

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vývoj syntézy substituovaných dendralenů

Hradec Králové, 2012

Ondřej Bíba

Za odborné vedení, ochotu a všestrannou pomoc při vypracování této práce děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, PhD., dále doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, PharmDr. Marcelu Špulákovi, PhD., Mgr. Petru Šenelovi, PhD. a Mgr. Jiřímu Kratochvílovi.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při vypracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

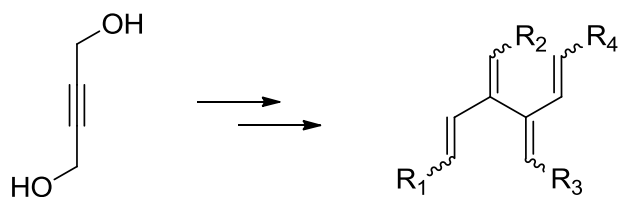
Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Ondřej Bíba

Konzultant: Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Název diplomové práce: Vývoj syntézy substituovaných dendralenů

Cílem mé diplomové práce bylo vyvinout efektivní syntézu dendralenů substituovaných na dvojně vazbě hydroxymethylovou skupinou. Tyto hydroxyly by mohly být během syntézy ochráněny příslušnými skupinami (THP nebo silyl ethery). K vystavění dendralenového skeletu měla sloužit sekvence hydroaluminace-jodace a následný Sonogashirův coupling. Avšak z důvodu nižší stability některých intermediátů a potřeby jejich opětovné syntézy nebyla reakční sekvence zcela dokončena.



R₁-R₄: -CH₂OZ
Z: THP, TBDMS,...

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

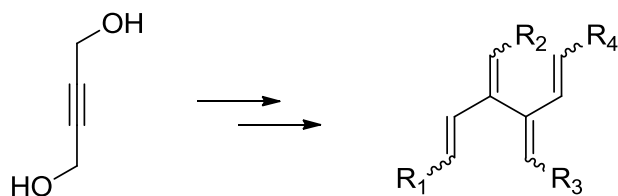
Department of Inorganic and Organic Chemistry

Candidate: Ondřej Bíba

Consultant: Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.

Title of Thesis: Synthetic studies towards substituted dendralenes

The aim of my thesis was to develop an efficient method to synthesize dendralenes with hydroxymethyl moiety attached to the double bonds. These hydroxyls can be protected by various groups (THP or silyl ether formation) during the building of target dendralene. Employed methodology for the formation of dendralene core was hydroalumination-iodation reaction followed by Sonogashira coupling. However, due to lower stability of some intermediates and the necessity of preparing more of them, the overall reaction sequence was not yet finished.



R₁-R₄: -CH₂OZ
Z: THP, TBDMS,...

OBSAH

Seznam použitých zkratk.....	7
1 ÚVOD.....	8
1.1 Konjugované systémy dvojných vazeb.....	8
1.2 Dendraleny a jejich syntetický potenciál.....	9
1.3 Syntéza dendralenů.....	10
1.3.1 Příprava [n]dendralenu.....	10
1.3.2 Příprava [3]dendralenu.....	11
1.3.3 Příprava [4]dendralenu.....	13
1.3.4 Příprava [5]dendralenu.....	13
1.4 Dosud popsané reakce.....	14
1.4.1 [3]dendralen.....	14
1.4.2 [4]dendralen.....	15
1.4.1 [5]dendralen.....	16
2 CÍL PRÁCE.....	19
3 VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM.....	20
3.1 Návrh syntézy.....	20
3.2 Realizace syntézy.....	20
3.2.1 Chránění první OH skupiny.....	20
3.2.2 První redukce spojená s jodací trojně vazby.....	21
3.2.3 Chránění druhé OH skupiny.....	22
3.2.4 Sonogashirův coupling.....	23
3.2.5 Druhá redukce spojená s jodací trojně vazby.....	23
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
4.1 Použité experimentální postupy.....	25
4.2 4-(Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)but-2-yn-1-ol.....	26
4.3 2-Jod-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol.....	26
4.4 2-Jod-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)-4-(<i>terc</i> -butyldimethyl- silyloxy)but-2-en.....	27

4.5	6-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)- -methyl]hex-4-en-2-yn-1-ol.....	28
4.6	3-Jod-6-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-[(tetrahydro-2 <i>H</i> --pyran- -2-yloxy)methyl]hexa-2,4-dien-1-ol.....	30
5	ZÁVĚR.....	31
6	LITERATURA.....	32

Seznam použitých zkratek

DCM	dichlormethan
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
EDIPA	ethyl(diisopropyl)amin
EtOAc	ethyl-acetát
NMM	<i>N</i> -methylmaleinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
PPTS	pyridin <i>p</i> -toluensulfonát
PTAD	4-fenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamin
TES	triethylsilyl
TFP	tris(2-furyl)fosfin
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl

1 ÚVOD

1.1 Konjugované systémy dvojných vazeb

Po více než 100 letech vědecké práce na uhlovodících bylo možno vyslovit domněnku, že většinu poznatků o těchto dvou základních prvcích organické chemie, bude v hrubých rysech známo. Reálně, ať už v syntéze nebo studiích chemických vlastností uhlovodíků, je toto tvrzení velmi daleko od pravdy. I dnes je mezi uhlovodíky mnoho skupin sloučenin, které jsou reprezentovány jen několika popsányými zástupci nebo které byly studovány jen velmi zřídka.¹

Pokud u uhlíku v hybridizaci sp^2 zanedbáme molekuly s izolovanými dvojnými vazbami, můžeme použít fragment "C=C" **1** k budování několika základních typů sumarizovaných ve Schématu 1.

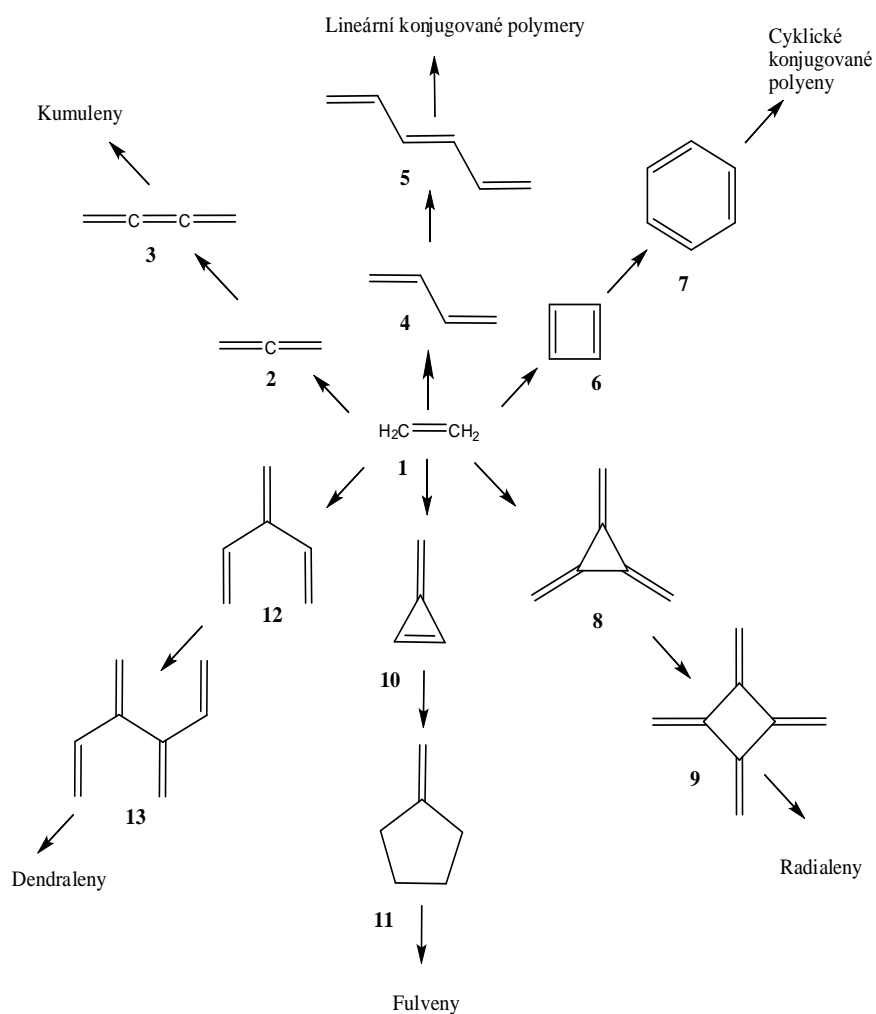


Schéma 1

Spojováním ethenových jednotek přes společné uhlíkové atomy vede k allenům **2** a kumulenům **3**. Pokud jsou ethenové jednotky spojeny jednoduchými vazbami, vzniknou konjugované dieny **4**, trieny **5** a obecně polyeny. Dále může docházet ke spojování cyklickému, které vytvoří, přes cyklobutadien **6** a benzen **7**, cyklické konjugované polyeny, anuleny. V této skupině uhlovodíků je dvojná vazba umístěna vždy endocyklicky. U takzvaných radialenů jsou dvojně vazby umístěny pouze exocyklicky. Nejjednoduššími zástupci jsou [3]radialen **8** a [4]radialen **9**. Pokud se vyskytnou oba typy umístění dvojných vazeb najednou, dostaneme fulveny s nejjednoduššími zástupci triafulvenem **10** a fulvenem **11**.

A konečně, pokud spojíme ethenové jednotky 1,1-couplingem, vzniknou dendraleny. Nejjednoduššími zástupci jsou 3-methylen-1,4-pentadien **12** a 3,4-bismethylen-1,4-pentadien **13**. Dendraleny mohou být také formálně odvozeny rozštěpením některých zkříženě - konjugovaných cyklopolyolefinů. Například tetraen **13** je získán z látky **9** rozštěpením a následným nasycením jedné z cyklobutanových vazeb nebo trien **12** z látky **11** odstraněním vazby C₃-C₄.¹

1.2 Dendraleny a jejich syntetický potenciál

Během posledních let získaly dendraleny zvýšenou pozornost syntetických organických chemiků. Tento zájem má své kořeny v preparativní chemii. Dendraleny jsou vhodnými substráty pro Diels-Alderovy adice, protože každá adice dienofilu vytváří nový dienový systém, který může podstoupit další adici. S pomocí dendralenů tak můžeme vytvořit poměrně širokou skupinu polycyklických skeletů. U dendralenů mohou být rovněž očekávány nové výsledky v oblasti světelného a tepelného přeskupení, jelikož tyto látky by měly podstupovat takové reakce stejně jako další π -systémy uvedené ve schématu 1.¹

1.3 Syntéza dendralenů

1.3.1 Příprava [n]dendralenu

V důsledku nestability trienu **12** a tetraenu **13** v důsledku dimerizace byl úspěšně odzkoušen syntetický postup,² při kterém dochází k maskování koncových butadienových zbytků jako sulfonových derivátů. Za předpokladu, že termolyticky může dojít k odstranění SO₂ byl problém syntézy [n]dendralenů redukován pouze na konstrukci a spojení vhodně substituovaných ethylenových a butadienových stavebních kamenů s využitím Stilleho couplingu pro spojení těchto stavebních bloků. (Schéma 2) Mírné reakční podmínky Stilleho couplingu by neměly způsobovat eliminaci SO₂ z maskovaných dendralenových produktů.

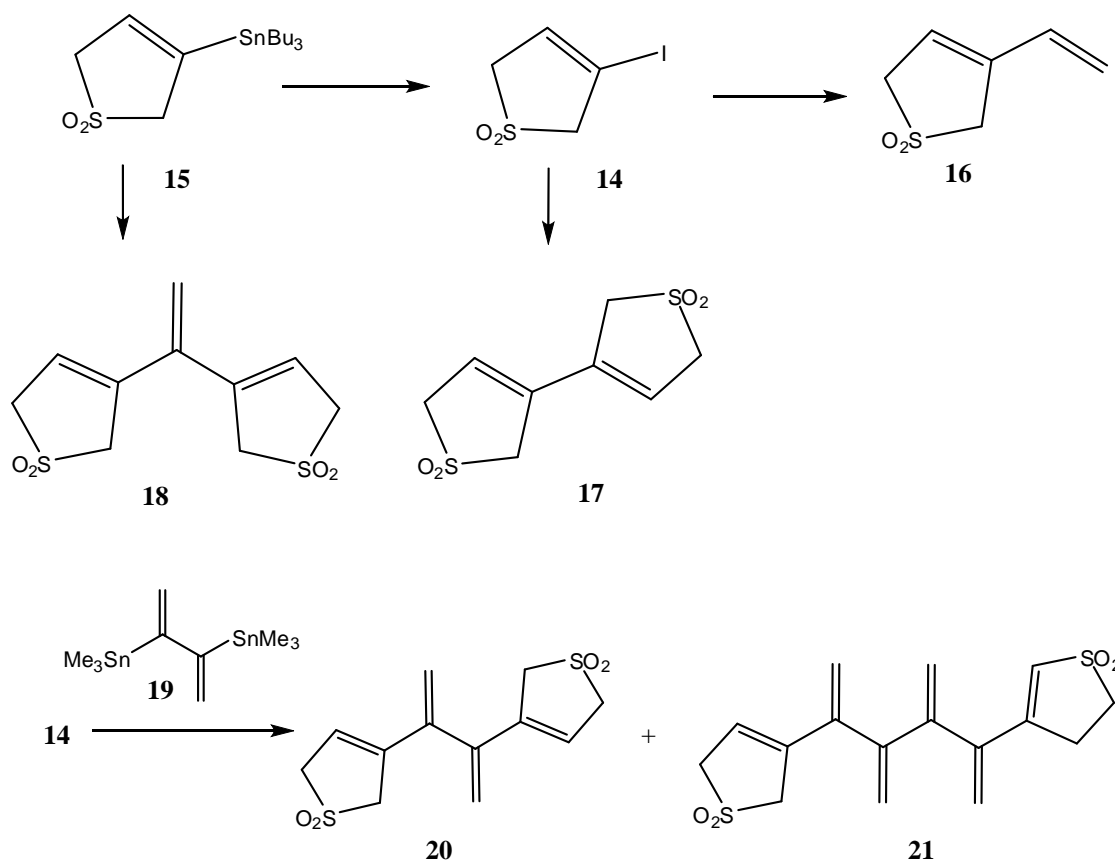


Schéma 2

Klíčový stavební kámen, 3-jodo-3-sulfolen **14**, byl připraven jodolýzou 3-tributylstannyl-3-sulfolenu **15**. Prekurzor [3]dendralenu, 3-vinyl-3-sulfolen **16** byl připraven ve vysokém výtěžku Stilleho couplingem sulfolenu **14** s vinyltributylstannanem. Prekurzor [4]dendralenu látka **17** byl připraven ve vysokém výtěžku couplingem ekvimolární směsi sulfolenů **14** a **15**. Prekurzor [5]dendralenu látka **18** byl připraven dvojnásobným Stilleovým couplingem sulfolenu **15** s 1,1-dibromoethylenem. Maskovaný [6]dendralen byl připraven dvojnásobným zkříženým couplingem sulfolenu **14** s 2,3-bis(trimethylstannyl)-1,3-butadienem **19**, při kteréžto reakci vznikl i prekurzor [8]dendralenu látka **21**.²

1.3.2 Příprava [3]dendralenu

Po více než 50 let se syntéza trienu **12** zaměřovala na pyrolytické eliminační metody.

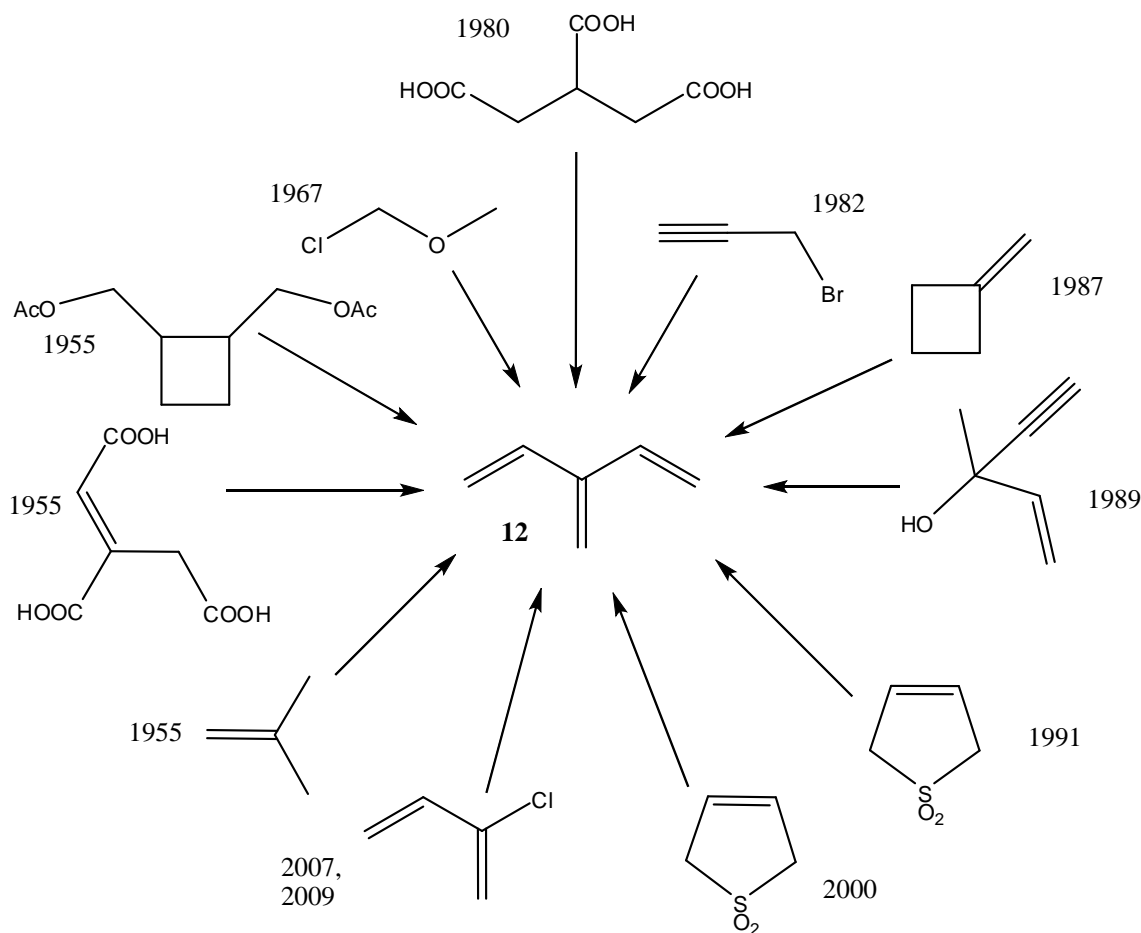


Schéma 3

Původní příprava podle Bloomquista a Verdola zahrnovala pyrolýzu diacetátového

prekurzoru v průtokové trubici při 485 °C. O něco později byl Baileyem a Economym ohlášen proces s výrazně vyššími výtěžky, zahrnující pyrolýzu triacetátového prekurzoru při 540 °C, který byl později optimalizován (900 °C) Trahanovskym. Uhlovodík byl také připraven pyrolýzou 1,2-di(acetoxymethyl)cyklobutanu při 450-485 °C, přes Hoffmanovu eliminaci tris(trimethylammonium) hydroxidového prekurzoru při 180 °C a 12 Torr, elektrocyklickým otevřením kruhu vinylcyklobutanu při 335 °C, kyselinou katalyzovanou eliminací chloroetherového prekurzoru při 140-160 °C a pyrolýzou 3-vinyl-3-sulfolenu při 550 a 450 °C. Hopf vyvinul cestu¹ k [3]dendralenu **12** přes 2-ethynyl-1,3-butadien, který byl připraven postupně pyrolytickou dehydratací alkoholového prekurzoru na molekulových sítích a přesmykem allenylového isomeru (500 °C).

Jelikož tyto syntézy vyžadují specializované laboratorní postupy a v některých případech i relativně dlouhé několikastupňové postupy přípravy prekurzorů, byl navržen jednostupňový cross coupling, kterým lze získat [3]dendralen z komerčně dostupných výchozích materiálů (chloropren a vinyl bromid) použitím standardních laboratorních postupů. Navzdory jednoduchosti a stručnosti má tento postup nedostatek, neboť produkt lze získat pouze jako roztok v THF. V důsledku potřeby několikagramových množství uhlovodíku bez rozpouštědel byla proto dále vyvinuta jednoduchá nová cesta k [3]dendralenu, která využívá standardní laboratorní vybavení.

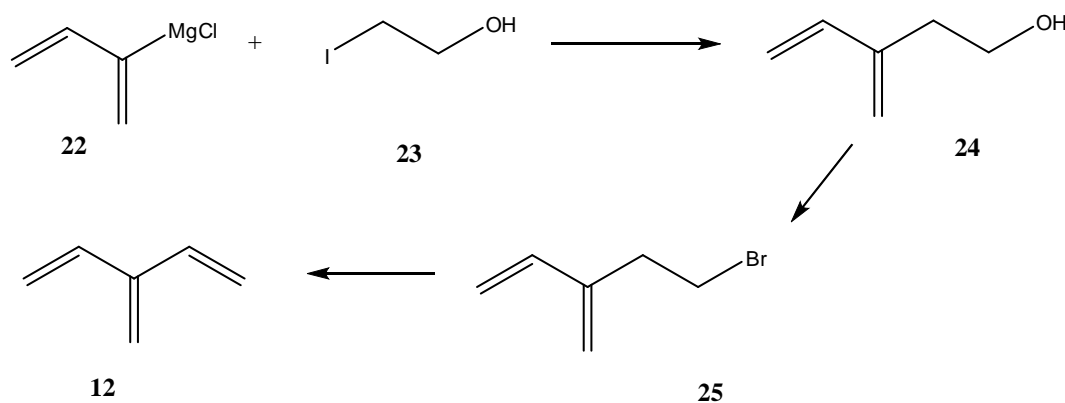


Schéma 4

Tento postup je koncepčně podobný dřívějšímu. Je to jednokrokový cross coupling, který zahrnuje spojení dvou a čtyřuhlíkatých fragmentů, jmenovitě Grignardova sloučenina **22** a jodalkohol **23**.³

1.3.3 Příprava [4]dendralenu

Syntéza [4]dendralenu (schéma 5) se vyhýbá chránění, uskutečňuje se v jednom kroku a používá levnou a běžně dostupnou výchozí látku, chloropren. Grignardova sloučenina je přeměněna na organoměďnou sloučeninu přidáním bezvodého chloridu měďného při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomalé přidání oxidačního činidla $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ následované vodným zpracováním a vakuovou destilací poskytne [4]dendralen ve výtěžku 26 %.⁴

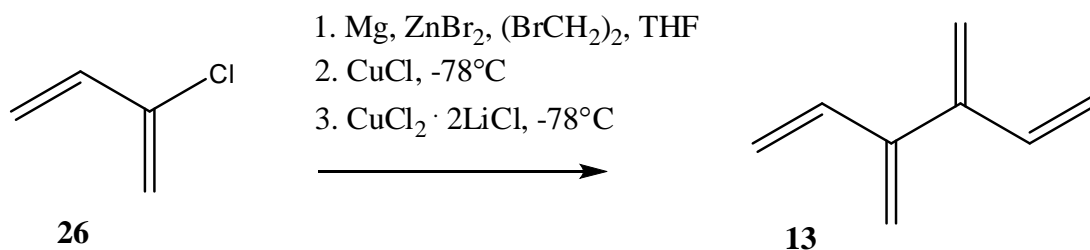


Schéma 5

1.3.4 Příprava [5]dendralenu

Může být připraven z 3-sulfolenu, ale tento postup vyžaduje 5 kroků a celkový výtěžek reakcí je menší než 2 procenta.

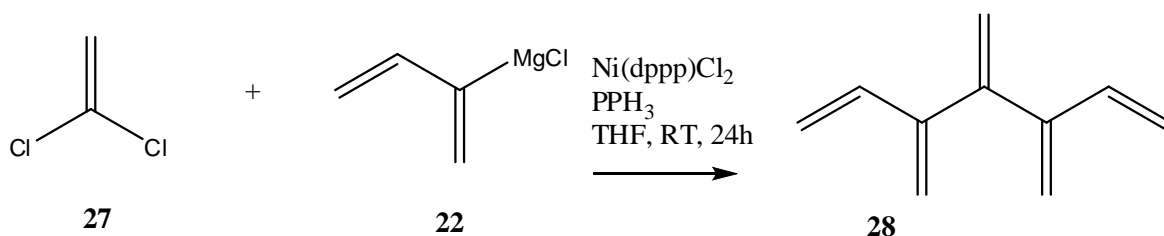


Schéma 6

[5]dendralen lze také získat procesem, který nepotřebuje chránění, je jednostupňový a používá levné a snadno dostupné výchozí látky. Jedná se o dvojitý Tamao-Kumada-Corriu coupling Grignardovy sloučeniny s vinyliden chloridem při laboratorní teplotě. Následuje vodné zpracování a vakuová destilace, čímž získáme [5]dendralen v 65% výtěžku.⁵

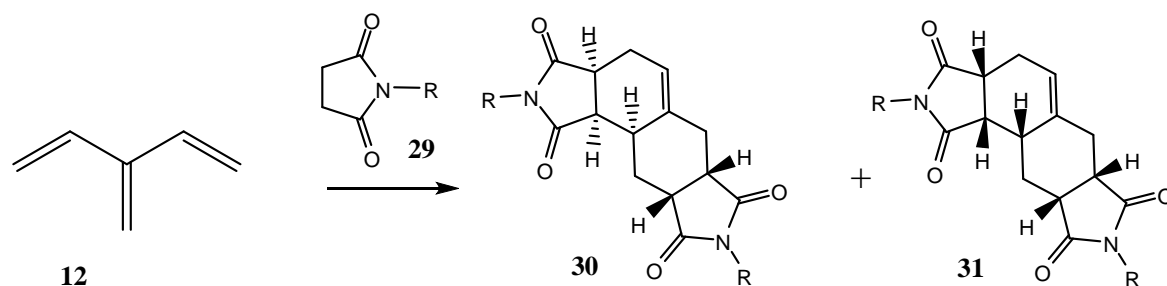
Ovšem v případě ani jednoho dendralenu nebyly popsány syntézy substituovaných dendralenů.

1.4 Dosud popsané reakce

1.4.1 [3]dendralen

Bylo prokázáno, že [3]dendralen podstupuje dvojitou (dienem přenášenou) cykloadiční reakci s maleinanhydridem, různými chinony, N-fenyl-1,2,4-triazol-3,5-dionem, dimethylacetylendikarboxylátem a maleinimidem.

Poslední ze jmenovaných poskytuje směs dvou diastereoisomerů v poměru 87:13. Jak by se dalo předpokládat, π -diasterofaciální selektivita této reakce se postupně lepší v dienofilové sérii maleinimid **29a** < N-methylmaleinimid **29b** < N-fenylmaleinimid **29c** < N-tercbutylmaleinimid **29d**. Tato reakce ukazuje, že navzdory sklonu reagovat jako dienofil v dimerizačních reakcích, uhlovodík preferuje reakci s více aktivovaným, elektron deficitním dienofilem (Schéma 7).



Reakce	R	poměr produktů	výtěžek
a	H	87:13	50%
b	Me	90:10	66%
c	Ph	91:9	91%
d	t-Bu	96:4	80%

Schéma 7

[3]dendralen také podstupuje cykloadiční reakci s tetrakynoethylenem v 92% výtěžku, následovanou druhou adicí s PTAD. Bylo zjištěno, že maleinimid **29** se také podílí na selektivní monoadici na [3]dendralen v 60-80% výtěžku při smísení stechiometrických množství uhlovodíku a dienofilu v toluenu při laboratorní teplotě (Schéma 8). Monoadukt [3]dendralenu **32** je méně reaktivní s dienofily než trien.³

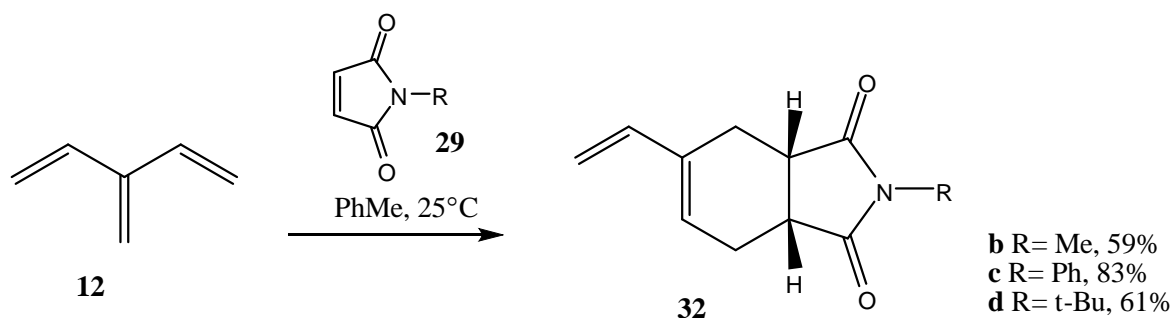


Schéma 8

S méně reaktivními dienofily jako methyl- a *tert*-butyl-akrylátem, methyl- a ethylmetakrylátem a ethylvinylketonem (**33a-e**) a s aktivací Lewisovou kyselinou také dochází k selektivní monoadiaci na trien **12**, za vzniku substituovaného semicyklického dienu **34a-e** (Schéma 9), který nepodléhá další reakci ani v přítomnosti přebytku dienofilu.³

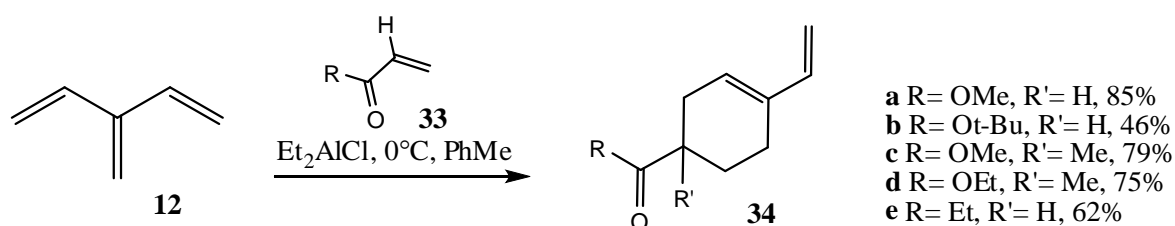


Schéma 9

1.4.2 [4]dendralen

[4]dendralen reaguje s přebytkem NMM (Schéma 10) při laboratorní teplotě v THF za vzniku směsi 5 produktů: jeden monoaddukt **36**, dva diastereomerní bisadukty **37** a **38** a dva diastereomerní trisadukty **41** a **42**. Monoaddukt vznikne z adice dienofilu na vnitřní stranu dienu **13**. Tato sloučenina dále při laboratorní teplotě nereaguje. Další 4 produkty vznikají z počáteční cykloadice na jednu ze dvou ekvivalentních terminálních dienových stran za vzniku [3]dendralenu **35**, který reaguje s více dienofily na obou dostupných dienových seskupeních za vzniku čtyř bisaduktů, ze kterých jsou dva (**39** a **40**) schopné třetí cykloadice. Zbývající dva bisadukty **37** a **38** nejsou schopné další reakce při laboratorní teplotě a tlaku.⁴

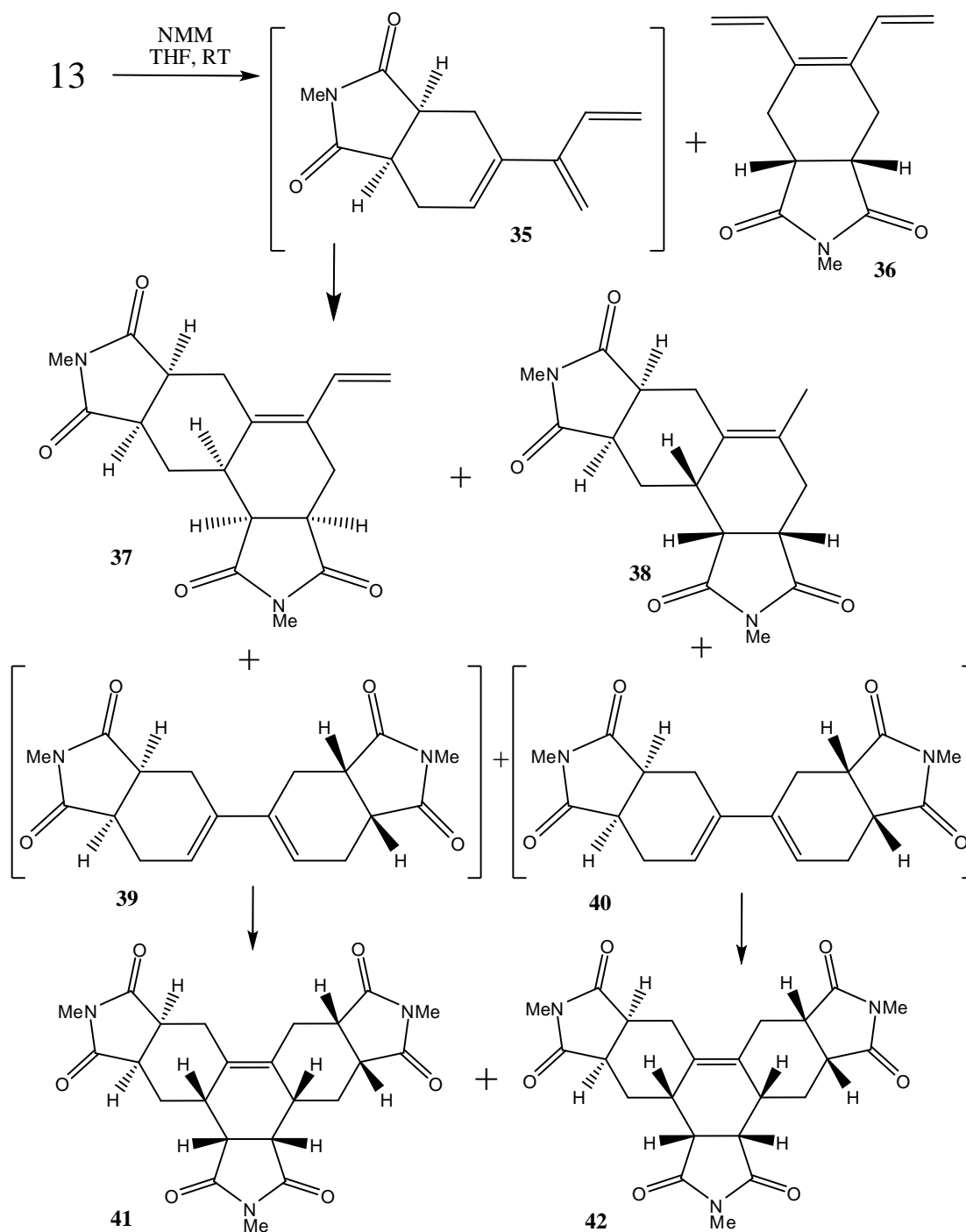


Schéma 10

1.4.3 [5]dendralen

[5]dendralen reaguje s přebytkem NMM (Schéma 11) při laboratorní teplotě v dichlormethanu za vzniku šesti produktů: dva diastereomerní bisadukty **46** a **47** a čtyři diastereomerické trisadukty **52**, **53**, **54** a **55**. Vznik šesti různých produktů z látky **43** byl objasněn sérií reakcí zahrnujících adici jednoho ekvivalentu dienofilu k pentaenu **43**

a následným vznikem monoadduktů **44** a **45** a bisadduktů **46-51**.⁵

K první dienofilní adici na [5]dendralen dojde za preference vzniku terminálního monoadduktu **44**, dále pak vzniká i monoaddukt **45**. Monoaddukt **45** při další adici poskytuje dva diastereomerní bisaddukty **46** a **47** v přibližně stejných poměrech při laboratorní teplotě a tlaku. Oproti tomu **44** poskytuje směs šesti možných bisadduktů **46-51** společně s trisaddukty **53** a **54**. Lineárně konjugované trieny **46** a **47** nepodstupují za stejných podmínek další reakci s NMM. Zatímco bisaddukty **48-51**, které obsahují zkříženě konjugované trieny, podstupují cykloadici za vzniku trojitých cykloaduktů **52-55**. Dva hlavní produkty reakce, trisaddukty **53** a **54** jsou výsledkem vysoké úrovně π -diastereofaciální selektivity reakce meso a C_2 -symetrických meziproduktů **46** a **50**. Můžeme předpokládat, že hlavní cesta reakce je **43**→**44**→**48**→**53**, což reprezentuje vnitřní trojitou cykloadici na [5]dendralen. Žádný z trisadduktů nepodstupoval čtvrtou cykloadici s žádným z reagentů (NMM, diethylacetylen dikarboxylát, *N*-fenylnitrosindion) za katalýzy Lewisovou kyselinou a tepla ani za vysokého tlaku.

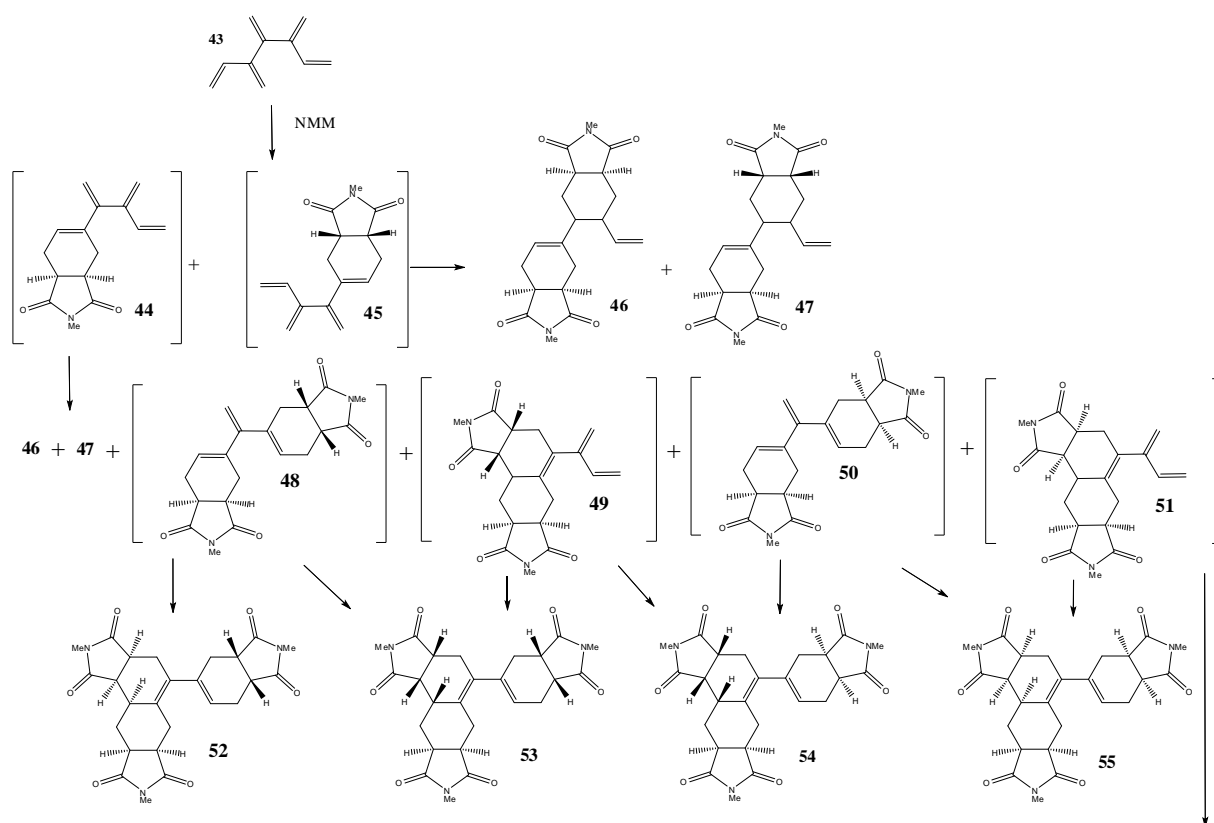


Schéma 11

Dále bylo zjištěno, že katalýza Lewisovou kyselinou výrazně zlepšuje selektivitu Diels-Alderových reakcí. Tam, kde nekatalyzovaná jedna adiční reakce s NMM poskytuje produkty v poměru 72:28, za katalýzy methylaluminium dichloridem získáme poměr 96:4. Dále také, kde monoaddukt **56** podstupuje velmi neselektivní nekatalyzovanou reakci s NMM za vzniku minimálně osmi produktů, za katalýzy Lewisovou kyselinou získáme pouze produkty **57** a **58**.⁵

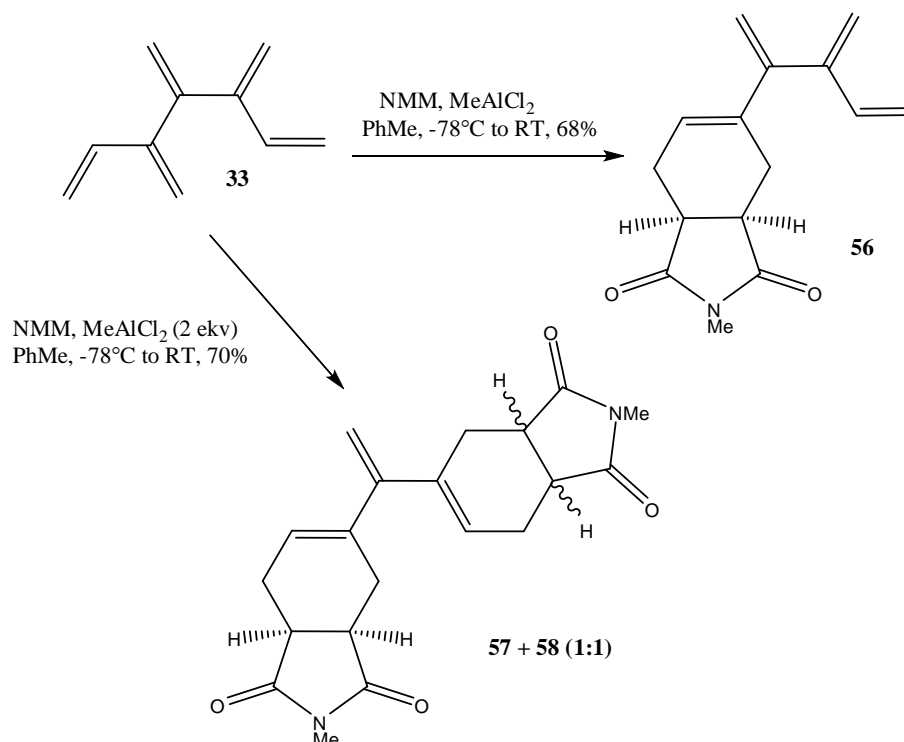
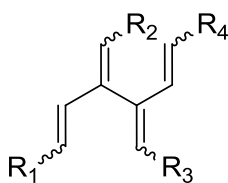


Schéma 12

2 CÍL PRÁCE

Jak jsem již upozornil v předchozím textu, nebyly dosud popsány reakce pro přípravu substituovaných dendralenů. Mým cílem byla syntéza dendralenů, jejichž dvojně vazby by byly dále substituovány hydroxymethylovými fragmenty, ve kterých by hydroxyl mohl být během syntézy postupně blokován různými chránícími skupinami.



R₁-R₄: -CH₂OZ
Z: THP, TBDMS, MOM,...

3 VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM

3.1 Návrh syntézy

Jako výchozí látku se jeví výhodné použít jodalkohol **60**, který se dá jednoduše získat redukcí alkoholu **59**.⁶ Je zřejmé, že tento alkohol může být dále funkcionalizován zbytkem propargylalkoholu (**61**) pomocí Sonogashirova couplingu za vzniku alkoholu **62** (Schéma 13). Tato sloučenina může být dále funkcionalizována sekvencí stejných reakcí: hydroaluminace-redukce trojné vazby, Sonogashirův coupling. Struktura dalšího alkoholu **62** naznačuje, že tyto dvě reakce mohou být opakovány v principu do nekonečna.

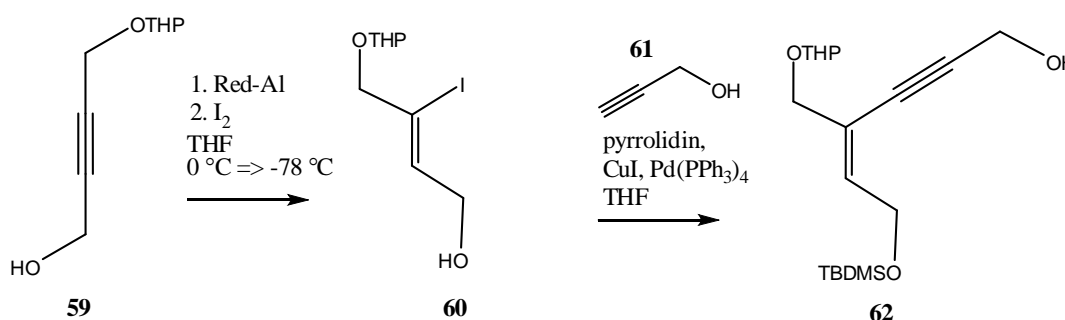


Schéma 13

3.2 Realizace syntézy

3.2.1 Chránění první OH skupiny

Jako výchozí látku jsme využili komerčně dostupný but-2-yn-1,4-diol (**63**). Před první sekvencí hydroaluminace-jodace jsme jednu z volných hydroxylových skupin chránili pomocí THP skupiny. Reakce probíhala při katalýze PPTS v prostředí DCM při teplotě 40 °C ve výtěžku 50 % (Schéma 14). Už z principu této reakce je jasné, že výtěžek nelze zvýšit přes 50 %, jelikož vždy bude zbývat nějaké množství nezreagované výchozí látky a současně bude vznikat produkt s oběma chráněnými alkoholovými skupinami. Reakční doba se pohybovala v řádu několika hodin. Výsledný produkt **59** byl přečištěn na sloupci silikagelu pomocí mobilní fáze Hex:EtOAc (9:1) a následně potvrzen pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie.

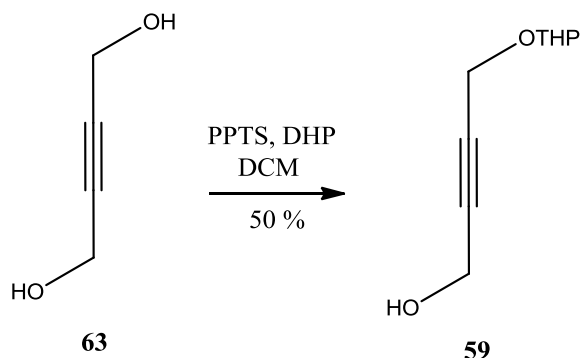


Schéma 14

3.2.2 První redukce spojená s jodací trojné vazby

Monochráněný but-2-yn-1,4-diol (**59**) jsme specificky zredukovali pomocí Red-Alu a vzniklý ogranohlinitý intermediát (**64**) byl podroben jodaci (Schéma 15). Rozložením nadbytku činidla přidáním suchého EtOAc byla reakce ukončena. Reakce probíhala v bezvodém prostředí za přítomnosti THF při -78°C s výtěžkem 11-55 %. I přes veškerou snahu se nám nepodařilo výtěžek reakcí zvýšit. Zkoušeli jsme přidávat Red-Al zředěný bezvodým THF, neředěný reagent, dále jsme sledovali i vliv rychlosti přidávání reagentu do reakční směsi. Výtěžek reakce bohužel nepřesáhl 55 %. Reakce je velmi citlivá na vlhkost a je nutno zachovat přísně bezvodé prostředí. Zkoušeli jsme proto i znovu přesušit již suchý THF na aktivovaných sítech, ale opět bez patřičného efektu. Ani opětovné přesušení EtOAc použitého v reakci nepřineslo zvýšení výtěžku reakce. Pokusy o ovlivnění výtěžku změnou reakčních podmínek jsou shrnuty v Tabulce 1. Výsledný produkt byl purifikován na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze Hex:EtOAc (8:2) a potvrzen pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie.

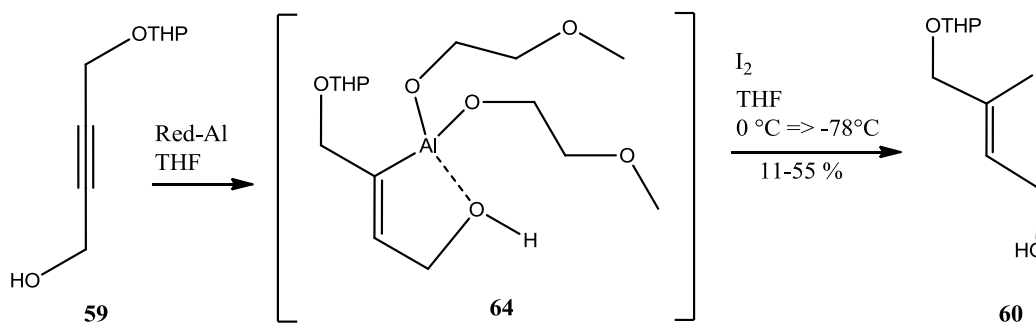


Schéma 15

Tabulka 1: Shrnutí výsledků hydroaluminace-jodace

Experiment	Hmotnost výchozí látky	Ředění Red-Alu (3.0 ekv.)	Rychlost přidávání Red-Alu	Výtěžek reakce (%)
1	0,900g	THF (10 ml)	5min	55
2	2,307g	THF (15 ml)	5min	45
3	5,016g	THF (10 ml)	5min	21
4	4,950g	THF (10 ml)	5min	23
5	17,748	neředěný	15min	11

3.2.3 Chránění druhé OH skupiny

Po první redukci s jodací jsme ochránili i druhý hydroxyl na jodbutenu **60**. Z důvodu větší specifčnosti a možnosti následně selektivně odchraňovat jednotlivé hydroxyly jsme zvolili odlišnou chránicí skupinu silylového charakteru. Nejprve jsme zkoušeli chránění pomocí TES. Reakce probíhá 24 hodin v prostředí DCM a DMAP. Tato volba se neukázala jako vhodná, neboť sloučenina byla následně velmi nestabilní a při čištění na silikagelu došlo k odchránění.

Následně jsme zvolili skupinu TBDMS, která se ukázala jako stabilní i při dalších čištěních na silikagelu. Reakce probíhá cca 24 hodin v přítomnosti EDIPA a katalytického množství DMAP v dichlormethanu za laboratorní teploty (Schéma 16). Vzhledem k čistotě surové reakční směsi jsme se rozhodli produkt (**65**) pouze vytřepat do studeného etheru. Produkt byl bez charakterizace použit do další reakce.

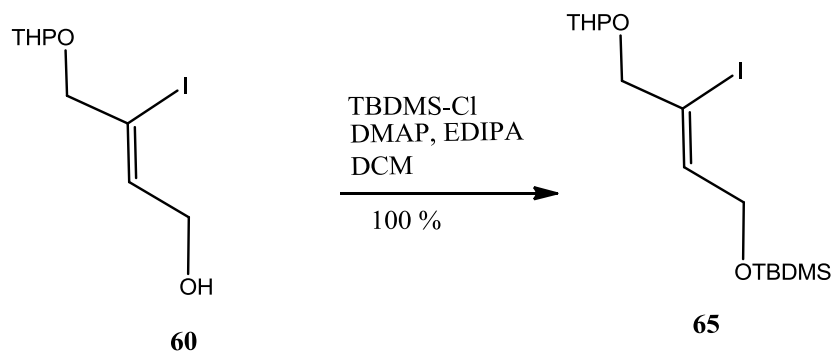
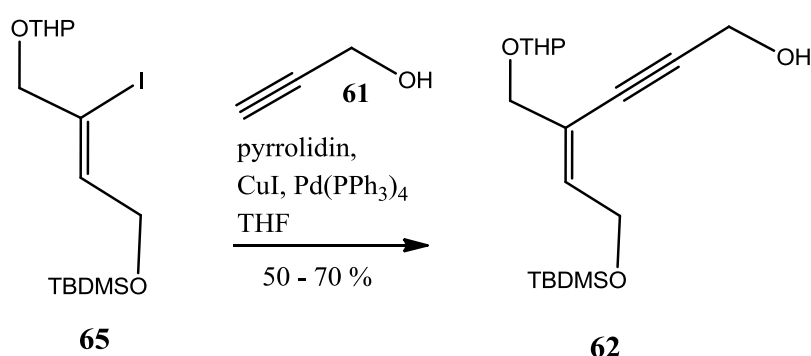


Schéma 16

3.2.4 Sonogashirův coupling

Po druhém ochránění hydroxylové skupiny následoval Sonogashirův coupling. Jako couplingového partnera jsme využívali komerčně dostupný propargylalkohol (**61**). Reakce probíhala v bezvodém prostředí v THF, jako báze byl použit pyrrolidin a dále byl do reakční směsi přidán CuI a katalytické množství Pd(PPh₃)₄. Výtěžek reakce činil 50-70 % (Schéma 17). Výsledný produkt byl purifikován na sloupci silikagelu s použitím mobilní fáze Hex:EtOAc (9:1) a potvrzen pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie.



3.2.5 Druhá redukce spojená s jodací trojné vazby

Po Sonogashirově couplingu následovala opět redukce nově připojené trojné vazby spojená s její specifickou jodací. Reakce probíhala v bezvodém prostředí za přítomnosti THF při -78 °C s výtěžkem 25 % (Schéma 18). Výsledný produkt byl purifikován na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze Hex:EtOAc (8:2). Avšak po ¹H a ¹³C NMR analýze bylo zjištěno, že většina výchozího materiálu (**62**) byla přeměněna nikoliv na očekávaný jodderivát **67**, nýbrž na dien **68**, který je pro další syntetický postup nepoužitelný. Důvodem této transformace je přítomnost vlhkosti v reakční směsi, která s největší pravděpodobností byla zapříčiněna nižší kvalitou použitého jodu. Vzhledem k velmi malému množství získaného jodalkoholu **67**, nebylo z časových důvodů možno v reakční sekvenci dále pokračovat.

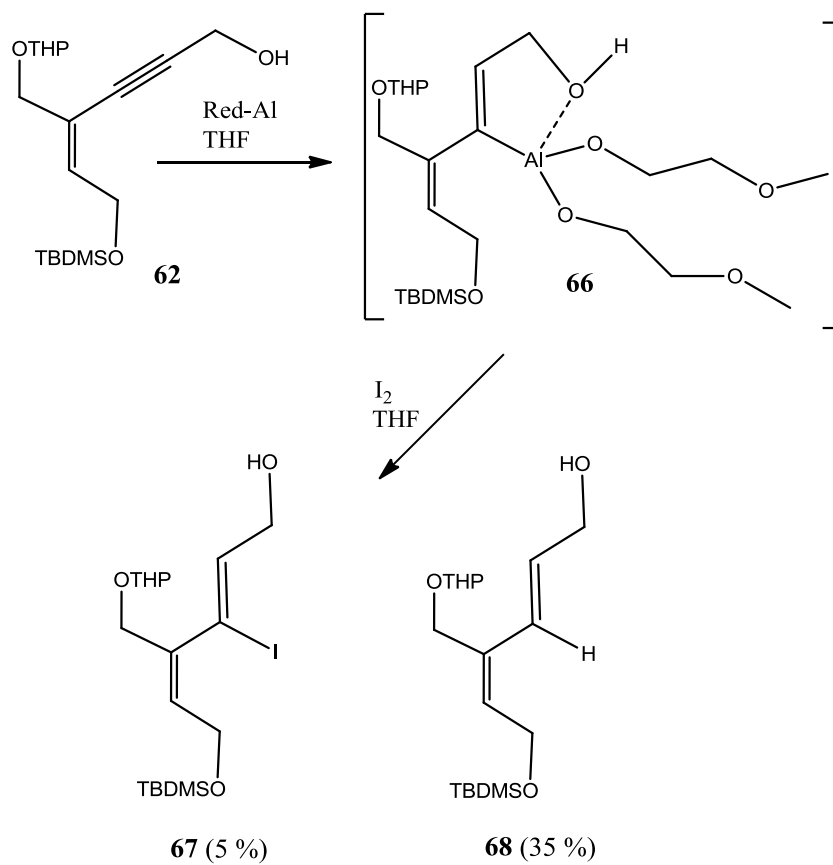


Schéma 18

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité experimentální postupy

Veškeré výchozí látky byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich a použity bez čištění. Bezvodý THF byl před použitím predestilován z benzofenon ketylu, bezvodý CH_2Cl_2 pak z hydridu vápenatého.

NMR spektra byla měřena v roztocích CDCl_3 při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY – Vx BB 300 pracujícím při 300 MHz pro ^1H a při 75 MHz pro ^{13}C . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), integrovaná intenzita (v protonových spektrech), multiplicita, interakční konstanta (J) udávaná v Hz a přiřazení (v určitých případech).

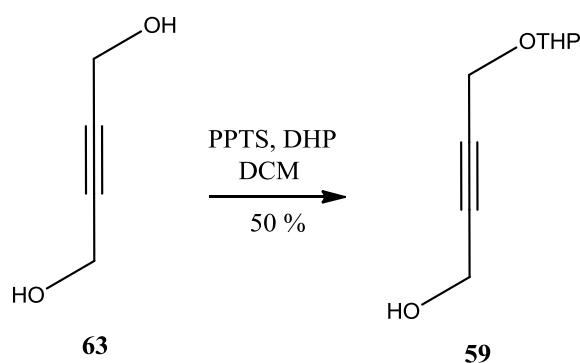
Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F254 (Merck) s detekcí pod UV lampou nebo s pomocí detekčního činidla $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2g), $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ (4g), konc. H_2SO_4 (10ml), H_2O (200ml) a následného zahřátí. Silikagel 60 (230-240 mesh) pro sloupcovou chromatografii byl zakoupen od firmy E. Merck.

4.2 4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-yn-1-ol (59)

Sumární vzorec: C₉H₁₄O₃

Molekulová hmotnost: 170,21

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Výchozí alkohol **63** (2,583 g) byl suspendován v DCM (40 ml). Následně byl přidán DHP (2,524 g, 1,0 ekv.) a PPTS (katalytické množství). Celá směs se zahřívala za stálého míchání na 40°C pod zpětným chladičem po dobu 4h. Následně se nechala postupně ochladit na RT a při té se míchala přes noc. Směs byla po odpaření rozpouštědla následně čištěna na sloupci silikagelu pomocí mobilní fáze Hex:EtOAc (9:1).

Výtěžek: 2,307 g (50 %)

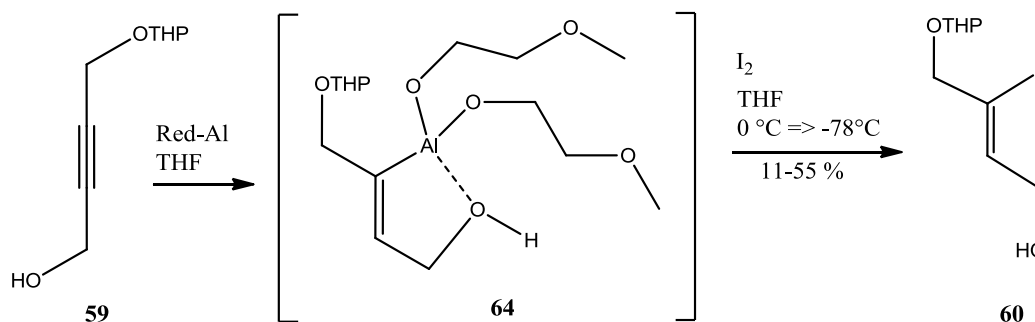
Charakteristika:⁷ bezbarvá olejovitá kapalina; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (1H, t, *J*=3.2 Hz), 4.32 – 4.24 (4H, m), 3.87 – 3.76 (1H, m), 3.58 – 3.47 (1H, m), 2.35 (1H, bs), 1.89 – 1.45 (6H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 96.8, 84.4, 81.5, 61.9, 54.3, 50.9, 30.1, 25.2, 18.9.

4.3 2-Jod-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol (60)

Sumární vzorec: C₉H₁₅IO₃

Molekulová hmotnost: 298,12

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Výchozí alkohol **59** (2,307 g) byl rozpuštěn v bezvodém THF (30 ml) pod atmosférou Ar a za stálého míchání byl vychlazen na 0 °C. Následně byl kanylou postupně přikapán Red-Al (3,0 ekv.) v bezvodém THF (10 ml) po dobu cca 5min. Za půl hodiny byl do reakční směsi přidán suchý EtOAc (4 ml) a celá směs byla za stálého míchání vychlazená na -80 °C. Poté byl přidán I₂ (4,472 g) a vypnuto chlazení. Směs se nechala pomalu ohřát na laboratorní teplotu. Za 2 hodiny byla k reakční směsi přidána H₂O (15 ml), a vzniklá směs byla vytřepána mezi EtOAc (100 ml) a nasycený vodný roztok Na₂S₂O₃ (50 ml). Organická vrstva byla vysušena (Na₂SO₄) a rozpouštědla byla odpařena. Produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu za použití mobilní fáze Hex:EtOAc (8:2).

Výtěžek: 1,446 g (42 %)

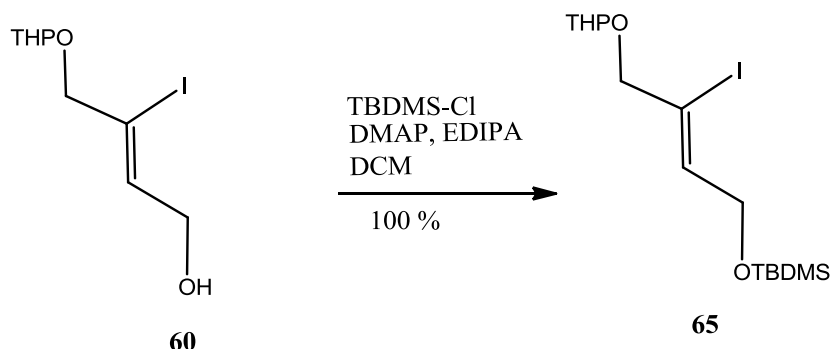
Charakteristika:⁸ bezbarvá olejová kapalina, nestálá na světle; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (1H, t, *J*=5.7 Hz), 4.68 (1H, t, *J*=3.3 Hz), 4.37 - 4.16 (4H, m), 3.92 - 3.83 (1H, m), 3.57 - 3.48 (1H, m), 1.93 (1H, bs), 1.90 - 1.48 (6H, m). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 104.0, 97.2, 74.2, 66.6, 62.1, 30.3, 25.3, 19.0.

4.4 2-Jod-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-4-(*terc*-butyldimethyl-silyloxy)but-2-en (**65**)

Sumární vzorec: C₁₅H₂₉IO₃Si

Molekulová hmotnost: 412,38

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Výchozí jodoalkohol **60** (1,424 g) byl rozpuštěn v bezvodém DCM (20 ml). Za stálého míchání byla posléze směs vychlazena na 0 °C. Následně byl přidán EDIPA (1,08 ml), TBDMSCl (0,930 g) a katalytické množství DMAP. Reakční baňka byla celou dobu zabalena alobalem, abychom zabránili dekompozici nestabilní jak výchozí tak produktu. Reakce se ponechala pomalu ohřát na RT a při té byla následně míchána přes noc. Následně byla reakce zpracována zkoncentrováním reakční směsi na vakuové odparce a přidáním studeného etheru (30 ml) následovaného filtrací a vysušením produktu. Produkt byl bez charakterizace použit do další reakce.

Výtěžek: 2,326 g (kvantitativní)

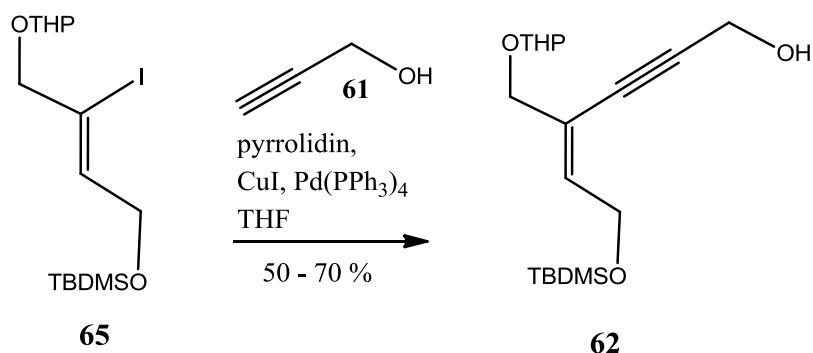
Charakteristika:⁹ bezbarvá olejovitá kapalina, nestálá na světle.

4.5 6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-*oxy*)methyl]hex-4-en-2-yn-1-ol (**62**)

Sumární vzorec: C₁₈H₃₂O₄Si

Molekulová hmotnost: 340,53

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

V první baňce, obalené alobalem pro ochranu před světlem, v atmosféře Ar byla rozpuštěna výchozí látka **65** (3,391 g) v bezvodém TEA (15 ml), následně byl za stálého míchání přidán CuI (0,111 g) a vzniklá směs byla vychlazena na -78 °C. Ve druhé baňce byl suspendován (TFP)₂PdCl₂ (0,187g) v bezvodém THF (5ml) v atmosféře Ar, poté byla směs vychlazena na -78 °C a následně byl přidán roztok BuLi (1,6 M v hexanu, 0,36 ml). Do první baňky byl přidán při -78 °C propargyl alkohol (1,7 ml) a překanylován (během 5 min) obsah druhé baňky. Reakční směs byla postupně ohřívána na laboratorní teplotu (během 2 hod), poté zředěna EtOAc (20 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem NaCl (20 ml). Organická vrstva byla vysušena (Na₂SO₄) a rozpouštědla byla odpařena. Produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu s použitím mobilní fáze Hex:EtOAc 9:1.

Výtěžek: 1.960 g (70 %)

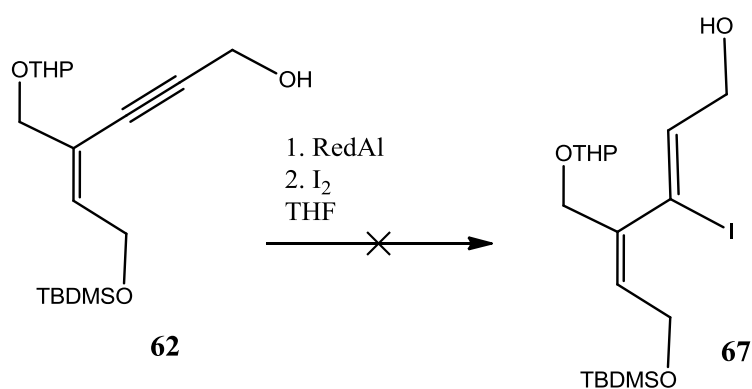
Charakteristika: bezbarvá olejovitá kapalina; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (1H, t, *J*=6.2 Hz), 4.67 (1H, t, *J*=3.5 Hz), 4.43 - 4.39 (4H, m), 4.19 (1H, d, *J*=12.8 Hz), 4.00 (1H, d, *J*=12.8 Hz), 3.91 - 3.82 (1H, m), 3.55 -3.46 (1H, m), 2.06 (1H, bs), 1.90 - 1.47 (6H, m), 0.89 (9H, s), 0.08 (6H, s). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 119.6, 97.5, 93.4, 81.5, 68.7, 62.1, 61.8, 51.5, 30.4, 25.9, 25.4, 19.2, 18.3, -5.1.

4.6 3-Jod-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-[(tetrahydro-2*H*- -pyran-2-yloxy)methyl]hexa-2,4-dien-1-ol (**67**)

Sumární vzorec: C₁₈H₃₃IO₄Si

Molekulová hmotnost: 468,44

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Viz postup přípravy v kapitole 4.3, výchozí látka (**62**) 0,800 g

5 ZÁVĚR

Výsledkem této diplomové práce byla snaha o syntézu dendralenů s hydroxymethylem na dvojných vazbách tohoto skeletu, které by se mohly postupně chránit různými skupinami (především THP nebo silyl ethery) během syntézy dendralenového řetězce. Uvažovaná reakční sekvence spočívala v kombinaci hydroaluminace-jodace, ochránění hydroxylu a následný Sonogashirův coupling s propargylalkoholem. Teoreticky se dá uvedená sekvence neustále opakovat, ovšem výtěžek hydroaluminace kombinované s jodací přesáhl pouze při jednom pokusu 50 %, a ani coupling jodalkenů s propargylalkoholem nedosáhl uspokojivých výtěžků. Navíc nestabilita některých intermediátů a nutnost jejich opakované syntézy zapříčinila, že plánovaná reakční sekvence nebyla zcela dokončena. Struktura syntetizovaných sloučenin byla ověřena ^1H a ^{13}C NMR spektroskopii.

6 LITERATURA

1. H. Hopf. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 948-960.
2. S. Fielder, D. D. Rowan, M. S. Sherburn. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4331-4333.
3. T. A. Bradford, A. D. Payne, A. C. Willis, M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 491-494.
4. A. D. Payne, A. C. Willis, M. S. Sherburn. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12188-12189.
5. G. Bojase, A. D. Payne, A. C. Willis, M. S. Sherburn. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 910-912.
6. S. E. Denmark, T. K. Jones. *J. Org. Chem.* **1982**, 47: 4595-4597.
7. N. Nicolaus, S. Strauss, J.-M. Neudorfl, A. Prokop, H.-G. Schmalz. *Org. Lett.* **2009**, 11, 341-344.
8. R. Schiller, M. Pour, H. FÁková, J. Kuneš, I. Císařová. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6761-6765.
9. D. Sole, J. Bonjoch, S. Garcia-Rubio, E. Peidro, J. Bosch. *Chemistry-A European Journal* **2000**, 6, 655-665.