

**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



Nový karbaniontový přesmyk sloučenin síry a jeho využití
New Carbanion Rearrangement of Sulfur Compounds and Its Application

Ing. Lucie Řehová

Školitel/Supervisor: Dr. habil. Ullrich Jahn

Praha, 2015

Abstract

This thesis reports the investigation of an unusual reversal in the metalation selectivity of alkyl aryl sulfones and sulfoxides and its application. Such compounds undergo initial directed *ortho*-metalation at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ despite having an acidic α -hydrogen atom and the resulting aryllithiums rearrange subsequently completely to the initially expected α -sulfonyllithiums on warming. The scope and the limitations for this process were identified. Both carbanion types of sulfones were applied in reactions with various electrophiles. α -Lithiated sulfones generated upon the transmetalation process were used in Julia olefinations.

A mechanistic study of the course of the transmetalation reaction is presented. The kinetics of the transmetalation were determined. Investigations concerning the concentration dependence, proton transfer equilibria between the different *ortho*-sulfonyllithium intermediates and crossover experiments provided the evidence that a concerted intermolecular pathway prevails.

On this basis a new integrated synthetic approach to naturally occurring iridoids was developed. It is based on a tandem alkoxyacylation/oxidative radical cyclization of the olefins synthesized by the Julia reaction after the investigated transmetalation. Total syntheses of dihydronepetalactone and dolicholactone were accomplished.

Abstrakt

Předložená disertační práce je zaměřena na studium neobvyklé metalační selektivity alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů a její využití. Tyto sloučeniny, nehledě na to, že mají kyselý α -vodíkový atom, podléhají přímé *ortho*-metalaci při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výsledné aryllithné soli následně při zahřátí transmetalují na původně očekávané α -sulfonyllithné soli. Byl stanoven rozsah a omezení tohoto procesu. Sulfonylové karbanionty byly využity v reakcích s různými elektrofilny. α -Lithné soli sulfonů generované transmetalací byly uplatněny v Juliově olefinaci.

Dále jsou zde prezentovány výsledky mechanistických studií průběhu transmetalace. Pomocí kinetických měření, zkřížených experimentů, měření závislosti této reakce na koncentraci a studia přenosu protonu mezi různými *ortho*-sulfonyllithnými intermediáty bylo dokázáno, že zde převažuje součinný intermolekulární průběh transmetalace.

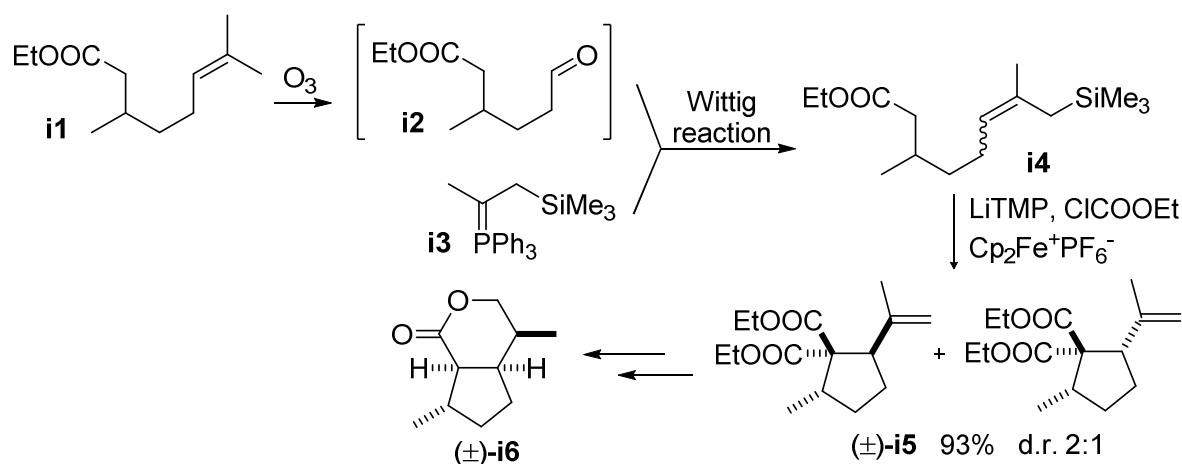
Na základě získaných informací byl vyvinut nový přístup k iridoidům vyskytujícím se v přírodě. Je založen na tandemové alkoxykarbonylaci/oxidativní radikálové cyklizaci olefinů, které byly připraveny Juliovou reakcí s využitím transmetalace. Dihydronepetalakton a dolicholakton byly připraveny s využitím výše popsané metodiky.

1. Introduction

Cyclopentanoid monoterpenes (iridoids) have long been recognized as an important class of plant secondary metabolites displaying a wide range of biological activities.^[1–4] Dihydronepetalactone occurs in the oil of plant *Nepeta cataria*, commonly known as catnip.^[5] Dolicholactone was first isolated from the wild plant *Teucrium marum*.^[6]

However, the isolation of iridoids from plants in sufficient purity and amount is often complicated. A majority of syntheses provided iridoids in racemic form.^[7,8] Therefore efficient stereoselective synthetic approaches to iridoid type compounds are highly desired.

A short racemic approach to iridoid monoterpenes based on a tandem alkoxy carbonylation/oxidative radical cyclization using ferrocenium hexafluorophosphate was reported previously (Scheme 1).^[9] Phosphorane **i3** was submitted to a Wittig reaction with the crude aldehyde **i2** prepared by ozonolysis of racemic citronellate **i1**. Silyl citronellate (\pm)-**i4** was obtained as a 1:1 *E/Z* mixture in 30% yield. Allylsilane **i4** underwent the anionic-radical-cationic tandem sequence providing desired cyclopentanes (\pm)-**i5** in excellent yield, however as an inseparable 2:1 *trans/cis*-diastereomeric mixture. The synthesis was further accomplished by hydroboration/oxidation, lactonization and final Krapcho dealkoxycarbonylation affording (\pm)-dihydronepetalactone **i6**.



Scheme 1. Racemic approach to the cyclopentanoid monoterpene dihydronepetalactone (\pm)-**i6**.

The main drawback of the reported synthesis is the ineffective preparation of olefin **i4** by the Wittig reaction. Another limitation of the synthesis is the asymmetric nature of olefin **i4**. Modified cyclization precursor bis(allylsilane) **i7** should provide a better *trans*-diastereoselectivity in the radical *5-exo* cyclization (Figure 1). There are only a few approaches to bis(allylsilanes) **i8** reported in the literature.^[10–14] However, the majority of known methods

to access these compounds are not applicable due to functional-group tolerance issues or the ease of precursor preparation. Therefore, the Julia reaction remains the most eligible approach enabling the preparation of olefin **i7**.

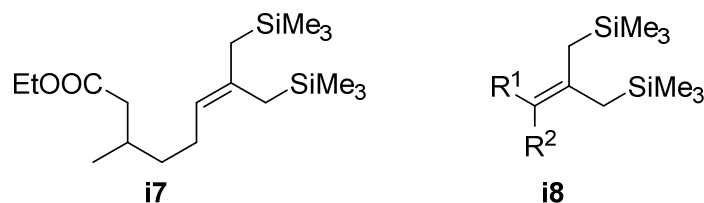
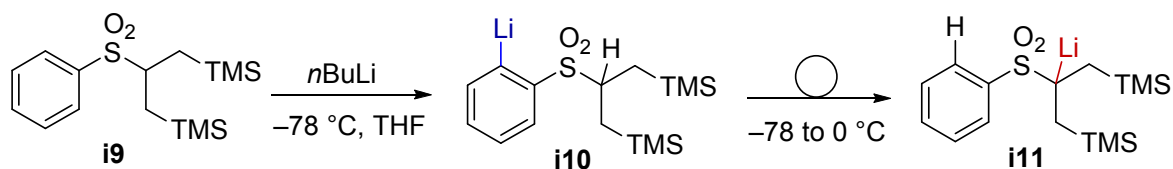


Figure 1. Alternative cyclization precursor **i7** and general structure of bis(allylsilane) **i8**.

The Julia olefination is based on the reaction of α -deprotonated sulfones with aldehydes or ketones followed by reductive elimination.^[15,16] Electron-withdrawing substituents such as sulfonyl and sulfinyl groups display a strong acidifying effect on adjacent α -hydrogen atoms enabling easy deprotonation.^[17–19] Aryl sulfones, sulfoxides, sulfides and related compounds bearing no α -hydrogen atoms undergo directed *ortho*-metalations (DoM) at the aryl unit according to the complex-induced proximity effect.^[20,21]

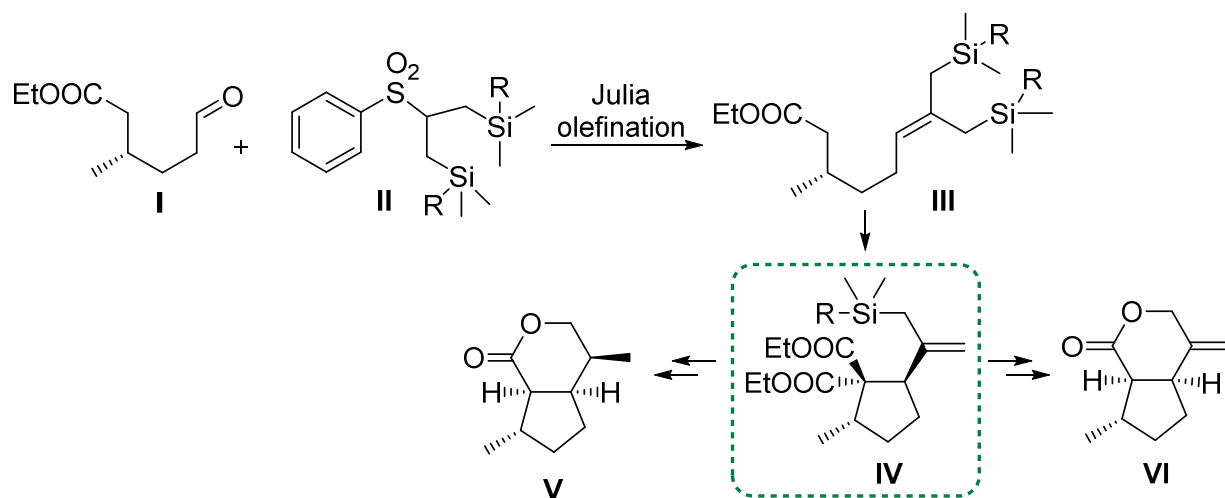
Generally, these two basic metalation modes exclude each other, thus the regioselectivity of the deprotonation process can be easily predicted. DoM is only possible if α -hydrogen atoms are absent. Initial experiments treating sulfone **i9** with *n*BuLi at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under standard Julia reaction conditions revealed that initial DoM prevailed despite the presence of an acidic α -proton (Scheme 2).^[22] Thus generated aryllithium **i10** rearranges subsequently to sulfonylalkyllithium **i11** on warming. Gais and coworkers reported later that a number of conformationally constrained sulfoximines also react by initial DoM followed by transmetalation to the corresponding α -carbanions.^[23] So far only one way exists to reverse the selectivity of metalation, which consists of generating a dianion by initial α -deprotonation and subsequent DoM.^[24–27]



Scheme 2. Reverse metalation selectivity and transmetalation of metalated sulfone **i10**.

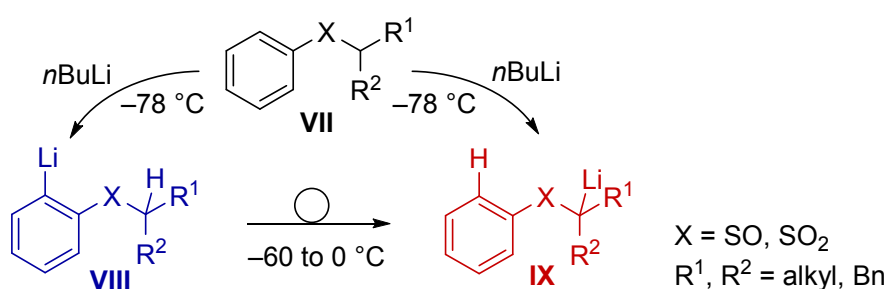
2. Aims of the Work

In order to eliminate the drawbacks of the previously reported racemic synthesis of iridoids and to develop a more efficient approach, a modified olefin structure **III** and its alternative preparation by a Julia reaction is proposed (Scheme 3). The additional bulky silicon substituent is expected to improve the *trans*-diastereoselectivity of the envisaged tandem alkoxy carbonylation/oxidative radical cyclization affording cyclopentane **IV**.



Scheme 3. Second generation asymmetric total synthesis of iridoid type compounds.

However, the initial experiment using a β,β -disilylated sulfone **II** showed the surprising reversal in the metalation selectivity hampering its application in the Julia reaction in the total syntheses.



Scheme 4. Metalation regioselectivity dependence of sulfones and sulfoxides on their structure.

Nothing was known about the scope and the limitation of the reverse metalation for alkyl aryl sulfones and sulfoxides **VII** as well as about the subsequent transmetalation and the mechanism of this process (Scheme 4). Therefore, the following points must be addressed:

- Synthesis of differentially substituted alkyl aryl sulfones and sulfoxides **VII**, the detailed investigation of their reactivity towards bases and determination of the factors responsible for initial metalation.
- Selective application of *ortho*- and α -carbanions (**VIII** and **IX**), generated either by initial metalation of alkyl aryl sulfones or by subsequent transmetalation, in reactions with various electrophiles, especially in the Julia olefination.
- Elucidation of the course of the transmetalation reaction.
- Development of a new asymmetric integrated synthetic approach to iridoids - effective preparation of modified olefin **III** by a Julia reaction and diastereoselective radical cyclization of olefin **III** giving cyclopentane iridoid building block **IV**.
- Elaboration of stereoselective total syntheses of dihydronepetalactone **V** and dolicholactone **VI**.

3. Results and Discussion

3.1. Divergent reactivity of alkyl aryl sulfones and sulfoxides with bases

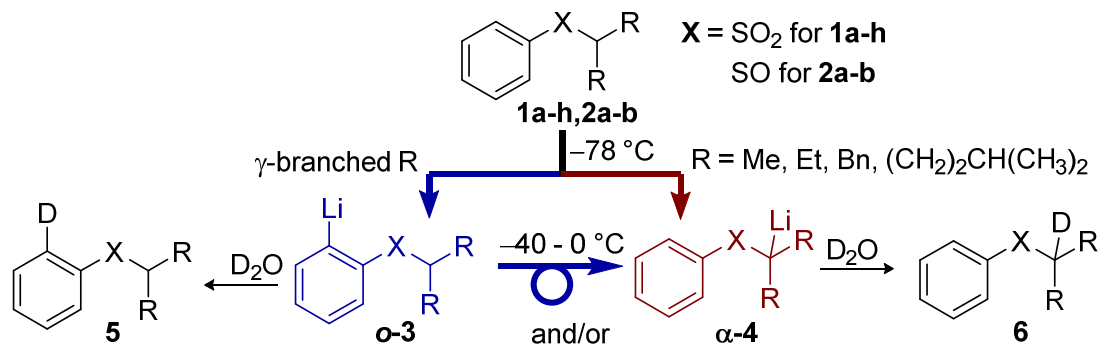
Diverse β,β -disilylated sulfones, intended to be applied in the total synthesis of iridoids using the Julia reaction, were prepared for the study of their ability of α -deprotonation and a series of differently branched alkyl aryl sulfones and sulfoxides was synthesized for the investigation of their reactivity towards bases. The regioselectivity of metalation and the facility of subsequent transmetalation was investigated by deprotonation/deuteration experiments (Table 1).^[28]

Sulfones **1a-h** and sulfoxides **2a-b** were treated with *n*BuLi in the presence of TMEDA at -78 °C. A defined amount of the reaction mixture was removed by a syringe and added to a vial containing small amount of deuterium oxide under inert conditions. The products **5** and/or **6** were isolated and analyzed by ¹H NMR spectroscopy. The remaining reaction mixture was warmed in intervals up to 0 °C and aliquots were analyzed likewise. The observed ratio of **5/6** reflects the deprotonation selectivity and/or transmetalation intermediates ***o*-3/ α -4**.

Sulfone **1b** reacted by initial DoM as the earlier reported **1a**^[22] and generated ***o*-3b** rearranged completely to **α -4b**, which allows application in the Julia reaction (entries 1,2). γ -Branched sulfones **1c,d** underwent the initial DoM instead of α -deprotonation forming ***o*-3c,d**, despite having α -hydrogen atom (entries 3,4). Sulfones ***o*-3c,d** transmetalated

subsequently to **α-4c,d**. α -Deprotonation directly occurred for **1e-h** (entries 5-8). Similar initial metalation and transmetalation features were also observed for differently sterically demanding sulfoxides **2a,b** (entries 9-10).

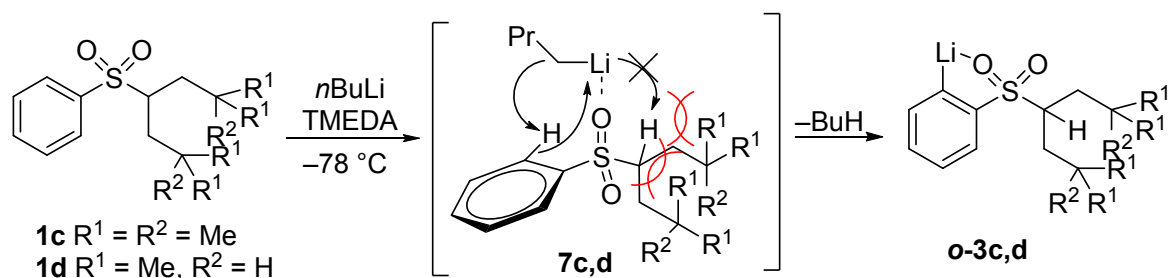
Table 1. Selected results of the investigation of the metalation selectivity of sulfones **1a-h** and sulfoxides **2a-b** and subsequent carbanion transmetalation of **o-3**.^[a]



Entry	1	R	5/6 ^[b]				
			-78 °C	-60 °C	-40 °C	-20 °C	0 °C
1	1a ^[c]	CH ₂ TMS	10:1	- ^[d]	3:1	-	1:5
2	1b	CH ₂ DMVS ^[e]	2:1	-	-	-	1:29
3	1c	CH ₂ <i>t</i> Bu	24:1	12:1	1:1.4	1:6	1:9
4	1d	<i>i</i> Bu	31:1	23:1	3:1	1:46	1:46
5	1e	Bn	1:13	1:10	1:24	1:31	1:10
6	1f	<i>i</i> Pent	1:30	1:75	n.d. ^[f]	n.d.	n.d.
7	1g	Et	1:16	1:13	n.d.	n.d.	n.d.
8	1h	Me	1:24	1:24	n.d.	n.d.	n.d.
9	2a	<i>i</i> Bu	100:0	99:1	3:1	1:3	1:99
10	2b	Et	1:99	1:49	n.d.	n.d.	n.d.

[a] Initial conditions: 0.5 mmol **1** or **2**, 0.55 mmol *n*BuLi, 1 mmol TMEDA, THF, -78 °C. [b] Ratio **5/6** determined from the integration of ¹H NMR spectra. [c] From ref. [22]. [d] Not determined, different investigated temperature range. [e] DMVS = SiMe₂CH=CH₂. [f] n.d. = not determined since immediate α -deprotonation.

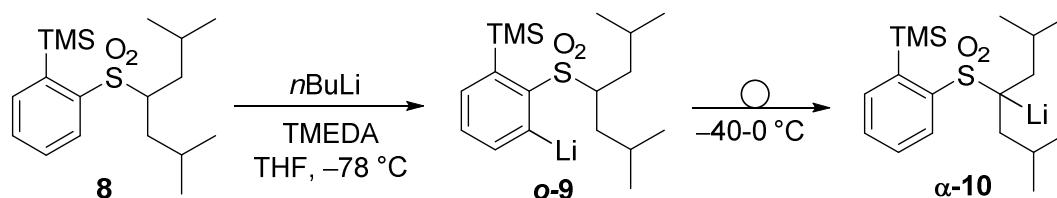
Steric hindrance seems to play a major role in the regioselectivity of the metalation. In compounds **1c,d** the α -hydrogen atom is not well accessible for the base (Scheme 5). *n*BuLi precomplexes to a sulfonyl oxygen atom (**7c,d**) and thus the access to the at best *gauche*-oriented α -hydrogen atom is blocked by R¹ of the alkyl chain in the transition state. This allows to deprotonate the thermodynamically less acidic *ortho*-position.



Scheme 5. Mechanistic proposal for the initial lithiation of sulfones **1c,d**.

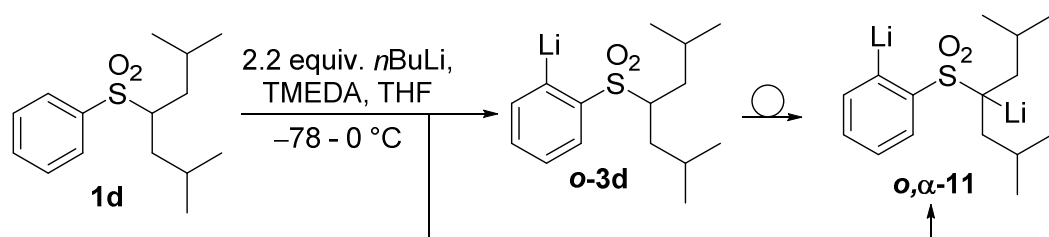
The originally expected α -deprotonation occurs either for substrates with no additional branching (**1g,h**) or with more remote (**1f**) or flat branching (**1e**), where the α -hydrogen can be easily approached by the base. The basic nature of initial metalation and transmetalation of sulfoxides **2a,b** was observed similarly as for sulfones. This suggests that DoM followed by the transmetalation is more general and reveals possible application to sulfides or phosphine oxides.^[29] Overall, the type of branching and its distance from the sulfonyl or sulfinyl group are considered as main factors of the initial metalation regioselectivity.

Other derivatives of sulfone **1d** were studied as well (Scheme 6). The metalation of *ortho*-(trimethylsilyl)phenyl sulfone **8** showed that DoM occurred at -78 °C and generated metalated sulfone **o-9** transmetalated similarly as sulfone **o-3d** forming α -**10** on warming. However, *ortho,ortho'*-bis(trimethylsilyl)phenyl sulfone is too sterically hindered for α -deprotonation by lithium bases (not shown).



Scheme 6. Metalation selectivity of sulfone **8**.

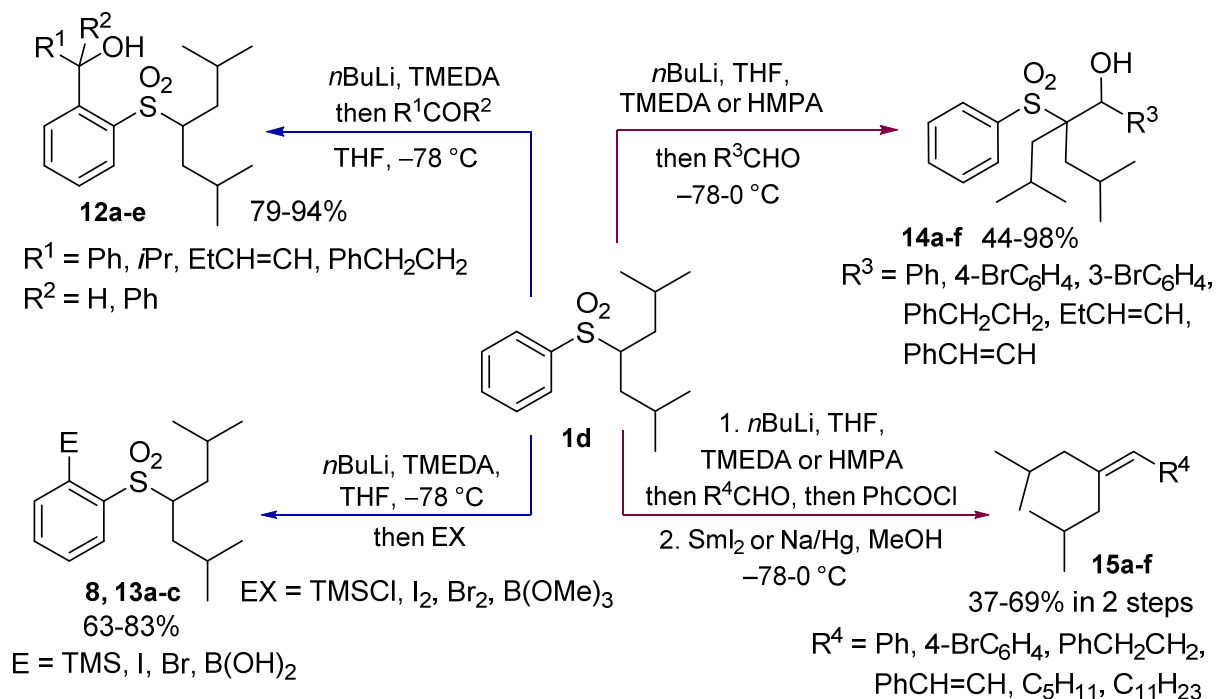
The sequential, twofold deprotonation of sulfone **1d** was investigated, because dilithio-sulfones could be preparatively useful in a variety of ways (Scheme 7). Deprotonation studies of **1d** revealed that such dilithiated species **o, α -11** can be generated selectively on warming to -40 °C for 30 min via initial deprotonation at the *ortho*-position giving **o-3d** and only somewhat slower deprotonation at the α -position resulting in **o, α -11**.



Scheme 7. Two-fold deprotonation of sulfone **1d**.

3.2. Preparative applications of selected sulfonyl carbanions

The regioselective deprotonation of sulfone **1d** forming carbanion **o-3d** is synthetically valuable. Its addition to aldehydes or ketones provided benzylic alcohols **12a-e** in good to excellent yield (Scheme 8). Other electrophiles are also applicable in the DoM mode to selectively obtain functionalized products **8** and **13a-c**. The transmetalation of carbanion **o-3d** to **α-4d** is synthetically valuable as well. Conditions for a selective reaction with aldehydes at the α -position were optimized by varying the deprotonation conditions. Subsequently, structurally different aldehydes were added giving α -(hydroxyalkyl)phenyl sulfones **14a-f**.

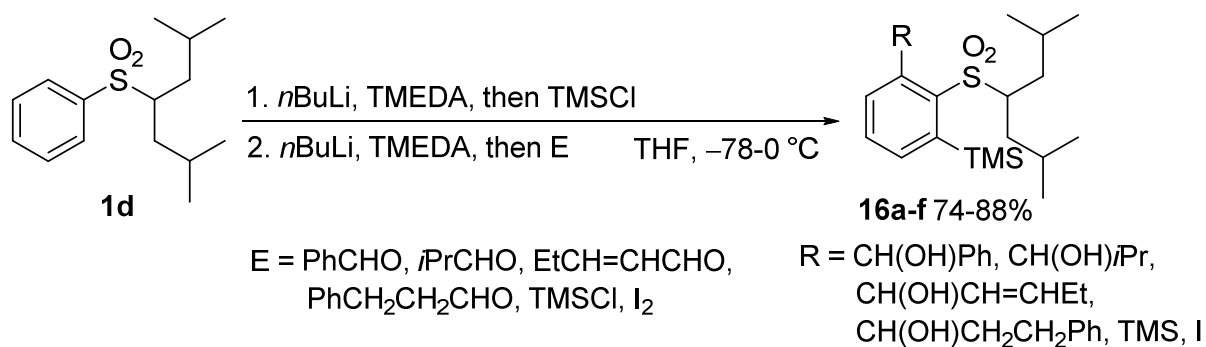


Scheme 8. Reactivity of generated *ortho*- and α -sulfonyl carbanions.

The Julia reaction remains the most important application of metalated sulfone **α-4d** (see Table 1). Therefore it was generated and subjected to the addition to aldehydes. The resulting alkoxides were *in situ* acylated with benzoyl chloride providing β -benzoyloxy

sulfones in good yields. Reductive elimination using SmI_2 in THF/DMPU or Na/Hg in MeOH afforded olefins **15a-f**.

ortho,ortho'-Disubstituted alkyl phenyl sulfones were prepared by a one-pot procedure (Scheme 9). Sulfone **1d** was deprotonated at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, TMSCl was added and the reaction mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min. The deprotonation by *n*BuLi at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was repeated and structurally different electrophiles were added. This approach afforded sulfones **16a-f**.

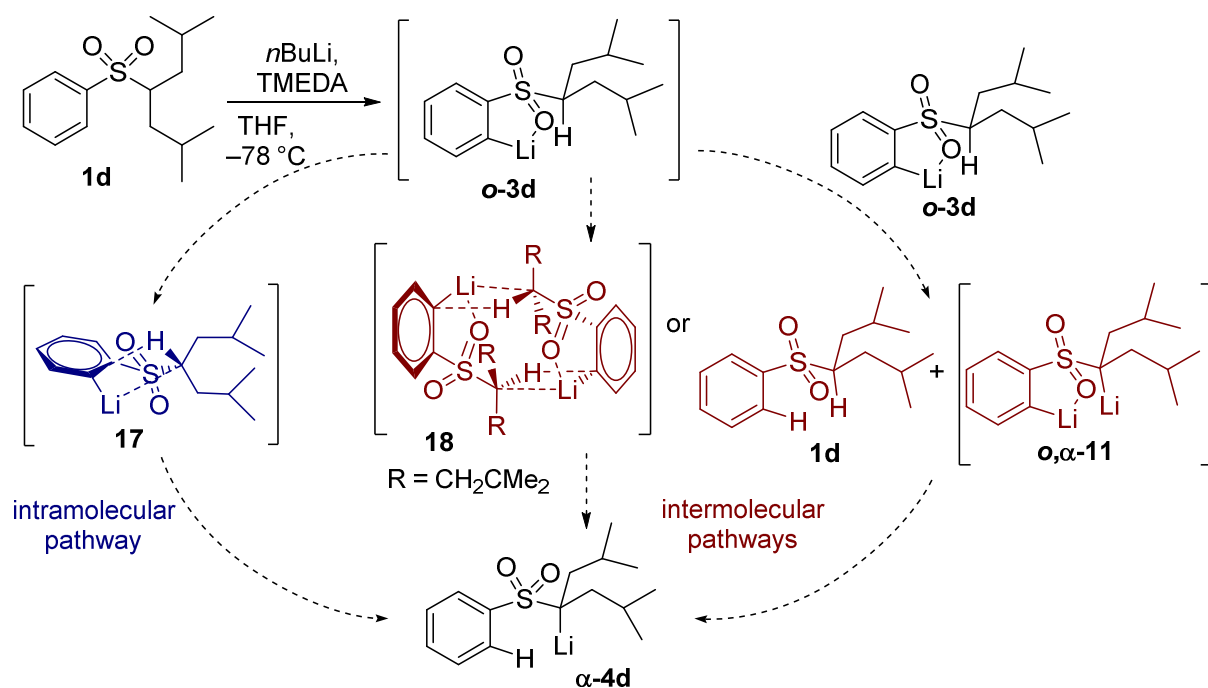


Scheme 9. Preparation of *ortho,ortho'*-disubstituted alkyl phenyl sulfones.

In order to compare the reactivity of *ortho*- vs. α -carbanion, the dilithiated intermediate ***o,α*-11** was generated using 2.2 equiv. of *n*BuLi at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (see Scheme 7) and submitted to the reaction with 1.1 equiv. of structurally different aldehydes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (not shown). However, the reactions led to the nonselective formation of benzylic alcohols **12**, α -(hydroxyalkyl)phenyl sulfones **14** and *ortho,α*-disubstituted alkyl phenyl sulfones.

3.3. Elucidation of the mechanism of the *ortho*→ α transmetalation

Nothing was known about the mechanism of the *ortho*→ α transmetalation of alkyl aryl sulfones, but three possible pathways of the transmetalation of branched aryllithium to α -sulfonylalkyllithium intermediates can be proposed (Scheme 10).^[30] The transmetalation of aryllithium ***o*-3d** to thermodynamically more stable α -sulfonylalkyllithium **α -4d** may on one hand occur intramolecularly in a concerted process via a four-membered transition state **17**. On the other hand, two intermolecular pathways have to be considered. The first potential intermolecular pathway is based on a concerted proton transfer from an aggregate^[31] or two monomeric *ortho*-sulfonylphenyllithium units ***o*-3d** via a symmetrical transition state **18**. Alternatively, *ortho,α*-dilithium intermediate ***o,α*-11** and sulfone **1d** can be formed by an initial intermolecular proton transfer, which can be successively followed by a second proton transfer, forming two units of α -sulfonylalkyllithium **α -4d**.



Scheme 10. Potential pathways of the transmetalation of *ortho*-sulfonylphenyllithium ***o*-3d** to α -sulfonylalkyllithium **α -4d**.

The mechanism of the *ortho*→ α transmetalation of *ortho*-sulfonylphenyllithium to the thermodynamically more stable α -sulfonyl carbanion was investigated. Significant kinetic isotope effects were observed for the initial deprotonation and the *ortho*→ α transmetalation as well. The value of the intramolecular KIE of monodeuterated sulfone **5d** was determined to be 41. A kinetic study of the transmetalation process was performed to gain insight on the transition state. Sulfone **1d** served as the substrate for kinetic investigation of the transmetalation (Figure 2). It was deprotonated with *n*BuLi in THF in the presence of TMEDA at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The samples of reaction mixtures were quenched after defined times with D_2O . The ratio of deuterated compounds **5d** and **6d** reflects the ratio of organolithium intermediates ***o*-3d** and **α -4d** (*cf.* Table 1). The rates of the *ortho*→ α transmetalation better fit to first order kinetics. The kinetics of ***o*-3d** to **α -4d** were however also determined at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ at three different concentrations. The results clearly showed that the higher the concentration of the reaction mixture is, the higher is the rate of the transmetalation. This contradicts first-order kinetics and indicates that the transmetalation does not proceed intramolecularly, but that rather an intermolecular pathway via aggregates or by two-step proton transfer is followed.

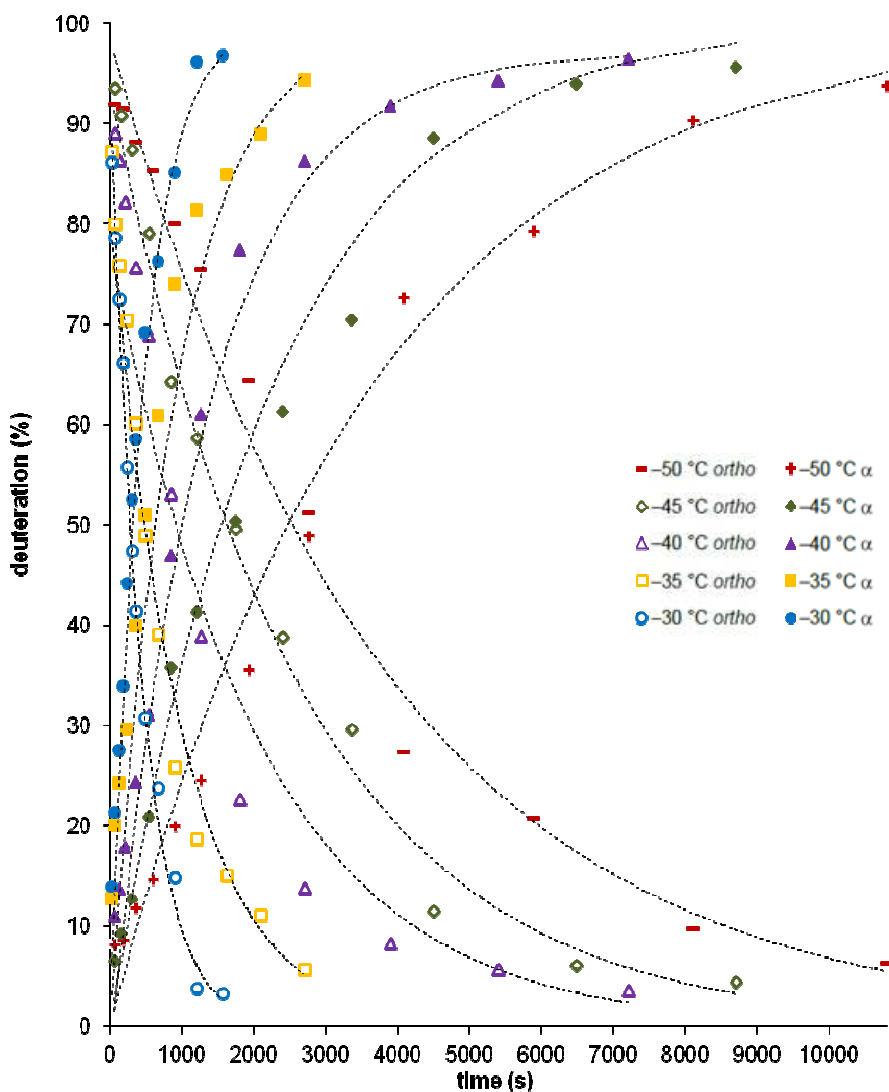


Figure 2. Kinetic trace of the transmetalation of *o*-**3d** to α -**4d**.

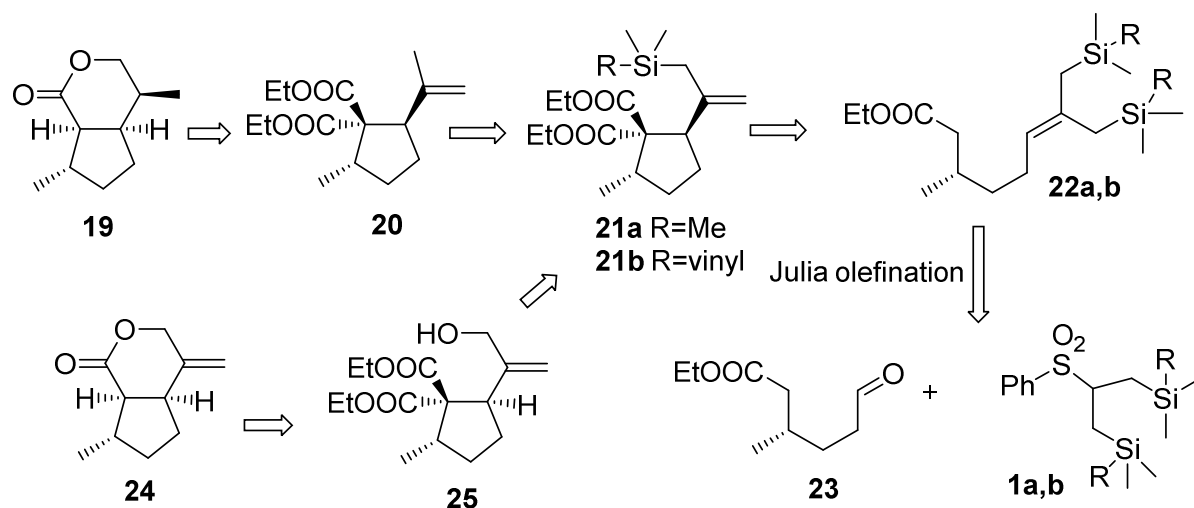
Suitable substrates for crossover experiments were selected. Crossover experiments provided clear evidence that the *ortho*→ α transmetalation occurs at least partly as an intermolecular process. This result further decreases the likelihood that the transmetalation follows an intramolecular pathway via **17**. The two remaining possibilities of such an intermolecular process were studied.

A two-step process mediated through dilithiated intermediate *o*, α -**11** was discarded, because the individually generated dilithium *o*, α -**11** did not influence the course of the transmetalation. Moreover, dideuterated compounds, which would be formed by deuteration of *o*, α -**11**, were not detected by GC/+CI-MS monitoring. Therefore, it is most likely that the *ortho*→ α transmetalation of γ -branched sulfones such as **1d** occurs via an intermolecular concerted process via transition state **18** or from a similar dimeric aggregate (Scheme 10).

3.4. Application of the transmetalation in total syntheses

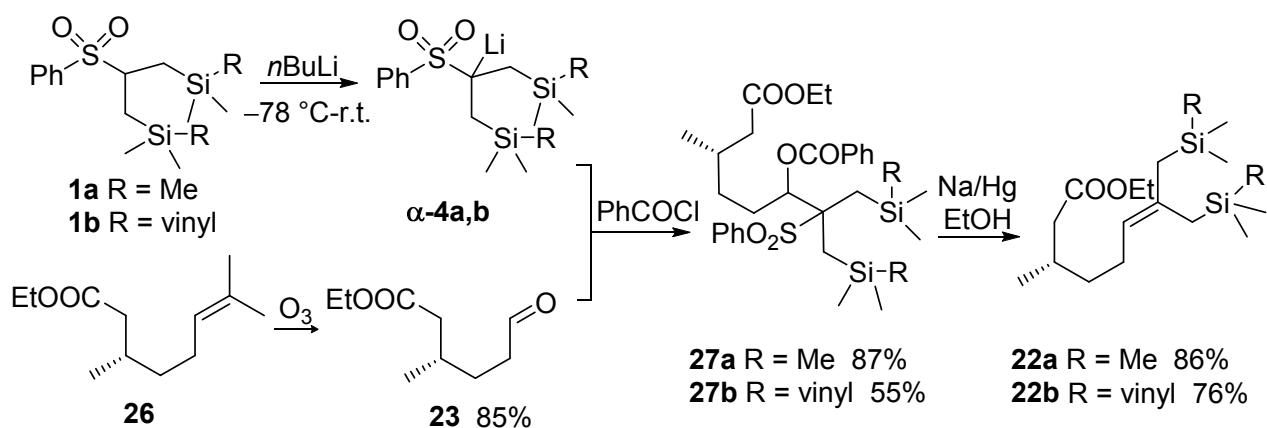
On the basis of the previously published results a new retrosynthetic disconnection was proposed (Scheme 11). It is based on a three-step transformation of dicarboxylate **20** to dihydronepetalactone **19** via hydroboration/oxidation followed by hydrolysis/lactonization and decarboxylation. Dicarboxylate **20** should be provided by protodesilylation of allylsilane **21a**. Olefin **22a** should serve as the precursor for the construction of the cyclopentane skeleton **21a** in a tandem alkoxyacylation/oxidative radical cyclization reaction. Olefin **22a** should be synthesized by a Julia reaction from the corresponding starting sulfones **1a** and aldehyde **23**.

The approach to dolicholactone **24** involves lactonization and dealkoxyacylation of allylic alcohol **25**. A modified silyl group should allow direct transformation of silane **21b** to alcohol **25** by using Tamao-Fleming oxidation.^[32] Allylsilane **21b** should be prepared similarly as **21a** from olefin **22b**.



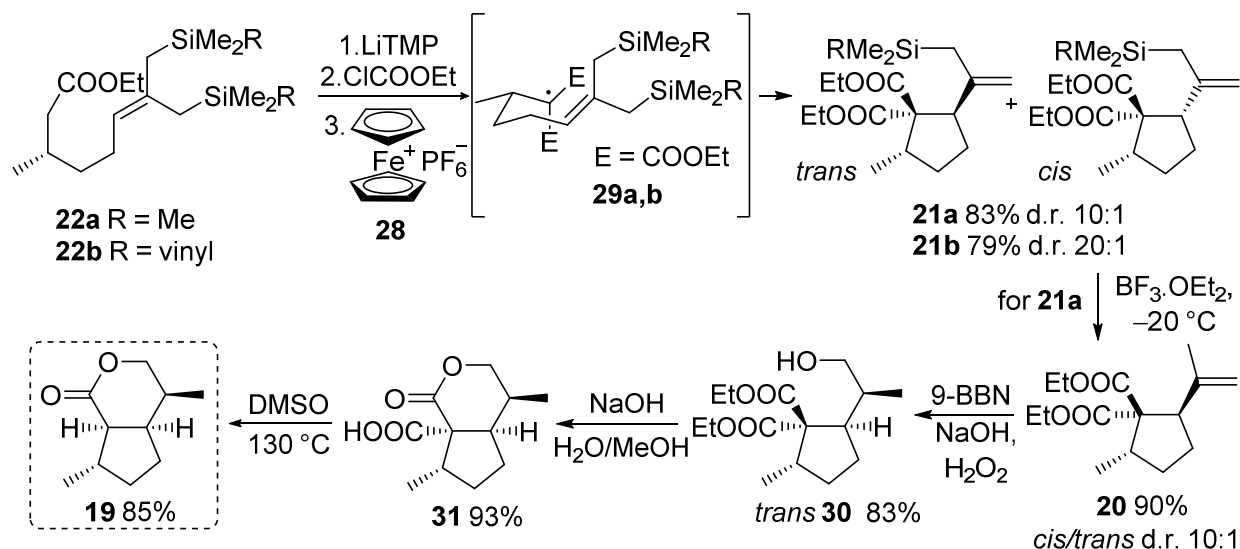
Scheme 11. Retrosynthesis of dihydronepetalactone **19** and dolicholactone **24**.

Sulfones **1a,b** were deprotonated in the α -position and aldehyde **23**, prepared by ozonolysis of **26**, was added (Scheme 12). The resulting alkoxides were acylated *in situ* with benzoyl chloride affording β -benzyloxy sulfones **27a,b**. Classical deoxygenation by sodium amalgam in dry ethanol provided the corresponding allylsilanes **22a,b** in good yield.



Scheme 12. Preparation of olefins **22a,b**.

Olefins **22a,b** were subjected to the tandem alkoxy carbonylation/oxidative radical cyclization reaction by deprotonating with 2.6 equiv. of LiTMP, adding 1.2 equiv. of ethyl chloroformate followed by 2.3 equiv. of SET oxidant ferrocenium hexafluorophosphate (**28**) according to the optimized reported procedure (Scheme 13).^[9]



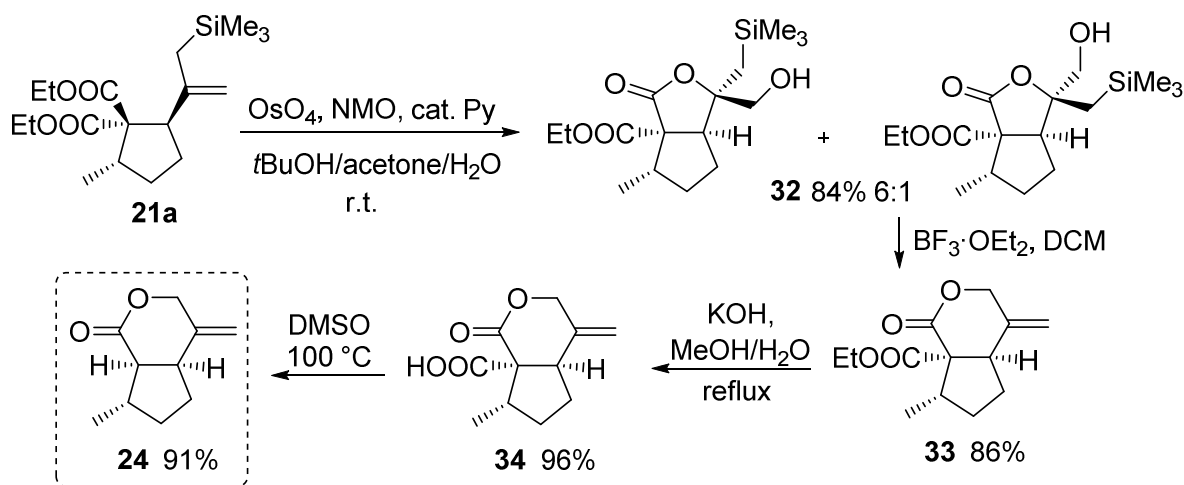
Scheme 13. Total synthesis of dihydropetalactone **19**.

The desired *trans*-diastereomers **21a,b** were obtained in good yield and in much better diastereoselectivity compared to the cyclization of monosilylated olefin (d.r. *trans/cis*, 10:1 and 20:1, respectively, vs. 2:1^[9]). The diastereomeric mixtures of *trans*- and *cis*-cyclopentanes **21a,b** could not be separated at that stage. The high *trans*-diastereoselectivity of the radical 5-*exo* cyclization is explained by an energetically favored chair-like transition state **29a,b**.

Protodesilylation of **21a** by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ afforded a diastereomeric mixture of *trans*- and *cis*-dicarboxylates **20**. The inseparable diastereomeric mixture **20** was carried through the hydroboration/oxidation providing separable alcohols **30**. Hydrolysis to carboxylic acid **31**

followed by thermal decarboxylation afforded dihydronepetalactone **19**, whose total synthesis was accomplished in 10 steps in 18% overall yield.

Cyclopentane **21b**, bearing a dimethyl(vinyl)silyl group, is a potentially suitable substrate for oxidative Tamao-Fleming desilylation to form allyl alcohol **25** (see Scheme 11). However the reaction according to the known procedure with potassium hydrogen fluoride in excess of trifluoroacetic acid^[33] did not afford desired alcohol **25**. Nevertheless, allylsilane **21a** could be subjected to dihydroxylation^[34] and subsequent Peterson olefination (Scheme 14). Osmylation of *trans*-olefin **21a** using 4 mol.% of osmium tetroxide, *N*-methylmorpholine *N*-oxide and a catalytic amount of pyridine in a 1:1:1 *t*BuOH/acetone/water solvent system gave a diastereomeric mixture of lactones **32** in a 6:1 ratio. Lactones **32** were converted to optically pure compound **33** by a Peterson olefination under acidic conditions.^[36] Ethyl ester **33** was hydrolyzed by potassium hydroxide in a mixture of methanol and water. Carboxylic acid **34** was submitted to final thermal decarboxylation in dimethyl sulfoxide at 100 °C affording dolicholactone **24** in 91% yield. Dolicholactone **24** was thus prepared in 10 steps and 20% overall yield.



Scheme 14. Synthesis of dolicholactone **24**.

4. Summary

A reversal of the metalation selectivity of alkyl aryl sulfones and sulfoxides has been discovered. Scope and limitations for initial *ortho*-metalation were investigated for differently branched alkyl aryl sulfones and sulfoxides. Steric hindrance is considered to be the main factor responsible for the metalation regioselectivity. If the alkyl units are γ -branched, the

initial deprotonation occurs at the thermodynamically less acidic *ortho*-position. The originally expected α -deprotonation proceeds if the substrate has no additional or more remote branching.

The *ortho*-carbanions transmetalate to α -carbanions on warming. The degree of branching determines the beginning of the transmetalation. The same nature of initial metalation and transmetalation was observed for both sulfones and sulfoxides indicating that DoM followed by the transmetalation is more general and reveals possible application to sulfides or phosphine oxides.

Both *ortho*- and α -carbanion types were applied as nucleophiles. The former afforded *ortho*-substituted aryl sulfones, whereas the latter was used in Julia olefination upon the completion of the transmetalation process.

The mechanism of the *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalation was investigated. Significant kinetic isotope effects were observed for the initial deprotonation as well as for the transmetalation. The kinetic study of the transmetalation showed that the rates of the *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalation fit better to first order kinetics, but in contrast display a clear concentration dependence. Crossover experiments provided the unequivocal evidence that the *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalation follows an intermolecular pathway. A two-step process mediated by dilithiated intermediates was discarded regarding the results of experiments in the presence of individually generated dilithiated species. Based on evidence, it is most likely that the *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalation of α,γ -branched sulfones occurs via an intermolecular concerted or aggregate-based process.

A significantly improved second generation total synthesis of iridoid type compounds was developed. The modified key olefin bearing additional bulky silicon substituent was effectively prepared from the corresponding sulfone by a Julia reaction. The desired silylated *trans*-cyclopentyl dicarboxylate was obtained by alkoxyacylation/oxidative radical cyclization with much better 10:1 diastereoselectivity compared to the reported cyclization of monosilylated olefin (d.r. 2:1). The main drawbacks of the previously published total synthesis of dihydronepetalactone were thus eliminated. Silylated *trans*-cyclopentane dicarboxylate serves as a unique starting point for the synthesis of iridoids.

The dihydronepetalactone synthesis was accomplished in 10 steps in 18% overall yield, whereas dolicholactone was prepared in 10 steps in 20% overall yield. Potential modification of the approach will enable the preparation of other iridoid natural products.

1. Úvod

Cyklopentanoidní monoterpeny (iridoidy) představují důležitou skupinu sekundárních rostlinných metabolitů s rozmanitou biologickou aktivitou.^[1–4] Dihydronepetalakton se vyskytuje v oleji rostliny *Nepeta cataria* (šanta kočičí).^[5] Dolicholakton byl poprvé izolován z rostliny *Teucrium marum*.^[6]

Bohužel, izolace iridoidů z rostlin v dostačujícím množství a kvalitě často není jednoduchá. Většina dosavadních syntéz vedla k racemickým formám iridoidů.^[7,8] Proto jsou efektivní syntézy vedoucí k iridoidům stále velice žádané.

Dříve publikovaná krátká racemická syntéza vedoucí k iridoidním monoterpenům je založena na alkoxykarbonylaci/oxidativní radikálové cyklizaci s využitím ferrocenium hexafluorofosfátu (Schéma 1).^[9] Wittigova reakce fosforanu **i3** se surovým aldehydem **i2**, který byl připraven ozonolýzou racemického citronelolu **i1**, poskytla *E/Z* směs silyl citronelátu (\pm)-**i4** v 30% výtěžku. Allylsilan **i4** aniontově-radikálově-kationickou cyklizací poskytl žádaný cyklopentan (\pm)-**i5** ve výborném výtěžku, bohužel však jako nedělitelnou 2:1 směs *trans* a *cis* diastereomerů. Syntéza (\pm)-dihydronepetalaktonu **i6** byla poté dokončena hydroborací/oxidací, laktonizací a závěrečnou Krapchovou dealkoxykarbonylací.

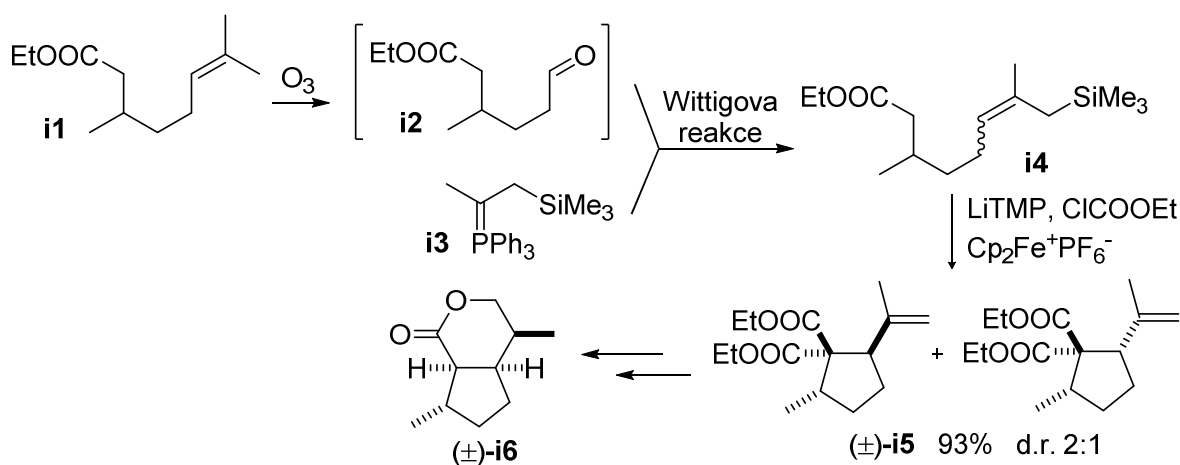
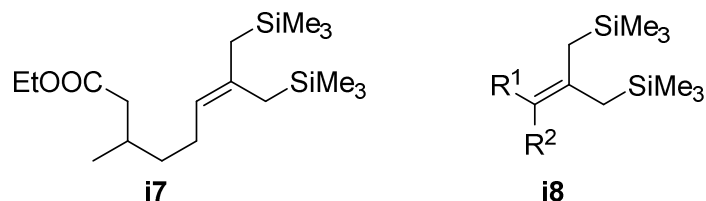


Schéma 1. Racemická syntéza dihydronepetalaktonu (\pm)-**i6**.

Hlavním nedostatkem popsané syntézy je neefektivní příprava olefinu **i4** Wittigovou reakcí. Dalším omezením syntézy je asymetrická povaha olefinu **i4**. Změna struktury cyklizačního prekursoru na bisallylsilan **i7** by měla zajistit lepší *trans*-diastereoselektivitu radikálové 5-*exo* cyklizace (Obrázek i). V literatuře je popsáno jen několik metod přípravy bisallylsilanů **i8**.^[10–14] Bohužel, většina známých metod nemůže být použita kvůli netoleranci

funkčních skupin nebo obtížnosti přípravy výchozích látek. Juliova reakce proto představuje nejvhodnější reakci pro přípravu olefinu **i7**.



Obrázek 1. Alternativní prekurzor pro cyklizaci **i7** a obecná struktura bisallylsilanu **i8**.

Juliova olefinace je založena na reakci α -deprotonovaných sulfonů s aldehydy nebo ketony a následné reductivní eliminaci.^[15,16] Substituenty přitahující elektrony, jako sulfonylové a sulfinylové skupiny, způsobují kyselost α -vodíkových atomů, čímž umožňují lehkou deprotonaci.^[17–19] Aryl sulfony, sulfoxidy, sulfidy a příbuzné sloučeniny, nemající α -vodíkové atomy podléhají přímé *ortho*-metalaci (DoM).^[20,21]

Obyčejně se tyto dva typy reakcí vylučují, a proto je regiosektivita deprotonace jednoduše predvídatelná. Přímá *ortho*-metalace je tak možná, jedině pokud v molekule není α -vodíkový atom. Deprotonace sulfonu **i9** butyllithiem při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ za standardních podmínek Juliovy reakce odhalila, že přímá *ortho*-metalace probíhá bez ohledu na přítomnost α -vodíkového atomu (Schéma 2).^[22] Vzniklé aryllithium **i10** následně transmetaluje na sulfonylalkyllithium **i11** při zahřátí. Gais a jeho spolupracovníci později popsali, že mnoho konformačně omezených sulfoximinů také podléhá přímé *ortho*-metalaci, která je následována transmetalací na odpovídající α -karbaniont.^[23] Doposud existoval jen jeden způsob jak změnit selektivitu metalace, který spočíval v generaci dianiontu postupnou α - a *ortho*-deprotonací.^[24–27]

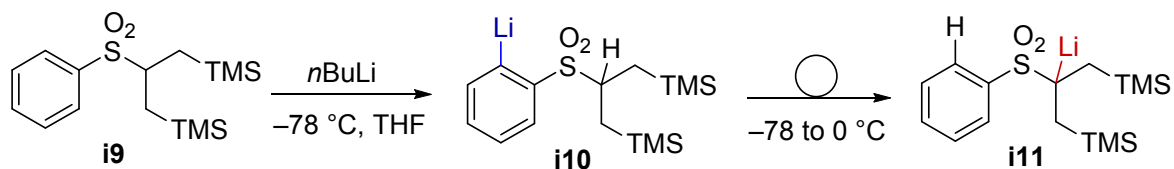


Schéma 2. Obrácená selektivita metalace a transmetalace lithiovaného sulfonu **i10**.

2. Cíle práce

S cílem eliminovat nedostatky předchozí popsané racemické syntézy iridoidů byla navržena modifikovaná struktura enantiomerně čistého olefinu **III** a jeho alternativní příprava Juliova reakcí (Schéma 3). Další objemný silylový substituent by podle očekávání měl zlepšit *trans*-diastereoselektivitu tandemové alkoxykarbonylace/oxidativní radikálové cyklizace za vzniku cyklopentanu **IV**.

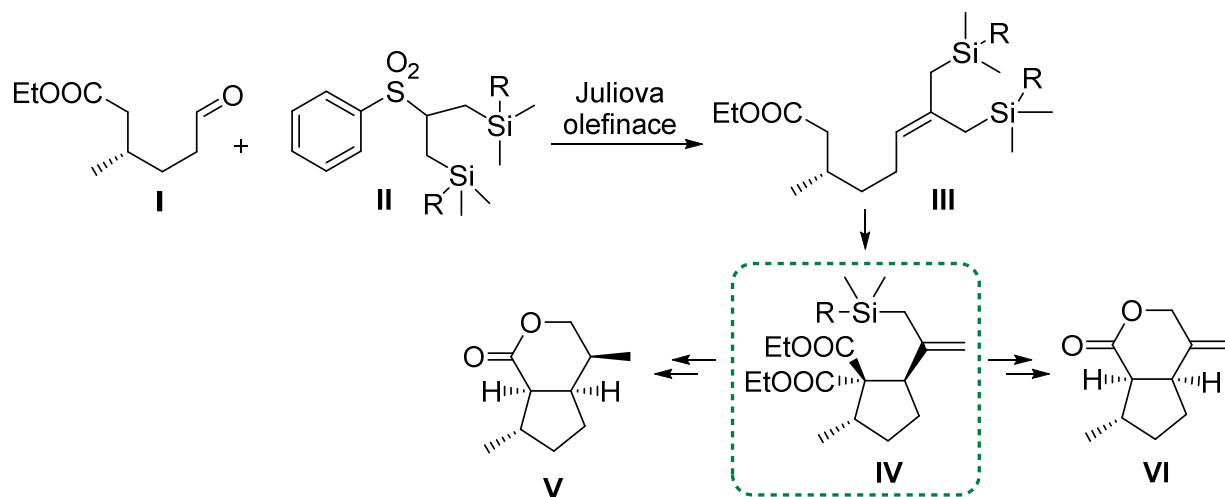


Schéma 3. Asymetrická totální syntéza iridoidů druhé generace.

Bohužel při deprotonaci β,β -disilylovaného sulfonu **II** však byla odhalena překvapivá změna v metalační selektivitě, která brání využití tohoto sulfonu v Juliove olefinaci v totální syntéze.

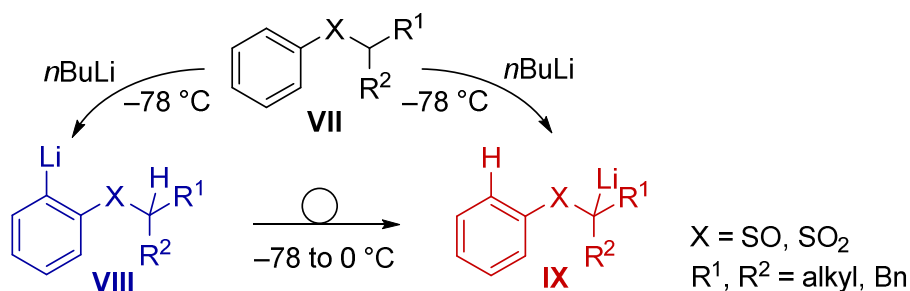


Schéma 4. Závislost regioselektivity metalace sulfonů a sulfoxidů na jejich struktuře.

O rozsahu a omezení *ortho*-metalace alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů **VII**, stejně tak jako o následné transmetalaci a jejím mechanismu nebylo nic známo (Schéma 4). Proto bylo třeba splnit následující cíle:

- Syntéza různě substituovaných alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů **VII**, detailní studium reaktivity těchto sloučenin s organokovovými bázemi a určení faktorů zodpovědných za počáteční metalaci.

- Selektivní využití *ortho*- a α -karbaniontů (**VIII** a **IX**), připravených buď metalací alkyl aryl sulfonů nebo následnou transmetalací, v reakcích s různými elektrofilými, hlavně v Juliově olefinaci.
- Objasnění mechanismu transmetalacích reakcí.
- Rozvoj nového syntetického přístupu k iridoidům - efektivní příprava modifikovaného olefinu **III** Juliovou reakcí a diastereoselektivní radikálová cyklizace olefinu **III** vedoucí k cyklopentanovému stavebnímu bloku iridoidů **IV**.
- Vypracování stereoselektivní totální syntézy dihydronepetalaktonu **V** a dolicholaktonu **VI**.

3. Výsledky a diskuze

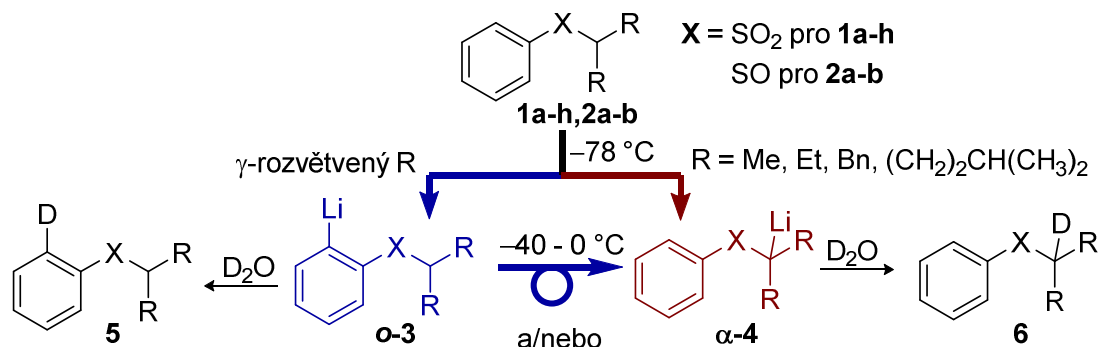
3.1. Rozmanitá reaktivita alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů s bázemi

Pro studium schopnosti α -deprotonace, nezbytné pro použití v Juliově reakci v rámci totální syntézy iridoidů, byly připraveny různé β,β -disilylované sulfony. Dále byla připravena série různě rozvětvených alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů. Regioselektivita metalace a snadnost následné transmetalace byla studována pomocí deprotonačních/deuteračních experimentů (Tabulka 1).^[28]

Sulfony **1a-h** a sulfoxidy **2a-b** byly deprotonovány butyllithiem za přítomnosti tetramethylethylenediaminu (TMEDA) při -78 °C. Definované množství reakční směsi bylo odebráno a převedeno pod inertní atmosférou do vialky, která obsahovala malé množství deuterované vody. Produkty **5** a/nebo **6** byly izolovány a analyzovány pomocí ^1H NMR spektroskopie. Zbylá reakční směs byla postupně ohřáta v intervalech až na 0 °C a další podíly byly analyzovány obdobně jako v předchozím případě. Poměr **5/6** odráží poměr intermediátů ***o*-3/ α -4** vzniklých deprotonací a/nebo transmetalací.

Sulfon **1b** podléhá přímé *ortho*-metalaci jak bylo dříve popsáno u **1a**^[22] a vzniklý ***o*-3b** transmetaloval kompletně na **α -4b**, což umožňuje jeho použití v Juliově reakci (reakce 1,2). γ -Rozvětvené sulfony **1c,d** také podléhají přímé *ortho*-metalaci za vzniku ***o*-3c,d**, (reakce 3,4). Sulfony ***o*-3c,d** následně transmetalovaly na **α -4c,d**. Počáteční α -deprotonace probíhala u sulfonů **1e-h** (reakce 5-8). Specifická počáteční metalace a transmetalace byla obdobně pozorována také u různě stericky náročných sulfoxidů **2a,b** (reakce 9-10).

Tabulka 1. Vybrané výsledky zkoumání metalační selektivity sulfonů **1a-h** a sulfoxidů **2a-b** a následné karbaniontové transmetalace *o*-3 na α -4.^[a]



Reakce	1	R	5/6 ^[b]				
			-78 °C	-60 °C	-40 °C	-20 °C	0 °C
1	1a ^[c]	CH ₂ TMS	10:1	_ ^[d]	3:1	-	1:5
2	1b	CH ₂ DMVS ^[e]	2:1	-	-	-	1:29
3	1c	CH ₂ <i>t</i> Bu	24:1	12:1	1:1.4	1:6	1:9
4	1d	<i>i</i> Bu	31:1	23:1	3:1	1:46	1:46
5	1e	Bn	1:13	1:10	1:24	1:31	1:10
6	1f	<i>i</i> Pent	1:30	1:75	n. ^[f]	n.	n.
7	1g	Et	1:16	1:13	n.	n.	n.
8	1h	Me	1:24	1:24	n.	n.	n.
9	2a	<i>i</i> Bu	100:0	99:1	3:1	1:3	1:99
10	2b	Et	1:99	1:49	n.	n.	n.

[a] Počáteční podmínky: 0.5 mmol **1** nebo **2**, 0.55 mmol *n*BuLi, 1 mmol TMEDA, THF, -78 °C.

[b] Poměr **5/6** stanoven pomocí integrace ¹H NMR spekter. [c] Výsledky vloženy, ref. [22]. [d] Nestanoveno, jiný sledovaný teplotní rozsah. [e] DMVS = SiMe₂CH=CH₂. [f] n. = nestanoveno, okamžitá α -deprotonace.

Při regioselektivitě metalace s největší pravděpodobností hraje hlavní roli sterické bránění. Ve sloučeninách **1c,d** není α -vodíkový atom dobře přístupný (Schéma 5). Butyllithium prekomplexuje kyslíkový atom sulfonylové skupiny (**7c,d**) a tak je přístup k synklinálně orientovanému α -vodíkovému atomu v tranzitním stavu bráněn methylem (R¹) alkylového řetězce. To umožňuje deprotonaci termodynamicky méně kyselého *ortho*-vodíkového atomu.

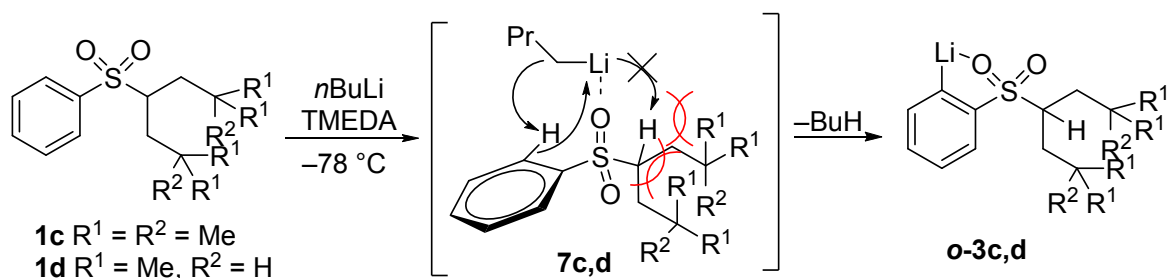


Schéma 5. Návrh mechanismu lithiace sulfonů **1c,d**.

Původně očekávaná α -deprotonace probíhá buď na substrátech bez dalšího větvení (**1g,h**) nebo s větvením více vzdáleným (**1f**) nebo plochým (**1e**), kde může báze jednoduše přistoupit k α -vodíkovému atomu. Obdobné rysy počáteční metalace a transmetalace byly pozorovány u sulfoxidů **2a,b**. To naznačuje, že přímá *ortho*-metalace následovaná transmetalací je obecnějším jevem, který může být potenciálně využit i u sulfidů a fosfin-oxidů.^[29] Typ větvení a jeho vzdálenost od sulfonylové nebo sulfinylové skupiny jsou tedy považovány za hlavní faktory regioselektivity metalace.

Dále byly zkoumány také jiné deriváty sulfonu **1d** (Schéma 6). Při metalaci *ortho*-(trimethylsilyl)fenyl sulfonu **8** bylo zjištěno, že při -78 °C proběhla přímá *ortho*-metalace a generovaný metalovaný sulfon **o-9** transmetaloval při zahřátí obdobně jako sulfon **o-3d** a tím poskytl α -**10**. Bohužel, *ortho,ortho'*-bis(trimethylsilyl)fenyl sulfon je příliš stericky bráněný pro α -deprotonaci lithnými bázemi.

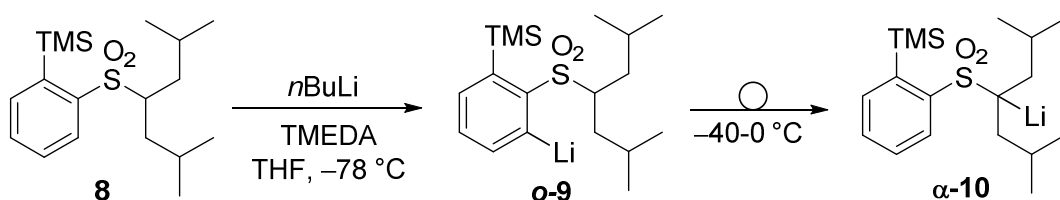


Schéma 6. Metalační selektivita sulfonu **8**.

Postupná dvojnásobná deprotonace sulfonu **1d** byla také prozkoumána, protože dilithiované sulfony by mohly být poté různě synteticky využity (Schéma 7). Deprotonace sulfonu **1d** ukázala, že dilithiované sloučeniny jako **o, α -11** mohou být generovány selektivně počáteční *ortho*-deprotonací a následnou pomalejší α -deprotonací při zahřátí na -40 °C po dobu 30 min.

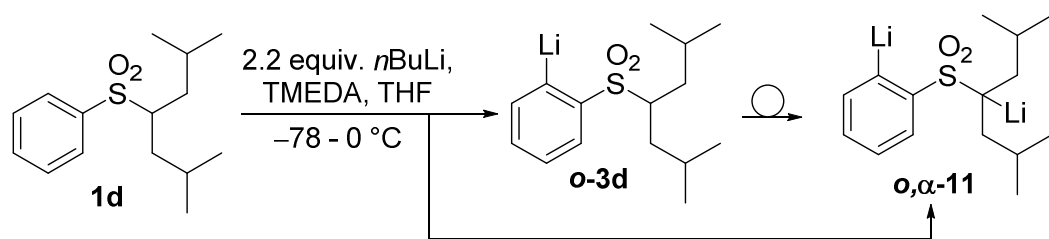


Schéma 7. Dvojnásobná deprotonace sulfonu **1d**.

3.2. Využití vybraných sulfonylových karbaniontů

Regioselektivní deprotonace sulfonu **1d**, která poskytne **o-3d** je synteticky významná. Jeho adice na aldehydy nebo ketony poskytla benzylové alkoholy **12a-e** v dobrém až výborném výtěžku (Schéma 8). Další elektrofilny poskytl reakcí s *ortho*-metalovaným sulfonem **o-3d** funkcionalizované produkty **8** a **13a-c**. Transmetalace karbaniontu **o-3d** na **α-4d** je také synteticky využitelná. Podmínky pro selektivní α -deprotonaci byly optimalizovány a poté byly přidány strukturálně odlišné aldehydy, které poskytly α -(hydroxyalkyl)fenyl sulfony **14a-f**.

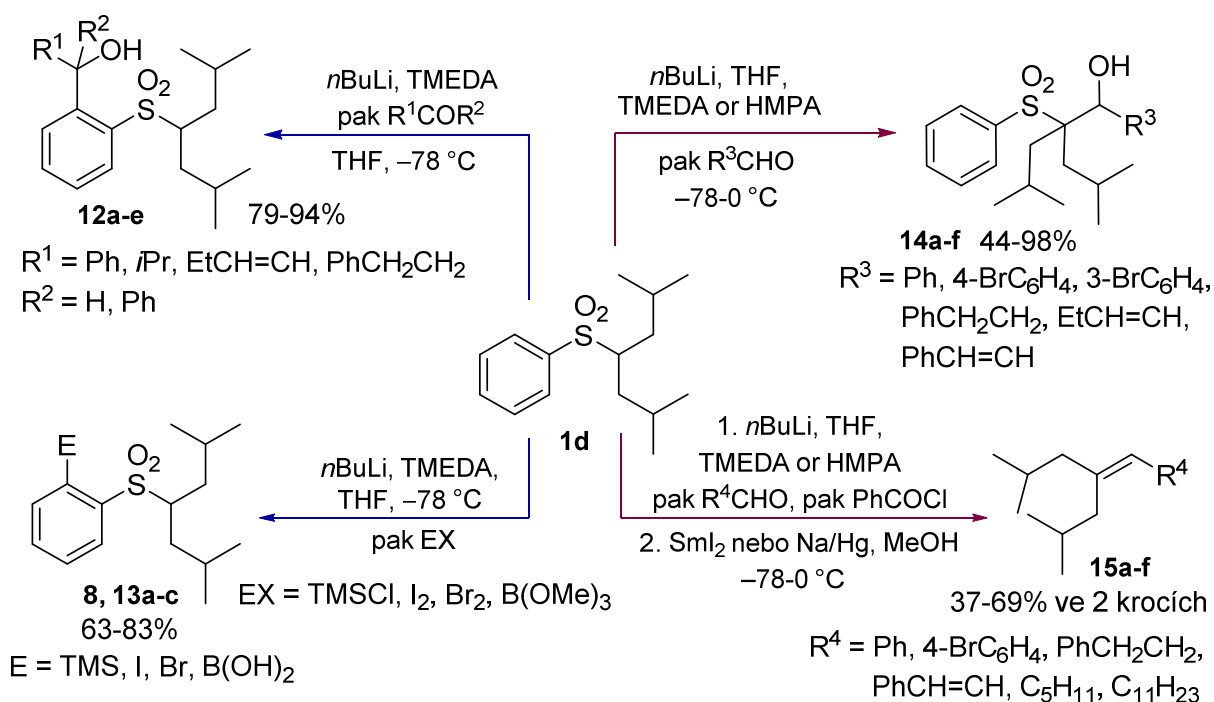


Schéma 8. Reaktivita generovaných *ortho*- a α -sulfonyl karbaniontů.

Juliova reakce je jedním z nejdůležitějších využití metalovaných sulfonů **α-4d** (viz Tabulka 1). Sulfon **α-4d** byl tedy adován na aldehydy. Výsledné alkoxidy byly *in situ* acylovány benzoyl chloridem za vzniku β -benzoyloxy sulfonů v dobrém výtěžku. Reduktivní eliminace pomocí SmI_2 v THF/DMPU nebo Na/Hg v MeOH poskytla olefiny **15a-f**.

ortho,ortho'-Disubstituované alkyl fenyl sulfony byly připraveny „one-pot” syntézou (Schéma 9). Sulfon **1d** byl deprotonován při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté byl přidán TMSCl a reakční směs byla ohřáta na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 min. Deprotonace butyllithiem při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla následně zopakována a do reakční směsi byly posléze přidány strukturálně odlišně elektrofilily. Tento postup vedl k sulfonům **16a-f**.

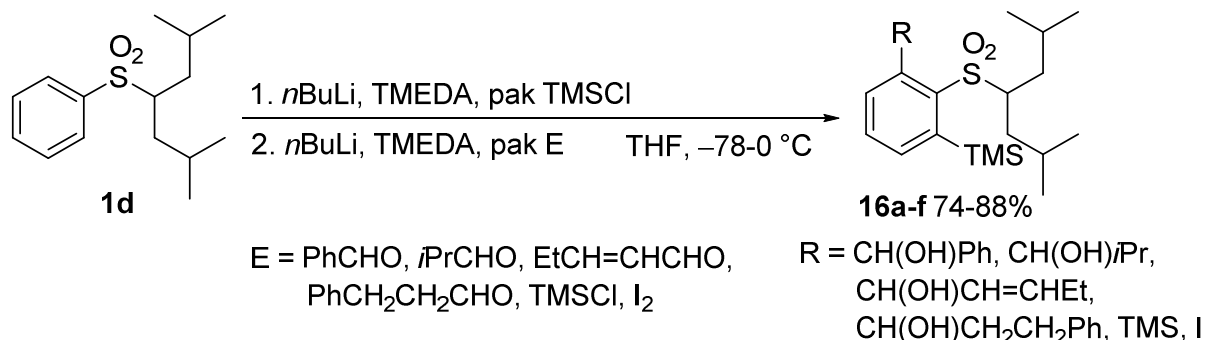


Schéma 9. Příprava *ortho,ortho'*-disubstituovaných alkyl phenyl sulfonů.

S cílem porovnat reaktivitu *ortho*- a α -karbaniontů byl připraven dilithiovaný intermediát ***o,α*-11** s použitím dvou ekvivalentů butyllithia při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (viz Schéma 7) a k takto generovanému intermediátu byl přidán jeden ekvivalent různých aldehydů při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bohužel tyto reakce vedly k neselektivnímu vzniku benzylových alkoholů **12**, α -(hydroxyalkyl)fenyl sulfonů **14** a *ortho,α*-disubstituovaných alkyl fenyl sulfonů.

3.3. Objasnění mechanismu *ortho*→ α transmetalace

Doposud nebylo nic známo o mechanismu *ortho*→ α transmetalace alkyl aryl sulfonů a proto byly navrženy tři možné mechanismy transmetalace (Schéma 10).^[30] Transmetalace aryllithné soli ***o*-3d** na termodynamicky stabilnější α -sulfonylalkyllithnou sůl **α -4d** může probíhat intramolekulárně součinným mechanismem přes čtyřčlenný tranzitní stav **17**. Na druhou stranu musí být vzaty v potaz také dva intermolekulární mechanismy. První možná intermolekulární cesta je založena na součinném přenosu protonu v agregátu^[31] nebo mezi dvěma monomerními jednotkami *ortho*-sulfonylfenyllithné soli ***o*-3d** přes symetrický tranzitní stav **18**. Případně může být *ortho,α*-dilithiovaný intermediát ***o,α*-11** a sulfon **1d** vytvořen intermolekulárním přenosem protonu, který pak může být následován druhým přenosem protonu za vzniku dvou α -sulfonylalkyllithných solí **α -4d**.

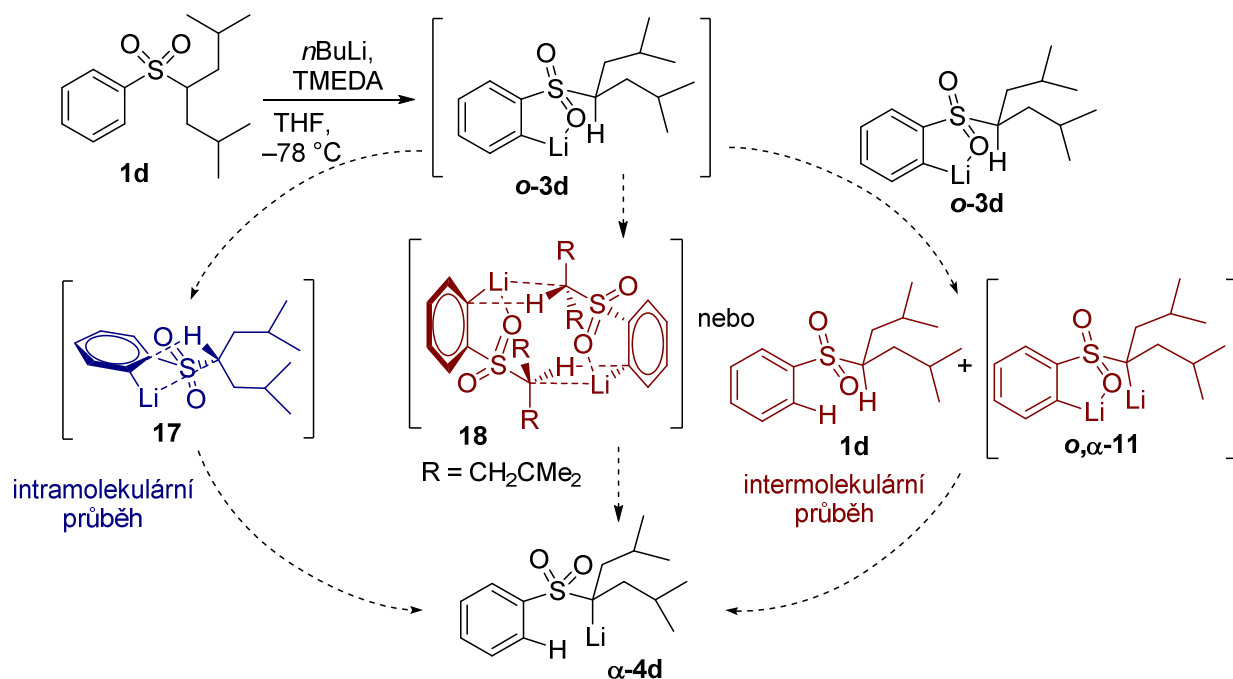
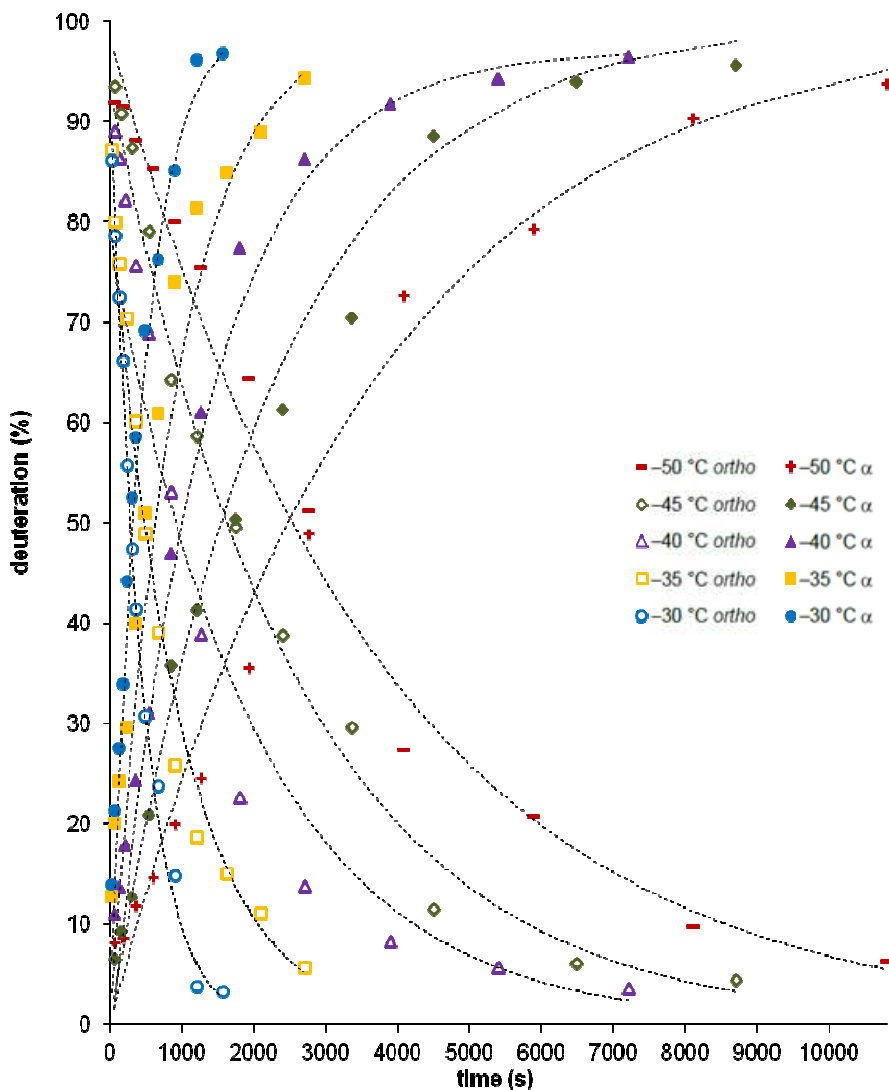


Schéma 10. Možný mechanismus transmetalace *o*-**3d** na α -**4d**.

Mechanismus *ortho*→ α transmetalace *ortho*-sulfonylfenyllithia na termodynamicky stabilnější α -sulfonyl karbaniont byl detailně prostudován. Významné kinetické izotopové efekty byly pozorovány jak při počáteční deprotonaci, tak při *ortho*→ α transmetalaci. Hodnota intramolekulárního kinetického izotopového efektu monodeuterovaného sulfonu **5d** byla stanovena na 41. Aby bylo možné získat více informací o tranzitním stavu, byla provedena kinetická měření transmetalace. Pro tyto kinetické studie sloužil jako substrát sulfon **1d** (Obrázek 2). Ten byl deprotonován butyllithiem v THF v přítomnosti tetramethylethylenediaminu při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzorok reakčních směsí byly po určitém čase převedeny do vialky s deuterovanou vodou. Poměr deuterovaných sloučenin **5d** a **6d** odráží poměr organolithných intermediátů *o*-**3d** a α -**4d** (cf. Tabulka 1). Naměřené rychlosti *ortho*→ α transmetalace odpovídají lépe kinetice prvního řádu. Kinetika transmetalace *o*-**3d** na α -**4d** byla měřena také při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ při třech různých koncentracích. Výsledky měření ukázaly, že s vyšší koncentrací reakční směsi roste také rychlost transmetalace. To odporuje kinetice prvního řádu a naznačuje, že transmetalace neprobíhá intramolekulárně, ale spíše intermolekulárně přes agregáty nebo postupným dvoukrokovým přenosem protonu.



Obrázek 2. Kinetická měření transmetalace sulfonu *o*-**3d** na α -**4d**.

Dále byly vybrány vhodné substráty pro zkřížené experimenty. Zkřížené experimenty potvrdily, že *ortho*→ α transmetalace probíhá alespoň částečně intermolekulárně. Tento výsledek tak ještě více snižuje pravděpodobnost, že transmetalace probíhá intramolekulárním mechanismem přes **17**. Dvě zbývající možnosti intermolekulárního průběhu byly tedy prostudovány.

Dvoukrokový průběh přes dilithný intermediát *o*, α -**11** byl vyloučen, protože separátně generované dilithium *o*, α -**11** nijak neovlivnilo průběh transmetalace. Navíc ani dideuterovaný derivát sulfonu, který by vznikl deuteraací *o*, α -**11**, nebyl detekován GC/+CI-MS analýzou. Proto je nejpravděpodobnější, že *ortho*→ α transmetalace γ -větvených sulfonů jako např. **1d** probíhá intermolekulárním součinným mechanismem přes tranzitní stav **18** nebo podobný dimer (Schéma 10).

3.4. Využití transmetalace v totální syntéze

Na základě předchozích publikovaných výsledků^[9] bylo navrženo nové retrosyntetické rozpojení (Schéma 11), které je založeno na tříkrokové transformaci dikarboxylátu **20** na dihydronepetalakton **19** pomocí hydroborace/oxidace, která je následována hydrolýzou/laktonizací a dekarboxylací. Dikarboxylát **20** by měl být získán protodesilylací allylsilanu **21a**. Olefin **22a** by měl být poté prekurzorem pro výstavbu cyklopentanového skeletu **21a** pomocí tandemové alkoxykarbonylace/oxidativní radikálové cyklizace. Olefin **22a** by měl být připraven pomocí Juliovy reakce z odpovídajícího výchozího sulfonu **1a** a aldehydu **23**.

Příprava dolicholaktonu **24** zahrnuje laktonizaci a dealkoxykarbonylaci allylického alkoholu **25**. Modifikovaná silylová skupina by měla umožnit přímou transformaci silanu **21b** na alkohol **25** pomocí Tamao-Flemingovy oxidace.^[32] Allylsilan **21b** by měl být připraven obdobně jako **21a** z olefinu **22b**.

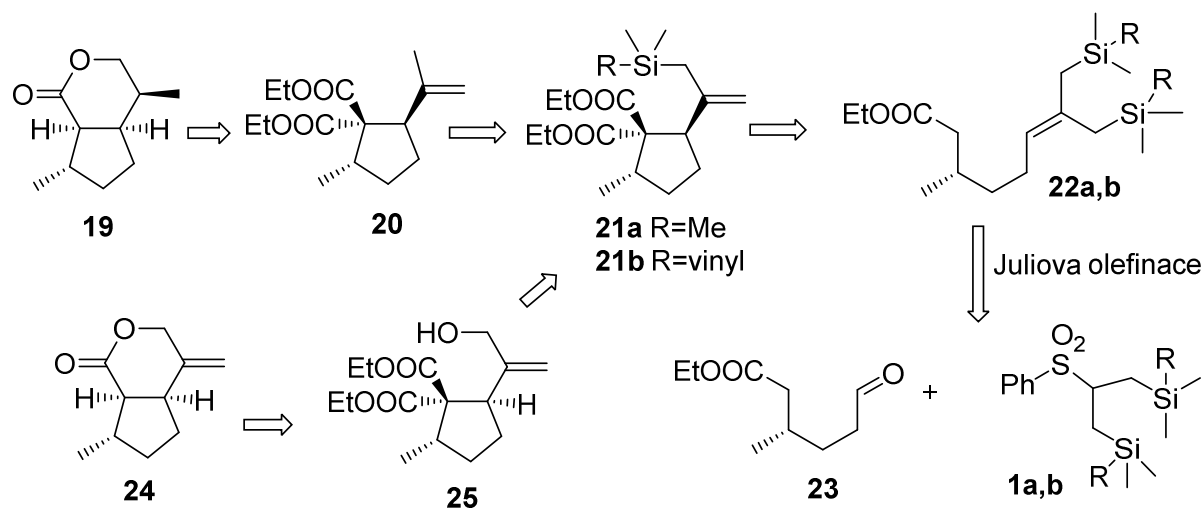


Schéma 11. Retrosyntéza dihydronepetalaktonu **19** a dolicholaktonu **24**.

Sulfony **1a,b** byly α -deprotonovány a následně byl do reakční směsi přidán aldehyd **23**, který byl připraven ozonolýzou esteru **26** (Schéma 12). Vzniklé alkoxydy byly *in situ* acylovány benzoyl chloridem za vzniku β -benzoyloxy sulfonů **27a,b**. Klasická deoxygenace pomocí amalgamovaného sodíku v suchém ethanolu poskytla odpovídající allylsilan **22a,b** v dobrém výtěžku.

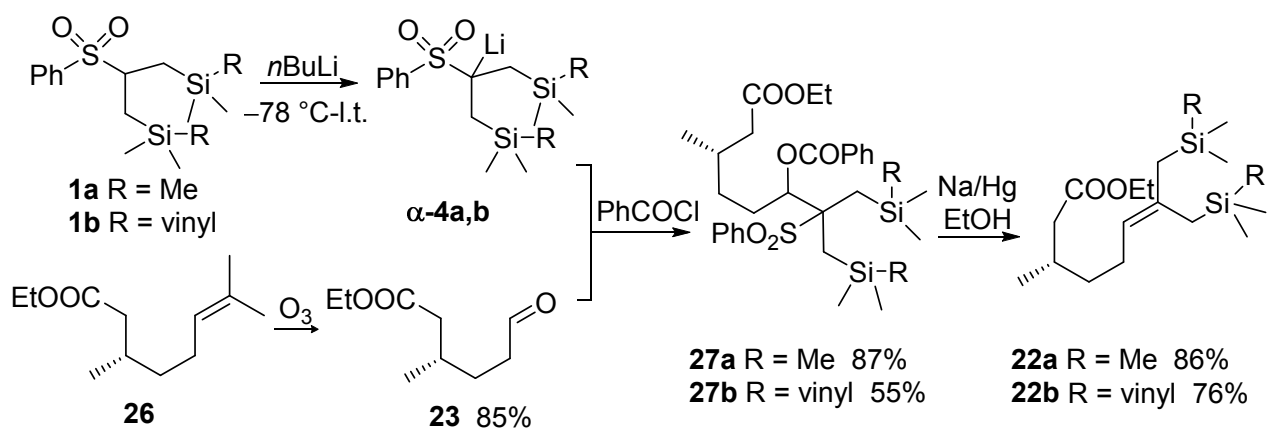


Schéma 12. Příprava olefinů **22a,b**.

Tandemová alkoxykarbonylace/oxidativní radikálová cyklizace za dříve popsáných optimalizovaných podmínek poskytla allylsilany **21a,b** (Schéma 13). Olefiny **22a,b** byly deprotonovány pomocí LiTMP, následně byl přidán ethyl chloroformiát a ferrocenium hexafluorofosfát (**28**).^[9]

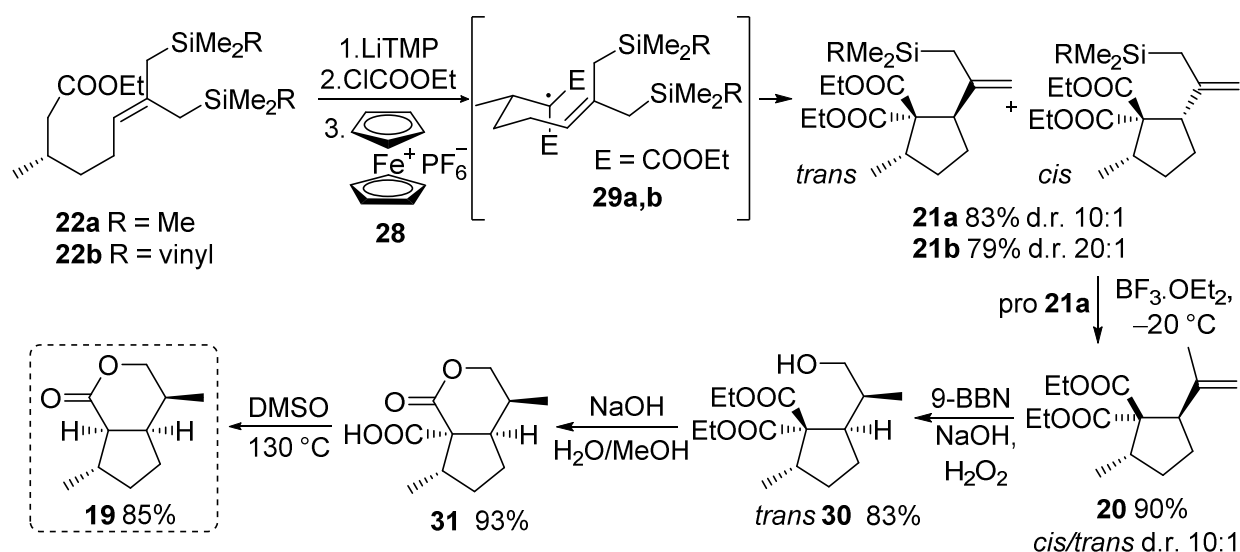


Schéma 13. Totalní syntéza dihydropetalaktonu **19**.

Žádané *trans*-diastereomery **21a,b** byly získány v dobrém výtěžku a mnohem lepší diastereoselektivitě v porovnání s cyklizací monosilylovaného olefinu (d.r. *trans/cis*, 10:1 a 20:1, resp., vs. 2:1^[9]). Diastereomery **21a,b** byly bohužel nedělitelné. Radikálová 5-*exo* cyklizace probíhala s vysokou *trans*-diastereoselektivitou díky energeticky výhodnějšímu židličkovému tranzitnímu stavu **29a,b**. Protodesilylace **21a** pomocí $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ poskytla směs *trans*- a *cis*-dikarboxylátů **20**. Neoddělitelná směs diastereomerů **20** byla použita v následující hydroboraci a oxidaci hydroperoxidovým aniontem za vzniku oddělitelných alkoholů **30**. Hydrolýza poskytla karboxylovou kyselinu **31**, která byla následně podrobena termální

dekarboxylaci za vzniku dihydronepetalaktonu **19**, jehož totální syntéza byla provedena v 10 krocích s celkovým 18% výtěžkem.

Cyklopentan **21b**, nesoucí dimethyl(vinyl)silylovou skupinu, je potenciálně vhodným substrátem pro oxidativní Tamao-Flemingově desilylaci, která by poskytla allylový alkohol **25** (viz Schéma 11). Bohužel reakce za obvyklých podmínek s užitím hydrogenfluoridu draselného v nadbytku trifluoroctové kyseliny^[33] neposkytla žádaný alkohol **25**. Nicméně, allylsilan **21a** může poskytnout dihydroxylaci^[34] a následnou Petersonovou olefinací žádaný product **33** (Schéma 14). Dihydroxylace a následná spontánní laktonizace *trans*-olefinu **21a** s použitím 4 mol.% oxidu osmičelého, *N*-methylmorfolin *N*-oxidu a katalytického množství pyridinu^[35] ve směsi *t*BuOH/acetone/voda (1:1:1) poskytla směs diastereomerů **32** v poměru 6:1. Laktony **32** byly převedeny na opticky čistou látku **33** Petersonovou olefinací v kyselém prostředí.^[36] Ethyl ester **33** byl hydrolyzován pomocí hydroxidu draselného ve směsi methanolu a vody. Karboxylová kyselina **34** byla následně dekarboxylována v dimethyl sulfoxidu při 100 °C za vzniku dolicholaktonu **24** v 91% výtěžku. Dolicholakton **24** byl připraven v 10 krocích a 20% celkovém výtěžku.

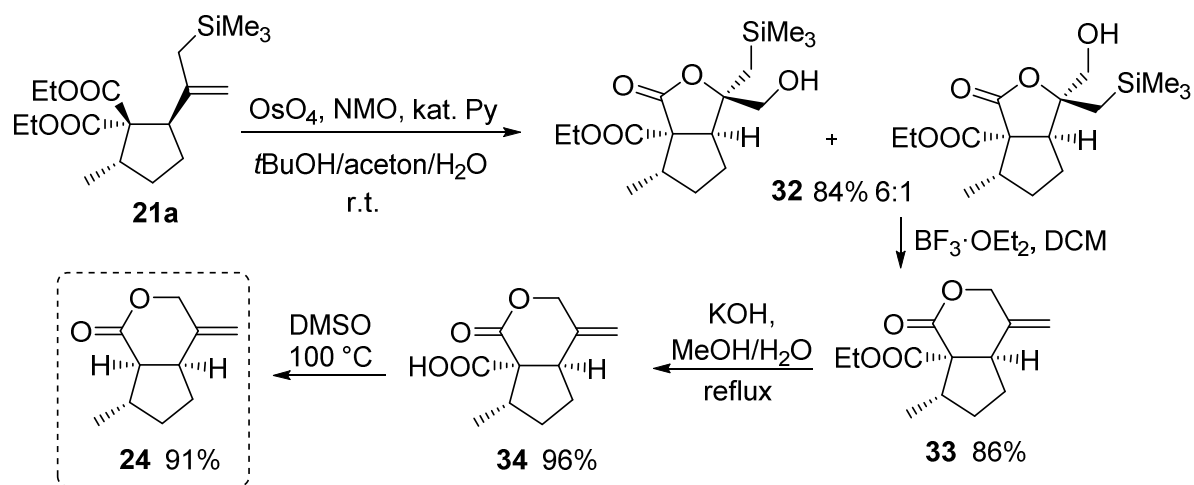


Schéma 14. Syntéza dolicholaktonu **24**.

4. Závěr

Byla objevena překvapivá selektivita metalace alkyl aryl sulfonů a sulfoxidů. Rozsah a omezení *ortho*-metalace byl prozkoumán na různě větvených alkyl aryl sulfonech a sulfoxidech. Sterické bránění je považováno za hlavní faktor zodpovědný za regioselektivitu metalace. Jestliže jsou alkylové jednotky γ -větvené, deprotonace probíhá nejdříve v

termodynamicky méně kyselé *ortho*-pozici. Původně očekávaná α -deprotonace probíhá, pokud substrát nemá žádné další větvení nebo pokud je větvení vzdálenější.

ortho-Karbanionty transmetalují na α -karbanionty při zahřátí. Stupeň větvení určuje také počáteční teplotu transmetalace. Podobné rysy počáteční metalace a transmetalace byly pozorovány pro sulfony i sulfoxidy. To naznačuje, že je to jev obecnější, který může být potenciálně využit i u sulfidů a fosfin-oxidů.

Oba typy karbaniontů byly využity jako nukleofily. *ortho*-Karbanionty poskytly různé *ortho*-substituované aryl sulfony, zatímco α -karbanionty, které byly připraveny transmetalací, byly využity v Juliově olefinaci.

Mechanismus *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalace byl detailně prostudován. Významné kinetické izotopové efekty byly pozorovány jak při počáteční deprotonaci, tak při *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalaci. Výsledky kinetických měření transmetalace potvrdily, že reakční rychlosti *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalace lépe odpovídají kinetice prvního řádu, ale na druhé straně vykazují jasnou koncentrační závislost. Zkřížené experimenty potvrdily, že *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalace probíhá intermolekulárně. Dvoukrokový průběh prostřednictvím dilithných intermediátů byl vyloučen s ohledem na výsledky reakcí v přítomnosti separátně generovaných dilithiovaných sulfonů. Na základě těchto výsledků je nejpravděpodobnější, že *ortho* $\rightarrow\alpha$ transmetalace γ -větvených sulfonů probíhá součinným intermolekulárním mechanismem.

Byla vyvinuta selektivnější a efektivnější totální syntéza iridoidů. Modifikovaný olefin nesoucí další objemnou silylovou skupinu byl připraven z odpovídajícího sulfonu Juliovou reakcí. Žádaný silylovaný *trans*-cyklopentyl dikarboxylát byl získán alkoxykarbonylací/oxidativní radikálovou cyklizací s mnohem lepší 10:1 diastereoselektivitou ve srovnání s dříve popsanou 2:1 diastereoselektivitou cyklizace monosilylovaného olefinu. Hlavní nedostatky dříve publikované syntézy byly tedy odstraněny. Silylovaný *trans*-cyklopentyl dikarboxylát slouží jako výchozí bod pro syntézu iridoidů.

Syntéza dihydronepetalaktonu byla provedena v deseti krocích a v 18% celkovém výtěžku, zatímco dolicholakton byl připraven v deseti krocích a ve 20% výtěžku. Příprava dalších iridoidů je možná obměnou výše popsané syntézy.

Curriculum Vitae

- since 2010 Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague
PhD project: *A New Carbanion Rearrangement of Sulfur Compounds and Its Application*
Supervisor: Dr. habil. Ullrich Jahn
- 2008 – 2010 **Masters degree**, Institute of Chemical Technology, (ICT Prague)
Faculty of Chemical Technology
Diploma thesis: *New Heterocyclic Compounds for Molecular Electronics*,
Supervisor: Prof. Jiří Svoboda
- 2005 – 2008 **Bachelors degree**, Institute of Chemical Technology, (ICT Prague)
Faculty of Chemical Technology
Bachelors thesis: *Synthesis of 2- and 5-Phenylbenzothiophene Derived Liquid Crystals*, Supervisor: Prof. Jiří Svoboda

List of Publications / Seznam publikací

- L. Řehová, U. Jahn: "Elucidation of the Reaction Mechanism of *ortho* → α Transmetalation Reactions of Alkyl Aryl Sulfone Carbanions" *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 4610-4623.
- L. Řehová, I. Císařová, U. Jahn: "The Divergent Reactivity of Alkyl Aryl Sulfones with Bases: Selective Functionalization of *ortho*-Aryl and α -Alkyl Units Enabled by a Unique Carbanion Transmetalation" *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 1461-1476.
- V. Kozmík, A. Henke, L. Řehová, M. Kurfurst, M. Slabochová, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová: "Liquid Crystalline Benzothiophene Derivatives. Part 2: 2,5- Disubstituted Benzothiophenes" *Liquid Crystals* 2011, 38, 1245-1261.
- A manuscript presenting the total synthesis of iridoids is in preparation.

Conference contributions / Konferenční příspěvky

- **2010-2014** Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry, Czech Republic, *posters*
- **2013** ESOC, 18th European Symposium on Organic Chemistry, Marseille, France, *poster*
- **2013** Vltava 2013, 4th French-Czech Chemistry Meeting, Prague, Czech Republic, *oral communication*

- **2012** French-Czech Meeting on the Chemistry of Biomolecules organised by IBMM Teams, Montpellier, France, *poster*
- **2012** Challenges in Organic Chemistry and Chemical Biology (ISACS7), Edinburgh, United Kingdom, *poster*
- **2011** XXIII Conference on Advances in Organic Chemistry Synthesis (CAOS 2011), Hradec Králové, Czech Republic, *poster*

7. References / Použitá literatura

- [1] B. Dinda, D. R. Chowdhury, B. C. Mohanta, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 765–796.
- [2] R. Tundis, M. R. Loizzo, F. Menichini, G. A. Statti, F. Menichini, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 399–420.
- [3] B. Dinda, S. Debnath, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 159–222.
- [4] C. A. Boros, F. R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173–1246.
- [5] R. B. Bates, E. J. Eisenbraun, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3420–3424.
- [6] U. Pagnoni, A. Pinetti, R. Trave, L. Garanti, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1375.
- [7] I. Fleming, N. K. Terrett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2645–2650.
- [8] I. Fleming, N. K. Terrett, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5103–5104.
- [9] U. Jahn, P. Hartmann, E. Kaasalainen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 257–260.
- [10] J. Uenishi, T. Iwamoto, M. Ohmi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1237–1240.
- [11] J. Uenishi, M. Ohmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2756–2760.
- [12] T. Kercher, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 805–812.
- [13] T. Kercher, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4200–4201.
- [14] K. K. Wang, S. Dhumrongvaraporn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1007–1010.
- [15] I. E. Markó, J. Pospíšil, in *Science of Synthesis* (Ed.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **2009**, pp. 105–160.
- [16] R. Dumeunier, I. E. Markó, in *Modern Carbonyl Olefination* (Ed.: T. Takeda), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 104–150.
- [17] F. Martinelli, A. Palmieri, M. Petrini, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1032–1045.
- [18] M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixão, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668–2679.
- [19] A.-N. R. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018–2033.
- [20] J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**.
- [21] M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393.
- [22] B. Puget, U. Jahn, *Synlett* **2010**, 2579–2582.
- [23] M. Wessels, V. Mahajan, S. Boßhammer, G. Raabe, H.-J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2431–2449.
- [24] H.-J. Gais, J. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1529–1532.
- [25] J. Vollhardt, H.-J. Gais, K. L. Lukas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 610–611.
- [26] M. G. Cabiddu, S. Cabiddu, C. Fattuoni, C. Floris, G. Gelli, S. Melis, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *70*, 139–143.
- [27] M. G. Cabiddu, S. Cabiddu, C. Fattuoni, C. Floris, G. Gelli, S. Melis, *Synthesis* **1993**, 41–42.
- [28] L. Řehová, I. Císařová, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1461–1476.
- [29] S. G. Mahamulkar, I. Císařová, U. Jahn, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 793–799.
- [30] L. Řehová, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4610–4623.
- [31] F. Bosold, P. Zulauf, M. Marsch, K. Harms, J. Lohrenz, G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1455–1457.
- [32] G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.
- [33] E. C. Tongco, *Synthesis* **1997**, 1081–1084.
- [34] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [35] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [36] D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, *38*, 1–223.