

ANTONI SZUMNY

**SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI
BIOLOGICZNE α -METYLENOLAKTONÓW**



Praca doktorska wykonana
w Katedrze Chemii
Akademii Rolniczej we Wrocławiu

Promotor:
prof. dr hab. Czesław Wawrzeńczyk

Wrocław 2006

Panu
prof. dr hab. Czesławowi Wawrzeńczykowi za
zapropozowanie tematyki,
umożliwienie realizacji pracy
oraz pomoc i cierpliwość przy interpretacji wyników,
składam wyrazy serdecznego podziękowania.

Pragnę również podziękować za wykonanie następujących badań:

Aktywność deterentna w stosunku do *szkodników magazynowych* została oceniona w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu pod kierunkiem prof. Jana Nawrota.

Aktywność deterentna w stosunku do *mszycy brzoskwiniowej* została oceniona w Instytucie Biotechnologii i Ochrony środowiska Uniwersytetu Zielonogórskiego przez prof. Beatę Gabryś oraz w Katedrze Botaniki i Ekologii Roślin Akademii Rolniczej we Wrocławiu przez dr inż. Aleksandrę Halarewicz-Pacan.

Aktywność deterentna w stosunku do *stonki ziemniaczanej* i *pleśniakowca* lśniącego została oceniona w Zakładzie Zoologii Bezkręgowców Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przez dr Marylę Szczepanik.

Ocenę zapachową otrzymanych związków przeprowadzono w polskim oddziale firmy Firmenich w Grodzisku Mazowieckim pod kierunkiem mgr Anny Nagielskiej.

Widma korelacyjne NMR zostały wykonane w Laboratorium Badań Strukturalnych przez mgr Sławomira Palucha.

Dorocie i Jasiowi

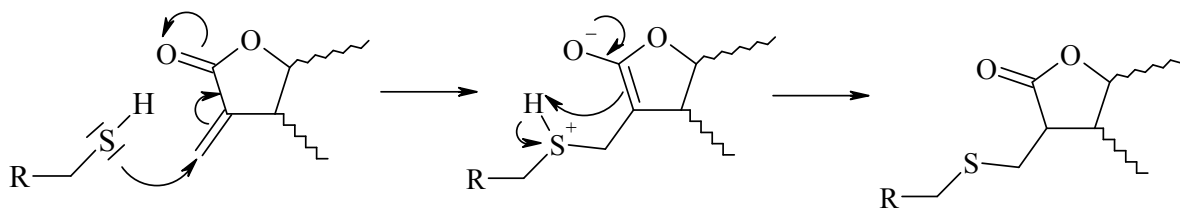
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	2
1. WPROWADZENIE I CEL PRACY	3
2. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA α -METYLENOLAKTONÓW	5
2.1 Aktywność przeciwtrypanosomalna	5
2.2 Aktywność przeciw <i>Leishmanii</i>	6
2.3 Aktywność przeciwnowotworowa i cytostaticzna	7
2.4 Aktywność na enzymy antyoksydacyjne	14
2.5 Aktywność przeciwzapalna	15
2.6 Działanie na dehydrogenazę aldehydową	19
2.7 Aktywność grzybobójcza	20
2.8 Działanie bakteriobójcze	25
2.9 Działanie antymykobakteryjne	26
2.10 Właściwości allelopatyczne α -metylenolaktonów	27
2.11 Aktywność ograniczająca żerowanie owadów	34
3. BIOSYNTeza PODSTAWOWYCH SZKIELETÓW SESKWITERPENOWYCH LAKTONÓW	38
4. METODY CHEMICZNEJ SYNTeZY α -METYLENOLAKTONÓW	45
4.1. Halo- lub selenolaktonizacja γ,δ -nienasyconch kwasów	45
4.2. Laktonizacja hydroksykwasów i hydroksyestrów	49
4.3 Wprowadzanie grupy metylenowej do cząsteczki laktonu	56
4.3.1 Wprowadzanie grupy karboksylowej	56
4.3.2 Wprowadzanie grupy formylowej	59
4.3.3 Wprowadzanie grupy α -hydroksymetylowej	60
4.3.4 Wprowadzanie grupy α -(N,N-dimetylo)metyloaminowej	61
4.4 Pozostałe reakcje prowadzące do syntezy metylenolaktonów	62
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH	65
5.1 Synteza laktonów i ich α -metylenowych analogów z cytralu	66
5.2 Synteza α -metylenolaktonów z dostępnych α -niepodstawionych laktonów	78
5.3 Synteza α -metylenolaktonów z alkenów z zastosowaniem kwasu Meldruma	82
5.3.1 Synteza α -metylenolaktonów z acyklicznych alkenów	84
5.3.2 Synteza α -metylenolaktonów z cyklicznych alkenów	99
5.3.3 Synteza α -metylenolaktonów z naturalnych terpenów	102
5.4 Synteza laktonów z tlenku mezytylu	124
5.5 Synteza laktonów z linalolu	132
5.6 Synteza laktonów z 3,5-dimetylocycloheks-2-en-1-onu	144
6 BADANIA BIOLOGICZNE	148
6.1 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec szkodników magazynowych	148
6.2 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec mszycy brzoskwinowo-ziemniaczanej (<i>Myzus persicae</i> Sulz)	156
6.3 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec stonki ziemniaczanej (<i>Leptinotarsa decemlineata</i> Say)	159
6.4 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec pleśniakowca lśniącego (<i>Alphitobius diaperinus</i> Panzer)	163
7. PODSUMOWANIE	169
8. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	172
SPIS LITERATURY	205

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac- acetyl
AIBN – 2,2'-azaizobutyronitryl
Bz – benzyl
PhH-benzen
CaM - kalmodulina
CAN - azotan(V)cerowo(IV)amonowy
Cp – cyklopropyl
COSY – correlated spectroscopy
DBN - 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en
DBU - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DEPT – distortionless enhancement by polarization transfer
DHZ – dehydrozalizalina C
DIBAL H – wodorek diizobutyloglinu
DMAPP - dimetyloallilopirofosforan
DMF - dimetyloformamid
ED₅₀ – (Effective Dose 50) - ilość substancji wywierająca efekt dla 50% badanej populacji
Et-etyl
GPP - geranylopirofosforan
FPP - farnezylopirofosforan
GGPP - geranylogeranylopirofosforan
HEp-2 (Human Caucasian larynx carcinoma) ludzki (rasy białej) rak krtani
HL-60 - (Human acute promyelocytic leukemia cell line) – linia komórkowa ostrej promielocytowej białaczki ludzkiej
IPP - pirofosforan izopentenylu
LDA – diizopropylamid litu
LTA₄ – leukotrien A₄
LTC₄ - leukotrien C₄
m-CPBA – kwas *meta*-chloronadbenzoesowy
Me – metyl
MIC – minimalne stężenie hamujące
MMC - nasycony dwutlenkiem węgla roztwór węglanu metoksymagnezometylu
MPO - mieloperoksydaza
MsCl – chlorek kwasu metylosulfonowego
NBS –N-bromoimid kwasu bursztynowego
NF-κB – (Nuclear Factor kappa B) – czynnik jądrowy κ B
NOBF₄ - czterofluoroboran nitrozoniowy
NOESY – nuclear Overhauser effect spectroscopy
PDC – dwuchromian pirydyny
Ph - fenyl
PPL – wieprzowa lipaza trzustkowa
p-TSA – kwas *para*-toluenosulfonowy
Py - pirydyna
SAM – S-adenozynometionina
TBSCl, -chlorek t-butyldimetylosililowy
TBTH – wodorek tri-n-butylocyny
TMS - tetrametylokrzem
TsCl – chlorek kwasu p-toluenosulfonowego
VD₃L – laktonowa forma witaminy D₃

1. WPROWADZENIE I CEL PRACY

α , β Nienasycone związki karbonylowe, ze względu na wyjątkowo wysoką reaktywność w reakcji Michaela, są bardzo podatne na reakcje z różnymi biologicznymi nukleofilami¹ (Schemat 1). Do tej grupy związków należą również α -metylenolaktony. Są one szeroko rozpowszechnione w świecie roślin i wykazują znaczne spektrum aktywności biologicznych.



Schemat 1

W literaturze opisywane jest ich różnorodna aktywność: antynowotworowa, przeciwbakteryjna, przeciwgrzybiczna. α -Metylenolaktone wykazują również aktywność deterentną w stosunku do owadów i allelopatyczną. Najwięcej badań, co wydaje się jak najbardziej zrozumiałe, dotyczy aktywności przeciwnowotworowej i cytotoksycznej α -metylenolaktone. Prowadzone są one już od końca lat 60-tych ubiegłego wieku, kiedy to artykuły Kupchana i wsp.^{2,3,4,5} (w tym dwa publikowane w jednym numerze *Science*) rozpoczęły prawdziwe „polowanie” na α -metylenolaktone w roślinach. Podaje się, iż ich podgrupa – seskwiterpenowe α -metylenolaktone stanowią, niewiarygodną wręcz, ilość 10% wszystkich izolowanych naturalnych związków⁶. Potwierdzeniem tego może być fakt, że większość nowych wyizolowanych związków prezentowanych na International Symposium on Essential Oils (ISEO 2003)⁷ była α -metylenolaktone. Tylko w roku 2004 zostało wyizolowanych około 40 nowych seskwiterpenowych α -metylenolaktone posiadających szkielet guajanolidowy⁸. W literaturze znaleźć można także doniesienia, szacujące seskwiterpenowe α -metylenolaktone, jako jedną z najliczniejszych klas związków naturalnych⁹. Nie jest także prawdą, prezentowana szeroko do dzisiaj w polskim piśmiennictwie informacja¹⁰, iż jest to grupa naturalnych związków, charakterystycznych tylko dla roślin z rodziny *Asteraceae*. Ich występowanie w przyrodzie jest jednak tak szerokie, że obejmuje inne rodziny roślin okrytozalążkowych a także bakterie¹¹, grzyby¹², wątrobowce, mchy¹³ czy porosty¹⁴. Tak liczna obecność w przyrodzie α -metylenolaktone nasuwa pytanie o przyczynę ich biosyntezy – wszak są to związki o dość skomplikowanej

budowie, których synteza wymaga od rośliny dużego nakładu energii. Być może, α -metylenolaktony są wytwarzane w takiej różnorodności, aby zapewnić roślinom przewagę ekologiczną. I choć nie wszystkie związki z ugrupowaniem α -metylenolaktonowym wykazują aktywność biologiczną (lub nie została ona jeszcze poznana), to wydaje się, iż utlenianie naturalnych metabolitów pierwotnych, którymi są farnesol i jego pochodne, a następnie przekształcenie ich w α,β nienasycone seskwiterpenowe laktony, zwiększa prawdopodobieństwo oddziaływania na inne organizmy. Sama obecność ugrupowania α -metylenolaktonu w cząsteczce związku nie przesądza o jego właściwościach biologicznych, gdyż aktywność ta jest wypadkową wielu innych parametrów fizykochemicznych i farmakodynamicznych. Niewątpliwie jednak cząsteczka taka jest bardziej reaktywna chemicznie, a co za tym idzie może silniej oddziaływać na otoczenie rośliny.

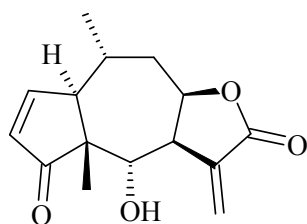
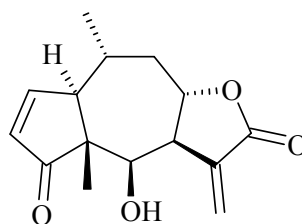
Celem mojej pracy doktorskiej była synteza nowych laktonów z grupą α -metylenową. Podejmując ten cel miałem zamiar korzystać ze znanych metodologii oraz nadzieję na opracowanie nowej, efektywnej metody syntezy tej grupy połączeń. Otrzymane produkty końcowe planowałem poddać testom biologicznym na aktywność antyfidanta w stosunku do szkodników magazynowych oraz upraw roślinnych. Aktywność biologiczną α -metylenolaktónów chciałem porównać z aktywnością substratów w ich syntezie: α -niepodstawionych laktonów oraz alkenów.

2. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA α -METYLENOLAKTONÓW

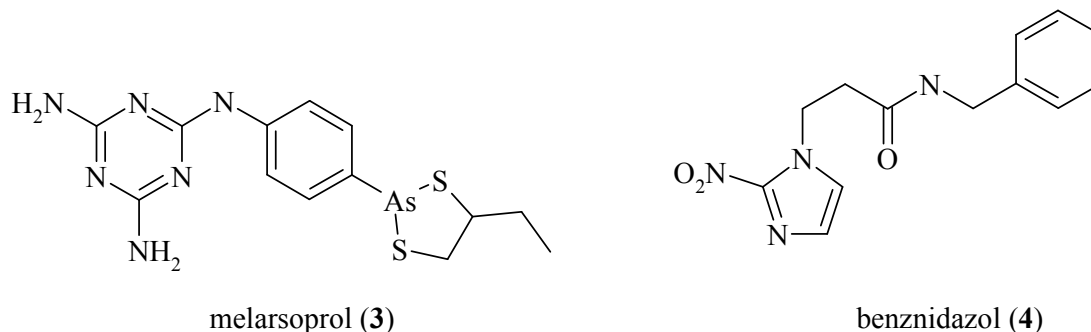
Laktony, szczególnie te zawierające ugrupowanie α -metylenowe, są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Ich ilość szacuje się nawet na ponad 3000. Wykazują one interesującą i użyteczną aktywność biologiczną. Zaprezentowany w tym rozdziale przegląd struktur α -metylenolaktonów i ich właściwości biologicznych ma więc jedynie charakter autorski. Wybrałem bowiem najważniejsze i najciekawsze przykłady oddziaływań laktonu z enzymami, komórkami jak też i całymi organizmami. Oprócz zaprezentowanych, istnieje bowiem wiele innych rodzajów oddziaływań cząsteczek laktonu na żywe organizmy, które ze względu na objętość dysertacji, znaleźć się w niej nie mogły.

2.1 Aktywność przeciwtrypanosomalna

Zakażenia pierwotniakiem rodzaju *Trypanosoma*, wywołującym śpiączkę afrykańską i chorobę Chagasa stanowi dosyć poważne zagrożenie w krajach afrykańskich. Szacuje się, iż rocznie choruje na nie 500 000 osób a śmiertelność, w przypadku braku natychmiastowego leczenia jest bliska 100%. Ze względu na duże koszty produkcji i wprowadzania leku oraz niskobudżetowy rynek, tylko kilka syntetycznych leków zostało wprowadzonych do lecznictwa. Ich wysoka, jak na warunki afrykańskie, cena, słaba skuteczność oraz skutki uboczne powodują poszukiwania tanich roślinnych preparatów mogących zastąpić niedostępne dla większości obywateli leki. Schmidt i wsp.¹⁵ wykazali, iż naturalne α -metylenolaktony izolowane z roślin rodzaju *Arnica* i *Inula*, szczególnie 10 α -metylopseudoguajanolid - helenalina (**1**) wykazują zbliżone działanie do leków syntetycznych przeciwko bardziej niebezpiecznym odmianom *T. brucei* i *T. cruzi*. Interesującym wydawać się może także fakt, iż meksykańina I (**2**), diastereoizomer helenaliny wykazywał w badaniach blisko sześciokrotnie słabszą aktywność, co dowodzi bardzo dużego wpływu budowy przestrzennej tych związków na ich działanie.

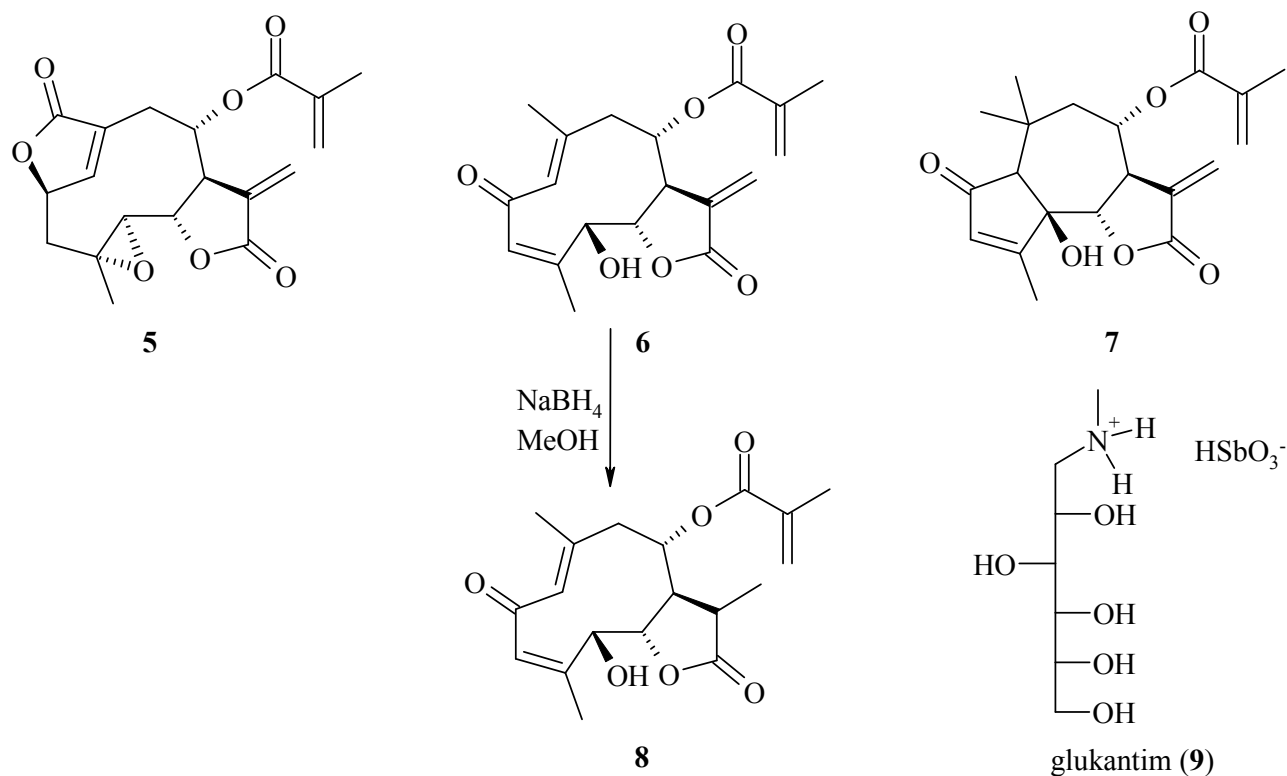
helenalina (**1**)meksykańina I (**2**)

Badane związki nie są w żaden sposób analogami melarsoprolu (3) i benznidazolu (4) - dwóch najpopularniejszych syntetycznych leków stosowanych przeciwko infekcji *Trypanosoma*.



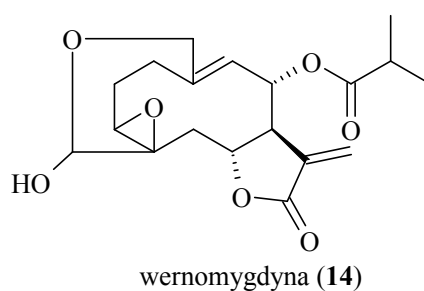
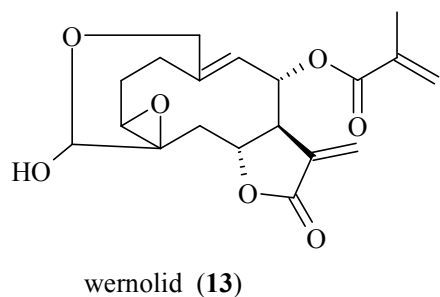
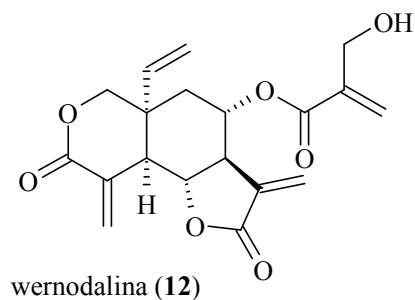
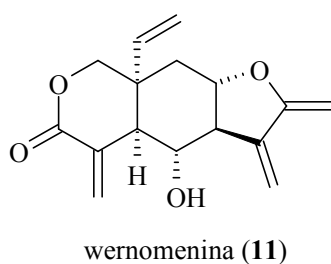
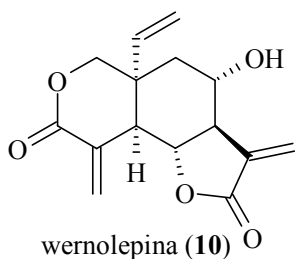
2.2 Aktywność przeciw *Leishmanii*

Poważna pasożytnicza choroba - leishmanioza dotyka rocznie ponad 12 milionów osób z ponad 88 krajów. Bardzo wysoka cena i toksyczność dwóch głównych syntetycznych leków: glukantimu (9) oraz pentostamu (związki antymonu) skłania do poszukiwania nowych naturalnych odpowiedników. Fuchino i wsp.¹⁶ wykazali, iż wyizolowane z *Elephantopus mollis* α -metylenolaktony wykazują *in vitro* aktywność przeciwko promastigotom *Leishmania major*. Laktony typu guajanu (5, 6) oraz germakranu (7) są głównymi składnikami wyciągu z *Elephantus mollis* wykazującymi zbliżoną biologiczną aktywność do glukantimu (9). Badacze ci pokazali także, iż dla tej aktywności konieczna, jest obecność grupy α -metylenowej. Uwodornienie bowiem wiązania podwójnego ($\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$) (6) powoduje utratę tej aktywności biologicznej. Jest to, jak sugerują autorzy związane z łatwością, z jaką α -metylenowy fragment związku reaguje z tiolową grupą enzymów pasożyta.

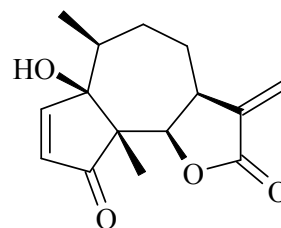
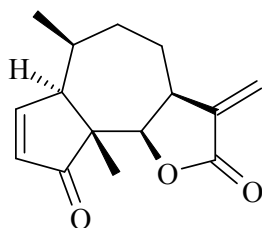
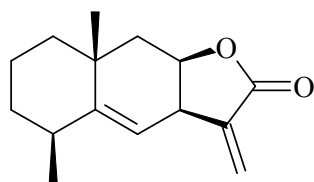


2.3 Aktywność przeciwnowotworowa i cytostatyczna

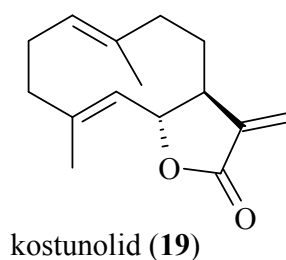
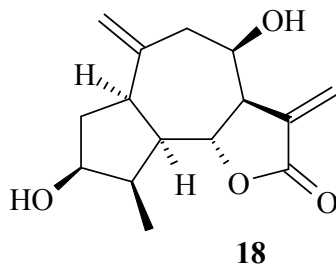
Koniec lat sześćdziesiątych i początek siedemdziesiątych ubiegłego wieku przyniósł szereg doniesień S. M. Kupchana wskazujących na cytostatyczne działanie α -metylenolaktonów. W pracach tych postulowano zasadniczy wpływ wiązania podwójnego w α,β pozycji do grupy karbonylowej^{2,3,4} na tą aktywność. Udowodniano, iż molekularna podstawa działania tych związków leży w reakcji Michaela z takimi biologicznymi nukleofilami, jak L-cysteina, glutation, czy enzymami zawierającymi aktywną grupę sulfhydrylową np. fosfofruktokinazą, syntazą glikogenu, polimerazą DNA. W pracy Kupchana i wsp.¹⁷ wykazano, badając kilkadziesiąt naturalnych seskwiterpenowych metylenolaktonów i ich nasyconych odpowiedników, iż ugrupowanie α -metylenowe zwiększa cytotoksyczność związków w stosunku do komórek mięsakoraka i białaczki limfatycznej *in vitro* szczurów i myszy. Ci sami autorzy^{18,19} udowodnili silne działanie cytostatyczne laktonów izolowanych z afrykańskiej rośliny *Vernonia hymenolepis*: wernolepiny (**10**), wernomeniny (**11**), wernodaliny (**12**), wernolidu (**13**) i wernomygdyny (**14**) przeciwko ludzkiemu nowotworowi linii komórkowej KB (nosogardzieli). ED₅₀ tych związków kształtowała się około kilku $\mu\text{g/ml}$.



Badając naturalne α -metylenolaktony: alantolakton (15), ambrozyne (16), helenalinę (1)²⁰, hymeninę (17)²¹, wykazali ich silną aktywność cytostatyczną przeciwko komórkom T białaczki. Autorzy sugerują ich działanie na poziomie inicjacji apoptozy, podobnie jak w większości innych stosowanych chemioterapeutyków.



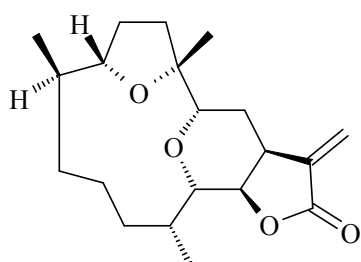
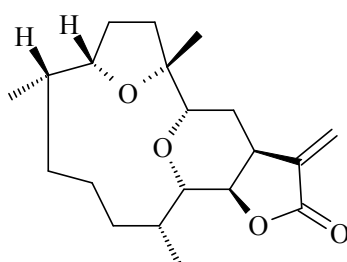
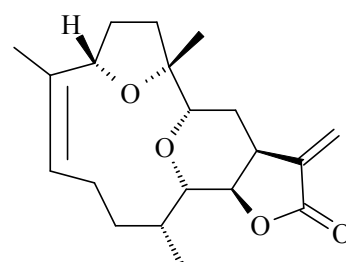
Cytotoksyczne właściwości przeciw liniom komórkowym raka żołądka i jelita grubego wykazuje także guajanolidowy lakton (18), izolowany z naziemnych części *Ixeris sonchifolia*²². Interesującym jest fakt, iż związek ten jednocześnie powoduje pobudzenie łaknienia.



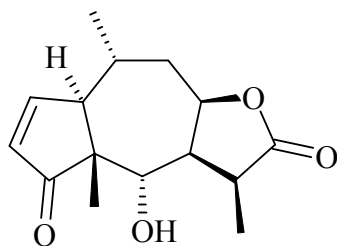
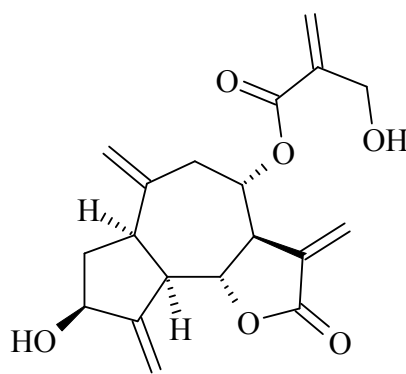
Silne antyproliferacyjne działanie przeciw komórkom czerniaka, raka jelita grubego płuc o MIC (minimalne stężenie hamujące) rzędu 1 $\mu\text{g/ml}$, charakteryzuje kostunolid (19)^{23,24}

a jego działanie biochemiczne związane jest z inhibicją farnesylo-proteinotransferazy (FTP-azy). Autorzy sugerują nawet rozwój strategii technik terapeutycznych w kierunku indukcji apoptozy komórek rakowych właśnie przy użyciu α -metylenolaktonów.

Diterpenowe α -metylenolaktony izolowane z *Eunicea succinea* oraz ich pochodne: inolid-A (**20**), inolid-B (**21**), oraz inolen (**22**) wykazują szczególnie wysoką cytotoxyczość względem komórek T białaczki. Ich ED_{50} kształtuje się zaledwie na poziomie setnych części $\mu\text{g/ml}$!²⁵

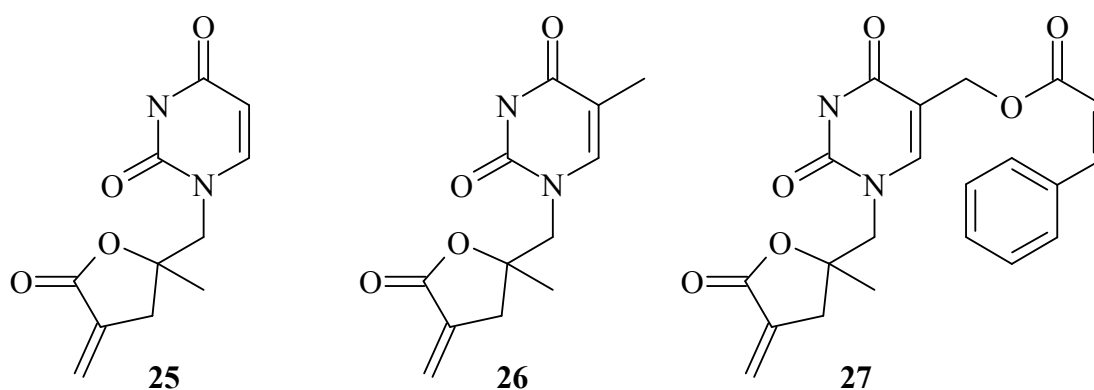
inolid A (**20**)inolid B (**21**)inolen (**22**)

Rolę ugrupowania α -metylenowego udowodnił także Habtemariam²⁶ porównując aktywność helenaliny (**1**) i jej zredukowanej pochodnej - 11 α ,13-dihydrohelenaliny (**23**) wobec komórek białaczkowych Jurkat. Nienasycony lakton charakteryzował się aż dwudziestokrotnie większą aktywnością, inhibując syntezę czynnika NF- κ B w tych komórkach.

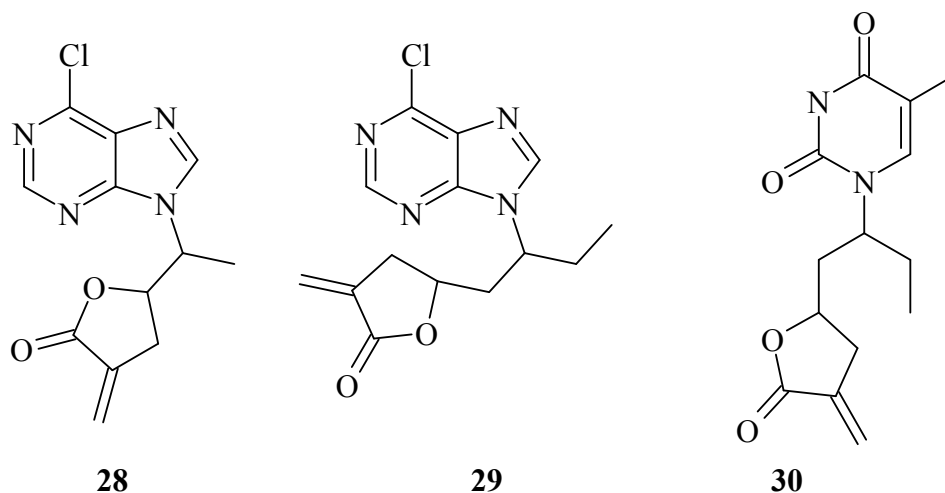
11 α , 13-dihydrohelenalina (**23**)cynaropikryna (**24**)

Cho i wsp.²⁷ udowodnili działanie cynaropikryny (**24**) - α -metylenolaktonu izolowanego z *Sausseurea lappa* jako czynnika hamującego proliferację nowotworowych linii komórkowych takich jak U937, Eco-1 i Jurkat T. Autorzy ci wykazali zatrzymanie rozwoju tych komórek na etapie rozwoju G1/S w obecności tego α -metylenolaktonu.

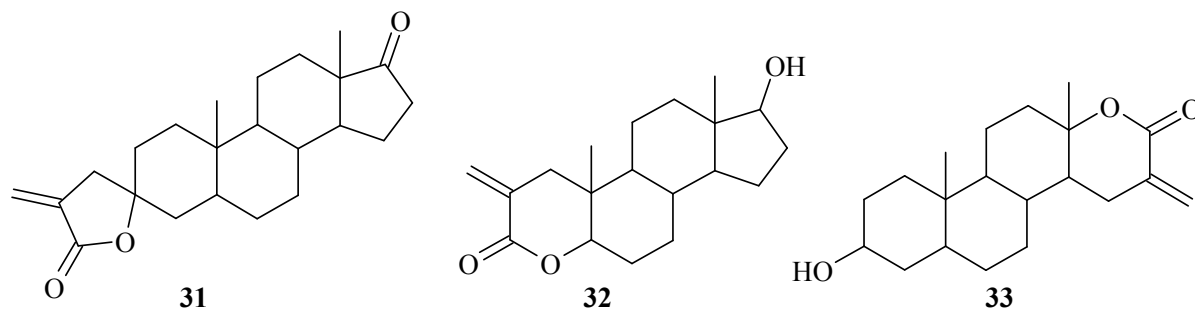
Biorąc pod uwagę powyższe działanie naturalnych α, β -nienasyconych laktonów obserwuje się wysiłki badaczy, mające na celu otrzymanie syntetycznych analogów i pochodnych tych związków. Lee i wsp.²⁸ syntezowali pochodne α -metylenowe uracylu i tyminy (**25-27**), porównując ich działanie do nielaktonowych wyjściowych wzorców. Wykazano, iż inkorporacja ugrupowania α -metylenowego w zasady pirymidynowe powoduje przeciwguzowe działanie tych związków, na poziomie porównywalnym z klinicznie wykorzystywanym 5-fluorouracylem.



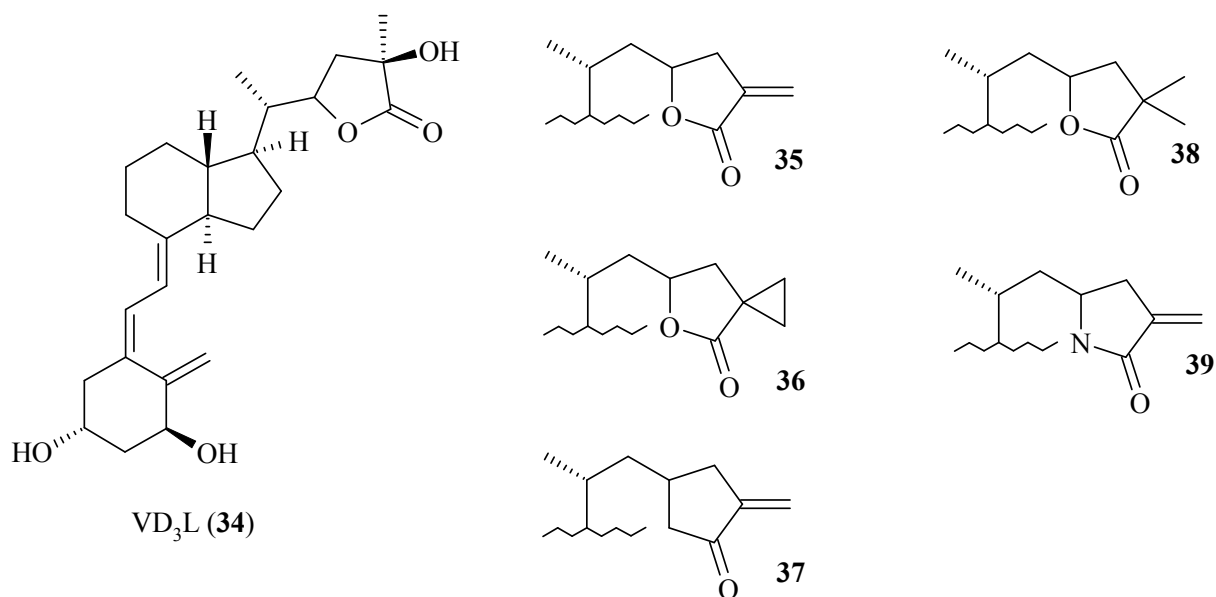
Podobną strategię w syntezie nowych cytotoksycznych substancji, pochodnych zasad purynowych i pirymidynowych wykorzystali Sanyal i wsp.²⁹ Związki (**28-30**) wykazywały aktywność cytotoksyczną i antynowotworową przeciw komórkom KB oraz PS. Mając na uwadze całą złożoność zagadnienia, należy tutaj nadmienić, iż z całej serii 10 różnych laktonowych pochodnych zasad, tylko trzy silnie hamowały wzrost komórek.



Z laktonowych pochodnych naturalnych związków zsyntezowane zostały także substancje, z układem steroidowym³⁰ (**31-33**). W badaniach wykazały one silne działanie cytostatyczne przeciw komórkom KB oraz HEp-2

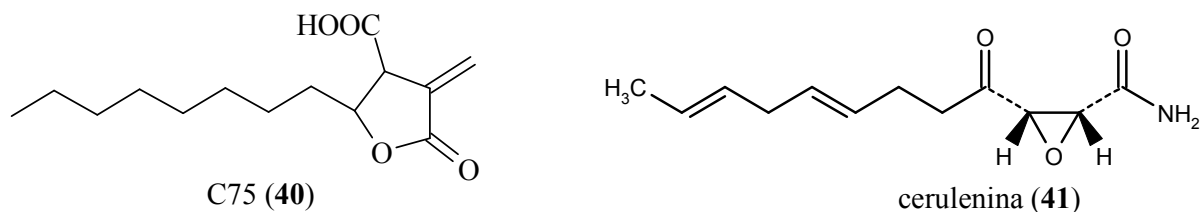


Takenouchi i wsp.^{31,32} dokonali serii syntez pochodnych naturalnego laktonu witaminy D₃ (VD₃L) (**34**), w tym m.in. α -metylenolaktonu (**35**), α -spirocyklopropylolaktonu (**36**), α -metylenocyklopentanonu (**37**), α -gem-dimetylolaktonu (**38**) oraz α -metylenoamidu (**39**). Stwierdzili oni najsilniejsze działanie, względem nowotworowej linii komórkowej HL-60, α -metylenolaktonowej pochodnej (**35**) i brak, lub słabe działanie pozostałych. Zaskakujący brak aktywności α -metylenoamidu autorzy tłumaczą osłabieniem zdolności do reakcji Michaela z biologicznymi nukleofilami, ze względu na obecność elektrodonorowego atomu azotu w α pozycji do grupy karbonylowej. α -Metylenocyklopentanonowa pochodna (**37**) natomiast posiadała aktywność dość obniżoną, choć większą od pozostałych nasyconych.

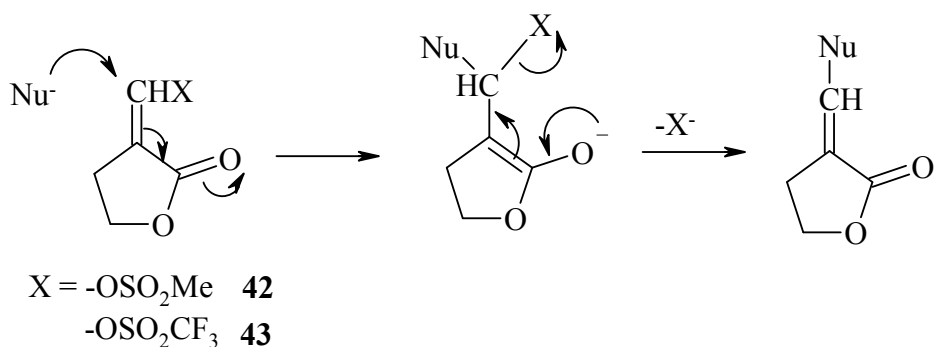


Silne antynowotworowe działanie alkilopodstawionego α -metyleno- β -karboksylaktonu, oznaczonego w literaturze symbolem C75 (**40**), przypisuje się, analogicznie do działania ceruleniny (**41**), inhibicji syntezy kwasów tłuszczowych, a co za tym idzie zwiększeniu poziomu malonylo-CoA,³³. W badaniach *in vivo* lakton ten wykazał wysoką aktywność na komórki nowotworowe raka sutka, nie działając jednocześnie na zdrowe

komórki szpiku kostnego, przewodu pokarmowego, skóry czy grasicy. W związku z tak wybiórczym działaniem tego związku podejmowane są próby jego zastosowania klinicznego.

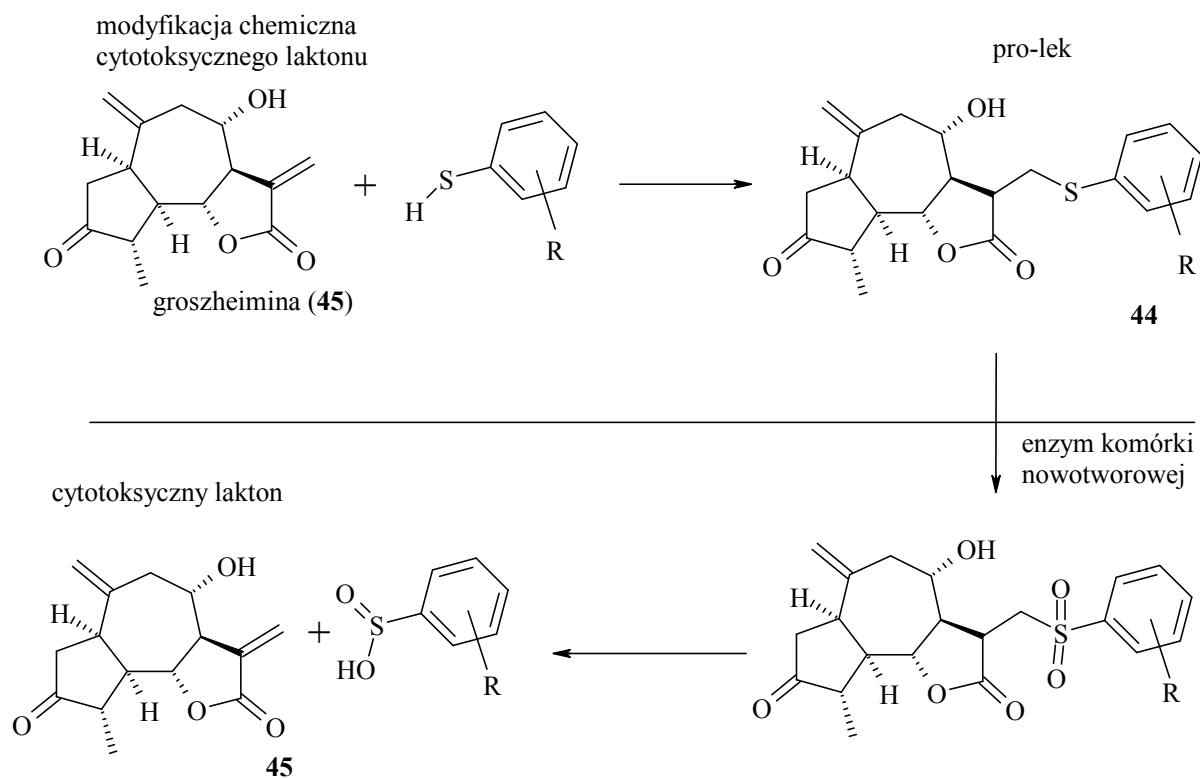


Wzmocnienie aktywności cytotoksycznej metylenolaktonów Stang i Treptow³⁴ uzyskali także przez wzrost elektrofilowości węgla metylenowego, tworząc sulfonianowe estry laktonu (42, 43). W badaniach na komórkach P388 autorzy pokazali, iż takie pochodne cechują się wyraźnie silniejszą cytotoksycznością, zapewne przez łatwiejsze reakcje z komórkowymi nukleofilami (Schemat 2).



Schemat 2 Reakcja nukleofila ze "wzmocnionym" α -metylenolaktonem

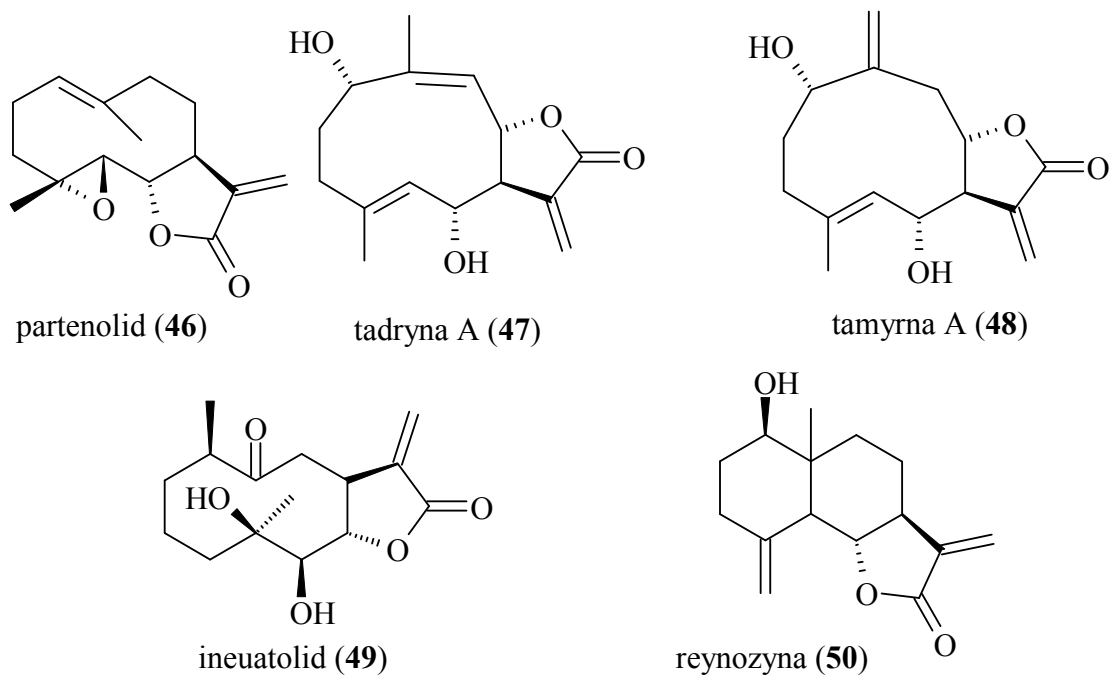
W procesie farmakokinetyki leku ważną rolę odgrywa jego dystrybucja w organizmie. Preparaty, które są efektywne *in vitro*, często w badaniach *in vivo* okazują się nieskuteczne. W przypadku zastosowania metylenolaktonów jako substancji antynowotworowych problem stanowi ich ogólna cytotoksyczność i brak wybiórczości działania na poziomie tylko komórek nowotworu. Fardella i wsp.³⁵ z dobrym skutkiem zastosowali fenylotiopochodne jako proleki (44). W komórkach nowotworowych takie pochodne ulegały utlenieniu do sulfonu, który z kolei uwalniał, poprzez reakcję retro-eliminacji cytotoksyczny lakton 45 (Schemat 3)



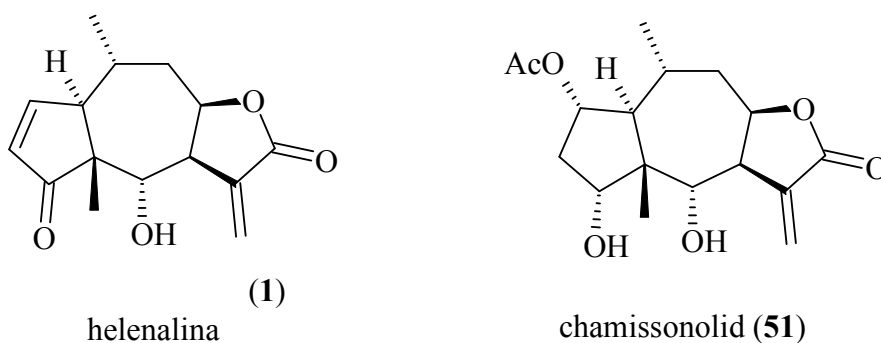
R = F, Cl, Br, OMe, Me
w pozycjach *ortho*, *meta*, lub *para*

Schemat 3 Mechanizm działania zmodyfikowanej groszheiminy

Walka z komórkami nowotworowymi polega nie tylko na niszczeniu ich związkami cytotoksycznymi (ich wybiórczość nigdy nie jest wystarczająco duża), ale także wywoływaniu samoistnej, programowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy. Dobrymi induktorami apoptozy, procesu niezbędnego w utrzymaniu homeostazy organizmu, w badaniach *in vitro* są helenalina (1)³⁶, partenolid (46)³⁷, oraz tadryna A (47), tamaryna (48), ineupatolid (49) i reynozyna (50) – laktony izolowane z wrotycza krwawnikowatego *Tanacetum ptarmiciflorum*³⁸.



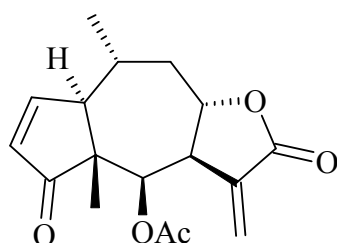
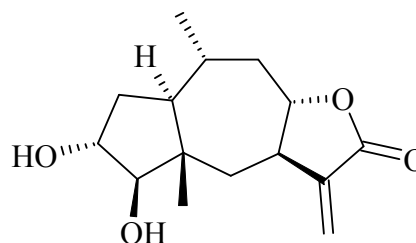
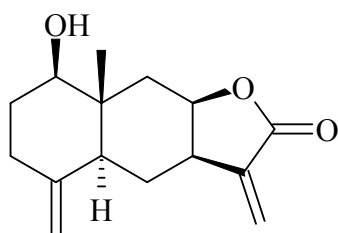
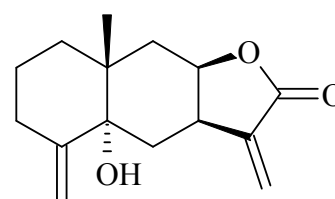
Podsumowując przegląd literatury na temat cytostatyczności α -metylenolaktonów należy tutaj stwierdzić, iż właściwości cytostatyczne i antynowotworowe, stanowią wypadkową bardzo wielu właściwości fizycznych i chemicznych laktonu. Obecność ugrupowania α -metylenowego zwiększa prawdopodobieństwo takiego działania, lecz nie przesądza o nim. Spektakularnym przykładem może być para związków o dość zbliżonej budowie: helenalina (1) i chamissonolid (51), w której pierwszy związek jest silnym induktorem apoptozy komórek nowotworowych Jurkat T, drugi natomiast posiada właściwości cytoprotekcyjne³⁹.



2.4 Aktywność na enzymy antyoksydacyjne

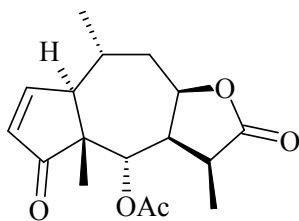
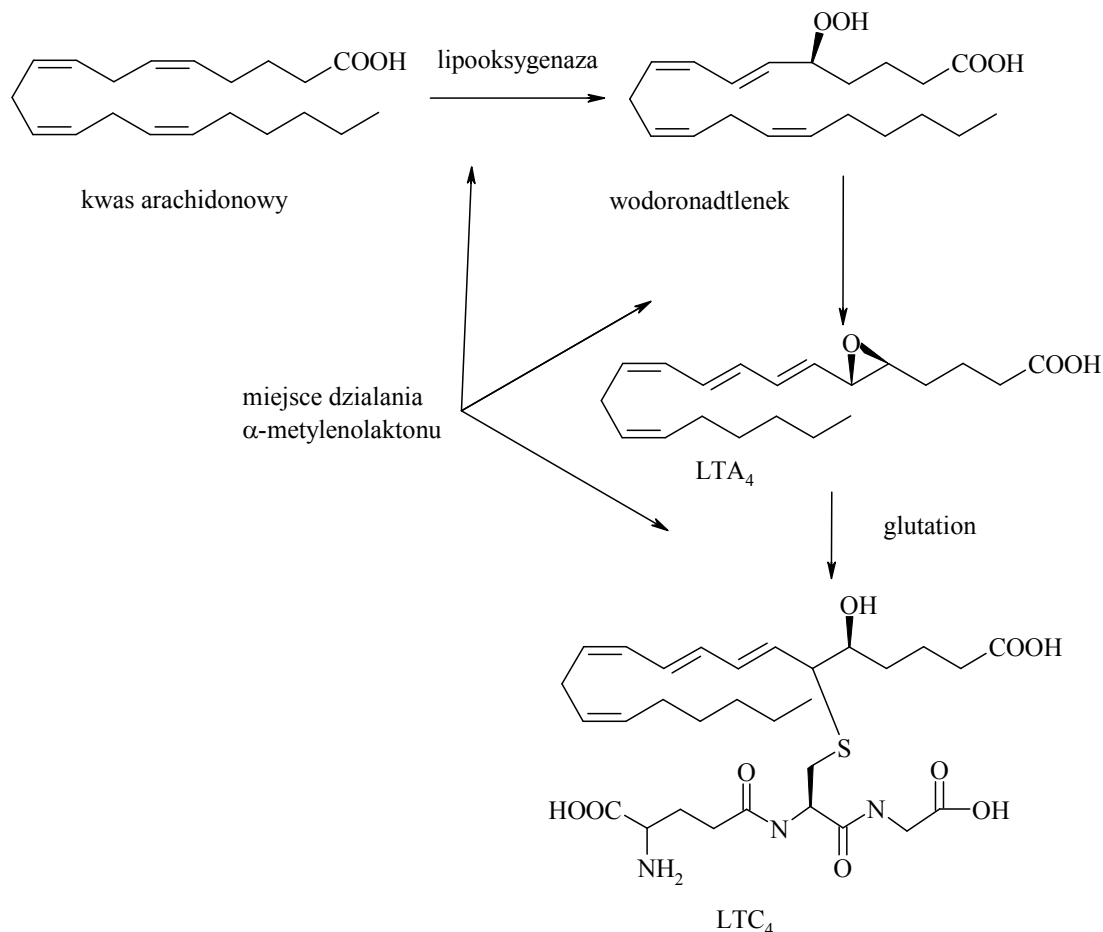
Aktywność pro-oksydacyjna *in vitro* seskwiterpenowych α -metylenolaktonów została udowodniona przez Jodynis-Liebert i wsp^{40,41}. Wykazali oni, iż takie laktony

seskwiterpenowe jak helenalina (**1**), meksykanina I (**2**), linifolina A (**52**), geigerinina (**53**), asperilina (**54**) czy telekina (**55**) wpływają na zwiększenie aktywności peroksydazy glutationowej (GPx), reduktazy glutationowej (GR) i katalazy, natomiast aktywność dysmutazy nadtlenkowej (SOD) pod ich wpływem znacznie malała. Sugeruje się także, iż seskwiterpenowe laktony mogą być inhibitorami (suside substrate) cytochromu P450⁴².

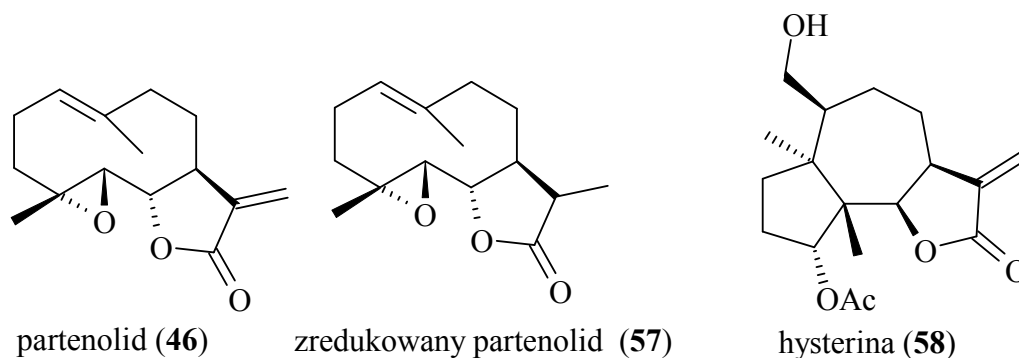
linifolina A (**52**)geigerinina (**53**)asperilina (**54**)telekina (**55**)

2.5 Aktywność przeciwzapalna

Wiele z terpenowych α -metylenolaktonów cechuje aktywność przeciwzapalna. W przypadku tej aktywności sugeruje się również, iż jest to spowodowane addycją Michaela grupy $-SH$ białek enzymatycznych do α,β - nienasyconych fragmentów laktonu. W przypadku dimerycznego czynnika jądrowego wywołującego transkrypcję czynników zapalnych (NF- κ B), pokazano, iż helenalina (**1**), selektywnie alkiluje podjednostkę p65 unieczynniając go. Rolę ugrupowania α -metylenowego w tym procesie potwierdzono^{43,44}, porównując działanie helenaliny oraz octanu jej zredukowanej pochodnej - 11 α ,13-dihydrohelenaliny (**56**). Znacząca inhibicja zarówno 5-lipooksygenazy jak i syntazy LTC₄ (Schemat 4) miała miejsce tylko w przypadku helenaliny.

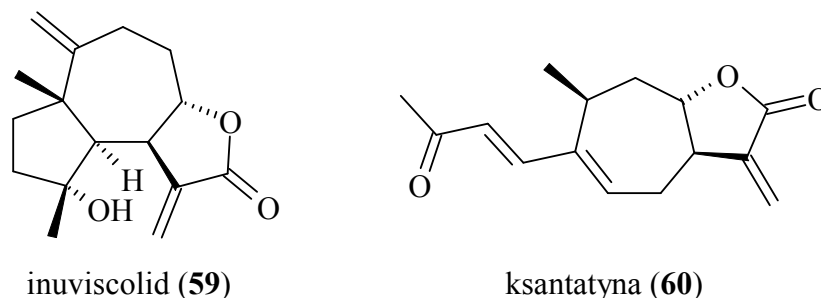
octan 11 α , 13-dihydrohelenaliny (**56**)**Schemat 4 Przeciwpalna aktywność α -metylenolaktonów⁴⁵**

Zawarty w wielu roślinach, m.in. złozeniu maruna (*Tanacetum parthenium*) partenolid (**46**) charakteryzuje się wybitnymi właściwościami przeciwzapalnymi. Stwierdzono, że wiąże się on z I κ B kinazy β , uczestniczącej w reakcjach zapalnych^{46,47}. Udowodniono także, iż alkirowana jest cysteina 179 (mutacja zmieniająca ten aminokwas prowadzi do niewrażliwości na partenolid). Tak, jak w przypadku helenaliny, autorzy udowadniali wpływ grupy α -metylenowej porównując działanie partenolidu i jego zredukowanej pochodnej (**57**). Ta ostatnia charakteryzowała się brakiem powinowactwa do I κ B kinazy β .



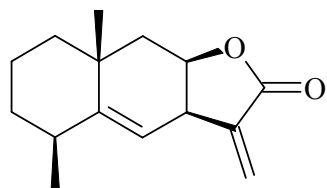
Takie działanie tego laktonu znalazło swoje praktyczne zastosowanie m.in. w zwalczaniu i terapii migreny^{48,49}. Na rynku farmaceutycznym pojawiają się już bowiem preparaty - wyciągi ze złoceń maruna, w których aktywnym składnikiem jest właśnie partenolid⁵⁰. Chloroformowy wyciąg z *Parthenium hysterophorus* i *P. glomeratum* zawierający laktony hysterinę (58), znacząco obniżały poziom czynnika zapalnego, jakim jest mieloperoxydaza (MPO)⁵¹.

Wyizolowany z *Inula viscosa* seskwiterpenowy α -metylenolakton, inuviscolid (59), wykazuje także silne działanie przeciwzapalne poprzez obniżanie poziomu leukotrienów w komórkach neutrofilii⁵².

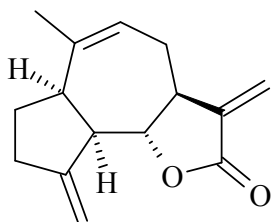


Proces zapalny występować może także jako wynik wydzielania tlenku azotu (II) przez komórki makrofagów, przy udziale enzymu iNOS (indukowalnej NO syntazy) (Schemat 5). Udowodniono^{53,54,55,56}, iż szereg seskwiterpenowych α -metylenolaktonów, jak hymenina (17), alantolakton (15), helenalina (1), ambrozyna (16), ksantatyna (60) oraz kostunolid (19), eremantyna (61), zaluzanina C (62), magnolialid (63) w sposób znaczący inhibują aktywność iNO. Co ciekawe, wykazano, iż lakton pozbawiony funkcji α -metylenowej - mokko-lakton (64), osłabia swoje właściwości biologiczne, a analog nieposiadający funkcji laktonowej (65) jest ich całkowicie pozbawiony. Inhibicja wydzielania NO przez makrofagi została także udowodniona dla kumaniny (66), laktonu obecnego w ambrozji zachodniej (*Ambrosia psilostachya*). Redukcja grupy α -metylenowej kumaniny (67) znowu prowadziła do całkowitego pozbawienia tej właściwości, co po raz kolejny dowodzi istotnego znaczenia tej grupy⁵⁷. Jednak w przypadku kumaniny autorzy udowodnili

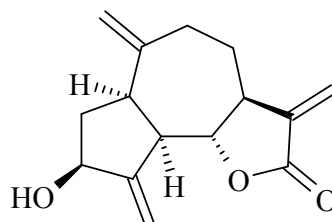
wyjątkowo wolną reakcją z tiolami, co sugeruje inny mechanizm działania tego związku na makrofagi.



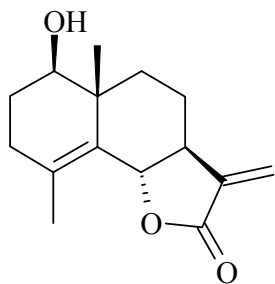
alantolakton (15)



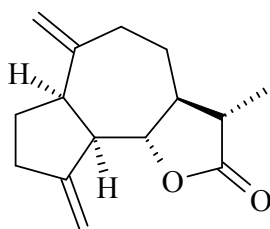
eremantyna (61)



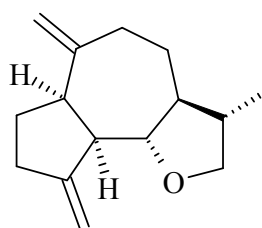
zaluzalina C (62)



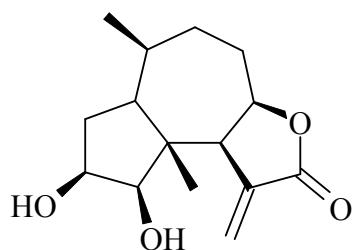
magnolialid (63)



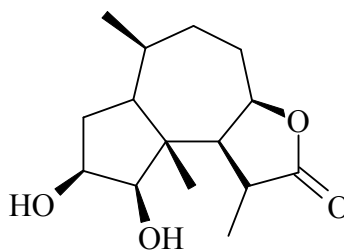
mokko lakton (64)



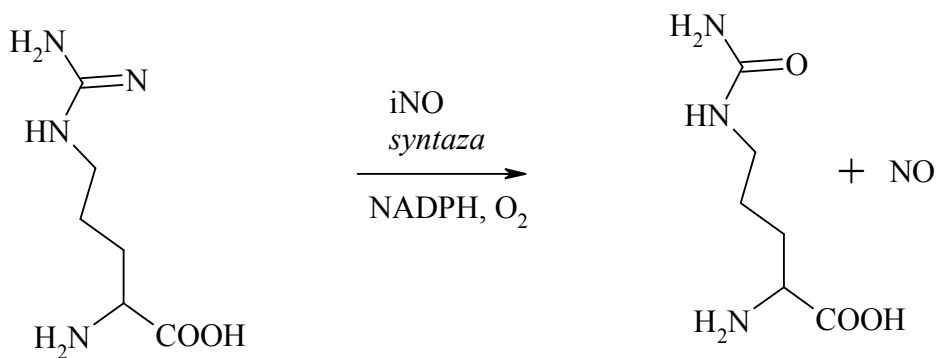
12-deoksy-analog mokko laktonu (65)



kumanina (66)



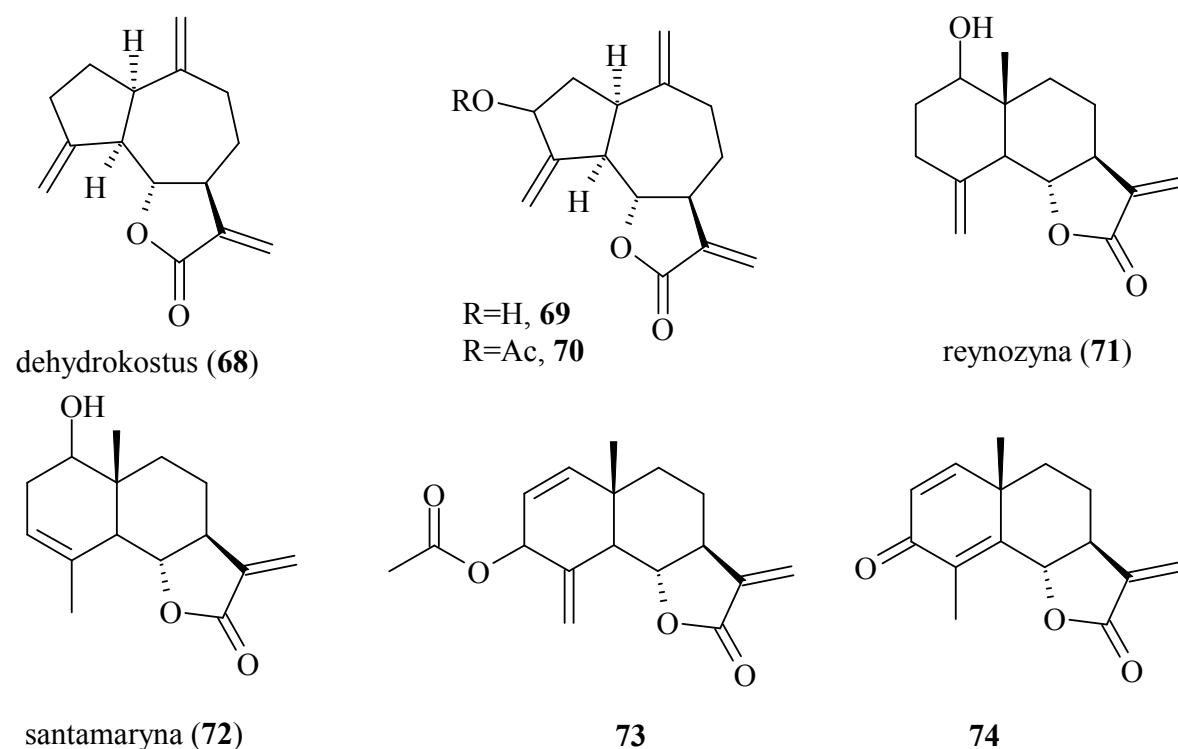
11,13 dihydrokumanina (67)



Schemat 5 Synteza NO

2.6 Działanie na dehydrogenazę aldehydową

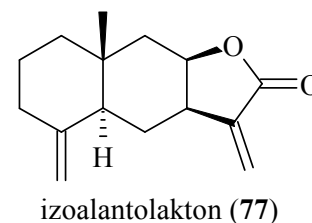
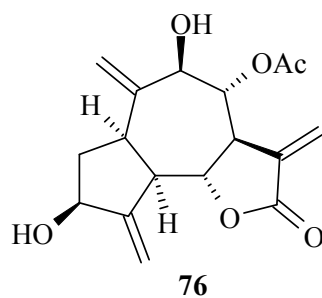
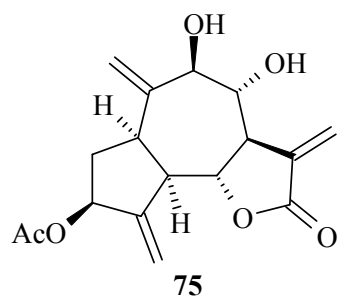
Długotrwała konsumpcja dużych dawek alkoholu etylowego może powodować liczne schorzenia organizmu takie jak zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, nadciśnienie, dysfunkcje hematopoezy, uszkodzenie nerwów obwodowych. Nadużywanie alkoholu staje się także dużym problemem społecznym i ekonomicznym. W walce z alkoholizmem używane są chemiczne inhibitory dehydrogenazy aldehydowej, jak: disulfiram (Esperal), cyjanamid, oraz benzodiazepiny zmniejszające pociąg do alkoholu. Jednakże mogą one powodować wiele skutków ubocznych, jak zaburzenia wzroku, neuropatia czy encefalopatia. W walce z problemem alkoholizmu bardzo skuteczny wydaje się być ekstrakt z wawrzynu szlachetnego *Laurus nobilis*^{58,59,60}. Zawiera on w swoim składzie takie metylenolaktony, jak kostunolid (19), dehydrokostus (68), zaluzanina D (69) i jej octan (70), reynozyna (71), santamaryna (72), 3 α -acetoksyeudesma-1,4(15)11(13)-trien-12,6 α -olid (73), 3-oksoeudesma-1,4,11(13)-trien-12,6 α -olid (74), a także seskwiterpeny nielaktonowe: β -eudesmol, β -kariofilen i jego tlenek. Wykazano, iż ekstrakt ten w odpowiedniej dawce zmniejsza 30-60 razy poziom alkoholu we krwi. Stwierdzono, że działanie takie miały tylko α -metylenowe składniki *Laurus nobilis*. Autorzy przebadali także α -metyleno- γ -butyrolakton, γ -metyleno- γ -butyrolakton, γ -butyrolakton i tetrahydrofuran, celem udowodnienia wpływu grupy metylenowej na dehydrogenazę aldehydową. Tylko α -metyleno- γ -butyrolakton posiadał takie działanie, co wskazywałoby na istotny wpływ grupy α -metylenowej.



2.7 Aktywność grzybobójcza

Pasożytnicze oraz saprofitujące grzyby stanowią dość duży problem zarówno w rolnictwie, podczas wzrostu i przechowywania roślin i wyrobów spożywczych, jak też w medycynie, będąc przyczyną wielu chorób. Stosowanie leków grzybobójczych w leczeniu grzybic układowych wiąże się z ryzykiem ciężkich powikłań, takich jak uszkodzenie nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, natomiast leczenie grzybic powierzchniowych skóry i błon śluzowych jest długotrwałe i nie zawsze daje pozytywne rezultaty. Poszukiwanie wywodzących się z roślin, naturalnych i mniej szkodliwych od syntetycznych związków jest więc celem, którego uwieńczeniem mogłoby być w przyszłości wprowadzenie na rynek agrochemiczny i farmaceutyczny nowych, mniej degradujących organizm lub środowisko preparatów.

Z naziemnych części endemicznej rośliny *Centaurea nicolai*, rosnącej na terenie Bałkanów wyizolowano gujanolidowy seskwiterpenowe α -metylenolaktony 75 i 76, wykazujące bardzo silne działanie wobec takich patogenów grzybowych, jak *Aspergillus ochraceus*, *Fusarium tricinctum* czy *Trichoderma viride* już na poziomie MIC (minimalne stężenie hamujące) rzędu kilku $\mu\text{g/ml}$ ⁶¹.



Występujący w roślinach rodzaju oman *Inula* oraz bylica *Artemisia* izoalantolakton (77) cechuje się znacznym hamowaniem wzrostu ludzkich fitopatogenów⁶², co było i jest wykorzystywane w wielu naturalnych preparatach^{63,64}.

Z naziemnych części *Centaurea deusta* oraz *Centaurea thessala*, rośliny występującej na terenie Grecji wyizolowano^{65,66,67} szereg laktonów, m.in. 8- α -(4-acetylo-2-hidroksymetylo-buten-2-oiloksy) salonitenolid (78), 8 α -(4-acetoksy-3-hydroksy-2-metyleno-butanoiloksy)-sonchucarpolid (79), a także 8 α -hydroksy-4-epi-sonchucarpolid (80), 4'-acetoksymalacitanolid (81). Wykazują one niezwykle silne właściwości grzybobójcze. W Tabela 1 podano wartości MIC (minimalne stężenie hamujące) [$\mu\text{g/ml}$] dla tych związków i porównano z wartościami dla mikonazolu (82) i bifonazolu (83), będących standardowymi lekami przeciwgrzybiczymi.

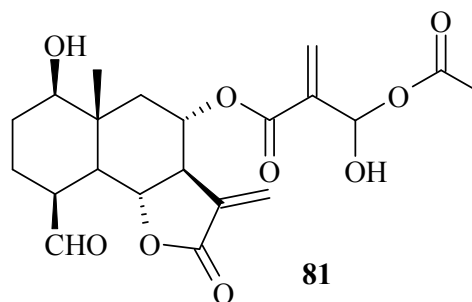
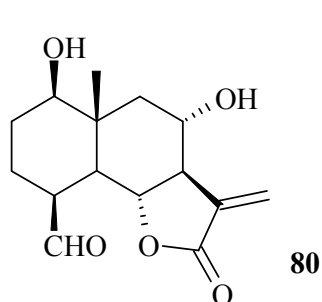
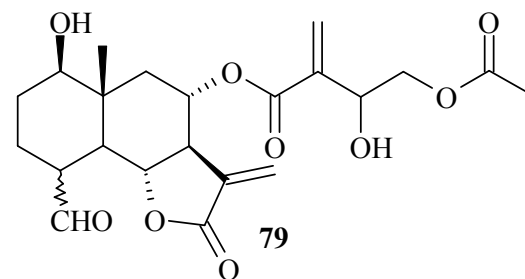
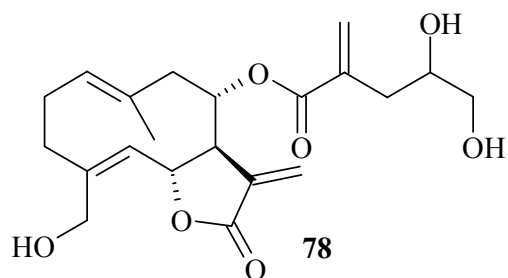
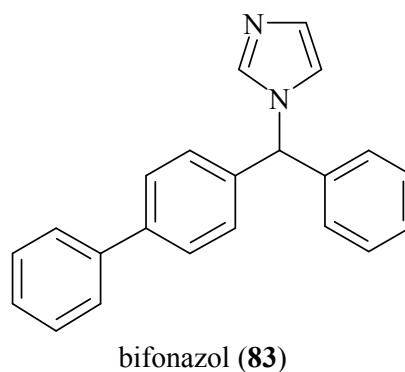
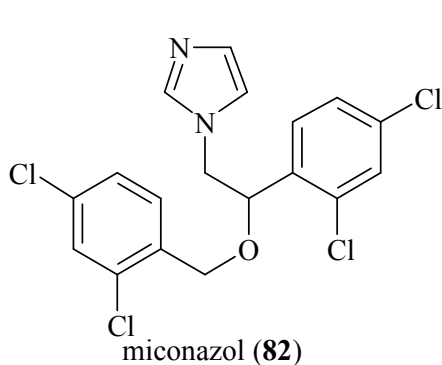
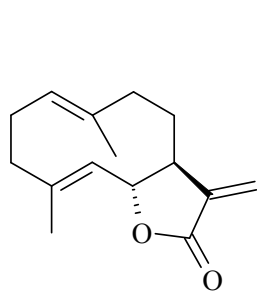


Tabela 1 Wartości MIC ($\mu\text{g/ml}$) dla α -metylenolaktonów (78, 79) i standardowych środków przeciwgrzybiczych

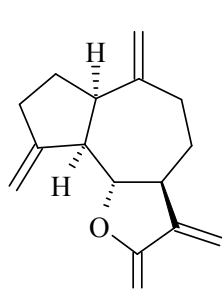
	(78)	(79)	miconazol	bifonazol
<i>A. niger</i> ATCC 6275	0,6	0,6	3,0	0,3
<i>A. ochraceus</i> ATCC 12066	0,6	0,6	3,0	0,3
<i>A. versicolor</i> ATCC 11730	0,6	0,3	4,0	0,3
<i>A. flavus</i> ATCC 9643	1,2	0,6	1,0	0,3
<i>P. ochrochloroni</i> ATCC 9112	0,6	1,2	2,0	0,45
<i>P. funiculosum</i> ATCC 36839	0,6	1,2	4,0	0,45
<i>T. viride</i> IAM 5061	1,2	1,2	4,0	0,45
<i>C. cladosporides</i> ATCC 13276	0,15	0,15	0,06	0,2
<i>A. alternata</i> DSM 2006	<0,075	0,15	1,0	0,3



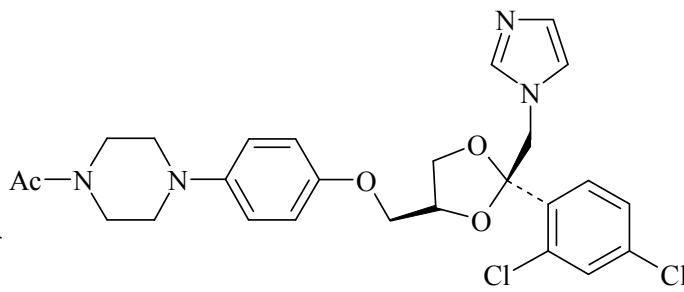
Kostunolid (19) oraz dehydrokostuslakton (84), seskwiterpenowe metylenolaktony izolowane m.in. z roślin rodziny *Compositae* w badaniach grzybobójczych przeciwko *Cunninghamella echinulata* wykazały EC_{50} (efektywne stężenie hamujące) na zbliżonym poziomie w porównaniu do kolejnego standardowego leku, ketokonazolu (85).⁶⁸



kostunolid (19)



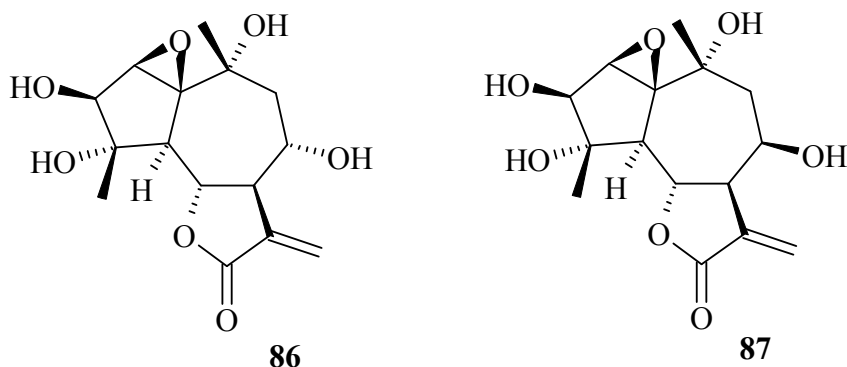
dehydrokostuslakton (84)



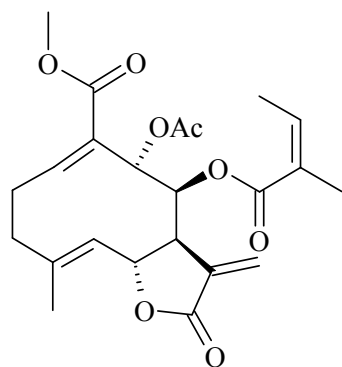
ketokonazol (85)

Z występującej w północnozachodniej części Chin rośliny *Ajania fruticulosa* stosowanej od wielu stuleci w leczeniu m.in. grzybic wyizolowano⁶⁹, odpowiedzialne za te

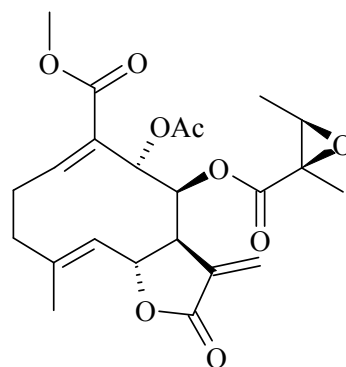
właściwości utlenione gujanolidy (**86**, **87**), które w badaniach *in-vitro* wykazywały silne hamowanie wzrostu *Candida albicans*.



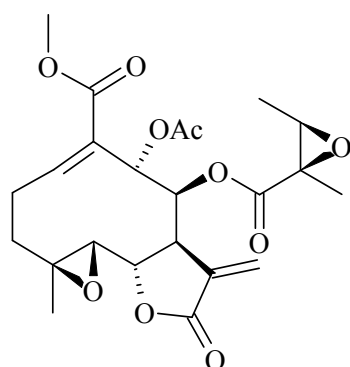
Problem atakowania organizmów przez grzyby nie dotyka tylko organizmów zwierzęcych, lecz także roślin. Bardzo częstym przypadkiem jest atakowanie upraw np. ziemniaków przez zarzę ziemniaczaną *Phytophthora infestans* często niszczącej całkowicie plony. Pewne nadzieje wiąże się z izolowaniem oraz stosowaniem naturalnych fungicydów, pozyskiwanych z innych roślin. Przykładem na to może być *Smallanthus sonchifolius*, roślina szeroko rozpowszechniona pierwotnie w Andach Wysokich, implementowana obecnie na teren Japonii i Nowej Zelandii będąca doskonałym źródłem oligofruktanów. W plantacjach tej rośliny nie są potrzebne żadne pestycydy i fungicydy. Inoue i wsp.⁷⁰ wykazał, iż spowodowane jest to obecnością w jej składzie silnie grzybobójczych α -metylenolaktonów: polimatyny B (**88**), uvedaliny (**89**), enhydryny (**90**) i melampodynina (**91**)



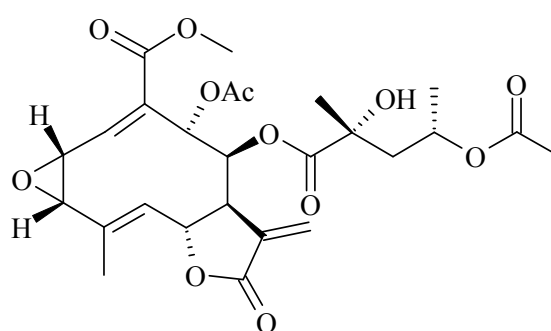
polimatyna B (88)



uvedalina (89)

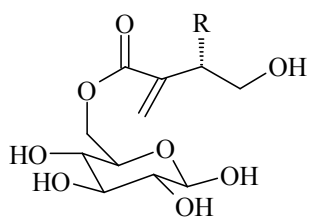


enhydryna (90)



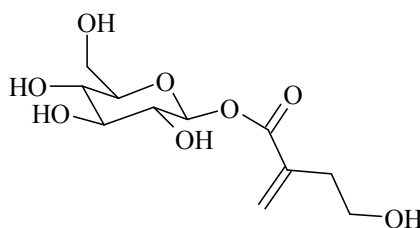
melampodynina (91)

Na koniec warto podać przykład tulipozydów (92-95) związków występujących naturalnie w bulwach tulipanów, powodujących ich dużą odporność na fuzariozę zgorzelową, wywoływaną przez *Fusarium oxysporum*^{71,72}. Glikozydy te, są prekursorami tulipaliny A (97) oraz B (98), silnie przeciwgrzybiczych metylenolaktonów i, co ciekawe, wywołujących także alergiczną chorobę skóry „tulip fingers”, tzw. „chorobę hodowcy tulipanów”.

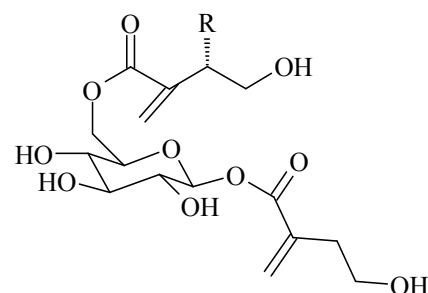


R=H 6-tulipozyd A (92)

R=OH 6-tulipozyd B (93)

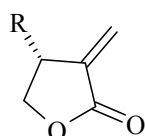


1-tulipozyd A (94)



R=H 6-tulipozyd D (95)

R=OH 6-tulipozyd F (96)



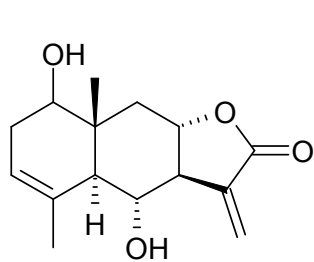
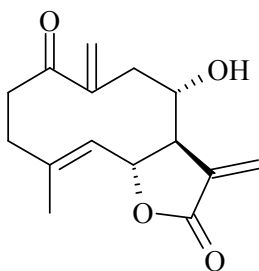
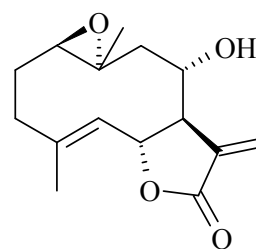
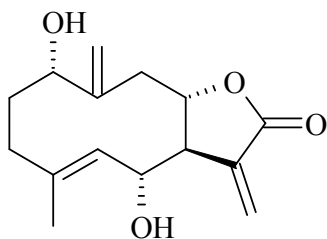
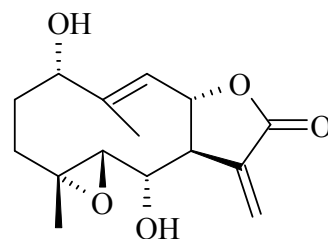
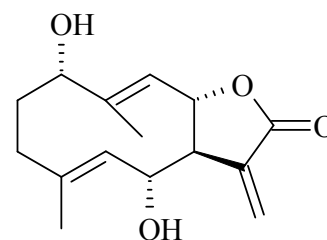
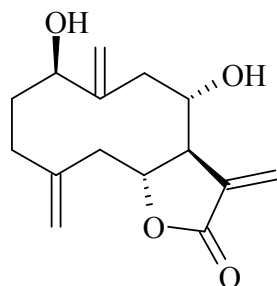
R=H tulipalina A (97)

R=OH tulipalina B (98)

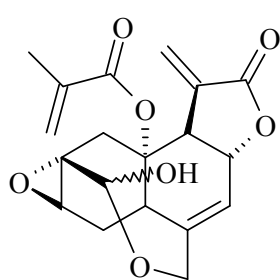
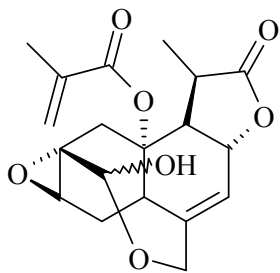
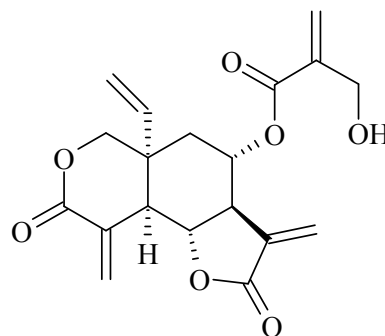
2.8 Działanie bakteriobójcze

Związki chemiczne inhibujące wzrost bakterii lub zabijające je, ze względu na szereg medycznych i farmaceutycznych zastosowań, stanowią cenny obiekt poszukiwań. Wśród wielu tego typu substancji można znaleźć także pokaźną grupę seskwiterpenowych α -metylenolaktonów.

Z naziemnych części rośliny *Tanacetum densum* wyizolowano^{73,74} sivasinolid (**99**), 8α -hydroxyanhydroverlotorinę (**100**), oraz deacetyl $1\beta,10\alpha$ -epoksydu tulipinolidu (**101**), wykazujące właściwości bakteriobójcze przeciwko *Bacillus subtilis* i *Klebsiella pneumoniae*. Inny gatunek tej rośliny, *Tanacetum argyrophyllum* posiada w swoim składzie takie metylenolaktony, jak tanachina (**102**), izospeciformina (**103**), tabulina (**104**), dentatyna A (**105**), działające na szczepy *S. aureus*, *B. subtilis* i *E. coli*⁷⁵.

sivasinolid (**99**) 8α -hydroxyanhydroverlotorina (**100**)deacetyl 1,10-epoksydu tulipinolidu (**101**)tanachina (**102**)izospeciformina (**103**)tabulina (**104**)dentatyna A (**105**)

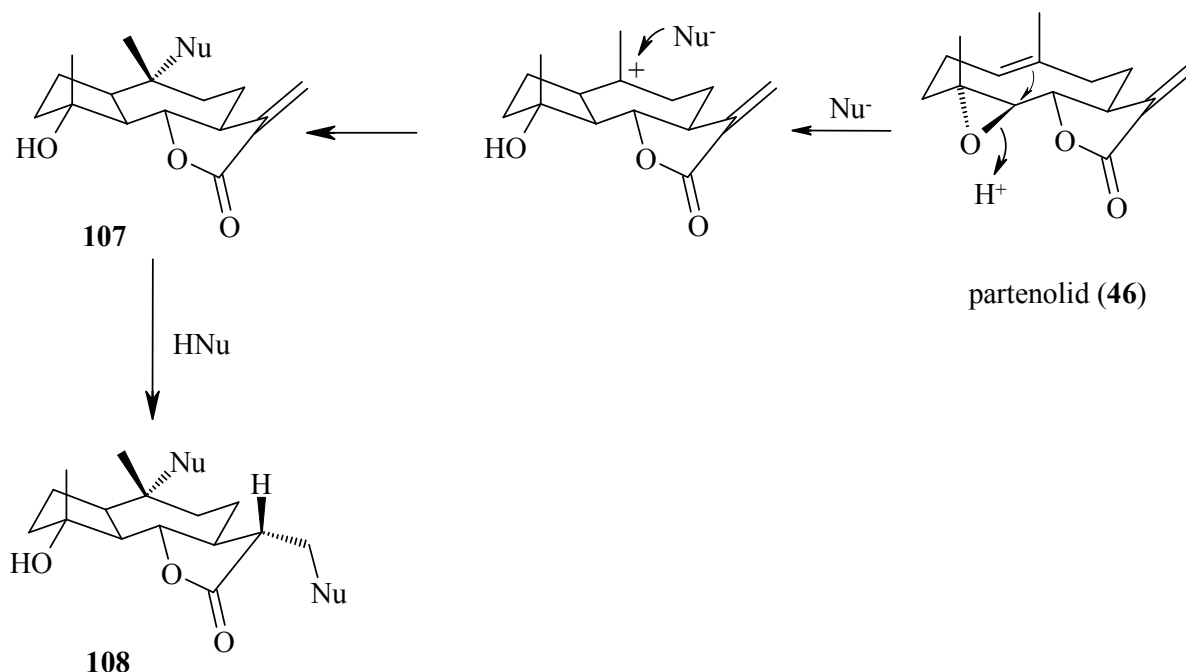
Występujący w południowej Afryce krzew *Veronia colorata* zawiera w swoim składzie laktony, przebadane na aktywność bakteriobójczą: wernolid (**13**), 11 β ,13-dihydrovernolid (**106**) oraz podwójny α -metylenolakton - wernodalinę (**12**)⁷⁶. Wysoką aktywność przeciw bakteriom Gram (+) wykazują w tym przypadku tylko laktony, posiadające ugrupowanie α -metylenowe. Fakt ten stanowi kolejny dowód tezy, iż to właśnie grupa α -metylenowa laktonu odpowiedzialna jest za większość właściwości biologicznych seskwiterpenów.

wernolid (**13**)11,13-dihydrovernolid (**106**)wernodalina (**12**)

2.9 Działanie antymykobakteryjne

W najnowszej literaturze mikrobiologicznej spotyka się rozróżnienie pomiędzy aktywnością bakteriobójczą a antymykobakteryjną związków (dawna systematyka zaliczała mycobacterie do bakterii). W swojej pracy rozdzieliłem więc te dwie aktywności. Aktualnie ilość zachorowań na gruźlicę wciąż rośnie i szacuje się, iż co roku przybywa na świecie około 8 milionów nowych zachorowań, z czego ponad 3 miliony kończą się śmiercią. Odkryte w latach 40 i 50 ubiegłego wieku antybiotyki przeciwgruźlicze powoli wywołują oporność szczepów *Mycobacterium tuberculosis*. Prowadzone są więc ciągle poszukiwania nowych związków, mogących w przyszłości zastąpić lub wspomóc wykorzystywane dzisiaj leki. Fischer i wsp.⁷⁷ przebadali kilka par α -metylenolaktonów o działaniu przeciwmikobakteryjnym, oraz ich α -metylo pochodne. Dowiedli, iż aktywność zdecydowanie spada przy braku α,β wiązania podwójnego w stosunku do grupy karbonylowej. Dokładnie nie jest znane miejsce działania laktonów, autorzy przypuszczają iż może to być fosfofruktokinaza lub inny niezbędny enzym, ulegający alkilowaniu. Nadzwyczajna aktywność partenolidu (**46**) skłoniła autorów do opracowania mechanizmu

alkilowania partenolidu, zakładającego addycje dwóch cząsteczek nukleofila i tworzenie produktów (**107**, **108**) (Schemat 6):



Schemat 6 Reakcje alkilowania partenolidu

2.10 Właściwości allelopatyczne α -metylenolaktonów

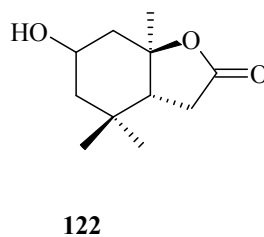
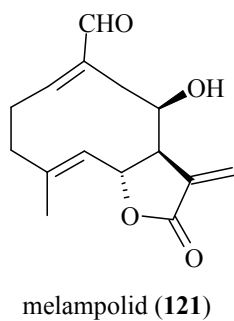
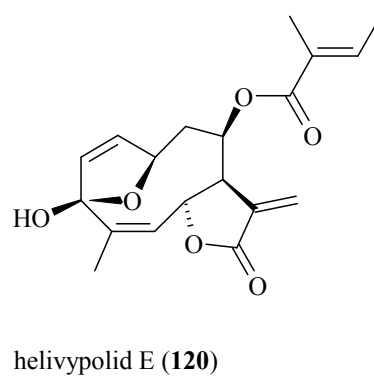
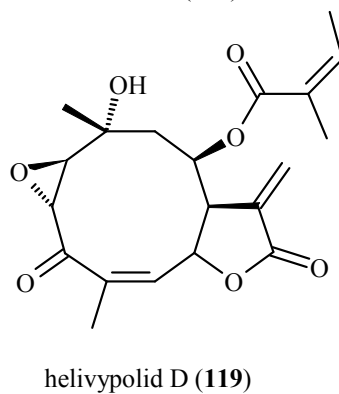
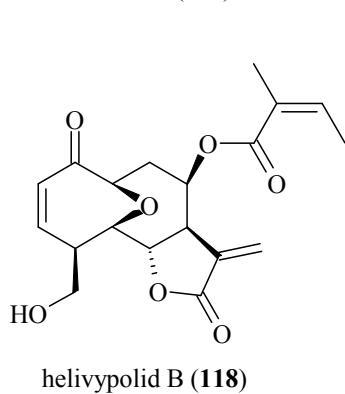
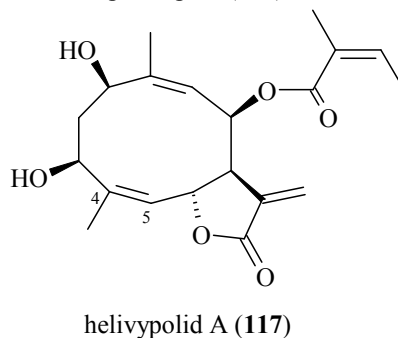
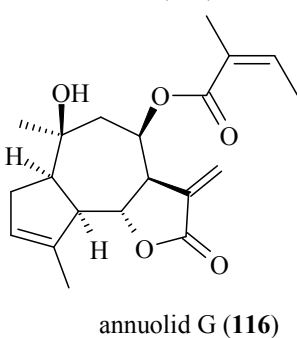
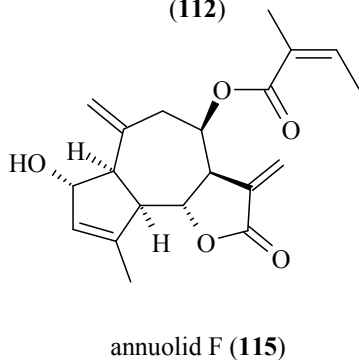
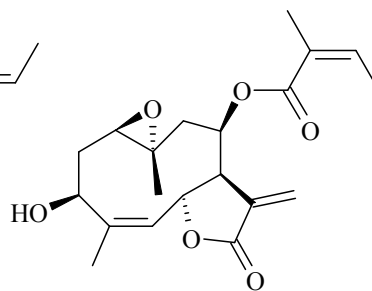
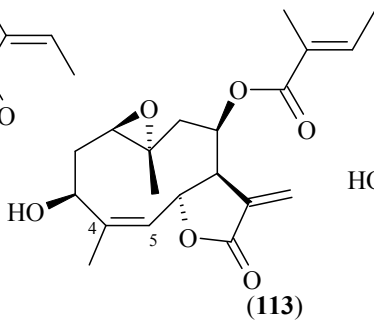
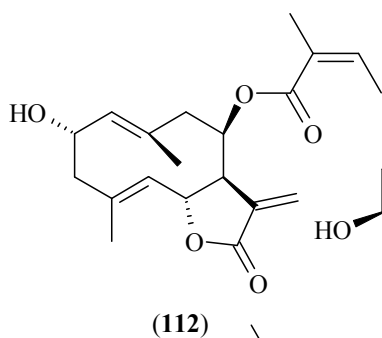
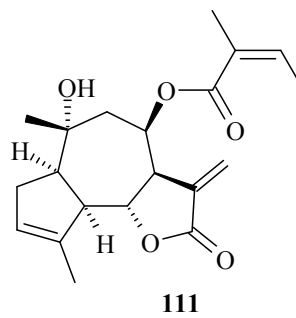
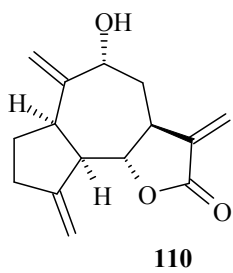
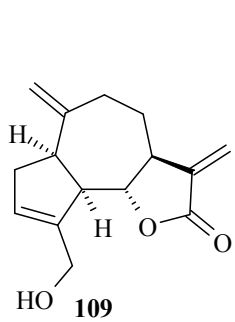
Stosowanie syntetycznych insektycydów i herbicydów w uprawach roślinnych niesie za sobą takie skutki uboczne jak zanieczyszczanie środowiska, tworzenie się oporności, zaburzenie równowagi ekologicznej. W związku z tym poszukuje się coraz to nowych naturalnych herbicydów. Coraz większe nadzieje wiąże się z używaniem tanich, dostępnych i bezpiecznych ekstraktów roślinnych i zastępowanie nimi oprysków syntetycznymi herbicydami.

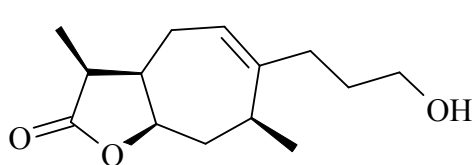
W licznych badaniach obserwuje się wpływ seskwiterpenowych α -metylenolaktonów, występujących naturalnie w roślinie na wzrost i rozwój innych roślin. Bardzo interesującym przykładem, może być tutaj wpływ pewnego gatunku słonecznika uprawnego, *Helianthus annuus*, na rozwój nasion sałaty *Lactuca sativa* var *nigra*, pieprzycy siewnej *Lepidium sativum*, jęczmienia zwyczajnego *Hordeum vulgare* oraz pszenicy zwyczajnej (*Triticum aestivum*)^{78,79}. Z ekstraktów liści słonecznika wyizolowano cały szereg α -metylenolaktonów guajanolidowych i germakranolidowych (**109-114**) oraz annuolid F i G (**115**, **116**), helivypolid A, B, D, E (**117-120**), melampolid (**121**) a także prosty

trimetylohydroksybicykliczny γ -lakton (**122**). Badania nad ich aktywnością dowiodły, że choć prawie wszystkie posiadają grupę α -metylenową, ich działanie w dużej mierze zależy także od budowy pozostałej części związku. Dowiedziono, iż obecność 4,5-Z wiązania podwójnego zwiększa aktywność allelopatyczną laktonu, inhibując wzrost badanych roślin. Stwierdzono także, że inhibicja siły kiełkowania jest ogólnie większa w przypadku germakranolidów niż guaianolidów, co autorzy tłumaczą wzrostem usztywnienia cząsteczki.

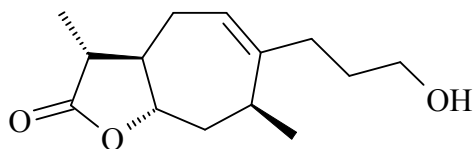
Stwierdzono także⁸⁰, że kiełkowanie takich roślin jak: sałata, pomidor, chwastnica jednostronna, w obecności nasion słonecznika jest bardzo znacznie ograniczone. Wpływ ten przypisuje się wytwarzanym dwóm izomerycznym laktonom: sundiversifolidowi (**123**) oraz diversifolidowi (**124**). Inhibują one kiełkowanie innych roślin już w stężeniu 30 ppm.

Rosnąca na obszarze Meksyku *Ratibidia mexicana*, popularna roślina lecznicza, z korzeni której wytwarza się napary stosowane w leczeniu bólów głowy i przeziębień zawiera izoalantolakton (**75**) oraz elema 1,3,11-trien-8,12-olid (**125**), która wpływa hamująco na wzrost *Amaranthus hypochondriacus*, *Echinochla crus-galli*⁸¹. Badając ich działanie stwierdzono wpływ α -metylenolaktonu na zahamowanie syntezy ATP, wychwytu protonu i transportu elektronów z wody do metylowiologenu. Mechanizm ten wydaje się być podobny do efektu innych herbicydów, inhibitorów reakcji Hill'a (parakwat, dikwat). Celem udowodnienia działania α -metylenowego fragmentu laktonu syntezowano nasyconą (**126**) oraz pirazolową (**127**) i epoksydową (**128**) pochodną. Analogi te charakteryzowały się wysoce ograniczonym działaniem, potwierdzając istotny wpływ grupy α -metylenowej.

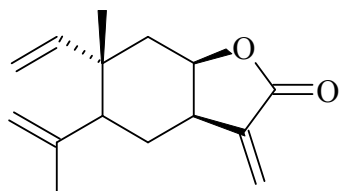




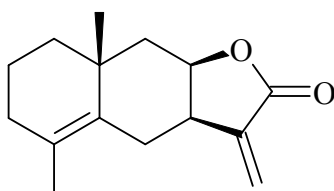
sundiversifolid (123)



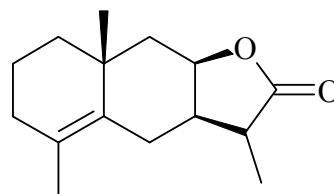
diversifolid (124)



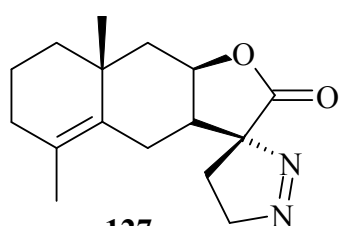
125



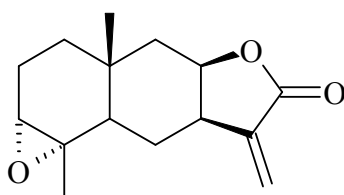
izoalantolakton (75)



126

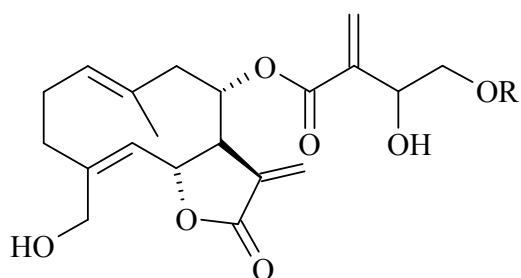


127



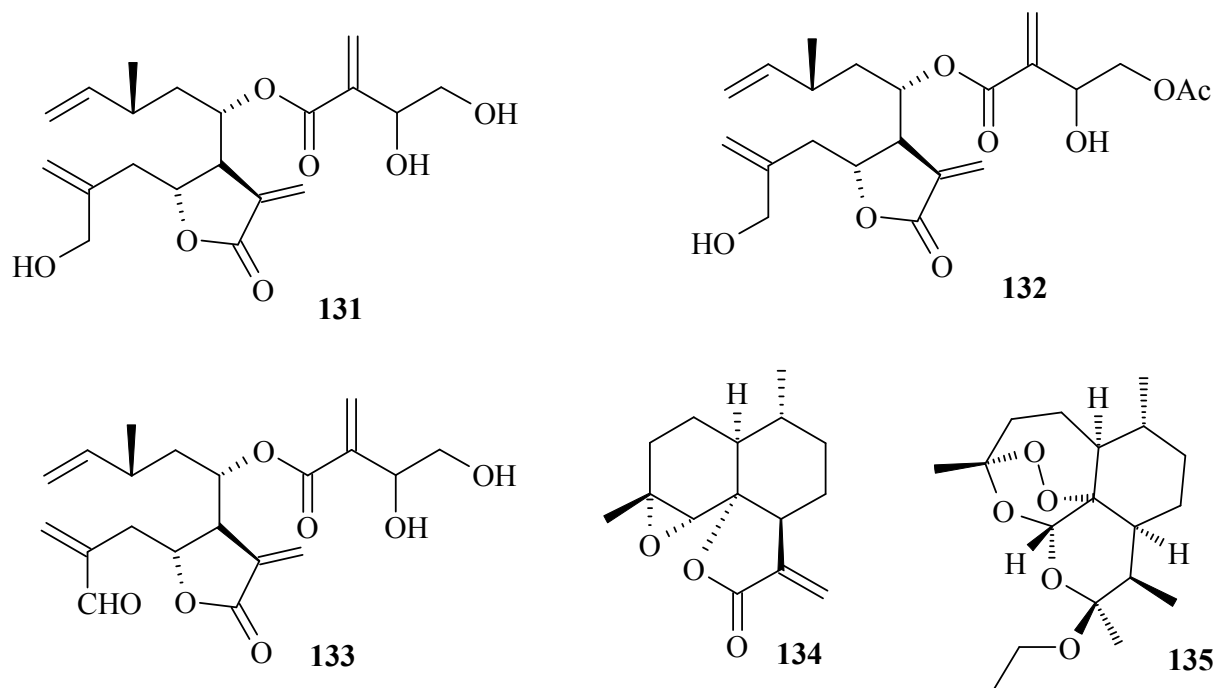
128

Stwierdzono⁸², iż występowanie tak popularnego w naszej szerokości geograficznej chwastu, chabra drobnogłówkowego (*Centaurea diffusa*) wiąże się ze zdobywaniem przewagi ekologicznej w postaci wydzielanych przez niego seskwiterpenowych α -metylenolaktonów: knicyny i jej octanu (129,130), eudesmanolidów (131-133). Bylica roczna (*Artemisia annua*) także posiada właściwości ograniczające kiełkowanie i wzrost wielu roślin⁸³. Co ciekawe, okazało się iż wydzielany α -metylenowy seskwiterpen – arteannuina B (134) jest aktywny na jednoliścienne, natomiast seskwiterpenowy acetal - arteter (135) na dwuliścienne⁸⁴.

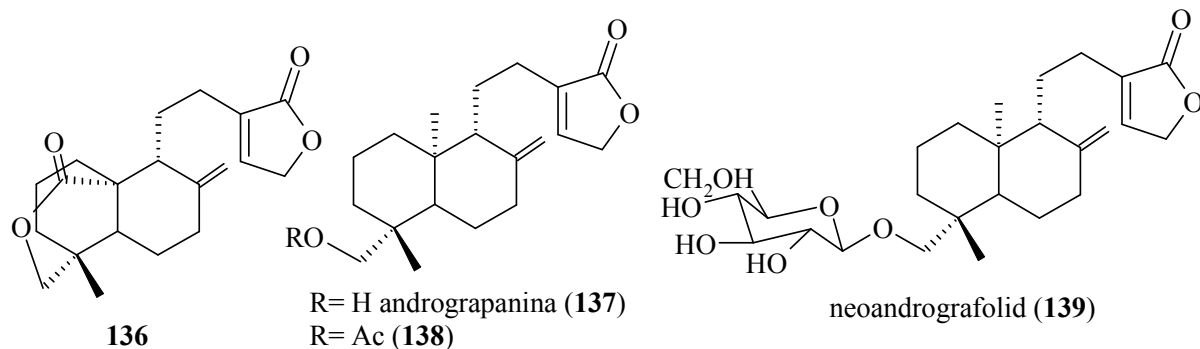


R= H knicyna (129)

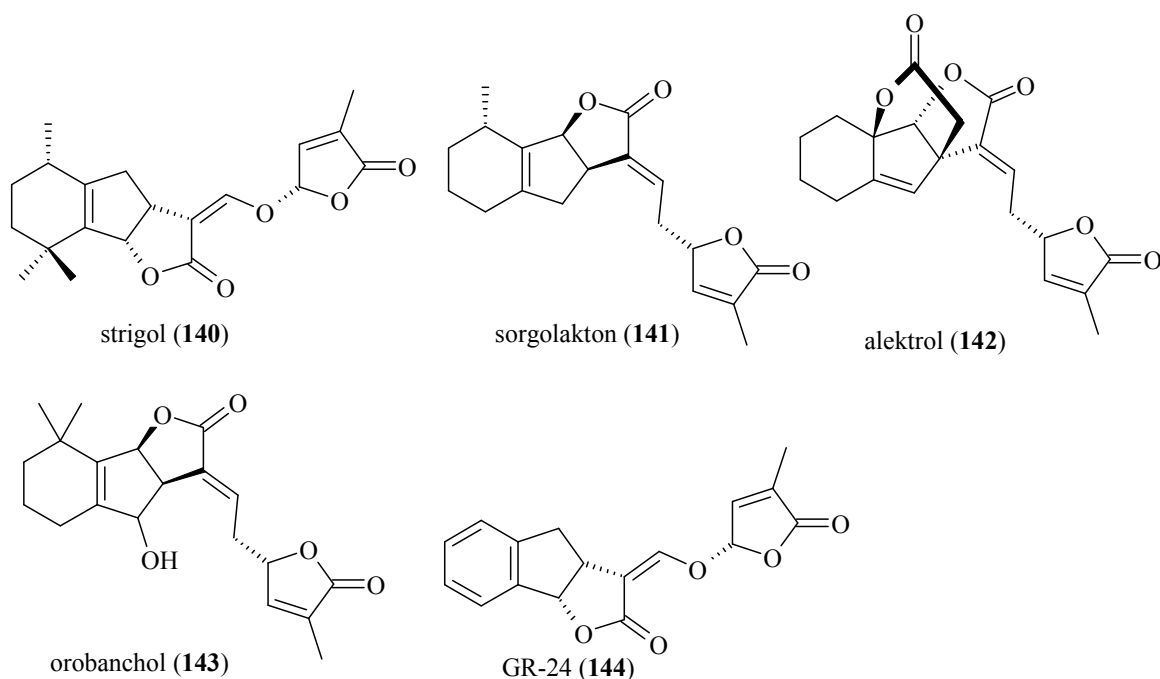
R= Ac (130)



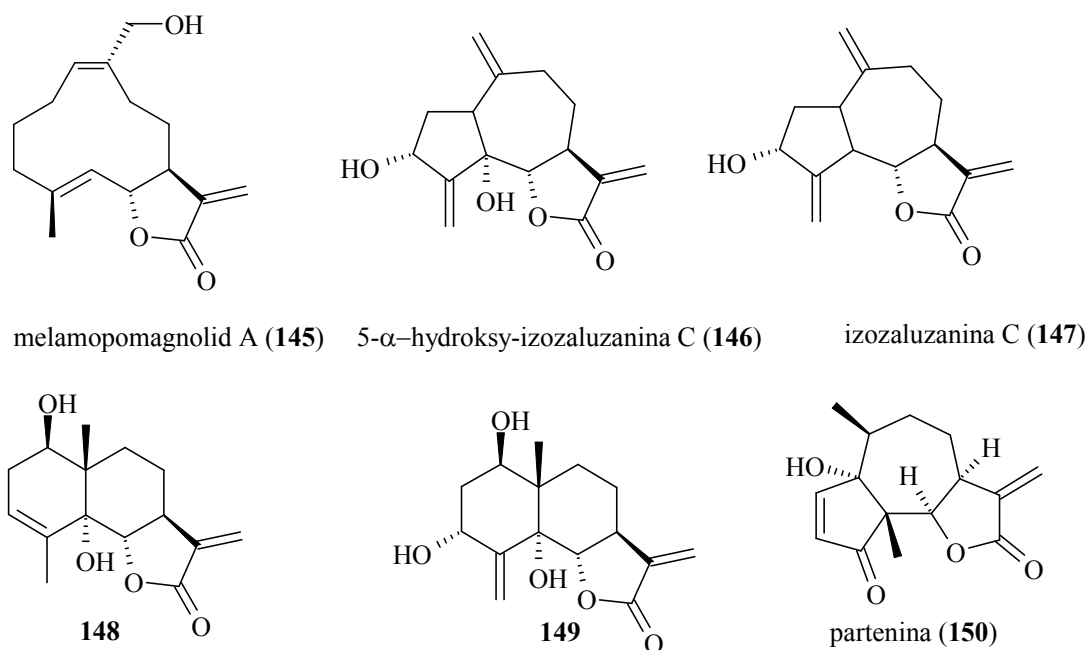
Zjawisko allelopatii dotyczy nie tylko roślin lądowych, ale też i wodnych. Zaobserwowano⁸⁵ iż rdestnica pływająca *Patamogeton natans* silnie inhibuje wzrost fitoplanktonu, a aktywnymi składnikami metabolitów są tam diterpenowe laktony typu labdanu, posiadające podwójne wiązanie w pozycji α,β do grupy karbonylowej: dilakton (**136**), andrograpanina i jej octan (**137**, **138**) oraz glukozowa pochodna neoandrografolid (**139**).



Zjawisko allelopatii to nie tylko inhibicja wzrostu roślin, ale także stymulowanie kiełkowania i rozwoju innych. Przykładem mogą tu być trudne w zwalczaniu chwasty: zaraza *Orobanche cumana*, czy *Striga*. Stwierdzono, iż induktorami wzrostu tych pasożytniczych roślin są ditrepeny, jak strigol (**140**), z sorgo i kukurydzy, sorgolakton (**141**) z sorgo, alektrol (**142**) i orobanchol (**143**) z fasolnika chińskiego (*Vigna sinensis*) i koniczyny łąkowej (*Trifolium pratense*)⁸⁶. Znane jest także silne działanie tzw. czynnika GR-24 (**144**)



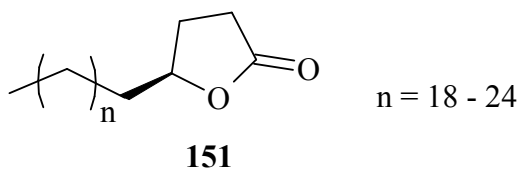
Analogiczne, stymulujące wzrost innych chwastów działanie wykazują także seskwiterpenowe α -metylenolaktony, izolowane m.in. ze słonecznika (145-149):



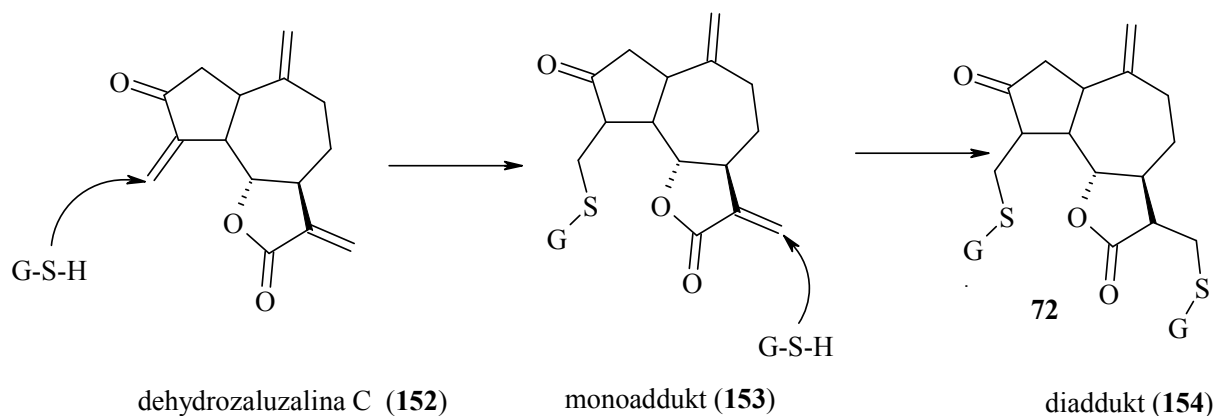
Obecnie dość duże nadzieje wiąże się z parteniną (150), która przeszła już pozytywnie testy pierwszego i drugiego etapu badań na aktywność herbicydową. Dokładne badania przeprowadzane na tym związku wykazały⁸⁷, iż przejawia ona właściwości herbicydalne na owies głuchy (*Avena fatua*), uczepek owłosiony (*Bidens pilosa*), *Ageratum conyzoides* czy pszenicę zwyczajną *Triticum vulgare*. Podana dogłębowo działała ona silniej na system korzeniowy, niż na pędy, hamując nie tylko wzrost, lecz także zmieniając zawartość wody i

chlorofilu w komórkach. Pandey i wsp.⁸⁸ wykazali, iż partenina (**150**), spowalniając rozwój hiacynta wodnego, wywołuje w jego komórkach wiele fizjologicznych zmian, od uszkodzenia błon komórkowych, poprzez zmniejszenie aktywności dehydrogenaz w korzeniu do utraty chlorofilu w liściach włącznie.

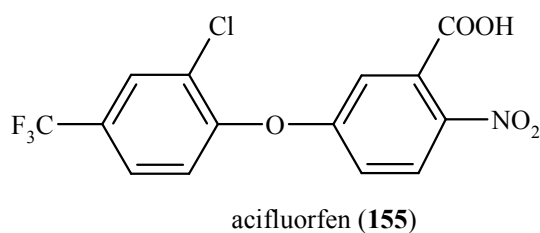
Ekstrakt z *Flourensia cernua*, rośliny występującej na obszarze Ameryki Łacińskiej, przez rdzennych mieszkańców stosowany przeciwko niestrawności, bieguncce, czerwonce wykazuje silne działanie jako retardant (związek hamujący wzrost roślin) przeciwko szarłatowi (*Amaranthus hypochondriacus*). Jego aktywnymi składnikami są m.in. długołańcuchowe laktony od tetrakozo-4-olidu do triakontan-4-olidu (**151**). Autorzy postulują, iż fitotoksyny z *A. hypochondriacus* działają na kalmodulinę (CaM), bardzo aktywne białko, współdziałające z enzymami takimi jak fosfodiesterazy, fosfatazy białkowe, syntazy NO. Takie działanie można porównać do efektu, jaki wywołuje chlorpromazyna – dobrze poznany inhibitor CaM.



Ugrupowanie α -metylenolaktonowe występuje również w wielu izolowanych z roślin fitotoksynach. Dobrze poznaną fitotoksyną jest dehydrozalizalina C (DHZ) (**152**), seskwiterpenowy α -metylenolakton, szeroko występujący wśród roślin z rodziny złożonych. Stwierdzono⁸⁹ iż hamuje on wzrost ogórka siewnego (*Cucumis dativus*), poprzez wywoływanie wycieku plazmy membranowej. Pokazano, iż najbardziej toksyczne dla komórek są produkty addycji Michaela grupy tiolowej enzymów do α,β nienasyconego fragmentu cząsteczki (Schemat 7). Interesującym wydaje się fakt, iż uzyskano cofnięcie toksycznego działania laktonu poprzez dodanie glutationu, tworzącego mono i di-addukty (**153**, **154**) z laktonem i produktami przyłączenia laktonu do enzymów. O sile działania dehydrozazuliny C może świadczyć, iż jej działanie jest porównywalne do acifluorfenu (**155**), szeroko rozpowszechnionego herbicydu o nazwie handlowej Blazer. W kolejnych badaniach wykazano⁹⁰, iż przyrost korzeni niektórych roślin (pszenica, cebula, jęczmień) był zahamowywany przez DHZ przy podobnych lub nawet niższych stężeniach w porównaniu do stosowanego w testach wzorcowego herbicydu – Logranu (59,4% terbumetryny i 0,6 % triasulfuron).



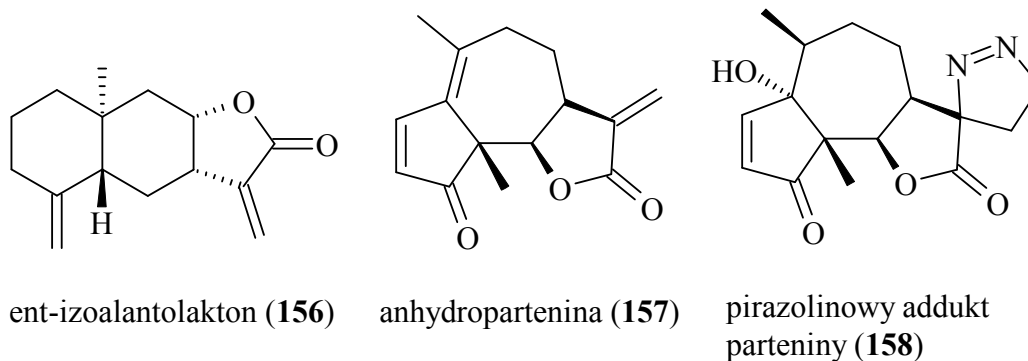
Schemat 7 Reakcja dehydrozaluzaniny D z glutationem



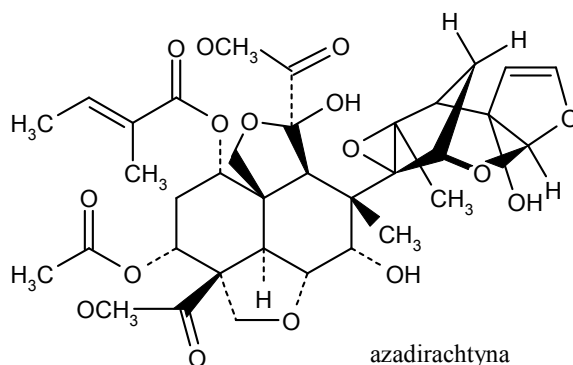
Zbliżone badania pokazały także⁹¹, iż guajanolidy, głównie dehydrokostuslakton, izolowane z *Saussurea lappa* i ich syntetyczne allilohydroksypochodne posiadały aktywność herbicydalną na poziomie – Logranu.

2.11 Aktywność ograniczająca żerowanie owadów

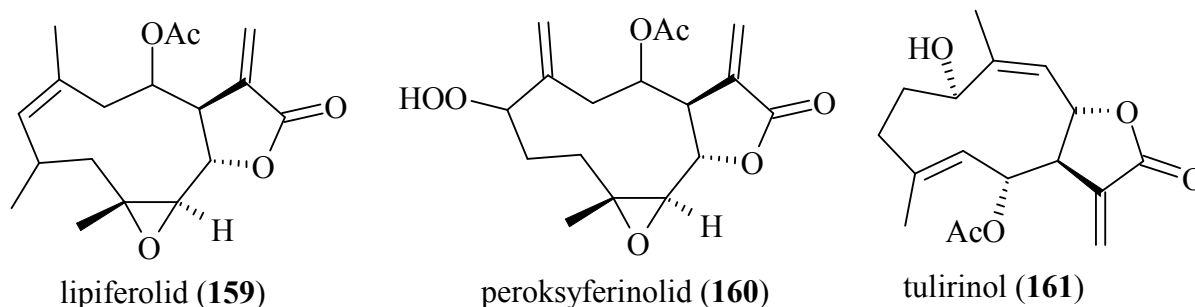
α -Metylenolaktyny oprócz oddziaływania na inne rośliny, jak ma to miejsce w zjawisku allelopatii, wykazują również aktywność biologiczną w stosunku do owadów. Szczególne znaczenie mają α -metylenolaktyny będące deterentami pokarmowymi owadów zwanych inaczej antyfidantami czyli substancjami, które działając na receptory smaku owadów ograniczają ich żerowanie. Streibl i wsp.⁹² stwierdził działanie alantolaktonu (15), izoalantolaktonu (77) oraz ent-izoalantolaktonu (156) jako deterenta pokarmowego w stosunku do wołka zbożowego (*Sitophilus granarius*), skórka zbożowego (*Trogoderma granarium*) i trojszyka ulca (*Tribolium confusum*).



Partenina (**150**) oraz anhydropartenina (**157**) wykazują działanie antyfidantne⁹³ w stosunku do larw owada *Spodoptera littura* i dorosłych osobników *Callosobrachus maculatus*. Interesujące, że pirazolinowy addukt do parteniny wykazywał działanie antyfidanta porównywalne do azadirachtyny – triterpenu obecnego w miodli indyjskiej *Azadirachta indica*, który posiada jedną z najwyższych aktywności tego typu.

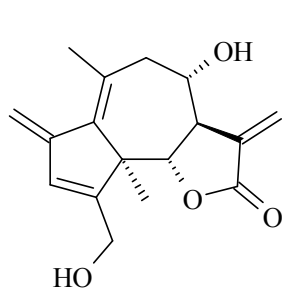


W liściach tulipanowca amerykańskiego (*Liriodendron tulipifera*) znajdują się germakranolidowe laktony: lipiferolid⁹⁴ (**159**), peroxyferolid⁹⁵ (**160**) i tulirinol⁹⁶ (**161**), będące antyfidantami w stosunku do larw ćmy *Lymantria dispar*.

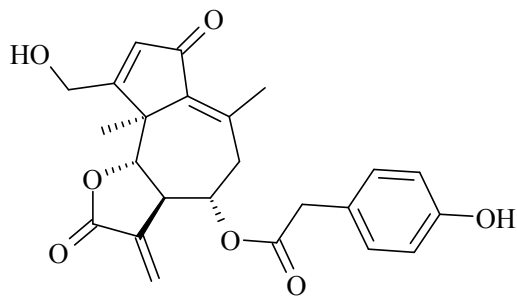


W pędach oraz stożkach korzeni cykorii podróżnika (*Cichorium intybus*) znajdują się laktucyna (**162**), laktupikryna (**163**), 8-deoksylaktucyna (**164**) oraz 11 (S), 13-dihydrolaktukopikryna (**165**)⁹⁷, które są detergentami pokarmowymi^{98,99} w stosunku do szarańczy pustynnej (*Schistocerca gregaria*). Są to substancje, charakteryzujące się

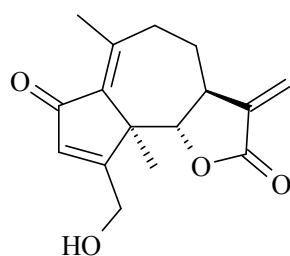
dodatkowo bardzo gorzkim smakiem o progu wyczuwalności około 1 ppm (dla ostatniego związku wynosił tylko 0,2 ppm).



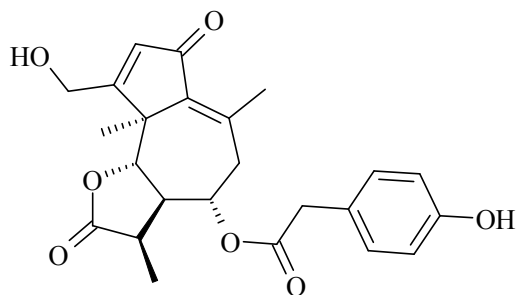
laktucyna (162)



laktupikryna (163)

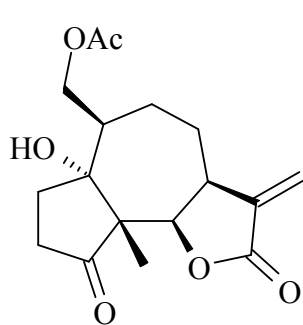


8-deoksylaktucyna (164)

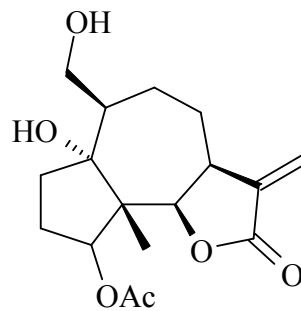


165

Dodatek do pożywienia tetraeuryny A i E (166, 167) oraz patrenolidu (46), laktonów izolowanych z różnych gatunków złocienia, znacznie hamowało rozwój szkodników: *Heliothis zea* oraz *Spodoptera exigua*¹⁰⁰.

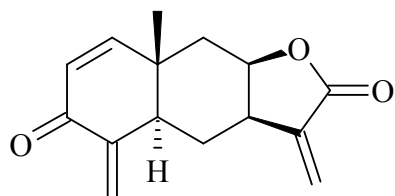


tetraeuryna A (166)

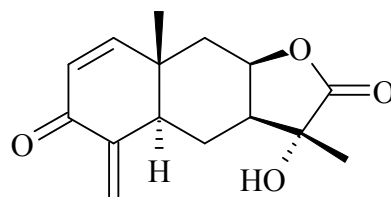


tetraeuryna E (167)

Badania pary laktonów wyizolowanych z *Encelia actoni*: enceliny (168) i farinozyny (169), jako antyfidantów względem polifagicznego *Spodoptera littoralis* wykazały znacznie silniejszą aktywność związku posiadającego ugrupowanie α -metylenolaktonowe¹⁰¹.



encelina (168)



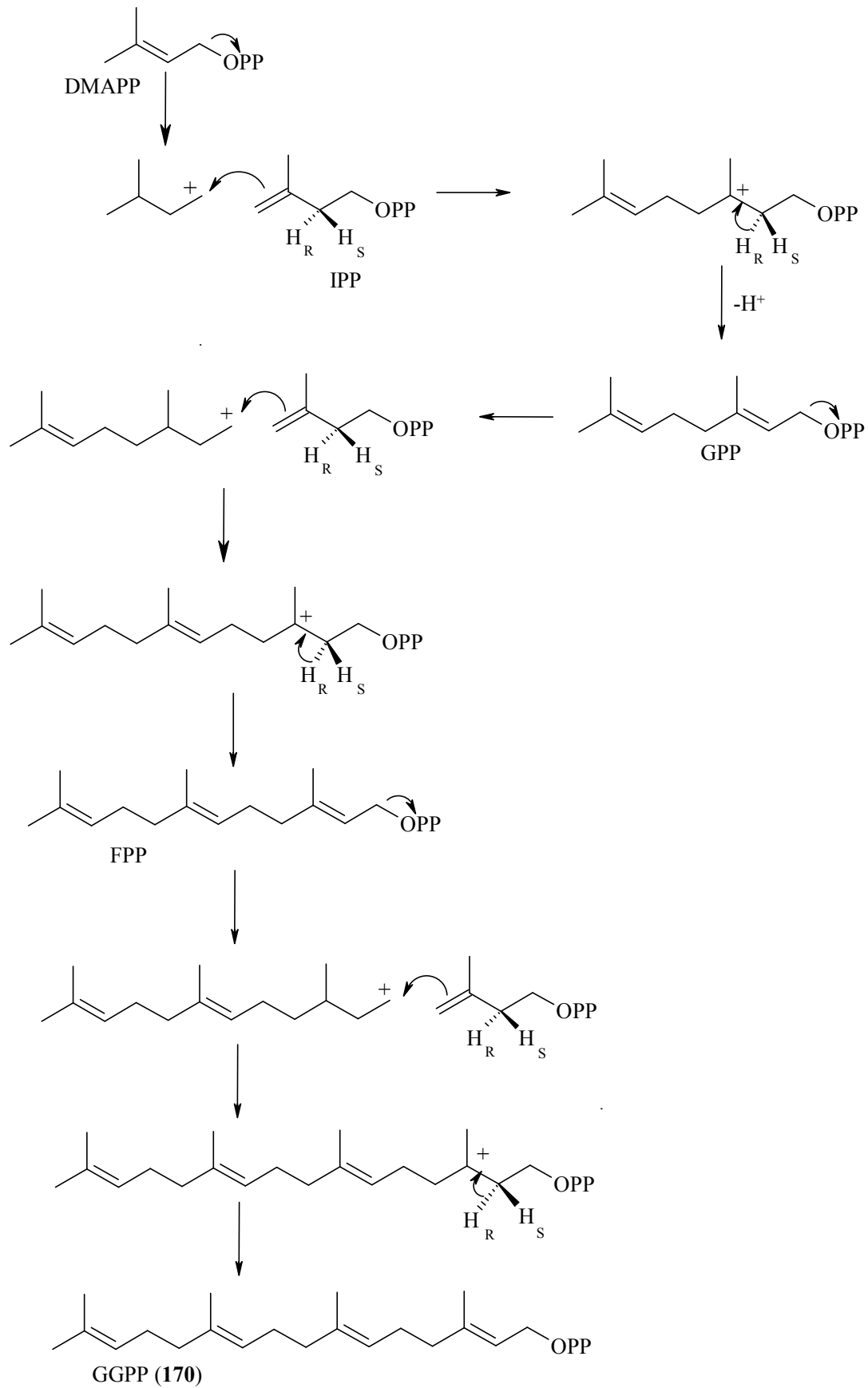
farinozyna (169)

Niestety, pomimo dużej ilości przykładów deterentnego działania związków z ugrupowaniem α -metylenolaktonowym, dokładny mechanizm ich działania nie jest do końca poznany¹⁰².

3. BIOSYNTeza PODSTAWOWYCH SZKIELETÓW SESKWITERPENOWYCH LAKTONÓW

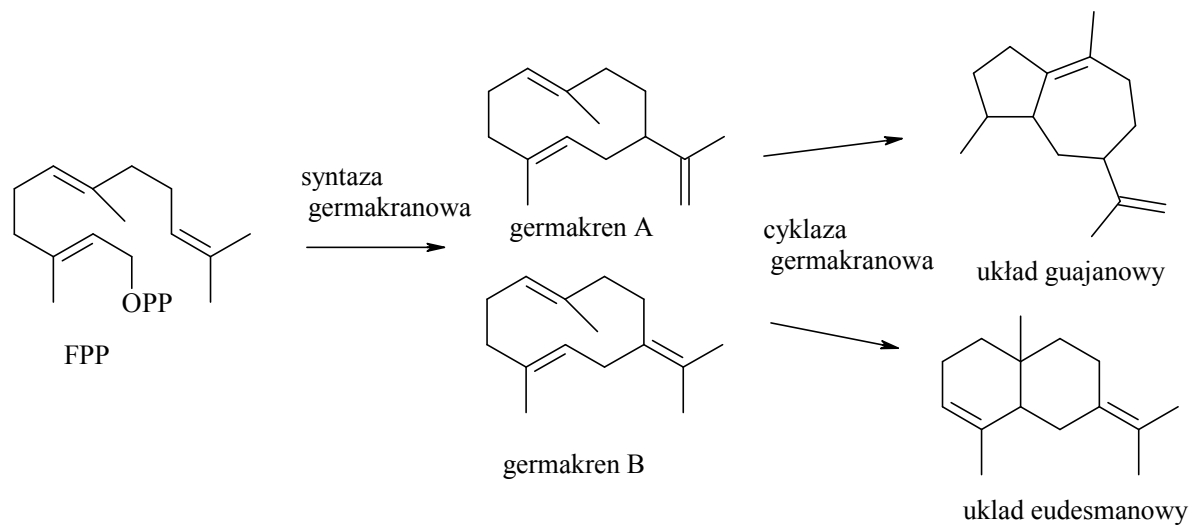
Ze względu na ogromną ilość występujących w przyrodzie laktonów omówienie ich biosyntezy znacznie wykraczałoby poza objętość tej dysertacji. Ograniczę się więc tutaj do przedstawienia powstawania najczęściej występujących w naturze typów strukturalnych laktonów.

Bez względu na ścieżkę powstawania pirofosfotanu izopentenylu (IPP) (mewalonianowa lub deoksyksylulozowa) kondensuje on z dimetyloallilopirofosforanem (DMAPP), dając dziesięciowęglowy geranylodifosforan (GPP), z którego wywodzą się monoterpeny⁴⁵. Syntaza farnezyłowa katalizuje z kolei kondensację GPP z następną cząsteczką IPP. Powstały w ten sposób piętnastowęglowy difosforan farnezyłu (FPP) jest źródłem seskwiterpenów, bądź też może podlegać dalszej reakcji kondensacji z IPP do difosforanu geranylogeraniolu (GGPP) (**170**) (Schemat 8).



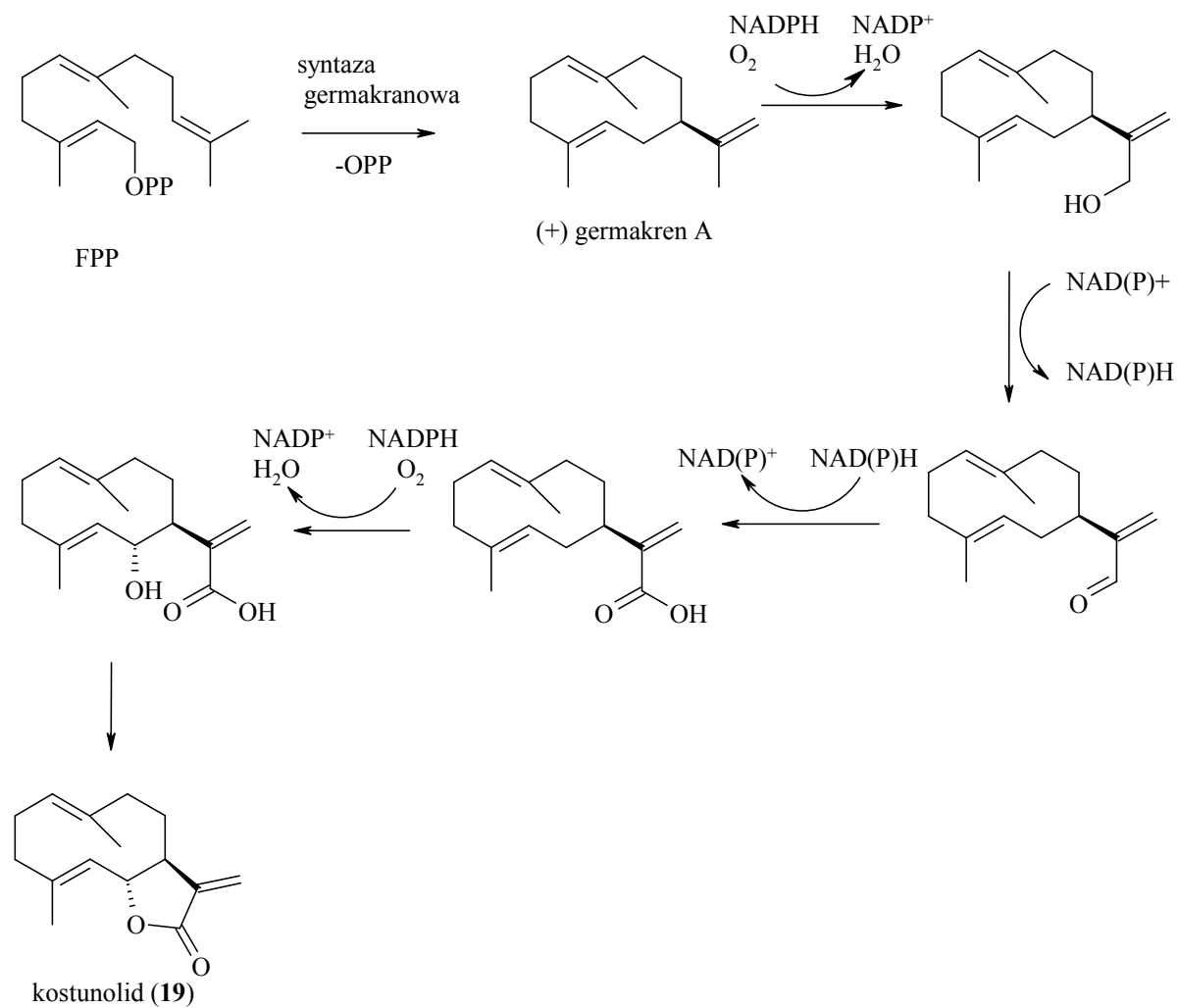
Schemat 8. Biosynteza difosforanu farnezyli (FPP) i difosforanu geranylogeraniolu (GGPP)

Laktony posiadające szkielety guajanu, elemanu, eudesmanu czy germakranu biosyntetycznie wywodzą się z FPP^{103,104} (Schemat 9).



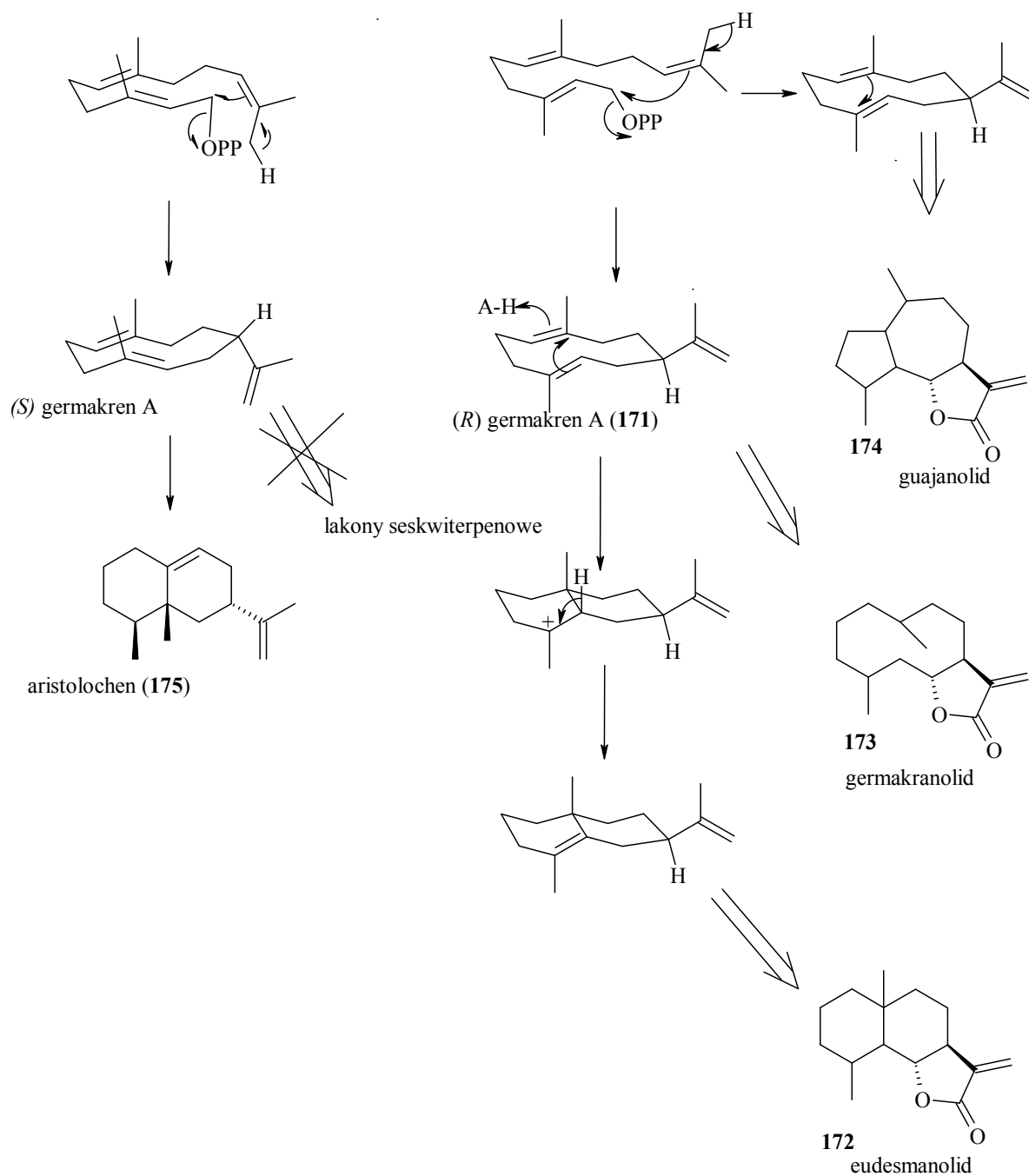
Schemat 9. Biosynteza szkieletu germakranowego, guajanowego i eudesmanowego

Poznana została dobrze biosynteza kostunolidu (**19**), laktonu występującego m.in. w cykorii¹⁰⁵. Udowodniono, iż obie hydroksylacje w allilowej pozycji odbywają się przy współdziałaniu cytochromu P-450 (Schemat 10).



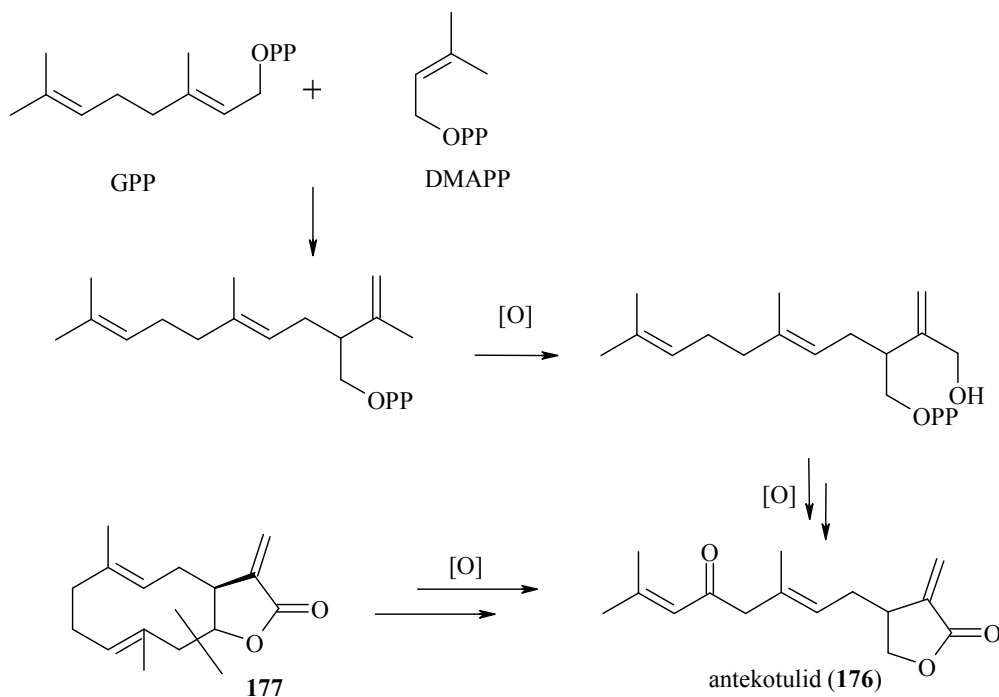
Schemat 10. Biosynteza kostunolidu z FPP

Interesująca wydaje się stereochemia cyklizacji FPP w wyniku, której powstaje germakren A (Schemat 11). Tylko izomer (*R*) (171), w którym grupa izopropenyłowa jest w pozycji ekwatorialnej podlega dalszym reakcjom utlenienia, tak więc prawie wszystkie naturalne eudesmanolidy (172), germakranolidy (173) i guajanolidy (174) laktonowy węgiel posiadać będą nad płaszczyzną pierścienia. Biosynteza szkieletu aristocholenu (175) następuje w inny sposób poprzez cyklizację (*S*)-germakrenu A.



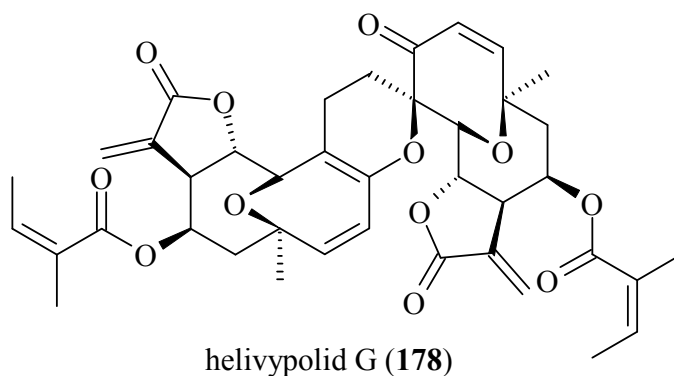
Schemat 11. Biosynteza guajano-, eudesmano- i germakranolidów

Nie wszystkie naturalne seskwiterpenowe α -metylenolaktony są bi- lub tricykliczne. Dla przykładu antekotulid (176) (Schemat 12) jest produktem kondensacji GPP z DMAPP, a następnie hydroksylacji i utlenienia do monocyklicznego laktonu (176), bądź też produktem przemian germakranolidowego prekursora (177)¹⁰⁶:



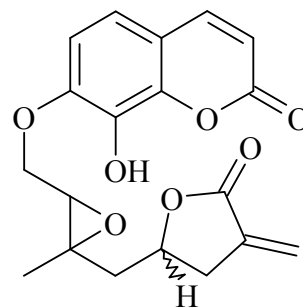
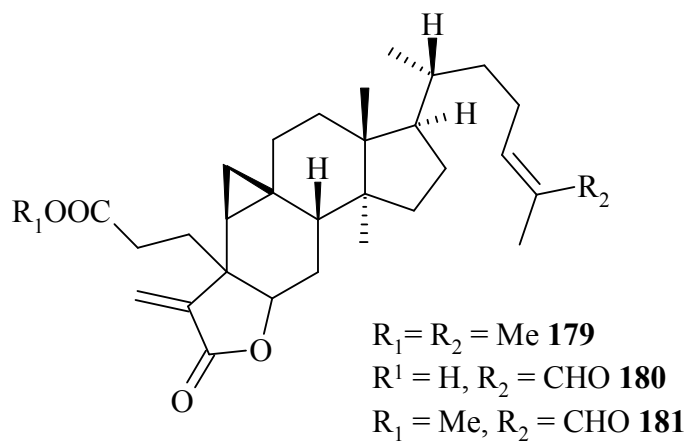
Schemat 12. Biosynteza antekotulidu

Istnieją także α -metylenolaktony, posiadające dimeryczną budowę, np. posiadający właściwości allelopatyczne helivypolid G¹⁰⁷ (178), obecny w słoneczniku zwyczajnym (*Helianthus annuus*).

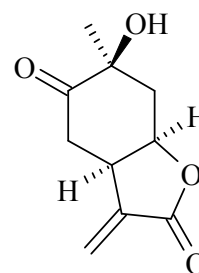
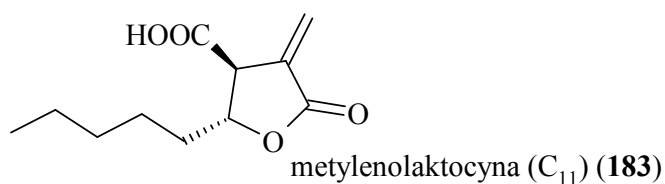


Należy też nadmienić, iż jakkolwiek naturalne α -metylenolaktony, w swojej przeważającej większości należą do grupy piętnastowęglowych seskwiterpenów, to jednak istnieje także pewna grupa laktonów posiadająca od dziesięciu do dwudziestu (i więcej) węgli. Ostatno zostały odkryte w roślinie z rodzaju *Gardenia* także silnie cytotoksyczne, o aktywności dorównującej eliptycynie, α -metylenolaktony o strukturze przypominającej steroid (cykloartanowej) – ester metylowy tubiferolidu (179), koronalolid (180) i jego ester metylowy (181)¹⁰⁸. Ito i wsp. w 2005 roku¹⁰⁹ wyizolowali z *Murraya siamensis* również α -

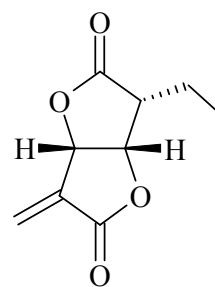
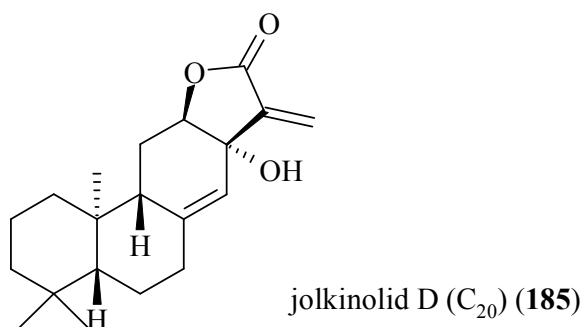
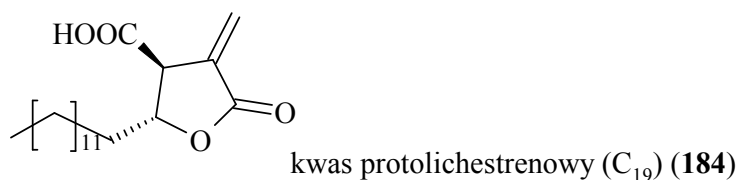
metylenolaktonowe pochodne kumaryny – murrayakumarynę B (**182**), wykazujące silną aktywność przeciwnowotworową i przeciwwirusową.



murrayakumaryna B (C_{19}) (**182**)



peonilakton B (C_{10}) (**186**)



ethisolid (C_9) (**187**)

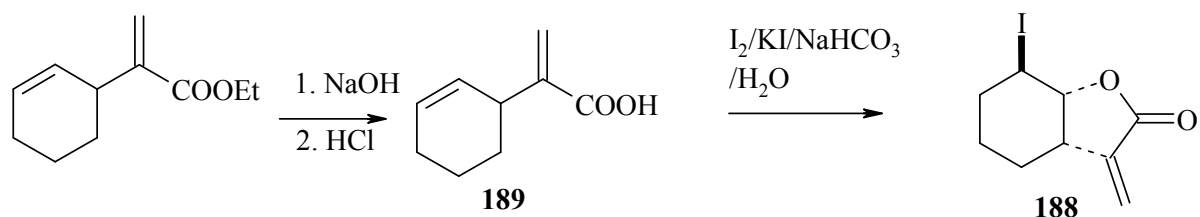
Metylenolaktocyna (**183**), kwas protolichestrenowy (**184**), jolkinolid D (**185**), peonilakton B (**186**) czy ethisolid (**187**) to kolejne przykładami metylenolaktonów, nieposiadających typowej seskwiterpenowej budowy^{110, 111, 112}.

4. METODY CHEMICZNEJ SYNTEZY α -METYLENOLAKTONÓW

Szerokie występowanie w przyrodzie, duża różnorodność właściwości biologicznych α -metylenolaktonów, a także chęć modyfikacji naturalnie występujących związków skłoniły uczonych do poszukiwania różnych metod syntezy α -metylenolaktonów. Reakcji, prowadzących do ich syntezy jest kilkadziesiąt, i choć większość z nich swój początek bierze w latach 60 i 70, to także ostatnie lata przynoszą doniesienia o całkowicie nowatorskich metodach ich syntezy. Trzy najważniejsze prace przeglądowe dotyczące tej tematyki są autorstwa P. A. Grieco (1975)¹¹³ H. M. R. Hoffmanna (1985)¹¹⁴ oraz N. Petraganiego (1986)¹¹⁵. Prezentowany w niniejszej dysertacji przegląd metod syntez ma również charakter autorski.

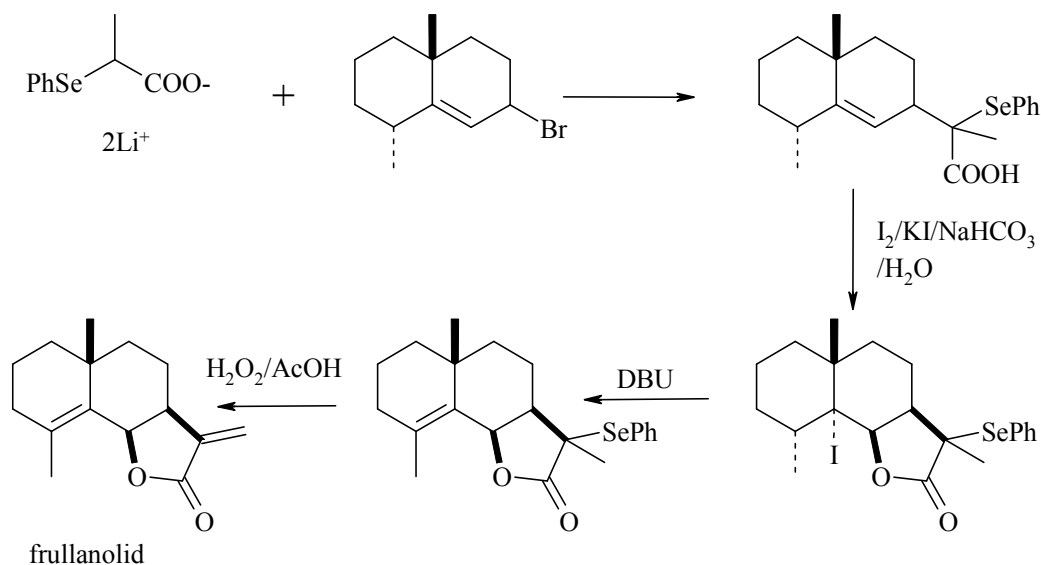
4.1. Halo- lub selenolaktonizacja γ,δ -nienasyconch kwasów

Reakcja halolaktonizacji jest wykorzystywana w syntezie organicznej od prawie stu lat, kiedy Bougoult¹¹⁶ po raz pierwszy przekształcił β,γ oraz γ,δ nienasycone kwasy w jodolaktony, wykorzystując roztwór jodu w NaHCO_3 . Reakcja ta polega na diastereoselektywnym przyłączeniu chlorowca do podwójnego wiązania a następnie ataku karboksylowego nukleofila, prowadząc do powstania halolaktonów. O jej szerokim znaczeniu może świadczyć fakt, iż, obecnie istnieje ponad sześćdziesiąt wariantów tej reakcji¹¹⁷. W syntezie α -metylenolaktonów, znalazła zastosowanie przy reakcji cyklizacji α -metylenokwasów, bądź α -metylokwasow z łatwoodchodzącą grupą przy węglu α , np. grupą fenyloselenową. Przykładem tego może być powstawanie 2-jodo-7-metyleno-9-oksabicyklo [4.3.0]nonan-8-onu (**188**), jako produktu bezpośredniej jodolaktonizacji γ,δ -nienasyconego- α -metylenokwasu (**189**) (Schemat 13)¹¹⁸. Zgodnie z mechanizmem reakcji (*trans* addycji) powstaje *cis*-laktonowy pierścień z atomem jodu w pozycji *trans* do tlenu



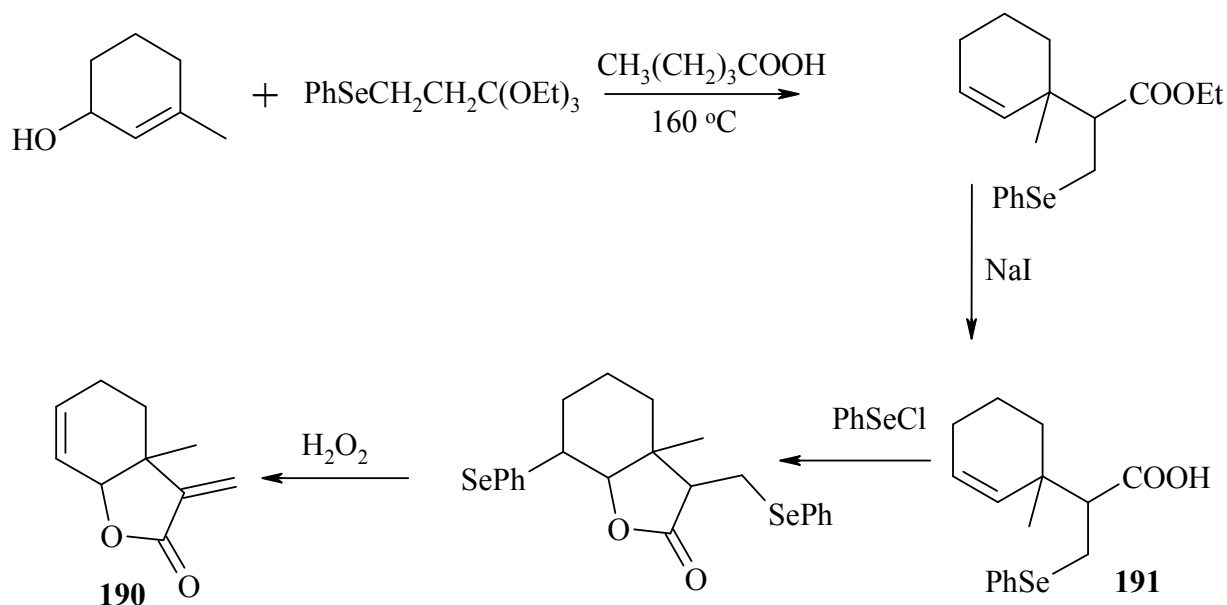
Schemat 13

Jodolaktonizację w układzie $I_2/NaHCO_3$ kwasu α -metylo- α -selenofenylo- γ,δ -nienasyconego kwasu wykorzystali Petragani i Ferraz¹¹⁹ w syntezie chemicznej frullanolidu (Schemat 14). Jest to seskwiterpenowy lakton wywołujący silne odczyny alergiczne, występujący m. in. w wątrobowcu *Frullania dilatata*. *Trans* addycja jodu do wiązania podwójnego umożliwiła w tym wypadku powstanie *cis* przyłączonego pierścienia laktonowego, położonego nad płaszczyzną pierścieni dekalinowych, w układzie charakterystycznym dla eudesmanolidów. Ugrupowanie α -metylenowe tworzy się ostatecznie w wyniku syn-eliminacji fenyloselenu 30% wodą utlenioną w obecności kwasu octowego. Grupa fenyloselenowa zapewne została wybrana, ze względu na odporność na warunki reakcji halolaktonizacji, jak też i na przewagę α -metylenowego produktu eliminacji. Należy podkreślić, iż jodolaktonizujący kwas był tu produktem reakcji substytucji α -bromocykloalkenu i podwójnej soli litowej kwasu α -fenyloselenopropionowego.



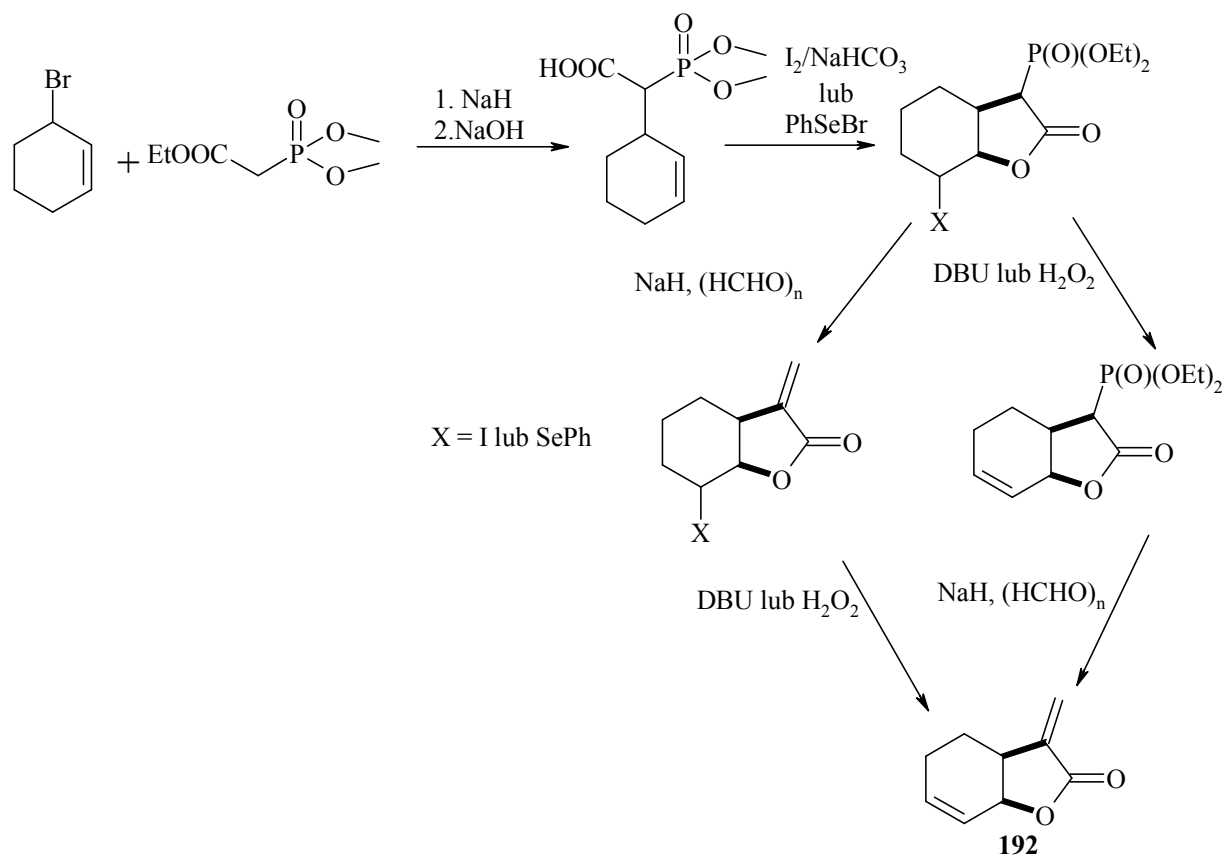
Schemat 14

Równie często co jodolaktonizacja γ,δ -nienasyconych α -metylenokwasów karboksylowych stosowana jest ich selenolaktonizacja. Raucher¹²⁰ przeprowadził selenolaktonizację α -metylofenyloseleno- γ,δ -nienasyconego kwasu (**191**) chlorkiem fenyloselenowym (Schemat 15). Podwójna eliminacja wodą utlenioną pozwoliła w ostatnim etapie syntezy na otrzymanie odpowiedniego metylenolaktonu (**190**). Interesujące w tej syntezie było otrzymanie γ,δ nienasyconego estru jako produktu reakcji przegrupowania Claisena alkoholu allilowego z ortoestrem propylo-fenyloselenowym.



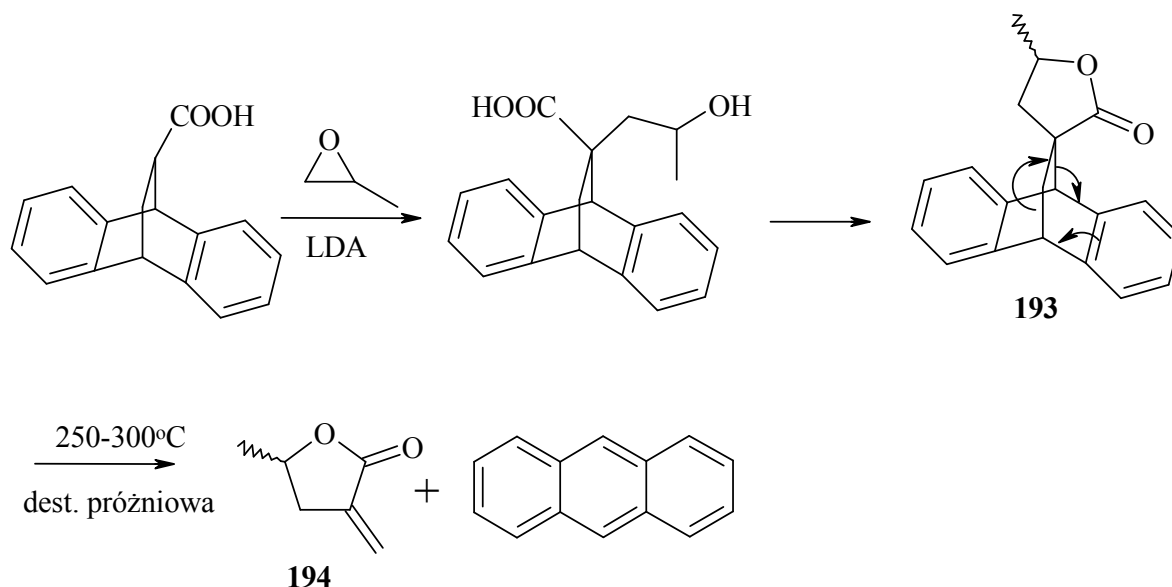
Schemat 15

Wprowadzenie grupy α -metylenowej odbywać się może także poprzez reakcje Woodsworth-Emmonsa α -fosfono-laktonów. Minami¹²¹ uzyskał fosfonolakton, jako produkt jodo- lub selenolaktonizacji γ,δ kwasu α -dimetoksyfosfono-(2-cykloheksen-1-ylo) octowego (Schemat 16). Reakcje kondensacji fosfonolaktonu z paraformaldehydem można prowadzić zarówno na jodo, jak i fenyloselenolaktonie. Grupę metylenową wprowadzono w reakcji z NaH i paraformaldehydem na dwa sposoby: przed lub po eliminacji fluorowca za pomocą DBU. Laktonizowany nienasycony kwas był produktem reakcji α -bromoalkenu i dimeylofosfonoctanu etylu, a następnie zasadowej hydrolizy.



Schemat 16

γ -Hydroksyester, posiadający na węglu α grupę łatwoeliminującą się do grupy metylenowej, w wyniku reakcji retro Dielsa-Aldera, został zsyntezowany przez McCulloch i wsp.¹²². Wykorzystali metyloakrylanowy addukt reakcji Dielsa-Aldera do antracenu (**193**), poddając go reakcji substytucji nukleofilowej z tlenkiem propylenu. Powstały spirolakton pod wpływem wysokiej temperatury ($250\text{-}300^\circ$) ulega reakcji retro Dielsa-Aldera, w wyniku czego powstaje racemiczny α -metyleno- γ -metylenolakton (**194**), z wydzieleniem się antracenu (Schemat 17)

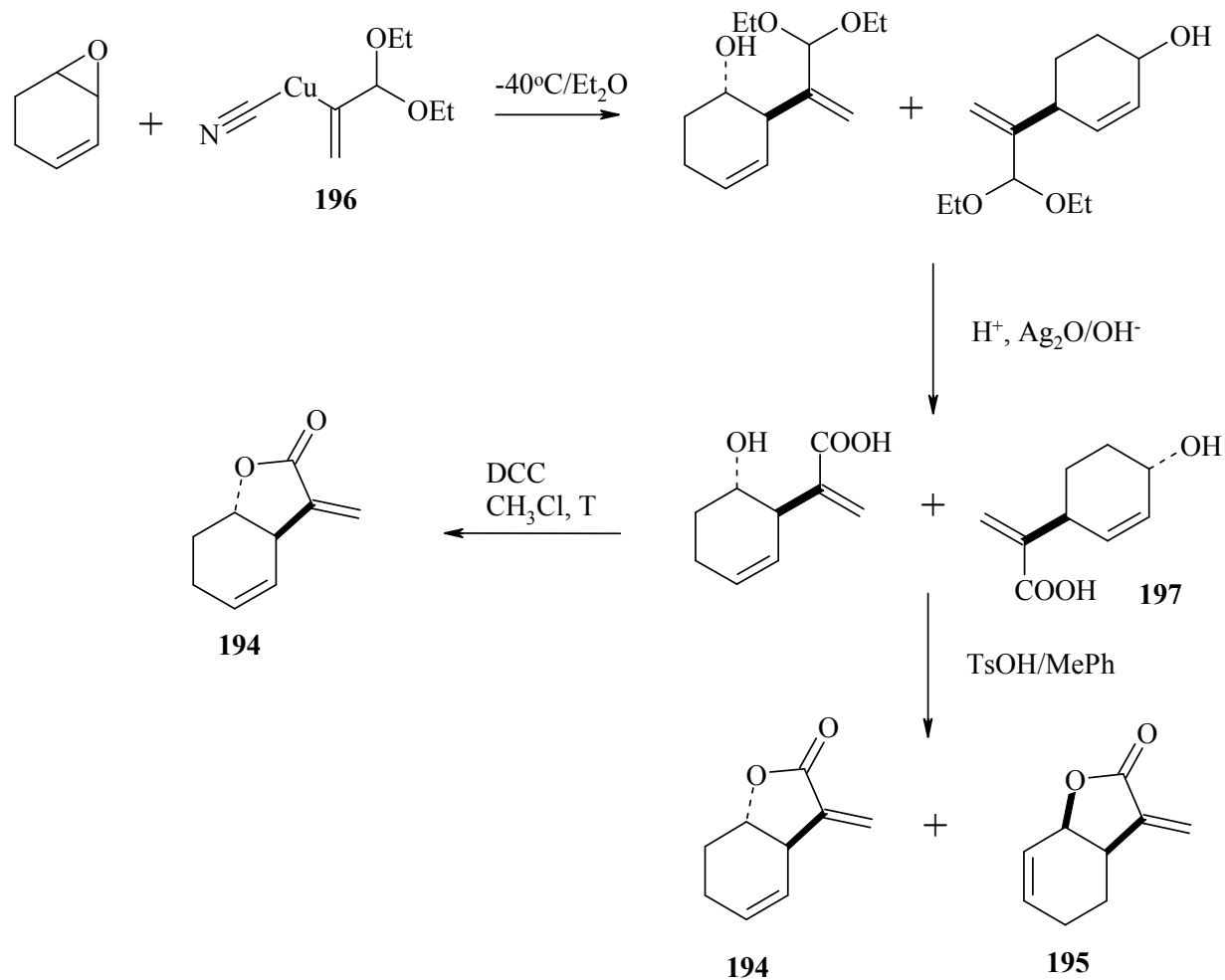


Schemat 17

4.2. Laktonizacja hydroksykwasów i hydroksyestrów

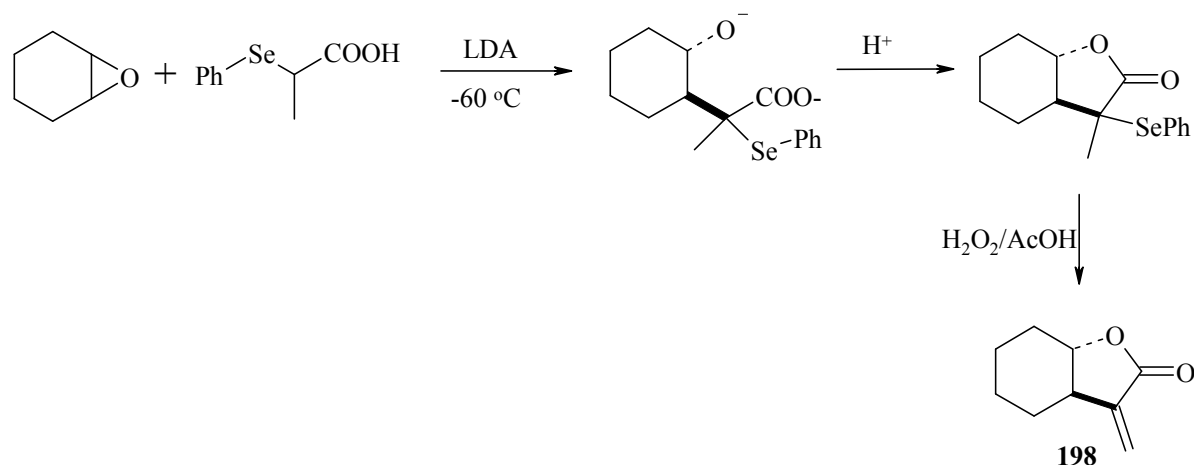
Laktony, mogą być łatwo syntezowane w bezpośredniej reakcji cyklizacji hydroksyestru bądź hydroksykwasu. Tworzenie ugrupowania α -metylenowego odbywać może się już na etapie estru lub kwasu, bądź tak jak to miało miejsce w przypadku halolaktonizacji, laktonizowany substrat w pozycji α posiadał grupę łatwoodchodzącą.

Marino i Farina¹²³ przeprowadzili reakcję estryfikacji α -metyleno- δ -hydroksykwasów, przy udziale kwasu toluenosulfonowego do *trans* i *cis* laktonów (**194**, **195**) lub w obecności dicykloheksylokarboimidu (DCC) do laktonu *trans* (**194**) (Schemat 18). Substraty w reakcji estryfikacji otrzymane zostały poprzez addycję do nienasyconego epoksydu miedzianu bis 1,1-dietoksy-2-propenyloвого (**196**), a następnie hydrolizie i utlenieniu otrzymanego produktu. Niestety w wyniku addycji uzyskano mieszaninę α -metyleno- γ -hydroksyacetalu (**197**), jako produkty przyłączenia 1,2 i 1,4 (70% do 30%).



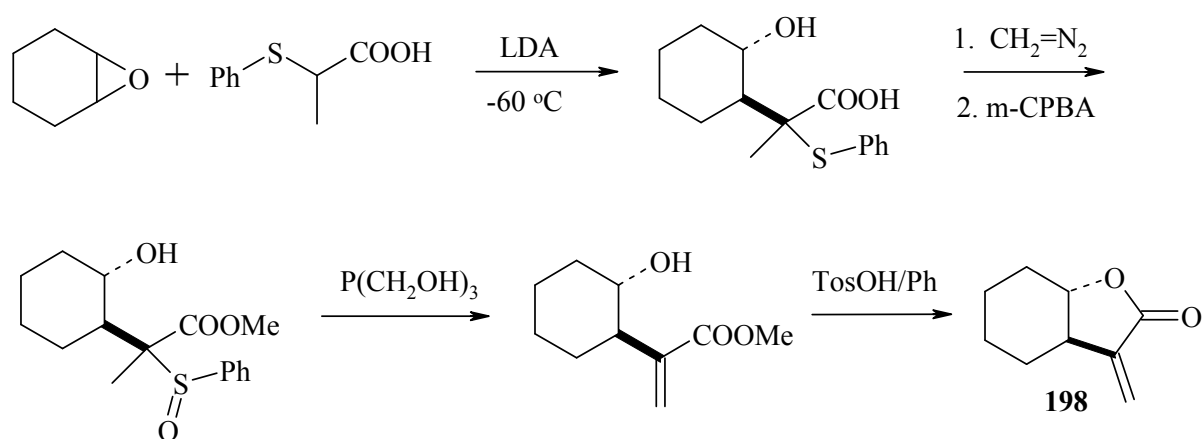
Schemat 18

Laktonizacja kwasowa γ -hydroksy- α -metylo- α -fenyloselenokwasu prowadzi do otrzymania laktonu, posiadającego w pozycji α grupę metylową i fenyloselenową, która dość łatwo ulega reakcji oksydacyjnej eliminacji woda utlenioną w obecności kwasu octowego do α -metylenolaktonu (**198**)¹²⁴. Dużą zaletą takiej metody jest powstawanie α -metylenolaktonu, jako jedyne go produktu eliminacji. Laktonizujący hydroksykwas był produktem addycji kwasu α -fenyloselenopropionowego do epoksycykloheksanu (Schemat 19).



Schemat 19

Laktonizacja α -metyleno- γ -hydroksy estru przy użyciu kwasu toluenosulfonowego do α -metylenolaktonu (**198**) to kolejny przykład syntezy chemicznej metylenolaktonów¹²⁵ (Schemat 20). Ester ten powstawał w wyniku reakcji epoksycykloheksanu i kwasu 2-tiofenylopropanowego, a następnie estryfikacji grupy karboksylowej diazometanem. Eliminacja reszty tiofenylowej, celem utworzenia pożądanego wiązania podwójnego na węglu α , przeprowadzona została poprzez utlenienie kwasem *meta*-chloronadbenzoesowym do sulfinylofenylowej a następnie ogrzewanie z trihydroksymetylofosfiną.

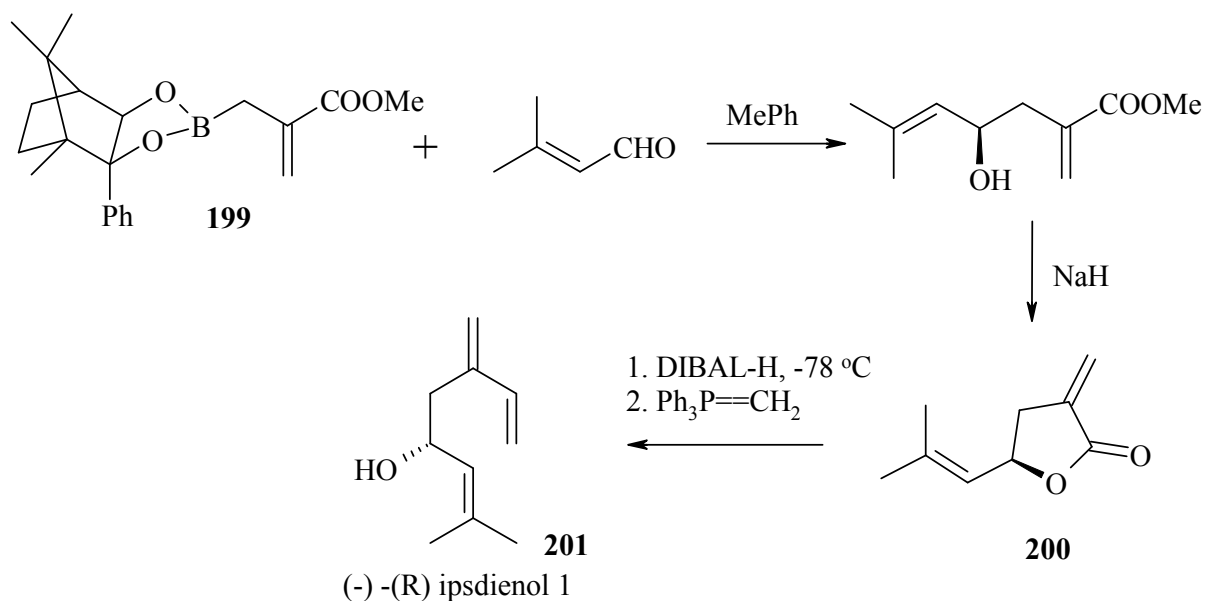


Schemat 20

Draillard¹²⁶ uzyskała czysty enancjomer ipsdienolu 1 (**201**), będącego feromonem agregacyjnym owada *Ips paraconfusus* (Schemat 21). Kluczowym elementem syntezy było

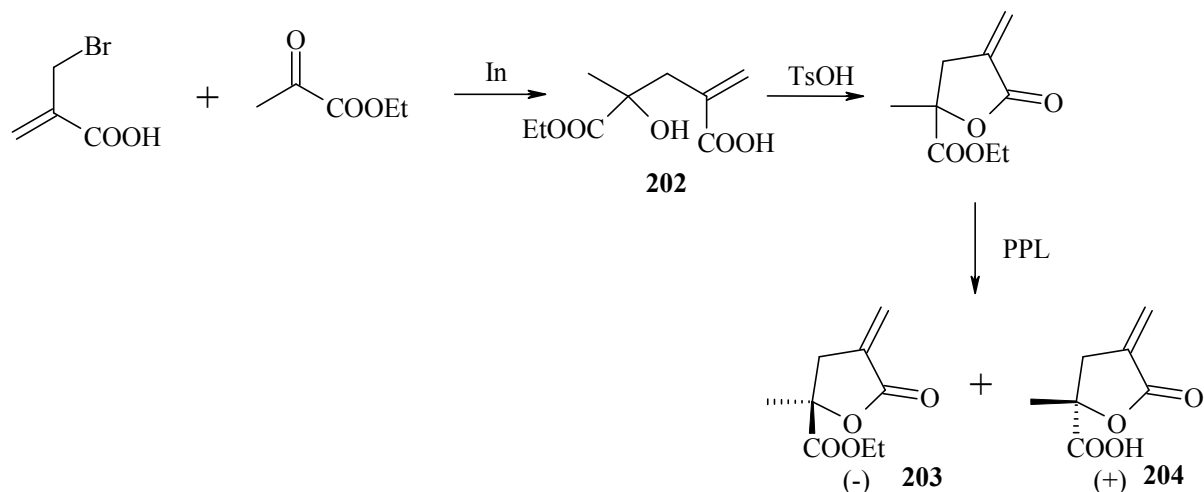
otrzymanie chiralnego alkoholu przy udziale β -funkcjonalizowanego 2-*endo*-fenylo-2,3-*egzo*-boranodiolem alliloestru (**199**).

Laktonizacja chiralnego α -metyleno- γ -hydroksyestru za pomocą wodoru sodu pozwoliła uzyskać chiralny metylenolakton (**200**), który redukowany wodorkiem diizobutyloglinu (DIBAL-H) dał jako produkt hydroksyaldehyd, który poddany reakcji Wittga z metylenotrifenylofosforanem dał optycznie czysty ipsdienol 1 (**201**).



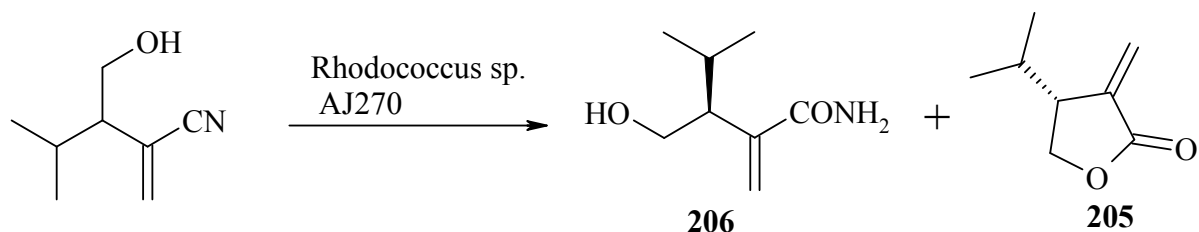
Schemat 21

Reakcja, bromometyloakrylanu metylu z pirogronianem etylu katalizowana indem (reakcja typu Reformackiego), pozwala uzyskać α -metyleno- γ -hydroksyester (**202**) (Schemat 22). Laktonizacja tego kwasu przy udziale kwasu toluenosulfonowego prowadzi w następnym etapie do otrzymania α -metylenolaktonu z grupą karboksyetylową. Racemiczny karboksyetylolakton poddano rozdzielowi na czyste enancjomery lipazą z trzustki wieprzowej (PPL) oraz lipazą z *Candida rugosa* w wyniku czego z 90% ee otrzymano i karboetoksy- i karboksy α -metylenolaktonylaktony (**203**, **204**).



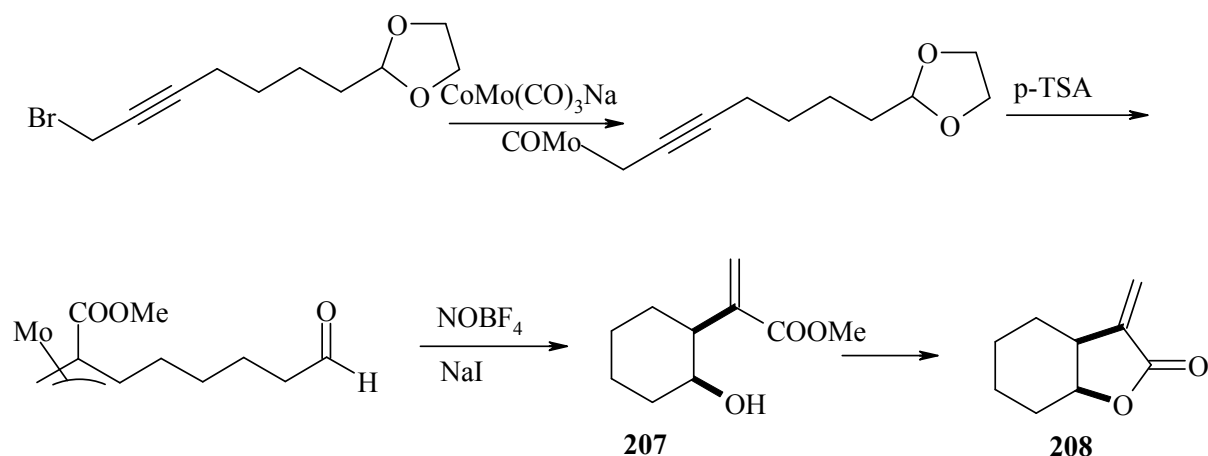
Schemat 22

Interesujący przykład tworzenia α -metylenolaktonu (**205**) przedstawia w swojej pracy Zhao i wsp.¹²⁷ (Schemat 23). Poddali oni biotransformacji szczepem *Rhodococcus* sp. AJ270 2-[1-(hydroksymetylo)-2-metylopropylo]akrylonitryl (**206**). Wydaje się, iż przejściowym etapem tej reakcji może być powstający w wyniku całkowitej hydrolizy nitrilu α -metyleno- γ -hydroksykwas¹²⁸.



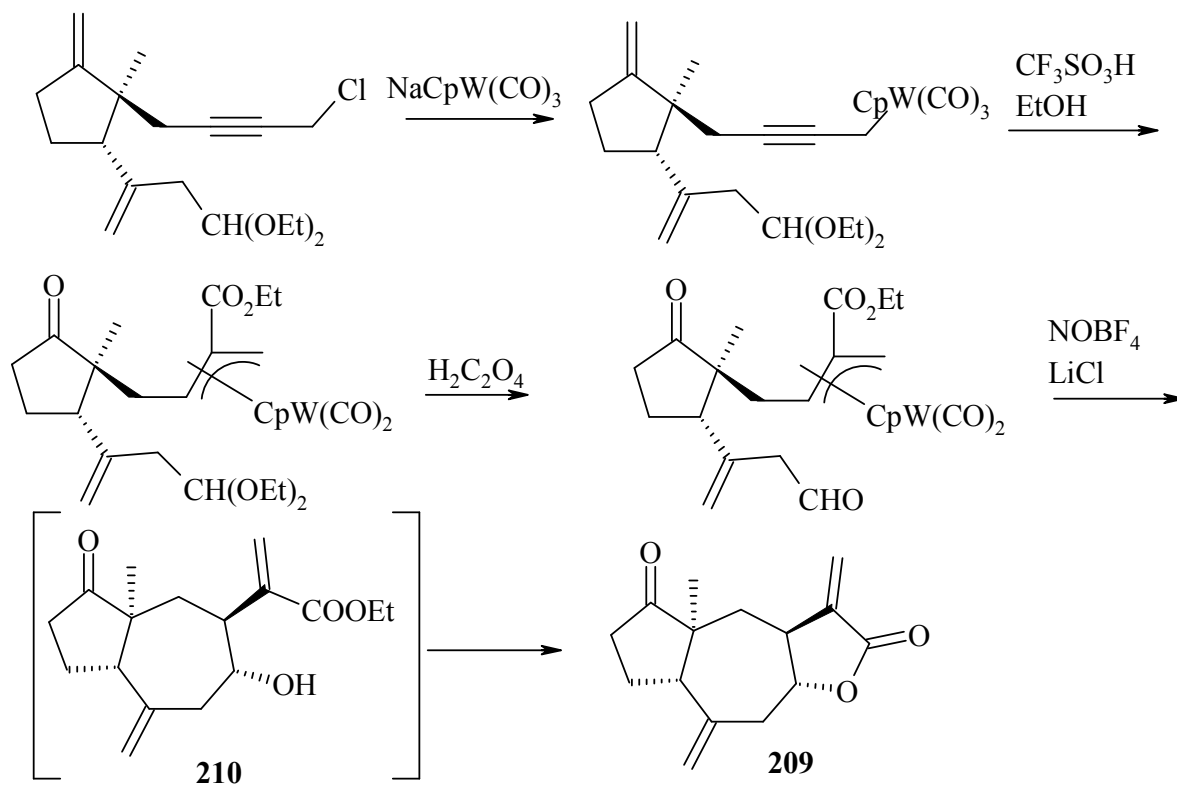
Schemat 23

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o dość nowatorskiej syntezie α -metylenohydroksyestrów, jako substratów reakcji laktonizacji. Mogą one powstawać w dość skomplikowanych reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji kompleksów π -allilowych metali przy udziale czterofluoroboranu nitrozonowego (NOBF₄) jako katalizatora. Shieh i in.¹²⁹ (Schemat 24) uzyskali w reakcji takiego kompleksu π -allilowego α -metyleno- γ -hydroksyester (**207**), który w reakcji laktonizacji dał *cis* α -metylenolaktone (**208**).



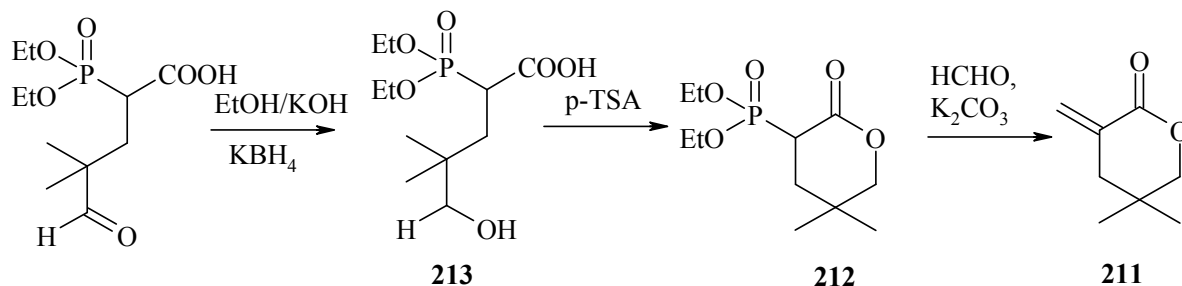
Schemat 24

Duże możliwości tej metodologii, ukazane są w pracy tego samego zespołu¹³⁰, który dokonał syntezy totalnej α -metylenolaktonu seskwiterpenowego (**209**), będącego pochodną aromatycyny i cenfertyny (Schemat 25). Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja atomu węgla grupy aldehydowej i atomu węgla β w stosunku do grupy estrowej prowadziła bezpośrednio do powstania w tym wypadku *trans* hydroksyestru (**210**), z którego w bezpośredniej laktonizacji otrzymuje się pożądaný α -metylenolakton (**211**).



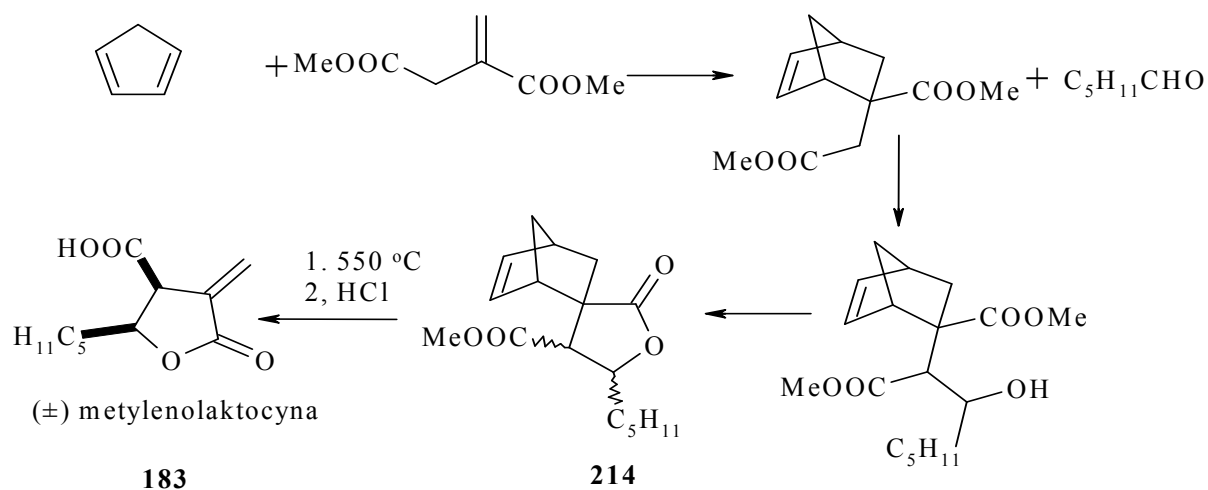
Schemat 25

Metylenolaktony otrzymać można także otrzymać, tak jak zostało opisane w p. 4.2 jako produkty reakcji Horner–Wadsworth–Emmonsa odpowiednich α -fosfonolaktonów, powstałych w wyniku laktonizacji α -fosfono- γ -hydroksykwasów. Krawczyk i Śliwiński¹³¹ otrzymali α -metyleno- δ -lakton (**211**) jako produkt reakcji α -fosfonolaktonu (**212**) z formaldehydem w obecności K_2CO_3 (Schemat 26). Substratem był tu fosfonolakton, otrzymany z fosfonohydroksykwasu (**213**) w wyniku laktonizacji katalizowanej kwasem paratoluenosulfonowym.



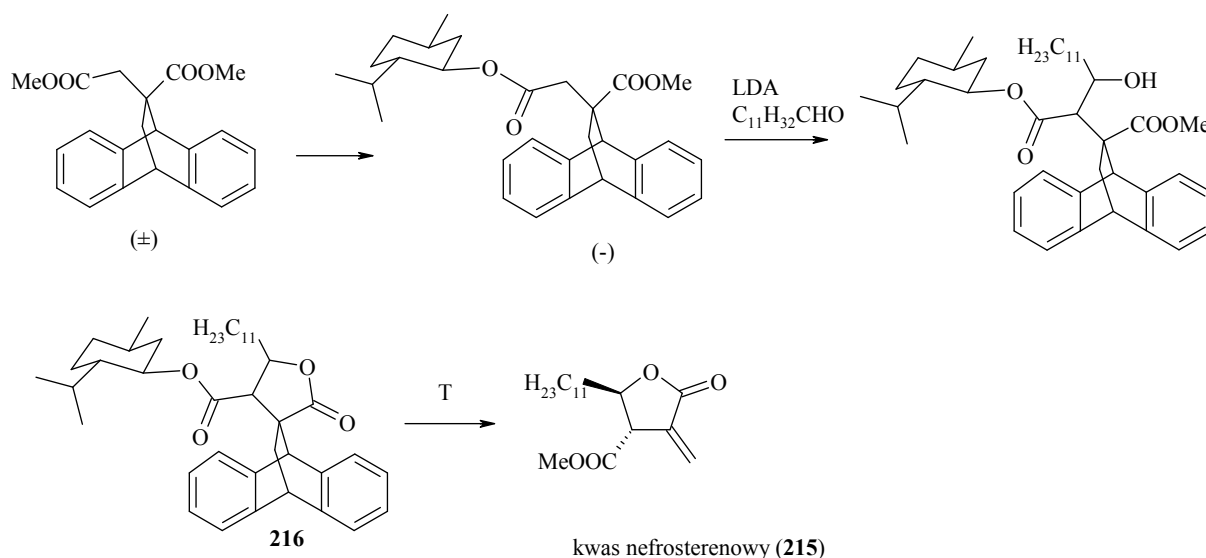
Schemat 26

γ -Hydroksyester, jako reagent w reakcji tworzenia metylenolaktonów został wykorzystany także przez Sumatra i wsp.^{132,133}. Przeprowadzili oni syntezę α -metylenolaktocyny (**183**), związku o aktywności bakteriobójczej, hamującej także wzrost komórek nowotworowych, izolowanej z gatunków pędzłaka (*Penicillium sp.*) (Schemat 27). Pierwszym etapem była reakcja Dielsa-Aldera metylenobursztynianu dimetylu i cyklopentadienu. Powstały produkt poddany został kondensacji z aldehydem kapronowym, w wyniku czego powstał γ -hydroksyester, cyklizujący w warunkach reakcji do spiro-laktonu (**214**). Termiczny rozkład tego ostatniego w reakcji retro Dielsa-Aldera i hydroliza ugrupowania estrowego w łańcuchu bocznym prowadzi do powstania metylenolaktocyny.



Schemat 27

Kolejny przykład zastosowania tej strategii stanowi sekwens reakcji prowadzącej do powstania kwasu nefrosterenowego (**215**) (Schemat 28). W syntezie zastosowany został (-)-(1*R*,2*S*,5*R*) mentol, jako chiralny reagent reakcji transtryfikacji¹³⁴. Enancjomerycznie czysty ester mentolu poddany został reakcji kondensacji aldolowej a utworzony ester po laktonizacji, w wyniku termicznego rozkładu (**216**) utworzył γ -alkilopodstawiony α -metylenolakton.



Schemat 28

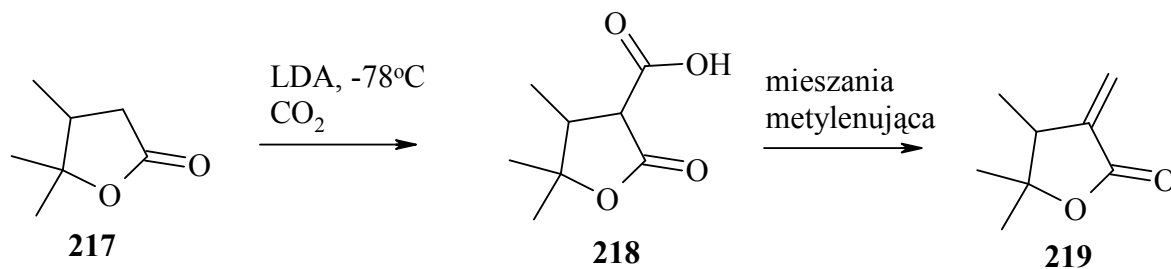
4.3 Wprowadzanie grupy metylenowej do cząsteczki laktonu

Alternatywną do metod syntezy α -metylenolaktonów opisanych w poprzednich rozdziałach jest strategia polegająca na syntezie laktonu, a następnie wprowadzeniu do jego cząsteczki grupy metylenowej. Taka metodologia znalazła szerokie zastosowanie w m.in. syntezach wielu naturalnych metylenolaktonów *de novo*. Wprowadzenie grupy metylenowej odbywać się może poprzez różne produkty pośrednie, takie jak α -karboksy, α -formylo, α -hydroksymetylo bądź α -dimetyloamino lakton.

4.3.1 Wprowadzanie grupy karboksylowej

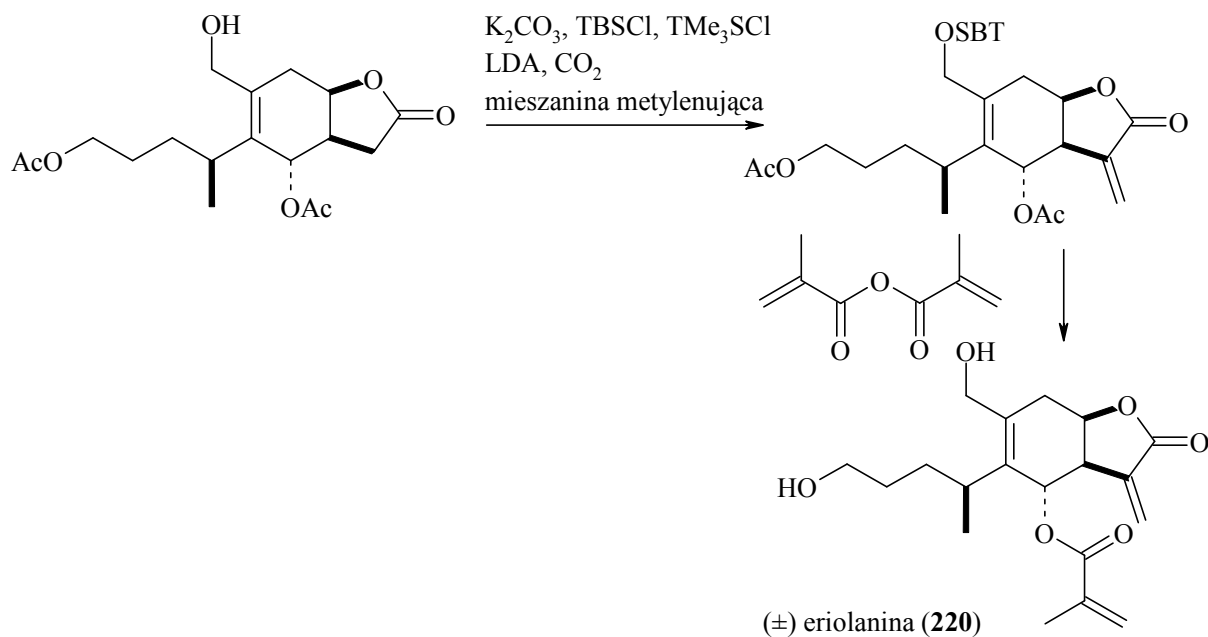
Grieco i Hiroi¹³⁵ użyli bezpośrednio dwutlenku węgla do uzyskania α -karboksylaktonu (**218**) z 4,5,5-trimetylobutyrolaktonu (**217**), który był przekształcany w odpowiedni

metylenolakton (**219**) przy użyciu mieszaniny metylenującej (Schemat 29). Mieszanina ta to roztwór N-metyloaniliny (lub dimetyloaminy) i formaldehydu w buforze octanowym.



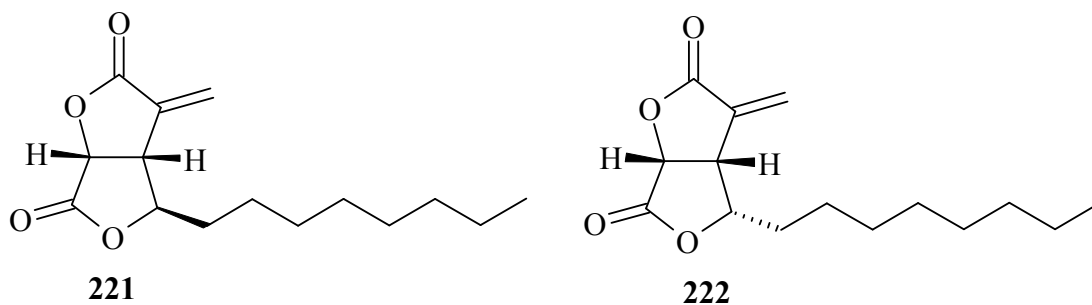
Schemat 29

Metodę tą zastosowano także w syntezie eriolaniny¹³⁶ (**220**), naturalnego seskwiterpenowego metylenolaktonu, wykazującego silną aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek P-388 białaczki (Schemat 30). Warto nadmienić tutaj, że eriolanina wywodzi się z rzadkiej grupy 1,10-sekoeudesmanolidów.

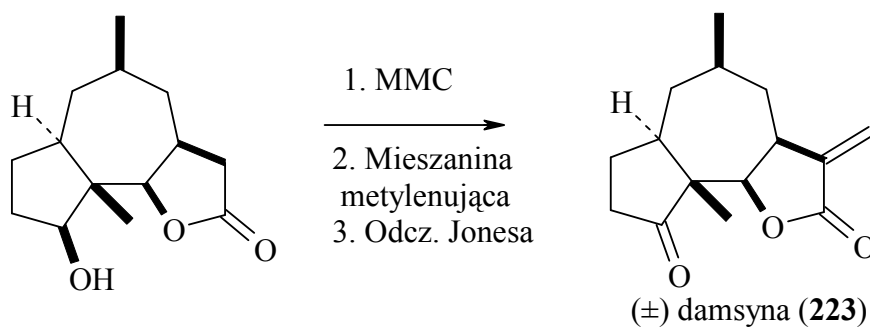
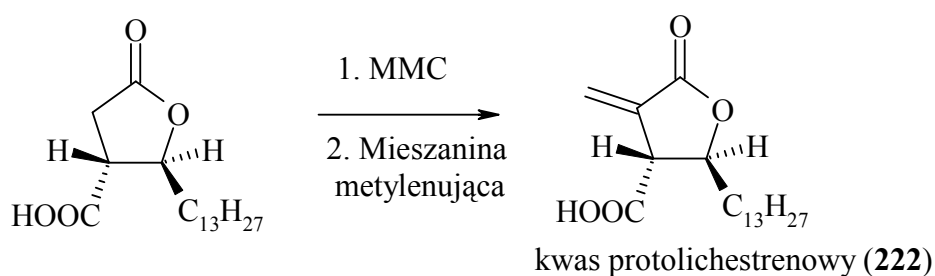
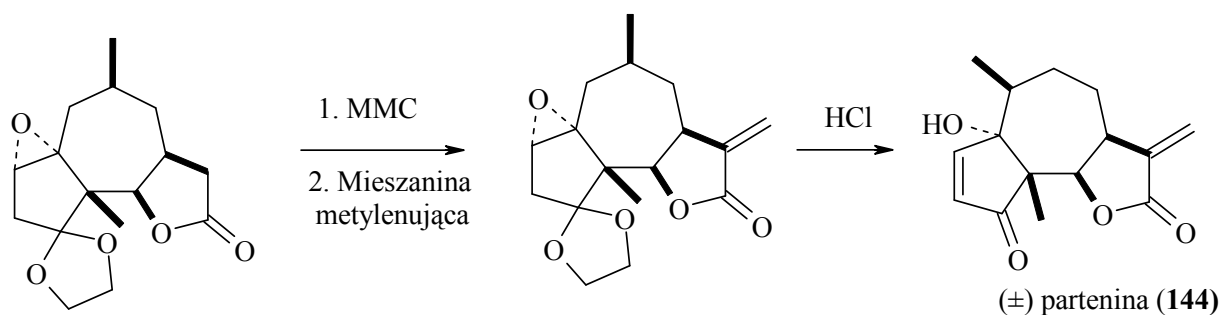


Schemat 30

Bardzo użytecznym reagentem karboksylującym okazał się nasycony dwutlenkiem węgla roztwór węgla metoksymagnezometylu tzw. MMC (skrót od magnesium methoxymethyl carbonate). Został on użyty do reakcji metylenacji laktonów, m. in. przez Parkera i Johnsona^{137, 138}, a także Damona i Schlessingera¹³⁹, którzy zastosowali go do syntezy naturalnego fungicydu, izolowanego z *Aspergillus avenaceus* – avenaciolidu (**221**) i jego izomeru *cis*-izoavenaciolidu (**222**).



MMC z mieszaniną metylenującą zostały użyte także do syntezy parteniny (**144**)¹⁴⁰, kwasu protochestrenowego (**222**)¹⁴¹ (aktywnego biologicznie laktonu, izolowanego z porostu *Cetraria islandica*), a także damsyny (**223**)¹⁴² (Schemat 31).

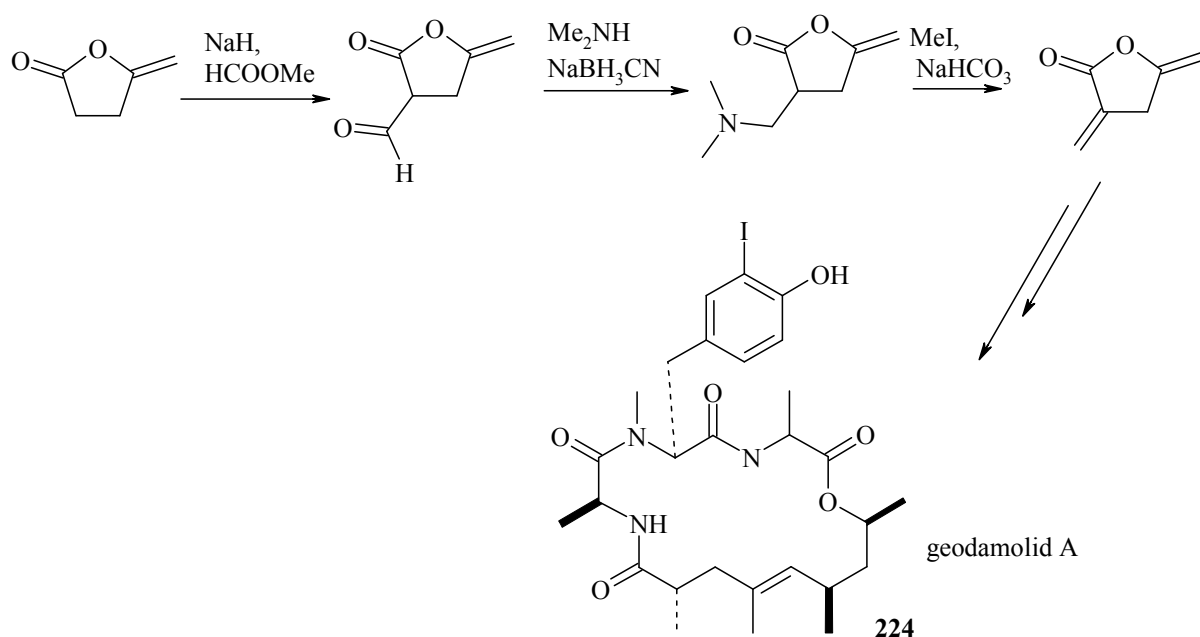


Schemat 31

4.3.2 Wprowadzanie grupy formylowej

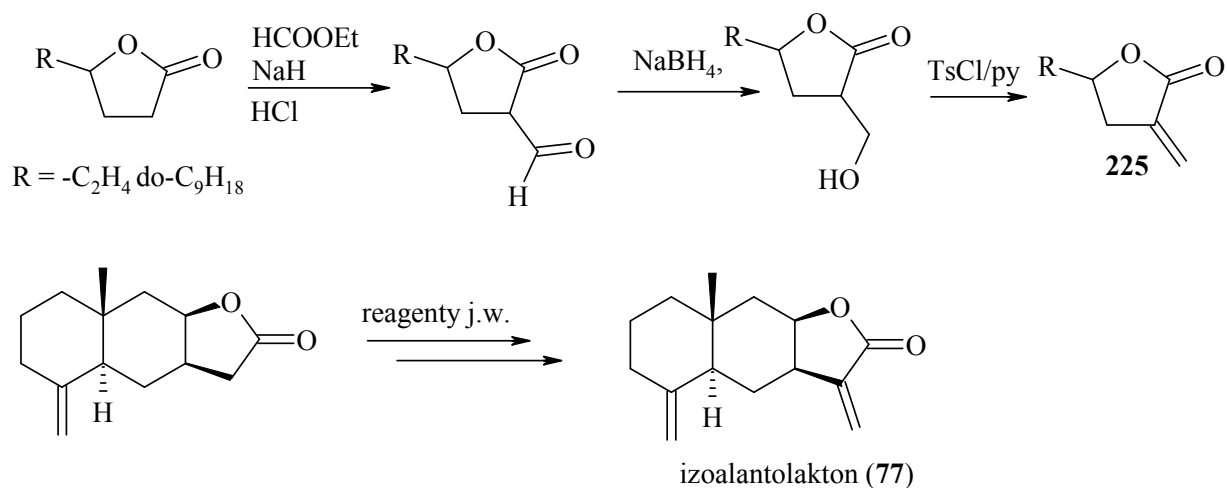
W literaturze znane są metody otrzymywania α -metylenolaktonów poprzez formylolaktony, jako produkty pośrednie. Dość dogodnym reagentem, umożliwiającym wprowadzenie grupy formylowej do cząsteczki laktonu są estry (przeważnie metylowe lub etylowe) kwasu mrówkowego. Należy w tym miejscu zaznaczyć także, że pierwszą historycznie syntezę α -metylenolaktonu przeprowadził McGraw w reakcji γ -walerolaktonu z mrówczanem etylu w obecności piasku sodowego i suchego eteru¹⁴³.

Pierwszym etapem syntezy geodiamolidu A¹⁴⁴ (**224**), cyklopeptydy izolowanego z gąbek *Geodia*, była kondensacja mrówczanu metylu z γ -metylenolaktonem, prowadząca do powstania α -formylolaktonu (Schemat 32). Redukcyjne aminowanie w układzie Me_2NH - NaBH_3CN i eliminacja grupy aminowej metodą Hofmanna prowadzi do powstania odpowiedniego α,γ -dimetylenolaktonu.



Schemat 32

Przekształcenie grupy formylowej w metylenową odbywać się może także poprzez redukcję grupy α -formylowej, a następnie eliminację tosylanu utworzonego z alkoholu. Tą metodą została otrzymana seria γ -alkilpodstawionych α -metylenolaktonów¹⁴⁵ jak też izoalantolakton (**75**)¹⁴⁶ (Schemat 33)

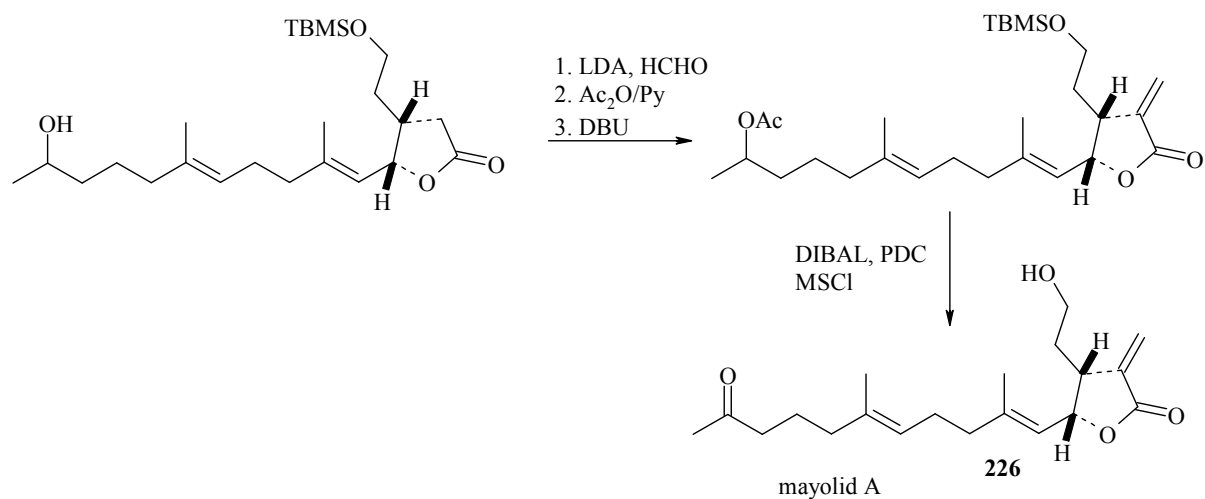


Schemat 33

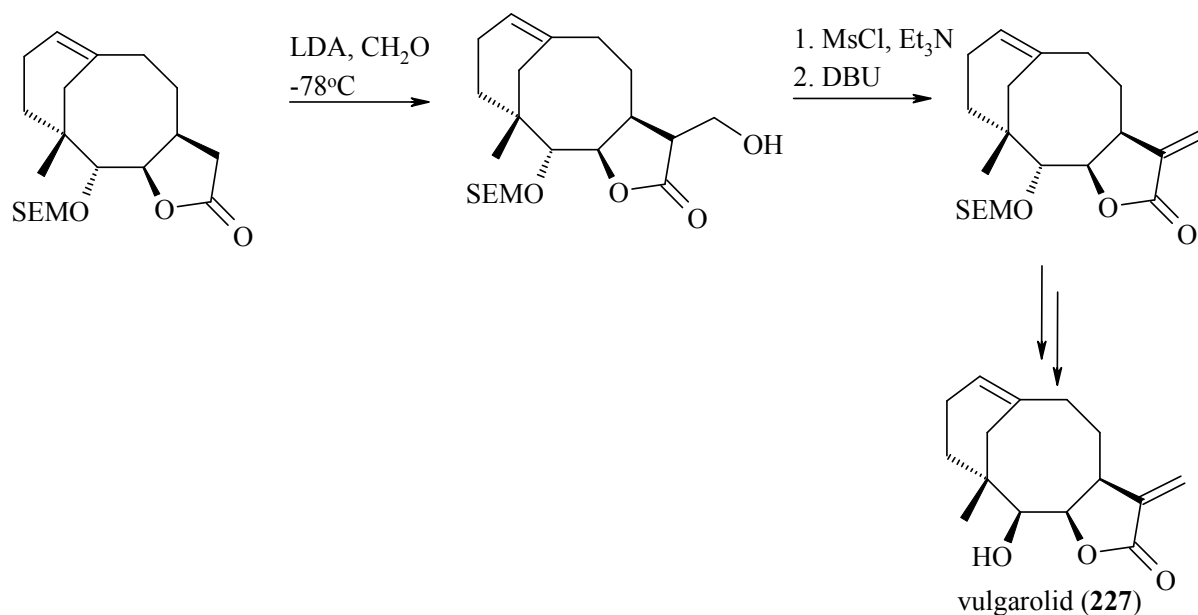
4.3.3 Wprowadzanie grupy α -hydroksymetylowej

Kolejna metoda syntezy α -metylenolaktonów to sekwens reakcji, w których jednym z produktów jest α -hydroksymetylolakton. Grupa ta była wprowadzona do cząsteczki laktonu w reakcji α -karboanionu z formaldehydem.

Generowanie karboanionu na węglu α laktonu przy pomocy LDA i kondensacja z formaldehydem prowadzi do α -hydroksymetylenowej pochodnej. Przekształcenie tego produktu w octan, a następnie jego eliminacja za pomocą DBU dostarcza grupy α -metylenowej. Metoda ta znalazła zastosowanie podczas syntezy totalnej m.in. mayolidu A (**226**)¹⁴⁷ (diterpenowego metylenolaktonu typu sekocembranu, izolowanego z koralu *Sinularia mayi*) (Schemat 34) a także vulgarolidu (**227**)¹⁴⁸ (metylenolaktonu izolowanego z *Tanacetum vulgare*) (Schemat 35). W celu ułatwienia eliminacji grupy α -hydroksymetylowej była ona przekształcana w octan lub mesylan. Kwas z powstających estrów eliminowany był za pomocą DBU w zasadowym środowisku.



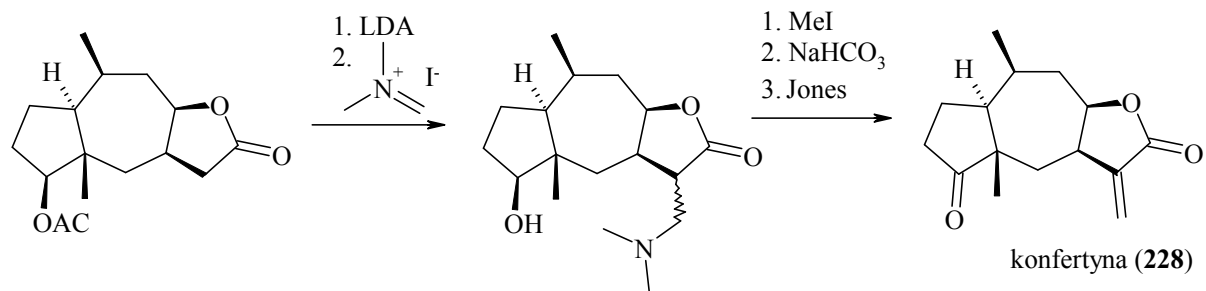
Schemat 34



Schemat 35

4.3.4 Wprowadzanie grupy α -(N,N-dimetylo)metyloaminowej

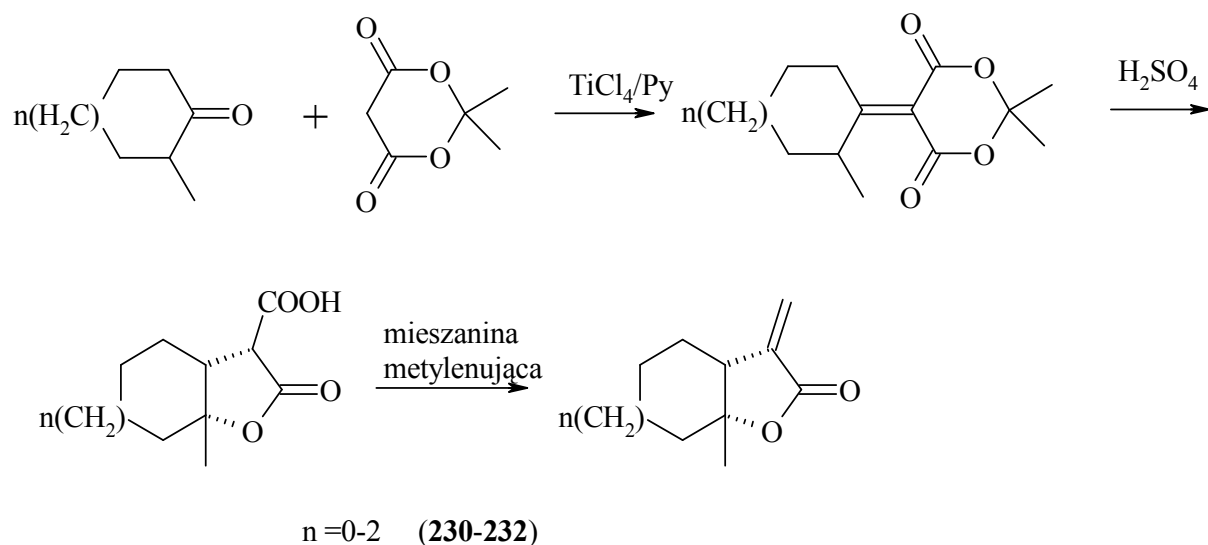
Bardzo dogodnym i użytecznym reagentem w reakcjach metylenacji okazała się sól Eschenmosera czyli jodek dimetylometylenoamoniowy. Daje ona w bezpośredniej reakcji z laktonem N,N-dimetylometyloaminową pochodną, która z nadmiarem jodku metylu i w obecności zasady ulega reakcji eliminacji Hofmanna do α -metylenowego produktu. Metoda ta została m.in. zastosowana do syntezy totalnej konfertyny (**228**)¹⁴⁹ (Schemat 36), bądź też analogów alergenów tulipana¹⁵⁰.



Schemat 36

4.4 Pozostałe reakcje prowadzące do syntezy metylenolaktonów

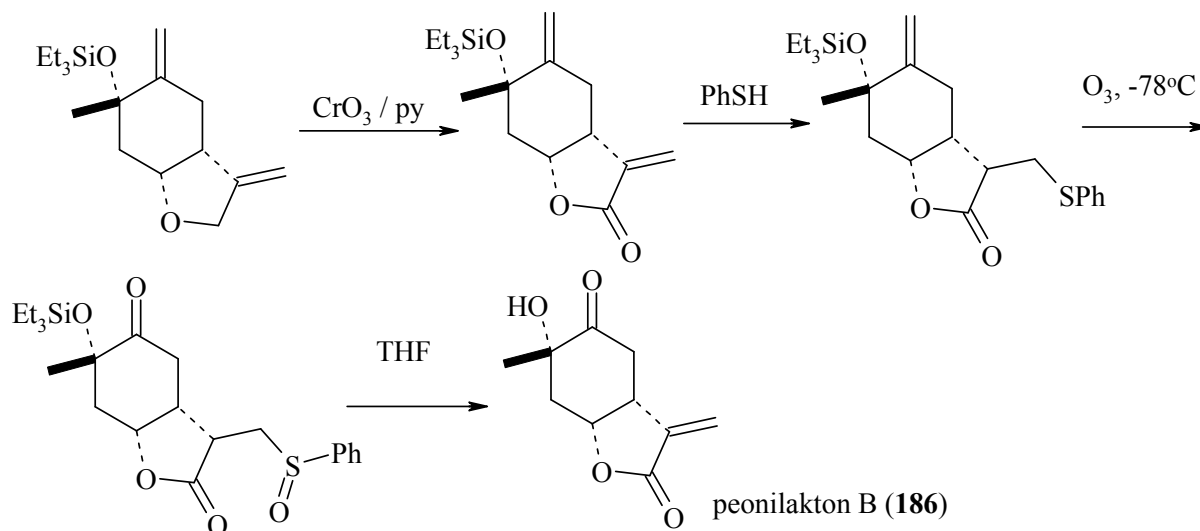
Kondensacja kwasu Meldruma z ketonem w reakcji Knoevenagla (modyfikacja Doebnera) przy użyciu czterochlorku tytanu pozwala na uzyskanie serii α -karboksylaktonów, które można przekształcić w reakcji z mieszaniną metylenującą w odpowiednie metylenolaktony (**230-232**)¹⁵¹ (Schemat 37). Istotą tej metody syntezy wydaje się hydroliza kwasu Meldruma oraz przegrupowanie wiązania podwójnego do pierścienia z jednoczesną addycją wody. Powstały w tej reakcji γ -hydroksydikwas laktonizuje w kwaśnym środowisku do α -karboksy-*cis*-laktonu.



Schemat 37

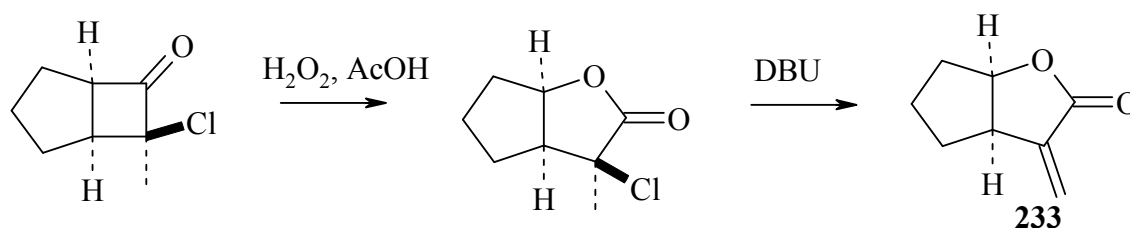
Utlenianie odczynnikiem Collinsa metylenowych pochodnych furanu znalazło zastosowanie m.in. w syntezie peonilaktonu B (**186**)¹⁵² (Schemat 38). Tlenek chromu (VI) w pirydynie na takim układzie selektywnie utlenia węgiel eterowy w pozycji α do grupy metylenowej, prowadząc do powstania α -metylenolaktonu. Reakcje pokazane na poniższym

schemacie od metylenolaktonu pokazują metodologię utlenienia grupy metylenowej w łańcuchu bocznym, dającego ostatecznie peonilaktonu B (**186**).



Schemat 38

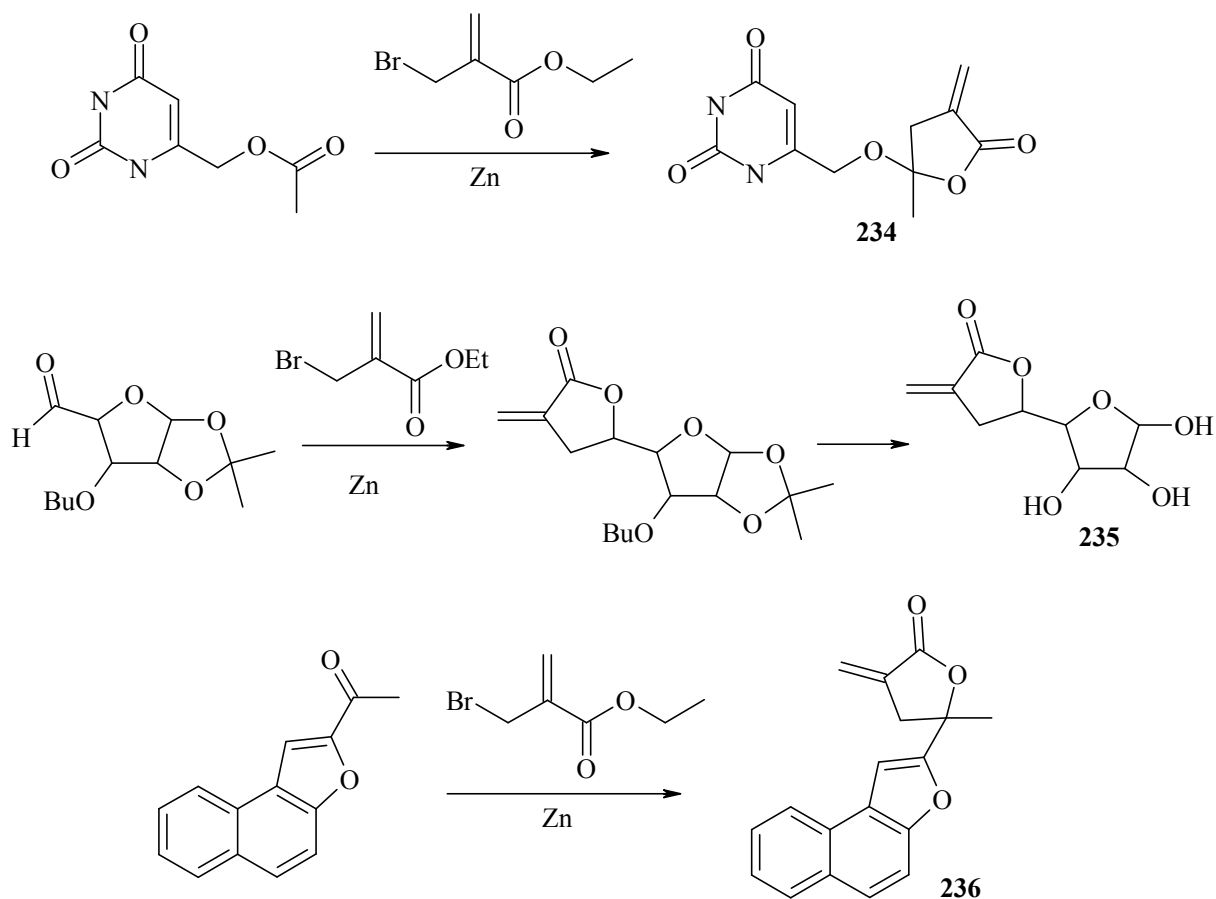
Reakcja Baeyera-Villigera także znalazła zastosowanie w syntezie metylenolaktonów. Insercja tlenu w układ cyklobutanonowy (bądź cyklobutanonowy zabezpieczony ketalem) prowadzić może do otrzymania odpowiedniego laktonu, co w obecności łatwoodchodzącej grupy (fluorowiec) prowadzi ostatecznie do powstania metylenolaktonu (**233**)¹⁵³ (Schemat 39). Ograniczeniem tej metody wydaje się być niestety bardzo duża reaktywność nadtlenku wodoru w warunkach ostrzejszych w porównaniu z omawianą wcześniej eliminacją grupy fenyloselenowej.



Schemat 39

Kolejnym często spotykanym sposobem syntezy metylenolaktonów, jest reakcja haloakrylanów ze związkami karbonyłowymi. Szczególnie często spotykana jest w swoim

wariacie, wykorzystującym reakcję Reformackiego aldehydów, ketonów ale także estrów z bromometakrylanem metylu lub etylu lub kwasem bromometyloakrylowym. Użyteczność tej metody polega na jednoetapowym otrzymywaniu końcowego produktu – metylenolaktonu – przy użyciu łatwo dostępnych reagentów w temperaturze pokojowej. Otrzymano w ten sposób szereg spirolaktonów, pochodnych steroidowych (**140-142**), pirymidyny (**234**), cukrowych (**235**)¹⁵⁴ jak i też i naftenfuranowych (**236**)¹⁵⁵ (Schemat 40):



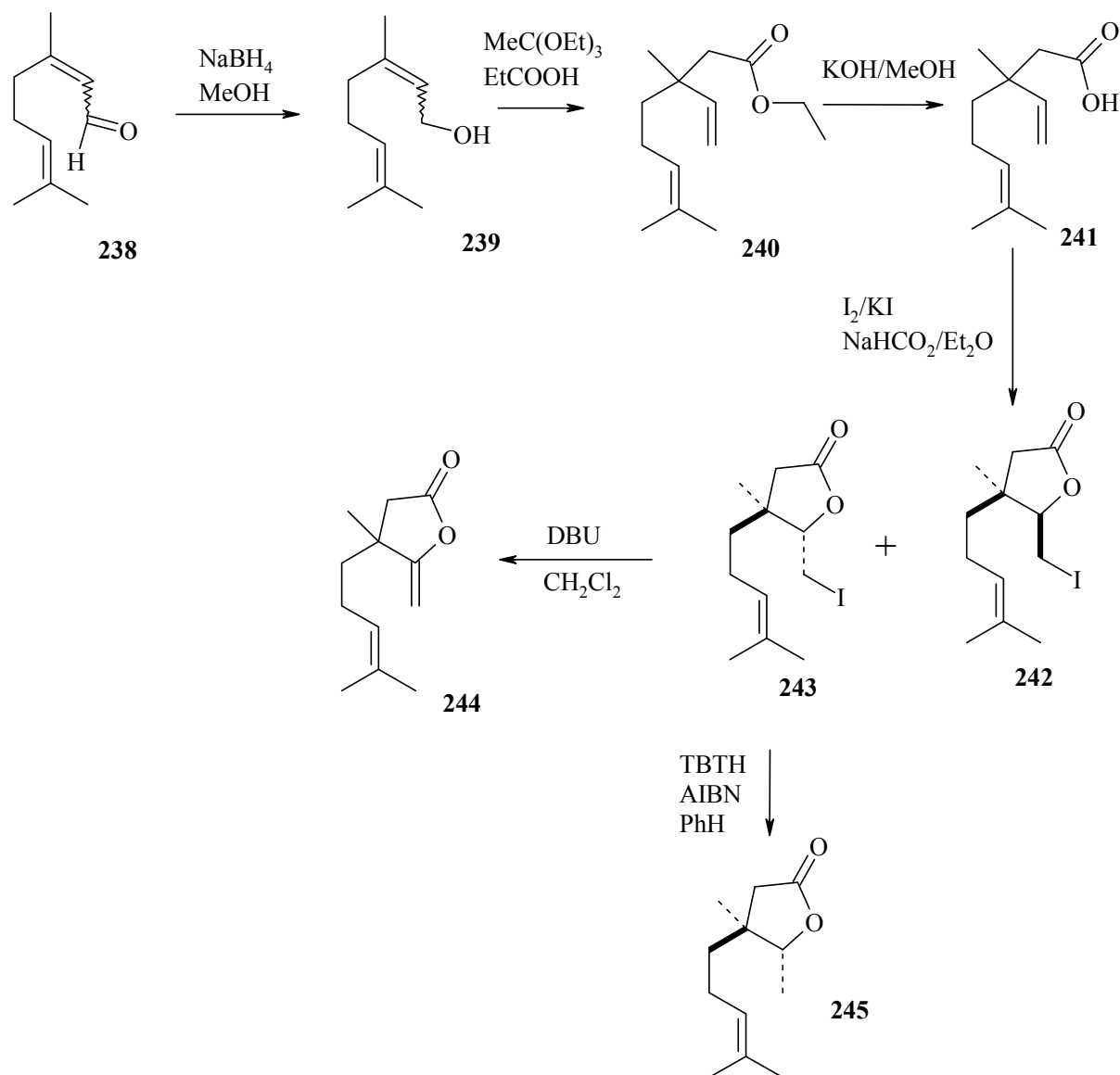
Schemat 40

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

W przeprowadzonych syntezach α -metylenolaktonów stosowałem dwie strategie. Pierwsza polegała na wprowadzeniu grupy α -metylenowej do otrzymanego wcześniej przeze mnie lub zakupionego niepodstawionego w pozycji α laktonu. Wprowadzenie α -metylenowej grupy prowadziłem w dwuetapowej syntezie. Lakton poddawałem reakcji z węglanem metoksymagnezometylowym, a następnie α -karboksylaktony ulegały reakcji α -metylenacji połączonej z dekarboksylacją.

W drugiej strategii α -karboksylaktony uzyskiwałem w reakcji odpowiednich alkenów lub cykloalkenów z kwasem Meldruma, a uzyskane α -karboksylaktony poddawałem, jak w pierwszej strategii metylenacji połączonej z dekarboksylacją.

Pierwsza z opisywanych metod znajduje duże zastosowanie w syntezie metylenolaktonów i została opisana poprzednim rozdziale. Znane są syntezy α -metylenolaktonów poprzez takie etapy pośrednie, jak α -karboksy, α -formylo, α -hydroksymetylo bądź α -dimetyloaminolaktony. Wybrałem wariant pierwszy, z węglanem metoksymagnezometylu jako reagentem karboksylującym, ze względu na dość łagodne warunki reakcji oraz niską cenę reagenta. W części z przeprowadzonych reakcji dał on oczekiwane rezultaty (wydajności reakcji syntezy metylenolaktonów były w przedziale 47-65 %). Niestety kilka substratów nie dawało w tej reakcji oczekiwanych produktów, lub wydajności były niewielkie.

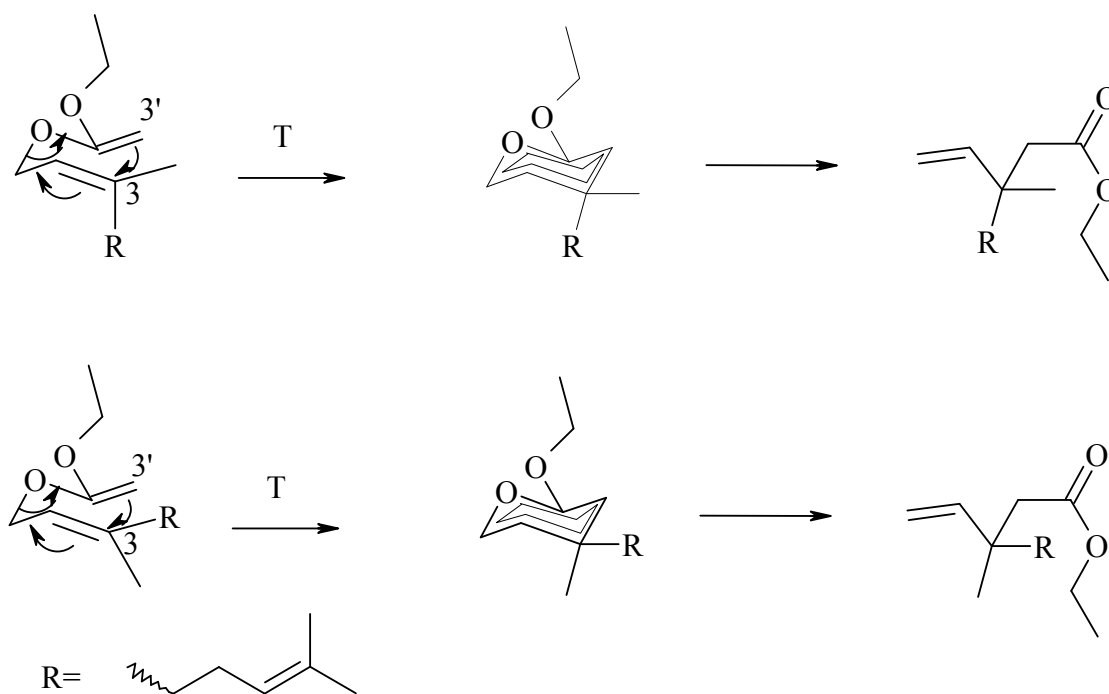
5.1 Synteza laktonów i ich α -metylenowych analogów z cytralu

Schemat 41. Synteza laktonów z cytralu

Parę laktonów: **244** i **245** otrzymałem w wyniku pięcioetapowej syntezy (Schemat 41). Wyjściowym substratem był cytral (**238**) (mieszanka 70% izomeru *E* – geranialu i 30% izomeru *Z* – neralu). W pierwszym etapie cytral poddałem redukcji borowodorkiem sodu w temperaturze pokojowej, używając metanolu jako rozpuszczalnika. Otrzymałem w jej wyniku, prawie z ilościową wydajnością mieszaninę geraniolu i nerolu (**239**), o procentowej zawartości, według GC odpowiednio 70% i 30%. Analizę otrzymanych produktów przeprowadziłem metodą chromatografii gazowej (metoda koiniekcji z wzorcem). O dobrym

wyborze metody redukcji może świadczyć także fakt, iż w jej wyniku nie obserwowałem innych możliwych produktów przegrupowania, takich jak p-cymen^{156,157} oraz redukcji typu 1,4.

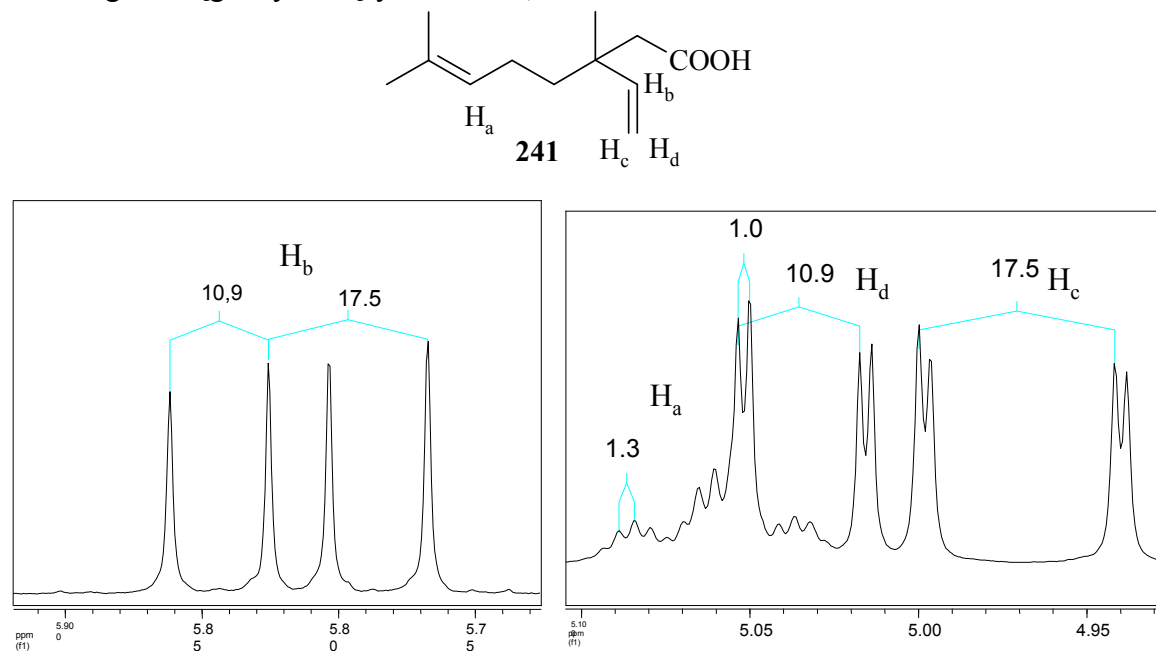
Kolejnym etapem syntezy była ortoocctanowa modyfikacja przegrupowania Claisena otrzymanych alkoholi allilowych (**239**). Prowadziłem ją za pomocą ortoocctanu etylu w temperaturze 138 °C, według procedury podanej przez Johnsona^{158,159}. Produktem był znany^{160,161,162,163} ester etylowy kwasu 3,7-dimetylo-3-winylookta-6-enowego (**240**). Ze względu na to, iż reakcja ta jest sigmatropowym przegrupowaniem typu [3,3], z obu użytych alkoholi powstawał racemiczny ester etylowy kwasu posiadający terminalną grupą winlową przy C-3. Wyjaśnia to Schemat 42:



Schemat 42 Mechanizm przegrupowania sigmatropowego alkoholu **239**

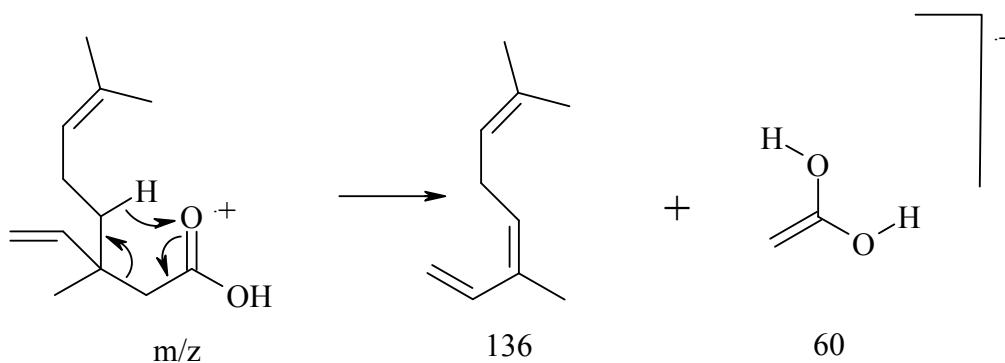
Otrzymany ester (**240**) poddałem następnie zasadowej hydrolizie, za pomocą metanolowego roztworu wodorotlenku potasu. Przeróbka i oczyszczenie produktu przy standardowej procedurze umożliwiły uzyskanie czystego kwasu 3,7-dimetylo-3-winylookt-6-enowego (**241**). Strukturę takiego kwasu potwierdzają dane spektroskopowe (NMR, IR oraz MS). Na widmie ¹H NMR widoczny jest szeroki i rozmyty sygnał (9,1-11,7 ppm) pochodzący od jednego protonu grupy karboksylowej. O obecności grupy winylowej świadczy dublet dubletów o $J = 17,5$ i $10,9$ przy 5,81 ppm, pochodzący od protonu metinowego oraz dwa dublety dubletów przy 5,03 ppm, $J = 10,9$ i $1,0$ (proton metylenowy *Z*) oraz przy 4,97 ppm o

$J = 17,5$ i $1,0$ (proton metylenowy *E*) (Rysunek 1). Proton olefinowy (przy C-6) widoczny na widmie jest jako tryplet septetów przy $5,06$ ppm, o wicynalnej stałej sprzężenia $7,0$ Hz oraz niewielkiej, około $1,3$ Hz stałej sprzężenia dalekiego zasięgu J^4 z protonami grup metylowych. Protony grupy α -metylenowej do grupy karboksylowej dały zdegenerowany układ AB w postaci poszerzonego singletu przy $2,34$ ppm. Protony dwóch grup metylowych na wiązaniu podwójnym odpowiednio przy $1,65$ i $1,56$ ppm widoczne są jako dublety o J^4 dalekiego zasięgu wynoszących około $1,3$.

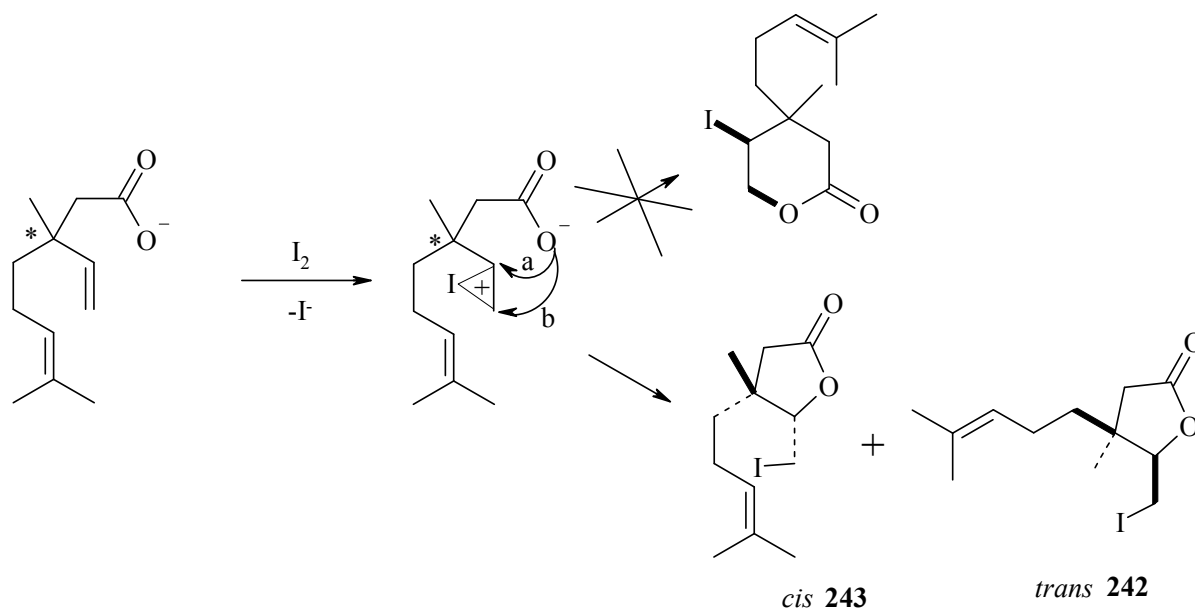


Rysunek 1 Fragment widma 1H NMR kwasu (241)

Na widmie MS znajdują się typowe dla kwasów karboksylowych produkty odszczepienia wody (179) i dwutlenku węgla (153) a także przegrupowania McLafferty'ego (136):

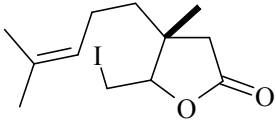
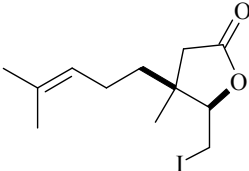
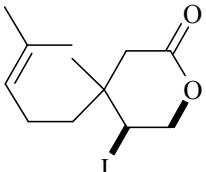
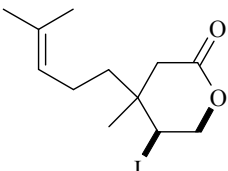


Otrzymany γ,δ nienasycony kwas karboksylowy (**241**) przekształciłem w sól sodową i poddałem jodolaktonizacji jodem w dwufazowym układzie: wodny roztwór wodorowęglanu sodu – eter dietylowy. Wybrałem ten wariant jodolaktonizacji^{164,165,166} ze względu na to, iż jest prosty i tani w wykonaniu. Uzyskałem, podobnie jak Gunther i in.¹⁶⁷ mieszaninę *cis* (**242**) i *trans* (**243**) δ -jodo- γ -laktonów, o mniejszej (15 do 85 %) zawartości izomeru *cis* (lit.¹⁶⁷ 23:77 %). Reakcja jodolaktonizacji była w tym wypadku kontrolowana kinetycznie. Świadczyć może o tym mniejsze o prawie 7 kcal/mol ciepło tworzenia możliwych w tej reakcji γ -jodo- δ -laktonów, które w wyniku reakcji jednak nie powstawały (Tabela 2). Mechanizm reakcji zakłada diastereoselektywny atak nukleofila na jon jodoniowy, według wariantu „a” na metinowy, a nie metylenowy atom węgla (Schemat 43). Prawdopodobnie decyduje o tym dużo większa stabilność powstającego przejściowo drugorzędowego karbokationu.



Schemat 43 Mechanizm jodolaktonizacji kwasu 241

Tabela 2 Ciepła tworzenia możliwych produktów jodolaktonizacji kwasu 243 (Hyperchem, PM3)

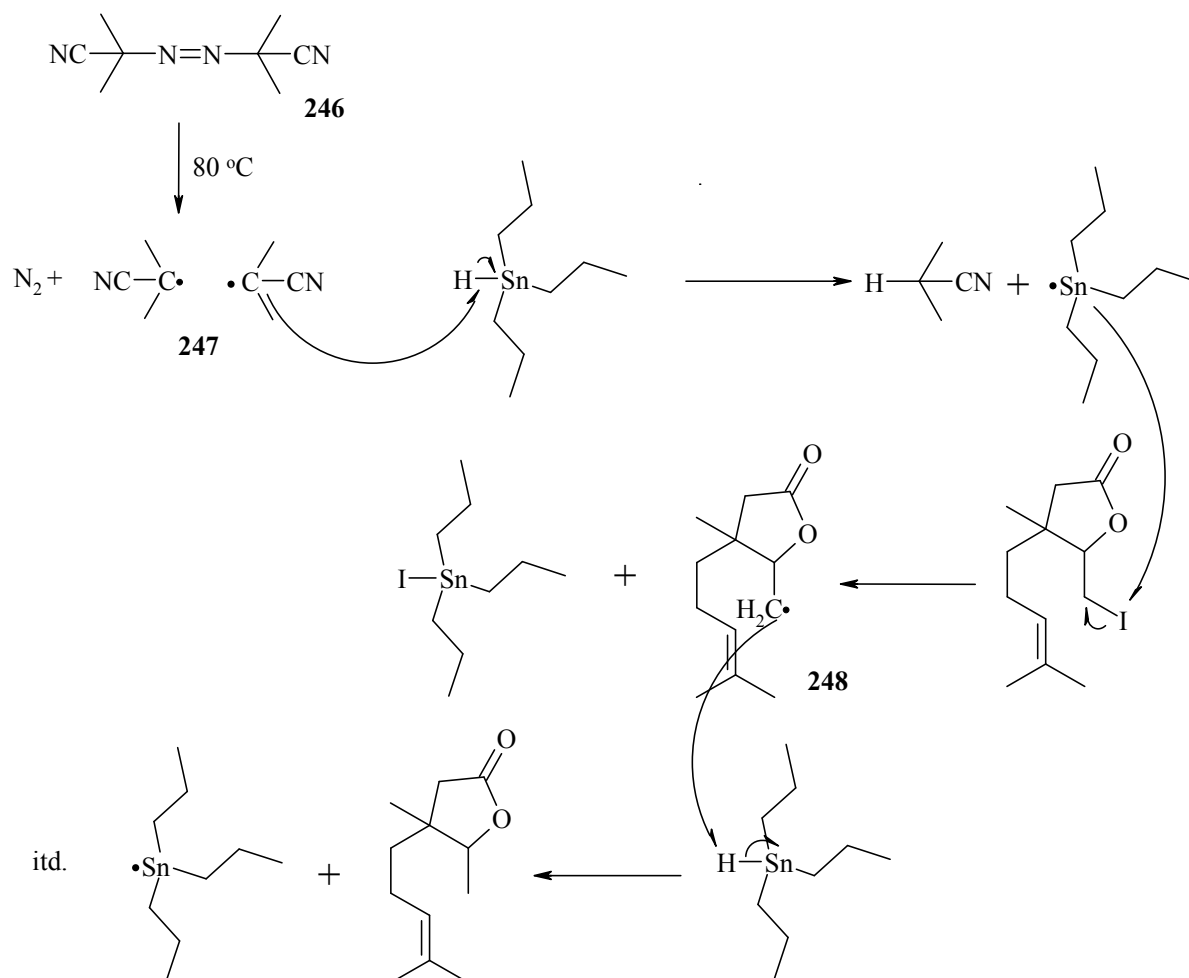
Prawdopodobny produkt	Ciepło tworzenia (kcal/mol) Geometryczna optymalizacja	Ciepło tworzenia (kcal/mol) Dynamika molekularna
	-84,6	-61,3
	-84,8	-61,3
	-77,3	-47,8
	-75,9	-47,2

Otrzymane jodolaktony oczyściłem na kolumnie chromatograficznej, izolując w postaci czystej główny składnik mieszaniny jodolaktonów - izomer *trans* (**242**). Jego budowę potwierdzają zarówno pasmo absorpcji drgań rozciągających grupy estrowej w γ -laktonie ($\nu = 1785 \text{ cm}^{-1}$) oraz sygnały na widmie $^1\text{H NMR}$. Przypisania konfiguracji *cis-trans* dokonałem za Gunterem oraz na podstawie położenia singletu grupy metylowej przy C-4. Izomer *trans* dał singlet przy wyższym polu (1,02 ppm) w porównaniu do izomeru *cis* (1,20 ppm), co można wyjaśnić odsłaniającym oddziaływaniem atomu jodu. Na widmie widoczny jest układ AB protonów metylenowych przy 2,40 i 2,32 ppm o stałych sprzężenia wynoszących 17,2 Hz.

Jodolakton (**242**) poddałem następnie wolnorodnikowej redukcji za pomocą wodorku tri-*n*-butylocyny w obecności azadiizobutyronitrylu, jako katalizatora, w temperaturze

wrzenia benzenu otrzymując nasycony lakton (**245**). Istnieje wiele metod¹⁶⁸ redukcji organicznych halogenków opisanych w literaturze. Spośród nich najbardziej rozpowszechnione są reakcje redukcji wodorkami metali (głównie NaBH_4 , LiAlH_4 , NaBH_3CN (w różnych wariantach) oraz wodorkiem tri-n-butylocyny). Ten ostatni wariant sprawdzał się szczególnie w przypadku redukcji halolaktonów. Najbardziej istotną zaletą tej metody jest zachowanie pierścienia laktonowego lub wiązania podwójnego, które w przypadku glinowodoru lub borowodoru ulegałyby redukcji.

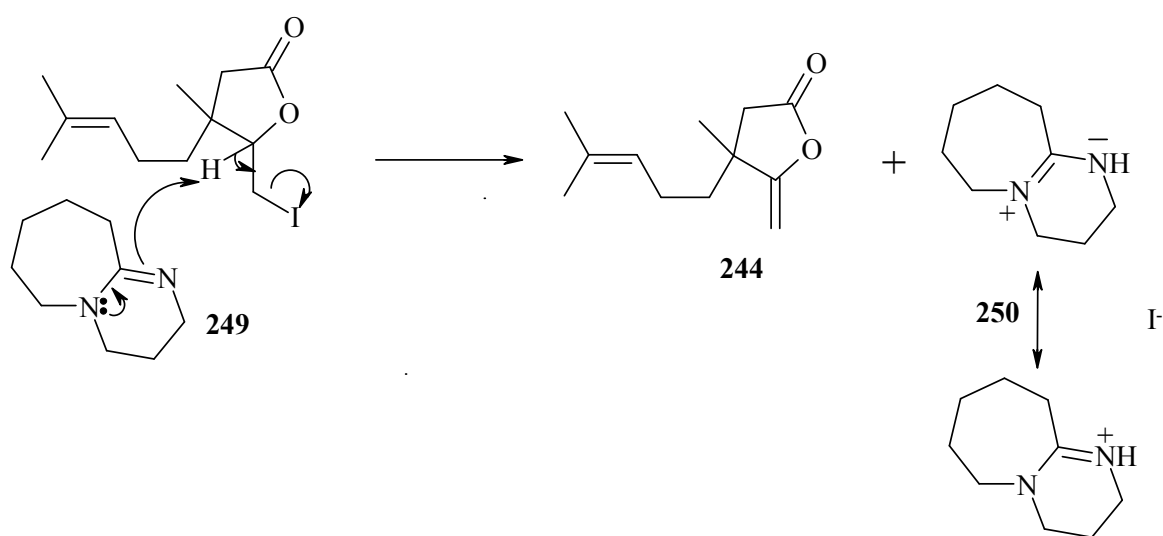
Mechanizm reakcji¹⁶⁹ redukcji (Schemat 44) zakłada termiczny rozkład azadiizopropylonitrylu, z wytworzeniem rodnika izopropylonitrylowego, zapoczątkującego szereg reakcji rodnikowych. Oderwanie atomu jodu odbywa się poprzez atak organicznego rodnika cynowego a powstający z kolei rodnik węglowy reagując z wodorem wodorku tri-n-butylocyny prowadzi do powstania zredukowanego produktu.



Schemat 44 Mechanizm redukcji jodolaktonu 242 wodorkiem tri-n-butylocyny

Usunięcie atomu jodu z cząsteczki znajduje potwierdzenie na widmie ^1H NMR obecnością kwartetu o $J=6,5$ od protonu laktonowego przy 3,77 ppm oraz dubletu przy 0,94 ppm, o tej samej stałej sprzężenia, pochodzącej od protonów grupy metylowej przy C-5. W miejsce układu AB grupy metylenowej substratu pojawia się przy 1,96 ppm dwuprotonowy multiplet o bardzo małych - niemożliwych do odczytania, stałych sprzężenia. Na widmie przyjmuje on kształt poszerzonego singletu. Pozostałe elementy widma ^1H NMR laktonu nasyconego (**245**) nie różnią się zasadniczo od wyjściowego jodolaktonu.

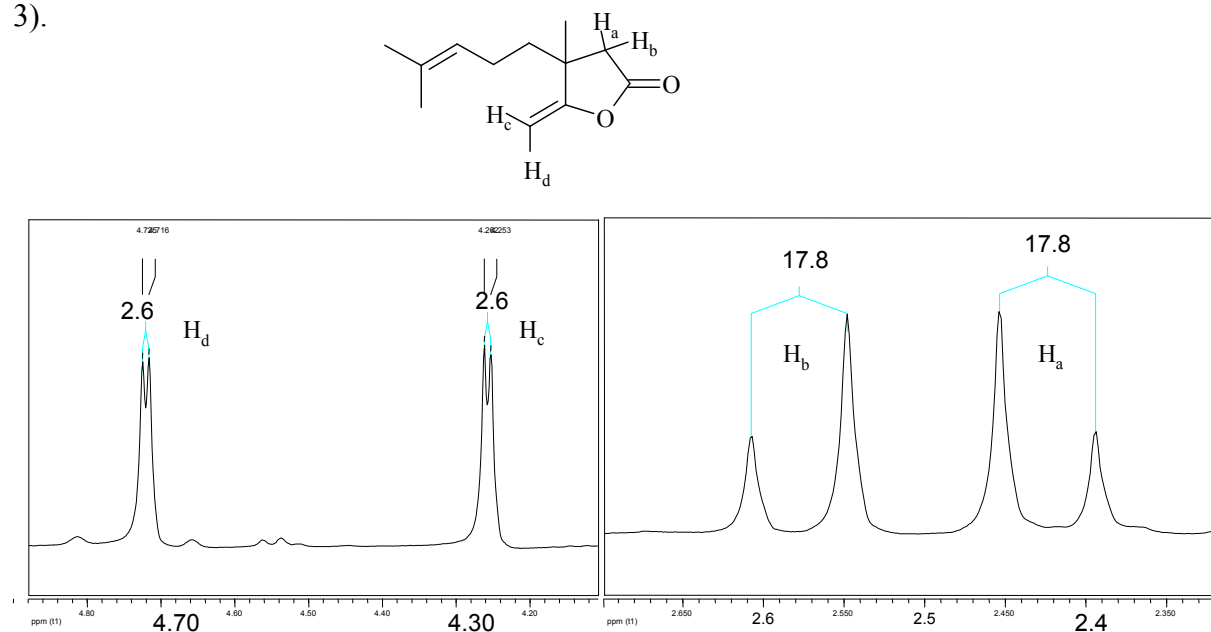
Jodolaktony (**242,243**) poddałem dehydrohalogenacji za pomocą 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (DBU). Z dość dobrą wydajnością (70 %) powstał produkt eliminacji γ -metylenolakton (**244**). Został on otrzymany wcześniej także przez Gunthera i wsp. oraz Guntruma¹⁷⁰ Reakcja eliminacji jodowodoru przebiega według mechanizmu E2 (Schemat 45). Zasada odszczepia proton, a odchodzący anion jodkowy tworzy stabilizowany mezomerią sól enaminową¹⁷¹.



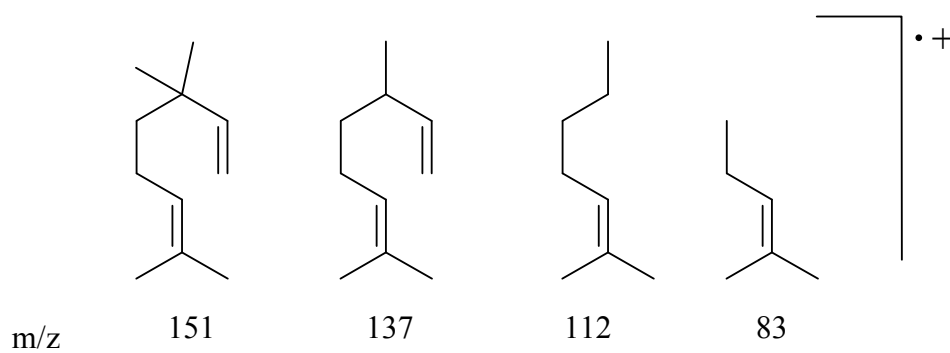
Schemat 45 Mechanizm eliminacji HI z jodolaktonu **243**

Strukturę produktu potwierdziłem metodami spektroskopowymi. Obecność ugrupowania γ -metylenowego w pierścieniu laktonu potwierdza na widmie pojawienie się w miejsce sygnału od protonu laktonowego dwóch dubletów przy 4,72 ppm dla protonu *cis* i 4,25 ppm dla protonu *trans* (względem laktonowego tlenu) o geminalnej stałej sprzężenia wynoszącej 2,6 Hz (Rysunek 2). Na widmie pojawił się także zmieniony układ AB (2,57 i 2,42 ppm), o większej w porównaniu do wyjściowych jodolaktonów, geminalnej stałej

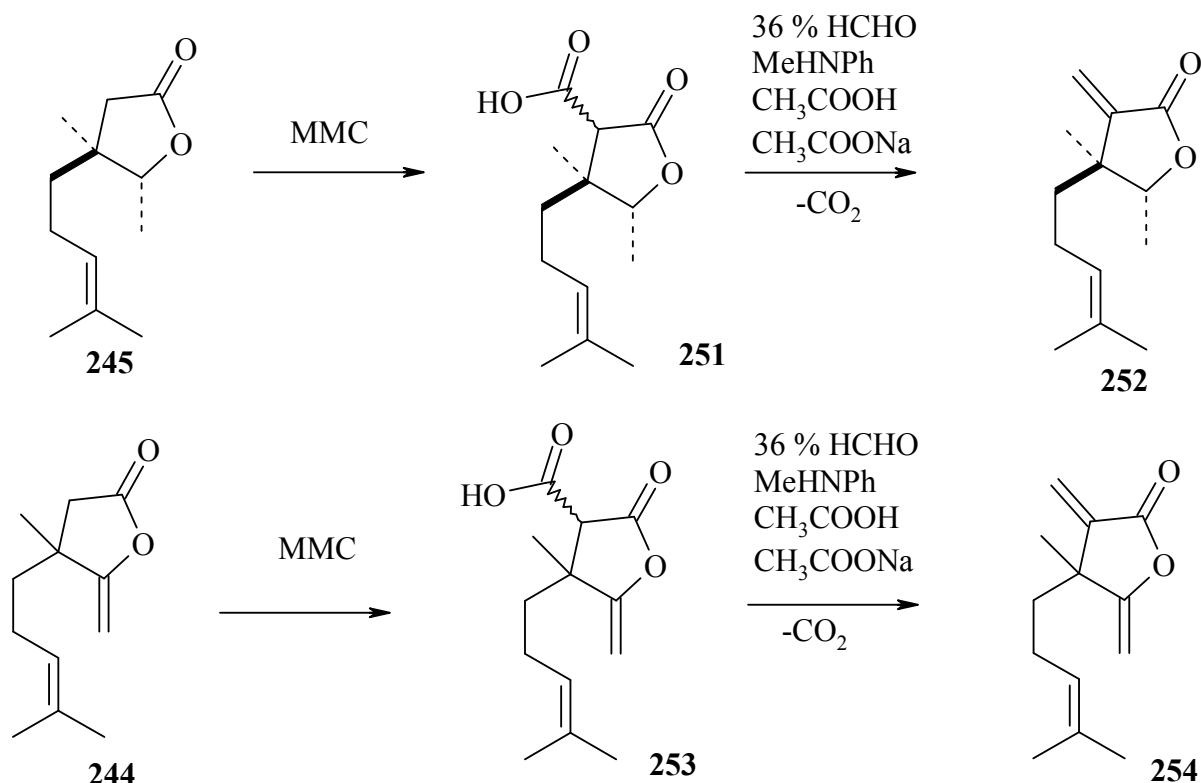
sprzężenia wynoszącej 17,8 Hz. Na widmie IR znajduje się dość silne pasmo drgań rozciągających grupy $-C=CH_2$ przy 1667 cm^{-1} . Także widmo MS metylenolaktonu odpowiada prawdopodobnym fragmentom powstałym podczas rozpadu cząsteczki (Rysunek 3).



Rysunek 2 Fragment widma ^1H NMR nienasyconego laktonu 244

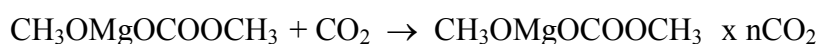
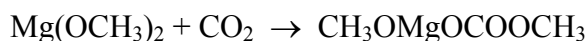


Rysunek 3. Produkty fragmentacji laktonu 244

Schemat 46. Synteza α -metylenolaktonów z laktonów otrzymanych z cytralu

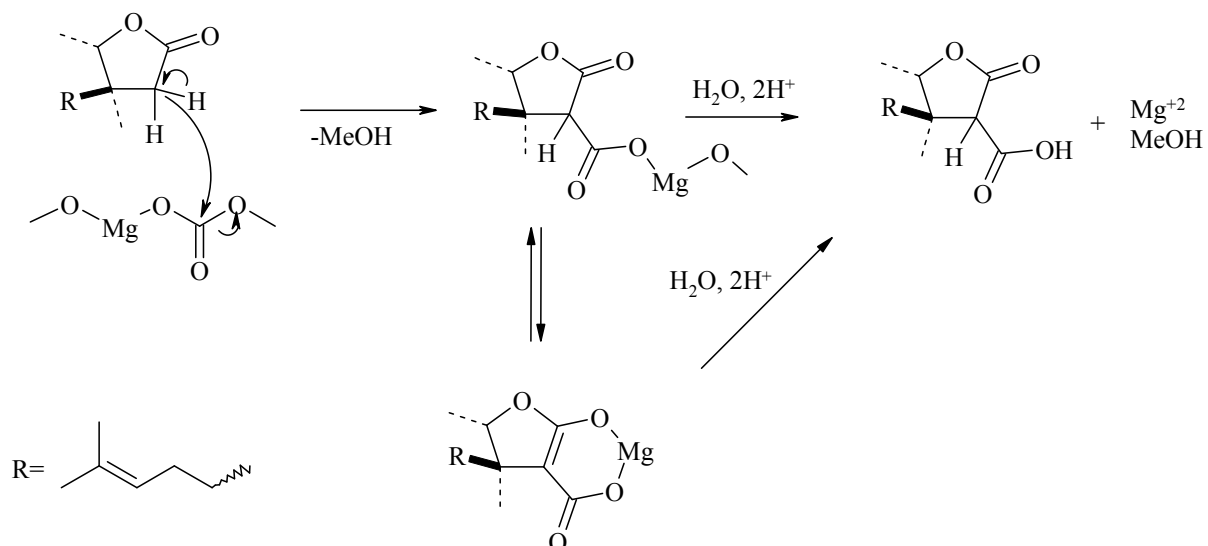
Reakcje wprowadzenia grupy α -metylenowej do cząsteczek laktonów **244** i **245** przeprowadziłem poprzez wprowadzenie najpierw grupy α -karboksylowej i jej następną dekarboksylacyjną metylenację (Schemat 46). Taką metodologię postępowania w syntezie α -metylenolaktonów po raz pierwszy zastosował Martin i wsp.¹⁷². Istotę reakcji stanowi radykalne zwiększenie kwasowości wodoru sąsiedniego do grupy karbonylowej poprzez wprowadzenie w tą pozycję grupy karboksylowej.

Nasycony lakton (**245**) poddałem reakcji karboksylacji według procedury opisanej przez Heathcock¹⁷³ i Murta¹⁷⁴. Reagentem, który zastosowałem był 2 molowy roztwór węgla metoksymagnezometylu (skrót MMC, nazywany w literaturze i katalogach chemicznych także reagentem Stiles'a) w DMF. Według Finkbeinera i Stilesa¹⁷⁵ MMC jest to sól nasycona CO_2 , w ilości zależnej od rozpuszczalnika i temperatury:



$$n=0,5-2$$

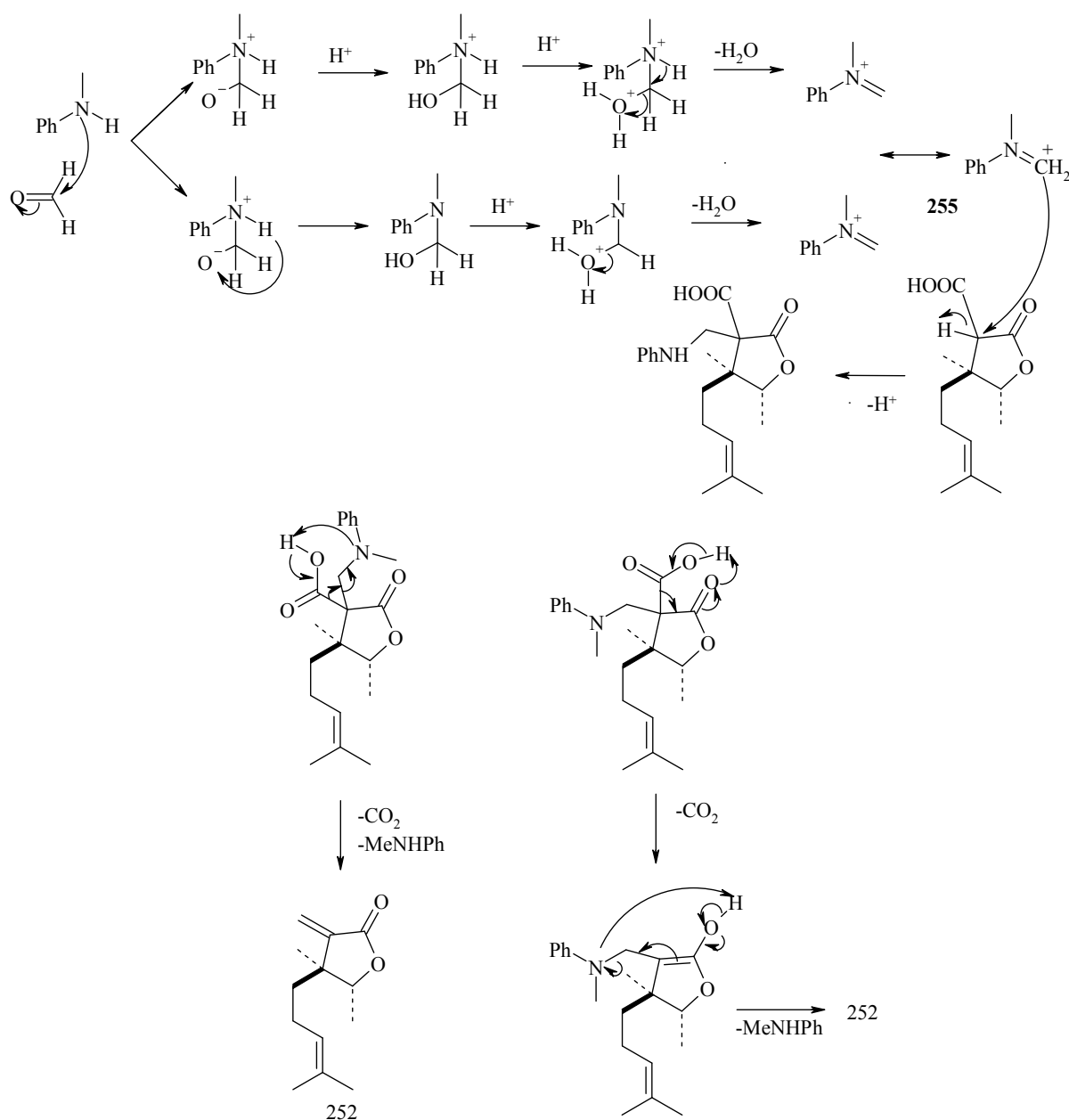
Mechanizm addycji cząsteczki MMC do laktonu przedstawia Schemat 47¹⁷⁶:



Schemat 47. Mechanizm karboksylacji laktonu 245

Zaletą procedury z MMC, którą zastosowałem do syntezy α -karboksylaktonu (**251**, **253**) jest prostota wykonania i stosunkowo niska cena reagenta. Niewątpliwą wadą był duży nadmiar molowy MMC (ponad dziesięciokrotny) i długi czas prowadzenia reakcji w bezwodnym środowisku.

Reakcję metylenacji α -karboksylaktonu (**251**) przeprowadziłem przy użyciu mieszaniny metylenującej, złożonej z wodnego roztworu formaldehydu i N-metyloaniliny buforowanych octanem sodu w kwasie octowym. Istota tej metody polega na wykorzystaniu reakcji Mannicha w której nieenolizujący aldehyd (w moim przypadku formaldehyd) z N-metyloaniliną prowadzi do utworzenia aminokarbokationu (**255**), który przyłącza się do związku z „aktywnym wodorem”, w moim przypadku jest to α -karboksylakton. Połączenie to łatwo ulega samorzutnej dekarboksylacji w środowisku reakcji z pozostawieniem grupy α -metylenowej w laktonie. Proponowany mechanizm działania mieszaniny metylenującej przedstawia Schemat 48. Niestety stosunkowo niską (około 50 %) wydajność reakcji dekarboksylacyjnej metylenacji α -karboksylaktonów przy użyciu mieszaniny metylenującej, podawaną w literaturze¹⁷⁷ potwierdziły i moje eksperymenty.



Schemat 48. Proponowany mechanizm działania mieszaniny metylenującej

Przed rozpoczęciem interpretacji widm ¹H NMR uzyskanego produktu chciałbym porównać spodziewany (teoretyczny) obraz widma ¹H NMR, szczególnie sygnałów grupy α-metylenowej z danymi literaturowymi. Teoretycznie protony grupy metylenowej na widmie ¹H NMR powinny przyjmować postać multipletów: dubletów, dubletów dubletów, bądź dubletów dubletów jako wynik sprzężeń ze sobą z geminalną stałą sprzężenia oraz z protonem lub protonami znajdującymi się na węglu β w stosunku do grupy karbonylowej sprzężeniem dalekiego zasięgu *J^β*. Informacje literaturowe pokazują jednak, iż geminalna stała sprzężenia

protonów metylenowych w laktonach wynosi zero, lub jest bliska zeru a multipletowość sygnału wynika z obecności sprzężeń dalekiego zasięgu. Dobrym przykładem tego zjawiska może być tu analiza widma seskwiterpenowego guajanolidu¹⁷⁸ (**256**), w którym protony metylenowe, w zależności od położenia ugrupowania metylenowego, występują w postaci singletu, dubletu i trypletu (Tabela 3):

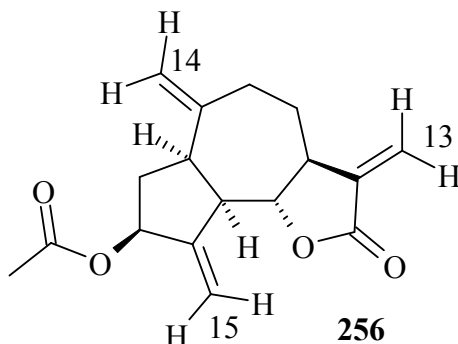
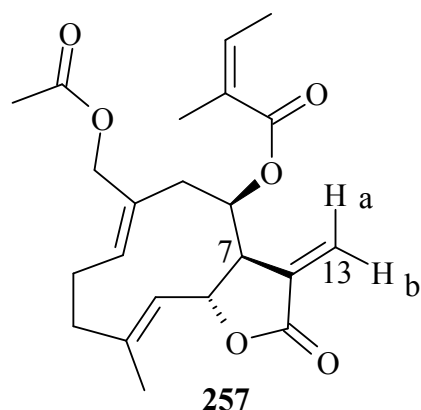


Tabela 3. Sygnały ¹H NMR wybranych protonów laktonu 256

Protony na węglu:	Sygnał
13	5,62 d, $J= 3,2$ oraz 6,42 d, $J= 3,2$
14	4,99 s oraz 5,1 s
15	5,32 t, $J= 2,0$ oraz 5,52 t, $J= 2,0$

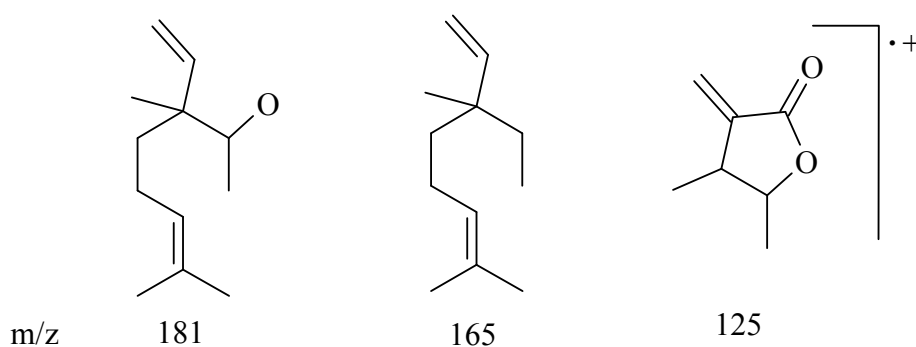
O braku sprzężenia pomiędzy protonami grupy α -metylenowej oraz o fakcie iż multipletowość ich sygnałów wynika tylko ze sprzężeń dalekiego zasięgu świadczy kolejny przykład¹⁷⁹ widma ¹H NMR seskwiterpenowego germakratrienolidu (**257**). Protony metylenowe zostały rozpoznane na widmie ¹H NMR w tym przypadku jako dublety, ale o różnych stałych sprzężenia (3,5 oraz 3,2 Hz) z protonem na węglu nr 7:



H_{13a}: 5,48 ppm; d, $J= 3,5$ Hz

H_{13b}: 6,23 ppm; d, $J= 3,2$ Hz

Budowę otrzymanego z laktonu nasyconego (**245**) α -metylenowego analogu (**252**), jako produktu reakcji karboksylacji i późniejszej dekarboksylacyjnej metylenacji potwierdziłem metodami spektroskopowymi. Na widmie ^1H NMR w miejsce sygnałów od protonów grupy metylenowej pierścienia laktonowego pojawiają się jednoprotone singlety (lub ściślej określając multiplety o bardzo niewielkich, niemożliwych do odczytania z widma stałych sprzężenia) przy 6,23 i 5,00 ppm, których obecność świadczy o obecności grupy α -metylenowej. W stronę niższego pola (0,69 ppm) przesuwa się grupa metylowa przy czwartorzędowym węglu pierścienia laktonowego. Także fragmentacja w analizie MS wskazuje na obecność charakterystycznych dla powstałego metylenolaktonu fragmentów (Rysunek 4)



Rysunek 4. Rozpad laktonu 252

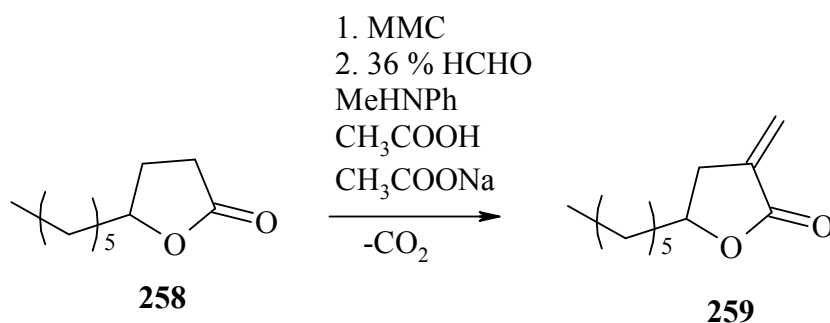
Produktem reakcji nienasyconego laktonu (**244**) z reagentem Stiles'a i następnie mieszaniną metylenującą był α , γ -dimetylenolakton (**254**), uzyskany z 65 procentową wydajnością. Na widmie ^1H NMR brak jest układu AB od protonów grupy metylenowej pierścienia laktonowego. Widoczne są natomiast dublety przy 6,06 i 5,32 ppm ($J = 2,7$ Hz) - sygnały protonów egzocyklicznej grupy α -metylenowej. Sygnał od grupy metylowej przy czwartorzędowym węglu pierścienia laktonowego jest przesunięty w stronę niższego pola z 1,30 (w laktonie **244**) do 1,50 ppm (w dimetylenolaktonie **254**).

5.2 Synteza α -metylenolaktonów z dostępnych α -niepodstawionych laktonów

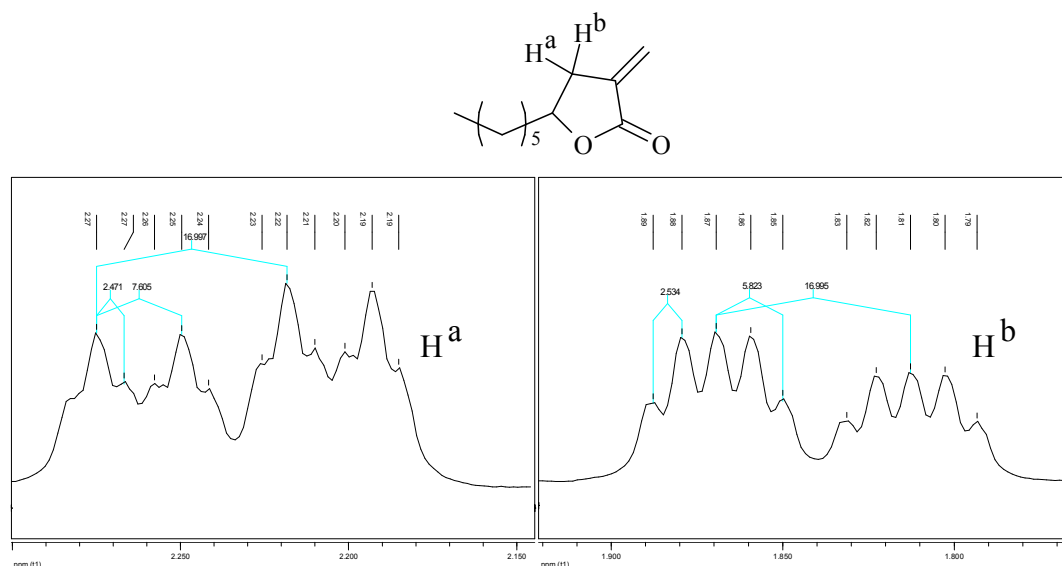
Kolejne α -metylenolaktony uzyskałem poprzez reakcje α -niepodstawionych laktonów syntezowanych wcześniej i dostępnego komercyjnie w handlu dekanolaktonu z reagentem Stiles'a i następnie mieszaniną metylenującą, analogiczne do syntezy metylenolaktonu (**252**),.

Wyjściowymi laktonami były: dostępny handlowo dekanolakton, kamfolenolakton oraz *cis* 5-(1-hydroksy-3,3-dimetylobutylo)-4-metylodihydrofuran-2(3H)-on.

Prowadząc metylenację γ -dekanolaktanu analogicznie jak w przypadku (252), otrzymałem z 60 procentową wydajnością α -metylenolakton (259) (Schemat 49). Budowę produktu potwierdza na widmie ^1H NMR obecność trypletów od protonów metylenowych przy 6,11 ($J= 2,8$ Hz) i 5,02 ($J = 2,4$ Hz) ppm. Sygnał ten to wynik sprzężenia allilowego pomiędzy protonem grupy α -metylenowej a protonami na węglu β pierścienia laktonowego. Te stałe sprzężenia występują również w multipletach pochodzących od protonów grupy metylenowej przy węglu β pierścienia laktonowego. Multipty te występują na widmie w postaci dubletu dubletów trypletów przy 2,27 i 1,84 ppm o stałych sprzężenia wynoszących odpowiednio 17,0 i 7,6 i 2,4 oraz 17,0 i 5,7 i 2,8 (Rysunek 5). Proton laktonowy obecny jest na widmie jako dublet kwartetów o stałych sprzężenia 7,6 i 5,7 Hz.



Schemat 49. Synteza α -metylenolaktonu 259



Rysunek 5 Fragment widma ^1H NMR α -metylenowej pochodnej dekanolaktanu 259

Na widmie MS oprócz piku molekularnego 183 [M+1] (31) widoczne są fragmenty o masach: 165 (3); 153 (5); 140 (37); 122 (17); 111 (14); 97 (100); 9 (44); 41 (53) mające swój obraz w rozpadzie możliwych do powstania fragmentach.

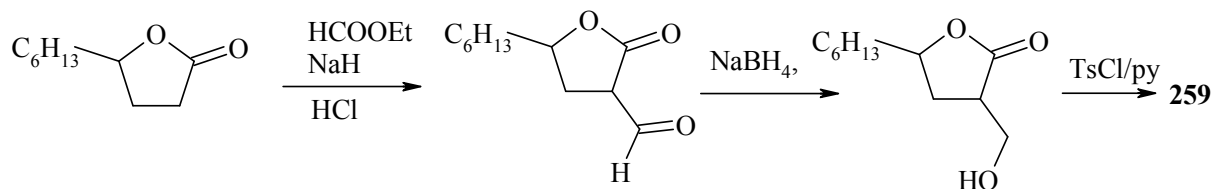
Według Miyazawy¹⁴⁵ rozpad 5-heksylo-3-metylenodihydrofuran-2(3H)-onu przebiega dość podobnie, do otrzymanego przez mnie: 182 [M+] (tr); 153 (2); 140 (14); 111 (3); 97 (100); 69 (26)

Porównanie danych spektroskopowych 5-heksylo-3-metylenodihydrofuran-2(3H)-onu otrzymanego przez mnie i podawanych literaturze zamieszczone są w Tabela 4.

Tabela 4. Dane ¹H NMR laktonu **259**

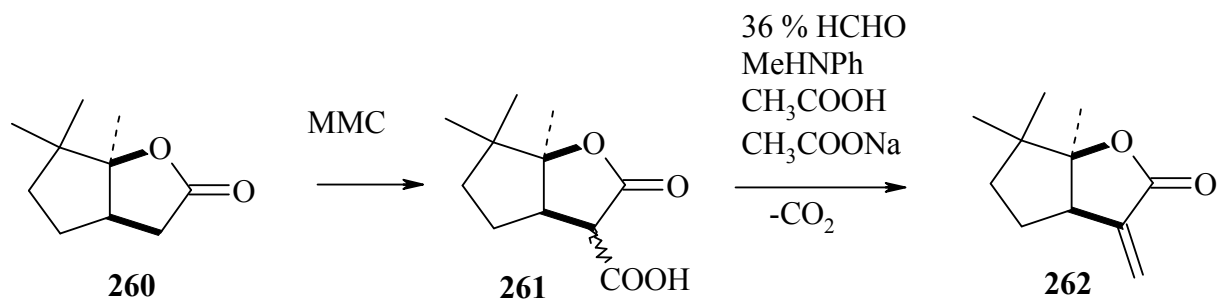
	Zhou ¹⁸⁰	Tanaka ¹⁸¹	Murta ¹⁸²	Miyazawa ¹⁴⁵	otrzymane
rozpuszczalnik	CCl ₄	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	C ₆ D ₆
=CH ₂	5,8-6,1 m 5,3-5,5 m	6,1 t, J= 2,5 5,5 t, J=2,5	6,2 t, J= 2,9 5,6 t, J=2,5	6,2 dd, J= 3,0 i 2,5 5,6 dd, J= 3,0 i 2,5	6,1 t, J=2,8 5,0 t, J=2,4
-CH(O)-	3,9-4,3 m	4,44 q, J=6,3	4,44 q, J=6,3	4,5 tt, J=7,5 i 6,0	3,85 q, J= 7,0 i 5,7
-CH ₂ - pierśc.	2,1-2,8 m	2,4-3,2 m	3,05 ddt, J=2,5 i 7,7 i 17 2,57 pseudo dqt, J=2,9	3,0 dddd, J= 17,0 i 7,5 i 3,0 i 2,5 2,6 dddd, J= 17,0 i 6,0 i 3,0 i 2,5	2,27 ddt, J=17,0 i 7,6 i 2,4 1,84 ddt, J=17,0 i 5,5 i 2,7

Spośród wielu^{183,184,185,186} syntez α -metylenolaktonu **259**, które znaleźć można w literaturze, najbardziej zbliżoną do mojej syntezy opublikował Miyazawa¹⁴⁵ i wsp. Dekanolakton poddał formylowaniu a następnie redukcji do α -hydroksylaktonowej pochodnej. Tosylan tego ostatniego poddano eliminacji, otrzymując w ten sposób α -metylenolakton z 60% wydajnością ostatniego etapu.

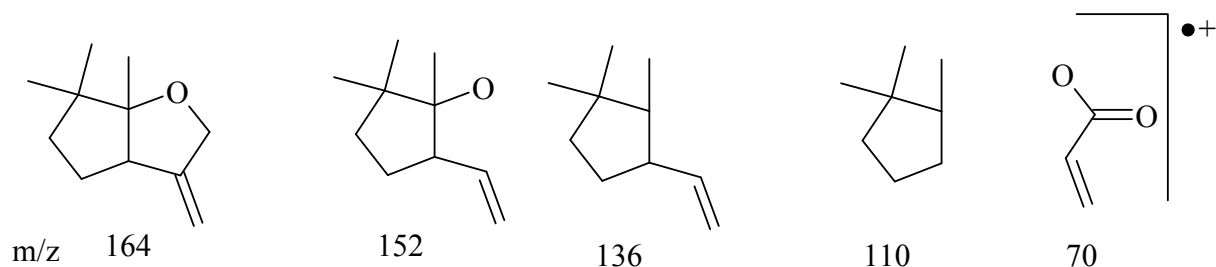


Kolejnym metylenolaktonem syntezowanym z α -niepodstawionego laktonu był lakton (**262**). Otrzymany został ze znanego^{187,188} kamfolenolaktonu (**260**) poprzez α -karboksylakton (**261**) w reakcjach analogicznych do zastosowanych w syntezie związków (**252**, **254**), z wydajnością sięgającą 72% (Schemat 50). Budowę produktu w pełni potwierdza

analiza widma ^1H NMR. Protony grupy metylenowej dają na widmie sygnały w postaci dubletu dubletów o $J= 1,8$ i $0,7$ Hz przy $\delta = 6,11$ i $5,03$. Jest to nieliczny w mojej serii badań przypadek metylenolaktonu, w którym zauważalna jest bardzo mała ($0,7$ Hz) geminalna stała sprzężenia protonów metylenowych. Proton w pozycji β laktonu daje na widmie dublet multipletów, w którym odnaleźć można allilową stałą sprzężenia z protonami metylenowymi, wynoszącą $1,8$ Hz. Także widmo MS metylenolaktonu odpowiada prawdopodobnym fragmentom powstałym podczas rozpadu cząsteczki (Rysunek 6).

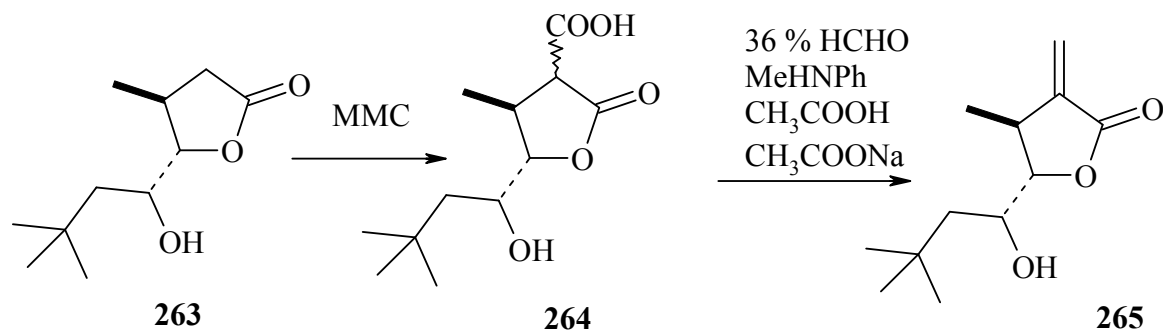


Schemat 50



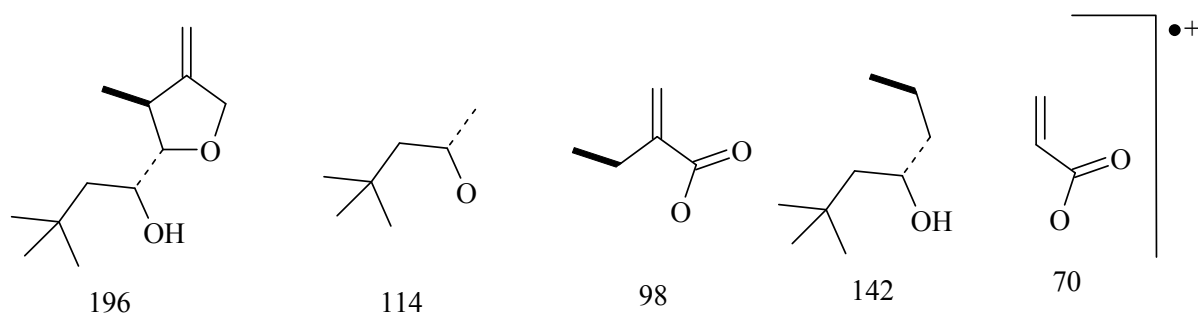
Rysunek 6. Rozpad MS laktonu 262

Ostatnim z tej serii metylenolaktonów który był otrzymany z α -niepodstawionego δ -hydroksy- γ -laktonu (**263**)¹⁸⁹ jest α -metylenolakton **265**. Uzyskałem go z wydajnością 48% (Schemat 51).



Schemat 51

Strukturę tego produktu potwierdza obecny na widmie ^1H NMR układ dwóch dubletów przy 6,26 i 5,08 ppm o allilowych stałych sprzężenia wynoszących 3,0 i 2,6 Hz. W multipletcie od wodoru β pierścienia laktonowego 2,78-2,89 ppm można odnaleźć stałe sprzężenia z protonami metylenowymi. Na widmie MS można identyfikować pik molekularny jak i fragmenty jego rozpadu (Rysunek 7).

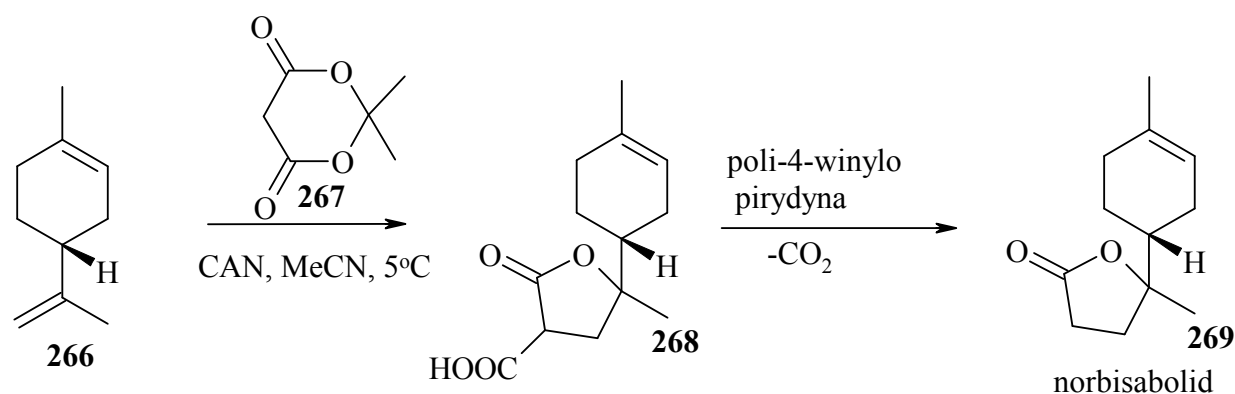


Rysunek 7. Rozpad MS laktonu 265

5.3 Synteza α -metylenolaktonów z alkenów z zastosowaniem kwasu Meldruma

Przedstawiona w poprzednich rozdziałach strategia syntezy α -metylenolaktonów, opierająca się najpierw na wprowadzeniu grupy karboksylowej do niepodstawionych w pozycji α laktonów, a następnie dekarboksylacja połączona z metylenacją choć doprowadziła, w większości przypadków, do pozytywnych rezultatów miała jedno zasadnicze ograniczenie syntetyczne. Wymagana była bowiem w niektórych przypadkach żmudna, wieloetapowa synteza laktonów co w dużym stopniu wydłużało czas syntezy oraz zmniejszało końcową wydajność otrzymywanych produktów. Postanowiłem więc zastosować nowe podejście,

polegające na jednoetapowej syntezie α -karboksylaktonów, a następnie ich metylenacji mieszaniną metylenującą. Opierając się na pracy Solabannavara¹⁹⁰, który wykorzystał po raz pierwszy reakcję wolnorodnikowej addycji kwasu Meldruma (**267**) do olefiny (**266**) tworząc odpowiedni α -karboksylakton (**268**) w syntezie norbisabolidu (**269**) (Schemat 52), postanowiłem tą metodę zastosować do syntezy karboksylaktonów z różnych alkenów. W drugim etapie karboksylaktony zamierzałem poddawać reakcji dekarboksylacji połączonej z metylenacją. Planowałem w ten sposób z różnych alkenów uzyskać serię α -metylenolaktonów w szybkiej, dwuetapowej syntezie.

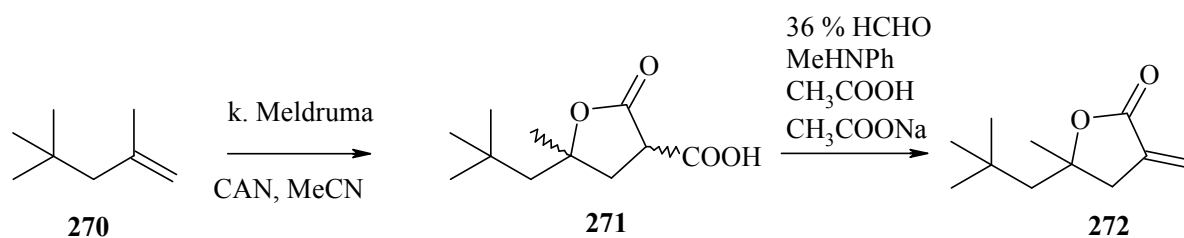


Schemat 52

W literaturze, jak do tej pory nie ma informacji o takim podejściu do syntezy metylenolaktonów. Znana jest natomiast reakcja¹⁹¹ prowadząca do powstawania metylenolaktonów przy udziale kwasu Meldruma, jednak wykorzystywany jest do tego produkt kondensacji Knoevenagela (modyfikacja Doebnera) ketonu i kwasu Meldruma - ylidenomalonian izopropilidenowy. Po kwaśnej hydrolizie tego związku powstaje karboksylakton, który poddany reakcji metylenacji połączonej z dekarboksylacją daje α -metylenolakton.

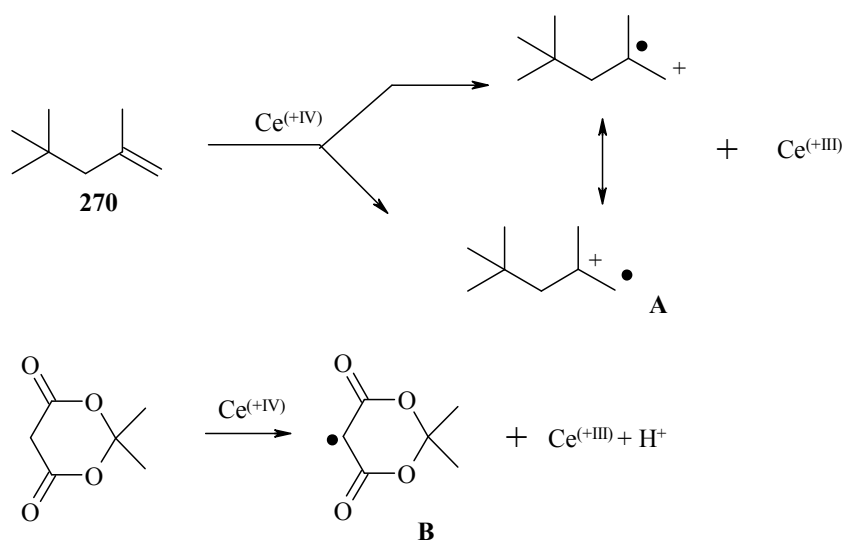
5.3.1 Synteza α -metylenolaktonów z acyklicznych alkenów

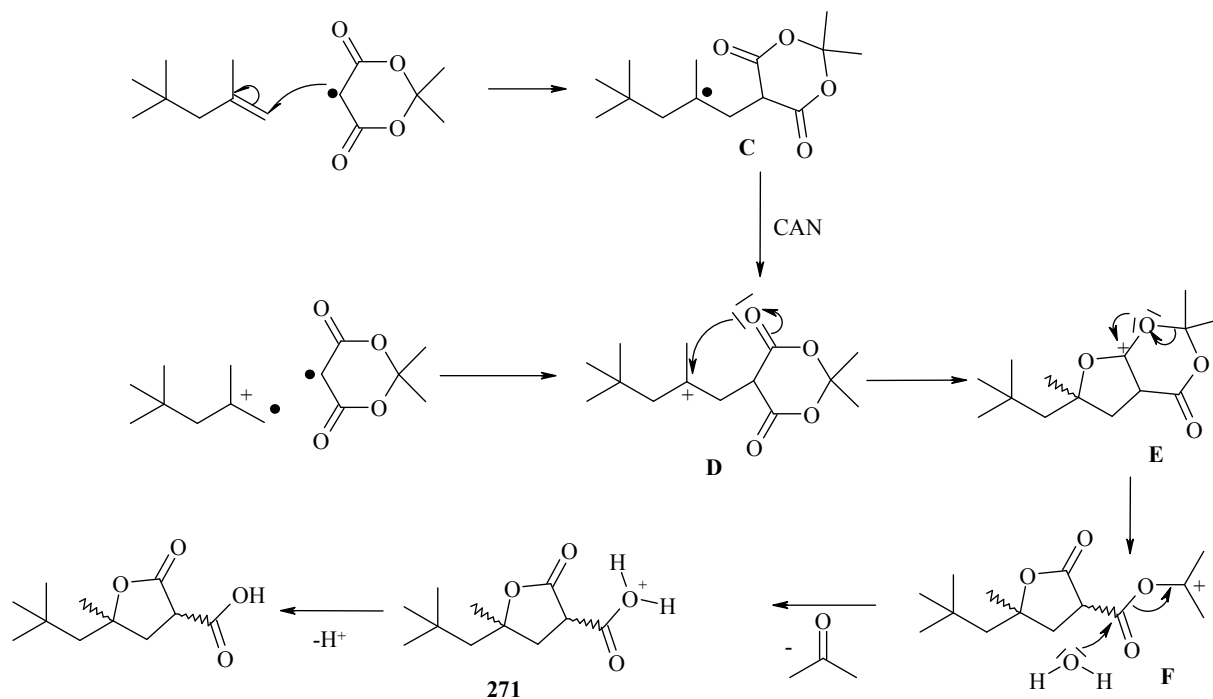
5.3.1.1 Synteza α -metylenolaktonu z 2,4,4-trimetylo-pent-1-enu



Schemat 53

Do wstępnych i modelowych reakcji wybrałem 2,4,4-trimetylo-pent-1-en (270), ze względu na dość prostą budowę, a co za tym idzie ułatwioną interpretację widm ^1H NMR powstających produktów. Przeprowadzając reakcję alkenu (270) z kwasem Meldruma oraz dwukrotnym molowym nadmiarem azotanu (V) cerowo (IV) amonowego uzyskałem α -karboksylakton (271) (Schemat 53). Brak jest w literaturze pełnego mechanizmu tego procesu. Mechanizm reakcji powstawania karboksylaktonów jest prawdopodobnie rodnikowo-jonowy i przedstawia się następująco:





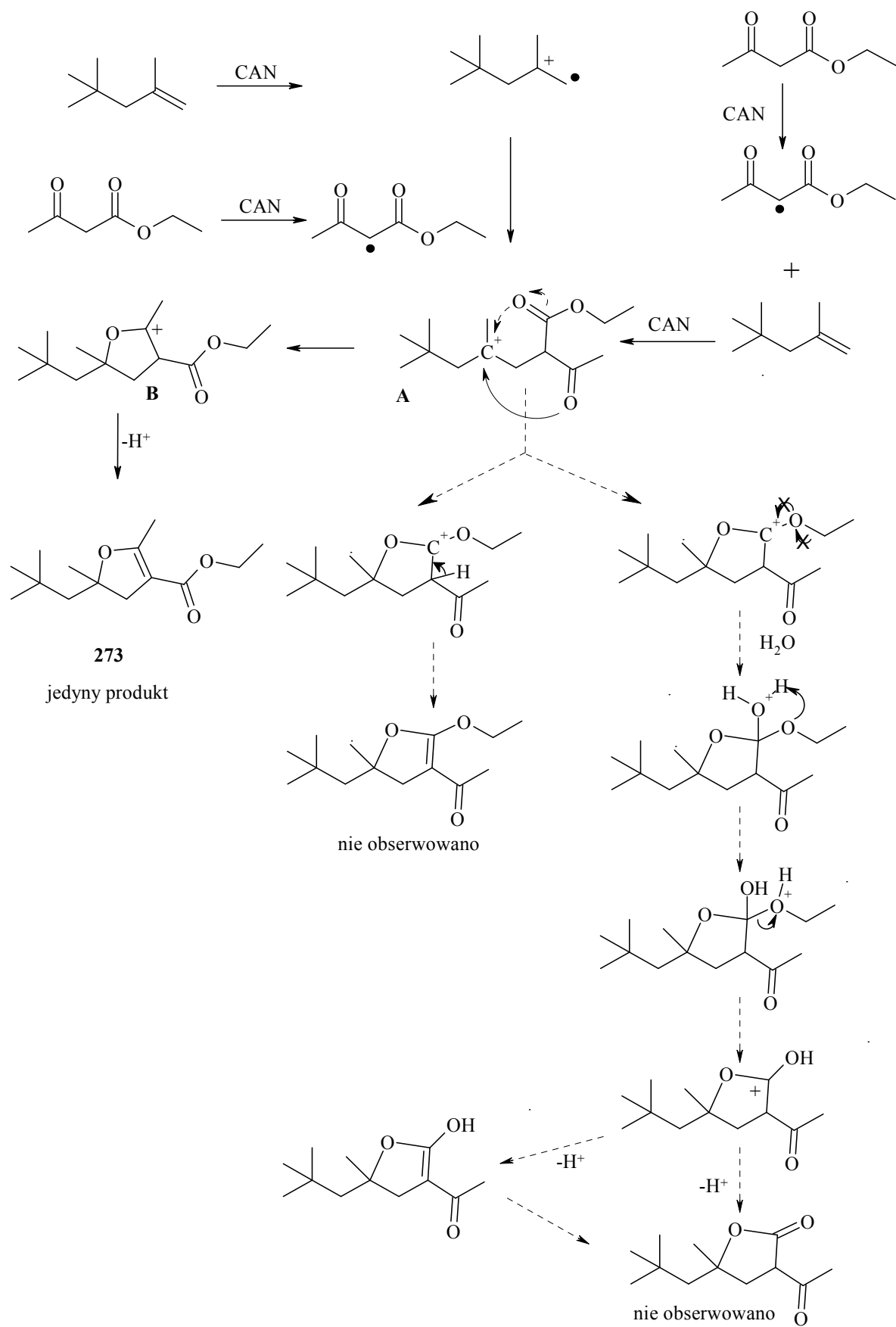
Schemat 54 Proponowany mechanizm syntezy α -karboksylaktonów

Mechanizm (Schemat 54) zakłada w pierwszym etapie reakcji powstanie kationorodnika z cząsteczki alkenu¹⁹², który ze względu na większą stabilność karbokationu na wyżej rzędowym atomie węgla istnieje w formie mezomerycznej **A**. Jednocześnie CAN powoduje powstanie rodnika na węglu α kwasu Meldruma (**B**)¹⁹³. Połączenie się tych dwóch rodników prowadzi do karbokationu (**D**). Nukleofilowy atak karbonyłowego atomu tlenu na karbokation prowadzi do powstania przejściowego karbokationu acetalowego (**E**). Jego stabilizacja zachodzi prawdopodobnie poprzez powstanie α -estrolaktonowego karbokationu (**F**), który ostatecznie hydrolizuje do α -karboksylaktonu (**271**). Alternatywnym do przedstawionego mechanizmu może być wariant, w którym CAN powoduje utworzenie rodnika na węglu α kwasu Meldruma, który następnie przyłącza się do podwójnego wiązania alkenu. Tworzący się w wyniku reakcji rodnik (**C**) jest natychmiast utleniany przy udziale CAN do karbokationu (**D**).

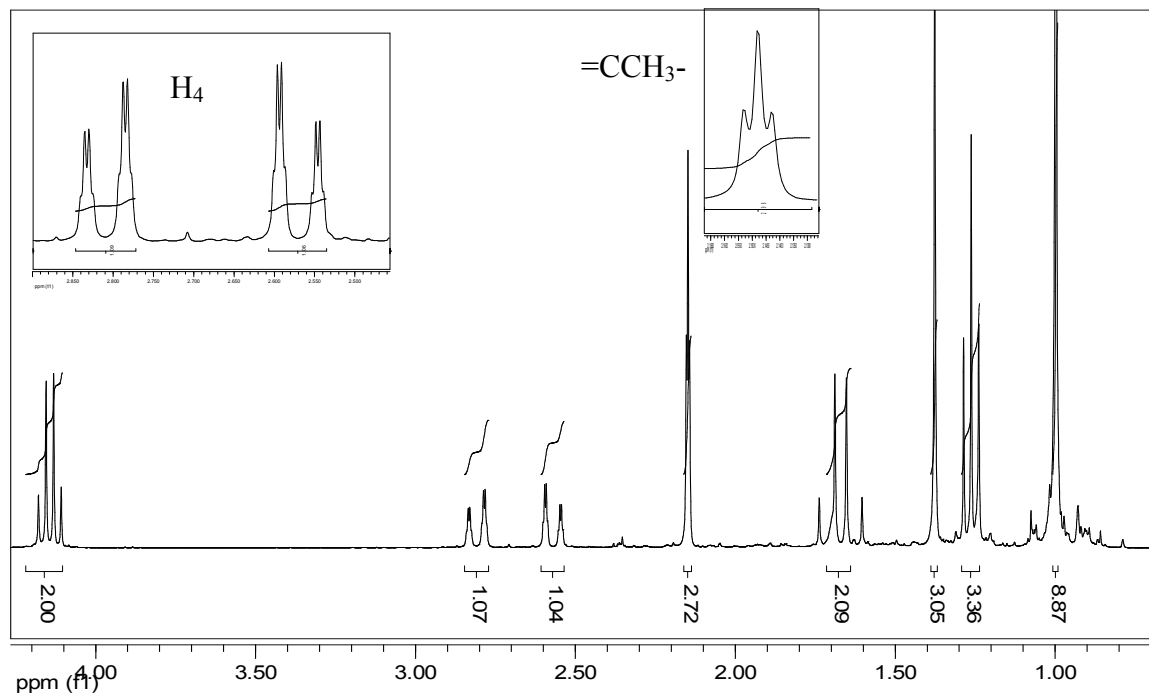
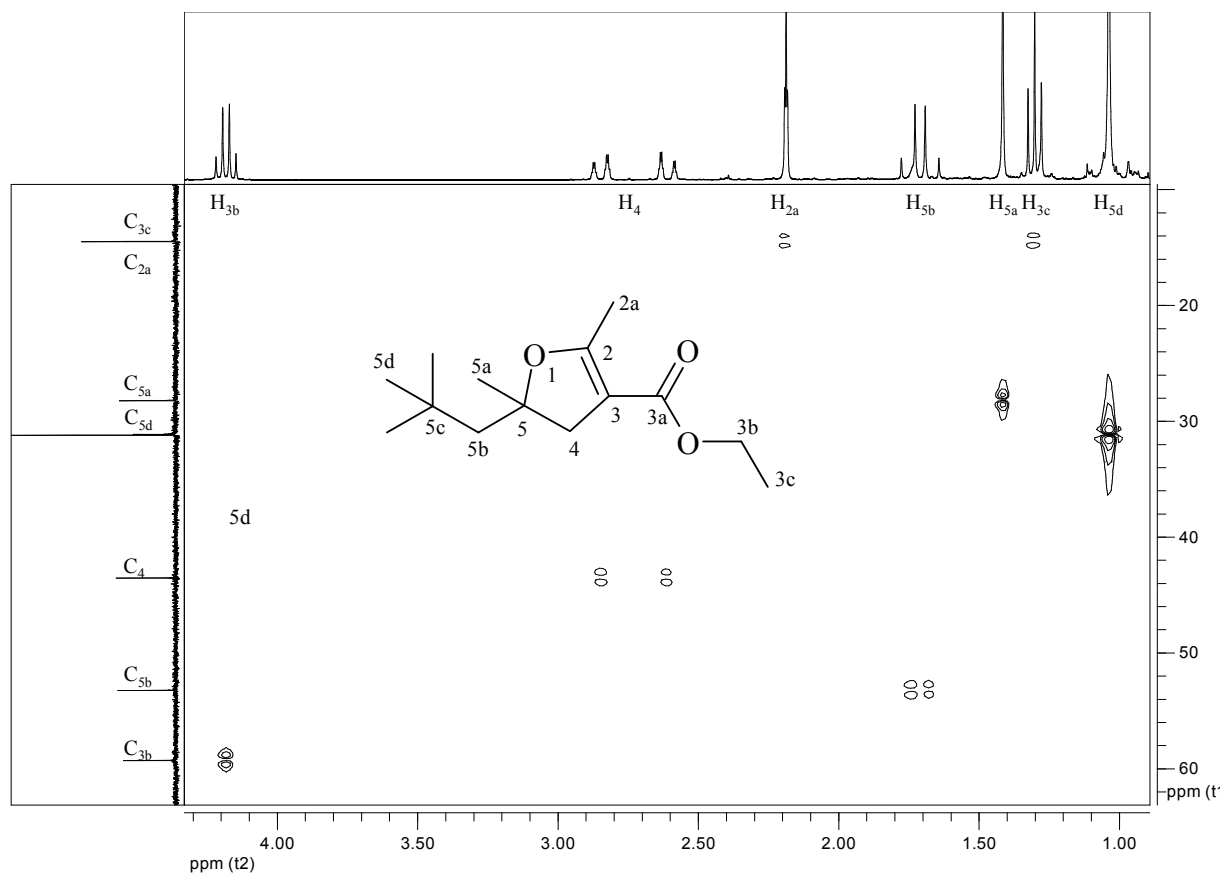
Potwierdzeniem budowy otrzymanego przeze mnie karboksylaktonu (**271**) jest widmo ^1H NMR, na którym proton grupy karboksylowej dał dość wysoko położony szeroki sygnał w zakresie 4,8-5,1 ppm a protony na C-3 obu diastereoizomerów dały multiplety w zakresie 3,48-3,80 ppm. Protony metylenowe łańcucha alkilowego widoczne są w postaci multipletów w zakresie 1,72-1,81 ppm. Na widmie obecne są również sygnały od wszystkich grup

metylowych – położony przy 1,6 trójprotonowy singlet i przy 1,2 ppm dziewięcioprotonowy singlet. Ze względu na dekarboksylację termiczną karboksylaktonu pik molekularny odczytany z widma masowego α -karboksylaktonu (**272**) odpowiada masie nasyconego laktonu.

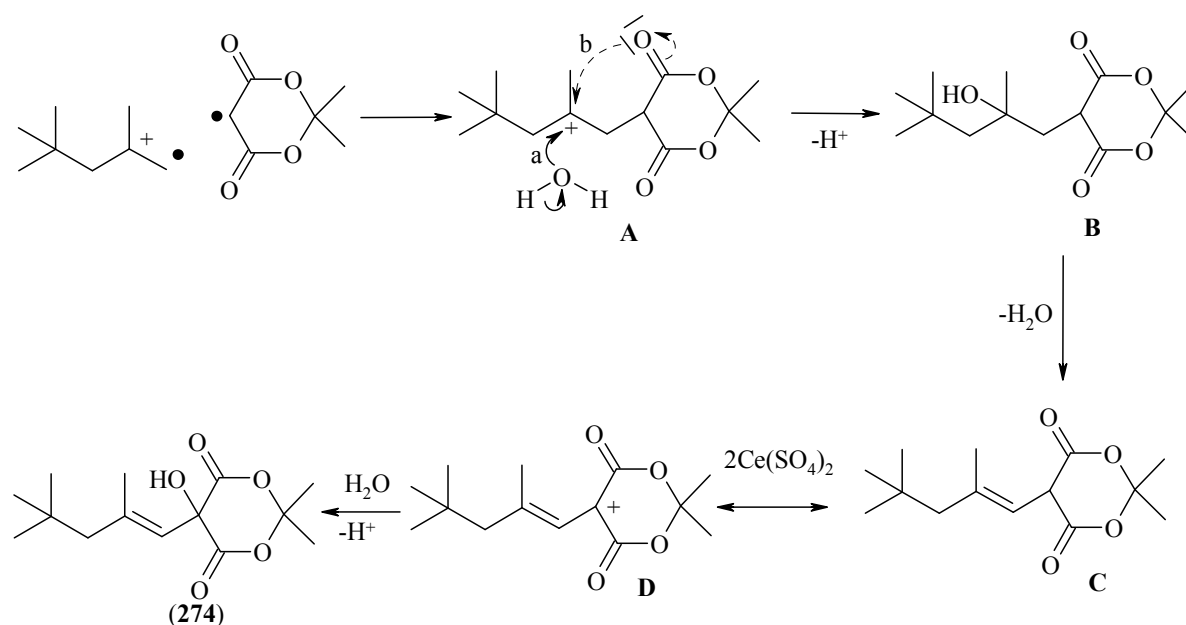
Potwierdzeniem proponowanego mechanizmu (Schemat 55) może być także reakcja, w której zamiast kwasu Meldruma zastosowałem acetylooctan etylu. Zgodnie z przewidywaniami otrzymałem α,β nienasycony ester (**273**). Jego powstanie tłumaczyć można większą reaktywnością tlenu karbonylowego w ketonie, niż w estrze, a następnie stabilizacją karbokationu B poprzez oderwanie wodoru α z wytworzeniem sprzężonego układu wiązań podwójnych. Budowę produktu w pełni potwierdzają dane spektroskopowe. Na widmie ^1H NMR (Rysunek 8) widoczne są sygnały od grupy etoksylowej, a także od grupy metylowej przy wiązaniu podwójnym. Protony tej ostatniej są widoczne na widmie przy $\delta = 2,12$ jako tryplet o takiej sprzężeniu dalekiego zasięgu J^5 , wynoszącej 1,5 Hz. Przy 2,78 i 2,57 znajdują się sygnały protonów grupy metylenowej pierścienia furanowego jako układ AB ($J = 11,3$ Hz) z istniejącym sprzężeniem J^5 wynoszącym 1,5 Hz. Budowę produktu potwierdzają dodatkowo widmo C^{13} NMR oraz ^1H - ^{13}C NMR (Rysunek 9). Na widmie IR obecne jest pasmo absorpcji drgań grupy karbonylowej α,β nienasyconego estru przy $\nu = 1708 \text{ cm}^{-1}$ oraz wiązana podwójnego węgiel-węgiel przy 1660 cm^{-1} . Pik molekularny - 241 [M + H] na widmie MS także odpowiada masie produktu.



Schemat 55. Proponowany mechanizm powstawania 273

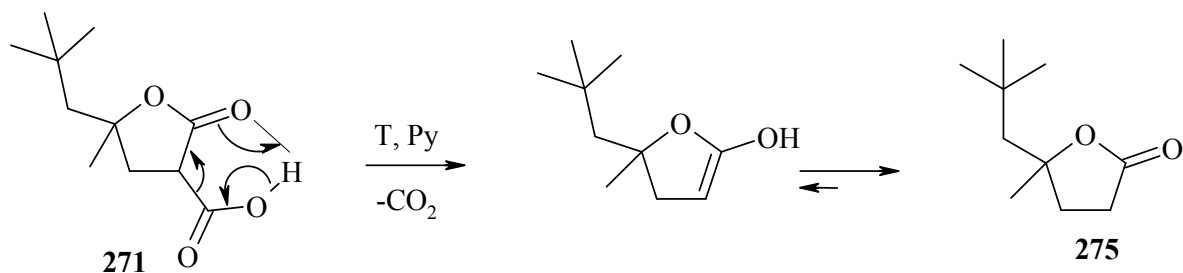
Rysunek 8. Widmo ^1H NMR związku 273Rysunek 9. Widmo ^1H - ^{13}C NMR związku 273

Zastosowanie w reakcji siarczanu (VI) ceru (IV) (jest to związek silnie kompleksujący wodę) w miejsce azotanu (V) cerowo(IV)-amonowego prowadziło z kolei do powstawania trwałego adduktu (**274**) (Schemat 56). Jest to wynikiem obecności niewielkiej ilości wody (pomimo suszenia siarczanu ceru), która prawdopodobnie reagowała szybciej z powstającym karbokationem od karbonylowego tlenu grupy estrowej. Dehydratacja alkoholu **B**, a następnie przyłączenie się wody do ponownie powstałego rodnika w do węgla α mogło doprowadzić do powstania nienasyconego hydroksyestru (**274**). Budowę produktu potwierdza widmo ^1H NMR, na którym przy 5,10 ppm widoczny jest proton olefinowy w postaci poszerzonego singletu a przy 1,90 ppm podobny sygnał pochodzący od grupy hydroksylowej. Obecne są także singlety dwu-, trzy-, sześćo- i dziewięcioprotonowe. Na widmie IR widoczne jest pasmo absorpcji drgań rozciągających grup karbonylowych przy 1734 cm^{-1} oraz wiązania podwójnego węgiel-węgiel przy 1645 cm^{-1} .



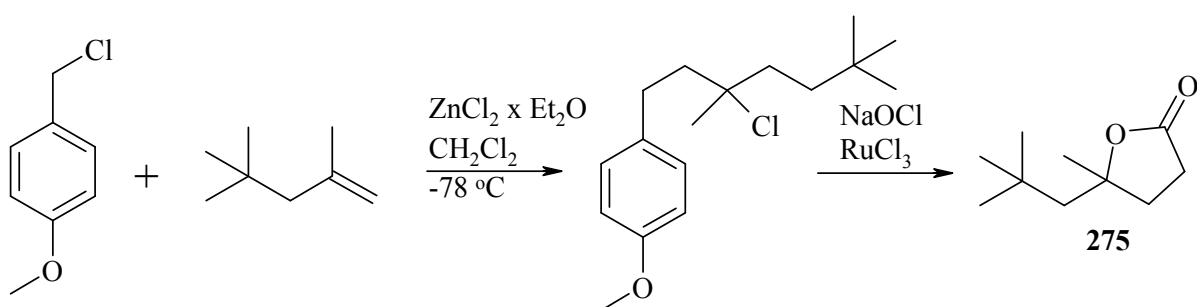
Schemat 56. Mechanizm powstawania adduktu **274**

Trudności w otrzymaniu α -karboksylaktonów, jako produktów przyłączenia kwasu Meldruma do alkeny i interpretacji ich widm ^1H NMR skłoniły mnie do potwierdzenia ich struktury w sposób pośredni – poprzez szybką i prostą reakcję termicznej dekarboksylacji w pirydynie. W jej wyniku lakton traci jedno centrum stereogenne, i widmo ^1H NMR staje się łatwiejsze, do interpretacji.



Schemat 57

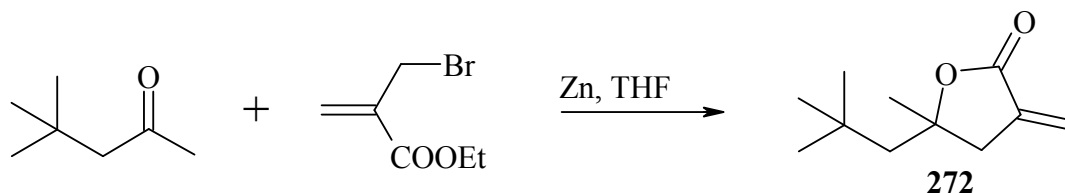
Dekarboksylując kwas (**271**) uzyskałem nasycony lakton (**275**) (Schemat 57), którego budowę potwierdza w pełni jego widmo ^1H NMR. Protony grupy α -metylenowej pierścienia laktonowego dają sygnał w postaci dubletu dubletów o $J= 17,9$ i $8,8$ Hz oraz dubletu dubletów dubletów o $J= 17,9$ i $9,1$ i $5,9$ odpowiednio przy $2,62$ i $2,54$ ppm. Jest to całkowicie zgodne z budową modelem (Hyperchem, PM3). Jeden z protonów α znajduje się pod kątem bliskim 90° w stosunku do jednego z protonów β . Podobny układ sygnałów dają protony grupy β -metylenowej przy $2,08$ i $2,01$ ppm. Stałe sprzężenia wynoszą odpowiednio $12,7$ i $8,9$ oraz $12,7$ i $8,8$ i $5,9$ Hz. Pasma absorpcji grupy karbonylowej przy 1785 cm^{-1} jednoznacznie wskazuje na obecność pierścienia γ -laktonowego. Uzyskany przeze mnie lakton został (**275**) otrzymany wcześniej z wydajnością 45% przez Bauma¹⁹⁴ z alkenu i chlorku p-metoksybenzylowego i cyklizacji powstałego produktu addycji chloranem (I) sodu i chlorkiem rutenu (III) (Schemat 58). Niewątpliwie jest ona przy podobnej wydajności droższa i bardziej skomplikowana w wykonaniu, w porównaniu do wykonanej przeze mnie syntezy



Schemat 58

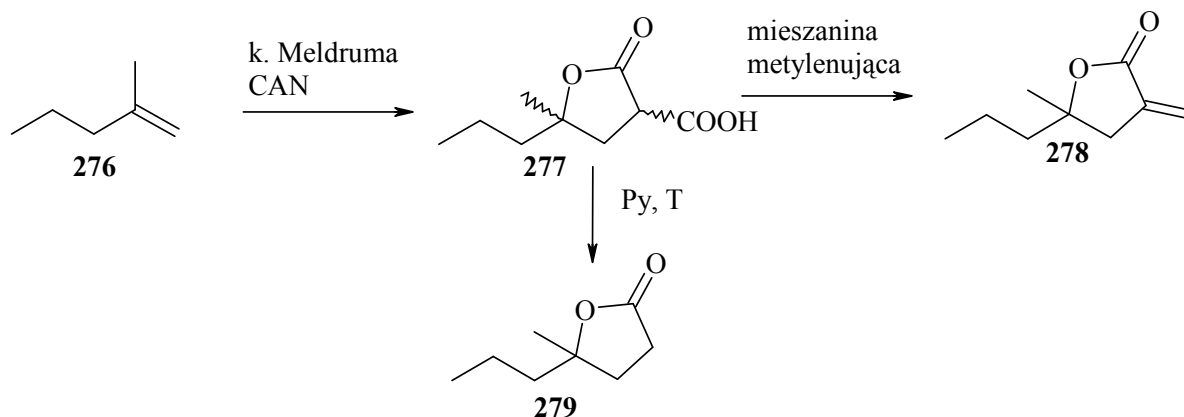
Z α -karboksylaktonu (**271**) w reakcji dekarboksylacyjnej metylenacji otrzymałem znany metylenolakton (**272**) (Schemat 57). Jego strukturę w pełni potwierdza widmo ^1H NMR, na którym widoczny jest dziewięcioprotonowy singlet przy $1,00$ ppm, pochodzący od trzech grup metylowych łańcucha bocznego laktonu. Trójprotonowy singlet znajdujący się

przy niższym polu ($\delta=1,44$) pochodzi od protonów grupy metylowej przy pierścieniu laktonowym. Przy 1,65 i 1,48 znajdują się dwa dublety (układ AB, $J^2=14,8$ Hz) pochodzące od grupy metylenowej łańcucha bocznego. Protony pierścienia laktonowego dają na widmie przy 2,68 i 2,72 ppm dwa dublety trypletów (układ AB). Zarówno sygnał od protonu A jak i od protonu B jest rozszczepiany na multiplety o kształtach trypletów w wyniku sprzężenia dalekiego zasięgu ($J^4=2,4$ i $2,8$ Hz) z protonami grupy α -metylenowej. Dwa jednoprotone multiplety ($\delta=5,57$ i $6,19$) o kształcie tripletu o tych samych J^4 stałych sprzężenia pochodzą od protonów grupy α -metylenowej. Na widmie IR widoczne jest pasmo absorpcji drgań rozciągających grupy estrowej przy 1778 cm^{-1} oraz wiązania podwójnego węgiel-węgiel przy 1675 cm^{-1} . Lakton ten został wcześniej otrzymany przez Schlewera¹⁹⁵ na drodze reakcji Reformackiego 4,4-dimetylo-2-pentanal z bromoakrylanem etylu (Schemat 59). Nie są jednak podane żadne jego stałe spektroskopowe, ani wydajność reakcji.



Schemat 59

5.3.1.2 SYNTEZA α -METYLENOLAKTONU Z 2-METYLO-1-PENTENU



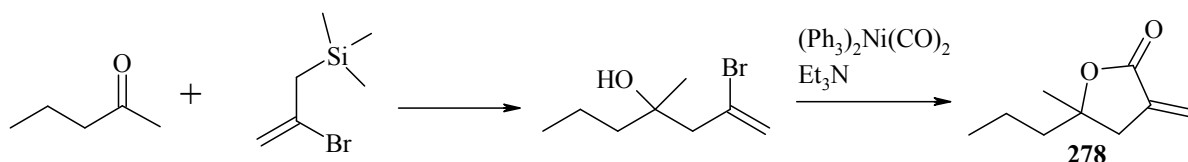
Schemat 60

Poddając 2-metylo-1-penten (**276**) reakcji z kwasem Meldruma przy udziale CAN otrzymałem α -karboksylakton (**277**). Ze względu na kłopoty z uzyskaniem czystego α -karboksylaktonu (**277**), jego strukturę potwierdziłem pośrednio – ustalając strukturę

nasyconego laktonu (**279**) – produktu dekarboksylacji laktonu (**277**). Strukturę laktonu (**279**) w pełni potwierdza widmo ^1H NMR. Widoczny jest na nim trójprotonowy tryplet przy 0,89 ppm, o stałej $J^3 = 7,2$ Hz od protonów grupy metylowej znajdującej się w łańcuchu bocznym. W zakresie 1,1-1,4 ppm obecny jest multiplet pochodzący od protonów grupy metylenowej w łańcuchu bocznym $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ pokrywający się z singletem grupy metylowej przy C-5. Multiplet trójprotonowy ($\delta = 1,58$) pochodzi od pozostałych protonów łańcucha bocznego. Sygnały od protonów β -metylenowych pierścienia laktonowego znajdują się przy 1,97 ppm a w stronę niższego pola (2,53 ppm) ze względu na odsłaniający efekt grupy karbonylowej przesunięte są sygnały protonów α metylenowych.

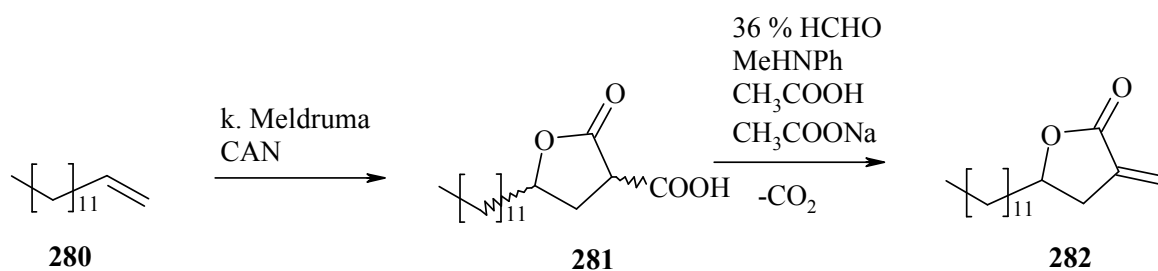
Lakton **279** został wcześniej otrzymany¹⁹⁶ w wyniku wewnętrznej estryfikacji estru etylowego kwasu 4-hydroksy-4-metylo-heptanowego.

W reakcji α -karboksylaktonu **277** z mieszaniną metylenującą uzyskałem z 34% wydajnością α -metylenolakton (**278**) (Schemat 60). Jego budowę w pełni potwierdza widma ^1H NMR. Widoczny jest na nim trójprotonowy tryplet ($\delta = 0,86$) o stałej sprzężenia 7,3 Hz, pochodzący od grupy metylowej łańcucha bocznego. Dwuprotonowy multiplet ($\delta = 1,24\text{-}1,37$) pochodzi od grupy metylenowej łańcucha alifatycznego i nakłada się z singletem pochodzącym od grupy metylowej przy C-5. Dwuprotonowy multiplet ($\delta = 1,57$) to sygnał kolejnych protonów grupy metylenowej łańcucha alifatycznego. Przy 2,59 i 2,73 ppm znajdują się sygnały pochodzące od protonów metylenowych pierścienia laktonowego. Są one dubletami ($J = 16,9$ Hz) rozszczepianymi na tryplety stałymi dalekiego zasięgu $J = 2,4$ i 2,6 Hz. Przy 5,55 ($J = 2,4$) i 6,14 ppm ($J = 2,6$) znajdują się multiplety od protonów grupy α -metylenowej, które traktować można jako nałożone dublety o kształcie trypletów. Lakton (**278**) został otrzymany także przez Trosta.¹⁹⁷ Poddając reakcji 2-pentanon z 2-bromo-3-(trimetylosylilo)propenem otrzymał on 2-bromo-4-metylo-hept-1-en-4-ol, który przekształcił w α -metylenolakton (**278**) poprzez wprowadzenie grupy karbonylowej do homoallilowego alkoholu, stosując kompleks niklu – $((\text{Ph}_3\text{P})\text{Ni}(\text{CO})_2)$, który był jednocześnie katalizatorem i reagentem jednocześnie (Schemat 61). Autor nie podaje jednak żadnych danych spektroskopowych produktu.



Schemat 61

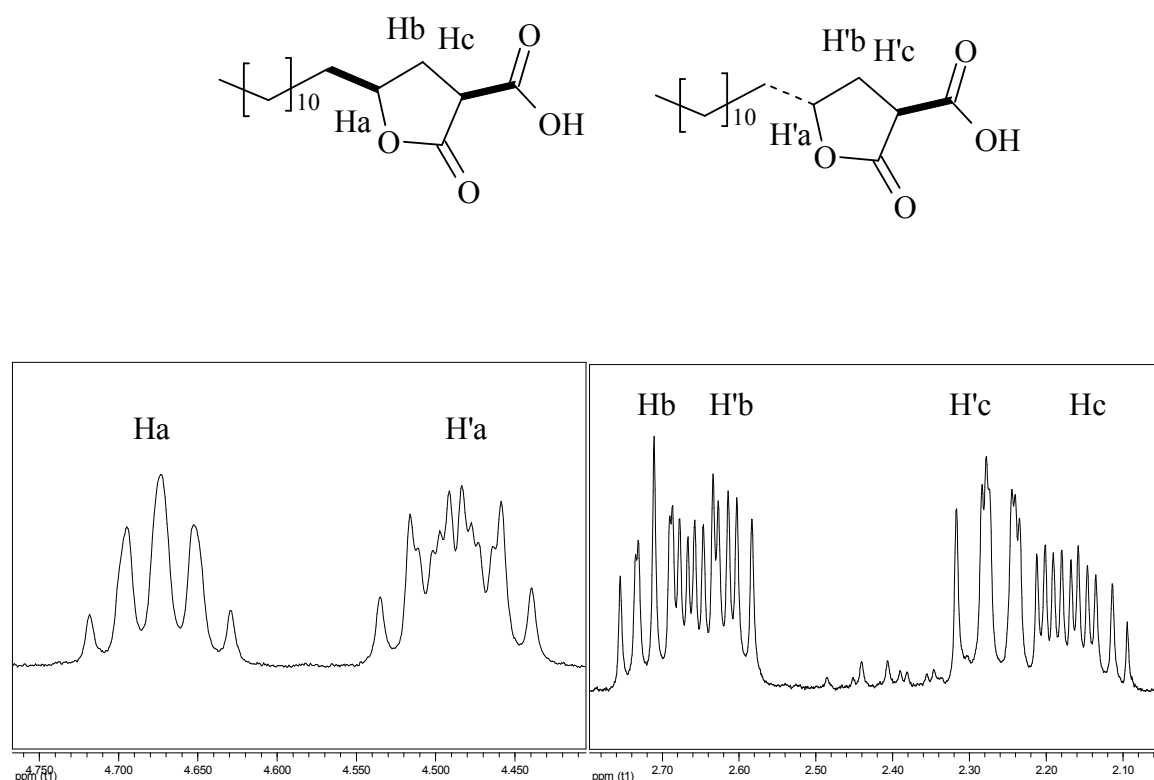
5.3.1.3 Synteza α -metylenolaktonu z 1-tetradecenu



Schemat 62

Kolejnym alkenem, który zastosowałem w syntezie metylenolaktonów był 1-tetradecen (**280**) (Schemat 62). W wyniku reakcji tego substratu z kwasem Meldruma uzyskałem mieszaninę izomerycznych (*cis/trans*) α -karboksylaktonów (**283**). Obecność diastereoizomerycznych (*cis-trans* - równomolowa mieszanina wg ^1H NMR) kwasów (5-dodecylo-2-okso-tetrahydro-furano-3)-karboksylowych (**281**), jako produktu przyłączenia kwasu Meldruma do 1-tetradecenu potwierdza widmo ^1H NMR mieszaniny diastereoizomerów. Można z niego odczytać sygnały pochodzące od obu izomerów. Proton laktonowy izomeru *trans* znajduje się przy 4,49 ppm daje na widmie sygnały w postaci dubletu trypletów dubletów o $J = 10,1$ i $7,2$ i $5,9$ Hz. Proton α występuje jako dublet dubletów o $J = 11,5$ i $9,3$ Hz przy 3,66 ppm. Protony β natomiast dają dwa dublety dubletów dubletów o geminalnej stałej sprzężenia $J = 13,2$ i wicynalnych $9,3$ i $5,9$ oraz $11,5$ i $10,1$ przy 2,63 i 2,26 ppm. Izomer *cis* posiada podobne sygnały na widmie. Widoczny jest na widmie sygnał od protonu laktonowego przy 4,67 ppm jako kwartet dubletów o $J = 7,2$ i $6,4$ Hz a proton α jako dublet dubletów o $J = 9,7$ i $6,0$ Hz przy 3,64 ppm. Protony grupy $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego dają także dwa dublety dubletów dubletów o geminalnej stałej sprzężenia $J = 13,2$ Hz i wicynalnej wynoszącej odpowiednio $7,2$ i $6,0$ oraz $9,7$ i $6,4$ Hz (Rysunek 10). Odróżnienie i przypisanie sygnałów odpowiednim izomerom było możliwe tylko dzięki temu, iż proton laktonowy izomeru *cis* daje na widmie ^1H NMR sygnał położony

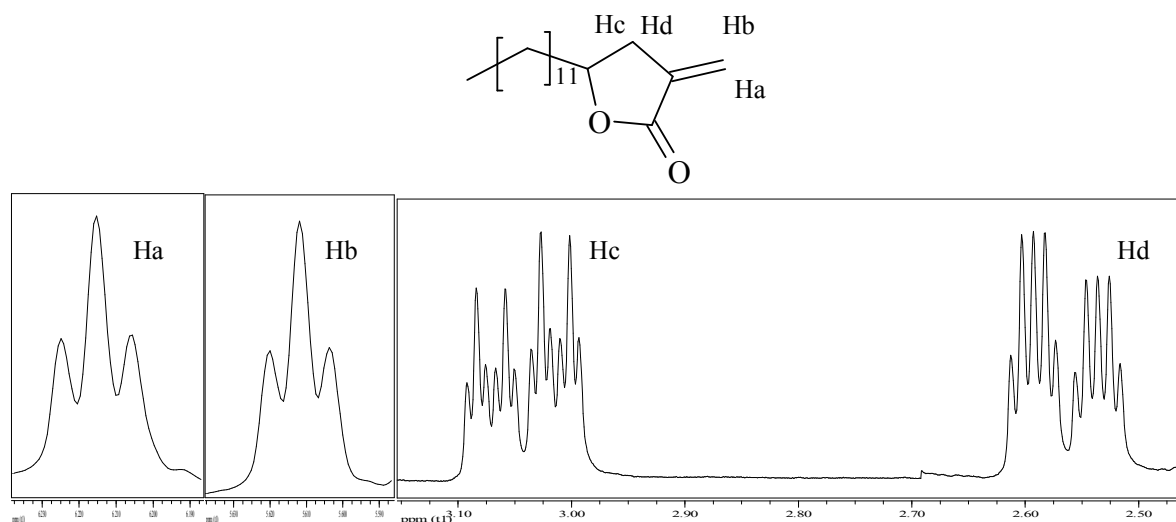
przy niższym polu, a biorąc pod uwagę kąty z protonami β stała sprzężenia ma mniejszą wartość. Oba diastereoizomery ulegały rozpadowi, w temperaturze pracy aparatu GC-MS, z wydzieleniem się dwutlenku węgla. Brak było na widmie MS sygnału odpowiadającego masie molowej, widoczny był natomiast pik pochodzący fragmentu po odszczepieniu CO_2 .



Rysunek 10. Fragment widma ^1H NMR diastereoizomerycznych α -karboksylaktonów **281**

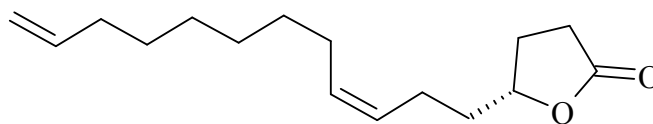
W reakcji α -karboksylaktonu (**281**) z mieszaniną metylenującą otrzymałem oczekiwany rezultat - nowy α -metyleno-pentadekalakton (**283**). Protony grupy α -metylenowej są widoczne na widmie ^1H NMR przy 5,61 i 6,21 ppm jako multiplety o kształcie trypletów (Rysunek 11) o stałych sprzężenia dalekiego zasięgu $J^A = 2,4$ oraz 2,9 Hz. Proton laktonowy znajduje się przy 4,50 ppm jako tryplet trypletów gdyż jest sprzężony z grupą metylenową łańcucha bocznego stałą 7,4 Hz i jednakowymi stałymi z protonami metylenowymi pierścienia laktonowego – 5,9 Hz. Protony grupy metylenowej pierścienia laktonowego są widoczne jako dublety dubletów trypletów przy 3,01 ppm o geminalnej stałej - 17,0 wicynalnej - 7,4 i dalekiego zasięgu z protonem grupy metylenowej 2,4 Hz oraz przy 2,56 ppm o stałych sprzężenia odpowiednio 17,0 i 5,9 i 2,9 Hz. Strukturę γ -laktonu

dotychczas dodatkowo potwierdza obecność na widmie IR sygnału przy 1776 cm^{-1} , a pik molekularny widoczny na widmie MS - 267 (M +H) odpowiada masie otrzymanego związku.



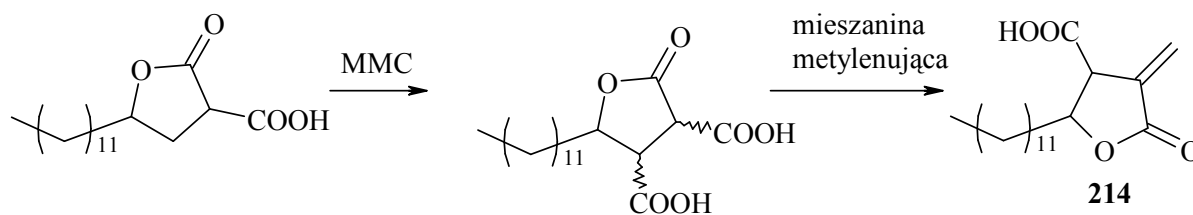
Rysunek 11. Fragment widma ^1H NMR α -metylenolaktonu 283

Otrzymany α -metylenolakton jest nieznanym w literaturze związkiem. Jego α -niepodstawiony analog znalazł zastosowanie¹⁹⁸ w detekcji jako wzorzec, po uwodornieniu, (R,Z)-7,15-heksadekadien-4-olidu – feromonu płciowego owada *Heptophylla picea*, poważnego szkodnika upraw w Japonii.



284

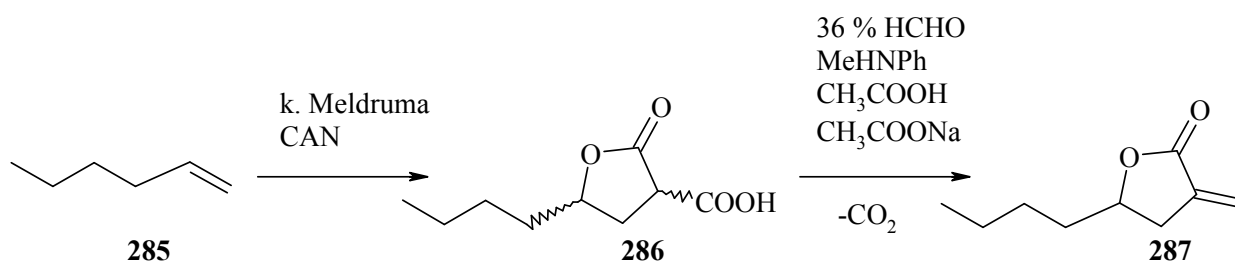
Planowałem także otrzymać racemiczny kwas nefrostrenowy (214) w reakcji otrzymanego w pierwszym etapie α -karboksylaktonu z MMC i mieszaniną metylenującą (Schemat 63). Niestety prawdopodobnie zbyt mała kwasowość protonów β uniemożliwiła karboksylację przy tym atomie węgla.



Schemat 63

5.3.1.4 Synteza α -metylenolaktonu z 1-heksenu

Kolejnym substratem użytym w reakcji acyklicznych alkenów z kwasem Meldruma był 1-heksen (**285**). Otrzymałem z niego α -karboksylakton (**286**), który bez oczyszczania poddałem reakcji dekarboksylacyjnej metylenacji z mieszaniną metylenującą uzyskując z wydajnością 55% α -metyleno-oktalakton (**287**) (Schemat 64).



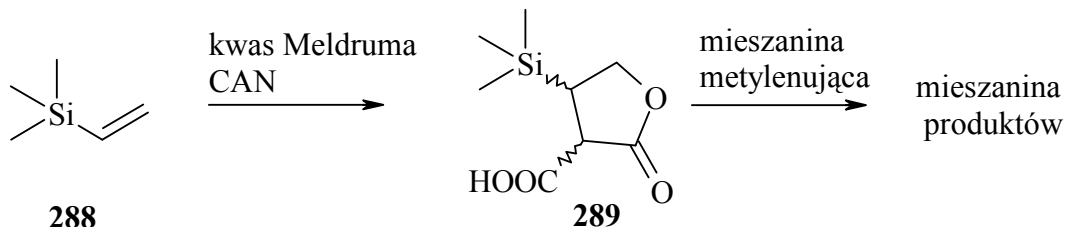
Schemat 64

Strukturę uzyskanego produktu **287** potwierdza jego widmo ^1H NMR, na którym widoczne są protony grupy α -metylenowej przy 5,58 i 6,18 ppm jako multiplety o kształcie trypletów o stałych sprzężenia dalekiego zasięgu $J = 2,4$ oraz 2,8 Hz. Proton laktonowy znajduje się przy 4,48 ppm jako tryplet trypletów gdyż jest sprzężony z grupą metylenową łańcucha bocznego stałą 7,4 Hz i jednakowymi stałymi z protonami metylenowymi pierścienia laktonowego – 5,9 Hz. Protony grupy metylenowej pierścienia laktonowego są widoczne jako dublety dubletów trypletów przy 3,17 ppm o geminalnej stałej - 17,0 wicynalnej - 7,4 i dalekiego zasięgu z protonem grupy metylenowej 2,4 Hz oraz przy 2,45 ppm o stałych odpowiednio 17,0 i 5,9 i 2,8 Hz. Otrzymane widmo ^1H NMR jest niemal identyczne z otrzymanym przez Miyazawę¹⁴⁵. Jediną różnicę stanowi grupa α -metylenowa, widoczna na widmie prezentowanym przez autora jako dwa dublety dubletów o $J^A = 3,0$ i 2,5

Hz, znajdujące się na widmie przy $\delta = 6,22$ i $5,63$. Prawdopodobnie jest to związane z lepszą rozdzielczością i jakością wykonanego przez autora widma ^1H NMR. Otrzymane przeze mnie widmo MS związku pokrywa się całkowicie z rozpadem prezentowanym przez Miyazawę

5.3.1.5 Synteza laktonu z trimetylowinylokrzemu

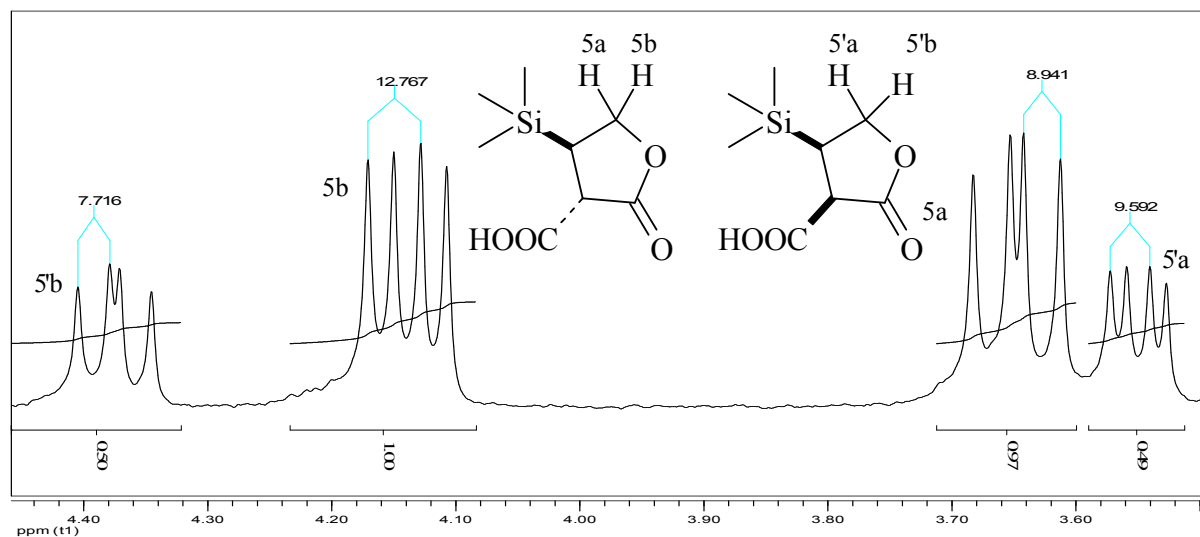
Interesujący rezultat otrzymałem w reakcji trimetylowinylosilanu (**288**) z kwasem Meldruma (Schemat 65).



Schemat 65

Produktami była diastereoizomeryczna mieszanina izomeru *trans* do *cis* α -karboksylaktonów (**289**) w stosunku 66 do 34% (wg ^1H NMR), a nie jak w poprzednich przypadkach, kiedy ten skład wynosił 50 do 50%. Taka proporcja izomerów jest wynikiem tego, że w pierścieniu laktonowym przestrzenne rozbudowane podstawniki są w pozycji 1,2 podczas gdy w pozostałych czasteczkach w pozycjach 1,3. Strukturę produktów potwierdza widmo ^1H NMR (Rysunek 12), na którym dla izomeru *trans* sygnały od protonów laktonowych występują w postaci dwóch dubletów przy 4,14 i 3,64 ppm o geminalnej stałej sprzężenia wynoszącej 12,4 i wycynalnych 6,2 i 8,9 Hz. Proton w pozycji β daje przy 2,56 ppm dublet dubletów o stałych 12,4 i 8,5 i 6,2, natomiast H-3 przy 2,47 ppm dublet o $J = 8,5$ Hz. Protony wszystkich grup metylowych są widoczne przy 0,13 ppm w postaci singletu. Izomer *cis* daje zbliżony obraz na widmie ^1H NMR. Protony laktonowe dają na widmie przy 4,37 i 3,55 ppm dublety dubletów o geminalnej stałej sprzężenia 12,4 i wycynalnych 6,2 i 8,9. Tak duża różnica przesunięć chemicznych obu geminalnych protonów względem siebie - 0,82 ppm jest spowodowana obecnością dwóch różnicujących grup – trimetylosililowej oraz karboksylowej. Proton na węglu β daje na widmie dublet dubletów o stałych sprzężenia 13,0 i 7,7 i 4,0 przy 2,67 ppm natomiast na C-3 przy 2,40 ppm dublet o wysokiej stałej sprzężenia wynoszącej 13,0 Hz. Przypisania konfiguracji *cis-trans* dokonałem przede wszystkim na podstawie integracji sygnałów grup metylowych, które ze względu na odsłaniający efekt grupy karboksylowej dla izomeru *cis* położone są przy niższym polu 0,15 ppm w porównaniu do izomeru *trans* – 0,13 ppm. Dodatkowym potwierdzeniem jest bardzo wysoka stała sprzężenia protonu na C-3, dla izomeru *trans* (13,0 Hz), co odpowiada ułożeniu prawie antyperiplanarnemu obu wodorów. Rozpatrując oddziaływania steryczne pomiędzy grupą trimetylosililową i karboksylową

wyduje się, że ze względów termodynamicznych bardziej trwały jest powstający izomer *trans*, którego w mieszaninie jest dwukrotnie więcej. Proton grupy karboksylowej, obecny na widmie ^1H NMR w zakresie 5,9-6,3 ppm w wyniku podwyższenia temperatury pomiaru widma z 23 °C do 50 °C przesuwa się w stronę wyższego pola i znajduje się przy 4,5-5,2 ppm.

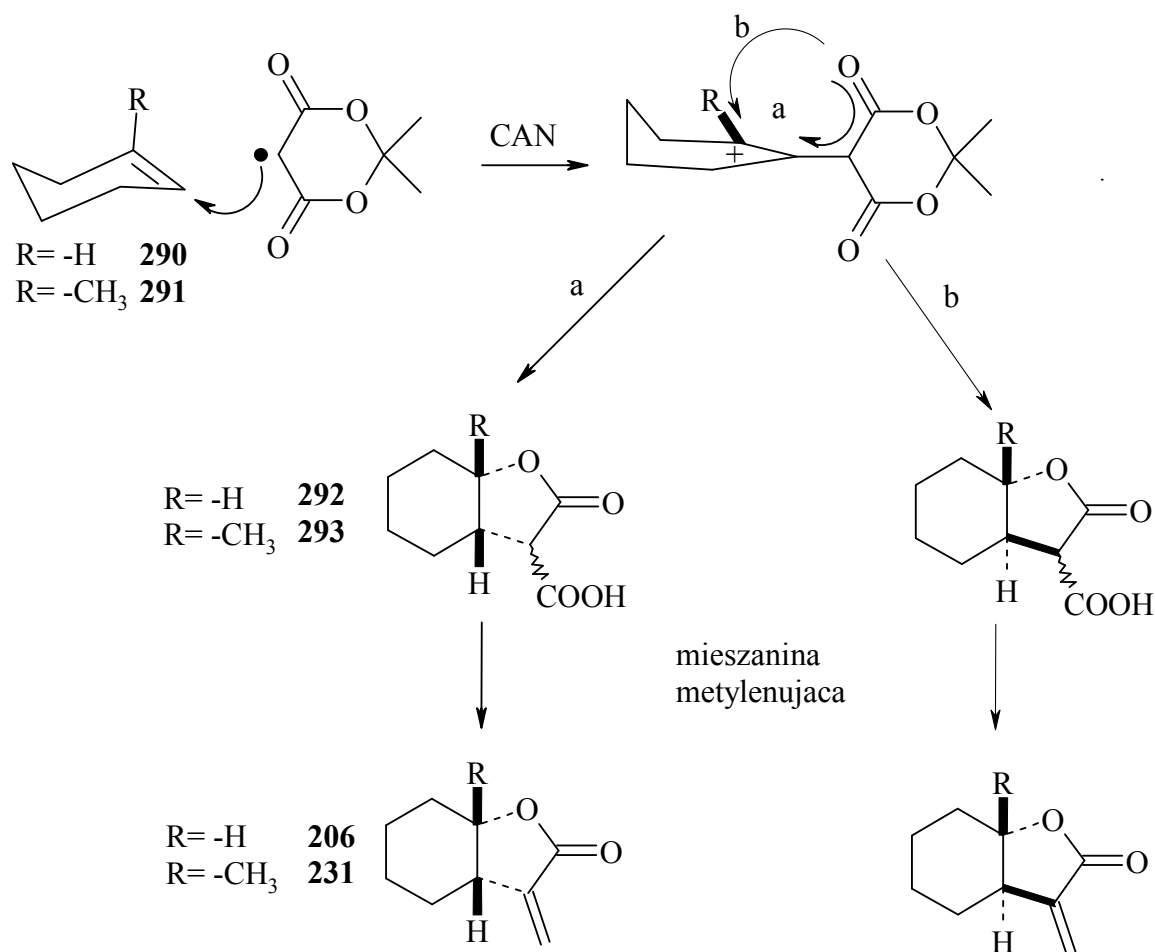


Rysunek 12 Fragment widma ^1H NMR karboksylaktonów 289

Niestety próba dekarboksylacji połączonej z metylenacją otrzymanej mieszaniny α -karboksylaktonów zakończyła się niepowodzeniem. Powstawała mieszanina wielu związków. Prawdopodobnie związane było to z faktem dużej podatności związków krzemoorganicznych na reakcję z nukleofilami, które są obecne w mieszaninie metylenującej¹⁹⁹.

5.3.2 Synteza α -metylenolaktonów z cyklicznych alkenów

Prowadziłem również reakcję cykloalkenów: cykloheksenu (**290**) oraz 1-metylocykloheksenu (**291**) z kwasem Meldruma. Celem tych eksperymentów były badania stereochemii reakcji kwasu Meldruma z cyklicznymi alkenami. Istnieją bowiem dwie odmienne drogi zamknięcia się pierścienia laktonowego: pierwsza prowadziłaby do powstania izomeru laktonu o konfiguracji *cis* wiązań łączących pierścień cykloheksanowi z laktonowym, a druga do *trans* laktonu (Schemat 66). Dobór substratów w tych reakcjach był spowodowany przede wszystkim ich dostępnością oraz obecnością w literaturze pełnych danych spektroskopowych wszystkich możliwych stereoisomerów produktów.



Schemat 66

5.3.2.1 Synteza α -metylenolaktonu z cykloheksenu

W reakcji kwasu Meldruma i cykloheksenu w obecności CAN otrzymałem α -metylenolakton (**206**) o konfiguracji *cis* wiązań łączących pierścień laktonowy z cykloheksanowym. Na widmie 1H NMR otrzymanego przeze mnie produktu widoczny jest układ dwóch protonów metylenowych przy 6,18 i 5,51 ppm w postaci dwóch dubletów o różnych stałych sprzężenia dalekiego zasięgu: 2,4 i 2,2 Hz. Proton laktonowy widoczny jest na widmie jako multiplet o kształcie kwartetu, w którym odczytać można wicynalne stałe sprzężenia wynoszące odpowiednio 11,6 i 6,4 Hz. Sygnał od protonu metinowego na węglu β jest obecny przy 2,99 ppm w postaci złożonego multipletu (teoretyczny obraz to dublet dubletów dubletów dubletów). W multiplicie odnaleźć można stałe wynoszące 6,4 i 3,9 i 2,4 i 2,2 Hz. Pozostałe protony pierścienia cykloheksanowego znajdują się w zakresie 1,26-1,90 ppm. Geminalna stała sprzężenia pomiędzy mostkowymi protonami pierścienia

wynosząca 6,4 Hz sugeruje konfigurację *cis* wiązań łączących oba pierścienie: laktonowy i cykloheksanowy. Porównanie literaturowych danych spektroskopowych laktonu (**206**) z moimi (Tabela 5), ze szczególnym uwzględnieniem położenia protonu laktonowego jednoznacznie pokazuje, iż otrzymany przeze mnie lakton posiada konfigurację *cis*.

Tabela 5. Porównanie literaturowych wartości przesunięć chemicznych protonów izomerów 4,5-tetrametyleno- α -metylenolaktonu (206**)**

Izomer	Przesunięcie chemiczne [δ , ppm]				
	-(CH ₂) ₄ -	>CH- C=CH ₂	>CH(O)-	Jeden z =CH ₂	Jeden z =CH ₂
<i>cis</i> ¹⁵¹	1,1-2,1	2,8-3,2	4,4-4,45	5,52	6,17
<i>trans</i> ¹⁵¹	1,1-2,7		3,5-4,0	5,30	6,07
<i>trans</i> ²⁰⁰	1,18-2,40	*	3,65-3,71	5,35	6,02
<i>trans</i> ²⁰¹	1,0-2,7		3,70	5,33	5,69
badania własne (206)	1,26-1,9	2,96	4,47	5,44	6,12

* proton metinowy na węglu β daje multiplet zlewający się z multipletami protonów metylenowych w łańcuchu pierścienia cykloheksanowego.

5.3.2.2 Synteza α -metylenolaktonu z 1-metylocykloheksenu

Zgodnie z oczekiwaniami produkt reakcji 1-metylocykloheksenu (**291**) z kwasem Meldruma a następnie dekarboksylacji-metylenacji (**231**) posiadał także konfigurację *cis* pierścienia laktonowego względem cykloheksanowego. Na widmie ¹H NMR produktu obecne są dwa dublety pochodzące od protonów grupy α -metylenowej przy 6,20 i 5,44 ppm o stałych sprzężenia dalekiego zasięgu wynoszącej 3,0 i 2,7 Hz. Proton metinowy na węglu β przy 2,73 ppm jest obecny w postaci multipletu, w którym można odnaleźć stałe sprzężenia dalekiego zasięgu z protonami grupy α -metylenowej oraz 5,9 Hz z jednym protonów w pierścieniu cykloheksanowym. Odczytane dane z widma ¹H NMR otrzymanego przeze mnie produktu są podobne, jak prezentowane w literaturze (Tabela 6) dla izomeru *cis*.

Tabela 6. Porównanie literaturowych wartości przesunięć chemicznych protonów metylenolaktonu (231)

Izomer <i>cis</i>	Przesunięcie chemiczne [δ , ppm]			
	-CH ₃	>CH-C=CH ₂	Jeden z =CH ₂	Jeden z =CH ₂
Riediker ²⁰²	1,42	2,66	5,34	6,08
Dulcere ²⁰⁵	1,52	2,71-2,84	5,48	6,24
Campaigne ¹⁵¹	1,46	2,76	5,42	6,18
Badania własne	1,46	2,73	5,44	6,20

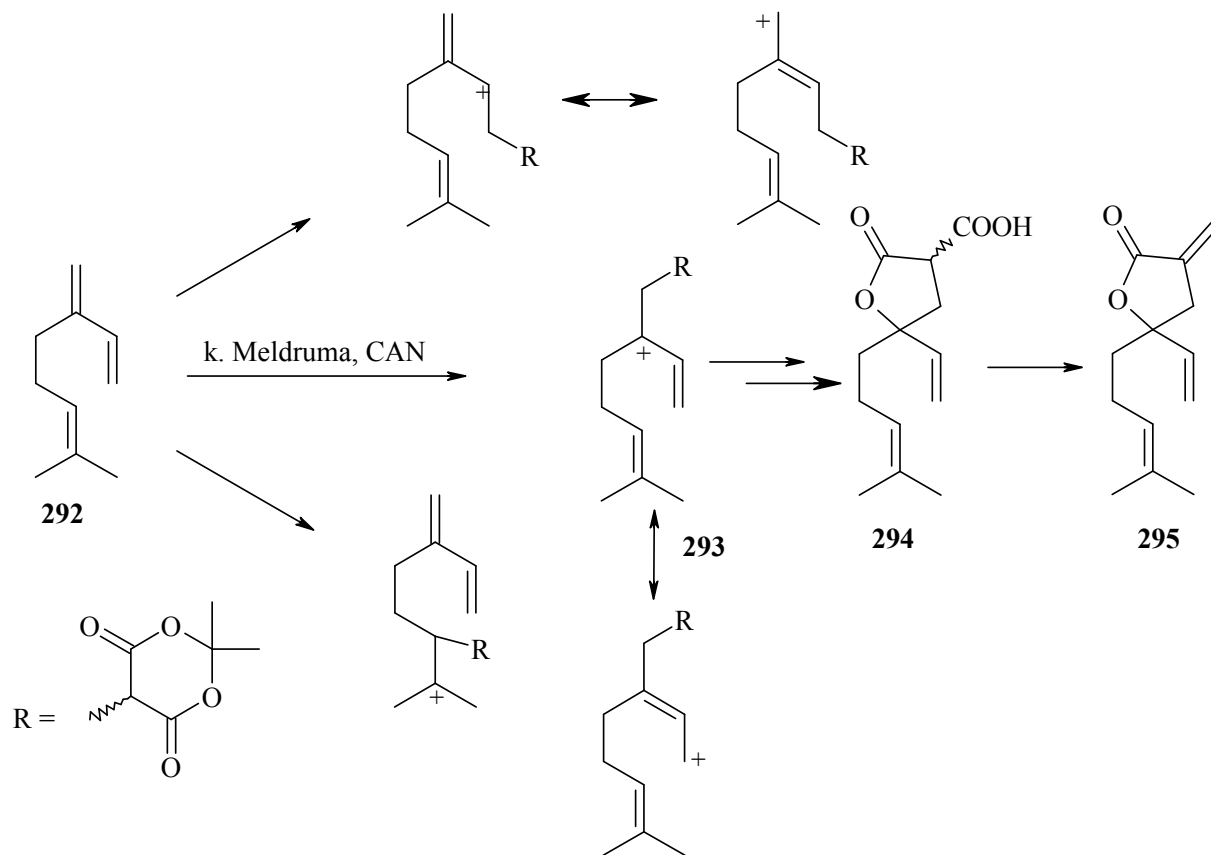
5.3.3 Synteza α -metylenolaktonów z naturalnych terpenów

Udokumentowana aktywność biologiczna naturalnych węglowodorów terpenowych była inspiracją do podjęcia syntezy ich α -metylenolaktonowych analogów. Interesującym celem tego fragmentu badań było poznanie wpływu ugrupowania α -metylenolaktonowego na tą aktywność. W tym celu wybrałem następujące terpeny: limonen, kamfen, α i β pinen, (+)-3-karen, myrcen.

5.3.3.1 SYNTEZA α -METYLENOLAKTONU Z β -MYRCENU

Pierwszym wybranym terpenem, na którym przeprowadziłem reakcję z kwasem Meldruma był β -myrcen (**292**). Obecność w cząsteczce tego substratu aż trzech podwójnych wiązań stwarza możliwości sprawdzenia regioselektywności przyłączenia kwasu Meldruma. Z wielu możliwych produktów tworzył się tylko jeden, ten, w którym rodnik kwasu Meldruma przyłączył się do dipodstawionego wiązania podwójnego (Schemat 67). Tą wysoką regioselektywność można tłumaczyć trwałością powstających kationorodników. Wynikiem przyłączenia się rodnika kwasu Meldruma do dipodstawionego podwójnego wiązania tworzy się trzeciorzędowy rodnik. Natomiast gdy rodnik przyłącza się do monopodstawionego wiązania tworzy się rodnik drugorzędowy. Nie bez znaczenia w przebiegu reakcji jest także większa dostępność tego fragmentu cząsteczki do reakcji przyłączenia rozbudowanego

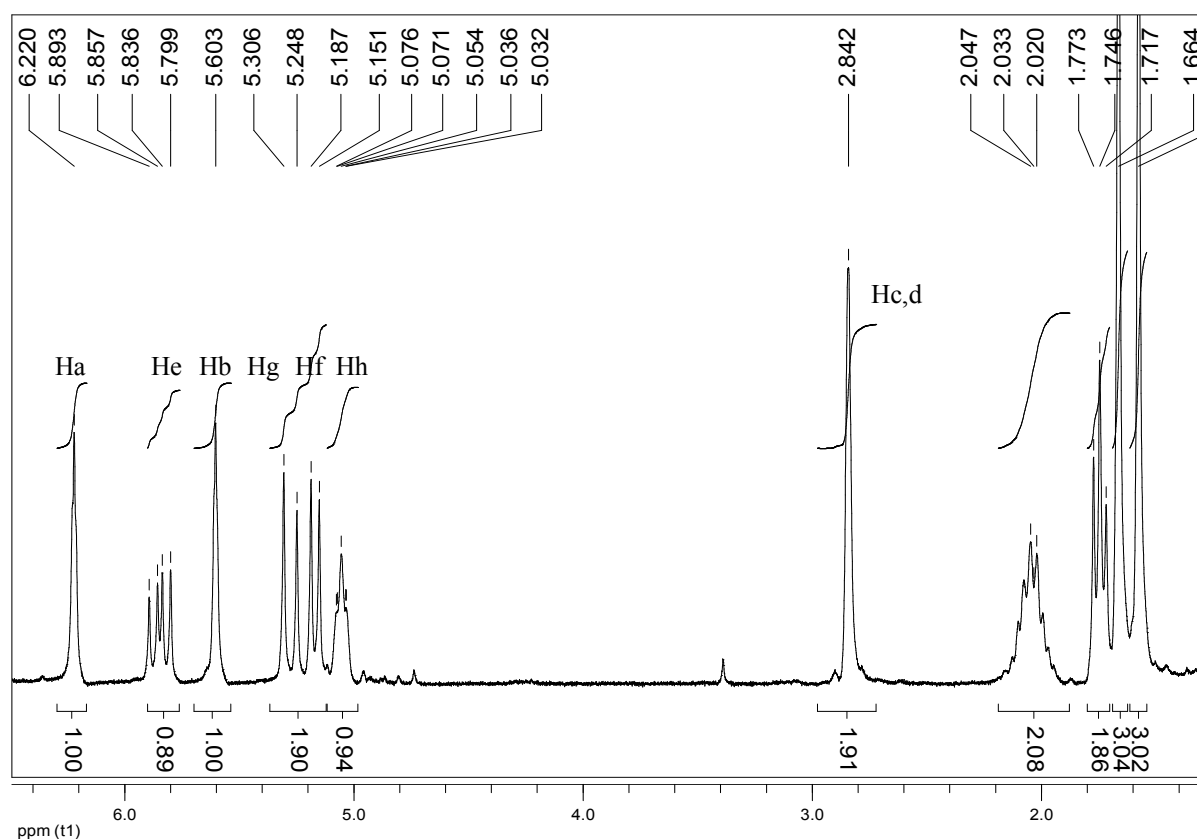
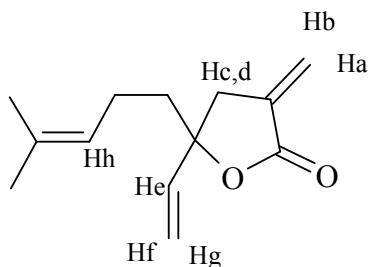
przestrzennie rodnika kwasu Meldruma. Jest to główny powód, dla którego nie obserwowuje się przyłączenie tego rodnika również do tripodstawionego wiązania podwójnego.



Schemat 67

α -Karboksylakton (294), bez oczyszczania, poddałem reakcji dekarboksylacyjnej metylenacji. Budowę uzyskanego produktu (295) określiłem na podstawie widma ^1H NMR (Rysunek 13). Dwa dublety przy 5,22 i 5,17 ppm o stałych sprzężenia wynoszących 17,2 i 11,0 oraz dublet dubletów przy $\delta = 5,85$ o stałych 17,2 i 11,0 Hz wskazują, że w cząsteczce zachowana jest grupa winylowa. Jest to także przypadek, w którym występuje brak, geminalnego sprzężenia protonów olefinowych. Proton izopropylidenowy daje przy 5,06 ppm tryplet o wicynalnej stałej 5,6 Hz. Obecność na widmie tych sygnałów jednoznacznie określa miejsce przyłączenia się kwasu Meldruma do cząsteczki substratu do dipodstawionego wiązania podwójnego. Protony grupy α -metylenowej widoczne są jako dwa wąskie multiplety przy 5,61 i 6,23 ppm o trudnych do odczytania stałych sprzężenia. Protony grupy metylenowej pierścienia laktonowego widoczne są przy 2,82 ppm jako poszerzony singlet. Na widmie IR znajduje się intensywne pasmo absorpcji przy 1766 cm^{-1} , co odpowiada drganiom rozciągającym grupy estrowej γ -laktonu. Na widmie MS widoczny jest także pik

molekularny 207 ($M + H$) odpowiadający masie otrzymanego produktu. Powstanie takiego produktu było dla mnie dość dużym zaskoczeniem ze względu na dużą łatwość myrcenu do polimeryzacji (nawet samorzutnej).

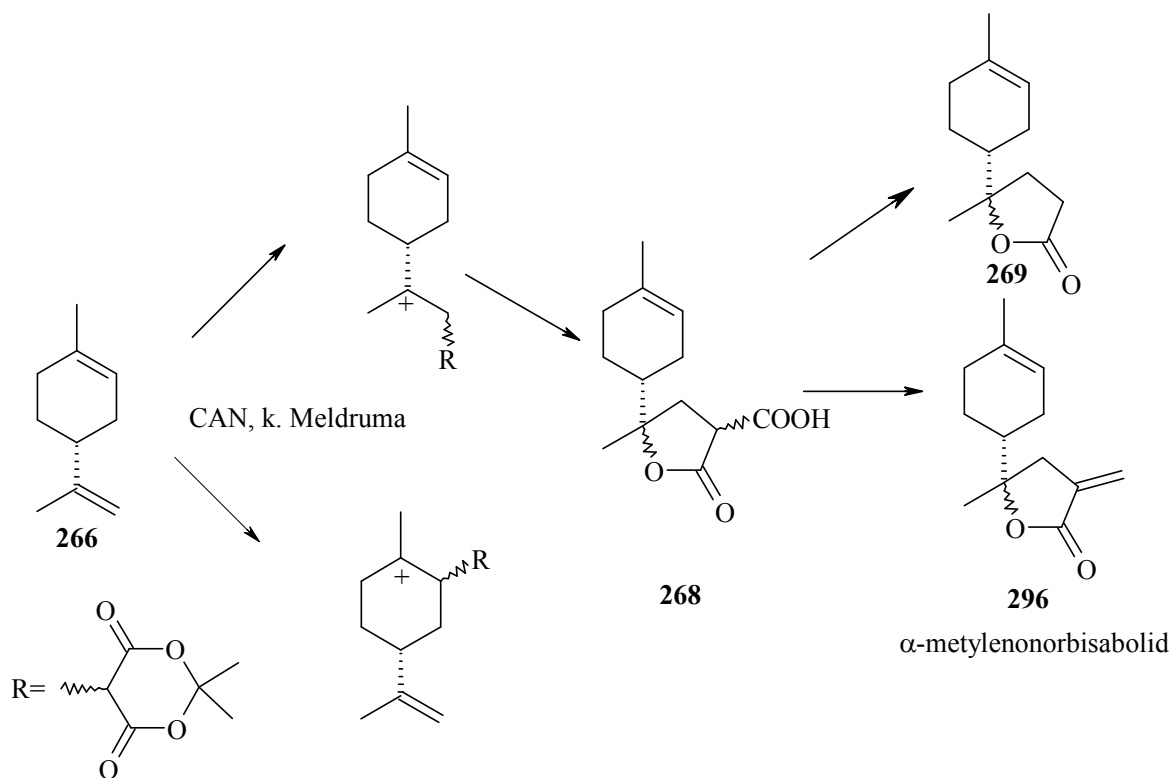


Rysunek 13. Widmo ^1H NMR metylenolaktanu 295

5.3.3.2 Synteza α -metylenolaktonu z limonenu

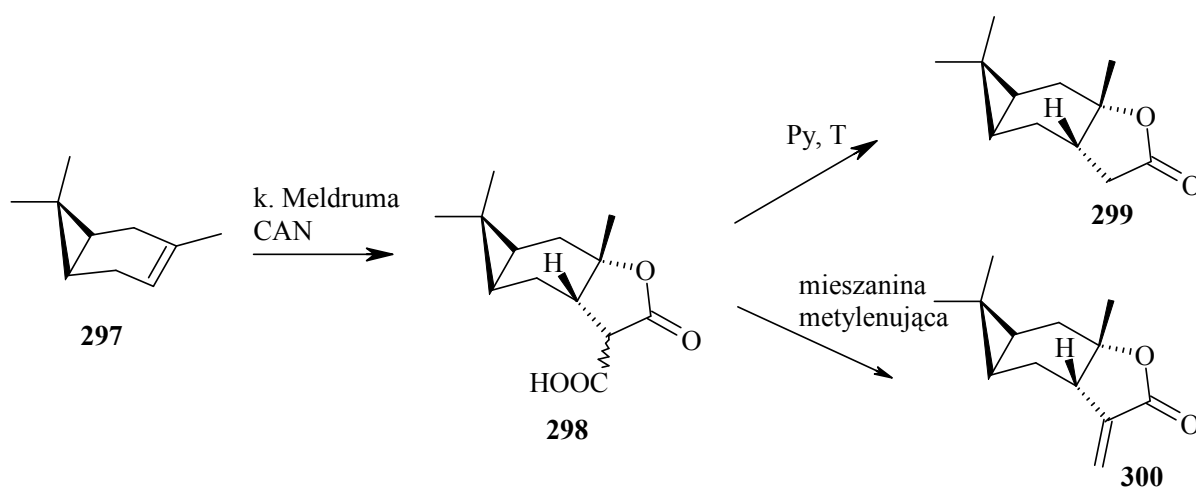
W reakcji (*R*)-(+)-limonenu (**266**) z kwasem Meldruma otrzymałem wynik analogiczny do Soladannavara. Powstały diastereoizomeryczne α -karboksylaktony (**268**) jako efekt przyłączenia się rodnika kawsu Meldruma do dipodstawionego wiązania podwójnego (Schemat 68). Reakcja nie wykazywała żadnej diastereoselekcji w

przeciwieństwie do (+)-3-karenu czy (-)- α -pinenu. Podobny wynik otrzymał też Mattos²⁰³ w syntezie norbisabolidu w jednoetapowej reakcji limonenu z kwasem octowym, katalizowanej CAN, w wyniku której powstały diastereoizomeryczne nasycone laktony (**269**). Metylenując więc tą mieszaninę diastereoizomerycznych α -karboksylaktonów tworzył się α -metylenolakton (α -metylenonorbisabolid (**296**) – również w postaci mieszaniny diastereoizomerów, wg NMR 50 do 50 procent. Próby rozdzielenia tej mieszaniny za pomocą chromatografii kolumnowej nie przynosiły pożądanego wyniku. Budowę produktu potwierdziłem na podstawie widma ¹H NMR. Zawiera ono dwa trójprotonowe singlety: pierwszy z nich przy 1,32 ppm pochodzi od grupy metylowej przy C-5 a drugi 1,61 ppm od grupy metylowej na wiązaniu podwójnym. Nałożone na siebie multiplety w zakresie 1,70-2,12 to sygnały od protonów wszystkich grup metylenowych w pierścieniu cykloheksanowym. Kolejne sygnały to dwa dublety (układ AB) przy 2,58 i 2,98 ppm, pochodzące od protonów grupy metylenowej pierścienia laktonowego. Geminalna stała sprzężenia wynosi 17,1 Hz. Zarówno proton A jak i B z układu AB są sprzężone stałą dalekiego zasięgu z protonami grupy α -metylenowej ($J^4 = 2,4$ i $2,8$ Hz). Przy 5,33 ppm znajduje się multiplet od protonu olefinowego w pierścieniu cykloheksanowym. Protony grupy α -metylenowej dają dwa jednoprotone multiplety o kształcie trypletów przy 5,57 i 6,18 ppm o stałej sprzężenia wynoszącej odpowiednio 2,4 i 2,8 Hz. Obecność pasma absorpcji drgań rozciągających grupy karbonylowej przy 1768 cm^{-1} dodatkowo potwierdza obecność ugrupowania γ -laktonowego a pik molekularny znajdujący się na widmie MS 207 (M + H) odpowiada masie powstałego produktu. Pomimo braku diastereoselektywności reakcji obserwuje się dużą regioselektywność: preferencyjne jest przyłączenie kwasu Meldruma do grupy metylenowej grupy izopropenylowej. Tłumaczyć to można brakiem zawady przestrzennej i łatwiejszym podejściem rodnika kwasu Meldruma do tego wiązania podwójnego, w porównaniu z wiązaniem podwójnym w pierścieniu.



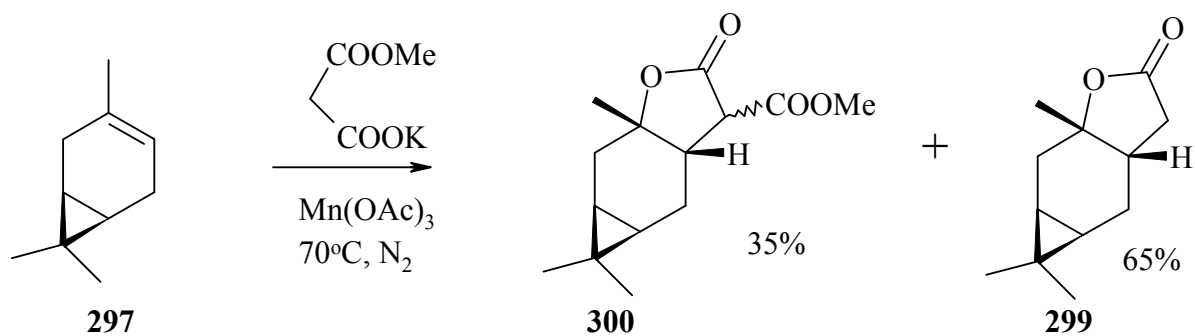
Schemat 68

5.3.3.3 Synteza α -metylenolaktonu z karenu



Kolejnym terpenowym substratem w reakcji z Kwasem Meldruma był (+)-3-karen. (**297**). W reakcji tego związku z kwasem Meldruma w obecności CAN uzyskałem α -karboksylakton **298**. Przestrzenną budowę tego produktu potwierdziłem pośrednio przekształcając go poprzez dekarboksylację w nasycony lakton (**299**). Interpretacja widma

umożliwiła mi określenie sposobu przyłączenia pierścienia laktonowego do pierścienia cykloheksanowego, a także położenie tego pierścienia względem ugrupowania gem-dimetylocyklopropylowego. Na widmie ^1H NMR (Rysunek 14) w zakresie 0,59-0,75 ppm widoczny jest multiplet pochodzący od protonu metinowego pierścienia cyklopropanowego przy C-3 oraz jednego z protonów grupy metylenowej przy C-6. Sygnał drugiego protonu metinowego przy C-5 jest multipletem przy 0,82 ppm. Drugi z protonów grupy metylenowej przy C-6 daje sygnał w postaci multipletu przy 0,89-0,99 ppm. Protony grup metylowych dają na widmie singlety przy 0,96 i 1,02 oraz 1,35 ppm. Przy 1,72 i 2,13 ppm znajdują się dwa dublety dubletów ($J = 15,0$ i $J = 6,8$ Hz) pochodzące od protonów grupy metylenowej przy $-\text{CH}_2-2$. Jednoprotonowy multiplet przy 2,29 ppm pochodzi od protonu metinowego, a stałe sprzężenia $J^{\beta} = 11,1$ i $4,7$ Hz potwierdzają obecność w jego sąsiedztwie dwóch protonów grupy α -metylenowej w pierścieniu laktonowym. Jeden z nich jest na widmie widoczny jako dublet dubletów przy 2,45 ppm o geminalnej stałej sprzężenia równej $18,6$ i wicynalnej $4,7$ Hz, a drugi proton tej grupy daje również dublet dubletów o stałych sprzężenia $J = 18,6$ i $11,1$ Hz przy 2,92 ppm. Te dane spektroskopowe pokrywają się w pełni z uzyskanymi przez Lamarque'a²⁰⁴ dla czystego enancjomeru, który uzyskał z niewielką wydajnością, jako jeden z produktów, (1*S*, 3*S*, 5*R*, 7*S*)-1,4,4-trimetylo-10-oksatricyklo[5,3,0,0^{3,5}]dekan-9-on (**299**). Został on otrzymany z niewielką wydajnością jako jeden z produktów diastereoselektywnego przyłączenia malonianu metylo-potasowego do cząsteczki (+)3-karenu. Drugim produktem reakcji był α -karboksymetylolakton **300** (Schemat 69).



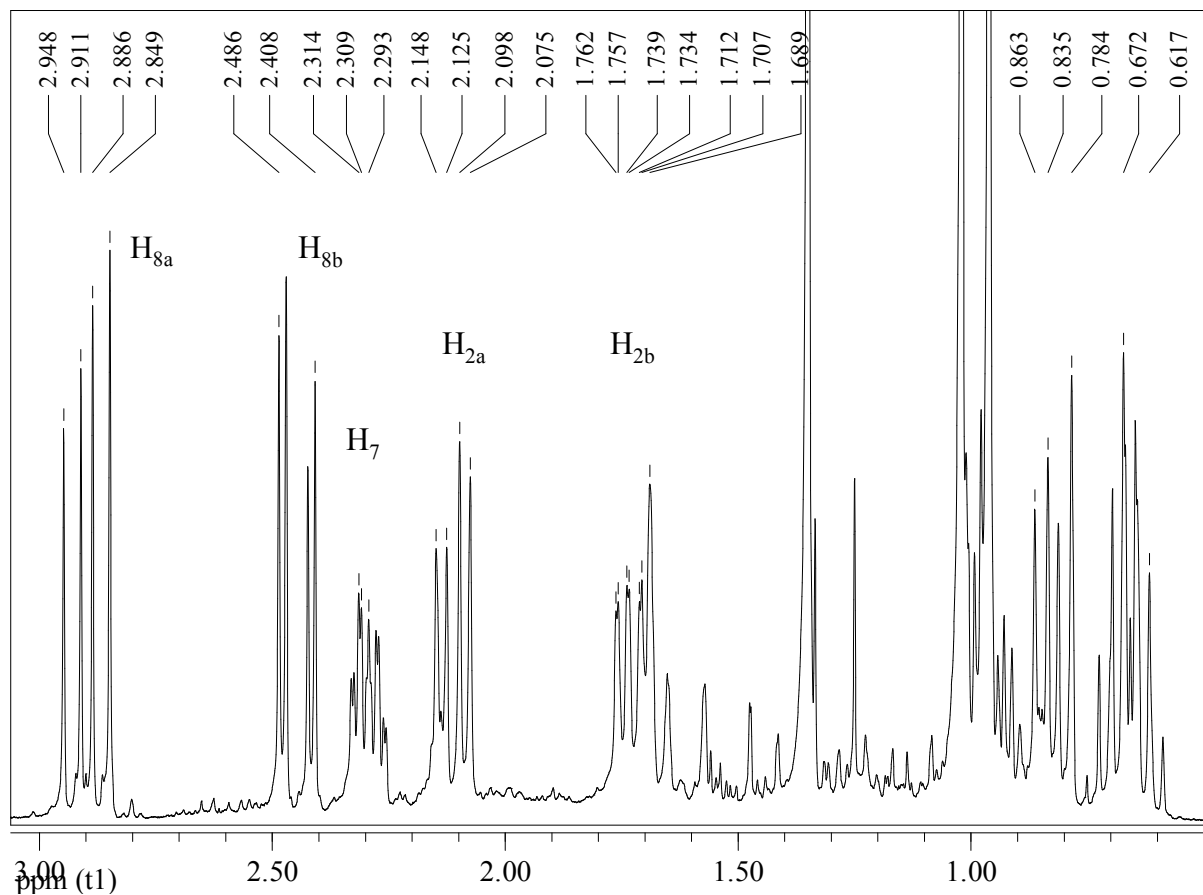
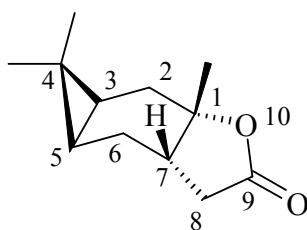
Schemat 69

Porównanie danych spektroskopowych laktonu uzyskanego przeze mnie oraz Lamarque'a przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Porównanie danych z widma ^1H NMR laktonu **299**

	Przesunięcie chemiczne protonów [δ , ppm] i stała sprzężenia na węglu nr:				
	2	3 i 5	6	7	8
Lamarque ²⁰⁴	2,15 dd, J=15,1 i 6,8; 1,76 dd, J= 15,0 i 6,9);	0,61-0,77	-	2,29-2,38 m, J=11,1 i 4,6	2,94 dd, J= 11,1 i 11,1; 2,48 dd, J= 18,6 i 4,6
badania własne (299)	2,13 (1H, dd, J= 15,0 i 6,8	0,82 -0,59	m 0,84 - 0,59	2,28 m, J= 11,3 i 4,7	2,92 dd, J=18,6 i 11,1; 2,45 dd, J= 18,6 i 4,6

Widmo ^1H NMR laktonu nasyconego uzyskanego przez Lamarque'a jest identyczne z widmem laktonu otrzymanego przeze mnie. Jedyńa różnica jaką stanowi obecność przy 2,94 dubletu dubletów o stałych sprzężenia wynoszących 11,1 i 11,1 Hz a nie jak w moim przypadku 18,6 i 11,1 Hz, co wydaje się być raczej tylko pomyłką edytorską autora publikacji. Można więc stwierdzić, iż w wyniku przyłączenia kwasu Meldruma do (+)-3-karenu otrzymuje się produkt w którym pierścień laktonowy jest *trans* usytuowany w stosunku do pierścienia cyklopropanowego. Analiza produktu na chiralnej kolumnie chromatograficznej wykazuje, iż produkt jest czystym enancjomerem. Skręcalność właściwa zmierzona dla otrzymanego przeze mnie laktonu **299** wynosi $+14,2^\circ$ i jest zbliżona do podawanej przez Lamarque ($+16,0^\circ$). Taka wysoka stereospecyficzność przyłączenia rodnika kwasu Meldruma jest rezultatem mniej niekorzystnych oddziaływań przestrzennych niż przy podłączeniu tego rodnika od strony pierścienia cyklopropanowego.

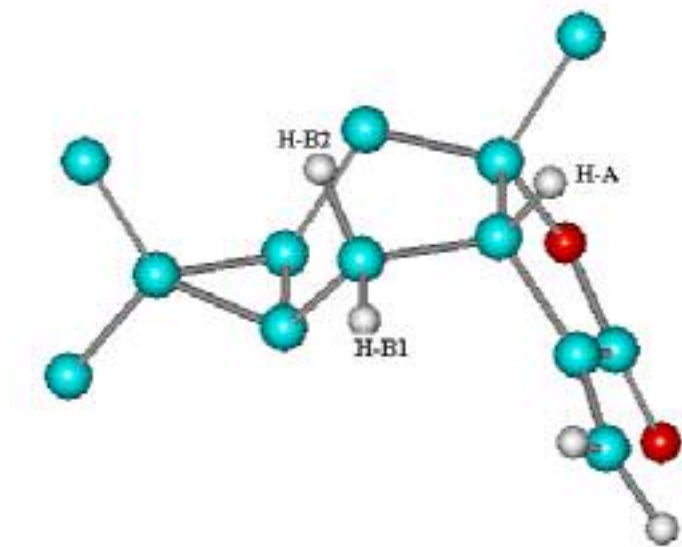


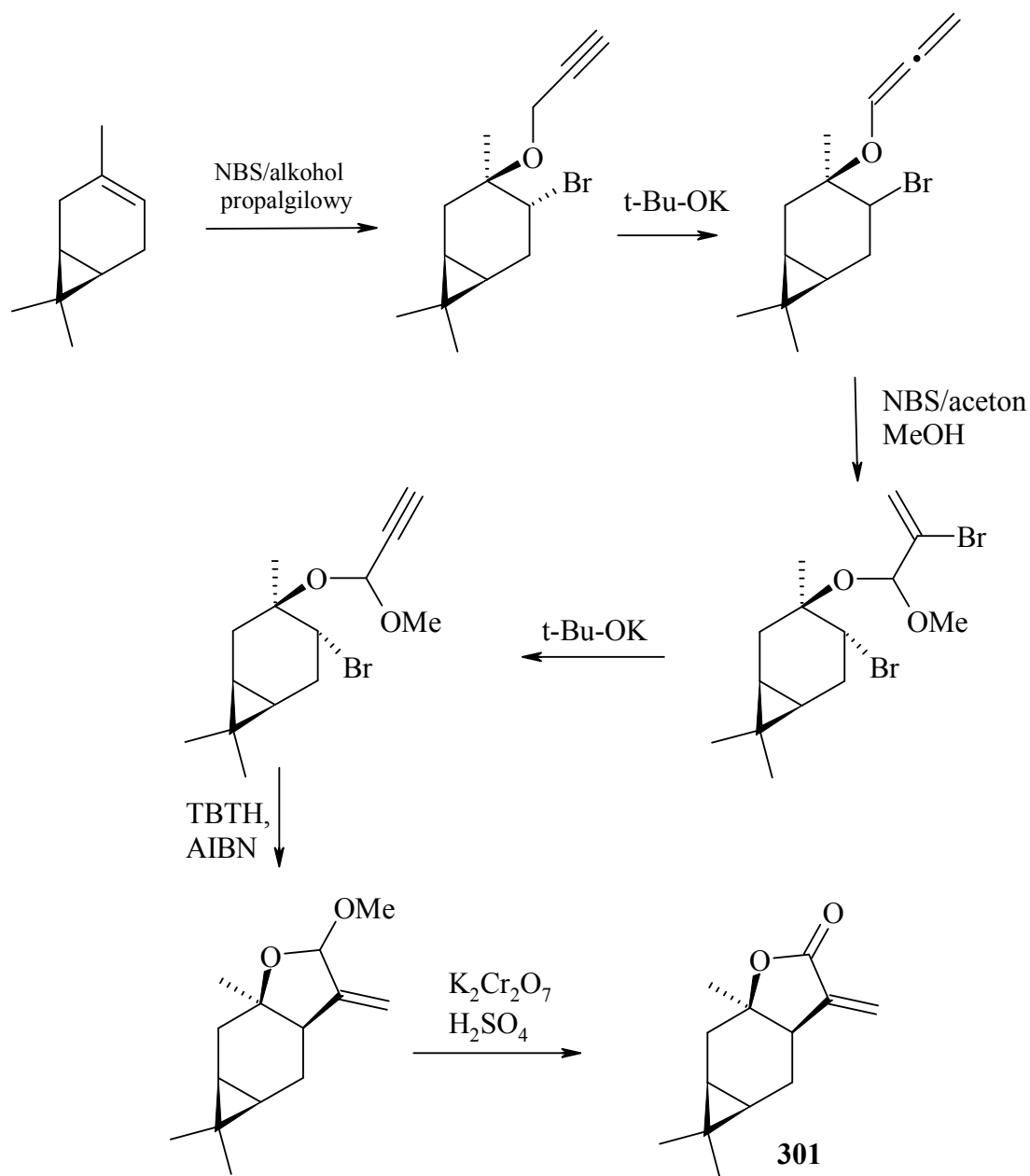
Rysunek 14. Widmo ^1H NMR nasyconego laktonu (**299**)

Reakcja (+)-3-karenu z kwasem Meldruma w obecności CAN a następnie z mieszaniną metylenującą dała tricykliczny α -metylenolakton (**300**). Biorąc pod uwagę analogie w budowie do powstałego wcześniej α -niepodstawionego laktonu należy przypuszczać, iż powstający w wyniku dekarboksylacyjnej metylenacji α -metylenolakton również będzie miał konfigurację *trans* pierścienia laktonowego do pierścienia *gem*-dimetylocyklopropanowego. O takiej konfiguracji świadczą dane z widma ^1H NMR tego produktu. Widoczny jest na nim dwuprotonowy multiplet ($\delta = 0,44\text{-}0,56$ ppm) pochodzący od protonów metinowych pierścienia cyklopropanowego. Dwa jednoprotone multiplety przy 0,80 i 1,10 ppm pochodzą natomiast od grupy metylenowej C-6. Pomiedzy tymi sygnałami

(δ : 0,90 i 0,91 ppm) znajdują się dwa singlety od dwóch grup gem-dimetylowych pierścienia cyklopropanowego, a singlet od trzeciej grupy metylowej położony jest przy 1,30 ppm. Jednoprotonowy dublet dubletów przy 1,88 ppm pochodzi od jednego z protonów grupy metylenowej $-\text{CH}_2-$ 2, geminalna stała sprzężenia wynosi 14,6 i wicynalna 5,3 Hz. Drugi z protonów tej grupy daje również sygnał w postaci dubletu dubletów ($\delta= 2,07$ ppm) o tej samej geminalnej stałej oraz wicynalnej stałej 6,8 Hz. Przy 2,69 ppm znajduje się jednoprotonowy multiplet od protonu metinowego na H-7. W sygnale tym można odczytać stałe sprzężenia wynoszące odpowiednio 4,5 i 2,7 i 2,3 Hz. Protony grupy α -metylenowej dają sygnały przy 5,54 i 6,25 ppm i w postaci dubletów o stałych sprzężenia wynoszących odpowiednio 2,3 i 2,7 Hz. Bardzo mała stała sprzężenia pomiędzy protonem metinowym H-7 a protonami metylenowymi na C-6 jest zgodna z modelem cząsteczki (Rysunek 15), dla którego kąty pomiędzy tymi protonami wynoszą 52 i 61 stopni. Sugeruje to także pseudoekwatorialne ułożenie wodoru H7 (H_a) w cząsteczce. Kolejnym dowodem na taką konfigurację cząsteczki laktonu jest porównanie widma laktonu (**300**) z widmem diastereoizomeru laktonu (**301**), otrzymanego przez Dulcere²⁰⁵ (Schemat 70), różniące się od siebie zasadniczo położeniem protonu laktonowego.

Rysunek 15. Model α -metylenolaktonu (300**). Pokazano wybrane protony**





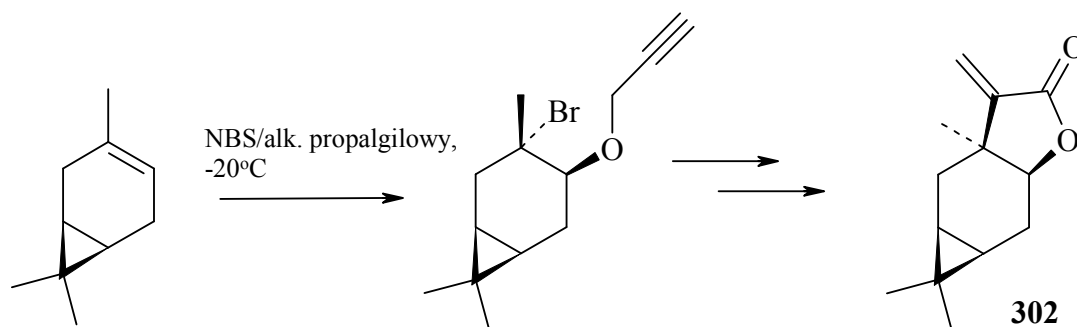
Schemat 70. Synteza diastereoizomeru laktonu **300** przez Dulcere

Autorzy otrzymali ten związek w sześćoetapowej syntezie z (+)-3-karenu został uzyskany (1R, 3S, 5R, 7R) 1,4,4-trimetylo-8-metyleno-oksatrycyklo[4,3,1,0^{3,5}]dekan-9-on (**301**) (Schemat 70). Autorzy przeprowadzili reakcję (+)-3-karenu z alkoholem propargilowym i NBS. Reakcja z NBS i metanolem, następnie *t*-butanolanem potasu i wreszcie TBTH i AIBN dała odpowiedni en-acetal. Utlenienie tego ostatniego reagentem Jonesa doprowadziło do powstania optycznie czystego produktu. Widmo 1H NMR otrzymanego przez Dulcere laktonu różni się znacznie od widma uzyskanego przez mnie

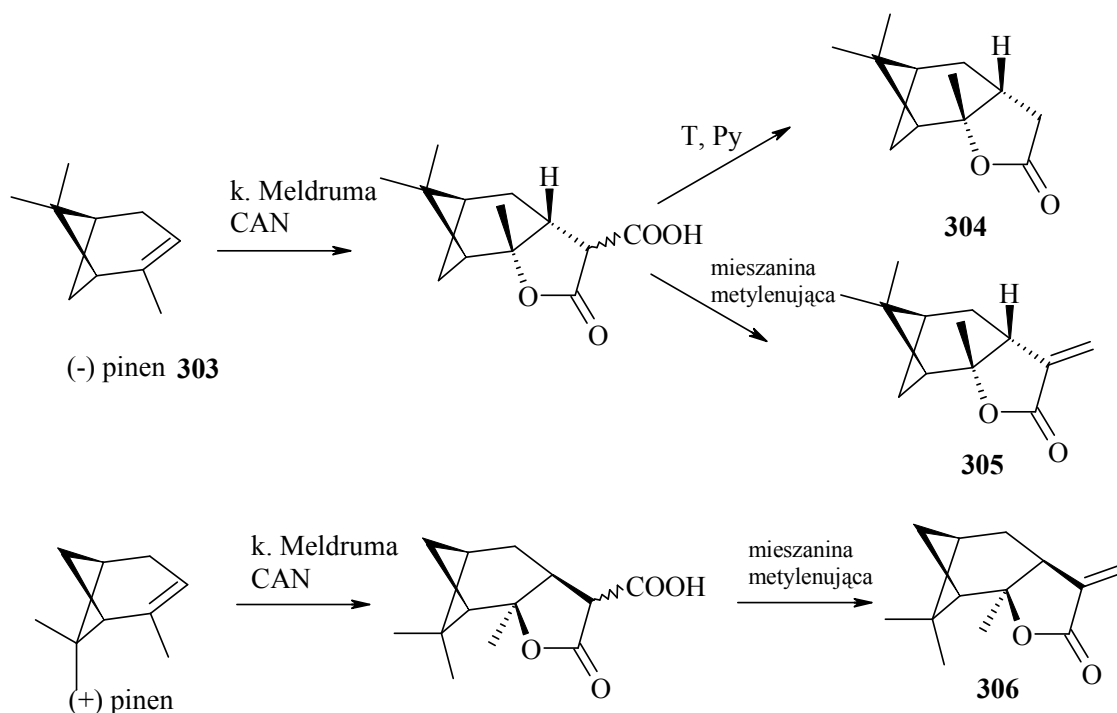
laktonu. Zasadniczą różnicę stanowi położenie protonu na H-7, który jest położony przy 3,0 ppm, nie jak w moim przypadku 2,69 ppm. Także grupa metylowa na C-1 znajduje się przy 1,43 ppm co stanowi przesunięcie o 0,13 ppm w kierunku niższego pola w porównaniu do widocznego na widmie otrzymanego przez mnie związku.

Trzy przytoczone argumenty jednoznacznie sugerują powstanie optycznie czynnego laktonu, w którym pierścień laktonowy znajduje się w pozycji *trans* do pierścienia gem-dimetylocyklopropanowego i jednocześnie jest przyłączony wiązaniami *cis* do pierścienia cykloheksanowego co narzuca konfigurację (1*S*, 3*S*, 5*R*, 7*S*) centrów stereogennych.

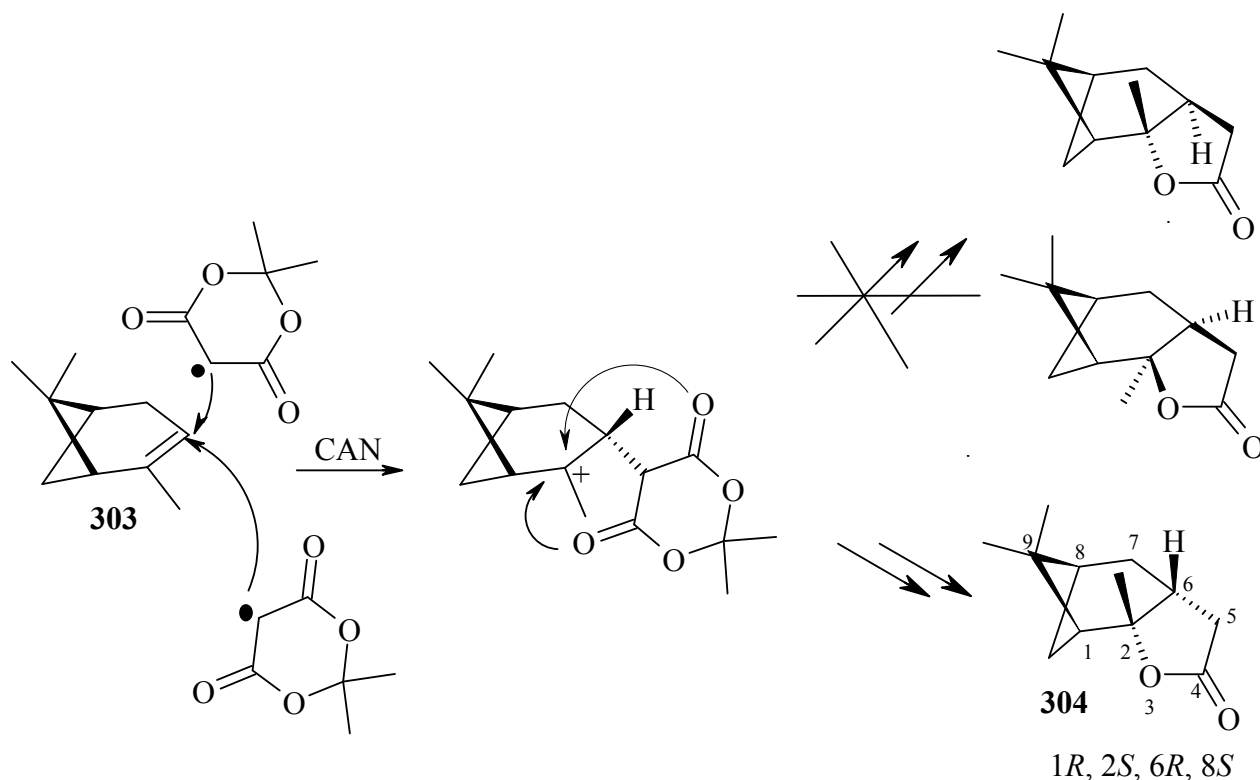
Z α -metylenolaktonów posiadających pierścieniem karenu znany jest jeszcze izomer, w którym tlen laktonowy przyłączony jest do węgla C-7, uzyskany również przez Dulcere (Schemat 71) na drodze identycznej reakcji do laktonu (**301**), z niską temperaturą pierwszego etapu reakcji (przyłączenie alkoholu propargilowego odbywa się w $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).



Schemat 71

5.3.3.4 Synteza α -metylenolaktonów z izomerycznych α -pinenówSchemat 72. Synteza laktonów z α -pinenów

Równie wysoką stereospecyficzność przyłączenia kwasu Meldruma obserwowałem w reakcjach z α -(+) i (-) pinenu (Schemat 72). Dekarboksylacja karboksylaktonu uzyskanego w reakcji α -(-) pinenu (**303**) dostarczyła nasyconego laktonu (**304**) identycznego do otrzymanego w piecioletowej syntezie z (R)-myrtenolu przez Paruch²⁰⁶ i wsp. Analiza widma ¹H NMR laktonu uzyskanego przeze mnie pokrywa się całkowicie z danymi podanymi przez Paruch. Chromatografia laktonu na chiralnej kolumnie potwierdza, że produkt reakcji dekarboksylacji - lakton nasycony (**304**) jest czystym enancjomerem. I w tym przypadku, podobnie, jak i w reakcji (+)-3-karenu o wysokiej diastereoselektywności *trans* addycji kwasu Meldruma względem ugrupowania *gem*-dimetylowego decydują oddziaływania przestrzenne w produkcie pośrednim addycji (Schemat 73).



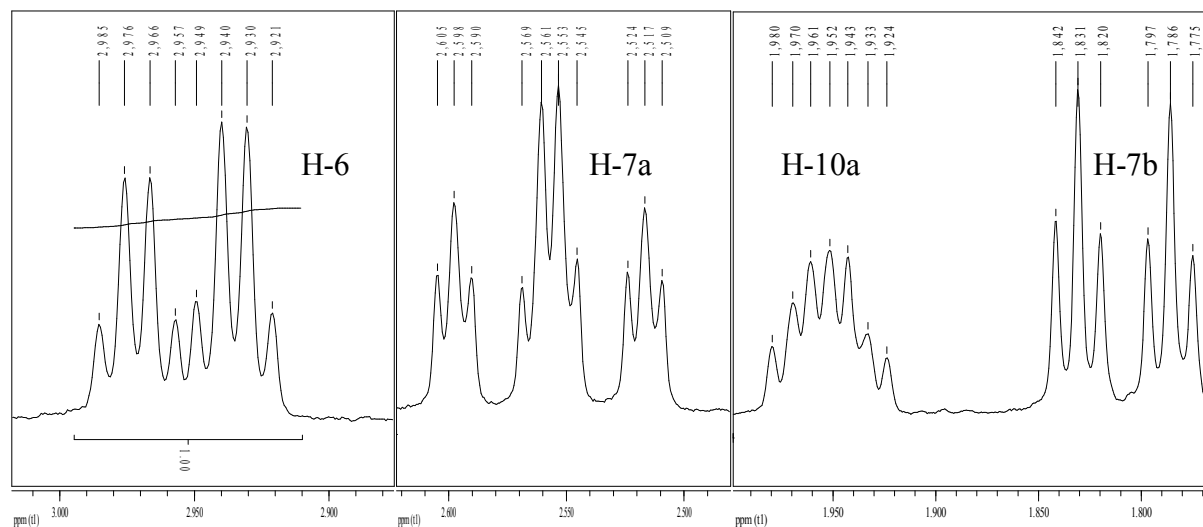
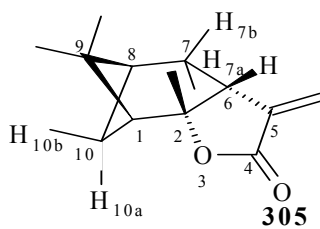
Schemat 73

Omawiana wcześniej diastereoselektywność przyłączenia się kwasu Meldruma do (-)- α -pinenu znajduje swoje odzwierciedlenie także w budowie powstającego α -metylenolaktonu. *Cis* orientację wiązań pierścienia laktonu łączących go z pierścieniem cykloheksanowym oraz *trans* usytuowanie ugrupowania laktonowego względem *gem*-dimetylocyklobutanowego potwierdzają dane uzyskane z widma ^1H NMR. Proton H-6 jest na widmie obecny jako dublet kwartetów o stałych sprzężenia wynoszących 10,8 i 2,8 Hz (Rysunek 16). Tłumaczyć to można zbliżonymi stałymi sprzężenia tego protonu z protonami grupy egzometylenowej (2,5 i 2,9 Hz) i jednym z protonów na $-\text{CH}_2-7$. Rozwiązanie równania Haasnoota-de Leeuw-Altona²⁰⁷ wskazuje, że taka wartość odpowiada kątowi dwuściennemu pomiędzy nimi 110° , co jest zgodne z kątem odczytanym z modelu (Hyperchem, PM3, optymalizacja geometryczna) tego laktonu. Z modelu wynika również, że kąt dwuścienny pomiędzy protonami H-6 i $-\text{CH}_2-7$ jest bliski zeru, co tłumaczy wartość stałej sprzężenia pomiędzy nimi (10,8 Hz). Żadna inna konfiguracja pierścienia laktonowego nie dałaby takich wartości stałych sprzężeń. Sygnał jednego z protonów przy $-\text{CH}_2-7$ znajduje się przy 2,56 ppm w postaci dubletu dubletów trypletów o $J = 13,5$ i 10,8 i 2,2 Hz. Sygnał

drugiego z protonów tej grupy jest przy 1,76 ppm i jest widoczny w postaci dubletu trypletów ($J= 13,5$ i $3,3$ Hz). Proton przy H-8 daje na widmie przy 2,22 ppm dublet dubletów dubletów (kąąt między nimi i jednym z protonów na -CH₂-10 jest bliski 90°). Kąąt bliski 90° jest także pomiędzy drugim z mostkowych protonów na H-1 a jednym z -CH₂-10, co skutkuje na widmie sygnałem od H-1 w postaci dubletu o $J = 5,4$ Hz przy 2,21 ppm. Pozostałe odczytane sygnały z widma ¹H NMR także są zgodne z modelem związku. Protony grup metylowych na czwartorzędowym węglu znajdują się w postaci trójprotonowych singletów przy 0,9 i 1,28 ppm, natomiast w stronę niższego pola ($\delta=1,47$) przesunięty jest singlet grupy metylowej przy C-2. Obecność pierścienia γ -laktonu widoczna jest na widmie IR przy 1758 cm⁻¹, natomiast przy 1655 cm⁻¹ znajduje się pasmo rozciągające wiązania podwójnego węgiel-węgiel grupy egzometylenowej. Pik molekularny na widmie MS - 207 (M + H) odpowiada masie powstałego produktu. Skręcalność właściwa α -metylenolaktonu (**305**) uzyskanego z (-)- α -pinenu wynosiła +35° ($c= 2,01$ CHCl₃). Dowodem na pełną stereospecyficzność reakcji przyłączenia kwasu Meldruma do cząsteczki pinenu jest skręcalność właściwa produktu przyłączenia się do drugiego enancjomeru – (+)- α -pinenu i następnie metylenacji (**306**), wynoszącą -30° ($c= 1,29$, CHCl₃).

Przyjmując więc poprawność przeprowadzonych założeń można mieć pewność, iż otrzymany w wyniku reakcji (-)- α -pinenu metylenacji lakton ma konfigurację (1*R*,2*R*,6*R*,8*R*), natomiast (+)- α -pinenu (1*S*,2*S*,6*S*,8*S*).

Niestety próba przyłączenia kwasu Meldruma do β -pinenu pomimo kilku prób i modyfikacji warunków reakcji (obniżanie temperatury) nie przyniosła oczekiwanego rezultatu. Otrzymywałem bowiem jako produkt mieszaninę aż kilkunastu związków co uniemożliwiło mi przeprowadzenie dalszego etapu reakcji – dekarboksylacyjnej metylenacji.



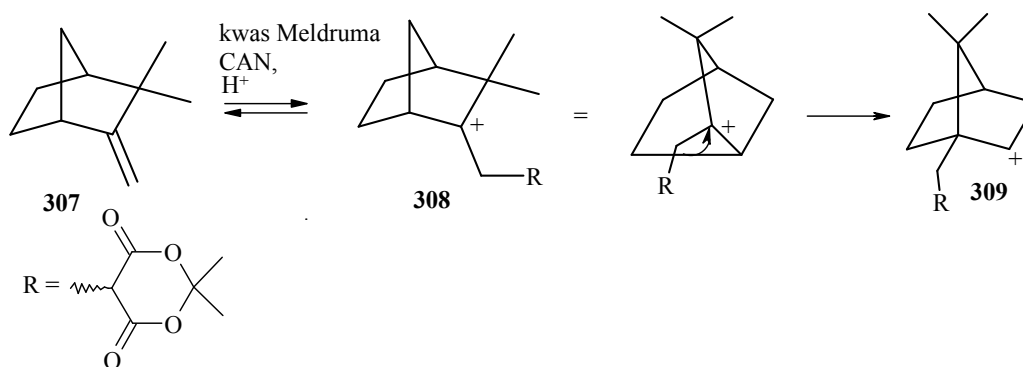
Rysunek 16. Fragment widma ^1H NMR α -metylenolaktonu 305 i 306

5.3.3.5 SYNTEZA α -METYLENOLAKTONU Z KAMFENU

Chociaż próba syntezy metylenolaktonów z cyklicznego terpenu posiadającego egzocykliczne wiązanie podwójne (β -pinen) zakończyła się niepowodzeniem, postanowiłem przeprowadzić reakcję na innym związku, o podobnej budowie. W tym celu wybrałem do tego kamfen (**307**). Reakcja racemicznego kamfenu z kwasem Meldruma w obecności CAN doprowadziła do uzyskania pożądanego produktu – mieszaniny diastereoizomerycznych α -karboksylaktonów (o składzie 50 do 50 %) (**310**) jako jedynych produktów reakcji. Ich strukturę potwierdza widmo ^1H NMR, na którym proton α jednego z diastereoizomerów daje przy 3,60 ppm dublet dubletów o stałych sprzężenia wynoszących 11,5 i 8,7 Hz. Protony grupy metylenowej pierścienia laktonowego są widoczne przy 2,60 i 2,41 ppm w postaci dwóch dubletów dubletów o stałych sprzężenia wynoszących 13,5 i 8,8 oraz 13,4 i 11,5 Hz. Drugi z diastereoizomerów daje bardzo podobny układ: dublet dubletów przy 3,55 ppm o stałych sprzężenia wynoszących 11,0 i 8,8 Hz oraz dwa dublety dubletów przy 2,53 i 2,47 ppm (od protonów metylenowych) o stałych 13,5 i 8,8 oraz 13,5 i 11,0 Hz. Pozostałe sygnały obu diastereoizomerów są nierozróżnialne. Tak duże podobieństwa widm ^1H NMR

wykluczają jednoznaczną interpretację i przypisanie sygnałów konkretnemu izomerowi karboksylaktonu.

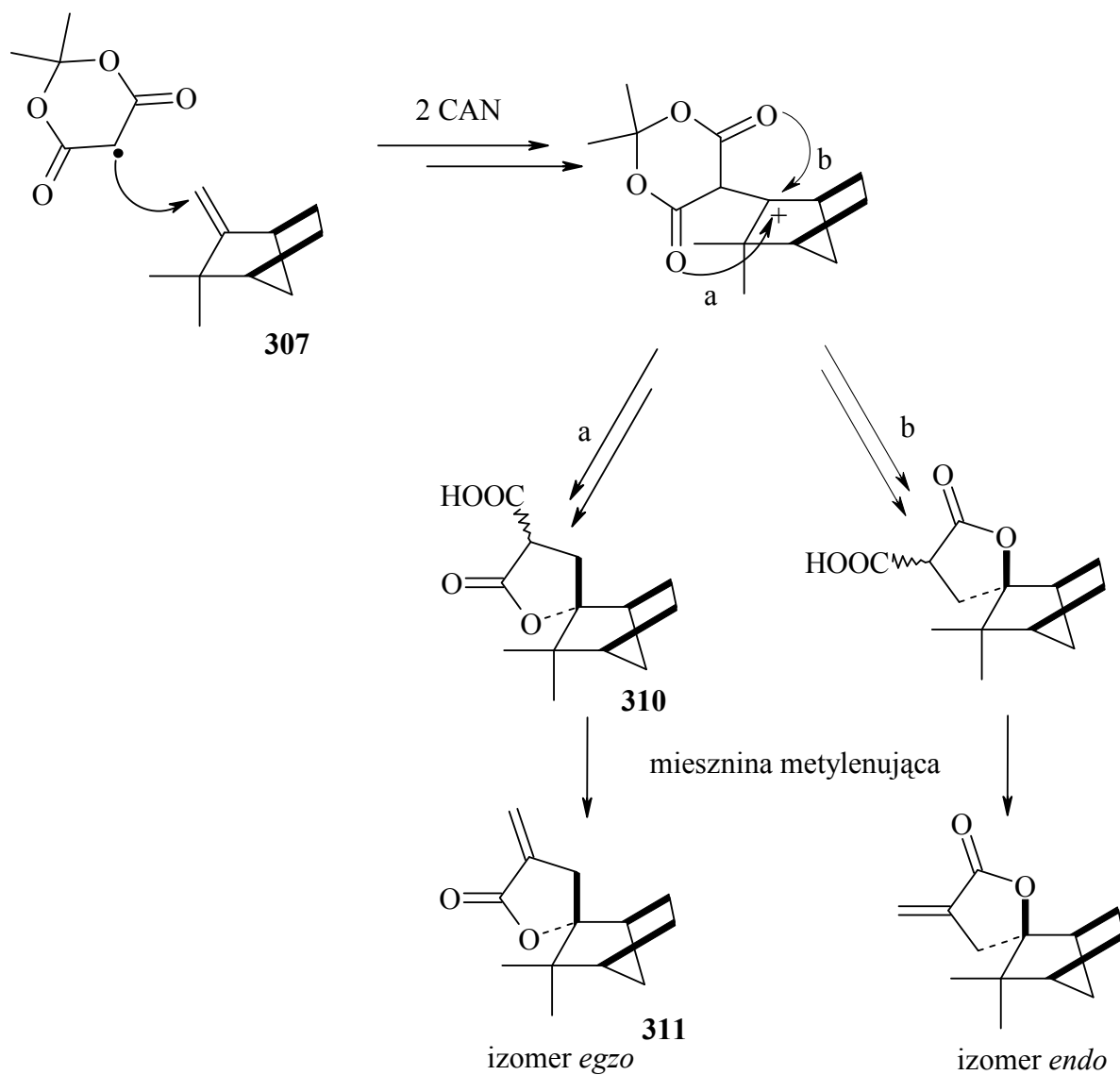
Podczas reakcji addycji kwasu Meldruma do kamfenu (**307**) nie obserwowałem przegrupowania Wagnera-Meerweina, w wyniku którego mógłby powstawać układ typu boranu (Schemat 74). Jest ona możliwa gdyż tworzący się karbokation (**308**) mógłby przegrupować się do karbokationu (**309**).



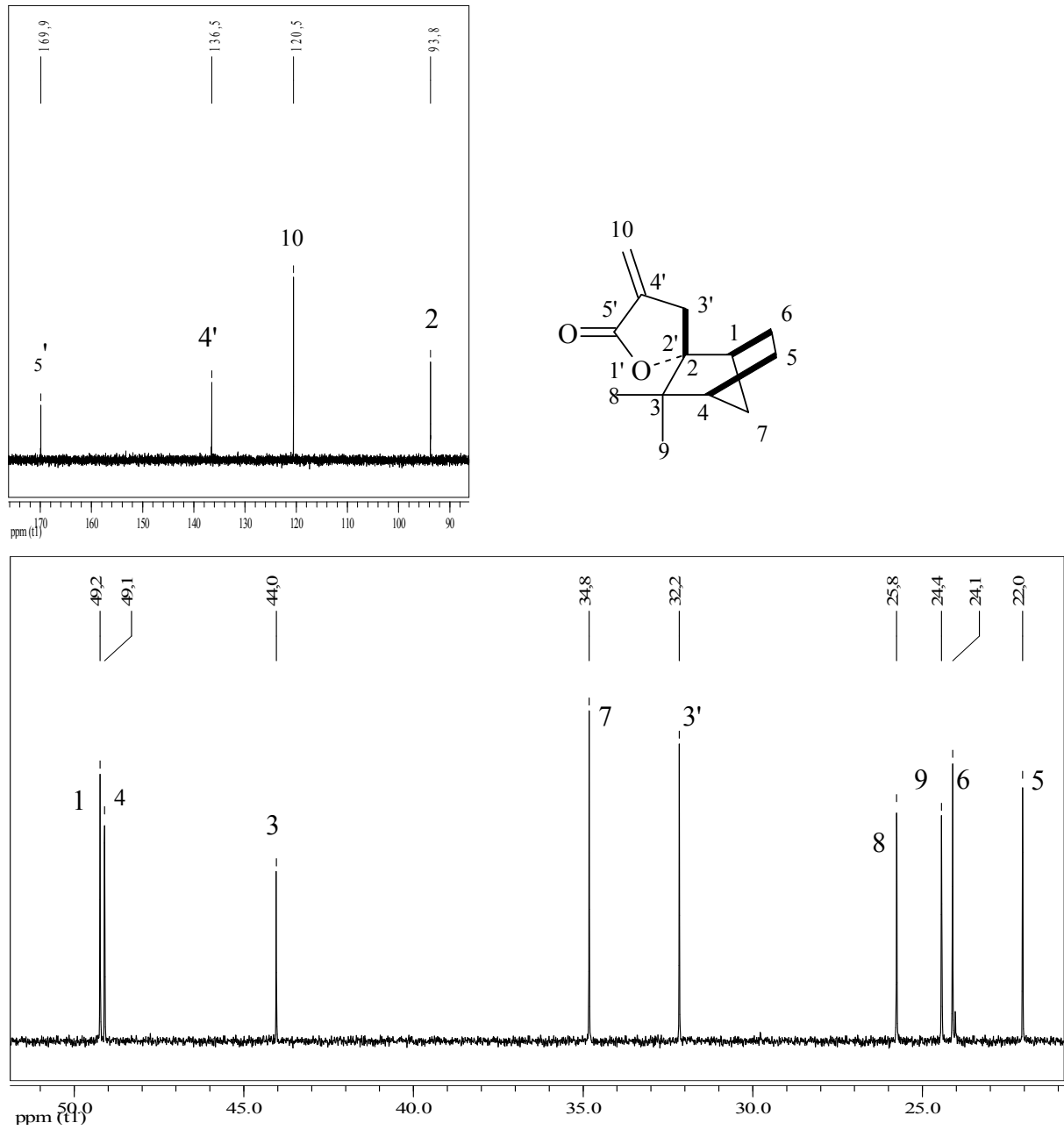
Schemat 74

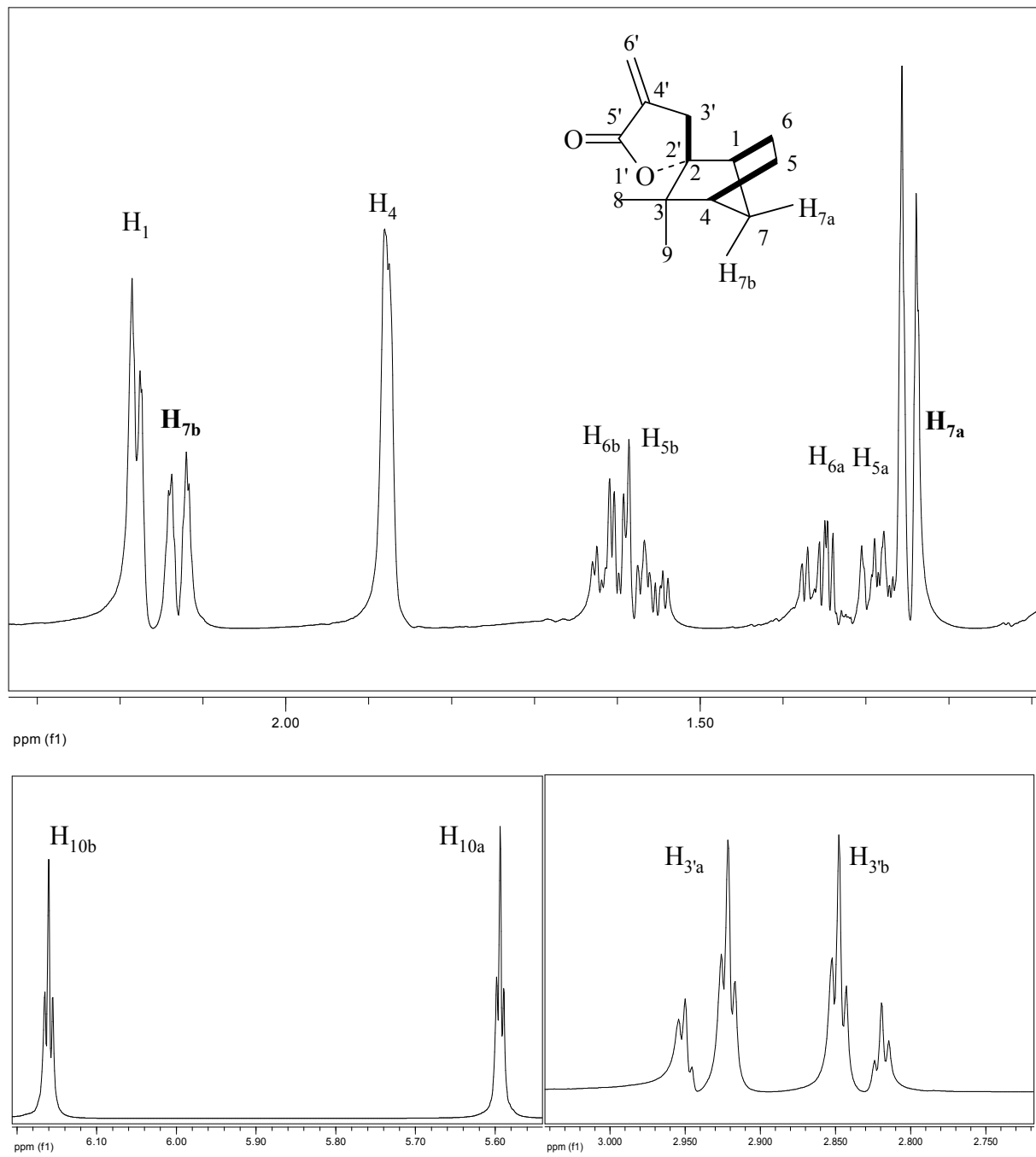
W wyniku reakcji diastereoizomerycznych α -karboksylaktonów (**310**) z mieszaniną metylenującą uzyskałem pożądany α -metylenolakton (**311**) (Schemat 75). Ponieważ wyjściowym związkiem był racemiczny kamfen, produktem był też racemiczny α -karboksylakton. Wynik ten sugeruje, że przyłączenie się kwasu Meldruma w pierwszym etapie reakcji do cząsteczki kamfenu cechuje wysoka stereoselektywność. Budowę α -metylenolaktonu jako produktu reakcji potwierdzają widma NMR oraz struktura krystaliczna związku. Przy prawidłowym przypisaniu sygnałów poszczególnym protonom korzystałem także z bardziej zaawansowanych technik spektroskopowych: ¹H-¹H COSY (Rysunek 19), ¹³C-¹H COSY (Rysunek 20). Na widmie ¹H NMR 600 MHz (Rysunek 18) widoczne są sygnały protonów metylenowych przy 6,13 i 5,57 ($J = 2,8$ i $2,7$ ppm) ppm oraz układ AB obu protonów grupy metylenowej pierścienia laktonowego przy 2,91 i 2,81 ppm, o $J_{AB} = 17,0$ Hz. Protony te są sprzężone stałą dalekiego zasięgu ($J = 2,8$ i $2,7$ Hz) z protonami grupy α -metylenowej. Protony na -CH₂-7 są obecne na widmie w postaci dubletu, $J = 10,4$ Hz oraz dubletu dubletów, $J = 10,4$ i $1,8$ Hz. Takie stałe sprzężenia są zgodne ze strukturą krystaliczną laktonu, na której wielkość kąta pomiędzy H7a-H1, oraz H7a-H4, zgodnie z równaniem Haasnoota-de Leeuw-Altona²⁰⁷ odpowiada niemal zerowej stałej sprzężenia. Duża różnica położenia położenia protonów mostkowych na -CH₂-7 (2,10 i 1,20 ppm, $\Delta\delta = 0,9$) sugeruje jednoznacznie ułożenie pierścienia laktonowego w pozycji *egzo*. Dla izomeru *endo*

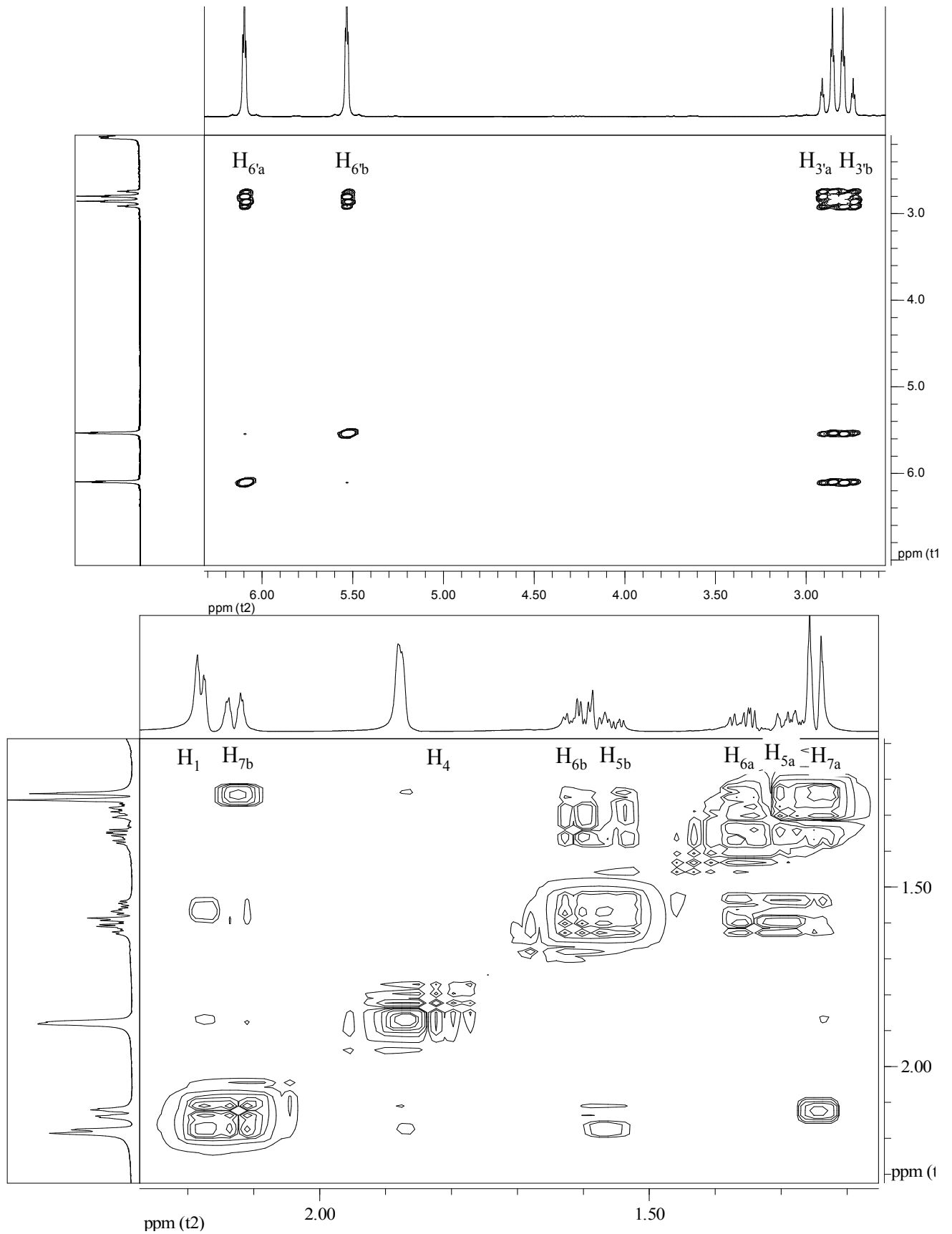
obserwowana byłaby natomiast duża różnica w przypadku protonów na $-CH_2-6$, która w moim wypadku wynosi tylko $\Delta\delta=0.2$ ppm. Na widmie DEPT 135 widoczne są cztery sygnały dodatnie, i cztery ujemne co dodatkowo sugeruje brak przegrupowania pierścienia kamfenu w produkcji.

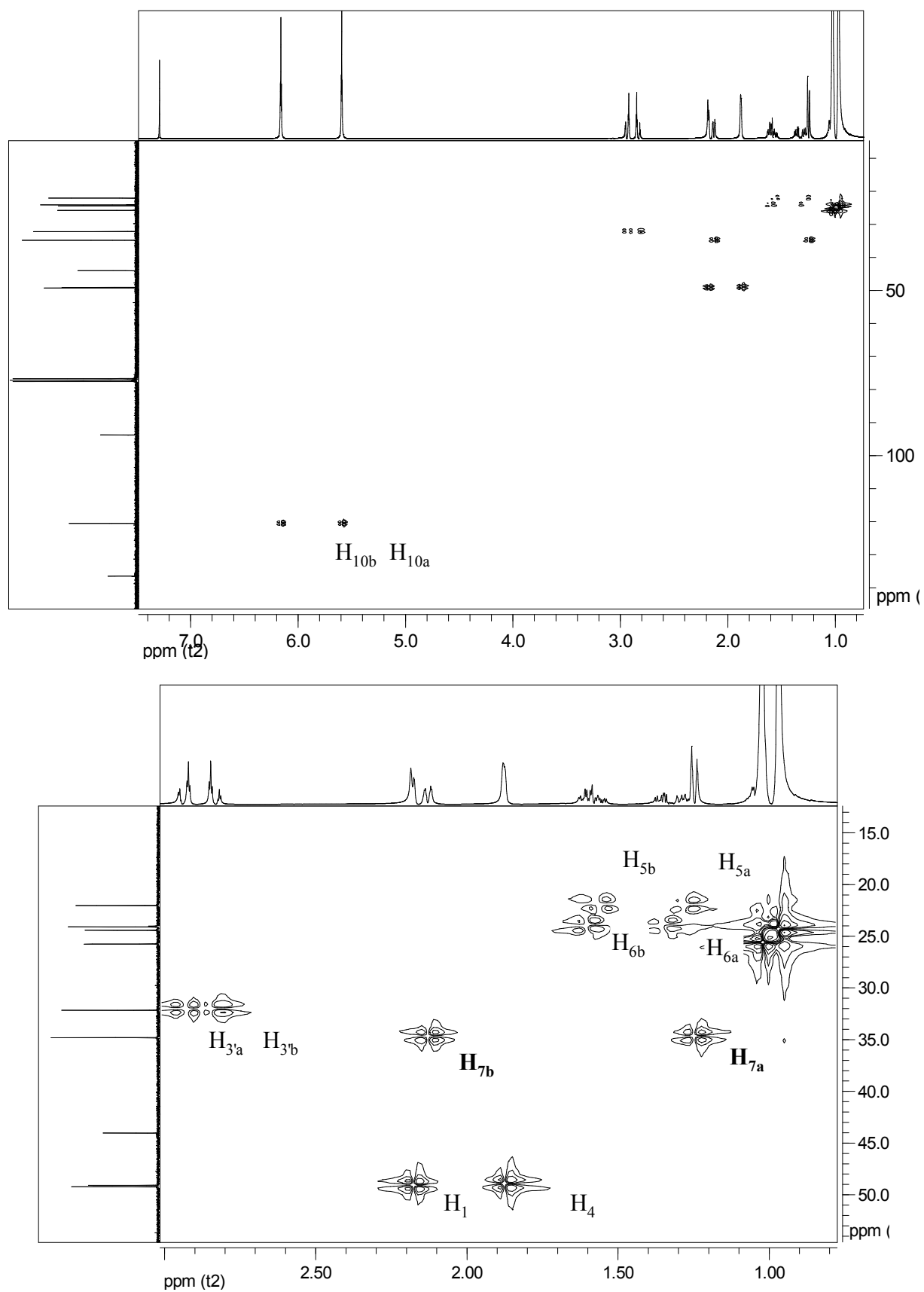


Schemat 75

Rysunek 17. Widmo ^{13}C metylenolaktonu 311

Rysunek 18 Fragment widma ^1H NMR α -metylenolaktonu 311

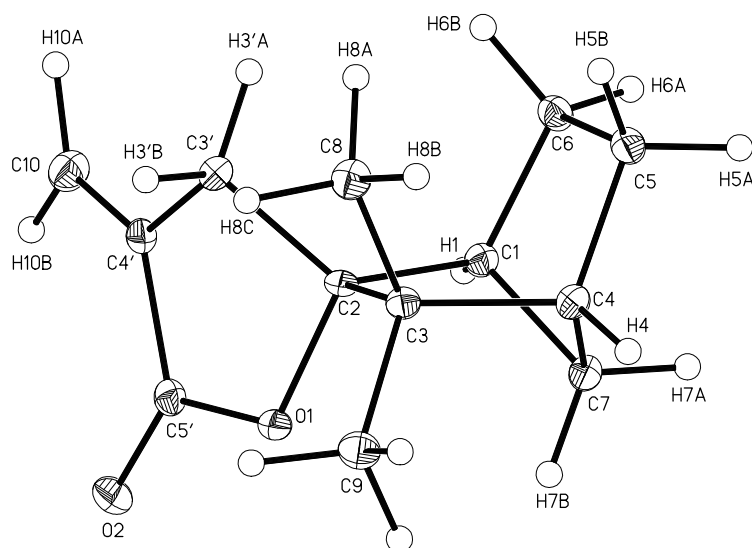
Rysunek 19 Widmo ^1H - ^1H COSY metylenolaktonu 311



Rysunek 20 Widmo NMR 13C-1H COSY (600 MHz) metylenolaktonu (311)

Budowę α -metylenolaktonu **311** ustaloną na podstawie danych spektroskopowych w całej rozciągłości potwierdziła wykonana struktura krystaliczna (Rysunek 21) i uzyskane z jej analizy kąty torsyjne.

Rysunek 21 Struktura krystaliczna laktonu (**311**)



Wybrane kąty torsyjne ($^{\circ}$) dla α -metylenolaktonu **311**:

50.22 (0.80) O1 - C2 - C1 - H1	-5.45 (1.25) H5B - C5 - C6 - H6B
-62.35 (0.80) C3' - C2 - C1 - H1	47.67 (1.18) H4 - C4 - C5 - H5A
-39.90 (1.22) H1 - C1 - C6 - H6A	-71.30 (1.22) H4 - C4 - C5 - H5B
80.43 (1.22) H1 - C1 - C6 - H6B	103.59 (0.93) H4 - C4 - C5 - H7A
65.45 (1.24) H1 - C1 - C7 - H7A	127.81 (0.95) H4 - C4 - C5 - H7B
-61.40 (1.15) H1 - C1 - C7 - H7B	81.51 (0.84) H4 - C4 - C3 - C8
-6.52 (1.25) H5A - C5 - C6 - H6A	-38.50 (0.84) H4 - C4 - C3 - C9
-127.06 (1.21) H5A - C5 - C6 - H6B	-158.13 (0.83) H4 - C4 - C3 - C2
115.09 (1.27) H5B - C5 - C6 - H6A	

5.4 Synteza laktonów z tlenku mezytylu

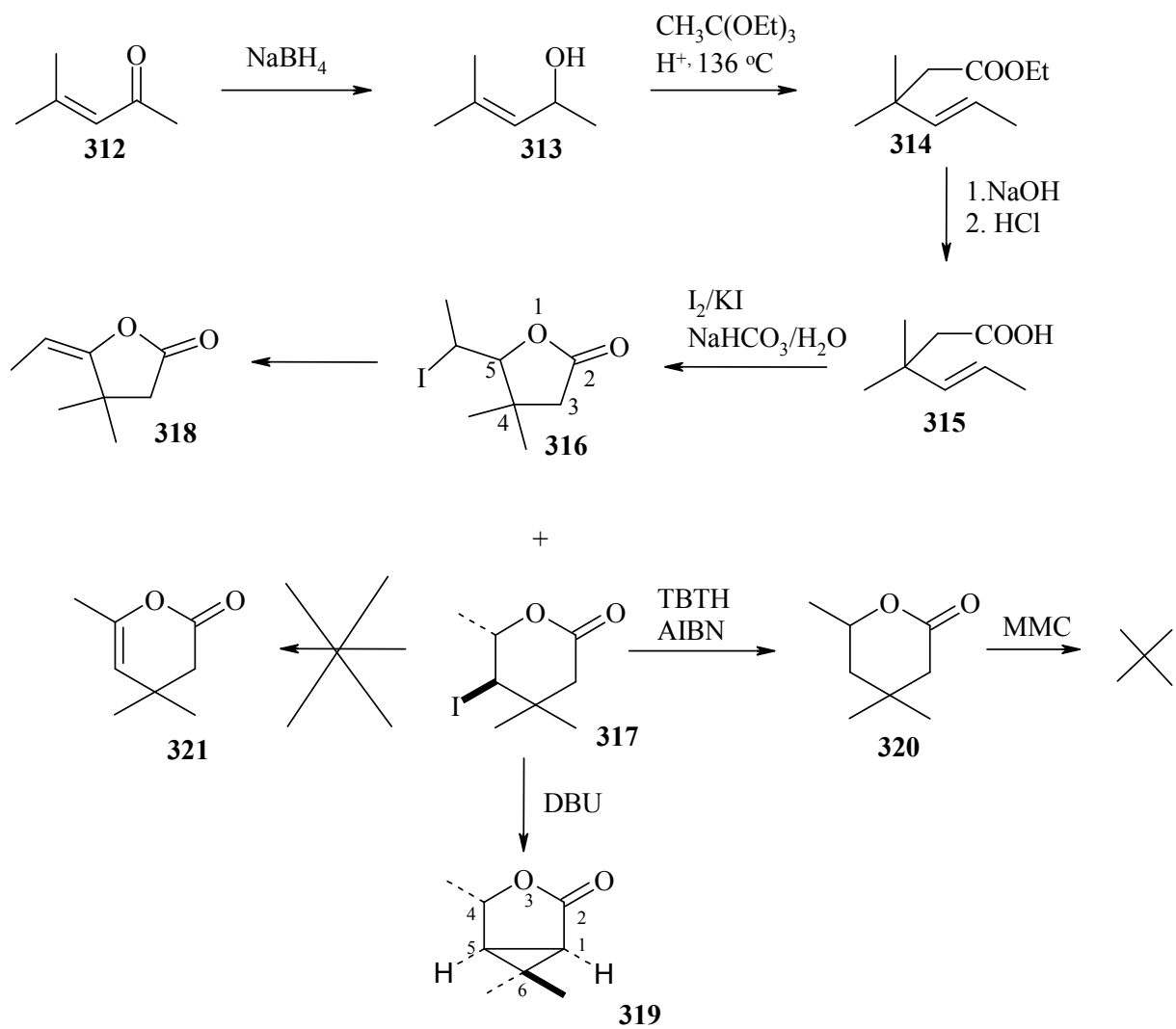
Oprócz laktonów otrzymywanych z surowców naturalnych – terpenów syntezowałem również laktony o bardzo prostej budowie. Otrzymywałem je stosując nieskomplikowane reakcje. Chciałem w ten sposób urealnić ich produkcję przez przemysł chemiczny, a następnie wprowadzenie do powszechnego zastosowania. Wydaje się bowiem, że tylko preparaty otrzymywane w prosty sposób uzyskają taką szansę. Stąd w kolejnych rozdziałach przedstawię te syntezy.

Pierwszym substratem do otrzymania prostych strukturalnie laktonów był tlenek mezytylu (**312**). Był on wyjściowym związkiem w bardzo wielu syntezach²⁰⁸. Ja postanowiłem wykorzystać go do otrzymania prostych laktonów z podstawnikami alkilowymi (Schemat 76). γ,δ Nienasycony kwas karboksylowy, dogodny substrat do halogenolaktonizacji uzyskałem w trzyetapowej reakcji z tlenku mezytylu.

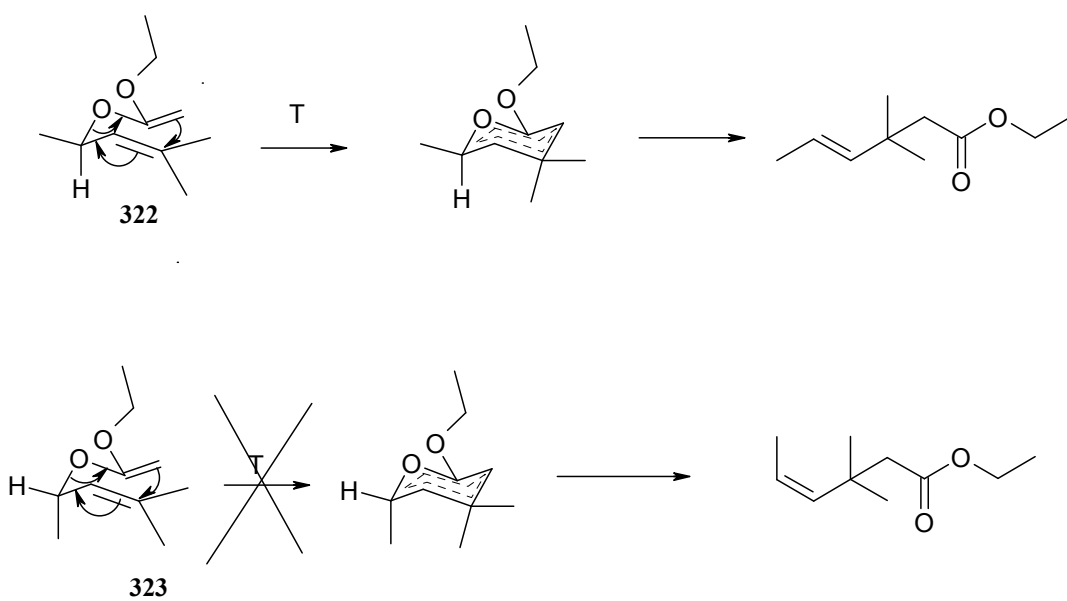
Redukcja tlenku mezytylu za pomocą NaBH_4 dała oczekiwany alkohol (**313**). Obecność grupy hydroksylowej w uzyskanym związku potwierdza widmo IR zawierające pasmo drgań rozciągających grupy OH przy 3600 cm^{-1} przy jednoczesnym braku sygnału pochodzącego od grupy karbonylowej. Analiza GC potwierdziła występowanie tylko jednego produktu reakcji. Nie obserwowałem tworzenia się możliwego produktu redukcji 1,4. Tak uzyskany alkohol poddałem reakcji ortoocetanowej modyfikacji przegrupowania Claisena, a uzyskany znany ester (**314**)²⁰⁹ hydrolizowałem następnie metanolem z roztworem KOH do znanego²¹⁰ kwasu (**315**). Pasma absorpcji drgań rozciągających $-\text{OH}$ grupy karboksylowej znajduje się na widmie w zakresie $2600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$.

Konfigurację *E* tworzonego podwójnego wiązania produktu potwierdza duża stała sprzężenia - 15,5 Hz pomiędzy protonami olefinowymi. Współczynnik załamania światła produktu także pokrywa się z danymi literaturowymi (1,4383).²¹⁰

Mechanizm przegrupowania Claisena oraz powstanie tylko jednego produktu wyjaśnia Schemat 77. W etapie pośrednim reakcji mogą powstać produkty (**322** i **323**) i determinujące konfigurację tworzonego wiązania podwójnego produktu. Niewątpliwie bardziej korzystne energetycznie jest ułożenie ekwatorialne grupy metylowej w **322**, a z tego właśnie produktu przejściowego powstaje izomer *E*.

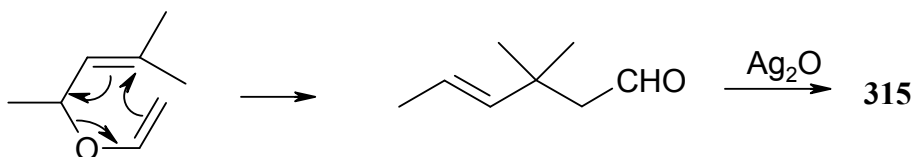


Schemat 76

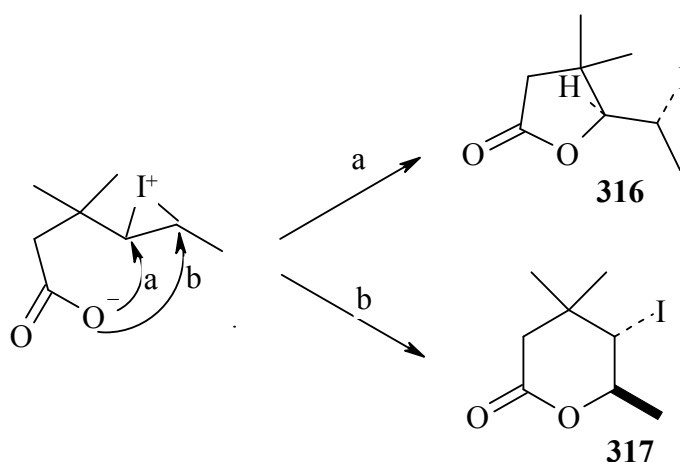


Schemat 77

Nienasycony kwas został otrzymany wcześniej przez Burgstahlera²¹⁰ poprzez przegrupowanie Claisena eteru winylowego i utlenienie otrzymanego aldehydu do kwasu tlenkiem srebra:



Otrzymany γ,δ nienasycony kwas poddałem reakcji jodolaktonizacji, analogicznie do (**242** i **243**). Z tego substratu otrzymałem równomolową mieszaninę γ -jodo- δ -laktonu (**317**) oraz δ -jodo- γ -laktonu (**316**) (Schemat 78). Identyczny skład procentowy produktów po reakcji jodolaktonizacji uzyskał Snider²¹¹, jednak w przypadku bromolaktonizacji NBS w THF lub Br_2 w NaHCO_3 uzyskał on mieszaninę o składzie 28% δ -bromo- γ -laktonu do 72% γ -bromo- δ -laktonu.



Schemat 78. Mechanizm jodolaktonizacji kwasu **315**

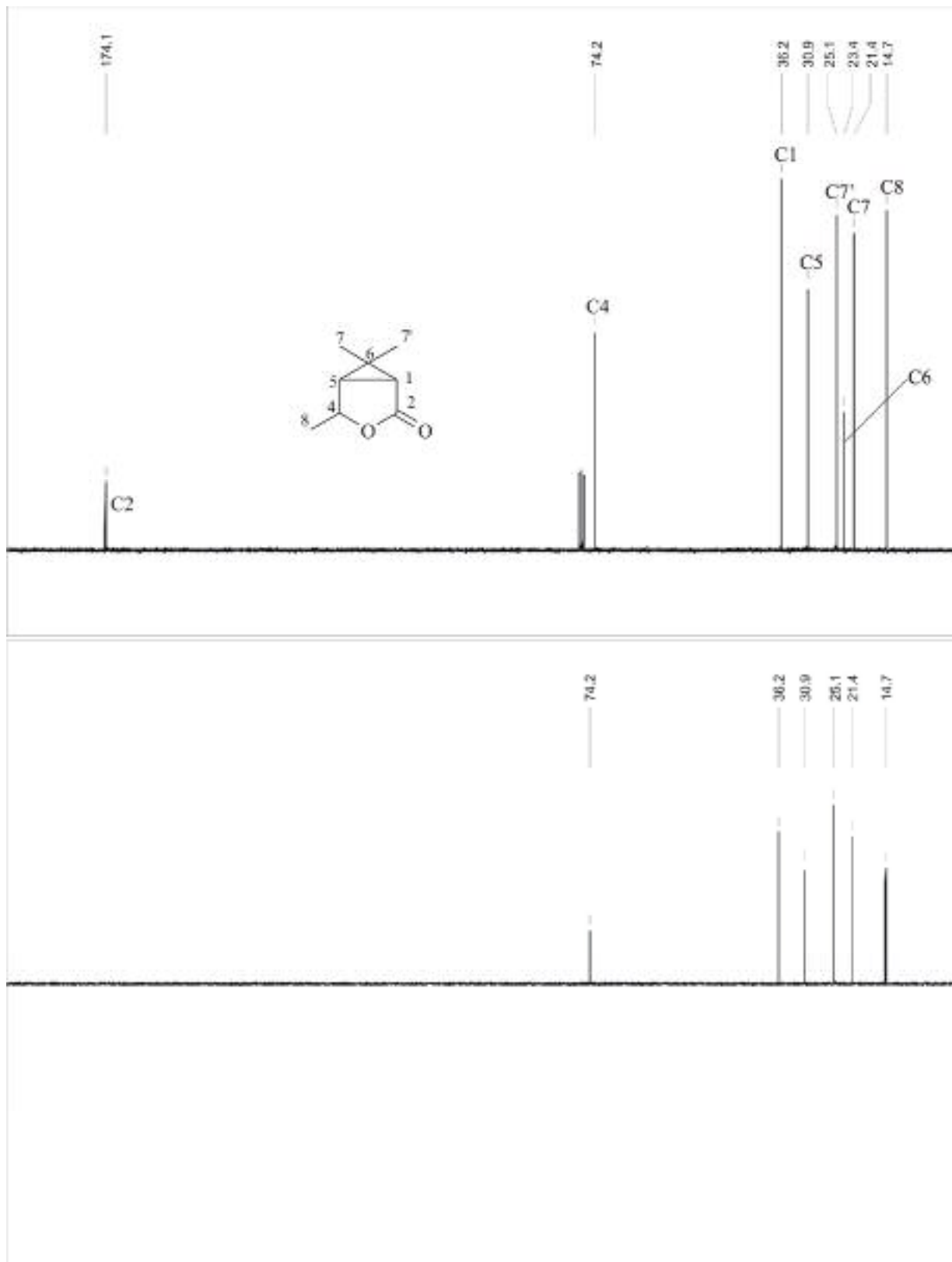
Po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wyizolowałem czyste γ oraz δ jodolaktony. Budowę 5-jodo-4,4,6-trimetylotetrahydro-2H-pyran-2-onu (**317**) potwierdza pasmo absorpcji drgań rozciągających grupy karbonylowej laktonu przy 1735 cm^{-1} na widmie IR. Na widmie $^1\text{H NMR}$ przy $\delta = 4,75$ ppm widoczny jest dublet kwartetów o $J = 11,0$ i $6,1$ Hz pochodzący od protonu laktonowego. Stała sprzężenia pomiędzy protonami H-5 i H-6 - 11 Hz świadczy o *trans* diaksjalnym ich rozmieszczeniu a tym samym o *trans* diekwatorilanym ułożeniu jodu względem grupy metylowej. Teoretyczna - obliczona²⁰⁷ stała sprzężenia przy

kącie 175° pomiędzy tymi atomami powinna wynosić 10,8 Hz co prawie pokrywa się ze stałą odczytaną z widma NMR – 11,0 Hz.

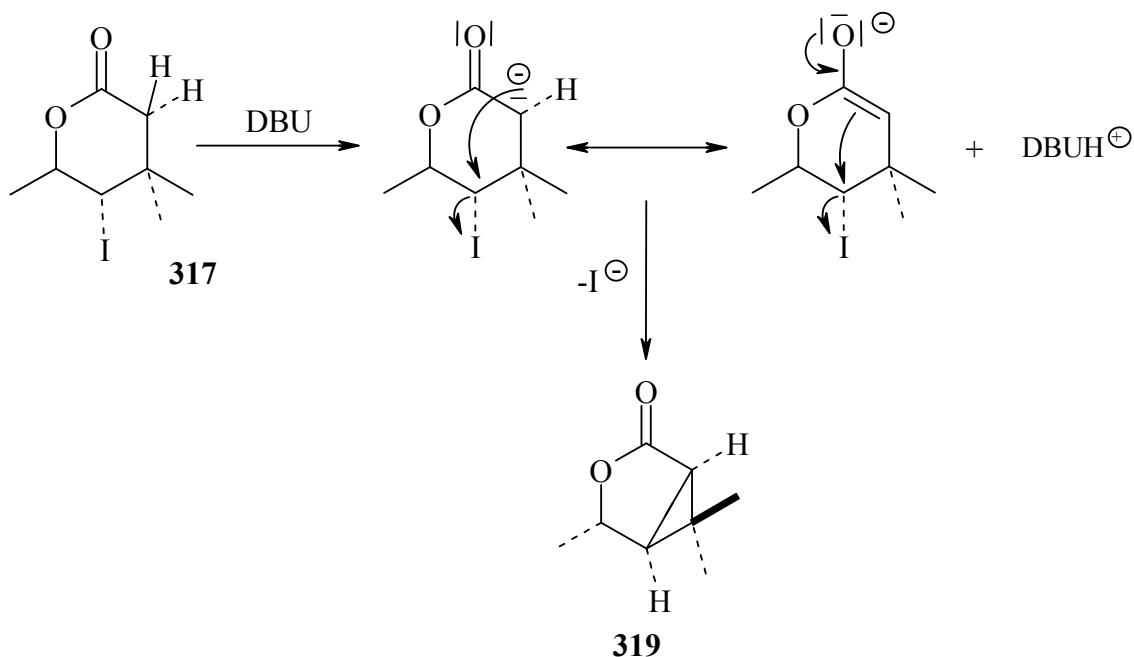
Strukturę jodolaktonu dodatkowo potwierdziłem dokonując jego redukcji za pomocą TBTH. Otrzymałem znany,^{212,213} nasycony δ -lakton (**320**) (Schemat 77), o następujących danych spektroskopowych: na widmie IR obecne jest pasmo absorpcji przy 1737 cm^{-1} . Na widmie ^1H NMR obecny jest multiplet od protonu laktonowego w postaci dubletu kwartetów dubletów ($J = 12,1$ i $6,1$ i $3,2$). Takie wartości wicynalnych stałych sprzężeń ($12,1$ i $3,2$) Hz potwierdzają zachowanie pozycji ekwatorialnej grupy metylowej. Protony α -metylenowe pierścienia laktonowego dają na widmie układ AB o $J = 16,5$ Hz, w którym sygnał A jest rozprzęgany dodatkowo przez sprzężenie dalekiego zasięgu $J^4 = 1,2$ Hz z protonem H-5.

Budowę δ -jodo- γ -laktonu (**316**) potwierdza na widmie IR charakterystyczne dla γ -laktonu pasmo absorpcji grupy karbonylowej przy 1783 cm^{-1} . Proton laktonowy występuje na widmie NMR w postaci dubletu o stałej sprzężenia wynoszącej 9,5 Hz. Proton przy jodzie daje sygnał w postaci dubletu kwartetów o stałych wicynalnych wynoszących 9,5 i 6,7 Hz.

Otrzymany γ -jodo- δ -lakton (**317**) planowałem przekształcić w γ,δ nienasycony lakton (**321**) w reakcji eliminacji jodowodoru z cząsteczki za pomocą DBU. Produktem tej reakcji okazał się jednak bicykliczny lakton (**319**). Taką budowę produktu potwierdza przede wszystkim widmo ^{13}C (Rysunek 22), na którym z sygnałów położonych przy niskim polu obecny jest tylko jeden, przy 174 ppm pochodzący od karbonylowego atomu węgla w pierścieniu. Brak jest sygnałów od atomów węgla tworzących ewentualnie wiązanie podwójne. Na widmie DEPT 135 z kolei nie pojawiają się ujemne sygnały, co świadczy o braku grupy CH_2 w cząsteczce. Grupa karbonylowa na widmie IR pojawia się przy 1772 cm^{-1} i jest znacznie przesunięta w stronę wyższych częstotliwości w porównaniu do wyjściowego jodolaktonu (1735 cm^{-1}). Strukturę produktu potwierdza także obecność na widmie ^1H NMR kwartetu $J = 6,3$ przy 4,35 ppm od protonu laktonowego, oraz położenie dwóch jednoprotonowych multipletów pochodzących od protonów pierścienia cyklopropanowego przy $\delta = 1,76$ i $1,38$ ppm, co jest zgodne ze zoptymalizowanym modelem cząsteczki (Rysunek 23). Dane te sugerują jednoznacznie, że zamiast nienasyconego laktonu uzyskałem produkt eliminacji HI połączony z cyklizacją- bicykliczny lakton (**319**). Proces ten może przebiegać według mechanizmu²¹⁴ podanego na Schemat 79:

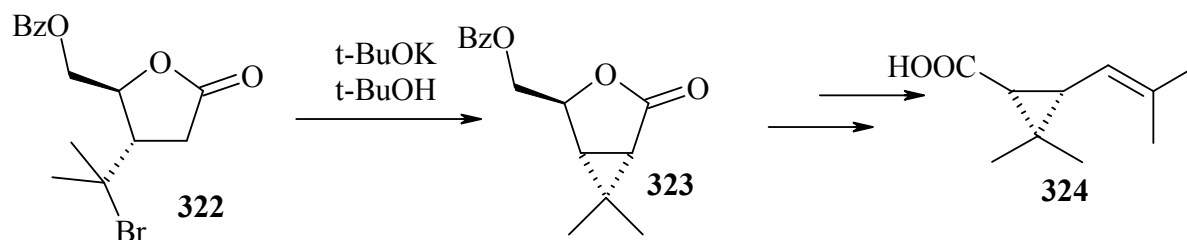


Rysunek 22. Widmo NMR ^{13}C i ^{13}C DEPT 135 bicyklicznego laktonu (319)

Schemat 79. Proponowany mechanizm bicyklizacji jodolaktonu (**317**)

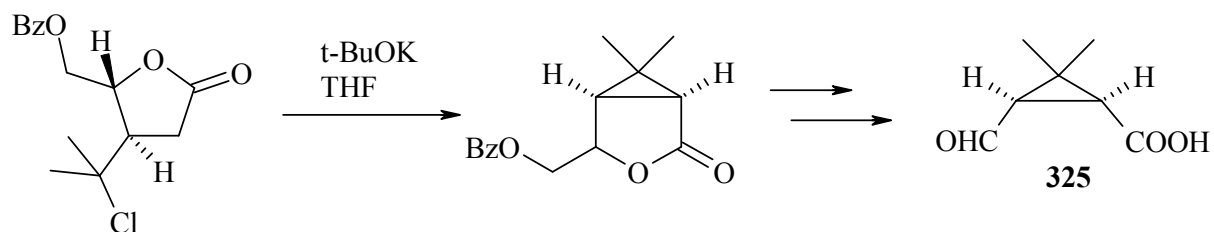
Pierwszy etap obserwowanego procesu można traktować jako podobny do $E1cb$. Oderwanie wodoru α przez zasadę (DBU) daje karboanion, który może istnieć w strukturze mezoemerycznej anionu enolanowego. Nukleofilowy atak pary elektronowej w drugim etapie i odejście anionu jodkowego prowadzi do powstania bicyklicznego produktu. Powstawanie tylko jednego stereoizomeru dowodzi wysokiej stereospecyficzności drugiego etapu reakcji, który przypomina mechanizm SN_2 .

W literaturze można znaleźć tylko kilka tego rodzaju reakcji bicyklizacji. Najbardziej zbliżona jest opisana przez J. Manna²¹⁵ (Schemat 80), w której w jednym z etapów syntezy kwasu chryzantemowego (**324**) została wykorzystana reakcja bicyklizacji γ -bromo- γ -laktonu (**322**) do (**323**), przy użyciu zasady, którą był t-butanolan potasu w alkoholu t-butylovym:



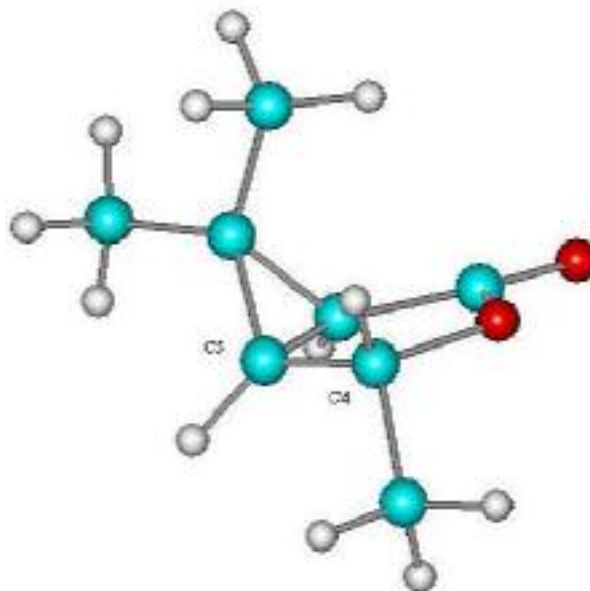
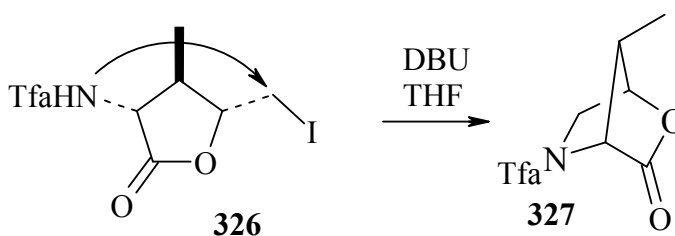
Schemat 80

Podobną reakcję wykorzystał Tekano²¹⁶ w syntezie karonaldehydu (**325**), jako zasadę wykorzystując t-butanolan potasu w THF (Schemat 81):



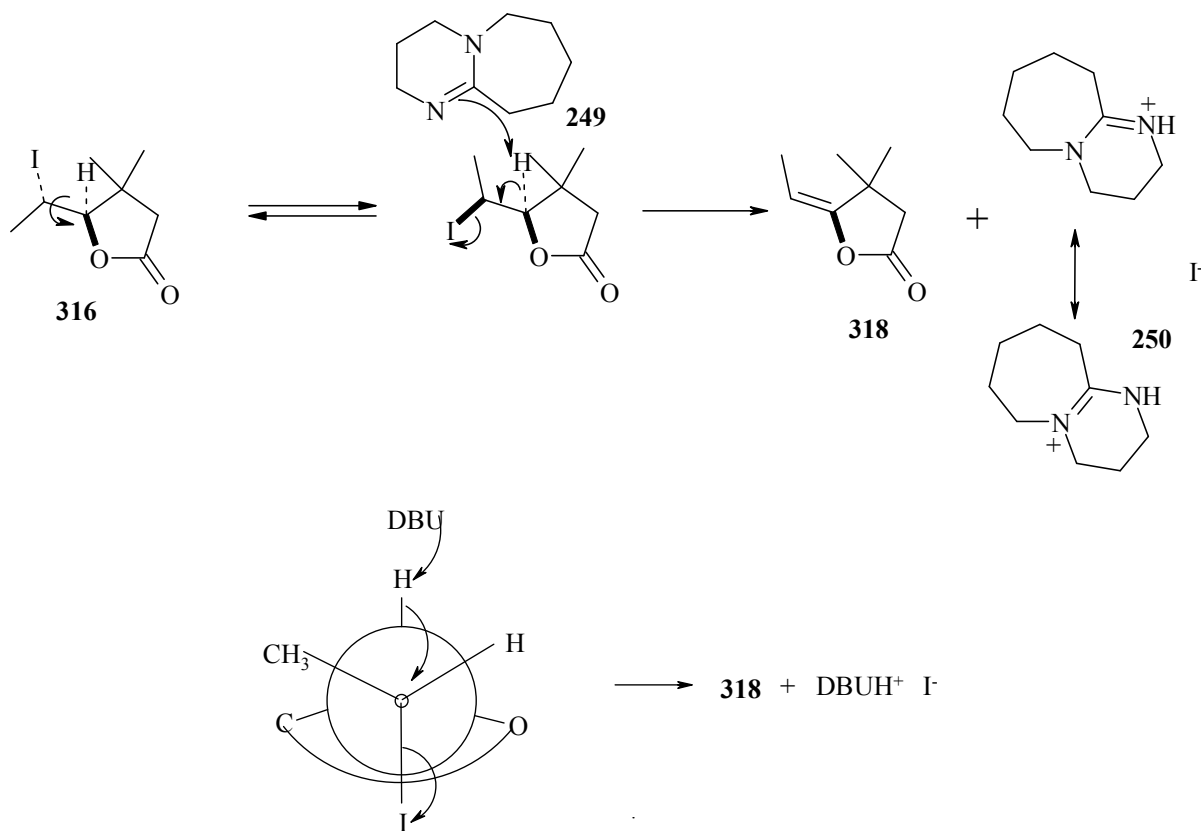
Schemat 81

Mues²¹⁷ użyła DBU do deprotonacji lekko kwasowego amиду (**326**) zapoczątkowując w ten sposób nukleofilowy atak azotu na podstawiony jodem metylenowy atom węgla, w wyniku czego uzyskała azapochodną (**327**) laktonu:



Rysunek 23. Model bicyklicznego laktonu 319 - HyperChem optymalizacja geometryczna

Przeprowadziłem również reakcję δ -jodo- γ -laktonu (**316**) z DBU (Schemat 82). Tu jednak, nie obserwowałem bicyklizacji i zgodnie z oczekiwaniami, otrzymałem produkt reakcji eliminacji z powstaniem wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Potwierdziłem to na widmie ^1H NMR, na którym widać przy 5,16 ppm jednoprotonowy kwartet $J = 7,6$ Hz od protonu olefinowego, a przy 2,51 ppm dwuprotonowy singlet od grupy metylenowej pierścienia laktonowego. Niestety, z widma ^1H NMR nie mogę jednoznacznie przypisać konfiguracji wiązania podwójnego. Przy założeniu prawdopodobnego mechanizmu eliminacji E2 jod musi znajdować się w pozycji antyperiplanarnej do wodoru laktonowego. Narzucało by to konfigurację *E* otrzymanego produktu:

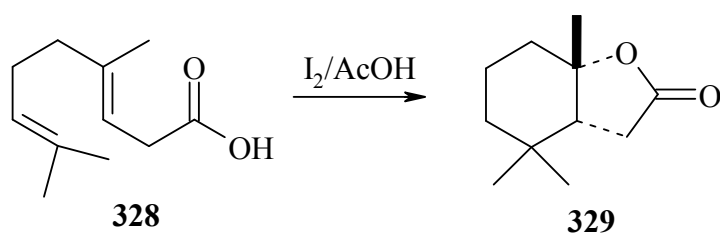


Schemat 82

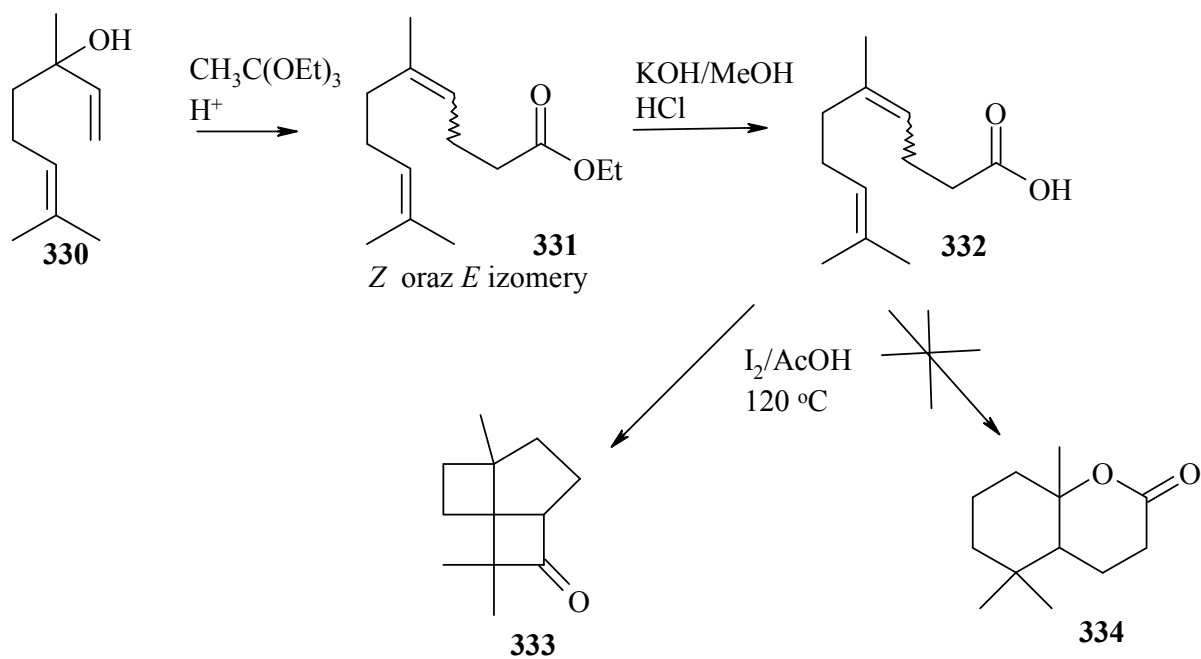
Próby tworzenia odpowiednich karboksylaktonów z γ -laktonu (**318**) i δ -laktonu (**317**) a następnie α -metylenolaktonu zakończyły się niepowodzeniem. Jest to prawdopodobnie wynik zatłoczenia sterycznego przy węglu α , jakie powoduje ugrupowanie gem-dimetylowe na węglu β .

5.5 Synteza laktonów z linalolu

Kolejnym naturalnym substratem, z którego próbowałem otrzymać laktony był linalol. Uzyskane w ten sposób laktony zamierzałem następnie wykorzystać w reakcji wprowadzenia grupy α -metylenowej metodą karboksylacji-metylenacji. Ten fragment pracy był inspirowany przez Yaguchiego²¹⁸, który przekształcił kwas 4,8-dimetylo-nona-3,7-dienowy (**328**) w bicykliczny lakton (**329**), ogrzewając substrat z półtorakrotnym nadmiarem molowym jodu w kwasie octowym, jako rozpuszczalniku. Uzyskał z 84% wydajnością lakton (**329**) już po tylko jednej godzinie ogrzewania, jako jedyny produkt reakcji.

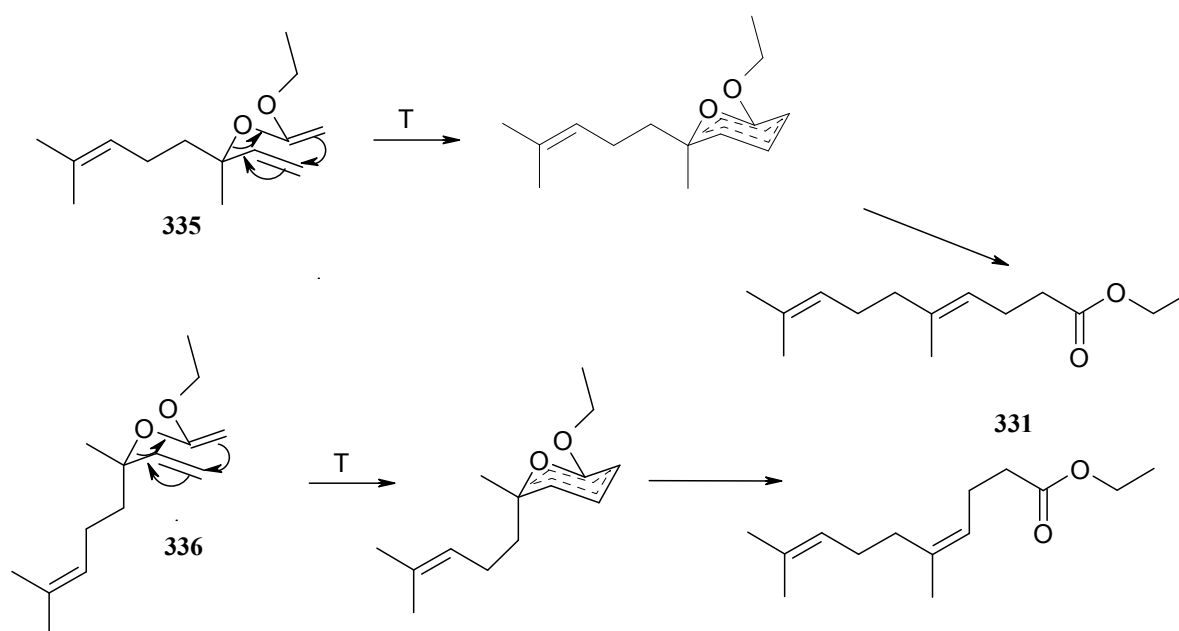


Dobra wydajność, krótki czas, brak produktów ubocznych i przede wszystkim duża dostępność reagentów warunkująca otrzymanie wystarczającej ilości α -niepodstawionego laktonu (**329**) skłoniły mnie do powtórzenia tej reakcji na homologu użytego przez Yaguchiego kwasu (Schemat 83). Planowałem uzyskać znany²²⁴ bicykliczny lakton (**334**).



Schemat 83

W celu uzyskania substratu, kwasu **332**, racemiczny linalol (**330**) poddałem ortoocotanowej modyfikacji przegrupowania Claisena, uzyskując, jako produkty mieszaninę *Z* i *E* estru etylowego kwasu 5,9-dimetylo-deka-4,8-dienowego (**331**). Interesujące wydaje się to, iż uzyskałem, wg GC, oraz integracji na widmie NMR, mieszaninę izomerów *Z* i *E* w stosunku 40 do 60 procent. Prawdopodobnie związane jest to z faktem, że przy powstającym przejściowo w etapie pośrednim krzesłowym związku ekwatorialne ułożenie podstawnika metylowego jest mniej korzystne w (**333**), od ekwatorialnego ułożenia podstawnika 4-metylo-pent-3-enowego w (**335**) (Schemat 84). Taki sam rezultat uzyskałem, prowadząc reakcje na dostępnym handlowo czystym enancjomerycznie (-) *R*-linalolu. Świadczyć to może o racemizacji linalolu w obecności kwasu propionowego.



Schemat 84. Mechanizm przegrupowania Claisena linalolu

Budowę znanego^{219,220,221,222,223} estru etylowego kwasu *Z/E* 5,9-dimetylo-4,8-dekadienowego potwierdzają (**331**) dane z widma NMR. Widoczne są tam multiplety pochodzące od dwóch protony olefinowe przy 5,21 ppm oraz sygnał od grupy etoksyłowej (przy 4,05 dwuprotonowy kwartet $J=7,0$ Hz a przy 1,04 trójprotonowy tryplet o tej samej stałej sprzężenia. Położenie grup metylowych na wiązaniu podwójnym: 1,70 dla dwóch CH_3 i 1,58 dla jednej CH_3 (izomer *Z*) i odwrócenie tej kolejności dla izomeru *E* jest zgodne z danymi przedstawionymi przez Baeckstroma²¹⁹. Rozdział na kolumnie chromatograficznej nie przyniósł oczekiwanych rezultatów i nie udało mi się rozdzielić mieszaniny estrów na czyste izomery. Po hydrolizie estrów metanolewym roztworem KOH otrzymałem mieszaninę

znanych Z/E kwasów (**332**)^{224,225} o tym samym składzie procentowym, wg GC, co estry. Widma NMR kwasów zasadniczo nie różnią się od estrów, brak jest jedynie sygnałów od grupy etoksylowej.

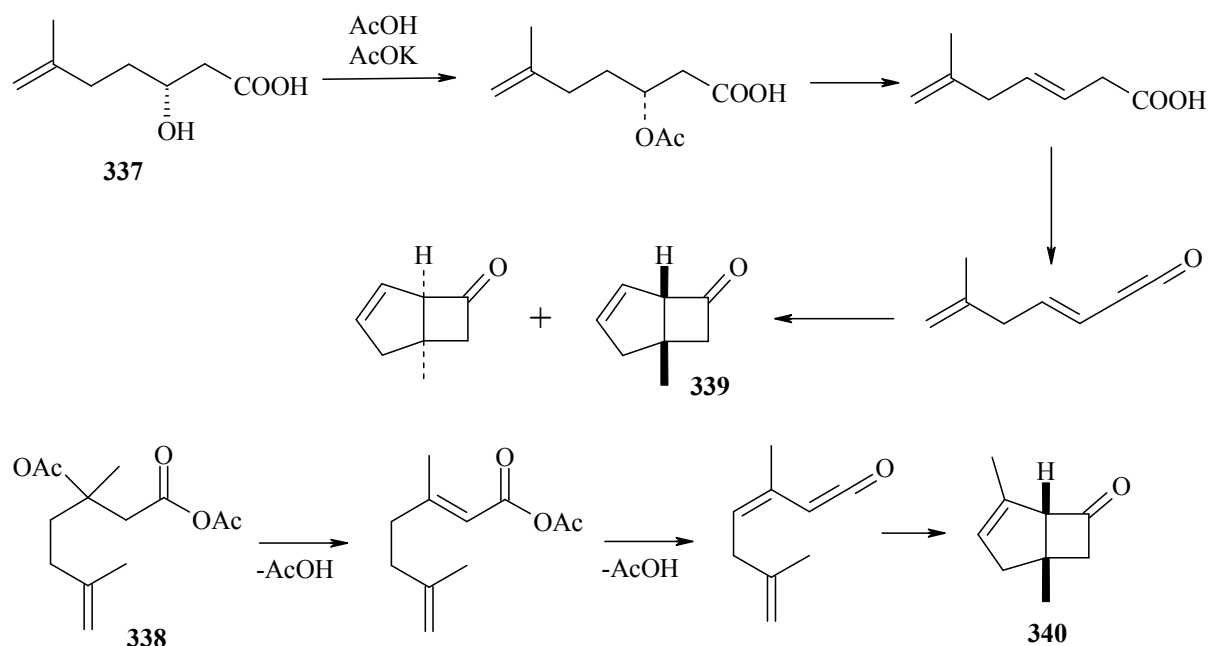
Otrzymane nienasycone kwasy (**332**) poddałem reakcji zgodnie z przepisem podanym przez Yaguchiego. Ogrzewanie mieszaniny kwasów w temperaturze wrzenia kwasu octowego już w ciągu 0,5 h dało bardzo zaskakujący rezultat: na chromatogramie GC pojawił się tylko jeden produkt, bez żadnych produktów ubocznych. Chromatogram GC wskazał również, że cały kwas przereagował.

Oczyszczony na kolumnie chromatograficznej produkt poddałem analizom spektroskopowym. Pasma absorpcji przy 1743 cm^{-1} wskazuje na obecność w cząsteczce grupy karbonylowej i sugerowało obecność jednego δ -laktonu. Jednak rozpad MS wskazywał na masę 178, co różni się o 16 od masy spodziewanego laktonu i wskazuje na wzór sumaryczny $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$. Z reguły RDB (ring or double bond) stopień nienasycenia wynosi 4, co przy obecności grupy karbonylowej narzuca trzy wiązania podwójne węgiel-węgiel lub tricykliczny związek lub kombinacje obu połączeń. Jednakże na widmie ^{13}C NMR (Rysunek 24) obecny jest tylko jeden sygnał położony przy najniższym polu (222 ppm). Wszystkie pozostałe znajdują się poniżej 62 ppm. Powstanie laktonu, jako produktu tej reakcji determinowało by obecność na widmie sygnału przy 80-90 ppm. Obecność wiązań podwójnych węgiel-węgiel natomiast w produkcie widoczna byłaby na widmie ^{13}C NMR w postaci sygnałów w zakresie 100 -140 ppm. Oba te fakty przemawiają za tym, że produktem reakcji z jodem jest tricykliczny keton. Na widmie DEPT-135 zachowane są cztery sygnały dodatnie (trzy węgle metylowe w zakresie (9-14 ppm oraz 1 metinowy 61 ppm), oraz cztery ujemne w zakresie 25-31 ppm, pochodzące od węgli metylenowych w pierścieniach. Brak jest natomiast na widmie sygnału od czterech węgli (trzech czwartorzędowych, w zakresie 54-62 ppm oraz jednego karbonylowego). Obecność czterech ujemnych i czterech dodatnich sygnałów wyklucza powstanie związku bicyklicznego. Powyższe przesłanki wskazują więc na możliwość powstania ketonu (**333**). Widmo ^1H NMR (300 MHz) jednak nie przynosi jednoznacznej odpowiedzi na temat budowy produktu. Wyraźnie widoczny jest jednoprotonowy dublet przy 2,04 ppm o $J = 4,4$. Sygnał taki sugeruje obecność pojedynczego protonu na węglu α ketonu, sąsiadującego z jednym, lub co bardziej prawdopodobnej dwoma protonami (przy kącie 90° z jednym z protonów β w pierścieniu). Zoptymalizowany geometrycznie PM3 model ketonu wskazuje na występowanie takiego kąta między wodorami. Przy 1,82 ppm widoczny jest dublet dubletów trypletów, o stałych 11,6 i

9,5 i 6,2 Hz, co może oznaczać, iż pochodzi od jednego z protonów β w stosunku do grupy karbonylowej. Duża, geminalna stała sprzężenia 11,6 Hz widoczna jest jeszcze w multiplecie przy 1,52 ppm, wskazując znajdujący się tam drugi proton β . Sygnały od protonów grup metylowych są widoczne przy 1,28 i 1,24 i 1,13 ppm. Pozostałe protony grup metylenowych zlane są w szereg multipletów, nie dających się jednoznacznie interpretować. Dopiero wykonanie widma ^1H NMR oraz ^1H - ^{13}C NMR (Rysunek 25) o wyższej rozdzielczości (600 MHz) pozwala na przypisanie sygnałów na widmie pozostałym protonów. Protony na węglu β (C-5) widoczne są na widmie przy 1,98 ppm (jako dublet dubletów dubletów dubletów o $J=12,6$ i 9,7 i 7,5 i 4,3) oraz przy 1,40 ppm jako dublet dubletów dubletów. Taka różnica przesunięcia chemicznego tych protonów ($\Delta\delta=0,58$ ppm) świadczy o dużym wpływie różnicującym położonej obok grupy karbonylowej. Protony na C-6 znajdują się przy 1,76 i 1,47 ppm, a na C-8 i C-9 pomiędzy 1,48-1,72 ppm.

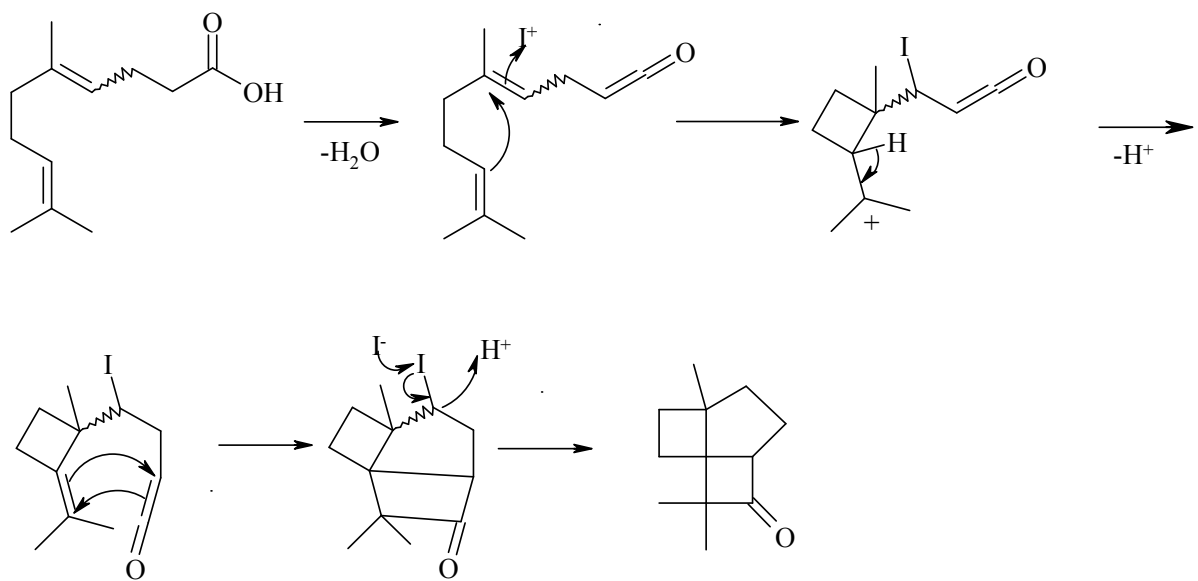
Bardzo interesujące wydają się być inne właściwości ketonu: posiada on zapach kamfory i wyjątkowo łatwo sublimuje.

Powstawanie w wyniku cyklizacji tylko jednego produktu, z dwóch izomerów kwasu świadczy o izomeryzacji wiązania lub o tym, że w etapie pośrednim występuje płaska struktura przejściowa (karbokation lub rodnik). Odejście tlenu i powstanie tricyklicznego produktu sugeruje z kolei etap przejściowy – keten. Podobną reakcję cyklizacji poprzez keten można znaleźć w pracy Marotta i wsp.²²⁶ (Schemat 85). Dokonała ona syntezy bicyklicznych ketonów (**339**, **340**) z β -hydroksy enowego kwasu (**337**) oraz β -acetoksy-enowego estru (**338**), tłumacząc taki przebieg reakcji powstawaniem ketenów i cyklizacją powstałego związku przejściowego:

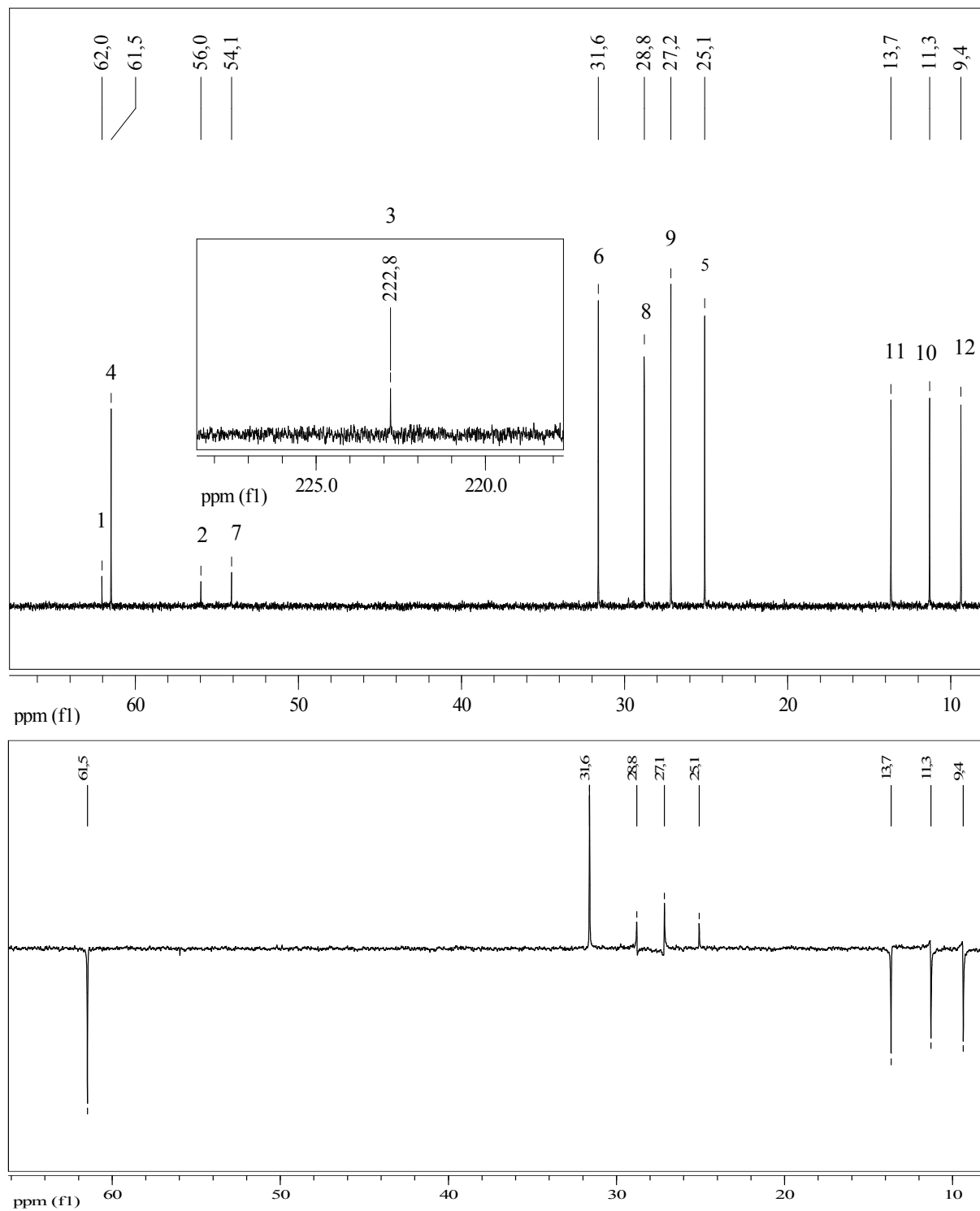
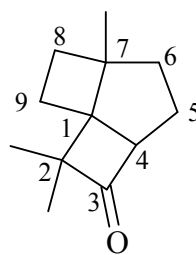


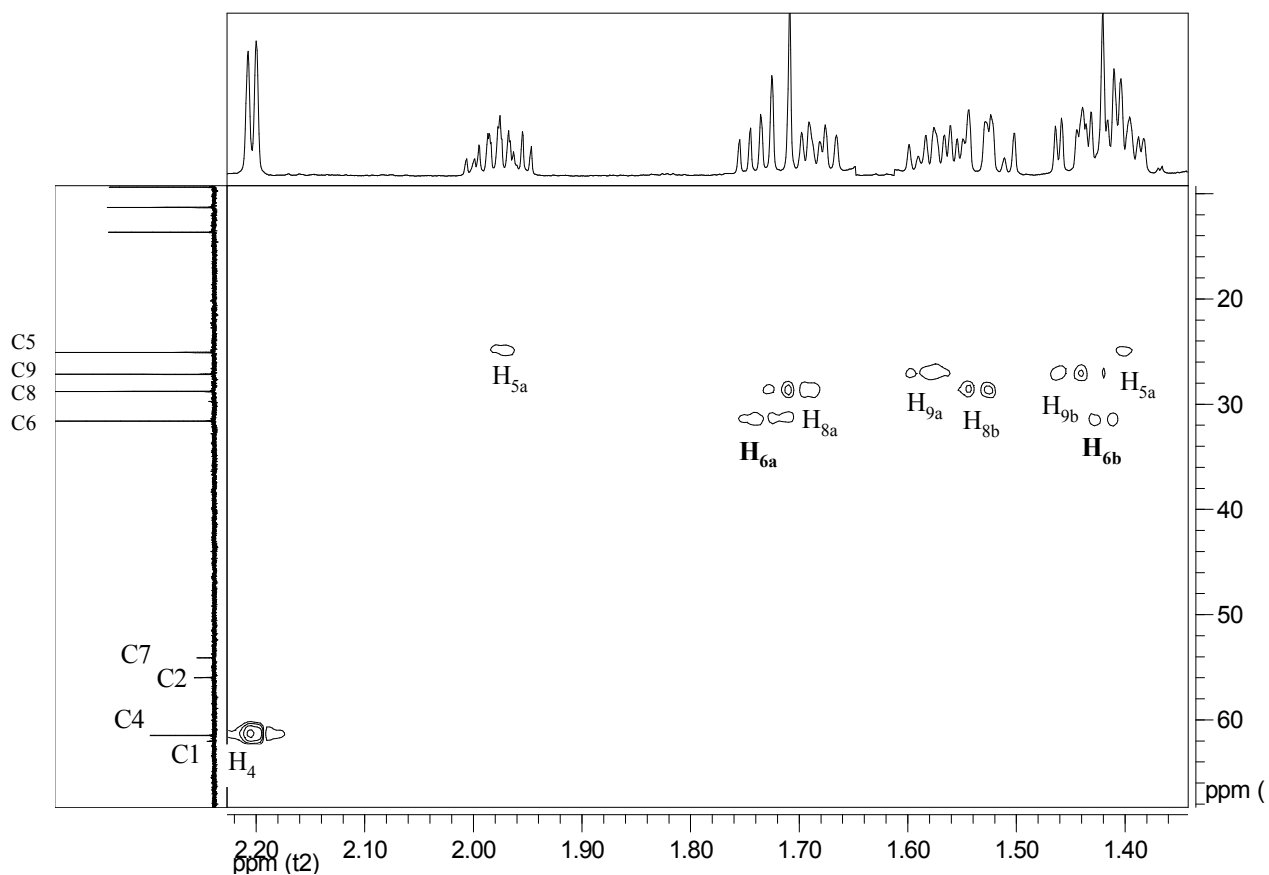
Schemat 85

Proponowany mechanizm obserwowanej przeze mnie reakcji tricyklizacji (Schemat 86) zakłada powstanie w środowisku reakcji ketenu, który ulega reakcji jodocyklizacji, wytwarzając karbokation keteno - cyklobutanowy. Stabilizacja karbokationu poprzez odejście wodoru daje z kolei dobry substrat w reakcji cykloaddycji [2 + 2], który to w wyniku cyklizacji, a następnie substytucji jodu wodorem prowadzi do powstania ketonu (333)



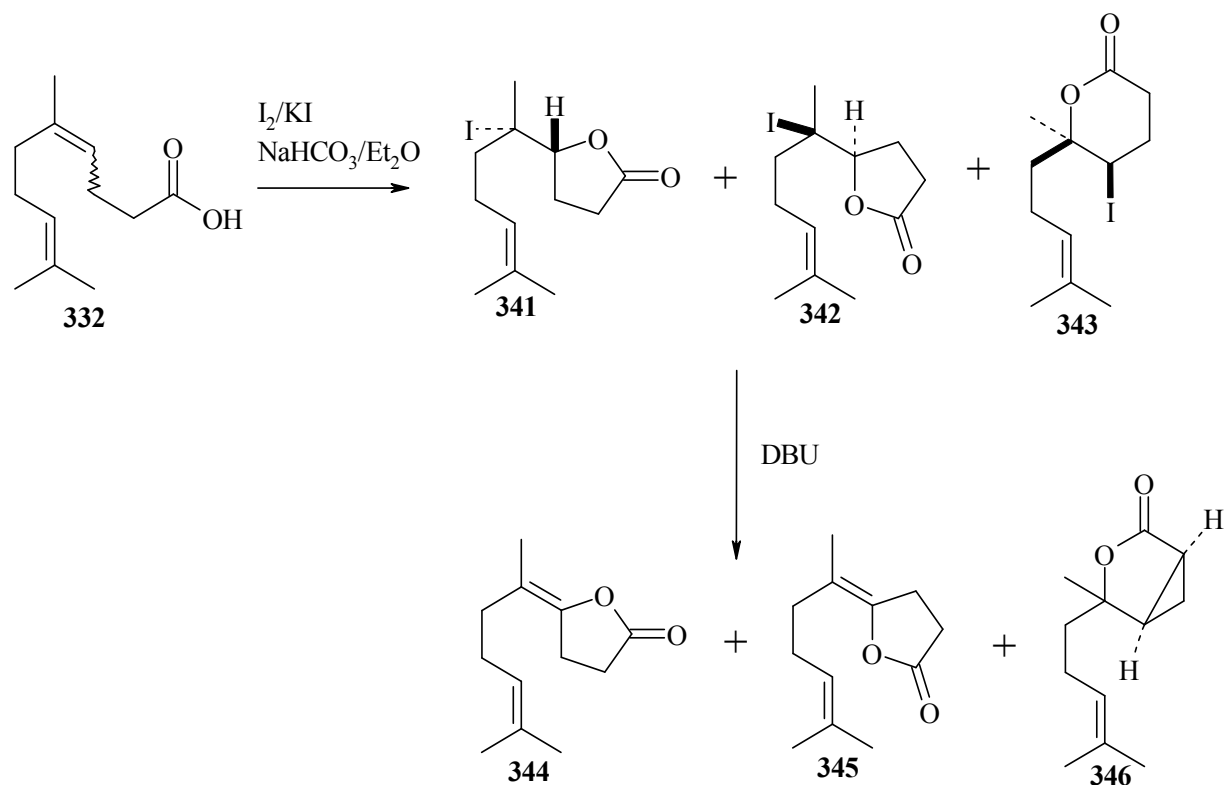
Schemat 86. Proponowany mechanizm cyklizacji kwasów 332 jodem w kwasie octowym

Rysunek 24. Widmo ^{13}C i DEPT bicyklicznego ketonu 335.



Rysunek 25 Fragment widma ^1H - ^{13}C NMR ketonu 333

Przedstawiona powyżej ścieżka syntetyczna w założeniu prowadząca do powstania α -niepodstawionego laktonu zakończyła się więc niepowodzeniem, choć dostarczyła nowego ketonu. Posiadając duże ilości kwasu *Z* i *E* 5,9 dimetylo-4,8-dekadienowego (**332**) postanowiłem przeprowadzić reakcję jego jodolaktonizacji, a w wypadku powstania jednego dominującego jodolaktonu przekształcić go, tak jak to było w przypadku pochodnych cytralu w nasycony oraz nienasycony lakton (Schemat 87). Planowałem również wprowadzić do ich struktur grupę α -metylenową. W tym celu mieszaninę *Z* i *E* kwasów (**332**) (efektywny rozdział na czyste izomery na kolumnie chromatograficznej okazał się nieskuteczny) poddałem reakcji jodolaktonizacji. Niestety choć z dobrą wydajnością, otrzymałem, mieszaninę jodolaktonów, wg GC, 32 % do 34% do 34%. Mieszaninę tą udało mi się rozdzielić stosując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym i eluentu w postaci mieszaniny heksan: eter dietylowy 2:1 na czysty γ -jodo- δ -lakton (**343**) oraz mieszaninę δ -jodo- γ -laktonów (**341**, **342**).



Schemat 87

Strukturę γ -jodo- δ -laktonu (**343**) potwierdziłem na widmie 1H NMR. Widoczny jest zachowany proton olefinowy łańcucha alkilowego (tryplet o $J = 6,2$ przy 5,04 ppm), a przy 3,86 ppm jednoprotonowy tryplet ($J = 7,4$ Hz) od protonu H-5. Obecność na widmie takiego sygnału (a nie spodziewanego dubletu dubletów) związana jest z kątem 34 i 140 stopni pomiędzy protonami H-5 i H-4, dla których to wartości stałych sprzężeń są sobie równe. Sygnały od protonów na węglu β (2,33 ppm dtd, $J = 10,3$ i 7,3 i 4,7 oraz 2,16 ppm ddt, $J = 10,7$ i 10,1 i 7,3) potwierdzają dodatkowo ekwatorialne ułożenie atomu jodu w pierścieniu laktonowym. Na widmie IR pasmo absorpcji drgań rozciągających grupy karbonylowej 1748 cm^{-1} jednoznacznie wskazuje na powstały pierścień δ -laktonowy.

Budowę diastereoizomerycznych δ -jodo- γ -laktonów (**341**, **342**) potwierdzają dane z widma IR (pasmo karbonylowe przy 1792 cm^{-1}) oraz tryplety przy 4,33 i 4,18 ppm dla laktonowych protonów obu diastereoizomerów. Sygnały te są położone przy niższym polu w porównaniu do występującego na widmie γ -jodo- δ -laktonu protonu (**343**).

Choć rezultat ten był bardzo zniechęcający, gdyż rozdział na kolumnie chromatograficznej jodolaktonów jest trudny i nie daje możliwości otrzymania większych ilości czystych związków to mając na uwadze interesujące właściwości zapachowe nienasyconych laktonów postanowiłem mieszaninę poddać reakcji dehydrohalogenacji z

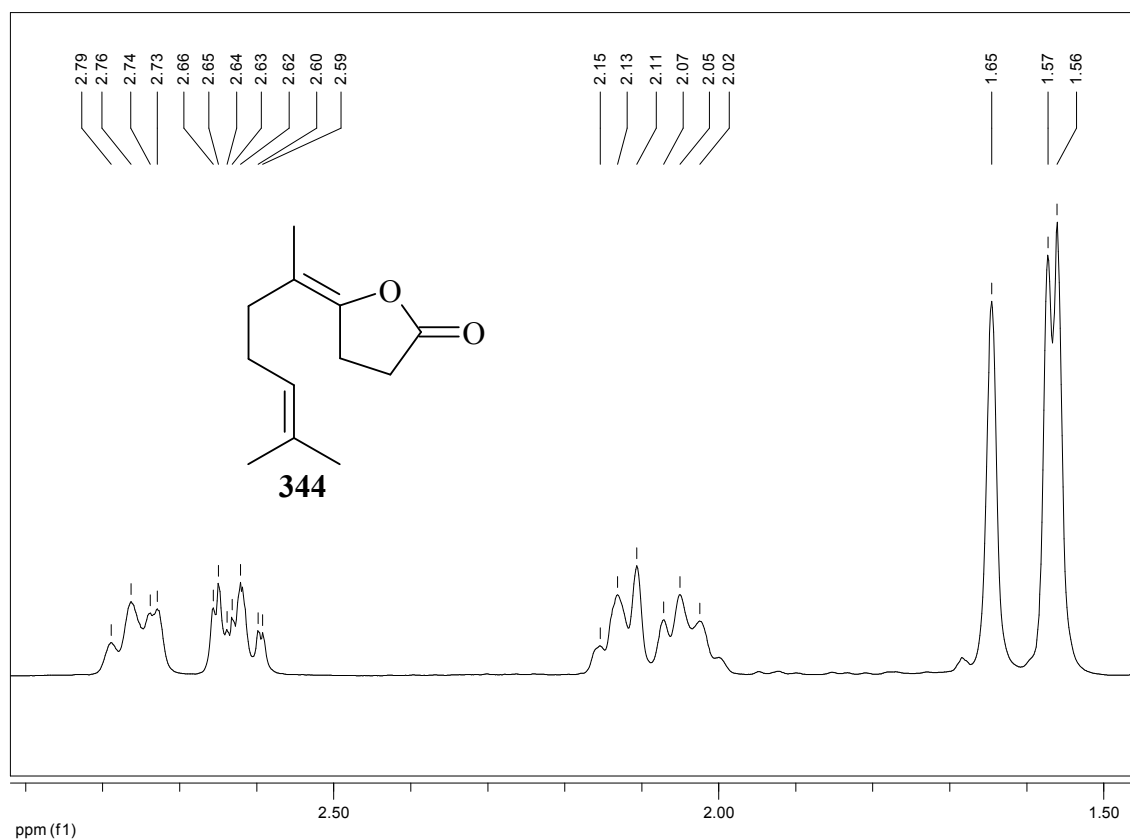
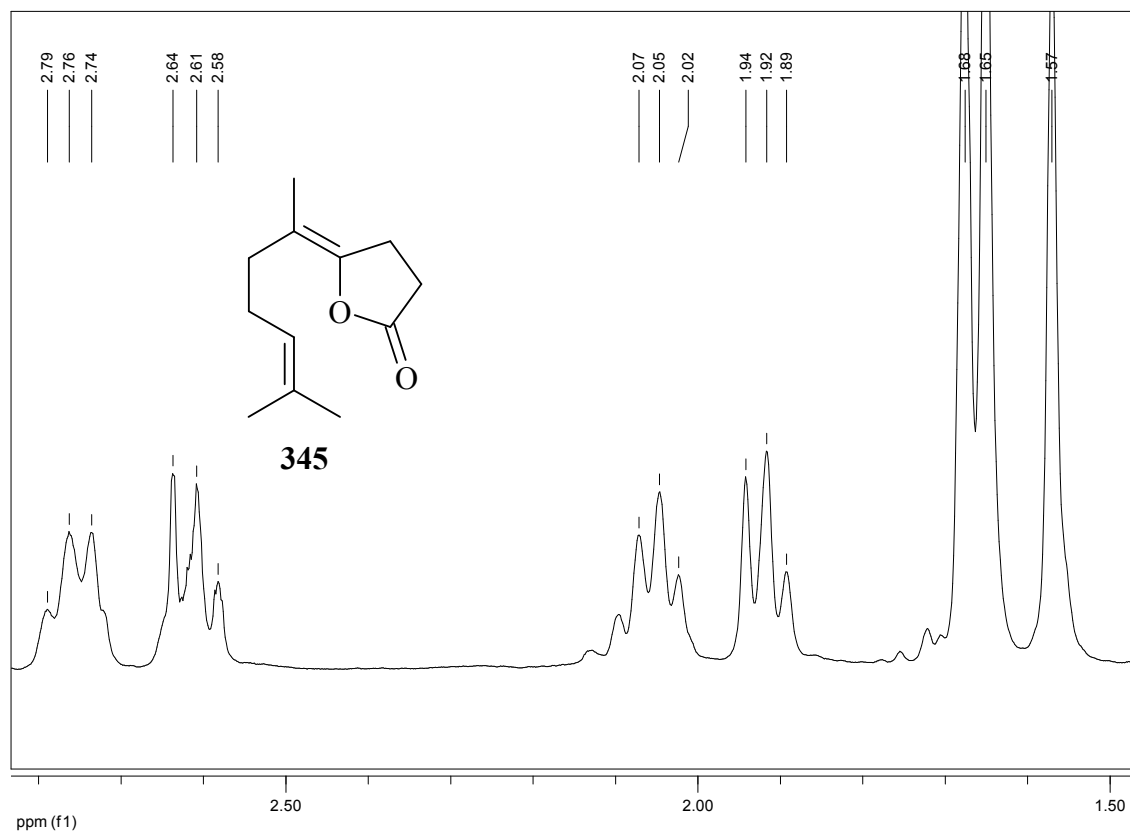
DBU. Reakcja eliminacji mieszaniny jodolaktonów (**341-343**) przebiegła bardzo szybko i już po godzinie na chromatogramie GC nie było widać substratów, pojawiły się natomiast piki produktów w stosunku 32% : 33% : 35%. Najciekawszy jednak był otrzymany zapach mieszaniny poreakcyjnej „bardzo przyjemny, wybitnie grzybowy, zbliżony do zapachu prawdziwków”²²⁷. Po rozdzieleniu mieszaniny na kolumnie chromatograficznej otrzymałem czyste produkty i wykonałem widma spektroskopowe. Analiza widm dowodzi, że otrzymałem izomery *Z* (**345**)²²⁸ i *E* (**344**)²²⁹ γ -laktonów oraz bicykliczny (**346**)²³⁰. Ten ostatni tworzy się w reakcji eliminacji-cyklizacji, analogicznie do laktonu **318**.

Widma obu nienasyconych laktonów (**344**, **345**) są bardzo zbliżone. Obecność pierścienia γ -laktonowego potwierdza położenie pasma absorpcji grupy karbonylowej na widmie IR przy 1800 (izomer *E*) oraz 1802 (izomer *Z*). Na widmie obecne jest także bardzo silne pasmo absorpcji egzocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel przy 1711 cm^{-1} dla obu związków. Dowodem na obecność izomerów *Z* i *E*, jako produktów eliminacji jest zamiana kolejności położenia protonów metylenowych przy C-2 i C-3 w łańcuchu bocznym dla obu izomerów, oraz położenia grup metyloowych przy wiązaniu podwójnym (Tabela 8), (Rysunek 26).

Położenie sygnałów protonów	Izomer <i>E</i>	Izomer <i>Z</i>
-CH=C(CH ₃) ₂	1,57 i 1,65	1,57 i 1,65
=C(CH ₃)	1,68	1,56
-CH ₂ CH ₂ CH=	2,14	2,01
-CH ₂ CH ₂ CH=	1,92	2,13

Tabela 8. Porównanie fragmentów widm ¹H NMR **344** i **345**

Produkt bicyklizacji (**346**) można rozpoznać na widmie ¹H NMR poprzez położone przy bardzo wysokim polu, dobrze widoczne sygnały protonów cyklopropanowych (jednoprotonowy dublet dubletów dubletów przy 1,05 ppm o *J* = 8,6 i 8,0 i 5,2 Hz oraz jednoprotonowy dublet dubletów *J* = 8,0 i 4,4 Hz przy 0,9 ppm. Pasma absorpcji grupy karbonylowej 1769 cm^{-1} jest dokładnie pomiędzy typowymi wartościami γ i δ -laktonów i jest zbliżone do wartości 1772 cm^{-1} która charakteryzowała bicykliczny lakton (**319**).



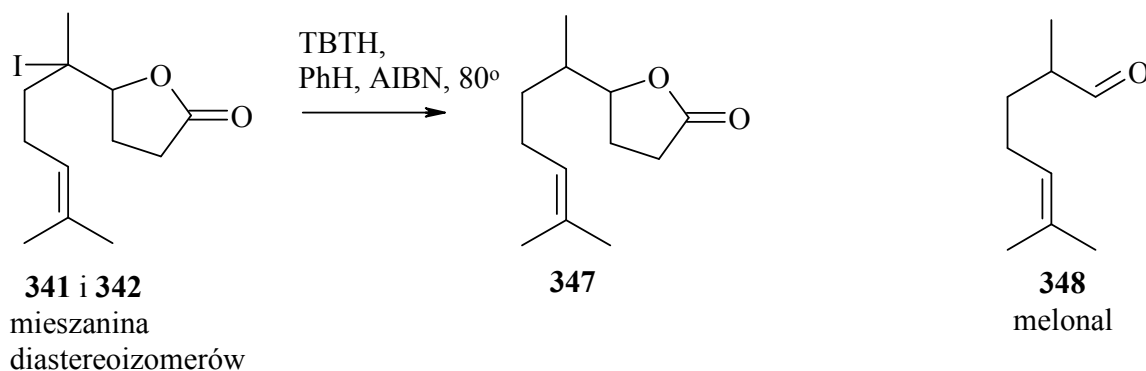
Rysunek 26. Fragment widma ^1H NMR (Z) i (E) izomerycznych laktonów (345 i 344)

Analizę zapachową czystych laktonów przedstawiłem w Tabela 9:

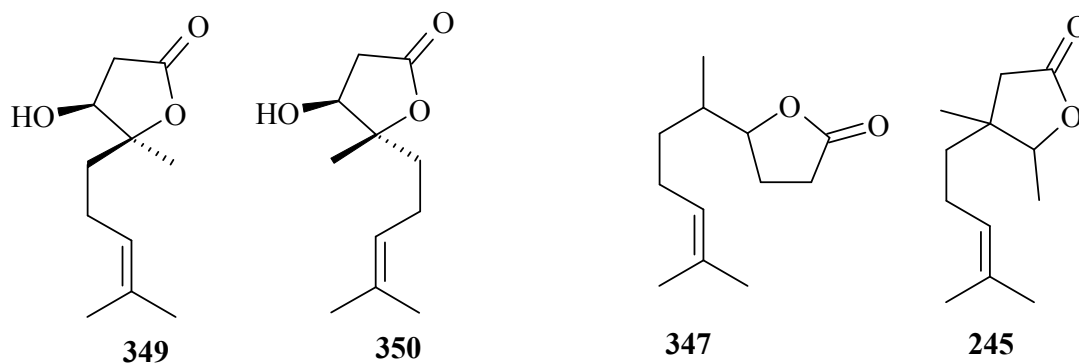
Tabela 9. Charakterystyka zapachowa laktonów 344-346

Lakton	Zapach:
344	Świeżych grzybów z nutą leśną
345	Świeżego podgrzybka z nutą owocową
346	Maślano-owocowy
Mieszanina	wybitnie grzybowy, bardzo przyjemny, zbliżony do zapachu prawdziwków

Mając na uwadze interesujące właściwości zapachowe laktonów, pochodnych linalolu postanowiłem dokonać jeszcze oceny wpływu redukcji wiązania na zapach cząsteczki. W tym celu mieszaninę diastereoizomerycznych δ -jodo- γ -laktonów poddałem redukcji wodorkiem tri-n-butylocyny (TBTH) sposobem, opisywanym dla laktonu (**245**). Wyizolowane diastereoizomeryczne laktony (**347**) posiadały wybitny, wyraźny zapach świeżego melonu złotego. Interesująca wydaje się analogia budowy otrzymanych laktonów z 2,6-dimetylo-5-hepten-1-alem (**348**), zwanym inaczej, ze względu na swój charakterystyczny zapach melonalem²³¹:

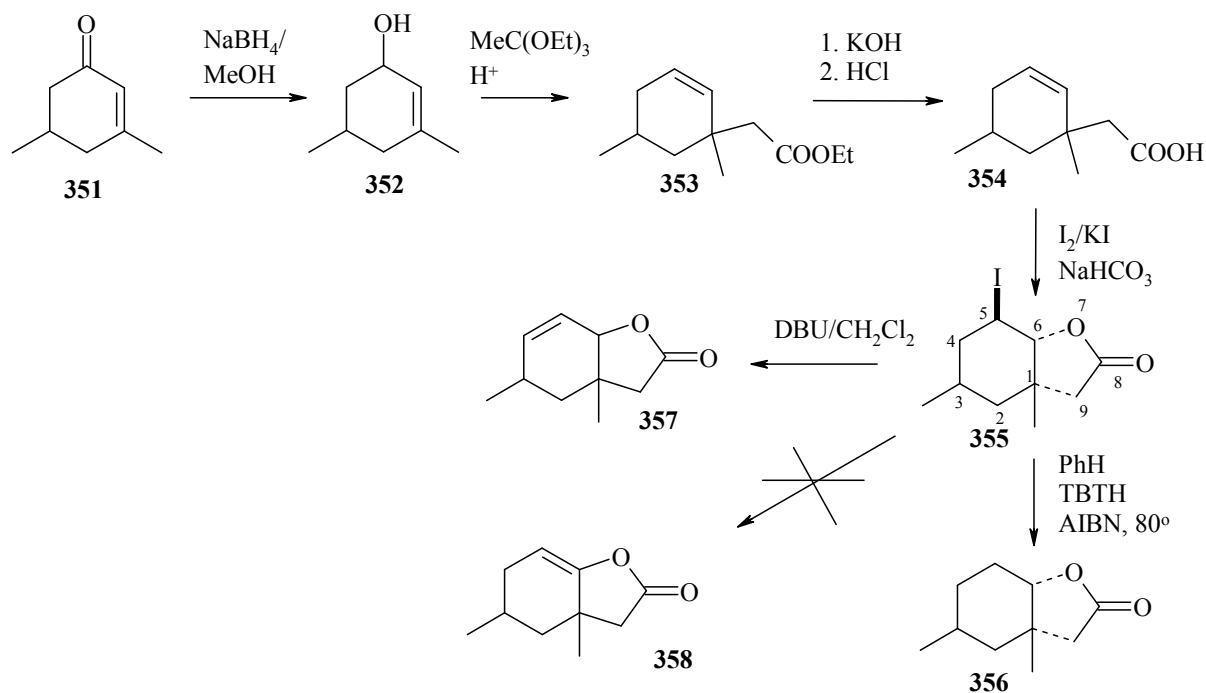


Interesująca wydaje się być także analogia w budowie γ -laktonów (**347** i **245**) do hydroksylaktonów (**349**, **350**), wyizolowanych z południowoamerykańskiej rośliny *Mutisia friesiana*. Laktony te posiadają silne właściwości przeciwgrzybicze w stosunku do *Cladosporium cucumerinum*²³².



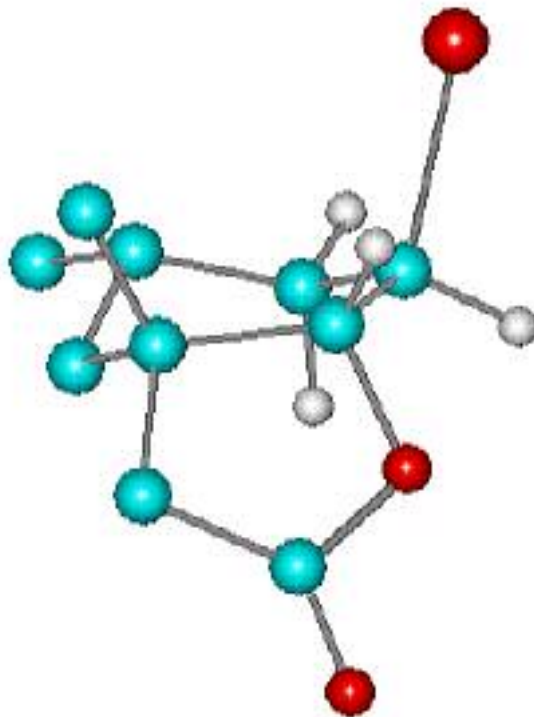
5.6 Synteza laktonów z 3,5-dimetylocycloheks-2-en-1-onu

Jako kolejny substrat do syntezy laktonów, niepodstawionych w pozycji α wybrałem monocykliczny α,β nienasycony keton (3,5-dimetylocycloheks-2-en-1-on, **351**) (Schemat 88). Inspiracją do syntezy laktonów z układem dimetylocykloheksanowym były informacje z zespołu, w którym pracuję i literatura, że laktony z tym układem posiadają aktywność antyfidanta w stosunku do owadów: szkodników magazynowych oraz stonki^{233,234}. Analizując wcześniejsze doniesienia²³⁵ spodziewałem się otrzymać tylko jeden izomer jodolaktonu, a po reakcji eliminacji jodowodoru za pomocą DBU oraz redukcji TBTH pojedyncze laktony. Produkty te miały posłużyć do reakcji wprowadzenia grupy α -metylenowej.

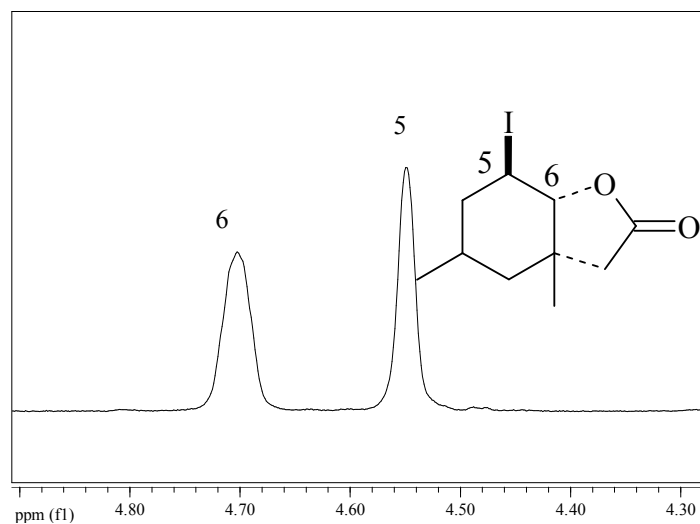


Schemat 88

Nienasycony keton poddałem redukcji borowodorkiem sodu w metanolu, uzyskując jako produkt znany^{236,237,238,239,240} nienasycony alkohol (**352**). Otrzymany on został wcześniej m.in. na drodze analogicznej redukcji ketonu glinowodorkiem litu, wodorkiem diizobutyloglinu oraz K-Selektridem. Reakcja ortoocetanowej modyfikacji przegrupowania Claisena zakończyła się uzyskaniem z wydajnością 80% estru (**353**). Strukturę estru potwierdziłem wykonując widmo ^1H NMR, na którym, oprócz sygnałów od protonów olefinowych, widoczne są sygnały grupy etoksylovej (kwartet i tryplet odpowiednio przy 3,68 i 0,7 ppm o $J= 7,1$ Hz). Na widmie IR widoczny jest sygnał pochodzący od drgań rozciągających grupy karbonylovej ugrupowania estrowego (1733 cm^{-1}). Brak jest widocznego w substracie pasma od grupy hydroksylovej alkoholu (3366 cm^{-1}). Hydroliza estru w zasadowym środowisku metanolowego roztworu KOH dała odpowiedni kwas (**354**). Widmo ^1H NMR uzyskanego produktu jest zasadniczo zbliżone do widma substratu, w miejsce sygnałów od grupy etoksylovej i pojawia się szeroki sygnał przy 11 ppm pochodzący od protonu grupy karboksylovej. Na widmie masowym pojawiają się charakterystyczne dla kwasów karboksylovej sygnały odpowiadające rozpadom wiązań między atomami α,β względem karbonylovego atomu tlenu – 151 i 124. Nienasycony kwas (**354**) poddany reakcji jodolaktonizacji dał zgodnie z oczekiwaniami tylko jeden produkt – δ -jodo- γ -lakton (**355**). Na widmie ^1H NMR pojawiają się multiplety od protonów H-1 i H-2 (Rysunek 28) o bardzo małych stałych sprzężenia co dowodzi ich *trans*-diekwatorialnego położenia oraz *trans*-diaksalnego ułożenia jodu i tlenu laktonowego. Przy takim ułożeniu, zgodnie z modelem optymalizowanym metodą PM-3, kąt pomiędzy wodorem laktonowym i wodorem przy atomie jodu wynosi 88° . Jednocześnie pomiędzy protonem H-7 i H-6 kąty są również zbliżone do 90° (Rysunek 27).



Rysunek 27. Model jodolaktonu (355) - optymalizacja geometryczna PM3. Pokazano tylko wybrane protony



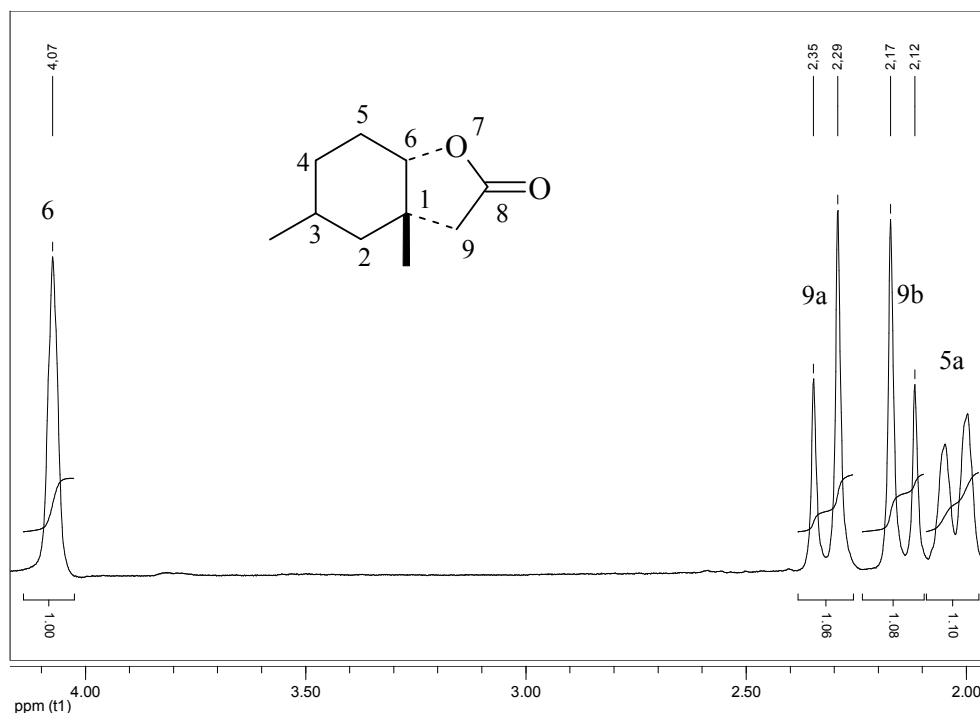
Rysunek 28. Fragment widm ^1H NMR jodolaktonu 355

Redukując jodolakton (**355**) TBTH w benzenie z dobrą wydajnością uzyskałem nasycony bicykliczny γ -lakton (**356**). Strukturę otrzymanego produktu potwierdza widmo ^1H NMR, na którym widoczny, przy niskim polu jest tylko sygnał przy 4,07 ppm (od protonu laktonowego) jako wąski multiplet o kształcie poszerzonego singletu (Rysunek 29),

potwierdzając aksjalną orientację wiązania C-O laktonowego Model wskazuje na kąty pomiędzy wiązaniami H-1 a H-2 odpowiednio 59 i 80 stopni, co zgodnie z krzywą Karplusa odpowiada stałym sprzężenia 1,8 i 0,6 Hz). Nienasycony lakton (**357**) otrzymałem w wyniku dehydrohalogenacji δ -jodo- γ -jodolaktonu (**355**), za pomocą DBU. Strukturę tego związku potwierdza widmo ^1H NMR w którym widoczne są dwa protony olefinowe (dublet i dublet dubletów przy 5,88 i 5,78 ppm. Obecność wiązania podwójnego potwierdza także na widmie IR (pasmo rozciągające C=C przy 1650 cm^{-1}) oraz pik molekularny na widmie MS, który jest o 2 jednostki mniejszy od pik molekularnego laktonu nasyconego.

Budowę produktu eliminacji jodolaktonu determinuje prawdopodobnie przebieg reakcji eliminacji, zachodzącej zgodnie z mechanizmem E2. Zgodnie z jej wymogami niezbędne jest antyperiplenarne ułożenie eliminowanego jodu oraz wodoru. Warunek taki spełnia jedynie wodór grupy metylenowej $-\text{CH}_2-4$.

Niestety próba karboksylacji otrzymanej pary laktonów (**357**) i (**356**) za pomocą MMC nie przyniosła spodziewanych rezultatów



Rysunek 29 Widmo ^1H NMR laktonu 356

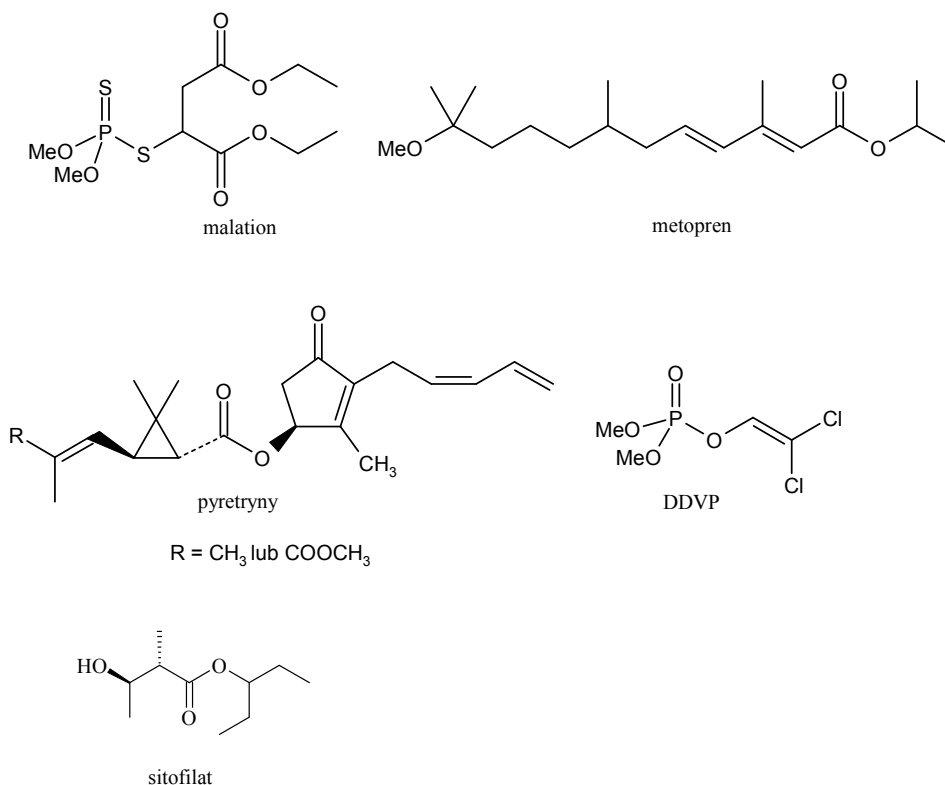
6 BADANIA BIOLOGICZNE

Testy biologiczne na aktywność deterentną zsyntetyzowanych przeze mnie związków przeprowadzono na szkodnikach magazynowych występujących w naszej strefie klimatycznej: chrząszczach wołka zbożowego (*Sitophilus granarius* L.), chrząszczach i larwach trojszyka ulca (*Tribolium confusum* Duv.), larwach skórka zbożowego (*Trogoderma granarium* Ev.), pleśniakowca lśniącego (*Alphitobius diaperinus*) oraz dwóch szkodników upraw roślinnych: stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata* Say) i mszycy brzoskwiowo-ziemniaczaną (*Myzus persicae* Sulz). Wybór ten był umotywowany dużymi stratami ekonomicznymi wywoływanymi przez wymienione owady i trudnościami napotykanymi obecnie przy ich zwalczaniu. Dodatkowym, ale interesującym aspektem badań biologicznych oprócz przetestowania aktywności otrzymanych laktonów było również sprawdzenie wpływu grupy α -metylenowej bądź całego ugrupowania α -metylenolaktonowego na aktywność deterentną laktonów. Stąd testowano otrzymane α -metylenolaktony i laktony bez podstawnika metylenowego przy węglu α . Aktywności α -metylenolaktonów otrzymanych z węglowodorów porównywano natomiast z aktywnością wyjściowych węglowodorów.

6.1 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec szkodników magazynowych

Testowane owady żerują w pomieszczeniach zamkniętych, głównie magazynach, w których przechowuje się ziarno zbóż. Odżywiają się one produktami pochodzenia roślinnego, takimi jak ziarno zbóż, nasiona, kasza, mąka, orzechy, bakalie, tytoń czy też czekolada. Spośród wymienionych szkodników szczególnie groźny jest wołek zbożowy, który niszczy w Polsce około 5% przechowywanego ziarna. Owad ten, mając sprzyjające warunki temperaturowe i wilgotne środowisko, rozmnaża się tak szybko, że w ciągu kilku miesięcy jego populacja zwiększa się prawie kilkakrotnie. Zdolność do szybkiego rozmnażania się i duża żarłoczność wymienionych szkodników powodują ogromne straty w przechowalnictwie. W walce z tymi szkodnikami stosowane są obecnie chemiczne metody zwalczania w postaci syntetycznych insektycydów jak malation, metopren, pyretryny, dichlorvos (DDVP) oraz bardziej przyjazne dla środowiska naturalnego czynniki regulujące rozwój populacji

szkodników jak ziemia krzemkowa²⁴¹ czy pułapki feromonowe²⁴² zawierające feromon agregacyjny owada - sitofilat²⁴³. Należy nadmienić, że stosowanie wymienionych pestycydów prowadzi do powstawania odporności na nie, co pociąga za sobą użycie większych dawek lub nowych preparatów²⁴⁴. Stosowana do niedawna, bardzo skuteczna metoda zwalczania tych szkodników fumigacją bromkiem metylu od 2005 roku jest w Polsce zakazana²⁴⁵ ze względu na ochronę warstwy ozonowej Ziemi.



Bardziej przyjaznym dla środowiska sposobem zwalczania tych szkodników może być stosowanie naturalnych, mniej toksycznych antyfidantów roślinnych, bądź syntetycznych połączeń będących bliższymi lub dalszymi analogami tych naturalnych. W związku z tym, że naturalne deterenty pokarmowe owadów występują w roślinach w małych ilościach, a ich złożona budowa wymaga wieloetapowej i skomplikowanej syntezy, większe szanse na potencjalne zastosowanie daje się preparatom syntetycznym.

Badania biologiczne w stosunku do szkodników magazynów zbożowych wykonano w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu, w zespole prof. Jana Nawrota. Owady użyte do testów hodowano w laboratorium w temperaturze 26 °C, przy względnej wilgotności powietrza 75%. Badania przeprowadzono stosując metodę testów z wyborem (choice) i bez wyboru (no choice). W pierwszym przypadku owady miały do wyboru pokarm nasycony acetonowym roztworem badanego związku lub pokarm potraktowany tylko acetonem. W teście bez wyboru owady miały dostęp jedynie do pokarmu nasyconego potencjalnym antyfidantem.

Obydwie metody mają swoje wady i zalety. Metoda testów bez wyboru lepiej naśladuje warunki naturalne, czyli sytuację występującą podczas stosowania chemicznych środków ochrony roślin, kiedy to owad ma dostęp wyłącznie do pokarmu potraktowanego środkiem owadobójczym. Z drugiej strony, testy z możliwością wyboru uważa się za dokładniejsze, gdyż owady w testach bez wyboru często akceptują liczne związki chemiczne, natomiast w testach z wyborem wyraźnie preferują pokarm czysty. Do oceny aktywności antyfidantnej zsyntetyzowanych przez mnie laktonów użyto opłatków pszennych nasączonych 1 % acetonowymi roztworami badanych związków, a miarą ich deterentnego działania był ciężar zjedzonego pokarmu w czasie pięciodniowego żerowania szkodników. Z uwagi na różne ilości pokarmu zjadane przez poszczególne owady, do doświadczeń użyto po 3 chrząszcze wołka zbożowego, 20 chrząszczy trojszyka ulca oraz po 10 larw skórka zbożowego i trojszyka ulca. Test z wyborem przeprowadzono w jednym pudełku i w pięciu powtórzeniach. W pudełku umieszczano dwa krążki opłatków — jeden „testowy”, potraktowany 1 procentowym acetonowym roztworem badanego związku, a drugi „kontrolny”, nasączony czystym acetonem. Krążki suszono na powietrzu przez 30 minut, a następnie ważono i podawano owadom. Po pięciu dniach żerowania krążki ważono ponownie. Względny współczynnik deterentności obliczono na podstawie ciężaru zjedzonego pokarmu z krążka „kontrolnego” i z „krążka” testowego według wzoru:

$$R = \frac{K - E}{K + E} \cdot 100$$

R — względny współczynnik deterentności

K — ciężar pokarmu zjedzonego z krążka „kontrolnego”

E — ciężar pokarmu zjedzonego z krążka „testowego”.

Test bez wyboru przeprowadzono w dwóch pudełkach w pięciu powtórzeniach. W pierwszym pudełku, „testowym”, umieszczano dwa krążki opłatków potraktowane 1 % acetonowym roztworem badanego związku, a w drugim, „kontrolnym”, nasączone czystym acetonem. Po wysuszeniu krążków na powietrzu przez 30 minut, krążki ważono i podawano owadom. Po pięciu dniach żerowania krążki ważono ponownie. Bezwzględny współczynnik deterentności obliczono na podstawie ciężaru pokarmu zjedzonego z krążków „kontrolnych” i z krążków „testowych” według wzoru:

$$A = \frac{KK - EE}{KK + EE} \cdot 100$$

A — bezwzględny współczynnik deterentności

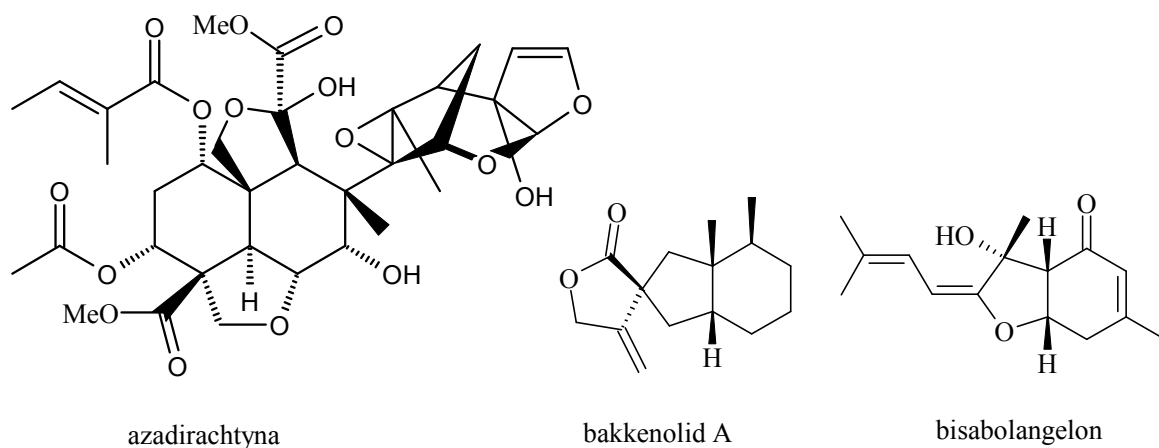
KK — ciężar pokarmu zjedzonego z krążków „kontrolnych”

EE — ciężar pokarmu zjedzonego z krążków „testowych”.

Miarą aktywności deterentnej badanego związku jest sumaryczny współczynnik aktywności deterentnej (T), będący sumą współczynników względnego (R) i bezwzględnego (A):

$$T=A+R$$

Wartość sumarycznego współczynnika aktywności może wahać się w przedziale od 0 do 200. Związki posiadające ujemne współczynniki sumaryczne są atraktantami. Wartości od 50 do 100 oznaczają słabą, ale pewną aktywność deterentną. Wyniki między 100 a 150 wskazują na aktywność średniej mocy, a związki o wartości współczynnika sumarycznego od 150 do 200 uznaje się za bardzo aktywne antyfidanty. Wyniki testów biologicznych zsyntetyzowanych przez mnie laktonów wobec szkodników zbożowych zebrane są w Tabeli 10. Wyniki opracowano statystycznie stosując metodę testu t-Studenta, przy poziomie istotności $P = 0,05$. Wartości w kolumnach oznaczone tymi samymi literami nie różnią się znacząco. Zamieszczono tam także, dla porównania aktywność najbardziej aktywnego i znanego antyfidanta – azadirachtyny, a także innych bardzo silnych naturalnych antyfidantów: bakkenolidu A²⁴⁶ oraz bisabolangelonu²⁴⁷.



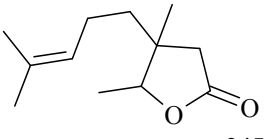
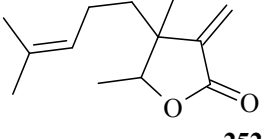
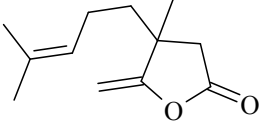
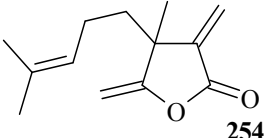
Badane związki wykazują zróżnicowaną aktywność deterentną, która zależy zarówno od budowy szkieletu węglowego, jak i obecności lub braku grupy α -metylenowej. Biorąc pod uwagę sumaryczny, najwyższy (powyżej 100) współczynnik deterentności w stosunku do wołka zbożowego posiadał α -metylenolakton **259**. Na zbliżonym poziomie była także aktywność laktonu, otrzymanego z cytralu posiadającego jedną grupę metylową (**252**) oraz posiadający w łańcuchu bocznym grupę hydroksylową (**265**). Średnimi deterentami były: α,γ -

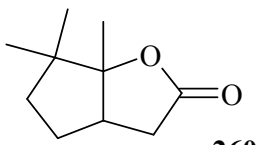
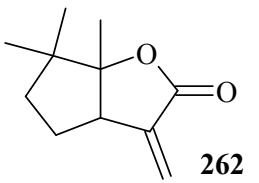
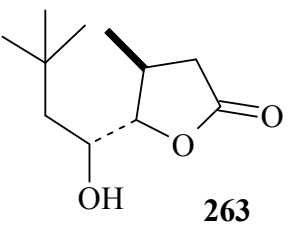
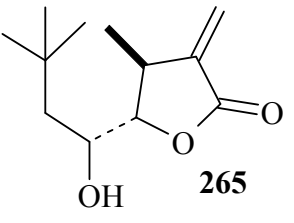
dimetylenowy lakton, syntezowany z cytralu (**254**), α -metylenokamfolenolakton **252**, a także α -niepodstawiony hydroksylakton (**265**). Pozostałe laktony wykazywały brak lub bardzo niewielką aktywność. Interesującym wydaje się fakt, iż biorąc pod parę: α -niepodstawiony oraz α -metylenolakton zawsze aktywność deterentna w stosunku do wołka zbożowego tych drugich połączeń była wyższa. Taka silna aktywność deterentna α -metylenodekanolaktonu (**259**) wydaje się być zgodna z wynikami Miyazawy²⁴⁸, który wykazał bardzo silną aktywność tego laktonu wobec pasożytniczego owada *Pediculus humanus*. Otrzymane wyniki wykazują także, iż wszystkie α -niepodstawione monopierścieniowe laktony, nie posiadające grupy hydroksylowej (**245**, **244**, **259**) nie wykazują żadnej aktywności deterentnej w stosunku do wołka zbożowego.

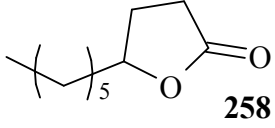
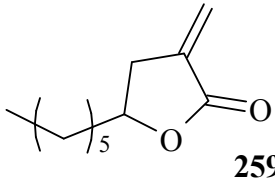
Aktywność biologiczna testowanych związków wobec trojszyka ulca zależy zasadniczo od stadium rozwoju owada, na którym były one wykonywane. W stosunku do larw najwyższą aktywność wykazywały laktony syntetyzowane z cytralu (**245**, **252**) oraz α -metylenodekanolakton (**259**). Bicykliczny lakton **260** oraz hydroksylakton **263** były czynnikami stymulującymi żerowanie larw trojszyka ulca. Wprowadzenie grupy α -metylenowej spowodowało, iż stały się one słabymi detergentami. W przypadku chrząszczy trojszyka ulca aktywność deterentna w większości testowanych laktonów pokrywa się z wynikami dla chrząszczy wołka zbożowego. Wysoką aktywnością cechują się α -metylenolakton z niepodstawionym łańcuchem alkilowym (**252**), α -metylenohydroksylakton (**265**) oraz α -metylenodekanolakton (**259**). Za wyjątkiem laktonu **254** zauważalna jest tendencja wzrostu aktywności biologicznej α -metylenowych pochodnych laktonów w stosunku do swoich α -niepodstawionych prekursorów.

Badania aktywności deterentnej w stosunku do larw skórka zbożowego wykazały bardzo podobne tendencje w zmianach właściwości testowanych związków, tak jak to miało miejsce w przypadku larw trojszyka ulca. Deterentami okazały się laktony syntezowane z cytralu (**249**, **252** i **254**) oraz α -metylenodekanolakton (**259**). Atraktantami pokarmowymi dla larw trojszyka ulca były kamfolenolakton (**260**) oraz hydroksylakton **263**. Zauważalny jest wzrost, lub co najmniej utrzymanie wysokich aktywności α -metylenowych pochodnych laktonów.

Tabela 10 Aktywności deterentne laktonów α -niepodstawionych laktonów oraz α -metylenolaktonów w stosunku do wołka zbożowego, trojszyka ulca i skórka zbożowego

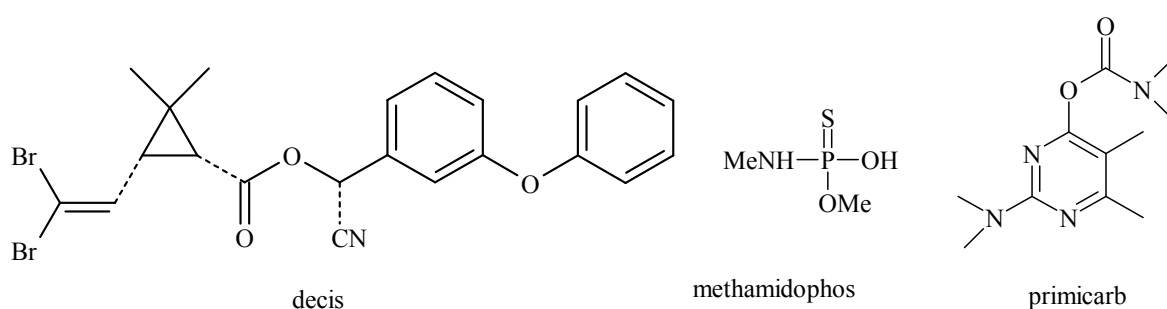
Związek	Wołek zbożowy (<i>Sitophilus granarius</i>)			Trojszyk ulec (<i>Tribolium confusum</i>)						Skórek zbożowy (<i>Trogoderma granarium</i>)		
	chrząszcze			chrząszcze			larwy			larwy		
	R	A	T	R	A	T	R	A	T	R	A	T
 245	31,2 BC	-17,8 C	13,4 B	80,6 A	42 B	123 ABC	74,8 AB	81,8 A	156,7 A	65,5 A	46,0 A	115,5 A
 252	92,5 A	27,8 B	120,4 A	82,6 A	83,3 A	165,9 A	61,2 AB	86,3 A	147,5 AB	52,3 A	56,4 A	108,6 A
 244	68,4 AB	-16,8 C	51,6 B	89,1 A	10,1 CD	99,2 BC	86,7 A	27,7 B	114,5 BCD	64,6 A	10,9 B	75,5 AB
 254	95,5 A	9,0 B	104,5 A	61,6 A	23,6 C	85,3 C	78,1 AB	28,0 B	106,1 CD	65,7 A	47,3 A	112,9 A

Związek	Wolek zbożowy (<i>Sitophilus granarius</i>)			Trojszyk ulec (<i>Tribolium confusum</i>)						Skórek zbożowy (<i>Trogoderma granarium</i>)		
	chrząszcze			Chrząszcze			larwy			larwy		
	R	A	T	R	A	T	R	A	T	R	A	T
 260	54,4 B	25,2 A	79,6 B	36,2 CD	-11,9 B	24,3 B	-23,2 B	-7,4 A	-30,7 A	-26,3 B	13,6 A	-12,7 B
 262	81,2 A	23,8 A	105,0 AB	73,3 AB	4,2 B	77,6 B	62,4 A	-10,9 A	51,6 A	31,6 AB	5,9 A	37,6 AB
 263	70,5 AB	34,4 A	104,9 AB	10,0 D	4,0 B	14,0 C	-14,6 B	-10,9 A	-25,5 A	42,2 A	-7,1 A	35,1 AB
 265	84,7 A	33,8 A	118,5 AB	94,8 A	54,5 B	149,3 A	46,6 A	8,6 A	55,2 A	49,4 A	-5,1 A	44,3 AB

Związek	Wolek zbożowy (<i>Sitophilus granarius</i>)			Trojszyk ulec (<i>Tribolium confusum</i>)						Skórek zbożowy (<i>Trogoderma granarium</i>)		
	chrząszcze			Chrząszcze			larwy			larwy		
	R	A	T	R	A	T	R	A	T	R	A	T
 258	28,0 C	-14,0 C	14,0 B	76,0 A	6,5 D	82,5 C	54,2 B	27,8 B	82,0 D	34,9 A	8,4 B	43,3 B
 259	69,8 A	61,8 A	131,5 A	52,9 A	90,4 A	143,3 AB	51,1 B	74,5 A	125,6 ABC	47,8 A	55,2 A	103,0 A
azadirachtyna	100	74,3	174,3	100	88,4	188,4	100	85,0	185,0	100	94,2	194,2
bakkenolid A	100	100	200	100	76,0	176,0	100	100	200,0	100	83,0	183,0
bisabolangelon	100	100	200	100	100	200,0	100	95,0	195,0	92,0	47,0	139,0

6.2 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec mszycy brzoskwiowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae* Sulz)

Mszyce są bardzo uciążliwymi owadami, ponieważ żerując na roślinach niszczą je i mogą powodować przenoszenie chorób wirusowych. Straty w rolnictwie spowodowane przez mszyce stanowią rocznie około 2% szkód wywołanych przez wszystkie owady odżywiające się roślinami. Mszyca brzoskwiowo-ziemniaczana jest jednym z najbardziej szkodliwych gatunków, gdyż atakuje rośliny z ponad 400 gatunków i może przenosić ponad 100 wirusów, wywołujących choroby roślin. Ponadto owad ten rozmnaża się w postępie geometrycznym co sprawia, że jego populacja zwiększa się bardzo szybko. Do zwalczania mszyc stosowane są obecnie syntetyczne środki chemiczne, takie jak methamidophos, decis czy primicarb. Niestety użycie syntetycznych insektycydów powoduje z czasem uodparnianie się owadów na nie, a stosowanie dawek subletalnych może powodować zwiększenie się rozrodczości mszyc u pozostałej przy życiu populacji owada²⁴⁹. W walce z mszycami prowadzone są także próby wykorzystania naturalnych związków, jak pyretroidy, olej mineralny, mydła, ekstrakty z miodli indyjskiej (azadirachtyna), ryanii a także ziemia okrzemkowa czy kriolit²⁵⁰, lecz nie są to sposoby do końca skuteczne. Ich zaletą jest brak negatywnego efektu na środowisko naturalne. Istnieje więc potrzeba poszukiwania nowych związków ograniczających populację mszycy brzoskwiowej.

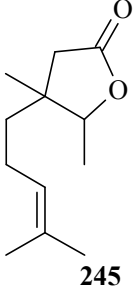
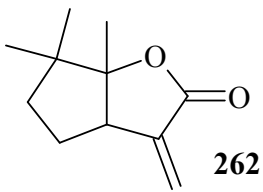
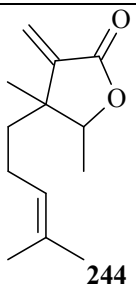
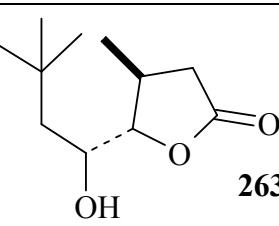
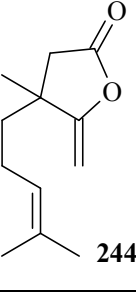
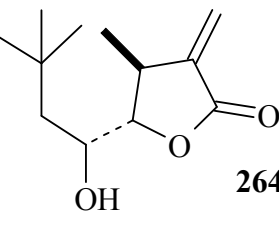
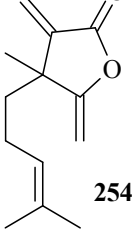
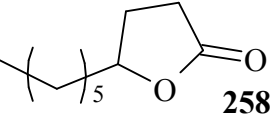
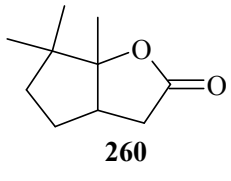
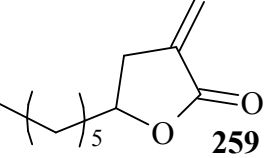


Testy biologiczne syntezowanych przeze mnie laktonów na aktywność deterentną wobec mszycy brzoskwiowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae* Sulz.) zostały przeprowadzone przez dr Aleksandrę Halarewicz-Pacan z Akademii Rolniczej we Wrocławiu oraz prof. dr hab. Beatę Gabryś z Uniwersytetu Zielonogórskiego. Testy biologiczne przeprowadzono przy

użyciu liści kapusty pekińskiej, umieszczonych na szalkach Petriego w 10 powtórzeniach. Zastosowano metodologię testów z wyborem, opisaną przez Polonskyego²⁵¹. Jedną połowę liścia zwilżano 0,1% etanolemowym roztworem badanego związku, a drugą czystym etanolem. Po upływie godziny, gdy rozpuszczalnik wyparował na każdy liść nanoszono 20 sztuk mszyc. Liczono ilość mszyc, znajdujących się na każdej połowie liścia po upływie 15, 30, 60 i 120 minut oraz po 24 godzinach a uzyskane dane uśredniano. Otrzymywane wyniki opracowywano statystycznie przy użyciu testu t-Studenta, porównując pary danych, przy poziomie istotności $P = 0,05$. Wielkości podane w Tabeli 11 stanowią względne współczynniki aktywności liczone zgodnie z wzorami, przedstawionymi dla szkodników magazynowych.

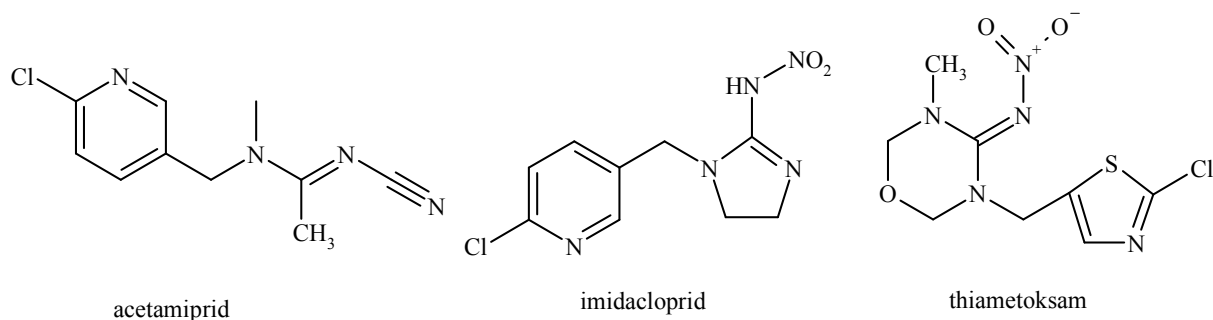
Analizując dane przedstawione w Tabeli 11 można zauważyć, iż wprowadzenie ugrupowania α -metylenowego do cząsteczki laktonu wyraźnie zwiększa jego właściwości detergentne. Jedynym przypadkiem, kiedy ugrupowanie α -metylenowe w cząsteczce laktonu obniżyło aktywność biologiczną był bicykliczny α -metylenokamfolenolakton (**262**). Najwyższymi aktywnościami detergentnymi cechowały się w badanej serii α -metylenolaktony syntezowane z cytralu: **252** oraz **254**, a także α -metylenowa pochodna dekanolaktonu **259**. Obecność aż dwóch egzocyklicznych wiązań nienasyconych w cząsteczce laktonu **254** jest prawdopodobnie przyczyną tak wysokiej aktywności w stosunku do tego owada. Należy zauważyć także, że niepodstawiony hydroksylakton **263** nie wykazywał istotnych właściwości biologicznych, natomiast jego α -metylenowa pochodna **265** cechowała się dużą detergentnością w stosunku do mszycy brzoskwińowo-ziemniaczanej.

Tabela 11 Aktywności detergentne laktonów α -niepodstawionych laktonów oraz α -metylenolaktonów w stosunku do mszycy brzoskwiowo-ziemniaczanej

Związek	Względny wsp. aktywności	Związek	Względny wsp. aktywności
 245	21,4	 262	14,3
 244	41,0	 263	8,6
 244	34,5	 264	26,8
 254	78,6	 258	33,3
 260	25,5	 259	27,94

6.3 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata* Say)

Stonka ziemniaczana jest owadem wywołującym duże szkody w uprawach. Wynikają one głównie z jej dużej żarłoczości, wysokiego współczynnika rozmnażania (1:400), stosunkowo niedużego oporu środowiska (choroby, szkodniki itp.) i skłonności do uodporniania się na niektóre substancje aktywne stosowanych preparatów. Przy optymalnej dla rozwoju owada temperaturze (25-28 °C) stopień żerowania larw i chrząszczy skorelowany jest z ich stadiami rozwoju, i tak np. w ciągu dnia jeden osobnik potrafi zniszczyć od 0,5 do 12 cm² powierzchni blaszki liściowej łącin. W ciągu roku mogą się rozwinąć 2-3 pokolenia. Jednym z jej naturalnych wrogów na obszarze Polski jest bażant łowny zjadający larwy stonki ziemniaczanej. Najczęściej stosowanymi insektycydami są acetamiprid, imidacloprid czy thiametoksam. Owad ten jednak dość szybko uodparnia się na nowe pestycydy^{252,253}.



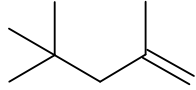
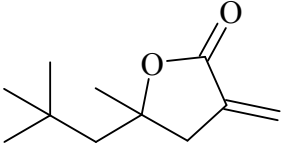
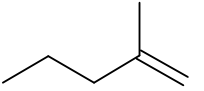
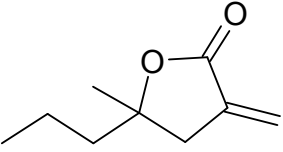
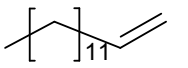
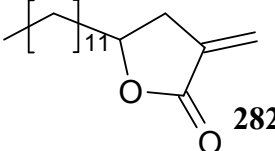
Testy biologiczne na aktywność deterdentną wobec chrząszczy i larw stonki ziemniaczanej oraz pleśniakowca lśniącego (*Alphitobius diaperinus* Panzer) zostały przeprowadzone przez dr Marylę Szczepaniak z Zakładu Zoologii Bezkręgowców Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu.

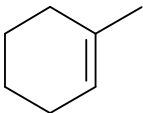
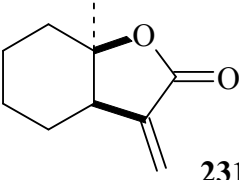
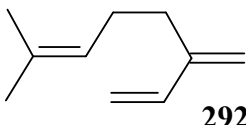
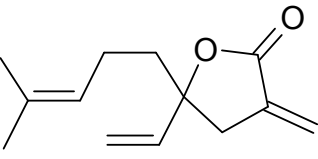
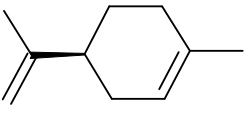
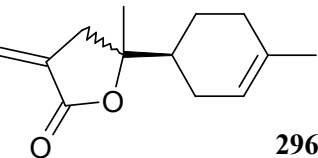
Testy biologiczne przeprowadzono przy użyciu krążków z liści ziemniaczanych, potraktowanych 1% acetonowym roztworem badanego związku. Podobnie, jak w przypadku badań na szkodnikach zbożowych, zastosowano metodę testów z wyborem i bez wyboru. Z liści ziemniaczanych wycinano krążki o powierzchni 12,1 cm², które zanurzano w testowanych roztworach, a następnie suszono przez 1 godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalnika krążki umieszczano w szelkach Petriego z 10 larwami lub 6 dorosłymi owadami. Po upływie 24 godzin żerowania owadów niezjedzone fragmenty liści usuwano z szalek i mierzono ich powierzchnię przy użyciu technik komputerowych. Znając ilość pokarmu wyrażonego powierzchnią zjedzonych liści, spożytego w testach z wyborem i bez wyboru obliczano wartości względnego (R), bezwzględnego (A) oraz sumarycznego (T) współczynnika deterdentności, analogicznie do sposobu opisanego dla szkodników magazynowych. Wyniki opracowano statystycznie stosując

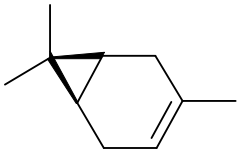
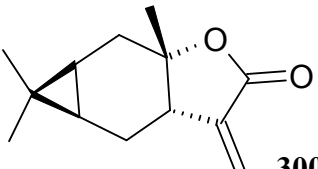
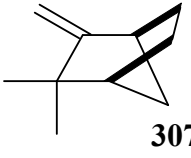
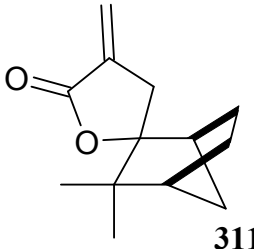
metodę testu t-Studenta, porównując pary danych, przy poziomie istotności $P=0,05$. Wartości w kolumnach oznaczone tymi samymi literami nie różnią się znacząco.

Badając pary: alken i odpowiedni α -metylenolakton można w większości przypadków zauważyć zwiększenie się aktywności laktonowej pochodnej (Tabela 12). Najsilniejszym deterentem pokarmowym w stosunku do larw, okazał się alkilopodstawiony α -metylenolakton **272**, którego sumaryczny współczynnik deterentności wynosił aż 160. α -Metylenolaktony otrzymane z karenu (**300**) oraz kamfenu (**311**) cechowały się również silną aktywnością deterentną w stosunku do stonki. Pozostałe laktony okazały się nieaktywne, lub były nawet atraktantami (**296** i **282**). Interesującym wydaje się fakt, iż największy sumaryczny współczynnik aktywności deterentnej alkenowych substratów wynosi tylko 24 dla 1-metylocykloheksenu, pozostałe związki natomiast są w większości nieaktywne lub są słabymi atraktantami. W stosunku do dorosłych owadów aktywności biologiczne testowanych związków, są zbliżone, do aktywności na larwy. Również najsilniejszym deterentem okazał się alkilopodstawiony α -metylenolakton (**272**), a wysokie aktywności cechowały α -metylenolaktonowe pochodne karenu (**300**), kamfenu (**311**) oraz 2-metylo-1-pentenu (**278**).

Tabela 12 Aktywność deterentna par alken α -metylenolakton w stosunku do stonki ziemnaczanej

	Stonka ziemnaczana (<i>Leptinotarsa decemlineata</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 270	6,05 defg	-55,88 gh	-49,83 gh	-10,52 e	-10,95 d	-21,47 d
 272	62,57 a	97,13 a	159,77 a	61,04 a	74,97 a	136,01 a
 276	-7,48 ghi	21,98 b	14,50 cde	3,41 l	6,73 d	10,14 c
 278	17,37 bcde	-40,83 fgh	-23,46 fgh	18,72 b	56,39 ab	75,11 b
 280	-0,06 efgh	-21,89 def	-21,95 efgh	-1,49 de	-5,59 d	-7,08 cd
 282	-20,58 i	-37,73 fgh	-58,31 h	-2,04 de	4,39 d	2,35 cd

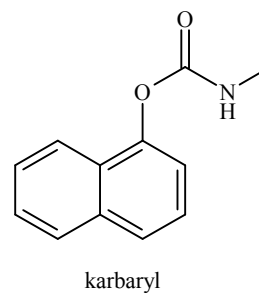
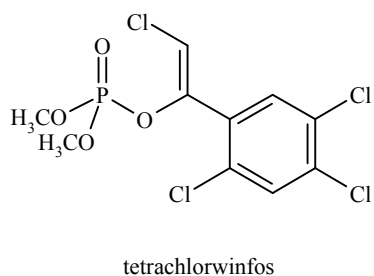
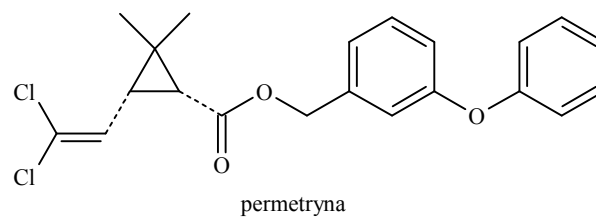
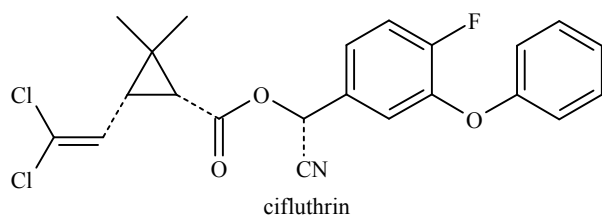
	Stonka ziemnaczana (<i>Leptinotarsa decemlineata</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 291	14,06 cdef	9,53 bcd	23,59 cd	-6,40 de	-11,38 d	-17,78 d
 231	15,87 bcde	-25,49 efg	-9,62 def	-4,67 de	13,98 cd	9,31 cd
 292	-0,42 fgh	-14,87 cdef	-15,29 efg	-1,42	-4,76 d	-6,18 cd
 295	9,17 defg	-4,44 bcde	4,73 def	0,57 cde	-5,03 d	-4,46 cd
 266	1,91 efgh	-34,27 efg	-30,36 fgh	-15,13 e	-9,87 d	-24,91 d
 296	-8,71 hi	-40,00 fgh	-48,71 gh	-10,38 e	8,31 cd	-2,05 cd

	Stonka ziemnaczana (<i>Leptinotarsa decemlineata</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 297	5,10 defg	-12,50 cdef	-7,40 def	17,44 bc	4,20 d	21,64 c
 300	31,58 bc	86,40 a	117,98 b	20,70 b	36,82 bc	57,52 b
 307	19,79 bcd	-26,03 efg	-6,22 def	-4,42 de	-6,75 d	-11,17 cd
 311	32,18 bc	17,59 bc	49,77 c	10,52 bcd	47,97 ab	58,49 b

6.4 Testy biologiczne na aktywność antyfidantną wobec pleśniakowca lśniącego (*Alphitobius diaperinus* Panzer)

Pleśniakowiec lśniący występuje głównie na fermach drobiowych, a jego larwy żerują w martwych kurczakach. Owad ten rozprzestrzeniany jest z paszami, co może być przyczyną masowego pomoru drobiu. W walce z nim stosowane są obecnie insektycydy z grupy pyretroidów: cyfluthrin i permetryna, fosforoorganiczne jak tetrachlorwinfos oraz karbaminianowe - karbaryl^{254,255}. Niepozostają one jednak obojętne dla środowiska naturalnego, a

ich nadmierne użycie może wywoływać w przyszłości powstawanie oporności na nie. Istnieje więc ogromna potrzeba otrzymania nowych, neutralnych wobec ptaków i ssaków związków, które dodawane do pasz niszczyłyby szkodniki



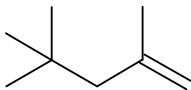
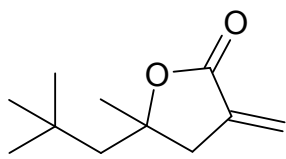
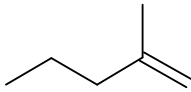
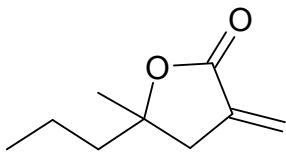
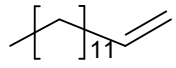
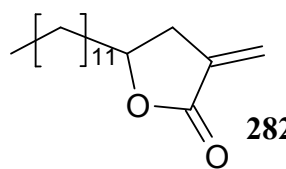
Testy biologiczne na pleśniakowcu lśniącym przeprowadzono przy użyciu opłatków owsianych, nasączonych 1% acetonowym roztworem badanego związku lub czystym etanolem. Podobnie, jak w przypadku badań na szkodnikach zbożowych i stoncy zastosowano metodę testów z wyborem i bez wyboru. Opłatki zanurzono w testowanych roztworach, a następnie suszono przez 1 godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalnika krążki ważono i umieszczano na szalkach Petriego z 10 larwami lub 10 dorosłymi owadami. Po 3 dniach żerowania szkodników opłatki ważono ponownie. Znając ilości pokarmu spożytego w testach bez wyboru i z wyborem, obliczano wartości względnego (R), bezwzględnego (A) oraz sumarycznego (T) współczynnika deterentności według wzorów, podanych dla szkodników magazynowych. Wyniki opracowano statystycznie, analogicznie jak w przypadku szkodników magazynowych.

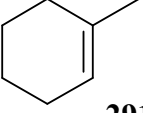
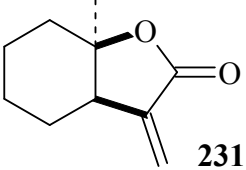
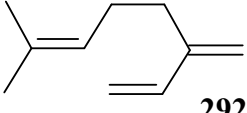
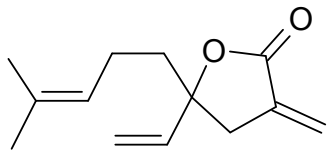
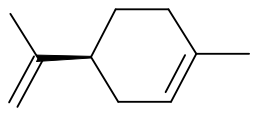
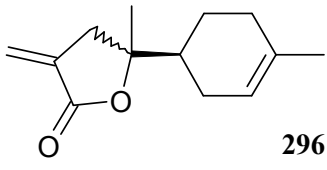
Otrzymane dane przedstawione w Tabeli 13 wskazują na różnicowanie właściwości deterentnych w zależności od obecności ugrupowania α -metylenolaktonowego, a także od budowy szkieletu węglowego. Najwyższą, bardzo silną aktywność deterentną w stosunku do osobników dorosłych posiadał alkilopodstawiony α -metylenolakton **272**, dla którego całkowity współczynnik aktywności wynosił aż 161. Także α -metylenolaktonowe pochodne: β -myrcenu (**295**), kamfenu (**311**) oraz limonenu (**296**) posiadały silną aktywność deterentną w stosunku do dorosłych osobników pleśniakowca. Podwyższenie aktywności deterentnej dla laktonowych pochodnych alkenów zaobserwować można także dla α -metylenolaktonów **278** i **300**. Efekt odwrotny – niewielkie obniżenie aktywności deterentnej dla α -metylenolaktonowych

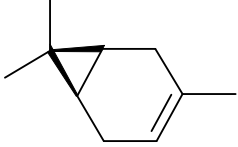
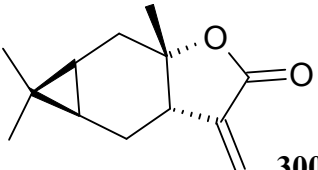
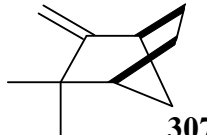
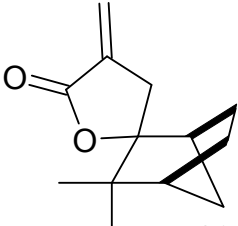
pochodnych widoczny jest tylko w przypadku związków **282** i **231**. Należy tu zauważyć, że najwyższy sumaryczny współczynnik aktywności w stosunku do chrząszczy dla testowanych alkenów wynosił 54, a sześć na osiem testowanych laktonów miało dużo wyższe wartości tych współczynników.

W stosunku do larw obserwować można zbliżone wyniki. Sześć na osiem laktonów posiada dużo wyższe sumaryczne współczynniki aktywności deterentnej, w porównaniu do swoich alkenowych substratów. Zaskakująco, alkilopodstawiony α -metylenolakton **282**, posiadał niemal identyczny współczynnik aktywności do substratu, z którego został otrzymany 1-tetradecenu.

Tabela 13 Aktywność deterentna par alken - α -metylenolakton w stosunku do pleśniakowca lśniącego

	Pleśniakowiec lśniący (<i>Alphitobius diaperinus</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 270	56.89 ab	-31.75 e	25.14 def	-14.81 c	10.25 cd	-4.56 hi
 272	29.74 abc	27.67bcd	57.41 bcde	81.51 a	79.73 a	161.24 a
 276	34.43 abc	50.89 abc	85.32 ab	-11.36 c	34.84 c	23.48 efg
 278	-2.48 d	52.76 abc	50.28 bcdef	26.69 b	46.45 abc	73.14 bcd
 280	59.48 a	21.20 cd	80.68 abc	-12.86 c	67.83 ab	54.97 cdef
 282	34.37 abc	46.33 abc	80.70 abc	-17.08 c	-17.40 d	-34.48 i

	Pleśniakowiec Iśniący (<i>Alphitobius diaperinus</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 291	11.89 cd	23.35 bcd	35.24 bcdef	-3.33 c	30.22 c	26.89 efg
 231	22.97 cd	30.24 bcd	53.21 bcdef	-10.47 c	13.24 cd	2.77 ghi
 292	29.84 abc	-9.11 de	20.73 efg	-7.05 c	30.73 c	23.68 fg
 295	-2.73 d	80.10 a	77.37 abcd	29.50 b	79.78 a	109.27 b
 266	10.13 cd	22.10 cd	32.23 cdef	-23.54 c	32.04 c	8.50 gh
 296	29.02 abc	-26.80 e	2.22 fg	79.19 a	12.35 cd	91.54 bc

	Pleśniakowiec lśniący (<i>Alphitobius diaperinus</i>)					
	larwy			chrząszcze		
	A	R	T	A	R	T
 <p>297</p>	4.59 cd	51.99 bcd	56.58 cdef	-3.54 c	42.98 bc	39.44 defg
 <p>300</p>	28.55 bcd	67.03 ab	95.58 a	70.31 a	-6.91 d	63.40 cde
 <p>307</p>	6.08 cd	-35.67 e	-29.59 g	-5.87 c	-13.08 d	-18.95 hi
 <p>311</p>	26.29 bcd	41.16 abc	67.45 bcde	28.71 b	74.68 a	103.39 b

7. PODSUMOWANIE

1. Realizując cele pracy otrzymałem w wieloetapowych syntezach 44 laktony, w tym 19 α -metylenolaktonów. Ogromna większość (32) uzyskanych końcowych produktów to związki dotąd nie opisane w literaturze. Synteza znanych związków została wykonana natomiast na krótszej i wydajniejszej ścieżce syntetycznej.
2. W syntezach α -metylenolaktonów zastosowałem dwie strategie. Pierwsza z nich polegała na tym, że najpierw syntezowałem α -niepodstawione laktony, a następnie w reakcji z węglanem metoksymagnezometylu wprowadzałem w α -pozycję grupę karboksylową. W drugim etapie α -karboksylaktony poddawałem reakcji metylenacji połączonej z dekarboksylacją. W skład mieszaniny metylenującej wchodziły: 30% wodny roztwór formaldehydu, II-rzędowa amina (N-metyloanilina lub dimetyloamina), kwas octowy i octan sodu. Druga strategia, opracowana przeze mnie, polegała na dwuetapowej syntezie α -metylenolaktonów z alkenów lub cykloalkenów. W etapie pierwszym alken lub cykloalken poddawałem reakcji z kwasem Meldruma w warunkach wolnorodnikowego procesu, w obecności azotanu (V) cerowo (IV) amonowego. Uzyskane w ten sposób α -karboksylaktony poddawałem metylenacji–dekarboksylacji w takich samych warunkach jak w pierwszym procesie.
3. Postępując według pierwszej strategii otrzymałem najpierw nasycone (**245**, **347**) i nienasycone (**244**, **344** i **345**) laktony z trzech alkoholi terpenowych: linalolu, nerolu i geraniolu. α -Karboksylacja a następnie α -metylenacja laktonów uzyskanych z mieszaniny geraniolu i nerolu dostarczyła z dobrymi wydajnościami α -metylenolaktonów (**252** i **254**). Stosując tą procedurę α -metylenowe analogi otrzymałem również odpowiednio z kamfolenolaktonu (**262**), γ -dekanolaktonu (**259**) i δ -hydroksy- γ -laktonu (**265**). Niestety procedura α -metylenacji monocykloczynnych laktonów uzyskanych z tlenku mezytylu oraz 3,5-dimetylocykloheksen-2-en-1-onu (**351**) nie doprowadziła do otrzymania ich α -metylenowych analogów.
4. W trakcie wykonywania pracy opracowana została druga procedura syntezy α -metylenolaktonów poprzez reakcje alkenów z kwasem Meldruma. Uzyskałem 12 kolejnych α -metylenolaktonów z dobrymi wydajnościami. Cztery z nich uzyskałem z

acyklicznych węglowodorów: 1-heksenu, 1-tetradecenu, 2,4,4-trimetylopent-1-enu oraz 2-metylo-1-pentenu. Kolejne dwa, bicykliczne (**319** i **346**) były produktami uzyskanymi z cykloheksenu i 1-metylocykloheksenu. Reakcję z kwasem Meldruma prowadziłem również na węglowodorach terpenowych. Z myrcenu (**292**) uzyskałem lakton (**295**), z limonenu (**266**) lakton (**296**), (+)-3-karenu lakton (**299** i **300**), (-) i (+)- α -pinenu odpowiednio lakton (**304**, **305** i **306**) a z (\pm) kamfenu α -metylenolakton (**311**). Reakcja przyłączenia rodnika kwasu Meldruma z jest regioselektywna, o czym wskazują laktony (**295** i **296**), jako jedyne produkty reakcji myrcenu i limonenu. Reakcja ta jest również wysoce diastereoselektywna o czym świadczy budowa produktów uzyskanych z (+)-3-karenu, (+) i (-) pinenu oraz (\pm) kamfenu. Pierścień laktonowy przyłączony jest do pierścienia cykloalkanowego wiązaniami, które pozostają do siebie w konfiguracji *cis*.

5. Porównując efektywności dwóch stosowanych metod syntezy α -metylenolaktonów zdecydowanie bardziej efektywną jest ta druga, z zastosowaniem kwasu Meldruma. Jest to metoda dwuetapowa i wydajności w granicach 35-40% są zupełnie zadowalające. Wiadomo bowiem, że sam proces dekarboksylacyjnej metylenacji przebiega z reguły z wydajnością około 50%. Metoda pierwsza jest znacznie bardziej pracochłonna, gdyż najpierw trzeba otrzymać α -niepodstawiony lakton i dopiero na nim przeprowadzać karboksylację i metylenację.
6. Prawie wszystkie otrzymane laktony poddane zostały testom biologicznym na aktywność antyfidantną w stosunku do szkodników magazynowych: chrząszczy wołka zbożowego (*Sitophilus granarius* L.), chrząszczy i larw trojszyka ulca (*Tribolium confusum* Duv.), larw skórka zbożowego (*Trogoderma granarium* Ev.), roślinnych: stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata* Panzer), mszycy brzoskwiniowoziemniaczaną (*Myzus persicae* Sulz) oraz pleśniakowca lśniącego (*Alphitobius diaperinus* Panzer). Najbardziej aktywnymi związkami w stosunku do chrząszczy wołka zbożowego i trojszyka ulca były α -metylenolaktony **259**, **252**, **265** i **262**. Na larwy trojszyka ulca **245**, **252** i **259** a skórka zbożowego i mszycy brzoskwiniowej **245**. W stosunku do larw stonki ziemniaczanej najaktywniejszym okazały się laktony **272** i **300** a chrząszczy stonki lakton **272**. Na larwy pleśniakowca lśniącego laktony **300** i **282** a na chrząszcze **272**, **295** i **311**.

7. Badania porównawcze α -niepodstawionych laktonów i ich α -metylenowych analogów wykazały, że ugrupowanie α -metylenowe z reguły zwiększało aktywność antyfidantną.
8. Podobnie porównanie α -metylenolaktonów i wyjściowych alkenów jednoznacznie wykazało że wprowadzenie do cząsteczki ugrupowania α -metylenolaktonowego prowadzi do pojawienia się lub zwiększenia aktywności antyfidantnej.

8. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Uwagi ogólne

Widma ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT 90, DEPT 135 oraz ^1H - ^1H COSY i ^1H - ^{13}C COSY wykonano w roztworach CDCl_3 lub C_6D_6 bez dodatku TMS na spektrometrze Bruker DRX 300 300 MHz oraz NMR Bruker Avance II 600 MHz (pole 14 T), skalując na rozpuszczalnik (7,26 ppm dla chloroformu lub 7,15 ppm dla benzenu deuterowanego).

Widma w podczerwieni wykonane były na aparacie SPECORD M80 firmy Car Zeiss Jena oraz na aparacie Niccolet IR 300 firmy Thermo – Mattson. Dla cieczy wykonywano pomiary w filmie na płytce NaCl, a ciała stałe rozcierano z bezwodnym KBr wykonując pomiar w pastylce.

Widma MS wykonane zostały za pomocą aparatu SATURN 2000 firmy Varian Chrompak, stosując metodę *electron impact* lub jonizację chemiczną względem izobutanu.

Pomiar współczynnika załamania światła wykonano za pomocą refraktometru Abbego i Pulfricha

Pomiar temperatury topnienia oznaczano na aparacie firmy Boetius i podawano bez poprawek

Chromatografię gazową wykonano na aparacie GC firmy Varian CHROMPAK – 3380 (detektor FID, gaz nośny H_2), z zastosowaniem kolumn kapilarnych: HP-1 (12 m x 0,32 mm) z wypełnieniem (metylowany siloksan) oraz HP-5 (30 m x 0,32 mm) z wypełnieniem poli(5% difenylo - 95% dimetylosiloksan). Do oznaczenia czystości enancjomerycznej, stosowano kolumnę Chirasil –L-Val (25 m x 0,12 mm).

Preparatywną chromatografię kolumnową wykonywano na kolumnie z wypełnieniem w postaci żelu krzemionkowego o granulacji 0,04-0,063 mm (mesh 230-400) firmy Merck, a jako eluent stosowano mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku od 30:1, do 2:1.

Chromatografię cienkowarstwową wykonano na płytkach aluminiowych pokrytych żelem krzemionkowym kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck. Chromatogramy wywoływano spryskując roztworem 10 g siarczanu (VI) ceru (III) i 20 g kwasu fosfomolibdenowego (H₃[P(Mo₃O₁₀)₄]) w 1 l 10% kwasu siarkowego (VI) ogrzewając następnie płytkę w temperaturze 120°C lub wywoływano w parach jodu. Eluentami były roztwory heksanu i eteru w stosunkach od 15:1 do 2:1.

Skrecalność optyczną mierzono za pomocą automatycznego polarymetru Autopol IV (Rudolph). Pomiary wykonano w roztworze CHCl₃, o stężeniu podanym w g/100 ml

Badania krystalograficzne wykonano na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego na dyfraktometrze KM4 CCD stosując promieniowanie MoK α . Pomiar wykonano w temperaturze 100 K stosując przystawkę Oxford Cryosystem i standardowe metody pomiarowe omega skan. Do redukcji danych stosowano programy firmy Oxford Instrument²⁵⁶. Strukturę krystaliczną rozwiązano metodą bezpośrednią i udokładniono pełnomacierzowo stosując programy Shelxs97 i Shelxl97 (z pakietu SHELXTL firmy Bruker, wersja z 1999 roku).²⁵⁷ Atomy wodoru wstawiono na podstawie znajomości geometrii cząsteczki lub zlokalizowano ich położenia na mapie różnicowej gęstości elektronowej. Atomy cięższe od wodoru udokładniono anizotropowo. Do graficznego zilustrowania struktury zastosowano program XP (z pakietu SHELXTL firmy Bruker, wersja z 1999 roku).

Programy komputerowe:

Analizę widm NMR przeprowadzono przy użyciu programu MestRe-C v. 4.3.6.0

Teoretyczne wartości wycinalnych stałych sprzężeń obliczono przy użyciu programu MestRe-J v. 1.0, w oparciu o równanie Haasnoota-de Leeuw-Altona²⁰⁷

Do modelowania cząsteczek użyto programu Hyperchem v. 7.1 *evaluation* stosując metodę półempiryczną PM3.

SYNTEZA METYLENOLAKTONÓW WYWODZĄCYCH SIĘ Z CYTRALU.**Redukcja cytralu**

Do kolby zawierającej 2,5 g (0,066 mola) borowodoru sodu rozpuszczonego w 100 ml metanolu z 0,5 ml wody wkraplano powoli (3 godz.) intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej 4 godz. roztwór 24 ml (20 g, 0,132 mola) cytralu (**238**) (mieszanina 70% geraniolu do 30% neralu wg GC) w 70 ml metanolu. Przebieg reakcji obserwowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po całkowitym zakończeniu reakcji odparowano metanol na wyparce próżniowej, dodano 100 ml eteru dietylowego i zakwaszono 2M kwasem solnym aż do całkowitego rozpuszczenia się nieorganicznych pozostałości. Warstwę eterową oddzielono, ekstrahując dodatkowo fazę nieorganiczną eterem dietylowym (2 x 70 ml). Połączone eterowe warstwy przemyto nasyconym roztworem chlorku amonu, wodą i solanką. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 19,3 g (0,125 mola) mieszaniny geraniolu i nerolu (**239**) w stosunku 70% do 30 % wg GC, co stanowiło 95% wydajności reakcji. Strukturę produktów potwierdzono poprzez analizę GC porównując z dostępnymi komercyjnie wzorcami.

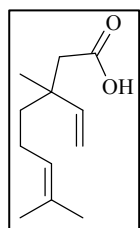
Ester etylowy kwasu 3,7-dimetylo-3-winylo-okt-6-enowego

Mieszaninę geraniolu i nerolu (**239**) - 19 g (0,123 mola) rozpuszczono w 75 ml (0,40 mola) ortooctanu etylu, dodano kilka kropli kwasu propionowego i ogrzewano przez 2 godz. w temperaturze 142 °C, oddestylowując tworzący się w reakcji alkohol etylowy. Po całkowitym przereagowaniu i oddestylowaniu nadmiaru ortooctanu etylu otrzymano 21,5 g (0,096 mola) surowego estru etylowego kwasu 3,7-dimetylo-3-winylo-okt-6-enowego (**240**), co stanowi 78% wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe uzyskanego produktu są zgodne z literaturowymi¹⁶³.

Kwas 3,7-dimetylo-3-winylo-okt-6-enowy (241)

Ester etylowy (**240**) (21,5 g, 0,096 mola) otrzymany w poprzednim etapie rozpuszczono w 100 ml metanolu i dodano 8,4 g (0,15 mola) wodorotlenku potasu. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godz., śledząc przebieg reakcji za pomocą TLC. Po całkowitej hydrolizie estru mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i odparowano z układu na wyparce obrotowej metanol. Celem oczyszczenia soli potasowej kwasu od innych organicznych pozostałości, do kolby dodano 100 ml wody i ekstrahowano je (3 x po 50 ml) eterem dietylowym. Następnie do wodnego roztworu dodano

100 ml eteru i mieszaninę intensywnie mieszając, zakwaszono 10% kwasem solnym, aż do uzyskania pH około 3. Warstwę eterową oddzielono, a fazę nieorganiczną wyekstrahowano dodatkowo dwoma porcjami eteru po 50 ml. Połączone warstwy eterowe przemyto wodą i solanką, doprowadzając do obojętnego pH. Po wysuszeniu nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika organicznego uzyskano 13,2 g (0,067 mola) kwasu 3,7-dimetylo-3-winylookt-6-enowego (**241**), co stanowi 70% wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego kwasu 3,7-dimetylo-3-winylookt-6-enowego (**241**) są następujące :



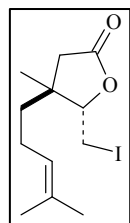
n_D^{20} : 1,4725 [lit¹⁶⁷ $T_w = 98-102/0,03$ T]; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9,1-11,7 (1H, szeroki singlet; -CH₂COOH); 5,81 (1H, dd, $J = 17,5$ i $10,9$ Hz; -CH=CH₂); 5,06 (1H, tsep, $J = 7,0$ i $J^A = 1,3$ Hz; -CH=C(CH₃)₂); 5,03 (1H, dd, $J = 10,9$ i $1,0$ Hz *cis* - CH=CH₂); 4,97 (dd, $J = 17,5$ i $1,0$ Hz *trans* -CH=CH₂); 2,34 (2H, s, -CH₂COOH); 1,86-1,94 (2H, m, $J = 16,8$ i $7,0$ Hz -CH₂-CH₂-CH=); 1,65 (3H, d, $J^A = 1,3$ Hz; jedna z =C(CH₃)₂); 1,56 (3H, d, $J^A = 1,3$ Hz; jedna z =C(CH₃)₂); 1,48 (1H, dd, $J = 11,0$ i $7,6$ Hz jeden z -CH₂-CH₂-CH=); 1,47 (1H, dd, $J = 11,0$ i $4,1$ Hz jeden z -CH₂-CH₂-CH=); 1,14 (3H, s, CH₃-3). IR (film, cm⁻¹): 3000 (m, br), 1708 (s), 1639 (w), 1449 (m), 1224 (m), 915 (m). MS (m/z) (%): 197 [M + H] (1); 179 (3); 161 (2); 153 (6); 136 (99); 121 (42); 109 (17); 93 (40); 82 (46); 67 (100); 55 (76); 41 (67)

***trans* 5-(Jodometylo)-4-metylo-4-(4-metylopent-3-enylo)dihydrofuran-2(3H)-on**
(243)

Do roztworu otrzymanego w wyniku hydrolizy γ,δ -nienasyconego kwasu (**241**) (10 g, 0,051 mola) w 100 ml eteru dietylowego, dodano 100 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej wkraplano wodny roztwór jodu 25,4 g (0,1 mola) w jodku potasu 16,6 g (0,1 mola) w 100 ml wody. Wkraplanie prowadzono przez cztery godziny aż do uzyskania trwałego zabarwienia jodem warstwy eterowej. Postęp reakcji śledzono dodatkowo sprawdzając przy użyciu TLC Po zakończeniu reakcji do roztworu dodano 10 g (0,16 mola) tiosiarczanu sodu mieszając intensywnie jeszcze przez 10 minut. Następnie warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą i solanką. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 14,5 g (0,045 mola)

mieszaniny *cis* i *trans* 5-(jodometylo)-4-metylo-4-(4-metylopent-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-onów (**243** i **242**) w stosunku wg GC 15 : 85. Surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent mieszaninę heksan:eter dietylowy w stosunku 2:1.

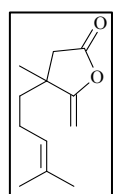
Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego *trans* 5-(jodometylo)-4-metylo-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-onu (**243**) są następujące:



n_D^{20} : 1,5188; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,01 (1H, t, $J = 7,0$ Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 4,37 (1H, m, $-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$); 3,14-3,34 (2H, m; $-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$); 2,40 i 2,32 (2H, dwa d, $J=17,2$ Hz; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ - układ AB); 1,91-2,01 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 1,59 i 1,56 (dwa s, 6H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,02 (3H, s, $-\text{CH}_3$ -4); IR (film) cm^{-1} : 1785 (s), 1220 (w); 1173 (m); 979 (m); MS (m/z) (%): 323 [M + H] (32); 195 (100); 177 (27); 139 (28); 135 (89); 121 (18); 107 (21); 81 (28)

4-Metylo-5-metyleno-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-on (**244**)

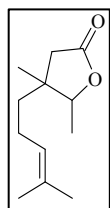
W kolbie okrągłodennej umieszczono 4 g (0,015 mola) *trans* - jodolaktonu (**243**) w 50 ml chlorku metylenu oraz 3,3 ml (3,4 g 0,02 mola) DBU i zawartość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, sprawdzając postęp reakcji za pomocą TLC oraz GC. Po zakończeniu reakcji celem usunięcia DBU do roztworu dodano 50 ml 2M roztworu kwasu solnego i mieszano dodatkowo przez 5 minut. Roztwór chlorku metylenu z produktem oddzielono, a warstwę nieorganiczną ekstrahowano dodatkowo 2 x 50 ml chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodorowęglanem sodu, wodą i solanką. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku 10:1, a następnie zwiększając stopniowo udział eteru dietylowego aż do stosunku 2:1. Uzyskano 2,2 g (0,0115 mola) czystego 4-metylo-5-metyleno-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-onu (**244**), co stanowi 77% wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego laktonu (**244**) są następujące:



n_D^{20} : 1,4790 [lit.¹⁶⁷ temp. wrzenia 75-85 °C/0,01 T]; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,05 (1H, t, $J=6,9$ Hz $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 4,72 (1H, d, $J=2,6$, jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 4,25 (1H, d, $J=2,6$ Hz jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 2,57 i 2,42 (2H, dwa d, $J=17,8$ Hz $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ - układ AB); 1,92-2,04 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 1,67 i 1,58 (6H, dwa s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,50-1,57 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 1,30 (3H, s, CH_3 -); IR (film) cm^{-1} : 1808 (s); 1667 (m); 1250 (w); 1170 (m); 1080 (m); MS (m/z) (%): 195 [M + H] (8); 177 (2); 151 (5); 135 (4); 119 (1); 112 (16); 95 (9); 82 (100); 67 (95); 55 (12); 41 (37)

***trans*-4,5-Dimetylo-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-on (245)**

W kolbie okrągłodennej umieszczono 4,0 g (0,015 mola) *trans* – jodolaktonu (**243**) w 50 ml bezwodnego benzenu, a następnie dodano 4,7 ml (5,8 g, 0,020 mola) wodoru tri-n-butyllocyny oraz katalityczną ilość azaizobutyronitrylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 10 godz., sprawdzając przebieg reakcji za pomocą TLC. Następnie odparowano rozpuszczalnik na wyparce próżniowej i całość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Jako eluent zastosowano najpierw mieszaninę heksan-eter dietylowy (30:1), wymywając organiczne związki cyny, a następnie zwiększano polarność eluentu zmieniając proporcję na 2:1 Uzyskano ostatecznie, 1,76 g (0,009 mola) *trans*-4,5-dimetylo-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-onu, co stanowi 60% wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego *trans*-4,5-dimetylo-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-onu (**245**) są następujące:



n_D^{20} : 1,4528; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ : 5,03 (1H, t, $J=5,0$ Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}$); 3,77 (1H, q, $J=6,5$ Hz; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$); 1,96 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 1,73 (3H, s, jeden z $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\underline{\text{C}}$); 1,55 (3H, s, jeden z $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\underline{\text{C}}$); 1,62 - 1,82 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}$); 0,98 (1H, m, $J=13,4$; jeden z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}$); 0,94 (3H, d, $J=6,5$ Hz; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$); 0,79 (1H, m, $J=13,4$ Hz; jeden z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}$); 0,60 (3H, s, CH_3-4); IR (film) cm^{-1} : 1800 (s); 1395 (m); 1200 (m); 1080 (m); MS (m/z) (%): 197 [$\text{M}+\text{H}$] (17); 179 (6); 163 (3); 153 (19); 137 (100); 121 (23); 109 (16); 95 (21); 81 (28); 69 (45); 55 (14); 41 (46)

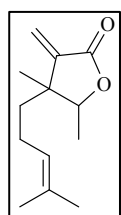
4,5-Dimetylo-3-metyleno-4-(4-metylopent-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-on (252)

Do suchej kolby okrągłodennej, zabezpieczonej przed wilgocią, o pojemności 50 ml dodano 0,5 g (0,0025 mola) laktonu **245** i dodatkowo przez 10 min. osuszano kolbę z zawartością przemywając ją strumieniem suchego azotu. Następnie dodano do kolby dziesięciokrotny nadmiar (0,025 mola, 12,5 ml) 2M roztworu węgla metoksymagnezometylu w DMF. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 48 godz. Postęp reakcji sprawdzano za pomocą TLC. Analiza postępu reakcji za pomocą chromatografii GC była całkowicie niemożliwa, gdyż w temperaturze pracy dozownika i kolumny następowała termiczna dekarboksylacja powstającego karboksylaktanu. Po całkowitym przereagowaniu

mieszaninę reakcyjną wylano do zlewki zawierającej 50 ml eteru i 50 ml 2M kwasu solnego intensywnie mieszając. Warstwę organiczną oddzielono, a wodną ekstrahowano dodatkowo eterem dietylowym (2 x 50 ml). Połączone warstwy eterowe przemyto wodą i solanką doprowadzając do pH obojętnego i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 0,5g diastereoizomerycznej mieszaniny karboksylaktonów. Równolegle sporządzono mieszaninę metylenującą, składającą się ze świeżo przedestylowanej N-metyloaniliny (3ml), formaliny (6 ml), kwasu octowego (8 ml) oraz octanu sodu (0,2 g), która była wykorzystywana również w innych reakcjach metylenacji.

Następnie mieszaninę karboksylaktonów rozpuszczono w 5 ml mieszaniny metylenującej i mieszano w temperaturze 40 °C przez osiem godzin. Postęp reakcji obserwowano za pomocą TLC a także po wydzielających się w mieszaninie pęcherzykach dwutlenku węgla, jako produktu reakcji dekarboksylacji. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodano 80 ml eteru i przemyto 3 x 50 ml 2M HCl, a następnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą i solanką doprowadzając do obojętnego pH. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, używając jako eluentu mieszaninę heksan : eter dietylowy o zmieniającym się składzie od 10:1 do 4:1. Uzyskano 0,32 g (0,0015 mola) 4,5-dimetylo-3-metyleno-4-(4-metylopent-3-enylo)dihydrofuran-2(3H)-onu (**252**) co stanowi 63 % wydajności w stosunku do wyjściowego laktonu nasyconego.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego laktonu **252** są następujące:

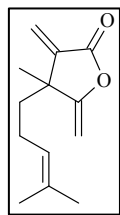


n_D^{20} : 1,4757; ¹H NMR (C₆D₆) δ: 6,23 (1H, s, jeden z >C=CH₂); 5,01 (1H, t, *J*=6,9 Hz; (CH₃)₂C=CH-); 5,00 (1H, s, jeden z >C=CH₂); 3,98 (1H, q, *J*=6,5 Hz; (CH₃)-CHO-); 1,68-1,84 (2H, m; -CH₂-CH₂-CH=); 1,70 (3H, s; jeden z (CH₃)₂-C=CH-); 1,52 (3H, s; jeden z (CH₃)₂C=CH-); 1,19-1,28 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH=); 0,89 (3H, d, *J*=6,5 Hz; -(CH₃)-CHO-); 0,69 (3H, s, CH₃-4); IR (film, cm⁻¹): 1776 (s), 1688 (m), 1604 (s), 1232 (m), 1172 (m). MS (m/z) (%): 208 [M] (100); 191 (19); 181 (3); 165 (60); 137 (13); 124 (23); 109 (23); 95 (8); 81 (6); 63 (5); 43 (10)

4-Metylo-3,5-di(metyleno)-4-(4-metylpent-3-enylo)dihydrofuran-2(3H)-on (**254**)

W analogicznej, jak opisaną powyżej procedurą z 0,5 g laktonu (**244**) otrzymano 0,33 g (65% wydajności) 4,5-dimetylo-3-metyleno-4-(4-metylopent-3-enylo)dihydrofuran-2(3H)-onu (**254**).

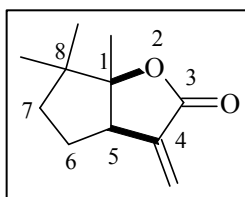
Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego laktonu (**254**) są następujące:



n_D^{20} : 1,4757; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ : 6,06 (1H, d, $J=2,7$ Hz; jeden z $\text{CH}_2=\text{C}<$ w pozycji α do grupy karbonylowej); 5,321 (1H, d, $J=2,7$ Hz; jeden z $\text{CH}_2=\text{C}<$ w pozycji α do grupy karbonylowej); 4,98 (1H, t, $J=7,0$ Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 4,61 (1H, d, $J=2,6$ Hz; jeden z jeden z $\text{CH}_2=\text{C}<$ w pozycji γ do grupy karbonylowej); 4,20 (1H, d, $J=2,6$ Hz; jeden z jeden z $\text{CH}_2=\text{C}<$ w pozycji γ do grupy karbonylowej); 1,84 (3H, s, jedna z $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$); 1,77-1,81 (1H, m; jeden z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 1,65 (3H, s; jedna z $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$); 1,55-1,59 (1H, m; jeden z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 1,50 (3H, s, CH_3-4); 1,26-1,33 (2H, m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); IR (film, cm^{-1}): 1776 (s); 1688 (m); 1604 (s); 1232 (m); 1172 (m)

1,8,8-Trimetylo-4-metyleno-2-oksabicyklo[3.3.0]oktan-3-on (262)

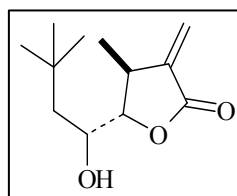
Prowadząc metylenację 0,5 g (2,9 mmola) bicyklicznego laktonu (260) zgodnie z przepisem podanym dla syntezy laktonu (252) uzyskano 0,38 g (69% wydajności) laktonu (262) o następujących stałych fizycznych i spektroskopowych:



n_D^{20} : 1,4934 $^1\text{HNMR}$ (C_6D_6) δ : 6,11 (1H, dd, $J=1,8$ i 0,9 Hz; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 5,03 (1H, dd, $J=1,8$ i 0,7 Hz; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 2,41 (1H, dm, $J=9,7$ i 1,8 Hz; $>\text{CH}-$); 1,62-1,78 (1H, m, jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1,41-1,53 (1H, m, jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1,09 (1H, ddt, $J=12,8$ i 7,6 i 1,3 Hz; jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1,01 (1H, dd, $J=12,8$ i 7,3 Hz; jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 0,96 (3H, s, $>(\text{CH}_3)\text{CO}-$); 0,87 i 0,49 (6H, dwa s; $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); IR (film cm^{-1}): 1779 (s), 1676 (w); 1250 (m); 1132 (m). MS (m/z): 181 [$\text{M}+\text{H}$] (25); 163 (2); 152 (3); 137 (100); 124 (19); 109 (30); 95 (30); 81 (14); 67 (26); 53 (13); 43 (30)

5-(1-Hydroksy-3,3-dimetylobutylo)-3-metylenodihydrofuran-2(3H)-on (265)

Prowadząc metylenację 0,5 g (2,9 mmola) bicyklicznego laktonu (263) zgodnie z przepisem podanym dla syntezy laktonu (252) uzyskano 0,25 g (48% wydajności) α -metylenolaktonu (265) o następujących stałych fizycznych i spektroskopowych:

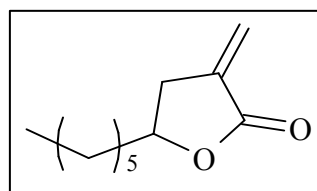


Temperatura topnienia: 88-89 °C; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ : 6,26 (1H, d, $J=3,0$ Hz; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 5,08 (1H, d, $J=2,6$ Hz; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 3,72-3,79 (1H, m $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); 3,49 (1H, dd, $J=5,3$ i 3,5 Hz; $>\text{CHO}-$); 2,78 (1H, m; $-(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$); 1,66 (1H, s, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 1,32 (1H, dd, $J=5,2$ i 2,7 Hz; jeden z $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$); 1,14 (1H, dd, $J=5,2$ i 2,4 Hz, jeden z $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$); 0,97 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$); 0,84 (3H, d, $J=6,9$ Hz; CH_3-4); IR (film, cm^{-1}): 3400 (s,b), 1772 (s), 1655 (w),

1376 (m), 1189 (m). MS (m/z) (%): 213 [M+1] (36); 195 (7); 179 (5); 161 (5); 151(3); 141 (6); 123 (5); 112 (100); 94 (11); 83 (45); 69 (14); 57 (23); 41 (22)

5-heksylo-3-metylenodihydrofuran-2(3H)-on (259)

W reakcji metylenacji 1 g (5,9 mmola) dekanolaktону otrzymano 0,64 g (60% wydajności) α -metylenolaktonu (259) o następujących stałych fizycznych i spektroskopowych:



n_D^{20} : 1,4606; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ : 6,11 (1H, t, $J=2,8$ Hz; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 5,02 (1H, t, $J=2,4$; jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 3,85 (1H, dq, $J=7,0$ i $5,7$ Hz; $>\text{CHO}-$); 2,27 (1H, ddt, $J=17,0$ i $7,6$ i $2,4$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)\text{COO}-$); 1,84 (1H, ddt, $J=17,0$ i $5,7$ i $2,8$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)\text{COO}-$); 1,03-1,39 (10H, m; $-(\text{CH}_2)_5-$); 0,90 (3H, t, $J=7,1$ Hz; $-\text{CH}_3$); IR (film, cm^{-1}): 1763 (s), 1667 (m), 1248 (m), 1120 (m), 1010 (m). MS (m/z) (%): 183 [M+1] (10); 140 (16); 111 (5); 97 (100); 69 (26).

SYNTEZA LAKTONÓW Z ALKENÓW I KWASU MELDRUMA PRZY UDZIALE CAN

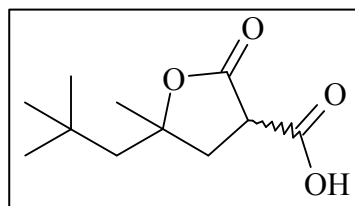
5-(2,2-Dimetylopropylo)-5-metylo-3-metylenodihydrofuran-2-on (272)

Do ochłodzonego w łaźni lodowej (ok. 0°C) roztworu 1,9 g (0,017 mola) 2,4,4-trimetylopent-1-enu (270) w 40 ml acetonitrylu dodano 2,8 g (0,02 mola) kwasu Meldruma a następnie stopniowo (około 20 minut) dodano dwukrotny nadmiar - 20,5 g (0,04 mola) azotanu (V) cerowo (IV) amonowego. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej oraz wizualnie, obserwując zmianę zabarwienia mieszaniny reakcyjnej z pomarańczowej (pochodzi ona z ceru na +IV stopniu utlenienia) na żółtą (cer na +III stopniu utlenienia). Po około 2 godzinach odparowywano na wyparce próżniowej acetonitryl, utrzymując temperaturę łaźni wodnej nie wyższą niż 60°C , ze względu na możliwą reakcję dekarboksylacji. Do pozostałości dodano 50 ml wody i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 40 ml). Ekstrakty eterowe przemyto solanką. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano diastereoizomeryczną mieszaninę α -karboksylaktonów (271).

Próby oczyszczenia uzyskanych α -karboksylaktonów na drodze typowej procedury oczyszczania kwasów poprzez sól ($\text{NaHCO}_3\text{-HCl}$) znacznie bowiem zmniejszyła wydajność reakcji.

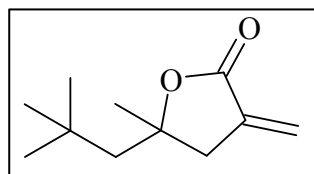
Metylenacji poddano więc surową mieszaninę α -karboksylaktonów. Karboksylakton (**271**) dodano do 6 ml roztworu sporządzonego wcześniej z 16 ml kwasu octowego, 12 ml aldehydu mrówkowego (30% wodny roztwór), 4 ml N-metyloaniliny oraz 0,4 g octanu sodu i w temperaturze pokojowej mieszano przez 12 godzin. Po upływie tego czasu do mieszaniny preakcyjnej dodano wodę (50 ml), zakwaszono 1M roztworem HCl i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 40 ml). Roztwory eterowe przemyto następnie nasyconym roztworem NaHCO₃, solanką i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Surowy produkt po odparowaniu rozpuszczalnika poddawano oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent mieszaninę heksan – eter dietylowy 20 :1, zwiększając udział eteru aż do proporcji 2:1. Uzyskano w ten sposób 1,5 g, 8,5 mmola (50 %wydajności) α -metylenolaktonu (**272**). Właściwości fizyczne i spektroskopowe α -karboksylaktonu **271** i α -metylenolaktonu **272** są następujące:

Kwas 5-(2,2-dimetylopropylo)-5-metylo-2-oksotetrahydrofuran-3-karboksylowy (**271**):



Temperatura topnienia mieszaniny = 80 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4,9 (1H, m, >CHCOOH); 3,65 (1H, m, -CH₂-CH(COOH)-), 2,41-2,50 (2H, m, >COCH₂-); 1,72-1,81 (2H, m, (CH₃)₃CH₂-); 1,62 (3H, s, >(CH₃)CO-); 1,2 (9H, s, (CH₃)₃C-); MS (m/z) (%): 171 [M -CO₂ + H] (27); 155 (3); 115 (8); 99 (100); 81 (4) 71 (22); 57

5-(2,2-dimetylopropylo)-5-metylo-3-metylenodihydrofuran-2-on



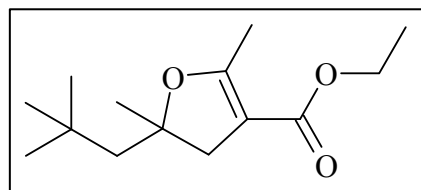
(**272**):

$n_D^{20} = 1,4605$; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6,19 (1H, t, $J=2,8$ Hz jeden z =CH₂); 5,57 (1H, t, $J=2,4$ Hz jeden z =CH₂); 2,72 (1H, dt, $J= 16,8$ i 2,8 Hz jeden z -CH₂- pierścienia laktonowego); 2,68 (1H, dt, $J= 16,8$ i 2,4 Hz jeden z -CH₂- pierścienia laktonowego); 1,71 i 1,65 (1H, dwa d, $J=14,8$ Hz (CH₃)₃CCH₂-, układ AB); 1,44 (3H, s, -(CH₃)CO-) ; 1,00 (9H, s, (CH₃)₃CCH₂-); IR (film cm⁻¹): 1778 (s); 1675 (m); 1290 (m); 1108 (m). MS (m/z) (%): 183 [M +H] (7); 167 (1); 126 (4); 111 (100); 83 (18); 68 (5);

2,5-dimetylo-5-(2,2-dimetylopropylo)-4,5-dihydrofuran-3-carboksylan etylu (273)

Do ochłodzonego w łaźni lodowej (ok. 0° C) roztworu 1 g (8,91 mol) 2,4,4-trimetylo-pent-1-enu (**270**) w 40 ml acetonitrylu dodawano 1,16 g (8,91 mola) acetylooctanu etylu a następnie stopniowo stopniowo (około 20 minut) dwukrotny nadmiar 9,8 g (17,8 mmola) azotanu (V) cerowo (IV) amonowego. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej oraz wizualnie, obserwując zmianę zabarwienia mieszaniny reakcyjnej z pomarańczowej (pochodzi ona z ceru na +IV stopniu utlenienia) na żółtą (cer na +III stopniu utlenienia). Po około 2 godzinach odparowywano na wyparce próżniowej acetonitryl, utrzymując temperaturę łaźni wodnej nie wyższą niż 60 °C, ze względu na możliwą reakcję dekarboksylacji. Do pozostałości dodano 50 ml wody i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 40 ml). Ekstrakty eterowe przemyto solanką otrzymując 1,28 g (5,35 mmola) produktu co stanowi 63% wydajności reakcji.

Stale fizyczne i spektroskopowe otrzymanego 2,5-dimetylo-5-(2,2-dimetylopropylo)-4,5-dihydrofuran-3-karboksylan etylu (**273**) są następujące:



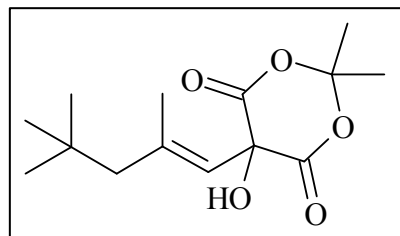
$n_D^{20} = 1,4673$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,12 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -); 2,78 (1H, dq, $J = 11,3$ i $1,5$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia); 2,57 (1H, dq, $J = 11,3$ i $1,5$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia); 2,12 (3H, t, $J = 1,5$ Hz $=\text{C}(\text{CH}_3)$ -); 1,69 i 1,61 (2H, dwa d, $J = 14,6$ Hz $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ - , układ AB); 1,21 (3H, t, $J = 7,1$ Hz $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -); 0,97 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ -). $^{13}\text{C NMR}$ δ , ppm (CDCl_3): 166,7; 166,6; 101,0; 89,2; 59,3; 53,2; 43,5; 31,2; 28,2; 14,5. IR (film, cm^{-1}): 2960 (s); 1708 (s); 1660 (s); 1268 (m); 1224 (m); 1096 (m). MS (m/z) (%): 241 [M+H] (11); 222 (21); 207 (20); 198 (42); 166 (43); 141 (100); 111 (56); 95 (70); 67 (43).

5-Hydroksy-2,2-dimetylo-5-[-2,4,4-trimetylo-pent-1-enylo]-1,3-dioksan-4,6-dion (**274**)

Do ochłodzonego w łaźni lodowej (ok. 0° C) roztworu 1 g (8,91 mol) 2,4,4-trimetylo-pent-1-enu (**270**) w 40 ml acetonitrylu dodano 1,3 g (8,91 mola) kwasu Merldruma, a następnie stopniowo (około 20 minut) dwukrotny nadmiar 5,8g (17,8 mmola) siarczanu (VI) cerowo (IV). Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po około 2 godzinach odparowano na wyparce próżniowej acetonitryl, utrzymując, ze względu na możliwą reakcję dekarboksylacji, temperaturę łaźni wodnej nie wyższą niż 60 °C,. Do pozostałości dodano 50 ml wody i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 40 ml).

Ekstrakty eterowe przemyto solanką i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 1,58 g (mmola) produktu co stanowi 70% wydajności reakcji.

Stale fizyczne i spektroskopowe otrzymanego 5-hydroksy-2,2-dimetylo-5-[-2,4,4-trimetylopent-1-enylo]-1,3-dioksan-4,6-dionu (**274**) są następujące:

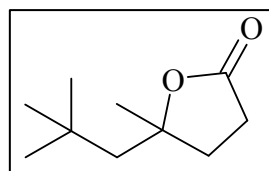


temperatura topnienia = 65-69 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,1 (1H, szeroki singlet, =CH-); 1,90 (3H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}-$); 1,74 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 1,60 (1H, szeroki singlet, -OH); 1,39 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$); 1,00 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}_2-$); IR (KBr, cm^{-1}): 3300 (s,b); 1734 (m); 1645 (s); 1368 (m); 1230 (m); 1034

(m). MS: rozpad w temperaturze pracy aparatu.

5-(2,2-Dimetylopropylo)-5-metylo-dihydrofuran-2-on (275)

Do kolby okrągłodennej dodano α -karboksy- γ -lakton (**271**) (0,5 g, 2,33 mmola) i 8 ml pirydyny i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Reakcję kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po upływie 2 godz. do mieszaniny poreakcyjnej dodano eteru dietylowego (100 ml) i roztwór eterowy przemywano 2M HCl aż do całkowitego usunięcia pirydyny, a następnie przemyto solanką. Nieprzereagowany α -karboksy- γ -lakton (**271**) usunięto przemywając roztwór eterowy wodorowęglanem sodu. Roztwór eterowy przemyto ponownie solanką i suszono nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano nasycony γ -lakton (**275**), który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Jako eluent stosowano mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku 30:1, zwiększając udział eteru aż do 2:1. Uzyskano w ten sposób 0,27 g, 1,16 mmola (50% wydajności) nasyconego laktonu **275** o następujących stałych fizycznych i spektroskopowych:



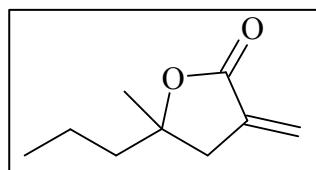
$n_D^{20} = 1,4642$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,62 (1H, dd, $J = 17,9$ i $8,8$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 2,54 (1H, ddd, $J = 17,9$ i $9,1$ i $5,9$ Hz jeden z $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 2,08 (1H, dd, $J = 12,7$ i $8,9$ Hz jeden z $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 2,01 (1H, ddd, $J = 12,7$ i $8,8$ i $5,9$ Hz jeden z $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 1,77 i 1,65 (2H, dwa d, $J = 14,8$ Hz; $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$, układ AB); 1,49 (3H, s, $>(\text{CH}_3)\text{CO}-$); 1,05 (9H, s,

(CH_3)₃CCH₂-). IR (film, cm^{-1}): 1785 (s); 1212 (m); 1165 (m). MS (m/z) (%): 171 [M + H] (27); 155 (3); 115 (8); 99 (100); 81 (4); 71 (22).

5-Metylo-3-metyleno-5-propylodihydrofuran-2-on (278)

Postępując podobnie, jak w przypadku syntezy α -metylenolaktonu **272**, wychodząc z 2-metylo-pent-1-enu (1 g, 12 mmola) uzyskano, bez wydzielania α -karboksylaktonu **277**, 0,64 g, 4,1 mmola końcowego produktu, co stanowi 34 % wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego α -metylenolaktonu

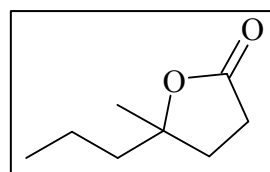


278 są następujące:

$n_D^{20} = 1,4585$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,14 (1H, t, $J=2,6$ Hz, jeden z =CH₂); 5,55 (1H, t, $J=2,4$ Hz, jeden z =CH₂); 2,74 (1H, dt, $J=16,9$ i 2,6 Hz, jeden z -CH₂-pierścienia laktonowego); 2,59 (1H, dt, $J=16,9$ i 2,4 Hz, jeden z -CH₂-pierścienia laktonowego); 1,57 (2H, m, CH₃-CH₂-CH₂-); 1,31 (3H, s, >C(CH₃)O-); 1,24-1,37 (2H, m, CH₃-CH₂-CH₂-); 0,86 (3H, t, $J=7,3$, CH₃-CH₂-); MS (m/z) (%): 155 [M + H] (58); 139 (5); 111 (100); 97 (3); 83 (17); 68 (10) 43 (31). IR (film, cm^{-1}): 1761 (s); 1281 (m), 1209 (m), 1103 (w), 946 (w)

5-Metylo-5-propylodihydrofuran-2-on (279)

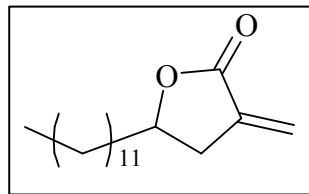
Nasycony lakton **279** (38 mg, 0,25 mmola) z wydajnością 50% uzyskano poprzez termiczną dekarboksylację w pirydynie 0,1 g (0,5 mmola) karboksylaktonu **277**, postępując według przepisu przedstawionego dla nasyconego laktonu **275**. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego produktu są następujące:



$n_D^{20} = 1,4582$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,32-2,65 (2H, m, -CH₂-CH₂C(O)O-); 1,90-2,03 (2H, m, -CH₂CH₂C(O)O-); 1,45-1,55 (3H, m, jeden z CH₃-CH₂-CH₂- oraz jeden z CH₃-CH₂-CH₂-); 1,32 (3H, s, >(CH₃)CO-); 1,11⁻,42 (1H, m, jeden z CH₃-CH₂-CH₂-CO<); 0,89 (3H, t, $J=7,3$ Hz CH₃-CH₂-); IR (film, cm^{-1}): 1768 (s); 1207 (m); 1163 (m); 937 (s). MS (m/z) (%): 143 [M+1] (52); 127 (19); 99 (100); 81 (11); 71 (36); 55 (14).

5-Dodecylo-3-metylenodihydrofuran-2-on (283)

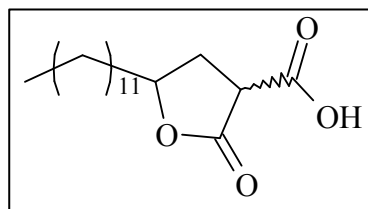
Wychodząc z 1 g (5,1 mmola) 1-tetradecenu (**280**) otrzymano z 40 % wydajnością, w sposób opisany dla α -metylenolaktonu **272** 0,54 g (2,0 mmola) laktonu **283**. Jego dane fizyczne i spektroskopowe przedstawiają się następująco:



temperatura topnienia= 86 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,21 (1H, t, $J=2,9$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 5,61 (1H, t, $J=2,4$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 4,50 (1H, tt, $J=7,6$ i $5,6$ Hz $>\text{CHO}$ -); 3,01 (1H, ddt; $J=17,0$ i $7,6$ i $2,5$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ w pierścieniu laktonowym); 2,56 (1H, ddt, $J=17,0$ i $5,9$ i $2,9$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ w pierścieniu laktonowym); 1,52-1,76 (2H, m, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_2-$); 1,16-1,44 (22H, m, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_2-$); 0,8 (3H, t, $J=6,9$ Hz) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_2-$); IR (KBr): 1776 (s), 1676 (w); 1284 (m); 1124 (m); 944 (m). MS (m/z) (%): 267 [$\text{M}+1$] (72); 249 (13); 227 (13); 221 (25); 171 (23); 123 (34); 109 (52); 97 (100); 83 (31); 69 (69).

Udało się także wyizolować i ustalić dane spektroskopowe mieszaniny diastereoizomerycznej (50 : 50 % wg $^1\text{H NMR}$) kwasów **281**.

Dane spektroskopowe mieszaniny kwasów (5-dodecylo-2-okso-tetrahydro-furano-3)-karboksylowych (**281**) są następujące:



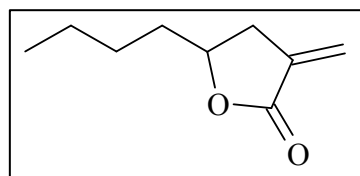
Temperatura topnienia = 73-77 °C.

Izomer *trans* $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,9 (1H, szeroki singlet-COOH); 4,49 (1H, dtd, $J=10,1$ i $7,2$ i $5,9$ Hz; $>\text{CHO}$ -); 3,66 (1H, dd, $J=11,5$ i $9,3$ Hz; $-\text{CH}(\text{COOH})-$); 2,63 (1H, ddd, $J=13,2$ i $9,3$ i $5,9$ Hz; jeden z $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2-$); 2,26 (1H, ddd, $J=13,2$ i $11,5$ i $10,1$ Hz; jeden z $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2-$); 1,52-1,85 (2H, m; $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})-$); 1,18-1,25 (20H; m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$); 0,86 (3H; t, $J=6,6$ Hz; CH_3-); IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (s, b), 1775 (s), 1766 (s), 1705 (s) 1318 (m), 1172 (m). MS (m/z) (%): 255 [$\text{M}-\text{CO}_2 +\text{H}$] (29); 236 (19); 218 (27); 192 (28); 145 (85); 101 (91); 110 (32); 97 (47); 85 (100) 67 (43)

Izomer *cis* $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,9 (szeroki singlet 1H, -COOH); 4,67 (1H, qd, $J=7,2$ i $6,4$; $>\text{CHO}$ -); 3,64 (1H, dd, $J=9,7$ i $6,0$ Hz; $-\text{CH}(\text{COOH})-$); 2,71 (1H, ddd, $J=13,2$ i $7,2$ i $6,0$ Hz; jeden z $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2-$); 2,16 (1H, ddd, $J=13,2$ i $9,7$ i $6,4$ Hz; jeden z $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2-$); 1,52-1,85 (2H, m; $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})-$); 1,23 (20H; m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$); 0,86 (3H; t, $J=6,6$ Hz; CH_3-);

5-Butylo-3-metylenodihydro-furan-2-on (287)

Postępując według metody podanej dla syntezy laktonu **272**, wychodząc z 0,5 g (6 mmoli) 1-heksenu otrzymano 0,4 g (2,7 mmoli), co stanowi 45 % wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego 5-butylo-3-metylenodihydro-furan-2-onu (**287**) są następujące:

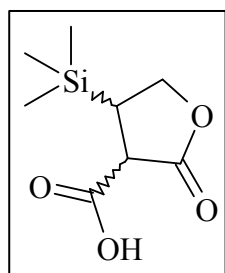


$n_D^{20} = 1,4588$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,18 (1H, t, $J=2,8$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 5,58 (1H, t, $J= 2,4$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 4,48 (1H, tt, $J= 7,4$ i 5,9 Hz $>\text{CHO}$ -); 3,17 (1H, ddt, $J= 17,0$ i 7,4 i 2,4 Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,54 (1H, ddt, $J= 17,0$ i 5,9 i 2,8 Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 1,25-1,75 (6H, m, $-\text{CH}_2-$ łańcucha bocznego); 0,92 (3H, t, $J= 7,4$ Hz $-\text{CH}_3$). IR (film cm^{-1}): 1777 (s), 1675 (w); 1289 (m); 1124 (m); 945 (m). MS (m/z) (%): 155 [$\text{M}+\text{H}$] (5); 139 (1); 125 (5); 111 (7); 108 (17); 97 (100); 69 (32).

Diastereoizomery kwasu tetrahydro-4-(trimetylosililo)-2-oxofuran-3-karboksyłowego (289)

Wychodząc z 0,5 g (5 mmoli) trimetylowinylosilanu i postępując analogicznie do syntezy laktonu **271** otrzymano 0,7 g (3,5 mmoli) mieszaniny diastereoizomerów kwasu tetrahydro-4-(trimetylosililo)-2-oxofurano-3-karboksyłowego (**289**).

Dane spektroskopowe odczytane z widma $^1\text{H NMR}$ mieszaniny diastereoizomerów (34 % izomeru *cis* oraz 66 % izomeru *trans*) są następujące:



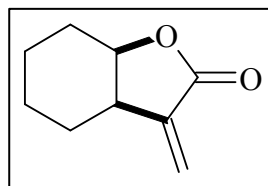
Temperatura topnienia mieszaniny = 52-55 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

Diastereoizomer *cis* (34% wg $^1\text{H NMR}$): 5,9-6,3 (1H, szeroki singlet, $-\text{COOH}$); 4,14 (1H, dd $J= 12,4$ i 6,2 Hz, jeden z $-\text{CH}_2\text{O}-$); 3,64 (1H, dd, $J= 12,4$ i 8,9 Hz; jeden z $-\text{CH}_2\text{O}-$); 2,56 (1H, ddd, $J= 8,9$ i 8,5 i 6,2 Hz $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}$); 2,47 (1H, d, $J= 8,5$ Hz; HOOCCH); 0,15 (6H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$);

Diastereoizomer *trans* (66% wg $^1\text{H NMR}$): 5,9-6,3 (1H, szeroki singlet, $-\text{COOH}$); 4,37 (1H, dd $J= 9,7$ i 7,7 Hz; jeden z $-\text{CH}_2\text{O}-$); 3,55 (1H, dd, $J= 9,7$ i 4,0 Hz; jeden z $-\text{CH}_2\text{O}-$); 2,67 (1H, ddd, $J= 13,0$ i 7,7 i 4,0 Hz $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}$); 2,40 (1H, d, $J=13,0$ Hz HOOCCH); 0,13 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 3400 (s,b), 1770 (s), 1711 (s), 1271 (m), 1132 (m). MS – rozkład w temperaturze pracy aparatu.

7-Metyleno-9-oksabicyklo [4,3,0]nonan-8-on (206)

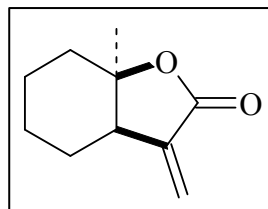
Wychodząc z cykloheksenu 1,0 g (12 mmoli) cykloheksenu postępując zgodnie z procedurą opisaną dla laktonu **272** otrzymano 0,6 g (4,2 mmoli) 7-metyleno-9-oksabicyklo [4,3,0]nonan-8-onu (**206**), co stanowi 35 % wydajności reakcji. Dane fizyczne i spektroskopowe α -metylenolaktonu **206** są następujące:



$n_D^{20} = 1,4978$ [lit.¹⁹¹ $T_w = 40^\circ/0,2$ T]; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,18 (1H, d, $J = 2,4$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 5,51 (1H, d, $J = 2,2$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 4,47 (1H, m, $J = 11,6$ i $6,4$ Hz $>\text{CHO}-$); 2,99 (m, $J = 6,4$ i $3,9$ i $2,4$ i $2,2$ Hz $>\text{CH}-\text{C}(=\text{CH}_2)-$); 1,26-1,90 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$); IR (film, cm^{-1}): 1774 (s); 1670 (m), 817 (w). MS (m/z) (%): 152 [M^+] (5); 137 (2); 124 (100); 106 (23); 95 (73); 79 (43); 67 (81).

1-Metylo-7-metyleno-9-oksabicyklo [4,3,0]nonan-8-on (231):

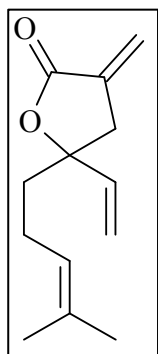
Postępując w sposób analogiczny do procedury opisanej dla laktonu **272**, wychodząc z 1 g (10 mmoli) 1-metylocykloheksenu otrzymano 0,76 g (4,6 mmoli) α -metylenolaktonu **231**, co stanowi 46% wydajności. Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego 1-metylo-7-metyleno-9-oksabicyklo [4,3,0]nonan-8-on (**231**) są następujące:



$n_D^{20} = 1,4962$ [lit.²⁰² $T_w = 60^\circ/0,05$ T]; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,20 (1H, d, $J = 3,0$ jeden z $=\text{CH}_2$); 5,44 (1H, d, $J = 2,7$, jeden z $=\text{CH}_2$); 2,73 (1H, m, $J = 5,9$ i $3,0$ i $2,7$ $>\text{CH}-\text{CH}_2-$); 1,71-1,92 (m, 4H, protony pierścienia cykloheksanowego); 1,46 (3H, s, CH_3-); 1,25-1,61 (4H, m, protony pierścienia cykloheksanowego); MS (m/z) (%): 167 [$\text{M} + \text{H}$] (100); 151 (14); 138 (10); 123 (61); 108 (9); 95 (18); 79 (8); 67 (10) IR (film, cm^{-1}): 1776 (s), 1676 (m); 1168 (m); 936 (m)

3-Metyleno-5-(4-metylopent-3-en-1-ylo)-5-winylo-dihydrofuran-2-on (295)

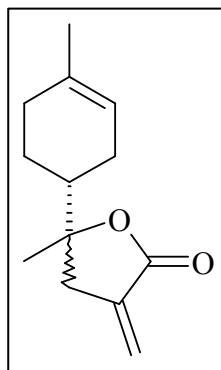
Wychodząc z 0,5 g (3,6 mmoli) β -myrcenu i postępując zgodnie z procedurą opisaną dla laktonu **272** otrzymano 0,26 g (1,3 mmoli) 3-metyleno-5-(4-metylopent-3-en-1-ylo)-5-winylo-dihydrofuran-2-on (**295**), co stanowi 36 % wydajności reakcji. Dane fizyczne i spektroskopowe α -metylenolaktonu **295** są następujące



$n_D^{20} = 1,4885$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,22 (1H, m, jeden z $>\text{C}=\text{CH}_2$); 5,85 (1H, dd, $J=17,2$ i 11,0 Hz $\text{CH}_2=\text{CH}$ -); 5,60 (1H, m, jeden z $=\text{CH}_2$); 5,22 (1H, d, $J=17,2$ Hz jeden z $\text{CH}_2=\text{CH}$ -); 5,17 (1H, d, $J=11,0$ Hz jeden z $\text{CH}_2=\text{CH}$ -); 5,06 (1H, t, $J=5,6$ Hz $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$ -); 2,82 (2H, s, $-\text{CH}_2-$ w pierścieniu laktonowym); 2,06 (2H, m, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,76 (2H, t, $J=8,2$ Hz $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,67 (3H, s, jedna z $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,59 (3H, s, jedna z $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); IR (film, cm^{-1}): 1766 (s); 1665 (w); 1276 (m), 1072 (w), 934 (w). MS (m/z) (%): 207 [$\text{M} + \text{H}$] (59); 189 (54); 173 (8); 161 (100); 145 (35); 133 (18); 121 (80); 105 (29); 93 (48); 67 (4).

(5S)-5-Metylo-5-(4-metylocykloheks-3-en-1-ylo)-3-metylenodihydrofuran-2-on (296)

Postępując według metody podanej dla syntezy laktonu **272**, wychodząc z 0,5 g (3,6 mmoli) *R*-(+)-limonenu otrzymano 0,28 g (1,4 mmoli), co stanowi 38 % wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanej mieszaniny diastereoizomerycznej (5*S*)-5-metylo-5-(4-metylocykloheks-3-en-1-ylo)-3-metylenodihydrofuran-2-on (**296**) są następujące:



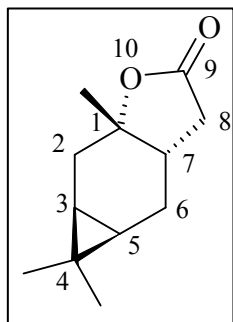
$n_D^{20} = 1,5085$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,18 (1H, t, $J=2,8$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); 5,57 (1H, t, $J=2,4$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); 5,33 (1H, m, $>\text{C}=\text{CH}$ -); 2,89 (dt, $J=17,1$ i 2,8 Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,58 (1H, dt, $J=17,1$ i 2,4 Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 1,70-2,12 (6H, m, $-\text{CH}_2-$ w pierścieniu cykloheksanowym); 1,61 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)-$); 1,32 (3H, s, $>\text{CCH}_3(\text{O})-$); IR (film, cm^{-1}): 1768 (s); 1668 (w); 1296 (s); 1060 (m). MS (m/z) (%): 207 [$\text{M} + \text{H}$] (40); 189 (9); 161 (15); 121 (100); 111 (37); 93 (27); 93 (27); 83 (19).

(1S, 3S, 5R, 7S) 1,4,4-Trimetylo-10-oksatricyklo[5,3,0,0^{3,5}]dekan-9-on (299) i

(1S, 3S, 5R, 7S) 1,4,4-trimetylo-8-metyleno-10-oksatricyklo[4,3,1,0^{3,5}]dekan-9-on (300)

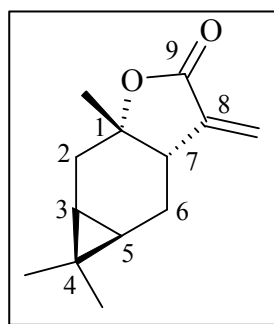
Wychodząc z 1 g (7,3 mmoli) (+)-3-karenu i postępując w sposób analogiczny do syntezy laktonów **272** i **275**, uzyskano z 42% wydajnością nasycony lakton **299** oraz z 36% wydajnością α -metylenolakton **300**. Ich stałe fizyczne i spektroskopowe przedstawiają się następująco:

(1*S*, 3*S*, 5*R*, 7*S*) 1,4,4-trimetylo-10-oksatricyklo[5,3,0,0^{3,5}]dekan-9-on (**299**):



$[\alpha]_D^{20} = +14,2$ (c 1,72 CHCl_3) {lit.²⁰⁴ $[\alpha]_D^{20} = +16,0$ (c 2,08 MeOH)}; $n_D^{20} = 1,5032$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,92 (1H, dd, $J = 18,6$ i $11,1$ Hz jeden z CH_2 -pierścienia laktonowego); 2,45 (1H, dd, $J = 18,6$ i $4,6$ Hz jeden z CH_2 -pierścienia laktonowego); 2,28 (1H, m, $J = 11,1$ i $4,6$ Hz $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}<$); 2,13 (1H, dd, $J = 15,0$ i $6,8$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ H-2); 1,72 (1H, dd, $J = 15,0$ i $6,8$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ -2); 1,35 (3H, s, $>(\text{CH}_3)\text{CO}-$); 1,02 (3H, s, jeden z $(\text{CH}_3)_2<$); 0,96 (3H, s, jeden z $(\text{CH}_3)_2<$); 0,84 (1H, m, jeden z $-\text{CH}_2-$ -6); 0,82 (1H, m, H-5); 0,59-0,75 (2H, m, jeden z $-\text{CH}_2-$ 6 i $>\text{CH}$ -3).

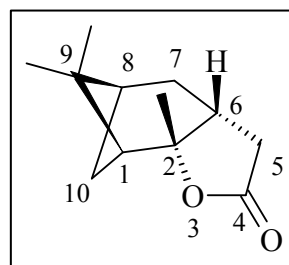
(1*S*, 3*S*, 5*R*, 7*S*) 1,4,4-trimetylo-8-metyleno-10-oksatrycyklo[4,3,1,0^{3,5}]dekan-9-on (**300**):



$[\alpha]_D^{20} = -46$ (c 1,85 CHCl_3); $n_D^{20} = 1,5321$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 5,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz jeden z $=\text{CH}_2$); 2,69 (1H, m, proton metinowy pierścienia laktonowego); 2,07 (1H, dd, $J = 14,6$ i $6,8$ Hz jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2-$); 1,88 (1H, dd, $J = 14,6$ i $5,1$ Hz jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2-$); 1,30 (3H, s, $>\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$); 1,1 (1H, m, jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}<$); 0,91 i 0,90 (6H, dwa s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$); 0,81 (1H, m, jeden z $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}<$); 0,44-0,56 (2H, m, protony cyklopropanowe). IR (film, cm^{-1}): 1768 (s), 1668 (w), 1296 (s), 1060 (m); MS (m/z) (%): 206 [M^+] (53); 191 (23); 177 (13); 163 (53); 145 (25); 121 (22); 110 (98); 96 (73); 82 (100); 67 (30).

(1*R*, 2*S*, 6*R*, 8*S*) 2,9,9-Trimetylo-3-oksatrycyklo[6.1.1.0^{2,6}]dekan-4-on

Wychodząc z 0,5 g (3,6 mmoli) (-)- α -pinenu, postępując analogicznie do syntezy laktonu **275**, otrzymano 0,27 g (1,4 mmola) nasyconego laktonu **304** (38% wydajności reakcji). Stałe fizyczne i spektroskopowe uzyskanego (1*R*, 2*S*, 6*R*, 8*S*) 2,9,9-trimetylo-3-oksatrycyklo[6.1.1.0^{2,6}]dekan-4-onu (**304**) są następujące:

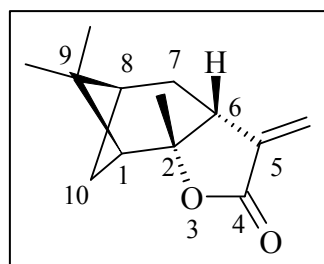


$[\alpha]_D^{20} = +10,1$ (c 2,25 aceton) [lit.²⁰⁶ +8,7, c 1,8 aceton]; $n_D^{20} = 1,5032$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,15 (1H, dd, $J = 18,6$ i $11,3$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ 5); 2,53 (1H, ddt, $J = 11,3$ i $4,3$ i $3,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ 5); 2,36 (1H, dd, $J = 18,6$ i $3,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ 5); 2,28 (H, ddd, $J = 10,0$ i $6,0$ i $8,1$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ 10); 2,23 (1H, ddd, $J = 14,0$ i $11,2$ jeden z $-\text{CH}_2-$ 7); 2,20 (1H, dd, $J = 6,0$ i $5,2$ Hz, H-1); 1,94 (1H, ddd, $J = 8,1$ i $5,2$ i $3,0$ Hz, H-8); 1,53 (1H, ddd,

$J= 14,0$ i $4,3$ i $3,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-7$); $1,47$ (3H, s, CH_3-); $1,32$ i $0,93$ (6H, dwa s, $(\text{CH}_3)_2<$); $1,09$ (1H, d, $J= 11,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-10$); MS (m/z) (%): 195 [M +H] (70); 179 (50); 161 (13); 151 (52); 139 (60); 119 (40); 108 (42); 93 (61); 81 (100); 67 (61). IR (film, cm^{-1}): 1780 (s); 1224 (m), 1188 (m).

4(1*R*,2*R*,6*R*,8*R*)-2,9,9-Trimetylo-5-metyleno-3-oksatricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dekan-4-on (305)

Wychodząc z $0,5$ g ($3,6$ mmoli) (-)- α -pinenu, z wydajnością 35% ($0,26$ g, $1,26$ mmoli) otrzymano, α -metylenolakton **305**. Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego (*1R,2R,6R,8R*)-2,9,9-trimetylo-5-metyleno-3-oksatricyclo[6.1.1.0^{2,6}]dekan-4-onu są następujące: (**305**):



$[\alpha]_D^{20} = +35$ (c $2,01$ CHCl_3); temperatura topnienia = $73-75$ °C. ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 6,25$ (1H, d, $J=2,9$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); $5,61$ (1H, d, $J=2,5$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); $2,95$ (1H, dq, $J=10,8$ i $2,8$ Hz, H-6); $2,54$ (1H, ddt, $J= 13,5$ i $10,8$ i $2,2$ Hz, $-\text{CH}_2-7$); $2,22$ (1H, ddd, $J= 12,0$ i $6,0$ i $2,2$ Hz, H-8); $2,21$ (1H, d, $J=5,4$, Hz H-1); $1,93$ (1H, dddd, $J= 11,0$ i $6,0$ i $5,4$ i $2,2$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-10$); $1,76$ (1H, dt, $J= 13,5$ i $3,3$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-7$); $1,47$ (3H, s, $-\text{CH}_3$ C-2); $1,28$ (3H, s, jedna z $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$); $1,02$ (1H, dd, $J= 12,0$ i $11,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-10$); $0,90$ (3H, s, jedna z $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$). IR (KBr, cm^{-1}): 1758 (s); 1655 (m); 1288 (m); 1066 (m), 1016 (m). MS (m/z) (%): 207 [M+H] (100); 191 (16); 136 (41); 151 (21); 135 (22); 121 (26); 107 (25); 91 (34) 79 (44).

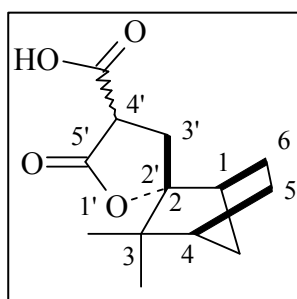
**(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*)-2,9,9-Trimetylo-5-metyleno-3-oksatricyclo
[6.1.1.0^{2,6}]dekan-4-on (306)**

Postępując w sposób analogiczny do syntezy (+)- α -metylenolaktonu (**305**), biorąc jako substrat wyjściowy (+) pinen otrzymano (-) α -metylenolakton (**306**). Jego skręcalność właściwa (c $1,29$, CHCl_3) wynosi -30° .

**3,3-Dimetylo-4'-metylenodihydro-5'-H-spiro[bicyklo[2.2.1]heptan-2,2'-
furan]-5'-on (311)**

Wychodząc z 1 g (7,2 mmoli) (\pm) kamfenu, zgodnie procedurą opisaną dla laktonu **272**, otrzymano mieszaninę diastereoizomerycznych karboksylaktonów (**310**), które poddano następnie dekarboksylacyjnej metylenacji, uzyskując 0,59 g (2,88 mmola) α -metylenolaktonu **311**, co stanowi 40% wydajności reakcji.

Dane fizyczne i spektroskopowe mieszaniny diastereoizomerów (50% do 50% wg ^1H NMR) kwasu 3,3-dimetylo-5'-oksodihydro-3'H-spiro[bicyklo[2.2.1]heptano-2,2'-furano]-4'-karboksylowego (**310**) są następujące:

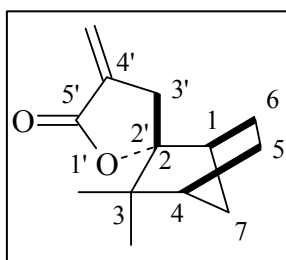


Temperatura topnienia 102-104°C; ^1H NMR, CDCl_3 δ : diastereoizomer **1**: 8,25 (1H, szeroki singlet, -COOH); 3,60 (1H, m, dd, $J=11,5$ i $8,7$ Hz; $>\text{CH}-\text{COOH}$); 2,60 (1H, dd, $J=13,4$ i $8,7$ Hz; jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,41 (1H, dd, $J=13,4$ i $11,5$ Hz; jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 1,17 – 2,61 (8H, m, $-\text{CH}_2-$ i $-\text{CH}<$), 1,00 (3H, s, jedna z $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 0,94 (3H, s, jedna z $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

diastereoizomer **2**: 8,00-8,50 (1H, szeroki singlet, -COOH); 3,55 (1H, m, dd, $J=11,0$ i $8,8$ Hz; $\text{COOH}-\text{CH}<$); 2,53 (1H, dd, $J=13,5$ i $8,8$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,47 (1H, dd, $J=13,5$ i $11,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 1,17 – 2,61 (8H, m, $-\text{CH}_2-$ i $-\text{CH}<$), 1,01 (3H, s, jedna z $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 0,97 (3H, s, jedna z $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (s,b), 1773 (s), 1715 (s), 1260 (m), 1193 (m), 1125 (m). MS (m/z) (%): 194 [$\text{M}-\text{CO}_2 + \text{H}$] (28), 179 (5); 166 (7); 134 (21); 126 (24); 111 (100); 83 (27); 67 (35)

Dane fizyczne i spektroskopowe (\pm) 3,3-dimetylo-4'-metylenodihydro-5'H-spiro[bicyklo[2.2.1]heptan-2,2'-furan]-5'-on (**311**) są następujące:



temperatura topnienia= 73-74°C; ^1H NMR (CDCl_3) (600 MHz) δ : 6,13 (1H, t, $J=2,8$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); 5,57 (1H, t, $J=2,7$ Hz, jeden z $=\text{CH}_2$); 2,91 (1H, dt, $J=17,0$ i $2,7$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,80 (1H, dt, $J=17,0$ i $2,8$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ pierścienia laktonowego); 2,15 (1H, dd, $J=6,4$ i $1,1$ Hz, H-1);

2,10 (1H, dd, $J=10,4$ i $1,8$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-7$); 1,85 (1H, d, $J=1,8$ Hz H-4); 1,58 (1H, ddd, $J=12,4$ i $10,1$ i $3,2$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-6$); 1,52 (1H, ddd, $J=13,2$ i $6,5$ i $3,2$ jeden z $-\text{CH}_2-5$);

1,33 (1H, ddd, $J = 12,4$ i $6,5$ i $1,3$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-6$); 1,25 (ddd, $J = 13,2$ i $10,1$ i $1,3$ jeden z $-\text{CH}_2-5$); 1,21 (1H, d, $J = 10,4$, jeden z $-\text{CH}_2-7$); 0,99 (3H, s, jeden z $-\text{CH}_3$); 0,95 (3H, s, jeden z $-\text{CH}_3$);

^{13}C NMR δ , ppm (CDCl_3): 169,9; 136,5; 120,5; 93,7; 49,2; 49,1; 44,0; 34,8; 32,1; 25,7; 24,4; 24,1; 22,2. DEPT (CDCl_3): sygnały dodatnie: 34,8; 32,1; 24,1; 22,2; sygnały ujemne: 49,2; 49,1; 25,7; 24,4. MS (m/z) (%): 207 [$M+1$] (40); 191 (13); 133 (24); 138 (72); 123 (100); 121 (67); 108 (56); 95 (64); 79 (45); 67 (94). IR (KBr, cm^{-1}): 1759 (s); 1667 (w); 1120 (w); 975 (w)

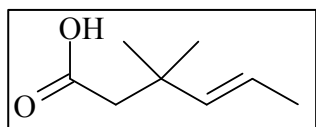
Dane krystalograficzne związku: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 206,27$, bezbarwna płytką, wymiary kryształu $0,70 \times 0,20 \times 0,02$ mm, układ trójskośny, grupa przestrzenna $P-1$, $a = 6,297(3)$, $b = 9,274(4)$, $c = 9,810(4)$ Å, $\alpha = 90,95(3)$, $\beta = 92,04(3)$, $\gamma = 105,64(4)$ °, $V = 551,1(4)$ Å³, $Z = 2$, $D_c = 1,243$ Mg m⁻³, $T = 100(2)$ K, $R = 0,037$, $wR = 0,090$ (1803 refleksów z $I > 2\sigma(I)$) dla 208 parametrów.

Laktony syntezowane z tlenku mezytylu

Kwas (*E*) 3,3-dimetylo-4-heksenowy (315)

Do kolby zawierającej 0,9 g (0,025 mola) borowodorku sodu rozpuszczonego w 80 ml metanolu z 0,5 ml wody wkrapłano powoli (3 godz.) przy intensywnym mieszaniu w temperaturze pokojowej roztwór 4,9 g (6,1 ml; 0,05 mola) 4-metylopent-3-en-2-onu (tlenku mezytylu) (312) w 50 ml metanolu. Przebieg reakcji obserwowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po całkowitym zakończeniu reakcji (4 godz.) odparowano rozpuszczalnik organiczny na wyparce próżniowej. Do pozostałości dodano 100 ml eteru dietylowego i zakwaszono 2M kwasem solnym aż do całkowitego rozpuszczenia się nieorganicznych pozostałości. Warstwę eterową oddzielono, a fazę nieorganiczną ekstrahowano dodatkowo eterem dietylowym (2 x 70 ml). Połączone eterowe ekstrakty przemywano nasyconym roztworem chlorku amonu, wodą i solanką doprowadzając do obojętnego pH. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 4,5 g (0,045 mola) 4-metylo-pent-3-en-2-olu (313), co stanowi 90% wydajności reakcji. Następnie otrzymany alkohol Otrzymany α,β nienasycony alkohol (313) 4,5 g (0,045 mola) rozpuszczono w 25 ml (0,13 mola) ortoocetanu etylu, dodano kilka kropli kwasu propionowego i ogrzewano przez 2 godz. w temperaturze 142 °C, oddestylowując tworzący się w reakcji alkohol etylowy. Po całkowitym przereagowaniu alkoholu oddestylowano nadmiar ortoocetanu etylu uzyskując 7 g (0,041

mola) surowego, znanego estru etylowego (**314**), co stanowi 91 % wydajności reakcji. Ester otrzymany w poprzednim etapie (**314**) rozpuszczono w 100 ml metanolu i dodano 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasu. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4 godz., śledząc przebieg reakcji za pomocą TLC. Po całkowitej hydrolizie estru mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i odparowano na wyparce obrotowej metanol. Celem oczyszczenia soli potasowej kwasu od organicznych pozostałości, do kolby dodano 100 ml wody i ekstrahowano je (3 x po 50 ml) eterem dietylowym. Następnie dodano 100 ml eteru i mieszaninę zakwaszono, intensywnie mieszając, 10% kwasem solnym, aż do uzyskania pH około 3. Warstwę eterową oddzielono, a fazę nieorganiczną wyekstrahowano dodatkowo dwoma porcjami eteru po 50 ml. Połączone roztwory eterowe przemywano wodą i solanką, doprowadzając do obojętnego pH. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika organicznego uzyskano 3 g (0,02 mola) kwasu (*4E*)-3,3-dimetyloheks-4-enowego (**315**), co stanowi 51 % wydajności w stosunku do wyjściowego nienasyconego alkoholu. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego kwasu (**315**) podane są poniżej:



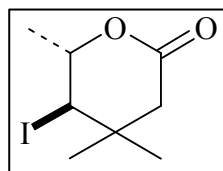
$n_D^{20} = 1.4383$ (lit.²¹⁰ $n_D^{20} = 1.4383$); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5,53(1H, dd, $J = 15,5$ i $1,0$ Hz CH₃CH=CH-), 5,31 (1H, dq, $J = 15,5$ i $5,9$ Hz-CH=CH-); 2,27 (2H, s, -CH₂-COOH); 1,63 (3H, dd, $J = 5,9, 1,0$ Hz, =CH-CH₃); 1,12 (s, 6H, -C(CH₃)₂-). IR (film, cm⁻¹) 2600-3200 (s,b), 1709 (s), 1214 (m), 970 (m). MS (m/z) (%): 142 [M] (11); 127 (14); 109 (8); 97 (16); 83 (99); 67 (41); 55 (100)

5-Jodo-4,4,6-trimetylotetrahydro-2H-piran-2-on (**317**) i 5-(1-jodoetylo)-4,4-dimetylodihydrofuran-2(3H)-on (**316**)

γ,δ -Nienasycony kwas (**315**) (3 g, 0,021 mola) rozpuszczono w 50 ml eteru dietylowego, dodano 30 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej wkraplano wodny roztwór jodu 10,6 g (0,042 mola) w jodku potasu 6,9 g (0,042 mola). Wkraplanie prowadzono przez cztery godziny aż do uzyskania trwałego zabarwienia jodem warstwy eterowej. Postęp reakcji śledzono dodatkowo sprawdzając przy użyciu TLC obecność substratu w warstwie wodnej, zakwaszając próbki HCl i ekstrahując eterem dietylowym. Po całkowitym zakończeniu reakcji do roztworu dodano 5 g (0,08 mola) tiosiarczanu sodu mieszając intensywnie jeszcze przez 5 minut. Następnie warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą i solanką do obojętnego pH. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 2,8 g (0,017 mola) (wydajność 81%) mieszaniny δ -jodo- γ -laktonu (**316**) i γ -jodo- δ -laktonu (**317**) w stosunku wg

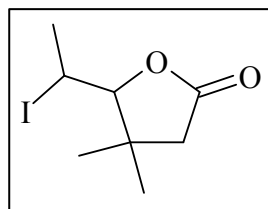
GC 49:51. Separacji czystych jodolaktonów dokonano na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan – eter dietylowy 30:1, zwiększając stopniowo polarność aż do stosunku 2:1. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanych związków są następujące:

5-jodo-4,4,6-trimetylotetrahydro-2H-piran-2-on (**317**):



temperatura topnienia: 37-39 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.75 (1H, dq, $J = 11.0, 6.1$ Hz, $>\text{CHO}-$), 3.95 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $-\text{CHI}-$), 2.72 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$), 2.45 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$), 1.67 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.15 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 1.12 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$). IR (film, cm^{-1}): 1735 (s), 1372 (m), 1239 (s), 1131 (m), 1053 (s). MS (m/z) (%): 269 [$\text{M}+1$] (3); 253 (tr); 141 (100); 127 (14); 113 (13); 95 (28); 83 (14); 69 (14)

5-(1-Jodoetylo)-4,4-dimetylodihydrofuran-2(3H)-on (**316**):

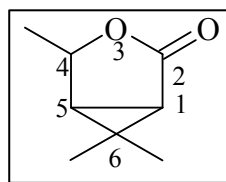


temperatura topnienia: 28-30 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.37 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, $>\text{CHO}-$), 4.06 (1H, dq, $J = 9.5$ i 6.7 Hz, $-\text{CHI}-$), 2.53 (1H, d, $J = 17.2$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$), 2.37 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, jeden z $-\text{CH}_2-$) 2.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CHI}-\text{CH}_3$), 1.54 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 1.17 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$). IR (film, cm^{-1}): 1783 (s), 1177 (s), 984 (m); MS (m/z) (%): 269 [$\text{M}+1$] (6); 253 (tr); 223 (tr); 167 (1); 141 (59); 113 (16); 113 (13); 95 (19); 83 (18); 69 (100)

4,6,6-Trimetylo-3-oksa-bicyclo[3.1.0]heksan-2-on (**318**)

W kolbie okrągłodennej umieszczono 1 g (3,7 mmola) γ -jodo- δ -laktonu (**317**) w 20 ml chlorku metylenu i 1,1 ml (1,13 g 7,4 mmola) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (DBU). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 0,5 godziny, sprawdzając jej przebieg za pomocą chromatografii TLC oraz GC. Celem usunięcia DBU po zakończeniu reakcji do roztworu dolano 20 ml 2M roztworu kwasu solnego i mieszano dodatkowo przez 5 minut. Roztwór chlorku metylenu z produktem oddzielono, a warstwę nieorganiczną wyekstrahowano dodatkowo 2 x 30 ml chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodorowęglanem sodu, wodą i solanką aż do uzyskania pH obojętnego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku 10:1, zwiększając stopniowo udział eteru dietylowego aż do stosunku 2:1. Uzyskano 0,4 g (3,3 mmola) czystego bicyklicznego laktonu (**318**), co stanowi 90% wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego związku są następujące:

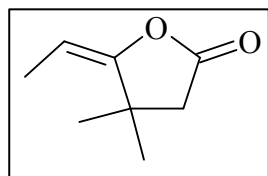


$n_D^{20}=1.4643$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.35 (1H, q, $J=6.3$, H-4), 1.95 (1H, d, $J=6.1$, H-1), 1.76 (1H, d, $J=6.1$, H-5), 1.38 (3H, d, $J=6.3$, $-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-$), 1.15 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 1,11 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 174,0; 74,2; 36,2; 30,9; 25,04; 23,38; 21,39; 14,67. $^{13}\text{C NMR DEPT}$ 135: sygnału dodatnie: 74,7; 36,72; 31,5; 25,6; 21,9; 15,2 sygnały ujemne: brak. IR (film, cm^{-1}) 1772 (s), 1385 (m), 1181 (m), 1045 (s); MS (m/z) (%): 141 [M+1] (72); 129 (21); 115 (29); 103 (6); 95 (14); 87 (100); 69 (8); 57 (56)

(E)-5-Etylideno-4,4-dimetylo-dihydro-furan-2-on (321)

W kolbie okrągłodennej umieszczono 1 g (3,7 mmola) δ -jodo- γ -laktonu (**316**) w 20 ml chlorku metylenu i 1,1 ml (1,13 g 7,4 mmola) DBU i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 12 godzin, sprawdzając postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC oraz GC. Po zakończeniu reakcji do roztworu dodano 20 ml 2M roztworu kwasu solnego i mieszano dodatkowo przez 5 minut. Roztwór chlorku metylenu z produktem oddzielono, a warstwę nieorganiczną ekstrahowano dodatkowo (2 x 30 ml) chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodorowęglanem sodu, wodą i solanką aż do uzyskania pH obojętnego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku 10:1, zwiększając stopniowo udział eteru dietylowego aż do stosunku 2:1. Uzyskano 0,3 g (2,2 mmola) nienasyconego laktonu (**321**), co stanowi 60% wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe uzyskanego produktu są następujące:



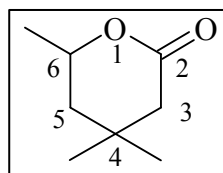
$n_D^{20}=1.5239$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,16 (1H, q, $J=7,6$ Hz; $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}-$), 2,51 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 1,67 (3H, d, $J=7,6$ Hz; $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}-$), 1,4 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$) IR (film, cm^{-1}) 1803 (s), 1695 (s), 1230 (m), 1082 (s); MS (m/z) (%): 141 [M+1] 1(14); 125 (6); 111 (4); 96 (57); 81 (100); 67 (38)

4,4,6-Trimetylotetrahydro-2H-piran-2-on (320)

Do roztworu 0,5 g (1,3 mmola) γ -jodo- δ -laktonu (**317**) w 10 ml bezwodnego benzenu, dodano 0,7 ml (0,75 g – 2,6 mola) wodoru tri-n-butylocyny oraz katalityczną ilość azaizobutyronitrylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 6 godz.,

sprawdzając przebieg reakcji za pomocą TLC. Następnie odparowano rozpuszczalnik na wyparce próżniowej i całość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Jako eluent zastosowano mieszaninę heksan-eter dietylowy, 30:1, wymywając najpierw organiczne związki cyny, następnie zwiększano polarność eluentu aż do 2:1, uzyskując ostatecznie, 0,12 g (0,84 mmola) nasyconego laktonu (**320**), co stanowi 65% wydajności reakcji.

Jego stałe fizyczne i spektroskopowe przedstawione są poniżej:



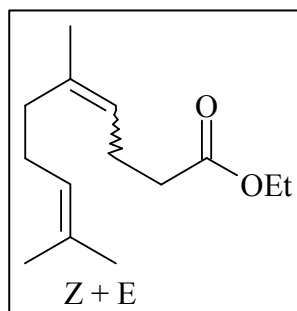
$n_D^{20}=1,4239$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,47 (1H, dqd, $J=12,1$ i $6,1$ i $3,2$ Hz; $-(\text{CH}_3)\text{CHO}-$); 2,35 i 2,20 (2H, dwa d, $J=16,5$ Hz $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, układ AB); 1,67 (1H, m, $J=12,3$ i $6,1$ i $1,2$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-5$); 1,44 (1H, m, $J=12,3$ i $12,1$ i $3,2$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-5$); 1,33 (3H, d, $J=6,1$; $-(\text{CH}_3)\text{CHO}-$); 1,03 i 1,06 (6H, dwa s, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$). IR (film, cm^{-1}): 1737 (s), 1246 (m), 1176 (m), 1047 (m)

Ester etylowy kwasu (*Z*), (*E*) 5,9-dimetylo-4,8-dekadienowego (**331**)

Mieszaninę racemicznego linalolu (10 ml, 8,6 g 0,052 mola), 30,6 ml (27,1 g 0,16 mola) ortoocetanu etylu i dodano kilka kropli kwasu propionowego. Ogrzewano przez 2 godz. w temperaturze 142°C , oddestylowując tworzący się w reakcji alkohol etylowy. Po oddestylowaniu nadmiaru ortoocetanu etylu otrzymano 9,9 g (0,042 mola, wydajność 80%) mieszaniny *Z* i *E* (40 do 60%) estru etylowego kwasu bishomogeranylowego (**331**).

Przeprowadzono także przegrupowanie Claisena dla czystego enancjometycznie (*R*)-linalolu, w skali i proporcjach pięciokrotnie mniejszych, od podanych powyżej, uzyskując te same wydajności i skład izomeryczny estrów. Kilkukrotne próby rozdziału estrów (eluent heksan:ocetan etylu 10:1) oraz kwasów (eluent heksan:eter dietylowy 2:1 z niewielkim dodatkiem kwasu octowego) zakończyły się niepowodzeniem.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanej mieszaniny (*Z*) i (*E*) estru (**331**) podano poniżej:



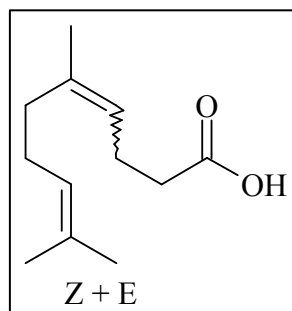
$n_D^{20}=1,4608$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,21 (2H, m, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ i $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$); 4,0 (2H, q, $J=7,3$ Hz $-\text{O}-\text{CH}_2-$); 2,04-2,38 (8H, m, protony metylenowe). Izomer *Z*: 1,70 (6H, s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,58 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$). Izomer *E*: 1,70 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), 1,58 (6H, s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,04 (3H, t, $J=7,3$ $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). IR (film, cm^{-1}):

1734 (s), 1645 (v), 1443 (m), 1375 (m), 1150 (m); MS (m/z) (%): 225 [M +H] (5); 181 (54); 109 (43); 81 (38); 69 (100)

Kwas (Z), (E) 5,9-dimetylo-4,8-dekadienowy (332)

Surowy ester (331) (9.9 g, 0,042 mola) rozpuszczono w 100 ml metanolu i dodano 3,5 g (0,063 mola) wodorotlenku potasu. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godz., śledząc przebieg reakcji za pomocą TLC. Po całkowitej hydrolizie estru mieszaninę reakcyjną poddano przeróbce, jak w przypadku kwasu 241. Uzyskano 7,4 g (0,038 mola) mieszaniny kwasów (Z) i (E)-5,9-dimetylodeka-4,8-dienowego (332) w stosunku (40 do 60 %), wg GC i widma ^1H NMR, co stanowi 76 % wydajności w stosunku do wyjściowego nienasyconego alkoholu – racemicznego linalolu.

Poniżej przedstawiono stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanej mieszaniny (Z) i (E) kwasów (332)

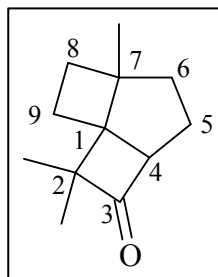


$n_D^{20}=1,4799$ ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5,00-5,12 (2H, m, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ i $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$); 2,30-2,40 (4H, m, dwie grupy metylenowe), 1,96-2,04 (4H, m, dwie grupy metylenowe); Izomer E: 1,67 (6H, s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,59 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$); Izomer Z: 1,65 (3H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), 1,57 i 1,58 (6H, dwa s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$). IR (film, cm^{-1}): 2600-3200 (s,b), 1715 (s), 1638 (w), 1233 (m), 975 (m) MS (m/z) (%): 196 [M+] (5); 181 (4); 163 (3); 153 (68); 135 (22); 123 (8); 109 (31); 93 (20); 81 (32); 69 (100)

2,2,7-Trimetylotrycyklo[5.2.0.0^{1,4}]nonan-3-on (333)

W kolbie okrągłodennej umieszczono 3 g (0,015 mola) mieszaniny kwasów (Z) i (E)-5,9-dimetylodeka-4,8-dienowego (332) i dodano 20 ml kwasu octowego z rozpuszczonymi wcześniej 5,7 g (0,0225 mola) jodu. Całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 0,5 h. Przebieg reakcji śledzono za pomocą GC oraz TLC. Po stwierdzeniu braku substratu w mieszaninie reakcyjnej oddestylowano większą część kwasu octowego (obecność w mieszaninie jodu skutecznie utrudnia całkowite usunięcie rozpuszczalnika tą metodą). Mieszaninę poreakcyjną dodano następnie do zlewki zawierającej 100 ml wody i 50 ml eteru dietylowego i dodawano, intensywnie mieszając, stałego NaHCO_3 , aż do całkowitego zobojętnienia znajdujących się w roztworze pozostałości

kwasy octowe. Do otrzymanego roztworu dodano następnie nadmiaru tiosiarczanu sodu, aż do rozłożenia znajdującego się w roztworze jodu (roztwór traci intensywnie-brązowe zabarwienie). Warstwę eterową oddzielono i wodny roztwór ekstrahowano dodatkowo (3 x 50 ml) eterem dietylowym. Połączone roztwory eterowe przemyto następnie wodą i solanką. Po wysuszeniu nad bezwodnym Na_2SO_4 produkt poddano oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan – eter dietylowy 10:1, zwiększając stopniowo ilość składnika polarnego, aż do proporcji 2:1. Otrzymano 2,3 g (0,012 mola) tricyklicznego ketonu (**333**), co stanowi 79 % wydajności. Jego stałe fizyczne i spektroskopowe przedstawiają się następująco:



Temperatura topnienia = 105-106 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (300 MHz) δ : 2,03 (1H, d, $J=4,4$ Hz $>\text{CH}-$), 1,81 (1H, ddt, $J= 11,6$ i $9,5$ i $6,2$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ przy C-5), 1,12-1,67 (m, 8H, protony metylenowe), 0,83 (3H, s, jedna z grup $-\text{CH}_3$ na C-2), 0,77 (3H, s, jedna z grup $-\text{CH}_3$ na C-2), 0,69 (3H, s, $-\text{CH}_3$ przy C-7);

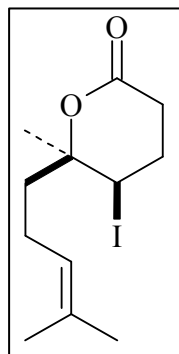
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (600 MHz) δ : 2,21(1H, d, $J=4,6$ Hz); 1,98 (1H, dddd, $J= 12,6$ i $9,7$ i $7,5$ i $4,3$ Hz, jeden $-\text{CH}_2-$ z C-5); 1,76 (1H, ddd, $J= 11,8$ i $9,7$ i $6,0$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ H-6); 1,5-1,74 (4H, m, H-8 i H-9); 1,47 (ddd, $J= 11,8$ i $4,3$ i $2,8$ Hz, jeden z $-\text{CH}_2-$ H-6); 1,40 (1H, ddd, $J= 12,6$ i $6,0$ i $2,8$ Hz jeden z $-\text{CH}_2-$ H-5); 0,96 i 0,92 (6H, dwa s, $(\text{CH}_3)_2-$); 0,81 (3H, s, CH_3-). $^{13}\text{C NMR}$ δ : 222,8; 62,0; 61,5; 55,9; 54, 1; 31,5; 28,7; 27,1; 25,1; 13,6; 11,3 ; 9,3 DEPT 135: sygnały dodatnie: 62,0; 13,6; 11,3; 9,3 Sygnały ujemne: 31,5; 28, 7; 27,1; 25,1. IR (KBr, cm^{-1}): 1743(s), 1459 (m), 1090 (m); MS (m/z) (%): 178 [M^+] (100); 163 (17); 149 (15); 135 (32); 122 (46); 108 (71); 93 (38); 79 (22); 67 (30).

Jodolaktonizacja kwasu (332)

Jodolaktonizację 2,4 g (0,012 mola) mieszaniny izomerów kwasu (**332**) o składzie wg GC 40% izomeru Z i 60% izomeru E, przeprowadzono analogicznie jak jodolaktonizację kwasu **241**. Uzyskano 3,5 g (0,01 mola) mieszaniny jodolaktonów o składzie wg GC: 32% i 34% diastereoizomerów δ -jodo- γ -laktonu oraz 34% γ -jodo- δ -laktonu, co stanowi 88 % wydajności teoretycznej. Otrzymaną mieszaninę jodolaktonów rozdzielano na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluentu mieszaninę heksan - eter dietylowy 15:1, zwiększając stopniowo ilość eteru aż do stosunku 2:1. Dwukrotne oczyszczenie na kolumnie chromatograficznej umożliwiło rozdział γ od δ -laktonów, natomiast rozdział mieszaniny

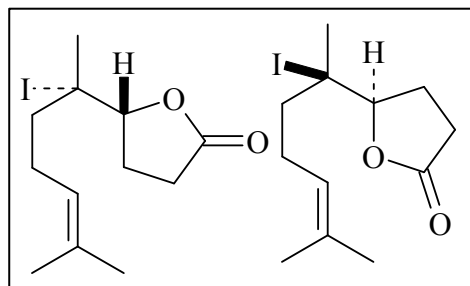
diastereomerycznych δ -jodo- γ -laktonów okazał się nieskuteczny. Stale fizyczne i spektroskopowe otrzymanych jodolaktonów są następujące:

5-jodo-6-metylo-6-(4-metylpent-3-enylo)tetrahydro-2H-piran-2-on (**343**):



Temperatura topnienia = 85,5-86 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,04 (1H, t, $J=6,2$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,86 (1H, t, $J=7,4$ Hz; $-\text{CHI}-$); 2,68 (1H, ddd, $J = 17,8$ i 10,7 i 4,7 Hz jeden z $-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_2-$); 2,57 (1H, ddd, $J = 17,8$ i 10,2 i 7,3 Hz jeden z $-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_2-$); 2,33 (1H, dtd, $J = 10,3$ i 7,3 i 4,7 Hz; jeden z $-\text{CHICH}_2-$); 2,16 (1H, ddt, $J= 10,7$ i 10,1 i 7,3 Hz; jeden z $-\text{CHICH}_2-$); 2,05-2,20 (4H, m $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1,68 i 1,63 (6H, dwa s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$). IR (KBr, cm^{-1}): 1748 (s), 1168 (m), 1072 (m). MS (m/z) (%): 322 [M^+] (śląd); 209 (1); 195 (100); 177 (38); 149 (10); 135 (39); 127 (48); 109 (55); 81 (48); 69 (72);

Mieszanina diastereoizomerycznych 5-(1-jodo-1,5-dimetyloheks-4-enylo)-dihydrofuran-2(3H)-onów (**341** i **342**)



$n_D^{20}=1,5440$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,07 (1H, m, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ obu diastereoizomerów); 4,33 (1H, t, $J = 7,1$ Hz; $>\text{CHO}-$ diastereoizomeru A*); 4,18 (1H, t, $J = 7,3$ Hz; $>\text{CHO}-$ diastereoizomeru B*); 1,76-2,62 (16H, m, grupy metylenowe obu diastereoizomerów); 1,87 (3H, s, $>\text{CI}(\text{CH}_3)-$ diastereoizomeru A); 1,65 (6H, dwa s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ diastereoizomeru B); 1,58 i 1,60 (6H, dwa s, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ diastereoizomeru A); 1,54 (3H, s, $>\text{CI}(\text{CH}_3)$ diastereoizomeru B); IR (film, cm^{-1}): 1792 (s), 1168 (m), 1052 (m); MS (m/z) (%): 322 [M^+] (3); 195 (100); 177 (40); 151 (11); 135 (54); 125 (30); 121 (22); 109 (50); 85 (34); 69 (60);

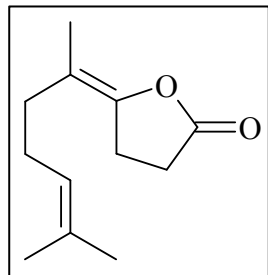
* - nie można z całą pewnością przypisać konfiguracji obu diastereoizomerów, oznaczono je umownie.

Dehydrohalogenacja mieszaniny jodolaktonów (**341**) i (**342**)

Mieszaninę jodolaktonów (**341** i **342**) 1,7 g (5 mmoli) poddano reakcji z 1,1 ml (1,1 g, 7,5 mmola) DBU w 50 ml chlorku metylenu w temperaturze pokojowej. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną poddano procedurze jak w syntezie laktonu **243** uzyskując 0,9 g (4,7 mmola) mieszaniny (Z) i (E) nienasyconych γ -laktonów (**344** i **345**) oraz bicyklicznego laktonu (**346**). Mieszaninę tą rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując

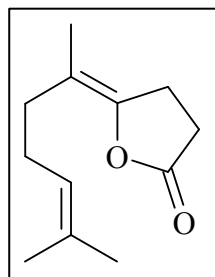
jako eluent mieszaninę heksanu i eteru w stosunku 10:1, a następnie zwiększając udział eteru do stosunku 2:1. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanych laktonów są podane poniżej:

(5E)-5-(1,5-dimetyloheks-4-enylydeno)dihydrofuran-2(3H)-on (**344**):



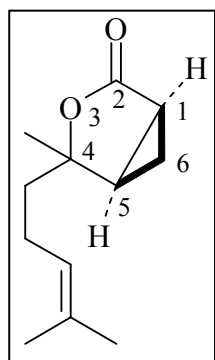
$n_D^{20}=1,4905$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,07 (1H, t, $J=6,8$ Hz $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,70-2,81 (2H, m, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$); 2,62 (2H, m, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2,14 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 1,92 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 1,68 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)-$); 1,65 i 1,57 (6H, dwa s, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$). IR (film, cm^{-1}): 1800 (s), 1711 (s), 1123(m), 1079 (m); MS (m/z): 195 [$\text{M}+1$]; 177 (37); 161 (7); 149 (80); 133 (20); 122 (53); 111 (100); 93 (22); 81 (62);

(5Z)-5-(1,5-dimetyloheks-4-enylydeno)dihydrofuran-2(3H)-on (**345**):



$n_D^{20}=1,4920$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,05 (1H, t, $J=5,7$ Hz; $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,73-2,78 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$); 2,58-2,63 (2H, m, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2,01 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 2,13 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 1,65 i 1,57 (6H, dwa s, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,56 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)$); IR (film, cm^{-1}): 1802 (s), 1711 (s), 1123(m), 1074 (m). MS (m/z): 195 [$\text{M}+1$]; 177 (37); 161 (7); 149 (80); 133 (20); 122 (53); 111 (100); 93 (22); 81 (62);

4-metylo-4-(4-metylopent-3-enylo)-3-oksabicyklo[3.1.0]hexan-2-on (**346**):



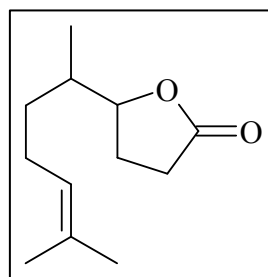
$n_D^{20}=1,4918$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : CDCl_3 : 5,06 (1H, t, $J=6,9$ Hz; $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,05 (4H, m, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,68-1,75 (2H, m, $>\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}<$); 1,59 i 1,66 (6H, dwa s, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,32 (3H, s, $>\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$); 1,05 (1H, ddd, $J=8,6$ i $8,0$ i $5,2$ Hz H-5); 0,90 (1H, dd, $J=8,0$ i $4,4$ Hz H-1). IR (film, cm^{-1}): 1769 (s), 1175 (m), 1123(m), 1079 (m). MS (m/z): 195 [$\text{M}+$] (37); 177 (11); 161 (4); 149 (23); 136 (10); 125 (100); 111 (33); 97 (28); 81 (35); 69 (50).

5-(1,5-dimetyloheks-4-enylo)dihydrofuran-2(3H)-on

Do roztworu 1 g (3 mmola) diastereoizomerycznej mieszaniny δ -jodo- γ -laktonów (**341** i **342**) w 10 ml bezwodnego benzenu, dodano 0,8 ml (0,86 g – 2,6 mola) wodoru tri-n-

butylocyny oraz katalityczną ilość azaizobutyronitrylu. Zastosowano następnie procedurę identyczną do syntezy laktonu 245, uzyskując ostatecznie, 0,49 g (2,5 mmola) nasyconego laktonu (**347**), co stanowi 83% wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanej mieszaniny diastereoizomerów laktonu (**347**) przedstawione są poniżej:



$^1\text{H NMR}$ δ (ppm), CDCl_3 δ : 5,00 (1H, m, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 4,22 (2H, pseudo kw, $J= 7,7$ Hz $>\text{C}\underline{\text{H}}\text{O}-$); 2,44 (2H, dd, $J= 10,0$ i $7,2$ Hz, $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 2,14 (1H, m, $-\underline{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$); 1,87 (2H, m, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{}$); 1,53 i 1,60 (6 H, 2s, $=\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0,83 i 0,92 (6H, dwa d, $J= 6,7$ obu diastereoizomerów $-\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3-$). MS (m/z) (%): 197 [M+1] (42); 179 (100); 153 (45); 137 (21); 125 (21); 109 (31); 95 (31); 82 (50); 67 (27).

IR (film, cm^{-1}): 1778 (s), 1184 (m), 1071 (w)

3,5 Dimetylocykloheks-2-en-1-ol (**352**)

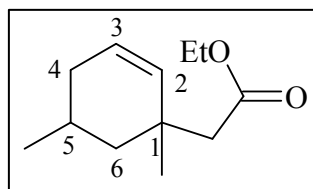
Do 2,27 ml (2 g, 16 mmoli) 3,5 dimetylocykloheks-2-en-1-onu (**351**) rozpuszczonego w 20 ml metanolu dodawano powoli 0,3 g (8 mmola) borowodoru sodu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Po całkowitym zredukowaniu ketonu (kontrola TLC i GC) z mieszaniny reakcyjnej wydzielono w sposób jak opisano dla syntezy alkoholu **239** 1,76 g (13 mmola) alkoholu, co stanowi 87% wydajności reakcji. Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego 3,5 dimetylocykloheks-2-en-1-olu są następujące (**352**):

$n_D^{20}=1,4935$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,37 (m, 1H, na C-2); 4,27 (m, 1H, na C-1); 1,66 (3H, s, CH_3- na C-3); 0,96 (3H, d, $J= 6,5$ CH_3-5). IR (cm^{-1}): 3366 (s); 1107 (m); 952 (m); 816 (m).

Ester etylowy kwasu (1,5-dimetylo-2-cykloheksen-1-ylo) octowego (**353**)

Otrzymany alkohol rozpuszczono (**352**) w 9,5 ml (0,052 mola) ortoocetanu etylu, dodano kilka kropli kwasu propionowego i ogrzewano przez 2 godz. w temperaturze 142°C , oddestylowując tworzący się w reakcji alkohol etylowy. Po całkowitym oddestylowaniu pozostałości ortoocetanu etylu otrzymano 2,0 g (10,0 mmola), co stanowi 80% wydajności reakcji.

Dane fizyczne i spektroskopowe otrzymanego estru etylowego kwasu (1,5-dimetylo-2-cykloheksen-1-ylo) octowego (**353**) są następujące:

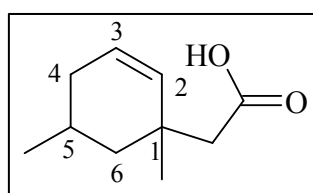


$n_D^{20}=1,4596$; $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ : 5,36 (1H, d, $J=10$ Hz H-2); 5,28 (1H, ddd, $J=10,0$ i $5,0$ i $1,5$ Hz H-3); 3,68 (2H, q, $J=7,1$ Hz – OCH_2CH_3); 1,90 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COO}-$); 0,90-1,67 (4H, m, $-\text{CH}_2-$ na C-4 i C-6); 0,84 (3H, s, CH_3- na C-1); 0,70 (3H, t, $J=7,1$ Hz – OCH_2CH_3); 0,55 (3H, d, $J=6,5$ Hz CH_3- na C-5). IR (film, cm^{-1}): 2954 (s); 1733 (s); 1157 (m); 1033 (m). MS (m/z): 197 [$\text{M}+\text{H}$] (31); 181 (2); 150 (12); 135 (3); 108 (100); 93 (51); 81 (18); 67 (31).

Kwas (1,5-dimetylo-2-cykloheksen-1-ylo) octowy (353)

Ester etylowy (353) (2,0 g, 10,0 mmola) otrzymany w poprzednim etapie hydrolizowano 1,2 g (20 mmola) wodorotlenkiem potasu w 30 ml metanolu. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godz., śledząc przebieg reakcji za pomocą TLC. Po całkowitej hydrolizie estru postępowano, jak w przypadku otrzymania kwasu 241, uzyskując 1,43 g (8,5 mmola) produktu, co stanowi 85% wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego kwasu (1,5-dimetylo-2-cykloheksen-1-ylo) octowego (354) są następujące:

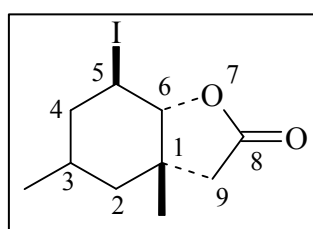


$n_D^{20}=1,4724$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 11 (1H, szeroki singlet, $-\text{COOH}$); 5,56-5,68 (2H, dwa m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$); 2,31 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOH}$); 2,05 (1H, m, jeden z $-\text{CH}_2-$ H-4); 1,80 (1H, m, $-\text{CH}<$); 1,54 (2H, m, $-\text{CH}_2-$ H-6); 2,12 (1H, m, jeden z $-\text{CH}_2-$ na H-4); 1,16 (3H, s, CH_3 H-1); 0,99 (d, $J=6,4$ Hz $-\text{CH}_3$ H-5). IR (film, cm^{-1}): 3016 (s,b); 2953 (s); 1707 (s); 1273 (m). MS (m/z): 169 [$\text{M}+\text{H}$] (17); 151 (99); 124 (4); 108 (100); 93 (32); 81 (22); 67 (27).

1,3-Dimetylo-5-jodo-7-oksabicyklo[4,3,0]nonan-8-on (355)

Otrzymany γ,δ -nienasycony kwas (354) (1,43 g (8,5 mmola) poddano jodolaktonizacji według przepisu dla jodolaktonu 243. Otrzymano 2,17 g (7,5 mmola) 1,3-dimetylo-5-jodo-7-oksabicyklo[4,3,0]nonan-8-onu (355).

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego produktu (355) są następujące:

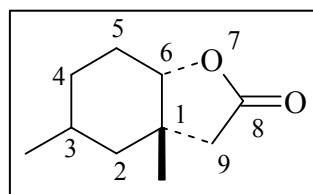


$n_D^{20}=1,4724$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,67-4,73 (1H, m, $>\text{CHO}-$); 4,55 (1H, m, $-\text{CHI}-$); 2,46 i 2,26 (2H, dwa d, $J=16,7$ Hz $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$); 1,53 (3H, s, $\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_2)<$); 2,18 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}<$); 1,98 (1H, d, $J=15,3$ Hz; jeden z $-\text{CH}_2\text{CHI}-$); 1,60 (1H, dd, $J=15,3$ and $3,9$ Hz jeden z $-\text{CH}_2\text{CHI}-$); 1,50 (1H, m, jeden z $\text{CHI}-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2-$); 1,10

(1H, m, jeden z $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -); 0,97 (3H, d, $J= 6,4$ Hz; CH_3CH <)

1,3-Dimetylo-7-oksabicyklo[4,3,0]nonan-8-on (356):

W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,0 g (3,4 mmola) bicyklicznego jodolaktonu (355) w 20 ml bezwodnego benzenu, dodano następnie 2 ml (2,1 g – 7,4 mmola) wodoru tri-n-butylocyny oraz katalityczną ilość azaizobutyronitrylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 10 godz., sprawdzając przebieg reakcji za pomocą chromatografii TLC. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Jako eluent zastosowano mieszaninę heksan-eter dietylowy (30:1), następnie zwiększano polarność eluentu heksan-eter dietylowy zmieniając proporcję na 2:1. Uzyskano ostatecznie, 0,45 g (2,7 mmola) nasyconego bicyklicznego γ -laktonu (356), co stanowi 75% wydajności reakcji. Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego produktu (356) są następujące:

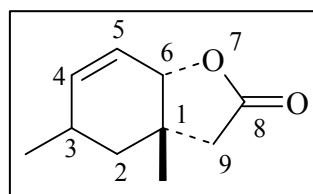


$n_D^{20}=1,4724$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,07 (1H, m, $>\text{CHO}$ -); 2,32 i 2,14 (2H, dwa d, $J= 16,5$ Hz $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ -); 2,02 (1H, dd, $J= 15,3$ i 1,8; jeden z $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ -); 1,48-1,62 (2H, m, jeden z $-\text{CH}_2\text{CHO}$ - i jeden z $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ -); 1,08 (3H, s, CH_3C <); 0,91-1,05 (4H, m, jeden z $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ - i CH_3CH <). IR (film, cm^{-1}): 1783 (s); 1208 (m); 1133 (m). MS (m/z): 169 [M+H] (26); 151 (3); 122 (14); 109 (49); 96 (100); 82 (18); 67 (22).

1,3-Dimetylo-7-oksabicyklo[4.3.0]-4-nonen-8-on

W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,0 g (3,4 mmola) jodolaktonu (355) rozpuszczonego w 30 ml chlorku metylenu i 1,1 ml (1,14 g 7,5 mola) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) i zawartość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, sprawdzając jej przebieg pomocą chromatografii TLC oraz GC. Następnie postępowano, analogicznie do syntezy laktonu 244. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę heksan : eter dietylowy w stosunku 10:1, zwiększając stopniowo udział eteru dietylowego aż do stosunku 2:1. Uzyskano 0,40 g (2,44 mmola) czystego nienasyconego bicyklicznego laktonu (359) co stanowi 72% wydajności reakcji.

Stałe fizyczne i spektroskopowe otrzymanego produktu (359) są następujące:



$n_D^{20}=1,5057$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,88 (1H, d, $J= 10,0$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ -); 5,78 (1H, dd, $J= 10,0$ i 3,9 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ -); 4,36 (1H, d, $J=3,9$ Hz; $>\text{CHO}$ -) 2,48 i 2,27 (2H, dwa d, $J= 17,1$ $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ -);

2,11-2,22 (1H, m, (CH₃)CH<); 1,46 (1H, dd, $J = 13,0$ i $4,7$ Hz; jeden z CH₃CH-CH₂-); 1,12 (1H, dd, $J = 13,0$ i $6,5$; jeden z CH₃CH-CH₂-); 1,09 (3H, s, CH₃-C(CH₂)<); 0,99 (3H, d, $J = 7,0$; (CH₃)CH<). IR (film, cm⁻¹): 1779 (s); 1650 (w); 1210 (m); 1159 (m); 998 (m). MS (m/z) (%): 167 [M +H] (45); 151 (19); 138 (2); 124 (100); 107 (33); 91 (43); 79 (37); 67 (41).

SPIS LITERATURY

-
- ¹ Clayden J. *Organic Chemistry* Oxford University Press s. 584 (2000)
- ² Kupchan S. M., Hemingway R. J., Werner D., Karim A., McPhail A. T., Sim G. A. "Tumor inhibitors. XXXI. Vernolepin, a novel elemanolide dilactone tumor inhibitor from *Vernonia hymenolepis*" *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3596-3597 (1968)
- ³ Kupchan S. M., Kelsey J. E., Maruyama M., Cassady J. M., Hemingway J.C., Knox J.R. "Tumor inhibitors. XLI. Structural elucidation of tumor-inhibitory sesquiterpene lactones from *Eupatorium rotundifolium*" *J. Org. Chem.* **34**, 3876-3883 (1969)
- ⁴ Hanson R. L., Lardy H. A., Kupchan S. M. "Inhibition of phosphofructokinase by quinose methide and α -methylene lactone tumor inhibitors" *Science* **168**, 378-380 (1970).
- ⁵ Kupchan S. M., Fessler D. C., Eakin M. A., Giacobre T. J. "Reactions of alpha methylene lactone tumor inhibitors with model biological nucleophiles" *Science* **168**, 376-378 (1970)
- ⁶ Franck B. "Key Building Blocks of Natural Product Biosynthesis and Their Significance in Chemistry and Medicine" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 429 – 439 (1979)
- ⁷ 34th International Symposium on Essential Oils, Wurzburg, 07.09 -10.09 (2003)
- ⁸ Fraga B. M. "Natural sesquiterpenoids" *Nat. Prod.Rep.* **22**, 465-486 (2005)
- ⁹ Thomson R. H. "The Chemistry of Natural Products" *Springer*, str. 118 (1993)
- ¹⁰ Kohlmuncer S. *Farmakognozja – podręcznik dla studentów farmacji* V wyd. PZWL, str. 291 (2000)
- ¹¹ Bhate D. S. "Pumilin, a new antibiotic from *Bacillus pumilus*" *Nature* **175**, 816-817 (1955).
- ¹² Suginome M., Yamamoto Y., Fujii K., Ito Y. "Diastereoselective Intramolecular Bis-Silylation of a Carbon-Carbon Double Bond. A Highly Stereocontrolled Synthesis of (-)-Avenaciolide", *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 9608-9609 (1995)
- ¹³ Asakawa Y., Toyota M., Nagashima F., Hashimoto T., El Hassane L., "Sesquiterpene Lactones and Acetogenin Lactones form the Hepaticae and Chemosystematics of the Liverworts *Frullania*, *Plagiochila* and *Porella*", *Heterocycles* **54**, 1057-1093 (2001).
- ¹⁴ Guðjónsdóttir G. A., Ingólfssdóttir K. „Quantitative determination of protolicheterinic- and fumarprotocetraric acids in *Cetraria islandica* by high performance liquid chromatography" *J. Chromatography A* **757**, 303-306 (1997)
- ¹⁵ Schmidt T. J., Brun R., Willuhn G., Khalid S. A. "Anti-trypanosomal Activity of Helenalin and Some Structurally Related Sesquiterpene Lactones" *Planta Med.* **68**, 750-751 (2002)
- ¹⁶ Fuchino H., Coide T., Takahashi M., Sekita S., Satake M. "New sesquiterpene lactones from *Elephantopus mollis* and their leishmanicidal activities" *Planta Med.* **67**, 647-653 (2001)
- ¹⁷ Kupchan S. M., Eakin M. A., Thomas A. M. "Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpene lactones" *J. Med. Chem.* **14**, 1147-1152 (1971)
- ¹⁸ Kupchan S. M., Hemingway R. J., Werner D., Karim A. "Tumor inhibitors. XLVI. Vernolepin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from *Vernonia hymenolepis* A. Rich." *J. Org. Chem.* **34**, 3908-3911 (1969)
- ¹⁹ Kupchan S. M., Hemingway R. J., Karim A., Werner D. "Tumor inhibitors. XLVII. Vernodaline and vernomygdin, two new cytotoxic sesquiterpene lactones from *Vernonia amygdalina* Del". *J. Org. Chem.* **34**, 3903-3908 (1969)

-
- ²⁰ Dirsch V. M., Stuppner H., Vollmar A. M. "Cytotoxic sesquiterpene lactones mediate their death-inducing effect in leukemia T-cells by triggering apoptosis" *Planta Med.* **67**, 557-559 (2001)
- ²¹ Hall I. H., Lee K. H., Mar E. C., Starnes C. O. "Antitumor agents. 21. A proposed mechanism for inhibition of cancer growth by tenulin and helenalin and related cyclopentenones" *J. Med. Chem.* **20**, 333-336 (1977)
- ²² Chung H. S. "Guaianolide sesquiterpene lactone from *Ixeris sonchifolia* Hance with cytotoxicity in cultured human stomach and colon cancer cell lines" *Food Sci. Biotech.* **10**, 433-436 (2001)
- ²³ Hibasami H., Hamada Y., Moteki H., Katsuzaki H., Imai K., Oshioka K., Komiya T. "Sesquiterpenes (costunolide and zaluzanin D) isolated from *Laurel (Laurus nobilis)* L. induce cell death and morphological change indicative of apoptotic chromatin condensation in leukemia HL-cells" *International Journal of Molecular Medicine* **12**, 147-151 (2003)
- ²⁴ Park S. H., Choi S. U., Lee C. O., Yoo S. E., Yoon S. K., Kim Y. K., Ryu S. Y. "Costunolide, a sesquiterpene from the stem bark of *Magnolia sieboldii*, inhibits the RAS-farnesyl protein transferase" *Planta Med.* **67**, 358-359 (2001)
- ²⁵ Rodriguez A. D., Pina I. C., Barnes C. L. "Synthesis and biological evaluation of cembranolide analogs containing cyclic ethers" *J. Org. Chem.* **60**, 8096-8100 (1995)
- ²⁶ Habtemariam S. "Natural inhibitors of tumor necrosis factor- α production, secretion and function" *Planta Med.* **66**, 303-313 (2000)
- ²⁷ Cho J. Y., Kim A. R., Jung J. H., Chun T., Rhee M., Yoo E. S. "Cytotoxic and pro-apoptotic activities of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, on the viability of leukocyte cancer cell lines" *Eur. J. Pharmacol.* **492**, 85-94 (2004)
- ²⁸ Lee K. H., Wu Y. S., Hall I. H. "Antitumor agents. 25. Synthesis and antitumor activity of uracil and thymine α -methylene- γ -lactones and related derivatives" *J. Med. Chem.* **20**, 911-914 (1977)
- ²⁹ Sanyal U., Mitra S., Pal M. P., Chakraborti S. K. "New α -methylene- γ -lactone derivatives of substituted nucleic acid bases as a potential anticancer agents" *J. Med. Chem.* **29**, 595-599 (1986)
- ³⁰ Dehal S. S., Marples B. A., Stretton R. J., Traynor J. R. "Steroidal α -methylene- δ -lactones as a potential antitumor agents" *J. Med. Chem.* **23**, 90-92 (1980)
- ³¹ Takenouchi K., Sogawa R., Manabe K., Saitoh H., Gao Q., Miura D., Ishizuka S. "Synthesis and structure-activity relationships of TEI-9647 derivatives as Vitamin D₃ antagonists" *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **89-90**, 31-34 (2004)
- ³² Saito N., Masuda M., Matsunaga T., Saito H., Anzai M., Takenouchi K., Miura D., Ishizuka S., Takimoto-Kamimur M., Kittaka A. "24,24-Dimethylvitamin D₃-26,23-lactones and their 2 α -functionalized analogues as highly potent VDR antagonists" *Tetrahedron* **60**, 7951-7961 (2004)
- ³³ Kuhajda F. P., Pizer E. S., Li J. N., Mani N. S., Frehywot G. L., Townsend C. A. "Synthesis and antitumor activity of an inhibitor of fatty acid synthase" *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **28**, 3450-3454 (2000)
- ³⁴ Stang P. J., Treptow W. L. "Synthesis and biological activity of simple vinyl and α -methylene- γ -butyrolactone sulfonate esters and silyl enol ethers" *J. Med. Chem.* **24**, 468-472 (1981)
- ³⁵ Fardella G., Barbetti P., Grandolini G., Chiappini I., Ambrogi V., Scarcia V., Candiani A. F. "Phenylthio-derivatives of α -methylene- γ -lactones as a pro-drugs of cytotoxic agents" *Eur. J. Med. Chem.* **34**, 515-523 (1999)
- ³⁶ Dirsch V. M., Stuppner H., Vollmar A. M. "Helenalin triggers a CD95 death receptor-independent apoptosis that is not affected by overexpression of Bcl-x_L or Bcl-2" *Cancer Res.* **61**, 5817-5823 (2001)

-
- ³⁷ Wen J., Sou K. R., Lee S. Y., Song C. H., Kim D. G. "Oxidative stress-mediated apoptosis" *J. Biol. Chem.* **41**, 38954-38964 (2002)
- ³⁸ Rivero A., Quintana J., Eiroa J. L., Lopez M., Triana J., Bermejo J., Estevez F. "Potent induction of apoptosis by germecranolide sesquiterpene lactones on human myeloid leukemia cells" *Eur. J. Pharmacol.* **482**, 77-84 (2003)
- ³⁹ Gertisch J., Sticher O., Schmidt T., Heilmann J. "Influence of helenalolide-type sesquiterpene lactones on gene transcription profiles in Jurkat T cells and human peripheral blood cells: anti-inflammatory and cytotoxic effects" *Biochem. Pharmacol.* **66**, 2141-2153 (2003)
- ⁴⁰ Jodynis-Liebert J., Murias M., Błoszyk E. "Effect of sesquiterpene lactones on antioxidants enzymes and some drug-metabolizing enzymes in rat liver and kidney" *Planta Med.* **66**, 199-205 (2000)
- ⁴¹ Jodynis-Liebert J., Murias M., Błoszyk E. "Effect of Several Sesquiterpene Lactones on Lipid Peroxidation and Glutathione Level" *Planta Med.* **65**, 320-324 (1999)
- ⁴² T. J. Schmidt., "Helenanolide-type sesquiterpene lactones—III. Rates and stereochemistry in the reaction of helenalin and related helenanolides with sulfhydryl containing biomolecules, *Bioorg. Med. Chem.* **5**, 645-653 (1997)
- ⁴³ Tornhamre S. Schmidt T. J. Nasman-Glaser B. Ericsson I. Lindgren J. A. "Inhibitory effects of helenalin and related compounds on 5-lipoxygenase and leucotriene C₄ synthase in human blood cells" *Biochem. Pharmacol.* **62**, 903-911 (2001)
- ⁴⁴ Klass C. A., Wagner G., Laufer S., Sosa S., Loggia R. D., Bomme U., Pahl H. L., Merford I. "Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from *Arnica* flowers" *Planta Med.* **68**, 385-391 (2002)
- ⁴⁵ Dewick P. M. "Medicinal Natural Products, a Biosynthetic Approach" J. Wiley & Sons wyd. II (2002)
- ⁴⁶ Koch E., Klaas C. A., Rungeler P., Castro V., Mora G., Vihnefski W., Merfort I. "Inhibition of inflammatory cytokine production and lymphocyte proliferation by structurally different sesquiterpene lactones correlates with their effect on activation of NF- κ -B" *Biochem. Pharmacol.* **62**, 795-801 (2001)
- ⁴⁷ Hechner S. P., Hofmann T. G., Droge W., Schitz M. L. "The antiinflammatory sesquiterpene lactone parthenolide inhibits NF- κ -B by targeting the I- κ B kinase complex" *J. Immunol.* **163**, 5617-5623 (1999)
- ⁴⁸ Groenewegen W. A. Heptinstall S. "A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in-vitro" *J. Pharm. Pharmacol.* **42** 553-557 (1990)
- ⁴⁹ Tassorelli C., Greco R., Morazzoni P., Riva A., Sandrini G., Nappi G. "Parthenolide is the component of *tanacetum parthenium* that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine" *Cephalalgia*, **25**, 612-621 (2005)
- ⁵⁰ <http://www.health-marketplace.com/Migracare.htm>
- ⁵¹ Recio M. C., Giner R. M., Urriburu L., Manez S., Cerda N., de la Fuente J. R., Rios J. L. "In vivo activity of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones in acute and chronic inflammation" *Life Sci.* **66**, 2509-2518 (2000)
- ⁵² Hernandez V., Recio D. C., Manez S., Prieto J. M., Giner R. M., Rios J. L. "A mechanistic approach to the in vivo anti-inflammatory activity of sesquiterpenoid compounds isolated from *Inula viscosa*" *Planta Med.* **67**, 726-731 (2001)
- ⁵³ Dirsch V. M., Stuppner H., Ellmerer-Muller E. P., Volmar A. M. "Structural requirements of sesquiterpene lactones to inhibit LPS-induced nitric oxide synthesis in RAW 264.7 macrophages" *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 2747-2753 (2000)

-
- ⁵⁴ Matsuda K., Kagerura T., Toguchida I., Ueda H., Morikawa T. Yoshikawa M. "Inhibitory effects of sesquiterpenes from bay-leaf on nitric oxide production in lipopolisaccharide-activated macrophages: structure requirement and role of heat-shock protein induction" *Life Sci.* **66**, 2151-2157 (2000)
- ⁵⁵ Lastra A. L., Ramirez T. O., Salazar L., Martinez M., Trujillo-Ferrara J. "The ambrosanolide cumanin inhibits macrophage nitric oxide synthesis: some structural considerations" *J. Ethnopharmacol.* **95**, 221-227 (2004)
- ⁵⁶ De Marino S., Borbone N., Zollo F., Ianaro A., Di Meglio P., Iorizzi M. „New Sesquiterpene Lactones from *Laurus nobilis* Leaves as Inhibitors of Nitric Oxide Production" *Planta Med.* **71**, 706-710 (2005)
- ⁵⁷ Lastra A. L., Ramirez T. O., Salazar L., Martinez M., Trujillo-Ferrara J. "The ambrosanolide cumanin inhibits macrophage nitric oxide synthesis: some structural considerations" *J. Ethnopharmacol.* **95**, 221-227 (2004)
- ⁵⁸ Yoshikawa M. Shimoda, H. Uemura, T. Morikawa T. Kawahara Y. Matsuda H. „Alcohol absorption inhibitors from bay leaf (*Laurus nobilis*): structure-requirements of sesquiterpenes for the activity" *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 2071-2077 (2000)
- ⁵⁹ Matsuda H., Shimoda H., Ninomiya K., Yoshikawa M. "Inhibitory mechanism of costunolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Laurus nobilis*, on blood-ethanol elevation in rats: involvement of inhibition of gastric emptying and increase in gastric juice secretion" *Alcohol & Alcoholism* **37**, 121-127 (2002)
- ⁶⁰ Matsuda H., Shimoda H., Uemura T., Yoshikawa M. "Preventive effect of sesquiterpenes from bay leaf on blood ethanol elevation in ethanol-loaded rat: structure requirement and suppression of gastric emptying" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 2647-2652 (1999)
- ⁶¹ Vajs V., Todorović N., Ristić M., Tesević V., Todorović B., Janačković P., Marin P., Milosavljević S. "Guaianolides from *Centaurea nicoli*: antifungal activity" *Phytochem.*, **52**, 383-386 (1999)
- ⁶² Tan R. X., Tang H.Q., Hu J., Shuai B. "Lignans and sesquiterpene lactones from *Artemisia sieversiana* and *Inula racemosa*" *Phytochem.* **49**, 157-161 (1998)
- ⁶³ <http://www.bioactive-us.com/pages/complex/gingerplexII.htm>
- ⁶⁴ <http://www.webvitamins.com/Nutrient.aspx?id=4471>
- ⁶⁵ Kariotia A., Skaltsa H., Lazari D., Marina Sokovic, Garcia B., Harvala C. "Secondary Metabolites from *Centaurea deusta* with Antimicrobial Activity" *Naturforsch.* **57c**, 75-80 (2002)
- ⁶⁶ Slaltsa H. Lazari D., Panaguoleas C., Georgiadou E., Garcia B., Sokovic M. "Sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. Antifungal activity" *Phytochem.* **55**, 903-908 (2000)
- ⁶⁷ Neerman M. F. "Sesquiterpene lactones: a diverse class of compounds found in essential oils possessing antibacterial and antifungal properties" *The International Journal of Aromatherapy, Phytochem.* **13**, 114-120 (2003)
- ⁶⁸ Barrero A. F., Oltra J. E., Alvarez M. Raglan D. S., Saute D. A., Akssira M. „New sources and antyfungual activity of sesquiterpene lactones" *Phytoterapia* **71**, 60-64 (2000)
- ⁶⁹ Meng J. C. Hu Y. F. Chen J. H., Tan R. X. "Antifungal highly oxygenated guaianolides and other constituents from *Aiania fruticulosa*" *Phytochem.* **58**, 1141-1145 (2001)
- ⁷⁰ Inoue A., Tamogami S., Kato H., Nakazato Y., Akiyama M., Kodama O., Akatsuka T., Hashidoko Y. „Antifungal melampolides from leaf extracts of *Smallanthus sonchifolius*" *Phytochem.* **39**, 845-848 (1995)
- ⁷¹ Christensen L. P. „Tuliposides from *Tulipa sylvestris* and *T. turkestanica*" *Phytochem.* **51**, 969-974 (1999)
- ⁷² van Rossum M. W. P. C., Alberda M. van der Plaz L. H. W. "Tulipaline and tuloposide in cultured explants of tulip bulb scales" *Phytochem.* **49**, 723-729 (1998)

-
- ⁷³ Goren N., Bozok-Johansson C., Jakupovic J., Lin L. J., Shieeh H. L., Cordell G. A., Celik N. "Sesquiterpene lactones with antibacterial activity from *Tanacetum densum* subsp. *Sivasicum*" *Phytochem.* **31**, 101-104 (1992)
- ⁷⁴ Goren N., Ulubelen A., Bozon-Johansson C., Tahtasakal E. "Sesquiterpene lactones from *Tanacetum densum* subsp. *amani*" *Phytochem.* **33**, 1157-1159 (1993)
- ⁷⁵ Goren N., Jakupovic J., Topal S. "Sesquiterpene lactones with antibacterial activity from *Tanacetum argyrophyllum* var. *Argyrophyllum*" *Phytochem.* **29**, 1467-1469 (1990)
- ⁷⁶ Rabe T., Mullholland D. van Staden J. "Isolation and identification of antibacterial compounds from *Vernonia colorata* leaves" *J. Ethnopharmacol.* **80**, 91-94 (2002)
- ⁷⁷ Fischer N. H., Lu T., Cantrell C., Castaneda-Acosta J., Quijano L., Franz Blau S. G. "Antimycobacterial evaluation of germacranolides" *Phytochem.* **49**, 559-564 (1998)
- ⁷⁸ Macias F. A., Trrres A., Molinillo J. M. G., Varela R., M., Castellano D. "Potential allelopathic sesquiterpene lactones from some flower leaves" *Phytochem.* **43**, 1205-1215 (1996)
- ⁷⁹ Macias F. A., Oliva R. M., Varela R. M., Torres A., Molinillo J. M. G. "Allelochemicals from some flower leaves cv. Peredovick" *Phytochem.* **52**, 613-621 (1999)
- ⁸⁰ Ohno S., Tomita-Jokotani K., Kose-Mura S., Node M., Suzuki T., Amano M., Jasui K., Goto T., Yamamura S., Hasegawa K. "A species-selective allelopathic substance from germinating sunflower (*Helianthus annuus* L.) seeds" *Phytochem.* **56**, 577-581 (2001)
- ⁸¹ Calera M. R., Soto F., Sanchez P., Bye R., Hernandez-Bautista B., Anaya A. L., Lotina-Hennsen B., Mata R. "Biochemically active sesquiterpene lactones from *Ratibida mexicana*" *Phytochem.* **40**, 419-425 (1995)
- ⁸² Fortuna A. M., de Riscalca E. C., Catalan C. A. N., Gedris T. E., Herz W. "Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea diffusa*" *Biochem. Syst. Ecol.* **30**, 805-808 (2002)
- ⁸³ Bagchi G. D., Jain D. C., Kumar S., "Arteether: a potent plant growth inhibitor from *Artemisia annua*" *Phytochem.* **45**, 1131-1133 (1997)
- ⁸⁴ Vyvyan R. J. "Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals" *Tetrahedron*, **58**, 1631-1646 (2002)
- ⁸⁵ Cangiano T., DellaGreca M., Fiorentino A., Izidori M., Monaco P., Zarrelli A. "Lactone diterpenes from the aquatic plant *Potamogeton natans*" *Phytochem.* **56**, 469-473 (2001)
- ⁸⁶ Boummeester H. J., Matusova R., Zhongkui S., Beale M. H. "Secondary metabolites signalling in host-parasitic plant interaction" *Curr. Opin. Plant Biol.* **6**, 358-364 (2003)
- ⁸⁷ Batish D. R., Singh H. P., Kohli R. K., Saxena D. B., Kaur S. "Allelopathic effects of parthenin against to weed species *Avena fatua* and *Bidens pilos*" *Environ. Exper. Bot.* **47**, 149-155 (2002)
- ⁸⁸ Pandey D. K. "Phytotoxicity of sesquiterpene lactone parthenin on aquatic weeds" *J. Chem. Ecol.* **22**, 151-160 (1996)
- ⁸⁹ Galindo J. C. G., Hernandez A., Dayan F. E., Tellez M. R., Macias F. A., Paul R. N., Duke S. O., "Dehydrozaluvalin C, a natural sesquiterpenolide, causes rapid plasma membrane leakage" *Phytochem.* **52**, 805-813 (1999)
- ⁹⁰ Macias F. A., Galindo J. C. G., Molinillo J. M. G., Castellano D., "Dehydrozaluvalin C: a potent plant growth regulator with potential use as a natural herbicide template" *Phytochem.* **54**, 165-171 (2000)
- ⁹¹ Macias F. A., Galindo J. C. G., Castanello D., Velasco R. F. "Sesquiterpene lactones with potential use as natural herbicide models. 2. Guaianolides" *J. Agric. Food Chem.* **48**, 5288-5296 (2000)

-
- ⁹² Streibl M., Nawrot J., Herout V. „Feeding deterrent activity of enantiomeric isoalantolactones” *Biochem. Syst. Ecol.* **11**, 381-382 (1983)
- ⁹³ Datta S., Saxena D. “Pesticidal properties of parthenin (*from Parthenium hysterophorus*) and related compounds” *Pest. Manag. Sci.* **57**, 95-101 (2001)
- ⁹⁴ R.W. Doskotch, S. L. Keely Jr. , C. D. Hufford F. S. El-Feraly “New sesquiterpene lactones from *Liriodendron tulipifera*” *Phytochem.* **14**, 769-773 (1975)
- ⁹⁵ R. W. Doskotch, F. S. El-Feraly, E. H. Fairchild, C. T. Huang “Isolation and Characterization of Peroxyferolide, a Hydroperoxy Sesquiterpene Lactone from *Liriodendron tulipifera*” *J. Org. Chem.* **42**, 3614-3618 (1977)
- ⁹⁶ Doskotch R. W., Faichild E. H., Huang C. T. Wilton J. W. “Turlirinol, an antifeedant sesquiterpene lactone for the gypsy moth larvae from *liriodendron tulipifera*” *J. Org. Chem.* **45**, 1441-1446 (1980)
- ⁹⁷ Beek T. A., Maas P., King B. M., Leclercq E., Voragen A. G. J., Groot A. “Bitter sesquiterpene lactones from chickory roots” *J. Agric. Food Chem.* **38**, 1035-1038 (1990)
- ⁹⁸ Rees S. H., Harborne J. B. “The role of sesquiterpene lactones and phenolics in the chemical defence chicory plant” *Phytochem.* **24**, 2225-2231 (1985)
- ⁹⁹ Rodriguez E., Towers G. H. N. Mitchell J. C. “Biological activities of sesquiterpene lactones” *Phytochem.* **15**, 1573-1580 (1976)
- ¹⁰⁰ Isman M. B., Rodriguez E., “Larval growth inhibitors from species of parthenium (asteraceae)” *Phytochem.* **22**, 2709-2713 (1983)
- ¹⁰¹ Srivastava R. P., Proksch P., Wray V. “Toxicity and antifeedant activity of sesquiterpene lactone from *Encelia* against *Spodoptera littoralis*” *Phytochem.* **29**, 3445-3448 (1990)
- ¹⁰² Sadasivam S., Thyumanavan „*Molecular Host Plant Resistance to Pests*” Marcel Dekker, str. 320-321 (2003)
- ¹⁰³ Kraker J. W., Franssen . M. C. , Groot A. , Konig A. Bouwmeester H. J. „(+)-Germacrene biosynthesis” *Plant Physiol.* **117**, 1381-1392 (1998)
- ¹⁰⁴ Song Q., Gomez-Barríos M., Hopper E., Hjortso M. A., Fischer N. H. „Biosynthetic studies of lactucin derivatives In hairy root cultures of *Lactuca floridana*” *Phytochem.* **40**, 1659-1655 (1995)
- ¹⁰⁵ Kraker J. W., Franssen . M. C. ., Joerink M., Groot A. , Bouwmeester H. J. „Biosynthesis of Costunolide, Dihydrocostunolide, and Leucodin. Demonstration of Cytochrome P450-Catalyzed Formation of the Lactone Ring Present in Sesquiterpene Lactones of Chicory” *Plant Physiol.* **129**, 257-268 (2002)
- ¹⁰⁶ Klink J., Becker H., Andersson S., Boland W. „Biosynthesis of antheicotuloide, an irregular sesquiterpene from *Artemis cotula* L (Asteraceae) via a non-farnesyl diphosphate route” *Org. Biomol. Chem.* **1**, 1503-1508 (2003)
- ¹⁰⁷ Macias F. A., Lopez A., Varela R. M., Molinillo J. M. G., Alves P. L. C. A., Torres A. “Helivypolide G. A novel dimeric bioactive sesquiterpene lactone” *Tetrahedron Lett.* **45**, 6567–6570 (2004)
- ¹⁰⁸ Reutrakul V., Krachangchaeng C., Tuchinda P., Pohmakotr M., Jaipetch T., Yoosook C., Kasisit J., Sophasan S., Sujaritd K., Santisuk T. “Cytotoxic and anti-HIV-1 constituents from leaves and twigs of *Gardenia tubifera*” *Tetrahedron* **60**, 1517–1523 (2004)
- ¹⁰⁹ Ito C., Itoigawa M., Onoda S., Hosokawa A., Ruangrungsi N., Okuda T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H. “Chemical constituents of *Murraya siamensis*: three coumarins and their anti-tumor promoting effect” *Phytochem.* **66**, 567–572 (2005)

- ¹¹⁰ Hayashi T., Shinto T., Shimizu M., Arisawa M., Morita N., Kiura M., Matsuda S., Kikuchi T., „Paeonilactone-A, -B, and -C, new monoterpenoids from paeony root” *Tetrahedron Lett.* **26**, 3699-3702 (1985)
- ¹¹¹ Kigoshi H., Ichino K., Hamada K., Juin Y., Makita F. M., Lemura D., „Stereostructure and Bioactivities of Jolkinolide D” *Chem. Lett.* **6**, 518-519 (2001)
- ¹¹² Krohn K., Ludewig K., Aust H. J., Draeger S., Schulz B., „Biologically active metabolites from fungi. 3. Sporothriolide, discosiolide, and 4-epi-ethisolide-new furofurandiones from *Sporothrix* sp., *Discosia* sp., and *Pezizula livida*” *J. Antibiot.* **47**, 113-118 (1994)
- ¹¹³ Grieco A. “Methods for the synthesis of α -methylene lactones” *Synthesis*, 67-82 (1975)
- ¹¹⁴ Hoffmann H. M. R., Rabe J., „Synthesis and biological activity of α -methylene lactones” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24**, 94-110 (1985)
- ¹¹⁵ Petragani N., Ferraz H. M. C., Silva G. V. J., “Advances in the synthesis of α -methylene lactones” *Synthesis*, 157-183 (1986)
- ¹¹⁶ Bougault M. J. C. “Action de l'iode et l'oxyde jaune de mercure sur les acides à fonction éthylénique. Séparation des isomères” *Hebd. Seances. Acad. Sci.* **139**, 864-868 (1904)
- ¹¹⁷ Ranganathan S., Muraleedharan K. M., Vaish N. K., Jayaraman N., “Halo- and selenolactonisation: the two major strategies for cyclofunctionalisation”, *Tetrahedron*, **60**, 5273-5308 (2004)
- ¹¹⁸ Marino J. P., Floyd D. M., “Generation and Reactivity of α -Carbomethoxyvinylcuprate” *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7138-7110 (1974)
- ¹¹⁹ Petragani N., Ferraz H. M. C., Yonashiro M. “A New Synthesis of Frullanolide: Application of 2-Phenylselenopropanoic Acid” *Synthesis*, 27-29 (1978)
- ¹²⁰ Raucher S., Hwang K. J., Mac Donald J. E. “Claisen ortho ester rearrangement with trimethyl 3-(phenylseleno)orthopropionate: A synthon for the preparation of 2-substituted acrylates and α -methylene- γ -butyrolactones” *Tetrahedron Lett.* **20**, 3057-3060 (1979)
- ¹²¹ Minami T., Hirakawa K., Koyanagi S., Nakamura S., „The New synthesis of α -methylene lactones”, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, 2385-2390 (1990)
- ¹²² McCulloch A. W., McInnes A. G. “A new synthesis of substituted α -methylene- γ -lactones” *Tetrahedron Lett.* **20**, 1963-1966 (1979)
- ¹²³ Marino J. P., Farina J. S. “The stereospecific synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones of *trans*-1,3-dihydroxycycloalkanes” *J. Org. Chem.* **41**, 3213-3215 (1976)
- ¹²⁴ Petragani N., Ferraz H. M. C. “2-Phenylselenopropanoic Acid: A Useful Synthon for α -Methylene- γ -lactones” *Synthesis* 476-477 (1978)
- ¹²⁵ Trost B. M., Leung K. K., “On the regioselectivity of the sulfoxide elimination” *Tetrahedron Lett.* **16**, 4197-4200 (1975)
- ¹²⁶ Draillard K., Lebreton J., Villieras J., “A simple synthesis of (-)-(R)-ipsdienol and (-)-(S)-ipsenol” *Tetrahedron Asym.*, **10**, 4281-4284 (1999)
- ¹²⁷ Zhao S. M., Wang M. X., “Synthesis of optically active β -alkyl- α -methylene- γ -butyrolactones from enantioselective biotransformation of nitriles, an unusual inversion of enantioselectivity” *Chin. J. Chem.* **20**, 1291-1299 (2002)
- ¹²⁸ Mylerová V., Martínková L. “Synthetic Applications of Nitrile-Converting Enzymes”, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1-17 (2003)

-
- ¹²⁹ Shwu-Ju Shieh, Liu Rai-Shung, "Synthesis of bicyclic α -methylene butyrolactones via alkoxy-carbonylation of molybdenum-propargyl compounds" *Tetrahedron Lett.* **38**, 5209-5212 (1997)
- ¹³⁰ Narkunan K., Siu L. H., Liu R. S. "Synthetic Approach Toward Sesquiterpene Lactones via Intramolecular Allylation of a Tungsten- π -allyl Compound" *Synlett*, **9**, 1300-1302 (2000)
- ¹³¹ Krawczyk H., Śliwiński M. „Self-catalytic Michael reaction of enolizable carbonyl compounds. A facile route to α -methylene- δ -valerolactones" *Tetrahedron*, **59**, 9199-9211 (2003)
- ¹³² Subatra S., Subatra G., "A short synthesis of (\pm) - methylenolactocin" *Tetrahedron Lett.* **37**, 4809-4810 (1996)
- ¹³³ Ghatak A., Subatra S., Subatra G. "Strategic use of retro Diels-Alder reaction in the construction of β -carboxy- α -methylene- γ -lactones. Total synthesis of methylenolactocin and protolichesterinic acid, *Tetrahedron*, **53**, 17335-17342 (1997)
- ¹³⁴ Kongsaree P., Meepowpan P., Thebtaranonth Y., "Synthesis of both enantiomers of methylenolactocin, nephrosterinic acid and protolichesterinic acid via tandem aldol-lactonization reactions", *Tetrahedron Asymm.* **12**, 1913-1922 (2001)
- ¹³⁵ Grieco A., Hiroi K., " α -carboxylactones: a general route to α -methylene lactones", *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 500-501 (1973)
- ¹³⁶ Roberts M. R., Schlessinger R. H., "A total synthesis of a racemic eriolanin" *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 724-725 (1981)
- ¹³⁷ Parker W. L., Johnson F., "Total synthesis of *dl*-avenaciolide", *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7208-7209 (1969)
- ¹³⁸ Parker W. L., Johnson F., "The total synthesis of *dl*-avenaciolide", *J. Org. Chem.* **38**, 2489-2496 (1973)
- ¹³⁹ Damon R. E., Schlessinger R. H., "High yield total synthesis of *dl* isoavenaciolid", *Tetrahedron Lett.* **51**, 4551-4554 (1975)
- ¹⁴⁰ Heathcock C. H., Colin M. T., Germroth T. C., "Synthesis of sesquiterpene antitumor lactones. 10. Total synthesis of (\pm) parthenin", *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6081-6091 (1982)
- ¹⁴¹ Murta M. M., de Azevedo M. B. M., Greene A. E., "Synthesis and Absolute Stereochemistry of (-)-Protolichesterinic Acid, Antitumor Antibiotic Lactone from *Cetraria islandica*" *J. Org. Chem.* **58**, 7537-7541 (1993)
- ¹⁴² Quallich G. J., Schlessinger R. H., "Total synthesis of *dl* damsine", *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7627-7629 (1979)
- ¹⁴³ McGraw W. J., US Patent 2,624,723 Allied Chemical and Die Corporation (1953)
- ¹⁴⁴ White J. D., Amedio J. C. "Total synthesis of geodiamolide A, a novel cyclodepsipeptide of marine origin", *J. Org. Chem.* **54**, 736-738 (1989)
- ¹⁴⁵ Miyazawa M., Shimabayashi H., Hayashi S., Hashimoto S., Nakamura S. I., Kosaka H., Kameoka H. "Synthesis and biological activity of α -methylene- γ -lactones as a new aroma chemicals" *J. Agric. Food Chem.* **48**, 5406-5410 (2000)
- ¹⁴⁶ Tada M., Yamada H., Kanamori A., Chiba K., "Total Synthesis of Three Eudesman-12,8-olides, (\pm)-Isoalantolactone, (\pm)-Dihydrocallitrisin and (\pm)-Septuplinolide" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* 239-247 (1993)
- ¹⁴⁷ Nagaoka H., Iwashima M., Abe H., Yamada Y. „Total synthesis of (+) mayolide A: The absolute configuration of mayolide A" *Tetrahedron Lett.* 5911-5914 (1989)

- ¹⁴⁸ Paquette L. A., Koh D., Wang X., Prodger J. C., "Total synthesis of natural (-)-vulgarolide. A concise stereocontrolled means for twofold distal oxoannulation of a cyclooctanone core" *Tetrahedron Lett.* **36**, 673-676 (1995)
- ¹⁴⁹ Heathcock C. H., DelMar E. G., Graham S. L. "Synthesis of sesquiterpene antitumor lactones. 9. The hydronaphthalene route to pseudoguaianes. Total synthesis of (\pm)-confertin" *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1907-1917 (1982)
- ¹⁵⁰ Mattes H., Benezra C. "Synthesis of a Model Hapten with Cyclohexanediol and α -Methylene- γ -butyrolactone Groups, a Synthetic Analogue of Poison Ivy and Tulipalin Allergens Connected with a Carbon Chain" *J. Org. Chem.* **53**, 2732-2737 (1988)
- ¹⁵¹ Campaigne E., Beckman J. C. "A new synthesis of α -carboxy- γ -lactones and α -methylene- γ -lactones", *Synthesis*, 385-388 (1978)
- ¹⁵² Boffey R. B., Whittingham W. G., Kilburn J. D. "Diastereoselective SmI₂ mediated cascade radical cyclisations of methylenecyclopropane derivatives - syntheses of paeonilactone B and 6-epi-paeonilactone" *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, 487-496 (2001)
- ¹⁵³ Hassner A., Pinnick J. M., Ansell J. M. "Cycloadditions. 23. Synthetic approaches to alpha-methylene-gamma-lactones via cycloadditions of ketenes" *J. Org. Chem.* **43**, 1774-1776 (1978)
- ¹⁵⁴ Rauter A. P., Figueiredo J., Ismael M. B Canda T., Fontd J., Figueiredo M." Efficient synthesis of α,β -unsaturated γ -lactones linked to sugars" *Tetrahedron Asymm.* **12**, 1131-1146 (2001)
- ¹⁵⁵ Lee K. H., Huang B. R. „Synthesis and cytotoxic evaluation of α -methylene- γ -butyrolactone bearing naphthalene and naphtho[2,1-*b*]furan derivatives", *Eur. J. Med. Chem.* **37**, 333-338 (2002)
- ¹⁵⁶ Swift K. A. D. „Catalytic Transformations of the Major Terpene Feedstocks"; *Top. Catal.* **27**, 143-155 (2004)
- ¹⁵⁷ U. Wrzeciono, L. Zaprutko „Chemia związków naturalnych" wyd. A. Med. Poznań, str. 123 (2001)
- ¹⁵⁸ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. "Simple stereoselective version of the Claisen rearrangement leading to *trans*-trisubstituted olefinic bonds. Synthesis of squalene" *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 741-743 (1970)
- ¹⁵⁹ Johnson, W.S.; Gravestock, M.B.; Parry, R.J.; Myers, R.F.; Bryson, T.A.; Miles, H. "Acetylenic bond participation in biogenetic-like olefinic cyclizations. I. Formation of five-membered rings in model systems" *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4330-4332 (1971)
- ¹⁶⁰ Srikrishna A., Nagaraju S. "Acceleration of ortho ester Claisen rearrangement by commercial microwave oven" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I*, 311-312 (1992)
- ¹⁶¹ Srikrishna A., Nagaraju S., Kondaiah P."Application of microwave heating technique for rapid synthesis of gamma,delta-unsaturated esters" *Tetrahedron*, **51**, 1809-1816 (1995)
- ¹⁶² Zaxarkin L. I., Anikina E. V., Petrovskij P. V. "Sintez 2,7,10,15,18,23-geksametiltetrakozana - izomera skvalana iz telomeraizoprena i atsetouksusnogo ehfira" *Zh. Organ. Khimii*, **24**, 2325-2330 (1988)
- ¹⁶³ Srikrishna A., Nagaraju S., Kondiah P." Application of microwave heating technique for rapid synthesis of γ,δ -unsaturated esters" *Tetrahedron*, **51**, 1809-1816 (1995)
- ¹⁶⁴ van Tamelen E, Hamma M. " Assignment of the olefinic Position in Unsaturated Acids by Means of the Iodolactonization reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2315-2317 (1954),
- ¹⁶⁵ Klein J. "The iodolactonization of Cyclohexeneacetic Acids" *J. Am Chem. Soc.* **81**, 3611-3614 (1959)
- ¹⁶⁶ House H., Carlson R. G., Babad H. "Iodolactonization of 3-(3-cyclohexenyl)propionic Acid" *J. Org. Chem.* **28**, 3359-3361 (1963)

-
- ¹⁶⁷ Gunther H. J., Guntrum E., Jager V. "Synthese von 4-penten-4-oliden (γ -methylen- γ -butyrolactonen) über 4-pentensäuren" *Liebigs Ann. Chem.* 15-30 (1984)
- ¹⁶⁸ Larock R. *Comprehensive organic transformations. A guide to functional group preparations* John Wiley & Sons" str. 29-35 (1999)
- ¹⁶⁹ Rappoport Z. *The Chemistry of organic germanium, tin and lead compounds vol 2*, John Wiley & Sons, str. 1415 (2002)
- ¹⁷⁰ Guntrum E., Kuhn E., Spolein W., Jager V. „Synthesis of 2-penten-4-olides, 3-penten-4-olides, and 4,4-dialkyl-1,3-cyclopentanodiones by acid and base- induced isomerization of 4-penten-4-olides (γ -methylene- γ -butyrolactones) *Synthesis*, 921-925 (1986)
- ¹⁷¹ Clayden J. *Organic Chemistry* Oxford University Press str. 480 (2000)
- ¹⁷² Martin J., Watts P. C., Johnson F. "A new method for synthesis of α -methylene lactones" *Chem. Comm.* **27** (1970)
- ¹⁷³ Heathcock C. H., Colin M. T., Germroth T. C., "Synthesis of sesquiterpene antitumor lactones. 10. Total synthesis of (\pm) parthenin", *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6080-6091 (1982)
- ¹⁷⁴ Murta M. M., de Azevedo M. B. M., Greene A. E., "Synthesis and Absolute Stereochemistry of (-)-Protolichesterinic Acid, Antitumor Antibiotic Lactone from *Cetraria islandica*" *J. Org. Chem.* **58**, 7537-7541 (1993)
- ¹⁷⁵ Finkbeiner H. L., Stiles M. "Chelation as a Driving Force in Organic Reactions. IV. Synthesis of α -Nitro Acids by Control of the Carboxylation-Decarboxylation Equilibrium" *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 616-622 (1963)
- ¹⁷⁶ Monson R. "Advanced organic synthesis. Methods and techniques" Academic Press, str. 99 (1971)
- ¹⁷⁷ Manzer L. E. „Catalytic synthesis of α -methylene- γ -valerolactone: a biomass-derived acrylic monomer" *Appl. Catal. A: General* **272** 249–256 (2004)
- ¹⁷⁸ Chaves J. S., de Oliveira D. C. R. "Sesquiterpene lactones and other chemical constituents of *Mikania hoehnei* R." *J. Bras. Chem. Soc.* **14**, 734-737 (2003)
- ¹⁷⁹ Dagli S. „Chemical constituents of *Inula klengii*" *KSU J. of Science and Engineering*, **7**, 12-15 (2004)
- ¹⁸⁰ Zhou J. Y., Lu G. D., Wu S. H. „A New approach for the synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones from α -bromomethacrylic acids (or esters)" *Synth. Comm.* **22**, 481-487 (1992)
- ¹⁸¹ Tanaka K., Yoda H., Isobe Y., Kaji A. „Assymmetric synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones using chiral N-monosubstituted 2-[(tributylstannyl)methyl]propenamides" *J. Org. Chem.* **51**, 1856-1866 (1986)
- ¹⁸² Murta M. M., De Azevedo M. B. M., Greene A. E. "An improved procedure for alpha-methylenation of lactones" *Synth. Commun.* **23** 495-503 (1993)
- ¹⁸³ Hiyama T., Saimoto H., Nishio K., Shinoda M., Yamamoto H., Nozaki H. "A novel synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones from 1-(N,N-dimethylaminomethyl)cyclopropanecarboxylate esters" *Tetrahedron Lett.* **22**, 2043-2046 (1979)
- ¹⁸⁴ Kozikowski A., Ghosh A. K. „The isoxazoline route to α -methylene lactones" *Tetrahedron Lett.* **24**, 2623-2626 (1983)
- ¹⁸⁵ Carlson R. M. "Methallyl alcohol dianion additions as the salient feature in facile synthesis of α -methylene- γ -lactones" *Tetrahedron Lett.*, **2**, 111-114 (1978)

- ¹⁸⁶ Fristad W. E., Petersom J. R., Ernst A. B. "Manganese(III) γ -lactone annulation with substituted acids" *J. Org. Chem.* **50**, 3143-3148 (1985)
- ¹⁸⁷ Wawrzeńczyk C., "Insect growth regulators. Part XV. Synthesis of juvenoids with the 2,3,3-trimethyl-1-cyclopentene system" *Pol. J. Chem.* **58**, 135-139 (1984)
- ¹⁸⁸ Canonne P., Foscolos G. B., Belanger D. "One-step annelation. A convenient method for the preparation of diols, spironolactones and spiroethers from lactones" *J. Org. Chem.* **45**, 1828-1835 (1980)
- ¹⁸⁹ Olejniczak T., Nawrot J., Ciunik Z., Wawrzeńczyk C. „Lactones 5. Synthesis of some terpenoid lactones from γ,δ -epoxyesters" *Pol. J. Chem.* **74**, 673-680 (2000)
- ¹⁹⁰ Solabannavar S. B., Helavi V. B., Uday V. D., Mane R. B. "A novel short synthesis of norbisabolide" *Tetrahedron Lett.* **43**, 4535-4536 (2002)
- ¹⁹¹ Campaigne E., Beckman J. C. „A New synthesis of α -carboxy- γ -lactones and α -methylene- γ -lactones" *Synthesis*, 385-388 (1978)
- ¹⁹² Nair V., Panicker S. B., Thomas S., Santhi V., Mathai S., "Oxidative fragmentation of 1-aryl-1-cycloalkenes using cerium (IV) ammonium nitrate (CAN): some novel observations" *Tetrahedron*, **58**, 3229-3234 (2002)
- ¹⁹³ Nair V., Nair L. G., Mathew J. "Cerium (IV) mediated oxygenation of dialkyl malonates. A novel syntheses of tartaric acid derivatives" *Tetrahedron Lett.* **39**, 2801-2804 (1998)
- ¹⁹⁴ Baumml E., Tscheschlok K., Pock R., Mayr H. "Synthesis of γ -lactones from alkenes employing p-methoxybenzyl chloride as $^+\text{CH}_2\text{-CO}_2^-$ equivalent" *Tetrahedron Lett.* **52**, 6925-6926 (1988).
- ¹⁹⁵ Schlewer G., Stampf J. L., Benzara C. "Synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones: a structure-activity relationship study of their allergenic power" *J. Med. Chem.* **23**, 1031-1038 (1980).
- ¹⁹⁶ Canson J., Adams C., Bennet L. Register U. "Branched-chain fatty acids. New method of introducing the branching methyl group. Synthesis of 15-methyloctadecanoic acid and 14-tetracosanoic acid" *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1764-1767 (1944)
- ¹⁹⁷ Trost B. M., Coppola B. P. "2-bromo-3-(trimethylsilyl)propene an annulating agent for five-membered carbo- and heterocycles." *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6879-6881 (1982)
- ¹⁹⁸ Leal W. S., Kuwahara S., Ono M., Kubota S. „(R, Z)-7,15-hexadecadien-4-olide, sex pheromone of the Yellowish elongate chafer, *Heptophylla picea*" *Bioorg. Med. Chem.* **4**, 315-321 (1996)
- ¹⁹⁹ Duhamel, P.; Cahard, D.; Quesnel, Y.; Poirier, J.-M. „Alkali Enolates of Unsymmetrical Ketones from Silyl Enol Ethers. Highly Regioselective Aldol Reactions Dependent on the Nature of the Cation" *J. Org. Chem.* **61**, 2232-2235 (1996)
- ²⁰⁰ Huang X. Sheng S. R. „A facile solid-phase synthesis of substituted 2(5H)-furanones from polymer-supported α -selenocarboxylic acids" *J. Comb. Chem.* **5**, 273-277 (2003)
- ²⁰¹ Nishiyama H.; Yokoyama H.; Narimatsu S.; Itoh K. 'Preparation And Synthetic Application Of 2-Bromoallyltrimethylsilane As A 1-Hydroxymethylvinyl Anion Equivalent" *Tetrahedron Lett.* **23**, 1267-1270 (1982)
- ²⁰² Riediker M., Graf W. "28. Synthetische verwendung von epoxynitronen. I. N-(2,3 epoxypropyliden)-cyclohexylamin-oxid, ein neues reagents zur synthese von α -methyliden- γ -lactonen aus olefinen) *Helv. Chim. Acta* **62**, 205-223 (1979)
- ²⁰³ Mattos M. C. S. „The CAN-mediated chemo- and regio-specific radical addition of carboxylic acid to limonene: synthesis of norbisabolide and other γ -butyrolactones" *J. Braz. Chem. Soc.* **6**, 377-379 (1995)

- ²⁰⁴ Lamarque L., Meou A., Brun P. "Synthesis of bicyclic γ -lactones promoted by Mn(OAc)₃: regio- and diastereoselectivities" *Tetrahedron* **54**, 6497-6506 (1998)
- ²⁰⁵ Dulcere J. P., Mihoubi M. N., Rodriguez J. "Allenyl ethers as a precursors of α -methylene- γ -butyrolactones and botryodipolidin derivatives" *J. Org. Chem.* **58**, 5709-5716 (1993)
- ²⁰⁶ Paruch E., Ciunik Z., Wawrzeńczyk C. „Synthesis of enantiomeric pairs of lactones with the pinane or the fenchane system" *Liebigs Ann.* 2341-2345 (1997)
- ²⁰⁷ Haasnoot H. A. G., de Leeuw F. A. A. M, Altona C. "The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities—I : An empirical generalization of the Karplus equation" *Tetrahedron* **36**, 2783-2792 (1980)
- ²⁰⁸ Sayo, Noboru & Matsumoto, Takaji "Method for producing l-menthol" United States Patent 6,342,644 (2002)
- ²⁰⁹ Kelkar S. V., Arbale A. A., Joshi G. S., Kulkarni G. H. „Claisen orthoester rearrangement with secondary & tertiary allylic alcohols : synthesis of 1,2 secochrysanthemates and their structural analogues" *Synth. Comm.* **20**, 839-847 (1990)
- ²¹⁰ Burgstahler A. „The sternic course of the Claisen rearrangement" *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4681-4685 (1960)
- ²¹¹ Snider B., Johnston M. I. "Regioselectivity of the halolactonization of γ,δ -unsaturated acids" *Tetrahedron Lett.* **45**, 5497-5500 (1985)
- ²¹² Chavdarian Ch. G., Heathcock C. H. „Synthesis of δ -lactones from cyclohexanones. Preparation of Vernolepin analog" *J. Org. Chem.* **40**, 2970-2974 (1975)
- ²¹³ Torii S., Inokuchi T., Sigiura T. „Indirect electrooxidation of alcohols and aldehydes by using a double mediatory system consisting of RuO₄/RuO₂ and Cl⁺/Cl⁻ redoxes in an aqueous-organic two phase system" *J. Org. Chem.* **51**, 155-161 (1986)
- ²¹⁴ Obara R., Szumny A., Żołnierczyk A., Olejniczak T., Białońska A., Ciunik Z., Wawrzeńczyk C. „Lactones 17. Synthesis of bicyclic lactones with the methyl- or gem-dimethylcyclopropane system" *Pol. J. Chem.* **79**, 981-993 (2005)
- ²¹⁵ Mann J., Weymoth-Wilson A. „A New approach to *cis*-chrysantemic acid" *Carbohydrate Res.* **216**, 511-515 (1991)
- ²¹⁶ Takano S., Kurotaki A., Takahashi M., Ogasawara K. „Chiral route to *cis*-caronaldehyde from D-mannitol" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 91-97 (1987).
- ²¹⁷ Mues H., Kazmaier U. „The asymmetric chelate-Claisen rearrangement as a key step in the synthesis of non-proteinogenic amino acids" *Synthesis*, 487-498 (2001)
- ²¹⁸ Yaguchi Y., Akiba M., Harada M., Kato T. „An alternative method for lactonization of β,γ -enoic acids and its application to verticillene-10-carboxylic acid" *Heterocycles*, **43**, 601-610 (1996)
- ²¹⁹ Baeckstrom P., Li L. „Isoprenoid chain elongation by Claisen Rearrangements using acetals as precursors of vinyl ethers" *Tetrahedron*, **47**, 6521-6532 (1991)
- ²²⁰ Cermak D. M., Wiemer D. F., Lewis K., Hohl R. "(2-Acethoxy)ethylphosphonate analogues of prenyl pyrophosphates: synthesis and biological characterization" *Bioorg. Med. Chem.* 2729-2737 (2000)
- ²²¹ Cuvigny T., Penhoat H., Julia M. "Isomerisation *cis trans* regioselective de doubles liaisons trisubstitues", *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1331-1334 (1980)
- ²²² Cauffignal R., Moreau J. L. "Une simple et generale d'acylation: application a la synthese de cetonas terpeniques", **36**, 3713-3716 (1978)

- ²²³ Sato K., Inoue S., Sakamoto T. "Synthesis of polyprenylacetones and acetates; Application to a new synthesis of gefarnate" *Synthesis*, 796-798 (1981)
- ²²⁴ Hoye T. R., Caruso A. J., Kurth M. J. "Internal nucleophilic termination in mercuric ion initiated diene cyclizations" *J. Org. Chem.* **46**, 3550-3552 (1981)
- ²²⁵ Gabler A., Boland W. „172. Stereochemical studiem on homoterpene biosynthesis In higher plants; Mechanistic, phylogenic and ecological aspects" *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1773-1789 (1991)
- ²²⁶ Marotta E., Medici M., Righi P., Rosini G. "The conversion of 3-hydroxy-6-heptenoic acids into bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ones" *J. Org. Chem.* **59**, 7529-7531 (1994)
- ²²⁷ Szumny A., Nagielska R., Wawrzeńczyk C. Zgłoszenie patentowe nr P-359881 „Sposób otrzymywania kompozycji zapachowej”
- ²²⁸ Szumny A., Nagielska R., Wawrzeńczyk C. Zgłoszenie patentowe nr P-359879 „Nowy związek zapachowy (Z)-5-(1,5-dimetyloheksy-4-enylideno)dihydrofuran-2-(3H)-on i sposób jego otrzymywania”
- ²²⁹ Szumny A., Nagielska R., Wawrzeńczyk C. Zgłoszenie patentowe nr P-359878 „Nowy związek zapachowy (E)-5-(1,5-dimetyloheksy-4-enylideno)dihydrofuran-2-(3H)-on i sposób jego otrzymywania”
- ²³⁰ Szumny A., Nagielska R., Wawrzeńczyk C. Zgłoszenie patentowe nr P-359880 „Nowy związek zapachowy 4-metylo-4-metylopent-3-enylo-3-oksabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on i sposób jego otrzymywania”
- ²³¹ Bauer K., Garbe D., Surburg H., "Common fragrance and flavor materials. Preparation, properties and uses" wyd. Wiley-VCH str. 15 (2001)
- ²³² Viturro C. I. Maier M. S., Stortz C. A., de la Fuente J. R., "Antifungal diastereoisomeric furanones from *Mutisia friesiana*: structural determination and conformational analysis" *Tetrahedron Assym.* **12**, 991-998 (2001)
- ²³³ Szczepanik M., Grabarczyk M., Szumny A., Wawrzeńczyk Cz. "Antyfidantna aktywność laktonów z układem di – i trimetylocykloheksanu wobec pleśniakowca lśniącego, *Alphitobius diaperinus* Panzer i stonki ziemniaczanej, *Leptinotarsa decemlineata* Say" *J. Plant Protec. Res.* **43**, 87-96 (2003)
- ²³⁴ Szczepanik M., Grabarczyk M., Olejniczak T., Paruch E., Wawrzeńczyk Cz., Szczepaniak E. „Effect of terpenoid lactones and azadirachtin on food consumption and growth rate of Colorado potato beetle larvae, *Leptinotarsa decemlineata* Say" *J. Plant Protec. Res.* **40**, 193-197 (2000)
- ²³⁵ Gładkowski W., Grabarczyk M., Konopka, M., Wawrzenczyk, C. „Biohydroxylation of saturated bicyclic γ -lactones with the substituted cyclohexane system" *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **29**, (13-18) 2004
- ²³⁶ Fortunato J. M., Ganem B. "Lithium and potassium trialkylborohydrides. Reagents for direct reduction of a,b-unsaturated carbonyl compounds to synthetically versatile enolate anions" *J. Org. Chem.* **41**, 2194-2220 (1976)
- ²³⁷ Yamamoto H., Sham H. "Total synthesis of (\pm) isocyanopupukeanane" *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1609-1611 (1979)
- ²³⁸ Wickham G., Young D., Kitching W. "Reactions of (organostannyl)- and (organogermyl) lithium reagents with some (allylic) cyclohex-2-enyl chlorides" *J. Org. Chem.* **47**, 4884-4895 (1982)
- ²³⁹ Komiya S., Osamu T. „Selective 1,2-reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds with LNCPL, (THF, NaBH₄)" *Bull. Chem. Soc. Jap.* **60**, 3423-3424 (1987)
- ²⁴⁰ Nonoshita K., Maruoka K., Yamamoto H. "Coniugate reduction of α,β -unsaturated ketones with amphiphilic reaction system" *Bull. Chem. Soc. Jap.* **61**, 2241-2243 (1988)

-
- ²⁴¹ Mewis I. Ulrichs Ch. „Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum*, *Tenebrio molitor*, *Sitophilus granarius* and *Plodia interpunctella*” *J. Stored. Prod. Res.* **37**, 153-164 (2001)
- ²⁴² Wakefield M. E., Bryning G., Chambers P. J. “Progress towards a lure to attract three stored product weevils, *Sitophilus zeamais* Motschulsky, *S. oryzae* (L.) and *S. granarius* (L.) (Coleoptera: Curculionidae)” *J. Stored. Prod. Res.* **41**, 145-161 (2005)
- ²⁴³ Phillips J. K., Miller S. P. F. Andersen J. F., Fales, H.M. Burkholder W. E. “The chemical identification of the granary weevil aggregation pheromone” *Tetrahedron Lett.* **28** 6145-6146 (1987).
- ²⁴⁴ Arthur F. H., Zettler J. L. “Malathion resistance in *Tribolium confusum* Duv. (Coleoptera: Tenebrionidae): Correlating results from topical applications with residual mortality on treated surfaces” *J. Stored. Prod. Res.* **28**, 55-58 (1992)
- ²⁴⁵ Mon. Pol. Nr **28**, poz. 460 (2002) w sprawie wykonania przepisów ustawy o postępowaniu z substancjami zubożającymi warstwę ozonową
- ²⁴⁶ Nawrot J., Bloszyk E., Harmatha J. Novotny L. “The Effect of Bisaboloangelone, Helenalin And Bakkenolide A on Development And Behaviour of Some Stored Product Beetles” *Z. Angew. Entomol.* **98**, 394-398 (1984)
- ²⁴⁷ Nawrot J., Harmatha J., Novotny L., “Insect feeding deterrent activity of bisabolangelone and of some sesquiterpenes of eremophilane type” *Biochem. System. and Ecol.* **12**, 99-101 (1984)
- ²⁴⁸ 36th International Symposium on Essential Oils, Budapest, 4-7 IX 2005
- ²⁴⁹ Lowery D. T., Sears M. K.. “Effect of exposure to the insecticide azinphosmethyl on reproduction of green peach aphid (Homoptera: *Aphididae*)” *J. Econ. Entomol.* **79**, 1534-1538 (1986)
- ²⁵⁰ Lo P. L., Bradley S. J. Murrell V. C. „Evaluation of organically-acceptable pesticides against the green peach aphid (*Myzus persicae*)” 52nd Conference Proceedings of The New Zealand Plant Protection Society Incorporated, 75-79 (1999)
- ²⁵¹ Polonsky J., Bhatnager S. C., Griffiths D. C., Pickett J. A., Woodcock C. M. „Activity of quassinoids as antifeedants against aphids” *J. Chem. Ecol.* **15**, 993-998 (1989)
- ²⁵² Kroczyński J., Przybysz E., Morytz B. „Poziom wrażliwości chrząszczy stonki ziemniaczanej na insektycydy w latach 1968-1995” *Progres in Plant Protection*, **36**, 327-338 (1996)
- ²⁵³ Hamilton G.C., Lashomb J. H. Effect of insecticides on two predators of the Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata* (Coleoptera: *Chrysomelidae*). *Florida Entomologist* **80**, 10-23 (1997)
- ²⁵⁴ <http://www.ipmcenters.org/cropprofiles/docs/ncpoultry.html>
- ²⁵⁵ Salin C., Delettre Y. R., Vernon P. „Controlling the mealworm *Alphitobius diaperinus* (Coleoptera: *Tenebrionidae*) in broiler and turkey houses: field trials with a combined insecticide treatment: insect growth regulator and pyrethroid.” *J. Econ. Entomol.* **96**, 126-130 (2003)
- ²⁵⁶ Oxford Diffraction (2001). CrysAlis ‘CCD’ and CrysAlis ‘RED’, Oxford Diffraction (Poland) Sp. z o.o., Wrocław, Poland.
- ²⁵⁷ Bruker AXS (1999). SHELXTL-NT V5.1.