



Politechnika Łódzka
Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności

***SYNTEZA NOWYCH HYDROINDENOWYCH POCHODNYCH
Z KAROTOLU:
POTENCJALNYCH ODORANTÓW I CHIRONÓW DO SYNTEZY
ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH***

mgr inż. Radosław Bonikowski

Praca przedłożona
Radzie Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności
Politechniki Łódzkiej
jako rozprawa doktorska

promotor: dr hab. Józef Kula, prof. PŁ

Łódź 2006

Praca naukowa finansowana ze środków Komitetu Badań Naukowych w latach
2004-2006 jako projekt badawczy (nr 3 T09B 058 27)

prof. dr hab. Józefowi Kuli

promotorowi i opiekunowi naukowemu

Chciałbym złożyć najszczerze podziękowania

za opiekę, dobre rady i wsparcie naukowe

w czasie prac eksperymentalnych i redakcji niniejszej pracy.

Ani Wajs,
jako szczególnej dla mnie osobie
w ten sposób za cierpliwość i wyrozumiałość
podziękowania swe składam.

Mamie i reszcie rodziny
za wsparcie w czasie wykonywania tej pracy.

Całemu zespołowi Chemii Bioorganicznej,
a w szczególności
dr inż. Magdalenie Sikorze
za rady, rodzinny klimat i życzliwość w każdej chwili.

Doktorantom Instytutu Podstaw Chemii Żywności,
za niezapomnianą atmosferę i naukowe dyskusje.
Szczególnie
Magdzie Gąsior za wspólnie spędzone chwile.

prof. dr hab. Grzegorzowi Bujaczowi
za rady i pomiary krystalograficzne.

Jeresie Majdzie za przekazanie
olbrzymiej wiedzy z dziedziny
chromatografii gazowej i spektrometrii mas
oraz za fachową pomoc w trudnych analizach.

WSTĘP.....	8
CZEŚĆ LITERATUROWA.....	9
1. Karotol	9
1.1. Naturalne źródła karotolu.....	10
1.1.1. Marchwiowe olejki eteryczne	11
1.1.1.1. Olejki z baldachów marchwi odmian dzikich i siewnych	12
1.1.1.2. Olejki z nasion marchwi odmian dziko rosnących i siewnych.....	13
1.2. Przekształcenia karotolu.....	15
2. Bio- i sensorycznie aktywne związki z pierścieniem (hydro-)indenowym i hydroazulenowym.....	20
2.1. Bioaktywne pochodne hydroindenu	20
2.1.1. Gaguniny.....	20
2.1.2. Cjantiwiginy.....	21
2.1.3. Hamigerany.....	22
2.1.4. Cjatyny.....	23
2.1.4.1. Erinacyny	24
2.1.5. Inne bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroindenu	25
2.2. Związki zapachowe oparte na szkielecie (hydro-) indenowym.....	26
2.2.1. Policykliczne piżma (hydro-) indenowe	28
2.3. Bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroazulenu	31
2.4. Aktywne sensorycznie związki o budowie hydroazulenowej	32
3. Pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroindenu – zastosowanie i metody syntezy.....	34
4. Zapach	37
4.1. Fizjologia węchu	37
4.2. Teorie zapachowe.....	41
4.2.1. Teorie steryczne	42
4.2.2. Teorie wibracyjne	43
NOMENKLATURA STOSOWANA W PRACY	44
1. Numeracja atomów węgla w szkielecie karotolu i jego pochodnych.....	44
2. Numeracja atomów węgla w szkielecie hydroindenowym	44
GENEZA, CEL I ZAKRES PRACY.....	45
BADANIA WŁASNE.....	48
1. Synteza „piżma”	48
1.1. Izomeryzacja produktów dehydratacji dihydroksyketonu 2.....	48
1.2. Dehydratacja dihydroksyketonu 2 połączona z jednoczesną izomeryzacją produktów	52
1.3. Dehydrogenacja produktów redukcji dienonów 5 i 6.....	54
1.4. Bromowanie w pozycji allilowej mieszaniny ketonów 8. Dehydrohalogenacja produktów reakcji.....	56
1.5. Degradacja układu seskwiterpenowego i jego odbudowa. Synteza ketonu 3.	57
1.6. Bezpośrednia dehydratacja diolu 2 do piżma 5.	70
2. Synteza estrów metylowych.....	72
3. Synteza epoksyketonów	76
3.1. Synteza α,β -epoksyketonu 30.....	77
3.1.1. Próba syntezy trineonu 31.....	81
3.1.2. Próba dekarboksylacji hydroksy- α,β -epoksykwasu do hydroksyketonu 14 ...	82
3.2. Synteza 1,7a-epoksyenonu 36.....	84
4. Inne pochodne hydroindenu uzyskane z karotolu	87
4.1. Hydrogenacja enonu 3.....	87
4.2. Regiospecyficzna dehydratacja izomeru 5S hydroksyoctanu 12.....	91
4.3. Przeniesienie grupy olfaktforowej do pierścienia hydroindenowego.....	92

5. Alternatywne syntezy dienonów 4 i 6.....	94
5.1. Synteza dienonu 6	94
5.1. Próba syntezy dienonu 4	94
6. Związki niezawierające skondensowanego układu hydroindenowego	95
6.1. Synteza ketonu z pierścieniem tetrahydrofuranowym	95
6.2. Pochodne karotolu z pierścieniem azulenowym	98
Podsumowanie i wnioski.....	102
Struktury związków otrzymanych i scharakteryzowanych w ramach pracy ..	108
CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	109
1. Materiały i metody.....	109
Chromatografia cienkowarstwowa	109
Chromatografia kolumnowa	109
Chromatografia gazowa.....	109
Spektrometria masowa.....	109
Skręcalność właściwa.....	109
Spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR)	109
Krystalografia	109
Odczynniki i rozpuszczalniki	109
Ozonoliza	110
Redukcja katalityczna wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym - procedura.....	110
Krystalizacja z układu heksan-THF, heksan-dichlorometan oraz etanol-woda.....	111
2. Ozonoliza karotolu 1, otrzymywanie dihydroksyketonu 2.	112
Dihydroksyketon 2: 1-((3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon	112
3. Dehydratacja dihydroksyketonu 2.	113
Dienon 4: 1-((3R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-2,3,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon.....	113
Dienon 6: 1-((R)-3-izopropyl-7a-metylo-2,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon .	113
4. Izomeryzacja dienonu 4 do piżma 5 (Pd/C).....	115
Dienon 5: 1-((R)-3-izopropyl-7a-metylo-2,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon .	115
5. Redukcja dienonów 4 i 6 do mononienasyconych ketonów 8.	116
Enony 8: 1-((5S,7aS)-3-izopropyl-7a-metylo-2,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-yl)-etanon ; 1-((5R,7aS)-3-izopropyl-7a-metylo-2,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-yl)-etanon.....	116
6. Selektywna dehydratacja dihydroksyketonu 2 do mononienasyconego hydroksyketonu 10.	117
Mononienasycony hydroksyketon 10: 1-((3R,3aS,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-yl)-etanon.....	117
7. Hydrogenacja mononienasyconego hydroksyketonu 10 na katalizatorze Adamsa.	118
Hydroksyketon 11 diastereoizomer 5S: 1-((3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon	118
8. Izomeryzacja diastereoizomeru 5S hydroksyketonu 10 do izomeru 5R.	119
Hydroksyketon 11 diastereoizomer 5R: 1-((3R,3aS,5R,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon	119
9. Utlenianie metodą Baeyera-Villigera.	120
Hydroksyoctan 12 diastereoizomer 5S: octan (3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-ylu	120
Hydroksyoctan 12 diastereoizomer 5R: octan (3R,3aS,5R,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-ylu	121
10. Hydroliza octanów 12 do dioli 13.	122
Diol 13 diastereoizomer 5S: (3R,3aS,5S,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-3a,5-diol	122
Diol 13 diastereoizomer 5R: (3R,3aS,5R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-3a,5-diol	123

11. Utlenianie dioli 13 do hydroksyketonu 14.....	124
Hydroksyketon 14: (3R,3aS,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on.....	124
12. Retrokondensacja hydroksyketonu 14 do diketonu 16.	125
Diketon 16: (2R,5R)-5-izopropyl-2-metylo-2-(3-oksobutyl)-cyklopentanon	125
13. Regioselektywna dehydratacja hydroksyketonu 14, synteza enonu 3.	126
Enon 3: (3R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydroinden-5-on	126
(1R,3aR)-1-izopropyl-6-metoksy-3a-metylo-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-inden	126
(1R,3aR)-1-izopropyl-6-etoksy-3a-metylo-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-inden	127
14. Addycja bromku etynylomagnezowego do enonu 3.	128
Alkohol 15: (3R,7aR)-5-etynyl-3-izopropyl-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ol	128
15. Przegrupowanie Rupe alkoholu 15.	129
16. Dehydratacja i izomeryzacja dihydroksyketonu 2 z użyciem HBr.....	130
17. Utlenianie dihydroksyketonu 2 w reakcji bromoformowej, synteza dihydroksykwasu 23.	131
Dihydroksykwasy 23: kwas (3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-oktahydroinden-5-karboksylowy.....	131
18. Estryfikacja dihydroksykwasu 23 diazometanem.	132
Dihydroksyester 24: ester metylowy kwasu (3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-oktahydroinden-5-karboksylowego	132
19. Epoksydacja mononienasyconego hydroksyketonu 13.....	133
Epoksyhydroksyketon 28: 1-((3R,3aS,5S,6R,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-5,6-epoksy-oktahydroinden-5-yl)-etanon	133
20. Regioselektywna dehydratacja epoksyhydroksyketonu 28, synteza mononienasyconego epoksyketonu 30.	134
Mononienasycony epoksyketon 30: 1-((5S,6R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-5,6-epoksy-2,4,5,6,7,7a-heksahydroinden-5-yl)-etanon.....	134
21. Reakcja bromoformowa epoksyhydroksyketonu 28, synteza epoksyhydroksykwasu 32.	135
Epoksyhydroksykwasy 32: kwas (5S,6R,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-5,6-epoksy-oktahydroinden-5-karboksylowy.....	135
22. Synteza nienasyconego ketoocetanu 34 z dihydroksyketonu 2.	136
Nienasycony ketoocetan 34: octan (3aR,5S,6S)-6-acetylo-1-izopropyl-3a-metylo-3,3a,4,5,6,7-heksahydro-2H-inden-5-ylu	136
Hydroksyketoocetan 33: octan (1R,3aR,5S,6S,7aS)-6-acetylo-7a-hydroksy-1-izopropyl-3a-metylo-oktahydroinden-5-ylu.....	136
23. Epoksydacja nienasyconego ketoocetanu 34.	137
1,7a-epoksyketoocetan 35: octan (3aR,5S,6S)-6-acetylo-1-izopropyl-3a-metylo-1,7a-epoksy-oktahydro-2H-inden-5-ylu	137
24. Odszczerpienie kwasu octowego z 1,7a-epoksyketoocetanu 35, synteza 1,7a-epoksyenonu 36.	138
1,7a-epoksyenon 36: ((7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-3,3a-epoksy-2,3,3a,4,7,7a-heksahydroinden-5-yl)etanon	138
25. Redukcja katalityczna enonu 3, synteza ketonów 37.	139
cis-skondensowany keton 37: (3R,3aR,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on	139
trans-skondensowany keton 37: (3R,3aS,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on.....	139
26. Dehydratacja diastereoizomeru 5S hydroksyoctanu 12, transformacja do nienasyconego octanu 38.....	141
nienasycony octan 38: octan (5S,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-2,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ylu.....	141
27. Utlenianie Bayera-Villigera dihydroksyketonu 2, synteza dihydroksyoctanu 39.....	142

dihidroksyoctan 39: octan (3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropilo-7a-metylo-oktahydro-inden-5-ylu.....	142
28. Utlenianie dihydroksyoctanu 39 do hydroksyketoctanu 40.....	143
hydroksyketoctan 40: octan (3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropilo-7a-metylo-6-okso-oktahydro-inden-5-ylu	143
29. Odszczepienie kwasu octowego i wody z cząsteczki hydroksyketoctanu 40, synteza dienonu 41.	144
dienon 41: (R)-1-izopropilo-3a-metylo-2,3,3a,4-tetrahydro-inden-5-on	144
30. Synteza ketonu 43 z pierścieniem THF.	145
keton 43: 4-((3aR,6aR)-3-izopropilo-6a-metylo-perhydo-4-oksapentalen-3a-ylo)-butan-2-on.....	145
31. Epoksydacja karotolu – synteza daukolu 45.	146
daukol 45: (2S,3S,6S,7R,10R)-2-hydroksy-2,3-dihydrodauka-3,6-β-tlenek.....	146
32. Utlenienie daukolu do daukonu 46.	147
daukon 46: (3S,6S,7R,10R)-2-epoksy-2,3-dihydrodauka-3,6-β-tlenek.....	147
33. Hydroksyrtęciowanie połączone z odrtęciowaniem karotolu. Synteza 2,3-dihydrodauka-3,6-β-tlenku 6-1.	148
tlenek 6-1: (3R,6S,7R,10R)-2,3-dihydrodauka-3,6-β-tlenek.....	148
34. Hydrogenacja karotolu do dihydrokarotolu 47.....	149
dihydrokarotol 47: (3R,6S,7S,10R)- 2,3-dihydrodaukan-6-ol.....	149
SPIS RYSUNKÓW	150
LITERATURA	154

WSTĘP

Olejek eteryczny z nasion marchwi siewnej niektórych odmian, takich jak koral, karo, jawa, nantejska lub perfekcja jest najbogatszym źródłem (uwzględniając zawartość karotolu – około 40% oraz wydajność olejku – 1÷2%) seskwiterpenowego alkoholu, jakim jest karotol. Wysoka zawartość w połączeniu z łatwością izolacji karotolu, z niemal „monoskładnikowej” frakcji tlenowych pochodnych seskwiterpenów, olejku eterycznego z nasion marchwi, predysponuje go do miana najlepszego źródła izolatu naturalnego karotolu.

Z drugiej strony, Polska należy do światowej czołówki producentów korzenia marchwi jadalnej, przy czym uprawia się około 70 jej odmian. W związku z tym corocznie dostępna jest duża ilość nasion pozagatunkowych – niespełniających wymagań jakościowych w zastosowaniu ich do wysiewu. Nasiona te są stosunkowo tanie, podobnie jak otrzymywany z nich olejek eteryczny.

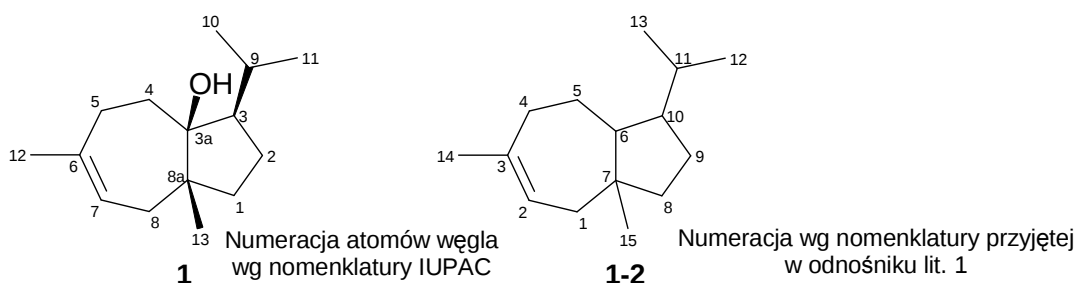
W swej pracy wykorzystałem otrzymany z handlowego olejku z nasion marchwi siewnej izolat karotolu.

Poprzez ozonolityczne utlenienie wiązania podwójnego przeprowadziłem azulenowy układ szkieletu węglowego karotolu do układu hydroindenowego, a dalsze przekształcenia uzyskanego produktu pozwoliły mi na syntezę kilkudziesięciu związków o hydroindenowym szkielecie węglowym.

CZĘŚĆ LITERATUROWA

1. Karotol

Karotol **1**^{*} (rysunek 1) to seskwiterpenowy alkohol zaliczający się do rodziny daukanów (karotanów) – **1-2** wzór daukanu (karotanu).¹ Jego szkielet oparty jest na pierścieniu oktahydroazulenowym. Posiada w swej budowie trzy centra chiralności i jedno wiązanie podwójne. W olejku eterycznym z nasion marchwi, z którego jest izolowany, występuje w formie enancjomeru (+) i nie stwierdza się obecności enancjomeru (-).^{**} Dzięki tym własnościom, dużej zawartości oraz prostocie jego izolacji z olejku z nasion marchwi (destylacja frakcjonowana), stanowi on doskonały potencjalny substrat w syntezie związków czynnych optycznie.



Rys. 1: Karotol **1** i daukan (karotan) **1-2**

Po raz pierwszy w królestwie roślin został on wykryty przez japończyków Y. Asahina i T. Tsukamoto (rok 1926)² w olejku z owoców marchwi siewnej *Daucus carota* L.

Jego strukturę ustalał w latach 1948 do 1959 zespół czeskich badaczy wykorzystując jedynie transformacje chemiczne. Uważano wówczas, iż jest on alkoholem o szkielecie oktahydronaftalenowym **2-1** (rysunek 2) i zawiera dwie grupy metylowe oraz jedną izopropylową.^{3,4,5,6} W roku 1959 autorzy tych publikacji skorygowali swoje poglądy i przeprowadzili dowód struktury opartej na współcześnie uznawanym szkielecie węglowym – **1-2**.⁷

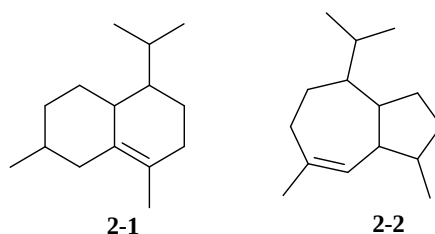
W roku 1960 zespół francuski zaproponował odmienną strukturę dla tego związku, również oktahydroazulenową, ale z innym rozmieszczeniem podstawników – **-2-2**. Wzór ten ustalono wykorzystując spektroskopię w podczerwieni oraz analogie do

^{*} Numeracja atomów węgla zgodna z odnośnikiem literaturowym nr 1

^{**} Badania przeprowadzone w Instytucie Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej

występującego w naturze 4-izopropyl-1,7-dimetyloazulenu.⁸ Równocześnie pojawiła się praca naukowców czeskich, popierająca ich wcześniejszą tezę z roku 1959.⁹

Dopiero w latach 1961-67 w wyniku licznych syntez oraz dzięki wprowadzeniu badań spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego, jednoznacznie ustalono, oparty na układzie daukanu **1-2**, (wg nomenklatury IUPAC: 3-izopropyl-6,8a-dimetylo-1,2,3,3a,4,5,8,8a-oktahydroazulenu) wzór strukturalny karotolu.^{10,11,12,13} W pracach tych uzgodniono również pełną stereochemię karotolu, którego pełna nazwa systematyczna, według nomenklatury IUPAC (nr reguły A-21.2) brzmi: 3(R)-izopropyl-6,8a(S)-dimetylo-2,3,4,5,8,8a-heksahydro-1H-azulen-3a(S)-ol lub zgodnie z przyjętą dla daukanów nomenklaturą – (6S,7S,10R)-daukan-6-ol (**1**). Kolejnym dowodem prawidłowości tych wniosków było przeprowadzenie pełnej syntezy identycznego z naturalnym (+)-karotolu z (+)-karwonu.^{14,15}



Rys. 2: Proponowane szkielety wzoru strukturalnego karotolu

1.1. Naturalne źródła karotolu

Obecność karotolu jako składnika olejków eterycznych stwierdza się bardzo rzadko i poza olejkami z nasion marchwi siewnej, występuje zwykle w niewielkich ilościach. Jego obecność stwierdzono w olejkach eterycznych roślin z rodziny Umbelliferae (Apiaceae) – Baldaszkowate (Selerowate), do których należą:

- *Cuminum cyminum* L. – olejek z ziela zawiera 0,67% karotolu¹⁶
- *Glehnia littoralis* F. Schmidt – zawartość karotolu w olejku z nadziemnych części rośliny waha się w przedziale 0,43-2,08%, a z korzenia 0,1-2,66%¹⁷
- *Eryngium bourgatti* L. – olejek pozyskany z kwiatostanu zawiera 6%, z łodygi i liści 0,7%, a z korzenia 0,6% karotolu¹⁸
- *Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. – olejek z liści 0,1-0,3%, olejek z nasion 0,3%, z korzenia 0,1-0,2% karotolu¹⁹
- *Eryngium foetidum* L. – zawartość karotolu w olejkach z nasion i liściach wynosi odpowiednio 19,31%²⁰ oraz 9,94%²¹
- *Seseli tortuosum* L. – olejek z nasion zawiera 31,3% karotolu²²

W olejkach eterycznych pozyskiwanych z roślin z innych rodzin, karotol występuje sporadycznie (tabela 1).

Tabela 1: Występowanie karotolu w olejkach eterycznych

Rodzina	Nazwa rośliny	Zawartość karotolu w olejku [%]	Literatura
Tiliaceae (lipowate)	<i>Tilia cordata</i> Mill.	kwiatostan – ilości śladowe	23
Labiatae (Lamiaceae) jasnowate (wargowe)	<i>Thymus vulgaris</i> L.	0,2 – ziele	24
	<i>Stachys germanica</i> ssp. <i>heldreichii</i>	części nadziemne – 0,1	25
Violaceae (fiolkowate)	<i>Hypericum linarioides</i> Bosse	części nadziemne – 0,4	26
	<i>Hypericum perforatum</i> L.	kwiat – 0,2 do 4,5 liście – ilości śladowe do 13	27
Zingiberaceae (imbirowate)	<i>Aframomum alboviolaceum</i> (Ridley) K. Schum.	8,3 – kłącza	28
	<i>Catimbum latilabre</i> (Ridl.) Holtt.	9,2 – korzenie i kłącza	29
Piperaceae (pieprzowate)	<i>Peperomia pellucida</i> (L.) Kunth	części nadziemne – 13,41	30
Elaeocarpaceae	<i>Muntinga calabura</i> L.	0,7 – owoce	31
Capparaceae (kaparowate)	<i>Cleome iberica</i> DC.	części nadziemne – 21,8	32

1.1.1. Marchwiowe olejki eteryczne

Wszystkie części marchwi, zarówno korzeń, jak i baldachy, zawierają olejek eteryczny. Najwyższą zawartość olejku eterycznego stwierdzono w nasionach.

Do celów komercyjnych wykorzystuje się olejek z nasion marchwi siewnej *Daucus carota* ssp. *sativus*.

Korzeń marchwi zawiera najmniejszą ilość olejku eterycznego, a jego zawartość waha się w przedziale od 0,0021³³ do 0,0042 %.³⁴ Jego głównymi składnikami są: mircen, α -terpinolen, kariofilen i γ -bisabolen. Zawartość karotolu nie przekracza 0,6%.³³

1.1.1.1. Olejki z baldachów marchwi odmian dzikich i siewnych

Marchew dzika jest rośliną jednoroczną. Charakteryzuje się zdrewniałym i rozgałęzionym korzeniem o barwie białej lub fioletowej. Marchew uprawna (*Daucus carota* ssp. *sativus*) jest rośliną dwuletnią. W pierwszym roku wegetacji wykształca korzeń, który w drugim roku ulega zdrewnieniu. W tym samym okresie marchew wypuszcza pęd zakończony baldachem (rysunek 3).

Skład lotnych związków organicznych z kwiatostanów marchwi dzikiej był przedmiotem badań tylko dwóch opracowań. Pierwsze z nich, opublikowane w 2001 roku donosi, iż zawartość olejku eterycznego w baldachach marchwi rosnącej w Polsce to 0,2 - 0,28%, a główne jego składniki to: α -pinen, sabinen, mircen, limonen i terpinen-4-ol.³⁵ Kolejne badania wykonał J. Casanova i inni³⁶ w 2004 roku. Analizował on (metodą ^{13}C -NMR) frakcjonowany olejek z baldachów marchwi dzikiej rosnącej na Korsyce, w fazie pełnego kwitnienia i po przekwitnięciu. Zawartość olejku w baldachach wynosiła odpowiednio 0,05 i 0,6%. Najważniejsze ze składników to również jak i w poprzednim opracowaniu: α -pinen, sabinen, mircen, limonen i terpinen-4-ol.

Do tej pory (według mojej wiedzy) poddano analizie jedynie polski olejek z baldachów marchwi uprawnej. Zawiera on w swym składzie głównie: α -pinen, sabinen, mircen, limonen, β -kariofilen i karotol.³⁷



Rys. 3: Kwiatostan marchwi siewnej *Daucus carota* ssp. *sativus*

1.1.1.2. Olejki z nasion marchwi odmian dziko rosnących i siewnych

Owoc marchwi uprawnej stanowi rozłupka składająca się z dwóch niełupek. Olejek pozyskuje się poprzez destylację z parą wodną, rozdrobnionych owoców marchwi z wydajnością od 0,5 do 2,13%.³⁸

Olejek z nasion marchwi siewnej, ze względu na swą niską cenę, wykorzystywany jest w przemyśle perfumeryjnym oraz mydlarskim jako stabilizator kompozycji o zapachu różanym, paproci, mimozy, ambrowym, fiołkowym oraz orientalnym.³⁹ Sam zaś obdarzony jest zapachem opisywanym jako ziemisty, korzenny, pieprzowy, ziołowy, a nawet kwiatowy czy też owocowy.⁴⁰ Olejek wykazuje również własności herbi- oraz fungicydowe, dzięki zawartości karotolu i tlenu kariofilenu.⁴¹

Skład chemiczny olejku był przedmiotem badań już od roku 1890, kiedy Landsberg stwierdził w nim obecność α -pinenu.⁴² Kolejna (rok 1909) analiza olejku eterycznego z nasion marchwi siewnej, wykazała obecność poza α -pinenem również daukolu, l-limonenu, kwasów: masłowego, izomasłowego i mrówkowego.⁴³

Karotol, obok związków takich jak azaron i bisabolen, jako składnik olejku eterycznego z nasion marchwi siewnej, pojawia się dopiero od roku 1926.²

W roku 1962 olejek zbadały dwa polskie zespoły, pierwszy z nich: A. Parczewski i Z. Rajkowski,⁴⁴ stwierdzili na podstawie analizy własności fizycznych produktów destylacji frakcjonowanej olejku z nasion marchwi oraz ich pochodnych, uzyskanych na drodze reakcji chemicznych (addycja chlorowodoru, destylacja z nadmetalicznym sodem, bromowanie), że w skład olejku wchodzi: α -pinen, limonen, bisabolen, daukol, kwas angelikowy, niezidentyfikowana substancja krystaliczna oraz niezidentyfikowany aldehyd, a także estry. Kolejny zespół polskich badaczy: H. Strzelecka i T. Soroczyńska,³⁸ wykazał na podstawie analiz GC oraz TLC obecność limonenu, octanu geranylu, geraniolu i karotolu.

Współczesne prace, przez to dokładniej i bardziej wiarygodnie (zastosowanie analiz NMR, IR, MS) opisujące skład olejków z nasion marchwi, pojawiają się dopiero po roku 1987.

R. Benecke⁴⁰ w swoim artykule opisuje profile zapachowe olejków eterycznych z różnych (jedenastu) odmian marchwi siewnej oraz ich skład. Do najważniejszych składników olejku zaliczyć można: α -pinen, sabinen, kariofilen, β -bisabolen, octan geranylu, tlenek kariofilenu oraz karotol. Wykazała ona również, iż zapach olejku eterycznego w miarę wzrostu zawartości karotolu jest bardziej ziemisty, a wraz ze wzrostem zawartości octanu geranylu jego charakter staje się bardziej kwiatowy.

Poza tymi dwoma nutami zapachowymi, olejek opisać można jako korzenny, owocowy, pieprzowy i ziołowy.

Również w roku 1987 Toulemonde⁴⁵ opublikował wyniki swoich badań. Zidentyfikował on w olejku 88 składników, z których najważniejsze to: α -pinen, sabinen, karotol, β -kariofilen, octan geranylu, α -bisabolen oraz tlenek kariofilenu. Mazzoni⁴⁶ do już licznej listy składników olejku eterycznego z nasion marchwi siewnej, dzięki analizie ¹³C-NMR frakcjonowanego olejku, dodał sześć kolejnych związków oraz seskwiterpenowy alkohol (*trans*-Dauc-8-en-4 β -ol) zupełnie nowy w królestwie roślin.

Podsumowując, można powiedzieć, iż autorzy wszystkich opracowań są zgodni, co do składu jakościowego olejków z nasion marchwi siewnej. Natomiast skład ilościowy olejku w dużej mierze zależny jest od miejsca uprawy oraz odmiany. Przykładowo zawartość karotolu waha się od 5,9⁴⁰ do 64%.⁴⁷

W latach 1955-1959 Pigulewski i Kowalewa^{48,49} badali skład olejków eterycznych z nasion azjatyckich odmian marchwi dzikiej (*Daucus carota* ssp. *carota*). W ich skład, według autorów wchodziły związki takie jak: β -pinen, octan geranylu, geraniol, azulen, sabinen, kariofilen, mircen, bergamoten i karotol.

W roku 1974 stwierdzono obecność *trans*- oraz *cis*- β -bergamotenu w składzie chemicznym olejku z nasion północnoamerykańskiej marchwi dzikiej.⁵⁰

W olejku uzyskanym w Pakistanie stwierdzono obecność m.in. kamfenu, β -felandrenu, karotolu, daukolu i octanów geranylu, α -terpinyłu oraz bornyłu.⁵¹

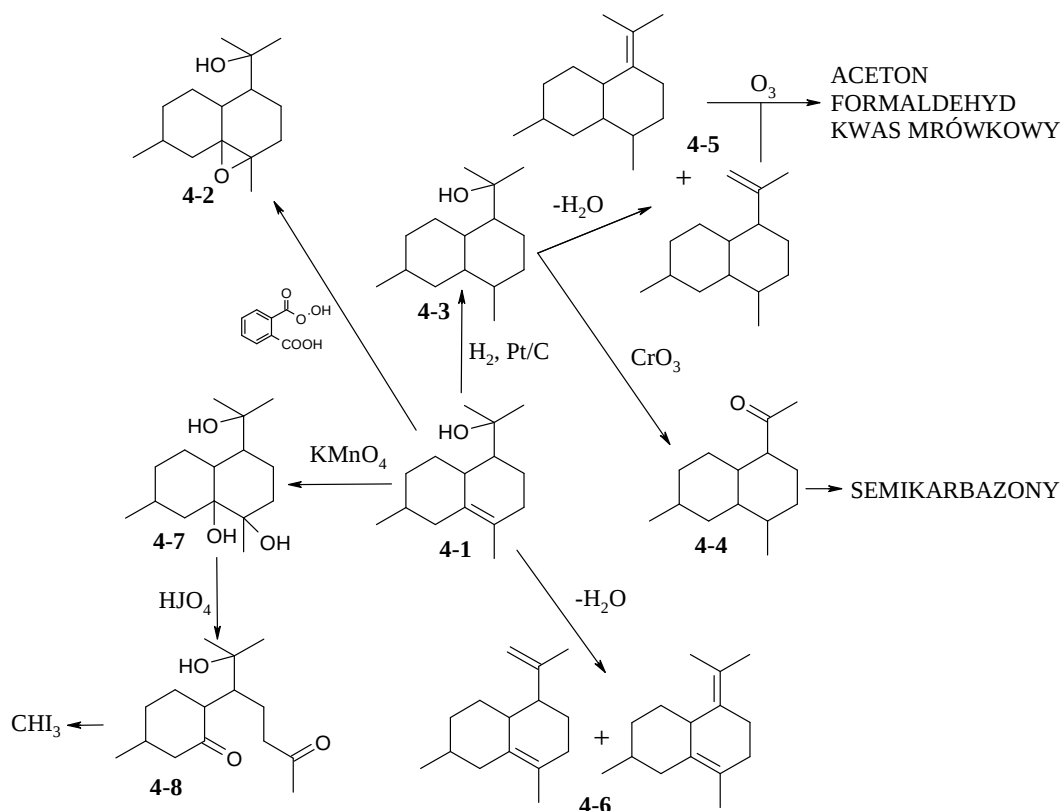
W roku 1996 przy okazji badań nad aktywnością antybakteryjną olejków z marchwi, Kilbarda⁵² zbadał skład jakościowy użytych olejków eterycznych i jako główne oznaczone przez niego związki wymienić można: α -pinen, β -terpinen, β -kariofilen, β -bisabolen, eudesma-4(14),11-dien, octan nerylu i karotol.

Z kolei litewskie nasiona marchwi dzikiej w olejku eterycznym zawierają głównie sabinen, α -pinen, terpinen-4-ol, γ -terpinen oraz limonen.⁵³

Jak już wspomniałem olejki eteryczne z nasion marchwi znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle zarówno perfumeryjno-kosmetycznym jak i spożywczym. Z tego też powodu ukazało się kilka przeglądowych opracowań w tej tematyce.^{54,55,56,57}

1.2. Przekształcenia karotolu

Ze względu na duże zainteresowanie związkami pochodzenia naturalnego, przedział czasowy, w którym zajmowano się ustaleniem wzoru strukturalnego karotolu (lata 1948-1967), ówczesną metodykę badań w tej dziedzinie (degradacja chemiczna), ukazało się wiele prac opisujących przemiany chemiczne karotolu.



Rys. 4: Schemat przekształceń karotolu wykonanych przez F. Sorma i L. Urbanka w latach 1948-1951

Pierwsze z tych prac, oparte były jedynie na transformacjach chemicznych. Pionierami w tej dziedzinie byli F. Sorm i L. Urbanek.³⁺⁵ Schemat wykonanych przez nich przemian chemicznych karotolu przedstawia rysunek 4 (karotol oznaczony nr **4-1**). W opracowaniach tych, zwracają oni uwagę na obecność wiązania podwójnego w cząsteczce karotolu, na co dowodem jest zachodzące jego uwodornienie (uzyskują 4 diastereoizomery), utlenienie nadmanganianem potasu oraz epoksydacja. Dowodem na położenie wiązania podwójnego, jest pozytywny wynik reakcji jodoformowej z uzyskanym hydroksy diketonem **4-8** będącym produktem utlenienia triolu **4-7**. Uwodorniony karotol **4-3** poddają oni dehydratacji uzyskując mieszaninę alkenów **4-5**. Dowodem na położenie wiązania wielokrotnego w uzyskanych olefinach, a przez to

grupy hydroksylowej w karotolu, jest analiza produktów ich ozonolizy, którymi według autorów są: aceton, formaldehyd i kwas mrówkowy. Rzędowość węgla alkoholowego wyjaśnia analiza elementarna semikarbazonów uzyskanych z ketonu **4-4**. Budowę szkieletu węglowego potwierdzać ma brak pochodnych azulenu w mieszaninie po dehydrogenacji karotolu (brak charakterystycznej niebieskiej barwy).

Przy uwzględnieniu prawdziwej struktury karotolu, można stwierdzić, że część z tych produktów (aceton, formaldehyd, kwas mrówkowy) jest niemożliwa do uzyskania z karotolu w wyniku bezpośrednich przekształceń przeprowadzonych przez autorów opisywanej publikacji. I tak w roku 1959 autorzy zweryfikowali swoje poglądy. Opisują kilka reakcji, które przeprowadzają w celu udowodnienia oktahydroazulenowej budowy karotolu. W tym celu wykorzystują wcześniej już wzmiankowany triol. Kolejną wskazówką przemawiającą na korzyść tego typu szkieletu węglowego, jest fakt, iż jego dehydrogenacja, w wyniku przegrupowania, nie prowadzi do produktów azulenowych, a do naftalenowych.⁷ Autorzy zauważają również, że produktem epoksydacji karotolu jest daukol (również składnik olejku z nasion marchwi⁴³), co opisywane było już w roku 1926 przez Japończyków – Y. Asahina i T. Tsukamoto.²

Późniejsza praca G. Chiurdoglu i M. Descamps to analogicznie jak ich czeskich poprzedników wnioski oparte na transformacjach chemicznych (patrz rysunek 5).⁸ W swym opracowaniu udowadniali oni strukturę karotolu opartą na układzie reprezentowanym przez wzór **2-2** (rysunek 2). Metodyka ich badań polegała na degradacji cząsteczki karotolu i porównywaniu ich widm w podczerwieni z dostępnymi analogami pochodzenia naturalnego. Oznaczyli również stałe fizyczne charakteryzujące produkty wykonanej przemiany. Jako pierwsi zastosowali ozonolię karotolu (na rysunku oznaczony nr **5-1**) i reakcje z wykorzystaniem otrzymanego dihydroksyketonu **5-4**.

Pomimo tego artykułu, już od roku 1960 przyjmuje się podany wcześniej (prawidłowy), przez F. Sorma i L. Urbanka w 1959 roku wzór strukturalny karotolu.⁹

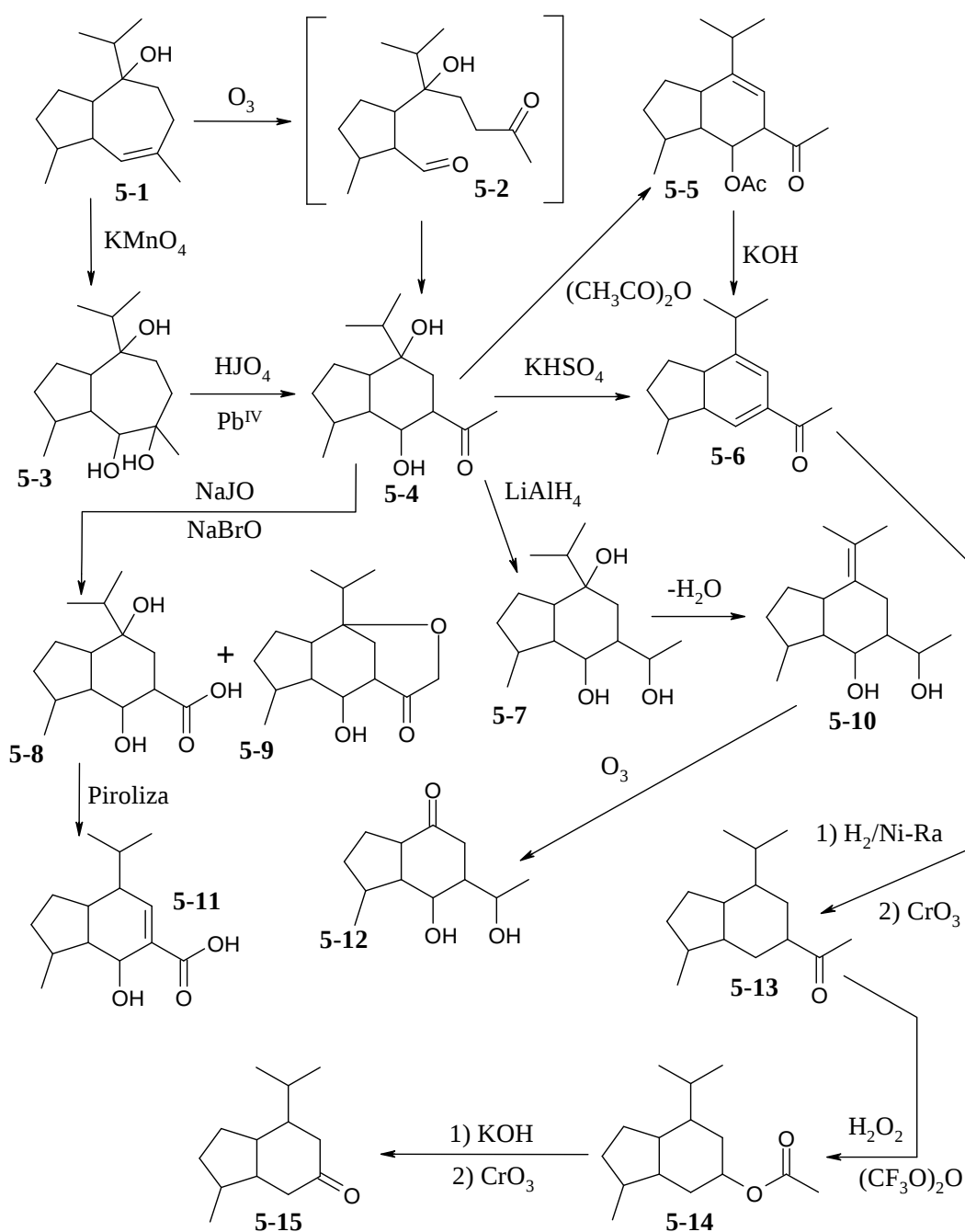
W roku 1961 po raz pierwszy zastosowano analizy protonowego rezonansu magnetycznego, co potwierdziło oktahydroazulenowy szkielet karotolu.¹⁰

Późniejsze przemiany chemiczne karotolu zmierzające do ustalenia jego struktury, były zbieżne z pracami F. Sorm'a i G. Chiurdoglu z użyciem prawidłowego wzoru strukturalnego.

V. Sykora dokonał dalszej degradacji cząsteczki karotolu i podał charakterystyki spektralne (spektroskopia UV i UV/Vis) otrzymanych związków.¹¹

J. Levisalles ograniczył się do pochodnych karotolu z pierścieniem azulenowym (m.in. daukol), wykonał ich widma ^1H NMR, podał charakterystyczne pasma absorpcji promieniowania podczerwonego oraz skręcalność właściwą.^{12,13}

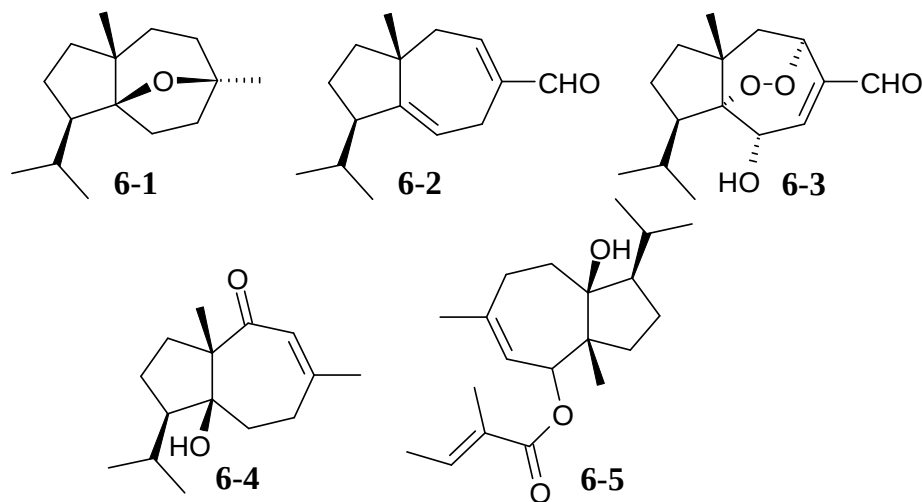
M. Allard oparł swą syntezę na przemianach octanu karotolu, blokując w ten sposób grupę hydroksylową i jednocześnie przeszedł z układu hydroazulenowego do hydroindenowego.⁵⁸



Rys. 5: Synteza przeprowadzona przez G. Chiurdoglu i M. Descamps.

Kolejny aspekt przekształceń karotolu to synteza związków identycznych z naturalnymi bądź ich analogów. Należą do nich (rysunek 6):

- ▲ karota-1,4- β -tlenek **6-1**, otrzymany w wyniku hydroksyrtęciowania połączonego z odręciowaniem (HM-DM) karotolu. Związek ten występuje w olejku z nasion marchwi.⁵⁹
- ▲ karota-1(2),4(5)-dienaldehyd (karota-1,4-dienaldehyd) **6-2**. Obecność tej substancji stwierdzono w olejku z nasion oraz w gruczołach włosowatych liści *Rosa rugosa* (*Rosaceae*). Związek ten w roślinie stanowi prekursor rugosalu A **6-3**, który wykazuje własności fungicydowe (minimalne stężenie hamujące rozwój *Pyricularia oryzae*: 6,3 ppm) i stanowi substancję obronną przeciw larwom tęgoryjca tytoniu oraz wykazuje własności bakteriostatyczne.⁶⁰
- ▲ hydroksy keton **6-4** otrzymany w wyniku fotosensybilowanego utlenienia karotolu. Nie stwierdzono obecności tego związku w przyrodzie, lecz wykazuje analogię strukturalną z angelikanem lazidiolu **6-5** wyizolowanym z *Lasiantheae fruticosa*⁶¹ i podobnie jak on stanowi repelent oddziałujący na mrówki tnące liście – *Atta cephalotes* (*Hymenoptera, Formicidae, Attini*).¹

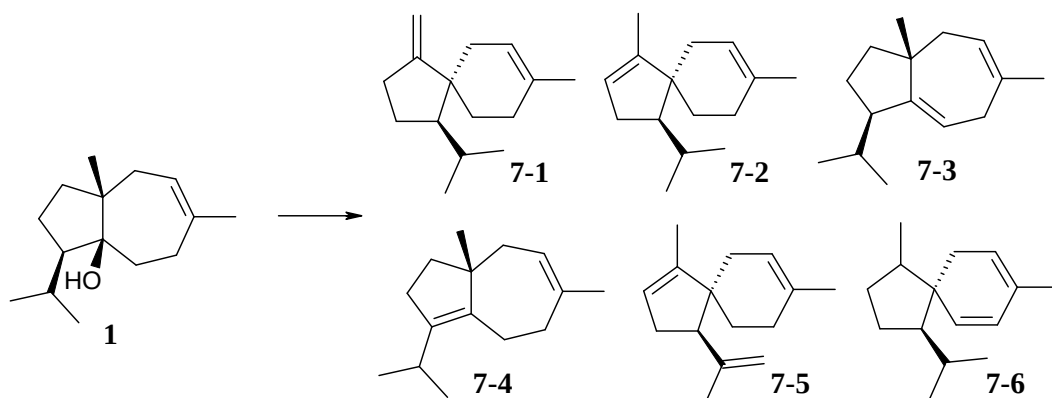


Rys. 6: Związki naturalne lub ich analogi otrzymane z karotolu.

Eliminacja wody z karotolu lub piroliza jego octanu z odszczepieniem kwasu octowego (patrz rysunek 7), prowadzi do mieszaniny zawierającej w swym składzie:¹

➤ akora-3(4),7(15)-dien **7-1** jest metabolitem wtórnym *R. rugosa*^{60,62}, a także *Calea prunifolia* (*Compositae – Złożone*).⁶³

- ✚ akora-3(4),7(8)-dien (akoradien III) 7-2 wydzielony z *R. rugosa*.^{60,62} Znalezione go również w *Vetiveria zizanoides* (Gramineae –Jednoliścienne).⁶⁴
- ✚ karota-1(2),4(5)-dien (karota-1,4-dien) 7-3 wyizolowany z gruczołów włosowych liści *R. rugosa*.^{60,62}
- ✚ karota-1(10),4(5)-dien (daucen) 7-4. Jego obecność stwierdza się w liściach *R. rugosa*^{60,62} oraz w olejku z nasion marchwi *Daucus carota* L.⁴⁵
- ✚ akoratrien 7-5 i akoradien 7-6 – dotychczas otrzymane jedynie na drodze syntezy chemicznej.



Rys. 7: Związki powstające w wyniku eliminacji wody z cząsteczki karotolu.

2. Bio- i sensorycznie aktywne związki z pierścieniem (hydro-)indenowym i hydroazulenowym

Rozgałęzione układy hydroindenowe oraz hydroazulenowe, znane są jako szkielety wielu popularnych i cenionych odorantów.

Stanowią również bardzo istotną grupę „bloków budulcowych” w syntezie związków aktywnych biologicznie. Analiza literatury w tym zakresie wskazuje, iż otrzymane i opisane w zakresie tej pracy związki, ze względu na ich ustalone konfiguracje na centrach asymetrii, identyczne z bioaktywnymi homologami, mogłyby stanowić chirony w ich syntezie.

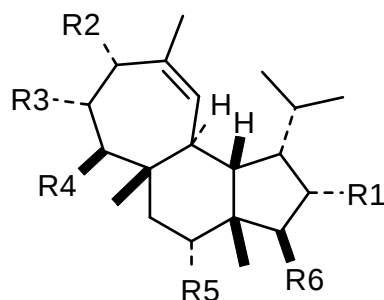
2.1. Bioaktywne pochodne hydroindenu

Bioaktywne związki zawierające w swojej budowie skondensowany pierścień hydroindenowy są licznie występującą grupą, zarówno w królestwie roślin jak i związków otrzymanych jedynie na drodze przemian chemicznych. Z tego też powodu oraz ze względu na związek z opisywanymi w tej pracy badaniami, ograniczę się jedynie do pochodnych 1-izopropyl-3a-metylohydroindenowych z pominięciem układów steroidowych i innych pochodnych hydroindenowych niezawierających tego układu.

Do najważniejszych przedstawicieli tych związków, zaliczyć można cztery duże grupy: gaguniny (z ang. *gagunin*), cjantiwiginy (z ang. *cyanthiwigin*), hamigerany (z ang. *hamigeran*), cjatyny (z ang. *cyathin*) oraz inne występujące również w grupach, ale jako indywidua wykazujące bioaktywność.

2.1.1. Gaguniny

To grupa związków pochodzenia naturalnego izolowana z gąbki *Phorbas sp.* Wykazują one działanie cytotoksyczne na ludzkie komórki białaczki K562. Pełna hydroliza gaguniny A, B i C prowadzi do uzyskania tego samego produktu (niewystępującego w przyrodzie) stąd wniosek o ich identycznej konfiguracji na centrach chiralności. Związek ten również charakteryzuje się bioaktywnością, jednak znacznie słabszą niż jego naturalne odpowiedniki. Ich ogólny wzór strukturalny widoczny jest na rysunku 8.⁶⁵



Rys. 8: Ogólny wzór gaganin (konfiguracja centrów asymetrii nie jest konfiguracją absolutną).

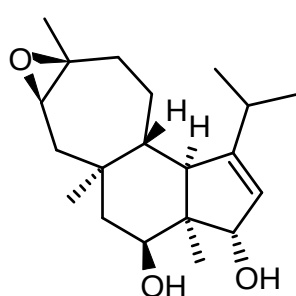
Tabela 2: Podstawniki oraz ich aktywność na ludzkie komórki białaczki K562

GAGUNINA	R1	R2	R3	R4	R5	R6	LC ₅₀ [mg/l]
A	ButO	OH	AcO	ButO	ButO	ButO	50,1
B	ButO	OH	AcO	ButO	ButO	ButO	10,4
C	ButO	OH	AcO	ButO	ButO	AcO	0,71
D	ButO	OH	AcO	ButO	ButO	H	0,13
E	ButO	AcO	ButO	OH	ButO	H	0,03
F	ButO	AcO	OH	ButO	ButO	H	0,11
G	AcO	AcO	OH	ButO	ButO	H	2,0
produkt hydrolizy	OH	OH	OH	OH	OH	OH	>100

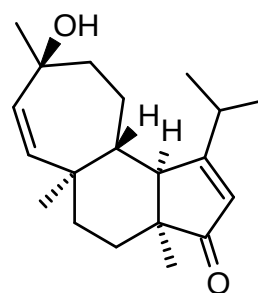
AcO-acetoksy, ButO-butyryloksy

2.1.2. Cjantiwiginy

Związki te, strukturalnie podobne do gaganin, izoluje się z gąbki *Myrmekioderma styx*. Dziewięć z dotychczas zbadanych i wyizolowanych wykazuje aktywność biologiczną (patrz Tabela 3).⁶⁶

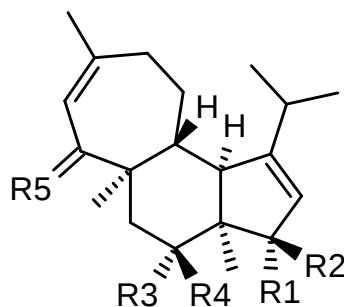


Cjantiwigina J



Cjantiwigina U

Rys. 9: Cjantiwigina J oraz U.



Rys. 10: Wzór ogólny cjantiwigin.

Tabela 3: Podstawniki cjantiwigin

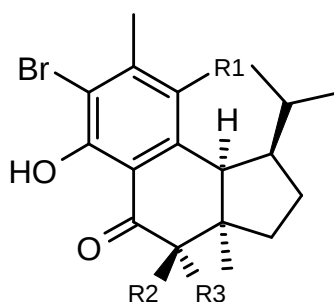
CJANTIWIGINA	R1	R2	R3	R4	R5	Rodzaj aktywności biologicznej
A	O	O	H	H	H	działa bójczo wobec wirusów: żółtaczki typu B (HBV), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> M37Rv, HIV-1. Zwalcza komórki rakowe
B	O	O	O	O	H	działa bójczo wobec wirusów: żółtaczki typu B (HBV), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> M37Rv, HIV-1.
C	O	H	H	H	H	działa bójczo wobec wirusów: żółtaczki typu B (HBV), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> M37Rv, HIV-1. Zwalcza komórki rakowe
D	O	H	H	O	H	działa bójczo wobec wirusów: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> M37Rv, HIV-1. Zwalcza komórki rakowe
E	O	O	H	O	H	Zwalcza komórki rakowe
F	H	H	O	O	H	Zwalcza komórki rakowe
Z	O	H	H	H	O	Zwalcza komórki rakowe
J	Rysunek 9					Zwalcza komórki rakowe
U						działa bójczo wobec ludzkiego wirusa obniżonej odporności (HIV-1)

Testy cytotoksyczności wykonano na rakowych komórkach macierzystych.

2.1.3. Hamigerany

Do grupy tej zalicza się związki pochodzenia naturalnego, izolowane z gąbki *Hamigera tarangaensis*.

Hamigeran B, cechuje się zarówno własnościami antywirusowymi (wirus opryszczki i polio), jak i bójczą aktywnością w stosunku do komórek rakowych białaczki P-388. Podobnie jak analog hamigeranu B – hamigeran A wykazuje jedynie aktywność antynowotworową (komórki białaczki P-388).⁶⁷



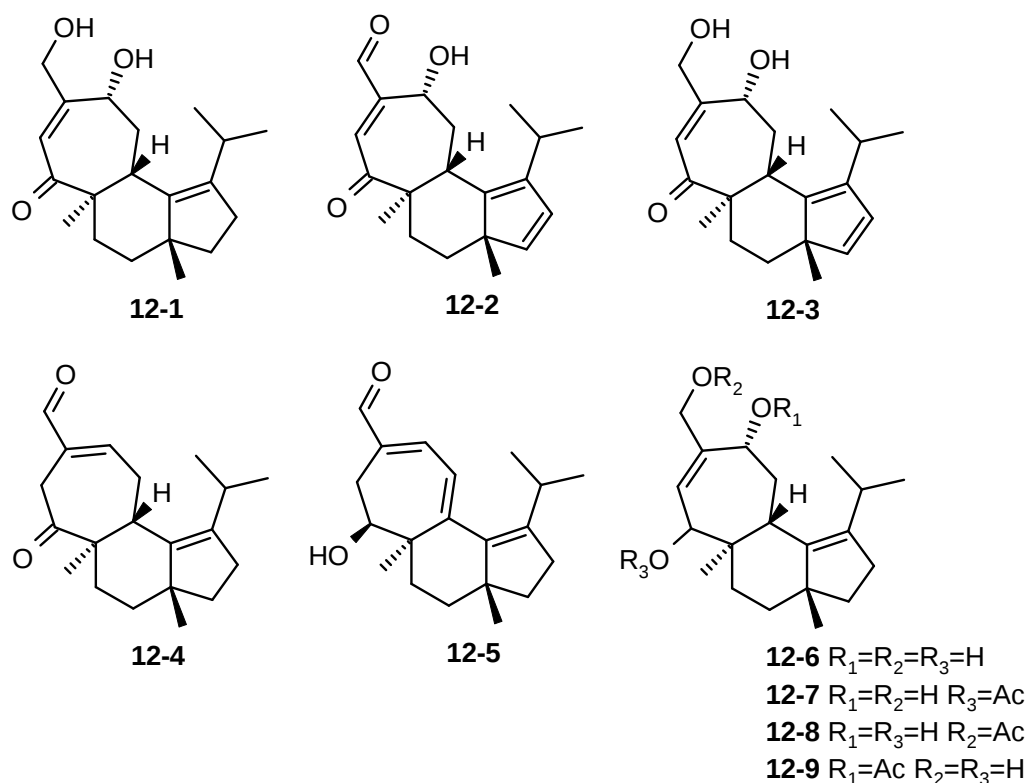
HAMIGERAN	R1	R2	R3
A	H	OH	COOCH ₃
B	H	O	O
C	Br	O	O

Rys. 11: Wzór ogólny struktury hamigeranów.

2.1.4. Cjatyny

W roku 1971 grupa kanadyjskich naukowców wyizolowała z grzyba *Cyathus helenae* Brodie mieszaninę związków wykazującą własności antybiotyczne wobec *Staphylococcus aureus*. W skład tej mieszaniny wchodziły między innymi (patrz rysunek 12): cjatyna A₃ (**12-1**), C₃ (**12-2**) i allocjatyna B₃ (**12-3**).⁶⁸

Kolejne związki z tej grupy, charakteryzujące się podobnym działaniem wyizolowano w 1979 roku z grzybni *Cyathus earlei* Lloyd. Były to cjatyna B₂ (**12-4**), allocjatyna B₂ (**12-5**), cjatatriol (**12-6**) oraz trzy izomeryczne octany cjatatriolu (**12-7÷12-9**).⁶⁹

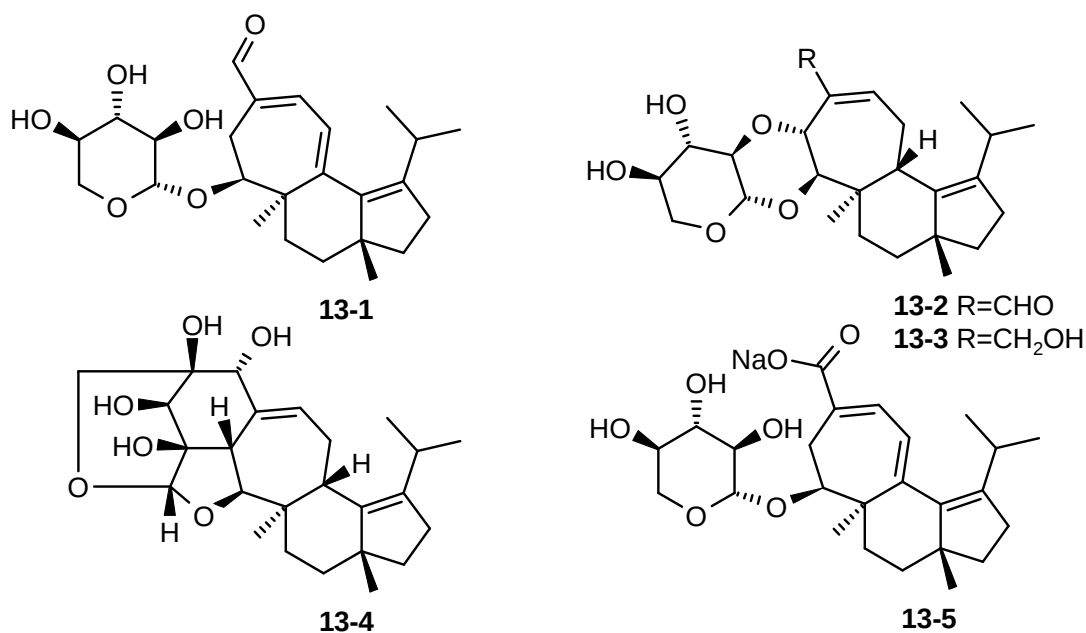


Rys. 12: Bioaktywne związki izolowane z *Cyathus helenae* i *earlei*.

2.1.4.1. Erinacyny

Ze względu na swoje właściwości, na szczególne wyróżnienie z grupy cjatyn zasługują erinacyny (z *ang.* *erinacines*). Bioaktywnymi przedstawicielami tej grupy związków są (patrz rysunek 13): erinacyna A (13-1), B (13-2), C (13-3), E (13-4) oraz H (13-5). Izolowane są z komórek *Hericium** *erinaceum*,^{70,71} erinacyna E również z bulionu pofermentacyjnego *Hericium ramosu*,⁷² Erinacyna E jest antykonwulsantem i podobnie jak erinacyna A, B, C i H stymuluje wydzielanie czynnika wzrostu komórek nerwowych (NGF - nerve growth factor), przy czym ich aktywność jest wielokrotnie wyższa niż wzorcowej epinefryny (Erinacyna C około czterokrotnie bardziej aktywna⁷³, a erinacyna H sześciokrotnie⁷¹). Ta ostatnia własność czyni je potencjalnym lekiem, stosowanym w leczeniu chorób polegających na degeneracji komórek nerwowych takich jak choroba Alzheimera.

* *Hericium* – grzyby z rodziny *Hericiaceae* (Soplówkowate)



Rys. 13 Erinacyna A (13-1), B (13-2), C (13-3) E (13-4) oraz H (13-5).

2.1.5. Inne bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3 α -metylohydroindenu

Poza opisanymi już grupami związków do bioaktywnych pochodnych 1-izopropyl-3 α -metylohydroindenu zaliczyć można związki o symbolach CJ-14,258 (**14-1**), CJ-15,534 (**14-2**), CP-412,065 (**14-3**).

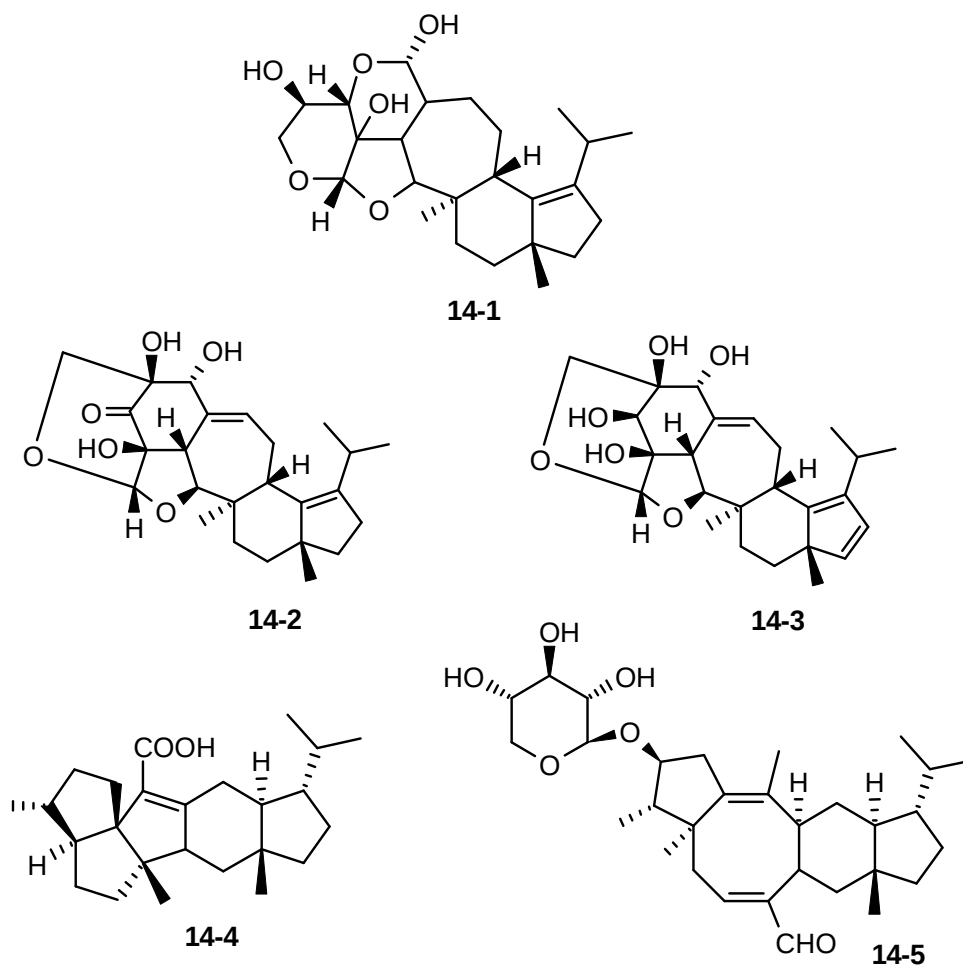
CJ-14,258, CJ-15,534 oraz CP-413,065 podobnie jak erinacyna E, otrzymywane są na drodze fermentacji bulionu przez *Hericium ramosu*. Związek **14-3** jest również produktem biodegradacji erinacyny E przez grzyb *Caldariomyces fumago*.⁷²

Wykazują one działanie antydepresyjne i przeciwbólowe.⁷²

Kolejnym bioaktywnym przykładem tego typu związków może być kwas retigeranowy (**14-4**), który stanowi składnik preparatu stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem HIV.⁷⁴

Na uwagę również zasługuje przeciwgrzybiczny antybiotyk izolowany z grzyba *Aleurodiscus mirabilis* – aleurodiskal (**14-5**).⁷⁵

Wzory strukturalne związków przedstawione są na rysunku 14.



Rys. 14: CJ-14,258 (**14-1**), CJ-15,534 (**14-2**), CP-412,065 (**14-3**), kwas retigeranowy (**14-4**) oraz aleurodiskal (**14-5**).

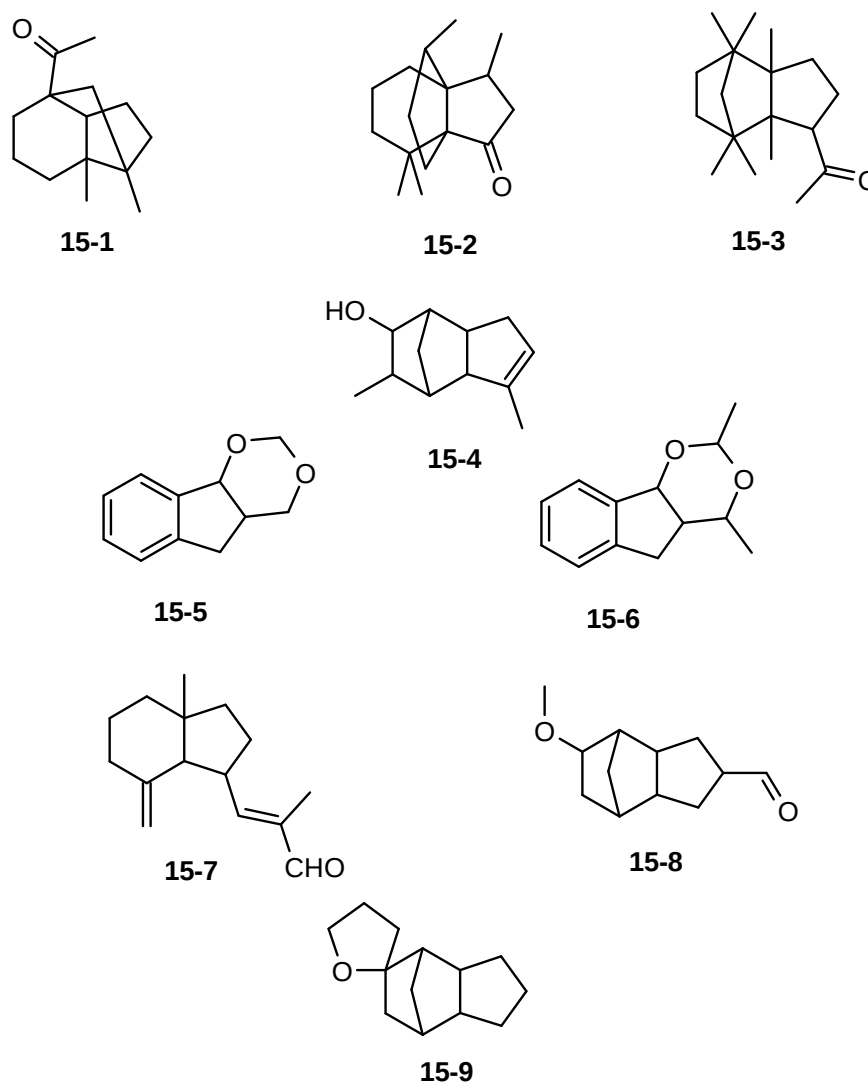
2.2. Związki zapachowe oparte na szkielecie (hydro-) indenowym

Gama zapachowa odorantów (hydro-) indenowych rozciąga się od zapachu piżmowego, poprzez zapach ambry i paczuli, aż do owocowego zapachu grejpfruta. Wszystkie te związki należą do grupy bardzo cenionych i charakteryzujących się wysoką jakością sensoryczną, o czym świadczyć może fakt, iż większość wymienionych tu pochodnych (hydro-) indenowych, ma wartość komercyjną i znajduje się na stronach katalogów, największych na świecie producentów substancji zapachowych i smakowych (Givaudan, International Flavours and Fragrances, czy też Firmenich).

Do grupy tej zaliczyć należy:

- o Noralloizolongifolanon **15-1**⁷⁶, Propellan® **15-2**⁷⁷ o zapachu ambrowym,
- o Acetyldihydroalben **15-3** – zapach drzewny z nutą ambrową i jononową,⁷⁸

- o Dimetylocyklormol **15-4** – charakteryzujący się zapachem drzewnym z nutą paczuli, kamfory i ziołową,⁷⁸
- o zawierające aromatyczny układ indanowe pochodne – Indolarome® **15-5**⁷⁸ oraz Magnolan® **15-6**⁷⁷ – oba kwiatowe, pierwszy z nich jaśminowy z nutą ziemistą, natomiast drugi różany,
- o istotny zapachowo składnik olejku wetiwerowego (*E*)-opposita-4(15),7(11)-dien-12-al (**15-7**)⁷⁷ i Scentenal® **15-8**⁷⁹. Związki te charakteryzują się silnym zielonym zapachem. W zapachu związku **15-7** wyczuwa się również nutę mimozy i ton drzewny, natomiast Scentenal® jest ziemisty z nutą ozonu,
- o cytrusowy Vigoflor® **15-9**⁷⁸ cechuje się zapachem grejpfruta z nutą olejku wetiwerowego i kwiatową.



Rys. 15: zapachowe pochodne (hydro-)indenu.

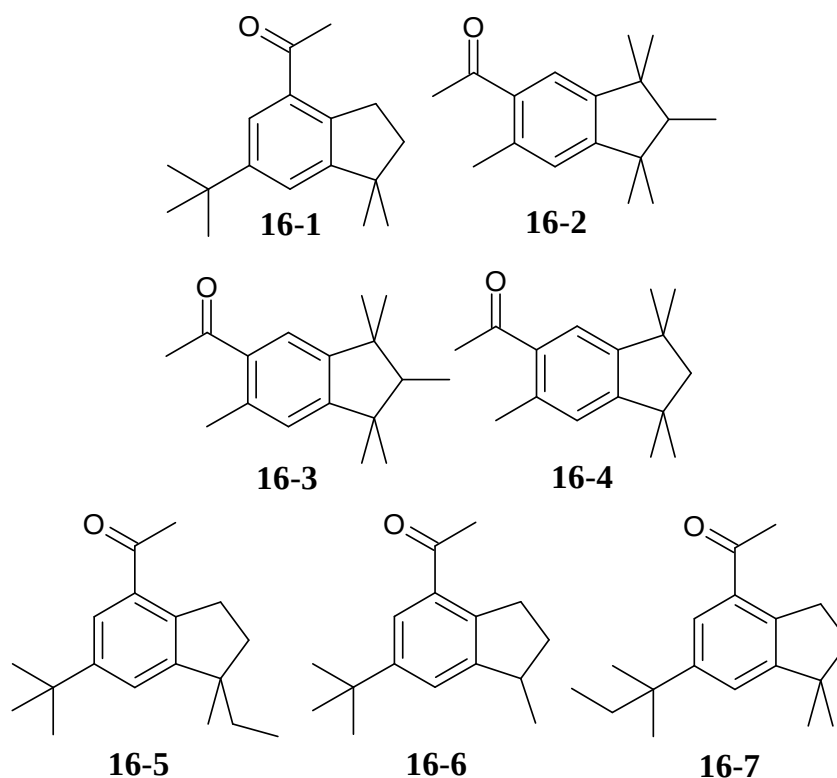
2.2.1. Policykliczne piżma (hydro-) indenowe

Piżma policykliczne, a wśród nich pochodne indenowe to aktualnie najpopularniejsza grupa piżm na rynku światowym. Ich roczne zużycie sięga kilku tysięcy ton, a piżm makrocyklicznych do 100 ton. Związane jest to z ich stosunkowo niską ceną wynoszącą od 10 do 25\$ za kilogram. Koszt ten wynika z prostoty w technologii produkcji.⁸⁰ Jednocześnie w 1998 roku EFFA (European Flavor and Fragrance Association) uznało piżma policykliczne za bezpieczne dla zdrowia.⁸¹

Piżma policykliczne charakteryzują się szlachetnym, piżmowym zapachem z nutą owocową lub drzewną oraz jednoczesnym zwierzęcym „tłem”.

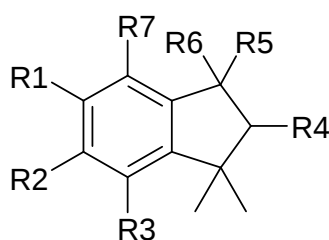
Ten rodzaj piżm zawiera w swej cząsteczce od dwóch do trzech pierścieni, w tym układ aromatyczny, sześć lub siedem grup metylowych (z czego dwie są we wzajemnym położeniu geminalnym), a ich masa molowa jest nie mniejsza niż 244. Prawie wszystkie są ketonami z wyraźnie wyeksponowaną grupą karbonylową.⁸⁰

Ich produkcja oparta jest na kondensacji p-cymenu bądź jego pochodnych z alkoholem trzeciorzędowym.⁸² Jednymi z najstarszych przedstawicieli tej rodziny piżm są Celestolid® (ADBI) **16-1** i Fantolid® (AHMI) **16-2** wraz z pochodnymi **16-3+16-7**.^{83,84,85,86,87,88}



Rys. 16: Celestolid® **16-1**, Fantolid® **16-2** i ich pochodne.

W roku 1998 D. Cherqaoui i in. zajmowali się zależnością pomiędzy zapachem piżmowym, a strukturą przestrzenną, elektronową i własnościami hydrofobowymi cząsteczek z pierścieniem indanowym i tetralinowym. Udało mu się z dobrym wynikiem uzyskać matematyczny model cząsteczki o zapachu piżma. Podczas swej pracy zbadał 32 pochodne indanu, z których 16 obdarzonych jest zapachem piżmowym **17-1+17-16** (tabela 4). Autorzy stwierdzają również, że uzyskane w wyniku analizy matematycznej dane, są niewystarczające do określenia intensywności zapachu.⁸⁹



Rys. 17: Schemat pochodnych indanu o zapachu piżma otrzymanych przez D. Cherqaoui (podstawniki w tabeli 4).

Tabela 4. Podstawniki indanowych struktur o zapachu piżma

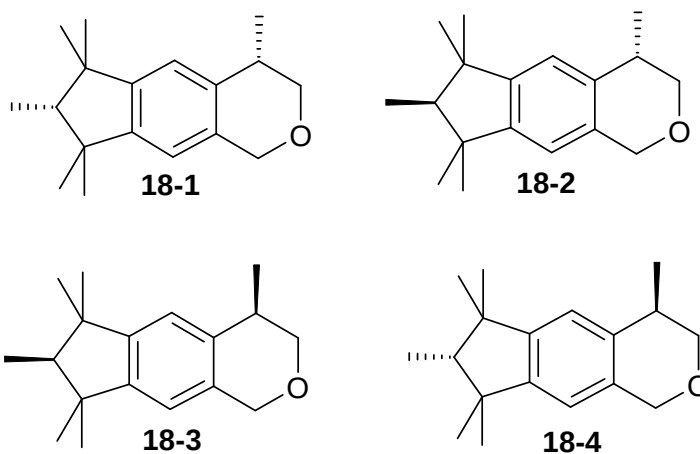
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
17-1	CHO	Me	H	Me	Me	Me	H
17-2	Ac	Me	H	Me	Me	Me	H
17-3	Ac	Et	H	Me	Me	Me	H
17-4	PrO	Me	H	Me	Me	Me	H
17-5	Ac	Et	H	H	Me	Me	H
17-6	PrO	Me	H	H	Me	Me	H
17-7	Ac	Et	H	Et	Me	Me	H
17-8	Ac	Me	H	H	Me	Me	H
17-9	Ac	Me	H	Et	Me	Me	H
17-10	Ac	H	H	Me	Me	Me	H
17-11	Ac	Me	H	Me	Me	H	H
17-12	Me	Me	H	Me	Me	Me	Ac
17-13	CN	Me	H	Me	Me	Me	H
17-14	Ac	Me	H	Me	i-Pr	H	H
17-15	CHO	Me	H	Me	i-Pr	H	H
17-16	Ac	Me	H	Et	i-Pr	H	H

Ac – acetylo, Et – etylo, Me – metylo, i-Pr – izopropylo, PrO – propionylo

Piżma izochromanowe są podklasą indenowych piżm policyklicznych. Ich głównym przedstawicielem jest Galaksolid® (HHCB, patrz rysunek 18).⁹⁰ Produkt handlowy jest mieszaniną czterech stereoizomerów: *cis*-(4*S*,7*R*) **18-1**, *trans*-(4*S*,7*S*) **18-2**, *cis*-(4*R*,7*S*) **18-3**, *trans*-(4*R*,7*R*) **18-4**. Izomery te zostały rozdzielone i scharakteryzowane pod względem zapachowym.⁸³

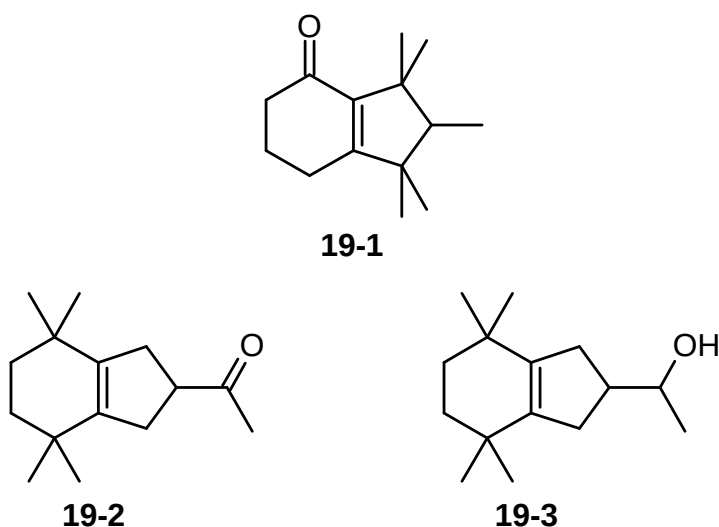
♦ Izomer **18-1** (*cis*-(4*S*,7*R*)) posiada silny piżmowy zapach.

- ♦ Izomer *trans*-(4*S*,7*S*) ma około dwukrotnie słabszy zapach od izomeru **18-1**.
- ♦ Izomer **18-3** (*cis*-(4*R*,7*S*)) jest 250 razy słabszy od izomeru **18-1**.
- ♦ Izomer **18-4** (*trans*-(4*R*,7*R*)) posiada 900 razy słabszy zapach od izomeru **18-1**.



Rys. 18: Galaksolid®.

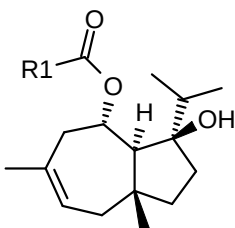
Jedynymi znanymi wyjątkami w tej klasie piżm policyklicznych (według mojej najlepszej wiedzy), ze względu na swój niearomatyczny (hydroindenowy) charakter są: Kaszmeran® **19-1**,⁷⁸ Klausenon® **19-2** oraz analogiczny do niego alkohol **19-3**.⁷⁷ Kaszmeran® prócz charakterystycznego zapachu piżma, cechuje się również nutą drzewną, korzenną i kwiatową, podczas gdy pozostałe dwa – Klausenon® oraz związek **19-3** opisywane są jako typowo piżmowe.



Rys. 19: Niearomatyczne piżma policykliczne

2.3. Bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroazulenu

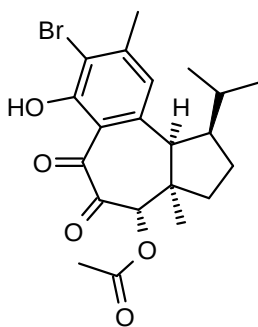
Związki te, to zwykle nierozbudowane pochodne daukanu. Należą do nich: ferutanol (**20-1**), ferutinin – (4-hydroksybenzoesan ferutanolu **20-2**), teferin (4-hydroksy-3-metoksybenzoesan ferutanolu, **20-3**), hamigerany C i D (**20-4** i **20-5**) oraz 4-hydroksybenzoesan daucen-14-ylu (**20-6**).



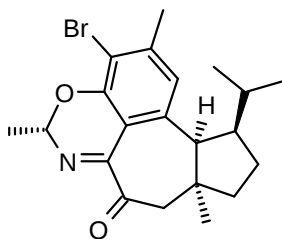
R1 = H - **20-1**

R1 = 4-hydroksyfenylo - **20-2**

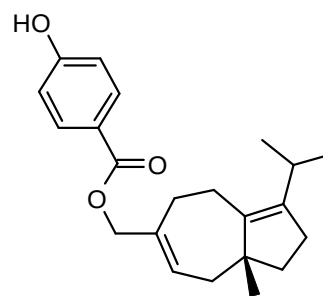
R1 = 4-hydroksy-3-metoksyfenylo - **20-3**



20-4



20-5



20-6

Rys. 20: Bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroazulenu.

Ferutanol stanowi izolat roślinny *Ferula hermonis* Boiss^{*, 91} *Ferula jaeskeana*,^{92, 93} oraz *Ferula soongarica*.⁹⁴ Działa bakteriostatycznie na szczepy gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*).⁹⁵

Ferutinin izoluje się z korzenia *Ferula Hermonis* Boiss,⁹¹ *Ferula jaeskeana*,⁹² oraz *Ferula elaeochytris*,⁹⁶ *Ferula kuhistanica*⁹⁵ i *Ferula soongarica*.⁹⁴

Wykazuje zdolność hamowania rozwoju szczepów bakterii: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*,⁹⁵ oraz grzybów: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*.⁹¹

* *Ferula* – roślina z rodziny *Apiaceae* (Selerowate)

Teferin podobnie jak ferutanol i ferutinin separowany jest z roślin rodzaju *Ferula* takich jak: *Ferula kuhistanica*,⁹⁵ *Ferula elaeochytris*,⁹⁶ *Ferula soongarica*.⁹⁴ Wykazuje działanie hamujące rozwój na bakterie: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*.⁹⁵

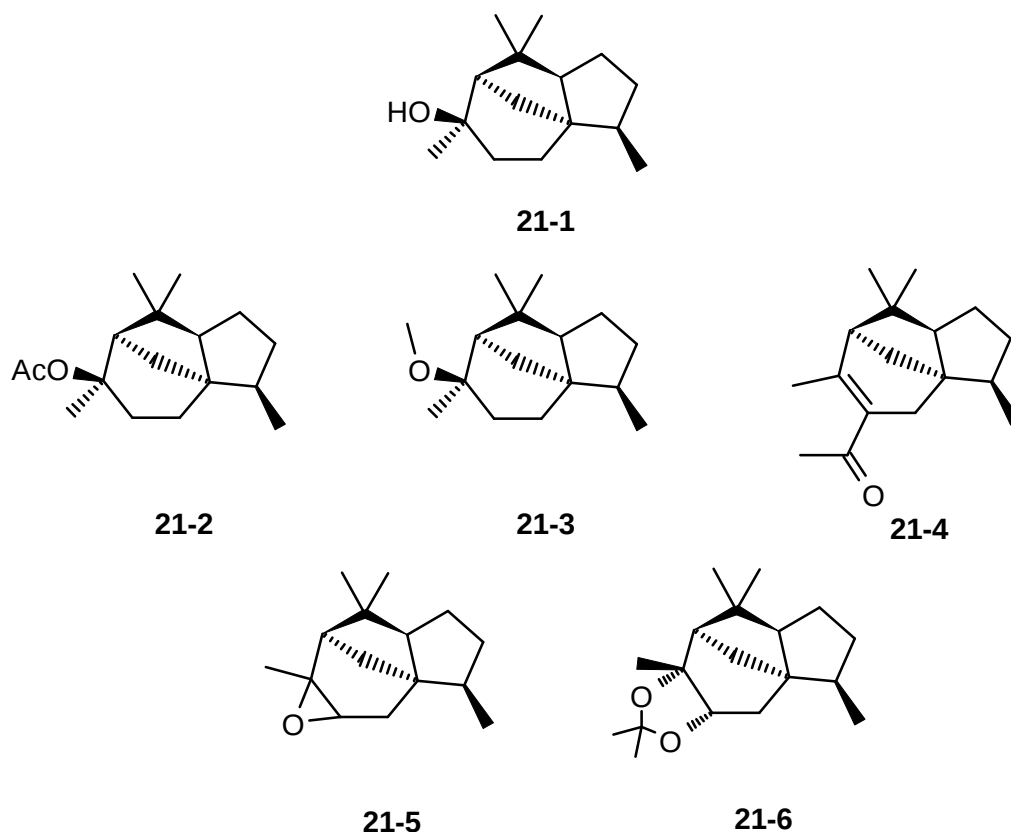
Hamigerany C oraz D, podobnie jak ich hydroindenowe analogi izolowane są z gąbki *Hamigera tarangaensis*.⁶⁷ Inhibują wzrost komórek bakteryjnych z rodzaju *Bacillus subtilis* i niszczą komórki nowotworowe (białaczki typu P-388).⁶⁷

Związek **20-6** – 4-hydroksybenzoesan daucen-14-ylu – jest składnikiem ekstraktu z korzeni *Ferula hermonis* Boiss.⁹¹ Oddziałuje hamująco na wzrost mikroorganizmów takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*.⁹¹

2.4. Aktywne sensorycznie związki o budowie hydroazulenowej

Wśród hydroazulenowych pochodnych znaleźć można kilka atrakcyjnych z sensorycznego oraz komercyjnego punktu widzenia związków. Najliczniejszą w tej klasie grupą związków zapachowych są pochodne (+)-cedrolu **21-1** (patrz rysunek 21), który jest składnikiem olejku z drzewa cedrowego. Charakteryzuje się delikatnym drzewnym zapachem, typowym dla tego olejku. Do handlowo najistotniejszych jego pochodnych zalicza się:

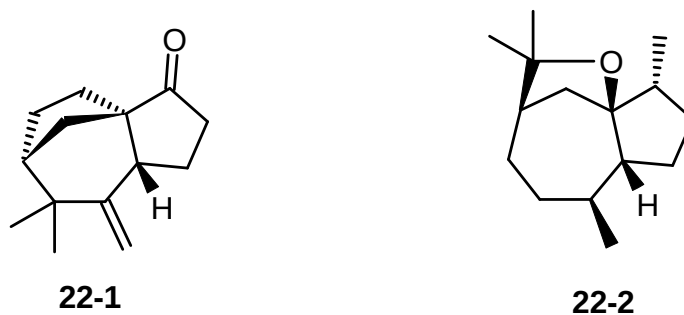
- ◆ octan cedrylu (**21-2**) – o zapachu drzewnym, paczuli, ambrowym,⁷⁸
- ◆ Cedramber® (**21-3**) – eter cedrylo metylowy – drzewny, ambrowy,⁷⁸
- ◆ Vertofix® Coeur (**21-4**) – o zapachu opisywanym jako drzewny, wetiwerowy, skóry i piżmowy,⁷⁸
- ◆ Andrane® (**21-5**) – tlenek cedrenu – drzewny, ambrowy, tytoniowy i sandałowy,⁷⁸
- ◆ Amberconide® (**21-6**) – o zapachu ambrowym.⁷⁸



Rys. 21: (+)-cedrol i jego pochodne.

Do pozostałych, najciekawszych zapachowo pochodnych hydroazulenu należą:

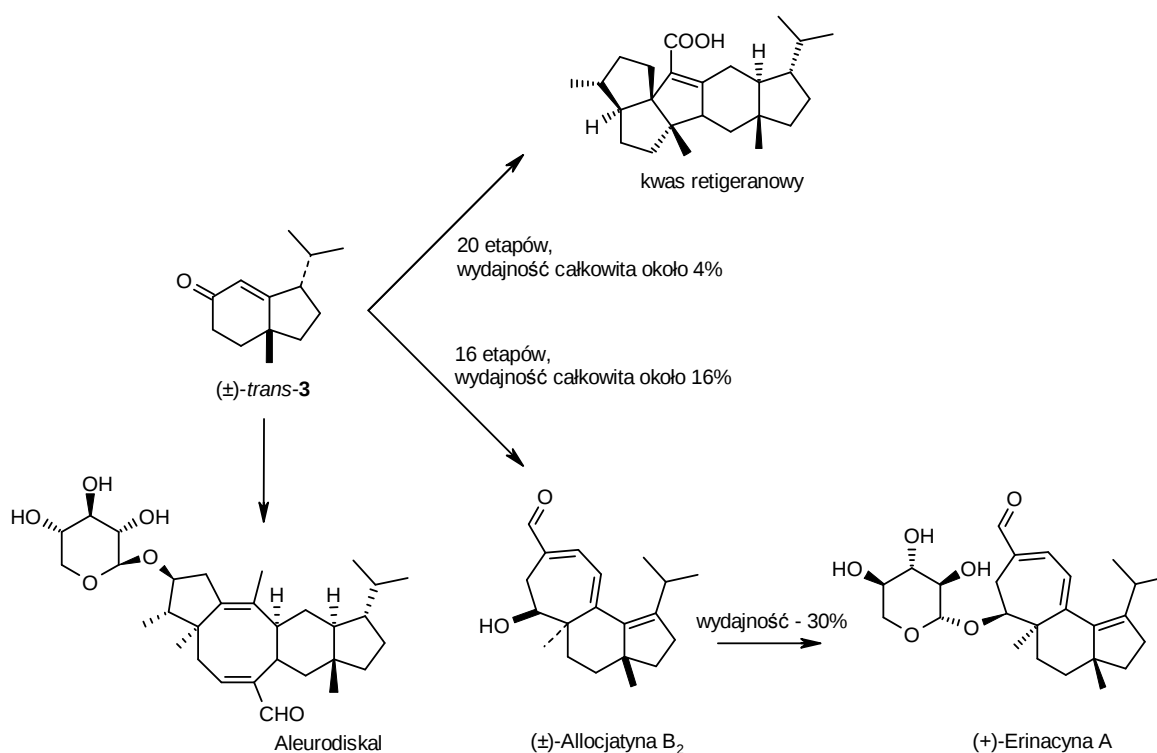
- ◆ (-)-kushimone (22-1), odpowiedzialny za trwały, ciężki, drzewno-ziemisty, słodko-kwaśny i balsamiczny zapach olejku wetiwerowego. Produkt ten otrzymuje się również syntetycznie.⁸³
- ◆ liguloxide (22-2) – izolowany z olejku pozyskanego z *Olearia phlogopappa* (roślina z rodziny *Asteraceae* – *Astrowate*). Olejek ten charakteryzuje się kwiatowo-ziółowym zapachem, a związek 22-2 typowym zapachem ketchupu.⁸³



Rys. 22: (-)-Kushimone 22-1 oraz liguloxide 22-2.

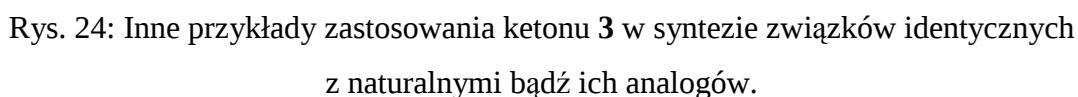
3. Pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroindenu – zastosowanie i metody syntezy

Najczęściej w literaturze spotykaną pochodną 1-izopropyl-3a-metylohydroindenu stosowaną w syntezie związków biologicznie aktywnych jest związek ($\pm$)-*trans*-3 (rysunek 23). Używa się go między innymi, jako elementu budulcowego podczas otrzymywania związków takich jak: kwas retigeranowy,⁹⁷ czy też erinacyna A, allocjatyna B₂ z układem cjatynowym^{98, 99} i aleurodiskal – biogenetycznie pokrewny kwasowi retigeranowemu.¹⁰⁰



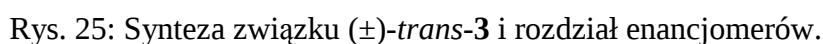
Rys. 23: Przykłady użycia ketonu ($\pm$)-*trans*-3 jako elementu budulcowego w syntezie szkieletu węglowego związków bioaktywnych.

Związek ($\pm$)-*trans*-3 znalazł również zastosowanie w syntezie analogicznego do cjatyn związku **24-1** (patrz rysunek 24), dotychczas otrzymanego jedynie w wyniku syntezy chemicznej. Autorzy nie rozdzielili otrzymanych enancjomerów. Keton **24-1** może wykazywać podobne do rodziny erinacyń własności – stymulowanie wzrostu komórek nerwowych. Nie został jednak w tym kierunku przebadany.¹⁰¹

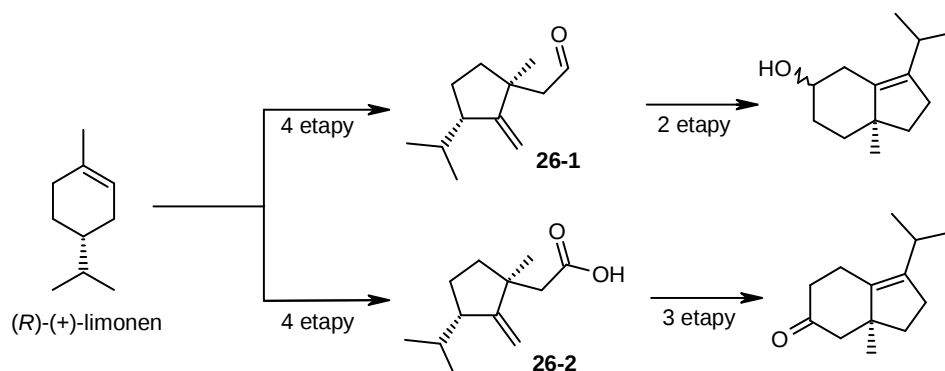


Układ 1-izopropylo-3a-metylohydroindenowy otrzymać można w wyniku wspomnianej już ozonolizy karotolu. Wyższość tej metody polega na otrzymaniu produktu o zdefiniowanej konfiguracji na centrach chiralności.⁵⁸

Kolejną metodą syntezy tego układu jest kondensacja melonalu® z metylo-winylo ketonem (rysunek 25). W wyniku tej reakcji otrzymuje się keton **3** jako mieszaninę ($\pm$)-*trans*.⁹⁷ Opracowana została metoda rozdziału mieszaniny racemicznej poprzez addycję chiralnej (+)-(*S*)-sulfoksiminy i rozdział otrzymanych adduktów poprzez chromatografię kolumnową. W wyniku tego procesu otrzymuje się produkty o czystości optycznej dochodzącej do 99%.¹⁰⁰ Jednakże proces, ze względu na użycie chiralnego reagenta, jest bardzo kosztowny.



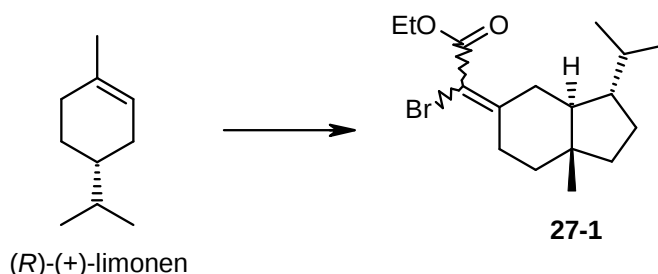
Układ 1-izopropyl-3a-metylohydroindenowy uzyskać można również w wyniku annulacji opisanych przez G. Mehta¹⁰³ związków **26-1** i **26-2** otrzymanych z (R)-(+)-limonenu.



Rys. 26: Synteza związku 1-izopropyl-3a-metylohydroindenowego z (R)-(+)-limonenu.

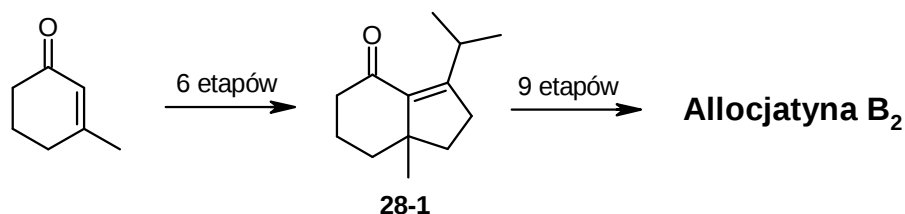
Autor tej pracy wskazuje na możliwość wykorzystania tych związków w syntezie identycznych z naturalnymi pochodnych hydroindenu i hydroazulenu.

W kolejnych opracowaniach^{104,105} opisywany układ hydroindenowy otrzymywany jest również z (R)-(+)-limonenu, jednakże zmodyfikowaną metodą. Autorzy otrzymują bromoester **27-1** w ośmiu etapach z wydajnością około 7%. Związek ów służy im następnie w syntezie identycznego z naturalnym kwasu (-)-retigeranowego.



Rys. 27: Schemat otrzymywania hydroindenowego bromoestru **27-1** z (R)-(+)-limonenu.

Opisano piętnastoetapową syntezę aglikonu erinacyny A (allocjatyny B₂) z 3-metylocykloheks-2-enonu¹⁰⁶ poprzez nienasycony keton **28-1**.



Rys. 28: Schemat syntezy allocjatyny B₂ z 3-metylocykloheks-2-enonu.

4. Zapach

4.1. Fizjologia węchu

Zapachy towarzyszą człowiekowi od zawsze. Pierwotnie służyły one wierzeniom religijnym. Z tych czasów dotrwało do dziś kadzidło, czyli olibanum stosowane nadal w przemyśle perfumeryjnym. Balsamowano ciała zmarłych nadając im trwałość sięgającą tysięcy lat. Okadzano chorych dymem z ziół oraz żywic. Czynności te jak się przekonaliśmy w obecnych czasach były uzasadnione, gdyż dymy te mają własności bakteriobójcze oraz bakteriostatyczne.

Średniowiecze to upadek perfumerii. (Al-)Chemię oraz ziołarstwo nazywano wówczas czarownictwem, a osoby zajmujące się tym sądzono za „służbę diabłu”. Jedynie w Bizancjum „przemysł” perfumeryjny nadal się rozwijał. Handlowano tam egzotycznymi wonnościami i przyprawami takimi jak: piżmo, drewno sandałowe, cynamon. Dzięki Arabom do wnętrza Europy, wraz z imbirem, gałką muszkatołową, mirrą, galbanum i olibanum przenikały wpływy wschodnie. Kolejna epoka – Odrodzenie przynosi ogólny rozwój nauki, a w tym medycyny i przemysłu kosmetyczno-perfumeryjnego. Jednak dopiero w XIX wieku, razem z rozpoczynającym się rozwojem chemii oraz wynalezieniem metody destylacji olejków eterycznych przy pomocy destylacji z parą wodną, rozpoczyna się prawdziwy rozkwit przemysłu surowców oraz syntetyków zapachowych. Otwarta zostaje pierwsza fabryka sztucznej waniliny dotychczas dostarczanej jedynie przez roślinę.^{107a}

W naszych czasach dysponujemy szeroką gamą syntetycznych związków zapachowych o jakości i trwałości zapachu porównywalnej lub nawet przewyższającej produkty naturalne i uzyskiwanych przy wielokrotnie mniejszych nakładach finansowych. Sztucznie uzyskane związki zapachowe, nie tylko podwyższają jakość naszego życia, dostarczając przyjemnych doznań estetycznych, lub też poprawiają aromat potraw. Pomagają również zachować populacje zwierząt takich jak kot cybetowy, czy też piżmowiec.

Największy rozwój chemii substancji zapachowych datuje się na drugą połowę XX wieku. Związane jest to ze znacznym postępem w dziedzinie chemii analitycznej, a w szczególności w analizie spektralnej.

Znając struktury przestrzenne, własności fizyczne, takie jak polarność cząsteczek odorantów, można pokusić się o przewidzenie własności zapachowych

danego związku. Wiadomo już, że zapach nieodłącznie związany jest z obecnością w cząsteczce specyficznych układów atomów, zwanych olfaktoforowymi (dawniej osmoforowymi), czyli przenoszącymi zapach. Do grup tych zaliczyć można: ugrupowanie karbonyłowe, hydroksylowe, estrowe i inne. Nie jest to jednak jedyny warunek uzyskania związku zapachowego.

Według Multimedialnej nowej encyklopedii powszechnej PWN z 1998 r. węch jest to: "...zmysł umożliwiający odbieranie informacji o niektórych substancjach lotnych znajdujących się w powietrzu lub wodzie; pobudzenie narządu węchu powoduje wrażenie zmysłowe zw. zapachem. (...) Wrażliwość na bodźce węchowe zależy od wielkości powierzchni nabłonka węchowego i liczby komórek węchowych, np. człowiek ma ok. 5 mln komórek na 5 cm² nabłonka węchowego i rozróżnia kilka tys. zapachów, natomiast pies owczarek – ponad 200 mln komórek węchowych na powierzchni ok. 80 cm²; do pobudzenia narządu węchu u psa niekiedy wystarcza zaledwie kilka cząsteczek substancji zapachowej. (...) Bodźce zapachowe mają znaczenie informujące, służą np. do oznaczania terytorium, odnajdywania pokarmu (stonka ziemniaczana wybiera rośliny wydzielające woń aldehydu octowego). Bodźce zaliczane do atraktantów wywierają działanie przyciągające (wabiące), m.in. feromony, pozwalające zwierzętom odnaleźć osobniki płci przeciwnej lub ułatwiające więź między matką a potomstwem. Bodźce typu repelentów działają odpychająco, np. cuchnąca ciecz wystrzykiwana przez śmierdziela, substancje alarmowe pochodzące ze skóry zranionych zwierząt."

Choć mechanizmy rządzące zmysłem powonienia nie zostały jeszcze do końca rozszyfrowane, wiemy o nich dość dużo. U ludzi chemoreceptory odpowiedzialne za węch rozmieszczone są na błonie węchowej (patrz rysunek 29), znajdującej się w górnej części jamy nosowej. Błona węchowa zbudowana jest z wysoko wyspecjalizowanych komórek:

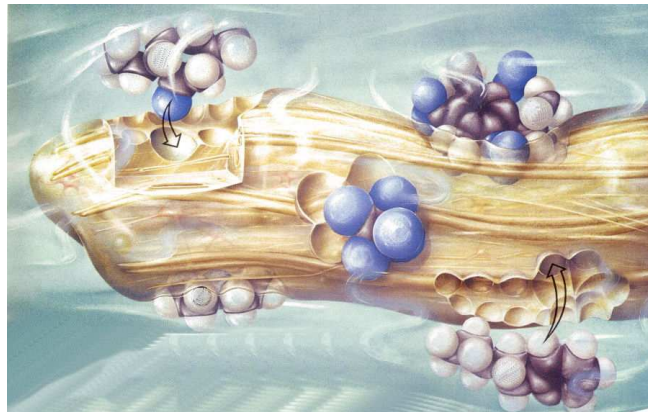
- węchowych komórek nerwowych zakończonych rzęskami węchowymi, na których znajdują się włoski węchowe,
- komórek bazowych mających za zadanie produkcję nowych węchowych komórek nerwowych w celu wymiany obumarłych
- komórek będących „spoiwem” wyżej wymienionych.



Rys. 29: Schematyczny rysunek nabłonka węchowego.¹⁰⁸

1. Śluz, 2. Rzęska węchowa zakończona włoskami węchowymi (powiększenie na rysunku 31), 3. Węchowa komórka nerwowa, 4. Zakończenie węchowej komórki nerwowej, 5. Komórki bazowe, 6. Komórka Schwanna otaczająca włókna nerwowe, 7. Węchowe włókno nerwowe, 8. Mały nerw węchowy.

Na włoskach węchowych znajdują się receptory, do których dopasowuje się związki zapachowe.¹⁰⁸

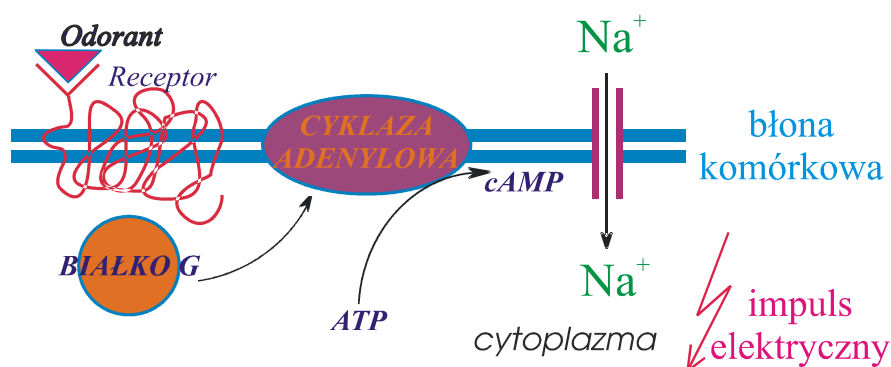


Rys. 30: Cząsteczki związku zapachowego dopasowują się do receptorów jak „klucz do zamka”.¹⁰⁸



Rys. 31: Włoski węchowe – powiększenie 10000 razy.¹⁰⁸

Dopasowanie substancji do receptora wywołuje aktywację białka G, będącego przekaźnikiem informacji o pojawieniu się czynnika zewnątrzkomórkowego, którym w tym przypadku jest cząsteczka związku zapachowego. Białko to aktywuje cyklazę adenyłową, enzym katalizujący przemianę kwasu adenozynotrifosforowego (ATP) do cyklicznego kwasu adenozynomonofosforowego (cAMP), który jest wtórnym przekaźnikiem sygnału. cAMP umożliwia wydostanie się jonów sodowych z komórki i wygenerowanie sygnału elektrycznego, który to bezpośrednio trafia poprzez nerwy węchowe do mózgu (rysunek 32).¹⁰⁹ Tak wygląda bardzo uproszczony model mechanizmu tworzenia wrażenia zapachowego. W rzeczywistości za postrzeganie zapachu odpowiedzialnych jest olbrzymia rodzina białek, stanowiących receptory związków zapachowych kodowanych przez około 1000 genów (co stanowi około 3% ludzkiego genomu). Za odkrycie tego faktu Linda Buck oraz Richard Axel otrzymali w 2004 roku nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny – „Za odkrycie receptorów węchowych i organizacji systemu węchowego” (“for their discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system”). Wykazali również, iż jedna komórka węchowa wytwarza tylko jeden typ receptora.¹¹⁰



Rys. 32: Schemat mechanizmu wywołania wrażenia węchowego.

Pytaniem, na które do tej pory nie ma ostatecznej odpowiedzi jest pytanie jak lipofilowe cząsteczki związków zapachowych przedostają się przez hydrofilową warstwę śluzu okrywającą włoski węchowe? Cząsteczki związków zapachowych transportowane są przez tą barierę przez wyspecjalizowane kompleksy białkowe zwane OBP (odorant binding proteins), które wyłapują cząsteczkę związku zapachowego i dokonują jego transportu do receptorów.¹¹¹

4.2. Teorie zapachowe

Rozdział jest kompilacją pozycji literaturowych 107b, 112, 113, 114, 115

Przemysł perfumeryjny dysponuje ponad 4000 związków zapachowych, z których ponad połowa to odoranty uzyskane jedynie na drodze syntezy chemicznej.

Współcześnie wyróżnić możemy cztery drogi izolacji / syntezy związków zapachowych:

- pierwsza z nich to „mielenie i szukanie”. To mozolna analiza surowców pochodzenia roślinnego (olejków eterycznych), w których jak często się zdarza za zapach nie są odpowiedzialne składniki główne, lecz mikroskładniki. Przykładem może być damaskon wyizolowany z olejku różanego,
- imitacje - synteza, często setek analogów związków o znanej strukturze i cennym zapachu i nadzieja na to, że choć jeden z nich okaże się „trafem w dziesiątkę” (synteza analogów ambroksu),
- kolejna z dróg to „szczęście” – doskonale znana historia piżma nitrowego wynalezionej przez Alberta Baur (1894r.) – ketonu piżmowego (1-4'-izopropyl-2',6'-dimetylo-3',5'-dinitrofenyloetanonu). Zamierzeniem badacza było otrzymanie związku wybuchowego, podobnego do TNT. Jednakże tylko dzięki szczęściu, jego spostrzegawczości i przypadkowi świat perfumerii otrzymał związek, który stosowany był przez prawie sto lat (obecnie wiemy o toksyczności tego typu związków). Kolejnym przykładem, może być karanal o zapachu ambrowym, w przypadku którego, tylko dzięki docieklivosti i wytrwałości badaczy wiemy o jego istnieniu.
- metody obliczeniowe – zaczerpnięte z chemii farmaceutyków. Oparte na teorii „klucza i zamka”, gdzie cząsteczka związku zapachowego wpasowuje się w receptor (przeciwciało). Tu napotykamy duży problem, gdyż znamy jedynie geny kodujące białka receptorów, a w niewielkim stopniu same receptory i ich kształt przestrzenny.
- „racjonalne projektowanie” – to najnowocześniejsze podejście do chemii związków zapachowych. Wymaga zrozumienia fizjologii zapachu oraz umiejętnego przewidzenia własności cząsteczki.

Projektowanie związków zapachowych, wymaga odpowiedniej teorii, która wskazałaby kierunek syntezy – prawdopodobieństwo zaistnienia zapachu oraz jego

rodzaj i intensywność. W tej dziedzinie wyróżnić możemy dwa główne trendy – kształtu i wibracji cząsteczek.

4.2.1. Teorie steryczne

Historycznie najstarsza teoria to zaproponowana jeszcze przed naszą erą, teoria Lukrecjusza, który w filozoficznym dziele „De Rerum Natura” głosi, iż słodkie i miłe zapachy muszą być okrągłe, a irytujące i kwaśne są ostre, kolczaste i czepliwe.

W 1946 roku Linus Pauling zaproponował pierwszą współczesną teorię steryczną. Mówi ona, iż zapach zależy od kształtu i wielkości cząsteczki.

W 1949 roku R.W. Moncrieff stwierdził, że cząsteczki te muszą pasować do receptorów węchowego systemu nerwowego (znalazło to odzwierciedlenie w pracach noblistów L. Buck i R. Axel).

We wczesnych latach 50 ubiegłego stulecia, Amerykanin John Amoore uściślił teorię Moncrieffa i zaproponował istnienie tylko siedmiu rodzajów receptorów (zapachu piżma, kwiatowego, mięty, eterycznego, ostrego i zgniłego). Innego rodzaju zapachy były według niego efektem zmieszania się odczuć „podstawowych”.

Kolejna teoria z 1959 roku głosi, że: cząsteczki związków zapachowych dyfundują przez membranę receptora. Tworzy się jon wywołujący impuls nerwowy. Czas dyfuzji determinuje wywołanie zapachu.

Teoria „efektu piezo” (1968r.) – autorzy stwierdzili, że cząsteczki odoranta wiążą się z karotenoidami (witaminą A) zawartymi w pigmentie komórek węchowych. Zapoczątkowuje to powstanie ładunku elektrycznego, który wywołuje wrażenie węchowe. Kilka lat później stwierdzono brak pigmentu w komórkach receptorów węchowych. Jednakże stwierdzono również, że brak witaminy A powoduje anosmię, większa ilość witaminy A w nabłonku węchowym (nie w komórkach receptorów) zwiększa czułość zmysłu węchu. Anosmię można leczyć suplementacją witaminy A.

Za teoriami tymi przemawia fakt, iż receptory związków zapachowych to białka, w które wpasowuje się odorant. Z drugiej jednak strony, istnieje wiele przykładów obalających ją – często izosteryczne związki pachną różnie, zastąpienie węgla atomami krzemu, germanu, cyny pomimo podobnej geometrii skutkuje zmianą zapachu lub też jego zanikiem i to nie tylko przy porównaniu węgla z tymi pierwiastkami, gdzie istnieje duża różnica w średnicy atomu, ale również pomiędzy krzemem, a germanem, gdzie różnica ta jest znikoma.

4.2.2. Teorie wibracyjne

To (pomijając rozważania Lukrecjusza) najstarszy odłam teorii zapachowych. Bazują one na wibracjach – drganiach cząsteczek. Drgania te przekazują energię receptorom, co w efekcie powoduje wywołanie zapachu.

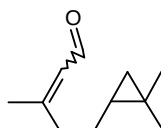
Pierwsza z nich – „molekularnych wibracji” – podstawą tej teorii było stwierdzenie, że ćmy rodzaju męskiego lecą do świateł, ponieważ spektrum światła świecy w podczerwieni jest identyczne jak spektrum feromonu ćmy płci żeńskiej. Wywnioskowano więc, iż każdy „zapach” ma inne spektrum w podczerwieni.

Następny model, najbardziej współczesny (1996r.) podchodzi do nosa jak do spektroskopu. Luca Turin w swej teorii twierdzi, że związanie cząsteczki związku zapachowego przez białko receptora, wywołuje efekt tunelowy w miejscu połączenia. Powstaje on jedynie wtedy, gdy energia wibracji cząsteczki jest równa różnicy energii pomiędzy zajęтым, a wolnym poziomem energetycznym elektronu. Elektron pochodzi z receptora, a raczej z NADPH w nim zawartego. Efekt tunelowy aktywuje białko G.

Autor rozważa również dalej idącą teorię, że zapach jest skorelowany z widmem wibracyjnym cząsteczki. W celu udowodnienia swojej teorii wykonał symulację komputerowe widm w podczerwieni wielu odorantów i w swojej publikacji udowadnia zależność pomiędzy otrzymanymi widmami, a zapachem cząsteczki.[†] Jednocześnie wskazuje kilka przykładów związków, których widma nie odpowiadają modelowi, między innymi benzonitryl. Autor tłumaczy, że związek ten w rzeczywistości nie pachnie migdałowo, a zapach pochodzi od zanieczyszczeń cyjanowodorem.

Pierwsza z tych teorii szybko została obalona. Doskonałymi kontrprzykładami są stereoizomeryczne związki zapachowe takie jak karwon lub mentol, których enancjomery pachną zupełnie inaczej, a ich widma w podczerwieni są identyczne.

Autor drugiej z nich twierdzi, że w oparciu o swoją teorię zaprojektował i zsyntetyzował, niealergenny analog cytralu - Acitral® (rysunek 33) i osiem innych związków (substytutów znanych, lecz uznawanych za szkodliwe odorantów).^{‡‡}



Rys. 33: Acitral®.

[†] L. Turin – A method for the calculation of odor character from molecular structure – *J. theor. Biol.* – **2002**, 216, 367-385

^{‡‡} L. Turin – www.flexitral.com

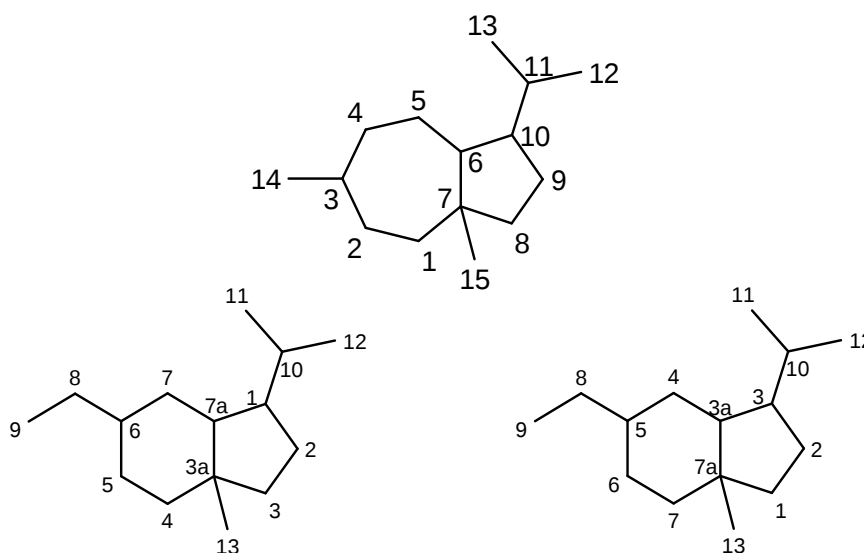
NOMENKLATURA STOSOWANA W PRACY

1. Numeracja atomów węgla w szkielecie karotolu i jego pochodnych

Dla karotolu i jego pochodnych w pracy tej stosował będę numerację atomów węgla zgodną z E.L. Ghisalberti – The daucane (carotane) class of sesquiterpenes – *-Phytochemistry* – **1994**, 37(3), 597 (patrz rysunek 34).

2. Numeracja atomów węgla w szkielecie hydroindenowym

Dla układu hydroindenowego i podstawników zastosuje zgodną z zaleceniami IUPAC numerację atomów węgla (International Union of Pure and Applied Chemistry – A Guide to IUPAC NOMENCLATURE OF ORGANIC COMPOUNDS – **1993**, Reguła A-22.1, A-22.2 oraz A-22.4)

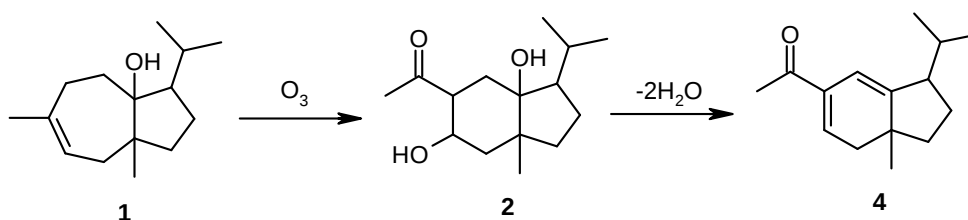


W zależności od starszeństwa podstawników

Rys. 34: Numeracja szkieletu daukanu oraz indenowego i podstawników przyjęta w pracy.

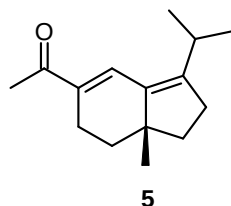
GENEZA, CEL I ZAKRES PRACY

W latach 70 ubiegłego stulecia w Instytucie Podstaw Chemii Żywności PŁ prof. Janusz Kulesza, rozpoczął badania nad wykorzystaniem łatwo dostępnego karotolu **1**, do otrzymywania związków zapachowych.¹¹⁶ Stwierdzono wówczas, że dehydratacja dihydroksyketonu **2** (rysunek 35), powstającego w wyniku ozonolizy karotolu, prowadzi do mieszaniny związków o charakterystycznym zapachu piżmowym. Błędnie uważano, że za ów zapach, odpowiedzialny jest dienon **4**, któremu nadano nazwę Mageriton.



Rys. 35: Synteza Mageritonu.

W swojej pracy magisterskiej,¹¹⁷ wykonanej pod opieką prof. Józefa Kuli oraz w początkowej fazie pracy eksperymentalnej, w ramach pracy doktorskiej, udało mi się zidentyfikować struktury produktów wyżej wspomnianej dehydratacji, i wykazać, iż główny składnik mieszaniny jest bezwonny. Związkiem odpowiedzialnym za zapach piżmowy mieszaniny jest dienon **5** (rysunek 36), którego zawartość w mieszaninie wynosiła zaledwie około 3% (GC).



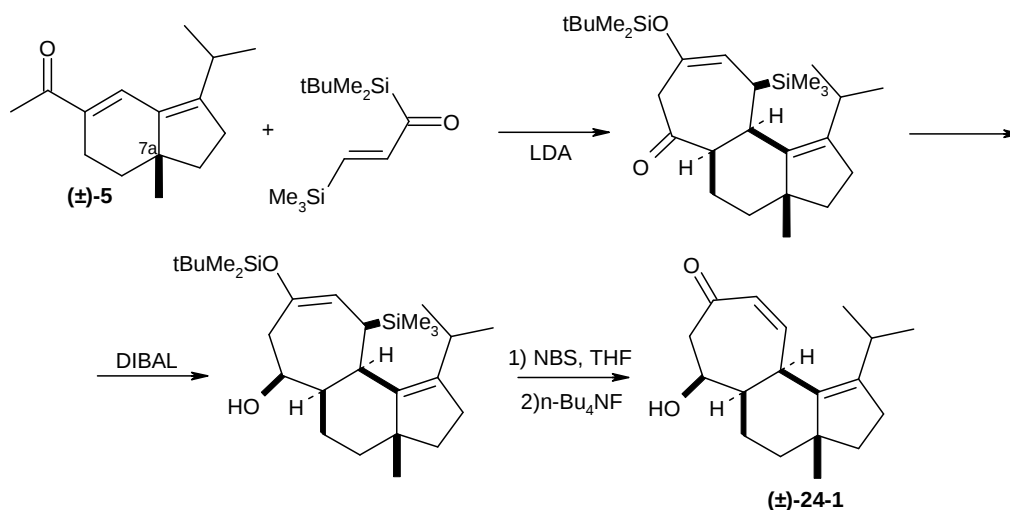
Rys. 36: Dienon **5** o zapachu piżmowym.

Zasadniczym celem pracy było: opracowanie wydajnej metody syntezy związku o zapachu piżmowym (piżmo policykliczne – związek **5**) z karotolu.

Warto dodać, że racemiczny dienon **5** został wykorzystany do syntezy pochodnych erinacyń z pierścieniem cjatynowym (patrz rysunek 37).¹⁰¹

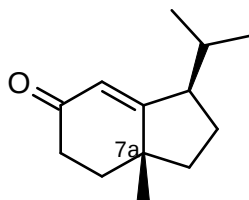
Należy również zauważyć, że konfiguracja nowopowstałych centrów stereogennych w związku **24-1**, zdeterminowana jest, konfiguracją metylowej grupy atomu węgla 7a. W przypadku zastosowania dienonu **5** otrzymanego z karotolu,

konfiguracja absolutna atomu węgla 7a, jest identyczna jak w naturalnych pochodnych cjatynowych, a co za tym idzie, nowoutworzone centra chiralności, miałyby identyczną z naturalnymi odpowiednikami konfigurację absolutną.



Rys. 37: Wykorzystanie dienonu (±)-5 w syntezie cjatynowej pochodnej **24-1**.

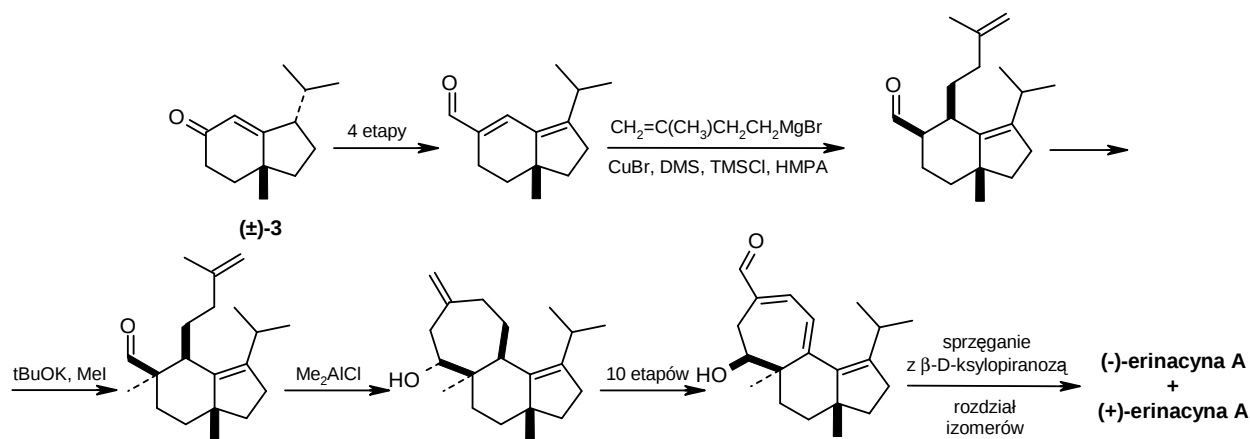
Kolejnym celem była: synteza innych, monofunkcyjnych pochodnych hydroindenu z karotolu **1**, o potencjalnych właściwościach zapachowych. W szczególności enonu **(3R,7aR)-3** (rysunek 38), którego zastosowanie w syntezie wielu bioaktywnych związków, opisałem w części literaturowej pracy. W tym miejscu przypomnę, że do tych substancji zaliczają się związki o tak szerokim spektrum działania jak: stymulowanie wytwarzania czynnika wzrostu komórek nerwowych, działanie antybiotyczne zarówno na bakterie jak i grzyby, właściwości antywirusowe – -wirus żółtaczkowy typu B oraz HIV, a na właściwościach cytotoksycznych na komórki rakowe kończąc.



Rys. 38: Keton **(3R,7aR)-3**.

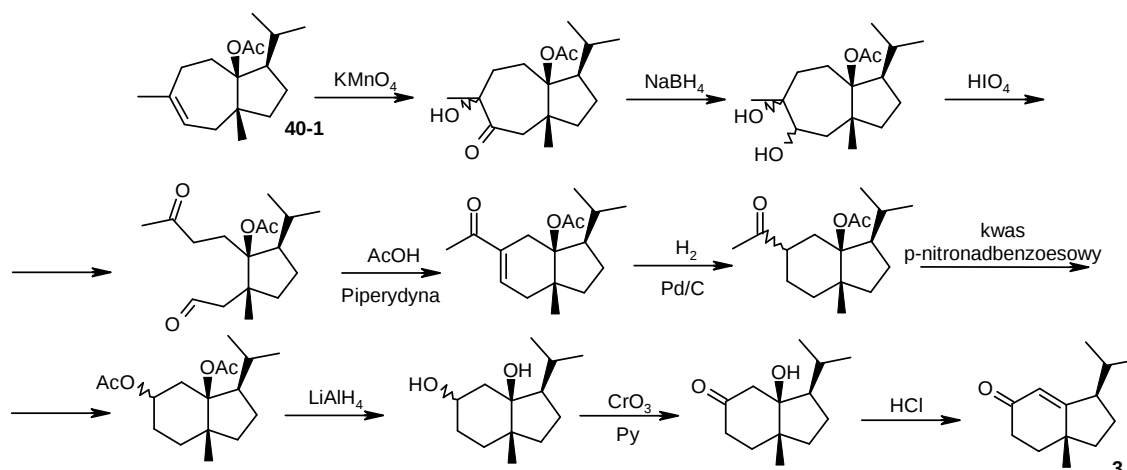
W przeciwieństwie do już opisanych metod jego syntezy, w których otrzymuje się mieszaniny racemiczne, mogłem zaplanować (wychodząc z karotolu) uzyskanie izomeru *cis* o zdefiniowanej konfiguracji na centrach chiralności, identycznej (dla atomu węgla 7a) jak w jego naturalnych, cjatynowych homologach – erinacytach,

w których syntezie jego racemiczny, 3,7a-*trans* izomer znalazł zastosowanie.⁹⁹ Podobnie jak w przypadku dienonu **5**, zastosowanie ketonu **3** otrzymanego z karotolu, zaowocowałoby znacznym zwiększeniem wydajności syntezy aglikonu erinacyny A (allocjatyny B₂), gdyż konfiguracja atomu węgla 7a w tym związku, pozwoliłaby na stereokontrolowaną syntezę erinacyny i pominięcie żmudnego i obniżającego wydajność etapu, jakim jest rozdział diastereoizomerów (rysunek 39).



Rys. 39: Synteza erinacyny A z enonu **3**.

W literaturze opisano już znacznie wcześniej metodę syntezy tegoż związku z octanu karotolu (**40-1** – rysunek 40),⁵⁸ jednak cechuje się ona niską wydajnością (około 0,5%) i stąd uzasadnione są poszukiwania nowej, bardziej efektywnej metody.



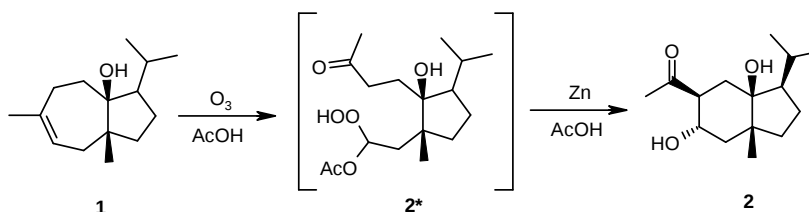
Rys. 40: Synteza ketonu **3** przeprowadzona przez Allarda.

BADANIA WŁASNE

1. Synteza „piżma”

1.1. Izomeryzacja produktów dehydratacji dihydroksyketonu 2

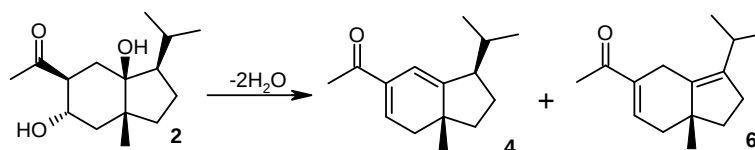
Daukanowy układ karotolu **1**, można z łatwością, przy wykorzystaniu ozonolizy, poprzez reduktywny rozkład acetoksywodoronadtlenków (**2***), przeprowadzić w układ hydroindenowy (rysunek 41). W wyniku przekształcenia, otrzymuje się stereochemicznie homogeniczny produkt – dihydroksyketon **2**, z wydajnością około 64%. Jego struktura została potwierdzona już wcześniej,¹¹⁹ dzięki analizie ¹H-NMR (duża, diaksjalna stała sprzężenia dla protonów węgla 5 i 6) oraz rentgenografii strukturalnej.



Rys. 41: Transformacja karotolu do dihydroksyketonu **2**.

Produkt ten jest krystaliczny, co stanowi podstawę do jego łatwego oczyszczenia.

Wspomniana już dehydratacja (patrz strona 45) związku **2** prowadzi do uzyskania mieszaniny dienonów o zapachu piżmowym. Głównymi produktami tej reakcji są dienon **4** oraz **6** (rysunek 42).



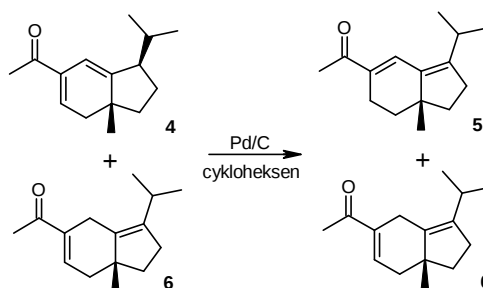
Rys. 42: Główne produkty dehydratacji dihydroksyketonu **2**.

Rozdział poprzez chromatografię kolumnową owej mieszaniny, nie pozwolił na wyizolowanie związku odpowiedzialnego za jej zapach. Natomiast udało się wyizolować próbkę ketonu **4** (mageriton, 85%, GC) oraz **6**. Dienon **6** udało mi się również otrzymać inną drogą, z dużo wyższą wydajnością, co opiszę w dalszej części pracy.

Na widmie ^{13}C -NMR związku **4** widoczne są cztery sygnały od olefinowych atomów węgla oraz sygnał od grupy karbonylowej sprzężonej z wiązaniem podwójnym (niska wartość przesunięcia chemicznego $\delta=196,6\text{ppm}$). Jak wykazała analiza DEPT dwa z atomów olefinowych są czwartorzędowe ($\delta=137,38$ i $155,1\text{ppm}$), a dwa trzeciorzędowe ($\delta=110,96$ i $134,55\text{ppm}$). Analiza metodą ^1H -NMR wykazała obecność dwóch olefinowych protonów o przesunięciach $\delta=6,20(\text{d})$ i $6,67(\text{ddd})\text{ppm}$ sprzęgających się z niską (odległą) i charakterystyczną dla sprzężonych układów wiązań podwójnych stałą sprzężenia $J=1,5\text{Hz}$. GC-MS – $218[\text{M}^+]$. Przy założeniu, że wiązania wielokrotne w produktach dehydratacji nie ulegają migracji, można stwierdzić, że jest to dienon o strukturze **4**. Jak się okazało, związek ten jest bezwonny.

Analiza ^{13}C -NMR oraz DEPT dienonu **6** wskazuje na obecność trzech olefinowych, czwartorzędowych atomów węgla ($\delta=133,0$, $137,6$ i $138,8\text{ppm}$) oraz jednego trzeciorzędowego ($\delta=140,7$), podobnie jak w przypadku związku **4** przesunięcie chemiczne sygnału od atomu węgla grupy karbonylowej jest niższe, niż w przypadku układów niesprzężonych i wynosi $\delta=198,6\text{ppm}$. Dzięki analizie ^1H -NMR można stwierdzić obecność jednego multipletowego sygnału od protonu olefinowego $\delta=6,89\text{ppm}$, GC-MS – pik molekularny $218[\text{M}^+]$. Powyższe dane pozwalają stwierdzić, że struktura **6** została zaproponowana poprawnie. Podobnie jak dienon **4**, związek **6** nie wykazuje zapachu.

Podczas próby redukcji mieszaniny dienonów **4** i **6**, z zastosowaniem palladu osadzonego na węglu aktywowanym w cykloheksenie jako donorze protonów, okazało się, że wiązania wielokrotne nie redukują się, ale dienon **4** ulega izomeryzacji do dienonu **5**, zaś dienon **6** pozostaje niezmieniony (rysunek 43).



Rys. 43: Izomeryzacja dienonu **4** do pizma **5**.

Chromatografia kolumnowa tej mieszaniny, pozwoliła mi wyizolować czystą próbkę pizma **5** (98%, GC) i scharakteryzować go spektralnie oraz sensorycznie.

Dienon 5 podobnie jak związek 4 i 6 charakteryzuje się niskim przesunięciem chemicznym sygnału grupy karbonylowej ($\delta=199,3$), co sugeruje sprzężenie z wiązaniem wielokrotnym. Jego wiązania podwójne zbudowane są z trzech, czwartorzędowych atomów węgla o przesunięciach $\delta=135,2$, $136,4$, $152,3$ ppm oraz jednego trzeciorzędowego $\delta=129,2$. Na widmie $^1\text{H-NMR}$ widoczny jest sygnał od jednego protonu winylowego $\delta=7,30$. Ponadto na obu widmach widoczne są sygnały charakterystyczne dla tego szkieletu węglowego ($^{13}\text{C-NMR}$ – 15 atomów węgla, $^1\text{H-NMR}$ - dwa dubletowe sygnały grupy izopropylowej (1,05 i 1,08ppm), singletowy sygnał angularnej grupy metylowej (0,90ppm) oraz singlet pochodzący od podstawnika acetylowego (2,36ppm), pozwala to stwierdzić, iż szkielet nie uległ przegrupowaniu i potwierdza słuszność założonej struktury 5 dla tego związku.

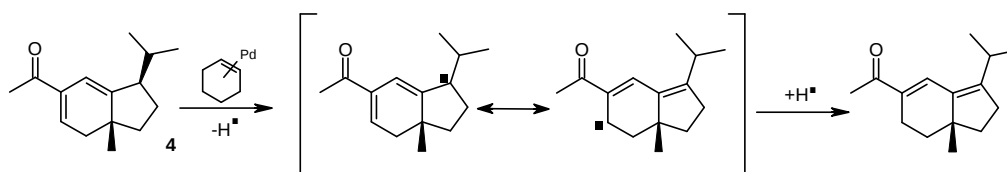
Dodatkową informacją jest widmo masowe tego związku – $218[\text{M}^+]$, brak pików 45 charakterystycznego dla zredukowanej grupy karbonylowej ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$), obecny natomiast intensywny pik 43 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oraz CH_3CO).

Widmo ketonu 5, wykazuje idealną zgodność z widmem opisanego w literaturze racemicznego związku ($\pm$)-5, które uzyskałem dzięki uprzejmości prof. K. Takeda.¹⁰¹

Dienon 5 charakteryzuje się silnym, piżmowym zapachem oscylującym pomiędzy zapachem piżm policyklicznych, a makrocyklicznych. Wyczuwalna jest również nuta drzewa sandałowego. Jego synteza była przedmiotem publikacji.¹¹⁸

Podobnego efektu (izomeryzacja) nie obserwowałem w przypadku zastosowania roztworu 1% etanolanu sodu w etanolu, 1% HCl w etanolu. Użycie katalizatora Pd-C w innych rozpuszczalnikach, stosowanych do redukcji, takich jak α -fellandren oraz limonen nie skutkuje utworzeniem dienonu 5. Zastosowanie benzenu lub cykloheksanu z katalizatorem palladowym nie przyniosło również pozytywnego rezultatu, podobnie jak zastosowanie cykloheksenu bez katalizatora.

Przypuszczać można, że tworzący się kompleks palladu z cykloheksenem, katalizuje tworzenie się trzeciorzędowego rodnika (rysunek 44), a następnie przesunięcie wodoru typu 1,5 powoduje migrację wiązań podwójnych.



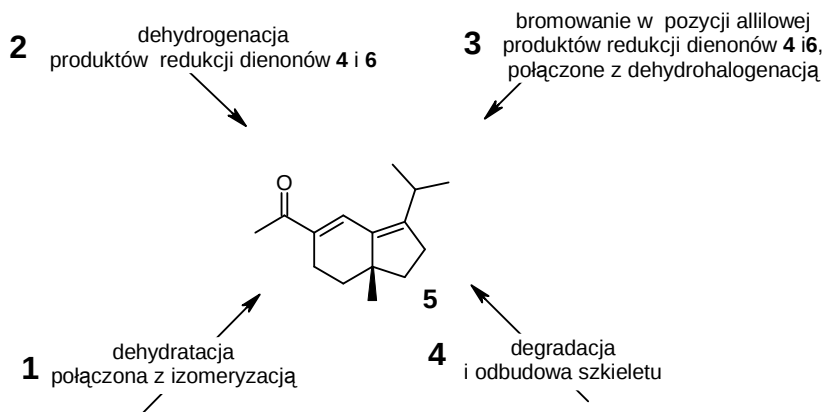
Rys. 44: Możliwy mechanizm izomeryzacji dienonu 4 do dienonu 5.

Opisana metoda syntezy (izomeryzacja mieszaniny dienonów **4** i **6**) obarczona jest jednak niską wydajnością. Bardzo zbliżona polarność ketonu **5** i **6** nie pozwala na całkowite (ilościowe) ich wydzielenie poprzez FC. Uzyskuje się dużą międzyfrakcję.

Z drugiej strony, jednocześnie z analizą metodą GC-sniffing (wykonaną w firmie Givaudan, dr Philip Kraft), która wykazała, iż związek **5** cechuje się bardzo niskim progiem wyczuwalności (<1ppb), co jest niezwykle ważną cechą w aspekcie praktycznego zastosowania go jako składnika kompozycji zapachowej, otrzymałem bardzo pozytywną opinię na temat jego charakterystyki zapachowej.

Stąd wydaje się celowym opracowanie innej metody syntezy dienonu **5**.

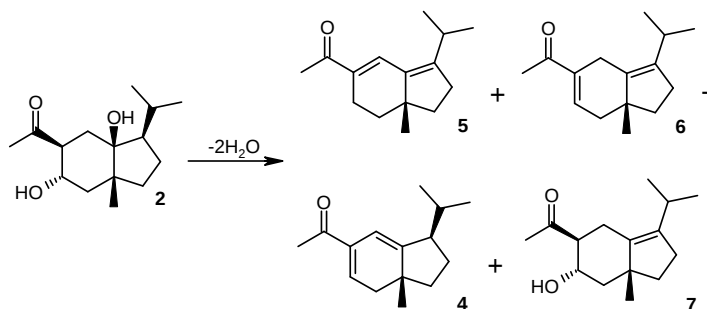
Znając specyfikę i trudność przekształceń dihydroksyketonu **2**, zaprojektowałem cztery drogi syntezy dienonu **5**, które schematycznie przedstawia rysunek 45.



Rys. 45: Plan syntezy ketonu **5**.

1.2. Dehydratacja dihydroksyketonu **2** połączona z jednoczesną izomeryzacją produktów

Ponieważ w mieszaninie poreakcyjnej, wśród produktów dehydratacji dihydroksyketonu **2** (rysunek 46), jak wynika z analizy metodą chromatografii gazowej, obecny jest również dienon **5** (w ilości około 3%), stąd pomysł, iż być może, można by tak ukierunkować tą reakcję, aby zwiększyć jego udział w mieszaninie.



Rys. 46: Dehydratacja dihydroksyketonu **4**.

Pozytywnym wynikiem byłoby również, otrzymanie mieszaniny dienonów **4** i **6**, o większym udziale izomeryzującego we wspomnianych warunkach (Pd-cykloheksen) dienonu **4** (minimum **4:6** – 5:1). Stosunek procentowy (GC) tych dwóch związków, w wyniku przeprowadzonych wcześniej przeze mnie doświadczeń, utrzymywał się na stałym poziomie około: **4:6** – 1:3.

Reakcje przeprowadzałem w różnych warunkach (parametry zmienne temperatura i katalizator). Wyniki doświadczeń przedstawia tabela 5.

Tabela 5: Parametry przeprowadzonych dehydratacji dihydroksyketonu 2

Rozpuszczalnik / Temperatura	Katalizator	Stosunek produktów [% GC]				
		2 (substrat)	5	6	4	7
CH ₂ Cl ₂ / azeotropowe usuwanie wody (8h)	PTS	-	-	40	40	20
				1 : 1		
CHCl ₃ / azeotropowe usuwanie wody (8h)	PTS	-	-	55	30	15
				1,83 : 1		
Toluen / azeotropowe usuwanie wody (4h)	PTS	-	3	70	25	2
				2,8 : 1		
Toluen / azeotropowe usuwanie wody (8h)	PTS	-	3	72	25	-
				2,88 : 1		
CH ₂ Cl ₂ / temp. otoczenia (48h)	PTS	15	-	20	30	35
				1 : 1,5		
bez rozp. / destylacja produktów przy p = 10 mmHg	KHSO ₄	-	-	25	40	35
				1 : 1,6		
bez rozp. / destylacja produktów przy p = 2 mmHg	KHSO ₄	-	-	20	35	45
				1 : 1,75		
bez rozp. / temp. otoczenia (7 dni)	KHSO ₄	25	-	25	20	30
				1,25 : 1		
Pirydyna-CH ₂ Cl ₂ / -5°C do temp. otoczenia	SOCl ₂	-	-	85	10	5
				8,5 : 1		

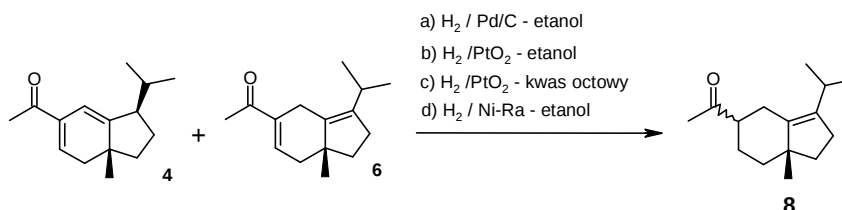
Jak wynika z tabeli, w opisanych warunkach nie otrzymuje się mieszaniny zawierającej zadowalającą ilość dienonu **4**. Nawet w wyniku reakcji, która teoretycznie powinna przebiegać wg reguły Hoffmana (SOCl₂/Py), w większości pozostaje dienon **6**.

Dienon **5** (3%, GC) natomiast powstaje jedynie w przypadku zastosowania wysokowrzącego toluenu z zastosowaniem kwasu p-toluenosulfonowego. Przedłużenie czasu prowadzenia reakcji nie skutkuje zwiększeniem jego zawartości, powoduje jedynie dehydratację związku **7**.

Obecność w mieszaninie poreakcyjnej mononienasyconego hydroksyketonu **7**, opisała wcześniej w swojej rozprawie doktorskiej M. Staniszevska.¹¹⁹

1.3. Dehydrogenacja produktów redukcji dienonów 5 i 6

Jak wykazały moje badania, w łatwy sposób i z wysoką wydajnością otrzymać można mieszaninę izomerycznych enonów **8**, w wyniku redukcji mieszaniny dienonów **4** i **6** (rysunek 47).



Rys. 47: Redukcja dienonów **4** i **6** do enonów **8**.

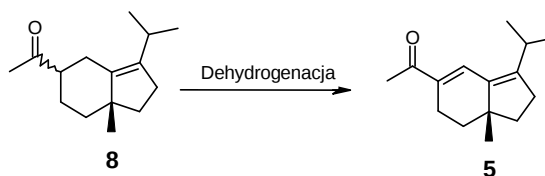
Redukcję tą wykonałem w czterech różnych warunkach (rysunek 47) w tym redukcja wykonana w autoklawie ($T=100^\circ\text{C}$, $p=80\text{atm}$, $t=2\text{h}$, katalizator: Ni-Raneya, rozpuszczalnik: etanol). Jak wskazują analizy GC, w każdym z tych przypadków otrzymuje się mieszaninę enonów **8** o zbliżonym składzie i wzajemnym stosunku diastereoizomerów 1:1. Jedynie w przypadku hydrogenacji w autoklawie, analiza metodą GC-MS pozwala stwierdzić obecność w mieszaninie zanieczyszczeń alkoholowych (produkty redukcji grupy karbonylowej), o masie 222 i intensywnych sygnałach 45 ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$), produkt pełnej redukcji obecny jest w śladowych ilościach. Zanieczyszczenia te można jednak w łatwy sposób usunąć, przeprowadzając enony **8** w pochodne krystaliczne (semikarbazony). Po rekrytalizacji semikarbazonów przeprowadziłem ich hydrolizę kwaśną (kwas szczawiowy), połączoną z destylacją z parą wodną z użyciem aparatu Derynga. W pozostałych wariantach redukcji (Pd/C oraz PtO_2), produkty reakcji izoluje się prawie ilościowo i nie ma potrzeby dodatkowego ich oczyszczania. W świetle tych wyników, zdaje się, że najkorzystniejszym (ze względu na prostotę izolacji produktów) wariantem w laboratorium jest redukcja z zastosowaniem palladu osadzonego na węglu, w etanolu. Izomerów nie udało mi się jednak rozdzielić.

Jak można zauważyć, w przypadku dienonu **4**, prawdopodobna redukcja w pierwszej kolejności wiązania podwójnego w pozycji 1,2 w stosunku do grupy karbonylowej, a co za tym idzie rozprężenie układu wiązań podwójnych, połączona jest z przeniesieniem wiązania podwójnego i utworzeniem termodynamicznie bardziej stabilnego, czteropodstawionego wiązania wielokrotnego. Tłumaczy to znikomą ilość produktu pełnej redukcji w mieszaninie.

Otrzymane monofunkcyjne produkty **8** są bezwonne.

Zaproponowaną strukturę potwierdziłem dzięki analizie GC-MS (piki masowe obu związków 220, brak sygnału 45 CH₃CH(OH)), analizom ¹³C-NMR – cztery czwartorzędowe, olefinowe atomy węgla (δ =134,4, 136,0, 138,4 i 138,7ppm), wartości przesunięć chemicznych dla węgli grup karbonylowych niesprężonych z wiązaniem podwójnym (δ =210,3 oraz 211,6ppm), ¹H-NMR brak protonów w zakresie wiązań podwójnych, charakterystyczne dla tego szkieletu węglowego sygnały: dublety od grup izopropylowych (δ =0,92, 0,94, 0,97 oraz 0,99ppm), singlety od angularnych grup metylowych (δ =0,98 i 1,03ppm) oraz singlety od grup acetylowych (δ =2,12 i 2,17ppm).

W literaturze często spotkać można przykłady dehydrogenacji w łagodnych warunkach, układów analogicznych jak enony **8**, do dienów sprzężonych. Podjąłem się więc próby dehydrogenacji wyżej wymienionych związków (rysunek 48), przy użyciu DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyjano-p-benzochinon).¹²⁰



Rys. 48: Schemat dehydrogenacji enonów **8** do „piżma”.

Reakcję tą zwykle przeprowadza się w rozpuszczalnikach niepolarnych lub polarnych i aprotycznych, ze względu na wrażliwość DDQ na protonowanie oraz wodę. Wykonałem więc trzy próby, w różnych temperaturach (temperatura wrzenia benzenu, toluenu i tetrahydrofuranu). Niestety w otrzymanych mieszaninach nie stwierdziłem obecności nawet śladowych (wykrywalnych przez GC, oraz metodą sensoryczną – -dienon **5** ma próg wyczuwalności <1ppb) ilości spodziewanego produktu. Odzyskałem substraty.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną braku spodziewanego produktu w mieszaninie poreakcyjnej są uwarunkowania steryczne (angularna grupa metylowa połączona z atomem węgla 7a, ugrupowanie acetylowe w pozycji 5 oraz „duża” zawada przestrzenna jaką jest grupa izopropylowa w pozycji 3) związków **8**. Innymi słowy DDQ jest za dużą cząsteczką, aby wejść w reakcję z tego typu układem.

Zastosowałem więc, p-benzochinon jako sterycznie „mniejszy” reagent w tej reakcji. Jednakże podobnie jak w przypadku DDQ odzyskałem substraty.

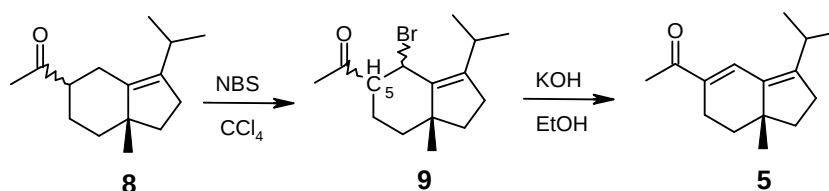
1.4. Bromowanie w pozycji allilowej mieszaniny ketonów **8**.

Dehydrohalogenacja produktów reakcji.

Bromowanie w pozycji allilowej połączone z dehydrohalogenacją jest często wykorzystywaną (nawet na skalę przemysłową) metodą wprowadzenia drugiego (sprzężonego) wiązania podwójnego.

Reakcję tą przeprowadza się z użyciem NBS (N-bromo imid kwasu bursztynowego) jako donora wolnorodnikowego bromu.

Obecność kwaśnego protonu α przy atomie węgla 5 pierścienia skondensowanego powinna sprzyjać zasadowej dehydrohalogenacji (20% KOH w etanolu) w oczekiwanym kierunku (rysunek 49).

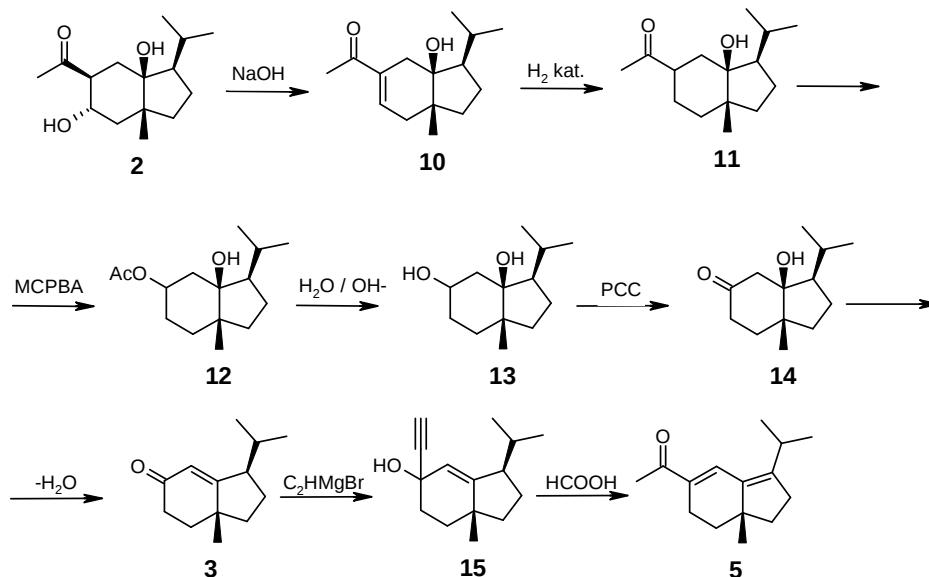


Rys. 49: Bromowanie w pozycji allilowej enonów **8** i dehydrohalogenacja powstałego produktu.

Wykonane eksperymenty pozwalają stwierdzić, że izolacja bromopochodnej **9** jest niemożliwa – produkt ulega szybkiemu i samorzutnemu rozkładowi. Wykonałem więc próby odszczepienia bromowodoru, bez izolowania produktu pośredniego.

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń za każdym razem uzyskiwałem mieszaninę o bardzo skomplikowanym obrazie chromatograficznym (brak pików od dienonu **5**). Zapach mieszaniny był „nieprzyjemny”. W świetle tych faktów dalszych prób zaniechałem.

1.5. Degradacja układu seskwiterpenowego i jego odbudowa. Synteza ketonu 3.



Rys. 50: Synteza ketonu 5 poprzez keton 3.

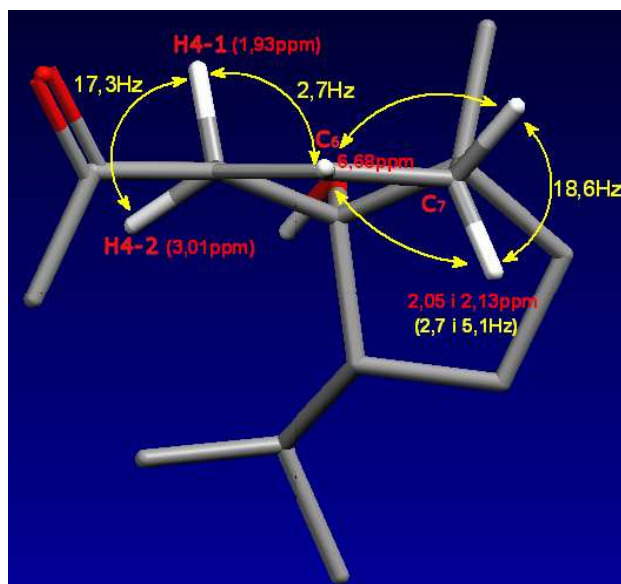
β -Hydroksy związki karbonylowe, a takim jest dihydroksyketon **2**, zwykle łatwo ulegają dehydratacji w środowisku alkalicznym z utworzeniem sprzężonego wiązania podwójnego. Wykorzystałem ten fakt w syntezie związku **10** (rysunek 50). Próbkę związku oczyściłem poprzez FC w celu zebrania danych spektralnych. Prawdliwość hipotezy dotyczącej struktury hydroksyenonu **10** potwierdzają analizy:

- GC-MS – pik molekularny $236[M^+]$,
- ^{13}C -NMR – grupa karbonylowa sprzężona z wiązaniem podwójnym ($\delta=198,5$), trójpodstawione wiązanie podwójne, $\delta=138,5(\text{d})$ oraz $136,6(\text{s})\text{ppm}$, obecny sygnał charakterystyczny dla atomu węgla związanego z grupą hydroksylową $\delta=80,5$,
- ^1H -NMR – sygnał od protonu olefinowego – $\delta=6,68$ (dt, $J=5,1\text{Hz}$, $J=2,7\text{Hz}$), singlet od grupy metylowej połączonej z węglem karbonylowym ($2,23\text{ppm}$).

Większą złożoność sygnału protonu winylowego wyjaśniła dwuwymiarowa analiza COSY ^1H - ^1H . Proton ten sprzęga się z tą samą stałą sprzężenia wynoszącą $2,7\text{Hz}$ z jednym z protonów atomu węgla 7 oraz jednym z protonów atomu węgla 4, stała sprzężenia pomiędzy protonem C_6 i drugim atomu C_7 wynosi $5,1\text{Hz}$ (patrz rysunek 51). Na tej podstawie można postawić tezę, iż kąt dwuścienny pomiędzy protonami atomu węgla C_7 , a płaszczyzną wiązania podwójnego wynosi około 45° i stąd zaobserwowane sprzężenia z protonem węgla C_6 o niskiej wartości. Natomiast duża

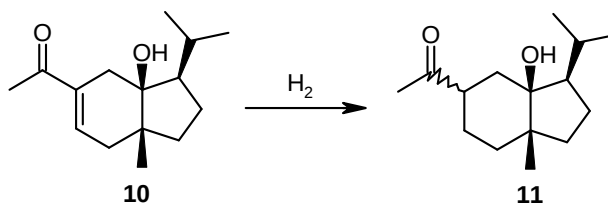
allilowa stała sprzężenia (2,7Hz) sugeruje, że jeden z protonów atomu węgla 4 tworzy kąt bliski 90° z płaszczyzną wiązania podwójnego (H4-1), natomiast drugi jest pod małym kątem do tej płaszczyzny (brak sprzężenia). Możliwą strukturę przestrzenną związku **10** przedstawia rysunek 51 wykonany w oparciu o modelowanie molekularne (HyperChem 7.01). Nieopisane atomy wodoru usunąłem dla uzyskania większej czytelności rysunku.

Przesunięcie chemiczne protonu węgla H4-2 (rysunek 50), wynosi 3,01ppm.



Rys. 51: Przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia dla charakterystycznych protonów związku **10**, na podstawie widma COSY ^1H - ^1H . Prawdopodobna struktura przestrzenna hydroksyenonu **10**.

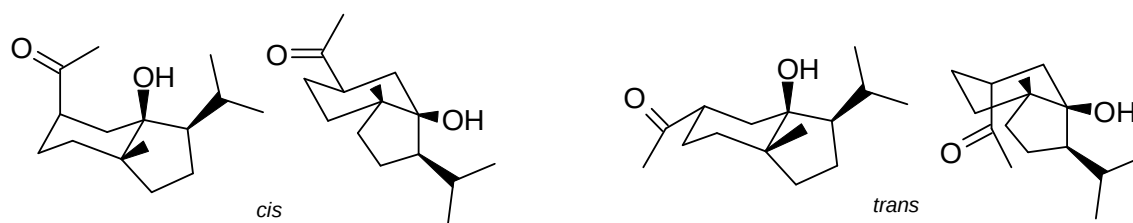
Redukcja wodorem, pod ciśnieniem atmosferycznym hydroksyenonu **10** skutkuje utworzeniem mieszaniny izomerycznych hydroksyketonów **11** (rysunek 52).



Rys. 52: Redukcja hydroksyenonu **10**.

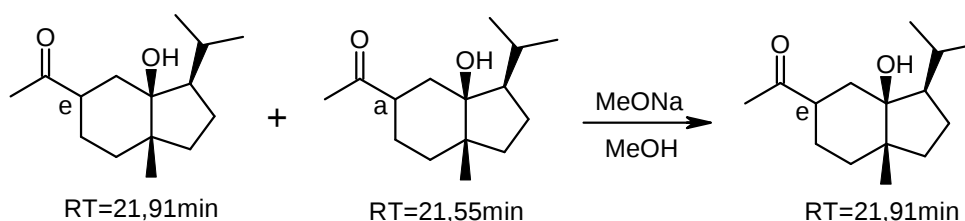
Jak wykazały eksperymenty, w wyniku redukcji przeprowadzonej w kwasie octowym lub etanolu z użyciem tlenku platyny (IV), stosunek diastereoizomerów w uzyskanych mieszaninach, według analizy metodą chromatografii gazowej, wynosił 9:1 (izomerA:izomerB). Analizy spektralne mieszaniny nie pozwoliły mi jednoznacznie

stwierdzić, czy są to możliwe teoretycznie izomery konformacyjne (*cis* lub *trans*, rysunek 53), czy też diastereoizomery (*cis* i *trans*). Wykazały jedynie uwodornienie wiązania podwójnego. Analiza ^{13}C -NMR: dwa sygnały od niesprzężonych grup karbonylowych (izomerA: $\delta=212,0$ i izomerB: $210,8\text{ppm}$), brak sygnałów w obszarze wiązań podwójnych, dwa sygnały od węgli związanych z grupą hydroksylową (izomerA: $\delta=80,8(\text{s})$ i izomerB: $82,3(\text{s})\text{ppm}$). ^1H -NMR: brak sygnałów w obszarze olefinowym, obecne singlety grup acetylowych ($\delta=\text{izomerA: } 2,15$ i $\text{izomerB: } 2,14\text{ppm}$), specyficzne dla tego układu dublety (izomerA: $1,01$ i $0,88\text{ppm}$; izomerB: $1,04$ i $0,93\text{ppm}$ – grupa izopropylowa) oraz singlety (izomerA: $0,93\text{ppm}$; izomerB: $0,97\text{ppm}$ – angularna CH_3). Jon molekularny GC-MS – 238.



Rys. 53: Możliwe izomery hydroksyketonów **11**.

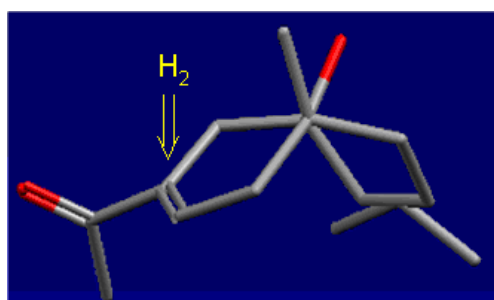
Analizę spektralną (nie w mieszaninie) izomeru związku **11** o niższej zawartości (izomerB) umożliwił mi fakt, iż ogrzewanie mieszaniny ketonów **11** w metanolu z metanolanem sodu, skutkuje prawie całkowitą izomeryzacją formy mniej stabilnej termodynamicznie (prawdopodobnie aksjalnej *a*) do bardziej uprzywilejowanej, ekwatorialnej *e* (patrz rysunek 54). Zjawisko to zanalizowałem dzięki zastosowaniu chromatografii gazowej z wzorcem wewnętrznym na polarnej kolumnie kapilarnej 007-FFAP firmy QUADREX (program temperaturowy $150^\circ\text{C} \div 240^\circ\text{C}$, narost temperatury $4^\circ\text{C}/\text{min}$, gaz nośny N_2 , $p=60\text{kPa}$). Czasy retencji związków podałem na rysunku 54.



Rys. 54: Alkaliczna izomeryzacja hydroksyketonów **11**.

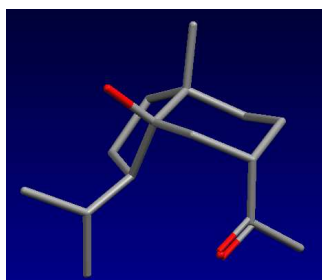
Dodatkowym dowodem na ekwatorialne położenie grupy acetylowej w składniku o mniejszym udziale procentowym w mieszaninie po redukcji, może być fakt, zaobserwowania na widmie $^1\text{H-NMR}$ specyficznego dla aksjalnych protonów sygnału typu tt, proton atomu węgla C_5 pierścienia sprzęga się z dwoma protonami z dużą stałą sprzężenia (diaksjalną), która w tym przypadku wynosi 12,1Hz oraz z dwoma sąsiednimi ekwatorialnymi protonami ze stałą sprzężenia 4,2Hz. W przypadku izomeru powstającego w większości (izomerA) obserwuje się dwie niskie stałe sprzężenia z sąsiednimi protonami ekwatorialnymi 4,3Hz. Dodatkową informacją może być wartość przesunięcia chemicznego, która dla ekwatorialnego protonu (izomerA) jest wyższa i wynosi 2,66ppm, natomiast dla protonu aksjalnego (izomerB) 2,54ppm.

Ze względu na najbardziej prawdopodobną konformację związku **10** (rysunek 55), można założyć, że katalitycznie aktywowany wodór z powodu lepszej dostępności, wysysca wiązanie podwójne „od góry” cząsteczki.



Rys. 55: Zoptymalizowany model hydroksyenyonu **10** (HyperChem 7.01), wodory usunąłem ze względu na czytelność rysunku.

Stąd izomerA o większym udziale procentowym w mieszaninie po redukcji, prawdopodobnie posiada konfigurację *S* na atomie C_5 (grupa acetylowa *trans* w stosunku do innych podstawników pierścienia, rysunek 56). Natomiast izomerB musi być izomerem *R* (zachodzi izomeryzacja w środowisku alkalicznym, a nie pod wpływem temperatury).

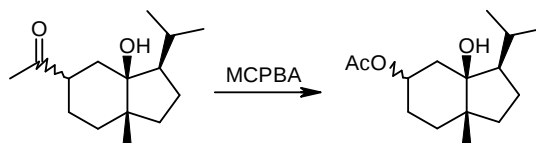


Rys. 56: Prawdopodobna struktura izomeruA hydroksyketonu **11**. Wodory pominąłem ze względu na czytelność rysunku.

Teza ta w przypadku produktu głównego uwodornienia na katalizatorze Adamsa (PtO_2) znalazła potwierdzenie dzięki analizie rentgenograficznej jednego z dioli **13**, którą opiszę w dalszej części pracy.

Octany **12** (rysunek 57) powstają ilościowo z mieszaniny ketonów **11** (izomerA:izomerB – 9:1) przy zastosowaniu kwasu m-chloronadbenzoesowego jako donora tlenu w reakcji Baeyera-Villigera. Jak wynika z mechanizmu tej reakcji, zachodzi ona bez inwersji konfiguracji na centrum chiralności.

Ciekawym był fakt, że reakcja nie zachodziła pod wpływem kwasu trifluoronadooctowego, który uważany jest za najlepszy reagent w reakcji insercji tlenu. Nadkwas ten generowałem *in situ* z bezwodnika kwasu trifluorooctowego oraz nadwęglanu sodu ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}_2$).¹²¹



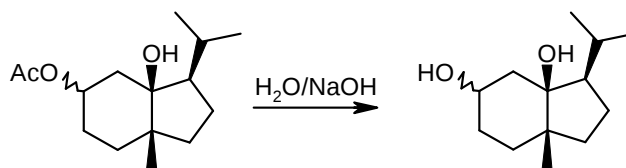
Rys. 57: Synteza octanów **12**.

Potwierdzeniem powodzenia reakcji z udziałem MCPBA była analiza spektralna produktów, które to udało mi się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej (izomerA:izomerB – 9:1).

Na obu widmach ^{13}C -NMR widoczne są sygnały od ugrupowania estrowego ($\delta=170,1$ – izomerA oraz $170,4\text{ppm}$ – izomerB) oraz po dwa sygnały w obszarze atomów węgla związanych z grupą hydroksylową (izomerA: $81,6$; $70,6$ oraz izomerB: $82,7$ i $70,8\text{ppm}$).

Z kolei na widmach ^1H -NMR widoczne są sygnały od protonów estrowego atomu węgla części alkoholowej o przesunięciach izomerA: $5,08$ i izomerB: $4,84\text{ppm}$, singlety od metylowych grup reszty kwasu octowego izomerA: $2,05$ i izomerB: $2,03\text{ppm}$ oraz charakterystyczne dla układu sygnały grup izopropylowych (dublety) i metylowych (atomu węgla 7a pierścienia) – przesunięcia chemiczne odpowiednio: dublety – izomerA: $1,01$; $0,93\text{ppm}$, izomerB: $1,07$ i $0,96\text{ppm}$ oraz singlety: izomerA: $0,98\text{ppm}$, izomerB: $1,01\text{ppm}$. Piki molekularne 254 .

Rezultatem hydrolizy mieszaniny (9:1) octanów **12** pod wpływem zasady sodowej jest para izomerycznych dioli **13** (rysunek 58).



Rys. 58: Hydroliza octanów do dioli **13**.

Otrzymane diole udało mi się wstępnie rozdzielić poprzez krystalizację z heksanu z dodatkiem THF. Wykrył tylko jeden z izomerów (powstający w większości - izomerA), natomiast drugi zdaje się być niekrystaliczny (produkt o mniejszej zawartości procentowej w mieszaninie – izomerB).

Niewykazujący skłonności do krystalizacji diastereoizomer (o mniejszym udziale procentowym w mieszaninie) wydzieliłem poprzez FC. Część z uzyskanej próbki przeprowadziłem w 3-nitrobenzoetan, który również nie jest substancją krystaliczną.

Budowę cząsteczek potwierdzają zebrane dane spektralne.

Przesunięcia chemiczne atomów węgla związanych z grupami hydroksylowymi:

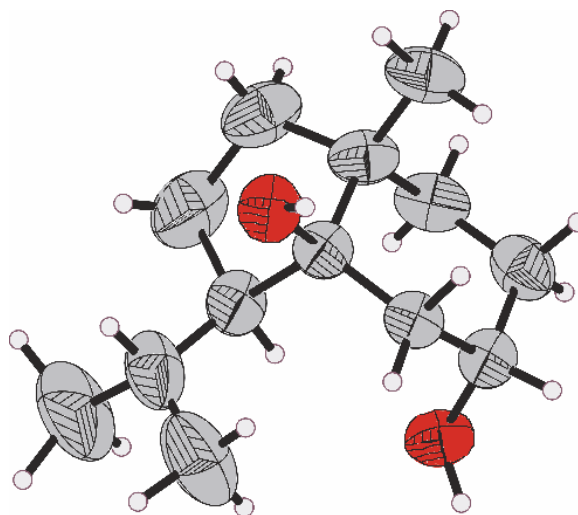
izomerA: 82,1; 67,36, izomerB: 82,94 i 67,64ppm. Brak sygnałów estrowych, karbonylowych i olefinowych. Podobnie widma $^1\text{H-NMR}$ potwierdzają tę strukturę (wartość pierwsza dla izomeruA): multiplety od protonów atomów węgla 5 - 4,1 oraz 3,78ppm, brak singletowych sygnałów reszty kwasu octowego. Sygnały specyficzne dla układu 3-izopropyl-7a-metylohydroindenowego:

izomerA: 1,06(d), 0,96(s) i 0,93(d)ppm

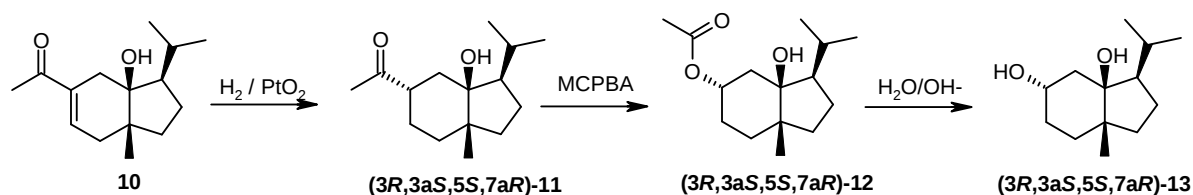
izomerB: 1,06(d), 1,00(s), 0,92(d).

Dodatkowym dowodem są widma MS – pik molekularny 212.

Wykonałem analizę rentgenograficzną krystalicznego izomeru diolu **13**, która wykazała, że grupa hydroksylowa położona jest w pozycji aksjalnej i *trans* w stosunku do innych podstawników pierścienia hydroindenowego (patrz rysunek 59). Na tej podstawie można również wyciągnąć wnioski, co do struktury przestrzennej głównego produktu redukcji hydroksylenonów **10** (ketonu **11**), gdzie poprzez analogię grupa acetylowa musi być w położeniu aksjalnym i również *trans* względem pozostałych podstawników pierścienia.

Rys. 59: Obraz rentgenograficzny diolu **13** (produkt główny).

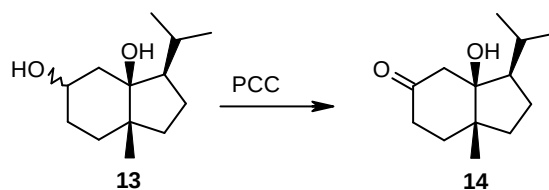
W świetle tych wniosków, schemat przekształceń hydroksyenonu **10** do diolu **13** z uwzględnieniem produktów głównych, można przedstawić następująco:

Rys. 60: Produkty główne szeregu przekształceń związku **10** do **13**.

Konfiguracja absolutna atomu C₅ pierścienia we wszystkich produktach głównych tego szeregu przekształceń jest S.

W późniejszej fazie prac eksperymentalnych redukcję związku **10** wykonywałem na katalizatorze palladowym (10% Pd/C) w etanolu, co znacznie skróciło proces hydrogenacji, stosunek diastereoizomerów w otrzymywanej w ten sposób mieszaninie zbliżony był do 1:1.

Mieszaninę dioli **13** poddałem utlenieniu za pomocą PCC (rysunek 61).

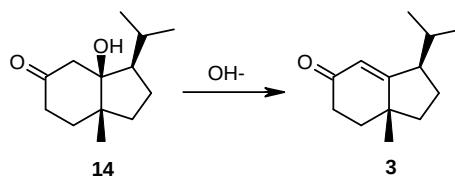
Rys. 61: Utlenienie diolu **13**.

Reakcja ta zachodzi z wysoką wydajnością dochodzącą do 95%.

Dowodem na uzyskanie właściwego produktu, są analizy spektralne. Sygnał od grupy karbonylowej ($\delta=210,6$), singletowy sygnał od czwartorzędowego atomu węgla 3a (grupa hydroksylowa) – 83,9ppm. Na widmie $^1\text{H-NMR}$ widoczne multiplety w zakresie protonów α w stosunku do grupy karbonylowej (izolowane protony atomu węgla 4 $\delta=2,5(\text{d})$ i $2,79(\text{d})$, geminalna stała sprzężenia 14,2Hz, protony atomu węgla 6 $\delta=2,22(\text{m})$ i $2,43(\text{m})$, geminalna stała sprzężenia 15,2Hz).

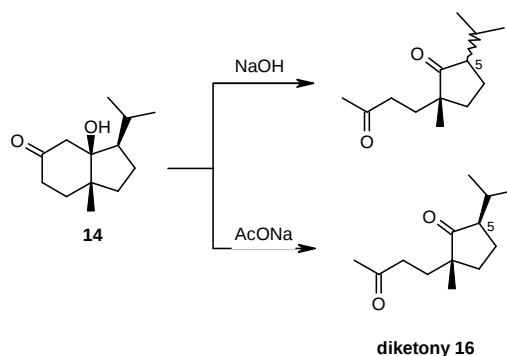
Otrzymany hydroksyketon **14** jest bezpośrednim substratem w syntezie enonu **3**.

Ponieważ grupa hydroksylowa hydroksyketonu **14**, podobnie jak w przypadku dihydroksyketonu **2** znajduje się w położeniu β , spodziewałem się, że uda się wyeliminować wodę z utworzeniem sprzężonego wiązania podwójnego z zastosowaniem katalizatora zasadowego (rysunek 62).



Rys. 62: Dehydratacja hydroksyketonu **14** do enonu **3**.

Jak się jednak okazało zamiast dehydratacji, w przebadanych warunkach keton **14** ulega prawdopodobnie retrokondensacji, z założeniem, że nie zachodzi przegrupowanie (rysunek 63).



Rys. 63: Prawdopodobna retrokondensacja hydroksyketonu **14**.

Potwierdza to analiza MS (masa molowa produktów identyczna jak substratu) oraz analizy NMR (dla produktu otrzymanego z zastosowaniem AcONa) – obecność dwóch grup karbonylowych na widmie $^{13}\text{C-NMR}$ $\delta=205,3$ i $220,1\text{ppm}$ (przesunięcie

chemiczne dla karbonylowego węgla cyklopentanonu ($\delta=220,2^*$), brak sygnału od atomu węgla związanego z grupą hydroksylową. Singlet od grupy metylowej związanej z karbonylowym atomem węgla ($\delta=2,14$, 3H), dwa dublety od grup metylowych ugrupowania izopropylowego ($\delta=0,98$ i $0,80\text{ppm}$), singlet grupy metylowej pierścienia ($\delta=0,93\text{ppm}$). Produkt dehydratacji powstaje jedynie w niewielkim stopniu. Przy zastosowaniu zasady sodowej, centrum chiralności na atomie węgla 5 pierścienia cyklopentanowego, prawdopodobnie ulega dodatkowo, częściowej inwersji konfiguracji z formy *R* do *S* i otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerów. Na chromatogramie gazowym zaobserwowałem dwa piki w proporcjach około 1:1, widma MS obu związków są niemalże identyczne. Stereoizomeryzacja ta spowodowana może być obecnością na atomie węgla 5 kwaśnego protonu α . W przypadku zastosowania octanu sodu w tej reakcji, konfiguracja zostaje zachowana. Chciałbym dodać, że eksperymenty przeprowadziłem zarówno w temperaturze pokojowej jak i w temperaturze wrzenia etanolu, uzyskując za każdym razem podobne rezultaty.

W celu uzyskania enonu **3**, postanowiłem zastosować oba opisane przez Allarda⁵⁸ warianty dehydratacji związku **14**, do ketonu **3**. Jednakże, zarówno zastosowanie kwasu solnego w etanolu oraz dehydratacja chlorkiem tionylu w pirydynie, pomimo wielu prób, nie przyniosły spodziewanych rezultatów. Za każdym razem otrzymywałem mieszaninę o skomplikowanym obrazie chromatograficznym.

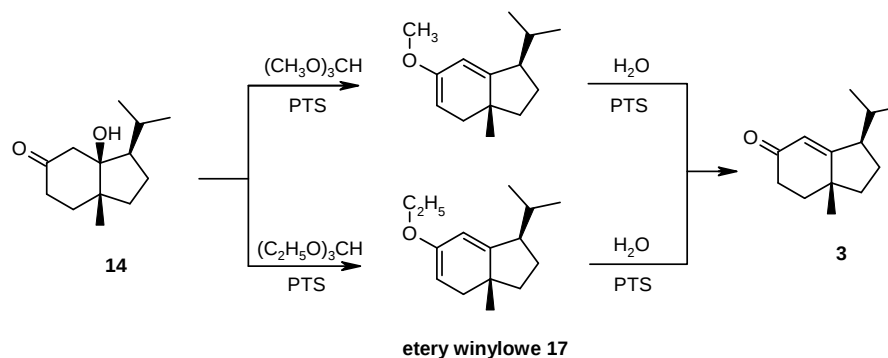
Zastosowałem więc dwie kolejne metody dehydratacji, z użyciem innych reagentów, takich jak: eterat trójfluorkuboru oraz kwas p-toluenosulfonowy w ortomrówczanie metylu, jako środka usuwającego wodę ze środowiska reakcji.

W pierwszym przypadku reakcja nie powiodła się, natomiast w drugim otrzymałem produkt, którego hydroliza prowadzi do enonu **3**.

Masa molowa tego produktu pośredniego wynosiła 206, w przypadku zastosowania ortomrówczanu etylu masa ta wzrosła do 220 (GC-MS).

Ponieważ w wyniku reakcji ortomrówczanów ze związkami karbonylowymi tworzą się etery winylowe,¹²² nasunął mi się wniosek, że jedyne możliwe produkty pośrednie, których hydroliza może skutkować utworzeniem enonu **3**, to właśnie etery winylowe (patrz rysunek 64). Produktów tych jednak nie udało mi się wyizolować. Badanie sensoryczne ich roztworu wskazuje, że są bezwonne.

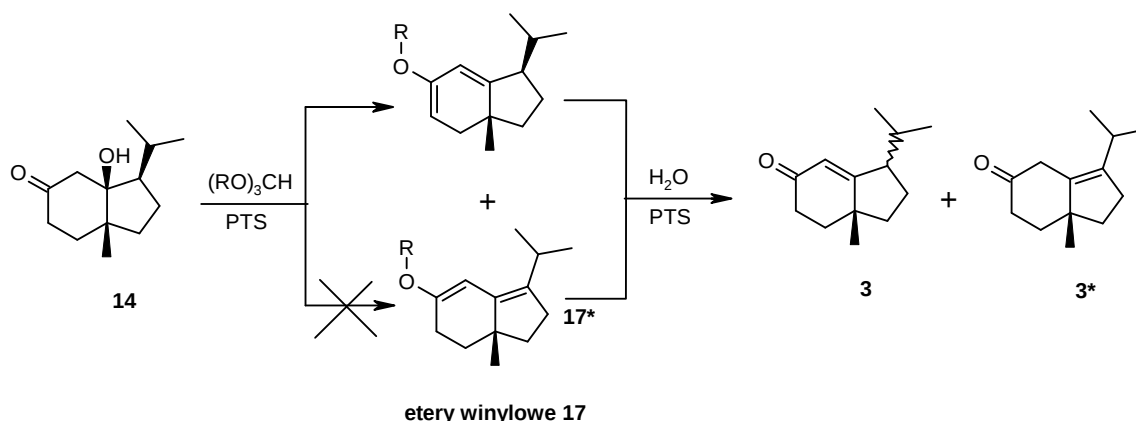
* Spectral Database for Organic Compounds SDBS – T.Saito, K.Hayamizu, M.Yanagisawa, O.Yamamoto: www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/cre_index.cgi



Rys. 64: Synteza enonu 3 poprzez etery winylowe 17.

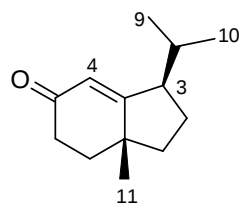
W wyniku opisanej syntezy, enon 3 udało mi się otrzymać z wydajnością całkowitą około 50% w odniesieniu do karotolu. Etapem najbardziej rzutującym na wydajność reakcji jest ozonoliza karotolu 1, gdyż zachodzi z najniższą w tym szeregu reakcji wydajnością, która wynosi 64%.

Teoretycznie możliwa jest inwersja konfiguracji na atomie węgla 3 w wyniku tej reakcji (rysunek 65). Możliwe utworzenie eteru 17* i jego hydroliza spowodowałyby prawdopodobnie tworzenie mieszaniny diastereoizomerów oraz izomerów konstytucyjnych, w wyniku migracji wiązań wielokrotnych, czego jednak nie udało mi się zaobserwować. Może to stanowić dowód na prawidłowość wniosków dotyczących transformacji hydroksyketonu 14 do enonu 3 z zastosowaniem ortomrówczanu. Nasuwa się również wniosek, co do kolejności reakcji. Prawdopodobnie pierwsza zachodzi dehydratacja, a następnie enolizacja i utworzenie eteru, lub hemiacetalizacja i eliminacja wody.



Rys. 65: Możliwa inwersja konfiguracji oraz migracja wiązania podwójnego w syntezie enonu 3 z zastosowaniem ortomrówczanów.

Widma, zarówno ^{13}C -NMR, jak i ^1H -NMR wykazują duże podobieństwo z widmami produktu racemicznego ($\pm$)-*trans*-**3**, opisanego w literaturze.¹⁰⁰ Widoczne są jednak różnice w wartościach niektórych przesunięć chemicznych, co ilustruje rysunek 66.

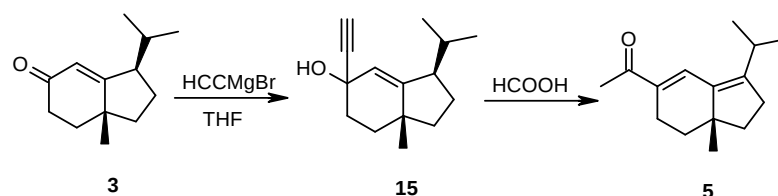
		δ obserwowane		δ literaturowe
		^{13}C -NMR	C ₄ 121.9 C ₃ 51.2 C ₁₁ 18.7	120.4 47.3 16.4
		^1H -NMR	C ₃ 2.82	2.6
			C ₉ lub C ₁₀ 0.72	0.87

Rys. 66: Obserwowane (izomer *cis*) i literaturowe (izomer *trans*) przesunięcia chemiczne wybranych atomów węgla oraz wodoru.

Różnice te pozwalają stwierdzić, że otrzymany związek jest w rzeczywistości izomerem *cis* o konfiguracji absolutnej **3R** i **7aR**.

Charakterystyczne sygnały dla tego związku widoczne na widmie ^{13}C -NMR: węgiel karbonylowy ($\delta=199,7\text{ppm}$), trójpodstawione wiązanie podwójne ($\delta=180,8(\text{s})$, $121,9(\text{d})\text{ppm}$), ^1H -NMR: singletowy sygnał od olefinowego protonu atomu węgla 4 ($\delta=5,72\text{ppm}$), dwa α protony względem grupy karbonylowej: $\delta=2,53$ (dd, $J=5,3$ i $J_{\text{gem}}=17,6\text{Hz}$) oraz $2,36\text{ppm}$ (ddd, $J=1, 4,1$ i $J_{\text{gem}}=17,6\text{Hz}$). Grupy metylowe: $\delta=1,15(\text{s})$, $1,00(\text{d})$, $0,87(\text{d})$.

Kolejne dwa etapy otrzymywania dienonu **5** o zapachu piżma to powtórzenie syntezy K. Takeda (rysunek 67).¹⁰¹ Pierwszy z etapów to addycja bromku etynylomagnezowego do enonu **3**, a następny to przegrupowanie Rupe otrzymanego alkoholu trzeciorzędowego.



Rys. 67: Synteza Grignarda i przegrupowanie Rupe.

Uzyskanie związku **15** potwierdziłem wykonując widma NMR i porównując je z widmami dostępnymi w literaturze, dla mieszaniny dwóch diastereoizomerów o *trans* położonych grupach metylowej i izopropylowej pierścienia hydroindenowego.¹⁰¹

W wyniku syntezy otrzymałem tylko jeden produkt. Fakt ten można tłumaczyć możliwością ataku nukleofila na atom karbonylowy tylko z jednej strony cząsteczki, ze względu na uwarunkowania steryczne. Modelowanie molekularne nie daje jednak wskazówek, czy atak następuje od „góry”, czy też od „dołu” cząsteczki. Ze względu na fakt, że analizy spektralne również nie dostarczają wystarczających informacji, konfiguracja absolutna atomu węgla 5 pierścienia, w produkcie przejściowym **15** pozostała nierozstrzygnięta.

Widmo ^{13}C -NMR wykazuje, że szkielet węglowy alkoholu **15**, zbudowany jest z 15 atomów węgla, w tym: wiązanie podwójne ($\delta=152,9(\text{s}); 123,1(\text{d})\text{ppm}$), podstawnik etynylowy ($\delta=88,0(\text{s}), 71,2(\text{d})\text{ppm}$), czwartorzędowy atom węgla połączony z grupą hydroksylową ($67,8(\text{s})\text{ppm}$). Na widmie protonowego rezonansu magnetycznego widoczne są charakterystyczne sygnały: olefinowy singlet ($\delta=5,32, 1\text{H}$), singlet od acetylenowego protonu ($2,50\text{ppm}, 1\text{H}$).

We wspomnianym artykule, autorzy wykonują przegrupowanie Rupe w kwasie mrówkowym, w temperaturze wrzenia, w czasie 15 minut. Etap ten obarczony jest niską wydajnością 42%. Przyczyną tak niskiej wydajności, może być polimeryzacja produktu lub powstawanie izomeryzującego dienonu **4**. W przypadku uzyskania mieszaniny dienonu **4** i **5**, wydajność pożądanego związku **5**, można zwiększyć poprzez izomeryzację z użyciem Pd-C w cykloheksenie.

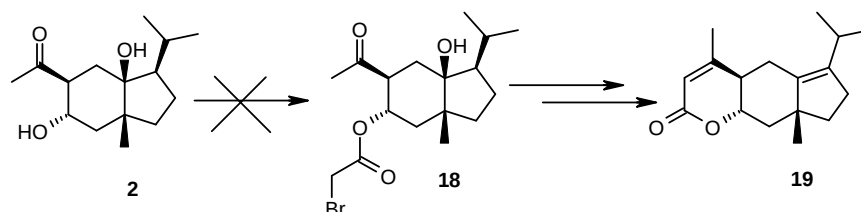
Jak się jednak okazało, produkty przegrupowania w opisanych w literaturze warunkach to dienon **5** oraz prawdopodobnie produkt dehydratacji alkoholu trzeciorzędowego (GC-MS). Wykonałem więc przegrupowanie w innych warunkach. Zastosowałem różne stężenia kwasu mrówkowego w etanolu (25%, 50%, 80%) zarówno w temperaturze wrzenia jak i w temperaturze pokojowej. Reakcja ta przebiega z bardzo dobrą wydajnością, w temperaturze pokojowej, w mieszaninie 80% kwasu mrówkowego w etanolu, w czasie około 5 minut. Obserwowałem jednak powstawanie, prawdopodobnie wielkocząsteczkowych produktów, wypadających w postaci osadu z mieszaniny. Aby uniknąć reakcji międzycząsteczkowych, postanowiłem wkraplać mieszaninę 10% alkoholu **15**, w etanolu do kwasu mrówkowego (50-krotny nadmiar masowy). W tym wypadku osadu niemalże nie obserwowałem. Wydajność przegrupowania w opisanych warunkach wynosi około 96%. W mieszaninie zgodnie z przewidywaniami obecny był izomeryzujący dienon **4** (15% GC), który przekształciłem do pożądanego dienonu **5**, dzięki izomeryzacji (Pd/C-cykloheksen).

Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową i w celu udowodnienia jego czystości wykonałem widmo ^1H -NMR, które nie wykazało obecności zanieczyszczeń.

Otrzymane monofunkcyjne pochodne hydroindenu – enon **3** oraz alkohol **15** nie wykazują własności sensorycznych.

1.6. Bezpośrednia dehydratacja diolu 2 do piżma 5.

W trakcie próby syntezy ketoestru **18**, który miał posłużyć mi do otrzymania laktonu **19** (rysunek 68) z użyciem otrzymanego w laboratorium bezwodnika kwasu bromooctowego w dichlorometanie, niespodziewanie, po krótkim czasie (2 godziny) otrzymałem mieszaninę o dużej zawartości ketonu **5**, izomeryzującego ketonu **4** oraz dienu **6** (odpowiednio 10%, 35% i 40% wg GC).



Rys. 68: Synteza ketoestru **18** z dihydroksyketonu **2**.

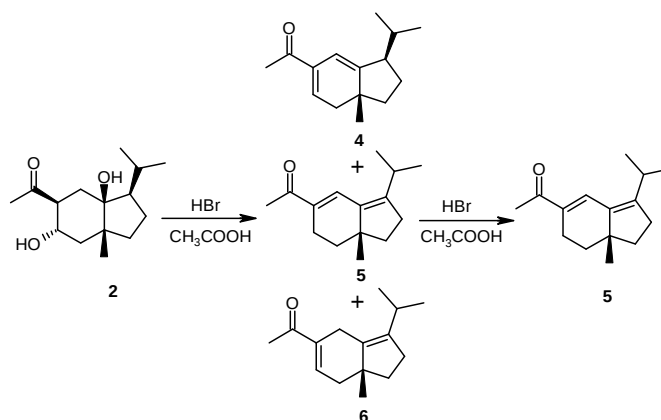
Po dłuższym czasie (około 14 dni), w mieszaninie stwierdziłem obecność ketonu **5** (85%, GC) oraz innych związków o dużej różnicy czasów retencji w stosunku do dienu **5**. Zarówno dienu **4** jak i **6** uległ transformacji do dienu **5**.

Analiza metodą chromatografii gazowej, spektrometrii masowej sprzężonej z GC oraz analiza sensoryczna mieszaniny wskazuje, iż otrzymany związek jest piżmem **5**.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazała, że zanieczyszczenia można usunąć poprzez chromatografię kolumnową.

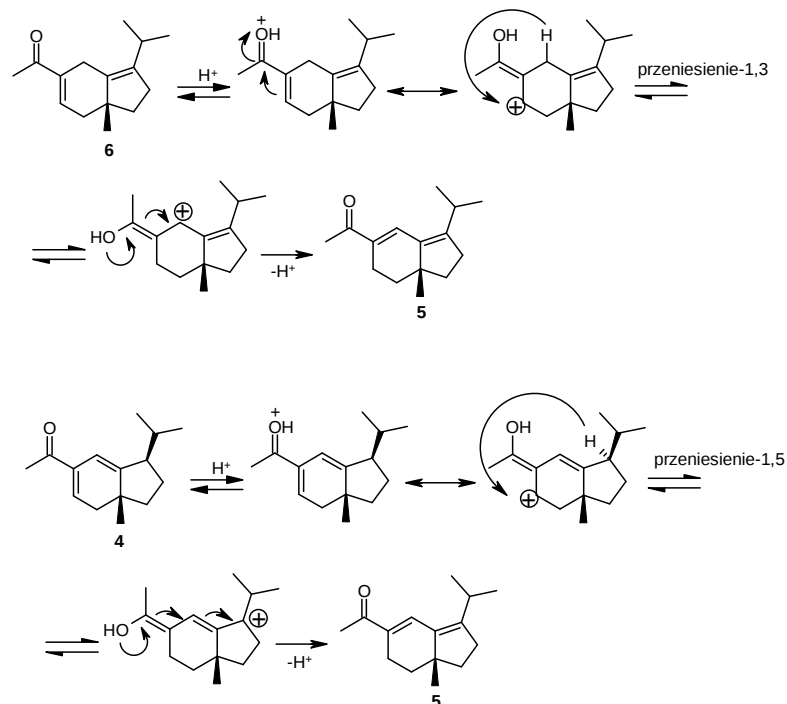
Analiza metodą GC-MS, wykazała dużą zawartość kwasu bromooctowego w mieszaninie. Użyłem więc tego kwasu oraz mocniejszego i tańszego kwasu chlorooctowego jako katalizatora reakcji izomeryzacji. Reakcja nie zachodziła w odpowiednim kierunku. Ponieważ roztwór dichlorometanowy bezwodnika kwasu bromooctowego dymił, a dymy wykazywały silny odczyn kwaśny (papierek uniwersalny), pojawiło się przypuszczenie obecności w mieszaninie bromowodoru. Zastosowałem więc wysycony gazowym bromowodorem dichlorometan jako mieszaninę izomeryzującą (zawartość HBr około 5%). Reakcja przebiegła w odpowiednim kierunku. Aby skrócić czas reakcji postanowiłem użyć jako rozpuszczalnika kwasu octowego. Mieszaninę HBr w kwasie octowym uzyskałem dzięki hydrolizie bezwodnika octowego, stechiometryczną ilością stężonego wodnego roztworu HBr (stężenie HBr w mieszaninie około 11%). Jak się okazało reakcja również zachodzi w oczekiwanym kierunku (rysunek 69), ale jej czas nie uległ

skróceniu. Analizy metodą GC wykonane w trakcie reakcji (w odstępach 24 godzinnych) wykazały, że w pierwszej kolejności (szybciej) izomeryzuje dienon **4** (już po 48 godzinach).



Rys. 69: Bezpośrednia synteza dienonu **5** z dihydroksyketonu **2**.

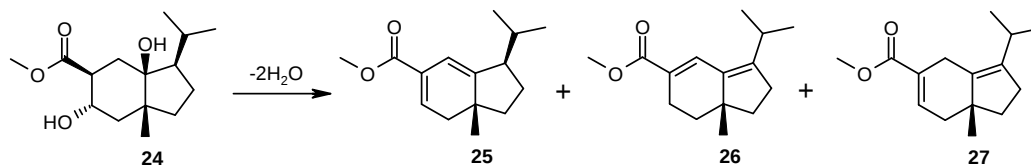
Mechanizm tej transformacji, prawdopodobnie obejmuje utworzenie enolu, a następnie przeniesienie-1,3 jonu wodorkowego w przypadku dienonu **6** oraz 1,5 w przypadku dienonu **4**. Mechanizm ten, tłumaczy jednocześnie, dlaczego dienon **4** ulega „łatwiej” przekształceniu w pizmo **5**. Przejściowy, trzeciorzędowy karbokation powstaje łatwiej i jest bardziej stabilny od drugorzędowego w przypadku dienonu **6**.



Rys. 70: Możliwy mechanizm przekształcenia dienonu **4** i **6** do pizma **5**.

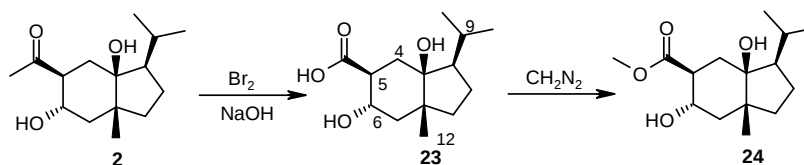
2. Synteza estrów metylowych

Ponieważ estry często wykazują podobne do analogicznych ketonów właściwości sensoryczne, spodziewałem się, że w wyniku dehydratacji dihydroksyestru **24**, otrzymam podobną w składzie jakościowym mieszaninę związków dinienasyconych. Między innymi, analogiczny do dienonu **5**, ester metylowy ze sprzężonym układem wiązań podwójnych **26**, który poprzez analogię strukturalną mógłby cechować się własnościami zapachowymi (rysunek 71).



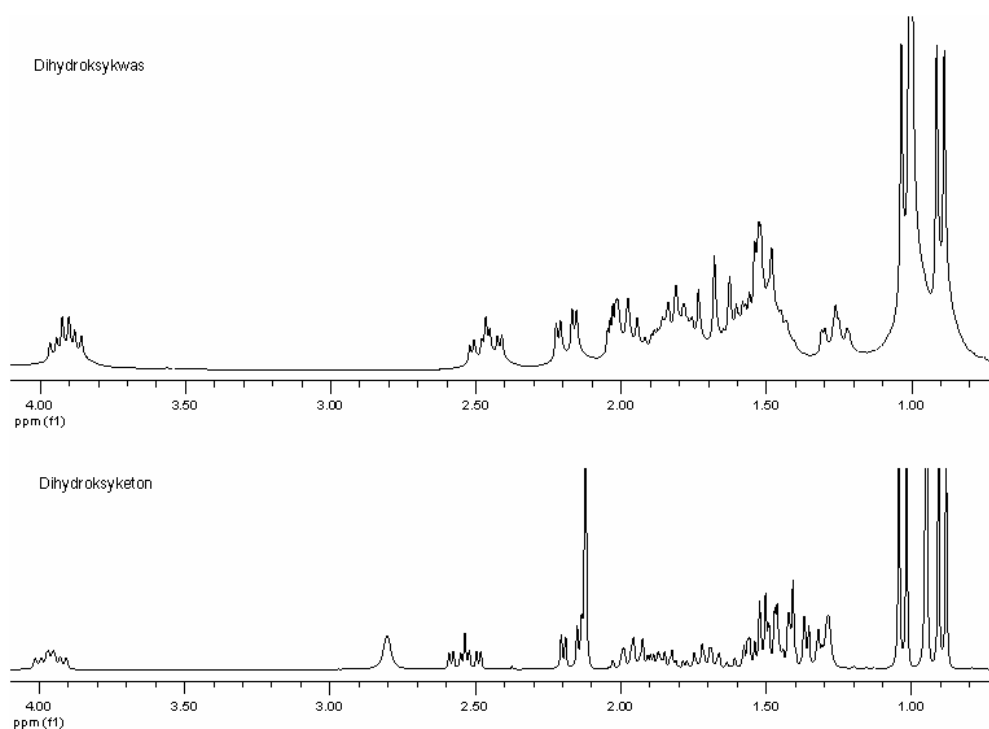
Rys. 71: Możliwe produkty pełnej dehydratacji dihydroksyestru **24**.

W wyniku reakcji bromoformowej dihydroksyketonu **2** (rysunek 72) otrzymałem z bardzo dobrą wydajnością związek **23**. Tworzy on bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 159-164°C.



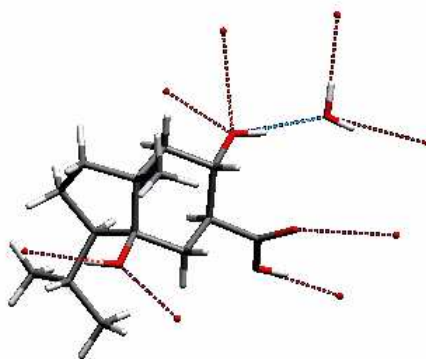
Rys. 72: Synteza dihydroksyestru **24** z dihydroksyketonu **2**.

Źródła literaturowe⁸ podają, że w tych warunkach otrzymuje się mieszaninę kwasu oraz laktonu. Obecności laktonu nie udało mi się potwierdzić (otrzymałem jeden produkt), zarówno poprzez analizy NMR, IR oraz MS, jak i poprzez analizę krystalograficzną. Dane spektralne potwierdzające budowę cząsteczki: ¹³C-NMR – węgiel karboksylowy (177,3ppm), dwa węgle związane z grupą hydroksylową, w tym jeden czwartorzędowy (82,7ppm) i jeden trzeciorzędowy (69,4ppm), ¹H-NMR - brak sygnału od metylowej grupy ugrupowania acetylowego, poza tym faktem obraz multipletów dihydroksykwasu **23** podobny do widma dihydroksyketonu **2**¹¹⁹ (patrz rysunek 73). Charakterystyczne sygnały: δ=3,91ppm (dt, *J*=5,7 i 10,6Hz, 1H-C₆), 2,47ppm (ddd, *J*=3,7; 10,6 i 13,8Hz, 1H-C₅), 2,19ppm (dd, *J*=3,7; 13,8Hz, 1H-C₄), 1,02ppm (d, 3H, gr. iPr), 1,00ppm (s, 3H-C₁₂) oraz 0,90ppm (d, 3H, gr. iPr). MS – pik masowy 256.

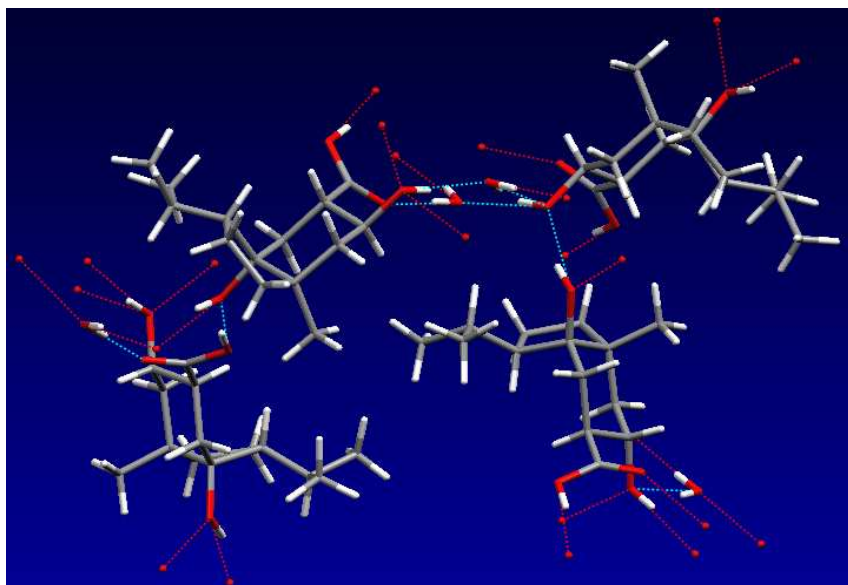


Rys. 73: Widmo ^1H -NMR dihydroksykwasu **23** i dihydroksyketonu **2**.

Jak wynika z analizy rentgenograficznej, kwas **23** krystalizuje z wodą (jedna cząsteczka wody na cząsteczkę kwasu, rysunek 74). W sieci krystalicznej zaobserwować można, zarówno wiązania wodorowe pomiędzy cząsteczkami kwasu, jak i kwasu i wody (rysunek 75).



Rys. 74: Obraz rentgenograficzny dihydroksykwasu **23**, linie przerywane – wiązania wodorowe.



Rys. 75: Obraz rentgenograficzny komórki elementarnej monokryształu hydratu związku **23**.

Ester metylowy **24** otrzymałem ilościowo w reakcji kwasu **23** z diazometanem (patrz rysunek 72).

Podobnie jak substrat, jest on substancją krystaliczną o temperaturze topnienia 126-131°C.

Na widmie ^{13}C -NMR widoczne są niewielkie różnice przesunięć chemicznych w porównaniu z substratem (czego można było oczekiwać). Przesunięcie chemiczne węgla karboksylowego 176,3ppm, dla kwasu $\delta=177,3$, w pozostałych sygnałach różnica nie przekracza 0,5ppm. Sygnały dla węgli związanych z grupami hydroksylowymi: $\delta=82,6$ oraz 69,4ppm. Widoczny jest jedynie dodatkowy sygnał $\delta=52,7$, którego nie obserwuje się na widmie substratu. Natomiast na widmie ^1H -NMR widoczny jest sygnał singletowy od grupy metylowej estru ($\delta=3,52$). Pozostałe sygnały charakteryzują się podobnymi z substratem przesunięciami: 3,81ppm (dt, $J=5,7\text{Hz}$ i $10,5\text{Hz}$, 1H), 2,38ppm (ddd, $J=3,8\text{Hz}$; $10,5\text{Hz}$ i $13,8\text{Hz}$, 1H). Największą rozbieżnością przesunięć charakteryzują się sygnały:

- 1,99ppm (dd, $J=3,8\text{Hz}$; $13,8\text{Hz}$); kwasu 2,19ppm (jeden z protonów węgla 4)
- dublety grupy izopropylowej - 0,92(d)ppm (substrat 1,02ppm) oraz 0,81(d)ppm (0,9ppm dla kwasu)
- singlet angularnej grupy metylowej 0,91ppm (dla związku wyjściowego 1,00ppm)

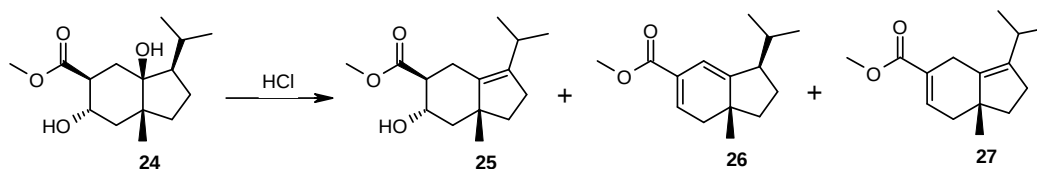
MS – pik masowy 270.

Dehydratacji otrzymanego estru próbowałem początkowo z zastosowaniem PTSu i toluenu jako środka azeotropującego, jednakże jak wykazywała analiza GC-MS reakcja w czasie 8 godzin prawie nie zaszła. Na chromatogramie widoczny był produkt z pikiem masowym 252, co odpowiada masie estru z odszczepioną jedną cząsteczką wody (prawdopodobnie czteropodstawione wiązanie podwójne), ale jego zawartość w mieszaninie była niewielka (około 15%).

Dehydratacja za pomocą chlorku tionylu w pirydynie, jak wskazuje analiza GC-MS otrzymanej mieszaniny, prowadzi do dinienasyconych oraz mononienasyconych hydroksyestrów. Jak wynikało z analizy GC udział każdego ze składników nie przekraczał 10%. Mieszanina była bezwonna.

Próba eliminacji wody z zastosowaniem kwasu Lewisa ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) nie powiodła się, odzyskałem substrat.

Eksperyment polegający na odszczepieniu wody z cząsteczki estru z zastosowaniem katalitycznych ilości kwasu mineralnego (H_2SO_4) w połączeniu z azeotropowym usuwaniem wody ze środowiska reakcji (środek azeotropujący toluen, czas reakcji 8 godzin), owocuje uzyskaniem trzech głównych produktów. Ich analiza metodą GC-MS wskazała, że są to prawdopodobnie mononienasycony hydroksyester oraz dwa izomeryczne dinienasycone estry (**26** i **27**, piki masowe odpowiednio 252 i 234, prawdopodobne produkty rysunek 76). Produktem głównym mieszaniny, po uwzględnieniu jego masy molowej jest prawdopodobnie związek **25** (55%, GC), natomiast produkty pełnej dehydratacji to sumarycznie tylko 10%(GC) mieszaniny. Pozostałe 35% to substrat. Mieszanina była pozbawiona zapachu. Jednocześnie muszę zaznaczyć, że odzyskałem jedynie 45% masy substratu, co wskazuje na jego daleko posunięty rozkład w trakcie przeprowadzania reakcji.

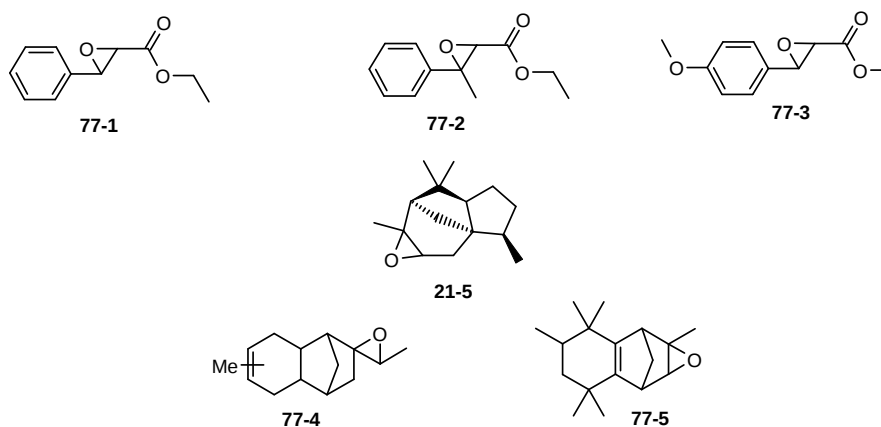


Rys. 76: Eliminacja wody z dihydroksyestru **24**, najbardziej prawdopodobne produkty.

Ze względu na trudność w eliminacji wody, oraz bezwonny charakter mieszaniny estrów uzyskanej z zastosowaniem kwasu mineralnego. Dalszych prób zaniechałem.

3. Synteza epoksyketonów

Związki zapachowe zawierające heterocykliczny pierścień epoksydowy to między innymi α,β -epoksyestry pochodne kwasu cynamonowego. Do związków tych zalicza się ester etylowy kwasu 3-fenyloglicydowego (aldehyd C16 Special, **77-1**) charakteryzujący się wonią sfermentowanych truskawek z nutą miodową, 3-fenyl-3-metyloglicydan etylu (aldehyd C16, aldehyd truskawkowy, **77-2**) o zapachu truskawek oraz ester metylowy kwasu 3-(4-metoksyfenyl)glicydowego (Anoxirane®, **77-3**), zapach świeży, owocowy przypominający jagodę.^{107c} Znane są również przykłady związków niearomatycznych, chociażby opisany już Andrane® (patrz strona 33 - **21-5**), Rhubofix® (**77-4**) o zapachu grejpfruta⁷⁷ czy też piżmowo owocowy Moxalone® (**77-5**).⁸³

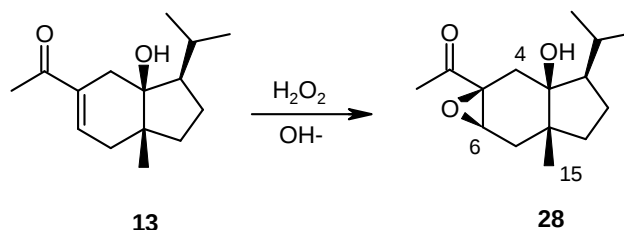


Rys. 77: Związki zapachowe zawierające ugrupowanie epoksydowe.

Na tej podstawie i w związku z przewidywaną łatwością uzyskania epoksyketonów podjąłem się ich syntezy.

3.1. Synteza α,β -epoksyketonu 30

Wychodząc z opisanego już związku **13**, udało mi się otrzymać epoksyd **28**. Jak wykazała początkowo analiza metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (^{13}C -NMR oraz ^1H -NMR), w wyniku reakcji hydroksyenonu **13** z nadtlenkiem wodoru, w środowisku alkalicznym (rysunek 78) powstaje tylko jeden produkt, zamiast spodziewanej pary izomerów geometrycznych. Reakcja jest więc stereospecyficzna.



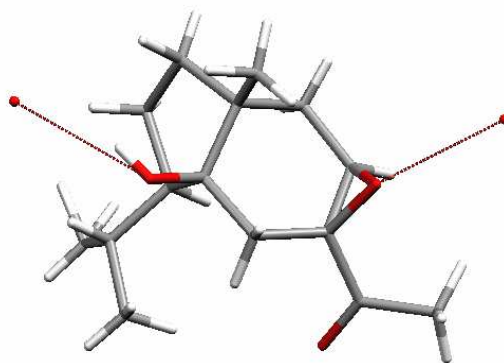
Rys. 78: Epoksydacja mononienasyconego hydroksyketonu **13**.

Produkt jest krystaliczny, o temperaturze topnienia 74-75°C. Po jego oczyszczeniu przez krystalizację (heksan-THF), wykonałem analizy spektralne.

Do charakterystycznych sygnałów NMR potwierdzających budowę cząsteczki zaliczyć można:

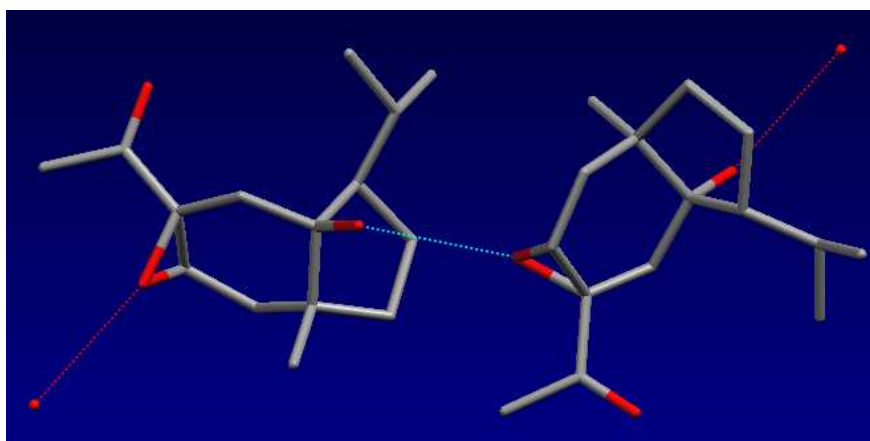
- ^{13}C -NMR: $\delta=207,1$ (grupa karbonylowa), węgle związane z tlenem: dwa czwartorzędowe 79,9(s) i 62,7(s) oraz trzeciorzędowy 57,4(d)ppm
- ^1H -NMR: $\delta= 3,31$ (t, $J=1,8\text{Hz}$), proton atomu węgla 6; 3,03 (d, $J_{\text{gem}}=15,4\text{Hz}$), jeden z wodorów C_4 ; 2,02(s), protony grupy acetylowej; 1,76 (d, $J_{\text{gem}}=15,4\text{Hz}$), drugi proton atomu węgla 4; dwa dublety grupy izopropylowej – 1,11 oraz 0,92; singlet od protonów atomu węgla 15 – 0,98ppm.
- GC-MS: 252[M^+].

Położenie pierścienia oksiranowego ustaliłem dzięki analizie rentgenostrukturalnej (patrz rysunek 79). Jak wynika z analizy pierścień epoksydowy położony jest „od góry” cząsteczki. Fakt ten potwierdza wcześniejszą tezę o preferowanym kierunku ataku na wiązanie podwójne hydroksyenonu **13** (patrz strona 60).



Rys. 79: Wzór strukturalny hydroksyepoksyketonu **28**, uzyskany w wyniku rentgenografii strukturalnej monokryształu (linie przerywane – wiązania wodorowe, obrazowanie - program Mercury 1.4).

Jak się okazało w sieci krystalicznej cząsteczki związku **28**, tworzą wiązania wodorowe pomiędzy grupą hydroksylową i tlenem pierścienia heterocyklicznego, a nie jak można by przypuszczać tlenem karbonylowym (rysunek 80).

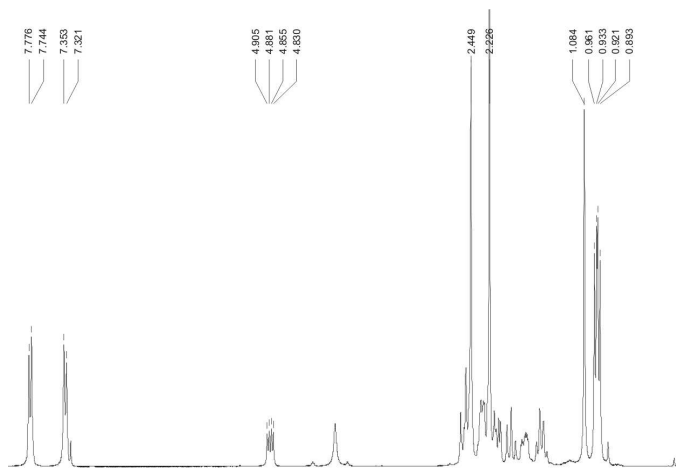


Rys. 80: Sposób wiązania dwóch cząsteczek związku **28** w sieci krystalicznej, poprzez wiązanie wodorowe (linie przerywane). Atomy wodoru usunąłem ze względu na czytelność rysunku.

Kolejnym etapem w zaplanowanej syntezie α,β -epoksyketonu, była regioselektywna dehydratacja związku **28**, z utworzeniem czteropodstawionego wiązania podwójnego. Jak się okazało reakcja ta nie zachodzi z zastosowaniem katalizatora kwaśnego (PTS) z azeotropowym usuwaniem wody, analiza GC-MS wykazała brak jakiegokolwiek postępu reakcji. Zamiast spodziewanej dehydratacji, katalizator (PTS) prawdopodobnie atakuje pierścień heterocykliczny tworząc tosylan.

W celu zweryfikowania hipotezy, wykonałem eksperyment z zastosowaniem 5% nadmiaru stechiometrycznej ilości kwasu z ogrzewaniem w toluenie przez 4 godziny. Po przemyciu produktu roztworem Na_2CO_3 oczyściłem go na kolumnie wypełnionej silikazem (FC). Wydajność reakcji to 85%. Produkt poddałem analizie ^1H -NMR.

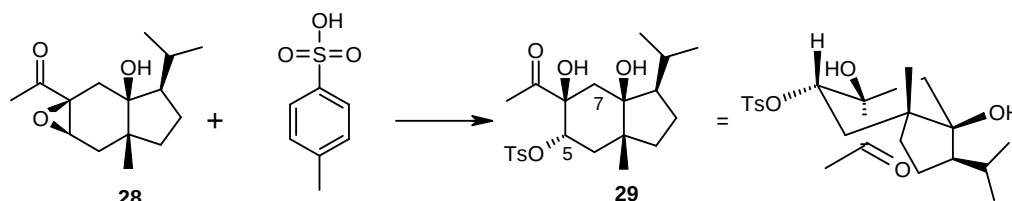
Uzyskane widmo pozwala podejrzewać, że teza o substytucji w pierścieniu heterocyklicznym jest prawidłowa. Na analizie (rysunek 81) widoczne są sygnały od ugrupowania aromatycznego: dwa dublety $\delta=7,76$ i $7,34\text{ppm}$; charakterystyczny sygnał typu dd od aksjalnego protonu atomu węgla C_5 : $4,86\text{ppm}$ (dd, $J=6,1\text{Hz}$, $J=12,6\text{Hz}$); singlety od grupy metylowej reszty tosylowej: $2,45\text{ppm}$ oraz metylu grupy acetylowej: $2,23\text{ppm}$. Singlet angularnej grupy metylowej: $1,08\text{ppm}$ i dwa dublety grup metylowych ugrupowania izopropylowego: $0,95$ i $0,91\text{ppm}$



Rys. 81: Analiza ^1H -NMR tosylanu **29**.

Na widmie brak jest charakterystycznego septetu (dla układu czteropodstawionego wiązania podwójnego) od protonu trzeciorzędowego atomu węgla grupy izopropylowej, którego przesunięcie chemiczne zwykle wynosi około $2,7\text{ppm}$.

Prawdopodobną strukturę tosylanu **29** z uwzględnieniem mechanizmu reakcji ($\text{S}_{\text{N}}2$) oraz prawdopodobnej konformacji zbliżonej do dihydroksyketonu **2**, lub dihydroksykwasu **23** (aksjalny proton C_5) przedstawia rysunek 82.

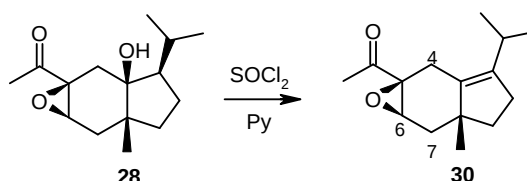


Rys. 82: Utworzenie tosylanu **29**.

Ciekawym jest fakt, braku wiązań wielokrotnych w otrzymanym produkcie, pomimo obecności w substracie dwóch trzeciorzędowych węgli alkoholowych.

W związku z niepowodzeniem z zastosowaniem katalizatora kwaśnego, wykonałem dehydratację związku **28** chlorkiem tionylu w pirydynie.

Tym razem otrzymałem oczekiwany produkt **30** (rysunek 83), który wyizolowałem poprzez chromatografię kolumnową. Wydajność reakcji 92%.



Rys. 83: Synteza nienasyconego α,β -epoksyketonu **30**.

Obecność wiązania wielokrotnego i budowę szkieletu potwierdzają analizy spektralne:

- MS – 234[M⁺]
- ¹³C-NMR – 207,8ppm (grupa karbonylowa), czteropodstawione wiązanie podwójne 140,2(s) i 129,8 (s)ppm, atomy węgla pierścienia heterocyklicznego 62,8(s) oraz 59,5(d)
- ¹H-NMR – δ =3,55 (d, J_{gem} =18,5Hz, 1H-C₄); 3,38 (t, J =2,1Hz, 1H-C₆); 2,69 (sp, J =6,8Hz, 1H-gr. izopropylowa); 2,32 (dd, J =2,1Hz, J_{gem} =15,1Hz, 1H-C₇); 2,05(s, 3H-gr. acetylowa); 1,72 (dd, J =2,1Hz, J_{gem} =15,1Hz, 1H-C₇); 1,07 (s, angularna CH₃); 0,97 i 0,92ppm (d, gr. izopropylowa).

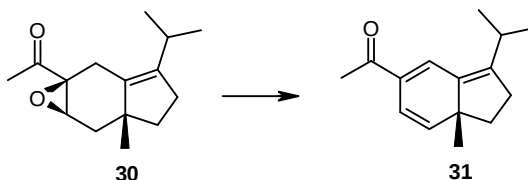
Uzyskany związek jest bezwonny.

Wykonałem próbę redukcji grupy karbonylowej metodą Wolffa-Kiznera, jednakże podobnie jak w przypadku redukcji tosylohydrazonu z użyciem NaBH₄ reakcja w ogóle nie zaszła.

Związek ten również nie reagował z ylidem Ph₃P=CH₂·HBr w DMSO z zastosowaniem wodoru sodowego. Odzyskałem substrat.

3.1.1. Próba syntezy trienonu 31

Mając do dyspozycji czysty związek **30**, ciekawą i kuszącą wydawała się próba syntezy trienonu **31** (rysunek 84), który poprzez analogię strukturalną do dienonu **5**, mógłby wykazywać własności osmiczne.



Rys. 84: Utworzenie trienonu **31**.

W celu konwersji pierścienia heterocyklicznego do sprzężonego układu wiązań podwójnych, początkowo próbowałem zastosować hydrolizę kwaśną epoksydu z jednoczesną eliminacją dwóch cząsteczek wody (5% H_2SO_4 , destylacja produktu z parą wodną w aparacie Derynga). Jak się jednak okazało, ilościowo oddestylowałem substrat.

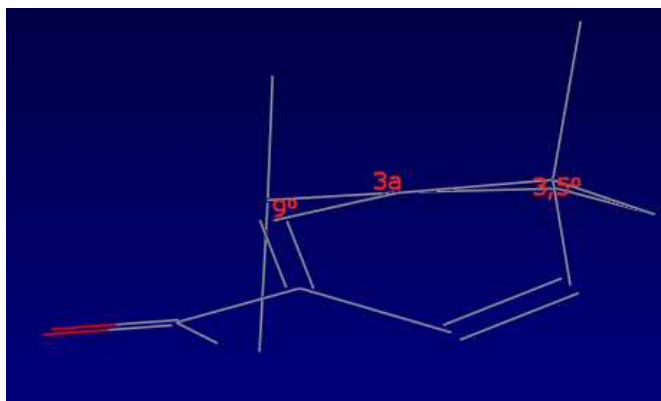
Podjąłem również próby hydrolizy pierścienia, zarówno w środowisku kwaśnym (m.in. HCl , H_2SO_4 , HClO_4) oraz zasadowym (KOH/DMSO ¹²³). Pierścień heterocykliczny wykazywał jednak obojętność wobec tych odczynników.

Otwarcie pierścienia z zastosowaniem eteratu trójfluorkuboru,¹²⁴ również nie przyniosło spodziewanego rezultatu. Substrat nie reagował.

Wykonałem też próbę z opisanym przez A.S. Demir¹²⁵ chlorkiem kwasu tetrametylodiamidofosforowego. Podobnie jak w pozostałych przypadkach substrat udało mi się odzyskać, lecz tylko w około 60%. Reszta związku uległa prawdopodobnie polimeryzacji (ciemne, ciało stałe, nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych takich jak: heksan, octan etylu, chloroform, eter dietylowy), mieszanina była bezwonna.

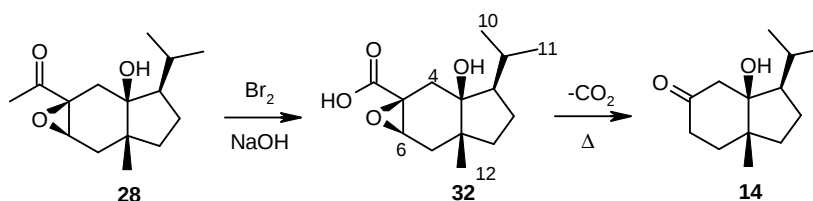
Dalszych prób zaniechałem.

Analiza poprzez modelowanie molekularne wskazuje na trudność w utworzeniu takiego typu wiązań sprzężonych w pierścieniu hydroindenowym, gdzie atom węgla 7a jest atomem o hybrydyzacji sp^3 (patrz rysunek 85). Spowodowane jest to prawdopodobnie koniecznością „nagięcia” wiązań atomu 3a od płaszczyzny wiązania podwójnego (o $3,5^\circ$ i 9°). Hybrydyzacja sp^2 atomu, prawdopodobnie na to nie pozwala. Nie tłumaczy to jednak faktu odporności epoksydu na zastosowane warianty hydrolizy.

Rys. 85: Model trienonu **31** (HyperChem 7.01).

3.1.2. Próba dekarboksylacji hydroksy- α,β -epoksykwasu do hydroksyketonu **14**

α,β -Epoksykwasy zwykle łatwo ulegają termicznej dekarboksylacji z utworzeniem związków karbonylowych. Reakcję tą chciałem wykorzystać, w jak się zdaje, prostszej niż już opisana syntezie hydroksyketonu **14** (rysunek 86).

Rys. 86: Dekarboksylacja α,β -epoksykwasu **32** do hydroksyketonu **14**.

Związek **32** uzyskałem z bardzo dobrą wydajnością (95%) w reakcji bromoformowej ketonu metylowego **28**.

Budowę cząsteczki potwierdziłem analizą metodą jądrowego rezonansu magnetycznego:

- ^{13}C -NMR – 175,1 (węgiel karboksylowy), czwartorzędowy węgiel połączony z grupą hydroksylową 80,1, węgle pierścienia oksiranowego: 58,7(s) i 56,0(d)ppm,
- ^1H -NMR – 3,43 (t, $J=1,8\text{Hz}$, 1H-C₆); 3,04 (d, $J_{\text{gem}}=15,6\text{Hz}$, 1H-C₄); 2,06 (dd, $J=1,8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=16,2\text{Hz}$, 1H-C₇); 1,96 (d, $J_{\text{gem}}=15,6\text{Hz}$, 1H-C₄); 1,81 (dd, $J=1,8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=16,2\text{Hz}$, 1H-C₇); 1,11 i 0,94 (d, 2xCH₃ gr. izopropylowa); 0,99 (s, 3H-C₁₂),

Produkt jest bezbarwną oleistą cieczą, niewykazującą tendencji do krystalizacji.

Termicznej dekarboksylacji związku **32** próbowałem z zastosowaniem destylacji pod ciśnieniem około 20 mmHg (temperatura 150-180°C). Otrzymaną mieszaninę zanalizowałem metodą GC-MS. Jak wskazuje analiza otrzymałem około 15% (GC) oczekiwanego produktu oraz 5% produktów dehydratacji. Przedestylowałem również substrat.

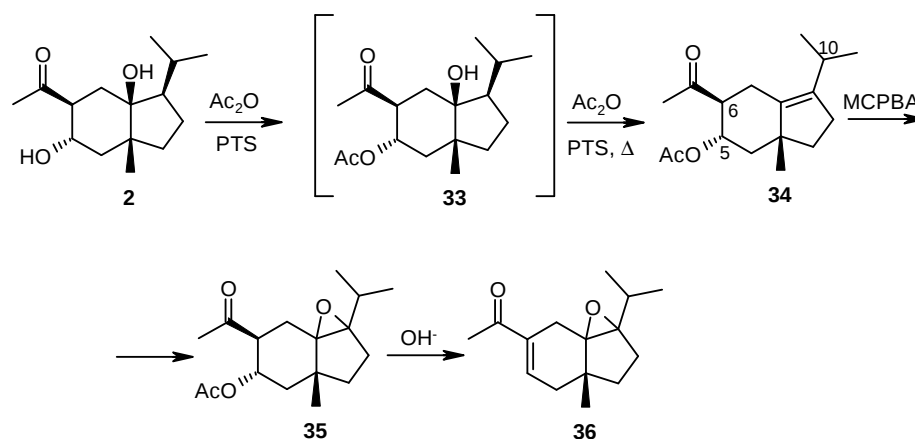
Wykonałem więc destylację przy ciśnieniu około 30 (T≈200°C) oraz 50 mmHg (T≈240°C). Destylaty zanalizowałem metodą GC-MS, która wykazała:

- w pierwszym przypadku obecność w mieszaninie 30% związku **14** oraz 20% produktów dehydratacji, pozostałość to substrat,
- w drugim: dalej posunięty rozkład (50% produktów dehydratacji), jedynie 20% hydroksyketonu **14**, 30% substratu.

Ponieważ dysponowałem już inną, bardziej wydajną metodą syntezy hydroksyketonu **14**, nie wykonałem więcej prób w tym kierunku. Jednakże jak wskazuje doświadczenie zdobyte w Instytucie Podstaw Chemii Żywności (dr inż. Julia Gibka) w tej dziedzinie, można poszukiwać innej metody dekarboksylacji związku **32**.

3.2. Synteza 1,7a-epoksyenonu 36

Tą część badań eksperymentalnych wykonałem we współpracy z mgr inż. Agnieszką Byczkiewicz.¹²⁶



Rys. 87: Synteza 1,7a-epoksyenonu **36** poprzez ketoctan **33**.

Ketoctan **34** można otrzymać z dobrą wydajnością (95%) w „jednej kolbie” z dihydroksyketonu **2**.

Pierwszym etapem tej reakcji jest selektywna estryfikacja bezwodnikiem octowym w obecności katalizatora (PTS), w temperaturze pokojowej, w czasie około 12 godzin. Po tym czasie, jak wskazuje analiza metodą GC, można próbować wyizolować produkt pośredni **33**. Ogrzanie mieszaniny do wrzenia (3 godziny) skutkuje całkowitą dehydratacją z udziałem trzeciorzędowej grupy hydroksylowej i utworzeniem czteropodstawionego wiązania podwójnego.

Bezpośrednie ogrzanie mieszaniny do wrzenia (pomijając etap estryfikacji) powoduje obniżenie wydajności do około 65% - powstają produkty pełnej dehydratacji.

Analizy ¹H-NMR oraz ¹³C-NMR potwierdzają budowę cząsteczki związku **34**.

- ¹H-NMR – brak protonów olefinowych, aksjalny proton atomu węgla 5: δ=5,24 (ddd, *J*=4,3; 10,5 i 11,5Hz), proton atomu węgla 10: 2,57 (sp, *J*=6,8Hz), protony podstawnika acetylowego: 2,18(s)ppm, podstawnika acetoksyłowego: 1,96(s)ppm, podstawnik metylowy atomu 7a pierścienia: 1,07(s), metylowe grupy podstawnika izopropylowego: 0,99 i 0,92ppm (d, *J*=6,8Hz)
- ¹³C-NMR – siedemnaście atomów węgla, węgiel karbonylowy: δ=209,3, węgiel estrowy: 169,5, czwartorzędowe węgle olefinowe: 140,0 i 135,5, węgiel alkoholowej reszty estru (C₅): 71,7ppm.

- GC-MS – pik molekularny 278

Epoksydacja wiązania wielokrotnego kwasem m-chloronadbenzoesowym (MCPBA), zachodzi stereospecyficznie i uzyskuje się tylko jeden diastereoizomer.

Analizy $^1\text{H-NMR}$ oraz $^{13}\text{C-NMR}$, podobnie jak modelowanie molekularne, nie wskazują preferowanej strony ataku nadkwasu na wiązanie podwójne („od dołu”, czy też „od góry” cząsteczki), są jedynie dowodem na powstanie oczekiwanego produktu (teoretycznie możliwa jest insercja tlenu z utworzeniem dioctanu).

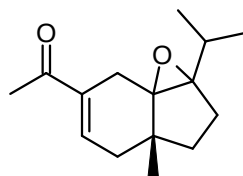
Charakterystyczne sygnały na widmach NMR dla związku **35** to:

- $^1\text{H-NMR}$ – proton atomu C_5 : $\delta=5,20$ (dt, $J=4,4$; $10,9\text{Hz}$), proton C_6 : $2,96$ (ddd, $J=4,1$; $10,9$ i $11,6\text{Hz}$), grupa acetylowa: $2,13(\text{s})\text{ppm}$, acetoksylova: $1,92(\text{s})\text{ppm}$, podstawnik izopropylowy ($2\times\text{CH}_3$): $1,00$ i $0,88$, angulsarna grupa metylowa $0,95(\text{s})\text{ppm}$
- $^{13}\text{C-NMR}$ – $\delta=209,2$ – sygnał węgla karbonylowego, $169,7$ – węgiel karboksylowy, $75,5$ i $72,9$ – dwa czwartorzędowe węgle pierścienia oksiranowego, $71,3\text{ppm}$ – trzeciorzędowy węgiel alkoholowy.

Ponadto pik molekularny 294.

Odszczepienie kwasu octowego, lub też zachodzącą w pierwszym etapie hydrolizę estru, a następnie, odszczepienie wody w otrzymanym produkcie **35**, wykonałem z zastosowaniem katalizatora zasadowego (NaOH), analogicznie jak w przypadku dihydroksyketonu **2**. Jedyną różnicą pomiędzy tymi reakcjami, jest ilość potrzebnego wodorotlenku – w tej reakcji należy zastosować więcej niż mol zasady w przeliczeniu na substrat.

Otrzymany surowy produkt (epoksyketon **36**, rysunek 88) charakteryzuje się dużą czystością (TLC, GC).



Rys. 88: Nienasycony epoksyketon **36**.

Strukturę nienasyconego epoksyketonu **36** potwierdziłem analizą $^{13}\text{C-NMR}$ – piętnaście atomów węgla, w tym: $198,3$ (sprzężona grupa karbonylowa), $140,6(\text{d})$ oraz $136,7(\text{s})$ (trójpodstawione wiązanie podwójne), $74,0$ i $72,1\text{ppm}$ (dwa czwartorzędowe

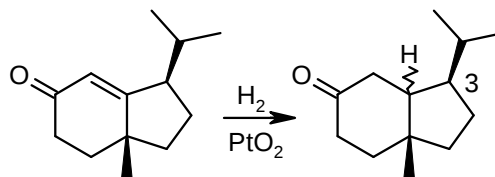
węgle pierścienia heterocyklicznego) oraz analizą ^1H -NMR – 6,87 (sygnał protonu winylowego), 2,22 (grupa acetylowa), 0,96 i 0,91 (duplety grupy izopropylowej) oraz 0,76ppm (singlet metylowego podstawnika pierścienia skondensowanego).

Otrzymany produkt jest bezwonny.

4. Inne pochodne hydroindenu uzyskane z karotolu

4.1. Hydrogenacja enonu 3

Ponieważ trójpodstawione wiązania podwójne można łatwo zredukować pod ciśnieniem normalnym, a z drugiej strony, uwodornienie α,β -nienasyconego układu w związkach cyklicznych powoduje nie tylko zmianę kształtu cząsteczki, ale również efektów stereoelektronowych, co z kolei może mieć istotny wpływ na właściwości osmiczne, podjąłem się próby redukcji opisanego enonu **3** (rysunek 89).



Rys. 89: Redukcja enonu **3** do ketonu **37**.

Redukcję tą wykonałem na katalizatorze Adamsa, pod ciśnieniem atmosferycznym, otrzymując mieszaninę ketonów **37** o stosunku 5:4 (GC).

Otrzymana mieszanina produktów cechuje się zapachem ambrowym.

Związki te charakteryzują się *cis* i *trans*-skondensowanym układem pierścienia hydroindenu i *cis* położonymi podstawnikami izopropylowym oraz metylowym pierścienia. Nie byłem w stanie jednak rozdzielić ich mieszaniny metodą chromatograficzną. Analizy spektralne wykonałem w mieszaninie.

Jak wskazuje analiza metodą ^{13}C -NMR oraz widmo COSY- ^1H - ^{13}C , składnik mieszaniny o niższej zawartości, jest izomerem o *trans*-skondensowanym układzie pierścieni, za czym przemawia, niższe przesunięcie chemiczne węgla angularnej grupy metylowej – 27,3ppm, w porównaniu z układem *cis*-skondensowanym dla którego przesunięcie chemiczne atomu węgla tej grupy wynosi – 29,3 ppm. Jeszcze wyraźniejszy efekt, zaobserwować można dla jednego z atomów węgla grupy metylowej podstawnika izopropylowego, dla którego $\delta=18,3$, gdzie dla pozostałych atomów węgla tych podstawników przesunięcia mieszczą się w granicach od 21,6 do 21,9ppm. Spowodowane jest to, znaczną asymetrią oddziaływań angularnej grupy metylowej i metylenowej (C_4) na jedną metylową grupę (C_9) w stosunku do drugiej (C_{10}), co powoduje tak dużą różnicę przesunięcia chemicznego dla jednego z atomów węgla tego ugrupowania. Odległość w przestrzeni pomiędzy atomami węgla 11 i 9 oraz

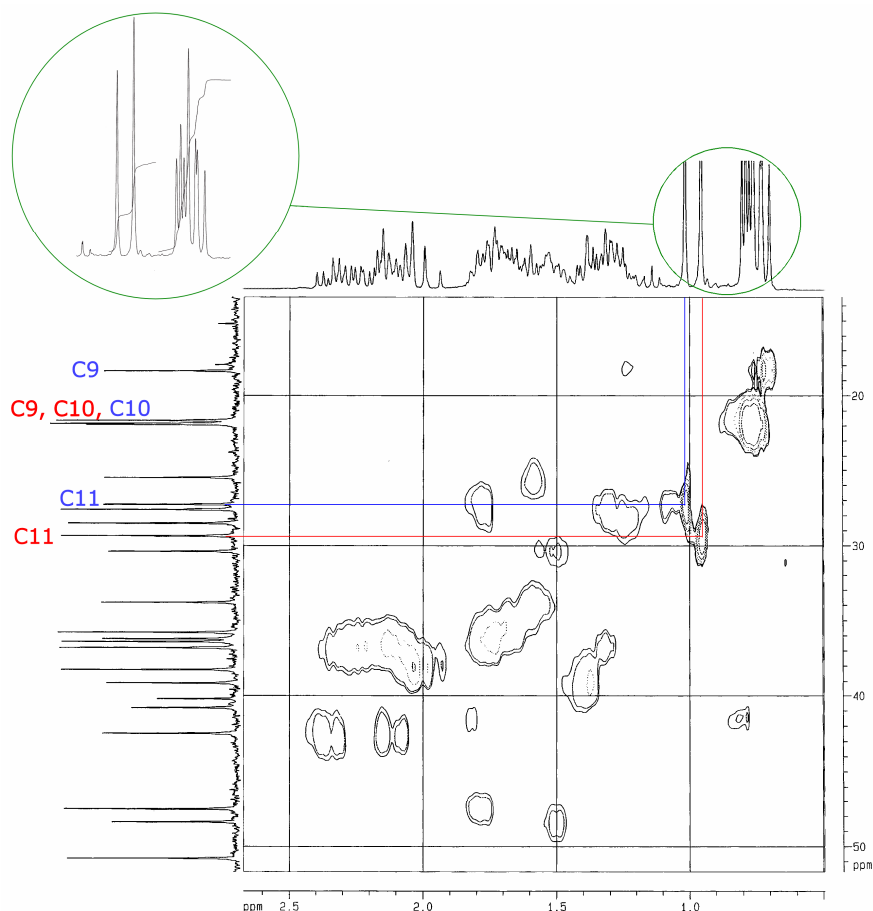
4 i 9, według modelu molekularnego wynosi odpowiednio około 3,53Å i 2,99Å (rysunek 90).



Rys. 90: Modele ketonów 37 o *cis* i *trans*-skondensowanym układzie pierścienia hydroindenowego.

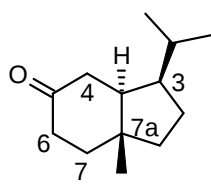
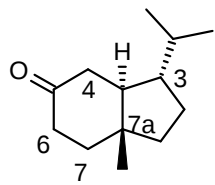
Z kolei na widmie $^1\text{H-NMR}$ zwiększenie przesunięcia chemicznego dla singletu angularnej grupy metylowej w *trans*-skondensowanym układzie (1,13ppm) w stosunku do tego sygnału dla układu *cis* (1,07ppm), może świadczyć o dającym się zaobserwować efekcie Van der Waalsa pomiędzy protonami tego podstawnika, a grupą metylową C_9 podstawnika izopropylowego pierścienia *trans*-skondensowanego (odległość pomiędzy protonami około 1,84Å), które powoduje przesunięcie tego sygnału w kierunku niższych pól (patrz rozciąg na rysunku 91).

Widmo COSY- $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ pozwoliło ustalić, iż związek o *trans*-skondensowanym pierścieniu powstaje w mniejszej ilości w wyniku redukcji w zastosowanych warunkach. Sygnał angularnej grupy metylowej tego atomu węgla wykazuje korelację z singletem pochodzącym od protonów o mniejszym polu powierzchni pod pikiem (linia niebieska) w porównaniu z sygnałem analogicznej grupy w składniku o *cis*-skondensowanym układzie (linia czerwona, patrz rysunek 91).



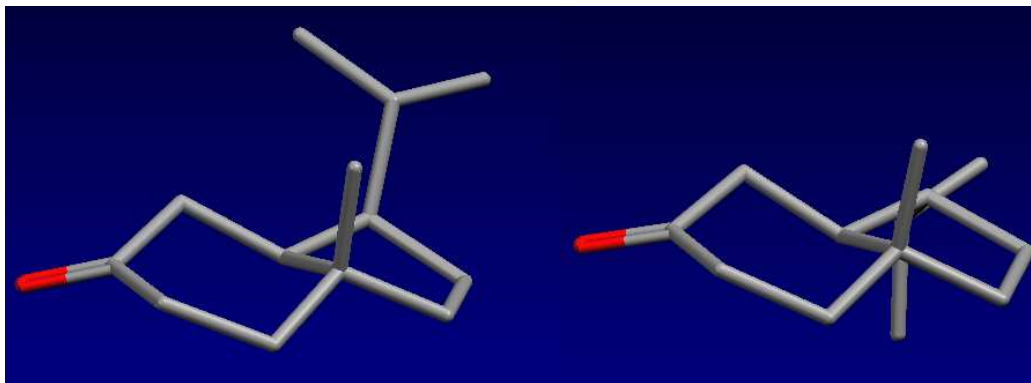
Rys. 91: Widmo korelacyjne (COSY- ^1H - ^{13}C) mieszaniny ketonów **37**, kolor niebieski izomer *trans*-3a,7a, kolor czerwony izomer *cis*-3a,7a.

Za prawidłowością tezy o *trans*-skondensowanym pierścieniu policyklicznym w przypadku związku o mniejszym udziale procentowym w mieszaninie, przemawia również fakt, niemalże identycznych wartości przesunięć chemicznych metylenowych atomów węgla C₆, C₇ oraz C₄ i czwartorzędowego atomu węgla 7a, obserwowanych na widmie związku o *trans*-skondensowanym pierścieniu oraz S konfiguracji na atomie C₃ (rysunek 92), którego widmo otrzymałem od prof. Tomasa Hudlicky.¹⁰⁵

 (3 <i>R</i> ,3a <i>S</i> ,7a <i>R</i>)- 37	δ obserwowane		δ literaturowe	
	grupy CH ₂		25,5	24,8
			36,2	36,9
			42,5	42,4
	atom 7a	40,2	40,9	
				 (3 <i>S</i> ,3a <i>S</i> ,7a <i>R</i>)- 37

Rys. 92: Przesunięcia chemiczne wybranych atomów węgla dla otrzymanego izomeru o *trans*-skondensowanym układzie pierścienia hydroindenowego w porównaniu z widmem literaturowym.

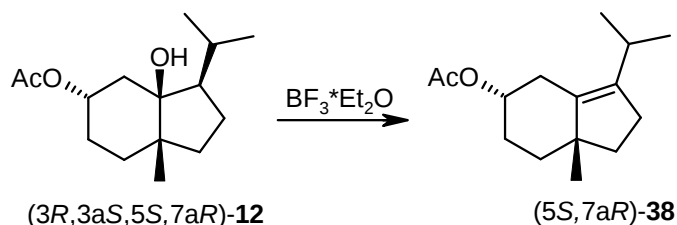
W ketonie **37** otrzymanym przeze mnie oraz w tym opisanym w literaturze, pomimo różnej konfiguracji na atomie węgla 3, można zauważyć, że konformacyjnie oba układy pierścieni są identyczne (rysunek 93), skąd może wynikać podobieństwo przesunięć chemicznych dla atomów węgla 4, 6, 7 oraz 7a.



Rys. 93: Wzory przestrzenne *trans*-skondensowanych pierścieni perhydroindenowych dla izomeru 3*R* oraz 3*S* ketonu **37** (protony usunięto).

4.2. Regiospecyficzna dehydratacja izomeru 5S hydroksyoctanu 12

Wyizolowany i powstający w większości (3*R*,3*aS*,5*S*,7*aR*)-hydroksyoctan **12** przeprowadziłem w związek jednofunkcyjny poprzez dehydratację z zastosowaniem eteratu BF₃ (rysunek 94).



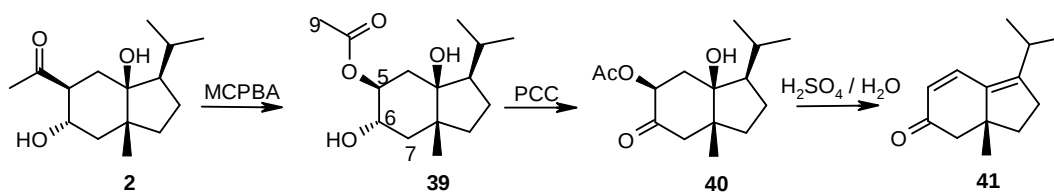
Rys. 94: Regiospecyficzna dehydratacja (5*S*)-hydroksyoctanu **12**.

Otrzymany octan jest bezwonny.

Oczekiwany kierunek dehydratacji potwierdzają analizy spektralne:

- ¹³C-NMR – piętnaście atomów węgla, sygnał węgla karboksylowego δ=170,4; czwartorzędowe węgle olefinowe 140,1 oraz 133,3 oraz jeden dubletowy sygnał węgla alkoholowego 70,4ppm.
- ¹H-NMR – brak sygnałów od protonów winylowych, sygnał od protonu reszty alkoholowej estru (5,05ppm), septet trzeciorzędowego protonu podstawnika izopropylowego o przesunięciu chemicznym charakterystycznym dla allylowych protonów, wynoszącym 2,56ppm, singlet metylowej grupy reszty kwasowej δ=2,00, singletowy sygnał angularnej grupy metylowej δ=1,01 oraz dublety podstawnika izopropylowego 0,95 i 0,92ppm.
- GC-MS: mało intensywny pik molekularny 236[M⁺] – 3%, natomiast bardzo intensywny (59%) pik odpowiadający jonowi o masie 176 – produkt eliminacji kwasu octowego.

4.3. Przeniesienie grupy olfaktoforowej do pierścienia hydroindenowego.



Rys. 95: Plan syntezy dienu 41.

Ponieważ otrzymane produkty z acetylowym oraz acetoksylowym podstawnikiem pierścienia hydroindenowego, z wyjątkiem dienu 5 (piżmo) okazały się bezwonne, a z drugiej strony, trzynastowęglowy keton 37, z ugrupowaniem olfaktoforowym w pierścieniu skondensowanym wykazuje zapach ambrowy, podjąłem się syntezy dienu 41, którego grupa karbonylowa również ulokowana jest w pierścieniu hydroindenowym (rysunek 95).

Pierwszym etapem syntezy była insercja tlenu i utworzenie dihydroksyoctanu 39 z zastosowaniem nadkwasu. Reakcja ta zachodzi prawie ilościowo w czasie 14 dni. Jedynym zanieczyszczeniem (około 1%), które można zaobserwować na chromatogramie GC-MS jest izomeryczny octan (zbliżone widmo masowe) tworzący się w wyniku migracji reszty kwasowej na tlen atomu węgla 6.

Obserwowana zmiana przesunięć chemicznych w widmie $^1\text{H-NMR}$ w stosunku do substratu pozwala stwierdzić otrzymanie oczekiwanego produktu. Podstawowe różnice to: przesunięcie protonu atomu węgla 6 (numeracja na rysunku 95) wynoszące w produkcie 4,66ppm, w substracie 4,04ppm, podobnie multipletowy sygnał protonu atomu C_5 gdzie różnica ta jest bardziej wyraźna – dihydroksyketon 2: 2,59ppm, dihydroksyoctan 39: 3,67ppm. Obniżenie przesunięcia chemicznego singletu protonów węgla C_9 z 2,19ppm dla związku 2 na 1,99ppm w estrze 39 również jest dowodem na transformację podstawnika acetylowego w acetoksyłowy. Z kolei na widmie $^{13}\text{C-NMR}$ zanik sygnału karbonylowego i pojawienie się sygnału karboksylowego (177,1ppm) oraz dodatkowy (trzeci) sygnał o przesunięciu 75,4ppm, od atomu węgla związanego z tlenem wiązaniem pojedynczym, świadczy o transformacji ketonu w octan. GC-MS – 270[M⁺].

Kolejny etap to selektywne utlenienie jednej z grup hydroksylowych do hydroksyketooctanu 40. Reakcję tą wykonałem z zastosowaniem chlorochromianu

pirydyny. Otrzymany produkt tworzy kryształy o temperaturze topnienia 82-83°C, co stanowi podstawę metodyki jego oczyszczania.

Zmiana charakteru oraz zwiększenie przesunięcia chemicznego sygnału protonu atomu węgla 5 z ddd, $\delta=3,67$ w dihydroksyoctanie **39** na dd o przesunięciu 5,23ppm oraz zanik sygnału od protonu atomu węgla 6, świadczy o „wyeliminowaniu” aksjalnego protonu atomu C₆ i bliskim sąsiedztwie grupy odsłaniającej – w tym przypadku grupa karbonylowa. Podobnie znaczne zwiększenie przesunięcia chemicznego jednego z izolowanych protonów atomu węgla 7 do wartości charakterystycznych dla protonów α w stosunku do grupy karbonylowej - 2,49ppm (d, $J_{gem}=14,0\text{Hz}$), którego sygnału w przypadku substratu nie można „wyizolować” z multipletowego sygnału w zakresie 1,20-1,70ppm, świadczy o transformacji grupy hydroksylowej w karbonylową.

Z kolei na widmie ¹³C-NMR zanik dubletowego sygnału od grupy hydroksylowej atomu C₆ (69,5ppm), a pojawienie się sygnału od grupy karbonylowej $\delta=203,4$ jest dowodem na transformację alkoholu w keton.

GC-MS – 268[M⁺].

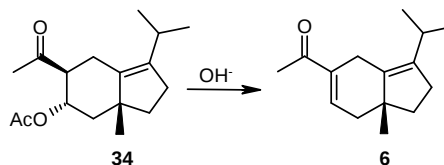
Ostatni etap syntezy dienonu **41** to eliminacja wody i kwasu octowego z cząsteczki hydroksyketoocjanu **40**. Reakcję tą przeprowadziłem w 10% wodnym roztworze kwasu siarkowego z jednoczesnym oddestylowaniem produktu z parą wodną w aparacie Derynga. Metoda ta pozwoliła uzyskać czysty produkt (98,3%, GC) lecz jednak z niską 40% wydajnością. Jak się okazało produkt ów jest bezwonny.

Widma ¹H-NMR, ¹³C-NMR oraz MS potwierdzają strukturę dienonu **41**.

- ¹³C-NMR: sprzężenie grupy karbonylowej z wiązaniem podwójnym (znaczne obniżenie przesunięcia chemicznego), $\delta=199,0$; cztery olefinowe atomy węgla, w tym dwa czwartorzędowe $\delta=176,8$ i 148,8ppm oraz dwa trzeciorzędowe 137,9 i 115,0ppm. Brak sygnałów od atomów węgla związanych z tlenem wiązaniem pojedynczym.
- ¹H-NMR: dwa protony winylowe $\delta=6,21$ i 5,81ppm, singlet angularnej grupy metylowej 1,21ppm oraz dwa dublety podstawnika izopropylowego $\delta=1,16$ i 1,06ppm.
- GC-MS: 190[M⁺].

5. Alternatywne syntezy dienonów 4 i 6

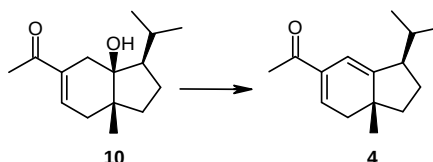
5.1. Synteza dienonu 6



Rys. 96: Synteza dienonu 6.

Ponieważ w wyniku dehydratacji dihydroksyketonu 2 katalizowanej kwasem p-toluenosulfonowym powstaje mieszanina dienonu 4 i 6, a dokładne oznaczenie danych spektralnych oraz skręcalności właściwej wymaga związków pozbawionych zanieczyszczeń, otrzymałem dienon 6 poprzez eliminację kwasu octowego z cząsteczki mononienasyconego ketoctanu 34 w środowisku alkalicznym. Reakcja ta zachodzi prawie ilościowo (99,3% wydajności). Dla potwierdzenia kierunku reakcji wystarczyła analiza metodą GC z zastosowaniem wzorca wewnętrznego. Tak otrzymany związek pozwolił mi na wykonanie widm NMR i pomiar skręcalności właściwej.

5.1. Próba syntezy dienonu 4



Rys. 97: Hipotetyczna transformacja mononienasyconego hydroksyketonu 10 do dienonu 4.

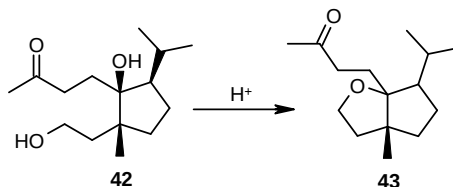
Obecność w mononienasyconym hydroksyketonie 10 wiązania podwójnego w pozycji 1,2 w stosunku do grupy karbonylowej, powinna sprzyjać tworzeniu dienonu 4 o sprzężonym układzie wiązań wielokrotnych. Reakcję tą przeprowadziłem z zastosowaniem zarówno katalizatorów kwaśnych (PTS, KHSO₄, eterat BF₃) oraz chlorkiem tionylu w pirydynie jako reagentami służącymi do eliminacji cząsteczki wody zgodnie z regułą Hoffmana, uzyskując za każdym razem mieszaninę obu dienonów (4 i 6) o stosunku izomerów około 1:2 (4:6), czyli podobnym do rezultatu dehydratacji dihydroksyketonu 2. Produktów nie rozdzielałem.

6. Związki niezawierające skondensowanego układu hydroindenowego

6.1. Synteza ketonu z pierścieniem tetrahydrofuranowym

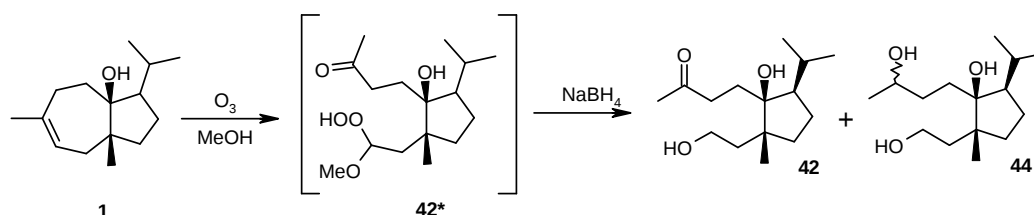
Mieszanina powstająca w wyniku ozonolizy karotolu **1** (nawet o wysokim stopniu czystości, około 98% GC) wykazuje charakterystyczny zapach w typie kwiatowym. Z drugiej strony wiadomo, że główne produkty ozonolizy karotolu, dihydroksyketon **2** oraz mononienasycony hydroksyketon **10** są bezwonne.

Hipotetycznie możliwa jest, dalej posunięta redukcja produktów nadtlenkowych, tworzących się w czasie ozonolizy karotolu w kwasie octowym z zastosowaniem cynku w środowisku kwaśnym i utworzenie chociażby niewielkich ilości dihydroksyketonu **42** (rysunek 98). Związek ten jest wielofunkcyjny, co pozwala podejrzewać, że przez to bezwonny, jednakże w środowisku kwaśnym, mogłaby zachodzić wewnątrzcząsteczkowa eteryfikacja i w rezultacie utworzenie ketonu **43** z pierścieniem THF (rysunek 98), który mógłby cechować się własnościami zapachowymi (podobnie jak furyloanalogi acyklicznych terpenów), stąd chęć uzyskania tego związku w większej ilości.



Rys. 98: Dihydroksyketon **42**, utworzenie ketonu **43**.

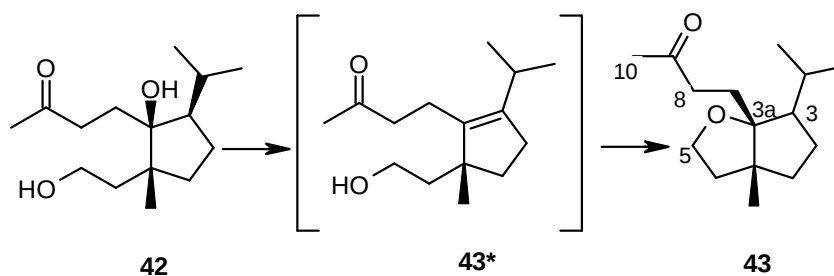
Próbie tą wykonałem z zastosowaniem reduktywnego rozkładu metoksywodoronadtlenków (**42***) powstających w wyniku ozonolizy karotolu **1** (ilość NaBH₄ obliczona jedynie na redukcję nadtlenków z pozostawieniem niezredukowanej grupy karbonylowej). Możliwymi produktami tej reakcji są dihydroksyketon **42** oraz triol **44** (rysunek 99).



Rys. 99: Ozonowanie karotolu **1** w metanolu i rozkład produktów nadtlenkowych.

Jak się jednak okazało uzyskałem mieszaninę o czterech głównych składnikach (7,7; 8,5; 18,1 i 26,4%, GC). Związek o udziale 18,1% to mononienasycony hydroksyketon **10** z pierścieniem hydroindenowym (GC-MS). Zbliżone współczynniki R_F (polarność) tych związków nie pozwoliły mi na rozdzielenie ich poprzez chromatografię kolumnową. Podobnie destylacja frakcjonowana nie pozwoliła na wyizolowanie składników. Analiza metodą IR wskazywała, że w mieszaninie znajdują się ugrupowania karbonylowe oraz alkohole ($\nu=3400, 1720\text{cm}^{-1}$). Składnikiem o zawartości 26,4% był prawdopodobnie oczekiwany dihydroksyketon **42** (GC-MS-256[M⁺], rysunek 98).

Postanowiłem więc przeprowadzić cyklizację do związku **43** opartego na perhydro-4-oksapentalenowym układzie pierścieni skondensowanych (rysunek 100) z zastosowaniem katalizy kwaśnej (10% H_2SO_4) połączonej z destylacją produktu z parą wodną w aparacie Derynga, bez wydzielania produktu pośredniego (**42**). W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę produktów zawierających głównie znane mi dienony **4** i **6** oraz związek, którego widmo masowe nie zgadzało się z żadnym do tej pory uzyskanym przeze mnie związkiem, prawdopodobnie keton **43**. Dwukrotny rozdział mieszaniny poprzez chromatografię kolumnową pozwolił mi na wyizolowanie próbki tego związku i wykonanie widm NMR oraz oznaczenie charakterystyki sensorycznej.



Rys. 100: Synteza ketonu **43**.

Otrzymany związek charakteryzuje się kwiatowym zapachem powoju.

Jak można zauważyć utworzenie pierścienia hydrofuranowego skutkować musi inwersją konfiguracji na atomie węgla 3a z powodu uwarunkowań sterycznych. Analizy NMR produktu potwierdzają jego strukturę, nie pozwalają jednak zdefiniować konfiguracji na atomie węgla 3 (numeracja na rysunku 100). W wyniku reakcji powstaje tylko jeden diastereoizomer o czym świadczą analizy NMR: ^{13}C -NMR – 15 atomów węgla, w tym: jeden karbonylowy 209,3ppm oraz dwa połączone z atomem tlenu

wiązaniem pojedynczym $\delta=93,2$ i $66,7\text{ppm}$, $^1\text{H-NMR}$ – dwa protony atomu węgla 5: multiplet $3,60\text{--}3,80\text{ppm}$, trypletowy sygnał protonów atomu C_8 : $2,52\text{ppm}$, singlet grupy metylowej sąsiadującej z grupą karbonylową (C_{10}): $2,15\text{ppm}$ oraz charakterystyczne dla układu i świadczące o jego zachowaniu singlet angularnej grupy metylowej przy $1,09\text{ppm}$ oraz dwa dublety grupy izopropylowej $\delta=0,95$ i $0,91\text{ppm}$.

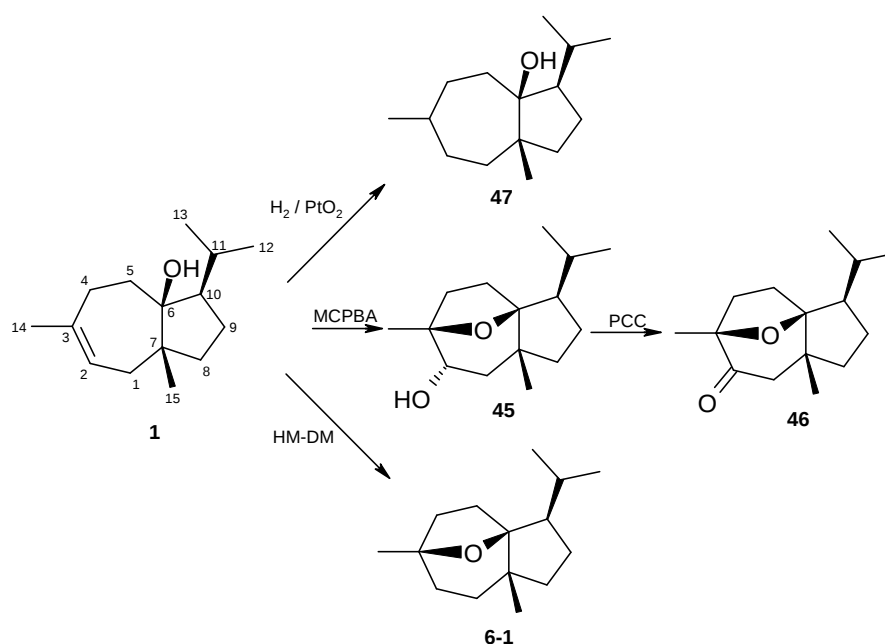
GC-MS – $238[\text{M}^+]$.

Obecności ketonu **43** w mieszaninie powstającej w wyniku ozonolizy katotolu nie udało mi się potwierdzić ze względu na złożony obraz chromatograficzny w zakresie jego czasu retencji, zarówno na polarnej jak i niepolarnej kolumnie kapilarnej.

6.2. Pochodne karotolu z pierścieniem azulenowym

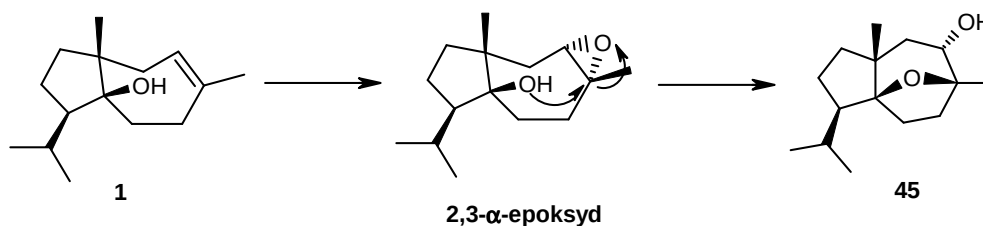
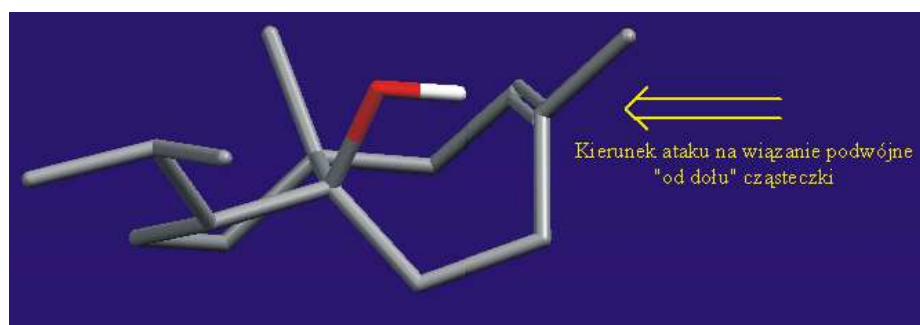
Choć związki takie jak daukol (**45**) i daukon (**46**)^{9,11,12}, dihydrokarotol (**47**)¹³ oraz opisany już wcześniej w części literaturowej karota-1,4- β -tlenek (**6-1**, strona 18, nazwa przyjęta przez autorów opisujących związek – odnośnik 59) otrzymano już wcześniej na drodze przekształceń chemicznych karotolu, lub też, jak w przypadku daukolu i związku **6-1** wyizolowano z olejku eterycznego z nasion marchwi siewnej, to jednak z wyjątkiem daukolu¹²⁷ (dla którego istnieją dane NMR, brak widma MS) nie są dostępne ich dane spektralne, ani charakterystyki zapachowe.

W celu scharakteryzowania tych związków podjąłem się ich syntezy. Schemat reakcji przedstawia rysunek 101.



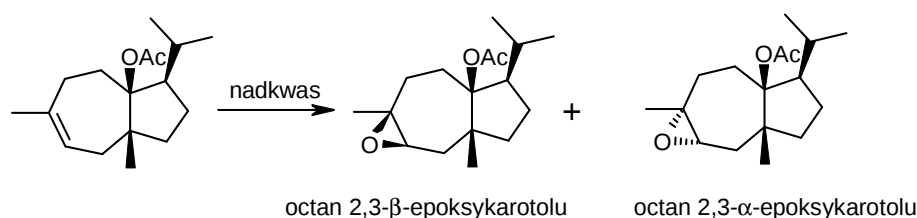
Rys. 101: Synteza daukolu **45**, daukonu **46**, dihydrokarotolu **47** oraz karota-5,8- β -tlenku **6-1** z karotolu **1**.

Wprowadzenie tlenu poprzez epoksydację do daukanowego układu karotolu w pozycje 2,3a prowadzi do utworzenia pierścienia heterocyklicznego (wewnątrzcząsteczkowego eteru), a w konsekwencji do otrzymania daukolu (patrz rysunek 102). Konformacja „skręconego krzesła” karotolu (rysunek 103) stabilizowana przez kontakt protonu grupy hydroksylowej i wiązania podwójnego, powoduje, iż taki właśnie kierunek reakcji jest uprzywilejowany i nie obserwuje się produktów β -epoksydacji.¹²⁸

Rys. 102: Epoksydacja karotolu **1**, synteza daukolu **45**.Rys. 103: Konformacja karotolu **1** i wynikający z niej kierunek ataku na wiązanie podwójne.

W przypadku zastosowania octanu karotolu, można stwierdzić obecność w mieszaninie poreakcyjnej zarówno 2,3-α- jak i 2,3-β-epoksydu (rysunek 104).¹³

Spowodowane jest to częściowym przyjęciem konformacji „skręconej łódki” na skutek wyeliminowania stabilizującego czynnika, jakim jest wiązanie kontaktowe.¹²⁸



Rys. 104: Synteza 2,3-α- oraz 2,3-β-epoksydów z octanu karotolu.

Syntezę daukolu przeprowadziłem według opisanej w literaturze procedury¹³ zastępując kwas nadftalowy, kwasem m-chloronadbenzoesowym (MCPBA).

Daukol **45** jest substancją krystaliczną, pozbawioną zapachu o temperaturze topnienia 117-118°C.

Po oczyszczeniu produktu przez krystalizację z heksanu i potwierdzeniu analizą GC-MS (238[M⁺]) oraz porównaniem widma ¹H-NMR z dostępnym w literaturze, przekształciłem go w daukon **46** utleniając chlorochromianem pirydyny.

Otrzymany produkt jest również krystaliczny ($T_f=42-43^\circ\text{C}$), i charakteryzuje się przyjemnym zapachem paczuli z nutą drzewno-ambrową.

Dokonałem również jego charakterystyki spektralnej, a najbardziej charakterystyczne sygnały na widmach NMR to:

- ^{13}C -NMR – grupa karbonylowa $\delta=208,6$; dwa singletowe sygnały atomów C_3 i C_6 – 86,5 i 91,3ppm.

- ^1H -NMR - δ = dwa dubletowe sygnały o przesunięciach 2,15 i 2,44ppm od protonów sprzęgających się z geminalną stałą sprzężenia $J_{gem}=14,9\text{Hz}$ (protony atomu C_1). Dwa singletowe sygnały (3H) oraz angularne grupy metylowe C_{14} $\delta=1,37$ i C_{15} 0,99ppm, dwa dubletowe sygnały (3H) grupy izopropylowej $\delta=0,85$ i 1,02ppm.

Kolejny związek to 2,3-dihydrodauka-3,6- β -tlenek **6-1** (wg numeracji atomów węgla przyjętej w pracy) otrzymałem go w reakcji hydroksyrtęciowania połączonego z odręciowaniem (HM-DM) karotolu **1** według zmodyfikowanego przepisu dostępnego w literaturze.⁵⁹

Chromatografia kolumnowa surowego produktu pozwoliła mi na wydzielenie związku **6-1** o zawartości procentowej 96% (GC). Scharakteryzowałem go spektralnie (NMR, MS) oraz oznaczyłem skręcalność właściwą. Najbardziej charakterystyczne sygnały na widmach jądrowego rezonansu magnetycznego to: dwa singletowe sygnały atomów węgla 3 i 6 ($\delta=82,6$ oraz 91,7ppm), a na widmie protonowym singlety izolowanych grup metylowych C_{14} i C_{15} odpowiednio 1,33 i 1,00ppm. GC-MS – pik molekularny 222.

Otrzymany produkt jest bezwonny.

Dihydrokarotol **47** otrzymałem poprzez hydrogenację karotolu z zastosowaniem tlenku platyny(IV) w etanolu otrzymując jeden diastereoizomer – zarówno analiza GC, jak i NMR nie wykazują obecności drugiego produktu.

Jak podają źródła literaturowe w przypadku redukcji w kwasie octowym powstaje mieszanina diastereoizomerów.¹³

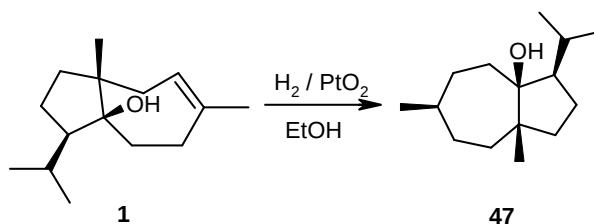
Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową otrzymując dihydrokarotol o stopniu czystości 98% (GC). Związek ten charakteryzuje się zapachem ziemistym, podobnym do karotolu, jednakże bez nut dodatkowych.

Redukcję wiązania podwójnego potwierdza brak sygnałów w zakresie olefinowym na widmie ^{13}C -NMR, jedyny sygnał od funkcyjnego atomu węgla to pik o przesunięciu chemicznym 83,7ppm od alkoholowego atomu węgla. Z kolei na widmie

^1H -NMR dublet metylowej grupy C_{14} oraz niższe, niż dla protonów allilowych przesunięcie chemiczne (0,89ppm) świadczy o zredukowaniu wiązania wielokrotnego do pojedynczego.

Uwzględniając konformację karotolu, można przypuszczać, że w otrzymanym przeze mnie produkcie, grupa metylowa C_{14} jest *cis* położona względem pozostałych podstawników pierścienia skondensowanego (rysunek 105).

Widmo ^1H - ^1H -NOESY ze względu na zbyt dużą odległość atomu węgla 14 od „dających się” wyizolować sygnałów, nie pozwoliło potwierdzić tego przypuszczenia.



Rys. 105: Uwodornienie karotolu **1**, synteza dihydrokarotolu **47**.

Podsumowanie i wnioski

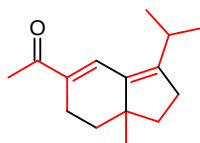
W ramach pracy otrzymałem 36 (31 hydroindenowych) związków, w tym 23 nieopisane w literaturze. Budowę nowych związków potwierdziłem analizami NMR oraz MS i w większości oznaczyłem ich skręcalności właściwe.

W przypadku pozostałych 13 związków, których budowa nie była potwierdzona spektralnie, uzupełniłem te dane.

Podstawowy cel pracy – opracowanie wydajnej metody syntezy dienonu **5** (piżmo), chiron stosowany w syntezie pochodnych cjatynowych, udało mi się zrealizować poprzez degradację układu seskwiterpenowego do szkieletu trzynastowęglowego oraz odbudowę układu, z wydajnością 41,5% w odniesieniu do karotolu **1** (9 etapów).

Opracowałem również metodę bezpośredniej dehydratacji dihydroksyketonu **2** do dienonu **5** z wydajnością 31,5% w przeliczeniu na karotol (2 etapy).

Aktywny optycznie dienon **5** ma budowę terpenoidową (3 jednostki izoprenowe, rysunek 106) i należy do unikatowych struktur w grupie znanych dotychczas piżm policyklicznych.



Rys. 106: Trzy jednostki izoprenowe (kolor czerwony) w szkielecie dienonu **5**.

Ta oryginalność struktury objawia się głównie w tym, że piżmo **5** nie zawiera ugrupowania *gem*-dimetylowego, tak charakterystycznego dla wszystkich znanych syntetycznych piżm policyklicznych. Zapach związku jest typowo piżmowy, pozbawiony słodkości, a jego próg detekcji zapachowej wynosi około 1ng/l, t.j. około 4,5 raza niższy od naturalnego składnika piżma – *R*-(-)-muskonu.

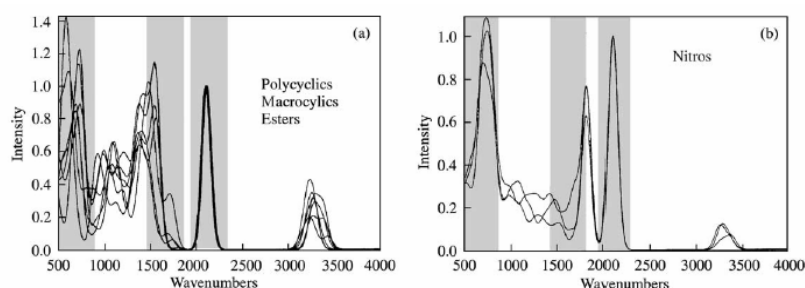
Z pracy opublikowanej przez K. Takeda¹⁰¹, wynika, że otrzymany przeze mnie keton **5** o konfiguracji *R*, może stanowić odpowiedni blok budulcowy wykorzystywany do rekonstrukcji analogów naturalnych, biologicznie aktywnych molekuł z grupy cjatyn.

Opracowałem wydajną metodę syntezy enonu (3*R*,7*aR*)-**3**, chironu wykorzystywanego do otrzymywania między innymi erinacy, z wydajnością około 50% w odniesieniu do karotolu (7 etapów).

Wśród otrzymanych monofunkcyjnych pochodnych hydroindenu (13 związków) tylko dienon **5** (zapach piżmowy) oraz keton **37** (zapach ambry) charakteryzują się własnościami zapachowymi.

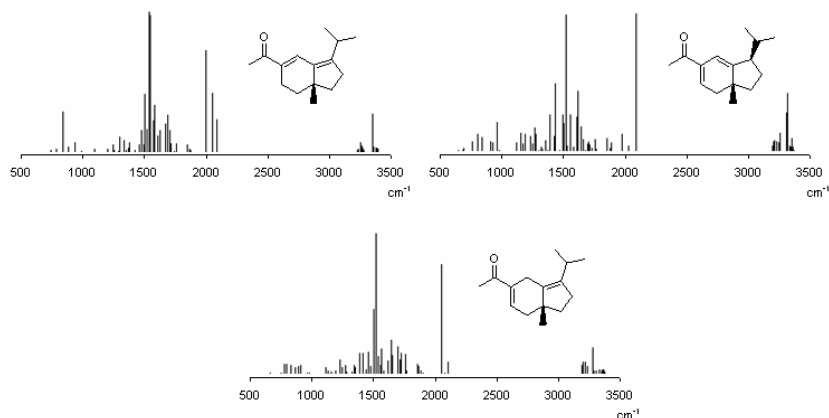
Otrzymane bezwonne pochodne hydroindenowe w konfrontacji z piżmowym dienonem **5** pozwalają na porównanie ich własności w aspekcie teorii zapachowych.

W świetle wibracyjnej teorii Luca Turina,¹²⁹ można zauważyć, że otrzymany związek o zapachu piżma (dienon **5**) charakteryzuje się pasmami absorpcji w podczerwieni w zakresie postulowanym przez autora, dla związków o zapachu piżma. Jednakże podobnymi widmami charakteryzują się bezwonne dienony **4** oraz **6** oraz enony **8**. Autor w swym opracowaniu powołuje się na widma obliczone metodami AbInitio (rysunek 107).



Rys. 107: Zakresy absorpcji w podczerwieni, charakterystyczne dla związków o zapachu piżma wg L. Turina.¹²⁹

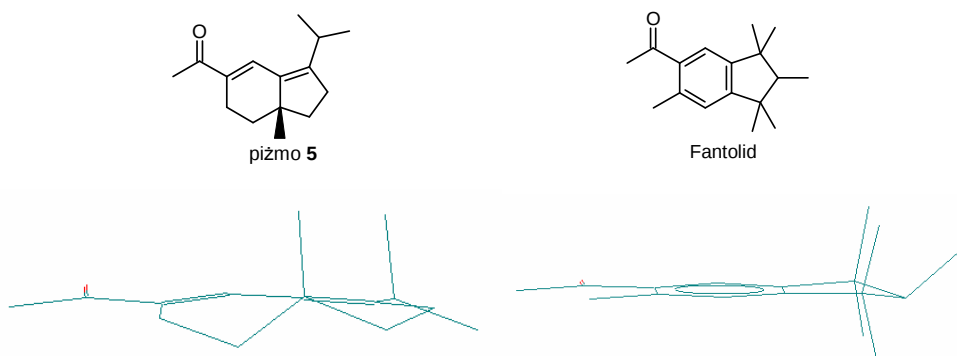
Wykonałem więc symulacje widm wibracyjnych zoptymalizowanych struktur za pomocą programu HyperChem (metoda AbInitio). Dla dienonu **5** zaobserwować można brak intensywnego sygnału w zakresie 500 do 900 cm^{-1} , a widma bezwonnnych dienonów **4** i **6** są podobne do widma związku **5** (rysunek 108).



Rys. 108: Widma dienonów, odpowiednio: **5**, **4** oraz **6** wyznaczone w programie HyperChem.

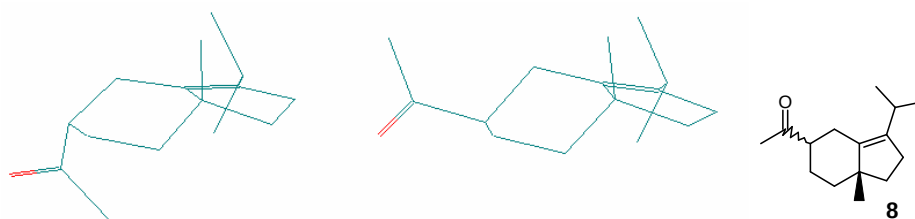
Mogę więc stwierdzić, iż ta teoria nie może być zastosowana dla otrzymanych przeze mnie pochodnych hydroindenowych.

Z drugiej strony zauważyć można, iż w cząsteczce dienonu **5** o zapachu piżmowym, wg modelu molekularnego, grupa karbonyłowa (olfaktoforowa), wraz z wiązaniami wielokrotnymi i grupą izopropylową, znajduje się w jednej płaszczyźnie, a pierścień skondensowany ze względu na obecność dwóch wiązań podwójnych jest spłaszczony, lecz nie tak jak w przypadku piżm indanowych, których pierścień policykliczny ze względu na swój aromatyczny charakter jest prawie zupełnie płaski (rysunek 109).



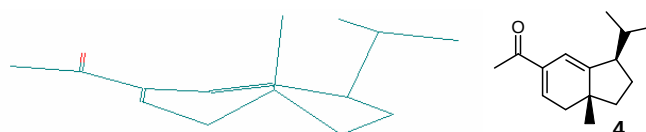
Rys. 109: Model dienonu **5** oraz fantolidu jako przykładu piżma indanowego.

Grupa izopropylowa w płaszczyźnie pierścienia występuje również w enonach **8**, jednak ze względu na rozbudowany sterycznie pierścień (rysunek 110) związki te są bezwonne.



Rys. 110: Modele enonów **8**.

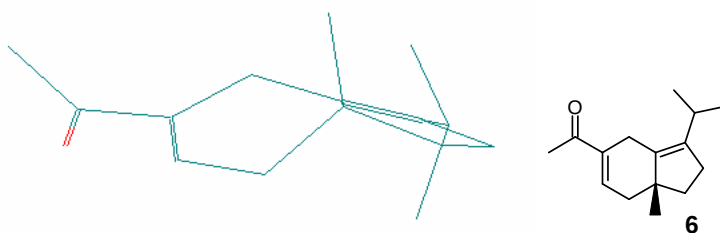
Podobny układ jak w piżmie **5** obserwuje się w cząsteczce bezwonnego dienonu **4**, którego pierścień jest spłaszczony (rysunek 111).



Rys. 111: Model dienonu **4**.

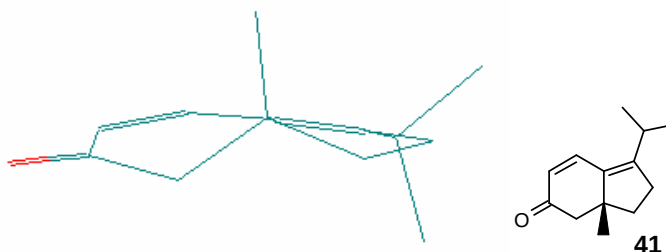
Można zauważyć, że podstawnik izopropylowy dienonu **5** nie jest zawadą większą, aniżeli dwie geminalnie położone grupy metylowe, obecne w cząsteczce na przykład fantolidu (patrz rysunek 109). Natomiast izopropylowy podstawnik dienonu **4** jest znacznie bardziej oddalony od płaszczyzny pierścienia, przez co stanowi większą zawadę przestrzenną (w odniesieniu do płaszczyzny pierścienia).

Grupa osmoforowa dienonu **6**, jest również sprzężona z wiązaniem podwójnym, ale w tym przypadku sam pierścień cykloheksenowy jest sterycznie rozbudowany (rysunek 112).



Rys. 112: Model dienonu **6**.

Spłaszczony układ pierścienia indenowego oraz sprzężoną grupę przenoszącą zapach, zaobserwować można również w bezwonnym dienonie **41** (rysunek 113).

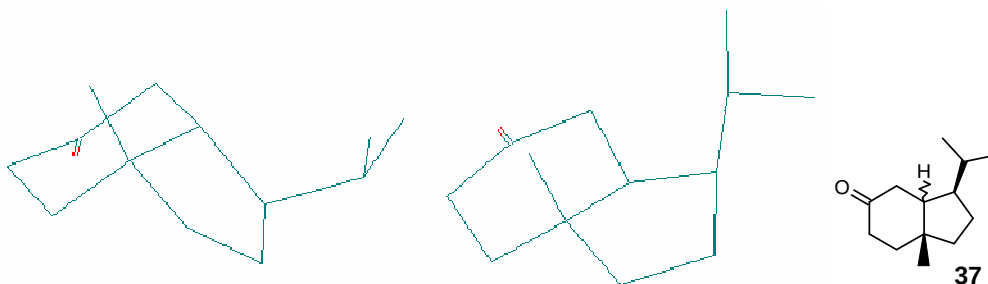


Rys. 113: Model dienonu **41**.

Grupa izopropylowa, podobnie jak w cząsteczce dienonu **5** nie stanowi względem pierścienia zawady większej, aniżeli geminalne grupy metylowe. W tym jednak przypadku dużą rolę odgrywa, prawdopodobnie, odległość pomiędzy podstawnikami, a grupą karbonylową, która w przypadku dienonu **41** jest mniejsza. Prawdopodobnie, brak możliwości rotacji grupy olfaktoforowej w porównaniu z podstawnikiem acetylowym, a co za tym idzie dopasowania do chemoreceptora, jest również przyczyną bezwonnego charakteru tego związku.

W przypadku ambrowego ketonu **37**, jego czysty zapach, bez nut pobocznych, sprawia, iż można przypuszczać, że tylko jeden z diastereoizomerów cechuje się własnościami zapachowymi.

Trans-skondensowany układ pierścienia perhydroindenowego ketonu **37** jest bardziej „skupiony” przestrzennie w porównaniu z ketonem o układzie *cis* (rysunek 114). Odległość pomiędzy podstawnikami tego drugiego jest znacznie większa, aniżeli w przypadku związku *trans*-**37**.



Rys. 114: Modele ketonów **37** (odpowiednio *cis*- i *trans*-skondensowany).

Reasumując mogę stwierdzić, że prawdopodobnie, głównymi czynnikami determinującymi zapachowy charakter otrzymanych związków są czynniki steryczne. Zapach (jego brak) zdeterminowany jest kształtem pierścienia, wzajemnym rozmieszczeniem podstawników w stosunku do grupy osmoforowej oraz możliwością rotacji, która umożliwia dopasowanie się do receptora.

Poza tymi dwoma związkami zapachowymi udało mi się otrzymać trzy związki o niehydroindenowym szkielecie, wykazujące własności osmiczne, w tym najciekawszy sensorycznie daukon (**46**) o zapachu paczuli z nutą drzewno-ambrową oraz keton z pierścieniem THF (**43**) o zapachu powoju.

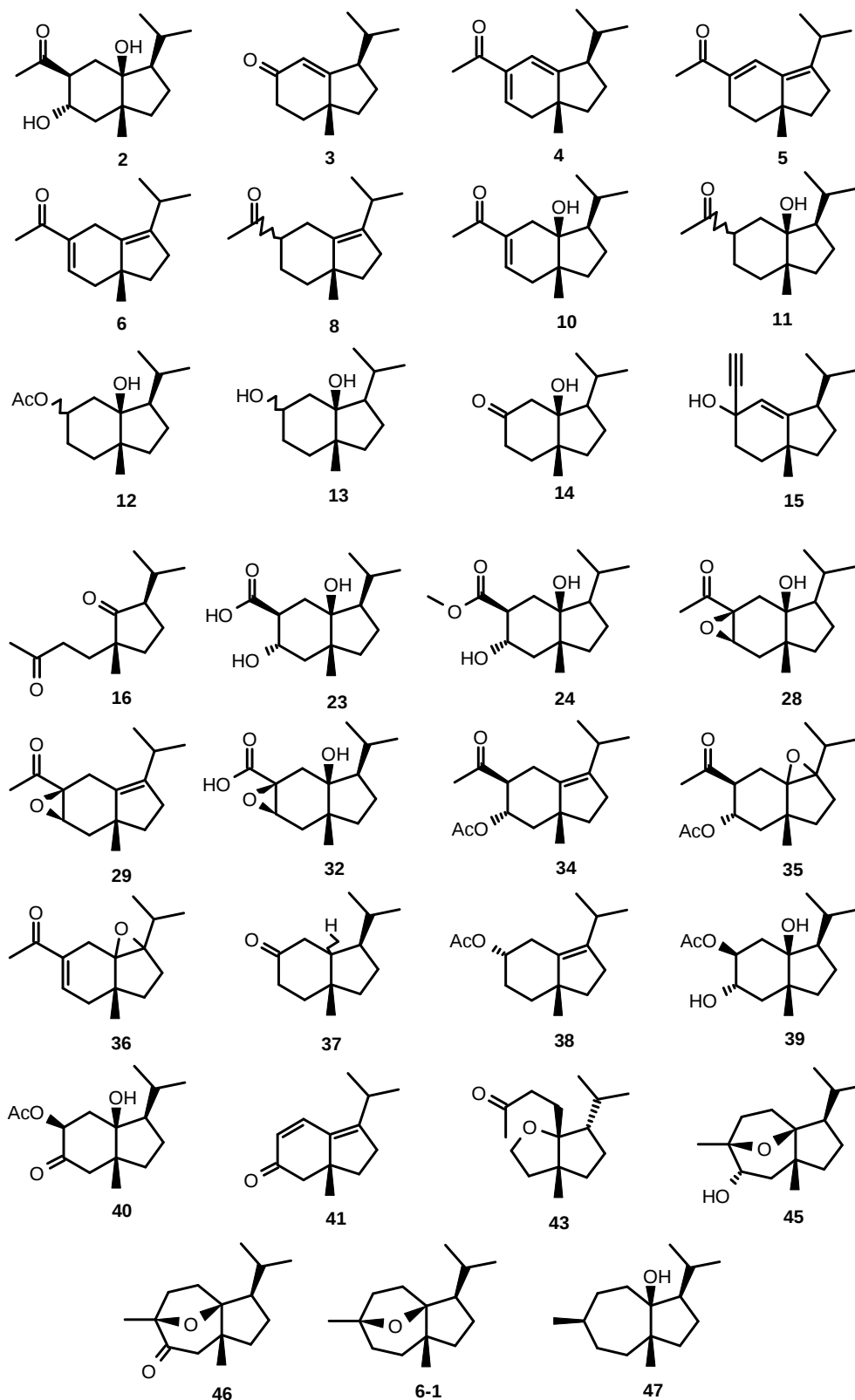
Na podstawie uzyskanych w trakcie badań wyników, można sformułować następujące wnioski:

- Stosunkowo proste przekształcenia chemiczne karotolu **1** umożliwiają syntezę pochodnych hydroindenu o zdefiniowanym centrum chiralności na atomach węgla 3 i 7a, co predysponuje je jako potencjalne chirony w rekonstrukcji ważnych (aktywnych) biologicznie produktów naturalnych, między innymi z grupy cjatyn, do której należą erinacyny.
- Opracowane przeze mnie w skali preparatywnej metody syntezy nowego, optycznie aktywnego związku o zapachu piżma (keton **5**) o niskim progu

wyczuwalności pokazują, iż karotol może być dobrym materiałem wyjściowym do jego otrzymywania z wydajnością rzędu 30-40% wydajności teoretycznej.

- Struktura chemiczna tego związku o typowym zapachu piżma (keton **5**) dowodzi, że w grupie piżm policyklicznych, nie jest konieczna obecność *gem*-dimetylowego ugrupowania, jak to ma miejsce w znanych dotychczas związkach. Wydaje się, iż w tym przypadku rolę tę spełnia grupa izopropylowa zawarta w tej samej płaszczyźnie co ketonowa grupa osmoforowa.
- Niewielki odsetek (około 15%) aktywnych osmicznie związków, spośród otrzymanych przez mnie połączeń monofunkcyjnych o szkieletie hydroindenowym, świadczy o wysokich wymaganiach sterycznych chemoreceptora w tej grupie molekuł, gdzie w przeciwieństwie do cząsteczek łańcuchowych i makrocyklicznych istnieje tylko bardzo ograniczona możliwość zmiany konformacji w momencie kontaktu z receptorem węchowym lub białkiem transportującym.
- Inna metoda ozonolizy karotolu (redukcja metoksywodoronadtlenków z zastosowaniem NaBH_4), podobnie jak retrokondensacja hydroksyketonu **14** pozwala na uzyskanie chiralnych pochodnych cyklopentanu, w tym o intensywnym zapachu kwiatowym.

Struktury związków otrzymanych i scharakteryzowanych w ramach pracy



Rys. 115: Struktury związków otrzymanych w ramach pracy

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

1. Materiały i metody

Chromatografia cienkowarstwowa – płytki do TLC z żelem krzemionkowym 60, MERCK nr art. 105553.0001

Chromatografia kolumnowa – żel krzemionkowy, J.T. Baker 60 nr art. 7024

Chromatografia gazowa – chromatograf gazowy Carlo Erba Vega 6000, gaz nośny – N₂ (60kPa).

Kolumny kapilarne:

- niepolarna Restek Rtx®-1 (Fused Silica) 30m. Program temperaturowy 60÷300°C (30 minut izotermii w 300°C), narost temperatury 4°C/min. temperatura dozownika 310°C, temperatura detektora 320°C.

- polarna Varian CP-Wax 52 CB 30m. Program temperaturowy 50÷210°C (30 minut izotermii w 210°C), narost temperatury 4°C/min. temperatura dozownika 220°C, temperatura detektora 230°C.

Spektrometria masowa – chromatograf gazowy Carlo Erba GC8000 sprzężony ze spektrometrem masowym MD800 (Fisons) typu electron impact, energia jonizacji 70eV, gaz nośny He. Dozownik OnColumn. Kolumny i program temperaturowy tak jak w GC.

Skრęcalność właściwa – polarymetr Autopol IV.

Spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) – widma wykonano w roztworach CDCl₃ z zastosowaniem TMS jako wzorca wewnętrznego. Aparat Bruker, Częstotliwość robocza ¹H-NMR - 250 MHz, ¹³C-NMR – 62.90 MHz.

Krystalografia – pomiar w temperaturze pokojowej na dyfraktometrze CAD-4 z monochromatorem grafitowym. Promieniowanie Cu.

Odczynniki i rozpuszczalniki:

- heksan frakcja z nafty, octan etylu czda, dichlorometan cz, eter dietylowy czda, THF czda, metanol cz, kwas bromowodorowy 44%, kwas octowy lodowaty i kwas mrówkowy 98% produkcji POCh. Etanol bezwodny i rektyfikat Zakłady Przemysłu Spirytusowego "POLMOS" S.A. w Kutnie.

- Pallad osadzony na węglu aktywowanym – 10% Pd, Fluka, nr art. 75990

- tlenek platyny(IV) – Aldrich, nr art. 459925

- Chlorek tionylu (SOCl₂) – 97%, Aldrich, nr art. 320536

- Pirydyna – Ubichem Limited

- DDQ – 98%, Aldrich, nr art. D60400
- p-chinon – $\geq 98\%$, Fluka, nr art. 12310
- NBS – ReagentPlusTM 99%, Sigma-Aldrich, nr art. B81255
- kwas m-chloronadbenzoesowy (MCPBA) – $\leq 77\%$, Aldrich, nr art. 273031
- chlorek kwasu tetrametylodiamidofosforowego – $\geq 94\%$, Lancaster, nr art. 0211
- PCC – 98%, Aldrich, nr art. 19144
- bromek etynylomagnezowy, 0,5M w THF, Aldrich, nr art. 346125

Ozonoliza

Do ozonolitycznego utlenienia wiązań podwójnych użyto mieszaniny ozon-tlen o zawartości ozonu 5% i objętościowym natężeniu przepływu 80-100 dm³/h.

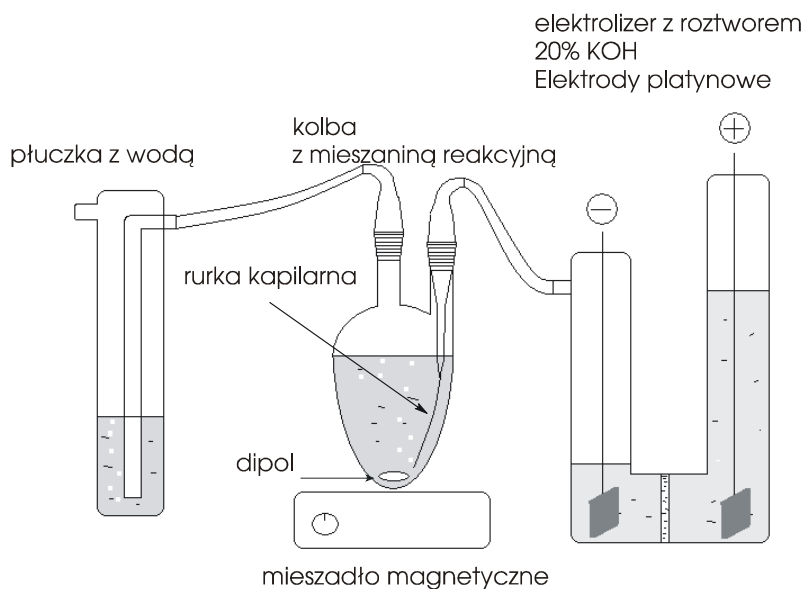
Redukcja katalityczna wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym - procedura

Aparatura: kolba okrągłodenna dwuszyjna 50 ml; elektrochemiczny generator wodoru (wg schematu); płuczka szklana; mieszadło magnetyczne; dipol teflonowy.

Schemat aparatury przedstawia rysunek.

Rozmiar elektrody: 2x2cm

Prąd: 1,5A



Rys. 116: Schemat aparatury do redukcji

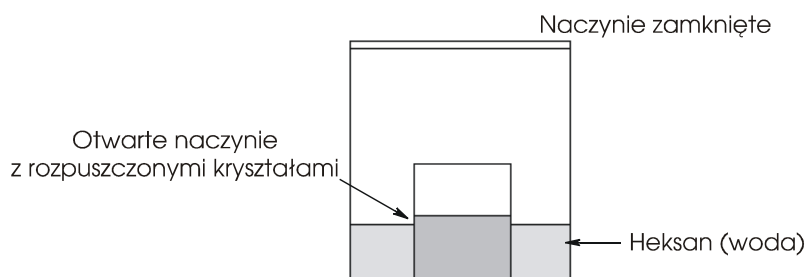
Reagenty umieścić w kolbie, podłączyć aparaturę wg schematu, używając rurek teflonowych. Wodór przepuszczać przez mieszaninę, ciągle mieszając z użyciem

mieszadła magnetycznego, do stwierdzenia zakończenia reakcji (monitoring za pomocą GC).

Po potwierdzeniu zakończenia redukcji, roztwór przesączyć na sączku karbowanym – katalizator nadaje się do powtórnego użycia. Przesącz zatrzymać na wyparce rotacyjnej i oczyścić poprzez FC.

Krystalizacja z układu heksan-THF, heksan-dichlorometan oraz etanol-woda

Oczyszczane kryształy rozpuścić w tetrahydrofuranie lub dichlorometanie lub etanolu i wkraplać heksan lub wodę do momentu uzyskania trwałego zmętnienia. Następnie dodać tyle rozpuszczalnika bardziej polarnego, aby ponownie rozpuścić kryształy. Roztwór pozostawić do krystalizacji w naczyniu według schematu.



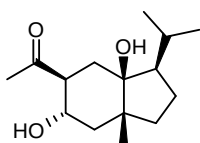
Rys. 117: Schemat układu naczyń do krystalizację poprzez „dyfuzję par”.

W takim układzie naczyń następuje powolna dyfuzja par rozpuszczalnika bardziej polarnego do heksanu lub wody. W wyniku krystalizacji otrzymuje się dobrze wykształcone kryształy, często nadające się do pomiarów dyfraktometrycznych.

2. Ozonoliza karotolu 1, otrzymywanie dihydroksyketonu 2.

W płuczce do ozonolizy umieścić 10g karotolu **1** (45,05mmol), wyizolowanego poprzez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem olejku eterycznego z nasion marchwi siewnej, rozpuszczonego w 60ml lodowatego kwasu octowego i 50ml octanu etylu. Ozon przepuszczać przez mieszaninę w temperaturze 10°C, do czasu stwierdzenia obecności w gazie wylotowym ozonu (płuczka z wodnym roztworem KI).

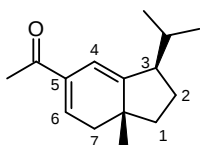
W kolbie zaopatrzonej w termometr, chłodnicę zwrotną i wkraplacz umieścić 50ml 80%, wodnego roztworu kwasu octowego w którym intensywnie mieszając zawiesić pył cynkowy (3,22g, 49,56mmol). Do zawiesiny wkraplać powoli roztwór nadtlenków utrzymując temperaturę do 50°C (łaznia wodno-lodowa). Po zakończeniu wkraplania mieszać jeszcze przez 1 godzinę. Następnie częściowo zneutralizować kwas octowy powoli, ciągle mieszając dodając 150ml nasyconego roztworu węglanu sodu. Oddzielić warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahować octanem etylu (3x50ml). Połączone warstwy organiczne przemywać wodą do odczynu obojętnego, osuszyć bezwodnym $MgSO_4$ i po oddzieleniu środka suszącego usunąć rozpuszczalnik na wyparce. Otrzymuje się gęsty, żółtawy olej. Olej rozpuścić w minimalnej ilości dichlorometanu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, następnie schłodzić i pozostawić do krystalizacji. Otrzymane kryształy rekrytalizować z dichlorometanu. W wyniku procesu otrzymuje się 7,32g dihydroksyketonu **2** (28,82mmol, wydajność 64%).



Dihydroksyketon 2: 1-((3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon

3. Dehydratacja dihydroksyketonu 2.

W kolbie umieścić: 100ml toluenu, dihydroksyketon **2** - 5,00g (19,69 mmol) oraz katalizator (kwas p-toluenosulfonowy – 0,25g). Kolbę zaopatrzyć w nasadkę azeotropową dla rozpuszczalnika lżejszego od wody oraz chłodnicę zwrotną. Mieszaninę ogrzewać do wrzenia przez 7 godzin z azeotropowym usuwaniem wody. Po tym czasie mieszaninę przemyć nasyconym roztworem Na_2CO_3 (10ml) oraz wodą do odczynu obojętnego. Osuszyć bezwodnym siarczanem magnezu. Usunąć rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną pozostałość rektyfikować pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 110-116°C/0,5 torr (3,18g, 14,57mmol, wydajność 74% masy teoretycznej) – mieszanina dienonów **4:6** (1:3). W wyniku chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 50:1) 184mg mieszaniny dienonów można uzyskać próbki 90mg dienonu **6** oraz 42mg dienonu **4** (ostatni o czystości 85%, GC).

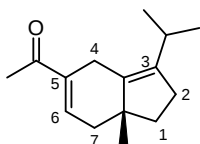


Dienon 4: 1-((3R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-2,3,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon

$^1\text{H-NMR}$: δ =0,84(d, J =6,8Hz, 3H); 0,88(s, 3H); 0,99(d, J =6,8Hz, 3H); 2,29(s, 3H); 6,20(d, J =1,5Hz, 1H); 6,67(ddd, J =1,5, 3,1, 6,5Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ =17,9(q); 21,0(q); 21,3(q); 24,0(t); 25,1(q); 29,9(d); 38,8(t); 39,7(t); 40,1(s); 49,2(d); 111,0(d); 134,5(d); 137,4(s); 155,1(s); 196,6(s) ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=218(44) [M^+]; 116(100); 115(86); 43(69); 160(65); 91(52); 131(50); 77(41); 105(37); 141(23); 161(19).



Dienon 6: 1-((R)-3-izopropyl-7a-metylo-2,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon

$[\alpha]_D^{24} = -58.6$ (c =0,02; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: δ =0,94(d, J =7,0 Hz, 3H); 0,96(s, 3H); 0,97(d, J =7,0Hz, 3H); 2,32(s, 3H); 2,70(sp, J =6,7Hz, 1H); 2,74(m, 1H); 3,15(d, J =20,0Hz, 1H); 6,89(m, 1H)ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ =20,91(q); 20,88(q); 22,2(t); 24,6(q); 25,1(q); 26,5(d); 28,1(t); 37,4(t); 41,5(t); 44,9(s); 133,0(s); 137,6 (s); 138,8(s); 140,7(d); 198,6(s)ppm.

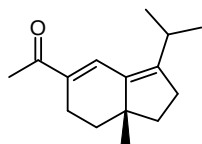
IR (film): $\tilde{\nu} = 1670, 1635, 1250, 1060 \text{ cm}^{-1}$.

MS (70 eV): m/z (%)=218(36) [M^+]; 121(100); 116(88); 161(62); 128(52); 159(47); 159(45); 134(46); 77(42); 43(39); 107(33).

4. Izomeryzacja dienonu 4 do piżma 5 (Pd/C).

Mieszaninę dienonów **4** i **6** 1,00g (4,59 mmol), katalizator palladowy (Pd/C) 0,10g oraz cykloheksen – 50ml umieścić w kolbie i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 7 godzin. Następnie odsączyć katalizator i odparować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymuje się 0,95g (4,36 mmol, 95% wydajności) mieszaniny dienonu **6** oraz **5**.

W wyniku chromatograficznego rozdziłu (FC, heksan/AcOEt, 50:1,2) 120mg mieszaniny otrzymuje się dienon **6** (30mg) oraz dienon **5** (25mg), pozostałość to mieszanina obu dienonów.



Dienon 5: 1-((R)-3-izopropyl-7a-metylo-2,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-5-yl)-etanon

$[\alpha]_D^{24} = +108.0$ ($c=0,01$; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,90(\text{s}, 3\text{H})$; $1,05(\text{d}, J=6,8\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,08(\text{d}, J=7,0\text{Hz}, 3\text{H})$; $2,36(\text{s}, 3\text{H})$; $2,94(\text{sp}, J=7,0\text{Hz}, 1\text{H})$; $7,30(\text{d}, J=2,2\text{Hz}, 1\text{H})$ ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=20,9(\text{q})$; $21,0(\text{q})$; $2 \times 21,6(\text{q})$; $21,8(\text{t})$; $26,9(\text{d})$; $29,3(\text{t})$; $35,0(\text{t})$; $38,7(\text{t})$; $44,4(\text{s})$; $129,2(\text{d})$; $135,2(\text{s})$; $136,4(\text{s})$; $152,3(\text{s})$; $199,3(\text{s})$ ppm.

IR (film): $\nu = 1660, 1630, 1580, 1250, 1050 \text{ cm}^{-1}$.

MS (70 eV): m/z (%) = 218(60) [M^+], 216(100), 203(66), 43(65), 159(54), 175(50), 128(49), 131(47), 115(44), 91(37), 77(28).

5. Redukcja dienonów 4 i 6 do mononienasyconych ketonów 8.

Reagenty i rozpuszczalniki:

- mieszanina dienonów 4 i 6 – 3,00g (13,76 mmol)
- pallad osadzony na węglu aktywowanym – 0,30g
- etanol bezwodny – 40ml

lub

- katalizator Adamsa (PtO₂) – 0,03g
- etanol bezwodny – 40ml z dodatkiem 0,5ml lodowatego kwasu octowego

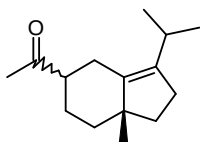
Wg procedury zamieszczonej w *Materiały i metody*.

Czas redukcji około 8 godzin.

Chromatografia kolumnowa (FC) – warstwa żelu – 5cm, średnica kolumny 2cm.

Jako eluent stosować mieszaninę heksan-octan etylu o stosunku objętościowym 4:1.

W wyniku redukcji otrzymuje się 3,00g (13,63 mmol) mieszaniny enonów 8, co stanowi 99% masy teoretycznej.



Enony 8: 1-((5*S*,7*aS*)-3-izopropyl-7*a*-metylo-2,4,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-yl)-etanon ; 1-((5*R*,7*aS*)-3-izopropyl-7*a*-metylo-2,4,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-yl)-etanon

¹H-NMR: δ=0,92(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,94(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,97(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,98(s, 3H); 0,99(d, *J*=6,8Hz, 3H); 1,03(s, 3H); 2,12(s, 3H); 2,17(s, 3H)ppm.

¹³C-NMR: δ=21,0(q); 2x21,2(q); 21,5(q); 2x22,3(q); 23,3(t); 23,8(t); 24,8(t); 25,4(t); 26,2(d); 26,4(d); 27,4(q); 27,7(t); 28,0(t); 28,0(q); 37,4(t); 39,0(t); 39,3(t); 40,4(t); 46,2(s); 46,3(s); 48,1(d); 52,2(d); 134,4(s); 136,0(s); 138,4(s); 138,7(s); 210,3(s); 211,6(s)ppm.

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1715, 1460, 1365 cm⁻¹.

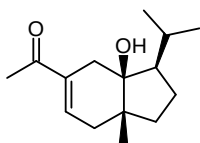
MS (70 eV): *m/z* (%)=izomer 1: 220(22) [M⁺]; 43(100); 91(59); 177(48); 205(31); 105(33); 119(21); 77(21); 133(20); 159(12); izomer 2: 220(18) [M⁺]; 43(100); 91(66); 105(36); 177(32); 77(30); 205(28); 119(26); 133(22); 159(10).

6. Selektywna dehydratacja dihydroksyketonu **2** do mononienasyconego hydroksyketonu **10**.

Wodorotlenek sodu (2,5g) umieścić w kolbie i rozpuścić w minimalnej ilości wody (około 1ml), po rozpuszczeniu zasady dodać etanol (rektyfikat, 50ml) oraz dihydroksyketon **2** (5,00g; 19,69mmol) (1-((3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon). Zamontować chłodnicę i ogrzewać mieszaninę do wrzenia w czasie 90 minut. Otrzymany roztwór ma barwę jasnopomarańczową. Następnie, dodać 10ml octanu etylu i ogrzewać do wrzenia przez kolejne 30 minut w celu neutralizacji wodorotlenku.

Po tym czasie dodać 20ml wody i po ostudzeniu mieszaniny usunąć rozpuszczalniki na wyparce rotacyjne. Uzyskaną pozostałość ekstrahować octanem etylu (3x20ml) i osuszyć nad bezwodnym MgSO_4 . Rozpuszczalnik odparować. Zarówno analiza metodą GC jak i TLC wskazuje na wysoką czystość produktu (99,8%, GC), do dalszej syntezy nie wymaga oczyszczenia.

Otrzymany produkt (mononienasycony hydroksyketon **10**) ma masę 4,58g (19,41mmol), 98,6% masy teoretycznej.



Mononienasycony hydroksyketon 10: 1-((3R,3aS,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-yl)-etanon

$[\alpha]_D^{21} = -55.0$ ($c=0,07$; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,83(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $0,85(\text{s}, 3\text{H})$; $0,91(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,93(\text{dd}, J=2,7\text{Hz}, J_{\text{gem}}=17,3\text{Hz}, 1\text{H})$; $2,05(\text{dd}, J=5,1\text{Hz}, J_{\text{gem}}=18,6\text{Hz}, 1\text{H})$; $2,13(\text{dd}, J=2,7\text{Hz}, J_{\text{gem}}=18,6\text{Hz}, 1\text{H})$; $2,23(\text{s}, 3\text{H})$; $3,01(\text{d}, J_{\text{gem}}=17,3\text{Hz}, 1\text{H})$; $6,68(\text{dt}, J=5,1\text{Hz}, J=2,7\text{Hz}, 1\text{H})\text{ppm}$.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=19,3$; $21,7$; $22,7$; $24,68$; $24,73$; $28,9(\text{d})$; $30,2$; $34,7$; $39,1$; $44,1$; $49,2(\text{d})$; $80,5(\text{s})$; $136,6(\text{s})$; $138,5(\text{d})$; $198,5(\text{s})\text{ppm}$.

IR (film): $\tilde{\nu} = 3500, 1670, 1250, 1080, 760 \text{ cm}^{-1}$.

MS (70 eV): m/z (%) = $236(10) [\text{M}^+]$; $140(100)$; $43(88)$; $97(76)$; $137(56)$; $41(51)$; $55(31)$; $69(22)$; $79(21)$; $123(17)$; $151(15)$.

7. Hydrogenacja mononienasyconego hydroksyketonu **10** na katalizatorze Adamsa.

Reagenty i rozpuszczalniki:

- mononienasycony hydroksyketon **10** – 2,00g (8,47 mmol)
- etanol bezwodny – 40ml z dodatkiem 0,5ml lodowatego kwasu octowego
- katalizator Adamsa (PtO₂) – 0,02g (mieszanina 5S:5R – 9:1)
lub
- pallad osadzony na węglu aktywowanym (10%) – 0,2g (mieszanina 5S:5R – 1:1)

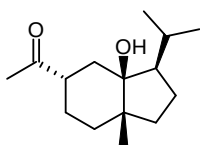
Redukcję wykonać wg procedury zamieszczonej w *Materiały i metody*.

Czas redukcji: PtO₂ około 24 godziny; Pd/C około 8 godzin

FC – warstwa żelu 5cm, średnica kolumny 2cm. Jako eluent stosować mieszaninę heksan-octan etylu o stosunku objętościowym 3:1.

W wyniku redukcji otrzymuje się 2,00g (8,40 mmol) mieszaniny hydroksyketonów **11** o stosunku diastereoizomeru 5S do 5R 9:1(PtO₂) lub 1:1 (Pd/C) (wydajność 99,2%).

Diastereoizomer 5S można wydzielić poprzez FC 150mg mieszaniny 9:1, używając układu heksan/AcOEt 10:1, kolumna o średnicy 4cm z warstwą żelu krzemionkowego 10cm. Uzyskuje się próbkę 100mg związku (98,7%, GC).



Hydroksyketon 11 diastereoizomer 5S: 1-((3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon

$[\alpha]_D^{27} = +7.6$ (c=1,10; CHCl₃).

¹H-NMR: δ =0,88(d, *J*=6,5Hz, 3H); 0,93(s, 3H); 1,01(d, *J*=6,5Hz, 3H); 2,15(s, 3H); 2,66(m, *J*=4,3Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ =21,2(q); 22,4(q); 23,1(q); 23,5(t); 25,6(t); 28,1(q); 30,0(d); 33,5(t); 34,3(t); 40,1(t); 43,9(s); 46,5(d); 54,9(d); 80,8(s); 212,0(s)ppm.

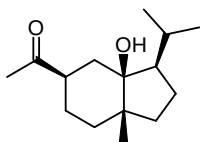
IR (film): ν = 3510, 1715, 1060 cm⁻¹.

MS (70 eV): *m/z* (%)=238(8) [M⁺]; 195(100); 43(92); 154(55); 111(50); 177(28); 41(27); 196(22); 95(17); 55(15); 140(12).

8. Izomeryzacja diastereoizomeru 5S hydroksyketonu 10 do izomeru 5R.

Mieszaninę hydroksyketonów **10** (0,25g; 1,05mmol), 0,5N metanolan sodu w metanolu (10ml) umieścić w kolbie, zamontować chłodnicę i ogrzewać mieszaninę w czasie 4 godzin. Następnie odparować rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Dodać 10ml wody, zakwasić 5% kwasem solnym do odczynu lekko kwaśnego (papierek uniwersalny) i ekstrahować octanem etylu (3x20ml). Otrzymaną warstwę organiczną przemyć wodą do odczynu obojętnego i osuszyć bezwodnym MgSO_4 .

W wyniku reakcji otrzymuje się 0,23g (0,97 mmol) hydroksyketonu **11** o konfiguracji absolutnej *R* na atomie węgla 5 (wydajność 92%, czystość GC 99,3%).



Hydroksyketon 11 diastereoizomer 5R: 1-((3*R*,3*aS*,5*R*,7*aR*)-3*a*-hydroksy-3-izopropyl-7*a*-metylo-perhydroinden-5-yl)-etanon

$$[\alpha]_D^{22} = +5.8 \text{ (c=0,70; CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$: δ =0,93(d, J =6,7Hz, 3H); 0,97(s, 3H); 1,04(d, J =6,7Hz, 3H); 2,14(s, 3H); 2,54(dt, J =4,2; J =12,1Hz, 1H)ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ =18,7(q); 22,3(q); 23,0(q); 23,9(t); 25,3(t); 27,8(q); 29,2(d); 33,6(t); 35,8(t); 36,5(t); 45,9(s); 48,6(d); 48,8(d); 82,3(s); 210,8(s)ppm.

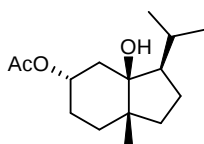
MS (70 eV): m/z (%)=238(10) [M^+]; 195(100); 43(88); 111(62); 154(53); 177(31); 196(26); 41(23); 55(17); 95(12); 140(9).

9. Utlenianie metodą Baeyera-Villigera.

W kolbie umieścić mieszaninę hydroksyketonów **11** 2,00g (8,40 mmol), dichlorometan (30ml) i MCPBA 2,12g (9,24 mmol). Zamontować chłodnicę. Roztwór ogrzewać do wrzenia przez 12 godzin. Po tym czasie dodać węglan sodu (1g) oraz bezwodny siarczan magnezu (MgSO_4) w celu związania wody (zanieczyszczenie MCPBA) i mieszać na mieszadle magnetycznym przez 2 godziny. Następnie przesączyć mieszaninę na sączku karbowanym. Nieorganiczną pozostałość przemyć dwukrotnie 10ml dichlorometanu. Rozpuszczalnik usunąć na wyparce obrotowej. Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerycznych octanów oczyścić poprzez chromatografię kolumnową (warstwa żelu 5cm, średnica kolumny 2cm) używając mieszaniny heksan/AcOEt o stosunku objętościowym 2:1.

Izomery można rozdzielić używając 250mg mieszaniny octanów na kolumnie wypełnionej silikazelem (warstwa 10cm, średnica kolumny 4cm) używając jako eluentu układu heksan/AcOEt 5:1. W wyniku rozdziłu uzyskuje się 100mg diastereoizomeru 5S oraz 70mg diastereoizomeru 5R. Pozostałe 80mg to mieszanina obu izomerów.

Reakcja ta zachodzi prawie ilościowo i otrzymuje się 2,12g octanów **12** (8,35 mmol). Stanowi to 99,4% masy teoretycznej.



Hydroksyoctan 12 diastereoizomer 5S: octan (3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-ylu

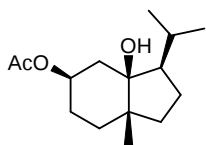
$[\alpha]_D^{23} = +23,6$ ($c=0,90$; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,93(\text{d}, J=6,6\text{Hz}, 3\text{H})$; $0,98(\text{s}, 3\text{H})$; $1,01(\text{d}, J=6,6\text{Hz}, 3\text{H})$; $2,05(\text{s}, 3\text{H})$; $5,08(\text{m}, 1\text{H})\text{ppm}$.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=19,0$; $21,5$; $22,1$; $23,3$; $24,9$; $25,7$; $29,4$; $32,2$; $36,2$; $36,6$; $45,7$; $50,8$; $70,6$; $81,6$; $170,1\text{ppm}$.

IR (film): $\tilde{\nu} = 3510, 1730, 1250, 910, 740 \text{ cm}^{-1}$.

MS (70 eV): m/z (%)=254(5) [M^+]; 109(100); 43(62); 95(40); 55(40); 69(35); 81(34); 140(27); 161(14); 179(5).



**Hydroksyoctan 12 diastereoizomer 5R: octan (3R,3aS,5R,7aR)-
3a-hydroksy-3-izopropylo-7a-metylo-perhydroinden-5-ylu**

$[\alpha]_D^{24} = +24,1$ (c=0,50; CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,96(d, J=6,5Hz, 3H); 1,01(s, 3H); 1,07(d, J=6,5Hz, 3H); 2,03(s, 3H); 4,84(m, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ=18,7; 21,2; 22,3; 22,8; 25,3; 27,6; 29,4; 34,0; 36,0; 37,4; 45,7; 49,6; 70,8; 82,7; 170,4 ppm.

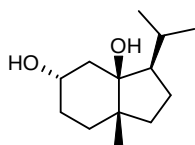
MS (70 eV): m/z (%)=254(6) [M⁺]; 109(100); 43(68); 95(45); 55(40); 81(39); 69(31); 140(30); 161(23); 179(9).

10. Hydroliza octanów 12 do dioli 13.

W kolbie umieścić 3,44g wodorotlenku sodowego (8,66mmol) i rozpuścić w minimalnej ilości wody. Dodać etanol (rektyfikat, 50ml) i mieszaninę hydroksyoctanów 12 2,00g (7,87 mmol). Zamontować chłodnicę zwrotną i ogrzewać do wrzenia przez 2 godziny. Po tym czasie oddestylować etanol na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodać 20ml wody i zneutralizować wodorotlenek nasyconym roztworem KHSO_4 (papierek uniwersalny). Mieszaninę ekstrahować octanem etylu (3x20ml). Połączone warstwy organiczne przemyć wodą do odczynu obojętnego i osuszyć bezwodnym MgSO_4 . Odsączyć środek suszący i odparować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymuje się 1,60g surowych dioli (7,55 mmol, 96% masy teoretycznej). Analiza GC na kolumnie polarnej wykazuje czystość 99,5%. Do dalszych przekształceń można stosować produkt bez dodatkowego oczyszczania.

Diol o konfiguracji absolutnej *S* na 5 atomie węgla można wykrystalizować z mieszaniny heksan/THF. Próbkę 0,5g mieszaniny dioli rozpuścić w 5ml THF i wkraplać heksan do pojawienia się trwałego zmętnienia. Następnie wkropić THF do uzyskania klarownego roztworu, który pozostawić do krystalizacji. W wyniku krystalizacji otrzymuje się 150mg kryształów diolu o aksjalnie położonej grupie hydroksylowej na atomie węgla C_5 (temperatura topnienia 87,5-88,0°C).

Diol „ekwatorialny” można wydzielić ze wzbogaconej mieszaniny poprzez chromatografię kolumnową stosując układ 30% octanu etylu w heksanie i kolumnę wypełnioną silikazalem (10cm warstwa żelu, średnica kolumny 2cm).



Diol 13 diastereoizomer 5S: (3R,3aS,5S,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-3a,5-diol

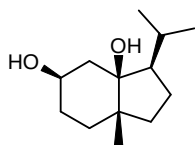
$$[\alpha]_D^{24} = +12,7 \text{ (c=1,2; CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$: δ =0,93(d, J =6,6Hz, 3H); 0,96(s, 3H); 1,06(d, J =6,6Hz, 3H); 4,10(m, 1H)ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ =19,8; 21,8; 23,5; 25,1; 29,0; 29,6; 31,8; 36,1; 41,3; 45,4; 52,0; 67,4; 82,1ppm.

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3530, 3490, 1220, 910, 760, 740 cm^{-1} .

MS (70 eV): m/z (%)=212(3) [M^+]; 128(100); 110(74); 43(55); 55(24); 68(18); 95(17); 86(16); 140(13); 161(7); 179(2); 194(2).



Diol 13 diastereoizomer 5R: (3R,3aS,5R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-3a,5-diol

$[\alpha]_D^{26} = +14,3$ ($c=0,70$; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,92(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,00(\text{s}, 3\text{H})$; $1,06(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $3,78(\text{m}, 1\text{H})\text{ppm}$.

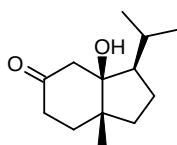
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=18,9$; $22,1$; $23,0$; $25,0$; $29,1$; $31,3$; $34,2$; $35,8$; $41,1$; $45,4$; $49,6$; $67,6$; $82,9\text{ppm}$.

MS (70 eV): m/z (%)=212(5) [M^+]; 128(100); 110(74); 43(55); 55(31); 68(25); 95(23); 86(19); 140(11); 161(7); 194(6); 179(5).

11. Utlenianie dioli 13 do hydroksyketonu 14.

Diol **13** 2,00g (9,43 mmol) rozpuścić w CH₂Cl₂ (25ml), dodać 4g silikażelu i PCC 2,36g (10,74 mmol). Mieszać roztwór na mieszadle magnetycznym przez 8 godzin. Następnie oddestylować dichlorometan na wyparce rotacyjnej. Do zawiesiny związku i chromianu na silikażelu dodać 20ml suchego eteru dietylowego. Otrzymaną mieszaninę nanieść na kolumnę wypełnioną florisilem (10g). Produkt wypłukiwać z kolumny 50ml eteru dietylowego. Odparować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej pod normalnym ciśnieniem. Uzyskuje się 1,88g surowego produktu (8,95 mmol, 94,9% masy teoretycznej).

Zawartość procentowa otrzymanego hydroksyketonu **14** w uzyskanym surowym produkcie wynosi 98,5% (GC), można go stosować bez dalszego oczyszczania w dalszych transformacjach.



Hydroksyketon 14: (3R,3aS,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on

$[\alpha]_D^{23} = +18,1$ (c=0,90; CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,92(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,03(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,17(s, 3H); 2,22(m, *J*_{gem}=15,2Hz, 1H); 2,43(m, *J*_{gem}=15,2Hz, 1H); 2,50(d, *J*_{gem}=14,2Hz, 1H); 2,79(d, *J*_{gem}=14,2Hz, 1H)ppm.

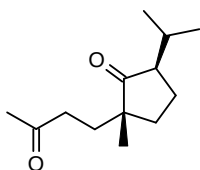
¹³C-NMR: δ=18,7(q); 21,8(q); 22,7(q); 25,4(t); 29,0(d); 34,1(t); 35,8(t); 36,9(t); 45,9(s); 49,1(t); 52,0(d); 83,9(s); 210,6(s)ppm.

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3500, 1715, 1060, 760 cm⁻¹.

MS (70 eV): *m/z* (%)=210(8) [M⁺]; 43(100); 69(78); 126(69); 140(68); 55(55); 97(50); 84(19); 109(18).

12. Retrokondensacja hydroksyketonu **14** do diketonu **16**.

Hydroksyketon **14** 0,50g (2,38mmol) rozpuścić w etanolu (10ml), dodać 0,10g octanu sodu i mieszać w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie oddestylować rozpuszczalnik na wyparce. Otrzymany produkt rozpuścić w octanie etylu (15ml) i przemyć wodą do odczynu obojętnego (2x10ml). Osuszyć bezwodnym MgSO_4 , odseparować środek suszący i usunąć octan etylu na wyparce rotacyjnej. W wyniku reakcji otrzymuje się 0,45g (2,14mmol) diketonu **16** o czystości GC 98,2%, wydajność 90%.



Diketon 16: (2R,5R)-5-izopropyl-2-metylo-2-(3-oksobutylo)-cyklopentanon

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,80(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $0,93(\text{s}, 3\text{H})$; $0,98(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $2,14(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$.

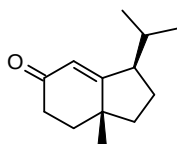
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=16,2$; $18,3$; $18,8$; $25,1$; $29,0$; $31,4$; $35,8$; $36,3$; $45,6$; $52,3$; $53,3$; $205,3$; $220,1\text{ppm}$.

MS (70 eV): m/z (%)= $210(25)$ [M^+]; $106(100)$; $43(69)$; $121(36)$; $71(35)$; $93(33)$; $55(30)$; $161(27)$; $131(23)$; $149(23)$; $195(16)$.

13. Regioselektywna dehydratacja hydroksyketonu 14, synteza enonu 3.

Hydroksyketon **14** 1,00g (4,76 mmol) rozpuścić w metanolu (10ml), dodać ortomrówczan metylu 0,76g (7,17 mmol) i katalizator (PTS, 0,05g). Mieszać na mieszadle magnetycznym przez 4 godziny. Po tym czasie dodać 2ml wody i mieszać kolejne 2 godziny. Oddestylować rozpuszczalniki na wyparce rotacyjnej pod normalnym ciśnieniem. Zneutralizować katalizator kwaśnym węglanem sodu (NaHCO_3) i ekstrahować produkt mieszaniną heksan/AcOEt (3*10ml).

Otrzymany surowy produkt o masie 0,81g (4,22mmol; 98,3% GC) nie wymaga dodatkowego oczyszczania. Wydajność reakcji 88,7% (w odniesieniu do karotolu około 50%).



Enon 3: (3R,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-1,2,3,6,7,7a-heksahydroinden-5-on

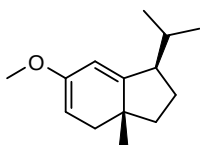
$[\alpha]_D^{29} = -38,2$ ($c=1,25$; CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,87(\text{d}, J=6,8\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,00(\text{d}, J=6,8\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,15(\text{s}, 3\text{H})$; $2,36(\text{ddd}, J=1,0; 4,1 \text{ i } J_{\text{gem}}=17,6\text{Hz}, 1\text{H})$; $2,53(\text{dd}, J=5,3 \text{ i } J_{\text{gem}}=17,6\text{Hz}, 1\text{H})$; $5,72(\text{s}, 1\text{H})\text{ppm}$.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=18,7(\text{q})$; $21,3(\text{q})$; $22,2(\text{q})$; $24,6(\text{t})$; $31,0(\text{d})$; $33,6(\text{t})$; $36,8(\text{t})$; $39,6(\text{t})$; $43,1(\text{s})$; $51,2(\text{d})$; $121,9(\text{d})$; $180,8(\text{s})$; $199,7(\text{s})\text{ppm}$.

MS (70 eV): m/z (%)=192(30) [M^+]; 121(100); 164(71); 91(43); 149(40); 77(35); 43(29); 135(27); 177(21); 107(18); 55(17).

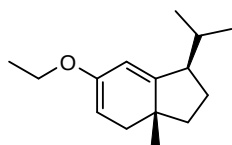
Etery winylowe (produkty przejściowe), widma masowe:
powstający w reakcji z ortomrówczanem metylu:



(1R,3aR)-1-izopropyl-6-metoksy-3a-metylo-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-inden

MS (70 eV): m/z (%)=206(30) [M^+]; 191(100); 176(22); 91(13); 163(10); 105(8); 77(6); 115(5); 43(5).

powstający w reakcji z ortomrówczanem etylu:

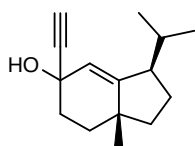


(1*R*,3*aR*)-1-izopropylo-6-etoksy-3*a*-metylo-2,3,3*a*,4-tetrahydro-1*H*-inden

MS (70 eV): m/z (%)=220(38) [M^+]; 205(100); 176(34); 91(21); 55(19); 39(18); 105(16); 162(12); 119(11); 77(11); 133(10); 69(8); 149(7).

14. Addycja bromku etynylmagnezowego do enonu 3.

2,00g (10,42 mmol) enonu **3** rozpuścić w THF (20ml) i schłodzić mieszaninę w łaźni lodowej do temperatury 5°C. Ciągłe mieszając wkraplać 22,9ml (11,45 mmol) bromku etynylmagnezowego (0,5M w THF), nie przekraczając temperatury 10°C. Po wkropleniu całości odczynnika mieszać w temperaturze pokojowej jeszcze przez 2 godziny. Po tym czasie wkropić nasycony roztwór NaHCO₃ (10ml) i mieszać kolejne 30 minut. Następnie usunąć rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej i pozostałość ekstrahować eterem dietylowym (3x20ml). Warstwę organiczną osuszyć bezwodnym Na₂SO₄. Odparować eter na wyparce pod ciśnieniem normalnym. Produkt krystalizować z heksanu. W wyniku krystalizacji otrzymuje się produkt (alkohol **15**) tworzący białe igły o temperaturze topnienia 64-66°C. Masa uzyskanego produktu 1,95g (8,94 mmol, 85,8% masy teoretycznej).



Alkohol 15: (3R,7aR)-5-etynylo-3-izopropylo-7a-metylo-2,3,5,6,7,7a-heksahydro-1H-inden-5-ol

¹H-NMR: δ=0,87(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,95(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,02(s, 3H); 2,50(s, 1H); 5,32(s, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ=20,3(q); 21,5(q); 23,4(q); 26,0(t); 33,1(d); 35,1(t); 36,2(t); 40,4(t); 41,2(s); 49,6(d); 67,7(s); 71,2(d); 88,0(s); 123,1(d); 152,9(s)ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%)=218(5) [*M*⁺]; 147(100); 135(80); 91(75); 203(61); 105(54); 43(51); 190(49); 175(45); 115(44); 55(42); 119(38); 77(38); 157(24); 161(23); 143(22).

15. Przegrupowanie Rupe alkoholu 15.

Alkohol **15** 0,25g (1,15 mmol) rozpuścić w 2,5ml bezwodnego etanolu i umieścić we wkraplaczu. W kolbie umieścić kwas mrówkowy (12,5ml) i ciągle mieszając powoli (1-2 krople na sekundę) wkraplać roztwór alkoholu. Po wkropleniu całości mieszać jeszcze przez pięć minut. Następnie do mieszaniny dodać 15ml wody i zneutralizować kwas mrówkowy nasyconym roztworem NaHCO_3 . Otrzymany produkt wyekstrahować mieszaniną heksan/eter (3x10ml). Połączone warstwy organiczne przemyć wodą i osuszyć bezwodnym Na_2SO_4 . W wyniku reakcji otrzymuje się 0,24g (1,10 mmol) mieszaniny dienonu **4** i **5** o łącznej zawartości wg GC 99,1%.

Mieszaninę dienonów umieścić w kolbie, dodać cykloheksen (25ml) oraz katalizator palladowy (Pd/C) 25mg. Ogrzewać do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 7 godzin. Następnie odsączyć katalizator na sączku karbowanym i oddestylować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Produkt izoluje się ilościowo. Analiza metodą $^1\text{H-NMR}$ nie wykazuje zanieczyszczeń w otrzymanym produkcie.

Wydajność reakcji – 96% (w odniesieniu do karotolu 41,5%).

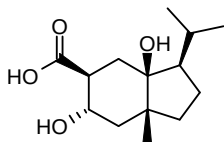
16. Dehydratacja i izomeryzacja dihydroksyketonu 2 z użyciem HBr.

Do ochłodzonego do temperatury 15°C bezwodnika octowego (15,3ml) wkraplać powoli wodny roztwór świeżo destylowanego, stężonego kwasu bromowodorowego (5ml). Temperaturę utrzymywać w zakresie do 20°C. Po wkropleniu całości kwasu mieszaninę mieszać jeszcze przez 2 godziny. Do tak otrzymanego roztworu HBr w kwasie octowym (11,3%), ciągle mieszając dodać 1,00g (3,94 mmol) dihydroksyketonu 2. Obserwuje się zmianę barwy z różowej na niebieską, aż do granatowej. Mieszaninę mieszać w temperaturze pokojowej przez 14 dni. Po upływie tego czasu do mieszaniny dodać 50ml wody (zmiana barwy na brązową) i ekstrahować mieszaninę heksanu i eteru dietylowego (3x20ml). Połączone warstwy organiczne przemyć nasyconym roztworem węgla sodu i wodą do odczynu obojętnego. Osuszyć bezwodnym siarczanem sodu i usunąć rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymany surowy produkt (0,78g) oczyścić poprzez chromatografię kolumnową. W wyniku rozdziału (heksan/eter dietylowy, 10:1) otrzymuje się 0,42g (1,93mmol) dienonu 5 o czystości wg GC, 94,6%. Wydajność reakcji 49% (w odniesieniu do karotolu 31,5%).

17. Utlenianie dihydroksyketonu 2 w reakcji bromoformowej, synteza dihydroksykwasu 23.

Do rozpuszczonego w 8ml wody i ochłodzonego do temperatury około 0°C wodorotlenku sodu (1,6g), ciągle mieszając wkraplać powoli brom (0,63ml). Utrzymywać temperaturę do 10°C. Po wkropleniu całości bromu otrzymuje się lekko żółty roztwór. We wkraplaczu umieścić 1,00g (3,94 mmol) dihydroksyketonu 2 rozpuszczonego w dioksanie (8ml). Mieszaninę organiczną wkraplać powoli (temp. do 10°C) do warstwy wodnej. Po wkropleniu całości roztworu dihydroksyketonu 2 w dioksanie usunąć łąźnię lodową i kontynuować mieszanie przez 1,5 godziny. Po tym czasie dodać wodę do uzyskania klarownej cieczy (około 5ml) oraz pirosiarczyny sodu. Bromoform wyekstrahować chloroformem (2x10ml).

Warstwę wodną zakwasić stężonym kwasem solnym do pH około 4 (papierek uniwersalny). Rozpuszczalnik organiczny usunąć na wyparce do chwili pojawiania się w pozostałości białego osadu. Warstwę wodną pozostawić do krystalizacji. W wyniku reakcji otrzymuje się 0,93g (3,63mmol) dihydroksykwasu 23 (temperatura topnienia 159-164°C) co stanowi 92,1% masy teoretycznej.



Dihydroksykwasi 23: kwas (3*R*,3*aS*,5*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,6-dihydroksy-3-izopropyl-7*a*-metylo-oktahydro-inden-5-karboksylowy

$[\alpha]_D^{27} = +45,3$ (c=4,54; aceton).

¹H-NMR: ((CD₃)₂CO) δ=0,90(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,00(s, 3H), 1,02(d, *J*=6,6Hz, 3H); 2,19(dd, *J*=3,7, 13,8Hz, 1H), 2,47(ddd, *J*=3,7, 10,6, 13,8Hz, 1H); 3,91(dt, *J*=5,7, 10,6Hz, 1H)ppm.

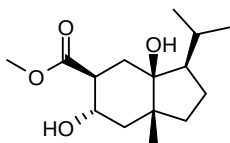
¹³C-NMR: ((CD₃)₂CO) δ=21,5; 23,8; 24,3; 27,1; 31,1; 35,6; 38,7; 46,3; 49,2; 50,2; 50,7; 69,4; 82,7; 177,3 ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%)= 256(5) [*M*⁺]; 195(100); 55(93); 43(77); 68(37); 91(30); 139(26); 96(24); 109(22); 238(21); 177(20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3470, 3420, 3215, 1715, 1190, 1050 cm⁻¹.

18. Estryfikacja dihydroksykwasu **23** diazometanem.

Do 340mg (1,33mmol) dihydroksykwasu **23** rozpuszczonego w mieszaninie 10ml metanolu, 1ml wody i 10ml eteru dietylowego wkraplać w temperaturze pokojowej roztwór diazometanu wygenerowanego z 300mg N-metylo-N-nitrozomocznika w 15 ml eteru dietylowego. Obserwuje się wydzielanie azotu i zanik żółtawej barwy diazometanu. Po wkropleniu całości diazometanu mieszaninę pozostawić na 30 minut. Po tym czasie dodać 0,5ml kwasu octowego i po kolejnych 15 minutach 1g kwaśnego węglanu sodu i mieszać przez 30 minut. Następnie dodać 70ml wody i 15ml eteru dietylowego. Oddzielić warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahować eterem dietylowym (2x20ml). Połączone warstwy eterowe przemyć wodą i osuszyć bezwodnym siarczanem sodu. Usunąć rozpuszczalnik na wyparce, produkt krystalizować z układu heksan/THF (patrz *Materiały i metody*). W wyniku reakcji otrzymuje się 320mg estru **24** (1,19mmol), co stanowi 89% masy teoretycznej. Ester tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 126-131°C.



Dihydroksyester 24: ester metylowy kwasu
(3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-
oktahydro-inden-5-karboksylowego

$[\alpha]_D^{28} = +4,9$ (c=14,92; aceton).

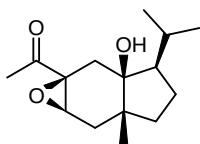
¹H-NMR: ((CD₃)₂CO) δ =0,81(d, J =6,6Hz, 3H); 0,91(s, 3H), 0,92(d, J =6,6Hz, 3H); 1,99(dd, J =3,8, 13,8Hz, 1H), 2,38(ddd, J =3,8, 10,5, 13,8Hz, 1H); 3,52(s, 3H); 3,81(dt, J =5,7, 10,5Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: ((CD₃)₂CO) δ =21,5; 23,7; 24,4; 27,0; 31,0; 35,7; 38,7; 46,3; 49,1; 50,7; 50,8; 52,7; 69,4; 82,6; 176,3 ppm.

MS (70 eV): m/z (%)= 270(8) [M⁺]; 195(100); 43(81); 55(73); 69(51); 91(40); 139(31); 177(26); 139(31); 238(22); 242(12); 252(11).

19. Epoksydacja mononienasyconego hydroksyketonu 13.

2g (8,47mmol) mononienasyconego hydroksyketonu rozpuścić w 25ml metanolu. Dodać 0,2g NaOH rozpuszczonego w 2ml wody, a następnie 1,1ml 30% nadtlenu wodoru. Roztwór mieszać w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. W razie pojawienia się osadu dodać wodę, aż do jego rozpuszczenia. Po upływie doby odparować metanol na wyparce rotacyjnej, dodać 20ml wody, zasadę zobojętnić 10% kwasem solnym i ekstrahować produkt octanem etylu (3x20ml). Połączone warstwy organiczne przemyć wodą do odczynu obojętnego, osuszyć bezwodnym siarczanem magnezu. Po odsączeniu środka suszącego usunąć rozpuszczalnik na wyparce, a produkt przekrystalizować z układu heksan/THF. W wyniku reakcji otrzymuje się bezbarwne kryształy epoksyhydroksyketonu **28**, o temperaturze topnienia 74-75°C, masa produktu 2,08g (8,25mmol, 97,4% wydajności).



Epoksyhydroksyketon 28: 1-((3R,3aS,5S,6R,7aR)- 3a-hydroksy-3-izopropylo-7a-metylo-5,6-epoksy-oktahydro-inden-5-yl)-etanon

$$[\alpha]_D^{23} = +5,1 \text{ (c=3,2; CHCl}_3\text{)}.$$

¹H-NMR: δ =0,92(d, J =6,6Hz, 3H); 0,98(s, 3H), 1,11(d, J =6,6Hz, 3H); 1,76(d, J_{gem} =15,4Hz, 1H), 2,02(s, 3H); 3,03(d, J_{gem} =15,4Hz, 1H); 3,31(t, J =1,8Hz, 1H)ppm.

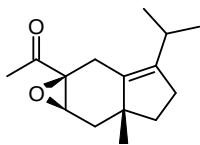
¹³C-NMR: δ =21,9(2xCH₃); 23,1(q); 23,2(q); 25,0(t); 29,3(d); 30,8(t); 35,5(t); 37,7(t); 44,4(t); 51,4(d); 57,4(d); 62,7(s); 79,9(s); 207,1(s)ppm.

MS (70 eV): m/z (%)= 252(3) [M⁺]; 43(100); 168(62); 69(57); 150(56); 55(55); 125(37); 97(33); 81(17); 135(16); 109(13); 209(11); 191(6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3550, 3515, 1710, 1370, 1265, 1095 cm⁻¹.

20. Regioselektywna dehydratacja epoksyhydroksyketonu 28, synteza mononienasyconego epoksyketonu 30.

1g (3,97mmol) epoksyhydroksyketonu **28** rozpuścić w 20ml dichlorometanu. Dodać 1ml pirydyny i schłodzić mieszaninę do -5°C (łaznia lodowo-solankowa). Po schłodzeniu mieszaniny powoli wkraplać roztwór 0,44ml (0,52g, 4,36mmol) chlorku tionylu w 5ml dichlorometanu. Utrzymywać temperaturę mieszaniny poniżej 5°C. Po wkropleniu całości SOCl₂ odstawić łaźnię lodowo-solankową i kontynuować mieszanie w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie do mieszaniny dodać 20ml wody oraz 2ml nasyconego roztworu KHSO₄. Oddzielić warstwę organiczną i przemyć wodą (2x10ml), osuszyć bezwodnym siarczanem magnezu, odparować rozpuszczalnik na wyparce. Otrzymany surowy oczyścić poprzez chromatografię kolumnową (heksan/AcOEt, 5:1). Po rozdziale chromatograficznym otrzymuje się 0,86g (3,68mmol, 92,6% masy teoretycznej) mononienasyconego epoksyketonu **30**.



Mononienasycony epoksyketon 30: 1-((5S,6R,7aR)- 3-izopropyl-7a-metylo-5,6-epoksy-2,4,5,6,7,7a-heksahydro-inden-5-yl)-etanon

$[\alpha]_D^{23} = -58,3$ (c=1,74; CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,92(d, 6,9Hz, 3H), 0,97(d, 6,9Hz, 3H); 1,07(s, 3H); 2,05(s, 3H); 2,32 (dd, J=2,1Hz, J_{gem}=15,1Hz, 1H); 2,69 (sp, J=6,8Hz, 1H); 3,38 (t, J=2,1Hz, 1H); 3,55 (d, J_{gem}=18,5Hz, 1H)ppm.

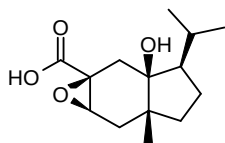
¹³C-NMR: δ=19,6; 20,7(2xC); 22,9; 25,6; 26,3; 27,3; 38,1; 39,8; 44,5; 59,5; 62,8; 129,8; 140,2; 207,8ppm.

MS (70 eV): m/z (%)= 234(37) [M⁺]; 43(100); 88(72); 191(64); 58(49); 137(33); 91(32); 77(29); 121(24); 107(21); 151(19); 163(16).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1710, 1360, 890, 820 cm⁻¹.

21. Reakcja bromoformowa epoksyhydroksyketonu 28, synteza epoksyhydroksykwasu 32.

Do przygotowanego wg przepisu z reakcji haloformowej (punkt 15) NaBrO wkraplać 1g (3,97mmol) epoksyhydroksyketonu **28** rozpuszczonego w 8ml 1,4-dioksanu, utrzymując temperaturę do 10°C. Po wkropleniu całości ketonu metylowego mieszać w temperaturze pokojowej przez 1,5 godziny. Następnie dodać około 5ml wody do uzyskania klarownej mieszaniny i wyekstrahować bromoform chloroformem (2x10ml). Warstwę wodną zakwasić 10% kwasem solnym do uzyskania zmętnienia (pH około 4), a dioksan odparować pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej. Produkt ekstrahować octanem etylu (3x20ml). Połączone warstwy organiczne przemyć wodą (2x10ml), osuszyć bezwodnym MgSO₄. Odsączyć środek suszący, a rozpuszczalnik usunąć na wyparce. W wyniku reakcji otrzymuje się epoksyhydroksykwas **32** (oleista, bezbarwna ciecz), który nie wymaga dalszego oczyszczania. Masa produktu 0,96g (3,78mmol, 95,2% masy teoretycznej).



Epoksyhydroksykwas 32: kwas (5*S*,6*R*,7*aR*)-3*a*-hydroksy-3-izopropyl-7*a*-metylo-5,6-epoksy-oktahydro-inden-5-karboksylowy

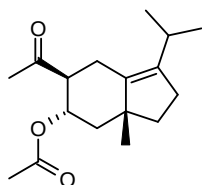
$[\alpha]_D^{26} = -2,3$ (c=0,82; aceton).

¹H-NMR: δ=0,94(d, *J*=6,6Hz, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,11(d, *J*=6,6Hz, 3H); 1,81(dd, *J*=1,8Hz, *J*_{gem}=16,2Hz, 1H); 1,96(d, *J*_{gem}=15,6Hz, 1H); 2,06(dd, *J*=1,8Hz, *J*_{gem}=16,2Hz, 1H); 3,04 (d, *J*_{gem}=15,6Hz, 1H); 3,43 (t, *J*=1,8Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ=21,7; 22,0; 23,1; 25,1; 29,4; 31,5; 35,1; 37,5; 44,3; 51,3; 56,0; 58,7; 80,1; 175,1ppm.

22. Synteza nienasyconego ketooctanu 34 z dihydroksyketonu 2.

2,5g dihydroksyketonu 2 (9,84mmol) rozpuścić w 25ml bezwodnika octowego. Dodać 25mg katalizatora (PTS) i mieszać w temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Po upływie tego czasu ogrzewać mieszaninę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Następnie ochłodzić do temperatury pokojowej i dodać 8ml metanolu. Ponownie ogrzać do wrzenia (30minut). Po ostudzeniu mieszaniny dodać 50ml wody i ekstrahować produkt octanem etylu (3x20ml). Połączone frakcje organiczne przemycić nasyconym roztworem NaHCO₃ oraz wodą do odczynu obojętnego. Osuszyć MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego, odparować rozpuszczalnik, a produkt oczyścić poprzez chromatografię kolumnową (heksan/AcOEt, 4:1). W wyniku reakcji otrzymuje się 2,6g nienasyconego ketooctanu 34 (9,35mmol, 95% masy teoretycznej).



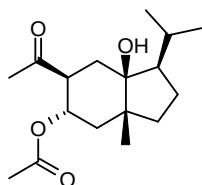
Nienasycony ketooctan 34: octan (3aR,5S,6S)-6-acetylo-1-izopropyl-3a-metylo-3,3a,4,5,6,7-heksahydro-2H-inden-5-ylu

$[\alpha]_D^{26} = +19,1$ (c=1,05, CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,92(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,99(d, *J*=6,8Hz, 3H); 1,07(s, 3H); 1,72(ddd, *J*=2,7, 7,4 i 12,4Hz, 1H); 1,96(s, 3H); 2,13(dd, *J*=4,3, 11,9Hz, 1H); 2,18(s, 3H); 2,57(sp, *J*=6,8Hz, 1H); 2,58(dd, *J*=4,5 i 12,8Hz, 1H); 5,24(ddd, *J*=4,3; 10,5 i 11,5Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ=20,8; 21,0; 21,3; 23,2; 24,0; 26,4(d); 28,1; 29,2; 38,7; 44,8; 47,4; 56,0(d); 71,7(d); 135,5; 140,0; 169,5; 209,3ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%)=278(3) [*M*⁺]; 175(100); 43(80); 218(32); 203(29); 119(23); 105(22); 91(21); 133(18); 161(11).

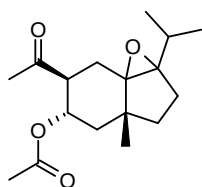


Hydroksyketoctan 33: octan (1R,3aR,5S,6S,7aS)-6-acetylo-7a-hydroksy-1-izopropyl-3a-metylo-oktahydro-inden-5-ylu

MS (70 eV): *m/z* (%)=296(3) [*M*⁺]; 43(100); 109(42); 133(39); 175(23); 152(21); 218(19); 105(14); 236(13); 278(5).

23. Epoksydacja nienasyconego ketoctanu 34.

1g mononienasyconego ketoctanu **34** (3,60mmol) rozpuścić w 20ml dichlorometanu, dodać 1g Na₂CO₃ oraz 0,89g MCPBA (3,97mmol). Mieszać w temperaturze pokojowej przez 1,5 godziny. Następnie odsączyć osad i przemyć 20ml dichlorometanu. Połączone warstwy organiczne przemyć wodą (2x10ml), osuszyć bezwodnym MgSO₄ i po odsączeniu środka suszącego zatężyć na wyparce obrotowej. Otrzymaną pozostałość oczyścić poprzez chromatografię kolumnową (heksan/AcOEt, 4:1). Otrzymuje się 1,04g 1,7a-epoksyketoctanu **35** (3,54mmol, 98,3% masy teoretycznej).



1,7a-epoksyketoctan 35: octan (3a*R*,5*S*,6*S*)-6-acetylo-1-izopropilo-3a-metylo-1,7a-epoksy-oktahydro-2*H*-inden-5-ylu

$[\alpha]_D^{24} = +30,3$ ($c=2,06$, CHCl₃).

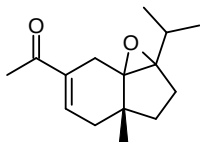
¹H-NMR: $\delta=0,88$ (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 0,95(s, 3H); 1,00(d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,92(s, 3H); 2,13(s, 3H); 2,96(ddd, $J=4,1, 10,9, 11,6$ Hz, 1H); 5,20(dt, $J= 4,4,10,9$ Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: $\delta=18,3; 19,0; 20,9; 21,3; 23,2; 25,1; 28,5; 30,2; 32,9; 38,7; 41,1; 52,4; 71,3; 72,9; 75,5; 169,7; 209,2$ ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=294(28) [M^+]; 43(100); 105(63); 191(47); 71(43); 55(22); 91(22); 173(18); 121(17); 219(17); 150(15); 131(14); 276(6).

24. Odszczepienie kwasu octowego z 1,7a-epoksyketoocyanu 35, synteza 1,7a-epoksyenonu 36.

0,9g 1,7a-epoksyketoocyanu 35 (3,06mmol) rozpuścić w 10ml etanolu, dodać 0,15g NaOH rozpuszczonego w 1ml wody. Mieszaninę ogrzewać do wrzenia przez 1,5 godziny. Następnie dodać 5ml octanu etylu i ogrzewać kolejne 30 minut. Po ochłodzeniu dodać 20ml wody i usunąć rozpuszczalniki na wyparce rotacyjnej. Produkt wyekstrahować octanem etylu (3x20ml). Produkt wyizolować poprzez chromatografię kolumnową (heksan/AcOEt, 5:1). Po rozdziale chromatograficznym otrzymuje się 0,69g 1,7a-epoksyenonu 36 (2,95mmol, 96,4% masy teoretycznej).



1,7a-epoksyenon 36: ((7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-3,3a-epoksy-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-inden-5-yl)etanon

$[\alpha]_D^{23} = -71,5$ (c=4,14, CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,76(s, 3H); 0,91(d, J=7,1Hz, 3H); 0,96(d, J=7,1Hz, 3H); 2,22(s, 3H); 2,28(dd, J=2,4, 12,9Hz, 1H); 2,61(d, J_{gem}=18,5Hz, 1H); 6,87(t, J=2,4Hz, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ=18,3; 19,0; 21,6; 23,6 (2xC: 23,58 i 23,62); 25,1; 28,7; 32,9; 36,9; 38,5; 72,1; 74,0; 136,7; 140,6; 198,3ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=234(3) [M⁺]; 43(100); 135(74); 91(22); 148(22); 105(20); 77(16); 69(15); 163(15); 55(14); 121(14); 191(4); 219(4).

25. Redukcja katalityczna enonu 3, synteza ketonów 37.

Reagenty i rozpuszczalniki:

- enon 3 – 0,50g (2,60 mmol)
- pallad osadzony na węglu aktywowanym – 0,05g
- etanol bezwodny – 20ml

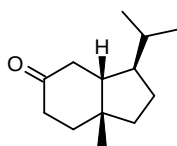
Wg procedury zamieszczonej w *Materiały i metody*.

Czas redukcji około 4 godzin.

Chromatografia kolumnowa (FC) – warstwa żelu – 5cm, średnica kolumny 2cm.

Jako eluent stosować mieszaninę heksan-octan etylu o stosunku objętościowym 5:1.

W wyniku redukcji otrzymuje się 0,50g (2,58 mmol) mieszaniny ketonów 37, co stanowi 99,2% masy teoretycznej.

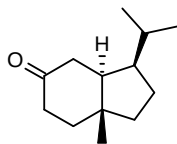


cis-skondensowany keton 37: (3R,3aR,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on

¹H-NMR: δ =0,82(d, J =6,8Hz, 3H); 0,90(d, J =6,8Hz, 3H); 1,13(s, 3H); 2,10-2,51(m, 4H)ppm.

¹³C-NMR: δ =18,3(q); 21,9(q); 25,5(t); 27,3(q); 30,4(d); 33,8(t); 36,2(t); 39,1(t); 40,2(s); 42,5(t); 48,4(d); 52,5(d); 213,9(s)ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=194(21) [M^+]; 43(100); 139(76); 93(59); 55(53); 81(51); 67(44); 107(43); 123(42); 150(24); 179(20); 165(13).



trans-skondensowany keton 37: (3R,3aS,7aR)-3-izopropyl-7a-metylo-perhydroinden-5-on

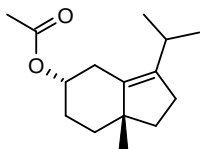
¹H-NMR: δ =0,86(d, J =6,8Hz, 3H); 0,88(d, J =6,8Hz, 3H); 1,07(s, 3H); 2,10-2,51(m, 4H)ppm.

¹³C-NMR: δ = 21,6(q); 21,8(q); 27,6(t); 28,5(d); 29,3(q); 35,8(t); 36,4(t); 36,8(t); 38,2(t); 40,8(s); 47,5(d); 50,8(d); 214,6(s)ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=194(17) [M^+]; 43(100); 139(62); 55(58); 93(52); 81(50); 67(47); 123(45); 107(43); 150(19); 179(16); 165(8).

26. Dehydratacja diastereoizomeru 5*S* hydroksyoctanu 12, transformacja do nienasyconego octanu 38.

Hydroksyoctan 12 (0,19g, 0,75mmol) rozpuścić w 5ml dichlorometanu i wkropić 0,1ml eteratu BF₃. Mieszać w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Następnie dodać 20ml dichlorometanu i przemyć roztwór nasyconym roztworem NaHCO₃ oraz wodą do odczynu obojętnego. Osuszyć bezwodnym MgSO₄ i odparować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Jak wskazują analizy: TLC, GC – 99,1% oraz NMR, otrzymany produkt nie wymaga oczyszczania. Otrzymuje się 0,15g (0,64mmol, 85,3% wydajności) nienasyconego octanu 38.



nienasycony octan 38: octan (5*S*,7*aR*)-3-izopropyl-7*a*-metylo-2,4,5,6,7,7*a*-heksahydro-1*H*-inden-5-ylu

¹H-NMR: δ=0,92(d, *J*=6,9Hz, 3H); 0,95(d, *J*=6,9Hz, 3H); 1,01(s, 3H); 2,00(s, 3H); 2,06(ddd, *J*=2,8, 5,7, *J*_{gem}=15,3Hz, 1H); 2,23(dt, *J*=9,2, 2,8Hz, 1H); 2,27(dd, *J*=4,3, 9,1Hz, 1H); 2,56(sp, *J*=6,9Hz, 1H), 5,05(p, *J*=2,8Hz, 1H)ppm.

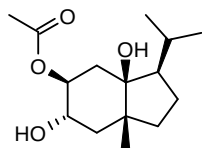
¹³C-NMR: δ=20,9; 21,3; 21,8; 22,4; 26,2; 26,8; 27,6; 28,0; 35,6; 39,2; 46,3; 70,4; 133,3; 140,1; 170,4ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%)=236(3) [M⁺]; 161(100) 43(66); 176(59); 133(44); 105(18); 91(17); 119(16); 69(8); 79(8); 55(7); 189(7).

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1735, 1460, 1435, 1265, 1230, 1025, 1000 cm⁻¹.

27. Utlenianie Bayera-Villigera dihydroksyketonu 2, synteza dihydroksyoctanu 39.

Dihydroksyketon **2** (2,00g, 7,87mmol) rozpuścić w 50ml chloroformu. Dodać 1,94g MCPBA (8,66mmol) i mieszać w temperaturze pokojowej przez 14 dni. Po upływie tego czasu dodać 2g suchego Na₂CO₃ oraz bezwodny MgSO₄ do związania wody. Mieszać przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie odseparować osad i przemyć chloroformem (3x20ml). Połączone warstwy organiczne przemyć wodą (3x10ml), osuszyć bezwodnym MgSO₄ i odparować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Jak wskazuje analiza GC-MS jedynym zanieczyszczeniem (<1% jest izomeryczny dihydroksyoctan). W wyniku reakcji otrzymuje się 2,03g (7,52mmol, 95,6% wydajności) dihydroksyoctanu **39**.



dihydroksyoctan 39: octan (3R,3aS,5S,6S,7aR)-3a,6-dihydroksy-3-izopropyl-7a-metylo-oktahydro-inden-5-ylu

$[\alpha]_D^{20} = +44,6$ (c=2,51, CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,85(d, J=6.5Hz, 3H); 0,96(s, 3H); 1,00 (d, J=6.5Hz, 3H); 1,99(s, 3H); 3,67(ddd, J=5,2, 9,7, 11,8Hz, 1H); 4,66(ddd, J=4,7, 9,7, 12,0Hz, 1H)ppm.

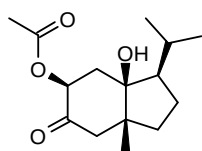
¹³C-NMR: δ=19,7; 21,1; 22,4; 22,5; 25,5; 29,5; 35,7; 36,2; 42,3; 47,3; 49,7; 69,5; 75,4; 82,3; 171,1ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=270(2) [M⁺]; 126(100); 43(92); 153(23); 55(20); 69(19); 140(19); 97(17); 111(17); 192(5); 210(4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450, 1730, 1470, 1370, 1260, 1060, 1030, 915 cm⁻¹.

28. Utlenianie dihydroksyoctanu **39** do hydroksyketoctanu **40**.

Dihydroksyoctan **39** (2,03g, 7,52mmol) rozpuścić w 50ml dichlorometanu, dodać 4g silikażelu oraz 1,73g PCC (7,89mmol). Roztwór mieszać w temperaturze pokojowej przez 8 godzin. Następnie oddestylować dichlorometan i wymyć produkt eterem dietylowym (3x30ml) przepuszczając przez warstwę florisilu (grubość warstwy 5cm, średnica kolumny 3cm). Oddestylować eter na wyparce obrotowej pod normalnym ciśnieniem, a produkt krystalizować z układu heksan-THF. W wyniku krystalizacji otrzymuje się białe kryształy hydroksyketoctanu **40** o temperaturze topnienia 82-83°C, o masie 1,96g (7,31mmol, 97,2% masy teoretycznej).



hydroksyketoctan 40: octan (3R,3aS,5S,7aR)-3a-hydroksy-3-izopropylo-7a-metylo-6-okso-oktahydro-inden-5-ylu

$[\alpha]_D^{21} = -52,7$ ($c=2,88$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,92(\text{s}, 3\text{H})$; $0,96(\text{d}, J=6,6\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,09(\text{d}, J=6,6\text{Hz}, 3\text{H})$; $2,05(\text{d}, J_{\text{gem}}=14,0\text{Hz}), 1\text{H})$; $2,04(\text{s}, 3\text{H})$; $2,49(\text{d}, J_{\text{gem}}=14,0\text{Hz}, 1\text{H})$; $2,57(\text{dd}, J=6,7, 13,3\text{Hz}, 1\text{H})$; $5,23(\text{dd}, J=6,6, 13,3\text{Hz}, 1\text{H})$ ppm.

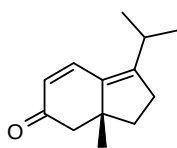
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=19,1$; $20,4$; $22,2$; $22,4$; $25,4$; $29,5$; $35,5$; $37,1$; $48,4$; $49,5$; $51,4$; $72,9$; $80,9$; $169,8$; $203,4$ ppm.

MS (70 eV): m/z (%) = $268(3)$ [M^+]; $43(100)$; $55(33)$; $69(31)$; $123(20)$; $95(12)$; $165(8)$; $208(7)$; $226(5)$.

IR (film): $\tilde{\nu} = 3550, 1735, 1760, 1470, 1380, 1240, 1080, 1040, 910 \text{ cm}^{-1}$.

29. Odszczepienie kwasu octowego i wody z cząsteczki hydroksyketoocetanu **40**, synteza dienonu **41**.

Hydroksyketoocetan **40** (1,50g, 5,60mmol) umieścić w kolbie z 100ml 10% wodnego roztworu kwasu siarkowego. Zamontować aparat Derynga i przeprowadzić destylację z parą wodną w czasie 6 godzin. Uzyskany destylat rozpuścić w 25ml heksanu i przemyć wodą (2x10ml). Osuszyć bezwodnym MgSO_4 , oddestylować heksan na wyparce rotacyjnej. W wyniku procesu uzyskuje się 0,46g (2,42mmol, 43,2% masy teoretycznej) dienonu **41**.



dienon 41: (R)-1-izopropyl-3a-metylo-2,3,3a,4-tetrahydro-inden-5-on

$[\alpha]_D^{22} = -12,3$ (c=1,14, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=1,06(\text{d}, J=6,9\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,16(\text{d}, J=6,9\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,21(\text{s}, 3\text{H})$; $5,81(\text{s}, 1\text{H})$, $6,21(\text{s}, 1\text{H})\text{ppm}$.

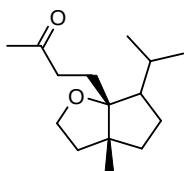
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=20,6$; $21,3$; $25,2$; $25,6$; $33,7$; $33,8$; $42,4$; $46,3$; $115,0$; $137,9$; $148,8$; $176,8$; $199,0\text{ppm}$.

MS (70 eV): m/z (%)=190(46) [M^+]; 147(100); 162(48); 119(35); 91(34); 175(22); 41(18); 77(15); 105(14); 115(14); 133(12); 65(11).

IR (film): $\tilde{\nu} = 1745, 1460, 1440, 1360, 1195, 1170, 1020, 725 \text{ cm}^{-1}$.

30. Synteza ketonu 43 z pierścieniem THF.

6,8g (30,63mmol) karotolu **1** rozpuścić w 100ml alkoholu metylowego i umieścić w płuczce do ozonowania, schłodzić do -20°C i przepuszczać ozon, do momentu stwierdzenia jego obecności w gazie wylotowym z płuczki (płuczka z wodnym roztworem KI). W kolbie zaopatrzonej w termometr, chłodnicę, mieszadło oraz wkraplacz umieścić 50ml metanolu schłodzonego do temperatury -5°C oraz 0,64g NaBH_4 (16,84mmol). Metanolowy roztwór metoksywodoronadtlenków przenieść do wkraplacza i wkraplać do zawiesiny NaBH_4 utrzymując temperaturę do $+5^{\circ}\text{C}$. Po wkropleniu całości mieszać jeszcze przez 1,5 godziny (próba na obecność nadtlenków). Po zakończeniu redukcji zakwasić kwasem solnym, dodać 50ml wody i usunąć metanol na wyparce rotacyjnej. Produkt ekstrahować octanem etylu (6x20ml). Połączone frakcje organiczne przemyć wodą (2x20ml) i osuszyć bezwodnym MgSO_4 . Oddestylować octan etylu. Pozostałość umieścić w kolbie zawierającej 100ml 10% roztworu kwasu siarkowego i destylować z parą wodną z zastosowaniem aparatu Derynga. Otrzymany destylat (3,1g) rozdzielać poprzez chromatografię kolumnową (heksan/ AcOEt , 50:1). W wyniku dwukrotnego rozdziału chromatograficznego uzyskuje się 0,87g ketonu **43** (3,66mmol, 11,9% masy teoretycznej).



keton 43: 4-((3aR,6aR)-3-izopropyl-6a-metylo-perhydo-4-oksapentalen-3a-ylo)-butan-2-on

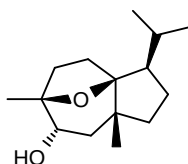
$^1\text{H-NMR}$: $\delta=0,91(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $0,95(\text{d}, J=6,7\text{Hz}, 3\text{H})$; $1,09(\text{s}, 3\text{H})$; $2,15(\text{s}, 3\text{H})$; $2,52(\text{t}, J=7,9\text{Hz}, 2\text{H})$; $3,60\text{--}3,80(\text{m}, 2\text{H})\text{ppm}$.

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta=19,8$; $24,1$; $24,2$; $24,7$; $27,6$; $29,9$; $30,1$; $39,0$; $39,4$; $41,5$; $52,1$; $54,8$; $66,7$; $93,2$; $209,3\text{ppm}$.

MS (70 eV): m/z (%)=238(6) [M^+]; 195(100); 43(92); 154(40); 55(34); 95(30); 110(27); 69(26); 81(17); 123(11).

31. Epoksydacja karotolu – synteza daukolu 45.

Do roztworu karotolu **1** (5,00g, 22,49mmol) w dichlorometanie (50ml), dodać MCPBA (6,30g, 28,11mmol). Mieszaninę mieszać w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, następnie dodać węglanu sodu (6,00g) i bezwodnego siarczanu magnezu (1,00g), mieszaninę mieszać przez kolejne 2 godziny. Roztwór przesączyć przez sącze karbowany w celu oddzielenia osadu nieorganicznego oraz soli sodowej kwasu m-chlorobenzoowego. Osad przemyć dichlorometanem (100ml). Rozpuszczalnik usunąć na wyparce rotacyjnej, a pozostałość rozpuścić w heksanie (5ml) i pozostawić do krystalizacji. Po 72 godzinach uzyskuje się białe igły daukolu **45** z wydajnością 79,30 % (4,25g) i 99,30 % czystością (GC), temperatura topnienia: 117-118°C.



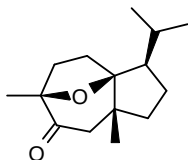
daukol 45: (2S,3S,6S,7R,10R)-2-hydroksy-2,3-dihydrodauka-3,6- β -tlenek

$$[\alpha]_D^{27} = -20,3 \text{ (c=7,2, EtOH)}.$$

MS (70 eV): m/z (%)=238(3) [M^+]; 151(100); 43(45); 194(31); 136(29); 93(21); 133(19); 55(18); 69(12); 97(9).

32. Utlenienie daukolu do daukonu 46.

Do mieszanego roztworu daukolu **45** (4,00g, 16,78mmol) w dichlorometanie (40ml), dodać PCC (3,88g, 17,62mmol) oraz silikażel (7,6g). Po 24 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej usunąć rozpuszczalnik na wyparce obrotowej, a pozostałość ekstrahować eterem dietylowym (4x50ml). Po wysuszeniu warstwy organicznej nad bezwodnym Na₂SO₄, przesączyć warstwę organiczną i usunąć rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Produkt (żółty olej) oczyścić przez chromatografię kolumnową (heksan/eter dietylowy, 2:1). Otrzymuje się bezbarwny olej z wydajnością 78,0% (3,25g) i 99,8% czystością (GC). Produkt można krystalizować z heksanu w temperaturze -15°C, w wyniku krystalizacji otrzymuje się białe kryształy daukonu **46**, temperatura topnienia: 42-43°C.



daukon 46: (3S,6S,7R,10R)-2-epoksy-2,3-dihydrodauka-3,6-β-tlenek

$[\alpha]_D^{26} = -147,4$ (c=2,08, CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,85(d, J=6,1Hz, 3H); 0,99(s, 3H); 1,02(d, J=6,1Hz, 3H); 1,37(s, 3H); 2,15(d, J_{gem}=14,9Hz, 1H); 2,44(d, J_{gem}=14,9Hz, 1H); 2,45-2,53(m, 1H)ppm.

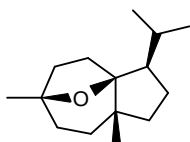
¹³C-NMR: δ=18,5(q); 21,1(q); 21,4(q); 23,0(q); 27,3(t); 31,0(d); 31,9(t); 34,3(t); 39,8(t); 47,8(t); 49,3(s); 51,7(d); 86,5(s); 91,3(s); 208,6(s)ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=236(2) [M⁺]; 108(100); 43(47); 150(44); 93(19); 122(15); 208(13); 93(12); 81(11); 135(10).

33. Hydroksyrtęciowanie połączone z odręciowaniem karotolu.

Synteza 2,3-dihydrodauka-3,6- β -tlenku 6-1.

Do roztworu karotolu **1** (1,00g, 4,50mmol) w suchym THF (5 ml), dodać octan rtęci(II) (1,58g, 4,96mmol), roztwór mieszać w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie dodać NaBH₄ (0,255g, 6,74mmol) rozpuszczony w 0,1M wodnym roztworze wodorotlenku sodowego (2ml). Mieszaninę mieszać przez kolejne 2 godziny w temperaturze pokojowej, rozpuszczalnik usunąć na wyparce. Po dodaniu wody (10ml) produkt wyekstrahować eterem dietylowym (3x10 ml). Warstwę organiczną osuszyć bezwodnym siarczanem sodu. Odparować rozpuszczalnik, a pozostałość oczyścić poprzez chromatografię faszową (heksan/AcOEt, 100:1). W wyniku reakcji otrzymuje się związek **6-1** wydajnością 60,0% (0,60g) i 95,7% czystością (GC).



tlenek 6-1: (3R,6S,7R,10R)-2,3-dihydrodauka-3,6- β -tlenek

$[\alpha]_D^{24} = -28,2$ (c=2,25, CHCl₃).

¹H-NMR: δ =0,81(d, J =6,4Hz, 3H); 1,00(s, 3H); 1,06(d, J =6,4Hz, 3H); 1,33(s, 3H); 2,12-2,21(m, 1H)ppm.

¹³C-NMR: δ =20,8(q); 21,8(q); 23,5(q); 25,8(q); 26,2(t); 31,5(t); 32,0(d); 33,6(t); 33,6(t); 35,6(t); 40,8(t); 42,5(s); 53,5(d); 82,6(s); 91,7(s)ppm.

MS (70 eV): m/z (%)=222(25) [M^+]; 139(100); 43(93); 69(72); 193(70); 151(61); 55(58); 179(51); 97(48); 207(43); 93(41); 109(38).

34. Hydrogenacja karotolu do dihydrokarotolu 47.

Reagenty i rozpuszczalniki:

- karotol **1** – 0,30g (1,35mmol)
- PtO₂ – 0,003g
- etanol bezwodny – 10ml

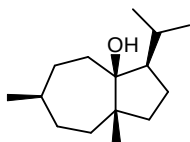
Wg procedury zamieszczonej w *Materiały i metody*.

Czas redukcji około 5 godzin.

Chromatografia kolumnowa (FC) – warstwa żelu – 5cm, średnica kolumny 2cm.

Jako eluent stosować mieszaninę heksan-octan etylu o stosunku objętościowym 100:3.

W wyniku redukcji otrzymuje się 0,29g (1,29mmol) dihydrokarotolu **47**, co stanowi 95,7% masy teoretycznej, czystość produktu 98,2% (GC).



dihydrokarotol 47: (3R,6S,7S,10R)- 2,3-dihydrodaukan-6-ol

$[\alpha]_D^{21} = +4,3$ (c=0,74, CHCl₃).

¹H-NMR: δ=0,89(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,92(d, *J*=6,8Hz, 3H); 0,97(d, *J*=6,8Hz, 3H); 1,00(s, 3H)ppm.

¹³C-NMR: δ=21,1; 23,3; 23,5; 24,0; 25,2; 27,4; 31,0; 32,4; 37,2; 38,8; 40,8; 42,4; 48,4; 58,4; 83,7ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%)=224(3) [*M*⁺]; 140(100); 55(52); 43(49); 97(40); 69(39); 83(24); 112(21); 125(7); 163(6).

SPIS RYSUNKÓW

Rys. 1: Karotol 1 i daukan (karotan) 1-2	9
Rys. 2: Proponowane szkielety wzoru strukturalnego karotolu.....	10
Rys. 3: Kwiatostan marchwi siewnej <i>Daucus carota</i> ssp. <i>sativus</i>	12
Rys. 4: Schemat przekształceń karotolu wykonanych przez F. Sorma i L. Urbanka w latach 1948-1951	15
Rys. 5: Synteza przeprowadzona przez G. Chiurdoglu i M. Descamps.....	17
Rys. 6: Związki naturalne lub ich analogi otrzymane z karotolu.....	18
Rys. 7: Związki powstające w wyniku eliminacji wody z cząsteczki karotolu.....	19
Rys. 8: Ogólny wzór gagunin (konfiguracja centrów asymetrii nie jest konfiguracją absolutną).	21
Rys. 9: Cjantiwigina J oraz U.	21
Rys. 10: Wzór ogólny cjantiwigin.	22
Rys. 11: Wzór ogólny struktury hamigeranów.	23
Rys. 12: Bioaktywne związki izolowane z <i>Cyathus helenae</i> i <i>earlei</i>	24
Rys. 13 Erinacyna A (13-1), B (13-2), C (13-3) E (13-4) oraz H (13-5).	25
Rys. 14: CJ-14,258 (14-1), CJ-15,534 (14-2), CP-412,065 (14-3), kwas retigeranowy (14-4) oraz aleurodiskal (14-5).	26
Rys. 15: zapachowe pochodne (hydro-)indenu.	27
Rys. 16: Celestolid® 16-1 , Fantolid® 16-2 i ich pochodne.....	28
Rys. 17: Schemat pochodnych indanu o zapachu piżma otrzymanych przez D. Cherqaoui (podstawniki w tabeli 4).....	29
Rys. 18: Galaksolid®.....	30
Rys. 19: Niearomatyczne piżma policykliczne	30
Rys. 20: Bioaktywne pochodne 1-izopropyl-3a-metylohydroazulenu.....	31
Rys. 21: (+)-cedrol i jego pochodne.....	33
Rys. 22: (-)-Kushimone 22-1 oraz liguloxide 22-2	33
Rys. 23: Przykłady użycia ketonu ($\pm$)- <i>trans</i> - 3 jako elementu budulcowego w syntezie szkieletu węglowego związków bioaktywnych.	34
Rys. 24: Inne przykłady zastosowania ketonu 3 w syntezie związków identycznych z naturalnymi bądź ich analogów.....	35
Rys. 25: Synteza związku ($\pm$)- <i>trans</i> - 3 i rozdział enancjomerów.	35
Rys. 26: Synteza związku 1-izopropyl-3a-metylohydroindenowego z (<i>R</i>)-(+)-limonenu.	36
Rys. 27: Schemat otrzymywania hydroindenowego bromoestru 27-1 z (<i>R</i>)-(+)-limonenu.	36
Rys. 28: Schemat syntezy allocjatyny B ₂ z 3-metylocykloheks-2-enonu.	36
Rys. 29: Schematyczny rysunek nabłonka węchowego.....	39

Rys. 30: Cząsteczki związku zapachowego dopasowują się do receptorów jak „klucz do zamka”.	39
Rys. 31: Włoski węchowie – powiększenie 10000 razy.	39
Rys. 32: Schemat mechanizmu wywoływania wrażenia węchowego.	40
Rys. 33: Acitral®.	43
Rys. 34: Numeracja szkieletu daukanu oraz indenowego i podstawników przyjęta w pracy....	44
Rys. 35: Synteza Mageritonu.	45
Rys. 36: Dienon 5 o zapachu piżmowym.	45
Rys. 37: Wykorzystanie dienonu ($\pm$)-5 w syntezie cjatynowej pochodnej 24-1 .	46
Rys. 38: Keton (3 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)- 3 .	46
Rys. 39: Synteza erinacyny A z enonu 3 .	47
Rys. 40: Synteza ketonu 3 przeprowadzona przez Allarda.	47
Rys. 41: Transformacja karotolu do dihydroksyketonu 2 .	48
Rys. 42: Główne produkty dehydratacji dihydroksyketonu 2 .	48
Rys. 43: Izomeryzacja dienonu 4 do piżma 5 .	49
Rys. 44: Możliwy mechanizm izomeryzacji dienonu 4 do dienonu 5 .	50
Rys. 45: Plan syntezy ketonu 5 .	51
Rys. 46: Dehydratacja dihydroksyketonu 4 .	52
Rys. 47: Redukcja dienonów 4 i 6 do enonów 8 .	54
Rys. 48: Schemat dehydrogenacji enonów 8 do „piżma”.	55
Rys. 49: Bromowanie w pozycji alilowej enonów 8 i dehydrohalogenacja powstałego produktu.	56
Rys. 50: Synteza ketonu 5 poprzez keton 3 .	57
Rys. 51: Przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia dla charakterystycznych protonów związku 10 , na podstawie widma COSY ^1H - ^1H . Prawdopodobna struktura przestrzenna hydroksyenonu 10 .	58
Rys. 52: Redukcja hydroksyenonu 10 .	58
Rys. 53: Możliwe izomery hydroksyketonów 11 .	59
Rys. 54: Alkaliczna izomeryzacja hydroksyketonów 11 .	59
Rys. 55: Zoptymalizowany model hydroksyenonu 10 (HyperChem 7.01), wodory usunąłem ze względu na czytelność rysunku.	60
Rys. 56: Prawdopodobna struktura izomeruA hydroksyketonu 11 . Wodory pominąłem ze względu na czytelność rysunku.	60
Rys. 57: Synteza octanów 12 .	61
Rys. 58: Hydroliza octanów do dioli 13 .	62
Rys. 59: Obraz rentgenograficzny diolu 13 (produkt główny).	63
Rys. 60: Produkty główne szeregu przekształceń związku 10 do 13 .	63

Rys. 61: Utlenienie diolu 13 .	63
Rys. 62: Dehydratacja hydroksyketonu 14 do enonu 3 .	64
Rys. 63: Prawdopodobna retrokondensacja hydroksyketonu 14 .	64
Rys. 64: Synteza enonu 3 poprzez etery winylowe 17 .	66
Rys. 65: Możliwa inwersja konfiguracji oraz migracja wiązania podwójnego w syntezie enonu 3 z zastosowaniem ortomrówczanów.	66
Rys. 66: Obserwowane (izomer <i>cis</i>) i literaturowe (izomer <i>trans</i>) przesunięcia chemiczne wybranych atomów węgla oraz wodoru.	67
Rys. 67: Synteza Grignarda i przegrupowanie Rupe.	67
Rys. 68: Synteza ketoestru 18 z dihydroksyketonu 2 .	70
Rys. 69: Bezpośrednia synteza dienonu 5 z dihydroksyketonu 2 .	71
Rys. 70: Możliwy mechanizm przekształcenia dienonu 4 i 6 do pizma 5 .	71
Rys. 71: Możliwe produkty pełnej dehydratacji dihydroksyestru 24 .	72
Rys. 72: Synteza dihydroksyestru 24 z dihydroksyketonu 2 .	72
Rys. 73: Widmo ¹ H-NMR dihydroksykwasy 23 i dihydroksyketonu 2 .	73
Rys. 74: Obraz rentgenograficzny dihydroksykwasy 23 , linie przerywane – wiązania wodorowe.	73
Rys. 75: Obraz rentgenograficzny komórki elementarnej monokryształu hydratu związku 23 .	74
Rys. 76: Eliminacja wody z dihydroksyestru 24 , najbardziej prawdopodobne produkty.	75
Rys. 77: Związki zapachowe zawierające ugrupowanie epoksydowe.	76
Rys. 78: Epoksydacja mononienasyconego hydroksyketonu 13 .	77
Rys. 79: Wzór strukturalny hydroksyepoksyketonu 28 , uzyskany w wyniku rentgenografii strukturalnej monokryształu (linie przerywane – wiązania wodorowe, obrazowanie - program Mercury 1.4).	78
Rys. 80: Sposób wiązania dwóch cząsteczek związku 28 w sieci krystalicznej, poprzez wiązanie wodorowe (linie przerywane). Atomy wodoru usunąłem ze względu na czytelność rysunku.	78
Rys. 81: Analiza ¹ H-NMR tosylanu 29 .	79
Rys. 82: Utworzenie tosylanu 29 .	79
Rys. 83: Synteza nienasyconego α,β-epoksyketonu 30 .	80
Rys. 84: Utworzenie trienonu 31 .	81
Rys. 85: Model trienonu 31 (HyperChem 7.01).	82
Rys. 86: Dekarboksylacja α,β-epoksykwasy 32 do hydroksyketonu 14 .	82
Rys. 87: Synteza 1,7a-epoksyenonu 36 poprzez ketoctan 33 .	84
Rys. 88: Nienasycony epoksyketon 36 .	85
Rys. 89: Redukcja enonu 3 do ketonu 37 .	87
Rys. 90: Modele ketonów 37 o <i>cis</i> i <i>trans</i> -skondensowanym układzie pierścienia hydroindenowego.	88

Rys. 91: Widmo korelacyjne (COSY- ^1H - ^{13}C) mieszaniny ketonów 37 , kolor niebieski izomer <i>trans</i> - 3a,7a , kolor czerwony izomer <i>cis</i> - 3a,7a .	89
Rys. 92: Przesunięcia chemiczne wybranych atomów węgla dla otrzymanego izomeru o <i>trans</i> -skondensowanym układzie pierścienia hydroindenowego w porównaniu z widmem literaturowym.	89
Rys. 93: Wzory przestrzenne <i>trans</i> -skondensowanych pierścieni perhydroindenowych dla izomeru <i>3R</i> oraz <i>3S</i> ketonu 37 (protony usunięto).	90
Rys. 94: Regiospecyficzna dehydratacja (5 <i>S</i>)-hydroksyoctanu 12 .	91
Rys. 95: Plan syntezy dienonu 41 .	92
Rys. 96: Synteza dienonu 6 .	94
Rys. 97: Hipotetyczna transformacja mononienasyconego hydroksyketonu 10 do dienonu 4 .	94
Rys. 98: Dihydroksyketon 42 , utworzenie ketonu 43 .	95
Rys. 99: Ozonowanie karotolu 1 w metanolu i rozkład produktów nadtlenkowych.	95
Rys. 100: Synteza ketonu 43 .	96
Rys. 101: Synteza daukolu 45 , daukonu 46 , dihydrokarotolu 47 oraz karota-5,8- β -tlenku 6-1 z karotolu 1 .	98
Rys. 102: Epoksydacja karotolu 1 , synteza daukolu 45 .	99
Rys. 103: Konformacja karotolu 1 i wynikający z niej kierunek ataku na wiązanie podwójne.	99
Rys. 104: Synteza 2,3- α - oraz 2,3- β -epoksydów z octanu karotolu.	99
Rys. 105: Uwodornienie karotolu 1 , synteza dihydrokarotolu 47 .	101
Rys. 106: Trzy jednostki izoprenowe (kolor czerwony) w szkielecie dienonu 5 .	102
Rys. 107: Zakresy absorpcji w podczerwieni, charakterystyczne dla związków o zapachu piżma wg L. Turina.	103
Rys. 108: Widma dienonów, odpowiednio: 5 , 4 oraz 6 wyznaczone w programie HyperChem.	103
Rys. 109: Model dienonu 5 oraz fantolidu jako przykładu piżma indanowego.	104
Rys. 110: Modele enonów 8 .	104
Rys. 111: Model dienonu 4 .	104
Rys. 112: Model dienonu 6 .	105
Rys. 113: Model dienonu 41 .	105
Rys. 114: Modele ketonów 37 (odpowiednio <i>cis</i> - i <i>trans</i> -skondensowany).	106
Rys. 115: Struktury związków otrzymanych w ramach pracy.	108
Rys. 116: Schemat aparatury do redukcji	110
Rys. 117: Schemat układu naczyń do krystalizację poprzez „dyfuzję par”.	111

LITERATURA

- ¹ E.L. Ghisalberti – The daucane (carotane) class of sesquiterpenes – *Phytochemistry* – **1994**, 37(3), 597
- ² Y. Asahina, T. Tsukamoto – Essential oil of *Daucus carota* L. – *J. Pharm. Soc Japan* – 1926, 525, 961-969
- ³ F. Šorm, L. Urbánek – On terpenes VI – on the constitution of carotol I – *Coll. Czech. Chem. Commun.* – **1948**, 13, 49
- ⁴ F. Šorm, L. Urbánek – On terpenes VI – on the constitution of carotol II – *Coll. Czech. Chem. Commun.* – **1948**, 13, 421
- ⁵ F. Šorm, L. Urbánek – On terpenes IV – on the constitution of carotol – *Coll. Czech. Chem. Commun.* – **1951**, 16, 49
- ⁶ F. Šorm, V. Herout, V. Sýkora – Advances in sesquiterpene chemistry – *Perfum. Essent. Oil Rec.* – **1959**, 50, 688
- ⁷ V. Sýkora, L. Novotný F. Šorm – Constitution of carotol and daucol – *Tetrahedron Lett.* – **1959**, 14, 24-28
- ⁸ G. Chiurdoglu, M. Descamps – Contribution a l'étude des composés sesquiterpéniques – IV – étude de la structure du carotol, alcool C₁₅H₂₆O de l'essence de *Daucus carota* – *Tetrahedron* – **1960**, 8, 271
- ⁹ H. Herout, M. Holoub, L. Novotný F. Šorm – Constitution of carotol and daucol – *Chemistry and Industry* – **1960**, 662-663
- ¹⁰ L.H. Zalkow, E.J. Eisenbraun, J.N. Shoolery – Structures of carotol and daucol – *J. Org. Chem.* – **1961**, 26, 981
- ¹¹ V. Sýkora, L. Novotný, M. Holub, V. Herout, F. Šorm – On terpenes CXVII – The proof of structure of carotol and daucol – *Coll. Czech. Chem. Commun.* – **1961**, 26, 788
- ¹² J. Levisalles, H. Rudler – Stéréochimie du carotol – *Bull. Soc. Chim. France* – **1964**, 2020
- ¹³ J. Levisalles, H. Rudler – Terpénoïdes II – Carotol I - Stéréochimie du carotol – *Bull. Soc. Chim. France* – **1967**, 2059
- ¹⁴ H. de Broissia, J. Levisalles, H. Rudler - Terpénoïdes V – Carotol IV – Synthèse du (+)-daucène, du (+)-carotol et du (-)-daucol – *Bull. Soc. Chim. France* – **1972**, 4314
- ¹⁵ H. de Broissia, J. Levisalles, H. Rudler – Total synthesis of the sesquiterpenes (+)-daucene, (+)-carotol and (-)-daucol – *J.C.S. Chem. Comm.* – **1972**, 855

- ¹⁶ Salma A. El-Sawi, M.A. Mohammed – Cumin herb as a new source of essential oils and its response to foliar spray with some micro-elements – *Food Chemistry* – **2002**, 77, 75–80
- ¹⁷ Mitsuo Miyazawa, Kohsuke Kurose, Akiko Itoh, Noboru Hiraoka – Comparison of the essential oils of *Glehnia littoralis* from Northern and Southern Japan – *J. Agric. Food Chem.* – **2001**, 49, 5433-5436
- ¹⁸ Jesus Pala-Paul, Ma Jose Perez-Alonso, Arturo Velasco-Negueruela, Jezabel Vadare, Ana Ma Villa, Jesus Sanz, Joseph J. Brophy – Essential oil composition of the different parts of *Eryngium bourgatii* Gouan from Spain – *Journal of Chromatography A* – **2005**, 1074, 235–239
- ¹⁹ A. Kurowska, I. Gałazka – Essential oil composition of the parsley seed of cultivars marketed in Poland – *Flavour Fragr. J.* – (w druku)
- ²⁰ J.A. Pino, A. Rosado, V. Fuentes – Chemical composition of the seed oil of *Eryngium foetidum* L. from Cuba – *J. Essent. Oil Res.* – **1997**, 9, 123
- ²¹ J.A. Pino, A. Rosado, V. Fuentes – Composition of the leaf oil of *Eryngium foetidum* L. from Cuba – *J. Essent. Oil Res.* – **1997**, 9, 467
- ²² R. Salgues – Chimie végétale – L'alcool sesquiterpénique de l'essence de *Seseli tortuosum* L. (Ombellifère) - *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* – **1955**, 241, 677
- ²³ A. Praczko, J. Gora – Free and glycosidic aroma compounds in inflorescences of *Tilia cordata* Mill. – *Herba Polonica* – **2001**, 47(3), 191-202
- ²⁴ M.V. Bhaskara Reddy, P. Angers, A. Gosselin, J. Arul – Characterization and use of essential oil from *Thymus vulgaris* against *Botrytis cinerea* and *Rhizopus stolonifer* in strawberry fruits – *Phytochemistry* – **1998**, 47(8), 1515-1520
- ²⁵ H. D. Skaltsaa, C. Demetzosa, D. Lazarib, M. Sokovicc – Essential oil analysis and antimicrobial activity of eight *Stachys* species from Greece – *Phytochemistry* – **2003**, 64, 743–752
- ²⁶ A. Cakir, S. Kordali, H. Kilic, E. Kaya – Antifungal properties of essential oil and crude extracts of *Hypericum linarioides* Bosse – *Biochemical Systematics and Ecology* – **2005**, 33, 245–256
- ²⁷ J.Radusiene, A. Judzentiene, G. Bernotiene – Essential oil composition and variability of *Hypericum perforatum* L. growing in Lithuania – *Biochemical Systematics and Ecology* – **2005**, 33(2), 113-124

- ²⁸ P.M. Abreu, R.G. Noronha – Volatile constituents of the rhizomes of *Aframomum alboviolaceum* (Ridley) K. Schum. from Guinea-Bissau – *Flavour Fragrance J.* – **1997**, 12, 79
- ²⁹ Nguyen Xuan Dung – Constituents of the rizome and root oils of *Catimbium latilabre* (Ridl.) Holtt. from Vietnam – *J. Essent. Oil Res.* – **1994**, 6 – 327-329
- ³⁰ D.L. Moreira, P.O. De Souza, M.A.C. Kaplan, E.F. Guimaraes – Essential oil analysis of four Peperomia species (*Piperaceae*) – Acta Hortic. 500 (Second World Congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human Welfare, 1997), 65-69 1999
International Society for Horticultural Science, **1999**, 65-69
- ³¹ K.C. Wong, S.G. Chee, C.C. Er – Volatile constituents of the fruits of *Muntingia calabura* L. – *J. Essent. Oil Res.* – **1996**, 8, 423-426
- ³² M. Mirza, M. Najafpour Navaei, M. Dini – Chemical composition of the oil of *Cleome iberica* DC. – *Flavour Fragr. J.* – **2005**, 20, 434-435
- ³³ D.A. Heatherbell, R.E. Wrolstad – Carrot volatiles. 2. Influence of variety, maturity, storage – *J. Food. Sci.* – **1971**, 36, 225-227
- ³⁴ R. Habegger, B. Müller, A. Hanke, W.H. Schnitzler – Geruchsgebende inhaltsstoffe im ätherischen öl – *Gartenbauwissenschaft* – **1996**, 61(5), 225-229
- ³⁵ M. Staniszewska, J. Kula – Composition of the essentials oil from wild carrot umbels (*Daucus carota* L. ssp. *carota*) growing in Poland – *J. Essent. Oil Res.* – **2001**, 13, 439-441
- ³⁶ M. Gonny, P. Bradesi, J. Casanova – Identification of the components of the essentials oil from wild Corsican *Daucus carota* L. using ¹³C-NMR spectroscopy – *Flavour Fragr. J.* – **2004**, 19, 423-433
- ³⁷ J. Kula, R. Bonikowski, K. Izydorczyk, A. Czajkowska, M. Staniszewska – Chemical composition of carrot umbel oils from *Daucus carota* L. ssp. *sativus* cultivated in Poland – *Flavour Fragrance Journal* – w druku
- ³⁸ H. Strzelecka, T. Soroczyńska – Badanie polskich olejków – część IX – badanie olejków z owoców różnych odmian marchwi *Daucus carota* L. – *Farmacja Polska* – **1974**, 30, 13
- ³⁹ H. Janistyn: Taschenbuch der modernen parfumerie und kosmetik –
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft H.B.H., Stuttgart **1974**, str. 17
- ⁴⁰ R. Benecke, K. Reichold, M. Kessel, W. Schmidt – Vergleichende untersuchungen über den Gehalt an ätherischem Öl und dessen Zusammensetzung in den Früchten

- verschiedener Sorten von *Daucus carota* L. ssp. *sativus* (Hoffm.) Arcang. – *Pharmazie* – **1987**, 42, 256
- ⁴¹ I. Jasicka-Misiak – Allelochemia marchwi (*Daucus carota* L.) – *Biotechnologia* – **2000**, 3(50), 100
- ⁴² M. Landsberg (1890), cytowany w: E. Gildemeister, F. Hoffman: Die Aetherischen Oele – Akademie Verlag, Berlin **1961**, tom VI, str. 527
- ⁴³ E. Richter – Zur Kenntnis des Möhrenöles, des ätherischen Oeles der fruchte von *Daucus carota* L. – *Arch. d. Pharm.* – **1909**, 247, 391
- ⁴⁴ A. Parczewski, Z. Rajkowski – Materiały do poznania olejków krajowych roślin z rodziny *Umbelliferae* – część VI – badanie składu chemicznego olejku z owoców *Daucus carota* L. – *Diss. Pharm.* – **1962**, XIV(1), 83
- ⁴⁵ B. Toulemonde, F. Paul, D. Beauverd – Composition de l'huile essentielle de semence de carotte (*Daucus carota* L.) – *Parfum. Cosmet. Arom.* – **1987**, 77, 65
- ⁴⁶ V. Mazzoni, F. Tomi, J. Casanova – A daucane-type sesquiterpene from *Daucus carota* seed oil – *Flavour Fragr. J.* – **1999**, 14, 268-272
- ⁴⁷ E. Stahl cytowany w: H. Strzelecka, T. Soroczyńska – Badanie polskich olejków – część IX – badanie olejków z owoców różnych odmian marchwi *Daucus carota* L. – *Farmacja Polska* – **1974**, 30, 13
- ⁴⁸ Г.В. Пигулевский, И. Ковалева – ЭФИРНОЕ МАСЛО ИЗ ПЛОДОВ ДИКОЙ МОРКОВИ – *Daucus carota* L. – *Žurn. prikl. Chim.* – **1955**, 28, 1355
- ⁴⁹ Г.В. Пигулевский, И. Ковалева – ЭФИРНОЕ МАСЛО ИЗ ПЛОДОВ ДИКОЙ МОРКОВИ – *Daucus carota* L. (СРЕДНЯЯ АЭИЯ) – *Žurn. prikl. Chim.* – **1959**, 12, 2703
- ⁵⁰ J.W. Hogg, S.J. Terhune, B.M. Lawrence – Essential oils and their constituents XVIII. Cis- and Trans-bergamotene – *American Perfumer (Cos.&Perf.)* – **1974**, 89(9), 64,66,69
- ⁵¹ M. Ashraf, S.A. Zaidi, S. Mahmood, M.K. Bhatti – Studies on the essential oils of the Pakistani species of the family *Umbelliferae*. Part 31. Wild *Daucus carota* (carrot) seed oil – *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* – **1979**, 22, 258-259
- ⁵² V. Kilbarda, N. Nanusevic, N. Dogovic, R. Ivanic, K. Savin – Content of the essential oil of carrot and its antibacterial activity – *Pharmazie* – **1996**, 51, 777-778

- ⁵³ D. Mockute, O. Ninvinskiene – The sabinene chemotype of essential oil of seeds of *Daucus carota* L. ssp. *carota* growing wild in Lithuania – *J. Essent. Oil Res.* – **2004**, 16(4), 277-281
- ⁵⁴ B.M. Lawrence – Progress in essential oils – Carrot seed oil – *Perf. & Flavor.* – **1980**, 5, 29
- ⁵⁵ B.M. Lawrence – Progress in essential oils – Carrot seed oil – *Perf. & Flavor.* – **1988**, 13, 61
- ⁵⁶ B.M. Lawrence – Progress in essential oils – Carrot seed oil – *Perf. & Flavor.* – **1999**, 24, 52
- ⁵⁷ M. Staniszevska, J. Kula – Marchew (*Daucus carota* L.) – zastosowanie i skład chemiczny olejku – *Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej* – **1999**, 813, 77-85
- ⁵⁸ M. Allard, J. Levisalles, H. Rudler – Terpénoïdes IV – Carotol III – Corrélation entre la (-)-dihydrocarvone et le (+)-carotol ; remarques sur l'acétolyse de tosylates cétoniques – *Bull. Soc. Chim. France* – **1968**, 303
- ⁵⁹ R.S. Dhillon, V.K. Gautam, P.S. Kalsi, B.R. Chhabra – carota-1,4- β -oxide, a sesquiterpene from *Daucus carota* – *Phytochemistry* – **1989**, 28(2), 639
- ⁶⁰ Y. Hashidoko – The phytochemistry of *Rosa rugosa* – *Phytochemistry* – **1996**, 43(3), 535
- ⁶¹ D.F. Wiemer i D.C. Ales – Lasidiol angelate: ant repellent sesquiterpenoid from *Lasiantheae fruticosa* – *J. Org. Chem.* – **1981**, 46, 5449-5450
- ⁶² Y. Hashidoko, S. Tahara, J. Mizutani – Sesquiterpene hydrocarbons in glandular exudate of *Rosa rugosa* leaves – *Z. Naturforsch.* – **1992**, 47c, 353
- ⁶³ V. Castro, J. Jakupovic i F. Bohlman cytowani w: Y. Hashidoko, S. Tahara, J. Mizutani – Sesquiterpene hydrocarbons in glandular exudate of *Rosa rugosa* leaves – *Z. Naturforsch.* – **1992**, 47c, 353
- ⁶⁴ R. Kaiser i P. Naegeli cytowani w: Y. Hashidoko, S. Tahara, J. Mizutani – Sesquiterpene hydrocarbons in glandular exudate of *Rosa rugosa* leaves – *Z. Naturforsch.* – **1992**, 47c, 353
- ⁶⁵ J.R. Rho, H.S. Lee, C.J. Sim, J. Shin – Gaganins, highly oxygenated diterpenoids from the sponge *Phorbas* sp. – *Tetrahedron* – **2002**, 58(47), 9585-9592
- ⁶⁶ J. Peng, K. Walsh, V. Weedman, J.D. Bergthold, J. Lynch, K.L. Lieu, I.A. Braude, M. Kelly, M.T. Hamann – The new bioactive diterpenes cyanthiwiggins E-AA from the Jamaican sponge *Myrmekioderma styx* – *Tetrahedron* – **2002**, 58(39), 7809-7820

- ⁶⁷ K.D. Wellington, R.C. Cambie, P.S. Rutledge, P.R. Bergquist – Chemistry of sponges. 19. novel bioactive metabolites from *Hamigera tarangaensis* – *J. Nat. Prod.* – **2000**, 63(1), 79 - 85
- ⁶⁸ W.A. Ayer, L.L. Carstens – Diterpenoids metabolites of *Cyathus helenae*. Cyathin B₃ and cyathin C₃ – *Can. J. Chem.* – **1973**, 51, 3157-3160
- ⁶⁹ W.A. Ayer, S.P. Lee – Metabolites of bird's nest fungi. Part 11. Diterpenoid metabolites of *Cyathus earlei* Lloyd – *Can. J. Chem.* – **1979**, 57, 3332-3337
- ⁷⁰ H. Kawagishi, A. Shimada, S. Hosokawa, H. Mori, H. Sakamoto i inni – Erinacines E, F, and G, stimulators of Nerve Growth Factor (NGF) - Synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum* – *Tetrahedron Lett.* – **1996**, 37(41), 7399-7402
- ⁷¹ E. W. Lee, K. Shizuki, S. Hosokawa, M. Suzuki, H. Suganuma i inni – Two novel diterpenoids, erinacines H and I from mycelia of *Hericium erinaceum* - *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – **2000**, 64(11), 2402-2405
- ⁷² T. Saito, F. Aoki, H. Hirai, T. Inagaki, Y. Matsunaga i inni – Erinacine E as a kappa opioid receptor agonist and its new analogs from a basidiomycete, *Hericium ramosum* – *J. Antibiot.* – **1998**, 51(11), 983 - 990
- ⁷³ H. Kawagishi, A. Shimada, R. Shirai, K. Okamoto, F. Ojima, H. Sakamoto, Y. Ishiguro, S. Furukawa – Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum* – *Tetrahedron Lett.* – **1994**, 35(10), 1569-1572
- ⁷⁴ S. Herman, Patent, US 4983637, 1991 r.
- ⁷⁵ U. Lauer, T. Anke, W.S. Sheldrick, A. Scherer, W. Steglich - Antibiotics from basidiomycetes. XXXI. Aleurodiscal: an antifungal sesterterpenoid from *Aleurodiscus mirabilis* (Berk. & Curt.) Hohn. – *J Antibiot.* – **1989**, 42(6), 875-882
- ⁷⁶ J. Kula, A. Masarweh – 12-nor-Alloisolongifolan-11-one, a ketone with amber-like odour from longifolene – *Flavour Fragr. J.* – **1998**, 13, 277-278
- ⁷⁷ Ph. Kraft, J.A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Frater – Odds and trends: recent developments in the chemistry of odorants – *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2000**, 39, 2980-3010
- ⁷⁸ Internetowy katalog związków zapachowych firmy International Flavour and Fragrance – www.iff.com
- ⁷⁹ Internetowy katalog związków zapachowych firmy Firmenich – www.firmenich.com

- ⁸⁰ R.Fenn – Musk: The choices – *Perf. & Flavour*. – **1999**, 24(2), 17
- ⁸¹ Manual on Nitromusks and Polycyclic Musks – Brussels, Belgium – EFFA (**1998**)
- ⁸² Fuchs, Patent, US 2.759.022, 1956 r.
- ⁸³ G. Frater, J.A. Bajgrowicz, P. Kraft – Fragrance chemistry – *Tetrahedron* – **1998**, 54, 7633
- ⁸⁴ S.H. Weber, D.B. Spoelstra, E.H. Polak – New musk odorants; The structure of tert.amylated p-cymene. A new synthesis of polyalkylindans. I. – *Rec. Trav. Chim.* – **1955**, 74, 1179
- ⁸⁵ S.H. Weber, J. Stofberg, D.B. Spoelstra, R.J.C. Kleipool – New musk odorants; A new synthesis of polyalkylindans. II. – *Rec. Trav. Chim.* – **1956**, 75, 1433
- ⁸⁶ D.B. Spoelstra, S.H. Weber, R.J.C. Kleipool – New musk odorants III; Synthesis of several new acetylpolyalkylindans – *Rec. Trav. Chim.* – **1957**, 76, 193
- ⁸⁷ D.B. Spoelstra, S.H. Weber, R.J.C. Kleipool – New musk odorants; Aldehydes derived from polyalkylindans. IV. – *Rec. Trav. Chim.* – **1957**, 76, 206
- ⁸⁸ D.B. Spoelstra, S.H. Weber, R.J.C. Kleipool – New musk odorants V; A new synthesis of polyalkylindanes starting from styrenes – *Rec. Trav. Chim.* – **1963**, 82, 1100
- ⁸⁹ D. Cherqaoui, M. Esseffar, D. Villemin, J.M. Cense, M. Chastrette, D. Zakarya – Structure-musk odour relationship studies of tetralin and indan compounds using neutral networks – *New J. Chem.* – **1998**, 839
- ⁹⁰ IFF, Patent, US 3.360.530, 1967 r.
- ⁹¹ A.M. Galal, E.A. Abourashed, S.A. Ross, M.A. ElSohly, M.S. Al-Said, F.S. El-Feraly – Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis* – *J. Nat. Prod.* – **2001**, 64(3), 399 - 400
- ⁹² T.K. Razdan, B. Qadri, M.A. Qurishi, M.A. Khuroo, P.K. Kachroo – Sesquiterpene esters and sesquiterpene-coumarin ethers from *Ferula jaeskeana* – *Phytochemistry* – **1989**, 28(12), 3389-3394
- ⁹³ M.C. Sriraman i inni – Studies in sesquiterpenes .49. Sesquiterpenes from *Ferula-jaeschkeana* vatke .1. Jaeschkeanadiol-structure, stereochemistry – *Tetrahedron* – **1973**, 29, 985-991
- ⁹⁴ L.A. Golovina, A.I. Saidkhodzhaev – Structure and Stereochemistry of Lapidin – *Chem. Nat. Compd. (Engl.Transl.)* – **1981**, 17, 244-248

- ⁹⁵ K. Tamemoto, Y. Takaishi, C.B. Yoshihisa, K. Kawazoe, H. Shibata, T. Higuti, G. Honda, M. Ito, Y. Takeda, O.K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov – Sesquiterpenoids from the fruits of *Ferula kuhistanica* and antibacterial activity of the constituents of *F. kuhistanica* – *Phytochemistry* – **2001**, 58(5), 763 - 768
- ⁹⁶ M. Miski, A. Ulubelen, T.J. Mabry – Sesquiterpene alcohol esters from *Ferula- elaeochytris* – *Phytochemistry* – **1983**, 22(10), 2231-2234
- ⁹⁷ E.J. Corey, M.C. Desai, T.A. Engler – Total synthesis of (±)-retigeranic acid – *J. Am. Chem. Soc.* – **1985**, 107, 4339-4341
- ⁹⁸ B.B. Snider, N.H. Vo, S.V. O'Neil, B.M. Foxman – Synthesis of (±)-allocyathin B₂ and (+)-erinacine A – *J. Am. Chem. Soc.* – **1996**, 118, 7644-7645
- ⁹⁹ B.B. Snider, N.H. Vo, S.V. O'Neil – Synthesis of (±)-allocyathin B₂ and (+)-erinacine A – *J. Org. Chem.* – **1998**, 63, 4732-4740
- ¹⁰⁰ L.A. Paquette, T.M. Heidelbaugh – Studies directed to the synthesis of the antifungal antibiotic aleurodiscal. Enantioselective construction of an advanced beta-D-xyloside congener – *Synthesis* – **1998**, 495-508
- ¹⁰¹ K. Takeda, D. Nakane, M. Takeda – Synthesis of the tricyclic skeleton of cyathins using Brook rearrangement-mediated [3+4] annulation – *Organic Lett.* – **2000**, 2(13), 1903-1905
- ¹⁰² L.A. Paquette, X. Wang – total synthesis of 18-oxo-3-vigrene a constituent of the waxy surface resins of tobacco – *J. Org. Chem.* – **1994**, 59, 2052-2057
- ¹⁰³ G. Mehta, N. Krishnamurthy, S.R. Karra - Terpenoids to terpenoids: enantioselective construction of 5,6-, 5,7- and 5,8-fused bicyclic systems. Application to the total synthesis of isodaucane sesquiterpenes and dolastane diterpenes – *J. Am. Chem. Soc.* – **1991**, 113, 5765-5775
- ¹⁰⁴ T. Hudlicky, L. Radesca-Kwart, L. Li, T. Bryant – Short, enantioselective synthesis of (-)-retigeranic acid via [2+3] annulation – *Tetrahedron Lett.* – **1988**, 29(27), 3283-3286
- ¹⁰⁵ T. Hudlicky, A. Fleming, L. Radesca – [2+3] annulation of enones. Enantioselective total synthesis of (-)-retigeranic acid – *J. Am. Chem. Soc.* – **1989**, 111, 6691-6707
- ¹⁰⁶ M. Tori, N. Toyoda, M. Sono – Total synthesis of allocyathin B₂, a metabolite of bird's nest fungi – *J. Org. Chem.* – **1998**, 63, 306-313
- ¹⁰⁷ David J. Rowe (edytor): Chemistry and technology of flavors and fragrances – Blackwell Publishing Ltd, Oxford **2005**

- a) David J. Rowe – *Introduction* – str. 1
- b) Luca Turin – *Rational odorant design* – str. 261
- c) Michael Zwiely – *Aroma chemicalsII: Heterocycles* – str. 85
- ¹⁰⁸ Julia Müller: The H&R book of perfume – Verlagsgesellschaft R. Glöss & Co., Hamburg **1984**
- ¹⁰⁹ J. Kimball: <http://www.ultranet.com/~jkimball/BiologyPages/O/Olfaction.html>
- ¹¹⁰ L. Buck, R. Axel – A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition – *Cell* – **1991**, 65(1), 175-187
- ¹¹¹ J.H. Pevsner, A. Snowman, S. Synder – Odorant-binding Protein. – *J. Biol. Chem.* – **1990**, 265, 6118
- ¹¹² Ch. Burr – www.chandlerburr.com/emperor/unpub/6/
- ¹¹³ J.C. Leffingwell – www.leffingwell.com/olfaction.htm
- ¹¹⁴ T. Jacob – www.cf.ac.uk/biosi/staff/jacob/teaching/sensory/olfact1.html
- ¹¹⁵ L. Turin – A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception – *Chem. Senses* – **1996**, 21, 773-791
- ¹¹⁶ J. Kulesza, J. Kula, W. Kwiatkowski – Anwendung des carotols bei der synthese der riechstoffe – Riechstoffe Aromen Körperpflegemittel – **1973**, 34-37
- ¹¹⁷ R. Bonikowski – *Synteza pochodnych hydroindenu na bazie karotolu* – praca magisterska, Instytut Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej, Łódź **2001**
- ¹¹⁸ J.Kula, R.Bonikowski, M.Staniszevska, A.Krakowiak, M. W.Wieczorek, W.R. Majzner, G.D. Bujacz – Transformation of Carotol into the Hydroindane-Derived Musk Odorant – *Eur. J. Org. Chem.* – **2002**, 1826-1829
- ¹¹⁹ M. Staniszevska – *Olejki eteryczne z Daucus L. ssp. carota i Daucus carota L. ssp. sativus - porównanie składu chemicznego i właściwości biologicznych* – rozprawa doktorska, Instytut Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej, Łódź **2001**
- ¹²⁰ R.A. Abramovitch, I. Shinkai, B.J. Mavunkel, K.M. More, S. O'Connor, Sean – New Ring Systems from 1,2-Benzisothiazole-1,1-Dioxides and Related Compounds – *Tetrahedron* – **1996**, 52(9), 3339-3354
- ¹²¹ H.J. Kang, H.S. Jeong – New method of generating trifluoroperoxyacetic acid for the Baeyer-Villiger reaction – *Bull. Korean Chem. Soc.* – **1996**, 17, 5-6
- ¹²² M.G. Banwell, M. Berak, D.C.R. Hockless – Construction of the colchicine framework via two consecutive cyclopropane-mediated ring-expansion reactions – *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – **1996**, 18, 2217-2220

- ¹²³ T. Masamune, S. Sato, A. Abiko, M. Ono, A. Murai – Steric effect in regioselective cyclization of 3,4-epoxy alcohols to oxetanes – *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1980**, 53(10), 2895-2904
- ¹²⁴ G. Giannini – The use of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in the synthesis of fluorinated anthracyclonones – *Gazz. Chim. Ital.* – **1996**, 126(11), 771-772
- ¹²⁵ A.S. Demir – Tetramethyldiamidophosphoric acid chloride mediated epoxide-diene conversion and steroidal aromatization – *Tetrahedron* – **2001**, 57, 227-233
- ¹²⁶ A. Byczkiewicz – *Transformacja karotolu w pochodne hydroindanu* – praca magisterska, Instytut Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej, Łódź **2003**
- ¹²⁷ H. Rudler, J.R. Gregorio, B. Denise, J.M. Bregeault, A. Deloffre – Assessment of MTO as a catalyst for the synthesis of acid sensitive epoxides. Use of the biphasic system $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ with and without bipyridine and influence of the substituents on the double bonds – *J. Mol. Cat. A: Chemical* – **1998**, 133(3), 255-265
- ¹²⁸ G. Appendino, M.G. Valle, P. Gariboldi – Structural and conformational studies on sesquiterpenoid esters from *Laserpitium halleri* Crantz subsp. *halleri* – *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* – **1986**, 1, 1363-1372
- ¹²⁹ L. Turin – A method for the calculation of odor character from molecular structure – *J. theor. Biol.* – **2002**, 216, 367-385