

**INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

MICHAŁ MICHALAK

**SYNTEZA TOTALNA TERPENÓW.
ZASTOSOWANIE REAKCJI METATEZY
DO OTRZYMYWANIA POCHODNYCH
CYKLOOKTACYKLOPENTANU**

A-21-6
K-C-133
K-C-130
K-C-119

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

H. N. Kol

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.291/07



80000000149781

Warszawa 2007



B. Org. 291/
/07

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

Prezentowany w pracy materiał naukowy został częściowo
opublikowany w formie następujących artykułów:

1. Michalak K., Michalak M., Wicha J. *Molecules* **2005**, *10*, 1184-1100
2. Michalak K., Michalak M., Wicha J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1149-1153
3. Michalak M., Wicha J. *Synlett* **2005**, 2277-2280

Wykaz stosowanych skrótów:

Ac	- acetyl
Bn	- benzyl
Bz	- benzoil
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	- dichlorometan
DCE	- 1,2-dichloroetan
DIBAL-H	- wodorek diizobutyloglinu
DMA	- <i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DME	- 1,2-(dimetoksy)etan
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMAP	- 4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMPU	- 1,3-dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pirymidynon
dppb	- 1,4-bis(difenylofosfino)butan
dppe	- 1,2-bis(difenylofosfino)etan
Et	- etyl
HFIP	- 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol
HMPA	- heksametylofosforotriamid
KHMDS	- heksametylodisilazyd potasu
LA	- kwas Lewisa
LDA	- diizopropyloamidek litu
LiHMDS	- heksametylodisilazyd litu
MVK	- metylowinyloketon
Mes	- 2,4,6-trimetylofenyl
Ms	- metanosulfonyl
TASF	- difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfoniowy
TBAF	- fluorek tetrabutylamoniowy
TEBAF	- fluorek benzylotrietylamoniowy
TEBACl	- chlorek benzylotrietylamoniowy
TFA	- kwas trifluorooctowy
Tf	- trifluorometanosulfonyl
Tr	- trifenyloetyl
Ts	- <i>p</i> -metylobenzenosulfonyl

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	1
2. Sprzężona addycja siliowych eterów enoli do α,β -nienasyconych związków karbonylowych – reakcja Michaela-Mukaiyamy.....	7
2.1. Wstęp.....	7
2.2. Mechanizm reakcji Michaela-Mukaiyamy.....	9
2.3. Katalizatory.....	14
2.4. Diastereoselektywność reakcji Michaela-Mukaiyamy.....	15
2.4.1. Wstęp.....	15
2.4.2. Reakcje addycji do acyklicznych akceptorów.....	17
2.4.3. Cykliczne akceptory.....	24
2.4.4. Wpływ grupy funkcyjnej.....	28
2.5. Reakcje Michaela-Mukaiyamy, prowadzące do nieracemicznych produktów.....	31
2.5.1. Wstęp.....	31
2.5.2. Chiralne pomocniki.....	31
2.5.3. Chiralne substraty.....	34
2.5.4. Chiralne katalizatory.....	38
2.6. Podsumowanie.....	56
3. Badania własne.....	58
3.1. Badania nad syntezą totalną cykloaraneozenu.....	58
3.1.1. Wstęp.....	58
3.1.2. Synteza 1,9-dienu 20.....	61
3.1.3. Reakcje metatezy 1,9-dienów. Synteza związku pośredniego 29.....	65
3.1.4. Transformacje chemiczne prowadzące do epoksydu 51.....	70
3.1.5. Przegrupowanie Wagnera-Meerweina epoksydu 51.....	82
3.1.6. Otrzymywanie równoważnika syntetycznego ketonu 15.....	89
3.1.7. Badania modelowe nad konstrukcją pierścienia C (annulacja układu 2-metylocyklooktanonu).....	93
3.1.8. Badania nad konstrukcją szkieletu węglowego cykloaraneozenu, kontynuacja.....	104
3.1.9. Badania modelowe nad syntezą szkieletu guanakastepenów.....	114
3.2. Reakcje metatezy 1,9-dienów.....	120
3.2.1. Wstęp.....	120

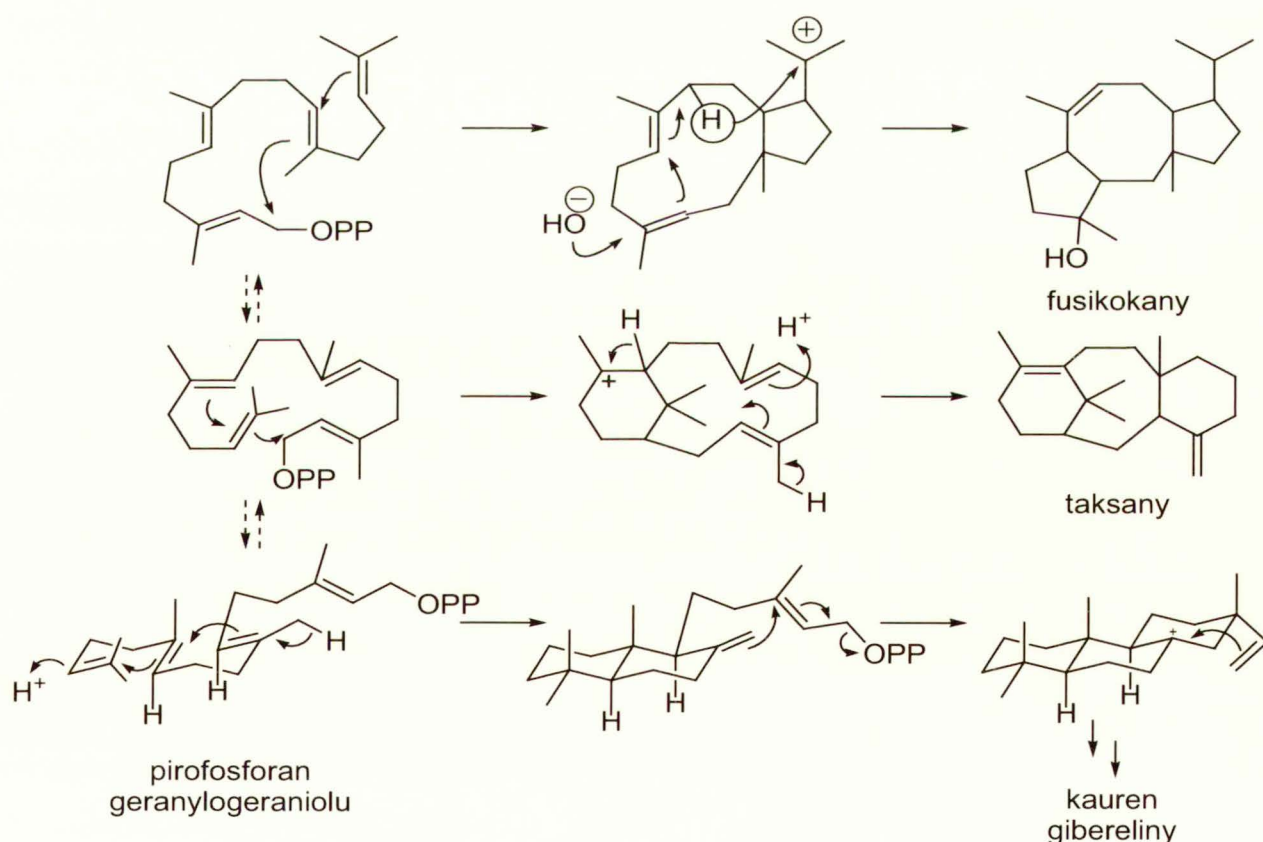
3.2.2. Wpływ katalizatora i innych „dodatków” na reakcję metatezy.....	123
3.2.3. Wpływ budowy substratu na przebieg reakcji metatezy. Podstawowy szkielet węglowy	127
3.2.4. Wpływ budowy substratu na przebieg reakcji metatezy. Grupy funkcyjne.....	134
3.2.5. Komentarz mechanistyczny dotyczący reakcji domino izomeryzacji-metatezy.....	136
3.2.6. Reakcje metatezy 1,9-dienów w obecności wodorku rutenu.....	139
3.3. Synteza substratów do reakcji metatezy i związków pomocniczych.....	146
3.3.1. Synteza 1,9-dienów stosowanych w reakcjach metatezy.....	146
3.3.2. Przekształcenie produktów reakcji Michaela-Mukiyamy - alkilowania Tsuji.....	149
3.3.3. Synteza substratów do reakcji Michaela-Mukaiyamy.....	153
4. Podsumowanie.....	157
5. Część eksperymentalna.....	161
5.1. Otrzymywanie węglanów allilowych.....	163
5.2. Otrzymywanie nienasyconych kwasów karboksylowych.....	164
5.3. Otrzymywanie tioestrów.....	167
5.4. Otrzymywanie O,S-acetali ketenów.....	170
5.5. Otrzymywanie tioestrów w wyniku tandemowej reakcji Michaela-Mukaiyamy i alkilowania Tsuji.....	173
5.6. Synteza szkieletu cykloaraneozenu (I).....	183
5.7. Synteza substratów do reakcji metatezy.....	220
5.8. Reakcje metatezy zamykania pierścienia.....	234
5.9. Badania modelowe z wykorzystaniem układu steroidowego.....	248
5.10. Synteza pochodnej azulenu 113.....	254
5.11. Badania modelowe nad dobudową pierścienia C.....	262
6. Spis literatury.....	277

1. Wstęp

Terpenoidy należą do najbardziej rozpowszechnionych i najlepiej poznanych produktów naturalnych. Szczególnie interesujące pod względem struktury są policykliczne terpenoidy, di-, seskwi-, sesterter- i triterpenoidy, w zależności od liczby atomów węgla w podstawowym szkielecie (odpowiednio 15, 20, 25 i 30). Typy cyklicznych struktur są niezwykle zróżnicowane; tylko w ramach sesterterpenów wyodrębniono ponad 300 typów szkieletów węglowych.¹

Zróżnicowanie strukturalne szkieletu węglowego jest następstwem wielu wariantów konformacji łańcuchowych prekursorów terpenoidów w procesie biosyntezy, np. pirofosforan geranylogeraniolu (schemat 1.1) może cyklizować do fusikokanów, taksanów, szkieletu, zawierającego trzy skondensowane pierścienie 6-członowe i wielu innych (zmiany konformacji umownie zaznaczyłem przerywanymi strzałkami).

Schemat 1.1 Przykłady cyklizacji łańcuchowych prekursorów terpenoidów



Wiele policyklicznych terpenoidów wykazuje interesującą aktywność biologiczną w bardzo różnych dziedzinach lub/i pełni funkcję bioregulatorów w organizmach, w których są syntezowane. Istnieje również przypuszczenie, że związki

uznane za nieaktywne biologicznie, pełniły określone funkcje w procesie ewolucji organizmów żywych.²

W syntezach policyklicznych terpenoidów podstawowe znaczenie mają reakcje anulacji. Kluczową rolę w syntezie steroidów i terpenoidów, zawierających pierścienie sześciocłonowe pełnią reakcja Dielsa-Aldera oraz anulacja Robinsona. Natomiast w syntezach 7-, 8-członowych i większych pierścieni nie dysponujemy tak uniwersalnymi metodami. W syntezach cyklooktanu i jego pochodnych stosowano reakcję [4+4] cykloaddycji oraz szereg metod cyklizacji, np. reakcję aldolową, sprzężoną addycję, addycję do grupy karbonylowej, reakcje McMurry, sprzęganie pierścieni fenolowych oraz fragmentację lub ekspansję pierścienia. Metody te zostały omówione w przeglądzie Petasisa i Patene³ z 1992r. W ostatnim okresie zastosowano również z powodzeniem reakcję metatezy.^{4,5}

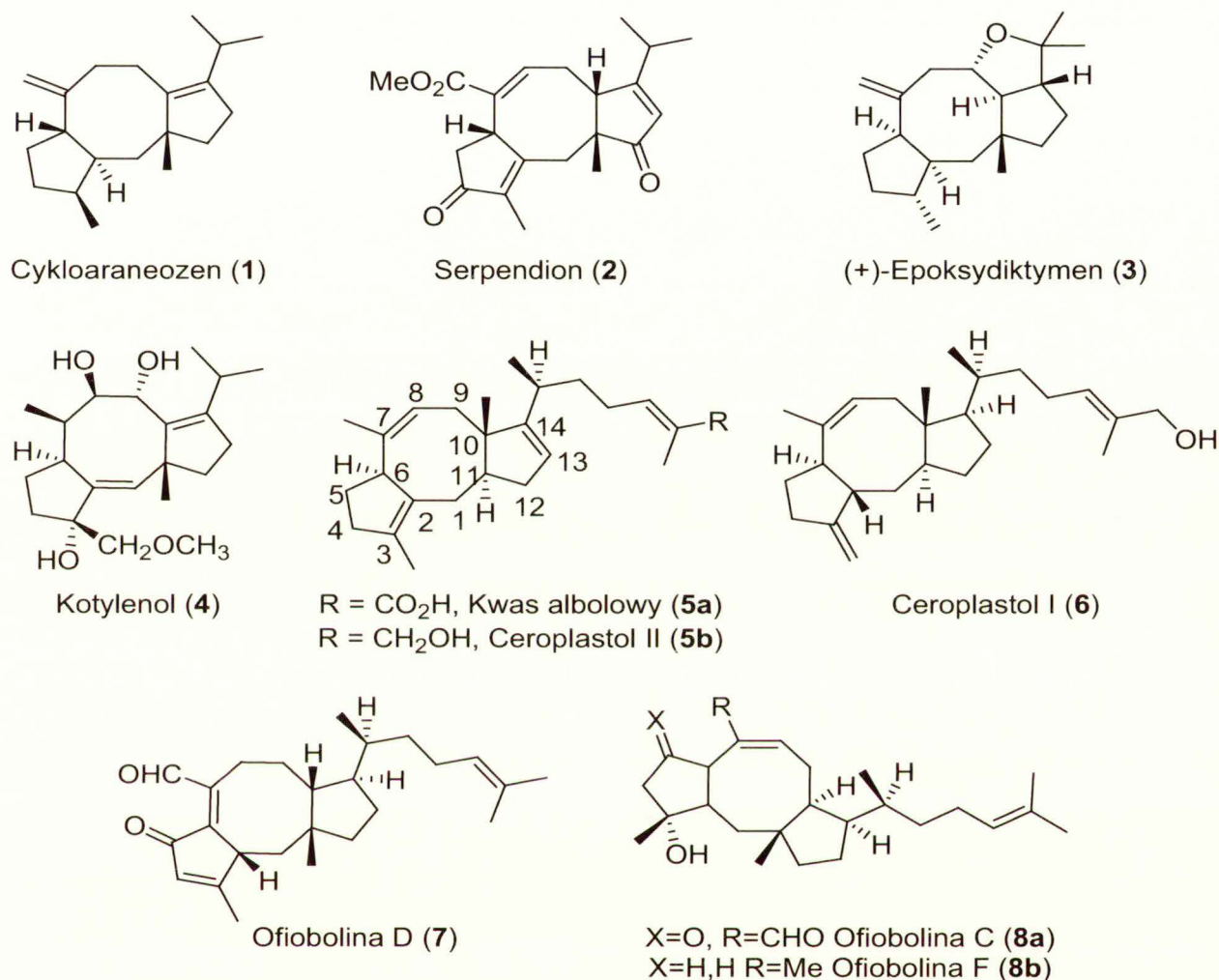
Oprócz utworzenia określonego pierścienia w reakcji anulacji, należy odpowiednio rozmieścić grupy funkcyjne, umożliwiające dalsze transformacje produktów cyklizacji.

W syntezie terpenoidów, zawierających pierścień 8-członowy, szczególną rolę odegrały badania nad Taxolem® i jego pochodnymi. Związki z tej grupy zostały wydzielone z kory cisa (*Taxus brevifolia*) w latach 70-tych.⁶ Znacznie później okazało się, że są one użyteczne w leczeniu nowotworów, a w szczególności raka piersi, jajników oraz płuc.⁷ Początkowo przypuszczano, że Taxol® dostępny ze źródeł naturalnych, nie wystarczy dla zaspokojenia potrzeb lecznictwa i uruchomiono prace nad syntezą totalną. Pierwsza synteza została opublikowana przez Holtona i współpracowników.⁸ Nieco później opracowano inne podejścia syntetyczne, m.in. Nicolaou,⁹⁻¹² Danishefskyego¹³ oraz Mukaiyamy i współpracowników.¹⁴⁻¹⁷ Obecnie chemia taksanów stanowi obszerną dziedzinę chemii produktów naturalnych.

Do mniej znanych terpenoidów cyklooktanowych należą pochodne cycloaraneozenu, ofioboliny oraz fusikokany (ze względu na brak odpowiednika w języku polskim uznałem za właściwe spolszczenie; ang. fusicoccane) o podstawowym szkielecie węglowym cyklooktanu z dwoma skondensowanymi pierścieniami 5-członowymi (tj. typu 5-8-5). Reprezentatywne struktury przedstawiłem na schemacie 1.2. Związki należące do tych dwu grup różnią się konfiguracją względną poszczególnych centrów stereogenicznych, stopniem utlenienia, rozmieszczeniem podstawników tlenowych oraz liczbą i rozmieszczeniem wiązań podwójnych. Wyizolowano również związki, w których jednostka terpenowa połączona jest

wiązaniem glikozydowym z resztami cukrowymi¹⁸ lub z rodnikami alkilowymi oraz aryłowymi¹⁹ za pośrednictwem wiązania estrowego.

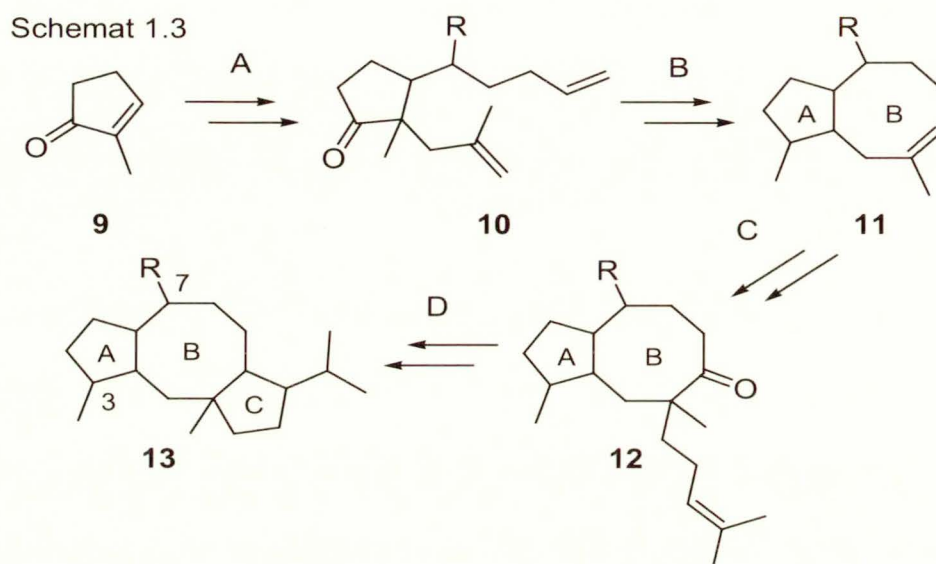
Schemat 1.2



Związkom tej grupy poświęcono stosunkowo niewiele uwagi, aczkolwiek opublikowano kilka syntez totalnych.²⁰⁻²³ Pośród nich należy wymienić syntezę cykloaraneozenu²⁴⁻²⁶ oraz kwasu albolowego i ceroplastolu²⁷ II przez Kato i współpracowników, (+)-epoksydyktymenu przez Schreibera,²² Paquette i współpracowników²³ oraz kotylenolu przez Takeshitę i współpracowników.²¹

Konstrukcja trójcyklicznego układu, opartego na pierścieniu 8-członowym (lub 7-członowym) wydaje się bardzo interesująca, zwłaszcza w aspekcie opracowania metody o charakterze ogólnym, umożliwiającym dostęp do wielu struktur. Temu zagadnieniu poświęcam niniejszą dysertację. Jako związki modelowe wybrałem cycloaraneozen (1) oraz serpendion (2).

Pierwszy z tych związków został wyizolowany przez Borschberga²⁸ z grzybów pasożytniczych rośliny *Sordaria araneosa*. Natomiast serpendion został wyizolowany stosunkowo niedawno przez Frappiera²⁹ z ziołoleczniczej rośliny *Hypoestes serpens*, występującej na Madagaskarze.



Rozważając możliwe drogi syntezy terpenoidów o szkielecie węglowym typu 5-8-5 powstała koncepcja otrzymania tych związków, wychodząc z pochodnych 2-metylo-cyklopent-2-en-1-onu (**9**) (schemat 1.3).

W wyniku reakcji annulacji pochodnej cyklopentanonu **10** zostałyby dobudowane pierścienie 8-członowy z zastosowaniem reakcji metatezy 1,9-dienu **10** (transformacja B). Odpowiedni 1,9-dien **10** można otrzymać w wyniku tandemowej reakcji sprzężonej addycji Mukaiyamy (reakcja Michaela-Mukaiyamy) i alkilowania.

Następna reakcja annulacji pierścienia cyklooktenowego obejmowałaby utworzenie pierścienia cyklopentanowego C (transformacja D). W związku **11** wiązanie podwójne z grupą metylową pełni funkcję ukrytego ugrupowania α -metylo-ketonu. Alkilowanie ketonu odpowiednim halogenkiem (homoprenylowym), a następnie utworzenie wiązania C-C kosztem grupy karbonylowej pochodnej **12** doprowadziłoby do zamknięcia pierścienia 5-członowego C (transformacja D, schemat 1.3).

Z przedstawioną generalną koncepcją syntezy łączy się szereg problemów szczegółowych, związanych zarówno z transformacjami chemicznymi jak i względną konfiguracją utworzonych centrów stereogenicznych. Wśród rozważanych reakcji najważniejsze było zbadanie zamykania 8-członowego pierścienia o stosunkowo

dużych oddziaływaniach bezwiązańiowych w reakcji metatezy, przemieszczenie grupy metylowej z pozycji angularnej w pozycję sąsiadującą oraz alkiłowanie termodynamicznego enolu, utworzonego z 2-metylocyklooktanonu. Trzy początkowe centra stereogeniczne zostaną utworzone w sposób diastereoselektywny w reakcji sprzężonej addycji i alkiłowania. Dalsze przekształcenia wymagają zastosowania metod diastereoselektywnych. Należy wspomnieć, że pochodne cyklooktanu charakteryzują się znaczną niestabilnością konformacyjną. Na podstawie obliczeń teoretycznych wyodrębniono 10 możliwych konformacji niepodstawionego cyklooktanu o zbliżonej energii.³⁰ Tworzenie każdego z następných centrów stereogenicznych należało prowadzić rozważając model przestrzenny i czynniki osłaniające w każdej z reakcji. Generalnie, obecnie dostępny zestaw metod i odczynników umożliwia dość swobodne decydowanie o względnej konfiguracji produktów reakcji. W zbiorze docelowych terpenoidów nie można zauważyć określonych preferencji względem konfiguracji względnej, jak również absolutnej.

Bardziej szczegółową analizę retrosyntetyczną przedstawiłem na schemacie 3.1.1.3 (str. 60) w części badań własnych. W sytuacjach, w których istnieją różnorodne opcje syntetyczne uwzględniłem moje własne doświadczenia rozpoznawcze.

Jak wspomniałem wcześniej, opracowując generalny plan syntezy, prowadzone badania ukierunkowałem na syntezę szkieletu serpendionu (**2**). W miarę postępu pracy bardziej odpowiednim celem syntetycznym okazał się szkielet cykloaraneozenu (**1**).

W okresie wykonywanej przeze mnie pracy, szczególne zainteresowanie uzyskały terpenoidy o szkielecie 5-7-6, należące do rodziny guanakastepenów.³¹ W latach 2002-2006 ukazało się kilka syntez totalnych, wykonanych w renomowanych zespołach (m.in. Danishefskyego,³²⁻³⁴ Snidera,^{35,36} Hanna'y,³⁷ Mehta'y,³⁸ Overmana,³⁹ Sorensena⁴⁰ i współpracowników). Planowane przez mnie podejście syntetyczne umożliwiałyby opracowanie syntezy szkieletu guanakastepenów i w pewnym stopniu swoje plany rozszerzyłem o te grupę związków.

Przeprowadzona przez mnie synteza obejmowała ponad 30 etapów. Szczególnie dokładnie badałem etap tworzenia pierścienia 8-członowego w reakcji metatezy. Zaobserwowałem, nie mające precedensu, zależności przebiegu metatezy od konfiguracji względnej 1,9-dienów. Odpowiednie modyfikacje grup funkcyjnych oraz względnej konfiguracji pozwoliły uzyskać szereg układów bicyklicznych typu 5-8 oraz 5-7. Niezależnie od docelowej syntezy, badałem zależności pomiędzy metatezą dienów w obecności katalizatorów rutenowych oraz migracją wiązań etylenowych łańcuchach

alifatycznych. Oprócz rutenowych katalizatorów Grubbsa, badałem izomeryzację olefin z użyciem karbonylochlorohydrydotris(trifenylfosfino)rutenu $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, a także pomyślnie zastosowałem mieszaninę tych katalizatorów w syntezie pochodnych azulenu.

Znaczną część pracy poświęciłem „drugiej” reakcji annulacji, umożliwiającej dobudowę pierścienia 5-członowego do pochodnej cyklooktanu. Realizując zaproponowaną koncepcję, należało otrzymać termodynamiczny enol pochodnej 2-metylocyklooktanonu i poddać alkirowaniu odpowiednim halogenkiem z utworzeniem czwartorzędowego atomu węgla. Ze względu na to, że alkirowanie 2-metylocyklooktanonu zostało poznane w niewielkim stopniu,⁴¹ sprawdziłem różne warianty dobudowy pierścienia 5-członowego. Początkowo podjąłem próby zastosowania kondensacji aldolowej do annulacji. Zaistniałe trudności, związane z uzyskaniem pierścienia C z podstawnikiem izopropylowym, zmusiły mnie do poszukiwania innych metod. Ostatecznie zastosowanie reakcji McMurry dopełniło konstrukcji szkieletu węglowego typu 5-8-5.

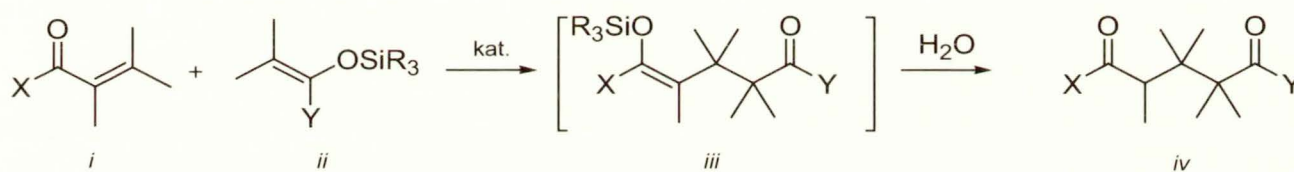
Pracę poprzedziłem przeglądem literaturowym, poświęconym reakcji Michaela-Mukaiyamy (ze szczególnym naciskiem na wariant diastereo- i enancjoselektywny), którą stosowałem do otrzymywania związków pośrednich w syntezie.

2. Sprzężona addycja siliłowych eterów enoli do α,β -nienasyconych związków karbonylowych – reakcja Michaela-Mukaiyamy

2.1. Wstęp

Sprzężona addycja siliłowych eterów enoli *ii* do α,β -nienasyconych związków karbonylowych *i* (Schemat 2.1.1), obecnie znana jako reakcja Michaela-Mukaiyamy, została po raz pierwszy opisana w 1974 r. („A new Michael reaction”).⁴² W wyniku reakcji wobec katalizatorów typu kwasów Lewisa, następuje utworzenie wiązania C-C oraz przeniesienie grupy siliłowej w obrębie dwu funkcji tlenowych, prowadzące do produktu *iii*. Po hydrolizie zwykle uzyskuje się związki 1,5-dikarbonylowe.

Schemat 2.1.1



Historycznie, reakcję sprzężonej addycji zaobserwowano w toku badań nad tzw. bezpośrednią reakcją aldolową (Schemat 2.1.2).⁴³

Schemat 2.1.2



W charakterze akceptorów w reakcji Michaela-Mukaiyamy stosuje się α,β -nienasycone ketony, α,β -nienasycone estry,⁴⁴ α,β -nienasycone tioestry⁴⁵ oraz ich pochodne: α,β -nienasycone ortoestry⁴⁶ oraz α,β -nienasycone acetale.^{42,47} W szczególnych przypadkach wykorzystuje się α,β -nienasycone aldehydy,⁴⁸⁻⁵⁰ ditioketale,^{51,52} jak również nienasycone związki nitrowe.^{53,54} Partnerem donorowym są najczęściej siliłowe pochodne enoli ketonów (podobnie jak w reakcji aldolowej), siliłowe *O,O*-acetale i *O,S*-acetale ketenów, siliłoksyłowe pochodne furanów^{49,55} oraz siliłowe pochodne laktonów i amidów.^{56,57} Jako grupę siliłową stosuje się grupy trialkilosililowe: trimetylosililowe, *tert*-butylo-dimetylosililowe, trietylosililowe, itp. W szczególnych przypadkach wykorzystuje się wodorodimetylosililowe etery enoli.^{58,59}

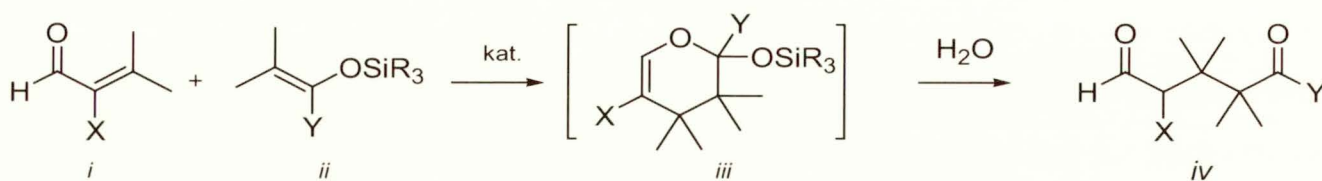
W charakterze katalizatora stosuje się kwasy Lewisa, aczkolwiek odnotowano również przykłady użycia substancji generujących anion fluorkowy, np. TBAF;⁶⁰⁻⁶² w pewnych przypadkach zasady^{63,64} oraz organokatalizatory.^{49,50} W pewnych warunkach reakcja przebiega w polarnych rozpuszczalnikach bez katalizatora^{65,66} lub z wykorzystaniem techniki wysokich ciśnień.⁶⁷ Odnotowano również wykorzystanie żywicy jonowymiennej^{68,69} oraz reakcje indukowane fotochemicznie.⁷⁰

Początkowo reakcję prowadzono w obecności stechiometrycznej ilości TiCl_4 , ewentualnie mieszaniny⁷¹ TiCl_4 i $\text{Ti}(\text{RO})_4$ [najczęściej $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$] lub SnCl_4 w DCM.⁷² Produkt, będący 1,5-diketonem, wydzielano po zadaniu mieszaniny reakcyjnej wodą. Obecnie przeważnie stosuje się kwasy Lewisa w ilościach katalitycznych w połączeniu z „suchym przerobem mieszaniny reakcyjnej”. Ważną grupę kwasów Lewisa stanowią substancje typu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,⁷³ HgI_2 ⁷⁴⁻⁷⁹ i TrSbCl_6 ⁸⁰ oraz układ $\text{Sn}(\text{OTf})_2 - \text{Me}_3\text{SiOTf}$,^{81,82} używane w ilościach 2-10% mol.

Bezpośredni produkt reakcji sprzężonej addycji stanowi enol siliolowy *iii* (Schemat 2.1.1), który przy zachowaniu bezwodnych warunków można wyizolować. Należy odnotować, iż czynne w substracie ugrupowanie enolu siliolowego znajduje się również w produkcie reakcji; zasadniczo może ono uczestniczyć w kolejnej reakcji sprzężonej addycji lub w innych reakcjach. Przy odpowiednim doborze akceptora w stosunku do ugrupowania siliolowego, reakcja Michaela-Mukaiyamy pozwala na wykorzystanie bezpośredniego produktu w tzw. reakcjach tandemowych (z wydzieleniem związku pośredniego lub *in situ*).

W pewnych przypadkach sprzężonej addycji towarzyszy powstawanie układów cyklicznych (Schemat 2.1.3). Taki produkt może formalnie powstać w wyniku hetero-[4+2] cykloaddycji,^{57,83-85} tj. reakcji hetero-Dielsa-Aldera.

Schemat 2.1.3



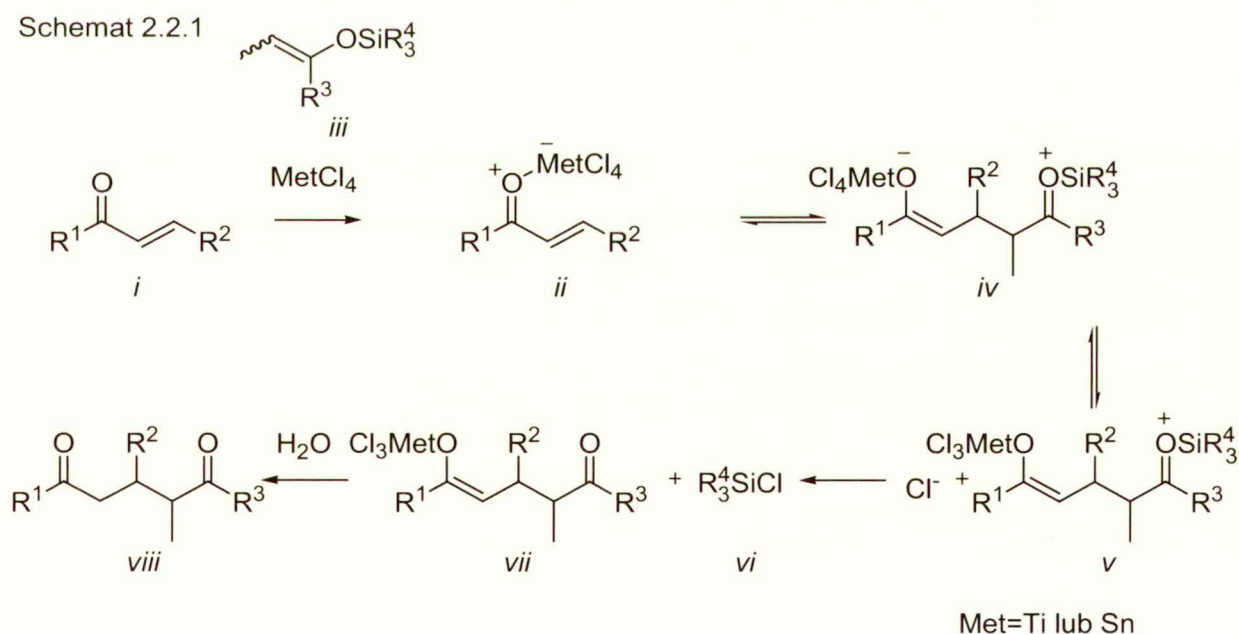
Pod względem mechanistycznym reakcja sprzężonej addycji została zbadana fragmentarycznie, a jej objaśnienie opiera się na analogii do lepiej poznanej reakcji aldolowej (Schemat 2.1.2).

Reakcja Michaela-Mukaiyamy znalazła szerokie zastosowanie w wielostopniowych syntezach ze względu na możliwość kontroli stereochemicznej, wykorzystanie w reakcjach tandemowych oraz wysokie wydajności chemiczne. Wyczerpujący przegląd literaturowy na temat reakcji Michaela-Mukaiyamy dotychczas się nie ukazał, jednak pewne uogólnienia dotyczące stereochemii i metod syntezy zostały przedstawione przez C.H. Heathcocka⁸⁶ oraz K. Michalaka we wstępie dysertacji doktorskiej.⁸⁷

Niżej omówię główne cechy reakcji Michaela-Mukaiyamy ze szczególnym naciskiem na aspekty stereochemiczne oraz wykorzystanie katalizatorów z chiralnymi ligandami.

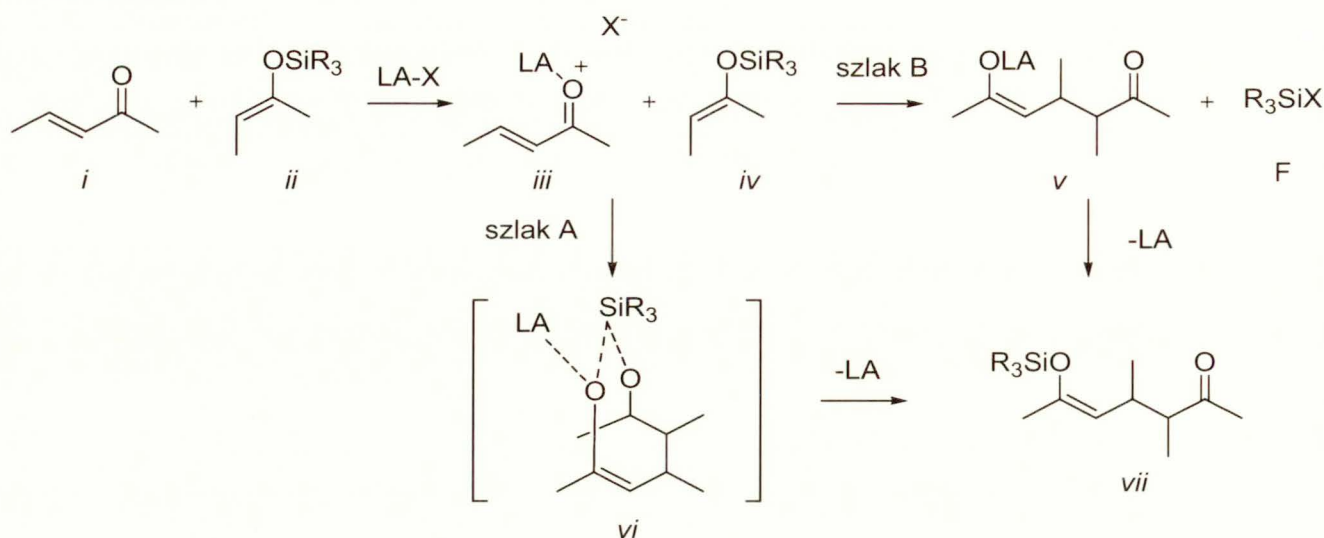
2.2. Mechanizm reakcji Michaela-Mukaiyamy

Pierwsza wzmianka o mechanizmie reakcji pochodzi z pracy Heathcocka i współautorów⁷² z 1985 r. i wyodrębnia następujące etapy (Schemat 2.2.1): a) koordynację cząsteczki kwasu Lewisa do enonu *i* (aktywacja enonu), b) tworzenie wiązania C-C z enolem *iii*, c) desililowanie związku pośredniego *v* i d) hydrolizę enolu *vii*. Należy podkreślić, iż proponowany mechanizm nie uwzględnia migracji grupy sililowej.



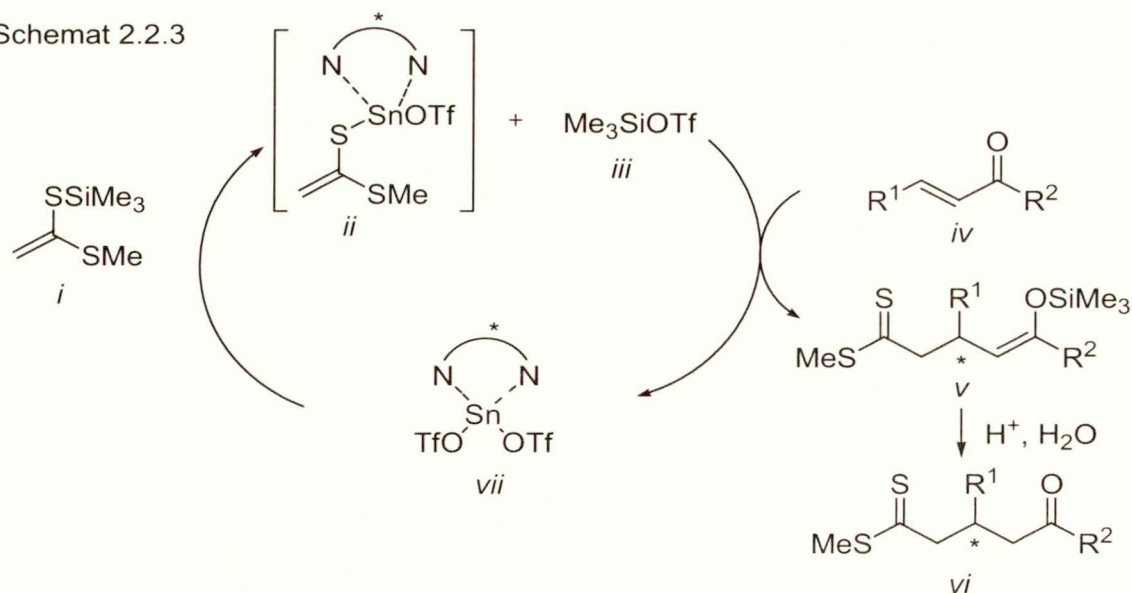
Nieco inny mechanizm zaproponowano⁸⁶ dla reakcji prowadzonych w obecności katalitycznych ilości kwasu Lewisa. Mechanizm obejmuje następujące etapy (Schemat 2.2.2): a) aktywację enonu *i*, b) tworzenie wiązania C-C z enolem *iv* oraz c) przeniesienie grupy sililowej, zamykające cykl katalityczny. Migracja grupy sililowej może być realizowana jako proces wewnątrzcząsteczkowy (szlak A) lub międzycząsteczkowy (szlak B).

Schemat 2.2.2



W literaturze podane są sprzeczne doniesienia na temat międzycząsteczkowego lub wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy silylowej.⁸⁸⁻⁹² Przyпускаjąc, że w zależności od warunków, reakcja może odbywać się na obu drogach. Ponadto, rola początkowo użytego kwasu Lewisa nie jest jednoznaczna, ponieważ może on służyć do wytworzenia halogenku silylowego R₃SiX (właściwości fizykochemiczne kationu silylowego zostały omówione przez Lamberta⁹³⁻⁹⁵), pełniącego rolę właściwego katalizatora reakcji.^{89,90} Początkowe katalizatory (LA-X) występują wówczas w roli inicjatora, odpowiedzialnego za powstawanie R₃SiX. Radykalną propozycję mechanistyczną wysunął Bosnich, który postulował istnienie kationu trialkylsilylowego R₃Si⁺ jako właściwego katalizatora reakcji aldolowej.^{96,97}

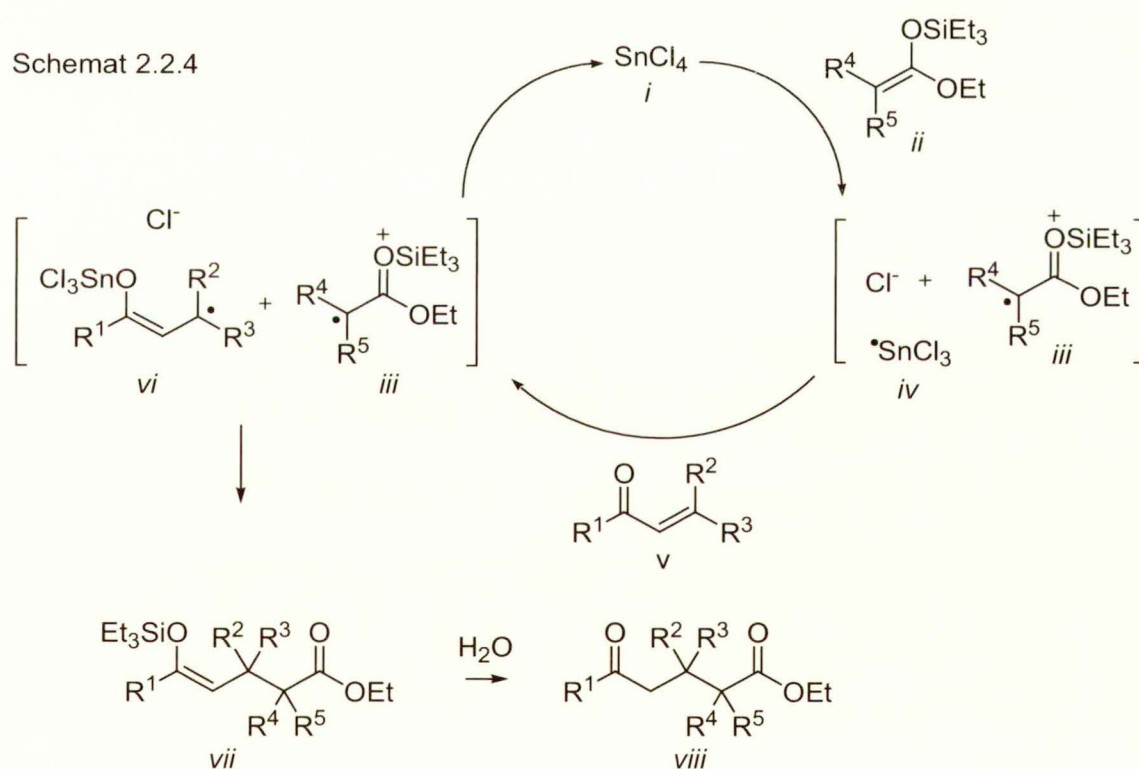
Schemat 2.2.3



Należy zwrócić uwagę na odmienny mechanizm sprzężonej addycji katalizowanej $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ w obecności amin,^{81,82} gdyż związek cyny nie występuje w roli kwasu Lewisa aktywującego enon. W wyniku reakcji tienolu siliowego *i* z $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ następuje transmetalacja i utworzenie enolu cynowego *ii* (atom cyny może koordynować chiralną aminę, co powoduje enancjoselektywność, Schemat 2.2.3). Dla przebiegu reakcji konieczny jest Me_3SiOTf , który aktywuje enon i umożliwia addycję. Uzyskany addukt ponownie ulega transmetalacji z odtworzeniem katalizatora *vii* oraz enolu siliowego *v*, stanowiącego właściwy produkt reakcji. Cykl katalityczny przedstawiłem na Schemacie 2.2.3.

Otera i współpracownicy^{98,99} zaproponowali rodnikową wersję mechanizmu reakcji w przypadku zatłoczonych *O,O*-acetalu ketenów wobec SnCl_4 . Autorzy zaobserwowali, że reaktywność *O,O*-acetalu ketenów wzrasta wraz ze wzrostem liczby podstawników w pozycji β , co jest niezgodne z klasycznym mechanizmem addycji nukleofilowej.

Schemat 2.2.4

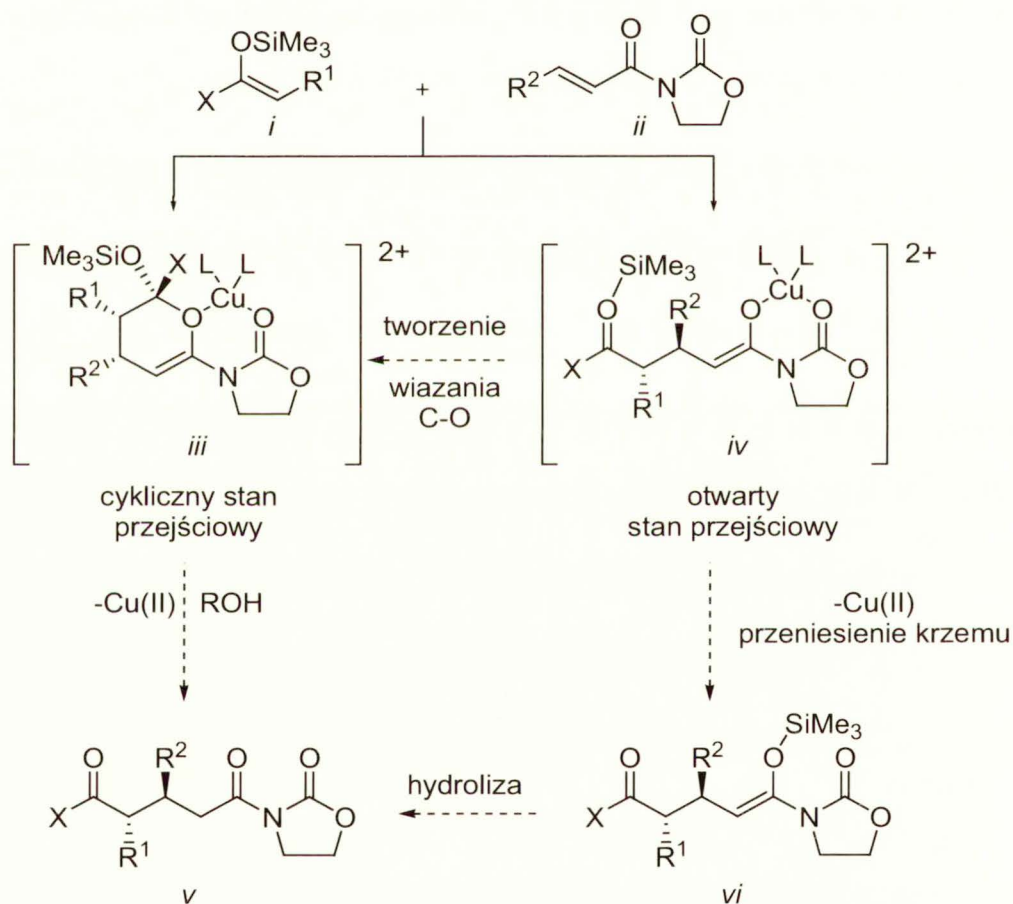


Cykl katalityczny przedstawiłem na schemacie 2.2.4. Proces rozpoczyna przeniesienie elektronu z molekuly *O,O*-acetalu ketenu do cząsteczki katalizatora *i* (SnCl_4) z utworzeniem kationorodnika *O,O*-acetalu ketenu *iii* oraz anionorodnika SnCl_4^- . W wyniku spontanicznego rozpadu SnCl_4^- na rodnik cynowy *iv* SnCl_3^\bullet i Cl^- oraz następczej 1,4-addycji rodnika *iv* SnCl_3^\bullet do enonu powstaje kationorodnik *vi*. Sprzężenie rodnika enolanu cynowego *vi* z

kationorodnikiem *O,O*-acetalu ketenu *iii* prowadzi do właściwego adduktu Michaela *vii*. Transmetalacja krzemu na cynę odtwarza katalizator i SnCl_4 i zamyka cykl katalityczny.

W nielicznych, szczególnych przypadkach reakcja przebiega według mechanizmu opartego na hetero-[4+2] cykloaddycji. D.A. Evans i współpracownicy^{56,57} w toku badań nad reakcją Michaela-Mukaiyamy, katalizowaną bisoksazolinowymi kompleksami miedzi ($\text{R}^2 = \text{Me}$, Schemat 2.2.5), stwierdzili obecność związku pośredniego *iii* na podstawie analizy widm w podczerwieni. Obecność cyklicznego adduktu zaobserwowano jedynie w przypadku pochodnej krotylowej.

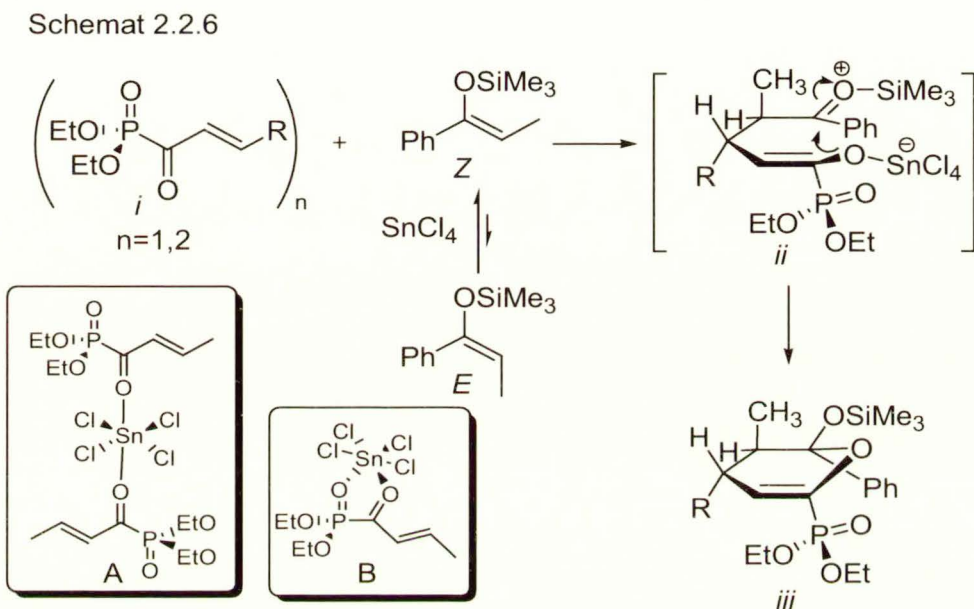
Schemat 2.2.5



Koncepcję mechanistyczną, opartą na reakcji hetero-Dielsa-Aldera potwierdzili S.A. Evans i współpracownicy⁸³ w reakcji β,γ -nienasyconych- α -acylofosfonianów *i* (schemat 2.2.6) z enolami silylowymi w obecności stechiometrycznej ilości SnCl_4 . Podobnie jak w przykładzie omówionym wyżej, autorzy wydzielili 2-dihydropiranylowe fosfoniany *iii* (produkt ten wydzielono jako pojedynczy diastereoizomer, schemat 2.2.6). Szczegółowe badania za pomocą rezonansu magnetycznego ^{19}P i ^{119}Sn wykazały również, że ilość użytego

SnCl_4 wpływa na sposób koordynacji do cząsteczki enonu *i*. W zależności od proporcji molowej SnCl_4 powstają dimeryczne kompleksy A lub cykliczne B.

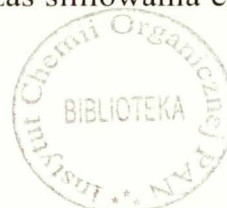
Należy zwrócić uwagę, że autorzy zaobserwowali izomeryzację w warunkach reakcji enolu *Z* do *E*. Na tej podstawie można wyjaśnić brak wpływu konfiguracji użytego enolu silylowego na diastereoselektywność reakcji, o czy wspomnę w rozdziale 2.4.2.



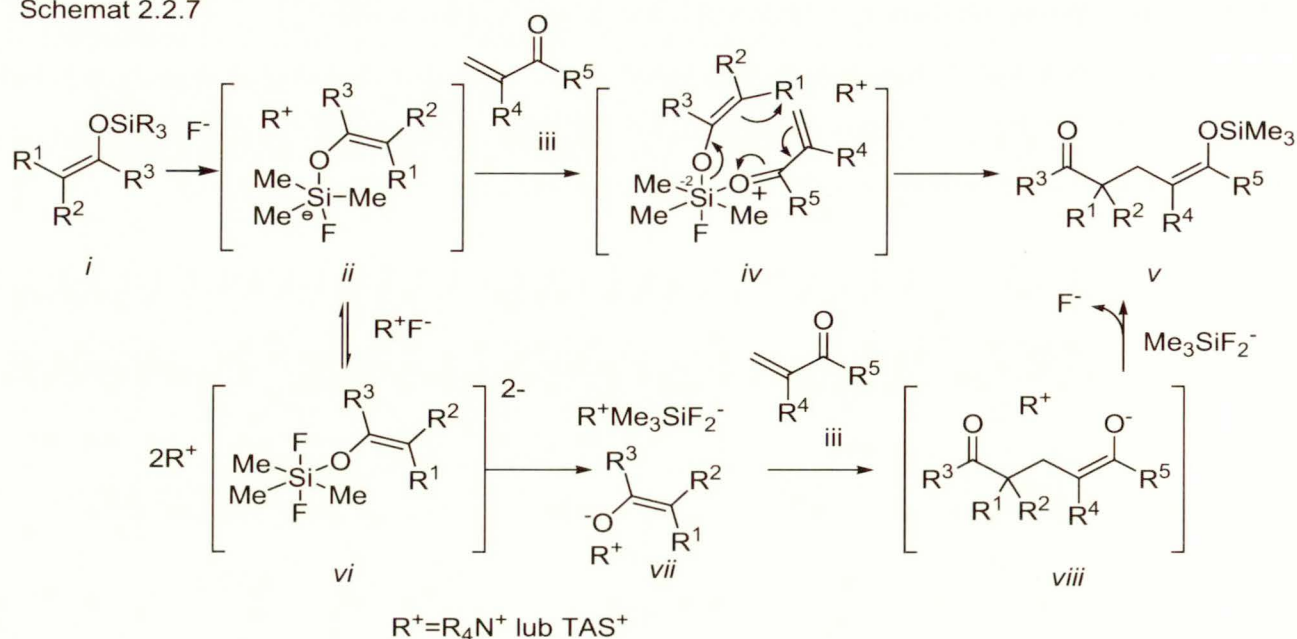
Specyficzny katalizator reakcji sprzężonej addycji stanowi anion fluorkowy.^{100,101}

Mechanizm reakcji obejmuje: a) koordynację anionu fluorkowego z utworzeniem związku przejściowego z pentakoordynacyjnym atomem krzemu *ii* b) koordynację związku karbonylowego *iii* z utworzeniem heksakoordynacyjnego atomu krzemu *iv* c) reorganizacja związku *iv* do produktu *v* (enolu silylowego, Schemat 2.2.7).^{65,102}

Przedstawiony mechanizm odzwierciedla przebieg reakcji w obecności KF , CsF oraz KHF_2 . Inne prekursorzy anionu fluorkowego, w których kation jest znacznie większy [np. sole amoniowe lub TASF - difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfoniowy] działają w nieco inny sposób. Mianowicie (Schemat 2.7), ze związku z pentakoordynacyjnym atomem krzemu *ii* tworzy się pochodna *vi*, a następnie anion enolanowy *vii*, który wchodzi w reakcję z akceptorem. Silylowanie enolu *viii* prowadzi do produktu *v*. Należy zauważyć, iż w tym przypadku możliwy jest wariant katalityczny reakcji, ponieważ podczas silylowania enolu *viii* następuje odtworzenie anionu fluorkowego.^{65,102}



Schemat 2.2.7



2.3. Katalizatory

Addycja sililowych eterów enoli do α,β -nienasyconych związków karbonylowych po raz pierwszy została przeprowadzona w obecności stechiometrycznej lub większej ilości $TiCl_4$ lub mieszaniny $TiCl_4$ oraz $Ti(OR)_4$ [najczęściej $Ti(i-PrO)_4$].⁷¹ W warunkach reakcji (DCM, $-78^\circ C$) następuje częściowe dysproporcjonowanie mieszaniny $TiCl_4$ oraz $Ti(i-PrO)_4$ z utworzeniem mieszaniny chlorowcoalkoksypochodnych tytanu. Odpowiednia obróbka mieszaniny reakcyjnej w wodnych warunkach (zazwyczaj z wykorzystaniem wodnego roztworu K_2CO_3) prowadzi do 1,5-dikarbonylowego związku.

Alternatywne podejście polega na zastosowaniu ketali związków α,β -nienasyconych (najczęściej ketali glikolu etylenowego lub dimetyloketali), również w obecności mieszaniny $TiCl_4$ oraz $Ti(i-PrO)_4$. Obok $TiCl_4$ dość powszechnie stosowano $SnCl_4$, także w ilościach równomolowych.⁷²

W latach późniejszych zastosowano wiele innych kwasów Lewisa w ilościach stechiometrycznych np. $BF_3 \cdot OEt_2$ ⁷³ oraz $AlEt_2Cl$.^{103,104}

Szczególnie ważne jest użycie kwasów Lewisa w ilościach katalitycznych. Do najczęściej stosowanych należą: $BiCl_3$ w obecności halogenków metali,^{105,106} HgI_2 ,⁷⁴⁻⁷⁹ LnI_3 lub LnI_2 ¹⁰⁷ ($Ln = Sm, Yb, La, Eu$), $LiClO_4$ w Et_2O ¹⁰⁸ lub DCM,¹⁰⁹ Ph_2BOTf ,¹¹⁰ $Al(OTf)_3$,¹¹¹

SbCl₅-SnOTf,^{45,112} Bu₂Sn(OTf)₂,^{45,113,114} Ln(OTf)₃,¹¹⁵ (Ln=La, Nd, Sm, Eu, Gd, Yb, Lu), Sc(OTf)₃,^{115,116} B(F₅C₆)₃,¹¹⁷ P₄O₁₀-MeCN,¹¹⁸ sole fosfoniowe¹¹⁹ [np. (Bu₃P)₂O(TfO)₂].

Specyficzną grupę katalizatorów, umożliwiającą prowadzenie reakcji w łagodnych warunkach oraz z wysoką diastereoselektywnością stanowią sole tritylowe: TrClO₄,¹²⁰⁻¹²² TrBF₄,⁵² TrOTf,⁸⁰ TrPF₆,¹²¹ TrSnCl₅,¹²¹ TrSbCl₆,⁸⁰ TrCl-SnCl₂.¹²³ Podobne wyniki uzyskuje się w obecności katalizatorów silylowych: Me₃SiOTf,¹²⁴⁻¹²⁶ ^tBuMe₂SiOTf^{125,126} oraz Et₃SiClO₄,⁹⁸ chociaż reakcja przebiega znacznie wolniej. Należy odnotować, iż zastosowanie katalizatorów tritylowych i silylowych umożliwia wyizolowanie produktu w postaci enoli silylowych, a wygodny sposób przerywania reakcji polega na dodaniu 2-pirydynometanolu.^{80,121,127}

Szeroką grupę katalizatorów stanowią substancje generujące anion fluorkowy: CsF,^{101,128,129} TEBAF,⁶⁰⁻⁶² TASF,⁶⁵ TBABB¹³⁰ (wodorotlenek tetra-*n*-butyloamoniowy : kwas benzoesowy = 1:2).

W ostatnich latach w charakterze katalizatorów zastosowano zasady np. sól litową difenyloamidu,⁶³ pirolidonu⁶³ oraz DBU.⁶⁴

2.4. Diastereoselektywność reakcji Michaela-Mukaiyamy

2.4.1. Wstęp

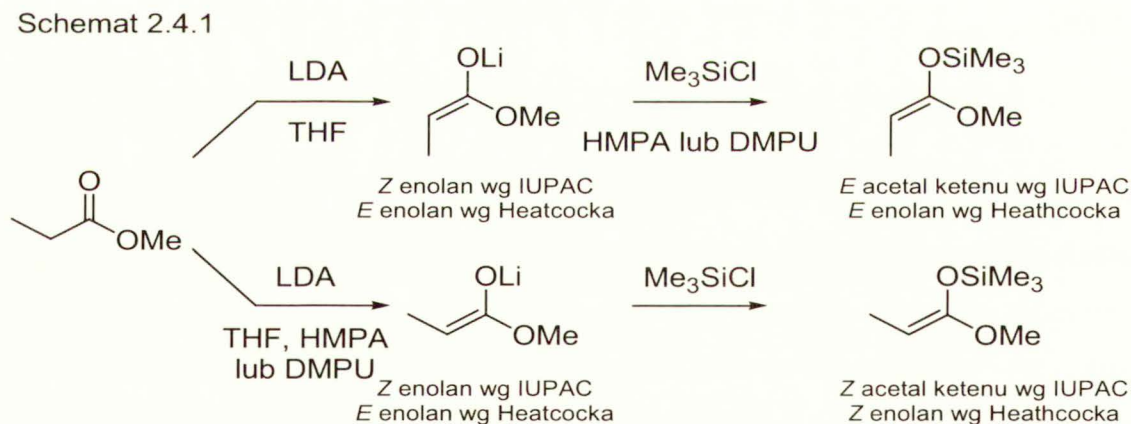
W literaturze istnieje dwoistość stosowanej nomenklatury *E/Z* w odniesieniu do konfiguracji metalowanych enoli i acetalu ketenów. Obok konwencji IUPAC, opartej na starszeństwie podstawników Cahna-Ingolda-Preloga (C-I-P), stosuje się również konwencję, zaproponowaną przez Heathcocka,¹³¹⁻¹³³ według której wiązanie Met-O traktuje się jako podstawnik o największym starszeństwie.¹³³ Konwencja Heathcock'a pozwala na bezpośrednie porównanie enoli silylowych oraz enoli innych metali, np. litowych pochodnych estrów, tioestrów, amidów itp. W ramach obecnego przeglądu będzie stosowana konwencja wprowadzona przez Heathcocka.

Konfigurację względną produktów z dwoma nowo utworzonymi centrami stereogenicznymi można wyrazić na różne sposoby, przy czym najczęściej stosuje się konwencję *u/l* oraz *syn/anti*. Odniesienie oznaczeń konfiguracji względnej w systemie *u/l* do bezpośredniego produktu reakcji Michaela-Mukaiyamy lub produktu hydrolizy może stanowić przyczynę nieporozumień. W niektórych przypadkach konfiguracja względna produktu (np. enolu silylowego) ulega zmianie po hydrolizie. Z drugiej strony, stosując

konwencję *syn/anti* można zauważyć, że konfiguracja produktu przed i po hydrolizie nie ulega zmianie. W dalszej części rozważań będę podawał konfigurację względną produktu przed hydrolizą.

Sililowane etery enoli oraz acetale ketenów, w ogólnym przypadku mogą występować jako izomery *Z* i *E*. Ustalono, że rzeczywista konfiguracja tych związków zależy od warunków, w których prowadzi się sililowanie wyjściowego związku karbonylowego. Czynnikiem ten jest istotny, ponieważ w wielu przypadkach ma decydujący wpływ na przebieg stereochemiczny reakcji sprzężonej addycji.

Enolizacja estrów i tioestrów z użyciem silnych, nienukleofilowych zasad (np. LDA, LiHMDS, KHMDS) prowadzi głównie do tworzenia enolanów *E* (THF, -78 °C), podczas gdy w obecności HMPA (23 mol%, THF, -78 °C) lub DMPU (45 mol%, THF, -78 °C) powstają enolany *Z*.^{132,134,135} Natomiast dialkiloamidy oraz ketony zawierające duże przestrzenne grupy,^{131,136} dostarczają enolanów *Z*. W przypadku ketonów tendencja ta jest szczególnie wyraźna w obecności polarnych dodatków, np. HMPA, DMPU itp. Typowy stosunek diastereomeryczny otrzymanych enoli sililowych oraz acetalu ketenów wynosi w przybliżeniu 90:10.



Przestrzenny przebieg sprzężonej addycji zależy od budowy substratów: rodzaju akceptora Michaela oraz jego podstawienia, konfiguracji partnera sililowego, wielkości grupy sililowej oraz innych czynników. W dalszych rozważaniach podstawą klasyfikacji będzie charakter akceptora. Natomiast podczas omówienia wersji enancjoselektywnej sklasyfikowałem dane literaturowe względem rodzaju stosowanego kwasu Lewisa.

2.4.2. Reakcje addycji do acyklicznych akceptorów

Sprężona addycja siliowych eterów enoli do acyklicznych akceptorów charakteryzuje się umiarkowanym stopniem diastereoselektywności. Poza nielicznymi przykładami, stosunek diastereizomerów nie przekracza 90:10 i w większości przypadków jest ściśle uzależniony od budowy akceptora oraz donora reakcji. W poniższym rozdziale przedstawię reakcje addycji siliowych eterów enoli do acyklicznych akceptorów oraz modele objaśniające obserwowaną diastereoselektywność.

Addycje do α,β -nienasyconych ketonów

Historycznie pierwsze przykłady diastereoselektywnej sprężonej addycji opisali Heathcock i współpracownicy.⁷² Autorzy zbadali wpływ struktury enoli siliowych oraz acyklicznych α,β -nienasyconych ketonów na przebieg reakcji wobec stechiometrycznej ilości SnCl_4 lub TiCl_4 .

We wszystkich przypadkach zaobserwowano powstawanie adduktu *anti* (*ul* we wszystkich przykładach przedstawionych w tabeli 2.4.2.1) w przewadze, niezależnie od konfiguracji użytego enolu siliowego. Należy zaznaczyć, że autorzy podali konfiguracje produktu po hydrolizie.

Enole ketonów aromatycznych o konfiguracji *Z* wykazują wyższą diastereoselektywność w porównaniu do enoli o konfiguracji *E* (Tabela 2.4.2.1, pozycja 4 i 5). *E*-enole siliowe ketonów alifatycznych charakteryzuje niższy stopień stereoselektywności bez względu na konfigurację (pozycja 1-3). Zwiększenie rozmiarów podstawnika w pozycji β enonu wpływa również na wzrost stereoselektywności.

Izomeryzacja w warunkach reakcji użytego enolu siliowego, może być przyczyną powstawania jednego diastereoizomeru w przewadze, niezależnie od konfiguracji. S.A. Evans i współpracownicy⁸³ odnotowali izomeryzację enoli siliowych podczas stosowania SnCl_4 w reakcjach addycji do β,γ -nienasyconych- α -acylofosfonianów.

Schemat 2.4.2.1

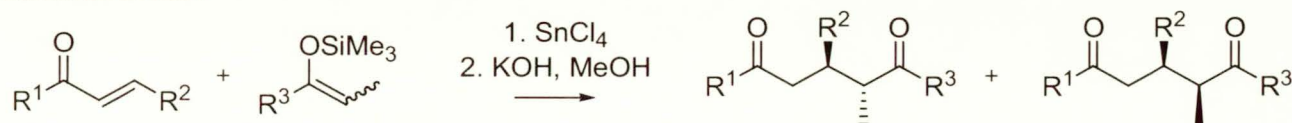


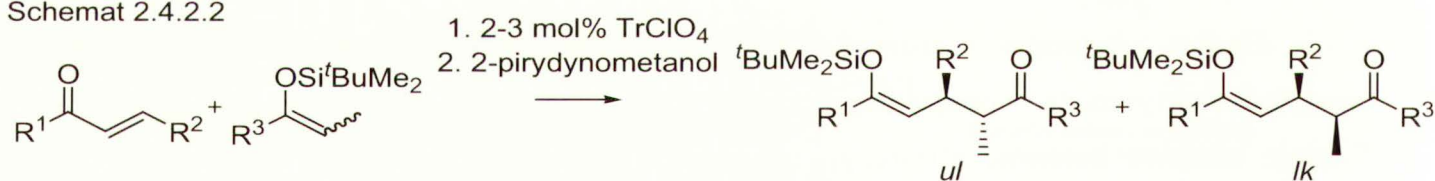
Tabela 2.4.2.1 Wpływ podstawienia enolu silylowego oraz enonu na diastereoselektywność wobec SnCl₄ (schemat 2.4.2.1)⁷²

L.p.	R ¹	R ²	R ³	konfiguracja	wyd. (%) ^a	ul:lk
1	Ph	Me	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	82	81:19
2	^t Bu	Et	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	73	76:24
3	^t Bu	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	26	89:11
4	^t Bu	Me	Ph	<i>E</i>	77	73:27
5	^t Bu	Me	Ph	<i>Z</i>	69	95:5
6	Ph	Me	Ph	<i>Z</i>	75	95:5
7	^t Bu	Et	Ph	<i>Z</i>	95	>95:5

^a wydajność dotyczy reakcji sprzężonej addycji i hydrolizy

Analogiczne wyniki uzyskano w wersji katalitycznej tej reakcji. Mukaiyama i współpracownicy¹²¹ przeprowadzili szereg addycji enoli silylowych do acyklicznych α,β -nienasyconych ketonów w obecności 2-3% mol TrClO₄. Addukt, po zadaniu mieszaniny reakcyjnej 2-pirydynometanolem w równomolowej ilości w stosunku do katalizatora, wydzielono w postaci eteru silylowego (Schemat 2.4.2.2).

Schemat 2.4.2.2

Tabela 2.4.2.2 Wpływ podstawienia acyklicznego enonu na diastereoselektywność sprzężonej addycji¹²¹

L.p.	R ¹	R ²	R ³	wyd. (%)	ul : lk
1	Me	Me	Et	54 ^a	84:16
2	Me	Me	Ph	64	>95:5
3	Ph	Me	Et	84	85:15
4	Ph	Me	Ph	81	>95:5
5	Ph	Ph	Et	81	74:26
6	Ph	Ph	Ph	75 ^b	>95:5
7	Me	Ph	Ph	81	>95:5

^a reakcję przeprowadzono w mieszaninie MeCN:DCM=1.7:1 ^b reakcję przeprowadzono w temp. -45 °C, w pozostałych przypadkach w temp. -78 °C

Reakcje katalizowane TrClO_4 charakteryzują się podobnymi zależnościami diastereoselektywności od budowy substratu (Tabela 2.4.2.2), jak reakcje w obecności SnCl_4 (tabela 2.4.2.1). Sugeruje to brak wpływu rodzaju stosowanego kwasu Lewisa na diastereoselektywność.

W tej samej publikacji autorzy opisali również szczegółowe badania wpływu grupy silylowej enolu w reakcji sprzężonej addycji enolu silylowego 2-pentanonu do 1-fenylbut-2-en-1-onu, katalizowaną TrClO_4 (Tabela 2.4.2.3).¹²¹ Najwyższą diastereoselektywność uzyskano prowadząc reakcję z *tert*-butylo-dimetylosilylową pochodną enolu w DCM.

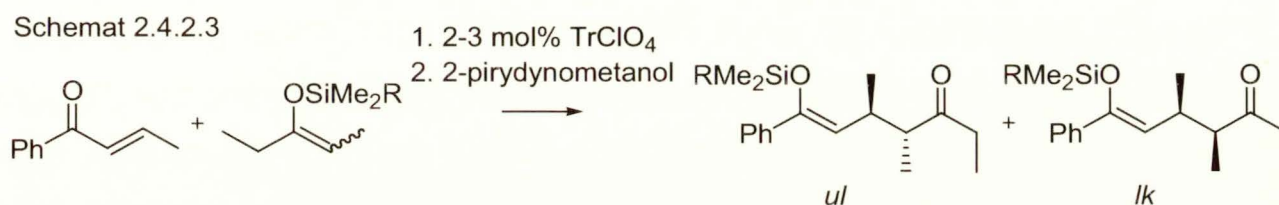


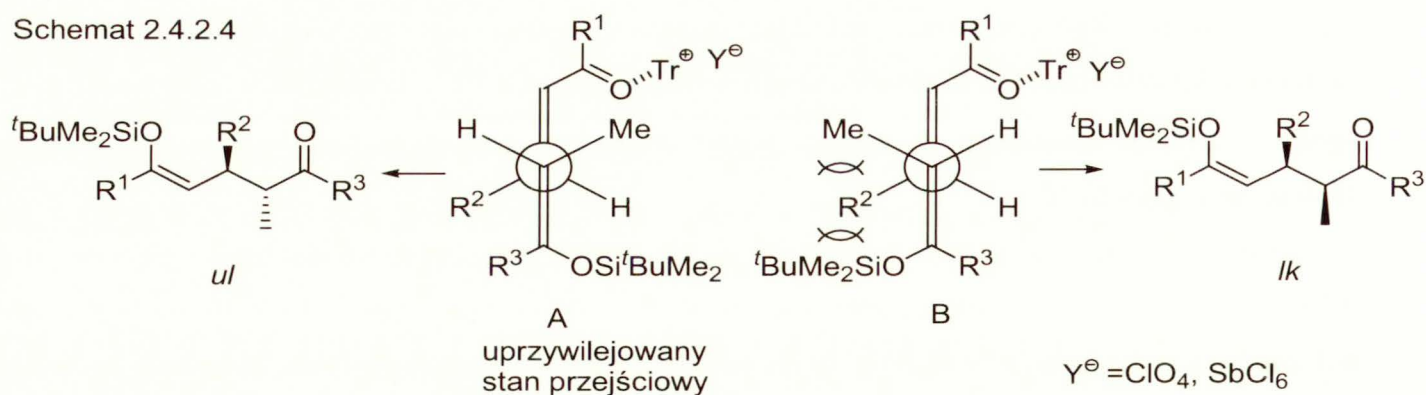
Tabela 2.4.2.3 Wpływ grupy silylowej na diastereoselektywność addycji enolu silylowego 2-pentanonu do 1-fenylbut-2-en-1-onu

L.p.	Konfiguracja enolu	R	wyd. (%) ^a	<i>ul</i> : <i>lk</i>
1	E	Me	51	59:41
2	E	Ph	44	70:30
3	E	^t Bu	81	77:23
4	Z	^t Bu	84 ^b	85:15 ^b

^a reakcje prowadzono w temp. $-45\text{ }^\circ\text{C}$ w DCM ^b w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$, w temp. $-45\text{ }^\circ\text{C}$ w DCM uzyskano 75%, *ul*:*lk* = 83:17, a w mieszaninie DCM:MeCN = 1:1.7 w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 47%, *ul*:*lk* = 84:16

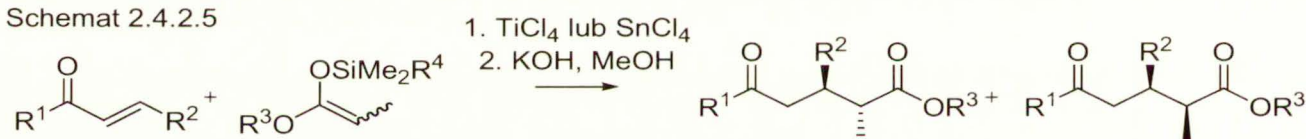
W komentarzu dotyczącym przestrzennego przebiegu reakcji katalizowanych TrClO_4 , Mukaiyama i współpracownicy¹²¹ zwrócili uwagę na oddziaływanie steryczne kationu tritylowego z grupą silylową enolu (Schemat 2.4.2.4). W stanie przejściowym kation tritylowy początkowo oddziałuje z α,β -nienasyconym ketonem, a jego ułożenie przestrzenne jest uwarunkowane minimalizacją oddziaływania sterycznego z ugrupowaniem silylowym. W przypadku acyklicznych akceptorów Michaela stan przejściowy A jest uprzywilejowany w stosunku do stanu przejściowego B ze względu na zminimalizowanie oddziaływań synklinalnych pomiędzy podstawnikiem R^2 i grupą metylową oraz R^2 i grupą silylową. Charakterystyczne jest również antyperiplanarne ułożenie wiązań etylenowych substratów w stanie przejściowym. Podobny model stereochemiczny addycji enoli silylowych do acyklicznych enonów z utworzeniem adduktu *ul* zaproponował Heathcock i współpracownicy.⁷²

Schemat 2.4.2.4



Przeciwną diastereoselektywność zaobserwowano w reakcjach addycji *O,O*-acetali ketenów.^{72,137} W reakcjach z acyklicznymi α,β -nienasyconymi ketonami (schemat 2.4.2.5, tabela 2.4.2.4) tworzą się w przewodzie addukty o konfiguracji *lk* w obecności $TiCl_4$ lub $SnCl_4$. Najwyższą diastereoselektywność zaobserwowano w przypadku enonów, gdzie $R^1 = tBu$ oraz acetali ketenów z grupą *tert*-butyloдимetylosililową. W przypadku mniej zatłoczonych przestrzennie enonów obserwowano niskie diastereoselektywności (tabela 2.4.2.4, pozycja 4 i 7).

Schemat 2.4.2.5

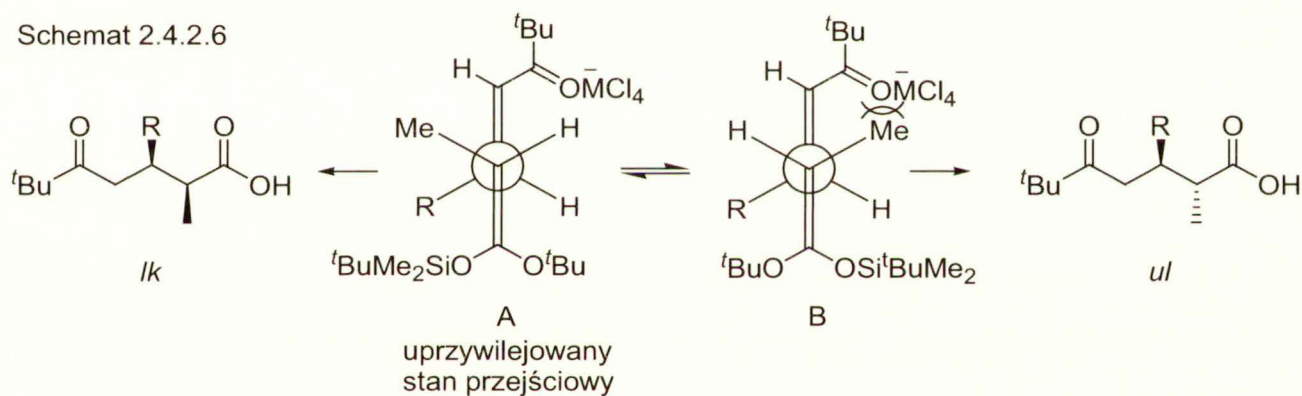
Tabela 2.4.2.4 Wpływ podstawienia *O,O*-acetalu ketenu oraz enonu na diastereoselektywność reakcji

L.p.	R^1	R^2	R^3	R^4	konfiguracja acetalu ketenu	wyd. (%)	<i>ul:lk</i> ^d
1	<i>t</i> Bu	Me	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>Z</i>	88 ^a	1:99 ⁷²
2	<i>t</i> Bu	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>Z</i>	87 ^a	4:96 ⁷²
3	<i>t</i> Bu	Ph	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>Z</i>	77 ^a	2:98 ⁷²
4	Me	Me	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>E</i>	74 ^a	50:50 ⁷²
5	<i>t</i> Bu	Me	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>Z</i>	84 ^{b,c}	1:99 ¹³⁷
6	<i>t</i> Bu	Me	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	<i>E</i>	85 ^{b,c}	1:99 ¹³⁷
7	<i>t</i> Bu	Me	Me	<i>t</i> Bu	<i>E</i>	93 ^c	29:71 ¹³⁷

^a wydajność dotyczy ketokwasu po hydrolizie estru *tert*-butylowego wobec NaOH; reakcję sprzężonej addycji przeprowadzono w obecności $TiCl_4$; ^b produkt po reakcji wyizolowano w postaci mieszaniny estrów: *t*-butylowego oraz *t*-butyloдимetylosililowego; ^c reakcję sprzężonej addycji przeprowadzono w obecności $SnCl_4$, produkt wydzielono w postaci estru ^d konfigurację względną podałem dla bezpośredniego produktu reakcji tj. enolanu tytanowego; konfiguracja enolanu tytanowego i produktu hydrolizy jest zgodna w pozycjach 2-3

Dane dotyczące wpływu konfiguracji *O,O*-acetalu ketenu pozostają sprzeczne (Tabela 2.4.2.4) i nie można ich bezpośrednio porównać ze względu na zastosowanie dwu różnych kwasów Lewisa tj. TiCl_4 oraz SnCl_4 . W literaturze odnotowano nieliczne przykłady powstawania adduktu *ul* w przewodzie w obecności żywicy jonowymiennej (*aluminum ion-exchanged montmorillonite*).^{68,69}

Stereochemiczny model tworzenia adduktu o konfiguracji *lk* w reakcjach addycji *O,O*-acetalu ketenów do acyklicznych enonów zaproponował Heathcock (Schemat 2.4.2.6).⁷² Biorąc pod uwagę steryczne oddziaływanie podstawnika α acetalu ketenu z grupą *tert*-butylową ketonu, stan przejściowy A jest energetycznie bardziej korzystny. Przedstawiona sytuacja pozostaje w zgodności z obserwacją, iż diastereoselektywność jest niezależna od geometrii acetalu ketenu. Należy zauważyć, że autorzy założyli występowanie enonu w konformacji *s-cis*, jednak charakteryzuje ona tylko ketony zawierające duże przestrzennie podstawniki np. *tert*-butylowy.

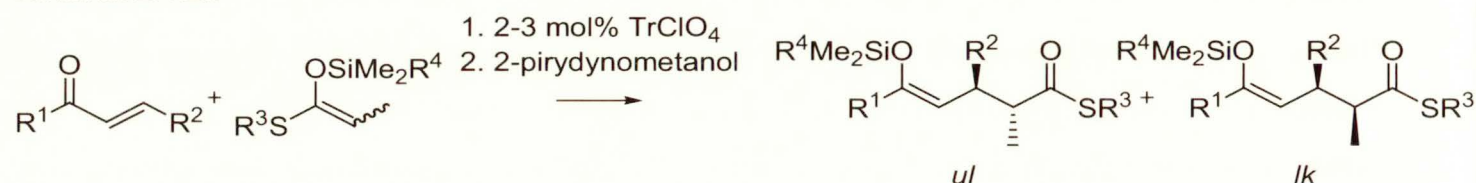


Porównując model przedstawiony na schemacie 2.4.2.6 z modelem addycji enoli silylowych (schemat 2.4.2.4, str. 20) można przypuszczać, że czynnikiem decydującym o wzajemnym ułożeniu substratów jest minimalizacja oddziaływań synklinalnych. Jak wspominałem wcześniej, w reakcjach addycji enoli silylowych niekorzystne oddziaływanie bezwiazaniowe występuje pomiędzy podstawnikiem w pozycji β enonu. W przypadku acetalu ketenów stan przejściowy A (schemat 2.4.2.6) jest uprzywilejowany energetycznie względem B ze względu na brak oddziaływań grupy metylowej acetalu ketenu z grupą karbonylową enonu. Korzystniejsze jest również ułożenie grupy *tert*-butylodimetylosilylowej niż *tert*-butylowej w sąsiedztwie podstawnika R (w pozycji β enonu).

Zastosowanie *O,S*-acetalu ketenów w reakcji z nienasyconymi acyklicznymi ketonami jest ograniczone zaledwie do kilku przykładów (2.4.2.7).^{80,115,123} Diastereoselektywność

wzrasta wraz ze wzrostem rozmiarów grupy alkilowej *O,S*-acetalu ketenu R^3 . W przewodzie powstają produkty o konfiguracji *lk*, podobnie jak w reakcjach addycji *O,O*-acetalu ketenów w obecności $TiCl_4$ lub $SnCl_4$, zaprezentowanych w tabeli 2.4.2.4. Zaobserwowano również wpływ konfiguracji *O,S*-acetalu ketenu na zmianę diastereoselektywności. W reakcji *O,S*-acetalu ketenu *E* uzyskano w przewodzie addukt *ul* (Tabela 2.4.2.5, pozycja 5).

Schemat 2.4.2.7

Tabela 2.4.2.5 Wpływ podstawienia *O,S*-acetalu ketenu oraz enonu na diastereoselektywność⁸⁰

L.p.	R^1	R^2	R^3	R^4	konfiguracja <i>O,S</i> -acetalu ketenu	wyd. (%)	<i>lk</i> : <i>ul</i> ^a
1	Me	Me	^t Bu	^t Bu	<i>Z</i>	67	>95:5
2	Ph	Me	Et	^t Bu	<i>Z</i>	66	80:20
3	Ph	Me	Ph	^t Bu	<i>Z</i>	84	89:11
4	Ph	Me	^t Bu	Me	<i>Z</i>	73	71:29
5	Ph	Me	^t Bu	^t Bu	<i>Z</i>	82	95:5
6	Ph	Me	^t Bu	^t Bu	<i>E</i>	77	31:69
7	Ph	Ph	^t Bu	^t Bu	<i>Z</i>	80	92:8

^a konfiguracja względna bezpośredniego produktu reakcji tj. enolanu tytanowego; konfigurację enolanu tytanowego i produktu hydrolizy jest odmienna w pozycjach 1-6

Addycje do α,β -nienasyconych estrów, tioestrów i ortoestrów

Najwięcej uwagi poświęcono reakcjom nienasyconych tioestrów z *O,S*-acetalami ketenów.⁴⁵ W obecności układu katalitycznego $SbCl_5-Sn(OTf)_2$ otrzymano odpowiednie addukty *lk* z wysoką diastereoselektywnością, niezależnie od wielkości grupy silylowej *O,S*-acetalu ketenu oraz podstawników enonu (Tabela 2.4.2.6).

Schemat 2.4.2.8

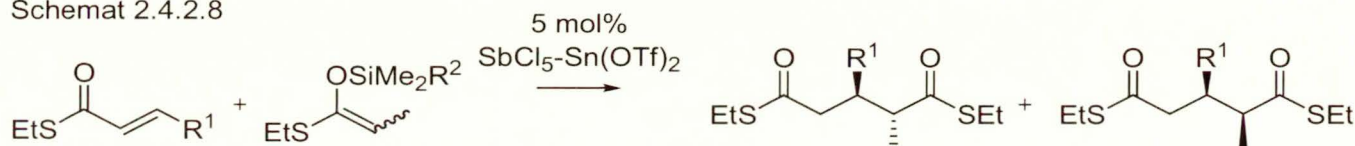


Tabela 2.4.2.6 Wpływ podstawienia *O,S*-acetalu ketenu oraz nienasyconego tioestru na diastereoselektywność reakcji (Schemat 2.4.2.8)⁴⁵

L.p.	R ¹	R ²	konfiguracja <i>O,S</i> -acetalu ketenu	wyd. (%)	<i>ul</i> : <i>lk</i> ^b
1	Me	Me	<i>Z</i>	75	87:13
2	Me	^t Bu	<i>Z</i>	78	88:12
3	Me	^t Bu	<i>E</i>	84	81:19
4	Me	Me	<i>Z:E</i> ^a	70	94:6
5	Ph	Me	<i>Z</i>	65	85:15
6	Ph	^t Bu	<i>Z</i>	70	84:16

^a nie określono stosunku izomerów ^b konfiguracja względna bezpośredniego produktu reakcji tj. enolu; konfiguracja enolu i produktu hydrolizy jest odmienna we wszystkich przypadkach

Wykorzystanie nienasyconych ortotestów jest ograniczone do kilku przykładów. Zaobserwowano wysoką diastereoselektywność reakcji (dr około 8:1), lecz nie określono konfiguracji względnej produktu. Addycję *O,O*-acetalu ketenów do nienasyconych estrów charakteryzuje niska diastereoselektywność, niezależnie od użytego katalizatora np. TrClO_4 ,⁶⁹ lub Me_3SiOTf .⁶⁹

Addycje do innych akceptorów

Schemat 2.4.2.9

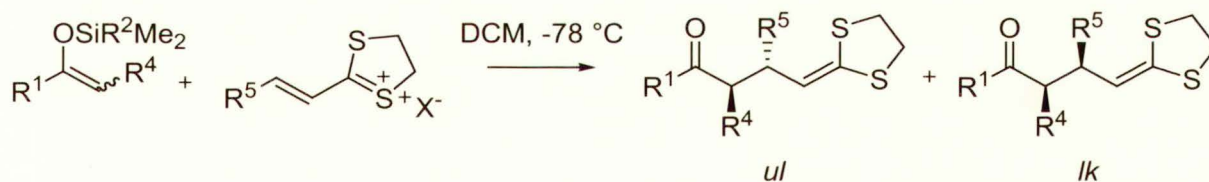


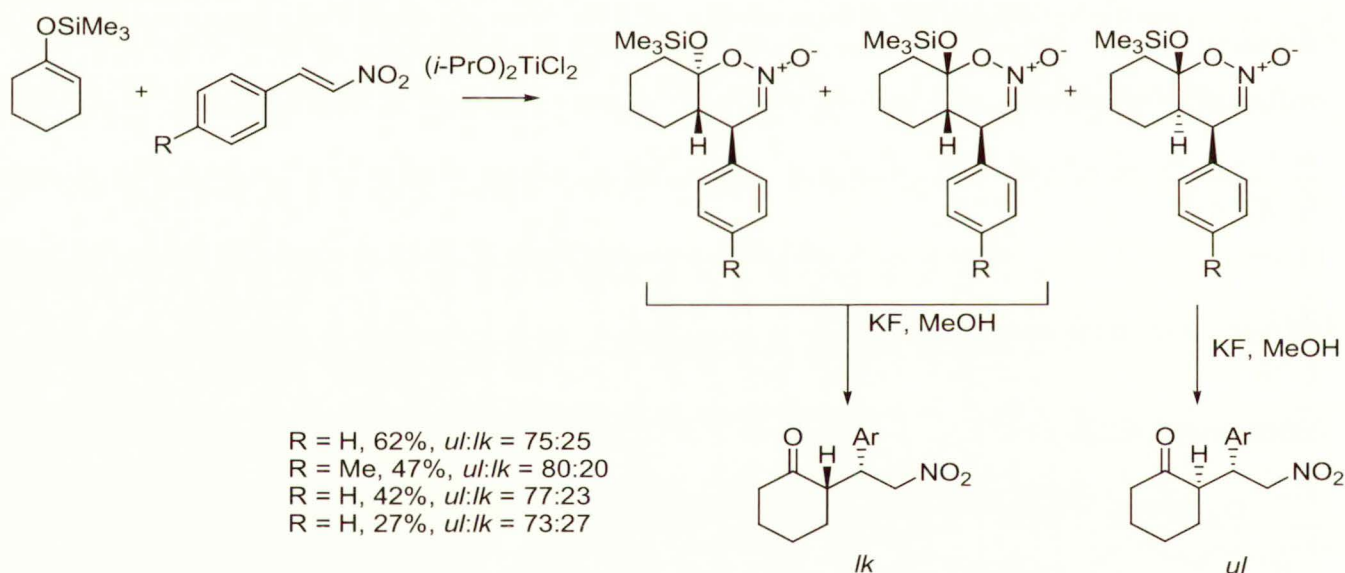
Tabela 2.4.2.7 Wpływ podstawienia ditioacetalu oraz enonu na diastereoselektywność reakcji

L.p.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X	konfiguracja enolu	wyd. (%)	<i>ul</i> : <i>lk</i>
1	Ph	Ph	Me	Ph	TfO	<i>Z</i>	74 ⁵¹	92:8
2	Ph	Me	Me	Me	BF_4	<i>Z</i>	85 ⁵²	96:4
3	Ph	Me	Me	<i>n</i> -Pr	BF_4	<i>Z</i>	87 ⁵²	93:7
4	Ph	Me	Me	Ph	BF_4	<i>Z</i>	89 ⁵²	97:3
5	MeO	^t Bu	Ph	Ph	BF_4	<i>E</i>	88 ¹³⁸	65:35

Odnotowano również wykorzystanie nienasyconych ditioacetalu jako akceptorów Michaela, stanowiących syntetyczne równoważniki nienasyconych estrów. Reakcje addycji przebiegały z utworzeniem produktów o konfiguracji *ul*. Najwyższą diastereoselektywność zaobserwowano w przypadku reakcji enoli silylowych ketonów aromatycznych (Tabela 2.4.2.7).

Seebach i współpracownicy⁵³ opisali addycję enolu silylowego enonu do α,β -nienasyconych nitrostyrenów w obecności katalitycznej ilości $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_2$. W wyniku reakcji otrzymano estry nitronowe, które po rozdzielu chromatograficznym poddano desilylowaniu, otrzymując nitroketony. Niezależnie od podstawienia pierścienia aromatycznego, w przewadze uzyskano addukt *ul* (podane wydajności na schemacie 2.4.2.10 dotyczą diastereizomeru *ul*).

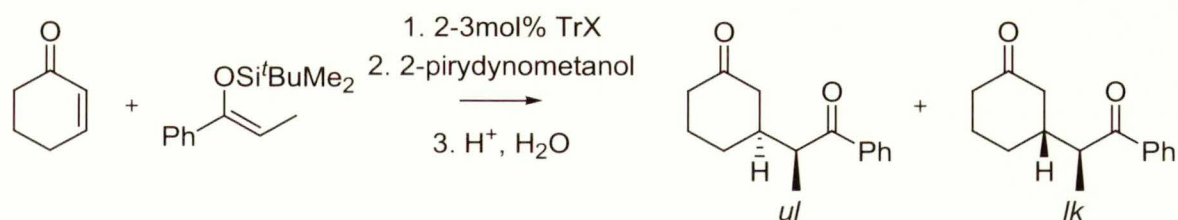
Schemat 2.4.2.10



2.4.3. Cykliczne akceptory

Addycja enoli silylowych ketonów alifatyczno-aromatycznych do cykloheks-2-en-1-onu przebiega z utworzeniem w przewadze adduktów o konfiguracji *ul* w obecności katalizatora trytylowego.¹²¹ Najwyższą stereoselektywność w reakcji enolu silylowego propiofenonu uzyskano prowadząc reakcję w MeCN wobec TrClO_4 (podobne wyniki uzyskano w DCM, Tabela 2.4.3.1). Addycja enoli ketonów alifatycznych przebiega z niższą stereoselektywnością.¹²¹

Schemat 2.4.3.1

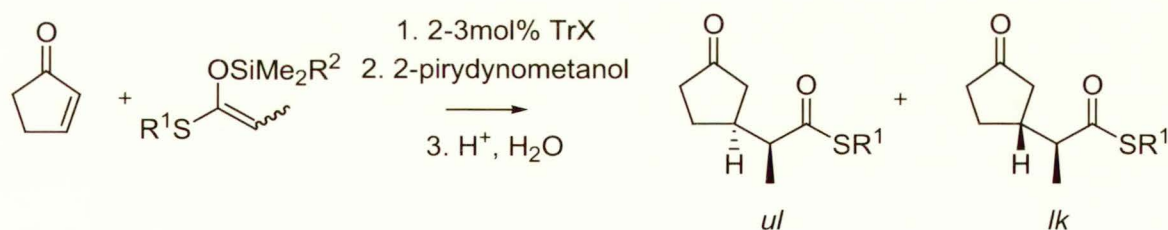
Tabela 2.4.3.1 Wpływ anionu katalizatora tritylowego na diastereoselektywność addycji do 2-cykloheksenonu¹²¹ w temp. -45 °C (Schemat 2.4.3.1)

L.p.	TrX	rozpuszczalnik	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	TrClO ₄	DCM	63	77:23
2	TrSnCl ₅	DCM	62	79:21
3	TrClO ₄	DCM	71 ^a	80:20
4	TrClO ₄	MeCN	61	84:16
5	TrClO ₄	MeCN:DCM=1.7:1	69 ^a	83:17

^a reakcję przeprowadzono w temperaturze -78 °C

Addycja *O,S*-acetalu ketenów do cyklopent-2-en-1-onu przebiega również diastereoselektywnie, przy czym konfiguracja powstałego adduktu zależy od konfiguracji *O,S*-acetalu ketenu.⁸⁰ *O,S*-acetale ketenu *Z* tworzą addukty *ul* a acetale ketenów *E* - *lk* (Tabela 2.4.3.2). Najlepsze wyniki uzyskano stosując dimetylofenylosililowy enol tioestru w obecności katalitycznych ilości TrSbCl₆ (Tabela 2.4.3.2, pozycja 4).

Schemat 2.4.3.2

Tabela 2.4.3.2 Reakcje addycji *O,S*-acetalu ketenów do 2-cyklopenten-1-onu⁸⁰ w DCM

L.p.	R ¹	R ²	konfiguracja	TrX	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	^t Bu	^t Bu	<i>Z</i>	TrClO ₄	43	66:34
2	^t Bu	Me	<i>E</i>	TrClO ₄	56	23:77
3	Et	^t Bu	<i>Z</i>	TrSbCl ₆	58	82:18
4	Et	Ph	<i>Z</i>	TrSbCl ₆	84	92:8 ^a

^a reakcję przeprowadzono w -100 °C

Reakcje 2-metylocyklopent-2-en-1-onu z *O,S*-acetalami ketenów przebiegają z inną preferencją stereochemiczną.¹³⁹ *O,S*-acetales ketenu *Z* tworzą produkty *lk*, natomiast *O,S*-acetales ketenu *E* - addukty *ul*. Wyższy stopień diastereoselektywności charakteryzuje *O,S*-acetales ketenu *Z*.

Należy zauważyć, iż *O,S*-acetales ketenu posiadające duży podstawnik związany z atomem siarki oraz krzemu, niezależnie od konfiguracji, tworzą addukty *lk* (Tabela 2.4.3.3, pozycja 5 i 6).

Schemat 2.4.3.3

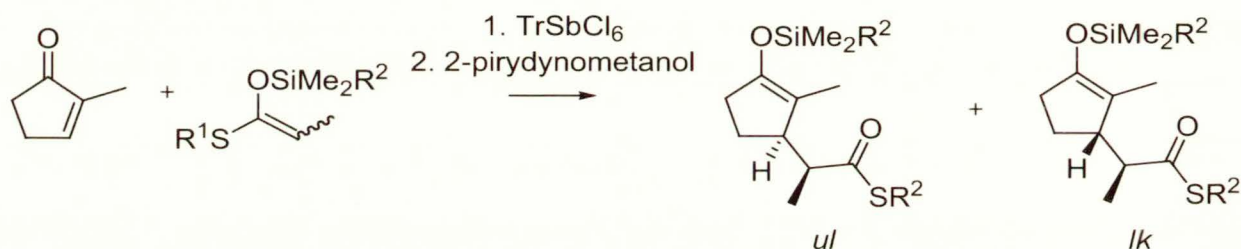


Tabela 2.4.3.3 Wpływ podstawników *O,S*-acetalu ketenu na diastereoselektywność addycji do 2-metylo-2-cyklopentenonu¹³⁹

L.p.	R ¹	R ²	R ³	konfiguracja	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	Et	Ph	Me ₂	<i>E</i>	71	67:36
2	Et	Ph	Me ₂	<i>Z</i>	80	12:88
3	Et	^t Bu	Me ₂	<i>Z</i>	77	17:83
4	^t Bu	Ph	Me ₂	<i>Z</i>	58	5:95
5	^t Bu	^t Bu	Me ₂	<i>Z</i>	73	5:95
6	^t Bu	^t Bu	Me ₂	<i>E</i>	57	5:95

Podobny przebieg stereochemiczny zaobserwowano w reakcjach innych α -podstawionych enonów (Tabela 2.4.3.4).¹³⁹ Reakcje addycji przebiegają z utworzeniem adduktu *lk* z dobrą wydajnością i doskonałą diastereoselektywnością.

Schemat 2.4.3.4

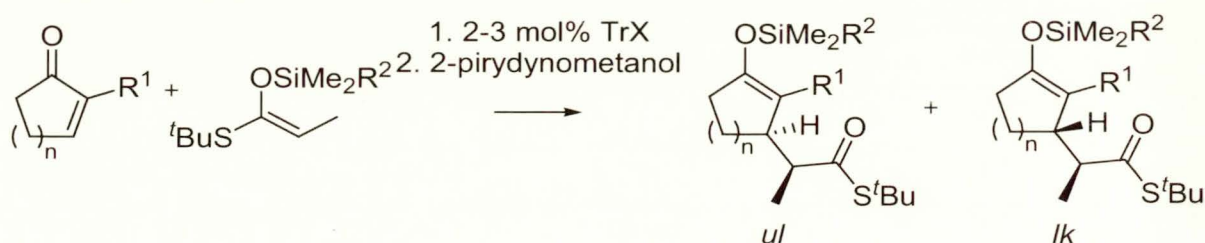


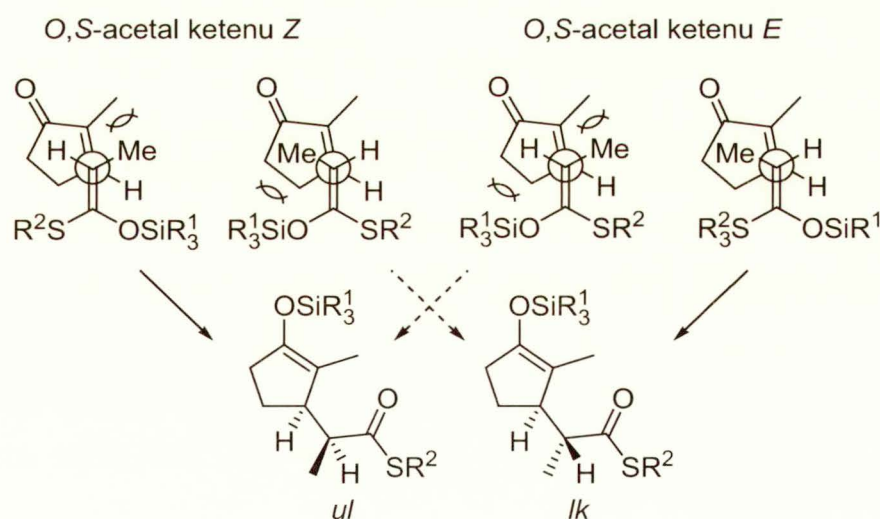
Tabela 2.4.3.4 Wpływ podstawnika α enonu na diastereoselektywność reakcji¹³⁹ (Schemat 2.4.3.4)

L.p.	n	R ¹	R ²	wyd. (%)	lk:ul
1	1	Me	Me	83	>95:5
2	2	Me	^t Bu	78	>95:5
3	1	SPh	^t Bu	85	>95:5
4	1	CO ₂ Me	^t Bu	73	90:10

Podsumowując, *O,S*-acetale ketenów o konfiguracji *Z* ulegają addycji do cyklicznych α -metyloenonów z utworzeniem adduktów *lk*, natomiast *O,S*-acetale ketenów o konfiguracji *E* prowadzą do adduktów *ul*. Przeciwnie, *Z* *O,S*-acetale ketenów tworzą addukty *ul* z enonami, pozbawionymi podstawnika w pozycji α .

Wynik stereochemiczny reakcji można objaśnić na podstawie modelu otwartego stanu przejściowego (Schemat 2.4.3.5), zaproponowanego przez Mukaiyamę i współpracowników.¹²¹ W przypadku acetalu ketenu *E* i *Z* preferowane jest podejście *O,S*-acetalu ketenu z najmniejszymi oddziaływaniami synklinalnymi (dla *O,S*-acetalu ketenu *Z* pomiędzy grupą silylową a pierścieniem enonu oraz dodatkowe oddziaływanie pomiędzy grupami metylowymi w przypadku acetalu *E*).

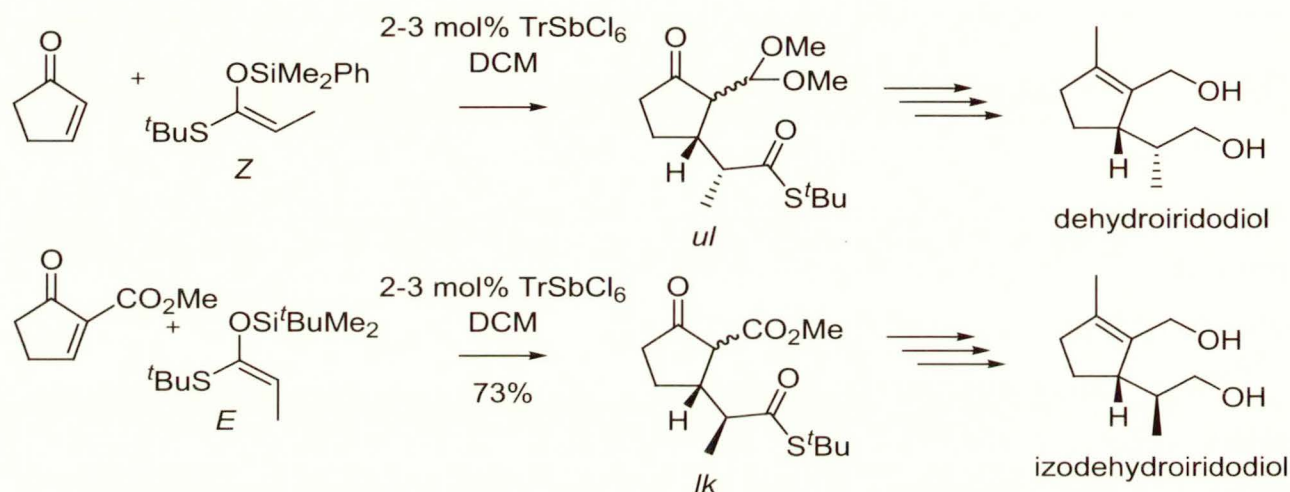
Schemat 2.4.3.5



Pomimo, że analiza stereochemicznego wyniku addycji została przeprowadzona dla cyklicznych α -metyloenonów, wydaje się, że ten sposób rozumowania można zastosować do układów cyklicznych bez podstawnika metylowego w pozycji α .

Mukaiyama i współpracownicy wykorzystali zależność diastereoselektywności od podstawienia pozycji α cyklicznego enonu w syntezie dehydroiridodiolu⁸⁰ oraz izodehydroiridodiolu¹²⁷ (schemat 2.4.3.6). W przypadku syntezy dehydroiridodiolu nie podano wydajności.

Schemat 2.4.3.6

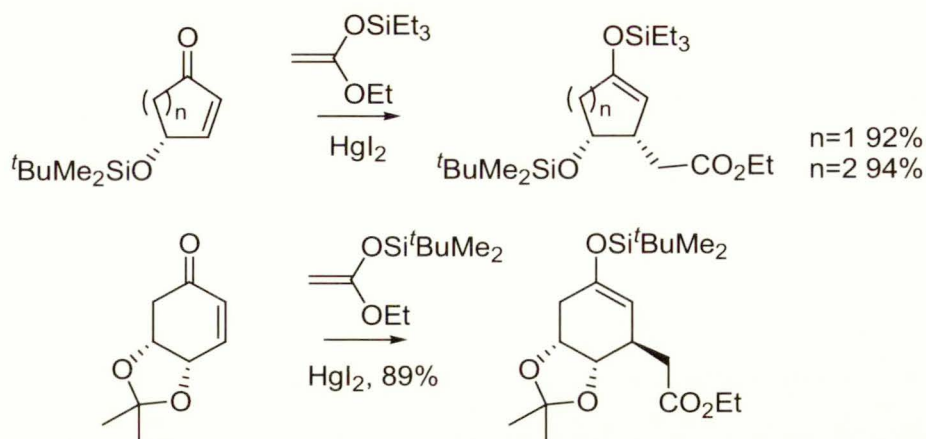


2.4.4. Wpływ grupy funkcyjnej

Zależność diastereoselektywności względem struktury akceptora zaobserwował Danishefsky i współpracownicy^{77,78} w reakcjach cyklicznych enonów z zabezpieczonym podstawnikiem hydroksylowym w pozycji 4. Reakcja addycji *O,O*-acetalu ketenu do podstawionego cyklopent-2-en-1-onu oraz cykloheks-2-en-1-onu,⁷⁴⁻⁷⁶ katalizowana HgI_2 , przebiegła nieoczekiwanie z utworzeniem adduktu *cis* (Schemat 2.4.4.1). Ten zaskakujący wynik wykorzystano do otrzymania kluczowych bloków budulcowych w syntezie totalnej kompaktyny⁷⁶, ML-236A^{74,76} oraz prostaglandyn.⁷⁷ W innych reakcjach addycji¹⁴⁰ zazwyczaj powstaje w przewadze produkt *trans*.

Ci sami autorzy przeprowadzili addycje do podstawionego cykloheks-2-en-1-onu, zawierającego dwa podstawniki hydroksylowe w pozycji 4 i 5, otrzymując addukt *trans*.⁷⁹

Schemat 2.4.4.1



Szczegółowe badania addycji *O,S*-acetali ketenów do 4-*tert*-butylodimetylosiloksy-cyklopent-2-en-1-onu przeprowadził Otera i współpracownicy.¹²⁵ Autorzy zaobserwowali zależność diastereoselektywność od podstawienia acetalu ketenu. W większości przykładów otrzymano addukty *cis* gdy $R^3=H$ oraz *trans* gdy $R^3=Me$. Jedynie w przypadku addycji w obecności TSAF powstaje wyłącznie addukt *trans* (Tabela 2.4.4.1).

Schemat 2.4.4.2

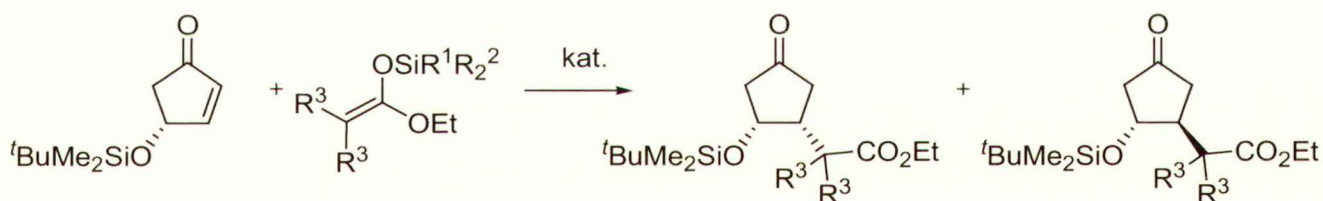


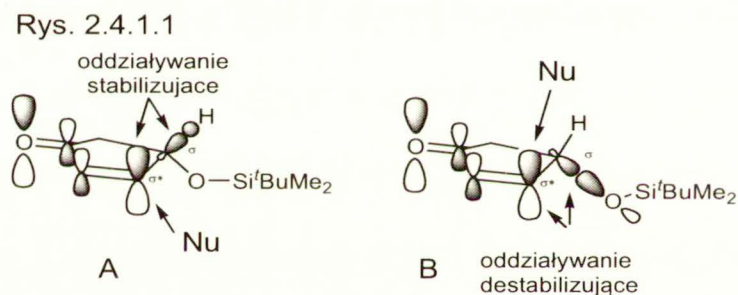
Tabela 2.4.4.1 Diastereoselektywność addycji *O,S*-acetalu ketenu do pochodnej cyklopentenonu w zależności od stosowanego kwasu Lewisa¹²⁵ (Schemat 2.4.4.2)

L.p.	R ¹	R ₂ ²	R ³	kat.(mol%)	wyd. (%) ^a	<i>cis</i> : <i>trans</i>
1	Et	Et	H	HgI ₂ (10) ^b	74	95:5
2	Et	Et	Me	HgI ₂ (10) ^b	94	0:100
3	Et	Et	H	TiCl ₄ (100)	70	76:24
4	Et	Et	Me	TiCl ₄ (100)	90	0:100
5	Me	Me	H	Me ₃ SiOTf (5)	72	76:24
6	Et	Et	Me	Me ₃ SiOTf (5)	91	12:88
7	Me	Me	H	TASF (5) ^c	87	0:100
8	Et	Et	Me	TASF (5) ^c	55	0:100

^a reakcję przeprowadzono w DCM w -78 °C, 6-12 h a uzyskany produkt poddano hydrolizie ^b w Et₂O ^c w THF

Natomiast addycja β,β -dipodstawionego acetalu ketenu do 4-*tert*-butylodimetylosililoksy-2-cyklopent-1-onu przebiega z utworzeniem wyłącznie adduktu *trans* (Tabela 2.4.4.1, pozycja 2, 4, 6 i 8).¹²⁵ Zależność przebiegu reakcji od budowy partnera donorowego sugeruje wpływ czynników stereoelektronowych w przypadku reakcji niepodstawionych acetalu ketenów.

Danishefsky i współpracownicy objaśnili przebieg stereochemiczny reakcji z wytworzeniem produktu *cis* na podstawie wpływu czynników stereoelektronowych,⁷⁹ korzystając z modelu zaproponowanego przez Cieplaka.¹⁴¹ Podczas *syn* addycji acetalu ketenu występuje stabilizujące oddziaływanie pomiędzy orbitalem σ^* atomu węgla β enonu oraz orbitalami σ wiązania C-H w pozycji γ , co stanowi źródło obserwowanej diastereoselektywności (Rys. 2.4.1.1, struktura A). Natomiast addycja *anti* powoduje wystąpienie odpychających interakcji pomiędzy orbitalem σ^* atomu węgla β oraz orbitalami σ wiązania COR.



Heathcock i współpracownicy¹⁴² odnotowali wcześniej podobną zależność w addycji allilotrimetylosilanu do 4-metylocykloheks-2-en-1-onu lub 4-metylocyklohept-2-en-1-onu w obecności TiCl_4 (Schemat 2.4.4.3). Reakcja przebiegała z utworzeniem adduktu *cis* w przewadze. Tworzenie pozornie niekorzystnego produktu objaśnili oni na podstawie czynników stereoelektronowych, które przeważają nad czynnikami sterycznymi. W reakcji addycji bromku *n*-propylomagnezowego zaobserwowano wyłącznie addukty *cis*, niezależnie od pozycji podstawienia enonu.

Schemat 2.4.4.3

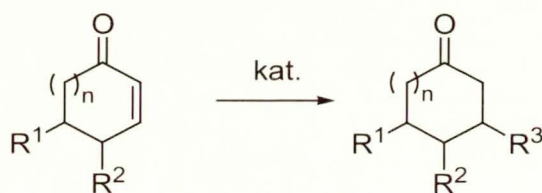


Tabela 2.4.4.2 Diastereoselektywność addycji bromku *n*-propylomagnezowego oraz allilotrimetylosilanu do podstawionych cyklicznych enonów

L.p.	n	R ¹	R ²	CH ₂ CHCH ₂ Si(CH ₃) ₃ TiCl ₄ , -78 °C		<i>n</i> -C ₃ H ₇ , CuI, -78 °C	
				wyd.(%)	<i>cis:trans</i>	wyd.(%)	<i>cis:trans</i>
1	1	H	Me	76	32:68	78	80:20
2	1	Me	H	83	>98:2	81	93:7
3	2	H	Me	71	35:65	65	83:17
4	2	Me	H	76	>98:2	74	82:18

2.5. Reakcje Michaela-Mukaiyamy, prowadzące do nieracemicznych produktów

2.5.1. Wstęp

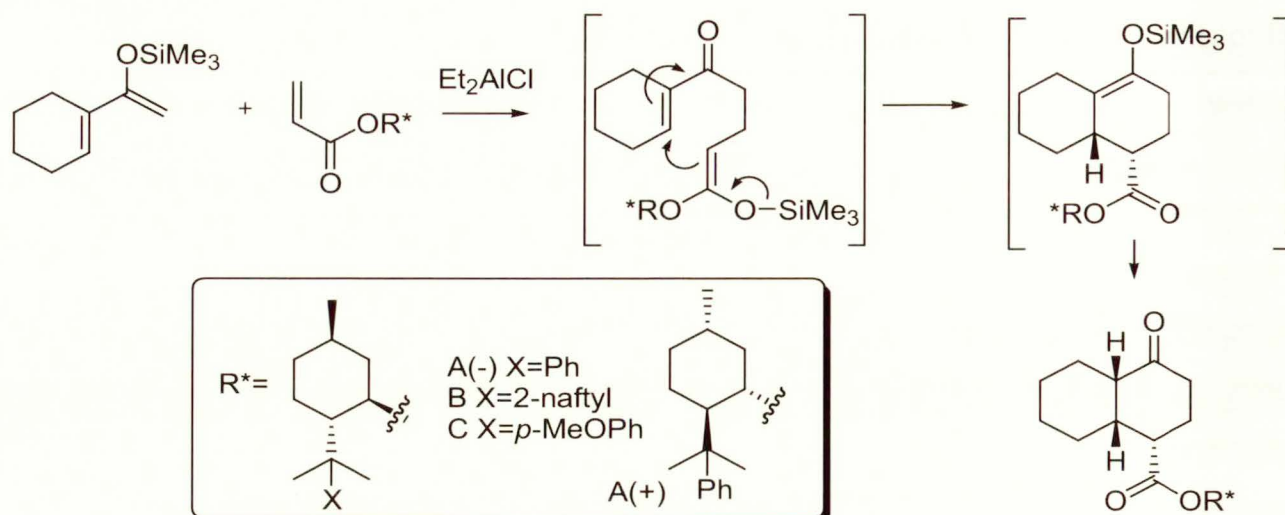
W reakcji Micheala-Mukaiyamy można uzyskać produkty nieracemiczne. Początkowo do tego celu stosowano pomocniki chiralne lub chiralne reagenty. W ostatnim czasie uzyskano również interesujące wyniki w reakcjach z zastosowaniem chiralnych katalizatorów.

Omawiając dane literaturowe, jako pierwsze przedstawię wyniki dotyczące zastosowania chiralnych pomocników i substratów, a następnie zaprezentuje enancjoselektywną, katalityczną wersję sprzężonej addycji.

2.5.2. Chiralne pomocniki

Formalnie, pierwsze wykorzystania chiralnych pomocników jako źródła indukcji asymetrycznej pochodzą z pracy Hagiwary i współpracowników.¹⁴³ Badania dotyczyły addycji enolu silylowego (schemat 2.5.2.1), otrzymanego z α,β -nienasyconego ketonu do akrylanów mentylu oraz kilku jego pochodnych. Reakcja przebiega trójstopniowo, jak przedstawiłem na schemacie 2.5.2.1, przy czym utworzenie centrów stereogenicznych następuje w drugim etapie. Najlepsze wyniki uzyskano wykorzystując enancjomery 8-fenylomentolu (pozycja 1 i 4).

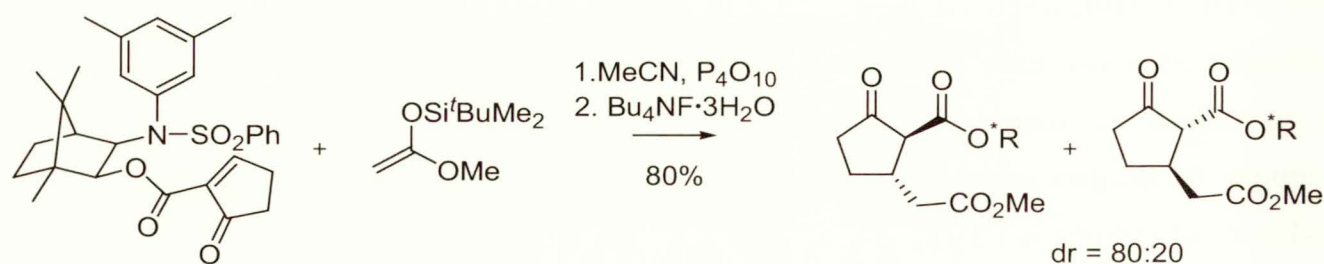
Schemat 2.5.2.1

Tabela 2.5.1 Reakcje addycji do akrylanu mentyli i jego pochodnych¹⁴³ (schemat 2.5.2.1)

L.p.	R*	wyd. (%)	dr
1	A(-)	64	85:15
2	B	64	82:18
3	C	44	81:19
4	A(+)	62	86.5:13.5

W ramach badań nad reakcją sprzężonej addycji podwójnie aktywowanych enonów, katalizowaną P_4O_{10} , Helmchen i współpracownicy¹¹⁸ zastosowali pochodną kamforową (schemat 2.5.2.2), bezpośrednio związaną wiązaniem estrowym z cząsteczką akceptora. W wyniku addycji uzyskano mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 80:20. Zastosowanie $ZnCl_2$ w ilości stechiometrycznej umożliwiło nieznacznie podniesienie diastereoselektywności do dr = 90:10.

Schemat 2.5.2.2

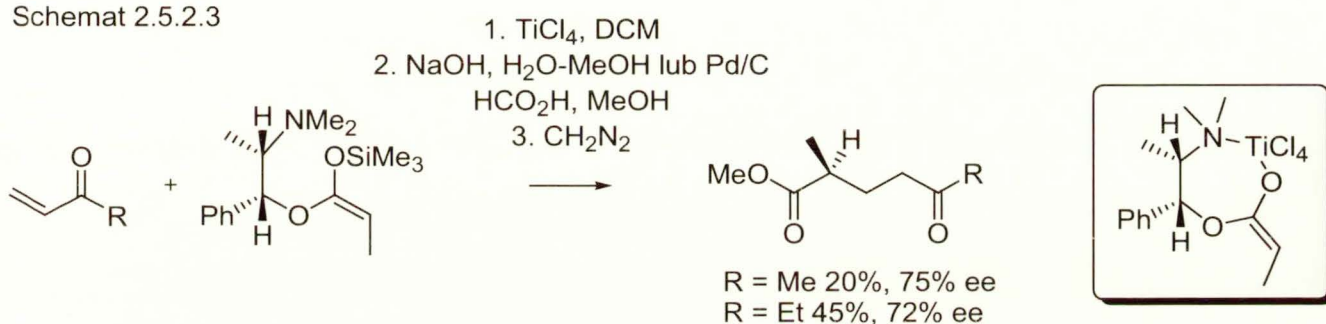


Gennari i współpracownicy¹⁴⁴ zastosowali *N*-metyloefedrynę w reakcji sprzężonej addycji w charakterze chiralnego pomocnika, związanego z partnerem donorowym (odmiennie niż w prezentowanych wyżej przykładach). Addukty uzyskano z niskimi

wydajnościami (po hydrolizie i estryfikacji) oraz umiarkowaną stereoselektywnością (Schemat 2.5.2.3). Nadmiary enancjomeryczne (ee) wyniosły odpowiednio 72% dla etylowinyloketonu oraz 75% dla metylowinyloketonu (czyli dr addycji wyniosło powyżej 60:40). Absolutną konfigurację wydedukowano na podstawie analogi z reakcją aldolową.¹⁴⁴

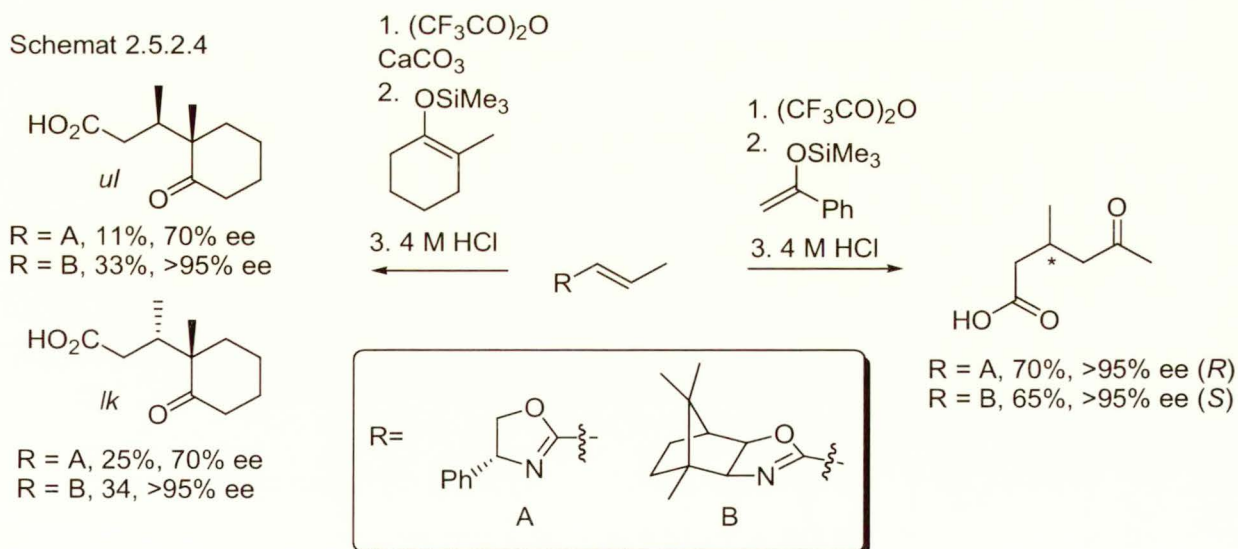
Badania ¹H NMR potwierdziły istnienie cyklicznego enolanu tytanowego (Schemat 2.5.2.3). Autorzy postulują, że obserwowana konfiguracja absolutna produktu jest wynikiem ataku na czasteczkę akceptora od strony przeciwnej do podstawników chiralnego pomocnika.

Schemat 2.5.2.3



Interesującą koncepcję wykorzystania układów oksazolinowych jako pochodnych α,β -nienasyconych estrów opisał Langlois i współpracownicy.¹⁴⁵ Addycję enoli sililowych do 2-propenylooksazolin przeprowadzono po wstępnej aktywacji bezwodnikiem trifluoroctowym w obecności CaCO₃. Addukty poddano hydrolizie w obecności kwasu solnego, otrzymując δ -ketokwasy karboksylowe (Schemat 2.5.2.4).

Schemat 2.5.2.4



Wyższą enancjoselektywność uzyskano stosując pochodną (+)-kamforową. W reakcji addycji enolu sililowego 2-metylocykloheksanonu produkty uzyskano z umiarkowaną

wydajnością (36%, R=A i 67%, R=B, schemat 2.5.2.4) oraz niską diastereoselektywnością (odpowiednio *ul:lk* = 31:69, R=A oraz *ul:lk* = 49:51, R=B).

2.5.3. Chiralne substraty

Heathcock i współpracownicy¹⁴⁶ zbadali addycję siliłowych eterów enoli oraz *O,O*-acetali ketenów do chiralnych enonów w obecności stechiometrycznej ilości TiCl_4 (schemat 2.5.3.1). W przewodzie powstawał addukt o konfiguracji *ul*, wynikający z topowości *ul* addycji (tj. z ataku strony *si* partnera donorowego na stronę *re* wiązania podwójnego *S* enancjomeru enonu). Wyższą wartość diastereoselektywności zaobserwowano w przypadku donorów z grupą *tert*-butyldimetylosililową w porównaniu do tych, zawierających grupę trimetylosililową.

Schemat 2.5.3.1

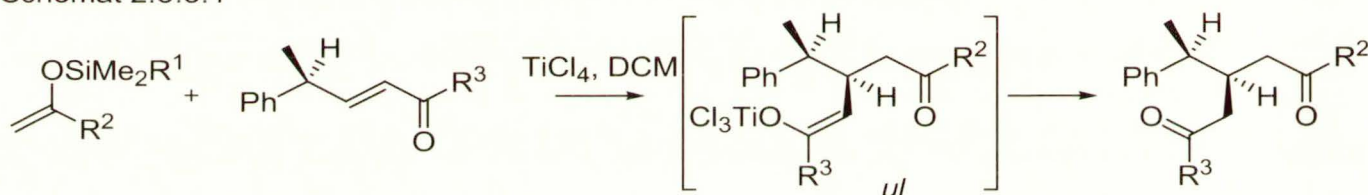
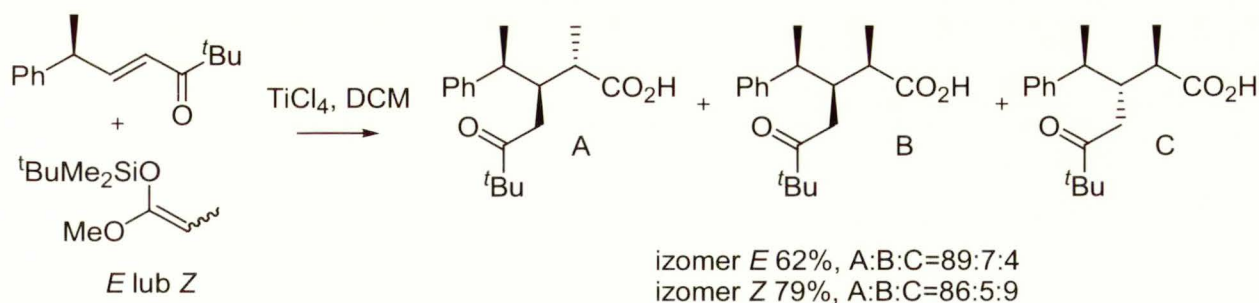


Tabela 2.5.3.1 Reakcje addycji siliłowych eterów enoli i *O,O*-acetali ketenów do γ -chiralnych acyklicznych enonów wobec TiCl_4 w DCM (Schemat 2.5.3.1)¹⁴⁶

L.p.	R ¹	R ²	R ³	wyd. (%)	<i>ul:lk</i>
1	Me	^t Bu	Me	69	89:11
2	^t Bu	^t Bu	Me	59	95:5
3	Me	Ph	Me	60	92:8
4	Me	^t Bu	Ph	62	84:16
5	Me	^t Bu	Ph	46	84:16
6	^t Bu	O ^t Bu	^t Bu	72	97:3

W tej samej pracy autorzy odnotowali wysoką diastereoselektywność przebiegu addycji prochiralnych enoli siliłowych i *O,O*-acetali ketenów do chiralnych enonów, jednak dane dotyczą stosunkowo niewielkiej liczby przykładów.

Schemat 2.5.3.2

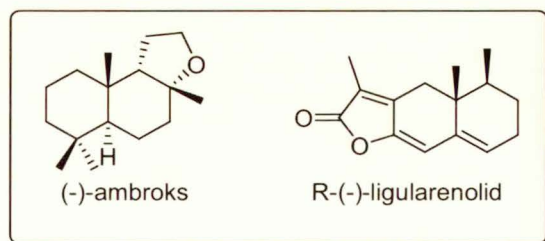
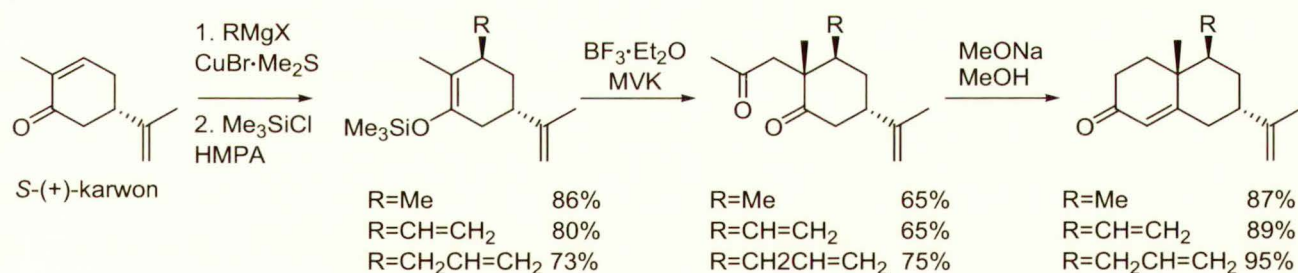


Na uwagę zasługuje przykład przedstawiony na schemacie 2.5.3.2. W reakcji addycji *O,O*-acetalu ketenu, zarówno z diastereoizomeru *Z* i *E* powstaje w przewadze diastereoizomer A.¹⁴⁶ Należy odnotować, że struktura głównego produktu została potwierdzona za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej i wynika z topowości *lk* – odmiennie niż w reakcjach enoli siliowych ketonów.

Cykliczne akceptory, zawierające centrum stereogeniczne zostały omówione w rozdziale 2.4.4 (str. 28).

Znaczne zainteresowanie towarzyszy wykorzystaniu (*R*)- i (*S*)-karwonu jako łatwo dostępnego, chiralnego związku wyjściowego do syntez produktów naturalnych, zwłaszcza bardziej złożonych terpenoidów.

Schemat 2.5.3.3

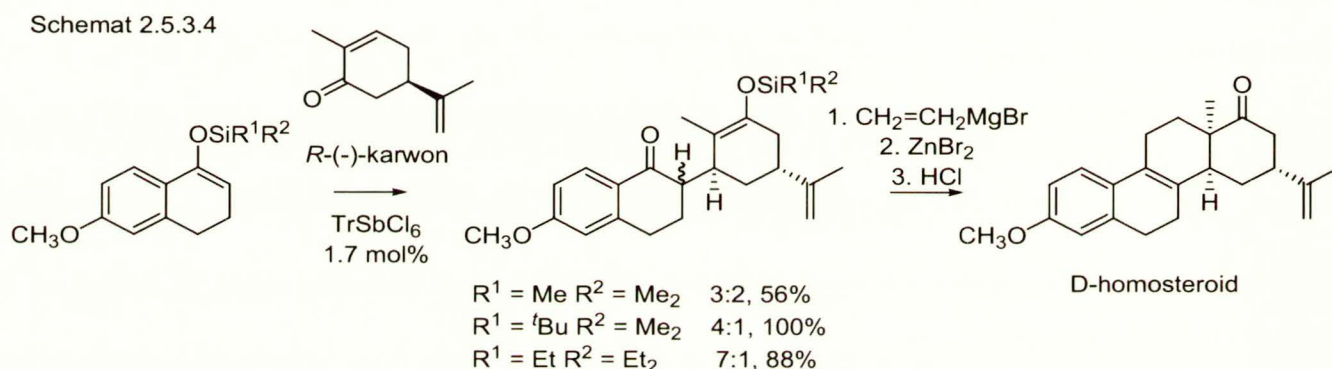


De Groot i współpracownicy¹⁴⁷ opracowali metodę, w której prowadzi się sprzężoną addycję odczynnika Grignarda do (*S*)-karwonu wobec bromku miedzi, a następnie wychwytuje enol siliowy. Otrzymany produkt wstępuje w kolejną reakcję addycji do MVK netylowinyloketon) i cyklizacji (Schemat 2.5.3.3). W wyniku tej sekwencji dwóch reakcji

autorzy otrzymali chiralne pochodne dekaliny. Niezależnie od podstawnika R, stosunek diastereoizomerycznych produktów wynosił powyżej 8:1. Konfigurację głównego produktu oznaczyłem na schemacie 2.5.3.3.

Otrzymane pochodne dekalonu wykorzystano w syntezie totalnej m. in. (-)-ambroksu¹⁴⁸ oraz R-(-)-ligularenolidu.¹⁴⁹

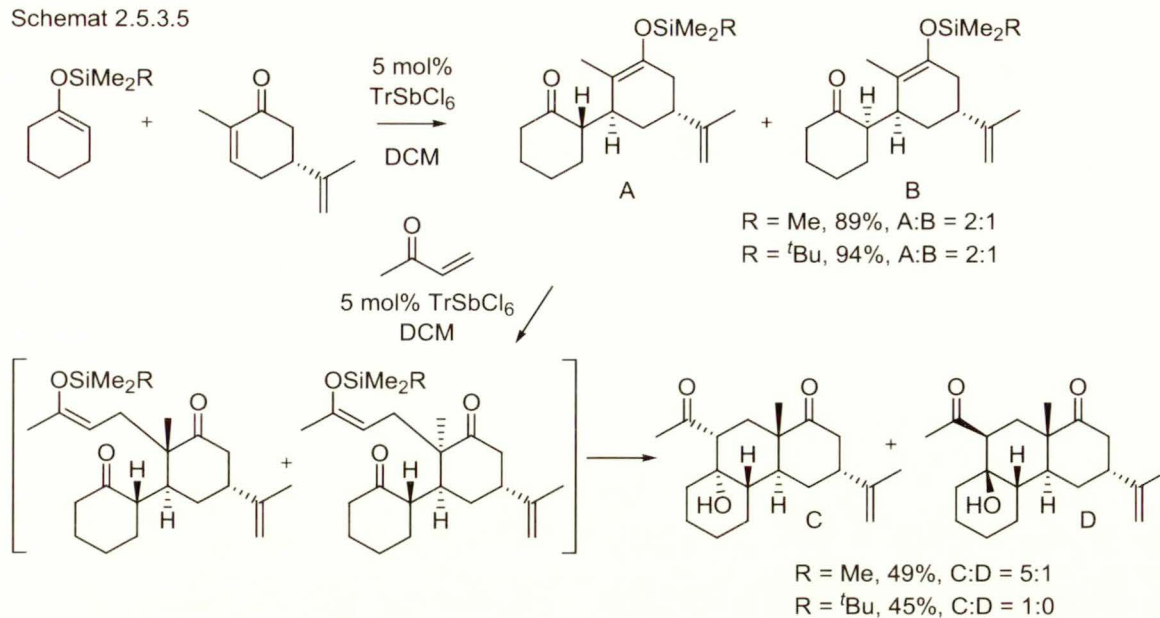
Ostatnio, badania de Groot'a i współpracowników wykazały użyteczność (*R*)-karwonu w syntezie D-homosteroidów.¹⁵⁰ Addycja siliłowego enolu metoksytetralonu do (*R*)-karwonu, katalizowana TrSbCl_6 pozwoliła na otrzymanie enolu siliłowego, który w prostych transformacjach przekształcono w pochodną D-homoestronu (schemat 2.5.3.4). Najwyższą diastereoselektywność uzyskano stosując enol trietylosililowy.



Dalsze prace tego samego zespołu wykazały użyteczność (*R*)-karwonu w syntezie policyklicznych bloków budulcowych¹⁵¹ w syntezie produktów naturalnych (Schemat 2.5.3.5). Kluczowy etap polegał na addycji enolu siliłowego cykloheksanonu do (*S*)-karwonu, katalizowanej TrSbCl_6 . Otrzymany enol siliłowy poddano reakcji z MVK, także w obecności TrSbCl_6 . W tych warunkach następowała także reakcja aldolowa, prowadząca do trójcyklicznych produktów.

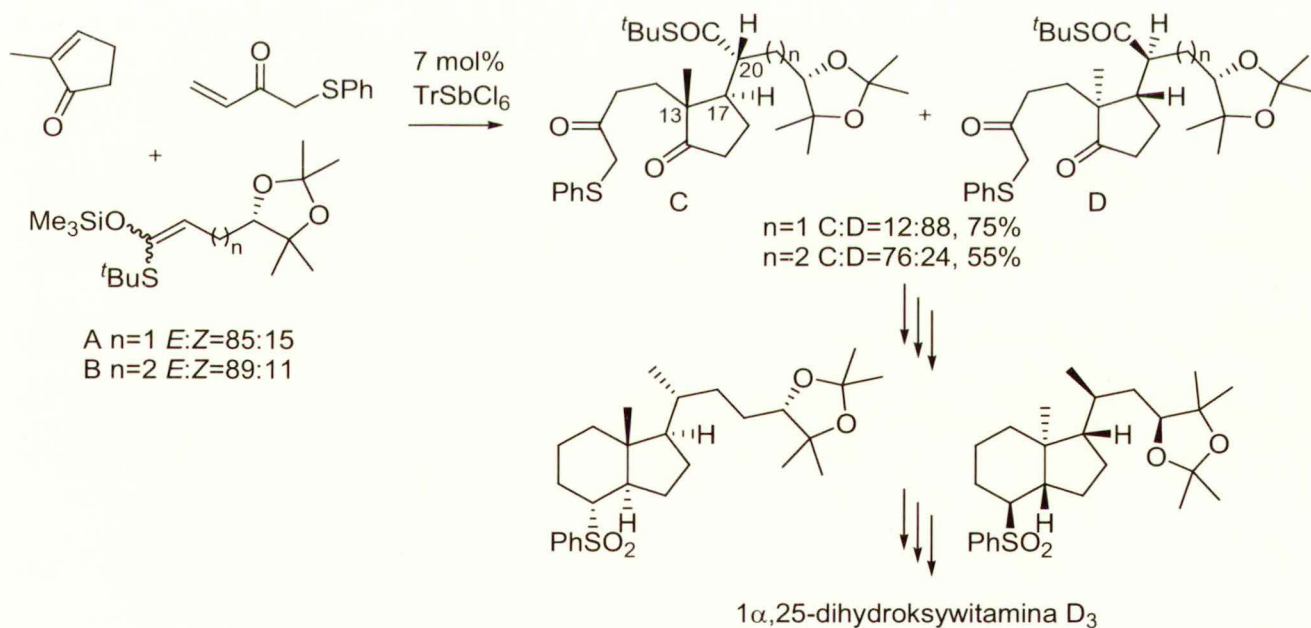
Omawiana reakcja prowadzi do mieszaniny dwóch diastereoizomerów, chociaż formalnie utworzyły się cztery centra stereogeniczne. W pierwszym etapie w przewadze powstaje addukt A, wynikający z ataku enolu siliłowego na mniej osłoniętą stronę enonu. W kolejnej reakcji addycji do MVK uczestniczy tylko główny diastereoizomer A (autorzy sugerują, iż przyczyną tej zróżnicowanej reaktywności są czynniki steryczne, aczkolwiek nie podają pełnego wyjaśnienia).

Schemat 2.5.3.5



Wykorzystanie enancjomerycznie czystych *O,S*-acetalu ketenów w reakcji sprzężonej addycji jest bardzo rzadkie. Wariant ten wykorzystano w syntezie witaminy D₃ oraz jej analogów w zespole XVIII ICHO.¹⁵²⁻¹⁵⁴

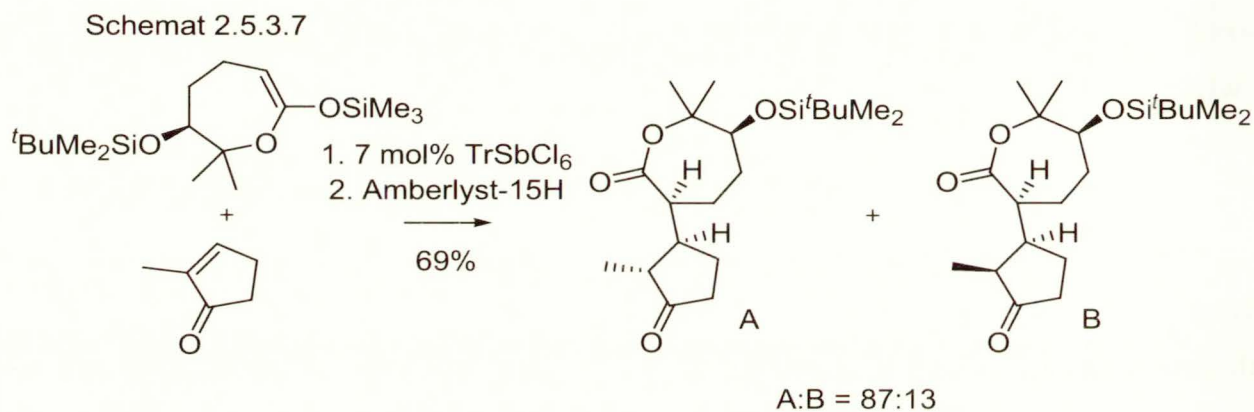
Schemat 2.5.3.6



Addycję acyklicznych *O,S*-acetalu ketenów (Schemat 2.5.3.6) charakteryzuje wysoka diastereoselektywność (w przewadze powstaje addukt *lk*). Wyższą diastereoselektywność uzyskano w przypadku 1,3-indukcji asymetrycznej (addycji *O,S*-acetalu ketenu A). Stwierdzono również, że odległość centrum stereogenicznego w cząsteczce *O,S*-acetalu ketenu wpływa na zmianę konfiguracji absolutnej. W reakcji *O,S*-acetalu ketenu A w

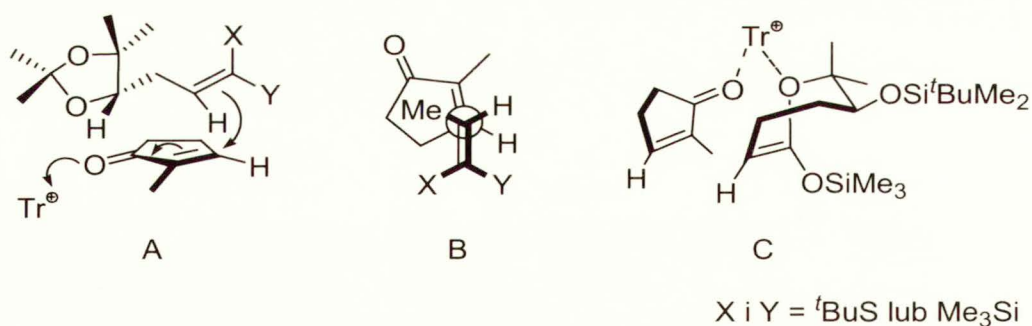
przewadze powstaje diastereoizomer D (C17*S*,C20*S*), a w reakcji *O,S*-acetalu ketenu B tioester C (C17*R*,C20*R*).

Należy zauważyć, iż w przypadku zastosowania chiralnego cyklicznego *O,O*-acetalu ketenu (Schemat 2.5.3.7) addycja prowadzona w identycznych warunkach jak wyżej omówiona, przebiega z utworzeniem diastereoizomeru *ul* w przewodzie (konfiguracja dotyczy adduktu przed hydrolizą).



Wynik stereochemiczny tych addycji wyjaśniają modele przedstawione na rysunku 2.5.3.1. W przypadku acyklicznych *O,S*-acetalu tworzenie adduktu *lk* jest zgodne z zaprezentowanymi modelami addycji do cyklicznych α -podstawionych enonów (Schemat 2.4.3.5, str. 27).

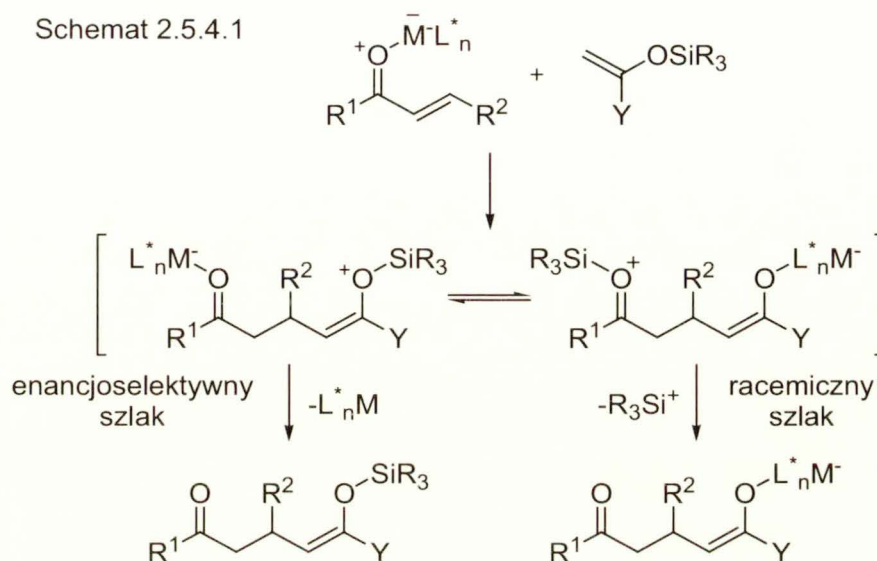
Rysunek 2.5.3.1



2.5.4. Chiralne katalizatory

W odróżnieniu od innych sprzężonych addycji¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ postępy w opracowaniu enancjoselektywnej, katalitycznej wersji reakcji Michaela-Mukaiyamy są niewielkie. Spowodowane to jest oddaleniem centrum koordynacji chiralnego katalizatora od centrum

reakcji. Dodatkowy problem stanowi przeniesienie grupy siliilowej, które nie zostało jednoznacznie określone.⁸⁸⁻⁹² Miedzycząsteczkowe przeniesienie grupy siliilowej (pełniące wówczas rolę właściwego katalizatora) może być przyczyną braku enancjoselektywności (Schemat 2.5.4.1).



Pierwsze wzmianki na temat katalitycznego enancjoselektywnego procesu sprzężonej addycji pochodzą z 1988 roku z zespołu Mukaiyamy.^{81,82} Wybrane α,β -nienasycone ketony poddano reakcji z enolem siliilowym, otrzymanym z estru metylowego kwasu ditiooctowego, wobec katalitycznej ilości kompleksu $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ z chiralnymi diaminami (metoda A, Schemat 2.5.4.2). Analogiczne reakcje przeprowadzono z estrem metylowym kwasu ditiooctowego. Otrzymanie chiralnego adduktu wg tej procedury wymagało stechiometrycznej ilości chiralnego kompleksu cyny oraz Me_3SiOTf jako aktywatora enonów (w reakcji tworzy się *in situ* enol cynowy, metoda B).

Odpowiednie adduktu otrzymano z dobrą wydajnością chemiczną i umiarkowaną enancjoselektywnością (Tabela 2.5.4.1). Najlepsze wyniki uzyskano wykorzystując enony z podstawnikiem aromatycznym w pozycji β .

Schemat 2.5.4.2

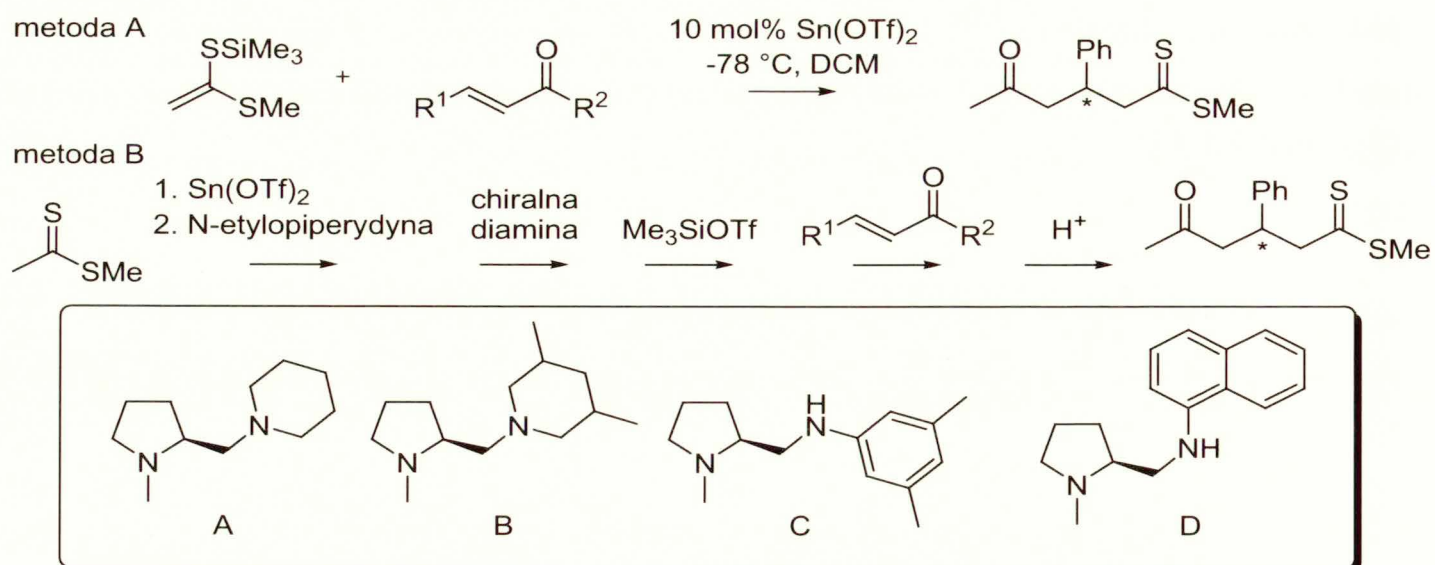


Tabela 2.5.4.1 Reakcje addycji estru metylowego kwasu ditiooctowego do α,β -nienasyconych ketonów wobec $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (Schemat 2.5.4.2)

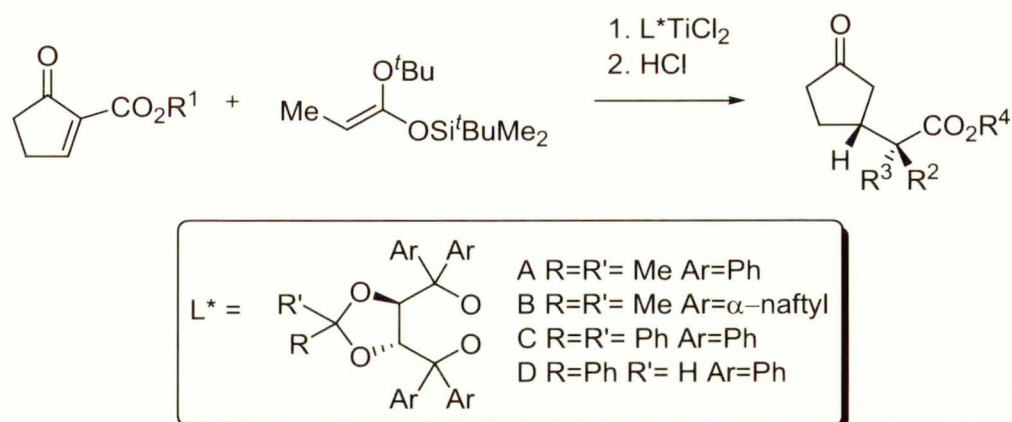
L.p.	R^1	R^2	amina	wyd. (%)	ee (%) ^a
1	Ph	Me	A	73	26
2	Ph	Me	B	67	46
3	Ph	Me	C	65	36
4	Ph	Me	D	82 (80) ^b	70 (70) ^b
5	Ph	Ph	D	75 (79) ^b	40 (40) ^b
6	Me	Ph	D	62	15

^a nie określono konfiguracji absolutnej ^b jako substrat wykorzystano enol trimetylosililowy estru metylowego kwasu ditiooctowego

Mechanizm reakcji indukowanych kompleksem $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ z chiralnymi aminami przedstawiłem w rozdziale 2.2 (patrz Schemat 2.2.3).

Kompleksy tytanowe z ligandami typu TADDOL-u, użyte w ilościach stechiometrycznych, znalazły zastosowanie w reakcji sprzężonej addycji *O,O*-acetalu ketenów do 2-karboksyalkilocyklopent-2-en-1-onów.^{159,160} Reakcję charakteryzuje niski stopień enancjoselektywności oraz niska wydajność przy zachowaniu wysokiej diastereoselektywności.

Schemat 2.5.4.3

Tabela 2.5.4.2 Reakcje addycji *O,O*-acetali ketenów do cyklicznych enonów wobec kompleksów tytanowych z ligandów typu TAADOL-u¹⁶⁰ (Schemat 2.5.4.3)

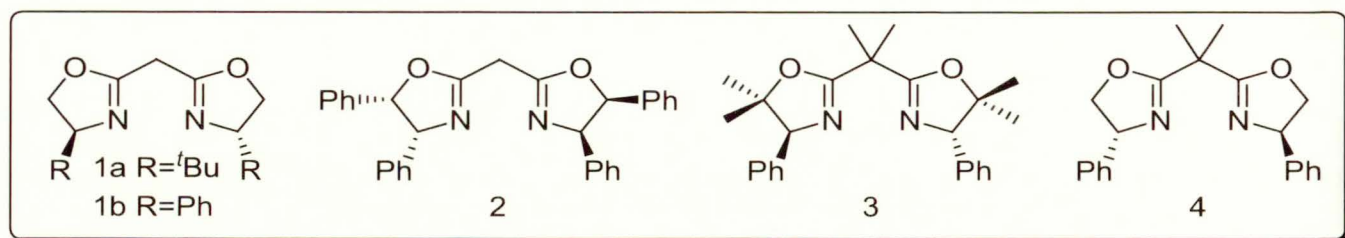
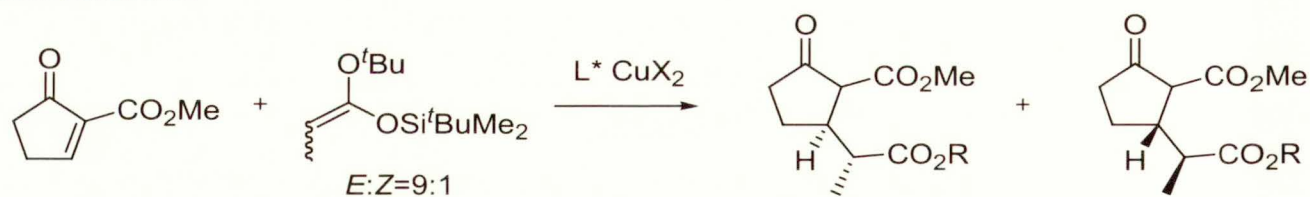
L.p.	R ¹	L*	rozpuszczalnik	wyd. (%)	<i>syn:anti</i>	ee (%)
1	Me	A	DCM	38	31:1	43
2	Me	B	toluene	50	41:1	47
3	Me	C	toluene	35	-	25
4	Me	D	toluen	48	19:1	4
5	Et	A	toluen	34	26:1	17

Sprężona addycja pomiędzy estrem metylowym enonu a acetalem ketenu (Schemat 2.5.4.3) w toluenie w obecności ligandu A umożliwiła uzyskanie 47% ee. W porównaniu do estru etylowego uzyskano prawie trójkrotny wzrost stereoselektywności (Tabela 2.5.4.2, pozycja 1 i 5). Podobne wyniki uzyskano w DCM.

Najwyższe enancjoselektywności uzyskano w przypadku pochodnej α -naftylowej TADDOL-u. Wyraźnie jest również zarysowana zależność stereoselektywności od symetrii ligandu tzn. ligandy o symetrii C_2 pozwalają na uzyskanie lepszych wyników niż ligand o symetrii C_1 (Tabela 2.5.4.2. pozycja 4). Próby opracowania katalitycznej wersji nie powiodły się.

Analogiczną reakcję addycji do 2-karboxymetoksycyklopent-2-en-1-onu w obecności stechiometrycznej ilości chiralnych kompleksów miedzi (II) z ligandami oksazolinowymi opracował Scolastico i współpracownicy¹⁶¹ (Schemat 2.5.4.4).

Schemat 2.5.4.4

Tabela 2.5.4.3 Reakcje addycji acetalu ketenu estru kwasu propionowego do 2-karbometoksyklopentenonu w obecności CuX_2L^* (Schemat 2.5.4.4)

L.p.	L*	X	rozp.	izomer	e.e. (%)	wyd. (%)	<i>syn:anti</i>
1	1b	OTf	DCM	(<i>S,S</i>)	33	50	^a
2	2	OTf	DCM	(<i>R,R</i>)	43	50	^a
3	3	OTf	PhMe	(<i>R,R</i>)	58	40	^a
4	4	OTf	DCM	(<i>R,R</i>)	46 (13 ^b)	50 (35 ^b)	^a
5	4	OTf	PhMe	(<i>R,R</i>)	66	63	9:1
6	4	SbF ₆	DCM	(<i>S,S</i>)	60 (65 ^c)	45 (11 ^c)	60:1
7	4	SbF ₆	PhMe	(<i>S,S</i>)	11	34	13:1

^a zaobserwowano wyłącznie izomer *syn* za pomocą ¹H NMR ^b 20% mol $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2\text{L}^*$ ^c 10% mol $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{L}^*$

Autorzy zaobserwowali ścisłą zależność wyniku sprzężonej addycji w obecności $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ od budowy ligandu oksazolinowego. Obecność podstawnika *tert*-butylowego (Schemat 2.5.4.4, ligand 1a) prowadzi do otrzymania racemicznego produktu. Umiarkowaną enancjoselektywność uzyskano w obecności ligandu podstawionego grupą fenyłową (Tabela 2.5.4.3, pozycja 2). Podstawienie pierścienia oksazolinowego dwoma grupami metylowymi, jak również wprowadzenie dwu grup metylowych w pozycji mostkowej wpływa na znaczne podniesienie stereoselektywności (pozycja 3 i 5). Najlepsze wyniki uzyskano przeprowadzając reakcje w toluenie, nieco gorsze w DCM. Zmiana anionu z TfO^- na SbF_6^- pozwala uzyskać wyższą enancjoselektywność w DCM niż toluenie (pozycja 6).

Próby przeprowadzenia reakcji w obecności katalitycznej ilości kompleksów triflanu miedzi z ligandem 4 prowadziły do obniżenia wydajności i stereoselektywności (pozycja 4 i 6).

Evans i współpracownicy^{56,57} opracowali proces sprzężonej addycji w wersji katalitycznej wobec oksazolinowych kompleksów miedzi, lecz wymagało to zastosowania bardziej aktywnych akceptorów. Autorzy zastosowali oksazolidyny, które poddano reakcji z enolami silylowymi oraz *O,S*-acetalami ketenów (Schemat 2.5.4.5).

Schemat 2.5.4.5

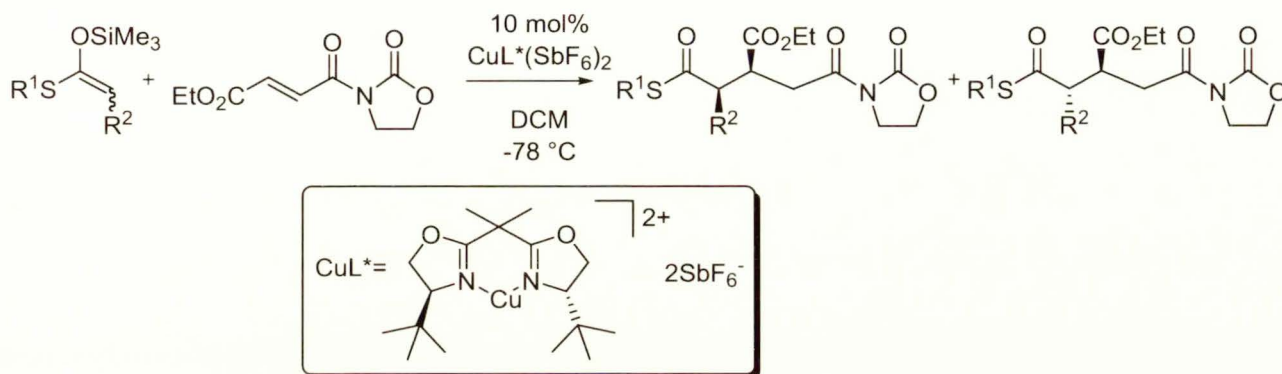


Tabela 2.5.4.4 Reakcje addycji acetalu ketenów oraz enoli silylowych, katalizowane bisokszazolinowymi kompleksami miedzi (II)⁵⁷ (Schemat 2.5.4.5)

L.p.	R ¹	R ²	konfiguracja	wyd. (%)	<i>syn:anti</i>	ee (%) ^b
1	^t Bu	Me	<i>E</i>	73 (73 ^a)	99:1	99 (97 ^a)
2	Et	Me	<i>E</i>	91	75:25	92
3	Me	Me	<i>E</i>	90	66:34	90
4	^t Bu	Me	<i>Z</i>	65	22:78	96
5	Me	Me	<i>Z</i>	90 (93 ^a)	5:95	90 (83 ^a)
6	Me	<i>i</i> -Pr	<i>Z</i>	93 ^a	1:99	98

^a reakcję przeprowadzono w obecności HFIP ^b enancjoselektywność diastereomeru, powstającego w przewodzie

Autorzy zaobserwowali bezpośrednią korelację pomiędzy geometrią *O,S*-acetalu ketenu a diastereoselektywnością: *E-O,S*-acetale ketenu charakteryzuje wysoka *syn* diastereoselektywność (pozycja 1-3, Tabela 2.5.4.4), podczas gdy związki o konfiguracji *Z* – *anti* (pozycja 4-6).

Enancjoselektywność rośnie wraz ze wzrostem rozmiarów podstawnika alkilowego na atomie siarki dla związków o konfiguracji *E* (pozycja 1-3, tabela 2.5.4.4), podczas gdy dla związków o konfiguracji *Z* właściwie nie wpływa na jej wartość (pozycja 4 i 5). Enol silylowy

podstawiony grupą izopropylową ($R^2=i\text{-Pr}$, pozycja 6) tworzył produkt z wysoką enancjoselektywnością.

Podobną tendencję zaobserwowano w reakcjach silylowych eterów enoli w miejsce acetalu ketenów⁵⁷ ($R^1=\text{alkil lub aryl}$).

Dalsze badania Evansa i współpracowników zmierzały w kierunku określenia zakresu reakcji względem budowy reagentów. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.5.4.5.

Schemat 2.5.4.6

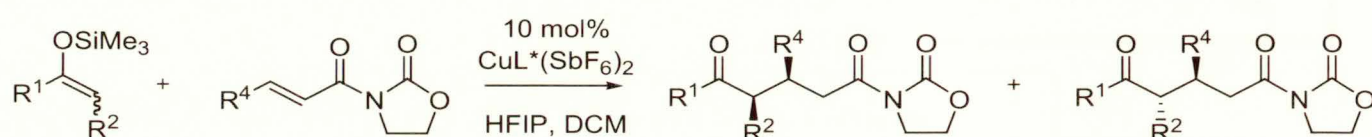


Tabela 2.5.4.5 Reakcje addycji acetalu ketenów oraz enoli silylowych do oksazolidynonów, katalizowane bisoksazolinowymi kompleksami miedzi (II)⁵⁷ (schemat 5.4.6)

L.p.	R ¹	R ²	R ³	konfig.	R ⁴	wyd. (%)	syn:anti	e.e.
1	^t BuS	H	Me ₃	-	Me	13	-	44
2	pirol	H	Me ₃	-	Me	90	-	91
3	pirol	H	Me ₃	-	Ph	94	-	90
4	pirol	Me	Me ₃	Z	Me	88	1:99	98
5	pirol	Me	Me ₃	Z	<i>i</i> -Pr	40	1:99	98
6	pirol	Ph	Me ₃	Z	CO ₂ Et	60	25:75	99
7	pirol	OBn	Me ₃	Z	Me	86	2:98	99
8	^t BuS	Me	Et ₃	Z	H	80	-	89
9	^t BuS	Me	(<i>i</i> -Pr) ₃	Z	H	80	-	86

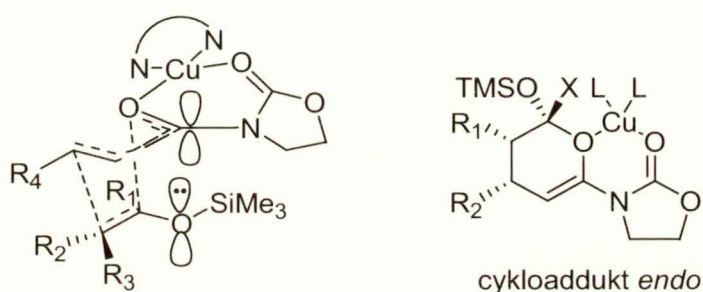
Doskonałymi substratami okazały się silylowe pochodne *N*-acylopiroli (pozycja 2-7, Tabela 2.5.4.5), które pozwalają na uzyskanie wyższej wydajności i enancjoselektywności w reakcjach z pochodnymi akrylowymi oksazolidynonami (o mniejszym charakterze elektrofilowym, pozycja 3) niż z *O,S*-acetalami ketenów. α -Podstawione enole *N*-acylopiroli wykazują wysoką diastereoselektywność, przy zachowaniu wysokiego poziomu enancjoselektywności (pozycja 4-7). Wzrost rozmiarów podstawnika w pozycji β enonu wpływa na obniżenie wydajności (pozycja 5).

Obecność podstawnika fenyłowego w enolu silylowym, $R^2=\text{Ph}$ (pozycja 6) ogranicza reakcję jedynie do bardzo aktywnego akceptora - fumarylooksazolidynonu. Natomiast

pochodna benzyloksylowa wstępuje w reakcję addycji nawet z pochodną krotylową (pozycja 7).

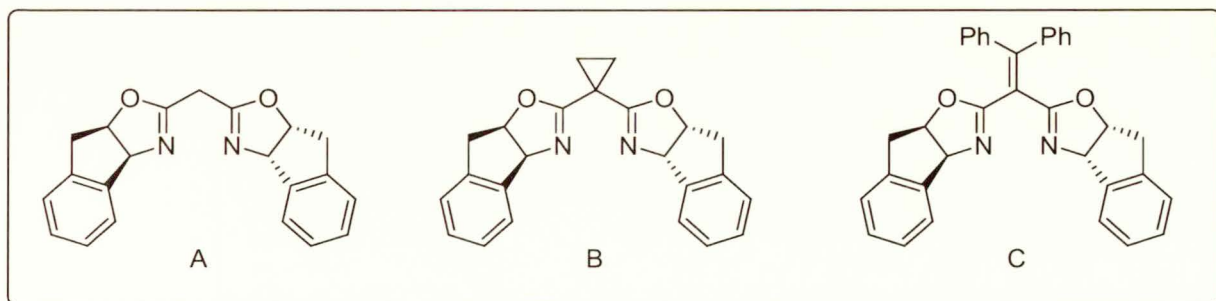
Akrylowe oksazolidynony, $R^2=H$ również ulegają reakcji z *O,S*-acetalami ketenów, przy czym istotne są warunki reakcji ze względu konkurencyjne procesy oligomeryzacji. Najlepsze wyniki uzyskano stosując enole trietylo- i triizopropylsilylowe. Również w tych przykładach istotne okazało się prowadzenie reakcji w obecności HFIP.

Rys. 2.5.4.1



Zaobserwowaną wysoką enancjo- i diastereoselektywność autorzy wyjaśnili na podstawie modelu pośredniego kompleksu (Rys. 2.5.4.1). Podczas reakcji atak nukleofila następuje od strony α -*Re* enonu, podobnie jak w reakcji Dielsa-Aldera¹⁶²). Podejście *endo* wynika z nakładania się orbitali LUMO oksadienu oraz HOMO partnera donorowego. Uważa się, że efekt stereoelektronowy grupy trimetylosilylowej dodatkowo stabilizuje addukt *endo*.

Schemat 2.5.4.7



Sibi i współpracownicy¹⁶³ przeprowadzili addycję *O,S*-acetalu ketenów i silylowych eterów enoli do β -enamido-malonianów w obecności ligandów oksazolinowych A-C, $Cu(OTf)_2$ oraz HFIP jako protycznego dodatku (Schemat 2.5.4.7).

Tabela 2.5.4.6 Reakcje addycji acetalu ketenów i enoli siliolowych do β -enamidomalonianów¹⁶³ (Schemat 2.5.4.7)

L.p.	R ¹	R ²	ligand	wyd. (%)	e.e. (%)
1	Ph	^t BuS	A	95	68
2	Ph	^t BuS	B	96	89
3	Ph	Ph	B	97	64
4	Ph	^t Bu	B	39	40
5	^t Bu	^t BuS	B	97	83
6	^t Bu	Ph	B	74	73
7	Ph	^t BuS	C	95	63

Pośród zbadanych ligandów najlepsze wyniki uzyskano stosując związek B z pierścieniem cyklopropanowym. Biorąc pod uwagę partnera donorowego reakcji, najwyższą stereoselektywność uzyskano, stosując *O,S*-acetale ketenów (pozycja 2,5 i 7, Tabela 2.5.4.6); nieco mniejszą w przypadku siliolowych eterów enoli. Natomiast grupa *N*-acylowa (pozycja 2, 5) nie wpływa znacząco na wynik addycji.

Otrzymane addukty wykorzystano następnie do syntezy β -aminokwasów.¹⁶³

Ligandy binolowe z podstawnikami amidowymi lub metyloalkilaminowymi w pozycji 3,3' zostały zastosowane w reakcji addycji silioksyfuranów do enonów oksazolidynowych¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ (Schemat 2.5.4.8). Otrzymano nieracemiczne pochodne butenolidów.

Schemat 2.5.4.8

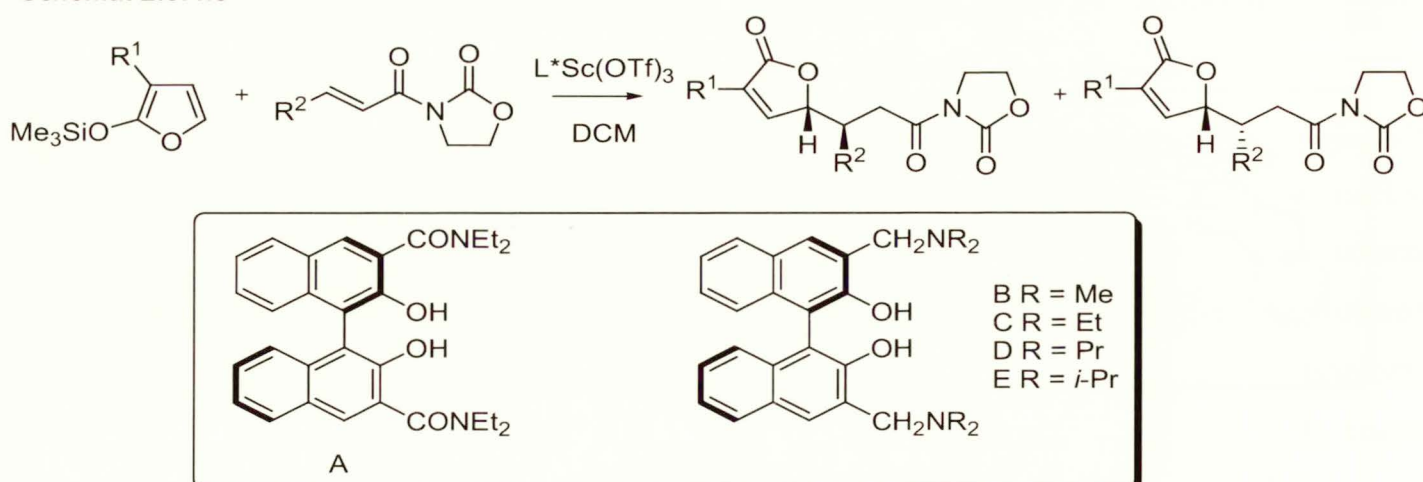


Tabela 2.5.4.7 Reakcje addycji sililoksyfuranów do oksazolidynonów w obecności kompleksów metali z ligandami binolowymi¹⁶⁵ w DCM (Schemat 2.5.4.8)

L.p.	R ¹	R ²	kat.	dodatek	wyd. (%)	<i>anti:syn</i>	ee
1	H	Me	B	HFIP	72	44:1	29
2	H	Me	C	-	45	>50:1	37
3	H	Me	C	HFIP	80 ^a	>50:1	65
4	H	Me	C	<i>i</i> -Pr	78	>50:1	49
5	H	Me	D	HFIP	69	39:1	51
6	H	Me	E	HFIP	68	>50:1	34

^a wydajność w różnych rozpuszczalnikach odpowiednio wynoszą: toluen 80%, 55% e.e.; chlorobenzen 87%, 52% ee; DCE 81%, 48% ee

Addycja przebiega najbardziej skutecznie w DCM wobec katalitycznej ilości kompleksu binolowego z Sc(OTf)₃. Autorzy wykazali, że dodanie HFIP (1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol, pozycja 3, 5-6, Tabela 2.5.4.7) podnosi wydajność, aczkolwiek zaobserwowano wówczas obniżenie enancjoselektywności. Autorzy wyjaśniają, że jest to związane ze zmianą sfery koordynacyjnej metalu w kompleksie w obecności protycznych dodatków np. HFIP, *i*-PrOH itp. Zastosowanie ligandów z podstawnikiem amidowym A (Schemat 5.4.8) oraz innych metali (Y, La, Yb) także powodowało obniżenie stereoselektywności. Wykorzystanie innych katalizatorów w addycji sililoksyfuranów zostaną omówione poniżej.

Bisokszazolinowe kompleksy miedzi wykorzystał również Katsuki i współpracownicy^{164,165} w reakcji addycji trimetylosililoksyfuranów do pochodnych oksazolidynonów. Sprzężona addycja przebiegała z wysoką wydajnością chemiczną pod warunkiem prowadzenia reakcji w obecności HFIP (Tabela 2.5.4.8). Odpowiednie addukty otrzymano z wysoką enancjoselektywnością przy zachowaniu umiarkowanej diastereoselektywności.

Schemat 2.5.4.9

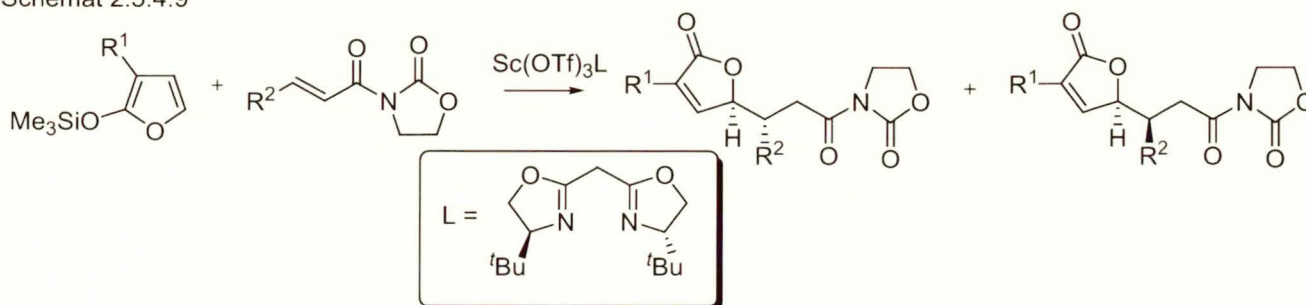
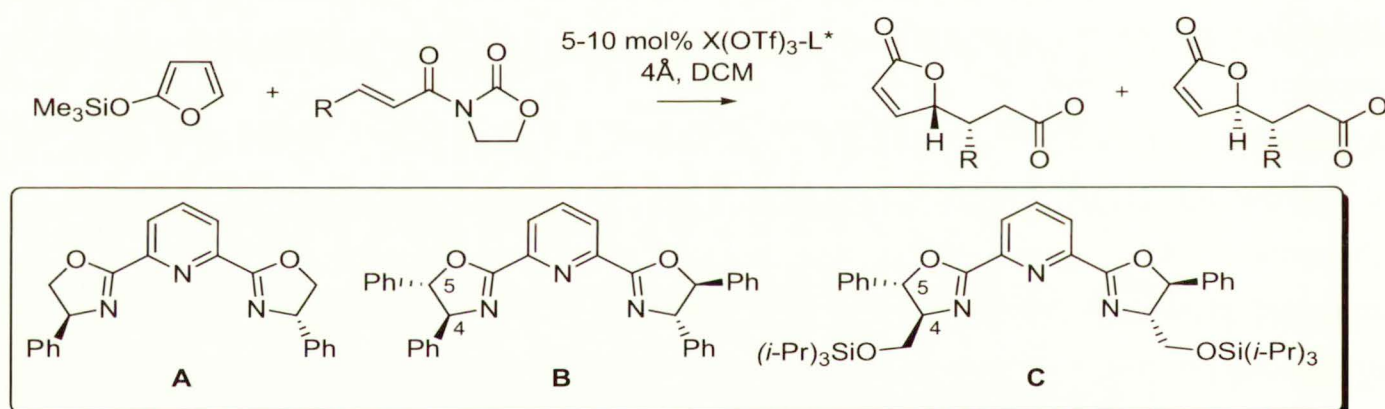


Tabela 2.5.4.8 Reakcje addycji silyloksyfuranów do oksazolidynonów, katalizowane bisoksazolinowymi kompleksami miedzi (II) (schemat 2.5.4.9)¹⁶⁵

L.p.	R ¹	R ²	dodatek	wyd. (%)	<i>anti:syn</i>	e.e.
1	H	Me	-	37	10.5:1	92
2	H	Me	HFIP	89	8.5:1	95
3	Me	Me	HFIP	95	24:1	91
4	H	H	HFIP	71	-	64

Desimoni i współpracownicy^{55,167} zastosowali kompleksy pirydyno-bis(oksazolinowe) z metalami w reakcji silylowanych furanów z alkenylo-1,3-oksazolin-2-onami (Schemat 2.5.4.10).

Schemat 2.5.4.10

Tabela 2.5.4.9 Reakcje addycji silyloksyfuranów do oksazolidynonów katalizowana kompleksami metali ziem rzadkich z ligandami oksazolinowymi^{55,167} (schemat 2.5.4.10)

L.p.	R	X(OTf) ₃	L*	<i>Anti:syn</i>	e.e. (%)
1	Me	La ^a	A	95:5	63 (<i>S,S</i>) ⁵⁵
2	Me	La ^{a,d}	B	>99:1	>99 (<i>R,R</i>) ⁵⁵
3	Me	Eu ^{a,d}	B	>99:1	98 (<i>R,R</i>) ⁵⁵
4	H	Sc ^{b,e}	C	>99:1	89 (<i>S</i>) ¹⁶⁷
5	Me	Sc ^{b,e}	C	98:2	94 (<i>S,S</i>) ¹⁶⁷
6	Me	Eu ^{b,e}	C	87:13	70 (<i>R,R</i>) ¹⁶⁷

^a reakcję przeprowadzono w obecności hydratu triflanu ^b reakcję przeprowadzono w obecności CF₃CH₂OH jako dodatku (1 eq.) ^cnie określono stosunku diastereoizomerów ^d 5 mol%, 0 °C ^e 10 mol%, -20 °C

Najlepsze wyniki uzyskano stosując kompleks $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ z ligandem C w obecności $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Tabela 2.5.4.9, pozycja 4 i 5).

Wśród ligandów oksazolinowych zastosowano związki, które posiadały podstawniki w pozycji C-5 pierścienia oksazolinowego (numeracja, schemat 2.5.4.10), co odróżnia je od wcześniej omówionych. Autorzy zaobserwowali rzadki przykład wpływu podstawników w pozycji 5 (ligandy B i C) na wynik stereoselektywności reakcji, a nie podstawnika w pozycji 4, jak ma to miejsce w klasycznych ligandach okzasolinowych.

Addycję *O,S*-acetalu ketenów do ketonów opisali Mukaiyama i współpracownicy.¹⁶⁸ Addukty otrzymano z umiarkowaną enancjoselektywnością, największą w przypadku cyklicznych ketonów (Tabela 2.5.4.10, pozycja 1-4). Istotny okazał się wpływ podstawnika, związanego z atomem siarki. Najlepsze wyniki uzyskano dla tioestru difenylometylowego (Tabela 2.5.4.10, pozycja 2).

Schemat 2.5.4.11

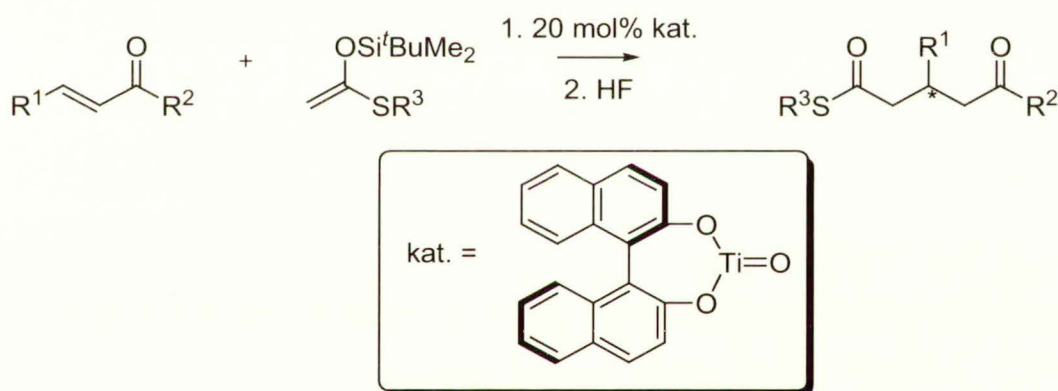


Tabela 2.5.4.10 Reakcje addycji *O,S*-acetalu ketenów do ketonów katalizowane pochodną tlenku tytanu (IV)¹⁶⁸ (Schemat 2.5.4.11)

L.p.	R^1	R^2	R^3	wyd. (%)	ee
1		$-(\text{CH}_2)_2-$	^iBu	59	59
2		$-(\text{CH}_2)_2-$	CHPh_2	75	90
3		$-(\text{CH}_2)_3-$	CHPh_2	76	70
4	Ph	Ph	CHPh_2	82	36
5	p-MeOPh	Ph	CHPh_2	87	42

Ciekawą koncepcję wykorzystania pochodnych *allo*-treoniny w postaci B-aryloksyazaborolidyny (B-Ar) opisał Harada i współpracownicy.^{169,170} Katalizatory

oksazaborolidynowe umożliwiły addycję prostych *O,S*-acetai ketenów do acyklicznych akceptorów. Pośród różnych pochodnych oksazaborolidynowych¹⁷⁰ najbardziej skuteczne okazały się A i D (Schemat 2.5.4.12). Konieczny okazał się dodatek dipodstawionych 2,6-pirydyn oraz 2,6-fenoli, pośród których najodpowiedniejszy okazał się 2,6-diizopropylfenol.

Najwyższą enancjoselektywność oraz wydajność uzyskano w reakcjach benzylidenoacetone i jego pochodnych ($R^1=Ph$), posiadających podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu aromatycznym (Tabela 2.5.4.11, pozycja 2 i 3). W przypadku braku podstawnika aromatycznego, reakcja przebiegała z niską wydajnością przy zachowaniu dobrej enancjoselektywności.

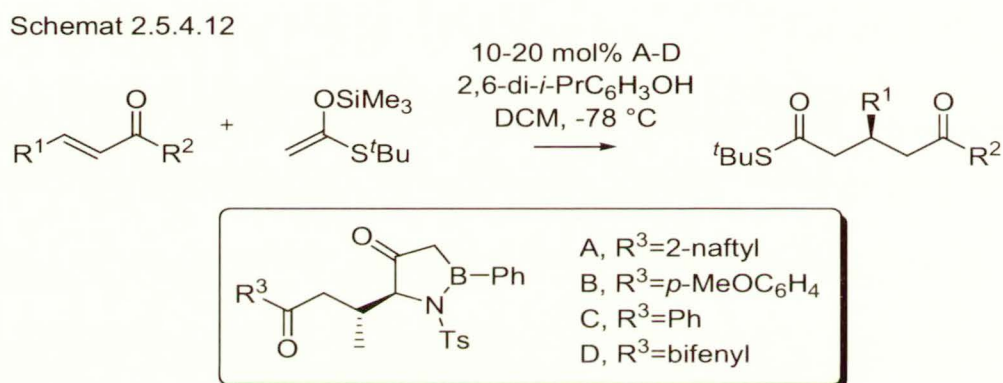


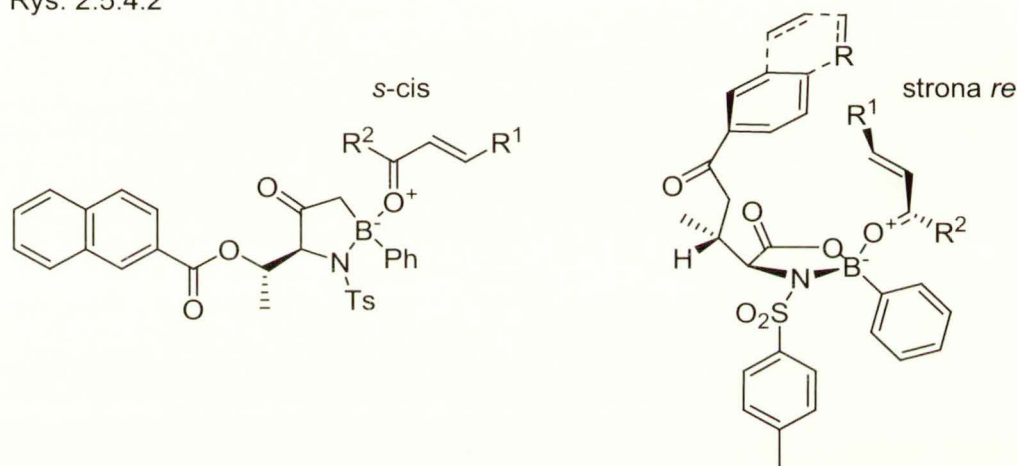
Tabela 2.5.4.11 Reakcje addycji acetai ketenów do acyklicznych ketonów w obecności katalizatorów oksazaborolidynowych (Schemat 2.5.4.12)

L.p.	R ¹	R ²	wyd. (%)	e.e. (%)
1	Ph	Me	90 ^a , 87 ^b , 71 ^c , 88 ^d , 83 ^e	80 ^a , 82 ^b , 79 ^c , 89 ^d , 95 ^e
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	83 ^a , 83 ^d , 72 ^e	86 ^a , 86 ^d , 95 ^e
3	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	71 ^a , 68 ^c	90 ^a , 95 ^c
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	78	74
5	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	50	60
6	Me	Me	28 ^a , 75 ^c	86 ^a , 98 ^c
7	2-furyl	Me	48	81
8	Ph	<i>i</i> -Pr	74	66

^a10% mol A ^b20% mol B ^c20% mol C ^d10% mol D ^e10% mol D z wykorzystaniem wodorodimetylowych acetai ketenów⁵⁹

Przestrzenny przebieg reakcji autorzy objaśnili modelem stanu przejściowego, który przedstawiłem na rys. 2.5.4.2. Koordynacja molekuly enonu zachodzi w sposób *s-cis-anti*, w wyniku czego następuje enancjotopowe różnicowanie stron podwójnego wiązania (deskryptor *anti* opisuje sposób koordynacji enonu względem podstawnika α pierścienia oksazaborolidynowego). Atak nukleofila zachodzi od strony *re*. Niska stereoselektywność lub jej brak jest skutkiem *syn* lub *anti* koordynacji enonu. Obecność podstawników elektornoakceptorowych i donorowych nie wpływa na enancjoselektywność, w związku z czym brak jest oddziaływań typu π - π . Podobnie nie zaobserwowano wpływu podstawnika na atomie azotu.

Rys. 2.5.4.2



Ci sami autorzy opisali wykorzystanie wodorodimetylosililowych *O,S*-acetalu ketenów w analogicznej reakcji wobec katalizatora D (Tabela 2.5.4.11, pozycja 1 i 2).⁵⁹ Reakcje charakteryzuje wyższy stopień enancjoselektywności w porównaniu z trimetylosililowymi *O,S*-acetalami ketenów. Na uwagę zasługuje fakt znacznego wzrostu wydajności do enonów nie posiadających podstawników aromatycznych w pozycji β . Lepsze wyniki autorzy tłumaczą zwiększoną nukleofilowością wodorodimetylosililowych *O,S*-acetalu ketenów w porównaniu do trimetylosililowych, jak również mniejszą tendencją grupy wodorosililowej do migracji.

Ostatnio Corey i współpracownicy zastosowali katalizatory oksazaborolidynowe.¹⁷¹ W celu uzyskania wysokiej enancjoselektywności niezbędny okazał się dodatek Ph_3PO (Tabela 2.5.4.12, pozycja 1) lub prowadzenie reakcji w obecności mieszaniny Ph_3PO oraz DIPP (2,6-diizopropylfenolu). Addukt o konfiguracji *R* wykorzystano do otrzymania kluczowego związku przejściowego w syntezie (\pm)-karoyfyllenu.

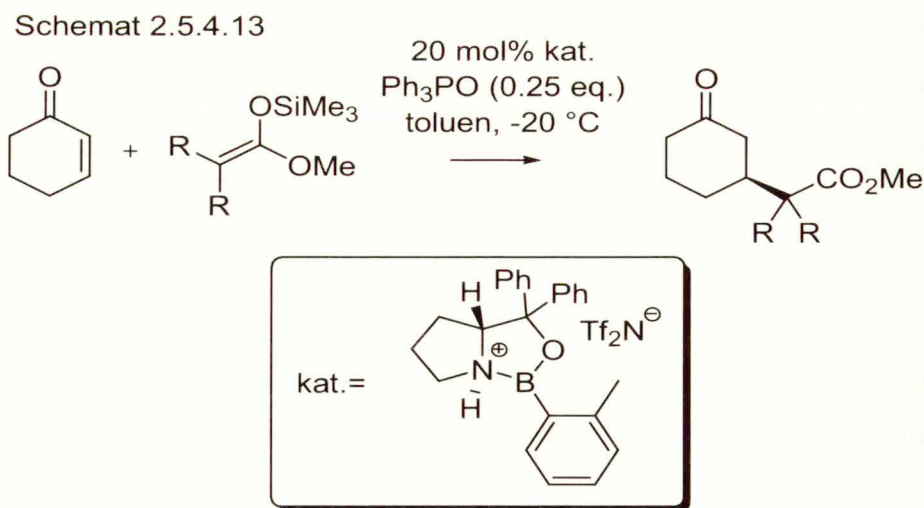


Tabela 2.5.4.12 Reakcje addycja enoli sililowych do cyklicznych enonów wobec katalizatora oksazaborolidynowego¹⁷¹ (Schemat 2.5.4.13)

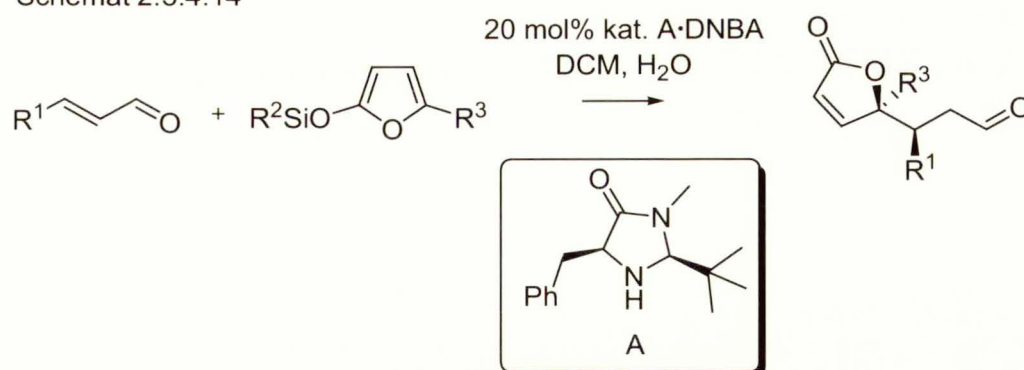
L.p.	n	R	wyd. (%)	e.e. (%)
1	1	CH ₃	91	90
2	2	CH ₃	99	99 ^a
3	1	-(CH ₂) ₅ -	86	90 ^a
4	1	-(CH ₂) ₄ -	79	82 ^a
5	2	-(CH ₂) ₅ -	89	88 ^a

^a reakcję przeprowadzono w obecności 1 równ. DIPP

MacMillan⁴⁹ i Wang⁵⁰ opisali przykłady organokatalizy w reakcji Michaela-Mukaiyamy. Warto odnotować, iż wykorzystanie tej grupy katalizatorów pozwoliło zrealizować sprzężoną addycję do α,β -nienasyconych aldehydów (w przypadku zastosowania konwencjonalnych kwasów Lewisa jako katalizatorów zaobserwowano preferencję addycji 1,2 oraz polimeryzację).

Układ katalityczny, opracowany przez MacMillana i współpracowników składał się z pochodnych imidazolidyny A w postaci soli z kwasem 2,4-dinitrobenzoesowym (DNBA, Schemat 2.5.4.14). Medium reakcyjne stanowiła mieszanina rozpuszczalników: DCM i wody.

Schemat 2.5.4.14

Tabela 2.5.4.13 Reakcje addycji sililoksyfuranów do α,β -aldehidów (Schemat 2.5.4.14)

L.p.	R ¹	R ²	R ³	wyd. (%)	<i>syn:anti</i>	e.e. (%)
1	Me	Me ₃	Me	80	22:1	92
2	<i>i</i> -Pr	Me ₃	Me	80	7:1	98
3	CO ₂ Me	Me ₃	Me	84	11:1	99
4	Me	Me ₃	Et	83	16:1	90
5	Me	(<i>i</i> -Pr) ₃	CO ₂ Me	86 ^a	6:1	98

^b reakcję przeprowadzono w obecności 20 mol% A·TFA w THF

Wykorzystanie silylowanych furanów (Tabela 2.5.4.13, pozycja 1-5) charakteryzuje wysoka wydajność chemiczna i wysoka enancjoselektywność, przy zachowaniu umiarkowanej diastereoselektywności, niezależnie od podstawników w pozycji γ enolu oraz β akceptora. W przypadku sililoksyfuranu z grupą estrową (R³=CO₂Me) reakcję prowadzono wobec katalizatora A w postaci soli z kwasem trifluoroctowym.

Schemat 2.5.4.15

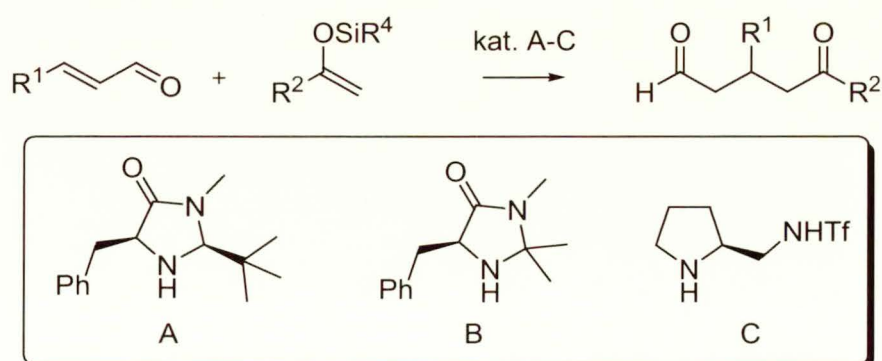


Tabela 2.5.4.14 Reakcje addycji enoli siliowych do α,β -aldehydów (schemat 2.5.4.15)

L.p.	R ¹	R ²	wyd. (%)	ee (%)	konfiguracja
1	Ph	Ph	40 ^a	47	<i>R</i>
2	Ph	Ph	16 ^b	83	<i>S</i>
3	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	56 ^c	97	<i>R</i>
4	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	63 ^c	90	<i>R</i>

^a reakcję prowadzono wobec 20 mol% B·DNBA w DCM ^b reakcję prowadzono wobec 20 mol% C·DNBA w mieszaninie *t*-BuOH:*i*-PrOH (5:1) ^c reakcję prowadzono wobec 30 mol% A·DNBA w mieszaninie *t*-BuOH:*i*-PrOH (5:1)

Wang i współpracownicy⁵⁰ zbadali addycję prostych enoli siliowych ketonów aromatycznych do aldehydu cynamonowego i jego pochodnych (Schemat 2.5.4.15) wobec ligandów A-C. Rozpuszczalnikiem była mieszanina alkoholi: *tert*-butanolu i izopropanolu.

Najlepsze wyniki uzyskano prowadząc reakcje wobec katalizatora A w postaci soli z DNBA. W celu uzyskania wysokiej enancjoselektywności i wydajności konieczna była obecność podstawników elektronoakceptorowych w czasteczce enolu siliowego (Tabela 2.5.4.14).

Zastosowanie organokatalizy wymagało obecności protycznych dodatków⁴⁹ (np. H₂O) lub wręcz konieczność przeprowadzania reakcji w alkoholu jako medium reakcyjnym.⁵⁰ Prawdopodobnym wytłumaczeniem, podanym przez autorów, jest utrata wody w cyklu reakcyjnym [w wyniku tworzenia (Me₃Si)₂O] i związana z tym inhibicja katalizatora.

Ostatnio opracowano nowe katalizatory, oparte na alkaloidach z rodziny *Cinchona*. Pierwsze przykłady pochodzą z pracy Coreya,¹⁷² który zrealizował addycję enoli siliowych od chalkonu w obecności bromku pochodnej cinchonidyny.

Znacznie szersze badania tej grupy katalizatorów przeprowadził Mukaiyama i współpracownicy,¹⁷³⁻¹⁷⁶ przy czym zastosował odpowiednie fenoksyłowe pochodne cinchonidyny, otrzymując pochodne 3,4-dihydropirany-2-onów w procesie tandemowej addycji i laktonizacji (Schemat 2.5.4.16).

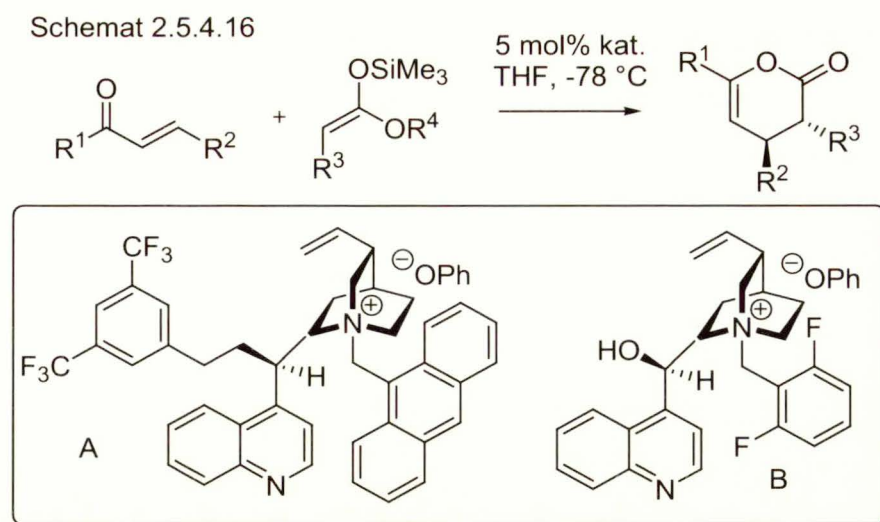


Tabela 2.5.4.15 Reakcje addycji enoli siliowych, katalizowane solami pochodnych alkaloidów z rodziny *Cinchona* (Schemat 2.5.4.16)

Lp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Kat. ^a	wyd. (%)	<i>anti:syn</i>	e.e. (%)
1	Ph	Ph	Et	Ph	A	99	99:1	67
2	Ph	Ph	Et	2- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	A	95	>99:1	76
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	Ph	A	98	>99:1	95
4	4-BrC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	Ph	A	94	99:1	92
5	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Et	2- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	A	95	99:1	85
6	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Et	Ph	B	99	>99:1	68

^a addycję prowadzono wobec 5 mol% A oraz 10 mol% B

Stosując katalizator A, autorzy zaobserwowali, że zwiększenie podstawnika R³ oraz R⁴ znacznie wpływa na wzrost enancjoselektywności (tabela 2.5.4.15, pozycja 3-4). Najwyższą enancjoselektywność uzyskano stosując enole 2-izopropylfenylosililowe lub fenyłowe oraz enony zawierające podstawniki aromatyczne. Podobne zależności enancjoselektywności odnotowano w reakcjach z użyciem katalizatora B. We wszystkich przypadkach uzyskano znakomitą diastereoselektywność.

Katalizatory z tej grupy zostały również wykorzystane w syntezie 3-amino-3,4-dihydropyran-2-nów.¹⁷⁷

Interesujące podejście do reakcji Michaela-Mukaiyamy opisał Maruoka i współpracownicy,¹⁷⁸ którzy zrealizowali sprzężoną addycję siliowych nitrozwiązków do α,β -nienasyconych aldehydów. W obecności chiralnych bifluorków amoniowych reakcja

przebiegała z wysokimi wydajnościami chemicznymi oraz wysoką diastereoselektywnością do aldehydu cynamonowego oraz jego pochodnych (Tabela 2.5.4.16, pozycja 1,3, 5).

Schemat 2.5.4.17

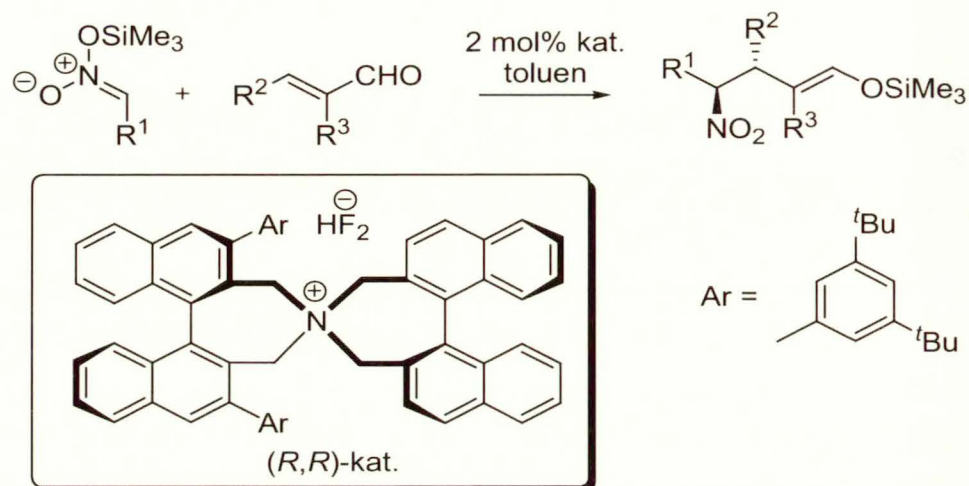


Tabela 2.5.4.16 Reakcje addycji silylowanych nitrowiązków do α,β -nienasyconych aldehydów, katalizowane chiralnym bifluorkiem amoniowym¹⁷⁸ (schemat 5.4.17)

L.p.	R ¹	R ²	R ³	wyd. (%) ^a	<i>anti:syn</i>	e.e. (%)
1	Me	Ph	H	90	83:17	97
2	Me	<i>n</i> -Pr	H	92	81:19	93
3	Me	Ph	Me	90	95:5	95
4	Me	-(CH ₂) ₄ -		99	97:3	90
5	Et	Ph	H	87	90:10	98

^a reakcję prowadzono w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$

2.6. Podsumowanie

Reakcja Michaela-Mukaiyamy stanowi cenne narzędzie syntetycznej chemii organicznej ze względu na łagodne warunki reakcji, wysokie wydajności, szeroką gamę dostępnych katalizatorów oraz możliwość izolacji adduktu w postaci eteru silylowego. Ta ostatnia okoliczność umożliwia wykorzystanie reakcji w procesach tandemowych, co jest ważne z punktu widzenia minimalizacji operacji laboratoryjnych.

Biorąc pod uwagę aspekty stereochemiczne, reakcje sprzężonej addycji pozwalają na kontrolę diastereoselektywności otrzymywanych adduktów w wyniku odpowiedniego doboru substratów. Mimo znacznego nakładu pracy, nie dysponujemy dotąd uniwersalnym,

enantjoselektywnym wariantem tej addycji. Trudności wynikają z oddalenia centrum reakcyjnego od centrum kompleksowania katalizatora, a także specyficznego mechanizmu (generowanie „wtórnego” katalizatora). Tym niemniej literatura prezentuje kilka grup katalizatorów z metalami przejściowymi i chiralnymi ligandami. Obiecująca wydaje się organokataliza, pomyślnie rozwijająca się w ostatnich latach.

3. Badania własne

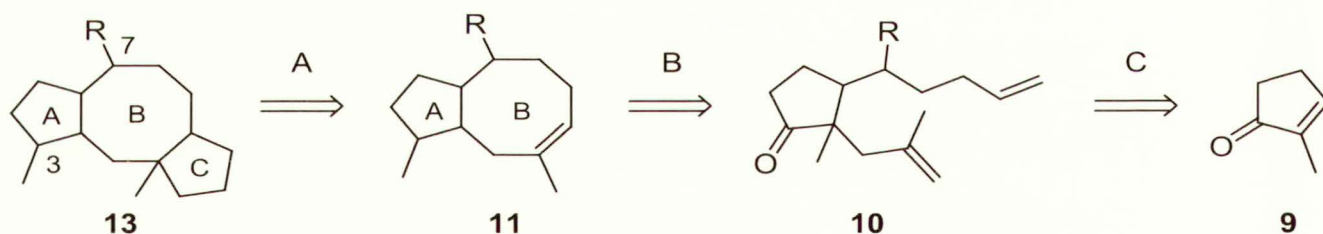
3.1. Badania nad syntezą totalną cykloaraneozenu

3.1.1. Wstęp

Z rozmaitych źródeł naturalnych wyizolowano szereg sesterter- i diterpenów o trójcyklicznym szkielecie węglowym typu 5-8-5. Związki te wykazują zróżnicowaną aktywność biologiczną, a część z nich pochodzi z roślin leczniczych. Jak wspomniałem we wstępie, syntetyzowano tylko nielicznych przedstawicieli tej grupy (ceroplastol²⁰ I, kotylenol,²¹ epoksydyktymen^{22,23}). Opublikowano również kilka syntez częściowych, prowadzących do fragmentów struktury związków naturalnych (synteza szkieletu ceroplastolu,¹⁷⁹⁻¹⁸¹ ofiobolin,¹⁸² basmenu,¹⁸³ cykloaraneozenu¹⁸⁴). Centralną kwestią w syntezie totalnej terpenoidów o szkielecie typu 5-8-5 skondensowanych pierścieni wydaje się utworzenie odpowiednio podstawionego pierścienia 8-członowego.

Transformacje z udziałem funkcjonalizowanego pierścienia 8-członowego są uznane za trudne. Szczególną cechą tego układu jest możliwość występowania wielu konformacji różniących się w nieznacznym stopniu energią, a w konsekwencji „nieprzewidywalnością” przebiegu reakcji.

Schemat 3.1.1.1



We wstępie do niniejszej rozprawy, zarysowałem ogólny plan syntetyczny (Schemat 3.1.1.1). Zasadniczy szkielet węglowy typu 5-8-5 planowałem otrzymać z 2-metylocyklopent-2-en-1-onu (**9**) z wykorzystaniem dwóch reakcji annulacji.

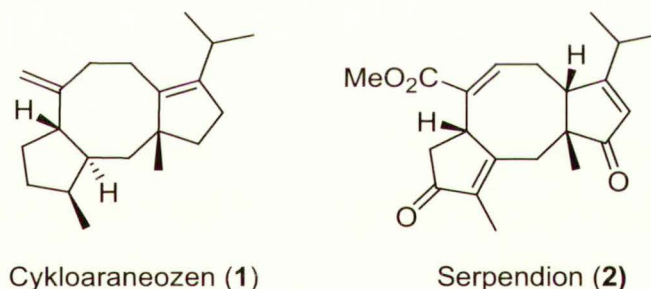
W wyniku reakcji annulacji pierścienia cyklooktenowego zostałyby dobudowane pierścienie cyklopentanowy C (transformacja A), z zastosowaniem reakcji McMurry. Natomiast druga reakcja annulacji obejmowałaby utworzenie pierścienia 8-członowego z zastosowaniem reakcji metatezy 1,9-dienu (transformacja B).

Istotne zagadnienie stanowi rozmieszczenie grup metylowych. W pozycji zwornikowej pierścieni B i C znajduje się angularna grupa metylowa. Pozostałe dwa podstawniki węglowe ulokowane są w pozycjach 7 i 3 (omawiając analizę retrosyntezy).

stosowałem numerację charakterystyczną dla układu ofiobolin, odmienną niż konwencja IUPAC). Usytuowanie grupy metylowej w pozycji 3 oznacza, że w planie syntetycznym, opartym na 2-metylocyklo-2-pent-1-onie (**9**) jako substracie wyjściowym należy uwzględnić przemieszczenie (przegrupowanie). Można również rozważyć alternatywną drogę syntezy, w której substrat wyjściowy stanowiłby cyklopent-2-en-1-on (**168**), a grupa metylowa zostałaby wprowadzona w trakcie syntezy. Na podstawie literatury dotyczącej reakcji metatezy można wnioskować, że substraty o dość dużym stopniu zatłoczenia przestrzennego stosunkowo łatwo ulegają reakcji zamykania. Rzeczywiście, w późniejszych badaniach wykazałem, że 1,9-dieny, otrzymane z 2-metylocyklopent-2-en-1-onu (**9**) są lepszymi substratami w reakcji metatezy zamykania pierścienia niż te otrzymane z enonu pozbawionego grupy metylowej.

Jako cele syntetyczne wybrałem cykloaraneozen (**1**), serpendion (**2**) (schemat 3.1.1.2) i/lub inne terpenoidy. Struktury te pozwoliłyby skoncentrować się na zagadnieniach konstrukcji samego szkieletu węglowego przy stosunkowo niewielkim zaangażowaniu w transformacje grupy funkcyjnych.

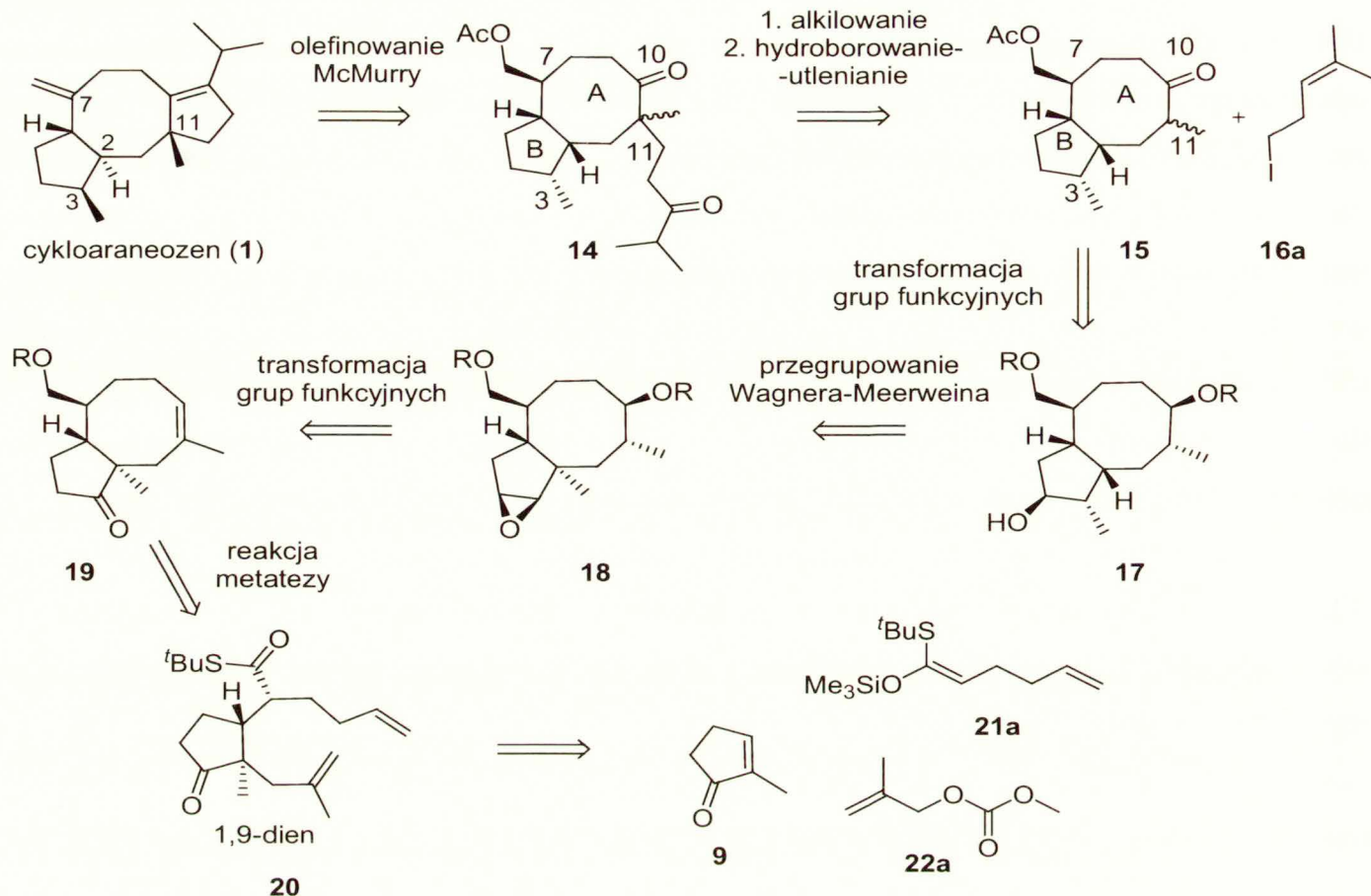
Schemat 3.1.1.2



Szczegółową analizę retrosyntetyczną przedstawiłem na schemacie 3.1.1.3. W sytuacjach, w których istnieją różnorodne opcje syntetyczne uwzględniłem moje własne (późniejsze) doświadczenia rozpoznawcze.

Do konstrukcji pierścienia C z podwójnym wiązaniem usytuowanym przy węglu zwornikowym i grupą izopropylową, najbardziej odpowiednia wydawała się reakcja McMurry z wykorzystaniem 1,5-dionu **14**. W literaturze odnotowano kilka przykładów jej zastosowania w analogicznych cyklizacjach, m.in. Corey¹⁸⁵ oraz Borschberg¹⁸⁶ i współpracownicy opublikowali syntezę (\pm)-araneozenu, stosując tę reakcję. Szereg starszych odsyłaczy dotyczy syntezy totalnej steroidów.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Należy odnotować, że w pracach Corey'a oraz Borschberga i współpracowników wydajność reakcji McMurry była wysoka, natomiast w szeregu innych przypadków raczej niska.^{187,188,191}

Schemat 3.1.1.3



Synteza związku **14** obejmuje alkilowanie α -metyloketonu **15** odpowiednio 5-jodo-2-metylopent-2-enem (**16a**). Reakcja alkilowania wymaga przygotowania termodynamicznego enolu. Termodynamiczna enolizacja pochodnych 2-metylocyklooktanonu nie była szczegółowo badana, aczkolwiek kilka pożytecznych wskazówek można znaleźć w pracach Holtona,¹⁹² Stilla⁴¹ oraz Jacobsena.¹⁹³ Ugrupowanie ketonowe w łańcuchu bocznym zostanie wprowadzone w wyniku reakcji hydroborowania, a następnie utleniania. Zróżnicowanie wiązania etylenowego (III i IV-rzędowe atomy węgla) zapewni regioselektywność tego procesu.

Głównym związkiem pośrednim w syntezie α -metyloketonu **15** byłby keton **19**. W szkieletcie węglowym ketonu **19** konieczne są zmiany, polegające na przegrupowaniu grupy metylowej. Przegrupowanie Wagnera-Meerweina planowałem przeprowadzić na epoksydnie **18**. Na podstawie literatury i badań modelowych na układzie steroidowym, spodziewałem się, że migracji grypy metylowej z pozycji 2 do pozycji 3 będzie towarzyszyć odłączenie protonu, tj. z epoksydu utworzy się alkohol allilowy.

Przegrupowanie Wagnera-Meerweina i inne przegrupowania karbokationowe zostały bardzo dobrze rozpoznane pod względem struktury produktów, jednak kierunek

przegrupowania może zależeć od subtelnych czynników strukturalnych m.in. od efektów konformacyjnych. Ze względu na trudności w przewidywaniu kierunku przegrupowania, w syntezie totalnej rzadko korzysta się z tej metody reorganizacji wiązań węgiel-węgiel. Innym wariantem przegrupowania epoksydu **18** (którego początkowo nie uwzględniłem) byłoby utworzenie nasyconego α -metyloketonu. W otrzymanym ketonie należałoby usunąć grupę karbonylową.

Synteza epoksydu **18** z ketonu **19** wydawała się prosta na podstawie analogii literaturowych. Często stosuje się drogę, obejmującą keton, jego hydrazon, jodek winylowy oraz alken. Utlenianie wiązania podwójnego peroksykwasem umożliwiłoby otrzymanie epoksydu **18**. Ze względu na obecność czwartorzędowego atomu węgla oraz angularnej grupy metylowej, wiązanie C-O epoksydu znalazłoby się w orientacji *trans* względem angularnej grupy metylowej.

Syntezę związku **19** zamierzałem przeprowadzić wykorzystując reakcję metatezy z zamykaniem pierścienia. Chociaż analogiczne reakcje zamykania 8-członowego pierścienia zostały opisane, w tym planie syntezy istniały szczególne okoliczności. Mianowicie, w związku **20** występują stosunkowo silne oddziaływania bezwiązańowe pomiędzy grupą *tert*-butylotioestrową (szczególnie duża grupa pod względem przestrzennym) a angularną grupą metylową. Zamknięcie pierścienia doprowadziłoby do układu, w którym te dwie grupy byłyby usytuowane w pozycji pseudo-1,3-diaksjalnej. W trakcie planowania syntezy nie był całkiem jasny wpływ podstawnika siarkowego na przebieg reakcji metatezy. Uwzględniłem wystąpienie trudności i rozważałem opcję zmiany grupy *tert*-butylotioestrowej na mniejszą np. metoksyłową i/lub inwersję konfiguracji w pozycji 7.

Związek **20** wydawał się dostępny w drodze sprzężonej addycji Michaela-Mukaiyamy i alkilowania Tsuji (w klasycznym alkilowaniu Tsuji stosuje się węglany allilowe, ewentualnie allilowe pochodne o nierozgałęzionym łańcuchu).

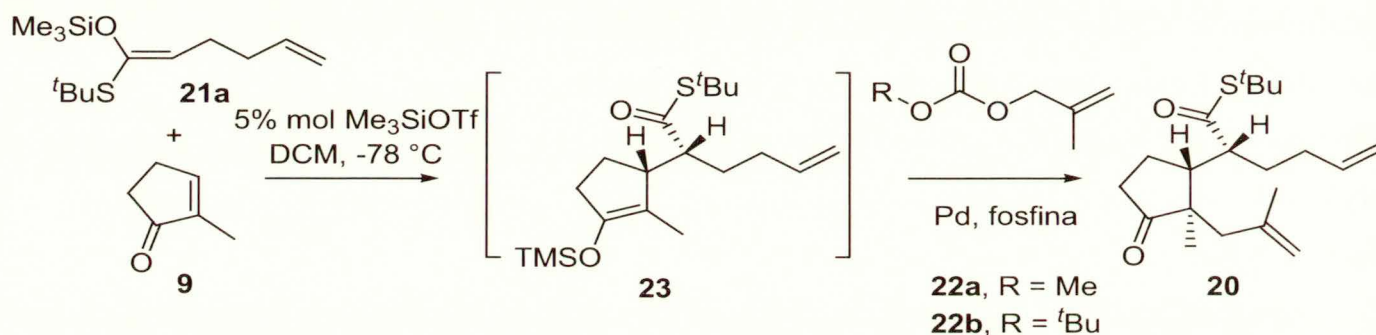
Każdemu z przedstawionych głównych przejść retrosyntetycznych poświęciłem oddzielny podrozdział. W kilku przypadkach prowadziłem dodatkowe badania z wykorzystaniem związków modelowych w celu poznania reakcji wymagających szczególnych warunków lub ich optymalizacji.

3.1.2. Synteza 1,9-dienu **20**

1,9-Dieny typu **20** są stosunkowo łatwo dostępne w tandemowej reakcji sprzężonej addycji i alkilowania. Proces ten wielokrotnie stosowano w zespole, w którym pracowałem

(Zespół XVIII) i z tego względu mogłem skorzystać z praktycznych doświadczeń. Planowana sekwencja reakcji obejmowała addycję silylowanego enolu tioestru **21a** (otrzymanego z tioestru **173a** i chlorku trimetylosilylowego przy użyciu LDA, Schemat 3.3.3.2, str. 154) do 2-metylo-cyklo-2-pent-1-onu (**9**) z utworzeniem adduktu tj. silylowego eteru enolu **23** (schemat 3.1.2.1). Kolejny etap polegał na alkilowaniu tego związku przejściowego.

Schemat 3.1.2.1

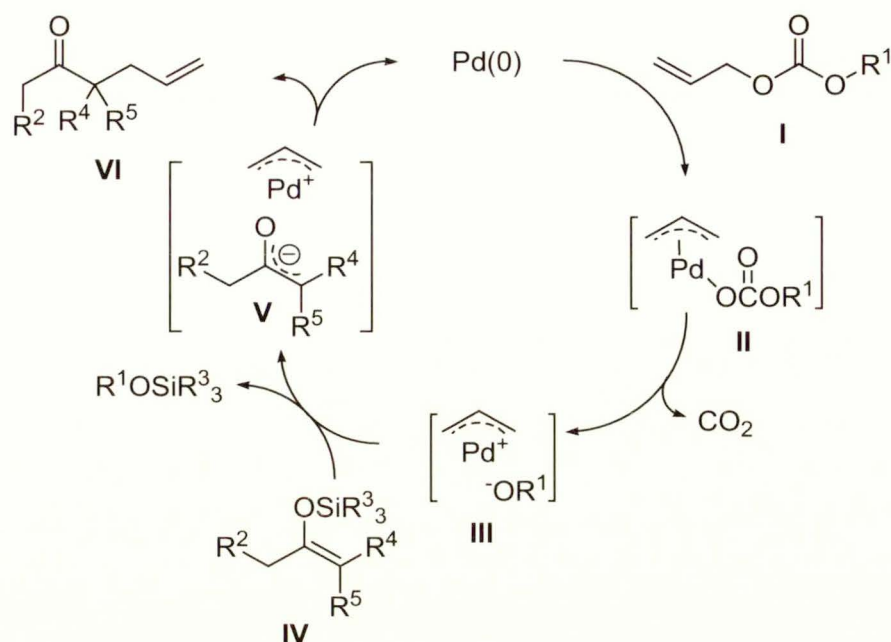


Ze względu na to, że w reakcji alkilowania tworzy się czwartorzędowy atom węgla, reakcję tę charakteryzuje duży stopień wrażliwości na steryczne zatłoczenie. Planowałem zastosować węglan metallilowo-metylowy (**22a**) według metody opracowanej przez Tsuji i współpracowników.^{194,195}

Addycję *O,S*-acetalu ketenu **21a** do enonu **9** prowadziłem stosując Me_3SiOTf jako katalizator. Nie odnotowałem trudności w tej reakcji, a enol **23** otrzymywałem jako jedyny produkt (w rutynowych doświadczeniach nie izolowałem tego produktu). Pierwsze próby alkilowania enolu **23** węglanem **22a** nie powiodły się. Przy zastosowaniu standardowych warunków, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [tris(dibenzyliidenoacetono)dipallad] oraz dppe [1,2-bis(difenylofosfino)etan] w charakterze układu katalitycznego (THF , 60°C), produkt wydzielałem z wydajnością poniżej 40%. Powstała konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań nad alkilowaniem Tsuji z użyciem węglanów bardziej zatłoczonych od dotychczas standardowo stosowanych.¹⁹⁶

Metoda Tsuji polega na reakcji π -allylowego kompleksu palladowego utworzonego z węglanu allylowego z enolem silylowym. Metoda ta jest uważana za szczególnie użyteczną przy generowaniu IV-rzędowego centrum stereogenicznego i charakteryzuje się wyższymi wydajnościami niż alkilowanie odpowiednich enoli metali halogenkami.¹⁹⁷

Schemat 3.1.2.2



Proponowany cykl katalizacyjny alkirowania przedstawiłem na schemacie 3.1.2.2. W pierwszym etapie z węglanów allilowych (R^1 =alkil) w obecności katalizatora palladowego tworzy się π -allilowy kompleks palladu (II) (jest to szczególny przypadek reakcji Tsuji-Trosta). Dekarboksylacja ugrupowania węglanowego w kompleksie II prowadzi do π -alliloalkoksyloвого kompleksu III. Kompleks ten jest silnym elektrofilem i reaguje z silylowym eterem enolu IV. Następuje odłączenie eteru alkilosilylowego i utworzenie nowego kompleksu V, w którym pallad jest związany z ugrupowaniem enolowym i kationem allilowym. „Reorganizacja” tego kompleksu prowadzi do produktu alkirowania VI oraz regeneracji palladu (0).

W badaniach nad podwyższeniem wydajności reakcji alkirowania enolu silylowego **23** skoncentrowałem się na poszukiwaniu nowego układu katalizacyjnego. Początkowo stwierdziłem, że użycie standardowego układu katalizacyjnego $Pd_2(dba)_3$ -dppf w ilości 20 mol% (zwykle używa się 3 mol%) pozwala na podniesienie wydajności o około 10% (pozycja 2, tabela 3.1.2.1). Zaobserwowałem, że zastosowanie $Pd(OAc)_2$ w połączeniu z dppb umożliwia otrzymanie czystego produktu, lecz reakcja przebiega wolno. Ostatecznie użyłem układu katalizacyjnego $Pd(OAc)_2$ -dppb [1,4-bis(difenylofosfino)butan] w ilości po 5 mol% i reakcję prowadziłem w temp. 30 °C w THF. Po 120 h nastąpiło praktycznie całkowite zużycie substratu i utworzenie jednego głównego produktu, który wyizolowałem z wydajnością 86%. Sprawdziłem również szereg innych układów katalizacyjnych np. kompleksy palladowe ferrocenu, jednakże nie uzyskałem wyników wartych odnotowania.

Tabela 3.1.2.1. Reakcja alkilowania Tsuji silylowego eteru enolu **23** z użyciem węglanu **22a** (schemat 3.1.2.1)

L.p.	Katalizator	Warunki	wydajność (%)
1	10 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 60% mol dppe	THF, 60 °C, 48 h	30
2	20 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 120% mol dppe	THF, 60 °C, 48 h	42
3	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% mol dppb	THF, 60 °C, 24 h	35
4	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% mol dppb	THF, 30 °C, 72 h	72
5	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 5% mol dppb	THF, 30 °C, 120 h	86
6	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 15% mol dppe	THF, 60 °C, 3 h	39

Jak wspomniałem wcześniej, reakcję alkilowania prowadziłem przez 120 h w temp. pok. Zastąpienie grupy metylowej grupą *tert*-butylową mogłoby się okazać korzystne ze względu na obniżenie nukleofilowości anionu alkoksyłowego (zamiast metoksyłowego *tert*-butyloksyłowy). Rzeczywiście, stosując węglan **22b** otrzymałem produkt z podobną wydajnością (tabela 3.1.2.2) oraz zaobserwowałem mniejszą ilość produktów ubocznych niż w reakcji z węglanem **22a** (m.in. nie odnotowałem obecności produktu desilylowania adduktu **23**). Jak zaznaczyłem w tabeli 3.1.2.2, węglan *tert*-butylowo-metallilowy **22b** nie wstępował w reakcję z enolem **23** przy zastosowaniu układu katalitycznego Pd₂(dba)₃-dppe.

Do zalet układu katalitycznego Pd(OAc)₂-dppb można również zaliczyć możliwość stosowania mniejszej ilości ligandu fosforowego w stosunku do palladu niż jest to zalecane w oryginalnych przepisach [Pd(OAc)₂ : dppb = 1:1 a nie 1:3 jak w przypadku Pd₂(dba)₃ i dppe].

W reakcjach prowadzonych w skali 20-30 mmol stosowałem Pd(OAc)₂ oraz dppb ze względu na zmniejszenie kosztów, związanych z ligandem fosforowym.

Tabela 3.1.2.2. Reakcja alkilowania Tsuji enolu silylowego **23** z użyciem węglanu **22b**

L.p.	Katalizator	Warunki	Wydajność (%)
1	10 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 60% mol dppe	THF, 60 °C, 48 h	-
2	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% mol dppb	THF, 60 °C, 24 h	68
3	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% mol dppb	THF, 30 °C, 72 h	54
4	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% mol dppb	THF, 30 °C, 120 h	82

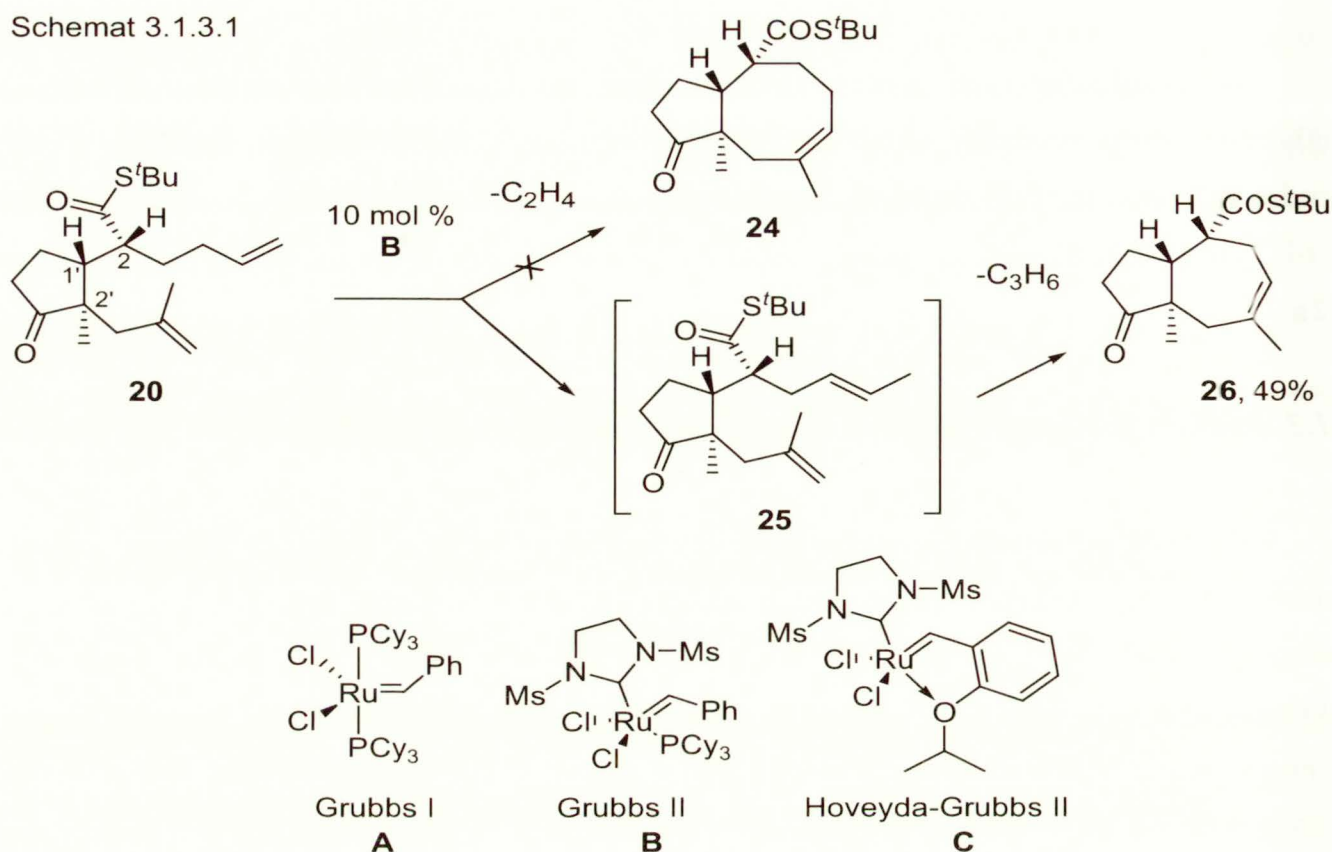
W rezultacie tych badań opracowałem wydajną metodę syntezy 1,9-dienu **20**; znalazłem nowy, wydajny układ katalityczny w reakcji Tsuji. Stwierdziłem również, że w „trudnych” reakcjach alkilowania prowadzonych w ciągu wielu godzin, węglan metallilowo-*tert*-butylowy (**22b**) posiada pewne zalety w stosunku do węglanu metallilowo-metylowego (**22a**).

3.1.3. Reakcje metatezy 1,9-dienów. Synteza związku pośredniego 29

W reakcji metatezy zamykania pierścienia (RCM) 1,9-dienu **20** użyłem katalizatora Grubbsa drugiej generacji (dostępnego handlowo). Zastosowanie tego bardziej aktywnego i droższego katalizatora (Grubbs I – 1g 79.60€, Grubbs II – 0.5g 206.70€, ceny podałem wg katalogu SigmaAldrich 2005-2006) w porównaniu do Grubbsa pierwszej generacji było uwarunkowane obecnością dipodstawionego wiązania etylenowego. Reakcje prowadziłem we wrzącym benzenie do zaniku substratu (wg TLC). Po 72 h uzyskałem mieszaninę produktów, w której zdecydowanie przeważał jeden związek. Produkt ten wydzieliłem bez szczególnych trudności stosując chromatografię kolumnową.

Badania analityczne i spektralne produktu, wykazały, że zawiera on o jeden atom węgla mniej niż oczekiwałem. Szczególnie użyteczna była spektrometria mas, która wskazała na związek o wzorze sumarycznym $C_{17}H_{26}O_2S$ a nie jak przewidywałem $C_{18}H_{28}O_2S$. Szczegółowa analiza widm 1H i ^{13}C NMR potwierdziła strukturę pochodnej azulenu **26** (schemat 3.1.3.1).

Schemat 3.1.3.1



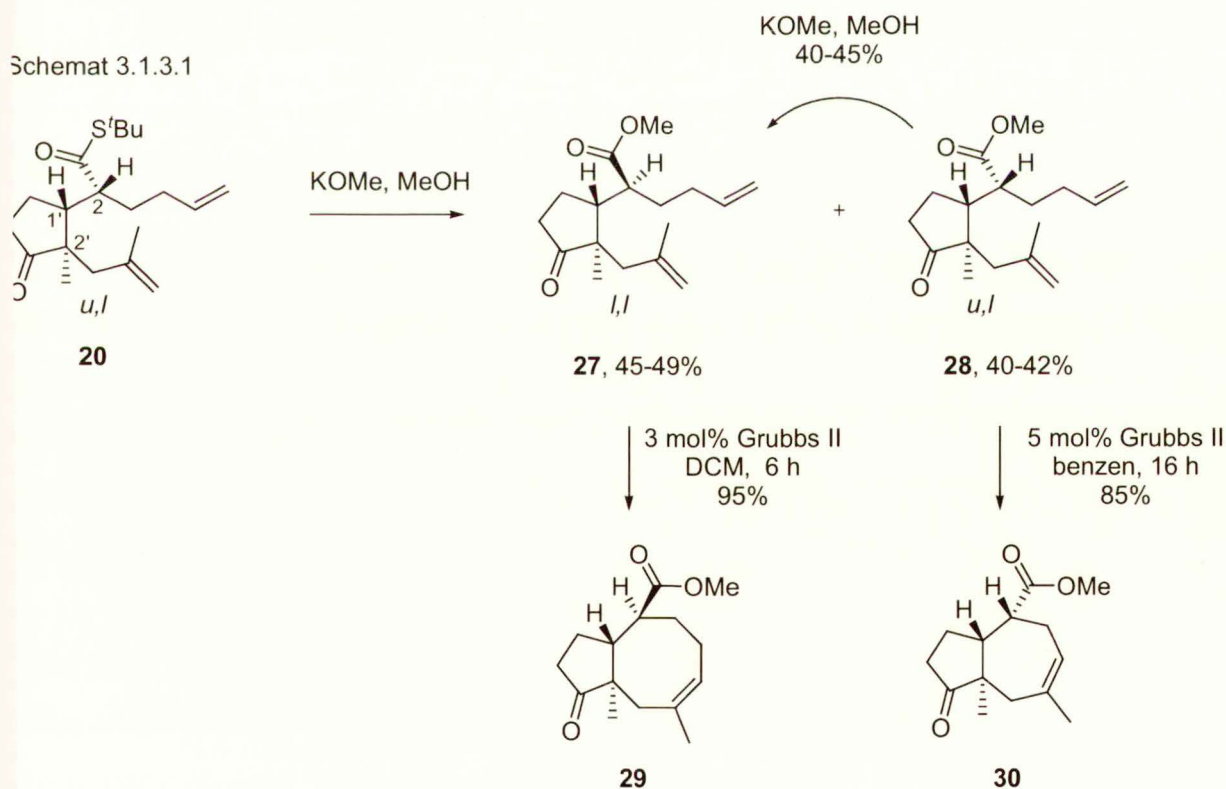
Utworzenie pochodnej azulenu **26** można wyjaśnić migracją wiązania etylenowego do pozycji bardziej podstawionej (struktura **25**, schemat 3.1.3.1), a następnie reakcją metatezy zamykania pierścienia z wydzieleniem cząsteczki propenu.

W literaturze odnotowano stosunkowo nieliczne przypadki izomeryzacji terminalnych wiązań podwójnych w reakcjach z udziałem rutenowych katalizatorów Grubbsa. Reakcje te zostały omówione w przeglądzie B. Schmidta z 2004 roku.¹⁹⁸ Uważa się, że prawdopodobną przyczyną izomeryzacji jest obecność niewielkich ilości kompleksowych wodorków rutenu w dostępnych handlowo katalizatorach lub generowanie *in situ* wodorku podczas rozkładu katalizatorów w warunkach reakcji. Jednak w żadnym z dotąd odnotowanych przypadków nie następowała izomeryzacja w połączeniu z zamykaniem pierścienia. W kilku odnotowanych przypadkach izomeryzacja uniemożliwiała reakcję metatezy.¹⁹⁹

Można przypuszczać, że szczególne zatłoczenie przestrzenne substratu w reakcji metatezy dienu **20** było przyczyną bezprecedensowej reakcji (domino) izomeryzacji-metatezy zamykania pierścienia. Istotnym komponentem oddziaływań bezwiązańowych w dienie **20** jest grupa *tert*-butylotioestrowa. Jak już wspominałem, w oczekiwanym produkcie cyklizacji (struktura **24**, schemat 3.1.3.1) grupa *tert*-butylotioestrowa znajduje się w pseudo-1,3-diaksjalnej pozycji z angularną grupą metylową.

Zaobserwowany wynik wydawał się interesujący ze względu na odstępstwo od wytkłego przebiegu reakcji metatezy. Okazało się, że nie uda się zrealizować założonego planu syntezy bez dodatkowych badań nad tworzeniem 8-członowego pierścienia. W dalszej kolejności należało również zbadać efekt względnej konfiguracji w pozycji 2' oraz 2 numeracja – struktura **20**, schemat 3.1.3.1).

W dalszych badaniach należało przekształcić grupę *tert*-butyloioestrową w ester etylowy w celu zmniejszenia oddziaływań sterycznych w reakcji metatezy. W literaturze inotowano kilka metod, pozwalających na przeprowadzenie takiej operacji, m.in. z użyciem gOCOCF_3 w MeOH ¹⁷⁰, $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ w MeOH ²⁰⁰ lub Br_2 w mieszaninie wody i MeOH .²⁰¹ Jednakże odczynniki te nie są obojętne wobec wiązań podwójnych. Najbardziej korzystna ydawała się reakcja transestryfikacji w warunkach zasadowych, jednak nie znalazłem skazówek literaturowych na ten temat.



Najbardziej korzystne okazało się działanie na tioester **20** KOMe we wrzącym etanolu (3 h). Analiza TLC wykazała, zgodnie z oczekiwaniem, że transestryfikacji towarzyszy epimeryzacja pozycji α względem grupy estrowej z utworzeniem dwóch diastereoizomerycznych produktów. Po rozdziale chromatograficznym i wykonaniu pełnych analiz spektroskopowych stwierdziłem obecność dwu epimerycznych estrów **27** i **28** (R_f 0.20 i

0.25). Względną konfigurację *like,like* (*l,l*) trzech centrów stereogenicznych (w pozycji 1, 1' oraz 2') w estrze metylowym **27** potwierdziłem na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej alkoholu **62** (rozdział 3.1.5, schemat 3.1.5.5, str. 85), który otrzymałem z estru **27** w wyniku szeregu transformacji chemicznych (opisanych w poniższych podrozdziałach). Natomiast konfigurację estru **28** założyłem na podstawie analogi z tioestrem **20**, uwzględniając proces transestryfikacji bez epimeryzacji.

Zastosowanie KOH (pastylki) w bezwodnym MeOH w temp. wrzenia również prowadziło do mieszaniny epimerów, lecz z mniejszą wydajnością chemiczną.

Epimer **28**, po oddzieleniu go od związku **27**, ponownie traktowałem roztworem KOMe w MeOH, co prowadziło do mieszaniny epimerów w stosunku 1:1. Trudność tej operacji „zawracania” stanowił rozdział chromatograficzny. Po kilku próbach stwierdziłem, że chromatografię najlepiej jest prowadzić stosując 3% roztwór EtOAc w heksanie (nadmiar żelu krzemionkowego 30:1 w stosunku do masy mieszaniny reakcyjnej). Po oddzieleniu bardziej mobilnego estru **28** ($R_f=0.25$) w czystej postaci, gromadziłem związek **27** ($R_f=0.20$) zawierający około 10% epimeru **28** (stosunek epimerów określałem na podstawie integracji sygnałów angularnej grupy metylowej, odpowiednio o przesunięciu 0.96 w przypadku **28** oraz 0.88 ppm w przypadku **27**). „Zanieczyszczony” związek **27** stosowałem w reakcji metatezy, a produkt **29** oczyszczałem w drodze łatwiejszej chromatografii.

Należy odnotować, że epimeryzacja estru metylowego **27** przebiega wolniej. W wyniku traktowania dienu **27** roztworem KOMe w MeOH w temp. wrz. przez 16 h zaobserwowałem powstanie mieszaniny epimerów **27** i **28** w stosunku 3:2 (ich stosunek określiłem na podstawie integracji sygnałów angularnej grupy metylowej C2'CH₃ w widmie ¹H NMR).

Po uzyskaniu estrów **27** i **28** przeprowadziłem reakcję metatezy każdego z nich w obecności katalizatora Grubbsa II. Zaobserwowałem, że te diastereoizomery zachowują się w odmienny sposób. Użycie estera **27** prowadziło do bicyklicznego produktu **29** typu 5-8, podczas gdy ester **28**, podobnie jak tioester **20** tworzył pochodną azulenu **30** jako główny produkt. Zatem charakter cyklizacji w reakcji metatezy zależy od względnej stereochemii wyjściowego 1,9-dienu.

Tabela 3.1.3.1. Reakcja metatezy zamykania pierścienia dienu **27** w temp. wrzenia rozpuszczalnika

L.p.	Katalizator	Ilość katalizatora (mol%)	Rozpuszczalnik	czas (stężenie substratu w M)	Wydajność (%)
1	Grubbs II	5	DCM	6 h (0.01)	96-98
2	Grubbs II	5	benzen	4 h (0.01)	98
3	Grubbs II	3	DCM	6 h (0.01)	91-95
4	Grubbs II	2	DCM	16 h (0.01)	94
5	Grubbs II	2	DCM	16 h (0.015)	89
6	Grubbs II	1	DCM	40 h (0.01)	89-93
7	Grubbs-Hoveyda II	2	DCM	48 h (0.01)	85-90

Prowadząc kilkakrotnie reakcje metatezy estru **20** w stosunkowo dużej skali (10-15 mmoli) starałem się zoptymalizować warunki i koszty. Szczególnie ważne było zmniejszenie ilości użytego katalizatora Grubbsa II. Zgodnie z oczekiwaniem, zmniejszenie ilości katalizatora wpłynęło na wydłużenie czasu reakcji (tabela 3.1.3.1). Ustaliłem, że najlepiej jest prowadzić reakcję z 1 mol% katalizatora w DCM, początkowo dodając około 0.5 mol%, a po upływie 12 h kolejną porcję.

Podobne wydajności uzyskałem stosując w miejsce katalizatora Grubbsa II katalizator Grubbsa-Hoveydy drugiej generacji (struktura C, schemat 3.1.3.1). Katalizator ten uzyskałem dzięki uprzejmości doc. dr hab. K. Greli.

Wysoką wydajność uzyskałem również przy użyciu katalizatora Grubbsa II w benzenie zamiast DCM. Natomiast reakcja w 1,2-dichloroetanie (DCE, 80 °C) prowadziła do mieszaniny bicyklicznych produktów typu 5-7 oraz 5-8.

Szczególnym zagadnieniem, związanym z reakcją metatezy z zastosowaniem katalizatorów rutenowych jest usuwanie śladowych ilości związków rutenu z produktów reakcji. W literaturze odnotowano szereg przykładów reakcji „ubocznych”, spowodowanych zanieczyszczeniami produktu; np. izomeryzację wiązań podwójnych podczas destylacji.²⁰² Również w syntezach związków biologicznie czynnych wymagane jest możliwie całkowite usunięcie zanieczyszczeń związkami rutenu ze względu na ich toksyczność. Grubbs i współpracownicy²⁰² opracowali metodę przekształcania zanieczyszczeń z rozkładu katalizatorów rutenowych w pochodne rozpuszczalne w wodzie. Produkt, po reakcji metatezy, traktowano tris(hydroksymetylo)fosfiną z utworzeniem kompleksów rozpuszczalnych w

wodzie. Rutenowe pozostałości mogą być utleniane za pomocą $\text{Pb}(\text{OAc})_4$,²⁰³ Ph_3PO ²⁰⁴ lub DMSO ²⁰⁴ do łatwiej usuwalnych tlenków rutenu.

W moim przypadku okazała się wystarczająca metoda, opracowana przez Kima i współpracowników.²⁰⁵ Metoda ta polega na traktowaniu mieszaniny reakcyjnej węglem aktywnym, odfiltrowaniu i oczyszczaniu produktu za pomocą chromatografii kolumnowej.

Podsumowując, opracowałem warunki otrzymywania bicyklicznego układu typu 5-8 **29** w cyklu reakcji obejmujących reakcję metatezy zamykania pierścienia. Pomimo kilkakrotnego stosowania rozdziałów chromatograficznych, związek pośredni **29** uzyskałem w ilościach wystarczających do dalszych badań.

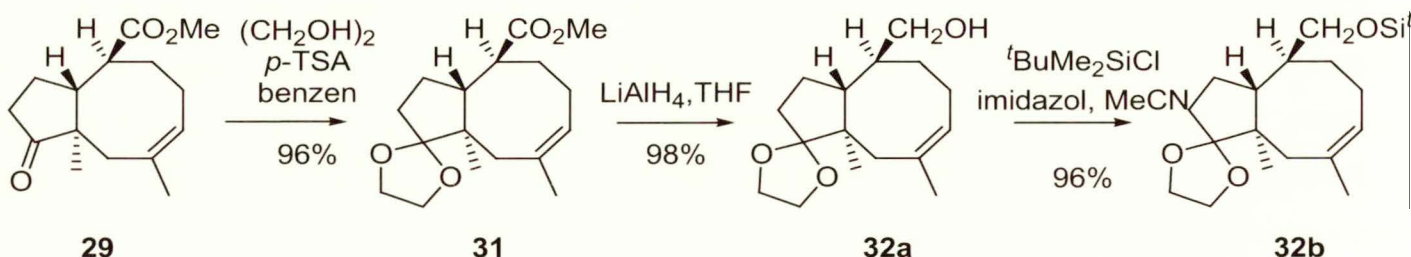
Opisane wyżej zależności wyniku reakcji metatezy tioestru **20** w zależności od podstawnika oraz względnej stereochemii skłoniły mnie do przeprowadzenia szczegółowych badań, które przedstawię w oddzielnym rozdziale (Rozdział 3.2).

3.1.4. Transformacje chemiczne prowadzące do epoksydu **51**

Bicykliczny produkt reakcji RCM **29** przekształcałem w epoksyd **51** w kilku etapach (struktura, patrz Schemat 3.1.4.13, str. 82). Grupę ketonową zabezpieczyłem najpierw w postaci ketalu glikolu etylenowego i pochodną **31** poddałem redukcji LiAlH_4 w THF. Otrzymałem pierwszorzędowy alkohol **32a** z bardzo wysoką całkowitą wydajnością.

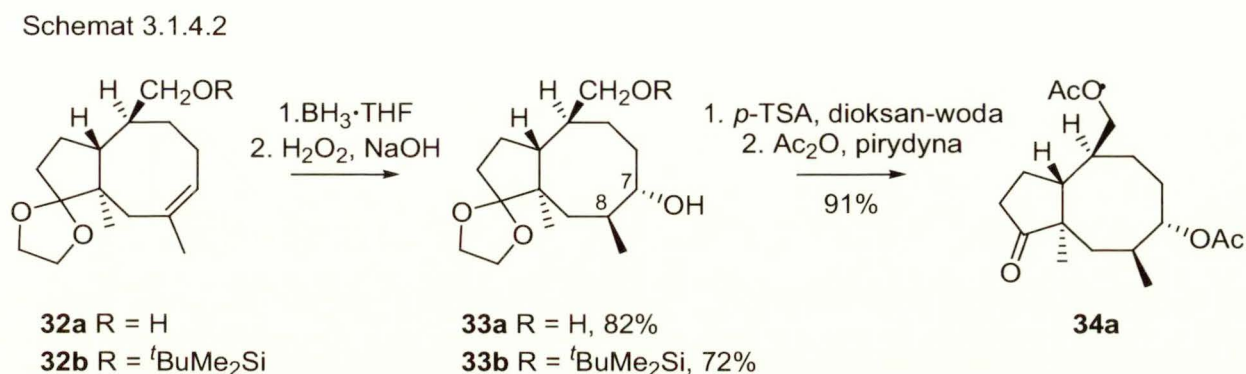
Przebieg reakcji ketalizacji w niewielkim stopniu zależy od czystości wyjściowego estru **29**. W przypadku użycia „surowego” produktu **29** (bez stosowania węgla aktywnego) czas reakcji ulegał wydłużeniu z 16 h do 48 h. Zaobserwowanej zależności jednak nie badałem dokładnie.

Schemat 3.1.4.1



Następnie alkohol **32a** poddałem działaniu kompleksu $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ w THF i utlenianiu według ogólnie przyjętych przepisów literaturowych (H_2O_2 , NaOH),²⁰⁶ otrzymując diol **33a** z wydajnością 82%. W celu kompletnego rozpoznania reakcji hydroborowania/utleniania

przeprowadziłem tę sekwencję stosując związek **32b** z zabezpieczoną grupą hydroksylową w postaci eteru *tert*-butylodimetylosililowego, jednak odnotowałem niższą wydajność (schemat 3.1.4.2). Otrzymany alkohol **33b** okazał się mało przydatny w dalszej syntezie, mającej na celu zróżnicowania funkcji hydroksylowych.



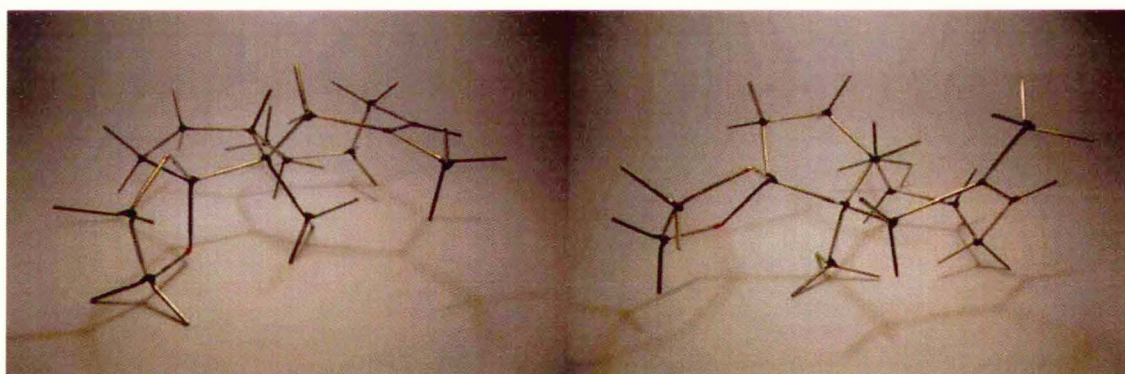
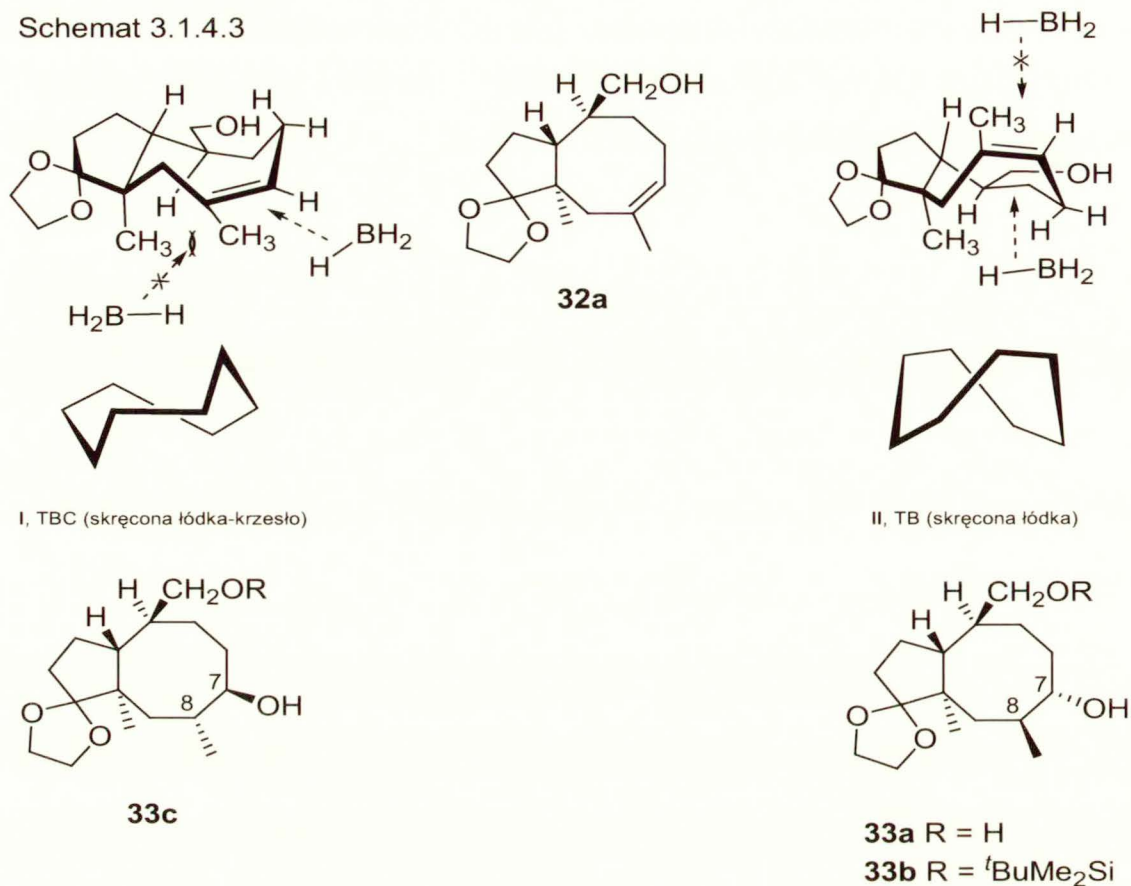
W reakcji hydroborowania/utleniania (tworzenia związków **33a** i **33b**) utworzyły się dwa nowe centra stereogeniczne. Zgodnie z powszechnie przyjętym mechanizmem grupa hydroksylowa oraz atom wodoru dodany do wiązania etylenowego znajduje się w konfiguracji *cis*.

Przypisanie względnej konfiguracji produktu hydroborowania/utleniania, tj. względnej konfiguracji wokół atomów węgla C-7 i C-8 (numeracja, patrz struktura **33**, schemat 3.1.4.2) względem pierwotnych centrów stereogenicznych było w pewnej mierze arbitralne i wymaga komentarza. Stereochemia tej reakcji nie ma istotnego znaczenia dla dalszej syntezy, ponieważ grupa hydroksylowa w pozycji 7 zostanie utleniona do grupy ketonowej i wówczas grupa metylowa, związana z atomem węgla C8 znajdzie się w epimeryzowalnej pozycji. Tym niemniej przedstawię tok rozumowania, prowadzący do przypisania struktur **33a** oraz **33b**.

Pierwotnie założyłem, że *syn*-addycja cząsteczki BH₃ następuje od strony β cząsteczki alkoholu **32a**, tzn. od strony przeciwnej w stosunku do angularnej grupy metylowej. Regioselektywność nie wymaga właściwie komentarza (addycja atomu wodoru następuje w bardziej podstawioną pozycję). Przy tych założeniach oczekiwanym produktem reakcji byłby alkohol **33c** (Schemat 3.1.4.3, str. 72).

W wyniku reakcji hydroborowania/utleniania otrzymałem jeden główny produkt, który uznałem za związek **33c** i przeprowadziłem szereg dalszych transformacji (vide infra). W dalszych badaniach wykonałem rentgenowską analizę strukturalną jednego z produktów pośrednich. Z tej analizy wynika, że otrzymany diol nie był związkiem **33c**, lecz jego diastereoizomerem **33a**.

Schemat 3.1.4.3



Retrospektywnie powróciłem do analizy konformacyjnej cząsteczki **32a** i rozważań nad stereochemicznym przebiegiem reakcji hydroborowania/utleniania. Modele Dreidinga związku **32a** można uznać za bardzo skomplikowane i oszacowanie relacji energetycznych pomiędzy konformerami okazało się zawodne.

We wstępie do dysertacji wspomniałem o labilności konformacyjnej pierścienia cyklooktanowego. Układ skondensowanych pierścieni 5- i 8-członowego w zasadzie charakteryzuje podobna elastyczność konformacyjna. Rozważając model Dreidinga **32a** mogłem teraz (znając wynik reakcji) wyróżnić dwie konformacje o najmniejszych oddziaływaniach bezwiązanowych. Konformacje te przedstawiłem na schemacie 3.1.4.3. W

pierwszej z nich (**I**) pierścień cyklooktanowy występuje w konformacji przypominającej skręconą łódkę-krzesło, a w drugiej skręconą łódkę (**II**). Konformery te przedstawiłem na schemacie 3.1.4.3 albo w postaci fotografii modelu Dreidinga lub możliwie wiernego odwzorowania modelu (nazwy podstawowych konformerów nie są adekwatne w bardziej złożonych strukturach).

W początkowo wybranej konformacji **I** czynnikiem decydującym był brak oddziaływań atomów węgla 8-członowego pierścienia z angularną grupą metylową. Podejście cząsteczki BH_3 do płaszczyzny wiązania podwójnego przewidywałem od strony przeciwnej do angularnej grupy metylowej. Natomiast w konformerze **II** addycja BH_3 następuje od strony angularnej grupy metylowej, lecz w rzeczywistości odczynnik hydroborujący nie oddziałuje z tą grupą ze względu na konformację pierścienia ośmioczłonowego (przeięcie).

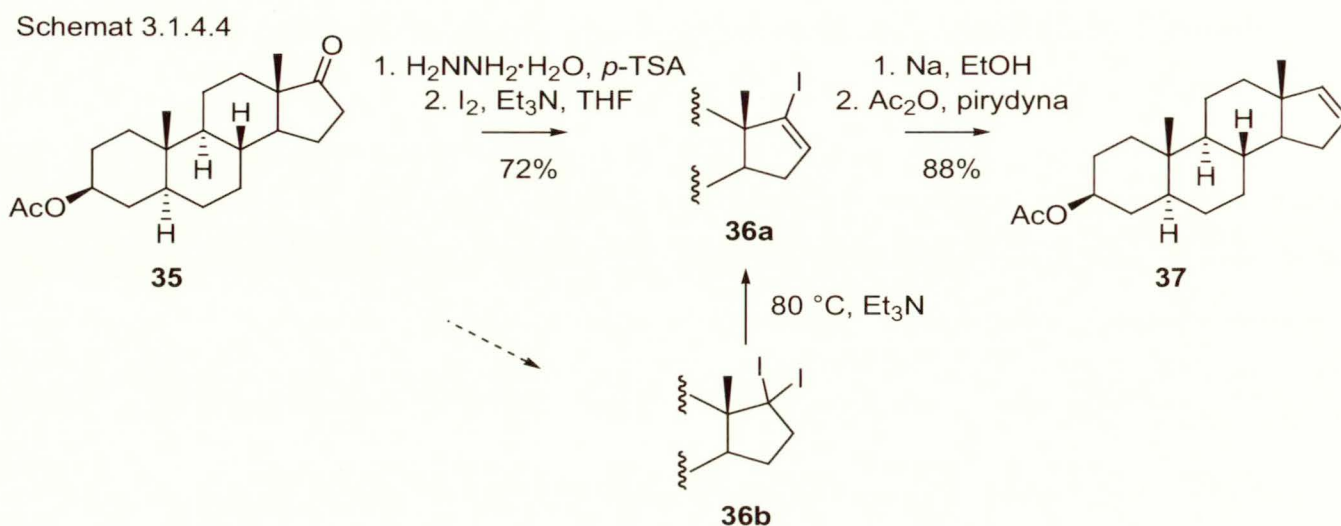
Wyniki analizy rentgenostrukturalnej rozstrzygnęły wątpliwości na korzyść konformacji **II**. Tym niemniej, nawet interpretacja znanego wyniku reakcji w konfrontacji z modelami strukturalnymi nie jest zupełnie przekonywująca. Dane literaturowe na temat hydroborowania wiązań etylenowych w 8-członowym pierścieniu są bardzo skąpe²⁰⁷ i nie mogłem porównać swoich wyników z danymi opublikowanymi przez innych autorów. Reakcji hydroborowania/utleniania *cis*-1-metylo-1-cyklooktenu, wg opublikowanych badań²⁰⁸ towarzyszy transannularne przeniesienie anionu wodorkowego. Prowadzi ono do mieszaniny cyklooktanoli o względnym usytuowaniu grupy metylowej i hydroksylowej w pozycji 1,2 oraz 1,3.

Otrzymany w reakcji hydroborowania/utleniania diol **33a** poddałem działaniu kwasu *p*-toluenosulfonowego w mieszaninie dioksanu i wody, co doprowadziło do usunięcia ugrupowania ketalowego. Uzyskany diol acetylowałem bezwodnikiem octowym w pirydynie. W otrzymanym diacetoksyketonie **34a** należało usunąć grupę ketonową i w jej miejsce wprowadzić wiązanie etylenowe.

W analizie retrosyntetycznej przyjąłem, że takie przekształcenie można zrealizować poprzez odpowiedni hydrazon metodą Bartona.²⁰⁹ Polega ona na utlenianiu hydrazonu jodem w obecności zasady np. trietyloaminy lub bardziej efektywnie, zatłoczonych pochodnych guanidyny,²¹⁰⁻²¹² prowadząc do jodku winylowego (schemat 3.1.4.4).

Badania nad sekwencją reakcji keton-olefina przeprowadziłem z użyciem octanu 3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-onu (**35**) jako związku modelowego. Keton **35** otrzymałem w reakcji katalitycznego uwodornienia octanu 3 β -hydroksy-5 α -androst-5-en-17-onu.

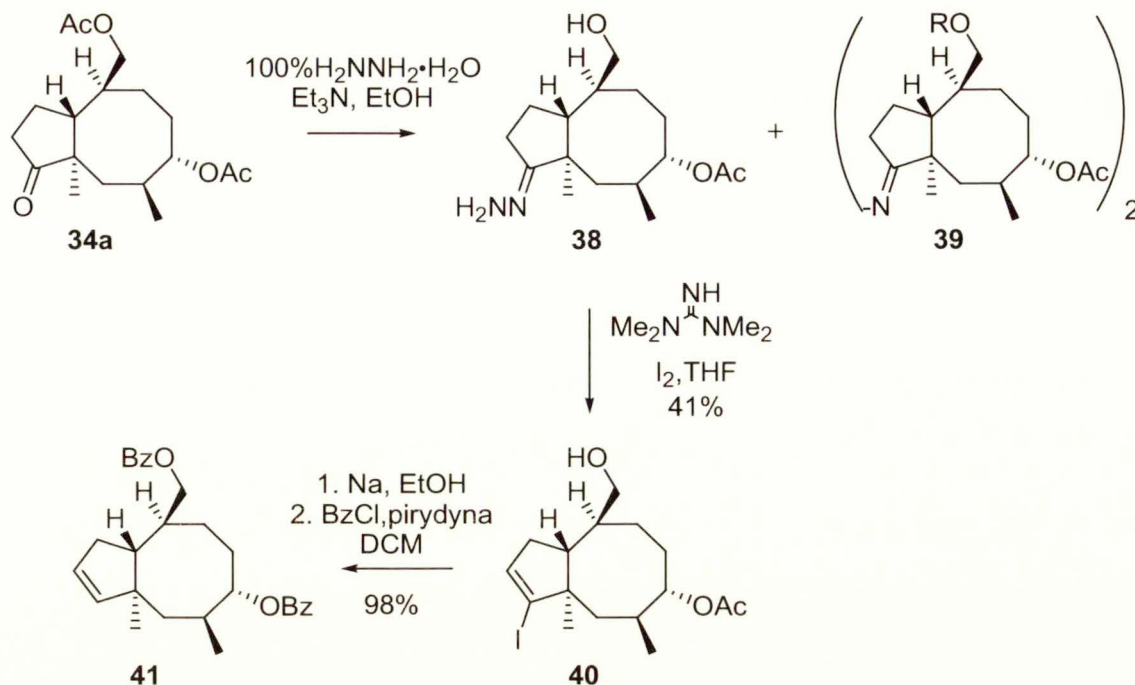
Transformacja związku **35** w olefinę **37** została opisana w podstawowej pracy Bartona,²⁰⁹ kilkakrotnie odnotowano jej wykorzystanie, m. in. w dużej skali.²¹²



Acetoksyketon **35** potraktowałem wodzianem hydrazyny w EtOH, a surowy hydrazon (po osuszeniu) poddałem działaniu jodu w obecności Et_3N . Analiza przebiegu reakcji (TLC) wykazała tworzenie kilku produktów. Sądząc, że głównym produktem ubocznym jest diiodek **36b**, surową mieszaninę reakcyjną, po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewałem w obecności Et_3N w temp. 80 °C przez 4 h. Produkt reakcji oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej. Analiza widm ^1H oraz ^{13}C NMR potwierdziła strukturę jodku **36a**. Związek ten poddałem redukcji sodem w EtOH, a następnie acetylowaniu, otrzymując olefinę **37**. Przeprowadzone doświadczenia potwierdziły, że zaplanowany cykl przekształceń prowadzi do pożądanego produktu z wysoką wydajnością i bez konieczności oczyszczania wszystkich związków pośrednich (co pozostaje w zgodności z doświadczeniami moich współpracowników z zespołu XVIII).

Po przeprowadzeniu badań wstępnych na układzie steroidowym przystąpiłem do właściwego cyklu reakcji (schemat 3.1.4.5). Podczas próby otrzymywania hydrazonu **38** (100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N we wrzącym etanolu) napotkałem trudności; mianowicie substrat nie ulegał całkowitej konsumpcji a jednocześnie obserwowałem szereg produktów ubocznych (TLC). Tym niemniej produkt reakcji poddałem działaniu jodu w obecności 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny w THF. Otrzymałem jodek winylowy **40**, lecz z zaskakująco niską wydajnością 41%.

Schemat 3.1.4.5



W literaturze opisano podobne trudności,²¹³ a w kilku przypadkach również sposoby ich omięcia.

Postanowiłem zatem dokładniej zbadać przebieg reakcji tworzenia i utleniania jodem hydrazonów. Ostatecznie musiałem się uciec do poszukiwania innych metod transformacji keton-olefina.

W celu wyjaśnienia trudności podczas otrzymywania jodku winylowego **40** należy prześledzić mechanizm reakcji (Schemat 3.1.4.6). Barton i współpracownicy postulują, że hydrazon **II** ulega utlenianiu jodem do diazozwiązku **III**, który tworzy z kationem jodoniowym sól diazoniową **IV** (ostatnio Zard i współpracownicy potwierdzili istnienie związków przejściowych typu **III** i wykorzystali w syntezie pochodnych pirazolin²¹⁴). W wyniku uwolnienia cząsteczki azotu tworzy się jodokarbokation **V**. Addycja jonu jodkowego prowadzi do geminalnego jodku **VI**, natomiast eliminacja protonu, w przypadku zatłoczonych ketonów, pozwala uzyskać jodki winylowe **VII**. Postuluje się, że jednym z możliwych produktów ubocznych jest azyna **VIII**, powstająca w reakcji związku przejściowego **V** z nieprzereagowanym hydrazonem **I**, lub podczas tworzenia hydrazonu z ketonu **I**.

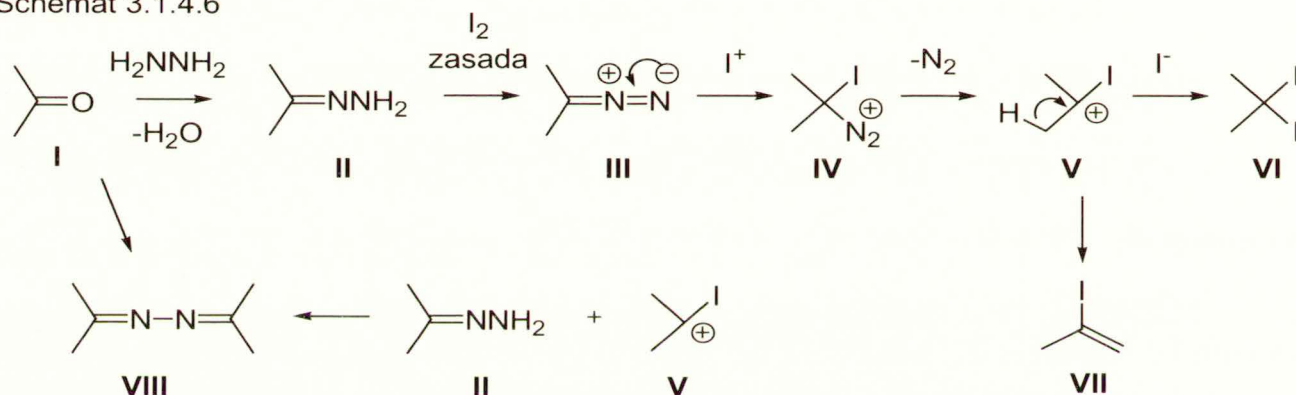
Najbardziej prawdopodobną przyczyną trudności, które napotkałem było tworzenie się azyny. Zapobieganie temu procesowi polega na zmianie kolejności dodawania odczynników²¹⁰ (do roztworu jodu i zasady należy dodawać roztwór hydrazonu) lub zastosowaniu bezwodnej hydrazyny.²¹³ Sprawdziłem zalecane usprawnienia, lecz zamiast

podwyższenia odnotowałem zmniejszenie wydajności (wydajność wahała się w zakresie 13-17%).

Potwierdzenie obecności azyny **39**, jak również badania hydrazonu były trudne ze względu na wysoką polarność tych związków oraz trudności w interpretacji widm ^1H oraz ^{13}C NMR. Z tych powodów wydawało się wskazanym poszukiwanie innych metod otrzymywania olefin zamiast mniej lub bardziej przypadkowych prób podwyższenia wydajności w sekwencji Bartona.

Wspomnę jeszcze, że otrzymany jodek winylowy **40** zredukowałem sodem w etanolu, a następnie poddałem reakcji z chlorkiem benzoilu w celu zabezpieczenia funkcji hydroksylowych (schemat 3.1.4.5).

Schemat 3.1.4.6



W literaturze opisano wiele metod transformacji ketonów w olefiny. Do moich planów najbardziej odpowiednią wydawała się reakcja Shapiro. Wstępne badania przeprowadziłem ponownie na układzie steroidowym. W tym celu otrzymałem tosylohydrazon **43**, a następnie poddałem go działaniu MeLi lub $n\text{-BuLi}$. Wyniki przedstawiłem w tabeli 3.1.4.1. Niestety nie było one zachęcające. Mimo prób optymalizacji warunków, wydajność otrzymywania olefiny **44** nie przekroczyła 48%.

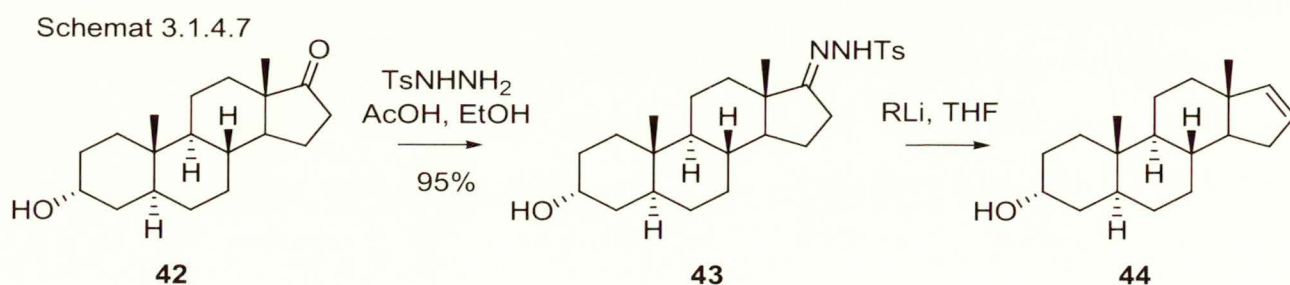


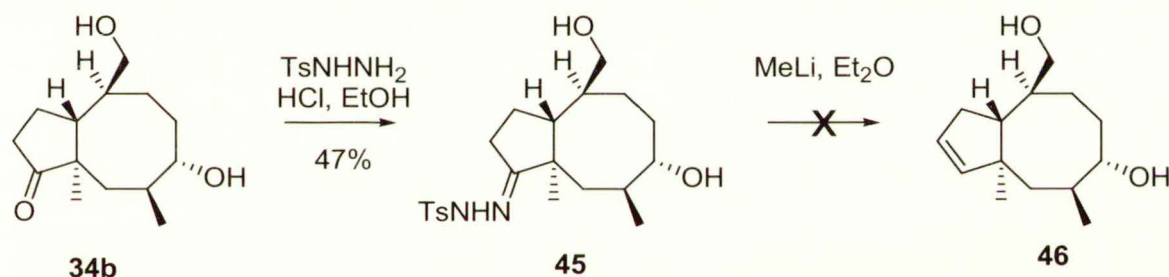
Tabela 3.1.4.1. Reakcja Shapiro

L.p.	RLi	Warunki*	Wydajność (%)
1	MeLi, 3.2 równ.	0 °C, 2 h	43%
2	MeLi, 3.2 równ.	-15 °C, 2 h	26%
3	MeLi, 3.2 równ.	-78 °C, 2 h	42%
4	<i>n</i> -BuLi, 20 równ.	-15 °C, 2 h	48%
5	<i>n</i> -BuLi, 3.2 równ.	0 °C, 2 h	37%

* po upływie podanego czasu mieszaninę reakcyjną usuwałem łaźnię chłodzącą w celu ogrzania do temp. pok.

Próba zastosowania reakcji Shapiro w syntezie olefiny **46** również zawiodła: otrzymałem tosylohydrazon **45** z umiarkowaną wydajnością, a w reakcji związku **45** z MeLi tworzyło się kilka produktów (analiza TLC).

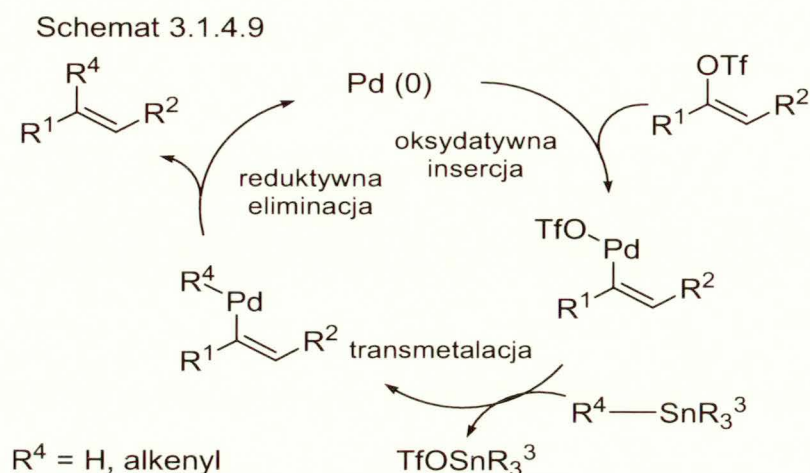
Schemat 3.1.4.8



Rozważałem jeszcze możliwość redukcji ketonu **34a** do alkoholu i eliminację odpowiedniego ksantogenu. Ze względu na drastyczne warunki (dane literaturowe²¹⁵ wskazują na konieczność prowadzenia eliminacji w temp. rzędu 180-200 °C) nie zastosowałem tej metody.

Ostatecznie zwróciłem uwagę na wykorzystanie reakcji Stille, polegającej na sprzęganiu enolu trifluorometanosulfonowego (triflowego) z $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ lub innym czynnikiem redukującym (np. wodorosilanem²¹⁶ lub mrówczanem trialkiloamoniowym²¹⁷). Otrzymywanie olefin w obecności $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ opisano w oryginalnej pracy Stille²¹⁶ oraz, między innymi w syntezie pewnych steroidów.²¹⁸ Uproszczony mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 3.1.4.9. Kompleks palladu (0) ulega oksydatywnej insercji do wiązania C-O enolu triflowego, a następnie formalnie transmetalacji ze związkiem cynoorganicznym. W wyniku reduktywnej eliminacji powstaje olefina oraz odtwarza się kompleks palladu (0). Oprócz katalizatora palladowego i odczynników, przedstawionych na

schemacie 3.1.4.9 stosuje się dodatkowo chlorek litu, który przyspiesza reakcję w THF lub Et_2O ^{219,220} (mechanistyczne źródła tego efektu nie są całkiem jasne).



W literaturze opisano kilka sposobów otrzymywania enoli triflowych z ketonów. Działanie bezwodnikiem trifluorometanosulfonowym w obecności miękkiej nienuklearofilowej zasady np. 4-metylo-2,6-di-*tert*-butylopirydyny^{221,222} prowadzi głównie do triflanów enoli stabilnych termodynamicznie. Enolizacja ketonu silną zasadą np. diizopropylamidkiem litu (LDA) i estryfikacja litowej pochodnej za pomocą bezwodnika trifluorometanosulfonowego, trifluorometanosulfonyloimidazolu²²³ lub *N*-fenylo-bis(trifluorometanosulfonylo)imidu²²⁴ prowadzi do tzw. enolu kinetycznego.

W moim przypadku kierunek enolizacji był bez znaczenia. Zdecydowałem się na sprawdzenie w pierwszej kolejności metody, która wydawała mi się prostsza. Keton **47** poddałem działaniu LiHMDS w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ przez 2 h, a następnie dodałem roztwór *N*-fenylo-bis(trifluorometanosulfonylo)imidu. Enol **48** uzyskałem z wydajnością ok. 40%. Sprzyjającą okolicznością było to, że związek okazał się względnie trwały i wyodrębniłem go za pomocą chromatografii kolumnowej. Następnie keton **47** w THF traktowałem bezwodnikiem triflowym w obecności 4-metylo-2,6-di-*tert*-butylopirydyny w temp. $85\text{ }^\circ\text{C}$ przez 10 h. Pożądany produkt otrzymałem z wydajnością 91%. Badania nad tworzeniem enolu triflowego **48** zestawilem w tabeli 3.1.4.2.

Enol triflowy **48** poddałem działaniu $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ w THF w temp. wrzenia w obecności katalitycznych ilości handlowego tetrakis(trifenylofosfino)palladu $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ według procedury literaturowej.²¹⁸ Produkt reakcji wydzieliłem za pomocą chromatografii i potraktowałem $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ w celu odbezpieczenia grupy hydroksylowej. Następnie, desililowany produkt oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej [oczyszczenie

eteru (*tert*-butylo)dimetylosililowego alkoholu **44** od pozostałości cynoorganicznych okazało się trudne ze względu na małe różnice polarności]. Alkohol **44** uzyskałem z wydajnością 72%.

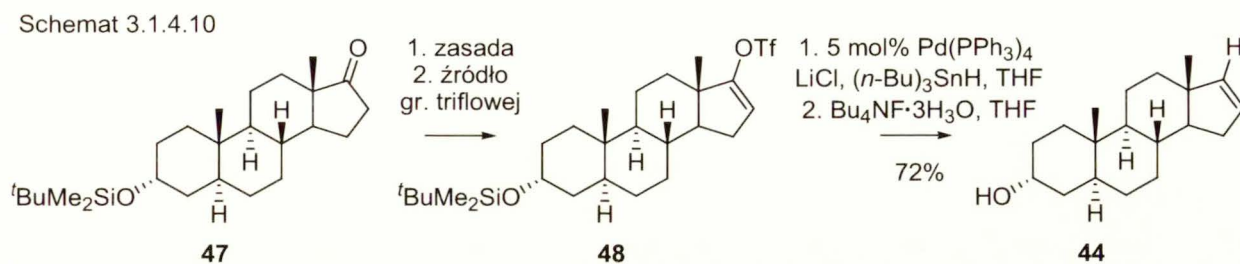
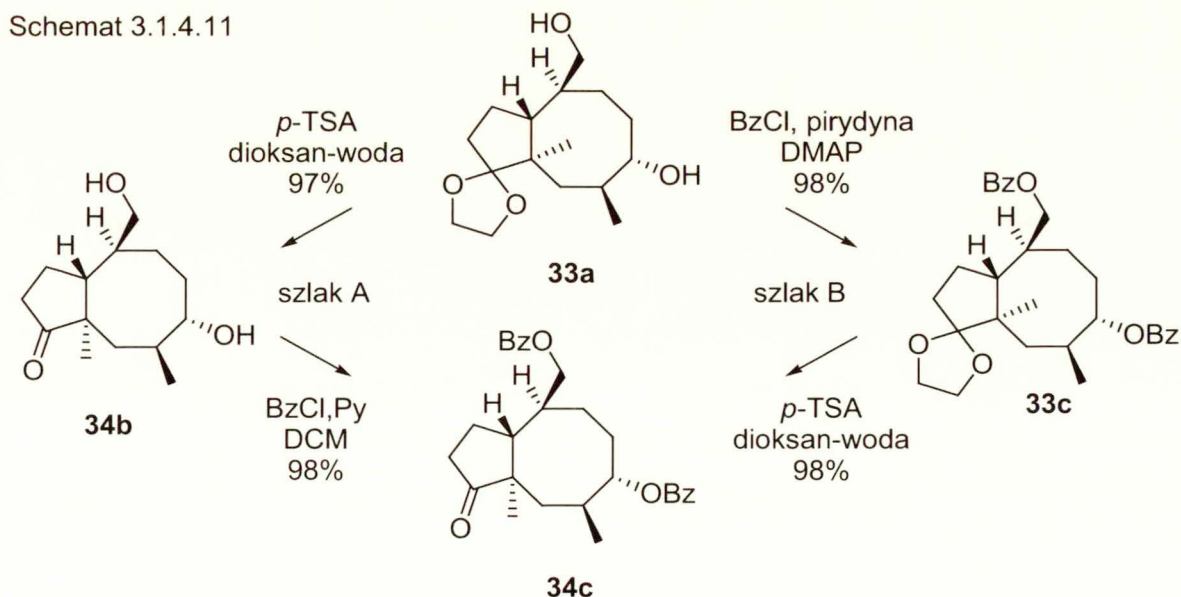


Tabela 3.1.4.2. Otrzymywanie olefiny **44** z wykorzystaniem reakcji Stille.

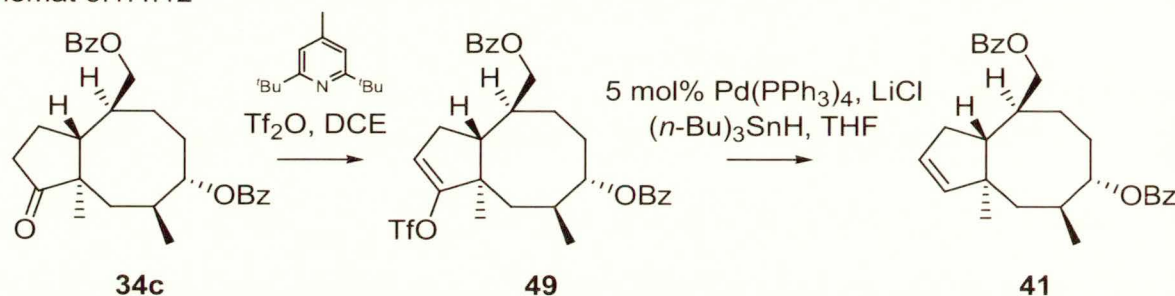
L.p.	Warunki generowania enolu triflowego	Wydajność (%)
1	LiHMDS (3 równ.), -78 °C, 2 h; PhN(OTf) ₂ (2.8 równ.), -78 °C -temp.pok., 16 h	37%
2	2,6-di- <i>tert</i> -butylo-4-metylopirydyna (1.1 równ.), Tf ₂ O (1.05 równ.), DCM, 45°C, 16 h	37%
3	2,6-di- <i>tert</i> -butylo-4-metylopirydyna (1.1 równ.) Tf ₂ O (1.05 równ.), DCE, 85°C, 10 h	91%

W dalszych badaniach nad transformacją keton-olefina rozważałem wybór odpowiedniej grupy zabezpieczającej funkcje hydroksylowe diolu **33a**. Z różnych możliwości, wybrałem grupę benzoilową, która powinna pozostać nienaruszona w warunkach wytwarzania enolu triflowego i jego sprzęgnięcia z (*n*-Bu)₃SnH.



W celu uzyskania keto-dibenzoesu **34c** z dihydroksy-ketalu **33a** początkowo stosowałem sekwencję odbezpieczania grupy karbonylowej a następnie benzoilowania (szlak A, schemat 3.1.4.11). Ze względu na wysoką polarność diolu **34b** oraz stosunkowo wysoką rozpuszczalność w wodzie (uciążliwa ekstrakcja) zmieniłem kolejność transformacji. Wygodniejszym okazała się estryfikacja diolu **33a**, a następnie hydroliza ugrupowania acetalowego (szlak B, schemat 3.1.4.11).

Schemat 3.1.4.12



Po przygotowaniu odpowiedniej ilości ketonu **34c** przystąpiłem do badań nad tworzeniem enolu triflowego **49**. Uzyskane wyniki przedstawiłem w tabeli 3.1.4.3.

Tabela 3.1.4.3. Optymalizacja warunków otrzymywania enolu triflowego **49** w DCE w obecności bezwodnika triflowego (1.3 równ.) oraz 2,6-di-*tert*-butylopirydyny (1.5 równ.)

L.p.	Stężenie substratu (M)	Temp. (°C) ^a	Czas reakcji (h)	Wydajność (%)
1	0.068	73	1.5	85 (95 ^b)
2	0.067	68	3	84 (95 ^b)
3	0.033	80	3	78 ^c
4	0.033	90	3	74 ^c
5	0.021	temp.wrz.	10	84 ^c
6	0.099	temp.wrz.	5	95 ^c

^a temp. łaźni olejowej ^b wydajność w przeliczeniu na konwersję ^c nie uzyskano powtarzalnych wyników

Stosując opracowane warunki dla układu steroidowego **47** nie uzyskałem powtarzalnych wyników, pomimo, że w pierwszych doświadczeniach enol **49** wyizolowałem z wydajnością 95% po chromatografii. W kolejnych eksperymentach wydajność okazała się mniejsza. Z tego względu zaistniała konieczność powtórzenia reakcji w różnych warunkach.

Ostatecznie najlepsze i powtarzalne wyniki uzyskałem prowadząc reakcję enolizacji w zakresie temp. 68-73 °C; temp. łaźni olejowej przy niecałkowitej konwersji substratu tj. do

momentu zaobserwowania powstawania produktu ubocznego (TLC). Przy prowadzeniu reakcji w nawet niewiele wyższej temperaturach, z niezrozumiałych względów otrzymałem niższe wydajność.

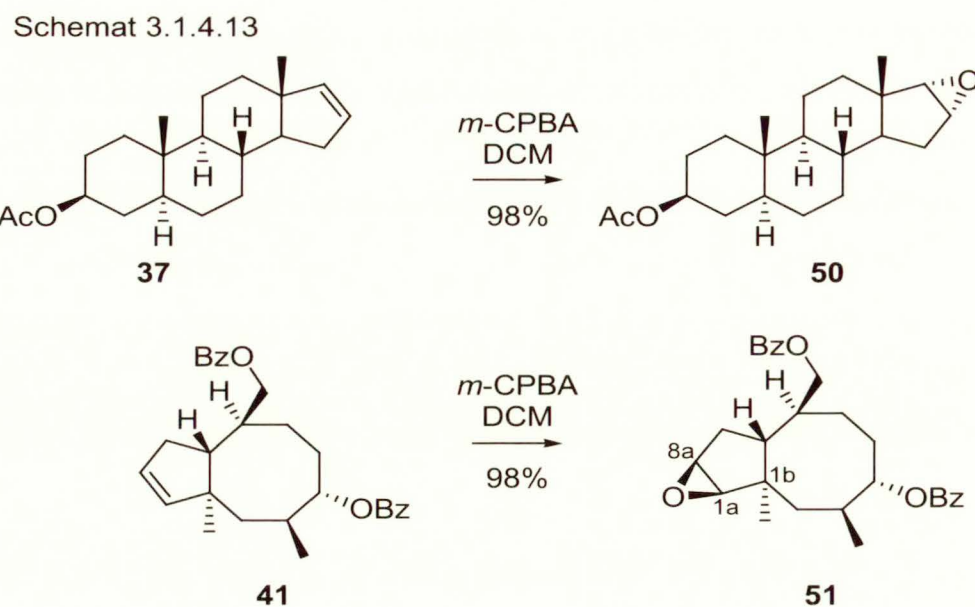
Po opracowaniu wydajnej metody otrzymywania związku **49** przystąpiłem do reakcji sprzęgania (redukcji). Reakcje tę prowadziłem wobec 5 mol% Pd(PPh₃)₄ w THF oraz chlorku litu wg procedur literaturowych.^{216,218} Najwyższą i powtarzalną wydajność uzyskałem dodając (*n*-Bu)₃SnH do mieszaniny enolu triflowego **49**, katalizatora palladowego oraz chlorku litu w ciągu 10 min. za pomocą pompy strzykawkowej. Wyniki zamieściłem w tabeli 3.1.4.4.

Tabela 3.1.4.4. Optymalizacja warunków otrzymywania olefiny **41** w wyniku reakcji sprzęgania enolu **49** w obecności 5 mol% Pd(PPh₃)₄, LiCl (4.4 równ.) oraz (*n*-Bu)₃SnH (2.8 równ.)

L.p.	stężenie substratu (M)	Warunki	Wydajność (%) ^a
1	0.016	70 °C - 3 h; 6 h w temp.pok.	65
2	0.016	60 °C - 3 h	83 ^a
3	0.014	temp. wrz. - 0.5 h	82 ^a
4	0.067	temp. pok. – 5 h	83

^anie uzyskano powtarzalnych wyników

Otrzymane olefiny **37** i **41** poddałem reakcji epoksydacji kwasem *m*-chloroperoksobenzoesowym w DCM. W obu przypadkach odpowiedni epoksyd uzyskałem z wysoką wydajnością (schemat 3.1.4.13), a w przypadku olefiny steroidowej **37** całkowicie diastereoselektywnie. Natomiast epoksydacja olefiny **41** doprowadziła do nierozdzielalnej chromatograficznie mieszaniny izomerów β:α=12:1. Ich stosunek określiłem na podstawie integracji sygnałów atomu wodoru C1a-H w widmie ¹H NMR (odpowiednio przy 3.06 i 3.03 ppm; numeracja schemat 3.1.4.13).



Reakcję epoksydacji charakteryzuje wysoka diastereoselektywność. Podejście cząsteczki nadkwasu od strony przeciwnej do angularnej grupy metylowej jest wymuszone jej obecnością oraz czwartorzędowego atomu węgla.

Podsumowując, opracowałem wydajną sekwencję ośmiu reakcji, umożliwiających przekształcenie ketonu **29** w epoksyd **51**. Najbardziej kłopotliwe okazało się przekształcenie ketonu **34c** w olefinę **41**. Pomimo pozytywnych rezultatów transformacji keton-olefina w modelowym układzie steroidowym, nie udało się zastosować ani metody Bartona ani reakcji Shapiro w przypadku pochodnych cykooktanu. Pod tym względem pomocna okazała się zmodyfikowana reakcja Stille.

Całkowita wydajność przekształcenia ketonu **29** w epoksyd **51** wyniosła 52% po ośmiu etapach i umożliwiła uzyskanie wystarczających ilości związku **51** do dalszych badań.

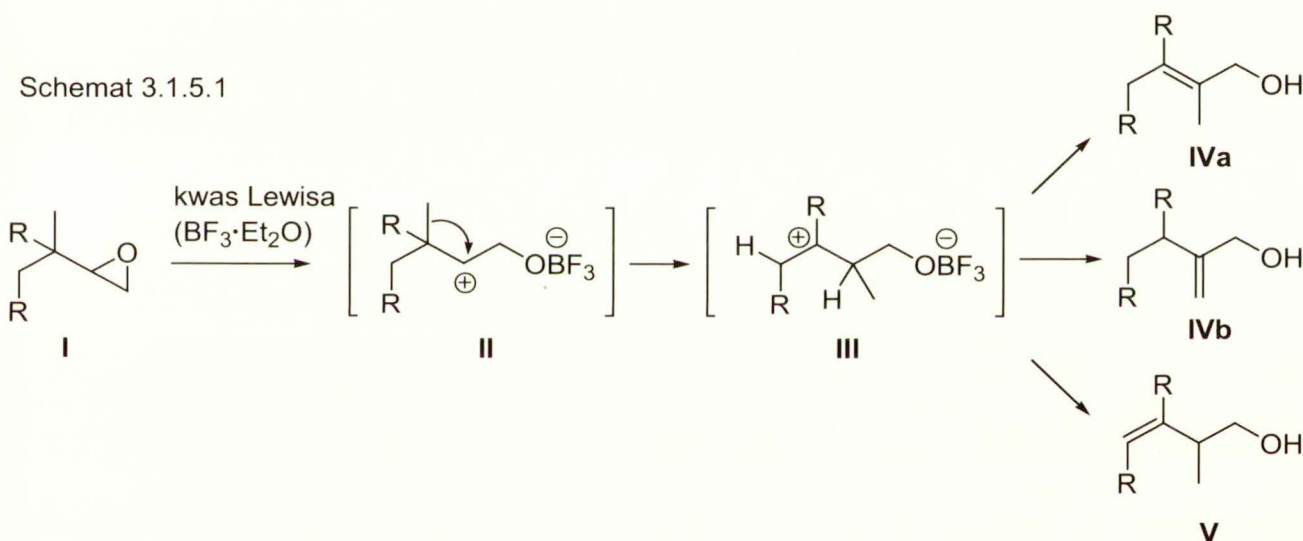
3.1.5. Przegrupowanie Wagnera-Meerweina epoksydu **51**

W kolejnym etapie syntezy totalnej postanowiłem otrzymać równoważnik syntetyczny triolu **17** (Schemat 3.1.1.3) z epoksydu **51** w drodze przegrupowania Wagnera-Meerweina. Istnieje bardzo bogata literatura, dotycząca tego przegrupowania w układach terpenoidowych,²²⁵⁻²²⁷ w tym steroidowych.²²⁸ Mechanizm reakcji, a często niuanse kinetyczne zostały dokładnie poznane. Stosunkowo często przegrupowania kationowe prowadzą do mieszanin izomerycznych produktów. Powstanie każdego z nich można łatwo objaśnić, ale trudno przewidzieć proporcje produktów lub preferencję tworzenia jednego z nich *a priori*.

Reakcje przegrupowania epoksydów do alkoholi allilowych lub homoallilowych zwykle przeprowadza się w obecności silnych kwasów Lewisa np. eteratu trójfluorku boru lub AlCl_3 . Ogólny mechanizm reakcji przedstawiłem na schemacie 3.1.5.1. Kwas Lewisa, początkowo oddziałuje z epoksydowym atomem tlenu, co w konsekwencji prowadzi do jego otwarcia z utworzeniem karbokationu **II**. Karbokation **II** ulega przegrupowaniu z migracją grupy metylowej bądź alkilowej. Siłą napędową reakcji jest tworzenie stabilniejszego karbokationu **III**. Eliminacja protonu prowadzi do alkoholu allilowego lub homoallilowego, w zależności od kierunku procesu.

Mimo obszernej literatury, opisano tylko nieliczne przypadki przegrupowania epoksydów, wykazujących podobieństwo do mojego związku, z zastosowaniem chlorku glinu jako kwasu Lewisa.²²⁹

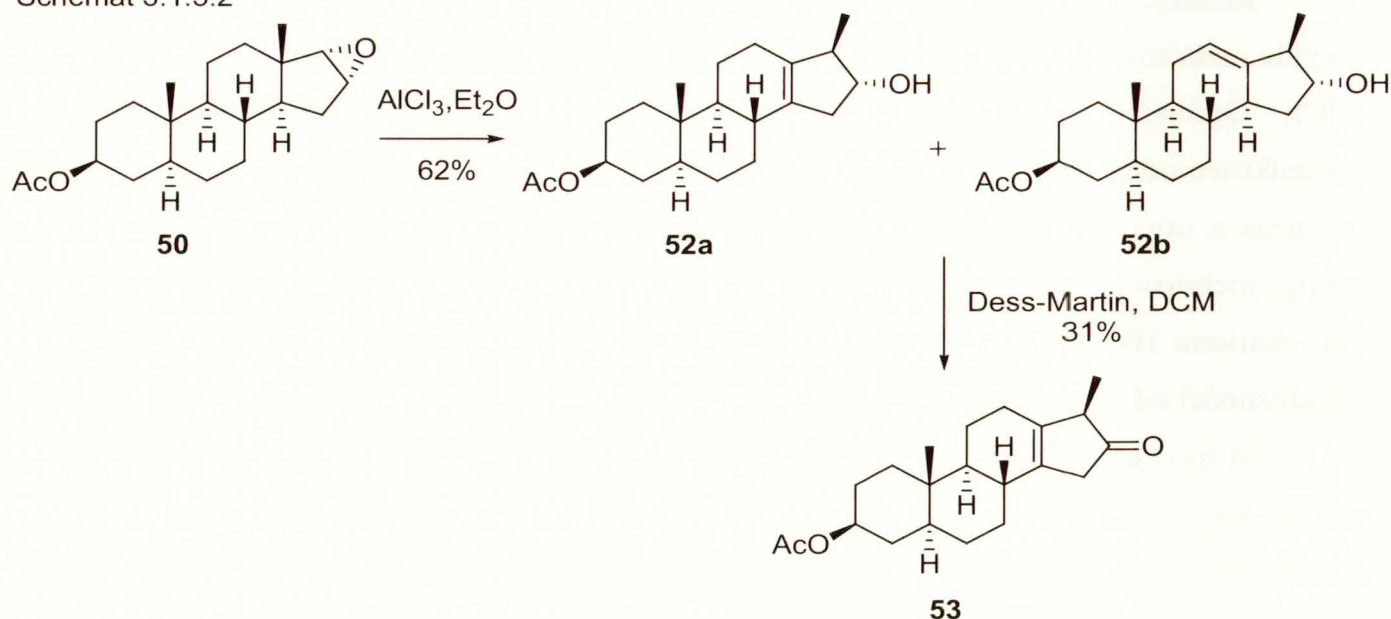
Schemat 3.1.5.1



Wstępne badania przeprowadziłem stosując epoksyd steroidowy **50** i stechiometryczną ilość AlCl_3 we wrzącym Et_2O przez 2 h. Analiza TLC wykazała obecność jednego, głównego produktu. Po jego chromatograficznym wyodrębnieniu, okazał się on mieszaniną dwóch związków o zbliżonej polarności. Analiza widm ^1H oraz ^{13}C NMR wskazała na strukturę alkoholi **52a** i **52b** (schemat 3.1.5.2). W celu potwierdzenia struktury mieszaninę alkoholi utleniłem za pomocą odczynnika Dess-Martina. Otrzymałem α -metyloketon **53**, ale z niską wydajnością.

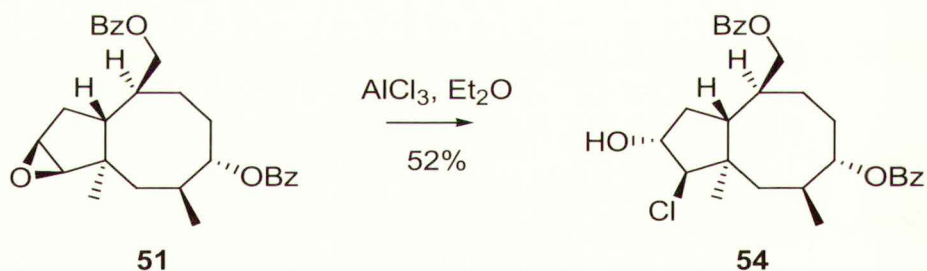
Wynik ten uznałem za wystarczający do przeprowadzenia właściwych badań w układzie 5-8 skondensowanych pierścieni **51**.

Schemat 3.1.5.2



Epoksyd **51** poddałem działaniu AlCl_3 w Et_2O w temp. wrzenia. Główny produkt reakcji bez trudności wydzieliłem chromatograficznie. Analiza widm ^1H i ^{13}C NMR oraz widma masowego wskazała, iż główny produkt reakcji stanowi chlorohydryna **54**.

Schemat 3.1.5.3

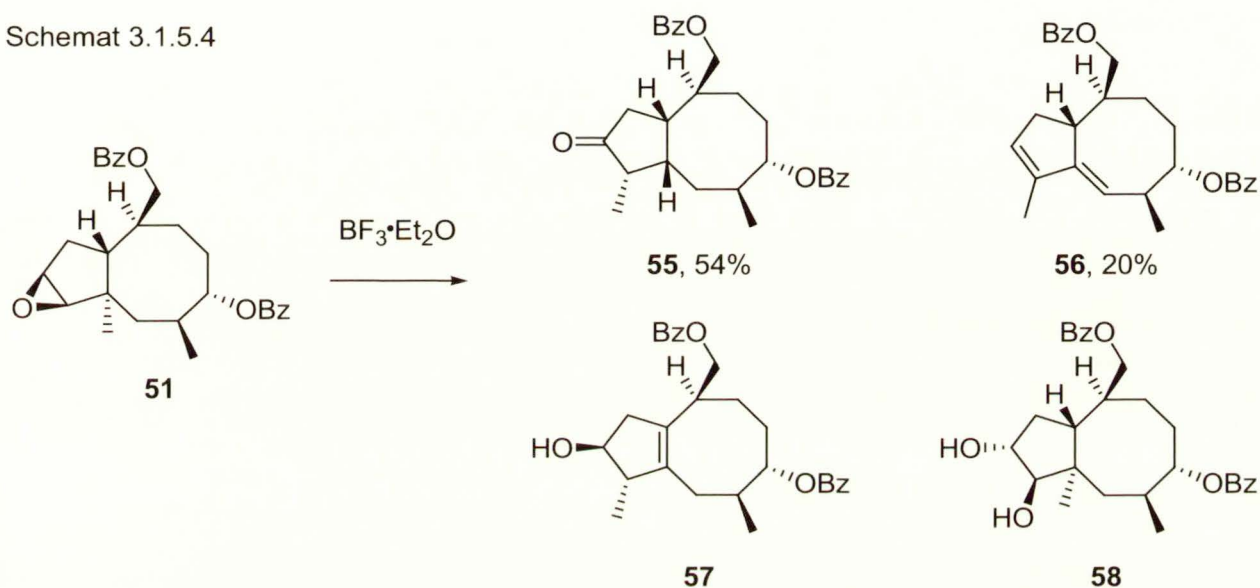


Wynik ten pokazał, że badania modelowe będą mało pomocne w tym przypadku i zmusił mnie do poszukiwania warunków przegrupowania związku przejściowego **51**.

Pod wpływem ZnCl_2 oraz $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ nie zaobserwowałem żadnych produktów przegrupowania, nawet w podwyższonej temperaturze. Natomiast potraktowanie epoksydu **51** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w benzenie doprowadziło do mieszaniny co najmniej 6 produktów (analiza TLC), z tym, że jeden przeważał. Główny produkt wydzieliłem stosunkowo łatwo z wydajnością 54% w drodze chromatografii kolumnowej. Nieoczekiwanie, wykazywał on pasmo absorpcji w podczerwieni przy 1739 cm^{-1} , którego obecność świadczyła o utworzeniu grupy ketonowej w pierścieniu 5-członowym.

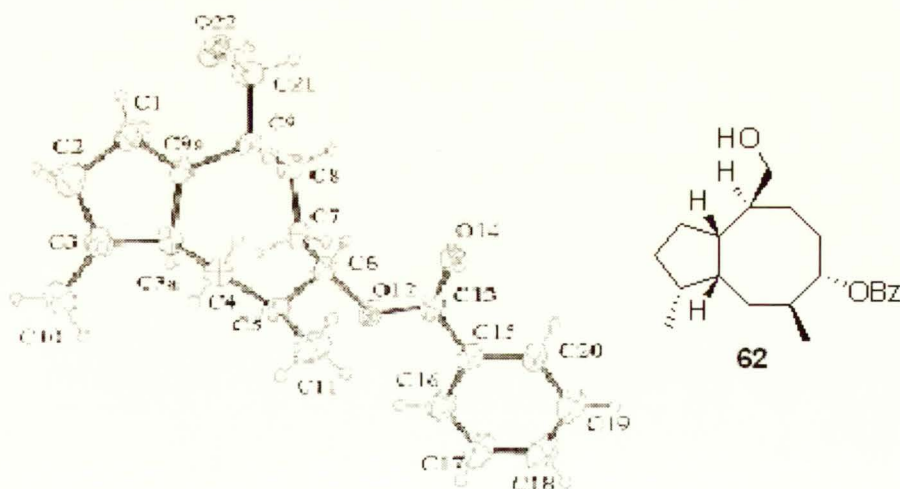
W widmie ^1H NMR obserwowalem zanik sygnału angularnej grupy metylowej (0.85 ppm), natomiast pojawił się dublet przy $\delta=1.17$, charakterystyczne dla ugrupowania CHCH_3 . W widmie ^{13}C NMR w niskim polu zarejestrowalem sygnał grupy karbonylowej przy 219.9 ppm oraz, identyczne jak w substracie, sygnały benzoesanów (166.5 oraz 165.9 ppm). Ostatecznie strukturę związku **55** potwierdziło widmo masowe (obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 471.2142; znaleziono: 471.2172).

Schemat 3.1.5.4



Względną konfigurację ketonu **55** potwierdziłem na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej benzoesanu **62** (Schemat 3.1.5.5).

Schemat 3.1.5.5

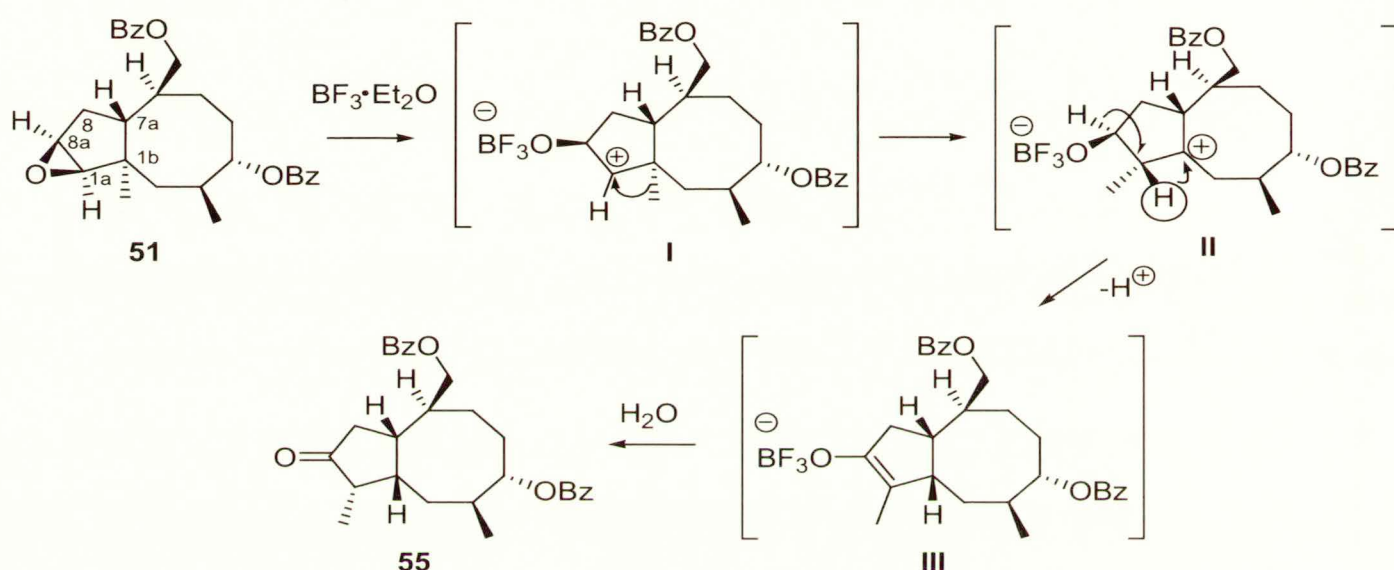


Prawdopodobny mechanizm tworzenia ketonu **55** przedstawiłem na schemacie 3.1.5.6. Wyniku oddziaływania kwasu Lewisa z tlenem epoksydowym związku **51** następuje warcie pierścienia epoksydowego z utworzeniem karbokationu **I**, a następnie migracja grupy

metylowej z utworzeniem trwalszego karbokationu **II**. Następca migracja anionu wodorkowego C1a-H i eliminacja protonu C8a-H, prowadzi do enolu borowego **III**. W wyniku protonowania otrzymuje się keton **55**.

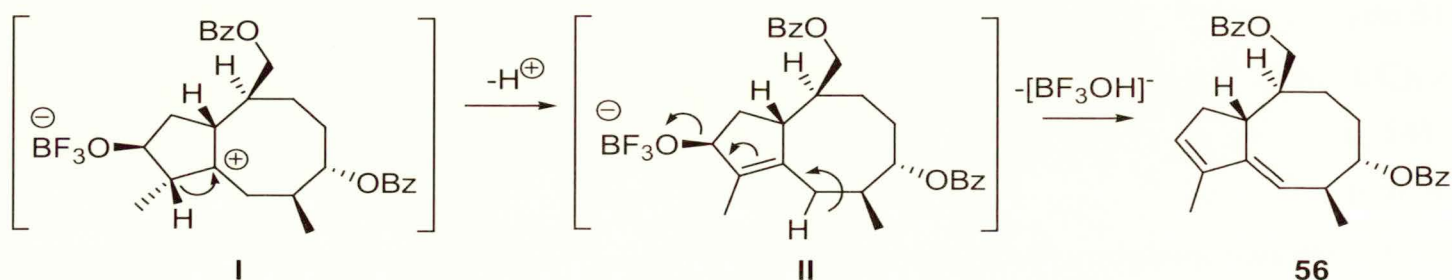
Należy podkreślić, iż etap migracji anionu wodorkowego oraz protonowania enolu **III** charakteryzuje wysoka diastereoselektywność. Zatem podczas tworzenia głównego produktu dochodzi do suprafacjalnej migracji grupy metylowej C1b-CH₃.

Schemat 3.1.5.6



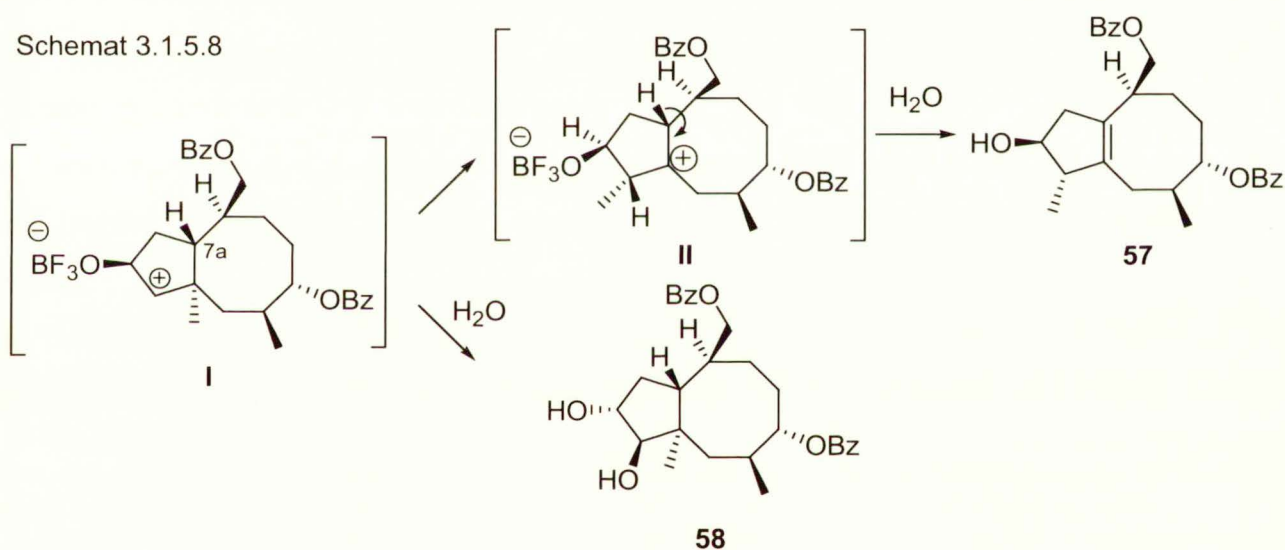
Drugi, główny produkt przegrupowania, wyizolowany w drodze chromatografii kolumnowej stanowił dien **56**. Jego strukturę określiłem na podstawie analizy widm ^1H i ^{13}C NMR oraz HRMS. Prawdopodobny mechanizm tworzenia związku **56** przedstawiłem na schemacie 3.1.5.7. Po migracji grupy metylowej (mechanizm przedstawiłem na schemacie 3.1.5.6) następuje eliminacja protonu C1a-H z karbokationu **I** (Schemat 3.1.5.7) oraz formalne odwodnienie z udziałem protonu C2-H.

Schemat 3.1.5.7



Przegrupowanie powtarzałem wielokrotnie, a frakcje produktów ubocznych gromadziłem. Dokładna rechromatografia mieszaniny produktów ubocznych z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczonej (HPLC) pozwoliła na wyizolowanie alkoholi **57** i **58** (wydajności nie mogłem dokładnie określić; szacunkowo poniżej 5%).

Mechanizm ich tworzenia przedstawiłem na schemacie 3.1.5.8. Eliminacja protonu C7a-H z karbokationu **I** prowadzi do alkoholu homoallilowego **57**, analogicznego jak w przypadku modelowego układu steroidowego **50**. Mechanizm pozostaje w zgodności z mechanizmem, przedstawionym na schemacie 3.1.5.1. Natomiast w wyniku reakcji karbokationu **I** z cząsteczką wody tworzy się diol **58**. Oczywiście, przegrupowanie prowadziłem w warunkach bezwodnych, lecz obecności śladowych ilości wody nie można wykluczyć.



Odnotowałem powtarzalność wydajności produktów **55** i **56** stosunkowo w niewielkim zakresie 45-54%. Natomiast przy próbie powtórzenia przegrupowania w skali od 1 do 3 g reakcja przebiegała w sposób mniej korzystny. Po dodaniu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nie następowała kompletna konsumpcja substratu. Dodanie kolejnych porcji kwasu Lewisa nie powodowało zwiększenia ilości ketonu **55**, lecz prowadziło do szeregu uprzednio nie odnotowanych produktów ubocznych.

Prowadzenie dalszej syntezy wymagało przygotowania gramowych ilości produktu przegrupowania **55**, dlatego badaniom nad zwiększeniem skali przegrupowania poświęciłem wiele czasu. Zbadałem zależność reakcji od rozpuszczalnika, temp. oraz sposobu wydzielania produktów. Ze względu na to, że badania dotyczyły warunków eksperymentalnych, omówię w tej części kilka obserwacji praktycznych. Wyniki przedstawiłem w tabeli 3.1.5.1.

Tabela 3.1.5.1. Przegrupowanie Wagnera-Meerweina

L.p.	Ilość $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (równ.)	Rozpuszczalnik	Warunki	Wydajność (%)
1	1.5	benzen	0 °C - rt, 2 h	54 ^a
2	1.5	toluen	-78 - -40 °C, 3 h	53 ^a , 48 ^b
3	1.2	toluen	-40 – temp. pok., 2 h	42 ^b
4	2.3	toluen	-78 - -40 °C, 3 h	50 ^b
5	3.5	toluen	-78 - -20 °C, 3 h	52 ^b
6	1.2	DCM	-78 - -40 °C, 3 h	41 ^b
7	1.9	DCM:benzen=5:1	-10 - -5 °C, 0.5 h	48 ^b

^aprzerób mieszaniny reakcyjnej z wykorzystaniem stałego K_2CO_3 ^bprzerób mieszaniny reakcyjnej z wykorzystaniem nas. wodnego roztworu NaHCO_3

Początkowo reakcję przegrupowania prowadziłem w benzenie w temp. 0 °C (temp. łaźni chłodzącej), a po stwierdzeniu całkowitej konsumpcji substratu (analiza TLC) dodawałem stałego węgla potasu i kontynuowałem mieszanie do odbarwienia mieszaniny reakcyjnej (po dodaniu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mieszanina po kilkunastu minutach przybierała barwę od jasnopomarańczowej do ciemnoczerwonej). Następnie odsączałem osad, zatęczałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem. Stosując taki przerób mieszaniny reakcyjnej zaobserwowałem częściowy rozkład produktu **55** („smużenie” na TLC), dlatego w kolejnych eksperymentach neutralizowałem kwas Lewisa nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 .

Zmiana rozpuszczalnika z benzenu na toluen nie podwyższyła wydajności. W DCM odnotowałem powstawanie tego samego produktu, ale z nieco niższą wydajnością. Natomiast stosując Et_2O jako rozpuszczalnik obserwowałem tworzenie wielu produktów.

Badania wpływu temperatury w zakresie -78 do 0 °C nie poprawiły wydajności. Niezależnie od temp. początkowej od razu obserwowałem (po około 1 min.) nieznaczną ilość ketonu **55** oraz produkty **56**, **57** oraz **58** obok substratu. Wraz z upływem czasu następowała konsumpcja substratu i tworzenia ketonu **55**, natomiast proporcje produktów ubocznych, szacowane wg TLC, nie ulegały zmianie

Podjąłem próby optymalizacji ilości i sposobu dodawania kwasu Lewisa w zakresie 1.2-3.5 równ. Na tej drodze nie udało mi się poprawić wydajności otrzymywania ketonu **55**. Powtarzalne i względnie wysokie wydajności uzyskałem w skali 50-65 mg tj. ok. 0.11-0.15 mmol.

Podsumowując, w wyniku przegrupowania Wagnera-Merweeina uzyskałem główny produkt, aczkolwiek reakcja przebiegała w sposób anomalny. Pod względem preparatywnym byłem zmuszony do wielokrotnego jej powtarzania i szczegółowego badania warunków, co jednak umożliwiło izolacje produktów ubocznych: dienu **56** oraz alkoholu homoallilowego **57**.

Badania modelowe w układzie steroidowym mimo, że były użyteczne jako reakcja odniesienia w dobrze znanym układzie, nie przyczyniły się do znalezienia właściwego odczynnika i warunków prowadzenia przegrupowania.

3.1.6. Otrzymywanie równoważnika syntetycznego ketonu **15**

W kolejnych etapach syntezy totalnej postanowiłem sobie za cel przekształcenie produktu przegrupowania **55** w keton **67a**, który w schemacie retrosyntetycznym odpowiada strukturze **15**. Główna operacja polegała na usunięciu grupy ketonowej.

Szybko sprawdziłem możliwość zastosowania modyfikowanej metody Wolfa-Kiznera, polegającej na redukcji tosylohydrazonu do alkanu w obecności kompleksowych wodorków metali np. LiAlH_4 ,^{230,231} NaBH_4 ²³² oraz NaBH_3CN .^{233,234}

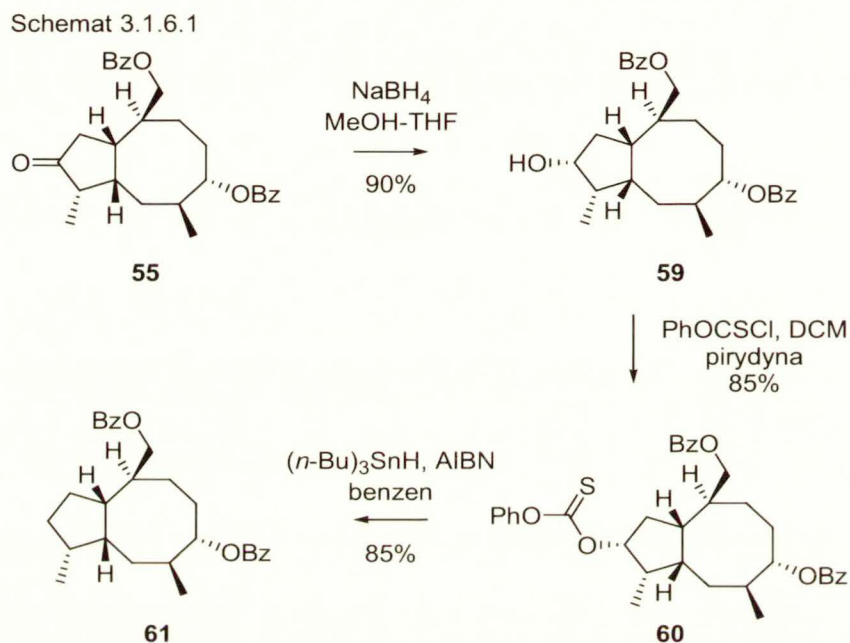
Próba otrzymania tosylohydrazonu nie powiodła się (reakcja jego tworzenia przebiegała wolno). Prawdopodobną przyczyną braku reaktywności jest osłanianie przestrzenne grupy ketonowej.

Najbardziej pewną metodą deoksygenacji w zatłoczonych pozycjach jest wolnorodnikowa reakcja Bartona-McCombie.²³⁵ Keton **55** zredukowałem za pomocą NaBH_4 w mieszaninie MeOH i THF. Otrzymałem alkohol **59** z wysoką wydajnością w postaci pojedynczego izomeru. Sądziłem, że nie ma potrzeby udowadniania konfiguracji względnej w tym związku pośrednim. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń oraz analogii literaturowych²³⁶⁻²³⁸ założyłem, że podejście odczynnika redukującego następuje od mniej zatłoczonej strony β , tzn. grupa hydroksylowa znajduje się w orientacji α .

Inspekcja literatury na temat reakcji Bartona-McCombie skierowała mnie na niedawne prace z zastosowaniem fenoksy-tionowęglanów.²³⁹ Alkohol **59** przekształciłem w tionowęglan **60**, stosując handlowy chlorotionomrówczan *O*-fenylu w obecności pirydyny. Należy odnotować, że próba otrzymania pochodnej tionoimidazolowej,^{235,240} dawniej stosowanej w reakcji Bartona-McCombie, z wykorzystaniem 1,1'-tionodiimidazolu, prowadziła do produktu pozbawionego grupy imidazolowej (widmo ^1H NMR wykazało brak oczekiwanych

charakterystycznych sygnałów pierścienia aromatycznego). Struktury tego produktu nie określiłem.

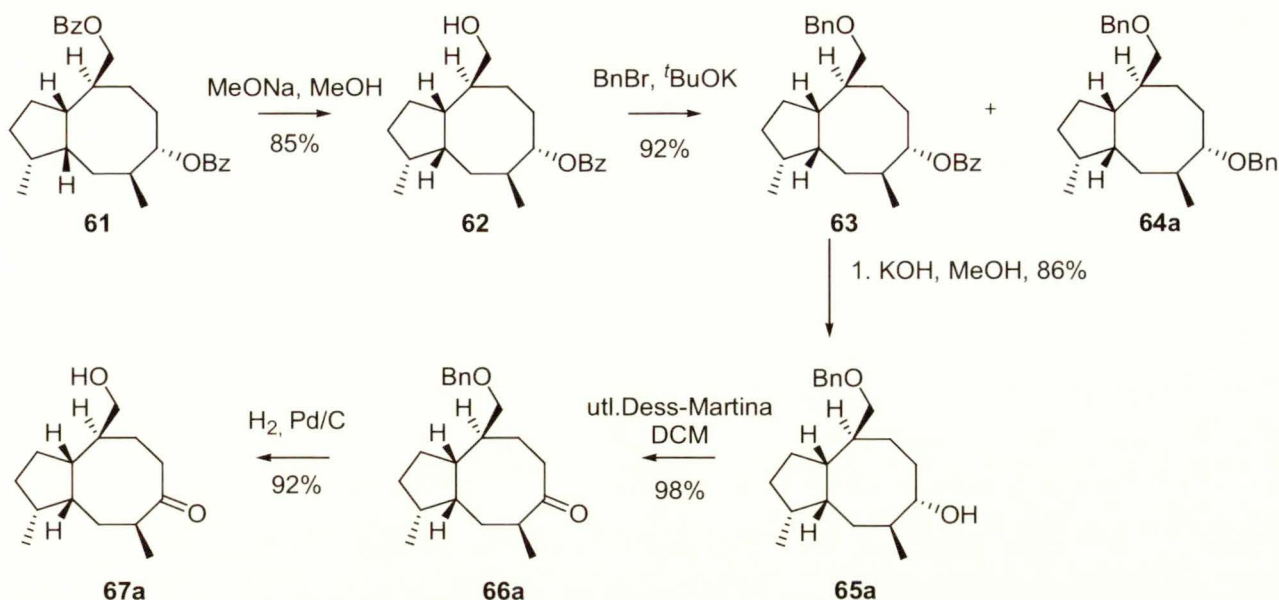
Reakcje deoksygenacji przeprowadziłem wkraplając roztwór substratu oraz AIBN w benzenie za pomocą pompy strzykawkowej do roztworu $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ w temp. $90\text{ }^\circ\text{C}$, otrzymując dibenzoesan **61** z wydajności 85%.



Po przygotowaniu dibenzoesanu **61** przystąpiłem do otrzymania ketonu **67a**, aby umiejscowić grupę ketonową w pierścieniu 8-członowym. Zróżnicowanie funkcji hydroksylowych uzyskałem w reakcji metanolizy (NaOMe w MeOH). W tych warunkach wystąpiła wyraźna różnica szybkości hydrolizy ugrupowań benzoesowych, uwalniając selektywnie I-rzędową grupę hydroksylową. Wyniki optymalizacji przedstawiłem w tabeli 3.1.6.1.

Należy odnotować, że reakcja hydrolizy w metanолоwym roztworze KOH lub NaOH nie była tak selektywna, prowadząc głównie do diolu **64b**.

Schemat 3.1.6.2

Tabela 3.1.6.1. Optymalizacja hydrolizy dibenzoesu **61** w temp. pok.

L.p.	Ilość NaOMe (stężenie w M)	Wydajność otrzymywania 62 (%)	Wydajność otrzymywania 64b (%)
1	4 równ. (0.10 M), 16h* 4.4 równ. (0.11M), 24h	79	15
2	2 równ. (0.10 M), 16h* 4 równ. (0.11M), 24h	85	5
3	4 równ. (0.21 M), 16h	72	14
4	2 równ. (0.21 M), 24h	73	8

*podczas prowadzenia hydrolizy początkowo prowadziłem reakcję w obecności podanej ilości NaOMe, a następnie dodałem określoną porcję zasady; odpowiednio 2.2 (pozycja 1) oraz 2 równ. (pozycja 2)

W kolejnym etapie zabezpieczyłem grupę hydroksylową w postaci eteru benzyłowego. Podczas alkilowania alkoholu **62** zaobserwowałem występowanie niewielkiej ilości produktu ubocznego. Na podstawie wstępnej charakterystyki przypisałem strukturę eteru dibenzyłowego **64a** i nie badałem szczegółowo tej reakcji.

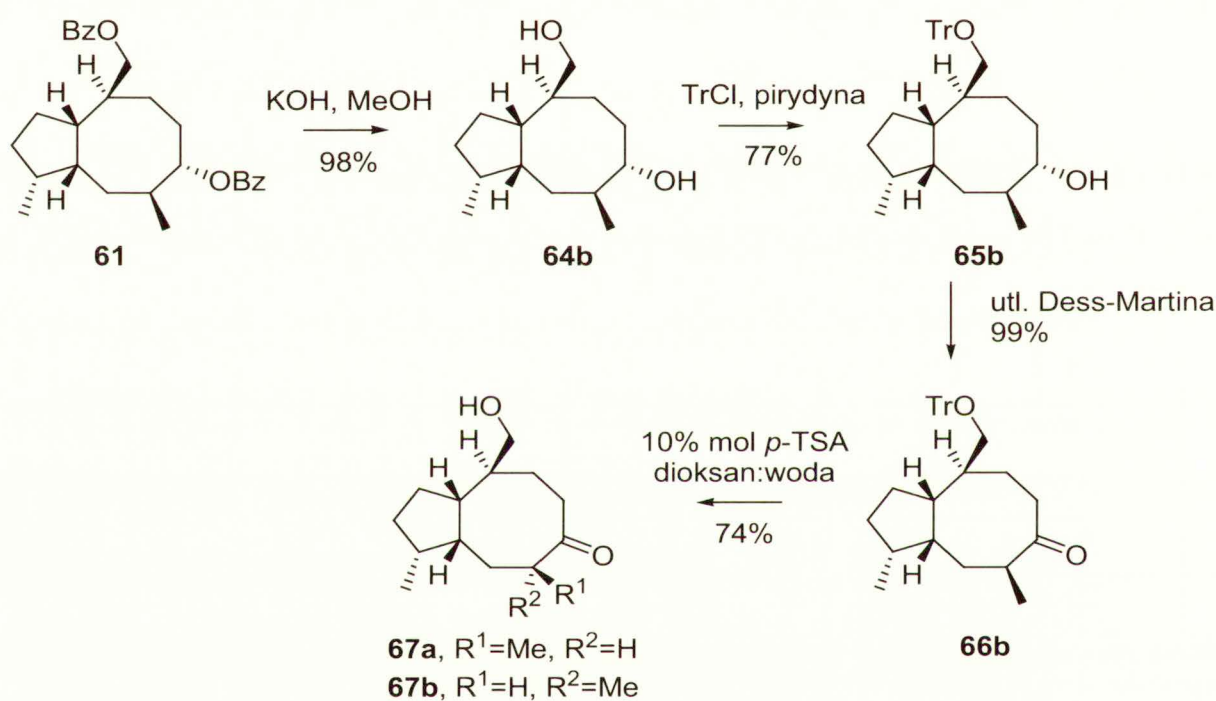
Następnie zhydrolizowałem benzoesan **63** i utleniłem odczynnikiem Dess-Martina do ketonu **66a**. Ugrupowanie benzyłowe usunąłem w wyniku wodorolizy w obecności palladu na węglu typu Degussa.

W ten sposób otrzymałem keton **66a** z zabezpieczoną grupą hydroksylową. W dalszych badaniach mogłem przystąpić do alkilowania i odpowiedniego procesu annulacji z dobudową pierścienia 5-członowego. Jednakże reakcja alkilowania ograniczona jest warunkami, o których napiszę poniżej. Rodzaj zabezpieczenia I-rzędowej funkcji

hydroksylowej okazał się ważny dla osiągnięcia tego celu. Z tego względu byłem zainteresowany otrzymaniem i zbadaniem kilku innych pochodnych.

W alternatywnym cyklu reakcji dibenzoesan poddałem wyczerpującej hydrolizie do diolu **64b** pod wpływem KOH w MeOH. Diol **64b** poddałem działaniu chlorku tritylu, otrzymując alkohol **65b** z zadowalającą wydajnością. Następnie utleniłem alkohol **65b** do ketonu i usunąłem grupę tritylową, stosując kwas *p*-toluenosulfonowy w mieszaninie dioksanu i wody. Na podstawie analizy widma ^1H NMR stwierdziłem obecność dwóch epimerycznych ketonów **67a** i **67b**.

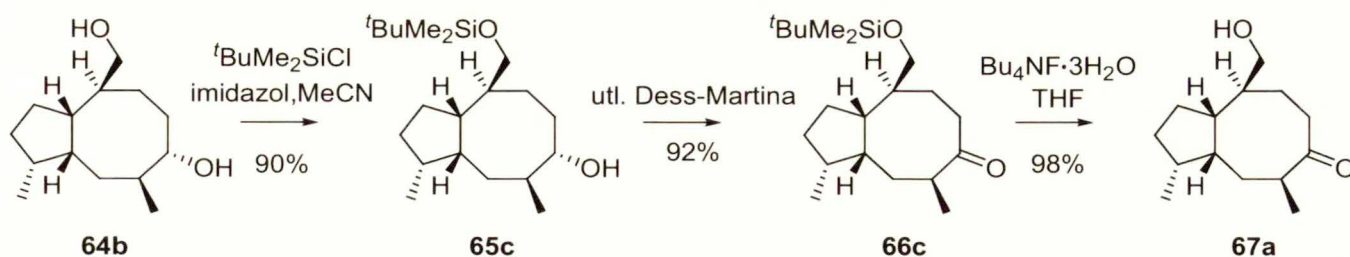
Schemat 3.1.6.3



Kontynuując badania rozważałem możliwość zastosowania odpowiedniego zabezpieczenia silylowego I-rzędowej grupy hydroksylowej. W tym celu zabezpieczyłem pierwszorzędową grupę hydroksylową w postaci estru *tert*-butyldimetylosilylowego, otrzymując alkohol **65c** z wysoką wydajnością. II-Rzędową grupę hydroksylową utleniłem za pomocą nadjodanu Dess-Martina i usunąłem grupę *tert*-butyldimetylosilylową w wyniku działania $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Ostatnia opracowana ścieżka syntetyczna okazała się najbardziej wydajna i wygodna pod względem praktycznym (metoda z kontrolowaną hydrolizą dibenzoesanu **61** – 5 etapów, 60%; metoda z tritylową grupą zabezpieczającą – 4 etapy, 55%; metoda z silylową grupą zabezpieczającą – 4 etapy, 79%). Z tego względu stosowałem ją w reakcjach w większej skali.

Schemat 3.1.6.4



3.1.7. Badania modelowe nad konstrukcją pierścienia C (annulacja układu 2-metylocyklooktanonu)

W poprzednim rozdziale opisałem otrzymywanie ketonu **67a**. Związek ten stanowi syntetyczny równoważnik ketonu **15** (analiza retrosyntetyczna, schemat 3.1.1.3). Układ skondensowanych pierścieni w tym związku stanowi fragment szkieletu cykloaraneozenu (**1**) (pierścienie A i B, schemat 3.1.1.2, str. 59). Formalnie należało jeszcze odwoźnić egzocykliczną grupę hydroksymetylenową, aby uzyskać wiązanie podwójne związku naturalnego. Otwartą kwestią pozostaje również konfiguracja względna w miejscu połączenia pierścieni.

Odnośnie dehydratacji, istnieje szereg analogicznych przykładów przekształcenia grupy hydroksymetylowej w grupę metylenową albo w drodze prostej dehydratacji albo w wyniku podstawienia grupy hydroksylowej grupą fenyloselenylową i fragmentacji odpowiedniego selenotlenku. W tym stadium syntezy operację tę uznałem za standardową „transformację grupy funkcyjnej”.

Z punktu widzenia dalszych przekształceń korzystne było zachowanie grupy hydroksylowej na tym etapie jako prekursora wiązania podwójnego, ponieważ rozważałem zastosowanie reakcji hydroborowania/utleniania w dalszej sekwencji przejść.

Związek **67a** otrzymałem w ilościach wystarczających do kontynuowania dalszych badań, chociaż jego synteza obejmowała szereg etapów.

Kolejnym moim celem było opracowanie metody annulacji pochodnej **15** 2-metylocyklooktanonu. W literaturze nie znalazłem analogicznej reakcji dobudowy pierścienia do pochodnej 2-metylocyklooktanu. Należało opracować odpowiedni sposób generowania enolu (termodynamicznego z podwójnym wiązaniem w kierunku grupy metylowej). Z obszernych prac nad alkiłowaniem 2-metylocykloheksanonu wiadomo, że alkiłowanie w obecności silnych zasad (np. LDA lub LiHMDS) następuje w pozycję mniej podstawioną. W

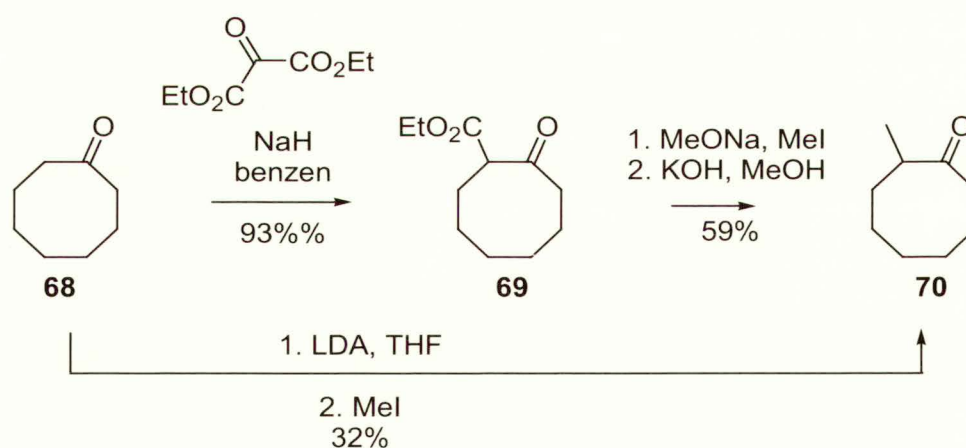
celu ukierunkowania tej reakcji na trójpodstawiony atom węgla należy zablokować pozycję alternatywną albo utworzyć pochodną termodynamicznego enolu.

Oddzielną kwestią był wybór odczynnika alkilującego. Najbardziej korzystny wariant polegał na wprowadzeniu 6-węglowego prekursora w drodze alkilowania, zawierającego także trzy atomy węgla grupy izopropylowej. Istnieje też szereg innych możliwości alkilowania z udziałem aktywnych halogenków alilowych lub propargilowych, a następnie kompletowaniu szkieletu w wyniku kolejnych reakcji alkilowania.

Przeprowadzenie badań nad wyborem reakcji alkilowania i czynnika alkilującego uważałem za trudne. Badania modelowe na prostym związku, 2-metylocyklooktanonie (**70**) uważałem za niezbędne.

2-Metylocyklooktanon (**70**) otrzymałem według literaturowych metod.^{241,242} Synteza obejmowała reakcję karboksyetylowania węglanem dietylowym w obecności NaH. β -Ketoester **69** wydzieliłem i zidentyfikowałem, a następnie alkilowałem jodkiem metylu w obecności NaOEt (schemat 3.1.7.1). Surowy produkt alkilowania zhydrolizowałem i zdekarboksylowałem wobec KOH w MeOH. Keton **70** przygotowałem bez trudności w dużej skali (około 0.1 mola). Należy odnotować, że bezpośrednie alkilowanie cyklooktanonu (**68**) jodkiem metylu w obecności LDA nie pozwala na uzyskanie ketonu **70** z zadowalającą wydajnością.²⁴³

Schemat 3.1.7.1

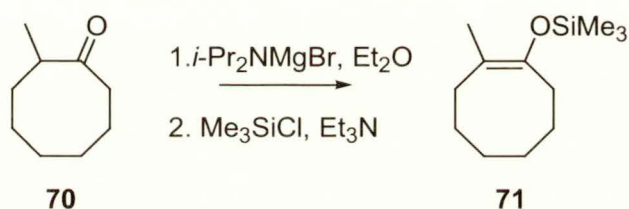


W pierwszej kolejności chciałem otrzymać trimetylosililowy eter enolu **71** i następnie zastosować go w reakcji alkilowania. Rozpoznanie literatury wykazało, że użycie diizopropylamidku bromomagnezowego jako zasady i silylowanie utworzonego enolu magnezowego chlorkiem trimetylosililowym doprowadzi bezpośrednio do pożądanego związku **71**, według metody Holtona i współpracowników.¹⁹²

Dane literaturowe dostarczyły informacji, że diizopropylamidek bromomagnezowy charakteryzuje się szczególnymi właściwościami. Polegają one na tym, że 2-metylocykliczne ketony tworzą enole termodynamiczne w jego obecności. Zależność kierunku enolizacji od kationu nienukleofilowych amidków po raz pierwszy odnotował Stille dla układu 6-członowego.^{216,244} Zastosowanie amidków magnezowych ograniczone jest jak dotąd tylko do kilku przykładów,²⁴⁵ tym niemniej bezpośrednie generowanie enoli termodynamicznych wydaje się interesujące.

W dalszej syntezie planowałem produkt **71** poddać transmetalacji działaniem MeLi i alkilowaniu pochodnej litowej odpowiednim halogenkiem.

Schemat 3.1.7.2



Amidek diizopropylbromomagnezowy przygotowałem traktując diizopropylaminę bromkiem metylomagnezowym w Et₂O. Po 12 h dodałem roztwór ketonu **70** w Et₂O, a po kolejnych 15 min. Me₃SiCl (3 równ.), Et₃N (3.25 równ.) oraz HMPA (0.5 równ.) w kolejności jak podałem. Mieszanie kontynuowałem przez kolejne 12 h. Po ekstrakcyjnym przerobieniu mieszaniny reakcyjnej i kolumnie chromatograficznej wydzieliłem silylowy eter enolu **71**.

Wbrew oczekiwaniom nie uzyskałem całkowitej konwersji substratu. Stosunek ketonu **70** do enolu silylowego **71** wyniósł **70:71=34:66** (określony na podstawie chromatografii gazowej).

Pomimo wielu prób optymalizacji warunków, nawet przy stosowaniu znacznego nadmiaru reagentów, nie uzyskałem zadawalającej konwersji. Najlepsze wyniki osiągnąłem generując enol magnezowy ketonu **70** w obecności 5 równ. zasady przez 24 h w temp. pok., a następnie 6 równ. Me₃SiCl. Przyczyn odstępstwa od opisanej metody nie mogę wytłumaczyć, jednakże termodynamicznej enolizacji w opisany sposób nie mogłem zastosować w reakcji alkilowania.

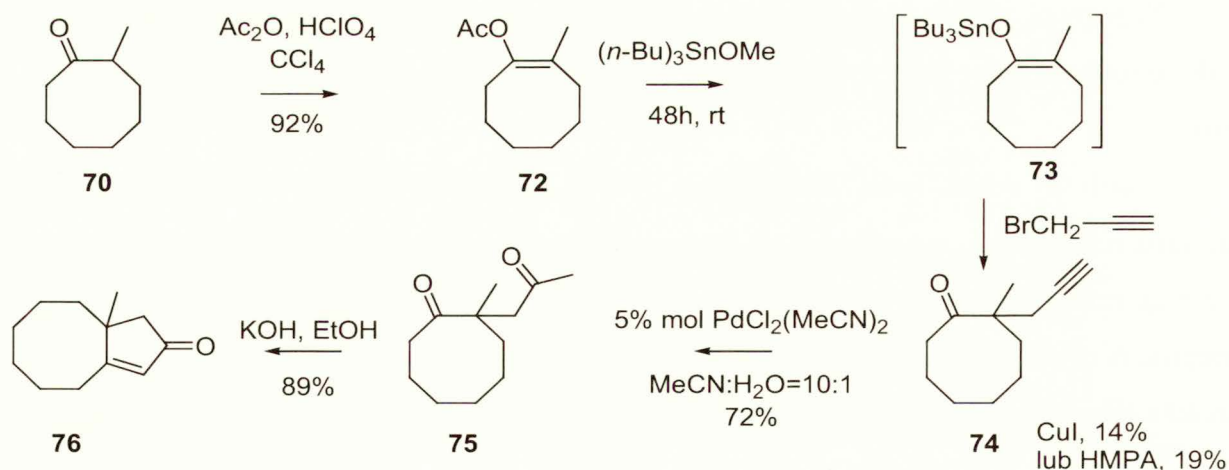
Tabela 3.1.7.1. Enolizacja 2-metylocyklooktanoonu (**70**) wobec amidku diizopropylomagnezowego w mieszaninie HMPA i Et₂O oraz silylowanie enolu

(<i>i</i> -Pr) ₂ NMgBr	Me ₃ SiCl, Et ₃ N	stosunek substratu do produktu określony na podstawie GC
1.25 równ., 12 h	3 równ., 3.25 równ., 12 h	34 : 66
5 równ., 24 h	6 równ., 6.5 równ., 24 h	19 : 81

Po niepowodzeniu w otrzymaniu enoli silylowych, zwróciłem uwagę na podobne, lecz bardziej reaktywne enole tri(*n*-butylo)cynowe.

Tsuiji i współpracownicy opisali przykłady otrzymywania termodynamicznych enoli cynowych z odpowiednich octanów enoli oraz następczą reakcją C-allilowania tych enoli węglanem metylo allilowym w obecności katalizatora palladowego.²⁴⁶ Ostatnio enole cynowe zostały zastosowane przez Jacobsena i współpracowników¹⁹³ do enancjoselektywnego alkilowania cyklicznych ketonów bromkami allilowymi i propargilowymi w obecności salenowych kompleksów chromu. Jednakże reakcje te badano tylko dla pochodnych cyklopentanonu, cykloheksanonu oraz, w kilku przypadkach, dla cykloheptanonu. Mechanizm reakcji polega na aktywacji enoli cynowych kompleksami salenowymi chromu (tworzą się „ate” kompleksy) lub na aktywacji czynnika alkilującego. Ze względu na zatłoczenie steryczne, wnoszone przez ligand salenowy, nie stosowałem tej metody.

Schemat 3.1.7.3



W literaturze odnotowano również alkilowanie enoli cynowych w obecności HMPA z umiarkowanymi wydajnościami. Mimo, że w tej pracy nie wspomniano o pochodnych cyclooktanonu, opracowana metodyka wydawała się bardzo obiecującą.

Enole cynowe otrzymuje się w reakcji octanów enoli z metoksy-tri(*n*-butylo)cyną, a te pierwsze wytwarza się z ketonów według klasycznych prac Housa.²⁴⁷

Keton **70** poddałem działaniu bezwodnika octowego w czterochlorku węgla w obecności katalitycznej ilości 70% kwasu chlorowego (VII). Octan enolu **72** wyizolowałem z wydajnością 92% po chromatografii. Związek ten okazał się względnie trwały i mogłem go przechowywać przez kilka tygodni w temp. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bez zauważalnego rozkładu.

Następnie octan enolu **72** traktowałem metoksy-tri(*n*-butylo)cyną, a utworzony enol cynowy **73** poddałem *in situ* działaniu bromku propargilu w obecności HMPA według metody zalecanej przez Shibatę.^{248,249} Produkt otrzymałem z wydajnością 19%. Podjąłem również próby alkilowania enolu cynowego **73** bromkiem propargilu w obecności jodku miedzi, lecz nie odnotowałem poprawy wydajności.²⁵⁰

Sądząc, że mimo tych niepowodzeń cynowe pochodne enoli są korzystnymi czynnikami nuleofilowymi w dalszych badaniach, postanowiłem zastosować π -allilowy kompleks, otrzymyny z węglanu allilowo-metylowego w charakterze elektrofila w miejsce bromku propargilu. W celu upewnienia się, czy stosuję prawidłową metodę, otrzymałem opisany przez Jacobsena i współpracowników enol cynowy 2-metylocykloheksanonu zamiast wcześniej badanej pochodnej 2-metylocyklooktanonu. Jednakże, w żadnym z przeprowadzonych doświadczeń nie uzyskałem zadowalających wyników. Odnotować należy, że praca z cynowymi pochodnymi enoli była szczególnie trudna pod względem technicznym. Z tych powodów zrezygnowałem z dalszych prób zastosowania enoli cynowych jako związków pośrednich w sekwencji reakcji alkilowania 2-metylocyklooktanonu. Opisane wyżej doświadczenia pozwoliły jednak zgromadzić wystarczającą ilość ketonu **74**, aby przeprowadzić wstępne próby anulacji.

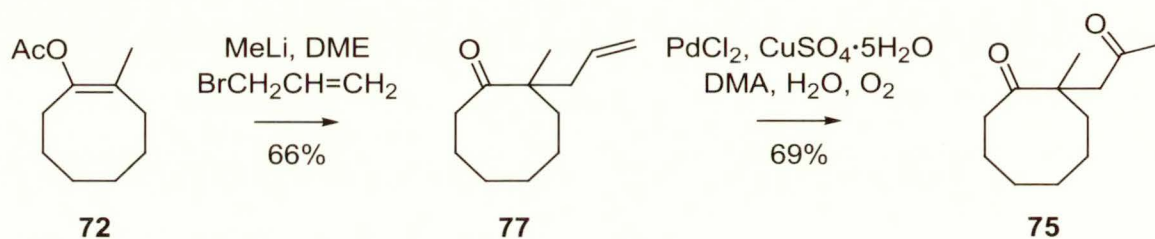
Pochodną acetylenową **74** utleniłem w warunkach Wackera²⁵¹ do diketonu **75**, jak to przedstawiłem na schemacie 3.1.7.3. Kolejno, reakcja aldolowa pozwoliła uzyskać związek **76** z wysoką wydajnością. W ten sposób upewniłem się, że alkilowanie ketonu **70** jest najtrudniejszym etapem w planowanym przez mnie cyklu reakcji.

Po nieudanych próbach zastosowania zalecanych w nowszych pracach enoli cynowych, uciekłem się do klasycznej metody House.²⁴⁷

Polega ona na traktowaniu octanu enolu (wytworzonego jak to wspomniałem wyżej) dwoma równoważnikami molowymi metylolitu w celu utworzenia enolanu litowego, a następnie alkilowaniu tej pochodnej. Ze względu na to, że w innych układach równie dobrze funkcjonowały bromek propargilu jak i bromek allilu, zastosowałem ten ostatni.

Chciałbym zauważyć, że zmiana stosowanego enolu w reakcji alkilowania z enoli cynowych na bardziej reaktywne enole litowego pozwala na zastosowanie halogenków innych niż allilowe. W związku z tym umożliwia to zastosowanie innej metodologii do budowy pierścienia C niż na zasadzie reakcji aldolowej, do której dotychczas zmierzałem. Badania te przedstawię poniżej.

Schemat 3.1.7.4



Enol **72** w roztworze DME dodałem do roztworu dwóch równoważników MeLi w tym samym rozpuszczalniku (otrzymanego przez zatężenie handlowego roztworu w Et₂O pod zmniejszonym ciśnieniem i ponowne rozcieńczenie DME) w temp. 0 °C. Następnie usunąłem łaźnię chłodzącą i mieszanie pozwoliłem ogrzać się do temp. pokojowej. Po 1 h ponownie obniżyłem temp. do 0 °C i dodałem bromek allilu (2 równ.). Produkt wydzieliłem w zwykły sposób, otrzymując oczekiwany 2-allilo-2-metylocyklooktanon (**77**) z wydajnością 66%.

Otrzymany keton **77** przekształciłem w diketon **75** w warunkach utleniania Wackera. Pracując w większej skali zastosowałem modyfikację, wprowadzoną przez Smitha i współpracowników.²⁵² Polega ona na stosowaniu octanu miedzi (II) zamiast chlorku miedzi (II), a w konsekwencji tworzeniu kwasu octowego w miejsce kwasu solnego, co pozwala uniknąć reakcji ubocznych.

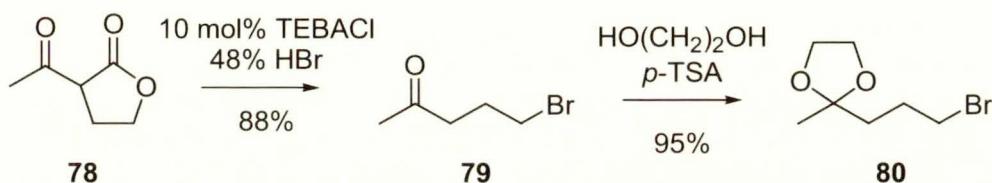
Bicykliczny związek **76** otrzymałem z 37% wydajnością całkowitą z 2-metylocyklooktanonu (**70**). Mogłem uznać, że rozwiązałem problem do budowy pierścienia 5-członowego do 2-metylocyklooktanonu (**70**) w układzie modelowym.

Kolejną trudną kwestią było wprowadzenie podstawnika izopropylowego w pozycję α enonu **76**. Wstępne próby nad generowaniem enolu z α,β -ketonu **76** i alkilowanie bromkiem izopropylu zawiodły. Biorąc pod uwagę przestrzenne zatłoczenie grupy izopropylowej spodziewałem się takiego wyniku.

Doświadczenie zgromadzone podczas syntezy układu 5-8 **76** zamierzałem spożytkować do opracowania reakcji alkilowania z użyciem bardziej złożonych halogenków i odpowiedniej anulacji.

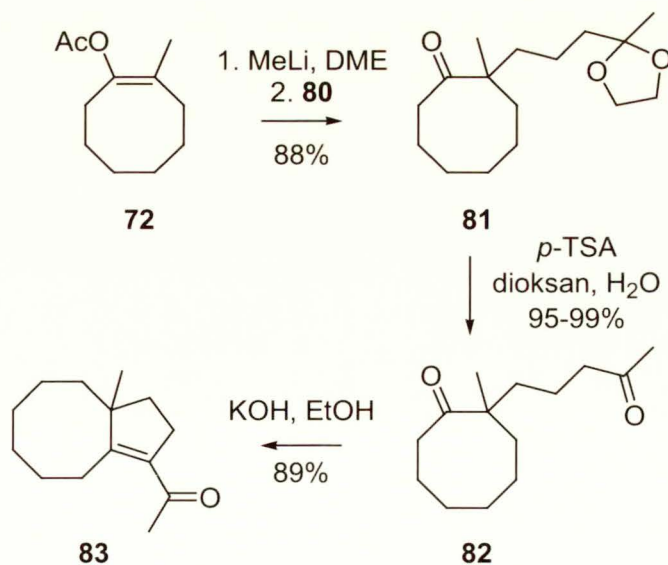
Z myślą o wprowadzeniu możliwie dużego fragmentu syntetyzowanej cząsteczki w reakcji alkilowania w początkowych próbach użyłem bromku **80** z ugrupowaniem ketalowym. Związek ten jest łatwo dostępny z α -acetylo- γ -butyrolaktonu **78** i był stosowany wielokrotnie w Zespole XVIII jako czynnik alkilujący. Zabezpieczona grupa karbonylowa w związku **80** miała mi posłużyć jako „pomost” do umiejscowienia grupy izopropylowej w produkcji alkilowania.

Schemat 3.1.7.5



Bromo-1,3-dioksolan **80** zsyntetyzowałem według literaturowej metody²⁵³ (Schemat 3.1.7.5). Stosując enol **72** i technikę generowania enolu litowego z MeLi przeprowadziłem reakcję alkilowania. Z satysfakcją stwierdziłem, że produkt tworzy się z lepszą wydajnością od tych uzyskiwanych w badaniach modelowych. Związek **81** wydzieliłem z wydajnością 88%. Po odbezpieczeniu funkcji karbonylowej, diketon **82** poddałem reakcji annulacji w standardowych warunkach (KOH w bezwodnym EtOH). Reakcja aldolowa i dehydratacja przebiegały bardzo łatwo. Enon **83** otrzymałem z wydajnością w zakresie 71-74% po trzech etapach.

Schemat 3.1.7.6



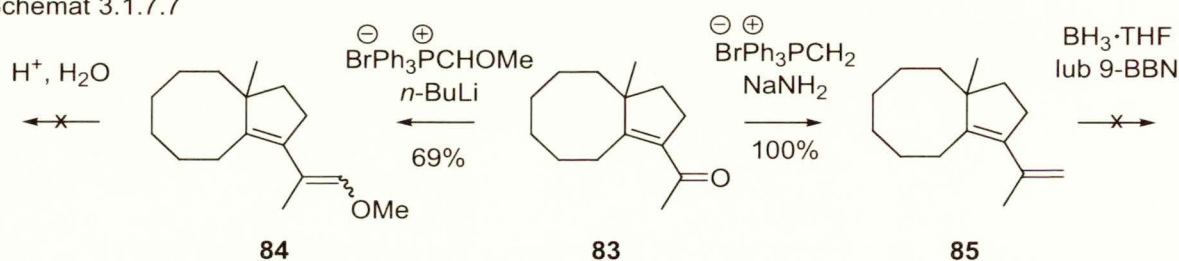
Wysoka wydajność procesu alkilowania wskazała na możliwość zastosowania różnych odczynników alkilujących, nawet takich, w których brakujący fragment cząsteczki (łącznie z grupą izopropylową) zostałyby wprowadzony w jednym etapie.

Z punktu widzenia kompletności badań, podjąłem jednak próby wprowadzenie „brakującego” atomu węgla do enonu **83**. Grupę acylową należało przekształcić w grupę izopropylową. Rozważałem kilka sekwencji reakcji. W dalszych badaniach postanowiłem wprowadzić grupę hydroksymetylową lub jej syntetyczny równoważnik np. grupę karboaldehydową. Korzystne wydawało się zastosowanie reakcji Wittiga z ylidem metoksymetylidenowym, co prowadziłoby do uzyskania aldehydu, a następnie alkoholu. Grupę hydroksylową można stosunkowo łatwo usunąć w drodze redukcji odpowiednich pochodnych.

Keton **83** poddałem działaniu ylidu metylidenowego, generowanego *in situ* z bromku metylotrifenylofosfoniowego i amidku sodu w THF. Otrzymałem związek bardzo mało polarny, któremu przypisałem strukturę **85**, aczkolwiek nie udało mi się otrzymać próbki analitycznie czystej. Surowy produkt **85** poddałem działaniu 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu, a potem nadtlenu wodoru, jednakże odzyskałem nieprzereagowany substrat. Hydroborowanie z użyciem kompleksem $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ w THF, a następnie utlenianie prowadziło do mieszaniny kilku produktów. Wobec tych trudności, zaniechałem dalszych prób otrzymania pochodnej z podstawnikiem izopropylowym z dienu **85**.

W równolegle prowadzonych badaniach, α,β -nienasycony keton **83** poddałem działaniu ylidu metoksymetylidenowego, generowanego *in situ* z odpowiedniej soli i *n*-BuLi. Otrzymany eter winylowy **84** w pełni scharakteryzowałem. Stanowił on mieszaninę izomerów *E* i *Z* w stosunku 5:3, według integracji sygnałów grupy OCH_3 w widmie ^1H NMR. Próba hydrolizy ugrupowania eteru winylowego nie powiodła się. *p*-TSA w mieszaninie dioksanu i wody w temp. pok. nie powodował żadnej reakcji. Natomiast roztwór kwasu solnego prowadził do kilku produktów.

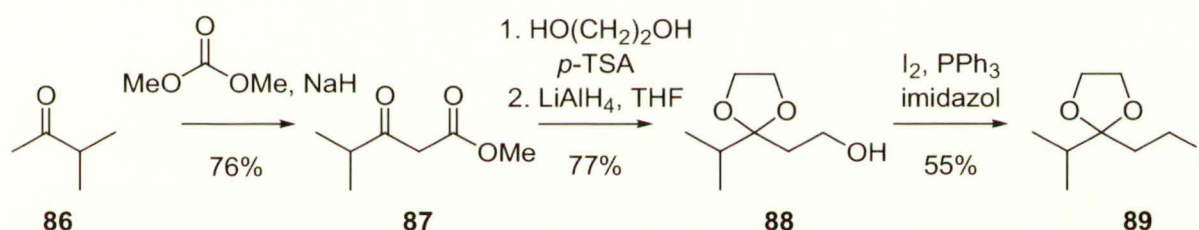
Schemat 3.1.7.7



Podsumowując, badania wstępne wskazały, że do właściwego cyklu syntezy bardziej korzystne jest wprowadzenie bloku budulcowego, zawierającego grupę izopropylową. Uwagę swoją skupiłem na jodoketalu **89** (schemat 3.1.7.8). Po reakcji alkilowania enolu **72** halogenkiem **89** planowałem usunąć ugrupowanie ketalowe. Uzyskany w ten sposób 1,5-diketon zamierzałem wykorzystać do budowy układu bicyklicznego typu 5-8. Należy zauważyć, że optymalny (jak sądziłem) szlak syntetyczny wymagał zmiany metody annulacji. Zamiast reakcji aldolowej należało teraz zastosować reakcję reduktywnego sprzężenia związków karbonylowych (reakcję McMurry).

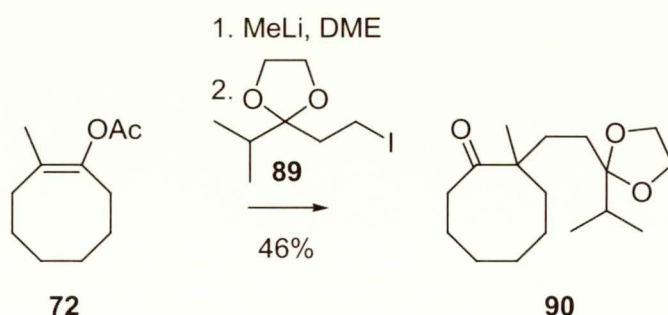
Jodek **89** otrzymałem według literaturowych wskazówek.^{254,255} Keton metylo-izopropylowy (**86**) poddałem reakcji karboksymetylowania, stosując węglan dimetylowy oraz wodorek sodu. W keto-estrze **87** zabezpieczyłem grupę ketonową, zredukowałem grupę estrową za pomocą LiAlH_4 i wymieniłem grupę hydroksylową na atom jodu, stosując jod w obecności imidazolu i fosfiny²⁵⁵ (schemat 3.1.7.8).

Schemat 3.1.7.8



Otrzymany jodek **89** wykorzystałem w reakcji alkilowania w warunkach opracowanych wcześniej (schemat 3.1.7.4). Pożądany produkt **90** uzyskałem z wydajnością 46% (schemat 3.1.7.9). Niższa wydajność w porównaniu do omawianych wyżej reakcji alkilowania z użyciem bromku **80** wynikała zapewne z efektów sterycznych.

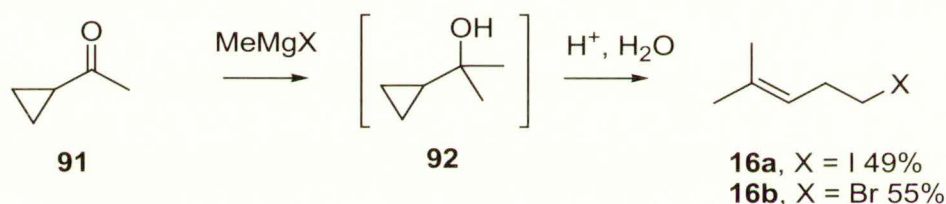
Schemat 3.1.7.9



Równoległe prowadziłem syntezę homoallilowych halogenków **16**. Na podstawie wyżej opisanych doświadczeń oczekiwałem, że alkiłowanie przebiegnie z wyższą wydajnością niż w przypadku przestrzennie zatłoczonego 1,3-dioksolanu **89**. Po reakcji alkiłowania z ich wykorzystaniem, zamierzałem przekształcić wiązanie etylenowe w łańcuchu bocznym w ugrupowanie ketonowe stosując dobrze już mi znaną sekwencję reakcji borowodorowania/utleniania oraz utleniania alkoholu do ketonu. Byłaby to alternatywna droga syntezy 1,5-diketonu, który stanowi substrat do reakcji McMurry.

Cyklopropylo-metylo keton **91** poddałem działaniu bromku metylomagnezowego, a uzyskany karbinol **92** potraktowałem 48% kwasem bromowym uzyskując bromek **16b**.²⁵⁶ Natomiast w preparacji halogenku **16a** działałem kwasem siarkowym na addukt jodku metylomagnezowego i ketonu **91**. Otrzymane halogenki oczyściłem za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

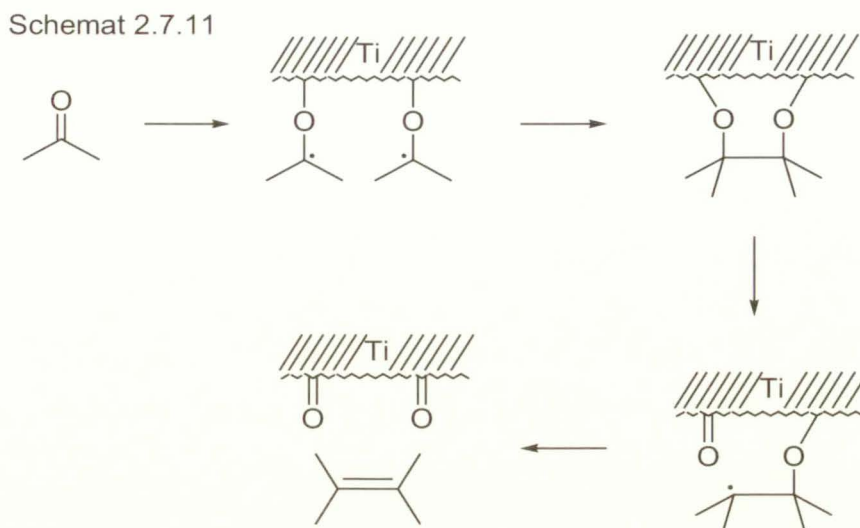
Schemat 3.1.7.10



Alkiłowanie enolu litowego, utworzonego z octanu enolu **72** i MeLi, bromkiem homoprenylowym (**16b**) doprowadziło do produktu **93** z wydajnością około 60% (schemat 3.1.7.12, str. 104). Zastosowanie jodku **16a** pozwoliło uzyskać produkt z zadawalającą już wydajnością 72% zgodnie z moimi oczekiwaniami. Transformacja **93** w 1,5-diketone **94** okazała się skuteczna – uzyskałem produkt z wydajnością 91% po trzech przejściach (bez wydzielania związków pośrednich).

Po przygotowaniu odpowiedniej ilości diketonu **94** przystąpiłem do badań nad reakcją McMurry. Po starannej ocenie danych literaturowych zdecydowałem się zastosować TiCl_3 oraz cynk aktywowany miedzią. Chciałbym wspomnieć, że reakcja redukcyjnego sprzęgnięcia związków karbonylowych (między- lub wewnątrzcząsteczkowa) przebiega z udziałem niskowalencyjnych związków tytanu. Rzeczywisty odczynnik przygotowuje się poprzez traktowanie TiCl_3 odpowiednim reduktorem. Oprócz wspomnianego powyżej cynku, stosuje się również LiAlH_4 , metaliczny potas osadzony na graficie,²⁵⁷ itp. Szczególną cechą tej reakcji jest heterogeniczność, gdyż TiCl_3 nie rozpuszcza się w rozpuszczalnikach eterowych,

a reakcja zachodzi na powierzchni soli tytanu. Uproszczony mechanizm przedstawiłem poniżej (schemat 3.1.7.11).



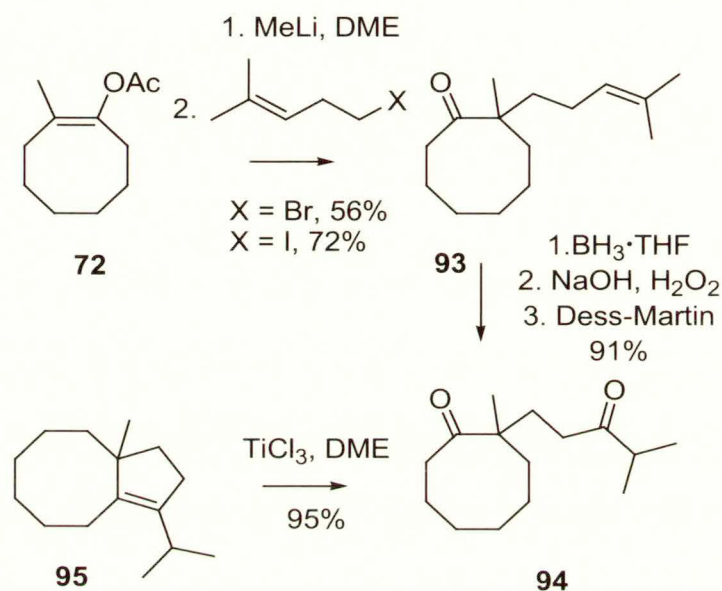
W doświadczeniach, po pewnych nieudanych próbach, zastosowałem TiCl_3 , handlowo dostępny o czystości 99.999%, nie zawierający AlCl_3 (Sigma-Aldrich). Cynk aktywowany miedzią przygotowałem w wyniku przemywania tego metalu wodnym roztworem siarczanu miedzi według standardowych procedur. Do niebieskoszarej zawiesiny TiCl_3 w świeżo destylowanym, osuszonym DME dodałem pył cynkowy i zawiesinę ogrzewałem w temp. wrzenia przez 2 h. Roztwór przybierał barwę ciemnofioletową. Do przygotowanego w ten sposób odczynnika dodałem diketon **94** w postaci roztworu w DME w ciągu 12 h za pomocą pompy strzykawkowej. Po zakończeniu dodawania substratu kontynuowałem ogrzewanie przez 6 h i odsączyłem osad przez kolumnę z żelazem krzemionkowym. Przesącz zateżyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt uzyskałem z wydajnością 95%.

Próbowałem również stosować ekstrakcyjny przerób mieszaniny reakcyjnej tzn. po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną dzieliłem pomiędzy heksan i 5% kwas solny. Produkt uzyskiwałem wówczas z niższą wydajnością (60-65%).

Analiza produktu **95** była trudna. Z widma ^{13}C NMR mogłem wnioskować, że w związku tym nieobecne są grupy karbonylowe, a jednocześnie występują charakterystyczne sygnały atomów węgla wiązania podwójnego (167.1 i 160.0 ppm). W widmie ^1H NMR mogłem rozpoznać sygnały angularnej grupy metylowej (1.00 ppm). Badania produktu z wykorzystaniem chromatografu gazowego potwierdziły obecność pojedynczego produktu (czystość 95%).

Analiza GC MS wskazała na związek o $m/z = 206$, a widmo masowe wysokiej rozdzielczości ostatecznie potwierdziło budowę związku **95** (obliczono dla $C_{15}H_{26}$: 206.2035; znaleziono: 206.2037).

Schemat 3.1.7.12



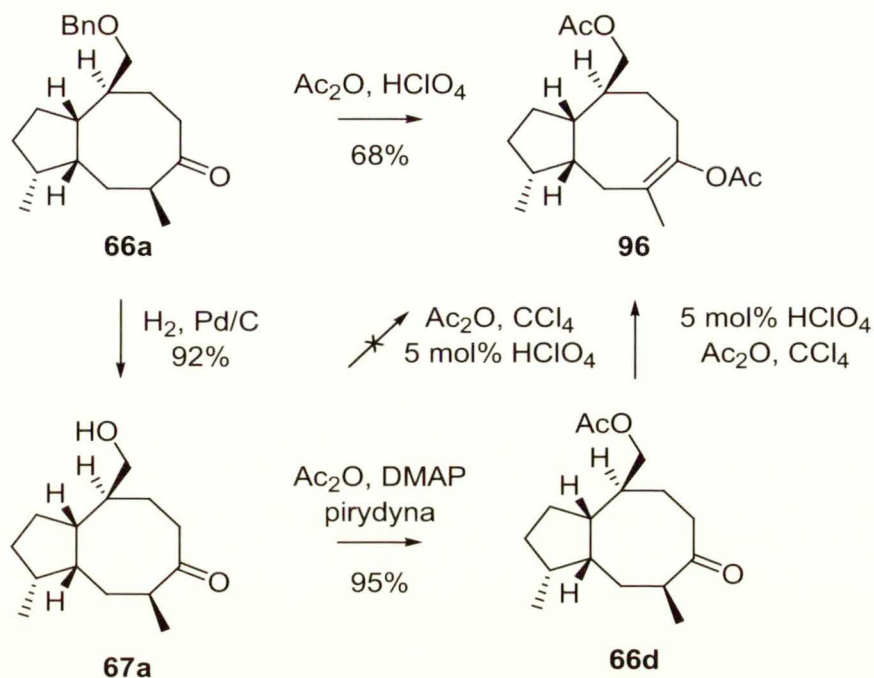
Na tym etapie pracy dysponowałem znajomością wszystkich planowanych przekształceń (alkilowanie termodynamicznego enolu pochodnej cyklooktanonu, reakcja McMurry) i mogłem powrócić do właściwego nurtu syntezy cykloaraneozenu (**1**).

3.1.8. Badania nad konstrukcją szkieletu węglowego cykloaraneozenu, kontynuacja

Po opracowaniu metodyki syntezy modelowego związku **95** przystąpiłem do sprawdzenia jej użyteczności przy konstrukcji szkieletu węglowego typu 5-8-5.

Rozważając dalsze etapy syntezy postanowiłem wykorzystać keton **66a**, z zabezpieczoną I-rzędową grupą hydroksylową w postaci eteru benzyłowego. Sądziłem, że ta grupa zabezpieczająca przetrwa proces enolizacji grupy ketonowej w łagodnych warunkach (Ac_2O w obecności $HClO_4$ w temp. pok.), a także reakcję alkirowania. Zagrożeniem mogłoby być tylko deprotonowanie pozycji benzyłowej pod wpływem MeLi, tj. odczynnika który zamierzałem użyć do generowania enolu litowego. Znane są przypadki labilności grupy benzyłowej w obecności silnych zasad np. $n-BuLi$.²⁵⁸

Schemat 3.1.8.1



Pochodną benzyłową hydroksyketonu **66a** otrzymałem już wcześniej (schemat 3.1.6.2) i poddałem działaniu bezwodnika octowego w obecności 5 mol% HClO_4 w czterochlorku węgla. Jednak w temp. pok. nie obserwowałem zmiany substratu (TLC). Podniesienie temp. do 75°C doprowadziło do kompletnej konsumpcji substratu i utworzenia jednego produktu. Okazało się, że jest to dioctan **96** (schemat 3.1.8.1). Zatem, wobec konieczności prowadzenia reakcji w „ostrzejszych” warunkach, grupa zabezpieczająca okazała się nieodpowiednia.

Wobec tej obserwacji, wydawało się właściwym prowadzić dalsze próby z dioctanem **96**. Mając nadzieję, że powiedzie się alkilowanie ugrupowania octanu enolu w dioctanie **96**, przygotowałem ten związek w większych ilościach z alkoholu **67a**. Grupę hydroksylową zabezpieczyłem w drodze acylowania w obecności pirydyny i DMAP, a następnie ze związku **66d** otrzymałem octan enolu **96** pod wpływem Ac_2O w obecności HClO_4 (schemat 3.1.8.1).

Próba jednoczesnego acylowania grupy hydroksylowej w **67a**, enolizacji i acetylowania grupy ketonowej stosując Ac_2O wobec kwaśnego katalizatora (HClO_4) nieoczekiwanie zawiodła. Substrat nie ulegał zmianie w temp. pok. (TLC), jak również w podwyższonej temp. (łaźnia olejowa 60°C). Można przypuszczać, że hydroksyketon **67a** w kwaśnych warunkach tworzy mało reaktywny, transannularny hemiacetal.

Octan **66d** mogłem łatwo przekształcić w keton **96**, jak zaznaczyłem na schemacie 3.1.8.1. Podczas enolizacji zaobserwowałem, że wydajność jest zależna od stężenia bezwodnika octowego. Najlepsze wyniki uzyskałem prowadząc reakcję enolizacji w

stosunkowo niskim stężeniu Ac_2O (0.22 M, 3 równ.) w czterochlorku węgla w obecności 5 mol% HClO_4 przez 16 h w temp. pok. Octan enolu **96** izolowałem wówczas z wydajnością 92% po oczyszczaniu chromatograficznym. Wyniki przedstawiłem w tabeli 3.1.8.1.

Tabel 3.1.8.1. Optymalizacja enolizacji ketonu **66d**

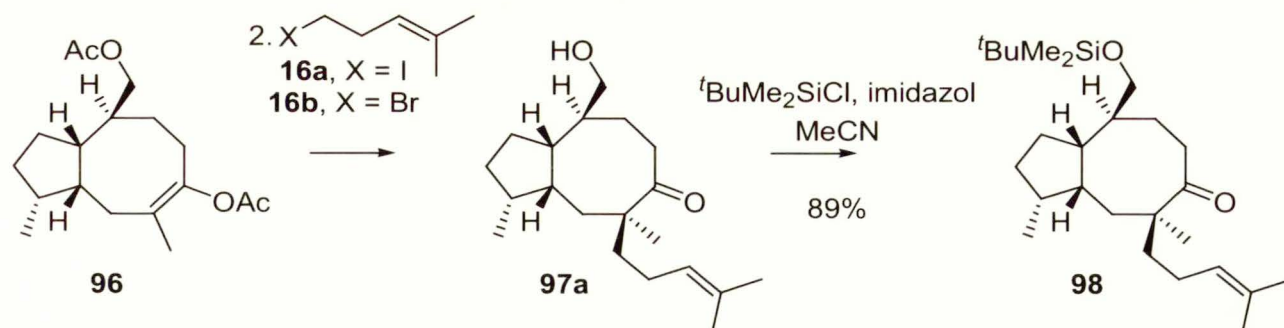
L.p.	Stężenie Ac_2O (M)	Wydajność (%)
1	0.40	74
2	0.34	86
3	0.27	69
4	0.22	92

Przystępując do reakcji alkilowania związku **96** zdawałem sobie sprawę z trudności, jakie mogą napotkać. Zakładając, że nadmiar MeLi spowoduje utworzenie enolu litowego i jednocześnie przekształci octan I-rzędowej grupy hydroksylowej w grupę litoksyłową, brałem pod uwagę możliwy proces *O*-alkilowania. Z drugiej strony sądziłem, że *C*-alkilowanie będzie przebiegać stosunkowo szybko, podczas gdy *O*-alkilowanie znacznie wolniej. *O*-Alkilowanie byłoby właściwie syntezą eterów Williamsona, które jest mało wydajne w przypadku syntezy eterów dialkilowych.

Octan enolu **96** poddałem działaniu MeLi (4.2 równ.) w temp. pok. przez 1h, a następnie dodałem bromek **16b** i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Zaobserwowałem utworzenie głównego produktu, który wydzieliłem i oczyściłem chromatograficznie. Widma ^1H i ^{13}C NMR wskazywały na strukturę **97a** z dobudowaną grupą homoprenylową. Aczkolwiek wydajność produktu wynosiła tylko 21%, to nie odnotowałem obecności produktu o polarności oczekiwanego *O*-alkilowanego ketonu. Przedłużenie czasu reakcji pozwoliło na nieznaczne podniesienie wydajności. Ostatecznie, stosując jodek **16a** (zamiast bromku **16b**) uzyskałem produkt z wydajnością 46%. Wyniki alkilowania octanu enolu **96** zestawiałem w tabeli 3.1.8.2.

Reakcje alkilowania powtórzyłem kilkakrotnie i nie obserwowałem innego produktu. Zatem przypuszczenie o selektywnej reakcji *C*-alkilowania uzyskało eksperymentalne potwierdzenie.

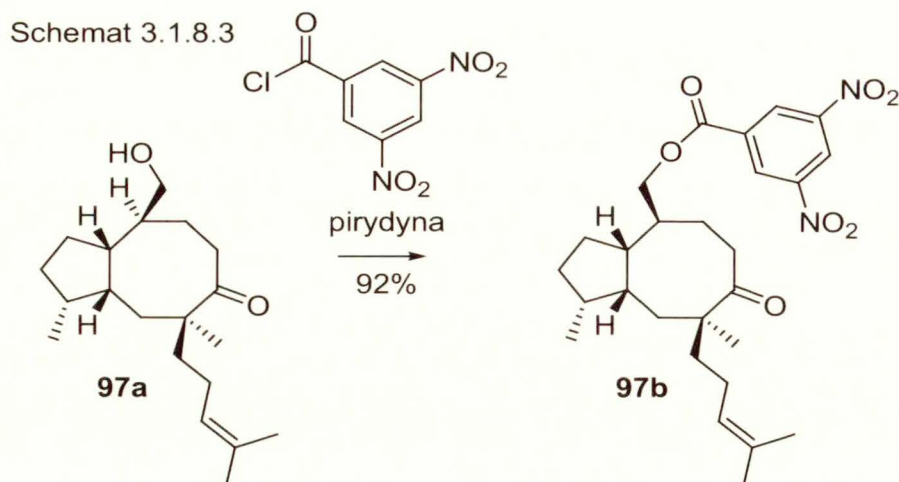
Schemat 3.1.8.2 1. MeLi, DME

Tabela 3.1.8.2. Optymalizacja warunków alkirowania enolu **96**

L.p.	X	Warunki	Wydajność (%)
1	Br	1. MeLi, 1 h, temp.pok. 2. 0 °C → temp.pok., 4 h	21
2	Br	1. MeLi, 1 h, temp.pok. 2. 0 °C → temp.pok., 16 h	32
3	I	1. MeLi, 1 h, temp.pok. 2. 0 °C → temp.pok., 16 h	41
4	I	1. MeLi, 1 h, 0 °C 2. 0 ° → temp.pok., 3 h	46

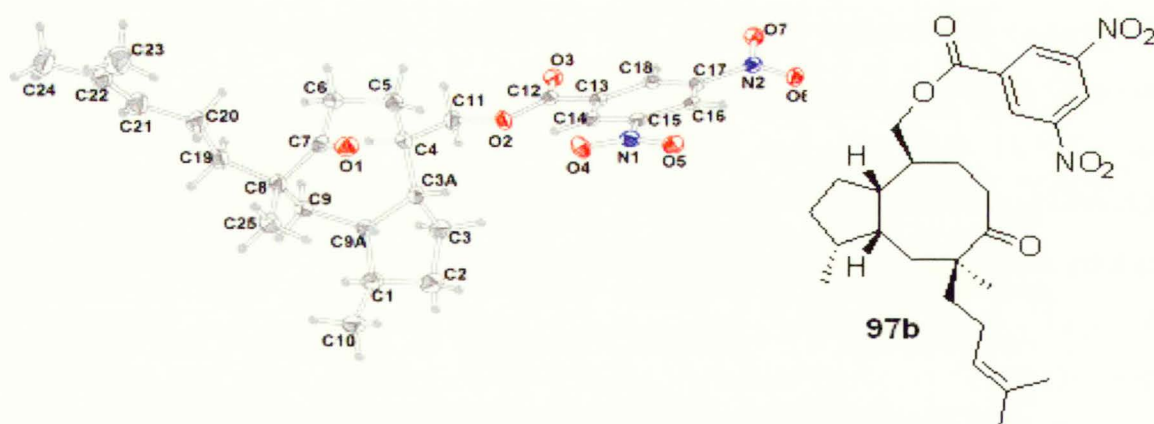
Bardzo ważną kwestią było ustalenie względnej konfiguracji centrum stereogenicznego powstałego w reakcji alkirowania. Początkowo postanowiłem posłużyć się spektroskopią NMR w celu określenia względnej konfiguracji dinitrobenzoesu **97b** (Schemat 3.1.8.3). W wyniku tych badań spodziewałem się nie zaobserwować jądrowego efektu Overhausera pomiędzy grupą metylową C8-CH₃ oraz atomem wodoru C9a-H, co świadczyłoby o orientacji β-łańcucha prenylowego.

W tym celu wykonałem szereg widm dwuwymiarowych, mianowicie ¹H COSY, HSQC oraz HMBC, i na ich podstawie określiłem przesunięcie atomu wodoru C9a-H. Sygnał ten znajdował się pośród innych sygnałów (w zakresie 1.5-1.3 ppm), co uniemożliwiłoby obserwację NOE. Z tego powodu dalszych badań w tym kierunku nie kontynuowałem. Podobnie, szczegółowa analiza widm związku **100** (struktura, Schemat 3.1.8.6, str. 110) również nie doprowadziła do rozwiązania kwestii konfiguracji względnej ze względu na duży stopień skomplikowania danych spektroskopowych.



Niewątpliwie, należało przeprowadzić analizę reantgenostrukturalną lecz nie udało mi się otrzymać alkoholu **97a** w postaci krystalicznej. Alkohol **97a** potraktowałem chlorkiem 3,5-dinitrobenzoesowym w pirydynie. Zgodnie z oczekiwaniem, benzoesan **97b** wykrył się (drobne igły, temp. top. 112-114 °C). W wyniku rentgenowskiej analizy strukturalnej stwierdziłem, że alkirowanie octanu enolu **96** halogenkiem homoprenylowym **16** przebiega zgodnie z oczekiwaniem. Boczny łańcuch homoprenylowy jest usytuowany w pozycji β .

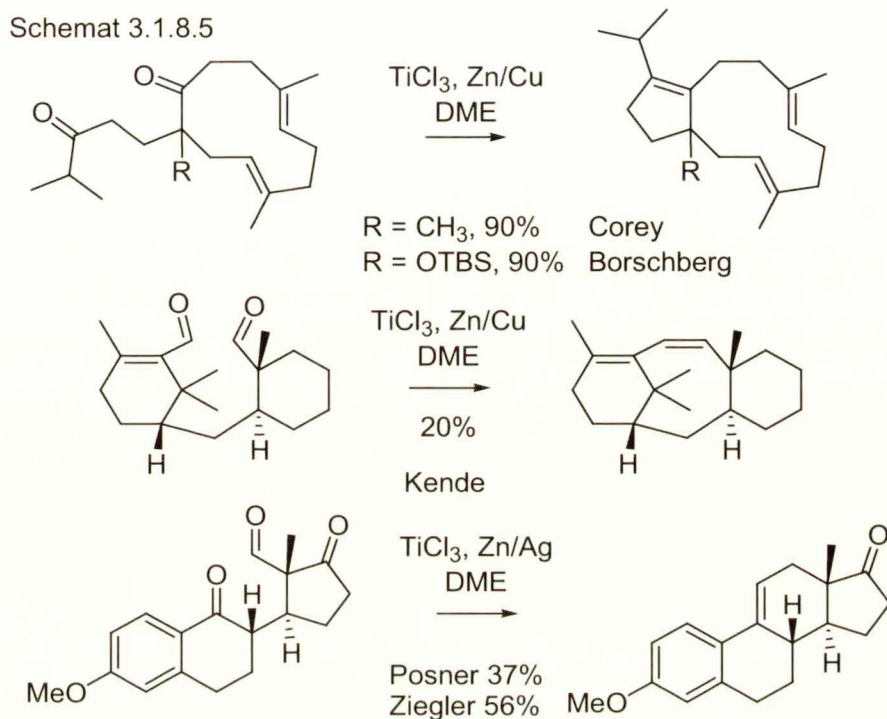
Schemat 3.1.8.4



Po otrzymaniu związku **97a** przystąpiłem do reakcji McMurry.^{257,259-261} Przedstawiając plan retrosyntetyczny, dyskutowałem wykorzystanie tej reakcji w syntezie produktów naturalnych. W tym miejscu chciałbym szczegółowo odnieść się do wzorców literaturowych, z których korzystałem. Z punktu widzenia moich badań, interesujący przykład opisali Corey¹⁸⁵ oraz Broschberg i współpracownicy,¹⁸⁶ którzy otrzymali (\pm)-araneozen, zawierający pierścień pięcioczłonowy z podstawnikiem izopropylowym. Wydajność redukcyjnego sprzęgania w obu przypadkach wyniosła 90%. Z drugiej strony w literaturze

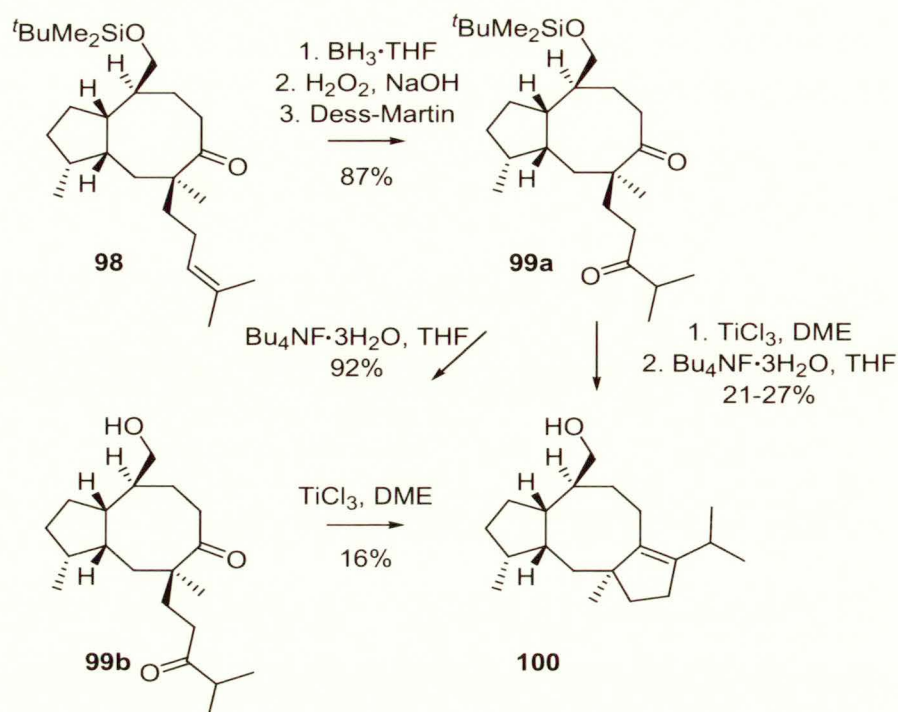
opisano szereg przykładów reakcji McMurry w syntezie produktów naturalnych, ale cechuje je raczej niska wydajność np. w syntezie taxolu¹⁹¹ oraz eteru metylowego estronu.^{187,188}

Przykłady przedstawiłem na schemacie 3.1.8.5.



Początkowo w reakcji annulacji zastosowałem diketon **99a** z zabezpieczoną funkcją hydroksylową. Związek ten otrzymałem z ketonu **98** zgodnie z wynikami badań modelowych. Grupę ketonową w łańcuchu bocznym wprowadziłem w sekwencji reakcji hydroborowania/utleniania, a następnie utleniania pośredniego diolu odczynnikami Dess-Martina. Produkt **99a** otrzymałem z wydajnością 87% po trzech etapach (schemat 3.1.8.6).

Schemat 3.1.8.6



Reakcję reduktywnego sprzęgania przeprowadziłem według znanych mi już procedur, sprawdzonych na diketonie **94** (schemat 3.1.7.12, str. 104). Roztwór diketonu **99a** w DME dodałem za pomocą pompy strzykawkowej przez 12 h do zawiesiny TiCl_3 oraz cynku aktywowanego miedzią w DME (mieszaninę reduktora oraz TiCl_3 ogrzewałem uprzednio przez 6 h w temp. wrzenia w celu redukcji TiCl_3). Monitorowanie przebiegu reakcji (TLC) wskazało obecność co najmniej sześciu produktów. Ze względu na trudny rozdział chromatograficzny tej mieszaniny zdecydowałem się na desililowanie z założeniem, że nieco bardziej polarne związki będą łatwiejsze do wyodrębnienia. Rzeczywiście, po potraktowaniu surowego produktu $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, wyodrębniłem alkohol **100** z wydajnością 21%, jako jedyny produkt. Analiza produktu **100** potwierdziła oczekiwaną strukturę. W widmie w podczerwieni odnalazłem pasmo grupy hydroksylowej (3352 cm^{-1}) i stwierdziłem brak sygnałów grup ketonowych. Z widma ^{13}C NMR również wynikało, że w związku tym nieobecne są grupy karbonylowe, a jednocześnie wystąpiły charakterystyczne sygnały czwartorzędowych atomów węgla wiązania podwójnego (141.1 i 139.0 ppm) oraz grupy CH_2OH (67.9 ppm). W widmie ^1H NMR mogłem rozpoznać sygnały angularnej grupy metylowej (0.95 ppm) oraz drugorzędowych grup metylowych (0.99, 0.95 i 0.95). Przy tym sygnał CH ugrupowania izopropylowego uległ przesunięciu w kierunku niższego pola w stosunku do związku **99b**. Ostatecznie widmo masowe wysokiej rozdzielczości wskazało na wzór sumaryczny $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ (obliczono: 313.2502; znaleziono: 313.2500).

Reakcję reduktywnego sprzęgania powtórzyłem kilkakrotnie, otrzymując zbliżone wyniki (wydajność w zakresie 21-27%). Niestety, dysponowałem tylko niewielką ilością diketonu **99a** i reakcje prowadziłem w skali 30 mg.

W końcowych doświadczeniach, dotyczących konstrukcji szkieletu węglowego 5-8-5, zastosowałem hydroksy-diketon **99b** jako substrat. Wiadomo, że grupa hydroksylowa nie wywiera wpływu na przebieg reakcji,²⁵⁷ a w ten sposób mogłem uniknąć komplikacji, związanych z wydzieleniem produktu.

Diketon **99a** poddałem reakcji desiliowania wobec $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, otrzymując alkohol **99b** z wydajnością 92%. Związek ten użyłem w reakcji McMurry w warunkach zbliżonych do tych opisanych wyżej. Niestety, nie odnotowałem poprawy wydajności, aczkolwiek wydzielenie produktu było łatwiejsze.

Trudno mi wyjaśnić rozbieżność pomiędzy wydajnością reduktywnego sprzęgania związku modelowego **94** (schemat 3.1.7.12) i właściwego obiektu syntezy **99** (schemat 3.1.8.6). W obu przypadkach produkty (**95** i eter silylowy alkoholu **100**) było mało polarne, co utrudniało ich oczyszczanie chromatograficzne. We właściwym cyklu syntetycznym reakcje prowadziłem w mniejszej skali i wówczas straty w procesie izolacji produktu mogą być stosunkowo duże. Jak wspomniałem reakcja McMurry przebiega w warunkach heterogenicznych, przy czym używa się stosunkowo dużo TiCl_3 oraz pyłu cynkowego w stosunku do substratu.

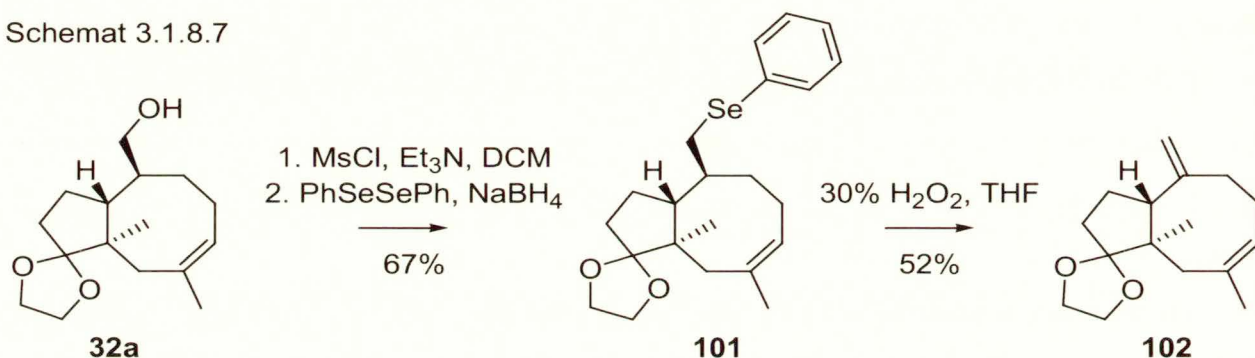
Z punktu widzenia konstrukcji szkieletu węglowego należało porównać reakcję McMurry, przebiegającą z zamknięciem pierścienia 5-członowego do wcześniej przedstawionej przeze mnie reakcji aldolowej (schemat 3.1.7.6). Mogę wyrazić pogląd, że reakcja reduktywnego sprzęgania stanowi właściwe narzędzie, jednak wymaga dokładniejszej optymalizacji warunków niż mogłem sobie na to pozwolić w końcówce ponad 30 etapowej syntezy.

Posiadając niewielką próbkę **100**, podjąłem jeszcze próbę eliminacji grupy hydroksylowej (odwodnienia) w celu wprowadzenia egzocyklicznego wiązania podwójnego. Tak jak poprzednio, sięgnąłem do badań modelowych ze związkiem **32a** (schemat 3.1.4.2, str. 71), który był jednym ze związków pośrednich w syntezie.

W literaturze odnotowano szereg metod przekształcania I-rzędowych alkoholi w odpowiednie terminale lub egzocykliczne olefiny. Metody te można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej z nich zaliczają się te, w których grupę hydroksylową przekształca się w dobrą grupę odchodzącą, np. ester sulfonowy lub halogenek, a następnie przeprowadza się eliminację typu E_1 (poprzez karbokation) lub E_2 (w warunkach zasadowych). Reakcji

eliminacji w warunkach kwaśnych lub indukowanych termicznie może towarzyszyć migracja wiązania podwójnego w pozycję endocykliczną. Druga grupa, bardziej selektywna polega na substytucji grupy hydroksylowej grupą fenylosiarczkową lub fenyloselenową, a następnie termicznej eliminacji odpowiednich tlenków. Wybierając związek modelowy **32a**, miałem na myśli tę drugą grupę omówionych powyżej metod.

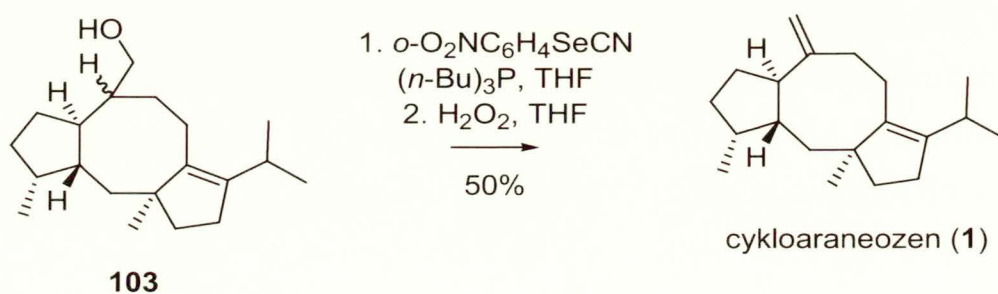
Schemat 3.1.8.7



Grupę hydroksylową związku **32a** przekształciłem w mesyloksylową w standardowych warunkach. Następnie mesylan, bez wydzielania, poddałem działaniu soli sodowej selenofenolu, utworzonej *in situ* w wyniku działania NaBH₄ na difenylodiselenid w DMF. Pochodną fenyloselenylołą **101** uzyskałem z wydajnością 67% po chromatografii. W kolejnym etapie selenid **101** utleniłem do selenotlenku za pomocą nadtlenku wodoru. W temp. pok. odpowiedni selenotlenek uległ spontanicznej eliminacji, prowadząc do egzocyklicznej olefiny **102**. Całkowita wydajność keto-olefiny z alkoholu **32a** wyniosła 35% (schemat 3.1.8.7).

Ze względu na niską wydajność przedstawionego cyklu reakcji poszukiwałem bardziej wydajnej metody. Postanowiłem zastosować metodę opracowaną przez Grieco i współpracowników,^{262,263} która jest dość często stosowana w syntezie związków polifunkcyjnych. W literaturze odnotowano również przykład tej transformacji opisany w syntezie przeprowadzonej przez Kato i współpracowników.²⁶

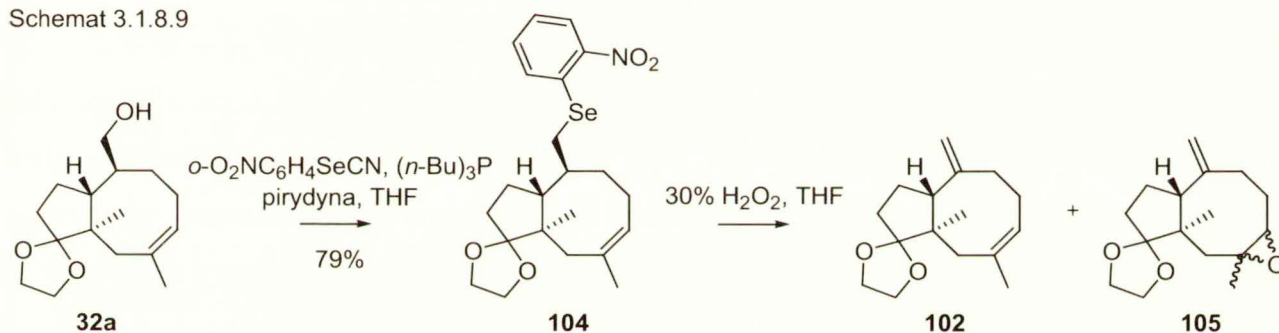
Schemat 3.1.8.8 Dehydratacja pośredniego alkoholu w syntezie Kato i współpracowników



Alkohol **32a** poddałem działaniu cyjanku *o*-nitrofenyloselenowego w obecności tri(*n*-butylo)fosfiny. Po starannej chromatografii, mającej na celu usunięcie zanieczyszczeń powstałych z nadmiaru odczynnika selenowego, tlenku tri(*n*-butylo)fosfiny oraz innych produktów ubocznych, wydzieliłem selenid **104** z wydajnością 79%. Uzyskany produkt utleniłem 30% H₂O₂ w THF w temp. pok. Obserwowałem prawie natychmiastowy zanik substratu oraz tworzenie produktu o mniejszej polarności. Produkt **102** wydzieliłem chromatograficznie z wydajnością 89%. Wydzieliłem również produkt uboczny, któremu przypisałem strukturę epoksydu **105**. Aczkolwiek był to pojedynczy diastereoizomer, nie byłem w stanie ustalić względnej konfiguracji.

Doświadczenia modelowe przeprowadziłem kilka razy w celu opanowania metodyki oraz zmniejszenia ilości produktu ubocznego **105**. Wyniki zestawilem w tabeli 3.1.8.3.

Schemat 3.1.8.9

Tabela 3.1.8.3. Optymalizacja otrzymywania olefiny **102**

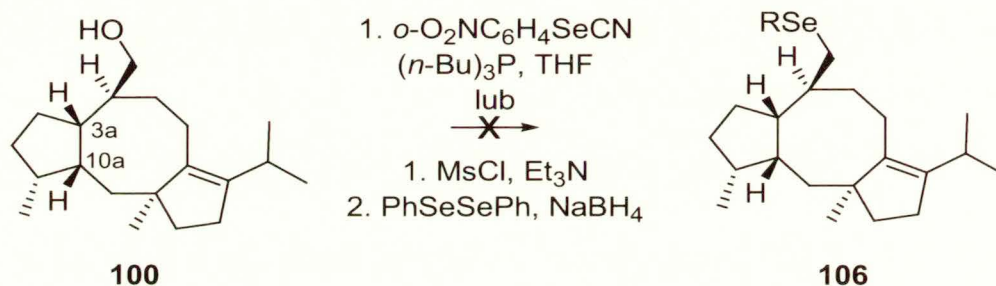
l.p.	ilość H ₂ O ₂ (równ.)	czas reakcji (h)	wydajność 102 (%)	wydajność 105 (%)
1	10	16	52	33
2	10	4.5	64	27
3	6	3.5	81	7
4	6	3	89	-

Po opanowaniu techniki prowadzenia reakcji z cyjankiem *o*-nitrofenyloselenyłowym i następczej eliminacji selenotlenku podjąłem próby zastosowania tej metody wobec alkoholu **100**.

Początkowe próby wprowadzenia grupy *o*-nitrofenyloselenyłowej do związku **100** nie powiodły się. Również w podwyższonej temperaturze i przy zastosowaniu znacznego nadmiaru reagentów (3.5-krotny nadmiar *o*-O₂NC₆H₄SeCN oraz (*n*-Bu)₃P w temp. 50 °C) nie udało mi się otrzymać pochodnej **106**. Prawdopodobną przyczyną obniżonej (w stosunku do

modelu) reaktywności **100** było osłanianie sterycznej grupy hydroksylowej. Wobec tych obserwacji wydawało się wskazanym powrócić do metody stosującej w charakterze nukleofila selenofenol, a nie bardziej przestrzennie rozbudowany *o*-nitroselenofenol (schemat 3.1.8.10). Niestety, na przeszkodzie stanęły trudności w uzyskaniu mesylanu. Brak wystarczającej ilości substratu zmusił mnie do zaniechania dalszych prób.

Schemat 3.1.8.10



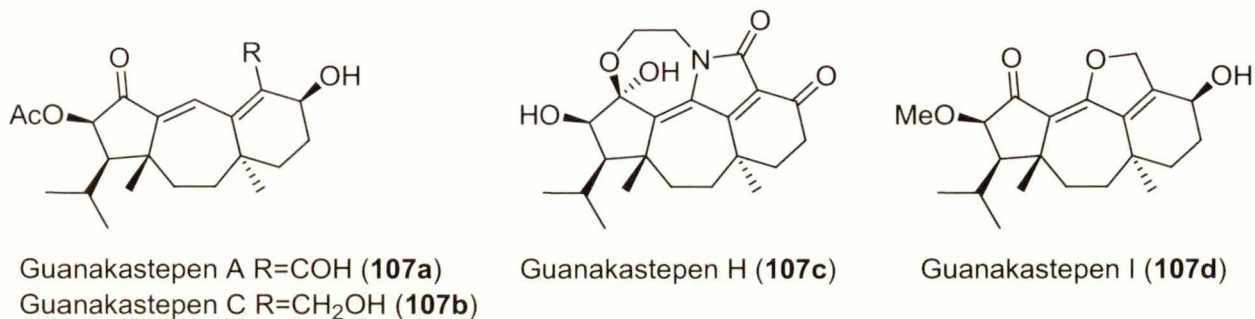
Otrzymany związek **100** różni się konfiguracją atomu węgla C-3a. Dalsze plany syntetyczne w celu uzyskania właściwej konfiguracji *trans* zwornikowych atomów węgla C-3a i C-10a polegałyby na selektywnej ozonolizie egzocyklicznego wiązania podwójnego i inwersji centrum stereogenicznego α względem grupy karbonylowej. Należy odnotować, że konfiguracja *trans* zwornikowych atomów węgla jest bardziej preferowana w stosunku do układu *cis* w układzie 5-8 skondensowanych pierścieni. W literaturze Paquette i współpracownicy opisali taki przykład inwersji konfiguracji w układzie 5-8 w syntezie (+)-ceroplastolu I pod wpływem węgla potasu.²⁰ Następnie reakcja Wittiga lub olefinowanie Tebbego powinny dopełnić syntezę totalną cycloaraneozenu (**1**).

3.1.9. Badania modelowe nad syntezą szkieletu guanakastepenów

W ciągu ostatnich lat ukazało się wiele publikacji, dotyczących syntezy diterpenoidów o szkielecie węglowym typu 5-7-6 należących do rodziny guanacastepenów.³¹ Opracowane przeze mnie podejście syntetyczne syntezy szkieletu fusikokanów [w szczególności cycloaraneozenu (**1**)] po niewielkich modyfikacjach umożliwiłoby syntezę podstawowego związku pośredniego w syntezie guanakastepenów. Strategiczne etapy syntezy obejmowałyby (1) annulację pierścienia 5-członowego (2) przetworzenie wiązania podwójnego w annulenie w układ metyloketonu i (3) ponowną annulację. Ważnym czynnikiem, byłaby łatwość zamykania 7-członowego pierścienia w reakcji metatezy (co zaobserwowałem podczas badań nad reakcją tioestru **20** i jego pochodnych, rozdział 3.2).

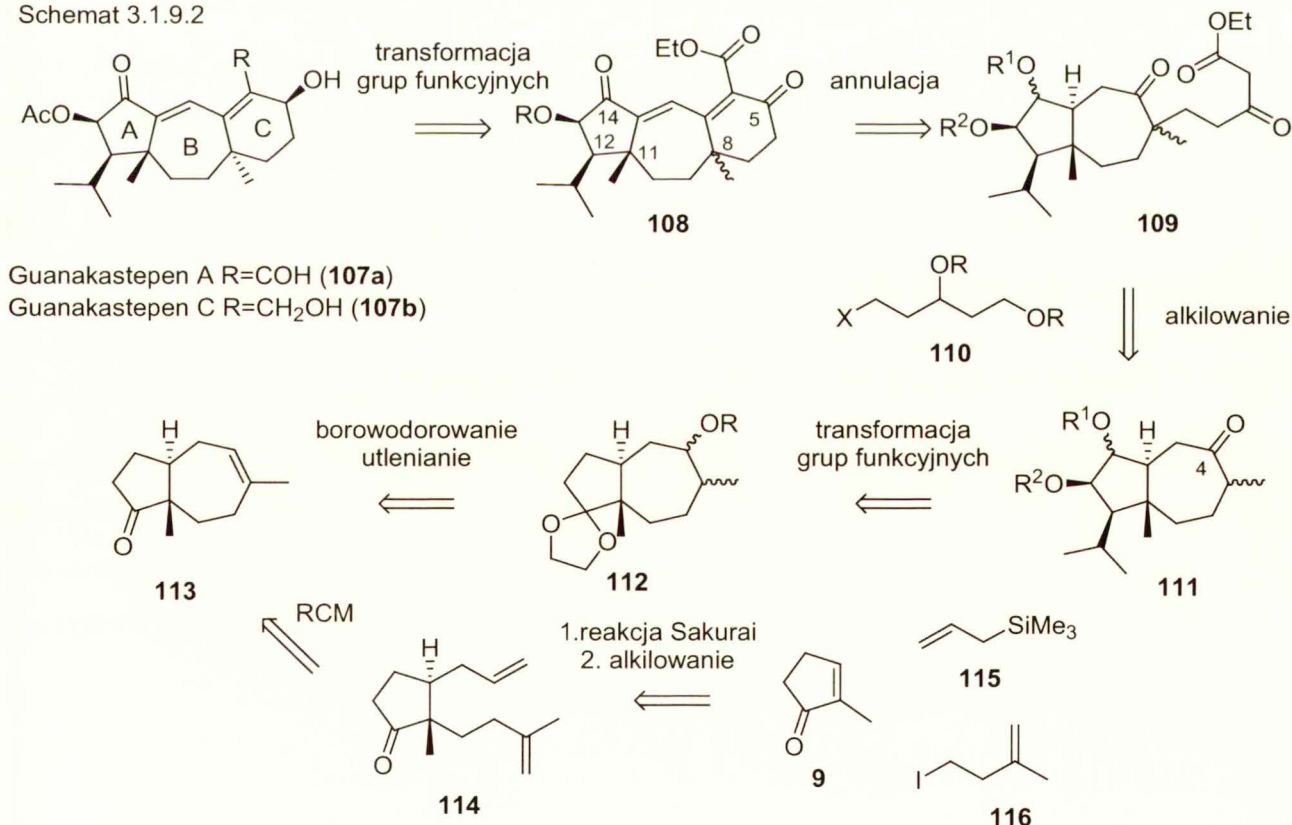
Guanakastepeny zostały wyizolowane z pasożytniczych grzybów i wykazują przede wszystkim działanie antybakteryjne. Przykłady struktur przedstawiłem na schemacie 3.1.9.1.

Schemat 3.1.9.1



Analizę retrosyntetyczną, nowego podejścia syntetycznego do guanakastepenu A (**107a**) lub C (**107b**) przedstawiłem na schemacie 3.1.9.2. Proponując kolejne transformacje korzystałem z doświadczeń zgromadzonych podczas syntezy szkieletu cykloaranezoenu (**1**).

Schemat 3.1.9.2



Za kluczowe związki uznałem diketonoester **109** oraz pochodną azulenu **113**. Do konstrukcji pierścienia C (6-członowego), dopełniającej konstrukcję szkieletu 5-7-6, najbardziej odpowiednia wydawała się annulacja Robinsona wobec zasady (np. KOH) związku **109**. Uzyskany związek przejściowy **108** z pełnym szkieletem węglowym można

przekształcić w guanakastepen **107** w drodze prostych transformacji (redukcja po uprzednim zabezpieczeniu grup karbonylowej C-14)

Synteza związku **109** obejmowałaby alkirowanie termodynamicznego enolu ketonu **111** halogenkiem **110** (lub jego równoważnikiem syntetycznym). Użyteczność tej transformacji wykazałem podczas syntezy szkieletu cekloaraneozenu (**1**).

Transformacje w pierścieniu A związku **112**, polegające na wprowadzeniu podstawnika izopropylowego i transpozycji grupy ketonowej z C-12 do C-14 mają pewne analogie literaturowe, których nie będę szczegółowo omawiał.

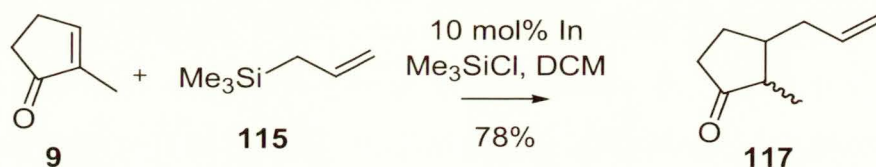
Wprowadzenie funkcji hydroksylowej w pozycję C-4 uzyskałbym w wyniku regioselektywnego borowodorowania/utleniania wiązania etylenowego w pochodnej azulenu **113**.

Kluczowy związek pośredni – keton **113** zamierzałem otrzymać w reakcji metatezy (RCM) 1,8-dienu **114** wobec katalizatora Grubbsa II. Odpowiedni 1,8-dien wydawał się łatwo dostępny w wyniku reakcji alkirowania halogenkiem **116** odpowiedniego enolu silylowego.

Podczas otrzymywania enolu silylowego zamierzałem skorzystać z reakcji Sakurai. Lee i współpracownicy^{264,265} opisali addycję allilotrimetylosilanu (**115**) do enonów wobec układu katalitycznego In-Me₃SiCl lub InCl₃-Me₃SiCl, przy czym produkt reakcji wyizolowano w postaci ketonu. Sądziłem, że zmiana przerobu mieszaniny reakcyjnej, tj. bez stosowania ekstrakcji roztworem wodnym NaHCO₃ umożliwi izolację pośredniego enolu silylowego.

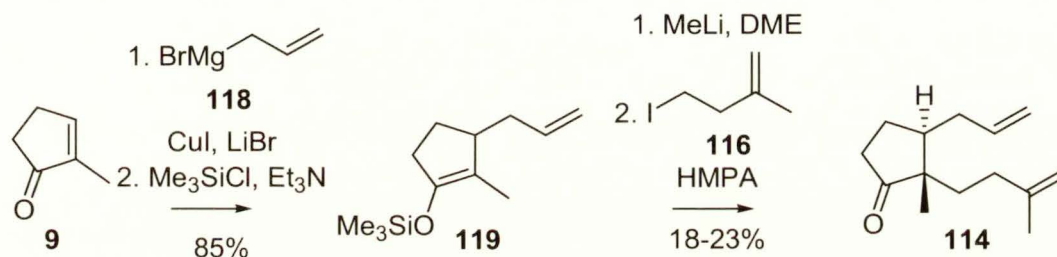
Uzyskany addukt zamierzałem poddać transmetalacji pod wpływem MeLi z utworzeniem enolu litowego i alkirowaniu jodkiem **116**. Jak wspomniałem uprzednio, w reakcji alkirowania dochodzi do utworzenia IV-rzędowego centrum stereogenicznego, co może wpływać na niską wydajność tego procesu ze względu na wrażliwość na czynniki steryczne. Z tego względu brałem pod uwagę wystąpienie pewnych trudności i uwzględniłem rozszerzenie badań o inne halogenki niż jodek **116** oraz reakcje alkirowania Tsuji.

Schemat 3.1.9.3



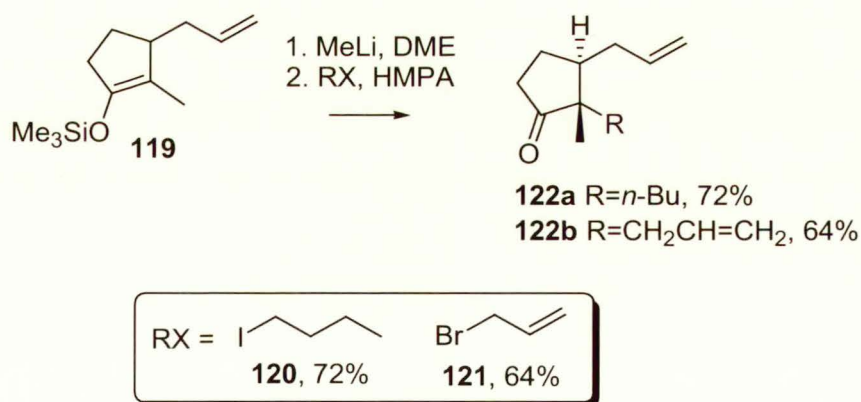
Addycję allilotrimetylosilanu (**115**) prowadziłem wg zaleceń literaturowych, stosując 10 mol% metalicznego indu oraz 5 równ. chlorku trimetylosililowego w DCM. Ku mojemu zaskoczeniu, główny produkt reakcji stanowił keton **117**, którego strukturę potwierdziłem na podstawie analizy widm ^1H oraz ^{13}C NMR. Z względu na trudności w otrzymaniu enolu sililowego tą metodą, postanowiłem zastosować lepiej zbadaną addycję związków Grignarda do otrzymania enolu **119**.

Schemat 3.1.9.4



Do konstrukcji dienu **114** początkowo stosowałem reakcję alkilowania enolu sililowego **119**, otrzymanego w wyniku sprzężonej addycji bromku allilomagnezowego **118** do 2-metylo-cyklopent-2-en-1-onu (**9**), katalizowaną CuI oraz LiBr. Reakcja alkilowania halogenkiem **116** przebiegała z niską wydajnością. Mimo prób optymalizacji warunków alkilowania, keton **114** uzyskiwałem z wydajnością 18-23% po chromatografii.

Schemat 3.1.9.5

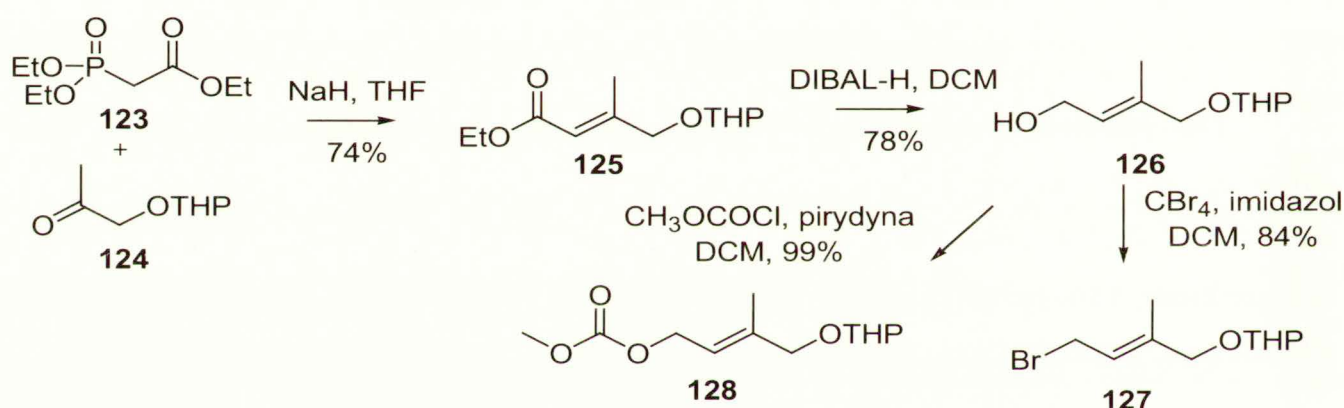


Dalsze badania wykazały, że użycie bardziej aktywnego bromku allilu (**121**) pozwala otrzymać produkt **122b** z zadawalającą wydajnością. Również zastosowanie jodku *n*-butylu (**120**) prowadzi do odpowiedniego produktu. Rozważając reakcje alkilowania, doszedłem do wniosku, że jodek **116** ulega konkurencyjnej reakcji dehydrojodowania ze względu na

zatłoczenie centrum reakcyjnego. Zmusiło mnie to poszukiwania innych dróg otrzymania dienu **114**.

W pierwszym „alternatywnym” podejściu zastąpiłem jodek **116** bromkiem **127** (w docelowej syntezie zamiast zabezpieczenia tetrahydropiranylowego planowałem zastosować eter metylowy). Zakładałem, że produkt alkilowania ulegnie izomeryzacji pod wpływem kompleksowego wodoru rutenu **165** do pochodnej eteru winylowego i otrzymany związek zastosuję w reakcji metatezy. Bezpośredniej analogii reakcji domino izomeryzacji-metatezy eteru winylowego nie znalazłem w literaturze, jednakże przykłady stosowanie eterów winylowych w reakcji metatezy zastało opisane przez Ley'a²⁶⁶ oraz Shibasaki i współpracowników.²⁶⁷

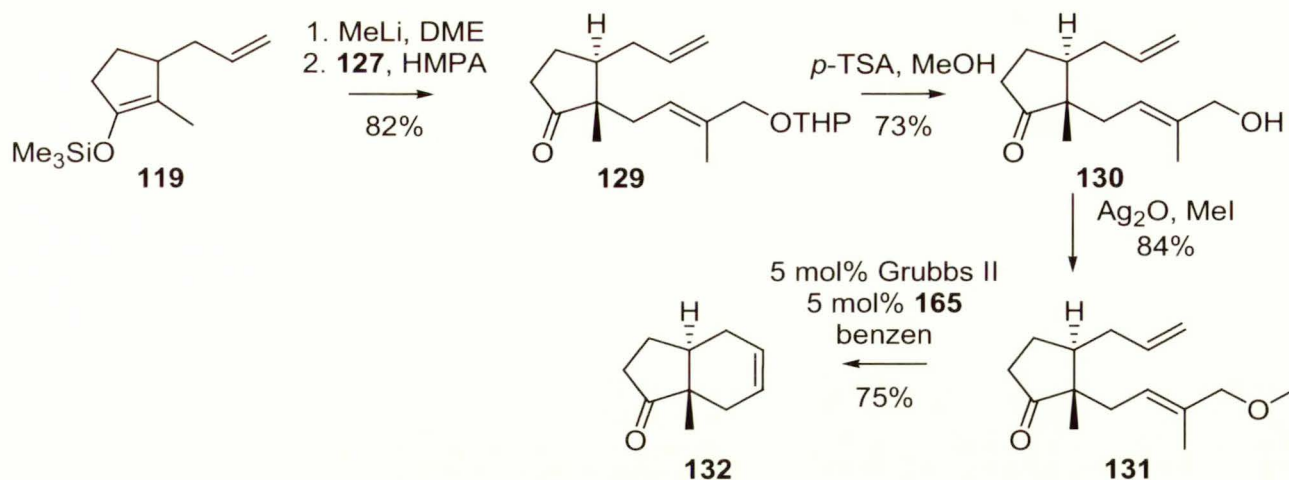
Schemat 3.1.9.6



Syntezę bromku **127** przedstawiłem na schemacie 3.1.9.6. Zabezpieczony hydroksyacetone **124** poddałem reakcji Hornera-Emonsa z fosfonoacetatem **123** wobec wodoru sodu, a otrzymany ester **125** zredukowałem DIBAL-H. Następnie alkohol **126** poddałem działaniu CBr₄ i Ph₃P wobec imidazolu otrzymując bromek **127** z wydajnością 49% po trzech etapach.

Enol silylowy **119** poddałem transmetalacji z MeLi, a następnie potraktowałem bromkiem **127**. Produkt **129** wyizolowałem z wydajnością 82% po chromatografii, a strukturę potwierdziłem na podstawie analizy widm ¹H i ¹³C NMR. W celu wprowadzenia właściwego odstawnika stosowałem również alkilowanie Tsuji enolu **119** węglanem **128** wobec układu katalizacyjnego Pd(OAc)₂-dppb (z powodzeniem stosowanego przez mnie przy syntezie oestrów, rozdział 3.3.1, str. 146), lecz nie uzyskałem odpowiedniego produktu.

Schemat 3.1.9.7



Następnie usunąłem zabezpieczenie tetrahydropiranylowe w związku **129** i zabezpieczyłem grupę hydroksylową w postaci eteru metylowego, stosując tlenek srebra w jodku metylu (schemat 3.1.9.7). Otrzymany metoksyketon **131** poddałem działaniu mieszaniny katalizatora Grubbsa II i wodorku rutenu **165** w benzenie w temp. wrz. Analiza TLC wykazała obecność głównego produktu, który wyizolowałem za pomocą chromatografii. Na podstawie analizy widm ¹H i ¹³C NMR przypisałem strukturę *trans*-hydryndanu **132**. Podczas reakcji metatezy niestety nie nastąpiła oczekiwana izomeryzacja eteru allylowego do winylowego.

Potraktowanie metoksyketonu **131** wodorkiem rutenu **165** prowadziło do izomeryzacji terminalnego, mniej osłoniętego przestrzennie wiązania etylenowego.

Ze względu na zaistniałe trudności swoją uwagę zwróciłem na reakcję sprzężonej addycji Mukaiyamy. W celu konstrukcji odpowiedniego bloku budulcowego **114** zastosowałem addycje silylowego eteru enolu **119** do ketalu metylo-winylo ketonu **133** (Schemat 3.1.9.8). Początkowo reakcję prowadziłem wobec stechiometrycznej ilości mieszaniny TiCl₄-Ti(*i*-PrO)₄ w DCM wg wskazówek literaturowych, lecz diketon **134** uzyskałem z wydajnością 15-20%. W dalszych badaniach zastosowałem TrSbCl₆ oraz Me₃SiOTf w charakterze katalizatora. Najlepsze wyniki uzyskałem prowadząc reakcję wobec 5 mol% Me₃SiOTf w DCM w temp. -78 °C przez 19 h. Surowy produkt bez dalszego oczyszczania traktowałem *p*-TSA w acetonie, uzyskując diketon **134** z wydajnością 48% po chromatografii.

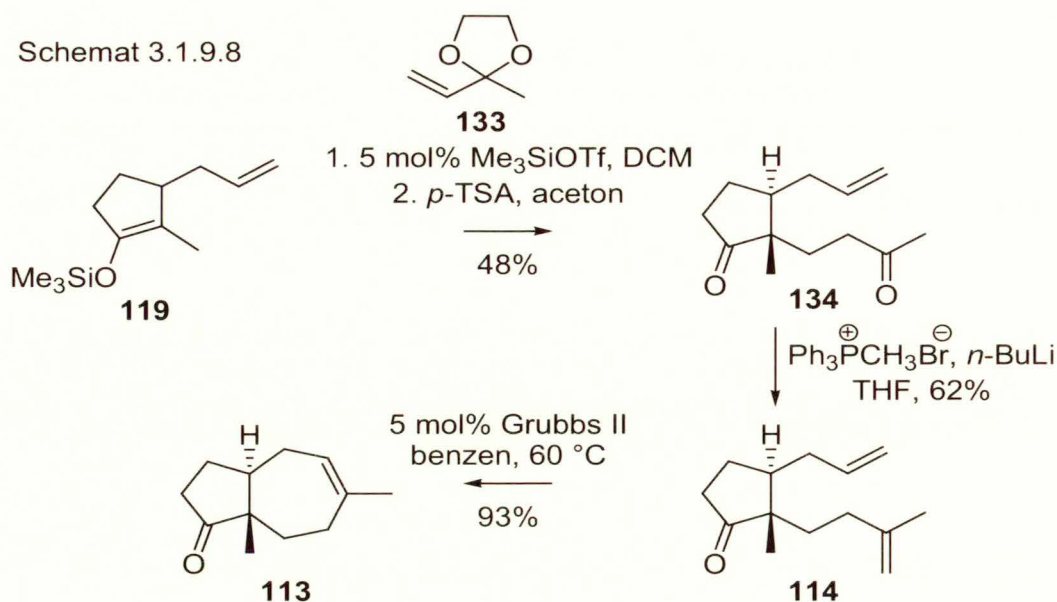


Tabela 3.1.9.1. Wydajność reakcji sprzężonej addycji silylowego eteru enolu **119** do ketalu **133** w DCM w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

L.p.	Katalizator (mol%)	Czas reakcji (h)	Wydajność (%)
1	TiCl ₄ -Ti(<i>i</i> -OPr) ₄ (1.1 równ.)	3	15-20
2	TrSbCl ₆ (10)	2	18-22
3	Me ₃ SiOTf (5)	19	48
4	Me ₃ SiOTf (10)	3	31 ^a

^a reakcję prowadzono w temp. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Diketon **134** poddałem kontrolowanej kinetycznie reakcji Wittiga, uzyskując 1,8-dien **114** z wydajnością 62%. Uzyskany związek **114** zastosowałem w reakcji RCM wobec 5 mol% katalizatora Grubbsa II w benzenie w temp. $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temp. łaźni olejowej), uzyskując pochodną azulenu **113** z 93% wydajnością.

Chciałbym zauważyć, że przedstawione badania mają charakter wstępny. Pomimo, że związek **113** otrzymałem z umiarkowaną wydajnością chemiczną, sądzę, że opracowana ścieżka syntetyczna może być użyta w syntezie guanakastepenu A (**107a**) lub C (**107b**).

3.2. Reakcje metatezy 1,9-dienów

3.2.1. Wstęp

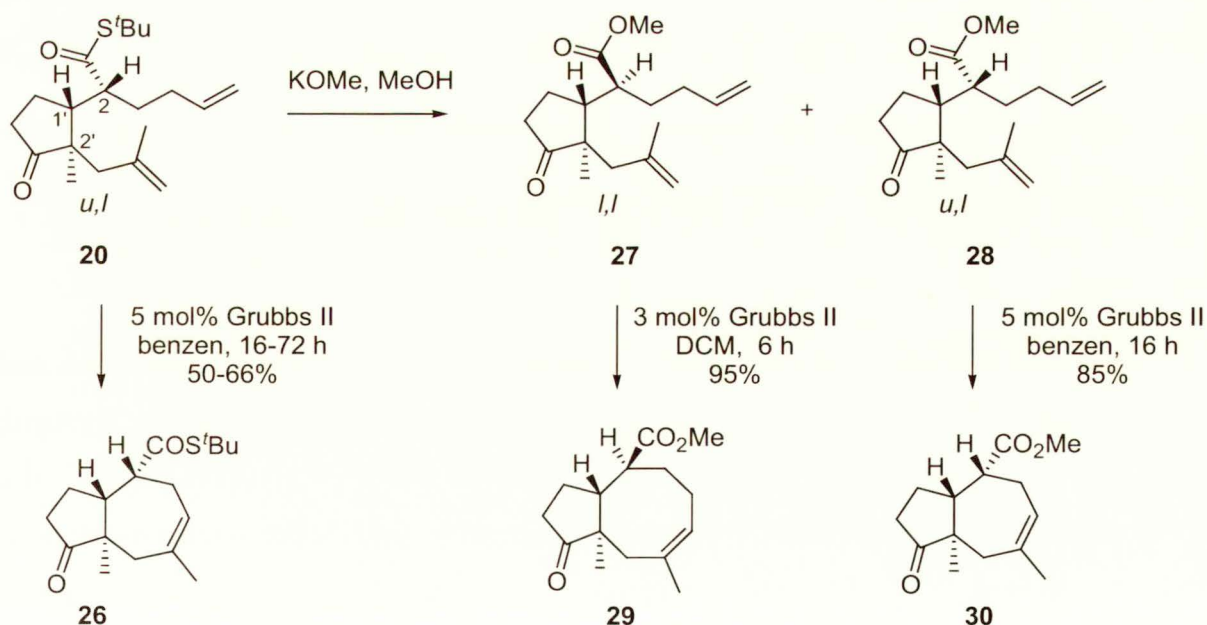
W rozdziale 3.1.3 (str. 67) przedstawiłem otrzymywanie pochodnej cyklooktanu **29** w drodze metatezy 1,9-dienu o względnej konfiguracji *l,l* z użyciem katalizatora Grubbsa II (schemat 3.2.1.1). Jak wspomniałem, tioester **20** o konfiguracji *u,l* w analogicznych

warunkach tworzył związek o pierścieniu siedmioczłonowym **26** z wydajnością 49%. Produkt zawierający pierścień siedmioczłonowy **30** otrzymałem również w reakcji estru metylowego **28** o takiej samej względnej konfiguracji jak tioester **20**.

Zaobserwowałem zatem różnice w przebiegu reakcji w zależności od względnej konfiguracji centrów stereogenicznych w substracie: diastereoizomer o mniejszym zatłoczeniu sterycznym ulegał transformacji do oczekiwanej pochodnej cyklooktanu **29**, podczas gdy bardziej zatłoczone diastereoizomery (**20** i **28**) ulegały przemianom w związki zawierające 7-członowy pierścień. Niewątpliwie, tworzenie pierścienia siedmioczłonowego z 1,9-dienu odzwierciedla dwa procesy: przemieszczenie wiązania etylenowego oraz reakcję metatezy zizomeryzowanego dienu.

W literaturze nie odnotowano podobnych komplikacji w reakcji metatezy. Wyjaśnienie zależności struktura przestrzenna substratu – produkt mogło mieć szersze znaczenie niż synteza określonych związków. Wydawało się wskazanym przeprowadzenie szczegółowych badań nad reakcjami przestrzennie zatłoczonych 1,9-dienów oraz określenie warunków tworzenia pierścienia 7- lub 8-członowego. Oddzielny cel stanowiło wykorzystanie w syntezie silnie wyrażonej, jak się później okazało, preferencji tworzenia 7-członowego pierścienia.

Schemat 3.2.1.1

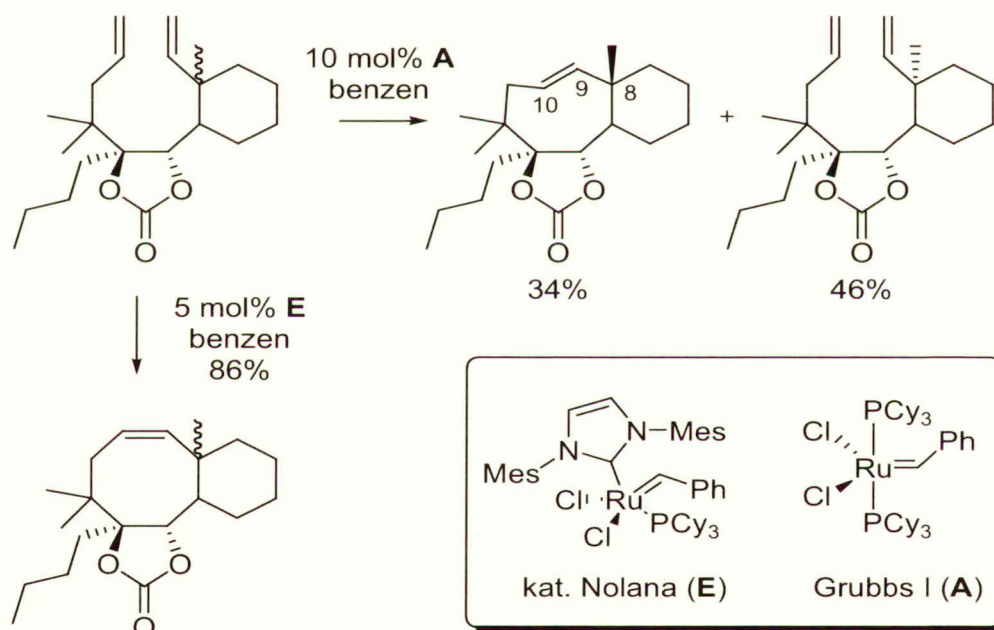


Zależności pomiędzy reakcjami izomeryzacji i metatezy olefin wobec rozmaitych katalizatorów rutenowych zostały stosunkowo niedawno omówione w artykule przeglądowym Schmidta.¹⁹⁸ Odnotowano zaledwie kilka przykładów izomeryzacji

nieaktywowanych wiązań etylenowych w warunkach reakcji metatezy wobec katalizatorów Grubbsa. Jeszcze rzadsze są przykłady wpływu względnej konfiguracji substratu na wynik reakcji RCM.

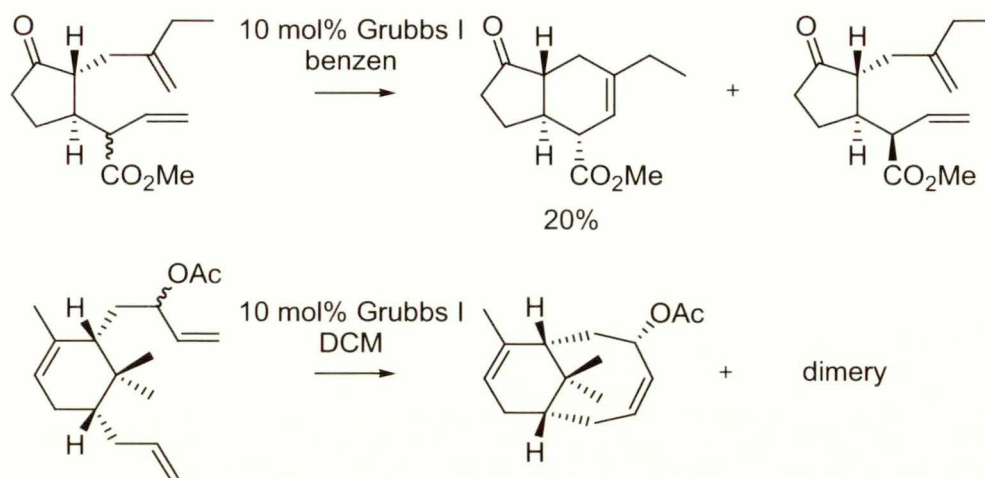
Prunet i współpracownicy^{268,269} podczas syntezy Taxolu® odnotowali różnice w zachowaniu diastereoizomerów 1,9-dienu (schemat 3.2.1.2) w reakcji metatezy wobec katalizatora Grubbsa I we wrzącym benzenie. Z diastereoizomeru „β” otrzymano produkt bicykliczny 6-8 o konfiguracji *E* nowopowstałego wiązania podwójnego z wydajnością 34%. Izomer „α” w tych warunkach nie ulegał cyklizacji, jednak zastosowanie bardziej aktywnego katalizatora Nolana umożliwiło im przekształcenie tego izomeru w bicykliczny produkt w postaci dwóch diastereomerów z wydajnością 86%.

Schemat 3.2.1.2



Brak reaktywności jednego z diastereomerycznych 1,7-dienów w warunkach reakcji RCM odnotował Blechert²⁷⁰ (schemat 3.2.1.3, górne równanie). Podobne różnice wystąpiły w reakcji tych dienów z zabezpieczoną grupą karbonylową w postaci ketalu glikolu etylenowego. Podobne zachowanie odnotowano również w syntezie pierścienia 8-członowego układu taksoidowego.²⁷¹ W tym przypadku izomer β ulegał reakcji z utworzeniem właściwego produktu cyklizacji, natomiast izomer α prowadził do mieszaniny dimerycznych produktów. Również podczas syntezy makrocyklicznych laktonów zaobserwowano „zanieczyszczenie” głównego 21-członowego produktu związkiem 20-członowym.²⁷²

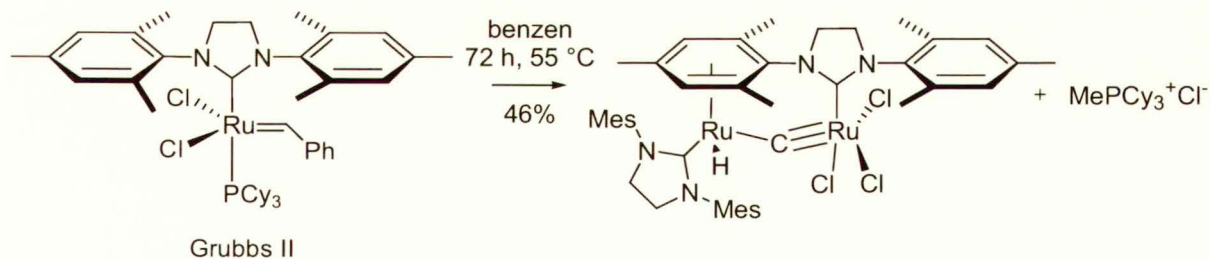
Schemat 3.2.1.3



Odmienne przedstawia się kwestia izomeryzacji amin i alkoholi allilowych oraz ich pochodnych do odpowiednich pochodnych winylowych pod wpływem kompleksowych wodorków rutenu. Reakcja ta jest dobrze znana i stosunkowo często stosowana w syntezie celem odbezpieczenia funkcji hydroksylowych lub azotowych.²⁷³⁻²⁷⁶

Ze względu na stosunkowo łatwą izomeryzację wiązań podwójnych pod wpływem wodorków rutenu, w literaturze ukształtował się pogląd, że to wodorki rutenu są odpowiedzialne za izomeryzację olefin w warunkach reakcji metatezy. Ostatnio Grubbs i współpracownicy potwierdzili eksperymentalnie powstawanie wodorku rutenu podczas ogrzewania katalizatora Grubbsa II w benzenie. Strukturę wodorku ustalono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej (schemat 3.2.1.4).²⁷⁷

Schemat 3.2.1.4



W świetle zreferowanych danych literaturowych moje obserwacje można było uznać za bardzo interesujące. Należy zwrócić uwagę, że obecnie opisano już wiele przykładów syntezy pochodnych cyklooktanu z użyciem reakcji metatezy 1,9-dienów, a w czasie, gdy rozpoczynałem pracę zasięg informacji był znacznie skromniejszy.^{4,5,268,269,278-280}

3.2.2. Wpływ katalizatora i innych „dodatków” na reakcję metatezy

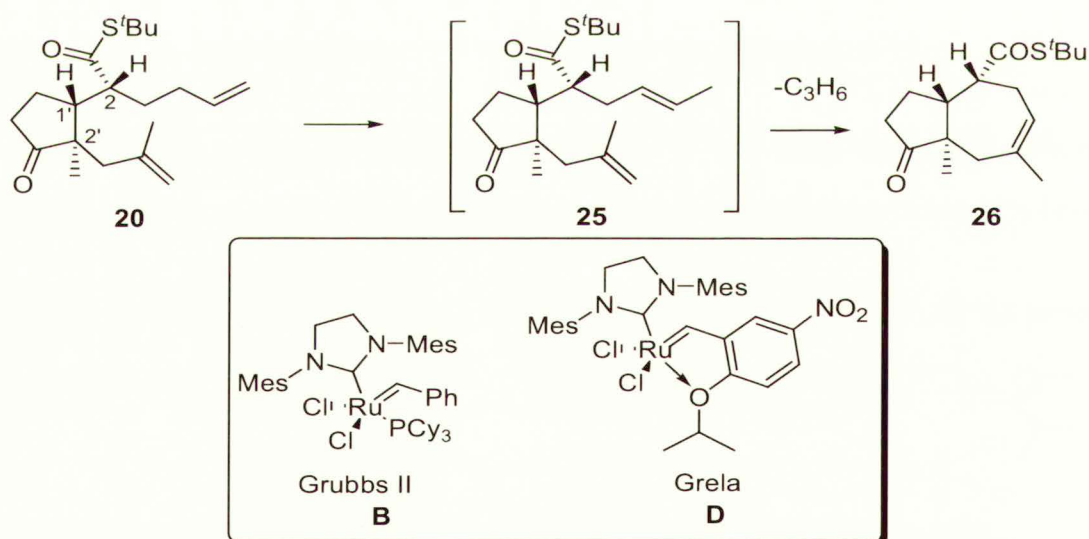
W pierwszej kolejności postanowiłem sprawdzić działanie innych katalizatorów rutenowych oraz znanych „dodatków” modyfikujących działanie katalizatora w aspekcie zamykania pierścienia ośmio- lub siedmioczłonowego.

Dzięki uprzejmości doc. dr hab. K. Greli dysponowałem próbką zmodyfikowanego przez niego²⁸¹ katalizatora Grubbsa-Hoveydy **D**, zawierającego grupę nitrową (katalizator ten charakteryzuje wysoka aktywność, szczególnie w reakcji krzyżowej metatezy). Reakcje prowadziłem w obecności 5 mol% **D** w benzenie w temp. wrz. przez 24 h. W tej reakcji również wydzieliłem pochodną azulenu **26**, ale z wydajnością zaledwie 15% (pozycja 4, tabela 3.2.2.1).

Zastosowanie katalizatora Grubbsa I prowadziło do selektywnej homometatezy z utworzeniem dimeru **146** (struktura, Schemat 3.2.3.4, str. 130), co przedstawię poniżej.

Dane literaturowe wskazują, że również można stosować katalizatory typu Schrocka, lecz wymagają one rygorystycznie bezwodnych i beztlenowych warunków, nieosiągalnych bez specjalnego wyposażenia.

Schemat 3.2.2.1

Tabela 3.2.2.1. Wyniki reakcji metatezy zamykania pierścienia tioestru **20**

l.p.	Katalizator (5 mol%)	czas reakcji (h)	rozpuszczalnik ^a	Wydajność (%)
1	B	6	DCE	67
2	B ^b	18	DCE	49
3	B ^c	24	benzen	54
4	D	24	benzen	15

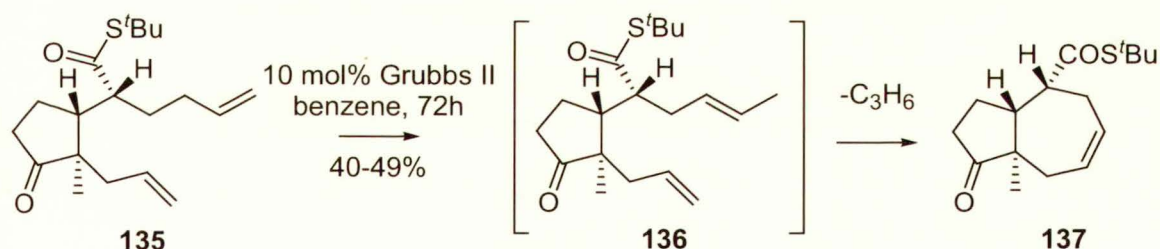
^a reakcję prowadzono w stężeniu 0.01 M ^b reakcję przeprowadzono w obecności 5 mol% Cy_3PO ^c reakcję przeprowadzono w obecności 10 mol% 1,4-benzochinonu

W dalszej fazie badań skoncentrowałem się na metodach zapobiegania izomeryzacji wiązań etylenowych w warunkach reakcji metatezy. W literaturze przedstawiono pewne wskazówki na ten temat. Prunet i współpracownicy we wspomnianych już przeze mnie pracach nad anulacją z utworzeniem pierścienia ośmioczłonowego stosowali szereg dodatków do katalizatora Grubbsa II, a mianowicie tlenek tricykloheksylofosfiny (Cy_3PO), wodę, styren lub Et_3N . Najbardziej efektywny okazał się Cy_3PO , którego obecność całkowicie eliminowała uboczną reakcję izomeryzacji. Metoda ta nie została jednak potwierdzona przez innych autorów. Zalecano też stosowanie w charakterze rozpuszczalnika 1,2-dichloroetan zamiast benzenu.¹⁹⁹

Stosunkowo niedawno Grubbs i współpracownicy²⁸² zalecali prowadzenie reakcji metatezy w obecności 1,4-benzochinonu lub jego pochodnych (np. 2,6-dichloro-1,4-benzochinonu lub 2-chloro-1,4-benzochinonu) jako środków zapobiegających izomeryzacji wiązań podwójnych. Metoda ta polega na utlenianiu *in situ* powstających wodorków rutenu.

Skuteczność tych metod sprawdziłem doświadczalnie. Dodatek Cy_3PO (związek ten otrzymałem utleniając tricykloheksylofosfinę za pomocą nadtlenu wodoru w acetonie) prowadził do pochodnej **26** z wydajnością 49%. Zatem proces izomeryzacji nie został zahamowany. Zmiana rozpuszczalnika z benzenu na 1,2-dichloroetan także okazała się nieskuteczna. W kolejnych eksperymentach zastosowałem również 1,4-benzochinon, lecz nie sprzyjało to tworzeniu produktu typu 5-8 (tabela 3.2.2.1).

Schemat 3.2.2.2



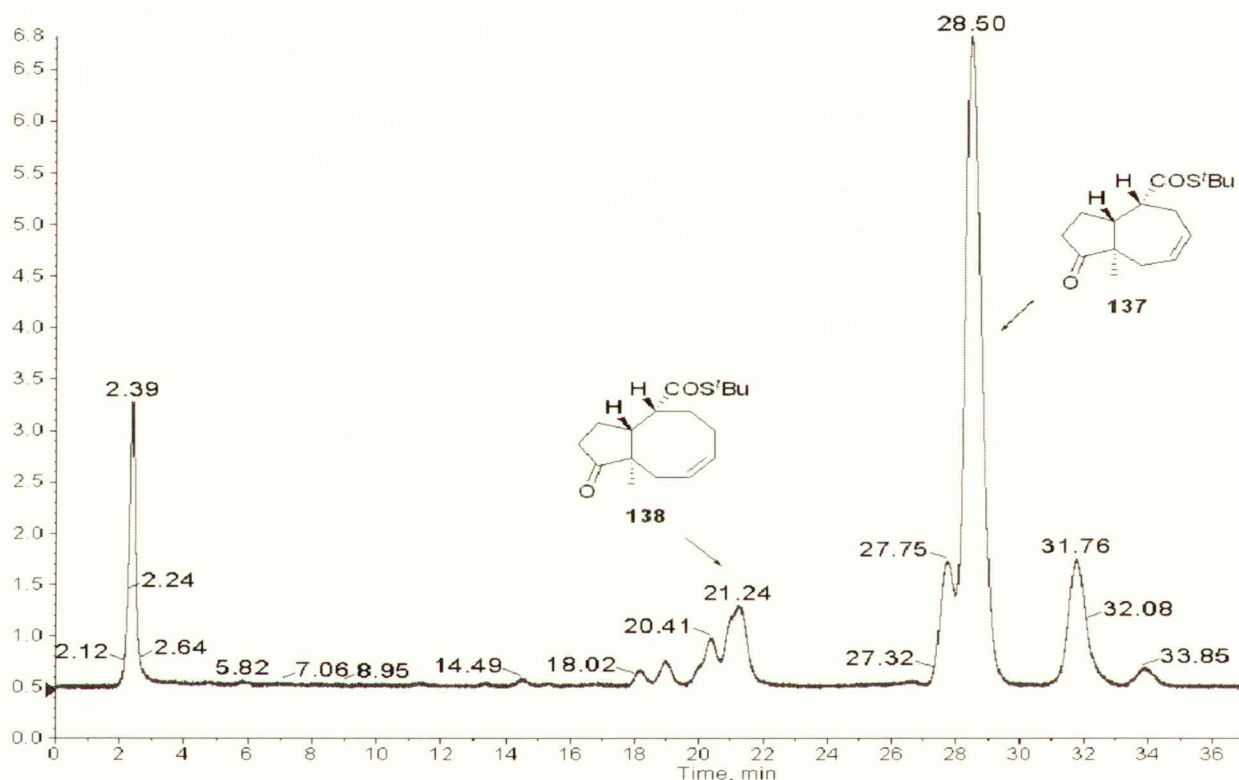
Reakcja metatezy tioestru **135** z dwoma monopodstawionymi wiązaniami, z których każde może ulegać izomeryzacji, charakteryzowała się niższą selektywnością. Gdy tioester **135** poddałem działaniu katalizatora Grubbsa II, zaobserwowałem utworzenie mieszaniny produktów (TLC), z których jeden przeważał.

Wydzielanie produktu było uciążliwe. Nawet po starannej chromatografii kolumnowej nie otrzymałem czystego związku. Zawartość głównego produktu w uzyskanej próbce wyznaczyłem na 77% stosując HPLC. Ustaliłem obecność jeszcze co najmniej 4 związków.

Na podstawie widm ^1H i ^{13}C NMR, głównemu produktowi przypisałem strukturę **137**. Ostatecznie, widmo masowe wysokiej rozdzielczości wskazało na związek o wzorze sumarycznym $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$ (obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 303.1389; znaleziono: 303.1408). Zatem również w tym wypadku nastąpiła izomeryzacja - reakcja metatezy z uwolnieniem cząsteczki propenu.

Schemat 3.2.2.3

■ Channel 1 from Sample 1 (MM 196 superspher250/2 236nm, 0.2ml/min 1) of MM0979 wiff



W celu przypisania struktury głównego produktu ubocznego wykonałem analizę HPLC-MS. Widmo masowe wskazało na strukturę bicyklicznego związku typu 5-8 **138**. Chromatogram HPLC MS przedstawiłem na schemacie 3.2.2.3.

Należy również odnotować, że wydajność związku **137** wahała się w granicach 40-49%, co oznacza, że nie uzyskiwałem pełnej powtarzalności wyników w kilku kolejnych eksperymentach.

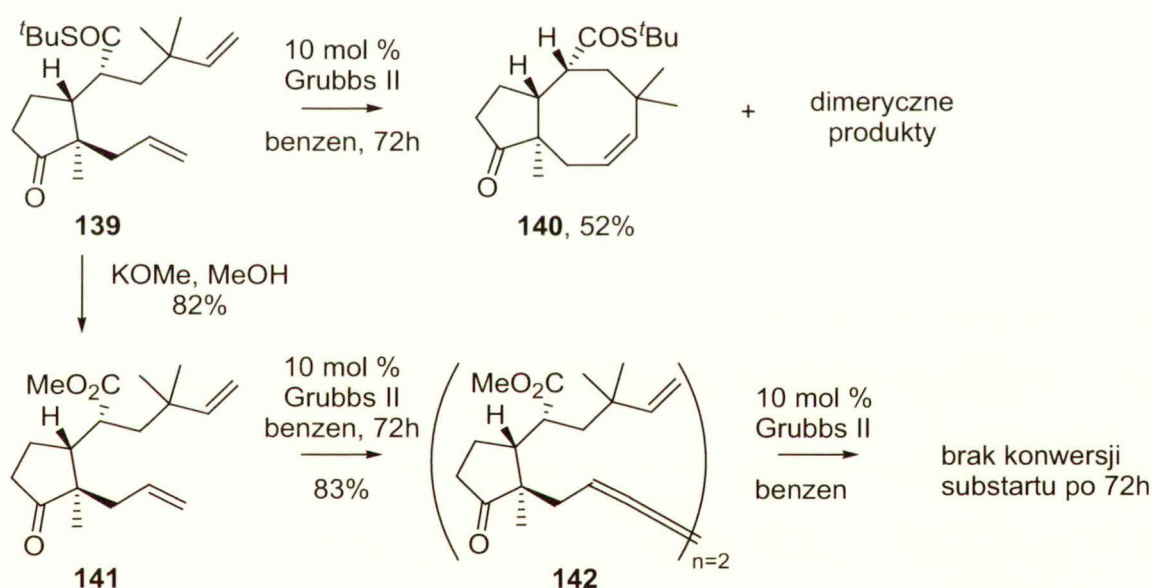
Podsumowując, reakcje metatezy tioestrów **20** i **135** przebiegają z utworzeniem 7-członowego pierścienia w obecności każdego z trzech badanych katalizatorów rutenowych. Próby zapobiegania procesowi izomeryzacji, stosując zalecane w literaturze dodatki, nie powiodły się. Z drugiej strony, najwyższą wydajność reakcji izomeryzacji-metatezy uzyskałem stosując katalizator Grubbsa II.

3.2.3. Wpływ budowy substratu na przebieg reakcji metatezy. Podstawowy szkielet węglowy

Po określeniu wpływu katalizatora na przebieg reakcji metatezy, zwróciłem uwagę na sposób podstawienia wiązań podwójnych w substracie. W tym podrozdziale przedstawię wyniki reakcji metatezy w zależności od zmian w szkielecie węglowym substratu. Opis uszeregowałem przedstawiając najpierw modyfikacje „łańcucha górnego” (wywodzącego się z *O,S*-acetalu ketenu), a następnie „łańcucha dolnego”.

Zamierzałem zmodyfikować budowę substratu tak, aby ograniczyć proces izomeryzacji. W pierwszej kolejności zastosowałem substrat z zablokowaną pozycją allilową w „łańcuchu górnym” w wyniku wprowadzenia dwu geminalnych grup metylowych (schemat 3.2.3.1).

Schemat 3.2.3.1



Wstępne próby reakcji metatezy tioestru **139** podjąłem stosując katalizator Grubbsa I. Okazał się on za mało aktywny i w dalszych doświadczeniach stosowałem katalizator Grubbsa II. Ogrzewanie tioestru **139** i 10 mol% tego katalizatora w benzenie przez 72 h doprowadziło do utworzenia szeregu produktów, pośród których jeden przeważał. Główny produkt wydzieliłem z wydajnością 52%, stosując chromatografię. W widmie ¹³C NMR odnotowałem obecność dwóch sygnałów atomów węgla sp² wiązania etylenowego o przesunięciu 143.4 (C=CH), 120.5 (C=CH). Inne dane spektroskopowe oraz widmo masowe wysokiej rozdzielczości jednoznacznie wskazało, że otrzymałem produkt **140** (obliczono dla

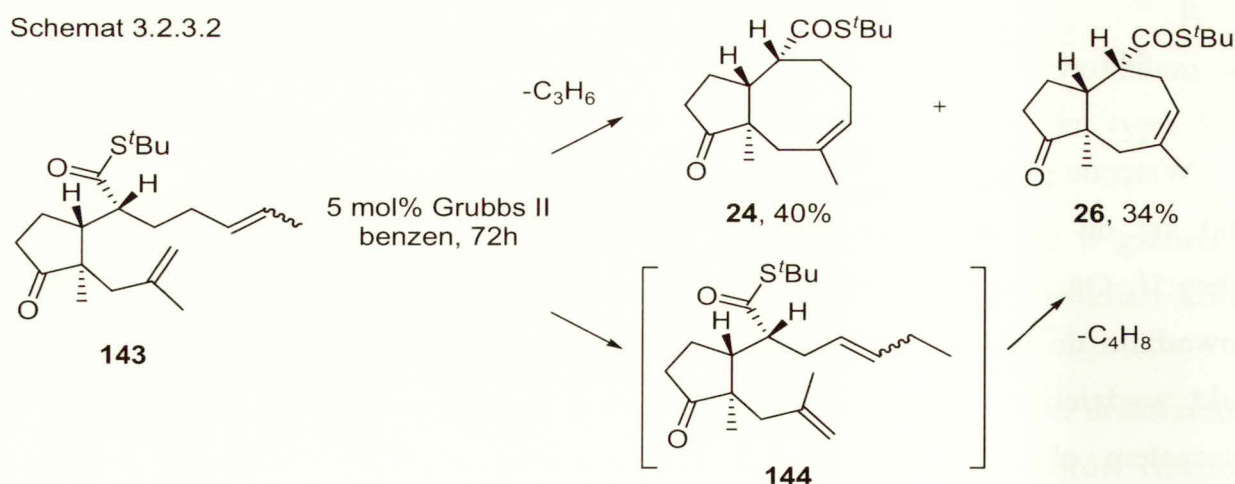
$C_{19}H_{30}O_2S$: 322.1967; znaleziono: 322.1971). Czystość otrzymanego produktu (>98%) określiłem, stosując wysokosprawną chromatografię cieczową.

Ze względu na umiarkowaną wydajność produktu **140** uznałem za wskazane przeprowadzenie analogicznej reakcji wychodząc z odpowiedniego esteru metylowego. Taka zmiana grupy funkcyjnej we wcześniej opisanych przypadkach (np. tioester **20** i jego pochodne) umożliwiła podniesienie wydajności reakcji. Transestryfikacja związku **139** według wcześniej opracowanej metody (KOMe w MeOH) prowadziła nieoczekiwanie tylko do jednego produktu, któremu przypisałem strukturę **141**. W tym przypadku nie zaobserwowałem epimeryzacji centrum stereogenicznego α względem grupy estrowej. Badania nad potwierdzeniem struktury **141** przedstawię w rozdziale dotyczącym syntezy substratów (rozdział 3.3.2).

Ester **141** poddałem działaniu katalizatora Grubbsa II w benzenie w temp. wrz. Zaobserwowałem utworzenie jednego głównego produktu. Ku mojemu zdziwieniu wydzieliłem dimer **142** z wydajnością 83%. Reakcję jeszcze powtórzyłem dwukrotnie w pełni potwierdzając wynik. Zatem zamiana grupy *tert*-butyloliolowej na metoksyową i związane z tym mniejsze oddziaływanie steryczne nie ułatwia przebiegu reakcji metatezy.

W kolejnym doświadczeniu dimery **142** poddałem działaniu katalizatora Grubbsa II w benzenie. Nie zaobserwowałem tworzenia produktów (TLC), a substrat **142** odzyskiwałem z wydajnością w zakresie 85-90% nawet po wielogodzinnym ogrzewaniu. Przyczyną niskiej reaktywności związku **141** (i dimeru **142**) może być kompleksowanie katalizatora rutenowego przez grupę estrową. W literaturze odnotowano sporadyczne podobne przypadki.²⁸³

Schemat 3.2.3.2



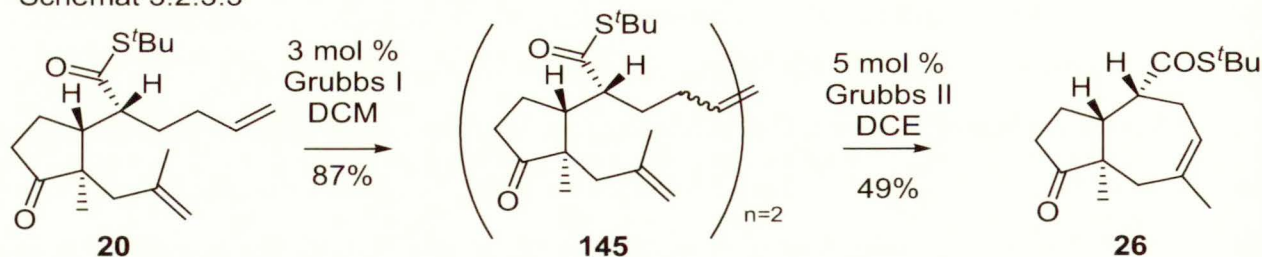
Po stwierdzeniu, że zablokowanie pozycji allilowej umożliwi cyklizację do układu 5-8, interesującym wydawało się ulokowanie dodatkowego podstawnika w monopodstawionym wiązaniu podwójnym 1,9-dieniu **20**. Z tą myślą przygotowałem dien **143**.

Reakcje metatezy tioestru **143** prowadziłem wobec 5 mol% katalizatora Grubbsa II w benzenie przez 72 h w temp. wrz. Zaobserwowałem (TLC) tworzenie dwóch głównych produktów, które wydzieliłem stosując chromatografię kolumnową. Produkt o niższym R_f zidentyfikowałem jako tioester **26** przez porównanie z wzorcem. Wstępna analiza widm ^1H i ^{13}C NMR drugiego produktu wskazała na obecność takich samych grup funkcyjnych jak w związku **26**, ale w widmie ^{13}C NMR odnotowałem o jeden sygnał więcej atomu węgla. Na podstawie widma masowego wysokiej rozdzielczości przypisałem strukturę związku **24** (obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}$: 308.1810, znaleziono: 308.1816). Należy odnotować, iż po raz pierwszy uzyskałem bicykliczny produkt typu 5-8 z 1,9-dieniu o względnej konfiguracji *l,l*.

Otrzymanie układu 5-8 z dienu mającego dipodstawione wiązanie etylenowe w „łańcuchu górnym” zainspirowało mnie do bardziej szczegółowych badań nad zachowaniem dimerów. Z literatury wiadomo, że w reakcjach RCM z zastosowaniem wysokich rozcieńczeń często nie obserwuje się właściwego produktu cyklizacji, a tylko dimery powstałe z wykorzystaniem jednego wiązania podwójnego substratu (przeważnie monopodstawionego) lub z utworzeniem makrocyklicznych dimerów. Ze względu na fakt, iż RCM jest reakcją równowagową,²⁸⁴ w zasadzie możliwe jest wykorzystanie dimerów jako związków pośrednich. Taka technika, stosowana zwłaszcza do otrzymywania związków makrocyklicznych, polega na przekształceniu dienu w dimer w selektywnej reakcji homometatezy np. wobec katalizatora Grubbsa I (jeżeli występują zróżnicowane np. mono- i dipodstawione wiązania podwójne). Drugim etapem jest cyklizacja w obrębie dimeru w obecności bardziej aktywnego katalizatora, np. katalizatora Grubbsa II. Cyklizację poprzez dimery wykorzystano m.in., w syntezie prekursora (*R,R*)-(-)-Pyrenoforiny²⁸⁵ oraz Fluviruciny B_1 .²⁸⁶

Interesującym wydawało się zbadanie reakcji metatezy dimeru **145**. Zasadniczo związek ten nie różnił się budową od tioestru **143**. Zamiast grupy metylowej w łańcuchu górnym znajduje się bardziej złożony podstawnik.

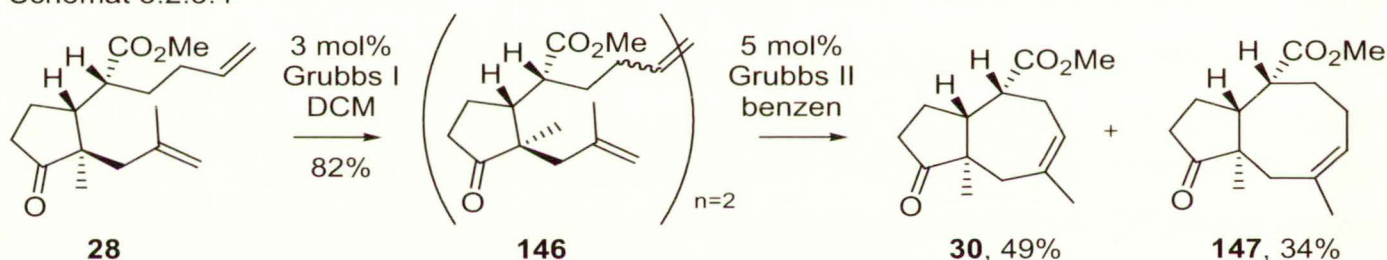
Schemat 3.2.3.3



Tioester **20** ogrzewałem w obecności 5 mol% Grubbsa I w DCM. Dimer **145** w postaci mieszaniny izomerów *E/Z* uzyskałem z wydajnością 87% po chromatografii (schemat 3.2.3.3). Następnie dimer **145** poddałem działaniu katalizatora Grubbsa II w DCE, jednak ponownie otrzymałem pochodną azulenu **26**.

Biorąc pod uwagę fakt, że estry metylowe były lepszymi substratami w reakcji metatezy od *tert*-butyltioestrów, poszerzyłem próby z tą grupą związków.

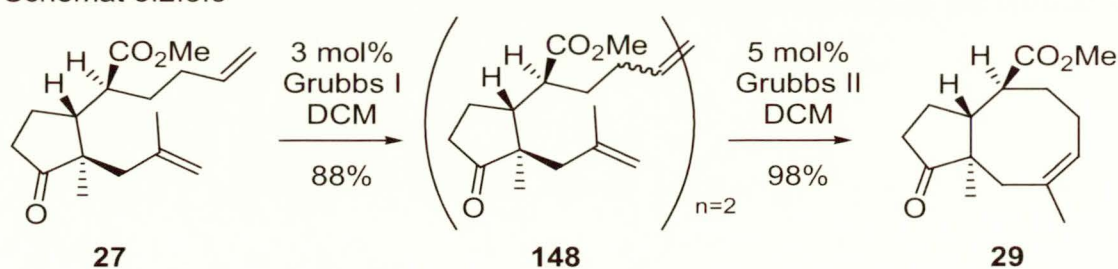
Schemat 3.2.3.4



Związek **146** otrzymałem z **28** w wyniku homometatezy w obecności 3 mol% katalizatora Grubbsa I w DCM, podobnie jak w przypadku dimeru **145**. Produkt uzyskałem z wydajnością 82% jako mieszaninę izomerów *cis/trans*.

Dimer **146** w obecności katalizatora Grubbsa II tworzył dwa główne produkty, które wstępnie uznałem jako **30** i **147**. Strukturę **30** potwierdziłem przez porównanie z wzorcem. Natomiast strukturę produktu **147** przypisałem na podstawie analizy widm ^1H i ^{13}C NMR oraz widma masowego wysokiej rozdzielczości. ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ obliczono: 250.1569; znaleziono: 250.1562).

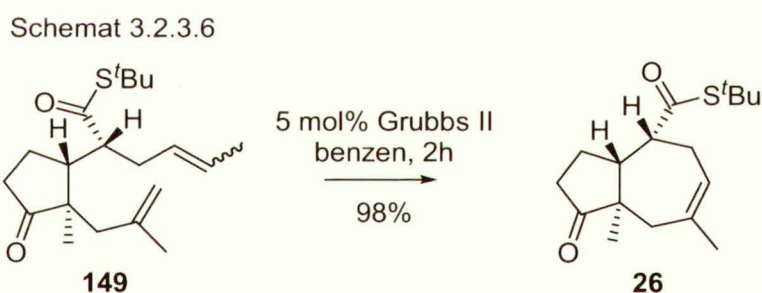
Schemat 3.2.3.5



W celu uzyskania pełnego obrazu reakcji dimerów otrzymałem również związek **148**, stosując reakcję homometatezy tak, jak poprzednio. Zgodnie z moimi przypuszczeniami reakcja związku **148** w obecności katalizatora Grubbsa II przebiegła z wysoką wydajnością w stosunkowo niskiej temperaturze (w DCM w temp. wrz.). Związek **29** otrzymałem ze znakomitą wydajnością. Natomiast prowadząc reakcję w benzenie w temp. wrz., uzyskałem wydajność 87%.

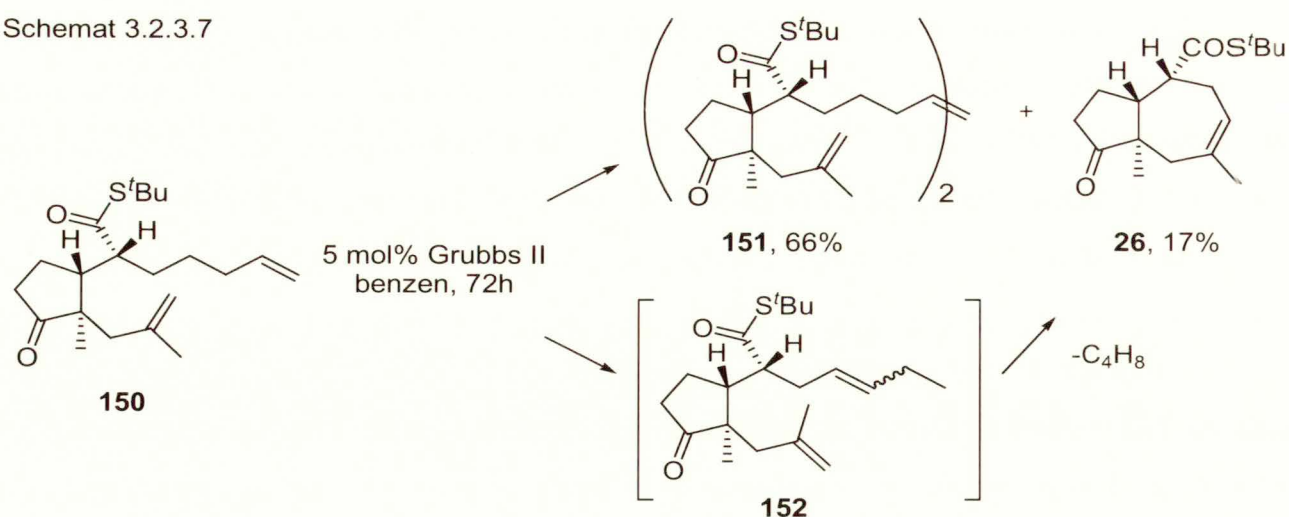
Badania nad reakcjami metatezy dimerów zakończyły się połowicznym sukcesem. Z tioestru **145** tworzyła się wyłącznie pochodna azulenu **26**. Z drugiej strony użycie esteru metylowego **146** pozwoliło na uzyskanie bicyklicznego produktu **147** typu 5-8 obok estru **30**, co potwierdza słuszność hipotezy, że podstawienie terminalnego wiązania podwójnego w „łańcuchu górnym” zapobiega izomeryzacji.

W ramach określenia czynników strukturalnych rozstrzygających o izomeryzacji wiązania etylenowego pod wpływem katalizatorów metatezy, otrzymałem 1,8-dien **149** oraz 1,10-dien **150**. Pierwszy z nich był nie wyodrębnionym lecz oczyszczonym związkiem pośrednim w reakcji metatezy tioestru **20** (Schemat 3.1.3.1, str. 66). Drugi dien **150** miał górny łańcuch dłuższy o jedną grupę metylenową w porównaniu do **20**.



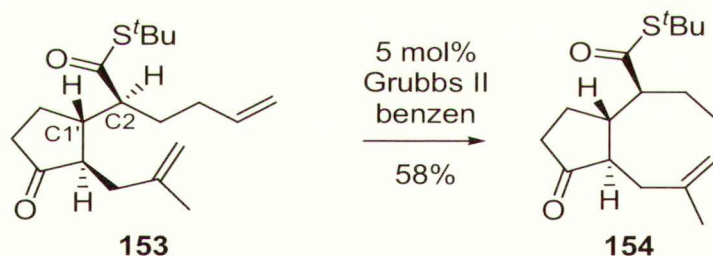
Podczas reakcji metatezy tioestru **149** zaobserwowałem szybką i całkowitą konsumpcję substratu. Zgodnie z oczekiwaniem powstał bicykliczny tioester **26** i to z zaskakująco wysoką wydajnością 98% (Schemat 3.2.3.6).

Schemat 3.2.3.7



Natomiast reakcja 1,10-dienu **150** prowadziła do dwóch produktów. Jednym z nich był wcześniej mi znany tioester **26**, który powstał na skutek „podwójnej” migracji monopodstawionego wiązania podwójnego i reakcji metatezy związku pośredniego **152** z odłączeniem cząsteczki 1-butenu. Drugiemu produktowi przypisałem strukturę dimeru **151** na podstawie jego widm ^1H i ^{13}C NMR oraz widma masowego.

Schemat 3.2.3.8



Istotnym czynnikiem wpływającym na zatłoczenie przestrzenne dotąd badanych dienów była obecność angularnej grupy metylowej. Zasadniczo, dla przeprowadzonej przeze mnie syntezy totalnej cykloaraneozenu (**1**) obecność grupy metylowej w zwornikowej pozycji pośredniego cyklopentanocyclooktanu nie była konieczna. Należało oszacować możliwość syntezy bloku budulcowego (**154**) typu 5-8 wychodząc z cyklopent-2-en-1-onu (**168**), a grupę metylową wprowadzić w dalszych przejściach. 1,9-Dien **153** byłby wówczas substratem w reakcji metatezy.

Związek **153** otrzymałem na drodze reakcji sprzężonej addycji i alkirowania Tsuji (vide infra, rozdział Synteza substratów). Reakcja metatezy w obecności 5 mol% katalizatora Grubbsa II przebiegała stosunkowo szybko, lecz obok głównego produktu obserwowałem obecność licznych produktów ubocznych (TLC). Główny produkt wyizolowałem z

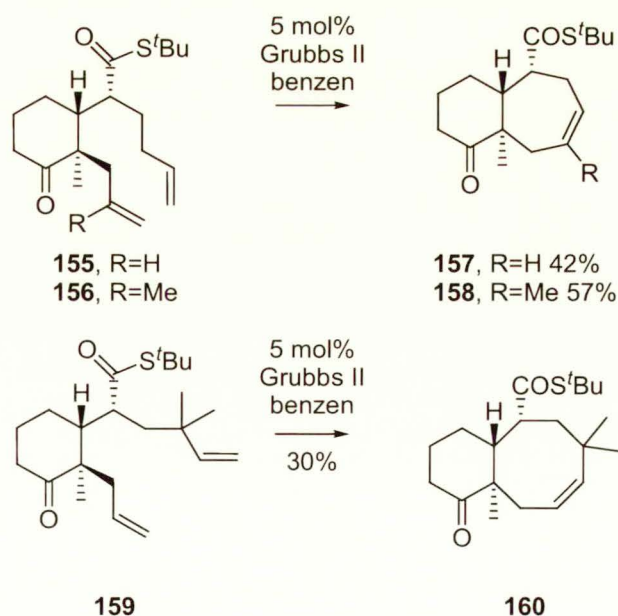
wydajnością 58% za pomocą chromatografii kolumnowej. Widma ^1H i ^{13}C NMR oraz widmo masowe wskazały na strukturę **154** tj. tworzył się układ typu 5-8. Ze względu jednak na poważne trudności w otrzymywaniu tioestru **153** i umiarkowaną wydajność produktu **154** w reakcji metatezy nie był to walor rozstrzygający.

Łatwość tworzenia 8-członowego pierścienia w reakcji metatezy tioestru **153** wymaga pewnego komentarza, gdyż nie tylko „usunięcie” angularnej grupy metylowej wpływa na obniżenie oddziaływań bezwiazaniowych. We wcześniej prezentowanych przykładach reakcji metatezy, stosowałem tioestry o względnej konfiguracji *lk* C1'-C2 (schemat 3.2.3.8), otrzymane z 2-metylocyklopent-2-en-1-onu (**9**). W przypadku tioestru **153**, zgodnie z danymi literaturowymi, tworzy się addukt o konfiguracji *ul* centrów stereogenicznych C1' i C2⁸⁰ (część literaturowa, Schemat 2.4.3.2, str. 25). Zatem łatwość tworzenia związku **154** nie wynika tylko z nieobecności angularnej grupy metylowej, ale również ze względnej konfiguracji C1'-C2.

Kolejnym czynnikiem strukturalnym, który zamierzałem sprawdzić był wpływ pierścienia pięcioczłonowego. Należało wyjaśnić czy analogiczne pochodne cykloheksanonu z nieco mniejszymi oddziaływaniami bezwiazaniowymi utworzą odpowiednie układy 6-8.

Do tego cyklu doświadczeń wybrałem 1,9-dieny **155**, **156** oraz **159**. Związki te otrzymałem w wyniku tandemowej reakcji Michalea-Mukaiyamy i alkilowania Tsuji (vide infra, rozdział Synteza substratów).

Schemt 3.2.3.9



Reakcję metatezy prowadziłem w standardowych warunkach, stosując 5 mol% Grubbsa II oraz benzen jako rozpuszczalnik. Z każdego ze związków **155** i **156** otrzymałem jeden główny produkt. Dane spektralne i analityczne wskazały na struktury bicykliczne typu 6-7, odpowiednio, **157** i **158**. Zatem i w tych przypadkach nastąpiło przesunięcie wiązania etylenowego przed cyklizacją.

W przypadku pochodnej *gem*-dimetylo **159** powstał produkt typu 6-8 **160**, lecz z niską wydajnością 30%.

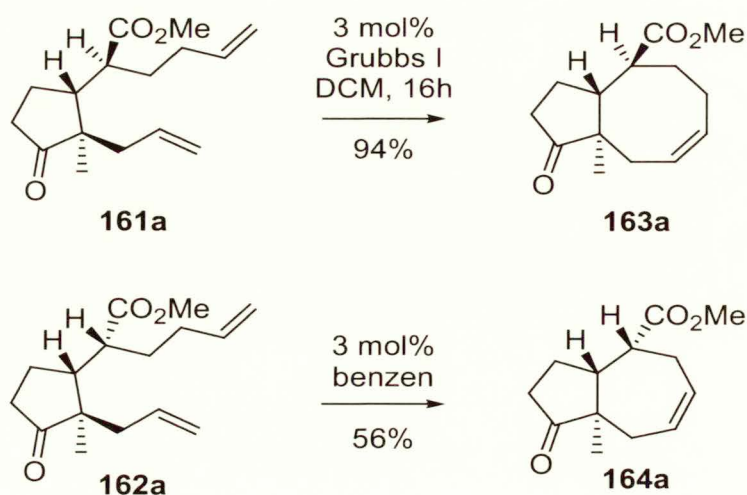
Powyższe przykłady potwierdziły, że reakcja domino metatezy-izomeryzacji nie jest ograniczona do pochodnych cyklopentanu. Dieny serii **155**, **156** i **159** zachowują się w podobny sposób jak **20**, **135** i **141**.

3.2.4. Wpływ budowy substratu na przebieg reakcji metatezy. Grupy funkcyjne

Kontynuując badania nad wyjaśnieniem zależności wyniku reakcji metatezy od struktury substratu przeprowadziłem proste modyfikacje grup funkcyjnych. Wykorzystałem szereg 1,9-dienów, pochodnych tioestru **135** z dwoma monopodstawionymi wiązaniami etylenowymi. Z tioestru **135** uzyskałem estry metylowe w wyniku transestryfikacji wobec KOMe w MeOH połączonej z epimeryzacją, a następnie poddałem szeregowi prostych transformacji, które opiszę w rozdziale 3.3.2 (schemat 3.3.2.2).

Jak wspomniałem wcześniej, reakcja metatezy tioestru **135** wobec katalizatora Grubbsa I przebiegała z utworzeniem bicyklicznego produktu **137** typu 5-7 (schemat 3.2.2.2, tr. 125).

Schemat 3.2.4.1

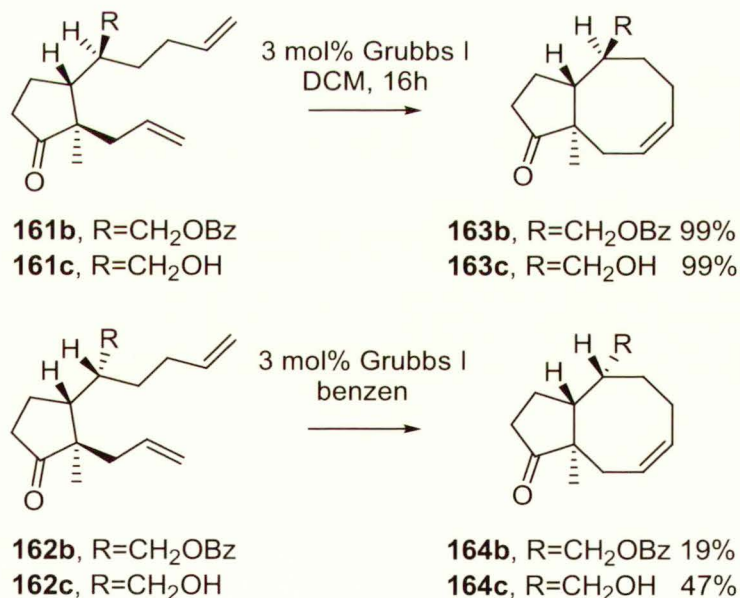


Zgodnie z oczekiwaniem w reakcji estru metylowego **161a** o względnej konfiguracji *l,l* wobec katalizatora Grubbsa I w DCM otrzymałem jeden produkt, **163a**, z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 3.2.4.1). Jego strukturę ustaliłem na podstawie analizy widma ^{13}C NMR oraz widma masowego wysokiej rozdzielczości (obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 222.1256; znaleziono: 222.1262).

Cyklizacja estru metylowego **162a** wymagała wyższej temperatury (doświadczenie przeprowadziłem w benzenie w temp. wrz.) i dłuższego czasu (72 h). Produkt **164a** uzyskałem z wydajnością 56% (stosując DCM jako rozpuszczalnik, produkt uzyskałem zaledwie z 15%). Zatem również w tym przypadku zaobserwowałem zależności wyniku reakcji od względnej konfiguracji substratu.

Z estrów metylowych **161a** i **162a** w kilku przejściach otrzymałem pierwszorzędowe alkohole **161c** i **162c** (rozdział 3.3.2, str. 150). Doniesienia literaturowe na temat wpływu wolnych grup hydroksylowych na przebieg reakcji metatezy nie są zgodne. Obserwowano zarówno przyspieszenie jak i spowolnienie reakcji.^{287,288} Z tego względu przygotowałem również benzoesy **161b** i **162b**.

Schemat 3.2.4.2



Reakcje metatezy alkoholu **161c** oraz jego analogu **161b** z zabezpieczoną grupą hydroksylową (wobec 3 mol% katalizatora Grubbsa I we wrzącym DCM) prowadziły do produktów **163c** i **163b** z ilościowymi wydajnościami. Tworzył się 8-członowy pierścień.

Również reakcje metatezy alkoholu **162c** i jego pochodnej **162b** przebiegła z utworzeniem układów 5-8 **164c** i **164b**. Jednakże, pierwszy z tych produktów wydzieliłem z

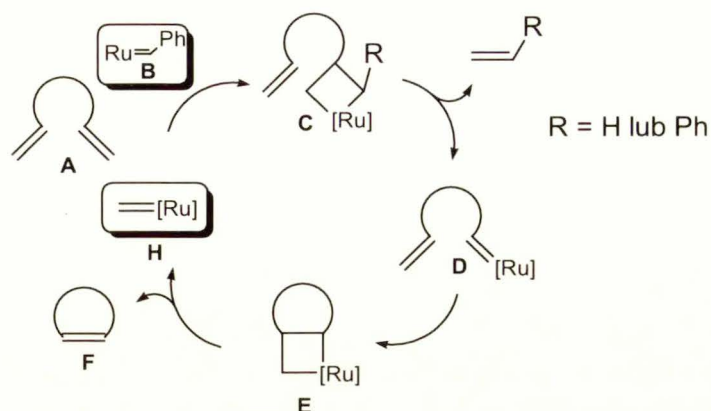
wydajnością 47% a drugi tylko 19%. Podsumowując serię doświadczeń stwierdziłem, że (1) 1,9-dieny nie zawierające w szkielecie grupy estrowej (tioestrowej) przy konfiguracji *u,l* łatwo wstępują w reakcję metatezy, tworząc produkty o pierścieniu ośmioczłonowym, tak jak odpowiednie, wcześniej badane estry i (2) odpowiednie dieny o konfiguracji *l,l* ulegają cyklizacji dopiero w wyższej temperaturze; produkty otrzymałem z niższymi wydajnościami lecz były to również pochodne cyclooktanu; nie obserwowałem produktów reakcji domino izomeryzacji-metatezy. Nie odnotowałem zasadniczej różnicy pomiędzy reakcjami wolnych alkoholi i ich benzoesanów.

Ze względu na liczne modyfikacje strukturalne substratów reakcji metatezy chciałbym podsumować otrzymane wyniki. W reakcjach 1,9-dienów o względnej konfiguracji *l,l* głównie otrzymywałem pochodne azulenu. Główną przyczynę anomalnego tworzenia 7-członowego pierścienia stanowi oddziaływanie bezwiązańiowe pomiędzy grupą funkcyjną łańcucha górnego (np. tioestrową lub estrową) a angularną grupą metylową. Modyfikacje budowy łańcucha górnego polegające na wprowadzeniu dodatkowych podstawników (np. grupy metylowej lub zastosowaniu dimerów) częściowo zapobiegają izomeryzacji wiązania podwójnego i umożliwiają uzyskanie bicyklicznego układu skondensowanych pierścieni typu 5-8. Ten proces uboczny całkowicie wyeliminowałem w wyniku wprowadzenia geminalnych grup metylowych w pozycji allilowej lub zastępując angularną grupę metylową atomem wodoru. Zmniejszenie oddziaływań sterycznych w serii dienów *u,l* pozwala uzyskać układy 5-8 z ilościowymi wydajnościami w znacznie niższych temp. (w temp. wrz. w DCM). Z drugiej strony istnieje pewna preferencja tworzenia pierścienia 7-członowego z substratów *l,l* gdyż stosując 1,10-dien również otrzymałem pochodną azulenu.

3.2.5. *Komentarz mechanistyczny dotyczący reakcji domino izomeryzacji-metatezy*

W celu prześledzenia przesłanek mechanistycznych odnośnie dominowej reakcji izomeryzacji-metatezy chciałbym przypomnieć mechanizm reakcji RCM, który przedstawiłem na schemacie 3.2.5.1. Początkowo katalizator Grubbsa **B** wchodzi w reakcję [2+2] cykloaddycji z jednym z wiązań etylenowych dienu **A** z utworzeniem pochodnej rutacyklobutanowej **C**. W wyniku retro-[2+2] cykloaddycji powstaje karben **D** oraz zostaje uwolniona cząsteczka styrenu (tylko w pierwszym cyklu katalitycznym). Następnie ponownie następuje [2+2] cykloaddycja do drugiego wiązania dienu i retro-[2+2] cykloaddycja. W wyniku tego powstaje produkt **F** oraz karben **H**, który stanowi właściwy katalizator reakcji RCM (zatem karben **B** występuje w roli prekatalizatora).

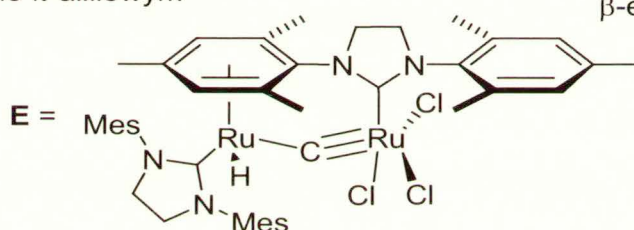
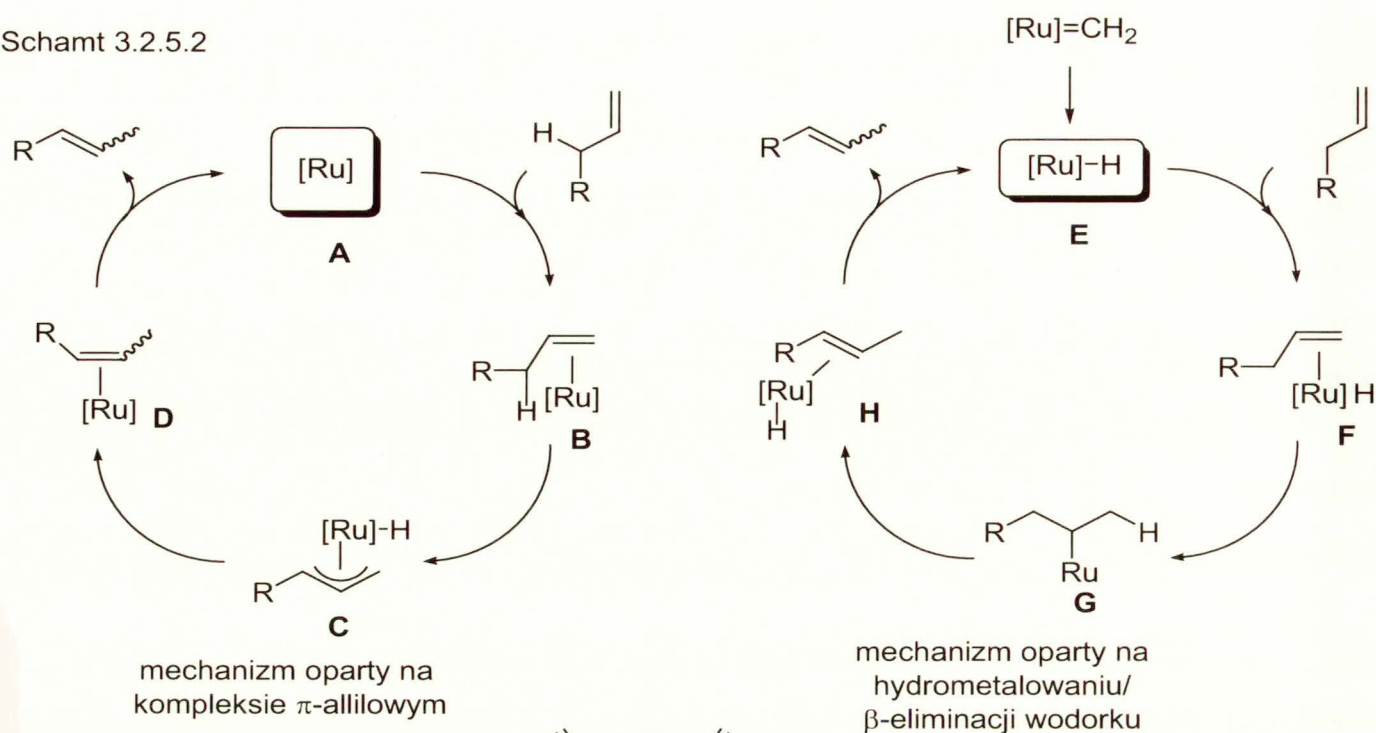
Schemat 3.2.5.1



W literaturze zaproponowano dwa mechanizmy izomeryzacji terminalnych olefin w obecności katalizatorów rutenowych.²⁸⁹ Pierwszy z nich jest oparty na π -allilowym kompleksie rutenu jako głównym związku pośrednim (schemat 3.2.5.2). Katalizator z atomem rutenu zawierającym 14-elektronów walencyjnych oddziałuje z podwójnym wiązaniem tworząc kompleks **B**. W ramach kompleksu następuje przeniesienie allilowego atomu wodoru do atomu rutenu (struktura **C**). W wyniku kolejnej reorganizacji dochodzi do utworzenia kompleksu **D**. Po uwolnieniu izomeryzowanej olefiny kompleks **A** uczestniczy dalej w cyklu katalitycznym.

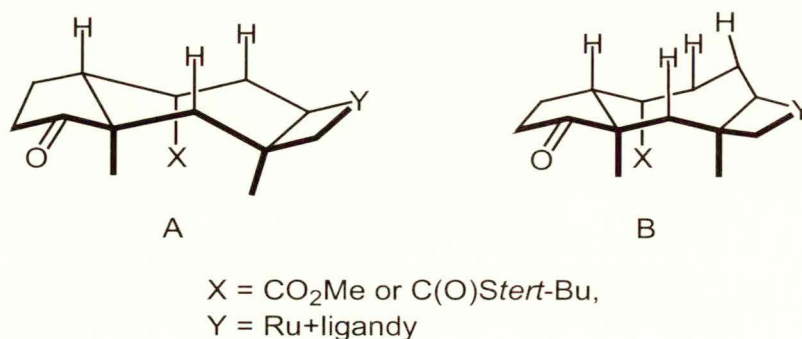
W alternatywnym mechanizmie²⁸⁹ czynnikiem odpowiedzialnym za izomeryzację jest kompleksowy wodorek rutenu. Śladowe ilości takich związków mogą być obecne w katalizatorach rutenowych dostępnych handlowo lub tworzyć się z nich w warunkach reakcji. Jak już wspomniałem, ostatnio Grubbs i współpracownicy²⁷⁷ wyizolowali wodorek rutenu **E** (schemat 3.2.5.2) jako produkt rozpadu katalizatora Grubbsa II w benzenie w temp. 55 °C (po 72 h) i potwierdzili jego strukturę za pomocą analizy rentgenowskiej. Początkowo wodorek rutenu oddziałuje z olefiną tworząc kompleks **F**. W wyniku hydrometalowania powstaje σ -alkilowy kompleks **G**, który następnie ulega β -eliminacji. W jej wyniku zostaje uwolniona izomeryczna olefina oraz wodorek rutenu **E**.

Schemat 3.2.5.2



Przeprowadzone przeze mnie doświadczenia nie dają podstaw do ustosunkowania się do proponowanych mechanizmów izomeryzacji. Na odnotowanie zasługuje fakt, że badałem reakcje w znacznym zakresie rozpuszczalników i temperatur (benzen, DCM, DCE). Produkty utworzone z przemieszczeniem wiązania etylenowego obserwowałem tylko wówczas, gdy stosowałem wyższe temperatury i stosunkowo długie czasy reakcji. Wśród substratów wyjątek stanowi reakcja estru metylowego **162a**, gdyż również uzyskałem pochodną azulenu **164a**, prowadząc reakcję metatezy w benzenie, z 56% wydajnością (Schemat 3.2.4.1, str. 134).

Schemat 3.2.5.3



Kluczowe dla procesu izomeryzacji były czynniki steryczne, a w szczególności oddziaływanie bezwiązaniowe pomiędzy angularną grupą metylową a grupą tioestrową lub estrową o orientacji β we względnej pozycji 1,3.

Inspekcja modeli molekularnych Dreidinga wykazała, że różnice pomiędzy układem 5-7 i 5-8, tj. związkami **30** i **147**, nie są znaczące (struktury, Schemat 3.2.3.4, str. 130). Oddziaływania w każdej z tych cząsteczek są podobne, co właściwie wyklucza różnice w wewnętrznej energii produktów reakcji jako przyczynę preferencji jednego z nich.

Rozpatrując modele związków pośrednich (Schemat 3.2.5.3) w syntezie **30** i **147**, zawierających 4-członowy pierścień z atomem rutenu, przyłączony do mniej osłoniętej strony (β) cząsteczki, dokonałem interesujących obserwacji. Oddziaływania steryczne pomiędzy grupami metylowymi oraz grupą funkcyjną właściwie pozostają na tym samym poziomie, niezależnie od rozmiaru pierścienia. Natomiast oddziaływania pomiędzy atomami wodoru po stronie β cząsteczki w **A** i **B** są wyraźnie różne. W związku pośrednim prowadzącym do produktu z pierścieniem siedmioczłonowym występują oddziaływania trzech atomów wodoru. Natomiast w przypadku 8-członowego pierścienia mają miejsce oddziaływania czterech atomów wodoru ulokowanych w bliskim sąsiedztwie.

Można uznać, że obecność atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 w nowoutworzonym wiązaniu powoduje znaczne różnice pomiędzy pierścieniem siedmio- i ośmioczłonowym. Różnice w oddziaływaniach w związkach pośrednich są jedynym czynnikiem, który pozwala przedstawić racjonalne wyjaśnienia obserwowanego przeze mnie odstępstwa od „zwykłego” przebiegu reakcji metatezy. Zaznaczam, że zestaw modeli Dreidinga, którym się posługiwałem nie jest wyposażony w odpowiednik atomu rutenu i musiałem stosować przybliżenia.

3.2.6. Reakcje metatezy 1,9-dienów w obecności wodorku rutenu

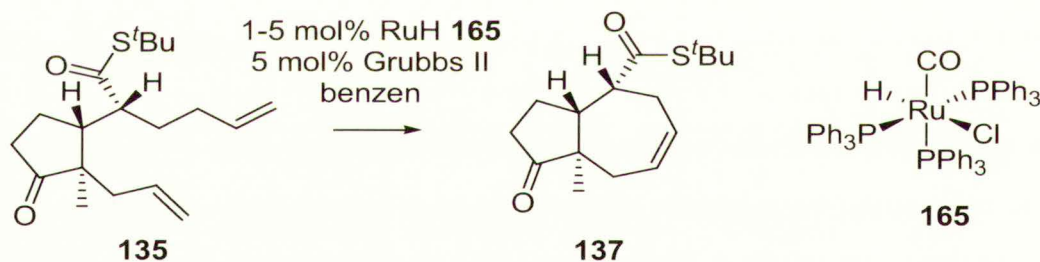
W rozdziale 3.1.3 przedstawiłem wyniki badań nad konstrukcją związków bicyklicznych typu 5-8 z zastosowaniem reakcji metatezy 1,9-dienów o względnej konfiguracji *l,l*. Stwierdziłem wówczas, że reakcja metatezy przebiega odmiennie niż zaplanowałem, tzn. początkowo następuje izomeryzacja a później zamykanie pierścienia 7-członowego. Domniemaną przyczyną tej bezprecedensowej reakcji domino jest obecność wodorku rutenu. Z punktu widzenia szerszego zastosowania moich obserwacji wydawało się interesującym sprawdzenie czy dodatek kompleksowego wodorku rutenu jako kokatalizatora reakcji metatezy spowoduje selektywne tworzenie pierścienia 7-członowego.

Postanowiłem sprawdzić działanie karbonylochlorohydrido-tris(trifenylfosfino)rutenu (II) (**165**) $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, łatwo dostępnego z chlorku rutenu (III). Wybór tego katalizatora był podyktowany faktem, że jest on stosowany z powodzeniem do przemieszczenia aktywowanych wiązań etylenowych np. w allilowych aminach i alkoholach²⁷³⁻²⁷⁶ (z utworzeniem odpowiednich pochodnych winylowych).

Kompleks $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (**165**) otrzymałem z $\text{RuCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ według metody literaturowej.²⁹⁰ Otrzymany wodorek rutenu **165** porównałem z próbką tego związku, otrzymanego dzięki uprzejmości prof. Stanisława Krompca z Politechniki Śląskiej (próbki wodorku rutenu wykazywały podobną aktywność w przeprowadzanych przez mnie reakcjach).

W pierwszych doświadczeniach wykorzystałem jako substrat tioester **135** z dwoma monopodstawionymi wiązaniami. Reakcję prowadziłem w standardowy sposób. Roztwór tioestru **135** w benzenie dodawałem do mieszaniny wodorku rutenu **165** oraz katalizatora Grubbsa II i mieszaninę ogrzewałem w temp. wrzenia.

Schemat 3.2.6.1



Zaobserwowałem tworzenie kilku produktów, z których jeden wyraźnie przeważał. Po pełnej konwersji substratu (24 h) produkt ten wydzieliłem. Uzyskałem związek **137**, aczkolwiek z zaledwie 15% wydajnością. Jego strukturę potwierdziłem w wyniku porównania danych spektroskopowych ^1H i ^{13}C NMR z związkiem otrzymanym wcześniej.

W reakcjach początkowo stosowałem 1 mol% wodorku rutenu **165** i 5 mol% katalizatora Grubbsa II. Skrócenie czasu reakcji oraz obniżenie temp. nie wpłynęło na podniesienie wydajności. Natomiast zastosowanie równomolowej ilości wodorku rutenu względem katalizatora rutenowego pozwoliło uzyskać produkt **137** z wydajnością 38%. Zestawienie wyników zamieściłem w tabeli 3.2.6.1. Należy odnotować, że pochodną azulenu **137** uzyskałem z wydajnością w zakresie 40-49%, prowadząc reakcję metatezy wobec 10 mol% katalizatora Grubbs II w benzenie.

Tabela 3.2.6.1. Wyniki reakcji metatezy tioestru **135** w obecności 5 mol% katalizatora Grubbsa II i wodorku rutenu **165** w benzenie (Schemat 3.2.6.1)

L.p.	Ilość RuH 165 (mol%)	Temp. (°C)	Czas (h)	Wydajność (%)
1	1	85	24	23
2	1	85	1	24
3	1	40	24	26
4	5	85	2	38

Podobne rezultaty uzyskałem w przypadku estru metylowego **162a**. Prowadząc reakcję w obecności 5 mol% wodorku rutenu i 5 mol% katalizatora Grubbsa I w benzenie w temp. wrz. przez 4 h, produkt **164a** wyizolowałem z wydajnością 15%. Zastosowanie bardziej aktywnego katalizatora Grubbsa II umożliwiło podwyższenie wydajności o kilkanaście procent (pozycja 2 i 3, tabela 3.2.6.2).

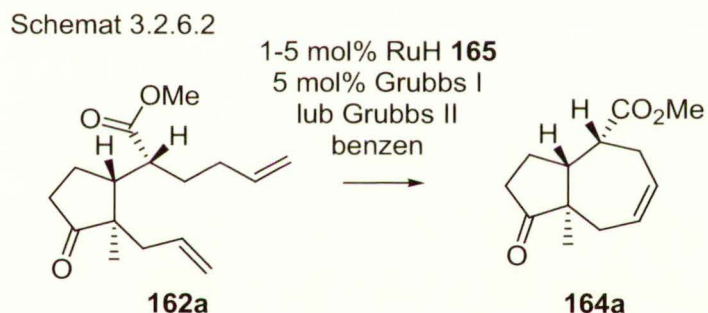


Tabela 3.2.6.2. Wyniki reakcji metatezy estru metylowego **162a** w obecności katalizatora Grubbsa II i wodorku rutenu **165** w benzenie (Schemat 3.2.6.2)

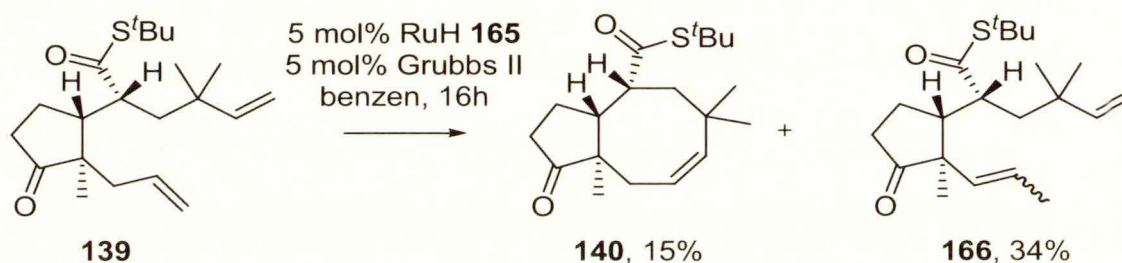
L.p.	RuH 165 (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%)
1	5	4	15 ^a
2	1	2	24
3	5	6	28

^a reakcję przeprowadzono w obecności katalizatora Grubbsa I

Z przeprowadzonych badań wynika, że zastosowanie mieszaniny wodorku rutenu **165** oraz katalizatorów Grubbsa powoduje obniżenie wydajności produktu typu 5-7 w porównaniu do samego katalizatora Grubbsa, aczkolwiek reakcja przebiega znacznie szybciej. Należy również odnotować, że w tych reakcjach powstaje szereg produktów ubocznych, utrudniających chromatograficzne wydzielenie produktu.

Te niekorzystne wyniki można wytłumaczyć obecnością w substracie dwóch monopodstawionych wiązań etylenowych. Każde może ulegać przesunięciu, co prowadzi do mieszaniny produktów o różnych rozmiarach pierścienia. Bardziej skuteczne mogło być zastosowanie mieszaniny katalizatorów wobec substratów zawierających dwa wiązania etylenowe o różnych właściwościach. Logicznym wydawało się sprawdzenie reakcji tioestru **139**, w którym obecność geminalnych grupy metylowych uniemożliwia izomeryzację wiązania w „łańcuchu górnym”.

Schemat 3.2.6.3



W wyniku działania równomolowej mieszaniny katalizatora Grubbsa II i RuH (**165**) w warunkach podanych na schemacie 3.2.6.3, zaobserwowałem utworzenie dwóch głównych produktów. Produkty te wydzieliłem chromatograficznie. Związek o wyższym R_f okazał się znaną mi pochodną cyklooktanu **140** (porównanie za pomocą TLC).

W widmie ^1H NMR mniej polarnego produktu zaobserwowałem zmniejszenie sumarycznej integracji winylowych atomów wodoru w porównaniu z widmem substratu (**139**). Widmo ^{13}C NMR wskazało na obecność czterech atomów węgla o hybrydyzacji sp^2 a badania DEPT pozwoliły wyjaśnić, że tylko jeden z nich połączony jest z dwoma atomami wodoru (grupa $=\text{CH}_2$). Widmo masowe wysokiej rozdzielczości wskazało na wzór sumaryczny $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{S}$, identyczny jak substratu **139**. Na tej podstawie stwierdziłem, że utworzył się związek **166** w postaci izomerów *E* i *Z*. Stosunek diastereoizomerów określiłem jako w przybliżeniu 1:1 na podstawie integracji sygnałów grupy metylowej ugrupowania allilowego.

Doświadczenie to potwierdziło izomeryzację w obrębie „dolnego łańcucha” przy zastosowaniu „mieszanego” katalizatora w warunkach reakcji metatezy.

W dalszej pracy skupiłem się na tioestrze **20** oraz jego pochodnych o dwu różnie podstawionych wiązaniach etylenowych (mono- i di-).

Prowadząc reakcję metatezy tioestru **20** w obecności 1 mol% wodorku rutenu **165** oraz 5 mol% katalizatora Grubbsa II w benzenie w temp. wrz. zaobserwowałem nieoczekiwanie

szybka i kompletną konsumpcję substratu (6 h) oraz tworzenie właściwie jednego produktu. Zgodnie z oczekiwaniem powstał tioester **26**, ale z zaskakująco wysoką wydajnością 84%. Chciałbym przypomnieć, że prowadząc reakcję tylko w obecności katalizatora Grubbsa II produkt **26** uzyskałem z wydajnością 50-66% po 16-72 h.

W dalszej kolejności przeprowadziłem reakcję w obecności równomolowych ilości obu składników układu katalitycznego (po 5 mol%). Keto-ester **26** otrzymałem z ilościową wydajnością. Zatem teoretyczne przewidywania odnośnie wpływu wodorku rutenu na selektywne i łatwiejsze tworzenie układu typu 5-7 znalazło eksperymentalne potwierdzenie w wysokiej wydajności.

Podjąłem również próby modyfikacji warunków. W tym celu mieszaninę równomolowych ilości wodorku rutenu **165** i katalizatora Grubbsa II ogrzewałem do wrzenia przez 30 min. w benzenie, a następnie dodałem roztwór substratu **20**. Ku mojemu zaskoczeniu wydajność tworzenie produktu **26** uległa zmniejszeniu do 65%.

Schemat 3.2.6.4

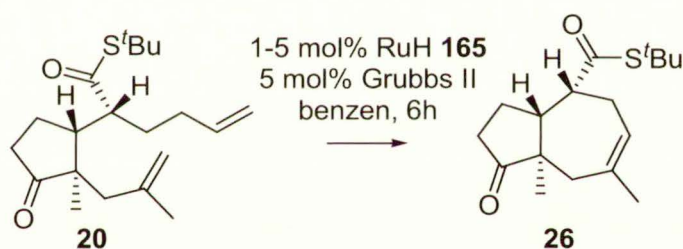


Tabela 3.2.6.3. Wyniki reakcji metatezy tioestru **20** w obecności katalizatora 5 mol% Grubbsa II i wodorku rutenu w benzenie (Schemat 3.2.6.4)

L.p.	RuH (mol%)	Wydajność (%)
1	1	84
2	5	100
3	5	65 ^a

^a mieszaninę wodorku rutenu i katalizatora Grubbsa II ogrzewano przez 30 min. w temp. wrz.

Zachęcony wynikami uzyskanymi w przypadku tioestru **20**, w dalszej kolejności zastosowałem ester metylowy **28** o identycznej, względnej konfiguracji *1,1*. Pierwsze próby przeprowadziłem stosując równomolową ilość RuH **165** i katalizator Grubbsa II (5 mol% każdy). Zgodnie z oczekiwaniem, produkt **30** uzyskałem z wydajnością 94% zaledwie po 30

min. ogrzewania w benzenie. Ponownie zaobserwowałem wzrost wydajności oraz skrócenie czasu reakcji w stosunku do reakcji prowadzonej tylko w obecności Grubbsa II.

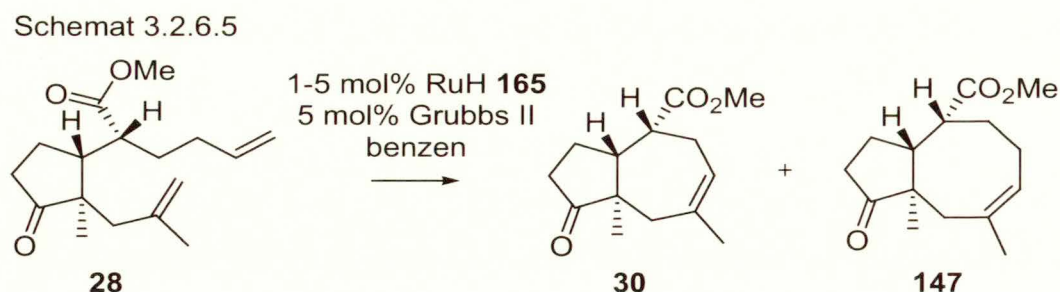


Tabela 3.2.6.4. Wyniki reakcji estru metylowego **28** w obecności katalizatora Grubbsa II (5 mol%) i wodorku rutenu **165** w benzenie (Schemat 3.2.6.5)

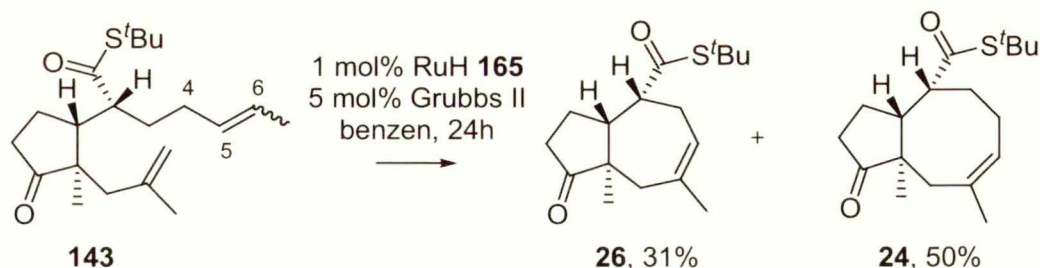
L.p.	RuH (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%)	
			30	147
1	1	6	36	38
2	5	0.5	94	-
3	5	0.5	64 ^a	-

^a mieszaninę wodorku rutenu i katalizatora Grubbsa II ogrzewano przez 5 min. w temp. wrz.

W przypadku wstępnego ogrzewania w temp. wrz. mieszaniny RuH **165** i Grubbsa II przez 5 min. przed dodaniem substratu, odnotowałem spadek wydajności (**30**) do 64%. Z kolei przy zmniejszeniu ilości wodorku rutenu **165** do 1 mol% z utrzymaniem 5 mol% katalizatora Grubbsa II zaobserwowałem utworzenie dwóch produktów. Na podstawie widm ¹H i ¹³C NMR przypisałem im struktury **30** i **147**. Należy odnotować, że mieszaninę tych dwóch produktów uzyskałem wcześniej z dimeru **146** prowadząc reakcję w obecności 5 mol% Grubbsa II, podczas gdy ze związku **28** otrzymywałem wyłącznie pochodną azulenu **30**.

Obserwowanej zmiany w dystrybucji produktów nie mogę objaśnić. W kategoriach praktycznych potwierdziłem konieczność stosowania równomolowej ilości wodorku rutenu **165** i katalizatora Grubbsa (po 5 mol%) w celu selektywnej konstrukcji układu typu 5-7.

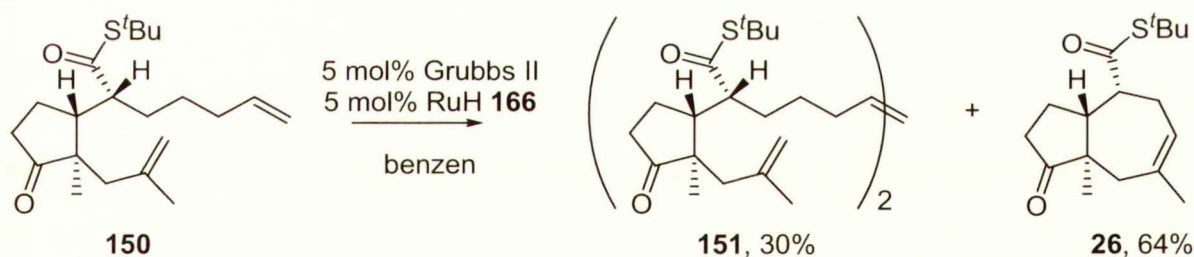
Schemat 3.2.6.6



Podobnie, prowadząc reakcję w warunkach podanych na schemacie 3.2.6.6 z tioestru **143** uzyskałem mieszaninę produktu **26** i **24**. Natomiast przy stosowaniu równomolowej mieszaniny RuH **165** i Grubbsa II (po 5 mol%) otrzymałem selektywnie tioester **26** z wydajnością 86%. Ten przykład świadczy dobitnie o łatwości tworzenia pierścienia 7-członowego względem 8-członowego. Dipodstawione wiązanie etylenowe C5-C6 ulega izomeryzacji do pozycji C4-C5 i dopiero wówczas następuje reakcja metatezy.

Również w reakcji 1,10-dienu **150** zaobserwowałem powstawanie pochodnej azulenu **26** z wydajnością 64%.

Schemat 3.2.6.7



Wyniki uzyskane w reakcji metatezy z zastosowaniem mieszaniny katalizatorów Grubbsa oraz wodorku rutenu **165** można podsumować w następujący sposób:

- (1) katalizatory Grubbsa są kompatybilne z „RuH”,
- (2) w przypadkach, gdy tylko jedno wiązanie jest podatne na izomeryzację następowała najpierw izomeryzacja a następnie cyklizacja do pochodnych cykloheptenu,
- (3) w kilku reakcjach domino izomeryzacji-metatezy uzyskałem bardzo dobre wydajności, nieosiągalne bez użycia „RuH”.

Według mojej najlepszej wiedzy, w literaturze nie odnotowano łącznego stosowania tych dwóch katalizatorów. Zostało natomiast opisane sekwencyjne użycie wodorków rutenu w celu izomeryzacji allilowych amin lub alkoholi do ich winylowych odpowiedników, a następnie reakcja metatezy.^{291,292}

3.3. Synteza substratów do reakcji metatezy i związków pomocniczych

Substratami w badanych przeze mnie reakcjach metatezy, były pochodne kwasu [2-allilo-2-metylo-3-oksopentylo]heks-5-enowego. Pierwszym otrzymanym przez mnie związkiem z tej grupy był estr tio-*tert*-butylowy tego kwasu o względnej konfiguracji $2R^*$, $1'R^*$, $2'R^*$ **135** (Schemat 3.3.1.1, w postaci racemicznej). Związek **135** syntetyzowałem z 2-metylocyklopent-2-en-1-onu (**9**), estru *S-tert*-butylowego heks-5-entiowego (**21a**) oraz węglanu metylowo allilowego (**22c**). Zastosowałem tandemową reakcję sprzężonej addycji Michaela-Mukaiyamy i alkiłowania Tsuji (rozdział 3.3.1, schemat 3.3.1.1), korzystając z przepisów literaturowych⁸⁷ oraz praktycznych wskazówek dr Karola Michalaka. W miarę postępu prac syntetyzowałem szereg innych związków tej grupy wprowadzając istotne, moim zdaniem, zmiany do znanych procedur. Przygotowałem także wiele innych „związków pomocniczych” przy czym ulepszyłem lub tylko zweryfikowałem metody ich syntezy. Prace z tego zakresu przedstawiam w tym rozdziale.

3.3.1. Synteza 1,9-dienów stosowanych w reakcjach metatezy

Jak wspomniałem w rozdziale 3.1.2, jako katalizatora sprzężonej addycji zastosowałem Me_3SiOTf . Katalizator ten użyłem w syntezie wszystkich tioestrów w ilości 5 mol%. Reakcję sprzężonej addycji do 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) prowadziłem w DCM przez 3 h w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$, po czym dodawałem 7.5 mol% 2-pirydynometanolu. Zabieg ten umożliwił izolację adduktu w postaci silylowego eteru enolu. Surowy produkt sączyłem następnie przez niewielką ilość żelu krzemionkowego (10 ml/1 mmol enonu **9**) zdeaktywowanego 2% roztworem Et_3N w heksanie. Otrzymany addukt stosowałem w alkiłowaniu Tsuji bez dalszego oczyszczania.

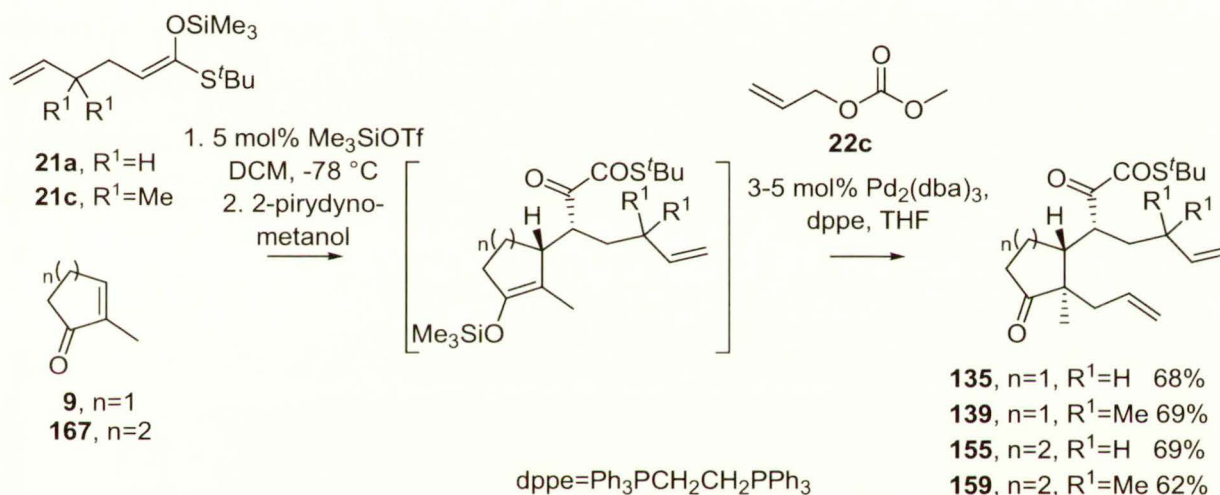
W przypadku sprzężonej addycji do 2-metylocykloheks-2-en-1-on (**167**) reakcje addycji prowadziłem przez 16 h w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wobec 5 mol% Me_3SiOTf i stosowałem identyczny przerób mieszaniny reakcyjnej. Znaczne wydłużenie czasu reakcji jest związane z mniejszą reaktywnością 6-członowego enonu **167** w stosunku do jego analogu 5-członowego **9**.

Przy stosowaniu heksachloroantymonianu tritylu jako katalizatora zakończenie sprzężonej addycji odnotowałem już po 1 h, lecz wydajności tandemowej reakcji alkiłowania były niskie i o niezadawalającej powtarzalności. Prawdopodobnie, trudne do usunięcia

pozostałości po TrSbCl_6 zatruwały katalizator alkilowania (vide infra) lub hamowały reakcję w inny sposób.

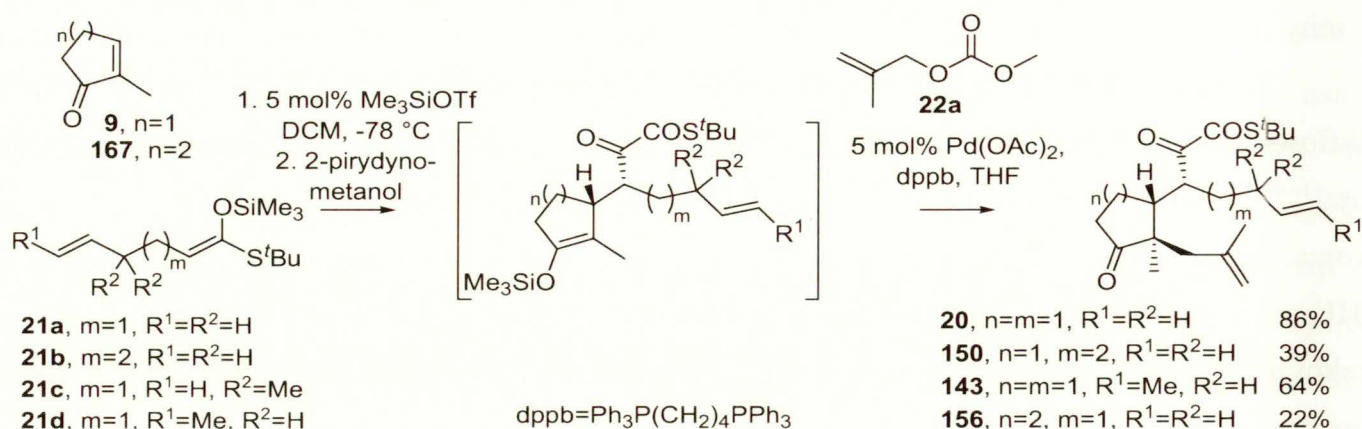
Tioestery **135**, **139**, **155** i **159** z podstawnikiem allilowym otrzymałem w wyniku alkilowania odpowiednich siliowych eterów enoli węglanem **22c** w obecności układu katalitycznego, pierwotnie wprowadzonego przez Tsuji i współpracowników.¹⁹⁴ Reakcje prowadziłem wobec 3-5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ i dppe oraz dwóch równoważników węglanu **15c** w THF w temp. wrz. Po zaobserwowaniu całkowitej konsumpcji substratu (TLC), mieszaninę reakcyjną zatężałem pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt wydzielałem za pomocą chromatografii. Wydajności otrzymywania tioestrów przedstawiłem na schemacie 3.3.1.1.

Schemat 3.3.1.1



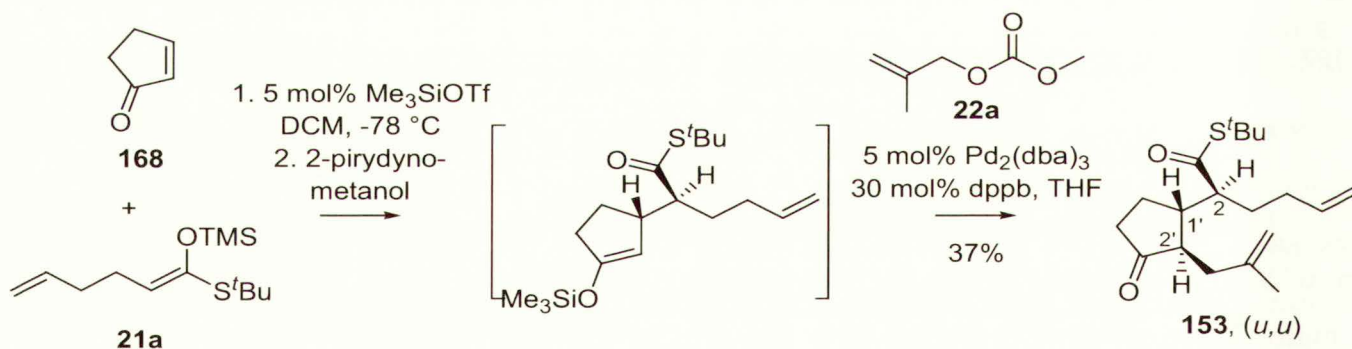
Trudnym zadaniem okazało się wprowadzenie podstawnika metallilowego do odpowiedniego adduktu Michaela. Standardowy układ katalityczny, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -dppe, okazał się mało skuteczny przy otrzymywaniu tioestru **20**. Zmusiło mnie to do poszukiwania innych układów katalitycznych. Wyniki tych badań przedstawiłem w rozdziale 3.1.2. Najlepsze wyniki uzyskałem stosując $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oraz 1,4-bis(difenylofosfino)butan (dppb) w charakterze liganda. Reakcję charakteryzuje wysoka wydajność pod warunkiem prowadzenia jej wobec 2 równoważników węglanu **22a** w temp. pok. w THF. Opracowane warunki zastosowałem do otrzymywania tioestrów **143**, **150** oraz **156**. Wyniki przedstawiłem na schemacie 3.3.1.2.

Schemat 3.3.1.2



Synteza tioestru **153** (Schemat 3.3.1.3). wymaga pewnego komentarza. Wcześniej prezentowane przykłady reakcji sprzężonej addycji przebiegały z utworzeniem adduktu o względnej konfiguracji *lk*, natomiast w przypadku enonu **168** - o konfiguracji *ul* centrów stereogenicznych C1' i C2. Stereochemii produktu **153** nie określałem eksperymentalnie, a jedynie założyłem na podstawie przesłanek literaturowych⁸⁰ (część literaturowa, Schemat 2.4.3.2, str. 25). Tioester **153** otrzymałem z wydajnością 37%.

Schemat 3.3.2.3

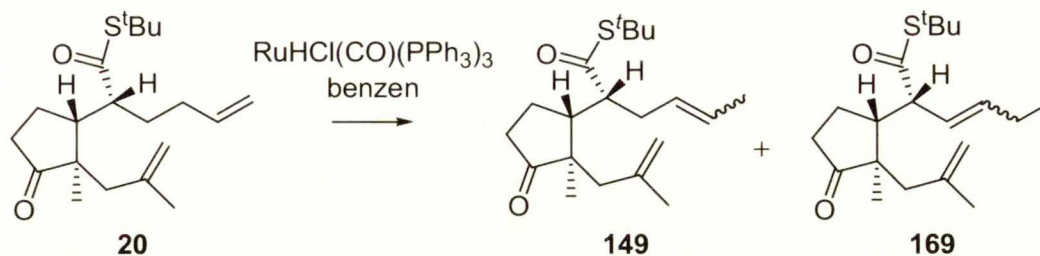


Próby przygotowania odpowiedniego łańcuchowego tioestru koniecznego do syntezy 1,8-dienu **149** z zastosowaniem reakcji sprzężonej addycji nie powiodły się. Napotkałem trudności już przy przekształcaniu γ,δ -nienasyconego kwasu karboksylowego w tioester, prawdopodobnie ze względu na migrację wiązania etylenowego. Należało znaleźć inną drogę syntetyczną do związku **149**.

W tym aspekcie najbardziej interesującym wydawało się znalezienie metody izomeryzacji związku **20** z przemieszczeniem terminalnego wiązania w łańcuchu górnym. Dysponowałem wodorkiem rutenu **165** oraz pewnym doświadczeniem w prowadzeniu reakcji izomeryzacji-metatezy. Podjąłem próbę zastosowania tego katalizatora, jakkolwiek w

literaturze nie znalazłem wzmianki o izomeryzacji tego typu. Jak już wspomniałem wyżej był on stosowany jedynie do izomeryzacji eterów enoli oraz enamin.²⁷³⁻²⁷⁵

Schmat 3.3.1.4



Rzeczywiście ogrzewanie związku **20** z wodorkiem rutenu **165** w benzenie prowadziło do utworzenia dwóch produktów, które rozdzielałem chromatograficznie. Produktom tym przypisałem struktury oczekiwanego 1,8-dienu **149** oraz 1,7-dienu **169**. W rezultacie optymalizacji ilość katalizatora i czasu reakcji potrzebny mi produkt uzyskałem z wydajnością 87% (w postaci izomerów *E* i *Z* w stosunku 2.3 : 1). Wyniki doświadczeń zestawilem w tabeli 3.3.1.1.

Tabel 3.3.1.1. Optymalizacja warunków otrzymywania tioestru **149** w temp. wrz. w benzenie

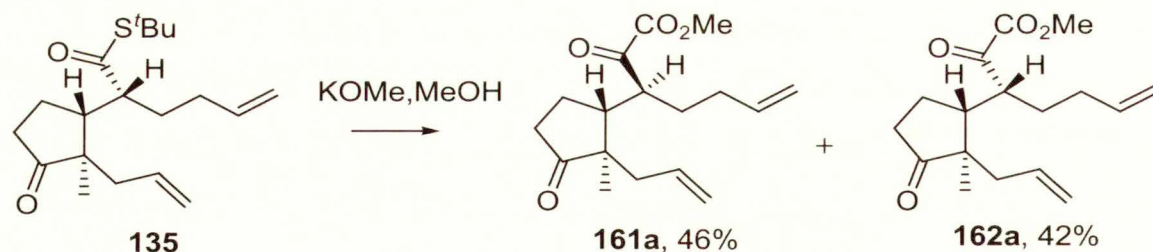
L.p.	Ilość RuH 165 (mol%)	Czas reakcji	Wydajność (%)	
			149	169
1	3	48 h	35	45
2	1	2 h	67 (<i>E:Z</i> = 3:1)	8
3	1	25 min.	82 (<i>E:Z</i> = 2.6:1)	10
4	1	10 min.	87 (<i>E:Z</i> = 2.3:1)	15

Chciałbym zauważyć, że jest to pierwszy przykład selektywnej izomeryzacji terminalnej, niekategorywowanej olefiny wobec wodorków metali.

3.3.2. Przekształcenie produktów reakcji Michaela-Mukiyamy - alkilowania Tsuji

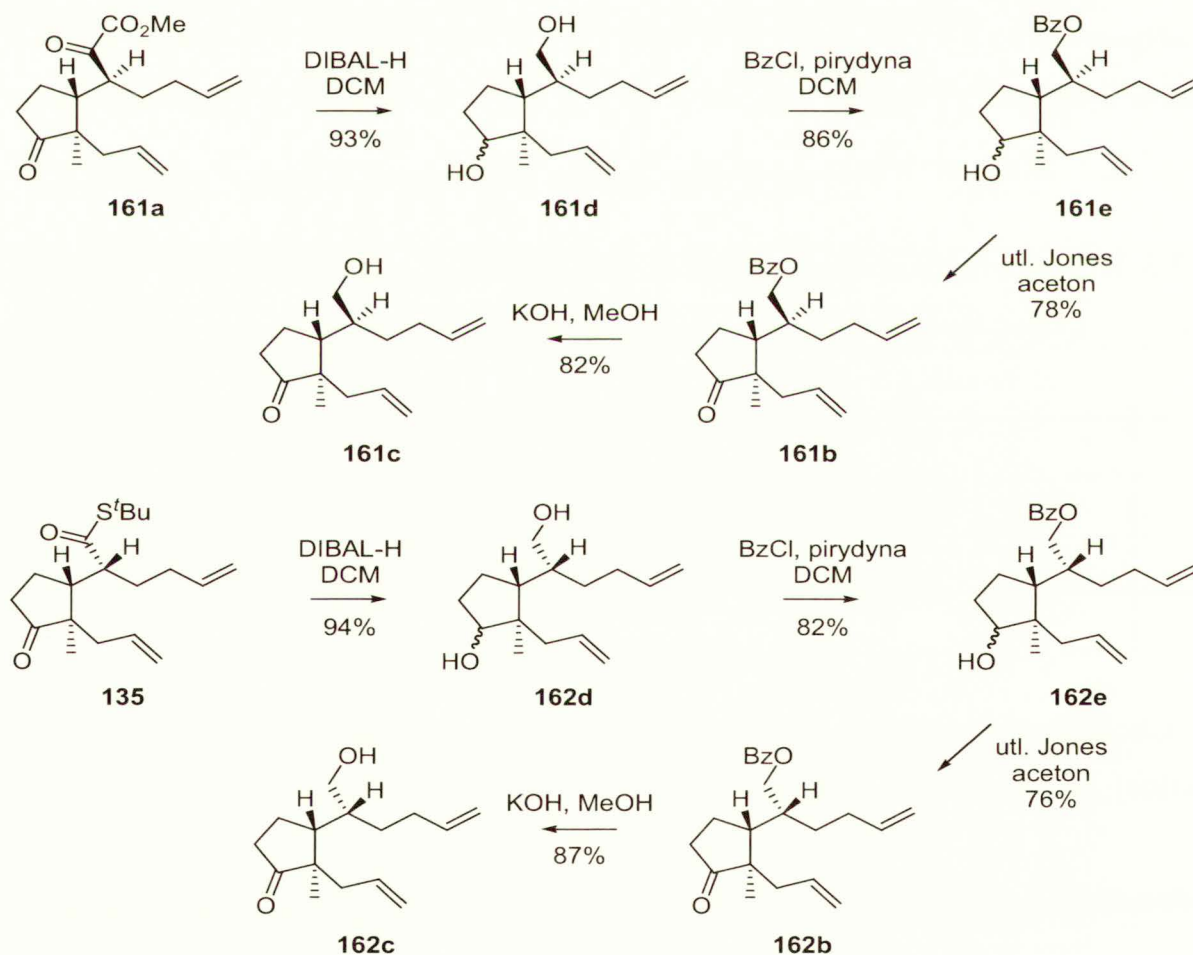
Jak to wcześniej opisałem, otrzymałem szereg pochodnych tioestru **135** w wyniku prostych transformacji grup funkcyjnych.

Schemat 3.3.2.1



Tioester **135** poddałem reakcji transestryfikacji w warunkach opracowanych w przypadku tioestru **20** (KOMe w MeOH). Zgodnie z oczekiwaniem zaobserwowałem tworzenie dwóch głównych produktów. Na podstawie analogii z estrami metylowymi **27** i **28**, przypisałem odpowiednie struktury **161a** i **162a** (schemat 3.3.2.1).

Schemat 3.3.2.2

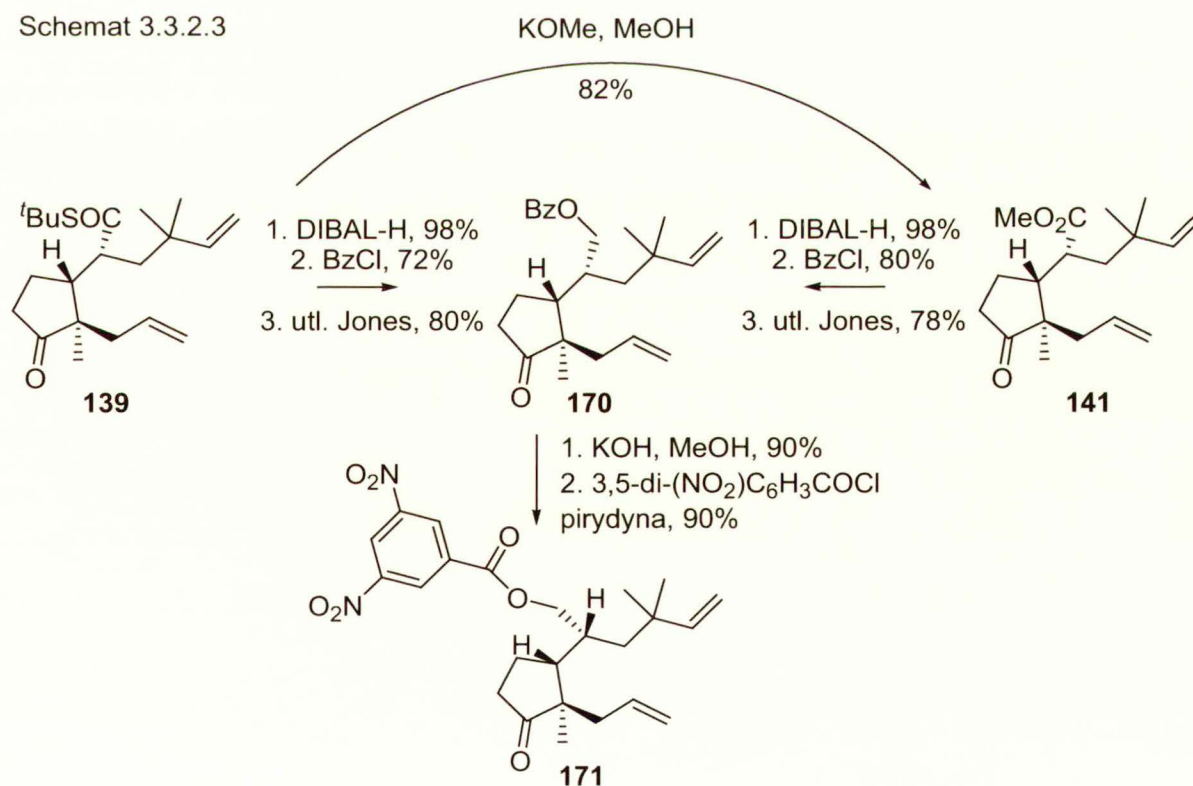


Ester **161a** zredukowałem DIBAL-H w DCM w temp. -78 °C. Produkt **161d** otrzymałem z 93% wydajnością jako mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 5:2 (stosunek określiłem na podstawie integracji sygnałów angularnej grupy metylowej przy przesunięciu

0.84 i 0.80 ppm). W następnym etapie wystąpiła konieczność zróżnicowania funkcji hydroksylowych. Wykorzystując fakt, że II-rzędowa grupa hydroksylowa (pozycja neopentyłowa) jest zatłoczona sterycznie, postanowiłem przeprowadzić regioselektywne benzoilowanie. Potraktowanie diolu **161d** chlorkiem benzoilu w pirydynie doprowadziło do hydroksy-estru **161e** z wydajnością 86% po chromatografii. W wyniku utleniania II-rzędowej grupy hydroksylowej za pomocą utleniacza Jonesa w acetonie uzyskałem benzoiloksy-keton **161c** (78%), który poddałem hydrolizie wobec KOH w MeOH. Wydajność hydrolizy wyniosła 82%.

Identyczną sekwencję reakcji, tzn. redukcję, utlenianie, regioselektywne benzoilowanie oraz hydrolizę przeprowadziłem stosując ester metylowy **162a**. Uzyskane wydajności przedstawiłem w dolnej części schematu 3.3.2.2.

Odmiennie przebiegała transestryfikacja tioestru **139** (schemat 3.3.2.3). Ogrzewanie tego związku w MeOH w obecności KOMe nieoczekiwanie prowadziło do pojedynczego estru metylowego, co oznacza, że albo nie nastąpiła epimeryzacja centrum stereogenicznego w pozycji α do grupy tioestrowej, albo epimeryzacja była kompletna.



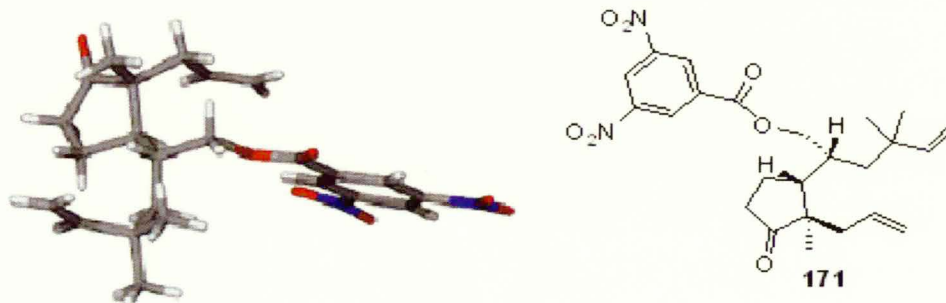
„Anomalny” przebieg reakcji solwolizy można wyjaśnić przestrzennym osłanianiem centrum stereogenicznego w łańcuchu bocznym przez geminalne grupy metylowe. Wyłoniły się jednak wątpliwości, co do względnej konfiguracji wyjściowego tioestru **139**. Konfigurację

tego związku przypisałem na zasadzie analogii z innymi produktami sprzężonej addycji. Czy posługiwanie się analogią było właściwe wobec szczególnych cech strukturalnych tioestru **139**?

Wątpliwości odnośnie struktury tioestru **139** oraz estru metylowego **141** całkowicie wyjaśniłem. Tioester **139** zredukowałem za pomocą LiAlH_4 w THF do mieszaniny diastereomerycznych dioli z wydajnością 98% (stosunek diastereomerów 5:2, według integracji sygnałów angularnych grup metylowych δ 0.84 i 0.80 ppm w widmie ^1H NMR). Następnie selektywnie zabezpieczyłem pierwszorzędowe grupy hydroksylowe dioli w postaci pochodnych benzoesowych i, bez wydzielenia benzoesanów, utleniłem drugorzędowe grupy hydroksylowe za pomocą odczynnika Jonesa w acetonie. Otrzymałem i w pełni zcharakteryzowałem pochodną **170**. Analogiczny cykl reakcji przeprowadziłem wychodząc z estru **141**. Porównanie widm ^1H i ^{13}C NMR produktu i keto-estru **170** wykazało ich identyczność. Wykazałem zatem, że transformacja tioestru **139** w ester metylowy **141** przebiegła bez epimeryzacji.

Benzoesan **170** otrzymałem w postaci oleju. W celu otrzymania krystalicznej pochodnej poddałem go hydrolizie wobec KOH w MeOH. Otrzymany hydroksyketon przekształciłem w 3,5-dinitrobenzoesan **171**. Związek ten był krystaliczny, a kryształy nadawały się do badań rentgenograficznych. Jak to wynika ze schematu 3.3.2.4, względna konfiguracja centrów stereogenicznych w **139** jest taka sama jak w innych, wcześniej omówionych produktach sprzężonej addycji – alkilowania. W konkluzji, obecność dwu geminalnych grup metylowych w tioestrze nie spowodowało odstępstwa od „normalnego” przebiegu przestrzennego tej reakcji.

Schemat 3.3.2.4



Przedstawiona projekcja rentgenowskiej analizy strukturalnej związku **171** w postaci modelu wynika z trudności w uzyskaniu odpowiedniego monokryształu. Ester **171** dostarczył po krystalizacji „kryształów bliźniaczych”. Rozwiązanie struktury nastęrczało pewne trudności i związany z tym wysoki współczynnik rozbieżności, jednak względna konfiguracja, określona na tej podstawie pozostaje niepodwarzalna.

3.3.3. Synteza substratów do reakcji Michaela-Mukaiyamy

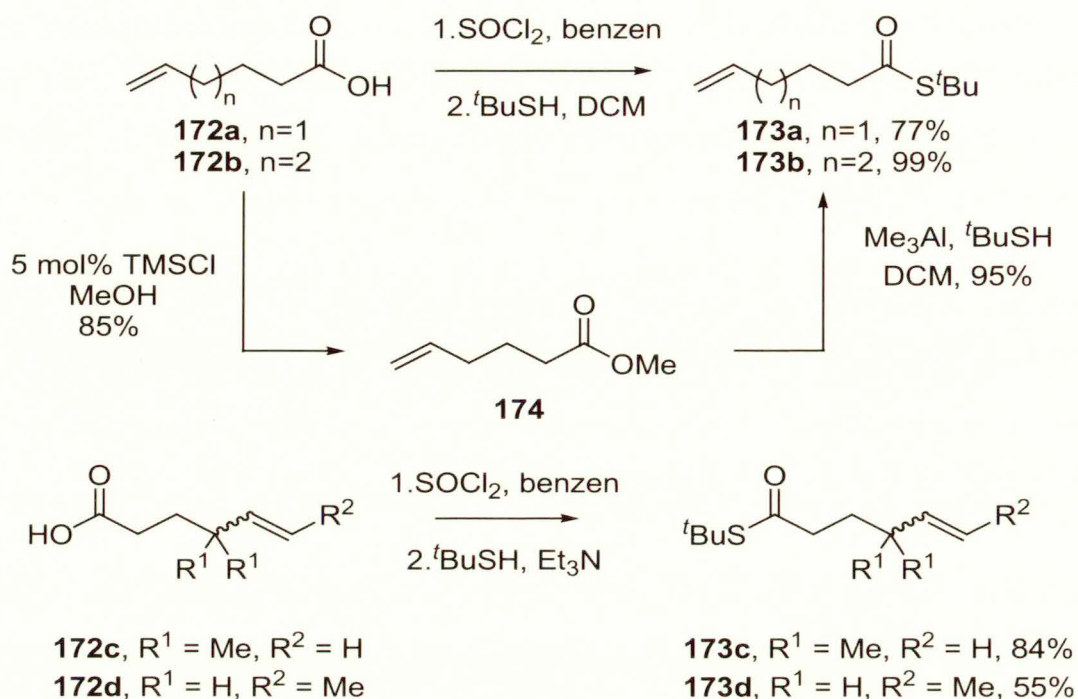
Substraty do reakcji sprzężonej addycji oraz alkilowania Tsuji otrzymałem w większości przypadków wg literaturowych procedur.

2-Metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) jest związkiem dostępnym handlowo, jednak ze względu na wysoki koszt (Sigma-Aldrich - 158€/5g), enon **9** otrzymałem w kilku przejściach z adypinianu dietylu. Czystość otrzymanego enonu **9** określiłem na podstawie chromatografii gazowej (<96%).

2-Metylocykloheks-2-en-1-on (**167**) również otrzymałem według literaturowych wskazówek.²⁹³ 2-Metylocykloheksanon poddałem reakcji bromowania wobec *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego w czterochlorku węgla, a następnie eliminacji, stosując anilinę jako zasadę. Enon **167** otrzymałem z wydajnością 87% po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

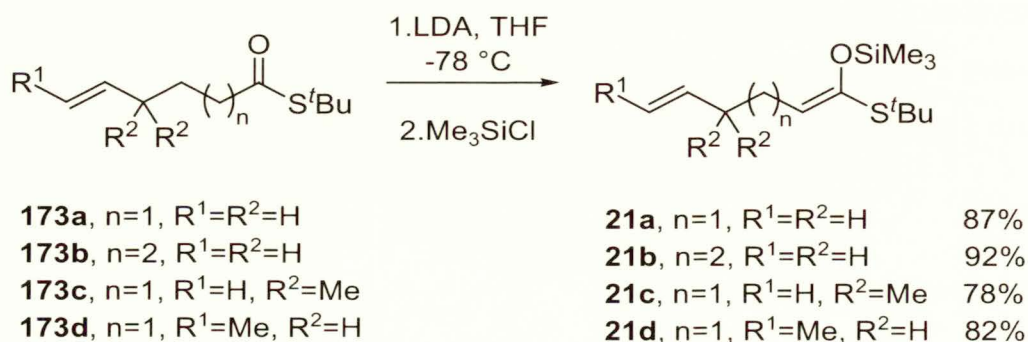
O,S-Acetale ketenów, wykorzystane w badaniach, otrzymałem w wyniku transformacji kwasów karboksylowych w chlorki kwasowe pod wpływem SOCl₂ w temp. 40 °C w obecności katalitycznych ilości DMF, a następnie tioestry *tert*-butylowe w standardowych warunkach (^tBuSH, Et₃N). Czystość otrzymanych tioestrów określiłem za pomocą chromatografii gazowej jako co najmniej 96%. Jedynie tioestr **173a** otrzymany na tej drodze był bardziej zanieczyszczony (czystość określona na podstawie GC: 87-93%). Produkt o wyższej czystości otrzymałem metodą Weinreba (działanie ^tBuSAlMe₂).²⁹⁴ Ester metylowy **174** (otrzymany z kwasu **172a** stosując Me₃SiCl w metanolu) poddałem działaniu mieszaniny trimetyloglinu i ^tBuSH. Po destylacji otrzymałem tioester **173a** o czystości 96%.

Schemat 3.3.3.1



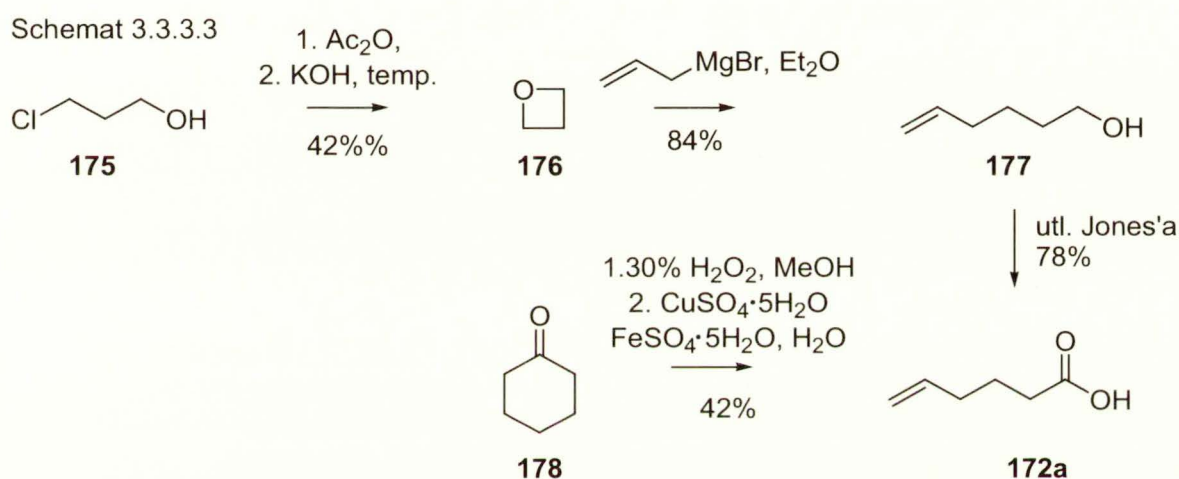
Otrzymane tioestry **173a-d** wykorzystałem w syntezie *O,S*-acetali ketenów stosując zmodyfikowaną procedurę, wprowadzoną przez Irelanda.¹³⁴ Reakcje deprotonowania prowadziłem w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$ w THF, stosując LDA jako zasadę, przez 0.5 h. Po dodaniu Me_3SiCl otrzymałem odpowiednie *O,S*-acetale ketenów z wysoką wydajnością chemiczną. We wszystkich przypadkach produkty oczyściłem za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Stosunek izomerycznych *O,S*-acetali ketenu określiłem na podstawie integracji charakterystycznych sygnałów winylowych atomów wodoru w widmie $^1\text{H NMR}$ lub na podstawie chromatografii gazowej. Konfigurację głównego produktu kreśliłem jako *Z* na podstawie danych literaturowych.^{57,134}

Schemat 3.3.3.2

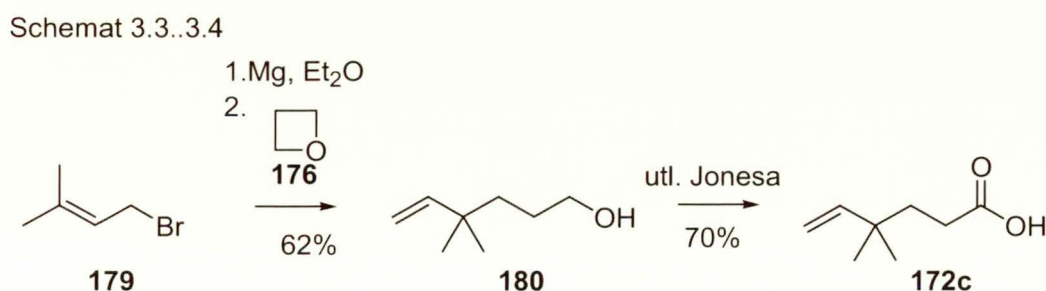


Kwasy karboksylowe stosowane do syntezy tioestrów otrzymałem wg procedur literaturowych lub wykorzystałem związki handlowo dostępne.

Ze względu na wysoką cenę kwasu 5-heksenowego **172a** (Sigma-Aldrich 145€/5g) związek ten syntetyzowałem. Początkowo przez reakcję oksetanu **176** z bromkiem allilomagnezowym (Schemat 3.3.3.3),²⁹⁵ a następnie utlenienie otrzymanego alkoholu odczynnikami Jonesa. Mniej pracochłonne okazało się oksydatywne rodnikowe otwarcie pierścienia cykloheksanonu według Ogibina i współautorów,²⁹⁶ aczkolwiek kwas **172a** otrzymywałem z wydajnościami tylko 35-42%. Deklarowanej w oryginalnej publikacji wydajności 65% nigdy nie udało mi się osiągnąć.

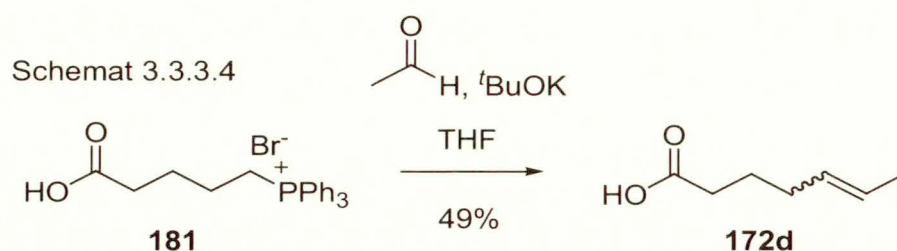


W podobny sposób otrzymałem kwas 4,4-dimetyloheks-5-enowy (**172c**). W wyniku działania bromku prenylomagnezowego na oksetan **176** otrzymałem alkohol **180**, który następnie utleniłem odczynnikami Jonesa, otrzymując kwas **172c** z wydajnością 43% (po dwu etapach). Należy odnotować, iż otwarcie pierścienia oksetanowego odczynnikami Grignarda przebiega według mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}2'$.

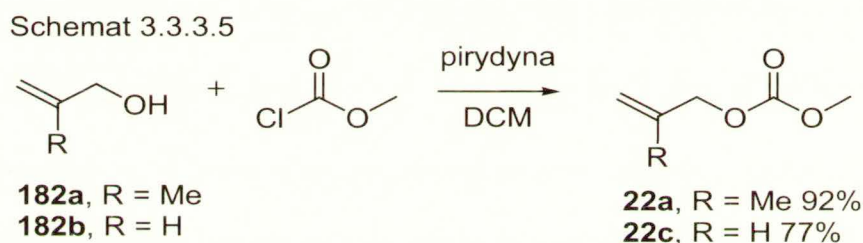


Natomiast kwas hept-5-enowy otrzymałem w wyniku reakcji Wittiga odpowiedniego bromku fosfoniowego **181** z acetaldehydem. Odpowiedni ylid utworzyłem z soli fosfoniowej

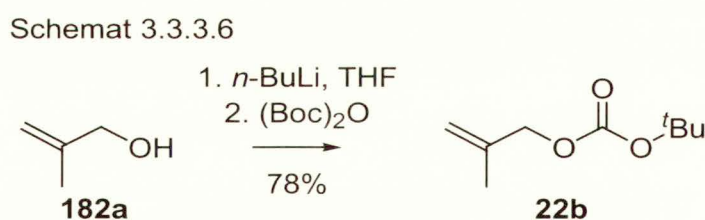
181 w wyniku potraktowania *tert*-BuOK. Produkt **172d** wydzieliłem za pomocą destylacji jako mieszaninę izomerów w stosunku *E:Z* = 7:1 z wydajnością 49%.



Trzeci komponent tandemowej reakcji Michaela-Mukaiyamy alkilowania Tsuji, węglany allilowe **22a** i **22c** otrzymałem według literaturowych metod z odpowiednich alkoholi allilowych **182a** i **182b** oraz chloromrówczanu metylu.^{195,297}



Syntetyzując węglan metallilo *tert*-butylowy, zastosowałem procedurę²⁹⁸ polegającą na generowaniu soli litowej alkoholu metalliowego i potraktowaniu jej bezwodnikiem *tert*-butoksykarbonylowym.



4. Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawiłem nową metodykę konstrukcji karbocyklicznego szkieletu 5-8-5 fusikokanów z zastosowaniem dwóch reakcji anulacji tj. pierścienia cyklopentanowego w drodze reakcji metatezy oraz cyklooktanowego w wyniku reakcji McMurry.

W początkowym etapie badań otrzymałem kluczowy blok budulcowy – tioester **20** z zastosowaniem tandemowej reakcji sprzężonej addycji *O,S*-acetalu ketenu (z utworzeniem przejściowego termodynamicznego enolu siliowego) i reakcji alkilowania Tsuji. W etapie alkilowania wykazałem, że do wprowadzenia podstawnika metaallilowego konieczne jest zastosowanie innego układu katalitycznego niż standardowo stosowany Pd₂(dba)₃-dppe, stosowanego z powodzeniem m.in. przez Tsuji w allilowaniu enoli siliowych. Tioester **20** uzyskałem z wydajnością 86% prowadząc reakcję wobec Pd(OAc)₂-dppb oraz węglanu metallilowo-metylowego. Podobne wydajności uzyskałem stosując węglan metalilowo-*tert*-butylowy.

Zbadałem reakcje metatezy zamykania pierścienia 1,9-dienów. W reakcji tioestru **20** odnotowałem, nie mający precedensu literaturowego, proces domino izomeryzacji – metatezy, prowadzący do pochodnej azulenu **26** (Schemat 3.1.3.1, str. 66). W celu uzyskania 8-członowego pierścienia otrzymałem epimeryczne estry metylowe **27** oraz **28** i wykazałem, że dien **28** o konfiguracji względnej identycznej jak wyjściowy tioester **20**, prowadzi do układu 5-7, podczas gdy dien **27** *l,l* tworzy z 95% wydajnością układ bicykliczny typu 5-8.

Kontynuując syntezę szkieletu węglowego typu 5-8-5, podczas przygotowania epoksydu **51** do przegrupowania Wagnera-Merweeina, natrafiłem na problem przekształcenia ketonu **34c** w olefinę **41**. Próby zastosowania transformacji keton-hydrazon-jodek winylowy-olefina lub reakcji Shapiro były mało wydajne lub nie prowadziły do oczekiwanego produktu. Najbardziej wydajna metoda polegała na zastosowaniu reakcji Stille, tj. sprzęgania enolu triflowego **49** z (*n*-Bu)₃SnH wobec katalizatora palladowego (Schemat 3.1.4.12, str. 80). Przedstawione sekwencje reakcji poprzedziłem badaniami modelowymi z zastosowaniem układu steroidowego, otrzymując w każdej sekwencji zadowalające wydajności.

Etap przegrupowania epoksydu wstępnie zbadałem w układzie steroidowym. W reakcji epoksydu **50** otrzymałem mieszaninę alkoholi homoallilowych wobec stechiometrycznej ilości AlCl₃. W przypadku epoksydu **51** stosowałem BF₃·Et₂O jako

kwasu Lewisa, aczkolwiek odnotowałem odmienny przebieg reakcji w utworzeniu α -metyloketonu **55** jako głównego produktu. Zaobserwowałem również, że przegrupowanie charakteryzuje się powtarzalnymi wynikami pod warunkiem prowadzenia eksperymentu w skali 50-65 mg.

W dalszej części syntezy usunąłem grupę hydroksylową, stosując reakcję Bartona-McCombie oraz zróżnicowałem I- i II-rzędową grupę hydroksylową. Podczas różnicowania funkcji hydroksylowych wykazałem, że najbardziej wydajna jest sekwencja reakcji: całkowita hydroliza dibenzoesanu **61**, zabezpieczenie grupy hydroksylowej w postaci eteru silylowego i utlenianie nadjodanem Dess-Martina. Zastosowanie w tej sekwencji grupy tritylowej lub kinetyczna hydroliza dibenzoesanu **61** okazały się mniej wydajne.

Annulację pochodnej 2-metylocyklooktanonu **70** poprzedziłem badaniami modelowymi z zastosowaniem 2-metylocyklooktanonu. W pierwszej kolejności wykazałem możliwości alkilowania termodynamicznego enolu octanu 2-metylocyklooktanonu bromkiem allilu oraz pochodną bromku propargilu, a następnie utleniania Wackera i kondensacji aldolowej w celu dobudowy pierścienia 5-członowego. W reakcji alkilowania zastosowałem również halogenki **80** i **89** (Schemat 3.1.7.5 i 3.1.7.8), jednak ze względu na trudności z wprowadzeniem podstawnika izopropylowego zmieniłem koncepcję syntetyczną. Ostatecznie zastosowałem jodek homoprenylowy **16** w reakcji alkilowania, a zasadniczy szkielet uzyskałem w reakcji McMurry diketonu **94** (Schemat 3.1.7.12, str. 104).

Po przeprowadzeniu badań modelowych skorzystałem z opracowanej metodyki i poddałem alkilowaniu octan enolu **96** (Schemat 3.1.8.2, str. 107), uzyskując produkt z 46% wydajnością. Jego strukturę potwierdziłem za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej di-nitrobenzoesanu **97b**, potwierdzając względną konfigurację dwóch grup metylowych, zgodną ze szkieletem cykloaraneozenu (**1**).

Oddzielną kwestię stanowiło określenie zależności w reakcji metatezy 1,9-dienów, wpływających na rozmiar tworzonego pierścienia. Badania nad reakcją metatezy rozszerzyłem o inne 1,9-dieny i zaobserwowałem podobne zależności, jak w reakcjach tioestru **20** oraz jego pochodnych: estrów metylowych **27** oraz **28**.

W serii 1,9-dienów z dwoma monopodstawionymi wiązaniami o konfiguracji *u,l* otrzymałem pochodne azulenu z umiarkowanymi wydajnościami w przypadku tioestru i estru metylowego. Natomiast w reakcjach hydroksyketonu oraz jego pochodnej z zabezpieczoną grupą hydroksylową odnotowałem tworzenie bicyklicznego produktu

typu 5-8. W porównaniu do tych wyników, dieny o konfiguracji *l,l* prowadziły do pochodnych 5-8 z bardzo wysokimi wydajnościami w niższych tem. (40 °C, DCM). Również zablokowanie pozycji allilowej w tioesterze **139** umożliwiło syntezę 8-członowego pierścienia (Schemat 3.2.3.1, str. 127).

Na podstawie danych literaturowych stwierdziłem, że czynnikiem odpowiedzialnym za izomeryzację terminalnych wiązań etylenowych jest kompleksowy wodorek rutenu. W celu wyjaśnienia jego wpływu otrzymałem kompleks $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ i zastosowałem w reakcji metatezy dienów o względnej konfiguracji *u,l*. W reakcjach tioestru **20** i estru metylowego **28** odnotowałem podniesienie wydajności (odpowiednio do 100% i 94%) i znaczne skrócenie czasu reakcji w porównaniu do reakcji prowadzonych tylko w obecności katalizatorów Grubbsa (odpowiednio 50-66% i 85%). Wykazałem tym samym kompatybilność katalizatorów typu Grubbsa i $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, aczkolwiek warunkiem koniecznym jest stosowanie równomolowej ilości tych kompleksów względem siebie w celu uzyskania wysokiej wydajności. Natomiast w przypadku dienów z dwoma monopodstawionymi wiązaniami nie odnotowałem podwyższenia wydajności.

Zbadałem również wpływ budowy substratu na przebieg reakcji metatezy. W celu selektywnej konstrukcji 8-członowego pierścienia o konfiguracji *u,l* początkowo stosowałem różne dodatki według wskazówek literaturowych (np. C_3PO , 1,4-hydrochinon, DCE jako rozpuszczalnik), lecz uzyskiwałem wyłącznie produkt typu 5-7. Zablokowanie pozycji allilowej poprzez wprowadzenie dwóch grup metylowych w tioestrze **139** rzeczywiście umożliwiło cyklizację z utworzeniem 8-członowego pierścienia. W przypadku pochodnych tioestru **20** odniosłem połowiczny sukces, gdyż związek **143** prowadził do mieszaniny produktów typu 5-8 oraz pochodnej azulenu (Schemat 3.2.3.2). Podobne wyniki uzyskałem stosując dimer estru metylowego **146**, uzyskany w drodze homometatezy związku **28** (Schemat 3.2.3.4).

Zbadałem również reakcje 1,10-dienu **150**, uzyskując pochodną azulenu **26** z wydajnością 17% (64% w obecności wodorku rutenu **165** i kat. Grubbsa). Potwierdziłem również hipotezę o łatwości zamykania pierścienia 7-członowego względem 8-członowego, uzyskując związek **26** z ilościową wydajnością (98%) z 1,8-dienem **149** (Schemat 3.2.3.6, str. 131). Syntetyzując tioester **149** zastosowałem, izomeryzację nieaktywowanego, terminalnego wiązania etylenowego do pozycji bardziej podstawionej wobec $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, która według mojej najlepszej wiedzy, nie ma precedensu w literaturze. Rozpatrując czynniki steryczne w reakcjach

tioestru **20**, wskazałem na istotne oddziaływanie bezwiązaniowe angularnej grupy metylowej oraz grupy tioestrowej, ulokowanej w pozycji 1,3-pseudodiaksjalnej. Zamiana angularnej grupy metylowej na atom wodoru umożliwiła otrzymanie pochodnej typu 5-8 **154** z tioestru **153** (Schemat 3.2.3.8).

Preferencję tworzenia pierścienia 7-członowego względem 8-członowego w reakcjach metatezy wykorzystałem w syntezie kluczowego bloku bicyklicznego typu 5-7 **113**, który można zastosować w syntezie guanakastepenów. Podstawowy 1,8-dien otrzymałem w wyniku podwójnej sprzężonej addycji bromku allilomagnezowego do 2-metylocyklopent-2-en-1-onu i następczej addycji utworzonego enolu silylowego do ketalu metylowinylo ketonu. W wyniku regioselektywnej reakcji Wittiga oraz RCM wobec katalizatora Grubbsa II otrzymałem pochodną azulenu **113** (Schemat 3.1.9.8).

5. Część eksperymentalna

Uwagi ogólne

Wszystkie reakcje prowadziłem stosując mieszanie magnetyczne. Reakcje wymagające bezwodnych i beztlenowych warunków (np. z udziałem LDA, MeLi, *n*-BuLi, katalizatorów rutenowych, *tert*-BuOK itp.) prowadziłem w atmosferze argonu, w aparaturze wysuszonej płomieniem palnika Bunsena.

THF, DME, benzen, toluen suszyłem przez destylację znad stopu Na/K wobec benzofenonu jako wskaźnika. DCM suszyłem przez destylację znad CaH₂. Eter dietylowy suszyłem przez destylację znad LiAlH₄. Diizopropylloaminę oraz trietyloaminę suszyłem przez destylację znad CaH₂. BF₃·Et₂O oczyszczałem przez destylację bezpośrednio przed użyciem. Jeśli nie odnotowałem, odczynniki dostępne w handlu były stosowane bez oczyszczania.

Ekstrakty organiczne suszyłem bezwodnym Na₂SO₄ lub MgSO₄ i odparowywałem pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) z zastosowaniem płytek aluminiowych, pokrytych żelazem krzemionkowym „DC Alufolien Kieselgel 60 F 524” firmy Merck. Chromatogramy wywoływałem poprzez spryskiwanie wywoływaczem molibdenowo-cerowym [10 g Ce(SO₄)·H₂O, 25 g kwasu fosforomolibdenowego, 60 ml steż. H₂SO₄ i 940 ml wody] lub w komorze jodowej.

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

Analizy GC przeprowadziłem z wykorzystaniem chromatografu Schimadzu, wyposażonego w kolumnę kapilarną Quadrex Q5-30W-0.5F. Wszystkie oznaczenia izomerów *O,S*-acetali ketenów wykonałem w tych samych warunkach (180 °C-1 min., 180-230 °C, 10 °C/min.).

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

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

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy ICHO PAN.

Widma masowe wysokiej rozdzielczości zostały wykonane z zastosowaniem spektrometru AMD-604 (AMD Intectra GmbH), stosując jonizację elektronową (EI) przy 70 eV oraz spektrometru Mariner (PerSeptive Biosystems), stosując wtórną jonizację metali (LSIMS) lub elektrorozpylanie (ESI). W nawiasach podałem względne intensywności.

Widma NMR zostały wykonane z zastosowaniem spektrometrów: Varian Gemini (200 MHz), Varian Gemini (400 MHz) lub AM-Bruker (500 MHz). Widma rejestrowano w CDCl_3 (o ile nie podano innego rozpuszczalnika), a przesunięcia podałem w skali δ w ppm, stosując jako wzorzec wewnętrzny sygnał resztkowy CHCl_3 (^1H NMR: $\delta=7.26$ ppm, ^{13}C NMR: $\delta=77$ ppm). Do opisu widm użyłem następujących skrótów:

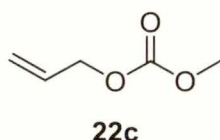
s - singlet	q - kwartet	dd - dublet dubletów
d - dublet	m - multiplet	dt - dublet trypletów
t - triplet	br - poszerzony sygnał	ddd – dublet dubletów dubletów

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

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

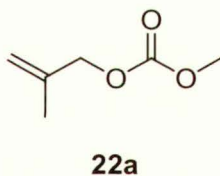
HSQC - dwuwymiarowa korelacja $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$, optymalizowana na wartość sprzężenia 1J (HSQC)

5.1. Otrzymywanie węglanów allilowych



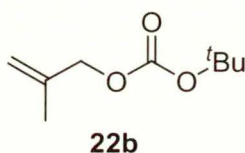
Węglan allilometylowy (22c) Do roztworu alkoholu allilowego **182b** (13.6 ml, 11.616 g, 0.2 mol) i pirydyny (17.8 ml, 0.22 mol, 1.2 równ.) w DCM (100 ml) powoli wkropliłem chloromrówczan metylu (15.45 ml, 18.9 g, 0.2 mol) w temperaturze 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i mieszanie kontynuowałem przez 15 min. w temp. pok. Następnie mieszaninę przemyłem wodą (2 × 30 ml), 5% roztworem HCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄. Rozpuszczalniki odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przedestylowałem pod ciśnieniem atmosferycznym, zbierając frakcję w zakresie 126-128 °C. Otrzymałem węglan **22c** w postaci bezbarwnej cieczy (17.881 g, 77%).

¹H NMR (200 MHz): 6.05-5.80 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 4.25 (dt, *J*=5.7, 1.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), zgodne z danymi literaturowymi.²⁹⁷



Węglan metylo 2-metyloprop-2-enylowy (22a). Związek otrzymałem wg metody literaturowej,²⁹⁹ stosując odczynniki: alkohol metallilowy **182a** (6.833 g, 95.0 mmol), pirydynę (9.2 ml, 114.0 mmol, 1.2 równ.), chloromrówczan metylu (7.30 ml, 95.0 mmol) oraz DCM (95 ml). Otrzymałem węglan **22a** (11.322 g, 92%) w postaci bezbarwnej cieczy (140-142 °C/760 mmHg).

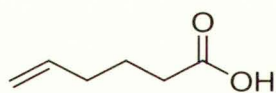
¹H NMR (200 MHz): 5.04-4.99 (m, =CH₂, 1H), 4.97-4.92 (m, =CH₂, 1H), 4.55 [s, CH₂=C(CH₃)CH₂, 2H], 3.79 (s, OCH₃, 3H), 1.77 [s, CH₂=C(CH₃)CH₂, 3H], zgodne z danymi literaturowymi.¹⁹⁵



Węglan tert-butylo 2-metyloprop-2-enyowy (22b). Związek otrzymałem wg zmodyfikowanej metody literaturowej.²⁹⁸ Do roztworu alkoholu metallilowego **182a** (4.25 ml, 50.0 mmol) w bezwodnym THF (120 ml) dodałem *n*-BuLi (22 ml, 55.0 mmol, 2.5 M w heksanie) w temp. 0°C w atmosferze argonu. Po upływie 15 min. dodałem (Boc₂)O (10.91 g, 50.0 mmol) w THF (35 ml), usunąłem łąźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie w temp. pok. przez 2.5 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (50 ml) oraz 10% roztworem HCl (50 ml) i ekstrahowałem EtOAc (3 × 30 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (1 × 30 ml), wodą (1 × 30 ml), nas. roztworem NaCl (1 × 30 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (76-77°C/40 mmHg), otrzymując węglan **22b** w postaci bezbarwnej cieczy (6.72 g, 78%).

¹H NMR (200 MHz): 5.02-4.97 (m, =CH₂, 1H), 4.96-4.90 (m, =CH₂, 1H), 4.47 [s, CH₂=C(CH₃)CH₂, 2H], 1.77 [s, CH₂=C(CH₃)CH₂, 3H], 1.49 [s, C(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz): 153.4 (C=O), 139.7 [CH₂=C(CH₃)CH₂], 113.1 [CH₂=C(CH₃)CH₂], 82.1 [C(CH₃)₃], 70.2 [CH₂=C(CH₃)CH₂], 27.8 [C(CH₃)₃], 19.4 [CH₂=C(CH₃)CH₂]; MS (EI, *m/z*): 116 (50), 72 (40), 57 (100), 56 (24), 55 (78), 43 (12), 41(29) 39 (18). HRMS (LSIMS) obliczono dla C₉H₁₆O₃Na: 195.0992; znaleziono: 195.0989.

5.2. Otrzymywanie nienasyconych kwasów karboksylowych

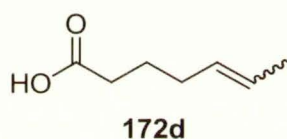


172a

Kwas 5-heksenowy (172a) otrzymałem według metody literaturowej,²⁹⁶ jednak nie uzyskałem deklarowanej przez autorów 64% wydajności. Do roztworu cykloheksanonu **178** (98.0 g, 1 mol) w MeOH dodałem kroplami 30% H₂O₂ (227 ml, 2 mol) w ciągu 30 min., utrzymując temp. mieszaniny reakcyjnej w zakresie 20-25 °C. Otrzymany wodoronadtlenek cykloheksanonu dodałem do mieszaniny FeSO₄·6H₂O (278 g, 1 mol) oraz CuSO₄·5H₂O (250 g, 1 mol) w H₂O (1.8 l) w ciągu 3-4 h, utrzymując temp. mieszaniny reakcyjnej w zakresie 18-20 °C. Następnie mieszaninę reakcyjną

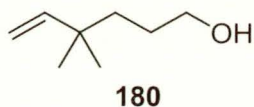
ekstrahowałem Et₂O (3 × 200 ml), a połączone ekstrakty przemyłem 20% roztworem wod. NaOH (3 × 100 ml). Do połączonych ekstraktów wodnych dodałem 20% roztwór wod. H₂SO₄ (ok. 250 ml) do pH=2 i ekstrahowałem Et₂O (3 × 200 ml). Ekstrakty eterowe przemyłem wodą (2 × 100 ml), nas. roztworem NaCl (2 × 200 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (87-90 °C/10 mmHg), otrzymując kwas **172a** w postaci bezbarwnego oleju (51.8 g, 42%, czystość określona na podstawie GC 94%). GC: t_r=8.21 min. (150-200°C, 150°- 1min., 10°/min.)

¹H NMR (200 MHz): 11.40-11.20 (m, CO₂H, 1H), 5.88-5.64 (m, =CH, 1H), 5.10-5.82 (m, =CH₂, 2H), 2.36 (t, *J*=7.6 Hz, CH₂CO₂H, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H) ¹³C NMR (50MHz): 180.3 (CO₂H), 137.4 (=CH), 115.5 (=CH₂), 33.3, 32.9, 23.7, zgodne z danymi literaturowymi.²⁹⁶



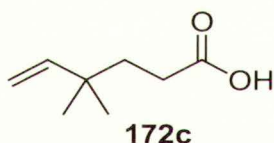
Kwas 5-heptenowy (172d) Do zawiesiny soli fosfoniowej **181** (16.362 g, 36.9 mmol) w THF (20 ml) dodałem roztwór *tetr*-BuOK (8.38 g, 19.0 mmol) w THF (80 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie dodałem aldehyd octowy (8 ml) w THF (20 ml), kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę rozcieńczyłem wodą (200 ml), odsączyłem osad i dodałem H₃PO₄ (100 ml, 1:1 = H₃PO₄stęż.:H₂O). Warstwę wodną ekstrahowałem DCM (4 × 50 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 130-132 °C/27 mmHg (lit.³⁰⁰ 120-121 °C/16 mmHg). Otrzymałem kwas **172d** w postaci żółtego oleju (2.305 g, 49%).

¹H NMR (200 MHz): 9.80-9.00 (br s, COOH, 1H), 5.60-5.20 (m, =CH, 2H), 2.36 (t, *J*=7.2 Hz, CH₂CO₂H, 2H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.82-1.55 (m, 5H).



4,4-Dimetylo-5-heksen-1-ol (180). Do zawiesiny Mg (2.413 g, 89.3 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym Et₂O (75 ml) dodałem kroplami bromek prenilylu **179** (11.012 g, 74.4 mmol) w Et₂O (75 ml) w temp. 0 °C w ciągu 3 h. Otrzymany związek Grignarda potraktowałem oksetanem (**176**) (5.8 ml, 89.3 mmol) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w tej temp. i 16 h w temp. pok. Następnie dodałem roztwór HCl (30 ml, 1:1=HCl_{stęż.}:woda), oddzieliłem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem Et₂O (2 × 40 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylovałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcje w zakresie 89-92 °C/10 mmHg. Otrzymałem alkohol **180** w postaci bezbarwnego oleju (5.911 g, 62%).

¹H NMR (200 MHz): 5.75 (dd, *J*=18.1, 10.1 Hz, =CH, 1H), 4.96-4.89 (m, =CH₂, 1H), 4.87 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, =CH₂, 1H), 3.59 (t, *J*=6.3 Hz, CH₂OH, 2H), 1.65-1.22 (m, 4H), 0.97 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 148.1 (=CH), 110.5 (=CH₂), 63.6 (CH₂OH), 38.5, 37.2, 28.0, 26.7 (CH₃), zgodne z danymi literaturowymi.²⁹⁵



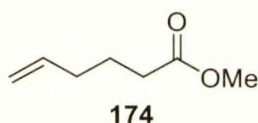
Kwas 4,4-dimetylo-5-heksenowy (172c). Do roztworu alkoholu **180** (5.824 g, 45.6 mmol) w acetonie (30 ml) dodałem kroplami utleniacz Jonesa (ok. 17.5 ml) do uzyskania trwałej, pomarańczowej barwy i kontynuowałem mieszanie przez 0.5 h. Następnie dodałem *i*-PrOH (ok. 0.5 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuściłem w wodzie (100 ml) i ekstrahowałem heksanem (3 × 20 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylovałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 88-90 °C/3 mmHg. Otrzymałem kwas **172c** w postaci bezbarwnej cieczy (4.530 g, 70%).

¹H NMR (200 MHz): 11.60-10.80 (br s, COOH, 1H), 5.72 (dd, *J*=17.2, 10.9 Hz, =CH, 1H), 4.98 (m, *J*=10.9, 1.3 Hz, =CH₂, 1H), 4.91 (dd, *J*=10.9, 1.3 Hz, =CH₂, 1H), 2.35-

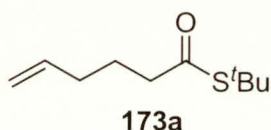
2.18 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.00 (s, CH₃, 6H); ¹³C NMR (50 MHz): 180.8 (COOH), 146.8 (=CH), 111.6 (=CH₂), 36.7, 36.2 [C(CH₃)₂], 29.9, 26.7 (CH₃).

5.3. Otrzymywanie tioestrów

Procedura ogólna otrzymywania tioestrów: Do roztworu kwasu (1 równ.) w benzenie (1 ml na 5 mmol kwasu), dodałem SOCl₂ (1.2 równ.) oraz kroplę DMF i ogrzewałem w temp. 40 °C (temp. łaźni olejowej) przez 3 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i dodałem kroplami do roztworu Et₃N (1.2 równ.) oraz *tert*-BuSH (0.9 równ.) w DCM (1.5 ml na 1 mmol wyjściowego kwasu karboksylowego) w temp. 0 °C. Po 30 min. mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą, 5% roztworem HCl, osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyściłem za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.



Ester metylowy kwasu heks-5-enowego (174). Do roztworu kwasu **172a** (8.010 g, 70.0 mmol) w MeOH (140 ml) dodałem Me₃SiCl (0.44 ml, 5 mol%) i ogrzewałem do wrzenia przez 4 h. Następnie oddestylowałem MeOH pod ciśnieniem atmosferycznym. Surowy produkt przedestylowałem pod ciśnieniem atmosferycznym, zbierając frakcję w zakresie 140-142 °C. Otrzymałem ester **174** w postaci bezbarwnej cieczy (7.63 g, 85%). ¹H NMR (200 MHz): 5.90-5.68 (m, 1H), 5.12-4.90 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (t, *J*=7.2, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H); ¹³C NMR (50MHz): 174.0 (C=O), 137.6 (=CH), 115.3 (=CH₂), 51.4 (CO₂C_H), 33.2, 33.0, 24.0, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰¹



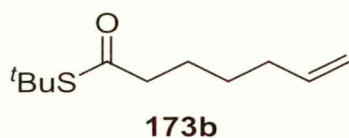
Ester *S*-(*tert*-butylovy) kwasu heks-5-enotowego (173a).

Procedura A: Syntezę tioestru **173a** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania tioestrów, stosując kwas (11.7 g, 0.10 mol), benzen (20 ml), SOCl₂ (8.9

ml, 0.12 mol) oraz kroplę DMF. Otrzymany chlorek kwasowy dodałem do ochłodzonej do 0 °C mieszaniny *tert*-BuSH (10.1 ml, 0.90 mol) i Et₃N (16.7 ml, 0.12 mol) w DCM (150 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (2 × 50 ml), 5% roztworem wod. HCl (2 × 50 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 64-68 °C/1.7 mmHg. Tioester **173a** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy (14.7 g, 77%, czystość określona na podstawie GC: 98%).

Procedura B: Do roztworu Me₃Al (20 ml, 40.0 mmol, 2 M w heptanie) dodałem DCM (40 ml) i *tert*-BuSH (3.608 g, 40.0 mmol) w temperaturze 0 °C w atmosferze argonu. Następnie ogrzałem mieszaninę reakcyjną w ciągu 10 min. do temp. pok. Po 30 min. ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C, dodałem ester **174** (2.560 g, 20.0 mmol) i kontynuowałem mieszanie w tej temp. przez 14 h. Następnie dodałem wodę (100 ml) oraz 3% roztwór HCl (50 ml), oddzieliłem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 50ml). Połączone ekstrakty przemyłem 5% roztworem NaOH (3 × 30ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując tioester **173a** w postaci żółtego oleju (3.68 g, 99%, czystość określona na podstawie GC – 94%).

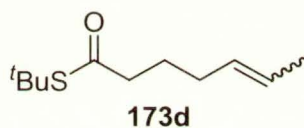
GC: t_r =9.38 min. (150-220°C, 150°C-1min., 10°C/min.); ¹H NMR (200 MHz): 5.88-5.64 (m, =CH, 1H), 5.10-4.92 (m, =CH₂, 2H), 2.46 [t, J =7.2 Hz, CH₂COSC(CH₃)₃, 2H], 2.16-2.00 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.45 [s, COSC(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50MHz): 200.1 [COSC(CH₃)₃], 137.5 (=CH), 115.3 (=CH₂), 47.8 [COSC(CH₃)₃], 43.8, 32.8, 29.8 [COSC(CH₃)₃], 24.7; MS (EI, m/z): 186 (>1), 130 (M⁺-C₄H₈, 12), 97 (34), 69 (42), 57 (C₄H₇⁺, 100), 55 (C₄H₇⁺, 22), 41 (73), 39 (21). HRMS (ESI) obliczono dla C₁₀H₁₈OSNa: 209.0971; znaleziono: 209.0980.



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu hept-6-enotowego (173b). Syntezę tioestru **173b** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania tioestrów, stosując kwasu **172b** (2.00 g, 16.5 mmol), benzen (3.3 ml), SOCl₂ (1.4 ml, 72.0 mmol, 1.2 równ.) i kroplę DMF. Otrzymany chlorek kwasowy dodałem do ochłodzonej do 0 °C mieszaniny *tert*-BuSH (1.8 ml, 15.5 mmol) i Et₃N (2.6 ml, 18.7 mmol) w DCM (25 ml). Następnie

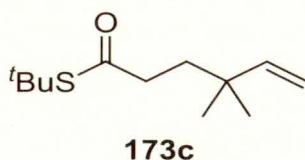
mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (2 × 20 ml), 5% roztworem HCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 80-82 °C/2 mmHg. Otrzymałem tioester **173b** w postaci bezbarwnego oleju (2.806 g, 92%).

¹H NMR (200 MHz): 6.00-5.5.80 (m, =CH, 1H), 5.14-4.92 (m, =CH₂, 2H), 2.53 [t, *J*=7.2 Hz, CH₂COSC(CH₃)₃, 2H], 2.24-2.04 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 4H) pokrywający 1.54 [s, CH₂COSC(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz): 200.2 [COSC(CH₃)₃], 138.3 (=CH), 114.7 (=CH), 47.7 [COSC(CH₃)₃], 44.4, 33.3, 29.7 [COSC(CH₃)₃], 28.1, 25.0; MS (EI, *m/z*): 200 (1), 144 (M⁺-C₄H₈, 45), 111 (51), 110 (24), 83 (62), 57 (C₄H₉⁺, 100), 55 (C₄H₇⁺, 65), 41 (46). HRMS (EI) obliczono dla C₁₁H₂₀OS: 200.1235; znaleziono: 200.1240.



Ester *S*-(*tert*-butylowy) hept-5-enotowego (173d). Syntezę tioestru **173d** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania tioestrów, stosując kwasu **172d** (3.131 g, 24.5 mmol), benzen (5 ml), SOCl₂ (2.2.ml, 29.4 mmol) i kroplę DMF. Następnie zateżyłem mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany chlorek kwasowy dodałem do ochłodzonej do 0 °C mieszaniny *tert*-BuSH (3 ml, 26.9 mmol) i Et₃N (4.9 ml, 35.0 mmol) w DCM (37 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (2 × 25 ml), 5% roztworem HCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 84-88 °C/2 mmHg. Otrzymałem tioester **173d** w postaci bezbarwnego oleju (2.690 g, 55%).

GC 13.3 i 13.2 (dr=7:1, 60-200 °C, 60 °C-1 min., 10 °C/min.); ¹H NMR (200 MHz): 5.60-5.25 (m, =CH, 2H), 2.45 [t, *J*=7.3 Hz, CH₂COSC(CH₃)₃, 2H], 2.20-1.90 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 5H), 1.45 [s, CH₂COSC(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz): 175.7 [COSC(CH₃)₃], 129.3 (=CH), 124.9 (=CH), 47.7, 43.9, 29.8 [COSC(CH₃)₃], 25.9, 25.3, 12.7; MS (EI, *m/z*): 200 (>1), 111 (41), 110 (23), 83 (58), 68 (48), 57 (C₄H₉⁺, 100), 55 (C₄H₇⁺, 69), 41 (39). HRMS (EI) obliczono dla C₁₁H₂₀OS: 200.1235; znaleziono: 200.1239.



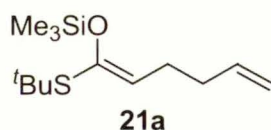
Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu 4,4-dimetyloheks-5-enotowego (173c). Syntezę tioestru **173c** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania tioestrów, stosując kwas **172c** (7.110 g, 50.0 mmol), benzen (10 ml), SOCl₂ (4.5 ml, 60.0 mmol) i kroplę DMF. Otrzymany chlorek kwasowy dodałem do ochłodzonej do 0 °C mieszaniny *tert*-BuSH (5.0 ml, 45.0 mmol) i Et₃N (8.4 ml, 60.0 mmol) w DCM (40 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (2 × 40 ml), 5% roztworem HCl (2 × 25 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyściłem za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 94-96 mmHg/1 °C. Otrzymałem tioester **173c** w postaci bezbarwnego oleju (10.715 g, 84%).

¹H NMR (200 MHz): 5.70 (dd, *J*=17.2, 11.0 Hz, =CH, 1H), 5.00-4.90 (m, =CH₂, 2H), 2.42-2.32 [m, CH₂COSC(CH₃)₃, 2H], 1.68-1.54 [m, CH₂CH₂COSC(CH₃)₃, 2H], 1.43 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 0.97 (s, CH₃, 6H); ¹³C NMR (50 MHz): 200.6 [COSC(CH₃)₃], 147.0 (=CH), 111.4 (=CH₂), 47.7 [C(CH₃)₂], 40.6, 37.5, 36.3, 29.8 [COSC(CH₃)₃], 26.5 (CH₃); MS (EI, *m/z*): 214 (>), 158 (M⁺-C₄H₈, 32), 125 (100), 83 (44), 69 (36), 57 (C₄H₉⁺, 53), 55 (C₄H₇⁺, 36), 41 (35). HRMS (EI) obliczono dla C₁₂H₂₂OSNa: 237.1284; znaleziono: 237.1295.

5.4. Otrzymywanie *O,S*-acetali ketenów

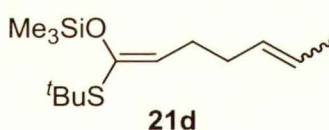
Procedura ogólna otrzymywania acetali ketenów: Do roztworu LDA [1.2 równ., otrzymanego bezpośrednio przed prowadzeniem reakcji w wyniku dodania roztworu *n*-BuLi (1 równ.) w heksanie do roztworu (*i*-Pr)₂NH (1 równ.) w THF (0.78 M) w temp. -78 °C i mieszania przez 15 min. w temp. 0 °C]; dodałem kroplami tioester (1 równ.) w temp. -78 °C. Po 30 min. dodałem Me₃SiCl (1.2 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną zateżyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem heksanem (3 ml na 1 mmol tioestru) i przesączyłem przez warstwę celitu. Pozostałość oczyściłem za pomocą destylacji pod zmniejszonym

ciśnieniem. Stosunek izomerycznych *O,S*-acetalu ketenów określiłem na podstawie widma ^1H NMR lub na podstawie chromatogramu GC.



(1Z)-1-(tert-Butyltio)-1-trimetylsilyloksheksa-1,5-dien (21a). Syntezę acetalu ketenu **21a** przeprowadziłem wg procedury otrzymywania acetalu ketenów, stosując LDA (78.0 mmol) w THF (100 ml), tioester **173a** (12.1 g, 65.0 mmol), Me_3SiCl (9.9 ml, 78.0 mmol) i heksan (195 ml). Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 79-82 °C/3 mmHg. Otrzymałem acetal ketenu **21a** w postaci bezbarwnego oleju (14.4 g, 87%).

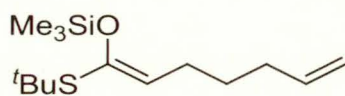
GC: t_r =5.15 min. (180-230°C, 180°C-1min., 10°C/min. wyłącznie izomer Z); ^1H NMR (200 MHz): 5.92-5.68 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H), 5.20 [t, $J = 7.2\text{Hz}$, $=\text{CHCOSC}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 5.10-4.90 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.37 [s, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 0.22 [s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 9H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 145.5 [$\text{HC}=\text{CS}(\text{CH}_3)_3\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$], 138.2 [$\text{HC}=\text{CS}(\text{CH}_3)_3\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$], 119.8 (=CH), 114.7 (=CH₂), 46.3, 34.2, 31.8 [$\text{SC}(\text{CH}_3)_3$], 31.4, 28.7, 0.8 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; MS (EI, m/z): 258 (<1), 201 (35), 162 (12), 161 (100), 145 (16), 73 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$, 70], 57 (C_4H_9^+ , 39), 55 (C_4H_7^+ , 88). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{OSSi}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): 201.0769; znaleziono: 201.0758.



(1Z,5E)-1-(tert-Butyltio)-1-trimetylsilylokshepta-1,5-dien (21d). Syntezę acetalu ketenu **21d** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania acetalu ketenów, stosując LDA (17.5 mmol) w THF (22 ml), tioester **173d** (2.695 g, 13.5 mmol), Me_3SiCl (2.2 ml, 16.8 mmol) i heksan (28 ml). Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 100-103 °C/2 mmHg. Otrzymałem acetal ketenu **21d** w postaci bezbarwnego oleju (3.040 g, 82%, czystość określona na podstawie GC: 94%, dr = 7 : 1 C5-C6 oraz dr = 12 : 1 C1-C2).

^1H NMR (200 MHz): 5.60-5.526 (m, =CH, 2H), 5.21 [t, $J=7.4$ Hz, $=\text{CHCOSC}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 2.35-1.85 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, =CHCH₃, 3H), 1.37 [s, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 0.22 [s,

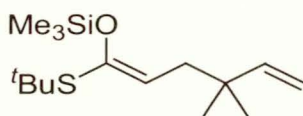
Si(CH₃)₃, 9H] sygnały charakterystyczne drugiego izomeru: 5.19 [t, $J=7.4$ Hz, =CHCOSC(CH₃)₃, 1H]; ¹³C NMR (50 MHz): 130.0 (=CH), 124.2 (=CH), 120.1, 46.3 [SC(CH₃)₃], 31.7, 31.3, 29.2, 27.3, 12.8, 0.2 [Si(CH₃)₃]; MS (EI): 272 (>1), 257 (M⁺-CH₃, >1), 242 (>1), 217 (24), 161 (100), 145 (19), 73 [(CH₃)₃Si⁺, 35], 55 (C₄H₇⁺, 71). HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₈OSiS: 272.1630; znaleziono: 272.1626.



21b

(1Z)-1-(tert-Butyltio)-1-trimetylsilylokshepta-1,6-dien (21b). Syntezę acetalu ketenu **21b** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania acetalu ketenów, stosując LDA (21.9 mmol) w THF (23 ml), tioester **173b** (3.648 g, 18.2 mmol), Me₃SiCl (2.8 ml, 21.9 mmol) i heksan (50 ml). Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 100-102 °C/2 mmHg. Otrzymałem acetal ketenu **173b** w postaci bezbarwnego oleju (4.549 g, 92%, czystość określona na podstawie GC: 98%).

GC: $t_r=6.80$ min. (180-230°C, 180°C-1 min., 10°C/min. wyłącznie Z); ¹H NMR (200 MHz): 5.94-5.70 (m, CH=CH₂, 1H), 5.20 [t, $J=7.4$ Hz, =CHCOSC(CH₃)₃, 1H], 5.08-4.88 (m, CH=CH₂, 2H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 2H) pokrywający 1.37 [s, SC(CH₃)₃, 9H], 0.21 [s, Si(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz): 145.4 [HC=CS(CH₃)₃OSi(CH₃)₃], 138.8 [HC=CS(CH₃)₃OSi(CH₃)₃], 120.4 (=CH), 114.4 (=CH₂), 46.3 [SC(CH₃)₃], 33.4, 31.8 [SC(CH₃)₃], 29.4, 28.7, 0.3 [Si(CH₃)₃]; MS (EI): 272 (>1), 216 (16), 215 (85), 161 (33), 133 (26), 73 [(CH₃)₃Si⁺, 100], 57 (C₄H₉⁺, 30), 55 (C₄H₇⁺, 34). HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₈OSiS: 272.1630; znaleziono: 272.1641.



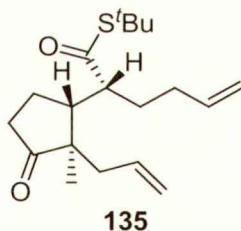
21c

(1Z)-1-(tert-Butyltio)-1-trimetylsilyloks-4,4-dimetyloheksa-1,5-dien (21c) Syntezę acetalu ketenu **21c** przeprowadziłem wg procedury ogólnej otrzymywania acetalu ketenów, stosując LDA (24.8 mmol) w THF (32 ml), tioester **173c** (4.420 g, 20.6

mmol), Me₃SiCl (3.2 ml, 24.8 mmol) i heksan (54 ml). Pozostałość przedestykowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 123-125 °C/0.1 mmHg. Otrzymałem acetal ketenu **21c** w postaci bezbarwnego oleju (4.607 g, 78%, czystość określona na podstawie GC: 98%).

¹H NMR (200 MHz, główny diastereoizomer, dr = 4.9:1): 5.90-5.68 (m, CH=CH₂, 1H), 5.15 (t, *J* = 7.6 Hz, =CHCOSC(CH₃)₃, 1H), 4.98-4.84 (m, CH=CH₂, 2H), 2.21 (d, *J* = 7.6 Hz, CH₂, 2H), 1.36 [s, SC(CH₃)₃, 9H], 0.98 [s, C4-CH₃, 6H], 0.21 [s, Si(CH₃)₃, 6H]; sygnały charakterystyczne drugiego izomeru ¹H NMR (200 MHz): 5.17 (t, *J* = 7.3 Hz, =C2H, 1H), 2.05 (d, *J* = 7.3 Hz, CH₂, 2H), 1.33 [s, SC(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz, główny izomer): 148.2, 146.4, 116.9, 110.4, 46.5, 41.9, 37.5, 31.8, 31.5, 26.8, 26.7, 24.5, 0.38; sygnały charakterystyczne drugiego izomeru ¹³C NMR (50 MHz): 31.5, 0.88; MS (EI, *m/z*): 217 (33), 162 (13), 161 (100), 145 (18), 73 [(CH₃)₃Si⁺, 6], 55 (C₄H₇⁺, 8). HRMS (ESI) obliczono dla C₁₅H₃₀OSSiNa: 309.1679 znaleziono: 309.1686

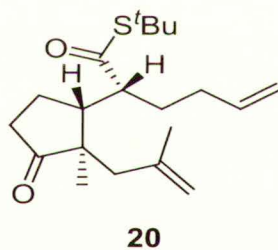
5.5. Otrzymywanie tioestrów w wyniku tandemowej reakcji Michaela-Mukaiyamy i alkilowania Tsuji



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-allylo-2-metylo-3-oksocyklopentyl]heks-5-entowego (135). Do roztworu Me₃SiOTf (98 μl, 0.5 mmol, 5 mol%) i *O,S*-acetalu ketenu **21a** (3.102 g, 12.0 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (90 ml) dodałem 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) (1.0 ml, 10.0 mmol) w temp. –78 °C w atmosferze argonu i mieszałem przez 3 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (72 μl, 0.75 mmol, 7.5 mol%), ogrzałem do temp. pok. w ciągu 30 min., rozcieńczyłem heksanem (90 ml) i przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et₃N w heksanie żel krzemionkowy (40 ml). Po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymałem olej o żółtym zabarwieniu (3.612 g, 98%), który wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu katalizatora Pd₂(dba)₃ (274.7 mg, 3 mol%) i dppe (956.2 mg, 2.4 mmol, 18 mol%) w bezwodnym THF (48 ml) w atmosferze argonu dodałem roztwór enolu silylowego (3.612 g, 9.80 mmol) w bezwodnym THF (24 ml) oraz węglan **22c** (2.276 g, 19.6 mmol, 2 równ.) i ogrzewałem do wrzenia w atmosferze argonu przez 6 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **135** w postaci żółtego oleju (3.162 g, 68%).

¹H NMR (200 MHz): 5.90-5.50 (m, CH=CH₂, 2H), 5.10-4.92 (m, CH=CH₂, 4H), 2.70-2.25 (m, 4H), 2.20-1.85 (m, 5H), 1.80-1.55 (m, 3H), 1.49 [s, SC(CH₃)₃, 9H], 1.01 (s, C₂CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.9 (C=O), 202.9 [COSC(CH₃)₃], 137.8 (CH=CH₂), 133.8 (CH=CH₂), 118.7 (CH=CH₂), 115.3 (CH=CH₂), 54.0 [CHCOSC(CH₃)₃], 52.3 (C₂), 48.7 [COSC(CH₃)₃], 43.1, 39.8, 37.5, 30.8, 29.6 [COSC(CH₃)₃], 23.4, 18.7; MS (EI, *m/z*): 322 (7), 178 (47), 95 (33), 81 (33), 67 (50), 57 (C₄H₉⁺, 100), 55 (C₄H₇⁺, 36), 41 (C₃H₅⁺, 97). HRMS (EI) obliczono dla C₁₉H₃₀O₂S: 322.1967; znaleziono: 322.1970.

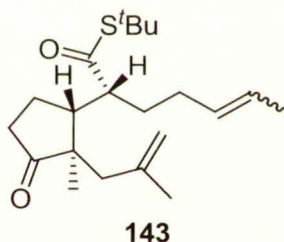


Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-metylo-2-(2-metyloprop-2-enylo)-3-oksocyklopentylo]heks-5-entowego (20). Do roztworu Me₃SiOTf (100 μL, 0.5 mmol, 5 mol %) i *O,S*-acetalu ketenu **21a** (3.43 g, 12.0 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (30 ml) dodałem 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) (0.96 g, 10.0 mmol) w temp. -78 °C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 3 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (72 μL, 0.75 mmol, 7.5 mol%), ogrzałem do temp. pok. w ciągu 30 min., rozcieńczyłem heksanem (60 ml) i przesączyłem przez zdeaktywowany 2% roztworem Et₃N w heksanie żel krzemionkowy (40 ml). Uzyskaną mieszaninę zateżyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. Otrzymany enol silylowy wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu katalizatora Pd(OAc)₂ (112.0 mg, 0.5 mmol, 5 mol%) i dppb (213.1 mg, 0.5 mmol, 5 mol%) w bezwodnym THF (18 ml) w atmosferze argonu dodałem roztwór

enolu siliowego w bezwodnym THF (12 ml) i węglan **22a** (2.60 g, 20.0 mmol, 2 równ.). Mieszanie kontynuowałem przez 120 h w atmosferze argonu w temp. 30 °C. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **20** w postaci żółtego oleju (1.79 g, 86%).

^1H NMR (200 MHz): 5.90-5.66 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H), 5.10-4.92 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H), 4.85 (br s, $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$, 1H), 4.69 (br s, $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$, 1H), 2.69-2.49 (m, 2H), 2.47-2.23 (m, 2H), 2.22-1.92 (m, 5H), 1.84-1.30 (m, 3H) pokrywający 1.58 (s, $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$, 3H) oraz 1.48 [s, $\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 1.02 (s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.4 (C=O), 202.8 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 141.4 ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3$), 137.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.3 ($2 \times =\text{CH}_2$), 54.2, 51.7, 48.7, 43.8, 42.9, 37.5, 30.9, 30.7, 29.8 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 24.6, 23.3, 20.1; MS (EI, m/z): 336 (3), 247 ($\text{M}^+ - \text{SC}_4\text{H}_9$, 22), 107 (45), 93 (44), 67 (45), 57 (C_4H_9^+ , 100), 55 (C_4H_7^+ , 66), 41 (C_3H_5^+ , 72). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}$: 336.2123; znaleziono: 336.2125.

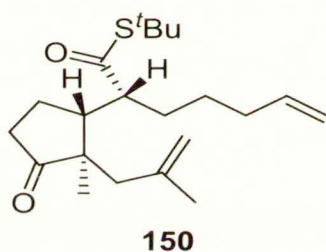


Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R,5*E*)-2-[(1*R**,2*R**)-2-metylo-2-(2-metylo-2-propenylo)-3-okso-cyklopentylo]-5-heptentiowego (143).** Do roztworu *O,S*-acetalu ketenu **21d** (1.211 g, 4.40 mmol) i Me_3SiOTf (36 μl , 0.18 mmol, 5 mol%) w bezwodnym DCM (20 ml) dodałem 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) (352.0 mg, 3.67 mmol) w DCM (13 ml) w temp. -78 °C i kontynuowałem mieszanie przez 3h. Następnie dodałem 2-hydroksymetylopirydynę (26 μl , 0.33 mmol, 7.5 mol%), kontynuowałem mieszanie przez 15.min. w temp. pok. i rozcieńczyłem heksanem (66 ml). Uzyskaną mieszaninę przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et_3N w heksanie żel krzemionkowy (20 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany enol siliowy użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40.3 mg, 0.18 mmol, 5 mol%) i dppb (76.8 mg, 0.18 mmol, 5 mol%) w bezwodnym THF (15 ml) dodałem enol siliowy w THF (5 ml) oraz węglan

22a (1.131 g, 8.80 mmol) i kontynuowałem mieszanie w atmosferze argonu przez 72 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **143** w postaci bezbarwnego oleju (815.5 mg, 64%).

^1H NMR (200 MHz): 5.56-5.25 (m, =CH, 2H), 4.95 (br s, =CH, 1H), 4.85 (br s, =CH, 1H), 4.67 (br s, =CH, 1H), 2.70-2.48 (m, 2H), 2.47-1.93 (m, 7H), 1.82-1.25 (m, 6H) pokrywający 1.58 (br s, $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$, 3H) i 1.49 [s, $\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 1.02 (s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.6 (C=O), 203.1 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 141.5 ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3$), 129.5 (=CH), 124.8 (=CH), 115.3 ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3$), 54.4, 51.7, 48.6, 43.8, 42.9, 37.5, 31.2, 29.7 [$\text{SC}(\text{CH}_3)$], 24.6, 24.2, 23.2, 20.0, 12.8; MS (EI, m/z): 350 (11), 293 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 20), 282 (19), 261 (79), 192 (49), 123 (50), 57 (C_4H_9^+ , 94), 55 (C_4H_7^+ , 100). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{S}$: 350.2280; znaleziono: 350.2274.

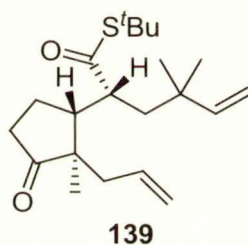


Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R)-2-[(1*R**,2*R**)-2-metylo-2-(2-metylo-2-propenylo)-3-oksocyklopentylo]-6-heptentiowego (150).** Do roztworu *O,S*-acetalu ketenu **21b** (614.9 mg, 2.40 mmol) i Me_3SiOTf (19.7 μl , 0.10 mmol, 5 mol%) w bezwodnym DCM (15 ml) dodałem 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) (192 mg, 2.00 mmol) w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i kontynuowałem mieszanie przez 3 h. Następnie dodałem 2-hydroksymetylopirydynę (14.5 μl , 0.15 mmol, 7.5 mol%), usunąłem łaźnię chłodzącą, kontynuowałem mieszanie przez 15 min. i rozcieńczyłem heksanem (30 ml). Uzyskaną mieszaninę przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et_3N w heksanie żel krzemionkowy (10 ml) i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany enol silylowy użyłem w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.4 mg, 0.1 mmol, 5 mol%) i dppb (42.7 mg, 0.1 mmol, 5 mol%) w bezwodnym THF (10 ml) dodałem enol silylowy w THF (5 ml) oraz węglan **22a** (520.0 mg, 4.00 mmol, 2 równ.) i ogrzewałem do wrzenia przez 6 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość

chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **150** w postaci bezbarwnego oleju (272.1 mg, 39%).

^1H NMR (200 MHz): 5.88-5.64 (m, =CH, 1H), 5.06-4.91 (m, CH=CH₂, 2H), 4.85 [br s, C(CH₃)=CH₂, 1H], 4.68 [br s, C(CH₃)=CH₂, 1H], 2.70-2.05 (m, 9H), 1.75-1.3 (m, 5H) pokrywający 1.58 [s, (CH₃)C=CH₂, 3H] i 1.48 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.02 (s, C2-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.4 (C=O), 202.9 [COSC(CH₃)₃], 141.4 [C(CH₃)=CH₂], 138.2 (CH=CH₂), 115.2 (=CH₂), 114.8 (=CH₂), 54.6, 51.6, 48.6, 43.8, 42.9, 37.5, 33.7, 30.8, 29.8 [SC(CH₃)₃], 25.9, 24.6, 23.3, 20.1; MS (EI, *m/z*): 350 (6), 261 (M⁺-C₄H₉, 100), 107 (45), 81 (47), 67 (46), 57 (C₄H₉⁺, 72), 55 (C₄H₇⁺, 55), 41 (C₃H₅⁺, 52). HRMS (EI) obliczono dla C₂₁H₃₄O₂S: 350.2280; znaleziono: 350.2274.

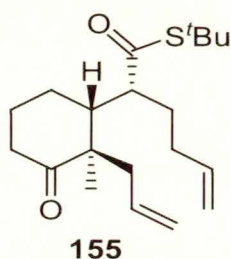


Ester *S*-(tert-butyłowy) kwasu (2*R*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-allilo-2-metylo-3-oksocyklopentyl]-4,4-dimetyloheks-5-entiowego (139). Do roztworu *O,S*-acetalu ketenu **21c** (1.0 g, 3.50 mmol, 1.2 równ.) w DCM (20 ml) dodałem TrSbCl₆ (67.4 mg, 0.12 mmol, 4 mol%) oraz 2-metylocyklopent-2-en-1-on (**9**) (280.0 mg, 2.91 mmol) w temp. -78 °C i kontynuowałem mieszanie przez 1 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (21 μL, 0.22 mmol, 7.5 mol%), usunąłem łaźnię chłodzącą, a po 15 min. rozcieńczyłem heksanem (40 ml). Uzyskaną mieszaninę przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et₃N w heksanie żel krzemionkowy (15 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany enol silylowy użyłem w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu Pd₂(dba)₃ (80.1 mg, 0.09 mmol, 3 mol%) i dppe (200.2 mg, 0.53 mmol, 18 mol%) w THF (20 ml) dodałem enol silylowy w THF (10 ml) oraz węglan **22c** (676.7 mg, 5.83 mmol) i ogrzewałem w temp. wrz. przez 6 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **139** w postaci żółtego oleju (704.4 mg, 69%).

^1H NMR (200 MHz): 5.82-5.48 (m, =CH, 1H) pokrywający 5.72 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 5.20-4.86 (m, =CH₂, 4H), 2.72-2.52 (m, 1H), 2.44-2.22 (m, 3H), 2.21-1.50 (m, C4-

CH₃, 6H), 1.45 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.02 (s, 6H), 0.99 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.6 (C=O), 203.4 [COSC(CH₃)₃], 147.1 (=CH), 133.6 (=CH), 118.9 (=CH₂), 111.6 (=CH₂), 52.6, 50.6, 48.4, 44.8, 41.8, 40.2, 37.2, 37.1, 29.7 [C(CH₃)], 27.9, 26.6, 22.4, 18.2; MS (EI, *m/z*): 350 (4), 243 (44), 137 (41), 95 (48), 93 (43), 69 (C₅H₉⁺, 100), 57 (C₄H₉⁺, 73), 41 (C₃H₅⁺, 53). HRMS (EI) obliczono dla C₂₁H₃₄O₂S: 350.2280; znaleziono: 350.2283.

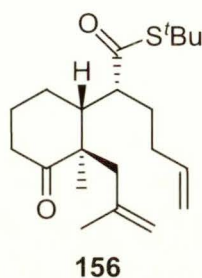


Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-allylo-2-metylo-3-okso-cykloheksylo]-5-heksentiowego (155) Do roztworu katalizatora Me₃SiOTf (79 μl, 0.4 mmol, 10 mol%) i *O,S*-acetalu ketenu **21c** (1.241 g, 4.8 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (12 ml) dodałem 2-metylocykloheks-2-en-1-onu (**167**) (441 mg, 4.00 mmol) w temperaturze -78 °C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 20 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (50 μl, 0.52 mmol, 13 mol%), kontynuowałem mieszanie przez 30 min w temp. -78 °C i ogrzałem do t.pok. w ciągu 15 min. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem heksanem (24 ml), przesączyłem przez deaktywowany 2% Et₃N roztworem w heksanie żel krzemionkowy (12 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt bez dalszego oczyszczania wykorzystałem w następnym etapie.

Do roztworu katalizatora Pd₂(dba)₃ (109.9 mg, 0.12 mmol, 3 mol%) i dppe (286.9 mg, 0.72 mmol) w bezwodnym THF (10 ml) dodałem roztwór enolu silylowego w bezwodnym THF (12 ml) i węglan **22c** (928.0 mg, 8.0 mmol, 2 równ.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem w temperaturze 60 °C (łaźni olejowej) w atmosferze argonu przez 30 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **155** w postaci żółtego oleju (927.4 mg, 69%).

¹H NMR (200 MHz): 5.86-5.60 (m, CH=CH₂, 2H), 5.20-4.80 (m, CH=CH₂, 4H), 2.72-2.43 (m, 2H), 2.41-1.34 (m, 12H) pokrywający 1.44 [s, SC(CH₃)₃, 9H] oraz 1.02 (s, C2'-CH₃, 3H), ¹³C NMR (50 MHz): 214.0 (C=O), 203.1 [COSC(CH₃)₃], 137.6

($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 134.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 118.5 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 115.6 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 53.4 ($\text{C}2'$), 52.6, 48.1 [$\text{COS}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 44.2, 40.7, 38.6, 32.0, 29.7 [$\text{COS}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 28.0, 24.2, 22.6, 20.4; MS (EI, m/z): 336 (2), 247 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9^+$, 69), 133 (100), 95 (80), 81 (71), 67 (74), 57 (C_4H_9^+ , 98), 41 (C_3H_5^+ , 80). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}$: 336.2123; znaleziono: 336.2122.

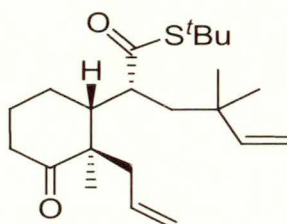


Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R)-2-[(1*R**,2*R**)-2-metylo-2-(2-metylo-2-propenylo)-3-okscykloheksylo]-5-heksentiowego (156).** Do roztworu katalizatora Me_3SiOTf (40 μl , 0.2 mmol, 10 mol%) i *O,S*-acetalu ketenu **21a** (620.0 mg, 2.40 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (6 ml) dodałem 2-metylocykloheks-2-en-1-on (**167**) (220.0 mg, 2.0 mmol) w temperaturze -78°C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 20 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (29 μl , 0.30 mmol, 15 mol%), ogrzałem do temp. pok. w ciągu 15 min., rozcieńczyłem heksanem (12 ml) i przesączyłem przez deaktywowany 2% Et_3N roztworem w heksanie żel krzemionkowy (30 ml). Następnie odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. Otrzymany produkt wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu katalizatora $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.4 mg, 0.10 mmol, 5 mol%) i dppb (42.7 mg, 0.10 mmol) w bezwodnym THF (6 ml) w atmosferze argonu dodałem roztwór enolu sililowego (750 mg) w bezwodnym THF (6 ml) oraz węgiel **22a** (520.0 mg, 4.0 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 120 h w atmosferze argonu. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc /heksan). Otrzymałem tioester **156** w postaci żółtego oleju (154.1 mg, 22%).

^1H NMR (200 MHz): 5.88-5.64 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$, 1H), 5.12-4.92 (m, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 2H), 4.84 [br s, $\text{C}(\text{CH}_3)=\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1H], 4.64 [br s, $\text{C}(\text{CH}_3)=\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1H], 2.70-2.26 (m, 7H), 2.24-1.40 (m, 7H) pokrywający 1.62 [s, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)=\text{CH}_2$, 3H] oraz 1.44 [s, $\text{COS}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 1.02

(s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 214.7 (C=O), 203.4 [COSC(CH₃)₃], 141.5 [C(CH₃)=CH₂], 137.6 (CH=CH₂), 115.6 (=CH₂), 115.3 (=CH₂), 52.9, 48.0, 44.5, 44.2, 38.4, 32.0, 29.7 [COSC(CH₃)₃], 28.2, 24.5, 23.8, 22.6, 20.8; MS (EI, *m/z*): 350 (22), 261 (261), 163 (73), 147 (100), 109 (54), 67 (51), 57 (C₄H₉⁺, 75), 41 (C₃H₅⁺, 51). HRMS (EI, *m/z*) obliczono dla C₂₁H₃₄O₂S: 350.2288; znaleziono: 350.2280.



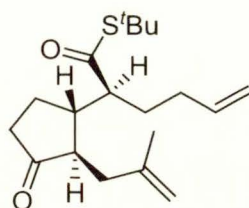
159

Ester *S*-(*tert*-butylowy) (2*R)-2-[(1*R**,2*R**)-2-allilo-2-metylo-3-okso-cykloheksylo]-4,4-dimetylopent-5-tiowego (160).** Do roztworu Me₃SiOTf (79 μl, 0.4 mmol, 10 mol%) i *O,S*-acetalu ketenu **21c** (1.375 g, 4.8 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (12 ml) dodałem 2-metylocykloheks-2-en-1-on (**167**) (441.0 mg, 4.0 mmol) w temp. -78 °C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 20 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (58 μl, 0.6 mmol, 15 mol%), kontynuowałem mieszanie przez 30 min w temp. -78 °C i ogrzałem do temp. pok. w ciągu 15 min. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem heksanem (24 ml) i przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et₃N w heksanie żel krzemionkowy (12 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. Produkt bez dalszego oczyszczania wykorzystałem w następnym etapie.

Do roztworu katalizatora Pd₂(dba)₃ (109.9 mg, 0.12 mmol, 3 mol%) i dppe (286.9 mg, 0.72 mmol, 18 mol%) w bezwodnym THF (10 ml) w atmosferze argonu dodałem roztwór enolu silylowego w bezwodnym THF (12 ml) i węglan **22c** (928 mg, mmol, 2 równ.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem w temperaturze 60 °C (temp. łaźni olejowej) w atmosferze argonu przez 30 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **159** w postaci żółtego oleju (902.7 mg, 62%).

¹H NMR (200 MHz): 5.96-5.60 (m, CH=CH₂, 2H), 5.24-4.88 (m, CH=CH₂, 4H), 2.77 (br s, 0.5×1H), 2.72 (br s, 0.5×1H), 2.58-2.20 (m, 4H), 2.10-1.48 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 9H) pokrywający 1.42 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.06 (s, C4-CH₃, 3H), 1.01 (s, C4-CH₃,

3H), 0.97 (s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 214.1 (C=O), 203.0, [COSC(CH₃)₃], 147.2 (CH=CH₂), 134.4 (CH=CH₂), 118.4 (CH=CH₂), 111.8 (CH=CH₂), 53.7, 49.7, 47.8, 46.3, 40.7, 38.9, 38.6, 37.4, 29.7 [COSC(CH₃)₃], 28.1, 25.8, 24.7, 21.7, 20.3; MS (EI, *m/z*): 364 (3), 307 (M⁺-C₄H₉, 44), 275 (100), 133 (87), 123 (31), 69 (43), 57 (C₄H₉⁺, 62), 41 (C₃H₅⁺, 77); HRMS (EI) obliczono dla C₂₄H₃₆O₂S: 364.2436; znaleziono: 364.2424.



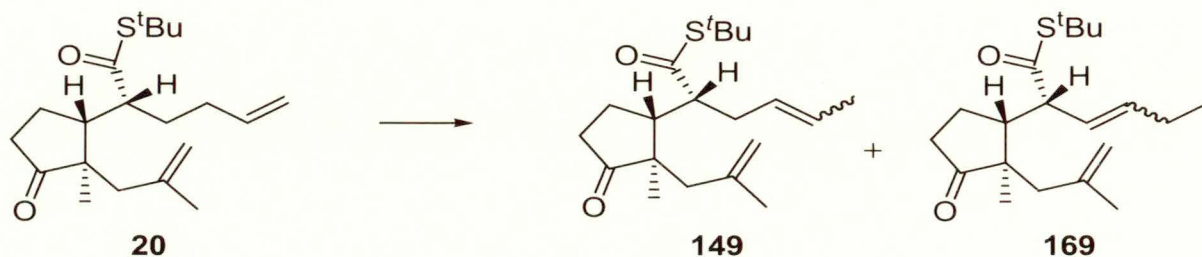
153

Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*S)-2-[(1*R**,2*R**)-2-(2-metylo-2-propenylo)-3-okso-cyklopentyl]-5-heksentioowego (153).** Do roztworu Me₃SiOTf (10 μl, 0.05 mmol, 5 mol %) i *O,S*-acetalu ketenu **21a** (309.8 mg, 1.20 mmol, 1.2 równ.) w bezwodnym DCM (3 ml) dodałem cyklopent-2-en-1-on (**168**) (82.0 mg, 1.00 mmol) w temp. -78 °C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 3 h. Następnie dodałem 2-pirydynometanol (7.2 μl, 0.075 mmol, 7.5 mol%), kontynuowałem mieszanie przez 30 min w temp. -78 °C i ogrzałem do temp. pok. w ciągu 15 min. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem heksanem (6 ml), przesączyłem przez deaktywowany 2% roztworem Et₃N w heksanie żel krzemionkowy (3 ml) i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej o żółtawym zabarwieniu. Produkt bez dalszego oczyszczania wykorzystałem w następnym etapie.

Do roztworu Pd₂(dba)₃ (45.8 mg, 0.050 mmol, 5 mol%) i dppe (119.0 mg, 0.30 mmol, 30 mol%) w bezwodnym THF (5 ml) dodałem enol sililowy (1 mmol) w THF (5 ml) oraz węglan **22a** (260.3 mg, 2.00 mmol, 2 równ.) i ogrzewałem do wrzenia przez 6 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **153** w postaci żółtego oleju (119.1 mg, 37%).

¹H NMR (200 MHz): 5.90-5.64 (m, CH=CH₂, 1H), 5.12-4.92 (m, CH₂=, 2H), 4.88-4.68 (m, CH₂=, 2H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.44-1.54 (m, 11H) pokrywający 1.68 (s, CH₃C=CH₂, 3H), 1.52-1.20 (m, 1H) pokrywający 1.46 [s, SC(CH₃)₃, 9H]; ¹³C NMR (50 MHz): 219.5 (C=O), 202.8 [COSC(CH₃)₃], 142.6 (CH₃C=CH₂), 137.6 (CH=), 115.5

(CH₂=), 113.5 (CH₂=), 55.8, 49.7, 48.4 [COSC(CH₃)₃], 43.8, 37.9, 37.1, 31.5, 29.7 [COSC(CH₃)₃], 27.6, 23.5, 22.5; MS (EI, *m/z*): 322 (11), 265 (M⁺-C₄H₉, 30), 137 (100), 97 (40), 67 (32), 57 (C₄H₉⁺, 80), 55 (C₄H₇⁺, 45), 41 (C₃H₅⁺, 62). HRMS (EI) obliczono dla C₁₉H₃₀O₂S: 322.1967; znaleziono: 322.1974.



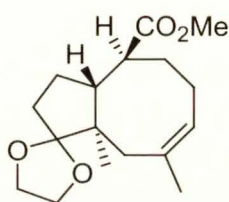
Do roztworu katalizatora (5.1 mg, 0.054 mmol, 1 mol%) w benzenie (4 ml) dodałem tioester **20** (180.6 mg, 0.54 mmol) w benzenie (4 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 10 min. (analiza GC wykazała całkowity zanik substratu). Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioestery **149** oraz **169** w postaci bezbarwnego oleju.

Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R,4*E*)-2-[(1*R**,2*R**)-2-metylo-2-(2-metyloprop-2-enylo)-3-okso-cyklopentylo]heks-4-entioowego (149)**: 157.1 mg, 87%; GC: *t_r* = 15.5 i 15.9 min. (*E*:*Z* = 2.6 : 1, 150-250 °C, 150 °C-1 min., 10 °C/min.); ¹H NMR (400 MHz): 5.57-5.32 (m, =CH₂, 2H), 4.88-4.82 (m, =CH₂, 1H), 4.70-4.66 (m, =CH₂, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.47-2.04 (m, 8H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.45 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.03 i 1.02 (s, =CHCH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 222.6 (C=O), 202.4 [COSC(CH₃)₃], 141.5 [C(CH₃)=CH₂], 127.8 (=CH), 126.9 (=CH), 126.2 (=CH), 126.0 (=CH), 115.2 [C(CH₃)=CH₂], 55.1, 54.7, 51.6, 48.5, 43.7, 42.5, 37.5, 34.8, 29.7 [SC(CH₃)], 28.9, 24.6, 23.4, 23.3, 20.2, 17.8; MS (EI, *m/z*): 336 (11), 279 (M⁺-C₄H₉⁺, 19), 247 (100), 229 (22), 219 (29), 163 (63), 57 (C₄H₉⁺, 95), 55 (C₄H₇⁺, 82). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₀H₃₂O₆Na: 336.2123; znaleziono: 336.2126.

Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (2*R,3*E*)-2-[(1*R**,2*R**)-2-metylo-2-(2-metylo-2-propenylo)-3-okso-cyklopentylo]-3-heksenetioowego (169)**: 27.9 mg, 15%; ¹H NMR (200 MHz): 5.75-5.48 (m, =CH, 1H), 5.44-5.30 (m, =CH, 1H), 4.86 (br s, =CH₂, 1H), 4.72 (br s, =CH₂, 1H), 3.08 (dd, *J*=9.0, 9.0 Hz, CHCH=CH, 1H), 2.85-2.63 (m, 1H), 2.50-1.90 (m, 8H), 1.60 (s, CH₂=CCH₃, 3H), 1.45 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.05-0.92 (m, 3H) pokrywający 0.98 (s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 222.5 (C=O), 200.5

[COSC(CH₃)₃], 141.6 [C(CH₃)=CH₂], 136.9 (=CH), 135.5 (=CH), 125.8 (=CH), 125.6 (=CH), 115.3 [C(CH₃)=CH₂], 59.9, 54.3, 51.5, 48.2, 44.1, 42.5, 42.3, 37.4, 29.7 [SC(CH₃)], 25.5, 24.5, 23.7, 23.4, 21.1, 20.1, 13.9, 13.4; MS (EI, *m/z*): 336 (3), 280 (M⁺-C₄H₉, 15), 247 (10), 163 (19), 121 (14), 95 (16), 57 (C₄H₉⁺, 100), 41 (C₃H₅⁺, 25). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₀H₃₂O₂SNa: 359.2015; znaleziono: 359.2027.

5.6. Synteza szkieletu cycloaraneozenu (1)

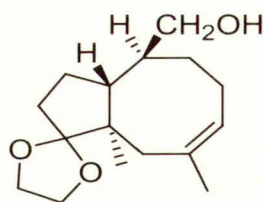


31

Ester metylowy kwasu (3a*R**,4*S**,9a*R**)-8,9a-dimetylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolano]-4-karboksyowego

(31). Do kolby dwuszyjnej, zaopatrzonej w nasadkę azeotropową i chłodnicę zwrotną, zawierającej roztwór estru **29** (3.502 g, 14.01 mmol) w benzenie (100 ml) dodałem glikol etylenowy (8.3 ml, 147.20 mmol, 10.5 równ.) oraz *p*-TSA (83.4 mg, 0.44 mmol) i utrzymywałem w temp. wrz. przez 16 h, odbierając wodę. Następnie roztwór ochłodziłem, przemyłem nas. NaHCO₃ (2 × 15 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **31** w postaci bezbarwnego oleju (948.3 mg, 96%).

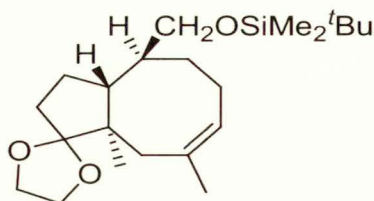
¹H NMR (200 MHz): 5.44-5.28 (m, CH=, 1H), 3.90 (s, OCH₂CH₂O, 4H), 3.61 (s, CO₂CH₃, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.46-2.10 (m, 2H), 2.10-1.75 (m, 2H), pokrywający 1.76 (br s, C8-CH₃, 3H), 1.75-1.50 (m, 6H), 0.90 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (200 MHz): 176.4 (C=O), 136.3 [CH=C(CH₃)], 124.5 [CH=C(CH₃)], 119.6 (CH₂O-C-O-CH₂), 65.4 (OCH₂CH₂O), 64.0 (OCH₂CH₂O), 51.0, 49.3, 44.3, 41.6, 35.0, 31.5, 31.3, 27.4, 24.0, 23.6, 15.5; MS (EI, *m/z*): 294 (15), 130 (7), 107 (14), 100 (16), 99 (100), 87 (11), 86 (25) 41 (C₃H₅⁺, 7). HRMS (EI) obliczono dla C₁₇H₂₆O₄: 294.1831; znaleziono: 294.1824.



32a

[(3a*R,4*S**,9a*R**)-8,9a-Dimetylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolan]-4-yl]metanol (32a).** Do zawiesiny LiAlH_4 (306.5 mg, 8.06 mmol) w THF (50 ml) dodałem ester **31** (3.952 g, 13.44 mmol) 948.0 mg, 3.22 mmol) w THF (20 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 0.5 h. Następnie dodałem kroplami nas. Na_2SO_4 (ok. 8 ml), rozcieńczyłem Et_2O (100 ml) i odsączyłem osad. Warstwę organiczną przemyłem nas. roztwór NaCl (2×30 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 , odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30% EtOAc /heksan). Otrzymałem alkohol **32a** w postaci bezbarwnego oleju (3.504 g, 98%).

^1H NMR (200 MHz): 5.46-5.30 (m, =CH, 1H), 3.90 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 4H), 3.75-3.45 (m, CH_2OH , 2H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.55 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.42-1.90 (m, 3H), 1.90-1.20 (m, 7H) pokrywający 1.75 (br s, C8-CH_3 , 3H), 0.88 (s, C9a-CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 135.4 [$\text{CH}=\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$], 125.0 [$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{CH}_3)$], 119.8 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.8 (CH_2OH), 49.1 (C8), 44.8, 36.1, 35.7, 31.9, 30.9, 27.4, 24.3, 21.8, 15.9; MS (EI, m/z): 266 (8), 236 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{O}$, 5), 107 (7), 100 (12), 99 (100), 87 (10), 86 (16), 41 (C_3H_5^+ , 6). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 266.1875; znaleziono: 266.1882.

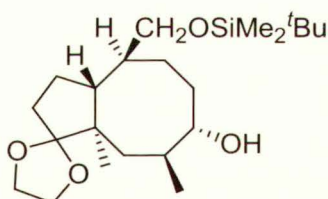


32b

(3a*R,4*S**,9a*R**)-4-([1-(*tert*-Butyl)-1,1-dimetylsilyl]okso)metylo)-8,9a-dimetylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolan] (32b).** Do roztworu $\text{tert-BuMe}_2\text{SiCl}$ (793 mg, 5.26 mmol) i imidazolu (394 mg, 5.78 mmol) w bezwodnym acetonitrylu (10 ml) dodałem alkohol **32a** (824 mg, 3.09 mmol) w

acetonitrylu (10 ml) w temperaturze 0 °C w atmosferze argonu i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (10 ml) i ekstrahowałem DCM (4 × 15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄, odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografowałem na żelu krzemionkowym (40:1, 10% EtOAc/heksan). Otrzymałem eter sililowy **32b** w postaci bezbarwnego oleju (1.177 g, 96%).

¹H NMR (200 MHz): 5.48-5.29 (m, =CH, 1H), 3.91 (s, OCH₂CH₂O, 4H), 3.51 [dd, *J*=5.0, 0.8 Hz, CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, 2H], 2.62-2.46 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 1H), 2.11-1.86 (m, 2H), 1.84-1.36 (m, 8H), pokrywający 1.75 (s, C8-CH₃, 3H), 0.89 (s, C9a-CH₃, 3H), 0.87 [s, CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, 9H], 0.00 [s, CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, 6H]; ¹³C NMR (50 MHz): 135.2 [CH=C(CH₃)], 125.3 [CH=C(CH₃)], 120.0 (COCH₂CH₂O), 65.8 (OCH₂CH₂O), 65.2 (OCH₂CH₂O), 63.9 [CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃], 49.1 (C9a), 44.9, 35.9, 35.7, 31.9, 31.1, 27.5, 25.9 [CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃], 24.5, 21.6, 18.2 [CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃], 16.0, -5.4 [CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃], -5.5 [CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]; MS (EI, *m/z*): 380 (9), 365 (M⁺-CH₃, 2), 323 (M⁺-C₄H₉, 38), 187 (57), 145 (26), 119 (35), 99 (100), 75 (42), 73 (31). HRMS (EI) obliczono dla C₂₂H₄₀O₃Si: 380.2747; znaleziono: 380.2752.



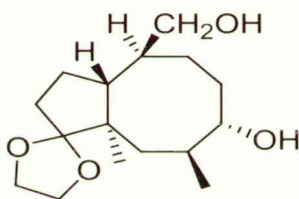
33b

(3a*R,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-4-({[1-(*tert*-Butylo)-1,1-dimetylosilylo]okso}metylo)-8,9a-dimetylodekahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolano]-7-ol (33b).**

Do roztworu eteru sililowego **32b** (419.0 mg, 1.10 mmol) w THF (10 ml) dodałem kompleks BH₃·THF (3.3 ml, 3.30 mmol, 1M w THF) w temperaturze 0 °C, usunąłem łąźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 6 h w temp. pok. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C, dodałem NaOH (0.57 ml, 1.43 mmol, 1.3 równ., 10% roztwór) oraz 30% roztwór H₂O₂ (0.16 ml, 1.4 równ.), usunąłem łąźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez kolejne 16 h. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczyłem wodą (30 ml), przemyłem nas. roztworem NH₄Cl (1 × 25 ml), osuszyłem

bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **33b** w postaci bezbarwnego oleju (316.0 mg, 72%).

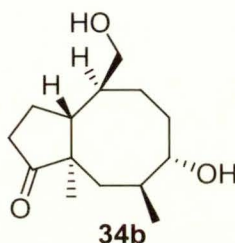
^1H NMR (200 Hz): 4.02-3.76 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 4H), 3,58 [dd, $J=9.8$, 4.0 Hz, $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 3.35 [dd, $J=9.9$, 9.8 Hz, $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 3.14-2.96 (m, CHOH , 1H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.88-1.60 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 5H), 1.30-1.05 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, C8- CH_3 , 3H), 0.88 [s, $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 0.83 (s, C9a- CH_3 , 3H), 0.02 [s, $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 6H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 120.7 (C1), 79.7 (C7), 65.1 [$\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 63.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 47.3, 42.0, 40.7, 38.4, 36.9, 32.0, 31.0, 26.0 [$\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 24.4, 21.9, 20.3, 19.2, 18.3 [$\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], -5.4 [$\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], -5.4 [$\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$: C - 66.28, H - 10.62; znaleziono: C - 66.27, H - 10.53.



33a

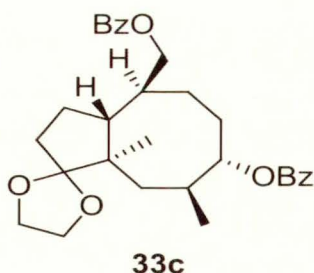
(3a*R,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-4-(Hydroksymetylo)-8,9a-dimetylodekahydrospiro [cyklopenta [8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolano]-7-ol (33a)**. Do roztworu alkoholu **32a** (2.681 g, 10.10 mmol) w THF (30 ml) dodałem $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (21.1 ml, 21.10 mmol, 1M w THF) w temperaturze 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 6 h w temp. pok. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C, dodałem NaOH (27.6 ml, 66.75 mmol, 6.6 równ., 10% roztwór wod.) oraz 30% roztwór H_2O_2 (10.0 ml, 8.8 równ.), usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczyłem wodą (60 ml) i przemyłem nas. NH_4Cl (1 × 50 ml), osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% MeOH/DCM), otrzymując diol **33a** w postaci bezbarwnego oleju (3.212 g, 83%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$): 4.02-3.80 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 4H), 3.61 (dd, $J=10.6$, 3.7 Hz, CH_2OH , 1H), 3.41 (dd, $J=10.6$, 1.0 Hz, CH_2OH , 1H), 3.14-3.05 (dt, $J=10.5$, 3.6 Hz, CHOH , 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.58-1.34 (m, 4H), 1.30-1.14

(m, 1H), 1.09-0.87 (m, 1H) pokrywający 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, C8-CH₃, 3H), 0.84 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 120.7 (C=O), 79.3 (CHOH), 65.1 (CH₂OH), 63.5 (OCH₂CH₂O), 63.2 (OCH₂CH₂O), 47.2, 42.0, 40.6, 38.5, 36.6, 31.9, 30.8, 24.4, 21.8, 20.6, 19.2; MS (EI, m/z): 266 (M^+-H_2O , >1), 238 (>1), 222 (>1), 100 (16), 99 (100), 87 (17), 86 (29). HRMS (ESI) obliczono dla C₁₆H₂₈O₄Na: 307.1880; znaleziono 307.1891.



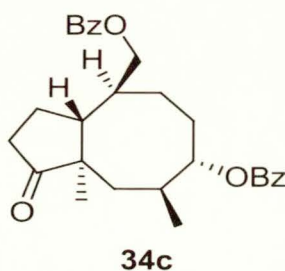
(3aR*,4S*,7S*,8S*,9aR*)-7-hydroksy-4-(hydroksymetylo)-8,9a-dimetylo dekahydro-1H-cyklopenta[8]annulen-1-on (34b). Do roztworu diolu **33a** (1.271 g, 4.47 mmol) w mieszaninie dioksanu (40 ml) i wody (10 ml) dodałem *p*-TSA (85.7 mg, 0.46 mmol, 10 mol%) i kontynuowałem mieszanie przez 6 h w temp. 40 °C. Następnie mieszaninę rozcieńczyłem wodą (80 ml) i ekstrahowałem DCM (6 × 30 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% MeOH/DCM), otrzymując dihydroksyketon **34b** w postaci bezbarwnego oleju (1.043 g, 97%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃+D₂O): 3.75 (dd, $J=10.8$, 4.1 Hz, CH₂OH, 1H), 3.51 (dd, $J=10.8$, 8.6 Hz, CH₂OH, 1H), 3.20-3.02 (m, CHOH, 1H), 2.54-2.32 (m, 1H), 2.22-1.74 (m, 6H), 1.74-1.46 (m, 3H), 1.46-1.18 (m, 3H), 1.04 (d, $J=6.2$ Hz, C8-CH₃, 3H), 0.81 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.1 (C=O), 79.2 (CHOH), 63.7 (CH₂OH), 51.6 (C9a), 40.0, 39.8, 39.5, 35.9, 30.8, 22.5, 21.9, 21.3, 18.1; MS (EI, m/z): 240 (M^+ , 2), 97 (100), 95 (39), 81 (39), 67 (46), 55 (50), 41 (78). HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₄O₃: 240.1725; znaleziono: 240.1729.



Benzoesan [(3a*R,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-8,9a-dimetylo-7-(benzoiloksy)dodekahydro spiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolano]-4-ylo]metylu (33c).** Do roztworu diolu **33a** (2.268 g, 7.97 mmol) w pirydynie (20 ml) dodałem BzCl (2.1 ml, 17.53 mmol) oraz DMAP (48.7 mg, 0.40 mmol) w temp. 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem wodą (150 ml) i ekstrahowałem DCM (4 × 30 ml). Połączone ekstrakty przemyłem 5% roztworem HCl (2 × 30 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10-15% EtOAc/heksan), otrzymując dibenzoatan **33c** w postaci bezbarwnego oleju (3.850 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz): 8.05-7.92 (m, OCOC₆H₅, 4H), 7.57-7.50 (m, OCOC₆H₅, 2H), 7.46-7.40 (m, OCOC₆H₅, 4H), 4.66 (br t, *J*=7.2 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.39 (dd, *J*=11.2, 4.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.14 (dt, *J*=11.2, 9.9 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.03-3.87 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.82-1.48 (m, 6H), 1.34 (dd, *J*=16.0, 8.3 Hz, 1H), 0.94 (d, *J*=6.4 Hz, C8-CH₃, 3H), 0.93 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 166.4 (OCOC₆H₅), 165.8 (OCOC₆H₅), 132.8 (C₆H₅), 132.6 (C₆H₅), 130.8 (C₆H₅, C^{IV}), 130.2 (C₆H₅, C^{IV}), 129.4 (C₆H₅), 128.3 (C₆H₅), 128.2 (C₆H₅), 120.5 [(CH₂O)₂C], 81.6 (CHOCOC₆H₅), 66.2 (OCH₂CH₂O), 65.5 (OCH₂CH₂O), 64.0 (CH₂OCOC₆H₅), 47.3 (C9a), 40.5, 39.0, 38.9, 34.7, 32.0, 27.3, 24.5, 21.7, 21.3, 19.2. Analiza elementarna dla C₃₀H₃₆O₆: obliczono C - 73.15, H - 7.37; znaleziono C - 73.11 H - 7.55.

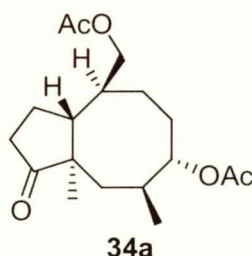


Benzoesan (3a*R**,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-7-[(benzoiloksy]-8,9a-dimetylo-1-oksodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-4-ylu (**34c**).

Metoda A: Do roztworu dihydroksyketonu **34b** (1.023 g, 4.43 mmol) w pirydynie (20 ml) dodałem kroplami BzCl (1.1 ml, 9.73 mmol, 2.2 równ.) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 5 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (100 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 40 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując dibenzoesan **34c** w postaci bezbarwnego oleju (1.870 g, 98%).

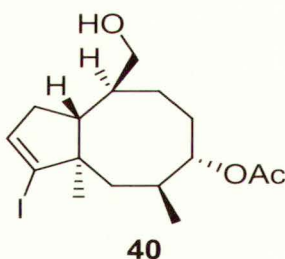
Metoda B: Do roztworu dibenzoesu **33c** (3.842 g, 7.81 mmol) w mieszaninie dioksanu (90 ml) i wody (30 ml) dodałem *p*-TSA (78.1 mg, 0.78 mmol, 10 mol%) i mieszałem przez 6 h w temp. 40 °C. Następnie mieszaninę rozcieńczyłem wodą (150 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 40 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan), otrzymując ketodibenzoesan **34c** w postaci bezbarwnego oleju (3.499 g, 98%).

¹H NMR (200 MHz): 8.20-7.78 (m, OCOC₆H₅, 4H), 7.70-7.32 (m, OCOC₆H₅, 6H), 4.69 (dt, *J*=10.1, 3.8 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.48 (dd, *J*=11.2, 4.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.26 (dt, *J*=11.2, 8.1 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 2.68-2.42 (m, 1H), 2.40-1.40 (m, 12H), 1.01 (d, *J*=6.6 Hz, C8-CH₃, 3H), 0.90 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.1 (C=O), 166.4 (OCOC₆H₅), 165.7 (OCOC₆H₅), 133.0, 132.8, 103.5, 130.1, 129.4, 129.4, 128.4, 128.2, 81.2 (CHOCOC₆H₅), 66.0 (CH₂OCOC₆H₅), 51.6 (C9a), 40.3, 40.0, 36.7, 35.8, 34.0, 27.1, 22.7, 21.9, 21.7, 18.2 MS (EI, *m/z*): 433 (M⁺-CH₃, <1), 244 (12), 204 (35), 162 (9), 161 (13), 106 (9), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (19) HRMS (ESI) obliczono dla C₂₈H₃₂O₅Na: 471.2142; znaleziono 471.2139.



Diocjan [(3a*R,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-7-(acetyloksy)-8,9a-dimetylo-1-okso-dekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-yl]metylu (34a)** Do roztworu dihydroksyketonu **34b** (56.0 mg, 0.27 mmol) w DCM (4 ml) dodałem pirydynę (0.24 ml, 2.74 mmol, 10 równ.) oraz Ac₂O (76 μl, 0.88 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 24 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (12 ml) i ekstrahowałem toluenem (4 × 5 ml). Połączone ekstrakty przemyłem 5% roztworem HCl (2 × 5 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Resztę osuszyłem i pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% - 50% EtOAc/heksan), trzymując diocjan **34a** w postaci bezbarwnego oleju (82.0 mg, 94%).

¹H NMR (200 MHz): 4.48-4.28 (m, CHOCOCH₃, 1H), 4.17 (dd, *J*=11.3, 4.1 Hz, H₂OCOCH₃, 1H), 3.95 (dd, *J*=11.3, 8.4 Hz, CH₂OCOCH₃, 1H), 2.58-2.30 (m, 1H), 1.28-1.72 (m, 7H) pokrywający 2.05 (s, CHOCOCH₃, 3H) oraz 1.99 (s, CH₂OCOCH₃, 3H), 1.72-1.20 (m, 5H), 0.90 (d, *J*=6.4 Hz, C8-CH₃, 3H), 0.82 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.2 (C=O), 171.0 (CHOCOCH₃), 170.3 (CH₂OCOCH₃), 80.5 (CHOCOCH₃), 65.4 (CH₂OCOCH₃), 51.5 (C9a), 40.0, 39.9, 36.4, 35.7, 33.6, 26.9, 22.5, 1.6, 21.5, 21.2, 21.0, 18.1; MS (EI, *m/z*): 264 (M⁺-CH₃CO₂H, 9), 249 (3), 204 (36), 82 (32), 161 (32), 97 (54), 43 (CH₃CO⁺, 100). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₈H₂₈O₅Na: 347.1829; znaleziono 347.1847.

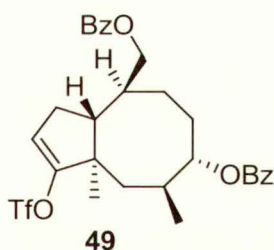


Diocjan (3a*R,5*S**,6*S**,9*S**,9a*R**)-9-(hydroksymetylo)-3-jodo-3a,5-dimetylo-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-6-ylu (40)**. Do roztworu diocjanu **34a** (62.7 mg, 0.207 mmol) w etanolu (1 ml) dodałem wodzian hydrazyny (150 μl, 3 równ., 100% H₂NNH₂·H₂O) oraz Et₃N (690 μl, 5 równ.) i ogrzewałem w ampulce wysokociśnieniowej w temp. 95 °C (łaznia olejowa) przez 5.5 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (20 ml) i ekstrahowałem CHCl₃ (4 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość suszyłem w eksykatorze próżniowym (P₂O₅)

przez 16 h. Surowy hydrazon wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu jodu (107.1 mg, 0.422 mmol, 2.05 równ.) w mieszaninie THF i Et₂O (2 ml, 1:1) dodałem 1,1,3,3-tetrametyloguanidynę (129 μl, 0.618 mmol, 3 równ.) w temp. 0 °C, a następnie kroplami roztwór hydrazonu (52.6 mg, 0.206 mol) w THF (1 ml) w ciągu 20 min. Mieszanie kontynuowałem przez 3 h w temp. pok. i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100:1, 40% EtOAc/heksan), otrzymując jodek **40** w postaci żółtego oleju (32.9 mg, 41%).

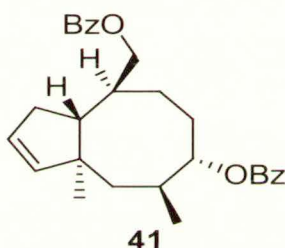
¹H NMR (200 MHz): 6.24-6.16 (m, =CH, 1H), 4.43 (dt, *J*=10.7, 2.2 Hz, CHOCOCH₃, 1H), 3.64 (dd, *J*=10.6, 4.1 Hz, CH₂OH, 1H), 3.64 (dd, *J*=10.6, 1.7 Hz, CH₂OH, 1H), 2.50-1.10 (m, 12H) pokrywający 2.01 (s, OCOCH₃, 3H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, C5-CH₃, 3H), 0.76 (s, C3a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 170.4 (C=O), 138.6 [CH=C], 114.8 [CH=C], 81.2 (CHOCOCH₃), 64.1 (CH₂OH), 52.6 (C3a), 43.1, 40.3, 38.8, 35.8, 32.3, 27.0, 21.2, 21.1, 20.3; MS (EI, *m/z*): 392 (<1), 332 (M⁺-CH₃CO₂H, 8), 301 (15), 205 (19), 187 (44), 145 (39), 91 (41), 43 (CH₃CO⁺, 100). HRMS (EI) obliczono dla C₁₅H₂₅O₃I: 392.0849; znaleziono: 392.0867.



Benzoesan (3a*R,5*S**,6*S**,9*S**,9a*R**)-9-[(benzoiloksy)metylo]-3a,5-dimetylo-3-[(trifluorometylo)sulfonylo]okso-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-6-yłu (**49**).** Do roztworu 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylopirydyny (5.353 g, 26.07 mmol, 1.5 równ.) w bezwodnym DCE (200 ml) dodałem ketodibenzoesan **34c** (7.790 g, 17.38 mmol) w DCE (55 ml) oraz Tf₂O (3.7 ml, 22.61 mmol, 1.3 równ.) i ogrzewałem na łaźni olejowej w temp. 73 °C przez 1.5 h (do momentu zaobserwowania powstawania produktu ubocznego wg TLC). Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem pentanem (200 ml), odsączyłem osad i ponownie odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografowałem na żelu

krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując enol triflowy **49** w postaci bezbarwnego oleju (8.582 g, 85%).

^1H NMR (400 MHz): 8.07-7.98 (m, C_6H_5 , 4H), 7.60-7.53 (m, C_6H_5 , 2H), 7.48-7.40 (m, C_6H_5 , 4H), 5.69 (br s, =CH, 1H), 4.70 (dt, $J=10.6, 4.4$ Hz, $\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.35 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.19 (dd, $J=11.2, 8.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.92 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.54 (dd, $J=16.3, 8.8$ Hz, 1H), 1.08 (s, C3a- CH_3 , 3H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, C5- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 166.4 (C=O), 165.7 (C=O), 154.6 ($\text{C}=\text{CH}$), 133.1 (C_6H_5), 132.9 (C_6H_5), 130.5 (C_6H_5 , C^{IV}), 130.0 (C_6H_5 , C^{IV}), 129.5 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 128.3 (C_6H_5), 113.6 (C= CH), 81.4 ($\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$), 65.8 ($\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 47.6 (C3a), 41.7, 39.5, 35.5, 32.6, 29.5, 26.9, 21.9, 21.5, 20.1; ^{19}F (376 MHz): -74.3. HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_7\text{SNa}$: 603.1635; znaleziono: 603.1660



Benzoesan [(3a*S**,5*S**,6*S**,9*S**,9a*R**)-6-(benzoiloksy)-3a,5-dimetylo-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-9-ylo]metylu (**41**).

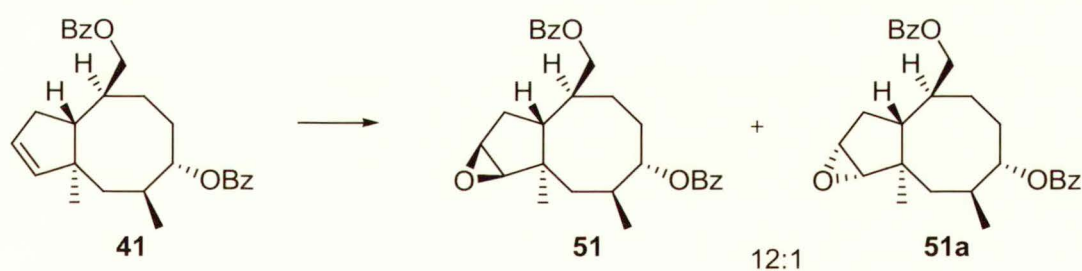
Metoda A: Do roztworu jodku **40** (29.5 mg, 0.075 mmol) w bezwodnym EtOH (2 ml) dodałem porcjami metaliczny sód (200 mg, 116 równ.) w temp. wrz. i kontynuowałem ogrzewanie przez 30 min. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (10 ml) i ekstrahowałem toluenem (4 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując diol w postaci bezbarwnego oleju (17.0 mg). Pozostałość użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu diolu (17.0 mg, 0.075 mmol) w bezwodnej pirydynie (2 ml) dodałem BzCl (18 μl , 2.1 równ., 0.159 mmol) w atmosferze argonu w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 3 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem wodą (10 ml) i ekstrahowałem CHCl_3 (4 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10%

EtOAc/heksan), otrzymując dibenzoestan **41** w postaci bezbarwnego oleju (32.5 mg, 98%).

Metoda B: Do roztworu Pd(PPh₃) (851.4 mg, 0.74 mmol, 5 mol%) oraz LiCl (2.752 g, 65.01 mmol, 4.4 równ.) w THF (200 ml) dodałem enol triflowy **49** (8.576 g, 14.74 mmol) w THF (21 ml) a następnie *n*-Bu₃SnH (11.1 ml, 41.27 mmol, 2.8 równ.) w ciągu 10 min. za pomocą pompy strzykawkowej. Po 5 h prowadzenia reakcji w temp. pok. odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując dibenzoestan **41** w postaci bezbarwnego oleju (5.302 g, 83%).

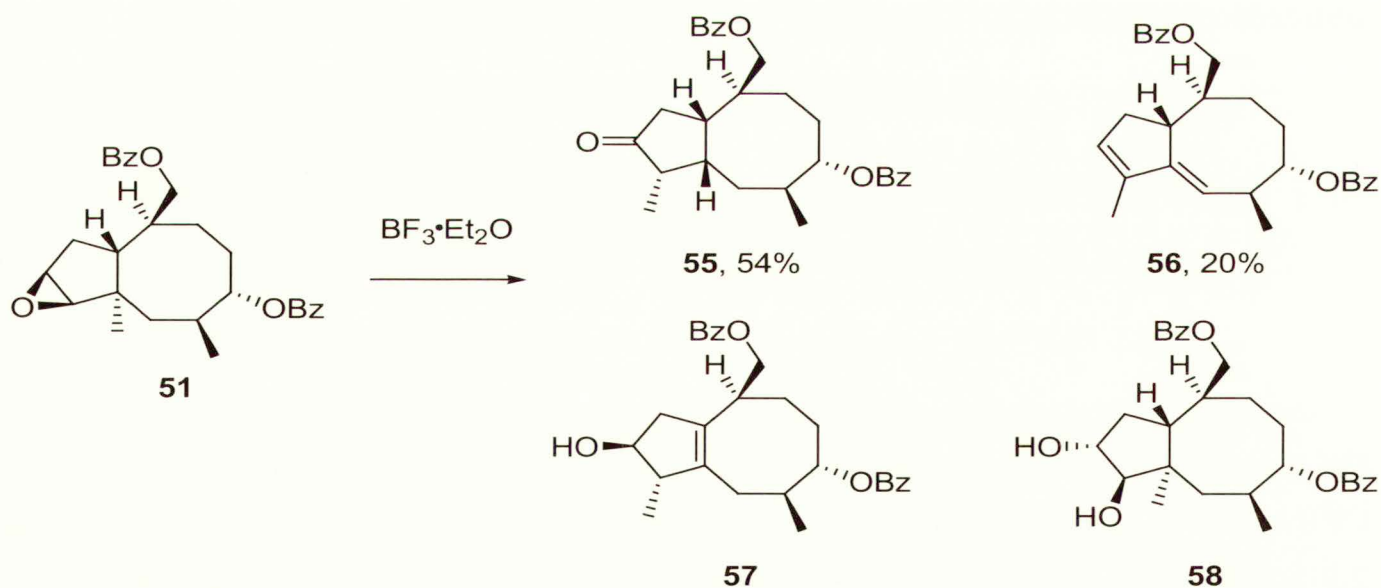
¹H NMR (400 MHz): 8.06-8.00 (m, C₆H₅, 4H), 7.58-7.52 (m, C₆H₅, 2H), 7.46-7.40 (m, C₆H₅, 4H), 5.74-5.70 (m, =CH, 1H), 5.52-5.49 (m, =CH, 1H), 4.72 (dt, *J*=10.3, 4.4 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.35 (dd, *J*=11.2, 4.2 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.19 (dd, *J*=11.2, 8.8 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 2.42-2.17 (m, 4H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.86-1.58 (m, 4H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, C5-CH₃, 3H), 0.92 (s, C3a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (200 MHz): 166.5 (CHOCOC₆H₅), 165.8 (CH₂OCOC₆H₅), 144.7 (CH=CH) 132.9, 132.7, 130.7, 130.2, 129.4, 128.8, 128.3, 128.2, 81.9 (CHOCOC₆H₅), 66.5, 48.0 (C3a), 44.7, 42.9, 35.9, 34.9, 32.9, 27.8, 26.9, 26.8, 22.1, 21.8, 21.7, 17.5, 13.6; MS (EI, *m/z*): 314 (1), 227 (1), 188 (59), 173 (19), 145 (17), 131 (13), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (45). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₈H₃₂O₄Na: 455.2193; znaleziono: 455.2197.



Do roztworu dibenzoestanu **41** (5.290 g, 12.14 mmol) w DCM (200 ml) dodałem *m*-CPBA (3.014 g, 77% zawiesina w H₂O, 1.1 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 2.5 h. Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem 10% roztworem Na₂S₂O₃ (2 × 50 ml), 5% roztworem NaHCO₃ (2 × 50 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując mieszaninę epoksydibenzoestanu **51** oraz jego diastereoizomeru **51a** w postaci bezbarwnego oleju (5.212 mg, 98%).

Benzoesan [(1aR*,1bR*,3S*,4S*,7S*,7aR*,8aS*)-4-(benzoiloksy)-1b,3-dimetylo dekahydro-1aH-cyklookta[3,4]cyklopenta[1,2-b]oksiren-7-ylo]metylu (51): ^1H NMR (400 MHz): 8.05-7.98 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 4H), 4.65 (dt, $J=10.6, 4.1$ Hz, $\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$, 0.93H), 4.33 (dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.09 (dd, $J=11.0, 8.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 3.33 (d, $J=2.9$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$, $0.93\times 1\text{H}$), 3.06 [d, $J=2.9$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$, $0.93\times 1\text{H}$], 2.38-2.14 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 5H), 1.82-1.50 (m, 5H), 1.04 (d, $J=6.7\text{Hz}$, C3- CH_3 , 3H), 0.85 (s, C1b- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 166.4 (C=O), 165.9 (C=O), 133.0, 132.8, 130.6, 130.1, 129.5, 129.5, 128.4, 128.3, 81.6, 66.6 ($\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$), 66.1 ($\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 52.0, 43.2, 41.5, 35.6, 33.2, 33.1, 30.7, 26.8, 22.2, 21.7, 19.5; MS (EI, m/z): 326 (>1), 308 (1), 204 (15), 186 (12), 147 (8), 120 (8), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 33). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 471.2142; znaleziono 471.2170

Benzoesan [(1aS*,1bR*,3S*,4S*,7S*,7aR*,8aR*)-4-(benzoiloksy)-1b,3-dimetylo dekahydro-1aH-cyklookta[3,4]cyklopenta[1,2-b]oksiren-7-ylo]metylu (51a): sygnały charakterystyczne ^1H NMR (400 MHz): 4.93 (dt, $J=9.5, 3.2\text{Hz}$, $\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$, $0.07\times 1\text{H}$), 3.40 (d, $J=2.8\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$, $0.07\times 1\text{H}$), 3.03 (d, $J=2.8\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$, $0.07\times 1\text{H}$).



Do roztworu epoksydu **51** (65 mg, 0.145 mmol) w bezwodnym benzenie (5 ml) dodałem $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (27.6 μl , 0.218 mmol, 1.5 równ.) w temp. 0 °C (łaźnia chłodząca lód-woda), usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie w temp. pok. przez 2 h. Następnie dodałem nas. roztwór NaHCO_3 (1 ml) i kontynuowałem intensywne mieszanie do odbarwienia mieszaniny reakcyjnej. Po ok. 10 min. rozcieńczyłem

mieszaninę reakcyjną DCM (10 ml), przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (1 × 5 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15-20% EtOAc/heksan), otrzymując ketodibenzoesan **55** (31.2-35.1 mg, 48-54%), dien **56** (13.0 mg, 20%) oraz mieszaninę związków **57** i **58**. Związki **57** oraz **58** wydzieliłem w czystej postaci stosując HPLC (przepływ 1 ml/min., 10% *i*-PrOH/heksan). Reakcje powtarzałem wielokrotnie, uzyskując ketodibenzoesan **55** w ilości wystarczającej do dalszej syntezy tj. ok. 2.5 g.

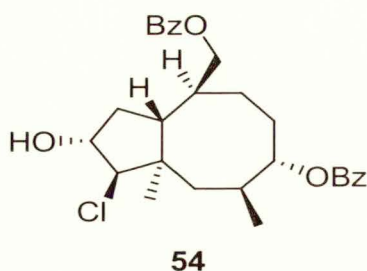
Benzoesan [(1S*,3aS*,4S*,7S*,8S*,9aS*)-7-(benzoiloksy)-1,8-dimetylo-2-okso dekahydro-1H-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (55): IR 1739 cm⁻¹ (C=O), 1715cm⁻¹ (COOC₆H₅); ¹H NMR (400 MHz): 8.08-7.99 (m, C₆H₅, 4H), 7.60-7.54 (m, C₆H₅, 2H), 7.49-7.42 (m, C₆H₅, 4H), 4.81 (t, *J*=8.9Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.32 (dd, *J*=11.1, 3.7Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.25 (dd, *J*=11.1, 5.3Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 2.60-2.34 (m, 4H), 2.30-1.90 (m, 7H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=7.5Hz, C1-CH₃, 3H), 1.05 (d, *J*=6.6 Hz, C8-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 219.9 (C=O), 166.5 (COOC₆H₅), 165.9 (COOC₆H₅), 133.1 (C₆H₅), 132.9 (C₆H₅), 130.6 (C₆H₅, C^{IV}), 130.0 (C₆H₅, C^{IV}), 129.6 (C₆H₅), 129.5 (C₆H₅), 128.5 (C₆H₅), 128.4 (C₆H₅), 79.4 (CHOCOC₆H₅), 69.0 (CH₂OCOC₆H₅), 53.4, 45.9, 41.7, 39.4, 38.5, 37.6, 36.9, 31.8, 28.7, 20.9, 16.3; MS (EI, *m/z*): 326 (M⁺-C₆H₅CO₂H, 2), 308 (1), 204 (M⁺-2×C₆H₅CO₂H, 17), 176 (7), 162 (8), 147 (5), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 28). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₈H₃₂O₅Na: 471.2142; znaleziono: 471.2172.

Benzoesan [(5S*,6S*,9S*,9aR*)-6-(benzoiloksy)-3,5-dimetylo-5,6,7,8,9,9a-heksahydro-1H-cyklopenta[8]annuleno-9-ylo]metylu (56): ¹H NMR (400 MHz): 8.08-8.01 (m, C₆H₅, 4H), 7.58-7.25 (m, C₆H₅, 2H), 7.47-7.41 (m, C₆H₅, 4H), 5.76 (br s, =C2-H, 1H), 5.14 (br d, *J*=8.9 Hz, =C4-H, 1H), 4.95-4.89 (m, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.48 (dd, *J*=11.1, 2.9 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.26 (dd, *J*=11.1, 8.2Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.06-1.65 (m, 6H) pokrywający 1.77 (br s, C3-CH₃, 3H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, C5-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 166.6 (COOC₆H₅), 166.2 (COOC₆H₅), 150.5, 139.5, 132.9, 132.8, 131.6, 130.8, 130.3, 129.5, 128.4, 128.3, 120.2, 79.0 (CHOCOC₆H₅), 68.5 (CH₂OCOC₆H₅), 44.2, 41.9, 37.3, 29.7, 29.2, 18.4, 12.9. HRMS (ESI) obliczono dla: C₂₈H₃₀O₄Na: 453.2036; znaleziono: 453.2052.

Benzoesan [(1R*,2R*,3aR*,4S*,7S*,8S*,9aR*)-7-(benzoiloksy)-1,2-dihydroksy-8,9a-dimetylodekahydro-1H-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (58): ¹H NMR (400 MHz): 8.04-7.97 (m, 4H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 4.66 (dt, *J*=10.5,

3.5 Hz, $\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.35 (dd, $J=11.0$, 4.2 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.18-4.04 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$ oraz C1- $\underline{\text{C}}\text{HOH}$, 2H), 3.55 (d, $J=0.7$ Hz, C2- $\underline{\text{C}}\text{HOH}$, 1H), 3.11 (br s, OH, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.14-1.88 (m, 3H), 1.84-1.46 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, C8- CH_3 , 3H), 0.99 (s, C9a- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 166.6 ($\underline{\text{C}}\text{OOC}_6\text{H}_5$), 166.0 ($\underline{\text{C}}\text{OOC}_6\text{H}_5$), 133.0 (C_6H_5), 132.7 (C_6H_5), 130.6 (C_6H_5 , C^{IV}), 130.0 (C_6H_5 , C^{IV}), 129.5 (C_6H_5), 129.4 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 128.3 (C_6H_5), 91.0, 81.5, 79.5, 66.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 45.9 (C9a), 43.1, 38.5, 37.8, 37.6, 34.5, 27.1, 21.7, 21.2, 21.2; MS (EI, m/z): 448 (M^+ , <1), 315 (25), 222 (29), 204 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, 42), 193 (23), 186 (12), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 24). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6$: 489.2248; znaleziono: 489.2223.

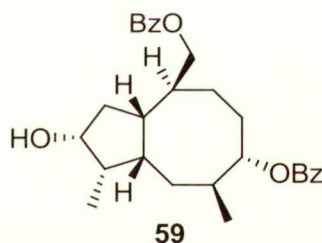
Benzoesan [(1*S,2*S**,4*S**,7*S**,8*S**)-7-(benzoiloksy)-2-hydroksy-1,8-dimetylo-2,3,4,5,6,7, 8,9-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-6-ylo]metylu (57):** ^1H NMR (500 MHz): 8.02-7.93 (m, C_6H_5 , 4H), 7.55-7.43 (m, C_6H_5 , 2H), 7.42-7.34 (m, C_6H_5 , 4H), 5.26 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.87 (dt, $J=10.9$, 3.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=11.1$, 3.1 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.11 (dd, $J=11.1$, 7.5 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 3.90 (br s, OH, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.15-0.90 (m, 3H) pokrywający 1.04 (s, CH_3 , 3H) oraz 1.03 (s, CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 166.5 ($\underline{\text{C}}\text{OOC}_6\text{H}_5$), 165.9 ($\underline{\text{C}}\text{OOC}_6\text{H}_5$), 139.9 ($\text{C}=\text{C}$), 132.9 (C_6H_5), 132.8 (C_6H_5), 132.1 ($\text{C}=\text{C}$), 130.7 (C_6H_5 , C^{IV}), 130.2 (C_6H_5 , C^{IV}), 129.6 (C_6H_5), 129.5 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 28.4 (C_6H_5), 81.0 ($\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$), 78.6 (CHOH), 67.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 50.8, 39.2, 8.4, 35.7, 32.9, 31.5, 26.7, 20.5, 16.5; MS (EI): 448 (>1), 204 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, 28), 86 (13), 171 (6), 145 (6), 106 (8), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 27). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 471.2142; znaleziono: 471.2126.



Benzoesan [(1*S,2*S**,4*S**,7*S**,8*S**,9a*R**)-1-chloro-7-(benzoiloksy)-2-hydroksy-8,9a-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (54).** Do roztworu epoksydu **51** (9.9 mg, 0.022 mmol) w bezwodnym Et_2O (1 ml) dodałem AlCl_3 (3.2 mg, 1.1 równ., 0.024 mmol) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h w atmosferze argonu.

Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (2 × 3 ml), nas. roztworem NaCl (2 × 3 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (10% EtOAc/heksan), otrzymując chlorohydrynę **54** w postaci bezbarwnego oleju (5.6 mg, 52%).

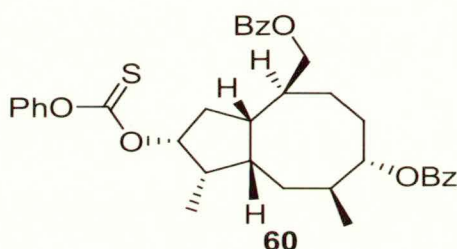
¹H NMR (400 MHz): 8.05-7.99 (m, C₆H₅, 4H), 7.60-7.51 (m, C₆H₅, 2H), 7.48-7.39 (m, C₆H₅, 4H), 4.67 (dt, *J*=10.4, 3.9 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.33 (dd, *J*=11.0, 4.4 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.17 (dd, *J*=11.0, 9.1 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.02 (dt, *J*=8.0, 1.5 Hz, CHOH, 1H), 3.82 (d, *J*=1.5 Hz, C1-H, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.18-1.88 (m, 5H), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.05 (s, C9a-CH₃, 3H), 1.01 (d, *J*=6.4 Hz, C8-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 166.4 (OCOC₆H₅), 165.9 (OCOC₆H₅), 133.0 (OCOC₆H₅), 132.8 (OCOC₆H₅), 130.7 (C₆H₅, C^{IV}), 130.1 (C₆H₅, C^{IV}), 129.5 (OCOC₆H₅), 129.5 (OCOC₆H₅), 128.4 (OCOC₆H₅), 128.3 (OCOC₆H₅), 92.2 (CHOH), 81.2 (C1), 66.6 (CH₂OCOC₆H₅), 63.0 (CHOCOC₆H₅), 46.9(C9a), 43.0, 39.7, 39.7, 37.7, 34.6, 27.3, 22.1, 21.4, 21.2; MS (EI, *m/z*): 308 (<1), 204 (8), 186 (8), 145 (7), 106 (9), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 39), 51 (7). HRMS obliczono dla C₂₈H₃₃ClO₅Na: 507.1909, znaleziono: 507.1888.



Benzoesan[(1*S,2*R**,3*aS**,4*S**,7*S**,8*S**,9*aS**)-7-(benzoiloksy)-2-hydroksy-1,8-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (**59**). Do roztworu ketonu **55** (2.46 g, 4.56 mmol) w mieszaninie MeOH i THF (60 ml, MeOH:THF=2:1) dodałem NaBH₄ (43.3 mg, 1.12 mmol) w temp. -20 °C i kontynuowałem mieszanie przez 1h. Następnie dodałem aceton (5 ml), rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (80 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 20 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksydibenzoesan **59** w postaci bezbarwnego oleju (1.851 g, 90%).**

¹H NMR (200 MHz): 8.10-7.96 (m, C₆H₅, 4H), 7.68-7.38 (m, C₆H₅, 6H), 4.60 (dt, *J*=6.8, 2.9 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.36 (dd, *J*=10.9, 3.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.22

(dd, $J=10.9, 4.6$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 3.68-3.45 (m, $\underline{\text{C}}\text{HOH}$, 1H), 2.30-1.20 (m, 14H), 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, C1- CH_3 , 3H), 1.07 (d, $J=6.2$ Hz, C8- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 166.5 (C=O), 165.9 (C=O), 132.8 (C_6H_5), 132.7 (C_6H_5), 130.7 (C^{IV} , C_6H_5), 130.2 (C^{IV} , C_6H_5), 129.5 (C_6H_5), 129.4 (C_6H_5), 128.3 (C_6H_5), 128.3 (C_6H_5), 80.8 ($\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$), 77.2 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$), 69.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 52.8, 47.4, 41.1, 39.7, 38.9, 37.9, 35.4, 32.3, 31.7, 20.8, 17.2 MS (EI, m/z): 206 ($\text{M}^+-2\times\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, 19), 188 (17), 134 (6), 133 (16), 108 (9), 106 (9), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 77 (C_6H_5^+ , 23) HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$: 473.2299; znaleziono: 473.2315.

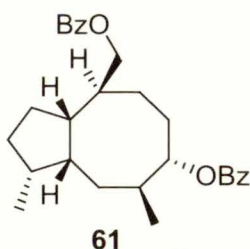


Tionowęglan *O*-{(1*S,2*R**,3*aS**,4*S**,7*S**,8*S**,9*aS**)-7-(benzoiloksy)-4-[(benzoiloksy)metylo]-1,8-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-2-ylo} *O*-fenylu (59).**

Do roztworu dibenzoenu **59** (1.850 g, 4.12 mmol) w DCM (40 ml) dodałem pirydynę (1.1 ml, 12.28 mmol) oraz chlorotionomrówczan *O*-fenylu (0.85 ml, 6.18 mmol) w temp. pok. i kontynuowałem mieszanie przez 2 h. Następnie dodałem 5% roztwór HCl (40 ml), oddzieliłem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (10% EtOAc/heksan), otrzymując tionowęglan **60** w postaci bezbarwnego oleju (2.051 g, 85%).

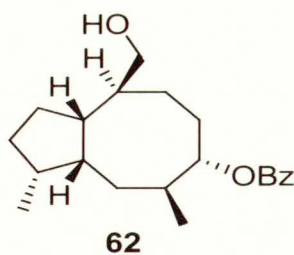
^1H NMR (400 MHz): 8.07-8.02 (m, C_6H_5 , 3H), 7.59-7.53 (m, C_6H_5 , 2H), 7.48-7.37 (m, C_6H_5 , 5H), 7.31-7.21 (m, C_6H_5 , 3H), 7.12-7.07 (m, C_6H_5 , 2H), 5.15-5.07 (m, $\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.66 (dd, $J=10.3, 7.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.40 (dd, $J=11.1, 2.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.21 (dd, $J=11.1, 4.7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.20-1.25 (m, 12H), 1.20 (d, $J=6.9$ Hz, C1- CH_3 , 3H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, C8- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 194.9 (C=S), 166.6 (C=O), 166.0 (C=O), 153.3 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5\text{OCS}$), 132.9 (C_6H_5), 132.8 (C_6H_5), 130.7 (C^{IV} , C_6H_5), 130.2 (C^{IV} , C_6H_5), 129.6 (C_6H_5), 129.6 (C_6H_5), 129.5 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 126.5 (C_6H_5), 121.9 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5\text{OCS}$), 88.7 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OCSO}\underline{\text{C}}\text{H}$), 80.3 ($\underline{\text{C}}\text{HOCOC}_6\text{H}_5$), 68.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 49.6, 46.8, 40.8, 39.7, 37.6, 36.2, 35.4, 32.3, 31.1, 20.7, 17.8; MS (EI, m/z): 189 (16), 188 (72), 173 (16),

146 (29), 145 (17), 105 ($C_6H_5CO^+$, 100), 94 (22), 77 ($C_6H_5^+$, 33). HRMS (ESI) obliczono dla $C_{35}H_{38}O_6SnNa$: 609.2281; znaleziono: 609.2287.



Benzoesan [(1*R,3*aS**,4*S**,7*S**,8*S**,9*aR**)-7-(benzoiloksy)-1,8-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (61)** Do roztworu (*n*-Bu)₃SnH (2.05 ml, 7.61 mmol) w bezwodnym benzenie (100 ml) dodałem kroplami za pomocą pompy strzykawkowej mieszaninę tionowęglanu **60** (2.040 g, 3.48 mmol) oraz AIBN (97.3 mg, 0.68 mmol) w temp. 90 °C (temp. łaźni olejowej) i kontynuowałem ogrzewanie przez 30 min. Następnie dodałem kolejną porcję AIBN (97.3 mg, 0.680 mmol), a po 30 min. ochłodziłem mieszaninę reakcyjną i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując dibenzoesan w postaci **61** bezbarwnego oleju (1.290 g, 83%).

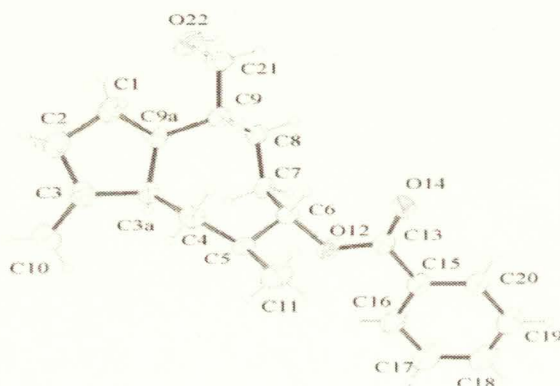
¹H NMR (200 MHz): 8.12-8.00 (m, OCOC₆H₅, 4H), 7.60-7.40 (m, OCOC₆H₅, 6H), 4.65 (dd, *J*=10.4, 3.8 Hz, $\underline{CH}OC_6H_5$, 1H), 4.39 (dd, *J*=10.8, 3.0 Hz, $\underline{CH}_2OCOC_6H_5$, 1H), 4.24 (dd, *J*=10.8, 5.0 Hz, $\underline{CH}_2OCOC_6H_5$, 1H), 2.40-1.18 (m, 13H), 1.15-0.92 (m, 2H) pokrywający 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, \underline{CHCH}_3 , 3H) oraz 1.03 (d, *J*=6.7 Hz, \underline{CHCH}_3 , 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 166.6 (C=O), 165.9 (C=O), 132.7 (C₆H₅), 132.7 (C₆H₅), 130.8 (C^{IV}, C₆H₅), 130.4 (C^{IV}, C₆H₅), 129.5 (C₆H₅), 129.4 (C₆H₅), 128.3 (C₆H₅), 128.3 (C₆H₅), 80.9 (\underline{CHC}_6H_5), 69.4 ($\underline{CH}_2C_6H_5$), 49.0, 46.4, 44.0, 41.1, 38.1, 36.2, 33.2, 32.5, 31.7, 31.4, 20.9 (CH₃), 20.4 (CH₃); MS (EI, *m/z*): 312 (M⁺-C₆H₅CO₂H, 3), 190 (M⁺-2×C₆H₅CO₂H, 39), 161 (12), 148 (10), 134 (12), 106 (9), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 20). HRMS (EI) obliczono dla C₂₈H₃₄O₄Na: 457.2349; znaleziono 457.2345.



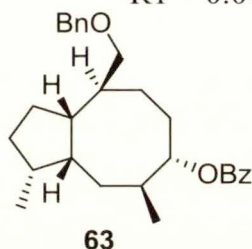
Benzoesan **(3*R**,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aS**)-9-(hydroksymetylo)-3,5-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-6-ylu (62)**. Do roztworu dibenzoesanu **61** (188.4 mg, 0.434 mmol) w MeOH (14 ml) dodałem w temp. pok. roztwór NaOMe (1.9 ml, 0.868 mmol, 2 równ., 0.46 M w MeOH) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h, po czym dodałem kolejną porcję NaOMe (1.9 ml). Po 24 h mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (100 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3×15 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2×15 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksybenzoesan **62** w postaci białych kryształów (121.2 mg, 85%).

Temp. top. 87-89 °C; ¹H MNR (400 MHz): 8.07-8.02 (m, C₆H₅, 2H), 7.58-7.52 (m, C₆H₅, 2H), 7.47-7.43 (m, C₆H₅, 1H), 4.58 (dd, *J*=10.3, 7.2 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 3.71 (dd, *J*=10.6, 3.1 Hz, CH₂OH, 1H), 3.59 (dd, *J*=10.6, 5.3 Hz, CH₂OH, 1H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.92-1.18 (m, 14H), 1.05 (d, *J*=6.6 Hz, C5-CH₃, 3H), 1.01 (d, *J*=6.4 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 165.9 (C=O), 132.6 (C₆H₅), 130.8 (C₆H₅, C^{IV}), 129.3 (C₆H₅), 128.2 (C₆H₅), 81.0 (CHOCOC₆H₅), 67.2 (CH₂OH), 48.8, 46.3, 43.6, 41.0, 38.7, 38.3, 33.1, 32.6, 31.1, 31.0, 20.1 (CH₃), 20.5 (CH₃) MS (EI, *m/z*): 208 (M⁺-C₆H₅CO₂H, 13), 177 (39), 135 (13), 124 (11), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 95 (17), 81 (16), 77 (C₆H₅⁺, 23) HRMS obliczono dla C₂₁H₃₀O₃Na: 353.2087; znaleziono: 353.2072.

Analiza rentgenograficzna związku **62**:

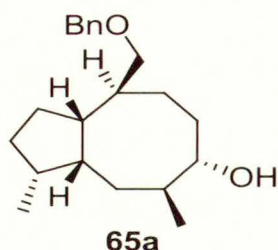


Temperatura:	293(2) K
Długość fali:	1.54178 Å
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa punktowa	P2 ₁ /n
Wymiary komórki elementarnej:	a = 16.607(3) Å alpha = 90 stop. b = 5.1750(10) Å beta = 90.73(3) stop. c = 21.855(4) Å gamma = 90 stop.
Objętość komórki elementarnej:	1878.1(6) Å ³
Współczynnik R [(I)>2σ(I)]	R1 = 0.0700, wR2 = 0.1628



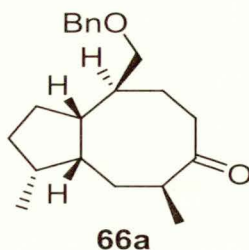
Benzoesan (3*R,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aS**)-9-[(benzyloksy)metylo]-3,5-dimetylo dekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-6-ylu (63).** Do roztworu hydroksybenzoesanu **62** (118.8 mg, 0.353 mmol) w THF (10 ml) dodałem BnBr (64 μl, 0.53 mmol, 1.5 równ.) i *tert*-BuOK w 3 porcjach (52.4 mg, 0.465 mmol, 1.3 równ.) w temp. 0° C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 2 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (50 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując benzoesan **63** w postaci bezbarwnego oleju (139.0 mg, 92%).

¹H MNR (400 MHz): 8.09-8.04 (m, C₆H₅, 2H), 7.58-7.52 (m, C₆H₅, 1H), 7.48-7.42 (m, C₆H₅, 2H), 7.38-7.42 (m, C₆H₅, 5H), 4.58 (dd, *J*=10.2, 7.1 Hz, CHOCOC₆H₅, 1H), 4.50 (s, CH₂C₆H₅, 2H), 3.48 (dd, *J*=9.1, 3.1 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 3.40 (dd, *J*=9.1, 5.0 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 8H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.46-1.1.18 (m, 3H), 1.05 (d, *J*=6.7 Hz, C5-CH₃, 3H), 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 165.9 (C=O), 132.7 (C₆H₅), 132.5 (C₆H₅), 134.1 (C₆H₅, C^{IV}), 130.9 (C₆H₅, C^{IV}), 129.4 (C₆H₅), 128.2 (C₆H₅), 127 (C₆H₅), 127.3 (C₆H₅), 81.0 (CHOCOC₆H₅), 74.9 (CH₂OCH₂C₆H₅), 73.2 (CH₂OCH₂C₆H₅), 48.9, 46.4, 44.0, 41.1, 38.2, 37.1, 33.2, 32.6, 31.7, 31.3, 20.9 (CH₃), 20.4 (CH₃); MS (EI, *m/z*): 420 (M⁺, <1), 315 (M⁺-C₆H₅CO, 2), 298 (3), 191 (13), 105 (49), 95 (16), 91 (C₇H₇⁺, 100), 77 (C₆H₅⁺, 12). HRMS (EI) obliczono dla C₂₈H₃₆O₃: 420.2665; znaleziono: 420.2670.



(3*R,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aS**)-9-[(Benzyloksy)metylo]-3,5-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-6-ol (65a).** Do roztworu dibenzoesanu **63** (136.4 mg, 0.326 mmol) w MeOH (10 ml) dodałem KOH (500 mg, 8.93 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 2 h w temp. pok. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem wodą (30 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **65a** w postaci bezbarwnego oleju (88.1 mg, 86%).

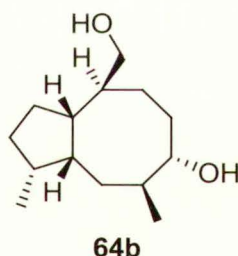
¹H NMR (200 MHz): 7.38-7.26 (m, C₆H₅, 5H), 4.48 (dd, *J*=13.8, 1.7 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 2H), 3.28 (dd, *J*=8.7, 3.0 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 3.15 (dd, *J*=8.7, 5.9 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 2.10-1.12 (m, 15H), 1.10-0.83 (m, 2H) pokrywający 1.03 (d, *J*=5.1 Hz, C5-CH₃, 3H), 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 138.7 (C₆H₅, C^{IV}), 128.2 (C₆H₅), 127.4 (C₆H₅), 127.3 (C₆H₅), 77.8 (CHOH), 75.2 (CH₂O), 73.1 (CH₂O), 49.0, 46.1, 43.9, 38.5, 37.0, 35.0, 33.1, 32.1, 31.0, 21.1, 20.4; MS (EI, *m/z*): 316 (M⁺, <1), 189 (23), 121 (20), 95 (44), 91 (C₇H₇⁺, 100), 81 (41), 55 (25), 41 (21). HRMS (EI) obliczono dla C₂₁H₃₂O₂: 316.2402; znaleziono 316.2398.



(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aS**)-9-[(Benzyloksy)metylo]-3,5-dimetylodekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (66a).** Do roztworu alkoholu **65a** (87.4 mg, 0.276 mmol) w DCM (5 ml) dodałem utleniacz Dess-Martina (140.7 mg, 0.331 mmol) w temp. pok. i

kontynuowałem mieszanie przez 1 h, dodałem 5% roztwór NaOH (5 ml). Po 10 min. oddzieliłem warstwę organiczną a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (2 × 15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując keton **66a** w postaci bezbarwnego oleju (85.1 mg, 98%).

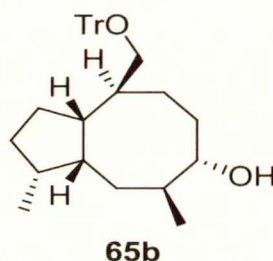
¹H NMR (200 MHz): 7.40-7.20 (m, C₆H₅, 5H), 4.45 (dd, *J*=13.3, 12.2 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 2H), 3.39 (dd, *J*=9.0, 3.5 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 3.28 (dd, *J*=9.0, 6.2 Hz, CH₂OCH₂C₆H₅, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.92-1.12 (m, 11H), 1.05 (d, *J*=6.5 Hz, C5-CH₃, 3H), 1.02 (d, *J*=6.3 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 218.1 (C=O), 138.5 (C₆H₅, C^{IV}), 128.2 (C₆H₅), 127.4 (C₆H₅), 127.3 (C₆H₅), 74.1 (CH₂O), 73.0 (CH₂O), 50.3, 49.8, 44.1, 43.1, 38.4, 37.6, 36.4, 32.4, 31.5, 29.9, 20.4, 17.4; MS (EI, *m/z*): 314 (M⁺, 3), 207 (M⁺-C₆H₅CH₂OH, 16), 95 (19), 91 (C₇H₇⁺, 100), 83 (43), 81 (22), 55 (17), 41 (14). HRMS (EI) obliczono dla C₂₁H₃₀O₂: 314.2246; znaleziono: 314.2255.



(3*R,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aS**)-9-(Hydroksymetylo)-3,5-dimetyldekahydro-1H-cyklopenta[8]annulen-6-ol (64b)**. Do roztworu dibenzoenu **61** (1.043 g, 2.395 mmol) w MeOH (20 ml) dodałem KOH (5 g, 89.29 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem wodą (50 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 20 ml). Połączone ekstrakty eterowe przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% MeOH/DCM), otrzymując diol **64b** w postaci bezbarwnego oleju (531.0 mg, 98%).

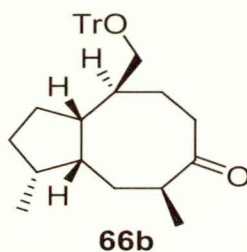
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 4.33 (d, *J*=5.1 Hz, CH₂OH, 1H), 4.26 (dd, *J*=5.1, 5.1 Hz, CH₂OH, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 7H), 1.48-1.08 (m, 7H), 1.02-0.82 (m, 2H) pokrywający 0.96 (d, *J*=6.8 Hz, CH₃, 3H) oraz 0.93 (d,

$J=6.4\text{Hz}$, CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 75.8 (CHOH), 65.3 (CH_2OH), 48.5, 45.6, 43.5, 43.3, 38.5, 38.4, 35.2, 33.6, 31.4, 30.4, 21.5, 20.5; MS (EI): 226 (M^+ , >1), 177 (95), 164 (49), 124 (100), 123 (82), 121 (50), 95 (82), 81 (93). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$: 226.1933; znaleziono 226.1930.



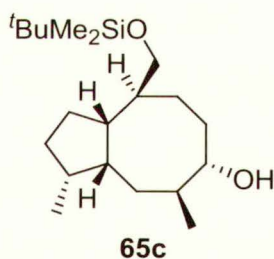
(3*R,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aS**)-3,5-Dimetylo-9-[(trityloksy)metylo]dekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-6-ol (65b)**. Do roztworu diolu **64b** (89.7 mg, 0.396 mmol) w pirydynie (3 ml) dodałem TrCl (331.4 mg, 1.189 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 24 h w temp. $50\text{ }^\circ\text{C}$. Następnie dodałem wodę (50 ml) i ekstrahowałem DCM (3×10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc /heksan), otrzymując alkohol **65b** w postaci bezbarwnego oleju (142.5 mg, 77%).

^1H NMR (400 MHz): 7.49-7.43 (m, C_6H_5 , 6H), 7.34-7.20 (m, C_6H_5 , 9H), 3.22 [dd, $J=9.4, 2.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, 1H], 3.15 (t, $J=8.3$ Hz, CHOH , 1H), 2.89 [dd, $J=9.4, 6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, 1H], 2.12-1.91 (m, 2H), 2.80-1.14 (m, 10H), 1.07-0.74 (m, 4H) pokrywający 1.04 (d, $J=6.2$ Hz, C5- CH_3 , 3H) oraz 0.97 (d, $J=4.0$ Hz, C3- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 144.4 (C_6H_5 , C^{IV}), 128.7 (C_6H_5), 127.6 (C_6H_5), 126.7 (C_6H_5), 86.3 [$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$], 77.8 (CHOH), 67.8 [$\text{CH}_2\text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$], 49.1, 46.1, 44.0, 43.9, 38.6, 37.2, 35.1, 32.9, 32.4, 30.6, 21.0 (CH_3), 20.5 (CH_3). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Na}$: 491.2921; znaleziono 491.2928.



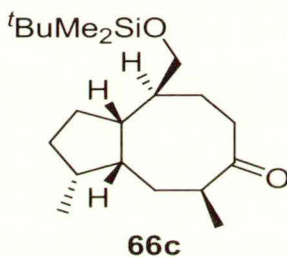
(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aR**)-3,5-Dimetylo-9-[(trityloksy)metylo]dekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (66b).** Do roztworu alkoholu **65b** (142.5 mg, 0.304 mmol) w DCM (10 ml) dodałem utleniacz Dess-Martina (154.8 mg, 0.364 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Następnie dodałem wodę (10 ml) i 5% roztwór NaOH (1 ml). Po 10 min. oddzieliłem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 5 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (7% EtOAc/heksan), otrzymując keton **66b** w postaci bezbarwnego oleju (141.3 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz): 7.43-7.30 (m, C₆H₅, 6H), 7.33-7.19 (m, C₆H₅, 9H), 3.16 [dd, *J*=9.0, 3.6 Hz, CH₂OC(C₆H₅)₃, 1H], 2.84 [dd, *J*=9.0, 7.0 Hz, CH₂OC(C₆H₅)₃, 1H], 2.59-2.41 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.58-1.32 (m, 9H), 1.10-0.79 (m, 2H) pokrywający 1.06 (d, *J*=6.7 Hz, C5-CH₃, 3H) oraz 0.98 (d, *J*=6.5 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 218.5 (C=O), 144.3 (C₆H₅, C^{IV}), 128.7 (C₆H₅), 127.6 (C₆H₅), 126.8 (C₆H₅), 86.3 [C(C₆H₅)₃], 66.8 [CH₂OC(C₆H₅)₃], 50.3, 49.8, 44.1, 42.9, 38.5, 36.2, 32.2, 31.9, 29.5, 20.4 (CH₃), 17.4 (CH₃). HRMS (ESI) obliczono dla C₃₃H₃₈O₂Na: 489.2764; znaleziono: 489.2778.



(3*R,3*aR**,5*S**,6*S**,9*S**,9*aR**)-9-({*tert*-Butylo(dimetylo)silylo}okso)metylo)-3,5-dimetylodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-6-ol (65c).** Do roztworu diolu **64b** (439.3 mg, 1.942 mmol) w MeCN (20 ml) dodałem imidazol (158.6 mg, 2.330 mmol, 1.2 równ.) oraz *tert*-BuMe₂SiCl (351.2 mg, 2.330 mmol, 1.2 równ.) w temp. 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (20 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (heksan-5% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **65c** w postaci bezbarwnego oleju (594.7 mg, 90%).

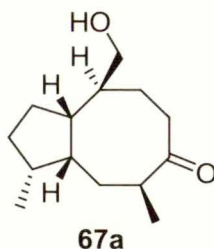
^1H NMR (400 MHz): 3.59 [dd, $J=9.7, 3.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 1H], 3.39 [dd, $J=9.7, 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 1H], 3.19-3.12 (m, CHOH , 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.55-1.32 (m, 7H), 1.25-1.12 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.1$ Hz, CH_3 , 3H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, CH_3 , 3H), 0.99 [s, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 9H], 0.03 [s, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 6H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 67.3 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 49.0, 46.1, 44.0, 43.5, 38.8, 38.7, 35.0, 33.1, 31.7, 30.8, 26.0 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 21.1, 20.5, 18.3 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 17.4, -5.4 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], -5.5 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$]; MS (EI, m/z): 191 (23), 135 (41), 121 (22), 109 (48), 95 (100), 81 (64), 75 (45), 55 (22). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiNa}$: 363.2690; znaleziono: 363.2680.



(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aR**)-9-({*tert*-Butylo(dimetylo)silylo}okso)metylo)-3,5-dimetylodekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (66c).** Do roztworu alkoholu **65c** (594.7 mg, 1.748 mmol) w DCM (20 ml) dodałem utleniacz Dess-Martina (889.4 mg, 2.098 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Następnie dodałem wodę (20 ml) i 5% roztwór NaOH (2 ml). Po 10 min odseparowałem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując keton **66c** w postaci bezbarwnego oleju (543.9 mg, 92%).

^1H NMR (400 MHz): 3.52 [dd, $J=9.9, 3.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 1H], 3.40 [dd, $J=9.9, 6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 1H], 2.54-2.40 (m, C5-H oraz C7-H, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 5H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.87 [s, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 9H], 0.01 [s, $\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$, 6H]; ^{13}C NMR (100 MHz): 218.5 (C=O), 66.5 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 50.2, 49.8, 43.7, 43.2, 39.4, 38.5, 36.5, 32.5, 31.1, 29.8, 25.9 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 20.5, 18.3 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], 17.4, -5.5 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$], -5.5 [$\text{CH}_2\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$]. MS (EI, m/z): 281 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$,

100), 133 (40), 107 (42), 95 (74), 93 (37), 81 (57), 75 (80), 73 (35). HRMS (ESI) obliczono dla $C_{20}H_{38}O_2SiNa$: 361.2533, znaleziono: 361.2518.

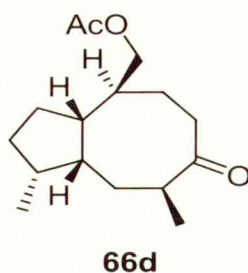


(3R*,3aR*,5S*,9S*,9aS*)-9-(Hydroksymetylo)-3,5-dimetyldekahydro-6H-cyklopenta[8]annuleno-6-on (67a).

Metoda A: Do roztworu ketonu **66a** (67.3 mg, 0.214 mmol) w bezwodnym EtOH (10 ml) dodałem Pd/C (34.2 mg, 30 mol%, 10% Pd/C Degussy) i mieszałem przez 16 h w atmosferze wodoru. Następnie przesączyłem mieszaninę reakcyjną przez warstwę celitu i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując hydroksyketon **67a** w postaci bezbarwnego oleju (44.2 mg, 92%).

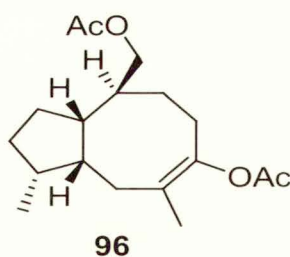
Metoda B: Do roztworu ketonu **66c** (542.8 mg, 1.61 mmol) w THF (15 ml) dodałem $Bu_4NF \cdot 3H_2O$ (783.8 mg, 2.48 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną 5% roztworem HCl (10 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (35% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksyketon **67a** w postaci bezbarwnego oleju (352.5 mg, 98%).

IR (DCM): 3622 cm^{-1} (OH), 1701 cm^{-1} (C=O); 1H NMR (500 MHz): 3.62 (dd, $J=10.6, 3.5$ Hz, $\underline{C}H_2OH$, 1H), 3.45 (dd, $J=10.6, 6.5$ Hz, $\underline{C}H_2OH$, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.60-1.18 (m, 7H), 1.10-0.85 (m, 1H) pokrywający 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, C5- CH_3 , 3H) oraz 1.02 (d, $J=6.7$ Hz, C3- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (125 MHz): 218.3 (C=O), 66.5 ($\underline{C}H_2OH$), 50.1, 49.8, 43.8, 43.4, 39.5, 38.5, 36.7, 32.4, 30.7, 30.0, 20.5, 17.2. HRMS (ESI) obliczono dla $C_{14}H_{24}O_2Na$: 247.1667; znaleziono: 247.1678.



Octan [(1*R,3*aS**,4*S**,8*S**,9*aR**)-1,8-dimetylo-7-oksodekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (66d)**. Do roztworu ketonu **67a** (322.6 mg, 1.430 mmol) w pirydynie (10 ml) dodałem Ac₂O (205 μl, 2.159 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (20 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone warstwy organiczne przemyłem 5% roztworem HCl (2 × 5 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/Hex), otrzymując keton **66d** w postaci bezbarwnego oleju (364.0 mg, 95%).

¹H NMR (400 MHz): 4.08 (dd, *J*=11.0, 3.3 Hz, CH₂OCOCH₃, 1H), 3.82 (dd, *J*=11.0, 6.6 Hz, CH₂OCOCH₃, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H) pokrywający 2.02 (s, OCOCH₃, 3H), 1.88-1.42 (m, 10H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, C8-CH₃, 3H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, C1-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 217.8 (C=O), 171.2 (CH₂OCOCH₃), 68.2 (CH₂OCOCH₃), 50.2, 49.8, 43.9, 43.2, 38.0, 36.3, 36.3, 32.3, 31.3, 30.0, 20.9, 20.3, 17.2. HRMS (ESI) obliczono dla C₁₆H₂₆O₃Na; 289.1774; znaleziono: 289.1769.



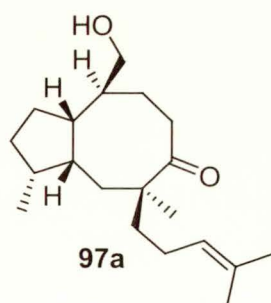
Octan [(1*R,3*aS**,4*S**,9*aR**)-7-(acetyloksy)-1,8-dimetylo-2,3,3*a*,4,5,6,9,9*a*-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (96)**.

Metoda A: Do roztworu ketonu **66d** (364.0 mg, 1.163 mmol) w CCl₄ (38 ml) dodałem Ac₂O (255 μl, 2.325 mmol, 2 równ.) oraz 70% roztwór HClO₄ (3.4 μl, 0.152 mmol, 5 mol%) w temp. 0° C, usunąłem łaźnię chłodzącą po 10 min. i kontynuowałem

mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem Et₂O (20 ml), przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (2 × 10 ml), nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. NaSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7% EtOAc/heksan), otrzymując octan enolu **96** w postaci bezbarwnego oleju (387.7 mg, 92%).

Metoda B: Do roztworu ketonu **66a** (19.1 mg, 0.061 mmol) w CCl₄ (2 ml) dodałem Ac₂O (13.4 μl, 0.122 mmol, 2 równ.) oraz HClO₄ (0.18 μl, 0.003 mmol, 5 mol%) i mieszałem przez 16 h w temp. 75 °C (temp. łaźni olejowej). Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną Et₂O (20 ml), przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (2 × 10 ml), nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. NaSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7% EtOAc/heksan), otrzymując octan enolu **96** w postaci bezbarwnego oleju (12.7 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz): 4.09 (dd, *J*=10.9, 3.6 Hz, CH₂OCOCH₃, 1H), 3.92 (dd, *J*=10.9, 6.5 Hz, CH₂OCOCH₃, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.22-1.72 (m, 8H) pokrywający 2.13 (s, OCOCH₃, 3H) oraz 2.05 (s, OCOCH₃, 3H), 1.72-1.1.31 (m, 4H) pokrywający 1.54 (s, C8-CH₃, 3H), 1.12-0.99 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.6 Hz, C1-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 171.4 (CH₂OCOC(=O)CH₃), 169.6 (CH₃OCOC(=O)C=CH₂), 141.9 (C7), 123.4 (C8), 68.6 (CH₂OCOCH₃), 48.3, 44.8, 41.6, 37.5, 36.2, 33.2, 33.1, 29.7, 29.5, 21.0, 20.8, 20.7, 17.5; MS (EI, *m/z*): 308 (M⁺, 2), 266 (M⁺ - CH₂CO, 33), 206 (65), 164 (40), 163 (30), 81 (43), 43 (CH₃CO⁺, 100), 41 (33). HRMS (EI) obliczono dla C₁₈H₂₈O₄: 308.1988; znaleziono: 308.1998.

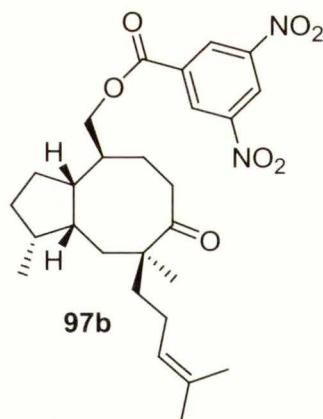


(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aS**)-9-(Hydroksymetylo)-3,5-dimetylo-5-(4-metylo-3-pentenylo) dekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (**97a**)**

Metoda A: Do roztworu MeLi w DME (uzyskanego przez zateżenie pod zmniejszonym ciśnieniem handlowego roztworu 1.6 M w Et₂O - 1.8 ml, 0.2.99 mmol i rozcieńczenie 5 ml DME) dodałem octan enolu **96** (218.8 mg, 0.711 mmol) w DME (3 ml) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w tej temp. Następnie dodałem jodek **16a** (686.5 mg, 3.268 mmol) oraz HMPA (5 ml), usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie w temp. pok. Po upływie 3 h mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem Et₂O (40 ml), dodałem nas. roztwór NaCl (20 ml) oraz wodę (10 ml). Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowałem Et₂O (3 × 20 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25-30% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksyketon **97a** w postaci bezbarwnego oleju (100.0 mg, 46%).

Metoda B: Hydroksyketon **97a** otrzymałem wg zmodyfikowanej procedury A, stosując octan enolu (156.2 mg), MeLi (2.1 ml) oraz bromek **16b** (381.0 mg). Reakcję otrzymywania enolu litowego prowadziłem w temp. 0 °C przez 1 h a reakcję z elektrofilem przez 16 h w zakresie temp. -10 °C – temp. pok. Otrzymałem hydroksyketon **97a** z wydajnością 32% (49.7 mg).

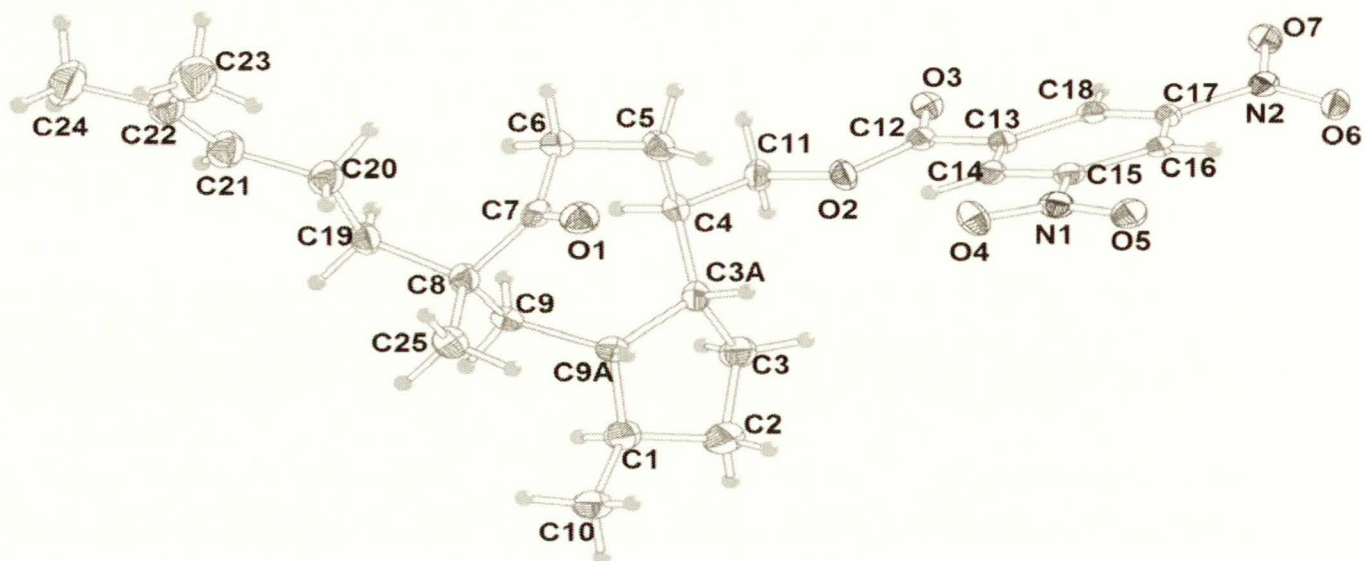
¹H NMR (400 MHz): 5.05-4.97 (m, =CH, 1H), 3.64 (dd, *J*=10.5, 2.8 Hz, CH₂OH, 1H), 3.37 (dd, *J*=10.5, 6.8 Hz, CH₂OH, 1H), 2.84-2.73 (m, CH₂OH, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.82-1.22 (m, 11H) pokrywający 1.65 [s, (CH₃)₂C=CH, 3H] oraz 1.54 [s, (CH₃)₂C=CH, 3H], 1.16-0.98 (m, 2H) pokrywający 1.05 (s, C5-CH₃, 3H), 0.96-0.87 (m, 1H) pokrywający 0.93 (d, *J*=6.8 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 219.1 (C=O), 132.1 (HC=C), 123.8 (HC=C), 66.6 (CH₂OH), 45.9, 43.4, 42.0, 41.1, 40.8, 39.5, 37.1, 31.8, 31.6, 29.3, 25.6, 23.3, 20.2, 18.4, 17.6; MS (EI): 306 (M⁺, >1), 224 (91), 206 (88), 164 (60), 163 (53), 81 (75), 69 (64), 41 (100). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₀H₃₄O₂Na: 329.2460; znaleziono: 329.2460.



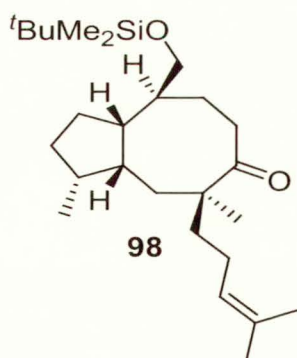
3,5-di-Nitrobenzoesan [(1*R**,3*aS**,4*S**,8*S**,9*aR**)-1,8-dimetylo-8-(4-metylo-3-pentenylo)-7-okso-dekahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (**97b**). Do roztworu hydroksyketonu **97a** (46.1 mg, 0.150 mmol) w pirydynie (3 ml) dodałem chlorek kwasu 3,5-di-nitrobenzoesowego (43.3 mg, 0.185 mmol) w temp. 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (30 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem 5% roztworem HCl (3 × 5 ml), nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując benzoesan **97b** w postaci żółtych kryształów (79.3 mg, 92%).

Temp. top. 112-114 °C; ¹H NMR (500 MHz): 9.21 [dd, *J*=2.2, 2.2 Hz, *p*-H-(*m*-NO₂)₂C₆H₃CO₂CH₂, 1H], 9.21 [d, *J*=2.2 Hz, *o*-H-(*m*-NO₂)₂C₆H₃CO₂CH₂, 2H], 5.03-4.97 (m, =CH, 1H), 4.48 [dd, *J*= 10.9, 3.8 Hz, CH₂OCO(*m*-NO₂)₂C₆H₃, 1H], 4.19 [dd, *J*= 10.9, 7.6 Hz, CH₂OCO(*m*-NO₂)₂C₆H₃, 1H], 2.86 (ddd, *J*=14.6, 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J*=14.6, 7.7, 2.6 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.00-1.56 (m, 8H) pokrywający 1.67 [s, CH=C(CH₃)₃, 3H], 1.54 [s, CH=C(CH₃)₃, 3H], 1.50-1.34 (m, 5H), 1.26-1.12 (m, 1H), 1.07 (s, C8-CH₃, 3H), 0.97 (d, *J*=6.8 Hz, C1-CH₃, 3H); ¹³C NMR (125 MHz): 218.2 (C=O), 162.6 [CH₂CO₂(*m*-NO₂)₂C₆H₃], 148.7 [HC=C(CH₃)₃], 133.9, 132.1, 129.3, 123.7, 122.4, 70.7 (C4-CH₂O), 51.7 (C8), 46.0, 43.5, 40.8, 40.6, 39.3, 38.7, 36.5, 32.3, 31.5, 29.4, 25.6, 23.2, 19.9, 18.2, 17.5 Analiza elementarna obliczona dla C₂₇H₃₆O₇N₂: C - 64.78, H - 7.25, N - 5.60; znaleziono: C - 64.90, H - 7.13, N - 5.57.

Analiza rentgenograficzna związku **97b**:



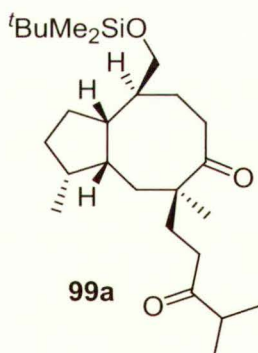
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa punktowa	jednoskośny, $P2_1/c$
Wymiary komórki elementarnej:	$a = 27.836(4)$ Å $\alpha = 90$ stop. $b = 8.7210(6)$ Å $\beta = 90.219(10)$ stop. $c = 10.6844(11)$ Å $\gamma = 90$ stop.
Objętość komórki elementarnej:	$2593.7(5)$ Å ³
Współczynnik R [(I)>2σ(I)]	$R1 = 0.0336$, $wR2 = 0.0652$
Kryształy są zbliżniaczone przez pseudomeroedrię [$n=1$, $\omega = 0.22(1)^\circ$]. Macierz bliźniaczenia (wierszami): [1 0 0, 0 1 0, 0 0 -1].	



(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aR**)-9-([*tert*-Butylo(dimetylo)silylo]oksometylo)-3,5-dimetylo-5-(4-metylo-3-pentenylo)dekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (98).** Do roztworu hydroksyketonu **97a** (102.6 mg, 0.334 mmol) w MeCN (8 ml) dodałem imidazol (43.4 mg, 0.638 mmol, 1.9 równ.) oraz *tert*-BuMe₂SiCl (85.5 mg, 0.567 mmol, 1.7 równ.) w temp. 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (20 ml) i

ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (2.5% EtOAc/heksan), otrzymując keton **98** w postaci bezbarwnego oleju (125.1 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz): 5.05-4.98 (m, =CH, 1H), 3.56 [dd, *J*=9.7, 2.9 Hz, CH₂OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂, 1H], 3.29 [dd, *J*=9.7, 7.3 Hz, CH₂OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂, 1H], 2.80-2.70 (m, 1H), 2.13 (d, *J*=9.4, 1H), 1.94 (dd, *J*=14.9, 9.5 Hz, 1H), 1.80-1.22 (m, 13H) pokrywający 1.65 [s, =C(CH₃)₂, 3H] oraz 1.54 [s, =CH(CH₃)₂, 3H], 1.14-0.90 (m, 2H) pokrywający 1.04 (s, C5-CH₃, 3H), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, C3-CH₃, 3H) oraz 0.87 [s, CH₂OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂, 9H], 0.02 i 0.01 [s, CH₂OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂, 6H]; ¹³C NMR (100 MHz): 219.3 (C=O), 132.0 [CH=C(CH₃)₂], 123.9 [CH=C(CH₃)₂], 66.6 [(CH₂OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 51.8 (CH₃(CH₃)CC=O), 45.9, 43.4, 42.1, 41.1, 40.8, 39.5, 37.2, 32.0, 31.7, 29.1, 25.9 [(CH₃)₂SiC(CH₃)], 25.6, 23.3, 20.2, 18.4, 18.3 [(CH₃)₂SiC(CH₃)], 17.6, -5.4 [(CH₃)₂SiC(CH₃)], -5.5 [(CH₃)₂SiC(CH₃)]; MS (EI, *m/z*): 420 (M⁺, >1), 363 (M⁺-C₄H₉, 56), 281 (52), 189 (100), 95 (58), 81 (60), 75 (71), 69 (76). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₆H₄₈O₂Si: 443.3316; znaleziono: 443.3334.

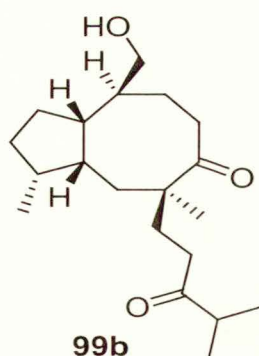


(3*R,3*aR**,5*S**,9*S**,9*aR**)-9-([*tert*-Butylo(dimetylo)silylo]oksometylo)-3,5-dimetylo-5-(4-metylo-3-oksopentylo)dekahydro-6*H*-cyklopenta[8]annulen-6-on (99a).** Do roztworu ketonu **98** (99.6 mg, 0.237 mmol) w THF (4 ml) dodałem BH₃·THF (475 μl, 0.485 mmol, 1M w THF) w temperaturze 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 6 h w temp. pok. Następnie dodałem 10% roztwór NaOH (430 μl, 1.080 mmol, 4.6 równ.) i 30% roztwór H₂O₂ (430 μl) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem nas. roztworem NH₄Cl (10 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 10 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym

ciśnieniem. Otrzymany diol wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu diolu w DCM (10 ml) dodałem utleniacz Dess-Martina (261.1 mg, 0.615 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Następnie dodałem wodę (10 ml) i 5% roztwór NaOH (1 ml). Po 10 min oddzieliłem warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3×10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. $MgSO_4$ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując diketon **99a** w postaci bezbarwnego oleju (89.9 mg, 87%).

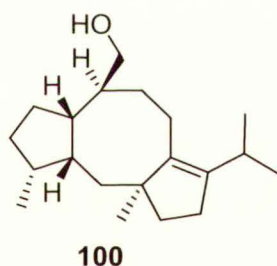
1H NMR (400 MHz): 3.54 [dd, $J=9.7, 2.8$ Hz, $\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$, 1H], 3.29 [dd, $J=9.7, 6.8$ Hz, $\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$, 1H], 2.76-2.66 (m, 1H), 2.53 [sept, $J=7.0$, $\underline{CH}(CH_3)_2$, 1H], 2.40 (ddd, $J=17.2, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.97 (dd, $J=9.2, 8.8$ Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J=14.8, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.79-1.49 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.05 [d, $J=7.0$, $\underline{CH}(CH_3)_2$, 3H], 1.03 [d, $J=7.0$, $\underline{CH}(CH_3)_2$, 3H], 0.99 (s, C5- CH_3 , 3H), 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, C3- CH_3 , 3H), 0.86 i 0.85 [s, $\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$, 9H], 0.01 i 0.00 [s, $\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$, 6H]; ^{13}C NMR (100 MHz): 219.2 (C=O), 214.0 (C=O), 66.5 [$\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$], 51.1, 46.0, 43.4, 41.8, 41.1, 41.0, 39.6, 37.2, 35.3, 33.5, 31.9, 31.7, 25.9 [$\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$], 20.2, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2, -5.4 [$\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$], -5.5 [$\underline{CH}_2OSiC(CH_3)_3(CH_3)_2$]; MS (EI, m/z): 436 (M^+ , >1), 379 ($M^+ - C_4H_9$, 100), 281 (47), 179 (38), 95 (36), 81 (43), 75 (45), 71 (54). HRMS (ESI) obliczono dla $C_{26}H_{48}O_3SiNa$: 459.3242; znaleziono: 459.3265.



(3R*,3aR*,5S*,9S*,9aS*)-3,5-Dimetylo-5-(4-metylo-3-okso-pentyl)-9-(hydroksymetylo)-dekahydro-6H-cyklopenta[8]annulen-6-on (99b). Do roztworu diketonu **99a** (46.4 mg, 0.106 mmol) w THF (5 ml) dodałem $Bu_4NF \cdot 3H_2O$ (67.0 mg, 0.212 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie

rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną 5% roztworem HCl (10 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (35% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksydiketon **99b** w postaci bezbarwnych kryształów (28.6 mg, 84%).

Temp. top. 85-88 °C; ¹H NMR (400 MHz): 3.63 (dd, *J*=10.6, 3.1 Hz, CH₂OH, 1H), 3.38 (dd, *J*=10.6, 6.8 Hz, CH₂OH, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.54 [sept, *J*=7.0, CH(CH₃)₂, 1H], 2.46-2.38 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.96 (dd, *J*=14.5, 9.2, Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J*=14.5, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.82-1.20 (m, 10H), 1.15-0.92 (m, 2H) pokrywający 1.06 [d, *J*=7.0, CH(CH₃)₂, 3H], 1.04 [d, *J*=7.0, CH(CH₃)₂, 3H], 1.00 (s, C5-CH₃, 3H) oraz 0.93 (d, *J*=6.8 Hz, C3-CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 218.9 (C=O), 214.0 (C=O), 66.5 (CH₂OH), 51.1, 46.0, 43.4, 41.7, 41.1, 41.0, 39.6, 37.0, 35.3, 31.8, 31.6, 29.3, 20.2, 18.4, 18.3, 18.2; MS (EI, *m/z*): 322 (M⁺, 7), 237 (48), 219 (100), 201 (61), 181 (46), 95 (50), 81 (89), 71 (72). HRMS (EI) obliczono dla C₂₀H₃₄O₃ : 322.2508; znaleziono: 322.2505.



[(1*R,3*aS**,4*S**,9*aS**,10*aR**)-1,9*a*-Dimetylo-7-izopropyl-1,2,3,3*a*,4,5,6,8,9,9*a*,10,10*a*-odekahydrodicyklopenta[*a,d*][8]annuleno-4-ylo]metanol (100)**

Metoda A: Do zawiesiny TiCl₃ (364.0 mg, 2.360 mmol) w bezwodnym DME (30 ml) dodałem Zn/Cu (386.8 mg, 5.921 mmol) i ogrzewałem do wrzenia przez 6 h w atmosferze argonu. Następnie dodałem kroplami roztwór diketonu **99a** (40.0 mg, 0.092 mmol) w DME (10 ml) za pomocą pompy strzykawkowej w ciągu 12 h i kontynuowałem ogrzewanie do wrzenia przez 6 h (analiza TLC wykazała całkowitą konsumpcję substratu). Otrzymaną mieszaninę przesączyłem przez żel krzemionkowy (heksan), odparowałem rozpuszczalnik i zastosowałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu eteru silylowego w THF (2 ml) dodałem Bu₄NF·3H₂O (580.5 mg, 1.84 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem

mieszaninę reakcyjną 5% roztworem HCl (10 ml) i ekstrahowałem DCM (3×10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7.5% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **100** w postaci bezbarwnych kryształów (7.2 mg, 27%).

Metoda B: Do zawiesiny TiCl_3 (352.1 mg, 2.280 mmol) w bezwodnym DME (29 ml) dodałem Zn/Cu (374.0 mg, 5.724 mmol) i ogrzewałem do wrzenia przez 6 h w atmosferze argonu. Następnie dodałem kroplami roztwór diketonu **99b** (28.6 mg, 0.089 mmol) w DME (9.5 ml) w ciągu 12 h za pomocą pompy strzykawkowej i kontynuowałem ogrzewanie do wrzenia przez 6 h (analiza TLC wykazała całkowitą konsumpcję substratu). Otrzymaną mieszaninę przesączyłem przez żel krzemionkowy (heksan), odparowałem rozpuszczalnik i chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7.5% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **100** w postaci bezbarwnych kryształów (4.1 mg, 16%).

IR (film): 3352 cm^{-1} (OH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz): 3.62 (dd, $J=10.6, 3.5$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.52 (dd, $J=10.6, 6.0$ Hz, CH_2OH , 1H), 2.61 [sept, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H], 2.34-2.26 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.94 (dt, $J=13.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77-1.33 (m, 9H), 1.27-0.89 (m, 8H) pokrywający 0.99 [d, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3H] oraz 0.96 [d, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3H] oraz 0.95 (s, C1- CH_3 , 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz): 141.1 (=C), 139.0 (=C), 67.9 (CH_2OH), 48.8 (CCH_3), 47.6, 46.0, 44.5, 43.9, 39.9, 37.6, 33.3, 32.9, 30.7, 26.9, 26.7, 24.9, 21.7, 21.6, 21.0, 20.6. HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ONa}$: 313.2502; znaleziono: 313.2500.

**104**

(3a*R,4*S**,9a*R**)-8,9a-Dimetylo-4-[(2-nitrofenylo)selenylol]metylo}-8,9a-dimetylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolan] (104).**

Do roztworu alkoholu **32a** (122.2 mg, 0.459 mmol) oraz *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ (125.0 mg,

0.550 mmol) dodałem pirydynę (88 μ l, 0.505 mmol), ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temp. 0 °C i powoli wkropliłem Bu₃P (126.1 μ l, 0.505 mmol) w ciągu 10 min. Następnie usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Po zatężeniu mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), uzyskując związek **104** w postaci żółtego oleju (163.8 mg, 79%).

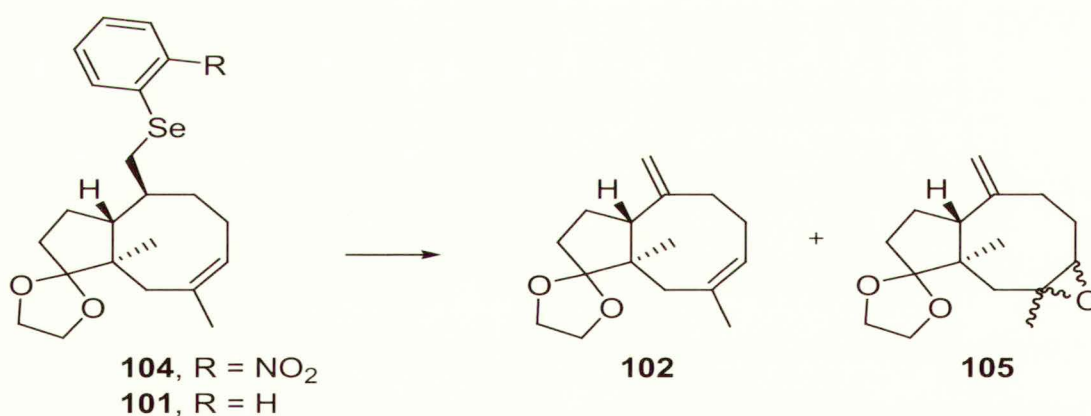
¹H NMR (200 MHz): 8.25 (d, $J=8.9$ Hz, *o*-O₂NC₆H₄, 1H), 7.64-7.20 (m, *o*-O₂NC₆H₄, 3H), 5.44-5.33 (m, =CH, 1H), 3.92 (s, OCH₂CH₂O, 4H), 3.09 [dd, $J=11.0, 4.2$ Hz, CH₂Se(*o*-O₂NC₆H₄), 1H], 3.09 [dd, $J=11.0, 6.4$ Hz, CH₂Se(*o*-O₂NC₆H₄), 1H], 2.51 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.40-1.20 (m, 11H) pokrywający 1.74 (s, C8-CH₃, 3H), 0.90 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 147.0, 135.2, 133.3, 129.3, 126.3, 125.1, 124.7, 119.7 (C=O), 65.3 (OCH₂CH₂O), 63.9 (OCH₂CH₂O), 49.4 (C9a), 46.4, 35.9, 34.2, 33.6, 31.8, 31.3, 27.5, 24.5, 23.1, 16.3; MS (EI, m/z): 451 (M⁺, 17), 265 (22), 250 (18), 249 [M⁺-Se(*o*-O₂NC₆H₄), 100], 187 (44), 107 (12), 99 (78), 95 (15). HRMS (EI) obliczono dla C₂₂H₂₉O₄N⁸⁰Se: 451.1262; znaleziono: 451.1263.

**101**

(3aR*,4S*,9aR*)-4-[(Fenyloselenylo)metylo]-8,9a-dimetylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolan] (101). Do roztworu alkoholu **32a** (35.2 mg, 0.13 mmol) w DCM (2 ml) dodałem Et₃N (28 μ l, 0.20 mmol) oraz MsCl (12 μ l, 0.16 mmol) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 40 min. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (20 ml) i ekstrahowałem DCM (2 \times 5 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25% EtOAc/heksan), otrzymując związek **101** w postaci bezbarwnego oleju (45.5 mg, 100%). Otrzymany mesylan wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu PhSeSePh (99.0 mg, 0.32 mmol) w bezwodnym DMF (1 ml) dodałem NaBH₄ (21.6 mg, 0.57 mmol) i kontynuowałem mieszanie do momentu odbarwienia roztworu (ok. 10 min.). Następnie dodałem mesylan (45.5 mg, 0.13 mmol) w DMF (1 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczyłem wodą (10 ml) i ekstrahowałem EtOAc (2 × 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (5% EtOAc/heksan), otrzymując związek **101** w postaci żółtego oleju (36.1 mg, 67%).

¹H NMR (200 MHz): 7.55-7.40 (m, SeC₆H₅, 2H), 7.35-7.15 (m, SeC₆H₅, 3H), 5.42-5.27 (m, =CH, 1H), 3.90 (s, OCH₂CH₂O, 4H), 3.09 (dd, *J*=11.6, 4.3 Hz, CH₂SeC₆H₅, 1H), 2.84 (dd, *J*=11.6, 8.7 Hz, CH₂SeC₆H₅, 1H), 2.47 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.37-2.07 (m, 3H), 2.06-1.40 (m, 8H) pokrywający 1.73 (s, C8-CH₃, 3H), 0.83 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 134.9 (C=CH), 132.4, 131.5 (C₆H₅, ¹³C), 128.9, 126.5, 124.9, 119.8 (CH₂OCOCH₂), 65.2 (OCH₂CH₂O), 63.8 (OCH₂CH₂O), 49.3, 46.2, 35.9, 34.8, 33.5, 33.3, 31.8, 27.5, 24.5, 23.0, 16.2; MS (EI, *m/z*): 406 (M⁺, 11), 249 (M⁺-C₆H₅Se, 65), 187 (45), 107 (20), 99 (100), 95 (23), 93 (18), 91 (19). HRMS (EI) obliczono dla C₂₂H₃₀O₂Se: 406.1411; znaleziono: 406.1392.



Metoda A: Do roztworu związku **104** (77.2 mg, 0.17 mmol) w THF (2 ml) dodałem 30% roztwór H₂O₂ (103 μl, 1.02 mmol) w temperaturze 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 3.5 h w temp. pok. (na podstawie analizy TLC stwierdziłem całkowitą konsumpcję substratu). Następnie dodałem wodę (10 ml), a po 10 min. odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńczyłem wodą (10 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując dien **102** w postaci bezbarwnego oleju (34.3 mg, 89%).

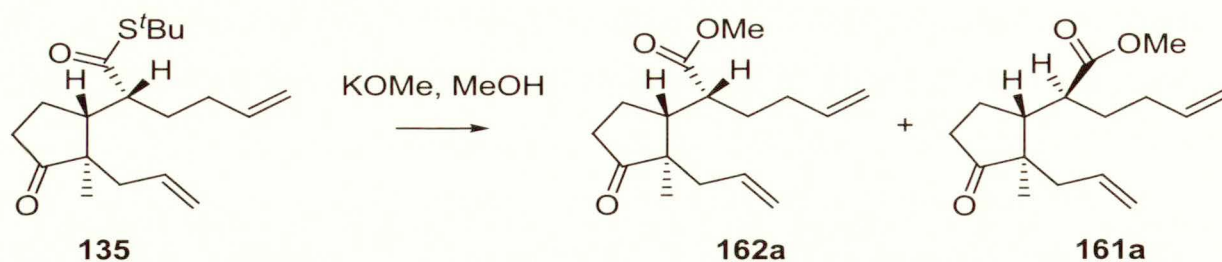
Metoda B: Do roztworu ketoselenku **101** (36.1 mg, 0.089 mmol) w THF (2 ml) dodałem 30% roztwór H₂O₂ (57 μl, 0.565 mmol) w temperaturze 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 11 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (10 ml) i DCM (15 ml). Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem Na₂SO₃ (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując dien **102** w postaci bezbarwnego oleju (11.5 mg, 52%).

(3a*R,9a*R**)-8,9a-Dimetylo-4-metyleno-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydrospiro**

[cyklopenta[8]annuleno-1,2'-[1,3]dioksolan] (102): ¹H NMR (400 MHz): 5.37-5.30 (m, CH=CCH₃, 1H), 4.94 (t, *J*=1.6 Hz, C=CH₂, 1H), 4.74 (t, *J*=1.6 Hz, C=CH₂, 1H), 3.98-3.89 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.19 (dt, *J*=13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 3H) pokrywający 1.71 (br s, C8-CH₃, 3H), 1.59 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 0.86 (d, *J*=0.4 Hz, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 148.2 (C=CH₂), 136.0 (CH=C), 125.2 (CH=C), 120.5 (CH₂OCOCH₂), 112.9 (C=CH₂), 65.4 (OCH₂CH₂O), 64.1 (OCH₂CH₂O), 49.2 (C9a), 47.7, 39.6, 35.6, 31.9, 27.4, 26.0, 24.9, 16.3; MS (EI, *m/z*): 248 (M⁺, 33), 233 (M⁺-CH₃, 13), 113 (12), 100 (13), 99 (100), 87 (12), 86 (34), 79 (9). HRMS (EI) obliczono dla C₁₆H₂₄O₂: 248.1767; znaleziono: 248.1776.

Produkt uboczny o przypuszczalnej strukturze 105: ¹H NMR (400 MHz): 5.10 (br s, =CH₂, 1H), 4.80 (br s, =CH₂, 1H), 3.94-3.81 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 2.61 [dd, *J*=11.0, 3.9 Hz, CH₃C(O)CH, 1H], 2.58-2.50 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.12-40 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 5H), 1.30 [s, CH₃C(O)CH, 3H], 1.02 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): 147.6 (C=CH₂), 120.4 (CH₂OCOCH₂), 113.1 (C=CH₂), 65.5 (CH₂OCO), 64.2 (CH₂OCO), 63.8 [CH₃C(O)CH], 59.6 [CH₃C(O)CH], 49.5, 46.7, 38.0, 35.7, 32.6, 26.4, 26.3, 26.3, 17.0; MS (EI, *m/z*): 264 (2), 100 (14), 99 (100), 87 (12), 86 (63), 55 (13), 43 (16), 41 (12). HRMS (EI) obliczono dla C₁₆H₂₄O₃: 264.1725; znaleziono: 264.1715.

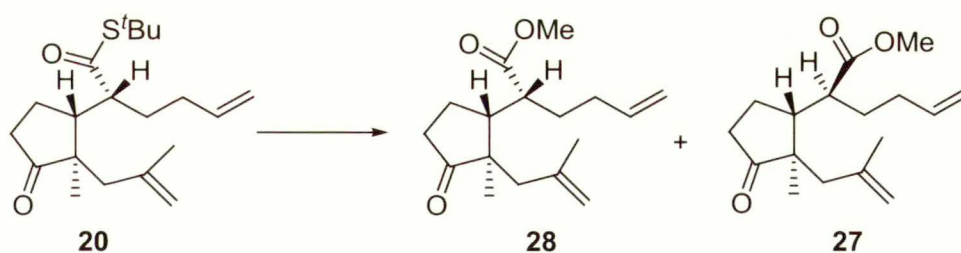
5.7. Synteza substratów do reakcji metatezy



Roztwór tioesteru **135** (330 mg, 1.02 mmol) w MeOH (2 ml) dodałem do roztworu MeOK w MeOH (przygotowanego bezpośrednio przez dodanie 0.73 g K, 18.7 mmol do 8 ml MeOH) i ogrzewałem do wrzenia przez 3.5 h (analiza TLC - 10% EtOAc/heksan wykazała obecność dwu produktów, R_f 0.25 i 0.20). Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem, rozcieńczyłem wodą (10 ml) i ekstrahowałem heksanem (3×10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (1×20 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (50:1, 3% EtOAc/heksan), otrzymując **162a** (113 mg, 42%) i **161a** (124 mg, 46%) w postaci bezbarwnego oleju.

Ester metylowy kwasu (2R*)-2-[(1R*,2R*)-2-allilo-2-metylo-3-okso-cyklopentyl]heks-5-enowego (162a): ^1H NMR (200 MHz): 5.85-5.35 (m, =CH, 2H), 5.15-4.85 (m, =CH₂, 4H), 3.65 (s, COOCH₃, 3H), 2.55-2.20 (m, 4H), 2.15-1.55 (m, 5H), 1.53-1.20 (m, 3H), 0.89 (s, C2'-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.6 (C=O), 175.4 (COOCH₃), 137.3 (=CH), 133.5 (=CH), 118.7 (=CH₂), 115.2 (=CH₂), 51.9, 51.2, 45.9, 43.1, 39.7, 37.2, 31.2, 29.9, 23.6, 18.2; MS (EI, m/z): 264 (M^+ , 26), 137 (100), 136 (77), 95 (71), 93 (61), 87 (75), 67 (58), 41 (54). HRMS obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264.1725; znaleziono: 264.1734.

Ester metylowy kwasu (2S*)-2-[(1R*,2R*)-2-allilo-2-metylo-3-okso-cyklopentyl]heks-5-enowego (162a): ^1H NMR (200 MHz): 5.90-5.45 (m, =CH, 2H), 5.18-4.90 (m, =CH₂, 4H), 3.70 (s, COOCH₃, 3H), 2.58-2.24 (m, 4H), 2.22-1.60 (m, 5H), 1.58-1.25 (m, 3H), 0.94 (s, C2'-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.8 (C=O), 175.6 (COOCH₃), 137.4 (=CH), 133.6 (=CH), 118.8 (=CH₂), 115.4 (=CH₂), 52.0, 51.3, 46.0, 43.2, 39.8, 37.4, 31.3, 30.0, 23.7, 18.3; MS (EI, m/z): 264 (M^+ , 18), 137 (100), 136 (100), 128 (73), 95 (82), 87 (71), 67 (84), 41 (92). HRMS obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264.1725; znaleziono: 264.1713.

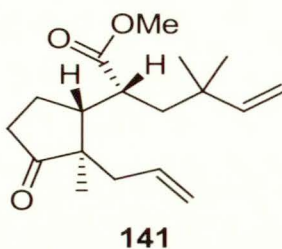


Roztwór tioestru **20** (635 mg, 1.89 mmol) w MeOH (5 ml) dodałem do roztworu MeOK w MeOH (przygotowanego w reakcji K, 0.515 g, 13.2 mmol z bezwodnym MeOH, 20 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez do 30 h (analiza TLC - 10% EtOAc/heksan - wykazała obecność dwu produktów, R_f 0.22 i 0.17). Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną, rozcieńczyłem wodą (30 ml) i ekstrahowałem toluenem (3 × 20 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. $MgSO_4$ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan), otrzymując **28** (242 mg, 46%) i **27** (237 mg, 45%) w postaci bezbarwnego oleju. Reakcję prowadziłem wielokrotnie, uzyskując wystarczającą ilość estru **27** do kontynuowania syntezy totalnej.

Ester metylowy kwasu (2R*)-2-[(1R*,2R*)-2-metylo-2-(2-metyloprop-2-enylo)-3-okso-cyklopentyl]heks-5-enowego (28): 1H NMR (200 MHz): 5.90-5.66 (m, $CH=CH_2$, 1H), 5.10-4.92 (m, $CH=CH_2$, 2H), 4.83 (br s, $CH_2=CCH_3$, 1H), 4.63 (br s, $CH_2=CCH_3$, 1H), 3.70 (s, CO_2CH_3 , 3H), 2.62-2.29 (m, 4H), 2.28-2.05 (m, 2H), 2.04-1.80 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.56 (br. s, $CH_2=CCH_3$, 3H), 1.54-1.36 (m, 1H), 0.96 (s, C_2-CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.5 (C=O), 175.6 (CO_2CH_3), 141.5 ($CH_2=CCH_3$), 137.5 ($CH=CH_2$), 115.4 ($=CH_2$), 115.4 ($=CH_2$), 51.5, 51.4, 46.1, 43.8, 43.0, 37.3, 31.5, 29.8, 24.5, 23.6, 19.5; MS (EI, m/z): 278 (M^+ , 32), 224 (35), 223 (64), 168 (39), 163 (53), 151 (66), 124 (100), 121 (37). HRMS obliczono dla $C_{17}H_{26}O_3$: 278.1882; znaleziono: 278.1884.

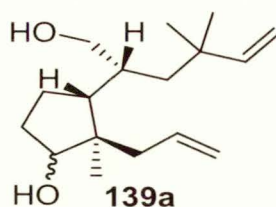
Ester metylowy kwasu (2S*)-2-[(1R*,2R*)-2-metylo-2-(2-metyloprop-2-enylo)-3-okso-cyklopentyl]heks-5-enowego (27): 1H NMR (200 MHz): 5.90-5.66 (m, $CH=CH_2$, 1H), 5.10-4.92 (m, $CH_2=CCH_3$, 2H), 4.86 (br s, $CH_2=CCH_3$, 1H), 4.69 (br s, $CH_2=CCH_3$, 1H), 3.69 (s, CO_2CH_3 , 3H), 2.74-2.39 (m, 2H), 2.38-2.09 (m, 4H), 2.08-1.74 (m, 4H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.52 (br. s, $CH_2=CCH_3$, 3H), 0.88 (s, C_2-CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.2 (C=O), 175.6 (CO_2CH_3), 141.9 ($CH_2=CCH_3$), 137.3 ($CH=CH_2$), 115.9 ($=CH_2$), 115.5 ($=CH_2$), 51.4, 51.4, 47.0, 45.6, 43.3, 37.1, 31.8, 30.8, 23.9, 23.3, 19.1; MS (EI, m/z): 278 (M^+ , 30), 223 (52), 168 (34), 163 (50), 151 (63), 124

(100), 121 (37), 107 (33). HRMS obliczono dla $C_{17}H_{26}O_3$: 278.1882; znaleziono: 278.1886.



Ester metylowy kwasu (2*R*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-allylo-2-metylo-3-oksocyklopentylo]-4,4-dimetyloheks-5-enowego (141). Mieszaninę tioestru **139** (204.0 mg, 0.58 mmol) oraz MeOK w MeOH (przygotowanego w reakcji K, 272 mg, 6.98 mmol z MeOH, 3 ml) ogrzewałem do wrzenia przez 6 h. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną, rozcieńczyłem wodą (20 ml) i ekstrahowałem toluenem (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. $MgSO_4$ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (100 : 1, 5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **141** w postaci bezbarwnego oleju (137 mg, 82%).

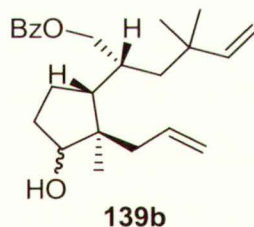
1H NMR (200 MHz): 5.78-5.40 (m, =CH, 2H), 5.07-4.82 (m, =CH₂, 4H), 3.63 (s, COOCH₃, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.20-1.68 (m, 4H), 1.65-1.24 (m, 2H), 1.02 (s, C2'-CH₃, 3H), 0.97 i 0.97 [s, C4-(CH₃)₂, 6H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 221.9 (C=O), 176.3 (CO₂CH₃), 147.0 (=CH), 133.6 (=CH), 118.8 (=CH₃), 111.1 (=CH₃), 52.3, 51.1, 43.6, 42.8, 42.6, 39.5, 37.1, 36.7, 27.6, 26.0, 23.9, 18.0; MS (EI, m/z): 292 (M^+ , 26), 137 (M^+ -C₉H₁₅O₂, 100), 136 (86), 95 (51), 87 (36), 70 (41), 69 (72), 41 (68). HRMS obliczono dla $C_{18}H_{28}O_3$: 292.2038; znaleziono: 292.2046.



(1*S*^{*},2*R*^{*},3*R*^{*})-2-Allilo-3-[(1*R*^{*})-1-(hydroksymetylo)-3,3-dimetylpent-4-enylo]-2-metylocyklopentanol i (1*R*^{*},2*R*^{*},3*R*^{*})-2-allylo-3-[(1*R*^{*})-1-(hydroksymetylo)-3,3-dimetylpent-4-enylo]-2-metylocyklopentanol (139a). Do roztworu tioestru **139** (209.5 mg, 0.60 mmol) w DCM (10 ml) dodałem roztwór DIBAL-H (1.5 M w toluenie, 2.8 ml,

4.1 mmol) w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 16 h w temp. pok. Następnie dodałem MeOH (6 ml) oraz 10% roztwór kwasu winowego (30 ml) i ekstrahowałem DCM ($3 \times 10\text{ ml}$). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15%-30% EtOAc/heksan), otrzymując diol **139a** w postaci bezbarwnego oleju (138 mg, 88%, mieszanina diastereoizomerów 7 : 3, określona na podstawie integracji sygnałów 0.84 i 0.80 w widmie ^1H NMR).

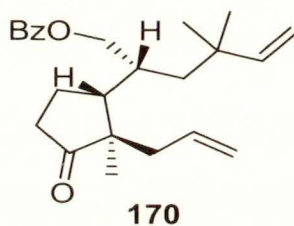
^1H NMR (200 MHz): 6.20-5.68 (m, =CH, 2H), 5.20-4.85 (m, =CH₂, 4H), 3.93-3.57 (m, CHOH+CH₂OH, 2H), 3.52-3.35 (m, CH₂OH, 1H), 2.42-1.78 (m, 6H), 1.76-1.18 (m, 6H) pokrywający 1.69 (br s, OH, 2H, zanika po dodaniu D₂O), 1.03 (s, C3-CH₃, 0.3×3H), 1.01 (s, C3-CH₃, 0.7×3H), 0.84 (s, C2-CH₃, 0.3×3H), 0.80 (s, C2-CH₃, 0.7×3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 148.9 (=CH), 136.5 (=CH), 136.3 (=CH), 117.4 (=CH₂), 116.7 (=CH₂), 110.4 (=CH₂), 81.3, 78.4, 77.2, 65.5, 65.0, 48.1, 46.2, 45.5, 44.4, 43.9, 41.3, 41.0, 40.4, 37.2, 37.1, 36.7, 30.5, 29.0, 28.9, 26.6, 24.9, 22.7, 18.3, 13.5; MS (EI, m/z): 264 (M^+ , >1), 248 (>1), 233 (2), 95 (38), 81 (42), 69 (C_5H_9^+ , 100), 55 (41), 41 (69). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$: 289.2138; znaleziono: 289.2151.



Benzoesan (2*R)-2-[(1*R**,2*R**,3*S**)- i (2*R**)-2-[(1*R**,2*R**,3*R**)-2-allilo-3-hydroksy-2-metylcyklopentylo]-4,4-dimetyloheks-5-enylu (139b).** Do roztworu diolu **139a** (108.7 mg, 0.41 mmol) w DCM (5 ml) dodałem pirydynę (73 μl , 65.5mg, 0.82mmol) oraz BzCl (57 μl , 0.48 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 24 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (30 ml) i ekstrahowałem DCM ($3 \times 10\text{ ml}$). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan), otrzymując benzoesan **139b** (108.8 mg, 72%, mieszanina diastereoizomerów 7 : 3).

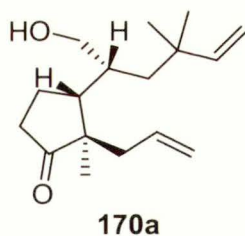
^1H NMR (200 MHz): 8.22-8.00 (m, =CH, 2H), 7.75-7.30 (m, =CH, 3H), 6.07-5.70 (m, =CH, 2H), 5.11-4.86 (m, =CH₂, 4H), 4.39-4.14 (m, CHOH+CH₂OCOC₆H₅, 2H), 3.89-

3.70 (m, CH₂OBz, 1H), 2.40-1.65 (m, 9H), 1.65-1.10 (m, 5H), 1.07 (s, C4-CH₃, 0.7×3H), 1.04 (s, C4-CH₃, 0.3×3H), 0.88 (s, C2'-CH₃, 0.3×3H), 0.85 (s, C2'-CH₃, 0.7×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 166.7 (C=O), 148.3, 136.2, 135.7, 134.5, 132.8, 130.5, 130.4, 129.5, 128.8, 128.4, 117.5, 116.8, 110.8, 110.8, 81.3, 78.5, 77.2, 67.8, (CH₂OBz) 48.3, 46.3, 45.7, 44.2, 41.5, 41.3, 40.5, 37.0, 37.0, 34.2, 34.0, 30.4, 29.0, 28.8, 28.7, 26.6, 25.5, 22.4, 18.2, 13.4; MS (EI, *m/z*): 370 (M⁺, <1), 189 (24), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 95 (24), 81 (23), 77 (35), 69 (56), 41 (36). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₄H₃₄O₃Nz: 393.2400; znaleziono 393.2419.



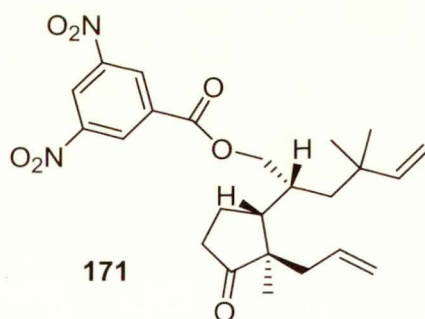
Benzoesan (2*R)-2-[(1*R**,2*R**)-2-allilo-2-metylo-3-okso-cyklopentyl]-4,4-dimetylo-5-heksenylu (170).** Do roztworu benzoesanu **139b** (108.8 mg, 0.29 mmol) w acetonie (5 ml) dodałem kroplami utleniacz Jonesa (ok. 3 ml) do uzyskania trwałej, pomarańczowej barwy i kontynuowałem mieszanie przez 0.5 h. Następnie dodałem *n*-PrOH (0.2 ml), rozcieńczyłem heksanem (10 ml), przemyłem wodą (2 × 10 ml), nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7% EtOAc/heksan), otrzymując ketobenzoesan **170** w postaci bezbarwnego oleju (86.6 mg, 80%).

¹H NMR (200 MHz): 8.21-7.95 (m, C₆H₅, 2H), 7.80-7.38 (m, C₆H₅, 3H), 5.80 (d, *J*=17.8, 10.6 Hz, C5-H, 1H), 5.70-5.47 [m, CH₂CH=CH₂, 1H], 5.08-4.73 (m, =CH₂, 4H) 4.45-4.30 (m, CH₂OCOC₆H₅, 2H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.22-1.88 (m, 4H), 1.76-1.42 (m, 3H), 1.08 [s, C4-(CH₃)₂, 3H], 1.05 [s, C4-(CH₃)₂, 3H], 0.99 (s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 222.5 (C=O), 166.6 (COOC₆H₅), 148.0, 133.7, 133.0, 130.5, 130.2, 129.5, 128.8, 128.4, 118.5 (=CH₂), 111.1 (=CH₂), 67.1, 52.1, 43.3, 41.5, 40.5, 37.7, 36.9, 34.5, 28.8, 26.5, 23.0, 18.2; MS (EI, *m/z*): 368 (M⁺, 2), 246 (4), 228 (9), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 95 (17), 77 (C₆H₅⁺, 35), 69 (44), 41 (34). HRMS obliczono dla C₂₄H₃₂O₃:368.2352; znaleziono: 368.2341.



(2*R,3*R**)-2-Allilo-3-[(1*R**)-1-(hydroksymetylo)-3,3-dimetylopent-4-enylo]-2-metylocyklopentanon (170a).** Do roztworu KOH (400 mg, 7.14 mmol) w MeOH (5 ml) dodałem benzoesan **170** (66.6 mg, 0.186 mmol) w MeOH (5 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 2 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (30 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksy-keton **170a** w postaci bezbarwnego oleju (42.9 mg, 90%).

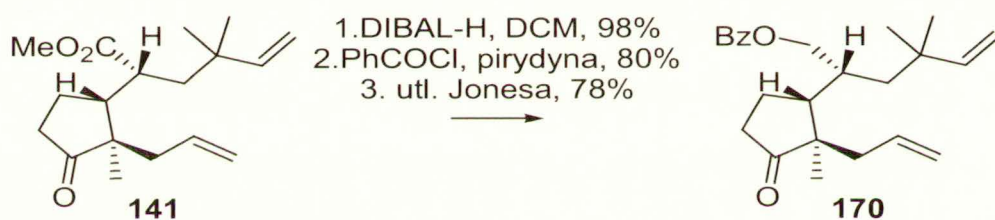
¹H NMR (200 MHz): 5.84 [dd, *J*=18.0, 10.4 Hz, (CH₃)₂CCH=CH₂, 1H], 5.75-5.50 [m, CH₂CH=CH₂, 1H], 5.15-4.87 (m, =CH₂, 4H), 3.80-3.53 (m, CH₂OH, 2H), 2.62-2.29 (m, 2H), 2.28-1.90 (m, 4H), 1.75-1.22 (m, 5H), 1.04 [s, C3'-(CH₃)₂, 3H], 1.03 [s, C3'-(CH₃)₂, 3H], 0.93 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 223.0 (C=O), 148.6 (=CH), 135.2 (=CH), 118.1 (=CH₂), 110.7 (=CH₂), 64.4, 52.1, 42.6, 41.6, 40.4, 37.8, 37.5, 37.0, 28.9, 26.3, 23.4, 18.2; MS (EI, *m/z*): 264 (M⁺, 1), 249 (M⁺-CH₃, 1), 246 (M⁺-H₂O, >1), 109 (36), 95 (35), 69 (100), 67 (34), 41 (74). HRMS obliczono dla C₁₇H₂₈O₂: 264.2089; znaleziono: 264.2086.



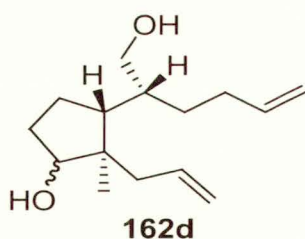
3,5-di-Nitrobenzoesan (2*R)-2-[(1*R**,2*R**)-2-allilo-2-metylo-3-okso-cyklopentyl]-4,4-dimetyloheks-5-enylo (171).** Do roztworu hydroksy-ketonu **170a** (42.3 mg, 0.16 mmol) w DCM (5 ml) dodałem pirydynę (144 μl, 1.60 mmol, 10 równ.) oraz chlorek kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego (40.5 mg, 1.76 mmol) i kontynuowałem mieszanie

przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (40 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując dinitribenzoestan **171** w postaci żółtych kryształów (66.0 mg, 90%).

Temp. top. 97-100 °C (heksan/pentan/CHCl₃); ¹H NMR (200 MHz): 9.23 (t, *J*=2.2 Hz, =CH, 1H), 9.14 (d, *J*=2.2 Hz, =CH, 2H), 5.79 [dd, *J*=17.6, 10.6, C4-(CH₃)₂, 1H], 5.65-5.38 [m, CH₂CH=CH₂, 1H], 5.07-4.73 (m, =CH₂, 4H), 4.46 [d, *J*=4.7 Hz, CH₂CO₂C₆H₃(3,5-NO₂)₂, 2H], 2.60-1.90 (m, 6H), 1.80-1.30 (m, 4H), 1.10 (s, C4-CH₃, 3H), 1.06 (s, C4-CH₃, 3H), 1.00 (s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.7 (C=O), 162.6 [C=O₂C₆H₃(3,5-NO₂)₂], 148.7, 147.7, 133.9, 133.8, 129.3, 122.4, 118.3, 111.5, 69.0, 52.0, 43.2, 41.6, 40.4, 37.4, 37.0, 34.5, 29.0, 26.3, 22.6, 18.2. Analiza elementarna obliczona dla C₂₄H₃₀N₂O₇: C 62.70 H 6.72 N 6.00; znaleziono: C 62.87 H 6.59 N 6.11.



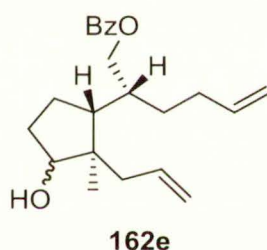
Sekwencję reakcji (redukcja, regioselektywne benzoilowanie, utlenianie) przeprowadziłem wg procedur stosowanych w reakcjach otrzymywania benzoestanu **170** z tioestru **139**.



(1R*,2R*,3R*)- i (1S*,2R*,3R*)-2-Allilo-3-[(1R*)-1-(hydroksymetylo)pent-4-enylo]-2-metylocyklopentanol (162d). Do roztworu tioestru **135** (203.0 mg, 0.63 mmol) w DCM (10 ml) dodałem roztwór DIBAL-H (1.5 M w toluenie, 3 ml, 4.50 mmol) w temp. -78 °C, kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. -78 °C i 16 h w temp. pok. Następnie dodałem MeOH (6 ml) oraz 10% roztwór kwas winowego (30 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 25 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄,

odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan). Otrzymałem diol **162d** w postaci bezbarwnego oleju (138 mg, 94%, dr = 7 : 3, oznaczyłem na podstawie integracji sygnałów C2-CH₃ w widmie ¹H NMR, 0.82 i 0.80 ppm).

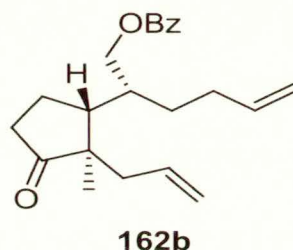
¹H NMR (200 MHz): 6.11-5.68 (m, =CH, 2H), 5.20-4.90 (m, =CH₂, 4H), 3.86 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, CHOH, 0.3×1H), 3.76 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, CHOH, 0.7×1H), 3.70-3.50 (m, CH₂OH, 2H), 2.42-1.85 (m, 6H), 1.80 (s, OH, 2H, zanika po dodaniu D₂O), 1.75-1.07 (m, 6H), 0.82 (s, C2-CH₃, 0.3×3H), 0.80 (s, C2-CH₃, 0.7×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 138.9 (=CH), 136.4 (=CH), 136.0 (=CH), 117.5 (=CH₂), 116.8 (=CH₂), 114.6 (=CH₂), 81.1 (CHOH), 78.3 (CHOH), 64.3 (CH₂OH), 63.8 (CH₂OH), 48.2, 46.3, 44.9, 44.0, 43.8, 41.4, 40.4, 40.2, 39.7, 31.6, 31.5, 30.7, 29.7, 29.2, 28.3, 27.6, 24.8, 22.7, 18.3, 14.1, 13.5; MS (EI, *m/z*): 238 (M⁺, 1), 161 (100), 107 (86), 105 (83), 97 (83), 95 (91), 93 (96), 81 (80). HRMS obliczono dla C₁₅H₂₆O₂: 238.1933; znaleziono: 238.1939.



Benzoesan (2*R)-2-[(1*R**,2*R**,3*S**)- i (2*R**)-2-[(1*R**,2*R**,3*R**)-2-allilo-3-hydroksy-2-metylocyklopentylo]heks-5-en-1-olu (162e)** Do roztworu diolu **162d** (96.0 mg, 0.40 mmol) w DCM (3 ml) dodałem pirydynę (65 μL, 8.05 mmol) oraz BzCl (68 μL, 0.6 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną DCM (10 ml) i przemyłem wodą (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄, odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan). Otrzymałem hydroksybenzoesan **162e** w postaci bezbarwnego oleju (114 mg, 82%, dr = 7 : 3, oznaczyłem na podstawie integracji sygnałów CH₂OCOC₆H₅ w widmie ¹H NMR, 3.86 i 3.79 ppm).

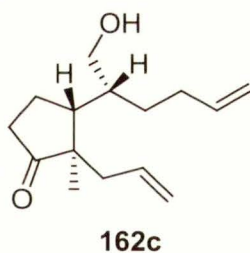
¹H NMR (200 MHz): 8.10-7.95 (m, C₆H₅, 2H), 7.68-7.13 (m, C₆H₅, 3H), 6.12-5.70 (m, =CH, 2H), 5.18-4.90 (m, =CH₂, 4H), 4.37 (dd, *J* = 11.1, 5.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.1, 4.6 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, CHOH, 0.3×1H), 3.79 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, CHOH, 0.7×1H), 2.40-1.30 (m, 12H) pokrywający

1.71 (s, OH, 1H), 0.89 (s, C2'-CH₃, 0.33×3H), 0.86 (s, C2'-CH₃, 0.66×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 166.6 (CH₂OCOC₆H₅), 138.5, 136.1, 135.5, 132.8, 130.2, 129.5, 128.3, 117.7, 116.9, 114.8, 81.1, 78.5, 66.5, 48.4, 46.6, 45.8, 45.1, 44.3, 41.5, 37.1, 31.3, 30.7, 29.0, 28.1, 25.5, 22.8, 18.2, 13.5; MS (EI, *m/z*): 220 (M⁺, 2), 202 (M⁺+H₂O, 9), 161 (33), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 93 (20), 81 (23), 79 (23), 77 (C₆H₅⁺, 43), 67 (23), 41 (24). HRMS (LSIMS) obliczono dla C₂₂H₃₀O₃Na: 365.2087; znaleziono: 365.2098.



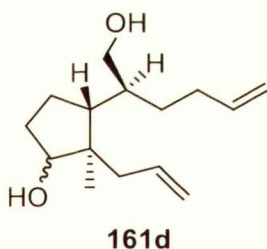
Benzoesan (2R*)-2-[(1R*,2R*)-2-allylo-2-metylo-3-okso-cyklopentylo]-5-heksen-1-olu (162b). Do roztworu hydroksybenzoesanu **162e** (112.0 mg, 0.33 mmol) w acetonie (5 ml) dodałem kroplami utleniacz Jonesa (około 3 ml) do momentu uzyskania trwałego, pomarańczowego zabarwienia. Następnie dodałem *i*-PrOH (0.2 ml), rozcieńczyłem heksanem (10 ml) i przemyłem wodą (2 × 10 ml) oraz nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml). Po osuszeniu bezw. MgSO₄ i zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując keto-benzoesan **162b** w postaci bezbarwnego oleju (84 mg, 76%).

¹H NMR (200 MHz): 8.10-7.95 (m, C₆H₅, 2H), 7.65-7.40 (m, C₆H₅, 3H), 5.95-5.72 (m, =CH, 1H), 5.66-5.44 (m, =CH, 1H), 5.11-4.87 (m, =CH₂, 4H), 4.47 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H) 2.60-1.92 (m, 9H), 1.76-1.42 (m, 3H), 0.99 (s, C2'-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 222.3 (C=O), 166.5 (CH₂OCOC₆H₅), 138.1, 133.8, 133.0, 130.1, 129.5, 128.4, 118.6 (=CH₂), 115.1 (=CH₂), 65.5, 52.0, 42.6, 41.8, 37.6, 37.3, 30.8, 27.9, 22.7, 18.2; MS (EI, *m/z*): 340 (M⁺, 2), 110 (10), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 93 (10), 83 (9), 77 (C₆H₅⁺, 23), 67 (11), 41 (12). HRMS obliczono dla C₂₂H₂₈O₃: 340.2038, znaleziono: 340.2037.



(2R*,3R*)-2-Allilo-3-[(1R*)-1-(hydroksymetylo)pent-4-enylo]-2-metylocyklopentanon (162c). Do roztworu KOH (296 mg, 5.27 mmol) w MeOH (5 ml) dodałem benzoesan **162b** (180 mg, 0.53 mmol) w MeOH (5 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 2 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (10 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), uzyskując hydroksyketon **162c** w postaci bezbarwnego oleju (109.0 mg, 87%).

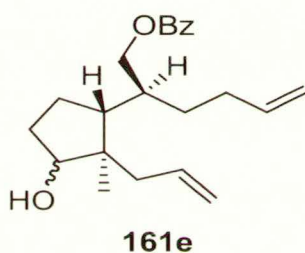
¹H NMR (200 MHz): 5.92-5.50 (m, =CH, 2H), 5.16-4.90 (m, =CH₂, 4H), 3.68 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₂OH, 2H), 2.62-1.88 (m, 8H), 1.74-1.15 (m, 4H), 1.53 (s, 1H, zanika po dodaniu D₂O), 0.92 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 223.0 (C=O), 138.5 (=CH), 134.9 (=CH), 118.2 (=CH₂), 114.8 (=CH₂), 62.8, 51.9, 41.9, 41.8, 40.0, 37.6, 31.0, 27.3, 22.7, 18.1; MS (EI, *m/z*): 236 (M⁺, 4), 137 (80), 110 (90), 107 (82), 95 (83), 93 (100), 81 (87), 41 (80). HRMS obliczono dla C₁₅H₂₄O₂: 236.1776; znaleziono: 236.1771.



(1R*,2R*,3R*)- i (1S*,2R*,3R*)-2-Allilo-3-[(1S*)-1-(hydroksymetylo)pent-4-enylo]-2-metylocyklopentanol (161d). Do roztworu estru **161a** (727.0 mg, 2.75 mmol) w DCM (35 ml) dodałem roztwór DIBAL-H (1.5 M w toluenie, 12.8 ml, 19.25 mmol) w temp. -78 °C i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. -78 °C i 6 h w temp. pok. Następnie dodałem MeOH (20 ml) oraz 10% roztwór kwasu winowego (140 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 50ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość

chromatografowałem na żelu krzemionkowym (35% EtOAc/heksan), otrzymując diol **161d** w postaci bezbarwnego oleju (612 mg, 93% dr = 6 : 4, oznaczyłem na podstawie integracji sygnałów C2-CH₃ w widmie ¹H NMR, 0.88 i 0.81 ppm).

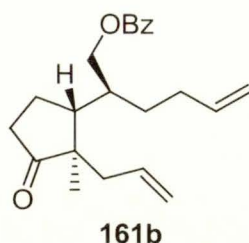
¹H NMR (200 MHz): 6.10-5.70 (m, =CH, 2H), 5.20-4.90 (m, =CH₂, 4H), 3.98-3.68 (m, CH₂OH, 2H), 3.58-3.46 (m, CHOH, 1H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.18-1.82 (m, 4H), 1.78-1.36 (m, 7H). 0.88 (s, C2-CH₃, 0.4×3H), 0.81 (s, C2-CH₃, 0.6×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 138.9 (=CH), 138.7 (=CH), 136.4 (=CH), 135.7 (=CH), 117.7 (=CH₂), 116.8 (=CH₂), 114.7 (=CH₂), 114.6 (=CH₂), 80.9, 79.0, 74.6, 63.9, 63.1, 48.3, 46.7, 45.4, 45.1, 41.7, 40.0, 39.7, 31.2, 30.9, 30.6, 30.2, 30.1, 29.5, 25.2, 23.2, 18.0, 13.8; MS (EI, *m/z*): 97 (57), 95 (65), 93 (58), 81 (100), 79 (57), 67 (70), 55 (74), 41 (86). HRMS (ESI) obliczono dla C₁₅H₂₆O₂Na: 261.1825; znaleziono: 261.1823.



Benzoesan (2S*)-2-[(1R*,2R*,3R*)- i (2S*)-2-[(1R*,2R*,3S*)-2-allylo-3-hydrokso-2-metylocyklopentylo]heks-5-en-1-olu (161e). Do roztworu diolu **161d** (540.0 mg, 2.26 mmol) w DCM (3 ml) dodałem pirydynę (380 μl, 4.6 mmol, 2 równ.) oraz BzCl (395 μl, 3.4 mmol, 1.5 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (30 ml) i ekstrahowałem DCM (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄, odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15%-30% EtOAc/heksan). Otrzymałem hydrokso-benzoesan **161e** w postaci bezbarwnego oleju (671 mg, 86%).

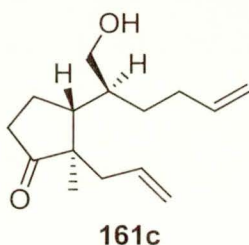
¹H NMR (200 MHz): 8.12-7.96 (m, C₆H₅, 2H), 7.64-7.38 (m, C₆H₅, 3H), 6.15-5.68 (m, =CH, 2H), 5.24-4.90 (m, =CH₂, 4H), 4.46 (dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 4.38-4.08 (m, CH₂OCOC₆H₅, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, CHOH, 0.4×1H), 3.80 (d, *J* = 5.7 Hz, CHOH, 0.6×1H), 2.46-2.26 (m, 2H), 2.24-1.78 (m, 5H), 1.88 (s, OH, 1H, zanika po dodaniu D₂O), 1.76-1.38 (m, 5H), 0.91 (s, C2'-CH₃, 0.4×3H), 0.87 (s, C2'-CH₃, 0.6×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 166.7 (CH₂OCOC₆H₅), 138.5, 136.3, 135.7, 132.9,

130.3, 129.5, 128.4, 117.8, 117.0, 114.8, 80.7, 78.4, 66.4, 48.5, 46.5, 46.0, 45.3, 44.5, 41.6, 37.6, 36.6, 31.1, 31.0, 30.9, 30.6, 29.1, 25.1, 23.4, 18.0, 13.2; MS (EI, m/z): 342 (M^+ , 4), 109 (32), 105 ($C_6H_5CO^+$, 100), 95 (23), 81 (27), 77 ($C_6H_5^+$, 33), 55 (22), 41 (24). HRMS obliczono dla $C_{22}H_{30}O_3$: 342.2195; znaleziono: 342.2200.



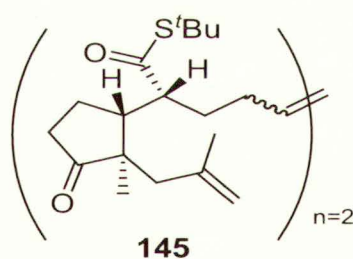
Benzoesan (2*S*^{*})-2-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2-allilo-2-metylo-3-oksocyklopentylo]heks-5-enylu (161b). Do roztworu benzoesanu **161e** (651.1 mg, 1.89 mmol) w acetonie (20 ml) dodałem kroplami utleniacz Jonesa (około 5 ml) do momentu uzyskania trwałego, pomarańczowego zabarwienia. Mieszanie kontynuowałem przez 0.5 h, dodałem *i*-PrOH (0.5 ml), rozcieńczyłem heksanem (10 ml) i przemyłem wodą (2 × 10 ml) oraz nas. roztworem NaCl (1 × 10 ml). Po osuszeniu bezw. $MgSO_4$ i zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem keto-benzoesan **161b** w postaci bezbarwnego oleju (504.0 mg, 78%).

1H NMR (200 MHz): 8.08-7.96 (m, C_6H_5 , 2H), 7.66-7.40 (m, C_6H_5 , 3H), 5.94-5.46 (m, =CH, 2H), 5.16-4.90 (m, =CH₂, 4H), 4.48 (dd, $J=11.5, 3.7$ Hz, $CH_2OCOC_6H_5$, 1H), 4.32 (dd, $J=11.5, 4.4$ Hz, $CH_2OCOC_6H_5$, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.50-1.82 (m, 8H), 1.80-1.44 (m, 3H), 0.99 (s, C2-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.4 (C=O), 166.5 ($CH_2OCOC_6H_5$), 138.0, 134.2, 133.0, 130.1, 129.5, 128.4, 118.5 (=CH₂), 115.2 (=CH₂), 64.5, 51.9, 42.7, 42.2, 38.0, 37.8, 30.9, 29.5, 23.6, 18.2; MS (EI, m/z): 340 (M^+ , 3), 110 (15), 105 ($C_6H_5CO^+$, 100), 93 (17), 79 (15), 77 ($C_6H_5^+$, 36), 67 (17), 41 (19). HRMS obliczono dla $C_{22}H_{28}O_3$: 340.2038; znaleziono: 340.2044.



(2*R,3*R**)-2-Allilo-3-[(1*S**)-1-(hydroksymetylo)pent-4-enylo]-2-metylo-cyklopentanon (161c)**. Do roztworu KOMe w MeOH (przygotowanego w reakcji K - 120 mg z bezwodnym MeOH - 10 ml) dodałem benzoesan **161b** (154 mg, 0.441 mmol) w MeOH (2 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (30 ml) i ekstrahowałem toluenem (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄, odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/20% *tert*-BuOMe/heksan). Otrzymałem hydroksy-keton **161c** w postaci bezbarwnego oleju (84 mg, 82%).

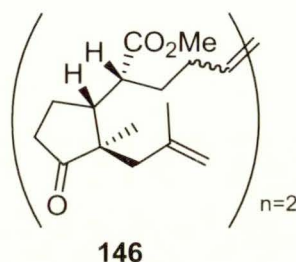
IR (film): 3452 cm⁻¹ (-OH), 1736 cm⁻¹ (-C=O); ¹H NMR (200 MHz): 5.95-5.67 (m, =CH, 1H), 5.65-5.45 (m, =CH, 1H), 5.15-4.90 (m, =CH₂, 4H), 3.90-3.60 (m, CH₂OH, 2H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 6H), 1.76-1.42 (m, 4H), 1.40-1.08 (m, 2H), 0.94 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 138.4 (=CH), 134.2 (=CH), 118.4 (=CH₂), 114.9 (=CH₂), 62.1, 51.8, 42.3, 40.2, 37.7, 31.1, 28.7, 23.2, 18.2; MS (EI, *m/z*): 236 (M⁺, 19), 137 (65), 95 (68), 93 (85), 81 (90), 67 (86), 55 (74), 41 (C₃H₅⁺, 100). HRMS obliczono dla C₁₅H₂₄O₂: 236.1776; znaleziono: 236.1778.



Dimer 145 tioestru 20. Do roztworu katalizatora Grubbsa I (14.7 mg, 0.017 mmol) w bezwodnym DCM (30 ml) dodałem tioester **20** (200 mg, 0.595 mmol) w DCM (30 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 16 h. Następnie dodałem węgiel aktywny (100 równ. m/m Grubbs I), mieszanie kontynuowałem przez 16 h i przesączyłem przez warstwę celitu. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan), otrzymując ditioester **145** w postaci bezbarwnego oleju (169.5 mg, 87%).

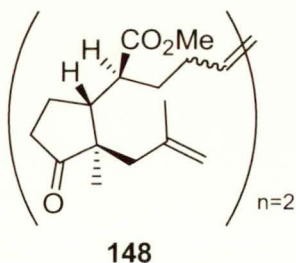
¹H NMR (200 MHz): 5.46-5.30 (m, =CH, 2H), 4.85 (br s, =CH₂, 2H), 4.72 (br s, =CH₂, 2H), 2.70-2.48 (m, 4H), 2.48-1.84 (m, 16H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.58 [s, CH₂=CCH₃, 6H], 1.48 i 1.49 [s, COSC(CH₃)₃, 18H], 1.02 (s, C2'-CH₃, 6H); ¹³C NMR (50 MHz):

222.5 (C=O), 202.9 [s, $\underline{\text{C}}\text{OSC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 141.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 130.2 (=CH), 115.3 (=CH₂), 54.2, 51.7, 48.6, 43.8, 42.9, 37.5, 31.3, 29.7 [$\text{COSC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 24.6, 23.2, 20.1; MS (EI, m/z): 644 (M^+ , 1), 587 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 2), 555 (2), 531 (1), 465 (19), 192 (25), 57 (C_4H_9^+ , 100), 41 (66). HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{O}_4\text{S}_2^+$: 645.4006; znaleziono: 645.4026.



Dimer 146 estru 28. Do roztworu katalizatora Grubbsa I (15.5 mg, 0.019 mmol) w bezwodnym DCM (30 ml) dodałem ester **28** (175.3 mg, 0.63 mmol) w DCM (33 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 16 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan), otrzymując diester **146** w postaci bezbarwnego oleju (136.4 mg, 82%).

^1H NMR (200 MHz): 5.46-5.24 (m, =CH, 2H), 4.82 (br s, =CH₂, 2H), 4.61 (br s, =CH₂, 2H), 3.70 i 3.69 (s, CO_2CH_3 , 6H), 2.58-2.26 (m, 7H), 2.26-1.78 (m, 10H), 1.77-1.30 (m, 7H) pokrywający 1.55 (s, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$, 6H), 0.94 (s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.4 (C=O), 175.6 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 141.4 [$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$], 130.0 (=CH), 129.4(=CH), 115.4 (=CH₂), 51.4, 51.4, 46.2, 46.1, 43.8, 43.0, 37.3, 30.4, 30.3, 25.0, 24.4, 23.5, 19.5; MS (EI, m/z): 528 (M^+ , 13), 497 (12), 473 (7), 305 (20), 292 (29), 224 (74), 151 (90), 124 (100). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_6$: 528.3451; znaleziono: 528.3472.



Dimer 148 estru 27. Do roztworu katalizatora Grubbsa I (32.6 mg, 0.040 mmol) w bezwodnym DCM (20 ml) dodałem ester **27** (367.4 mg, 1.32 mmol) w DCM (20 ml) i

ogrzewałem do wrzenia przez 16 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem (15% EtOAc/heksan), otrzymując diester **148** w postaci bezbarwnego oleju (308.3 mg, 88%).

^1H NMR (200 MHz): 5.46-5.26 (m, =CH, 2H), 4.84 (br s, =CH₂, 2H), 4.67 (br s, =CH₂, 2H), 3.70-3.64 (m, CO₂CH₃, 6H), 2.68 (br s, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.56-2.06 (m, 10H), 2.04-1.53 (m, 12H), 1.51 (s, CH₂=CCH₃, 6H), 0.87 i 0.86 (s, C₂-CH₃, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.1 (C=O), 175.6 (CO₂CH₃), 142.0 [CH₂=CCH₃], 130.0 (=CH), 129.4 (=CH), 115.9 (=CH₂), 51.4, 51.3, 47.2, 47.1, 47.0, 47.0, 45.7, 43.3, 37.1, 31.5, 31.4, 30.7, 25.4, 23.9, 23.3, 19.1; MS (EI, m/z): 528 (M⁺, 9), 497 (7), 473 (7), 305 (18), 224 (30), 151 (78), 107 (70), 67 (84), 55 (100). HRMS obliczono dla C₃₂H₄₈O₆: 528.3451; znaleziono: 528.3438.

5.8. Reakcje metatezy zamykania pierścienia

Procedura ogólna reakcji metatezy 1a: Do roztworu katalizatora (3-10 mol%) w podanym rozpuszczalniku (0.5 objętości stosowanego rozpuszczalnika, DCM lub benzen) dodałem substrat (0.5 objętości stosowanego rozpuszczalnika; reakcje prowadziłem w stężeniu 0.01 M) i ogrzewałem do wrzenia do momentu całkowitego przereagowania substratu (wg TLC). Następnie odparowywałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografowałem na żelu krzemionkowym.

Procedura ogólna reakcji metatezy 1b: Do roztworu katalizatora Grubbsa (5 mol%) oraz wodorku rutenu **165** (1-5 mol%) w podanym rozpuszczalniku (0.5 objętości stosowanego rozpuszczalnika, DCM lub benzen) dodałem substrat (0.5 objętości stosowanego rozpuszczalnika; reakcje prowadziłem w stężeniu 0.01 M) i ogrzewałem do wrzenia do momentu całkowitego przereagowania substratu (wg TLC). Następnie odparowywałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i chromatografowałem na żelu krzemionkowym.

Reakcje metatezy 1,9-dienów z dwoma monopodstawionymi wiązaniami podwójnymi



137

Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (*3aR,*4R**,*8aR**)-8a-metylo-1-okso-1,2,3,3a,4,5,8,8a-oktahydroazuleno-4-karbotiowego (137).**

Procedura A: dien **135** (70.8 mg, 0.222 mmol) i katalizator Grubbsa II (19 mg, 0.022 mmol, 10 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (27 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan), uzyskując tioester **137** w postaci bezbarwnego oleju (25 mg, 40%).

Procedura B: dien **135** (69.1 mg, 0.215 mmol), katalizator Grubbsa II (9.1 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) oraz wodorek rutenu **165** (10.2 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (21.5 ml) przez 2 h (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan), uzyskując tioester **137** w postaci bezbarwnego oleju (22.8 mg, 38%).

Czystość określona na podstawie HPLC: 77% ($t_r=11.17$ min.; 5% EtOAc/heksan); ^1H NMR (200 MHz): 6.08-5.96 (m, =CH, 1H), 5.96-5.70 (m, =CH, 1H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.57-2.26 (m, 3H), 2.26-1.84 (m, 5H), 1.56-1.38 [m, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.04-0.93 (m, 1H), 0.87 (s, C8a-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 220.9 (C=O), 201.5 [COSC(CH₃)₃], 130.5 (=CH), 128.3 (=CH), 53.2, 52.7, 49.7, 48.2, 35.6, 35.4, 30.4, 29.6, 24.4, 16.4; MS (EI, m/z): 280 (M⁺, 5), 270 (4), 247 (6), 226 (6), 225 (15), 224 (M⁺-C₄H₈, 100), 223 (5), 212 (2). HRMS obliczono dla C₁₆H₂₄O₂SNa: 303.1389; znaleziono: 303.1408.

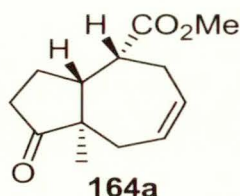


163a

(*3aR,*4S**,*9aR**)-9a-Metylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-karboksylan metylu (163a).** Dien **161a** (31.0 mg, 0.117 mmol) i katalizator Grubbsa I (2.9 mg, 0.003 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCM (12 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując ester **163a** w postaci bezbarwnego oleju (26.2 mg, 94%).

^1H NMR (500 MHz): 5.77-5.70 (m, =CH, 1H), 5.65-5.59 (m, =CH, 1H), 3.67 (s, COOCH₃, 3H), 2.68 (ddd, $J=10.2, 6.8, 5.3$ Hz, CHCOOCH₃, 1H), 2.42-2.16 (m, 5H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 1H), 0.91 (s, CH₃, 3H); ^{13}C NMR

(50 MHz): 220.1 (C=O), 175.3 (COOCH₃), 132.2 (=CH), 126.7 (=CH), 52.2 (C9a), 51.3 (CHCOOCH₃), 45.2, 41.7, 35.4, 32.0, 29.9, 23.8, 22.6, 15.8 (CH₃); MS (EI, *m/z*): 236 (M⁺, 61), 218 (38), 177 (29), 168 (100), 159 (30), 93 (48), 91 (34), 79 (32). HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₀O₃Na: 236.1412; znaleziono: 236.1411.

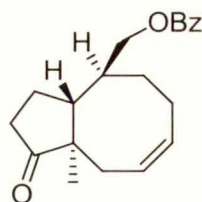


(3aR*,4R*,9aR*)-9a-Metylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8]annuleno-4-karboksylowy (164a).

Procedura A: dien **162a** (42.0 mg, 0.159 mmol) i katalizator Grubbsa I (3.9 mg, 0.005 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (16 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **164a** w postaci bezbarwnego oleju (19.8 mg, 56%).

Procedura B: dien **162a** (22.8 mg, 0.086 mmol), katalizator Grubbsa II (3.7 mg, 0.04 mmol, 5 mol%) oraz wodorek rutenu **165** (4.1 mg, 0.004 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (16 ml) przez 6 h (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (3% EtOAc/heksan), uzyskując tioester **164a** w postaci bezbarwnego oleju (5.4 mg, 28%).

Czystość określona na podstawie HPLC 94% ($R_t = 6.42$ min, kolumna RP18, detektor RI, MeOH : H₂O = 6 : 4). ¹H NMR (500 MHz): 6.08-5.97 (m, =CH, 1H), 5.82-5.71 (m, =CH, 1H), 3.67 (s, COOCH₃, 3H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.66 (ddd, *J*=14.8, 8.6, 4.7 Hz, CHCOOCH₃, 1H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.25-2.06 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.76 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.0 (C=O), 174.2 (COOCH₃), 131.5 (=CH), 127.7 (=CH), 53.5, 51.5, 49.4, 42.9, 35.5, 35.2, 30.4, 24.2, 14.9; MS (EI, *m/z*): 222 (M⁺, 29), 204 (84), 190 (75), 107 (100), 106 (93), 105 (93), 91 (93), 79 (70). HRMS obliczono dla C₁₃H₁₈O₃: 222.1256; znaleziono: 222.1262.



163b

Benzoesan [(3a*R,4*S**,9a*R**)-9a-metylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (163b).** Dien **161b** (94.0 mg, 0.276 mmol) i katalizator Grubbsa I (6.8 mg, 0.008 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCM (28 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując keto-benzoesan **163b** w postaci bezbarwnego oleju (85.3 mg, 99%).

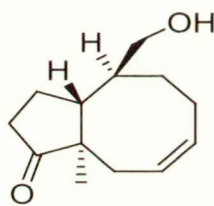
^1H NMR (200 MHz): 8.10-7.98 (m, C_6H_5 , 2H), 7.66-7.38 (m, C_6H_5 , 3H), 5.90-5.54 (m, =CH, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.3, 5.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 2.52-1.40 (m, 12H), 0.91 (s, CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.2 (C=O), 166.4 ($\text{C}=\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 133.0 (=CH), 132.5 (=CH), 130.1 (C^{IV} , C_6H_5), 129.4 (=CH), 128.4 (=CH), 126.5 (=CH), 67.6, 52.1, 46.1, 36.0, 33.7, 32.5, 30.6, 24.2, 21.8, 16.0; MS (EI, m/z): 312 (M^+ , 5), 190 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, 25), 162 (8), 136 (15), 106 (10), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 79 (8), 77 (C_6H_5 , 26). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 312.1722; znaleziono: 312.1725.



164b

Benzoesan [(3a*R,4*R**,9a*R**)-9a-metylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-ylo]metylu (164b).** Dien **162b** (29.9 mg, 0.088 mmol) i katalizator Grubbsa I (2.2 mg, 0.0026 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (9 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem keto-benzoesan **164b** w postaci bezbarwnego oleju (4.9 mg, 18%).

Czystość określona na podstawie HPLC: 78% ($R_t = 53.9$ min, Nucleosil, detektor UV, 3% EtOAc/heksan); ^1H NMR (200 MHz): 8.15-8.00 (m, C_6H_5 , 2H), 7.65-7.40 (m, C_6H_5 , 3H), 5.88-5.68 (m, =CH, 1H), 5.48-5.26 (m, =CH, 1H), 4.63 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 4.28 (dd, $J = 10.8, 9.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, 1H), 2.78-2.22 (m, 6H), 2.20-1.78 (m, 6H), 1.00 (s, CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 220.6 (C=O), 166.6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$), 134.1 (=CH), 133.0 (=CH), 130.2 (=CH), 129.5 (C^{IV} , C_6H_5), 128.4 (=CH), 123.9 (=CH), 66.5, 53.4, 42.9, 42.8, 36.2, 33.3, 28.7, 28.0, 23.6, 20.1; MS (EI, m/z): 312 (M^+ , 1), 190 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, 33), 162 (17), 136 (15), 133 (14), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100), 91 (13), 77 (C_6H_5^+ , 30). HRMS obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 312.1725; znaleziono: 312.1728.



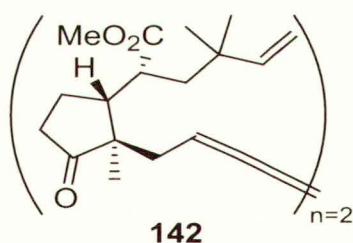
163c

(3a*R,4*S**,9a*R**)-4-(Hydroksymetylo)-9a-metylo-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annulen-1-on (163c)**. Dien **161c** (30 mg, 0.127 mmol) i katalizator Grubbsa I (3.1 mg, 0.004 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCM (13 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (35% EtOAc/heksan), otrzymując hydroksy-keton **163c** w postaci bezbarwnego oleju (26.1 mg, 99%).

^1H NMR (200 MHz): 5.80-5.49 (m, =CH, 2H), 3.73 (dd, $J = 10.6, 4.9$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.62 (dd, $J = 10.6, 6.0$ Hz, CH_2OH , 1H), 2.49-2.20 (m, 4H), 2.20-1.70 (m, 6H), 1.64-1.42 (m, 2H) pokrywający 1.57 (br s, 1H, -OH, zanika po dodaniu D_2O), 0.87 (s, $\text{C}9\text{a-CH}_3$, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.8 (C=O), 132.7 (=CH), 126.3 (=CH), 65.4 (CH_2OH), 52.2, 46.0, 36.6, 36.0, 32.5, 30.0, 24.2, 21.6, 16.1; MS (EI, m/z): 208 (M^+ , 66), 123 (81), 110 (66), 93 (100), 81 (72), 79 (83), 67 (69), 41 (83). HRMS obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 208.1463; znaleziono: 208.1456.

Ester *S*-(*tert*-butyowy) kwasu (3*R,4*R**,9*aR**)-6,6,9*a*-trimetylo-1-okso-2,3,3*a*,4,5,6,9,9*a*-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-karbotiowego (140).** ¹H NMR (200 MHz): 5.41 (dt, *J*=11.9, 1.4 Hz, =CH, 1H), 5.08 (dt, *J*=11.9, 8.7 Hz, =CH, 1H), 3.01 [ddd, *J*=13.0, 6.0, 3.5 Hz, CHCOSC(CH₃)₃, 1H], 2.78-2.26 (m, 5H), 2.24-1.86 (m, 4H), 1.46 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.05 i 1.04 (s, C6-CH₃, 6H), 0.99 (s, C9*a*-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.2 (C=O), 202.2 [COSC(CH₃)₃], 143.4 (=CH), 120.5 (=CH), 52.7, 52.3, 48.2, 40.7, 39.1, 36.9, 33.2, 32.6, 29.6 [COSC(CH₃)₃], 29.0, 23.5, 18.9; MS (EI): 322 (M⁺, 6), 233 (61), 123 (40), 110 (53), 107 (35), 91 (31), 57 (C₄H₉⁺, 100), 41 (68). HRMS (EI) obliczono dla C₁₉H₃₀O₂S: 322.1967; znaleziono: 322.1971

Ester *S*-(*tert*-butyowy) (2*R)-4,4-dimetylo-2-{(1*R**,2*R**)-2-metylo-3-okso-2-[(1*E*)-prop-1-enylo] cyklopentylo}heks-5-enotowego (166).** ¹H NMR (200 MHz): 5.72 (dd, *J*=17.8, 6.8 Hz, 1H), 5.53 (dq, *J*=15.5, 6.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.72-2.50 (m, 1H), 2.47-1.82 (m, 6H), 1.68 (dd, *J*=6.1, 1.3 Hz, CH=CHCH₃, 3H), 1.50-1.20 (m, 1H) pokrywający 1.43 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.09 (s, C2-CH₃, 3H), 1.02 (s, C4*a*-CH₃, 6H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.2 (C=O), 203.2 [COSC(CH₃)₃], 147.2 (=CH), 133.7 (=CH), 126.4 (=CH), 111.5 (=CH₂), 54.7, 50.4, 49.7, 48.1, 41.4, 37.1, 36.3, 29.7 [COSC(CH₃)₃], 27.8, 26.6, 21.9, 18.4, 16.1; MS (EI, *m/z*): 350 (M⁺, 7), 137 (85), 111 (10), 109 (50), 95 (75), 69 (87), 57 (C₄H₉⁺, 85), 41 (C₃H₅⁺, 100). HRMS (ESI) obliczono dla C₂₁H₃₄O₂S: 373.2172; znaleziono: 373.2155.

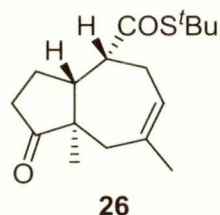


Dimer estru 141. Dien **141** (36.0 mg, 0.12 mmol) i katalizator Grubbsa II (10.5 mg, 0.012 mmol, 10 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (12 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem diester **142** w postaci bezbarwnego oleju (28.4 mg, 83%).

¹H NMR (200 MHz): 5.76-5.28 (m, =CH, 3H), 5.10 (dq, *J*=15.4, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.86 (dd, *J*=6.2, 1.2 Hz, 1H), 3.46 (s, COOCH₃, 6H), 2.56-2.04 (m, 10H), 1.88-1.36 (m, 12H), 1.07 [s, C(2'')CH₃, 6H], 1.00 [s, C(2'')CH₃, 6H], 0.96 (s, C2'-CH₃, 6H);

^{13}C NMR (50 MHz): 223.0 (C=O), 220.3 (C=O), 176.0 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 175.6 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 147.0, 132.9, 129.3, 126.4, 111.0, 54.4, 52.2, 51.0, 50.9, 49.2, 43.5, 43.3, 42.8, 42.7, 42.6, 38.9, 36.9, 36.5, 36.0, 27.5, 27.3, 26.2, 26.1, 24.6, 23.8, 18.4, 17.8, 13.9; MS (EI, m/z): 556 (M^+ , 10), 525 (7), 401 (12), 305 (93), 252 (100), 183 (37), 181 (18), 123 (46), 97 (55). HRMS obliczono dla $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6$: 556.3764; znaleziono: 556.3764.

Reakcje metatezy prowadzące do tioestru **26**



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (3*aR,4*R**,8*aR**)-7,8*a*-dimetylo-1-okso-1,2,3,3*a*,4,5,8,8*a*-oktahydroazuleno-4-karbotiowego (**26**).**

Procedura A (z tioestru **20**): dien **20** (102.3 mg, 0.30 mmol) i katalizator Grubbsa II (12.9 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCE (30 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** w postaci bezbarwnego oleju (60.0 mg, 67%).

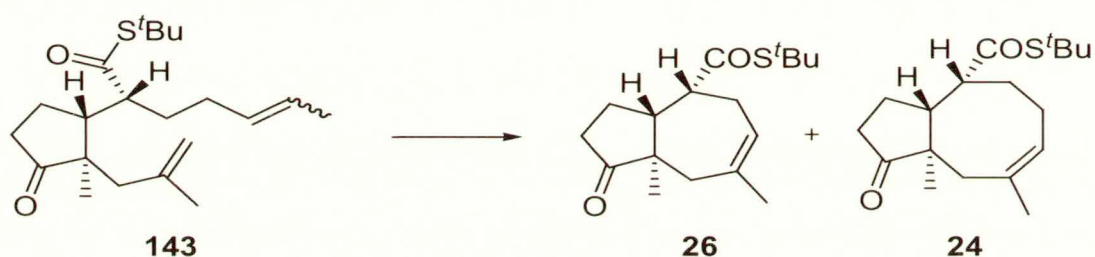
Procedura B (z tioestru **20**): dien **20** (69.9 mg, 0.208 mmol), katalizator Grubbsa II (8.8 mg, 0.010 mmol, 5 mol%) oraz wodorek rutenu **165** (11.9 mg, 0.010 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (21 ml) przez 6 h (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** w postaci bezbarwnego oleju (61.2 mg, 100%).

Procedura C (z dimeru **145**): ditioester **145** (47.3 mg, 0.073 mmol) i katalizator Grubbsa II (3.1 mg, 0.004 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCE (7.3 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** w postaci bezbarwnego oleju (21.2 mg, 49%).

Procedura D (z tioestru **149**): dien **149** (60.5 mg, 0.180 mmol) i katalizator Grubbsa II (7.6 mg, 0.009 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (18 ml) przez 2 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym

(5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** w postaci bezbarwnego oleju (51.7 mg, 98%).

^1H NMR (200 MHz): 5.69 (br t, $J=6.0$ Hz, =CH, 1H), 2.95-2.85 [m, $\text{CHCOSC}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 2.65-1.90 (m, 9H), 1.78 (s, C7- CH_3 , 3H), 1.44 [s, $\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 0.86 (s, C8a- CH_3 , 3H) ^{13}C NMR (50 MHz): 222.8 (C=O), 201.5 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 136.9 (CH=C), 123.4 ($\text{CH}=\text{C}$), 53.2, 52.8, 49.0, 48.0, 40.2, 35.4, 30.0, 29.7, 27.4, 24.0, 15.0 MS (EI): 294 (M^+ , 8), 238 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$, 100), 205 (13), 177 (69), 159 (41), 119 (40), 57 (C_4H_9^+ , 58), 43 (39) HRMS obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$: 294.1653; znaleziono: 294.1651



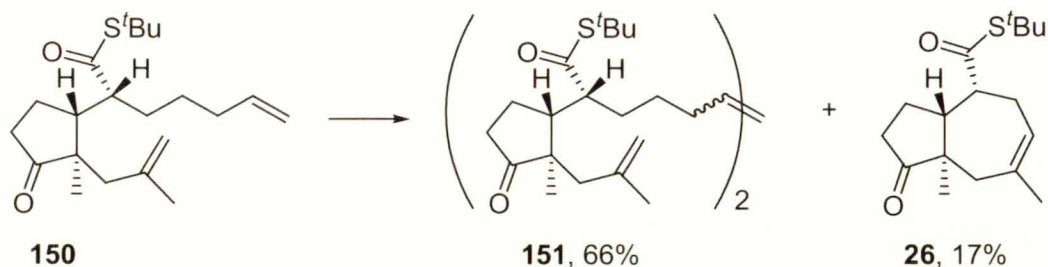
Procedura A: Tioester **143** (100.0 mg, 0.286 mmol) i katalizator Grubbsa II (12.1 mg, 0.014 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (28.6 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** (28.6 mg, 34%) oraz tioester **24** (35.2 mg, 40%).

Procedura B: Tioester **143** (78.4 mg, 0.224 mmol), katalizator Grubbsa II (9.3 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) oraz wodorek rutenu **165** (10.6 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (22 ml) przez 24 h (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** (56.6 mg, 86%).

Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (3*aR,4*R**,9*aR**)-8,9*a*-dimetyl-1-okso-2,3,3*a*,4,5,6,9,9*a*-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-karbotiowego (**24**).**

^1H NMR (200 MHz): 5.46 (t, $J=5.7$ Hz, =CH, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.76-1.90 (m, 10H), 1.70-1.30 (m, 1H) pokrywający 1.53 (s, C8- CH_3 , 3H) oraz 1.44 [s, $\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$, 9H], 0.97 (s, C9*a*- CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.0 (C=O), 202.6 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 133.0 (CH=C), 127.1 ($\text{CH}=\text{C}$), 56.2, 53.3, 48.1, 42.9, 37.8, 36.3, 29.6 [$\text{COSC}(\text{CH}_3)_3$], 28.0, 27.6, 26.4, 24.5, 19.0; MS (EI, m/z): 308 (M^+ , 13), 252 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$, 100), 251 (36),

191 (62), 190 (33), 173 (49), 163 (65), 149 (24). HRMS obliczono dla $C_{18}H_{28}O_2S$: 308.1810; znaleziono: 308.1816

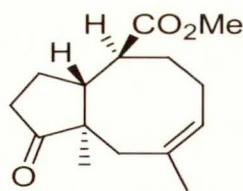


Procedura A: tioester **150** (71.5 mg, 0.204 mmol) i katalizator Grubbsa II (8.7 mg, 0.010 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (20.4 ml) przez 72 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując dimer **151** (45.3 mg, 66%) oraz tioester **26** (10.2 mg, 17%).

Procedura B: tioester **150** (64.6 mg, 0.185 mmol), katalizator Grubbsa II (7.8 mg, 0.009 mmol, 5 mol%) oraz wodorek rutenu **165** (8.8 mg, 0.009 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (18.5 ml) przez 24 h (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując tioester **26** (34.7 mg, 64%) oraz ditioester **151** (18.6 mg, 30%).

Dimer 151. 1H NMR (200 MHz): 5.52-5.32 (m, =CH, 2H), 4.92 (br s, =CH₂, 2H), 4.75 (br s, =CH₂, 2H), 2.78-1.95 (m, 18H), 1.78-1.20 (m, 10H) pokrywający 1.65 (s, CH₃C=CH₂, 6H) oraz 1.55 [s, COSC(CH₃)₃, 18H], 1.09 (s, C₂CH₃, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.4 (C=O), 202.9 [COSC(CH₃)₃], 141.4 [C(CH₃)=CH₂], 115.2 (=CH), 54.6, 54.2, 51.6, 48.5, 43.8, 42.9, 37.5, 32.6, 31.3, 30.8, 29.8 [COSC(CH₃)₃], 26.5, 24.6, 23.3, 20.1; MS (EI, m/z): 672 (M^+ , <1), 109 (33), 108 (6), 81 (28), 67 (31), 57 ($C_4H_9^+$, 100), 55 (43), 41 (43). HRMS (EI) obliczono dla $C_{40}H_{64}O_4S_2$: 672.4246; znaleziono: 672.4235.

Reakcje metatezy dienów z jednym monopodstawionym wiązaniem podwójnym



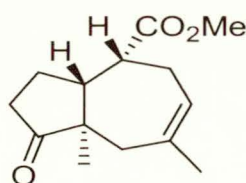
29

(3aR*,4S*,9aR*)-8,9a-Dimetylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8] annuleno-4-karboksylian metylu (29).

Procedura A: Ester **27** (1.020 g, 3.76 mmol) i katalizator Grubbsa II (93.4 mg, 0.11 mmol, 3 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCM (367 ml) przez 6 h. Następnie dodałem węgiel aktywny (100 równ. m/m Grubbs I), mieszanie kontynuowałem przez 16 h i przesączyłem przez warstwę celitu. Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **29** w postaci oleju (871.4-889.6 mg, 96-98%). Reakcję powtarzałem wielokrotnie, uzyskując ester **29** w ilości wystarczającej do kontynuowania dalszej syntezy totalnej. Optymalizację warunków przedstawiłem w tabeli 3.1.3.1, Badania własne, str. 69).

Procedura B: Diester **148** (73.0 mg, 0.14 mmol) i katalizator Grubbsa II (5.9 mg, 0.07 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w DCM (14 ml) przez 6 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **29** w postaci oleju (69.2 mg, 99%).

Czystość oznaczona na podstawie HPLC: 94%, ($R_t = 8.85$ min, kolumna RP18, detektor RI) ^1H NMR (200 MHz): 5.55-5.39 (m, =CH, 1H), 3.67 (s, COOCH₃, 3H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.52-1.98 (m, 7H), 1.97-1.70 (m, 3H) pokrywający 1.72 (br s, C8-CH₃, 3H), 1.68-1.40 (m, 1H), 0.92 (s, C9a-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.0 (C=O), 175.8 (COOCH₃), 135.2 (C8), 126.0 (C7), 52.4, 51.6, 45.6, 42.2, 37.4, 35.8, 30.6, 27.2, 25.0, 22.8, 16.4 MS; (EI, m/z): 250 (M^+ , 31), 207 ($M^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 13), 181 (14), 169 (12), 168 (100), 140 (10), 137 (12), 41 (10). HRMS (EI) obliczono dla C₁₅H₂₂O₃: 250.1569; znaleziono: 250.1576.



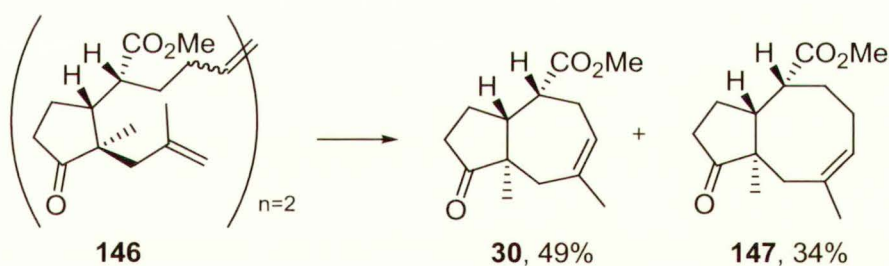
30

(3a*R,4*R**,8a*R**)-7,8a-Dimetylo-1-okso-1,2,3,3a,4,5,8,8a-oktahydroazuleno-4-karboksylian metylu (30).**

Procedura A: Ester **28** (78.4 mg, 0.282 mmol) i katalizator Grubbsa II (12.0 mg, 0.014 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (28 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **30** w postaci bezbarwnego oleju (56.6 mg, 85%).

Procedura B: Ester **28** (62.5 mg, 0.225 mmol), katalizator Grubbsa II (9.5 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) i wodorek rutenu **165** (10.7 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (22.5 ml) przez 30 min (procedura ogólna 1b). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **30** (49.9 mg, 94%).

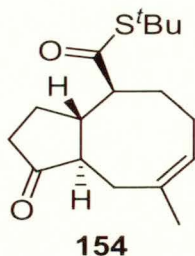
Temp. top. 52-54 °C; ¹H NMR (200 MHz): 5.81-5.67 (m, =CH, 1H), 3.66 (s, CO₂CH₃, 3H), 2.90-2.78 [m, CHCO₂CH₃, 1H], 2.68-2.28 (m, 4H), 2.27-1.86 (m, 5H), 1.78 (s, C7-CH₃, 3H), 0.76 (s, C8a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 221.0 (C=O), 174.2 (COOCH₃), 136.4 (C7), 124.2 (C6), 53.6, 51.4, 48.9, 43.1, 40.2, 35.3, 30.0, 27.6, 23.9, 14.2. Analiza elementarna obliczono dla C₁₄H₂₀O₃: C 71.16, H 8.53; znaleziono C 71.27 H 8.56.



Diester **146** (51.5 mg, 0.097 mmol) i katalizator Grubbsa II (4.1 mg, 0.005 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (10 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), otrzymując ester **30** (22.3 mg, 49%) oraz ester **147** (16.5 mg, 34%).

(3a*R,4*R**,9a*R**)-8,9a-Dimetylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-karboksylian metylu (147):** $R_f=0.58$ (5% EtOAc/heksan); ¹H NMR (500 MHz): 5.51 (t, $J=6.4$ Hz, =CH, 1H), 3.67 (s, CO₂CH₃, 3H), 2.83-2.75 [m, CHCO₂CH₃, 1H], 2.70-2.52 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 3H), 2.34-1.90 (m, 6H), 1.68-1.53 (m, 1H) pokrywający 1.56 (s, C8-CH₃, 3H), 0.86 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 222.1 (C=O), 175.6 (COOCH₃), 132.7 (C8), 127.5 (C7), 53.2, 51.2, 45.6, 42.7, 37.7, 36.3, 27.6, 26.8, 26.3, 24.7, 18.0; MS (EI, m/z): 250 (M^+ , 24), 235 (5), 207 (8),

191 (5), 181 (13), 168 (100), 55 (25), 41 (33). HRMS (EI) obliczono dla $C_{15}H_{22}O_3$: 250.1569; znaleziono: 250.1562.



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (3a*S,4*S**,9a*R**)-8-metylo-1-okso-2,3,3a,4,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-cyklopenta[8]annuleno-4-karbotiowego (154).** Dien **153** (208.0 mg, 0.645 mmol) i katalizator Grubbsa II (27.3 mg, 0.032 mmol) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (65 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (4% EtOAc/5% *tert*-BuOMe/heksan), otrzymując tioester **154** w postaci bezbarwnego oleju (109.4 mg, 58%). 1H NMR (200 MHz): 5.41 (br t, $J=7.2$ Hz, =CH, 1H), 2.85 (br t, $J=4.3$ Hz, 1H), 2.76-1.82 (m, 10H), 1.76-1.30 (m, 2H) pokrywający 1.57 (s, CH_3 , 3H) oraz 1.43 [s, $COSc(CH_3)_3$, 9H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 218.9 (C=O), 202.2 [$COSc(CH_3)_3$], 134.9 ($\underline{C}=\underline{CH}$), 125.8 ($\underline{C}=\underline{CH}$), 54.2, 52.9, 48.1 [$COSc(\underline{C}H_3)_3$], 42.6, 37.3, 30.1, 29.8 [$COSc(\underline{C}H_3)_3$], 28.5, 27.2, 25.3, 25.1. HRMS obliczono dla $C_{17}H_{26}O_2S$: 294.1653; znaleziono: 294.1658.

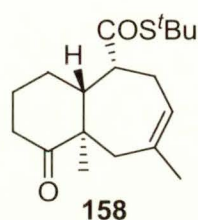
Reakcje metatezy 1,9-dienów, otrzymanych z 2-metylocykloheks-2-en-1-onu



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (4a*R,5*R**,9a*R**)-9a-metylo-1-okso-2,3,4,4a,5,6,9,9a-oktahydro-1*H*-benzo[7]annuleno-5-karbotiowego (157).** Dien **155** (56.8 mg, 0.169 mmol) i katalizator Grubbsa II (7.2 mg, 0.008 mmol) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (17 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt

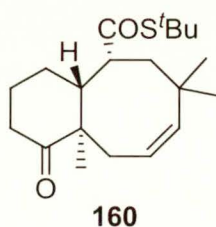
chromatografowałem na żelu krzemionkowym (4% EtOAc/heksan). Otrzymując tioester **157** w postaci bezbarwnego oleju (20.7 mg, 42%).

^1H NMR (200 MHz): 5.67-5.55 (m, =CH, 1H), 2.92-1.60 (m, 13H), 1.46 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.13 (s, C9a-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 213.2 (C=O), 202.8 [COSC(CH₃)₃], 131.4 (=CH), 126.1 (=CH), 60.9, 54.9, 50.8, 48.1, 42.0, 37.3, 32.9, 29.7, 29.6 [COSC(CH₃)₃], 25.2, 21.4. HRMS (ESI) obliczono dla C₁₇H₂₆O₂SNa: 317.1546; znaleziono: 317.1560.



Ester S-(tert-butyłowy) kwasu (4aR*,5R*,9aR*)-8,9a-dimetylo-1-okso-2,3,4,4a,5,6,9,9a-oktahydro-1H-benzo[7]annuleno-5-karbotiowy (158). Tioestr **156** (68.9 mg, 0.197 mmol) i katalizator Grubbsa II (8.4 mg, 0.001 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (20 ml, procedura ogólna 1a) przez 72 h. Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **158** w postaci bezbarwnego oleju (34.6 mg, 57%).

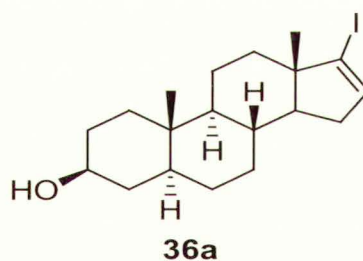
^1H NMR (200 MHz): 5.59-5.44 (m, =CH, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.75-1.94 (m, 7H) pokrywający 2.39 (s, CH₂CCH₃=CH, 2H), 1.92-1.08 (m, 3H) pokrywający 1.75 (s, C8-CH₃, 3H) i 1.44 [s, COSC(CH₃)₃, 9H] oraz 1.20 (s, C9a-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 214.5 (C=O), 201.2 [COSC(CH₃)₃], 139.1 [CCH₃=CH], 121.9 [CCH₃=CH], 55.3, 51.0, 50.3, 47.7, 38.7, 37.7, 29.8, 29.7, 27.7 [COSC(CH₃)₃], 26.3, 26.2, 19.2; MS (EI): 308 (M⁺, 16), 252 (M⁺-C₄H₈, 100), 251 (35), 191 (61), 173 (46), 163 (66), 57 (C₄H₉⁺, 53), 41 (36). HRMS obliczono dla C₁₈H₂₈O₂S (M⁺): 308.1810 ; znaleziono 308.1806.



Ester *S*-(*tert*-butylowy) kwasu (4a*R,5*R**,10a*R**)-7,7,10a-trimetylo-1-okso-1,2,3,4,4a,5,6,7,10,10a-dekahydrobenzo[8]annuleno-5-karbotiowy (160).** Tioester **159** (58.2 mg, 0.160 mmol) i katalizator Grubbsa II (6.8 mg, 0.008 mmol, 5 mol%) ogrzewałem do wrzenia w benzenie (16 ml) przez 16 h (procedura ogólna 1a). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem tioester **160** w postaci bezbarwnego oleju (16.1 mg, 30%).

^1H NMR (500 MHz): 5.33-5.22 (m, =CH, 2H), 2.83 (dt, $J=13.0, 4.8$, 1H), 2.64 (dd, $J=14.8, 13.2$, 1H), 2.55 (dd, $J=13.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=13.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J=14.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J=13.0, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 2H) pokrywający 1.41 [s, COSC(CH₃)₃, 9H], 1.12 [s, C10a-CH₃, 3H], 0.96 [s, C7-(CH₃)₂, 3H], 0.93 [s, C7-(CH₃)₂, 3H]; ^{13}C NMR (125 MHz): 213.3 (C=O), 202.8 [COSC(CH₃)₃], 141.3 (=CH), 121.9 (=CH), 57.6 [CHCOSC(CH₃)₃], 54.2, 48.1, 40.6, 40.5, 37.4, 37.2 [C(CH₃)₃], 33.2, 33.0, 29.6 [CHCOSC(CH₃)₃], 28.7, 28.1, 25.6, 21.4. HRMS (ESI) obliczono dla C₂₀H₃₂O₂SNa: 359.2015; znaleziono: 359.2030.

5.9. Badania modelowe z wykorzystaniem układu steroidowego

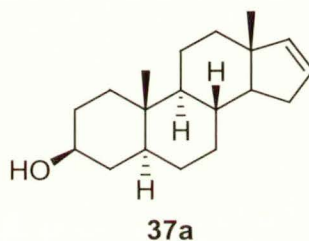


17β-jodo-5α-androst-16-en-3-β-ol (36a). Do roztworu ketonu **35** (7.146 g, 21.5 mmol) w etanolu (70 ml) dodałem Et₃N (15.4 ml, 110.8 mmol, 5.15 równ.) i H₂NNH₂·H₂O (20.6 ml, 60% wodny roztwór) i ogrzewałem do wrzenia przez 1.5 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuściłem w chloroformie (50 ml) i przemyłem wodą (2 × 30 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany hydrazon suszyłem do stałej masy w eksykatorze próżniowym (P₂O₅) i użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu I₂ (11.139 g, 43.9 mmol) w mieszaninie THF (140 ml) i Et₂O (70 ml) dodałem 1,1,3,3-tetrametyloguanidynę (13.4 ml, 12.337 g, 107.0 mmol) w temp. 0 °C, a następnie roztwór hydrazonu (6.509 g, 21.4 mmol) w THF (70 ml) w ciągu 2 h

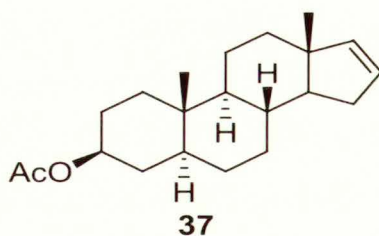
(energiczne wydzielanie azotu!). Następnie odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, dodałem 1,1,3,3-tetrametyloguanidynę (5 ml) i ogrzewałem na łaźni olejowej w temp. 80 °C. Po upływie 2 h odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 25% EtOAc/heksan), otrzymując jodek **36a** w postaci białych kryształów (6.196 g, 72%).

^1H NMR (200 MHz): 6.15-6.08 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 2.00-1.41 (m, 11H), 1.41-0.80 (m, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 137.4, 112.8, 71.2, 54.7, 50.1, 45.0, 38.1, 36.8, 36.2, 35.7, 34.6, 33.7, 31.5, 28.5, 21.1, 15.3, 12.3, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰²



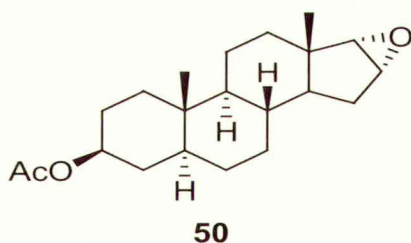
3β-Hydroksy-5α-androst-16-en (37a). Do roztworu jodku winylowego **36a** (1.704 g, 4.26 mmol) w EtOH (50 ml) dodawałem porcjami metaliczny sód (5 g, 217.4 mmol) w temp. wrz. Po całkowitym rozpuszczeniu sodu, mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temp. pok., rozcieńczyłem wodą (200 ml) i ekstrahowałem EtOAc (4 × 40 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (3 × 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (25% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **37a** w postaci białych kryształów (1.121 g, 96%).

^1H NMR (200 MHz): 5.88-5.79 (m, C16-H, 1H), 5.73-5.66 (m, C17-H, 1H), 3.69-3.49 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 2.00-1.68 (m, 5H), 1.68-1.46 (m, 3H), 1.46-0.70 (m, 12H) pokrywający 0.84 (s, 3H) oraz 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 143.9, 129.3, 71.3, 56.1, 55.2, 45.6, 45.1, 38.2, 36.9, 35.9, 35.8, 34.1, 32.1, 32.0, 31.5, 28.7, 21.2, 17.1, 12.3, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰³



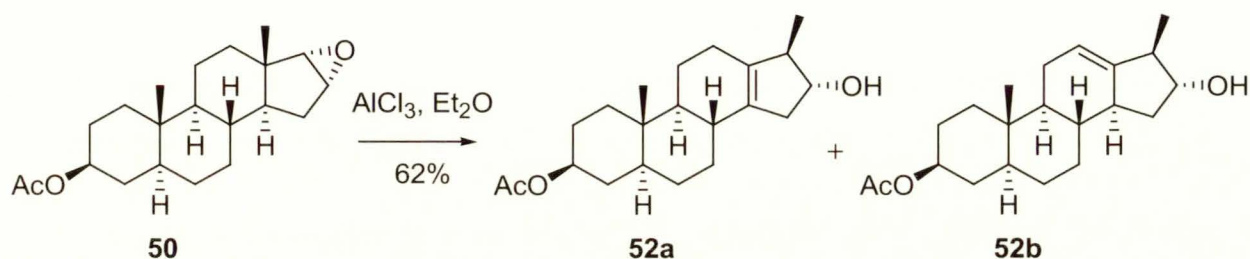
3-*O*-Octan 5 α -androst-16-en-3 β -olu (37). Do roztworu alkoholu **37a** (1.121 g, 4.08 mmol) w pirydynie (20 ml) dodałem Ac₂O (0.4 ml, 4.29 mmol, 1.05 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (40 ml) i ekstrahowałem toluenem (4 × 30 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (50:1, 7% EtOAc/heksan), otrzymując octan **37** w postaci białych kryształów (1.241 g, 96%).

¹H NMR (200 MHz): 5.88-5.78 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.80-4.58 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 1H) pokrywający 2.02 (s, CH₃COO, 3H), 1.96-1.63 (m, 5H), 1.63-1.42 (m, 5H), 1.42-1.12 (m, 7H), 1.12-0.90 (m, 2H), 0.85 (s, C18-CH₃, 3H), 0.75 (s, C19-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 170.7, 143.9, 129.3, 73.7, 56.0, 55.0, 45.6, 44.9, 36.6, 35.9, 35.8, 34.1, 34.1, 32.0, 32.0, 28.6, 27.5, 21.5, 21.2, 17.1, 12.2, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰⁴



3-*O*-Octan 16 α ,17 α -epoksy-5 α -androstan-3 β -olu (50). Do roztworu octanu **37** (380 mg, 1.20 mmol) w DCM (20 ml) dodałem *m*-CPBA (322 mg, 1.44 mmol, 70% zawiesina w wodzie, 1.2 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 2.5 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (20 ml), przemyłem nas. roztworem Na₂S₂O₃ (2×15 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 15% EtOAc/heksan), otrzymując epoksyd **50** w postaci białych kryształów (379.0 mg, 98%).

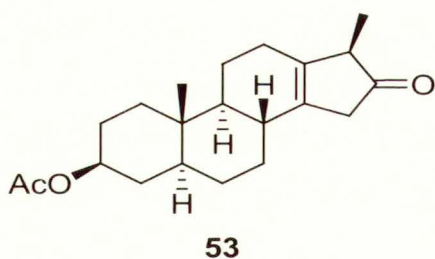
^1H NMR (200 MHz): 5.78-5.60 (m, C3-H, 1H), 3.33 (d, $J=3.0$ Hz, C16-H, 1H), 3.01 (d, $J=3.0$ Hz, C17-H, 1H), 2.01 (s, CHOCOCH_3 , 3H), 1.95-0.80 (m, 20 H) pokrywający 0.82 (s, C18-H, 3H), 0.71 (s, C19-H, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 170.6 (C=O), 73.6 [CH(O)CH], 62.2 [CH(O)CH], 54.6, 53.7, 44.7, 44.0, 40.6, 36.6, 35.7, 33.9, 33.5, 32.4, 31.7, 28.4, 27.4, 27.3, 21.5, 20.8, 15.6 (C19), 12.2 (C18).



Do roztworu epoksydu **50** (300 mg, 0.903 mmol) w Et_2O (15 ml) dodałem AlCl_3 (132 mg, 0.993 mmol, 1.1 równ.) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (10 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3×10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1×10 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100:1, 15% EtOAc /heksan), otrzymując mieszaninę octanów **52a** i **52b** w postaci bezbarwnego oleju (185.9 mg, 62%).

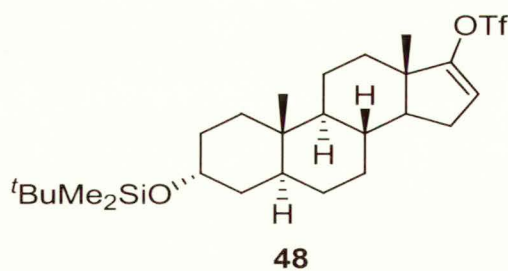
3-O-Octan 17β-metylo-18-nor-5α-androst-13-en-3β,16ζ-diolu (52a): ^1H NMR (500 MHz): 4.74-4.65 (m, =CH, 1H), 3.95 (m, $J=6.7, 4.0$ Hz, CHOCOCH_3 , 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.02 (s, CHOCOCH_3 , 3H), 1.93-1.42 (m, 8H), 1.41-0.77 (m, 10H) pokrywający 0.99 (d, $J=7.1$ Hz, C17- CH_3 , 3H) oraz 0.80 (s, CH_3 , 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 170.6 (OCOCH_3), 135.9 (=C), 134.7 (=C), 79.5 (CHOH), 77.2 (CHOH), 73.7 (CHOCOCH_3), 51.4, 50.7, 44.5, 40.8, 36.4, 36.2, 33.8, 31.2, 28.8, 27.9, 24.3, 22.6, 21.5, 16.5, 11.7; MS (EI, m/z): 332 (M^+ , 53), 317 (9), 314 (100), 299 (29), 272 (17), 254 (63), 239 (88), 147 (67). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ obliczono: 332.2352; znaleziono: 332.2358.

3-O-Octan 17β-metylo-18-nor-5α-androst-12-en-3β,16ζ-diolu (52b): sygnały charakterystyczne: ^{13}C NMR (50 MHz): 145.4 ($\text{C}=\text{CH}$), 116.0 ($\text{C}=\text{CH}$), 79.1 (CHOH), 73.6 (CHOCOCH_3), 48.4, 46.3, 45.1, 44.3, 38.7, 38.3, 36.7, 34.0, 32.5, 27.9, 27.2, 25.2, 16.3, 12.1.



3-O-Octan 17β-metylo-18-nor-5α-androst-16-okso-13-en-3β-olu (53). Do roztworu hydroksy-octanu **52a** i **52b** (128.5 mg, 0.39 mmol) w DCM (5 ml) dodałem utleniacz Dess-Martina (199.0 mg, 0.47 mmol, 1.2 równ.) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie dodałem Et₂O (2 ml) i przemyłem wodą (1 × 10 ml). Warstwę wodną ekstrahowałem DCM (3 × 5 ml), a połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (100:1, 10% EtOAc/heksan), otrzymując octan **53** w postaci bezbarwnego oleju (36.7 mg, 31%).

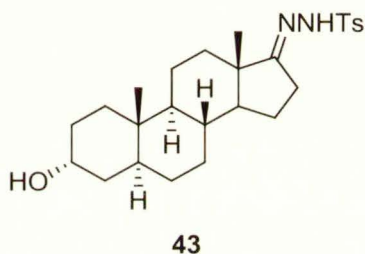
¹H NMR (500 MHz): 4.76-4.65 (m, =CH, 1H), 2.93-2.85 (m, CH₂CO, 1H), 2.83-2.76 (m, CHOCOCH₃, 1H), 2.74-2.65 (m, CH₂CO, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.03 (s, CHOCOCH₃, 3H), 2.05-1.82 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 5H), 1.12-1.00 (m, 3H) pokrywający 1.09 (d, *J*=7.5 Hz, C17-CH₃, 3H), 0.83 (s, C6-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 219.8 (C=O), 170.7 (CHOCOCH₃), 136.4, 134.4, 73.6, 51.4, 49.5, 44.5, 42.6, 36.2, 36.0, 35.5, 33.7, 31.2, 28.7, 27.3, 24.6, 22.1, 21.4, 13.8, 11.7. HRMS (ESI) obliczono dla C₂₁H₃₀O₃Na: 353.2987; znaleziono: 353.2088.



Trifluorometanosulfonian 3α-[(*t*-butylodimetylo)sililoksy]-5α-androst-16-en-17-ylu (48). Do roztworu 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylopirydyny (123.1 mg, 0.60 mmol, 1.1 równ.) w bezwodnym DCE (5 ml) dodałem keton **47** (220.1 mg, 0.54 mmol) w DCE (10 ml) oraz Tf₂O (94 μl, 0.57 mmol, 1.05 równ.) i ogrzewałem na łaźni olejowej w temp. 85 °C przez 10 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem pentanem (20 ml), odsączyłem osad i ponownie

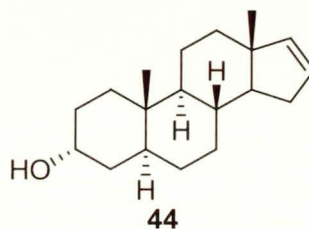
odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografowałem (heksan), otrzymując triflan **48** w postaci bezbarwnego oleju (265.7 mg, 91%).

^1H NMR (400 MHz): 5.55 (dd, $J=3.3, 1.5$ Hz, =CH, 1H), 3.59-3.50 [m, $\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 1H], 1.80-1.21 (m, 16H), 1.14-0.70 (m, 15H) pokrywający 0.95 (s, C13- CH_3 , 3H) i 0.88 [s, $\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H] oraz 0.83 (s, C10- CH_3 , 3H), 0.05 [s, $\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 6H]; ^{13}C NMR (400 MHz): 159.4 (C17), 114.5 (C16), 118.6 (q, $J=3.2$ Hz), 72.0 [$\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 54.8, 54.3, 45.2, 44.9, 38.6, 36.9, 35.7, 33.5, 32.7, 31.8, 30.9, 28.5, 28.4, 25.9 [$\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.5, 18.3, 15.3, 12.3, -4.6 [$\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; ^{19}F (376 MHz): -74.2; MS (EI, m/z): 536 (M^+ , 1), 481 (13), 480 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 31), 479 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100), 253 (9), 107 (10), 81 (10), 75 (59). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{F}_3\text{SSi}$: 536.2604; znaleziono: 536.2594.



Tosylohydrazon 3 α -hydroksy-5 α -androstan-17-onu (43). Do roztworu 3 α -hydroksy-5 α -androstan-17-onu (580 mg, 1.96 mmol) w etanolu (4 ml) dodałem tosylohydrazynę (484.0 mg, 2.60 mmol, 1.3 równ.) oraz lodowaty kwas octowy (30 μl) i ogrzewałem do wrzenia przez 4 h. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną i odsączyłem osad, przemywając etanolem. Tosylohydrazon **43** uzyskałem w postaci białych kryształów (869.3 mg, 95%).

^1H NMR (200 MHz): 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, C_6H_5 , 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, C_6H_5 , 2H), 4.09 (br s, CHOH, 1H), 2.42 (s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, 3H), 2.36-1.64 (m, 6H), 1.62-0.90 (m, 18H) pokrywający 0.96 (s, C18- CH_3 , 3H), 0.75 (s, C19- CH_3 , 3H).



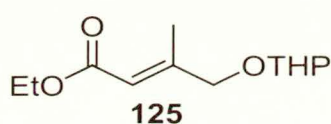
3 α -Hydroksy-5 α -androst-16-en (44).

Metoda A: Do roztworu Pd(PPh₃) (28.1 mg, 0.024 mmol, 5 mol%) oraz LiCl (90.5 mg, 2.14 mmol, 4.4 równ.) w THF (5 ml) dodałem enol triflowy **48** (260.2 mg, 0.49 mmol) w THF (5 ml) a następnie *n*-Bu₃SnH (365 μ l, 1.36 mmol, 2.8 równ.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 12 h, a następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu olefiny w THF (5 ml) dodałem Bu₄NF·3H₂O (189.6 mg, 0.6 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną 5% roztworem HCl (10 ml) i EtOAc (20 ml). Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowałem EtOAc (2 \times 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 \times 10 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (heksan - 25% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **44** w postaci bezbarwnych kryształów (133.0 mg, 72%).

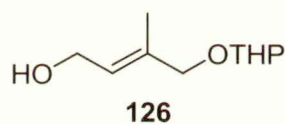
Metoda B: Do roztworu tosylohydrazonu **43** (173.9 mg, 0.39 mmol) w THF (5 ml) dodałem *n*-BuLi (3.5 ml, 2.24 M w heksanie, 20 równ.) w temp. -15 °C i kontynuowałem mieszanie przez 2 h w tej temp. i 1 h w temp. pok. Następnie dodałem wodę (15 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 \times 5 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 \times 10 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując alkohol **44** w postaci białych kryształów (50.6 mg, 48%).

¹H NMR (200 MHz): 5.84-5.78 (m, =CH, 1H), 5.73-5.64 (m, =CH, 1H), 4.11 (br s, CHOH, 1H), 2.08-.70 (m, 21H) pokrywający 1.00 (s, C18-CH₃, 3H) oraz 0.75 (s, C19-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 143.9 (=CH), 129.3 (=CH), 67.1 (CHOH), 56.3, 40.6, 36.7, 35.2, 35.5, 34.3, 33.6, 32.0, 29.9, 27.8, 26.6, 26.5, 23.9, 21.0, 17.1, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰⁵

5.10. Synteza pochodnej azulenu 113

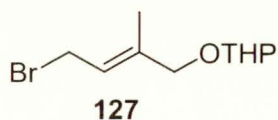
Ester etylowy kwasu (2E)-3-metylo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-yloksy)but-2-enowego (125). Związek **125** otrzymałem wg literaturowej metody stosując ester **123** (29.8 ml, 150.0 mmol), keton **124** (21.57 g, 136.4 mmol), NaH (6.020 g, 150.0 mmol, 60% zawiesina w oleju mineralnym) oraz THF (150 ml). Otrzymałem ester **125** w postaci bezbarwnej cieczy (25.32 g, 74%, *E* : *Z* = 1.6 : 1).

¹H NMR (200 MHz): 6.03-5.92 (m, =CH, 0.61×1H), 5.78-5.68 (m, =CH, 0.39×1H), 4.83-4.56 (m, 2H), 4.30-4.05 (m, 1H) pokrywający 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.02-3.72 (m, 2H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.10 (s, CH₃, 0.61×3H), 2.10 (s, CH₃, 0.61×3H), 1.98 (m, 0.39×3H), 1.94-1.40 (m, 7H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), zgodne z danymi literaturowymi.³⁰⁶



(2E)-3-Metylo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-yloksy)but-2-en-1-ol (126). Związek otrzymałem wg literaturowej metody, stosując ester **125** (4.293 g, 18.81 mmol), DIBAL-H (42.2 ml, 1M roztwór w heksanie) oraz DCM (70 ml). Otrzymałem alkohol **126** w postaci bezbarwnej cieczy (2.113 g) z wydajnością 78% (*E* : *Z* = 1.6 : 1).

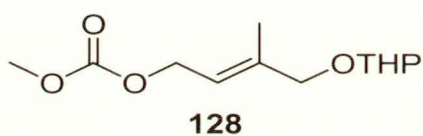
¹H NMR (200 MHz): 5.75-5.65 (m, =CH, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.28-4.00 (m, 3H), 3.92-3.74 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 1H), 2.05-1.40 (m, 7H) pokrywający 1.78 oraz 1.68 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 135.3 [CH=C(CH₃)], 125.6 (=CH), 97.7, 71.9, 62.1, 58.9, 30.5, 25.4, 19.3, 14.0; wybrane sygnały diastereoizomeru *Z*: 135.7 [CH=C(CH₃)], 128.6 (=CH), 96.6, 65.0, 58.1, 30.3, 25.3, 21.8, 19.0, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰⁷



2-[(2E)-4-Bromo-2-metylobut-2-enylo]okso}tetrahydro-2H-piran (127). Do roztworu alkoholu **126** (2.113 g, 11.34 mmol) i imidazolu (772.4 mg, 11.34 mmol) w DCM (80 ml) dodałem CBr₄ (4.515 g, 13.61 mmol) i Ph₃P (3.570 g, 13.64 mmol) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 20 min. Następnie dodałem wodę (30 ml),

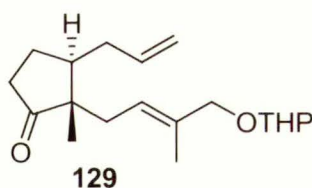
oddzieliłem warstwę organiczną a warstwę wodną ekstrahowałem DCM (2×20 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO_4 i rozcieńczyłem DCM (10 ml) oraz heksanem (100 ml). Odsączyłem osad tlenku trifenylfosfiny i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Czynność tę powtórzyłem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 % EtOAc/heksan). Otrzymałem bromek **127** w postaci bezbarwnej cieczy (2.373 g, 84%, $E : Z = 1.65 : 1$).

^1H NMR (200 MHz, sygnały diastereoizomeru E): 5.83-5.60 (m, =CH, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.25-3.75 (m, 3H), 3.62-3.43 (m, 1H), 2.00-1.40 (m, 8H) pokrywający 1.82 (s, CH_3 , 3H) ^{13}C NMR (50 MHz): 138.7 [$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{CH}_3)$], 124.6 [$\text{CH}=\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$], 97.5 (OCO), 64.5, 62.2, 30.5, 28.1, 25.3, 21.8, 19.3. HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$: 271.0304; znaleziono: 271.0294.



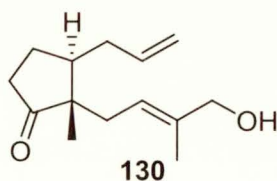
Węglan metylowo (2E)-3-metylo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-yloksy)but-2-enowy (128). Do roztworu alkoholu **126** (737.8 mg, 6.36 mmol) i pirydyny (610 μl , 7.63 mmol) w DCM (10 ml) dodałem kroplami chloromrówczan metylu (540 μl , 6.97 mmol) w temp. 0 °C, usunąłem łąźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną DCM (20 ml), przemyłem wodą (2×20 ml), 5% roztworem HCl (2×20 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 %EtOAc/heksan), otrzymując węglan **128** w postaci bezbarwnego oleju (1.105 g, 99%, $E : Z = 1.6 : 1$).

^1H NMR (200 MHz): 5.75-5.59 (m, =CH, $0.62 \times 1\text{H}$), 5.58-5.45 (m, =CH, $0.38 \times 1\text{H}$), 4.68 (br d, $J=7.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$, 2H), 4.22-4.00 (m, 1H), 3.94-3.68 (m, 2H) pokrywający 3.75 (s, OCH_3 , $1.86 \times 3\text{H}$) oraz 3.74 (s, OCH_3 , $1.14 \times 3\text{H}$), 3.54-3.40 (m, 1H), 1.97-1.40 (m, 6H) pokrywający 1.81 (s, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $1.14 \times 3\text{H}$) oraz 1.72 (s, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $1.86 \times 3\text{H}$) ^{13}C NMR (50 MHz): 155.7 (C=O), 138.9 [$\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$], 119.2 (=CH), 97.7, 71.2, 64.1, 62.0, 54.7, 30.4, 25.4, 19.3, 14.2 wybrane sygnały izomeru Z: 122.0 [$\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$], 97.5, 65.2, 63.9, 21.7. HRMS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 267.1203; znaleziono: 267.1216.



(2*S,3*S**)-3-Allilo-2-metylo-2-[(2*E*)-3-metylo-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-yloksy)-2-butenylo]cyklopentanon (129)**. Do roztworu siliowego eteru enolu **119** (105.2 mg, 0.50 mmol) w THF (2 ml) dodałem roztwór MeLi (375 μ l, 0.60 mmol, 1.6 M w Et₂O) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w tej temp. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temp. -78 °C, dodałem bromek **127** (249.1 mg, 1.00 mmol) oraz HMPA (1 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w celu powolnego ogrzania do temp. pok. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczyłem wodą (10 ml) oraz nas. roztworem NaCl (10 ml) i ekstrahowałem Et₂O (2 \times 15 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1 \times 20 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10 %EtOAc/heksan), uzyskując keton **129** w postaci bezbarwnego oleju (125.0 mg, 82%, *E* : *Z* = 1.65 : 1).

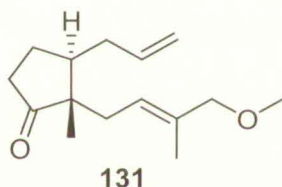
¹H NMR (200 MHz): 6.00-5.62 (m, 1H), 5.46-4.92 (m, 3H), 4.64-4.48 (m, 1H), 4.20-3.76 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 1H), 2.46-1.38 (m, 16H) pokrywający 1.64 [s, =(C)CH₃, 3H], 0.87 i 0.86 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 136.9 (=CH), 134.9 [CH=(C)CH₃], 122.8 (=CH), 115.9 (CH=CH₂), 97.5 (OCO), 72.6, 62.2, 51.6, 42.4, 37.4, 34.8, 34.1, 30.6, 25.5, 24.9, 19.5, 17.5, 14.2 wybrane sygnały drugiego diastereoizomeru 134.7 [CH=(C)CH₃], 124.5 (=CH), 116.0 (=CH), 97.3 (OCO), 62.3, 51.4, 42.6, 34.4, 34.0. HRMS (EI) obliczono dla C₁₉H₃₀O₃Na: 329.2087; znaleziono: 329.2090.



(2*S,3*S**)-3-Allilo-2-[(2*E*)-4-hydroksy-3-metylo-2-butenylo]-2-metylocyklopentanon (130)**. Do roztworu ketonu **129** (125.0 mg, 0.41 mmol) w MeOH (11 ml) dodałem *p*-TSA (32.0 mg, 0.017 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 30 min.

Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (30 ml) i ekstrahowałem EtOAc (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30 %EtOAc/heksan), uzyskując hydroksy-keton **130** w postaci bezbarwnego oleju (66.2 mg, 73%, *E* : *Z* = 1.65 : 1).

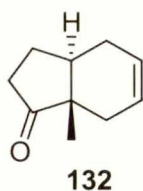
¹H NMR (200 MHz): 5.90-5.64 (m, 1H), 5.42-5.20 (m, 1H), 5.16-4.92 (m, 2H), 3.98 (br s, CH₂OH, 2H), 2.48-1.76 (m, 7H), 1.74-1.36 (m, 2H), pokrywający 1.66 (s, =(C)CH₃, 3H), 1.22 (s, C2-CH₃, 0.82×3H), 0.89 (s, C2-CH₃, 0.18×3H) ¹³C NMR (50 MHz, sygnały głównego diastereoizomeru): 223.2 (C=O), 137.6 [CH=(C)CH₃], 136.8 (=CH), 121.0 (=CH), 116.0 (CH=C₂H₂), 68.7, 51.4, 42.4, 37.4, 34.8, 33.9, 24.9, 17.6, 13.8 wybrane sygnały drugiego distereoizomeru: 120.4 (=CH), 116.2 (CH=C₂H₂), 51.7, 47.3, 36.0, 34.3, 29.3, 24.3, 14.2. HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₂O₂Na: 245.1512; znaleziono: 245.1517.



(2*S,3*S**)-3-Allilo-2-[(2*E*)-4-metoksy-3-metylo-2-butenylo]-2-metylocyklopentanon (**131**)**. Do roztworu hydroksy-ketonu **130** (66.2 mg, .298 mmol) w jodku metylu (2 ml) dodałem Ag₂O (218.3 mg, 0.950 mmol) i ogrzewałem w ampułce wysokociśnieniowej w temp. 55 °C (temp. łaźni olejowej) przez 4 h. Następnie odsączyłem osad i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/heksan), otrzymując keton **131** w postaci bezbarwnego oleju (59.3 mg, 84%).

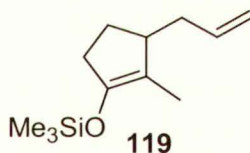
¹H NMR (200 MHz): 5.94-5.64 (m, =CH, 1H), 5.42-5.10 (m, 1H), 5.14-4.94 (m, 2H), 3.75 (br s, CH₂OCH₃, 2H), 3.23 (s, CH₂OCH₃, 0.81×3H), 3.22 (s, CH₂OCH₃, 0.19×3H), 2.48-2.05 (m, 8H), 1.63-1.35 (m, 1H) pokrywający 1.61 (s, CH=CCH₃, 0.81×3H) oraz 1.59 (s, CH=CCH₃, 0.19×3H), 1.01 (s, C2-CH₃, 0.19×3H), 0.87 (s, C2-CH₃, 0.81×3H); ¹³C NMR (50 MHz): 223.0 (C=O), 136.8 (=CH), 134.9 (CH=CCH₃), 123.2 (=CH), 115.9 (=CH₂), 78.8 (), 57.3, 51.6, 42.4, 37.3, 34.8, 34.0, 24.9, 17.4, 13.9 wybrane sygnały drugiego diastereoizomeru: 122.7 (=CH), 116.1 (=CH₂), 51.2, 47.2, 35.8, 34.3,

29.5, 24.3, 20.8. HRMS (EI) obliczono dla $C_{15}H_{24}O_2Na$: 259.1669; znaleziono: 259.1663.



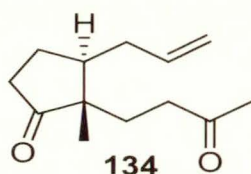
(3a*S,7a*S**)-7a-Metylo-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1*H*-inden-1-on (132)**. Do roztworu kat. Grubbsa II (10.6 mg, 0.013 mmol) i wodorku rutenu **165** (11.9 mg, 0.013 mmol) w benzenie (13 ml) dodałem keton **131** (59.3 mg, 0.251 mmol) w benzenie (12 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan), uzyskując keton **132** w postaci bezbarwnego oleju (28.3 mg, 75%).

1H NMR (200 MHz): 5.64 (br s, =CH, 2H), 2.60-1.46 (m, 9H), 0.86 (s, CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 221.9 (C=O), 126.2 (=CH), 125.5 (=CH), 46.1 (C2a), 41.1, 35.8, 33.5, 27.9, 24.3, 13.4; MS (EI, m/z): 150 (M^+ , 16), 132 (22), 94 (27), 93 (39), 91 (41), 79 (100), 77 (30), 39 (27). HRMS (EI) obliczono dla $C_{10}H_{14}O$: 150.1045; znaleziono: 150.1050.



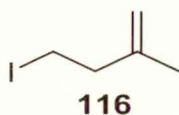
[(3-Allilo-2-metylo-1-cyklopenten-1-ylo)okso](trimetylo)silan (119). Do roztworu CuI (5.9 g, 31 mmol) oraz LiBr (2.7 g, 31 mmol) w THF (50 ml), dodałem bromek allilomagnezowy (27.6 ml, 1M w Et₂O) w temp. -78 °C i kontynuowałem mieszanie w tej temp przez 1 h. Następnie dodałem enon **9** (940.8 mg, 9.8 mmol), Me₃SiCl (3.9 ml, 31 mmol) oraz Et₃N (3 ml), a po upływie 1 h usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 4 h w temp. pok. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczyłem Et₂O (150 ml) i przemyłem wodą (2 × 50 ml) oraz nas. roztworem NaCl (3 × 50 ml). Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (heksan), otrzymując sililowy eter enolu **119** w postaci bezbarwnego oleju (1.746 g, 85%).

^1H NMR (200 MHz): 5.88-5.65 (m, =CH, 1H), 5.15-4.90 (m, =CH₂, 2H), 2.62-2.42 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, CH₃, 3H), 0.17 [s, Si(CH₃)₃, 9H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 146.0 [C=COSi(CH₃)₃], 137.1 (CH=CH₂), 115.8 [C=COSi(CH₃)₃], 115.6 (CH=CH₂), 44.2, 38.5, 32.5, 25.7, 10.3, 0.6 [Si(CH₃)₃]. Analiza elementarna dla C₁₂H₂₂O₂Si; obliczono: C – 68.51, H – 10.54; znaleziono: C – 68.76, H – 10.50.



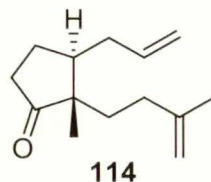
(2*S,3*S**)-3-Allilo-2-metylo-2-(3-oksobutylo)cyklopentanon (134).** Do roztworu enolu **119** (210.1 mg, 1.0 mmol) w DCM (3 ml) dodałem Me₃SiOTf (18 μl, 10 mol%) oraz ketal **133** (137.0 mg, 1.2 mmol) w temp. –78 °C i kontynuowałem mieszanie przez 19 h w tej temp. Następnie dodałem aceton (10 ml) i wodę (50 μl), a po 30 min. (temp. pok.), odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10-15% EtOAc/heksan). Otrzymałem keton **134** (99.8 mg) w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 48%.

^1H NMR (200 MHz): 5.90-5.65 (m, =CH, 1H), 5.15-4.90 (m, =CH₂, 2H), 2.70-1.40 (m, 11H) pokrywający 2.11 (s, COCH₃, 3H), 0.85 (s, C₂-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.7 (C=O), 208.1 (COCH₃), 136.4 (CH=CH₂), 116.1 (CH=CH₂), 50.2 (C₂), 43.4, 38.5, 36.9, 34.3, 29.8, 29.2, 24.5, 17.2; MS (EI, *m/z*): 208 (M⁺, 1), 137 (24), 97 (52), 94 (33), 79 (46), 67 (22), 43 (CH₃CO⁺, 100), 41 (C₃H₅⁺, 34). HRMS (EI) obliczono dla C₁₃H₂₀O₂: 208.1463; znaleziono: 208.1471.



4-Jodo-2-metylo-1-buten (116). Związek otrzymałem wg metody literaturowej,³⁰⁸ stosując 3-metylo-3-buten-1-ol (4.30 g, 50.0 mmol), Ph₃P (15.72 g, 60.0 mmol), imidazol (4.08 g, 60.0 mmol), I₂ (15.24 g, 60.0 mmol) oraz DCM (110 ml). Surowy produkt chromatografowałem na żelu krzemionkowym (pentan), otrzymując jodek **116** w postaci bezbarwnej cieczy (6.67 g, 68%).

^1H NMR (200 MHz): 4.85 (br s, =CH₂, 1H), 4.75 (br s, =CH₂, 1H), 3.25 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.258 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.73 (s, CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 143.8 (C=CH₂), 112.2 (C=CH₂), 41.8, 21.6, 3.4, zgodne z danymi literaturowymi.³⁰⁸



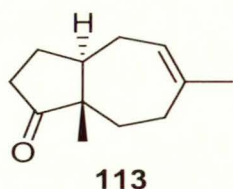
(2S*,3S*)-3-Allilo-2-metylo-2-(3-metylobut-3-enylo)cyklopentanon (114).

Metoda A: Do roztworu soli fosfoniowej (263.4 mg, 0.74 mmol) w THF (5 ml) dodałem *n*-BuLi (265 μl , 2.5 M w heksanie) w temp. -78 °C, usunąłem łaźnię i kontynuowałem mieszanie w temp. pok. Po upływie 1 h dodałem diketon **134** (76.8 mg, 0.369 mmol) w THF (5 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuściłem w DCM (2 ml) i rozcieńczyłem heksanem (15 ml). Po odsączeniu osadu, odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5-15% EtOAc/heksan). Otrzymałem keton **114** (47.2 mg) z wydajnością 62% w postaci bezbarwnego oleju.

Metoda B: Do roztworu enolu **119** (210.0 mg, 1.0 mmol) w THF (5 ml) dodałem MeLi (750 μl , 1.2 mmol, 1.6 M roztwór w Et₂O) w temp. 0 °C. Po 1 h ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temp. -78 °C, dodałem jodek **116** (490.0 mg, 2.5 mmol) oraz HMPA (2.5 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w celu powolnego ogrzania do temp. pok. Następnie dodałem nas. roztwór NaCl (10 ml) oraz wodę (10 ml) i ekstrahowałem Et₂O (2 \times 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 \times 10 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10-15% EtOAc/heksan), otrzymując keton **114** w postaci bezbarwnego oleju (47.4 mg, 23%).

^1H NMR (400 MHz): 5.82-5.70 (m, CH=CH₂, 1H), 5.06-4.95 (m, CH=CH₂, 2H), 4.63-4.58 [m, (CH₃)C=CH₂, 2H], 2.33-2.17(m, 2H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.76-1.65 (m, 2H) pokrywający 1.64 [s, (CH₃)C=CH₂, 3H], 1.48-1.35 (m, 2H), 0.81 (s, C₂-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): 223.3 (C=O), 145.7 [(CH₃)C=CH₂], 136.8 (CH=CH₂), 116.1 (CH=CH₂), 109.8 [(CH₃)C=CH₂], 51.1 (C₂), 42.3, 37.3, 34.6, 33.9, 32.6, 24.8, 22.5,

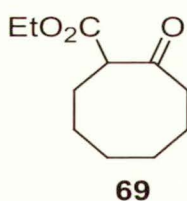
17.8; MS (EI, m/z): 206 (M^+ , >1), 165 (2), 138 (5), 109 (2), 97 (100), 67 (11), 55 (10), 41 (18). HRMS (EI) obliczono dla $C_{14}H_{22}O$: 206.1671; znaleziono: 206.1664.



(3a*S,8a*S**)-6,8a-Dimetylo-3,3a,4,7,8,8a-heksahydroazulen-1(2*H*)-on (113).** Do roztworu dienu **114** (47.0 mg, 0.228 mmol) w benzenie (11 ml) dodałem katalizator Grubbsa II (9.7 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) w benzenie (12 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 2 h. Następnie odparowałem rozpuszczalnik mieszaninę reakcyjną, a pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/heksan). Otrzymałem keton **113** w postaci bezbarwnego oleju (37.7 mg) z wydajnością 93%.

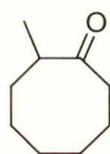
1H NMR (200 MHz): 5.55-5.35 (m, =CH, 1H), 2.55-1.20 (m, 11H) pokrywający 1.71 (s, C6-CH₃, 3H), 0.85 (s, C8a-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 222.9 (C=O), 137.8 (C6), 123.1 (C5), 50.7 (C8a), 46.5, 36.0, 33.2, 29.6, 28.9, 28.4, 25.3, 12.6; MS (EI, m/z): 178 (M^+ , 64), 107 (54), 93 (67), 79 (48), 68 (72), 67 (100), 41 (58), 39 (44). HRMS (EI) obliczono dla $C_{12}H_{18}O$: 178.1358; znaleziono: 178.1359.

5.11. Badania modelowe nad dobudową pierścienia C



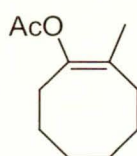
2-Oksocyklooktanokarboksylan etylu (69). Związek otrzymałem wg literaturowej procedury³⁰⁹ Do zawiesiny NaH (35 g, 0.85 mol, 55-60% zawiesina w oleju mineralnym, przemytego benzenem 3×20 ml) i węglanu dietylu (71 g, 0.6 mol) powoli wkropiłem cyclooktanon **68** (38 g, 0.3 mol) w benzenie (100 ml) za pomocą pompy strzykawkowej w ciągu 3h w temp. 80 °C i ogrzewałem przez dodatkowe 30 min. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temp. pok., dodałem lodowaty kwas octowy (60 ml) i kontynuowałem mieszanie do całkowitego rozpuszczenia osadu. Po

oddzieleniu warstwy benzenowej, warstwę wodną ekstrahowałem benzenem (3 × 50 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i oddestylowałem rozpuszczalnik pod ciśnieniem atmosferycznym. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 90-92 °C/2 mmHg. Otrzymałem ketoester **69** w postaci bezbarwnej cieczy (54 g, 93%).

**70**

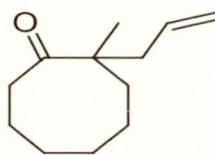
2-Metylocyklooktanon (70). Związek otrzymałem wg zmodyfikowanej metody literaturowej.²⁴² Do roztworu MeONa (186.7 mmol, otrzymanego w reakcji Na - 4.295 g z bezwodnym MeOH) w MeOH (160 ml) dodałem ketonoester **69** (37.020 g, 186.7 mmol) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 30 min. Następnie dodałem MeI (35 ml, 560 mmol), a po 30 min. wodę (200 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 50 ml). Połączone warstwy organiczne przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 70 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany ketonoester wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania. Do roztworu KOH (11.5 g, 205.4 mmol) w MeOH (100 ml) dodałem ketonoester i ogrzewałem do wrzenia przez 18 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (200 ml) i ekstrahowałem Et₂O (3 × 50 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 100 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 84-86 °C/10 mmHg. Otrzymałem keton **70** w postaci bezbarwnej cieczy (15.413 g, 59% po dwóch etapach).

¹H NMR (200 MHz): 2.70-2.48 (m, CH, 1H), 2.40 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.06-1.10 (m, 10H), 1.05 (d, *J*=6.8 Hz, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.3 (C=O), 45.2 (CH), 40.3, 33.1, 26.9, 26.5, 25.6, 24.5, 16.8 (CH₃), zgodne z danymi literaturowymi.²⁴³

**72**

Octan 2-metylocyklookt-1-en-1-ylu (72). Związek otrzymałem wg metody literaturowej,²⁴⁷ stosując keton **70** (3.604 g, 25.7 mmol), Ac₂O (4.9 ml, mmol) oraz CCl₄ (15 ml). Otrzymałem octan enolu **72** (4.349 g) z wydajnością 92% po chromatografii (50:1, 5% EtOAc/heksan).

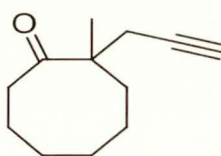
¹H NMR (200 MHz): 2.36-2.22 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 3H) pokrywający 2.13 (s, COCH₃, 3H), 1.68-1.40 (m, 7H) pokrywający 1.53 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 169.4 (C=O), 143.5 (COC(O)CH₃), 117.8 (CCH₃), 31.4, 30.1, 28.8, 28.4, 26.6, 25.7, 20.8 (COCH₃), 15.6 (CCH₃), zgodne z danymi literaturowymi.³¹⁰



77

2-Allilo-2-metylocyklooktanon (77). Związek otrzymałem wg zmodyfikowanej procedury literaturowej.²⁴⁷ MeLi (4.2 mmol, uzyskany przez zatężenie handlowego roztworu 1.6 M w Et₂O) rozpuściłem w DME (2.6 ml), ochłodziłem do 0 °C, dodałem kroplami octan enolu **72** (373 mg, 2 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0 °C, dodałem bromek allilu (363 μl, 4.2 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez kolejne 10 min. Otrzymany roztwór rozcieńczyłem wodą (50 ml) i ekstrahowałem heksanem (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (5% EtOAc/heksan), otrzymując keton **77** w postaci bezbarwnej cieczy (238.2 mg, 66%).

¹H NMR (200 MHz): 5.80-5.54 (m, =CH, 1H), 5.08-4.92 (m, =CH₂, 2H), 2.68-2.46 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H), 1.78-1.02 (m, 9H), 1.01 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.3 (C=O), 133.9 (=CH), 117.8 (=CH₂), 50.1, 41.9, 36.8, 33.5, 30.4, 25.9, 24.8, 24.3, 19.8, zgodne z danymi literaturowymi.³¹¹

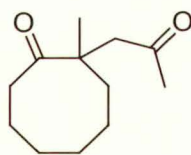


74

2-Metylo-2-prop-2-ynylocyklooktanon (74). Do $\text{MeOSn}(n\text{-Bu})_3$ (1.15 ml, 4.0 mmol) dodałem octan enolu **72** (729.0 mg, 4.0 mmol) w temp. 0 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 48 h w temp. pok. (analiza widma ^1H NMR wykazała pełną konsumpcję octanu enolu). Następnie usunąłem octan metylu (1 h, 0.01 mmHg) i produkt użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Do roztworu enolu cynowego **73** w bezwodnym THF (9 ml) dodałem bromek propargilu (708.1 mg, 6.0 mmol) oraz HMPA (2.8 ml) w temp. -40 °C, usunąłem łaźnię chłodzącą i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie dodałem 15% roztwór NH_4Cl (15 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3 × 30 ml). Połączone ekstrakty przesączyłem przez celit, przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 30 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/Hex), otrzymując keton **74** w postaci bezbarwnej cieczy (133.0 mg, 19%).

^1H NMR (200 MHz): 2.76-2.54 (m, 1H), 2.50-2.22 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.93-1.11 (m, 8H), 1.10-0.87 (m, 2H) pokrywający 1.15 (s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 219.2 ($\text{C}=\text{O}$), 81.3, 70.6, 49.2, 36.8, 32.0, 30.4, 25.8, 24.8, 24.5, 24.2, 22.6; MS (EI, m/z): 178 (M^+ , 39), 135 (57), 98 (62), 93 (97), 79 (100), 69 (77), 55 (83), 41 (68). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$: 178.1358; znaleziono: 178.1353.



75

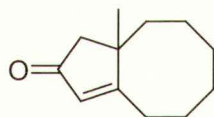
2-Metylo-2-(2-oksopropyl)-cyklooktanon (75).

Metoda A: Do roztworu ketonu **77** (183.4 mg, 1.02 mmol) w mieszaninie DMA i H_2O (3.5 ml, $\text{DMA}:\text{H}_2\text{O} = 7.4:1$) dodałem PdCl_2 (18.0 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) oraz $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.6 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) i kontynuowałem mieszanie w atmosferze tlenu przez 72 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (20 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3 × 30 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 30 ml), osuszyłem bezw. MgSO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na

żelu krzemionkowym (50:1, 5% EtOAc/heksan), otrzymując diketon **75** w postaci bezbarwnego oleju (137.0 mg, 69%).

Metoda B: Do roztworu ketonu **74** (278.9 mg, 1.57 mmol) w mieszaninie acetonitrylu i wody (2.2 ml, MeCN:H₂O = 10:1) dodałem PdCl₂(MeCN)₂ (20.3 mg, 0.0078 mmol, 5 mol%) i kontynuowałem mieszanie przez 12 h w temp. pok. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńczyłem Et₂O (30 ml). Warstwę organiczną przemyłem mieszaniną NH₃·H₂O i nas. roztworem NaCl (3 × 30 ml, NH₃·H₂O:NaCl_{nas.}=1:1), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 10% EtOAc/heksan), otrzymując diketon **75** w postaci bezbarwnego oleju (221.1 mg, 72%).

¹H NMR (200 MHz): 2.86 (d, *J*=16.2 Hz, CH₂COCH₃, 1H), 2.68 (ddd, *J*=11.8, 10.2, 3.8 Hz, C8-H, 1H), 2.40 (d, *J*=16.2 Hz, CH₂COCH₃, 1H), 2.68 (ddd, *J*=11.8, 6.8, 3.8 Hz, C8-H, 1H), 2.17 (s, COCH₃, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.28 (m, 9H), 1.23 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 219.3 (C=O), 207.7 (C=O), 49.7 (C2), 47.5, 36.2, 33.6, 32.1 (CH₂COCH₃), 30.0, 26.1, 24.7, 24.5, 22.0 (C2-CH₃); MS (EI, *m/z*): 196 (M⁺, 5), 139 (M⁺-C₃H₅CO, 8), 98 (13), 69 (18), 55 (16), 43 (CH₃CO⁺, 100), 41 (26), 39 (11). HRMS obliczono dla C₁₂H₂₀O₂: 196.1463; znaleziono: 196.1469.

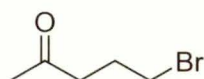


76

9a-Metylo-1,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-2H-cyklopenta[8]annulen-2-on (76). Do roztworu KOH (3.802 g, 67.86 mmol) w bezwodnym EtOH (10 ml) dodałem diketon **75** (188.8 mg, 0.96 mmol) w EtOH (6 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 4 h w atmosferze argonu. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (100 ml) i ekstrahowałem Et₂O (2 × 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (50:1, 15% EtOAc/heksan), otrzymując enon **76** w postaci bezbarwnego oleju (152.6 mg, 89%).

¹H NMR (200 MHz): 5.85 (s, =CH, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.49 (d, *J*=18.4 Hz, C10-H, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.18 (d, *J*=18.4 Hz, C10-H, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.78-1.10

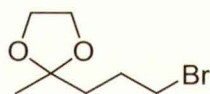
(m, 7H) pokrywający 1.18 (s, C9a-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 208.5 (C=O), 192.1 (C3a), 129.7 (C3), 47.5, 46.5 (C9a), 34.2, 30.8, 29.2 (CH₃), 28.3, 26.1, 25.7, 24.1; MS (EI, *m/z*): 178 (M⁺, 100), 135 (74), 121 (89), 109 (48), 108 (48), 107 (61), 93 (62), 79 (69). HRMS (EI) obliczono dla C₁₂H₁₈O: 178.1358; znaleziono: 178.1351.



79

5-Bromopentan-2-on (79). Związek otrzymałem wg metody literaturowej,²⁵³ stosując lakton **78** (10.00 g, 78.0 mmol), TEBACl (1.78 g, 7.8 mmol), HBr (100 ml, 48% w wodzie) oraz CHCl₃ (100 ml). Surowy produkt przedestylowałem pod ciśnieniem atmosferycznym, zbierając frakcję w zakresie 90-92 °C. Otrzymałem bromoketon **79** (11.400 g) z wydajnością 88%.

¹H NMR (200 MHz): 3.43 (br t, *J*=6.3 Hz, CH₂Br, 2H), 2.63 (br t, *J*=6.6 Hz, CH₂C=O, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H, CH₂CH₂Br, 2H) pokrywający 2.15 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 207.4 (C=O), 41.4 (CH₂Br), 33.3 (CH₂C=O), 30.1, 26.3, zgodne z danymi literaturowymi.²⁵³

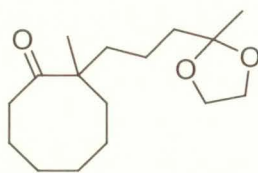


80

2-(3-Bromopropyl)-2-metylo-1,3-dioksolan (80) Do roztworu ketonu **79** (11.4 g, 0.69 mmol) w benzenie (80 ml) dodałem glikol etylenowy (4.6 ml, 82.2 mmol, 1.2 równ.) oraz *p*-TSA (134.0 mg, 0.69 mmol, 1 mol%) i ogrzewałem do wrzenia przez 5 h (analiza GC wykazała brak substratu). Następnie przemyłem mieszaninę reakcyjną nas. roztworem NaHCO₃ (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (118-120 °C/30 mmHg), otrzymując bromoketal **80** w postaci bezbarwnej cieczy (138 g, 95%).

¹H NMR (200 MHz): 4.01-3.87 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 3.43 (t, *J*=6.6 Hz, CH₂Br, 2H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 109.5

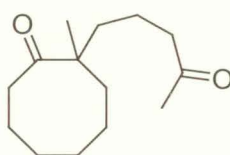
(C=O), 64.7 (OCH₂CH₂O), 37.6 (CH₂Br), 34.0, 27.5, 23.9 (CH₃), zgodne z danymi literaturowymi.¹⁴⁷



81

2-Metylo-2-[3-(2-metylo-1,3-dioksolan-2-ylo)propylo]cyklooktanon (81). MeLi (7.9 ml, 12.6 mmol, uzyskany przez zateżenie handlowego roztworu 1.6 M w Et₂O) rozpuściłem w DME (7.8 ml), ochłodziłem do 0 °C, dodałem kroplami octan enolu **72** (1.119 g, 6.0 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do -78 °C i dodałem bromek **80** (2.764 g, 13.2 mmol) oraz HMPA (6 ml). Mieszanie kontynuowałem przez 16 h w celu powolnego ogrzania do temp. pok. i dodałem nas. roztwór NaCl (30 ml) oraz wodę (30 ml). Po oddzieleniu warstwy eterowej, warstwę wodną ekstrahowałem Et₂O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (10% EtOAc/heksan), otrzymując keton **81** w postaci bezbarwnej cieczy (1.416 g, 88%).

¹H NMR (200 MHz): 3.97-3.85 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.30-1.95 (m, 2H), 1.87-0.95 (m, 15H) pokrywający 1.27 (s, CH₃, 3H) oraz 1.01 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.9 (C=O), 109.8 [CH₃C(OCH₂)₂], 64.6 [CH₃C(OCH₂)₂], 50.1 (C2), 39.7, 38.5, 36.6, 34.2, 30.4, 25.9, 24.9, 24.3, 23.8 [CH₃C(OCH₂)₂], 18.9, 18.5; MS (EI, *m/z*): 268 (M⁺, >1), 99 (5), 95 (4), 87 (C₄H₇O₂⁺, 100), 81 (5), 55 (4), 43 (9), 41 (4). HRMS (EI) obliczono dla C₁₆H₂₈O₃: 268.2051; znaleziono: 268.2038.

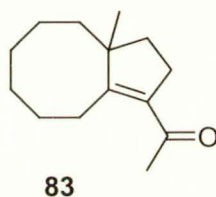


82

2-Metylo-2-(4-oksopentylo)cyklooktanon (82). Do roztworu ketonu **81** (1.416 g, 5.28 mmol) w mieszaninie dioksanu i wody (25 ml, woda:dioksan = 4:1) dodałem *p*-TSA

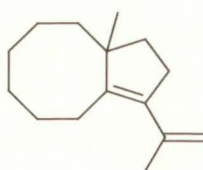
(100.4 mg, 10 mol%) i kontynuowałem mieszanie przez 10 h w temp. 60 °C. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem DCM (10 ml) i przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (1 × 10 ml). Warstwę organiczną osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/heksan), otrzymując diketon **82** w postaci bezbarwnej cieczy (1.178 g, 99%).

¹H NMR (200 MHz): 2.69-2.52 (m, 1H), 2.47-2.20 (m, 2H), 2.10 (s, COCH₃, 3H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.85-1.05 (m, 14H), 1.00 (s, C2-CH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 220.8 (C=O), 208.5 (C=O), 49.9 (C2), 43.9, 37.0, 36.6, 33.9, 30.4, 29.9 (COCH₃), 25.9, 24.8, 24.3, 19.2 (C2-CH₃), 18.3 MS (EI, *m/z*): 224 (M⁺, 9), 140 (58), 138 (49), 71 (53), 68 (60), 55 (38), 43 (CH₃CO⁺, 100), 41 (44). HRMS (EI) obliczono dla C₁₄H₂₄O₂: 224.1776; znaleziono: 224.1764.



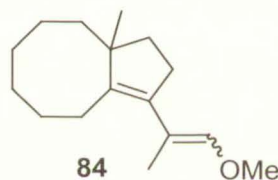
1-(9a-Metylo-2,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8]annuleno-3-ylo)etanon (83). Do roztworu KOH (20.273 g, 35.73 mmol) w bezwodnym EtOH (67 ml) dodałem diketon **82** (1.152 g, 5.13 mmol) w EtOH (10 ml) i ogrzewałem do wrzenia przez 4 h w atmosferze argonu. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną wodą (300 ml) i ekstrahowałem benzenem (3 × 30 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/heksan), otrzymując enon **83** w postaci żółtego oleju (1.019 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz): 3.00-2.90 (m, 1H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.19 (s, C9a-CH₃, 3H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.76-1.06 (m, 9H), 0.93 (m, COCH₃, 3H); ¹³C NMR (50 MHz): 197.9 (C=O), 168.9 (C3a), 132.4 (C3), 51.4 (C9a), 32.8, 31.5 (COCH₃), 30.8, 30.6, 30.0, 27.0, 26.7 (C9a-CH₃), 25.7, 24.8, 24.8; MS (EI, *m/z*): 206 (M⁺, 100), 191 (25), 163 (63), 138 (24), 107 (23), 95 (27), 81 (33), 43 (CH₃CO⁺, 94). HRMS obliczono dla C₁₄H₂₂O: 206.1671; znaleziono: 206.1670.



85

3-izo-Propenyl-9a-metylo-2,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8]cyklookten (85). Do handlowej mieszaniny $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ i NaNH_2 (1 g, 2.42 mmol, 5 równ.) dodałem bezwodny THF (10 ml) w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i kontynuowałem mieszanie przez 1 h. Następnie dodałem keton (100 mg, 0.48 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. $40\text{ }^\circ\text{C}$ (łaźnia olejowa). Mieszaninę reakcyjną zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem heksanem (15 ml) i odsączyłem osad. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (heksan), otrzymując dien **85** w postaci bezbarwnego oleju (100%, 98.9 mg).

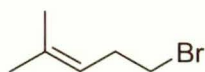


84

3-(2-Metoksy-1-metylowinylo)-9a-metylo-2,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8]annulen (84). Do zawiesiny soli fosfoniowej (1.668 g, 4.67 mmol, 10 równ.) w THF (10 ml) dodałem *n*-BuLi (2.0 ml, 4.77 mmol, 2.36 M w heksanie) w temp. $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Po 30 min. dodałem enon **83** (100.4 mg, 0.48 mmol) w THF (10 ml) i kontynuowałem mieszanie przez 16 h w temp. pok. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem wodą (20 ml) i ekstrahowałem heksanem (3×15 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (heksan), otrzymując eter **84** w postaci bezbarwnego oleju (78.8 mg, 69%).

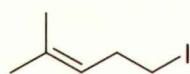
^1H NMR (200 MHz): 5.97 (q, $J=1.4$ Hz, =CH, $0.7 \times 1\text{H}$), 5.74 (q, $J=1.4$ Hz, =CH, $0.3 \times 1\text{H}$), 3.61 (s, OCH_3 , $0.7 \times 3\text{H}$), 3.51 (s, OCH_3 , $0.3 \times 3\text{H}$), 2.65-2.25 (m, 4H), 1.94-1.25 (m, 12H) pokrywający 1.76 (d, $J=1.6$ Hz, = CCH_3 , $0.7 \times 3\text{H}$) oraz 1.60 (d, $J=1.6$ Hz, = CCH_3 , $0.3 \times 3\text{H}$), 0.95 (s, C9a-CH_3 , $0.3 \times 3\text{H}$), 0.91 (s, C9a-CH_3 , $0.7 \times 3\text{H}$); ^{13}C NMR (50

MHz): 145.3, 144.5 ($=\underline{\text{C}}\text{HOCH}_3$), 144.4, 141.6($=\underline{\text{C}}\text{HOCH}_3$), 132.7, 113.1, 111.9, 59.5 ($=\text{CHO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.2 ($=\text{CHO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 50.7, 50.2, 35.7, 34.6, 34.5, 33.3, 32.8, 32.5, 30.5, 28.4, 27.6 ($=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.4 ($=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.2, 26.1, 25.8, 25.3, 25.1, 24.4, 24.2, 17.2 (C9a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 12.4 (C9a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); MS (EI, m/z): 234 (M^+ , 62), 219 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 54), 163 (29), 133 (31), 91 (28), 43 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$, 31), 41 (33). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 234.1984; znaleziono: 234.1986.

**16b**

5-Bromo-2-metylopent-2-en (16b). Związek otrzymałem wg metody literaturowej,²⁵⁶ stosując MeMgBr (26.5 ml, 119.8 mmol, 4.52 M w Et_2O), keton **91** (9.4 ml), 48% roztwór HBr (13 ml, 48% roztwór wodny). Surowy bromek przedestylowałem pod ciśnieniem atmosferycznym, zbierając frakcję w zakresie 150-152 °C. Otrzymałem bromek **16b** (8.954 g) w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 55%.

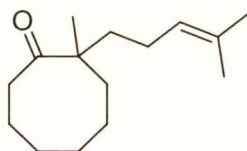
^1H NMR (200 MHz): 5.12 (br t, $J=7.2$ Hz, $=\text{CH}$, 1H), 3.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.55 (dt, $J=7.4$, 7.4 Hz, 2H), 1.71 (br s, CH_3 , 3H), 1.63 (br s, CH_3 , 3H), zgodne z danymi literaturowymi.³¹²

**16a**

5-Jodo-2-metylopent-2-en (16a). Związek otrzymałem wg zmodyfikowanej metody literaturowej.³¹³ Do roztworu MeMgI (30 ml, 100 mmol, 3.33 M) w Et_2O wkropliłem keton **91** (6.2 ml, 100 mmol) w Et_2O (10 ml) w ciągu 30 min., utrzymując temperaturę wrzenia. Po 30 min. dodałem otrzymany roztwór do roztworu H_2SO_4 (15 ml stęż. H_2SO_4 w 30 ml wody), utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 10 °C. Mieszanie kontynuowałem przez 30 min. w temp. 0 °C oraz 15 min. w temp. pok. Następnie oddzieliłem warstwę eterową, a warstwę wodną ekstrahowałem Et_2O (2 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (2 × 10 ml), osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w

zakresie 82-84 °C/20 mmHg. Otrzymałem jodek **16a** w postaci bezbarwnej cieczy (10.272 g, 49%).

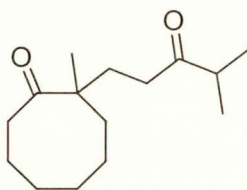
GC: t_r =9.1 min. (50-150 °C, 50° - 1 min., czystość:>99%); ^1H NMR (200 MHz): 5.15-5.00 (m, =CH, 1H), 3.10 (t, J =7.4 Hz, 2H), 2.57 (dt, J =7.4, 7.4 Hz, 2H), 1.69 (br s, CH₃, 3H), 1.61 (br s, CH₃, 3H), zgodne z danymi literaturowymi.³¹⁴



93

2-Metylo-2-(4-metylopent-3-enylo)cyklooktanon (93). MeLi (1.37 ml, 2.19 mmol, uzyskany przez zateżenie handlowego roztworu 1.6 M w Et₂O) rozpuściłem w DME (3 ml), ochłodziłem do 0 °C, dodałem kroplami octan enolu **72** (194.5 mg, 1.07 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0 °C i dodałem jodek **16a** (471.3 mg, 2.24 mmol) oraz HMPA (3 ml). Mieszanie kontynuowałem przez 1 h, a następnie dodałem nas. roztwór NaCl (5 ml) oraz wodę (10 ml). Warstwę eterową oddzieliłem, a warstwę wodną ekstrahowałem Et₂O (3×10 ml). Połączone ekstrakty osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem (7% EtOAc/heksan), otrzymując keton **93** w postaci bezbarwnej cieczy (170.8 mg, 72%).

^1H NMR (200 MHz): 5.11-4.97 (m, =CH, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.00-1.20 (m, 14H) pokrywający 1.65 [br s, =C(CH₃)₂, 3H] oraz 1.55 [s, =C(CH₃)₂, 3H], 1.03 (s, C2-CH₃, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 220.8 (C=O), 131.8 [CH=C(CH₃)₂], 124.0 [CH=C(CH₃)₂], 50.0 (C2-CH₃), 38.8, 36.6, 34.4 30.3, 25.9, 25.6 (C2-CH₃), 24.9, 24.3, 22.7, 18.5 [CH=C(CH₃)₂], 17.5 [CH=C(CH₃)₂]; MS (EI, m/z): 222 (M⁺, 1), 140 (100), 97 (31), 84 (27), 69 (54), 55 (27), 41 (59). HRMS (EI) obliczono dla C₁₅H₂₆O: 222.1984; znaleziono: 222.1987.

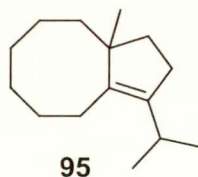


94

2-Metylo-2-(4-metylo-3-oksopentylo)cyklooktanon (94). Do roztworu ketonu **93** (246.8 mg, 1.11 mmol) w THF (2 ml) dodałem kroplami kompleks $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (2.2 ml, 2.20 mmol, 1M w THF) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 6h w temp. pok. Następnie ponownie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temp. 0 °C, dodałem 10% roztwór NaOH (2 ml) oraz 30% roztwór H_2O_2 (2 ml). Po upływie 16 h w temp. pok. mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem nas. roztworem NH_4Cl (10 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3 × 10 ml). Połączone warstwy organiczne osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany alkohol wykorzystałem w następnym etapie bez oczyszczania.

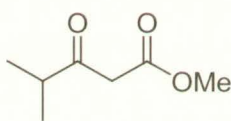
Do roztworu diolu w DCM (5 ml) dodałem porcjami utleniacz Dess-Martina (1.077 g, 2.53 mmol) w temp. 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 20 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem 5% roztworem NaOH (30 ml) i ekstrahowałem Et_2O (3 × 10 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztworem NaCl (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na_2SO_4 i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (7% EtOAc/heksan), otrzymując diketon **94** w postaci bezbarwnego oleju (241.7 mg, 91%).

^1H NMR (200 MHz): 2.71 (dt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=10.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J=10.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.87-1.20 (m, 11H), 1.06 [d, $J=2.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, 3H], 1.02 [d, $J=2.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, 3H], 0.97 (s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz): 220.5 (C=O), 214.1 (C=O), 49.4 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$), 40.9 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$), 36.7, 35.0, 34.9, 32.0, 30.4, 25.9, 24.8, 24.2, 18.2 [CHCH_3], 18.2 [CHCH_3]; MS (EI, m/z): 238 (M^+ , 9), 99 (35), 81 (31), 71 (C_3H_7^+ , 100), 69 (40), 55 (38), 43 (60), 41 (42). HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 238.1933; znaleziono: 238.1938.



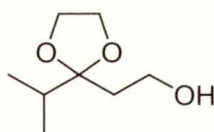
3-izo-Propylo-9a-metylo-2,4,5,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-cyklopenta[8]cyklookten (95). Zawiesinę TiCl_3 (111.1 mg, 0.72 mmol) oraz Zn-Cu (118.0 mg, 1.81 mmol) ogrzewałem do wrzenia w atmosferze argonu przez 2 h. Następnie dodałem roztwór

diketonu **94** (21.5 mg, 0.09 mmol) w DME (4 ml) w ciągu 12 h za pomocą pompy strzykawkowej. Po zakończeniu dodawania kontynuowałem ogrzewanie przez kolejne 5 h, ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temp. pok. i rozcieńczyłem heksanem (10 ml). Uzyskany roztwór przesączyłem przez warstwę żelu krzemionkowego (5 ml) i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (heksan), uzyskując olefinę **95** w postaci bezbarwnej cieczy (17.6 mg, 95%). Czystość określona na podstawie GC: 86% ($t_r=16.43$ min., 50 °C-1min., 50-150 °C) W widmie węglowym wyróżniłem sygnały 167.1 (C=C) oraz 160.0 (C=C) W chromatogramie GC MS wyróżniłem główny sygnał 19.16 min. o masie 206; MS (EI): 206 (M^+ , 17), 205 (M^+-H), 149 (11), 123 (10), 109 (11), 97 (6), 95 (5), 81 (5). HRMS (EI, m/z) obliczono dla $C_{15}H_{26}$: 206.2035; znaleziono: 206.2037.



87

Ester metylowy kwas 4-metylo-3-oksopentanowego (87). Do zawiesiny NaH (11.54 g, 0.254 mol, 55-60% zawiesina w oleju mineralnym) oraz ketonu **86** w bezwodnym benzenie (100 ml) dodałem węglan dimetylu (18.4 ml, 0.18 mol) w benzenie (10 ml) w ciągu 4 h za pomocą pompy strzykawkowej w temp. wrz. i kontynuowałem ogrzewanie przez 0.5 h. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C i dodałem lodowaty kwas octowy (18 ml) oraz wodę (60 ml). Warstwę wodną ekstrahowałem benzenem (2 × 15 ml), a połączone ekstrakty przemyłem solanką (1 × 50 ml), osuszyłem bezw. $MgSO_4$ i oddestylowałem rozpuszczalnik pod ciśnieniem atmosferycznym. Pozostałość przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 89-91 °C/20 mmHg. Otrzymałem ketonoester **87** w postaci bezbarwnej cieczy (9.886 g, 76%). 1H NMR (200 MHz): 3.70 (s, $COOCH_3$, 3H), 3.49 (s, CH_2 , 2H), 2.69 (hept, $J=7.0$ Hz, CH, 1H), 1.11 [d, $J=7.0$ Hz, $CH(CH_3)_2$, 6H]; ^{13}C NMR (50 MHz): 206.4 (C=O), 167.8 ($COOCH_3$), 52.2 (OCH_3), 46.7 (CH_2), 41.2 [$CH(CH_3)_2$], 17.8 [$CH(CH_3)_2$], zgodne z danymi literaturowymi.³¹⁵

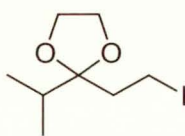


88

2-(2-izo-Propylo-1,3-dioksolano-2-ylo)etanol (88). Do roztworu ketonoestru **87** (9.888 g, 68.6 mmol) w benzenie dodałem glikol etylenowy (4.6 ml, 82.2 mmol, 1.2 równ.) oraz *p*-TSA (652 mg, 3.42 mmol, 5 mol%) i ogrzewałem do wrzenia przez 3 h (analiza GC wykazała brak substratu). Następnie mieszaninę reakcyjną przemyłem nas. roztworem NaHCO₃ (1 × 20 ml), osuszyłem bezw. Na₂SO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany ester zastosowałem do redukcji bez dalszego oczyszczania.

Do zawiesiny LiAlH₄ (1.694 g, 44.6 mmol) w bezwodnym THF (100 ml) dodałem kroplami ester (ok. 13 g) w temperaturze 0 °C i ogrzewałem do wrzenia przez 30 min. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temp. pok., dodałem kroplami nas. Na₂SO₄ (ok. 10 ml), odsączyłem osad i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuściłem w DCM (50 ml), osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy alkohol przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję w zakresie 129-130 °C/20 mmHg. Otrzymałem alkohol **88** w postaci bezbarwnej cieczy (8.484 g, 77% po dwu etapach).

¹H NMR (200 MHz): 4.05-3.87 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 3.73 (dt, *J*= 5.6, 5.6 Hz, 2H), 2.91 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H) pokrywający 1.88 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H) 0.89 [d, *J*=7.0 Hz, CH(CH₃)₂, 6H]; ¹³C NMR (50 MHz): 114.5 (O-C-O), 65.0, 58.5, 34.3, 34.2, 17.1, zgodne z danymi literaturowymi.³¹⁶

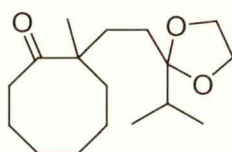


89

2-(2-Jodoetylo)-2-izopropylo-1,3-dioksolan (89). Do roztworu alkoholu **88** (2.00 g, 12.48 mmol) w bezwodnym DCM (100 ml) dodałem imidazol (1.105 g, 16.23 mmol), Ph₃P (4.257 g, 16.23 mmol) oraz I₂ (4.11 g, 16.23 g) w wymienionej kolejności w temperaturze 0 °C i kontynuowałem mieszanie przez 3 h w temp. pok. Następnie

odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńczyłem pentanem (150 ml), odsączyłem osad i ponownie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przesączyłem przez warstwę żelu krzemionkowego (100 ml, 20% Et₂O/heksan), otrzymując jodek **89** w postaci pomarańczowej cieczy (1.652 g, 55%).

¹H NMR (200 MHz): 3.94 (s, OCH₂CH₂O, 4H), 3.20-3.02 (m, ICH₂CH₂, 2H), 2.35-2.15 (m, ICH₂CH₂, 2H), 1.86 (hept, *J*=7.0 Hz, CH, 1H), 0.94 [d, *J*=7.0 Hz, CH(CH₃)₂, 6H], zgodne z danymi literaturowymi.²⁵⁵

**90**

2-[2-(2-izo-Propylo-1,3-dioksolano-2-ylo)etylo]-2-metylocyklooktanon (90) MeLi (1.3 ml, 2.1 mmol, uzyskany przez zateżenie handlowego roztworu 1.6 M w Et₂O) rozpuściłem w DME (2 ml), ochłodziłem do 0 °C, dodałem kroplami octan enolu **72** (186.0 mg, 1.0 mmol) i kontynuowałem mieszanie przez 1 h w temp. pok. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0 °C i dodałem jodek **89** (484.0 mg, 2.0 mmol) oraz HMPA (2 ml). Mieszanie kontynuowałem przez 16 h w celu powolnego ogrzania do temp. pok. Następnie dodałem nas. roztwór NaCl (10 ml) oraz wodę (10 ml). Warstwę eterową oddzieliłem, a warstwę wodną ekstrahowałem Et₂O (3 × 5 ml). Połączone ekstrakty przemyłem nas. roztorem NaCl (2 × 5 ml) osuszyłem bezw. MgSO₄ i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowałem na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/heksan), otrzymując keton **90** w postaci bezbarwnej cieczy (129.7 mg, 46%). ¹H NMR (200 MHz): 3.95-3.84 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.15-.95 (m, 15H) pokrywający 0.99 (s, C2-CH₃, 3H), 0.91[d, *J*=3.2 Hz, CH(CH₃)₂, 3H], 0.86[d, *J*=3.2 Hz, CH(CH₃)₂, 3H]; HRMS (ESI) obliczono dla C₁₇H₃₀O₃Na: 305.2087; znaleziono: 305.2083.

6. *Spis literatury*

- (1) Cane, D. E. w *Comprehensive Natural Products Chemistry* **1999**, Vol. 2, str. 155-200.
- (2) Prelog, V. *Croat. Chem. Acta* **1985**, 58, 349-351.
- (3) Petasis, N. A.; Patene, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757-5821.
- (4) Grubbs, R. H. w *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vol. 2, str. 16-22.
- (5) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5740-5750.
- (6) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.
- (7) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 2nd Edition*; John Wiley & Sons, 2002.
- (8) Holton, R. A.; Somoza, C.; Baik Kim, H.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597-1598.
- (9) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 624-633.
- (10) Nicolaou, K. C.; Liu, J.-J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C.-K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 634-644.
- (11) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 645-652.
- (12) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 653-659.
- (13) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.
- (14) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Saitoh, K. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B-Phys. Biol. Sci.* **1997**, 73, 95-100.
- (15) Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Hasegawa, M.; Tani, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 1-2.
- (16) Shiina, I.; Saitoh, K.; Frechard-Ortuno, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 3-4.
- (17) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem.-Eur. J.* **1999**, 5, 121-161.
- (18) Barrow, K. D.; Barton, D. H. R.; Chain, E.; Ohnsorge, U. F. W.; Sharma, R. P. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1973**, 1590-1599.
- (19) Muhammad, I.; Mossa, J. S.; Ramadan, A. F.; El-Ferally, F. S.; Hufford, C. D. *Phytochemistry* **1998**, 47, 1331-1336.
- (20) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Huu Vo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1676-1683.
- (21) Okamoto, H.; Arita, H.; Kato, N.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1994**, 2335-2338.
- (22) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4353-4363.
- (23) Paquette, L. A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8438-8450.
- (24) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1986**, 1989-1992.

- (25) Kato, N.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3231-3237.
- (26) Kato, N.; Wu, X.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1989**, 91-94.
- (27) Kato, N.; Takeshita, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 165-174.
- (28) Borschberg, H. J. w *Ph. D. Dissertation*; Eignossischen Technischen Hochschule: Zurich, 1975.
- (29) Andriamihaja, B.; Martin, M.-T.; Rasoanaivo, P.; Frappier, F. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 217-218.
- (30) Anet, F. A. L. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *45*, 169.
- (31) Maifeld, S.; Lee, D. *Synlett* **2006**, 1623-1644.
- (32) Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. *J. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619-10637.
- (33) Danishefsky, S. J.; Dudley, G. B.; Tan, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185-2188.
- (34) Lin, S.; Dudley, G. B.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2188-2191.
- (35) Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.
- (36) Snider, B. B.; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 569-572.
- (37) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.
- (38) Mehta, G.; Pallavi, K.; Umarye, J. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, 4456 - 4458.
- (39) Iimura, S.; Overman, L. E.; Paulini, R.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13095-13101.
- (40) Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025-7035.
- (41) Still, W. C.; Galynaker, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981-3996.
- (42) Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1223-1224.
- (43) Mukaiyama, T. *Org. React. (N.Y.)* **1982**, *28*, 203-331.
- (44) Quendo, A.; Ali, S. M.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6890-6895.
- (45) Kobayashi, S.; Tamura, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 91-94.
- (46) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1183-1186.
- (47) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779-783.
- (48) Maruoka, K.; Imoto, H.; Saito, S.; Yasuda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131-4132.
- (49) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194.
- (50) Wang, W.; Li, H.; Wang, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1637-1639.
- (51) Hashimoto, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1623-1626.
- (52) Hashimoto, Y.; Sugumi, H.; Okauchi, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1691-1694.
- (53) Seebach, D.; Brook, M. A. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *68*, 319-324.
- (54) Geetha Saraswathy, V.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5024-5028.
- (55) Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203-10212.
- (56) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Jonhston, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865-868.
- (57) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Jonhston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480-4491.

- (58) Miura, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *Synlett* **2003**, 2068-2069.
- (59) Harada, T.; Adachi, S.; Wang, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4877-4879.
- (60) Gerlach, H.; Kunzler, P. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2503-2509.
- (61) Fukuyama, T.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6299-6300.
- (62) Fukuyama, T.; Goto, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6491-6494.
- (63) Mukaiyama, T.; Nakagawa, T.; Fujiwara, H. *Chem. Lett.* **2003**, 56-57.
- (64) Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 507-508.
- (65) RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2083-2089.
- (66) Genisson, Y.; Gorrichon, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4881-4884.
- (67) Kotsuki, H.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7583-7586.
- (68) Kawai, M.; Onaka, M.; Izumi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1203-1204.
- (69) Kawai, M.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2157-2164.
- (70) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2647-2649.
- (71) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 163-164.
- (72) Heathcock, C. H.; Norman, M.; Uehling, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2797-2799.
- (73) Duhamel, P.; Poirier, J. M.; Travek, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 43-46.
- (74) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1555-1562.
- (75) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17-19.
- (76) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
- (77) Danishefsky, S. J.; Cabal, M. P.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456-3457.
- (78) Chow, K.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6016-6018.
- (79) Jeroncic, L. O.; Cabal, M. P.; Danishefsky, S. J.; Shutle, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 387-395.
- (80) Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1817-1820.
- (81) Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1021-1024.
- (82) Yura, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1025-1026.
- (83) Telan, L. A.; Poon, C.-D.; Evans, S. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7455-7462.
- (84) Thorhauge, J.; Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2404-2406.
- (85) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Jonhson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3372-3375.
- (86) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. w *Top. Stereochem.*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds., 1991; Vol. 20, str. 87-170.
- (87) Michalak, K. *Rozprawa doktorska: Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk*, **1998**.
- (88) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 1564.
- (89) Carreira, E. M.; Singer, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323-4326.
- (90) Denmark, S. E.; Chen, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4327-4330.
- (91) Stepanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 885-888.

- (92) Marczak, S.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6627-6630.
- (93) Lambert, J. B.; McConnell, J. A.; Schilf, W.; Schulz, W. J.; Jr *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 455-456.
- (94) Lambert, J. B.; Kania, L.; Zhang, S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1191-1201.
- (95) Kim, K. C.; Reed, C. A.; Elliott, D. W.; Mueller, L. J.; Tham, F.; Lin, L. J.; Lambert, J. B. *Science* **2002**, *297*, 825-827.
- (96) Hollis, K. T.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570-4581.
- (97) Ellis, W.; Bosnich, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 193-194.
- (98) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4028-4030.
- (99) Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2951-2962.
- (100) Webster, O. W.; Hertler, W. R.; Sogah, D. Y.; Farnham, W. B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706-5708.
- (101) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *184*, 157-166.
- (102) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 57-66.
- (103) Hagiwara, H.; Okano, A.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1047.
- (104) Hagiwara, H.; Okano, A.; Akama, T.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1333-1335.
- (105) Roux, C. L.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835-1839.
- (106) Roux, C. L.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 832-842.
- (107) Jaber, N.; Assie, M.; Fiaud, J.-C.; Collin, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3075-3083.
- (108) Grieco, P. A.; Cooke, R. J.; Henry, K. J.; VanderRoest, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4665-4668.
- (109) Reetz, M.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1119-1122.
- (110) Mukaiyama, T.; Nagaoka, H.; Murakami, M.; Ohshima, M. *Chem. Lett.* **1985**, 977-980.
- (111) Minowa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1719-1722.
- (112) Kobayashi, S.; Moriwaki, M. *Synlett* **1997**, 551-552.
- (113) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1581-1584.
- (114) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9773-9782.
- (115) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815-6818.
- (116) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472-474.
- (117) Ishihara, K.; Hananki, N.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 577-579.
- (118) Berl, V.; Helmchen, G.; Preston, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 233-236.
- (119) Murakami, M.; Matsui, S.; Kashiwagi, K. *Chem. Lett.* **1989**, 993-996.
- (120) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 953-956.
- (121) Mukaiyama, T.; Tamura, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1017-1020.
- (122) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Heterocycles* **1987**, *25*, 205-211.

- (123) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Tamura, M.; Sagawa, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 491-494.
- (124) Shipov, A. G.; Baukov, Y. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **1988**, *58*, 1164-1165.
- (125) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Hirai, K.; Gu, J.-H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 95-98.
- (126) Michalak, K.; Wicha, J. *Pol. J. Chem.* **2004**, *78*, 205-215.
- (127) Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1987**, 743-746.
- (128) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 122-123.
- (129) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 117-122.
- (130) Gnaneshwar, R.; Wadgaonkar, P. P.; Sivaram, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6047-6049.
- (131) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
- (132) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; Wiley: New York, 1994, str. 897-898.
- (133) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157-172.
- (134) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, I. J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.
- (135) Otera, J.; Fujita, M.; Fukuzumi, S. *Synlett* **1994**, 213-214.
- (136) Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5526-5528.
- (137) Otera, J.; Fujita, Y.; Sato, T.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5054-5055.
- (138) Hashimoto, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1986**, 755-758.
- (139) Mukaiyama, T.; Tamura, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 743-746.
- (140) Perlmutter, P. w *Advanced Asymmetric Synthesis*; Stephenson, G. R., Ed.; Chapman & Hall: London, U.K., 1996, str. 222-230.
- (141) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.
- (142) Blumenkopf, T. A.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2354-2358.
- (143) Hagiwara, H.; Akama, T.; Okano, A.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1989**, 2149-2152.
- (144) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754-2760.
- (145) Michelon, F.; Pouilhes, A.; Van Bac, N.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1743-1746.
- (146) Heathcock, C. H.; Uehling, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 279-280.
- (147) Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10073-10082.
- (148) Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10095-10106.
- (149) Jenniskens, L. H. D.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7463-7464.
- (150) Dratch, S.; Charnikhova, T.; Saraber, F. C. E.; Jansen, B. J.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4287-4295.
- (151) Saraber, F. C. E.; Dratch, S.; Bosselaar, G.; Jansen, B. J.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1717-1725.

- (152) Achmatowicz, B.; Gorobets, E.; Marczak, S.; Przewdziecka, A.; Steinmeyer, A.; Wicha, J.; Zugel, U. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2891-2895.
- (153) Gorobets, E.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1135-1138.
- (154) Gorobets, E.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 783-799.
- (155) Yamaguchi, M. w *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2000; Vol. III, str. 1103-1139.
- (156) Shibasaki, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2216.
- (157) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212.
- (158) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.
- (159) Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Boschini, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1363-1364.
- (160) Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Sanguinetti, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13009-13026.
- (161) Bernardi, A.; Colombo, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8921-8924.
- (162) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649.
- (163) Sibi, M. P.; Chen, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2933-2936.
- (164) Kitajima, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 568-570.
- (165) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17015-17028.
- (166) Nishikori, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1165-1170.
- (167) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816-3824.
- (168) Kobayashi, S.; Suda, S.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 97-100.
- (169) Harada, T.; Iwai, H.; Takatsuki, H.; Fujita, K.; Kubo, M.; Oku, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2101-2103.
- (170) Wang, X.; Adachi, S.; Iwai, H.; Takatsuki, H.; Fujita, K.; Kubo, M.; Oku, A.; Harada, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10046-10057.
- (171) Liu, D.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8160-8161.
- (172) Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *3*, 639-641.
- (173) Mukaiyama, T.; Nagao, H.; Yamane, Y. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 916-917.
- (174) Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 56-57.
- (175) Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 360-361.
- (176) Tozawa, T.; Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem.-Asian J.* **2007**, *2*, 123-134.
- (177) Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1398-1399.
- (178) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022-9023.
- (179) Snider, B. B.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615 - 3626.
- (180) Paquette, L. A.; Liang, S.; Wang, L.-H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3268-3279.
- (181) Wender, P. A.; Nuss, J. M.; Smith, B. S.; Suárez-Sobrinho, A.; Vagberg, J.; Decosta, D.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908-4909.
- (182) Rowley, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4909-4912.

- (183) Paquette, L. A.; Kang, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610-2621.
- (184) Ruprah, P. K.; Cros, J.-P.; Pease, J. E.; Whittingham, W. G.; Williams, J. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3145-3152.
- (185) Hu, T.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2441-2443.
- (186) Borschberg, H. J.; Jenny, L. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 715-731.
- (187) Ziegler, F. E.; Lim, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5229 - 5230.
- (188) Posner, G. H.; Switzer, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239 - 1244.
- (189) Mikami, K.; Takahashi, K.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4035 - 4037.
- (190) Mikami, K.; Takahashi, K.; Nakai, T.; Uchimaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10948 - 10954.
- (191) Kende, A. S.; Jonhson, S.; Sanfilippo, P.; Hodges, J. C.; Jungheim, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513-3515.
- (192) Krafft, M. E.; Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1345-1348.
- (193) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62-63.
- (194) Tsuji, J.; Takahashi, K.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4783-4786.
- (195) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523 - 1529.
- (196) Tsuji, J. w *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspective for the 21st Century*; Wiley: Chichester, West Sussex, England, 2004, str. 500-507.
- (197) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspective for the 21st Century*; Wiley: Chichester, West Sussex, England, 2004.
- (198) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.
- (199) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643*, 247-252.
- (200) Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515-3516.
- (201) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134 - 9142.
- (202) Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140.
- (203) Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Mendez-Andino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.
- (204) Ahn, Y. M.; Yang, K.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411-1413.
- (205) Cho, J. H.; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531-533.
- (206) Brown, H. C. *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley & Sons: New York, 1975.
- (207) Paquette, L. A.; Sun, L. Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 195-198.
- (208) Cope, A. C.; Woo, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3601-3608.
- (209) Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.
- (210) Barton, D. H. R.; Bashirades, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605-1608.
- (211) Barton, D. H. R.; Bashirades, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147-162.
- (212) Potter, G. A.; Hardcastle, I. R.; Jarman, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 123-134.
- (213) Todd, D. *Org. React. (N.Y.)* **1948**, *4*, 378.

- (214) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2006**, 1831-1832.
- (215) Nace, H. R. *Org. React. (N.Y.)* **1962**, 12, 57.
- (216) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033-3040.
- (217) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4821-4824.
- (218) Izzo, I.; Di Filippo, M.; Napolitano, R.; De Riccardis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3505-3510.
- (219) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585 - 9595.
- (220) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434 - 5444.
- (221) Stang, P. J.; Treptow, W. *Synthesis* **1980**, 283-284.
- (222) Stang, P. J.; Hanack, M. C.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126.
- (223) Effenberger, F.; Mack, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3947-3948.
- (224) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979-982.
- (225) Kapadi, A. H.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1255-1259.
- (226) Hanson, J. R. *Tetrahedron* **1967**, 23, 793-799.
- (227) MacMillan, J.; Walker, E. R. H. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1972**, 1247-1277.
- (228) Denny, W. A.; Kumar, V.; Meakins, G. D.; Pragnell, J.; Wicha, J. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1971**, 486-492.
- (229) Denny, W. A.; Kumar, V.; Meakins, G. D.; Pragnell, J.; Wicha, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 486-492.
- (230) Caglioti, L. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1127-1131.
- (231) Fischer, M.; Pelah, Z.; Williams, D. H.; Djerassi, C. *Chem. Ber.* **1964**, 98, 3236.
- (232) Caglioti, L. *Tetrahedron* **1966**, 22, 487-493.
- (233) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3662-3668.
- (234) Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, 11, 201.
- (235) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- (236) Gu, J.; Dirr, M. J.; Wang, Y.; Soper, D. L.; De, B.; Wos, J. A.; Johnson, C. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 791-794.
- (237) Tani, K.; Naganawa, A.; Ishida, A.; Egashira, H.; Sagawa, K.; Harada, H.; Ogawa, M.; Maruyama, T.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Kondo, K.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1107-1114.
- (238) Amann, C. M.; Fisher, P. V.; Pugh, M. L.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2806-2807.
- (239) Khazanchi, R.; Yu, P. L.; Johnson, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2552-2556.
- (240) Rasmussen, J. R.; Slinger, C. J.; Kordish, R. J.; Newman-Evans, D. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4843-4846.
- (241) Krapcho, A. P.; Diamanti, J.; Cayen, C.; Bingham, R. w *Org. Synth.*, 1973; Vol. Coll. 5, str. 198.
- (242) Cope, A. C.; Ciganek, E.; Lazar, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2591-2596.
- (243) Liu, H.-J.; Wang, S.-X.; Kim, J. B.; Brown, E. N. C. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 899-912.
- (244) William, G. T. C.; Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500-7506.

- (245) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016-8018.
- (246) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4713-4714.
- (247) House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2361-2371.
- (248) Nishiyama, H.; Sakuta, K.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2487-2488.
- (249) Baba, A.; Yasuda, M.; Yano, K.; Shibata, I.; Matsuda, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3205-3206.
- (250) Baba, A.; Shibata, I. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 87-100.
- (251) Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816-5819.
- (252) Smith III, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765-8768.
- (253) ApSimson, J.; Seguin, R. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 897-898.
- (254) Johnson, W. S.; Jensen, N. P.; Hooz, J.; Leopold, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5872-5881.
- (255) Back, T. G.; N.-X.Hu *Tetrahedron* **1993**, *49*, 337-348.
- (256) Biernacki, W.; Gduła, A. *Synthesis* **1979**, 37-38.
- (257) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
- (258) Kocienski, P. J. *Protecting Groups.*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1994.
- (259) Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147-2148.
- (260) Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044.
- (261) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- (262) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485 - 1486.
- (263) Grieco, P. A.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1717-1720.
- (264) Lee, P. H.; Seomoon, D.; Kim, S.; Nagaiah, K.; Damle, S. V.; Lee, K. *Synthesis* **2003**, 2189-2193.
- (265) Lee, P. H.; Lee, K.; Sung, S.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8646-8649.
- (266) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000.
- (267) Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023-8027.
- (268) Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869-882.
- (269) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 725-728.
- (270) Holder, S.; Blechert, S. *Synlett* **1996**, 505-506.
- (271) Wenz, M.; Grossbach, D.; Beitzel, M.; S, B. *Synthesis* **1999**, 607-614.
- (272) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.
- (273) Krompiec, S.; Kuznik, N.; Bieg, T.; Adamus, B.; Majnusz, J.; Grymel, M. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1197-1200.
- (274) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Bialon, J.; Kasperezyk, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5257-5261.
- (275) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Marciniak, B.; Chadyniak, D. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, *237*, 17-25.

- (276) Krompiec, S.; Kuznik, N.; Urbala, M.; Rzepa, J. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, *248*, 198-209.
- (277) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.
- (278) Krafft, M. E.; Cheung, Y.-Y.; Juliano-Capucão, C. A. *Synthesis* **2000**, 1020-1026.
- (279) Furstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746-8749.
- (280) Holt, D. J.; Barker, W. D.; Jenkins, P. R.; Davies, D. L.; Garratt, S.; Fawcett, J.; Russell, D. R.; Ghosh, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3298-3300.
- (281) Grela, K.; S., H.; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- (282) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- (283) Furstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- (284) Marsella, M. J.; Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1101-1103.
- (285) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 449-451.
- (286) Xu, Z.; Johannes, C. W.; Hourii, A. F.; La, D. S.; Cogan, D. A.; Hofilena, G. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302-10316.
- (287) Young, D. G. J.; Burlison, J. A.; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3494-3497.
- (288) Beumer, R.; Bayón, P.; Bugada, P.; Ducki, S.; N., M.; Sirtori, F. R.; Telsler, J.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 681-684.
- (289) McGrath, D. V.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1994**, *13*, 224 - 235.
- (290) Levison, J. J.; Robinson, S. D. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2947-2954.
- (291) van Oterlo, W. A. L.; Nigidi, E. L.; de Koning, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6483-6486.
- (292) van Oterlo, W. A. L.; Pathak, R.; de Koning, C. B. *Synlett* **2003**, 1859-1861.
- (293) Shimazaki, M.; Huang, Z.-H.; Goto, M.; Suzuki, N.; Ohta, A. *Synthesis* **1990**, 677-678.
- (294) Hatch, R. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3960-3961.
- (295) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 545-556.
- (296) Ogibin, Y. N.; Starostin, E. K.; Aleksandrov, A. V.; Pivnitsky, K. K.; Nikishin, G. I. *Synthesis* **1994**, 901-903.
- (297) Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903-3915.
- (298) Alonso, E.; Guijarro, D.; Martinez, P.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11027-11038.
- (299) Brettle, R.; Khan, M. A.; Rowbottom, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2927-2929.
- (300) Ansell, M. F.; Emmett, J. C.; Coombs, R. V. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 217 - 225.
- (301) Dauben, W. G.; Cogen, J. M.; Ganzer, G. A.; Behar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5817-5824.
- (302) Cox, P. J.; Turner, A. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3153-3158.
- (303) Ohloff, G.; Maurer, B.; Winter, B.; Giersch, W. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 192-217.
- (304) Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Melián, D.; Salazar, J., A.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 297-303.

- (305) Ohloff, G.; Maurer, B.; Winter, B.; Giersch, W. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 192-217.
- (306) Borcharding, D. R.; Narayanan, S.; Hasobe, M.; McKee, J. G.; Keller, B. T.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1729-1738.
- (307) Amslinger, S.; Kis, K.; Hecht, S.; Adam, P.; Rohdich, F.; Arigoni, D.; Bacher, S.; Eisenreich, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4590-4594.
- (308) Yong, K. H.; Lotoski, J. A.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8248-8251.
- (309) Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11751-11764.
- (310) Matsumoto, K.; Tsutsumi, S.; Ihori, T.; Ohta, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9614-9619.
- (311) Behenna, B. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044-15045.
- (312) Hiranuma, S.; Shibata, M.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5321-5326.
- (313) Enders, D.; Schüßeler, T. *Synthesis* **2002**, 2280-2288.
- (314) Vidari, G.; Lanfranchi, G.; Masciaga, F.; Moriggi, J.-D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3009-3020.
- (315) Pandey, R. K.; Desmukh, A. N.; Kiumar, P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1117-1123.
- (316) Hitchcock, S. R.; Perron, F.; Martin, V. A.; Albizati, K. F. *Synthesis* **1990**, 1059-1061.



B. Org. 29/02

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.291/07



80000000149781