

MAGISTARSKI RAD

IVAN JURANIĆ

U N I V E R Z I T E T U B E O G R A D U
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

PROUČAVANJE HOMOALINE INTERAKCIJE KOD
DESETOČLANIH PRSTENOVA

-magistarski rad-

Ivan Juranić

ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ
Универзитета у Београду
Библиотека
Инв. број _____
Сврх _____
У _____

33
OH/M-12

B e o g r a d
1971

Ovaj rad rađen je u Hemijskom institutu prirodno-matematičkog fakulteta u Beogradu. Temu rada predložio je prof Dr. Mihailo Lj. Mihailović koji je i rukovodio njime.

Želim da se zahvalim profesoru Dr. Mihailu Lj. Mihailoviću i docentu Dr. Ljubinki Obradović-Lorenc koji su stalno pratili ovaj rad i pružili mi punu pomoć pri njegovoj izradi.

Takođe se zahvaljujem docentu Dr. Miroslavu Gašiću koji mi je često pomogao dragocenim savetima.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegi Milanu Daboviću, saradniku IHTMI, koji je bio aktivan suradnik u eksperimentalnom izvođenju rada.

U V O D

Cilj ovog rada bilo je ispitivanje i upoređivanje solvolitičke reaktivnosti cis- i trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona, cis- i trans-3 α -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona i zasićenih 3 β i 3 α -toziloksi-5,10-seko-holestan-5-ona.

Prilikom preliminarnih ispitivanja uočena je izuzetno velika razlika u brzinama solvolize cis- i trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-ena-5-ona. Kada se solvolizuje na 90° u 90%-nom vodenom-acetonskom rastvoru, trans-izomer izreaguje za manje od jednog sata. Nasuprot tome, cis-izomer reaguje tako sporo da ni posle dve nedelje reakcija nije kompletna.

Ne manje razlike su primećene među proizvodima solvolize. Trans-izomer pri solvolizi daje u visokom prinosu ciklopropanski derivat sa novom vezom C₁-C₃. Kod cis-oblika, međutim, takav proizvod se ne javlja, već postaju derivati obične eliminacije, koji imaju novi dvogubu vezu C₃-C₄ odnosno C₂-C₃.

Nesrazmerno veća reaktivnost i karakter proizvoda solvolize trans-izomera, sugerišu da kod njega dolazi do participacije dvogube veze 1(10) koja se nalazi u homoalilnom položaju prema 3-toziloksi-grupi.

Za efikasnu homoalinu participaciju potrebna je definisana orijentacija reakcionog centra i dvogube veze. Budući da steroidni skelet znatno smanjuje konformacionu mobilnost naših cikličnih desetočlanih sistema, smatrano je da se na osnovu podataka o solvolitičkoj reaktivnosti raznih izomera mogu izvesti određeni zaključci o koformacijama desetočlanih prstenova.

2.

Zbog izvesnih komplikacija u toku sinteze pojedinih izomera, naša ispitivanja smo ograničili na tri izomera: Cis- i trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-one i trans-3 α -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on. Određena je kinetika solvolize ovih jedinjenja, ispitani su detaljno svi proizvodi solvolize i na kraju je data diskusija eksperimentalnih rezultata.

T E O R I J S K I D E O

Pod karbonijum-jonom podrazumevaju se one molekulske vrste koje sadrže trovalentni, pozitivno naelektrisani ugljenikov atom. Zavisno od strukture i stabilnosti, ponašanje karbonijum-jonova znatno varira, ali svi oni imaju i određene zajedničke karakteristike koje će ovde biti razmotrene.

Početak ovog stoleća su se prvi put pojavili radovi Gomberga¹⁾ i drugih, u kojima su opisane neke osobine karbonijum-jona. Radilo se o karbonijum-jonovima velike stabilnosti, kao što je trifenilmetilijum-jon. Ovi jonovi su dobiveni jonizacijom odgovarajućih trifenilmetanskih derivata u koncentrovanoj sumpornoj kiselini ili tečnom sumpor-trioksidu.

Uskoro zatim je Hantzsch²⁾ ispitivanjem niza fizičko-hemijskih osobina rastvora trifenilmetil-hlorida u nitrometanu i drugim rastvaračima, nedvosmisleno dokazao postojanje karbonijum-jonova.

Koncept karbonijum-jona je kasnije razrađivan na mnogim primerima. Na osnovu razmatranja njegovih osobina, razrađene su teorije o reaktivnosti, prelaznom stanju, uticaju supstituenta, rastvarača itd. Vodeća imena u ovom periodu (do 1946 g.) su Hughes, Ingold, Meerwein i Hammet^{3, 4, 5, 6, 7, 2)}.

Rezultati istraživanja iz ovog perioda su mnogobrojni i raznovrsni. Karbonijum-jon je pri tome postao jedan od osnovnih intarmedijata preko koga se tumači čitav niz reakcija. Međutim, za hemičare je posebno interesantna bila pravilnost streochemijskog toka reakcija koje idu preko karbonijum-jonova.

Karbonijum-jon može u principu postati na dva načina: (a) odlaženjem negativno naelektrisane grupe iz molekula, na pr.

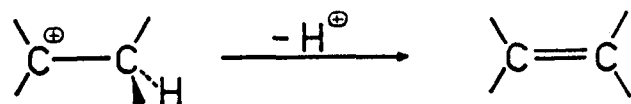
Cl^- , TsO^- i sl., i (b) adicijom protona ili nekog drugog pozitivnog jona na dvogubu vezu, pri čemu se karbonijum-jon formira na onom C-atomu dvogube veze koji ne adira pozitivan jon.

Nastali karbonijum-jon ima više mogućnosti za deaktivaciju. U prvom redu moguća je rekombinacija sa nekom nukleofilnom grupom, kao što je OH^- , AcO^- , CH_3O^- i dr.



Ovo je uobičajeni put kod monomolekulske nukleofilne supstitucije.

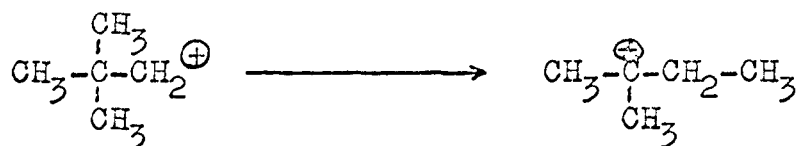
Druga mogućnost je da otpuštanjem pozitivno naelektrisanog atoma ili grupe (katjon) pređe u olefin.



Najčešće se eliminiše proton H^+ sa susednog ugljenikovog atoma. Ustanovljeno je da se gotovo redovito eliminiše proton u trans-položaju prema grupi koja odlazi.

Preferencija supstitucije ili eliminacije zavisi od mnogih faktora i to u prvom redu od stereohemijskih odnosa u molekulu i vrste supstituenata.

Oba ova tipa reakcija, tj. adicija i eliminacija, često su praćene premeštanjem, tj. migracijom pojedinih atoma ili atomskih grupa u molekulu. Pri premeštanju u molekulu se raskine jedna veza i uspostavi nova. Klasičan primer je Wagner - Meerwein-ovo premeštanje neopentenil-jona.

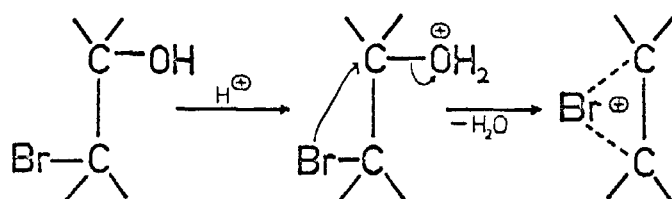


Smer premeštanja je takav da se dobiva karbonijum-jon najveće stabilnosti, na primer, u kome se pozitivna šarža nalazi na maksimalno supstituisanom C-atomu, ili koji omogućuje delokalizaciju šarže preko π -elektronskog sistema.

Kod reakcije nukleofilne supstitucije, koja se odvija preko karbonijum-jona (S_N1 -mehanizam), prelazno stanje (karbonijum-jon) ima ravan simetrije. Zbog toga, ako se solvolizuje optički aktivan supstrat, obično dolazi do racemizacije. Ukoliko je reakcija brza, racemizacija je nepotpuna i dominira inverzija (zbog brzine reakcije odlazeća grupa ostaje u blizini molekula i sprečava prilaz sa iste strane). (Inverzija se takođe javlja kod bimolekulske nukleofilne supstitucije, ali ovaj mehanizam S_N2 se ne vrši sa stvaranjem karbonijum-jona).

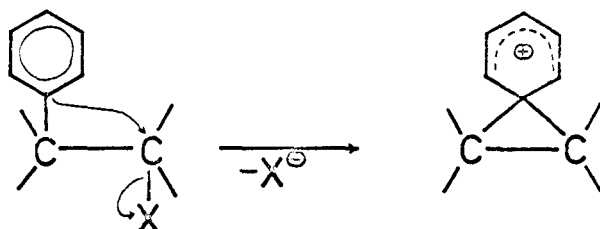
Posebnu pažnju je privukao takozvani uticaj susednih grupa, pošto je primećeno da nezasićene i negativno naelektrisane (ili polarizabilne) susedne grupe imaju sposobnost da omoguće supstituciju sa retencijom konfiguracije na reakcionom centru.

Godine 1939. pojavili su se radovi Winstein-a i Lucas-a⁸⁾ u kojima se stabilizacija karbonijum-jona objašnjava nukleofilnim napadom susednog atoma broma na karbonijum-jon.



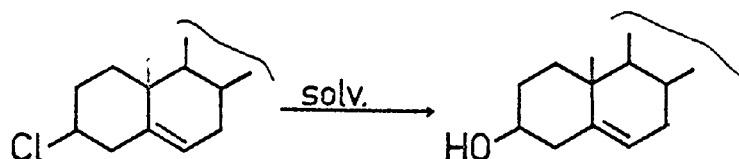
Prilaz supstituenta je sada moguć samo sa iste strane na kojoj se nalazila odlazeća grupa, čime je osigurana retencija konfiguracije.

Na isti način se može objasniti i uticaj susedne fenil-grupe⁹⁾



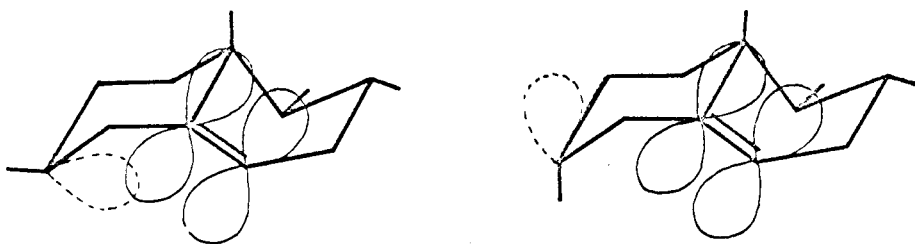
Od mnogobrojnih susednih grupa, dvoguba veza je svojim efektima privukla najveću pažnju, pogotovo kada se uzme u obzir da je to veoma česta funkcionalna grupa u organskim molekulima.

Shoppee¹⁰⁾ je 1946 g. na primeru 3β -holesteril-hlorida ustanovio da se pri solvolizi dobiva alkohol sa istom konfiguracijom na C-3. Međutim, pri objašnjavanju ove pojave on uzima u obzir samo polarizaciju dvogube veze C_5-C_6 čime se stvara



neka vrsta elektrovalentne veze koja zadržava piramidalnu konfiguraciju prelaznog stanja i čuva konfiguraciju. Ovde je dakle prisutno mišljenje da već nastali karbonijum-jon polarizuje susednu dvogubu vezu.

Uskoro se pojavljuju Winstein-ovi radovi^{11, 12)} u kojima se ova vrsta interakcije, tj. homoalilna participacija, i odvajanje negativne grupe posmatraju kao simultani proces. Ovakvo stanovište je dobilo potvrdu pri ispitivanju 3β - i 3α -toziloksi-holest-5-ena^{74, 78, 80)}. 3β -Izomer se solvolizuje sedam puta brže od 3α -izomera; dok bi se po klasičnom načinu gledanja očekivalo da 3α -epimer kao aksijalni, brže reaguje. Budući da pri eliminaciji nastali karbonijum-jon treba da bude kod oba izomera isti, očigledno je da interakcija postoji pre eliminacije TsO^- , jer samo tada može razlika u orijentaciji odigrati značajnu ulogu.

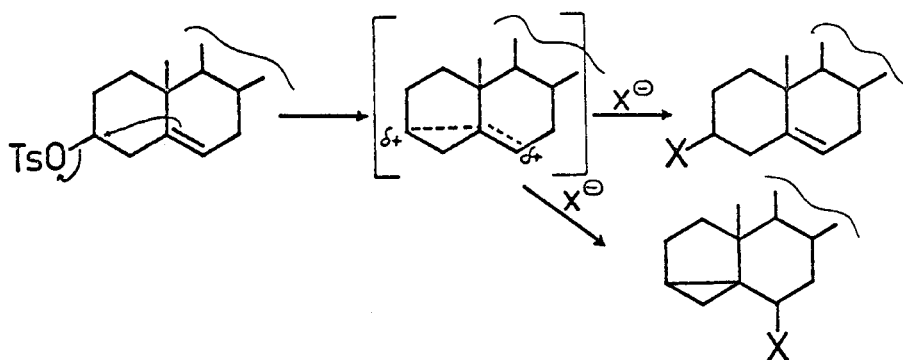


Prilikom solvolitičke reakcije na reakcionom centru se javlja slobodna p-orbitala. Ona je kod 3β -izomera tako orijentisana da može lako stupiti u interakciju sa dvogubom vezom čime

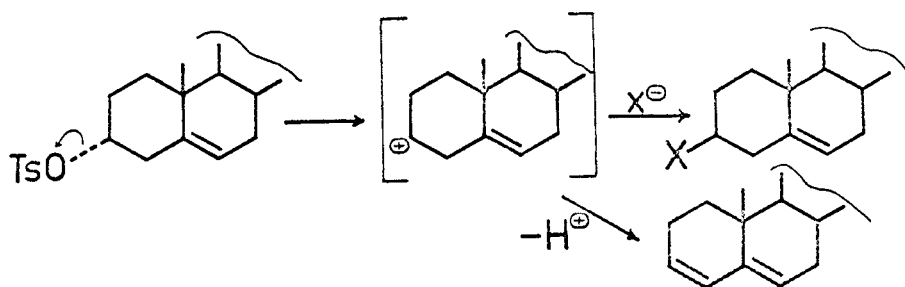
se snižava energija prelaznog stanja, dok je kod 3α -izomera orijentacija takva da ne omogućava sličnu interakciju.

Ovako nastali karbonijum-jon kod 3β -izomera ima slobodan prilaz samo sa one strane na kojoj je bila prisutna grupa koja napušta molekul, tako da se supstitucija vrši sa zadržavanjem konfiguracije.

Kod ovakvog tipa interakcije delokalizacija je tako velika da dolazi do supstitucije u položaju C_6 sa zatvaranjem ciklopropanskog prstena¹³⁾.



S druge strane, pod istim uslovima kod 3α -izomera dolazi do inverzije konfiguracije u položaju C_3 praćene eliminacijom¹³⁾.

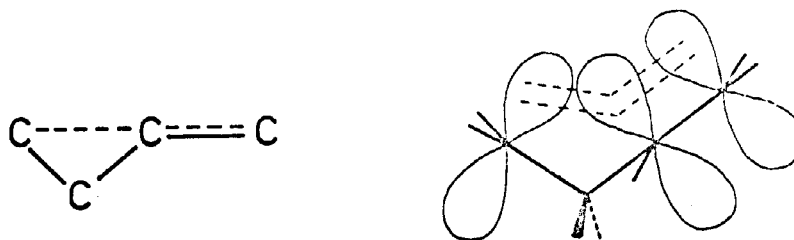


Dalja istraživanja niza autora ukazala su na mnogobrojne nove primere participacije udaljene dvogube veze. Odgovarajući "neklasični jonovi" sa dvogubom vezom u homoalinom položaju se prema svojoj geometriji mogu podeliti u dve kategorije:

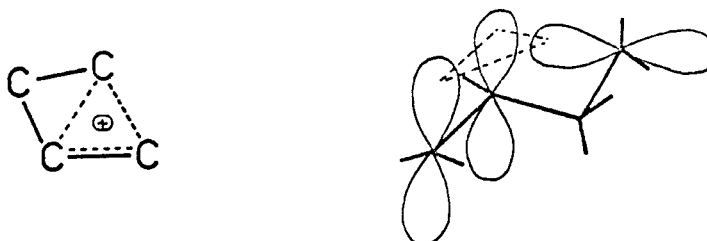
1. Homoalini katjon, koji je opisan na primeru holesteril-jona.

Interakcija dvogube veze sa reakcionim centrom se može nazvati "nesimetričnom" budući da reakcioni centar interaguje

sa jednim krajem dvogube veze.



2. Biciklobutonijum-jon, kojega možemo nazvati "simetričnim", pošto kod njega reakcioni centar interaguje sa oba kraja dvogube veze^{14, 15, 16, 17, 18)}

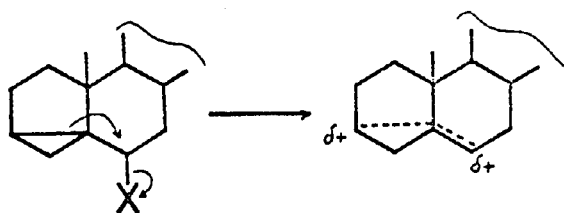


Ovakav raspored atoma zahteva veliku deformaciju uglova veza i može se postići samo kod nekih specifičnih sistema, kao što je 7-norbornenil-jon i njemu slični jonovi.

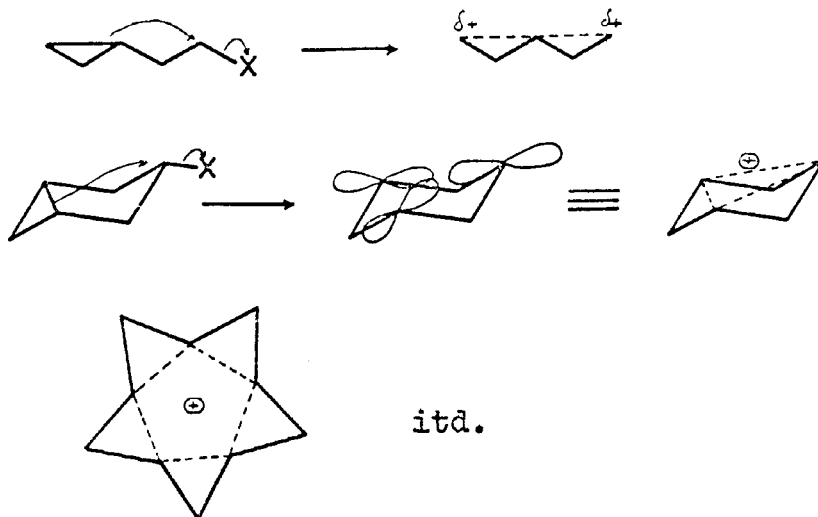
Biciklobutonijum jon ima znatno veći efekat stabilizacije prelaznog stanja (oko $10 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) nego homoalilni jon, ali zbog nepovoljne konformacije on se ne javlja kod konformaciono mobilnih sistema. Kod njih je zato veoma čest homoalilni jon, koji zahteva takođe strogo definisanu konformaciju, ali bez deformacije i napona, mada sa znatno manjom energijom stabilizacije ($5 - 6 \text{ kcal/mol}$)^{26, 27, 29)}. Naravno, moguće su interakcije u konformacijama koje se razlikuju od ovih opisanih, ali su te interakcije izuzetno slabe zbog nepovoljne međusobne orijentacije orbitala.

Homoalinu participaciju srećemo kod alifatičnih olefinskih jedinjenja, cikličnih alkena i policikličnih alkena pogodne strukture (npr. holesterol).

Kod brojnih primera^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)} je ustanovljeno takođe da susedna ciklopropil-grupa deluje slično kao dvoguba veza pa da intermedijarno nastaje homoalil-katjon.



Anhimerno ubrzavanje solvolitičke reaktivnosti pri ovakvoj interakciji nešto je manje nego u slučaju da homoalino interaguje dvoguba veza, ali je po svemu ostalom analogija sa uticajem dvogube veze potpuna. Interesantno je spomenuti da ciklopropanska grupa deluje ne samo u alilnom, već i u homoalilnom položaju, tako da nastaju karbonijum-jonovi interesantne strukture, kao što su bis-, tris- i poli-homoalilni jonovi^{26, 27, 28, 20}).



Homoalilna participacija pri solvolitičkim reakcijama se manifestuje u dva vida; i to u brzini solvolize i u određenoj stereochemiji solvolitičkih proizvoda.

1. Brzina solvolize

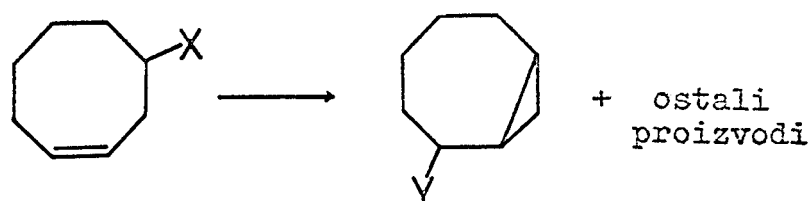
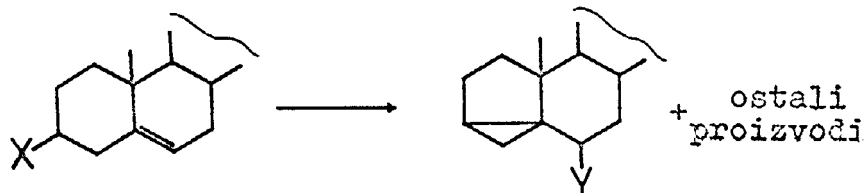
Dvoguba veza u homoalilnom položaju kada je interakcija moguća ubrzava reakciju 100 - 1000 puta^{12, 29}). (Kod 3-norbornenil-estara ubrzavanje iznosi $8 \cdot 10^4$, ali se to izuzetno ubrzavanje objašnjava znatno većom delokalizacijom od uobičajene, koja se prostire i preko 5-veza)^{38, 39, 43}).

Kada se iz sternih razloga ne može postići neka od povoljnih konformacija za homokonjugaciju, tada je anhimerno ubrzavanje minimalno, često i neprimetno. Međutim, u tim slučajevima i tako slaba interakcija često se može utvrditi kada se raz-

matra stereochemijski tok reakcije.

2. Stereochemija proizvoda

Kada je u pitanju (relativno) snažna homoalilna interakcija, među proizvodima solvolize se gotovo redovito javljaju jedinjenja sa ciklopropanskim prstenom³⁰⁾.



Primećeno je da se među proizvodima solvolize nalaze ciklopropanski derivati kod onih supstrata kod kojih se zbog velike homoalilne participacije reakcija vrši veoma brzo. Ipak, ne treba to potpuno generalizovati, osim kod prostih slučajeva. Relativni odnos ciklopropanskog i ostalih proizvoda može varirati u zavisnosti od raznih uticaja od kojih najvažniju ulogu igraju staerni faktori. Ali zato uticaj homoalilne participacije na zadržavanje konformacije (što je već ranije opisano) uvek u punoj meri izražen, pa čak i kod sasvim slabih interakcija.

Ubrzavanje solvolitičke reakcije može nam služiti kao direktna mera veličine homoalilne participacije.

Za reakciju prvog reda (solvolitički uslovi) je odnos između konstanti brzina reakcije i razlike u aktivacionim energijama sledeći:

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{-\frac{\Delta F^*}{RT}}$$

ΔF^* je razlika u aktivacionim energijama sistema sa i bez homoalilne interakcije, a k_1 i k_2 su odgovarajuće konstante brzina reakcije.

S druge strane, poznato je da kod interakcije orbitala dolazi do povećavanja energetske razlike između njih.



Razlika $\Delta E_a - \Delta E_b$ predstavlja meru interakcije orbitala.

Pretpostavimo da nam je poznat oblik hamiltonijana za izolovanu orbitalu

$$E\psi = H\psi$$

Interakcija sa drugom orbitalom unosi izvestan poremećaj čije se delovanje može opisati posebnim hamiltonijanom H' , koji ima malu vrednost u poređenju sa osnovnim. Tako da talasna funkcija poremećene orbitale može biti napisana kao:

$$E\psi = (H + H')\psi$$

Koristeći metode teorije poremećaja dolazi se do opšteg rešenja ove Schrödinger-ove jednačine^{31, 32}):

$$E_i^? = E_{i0} + \sum_{j \neq i} \frac{|H_{ij}^?|^2}{E_{i0} - E_{j0}}$$

Gde je $E_i^?$ energija poremećene orbitale, E_{i0} energija neporemećene orbitale, E_{j0} energija orbitale koja izaziva poremećaj i $H_{ij}^?$ je matični element hamiltonijana koji opisuje interakciju orbitala i i j .

Kod homoalilne interakcije imamo sledeći sistem orbitala: π i π^* na dvoguboj vezi i slobodnu p orbitalu na reakcionom centru.

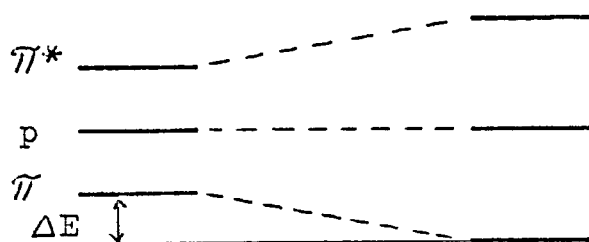
Ako su pre interakcije njihove energije bile $E_{\pi 0}$, $E_{\pi^* 0}$ i E_{p0} ; posle interakcije njihove energije se menjaju u saglasnosti sa gornjim izrazom:

$$E_{\pi}^? = E_{\pi 0} + \frac{|H_{\pi p}^?|^2}{E_{\pi 0} - E_{p0}}$$

$$E_{\pi^*}^? = E_{\pi^* 0} + \frac{|H_{\pi^* p}^?|^2}{E_{\pi^* 0} - E_{p0}}$$

$$E_p' = E_{p0} + \frac{|H_{p\pi}'|^2}{E_{\pi 0} - E_{p0}} + \frac{|H_{p\pi^*}'|^2}{E_{\pi^* 0} - E_{p0}}$$

Interakcija p-orbitale je otprilike ista i sa π i π^* , tako da nova orbitala (delokalizovana) postala iz nje ima istu energiju kao i slobodna p-orbitala. π -Orbitala se interakcijom sa p-orbitalom stabilizuje, a π^* se u istoj meri destabilizuje ovom interakcijom.



Prema gornjem izrazu ΔE iznosi:

$$E_{\pi 0} - E_{\pi}' = \frac{|H_{p\pi}'|^2}{E_{\pi 0} - E_{p0}}$$

Homoalilni katjon ima dva elektrona. Oni se smeštaju u orbitalu sa najnižom energijom. Ta ista dva elektrona su se nalazila u π -orbitali dvogube veze, tako da će energija stabilizacije prelaznog stanja iznositi $2\Delta E$ (dva elektrona), odnosno $2\Delta E$ predstavlja sniženje aktivacione energije ΔF^* .

Ovo uprošćeno kvantno-mehaničko razmatranje ukazuje da stabilizacija prelaznog stanja proističe iz sniženja energije π -elektrona koji grade dvogubu vezu (ili kako se još kaže, zbog delokalizacije tih elektrona) interakcijom sa slobodnom p-orbitalom karbonijum-jona. Međutim, često je uobičajeno da se govori o stabilizaciji slobodne p-orbitale (gde u stvari nema šta da se stabilizuje) od strane dvogube veze. Iako u principu pogrešno, ovakvo gledanje omogućava iste zaključke (barem u kvalitativnom pogledu) o kinetici i stereohemijskom toku reakcija kod kojih postoji homoalilna participacija.

Budući da je najniža nepopunjana orbitala u homoalilnom katjonu nevezivnog karaktera, znači da bi ovakva interakci-

13.

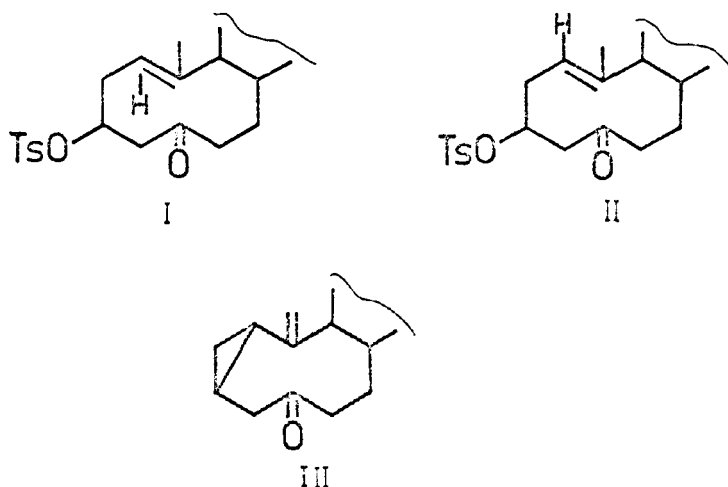
ja u istoj meri stabilizovala prelazna stanja odgovarajućih
radukala i karbanjonova.

N A Š I R A D O V I

Prilikom proučavanja solvolitičke reaktivnosti cis- i trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona, nađeno je da postoji neobično velika razlika u reaktivnosti ovih naizgled veoma sličnih jedinjenja i to kako u pogledu brzine kojom reaguju, tako i u pogledu proizvoda solvolize⁶⁰⁾.

Kada se trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on,

I, solvolizuje u 90%-nom vođeno-acetonskom rastvoru uz dodatak ekvivalentne količine K-acetata, reakcija je završena za manje od jednog sata i među proizvodima se u velikom pri-
nosu javlja ciklopropanski derivat III. Nasuprot tome, kod



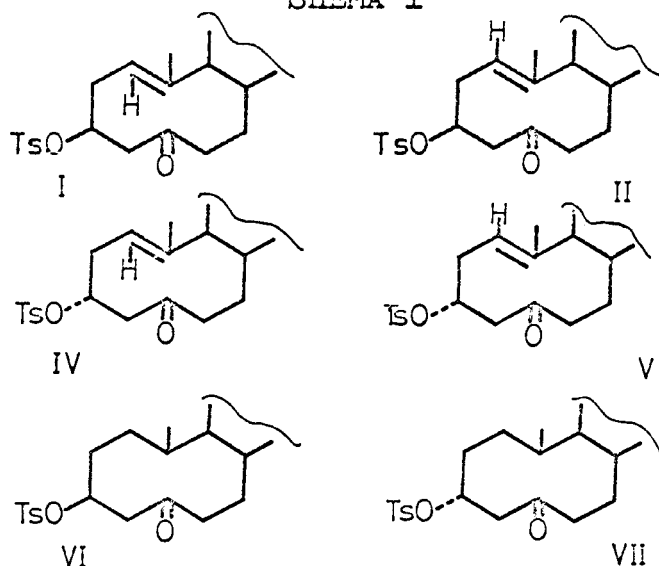
cis-izomera, II, kada se solvolizuje pod istim uslovima, reakcija traje dve nedelje i među proizvodima solvolize preovlađavaju eliminacioni proizvodi sa dvogubom vezom Δ^2 odnosno Δ^3 .

S obzirom da se kod oba cis- i trans-izomerna tozilata reakcioni centar nalazi u istom homoalilnom položaju u odnosu na dvogubu vezu i da u oba slučaja toziloksi-grupa ima istu 3 β -konfiguraciju, razlike u ponašanju ova dva olefinska izo-

mera ukazale su da njihova solvolitička reaktivnost zavisi od međusobnog prostornog odnosa dvogube veze i toziloksi grupe^{17, 30, 61)} u 5,10-seko-steroidnom molekulu.

Kako se na osnovu ovih rezultata, kao i na osnovu drugih podataka moglo zaključiti da je zbog prisustva ostatka steroidnog molekula (prsteni C i D) i zbog prisutnih supstituenata konformaciona mobilnost 5,10-seko-steroida u priličnoj meri smanjena, to je ovaj sistem predstavljao podesan supstrat za detaljno proučavanje odnosa konfiguracije, konformacije i solvolitičke reaktivnosti kod desetočlanih sistema.

SHEMA 1



Radi toga je postavljen cilj da se pored 3β-tozilata (I i II, shema 1) sintetizuju i cis- i trans-izomerni 3α-toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-oni (IV i V, shema 1), kao i zasićeni proizvodi sa α i β-orijentacijom toziloksi-grupe (VI i VII, shema 1) i da se prouče i uporede njihove solvolitičke reaktivnosti, i to kako u pogledu kinetike solvolitičke reakcije tako i u pogledu prirode solvolitičkih proizvode.

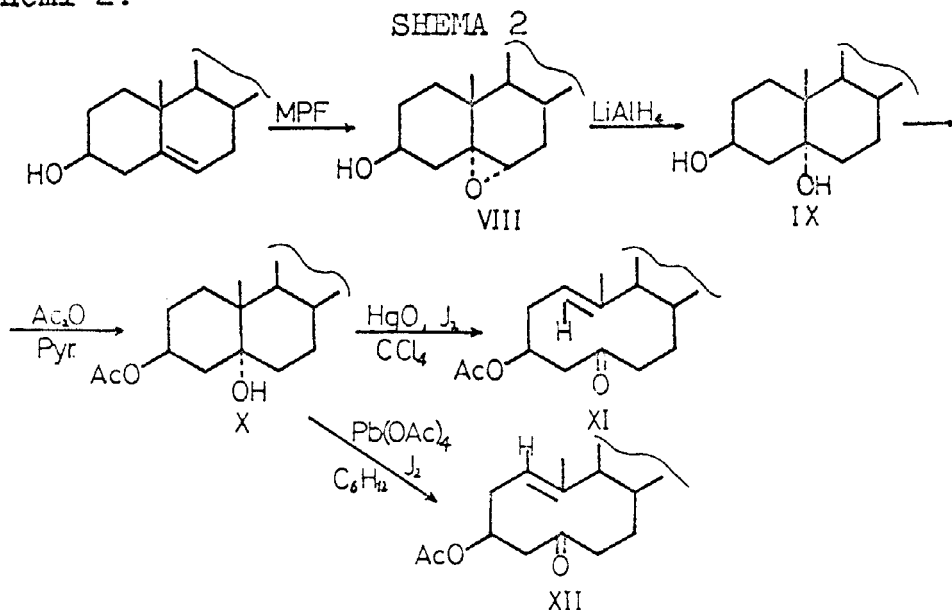
R e z u l t a t i

1. Sinteza tozilata

1.a. Nezasićena 3β-serija

3β-Toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-oni, I i II, sintetizovani su iz odgovarajućih acetoksi-seko-steroida, dobi-

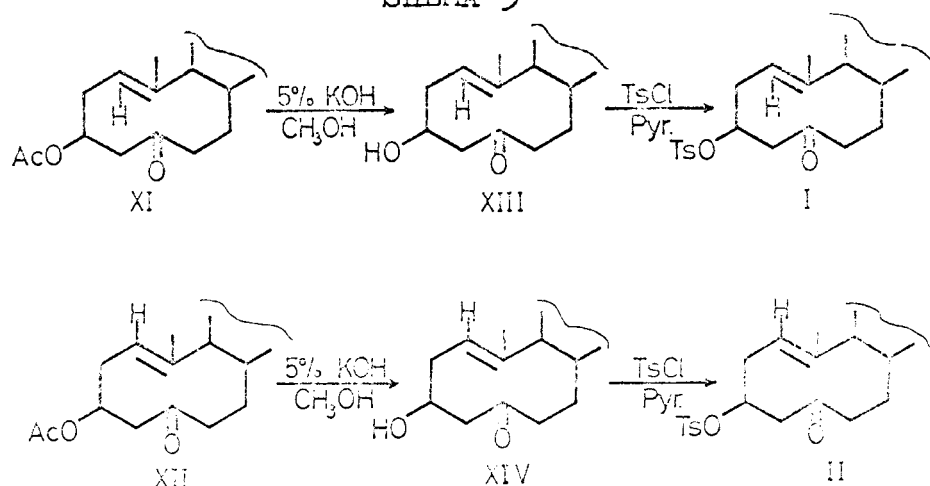
venih fragmentacijom proizvoda X, koji sa svoje strane postaje iz holesterola nizom reakcija^{62, 63)} prikazanih na shemi 2:



U zavisnosti od reagenasa kojima se vrši fragmentacija jedinjenja X, postala smesa sadrži cis- odnosno trans-oblik u različitom relativnom odnosu. Kada se fragmentacija vrši pomoću HgO i J₂⁶⁴⁾ sa ozračivanjem dobiva se smesa u kojoj preovladava trans-izomer XI, tako da se iz nje prekrystalisavanjem može dobiti u čistom stanju. Međutim, fragmentacija pomoću olovo-tetraacetata i J₂ sa ozračivanjem daje smesu u kojoj preovladava cis-izomer XII, tako da se od trans-izomera kao i od drugih proizvoda mora hromatografski odvajati.

Oba ova izomerna acetoksi-seko-ketona, XI i XII, saponifikovani su 5%-nim metanolnim rastvorom KOH u odgovarajuće alkohole XIII i XIV, iz kojih su dejstvom p-toluolsulfonil-hlorida u piridinu dobiveni tozilat I i II (shema 3).

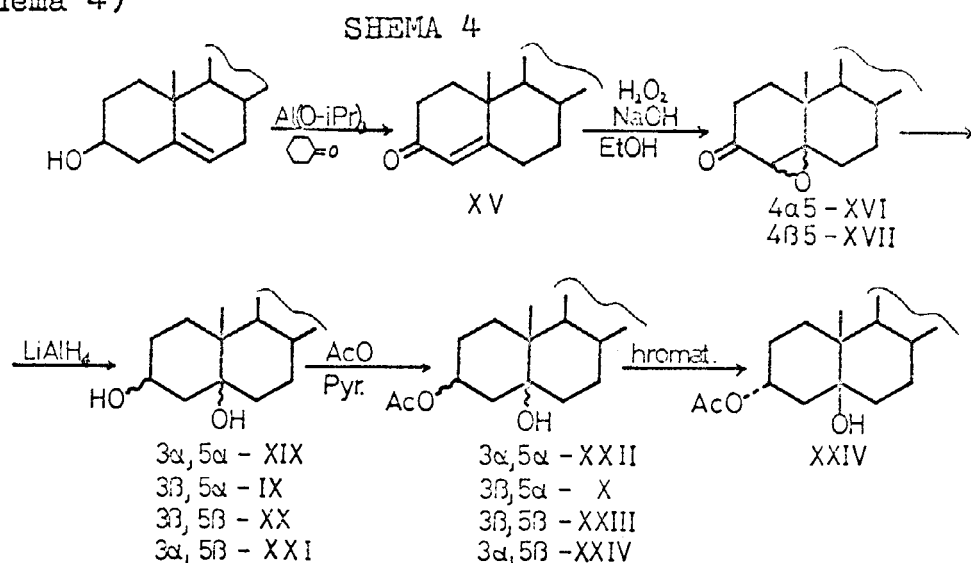
HEMA 3



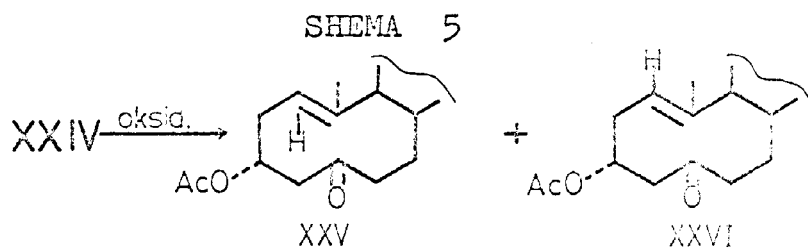
1.b. Nezasićena 3 α -serija

Sinteza izomernih 3 α -tozilata do sada nije opisana.

Analogno 3 β -seriji, odgovarajući 3 α -acetoksi-seko-ketoni dobiveni su fragmentacijom 3 α -acetoksi-koprostan-5 β -ola, XXIV³⁶, koji je sintetizovan polazeći od holesterola^{65, 66, 67)} (shema 4)



Fotolitičkom oksidacionom fragmentacijom proizvoda XXIV pod različitim uslovima postaju oba izomerna cis- i trans-3 α -acetoksi-seko-ketona, XXV i XXVI (shema 5).



Prilikom fragmentacije proizvoda XXIV dejstvom olovo-tetra-acetata u benzolu u prisustvu UV-svetlosti, dobiva se smesa oba izomera XXV i XXVI, u kojoj nešto preovladava trans-izomer XXV. Čist trans-oblik, XXV, dobiven je iz cis-oblika izomerizacijom pomoću UV-svetlosti⁶⁸⁾. Struktura ovog jedinjenja dokazana je na osnovu elementarne mikroanalize i fizičkih konstanti /IR-spektar $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 1739, 1705 \text{ i } 1250 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar: 5.18 (C-1 proton, multiplet), 2.00 (OAc, sing-

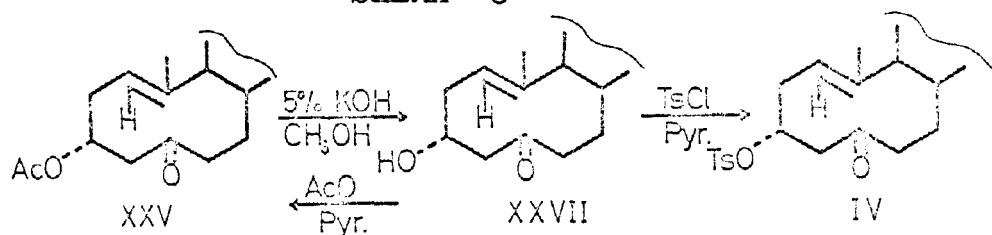
Struktura jedinjenja XXIV dokazana je na osnovu načina postajanja, elementarne analize ($\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$) i spektralni podataka (IR i NMR spektri). Interesantno⁶⁹ je spomenuti da za ovo jedinjenje u literaturi nigde nismo našli referisane konstante. Izgleda da do sada nije izolovano u čistom stanju.

let), 1.78 (CH_3 -19, dublet), 0.94 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet) i 0.75 (CH_3 -18, singlet)/. Za ovaj izomer (trans-) posebno je karakteristična UV-apsorpcija na 228 nm. To predstavlja glavni analogiju sa 3β -trans-seko-ketonom, koji takođe poseduje ovakvu apsorpciju što odgovara konjugovanom karbonilu. Kod cis-seko-ketona i 3α -i 3β - nema apsorpcija u UV.

Cis-izomer XXVI postaje u višku pri hipojoditnoj oksidaciji ($\text{Pb}(\text{OAc})_4 + \text{J}_2$) alkohola XXIV. u dobivenoj smesi se pored cis-izomera XXVI nalazi i trans-izomer XXVI, no budući da XXVI lakše kristališe, može se iz smese višestrukim prekrystalisavanjem dobiti u čistom stanju^{*}. Elementarna analiza i fizičke konstante odgovaraju ovoj strukturi. /IR-spektar $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1728, 1710 \text{ i } 1270 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar 5.07 (C-1 proton, multiplet), 2.02 (OAc, singlet), 1.68 (CH_3 -19, dublet), 0.95 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 0.85 (CH_3 -21, dublet) i 0.74 (CH_3 -18, singlet); u UV-spektru nema nikakve apsorpcije/.

Saponifikacijom trans-acetata XXV, 5%-nim metanolnim rastvorom KOH dobiva se odgovarajući alkohol XXVII, koji ne kristališe ni posle prečišćavanja hromatografijom na SiO_2 (trake na 3638, 3470, 1705 i 1687 cm^{-1} u IR-spektru). da pri saponifikaciji ne dolazi do premeštanja ili inverzije na C-3 uverili smo se esterifikacijom dobivenog alkohola XXVII u polazni acetat, pomoću anhidrida sirćetne kiseline i piridina (shema 6).

HEMA 6

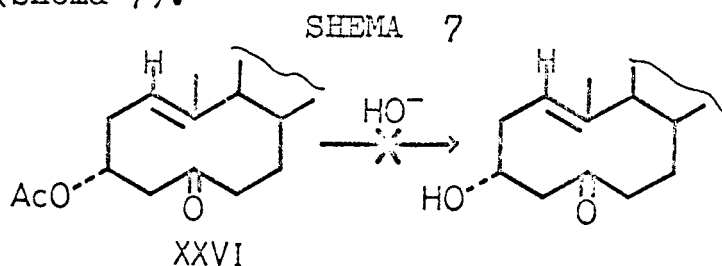


* Hromatografsko odvajanje izomera XXV i XXVI nije bilo moguće, pošto su identični po polarnosti (tačnije, prve frakcije su relativno bogatije u acetatu XXV, ali bar donekle čistih frakcija nema).

Kriterijum čistoće ovih jedinjenja bila je konstantna tačka topljenja i estarske trake u IR-spektru na 1270 cm^{-1} (za XXVI) i 1250 cm^{-1} (za XXV). Ove trake su vrlo intenzivne tako da se na osnovi IR-spektra mogu lako primetiti eventualne primese

Esterifikacijom pomoću *p*-toluolsulfohlorida u piridinu do-se tozilat IV (shema 6), čija je struktura utvrđena na os-novu spektralnih podataka: IR-spektar $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 1722, 1198$ i 1189 cm^{-1} ; NMR-spektar 7.68 (H_{ar} , kvartet), 4.84 (C-1 pro-ton, multiplet), 2.48 (CH_3_{ar} , singlet), 1.79 (CH_3 -19, dublet), 0.94 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 0.83 (CH_3 -21, dublet) i $0,72$ (CH_3 -18, singlet); UV-spektar: $\lambda_{\text{maks}} = 223$ i 257 nm .

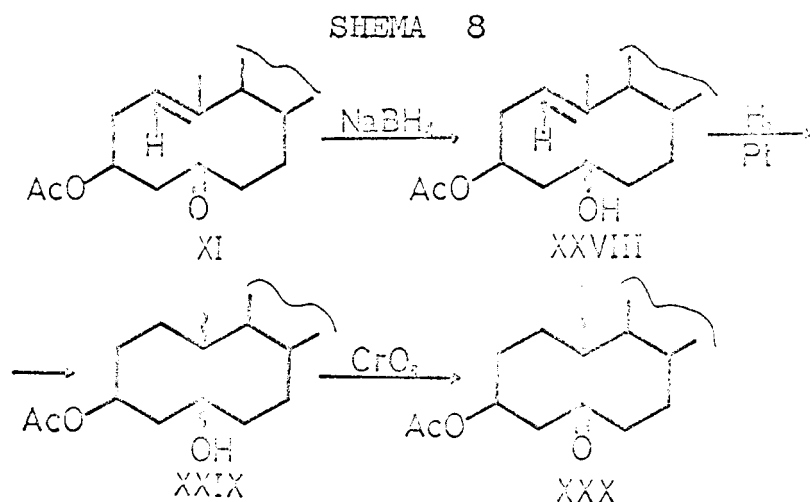
Kod saponifikacije *cis*-izomera XXVI pod sličnim uslovima došlo je do komplikacija. Umesto odgovarajućeg alkohola dobivaju se dva proizvoda koji nemaju hidroksilnu grupu. Može se pretpostaviti da je pri reakciji došlo do eliminacije ili premeštanja, ali za sada struktura ovih proizvoda nije određena. Pokušali smo takođe i saponifikaciju pod blažim uslovima (manja koncentracija baze), ali sa istim rezulta-tom (shema 7).



Zbog toga smo morali odustati od sinteze tozilata V.

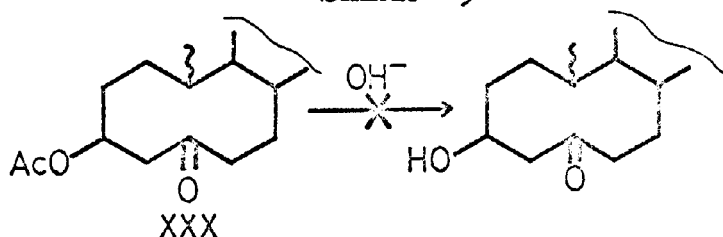
1.c. Zasićena 3α - i 3β -serija

Zasićeni 3β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-on dobiven je iz trans-seko-ketona XI prvo redukcijom karbonilne grupe pomo-ću NaBH_4 , a zatim katalitičkom hidrogenizacijom dvogube veze. Dobiveni zasićeni alkohol je reoksidovan u zasićeni seko-ke-tom XXX (shema 8)⁶⁹⁾.



Međutim, pri pokušaju da se zasićeni seko-keton XXX saponifikuje pod uobičajenim uslovima, reakcija nije dala saponi-

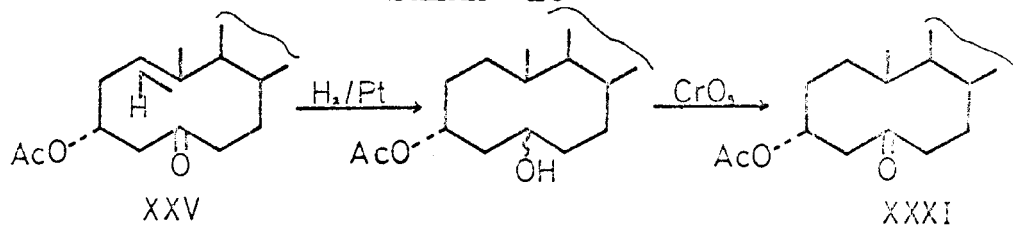
HEMA 9



fikacioni proizvod, već smesu dva proizvoda bliske Rf-vrednosti sa metoksi grupom, čije strukture za sada nisu određene.

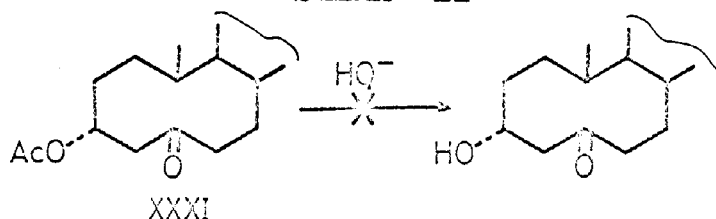
Zasićeni 3 α -acetoksi-5,10-seko-holesta-5-on se dobiva direktnom katalitičkom hidrogenizacijom 3 α -seko-ketona XXV i reoksidacijom pomoću CrO₃ (shema 10).

HEMA 10



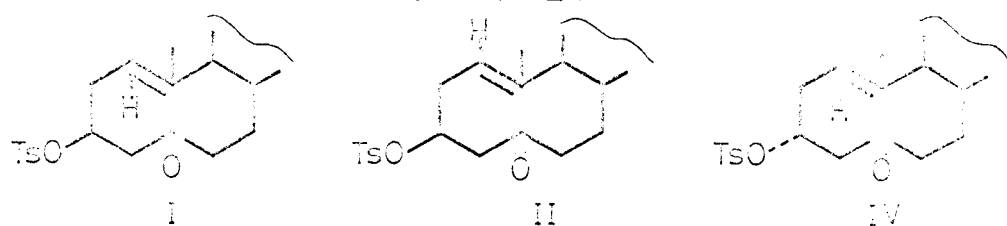
Pri saponifikaciji zasićeni 3 α -acetoksi-seko-keton XXXI se ponaša potpuno analogno zasićenom 3 β -izomeru XXX (shema 11). Dobiva se proizvod čiji spektar ima velike sličnosti sa spektrom proizvoda iz saponifikacije XXX.

HEMA 11



Pošto se nisu mogli za sada dobiti jedinjenja V, VI i VII, ispitivanja solvolitičkih reaktivnosti kod ciklodecenskih sistema ograničili smo na tri pristupačna izomera, tj. na I, II i IV (shema 12).

HEMA 12



2. Solvolize tozilata I, II i IV

Dalji korak u našem radu bilo je određivanj konstanti brzina solvolize ovih tozilata i određivanje proizvoda solvolize.

2.a. Merenje reakcionih brzina

Određivanje brzine solvolize sva tri tozilata (I, II i III) rađeno je u 90%-nom vodenom-acetonskom rastvoru na 90° uz dodatak ekvivalentne količine K-acetata. Tokom reakcije se oslobađa *p*-toluolsulfonska kiselina koja isteruje sirćetnu kiselinu iz K-acetata. Reakcije su praćene titracijom oslobođene sirćetne kiseline i iz brzine postajanja kiseline određene su konstante reakcionih (solvolitičkih) brzina. Nađeno je da se oslobađanje sirćetne kiseline vrši prema zakonu reakcije prvog reda. Izračunavanje konstanti brzina je vršeno prema jednačini

$$k = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{V_{\infty}}{V_{\infty} - V_t}$$

gde je V_{∞} beskonačni titar, a V_t titar oslobođene kiseline posle vremena t (izraženo u sekundama). Za 3β-*cis*-tozilat II uzeta je izračunata vrednost za beskonačni titar; kod ostalih izomera beskonačni titar je određen titrovanjem uzorka posle deset poluvremena reakcije.

Kinetički eksperimenti su vršeni sa rastvorima koncentracije 10^{-2} M. Titracija oslobođene kiseline vršena je $2 \cdot 10^{-2}$ N rastvorom KOH; završna tačka određivana je potencijometrijski. Merenja su vršena dok nije izreagovalo 75-80% upotrebljenog tozilata kod *trans*-izomera I i IV, a 55% kod *cis*-izomera II.

Kao što se i očekivalo, nađene su velike razlike u brzinama solvolize. Najbrže reaguje *trans*-3β-tozilat I ($k = 2,06 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$) nešto sporije *trans*-3α-tozilat IV ($k = 9,17 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$), dok *cis*-3β-tozilat II reaguje znatno sporije ($k = 4,43 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$).

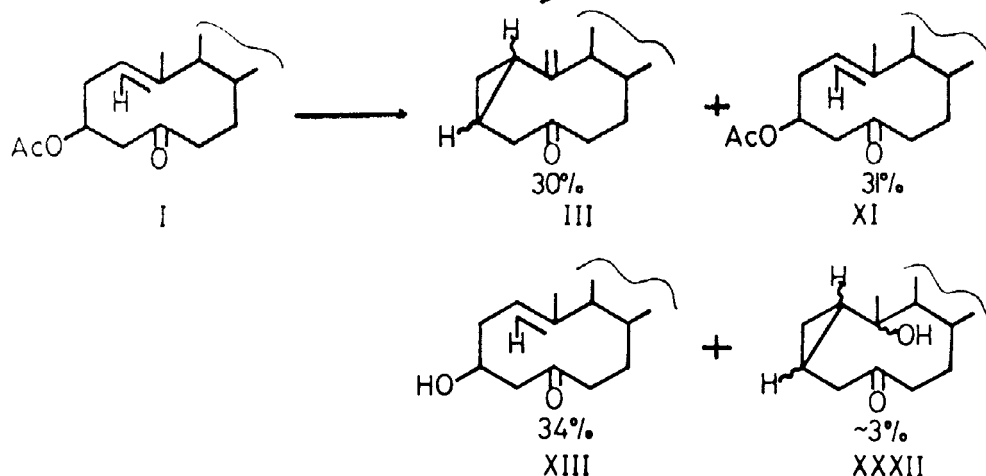
3-p-tozilat	konstanta brzine	relativna brzina
$\Delta^{1(10)}$ - <u>trans</u> -3 β (I)	$2,06 \cdot 10^{-3}$	465
$\Delta^{1(10)}$ - <u>trans</u> -3 α (IV)	$9,17 \cdot 10^{-4}$	207
$\Delta^{1(10)}$ - <u>cis</u> -3 β (II)	$4,43 \cdot 10^{-6}$	1

2.b. Proizvodi solvolize

Prilikom eksperimenata vršenih u cilju izolovanja i identifikacije proizvoda solvolize nisu uvek korišteni isti uslovi, tj. ovi ogledi vršeni su na temperaturama različitim od temperature kinetičkih ogleda. Preparativna solvoliza oba trans-tozilata I i IV vršena je u puferisanom 90%-nom vodenom-acetonskom rastvoru na 56° (temperatura ključanja smese), a preparativna solvoliza cis-izomera II vršena je u istom rastvaraču na 100° u zatopljenoj cevi. Međutim i pored razlike u temperaturi između ovih i kinetičkih ogleda, utvrđeno je da su proizvodi reakcije isti (upoređivanjem Rf-vrednosti na tankoslojnoj hromatografiji) tako da nađeni proizvodi solvolize adekvatno ilustruju procese čija je kinetika određivana.

Pri solvolizi $\Delta^{1(10)}$ -trans-3 β -tozilata I u 90%-nom vodenom-acetonskom rastvoru na temperaturi ključanja dobivaju se sledeći proizvodi (shema 13):

HEMA 13



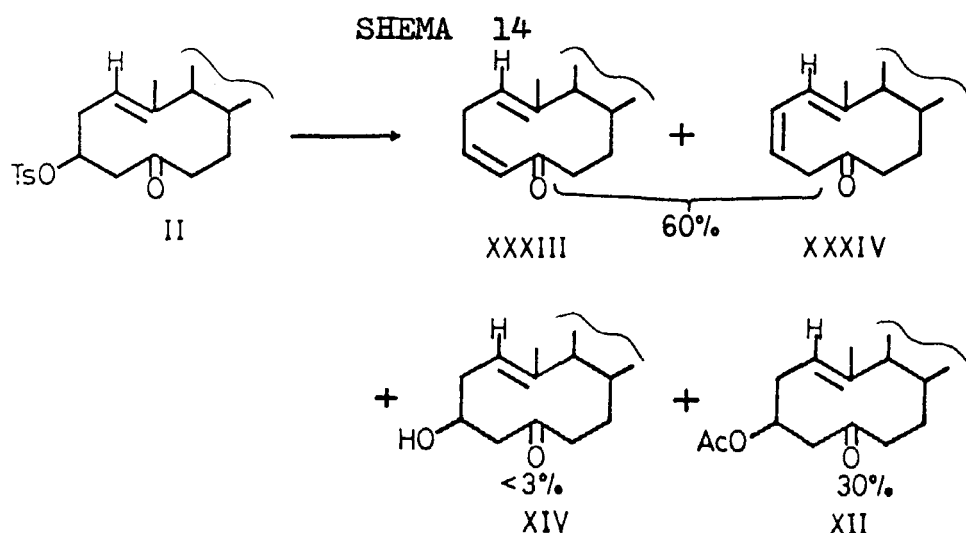
Pored 3 β -alkohola i 3 β -acetata, koji imaju nepromenjenu konfiguraciju na reakcionom centru, javljaju se i dva ciklizaciona proizvoda, 5,10-seko-1,3-ciklo-cholest-10(19)-en-5-on III i 5,10-seko-1,3-ciklo-cholestan-10-ol-5-on XXXII.

Jedinjenje XXXII ima tačku topljenja 103° ; IR-spektar $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3080, 1695, 1638 \text{ i } 883 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar : 4.45 (CH_2 -19, dublet), 0.88 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 0.78 (CH_3 -21, dublet), 0.68 (CH_3 -18, singlet).

Jedinjenja III ima tačku topljenja 104° ; NMR-spektar 0.91 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 0.80 (CH_3 -21, dublet), 0.72 (CH_3 -18, singlet).

Interesantno je spomenuti da se pri solvolizi $\Delta^{1(10)}$ -trans-3 β -tozilata I u čistom puferisanom acetonu na temperaturi ključanja dobiva preko 70% 5,10-seko-1,3-ciklo-holest-10(19)-en-5-ona III.

Pri solvolizi $\Delta^{1(10)}$ -cis-3 β -tozilata II dobivaju se sledeći proizvodi (shema 14):



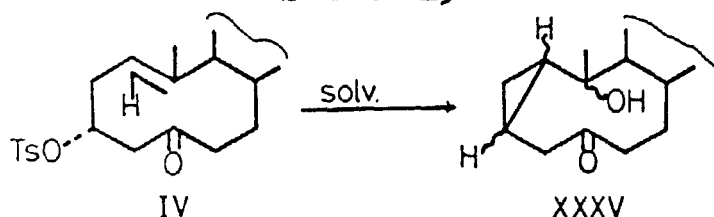
Ovde opet među proizvodima solvolize nalazimo acetat XII i alkohol XIV. Međutim glavni proizvodi su 5,10-seko-cholest-1(10), 3-dien-5-on XXXIII i 5,10-seko-cholest-1(10), 2-dien-5-on XXXIV, koji nastaju eliminacijom TsO^- i H^+ iz stvaranje nove dvogube veze.

Ova jedinjenja imaju veoma bliske R_f -vrednosti tako da se nisu mogla odvojiti hromatografijom jedno od drugoga. Međutim, na osnovu spektara jasno je da izomer XXXIII preovlađava (u IR-spektaru je traka na 1674 cm^{-1} koja odgovara konjugovanom ketonu mnogo snažnija od trake na 1700 cm^{-1} za slobodan karbonil, takođe i u UV-spektaru postoji snažna apsorpcija na 229 nm što odgovara konjugovanom ketonu).

O tačnom relativnom odnosu konjugovanog ketona XXXIII i konjugovanog diena XXXIV za sada se ne može sa sigurnošću govoriti, ali u toku su radovi koji će na to dati odgovor.

Prilikom solvolize $\Delta^{1(10)}$ -trans-3 α -tozilata u 90%-nom vodo-acetonskom rastvoru na temperaturi ključanja kao jedini proizvod se dobiva 5,10-seko-1,3-ciklo-holestan-10 β -ol-5-on u kvantitativnom prinosu (shema 15).

HEMA 15



Konstitucija ovog proizvoda (XXXV) odgovara konstituciji proizvoda XXXII koji je dobiven pri solvolizi 3 β -trans-tozilata I. Međutim, oni se znatno razlikuju po tački topljenja (XXXII 104°, a XXXV 173°) i drugim fizičkim konstantama.

Na osnovu analize modela može se pretpostaviti da su ciklopropanski prstenovi ova dva izomera različito vezani sa ostatkom molekula (XXXII - trans-, a XXXV - cis-); međutim pouzdanih dokaza nema. Takođe za sada ništa ne možemo reći o konfiguraciji HO- grupe na C-10.

D i s k u s i j a

Kao što se vidi trans-izomeri I i IV pri solvolizi daju u visokom prinosu ciklopropanske derivate III, XXXII i XXXV. S druge strane, cis-izomer II daje pretežno eliminacione proizvode XXXIII i XXXIV pored proizvoda obične supstitucije na C-3. Ovako drastične razlike u proizvodima solvolize sugerišu nesumnjivu selektivnu participaciju dvogube veze 1(10) sa reakcionim centrom u položaju 3.

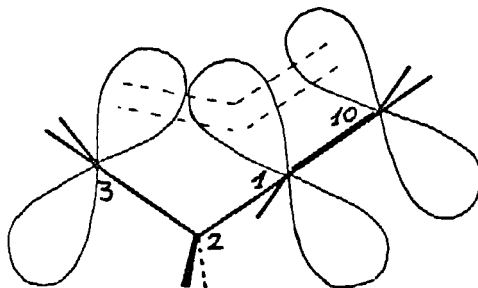
Upoređivanje reakcionih brzina nam daje još jednu potvrdu za ovakvo zaključivanje. Naime, trans-izomeri I i IV solvolizuju neuporedivo brže od cis-izomera II. Ako za osnovu uzmemo najmanju brzinu solvolize (za II) onda vidimo da se tozilat IV solvolizuje 207 puta brže od tozilata II, a to-

zilat IV se solvolizuje 465 puta brže. Iz ovog proizilazi da je aktivaciona energija kod tozilata IV za 3.85, a kod tozilata I za 4.40 kcal/mol niža nego kod tozilata II. Sniženje aktivacione energije u uslovima idealne homokonjugacije prema proračunima se kreće između 5 i 6 kcal/mol. Ovo nam govori da kod izomera II homoalinalna participacija praktično ne postoji, dok je kod izomera IV, a naročito kod izomera I ostvarena u visokom stepenu. Na sličnim sistemima je utvrđeno da je anhimerno ubrzavanje reakcije za faktor $10^2 - 10^3$ karakteristično za homoalilnu participaciju.

Budući da je struktura sva tri supstrata (I, II i IV) veoma slična i oni se međusobno razlikuju po orijentaciji na dvoguboj vezi 1(10) i na ugljenikovom atomu u položaju 3, odgovor na razlike u njihovom ponašanju može dati jedino konformaciona analiza ovih sistema.

Za efikasnu homokonjugaciju kod naših ciklodecenskih sistema (što važi i za sve ostale sisteme) potrebno je da u istoj ravni leže p-orbitale na C-1 i C-3, kao i atomi C-1, C-2 i C-3^{26, 27, 29}).

HEMA 16



Anhimerni uticaj dvogube veze se manifestuje kao "prilaz sa zadnje strane" u nekoj vrsti intramolekulske S_N2 reakcije, čime se smanjuje aktivaciona energija prelaznog stanja.

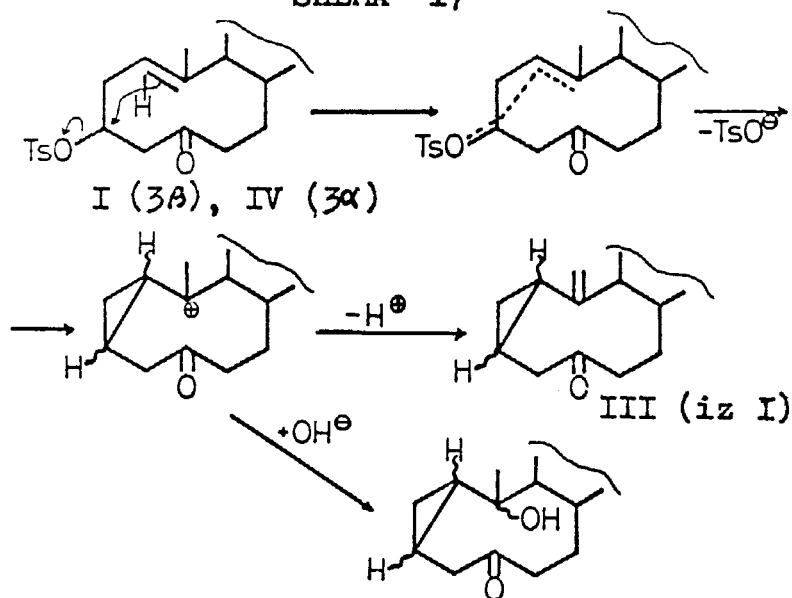
Ubrzavanje reakcije kod tozilata I i IV je posledica simultanog procesa u kome su obuhvaćeni odlazak TsO^- grupe sa položaja 3 i nukleofilni napad dvogube veze 1(10) na isti centar (shema 17).

Nastali karbonijum-jon se može stabilizovati na dva načina:

1. Eliminacijom H^+ dajući III

2. Adicijom HO^- dajući XXXII odnosno XXXV

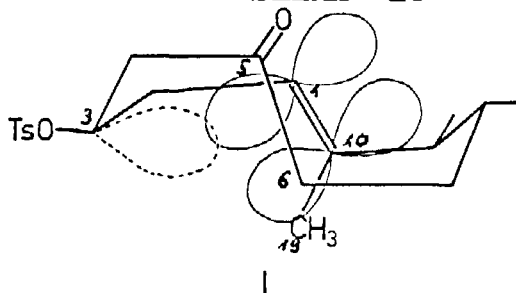
SHEMA 17



Kod jona koji nastaje pri solvolizi tozilata I preferisana je eliminacija, dok je kod jona pri solvolizi tozilata IV preferisana adicija. Razlozi za ovu razliku u ponašanju nisu nam sada jasni.

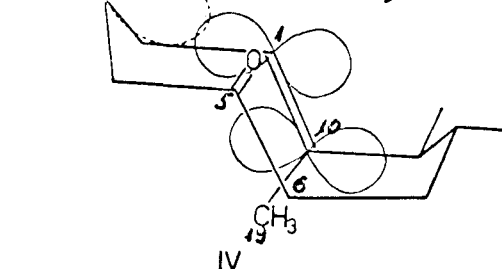
Za $\Delta^{1(10)}$ -trans-tozilat I može se pretpostaviti konformacija u kojoj se postiže efikasna homoalilna interakcija bez stvaranja napona u prstenu:

SHEMA 18



Isto tako se i za $\Delta^{1(10)}$ -trans-3α-izomer IV može pretpostaviti slična konformacija kod koje pri normalnoj homoalilnoj interakciji postoji samo slabo Van der Waals-ovo odbijanje H-atoma na C-6 i C-19 (shema 19):

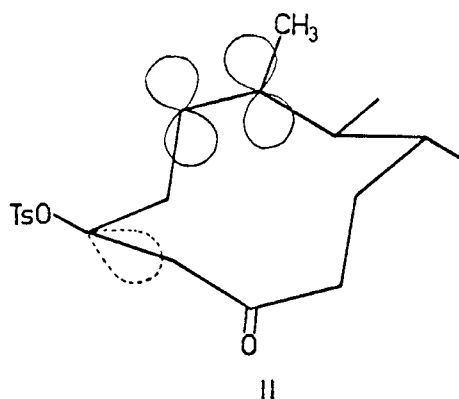
SHEMA 19



Prema tome kod ova dva $\Delta^{1(10)}$ -trans-3-epimerna tozilata postoje mogućnosti za homoalilnu interakciju, a iz crteža se vidi (shema 18 i 19) da su ovakve konformacije pogodne za zatvaranje ciklopropanskog prstena.

S druge strane, kod $\Delta^{1(10)}$ -cis-3 β -tozilata II ne može se ostvariti konformacija u kojoj bi bila moguća efikasna homoalilna interakcija bez velikih deformacija uglova i dužina veza. Sniženje energije na račun homoaline participacije ne bi bilo dovoljno za kompenzaciju energije deformacije. U nekoj od stabilnih konformacija (shema 20), međutim, orijentacija dvogube veze i odlazeće grupe je takva da ne omogućava homoalilnu participaciju.

SHEMA 20



Time se može objasniti znatno manja reaktivnost tozilata II. Proizvodi njegove solvolize XXXIII i XXXIV takođe ukazuju na odsustvo znatnije participacije dvogube veze, jer se ovakvi proizvodi normalno javljaju kod cikloalkana srednje veličine, pošto se rehibridizacijom pojedinih centara iz sp^3 u sp^2 elektronsku konfiguraciju smanjuje pitzer-ov napon u prstenu (71, 72).

Ova ispitivanja su nam dala prilično jasnu predstavu o konformacijama ciklodecena. To se može zahvaliti osobinama homoaline participacije koja zahteva strogo određen prostorni raspored pojedinih delova molekula. Budući da je energija homoalilne interakcije nešto niža od energije slobodne rotacije (6 kcal/mol, za butan), normalno je pretpostaviti da se homokonjugacija, ukoliko je prisutna, javlja u najstabilnijim konformacijama prstena.

Na ovaj način uspelo nam je da po prvi put hemijskim postupkom ustanovimo određene konformacijske odnose kod olefinskih geometrijskih i diastereoizomera u desetočlanom prstenu.

E K S P E R I M E N T A L N I D E O

Holest-4-en-3-on (XV)⁶⁵⁾

U trogrli balon od 4 l opremljen zaptivenom mehaničkom mešalicom, kapalicom i kondenzatorom, sipa se 2 l toluola osušenog natrijumom, a zatim se doda 100 g holesterola i 500 ml cikloheksanona. Mešajući smesu odestiluje se oko 300 ml toluola, a potom se kroz kapalicu doda rastvor od 28 g aluminijum-izopropoksida u 400 ml toluola. U toku dodavanja reakciona smesa se zagreva takvom brzinom da toluol destiluje nešto brže od dodavanja katalizatora, pri čemu treba da predestiluje oko 600 ml toluola. Zatim se vrlo lagano predestiluje daljnjih 300 ml toluola, a žuto-oranž obojena smesa ostavi se da se ohladi na sobnu temperaturu.

U smesu se doda 400 ml zasićenog rastvora kalijum-natrijum-tartarata pri čemu organski sloj postaje bistar. Balon se spoji sa aparaturom za destilaciju sa vodenom parom i destilacija se vrši do kvantitativnog udaluavanja cikloheksanola i toluola iz smese. Zaostala smesa se ekstra huje hloroformom (jednom sa 300 ml i dva puta sa po 100 ml hloroforma). spojeni ekstrakti se isperu dva puta sa po 100 ml vode i suše anhidrovanim Na_2SO_4 . Hloroform se udalji destilacijom na smanjenom pritisku. Zaostala masa se rastvori u 150 ml metanola i ostavi da se hladi, pri čemu se izdvajaju kristali. (Talog se procedi i prekristališe iz smese metanol-aceton 3:1). Dobiveno je 89,5 g (90%) holest-4-en-3-ona. Tačka topljenja 81° (lit.⁶⁵⁾ $81 - 82^\circ$).

4~~α~~5-Oksido-holestan-3-on (XVI)⁹⁸⁾

Rastvor od 10 g holestenona u etanolu (1000 ml), ohladi se

u kupatilu sa ledom i uz snažno mešanje u rastvor se istovremeno ukapava 40 ml 30%-nog vodonik peroksida i 40 ml NaOH pazeći da temperatura ne pređe 5°. Mešanje se nastavlja još jedan sat a zatim se smesa ostavi da stoji na temperaturi oko 0° još 72 časa. Smesi se doda još 2,5 l vode. Izdvojeni talog se procedi i ispira sa vodom do neutralne reakcije. Dobiveno je 7,7 g (73%) smese koja sadrži 4 α 5-oksido-holestan-3-on sa manjom količinom (15 - 20%) 4 β 5-oksido-koprostan-3-ona XVII. Ovaj sirovi proizvod nije prekrystalisavan pre dalje upotrebe.

3 α -Acetoksi-koprostan-5 β -ol (XXIV) 99)

Smesa koja sadrži epokside holestenona XVI i XVII (8,5 g) rastvori se u 140 ml anhidrovanog etra i rastvor se ukapava sa energičnim mešanjem u smesu od 1,8 g LiAlH₄ u 180 ml apsolutnog etra. Smesa se meša još jedan sat na sobnoj temperaturi zaštićena od vlage. Posle toga se zagreva na temperaturi ključanja dok ne izreaguje sav epoksid (što se prati tankoslojnom hromatografijom). Nagrađeni kompleks se pažljivo razloži vodom i zakiseli supornom kiselinom (10%-nom), dok se ne dobiju bistri vođeni i etarski sloj. Etarski sloj se ispere zasićenim rastvorom NaHCO₃, zatim vodom i osuši se anh. Na₂SO₄. Rastvor se odestiluje do suva pod sniženim pritiskom, pri čemu se dobiva 7,8 g (88%) sirovog proizvoda koji se u piridinu (22 ml) anhidridom sirćetne kiseline (22 ml) acetiluje stajanjem rastvora u toku noći na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa se tretira vodom i ekstrahuje etrom. Sirovi acetati (8,5 g 97%) se odvajaju hromatografijom na koloni od 260 g silika-gela (0,2 - 0,05). Eluiranje je vršeno petroletrom, benzolom i etrom i njihovim smesama u različitim odnosima. Čistim benzolom eluira se 0,3 g smese nepolarnih komponenti čiji sastav nismo ispitivali, a verovatno predstavljaju neke diacetate. Smesom benzol-etar 99:1 eluira se smesa 3 α - i 3 β -acetoksi-holestan-5 α -ola (2,2 g). Smesom benzol-etar 98:2 eluira se smesa 3 β -acetoksi-holestan-5 α - i 5 β -ola (0,3 g). Smesom benzol-etar 97:3 eluira se 3 β -acetoksi-koprostan-5 β -ol (2,1 g). Smesom benzol-etar 96:4 eluira se smesa 3 α - i 3 β -acetoksi-koprostan-5 β -ola (0,5 g). Na kraju se sa smesom benzol-etar 95:5 eluira 3 α -acetoksi-kopros-

tan-5 β -ol XXIV (3,4 g). Posle prekrystalisavanja iz smese acetona-metanol 1:1 dobiva se 3,1 g (36%) izomera XXIV. Njegove konstante su : Tačka topljenja = 149°, $[\alpha]_D^{20} = +50,8^\circ$; IR-spektar (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 3542, 1741, 1726$ i 1260 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 5.02$ (C₃-proton, multiplet), 1.97 (OAc, singlet), 0.88 (CH₃-26 i CH₃-27, dublet), 0.82 (CH₃-21, dublet) i 0.64 (CH₃-18, singlet).

5 α 6-Oksido-holestan-3 β -ol (VIII) 99)

50 g holesterola se rastvori u 750 ml etra i doda se 70 g mono-perftalne kiseline rastvorene u 200 ml etra. Smesa se zagreva do ključanja u toku 4 časa, pri čemu se izdvaja ftalna kiselina. Talog se procedi, a rastvor se prebaci u levak za odvajanje, ispere sa vodom i neutrališe rastvorom NaHCO₃ i ponovo ispere vodom. Posle sušenja rastvor se upari do 100 ml pri čemu iskristališe epoksid. Dobiveno je 25,5 g (51%) 5 α 6-oksido-holestan-3 β -ola. Tačka topljenja 143 - 144° (lit.⁹⁹) 143°).

Holestan-3 β ,5 α -diol (IX) 66)

Epoksid VIII (27 g) se rastvori u 500 ml apsolutnog tetrahidrofurana i dodaje polako u balon u kome se nalazi 5 g LiAlH₄ i 150 ml tetrahidrofurana. Posle završenog dodavanja smasa se zagreva do ključanja još 8 časova. Smesa se ohladi do sobne temperature, višak hidrida se razori vodom i smesa zakise-li razblaženom sumpornom kiselinom. Tetrahidrofuran se upari na vakumu (temperatura ispod 50°), a ostatak se rastvori u etru i ispere rastvorom Na-bikarbonata i vodom. Posle sušenja rastvor se upari na 60 -70 ml, pri čemu se dobije talog koji se prekrystalise iz smese acetona-metanol. Dobiva se 25,2 g (93%) holestan-3 β ,5 α -diola. Tačka topljenja 223° (lit.⁶⁶) 225°).

3 β -Acetoksi-holestan-5 α -ol (X) 66)

25,2 g diola IX se rastvori u 310 ml piridina i 180 ml anhidrida sirćetne kiseline. Posle stajanja na sobnoj temperaturi u toku 14 časova, rastvor se ohladi u ledu i razblaži vodom

(650 ml). Talog se procedi i ispira ledenom vodom. Posle prekrystalisavanja iz smese aceton-metanol 1:1, dobiva se 24,0 g (91%) 3β -acetoksi-holestan- 5α -ola. Tačka topljenja 185° (lit.⁶⁶) 185°).

Žuti oksid žive 95)

U jedan litar vode rastvori se 150 g HgCl_2 i 150 g NaCl i dodaje se polako rastvoru od 240 g NaOH u 2 l vode. Ispira se dekantovanjem do neutralne reakcije, a zatim se procedi i ispere sa malo metanola i suši u vakumu. Dobiva se 115 g (78%) HgO .

Olovo-tetraacetat 96)

1 litar glacijalne sirćetne kiseline i 330 ml anhidrida sirćetne kiseline stavi se u trogrli balon od 2 l. Smesa se zagreje na 50° , a zatim se uz mešanje u malim partijama postepeno dodaje 400 g minijuma pazeći da temperatura ne pređe 60° . Kada je dodavanje završeno smesa se zagreje do 70° i ostavi da se ohladi na sobnu temperaturu. Izdvajaju se lepi igličasti kristali koji se procede kroz sinter-levak i isperu glacijalnom sirćetnom kiselinom. Dobiveno 185 g (71%) olovo-tetraacetata.

Čuva se u vakum-eksikatoru iznad NaOH i P_2O_5 .

Trans- 3β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on (XI) 62, 64)

U sud za ozračivanje stavi se 5 g 3β -acetoksi-holestan- 5α -ola (X), 15 g HgO i 20 g joda i oko 400 ml CCl_4 . Smesa se snažno meša i obasjava reflektorskom lampom od 500 W. Posle 2 sata reakcija je završena. Reakciona smesa se procedi i ispire $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -rastvorom od neizreagovanog joda, a zatim rastvorom NaHCO_3 i vodom. Organski sloj se osuši anhidrovanim Na_2SO_4 i ispari do suva. Ostatak se prekrystalise dva puta iz smese aceton-metanol. Dobiveno 2,3 g (46%) trans- 3β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona XI. Tačka topljenja 143° (lit.⁶²) 136°).

Cis-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on (XII) ^{62, 64)}

U sud za ozračivanje stavi se emesa od 5 g 3 β -acetoksi-holes-tan-5 α -ola X, 4,5 g joda i 20 g olovo-tetraacetata i 350 ml cikloheksana. Uz snažno mešanje smesa se obasjava reflektor-skom lampom od 500 W. Reakcija je završena posle 3 sata. Re-akciona smesa se procedi i ispere rastvorom Na-tiosulfata da se odstrani jod, zatim NaHCO₃-rastvorom i vodom. Organski sloj se osuši sa anh. Na₂SO₄ i upari do suva. U smesi se nalazi skoro ekvivalentna količina cis- i trans- izomera (XI i XII).

Izomeri su odvojeni hromatografijom na koloni od 150 g silika-gela. Smesom benzol-etar 99:1 eluira se 2,0 g cis-seko-keto-na XII. Smesom benzol-etar 98:2 eluira se 0,6 g smese cis- i trans-seko-ketona XII i XI. Smesom benzol-etar 97:3 elui-ra se 1,9g trans-seko-ketona XI. Posle prekrystalisavanja iz smese aceton-metanol dobiveno je 1,7 g (34%) kristalnog cis-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona XII. Tačka topljenja 147° (lit.⁶²⁾ 138°).

Trans-3 α -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on (XXV)

U kvarcni sud za ozračivanje se stavi 2 g 3 α -acetoksi-holes-tan-5 β -ola XXIV, 2 g CaCO₃, 7,5 g olovo-tetraacetata i 250 ml benzola (bez tiofena). Uz snažno mešanje se dva sata oz-račava UV-lampom Q-81 od 300 W. Reakciona smesa se procedi, ispere rastvorom NaHCO₃ i vodom, osuši se i upari do suva. Smesa se prečisti hromatografijom na koloni od SiO₂. Meša-vinom benzol-etar 99:1 eluira se smesa cis- i trans-3 α -seko-ketona (1,7 g). Ona se rastvori u benzolu (250 ml) i ozra-čuje UV-lampom Q-81 u toku dva časa. Posle isparavanja rast-varača ostatak je prekrystalisan iz smese aceton-metanol. Dobiveno je 700 mg (35%) trans-3 α -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona XXV u obliku prizmatičnih kristala. Tačka topljenja 118 - 119°. $n_D^{20} = +13^\circ \pm 2^\circ$ (0,86% u CCl₃H); IR-spektar (KBr) $\tilde{\nu}_{maks} = 1739, 1705$ i 1250 cm^{-1} ; UV-spektar: $\lambda_{maks} = 223\text{ nm}$, $\epsilon = 2520$; NMR-spektar (60 MHz) $\delta = 5.18$ (C₁-proton, multiplet), 2.00 (OAc, singlet), 1.78 (CH₃-19, dub-let), 0,89 (CH₃-26 i CH₃-27, dublet), 0.79 (CH₃-21, dublet), 0.70 (CH₃-18, singlet).

Elementarna mikroanaliza	C	H
izračunato $C_{29}H_{48}O_3$	78,31%	10,90%
nađeno	77,98 %	11,02%

Cis-3 α -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on (XXVI)

U sud za ozračivanje stavi se 2 g 3 α -acetoksi-koprostan-5 β -ola, 1,8 g joda i 7,5 g olovo-tetraacetata u 350 ml cikloheksana. Uz snažno mešanje smesa se ozračuje 2 sata reflektorskom lampom od 500 W. Reakciona smesa se procedi, ispere rastvorom Na-tiosulfata, rastvorom Na-bikarbonata i vodom. Posle sušenja rastvor je uparen do suva, a ostatak je hromatografisan na koloni od 60 g silika-gela. Mešavinom benzol-etar 99:1 eluira se 880 mg smese seko-ketona XXV i XXVI. Posle trostrukog prekristalisavanja iz smese aceton-metanol dobijeno je 500 mg (25%) cis-3 α -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona XXVI.

Tačka topljenja 128 - 130° ; $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ} \pm 2^{\circ}$; IR-spektar (KBr): $\tilde{\nu}_{maks} = 1728, 1710$ i 1270 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.68$ (CH₃-18, singlet), 0.79 (CH₃-21, dublet), 0.89 (CH₃-26 i CH₃-27, dublet), 1.68 (CH₃-19, dublet), 2.02 (OAc, singlet) i 5.07 (C₁-proton, multiplet).

Pokušaj saponifikacije 3 α -acetoksi-cis-seko-ketona XXVI

200 mg seko-ketona XXVI se rastvori u 20 ml metanolnog rastvora KOH (5%-ni). Posle pola sata mešanja reakcija je završena. Smesa se razblaži vodom (200 ml) i ekstrahuje etrom. etarski sloj se ispere vodom do neutralne reakcije i osuši sa anh. Na-sulfatom. Posle isparavanja dobiveno je 170 mg smese dva proizvoda bliskih Rf-vrednosti na tankoslojnom hromatogramu. Hromatografsko odvajanje na koloni od SiO₂ nije bilo uspešno. Prema spektrima se može zaključiti da se radi o nekim metoksi derivatima)

IR-spektar (KBr) $\tilde{\nu}_{maks} = 1681, 1702, 1101$ i 1045 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.72$ (CH₃-18), 0.84 (CH₃-21), 0.92 (CH₃-26 i CH₃-27), 1.21 (), 3.34 (OCH₃, singlet).

Trans-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-on (XIII) ⁶²⁾

4,5 g trans-3 β -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona XI, rastvoreno je u 400 ml metanola i dodato je 2 ml 50%-nog vodenog rastvora NaOH. Posle 1,5 sat kada je reakcija završena u rastvor se polako dodaje 1 litar vode i izdvojeni talog procedi. Posle prekrystalizacije iz acetona dobijeno 3,16 g trans-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-ona (78%). Tačka topljenja 161° (lit. ⁶²⁾ 158°).

Cis-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-on (XIV) ⁶²⁾

1,7 g cis-3 β -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona XII, rastvori se u 150 ml 5%-nog rastvora KOH u metanolu. Posle 2 sata reakcija je završena. U rastvor se postepeno dodaje 300 ml vode, izdvojeni talog se procedi i kristališe iz acetona. Dobiveno 1,15 g (75%) cis-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-ona XIV. Tačka topljenja 118 - 119° (lit. ⁶²⁾ 116 - 118°).

Trans-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 α -ol-5-on (XXVII)

Rastvoru od 0,5 g trans-3 α -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona XXV u 40 ml metanola doda se 10 ml 5%-nog metanolnog rastvora KOH. Posle 1,5 sat kada se reakcija završi razblaži se vodom (110 ml), ekstrahuje etrom i etarski sloj ispire vodom, zatim se suši i pod smanjenim pritiskom upari do suva. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni od 15 g silika-gela. Eluiranjem smesom benzol-etar 99:1 dobiveno 310 mg (68%) trans-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 α -ol-5-ona XXVII u obliku smole.

IR-spektar (CCl₄): ν_{maks} = 3638, 3470, 1705, 1687 i 1098 ;
Maseni spektar: M^+ = 402, (izračunato 402).

Trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-on (I)

U rastvor od 0,9 g trans-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-ona u 15 ml piridina doda se 2,2 g p-toluolsulfonilhlorida i ostavi na sobnoj temperaturi. Posle 16 časova reakciona smesa se sipa u čašu sa 15 g kupri-sulfata i 200 ml

ledene vode. Smesa se ekstrahuje etrom, etarski sloj se is-
pere rastvorom NaHCO_3 i vodom. Posle sušenja anhidrovanim
 Na_2SO_4 rastvor se koncentruje do zapremine od 5 ml pri čemu
iskristališe trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-
-5-on I. Dobiveno 1,0 g tozilata I (80%).

Tačka topljenja 140° ; $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ \pm 2^\circ$ (0,53% u CHCl_3);
IR-spektar (KBr): $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 1718, 1702$ i 1194 cm^{-1} ; NMR-spek-
tar (60 MHz): $\delta = 0.68$ (CH_3 -18, singlet), 0.78 (CH_3 -21, dub-
let), 0.89 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 1.72 (CH_3 -19, dublet),
2.50 (CH_3 Ar, singlet), 4.82 (C_1 -proton, multiplet), 7.62
(H_{ar} , kvartet).

Elementarna mikroanaliza		C	H
izračunato	$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{SO}_4$	73,34%	9,41%
nađeno		73,05%	9,54%

Cis-3 β -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-on (II)

1,2 g cis-5,10-seko-cholest-1(10)-en-3 β -ol-5-ona XIV se ras-
tvori u 19 ml piridina i u rastvor se doda 2,9 g p-toluol-
sulfonilhlorida i ostavi na sobnoj temperaturi. Posle 16
časova smesa se obradi na način koji je opisan za trans-
3 β -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-on I. Dobiveno
1,3 g cis-3 β -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona II
(80%).

Tačka topljenja 107° ; $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ \pm 2^\circ$ (0,94% u CHCl_3);
IR-spektr (KBr): $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 1705, 1693, 1193$ i 1182 cm^{-1} ;
NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.68$ (CH_3 -18, singlet), 0.79 (CH_3 -
-21, dublet), 0.89 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 1.68 (CH_3 -19,
dublet), 2.48 (CH_3 Ar, singlet), 5.11 (C_1 -proton, multiplet)
i 7.60 (H_{ar} , kvartet).

Trans-3 α -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-on (IV)

U 19 ml piridina rastvori se 1,2 g trans-5,10-seko-cholest-
-1(10)-en-3 α -ol-5-ona XXVII i doda se 2,9 g p-toluolsulfo-
nilhlorida. Postupak je isti kao i kod trans-3 β -toziloksi-
-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona. Dobiveno 1,3 g (80%) trans-
3 α -toziloksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona IV.

Tačka topljenja 134° uz raspadanje; IR-spektar (KBr):

$\bar{\nu}_{\text{maks}} = 1705, 1693, 1193 \text{ i } 1182 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar (60MHz): $\delta = 0.68$ (CH_3 -18, singlet), 0.84 (CH_3 -21, dublet), 0.94 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 1.68 (CH_3 -19, dublet), 2.48 (CH_3 -ar, singlet), 4.84 (C_1 -proton, multiplet) i 7.68 (H_{ar} , kvartet); UV-spektar (metanol): $\lambda_{\text{maks}} = 223 \text{ i } 257 \text{ nm}$. Maseni spektar $M^+ = 556$.

Solvoliza trans-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona I

2,0 g tozilata I rastvori se u 360 ml 90%-nog vodenog acetona uz dodatak ekvivalentne količine (315 mg) KOAc i rastvor se zagreva 5 časova do kjučanja, posle čega se upari do suva. Ostatak se rastvori u etru, etarski rastvor se ispere vodom, osuši anh. Na_2SO_4 i ispari do suva. Proizvodi solvolize (1,5 g) se odvajaju hromatografijom na koloni od 70 g silika-gela (0.20 - 0.05).

Smesom petroletar-benzol 3:7 eluira se 5,10-seko-1,3-ciklo-holest-10(19)-en-5-on III (0.43 g, 30%). Tačka topljenja 103° ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58^\circ \pm 2^\circ$; IR-spektar (CCl_4): $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3080, 1695, 1638 \text{ i } 883 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.68$ (CH_3 -18, singlet), 0.78 (CH_3 -21, dublet), 0.88 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 4.45 (CH_2 -19, dublet). Maseni spektar: $M^+ = 384$.

Sa smesom benzol-etar 99:1 eluira se trans-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on XI (4,5 g, 31%). Struktura mu je upoređivanjem IR-spektra sa spektrom autentičnog uzorka XI.

Sa smesom benzol-etar 96:4 eluira se 5,10-seko-1,3-ciklo-10-ol-olestan-5-on XXXII (45 mg, 3%). Tačka topljenja 104° . NMR-spektar (100 MHz): $\delta = 0.72$ (CH_3 -18, singlet), 0.81 (CH_3 -21, dublet), 0.93 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet). Maseni spektar: $M^+ = 402$.

Sa smesom Benzol-etar 95:5 eluira se trans-5,10-seko-holest-1(10)-en-3 β -ol-5-on (0.49 g, 34%). Struktura mu je dokazana upoređivanjem njegovih IR-spektara sa spektrom autentičnog uzorka XIII.

Solvoliza cis-3 β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-
-en-5-ona II

2,0 g tozilata II rastvori se u 360 ml 90%-nog vodenog acetona uz dodatak ekvivalentne količine (315 mg) KOAc. Zagreva se ampuli na 100°. Posle 250 časova smesa se upari do suva i ostatak rastvori u etru. Etarski rastvor se ispere vodom, osuši anh. Na-sulfatom i ispari do suva. Proizvodi (1,4g) solvolize se odvajaju na koloni od 70 g silika-gela (0.20 - - 0.05).

Smesom petroletar-benzol 8:2 eluira se zajedno proizvode XXXIV i XXXV (0,84 g, 60%). Razmatranje njihove strukture dato je u delu "Naši radovi". UV-spektar: $\lambda_{\text{maks}} = 229 \text{ nm}$; IR-spektar (CCl_4): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1698$ (nekonjugovani karbonil), 1675 (konjugovani karbonil), 1475 i 1248 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.65$ (CH_3 -18, singlet), 0.78 (CH_3 -21, dublet), 0.92 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 1.29 (), 1.78 () i 5.83 ().

Čistim benzolom se eluira cis-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on XII (0.42 g, 30%). Struktura mu je dokazana upoređivanjem njegovih IR-spektara sa spektrima autentičnog proizvoda XII.

Smesom benzol-etar 96:4 eluira se cis-5,10-seko-holest-1(10)-en-3 β -ol-5-on XIV (oko 40 mg, 3%). Struktura mu je dokazana upoređivanjem njegovog IR-spektra sa spektrom autentičnog uzorka XIV.

Solvoliza trans-3 α -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-
-5-ona IV

1,0 g tozilata IV rastvori se u 180 ml 90%-nog vodenog acetona uz dodatak ekvivalentne količine (158 mg) KOAc. Rastvor se zagreva da ključa u toku 12 časova, posle čega se ispari do suva, rastvori se u etru, ispere vodom, osuši anh. Na-sulfatom i ispari do suva. Ostatak sadrži 700 mg (99%) skoro čistog 5,10-seko-1,3-ciklo-holestan-10 β -ol-5-on XXXV. Posle prekrystalisavanja iz acetona i metanola dobiveno 550 mg proizvoda XXXV.

Tačka topljenja 173°; IR-spektar (CCl_4): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 3613$ i 1720

cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.62$ (C_2 -protoni, dublet), 0.64 (CH_3 -18, singlet), 0.76 (CH_3 -21, dublet) i 0.91 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet); Maseni spektar: $M^+ = 402$. $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ \pm 2^\circ$ (0.97% u CHCl_3).

Kinetika solvolize

U ampulu se odmeri 10 ml 10^{-2}M rastvora tozilatata u 90%-nom vodenom acetonu sa ekvivalentnom količinom KOAc i zatopi. Ampule se stave u termostatski zagrejan na 90° i posle određenog vremena se vade i otvaraju. Njihov sadržaj se prenese u erlenmajer i oslobođena sirćetna kiselina se titruje pomoću $2 \cdot 10^{-2}\text{N}$ rastvora NaOH. Tačka ekvivalencije se određuje potencijometrijski upotrebom staklene i kalomelove elektrode.

Dobiveni su sledeći rezultati:

Za tozilat I $k = 2,06 \cdot 10^{-3} \cdot \text{sec}^{-1}$

Za tozilat II $k = 4,43 \cdot 10^{-6} \cdot \text{sec}^{-1}$

Za tozilat IV $k = 9,17 \cdot 10^{-4} \cdot \text{sec}^{-1}$

Trans- β -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5 α -ol (XXVIII) 69)

U balonu sa okruglim dnom od 1000 ml koji je snabdeven mehaničkom mešalicom, rastvori se 4 g trans- β -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona XI u 600 ml dioksana i 10 ml metanola. Rastvor se ohladi na oko 0° i sa mešanjem se postepeno dodaje u malim porcijama 10 g NaBH_4 . Reakciona smesa meša se još 10 časova posle čega se tretira vodom (50 ml) i 10%-nom H_2SO_4 (100 ml). Dobiveni rastvor prenese se u levak za odvajanje, razblaži vodom i ekstrahuje etrom. Etarski sloj se ispira vodom, zasićenim rastvorom Na-bikarbonata, vodom do neutralne reakcije i suši anh. Na-sulfatom. Rastvor se proceđi i rastvarač predestiluje u vakumu do suva. Dobivena sirova smesa (4 g) hromatografiše se na koloni od 120 g silika-gela (0.20 - 0.05).

Smesom benzol-etar 9:1 eluira se 782 mg (19,5%) neizreagovanog trans- β -acetoksi-5,10-seko-cholest-1(10)-en-5-ona XI. Tačka topljenja 135° (lit.⁶²⁾ 136° .

Smesom benzol-etar 17:3 eluira se 2,3 g (57%) trans-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5 α -ola XXVIII. Tačka topljenja 136° (lit.⁶⁹) 136°).

Etrom se eluira 160 mg (4,6%) trans-5,10-seko-holest-1(10)-en-3 β ,5 α -diol. Tačka topljenja 160° (lit.⁶⁹) 160°).

3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5 α -ol (XXIX)

U ampulu za hidrogenizaciju od 250 ml stavi se 1,5 g trans-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5 α -ola XXVIII, 120 ml apsolutnog etanola i 9 g Raney-nikla. Ampula se stavi u autoklav i redukuje pod pritiskom od 90 atm H₂ i na temperaturi 70-80° u toku 12 časova, a zatim još 12 časova na sobnoj temperaturi. Rastvor se procedi i filtrat upari do suva i hromatografiše.

Smesom benzol-etar 96:4 eluira se 3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5 α -ol XXIX. Dobiveno 1,1 g (73%) smolastog proizvoda. IR-spektar (CCl₄): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 3610, 3490, 1745 \text{ i } 1250 \text{ cm}^{-1}$.

3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-on (XXX)

Rastvor od 1,1 g 3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5 α -ola XXIX u 10 ml čistog acetona ohladi se na 5° i uz energično mešanje u rastvor se postepeno ukapava 1,5 ml Killiani-evog reagensa pazeći da se temperatura smese kreće između 5 i 10°. Reakciona smesa se meša još 10 minuta na istoj temperaturi pa se razblaži vodom (50 ml) i ekstrahuje etrom. Etarski sloj se ispere rastvorom NaHCO₃, vodom, osuši anh. Na₂SO₄, ispari u vakumu do suva i prekrystalise iz smese aceton-metanol 1:1. Dobiveno 750 mg (68%) 3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-ona XXX. Tačka topljenja 78°; IR-spektar (CCl₄): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1748, 1720 \text{ i } 1245 \text{ cm}^{-1}$; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.68$ (CH₃-18, singlet), 0.84 (CH₃-21, dublet), 0.90 (CH₃-26 i CH₃-27, dublet) i 2.03 (OAc, singlet).

Pokušaj saponifikacije 3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-ona XXX

200 mg 3 β -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-ona XXX se rastvori

u 20 ml metanola i doda se 2 ml 50%-nog vodenog rastvora KOH. Posle jednog sata mešanja na sobnoj temperaturi reakcija je završena. Smesa se razblaži sa 50 ml vode i ekstrahuje etrom. Etarski sloj se ispere vodom, osuši anh. Na-sulfatom i ispari do suva. Dobiveno 175 mg smese dva proizvoda bliskih Rf-vrednosti na tankoslojnom hromatogramu.

IR-spektar (CCl_4): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1710$ i 1102 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.66$ (CH_3 -18, singlet), 0.84 (CH_3 -21, dublet), 0.92 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet) i 3.35 (CH_3O -, singlet).

3 α -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-on (XXXI)

0,620 g trans-3 α -acetoksi-seko-ketona XXV rastvori se u 60 ml apsolutnog alkohola; u rastvor se doda 4 g Raney-nikla i hidrogenizuje se na 110 atm pritiska i na temperaturi od $70-80^\circ$ u toku 24 časa. Rastvor se zatim procedi i ispari do suva. Dobiveni su dva proizvoda u ukupnom prinosu od 600 mg (96%).

Dobivena smesa se odmah oksiduje u acetonu (10 ml) sa 1 ml Killiani-eve kiseline. Dobiveni proizvod se prekrystalise iz smese aceton-metanol. Prinos 3 α -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-ona je 510 mg (82%).

Tačka topljenja 149° ; $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ \pm 2^\circ$ (0.88% u CHCl_3); IR-spektar (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1739$, 1711 i 1253 cm^{-1} ; NMR-spektar (60 MHz): $\delta = 0.62$ (CH_3 -18, singlet), 0.80 (CH_3 -21, dublet), 0.91 (CH_3 -26 i CH_3 -27, dublet), 1.91 (OAc, singlet), 5.30 (C_3 -proton, multiplet).

Pokušaj saponifikacije 3 α -acetoksi-5,10-seko-holestan-5-ona XXXI

60 mg zasićenog seko-ketona XXXI, rastvoreno je u 10 ml metanola i dodano je 2 ml 5%-nog rastvora KOH. Posle dva sata reakciona smesa se razblaži vodom (50 ml), ekstrahuje etrom, etarski sloj ispere do neutralne reakcije, osuši anh. Na-sulfatom i ispari do suva. Dobiven je jedan proizvod koji nema OH-grupu i koji ne kristališe.

IR-spektar (CCl_4): $\tilde{\nu}_{\text{maks}} = 1712$, 1263 , 1097 i 1030 cm^{-1} .

I Z V O D

1. Predmet našeg rada bilo je ispitivanje kinetike i proizvoda solvolize cis- i trans- β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona I i II, kao i trans- α -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona IV.
2. Nađeno je da u 90%-nom vodenom acetonu na 90°, uz dodatak ekvivalentne količine kalijum-acetata, solvolize odgovaraju reakcijama prvog reda, a konstante brzina solvolize iznose: za I $2,06 \cdot 10^{-3} \cdot \text{sec}^{-1}$, za II $4,43 \cdot 10^{-6} \cdot \text{sec}^{-1}$, a za IV $9,17 \cdot 10^{-4} \cdot \text{sec}^{-1}$.
3. Proizvodi solvolize su veoma različiti. trans- β -Toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on I daje pri solvolizi 34% alkohola i 31% acetata sa istom konfiguracijom na C₃ kao i polazni tozilat. Pored toga, nađena su dva ciklopropanska derivata koji su nastali građenjem veze između C₃ i C₁. Jedan od njih je tercijarni alkohol u položaju C₁₀ (XXXII). Drugi, III, ima egzocikličnu dvogubu vezu C₁₀-C₁₉ (prinos 30%) i može se dobiti iz XXXII eliminacijom vode.

cis- β -Toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on, II, daje pored odgovarajućih alkohola (oko 3%) i acetata (30%) eliminacione proizvode XXXIII i XXXIV sa konjugovanom dvogubom vezom odnosno karbonilnom grupom.

trans- α -Toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on, IV, daje u kvantitativnom prinosu samo jedan solvolitički proizvod, XXXV, koji je analogan ciklopropanskom proizvodu XXXII, ali konfiguracija ciklopropanskog prstena drugačija.

4. Na osnovu kinetike i proizvoda solvolize utvrđeno je da je kod trans-ciklodecenskih derivata ostvarena homoalilna interakcija. Kod trans- 3β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona I, interakcija snižava aktivacionu energiju za 4,4 kcal/mol u poređenju sa cis- 3β -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-onom II, a kod trans- 3α -toziloksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-ona za 3,8 kcal/mol.
5. Budući da je energija homoalilne participacije manja od energije slobodne rotacije, smatramo da su konformacije u kojima se homoalilna participacija može ostvariti, istovremeno i stabilne konformacije molekula. Naši rezultati su u saglasnosti sa teoretski izračunatim najstabilnijim konformacijama ciklodecena¹⁰¹).

S U M M A R Y

The subject of this work was the investigation of the rates and products of solvolysis of cis- and trans- 3β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-ones and trans- 3α -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-one. The solvolysis was carried out in a 90% acetone-water mixture, in presence of the equivalent quantity of KOAc. The results of these investigations are as follows:

1. First-order rate constants for compounds : trans- 3β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on I, cis- 3β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on II and trans- 3α -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on IV are: $2,06 \cdot 10^{-3} \cdot \text{sec}^{-1}$, $4,43 \cdot 10^{-6} \cdot \text{sec}^{-1}$ and $9,17 \cdot 10^{-4} \cdot \text{sec}^{-1}$, respectively.
2. Trans- 3β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on solvolyses with retention of configuration to yield 34% of the corresponding 3β -alcohol and 31% of the 3β -acetate XIII and XI. Besides, two products containing the cyclopropane ring between carbon atoms 1 and 3, III and XXXII are also formed in the yields of 30% and 3%, respectively.

However, the products of solvolysis of the cis- 3β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-one are quite different. This compound solvolyses to yield the corresponding 3β -alcohol (3%), 3β -acetate (30%) and the products of elimination, XXXIII and XXXIV.

The trans- 3α -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on solvolyses yielding only the cyclopropane containing product

XXXV, the configuration of which is opposite to that of XXXII.

3. Accordingly to the rates and products of solvolysis of the above mentioned compounds it can be concluded that the trans-cyclodecenyl derivatives solvolyses with homoallylic participation of the 1(10)-double bond. The activation energies of trans-3 β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on and trans-3 α -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on regarding to cis-3 β -tosyloxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-on, differ by 4.4 kcal/mol and 3.8 kcal/mol, respectively.
4. Since the energy gained by homoallylic participation is less from the free energy rotational barrier on ten-membered ring systems, it may be concluded that the conformations in which participation takes place are also the most stable ones. These results are in agreement with stable cyclodecene conformations calculated¹⁰¹⁾.

L I T E R A T U R A

1. M. Gomberg: *Berichte*, 35, 2397 (1902); *ibid* 35, 1322 (1902)
2. A. Hantzsch: *Berichte*, 41, 2573 (1908)
3. E. D. Hughes: *Bull. Soc. Chim. France*, 18, C 39 (1951)
4. J. Steigman, L. P. Hammet: *J. Am. Chem. Soc.*,
59, 2536 (1937)
5. L. P. Hammet, H. L. Pflüger: *J. Am. Chem. Soc.*,
55, 4079 (1933)
6. E. D. Hughes, C. K. Ingold: *J. Chem. Soc.*, 1933, 1571
7. H. Meerwein, K. van Emster: *Berichte*, 55, 2500 (1922)
8. S. Winstein, H. Lucas: *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1576 (1939)
9. D. J. Cram: *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3836 (1949)
10. C. W. Shoppee: *J. Chem. Soc.*, 1946, 1138
11. S. Winstein, A. H. Schlesinger: *J. Am. Chem. Soc.*,
70, 3528 (1948)
12. S. Winstein, R. Adams: *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 838 (1948)
13. J. H. Pierce, H. C. Richards, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson, G. H. R. Summers: *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 694
14. A. Streitwieser: *Chem. Rev.*, 56, 571 (1963)
15. E. Renk, J. D. Roberts: *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 787 (1961)
16. C. F. Wilcox, D. L. Nealy: *J. Org. Chem.*, 28, 3454 (1963)
17. J. L. Corbin, H. Hort, C. R. Wagner: *J. Am. Chem. Soc.*,
84, 1740 (1962)
18. H. Hort, J. L. Corbin, C. R. Wagner, C. Y. Wu:
J. Am. Chem. Soc., 85, 3269 (1963)
19. W. D. Woods, R. A. Carboni, J. D. Roberts:
J. Am. Chem. Soc., 78, 5653 (1956)
20. E. M. Kosover, S. Winstein: *J. Am. Chem. Soc.*,
78, 4347 (1956)
21. S. Julia, J. P. Lavaux, S. R. Pathak, S. R. Whitham:
J. Chem. Soc., 1964, 2633.
22. R. M. de Sousa, R. M. Moriatry: *J. Org. Chem.*,
30, 1509 (1965)
23. W. J. A. Wandcheuvel, E. S. Wallis: *J. Org. Chem.*,
27, 1233 (1965)
24. M. Gašić, D. Whalen, B. Johnson, S. Winstein:
J. Am. Chem. Soc., 89, 6382 (1967)
25. A. Ehret, S. Winstein: *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2034 (1964)

26. M. E. H. Howden, J. D. Roberts: *Tetrah.*, 19, Suppl. 2, 403
27. R. J. Piccolini, S. Winstein: *Ibid.*, 423
28. H. O. Ohorodnyk, D. P. Santry: *J. Am. Chem. Soc.*,
91, 4771 (1969)
29. M. Simmoneta, S. Winstein: *J. Am. Chem. Soc.*,
76, 18 (1954)
30. H. C. Brown, G. Ham: *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2735 (1956)
31. R. Hoffmann: *Acc. Chem. Res.*, 4, 1 (1971)
32. H. J. S. Dewar: *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3345 (1952)
33. C. G. Bergstrom, S. Siegel: *J. Am. Chem. Soc.*,
74, 145 (1952)
34. P. Bruylants, A. Devael: *Bull. Sci. Acad. Roy. Belg.*,
14, 140 (1928)
35. W. L. Calburn, E. Grunwald, H. P. Marshall:
J. Am. Chem. Soc., 75, 5735 (1953)
36. T. A. Favorskaya, S. A. Fridman: *J. Gen. Chem. (USSR)*,
15, 421 (1945)
37. P. M. Laughton, R. E. Robertson: *Can. J. Chem.*,
33, 1207 (1954)
38. J. D. Roberts, W. J. Bennet: *J. Am. Chem. Soc.*,
76, 4623 (1954)
39. J. D. Roberts, W. J. Bennet, R. Armstrong:
J. Am. Chem. Soc., 72, 3328 (1950)
40. J. D. Roberts, F. O. Johnson, R. A. Carboni:
J. Am. Chem. Soc., 76, 5692 (1954)
41. J. D. Roberts, R. H. Mazur: *J. Am. Chem. Soc.*,
73, 2509 (1951)
42. C. A. Vernon: *J. Chem. Soc.*, 1954, 4462
43. S. Winstein, H. M. Walborsky, K. C. Schreiber:
J. Am. Chem. Soc., 72, 5795 (1950)
44. C. W. Shoppee: *J. Chem. Soc.*, 1946, 1147
45. S. Winstein: *Bull. Soc. Chim. France*, 18, C 55 (1951)
46. R. H. Mazur, W. N. White, D. A. Semenov, C. C. Lee, H. S.
Silver, J. D. Roberts: *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4390 (1959)
47. S. Winstein, J. Sonnenberg, L. de Vries:
J. Am. Chem. Soc., 81, 6523 (1959)
48. H. M. Walborsky, M. E. Brown, A. A. Yaussef:
J. Am. Chem. Soc., 83, 988 (1961)
49. C. H. de Puy, A. I. Ogawa, J. C. McDaniel:
J. Am. Chem. Soc., 83, 1688 (1961)

50. S. Winstein, J. Sonnenberg: J. Am. Chem. Soc.,
83, 3244 (1961)
51. J. D. Roberts, C. C. Lee: J. Am. Chem. Soc.,
73, 5009 (1951)
52. J. D. Roberts, C. C. Lee, W. H. Saunders:
J. Am. Chem. Soc., 77, 3034 (1955)
53. Ibid., 76, 4501 (1954)
54. S. Winstein, H. Shatawsky: J. Am. Chem. Soc.,
78, 592 (1956)
55. P. R. Story, M. Saunders: J. Am. Chem. Soc., 84, 4876 (1962)
56. P. von Rague Schleyer: J. Am. Chem. Soc., 86, 1854 (1964)
57. S. Winstein, C. Ordronneau: J. Am. Chem. Soc.,
82, 2084 (1960)
58. S. Nishida: J. Am. Chem. Soc., 82, 4290 (1960)
59. A. Streitwieser Jr., T. D. H. Walsh: Tetrah. Lett.,
1, 27 (1963)
60. M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gašić, I. Juranić,
M. Dabović: Glas. hem. druš. Beograd, 36, 37 (1971) -sinopsis
61. S. Winstein, E. M. Kosover: J. Am. Chem. Soc.,
81, 4399 (1959)
62. M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gašić, M. Rogić,
A. Melera, M. Stefanović: Tetrahedron, 22, 2345 (1966)
63. M. Lj. Mihailović, M. Stefanović, Lj. Lorenc, M. Gašić:
Tetrah. Lett., 23, 1867 (1964)
64. M. Akhtar, S. March: J. Chem. Soc., (C) 1966, 937
65. R. V. Oppenauer, J. Coson, L. F. Fieser: Org. Synth. Coll.
Vol., III, 207 John Wiley & Sons, London 1955
66. Pl. A. Plattner, H. Meuser, A. B. Kulkarni:
Helv. Chim. Acta, 31, 1885 (1948)
67. H. B. Henbest, B. J. Lovell: J. Chem. Soc., 1957, 1956
68. P. E. Eaton, K. Lin: J. Am. Chem. Soc., 86, 2088 (1964)
69. M. Dabović: Specijalistički rad, PMF, Beograd 1969 g.
70. H. L. Goering, W. D. Closson: J. Am. Chem. Soc.,
83, 3511 (1961)
71. Devaprabhakara D., C. G. Cardenas, P. D. Gardner:
J. Am. Chem. Soc., 85, 1553 (1963)
72. A. J. Hubert, J. Dale: J. Chem. Soc., 1963, 4091
73. R. B. Clayton, H. B. Henbest, M. Smith:
J. Chem. Soc., 1957, 1982
74. H. R. Noce: J. Am. Chem. Soc., 74, 5937 (1952)
75. S. Winstein, N. J. Holness: J. Am. Chem. Soc.,
77, 5562 (1955)

76. Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller, W. Lang:
Helv. Chim. Acta, 31, 1455 (1948)
77. R. H. Davies, S. Meecham, C. W. Shoppee: J. Chem. Soc.,
1955, 679
78. C. W. Shoppee, D. F. Williams: J. Chem. Soc., 1955, 686
79. C. W. Shoppee, D. T. Westcott: J. Chem. Soc., 1955, 1891
80. L. C. King, M. J. Bigelow: J. Am. Chem. Soc.,
74, 6238 (1952)
81. W. G. Young, S. Winstein, H. L. Goering:
J. Am. Chem. Soc., 73, 1958 (1951)
82. S. Winstein, E. Grunwald, H. W. Jones: J. Am. Chem. Soc.,
73, 2700 (1951)
83. S. Winstein, H. Marshall: J. Am. Chem. Soc., 75, 1120 (1952)
84. E. S. Lewis, G. M. Coppinger: J. Am. Chem. Soc.,
76, 4495 (1954)
85. A. F. Butler, E. Grunwald: J. Am. Chem. Soc.,
77, 1706 (1955)
86. A. Streitwieser Jr., R. H. Jagow, S. Suzuki:
J. Am. Chem. Soc., 77, 6713 (1955)
87. P. B. D. de la Mare, C. A. Vernon: J. Chem. Soc.,
1954, 2504
88. E. S. Lewis, C. E. Boser: J. Am. Chem. Soc.,
76, 792 (1954)
89. I. Lazdins, A. Diaz, S. Winstein: J. Am. Chem. Soc.,
91, 5635 (1969)
90. Ibid., 91, 5637 (1969)
91. P. C. Myhre, K. S. Brown: J. Am. Chem. Soc.,
91, 3639 (1969)
92. Ibid., 91, 5641 (1969)
93. T. M. Sun, W. F. Sliwinski, P. von Rague Schleyer:
J. Am. Chem. Soc., 91, 5386 (1969)
94. R. Baker, J. Hudoc, K. L. Rabone: J. Chem. Soc.,
(C) 1969, 1605
95. H. Staudinger, E. Anthes, F. Pfeniger:
Berichte, 49, 1928 (1916)
96. O. Dimroth, R. Schweizer: Ber., 56, 1375 (1923)
97. V. A. Paljm: "Asnovji kaličestvjenoj tjeoriji arganičeskih
rjeakcij" Izdateljstvo "Mimija" Lenjingrad, 1967
98. Pl. A. Plattner, H. Houser, A. B. Kulkarni:
Helv. Chim. Acta., 31, 1833 (1948)
99. Ibid., 32, 267 (1949)

100. P. G. Gassman, J. L. Marshall, J. H. Honback:
J. Am. Chem. Soc., 91, 5811 (1969)
101. J. B. Hendrickson: J. Am. Chem. Soc., 86, 4854 (1964)
102. H. L. Goering, H. H. Espy, W. D. Closson:
J. Am. Chem. Soc., 81, 329 (1959)
103. P. Ganis, J. D. Dunitz: Helv. Chim. Acta, 50, 2379 (1967)
104. L. A. Paquette, R. W. Begland, P. C. Strom:
J. Am. Chem. Soc., 92, 1971 (1970)
105. A. C. Cope, M. M. Martin, M. A. McKervey: Quart. Rev.,
20, 119 (1966)
106. A. C. Cope, J. M. Grisor, P. E. Peterson:
J. Am. Chem. Soc., 82, 4299 (1960)
107. A. C. Cope, P. E. Peterson: J. Am. Chem. Soc.,
81, 1643 (1959)
108. P. R. Schleyer: J. Am. Chem. Soc., 86, 1854 (1964)
109. Ibid., 86, 1856 (1964)
110. P. R. Schleyer, R. D. Nicholas: J. Am. Chem. Soc.,
83, 182 (1961)
111. R. S. Mulliken: J. Am. Chem. Soc., 72, 4493 (1950)
112. D. R. Kearns, R. A. Hollins, A. U. Khan, R. W. Chambers,
P. Radlick: J. Am. Chem. Soc., 89, 5455 (1967)
113. D. Whalen, M. Gašić, B. Johnson, H. Jones, S. Winstein:
J. Am. Chem. Soc., 89, 6384 (1967)
114. B. Capon: Quart. Rev., 18, 2034 (1964)
115. G. D. Sargent: Quart. Rev., 20, 301 (1966)
116. G. E. Gream: Rev. Pure Appl. Chem., 16, 25 (1966)
117. W. A. Cowgrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Masterman,
A. D. Scott: J. Chem. Soc., 1937, 1270
118. S. Winstein, M. Shatawsky, C. Norton, R. B. Woodward:
J. Am. Chem. Soc., 77, 4183 (1955)
119. P. D. Bartlett: "Nonclassical Ions" (Reprints and Commentary)
W. A. Benjamin, Inc., New York - Amsterdam, 1965
120. E. Ililol, N. Allinžer, S. Enžial, G. Harrison:
"Konfarmacionijj analiz", Izdateljstvo "Mir" - Moskva, 1969
121. A. Streitwieser Jr. : "Solvolytic Displacement Reactions"
McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962
122. D. Betel, V. Gold: "Karbonijjevjiije jonji"
Izdateljstvo "Mir" 1970 Moskva

B I O G R A F I J A

Ivan Juranić rođen je 10. 06. 1946 g. u Beogradu. Osnovnu školu je pohađao u Brusju i Hvaru. Gimnaziju je učio u Rijeci pa u Dubrovniku, gde je i maturirao 1964 g.

Na Hemijsku grupu Prirodno-matematičkog fakulteta upisao se 1964 g., a diplomirao oktobra 1968 g. Postdiplomske studije upisao je 1968 godine i radio pod rukovodstvom prof. Dr. M. Lj. Mihailovića.

Od jula 1969 g. radi kao asistent na Hemijskoj grupi Prirodno-matematičkog fakulteta.