

Steroidirungon synteesimenetelmät ja 3-metoksi-15,16-dehydroestronin stereoselektiivinen synteesi

Pro gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

Orgaaninen kemia

19.12.2017

Mona Cederström

Tiivistelmä

Tutkielman kirjallisessa osiossa käsitellään steroidirungon eri synteesisimenetelmiä. Synteesisimenetelmät esitellään niiden synteesisstrategioiden mukaan, jotka on edelleen jaoteltu niissä esiintyvien reaktioiden tai yleisten lähtöaineiden pohjalta. Johdannossa käydään lyhyesti läpi steroidien rakenne ja niiden biosynteesi ihmisen elimistössä. Tämän jälkeen aloitetaan synteesiin tarkastelu sekosteroidi välivaiheisiin pohjautuvista eli steroidirungon keskiosan rakentamiseen keskittyvistä synteesisstrategioista, joista siirrytään steroidirungon renkaat järjestyksessä rakentaviin synteeseihin. Näiden synteesiin jälkeen palataan luonnonmukaisempaan steroidien synteesitapaan eli polysyklisaatioon. Lopuksi esitellään lyhyesti, kuinka homosteroidirunko voidaan muuttaa steroidirungoksi.

Tutkielman kokeellisessa osiossa toistettiin Takanon ja Ogasawaran¹ 3-metoksi-15,16-dehydroestronin stereoselektiivinen synteesi. Synteesiin ensimmäiset vaiheet, Danen dieenin **175** valmistaminen Knochelin ja Soorukramin menetelmällä² onnistui hyvin (yli 95 % saanto). Raseemista ketonia **280** saatiin valmistettua Mihelich-Eckhoff-hapetuksella³ suhteellisen hyvin (68 %). Synteesiin avainvaiheessa Diels-Alder-reaktiossa ilmeni ongelmia, sillä reaktiosta ei saatu Takanon ja Ogasawaran julkaisun¹ mukaista reaktiotuotetta, vaan sen isomeeria *iso*-**283** (56 %). Kun haluttua isomeeria (**283**) onnistuttiin saamaan (46 %), havaittiin, että tuotteen stereokemia ei vastannut aiemmin julkaistun tuotteen stereokemiaa. Synteesiä jatkettiin alkyloinnilla (55 %) ja pelkistyksellä (57 %), joista jälkimmäinen korjasi reaktiotuotteen stereokemian halutuksi ja samalla Takanon ja Ogasawaran julkaisun¹ mukaiseksi. Reitin saantoa yritettiin parantaa vaihtamalla alkyloinnin ja pelkistyksen järjestystä, mikä ei kuitenkaan auttanut asiaa. Pelkistyksen saanto vaihtoehtoista reittiä pitkin jäi heikommaksi (38 %) ja alkyloinnin päätuotteeksi muodostui *O*-alkylointituote **291** (49 %). Synteesiin viimeinen vaihe, retro-Diels-Alder-reaktio ei sujunut odotusten mukaisesti, vaan tuotti huomattavasti kirjallisuutta¹ heikommät saannot (20–40 %). Lopputuotteeksi saatiin (–)-3-metoksi-15,16-dehydroestronia (**278**), jonka kokonaissaanto oli vain n. 5 %.

Esipuhe

Pro Gradu -tutkielman kirjallinen osio tehtiin vuoden 2017 ja kokeellinen osio kesän 2016 sekä lukuvuoden 2016—2017 aikana Jyväskylän yliopistossa professori Petri Pihkon tutkimusryhmässä. Tutkielman ohjasivat prof. Petri Pihko ja FM Juha Siitonen. Tarkastajina toimi prof. Pihkon lisäksi FT Elina Sievänen. Tutkielman kirjallisuus on pääasiassa alan tieteellisistä julkaisuista sekä muutamasta biologian ja orgaanisen kemian oppikirjasta. Tiedonhaussa hyödynnettiin Reaxys-sivustoa sekä Scifinder ja Google Scholar -hakukoneita.

Kokeellisen osion aiheena oli erään estronijohdannaisen *de novo* -synteesi, joka toteutettiin yhteistyöprojektina Forendo Pharman kanssa. Tähän yhteistyöhön perustuen kirjallisen osion aiheeksi valittiin steroidirungon synteesimenetelmät, joka oli oleellinen osa myös kokeellista osiota. Haluan kiittää Forendo Farmaa sekä yhteyshenkilönä toiminutta FT Tero Linnasta onnistuneesta yhteistyöstä kuluneen vuoden aikana.

Haluan kiittää myös ohjaajiani kaikesta heidän antamastaan avusta ja tuesta projektin aikana. Kiitän FT Elina Sievästä tutkielmani tarkastamisen lisäksi myös hänen avustaan NMR-mittausten kanssa. Lisäksi kiitän FM Esa Haapaniemeä ohjauksesta NMR-laitteistojen kanssa ja Johanna Lindiä MS-mittauksista sekä lukuisista päivää piristäneistä keskusteluista. Pihko-ryhmästä kiitän erityisesti FM Sami Kortettia valmistamieni yhdisteiden kiderakenteiden selvittämisestä sekä samassa projektissa työskennellyttä FM Katja Kärkeä. Haluan kiittää professori Kari Rissasta sekä FT Rakesh Puttreddyä heidän avustaan kiderakenteiden mittauksissa. Lisäksi haluan kiittää kaikkia kanssani työskennelleitä Pihko-ryhmän nykyisiä ja entisiä jäseniä. Kiitos perheelleni ja ystäville, jotka ovat tukeneet minua kuluneen vuoden aikana.

Jyväskylässä 13.9.2017

Mona Cederström

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	ii
Esipuhe.....	iii
Sisällysluettelo	iv
Lyhenteet	vi
Kirjallinen osio.....	1
1 Johdanto.....	2
2 B-sekosteroidit.....	5
2.1 B-renkaan sulkeminen happokatalysoidulla syklisaatiolla.....	5
2.2 Pd-katalysoidut reaktiot steroidien synteesissä	10
2.3 Kationinen syklisaatio sekosteroidien syklisoimisessa	15
3 C-sekosteroidit	17
3.1 Torgovin synteesiin perustuvat reitit.....	17
3.2 C-renkaan syklisoiminen McMurry-reaktiolla.....	19
3.3 Organokupraatin additio D-renkaaseen	22
3.4 Michael-additio D-rengaseniiniin	23
4 BC-sekosteroidit	25
4.1 Bentsosyklobuteeniosan sisältävän BC-sekosteroidin kautta.....	25
4.2 Steroidirungon kokoaminen Michael- ja aldolireaktioilla.....	27
4.3 B ja C renkaiden kationinen olefiininen syklisaatio	30
4.4 Organosilikonia käyttämällä.....	30
5 AB-rengassysteemistä lähtevät synteesistrategiat	32
5.1 AB->ABC->ABCD synteesistrategia.....	32
5.2 AB+D->ABCD synteesistrategia	36
5.3 AB->ABCD-synteesistrategiat.....	38
6 D-renkaasta lähtevät synteesistrategiat	40
6.1 D->CD->-BCD->ABCD-synteesistrategia	40
6.2 Hajos-Parrish-ketonista lähtevät synteesistrategiat.....	43
7 Polysyklisaatiosynteesistrategiat	44
7.1 Radikaalisyklisaatio	44
7.2 Kobolttikatalysoidut polysyklisaatio synteesistrategiat.....	45
7.3 Happokatalysoitu syklisaatio	48
8 Steroidien synteesistrategioita homosteroideista lähtien.....	51
9 Yhteenveto.....	53
Kokeellinen osio	56

10 Johdanto	57
11 Tulokset.....	58
11.1 Danen dieenin (175) synteesi	58
11.2 Ketonin (\pm)-280 synteesi	61
11.2.1 Mihelich–Eckhoff -hapetus	61
11.2.2 Muut hapetusmenetelmät.....	61
11.3 Diels–Alder -reaktio	63
11.4 C13-metylointi	67
11.5 Pelkistys.....	69
11.6 Vaihtoehtoinen reitti	71
11.7 Retro-Diels–Alder.....	73
12 Yhteenvedo.....	74
13 Synteesiohjeet.....	77
Kirjallisuus	90
Litteet.....	95

Lyhenteet

Ac-PTSA	Asetyyli- <i>p</i> -tolusulfonihappo
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
B-MeO-9-BBN	9-Metoksi-9-borabisyklo[3.3.1]nonaani
bpy	2,2'-Bipyridiini
BTMSA	Bis(trimetyylisilyyli)asetyleeni
CoA	Koentsyymi A
Collins reag.	Collinsin reagenssi (CrO ₃ :n ja pyridiinin seos DCM:ssa)
DEAD	Dietyyliatsokarboksylaatti
DIBAL	Di-isobutyylialumiinihydridi
diglyme	dietyyliglykolidimetyylieetteri
DMA	Dimetyyliasetamidi
DMAC	Dimetyyliasetamidi
DMAP	4-Dimetyyliaminopyridiini
DME	1,2-Dimetoksietaan
2,6-Dmp	2,6-Dimetoksifenoli
dppb	1,4-bis(difenyylifosfiini)butaani
EDC	1,2-Dikloorietaan
ETA	2-Aminoetanoli
Et-gly	Etyyliglykoli
Hex	Heksaani
HMDS	Heksametyylidisilatsaani
HMG-CoA	3-Hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A
HMPA	Heksametyylifosforiamidi
HMPT	Heksametyylifosforiamidi
IBX	<i>o</i> -Jodoksibentsoehappo
Jones	Jonesin reagenssi (CrO ₃ /H ₂ SO ₄)
LAH	Litiumalumiinihydridi
LDA	Litiumdi-isopropyliamidi
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Klooriperbentsoehappo
2-Me-IPA	2-Metyyli-iso-propanoli

MMC	Magnesiummetyylikarbonaatti
NADPH	Nikotiiniamidiadeniininukleotidifosfaatti
Nu	Nukleofiili
ODB	<i>o</i> -Diklooribentseeni
OPP	Pyrofosfaatti
PCC	Pyridiniumklorokromaatti
Pd/C	Palladiumhiili
PFA	Perfluoroalkoksialkaani
PTSA	<i>p</i> -Tolusulfonihappo
Py	Pyridiini
Red-Al	Natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi
reflux	Refluksoitin
TBAF	Tetrabutyyliammoniumfluoridi
TBSCI	<i>tert</i> -Butyylidimetyylisilylikloridi
TEGDME	Tetraetyleeniglykolidimetyylieetteri (tetraglyme)
TMEDA	Tetrametyylietyleenidiamiini
TMSCI	Trimetyylisilylikloridi
TMSOTf	Trimetyylisilylitriplaatti
tol.	tolueeni
TPP	Tetrafenyyliporfyriini
TrBF ₄	Trityylitetrafluoroboraatti
Triton B	Bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi
TSCI	4-tolueenisulfonylikloridi

Kirjallinen osio

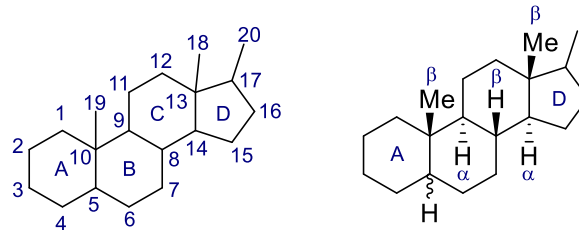
Steroidirungon synteesimenetelmät

1 Johdanto

“The total synthesis of steroids is undoubtedly one of the most important achievements in organic chemistry./ /This, despite the fact that such a multi-stage, stereospecific synthesis has many pitfalls in its path and failure of any stage may lead to collapse of the whole projected route.”

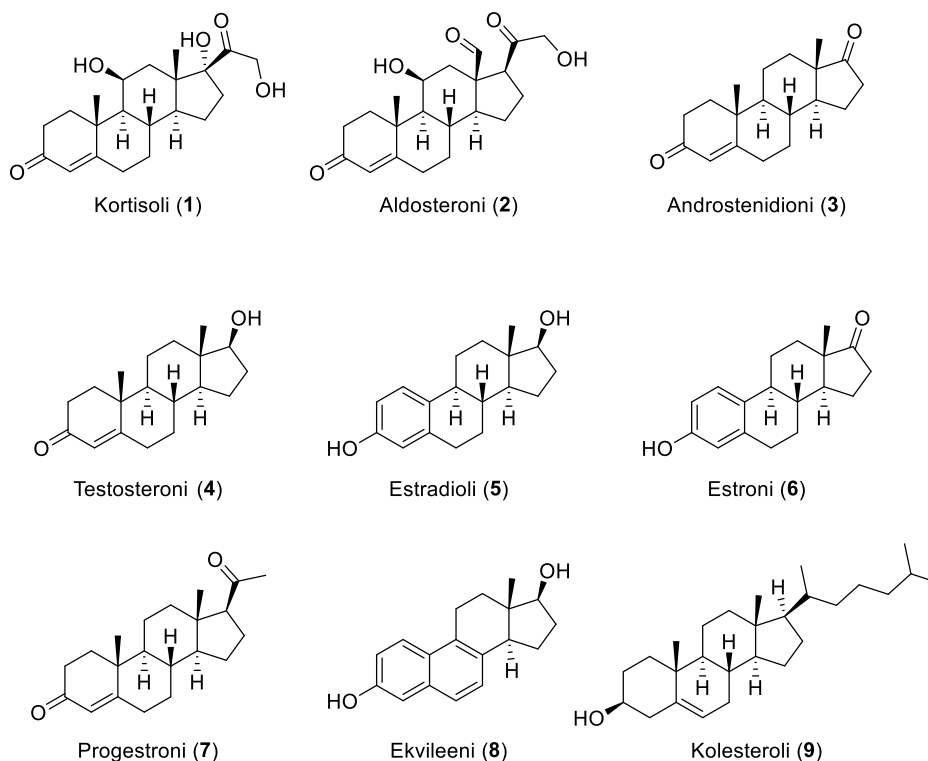
- I. V. Torgov⁴

Steroidit ovat orgaanisia yhdisteitä, joilla on tetrasyklinen syklopenta[α]fenantreeni tai siitä johdettu hiilirunko (kuva 1). Hiilien numerointi (kuva 1 vasemmalla) jatkuu C20:stä eteenpäin, mikäli C17-sivuketju on pidempi.⁵ Luonnossa steroidit toimivat hormoneina (kuva 2), jotka vaikuttavat esim. ihmisessä mm. glukoosimetaboliaan (kortisoli, **1**), suolatasapainoon (aldesteroni, **2**) sekä sukupuolen kehittymiseen (andro- ja estrogeenit, **3–6**). Steroidihormoneja tuotetaan elimistössä pieniä määriä muihin hormoneihin nähden niiden korkean reseptoriaffiniteetin takia.



Kuva 1. Vasemmalla steroidirungon numerointi ja renkaiden nimeäminen, oikealla luonnollisen steroidin stereokemia.⁵

Steroideja sekä niiden johdannaisia valmistetaan paljon synteettisesti mm. lääkeaineiksi. Tästä syystä uusien steroidisynteetien menestys riippuu osittain niiden teollisista sovelluksista. Erityisesti tiettyjen steroidijohdannaisten synteetit herättävät kiinnostusta, sillä ne voivat olla toiminnaltaan tehokkaampia kuin luonnolliset steroidit (esim. progesteronista **7** johdetut progestiinit). Steroidihormoneja käytetään lääkkeinä ehkäisyvalmisteiden ohella mm. voimakkaina tulehduslääkkeinä sekä astman hoidossa.⁶

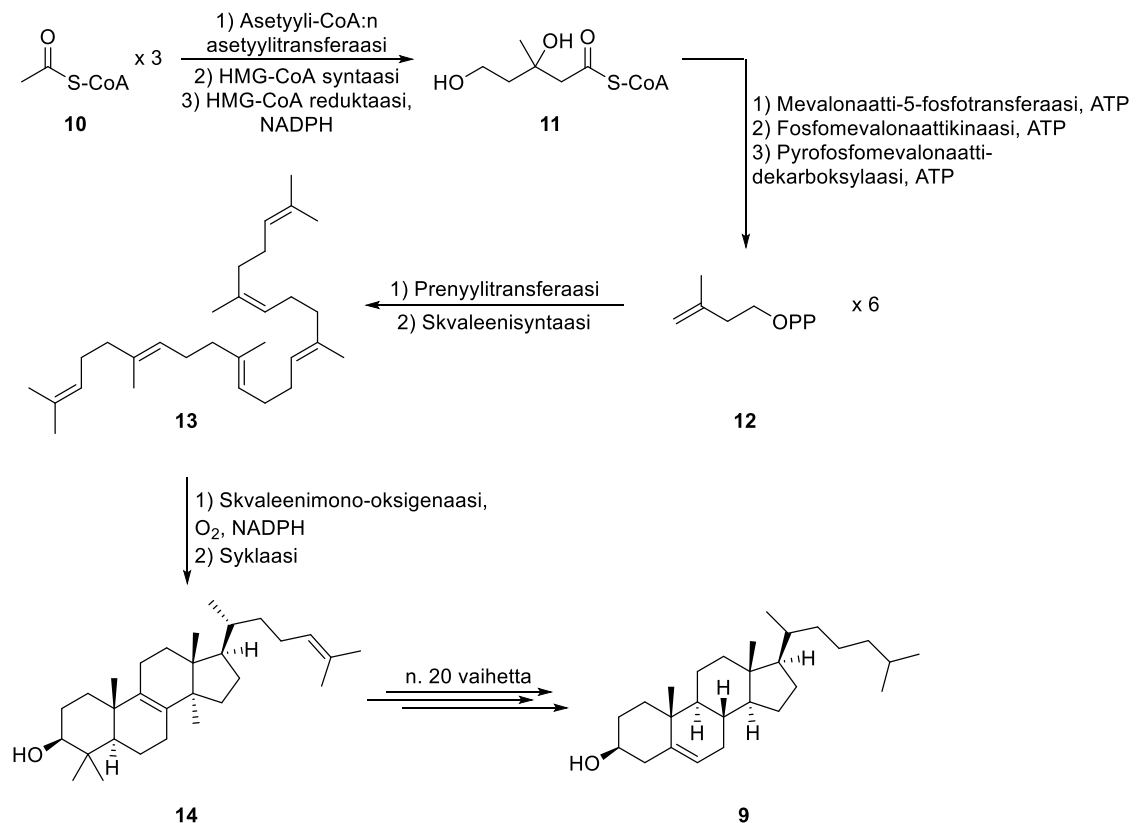


Kuva 2. Eräitä ihmisissä esiintyviä steroideja

Laajojen sovellusmahdollisuuksiensa ansiosta steroidien synteesireitit ovat olleet kemistien mielenkiinnon kohteena jo 1900-luvun alusta. Usein haasteita tuovat steroidien luonnollinen *trans-anti-trans*-stereokemia (kuva 1 oikealla) sekä tetrasyklisen steroidirungon valmistaminen tehokkaasti.⁴ Toisaalta steroideille ominainen stereokemia on houkuttellut kemistejä testaamaan mm. eri nimireaktioiden käyttömahdollisuuksia stereoselektiivisissä ja asymmetrisissä synteeseissä. Ensimmäinen synteettisesti valmistettu luonnollinen steroidi oli ekvileniini (**8**) Bachmann ja Wildsin⁷ toimesta vuonna 1939. Heidän jälkeensä steroidirungon synteesille on esitetty useita eri synteesireittejä. Synteesistrategiat perustuvat usein B- tai C-renkaan sulkemiseen *seko*-steroidi välivaiheen kautta, renkaiden rakentamiseen järjestyksessä (A→AB→ABC→ABCD tai D→CD→BCD→ABCD) tai polysyklisaatioon.

Elimistö valmistaa steroidihormoneja muokkaamalla kolesterolin (**9**) sivuketjua ja funktionaalisia ryhmiä. Steroidirunko valmistetaan nelivaiheisella synteesillä asetyylikoentsyymi A:sta (**10**, asetyyli-CoA) mitokondrioissa (kaavio 1). Kolme asetyyli-CoA molekyyliä (**10**) kondensoidaan yhteen entsyymien vaikutuksesta. Muodostunut

mevalonaatti (**11**) fosforyloidaan kolmesti, jolloin dekarboksylaation jälkeen saadaan aktivoitu isopreeni (**12**). Synteesin kolmannessa vaiheessa kuusi isopreeni (**12**) yksikköä yhdistetään toisiinsa polymerisoimalla ne prenyylitransferaasin ja skvaleenisyntaasin avulla. Muodostunut skvaleeni (**13**) syklistoidaan tetrasykliseksi lanosteroliksi (**14**), josta useiden peräkkäisten metyyliinsiirto-, hapetus- ja pelkistysreaktioiden jälkeen saadaan kolesteroli (**9**).⁶



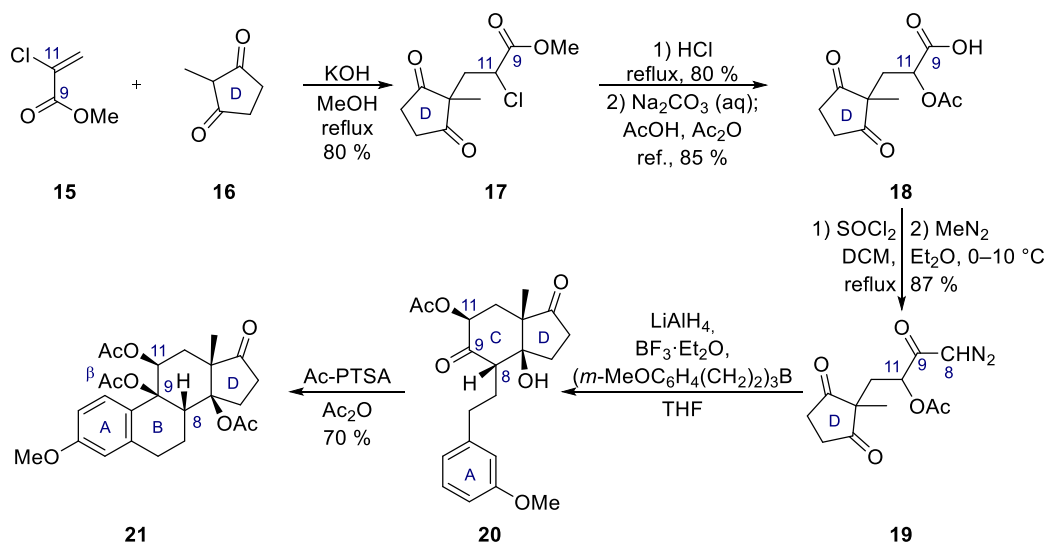
Kaavio 1. Kolesterolin (**9**) synteesi ihmisen mitokondrioissa⁶

Tämän tutkielman kirjallisessa osiossa keskityttiin steroidirungon (kuva 1) eri synteesimenetelmiin ja sille luonnollisen stereokemian tuottamiseen. Synteesireitit on jaoteltu steroidirungon synteesistrategioiden ja niiden toteutustapojen mukaan. Tutkielman lopussa esitellään lyhyesti myös homosteroideista lähteviä synteesireittejä. Tutkielmaan ei kuitenkaan sisällytetty homosteroidien synteesiä, joita löytyy useista eri lähteistä^{6,8}. Heterosteroidit (esim. atsa-, okso- ja tiosteroidit), steroidien resoluutioivat sekä eri substituenttien lisäys- ja muokkaustavat jätettiin myös tämän tutkielman ulkopuolelle.

2 B-sekosteroidit

2.1 B-renkaan sulkeminen happokatalysoidulla syklistaatiolla

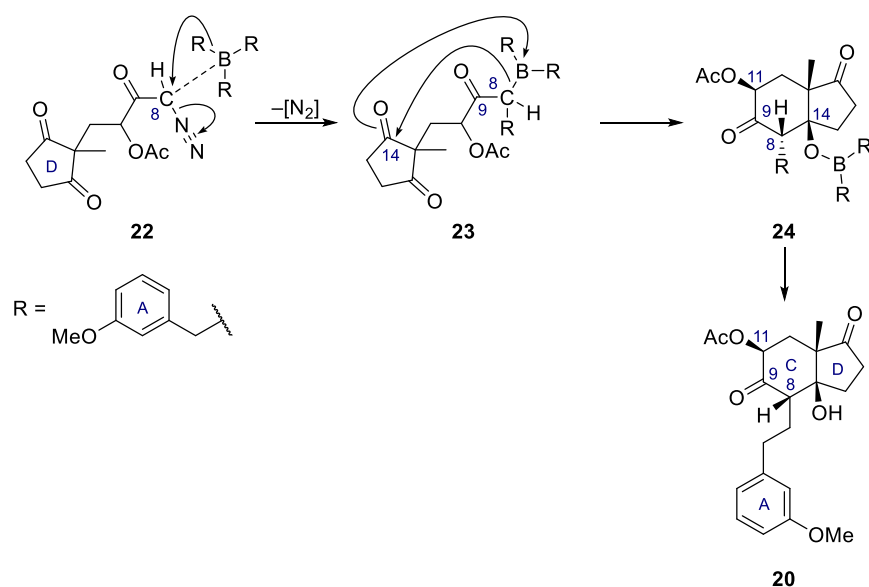
B-sekosteroidi on trisyklinen yhdiste, jossa on steroidirunkoon tarvittava määrä hiiliä sekä A-, C- ja D-renkaat (esim. yhdiste **20**). Daniewskin steroidirungon raseeminen synteesireitti noudatti D→ACD→ABCD synteesistrategiaa. D-rengas saatiin 2-metyylisyklopenta-1,3-dionista (**16**), johon lisättiin C-renkaaseen tarvittavat hiilet kloroenonin **15** avulla. Saatu yhdiste **17** muutettiin hapoksi **18** ja edelleen diatsoketoniksi **19**, joka oli valmis A-renkaan liittämiseen sekä C-renkaan syklistaatioon (kaavio 2).⁹



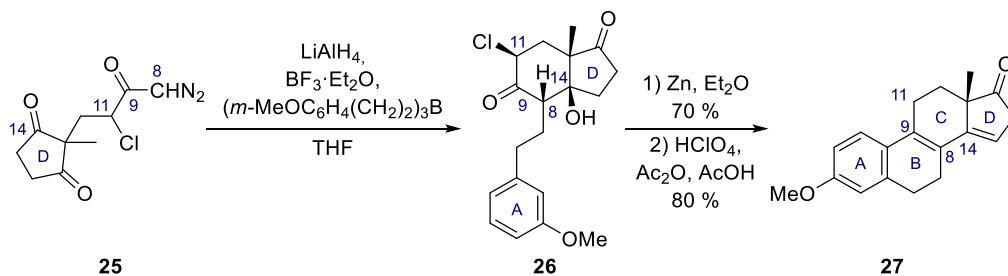
Kaavio 2. Daniewskin synteesireitti substituoidulle steroidijohdannaiselle **21**.⁹

Daniewski ehdotti C-renkaan syklistaatiolle mahdollista reaktiomekanismia (kaavio 3), jonka mukaan tri(3-metoksifenetyyli)boraani muodosti väliaikaisen kompleksin yhdisteen **19** C8-hiileen. Kompleksin **22** purkautuessa boori luovutti yhden sivuketjuistaan kompleksoituneelle hiilelle, joka sitten reagoi D-renkaan toisen karbonyyliin (C14) kanssa stereoselektiivisesti muodostaen C-renkaan. Lopulta boori irtosi kahden jäljellä olevan sivuketjunsä kanssa muodostuneesta yhdisteestä **23**, joka muuttui B-sekosteroidiksi **20** hydrolyyttisissä olosuhteissa. B-sekosteroidi **20** syklistoitiin happokatalysoidusti steroidirungolliseksi triasetaatiksi **21**.⁹ Yhdisteen **20** C11-asetatin muodostava steerinen este ohjasi karbonyyliin kohdistuvan hyökkäyksen tapahtumaan

yhdisteen α -puolelta. Tämän seurauksena yhdisteeseen **21** muodostuva C9-asetaatti sai β -konfiguraation (kaavio 2).¹⁰



Kaavio 3. Mahdollinen reaktiomekanismi C-renkaan syklisaatiolle Daniewskin synteesissä⁹

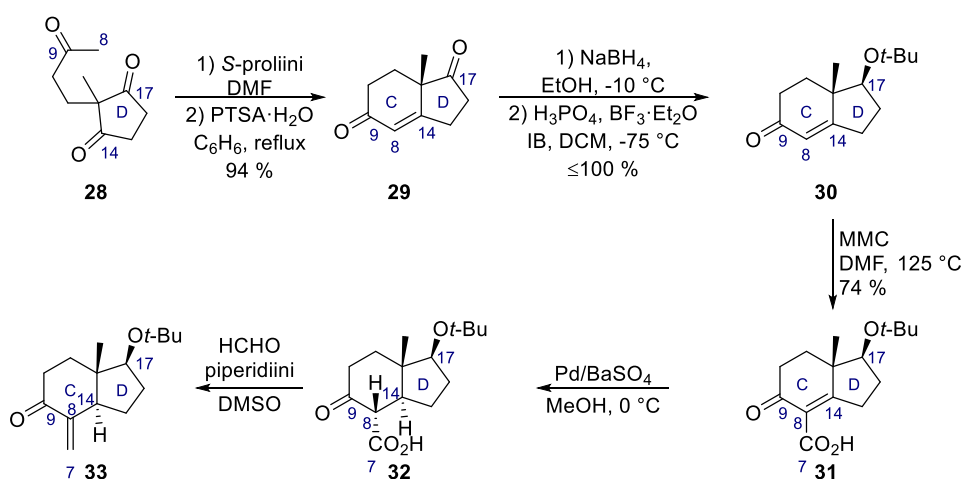


Kaavio 4. Daniewskin ja Koćorin versio¹⁰ Daniewskin aiemmasta synteesistä⁹

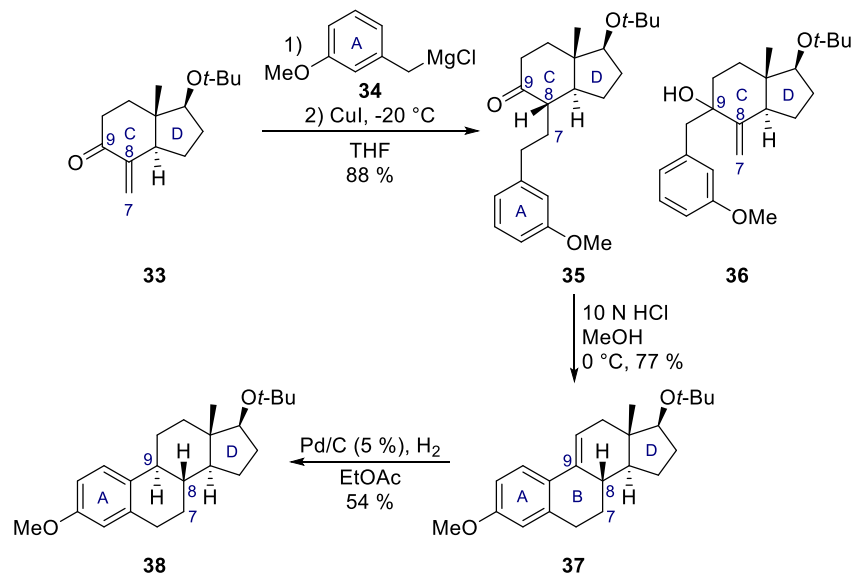
Daniewski ja Koćor¹⁰ toistivat Daniewskin aiemman synteesin⁹ lähtien liikkeelle yhdistettä **18** vastaavasta diatsoketonista **25**, jossa α -asetoksiryhmän tilalla oli klooriatomi (kaavio 4). Yhdisteen **25** kondensaatio tri(3-metoksifenetyyli)boraanin kanssa sujui kuten vastaavan asetaatin **18** kanssa (kaavio 4). Yhdisteen **26** kloori poistettiin sinkin avulla ja reaktiosta saatu yhdiste voitiin syklisoida suoraan välituotetta eristämättä. Syklisaation happokatalyyttinä voitiin käyttää Ac-PTSA:a, kuten aiemmin, tai AcOH:n ja HClO₄:n yhdistelmää, jolloin saatiin hieman parempi saanto. Syklisaatio ei tuottanut aiemman synteesin perusteella odotettua tuotetta¹⁰, jossa olisi ollut

hydroksyyliiryhmät C9- ja C14-hiilissä. Sen sijaan reaktiosta saatiin suoraan eliminaatiotuote **27**. Tämä johtui Daniewskin ja Koćorin mukaan mahdollisesti puuttuvasta steerisestä esteestä. Daniewskin aiempaan synteisiin verrattuna syklisaatio tapahtui yhdisteen β -puolelta, mikä johti muodostuvan C9-hydroksyylin sekä C14-hydroksyylin eliminaatioon. Daniewskin ja Koćorin synteesi oli Daniewskin aiemman synteessin tavoin raseeminen.¹⁰

B-sekosteroidin happokatalysoitua syklisaatiota käyttivät Daniewskin ja Koćorin ohella myös Cohen¹¹ sekä Danishefsky ja Cain¹². Cohenin ryhmä valmisti steroidirungollisen estronijohdannaisen **38** kolmessa vaiheessa kiraalisesta enonista **33** (kaavio 6). Kiraalinen Hajos-Parrish tyyppinen enoni **33** saatiin triketonista **28** 7 vaiheisella synteisillä. *S*-proliinivälitteinen syklisaatio tuotti yhdisteelle halutun stereokemian ja dehydraatio tuotti Hajos-Parrish-ketonin **29**. Seuraavaksi C17-karbonyyli pelkistettiin selektiivisesti ja muodostuva hydroksyyliiryhmä suojattiin *t*-Bu:lla. Yhdisteen **30** käsittely magnesium metyylikarbonaatilla (MMC) karboksyloi yhdisteen **30** tuottaen karboksylihapon **31**. Reaktio ei ollut regioselektiivinen, mutta Michelin mukaan sivutuotteina syntyneet regioisomeerit voitiin dekarboksyloidata takaisin enoniksi **30**, jonka kautta ne voitiin altistaa uudestaan karbonointiolosuhteille. Yhdiste **31** pelkistettiin stereoselektiivisesti, jonka jälkeen saatu ketoni **32** dekarboksyloitiin ja metylenoitiin piperidiini katalysoidulla Mannich-reaktiolla.¹³



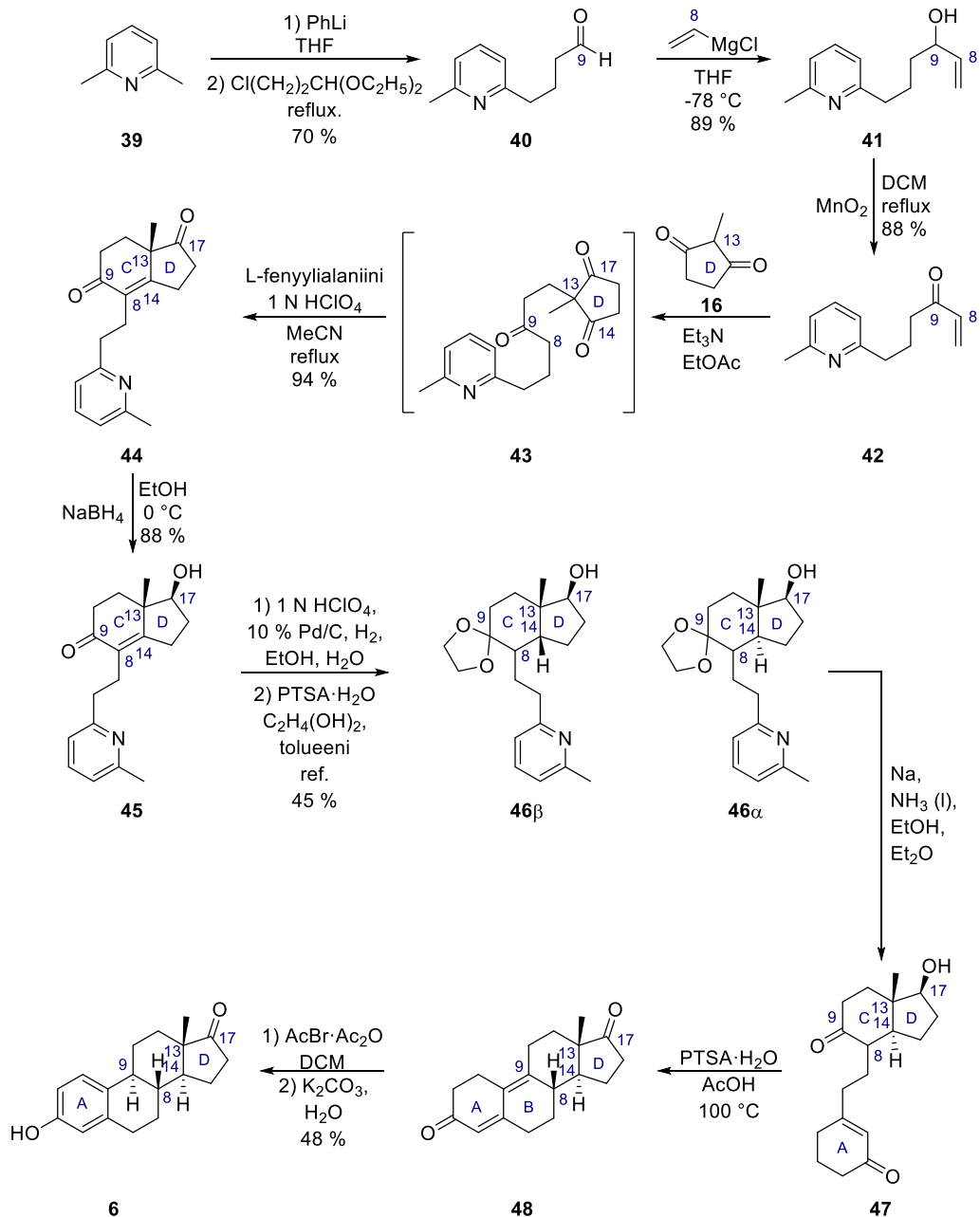
Kaavio 5. Cohenin steroidisynteessin Hajos–Parrish-ketonista johdetun lähtöaineen valmistus¹⁴



Kaavio 6. Cohenin steroidirungon synteesi^{11,14}

A-renkaan muodostava Grignard-reagenssi **34** liitettiin disykliseen yhdisteeseen **33** lähes regioselektiivisellä konjugaattiadditioreaktiolla kupari-ionin läsnä ollessa (kaavio 6). Reaktiossa syntyi myös pieniä määriä yhdisteen **35** regioisomeeria **36**. Reaktiosta saatu B-sekosteroidi **35** syklisoitiin happokatalysoidusti vetykloridilla (HCl). Estronijohdannainen **37** pelkistettiin selektiivisesti steroidiksi **38**, joka voidaan hapettaa estroniksi *t*-Bu-suojaryhmän poistamisen jälkeen. Cohenin ryhmän synteisireitti tuotti steroidia **38** ja sen 9 β -epimeeriä 1:1 suhteessa.¹¹

Danishefsky ja Cain hyödyntivät 13 vaiheisessa estronin enantioselektiivisessä synteisireitissään (kaavio 7) B-sekosteroidi välivaihetta, jonka avainvaihe oli vinyloginen aldolireaktio. Fenyylilítium-käsittelyllä ja sitä seuraavalla alkyloinnilla tuotettiin yhdiste **40** 2,6-lutidiinista (**39**).¹⁵ Grignard-vinyloinnilla ja MnO₂-hapetuksella saatiin yhdiste **42**, jonka hiilistä muodostuivat myöhemmin renkaat A, B ja osittain C. Kondensoimalla yhdiste **42** 2-metyylisyklopenta-1,3-dionin (**16**) kanssa saatiin BC-sekoatsasteroidi **43**. Yhdistettä **43** ei tarvinnut puhdistaa vaan se voitiin syklisoida suoraan yhdisteeksi **44**. B-sekosteroidi **44** saatiin BC-sekoatsasteroidi välituotteesta **43**. Tämä tapahtui happokatalysoidussa reaktiossa, jossa haluttu 13 β -isomeeri rikastui reaktioseoksessa L-fenyylialaniinin ansiosta.¹²



Kaavio 7. Danishefskyn ja Cainin synteesireitti estronille (**6**).^{12,15}

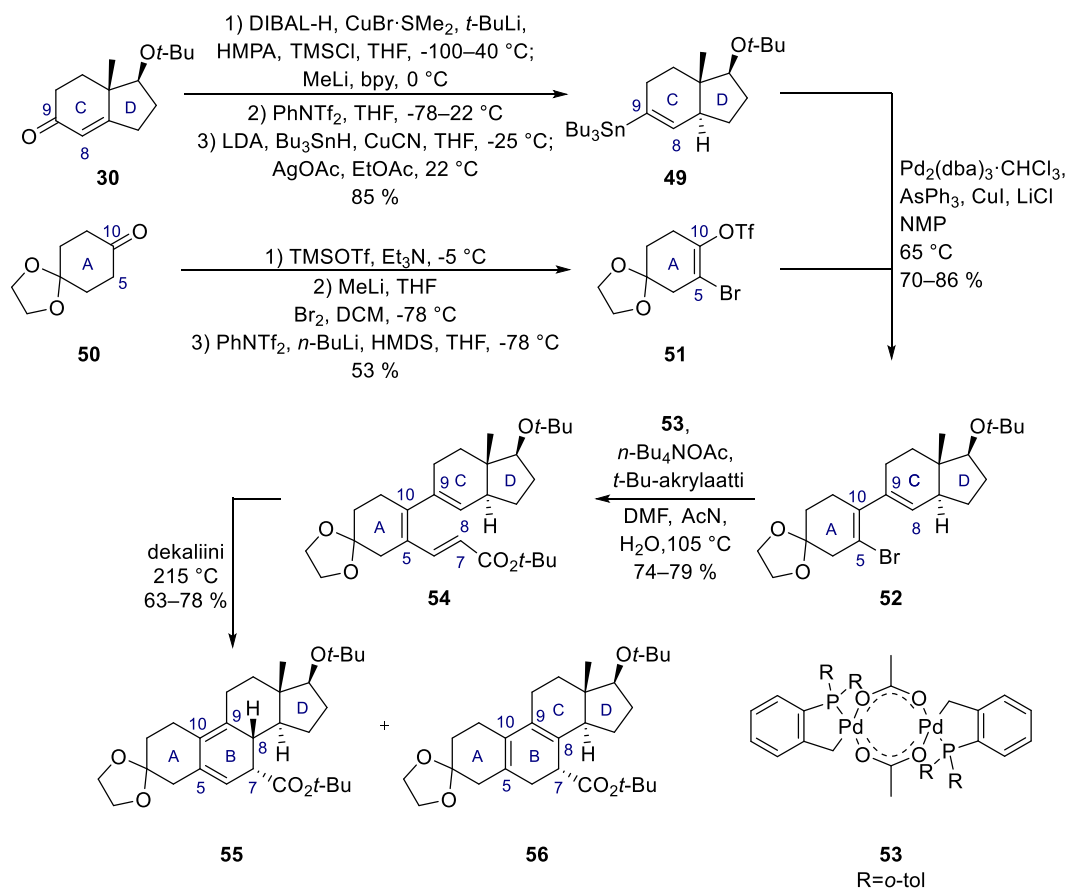
Synteesin seuraavissa vaiheissa C17-karbonyyli ja kaksoissidos pelkistettiin (kaavio 7). Lisäksi C9-karbonyyli suojattiin ketaalina. Yhdisteen **45** kaksoissidoksen pelkistys tuotti halutun yhdisteen **46α** lisäksi myös sen C14-isomeerin **46β**. Lisäämällä reaktioseokseen katalyyttisen määrän perkloorihappoa, ei-toivotun isomeerin **46β** saanto saatiin laskettua 17 %:iin (37 % vastaavissa olosuhteissa ilman happoa). Yhdisteelle **46α** tehtiin Birch-tyyppinen pelkistys, jonka jälkeen A-rengas syklisoitui emäksisissä olosuhteissa. Samalla voitiin poistaa ketaaliryhmä ammoniakkin neutraloinnin yhteydessä. Yhdiste **47**

syklisoitiin tetrasykliseksi steroidiksi **48** vinylogisella aldolireaktiolla. Happokäsittely hapetti samalla C17 hydroksyyliiryhmän takaisin karbonyyliksi. Saatu yhdiste **48** isomeroitiin käyttämällä asetyylibromidi-asetanhydridiä, joka suosi halutun 9 α -isomeerin muodostumista. Aromatisoimalla muodostuva tuote, saatiin optisesti puhdasta (+)-estronia (**6**), jonka kokonaissaanto Danishefskyn ja Cainin synteesireitillä oli n. 10 %.¹²

2.2 Pd-katalysoidut reaktiot steroidien synteesissä

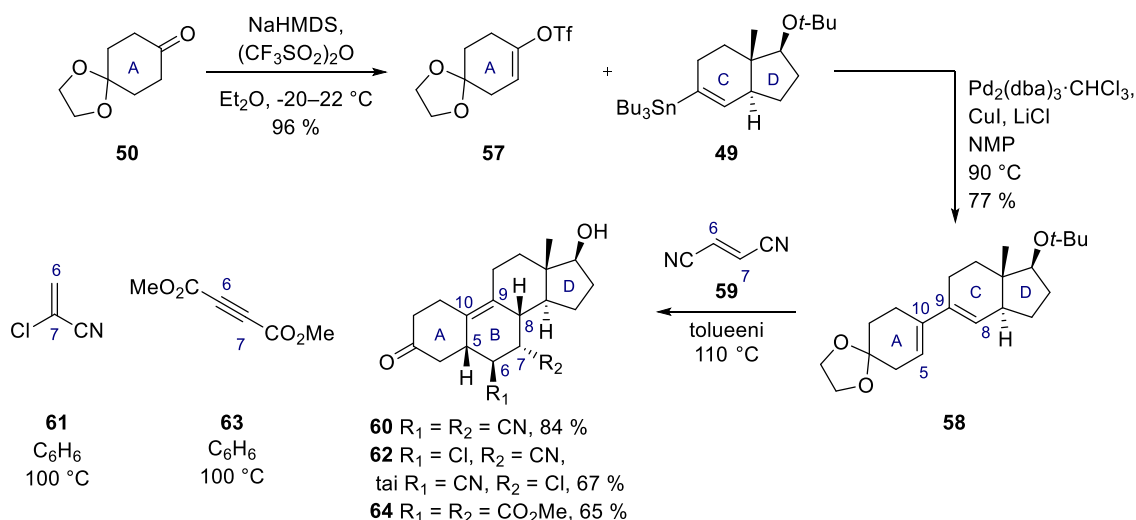
Toinen paljon käytetty menetelmä B-sekosteroidien synteesiin ja B-renkaan sulkemiseen on Pd-katalysoidut reaktiot. Sünnemannin ja de Meijeren steroidirungon synteesireitti¹⁶ hyödynsi B-sekosteroidia, joka valmistettiin Stille-kytkennällä ja Heck-reaktiolla (kaavio 8). Enantioselektiivisessä synteesissä CD-renkaat muodostava *trans*-stannaani **49** saatiin *tert*-butyyliisuojatusta kiraalisesta Hajos-Parrish-ketonista **30** kolmivaiheisella synteesillä. Vaihtoehtoisesti voitiin valmistaa myös yhdisteen **49** *cis*-isomeeria pelkistämällä yhdiste **30** litiumilla nestemäisessä ammoniakissa aniliinin kanssa THF:ssä -33 °C 1. vaiheen sijaan. Bromaamalla¹⁷ ja trifloimalla¹⁸ monoetyleeniasetaalisuojattu sykloheksa-1,4-dioni (**50**) saatiin A-renkaan muodostava triflaatti **51**.¹⁶

Stille-reaktiota katalysoidaan usein Pd-katalyytin lisäksi Cu(I)-katalyytillä. Sünnemann ja de Meijere lisäsivät reaktioseokseen AsPh₃:a toimimaan ligandina, mutta he ovat myöhemmin todenneet, ettei AsPh₃:lla ollut merkittävää vaikutusta Stille-reaktioon. Saatuun yhdisteeseen **52** lisättiin B-renkaasta puuttuvat hiilet Heck-reaktiolla Pd-katalyytin **53** avulla. B-rengas suljettiin termisellä elektrosyklisaatiolla kuumentamalla yhdistettä **54** dekaliumissa 215–220 °C. Syklisaatio tuotti steroidirungollisia yhdisteitä **55** ja **56** 4:1 suhteessa. Yhdiste **56** muodostui todennäköisesti yhdisteestä **55** reaktion aikana vedyn 1,5-siirtymisen seurauksena. Yhdiste **56** voitiin kuitenkin muuttaa takaisin yhdisteeksi **55** kuumentamalla sitä uudestaan dekaliumissa 215 °C:ssa (kaavio 8).¹⁶



Kaavio 8. Sünнемannin ja de Meijeren Stille-Heck-synteesireitti^{16–19}

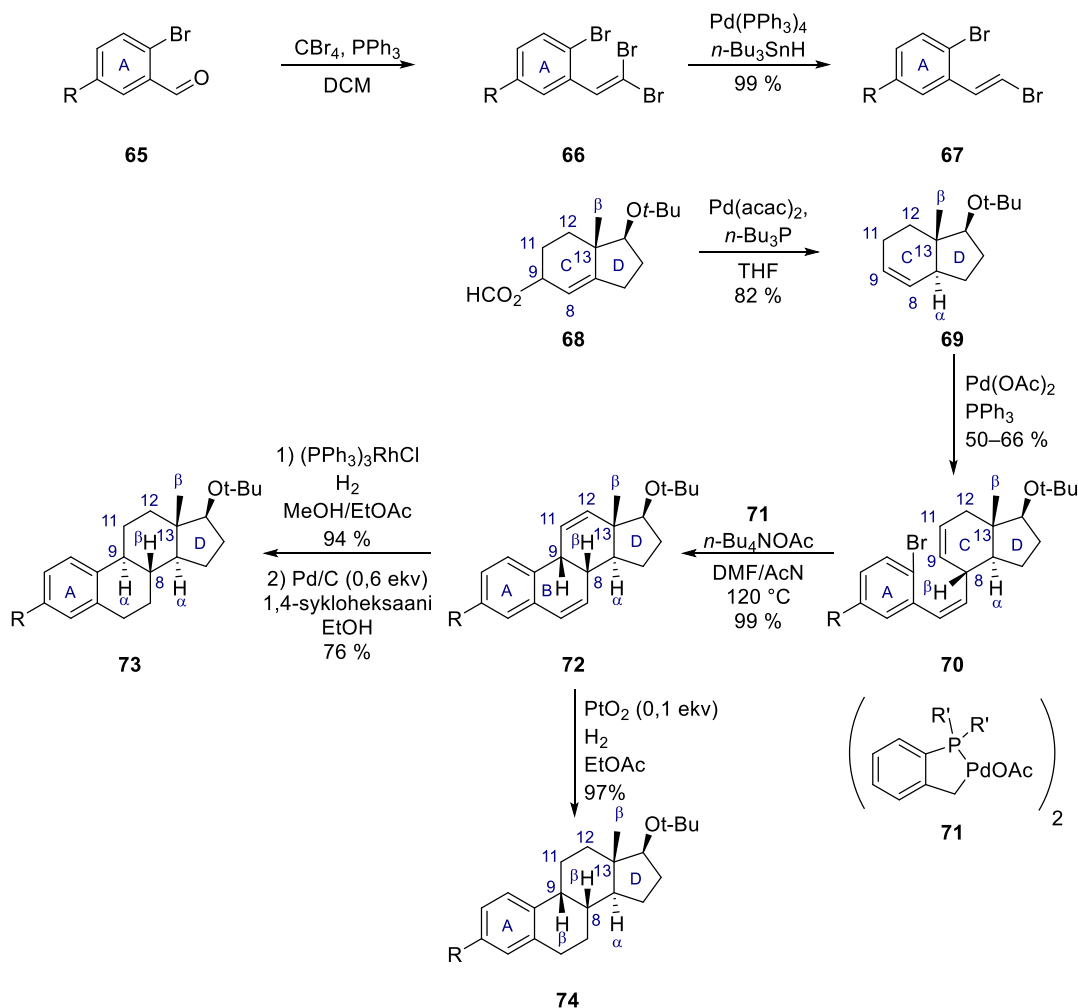
De Meijeren ryhmä muokkasi myöhemmin synteesireittiään tavoitteenaan valmistaa monipuolisemmin substituoituja steroideja. Sünнемannin ja de Meijeren myöhempi enantioselektiivinen synteesireitti²⁰ keskittyi yhdisteeseen **58**, joka valmistettiin yhdisteistä **49** ja **57** Stille-ristikytöntäreaktiolla (kaavio 9). Enolitriflaatti **57** tuotettiin ensin enolisoimalla ja sitten liittämällä triflaatti monoetyleeniasetaalisuojattuun sykloheksa-1,4-dioniin (**50**). Stille-ristikytöntäreaktio saatiin käynnistymään palladium- ja kuparikatalyyttien yhdistelmällä kuten aiemmin. Yhdiste **58** on potentiaalinen Diels–Alder-reaktioihin osallistuva dieeni. Sünнемannin ryhmä havaitsi, että dieeni **58** vaati reaktiivisen dienofillin Diels–Alder-tuotteiden saamiseksi. He testasivat dieenin **58** Diels–Alder-reaktioita useiden eri dienofiilien kanssa, joista fumaronitrili (**59**) tuotti parhaan saannon *trans*-**58**:n kanssa.²⁰



Kaavio 9. Sünneemannin ja de Meijeren Stille–Diels–Alder-synteesireitti²⁰

Muita Diels–Alder-reaktioon sekosteroidin **58** kanssa osallistuvia ja steroidirungon tuottavia yhdisteitä ovat mm. 2-kloroakrylinitriili (**61**) ja dimetyyliasetyleeni-dikarboksylaatti (**63**). Yhdisteet **61** ja **63** ovat vähemmän reaktiivisia kuin **59**, mikä näkyy Diels–Alder-reaktiotuotteiden **62** ja **64** saannoissa (kaavio 9). Sünneemannin ja de Meijeren synteesireitti tarjoaa näppärän lähestymistavan C6 ja C7 funktionalisointeihin steroidijohdannaisiin, jotka voivat olla funktionaalisistaryhmistä riippuen biologisesti aktiivisempia kuin vastaavat luonnolliset steroidit.²⁰

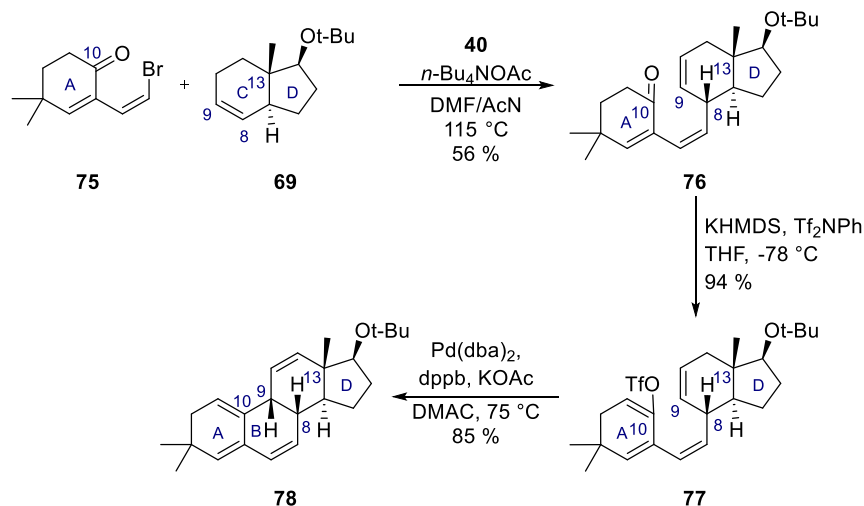
Tietzen ryhmä^{21,22} kokosi steroidirungon kahdella peräkkäisellä Heck-reaktiolla yhdisteistä **67** ja **69** (kaavio 10). Halovinyyliareeni **67** saatiin Corey-Fuchs-reaktiolla ja Pd-katalysoidulla bromin substituuilla aldehydistä **65** 99 % saannolla kahden vaiheen yli. Steroidirungon C- ja D-renkaat muodostava kiraalinen yhdiste **69** saatiin stereoselektiivisesti formiaatista **68** Mandain²³ kehittämällä menetelmällä. Synteesin ensimmäinen Heck-reaktio oli Tietzen mukaan täysin regio- ja stereoselektiivinen. Stereoselektiivisyys johtui yhdisteen **69** C13-metyyliryhmästä, joka muodosti steerisen esteen yhdisteen **69** β -puolelle ja ohjasi reaktiossa muodostuvan Pd-kompleksin yhdisteen **69** α -puolelle. Regioselektiivisyyttä Tietze perusteli mahdollisella stereoelektronisella efektillä, joka sai Pd:n hyökkäämään C9:ään C8:n sijaan.²¹



Kaavio 10. Tietzen ryhmän synteesireitti ekvileniini- ja estronijohdannaisille **72–74** (R= H tai OMe)²¹

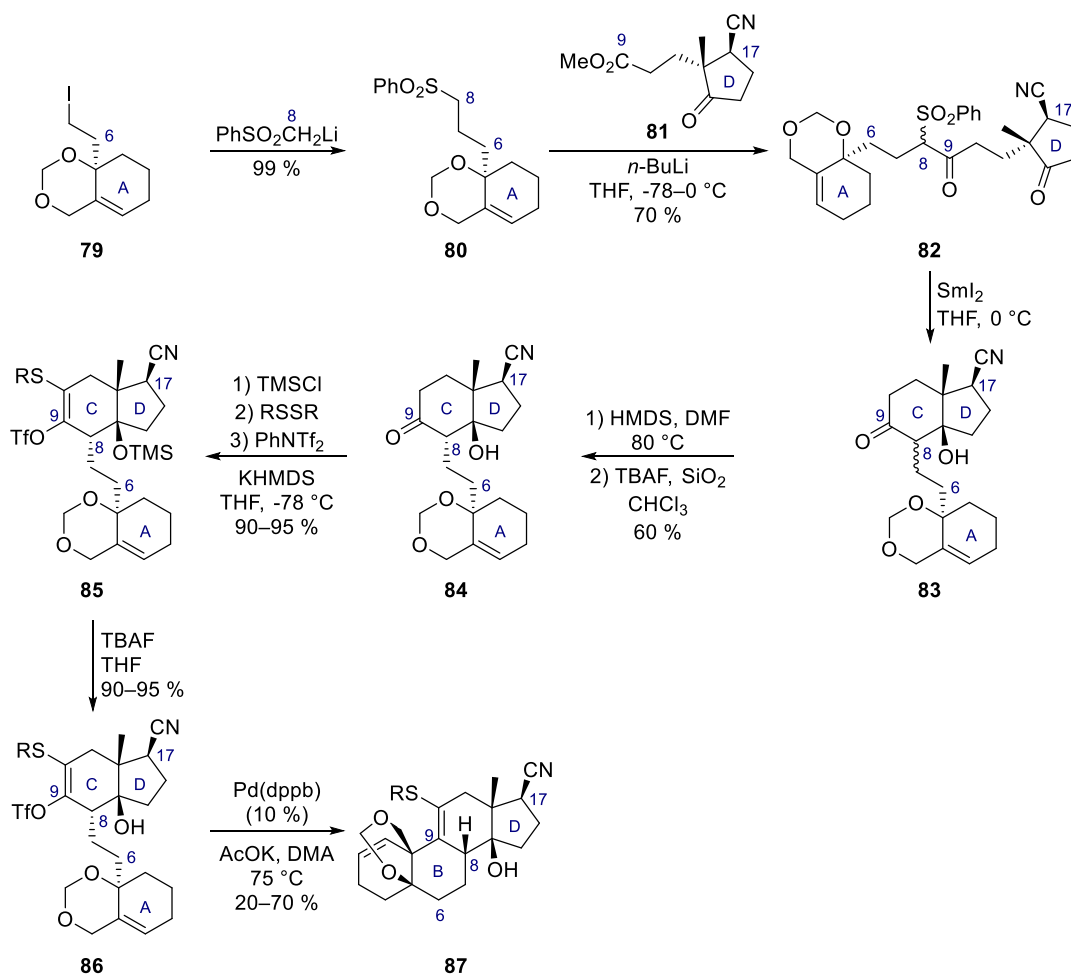
Seuraavaa intramolekulaarista Heck-reaktiota katalysoitiin Pd(OAc)₂:n sijaan Pd-katalyytillä **71**, jolloin reaktio tapahtui puhtaammin ensimmäiseen Heck-reaktioon verrattuna. Puhdistetusta B-sekosteroidista **70** saatiin steroidirungollista yhdistettä **72** lähes kvantitatiivisesti. Heck-reaktiot voitiin suorittaa peräkkäin myös ilman yhdisteen **70** puhdistusta, mutta tällöin reaktion saanto kärsi hieman. Pelkistämällä yhdisteen **72** kaksoissidokset selektiivisesti ensin Wilkinsonin katalyytillä ja sitten Pd/C:llä saatiin *trans*-B/C estronijohdannainen **73**. C11-C12-kaksoissidos iseroitui Pd/C-pelkistyksen yhteydessä, jolloin C9 β -stereogeeninen keskus saatiin käännettyä α -konfiguraatioon. Vaihtoehtoisesti yhdisteen **72** kaksoissidokset voitiin pelkistää kerralla PtO₂-katalyytillä, jolloin saatiin **74** ilman, että C9 β -stereogeeninen keskus muuttuu (kaavio 10).²¹

Tietze onnistui toistamaan stereoselektiivisen synteesireitin myös ilman aromaattista A-rengasta.²¹ A-renkaan substitueinteilla tai aromaattisuudella ei vaikuta olevan merkittävää vaikutusta Heck-reaktioihin. Tietze ja Petersen osoittivat tämän myöhemmin valmistamalla 19-norsteroidia **78** aikaisempaa synteesireittiä mukaillen (kaavio 11).²⁴



Kaavio 11. Tietzen ja Petersenin synteesi 19-norsteroidille **78**.²⁴

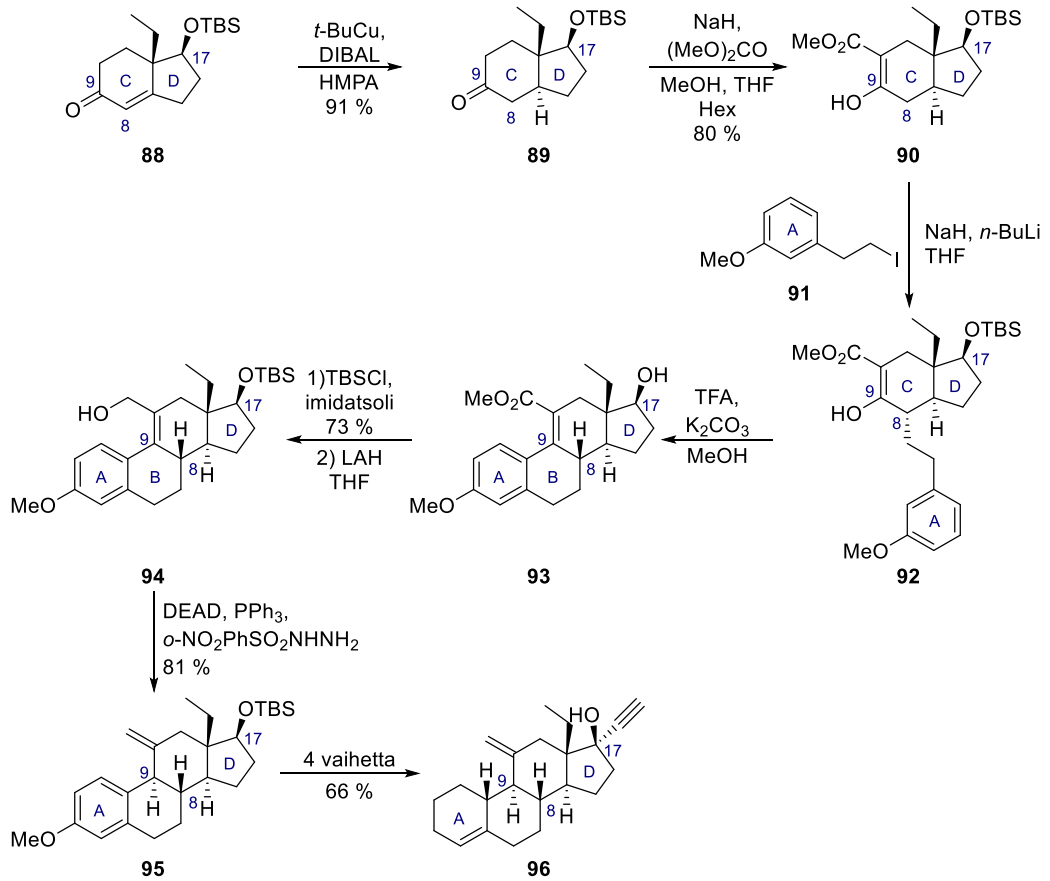
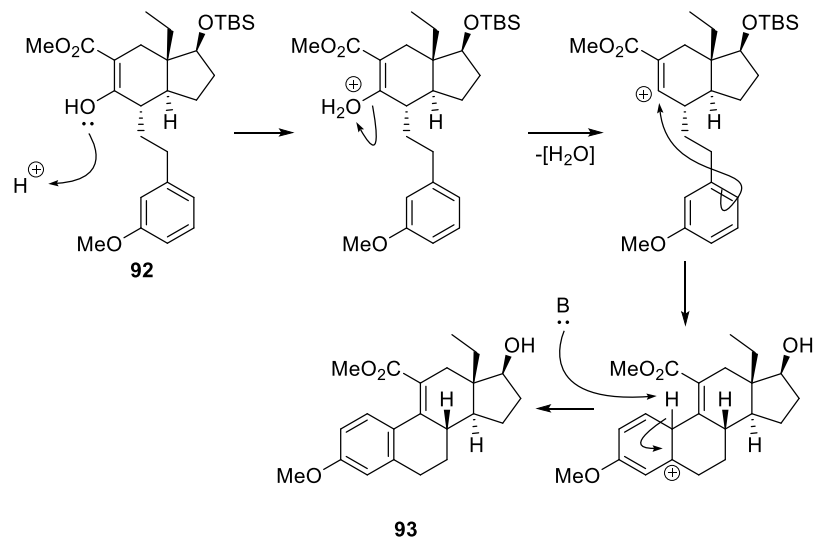
Heck-reaktiota hyödynsi myös Hynesin ryhmä²⁵ B-sekosteroidin **86** syklisoimiseksi (kaavio 12). Lähtöaineeksi tarvittava dioni **82** saatiin yhdisteiden **80** ja **81** välisestä reaktiosta. Dionin **82** käsittely samarium(II)jodidilla (SmI_2) sai aikaan C-renkaan syklisaation, joka tuotti yhdisteen **83** molemmat epimeerit. Epimeerien seoksesta saatiin rikastettua haluttu α -epimeeri enolisoimalla viereinen karbonyyli hetkellisesti HMDS:lla. Enolisaation jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä kloroformilla ja TBAF:lla kostutetun silikan seassa. Yhdiste **84** enolisoitiin seuraavien vaiheiden aikana useaan kertaan: C14-hydroksyylin TMS-suojaamiseksi sekä sulfenyyloinnin ja triloinnin aikaansaamiseksi. Yhdisteen **85** syklisaatio tuotti huonon saannon, mikä voitiin korjata osittain poistamalla hydroksyylin TMS-suojaryhmä. Triflaatin **86** Heck-reaktio sulki B-renkaan ja tuotti steroidijohdannaisen **87**. Yhdisteen **86** sulfonyylisivuketju vaikutti huomattavasti syklisaation onnistumiseen. Hynesin mukaan syklisaation saanto jäi 20 %:iin jos kyseessä oli metaanisulfonyyliryhmä. Suuremman steerisen esteen muodostavan fenyylisulfonyyliryhmän tapauksessa vastaavan Heck-reaktion saanto oli 70 %.²⁵



Kaavio 12. Hynesin steroidijohdannaisen **87** synteisi²⁵ (R = Ph tai Me)

2.3 Kationinen syklistaatio sekosteroidien syklistoisimisessa

Corey ja Huang valmistivat steroidirungollisen yhdisteen **93** stereoselektiivisellä synteosillä neljän vaiheen kautta lähtien muokatusta Hajos-Parrish-ketonista **88** (kaavio 13). Yhdisteeseen **89** saatiin *trans*-liitos CD-renkaiden väliin pelkistämällä yhdiste **88** selektiivisesti DIBAL:lla *t*-BuCu:n avulla HMPA:ssa. Ketoni **89** α -metoksikarbonyloitiin 6,3:1 regioselektiivisyydellä yhdisteeksi **90**. Enoliselle β -ketoesterille **90** tehtiin deprotonaatio, jonka jälkeen yhdisteeseen liitettiin *m*-metoksifenetyyliodidi **91**. Stereospesifinen alkylointi tuotti B-sekosteroidin **92**, joka syklistoitiin kationisella syklistaatiolla. Karbokationi tuotettiin TFA:lla, mikä aiheuttaa yhdisteen syklistoitumisen, jonka jälkeen steroidijohdannainen **93** saatiin emäksisellä K₂CO₃-sammutuksella (kaavio 14).

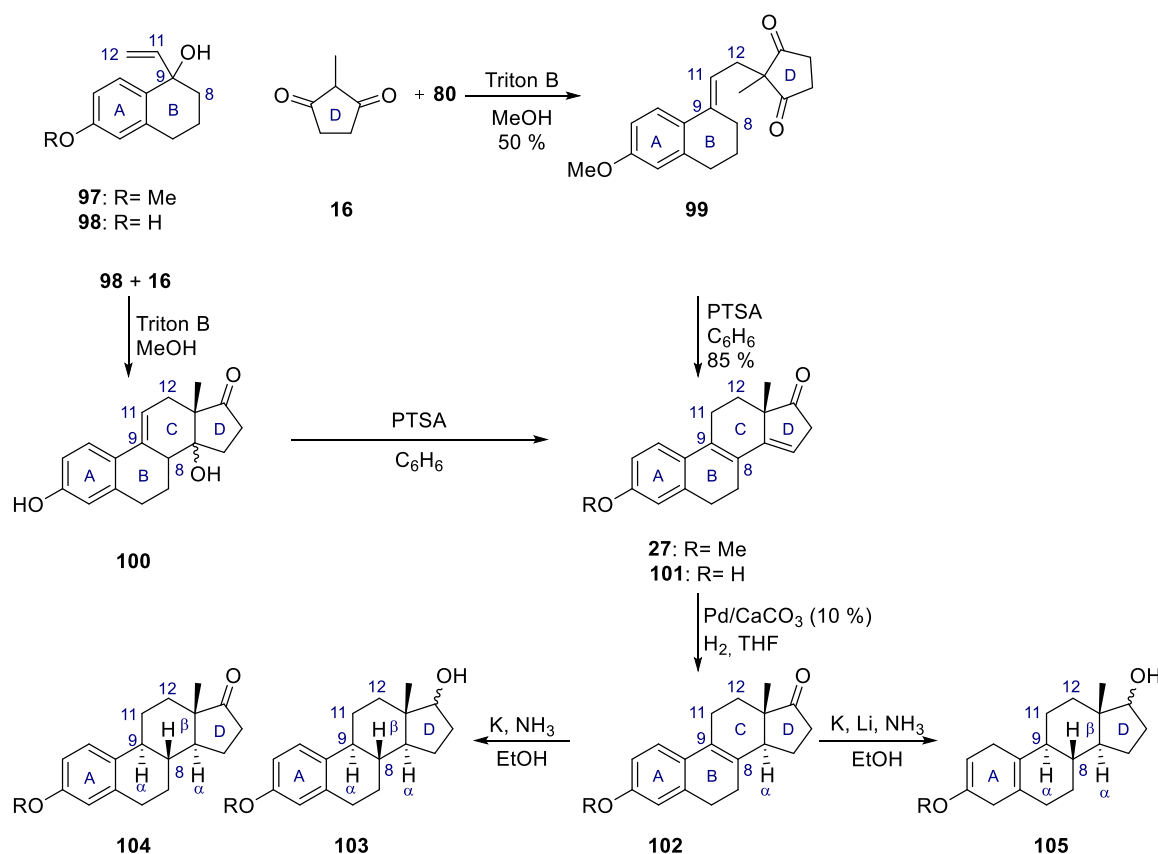
Kaavio 13. Coreyn ja Huangin desogestreenin (**96**) synteesi²⁶

Kaavio 14. Coreyn ja Huangin steroidisynteesin B-renkaan sykliisaation mahdollinen reaktiomekanismi

Steroidirunkoisen yhdisteen **93** C17-hydroksyyliiryhmä suojattiin uudestaan TBS-suojalla ja metyyliesteri pelkistettiin primääriseksi alkoholiksi LAH:lla. Yhdiste **94** saatiin allyylisellä diatseeni-[3,3]-sigmatrooppisella toisiintumisella steroidijohdannaisesta **93**. Corey ja Huang jatkoivat synteesiä vielä Birch-pelkistyksellä, deoksigenoinnilla ja Dess-Martin-hapetuksella, joiden jälkeen saatiin yhdiste **95**. Viimeisenä yhdisteeseen liitettiin etynylyli-sivuketju, jonka jälkeen saatiin desogestreeli **96** (kaavio 13).²⁶

3 C-sekosteroidit

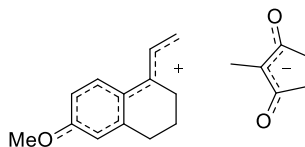
3.1 Torgovin synteesiin perustuvat reitit



Kaavio 15. Ananchenkon ja Torgovin synteesireitti²⁷ (yhdisteille **102–105** R=Me tai H)

C-sekosteroidit ovat B-sekosteroidien tapaan trisyklisiä yhdisteitä, joita muodostuu mm. AB→ABD→ABCD steroidisynteesistrategiaa noudattaessa. Torgovin raseeminen synteesireitti²⁸ perustuu C-sekosteroidi **99** välivaiheeseen, joka sykloisoiitiin sulkemalla steroidirunkon C-rengas (kaavio 15). Synteesi lähti liikkeelle diketonista **16** ja karbinolista **97**, joka valmistettiin 6-metoksitetralonista Grignard-reaktiolla. Yhdisteet

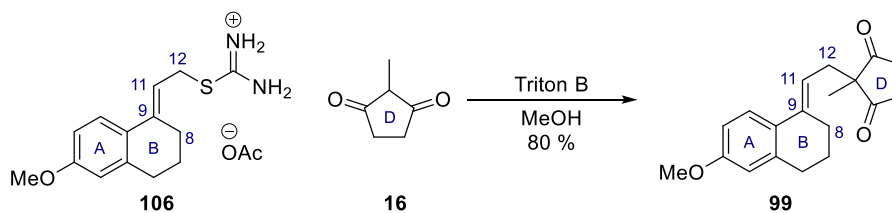
kondensoituivat Triton B:n vaikutuksesta C-sekosteroidiksi **99**. Kondensaatio ei ollut emäskatalysoitu, kuten Ananchenko ja Torgov alun perin olettivat, vaan happo-emäsreaktio. Kuo *et al.*²⁹ osoittivat, että karbinolin ja diketonin välinen kondensaatio tapahtui ionipari välivaiheen kautta (kuva 3).



Kuva 3. Torgovin synteesissä muodostuva ionipari²⁹

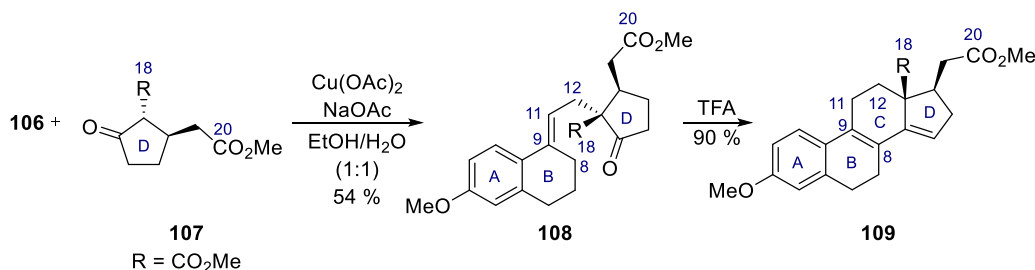
C-sekosteroidin **99** käsittely PTSA:lla syklistoi yhdisteen tetrasykliseksi Torgovin dieeniksi **27**. Ananchenko ja Torgov²⁷ testasivat samaa reaktiota myös 3-hydroksitetralonista valmistetulla karbinolilla **98**. Yhdisteet **16** ja **98** kondensoituvat suoraan steroidirungolliseksi yhdisteeksi **100**, josta veden lohkaus PTSA:lla tuotti yhdisteen **101**. Yhdisteitä **27** ja **101** voitiin pelkistää selektiivisesti vedyttämällä ensin C14–C15 välinen kaksoissidos, jota seurasi C8–C9 kaksoissidoksen pelkistys. Pelkistys tehtiin kahdessa vaiheessa, koska kaksoissidosten pelkistys kerralla (esim. Pd-katalyytillä) ei olisi tuottanut steroideille *trans-anti-trans*-stereokemiaa. Käyttämällä jälkimmäiseen pelkistykseen kaliumia nestemäisessä ammoniakissa Ananchenkov ja Torgov saivat 1:1 seoksen yhdisteitä **103** ja **104**. Vaihtoehtoisesti lisäämällä reaktioseokseen myös litiumia, he saivat yhdistettä **105** ainoana tuotteena.^{27,28} Torgovin synteesinä tunnettu synteesireitti (kaavio 15) on yksi ensimmäisistä suhteellisen lyhyistä steroidien kokonaissynteseistä. Useat steroidisynteesien parissa työskentelevät ovat sittemmin, joko parannelleet Torgovin alkuperäistä synteesiä tai tehneet siihen perustuvia synteesireittejä.

Hoffsommer³⁰ paransi Ananchenkon ja Torgovin²⁷ synteesin ensimmäistä vaihetta tekemällä karbinolista **97** isotiouroniumsuolan **106**. Tällä synteesin ensimmäisen vaiheen saantoa saatiin nostettua 80 %:iin (kaavio 16).



Kaavio 16. Hoffsommerin isotiouronium-suolan avulla toteutettu parannettu Torgovin synteesi³⁰

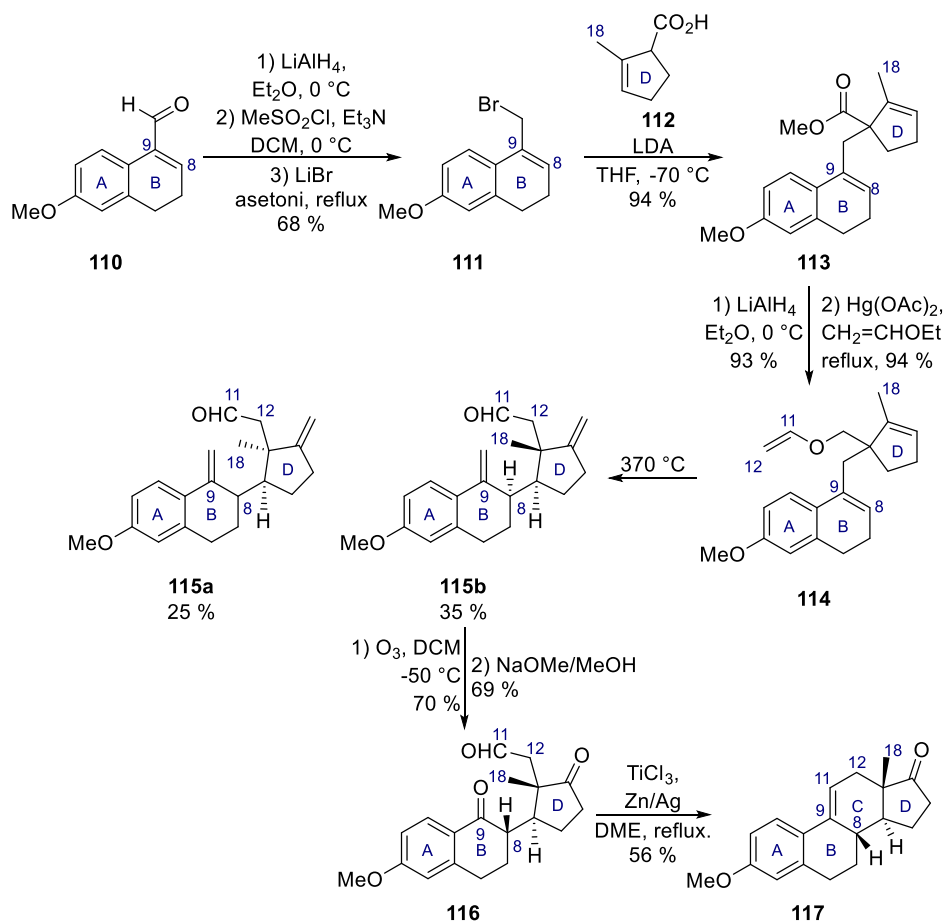
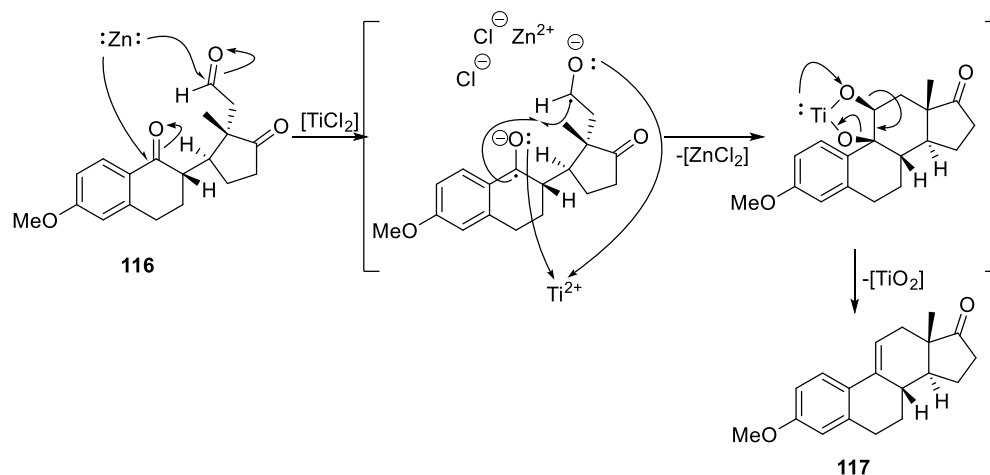
Magriotis ja Johnson³¹ halusivat lisätä valmistamansa steroidirungon funktionaalisuutta. Käyttämällä diketonin **16** tilalla esim. yhdistettä **107** Torgovin raseemisessa synteesissä yhdisteen **106** kanssa, saatiin valmistettua esim. C18 ja C20 funktionalisoituja steroidijohdannaisia (kaavio 17). C-sekosteroidin **108** syklisaatio saatiin jälleen aikaan vahvalla hapolla.



Kaavio 17. Margiotiksen ja Johnsonin versio Torgovin synteesistä.³¹

3.2 C-renkaan syklisoiminen McMurry-reaktiolla

Zieglerin ryhmän steroidisynteesi³² (kaavio 18) eteni C-sekosteroidivaiheiden kautta kuten Torgovin synteesi²⁷. Zieglerin ryhmän C-sekosteroidi **115** valmistettiin Cope-Claisen-toisiintumisella ja syklisoitiin muokatulla McMurry-reaktiolla Torgovin ioniparin kondensaation ja happokatalysoidun syklisoitumisen sijaan. Esteri **113** saatiin alkyloimalla yhdiste **112** bromidilla **111**, joka saatiin pelkistykseen, mesyloinnin ja bromin lisäämisen kautta aldehydistä **110**. Saatu yhdiste **113** pelkistettiin ensin alkoholiaksi, jonka jälkeen se vinyloitiin elohopea-asetatin ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$) avulla. Sekosteroidille **114** saatiin aikaan Cope-Claisen-toisiintuminen kuumentamalla sitä 370 °C n. 20 s ajan tyhjiöampullissa, mikä tuotti diastereomeerit **115a** ja **115b**. Diastereomeerit voitiin erottaa toisistaan ja synteesiä jatkettiin luonnollisella isomeerillä **115b** (kaavio 18).³²

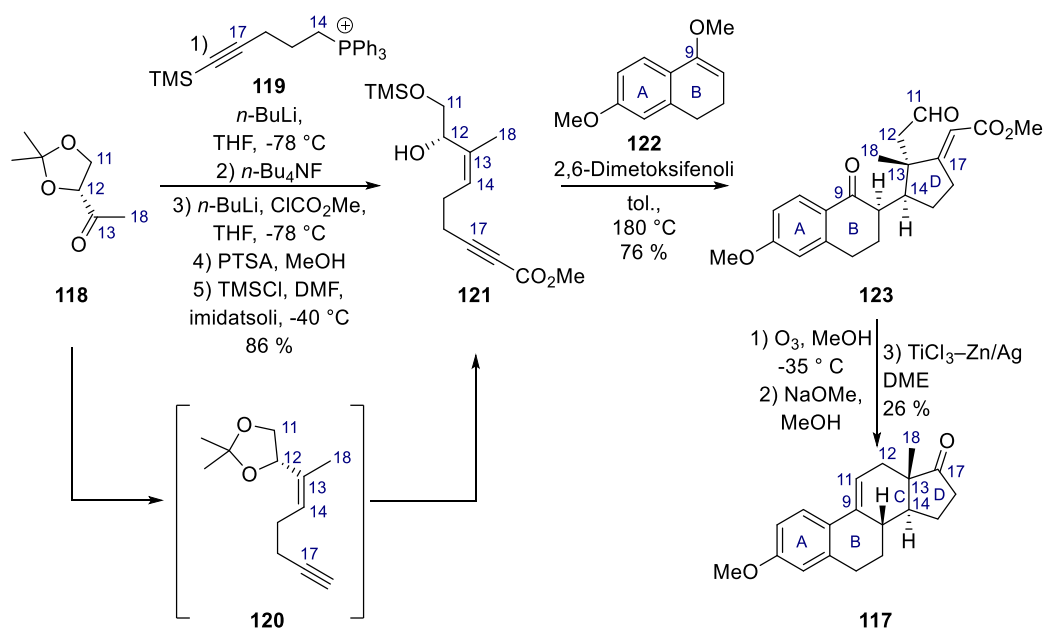
Kaavio 18. Zieglerin ryhmän steroidisynteesi³²

Kaavio 19. Muokatun McMurry-reaktion mahdollinen reaktiomekanismi

Ennen sykliisaatiota dieeni **115b** otsonoitiin ja epimeroititiin, jotta C8-stereogeeninen keskus saatiin haluttuun α -konfiguraatioon. Näin saatu dioni **116** sykliisoitiin muokatulla McMurry-reaktiolla, jota katalysoitiin TiCl_3 :n lisäksi sinkillä ja hopealla (kaavio 19).

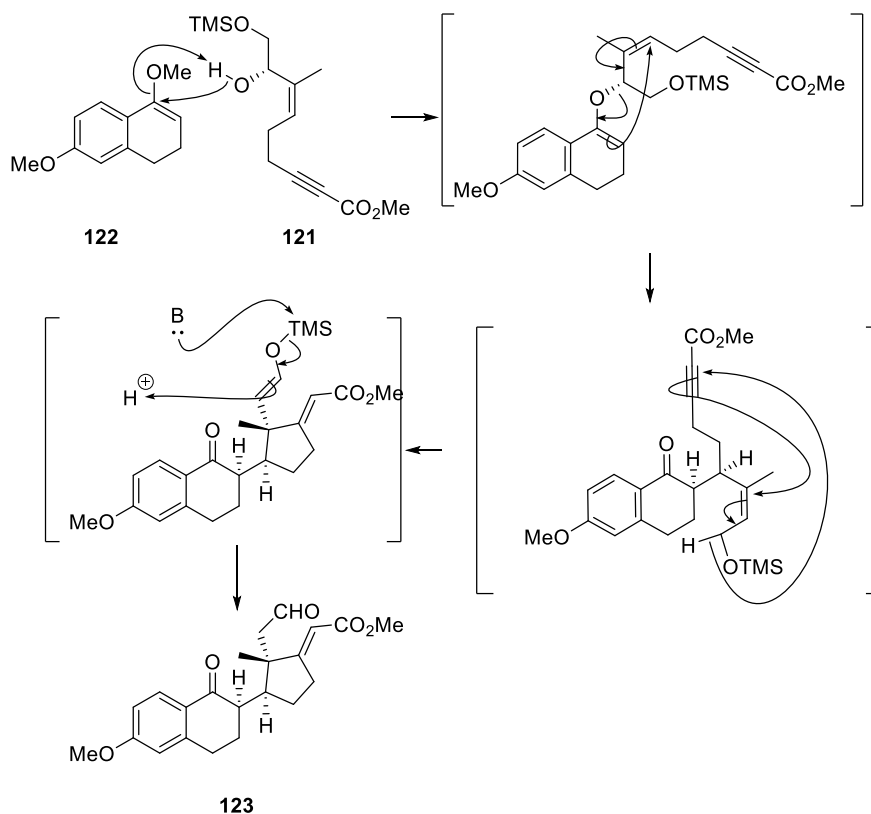
Reaktio tuottaa estronijohdannaisen **117**, joka voitiin muuttaa mm. (+)-estronin metyylietteriksi pelkistämällä C9–C11-kaksoissidos.³²

Mikami ja Nakai³³ valmistivat vastaavan C-sekosteroidin **123** tandem Claisen-eeni-reaktiolla, jonka jälkeen he syklisoivat saadun yhdisteen **123** muokatulla McMurry-reaktiolla (kaavio 20) kuten Zieglerin ryhmä³². Tandem Claisen-eeni-reaktioon tarvittava enyyni **121** saatiin aldehydistä **118** Wittig-olefinaatiolla. Saadun tuotteen desilylointi tuotti ketaalin **120**. Metoksikarbonylaation, ketaalisuojan poistamisen ja primäärisen hydroksyylin selektiivisen silylylsuojaamisen jälkeen ketaalista **120** saatiin enyyni **121**.



Kaavio 20. Mikamin ja Nakain steroidisynteesi³³

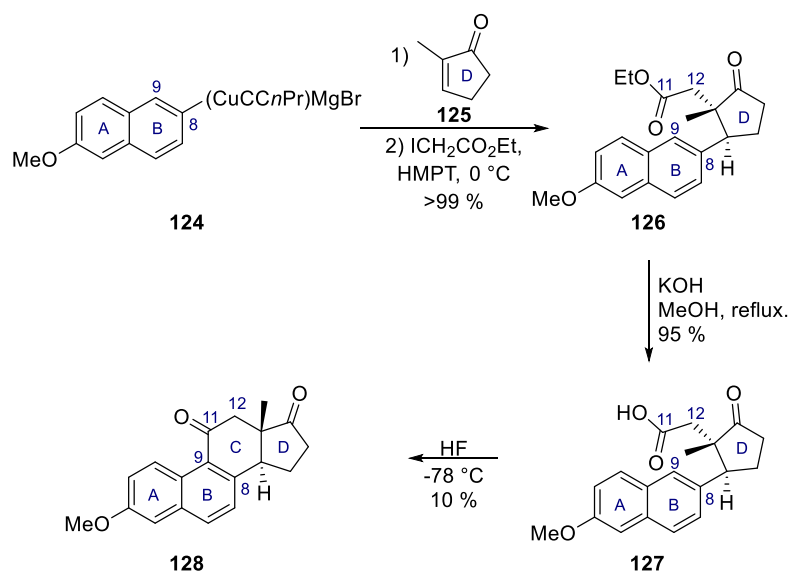
C-sekosteroidin muodostavassa reaktiossa enolieetteri **122** liittyi enyynin **121** vapaaseen sekundääriseen hydroksyyliin. Liittymistä seuraava Claisen-kondensaatio muodosti C8–C14 välisen sidoksen, jonka jälkeen D-rengas syklisoitui eni-reaktiossa (kaavio 21). Näin saadun C-sekosteroidin **123** C13–C14-konfiguraatio oli Mikamin ja Nakain mukaan täysin *trans*. Zieglerin C-sekosteroidin **116** syklisaatiomenetelmää käyttämällä valmistettiin esteronijohdannainen **117**, joka saatiin samalla n. 26 % saannolla. Mikamin ja Nakain yhdisteen **117** kokonaissaantokin (17 %) oli lähes sama kuin Zieglerin ryhmän vastaava saanto (15 %).³³



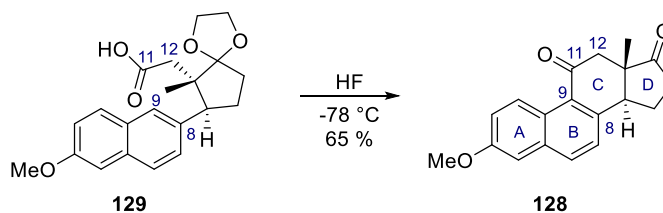
Kaavio 21. Mikamin ja Nakain synteesireitin Claisen-teeni-reaktion mahdollinen reaktiomekanismi

3.3 Organokupraatin additio D-renkaaseen

Posnerin ryhmä on kehittänyt kolmivaiheisen steroidirungon synteesin (kaavio 22), jossa käytettiin organokupariyhdistettä **124** muodostuvan yhdisteen **126** stereokemian ohjaamiseen. Yhdiste **126** saatiin, kun organokuparimagnesiumyhdisteen **124** annetaan reagoida ketonin **125** ja etyylijodoasetatin kanssa HMPT:ssä. Muodostunut esteri **126** muutettiin karboksyylihapoksi **127** ennen happokatalysoitua sykliisaatiota. Posnerin synteesin kaksi ensimmäistä vaihetta olivat lähes kvantitatiivisia, mutta hapon **127** sykliisaatio tuotti steroidia **128** heikosti. Posnerin ryhmä yritti samaa synteesiä myös yhdistettä **124** vastaavalla organokuparilitiumyhdisteellä, mikä tuotti vastaavissa olosuhteissa yhdistettä **126** vain 57 % saannolla.³⁴

Kaavio 22. Posnerin steroidisynteesi³⁴

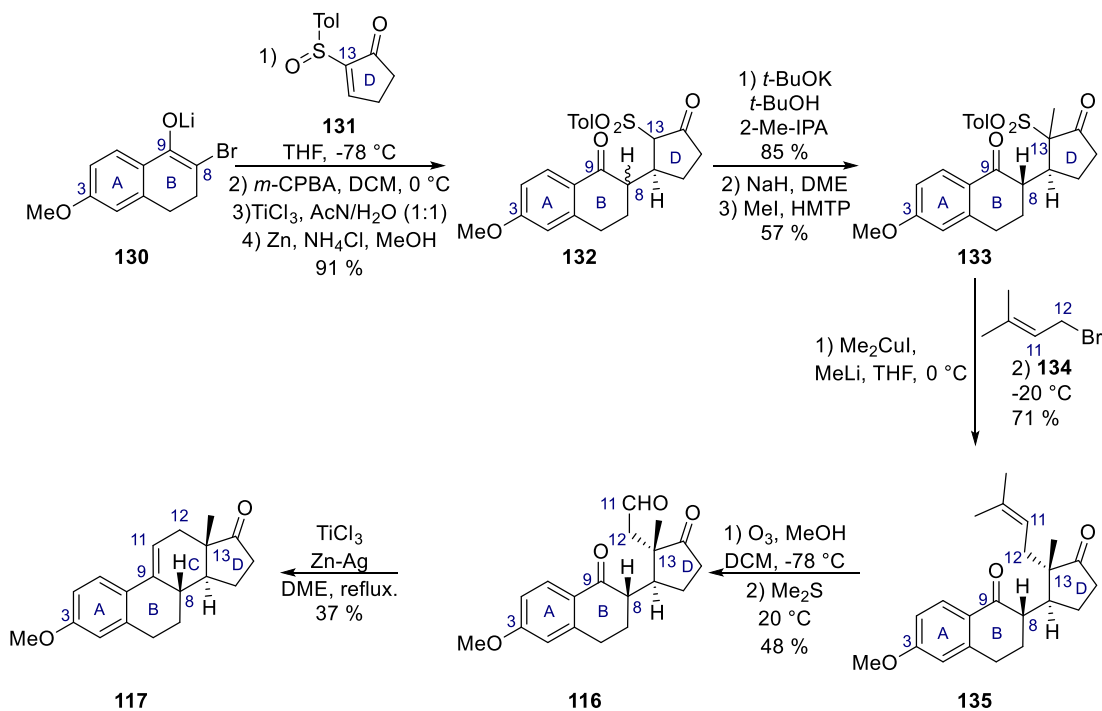
Viimeisen C-renkaan syklisaation heikon saannon takia Posnerin ryhmä kokeili yhdistettä **126** vastaavan ketaalisuojatun hapon **129** syklisoimista samoissa reaktioolosuhteissa (kaavio 23). Reaktio eteni huomattavasti paremmalla 65% saannolla, joka saattoi mahdollisesti johtua yhdisteen **129** suuremmasta elektronitiheydestä D-renkaalla yhdisteeseen **128** verrattuna.³⁴

Kaavio 23. Posnerin ryhmän myöhemmin tekemä parannus synteesin happokatalysoituun syklisaatioon³⁴

3.4 Michael-additio D-rengasenoniin

Posnerin ryhmä on kehittänyt organokupraattisynteesin lisäksi myös Michael-additioreaktioihin perustuvan steroidisynteesin (kaavio 24). Synteesissä yhdisteet **130** ja **131** yhdistettiin toisiinsa Michael-additiolla. Litiumenolaatti **130** saatiin käsittelemällä 2-bromi-6-metoksi-1-tetralonia LiHMDS :lla (THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$). Samalla Michael-tuotteeseen jäänyt bromi korvattiin vedyllä käsittelemällä tuotetta TiCl_3 :lla ja sinkkijauheella

ammoniakin läsnä ollessa. Sulfonyn **132** emäskäsittely tuotti C8:n β -diastereomeerin, jonka jälkeen saatu yhdiste metyloitiin yhdisteeksi **133**. Synteesin seuraavissa vaiheissa sulfonyyliryhmä poistettiin ja sen tilalle liitettiin metyylibutenenylisivuketju. Sulfonyliryhmä poistettiin Me_2CuLi :lla ja alkylointiin prenyylibromidilla **134**, missä yhteydessä C13-stereogeeninen keskus sai β -konfiguraation.³⁵



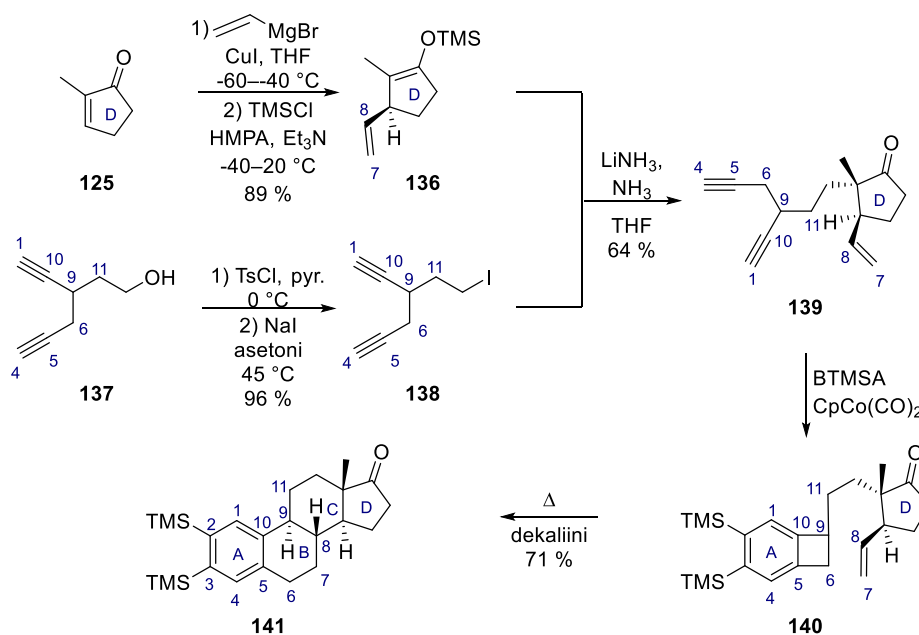
Kaavio 24. Posnerin Michael-additiosteroidisynteesi³⁵

Yhdisteen **135** otsonolyysi tuottaa aldehydin **116**, joka voitiin syklistoida steroidiksi **117** McMurry-reaktiolla TiCl_3 :n ja Zn-Ag:n avulla. Steroidia **117** voitiin jatkokäsittellä mm. pelkistämällä C9–C11-kaksoissidos (esim. TFA/ Et_3N -pelkistyksellä) ja muuttamalla C3-metyylieetteri hydroksyyliksi, jolloin saatiin (+)-estronia. Posnerin synteesillä saatiin tuotettua jopa 97 % enantiopuhdasta (+)-estronia, mutta valitettavasti synteesireitillä on useita vaiheita, joissa saanto on $<60\%$. Tämä laskee synteesin kokonaissaantoa (7 %) huomattavasti muihin vastaavan pituisiin synteeseihin verrattuna.³⁵

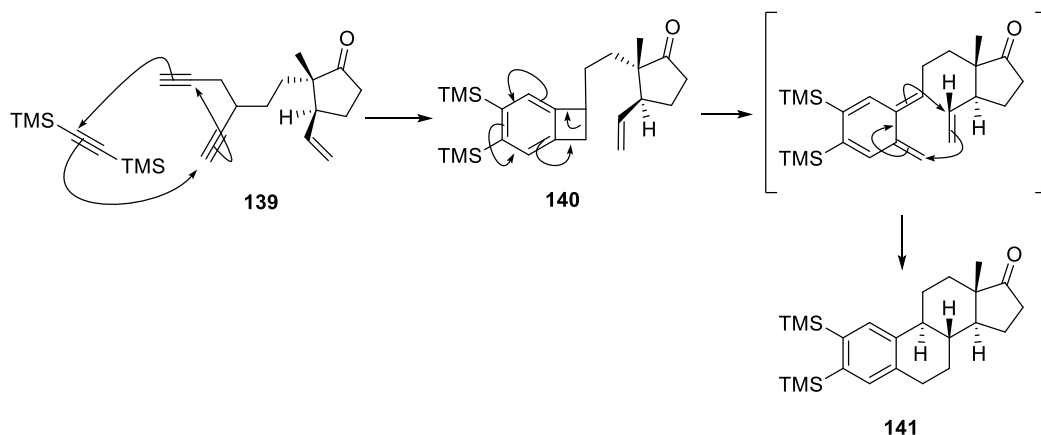
4 BC-sekosteroidit

4.1 Bentsosyklobuteeniosan sisältävän BC-sekosteroidin kautta

BC-sekosteroidit ovat B- ja C-sekosteroidien tapaan yhdisteitä, jossa on steroidirunkoon tarvittava määrä hiiliä sekä A- ja D-rengas. Funkin ja Vollhardtin steroidisynteesissä³⁶ steroidirunko rakennettiin D-renkaasta lähtien BC-sekosteroidi välivaiheen kautta (kaavio 25). D-renkaan muodostava yhdiste **136** saatiin 2-metyylisyklopent-2-en-1-onista (**125**) Grignard-reaktiolla, josta saatuun yhdisteeseen lisättiin TMS-ryhmä. Toinen yhdisteeseen **139** tarvittava osa saatiin diyynistä **137**, jolle tehtiin Finkelstein tyyppinen substituutioreaktio. Yhdisteiden **136** ja **138** välinen stereoselektiivinen alkylointireaktio tuotti diyynonin **139**. Koboltti katalyytin ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$) läsnä ollessa yhdiste **139** syklisoitui yhdisteeksi **140**, jonka A-renkaan TMS-substituoidut hiilet olivat lähtöisin liuottimena käytetystä bis(trimetyylisilyyli)asetyleenistä (BTMSA, kaavio 26). Steroidirunko saatiin syklisoitua loppuun kuumentamalla BC-sekosteroidia **140** dekaliinissa inertissä ilmacehässä. Syklisaatio tapahtui stereoselektiivisesti *ekso*-transitiotilan kautta mahdollisesti mm. metyyli- ja vinyyli-ryhmien aiheuttamien steeristen esteiden takia. Funk ja Vollhardt mukaan välituotetta **140** ei tarvinnut eristää, vaan lämmittämällä yhdisteen **139** ja kobolttikatalyytin seosta BTMSA:ssa saatiin suoraan steroidi **141**.³⁶



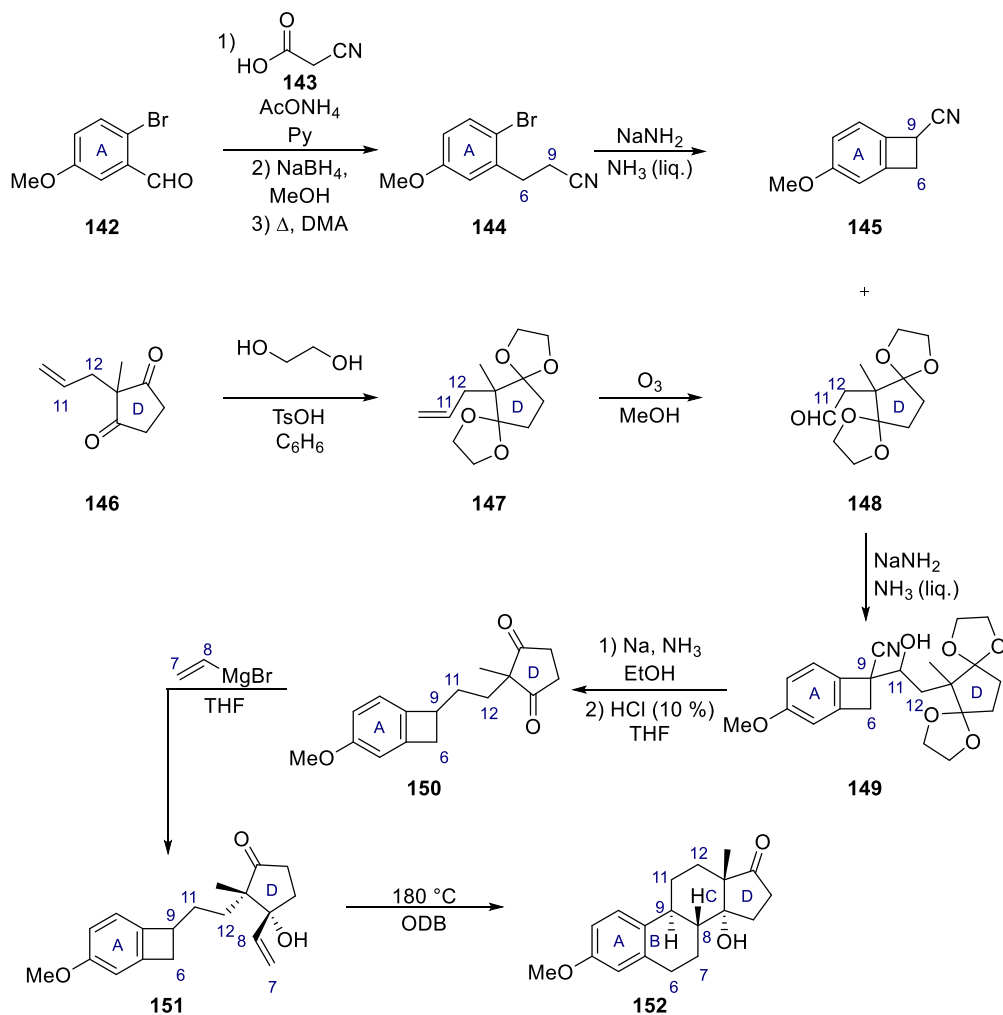
Kaavio 25. Funkin ja Vollhardtin steroidisynteesi.³⁶



Kaavio 26. Funkin ja Vollhardtin synteessin mahdollinen syklisaatiomekanismi³⁶

Kametinin ja Nemoton steroidisynteesi³⁷ lähti Funkin ja Vollhardtin synteessin³⁶ tavoin liikkeelle valmiista D-renkaasta, johon liitettiin A-renkaan sisältävä bentsosyklobuteeniosa BC-sekosteroidiväliuotteen kautta (kaavio 27). Oleellinen ero on se, että Kametinin ja Nemoton synteessissä valmis bentsosyklobuteeniosa **145** liitettiin D-renkaan sisältämään yhdisteeseen **148**. Bentsosyklobuteeniosa **145** saatiin syklisoimalla yhdiste **144**, joka saatiin yhdisteestä **142** Knoevenagel-reaktion, pelkistyksen ja dekarboksylaation avulla. Yhdisteeseen **145** liitettävä D-rengasosa valmistettiin ketalisoimalla dionia **146**, jonka jälkeen allyyliosa **147** otsonoititiin aldehydiksi **148**.³⁷

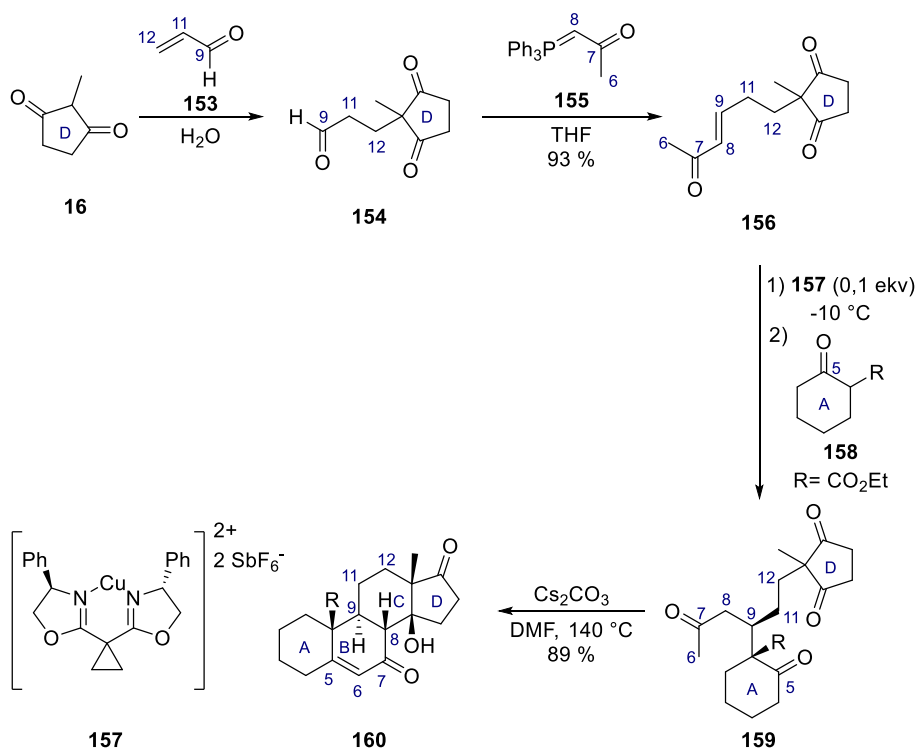
Yhdisteet **145** ja **148** kondensoitiin sekosteroidiksi **149** NaNH_3 :lla ammoniakissa. Synteessin seuraavissa vaiheissa yhdiste **149** pelkistettiin natriumilla ja ketonien suojaryhmät poistettiin. Muodostuneeseen yhdisteeseen **150** lisättiin vinyyliryhmä stereoselektiivisellä Grignard-reaktiolla, josta saatiin sekosteroidi **151**. Yhdiste **151** syklisoitiin kuumentamalla sitä ODB:ssä n. 180 °C, mikä tuotti yhdisteen **151** ainoana tuotteena (kaavio 27). Syklisaatio eteni Funkin ja Vollhardtin synteessin syklisaation tavoin (kaavio 26) ensin elektrotyklisen renkaan aukeamisen kautta, jonka jälkeen tapahtui Diels–Alder-reaktio.³⁷

Kaavio 27. Kametanin ja Nemoton steroidisynteesi³⁷

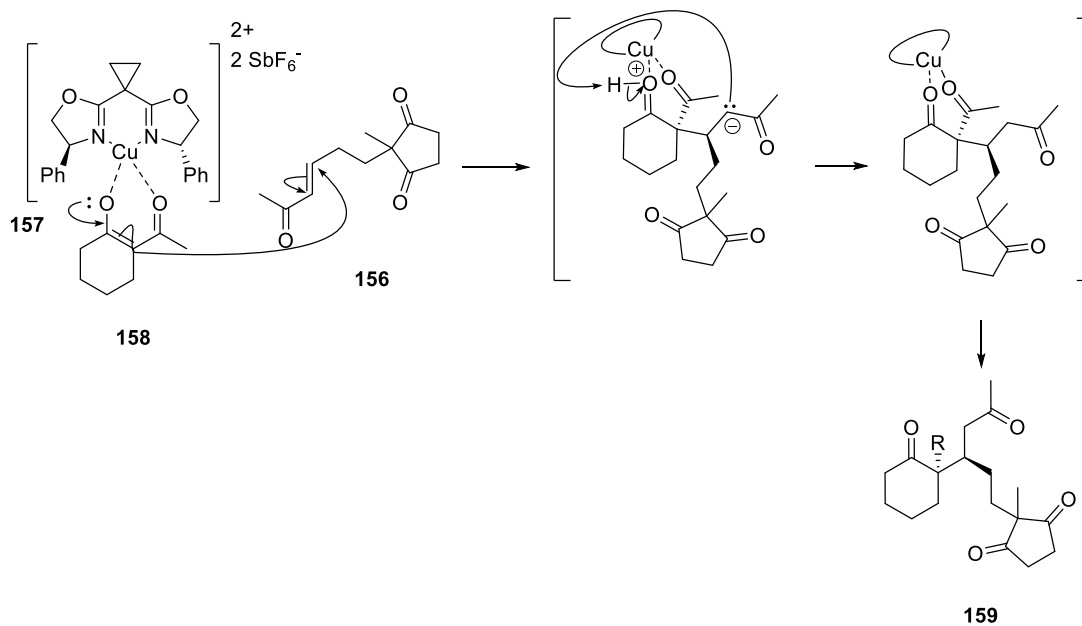
4.2 Steroidirungon kokoaminen Michael- ja aldolireaktioilla

Nagornyn ryhmän Cu-kompleksilla katalysoitu steroidisynteesi³⁸ eteni Michael-reaktion ja kahden peräkkäisen aldolireaktion kautta (kaavio 28). Tämän jälkeen sekosteroidi syklisoitiin steroidirungolliseksi yhdisteeksi. Nagornyn synteesissä BC-sekosteroidi **159** tuotettiin enantioselektiivisellä Michael-reaktiolla trionista **156** ja ketoesteristä **158**. Yhdiste **154** saatiin 2-metyylisyklopenta-1,3-dionista (**16**) additioreaktiolla. Tämän jälkeen saadulle yhdisteelle tehtiin Wittig-reaktio, joka tuotti trionin **156**. Sekosteroidin muodostava Michael-reaktio saatiin onnistumaan parhaiten Cu-kompleksikatalyytillä **157**. Nagornyn ryhmä testasi Michael-reaktiota myös muilla katalyyteillä kuten DBU:lla, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$:lla ja $\text{Cu}(\text{OTf})_2$:lla. Lisäksi he testasivat yhdisteiden **157** ja **158** ohella myös vastaavien eri tavoilla substituotujen yhdisteiden välisiä Michael-reaktioita Cu-

katalyytillä **157**. Nagornyn ryhmä ehdotti Michael-reaktiolle mahdollisen reaktiomekanismin (kaavio 29), jonka mukaan Cu-katalyytti **157** muodosti ensin kompleksin ketoesterin **158** kanssa. Kompleksi reagoi yhdisteen **156** kanssa ja muodostuneen kompleksin protoninsiirto tuotti yhdisteen **159**.³⁸

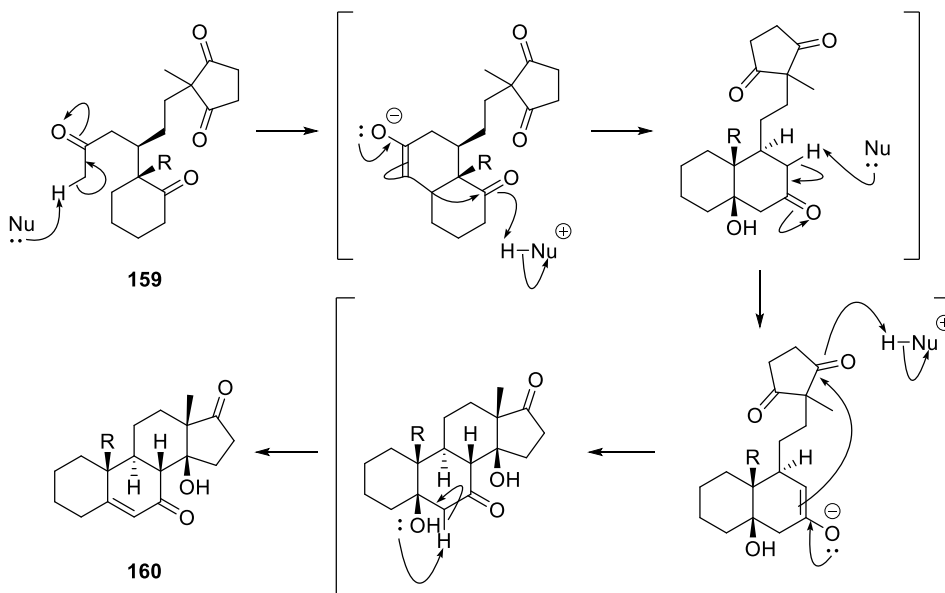


Kaavio 28. Nagornyn ryhmän Michael-kaksoisaldoli-steroidisynteesi³⁸



Kaavio 29. Nagornyn ryhmän steroidisynteesin Michael-reaktion mahdollinen reaktiomekanismi³⁸

Katalysoimalla B- ja C-renkaat syklistoivia peräkkäisiä aldolireaktioita Cs_2CO_3 :lla, reaktiosta onnistuttiin saamaan steroidi **160**, jolla oli steroideille luonnollinen stereokemia. Nagornyn ryhmä kokeili aldoli-reaktioiden katalysoimiseksi myös muita reaktio-olosuhteita, joista KHMDS:lla ja piperidiini-LiCl:lla katalysoidut reaktiot tuottivat steroideja halutulla stereokemialla. Valitettavasti näissä olosuhteissa syntyi huomattavia määriä myös steroideja, joiden C13- ja C14-hiilillä oli α -konfiguraatio. Nagornyn ryhmä on ehdottanut, että yksi stereokemian määrittävistä tekijöistä olisi B- ja C-renkaiden sulkujärjestys sekä niiden välissä tapahtuva mahdollinen H_2O -eliminaatio (kaavio 30). Cs_2CO_3 :lla katalysoitaessa B-rengas sulkeutui ensin, minkä jälkeen C5- ja C6-hiilien väliin muodostui kaksoissidos H_2O -eliminaation takia. Muodostunut kaksoissidos stabiloi muodostuvaa luonnollista stereokemiaa sekä mahdollisesti aiheutti suuremman torsionaalisen rasituksen C13- ja C14-hiilien mahdolliselle α -konfiguraatiolle. Tämä todennäköisesti johti termodynaamisesti stabiilimman luonnollisen stereokemian suosimiseen.³⁸

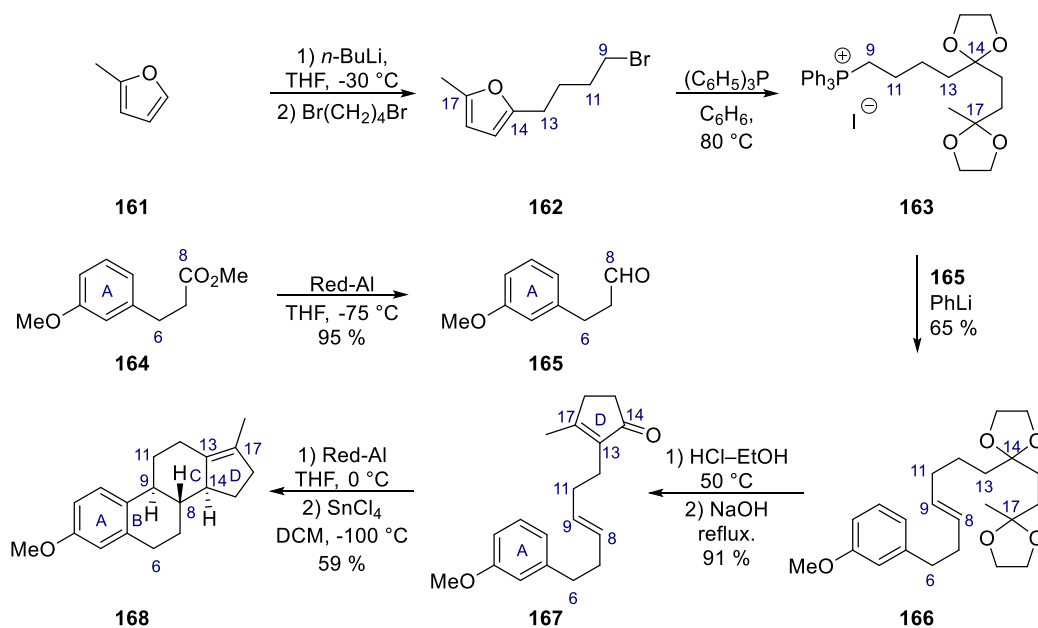


Kaavio 30. Nagornyn ryhmän synteisireitin kaksoisaldolisyklisaation mahdollinen reaktiomekanismi³⁸

4.3 B ja C renkaiden kationinen olefiininen syklisaatio

Johnsonin ja Bartlettin steroidisynteesi (kaavio 31) perustuu kationiseen olefiiniseen syklisaatioon, joka syklisoi B- ja C-renkaat samalla.³⁹ Diketaali **166** saatiin yhdisteiden **163** ja **165** välisestä Wittig-Schlosser-kondensaatiosta.

Aldehydi **165** voitiin tuottaa pelkistämällä esteri **164** Red-Al:lla. Diketaalin **166** suojarahmät poistettiin happokäsittelyllä, josta saatu yhdiste syklisoitiin BC-sekosteroidiksi **167**. Yhdisteen **167** C17-karbonyyliryhmä pelkistettiin hydroksyyliksi, jonka jälkeen B- ja C-renkaiden syklisaatio käynnistettiin tinatetrakloridilla (SnCl_4). BC-renkaiden syklisaatioreaktiosta saatiin yhdisteen **168** lisäksi myös sen 1-MeO-regioisomeeria. Johnson ja Bartlett saivat kasvatettua reaktion regioselektiivisyyttä käyttämällä liuottimena DCM:a $-100\text{ }^\circ\text{C}$:ssa (**168**:i-**168**; 4,3:1) alkuperäisen nitroetaanin $-75\text{ }^\circ\text{C}$:ssa sijaan (**168**:i-**168**; 1,4:1). Kokonaissaanto steroidille **168** Johnsonin ja Bartlettin synteesillä oli 33 % esteristä **164** lähtien.³⁹



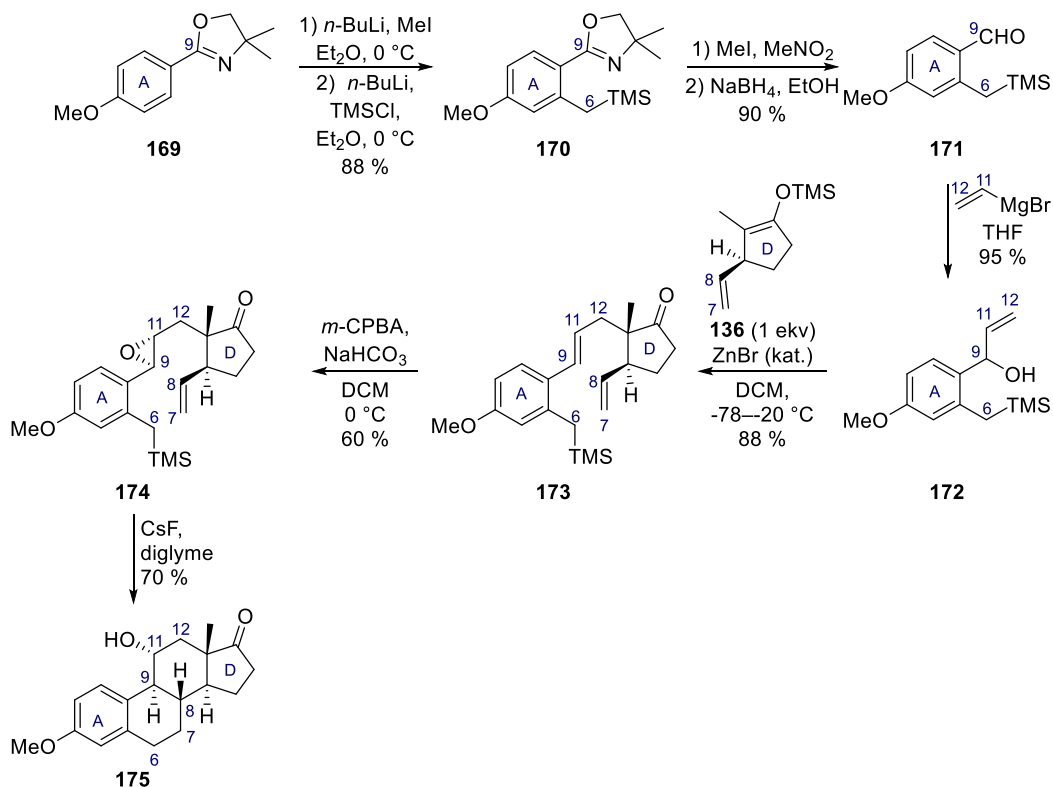
Kaavio 31. Johnsonin ja Bartlettin steroidisynteesi^{39,40}

4.4 B- ja C-renkaiden syklisaatio bentsyylistä silaania käyttämällä

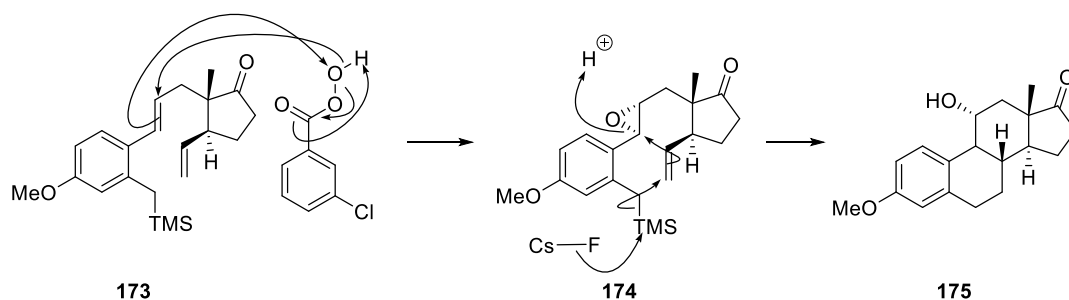
B- ja C-renkaiden sulkemiseen pohjautuva Magnusin synteesi (kaavio 32) lähti liikkeelle (*p*-metoksifenoli)oksatsoliinista **169**. Oksatsoliini muutettiin aldehydin kautta

karbinoliksi **172**, joka reagoi TMS-enolieetterin **136** kanssa Torgov-tyyppisellä kondensaatiolla. Saatu BC-sekosteroidi **173** syklisoitiin steroidirungolliseksi yhdisteeksi **174**.⁴¹

Oksatsoliiniin **169** liitettiin TMS-sivuketju metyloimalla yhdiste **169** ensin MeI:lla litiointivälvaiheen kautta. Saatu yhdiste litioitiin uudelleen, jolloin reaktioseoksen sammutus TMSCl:lla tuotti TMS-sivuketjullisen yhdisteen **170**. Aldehydin **171** valmistamiseksi yhdisteen **170** oksatsoliini purettiin MeI ja NaBH₄ käsittelyllä. Aldehydin **171** Grignard-reaktio vinyyli-MgBr:n kanssa tuotti karbinolin **172** (kaavio 32). Karbinoli **172** kondensoitui TMS-enolieetterin **136** kanssa BC-sekosteroidiksi **173**, sinkkibromidikatalyytin avulla. Reaktiossa muodostui yhdisteen **173** lisäksi sivutuotteena sen *cis*-diastereomeeria 4:1 suhteessa. Sekosteroidia **173** käsiteltiin *m*-CPBA:lla, joka hyökkäsi C9–C11-kaksoissidokseen, mikä tuotti epoksidin **174**. Epoksidia **174** käsiteltiin cesiumfluoridilla, mikä sai aikaan syklisaation ja tuotti steroidin **175** (kaavio 33).⁴¹



Kaavio 32. Magnusin steroidisynteesi⁴¹



Kaavio 33. Magnusin steroidisynteesin B- ja C-renkaiden mahdollinen syklisaatiomekanismi

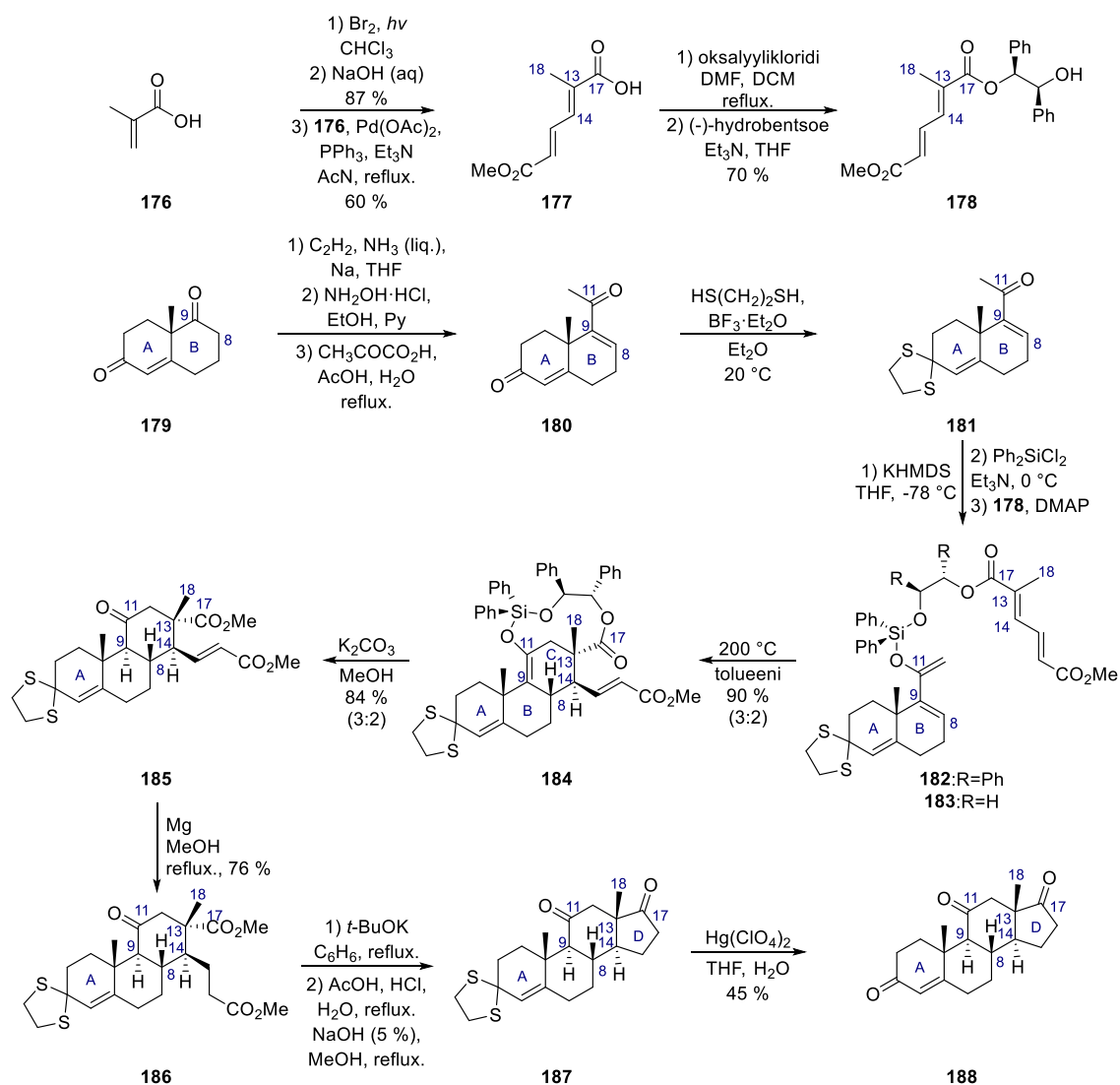
Magnusin synteesillä oli muihin steroidisynteesiin nähden kohtalainen kokonaissaanto (30 %). Synteesin miedot reaktio-olosuhteet BC-sekosteroidin syklisaatiossa esim. Funkin ja Vollhardtin tai Kametanin ja Nemoton synteesiin verrattuna voivat mahdollistaa monipuolisemmin funktionalisoidujen steroidien valmistuksen Magnusin menetelmällä.

5 AB-rengassysteemistä lähtevät synteesistrategiat

5.1 AB->ABC->ABCD synteesistrategia

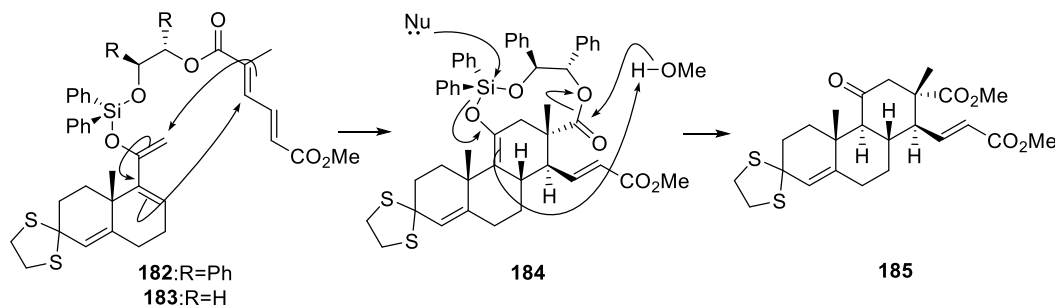
Synteesistrategiat, joissa steroidirungon renkaat rakennetaan järjestyksessä, lähtevät usein liikkeelle AB-renkaat sisältävästä yhdisteestä. AB-osaan rakennetaan sitten järjestyksessä C- ja D-rengas. Toinen AB-osa hyödyntävä synteesistrategia on käyttää valmista D-rengasta, joka muodostaa C-renkaan AB-osaan liittyessään.

Shean ryhmän steroidisynteesissä⁴² (kaavio 34) steroidirungon AB-osa valmistettiin Wieland–Miescher-ketonista (**179**) Swaminathan ja Newman menetelmällä⁴³. Lisäksi toinen valmistetun yhdisteen **180** ketoneista suojattiin 1,2-ditiaanisuojarahmällä.⁴⁴ C- ja D-renkasiin tarvittavat hiilet liitettiin avoketjuisena yhdisteenä **178**. Metakryylihappo (**176**) bromattiin ensin valokatalysoidulla reaktiolla ja dehydrohalogenoitiin, jonka jälkeen saatu yhdiste Heck-kondensoitiin metakryylihapon (**176**) kanssa. Näin valmistettu karboksyylihappo **177** muutettiin ensin vastaavaksi happokloridiksi ja sitten esteriksi **178**.

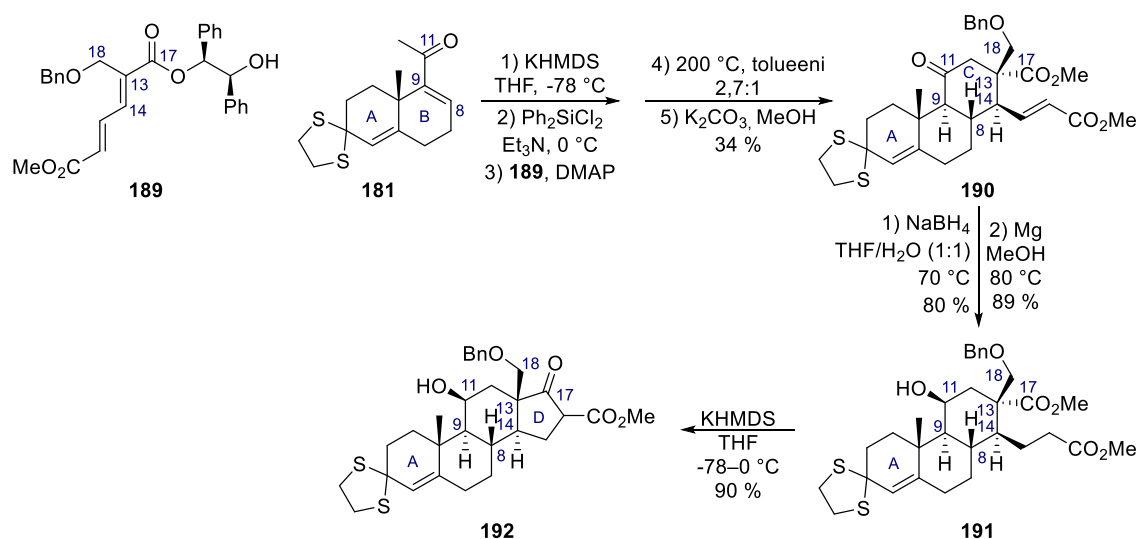
Kaavio 34. Shean ryhmän adrenosteroidin (**188**) syntesi⁴²⁻⁴⁴

Yhdisteet **178** ja **181** liitettiin toisiinsa silyliasetaalisillalla, jolloin saatiin yhdiste **182** (kaavio 34). C-rengas muodostettiin yhdisteen **182** Diels-Alder-reaktiolla (kaavio 35), jossa muodostui samalla kolme lopullisen yhdisteen **188** viidestä stereogeenisestä keskuksesta. Diels-Alder-reaktiossa muodostui yhdistettä **184** sekä sen isomeeria (α -H8, β -H14, α -C18) 3:2 suhteessa. Shean ryhmä testasi reaktiota myös yhdisteellä **183**, jonka vastaavien Diels-Alder-tuotteiden suhde oli 1:10. Tästä voitiin päätellä, että silyliasetaalisillan fenyyliiryhmien vuorovaikutukset vaikuttivat merkittävästi Diels-Alder-sykloaddition selektiivisyyteen. Diastereomeerien **184** seoksen käsittely K₂CO₃:lla poisti silyliasetaalisillan sekä tuotti viimeisen puuttuvan stereogeenisenkeskuksen ja *trans*-stereokemian BC-renkaiden välille. Yhdiste **185** erotettiin isomeerien seoksesta, jonka jälkeen sen sivuketjun kaksoisidos pelkistettiin selektiivisesti magnesiumilla.

Saadulle yhdisteelle **186** tehtiin Dieckmann-syklisaatio, jolla tuotettiin steroidirungon D-rengas. Adrenosteroidi (**188**) saatiin poistamalla A-renkaan ketonin ditiaalisuojaryhmä samoin kuin yllä (kaavio 34).⁴²



Kaavio 35. Shean synteesin mahdollinen C-renkaan sykliisaatiomekanismi

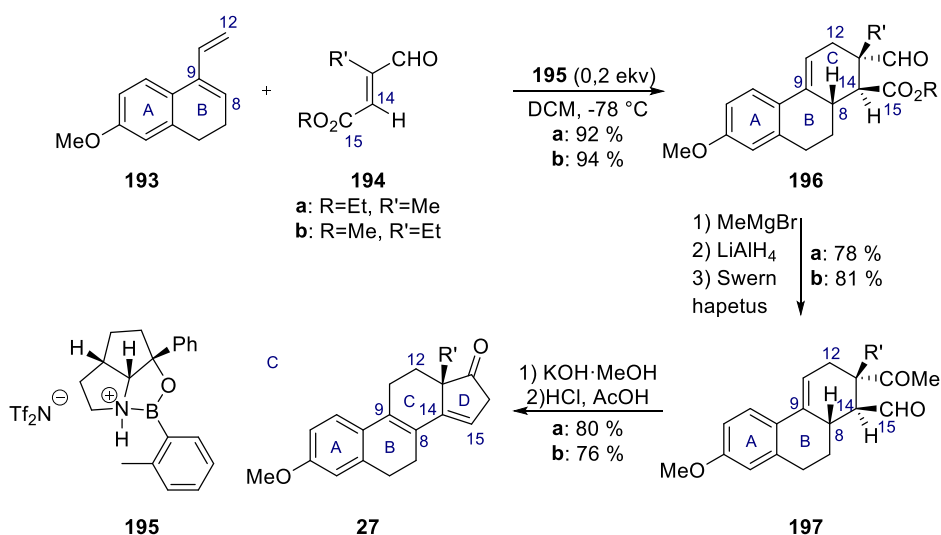


Kaavio 36. Shean ryhmän myöhemmin julkaissu versio steroidirungon synteesistä⁴⁵

Shean ryhmä toisti osittain aiemman synteesinsä valmistamalla aldosteronijohdannaisesta **192** (kaavio 36). Shean ryhmä vaihtoi Diels-Alder-reaktioon osallistuvan esterin **178** diesteriin **189**, jossa oli aldosteroniin tarvittavaa funktionaalisuutta C18-hiilessä. Shean ryhmä sai yhdistettä **184** ja sen diastereomeeria vastaavat Diels-Alder-reaktiotuotteet halutun isomeerin kannalta paremmalla 2,7:1 suhteella aiempaan synteesiinsä verrattuna. Tämä voi johtua mm. dienofiilin **189** sivuketjun aiheuttamasta suuremmasta steerisistä esteestä, joka edesauttaa yhdisteen **189** lähestymistä α -puolelta. Silyyliasetaalisisilan poisto ja isomeerien erotus toisistaan tuotti stereokemialtaan haluttua yhdistettä **190** 34 % saannolla lähtöaineesta **179**. Vastaavasti yhdisteen **190**

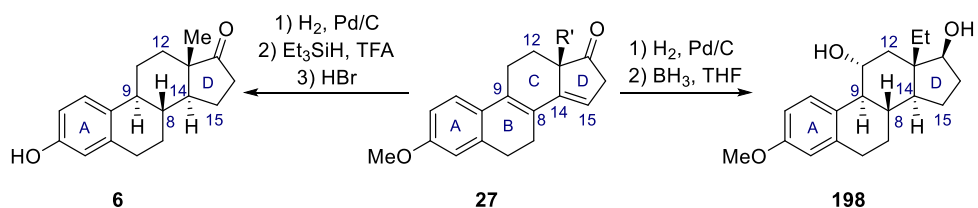
selektiivinen pelkistys ensin C11-ketonille ja sitten $\Delta^{15,16}$ -kaksoissidokselle sekä Dieckmann-syklisaatio tuotti aldosteronijohdannaisen **192**.⁴⁵

Coreyn synteesistrategiassa steroidirungon renkaat rakennettiin yksi kerrallaan lähtien liikkeelle valmiista AB-rengassysteemistä (kaavio 37). AB-rengassysteeminä toimi Danen dieeni **193**, johon liitettiin dienofiili **194** Diels-Alder-reaktiolla. Reaktiota katalysoitiin oksatsaborolidiniumsuolalla **195**, joka kompleksoitui enonin **194** kanssa muodostaen steerisen esteen, joka ohjasi muodostuvan yhdisteen **196** stereokemiaa. Saatu trisyklinen aldehydi **196** reagoi regioselektiivisesti MeMgBr:n kanssa, minkä jälkeen esteriryhmä pelkistettiin LiAlH₄:llä. Näin muodostunut 1,4-dioli hapetettiin Swern-hapetuksella yhdisteeksi **197**. Puuttuva D-rengas syklisoitiin emäskatalysoidulla aldolikondensaatiolla, jota seuraava happokäsittely tuotti Torgovin dieenin **27**. Coreyn ryhmä toisti synteesin käyttämällä dienofiilinä sekä yhdistettä **194a** että **194b**.⁴⁶



Kaavio 37. Coreyn steroidirungon synteesi⁴⁶

Torgovin dieeni **27a** voitiin pelkistää selektiivisesti siten, että lopulliselle steroidille saatiin luonnollinen stereokemia. Tämä tapahtui pelkistämällä kaksoissidokset järjestyksessä ensin C14–C15-kaksoissidos Pd/C-katalysoidusti ja sitten C8–C9 kaksoissidos karbokationivälivaiheen kautta (kaavio 38). Estroni **6** saatiin purkamalla metoksieetteri HBr:lla. Vastaavasti yhdisteestä **27** voitiin valmistaa yhdistettä **198**, joka voitiin muuttaa desogestreliksi **96**.



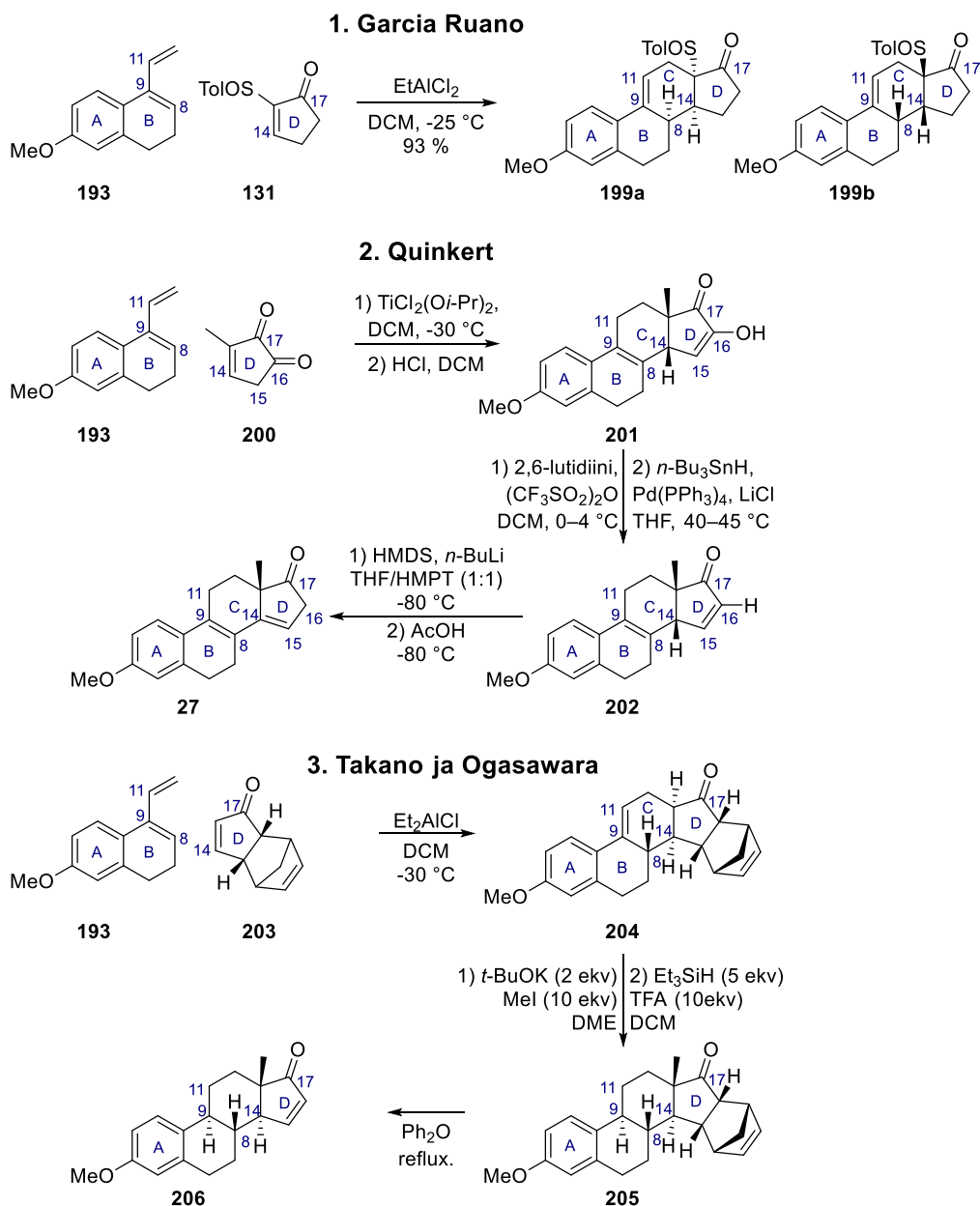
Kaavio 38. Yhdisteen **27** muuttaminen estroniksi **6** ja yhdisteeksi **198**

5.2 AB+D→ABCD synteestrategia

Valmiista AB-osasta lähteviä synteesejä ovat myös synteeseireitit, joissa steroidirungon AB-osaan liitetään valmis D-rengas. Näissä Torgovin synteestrategiaa mukailevissa synteeseissä C-rengas muodostuu D-renkaan lisäämisen aikana ilman C-sekosteroidi välivaihetta. Useat tätä synteestrategiaa noudattavat synteetit käyttävät Danen dieeniä (**193**) ja intramolekulaarista Diels-Alder-reaktiota (kaavio 39).

García Ruanon synteessissä (kaavio 39, 1. synteesi) Danen dieeniin (**193**) liitettiin (*S*)-2-*p*-tolyyylisulfinyyli-2-syklopentenoni (**131**) reaktiossa, jota katalysoitiin Lewis-hapolla. García Ruanon ryhmä testasi EtAlCl₂:a, AlCl₃:a ja TiCl₄:a, joista EtAlCl₂ tuotti parhaat tulokset selektiivisyyden ja saannon kannalta. Synteessin Diels-Alder-reaktio oli täysin regio- ja *endo*-selektiivinen. Reaktiossa syntyi kuitenkin kahta tuotetta, yhdiste **199a** ja sen isomeeri **199b**. Kaaviossa 39 kuvatulla reaktio-olosuhteilla saatiin lähes selektiivisesti yhdistettä **199a** (98:2 **a/b**). Isomeerien muodostumiseen vaikutti todennäköisesti se kompleksoituiko yhdisteeseen **131** yksi vai kaksi EtAlCl₂-molekyyliä. Kahden EtAlCl₂-molekyylin kanssa kompleksoituminen loi suuremman steerisen esteen, minkä takia dieeni **193** liittyi yhdisteeseen **131** sen α-puolelta. Näin ollen parhaat selektiivisyydet saatiin käyttämällä vain 1 ekviv katalyyttiä.⁴⁷

Quinkertin ryhmä⁴⁸ (kaavio 39, 2. synteesi) käytti stereoselektiivisen steroidisynteessissä dienofiilinä yhdistettä **200** ja Diels–Alder-reaktio oli García Ruanon synteessin⁴⁷ tapaan *endo*-selektiivinen. Quinkertin synteessissä katalyyttinä käytettiin Ti-kompleksia, joka sitoutuu yhdisteen **200** karbonyylihappien kanssa. Dioni **200** toimii kaksihampaisena ligandina. Reaktiosta saatu Diels-Alder-tuote iseroitiin hapolla yhdisteeksi **201**. Tämän jälkeen C16-hydroksyyli ryhmä poistettiin ja C15–C16-kaksoissidos iseroitiin hiilien C14 ja C15 väliin.⁴⁸



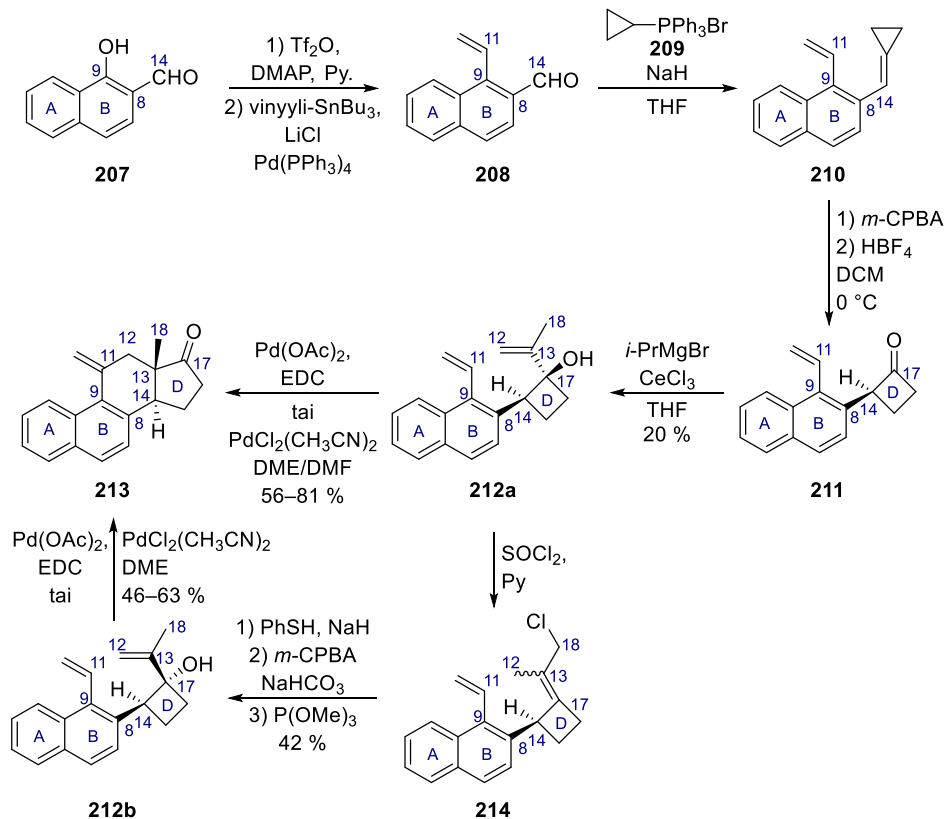
Kaavio 39. Diels-Alder-reaktioita hyödyntäviä steroidisynteesijä. 1. García Ruanon synteesi⁴⁷ 2. Quinkertin synteesi⁴⁸ 3. Takanon ja Ogasawaran synteesi¹

Kolmas samaa synteesistrategiaa hyödyntävä synteesi on Takanon ja Ogasawaran regio- ja stereoselektiivinen steroidisynteesi (kaavio 39, 3. synteesi). Synteesissä Danen dieeniin **193** liitettiin disyklopentadieenistä johdettu enoni **203**. Reaktion katalysoimiseen käytettiin Et_2AlCl :a, joka heidän mukaansa tuotti muista vastaavista synteesistä poiketen *ekso*-selektiivisesti yhdistettä **204**. Saatu yhdiste **204** metyloitettiin ja pelkistettiin, minkä jälkeen retro-Diels-Alder-reaktiolla poistettiin steroidirungon kannalta ylimääräinen osa.¹ Ogasawara on myöhemmin julkaissut toisen samaa

synteesistrategiaa noudatavan synteessin, jonka he totesivat olevan *endo*-selektiivinen.⁴⁹ Tutkielman kokeellisessa osassa toistettiin Takanon ja Ogasawaran steroidisynteesi, minkä takia tämän synteessin tarkasteluun ja mahdollisiin ongelmiin perehdytään tarkemmin myöhemmin (luvussa 11).

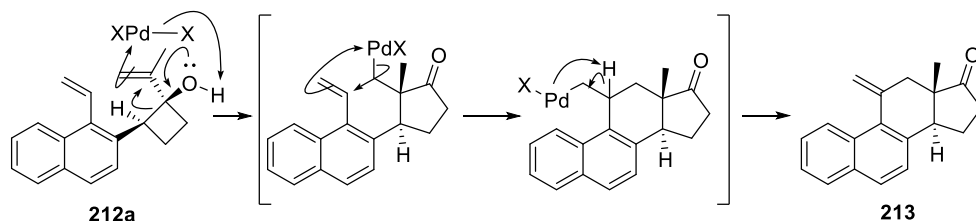
5.3 AB->ABCD-synteesistrategiat

Nemoton ryhmä hyödynsi stereoselektiivisessä steroidisynteesissään (kaavio 40) kiraalista C-seko-D-*pseudo*-steroidia **212**, jonka C- ja D-renkaat syklistoitiin palladiumkatalysoidusti. Aktivoimalla alkoholi **207** vastaavaksi triflaatiksi ja kytkemällä vinyyliryhmä Stille-reaktiolla saatiin styreeni **208**. Styreeni **208** voitiin sitten käsitellä Wittig-reagenssilla **209** muokatuissa McMurry-olosuhteissa.⁵⁰ Tämä tuotti syklopropyyliidieenin **210**, jota käsittelemällä *m*-CPBA:lla ja HBF₄:lla saatiin ketoni **211**. Reaktiossa yhdisteestä **210** muodostui *m*-CPBA:n vaikutuksesta ensin epoksidi, joka voitiin purkaa välittömästi HBF₄:lla ketoniksi **211**. Yhdiste **212a** tuotettiin ketonista **211** stereoselektiivisellä Grignard-reaktiolla.⁵⁰

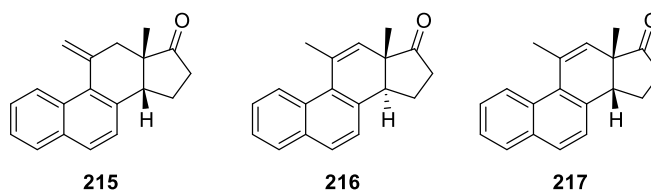


Kaavio 40. Nemoton steroidisynteesi⁵⁰

C- ja D-renkaiden syklisointi (kaavio 41) palladiumkatalyyteillä (esim. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ tai $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$) onnistui Nemoton mukaan vaihtelevasti halutun tuotteen **213** kannalta. Reaktio ei ollut stereoselektiivinen ja sivutuotteena syklisaatioreaktiossa syntyi yhdisteen **213** C14-isomeeria **215** (kuva 4). Lisäksi yhdisteen **213** C11–C9-kaksoissidos saattoi isomeroitua C11–C12-kaksoissidokseksi (yhdisteet **216** ja **217**, kuva 4).⁵⁰



Kaavio 41. Nemoton synteessin C- ja D-renkaan mahdollinen syklisaatiomekanismi
(X = OAc tai Cl)⁵⁰



Kuva 4. Yhdisteiden **212** syklisaatioreaktioiden sivutuotteet **215–217**

Yhdisteen **212a** $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$:lla DME:ssä syklisaatioreaktion saanto (81 %) oli hyvä, mutta päätuote oli steroidi **217**, kun yhdisteitä **213** ja **215–217** saatiin suhteessa 23:23:14:40. Vaihtamalla DME DMF:iin em. yhdisteitä saatiin 4:15:48:33 suhteessa (56 %). Tällöin päätuotteena saatiin haluttua stereoisomeeria **216**, vaikka kaksoissidos oli isomeroitunut. Vastaavasti $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:lla EDC:ssa saatiin päätuotteena yhdistettä **215**, kun reaktio tuotti yhdisteet 0:83:0:17 suhteessa (69 %). Tästä voitiin päätellä, että jälkimmäiset reaktio-olosuhteet ovat stereoselektiivisemmät. Tämä voi olla osasy, miksi Nemoton ryhmä kokeili myös yhdisteen **212a** syklisaatiota vastaavissa olosuhteissa.⁵⁰

Syklisoitava yhdiste **212b** voitiin valmistaa sen stereoisomeerista **212a** klooramalla se ensin yhdisteeksi **214**. Tämän jälkeen kloori substituutiitiin tiofenoksidiksi ja hapetettiin sulfoksidiksi, jonka jälkeen saatu yhdisteelle tehtiin [2,3]-sigmatrooppinen

toisiintuminen P(OMe)₂:n avulla (42 % saannolla yhdisteestä **212a** lähtien). Syklisoimalla yhdiste **212b** Pd(OAc)₂:lla EDC:ssa saatiin haluttua steroidia **213** päätuotteena 50:20:26:4 suhteessa (46 %) yhdisteisiin **215–217** nähden. Yhdisteen **212b** syklisoiminen PdCl₂(CH₃CN)₂:lla DME:ssä tuotti steroideja **213** ja **215–217 212a**:n syklisaatioreaktiota vastaavassa suhteessa 63 % saannolla.⁵⁰

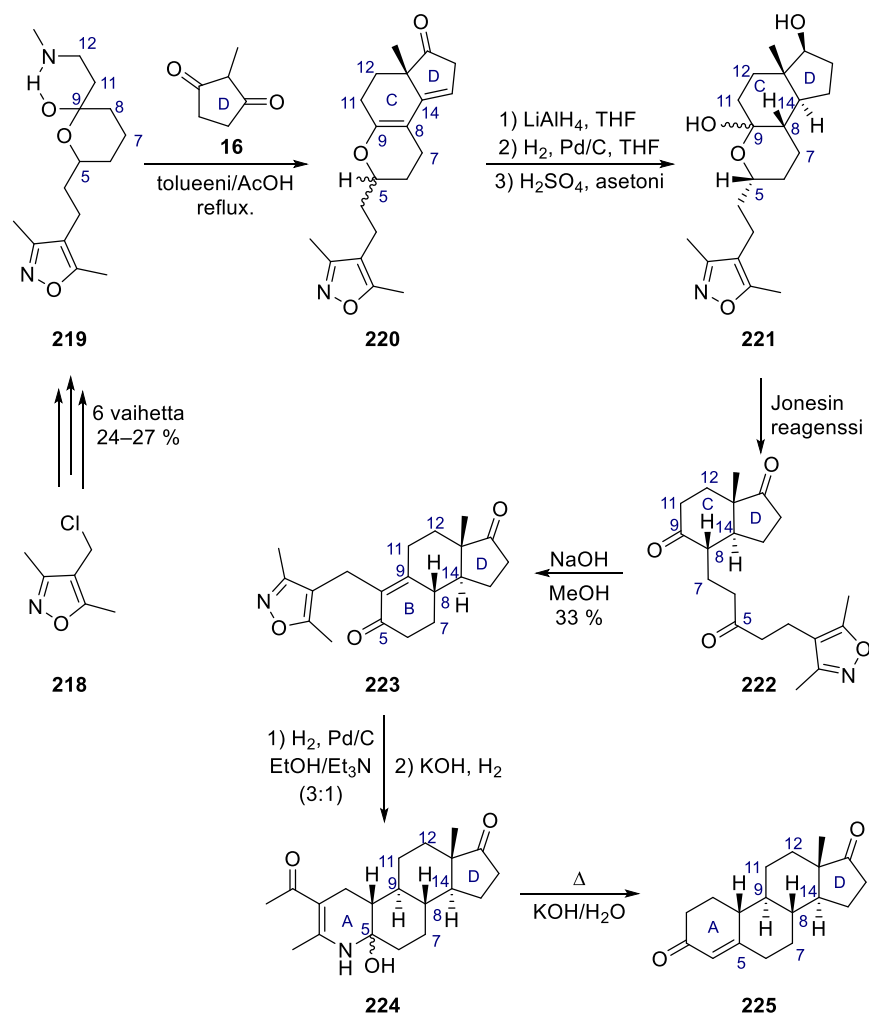
6 D-renkaasta lähtevät synteesisstrategiat

6.1 D->CD->-BCD->ABCD-synteesisstrategia

D-renkaasta liikkeelle lähtevät steroidisynteetit noudattavat usein D->CD->-BCD->ABCD-synteesisstrategiaa, eli renkaat kootaan järjestyksessä. Toinen yleinen synteesisstrategia on aloittaa synteesi CD-renkaat sisältävästä osasta. CD-osana voidaan hyödyntää mm. Hajos-Parrish-ketonia ja sen johdannaisia.

Saucyn synteessissä steroidirungon renkaat koottiin D->CD->-BCD->ABCD-strategian mukaisesti (kaavio 42). D-renkaan osana toimi yhdiste **16**, johon liitettiin Mannich-emäs **219**. Saucyn ryhmä valmisti Mannich emäksen **219** lyhimmillään kuuden vaiheen kautta 4-klorometyyli-3,5-dimetyyli-isoksatsolistista **218** 24–27 % saannolla. Kondensaatio tuotti *cis-trans*-isomeerien **220** seoksen (1:4), joka sisälsi pääasiassa *trans*-isomeeria (H5:llä β-konfiguraatio). Reaktion osittainen stereoselektiivisyys saattoi johtua transitiotilan steerisistä efekteistä. Isomeerit voitiin erottaa toisistaan, mikä ei kuitenkaan ollut tarpeellista, sillä C5 ei pysynyt stereogeenisenä keskuksena synteessin seuraavissa vaiheissa. Yhdisteen **220** C17-karbonyyli sekä C14–C15-kaksoissidos pelkistettiin selektiivisesti LiAlH₄:llä ja Pd/C-katalysoidusti. C8–C9-kaksoissidos hydrattiin H₂SO₄:lla, josta saatiin yhdiste **221**. Ennen B-renkaan syklisaatiota yhdiste **221** altistettiin Jonesin reagenssille (CrO₃/H₂SO₄), mikä tuotti trionin **222**.⁵¹

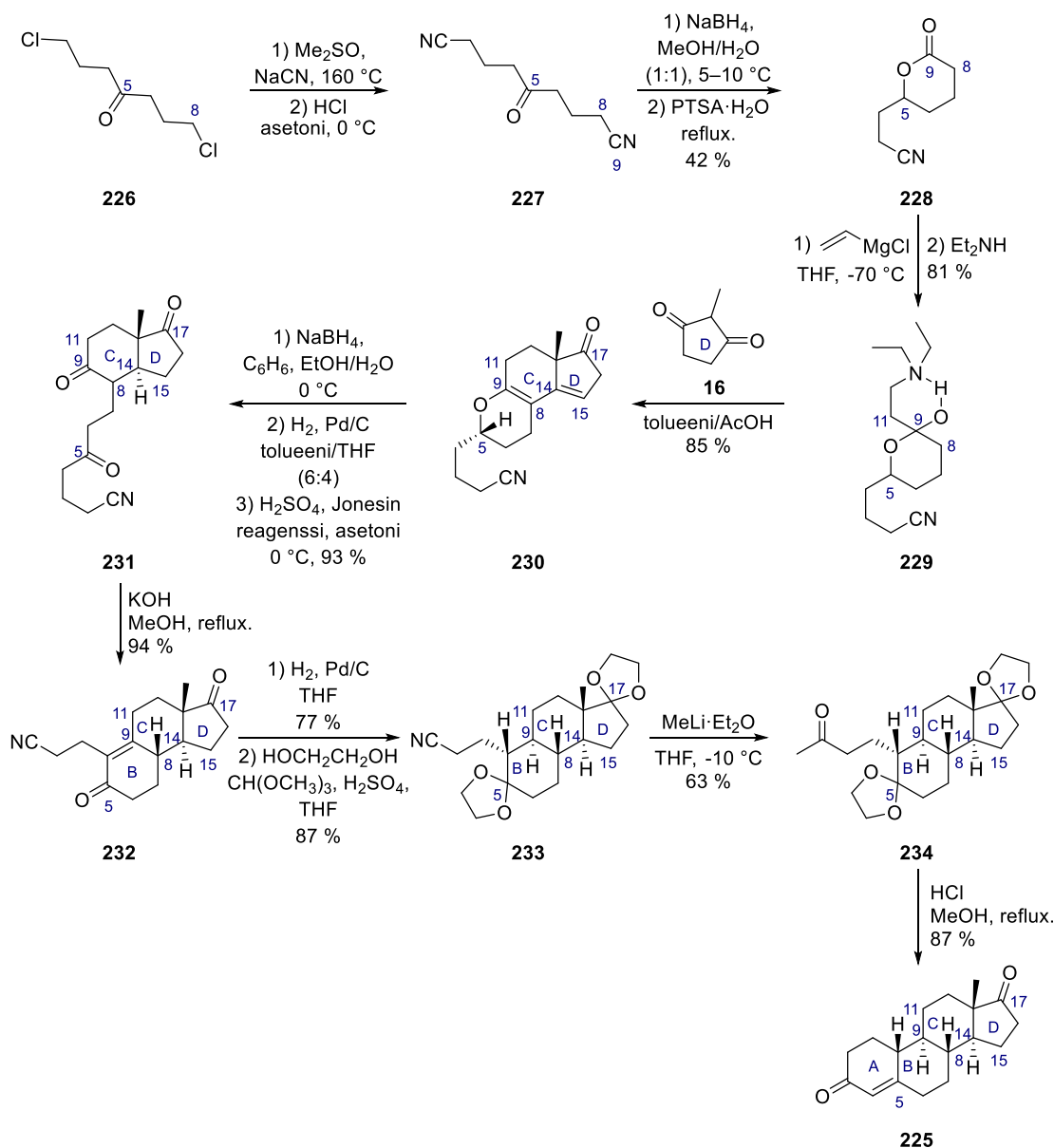
B-renkaan Saucyn ryhmä syklisoi emäskatalysoidusti metanolisella NaOH:lla. Enoni **223** vedytettiin dioniksi, jonka jälkeen reaktioseokseen lisättiin KOH:a. Tämä aiheutti syntyneen dionin syklisoitumisen atsasteroidiksi **224**. Lopuksi atsasteroidia **224** kuumennettiin emäksisessä vesiliuoksessa, mikä aiheutti yhdisteen **224** A-renkaan aukeamisen ja uudelleen syklisoitumisen steroidiksi **225**.⁵¹

Kaavio 42. Saucyn synteesi⁵¹

Saucyn ryhmä on myöhemmin julkaissut toisen samaa D->CD->-BCD->ABCD-strategiaa noudattavan steroidisynteesin (kaavio 43). Erona aiempaan synteesiin on ABC-renkaat aikanaan muodostava yhdiste **229**, joka kondensoitiin D-renkaan muodostavan ketonin **16** kanssa. Mannich-emäs **229** saatiin laktonista **228** Grignardin-reaktiolla ja siitä muodostuvan yhdisteen välittömällä dietyyliamiini-käsittelyllä. Laktone **228** voitiin valmistaa disyanoyhdisteestä **227** pelkistämällä se alkoholiksi, jota käsiteltiin toluenisulfonihapolla. Disyanoyhdiste **227** puolestaan saatiin dikloridista **226** Hartleyn menetelmällä⁵², jonka muodostama ketaali altistettiin happohydrolyysille.⁵³

Yhdisteiden **16** ja **229** kondensaatiossa muodostuvan dieenin **230** käsittely synteesin seuraavien vaiheiden aikana seurasi Saucyn aiemman synteesin reittiä. C17-karboxyylin ja C14–C15-kaksoissidosen pelkistykset, muodostuvan yhdisteen hydraaminen ja

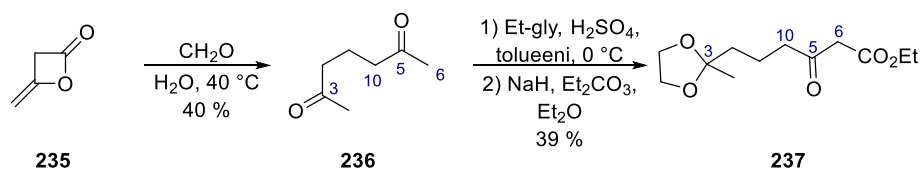
hapetus triketoniksi **231** tehtiin kuten aiemmin. Emäskatalysoitu B-renkaan sykliisaatio onnistui yhdisteellä **231** huomattavasti paremmalla saannolla kuin vastaavan yhdisteen **222** sykliisaatio. Aiempaa synteesireittiä kuljettiin vielä enonin **232** pelkistykseen asti, jonka jälkeen yhdisteen karbonyyliryhmät ketaalisuojattiin. Diketaalin **233** käsittely metyllilitiumilla (MeLi) eetterissä tuotti ketonin **234**, joka sykliisoitiin steroidiksi **225** refluksioimalla sitä metanolisessa hapossa.⁵³



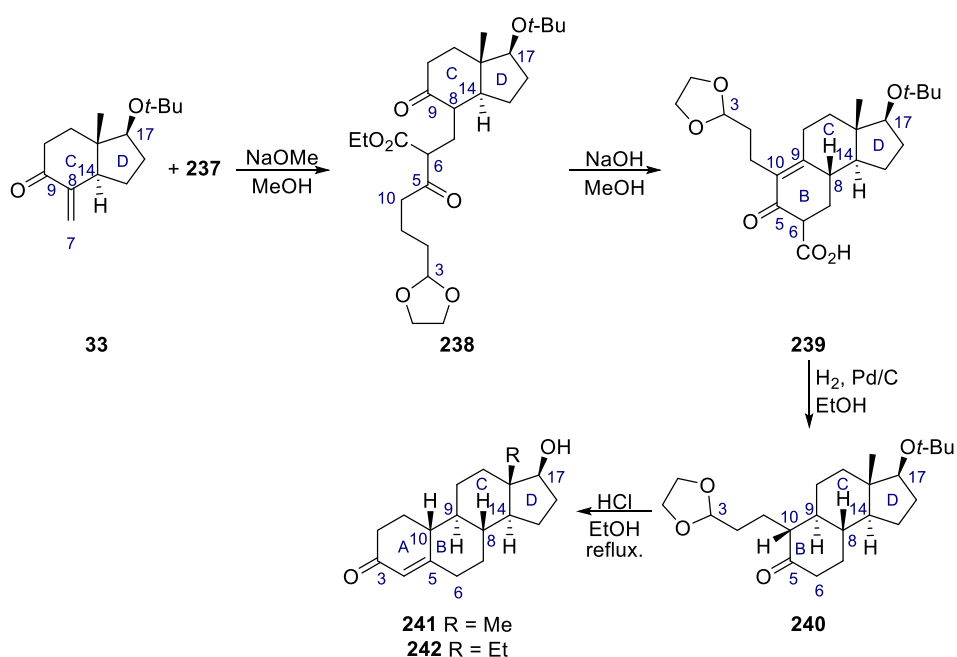
Kaavio 43. Saucyn toinen steroidisynteesi⁵³

6.2 Hajos-Parrish-ketonista lähtevät synteesisstrategiat

Hajos-Parrish-ketonin johdannaista hyödyntävä Michelin ryhmän¹³ synteesi valmisti CD-renkaat muodostavan osan triketonista **28** (kaavio 5). Enoniin **33** ennen sykliisaatioita liitettävä ketoni **237** valmistettiin diketeenistä **235** (kaavio 44). Toinen muodostuneen dionin **236** karbonyyleista ketaalisuojattiin etyyliglykolilla. Reaktiossa syntyi vastaavaa diketaalia, joka voitiin kuitenkin eristää ja kierrättää takaisin dioniksi **236**. Monoketaali muutettiin esteriksi **237** NaH:n ja Et₂CO₃:n avulla.¹³



Kaavio 44. Michelin ryhmän steroidisynteisiin tarvittavan lähtöaineen synteesi¹³



Kaavio 45. Michelin synteessin steroidirungon sykliisoiminen¹³

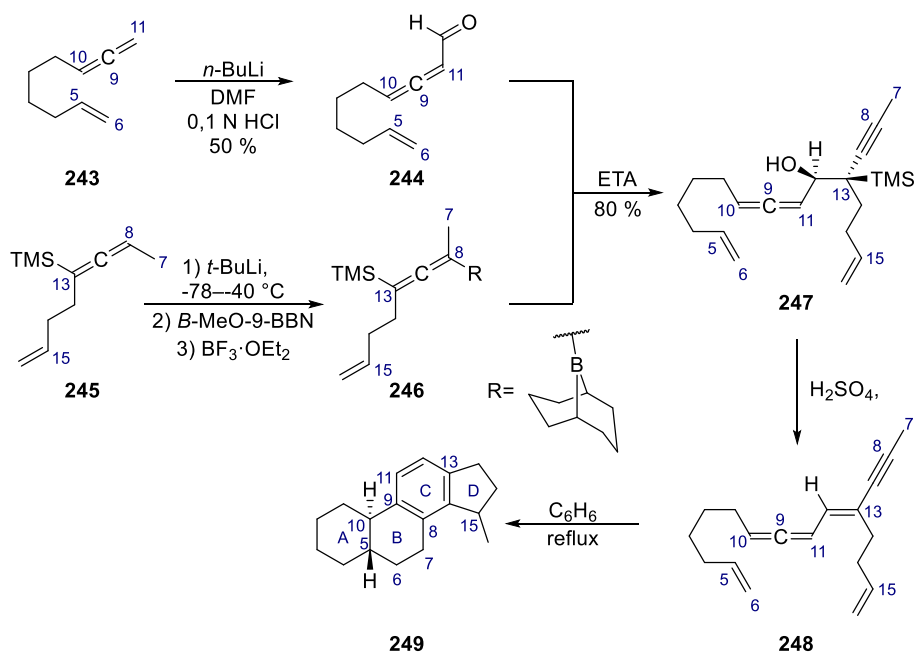
Yhdisteet **33** ja **237** liitettiin toisiinsa peräkkäisillä Michael-kondensaatio-, sykliisaatio-dekarboksilyntireaktioilla (kaavio 45). Michael-kondensaatio tuotti dionin **238** NaOMe:n läsnä ollessa MeOH:ssa. Yhdiste **238** sykliisoitiin emäksisissä reaktioolosuhteissa enoniksi **239**. Yhdisteen **239** dekarboksilynti pelkisti samalla enonin

kaksoissidoksen, mikä tuotti A-sekosteroidin **240**. A-sekosteroidin happokäsittely HCl:lla aiheutti ketaalihydrolyysin tuottaen steroidin **241**. Michelin synteessin kokonaissaanto (27 %) oli kohtuullisen hyvä, kun synteessin pituus otetaan huomioon. Micheli toisti saman steroidisynteessin myös steroidille **242** vastaavasti substituoidusta Hajos-Parrish-ketonin johdannaisesta lähtien. Etyyli substituoidun steroidin **242** synteessin saannot olivat systemaattisesti heikompia (kokonaissaanto 18 %) kuin vastaavan metyyli-substituoidun steroidin. Tämä saattoi johtua mm. etyyliryhmän muodostamasta suuremmasta steerisistä esteestä.¹³

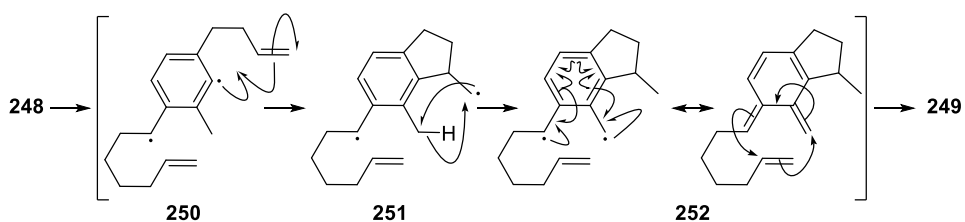
7 Polysyklisaatiosynteessstrategiat

7.1 Radikaalisyklisaatio

Steroidisynteesiä on useaan otteeseen lähestytty strategioilla, jotka noudattavat enemmän luonnonmukaista steroidirungon synteesiä. Nämä synteessstrategiat perustuvat steroidirungon valmistamiseen polysyklisaatiolla. Wangin ryhmän steroidisynteessissä steroidirunko syklisoitiin radikaalipolysyklisaatiolla (kaavio 46). Aldehydi **244** saatiin käsittelemällä alleenia **243** *n*-BuLi:lla ja DMF:lla. Yhdiste **246** valmistettiin allenyylisilaanista **245** käsittelemällä sitä ensin *t*-BuLi:lla, jonka jälkeen yhdiste altistettiin *B*-metoksi-9-borabisyklo[3.3.1]nonaanille (*B*-MeO-9-BBN) ja BF₃·OEt₂:lle. Yhdisteiden **244** ja **246** kondensaatio tuotti propargyylisilaanin **247**, josta saatiin propargyyli **248** Peterson-olefinaatiolla. Propargyyli alleeni **248** syklisoitiin Myers-Saito-sykloaromatisaatiolla välivaiheiden **250–252** kautta steroidirungolliseksi yhdisteeksi **249** (kaavio 47).^{54,55}



Kaavio 46. Wangin streoidisynteesin radikaalisyklisaatio^{54,55}

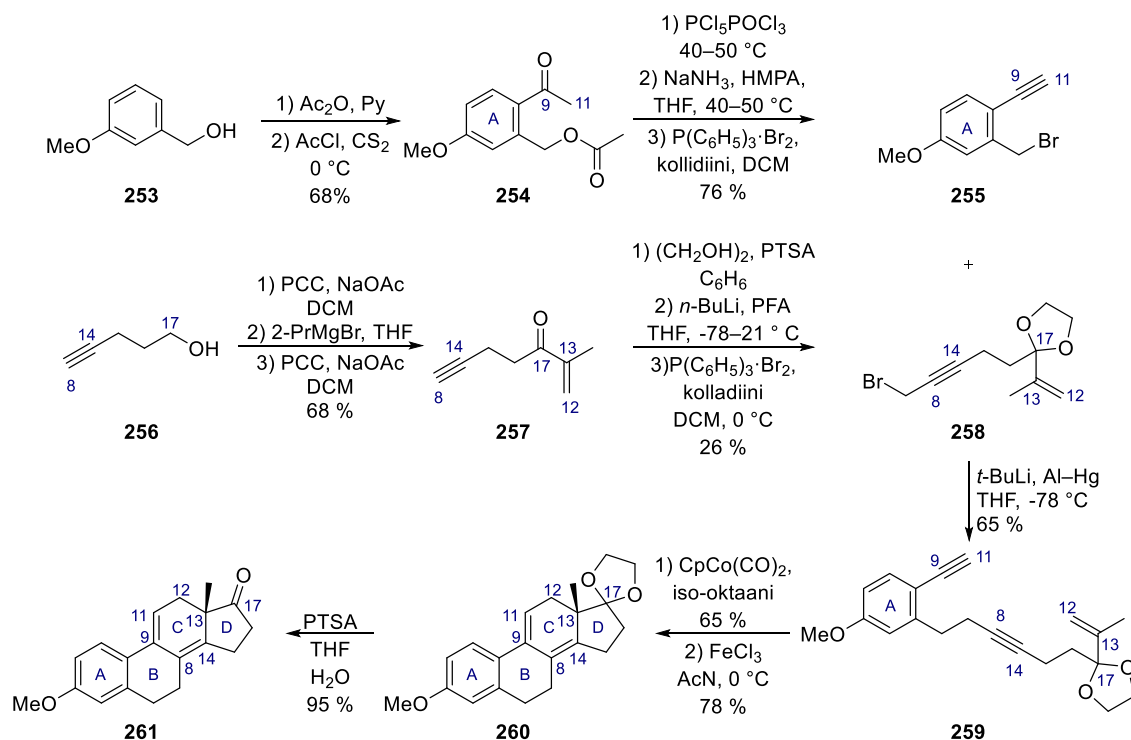


Kaavio 47. Wangin radikaalisyklisaation välivaiheet⁵⁴

Yhdisteen **248** lämmöllä käynnistetty syklisaatio eteni Wangin ryhmän mukaan välivaiheiden **250–252** kautta. Yhdisteen **248** Myers–Saito-aromatisaatio tuotti yhdisteeseen ensin C-renkaan, jonka jälkeen **250** syklisoitui uudestaan muodostaen D-renkaan. Yhdisteelle **251** tapahtui [1,5]-vedyn siirtyminen⁵⁵, josta saadun yhdisteen **252** Diels-Alder-reaktio sulki steroidirungon A- ja B-renkaat (kaavio 47).⁵⁴

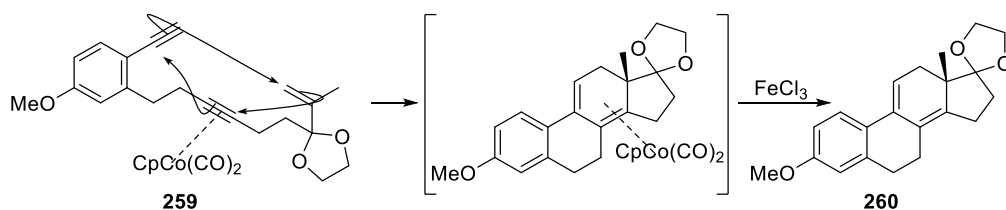
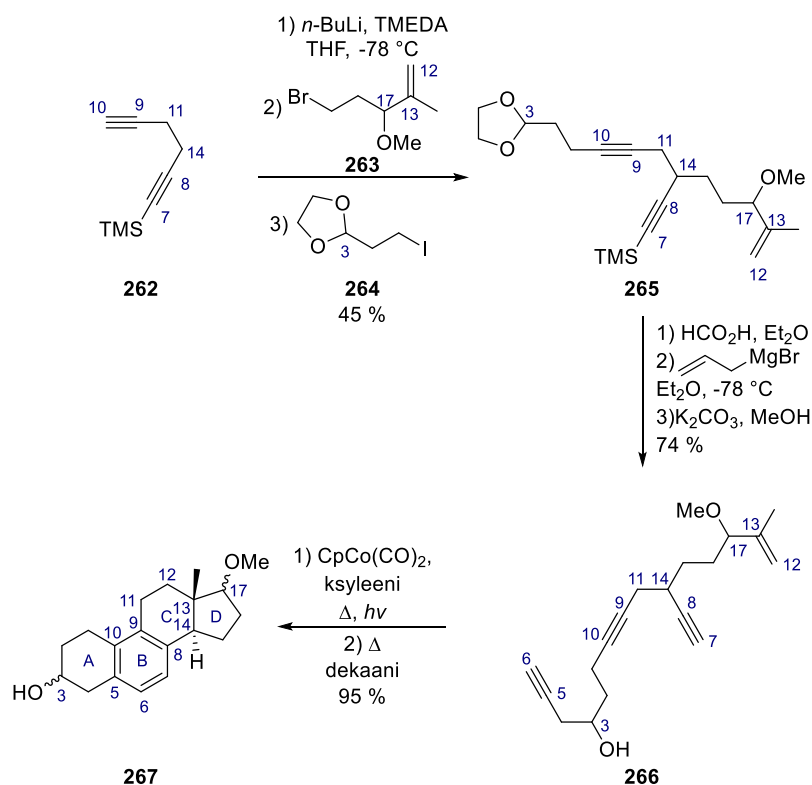
7.2 Kobolttikatalysoidut polysyklisaatio synteessistrategiat

Vollhardtin tutkimusryhmä on kehittänyt BC-sekosteroidia hyödyntävän steroidisynteesin³⁶ ohella myös kaksi polysyklisaatioon perustuvaa synteesiä. A-renkaasta liikkeelle lähtevän (kaavio 48) sekä asyklisen triyynin syklisaatioon perustuvan synteesin (kaavio 50).



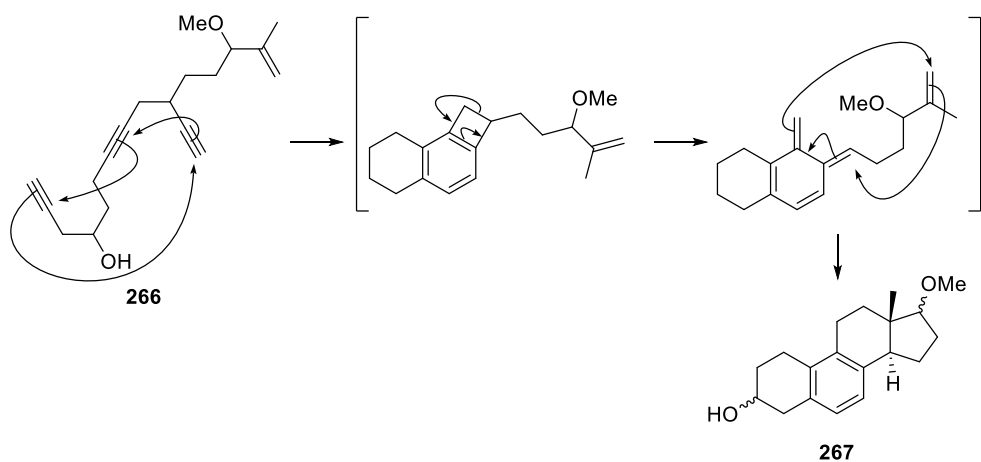
Kaavio 48. Sternbergin ja Vollhardtin steroidirungon polysyklisaatio⁵⁶

Ensimmäisen synteisireitin polysyklisoitava yhdiste **259** voitiin valmistaa muokatulla Hirain kytkentämenetelmällä⁵⁷ yhdisteistä **255** ja **258**. A-renkaan muodostava yhdiste **255** saatiin alkoholista **253** Friedel-Crafts-asyloinnilla, joka tuotti *p*-metoksiasetofenonin **254**. Fenonin **254** käsittely järjestyksessä $\text{PCl}_5/\text{COCl}_3$:lla, NaNH_3 :lla ja HMPA :lla sekä $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \cdot \text{Br}$:lla ja kolladiinilla tuotti bromidin **255**. Alkoholi **256** hapetettiin, altistettiin Grignard-reagenssille (2-PrMgBr) ja hapetettiin uudestaan, mikä tuotti enonin **257**. Enoni **257** ketaalisuojattiin, jonka jälkeen saatu yhdiste homologatoitiin ja brominoitiin enyyniksi **258**. Diyynin **259** stereoselektiivinen polysyklisaatio tapahtui kobolttikatalyysin $\text{CpCo}(\text{CO})_2$:n avulla, joka tuotti steroidirungollisen Co-kompleksi yhdisteen (kaavio 49). Co-kompleksi purettiin FeCl_3 :lla, mikä tuotti ketaalisuojatun steroidin **260**. Ketaalisuoja voitiin purkaa happokäsittelyllä, josta saatiin 8,9,11,13-tetradehydrosteroidi **261**.⁵⁶

Kaavio 49. Sternbergin ja Vollhardtin polysyklisaation mahdollinen reaktiomekanismi⁵⁶Kaavio 50. Vollhardtin toinen polysyklisaatiosteroidisynteesi⁵⁸

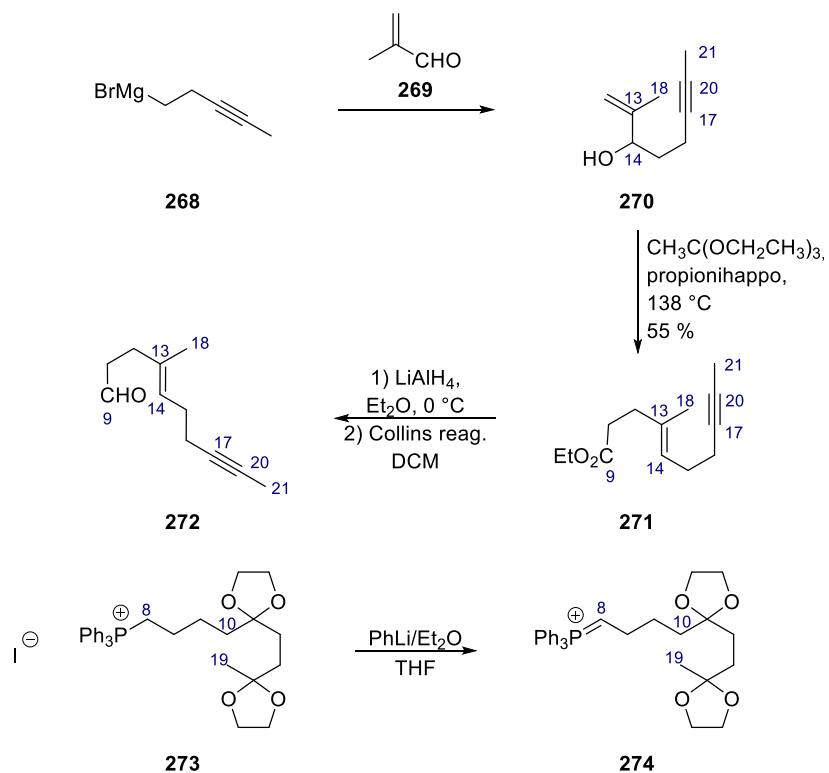
Vollhardtin toisessa polysyklisaatiosteroidisynteesissä (kaavio 50) syklisoitava triyyini **266** syntesoiitiin diyynistä **262**. Diyyiniä **262** käsiteltiin *n*-BuLi:lla ja TMEDA:lla, jonka jälkeen sen annettiin reagoida regioselektiivisesti ensin bromidin **263** ja sitten jodidin **264** kanssa. Triyyini **266** saatiin endiyynistä **265** poistamalla sen ketaalisuoja, lisäämällä propynyyliryhmä Grignard-reaktiolla ja desilyloinnilla. Co-katalysoitu polysyklisaatio eteni täysin stereoselektiivisesti CD-renkaiden väliin muodostuvan *trans*-konfiguraation kannalta (kaavio 51). Stereoselektiivisyyttä ei kuitenkaan Vollhardtin mukaan saatu C3- tai C17-stereogeenisiin keskuksiin. Toisaalta tämä ei välttämättä haittaa, sillä esim. testosteroni- ja estrogeenijohdannaisissa toinen tai molemmat näistä keskuksista on hapetettu karbonyyliksi. Vollhardtin myöhempi hieman lyhempi synteesireitti oli

tehokkaampi tapa tuottaa steroidirunko (32 % kokonaissaanto verrattuna aiemman reitin 24 %:iin).⁵⁸



Kaavio 51. Vollhardtin toisen polysyklisaation mahdollinen reaktiomekanismi⁵⁸

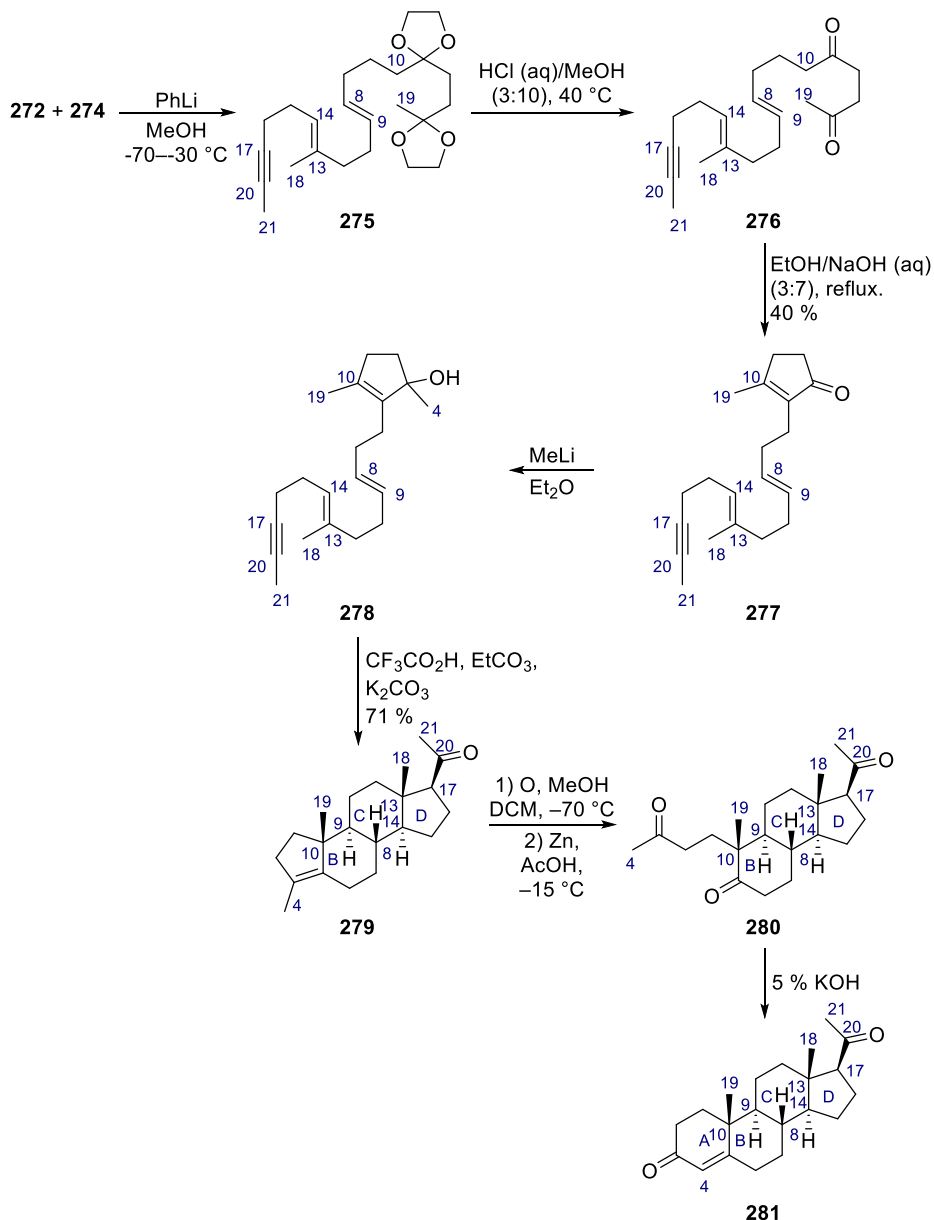
7.3 Happokatalysoitu syklistaatio



Kaavio 52. Johnsonin polysyklisaatiosteroidisynteesin lähtöaineiden synteesi⁴⁰

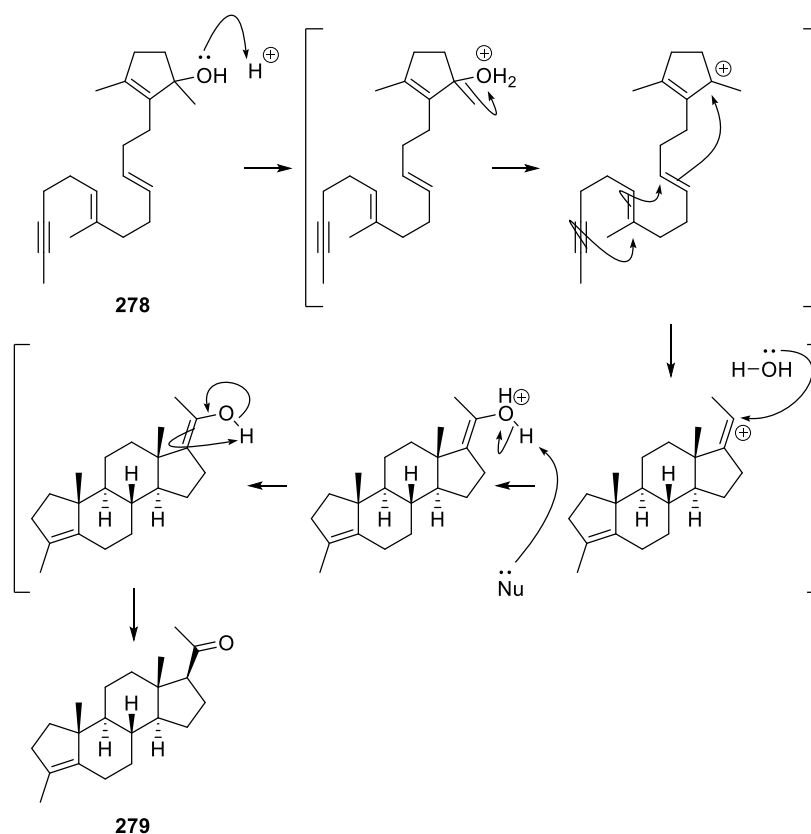
Johnsonin synteesissä aldehydi **272** ja diketaali **274** yhdistettiin selektiivisellä Schlosser-Wittig-kondensaatiolla, syklistoitiin D-rengas ja lopuksi muut renkaat syklistoitiin

polysyklisaatioreaktiossa. Aldehydi **272** valmistettiin magnesiumbromidista **268**, joka reagoi akroleenin **269** kanssa Grignard-reaktiossa. Muodostunelle alkoholille **270** tehtiin Claisen-reaktio, joka tuotti esterin **271**. Esteri puolestaan pelkistettiin ensin vastaavaksi alkoholiksi, jonka jälkeen sen hapetettiin Collinsin reagenssilla vastaavaksi aldehydiksi **272** (kaavio 52). Fosfoniumjodidi **273** valmistettiin Johnsonin ja Bartlettin menetelmän mukaisesti (kaavio 23). Wittig-reagenssi **274** saatiin yhdisteestä **273** sekoittamalla sitä fenyylilitiumin kanssa (kaavio 52).⁴⁰



Kaavio 53. Johnsonin synteetin polysyklisaatio⁴⁰

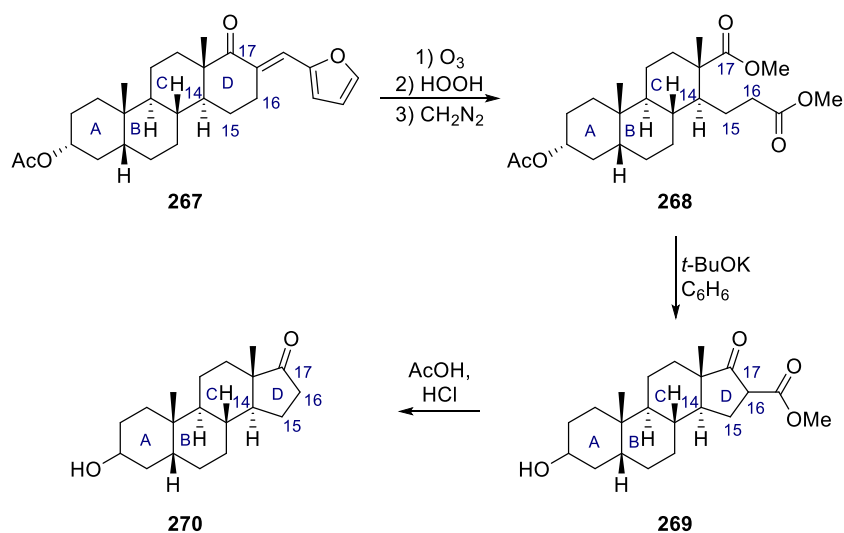
Näin valmistetut yhdisteet **272** ja **274** liitettiin toisiinsa Schlosser–Wittig-kondensaatiolla (kaavio 53). Reaktio oli stereoselektiivinen ja suosi haluttua *trans*-isomeeria. Sivutuotteena muodostui Johnsonin mukaan myös yhdisteen **275** *cis*-isomeeria (3 %). Seuraavassa reaktiossa yhdisteen **275** karbonylien ketaalisuojat purettiin happokäsittelyllä käyttämällä 3:10 HCl/MeOH-seosta. Emäksiset reaktio-olosuhteet sykloisoivat dionin **276** muodostaen D-renkaallisen yhdisteen **277**. Enonin **277** karbonyyliryhmä metyloitiin, jonka jälkeen steroidirunko sykloisoitiin happokatalysoidulla polysyklisaatioreaktiolla (kaavio 54). Polysyklisaatiossa reaktioseokseen lisättiin etyylikarbonaattia (EtCO₃) estämään muodostuvan vinylikationin mahdollinen reagoiminen ei-toivotulla tavalla. Reaktiossa muodostui yhdisteen **279** lisäksi sivutuotteena C17 α -diastereomeeriä 5:1 suhteessa.⁴⁰



Kaavio 54. Johnsonin synteisin polysyklisaation mahdollinen reaktiomekanismi

8 Steroidien synteesistrategioita homosteroideista lähtien

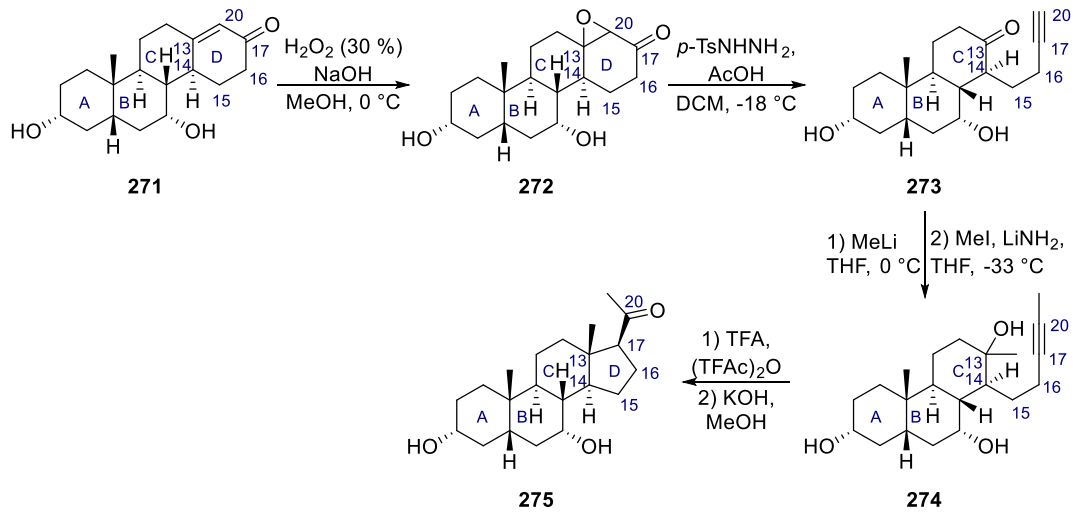
Homosteroidit ovat tetrasyklisiä steroidien tapaisia yhdisteitä, jotka koostuvat neljästä yhteen liittyneestä sykloheksaanirenkaasta. Homosteroidien luonnollinen stereokemia vastaa steroidien luonnollista stereokemiaa. Homosteroideista voidaan valmistaa steroideja muuttamalla sykloheksaanimainen D-rengas syklopentaaniksi. Johnsonin menetelmässä⁵⁹ homosteroidirungon D-rengas avattiin käsittelemällä asetaatti suojattua homosteroidia **267** otsonilla ja vetyperoksidilla. Tämä tuotti dikarboksyylihapon, joka muutettiin vastaavaksi diesteriksi **268** diatsometaanilla. Diesterin **268** Dieckmann-syklisaatiosta saatava enolaatti hydrolysoitiin HCl:lla, jonka jälkeen saatiin steroidirungollinen ketoesteri **269**. Etaanihapolla ja HCl:lla käsittelemällä ketoesterille **269** saatiin tehtyä dekarbosylaatio, joka tuotti steroidin **270** (kaavio 55).



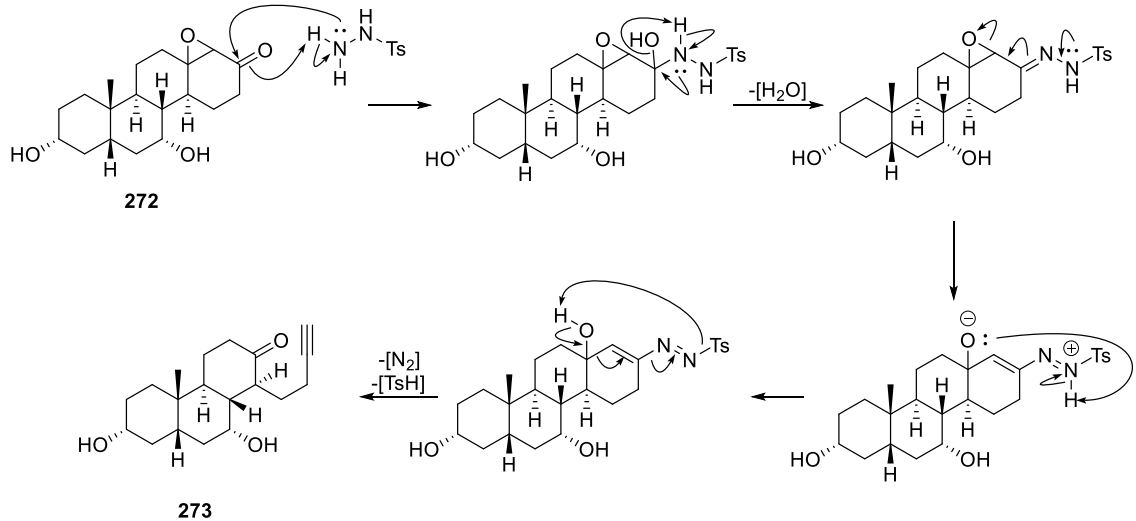
Kaavio 55. Johnsonin menetelmä steroidirungon syntetisoimiseksi homosteroidista⁵⁹

Homosteroidien muuttaminen luonnollisiksi steroideiksi Kametanin menetelmällä (kaavio 56) tapahtui Eschenmoser-renkaanavauksen (kaavio 57) ja happokatalysoidun sykliisaation kautta. Enoni **271** epoksoitiin vetyperoksidilla epoksidiksi **272**. Eschenmoser-fragmentaatioreaktiossa karbonyyli muutettiin hydratsoniksi, jonka käsittely emäksellä sai aikaan epoksidin aukeamisen. Epoksidirenkaan aukeaminen vuorostaan aiheutti karbonyylin ja kolmoissidoksen muodostumisen sekä typpimolekyylin irtoamisen (kaavio 57). Renkaanavaamisesta saatu ketoni **273**

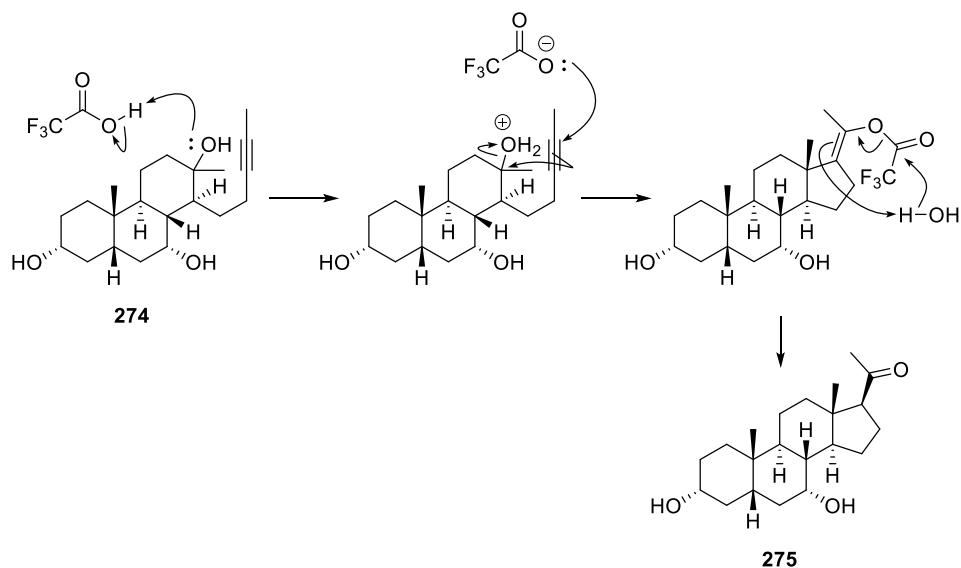
metyloitiin kahdesti, metyyli­subst­u­ent­tien lisäämiseksi steroidirunkoon. Yhdisteen **274** käsittely TFA:lla käynnisti happokatalysoidun syk­li­saation, joka tuotti enol­tri­flu­oro­aset­tiin stereoselektiivisesti. Tri­flu­oro­aset­tiin hydrolyysi tuotti steroidin **275**.⁶⁰



Kaavio 56. Kametanin menetelmä D-renkaan kontraktiolle⁶⁰



Kaavio 57. Eschenmoser-renkaanavaamisen reaktiomekanismi



Kaavio 58. Yhdisteen **274** happokatalysoitu syklisaatio ja hydrolyysi

9 Yhteenveto

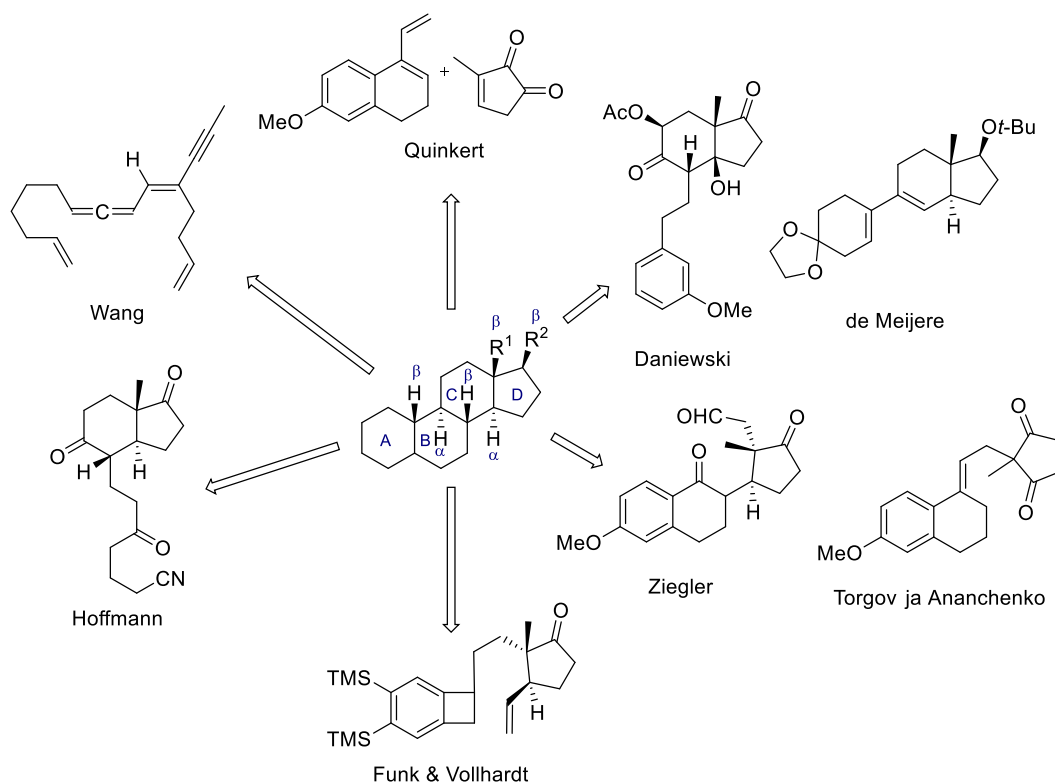
Monet steroidien parissa työskentelevät kemistit ovat huomanneet, kuinka steroidien luonnollinen stereokemia tuottaa haasteita synteesien suunnitteluun. Torgovin sanoin⁴ yksikin sudenkuoppa voi tehdä koko synteesireitistä epäonnistuneen. Useat näistä sudenkuopista liittyvät steroidien stereokemiaan. Steroidien *anti-trans-anti*-stereokemian ansiosta erityisesti moderneimmissa steroidien synteeseissä on pyritty stereoselektiivisyyteen hyödyntämällä mm. asymmetrisiä reaktioita ja stereoselektiivisiä katalyyttejä. Näiden avulla on pyritty tehostamaan stereokemialtaan halutun tuotteen muodostumista reaktiossa.

Haasteita tuottavat erityisesti CD-renkaiden välisen sidoksen stereokemia, jossa onnistutaan synteesimenetelmästä riippuen vaihtelevasti. CD-renkaat sisältävää yhdistettä (esim. Hajos–Parrish-ketonia) käyttämällä CD-renkaiden väliin saadaan *trans*-stereokemia tehokkaimmin. Mikäli stereogeeniset keskukset C13 ja C14 yritetään muodostaa samassa reaktiossa, tuloksena saadaan usein *cis*-stereokemia CD-renkaiden väliin. Tämä nähdään mm. García Ruanon⁴⁷ ja Quinkertin⁴⁸ ryhmien synteeseissä (kaavio 39). Vaihtoehtoisesti jos stereogeeniset keskukset C13 ja C14 voidaan valmistaa yksitellen jolloin haluttu *trans*-stereokemia saadaan yleensä pelkistämällä renkaanmuodostusreaktiossa muodostunut kaksoissidos. Vaihtoehtoisesti hyviä

tuloksia on saatu myös C- ja BC-sekosteroideja hyödyntävissä stereoselektiivisissä synteeseissä, jossa stereogeeniset keskukset on muodostettu vuorotellen.

Kemistien mielenkiinto steroidirungon synteesiä kohtaan on tuottanut monia erilaisia synteesistrategioita viime vuosisadan aikana (kaavio 59). Steroidin tetrasyklisen rungon tuottaminen tehokkaasti on ollut haasteellista, mistä kertovat useat pitkät kokonaissaannot pieneksi jäävät synteetit. Näille synteeseille tyypillistä on, että steroidirungon renkaat rakennetaan yksitellen (esim. D-renkaasta lähtevät synteetit).

Renkaiden syklisointeja yhdistelemällä saatiin lyhennettyä synteesireittiä. Joskus kokonaissaannon ohella myös yksittäisten reaktioiden saannot ovat näissä reaktioissa korkeammat. BC-sekosteroidien syklisointi suoraan steroidirungollisiksi yhdisteiksi tuottaa keskimäärin suurempia kokonaissaantoja muihin synteesistrategioihin verrattuna.^{36,38} Toisaalta tutkielmassa esitellyt BC-sekosteroidi synteetit ovat myös keskimääräistä lyhempiä muiden synteesistrategioiden synteeseihin verrattuna.



Kaavio 59. Steroidirungon eri synteesistrategioiden oleellisia välituotteita

Luonnossa steroideja syntetisoidaan polysyklisaatio reaktioilla, joita on käytetty myös synteettisten steroidien valmistuksessa. Polysyklisaatioreaktioita käyttävät synteetit ovat tyypillisesti lyhyitä, mutta myös heikkosaantoisia. Ongelma ei usein liity itse polysyklisaatioon vaan siihen vaadittavan hiiliketjun ja sen tarvitseman funktionaalisuuden saamiseen. Esim. Vollhardtin kobolttikatalysoidut polysyklisaatioreaktiot tuottavat hyvän saannon, mutta reaktioita edeltävät lähtöaineiden synteetit eivät toimi yhtä hyvin. Toisaalta polysyklisaatioreaktioissa saadaan tuotettua steroideille luonnollinen *anti-trans-anti*-stereokemia, vaikka itse lopputuotteet ovat usein raseemisia.

Steroidien lukuisten lääkinnällisten ja biologisten sovellusten takia steroidisynteetin soveltuvuus teolliseen tuotantoon on usein yksi tekijä, joka määrittää synteetin menestymisen. Samasta syystä steroidisynteetin kehitys on edelleen tärkeä orgaanisen ja erityisesti synteetikemian osa-alue.

Kokeellinen osio

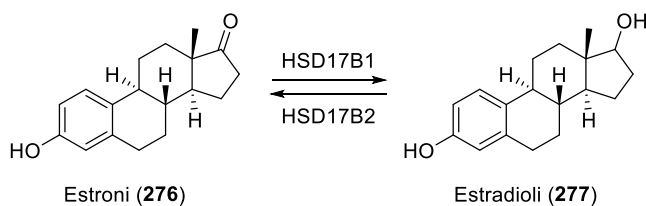
3-Metoksi-15,16-dehydroestronin stereoselektiivinen
synteesi

10 Johdanto

Kokeellinen osio toteutettiin yhteistyöprojektina, jonka päätavoitteena oli kehittää toimiva synteesireitti 3-metoksi-15,16-dehydroestronille (**278**). Tavoitteen taustalla oli yhteistyökumppanin, Forendo Pharman, halu kehittää uusi mahdollinen lääkeaine endometriosisin hoitoon.

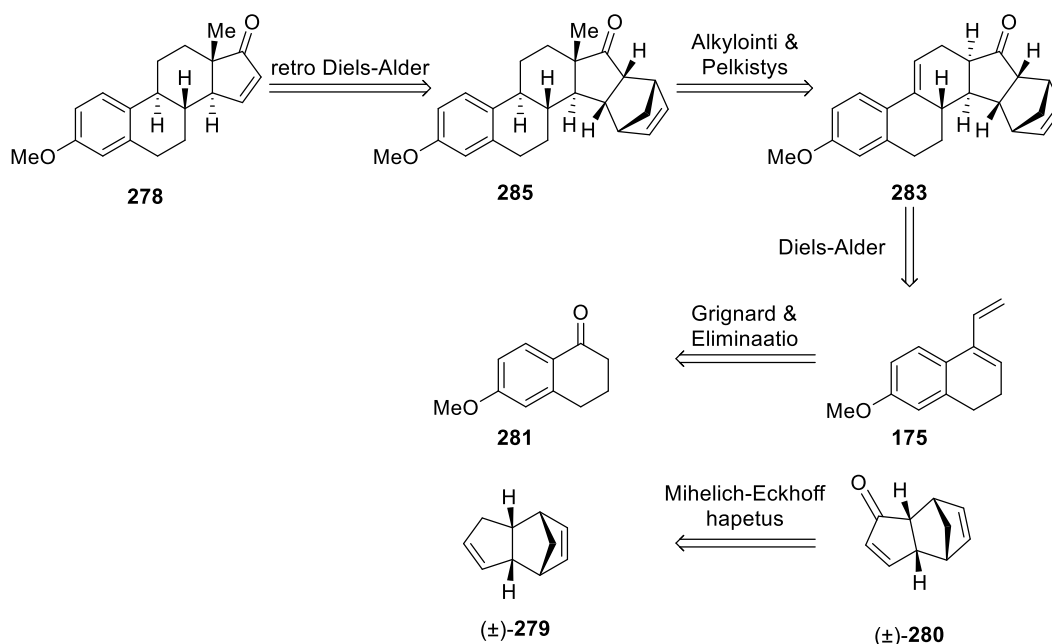
Endometrioosi on kohdun limakalvon pesäkesirottumatauti, joka aiheuttaa kohdun limakalvon kaltaisen kudoksen kasvamisen kohdun ulkopuolella (mm. suolistossa, munasarjoissa ja virtsarakossa). Endometrioosista kärsii arviolta 10–15 % n. 15–50 vuotiaista naisista. Pysyvää hoitokeinoa sairauteen ei tällä hetkellä ole, vaan hoitomuodot ovat pääasiassa kivunlievitystä. Pesäkkeitä voitiin poistaa myös leikkauksilla, mikä ei ole pysyvä ratkaisu, sillä endometrioosi on krooninen sairaus.⁶¹

Endometrioosipesäkkeissä on havaittu estradiolin (**277**) synteesiä edistävien entsyymien yliaktiivisuutta. Estradiolin (**277**) on vastaavasti havaittu aktivoivan mm. endometrioosia ja rintasyöpää aiheuttavien solujen kasvua. HSD17B1-entsyymi käyttää synteesin lähtöaineena estronia (**276**), jonka se muuttaa biologisesti aktiivisemmaksi estradioliksi (**277**) (kuva 5). HSD17B2-entsyymi toimii vastaavasti toiseen suuntaan muuttaen estradiolia (**277**) takaisin estroniksi (**276**).⁶²



Kuva 5. Estroni (**276**) ja estradioli (**277**) sekä niiden synteesiä aktivoivat entsyymit

HSD17B1-entsyymiä inhiboimalla ja HSD17B2-entsyymiä aktivoimalla voitiin mahdollisesti hoitaa endometrioosia korjaamalla sukupuolihormonien välinen epätasapaino. Kokeellisen osion tavoiteyhdiste **278** oli mahdollinen esimuoto yhdisteelle, joka voi toimia HSD17B1 inhibiittorina.

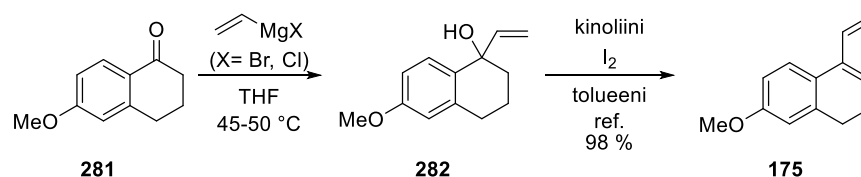


Kaavio 60. 3-Metoksi-15,16-dehydroestronin (**278**) retrosynteesi

3-Metoksi-15,16-dehydroestronin (**278**) synteerisuunnitelma (kaavio 60) perustui Takanon ja Ogasawaran 1992¹ julkaisemaan (+)-estronin (**276**) synteisiin. Synteerisuunnitelmassa hyödynnettiin myös Knochel ja Soorukramin² julkaisemaa synteerireittiä Danen dieenille (**175**). Synteerissä tarvittavan ketonin **280** valmistuksessa päädyttiin Mihelich–Eckhoff hapetukseen³, mutta muitakin hapetustapoja kokeiltiin.

11 Tulokset

11.1 Danen dieenin (**175**) synteesi



Kaavio 61. Danen dieenin (**175**) synteesi

Danen dieenin (**175**) synteesi (kaavio 61) pohjautui Knochel ja Soorukramin² julkaisemaan menetelmään. Synteerissä 6-metoksitetraloni (**281**) vinyloitettiin vinyylimagnesiumhalidilla ja saatu karbinoli **282** eliminoitiin vastaavaksi dieeniksi **175**.

Grignard-reaktiossa testattiin eri vinyylimagnesiumhalideja eri latauksilla sekä tetralonin **281** lisäysnopeuden vaikutusta reaktion saantoon (taulukko 1).

Taulukko 1 Tetralonin vinyloinnin optimointi

Reaktio	Ketoni	Vinyyli-MgX	Aika	Saanto	Konversio (282:281)
1^a	0,28 M THF 10 min	X= Cl: 1,46 M THF 1,1 ekviv	3 h	74 %	85:15
2^a	0,09 M THF 20 min	X= Cl: 1,46 M THF 1,1 ekviv	4,5 h	Ei reaktiota	
3^b	0,21 M THF 15 min	X= Cl: 1,46 M THF 1,4 ekviv	1,5 h	77 %	86:14
4^c	0,5 M THF 30 min	X= Cl: 1,46 M THF 1,5 ekviv	1,5 h	86 %	92:8
5^d	0,9 M THF 1,5 h	X= Br: 1,0 M THF 1,6 ekviv	3 h	90 %	91:9
6^d	1,0 M 25 min	X= Cl: 1,43 M THF 1,6 ekviv	5 h	98 %	94:6

^a Reaktiossa 100 mg mittakaava, ^b 200 mg mittakaava, ^c 1,0 g mittakaava, ^d 5,0 g mittakaava

Vinyylimagnesiumhalidilla (Br tai Cl) ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta reaktion saantoon. Sen sijaan ylimäärä vinyylimagnesiumhalidia paransi reaktion saantoa hieman. Käyttämällä 1,5–1,6 ekvivalenttia vinyylimagnesiumhalidia (reaktiot 4 ja 5) saatiin paremmat saannot pienempään vinyylimagnesiumhalidin lataukseen verrattuna (reaktiot 1 ja 3). Ketonin lisäysnopeuden havaittiin vaikuttavan tarkastelluista olosuhteista eniten reaktion saantoon. Liian hitaasti lisättyä tetraloni **281** oletettavasti enolisoitui enemmän nopeampaan lisäykseen verrattuna. Enolisoituminen oli todennäköisesti vinyloinnin pääsivureaktio, sillä reaktion jälkeen reaktioseoksessa ei havaittu muita yhdisteitä karbinolin **282** ja tetralonin **281** lisäksi. Enolisoitumisessa muodostunut sivutuote olisi voinut hydrautua sammutuksen yhteydessä takaisin tetraloniksi **281**, minkä vuoksi sitä ei havaittu tai saatu eristettyä reaktioseoksesta. Liian laimeana lisätty tetraloni **281** (0,1 M THF:ssa) ei reagoanut vinyylimagnesiumhalidin kanssa ollenkaan (reaktio 2). Reaktiossa ei muodostunut haluttua karbinolia **282** tai havaittavia sivutuotteita. Parhaat saannot saavutettiin, kun tetraloni **281** lisättiin n. 0,5–1,0 M liuksena n. 0,4–1,0 ml/min tiputusnopeudella (reaktiot 4–6).

6-Metoksitetralonin (**281**) enolisoituminen johti reaktion pysähtymiseen ennen kuin kaikki lähtöaine oli kulunut loppuun. Tämän takia reaktiotuotteen **282** sekaan jäi parhaimmillaankin n. 6–9 % tetralonia **281**. Karbinolia **282** ei eristetty tetralonista **281**, sillä niiden R_f -arvojen ero on vain 0,06 (1:4 EtOAc/Hex). Samalla oletettiin, ettei tetralonin **281** pieni määrä häiritse merkittävästi seuraavaa eliminaatioreaktiota.

Eliminaatioreaktiossa testattiin lähtöaineessa olevan tetralonin **281** määrän sekä kinoliinin määrän vaikutuksia sekä reaktion kosteusherkkyyttä (taulukko 2). Lähtöaineen seassa olevan tetralonin **281** havaittiin häiritsevän eliminaatioreaktiota hieman, jos sitä oli reaktioseoksessa 6–14 % (reaktiot 7, 9 ja 10). Mikäli tetralonia **281** oli yli 14 % (reaktio 8) eliminaatioreaktion saanto tippui n. 60 %:iin.

Taulukko 2 Eliminaatioreaktion optimointi

Reaktio	Alkoholin 282 puhtaus	Kinoliini ^a	Aika	Saanto (karbinolista 282)
7 ^c	86 %	0,6 ekviv	3,5 h	87 %
8 ^b	55 %	1,0 ekviv	3 h	59 %
9 ^c	92 %	1,0 ekviv	4,5 h	83 %
10 ^d	91–92 %	1,2 ekviv	6 h	88 %
11 ^e	94 %	1,0 ekviv	5,5 h	>99 %

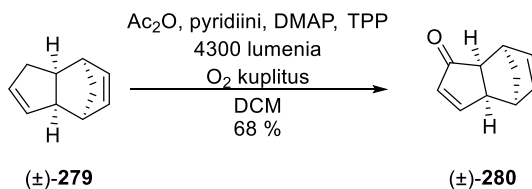
^a Määrä suhteessa alkoholin **7** määrään, ^b n. 100 mg mittakaava, ^c n. 200 mg mittakaava, ^d n. 6,0 g mittakaava, ^e n. 4,0 g mittakaava

Reaktion kosteusherkkyyttä testattiin tekemällä reaktio Dean–Stark -laitteistolla argonin alla, refluksioimalla argon-ylipaineessa sekä kuivalla refluksointilaitteistolla ilman argon ylipainetta. Käytettyjen laitteistojen välillä ei havaittu merkittäviä eroja, josta voitiin päätellä, ettei reaktiossa muodostuva vesi vaikuta reaktioon käytännössä ollenkaan.

11.2 Ketonin (\pm)-280 synteesi

11.2.1 Mihelich–Eckhoff -hapetus

Synteesissä tarvittu ketoni (\pm)-**280** valmistettiin valokatalysoidulla Mihelich–Eckhoff -hapetuksella³ (kaavio 62). Reaktiossa muodostui ketonia (\pm)-**280** ainoana tuotteena, jonka sekaan jäi reagoimatonta disyklopentadieeniä (DCPD, 18 % ¹H NMR:n mukaan). Ketonin (\pm)-**280** puhdistus osoittautui ongelmalliseksi. Disyklopentadieeni saatiin erotettua helposti ketonin (\pm)-**280** seasta pylväskromatografialla, mutta ketonin (\pm)-**280** sekaan jäi pieniä määriä tetrafenyyliporfyriiniä (TPP). Tetrafenyyliporfyriiniä ei havaittu NMR:llä, mutta tuotteen havaittiin olevan vaaleanpunaista kirjallisuudessa mainittujen valkoisten kiteiden sijaan.

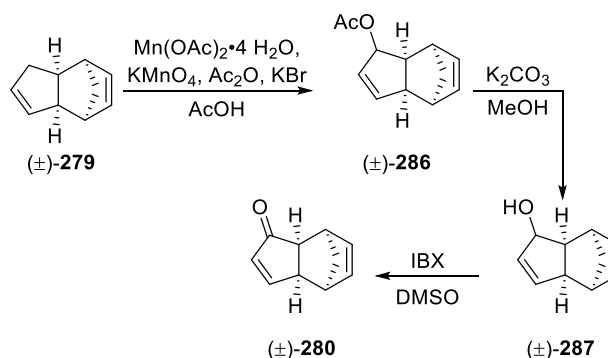


Kaavio 62. (\pm)-Disyklopentadieenin (**279**) valokatalysoitu Mihelich–Eckhoff -hapetus³

Reaktiosta saadun ketonin (\pm)-**280** käyttöä synteessin seuraavassa vaiheessa testattiin ja ketonin (\pm)-**280** todettiin olevan tarpeeksi puhdasta Diels-Alder-reaktioon. Projektin myöhemmissä vaiheissa käytettiin myös enantiopuhdasta ketonia (+)-**280**, joka saatiin projektissa työskennelleeltä FM Katja Kärjeltä. Ketoni (+)-**280** oli valmistettu entsymaattisella resoluutiolla Mihelich–Eckhoff -hapetuksesta saadusta raseemisesta ketonista (\pm)-**280**. Puhdistukseen Kärki käytti pylväskromatografian sijaan Kugelrohr-tislausta sekä uudelleenkiteytystä.⁶³

11.2.2 Muut hapetusmenetelmät

Ketonin (\pm)-**280** valmistamiseksi kokeiltiin Mihelich-Eckhoff-hapetuksen lisäksi myös muita hapetusmenetelmiä. Eräs näistä oli mangaanikatalysoitu allyylinen hapetus, jossa ketoni (\pm)-**280** valmistettiin allyylisen asetaatin (\pm)-**286** ja siitä hydrolysoitavan alkoholin (\pm)-**287** kautta (kaavio 63).



Kaavio 63. (±)-Disycklopentadieenin (**279**) hapetus allyylisten välituotteiden (±)-**286** ja (±)-**287** kautta

Reaktiossa valmistettiin ensin hapetukseen käytetty Mn(OAc)₃ *in situ*, jonka jälkeen edettiin yhdisteen (±)-**286** tuottamiseen. Asetaatti (±)-**286** transesteröitiin alkoholiksi (±)-**287** K₂CO₃:lla metanolissa. Lopuksi alkoholi (±)-**287** hapetettiin IBX:llä DMSO:ssa ketoniksi (±)-**280**. Mangaanihapetus toimi Mihelich–Eckhoff -hapetukseen verrattuna heikosti kokonaissaannon ollessa vain 16 %. Ketonin (±)-**280** synteessin ongelmallisin kohta oli selvästi sen ensimmäinen vaihe, minkä vuoksi (±)-disycklopentadieeniä ((±)-**279**) kokeiltiin hapettaa myös Pd(OAc)₂:lla ja Pd(OTFA)₂:lla (taulukko 3). Palladium-katalyyteillä oli tarkoitus hapettaa (±)-disycklopentadieeni ((±)-**279**) suoraan ketoniksi (±)-**280**. Tämä ei kuitenkaan onnistunut, sillä mikään testatuista reaktio-olosuhteista (taulukko 3) ei tuottanut ketonia (±)-**280** tai allyylisiä hapetustuotteita (±)-**286** tai (±)-**287**.

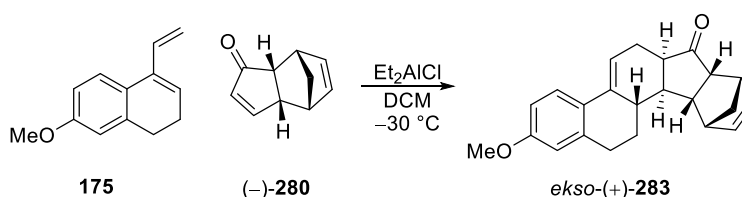
Taulukko 3 (±)-Disycklopentadieenin hapetus Pd-katalyyteillä

Reaktio	Pd-katalyytti	BQ ^a	TBHP ^{a,b}	H ₂ O ₂ ^a	Aika	Lämpötila ^c	Saanto
12	(OAc) ₂	0,1 ekviv	-	1,6 ekviv	4,5 h	50 °C	Ei tuotetta
13	(OAc) ₂	0,02 ekviv	1,2 ekviv	-	n. 20 h	Ref.	Ei tuotetta
14	(OTFA) ₂	0,1 ekviv	-	1,6 ekviv	2,5 h	50 °C	Ei tuotetta

^a Suhteessa DCPD:n (±)-**279** määrään (1,0 ekviv). ^b Valmistettu Sharpless-menetelmällä ^c Käytetyn hauteen lämpötila.

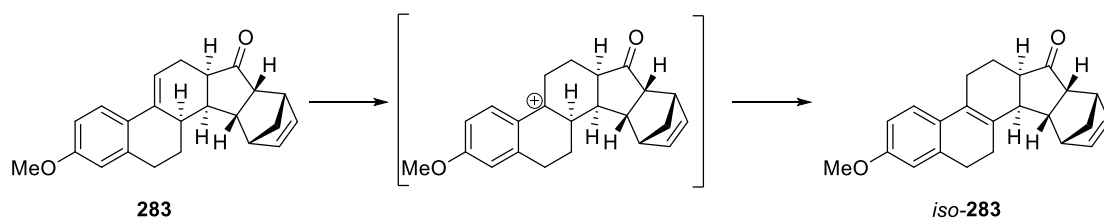
11.3 Diels–Alder -reaktio

Synteessireitin Diels–Alder -reaktio on yksi sen keskeisimpiä vaiheita lopputuotteen stereokemian kannalta. Reaktiossa dieeni **175** reagoi dienofiilin **280** kanssa muodostaen yhdisteen **283**. Takanon ja Ogasawaran julkaisemassa synteessissä Diels–Alder -reaktio kuvataan regio- ja diastereoselektiivisenä reaktiona, joka tuottaa yhdisteen *ekso*-(+)-**283** ainoana tuotteena 81 % saannolla ketonista (–)-**280** (kaavio 64). Takanon ja Ogasawaran mukaan reaktio on *ekso*-selektiivinen reaktiossa käytetyn Lewis-hapon aiheuttaman steerisen esteen vuoksi.¹

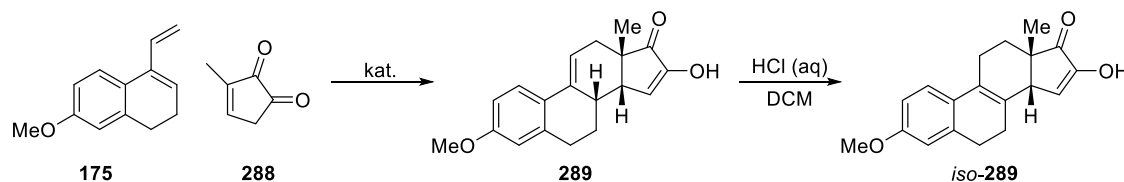


Kaavio 64. Takanon ja Ogasawaran synteessin¹ Diels–Alder -reaktio

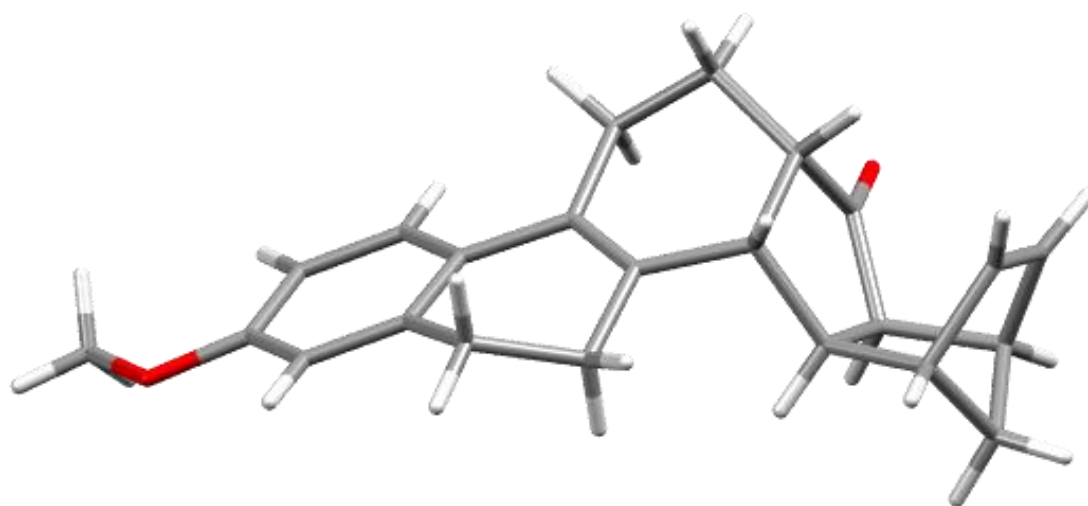
Takano ja Ogasawaran¹ synteisiä toistettaessa kuitenkin huomattiin, ettei reaktiossa muodostu yhdistettä *ekso*-**283**, kun reaktio tehdään Takanon ja Ogasawaran patentissa⁶⁴ kuvaamissa reaktio-olosuhteissa. Reaktion ensimmäiseksi ongelmaksi havaittiin patentissa⁶⁴ mainittu hapan HCl-sammutus. Reaktiossa muodostui yhdistettä *iso*-**283**, jonka pääteltiin muodostuneen isomeroitumalla yhdisteestä **283** sammutuksen aikana (kaavio 65). Vastaavanlainen isomeroituminen happamissa olosuhteissa on raportoitu mm. Göbelin toimesta 2010⁶⁵ (kaavio 66). Isomeroituneen yhdisteen *iso*-(±)-**283** rakenne pystyttiin todistamaan myös sen kiderakenteen perusteella (kuva 6). Lisäksi havaittiin, että reaktiossa muodostuu vain *endo*-tuotetta (*endo*-(±)-**283**), eikä Takanon ja Ogasawaran mukaan muodostuvaa *ekso*-tuotetta (*ekso*-(±)-**283**). Synteessireitin Diels–Alder -reaktiota testattiin ensin ketonilla (±)-**280**, jonka jälkeen siirryttiin käyttämään enantiopuhdasta ketonia (+)-**280**.



Kaavio 65. Yhdisteen **283** isomeroituminen happamissa olosuhteissa



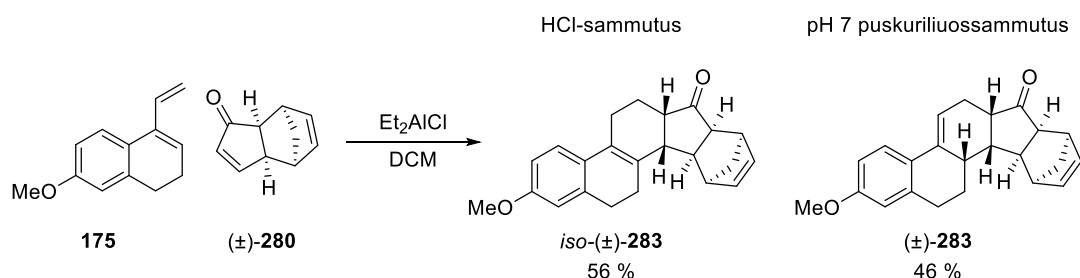
Kaavio 66. Göbelin⁶⁵ havaitsema vastaava isomeroituminen



Kuva 6. Yhdisteen *iso*-(±)-**283** kiderakenne, (-)-enantiomeeri (mitannut FM Sami Kortet)

Suolahapolla sammutetuissa reaktioista ei saatu eristettyä ollenkaan yhdistettä (±)-**283**, mistä voitiin päätellä, että reaktiossa muodostunut haluttu tuote isomeroitui täysin yhdisteeksi *iso*-(±)-**283**. Isomeroituminen saatiin estettyä lähes kokonaan pienessä mittakaavassa (100–300 mg) käyttämällä emäksistä sammutusta (esim. kylläinen NaHCO₃, pH 7 puskuriliuos tai kylläinen NaK-tartraatti, taulukko 4). Valitettavasti emäksiset sammutukset tuottivat järjestelmällisesti huonomman saannon happamaan sammutukseen verrattuna (kaavio 67). Suuremman mittakaavan reaktiossa (1,4 g) yhdiste (-)-**283** isomeroitui osittain (n. 20 %) emäksisestä sammutuksesta huolimatta

(taulukko 5, reaktio 30). Tämä oli haitallista, koska yhdisteet **283** ja *iso*-**283** saatiin erotettua toisistaan vain HPLC:lla.



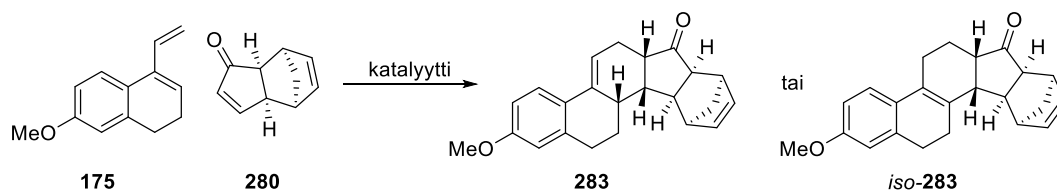
Kaavio 67. Diels–Alder -reaktion sammutus

Taulukko 4 Vertailu Diels-Alder-reaktioiden sammutuksista

Reaktio	Sammutus	Saanto	Isomeroituminen
15	HCl ^a	56 %	100 %
16	NaHCO ₃ ^b	39 %	< 5 %
17	pH 7 puskuri ^c	46 %	< 5 %
18	NaK-tartraatti ^b	19 %	< 3 %

^a 1 M vesiliuos, ^b kylläinen vesiliuos, ^c fosfaattipuskuriliuos

Diels–Alder -reaktiota testattiin usealla eri katalyyteillä sekä muutamalla liuottimella (taulukko 5). Testatuista katalyyttistä Et₂AlCl toimi parhaiten, minkä vuoksi sen toimintaa lähdettiin optimoimaan. Parhaat tulokset saatiin puhtaalla reagenssilla pienellä ylimäärällä (1,5 ekviv) –20 °C lämpötilassa dikloorimetaanissa (DCM, reaktio 20). Toluenin käyttöä liuottimena testattiin, mutta havaittiin, että katalyytin ja toluenin seos hajotti dieenin **175** n. 20 h aikana (reaktio 22). Lewis-happokatalyyttinä testattiin myös EtAlCl₂:a (25 mol-% toluenissa, reaktio 24), joka hajotti dieenin **175** ennen reaktion tapahtumista sekä Me₂AlCl:a (reaktio 25), joka tuotti yhdisteiden (±)-**283** ja *iso*-(±)-**283** seosta huonolla saannolla. Näiden lisäksi testattiin LiClO₄:a (5 M Et₂O:ssä, reaktio 26), joka ei katalysoinut mitään reaktiota yhdisteiden (±)-**280** ja **175** välillä.



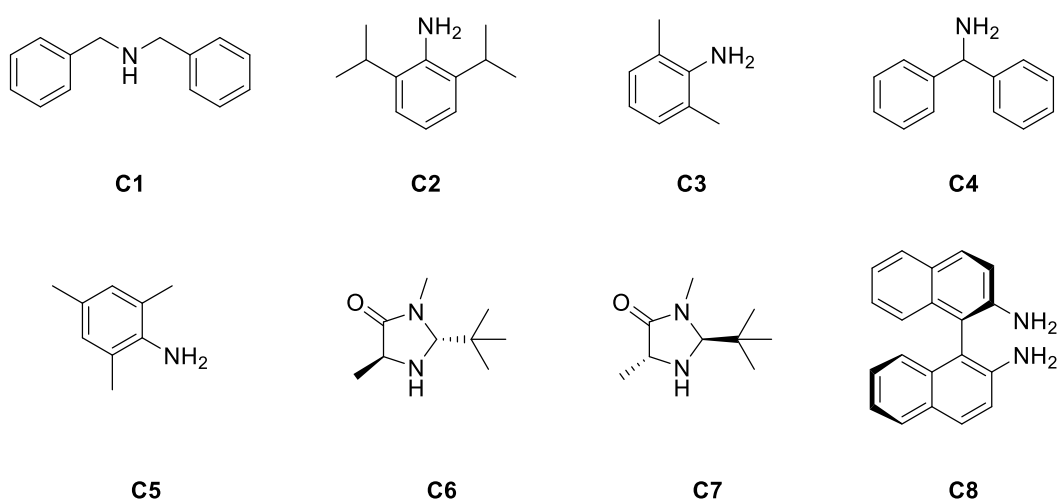
Kaavio 68. Synteesireitin Diels–Alder -reaktio

Taulukko 5 Diels-Alder-reaktioiden (kaavio 52) optimointi

Reaktio	Katalyytti	Liutotin	Lämpötila	Aika	Saanto ^a	283: <i>iso</i> -283
19	Et ₂ AlCl ^c	DCM	−30 °C	23 h	27 %	0:100 ^b
20	Et ₂ AlCl ^c	DCM	−20 °C	23 h	56 %	0:100 ^b
21	Et ₂ AlCl ^c	DCM	Rt	22,5 h	29 %	0:100 ^b
22	Et ₂ AlCl ^c	Tolueeni	0 °C	27 h	49 %	0:100 ^b
23	Et ₂ AlCl heptaanissa ^c	DCM	−20 °C	43,5 h	43 %	0:100 ^b
24	EtAlCl ₂ ^c	DCM	Rt	2 h	Dieeni 175 hajosi	
25	Me ₂ AlCl ^c	DCM	−20 °C	19 h	8 %	36:64
26	LiClO ₄ ^d	Et ₂ O	Rt	71 h	Ei reaktiota	
27	Imiinit ^e	10:1 AcN/H ₂ O	Rt	>50 h	Ei reaktiota	
28	TrBF ₄ ^f	DCM	−20 °C	2 h	24 %	0:100
29	TrBF ₄ ^f 4 Å MS	DCM	Rt	2 h	27 %	0:100
30	TrBF ₄ ^f +Et ₂ AlCl ^g	DCM	−20 °C	2 h	27 %	58:42
31^h	Et ₂ AlCl ^c	DCM	−20 °C	23 h	54 %	80:20

^a Puhdistetun tuotteen tai seoksen saanto. ^b HCl-sammutuksen isomeroima. ^c 1,5 ekviv; ^d 6,5 ekviv; ^e 0,2 ekviv; ^f 0,1 ekviv; ^g 0,15 ekviv. ^h 1,4 g mittakaava, muissa reaktioissa 100–300 mg.

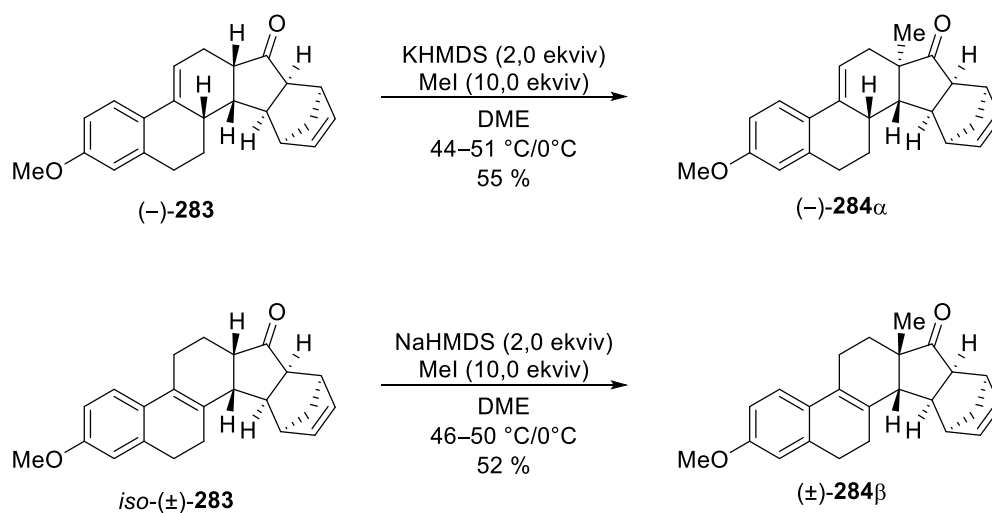
Diels–Alder -reaktiota yritettiin katalysoida Lewis-happojen lisäksi myös organokatalyyteillä (reaktiot 27–29). Imiinikatalyytit **C1–C8** (kuva 7) eivät katalysoineet haluttua Diels–Alder -reaktiota ja trityyli-katalyytti (reaktiot 28 ja 29) toimi kohtalaisesti, mutta samalla myös isomeroi yhdisteen (–)-**283** täysin. Reaktiossa kokeiltiin myös Lewis-hapon ja trityyli-katalyytin yhdistelmää, joka tuotti odotetusti yhdisteiden (–)-**283** ja *iso*-(–)-**283** seoksen (reaktio 30). Lewishappokatalyyttien toimivuutta testattiin ketoneilla (±)-**280** ja (+)-**280**. Organokatalysoiduissa Diels–Alder -reaktioissa käytettiin vain ketonia (+)-**280**. Reaktioiden tuotteista yhdisteit^ä *iso*-(±)-**283** ja (–)-**283** sekä yhdisteiden (–)-**283** ja *iso*-(–)-**283** seosta käytettiin synteessin myöhemmissä reaktioissa.



Kuva 7. Iminikatalyytit **C1–C8**

11.4 C13-metylointi

Diels–Alderia seuraavaa C-metylointia testattiin molemmille yhdisteille (–)-**283** ja *iso*-(±)-**283** (kaavio 69) eri emäksillä (taulukko 6). Lähtöaineen annettiin ensin enolisoitua emäksen kanssa n. 30–60 min lämmityksessä. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C ja metyylijodidi (MeI) lisättiin, jonka jälkeen lämmitystä jatkettiin. Parhaat saannot saatiin, kun MeI (10 ekviv) lisättiin useammassa erässä (esim. 6 ekviv + 4 ekviv) n. 30 min välein.

Kaavio 69. Yhdisteiden (-)-**283** ja *iso*-(\pm)-**283** alkyointireaktiot

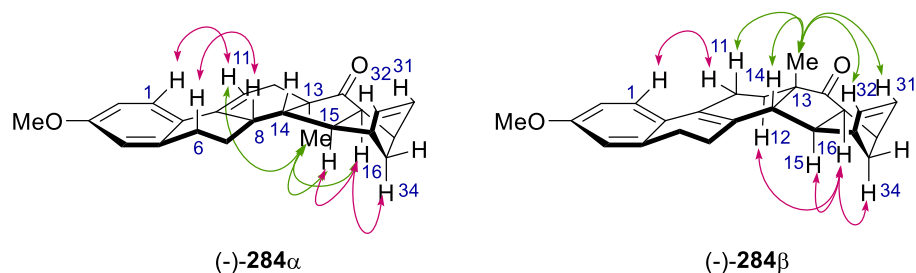
Metyloinnin yhteydessä havaittiin, että yhdisteen **283** isomeroituminen vaikuttaa merkittävästi metylointituotteen stereokemiaan. Yhdisteen (-)-**283** alkyointi tuottaa stereokemialtaan halutun yhdisteen (-)-**284 α** , kun vastaavasti yhdisteen *iso*-(\pm)-**283** metylointi tuottaa yhdisteen (\pm)-**284 β** (kuva 8). Kaksoissidoksen isomeroituminen B ja C renkaiden väliin aiheuttaa väärän stereokemian C13-metyylisubstituentissa, jota ei pystytä korjaamaan synteessin myöhemmissä vaiheissa. Tämä voi johtua yhdisteen *iso*-(\pm)-**283** pienemmästä steerisestä esteestä β -puolella. Metyloinnissa käytettyjen emästen ei havaittu vaikuttavan reaktiotuotteen stereokemiaan.

Taulukko 6 C-metyloinnin optimointi

Reaktio	Emäs	Liutin	Lämpötila ^a	Aika ^b	Saanto
32^c	<i>t</i> -BuOK	DME	Rt/0 °C	20,5 h	45 % (284α)
33^c	NaHMDS	DME	46 °C/0 °C	4 h	52 % (284α)
34^d	NaHMDS	DME	50°C/0 °C	2 h	55 % (284β)
35^d	KHMDS	DME	44–51 °C/ 0 °C	5 h	37 % (284β)

^a Lämpötila, kun reaktioseosta lämmitettiin/reaktioseoksen lämpötila ensimmäisen MeI lisäyksen aikana.

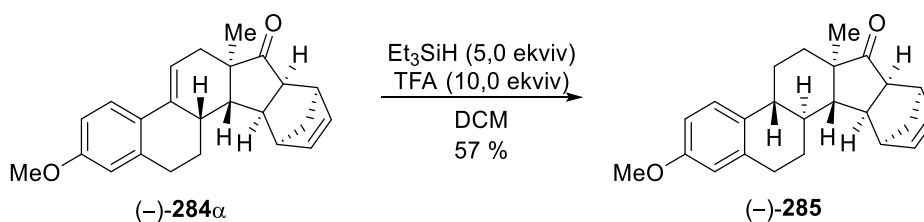
^b Ensimmäisestä MeI lisäyksestä lähtien. ^c Lähtöaineena *iso*-(\pm)-**283**, ^d lähtöaineena (-)-**283**.



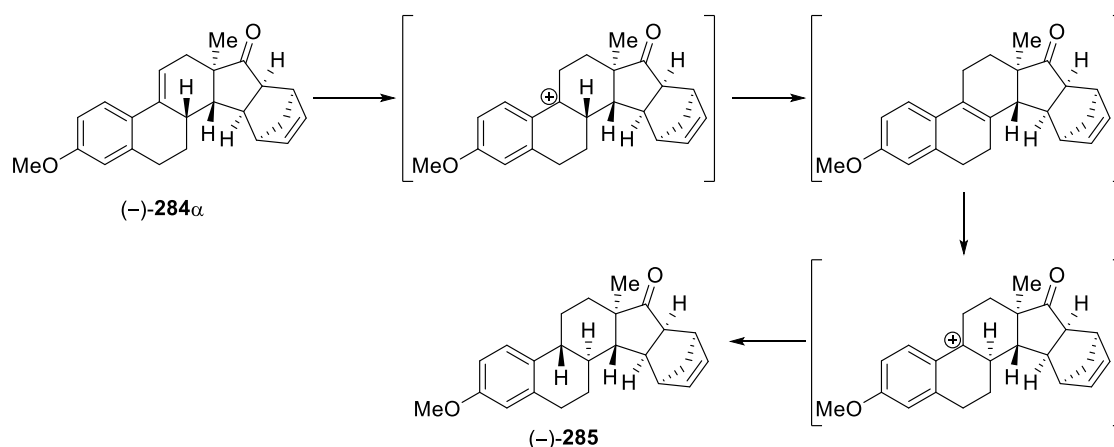
Kuva 8. Alkylointituotteiden (-)-**284** α ja (\pm)-**284** β stereokemia 1H DPGSE-NOE mittauksen perusteella ja niiden diagnostiset NOE-kytkennät

11.5 Pelkistys

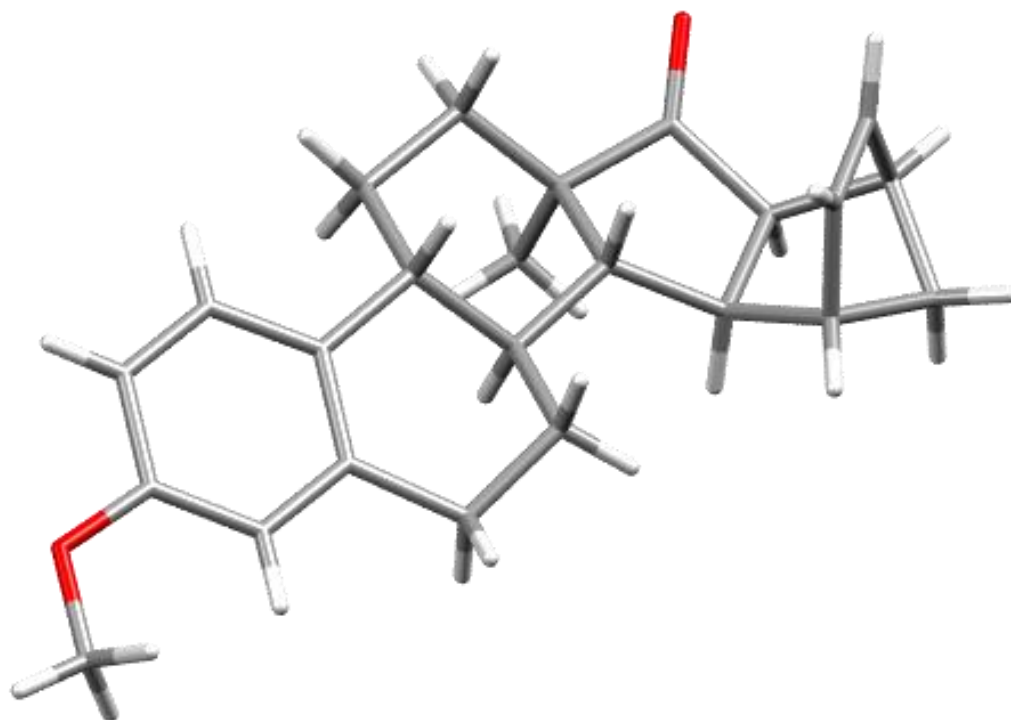
Alkylointituote (-)-**284** α pelkistettiin käyttämällä TFA:a ja Et₃SiH:a (kaavio 70). Pelkistys etenee isomeroitumisen kautta, jossa yhdisteen (-)-**284** α ja TFA:n välinen reaktio tuottaa aiemmin esitetyn karbokationin (kaavio 71). Reaktiossa tapahtuvan isomeroitumisen ansiosta stereogeeninen keskus C8 kääntyy ja jäljelle jääneen karbokationin pelkistymisen jälkeen saatiin yhdiste (-)-**285** (kuva 9).



Kaavio 70. Yhdisteen (-)-**284** α silaanipelkistys



Kaavio 71. Yhdisteen (-)-**284** α pelkistymisen eteneminen karbokationin kautta



Kuva 9. Yhdisteen (-)-**285** kiderakenne (mitannut FM Sami Kortet)

Koska C8-keskuksen inversio ja sitä seuraava isomeroituminen ovat pelkistysreaktion onnistumisen kannalta merkittävimmät tekijät, päätettiin kokeilla TFA:n vaikutusajan pidentämistä. Reaktion saantoa saatiin parannettua hieman pidentämällä TFA:n ja Et₃SiH:n lisäysten välistä aikaa viidestä 15:sta minuuttiin (taulukko 7). Lisäysten välisen ajan pidentämistä edelleen ei kuitenkaan testattu. Ottaen huomioon kuinka herkästi yhdiste (-)-**283** isomeroitui, oletettiin, ettei yhdisteen (-)-**284α** isomeroituminen ollut reaktion saantoa rajoittanut tekijä.

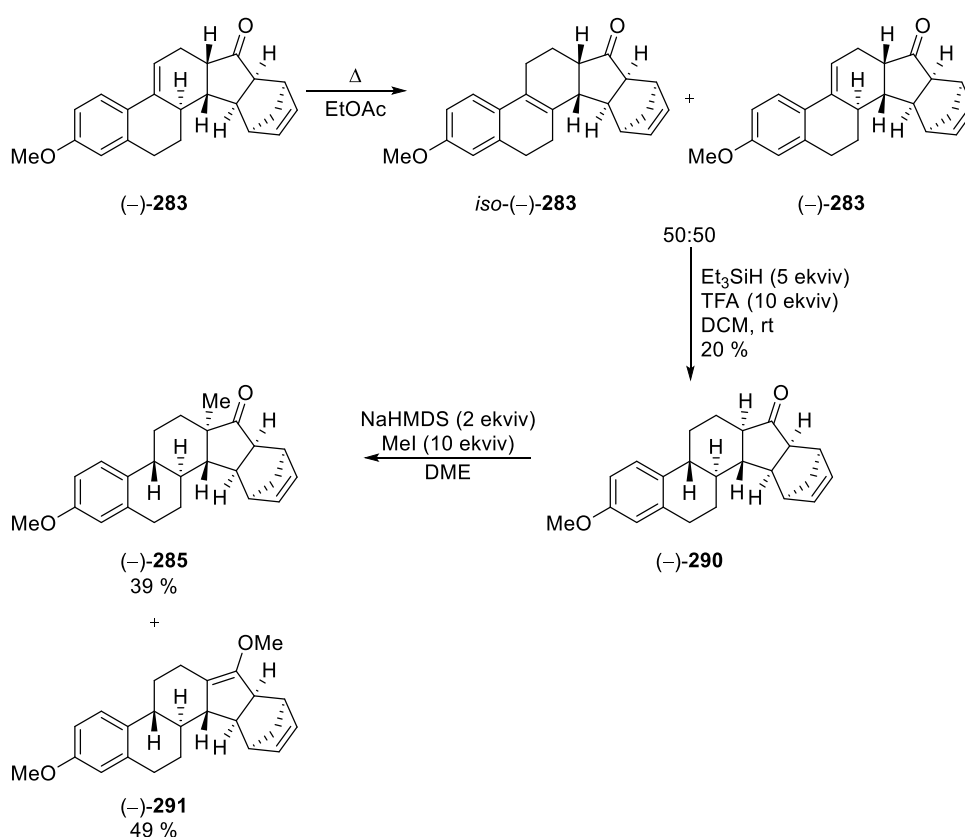
Taulukko 7 Pelkistysreaktioiden reaktio-olosuhteet

Reaktio	TFA ^a	Lämpötila	Aika	Saanto
36	5 min	Rt	22 h	51 %
37	15 min	Rt	24,5 h	57 %

^a TFA:n vaikutusaika ennen Et₃SiH:n lisäystä.

11.6 Vaihtoehtoinen reitti

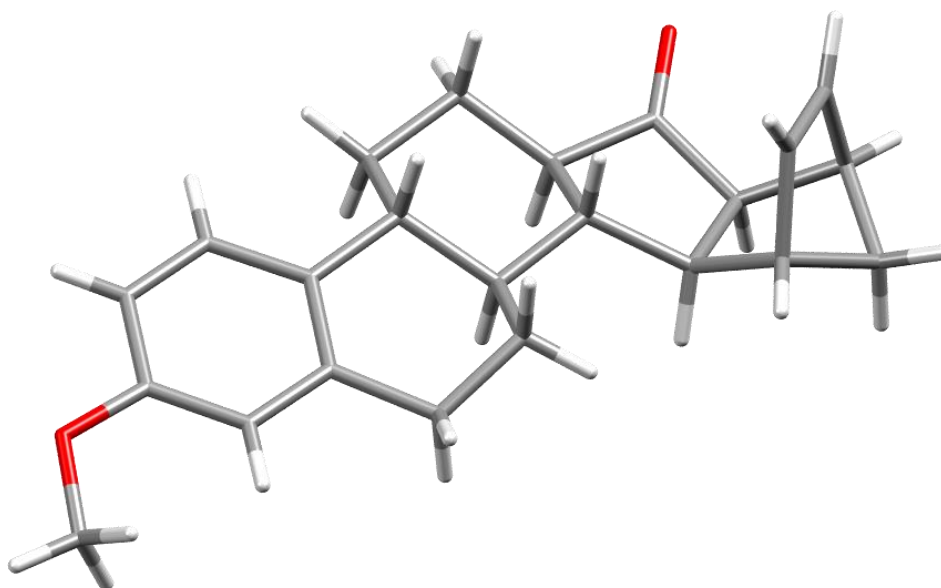
Alkuperäiselle synteesisuunnitelmalle vaihtoehtoinen synteesireitti yhdisteelle (–)-**285** (kaavio 72) kehiteltiin, koska haluttiin kokeilla, voitiinko yhdistettä *iso*-**283** tai yhdisteiden **283** ja *iso*-**283** seoksia hyödyntää synteesissä. Yhdisteen (–)-**283** havaittiin isomeroituvan herkästi happamien olosuhteiden lisäksi uudelleenkiteytyksen yhteydessä, kun yhdistettä (–)-**283** lämmitettiin hieman (n. 40–50 °C) EtOAc:ssa. Tästä saatiin yhdisteiden (–)-**283** ja *iso*-(–)-**283** seos (kaavio 56), jossa yhdisteitä oli n. 50:50 suhteessa, jonka hyödyntämistä voitiin testata *iso*-(±)-**283**:n ohella.



Kaavio 72. Ketonin (–)-**283** isomeroituminen lämmitettäessä sekä muodostuneen seoksen (50:50) silaanipelkistys ja C13 metylointi

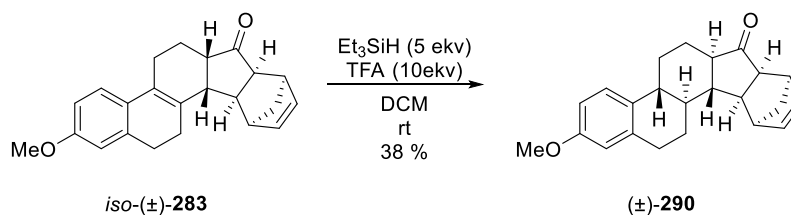
Vaihtoehtoisessa synteesireitissä Diels–Alder -reaktion tuote pelkistetään ennen alkylointia (kaavio 72), minkä pitäisi tuottaa haluttu C13 stereokemia yhdisteelle **285**. Kaksoissidisomeeristen ketonien seoksen pelkistäminen sujui huomattavasti huonommin kuin puhtaan yhdisteen (–)-**283** saannon jäädessä 20 %:iin. Reaktiosta saatiin kuitenkin *trans*-

anti-trans -stereokemian sisältävää pelkistystuotetta (–)-**290**. Ketonin (–)-**290** kiderakenteen (kuva 10) ja ¹H DPGFSE NOE -spektrien perusteella huomattiin, että C13 stereogeeninen keskus invertoituu yhdisteiden **283** silaanipelkistykseen yhteydessä. Ketoni (–)-**290** metyloitiin NaHMHS:lla ja MeI:lla samalla tavalla kuin yhdisteet (–)-**283** ja *iso*-(–)-**283**. Yhdisteen (–)-**290** metylointi ei toiminut merkittävän hyvin. Konversio lähtöaineesta reaktiotuotteiksi oli yhteensä 88 %, mutta reaktion päätuote oli *O*-metyloitunut enoli (–)-**291** (49 %). Samalla haluttua C-metylointituotetta (–)-**285** saatiin vain 39 %:n saannolla, joka jäi selvästi yhdisteen (–)-**283** alkyloinnin saannosta (55 %).



Kuva 10. Yhdisteen (–)-**290** kiderakenne (mitannut FM Sami Kortet)

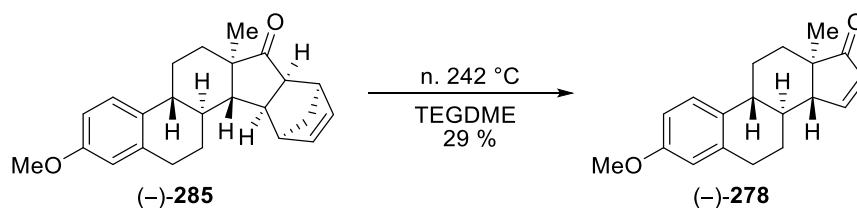
Kaksoissidosmigratoituneen yhdisteen *iso*-(±)-**283** silaanipelkistys (38 %, kaavio 73) sujui yhdisteen (–)-**284** α pelkistystä (55 %) huonommin, mutta paremmin kuin yhdisteiden (–)-**283** ja *iso*-(–)-**283** seoksen pelkistäminen (20 %). Myös yhdisteen *iso*-(±)-**283** pelkistys aiheutti C13 stereogeenisen keskuksen inversion, sillä reaktiosta saadun ketonin (±)-**290**:n NMR data vastasi ketonin (–)-**290** NMR dataa.



Kaavio 73. Ketonin *iso*-(±)-**283**:n silaanipelkistys

11.7 Retro-Diels–Alder

Synteesin päättävä retro-Diels–Alder-reaktio (kaavio 74) saatiin aikaan kuumentamalla ketonia (–)-**285** liuottimessa n. 240–260 °C (taulukko 8). Reaktiossa 38 käytettiin Takanon ja Ogasawaran¹ menetelmää, jossa liuottimena oli käytetty difenyylietteriä (Ph₂O). Reaktion kuitenkin havaittiin pysähtyvän n. 2 h tavoitelämpötilaan pääsyn jälkeen, vaikka lähtöainetta oli vielä jäljellä. Reaktioseoksen puhdistuksessaakin törmättiin ongelmiin, sillä difenyylietterin erotus pylväskromatografisesti osoittautui haastavaksi. Tämän takia reaktion saannon arvioitiin olevan 20–40 %, kun otettiin huomioon, että tuotteen seassa oli sekä jäljelle jäänyt lähtöaine että pieni määrä liuotinta. Difenyylietterin aiheuttamat ongelmat yritettiin kiertää käyttämällä liuottimena tetraglymeä (TEGDME, reaktio 39). Samalla aiempi kuumennustapa (sähköhaude) vaihdettiin tasaisempaan lämmönlähteeseen, hiekkahauteeseen. Tuntemattomasta syystä reaktion eteneminen pysähtyi jälleen n. 2 h 240 °C pääsyn jälkeen. Voi olla, että reaktio vaatii Takanon ja Ogasawaran¹ mainitseman n. 260 °C lämpötilan, johon hiekkahauteella ei päästy. Reaktioseos saatiin kuitenkin tällä kertaa puhdistettua ja saannoksi saatiin 29 % enonia (–)-**278**.



Kaavio 74. Yhdisteen (–)-**285** retro-Diels–Alder reaktio

Taulukko 8 Retro-Diels–Alder-reaktioiden reaktio-olosuhteet

Reaktio	Liuotin	Lämpötila ^a	Aika	Saanto
38	Ph ₂ O	n. 260 °C	5 h	20–40 %
39	TEGDME	n. 242 °C	5 h	29 %

^a Käytetyn hauteen lämpötila

12 Yhteenveto

Tutkielman kokeellisessa osiossa saatiin valmistettua kohdemolekyyli 3-metoksi-15,16-dehydroestroni ((-)-**278**) n. 5 % kokonaissaannolla tetralonista **281** lähtien suunniteltua reittiä pitkin (kaavio 75). Synteesireitti alkoi Danen dieenin **175** valmistamisesta 6-metoksitetralonista (**281**). Dieeniä **175** saatiin helposti n. 98 % saannolla kahden vaiheen yli. Ketonin (\pm)-**280** valmistettiin valokatalysoidulla Mihelich–Eckhoff -hapetuksella disyklopentadieenistä ((\pm)-**279**) 68 % saannolla. Ketonin (\pm)-**280** sekaan jäi hyvin pieni määrä reaktiossa käytettyä tetrafenyyliporfyriiniä, joka havaittiin ketonin (\pm)-**280** vaaleanpunaisena värityksenä. Dieenin **175** tai ketonin (\pm)-**280** epäpuhtauksien ei kuitenkaan havaittu häiritsevän merkittävästi seuraavaa Diels–Alder -reaktiota.

Diels–Alder -reaktiota testattiin useilla Lewis-happo ja organokatalyyteillä, joista Et₂AlCl:n havaittiin toimivan parhaiten. Halutun reaktion tuotteen yhdisteen (\pm)-**283** tai (-)-**283** kaksoissidoksen huomattiin isomeroituvan herkästi tuottaen vastaavaa regioisomeeriä *iso*-**283**. Isomeroituminen tapahtui mm. jos Diels–Alder -reaktio sammutettiin happamasti tai jos yhdistettä (-)-**283** kuumennettiin liuottimessa uudelleenkiteytyksen yhteydessä. Yllättäen havaittiin, että Diels–Alder -reaktio on *endo*-selektiivinen aiempien julkaisujen¹ vastaisesti.

Yhdisteen **283** isomeroituminen vaikutti merkittävästi seuraavan metylointivaiheen stereokemiaan. Isomeroitunutta yhdistettä *iso*-(\pm)-**283** metyloidessa metyyli-ryhmän havaittiin liittyvän steroidirunkoon sen β -puolelta toivotun α -puolen sijaan. Tämä tuotti yhdisteen (\pm)-**284 β** , jossa C13:n stereogeeninen keskus on stereokemialtaan ei-toivottu. Kyseistä tertiääristä stereogeenistä keskusta ei voida korjata synteesin myöhemmissä vaiheissa. Yhdisteen (-)-**283** metylointi tuottaa stereokemialtaan halutun yhdisteen (-)-**284 α** (55 %), josta synteesiä voitiin jatkaa. Metylointia seurasi C9–C11 välisen kaksoissidoksen silaanipelkistys. Yhdisteen (-)-**284 α** pelkistys onnistui kohtalaisesti (57 %). Kaikkien metylointi ja pelkistysreaktioiden saannot jäivät alle 60 %.

Kohtalaisten saantojen sekä tieteellisen uteliaisuuden takia päätettiin kokeilla vaihtoehtoista reittiä yhdisteen **285** valmistamiseksi. Tällä reitillä hyödynnettiin isomeroitunutta yhdistettä *iso*-(\pm)-**283** sekä yhdisteiden (-)-**283** ja *iso*-(-)-**283** seosta

(50:50), jotka pelkistettiin ennen C13 metylointia. Silaanipelkistys tuotti ketonia (\pm)-**290** 38 % saannolla yhdisteestä *iso*-(\pm)-**283** ja ketonia ($-$)-**290** 20 % saannolla yhdisteiden ($-$)-**283** ja *iso*-($-$)-**283** seoksesta. Enantiopuhtaan ketonin ($-$)-**290** metylointi tuotti yhdistettä ($-$)-**285** vain 39 % saannolla. Lisäksi yhdisteen ($-$)-**290** metyloinnin päätuote (49 %) oli enoli ($-$)-**291**. Vaihtoehtoinen synteesireitti tuotti C13-stereogeeniselle keskukselle halutun stereokemian. Valitettavasti saannot olivat alkuperäistä reittiä huonommat.

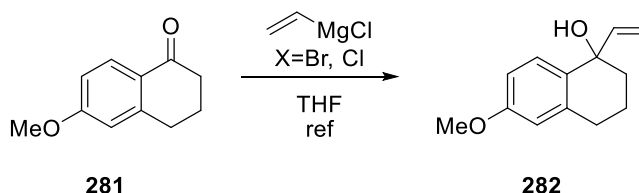
Synteesin viimeinen vaihe, retro-Diels–Alder-reaktio, oli sen suurin pettymys. Kirjallisuuden¹ mukaan valmistettuna steroidijohdannaista ($-$)-**278** ei saatu puhdistettua kunnolla. Ongelmana oli reaktiossa liuottimena käytetty difenyylietteri, jonka vaihtaminen tetraglymeen korjasi tuotteen ($-$)-**278** puhdistusongelman. Valitettavasti samalla saanto jäi 29 %:iin kirjallisuuden väittämästä yli 80 %:n saannosta.

13 Synteesiohjeet

Kaikki reaktioissa käytetyt reagenssit olivat kaupallisesti saatavilla, eikä niitä puhdistettu tai kuivattu ennen käyttöä ellei toisin mainita. (±)-DCPD (**279**) puhdistettiin vakuunitislaamalla (kp: 59 °C; 18 mbar) se käyttöä edeltävänä päivänä. Mel puhdistettiin pesemällä sitä ensin Na₂SO₃:lla ja vedellä, jonka jälkeen se kuivattiin Na₂SO₄:lla ja tislattiin se argonin alla (kp 42 °C). Puhdistuksen jälkeen Mel:a säilytettiin viileässä valolta ja kosteudelta suojattuna. Enantiopuhtaan ketonin (+)-**280** valmisti FM Katja Kärki entsyymaattisella resoluutiolla. Yhdisteet (±)-**280**, (+)-**280** ja **175** kuivattiin atseotrooppisesti heptaanilla sekä yhdisteet (-)-**283** ja *iso*-(±)-**283** tolueenilla ennen käyttöä. Kuiva THF, DCM ja tolueeni saatiin suodattamalla hapetonta liuotinta aktivoitun alumiinioksidikolonin läpi (MBraun SPS-800 Series solvent purification system). DME kuivattiin aktivoituilla molekyyliseuloilla (3 Å) vähintään 48 h ajan. Kaikki kosteusherkät reaktiot suoritettiin argon-ilmakehässä ja lasiastiat liekki- tai uunikuivattiin ennen käyttöä. Reaktioita seurattiin pääasiassa 0,5–2 h välein TLC levyjen avulla (Merck silica gel F254, 230–400 mesh), jotka analysoitiin UV-valolla ja värjäyksen perusteella (vanilliinivärjäysliuos: 6 g vanilliinia, 5 ml konsentroitua H₂SO₄, 3 ml väkevää CH₃COOH, 250 ml EtOH; johon kastamisen jälkeen TLC-levyjä kuumennettiin). Yhdisteet (±)-**280**, **175**, (±)-**286** ja (±)-**287** puhdistettiin pylväskromatografiolla (Merck silica gel 60, 400 mesh). Yhdisteet (-)-**278**, (-)-**283**, *iso*-**283**, (-)-**284α**, (±)-**284β**, **285**, **290** ja (-)-**291** puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (Teledyne ISCO CombiFlash Rf), jossa käytettiin laitevalmistajan kolonneja (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold®) Puhdistuksissa käytettiin HPLC laatuisia liuottimia. Saadut tuotteet ja niiden puhtaus analysoitiin ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, DEPT-135, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H NOESY and ¹H DPGFSE-NOE NMR-spektrien avulla ellei toisin mainita. NMR-mittauksissa käytettiin Bruker Avance 300 MHz, 400 MHz ja 500 MHz laitteita ja spektrien kemialliset siirtymät δ (ppm) on ilmoitettu käytetyn liuottimen ¹H- tai ¹³C-siirtymän suhteen (CHCl₃: ¹H 7,26 ppm; CHCl₃: ¹³C 77,16 tai CH₃CN: ¹H 1,94; CH₃CN: ¹³C 1,32 ppm). Sulamispisteet (sp) määritettiin 2–3 mittauksen perusteella käyttämällä avoimia lasikapillaareja Stuart Scientific melting point apparatus SMP3 -laitteistossa. IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor27 FT IR -spektrometrillä. Optiset kiertokulmat määritettiin PerkinElmer precisly

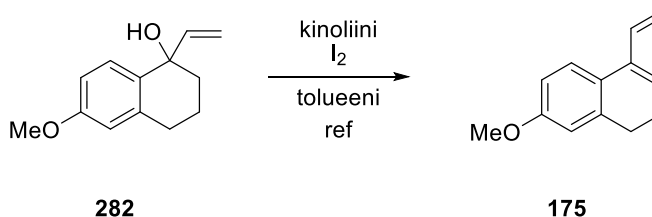
Model 341 polarimetrillä. HRMS-mittaukset teki laboratoriomestari Johanna Lind käyttäen MicroMass LCT ESI-TOF spektrometriä.

13.1 6-Metoksi-1-vinyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-oli (282)



Vinyylimagnesiumbromidin (25,5 ml; 37,2 mmol; 1,6 ekviv) THF-liuokseen (1,43 M) lisättiin 6-metoksitetralonin (4,00 g; 22,7 mmol; 1,0 ekviv) THF-liuos (0,9 M) pisaroittain 25 min aikana huoneenlämmössä. Reaktiota refluksoitettiin 5 h, jäähdytettiin ja sammutettiin kylläisellä NH_4Cl -liuoksella (15 ml). uutettiin Et_2O :llä (2 x 8 ml) ja yhdistetyt eetterifaasit pestiin kylläisellä NaCl -liuoksella (20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin NaSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote oli ruskea öljy (4,90 g, 98 %, **281** ja **282** 6:94 seos) $R_f = 0,33$ (1:4 EtOAc/Hex); IR (filmi, cm^{-1}): 3417, 2934, 2866, 2835, 1606, 1497, 1240, 1114, 1036, 994, 919, 811. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,79–1,81 (m, 1H); 1,82–1,87 (m, 1H); 1,88–1,94 (m, 2H); 1,94–2,03 (m, 1H); 2,74–2,82 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,18 (dd, 1H, $J = 10,6$ 1,6 Hz); 5,30 (dd, 1H, $J = 17,1$; 1,6 Hz); 6,03 (dd, 1H, $J = 17,1$; 10,6 Hz); 6,63 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 6,75 (dd, 1H, $J = 8,6$; 2,7 Hz); 7,31 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 19,2; 30,0; 37,8; 55,1; 72,9; 112,5; 112,8; 113,1; 129,3; 132,1; 138,5; 145,0; 158,7 ppm. IR sekä ^1H ja ^{13}C NMR data vastasivat kirjallisuuden arvoja.⁶⁵

13.2 7-Metoksi-4-vinyyli-1,2-dihydronaftaleeni (Danen dieeni, 175)

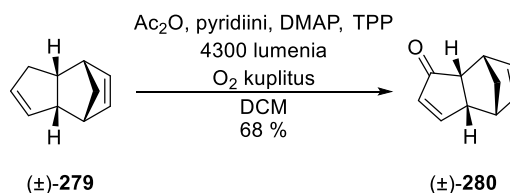


Edellisestä reaktiosta saatu karbinoli **282** (4,87 g; 29,2 mmol; 1,0 ekviv; puhtaus 94 %) liuotettiin tolueniin (50 ml), suojattiin valolta ja lisättiin kinoliini (2,8 ml; 23,6 mmol; 1,2 ekviv) sekä I_2 kide. Reaktioseosta refluksoitettiin 5,5 h, jonka jälkeen jäähtynyt reaktioseos

pestiin kylläisillä NaHCO_3 (2 x 30 ml) ja NaCl (30 ml) liuoksilla. Yhdistettyjä vesifaaseja uutettiin tolueenilla (2 x 40 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuottimen haihdutuksen jälkeen saatiin 10,8 g ruskeaa nestettä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla (1:9 $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$). Tuote oli keltainen öljy (4,16 g, 98 %). $R_f = 0,69$ (1:9 $\text{Et}_2\text{O}/\text{hex}$); IR (filmi, cm^{-1}): 3082, 2931, 2883, 2830, 1606, 1495, 1248, 1141, 1042, 910, 823. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,27–2,32 (m, 2H); 2,73 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); 3,81 (s, 3H); 5,18 (dd, 1H, $J = 10,9$; 1,5 Hz); 5,52 (dd, 1H, $J = 17,4$; 1,5 Hz); 6,07 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz); 6,61 (ddd, 1H, $J = 17,4$; 11,0; 1,1 Hz); 6,72 (d, 2H, $J = 2,6$ Hz); 6,74 (s, 1H); 7,27 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,1; 28,7; 55,2; 110,8; 113,8; 114,9; 124,0; 125,0; 127,2; 135,7; 136,2; 138,4; 158,5 ppm. IR sekä ^1H ja ^{13}C NMR data vastasivat kirjallisuuden arvoja.⁶⁵

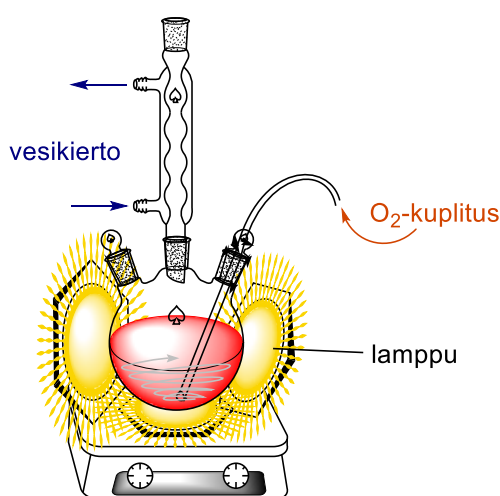
13.3 (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-Tetrahydro-1*H*-4,7-metanoinden-1-oni ((±)-280)

13.3.1 Mihelich-Eckhoff-hapetuksella



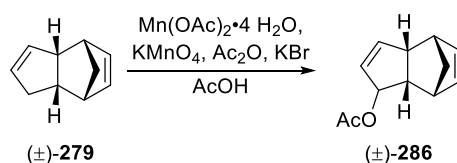
DCM (90 ml) sekaan lisättiin Ac_2O (10,0 ml; 106 mmol; 1,1 ekviv), pyridiini (4,0 ml; 49,5 mmol; 0,5 ekviv), DMAP (242 mg; 1,98 mmol; 0,02 ekviv), disyklopentadieni (13,0 ml; 96,2 mmol; 1,0 ekviv) ja tetrafenyyliporfyriini (21,0 mg; 0,03 mmol, 0,0003 ekviv). Reaktiokolvina käytettiin kolmikaulakolvia, johon liitettiin refluksointijäähdytin. O_2 -kuplitus toteutettiin johtamalla happikaasua säiliöstä reaktiokolviin lasipipetin kautta n. 10 bar paineella. Tämän jälkeen reaktiokolvia valaistiin kolmella valaisimella (30 W, 20 W, 10 W; kuva 11). Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti, O_2 -kuplitettiin ja valaistiin 16,5 h, jonka jälkeen reaktioseos laimennettiin DCM:lla (100 ml) ja lamput sekä O_2 -kuplitus sammutettiin. Seosta pestiin kylläisellä NaHCO_3 (2 x 50 ml), 1 M HCl (50 ml), kylläisellä CuSO_4 (20 ml) ja kylläisellä NaCl (100 ml) liuoksilla. Kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja liuottimet haihdutettiin. Saatu raakatuote (14,0 g tumman punaista öljyä) puhdistettiin

flash-kromatografialla (15:85 Et₂O/Hex). Tuote oli vaaleanpunainen jauhe (9,6 g, 68 %, ketonin (±)-**280** lisäksi hyvin pieni määrä tetrafenyyliporfyriiniä). $R_f = 0,18$ (15:85 Et₂O/Hex); sp: 56,7–59,0 °C (kirjallisuus: 52–55 °C⁶⁶); IR (filmi, cm⁻¹): 3062, 2973, 946, 2874, 1683, 1222, 1199, 852, 781, 738, 720, 651. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (td, 1H, $J = 8,4; 1,4$ Hz); 1,75 (td, 1H, $J = 8,4; 1,6$ Hz); 2,80 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz); 2,95–2,97 (m, 1H,); 3,21 (näen. s, 1H); 3,39–3,43 (m, 1H); 5,77 (dd, 1H, $J = 5,6; 3,0$ Hz); 5,92–5,96 (m, 2H); 7,37 (ddd, 1H, $J = 5,7; 2,7; 0,4$ Hz) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ: 44,2; 45,1; 48,4; 50,3; 52,8; 132,5; 132,7; 137,0; 164,7; 210,9 ppm. ¹H ja ¹³C NMR data vastasivat kirjallisuuden arvoja.⁶⁷



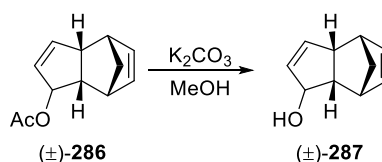
Kuva 11. Mihelich–Eckhoff-hapetuksessa käytetty laitteisto

13.4.2 Mangaanihapetuksella

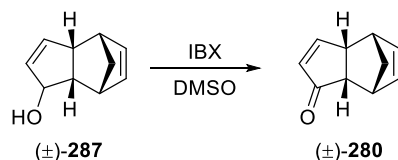


Mn(OAc)₂·4H₂O (36,1 g; 148 mmol; 1,3 ekviv) lietetttiin etikkahappoon (160 ml). Lisättiin Ac₂O (70 ml) ja refluksottiin (n. 115 °C) 20 min ajan. Seoksen annettiin jäähtyä n. 85 °C, jonka jälkeen lisättiin vastajauhettu KMnO₄ (5,4 g; 34,1 mmol; 0,3 ekviv). Sekoitettiin 1 h n. 100 °C, jonka jälkeen seos jäähdytettiin 35 °C. Lisättiin disyklopentadieeni ((±)-**279**; 15,0 ml; 111 mmol; 1,0 ekviv) sekä KBr (1,4 g; 11,4 mmol; 0,3 ekviv). Sekoitettiin n. 55 °C:ssa 2,5 h ajan, jonka jälkeen seos suodatettiin Celite-kerroksen (n. 2 cm) läpi.

Suodokseen lisättiin H₂O (100 ml) ja uutettiin 1:1 Et₂O/Hex-seoksella (200 ml) sekä heksaanilla (5 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit konsentroidtiin n. 200 ml tilavuuteen ja pestiin 10 % NaHCO₃-liuoksella (100 ml), H₂O (100 ml) sekä kylläisellä NaCl-liuoksella (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla, jonka jälkeen liuottimet haihdutettiin. Saatu raakatuote (14,6 g keltaista öljyä) puhdistettiin flash-kromatografialla (2:98 MTBE/hex). Tuote oli kirkas öljy (5,8 g, 27 %). R_f = 0,21 (2:98 MTBE/Hex); ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ: 1,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 1,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 2,03 (s, 3H); 2,58–2,62 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,37–3,40 (m, 1H); 4,96 (m, 1H); 5,58 (dt, 1H, J = 5,4; 2,0 Hz); 5,86 (dd, 1H, J = 5,5; 3,1 Hz); 5,89 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 6,03 (dd, 1H, J = 5,7; 2,9 Hz) ppm. ¹H NMR-spektri vastasi kirjallisuuden arvoja.⁶⁸

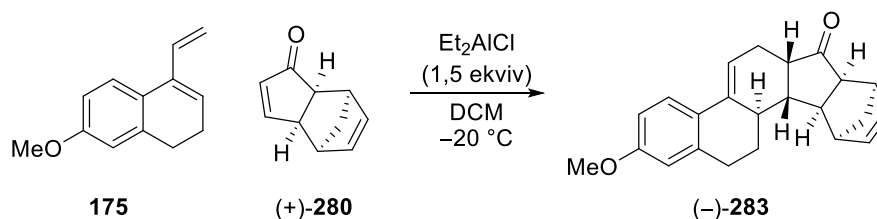


Edellisestä reaktiosta saatu asetaatti (±)-**286** (5,8 g; 30,5 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin metanoliin (100 ml). Lisättiin K₂CO₃ (4,2 g; 30,5 mmol; 1,0 ekviv) ja sekoitettiin 3 h. Tämän jälkeen seosta kuumennettiin n. 45 °C:een. Reaktioseosta sekoitettiin 2 h, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön sekä laimennettiin heksaanilla (60 ml) ja dietyylieetterillä (50 ml). Pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (100 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin. Saatu raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialla (15:85 EtOAc/Hex). Tuote oli kellertävä öljy (3,9 g, 89 %). R_f = 0,18 (10:90 Et₂O/Hex); sp: 4–20 °C; IR (filmi, cm⁻¹): 3313, 3054, 2964, 2932, 2867, 1339, 1030, 1007, 956, 909, 770, 729, 721. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ: 1,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 1,48 (leveä s, 1H); 1,57 (dt, 1H, J = 8,1; 1,6 Hz); 2,51–2,56 (m, 1H); 2,78–2,81 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,35–3,40 (m, 1H); 4,08 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 5,61 (dt, 1H, J = 5,6; 2,0 Hz); 5,78 (dt, 1H, J = 5,6; 1,0 Hz); 5,84 (dd, 1H, J = 5,7; 3,0 Hz); 5,94 (dd, 1H, J = 5,7; 3,0 Hz) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ: 44,5; 44,7; 51,1; 53,4; 54,5; 78,9; 132,2; 134,5; 135,3; 137,7 ppm. IR sekä ¹H- ja ¹³C NMR-spektrit vastasivat kirjallisuuden arvoja.⁶⁸



IBX (5,2 g; 18,7 mmol; 1,5 ekviv) liuotettiin DMSO:iin (20 ml). Lisättiin alkoholi (±)-287 (1,8 g; 12,5 mmol; 1,0 ekviv) DMSO-liuksena (4 ml). Sekoitettiin 1 h, jonka jälkeen reaktio sammutettiin kaatamalla reaktioseos erotussuppiloon, jossa oli 10 % NaHCO₃ (50 ml) ja 10 % Na₂S₂O₃ (50 ml) liuosten seosta. Uutettiin dietyylieetterillä (3 x 50 ml) ja pestiin H₂O:llä (100 ml) sekä kylläisellä NaCl-liuksella (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimien haihdutuksen jälkeen saatiin 1,3 g keltaista geeliä. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (35:65 Et₂O/Hex). Tuote oli vaalea kiteinen aine (1,2 g, 64 %) R_f = 0,18 (10:90 Et₂O/Hex) sp: 56,7–59,0 °C; IR (filmi, cm⁻¹): 3062, 2973, 2946, 2874, 1683, 1222, 1199, 852, 781, 738, 720, 651. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (td, 1H, *J* = 8,4; 1,4 Hz); 1,75 (td, 1H, *J* = 8,4; 1,6 Hz); 2,80 (t, 1H, *J* = 5,1; Hz); 2,96 (näen. sext, 1H, *J* = 1,4 Hz); 3,21 (m, 1H); 3,39–3,43 (m, 1H); 5,77 (dd, 1H, *J* = 5,6; 3,0 Hz); 5,92–5,96 (m, 2H); 7,37 (ddd, 1H, *J* = 5,7; 2,7; 0,4 Hz) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ: 44,2; 45,1; 48,4; 50,3; 52,8; 132,5; 132,7; 137,0; 164,7; 210,9 ppm. Sulamispiste, IR sekä ¹H ja ¹³C NMR-spektrit vastasivat kirjallisuuden arvoja.⁶⁸

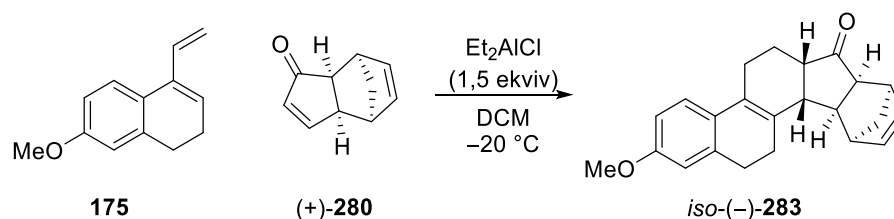
13.4 (6*aR*,7*aR*,8*S*,11*R*,11*aR*,11*bS*)-2-Metoksi-6,6*a*,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,11*c*,12,13-dekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni ((-)-283)



Heptaanilla atseotrooppisesti kuivatut dieeni **175** (305 mg; 1,64 mmol; 1,0 ekviv) ja ketoni (+)-**280** (242 mg; 1,66 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin kumpikin DCM:iin (3,0 ml), yhdistettiin ja jäädytettiin -20 °C. Reaktioseokseen lisättiin Et₂AlCl (0,320 ml; 2,55 mmol; 1,6 ekviv) ja sekoitettiin 20 h, jonka jälkeen reaktio sammutettiin pH 7 fosfaattipuskuriliuksella (2 ml). Uutettiin DCM:lla (3 x 1 ml), jonka jälkeen yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaHCO₃ liuksella (3 ml) ja kylläisellä NaCl liuksella

(3 ml) sekä kuivattiin Na₂SO₄:lla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen raakatuotteeksi saatiin 0,600 g keltaista öljyä, joka puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 120 g HP Silica, CV 192 ml, 85 ml/min). Tuote oli kellertävä kiinteä aine (250 mg, 46 %). $R_f = 0,37$ (1:4 EtOAc/Hex); sp: 57,3–62,3 °C; $[\alpha]_D^{20} = +152^\circ$ ($c = 1,0$; DCM); IR (filmi, cm⁻¹): 3056, 2928, 2862, 2833, 1726, 1605, 1494, 1233, 1153, 1038, 805, 725. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ : 1,38 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz; H34a); 1,46 (d, 1H, $J = 8,2$; H34b); 1,80 (qd, 1H, $J = 12,8$; 4,1 Hz; H7a); 1,98–2,01 (m, 1H, H7b); 2,17–2,20 (m, 1H; H14); 2,21–2,25 (m, 1H; H12a); 2,29 (dddd, 1H; $J = 16,8$; 5,9; 4,1; 1,5 Hz H12b); 2,39 (td, 1H, $J = 8,8$; 4,1 Hz; H13); 2,44–2,48 (m, 1H; H8); 2,56 (ddd, 1H, $J = 10,0$; 5,8; 4,2 Hz; H15); 2,74 (dd, 1H, $J = 12,9$; 3,7 Hz; H6a); 2,81 (dt, 1H, $J = 15,4$; 3,5 Hz; H6b); 2,87 (dd, 1H, $J = 10,1$; 4,6 Hz; H16); 2,91 (m, 1H; H33); 2,98–3,00 (m, 1H; H30); 3,76 (s, 3H; MeO); 6,10 (dd, 1H, $J = 5,7$; 2,9 Hz; H31); 6,22–6,24 (m, 2H; H11 & H32); 6,70 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz; H4); 6,73 (ddd, 1H, $J = 8,6$; 2,8; 0,6 Hz; H2); 7,49 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz; H1) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ : 26,9 (C7); 27,4 (C12); 31,1 (C6); 38,4 (C8); 43,2 (C14); 45,1 (C15); 46,2 (C30); 48,4 (C33); 52,9 (C34); 53,5 (C13); 55,9 (MeO); 56,0 (C16); 113,5 (C1); 114,1 (C2); 118,7 (C11); 125,3 (C4); 128,7 (C5); 136,9 (C31); 137,1 (C32); 138,5 (C9); 140,3 (C10); 159,7 (C3); 223,6 (C17) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ laskettu [C₂₃H₂₄O₂Na]⁺:lle 355,1669 havaittu 355,1669; $\Delta(m/z) = 0,0$ mDa.

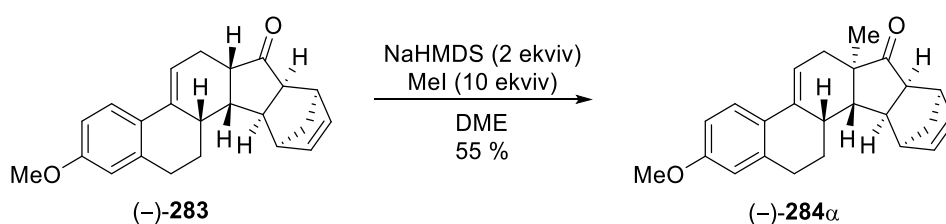
13.5 (6a*R*,7a*R*,8*S*,11*R*,11a*R*,11b*R*)-2-Metoksi-5,6,6a,7a,8,11,11a,11b,12,13-dekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni (*iso*-(±)-283)



Heptaanilla atseotrooppisesti kuivatut dieeni **175** (301 mg; 1,62 mmol; 1,0 ekv) ja ketoni (+)-**280** (238 mg; 1,63 mmol; 1,0 ekv) liuotettiin kumpikin DCM:iin (3,5 ml). Liuokset yhdistettiin ja reaktioseos jäähdytettiin –20 °C. Reaktioseokseen lisättiin Et₂AlCl (0,300 ml; 2,39 mmol; 1,5 ekv), jonka jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 23 h. Reaktio sammutettiin 2 M HCl-liuoksella (7 ml) ja uutettiin DCM:lla (3 x 4 ml). Yhdistetyt

orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaHCO₃ liuoksella (2 x 10 ml) ja kylläisellä NaCl liuoksella (2 x 10 ml), jonka jälkeen ne kuivattiin Na₂SO₄:lla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen raakatuotteeksi saatiin 498 mg keltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla (1:5 Et₂O/hex). Tuote oli valkea kiinteä aine (300 mg, 56 %). $R_f = 0,33$ (1:5 Et₂O/Hex); sp: 141,5–144,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = +215,3$ ($c = 1,0$; DCM); IR (filmi, cm⁻¹): 3369, 2933, 2879, 2833, 1721, 1245, 1232, 1153, 1043, 854, 806, 732. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,45 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H34a); 1,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H34b); 1,66 (qd, 1H, $J = 6,5$; 1,3 Hz, H12a); 1,95 (sext, 1H, $J = 6,4$ Hz, H12b); 2,14 (näen. q, 1H, $J = 8,1$ Hz, H7a); 2,19–2,22 (m, 2H, H11); 2,28–2,33 (m, 1H, H13); 2,40–2,42 (m, 1H, H14); 2,49 (näen. qn, 1H, $J = 7,8$ Hz, H7b); 2,75–2,81 (m, 3H, H6 & H15); 2,98 (dd, 1H, $J = 9,5$; 4,7 Hz, H16); 3,14 (m, 1H, H33); 3,22 (m, 1H, H30); 3,79 (s, 3H, MeO); 6,19 (dd, 1H, $J = 5,7$; 3,1 Hz, H31); 6,26 (dd, 1H, $J = 5,6$; 2,9 Hz, H32); 6,70–6,73 (m, 2H; H2 & H4); 7,07 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H1) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 22,1 (C12); 22,7 (C11); 27,4 (C7); 28,8 (C6); 42,0 (C14); 46,3 (C30); 47,2 (C15); 48,0 (C33); 51,2 (C13); 52,4 (C34); 54,0 (C16); 55,2 (MeO); 110,8 (C2); 113,4 (C4); 123,0 (C1); 126,8 (C9); 129,3 (C10); 132,8 (C8); 134,9 (C32); 136,7 (C31); 136,8 (C5); 158,0 (C3); 221,8 (C17) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ laskettu [C₂₃H₂₄O₂Na]⁺:lle 355,1669 havaittu 355,1670; $\Delta(m/z) = -0,1$ mDa.

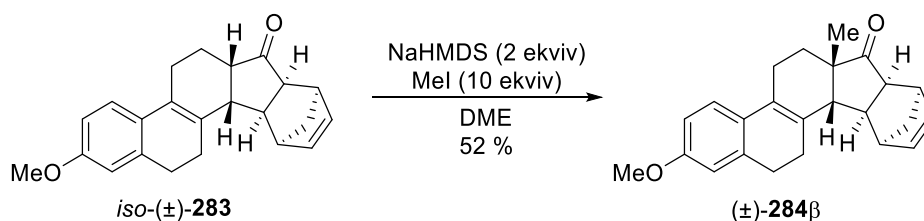
13.6 (6*a*S,7*a*R,8*S*,11*R*,11*a*R,11*b*S)-2-Metoksi-6*a*-metyyli-6,6*a*,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,11*c*,12,13-dekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni ((-)-284*α*)



Tolueenilla atseotrooppisesti kuivattu ketoni (-)-**283** (212 mg; 0,64 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin DME:iin (4,0 ml). Lisättiin NaHMDS (3,2 ml; 1,92 mmol; 3,0 ekviv) ja reaktioseos kuumennettiin n. 48 °C. Tunnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C ja lisättiin MeI (0,24 ml; 3,86 mmol; 6,1 ekviv). Lämmitettiin n. 50 °C 40 min ajan, jonka jälkeen lisättiin MeI (0,16 ml; 2,57 mmol; 4,0 ekviv) ja lämmitystä jatkettiin 1 h. Reaktio

sammutettiin kylläisellä NaHCO₃ liuoksella (3 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 2 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (2 x 5 ml) ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen saatiin 317 mg keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 80 g HP Silica, CV 125 ml, 60 ml/min). Tuote oli valkoinen kiinteä aine (121 mg, 55 %) $R_f = 0,41$ (1:4 EtOAc/Hex). sp: 53,4–55,6 °C (kirjallisuudessa enantiopuhtaalte (+)-**284β**:lle 161–162 °C)¹; $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$ ($c = 0,5$; DCM); IR (filmi, cm⁻¹): 2930, 2835, 1731, 1570, 1496, 1250, 1231, 1039, 843, 805, 730, 702. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 1,06 (s, 1H, H18); 1,55 (dd, 1H, $J = 10,6; 7,1$ Hz, H14); 1,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H34a); 1,68 (dt, 1H, $J = 8,0; 1,8$ Hz, H34b); 1,73–1,80 (m, 1H, H7a); 1,97–2,00 (m, 2H, H12); 2,33 (ddd, 1H, $J = 12,3; 7,4; 3,4$ Hz, H7b); 2,50–2,54 (m, 1H, H8); 2,91–2,94 (m, 2H, H6); 2,96 (näen. s, 1H, H33); 3,01 (näen. s, 1H, H30); 3,14 (td, 1H, $J = 15,6; 3,9$ Hz, H15); 3,27 (dd, 1H, $J = 10,2; 4,3$ Hz, H16); 3,75 (s, 3H, MeO); 5,90 (ddd, 1H, $J = 5,4; 3,1; 2,3$ Hz, H11); 6,04 (dd, 1H, $J = 5,7; 3,1$ Hz, H32); 6,13 (dd, 1H, $J = 5,7; 3,0$ Hz, H31); 6,67 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H4); 6,64 (dd, 1H, $J = 8,5; 2,8$ Hz, H2); 7,39 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H1) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 20,2 (C18); 26,5 (C7); 31,7 (C6); 33,6 (C12); 38,7 (C8); 40,8 (C15); 43,7 (C30); 44,7 (C33); 46,3 (C14); 53,6 (C16); 53,7 (C34); 55,8 (MeO); 113,3 (C2); 114,3 (C4); 117,3 (C11); 125,8 (C1); 130,8 (C10); 136,7 (C31); 136,8 (C32); 138,4 (C9); 138,6 (C5); 159,8 (C3); 218,3 (C17) ppm. ¹H ja ¹³C NMR-spektrit vastasivat kirjallisuudessa esitettyjä spektrejä.¹

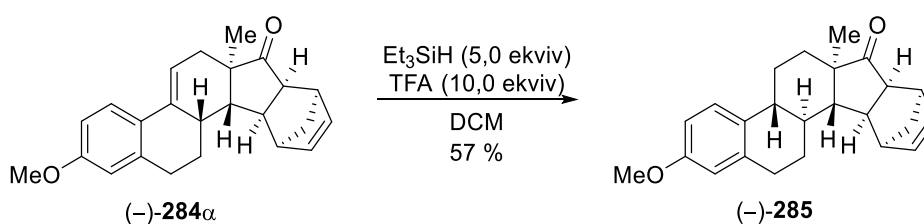
13.7 (6*R*,7*aR*,8*S*,11*R*,11*aR*,11*bS*)-2-Metoksi-6*a*-metyyli-5,6,6*a*,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13-dekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni ((±)-**284β**)



Tolueenilla atseotrooppisesti kuivattu yhdiste *iso*-(±)-**283** (51,9 mg; 0,16 mmol; 1,0 ekv) liuotettiin DME:iin (1,0 ml). Lisättiin NaHMDS (0,5 ml; 0,30 mmol; 1,9 ekv; 0,6 M tolueenissa), lämmitettiin n. 46 °C. Tunnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C ja

lisättiin MeI (0,094 ml; 1,51 mmol; 9,7 ekviv). Seosta lämmitettiin n. 50 °C 3 h ajan, jonka jälkeen se sammutettiin H₂O:llä (1 ml). Uutettiin dietyylieetterillä (3 x 1 ml), pestiin kylläisellä NaCl liuoksella (3 ml) ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Raakatuotteeksi saatiin 55,9 mg keltaista öljyä, joka puhdistettiin flash-kromatografialla. Tuote oli kellertävä kiinteä aine (28,1 mg, 52 %) $R_f = 0,25$ (1:4 Et₂O/Hex). sp: 114,2–116,0 °C; IR: 2929, 1728, 1606, 1572, 1303, 1249, 1148, 1109, 1039, 848, 807, 731, 701. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ : 0,79 (s, 3H, H18); 1,34 (dddd, 1H, $J = 12,9; 5,0; 2,1; 1,5$ Hz, H11a); 1,53 (dt, 1H, $J = 8,2; 1,4$ Hz, H34a); 1,60 (dt, 1H, $J = 8,2; 1,8$ Hz, H34b); 1,66–1,72 (m, 2H, H11b & H14); 2,11–2,18 (m, 1H, H7a) 2,30–2,36 (m, 2H, H12); 2,48 (dtt, 1H $J = 16,0; 6,2; 1,5$ Hz, H7b); 2,76–2,82 (m, 3H, H6 & H15); 3,07–3,08 (m, 1H, H30); 3,15 (näen. s, 1H, H33); 3,35 (dd, 1H, $J = 10,1; 4,5$ Hz, H16); 3,76 (s, 3H, MeO); 6,15 (dd, 1H, $J = 5,7; 3,0$ Hz, H31); 6,20 (dd, 1H, $J = 5,3; 2,8$ Hz, H32); 6,72–6,73 (m, 2H, H2 & H4); 7,12–7,14 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H1) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ : 17,3 (C18); 21,7 (C12); 28,6 (C7); 29,5 (C6); 29,7 (C11); 45,2 (C30); 47,7 (C15); 48,1 (C33); 50,7 (C14); 53,0 (C34); 53,2 (C13); 54,6 (C16); 55,8 (MeO); 111,9 (C2); 114,4 (C4); 124,0 (C1); 124,7 (C9); 129,8 (C10); 134,1 (C8); 136,5 (C32); 138,0 (C31); 138,2 (C5); 159,2 (C3); 221,8 (C17) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ laskettu [C₂₄H₂₆O₂Na]⁺:lle 369,1825 havaittu 369,1819; $\Delta(m/z) = 0,6$ mDa.

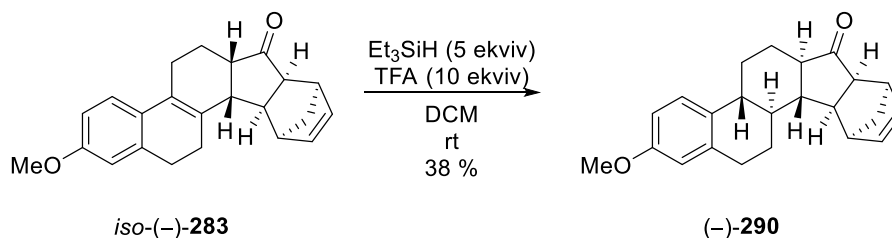
13.8 (6a*S*,7a*R*,8*S*,11*R*,11a*R*,11b*R*)-2-Metoksi-6a-metyyli-4b,5,6,6a,7a,8,11,11a,11b,11c,12,13-dodekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni ((-)-285)



Yhdiste (-)-284 α (116 mg; 0,33 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin DCM:iin (2,0 ml) ja lisättiin TFA (0,26 ml; 3,40 mmol; 10,2 ekviv) sekä Et₃SiH (0,27 ml; 1,70 mmol; 5,1 ekviv). Sekoitettiin 24 h, jonka jälkeen reaktioseos sammutettiin kylläisellä Na₂CO₃ liuoksella (3 ml). Lisättiin kylläistä NaCl-liuosta (7 ml) ja uutettiin DCM:lla (3 x 5 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (7 ml) ja kuivattiin Na₂SO₄:lla.

Raakatuotteeksi saatiin 150,0 mg keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 40 g HP Silica, CV 58,9 ml, 40 ml/min). Tuote oli valkoista kiinteää ainetta (66,4 mg, 57 %). $R_f = 0,44$ (1:4 EtOAc/Hex); sp: 148,5–153,2 °C (kirjallisuudessa enantiopuhtaalle (+)-**285**:lle 173–174 °C)¹; $[\alpha]_D^{20} = -106$ °; IR (filmi, cm^{-1}): 2972, 2935, 2860, 1727, 1610, 1497, 1278, 1253, 1036, 731. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz); 1,08 (s, 3H); 1,39–1,53 (m, 4H); 1,64 (dd, 1H, $J = 11,5$; 1,6 Hz); 1,72 (td, 2H, $J = 8,0$; 2,6 Hz); 2,11–2,18 (m, 2H); 2,28–2,31 (m, 1H); 2,78 (td, 1H, $J = 10,0$; 3,5 Hz); 2,91–2,95 (m, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,25 (dd, 1H, $J = 9,9$; 4,3 Hz); 3,78 (s, 3H); 6,03 (dd, 1H, $J = 5,6$; 3,0 Hz); 6,22 (dd, 1H, $J = 5,5$; 3,0 Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 8,6$; 2,9 Hz); 7,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 17,9; 25,7; 27,6; 29,9; 30,9; 38,8; 42,7; 42,9; 44,2; 46,0; 51,4; 53,4; 53,7; 55,3; 111,7; 114,0; 126,4; 132,2; 136,0; 136,3; 137,8; 157,7; 218,1 ppm. ¹H- ja ¹³C NMR-spektrit vastasivat kirjallisuudessa esitettyjä spektrejä.¹

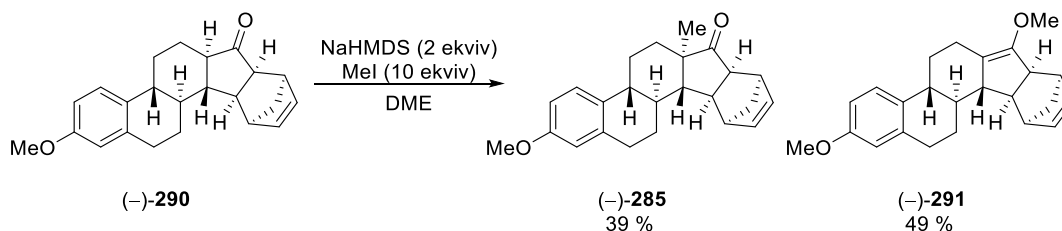
13.9 (4b*S*,6a*R*,7a*R*,8*S*,11*R*,11a*R*,11b*R*,11c*S*)-2-Metoksi-4b,5,6,6a,7a,8,11,11a,11b,11c,12,13-dodekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-oni ((-)-**290**)



Yhdiste *iso*-(-)-**283** (165 mg; 0,50 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin DCM:iin (3,4 ml) ja lisättiin TFA (0,38 ml; 4,96 mmol; 10,0 ekviv) sekä Et_3SiH (0,40 ml; 2,51 mmol; 5,1 ekviv). Sekoitettiin 20,5 h, jonka jälkeen reaktioseos sammutettiin kylläisellä Na_2CO_3 liuoksella (3 ml). Uutettiin DCM:lla (3 x 2 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl -liuoksella (5 ml) sekä kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Raakatuote (126,0 mg) puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 24 g HP Silica, CV 35,9 ml, 35 ml/min). Tuote oli kiinteä valkoinen aine (62,8 mg, 38 %) $R_f = 0,41$ (1:4 EtOAc/Hex); sp: 55,3–57,0 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8,4$ °; IR: 2925, 2858, 1732, 1608, 1499, 1447, 1236, 1156, 1037, 813, 702, 672. ¹H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ : 0,65 (qd, 1H, $J = 11,0$; 2,5 Hz, H8); 0,92–1,02 (m, 1H, H11a); 1,04 (d, 1H, J

= 8,1 Hz, H34a); 1,14–1,23 (m, 1H, H7a); 1,29–1,36 (m, 4H, H6a, H12a, H14 & H34b); 1,83–1,88 (m, 1H, H7b); 2,01–2,11 (m, 3H, H9, H11b & H13); 2,23 (dd, 1H, $J = 8,8$; 4,0 Hz, H15); 2,51 (näen. d, 1H, $J = 13,9$ Hz, H12b); 2,62 (dd, 1H, $J = 8,8$; 4,7 Hz, H16); 2,66–2,68 (m, 2H, H6b & H33); 3,05 (näen. s, 1H, H30); 3,43 (näen. s, 3H, MeO); 5,81 (dd, 1H, $J = 5,6$; 3,0 Hz, H31); 5,88 (dd, 1H, $J = 5,5$; 3,0 Hz, H32); 6,71 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H4); 6,75 (dd, 1H, $J = 8,6$; 2,7 Hz, H2); 7,11 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H1) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ : 22,9 (C12); 28,39 (C11); 28,44 (C7); 30,8 (C6); 41,6 (C9); 42,4 (C14); 45,1 (C15); 45,3 (C8); 48,0 (C33); 48,3 (C30); 50,1 (C13); 52,6 (C16); 52,8 (C34); 54,8 (MeO); 112,2 (C2); 114,2 (C4); 127,5 (C1); 132,3 (C10); 135,0 (C32); 136,3 (C31); 138,2 (C5); 158,3 (C3); 217,4 (C17) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}]^+$:lle 357,1825 havaittu 357,1815; $\Delta(m/z) = 1,0$ mDa.

13.10 (6a*S*,7a*R*,8*S*,11*R*,11a*R*,11b*R*)-2-metoksi-6a-metyyli-4b,5,6,6a,7a,8,11,11a,11b,11c,12,13-dodekahydro-7*H*-8,11-metanoindeno[1,2-*a*]fenantren-7-
oni ((-)-285) & (4b*R*,7a*S*,8*R*,11*S*,11a*S*,11b*S*,11c*S*)-2,7-dimetoksi-
4b,6,7a,8,11,11a,11b,11c,12,13-dekahydro-5*H*-8,11-metanoindeno[1,2-
a]fenantreeni ((-)-291)

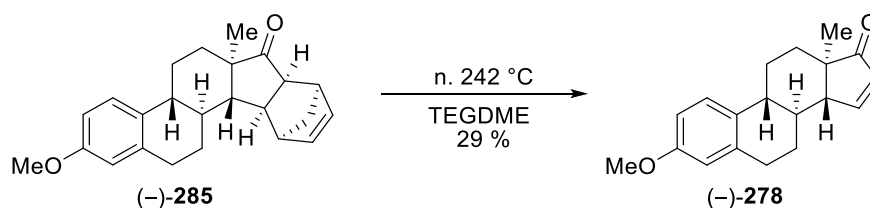


Yhdiste (-)-290 (314 mg; 0,94 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin DME:iin (7,0 ml). Lisättiin NaHMDS (2,85 ml; 2,00 mmol; 2,1 ekviv; 0,7 M tolueenissa) ja lämmitettiin n. 43 °C. 40 min jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C ja lisättiin MeI (0,35 ml; 5,62 mmol; 6,0 ekviv). Reaktioseos lämmitettiin uudelleen 43 °C 45 min ajaksi, jonka jälkeen lisättiin MeI (0,24 ml; 3,86 mmol; 4,1 ekviv). Reaktioseoksen annettiin sekoittua 43 °C n. 1 h. Reaktio sammutettiin kylläisellä NaHCO_3 liuoksella (5 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 5 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl -liuoksella (15 ml) ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen raakatuotteeksi saatiin 385 mg keltaista öljyä. Raakatuote puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 80 g HP Silica, CV 125

ml, 60 ml/min). Tuote **285** oli valkoinen kiinteä aine (129 mg, 39 %) ja tuote **291** oli valkoinen kiinteä aine (162 mg, 49 %). Yhdisteelle (–)-**285**: $R_f = 0,44$ (1:4 EtOAc/Hex); sp: 148,5–153,2 °C (kirjallisuudessa enantiopuhtaalle (+)-**285**:lle 173–174 °C)¹; $[\alpha]_D^{20} = -106,4$ °; IR (filmi, cm^{-1}): 2972, 2935, 2860, 1727, 1610, 1497, 1278, 1253, 1036, 731. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H14); 1,08 (s, 3H); 1,39–1,53 (m, 4H); 1,64 (dd, 1H, $J = 11,5; 1,6$ Hz); 1,72 (td, 2H, $J = 8,0; 2,6$ Hz); 2,11–2,18 (m, 2H); 2,28–2,31 (m, 1H); 2,78 (td, 1H, $J = 10,0; 3,5$ Hz); 2,91–2,95 (m, 3H); 3,09 (m, 1H); 3,25 (dd, 1H, $J = 9,9; 4,3$ Hz); 3,78 (s, 3H); 6,03 (dd, 1H, $J = 5,6; 3,0$ Hz); 6,22 (dd, 1H, $J = 5,5; 3,0$ Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 8,6; 2,9$ Hz); 7,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 17,9; 25,7; 27,6; 29,9; 30,9; 38,8; 42,7; 42,9; 44,2; 46,0; 51,4; 53,4; 53,7; 55,3; 111,7; 114,0; 126,4; 132,2; 136,0; 136,3; 137,8; 157,7; 218,1 ppm. ¹H- ja ¹³C NMR-spektrit vastasivat kirjallisuudessa esitettyjä spektrejä.¹

Yhdisteelle (–)-**291**: $R_f = 0,65$ (1:4 EtOAc/Hex); sp: 112,6–116,7 °C (kirjallisuudessa enantiopuhtaalle (+)-**291**:lle 103–105 °C)¹; $[\alpha]_D^{20} = -125,0$ °; IR (filmi, cm^{-1}): 2957, 2928, 2903, 2857, 2836, 1190, 1138, 1069, 990, 733, 722. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (qd, 1H, $J = 11,1; 2,3$ Hz); 1,11 (qd, 1H, $J = 12,1; 4,2$ Hz); 1,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 1,47 (dt, 1H, $J = 10,7; 3,0$ Hz); 1,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 1,80 (td, 1H, $J = 13,4; 4,8$ Hz); 2,08–2,14 (m, 1H); 2,26 (t, 1H, $J = 11,2$ Hz); 2,38 (dq, 1H, $J = 12,4; 2,6$ Hz); 2,50 (dt, 1H, $J = 8,5; 4,0$ Hz); 2,66 (ddd, 1H, $J = 13,8; 4,3; 2,3$ Hz); 2,81–2,84 (m, 2H); 2,87 (näen. s, 1H); 2,91 (näen. s, 1H); 3,20–3,25 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 6,06 (dd, 1H, $J = 5,7; 2,9$ Hz); 6,13 (dd, 1H, $J = 5,8; 2,9$ Hz); 6,62 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 8,5; 2,7$ Hz); 7,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 23,8; 27,1; 30,4; 31,4; 42,6; 44,98; 45,0; 46,1; 48,0; 50,2; 50,4; 50,7; 55,1; 57,1; 111,6; 113,6; 119,7; 127,0; 132,4; 134,3; 135,1; 138,4; 149,2; 157,3 ppm. ¹H ja ¹³C NMR data vastasivat kirjallisuudessa esitettyä dataa.¹

13.11 3-Metoksi-15,16-dehydroestroni ((–)-278)



Yhdiste (–)-**285** (52,1 mg; 0,15 mmol; 1,0 ekviv) liuotettiin tetraglymeen (5,0 ml) ja lämmitettiin 242 °C:een 2,5 h aikana. Lämmitystä jatkettiin 3 h, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseokseen lisättiin H₂O (5 ml) ja dietyylieetteri (5 ml). Saatua kaksifaasista seosta uutettiin dietyylieetterillä (2 x 5 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin H₂O:llä (10 ml), kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin. Raakatuote (116,3 mg) puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (kolonni: 24 g HP Silica, CV 35,9 ml, 35 ml/min). Tuote oli vaalea kiinteä aine (9,5 mg, 29 %). $R_f = 0,26$ (1:4 EtOAc/Hex). ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ : 1,06 (s, 3H); 1,44–1,55 (m, 1H); 1,63 (dd, 1H, $J = 12,2; 4,4$ Hz); 1,68–1,74 (m; 2H); 1,79 (ddd, 1H, $J = 22,0; 11,5; 2,7$ Hz); 1,87–1,90 (m, 1H); 2,19–2,24 (m, 1H); 2,30–2,35 (m, 1H); 2,40–2,45 (m, 1H); 2,54(dt, 1H, $J = 11,6; 2,3$ Hz); 2,90–2,93 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 6,00 (dd, 1H, $J = 6,0; 3,2$ Hz); 6,67 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 6,70 (dd, 1H, $J = 8,5; 3,0$ Hz); 7,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 7,73 (dt, 1H, $J = 6,0; 0,8$ Hz) ppm. Valmistettua estronijohdannaista (–)-**278** ei valitettavasti pysytty karakterisoimaan pidemmälle ennen enonin (–)-**278** menettämistä. Mitattu ¹H NMR data vastaa kuitenkin kirjallisuudessa esitetyn enonin (+)-**278** vastaavaa ¹H NMR dataa.⁶⁹

Kirjallisuus

- (1) Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1909–1910.
- (2) Soorukram, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1021–1023.
- (3) Borsato, G.; De Lucchi, O.; Fabris, F.; Lucchini, V.; Frascella, P.; Zambon, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3517–3520.
- (4) Torgov, I. V. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 525–544.
- (5) Moss, G. P.; College, Q. M.; Road, M. E.; London, E. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 429–458.
- (6) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 6 th.; Freeman: New York, 2013.
- (7) Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974–975.

- (8) Chapelon, A.-S.; Moraléda, D.; Rodriguez, R.; Ollivier, C.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11511–11616.
- (9) Daniewski, A. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3135–3136.
- (10) Daniewski, A. R.; Kocor, M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3136–3138.
- (11) Cohen, N.; Banner, B. L.; Eichel, W. F.; Parrish, D. R.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 681–685.
- (12) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975–4983.
- (13) Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675–681.
- (14) Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675–681.
- (15) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Nat. Prod.* **1974**, *39*, 2925.
- (16) Sünnemann, H. W.; de Meijere, A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 895–897.
- (17) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2576–2578.
- (18) von Zezschwitz, P.; Petry, F.; de Meijere, A. *Chem. - A Eur. J.* **2001**, *7*, 4035–4046.
- (19) Kerr, W. J.; Mclaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945–2948.
- (20) Sünnemann, H. W.; Hofmeister, A.; Magull, J.; Banwell, M. G.; De Meijere, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 517–520.
- (21) Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- (22) Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, *35*, 2259–2261.
- (23) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5483–

5493.

- (24) Tietze, L. F.; Petersen, S. *European J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 1619–1624.
- (25) Hynes, J. J.; Overman, L. E.; Nasser, T.; Rucker, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4647–4650.
- (26) Corey, E. J.; Huang, A. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 710–714.
- (27) Ananchenko, S. N.; Torgov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1553–1558.
- (28) Ananchenko, S. N.; Limanov, Y. Y.; Leonov, V. N.; Rzhizhnikov, V. N.; Torgov, I. V. *Tetrahedron* **1962**, 18, 1355–1367.
- (29) Kuo, C. H.; Taub, D.; Wendler, N. L. *J. Org. Chem.* **1968**, 426, 3126–3132.
- (30) Hoffsommer, R. D.; Taub, D.; Wendler, N. L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3074–3077.
- (31) Magriotis, P. A.; Johnson, F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1460–1461.
- (32) Ziegler, F. E.; Lim, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5229–5230.
- (33) Mikami, K.; Takahashi, K.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4035–4037.
- (34) Posner, G. H.; Chapdelaine, M. J.; Lentz, C. M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3661–3665.
- (35) Posner, G. H.; Switzer, C. *Chem. Soc. J. Org. Chem. Acta J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, 108, 1239–1244.
- (36) Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 5483–5484.
- (37) Kametani, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3–16.
- (38) Cichowicz, N. R.; Kaplan, W.; Khomutnyk, Y.; Bhattarai, B.; Sun, Z.; Nagorny, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14341–14348.
- (39) Bartlett, P. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7501–7502.

- (40) Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *Chem. Soc* **1968**, *90*, 4332–4334.
- (41) Djuric, S.; Sarkar, T.; Magnus, P. *Chem. Soc* **1980**, *102*, 6885–6886.
- (42) Dzierba, C. D.; Zandi, K. S.; Möllers, T.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc* **1996**, *118*, 4711–4712.
- (43) Swaminathan, S.; Newman, M. S. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 88–99.
- (44) Darvesh, S.; Grant, A. S.; Magee, D. I.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2237–2240.
- (45) Bear, B. R.; Parnes, J. S.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1613–1616.
- (46) Hu, Q.-Y.; Rege, P. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc* **2004**, *126*, 5984–5986.
- (47) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L. M.; López-Solera, I.; Raithby, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9461–9464.
- (48) Quinkert, G.; del Grosso, M.; Bucher, A.; Bauch, M.; Döring, W.; Bats, J. W.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3617–3620.
- (49) Tanaka, K.; Nakashima, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1915–1917.
- (50) Nemoto, H.; Miyata, J.; Yoshida, M.; Raku, N.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7850–7857.
- (51) Scott, J. W.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1652–1658.
- (52) Hartley, D. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4722.
- (53) Cohen, N.; Banner, B.; Borer, R.; Mueller, R.; Yang, R.; Rosenberger, M.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3385–3392.
- (54) Andemichael, Y. W.; Huang, Y.; Wang, K. K. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 1651–1652.

- (55) Andemichael, Y. W.; Gu, Y. G.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 794–796.
- (56) Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3447–3450.
- (57) Hirai, K.; Kishida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2117–2120.
- (58) Lecker, S. H.; Nguyen, N. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856–858.
- (59) Johnson, W. S.; Vredenburgh, W. A.; Pike, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 207–209.
- (60) Kametani, T.; Suzuki, K.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2331–2342.
- (61) Endometriosisyhdistys. Mitä endometriosis on
<http://www.endometriosisyhdistys.fi/fi/tietoaendometriosisista> (accessed May 12, 2017).
- (62) Linnanen, T. Suullinen tiedoksianto, 2016.
- (63) Kärki, K.; Siitonen, J. H.; Cederström, M.; Pihko, P. M. *Käsikirjoitus*.
- (64) Takano, S.; Ogasawara, K. **US 5,300,664**, 1994.
- (65) Weimar, M.; Dürner, G.; Bats, J. W.; Göbel, M. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718–2721.
- (66) Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 205–208.
- (67) Demuyne, A.; Levecque, P.; Kidane, A.; Gammon, D. W.; Sickel, E.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E.; Sels, B. F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3419–3430.
- (68) Kärki, K. (-)-Oksodisyklopentadieenin synteesi entsyymaattisella kineettisellä resoluutiolla; 2016.
- (69) Takano, S.; Ogasawara, K. **US 5424462 A**, 1995.

Liitteet

1. Yhdisteen (-)-**278** ^1H NMR-spektri
2. Yhdisteen (\pm)-**280** ^1H NMR-spektri
3. Yhdisteen (\pm)-**280** ^{13}C NMR-spektri
4. Yhdisteen **282** ^1H NMR-spektri
5. Yhdisteen **282** ^{13}C NMR-spektri
6. Yhdisteen **175** ^1H NMR-spektri
7. Yhdisteen **175** ^{13}C NMR-spektri
8. Yhdisteen (-)-**283** ^1H NMR-spektri
9. Yhdisteen (-)-**283** ^{13}C NMR-spektri
10. Yhdisteen (-)-**283** ^1H - ^1H COSY NMR-spektri
11. Yhdisteen (-)-**283** ^1H - ^{13}C HMBC NMR-spektri
12. Yhdisteen (-)-**283** ^1H - ^{13}C HSQC NMR-spektri
13. Yhdisteen *iso*-(-)-**283** ^1H NMR-spektri
14. Yhdisteen *iso*-(-)-**283** ^{13}C NMR-spektri
15. Yhdisteen *iso*-(-)-**283** ^1H - ^1H COSY NMR-spektri
16. Yhdisteen *iso*-(-)-**283** ^1H - ^{13}C HMBC NMR-spektri
17. Yhdisteen *iso*-(-)-**283** ^1H - ^{13}C HSQC NMR-spektri
18. Yhdisteen (-)-**284 α** ^1H NMR-spektri
19. Yhdisteen (-)-**284 α** ^{13}C NMR-spektri

20. Yhdisteen (-)-**284** α ^1H - ^1H COSY NMR-spektri
21. Yhdisteen (-)-**284** α ^1H - ^{13}C HMBC NMR-spektri
22. Yhdisteen (-)-**284** α ^1H - ^{13}C HSQC NMR-spektri
23. Yhdisteen (-)-**284** α ^1H DPGFSE NOE NMR-spektrejä ^1H NMR-spektriin verrattuna
24. Yhdisteen (-)-**284** β ^1H NMR-spektri
25. Yhdisteen (-)-**284** β ^{13}C NMR-spektri
26. Yhdisteen (-)-**284** β ^1H - ^1H COSY NMR-spektri
27. Yhdisteen (-)-**284** β ^1H - ^{13}C HMBC NMR-spektri
28. Yhdisteen (-)-**284** β ^1H - ^{13}C HSQC NMR-spektri
29. Yhdisteen (-)-**284** β ^1H DPGFSE NOE NMR-spektrejä ^1H NMR-spektriin verrattuna
30. Yhdisteen (-)-**285** ^1H NMR-spektri
31. Yhdisteen (-)-**285** ^{13}C NMR-spektri
32. Yhdisteen (-)-**286** ^1H NMR-spektri
33. Yhdisteen (-)-**287** ^1H NMR-spektri
34. Yhdisteen (-)-**287** ^{13}C NMR-spektri
35. Yhdisteen (-)-**290** ^1H NMR-spektri
36. Yhdisteen (-)-**290** ^{13}C NMR-spektri
37. Yhdisteen (-)-**290** ^1H - ^1H COSY NMR-spektri
38. Yhdisteen (-)-**290** ^1H - ^{13}C HMBC NMR-spektri
39. Yhdisteen (-)-**290** ^1H - ^{13}C HSQC NMR-spektri
40. Yhdisteen (-)-**290** ^1H DPGFSE NOE NMR-spektrejä ^1H NMR-spektriin verrattuna

41. Yhdisteen (-)-**291** ^1H NMR-spektri

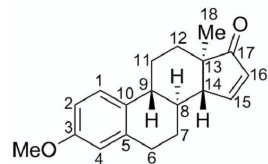
42. Yhdisteen (-)-**291** ^{13}C NMR-spektri

TGP091 f21-23

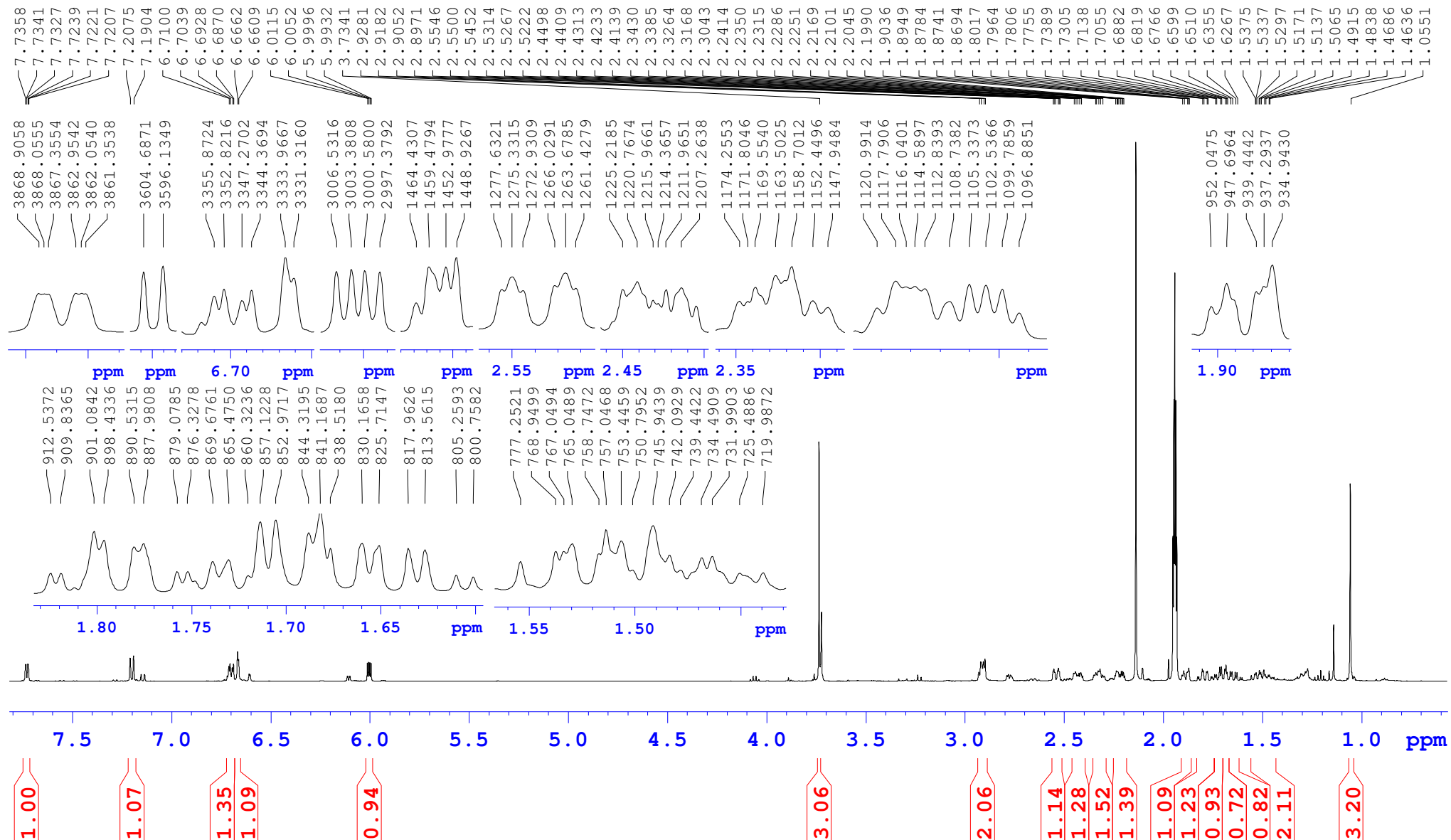
CD3CN

1H NMR 500 MHz

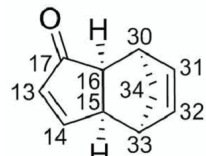
10.03.2017 Mona Cederström



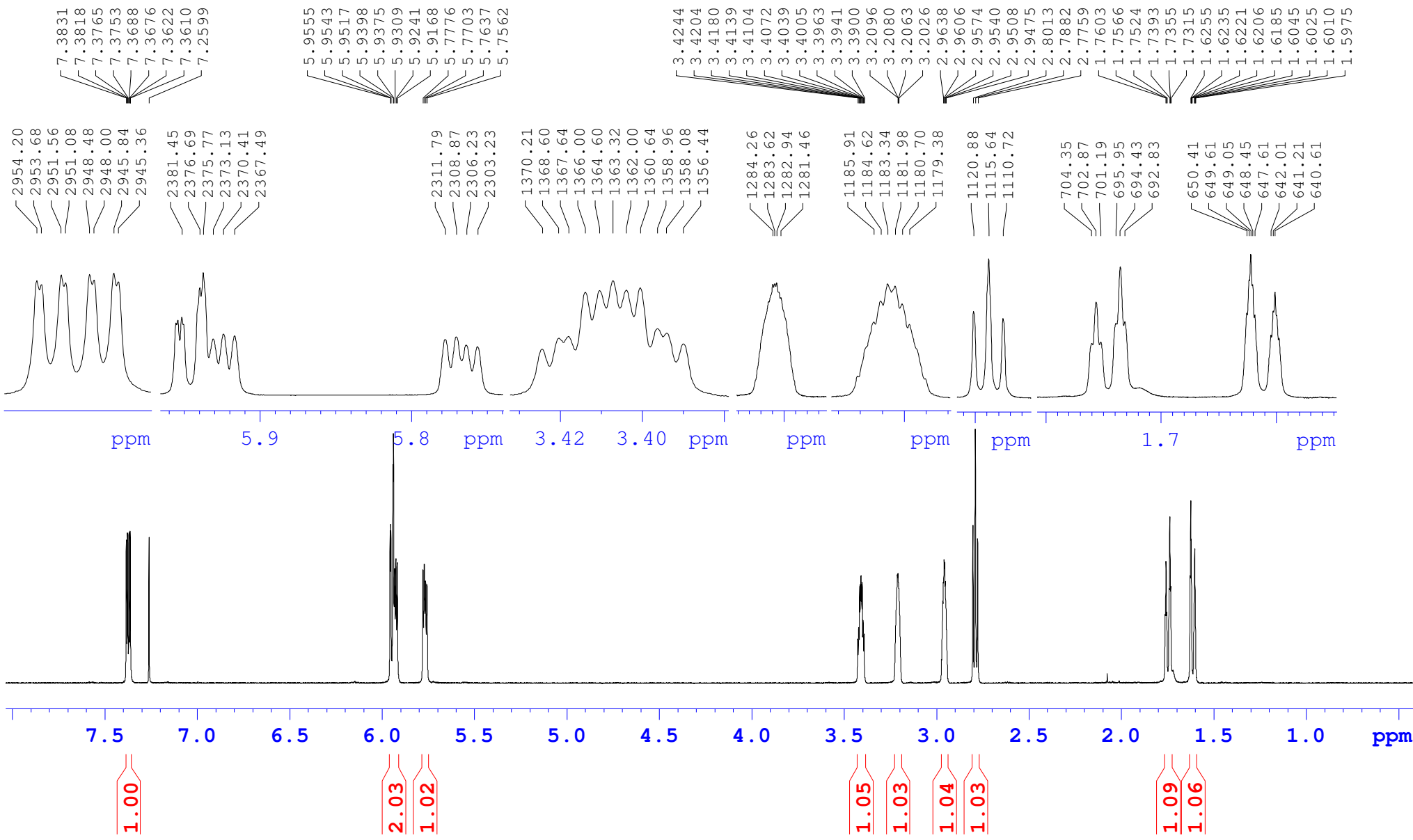
278



(rac)-ketone
 in CDCl₃
 1H NMR 400 MHz
 14.02.2017 Mona Cederstrom



(rac)-280



2954.20
 2953.68
 2951.56
 2951.08
 2948.48
 2948.00
 2945.84
 2945.36
 2381.45
 2376.69
 2375.77
 2373.13
 2370.41
 2367.49

2311.79
 2308.87
 2306.23
 2303.23

1370.21
 1368.60
 1367.64
 1366.00
 1364.60
 1363.32
 1362.00
 1360.64
 1358.96
 1358.08
 1356.44

1284.26
 1283.62
 1282.94
 1281.46

1185.91
 1184.62
 1183.34
 1181.98
 1180.70
 1179.38

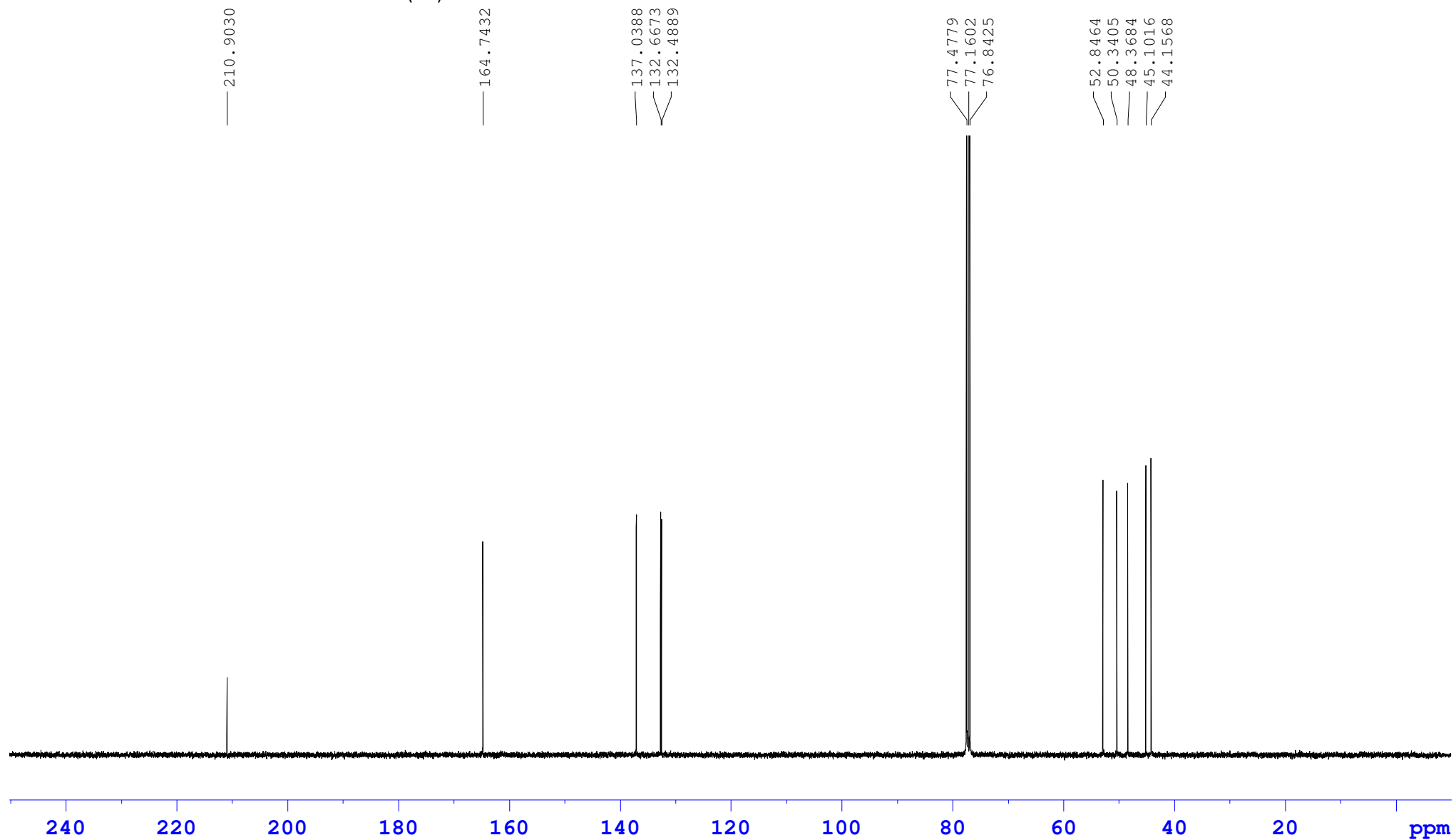
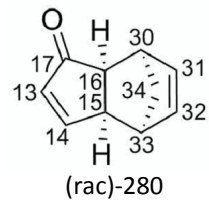
1120.88
 1115.64
 1110.72

704.35
 702.87
 701.19

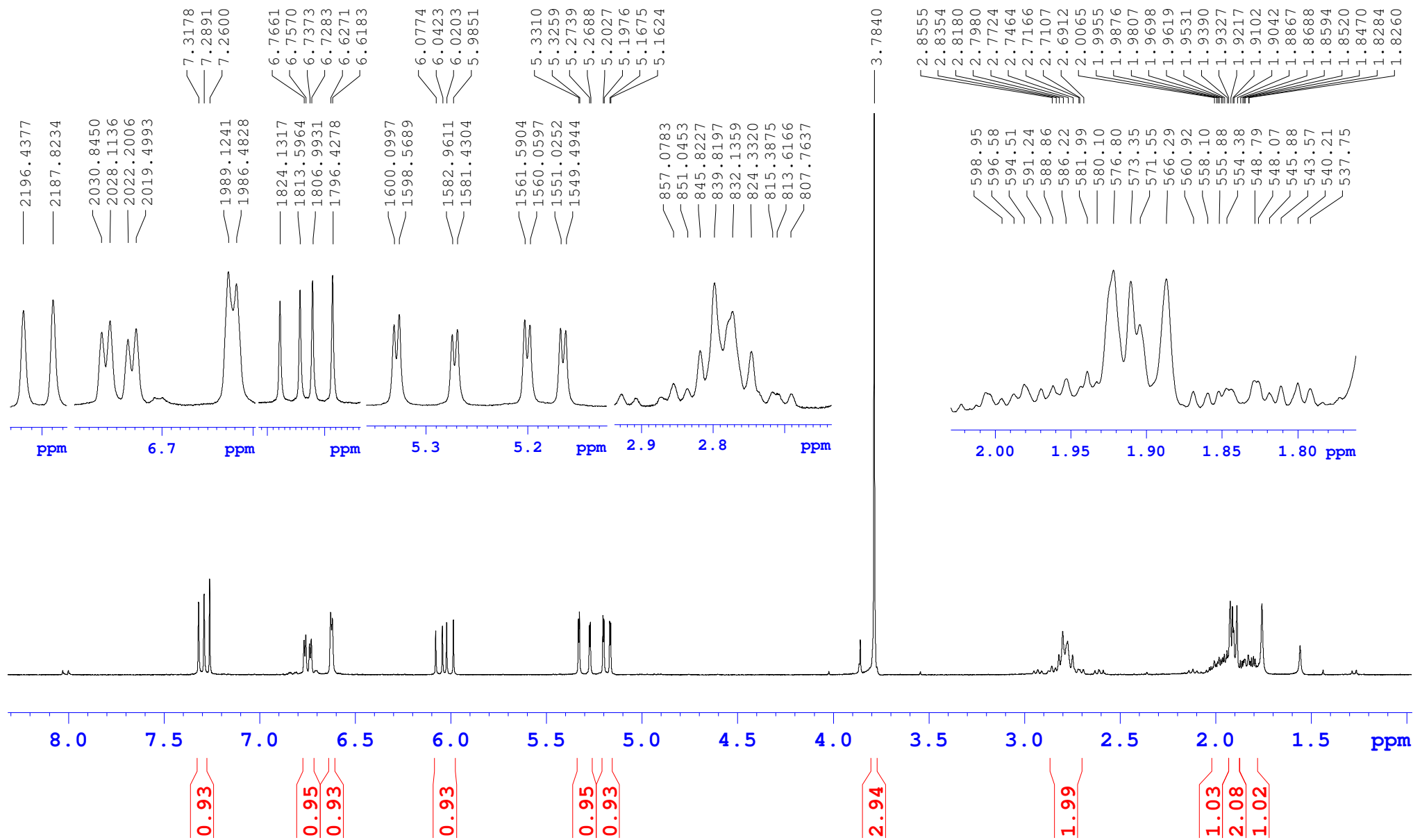
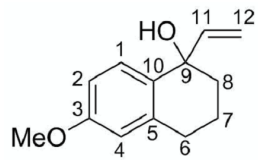
695.95
 694.43
 692.83

650.41
 649.61
 649.05
 648.45
 647.61
 642.01
 641.21
 640.61

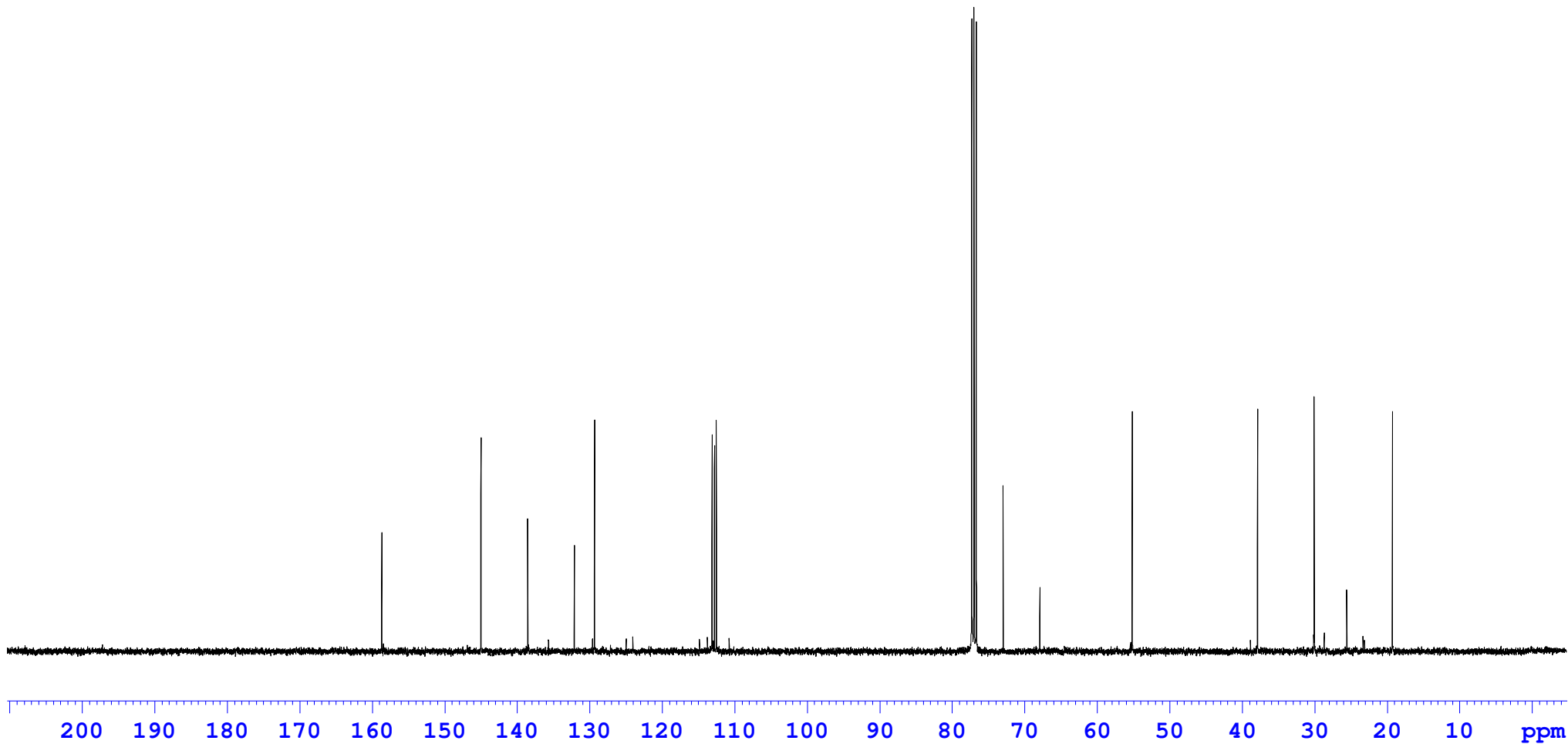
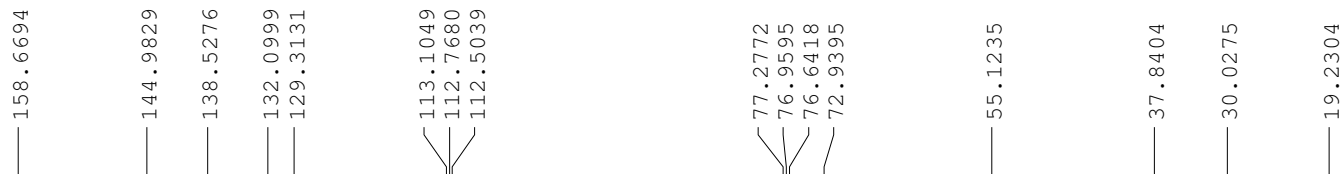
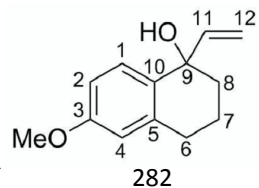
(rac)-ketone
in CDCl₃
13C NMR 101 MHz
15.02.2017 Mona Cederstrom



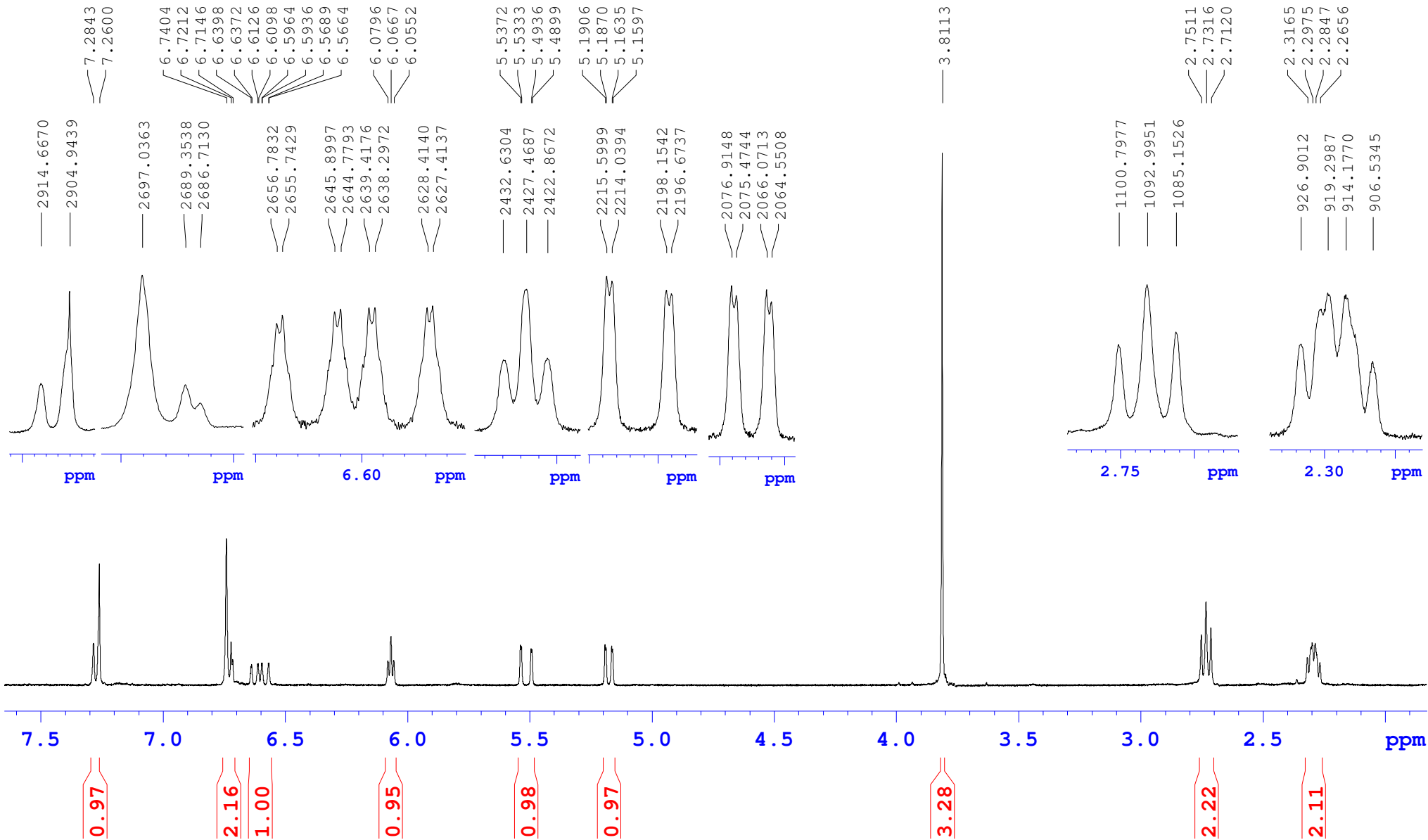
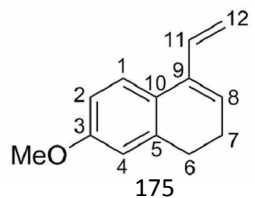
TGP085 crude
 in CDCl₃
 1H NMR 300 MHz
 16.2.2017 Mona Cederstrom



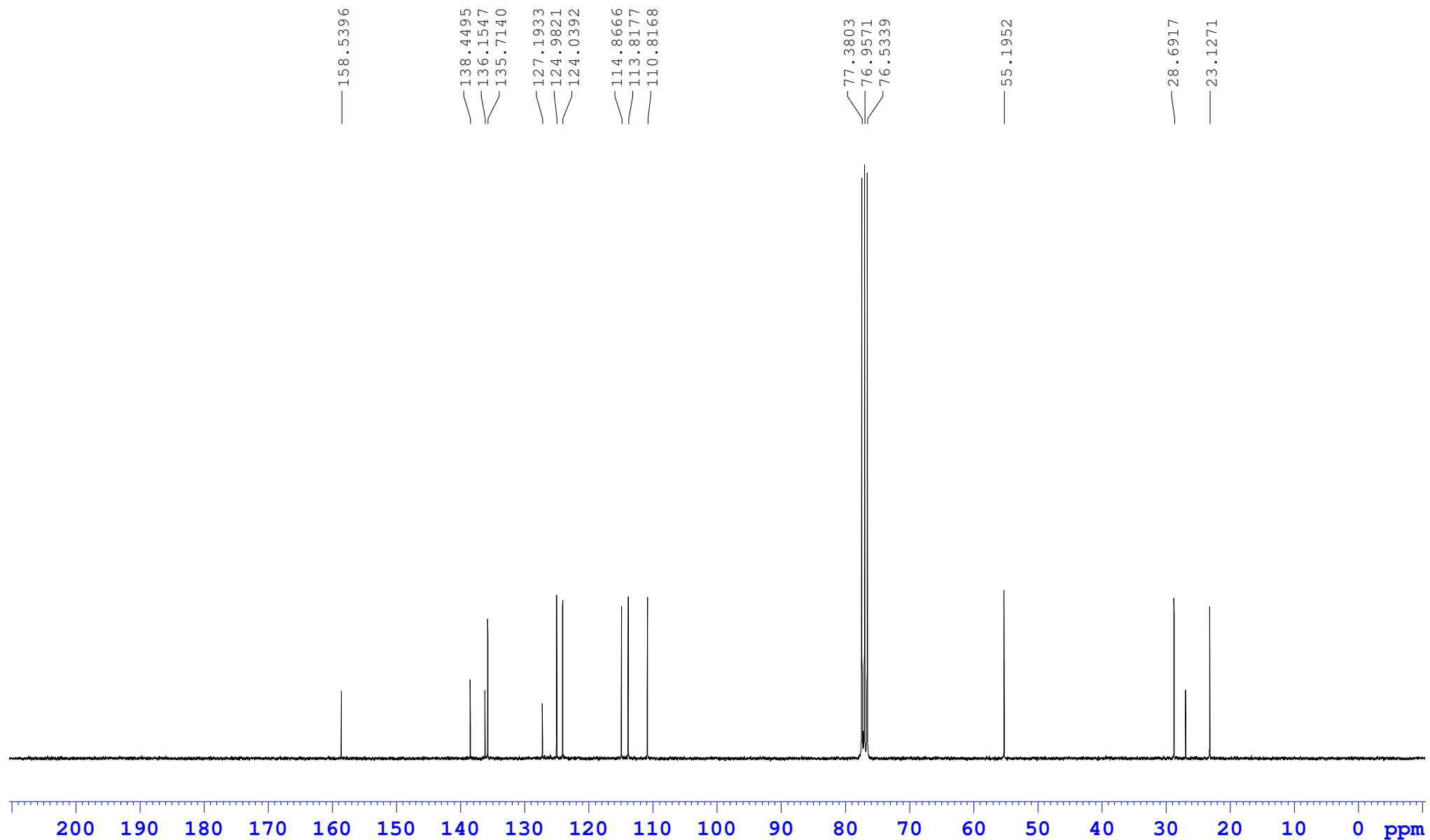
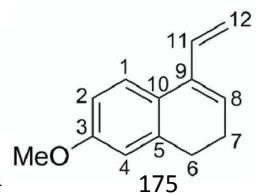
TGP070 crude
in CDCl₃
13C NMR 101 MHz
5.11.2016 Mona Cederstrom



TGP087 f4-10 pure DD
 in CDCl₃
 1H NMR 400 MHz
 17.02.2017 Mona Cederstrom



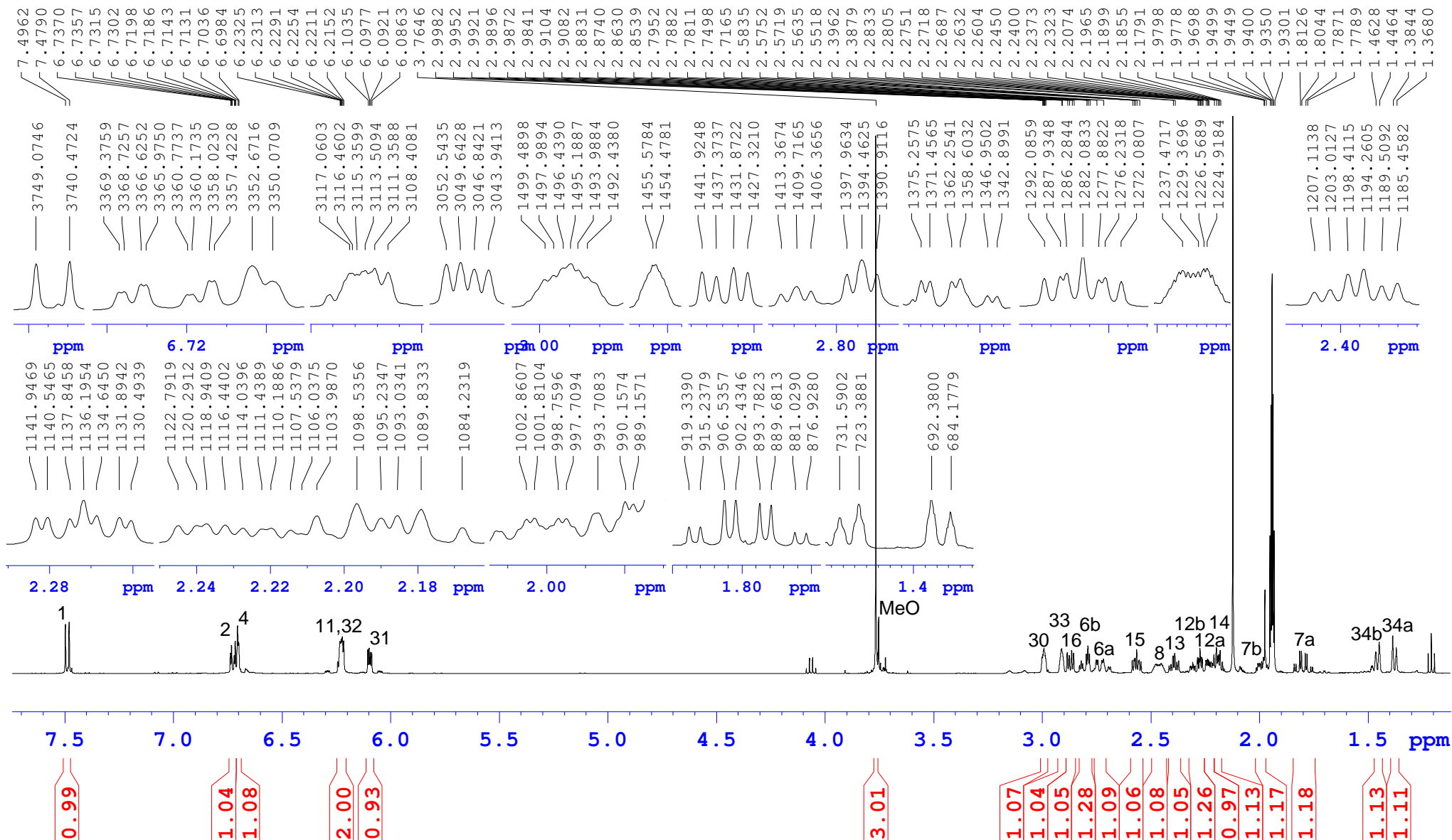
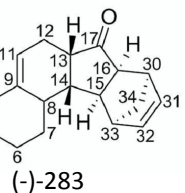
DD
in CDCl₃
13C NMR 75 MHz
26.05.2017 Mona Cederstrom



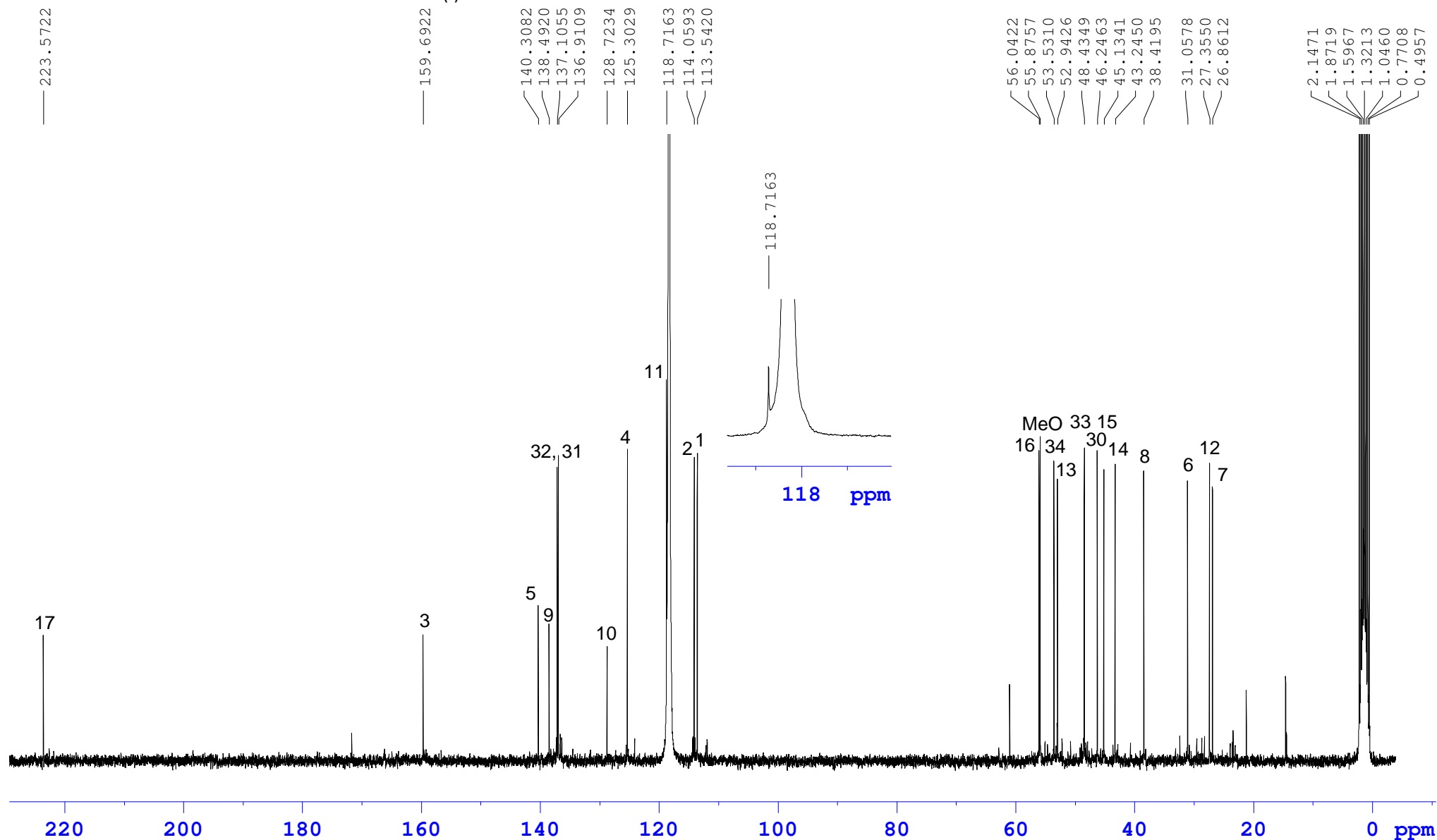
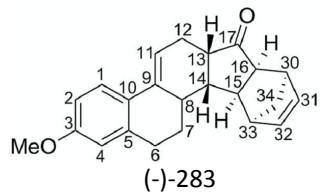
TGP-066 f22-24
in CD3CN at 30

¹H NMR at 500 MHz w. Prodigy MeO

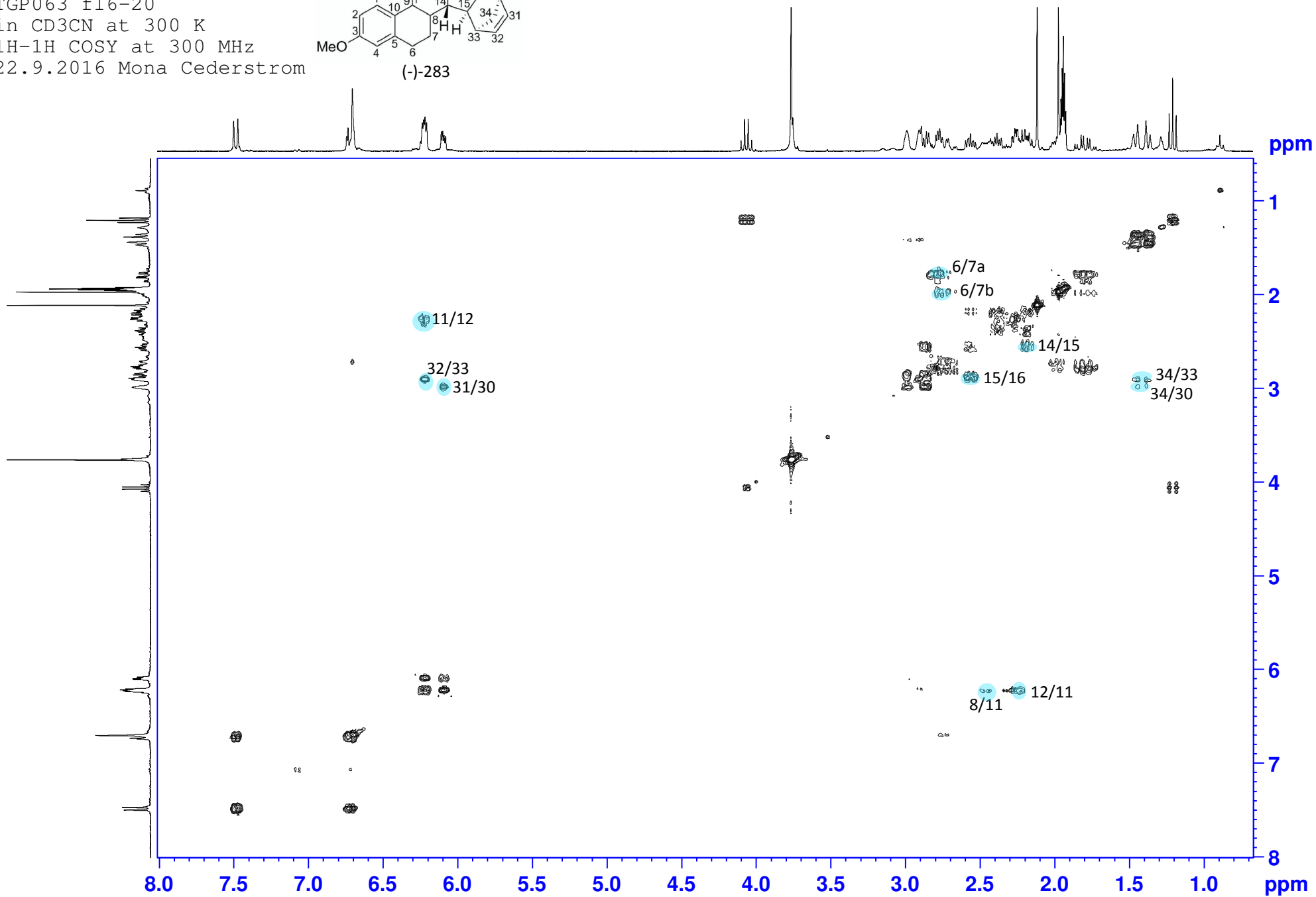
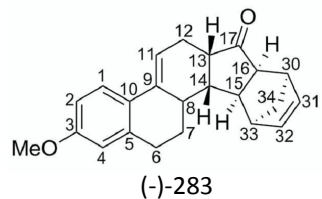
05.10.2016



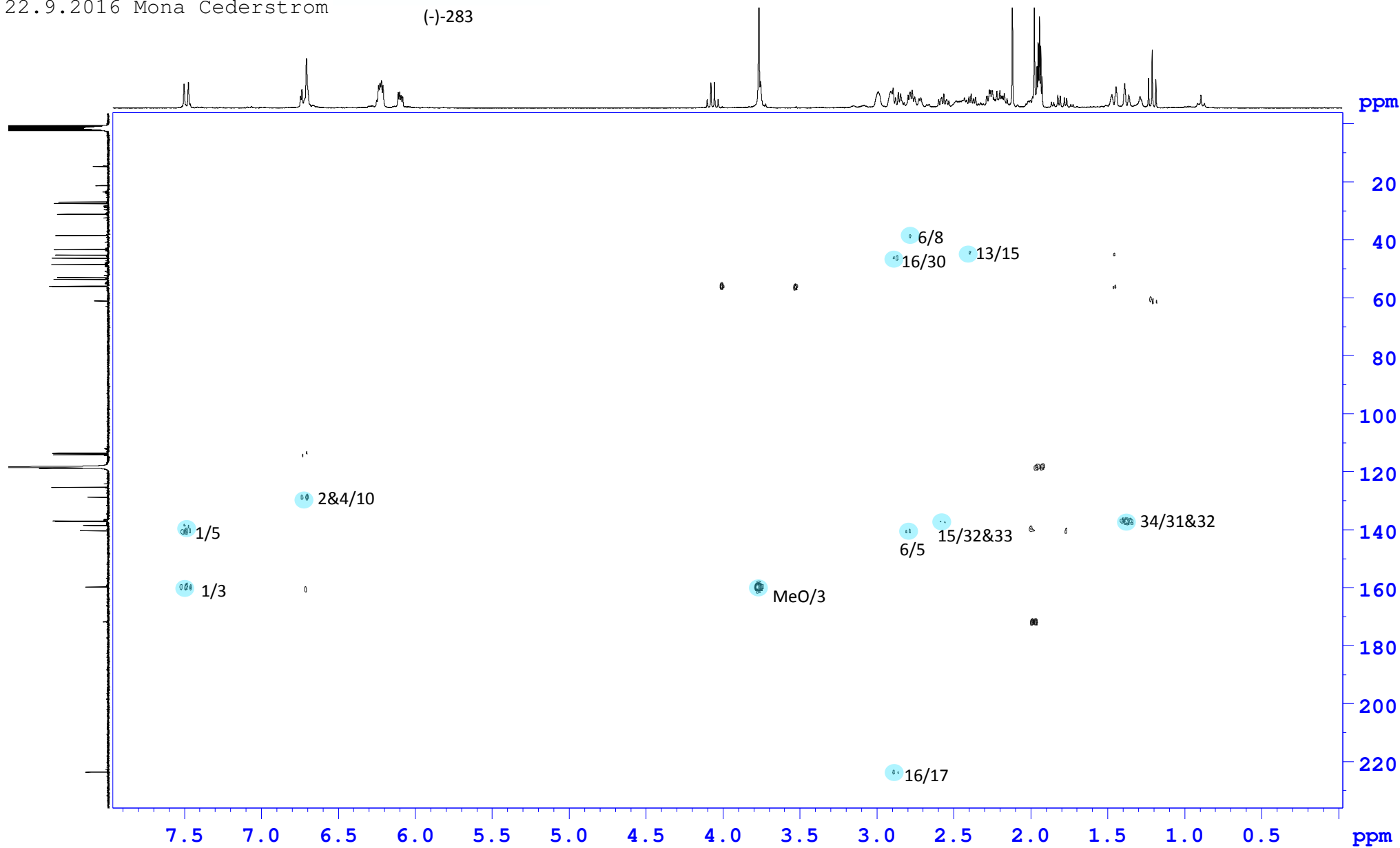
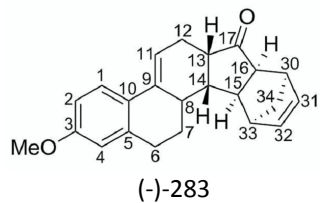
TGP063
 CD3CN
 13C at 75 MHz
 24.9.2016 Mona Cederstrom



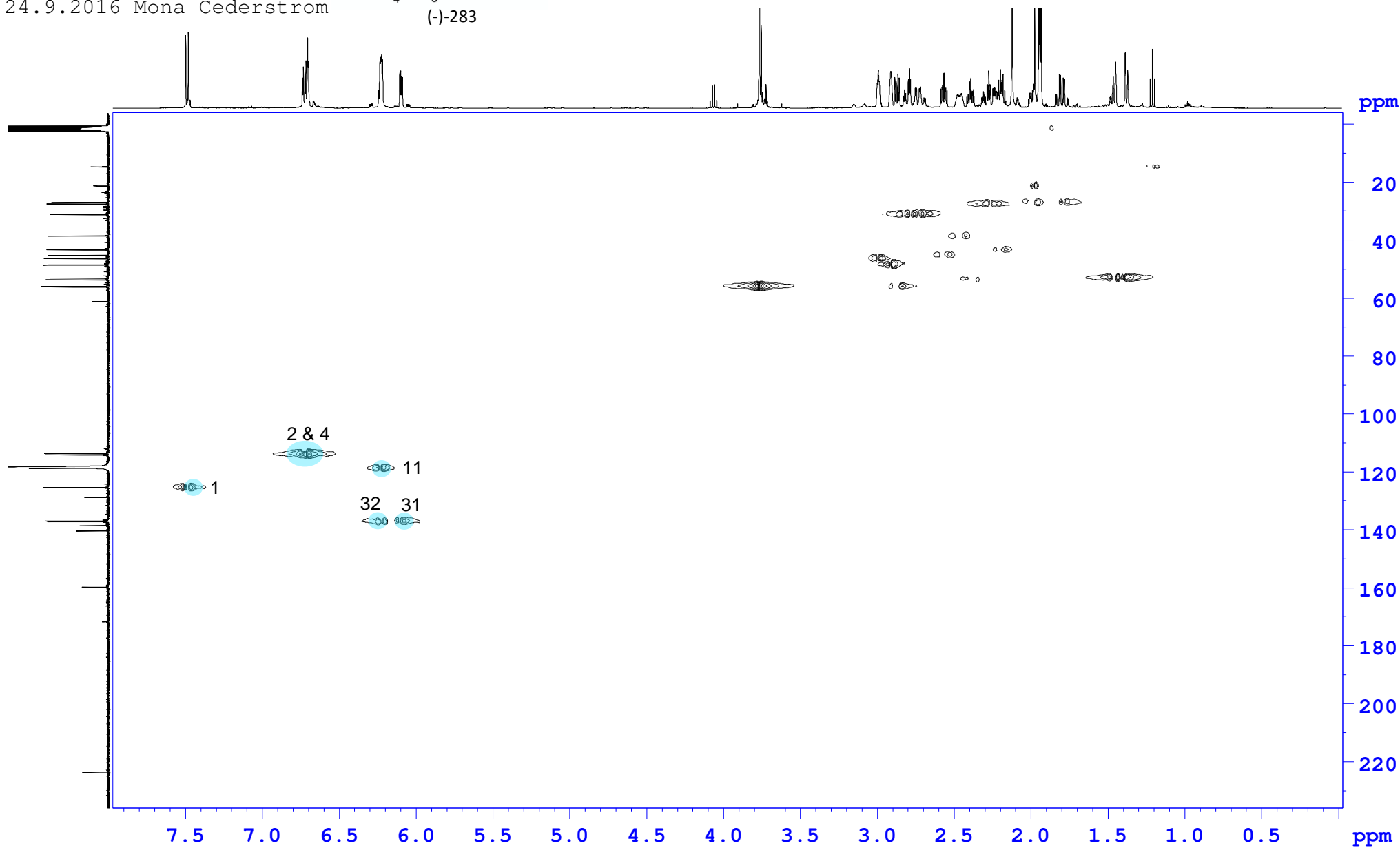
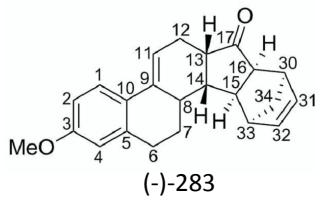
TGP063 f16-20
in CD3CN at 300 K
1H-1H COSY at 300 MHz
22.9.2016 Mona Cederstrom



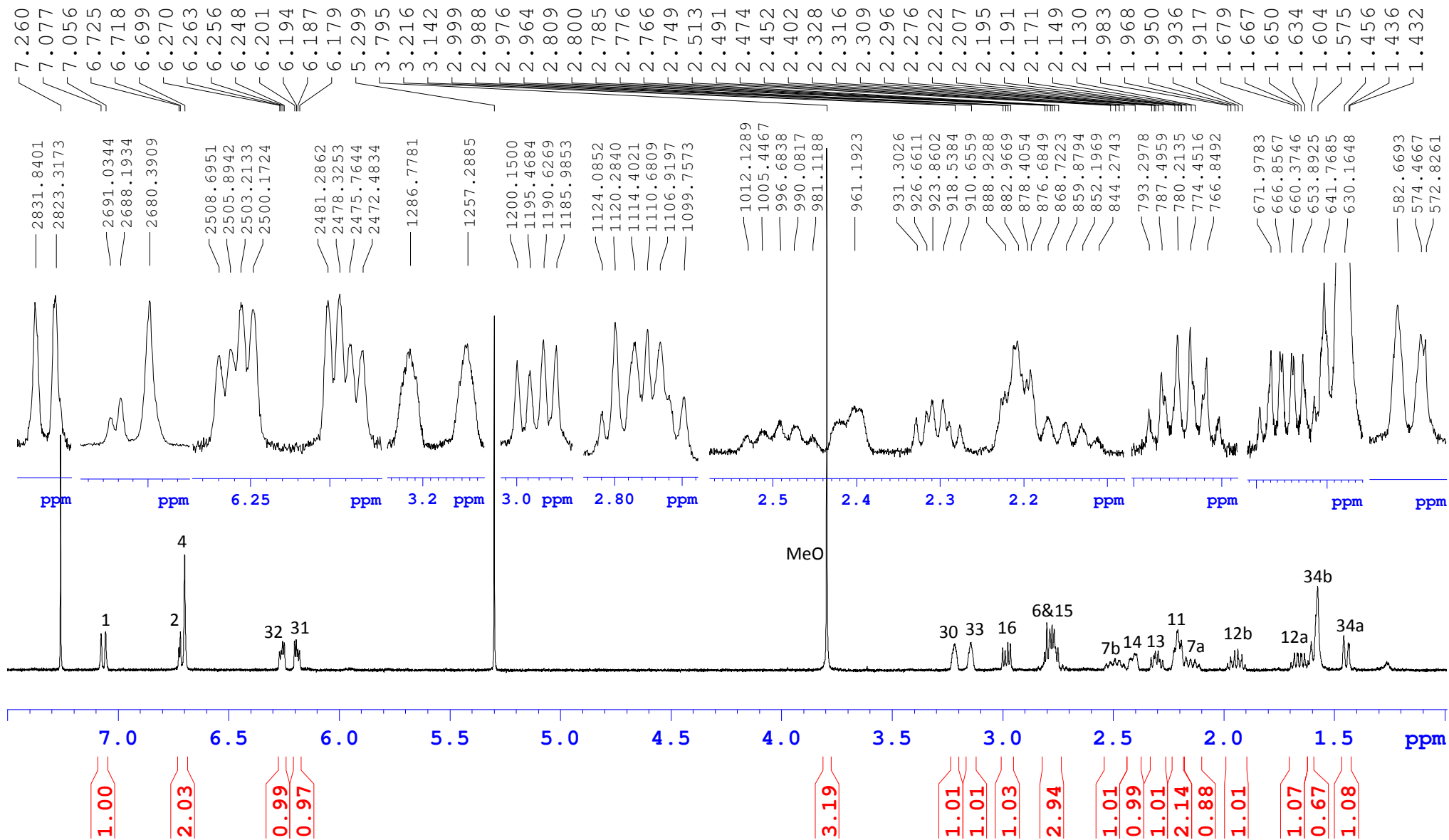
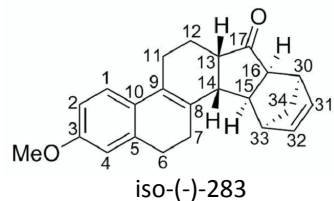
TGP063 f16-20
in CD3CN at 300 K
1H-13C HMBC at 300 MHz
22.9.2016 Mona Cederstrom



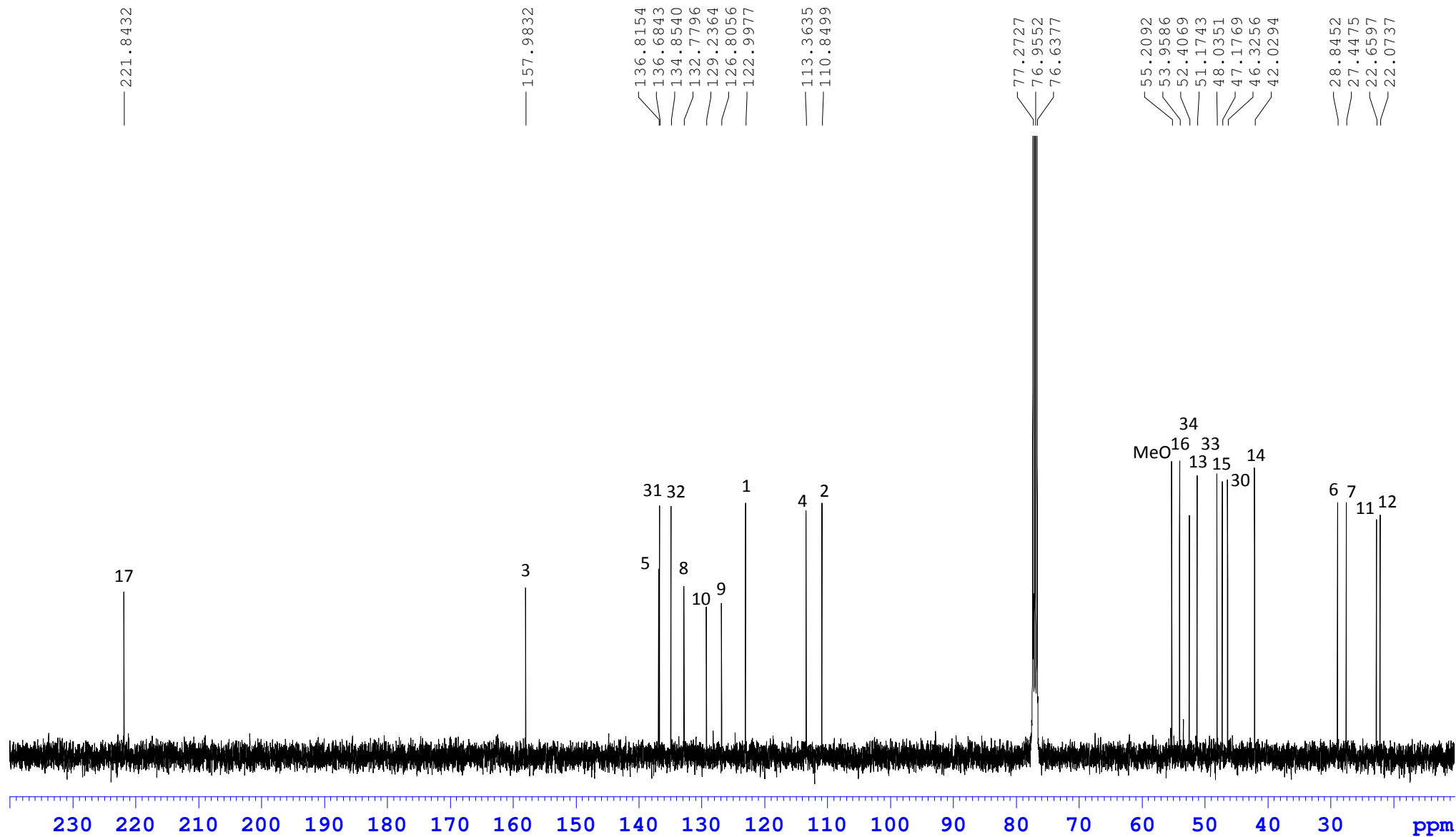
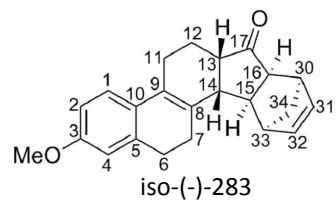
TGP063 f16-20
in CD3CN at 300 K
1H-13C HSQC
24.9.2016 Mona Cederstrom



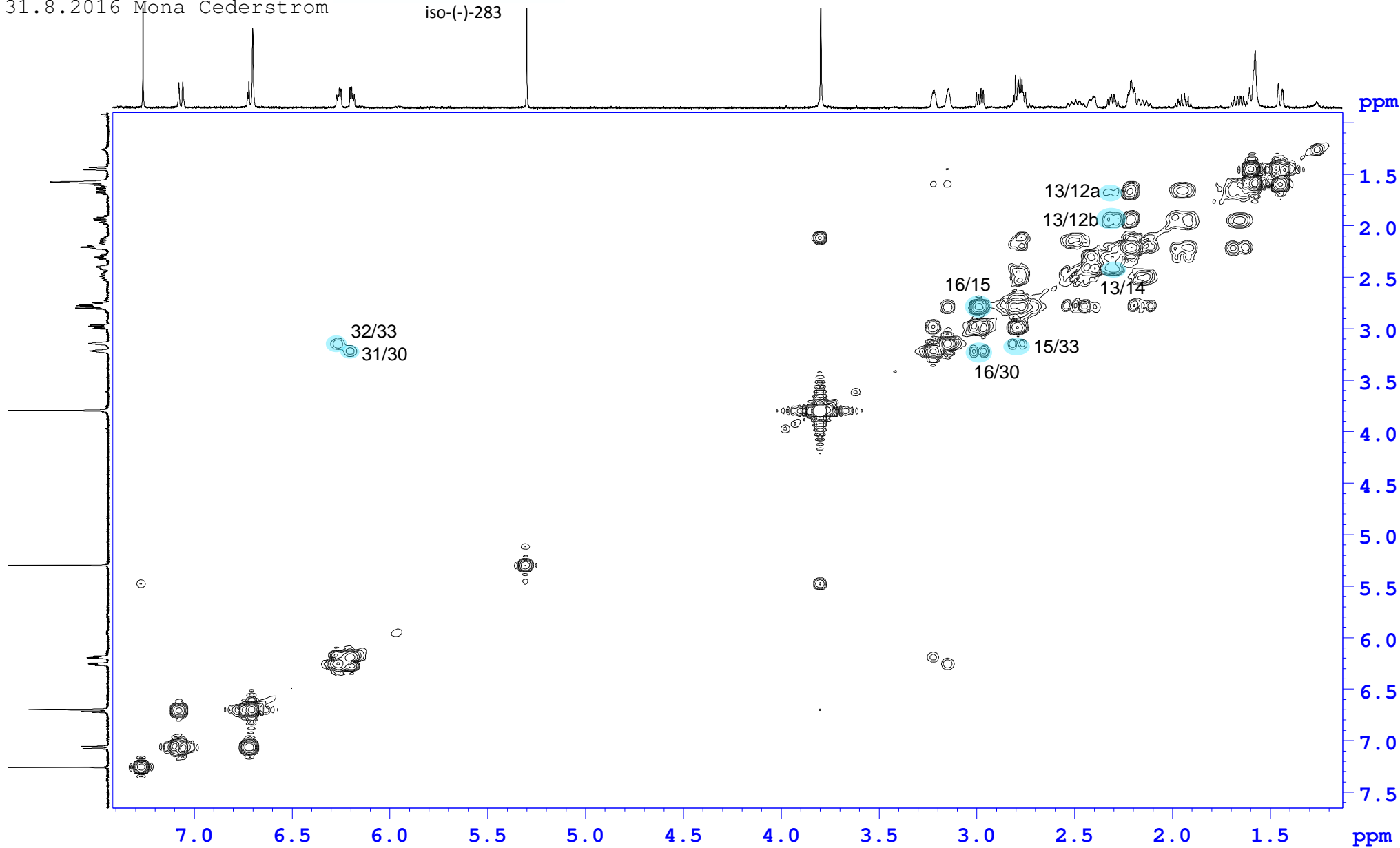
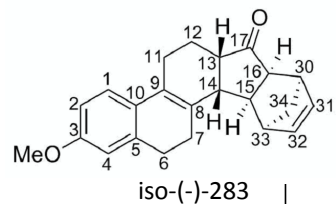
TGP054
 in CDCl₃
 1H NMR 400 MHz
 24.8.2016 Mona Cederstrom



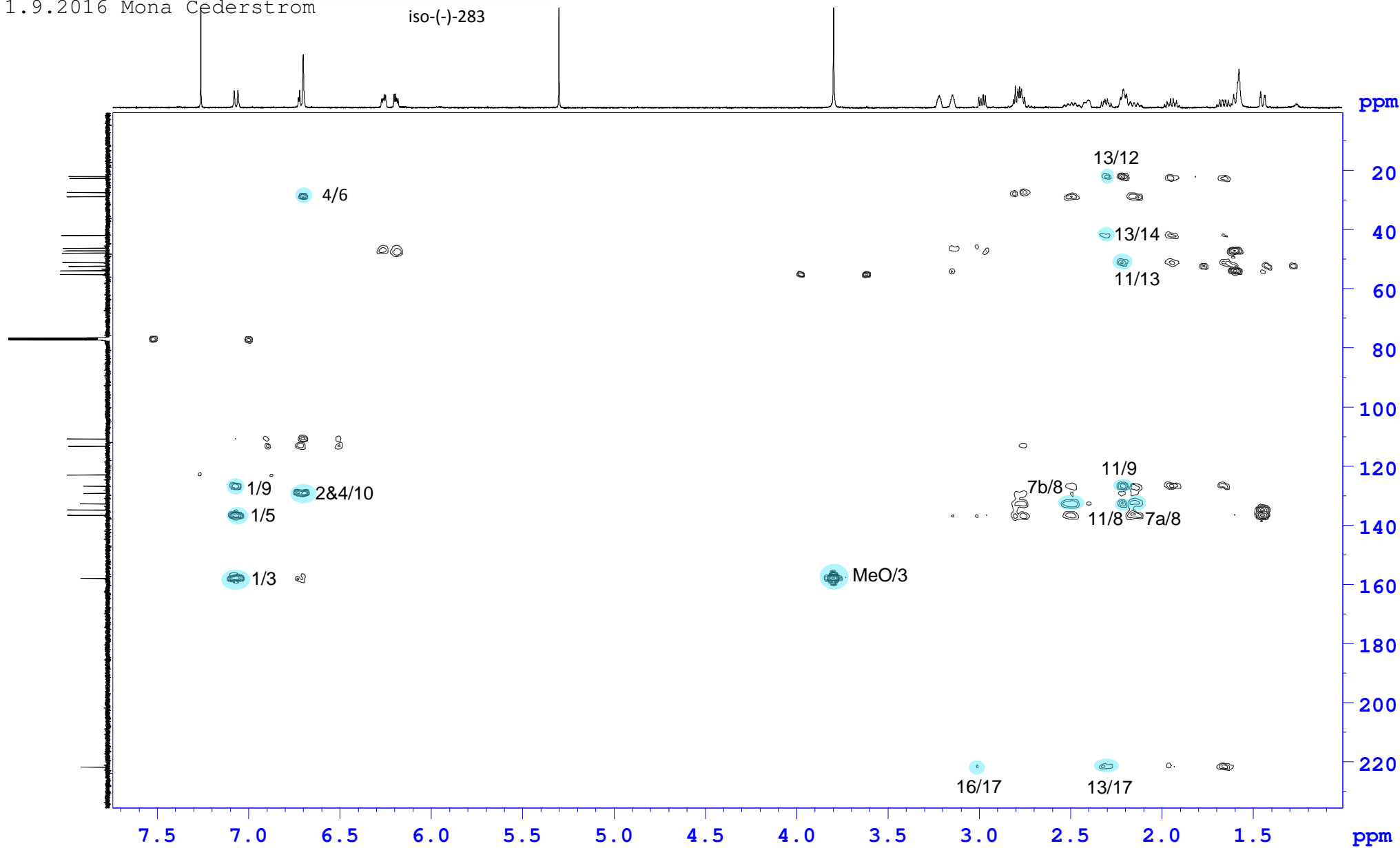
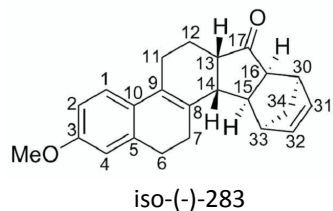
TGP054
in CDCl₃
13C NMR 101 MHz
1.9.2016 Mona Cederstrom



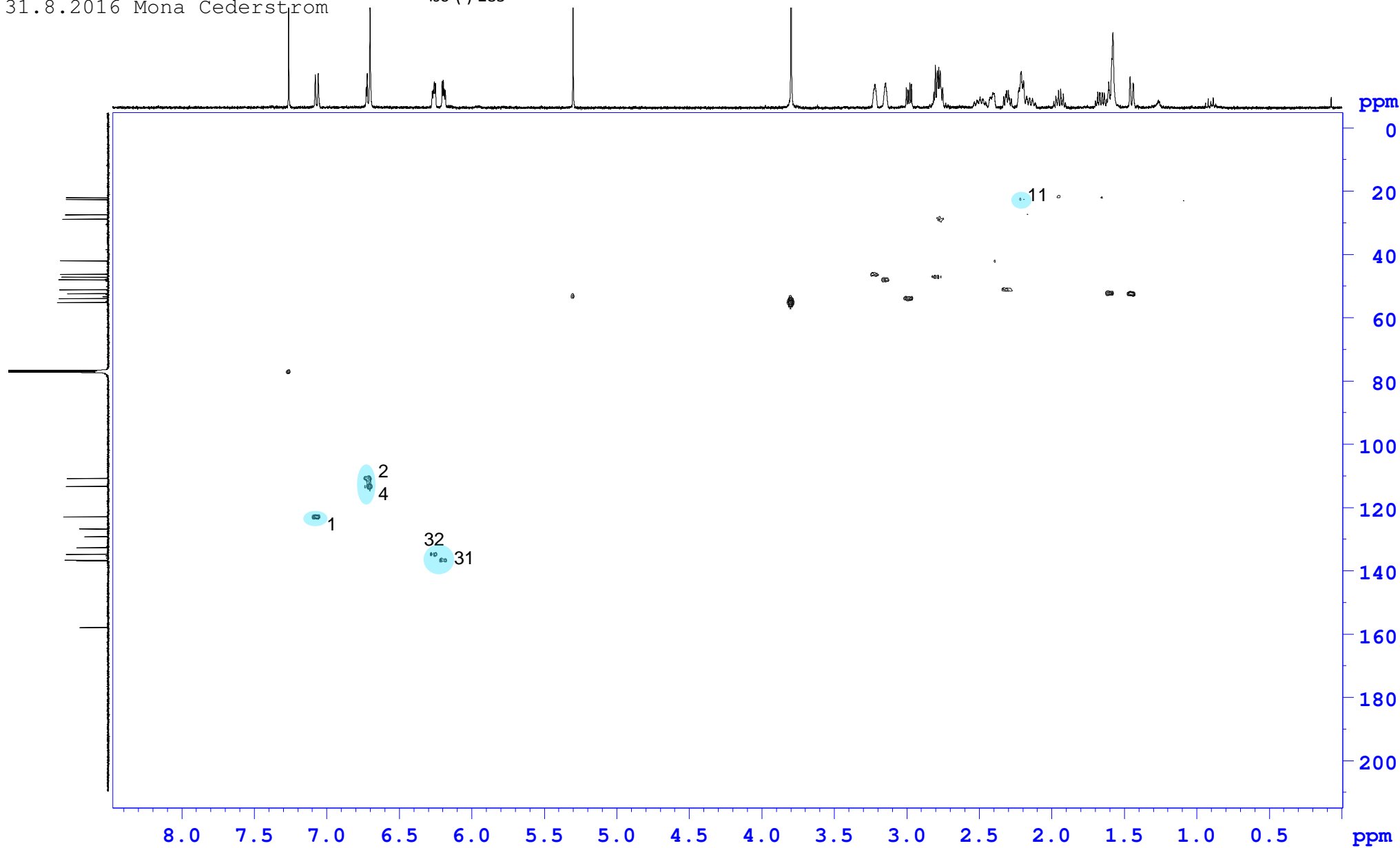
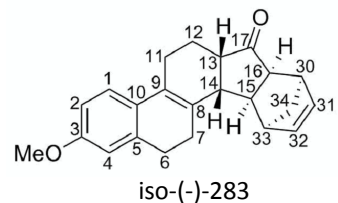
TGP054 f13-20
in CDCl₃
1H-1H COSY NMR 400 MHz
31.8.2016 Mona Cederstrom



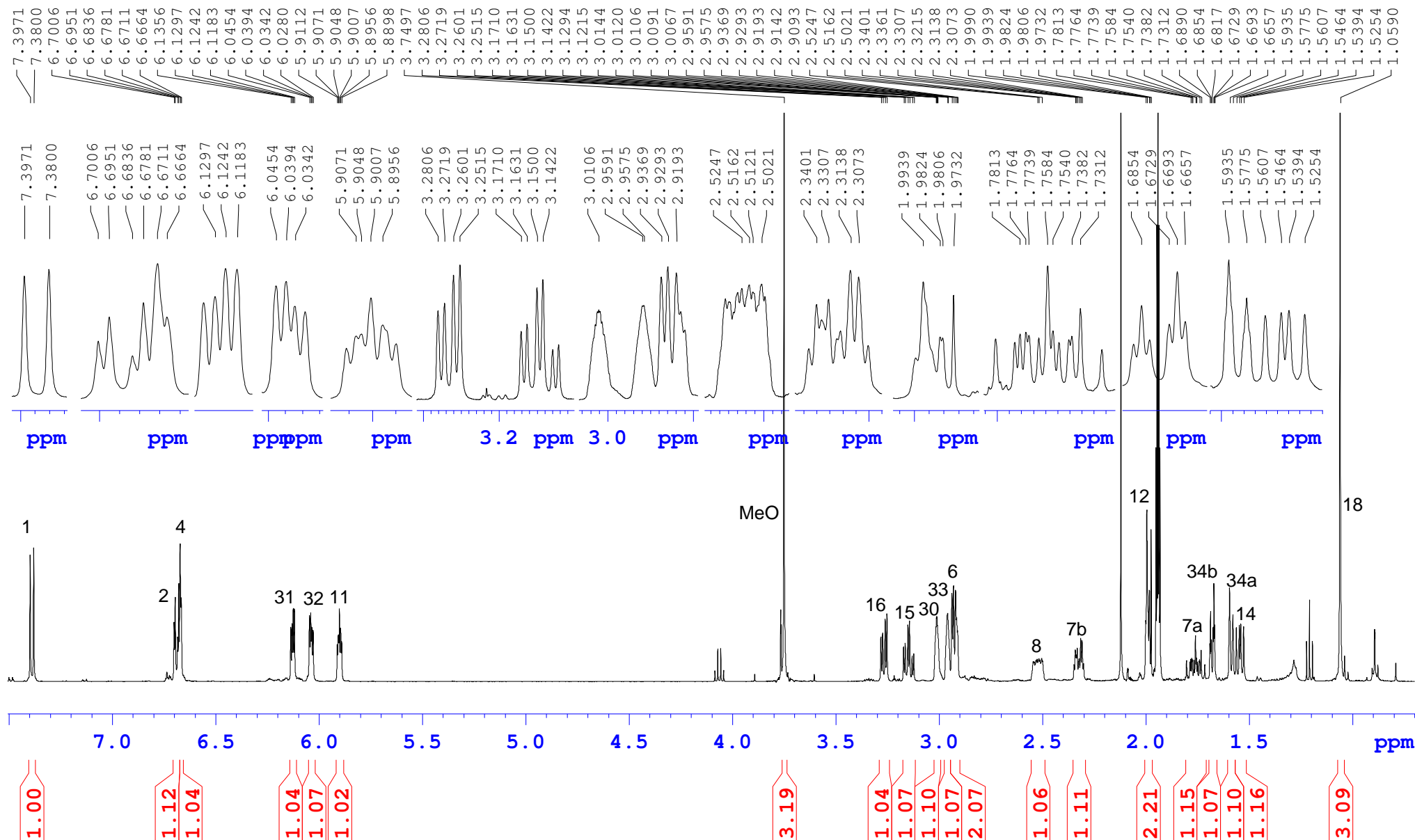
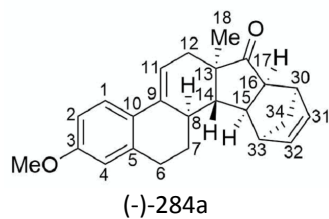
TGP054 f13-20
in CDCl₃
1H-13C HMBC NMR
1.9.2016 Mona Cederstrom



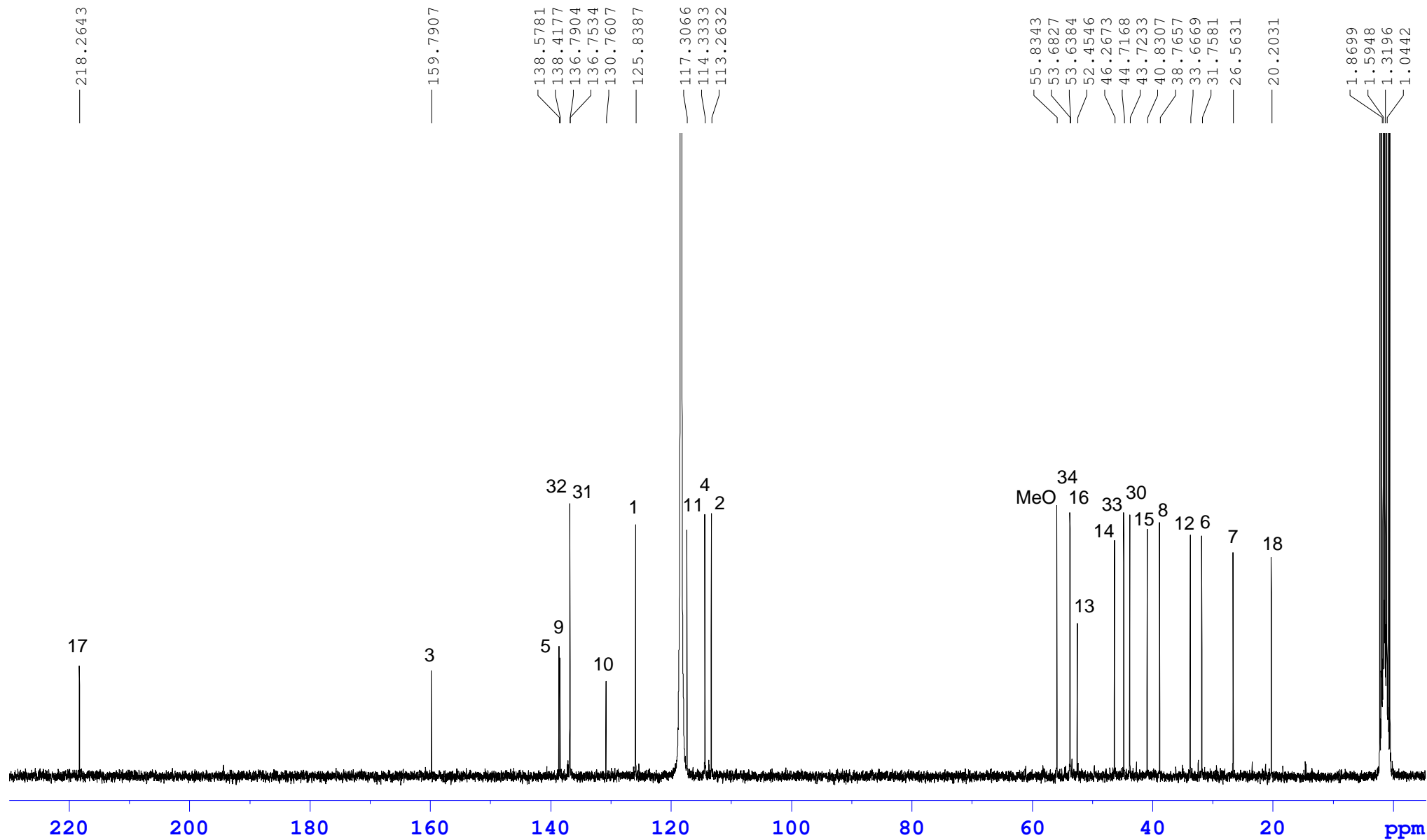
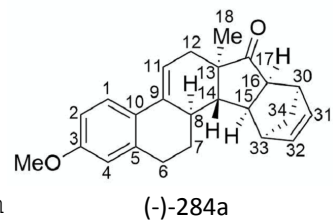
TGP054 f13-20
in CDCl₃
1H-13C HMQC NMR 400 MHz
31.8.2016 Mona Cederstrom



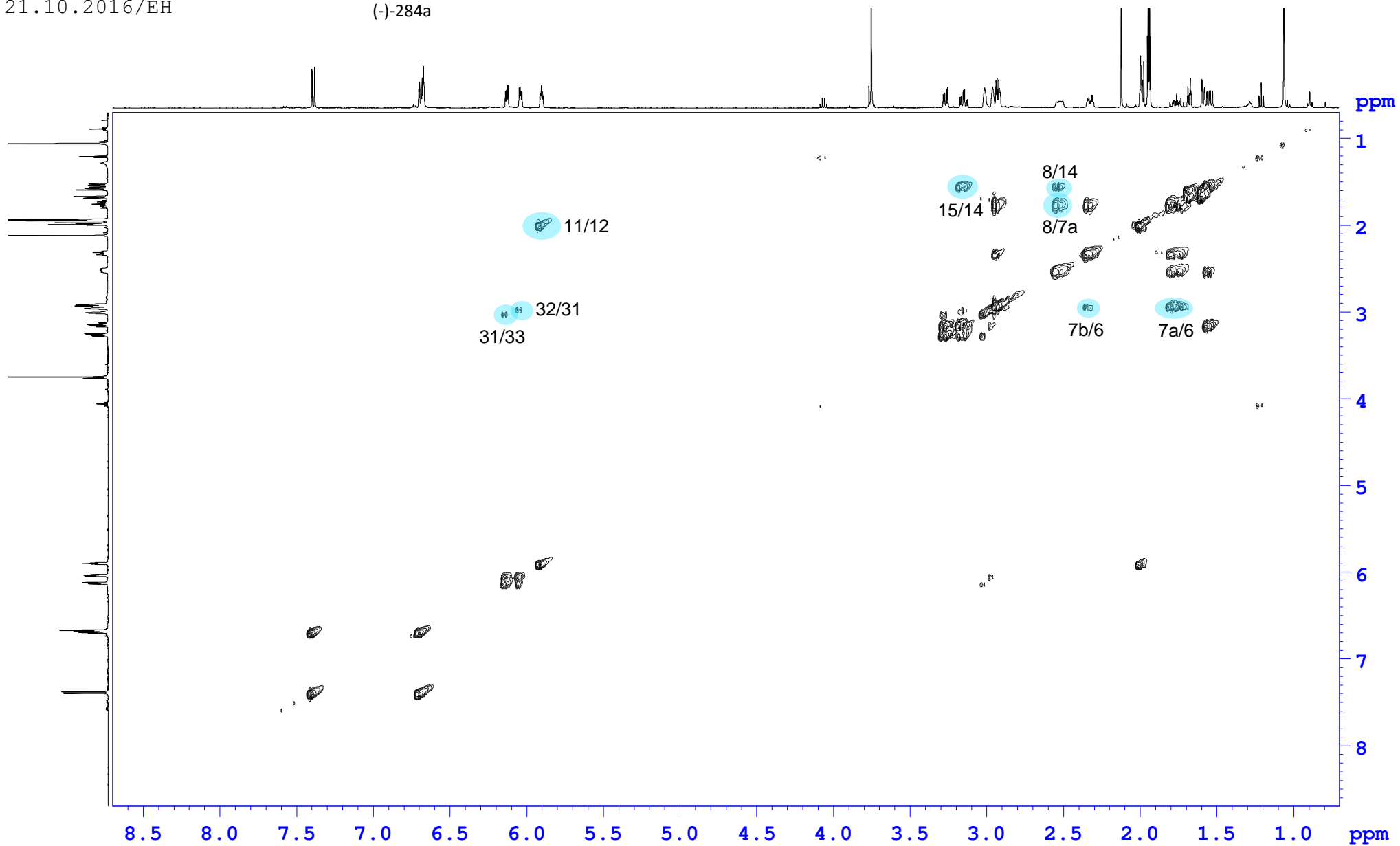
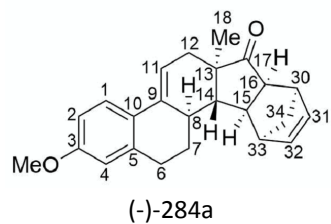
TGP069
 CD3CN
 1H NMR at 500 MHz w. Prodigy
 20.10.2016/EH



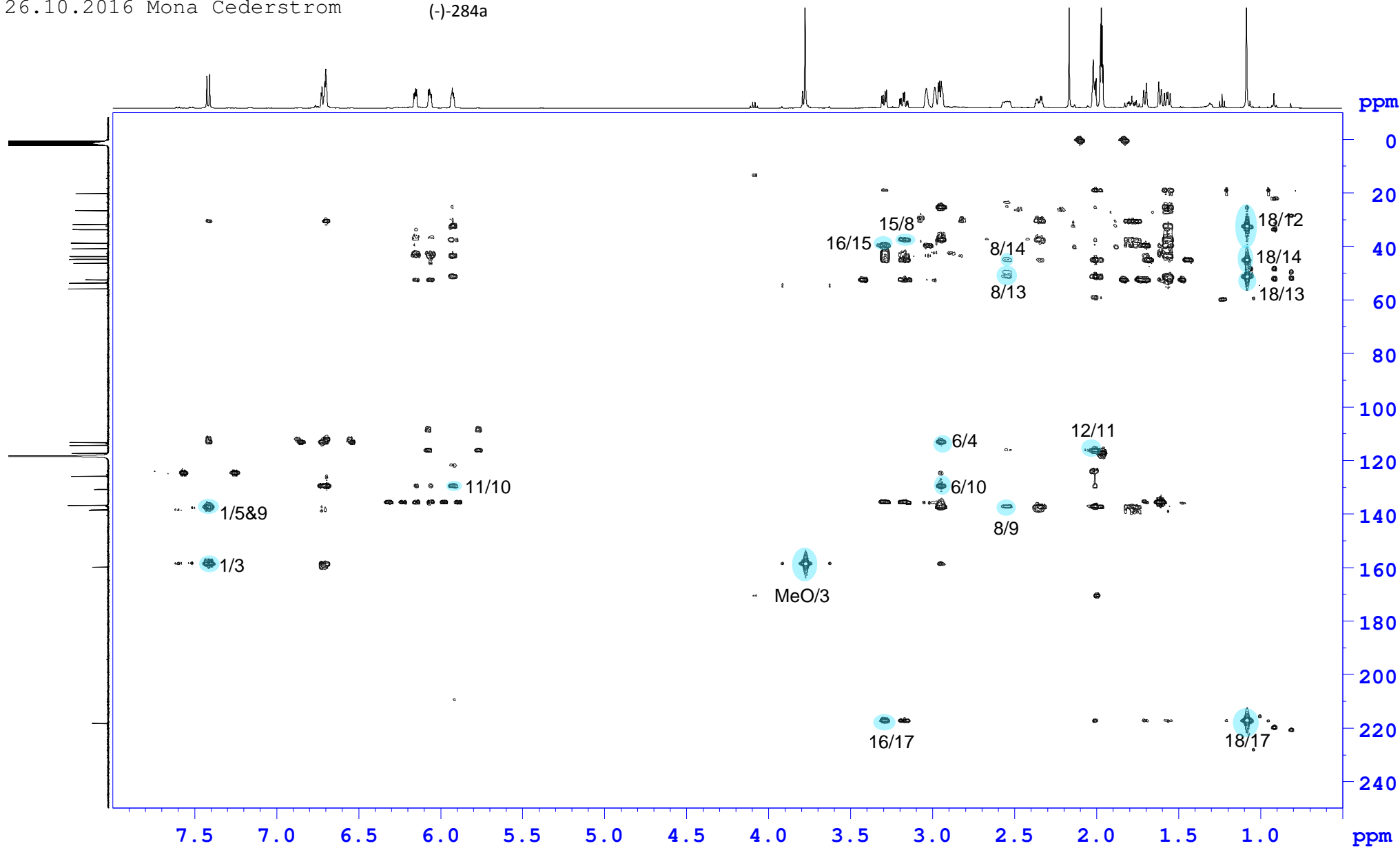
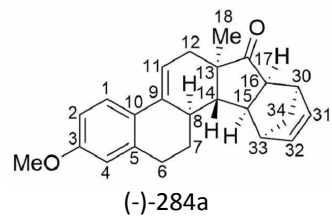
TGP069
in CD3CN
13C NMR at 75 MHz
25.10.2016 Mona Cederstrom



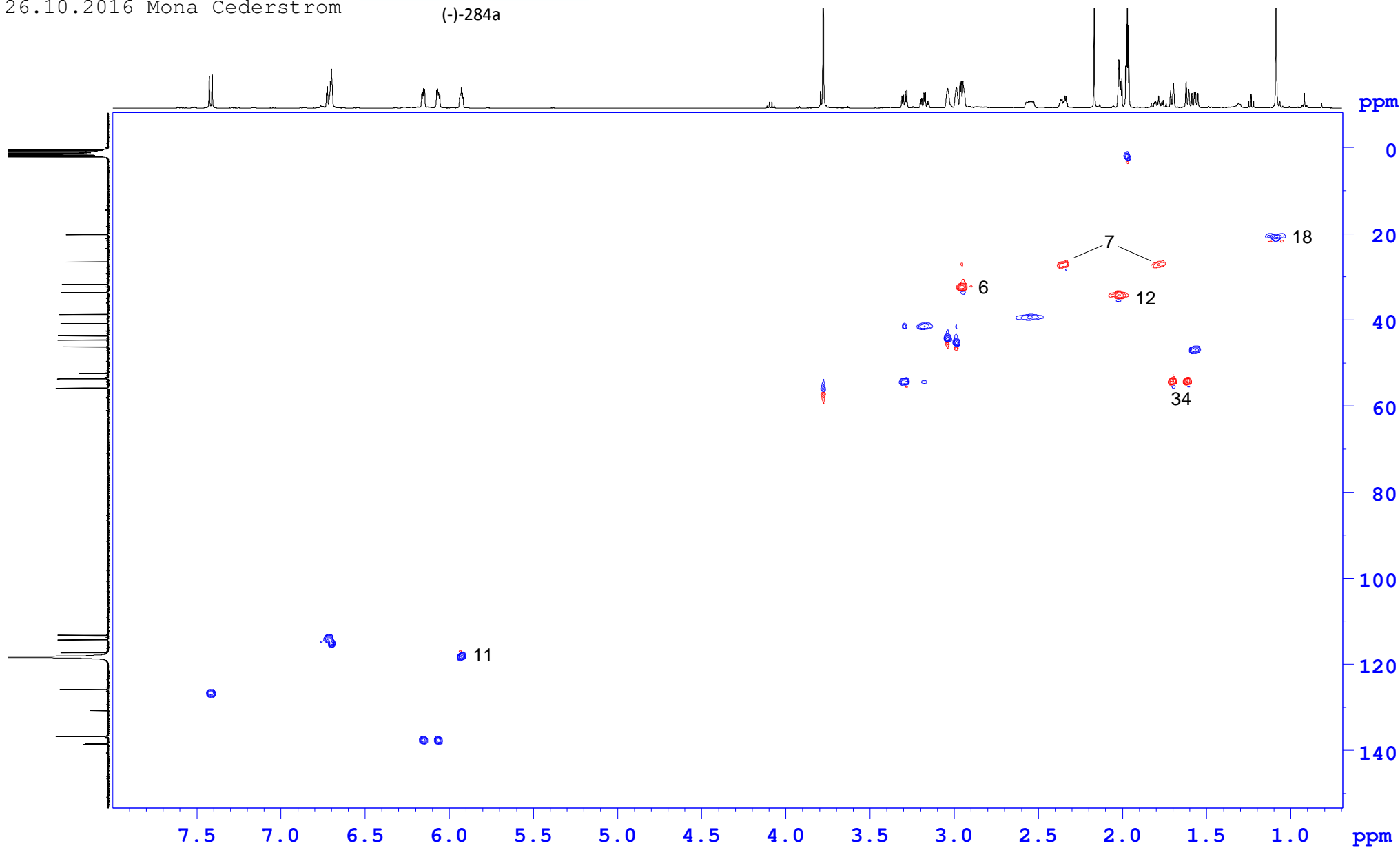
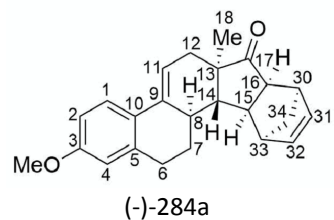
TGP-069
in CD₃CN at 30 C
1H-1H COSY w. Prodigy
21.10.2016/EH



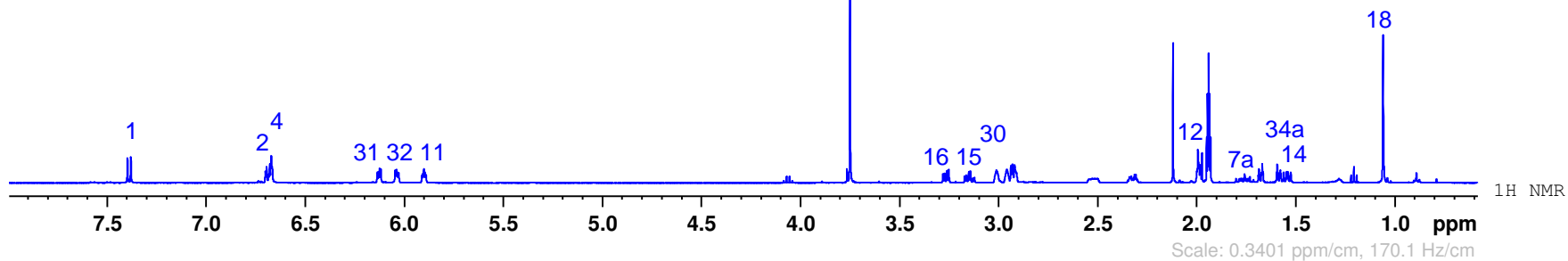
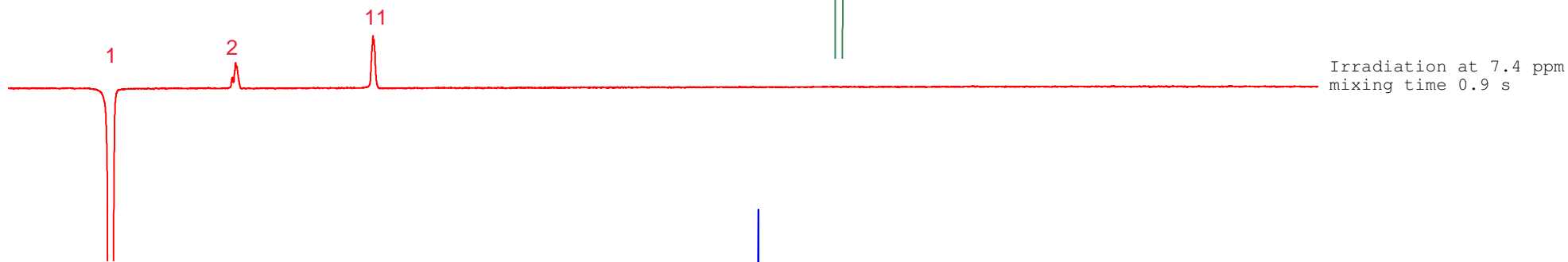
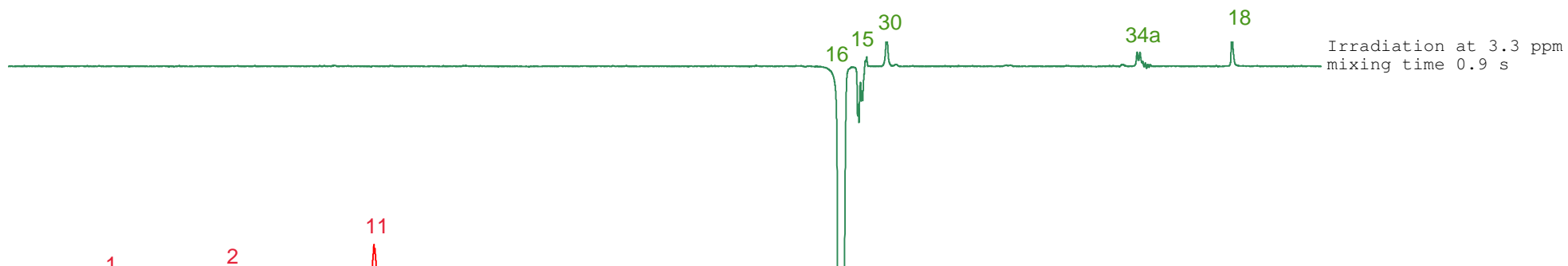
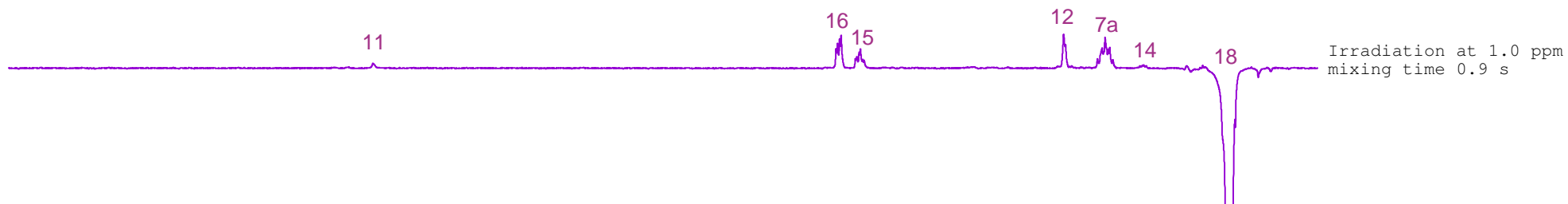
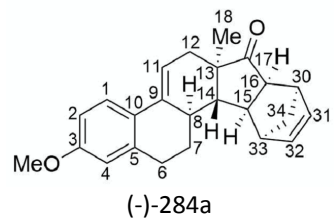
TGP-069
in CD3CN at 30
HMBC w. Prodigy
26.10.2016 Mona Cederstrom



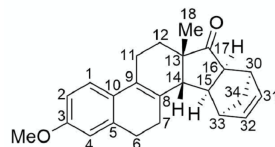
TGP-069 in CD₃CN at 30
HSQC edited w. Prodigy
CH₂ down, CH & CH₃ up
26.10.2016 Mona Cederstrom



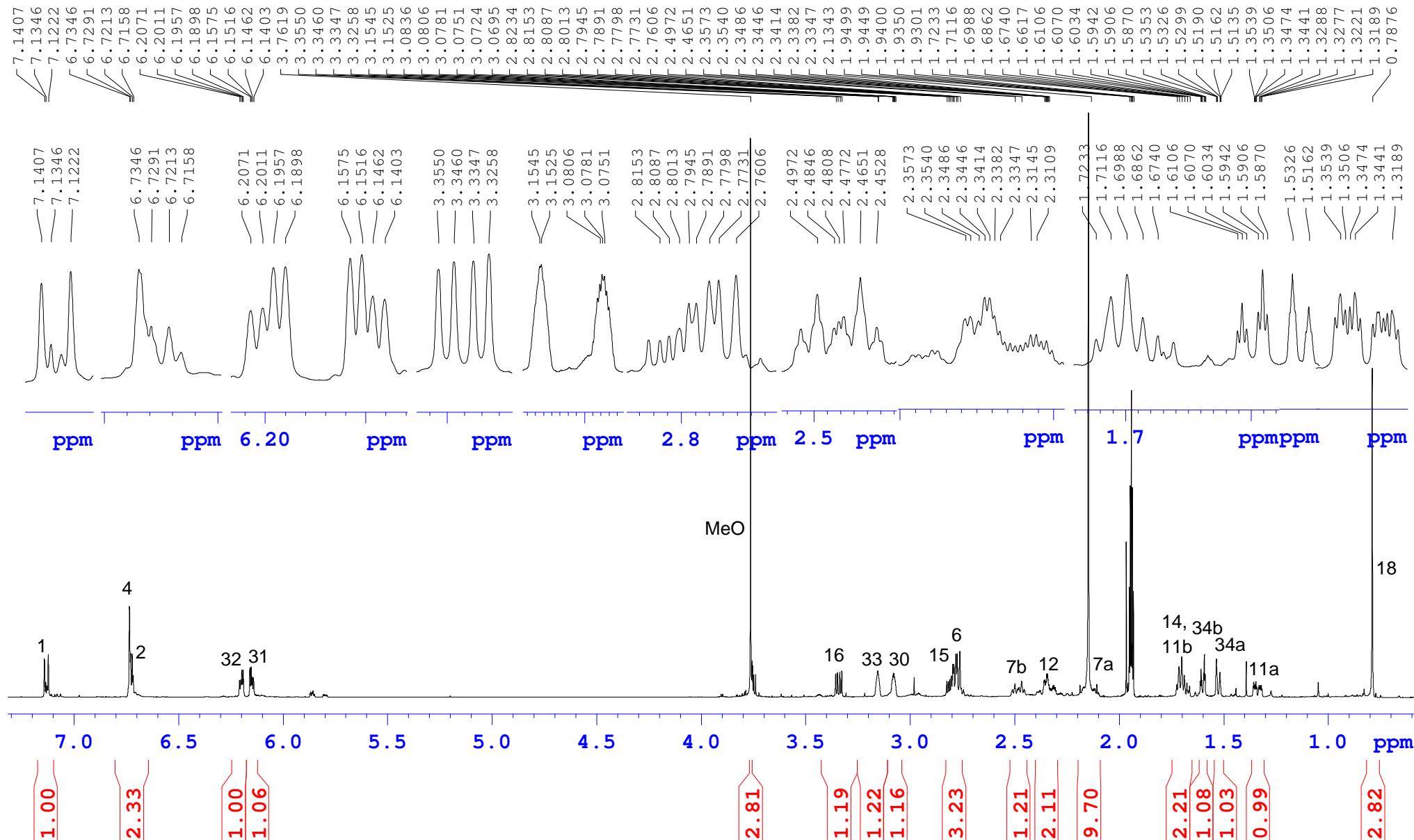
TGP069
CD3CN, 500 MHz
1H DPGFSE NOE vs. 1H NMR
20.10.2016/EH



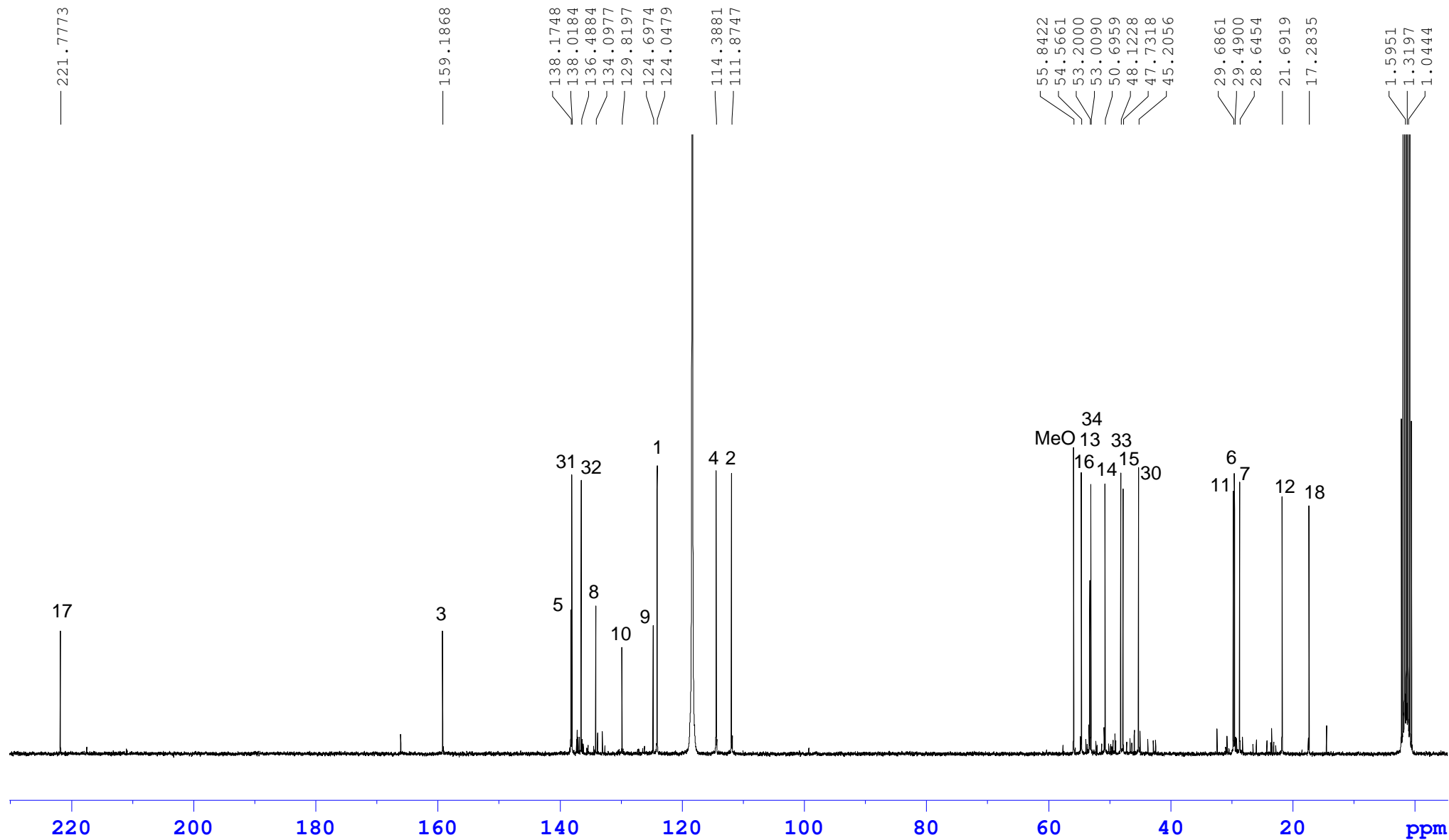
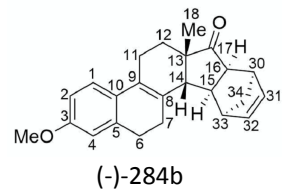
TGP-058
 in CD3CN
 1H NMR at 500 MHz w. Prodigy
 07.09.2016/EH



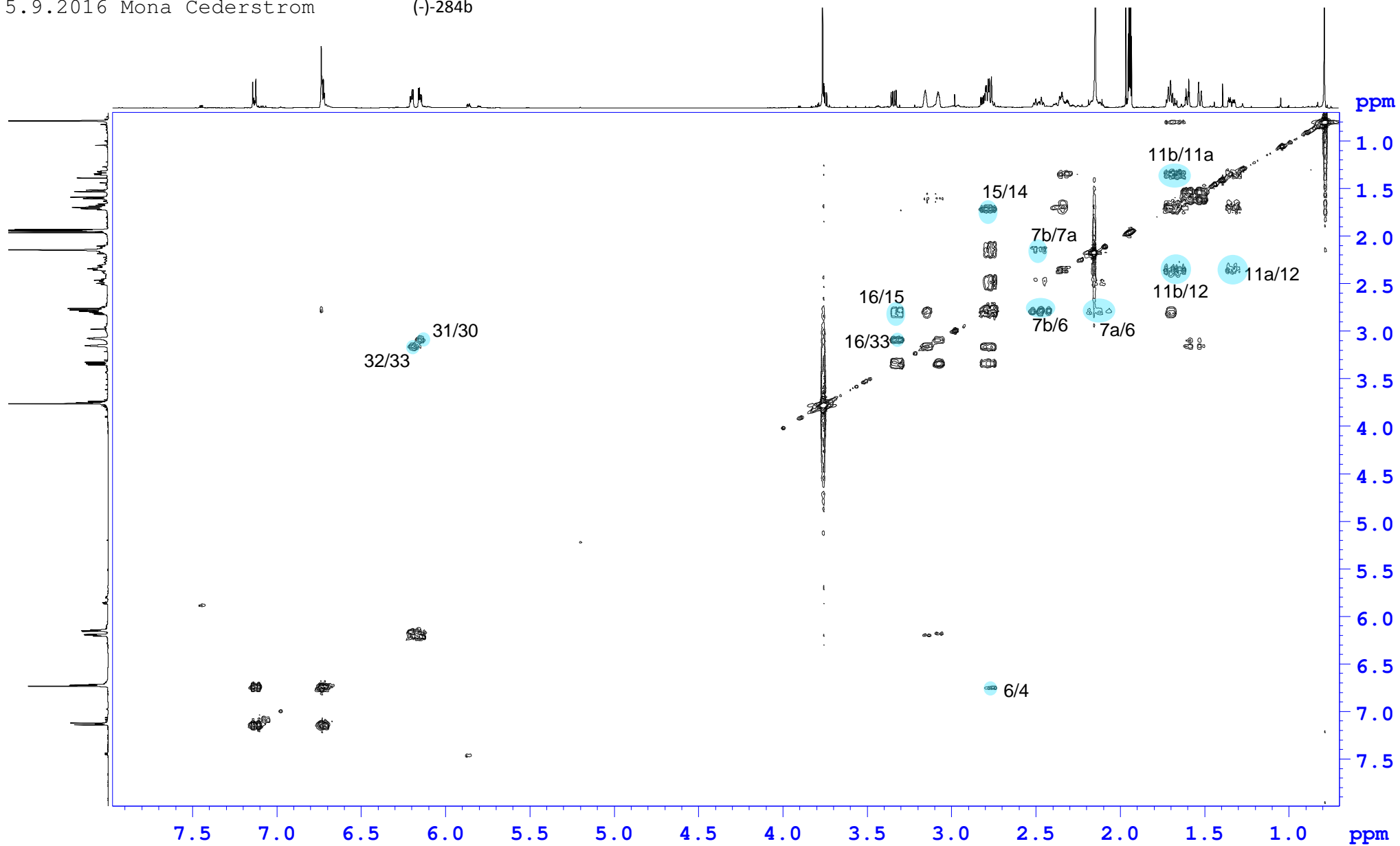
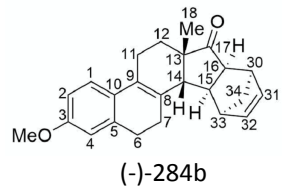
(-)-284b



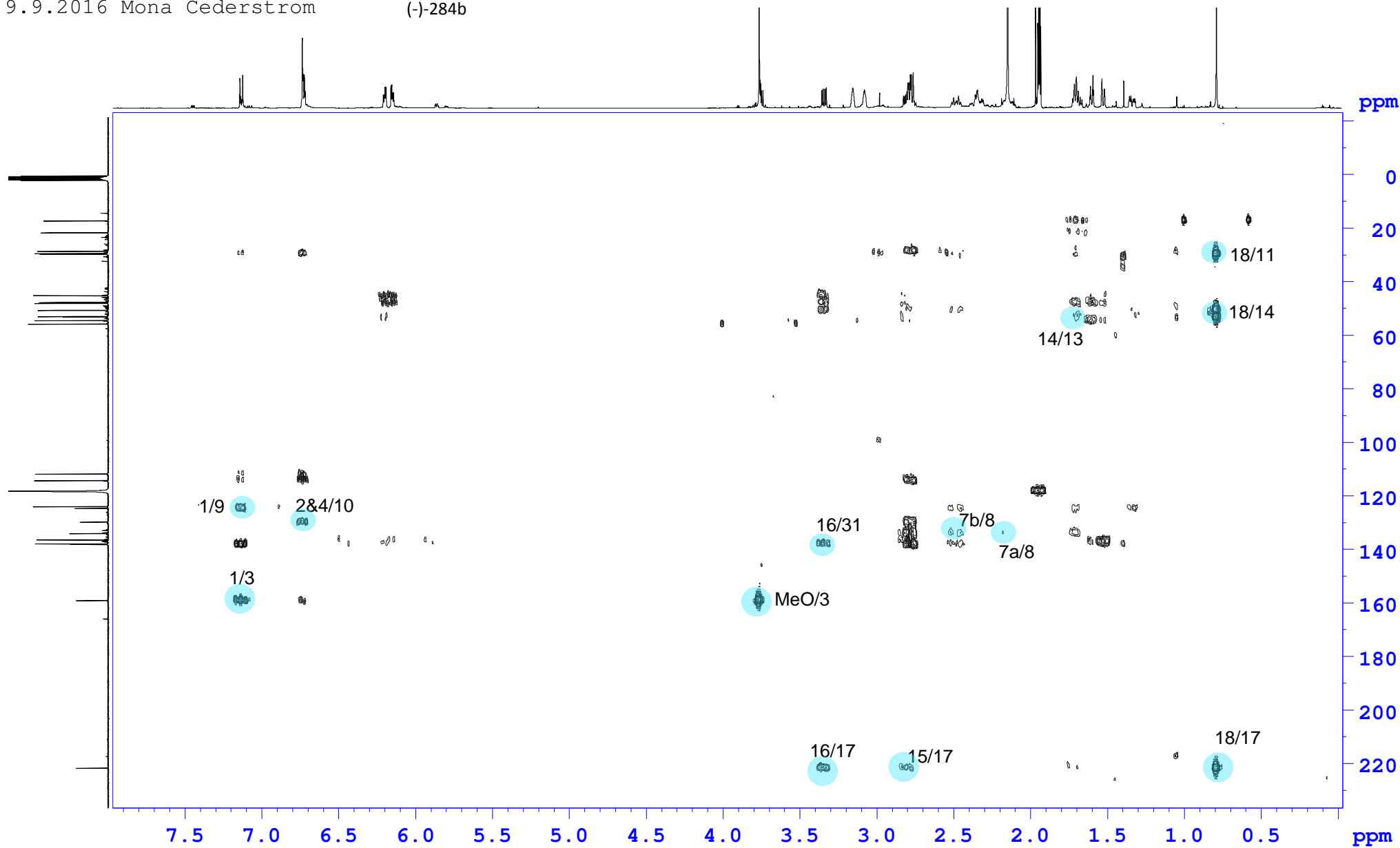
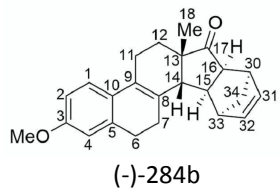
TGP058
 in CD3CN
 13C NMR at 75 MHz
 5.9.2016 Mona Cederstrom



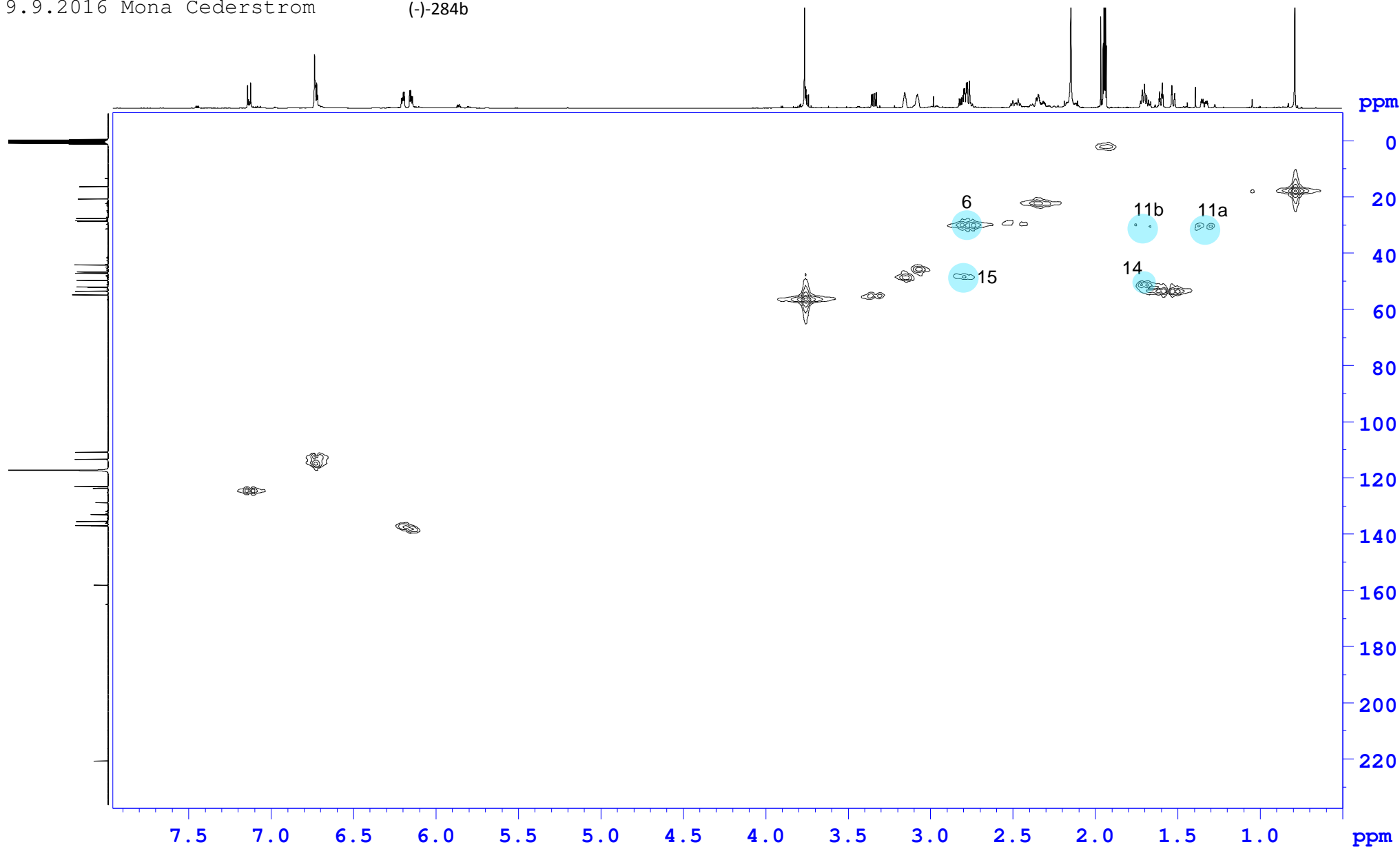
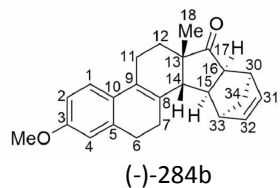
TGP058 f7-10
in CD3CN at 300 K
1H-1H COSY NMR at 300 MHz
5.9.2016 Mona Cederstrom



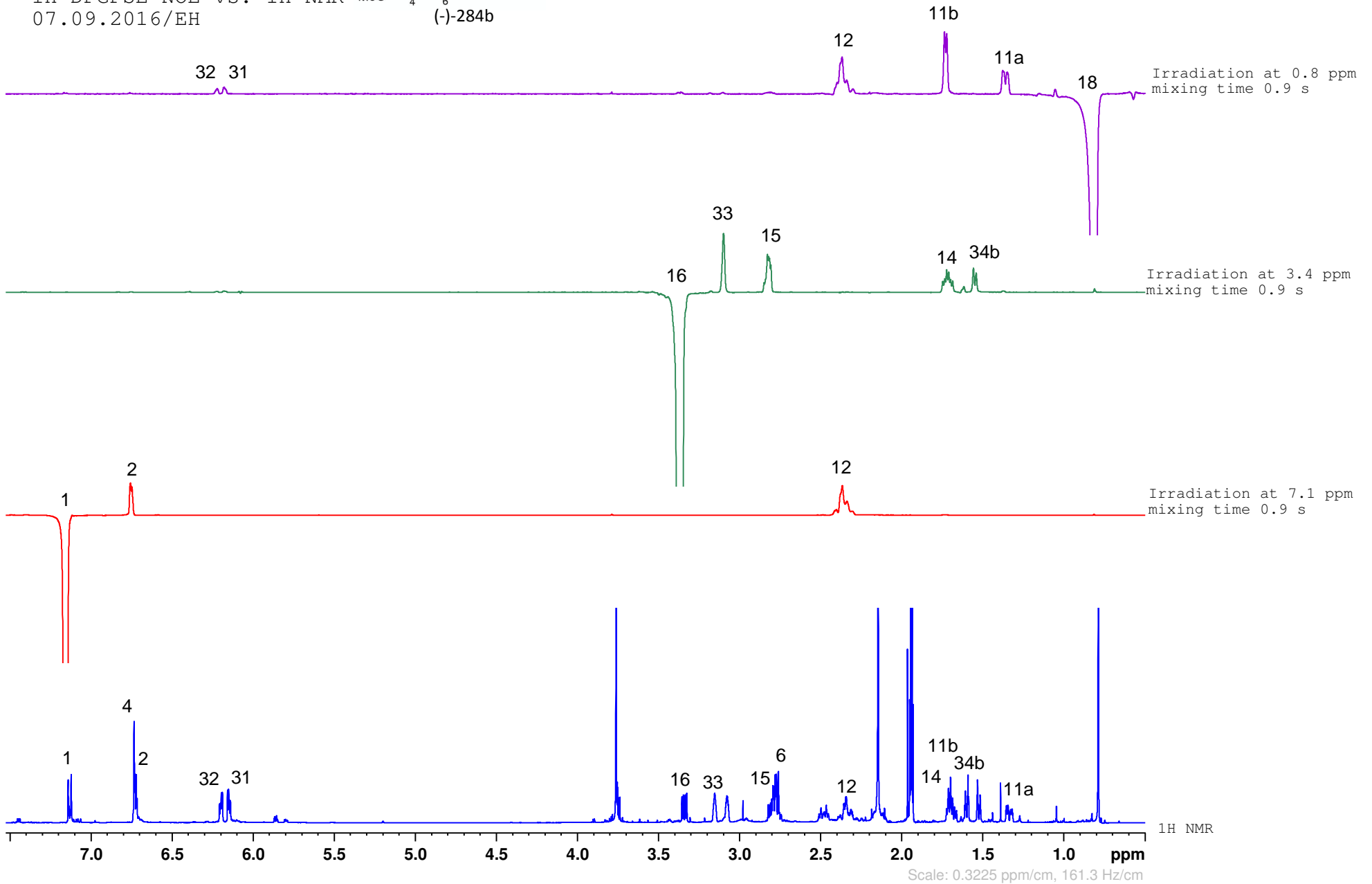
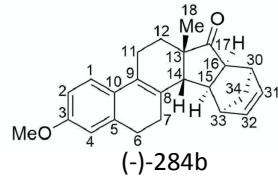
TGP058 f7-10
in CD3CN at 300 K
1H-13C HMBC
9.9.2016 Mona Cederstrom



TGP058 f7-10
in CD3CN at 300 K
1H-13C HMQC
9.9.2016 Mona Cederstrom



TGP-058
in CD₃CN, 500 MHz
1H DPGFSE NOE vs. 1H NMR
07.09.2016/EH

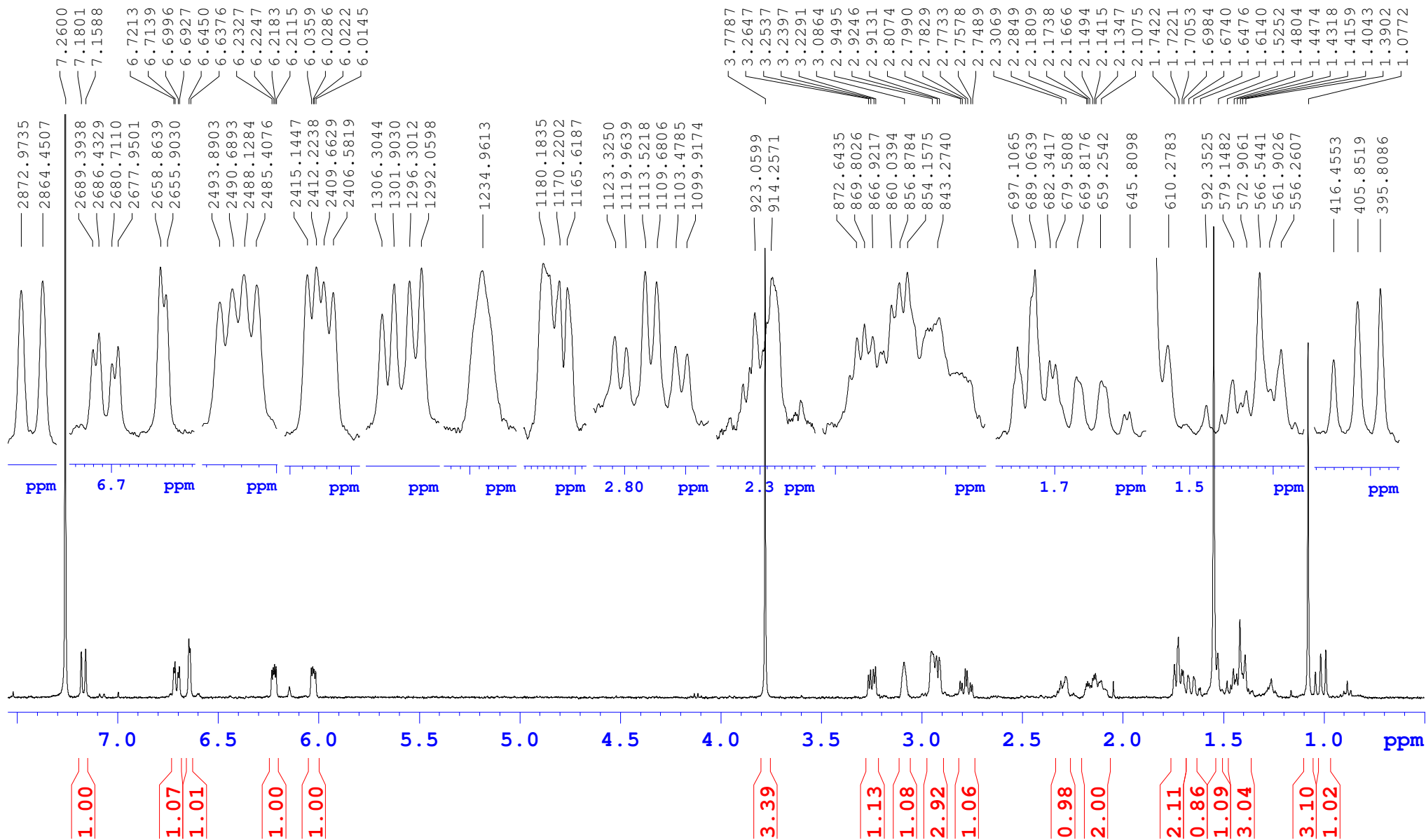
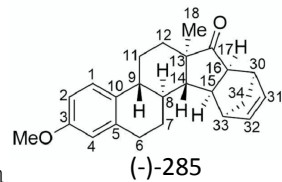


TGP090 R14-24

in CDCl₃

¹H NMR 400 MHz

02.03.2017 Mona Cederstrom

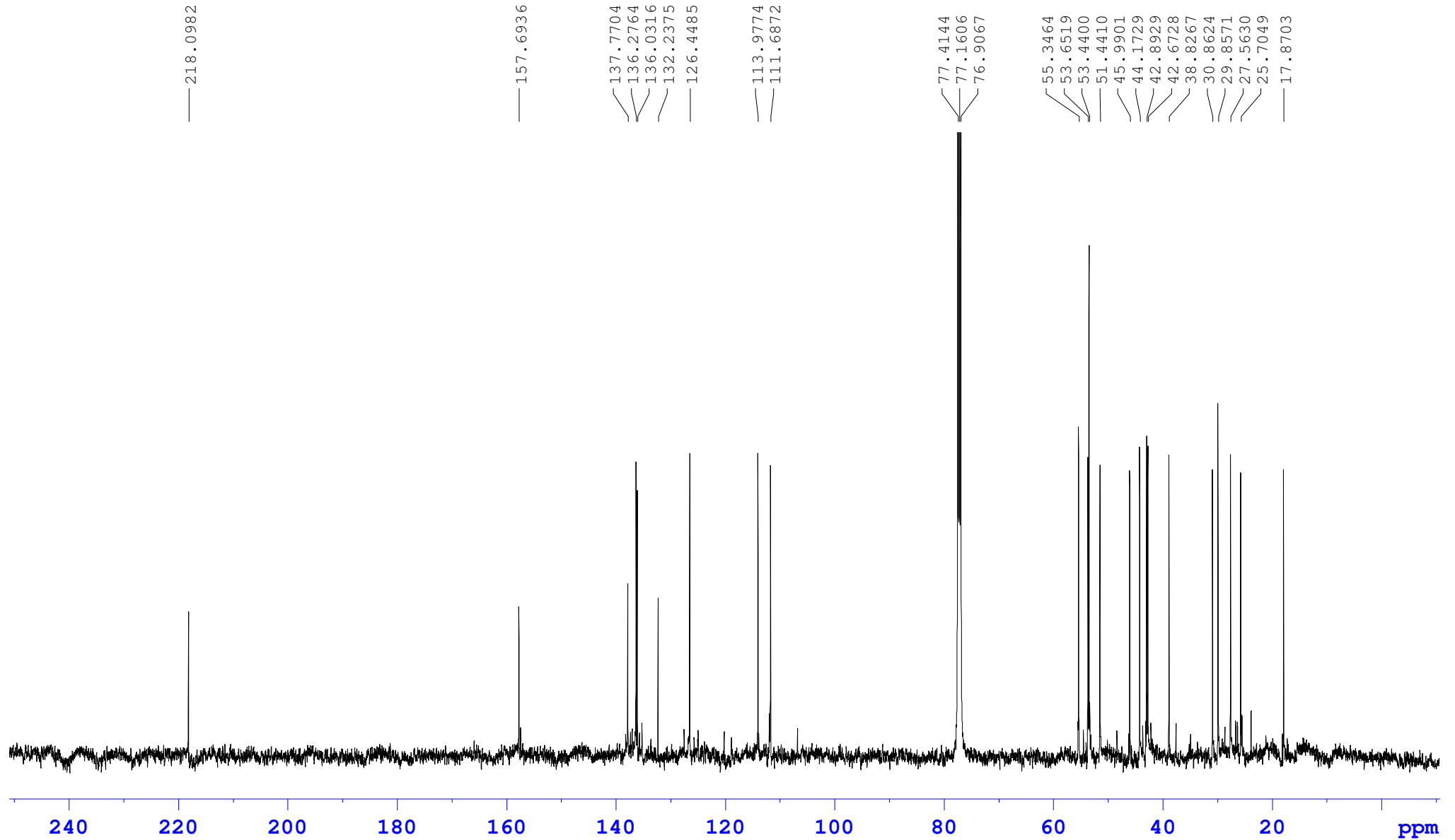
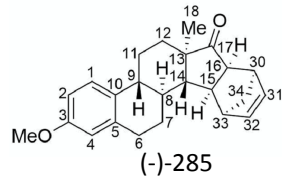


TGP-071

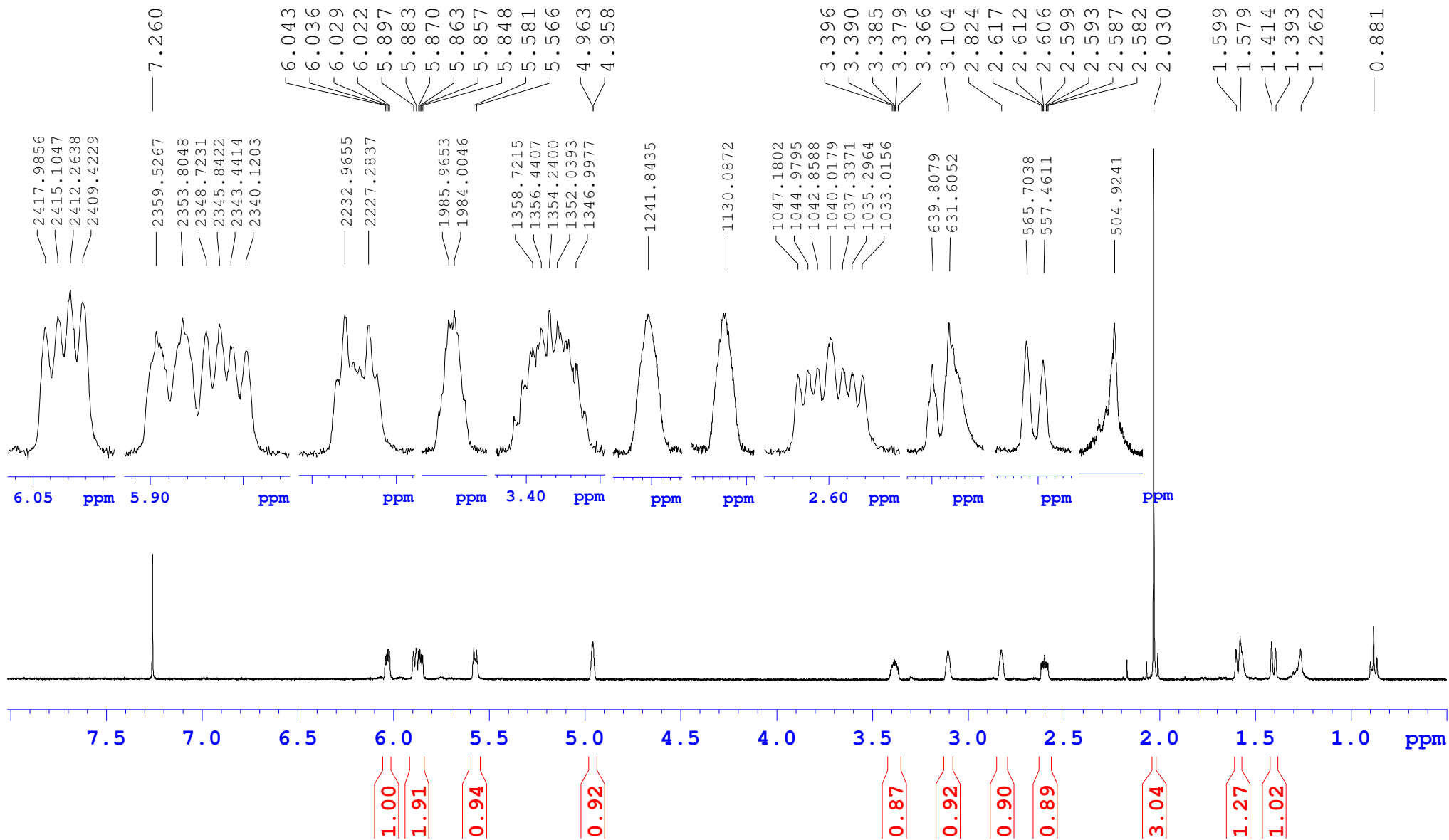
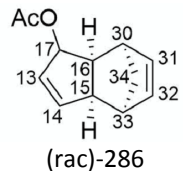
CDC13 at 30

¹³C NMR at 125 MHz w. Prodigy

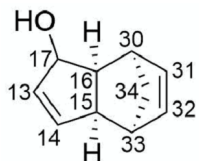
8.11.2016 Mona Cederstrom



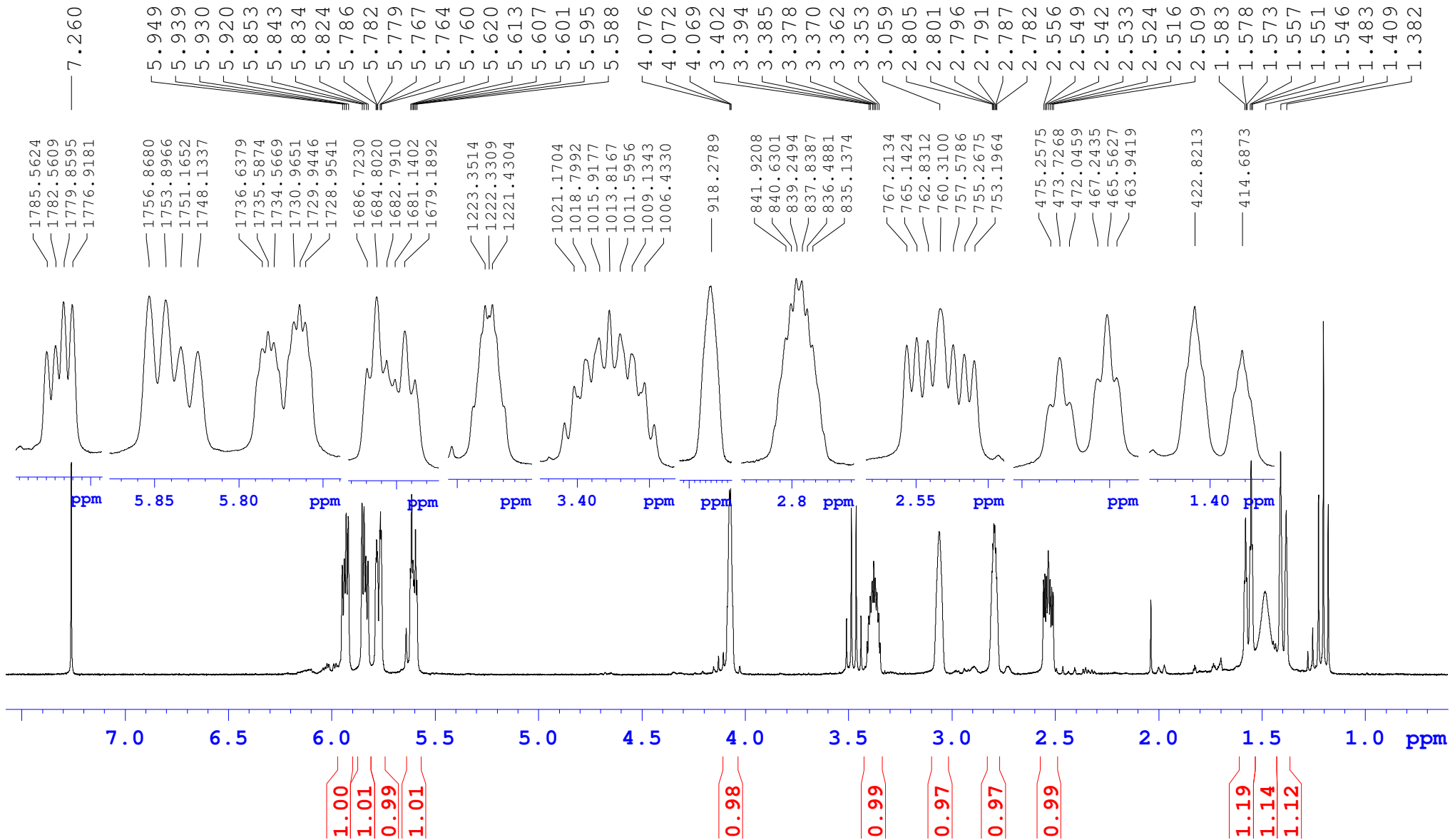
TGP038 f34-56
 in CDCl3
 1H NMR 400 MHz
 25.7.2016 Mona Cederstrom



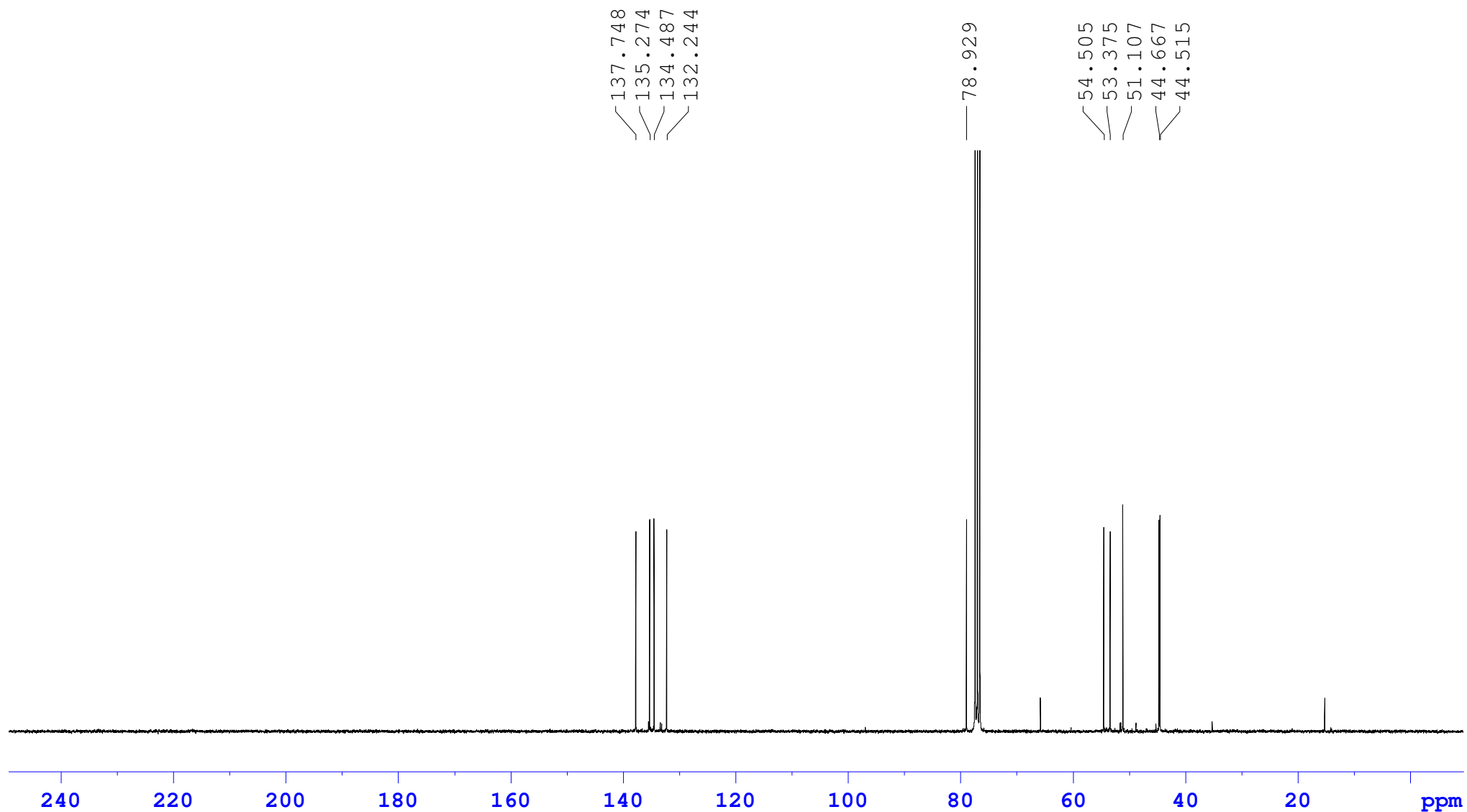
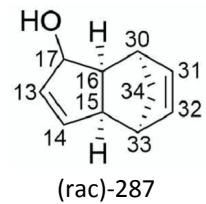
TGP039
 in CDCl₃
 1H NMR 300 MHz
 12.06.2017 Mona Cederstrom



(rac)-287



TGP039
in CDCl₃
13C NMR 75 MHz
12.06.2017 Mona Cederstrom



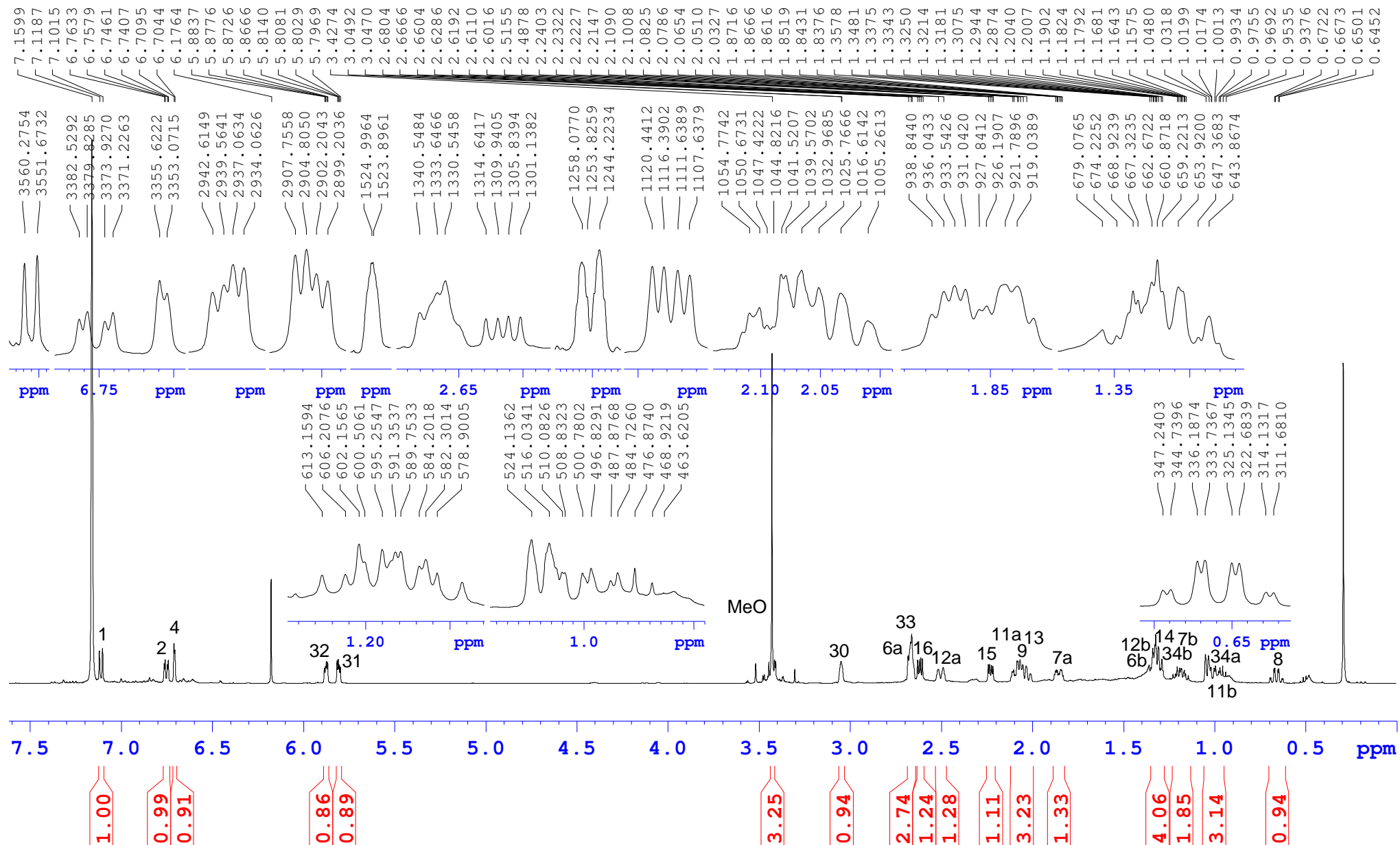
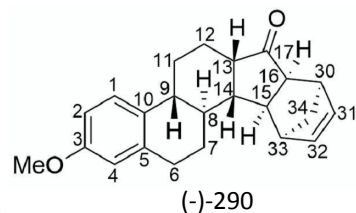
TGP081 f55-57

DA-p red.

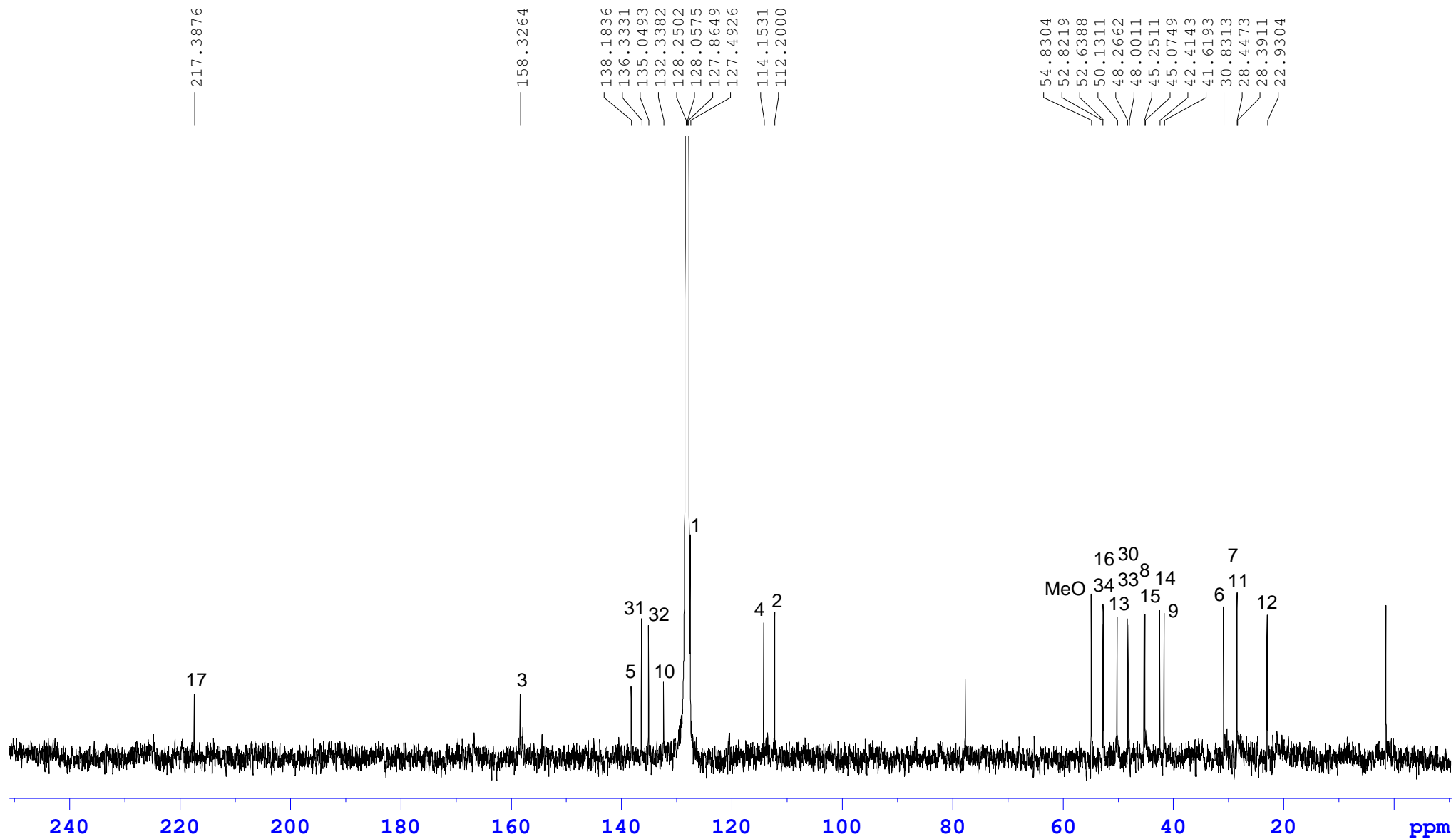
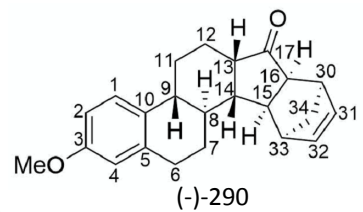
C6D6

1H NMR 500 MHz

10.02.2017 Mona Cederström



TGP081 f55-57
 DA-p red.
 C6D6
 13C NMR 125 MHz
 10.02.2017 Mona Cederström



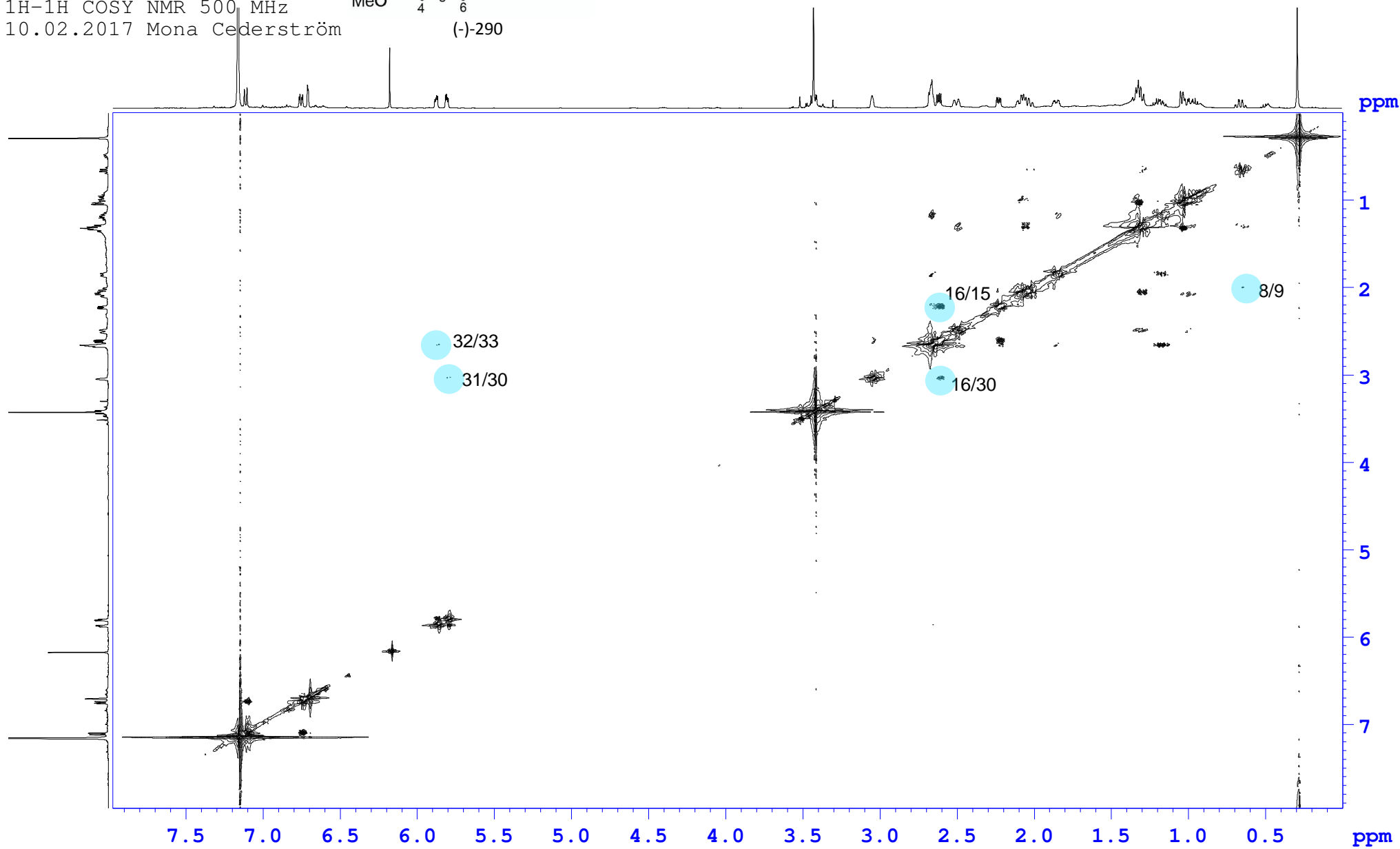
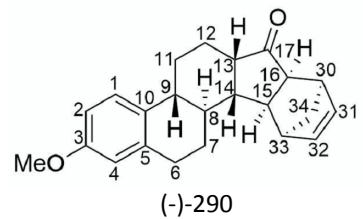
TGP081 f55-57

DA-p red.

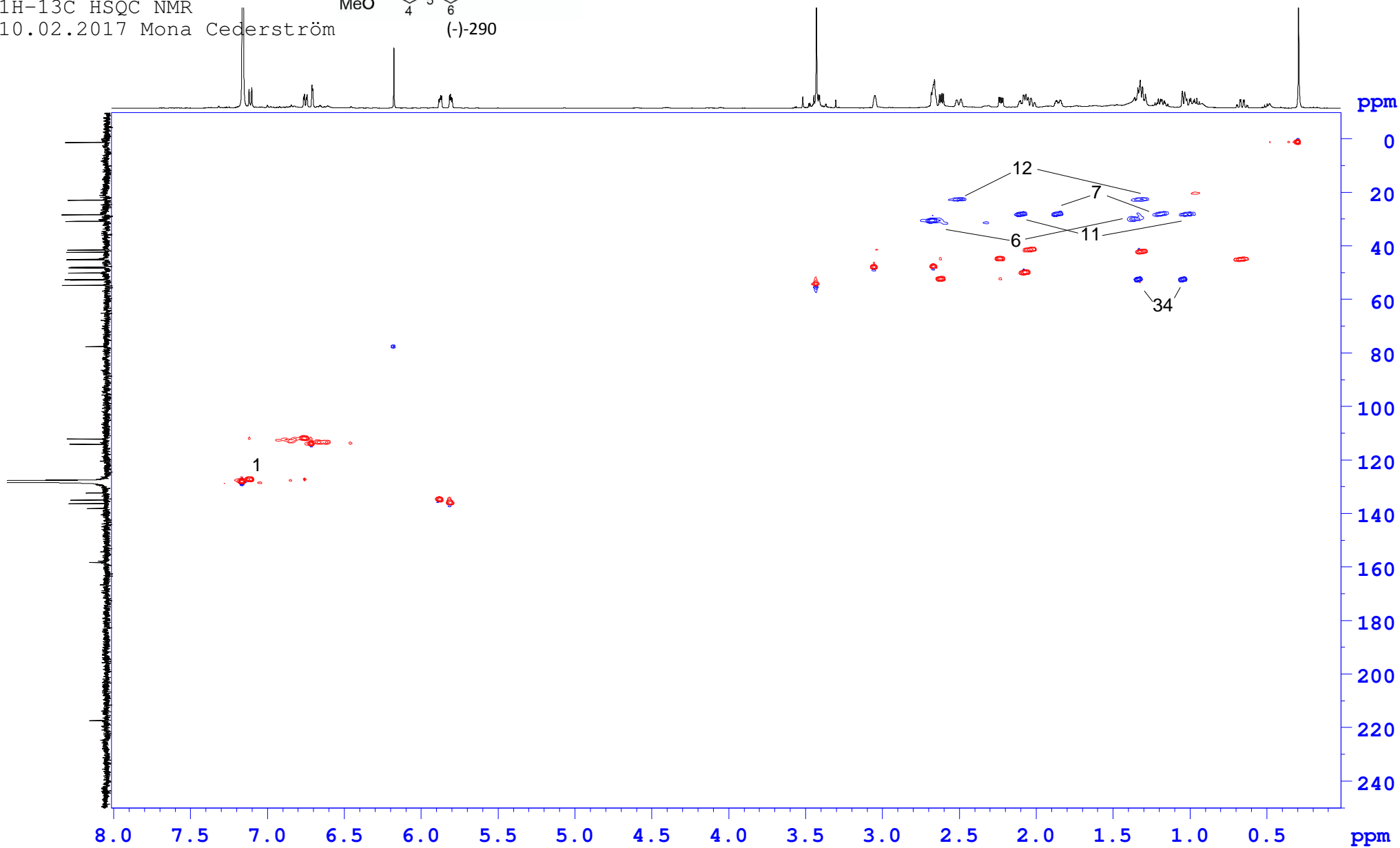
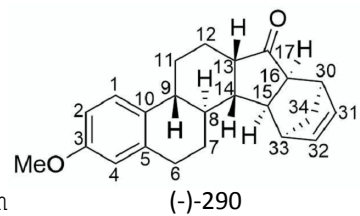
C6D6

¹H-¹H COSY NMR 500 MHz

10.02.2017 Mona Cederström



TGP081 f55-57
DA-p red.
C6D6
1H-13C HSQC NMR
10.02.2017 Mona Cederström



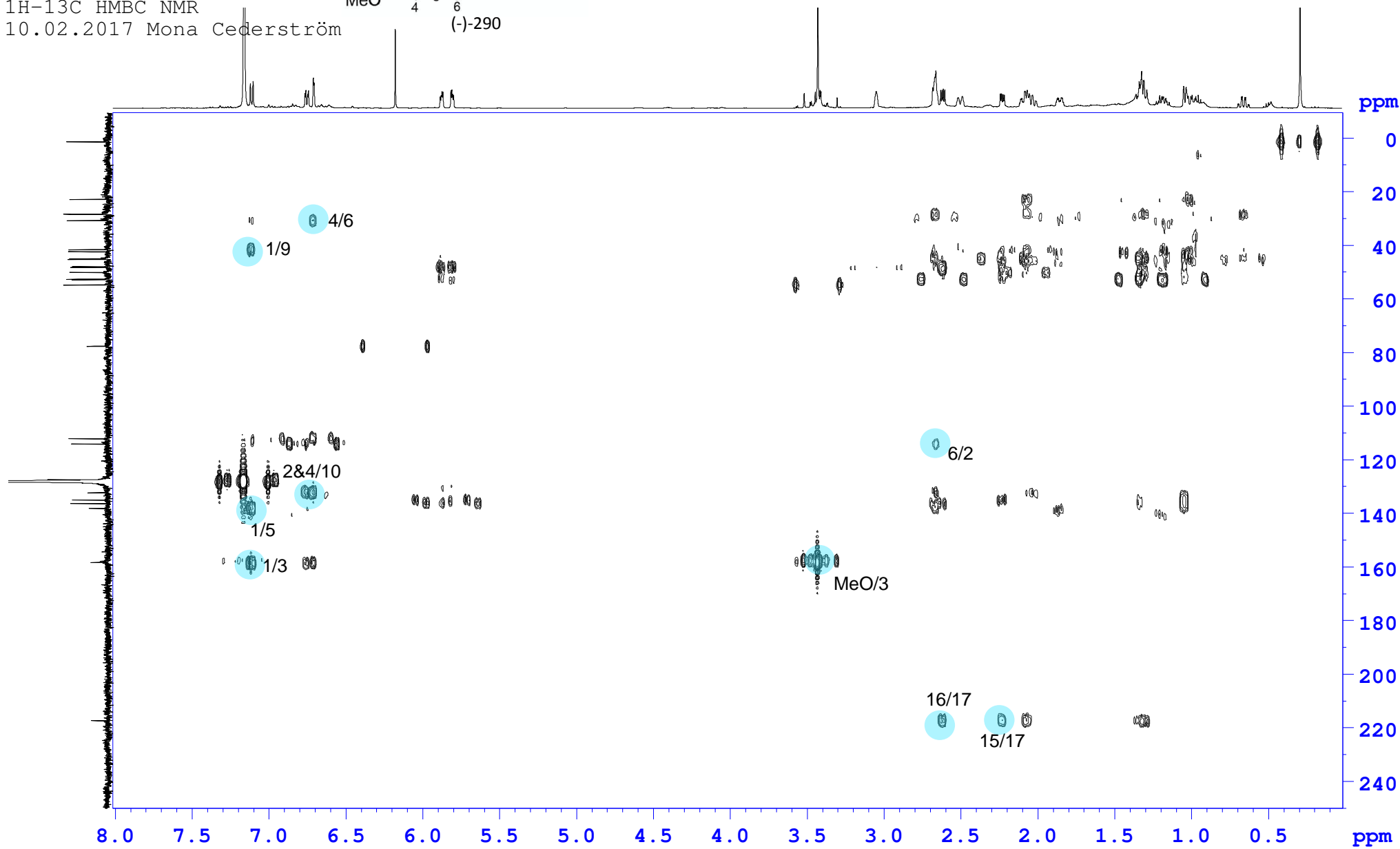
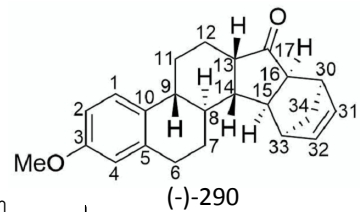
TGP081 f55-57

DA-p red.

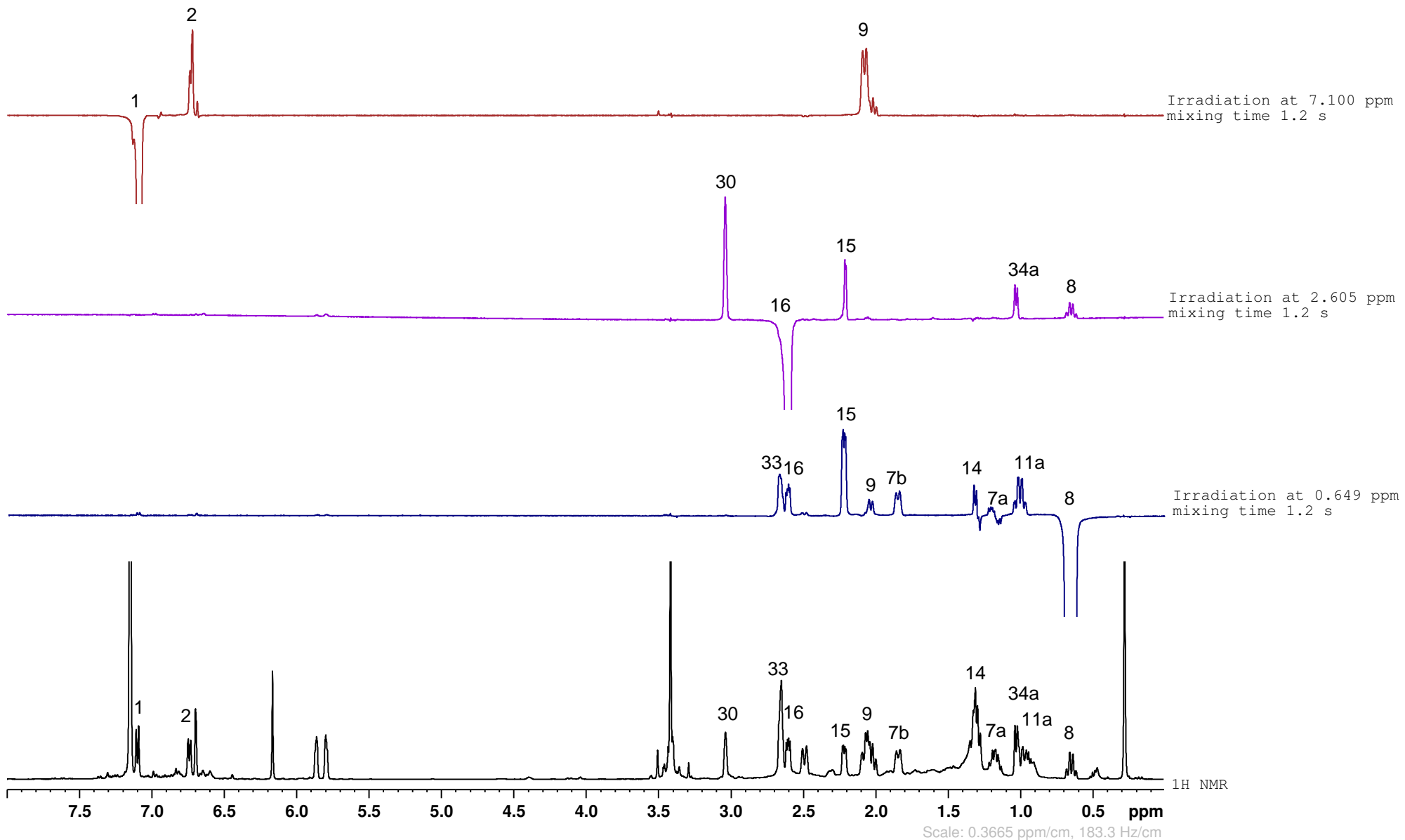
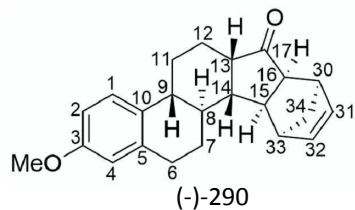
C6D6

¹H-¹³C HMBC NMR

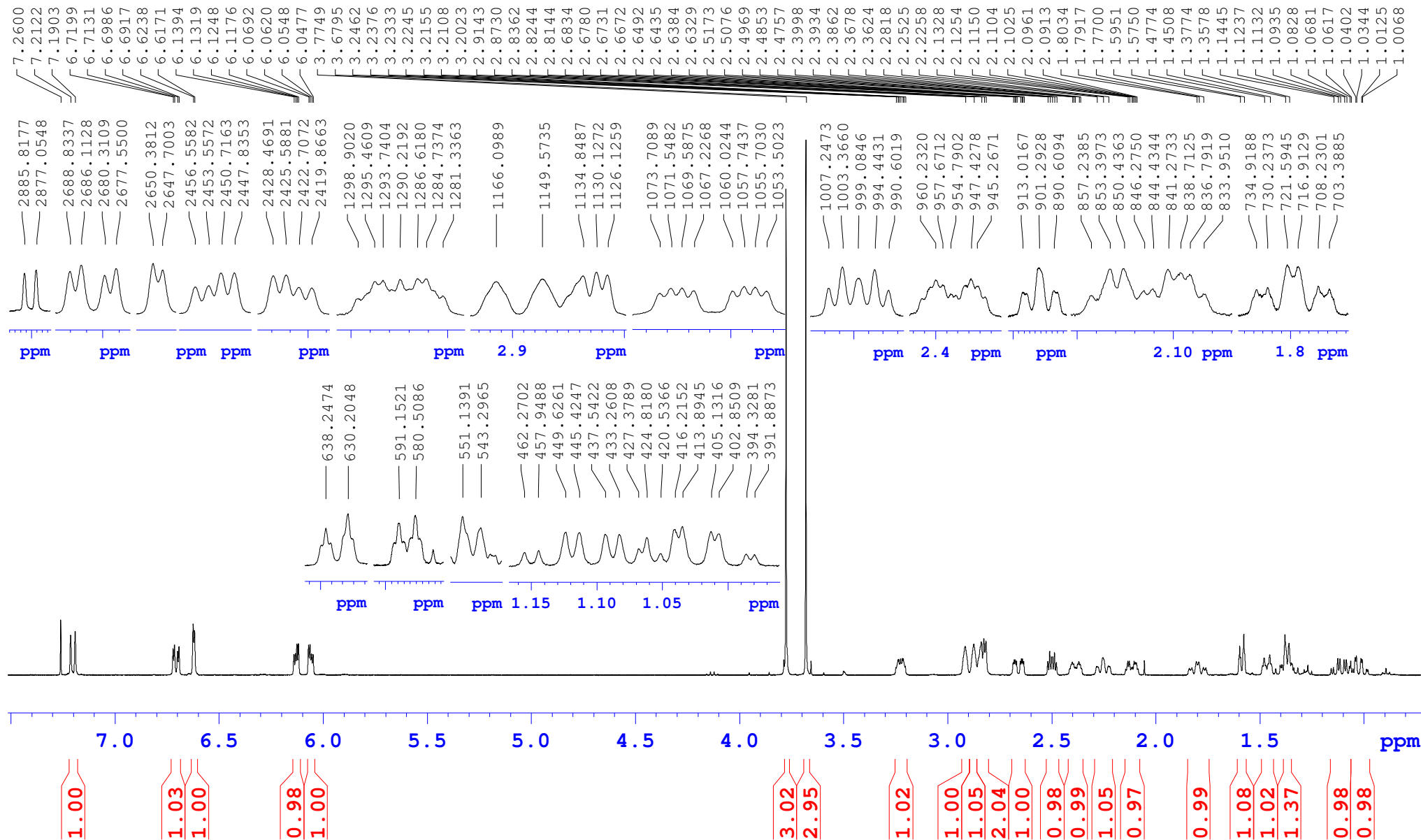
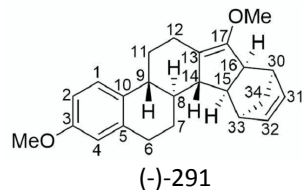
10.02.2017 Mona Cederström



TGP081 f55-57
 C6D6, 500 MHz
 1H DPGFSE NOE NMR vs. 1H NMR
 13.02.2017 Mona Cederström



TGP090 L54-64 O-Alk.-p
 in CDCl₃
 1H NMR 400 MHz
 07.03.2017 Mona Cederstrom



TGP090 L54-64 O-Alk.-p
in CDCl₃
13C NMR 101 MHz
07.03.2017 Mona Cederstrom

