = 6.4 Hz, C21-H₃), 1.02 (s, 3H, C19-H₃), 0.88 (s, 3H, C18-H₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): 140.93 (C5), 121.17 (C6), 94.63 (OCH₂O), 76.79 (C3), 72.74 (C20), 63.96 (C17), 60.20 (C16), 55.12 (CH₃O), 50.42, 45.57, 41.66, 39.49, 37.09, 36.88, 32.66, 31.48, 30.20, 28.81, 27.31, 20.54 (C11), 19.97 (C21), 19.26 (C19), 15.60 (C18); Anal. element.: dla C₂₃H₃₆O₄ (m. cz.: 376.53) obliczono: C 73.37, H 9.64; znaleziono: C 73.15, H 9.79.

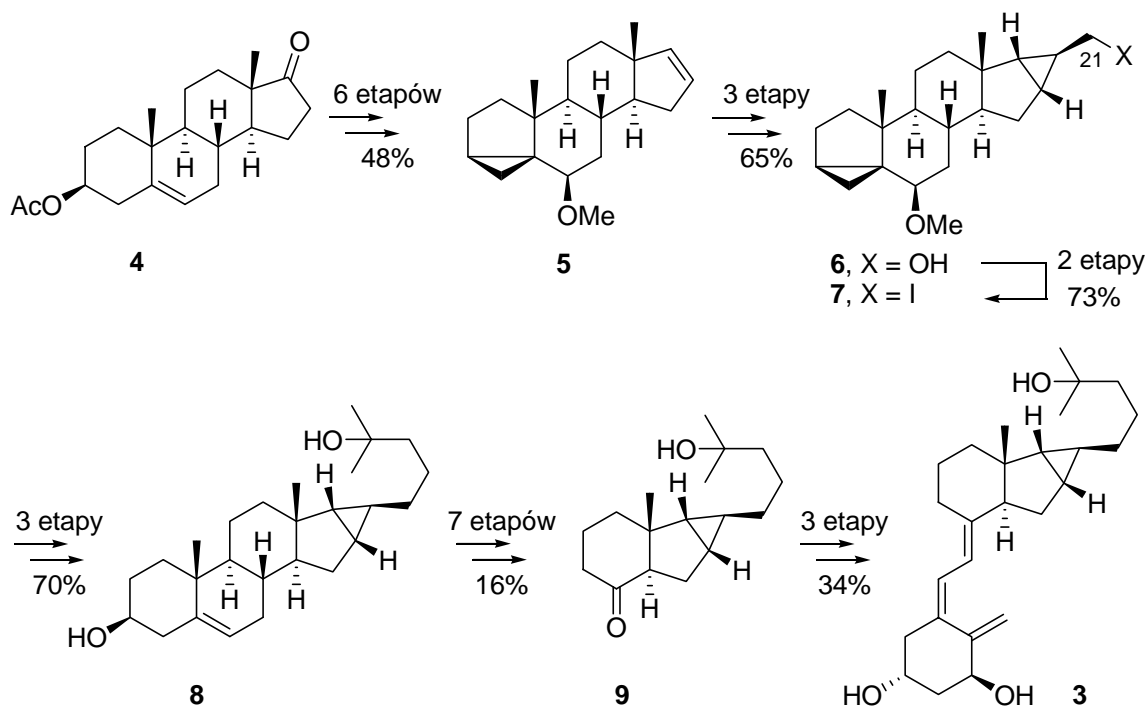
168: bezb. kryształy; t. top. 157-160°C (MeOH); IR (film z CH₂Cl₂): 3446 (O-H), 1104, 1038 (C-O); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 5.34 (d br, 1H, J = 5.1 Hz, C6-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 4.20 (q, 1H, J = 6.4 Hz, C20-H), 3.50 (s, 1H, C16-H), 3.50-3.30 (m, 1H, C3-H), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 2.40-2.17 (m, 2H, C4-H₂), 2.00-0.80 (m, 16H), 1.32 (d, 3H, J = 6.4 Hz, C21-H₃), 1.01 (s, 3H, C19-H₃), 0.89 (s, 3H, C18-H₃);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 140.83 (C5), 121.26 (C6), 94.68 (OCH_2O), 76.78 (C3), 73.50 (C20), 62.97 (C17), 58.92 (C16), 55.17 (CH_3O), 50.25, 46.28, 41.09, 39.50, 37.11, 36.83, 32.99, 31.44, 30.12, 28.85, 26.85, 21.14 (C21), 20.66 (C11), 19.28 (C19), 15.62 (C18); Anal. element.: dla $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (m. cz.: 376.53) obliczono: C 73.37, H 9.64; znaleziono: C 73.12, H 9.80.

5 Podsumowanie

W ramach niniejszej pracy przeprowadziłem syntezę analogu kalctriolu **3** wychodząc z octanu androstenolonu (**4**). Droga syntezy obejmowała dwadzieścia cztery etapy, a wydajność ostatecznego produktu wyniosła 0.88% (Schemat 106). Scharakteryzowałem wszystkie trwale związki pośrednie. W tej wielostopniowej syntezie szczególną uwagę zwróciłem na transformację alkoholu **6** w jodek **7** oraz na dobudowę łańcucha bocznego w jodku **7**. W kwestii transformacji alkoholu w jodek uzyskałem dobre wyniki przekształcając alkohol w pochodną imidazolotiokarboksylową i reakcję tej ostatniej z jodkiem metylu. Metoda ta pozwala skutecznie uniknąć stosowania odczynników powodujących zakwaszenie środowiska reakcji, które mogłyby spowodować naruszenie wrażliwych struktur pierścieni cyklopropanowych. Odnośnie dobudowy łańcucha bocznego zbadałem przyłączenie pochodnej acetyleny, a następnie redukcję wiązania potrójnego wobec pierścieni cyklopropanowych oraz tworzenie wiązania węgiel-węgiel w reakcji ze związkiem Grignarda katalizowanej kompleksem miedzi.

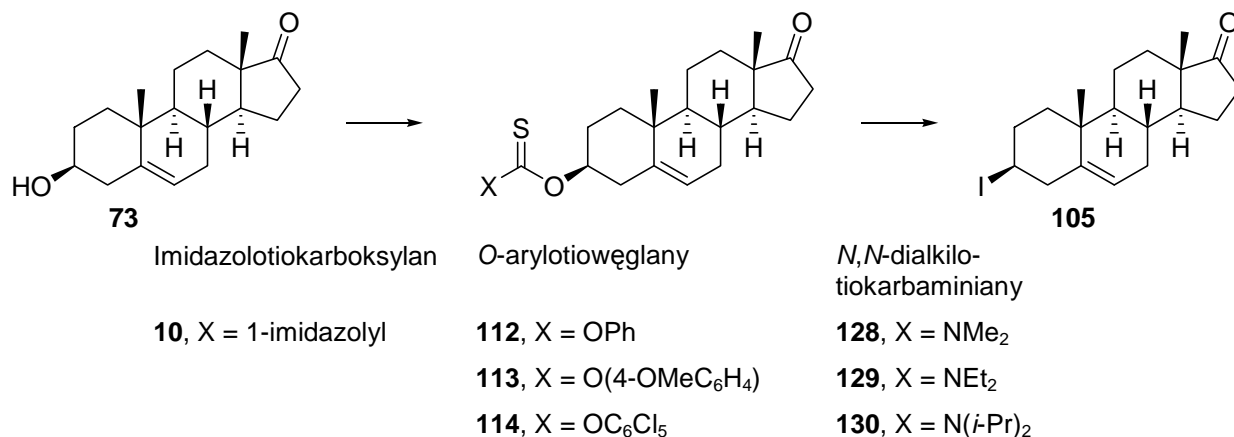
Schemat 106. Ogólny plan syntezy analogu witaminy D₃.



Otrzymany drugim sposobem analog cholesterolu **8** poddałem klasycznym przemianom opracowanym dla transformacji cholesterolu w witaminę D₃, obejmującym reakcje bromowania, dehydrobromowania i fotolizy. Wbrew początkowym obawom procesy te przebiegały w zasadzie zgodnie z danymi literaturowymi. Analog ketonu Grundmanna **9** w wyniku sprzęgania z wcześniej otrzymanej fosfiną niosącą fragment z pierścieniem A, tworzył, po usunięciu grup zabezpieczających, oczekiwany związek **3**.

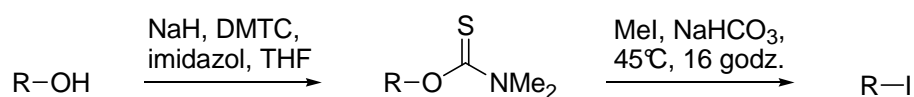
Przeprowadziłem systematyczne badania nad transformacją alkoholi w jodki poprzez tioestry. Stosując androstenolon jako związek modelowy, zbadałem reakcje z jodkiem metylu szeregu tioestrów o strukturach przedstawionych na Schemacie 107.

Schemat 107. Transformacja androstenolonu w jodek poprzez wybrane pochodne tiokarbonylowe.

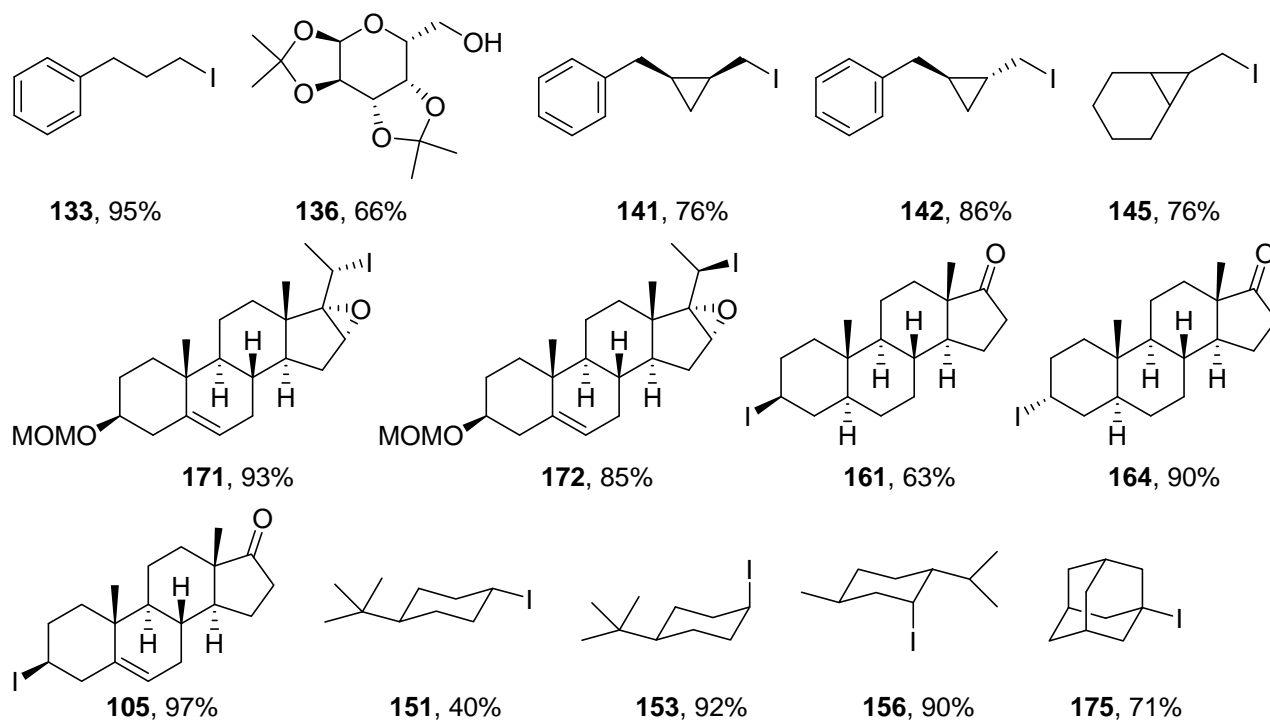


Stwierdziłem, że najbardziej korzystną pochodną ze względu na dostępność odczynnika, łatwość tworzenia i wydajność reakcji z jodkiem metylu jest pochodna *N,N*-dimetylotiokarbaminianowa. Ogólne założenia tej transformacji przedstawiłem na Schemacie 108. Metodę otrzymywania jodków przez pochodną *N,N*-dimetylotiokarbaminianową zastosowałem do szeregu alkoholi pierwszo- i drugorzędowych oraz adamantan-1-olu. Wykazałem, że metoda ta może mieć znaczenie w transformacji polifunkcyjnych, labilnych związków. Przykłady zestawilem na Rysunku 12.

Schemat 108. Transformacja alkoholi w jodki poprzez tiokarbaminiany.



Rysunek 12. Jodki otrzymane w reakcji *N,N*-dimetylotiokarbaminianów z jodkiem metylu.

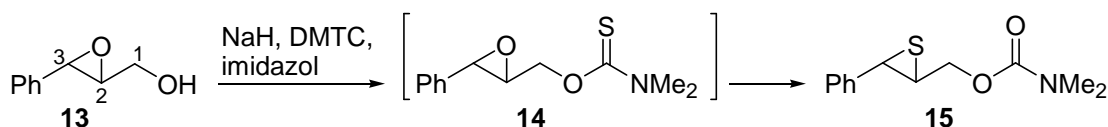


Pochodne pierwszorzędowych alkoholi tworzyły jodki w dobrych wydajnościach. Metoda okazała się skuteczna również w przypadku pochodnych cyklopropylokarbinoli, często wrażliwych na

zakwaszenie środowiska reakcji. W szeregu pochodnych drugorzędowych zaobserwowałem tworzenie jodków z inwersją konfiguracji, z wysoką wydajnością. Jedynie w przypadku pochodnych alkoholi cyklicznych z podstawnikiem tiokarbaminianowym w pozycji aksjalnej obserwowałem znaczący udział reakcji eliminacji.

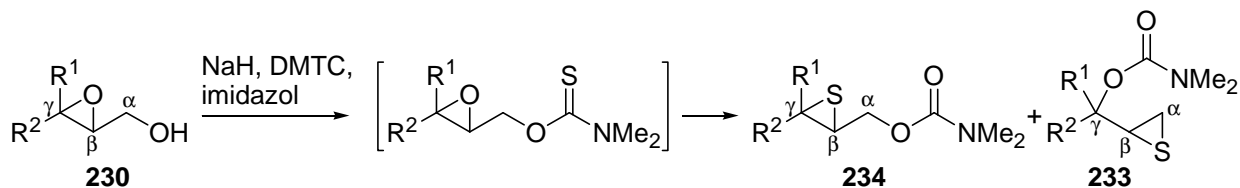
Badając transformacje β,γ -epoksyalkoholi w jodki zaobserwowałem dotąd nieodnotowane przegrupowanie. Mianowicie, 2,3-epoksy-3-fenylpropanol (**13**) w reakcji z wodorkiem sodu i chlorkiem dimetylotiokarbamoilu utworzył *N,N*-dimetylotiokarbaminian *O*-(2,3-epitio-3-fenylpropanylu) (**15**) (Schemat 109). Spodziewanego związku pośredniego (**14**) nie udało się zaobserwować.

Schemat 109. Reakcja 2,3-epoksy-3-fenylpropanolu z wodorkiem sodu i DMTC.



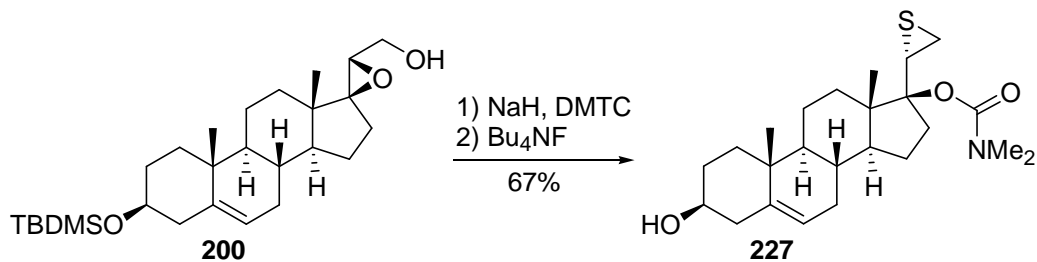
W innych przykładach wykazałem jednak, że reakcja biegnie przez utworzenie tiokarbaminianu **230**, a następnie przeniesienie atomu siarki. Zaobserwowałem tworzenie dwóch typów izomerycznych produktów **234** i **233** różniących się położeniem pierścienia tiiranowego i podstawnika karbaminianowego (Schemat 110).

Schemat 110. Reakcja β,γ -epoksyalkoholi z DMTC i wodorkiem sodu.



Preferencja tworzenia jednego z produktów zależała od podstawnika w pozycji γ . Obecność podstawnika alkilowego, fenylowego i silylowego sprzyjała powstawaniu produktu typu **234** (w dwóch ostatnich przypadkach był to jedyny produkt przegrupowania). Obecność zawady sterycznej w pozycji γ zwiększała udział produktu typu **233** z pierścieniem tiiranu na końcu łańcucha. W przypadku β,γ -epoksyalkoholu z rdzeniem steroidowym **200** otrzymałem jedynie produkt typu **233**, który przekształciłem w krystaliczny związek **227**. Analiza rentgenostrukturalna potwierdziła zakładaną budowę i stereochemię.

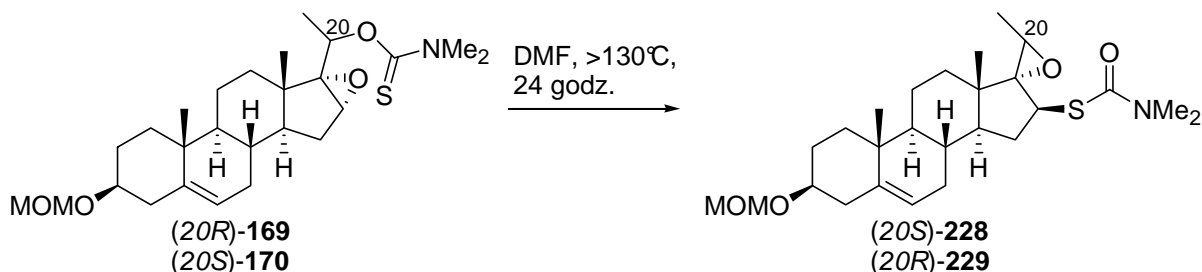
Schemat 111. Przekształcenie β,γ -epoksyalkoholu sterycznie zatłoczonego w pozycji γ **200** w pochodną tiokarbaminianową, przegrupowanie i otrzymanie w krystalicznego związku **227**.



Prowadząc badania na enancjomerycznie czystych substratach stwierdziłem inwersję konfiguracji centrów stereogenicznych w pierścieniu tiiranowym odpowiednich produktów.

Pochodne epoksyalkoholi sterycznie zatłoczone w pozycji β są trwale, jednakże można termicznie wymusić ich przegrupowanie prowadzące do związków z migracją pierścienia epoksydowego i zmianą charakteru grupy tiokarbaminianowej (Schemat 112). Budowa i stereochemia związku **228** została potwierdzona analizą rentgenostrukturalną.

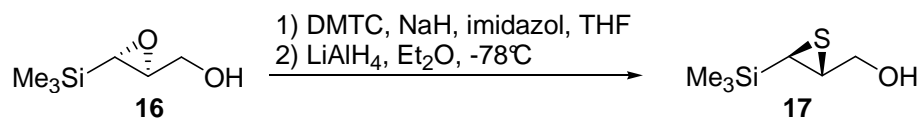
Schemat 112. Termiczne przegrupowanie tiokarbaminianowych pochodnych β,γ -epoksyalkoholi sterycznie zatłoczonych w pozycji β .



Na podstawie analizy otrzymanych w poszczególnych przypadkach produktów zaproponowałem uogólniony mechanizm transformacji tiokarbaminianowych pochodnych epoksyalkoholi w tiorany (Schemat 93, s. 83).

Należy zauważyć, że badane przegrupowanie umożliwia syntezę związków (np. epitiosilanów) trudnodostępnych innymi metodami (Schemat 113).

Schemat 113. Transformacja epoksyalkoholu **16** w epitioalkohol **17**.



6 Spis literatury cytowanej

- (1) Kurek-Tyrlik, A.; Michalak, K.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8513-8521.
- (2) badania biologiczne przeprowadzone przez prof. Bouillon i dra Verstuyf'a na Katolickim Uniwersytecie w Leuven.
- (3) Barton, D. H. R.; Stick, R. V.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2112-2116.
- (4) Mukaiyama, T.; Kuwajima, I.; Mizui, K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 32-34.
- (5) Vedejs, E.; Wu, E. S. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3641-3645.
- (6) Jones, F. N.; Andreades, S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3011-3014.
- (7) Kozikowski, A. P.; Lee, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3053-3056.
- (8) Härtinger, R.; Härtinger, E. In *Chlorine, Bromine, and Iodine*; Schaumann, E., Ed.; *Science of Synthesis* Thieme Verlag: Stuttgart, 2007; Vol. 35, pp 653-659.
- (9) Margaretha, P. In *Chlorine, Bromine, and Iodine*; Schaumann, E., Ed.; *Science of Synthesis* Thieme Verlag: Stuttgart, 2007; Vol. 35, pp 63-95.
- (10) Härtinger, S. In *Chlorine, Bromine, and Iodine*; Schaumann, E., Ed.; *Science of Synthesis* Thieme Verlag: Stuttgart, 2007; Vol. 35, pp 589-673.
- (11) Braun, M. In *Chlorine, Bromine, and Iodine*; Schaumann, E., Ed.; *Science of Synthesis* Thieme Verlag: Stuttgart, 2007; Vol. 35, pp 323-355.
- (12) Schmittberger, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 29-32.
- (13) Corey, E. J.; Pyne, S. G.; Su, W.-g. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883-4886.
- (14) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Ed.; Wiley-VCH: New York, 1999.
- (15) Smith, M. B.; March, J. In *March's Advanced Organic Chemistry (6th Ed.)*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2007; pp 574-580.
- (16) Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.
- (17) Dax, K. In *Fluorine*; Percy, J. M., Ed.; *Science of Synthesis* Thieme Verlag: Stuttgart, 2005; Vol. 34, pp 71-149.
- (18) Wheeler, H. L.; Barnes, B. *Am. Chem. J.* **1899**, *22*, 141,146.
- (19) Wheeler, H. L.; Barnes, B. *Am. Chem. J.* **1900**, *24*, 60-82.
- (20) Wheeler, H. L.; Dustin, G. K. *Am. Chem. J.* **1900**, *24*, 424-444.
- (21) Barton, D. H. R.; Ollis, W. D. In *Comprehensive organic chemistry: the synthesis and reactions of organic compounds. Sulphur, selenium, silicon, boron, organometallic compounds*; Jones, D. N., Ed.; Pergamon Press: Oxford, New York, 1979; Vol. 3, pp 436-440.
- (22) Castro, E. A. *J. Sulfur Chem.* **2007**, *28*, 407-435.
- (23) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.
- (24) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432.
- (25) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- (26) DePuy, C. H.; King, R. W. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 431-457.
- (27) Vélez, E.; Quijano, J.; Notario, R.; Murillo, J.; Ramírez, J. F. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 797-807.
- (28) Ho, T.-L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20.
- (29) Fulop, F.; Csirinyi, G.; Szalma, S.; Bernath, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2345-2350.

- (30) Wong, L. S.-M.; Sherburn, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3603-3606.
- (31) Corbett, W. M.; Kenner, J. J. *Chem. Soc.* **1953**, 3572-3575.
- (32) Harris, J. F. J. *Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 155-158.
- (33) Douglass, I. B.; Norton, R. V.; Cocanour, P. M.; Koop, D. A.; Kee, M. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2131-2136.
- (34) Barton, D. H. R.; Stick, R. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *18*, 1773-1776.
- (35) Cristol, S. J.; Seapy, D. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 132-136.
- (36) Mott, A. W.; Barany, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2615-2621.
- (37) Kozikowski, A. P.; Lee, J. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863-870.
- (38) Boivin, J.; Henriot, E.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9739-9740.
- (39) Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6250-6251.
- (40) Schönberg, A.; Vargha, L. v. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 178-180.
- (41) Koen, M. J.; Le Guyader, F.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1241-1242.
- (42) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Shimizu, M.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1997**, 309 - 310.
- (43) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471-484.
- (44) Moynihan, M. F.; Tucker, J. W.; Abelt, C. J. *Synthesis* **2008**, 3565-3568.
- (45) Benazza, M.; Kanso, R.; Demailly, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8885-8890.
- (46) Carvoli, G.; Serri, A. M. *Ital. Appl. IT IT 2006MI1084*, **2006**.
- (47) Chen, L.; Thompson, T. R.; Hammer, R. P.; Barany, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6639-6645.
- (48) Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4750-4761.
- (49) El-Sayed, I.; Belsky, V. K.; Zavodnik, V. E.; Joergensen, K. A.; Senning, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1251-1252.
- (50) Ponaras, A. A.; Zaim, O. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4741-4743.
- (51) Zonta, C.; Lucchi, O. D.; Volpicelli, R.; Cotarca, L. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 131-161.
- (52) Ponaras, A. A.; Zaim, O. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5630-5633.
- (53) Tius, M. A.; Busch-Petersen, J.; Yamashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4219-4222.
- (54) Barton, D. H. R.; Dalko, P. I.; Géro, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1883-1886.
- (55) Wang, W. B.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631-7634.
- (56) Gade, A. M.; Abelt, C. J. *Synthesis* **2007**, 2007, 2097-2099.
- (57) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell; 2009.
- (58) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- (59) Mann, J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 381-436.
- (60) Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 235-250.
- (61) Rozen, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1717-1736.
- (62) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1778.
- (63) Aldrich, P. E.; Sheppard, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 11-15.
- (64) Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J.-C. *Synlett* **2009**, 2009, 1131-1135.
- (65) Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *97*, 75-78.
- (66) Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200-257.

- (67) Beckman, M. J.; Deluca, H. F. In *Progress in Medicinal Chemistry*; Ellis, G. P., Luscombe, D. K., Oxford, A. W., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1998; Vol. 35, pp 1-56.
- (68) Feldman, D.; Malloy, P. J.; Krishnan, A. V.; Balint, E. In *Osteoporosis, 3rd Edition*; Marcus, R., Feldman, D., Nelson, D., Rosen, C. J., Eds.; Elsevier Academic Press: San Diego, 2008; pp 317-382.
- (69) Nordin, B. E. C.; Morris, H. A. *J. Cell. Biochem.* **1992**, *49*, 19-25.
- (70) van de Kerkhof, P. C. M. *Br. J. Dermatol.* **1995**, *132*, 675-682.
- (71) Tsoukas, C. D.; Provvedini, D. M.; Manolagas, S. C. *Science* **1984**, *224*, 1438-1440.
- (72) Vegesna, V.; O'Kelly, J.; Said, J.; Uskokovic, M.; Binderup, L.; Koeffle, H. P. *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 283-289.
- (73) Hansen, C. M.; Binderup, L.; Hamberg, K. J.; Carlberg, C. *Front Biosci* **2001**, *6*, D820-848.
- (74) Maehr, H.; Uskokovic, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1703-1713.
- (75) Shi, B.; Wu, H.; Yu, B.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4324-4327.
- (76) Posner, G. H.; Kahraman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3889-3895.
- (77) Shimizu, H.; Shimizu, K.; Uchiyama, Y.; Sugita, A.; Mikami, T.; Yamauchi, T.; Kato, M.; Morikawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7837-7841.
- (78) Posner, G. H.; Jeon, H. B.; Sarjeant, A.; Riccio, E. S.; Doppalapudi, R. S.; Kapetanovic, I. M.; Saha, U.; Dolan, P.; Kensler, T. W. *Steroids* **2004**, *69*, 757-762.
- (79) Demin, S.; Haver, D. V.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3885-3888.
- (80) Momán, E.; Nicoletti, D.; Mourino, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4615-4625.
- (81) Binderup, L.; Latini, S.; Binderup, E.; Bretting, C.; Calverley, M.; Hansen, K. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1569-1575.
- (82) Kurek-Tyrlik, A.; Makaeva, F. Z.; Wicha, J.; Calverley, M. J. *Liebigs Ann.* **1997**, *1997*, 1997-2001.
- (83) Kurek-Tyrlik, A.; Makaev, F. Z.; Wicha, J.; Zhabinskii, V.; Calverley, M. J. In *Vitamin D: Chemistry, Biology and Clinical Applications of the Steroid Hormone. Proceedings of the Tenth Workshop on Vitamin D*; Norman, A. W., Bouillon, R., Thomasset, M., Eds.; University of California: Riverside (Calif.), 1997; p 30.
- (84) Maehr, H.; Uskokovic, M. R.; Adorini, L.; Reddy, G. S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6476-6484.
- (85) Zhou, X.; Zhu, G.-D.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3539-3556.
- (86) Przędziecka, A.; Achmatowicz, B.; Marczak, S.; Steinmeyer, A.; Wicha, J.; Zuegel, U. In *Vitamin D Endocrine System. Proceedings of the 11th Workshop on Vitamin D*; Norman, A. W., Bouillon, R., Thomasset, M., Eds.; University of California: Riverside (Calif.), 2000; pp 81-84.
- (87) Marczak, S.; Przędziecka, A.; Wicha, J.; Steinmeyer, A.; Zügel, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 63-66.
- (88) Achmatowicz, B.; Przędziecka, A.; Wicha, J. *Polish J. Chem.* **2005**, *79*, 413-428.
- (89) Yamada, S.; Yamamoto, K.; Masuno, H.; Choi, M. *Steroids* **2001**, *66*, 177-187.
- (90) Dai, H.; Posner, G. H. *Synthesis* **1994**, *1994*, 1383,1398.
- (91) Zhu, G.-D.; Okamura, W. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877-1952.

- (92) Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Ruston, S.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3863-3866.
- (93) Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 590-595.
- (94) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3098-3108.
- (95) Posner, G. H.; Kinter, C. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3967-3969.
- (96) De Schrijver, J.; De Clereq, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4369-4372.
- (97) Daniewski, A. R.; Garofalo, L. M.; Hutchings, S. D.; Kabat, M. M.; Liu, W.; Okabe, M.; Radinov, R.; Yiannikouros, G. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1580-1587.
- (98) Partridge, J. J.; Faber, S.; Uskokovic, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 764-771.
- (99) Deluca, H. F.; Wicha, J. *PCT Int. Appl.* WO 9515943, **1995**.
- (100) Furst, A.; Labler, L.; Meier, W. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1499-1521.
- (101) Freifelder, M. *Practical catalytic hydrogenation : techniques and applications*; John Wiley & Sons: New York ; London, 1971.
- (102) Newham, J. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 123-137.
- (103) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198.
- (104) Nickisch, K.; Bittler, D.; Laurent, H.; Losert, W.; Casals-Stenzel, J.; Nishino, Y.; Schillinger, E.; Wiechert, R. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1403-1409.
- (105) Shuto, S.; Ono, S.; Imoto, H.; Yoshii, K.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3507-3514.
- (106) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545-1554.
- (107) Andrews, D. R.; Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4819-4828.
- (108) Jarzebski, A.; Wicha, J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 63-70.
- (109) Schoenecker, B.; Prousa, R.; Reichenbaecher, M.; Gliesing, S.; Kosan, H.; Droescher, P.; Hausschild, U.; Thieroff-Ekerdt, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1849-1854.
- (110) Droescher, P.; Voigt, S.; Rau, M. *Ger. Offen.* DE 4120124, **1992**.
- (111) Scherlitz-Hofmann, I.; Dubs, M.; Prousa, R.; Schonecker, B.; Droescher, P.; Schick, H.; Schrotter, E. *Synthesis* **1999**, 1331-1334.
- (112) Hijikuro, I.; Doi, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3716-3722.
- (113) Doi, T.; Yoshida, M.; Hijikuro, I.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5727-5729.
- (114) Ono, Y.; Kashiwagi, H.; Esaki, T.; Tadakatsu, T.; Sato, H.; Fujii, N. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 711-716.
- (115) Sakamaki, Y.; Inaba, Y.; Yoshimoto, N.; Yamamoto, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5813-5826.
- (116) Blaehr, L. K. A.; Björkling, F.; Calverley, M. J.; Binderup, E.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1367-1375.
- (117) Deluca, H. F.; Barycki, R.; Grzywacz, P. K.; Plum, L. A.; Sicinski, R. R. *U.S. Pat. Appl. Publ.* US 20050227950 A1, **2005**.
- (118) Grzywacz, P.; Plum, L. A.; Sicinski, R. R.; Clagett-Dame, M.; DeLuca, H. F. *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, *460*, 274-284.

- (119) Gregorio, C.; Eduardo, S.; Rodrigues, L. C.; Regueira, M. A.; Fraga, R.; Riveiros, R.; Maestro, M.; Mourino, A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 227-230.
- (120) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Steroids*; Reinhold Publishing Corporation: New York, 1959.
- (121) Uskokovic, M. R.; Narwid, T. A.; Iacobelli, J. A.; Baggiolini, E. *U.S. Pat. Appl. Publ.* US 3993675, **1976**.
- (122) van Arnum, S. D.; Carpenter, B. K.; Moffet, H.; Parrish, D. R.; MacIntyre, A.; Cleary, T. P.; Fritch, P. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 306-310.
- (123) Havinga, E.; Kock, R. J. d.; Rappoldt, M. P. *Tetrahedron* **1960**, *11*, 276-284.
- (124) Dauben, W. G.; Phillips, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5780-5781.
- (125) Okabe, M.; Sun, R.-C.; Scalone, M.; Jibilian, C. H.; Hutchings, S. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 767-771.
- (126) Lenkowski, P. a. *Roczn. Chem.* **1961**, *35*, 1323-1328.
- (127) Brown, F. J.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 954-963.
- (128) Ring, S.; Wyrwa, R.; Kaufmann, G. *PCT Int. Appl.* WO 2005097819, **2005**.
- (129) Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.
- (130) Denny, W. A.; Kumar, V.; Meakins, G. D.; Pragnell, J.; Wicha, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 486-492.
- (131) Potter, G. A.; Hardcastle, I. R.; Jarman, M. *Org. Pract. Prep. Int.* **1997**, *29*, 123-128.
- (132) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147-162.
- (133) Przewdziecka, A.; Kurek-Tyrlik, A.; Wicha, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1658-1668.
- (134) Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petinot, N.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702.
- (135) Majchrzak, M. W.; Kotelko, A.; Lambert, J. B. *Synthesis* **1983**, *1983*, 469-470.
- (136) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.
- (137) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978-980.
- (138) Takekawa, Y.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8490-8503.
- (139) Fox, J. J.; Miller, N.; Wempen, I. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 101-105.
- (140) Salomon, R. G.; Basu, B.; Roy, S.; Sachinvala, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3096-3106.
- (141) Cason, J.; Prout, F. S. *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol. 3*, 601.
- (142) Ciaccio, J. A.; Address, K. J.; Bell, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3697-3700.
- (143) Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, 303-305.
- (144) Paquette, L. A. *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester; New York, 1995; Vol. 3.
- (145) Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82-83.
- (146) Hesse, R. H. *Eur. Pat. Appl.* EP 78704, **1983**.
- (147) Calverley, M. J.; Binderup, E. T. *PCT Int. Appl.* WO 9100271, **1991**.
- (148) Julia, M.; Julia, S.; Guegan, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1072-1079.
- (149) Julia, M.; Julia, S.; Yu, T. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1849-1853.
- (150) Charette, A. B.; Naud, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7259-7262.
- (151) Rigby, J. H.; Wilson, J. A. Z. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 34-44.
- (152) Sato, T.; Kawara, T.; Sakata, K.; Fujisawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 505-508.
- (153) Solladie, G.; Hutt, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560-3566.

- (154) Kabat, M. M. *Eur. Pat. Appl.* EP 1050537, **2000**.
- (155) Daniewski, A. R.; Garofalo, L. M.; Kabat, M. M. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3031-3039.
- (156) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945-2948.
- (157) Kasahara, I.; Sugawara, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Kobo* JP 2000256230, **2000**.
- (158) Shimanuki, K.; Hanzawa, S.; Shimazaki, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Kobo* JP 2002255867, **2002**.
- (159) Dake, G. R.; Fenster, E. E.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6711-6715.
- (160) Staempfli, U.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2022-2025.
- (161) Krebs, J.; Guggisberg, D.; Staempfli, U.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 835-848.
- (162) Olteanu, E.; Draghici, C.; Caproiu, M. T. *Rev. Roum. Chim.* **2001**, *45*, 445-450.
- (163) Nicolaou, K. C.; Li, J.; Zenke, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1977-2006.
- (164) Benningshof, J. C. J.; IJsselstijn, M.; Wallner, S. R.; Koster, A. L.; Blaauw, R. H.; van, G., Angeline E.; Briere, J.-F.; van, M., Jan H.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1701-1713.
- (165) Staab, H. A.; Walther, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *657*, 98-103.
- (166) Paquette, L. A. *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester; New York, 1995; Vol. 7.
- (167) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969-8984.
- (168) Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7435-7446.
- (169) Boussaguet, P.; Delmond, B.; Dumartin, G.; Pereyre, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3377-3380.
- (170) Oh, H. K.; Ha, J. S.; Sung, D. D.; Lee, I. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 8219-8223.
- (171) Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2619-2622.
- (172) Binns, M. R.; Haynes, R. K.; Lambert, D. E.; Schober, P. A.; Turner, S. G. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 281-290.
- (173) Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4755-4757.
- (174) Barrett, A. G. M.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1510-1515.
- (175) Kamijo, T.; Harada, H.; Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4189-4192.
- (176) Harano, K.; Miyoshi, K.; Hisano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1861.
- (177) Goerdeler, J.; Lüdke, H. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3393-3406.
- (178) Ried, W.; Hillenbrand, H.; Oertel, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *590*, 123-128.
- (179) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160-12167.
- (180) Keresztury, G.; Besenyei, G.; Holly, S. *J. Mol. Struct.* **1990**, *218*, 237-242.
- (181) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565-3568.
- (182) McCormick, J. P.; Barton, D. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2566-2570.
- (183) Tavares da Silva, E. J.; Roleira, F. M. F.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S.; Paixão, J. A.; de Almeida, M. J.; Silva, M. R.; Andrade, L. C. R. *Steroids* **2002**, *67*, 311-319.
- (184) Lange, G. L.; Gottardo, C. *Mag. Res. Chem.* **1990**, *28*, 659-660.
- (185) Hanson, J. R.; Wadsworth, H. J.; Hull, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1381-1383.

- (186) Schneider, H. J.; Buchheit, U.; Becker, N.; Schmidt, G.; Siehl, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7027-7039.
- (187) Kirk, D. N.; Toms, H. C.; Douglas, C.; White, K. A.; Smith, K. E.; Latif, S.; Hubbard, R. W. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1567-1594.
- (188) Crabbe, P.; Leon, C. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2594-2596.
- (189) Poirier, D.; Roy, J.; Maltais, R. *PCT Int. Appl.* WO 2010060215, **2010**.
- (190) Krishnamurthy, V. V.; Iyer, P. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3373-3378.
- (191) Landini, D.; Albanese, D.; Mottadelli, S.; Penso, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2309-2311.
- (192) Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89-116.
- (193) Katsuki, T.; Martin, V. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299.
- (194) Ramon, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208.
- (195) Barton, D. H. R.; Motherwell, R. S. H.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2363 - 2367.
- (196) Rawal, V. H.; Newton, R. C.; Krishnamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181-5183.
- (197) Rawal, V. H.; Zhong, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5197-5200.
- (198) Kakimoto, Y.-I.; Ogasawara, Y.; Nishida, A.; Kawahara, N.; Nishida, M.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7173-7185.
- (199) Nishida, A.; Kakimoto, Y.-I.; Ogasawara, Y.; Kawahara, N.; Nishida, M.; Takayanagi, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5519-5522.
- (200) Goto, M.; Miyoshi, I.; Ishii, Y.; Ogasawara, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Nagumo, S.; Nishida, A.; Kawahara, N.; Nishida, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2339-2350.
- (201) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819-3822.
- (202) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- (203) Ibuka, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145-154.
- (204) Lundt, I.; Madsen, R. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 177-191.
- (205) Pena, P. C. A.; Roberts, S. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 555-571.
- (206) Hanson, R. M. *Org. Reactions* **2002**, *60*, 1-156.
- (207) Pierre, J. L.; Chautemps, P.; Arnaud, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1317.
- (208) Paulsen, H.; Eberstein, K. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3891-3906.
- (209) Ibuka, T. N., K.; Habashita, H.; Hotta, Y.; Otaka, A.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Chounan, Y.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2044.
- (210) Rayner, C. M. *Synlett* **1997**, *1*, 11-21.
- (211) Urabe, H.; Aoyama, Y.; Sato, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5639.
- (212) Gill, D. M.; Pegg, N. A.; Rayner, C. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3609.
- (213) Branalt, J.; Kvarnstrom, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3604-3610.
- (214) Bordwell, F. G.; Andersen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4959-4962.
- (215) Dittmer, D. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Lowski, W., Eds.; Pergamon: New York, 1984; Vol. 7, p 178.
- (216) Berset, D.; Pafander, H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 964-967.
- (217) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4114-4116.
- (218) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6523-6526.

- (219) Uenishi, J.; Motoyama, M.; Kubo, Y. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 529-532.
- (220) Overman, L. E.; Campbell, C. B.; Knoll, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4822-4834.
- (221) Fokin, A. V.; Allakhverdiev, M. A.; Kolomiets, A. F. *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*, 405-424.
- (222) Hackler, R. E.; Balko, T. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2106-2109.
- (223) Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2821-2822.
- (224) Raubo, P.; Wicha, J. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1273-1288.
- (225) Barbieri, G. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 157-158.
- (226) Bonini, B. F.; Mazzanti, G.; Sarti, S.; Zanirato, P.; Maccagnani, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 822-823.
- (227) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P.; Maccagnani, G.; Macciantelli, D.; Bonini, B. F.; Mazzanti, G.; Zani, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 381-385.
- (228) Achmatowicz, B.; Jankowski, P.; Wicha, J.; Zarecki, A. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 227-230.
- (229) Crich, D.; Subramanian, V.; Karatholuvhu, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9422-9427.
- (230) Tsuda, Y.; Sato, Y.; Kanemitsu, K.; Hosoi, S.; Shibayama, K.; Nakao, K.; Ishikawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1465-1475.
- (231) Meier, H.; Mayer, A. *Synthesis* **1996**, 1996, 327,329.
- (232) Tsuda, Y.; Noguchi, S.; Niino, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1210-1213.
- (233) Arjunan, V.; Saravanan, I.; Ravindran, P.; Mohan, S. *Spectrochim. Acta, Part A* **2010**, *77*, 28-35.
- (234) Trimmell, D.; Donae, W. M.; Russell, C. R.; Rist, C. E. *Carbohydr. Res.* **1971**, *17*, 319-326.
- (235) Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1659-1663.
- (236) Chochrek, P.; Wicha, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5276-5284.
- (237) Krawczyk, H.; Wsek, K.; Kdzia, J.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 308-318.
- (238) Wu, P.-L.; Chen, H.-C.; Line, M.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1532-1535.
- (239) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, F. D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2577-2590.
- (240) Krabbenhoft, H. O. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4285-4294.
- (241) Hojo, M.; Sakuragi, R.; Okabe, S.; Hosomi, A. *Chem. Commun.* **2001**, 357-358.
- (242) Barrow, R. A.; Hemscheidt, T.; Liang, J.; Paik, S.; Moore, R. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479-2490.
- (243) Mordini, A.; Peruzzi, D.; Russo, F.; Valacchi, M.; Reginato, G.; Brandi, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3349-3360.
- (244) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 791-794.
- (245) Egami, H.; Oguma, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5886-5895.
- (246) Jones, T. K.; Denmark, S. E. *Org. Synth.* **1990**, *Coll. Vol. 7*, 524.
- (247) Raubo, P.; Wicha, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 577-586.
- (248) Wicha, J.; Bal, K.; Piekut, S. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 215-222.
- (249) Kurek-Tyrlik, A.; Wicha, J.; Zarecki, A.; Snatzke, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3484-3492.
- (250) Gravanis, A.; Calogeropoulou, T.; Castanas, E.; Margioris, A.; Charalambopoulos, I.; Avlonitis, N.; Minas, V.; Aleki, V.-I.; Tsatsanis, C.; Alexis, M. N.; Remboutsika, E.; Vergou, V.; Neophytou, C. *PCT Int. Appl.* WO 2008155534, **2008**.

- (251) Quader, S.; Boyd, S. E.; Houston, T. A.; Jenkins, I. D.; Healy, P. C. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2006**, *62*, o162-o164.
- (252) Ponce, M. A.; Erra-Balsells, R.; Bruttomesso, A. C.; Gros, E. G. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2987-3003.
- (253) Litvinovskaya, R. P.; Drach, S. V.; Khripach, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 787-792.
- (254) Das, R.; Kirk, D. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1821-1831.
- (255) Hamann, L. G.; Guider, A. M.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3507-3509.
- (256) Overman, L. E.; Roberts, S. W.; Sneddon, H. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1485-1488.
- (257) Kojima, M.; Nakamura, Y.; Ishikawa, T.; Takeuchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6309-6314.
- (258) Yoder, C. H.; Komoriya, A.; Kochanowski, J. E.; Suydam, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6515-6518.
- (259) Pontes, R. M.; Basso, E. A.; Santos, F. P. d. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1901-1911.
- (260) Mizuno, T.; Kino, T.; Ito, T.; Miyata, T. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1675-1688.
- (261) Aresta, M.; Quaranta, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4153-4154.
- (262) Dieter, R. K.; Li, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7726-7735.
- (263) Hill, J. G.; Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607-3608.
- (264) Newaz, S. N.; Tcholakian, R. K. *Steroids* **1984**, *43*, 445-456.
- (265) Ravasio, N.; Gargano, M.; Rossi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1259-1261.
- (266) Enev, V. S.; Petrov, O. S.; Neh, H.; Nickisch, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13709-13718.
- (267) Blay, G.; Cardona, L.; Collado, A. M.; García, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4929-4936.
- (268) Mizuno, T.; Takahashi, J.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10011-10015.
- (269) Cambie, R. C.; Thomas, P. W.; Hanson, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 323-326.
- (270) Copeland, C.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2269-2275.



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.331



10000000070369