

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra organické chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program: Organická chemie
Ph.D. study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce
Summary of the Ph.D. Thesis



Propojení organokových činidel, katalýzy přechodnými kovy, radikálových a
karbokationických procesů v dominových reakcích

The Combination of Organometallic, Transition-Metal Catalyzed, Radical and Carbocationic
Reaction Steps to Domino Processes

Pratap Ramling Jagtap

Školitel/Supervisor: Dr. habil. Ullrich Jahn

Praha, 2016

Abstract

This work deals with the development of methodology, which couples reactive intermediates of varying oxidation states, in tandem sequences comprising 1,2-organometallic addition/transition metal catalyzed isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/oxygenation steps in the synthesis of highly functionalized carbocycles. Implementation of this sequence being catalytic in the SET oxidant was studied. 1,4-Diketones were synthesized in a tandem 1,2-addition/ruthenium-catalyzed redox isomerization/enolates oxidation/radical dimerization reaction and results were compared with 1,4-diketones formation via oxidative coupling of ketone enolates. The total synthesis of selective tetrahydrofuran lignans from 1,4-diketones obtained in a tandem addition/isomerization/dimerization reaction is also documented.

Abstrakt

V této práci je představena metodika, spojující reaktivní meziprodukty ve více oxidačních stavech do tandemových sekvencí. Zkoumaná sekvence se skládá z 1,2-adice organokovů/izomerizace katalyzované přechodnými kovy/Michaelovy adice/jednoelektronové (SET) oxidace/radikálové cyklizace/oxygenace vedoucí k vysoce funkcionalizovaným karbocyklickým sloučeninám. Byla studováno použití katalytického množství SET oxidantu. Tandemovou 1,2-adicí/rutheniem katalyzovanou redoxní izomerizací/oxidací vzniklých enolátů/radikálovou dimerizací byly připraveny 1,4-diketony a výsledky byly porovnány s přípravou 1,4-diketonů oxidativním kaplinkem enolátů ketonů. Byla provedena totální syntéza vybraných lignanů s tetrahydrofuranovým jádrem z 1,4-diketonů připravených tandemovou adicí/izomerizací/dimerizací.

1. Introduction:

Cascade reactions also synonymously designated as tandem or domino or one pot reactions, are an attractive tool in organic synthesis to quickly achieve molecular complexity and have therefore grown to an appealing area of organic chemistry.¹ Cascade reactions have gained importance because of their benefits in synthesis. They are step economic,² require less time and effort (time economic and labor economic). If a cascade reaction is high yielding and uses minimum amounts of subsidiary resources like catalyst or reagents, it also fulfills the criterion of being atom economic.³

Cascade reactions are classified on basis of type of reactions involved.^{1a} Cascade reactions with reaction steps of same type of intermediate or of the same mechanism are termed as homointermediate, whereas cascades with reaction steps of diverse type of intermediates are heterointermediate cascades.

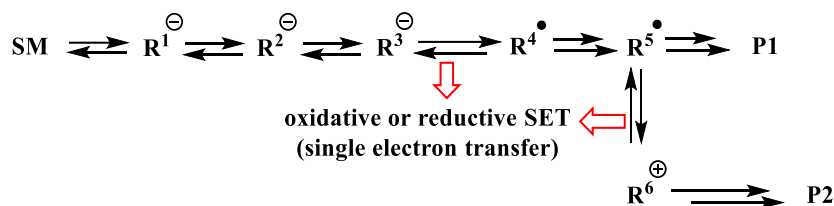
The homointermediate reactions were the active intermediates responsible for multiple bond forming transformations are in single oxidation state (Figure 1.1).⁴ In these reaction active intermediate R^1 , whether it is an anion or cation or radical is converted to other intermediates R^2 - R^5 and finally to product P . However, oxidation state remains the same as that of initial intermediates R^1 .

Figure 1.1: Homointermediate reaction sequence.



In heterointermediate cascade, the active intermediates responsible for multiple bond forming transformations are in different oxidation state and can perform reaction for divers reactivity patterns. For example, anion R^1 can be converted to anion R^2 and R^3 via anion transformation (Figure 1.2). On single electron transfer (SET) oxidation anion R^3 forms radical R^4 . Radical performs radical reaction giving new radical R^5 , which can be converted to product $P1$ or by another SET oxidation can lead to a cation R^6 , which on cationic transformation gives product $P2$.⁵

Figure 1.2: Heterointermediate reaction sequence.

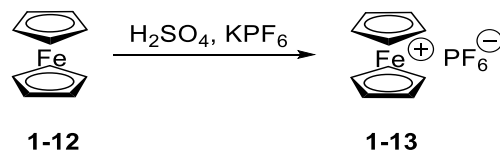


The oxidation state of intermediates is changed by single electron transfer (SET).⁶ The SET process can be oxidative or reductive with respect to the initial oxidation state of intermediates.⁷ Reductive transformations are usually carried out by using electron rich metal or metal based reagents. Most appreciated metals in this field are samarium (II),⁸ titanium (III),⁹ lithium,¹⁰ sodium,¹¹ zinc,¹² tin,¹³ indium¹⁴ etc.

The oxidation state of intermediate can also be changed in a catalytic photoredox process. Most widely used photoredox catalysts are ruthenium(II), Iridium(III) and copper(I) based complexes.¹⁵ Organic dyes are also used as catalysis in photoredox reactions.¹⁶ Whereas, the most commonly used SET oxidants to change the oxidation state of intermediates are iron(III),¹⁷ copper(II),¹⁸ hypervalent iodine reagents,¹⁹ cerium(IV) ammonium nitrate (CAN),²⁰ manganese(III)²¹ and oxoammonium salts.²²

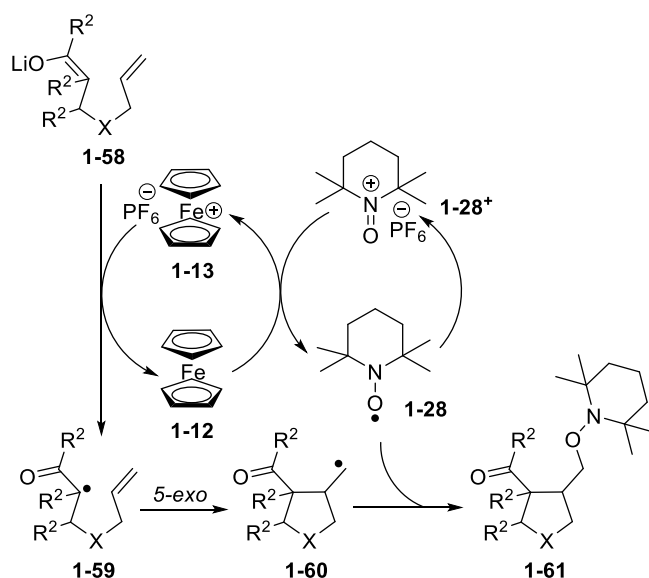
Ferrocenium hexafluorophosphate (FHFP) **1-13** with oxidation potential of 0.480 electron volt in acetonitrile is one of the easily accessible ferrocenium salt and can be obtained from ferrocene **1-12** (Scheme 1.1).²³ This salt is successfully employed in oxidative SET reactions.²⁴

Scheme 1.1: Synthesis of ferrocenium hexafluorophosphate by oxidation using sulfuric acid.



Formation of α -carbonyl radical of enolate by ferrocenium hexafluorophosphate **1-13** was introduced by Jahn and coworkers and was used in heterointermediate tandem reactions.²⁵ The first step of activation in most of the cases was formation of enolates. The enolates were generated either by α -deprotonation of carbonyl compounds using base or by Michael addition of a nucleophile. The approach of using base in formation of enolates and SET oxidation using **1-13** was further developed by Jahn's group to achieve successful synthesis of dihydronepetalactone,²⁶ 15-E2-Isoprostane,²⁷ α -hydroxy ketones,²⁸ carbocycles²⁹ and 1,4-dicarbonyl esters and ketones.^{30,28a} Whereas Michael addition approach for formation of enolates, in a tandem SET oxidation using either stoichiometric amounts of oxidant **1-13** or in situ generated catalytic amounts was also used in synthesis of functionalized carbocycles and heterocycles.³¹ For example, in a catalytic SET reaction, the enolate **1-58**, which was generated by Michael addition was oxidized to α -carbonyl radical **1-59** by using a catalytic amount of ferrocenium salt **1-13** (Scheme 1.2).³² This ferrocenium salt was generated in situ from ferrocene **1-12** by oxidation with *N*-oxopiperidinium hexafluorophosphate **1-28**⁺. The α -carbonyl radical **1-59** undergoes radical cyclization and the resulting radical **1-60** was trapped by TEMPO **1-28**, generated after SET reduction of its salt **1-28**⁺.

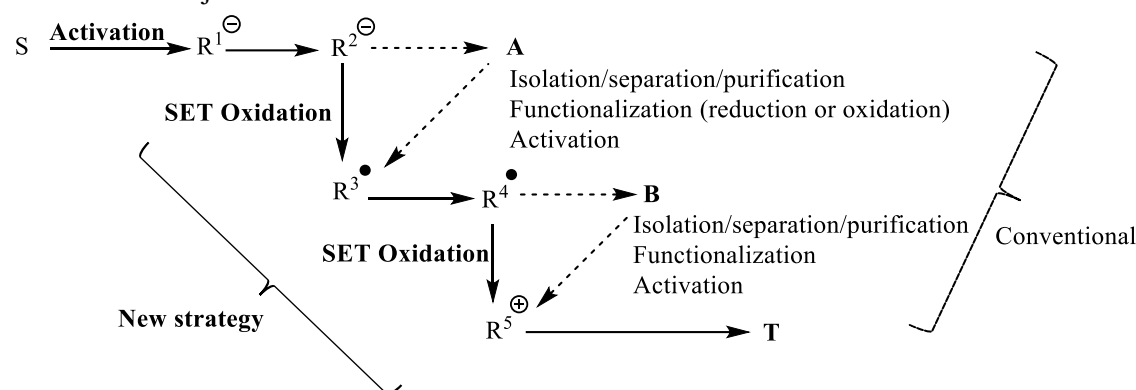
Scheme 1.2: Catalytic tandem Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/oxygenation reactions.



2. Aim of the work

The main objective of the work is to develop a new effective tandem process with diverse intermediates based on anionic/radical crossover reactions and to devise tandem reaction, which is envisioned to explain and in general demonstrate new ways to utilize diverse intermediates in different oxidation states at several stages in the sequence. The strategic design is shown in a generic oxidative tandem reaction in which a single substrate **S** is activated (Scheme 2.1). The active intermediate **R**¹ formed, can be subsequently converted to products **T** via intermediates **R**²-**R**⁵ of diverse oxidation states and their typical and complementary reactivity patterns (anion, radical and cation). Hence, reducing pre- and post- redox functionalization steps, which are necessary for reactivation of intermediate compounds **A** and **B** if conventional reaction sequence is used.

Scheme 2.1: Objective of the work



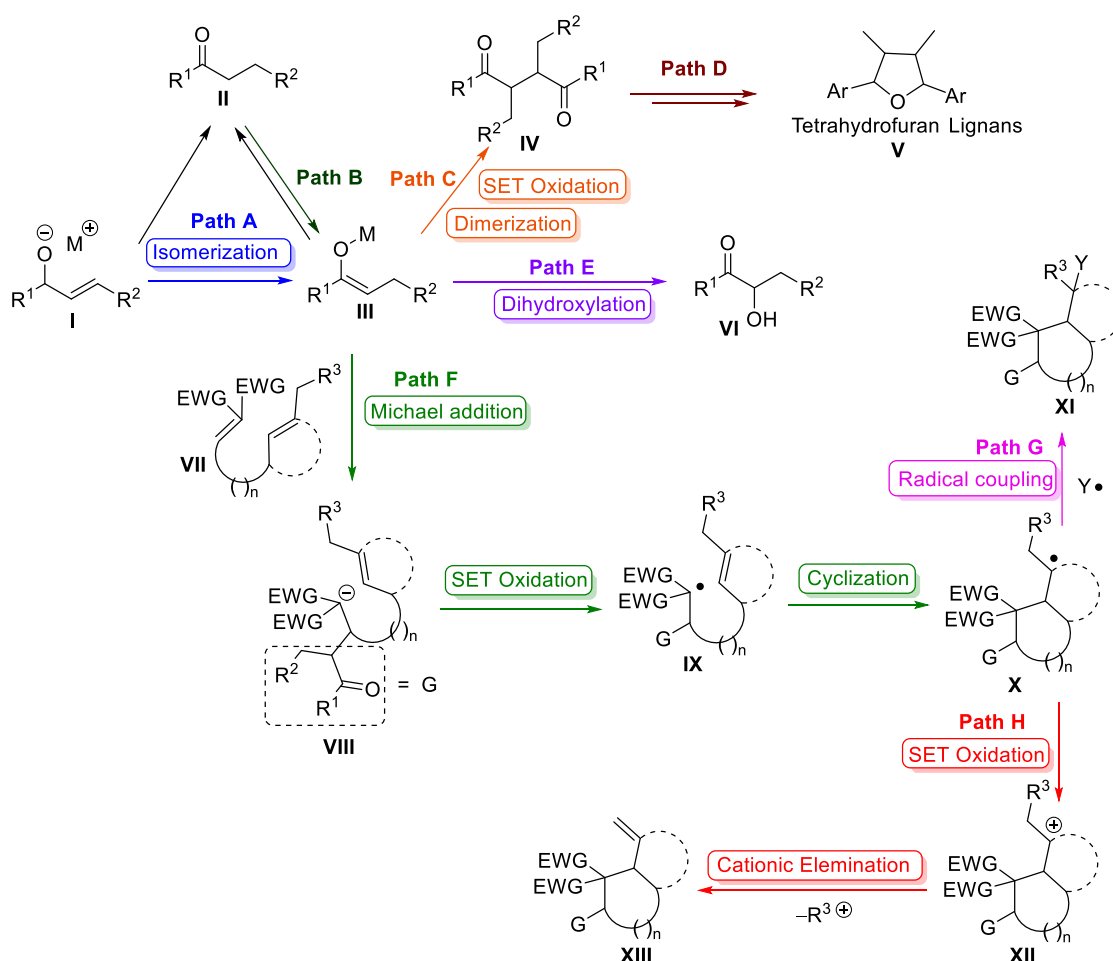
The development of tandem reaction consisting nucleophilic addition of main group organometallic reagent, transition metal catalyzed isomerization, Michael addition, SET oxidation, radical cyclization and oxygenation or cationic termination steps is one of envisaged way, to demonstrate idea of using diverse intermediates, as pointed above in scheme 2.1 and is also a topic of this thesis. Hence, the following synthetic challenges will be addressed (see scheme 2.2):

Specific aims:

- ❖ Study transition metal-catalyzed isomerization of allylic alkoxides **I** to ketones **II** via enolate intermediate **III** (Scheme 2.2, Path A).
- ❖ Investigate the formation of 1,4-diketones **IV** by SET oxidation/radical dimerization of ketone enolate **III**, which are generated by tandem isomerization of allylic alkoxides **I** (Path A and C).
- ❖ Study formation of 1,4-diketones **IV** by SET oxidation/radical dimerization of ketone enolate **III**, which are generated from ketone **II** (Path B followed by Path C).
- ❖ Synthesize of tetrahydrofuran lignans **V** using 1,4-diketone **IV** obtained by isomerization of allylic alkoxides **I** (Path A, C and D).
- ❖ Examine asymmetric synthesis of α -hydroxy ketone **VI** from ketone enolate **III**, generated by isomerization of allylic alkoxides **I** (Path A and E).

- ❖ Synthesize differently substituted Michael acceptors **VII** as substrates for tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclisation/oxygenation reactions.
- ❖ Investigate tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclisation/oxygenation reactions for the synthesis of functionalized carbocycles **XI** via anionic and radical intermediates (Path A, F and G).
- ❖ Perform dual catalyzed tandem reaction by applying catalytic SET oxidations for the synthesis of functionalized five and six membered carbocycles **XI** (Path A, F and G).
- ❖ Study tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/carbocationic termination forming **XIII** (Path A, F and H).

Scheme 2.2: The development of new tandem reactions with multiple intermediate of diverse oxidation states.

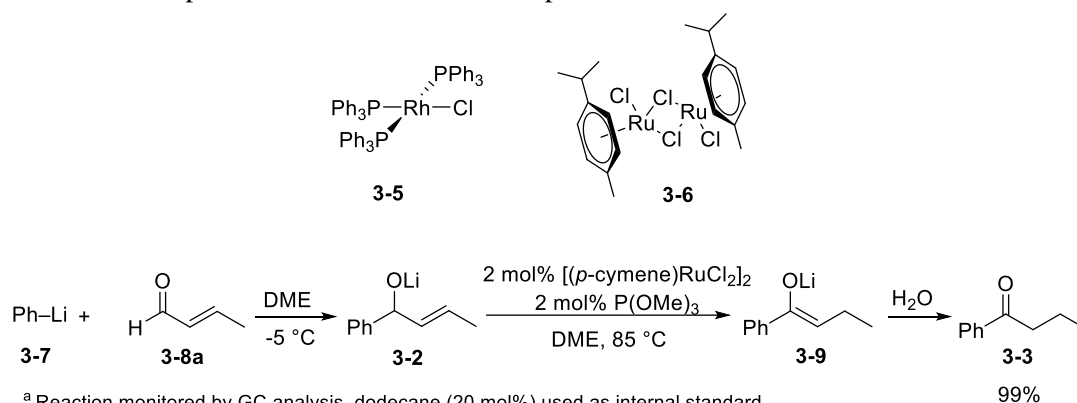


3. Results and Discussion

3.1 Redox isomerization of allylic alkoxides

The first focus of the study was to perform vital and unexploited nucleophilic addition/isomerization reaction sequences. Different catalysts such as Ni(PPh₃)₂Cl₂, Ru(PPh₃)₃Cl₂ (II), Ru(Ind)(PPh₃)₂Cl, RuCl(PPh₃)(3-phenylindenyl), η⁵-(Ph₅C₅)Ru(CO)₂Cl (Bäckvall's catalyst) and Ru₂(CO)₄(μ-H)(C₄Ph₄COHOCC₄Ph₄) (Shvo catalyst) were used for initial screening for isomerization of allylic alcohols to ketones. Two catalysts i.e. Wilkinson's catalyst **3-5** and dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer **3-6** were selected from initial screening for further optimization. The nucleophilic addition of phenyllithium **3-7** to crotonaldehyde **3-8a** followed by allylic alkoxide **3-2** isomerization was tried using both catalysts (Scheme 3.1). Best condition for isomerization of allylic alkoxide **3-2** were obtained by using 2 mol% of **3-6** in combination with equimolar amount of trimethyl phosphite ligand (see scheme 3.1).

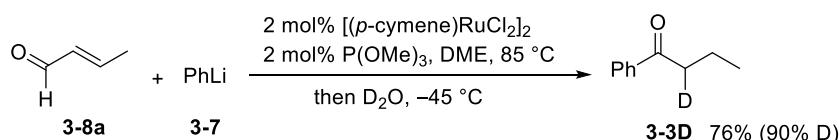
Scheme 3.1: Optimized conditions for nucleophilic addition/isomerization reaction.^a



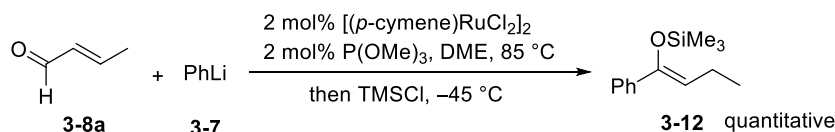
The existence of enolate was proven by performing control experiments. In the first experiment, after completion of isomerization, the resulting solution was cooled to -45 °C and treated with an excess of D₂O (Scheme 3.2-a). This reaction provided phenone **3-3D** in 76% yield and 90% deuterium incorporation. The reduced mass balance (i.e. 76%) is possibly due to the volatility of **3-3D**.

Scheme 3.2: Control experiments to verify formation of enolate **3-9**.

a) Nucleophilic addition/isomerization/deuteration:



b) Nucleophilic addition/isomerization/enolate trapping by TMSCl:



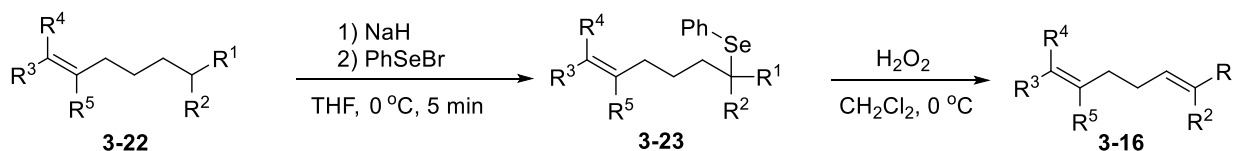
A second experiment, which was performed to verify the existence of enolate was trapping **3-9** as silyl enol ether. The O-silylated compound (*Z*)-**3-12** was obtained in quantitative yields on treating the

reaction mixture obtained on isomerization with 1.45 equiv. TMSCl at $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Scheme 3.2-b). To confirm the stereochemistry of the obtained product, the crude reaction mixture was analyzed by NMR spectroscopy and the analytical data match with those reported for (Z)-3-12.³³

3.2 Synthesis of Dienes

Differently substituted Michael acceptors 3-16 were synthesized starting from alkylated compounds 3-22 (Scheme 3.3). Compounds 3-23 with a PhSe-group at the α -position to the carbonyl group were synthesized by reaction of the sodium enolates of compounds 3-22 with benzeneselenenyl bromide (PhSeBr). The formed α -selenated compounds 3-23 were light sensitive and were handled carefully under darkness with minimum exposure to light during reaction and purification processes. Selenide oxidation using hydrogen peroxide to selenoxide and spontaneous *syn*-elimination³⁴ provided α,β -unsaturated compounds 3-16. This formal dehydrogenation of carbonyl compounds 3-22 provided high yields of dienes 3-16.

Scheme 3.3: Synthesis of Michael acceptors 3-16.

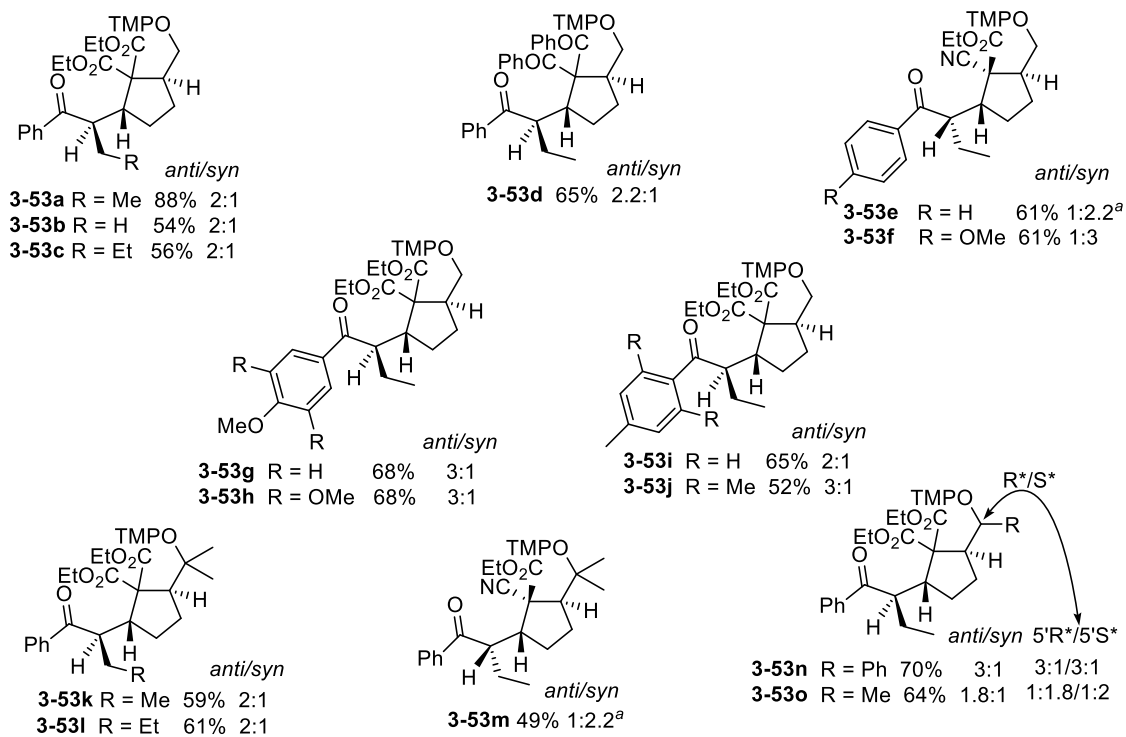
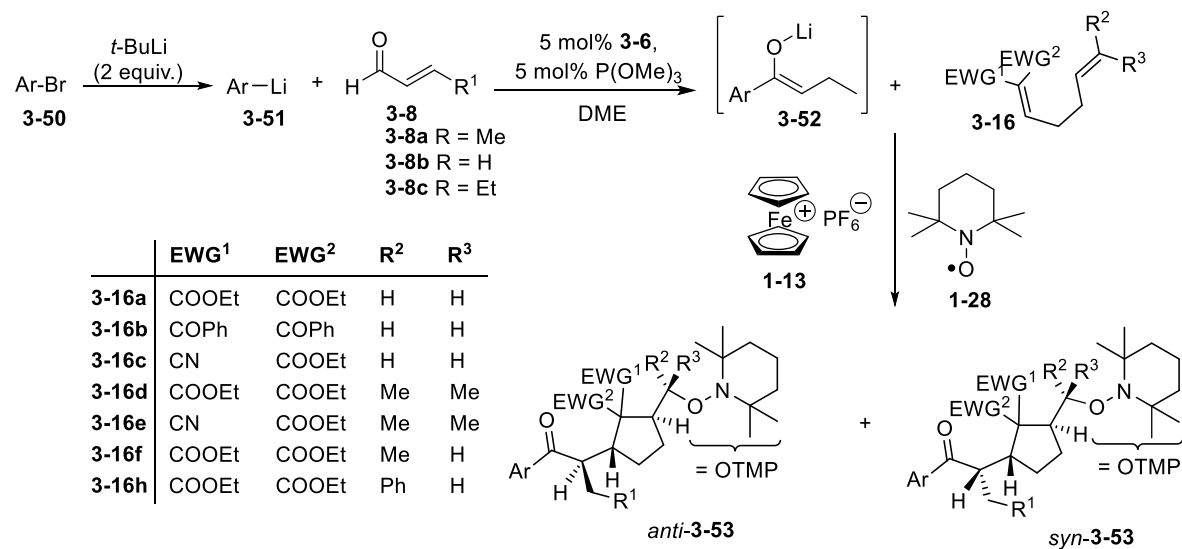


3-22a - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23a (97%)	3-16a (85%)
3-22b - R ¹ = -COPh, R ² = -COPh, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23b (98%)	3-16b (93%)
3-22c - R ¹ = -COOEt, R ² = -CN, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23c (86%)	3-16c (86%)
3-22d - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = -Me, R ⁴ = -Me, R ⁵ = H	3-23d (96%)	3-16d (94%)
3-22e - R ¹ = COOEt, R ² = -CN, R ³ = -Me, R ⁴ = -Me, R ⁵ = H	3-23e (86%)	3-16e (80%)
3-22f - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = -Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23f (97%)	3-16f (95%)
3-22g - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = CH ₂ SiMe ₃ , R ⁴ = H	3-23g (86%)	3-16g (87%)
3-22h - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = Ph, R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23h (86%)	3-16h (95%)
3-22i - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = Me	3-23i (91%)	3-16i (81%)

3.3 Tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclisation/oxygenation reaction in synthesis of functionalized carbocycles

With prerequisite optimized conditions for formation of lithium enolate by 1,2-addition of phenyllithium to α,β -unsaturated aldehyde followed by catalyzed isomerization (section 3.1) and Michael acceptors 3-16 in hand (section 3.2), the intended crossover tandem reaction with multiple anionic and radical intermediates was performed. The tandem reaction consists of: 1) nucleophilic addition of several aryllithium reagents 3-51 to α,β -unsaturated aldehydes 3-8, 2) isomerization catalyzed by 3-6, 3) Michael addition of the resulting enolates 3-52 to acceptors 3-16, 4) SET oxidation to the corresponding radicals by selective SET oxidant ferrocenium hexafluorophosphate 1-13, 5) radical cyclizations to construct a five-membered ring and finally 6) C–O bond formation by reaction with persistent radical TEMPO 1-28, providing functionalized five membered carbocycles 3-53a-o in one pot (Scheme 3.4). Only two diastereomers of cyclic oxygenated products 3-53a-m were formed. Both the *anti*- and *syn*-diastereomers have exclusive *trans*-stereochemistry at the cyclopentane ring. Four diastereomers of cyclic products 3-53n and 3-53o consisting exocyclic chiral were formed.

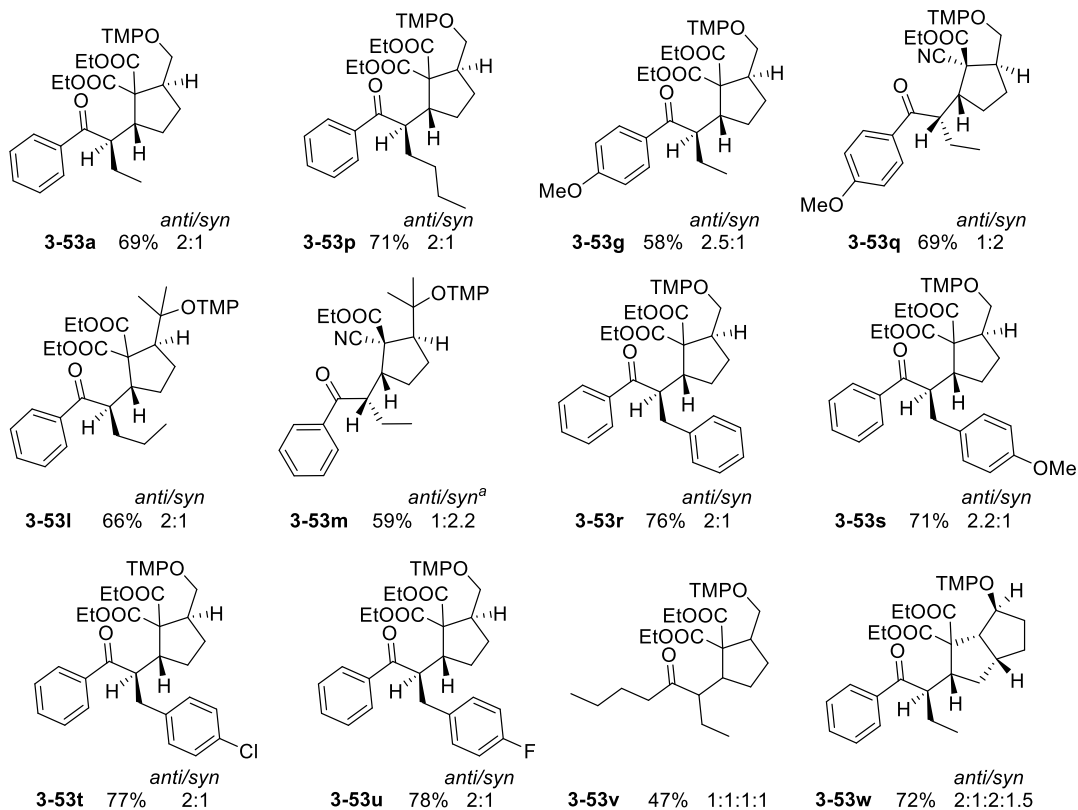
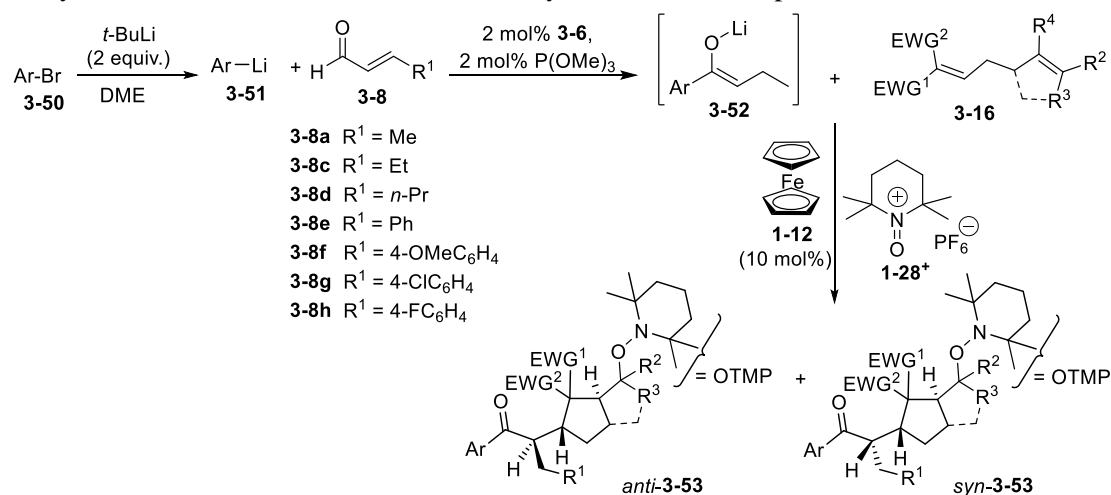
Scheme 3.4: Tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclisation/oxygenation reactions.



3.4 Tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclisation/oxygenation reaction using catalytic SET oxidant

Conditions for single electron transfer (SET) oxidation of ester and β -amino ester enolates using in situ generated catalytic amounts of SET oxidant **1-13** and stoichiometric amounts of N-oxopiperidinium hexafluorophosphate **1-28⁺** were developed in the group (Scheme 1.2).³²

Scheme 3.5: Synthesis of functionalized carbocycles in a tandem reaction, which combines both catalytic redox neutral isomerization and catalytic SET oxidation processes.

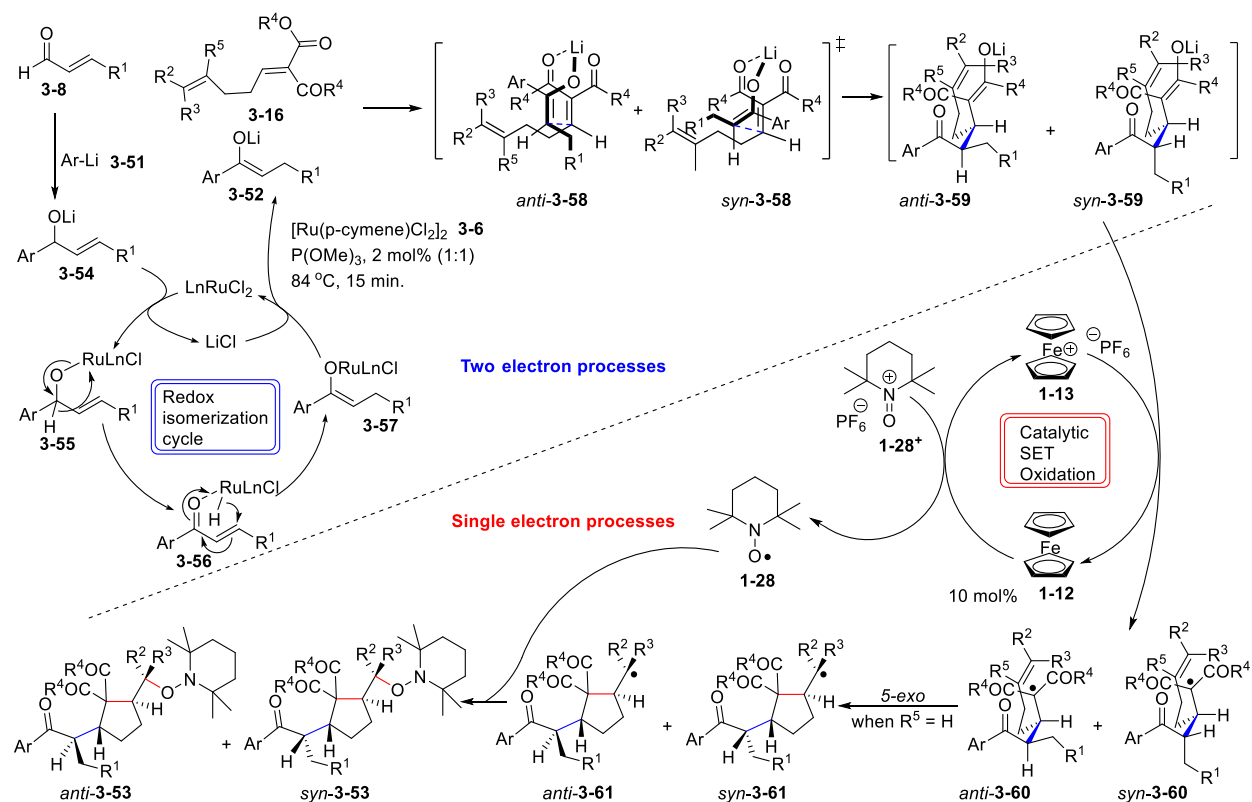


^aTwo additional diastereomers were detected in trace amounts in the NMR spectra

Similar conditions of SET oxidation were adapted for 1,2-addition/transition metal catalyzed isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/oxygenation reaction sequences (Scheme 3.5). This unprecedented tandem reaction, combining redox neutral isomerization and catalytic SET oxidation in which sacrificial reduced species ends up in the target molecule, makes the tandem reaction dual catalytic as well as more atom economic. Nucleophilic addition of aryllithium reagents **3-51** to α,β -unsaturated aldehydes **3-8**, isomerization catalyzed by **3-6**, Michael addition of the resulting enolates **3-52** to acceptors **3-16**, followed by addition of a catalytic amount of ferrocene **1-12** and subsequently addition of **1-28⁺** in small portions, provided functionalized carbocycles **3-53** (Scheme 3.5).

The mechanistic course of both catalytic and stoichiometric tandem reactions can be rationalized as follows (Scheme 3.6). 1,2-Addition of aryllithium **3-51** to α,β -unsaturated aldehydes **3-16** generates lithium alkoxide **3-54**. Formation of enolate **3-52** from **3-54** via transition metal catalytic isomerization using **3-6** and the subsequent Michael addition to acceptor **3-16** leading to enolates *syn*- and *anti*-**3-59** take place reliably.³⁵ The catalytic SET oxidation cycle begins with oxidation of catalytic ferrocene **1-12** by *N*-oxopiperidinium salt **1-28⁺** which was added in small portions, leading to formation of catalytic amounts of ferrocenium hexafluorophosphate **1-13**. Enolates *syn*- and *anti*-**3-59** on SET oxidation with catalytic amounts of **1-13** form α -carbonyl radicals *syn*- and *anti*-**3-60**. Radicals **3-60** undergo *5-exo-trig* cyclization ($R^5 = H$ in **3-16**) to give radicals *syn* and *anti*-**3-61**, which couple with persistent radical **1-28** generated in the catalytic redox reaction between **1-12** and **1-28⁺**. Whereas, under stoichiometric conditions (Scheme 3.4), the radicals *syn*- and *anti*-**3-60** are generated using stoichiometric amount of **1-13** in presence of persistent radical **1-28**, which is usually added in stoichiometric amount before SET oxidation i.e. before addition of **1-13**.

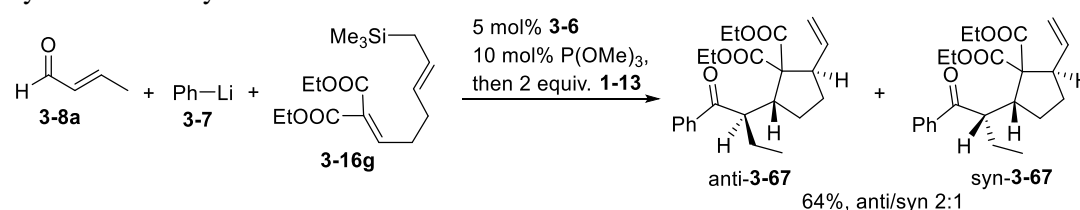
Scheme 3.6: Mechanistic course of the tandem reactions combining both two-electron and single-electron catalysis.



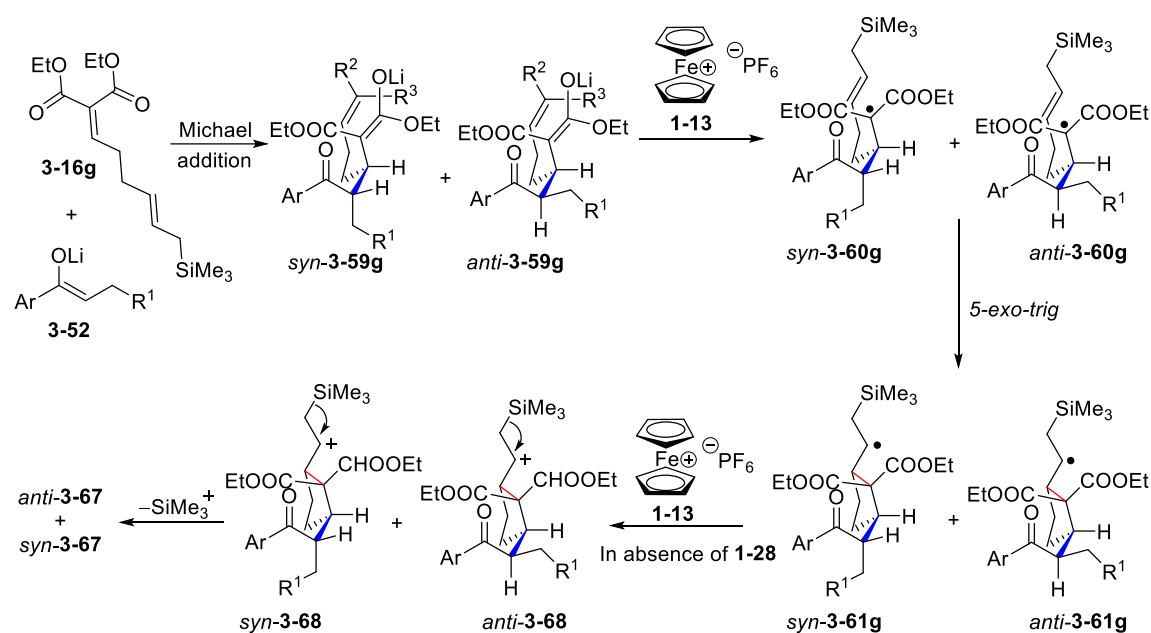
3.5 Tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/carbocationic termination reaction

The oxidative tandem reaction with intermediates of three different oxidation states i.e. anion, radical and cation was performed using SET oxidant **1-13**. To carry out the SET oxidation of carbon-centered anion to radical and radical to cation, substrate **3-16g** with an allylic trimethylsilyl group at the terminus, which can stabilize radicals and is capable to promote SET oxidation of radical to cation was chosen (Scheme 3.7). The reaction sequence was carried out using crotonaldehyde **3-8a**, phenyllithium **3-7** and Michael acceptor **3-16g** as starting compounds. In absence of TEMPO **1-28** and using two equivalence of SET oxidant **1-13** reaction furnished vinylcyclopentane **3-67** in 64% yield and 2:1 *anti*:*syn* diastereoselectivity.

Scheme 3.7: Tandem 1,2-addition/isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/desilylation reaction.



Scheme 3.8: Mechanistic course of a tandem reaction with cationic termination.



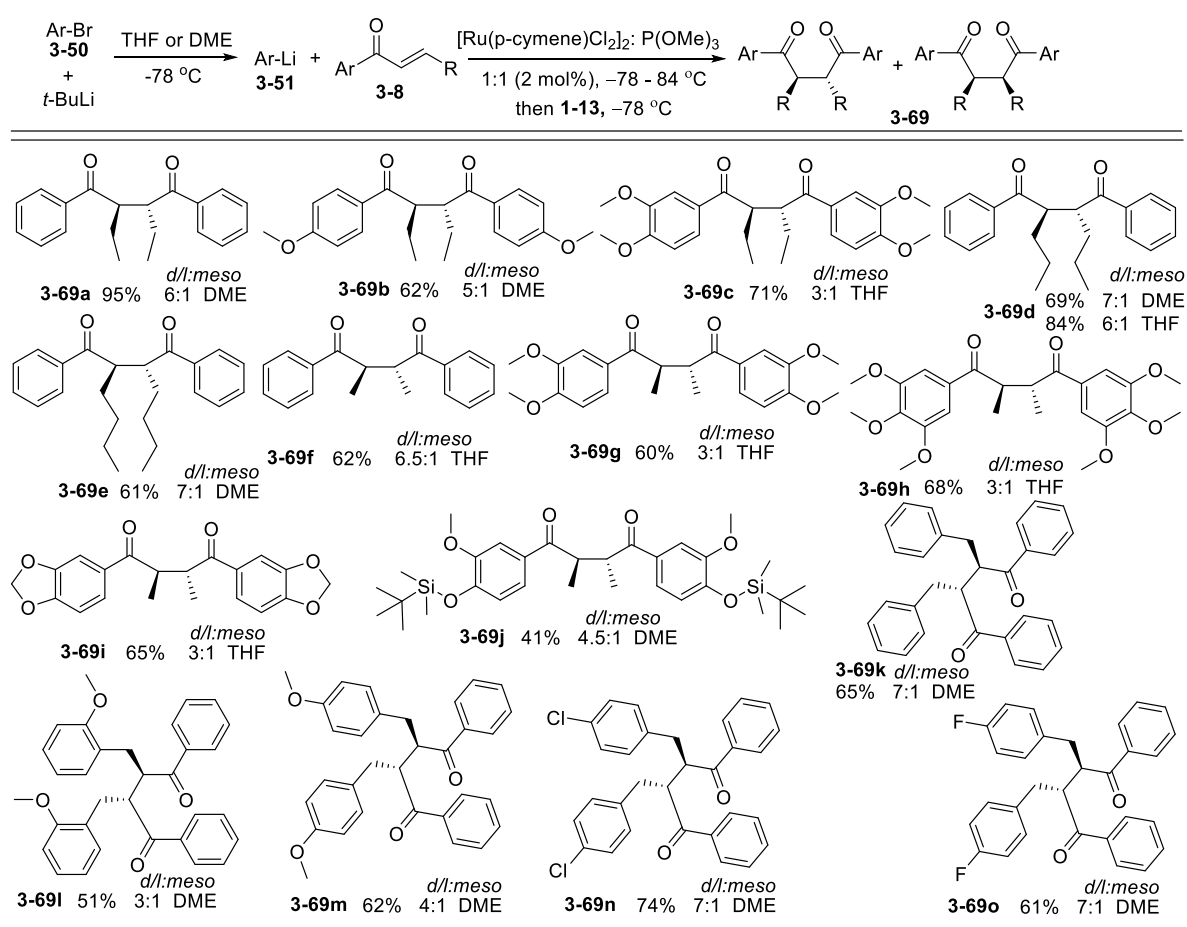
The Mechanistic course of formation of vinylcyclopentane **3-67** from simple starting compound **3-8a**, **3-7** and **3-16g**, is rationalized as follows: The enolate **3-52** obtained after two electron anionic and transition metal catalyzed process (Scheme 3.1) undergoes Michael addition to **3-16g** forming *syn*- and *anti*-**3-59g**.³⁵ SET oxidation of **3-59g** by the first equivalent of **1-13** generates radicals *syn*- and *anti*-**3-60g**, which on 5-*exo-trig* radical cyclization forms radicals *syn*- and *anti*-**3-61g**. The radical cyclization takes place via a chair like Beckwith–Houk transition state. SET oxidation of electron rich and easily oxidizable β -silyl radicals **3-61g** with a second equivalent of **1-13**

forms carbocations *syn*- and *anti*-**3-68**. The carbocations **3-68** on desilylation furnish compounds *syn*- and *anti*-**3-67**.

3.6 Synthesis of 1,4-diketones and tetrahydrofuran lignans

The enolate formed by tandem 1,2-addition/isomerization reactions was so far employed in two electron processes - nucleophile in Michael addition. However, the resulting enolate was also employed in a single-electron process i.e. in tandem 1,2-addition/isomerization/radical dimerization reactions (Scheme 3.9). Using differently substituted aryl lithium reagents **3-51** and α,β -unsaturated aldehydes **3-8**, 1,4-diketones **3-69a-o** were obtained in high yields on catalytic isomerization and SET oxidation with **1-13**.

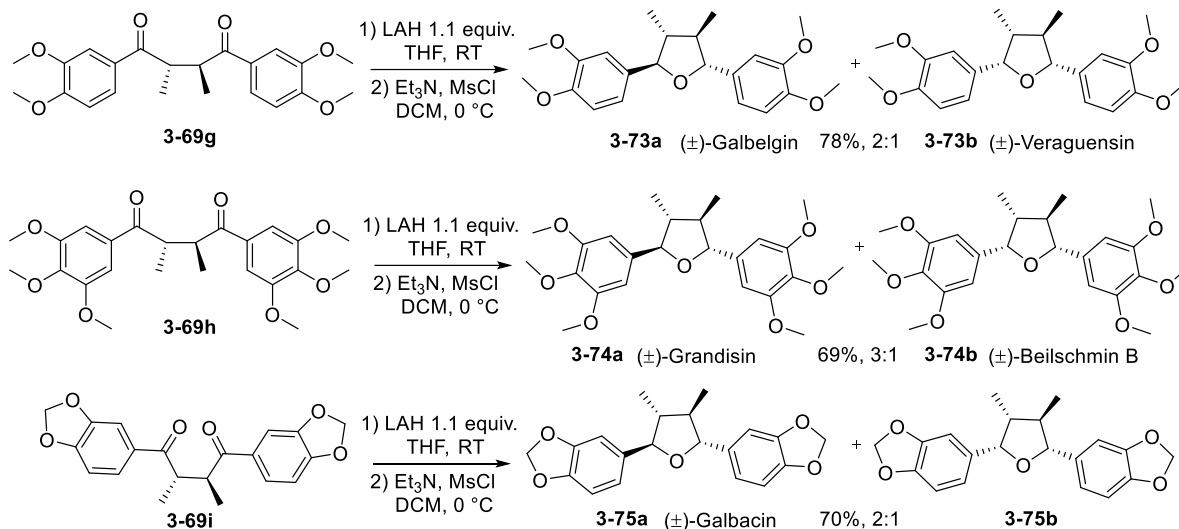
Scheme 3.9: Synthesis of 1,4-diketones in tandem 1,2-addition/isomerization/dimerization reactions.



The major diastereomer i.e. *d/l* pair of 1,4-diketones **3-69** obtained by SET oxidation/radical dimerization of ketone enolates were partially or completely separable from minor. The *d/l* pairs of dimers **3-69g**, **3-69h**, **3-69i** and **3-69j** were used in synthesis of tetrahydrofuran lignans (Scheme 3.10). Reduction of the major diastereomer of **3-69g** with 1.1 equiv. of lithium aluminium hydride (LAH) in THF at room temperature gave a crude mixture of diols in quantitative yield and three diastereomers in 1:1.6:5 ratio were formed. The crude mixture of diol was treated with mesyl chloride and triethylamine in dichloromethane at 0°C to give tetrahydrofuran lignan (\pm)-galbelgin **3-73a** and (\pm)-veraguensin **3-73b** in 78% yield and 2:1 diastereomeric ratio. In a similar way, the dimer of 3,4,5-

trimethoxypropiophenone **3-69h** gave (\pm)-grandisin **3-74a** and (\pm)-beilschmin B³⁶ (epigrandisine) **3-74b** in a 3:1 ratio, whereas the dimer of 3,4-methylenedioxy-propiofenone **3-69i** provided (\pm)-galbacin **3-75a** and its diastereomer **3-75b** in a 2:1 ratio.³⁷

Scheme 3.10: Synthesis of racemic tetrahydrofuran lignans.



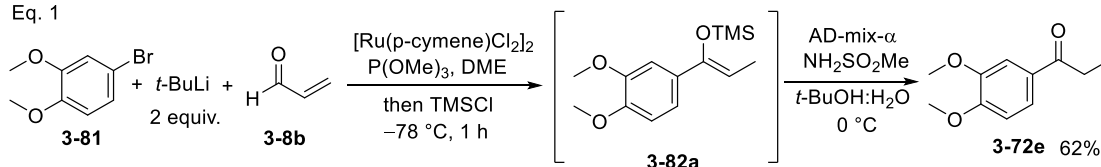
3.7 Asymmetric synthesis of α -hydroxyl ketone

Application of the enolate formed by 1,2-addition/isomerization reaction for the formation of α -hydroxy ketone via Rubottom oxidation of in situ generated silyl enol ether was examined. For asymmetric oxidation, Sharpless asymmetric dihydroxylation conditions of using AD-mix- α and methanesulfonamide in a mixture of *t*-butanol and water were adopted (Scheme 3.11). Lithium-halogen exchange/1,2-addition of **3-81** to **3-8b** followed by ruthenium catalyzed isomerization and enolate trapping by trimethylsilyl chloride generated **3-82a** (Scheme 3.11, Eq. 1). A mixture of AD-mix- α and methanesulfonamide in *t*-butanol and water prepared at 0 °C in a separate flask was added to the silyl enol ether **3-82a**. Stirring the reaction mixture at 0 °C gave ketone **3-72e** in 62% yield, repeating the reaction by removal of DME after formation of **3-82a** gave the same result. However, using *tert*-butyldimethylsilyl chloride for enolate trapping provided low yields of product α -hydroxy ketone **3-83** in one pot with 91% ee (Scheme 3.11, Eq. 2).

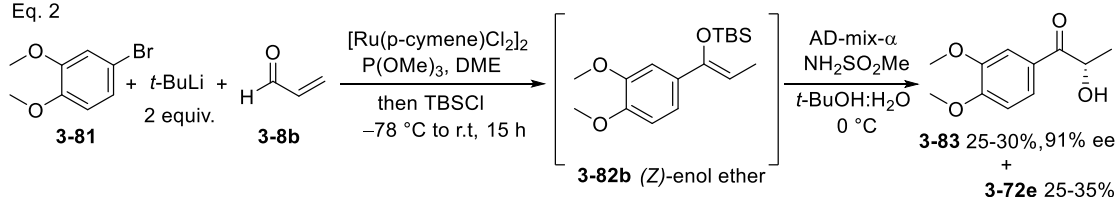
Scheme 3.11: One pot asymmetric synthesis of α -hydroxy ketone **3-83**.

In one pot

Eq. 1



Eq. 2



Summary

A new tandem process, which combines main-group organometallic, transition-metal-catalyzed and radical reaction steps was investigated. The approach begins with catalyst screening for the redox isomerization of alkoxide **3-2** to ketone **3-3** starting from allylic alcohol **3-1**. On the basis of this initial screening, optimized conditions for 1,2-addition of phenyllithium **3-7** to crotonaldehyde **3-8a** followed by isomerization via enolate **3-9** were developed. The formation of enolate **3-9** was verified by performing control experiments like trapping of the enolate as silyl enol ether **3-12** and deuteration experiments.

Michael acceptors **3-16** were synthesized by alkylation followed by α -selenation/selenoxide elimination. With confirmed access to enolate **3-9** and Michael acceptors **3-16a-j** in hand, the tandem reaction intended to demonstrate the controlled use of two- and single-electron-transfer (SET) steps was examined. By making use of diverse intermediates of different oxidation states, functionalized carbocycles **3-53a-o** were synthesized in one pot. An exclusive *trans* diastereoselectivity at the cyclopentane ring was observed in all cyclization reactions.

Moreover, the tandem 1,2-addition/catalytic isomerization/Michael addition/SET oxidation/radical cyclization/oxygenation reaction was developed by adopting catalytic SET oxidation conditions, in which stoichiometric oxidant **1-28**⁺ acts as reagent and gets incorporated as functionality in the molecule, making the tandem reaction more efficient. Using this double catalytic tandem reaction cyclopentanes and cyclohexane derivatives were synthesized. The synthesis of vinylcyclopentane **3-67** using an excess of **1-13** by desilylation via easily oxidizable cyclized radical **3-61g** shows potential to extend the tandem sequence to additional carbocationic reaction steps.

1,4-Diketones **3-69** were synthesized by making use of enolates **3-9** in a SET oxidation/radical dimerization reaction using oxidant **1-13**. The selectivity of 1,4-diketone formation by oxidative dimerization of enolates obtained from ketones **3-72** was also examined. From the variety of 1,4-diketones **3-69** obtained, the major *d/l* diastereomers were used in total syntheses of tetrahydrofuran lignans (\pm)-galbelgin **3-73a**, (\pm)-veraguensin **3-73b**, (\pm)-grandisin **3-74a**, (\pm)-beilschmin B **3-74b**, (\pm)-galbacin **3-75a**, (\pm)-Fragransin A₂ **3-78a** and (\pm)-Odoratisol **3-78b**.

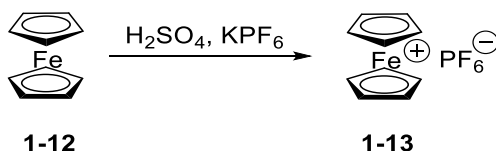
Furthermore, the enantioselective synthesis of α -hydroxy ketone **3-83** in a one pot reaction consisting 1,2-addition/isomerization/silyl enol ether formation and asymmetric dihydroxylation was also attempted.

Outlook: The developed tandem sequences couples main-group organometallic, transition-metal-catalysis, radical reactions using catalytic or stoichiometric oxidation and cationic elimination reaction. They demonstrate the way to utilize diverse intermediates in different oxidation state at several stages in a reaction. The intermediate diversity in one pot shows potentials to provide significant synthetic flexibility. Consequently, pave a way to design and rapidly achieve the molecular complexity in target-oriented syntheses with redox economy. Overall, the developed tandem reaction and individual parts of tandem such as the optimized catalytic conditions for isomerization are useful for other applications.

Oxidativní SET reakce jsou prováděny sloučeninami železa(III),¹⁷ mědi(II),¹⁸ hypervalentními sloučeninami jódu,¹⁹ dusičnanem amonno-cerickým (CAN),²⁰ manganem(III)²¹ a oxoamoniovými solemi.²²

Jedním z nejpoužívanějších SET oxidantů je ferrocenium hexafluorofosfát (FHFP) **1-13** s oxidačním potenciálem +0.480 V (v acetonitrilu).²³ Je jednou z nejsnadněji dostupných ferroceniových solí, připravovaných oxidací ferrocenu **1-12** (Schéma 1.1).²⁴

Schéma 1.1: Příprava ferrocenium hexafluorofosfátu oxidací kyselinou sírovou.

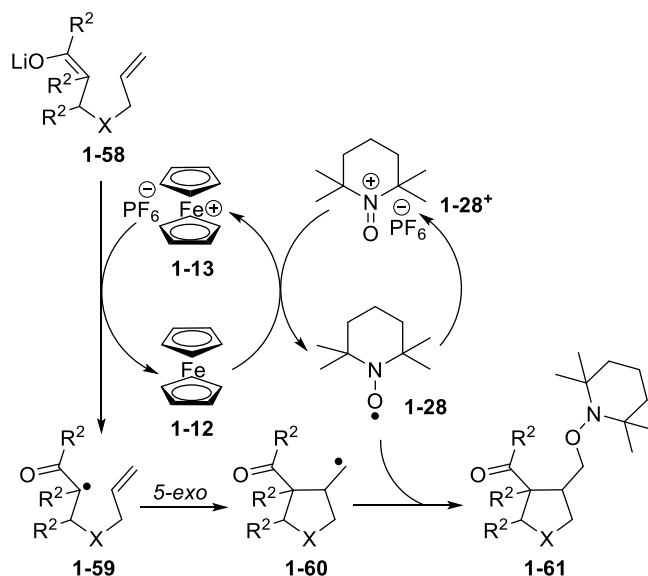


Vznik α -karbonyl radikálů z enolátů použitím ferrocenium hexafluorofosfátu **1-13** byl zaveden Jahnem a kol. a byl použit v heterointermediátových tandemových reakcích.²⁵ Prvním krokem většinou je vytvoření enolátů, buď α -deprotonací karbonylových sloučenin působením báze nebo Michaelovou adicí nukleofilu. Deprotonace bází a SET oxidace vzniklých enolátů s použitím **1-13** byla dále rozvíjena Jahnovou skupinou v úspěšné syntéze dihydronepetalaktonu,²⁶ 15-E2-isoprostanu,²⁷ α -hydroxyketonů,²⁸ karbocyklů²⁹ and 1,4-dikarbonylesterů and ketonů.^{30,28a}

Přístup k enolátům Michaelovou adicí s tandemovou SET oxidací buď stechiometrickým množstvím **1-13**, nebo jeho *in situ* generovaným katalytickým množstvím byl použit při syntéze funkcionalizovaných karbo- a heterocyklů.³¹

V katalytické SET reakci byl enolát **1-58**, připravený Michaelovou adicí oxidován na α -karbonyl radikál **1-59** užitím katalytického množství ferroceniové soli **1-13** (Schéma 1.2).³² Tato sůl byla generována *in situ* z ferrocenu **1-12** oxidací *N*-oxopiperidinium hexafluorofosfátem **1-28**⁺. Vzniklý α -karbonyl radikál **1-59** cyklizuje na primární radikál **1-60**, který je zachycen perzistentním radikálem TEMPO **1-28**, vzniklým SET redukcí oxoiminiové soli **1-28**⁺.

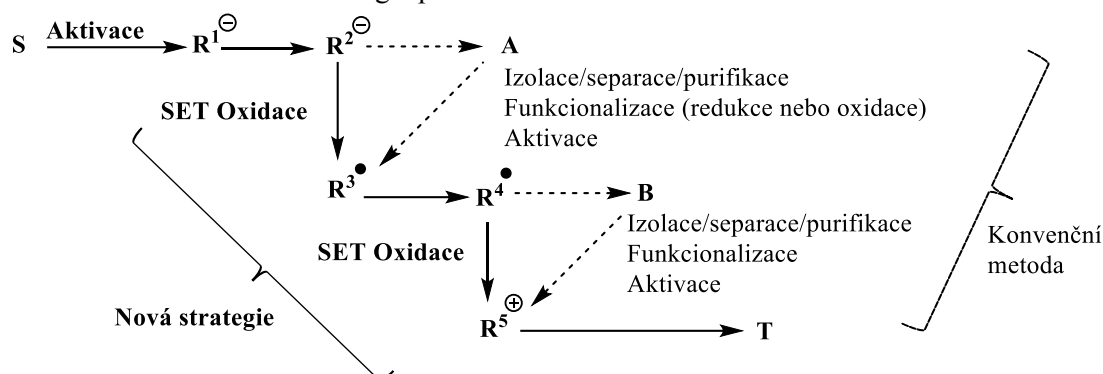
Schéma 1.2: Katalytická tandemová Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/oxygenace.



2. Cíle práce

Hlavním cílem předkládané práce je vývoj nových účinných tandemových postupů s intermediáty v různých oxidačních stavech založený na využití aniontů a radikálů a jejich vzájemnou transformaci s použitím SET oxidace. Strategie je přiblížena na generické oxidativní tandemové reakci, ve které je aktivován substrát **S** (Schéma 2.1). Vzniklý aktivní meziproduct **R1** může být přeměněn na produkt **T** přes intermediáty **R2-R5** v různých oxidačních stavech a jejich typickou a komplementární reaktivitu (aniontovou, radikálovou či kationtovou). Užitím tandemového přístupu odpadají před- a poredoxní kroky, nutné pro reaktivaci intermediátů **A** a **B** v případě konvenční sekvence reakcí.

Schéma 2.1: Tandemová strategie pro redukcí reakčních kroků.



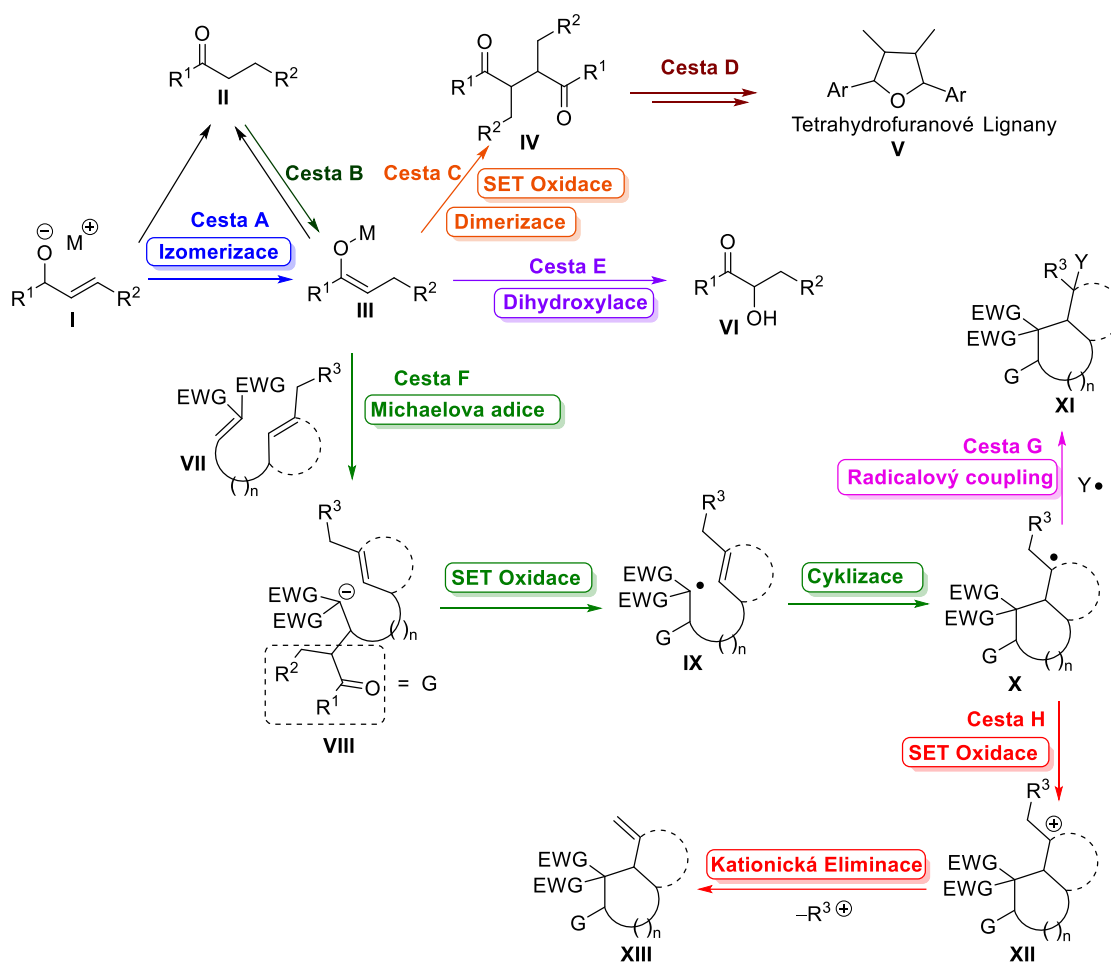
Vývoj tandemové reakce, složené z nukleofilní adice organokovové sloučeniny, izomerizace katalyzované přechodným kovem, Michaelovy adice, SET oxidace, radikálové cyklizace a oxygenace je konkrétním příkladem využití strategie, navržené ve Schématu 2.1 a je tématem předkládané práce. V jejím rámci jsou postupně řešeny následující syntetické úkoly (viz Schéma 2.2):

Konkrétní cíle práce:

- ❖ Studium izomerizace allylických alkoxidů **I** na ketony **II** přes enolátový intermedát **III**, katalyzované přechodnými kovy (Schéma 2.2, cesta A).
- ❖ Zkoumání vzniku 1,4-diketonů **IV** SET oxidací/radikálovou dimerizací enolátů ketonů **III**, připravených tandemovou adicí/izomerizací allylických alkoxidů **I** (cesty A a C).
- ❖ Zkoumání vzniku 1,4-diketonů **IV** SET oxidací/radikálovou dimerizací enolátů ketonů **III**, generovaných z ketonu **II** (cesta B následovaná cestou C).
- ❖ Syntéza tetrahydrofuranových lignanů **V** s použitím 1,4-diketonů **IV** vzniklých izomerizací allylických alkoxidů **I** (cesty A, C a D).
- ❖ Vyzkoušení asymetrické syntézy α -hydroxy ketonu **VI** z enolátu **III**, generovaného izomerizací allylických alkoxidů **I** (cesty A a E).
- ❖ Syntéza různě substituovaných Michaelových akceptorů **VII** jakožto substrátů pro tandemovou 1,2-adici/izomerizaci/Michaelovu adici/SET oxidaci/radikálovou cyklizaci/oxygenaci.

- ❖ Zkoumání tandemové 1,2-adice/izomerizace/Michaelovy adice/SET oxidace/radikálové cyklizace/oxygenace pro syntézu funkcionalizovaných karbocyklů **XI** přes anionické a radikálové intermediáty (cesty A, F a G).
- ❖ Provedení duálně katalyzovaných tandemových reakcí aplikací katalytických SET oxidací v syntéze funkcionalizovaných pěti- a šestičlenných karbocyklů **XI** (cesty A, F a G).
- ❖ Studium tandemové 1,2-adice/izomerizace/Michaelovy adice/SET oxidace/radikálové cyklizace/karbokationtové terminace za vzniku terminálních alkenů **XIII** (cesty A, F a H).

Schéma 2.2: Přehled zkoumaných nových tandemových reakcí s více intermediáty v různých oxidačních stavech.

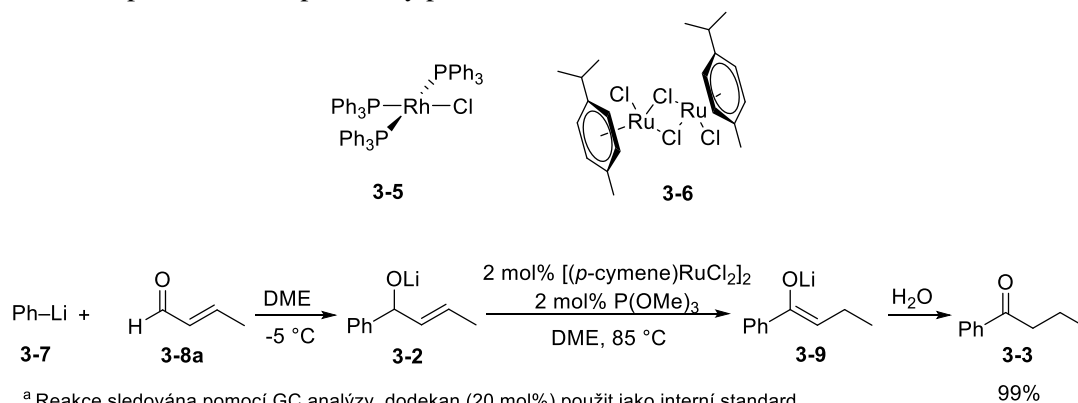


3. Výsledky a diskuse

3.1 Redoxní izomerizace allylických alkoxidů

Počátkem této práce byl výzkum klíčových a dosud neznámých nukleofilně adičních/izomerizačních sekvencí. Pro prvotní studii izomerizace allylických alkoholů na ketony byly použity různé katalyzátory, např. Ni(PPh₃)₂Cl₂, Ru(PPh₃)₃Cl₂, Ru(Ind)(PPh₃)₂Cl, RuCl(PPh₃)(3-fenylyindenyl), η⁵-(Ph₅C₅)Ru(CO)₂Cl (Bäckvallův katalyzátor) a Ru₂(CO)₄(μ-H)(C₄Ph₄COHOCC₄Ph₄) (Shvo kat.). Dva z nich, Wilkinsonův kat. **3-5** a dichloro(*p*-cymen)ruthenium(II) dimer **3-6** byly vybrány pro další optimalizaci. Byla vyzkoušena nukleofilní adice fenyllithia **3-7** na krotonaldehyd **3-8a**, následovaná izomerizací allylického alkoxidu **3-2** s použitím obou katalyzátorů (Schéma 3.1). Nejlepší výsledky pro izomerizaci allylického alkoxidu **3-2** byly dosaženy při použití 2 mol% **3-6** v kombinaci s ekvimolárním množstvím trimethylfosfitu jako ligandu.

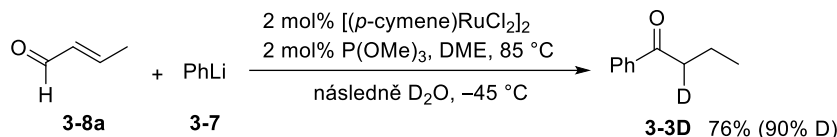
Schéma 3.1: Optimalizované podmínky pro nukleofilní adici/izomerizaci.^a



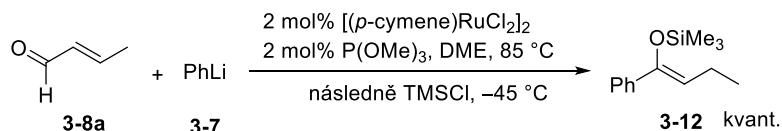
Existence enolátu byla ověřena kontrolními pokusy. V prvním byla po dokončení izomerizace reakční směs zchlazena na -45 °C a rozložena přebytkem D₂O (Schéma 3.2-a). Tato reakce poskytla fenon **3-3D** v 76% výtěžku a s 90% obsahem deuteria. Snížený výtěžek (76%) lze přičíst těkavosti **3-3D**.

Schéma 3.2: Ověření tvorby enolátu **3-9**.

a) Nukleofilní adice/izomerizace/deuterace:



b) Nukleofilní adice/izomerizace/záchyt enolátu pomocí TMSCl:



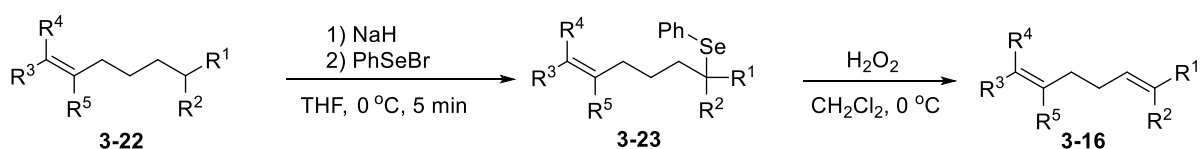
Dalším potvrzením existence enolátu bylo zachycení **3-9** jako silyl enoletheru. O-Silylovaná sloučenina (*Z*)-**3-12** byla obdržena v kvantitativním výtěžku po přidání 1.45 ekviv. TMSCl k reakční směsi po izomerizaci, ochlazené na -45 °C (Scheme 3.2-b). Struktura a stereochemie produktu byla

potvrzena NMR analýzou surové reakční směsi, která se shodovala s daty dříve publikovanými pro látku (Z)-**3-12**.³³

3.2 Syntéza dienu

Různě substituované Michaelovy akceptory **3-16** byly připraveny z alkylovaných látek **3-22** (Schéma 3.3). Látky **3-23** s fenylselenylovou skupinou v α -poloze ke karbonylové skupině byly připraveny reakcí sodných enolátů látek **3-22** s fenylselenyl bromidem (PhSeBr). Vzniklé α -seleno sloučeniny **3-23** jsou citlivé na světlo a během syntézy a čištění je nutno s nimi manipulovat ve tmě. Oxidace selenidů peroxidem vodíku na selenoxydy následovaná spontánní syn-eliminací³⁴ vede k α,β -nenasyceným látkám **3-16**. Tato formální dehydrogenace karbonylových sloučenin **3-22** poskytl vysoké výtěžky dienu **3-16**.

Schéma 3.3: Syntéza Michaelových akceptorů **3-16**.

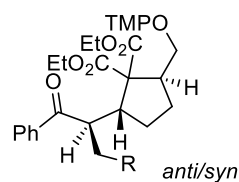
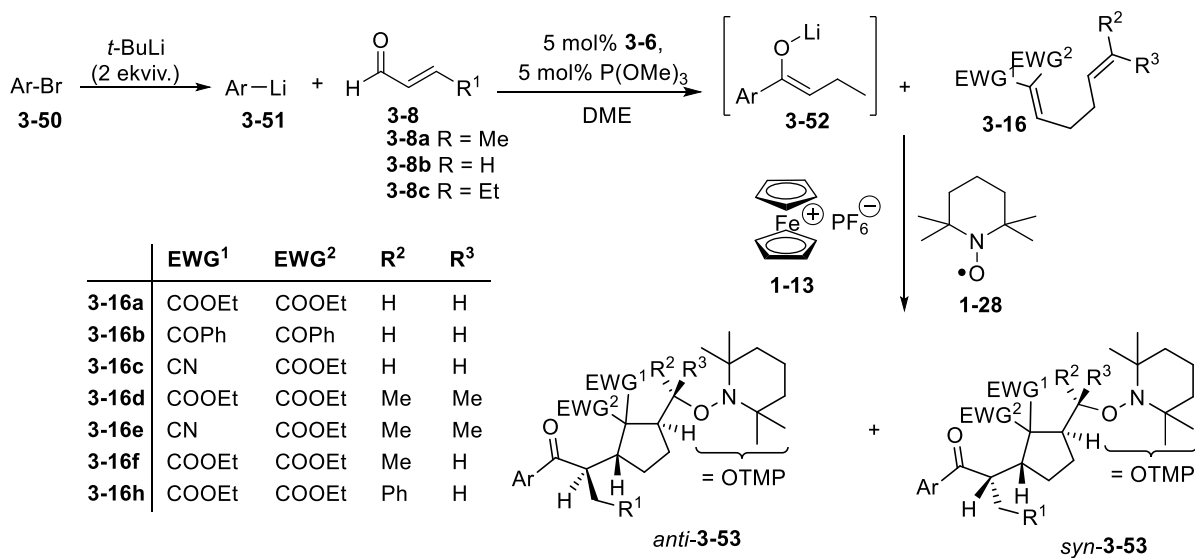


3-22a - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23a (97%)	3-16a (85%)
3-22b - R ¹ = -COPh, R ² = -COPh, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23b (98%)	3-16b (93%)
3-22c - R ¹ = -COOEt, R ² = -CN, R ³ , R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23c (86%)	3-16c (86%)
3-22d - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = -Me, R ⁴ = -Me, R ⁵ = H	3-23d (96%)	3-16d (94%)
3-22e - R ¹ = -COOEt, R ² = -CN, R ³ = -Me, R ⁴ = -Me, R ⁵ = H	3-23e (86%)	3-16e (80%)
3-22f - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = -Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23f (97%)	3-16f (95%)
3-22g - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = CH ₂ SiMe ₃ , R ⁴ = H	3-23g (86%)	3-16g (87%)
3-22h - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = Ph, R ⁴ = H, R ⁵ = H	3-23h (86%)	3-16h (95%)
3-22i - R ¹ = -COOEt, R ² = -COOEt, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = Me	3-23i (91%)	3-16i (81%)

3.3 Tandemová 1,2-adice/izomerizace/Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/oxygenační reakce v syntéze funkcionalizovaných cyklických uhlovodíků

S využitím Michaelova akceptoru **3-16** (podkapitola 3.2) a předběžně optimalizovaných podmínek pro tvorbu lithného enolátu pomocí 1,2-adice fenyllithia na α,β -nenasycený aldehyd a následné katalytické izomerizace (podkapitola 3.1) byla provedena zamýšlená zkřížená tandemová reakce s několika anionickými a radikálovými intermediáty. Tandemová reakce se skládá z: 1) nukleofilní adice různých aryllithných činidel **3-51** na α,β -nenasycené aldehydy **3-8**, 2) izomerizace katalyzované pomocí **3-6**, 3) Michaelovy adice výsledných enolátů **3-52** na akceptory **3-16**, 4) SET oxidace na odpovídající radikály s využitím selektivního SET oxidačního činidla - ferrocenium hexafluorofosfátu **1-13**, 5) radikálové cyklizace pro výstavbu pětičlenného kruhu a nakonec 6) vytvoření C–O vazby reakcí s persistentním TEMPO radikálem **1-28**, za vzniku funkcionalizovaných pětičlenných cyklických uhlovodíků **3-53a-o** (Schéma 3.4). Tento sled reakcí vedl k vytvoření pouze dvou diastereomerů cyklických kyslíkatých produktů **3-53a-m**. Oba diastereomery, *anti*- a *syn*-vykazují *trans*-stereochemii na cyklopentanovém kruhu. Tato reakce vedla také ke čtyřem diastereomerům cyklických produktů **3-53n** a **3-53o** obsahujícím exocyklické chirální centrum.

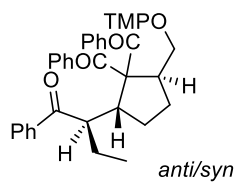
Schéma 3.4: Tandemová 1,2-adice/izomerizace/Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/oxygenace.



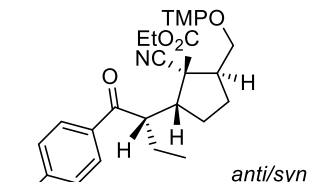
3-53a R = Me 88% 2:1

3-53b R = H 54% 2:1

3-53c R = Et 56% 2:1

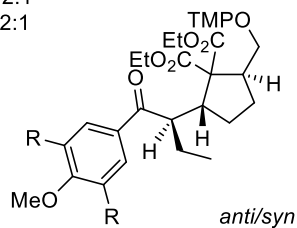


3-53d 65% 2.2:1



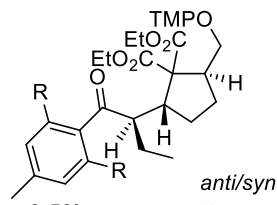
3-53e R = H 61% 1:2.2^a

3-53f R = OMe 61% 1:3



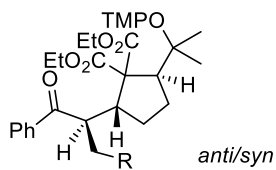
3-53g R = H 68% 3:1

3-53h R = OMe 68% 3:1



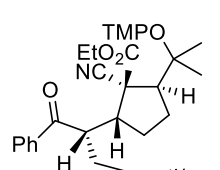
3-53i R = H 65% 2:1

3-53j R = Me 52% 3:1

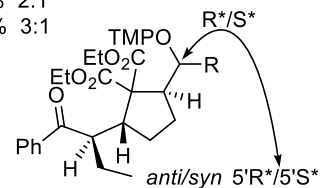


3-53k R = Me 59% 2:1

3-53l R = Et 61% 2:1



3-53m 49% 1:2.2^a



3-53n R = Ph 70% 3:1 3:1/3:1

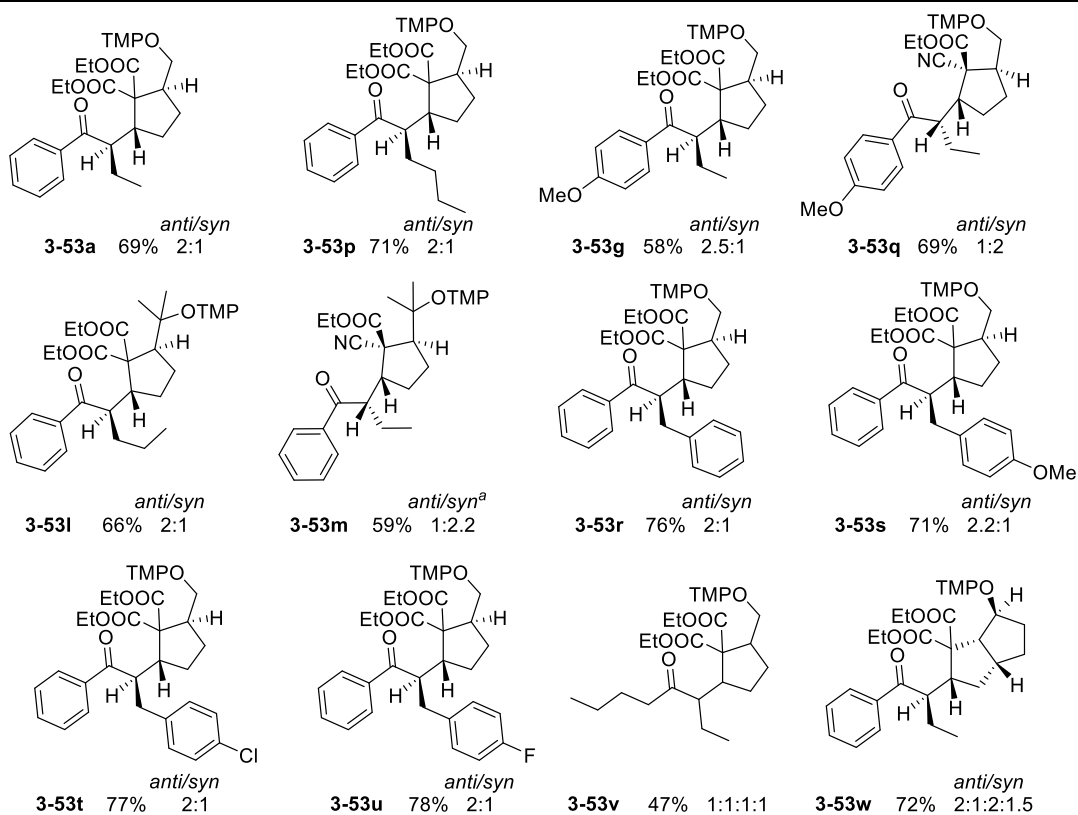
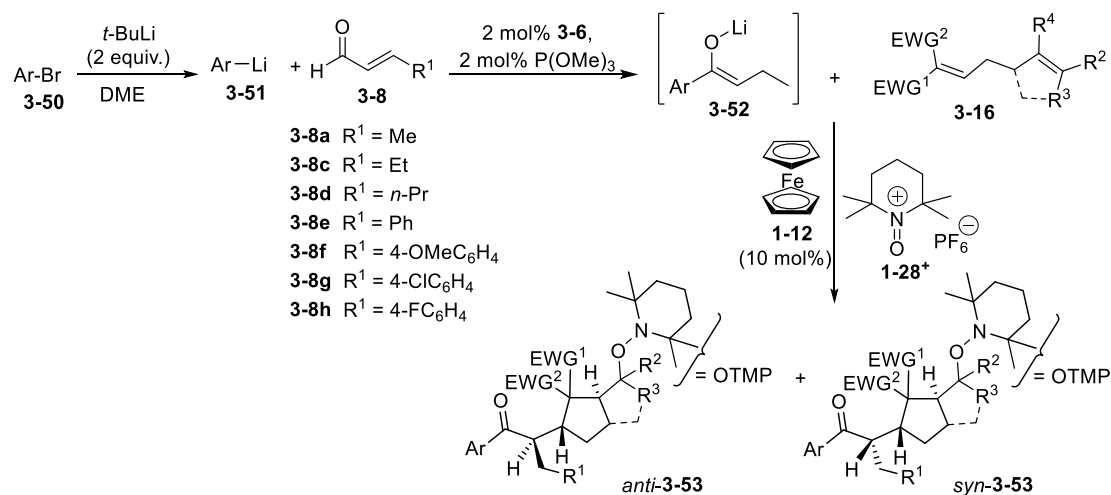
3-53o R = Me 64% 1.8:1 1:1.8/1:2

^a Dva další diastereomery byly detekovány v NMR spektrech ve stopovém množství.

3.4 Tandemová 1,2-adice/izomerizace/Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/oxygenace s využitím katalytického množství SET oxidantu

Podmínky pro jedoelektronovou (single electron transfer - SET) oxidaci esteru a β -amino ester enolátů s využitím *in situ* připraveného katalytického SET oxidantu **1-13** a stechiometrického množství *N*-oxopiperidinium hexafluorofosfátu **1-28⁺** byly vyvinuty v naší skupině (Scheme **1.2**).³²

Schéma 3.5: Syntéza funkcionalizovaných cyklických uhlovodíků v tandemové reakci, která kombinuje katalytickou redoxně neutrální izomerizaci s katalytickou SET oxidací.

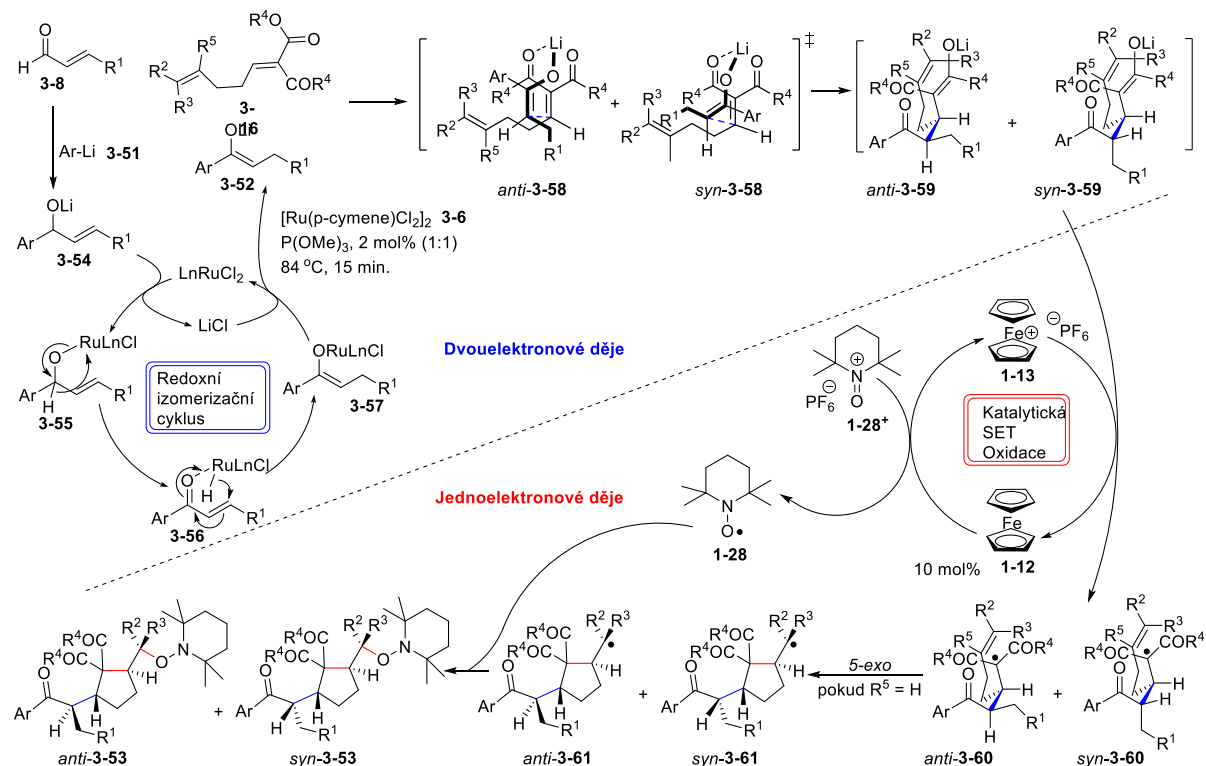


^a Dva další diastereomery byly detekovány v NMR spektrech ve stopovém množství.

Obdobné podmínky SET oxidace byly využity v sekvenci 1,2-adice/izomerizace katalyzované přechodným kovem/Michaelova adice/SET oxidace/radikálové cyklizace/oxygennační reakce (Schéma 3.5). Tato bezprecedentní tandemová reakce, spojující redoxně neutrální izomerizaci a katalytickou SET oxidací, ve které zredukované oxidační činidlo skončí jako součást cílové molekuly, je proto dvojitě katalytická a zároveň „atomově úsporná.“ Nukleofilní adice aryllithného činidla **3-51** na α,β -nenasycené aldehydy **3-8**, izomerizace katalyzovaná **3-6**, Michaelova adice výsledných enolátů **3-52** na akceptory **3-16**, následovaná adicí katalytického množství ferrocenu **1-12** a následně postupné přidávání **1-28**⁺ poskytla funkcionalizované cyklické uhlovodíky **3-53** (Schéma 3.5).

Mechanismus katalytických i stechiometrických tandemových reakcí může být zdůvodněn následovně (Schéma 3.6). 1,2-Adicí aryllithia **3-51** na α,β -nenasycené aldehydy **3-16** vznikne lithný alkoxid **3-54**. Vznik enolátu **3-52** z **3-54** s využitím katalytické izomerizace přechodným kovem pomocí **3-6** a následná Michaelova adice na akceptor **3-16** vede ke vzniku *syn*- a *anti*-enolátů **3-59**.³⁵ Cyklus katalytické SET oxidace začíná oxidací katalytického ferrocenu **1-12** *N*-oxopiperidiniovou solí **1-28**⁺, která byla přidávána po malých dávkách, a vede ke vzniku katalytického množství ferrocenium hexafluorofosfátu **1-13**. Enoláty *syn*- a *anti*-**3-59** díky SET oxidaci katalytickým množstvím **1-13** vytvoří α -karbonyl radikály *syn*- a *anti*-**3-60**. Radikály **3-60** se účastní *5-exo-trig* cyklizace ($R^5 = H$ v **3-16**) za vzniku radikálů *syn* a *anti*-**3-61**, které reagují s perzistentním radikálem **1-28**, vzniklým katalytickou redoxní reakcí mezi **1-12** a **1-28**⁺. Naproti tomu za stechiometrických podmínek (Schéma 3.4), radikály *syn*- a *anti*-**3-60** vznikají užitím stechiometrického množství **1-13** v přítomnosti perzistentního radikálu **1-28**, který je obvykle přidán ve stechiometrickém množství před SET oxidací, např. před adicí **1-13**.

Schéma 3.6: Mechanismus tandemových reakcí kombinujících dvouelektronovou i jedoelektronovou katalýzu.



3.5 Tandemová 1,2-adice/izomerizace/Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/karbokationická terminační reakce

Oxidativní tandemová reakce s intermediáty tří různých oxidačních stavů (anion, radikál a kation) byla provedena s použitím SET oxidantu **1-13**. Aby byla zajištěna SET oxidace uhlíkatého aniontu na radikál a radikálu na kation, byl zvolen substrát **3-16g** s allylickou trimethylsilylovou skupinou, která stabilizuje radikály a umožňuje SET oxidaci radikálu na kation (Schéma 3.7). Reakční sekvence byla provedena s využitím krotonaldehydu **3-8a**, fenyllithia **3-7** a Michaelova akceptoru **3-16g** jako výchozích látek. V nepřítomnosti TEMPO **1-28** a s využitím dvou ekvivalentů SET oxidantu **1-13** reakce poskytla vinylcyklopentan **3-67** v 64% výtěžku s 2:1 *anti*:*syn* diastereoselektivitou.

Schéma 3.7: Tandemová 1,2-adice/izomerizace/Michaelova adice/SET oxidace/radikálová cyklizace/desilylace.

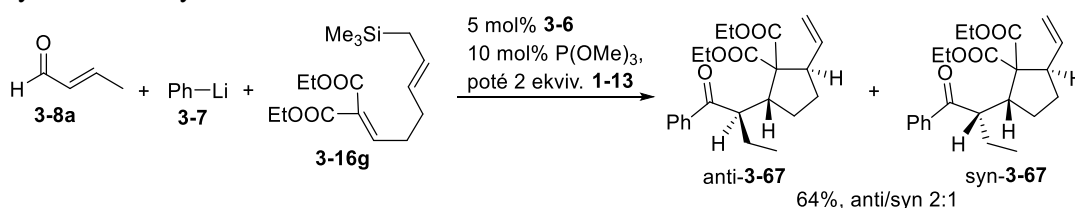
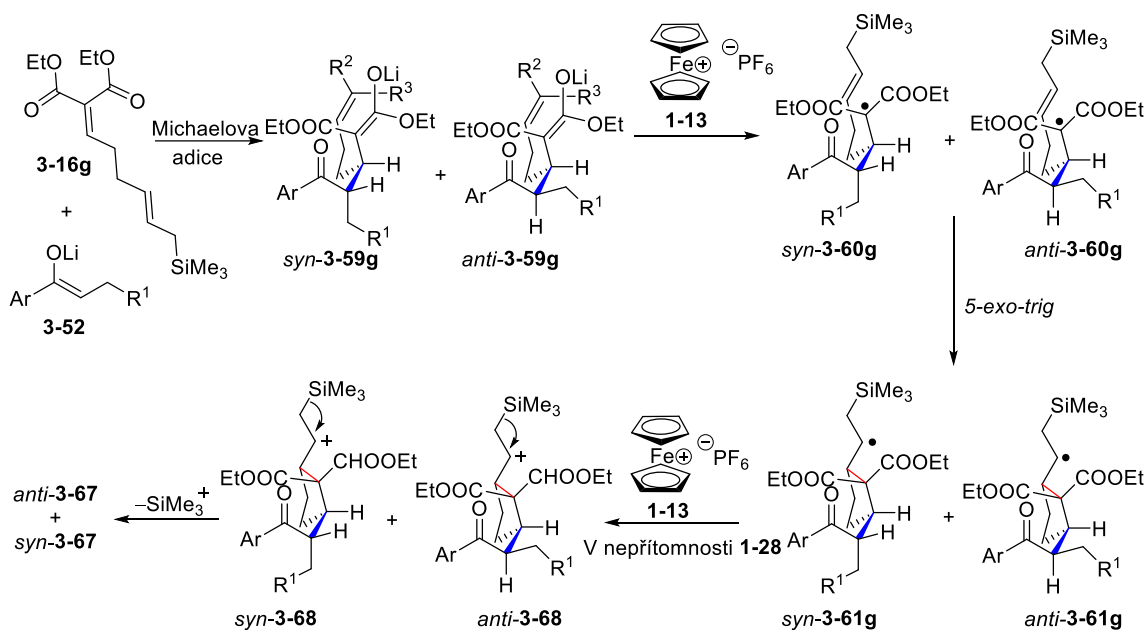


Schéma 3.8: Mechanismus tandemové reakce s kationickými zakončeními.

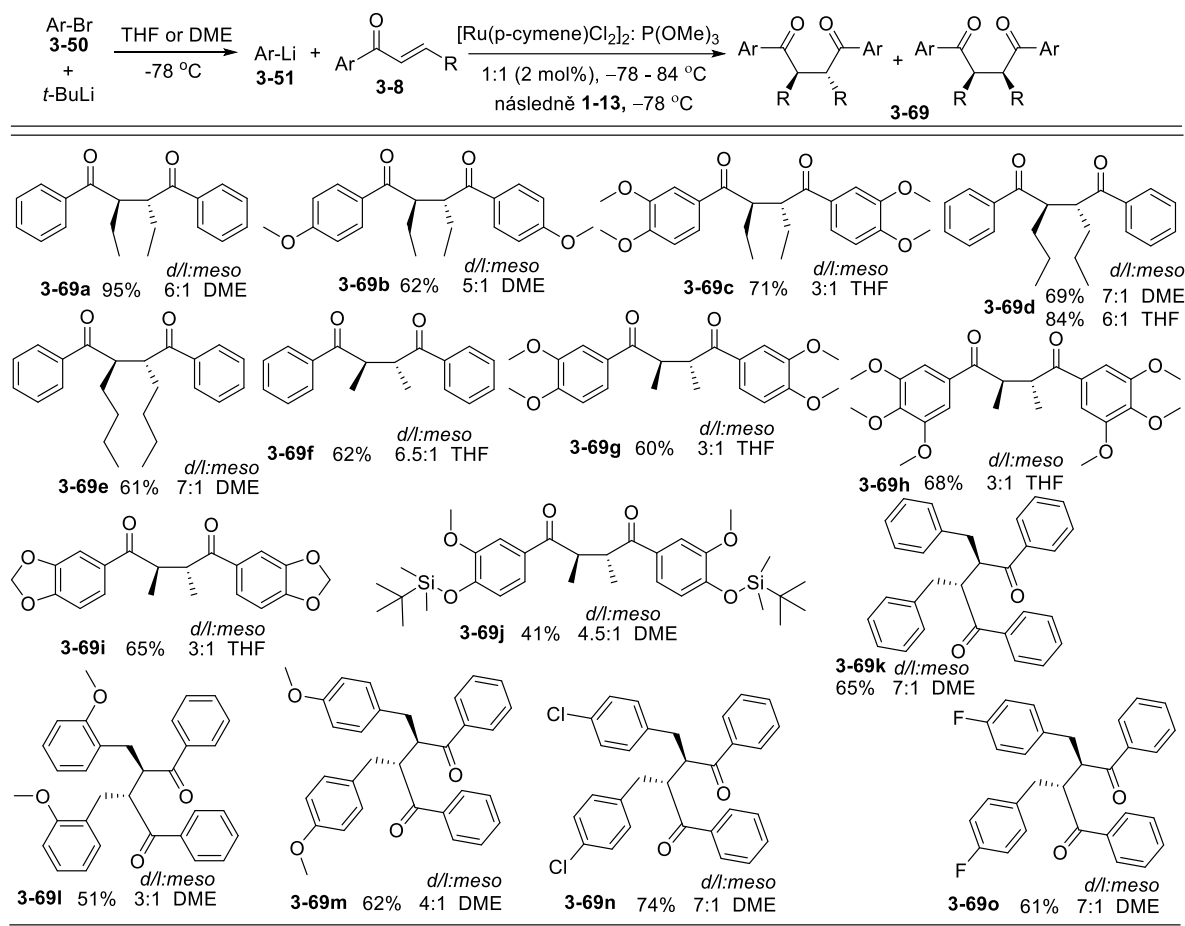


Mechanismus vzniku vinylcyklopentanu **3-67** z jednoduchých výchozích látek **3-8a**, **3-7** a **3-16g**, je vysvětlen takto: enolát **3-52** získaný dvouelektronovým anionickým a přechodným kovem katalyzovaným procesem (Schéma 3.1) podléhá Michaelově adici na **3-16g** za vzniku *syn*- a *anti*-**3-59g**.³⁵ SET oxidace **3-59g** prvním ekvivalentem **1-13** generuje radikály *syn*- a *anti*-**3-60g**, které 5-*exo-trig* radikálovou cyklizací vytváří radikály *syn*- a *anti*-**3-61g**. Radikálová cyklizace probíhá přes židličkovou konformaci - Beckwith-Houkův tranzitní stav. SET oxidace elektronově bohatých a lehce oxidovatelných β -silyl radikálů **3-61g** druhým ekvivalentem **1-13** poskytuje *syn*- a *anti*-**3-68**. Karbokationy **3-68** po desilylaci poskytují *syn*- a *anti*-**3-67**.

3.6 Syntéza 1,4-diketonů a tetrahydrofuranových lignanů

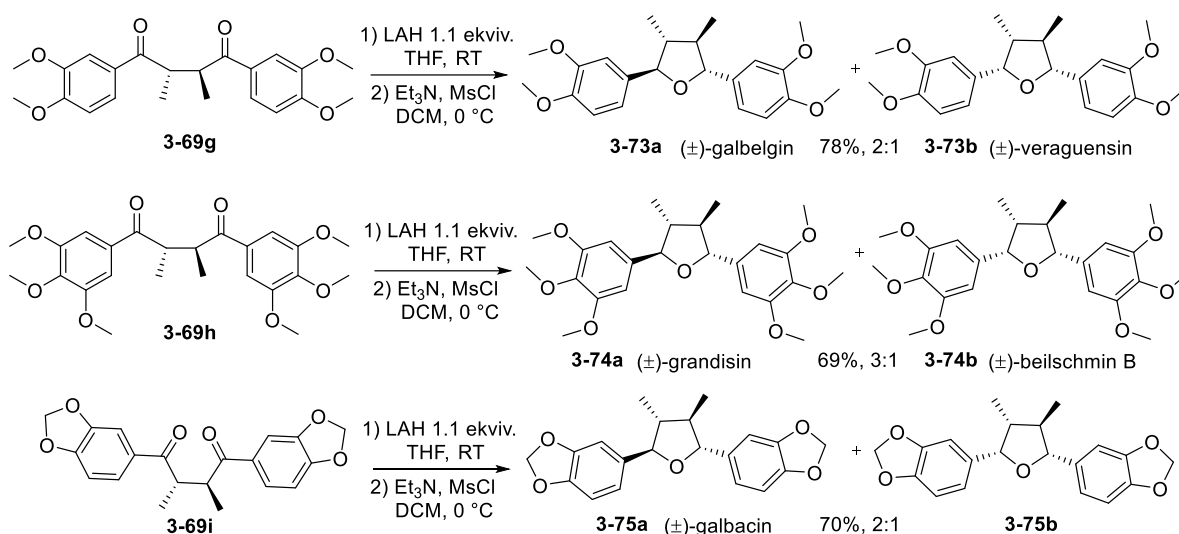
Enolát vytvořený tandemovou 1,2-adicí/izomerizací byl doposud zapojován do dvouelektronového děje - jako nukleofil v Michaelově adici. Tento enolát však může být také zapojen do jednoelektronového děje např. v tandemové 1,2-adici/izomerizaci/radikálové dimerizační reakci (Schéma 3.9). S využitím různě substituovaných aryllithných činidel **3-51** a α,β -nenasycených aldehydů **3-8** byly získány 1,4-diketonů **3-69a-o** katalytickou izomerizací a SET oxidací s **1-13** ve vysokých výtěžcích.

Schéma 3.9: Syntéza 1,4-diketonů v tandemové 1,2-adici/izomerizaci/dimerizační reakci.



Prevažující diastereomery, např. *d/l* dvojice 1,4-diketonu **3-69**, připravená SET oxidací/radikálovou dimerizací enolátů ketonu, byly částečně nebo úplně oddělitelné od minoritních. Pár *d/l* dimerů **3-69g**, **3-69h**, **3-69i** a **3-69j** byl využit v syntéze tetrahydrofuranových lignanů (Schéma 3.10). Redukce prevažujícího diastereomeru **3-69g** 1.1 ekvivalenty lithium aluminium hydridu (LAH) v THF za pokojové teploty poskytla surovou směs diolů - tří diastereomerů v poměru 1:1.6:5 v kvantitativním výtěžku. Surová směs diolů byla podrobena reakci s mesylchloridem a triethylaminem v dichlormethanu při $0\text{ }^\circ\text{C}$ za vzniku tetrahydrofuranového lignanu (\pm)-galbelginu **3-73a** a (\pm)-veraguensinu **3-73b** v 78% výtěžku a 2:1 diastereomerním poměru. Obdobně, dimer 3,4,5-trimethoxypropiofenonu **3-69h** poskytl (\pm)-grandisin **3-74a** a (\pm)-beilschmin B³⁶ (epigrandisin) **3-74b** v poměru 3:1, zatímco dimer 3,4-methylenedioxy-propiofenonu **3-69i** poskytl (\pm)-galbacin **3-75a** a jeho diastereomery **3-75b** v poměru 2:1.³⁷

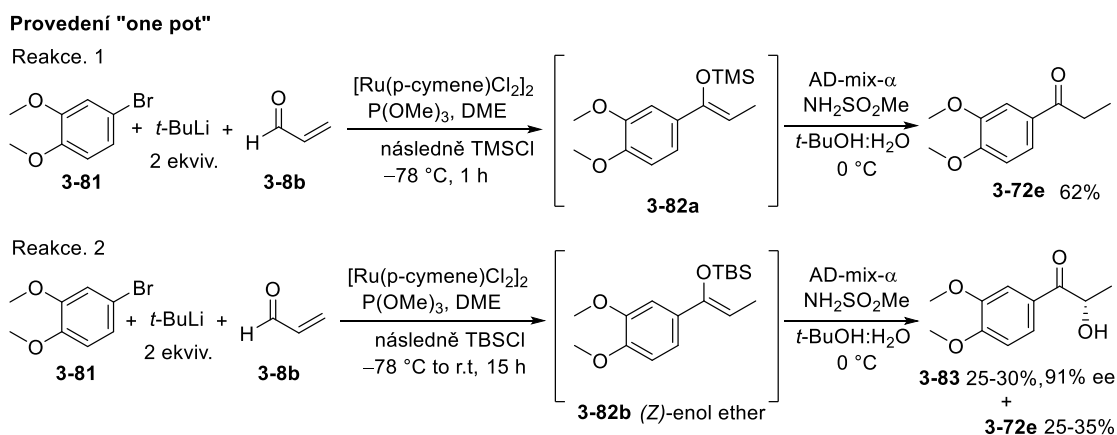
Schéma 3.10: Syntéza racemických tetrahydrofuranových lignanů.



3.7 Asymetrická syntéza α -hydroxyketonů

Bylo prozkoumáno využití enolátu vzniklého 1,2-adicí/izomerizací pro vznik α -hydroxy ketonů Rubottomovou oxidací *in situ* připraveného silyl enoletheru. Podmínky Sharplesovy asymetrické dihydroxylace s využitím AD-mixu- α a methansulfonamidu ve směsi *t*-butanolem a vodou byly využity pro asymetrickou oxidaci (Schéma 3.11). Lithium-halogenová výměna/1,2-adice **3-81** na **3-8b** následovaná rutheniem katalyzovanou izomerizací a zachycením enolátu trimethylsilyl chloridem poskytla **3-82a** (Schéma 3.11 nahoře). Směs AD-mixu- α a methansulfonamidu v *t*-butanolu a vodě, připravená za 0 °C v jiné baňce, byla přidána k silyl enol etheru **3-82a**. Reakce při 0 °C poskytla keton **3-72e** v 62% výtěžku. Zopakováním reakce po odstranění DME po vzniku **3-82a** poskytlo stejný výsledek. Bohužel, použití *tert*-butyldimethylsilyl chloridu na zachycení enolátu vedlo k nízkým výtěžkům α -hydroxy ketonu **3-83** s 91% ee (Schéma 3.11 dole).

Schéma 3.11: Asymetrická syntéza α -hydroxy ketonu **3-83**.



Souhrn

Byl prozkoumán nový tandemový proces kombinující reakční kroky zprostředkované kovy hlavních skupin, katalýzu přechodnými kovy a radikálové kroky. Práce započala výběrem katalyzátoru pro redoxní izomerizaci alkoxidu **3-2** na keton **3-3**, vycházející z allylového alkoholu **3-1**. Na základě počátečního výběru katalyzátoru byly optimalizovány podmínky pro 1,2-adici fenyllithia **3-7** na krotionaldehyd **3-8a**, následovanou izomerizací přes enolát **3-9**. Vznik enolátu **3-9** byl potvrzen kontrolními experimenty, například záchytem tohoto enolátu za vzniku silyletheru **3-12** a také deuteracími experimenty.

Michaelovské akceptory **3-16** byly připraveny alkylací následovanou α -selenací a eliminací selenoxidu. Poté, co byl potvrzen přístup k enolátu **3-9** a dostupnost akceptorů **3-16a-j**, byla prozkoumána zamýšlená tandemová reakce za účelem prokázání řízeného využití dvou- a jednoelektronového přenosu. Využitím rozmanitých intermediátů v různých oxidačních stavech byly v jedné baňce připraveny funkcionalizované karbocykly **3-53a-o**. Ve všech cyklizačních reakcích byla pozorována výlučně *trans*-diastereoselektivita vzniku cyklopentanového kruhu.

Tandemová 1,2-adice/katalytická izomerizace/Michaelovská adice/jednoelektronová oxidace/radikálová cyklizace/oxidace byla vyvinuta s využitím katalytických podmínek pro jednoelektronovou oxidaci, při které stechiometrický oxidant **1-28**⁺ působí jako činidlo a zároveň je zabudován jako funkční skupina do molekuly, což zvyšuje efektivitu tandemové reakce. S využitím této dvojité katalytické tandemové reakce byly připraveny vysoce funkcionalizované deriváty cyklopentanu a cyklohexanu. Syntéza vinylcyklopentanu **3-67** za použití nadbytku **1-13**, probíhající skrze desilylaci a snadno oxidovatelný cyklický radikál **3-61**, poukazuje na potenciál k rozšíření tandemové sekvence o další karbokationické reakční kroky.

1,4-Diketony **3-67** byly připraveny za využití enolátů v jednoelektronové oxidaci/radikálové dimerizační reakci s oxidantem **1-13**. Byla též prozkoumána selektivita tvorby 1,4-diketonů vzniklých dimerizací enolátů odvozených od ketonů **3-72**. Z knihovny získaných 1,4-ketonů **3-67** pak byly majoritní *d/l*-diastereomery využity k totální syntéze tetrahydrofuranových lignanů (\pm)-galbelginu **3-73a**, (\pm)-veraguensinu **3-73b**, (\pm)-grandisinu **3-74a**, (\pm)-beilschminu B **3-74b**, (\pm)-galbacinu **3-75a**, (\pm)-fragransinu A₂ **3-78a** a (\pm)-odoratisolu **3-78b**.

Rovněž byla prozkoumána možnost enantioselektivní syntézy α -hydroxyketonu **3-83** kaskádou reakcí, sestávající se z 1,2-adice/izomerizace/tvorby silyl enol etheru a asymetrické dihydroxylace, vše v jedné baňce.

Výhled do budoucna: Vyvinuté tandemové sekvence spojují reakce kovů hlavní skupiny, přechodných kovů, radikálové reakce za využití katalytické či stechiometrické oxidace a kationické eliminační reakce. Ukazují způsob jak využít rozmanité meziprodukty v odlišných oxidačních stavech v jednotlivých stádiích reakce. Rozmanitost intermediátů v jedné baňce má potenciál ke získání značné syntetické flexibility. Tato práce otvírá cestu k rychlému dosažení molekulární komplexity v cílených, redoxně ekonomických syntézách. Celkově může být vyvinutá tandemová reakce i její dílčí části, například optimalizované podmínky katalytické izomerizace, užitečné i pro další aplikace.

References

Literatura

¹a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **1993**, 32, 131-163; b) A. Padwa, S. K. Bur, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5341-5378; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619-1665; d) M. Albert, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 1-62; e) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136; f) E. A. Anderson, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3997-4006.

²P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40-49.

³a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **1995**, 34, 259-281.

⁴a) K. Fujiwara, A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 2129-2146; b) M. Inoue, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4379-4405; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619-1665; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143-2173; e) A. Padwa, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1933-1952; f) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2224-2248; g) P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2091-2115.

⁵For some examples of radical polar crossover reaction: a) J. A. Murphy, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1327-1334; b) J. A. Murphy, **2001**, The Radical-Polar Crossover Reaction, in *Radicals in Organic Synthesis* (eds P. Renaud and M. P. Sibi), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany; c) P. Du, H. Li, Y. Wang, J. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6350-6353; d) A. Rivkin, T. Nagashima, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2003**, 5, 419-422.

⁶L. Ebersson, **1987**, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, Vol. 25, Springer Verlag: Berlin, Germany.

⁷a) Stephan S. Isied, **1997**, *Electron Transfer Reactions*, Advances in Chemistry Series, American Chemical Society; b) N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5848-5958.

- ⁸a) C. Beemelmanns, H. U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199-2210; b) J. M. Concellon, H. Rodriguez-Solla, C. Concellon, V. del Amo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4103-4113; c) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165; d) A. Rivkin, T. Nagashima, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 419-422; e) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9155-9183; f) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8459-8466.
- ⁹a) A. Fürstner, *Pure & App. Chem.* **1998**, *70*, 1071-1076; b) K-W. Huang, J. H. Han, A. P. Cole, C. B. Musgrave, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3807-3816; c) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465-475; d) Y. Q. Zhang, V. Jakoby, K. Stainer, A. Schmer, S. Klare, M. Bauer, S. Grimme, J. M. Cuerva, A. Gansauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1523-1526; e) K. T. Tarantino, D. C. Miller, T. A. Callon, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6440-6443; f) E. M. Kaiser, *Synthesis* **1972**, 391-415.
- ¹⁰a) W. B. Motherwell, S. Zuberi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8789-8791; b) U. Azzena, L. Pisano, **2014**, Reductive Lithiation and Multilithiated Compounds in Synthesis, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (eds R. Luisi and V. Capriati), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- ¹¹a) A. Banerji, S. Maiti, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9079-9096; b) A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436; c) A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1945**, 809-813; d) A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1946**, 593-597; e) K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 573-589; f) W. A. Hart, O. F. Beumel, T. P. Whaley, **2013**, *The Chemistry of Lithium, Sodium, Potassium, Rubidium, Cesium and Francium: Pergamon Texts in Inorganic Chemistry*, Elsevier Science.
- ¹²a) E. Shirakawa, F. Tamakuni, E. Kusano, N. Uchiyama, W. Konagaya, R. Watabe, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 521-525; b) A. Samat, B. Vacher, M. Chanon, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3524-3530; c) P. Neta, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 3678-3684; d) G. Van Koten, J. T. B. H. Jastrzebski, K. Vrieze, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 49-61; e) M. L. Di Vona, B. Floris, L. Luchetti, V. Rosnati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6081-6084.
- ¹³a) D. P. Curran, S. Hadida S-Y. Kim, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607-6615; b) D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531-2532; c) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941; d) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585; e) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432; f) J. E. Forbes, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4367-4370.
- ¹⁴a) Z-L. Shen, S-Y. Wang, Y-K. Chok, Y-H. Xu, T-P. Loh, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271-401; b) M. R. Pitts, J. R. Harrison, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 955-977; c) M. Ueda, H. Miyabe, M. Torii, T. Kimura, O. Miyata, T. Naito, *Synlett* **2010**, 1341-1344; d) K. Takami, S. Mikami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6627-6635; e) H. Miyabe, M. Ueda, A. Nishimura, T. Naito, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4227-4235; f) G. R. Cook, R. Hayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1045-1048.
- ¹⁵a) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166; b) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113; c) J. Xuan, W-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838; d) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- ¹⁶a) D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360; b) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059-6071.
- ¹⁷U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 192-223.

- ¹⁸a) K. W. Shimkin, D. A. Watson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2278-2288; b) M. Branan, K. J. Stanton, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7277-7283; c) E. Hasegawa, M. Tateyama, R. Nagumo, E. Tayama, H. Iwamoto, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1397-1406; d) A. J. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11; e) A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9797-9804; f) J. K. Kochi, A. Bemis, C. L. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4616-4625.
- ¹⁹a) A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435; b) M. Ochiai, **2003**, Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis, T. Wirth, Ed. Springer: New York; c) T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797-10815; d) K. Hata, H. Hamamoto, Y. Shiozaki, S. B. Cämmerer, Y. Kita, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4052-4060.
- ²⁰a) V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805-3849; b) V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862-1891; c) V. Nair, L. Balagopal, R. Rajan, J. Mathew, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 21-30; d) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68; e) V. Nair, J. Matthew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 187-188; f) V. Nair, J. Matthew, K. C. Radhakrishnan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1487-1492; g) R. H. Tale, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1641-1642; h) G. Bar, F. Bin, A. F. Parsons, *Synth. Commun.* **2003**, 213-222; i) A. J. Clark, C. P. Dell, J. M. McDonagh, J. Geden, P. Mawdsley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2063-2066; j) A-C. Durand, E. Dumez, J. Rodriguez, J-P. Dulcère, *Chem. Commun.* **1999**, 2437-2438; k) A-C. Durand, J. Rodriguez, J-P. Dulcère, *Synlett* **2000**, 731-733.
- ²¹a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-364; b) M. Mondal, U. Bora, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18716-18754; c) X-Q. Pan, J-P. Zou, W. Zhang, *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 421-438; d) A. S. Demir, M. Emrullahoglu, *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 321-350; e) S-F. Zhou, D-P. Li, K. Liu, J-P. Zou, O. T. Asekun, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1214-1220; f) C. Shu, T. Cai, L. Xu, T. Zuo, J. Reid, K. Harich, H. C. Dorn, H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15710-15717; g) A. W. J. Logan, J. S. Parker, M. S. Hallside, J. W. Burton, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2940-2943.
- ²²X-Y. Duan, N-N. Zhou, R. Fang, X-L. Yang, W. Yu, B. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3158-3162; b) H. Richter, O. G. Mancheño, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6066-6069.
- ²³a) I. Chávez, A. Alvarez-Carena, E. Molins, A. Roig, W. Maniukiewicz, A. Arancibia, V. Arancibia, H. Brand, J. M. Manríquez, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 126-132; b) D. A. Khobragade, S. G. Mahamulkar, L. Pospíšil, I. Císařová, L. Rulíšek, U. Jahn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12267-12277.
- ²⁴a) U. Jahn, P. Hartmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 2277-2282; b) G. Vincenta, S. Chelia, R. M. Mallorquina, A. Abramovitchb, S. Beauvièrea, C. Gomeza, F. Brebiona, I. Marekb, M. Malacriaa, J. P. Goddarda, L. Fensterbank, *C. R. Chim.* **2016**, *19*, 403-411.
- ²⁵U. Jahn, P. Hartmann, *Chem. Commun.* **1998**, 209-210.
- ²⁶U. Jahn, P. Hartmann, E. Kaasalainen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 257-260; L. Řehová, M. Dračinský, U. Jahn, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 10.1039/C6OB01599A.
- ²⁷a) U. Jahn, E. Dinca, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 58-62; b) U. Jahn, E. Dinca, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4480-4491.
- ²⁸a) E. Dinca, P. Hartmann, J. Smrček, I. Dix, P. G. Jones, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4461-4482; b) E. Dinca, J. Smrček, I. Císařová, R. Pohl, P. G. Jones, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7785-7798.
- ²⁹a) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 718-735; b) U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3333-3355.
- ³⁰U. Jahn, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7130-7131.

- ³¹a) U. Jahn, F. Kafka, R. Pohl, P. G. Jones, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10917-10929; b) U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5212-5213; c) U. Jahn, D. Rudakov, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4481-4484; d) U. Jahn, D. Rudakov, *Synlett* **2004**, 1207-1210; e) U. Jahn, D. Rudakov, P. G. Jones, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1521-1539.
- ³²F. Kafka, M. Holan, D. Hidasová, R. Pohl, I. Císařová, B. Klepetářová, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9944-9948.
- ³³H. Kuroda, E. Hanaki, H. Izawa, M. Kano, H. Itahashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913-1920.
- ³⁴a) D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehouse, *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1970**, 86-87; b) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1979-1982.
- ³⁵For Michael addition see: a) M. Holan, R. Pohl, I. Císařová, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3459-3475; b) U. Jahn, *Chem. Commun.* **2001**, 1600-1601.
- ³⁶J.-J. Chen, E.-T. Chou, C.-F. Peng, I.-S. Chen, S.-Z. Yang, H.-Y. Huang, *Planta Med.* **2007**, *73*, 567-571.
- ³⁷a) H. M. T. Bandara. Herath, A. M. Anoma. Priyadarshani, *Photochemistry*, **1996**, *5*, 1439-1442; b) C.-S. Seo, Y.-K. Lee, Y.-J. Kim, J.-S. Jung, Y. Jahng, H.-W. Chang, D.-K. Song, J.-K. Son, *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *3*, 523-526.