

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie

**Vývoj syntézy výchozí sloučeniny pro
přípravu protoilludanu**

Aleš Korotvička

Bakalářská práce

Praha 2006

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně a uvedl všechny použité literární prameny.

V Praze, 7.5.2006



Obsah

Seznam zkratek	4
Poděkování	5
1. Uvedení do problematiky	6
1.1. Úvod	6
1.2. Známé přípravy protoilludanového skeletu	8
1.2.1. Syntéza protoilludanového skeletu založená na [4 + 2] cykloadici (Diels-Alderova reakce)	8
1.2.2. Syntéza protoilludanového skeletu založená na fotochemické [2 + 2] cykloadici	9
1.2.3. Příprava protoilludanového skeletu pomocí intramolekulární [2+2+2] cykloadice	10
1.3. Biologická aktivita vybraných protoilludanů	11
1.4. Návrh syntézy sloučenin s protoilludanovým skeletem	13
2. Cíl práce	15
3. Výsledky a diskuze	16
4. Experimentální část	20
4.1. Obecné metody	20
4.2. Syntéza látek	21
5. Závěr	25
6. Použitá literatura	26

Seznam zkratek

ADP	adenosindifosfát
Cp	cyklopentadienyl
DMSO	dimethylsulfoxid
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie (gas chromatography)
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
PCC	pyridinium chlorochromát
THF	tetrahydrofuran
TBDMS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
MS	hmotnostní spektrometrie
IČ	infračervená spektroskopie

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval Prof. Martinu Kotorovi, CSc za vedení mé bakalářské práce, spoustu užitečných rad a zasvěcení do některých syntetických aplikací.

Mě díky též patří Mgr. Davidu Nečasovi a Matyáši Turskému za seznámení s prací v chemické laboratoři a získání mnoha dalších zkušeností. Dále děkuji Mgr. Štěpánce Jankové za měření NMR spekter a všem lidem z laboratoří č.18 a č.142 za přátelský pracovní kolektiv.

1. Uvedení do problematiky

1.1. Úvod

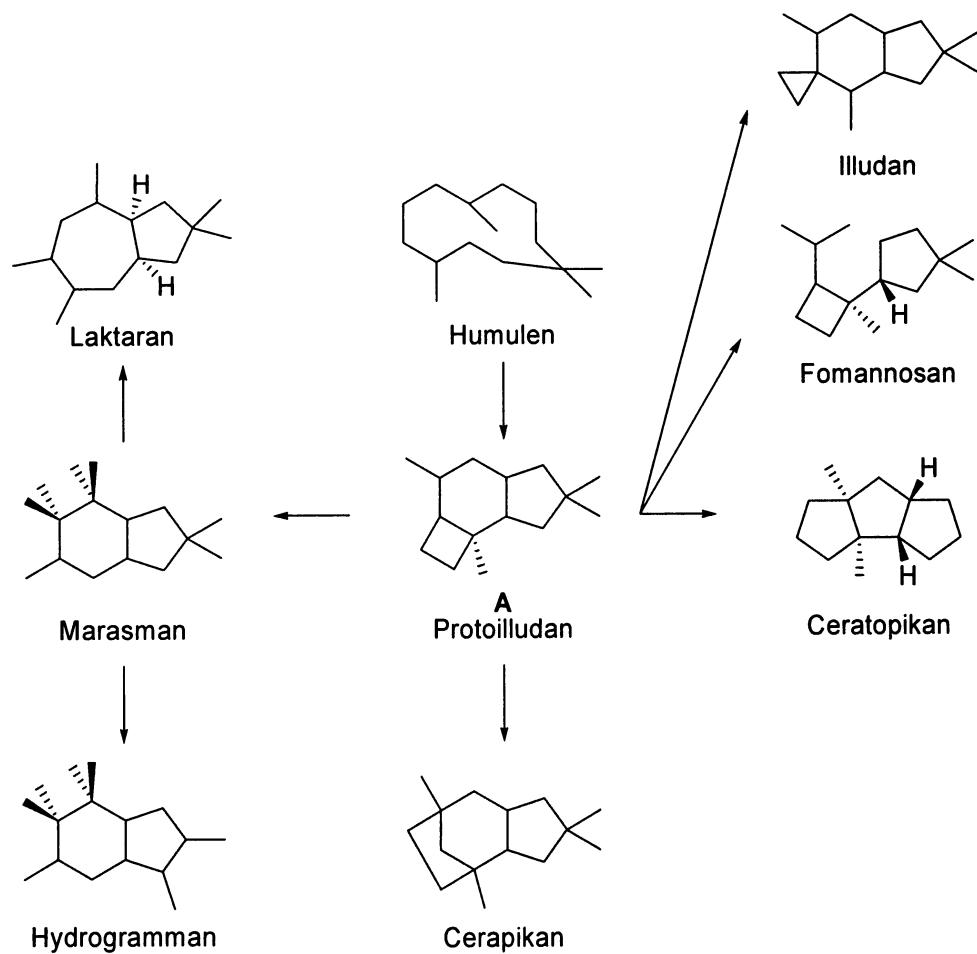
Plísně a bakterie produkují veliké množství různých sekundárních metabolitů. Tyto látky často mohou být využitelné k různým účelům. Spektrum jejich aplikací je poměrně široké a neustále rychle roste. Od poloviny 50. let 20. století, kdy začal být vyráběn penicilin, je založena celá řada průmyslových výrob na využití různých druhů mikroorganismů, které lze pěstovat ve velkých objemech. Jedná se zejména o výrobu antibiotik, imunosupresiv a fytotoxinů.

Bakterie jsou prokaryotické organismy a jejich metabolismus se proto liší od metabolismu eukaryotických buněk. Obecně vzato mají plísně příbuznější metabolismus lidskému organismu.¹ Je známo mnoho metabolitů izolovaných z plísní, které jsou aplikovány v lékařství jako ekvivalenty přírodních látek, případně jsou využívány v dalším zpracování jako výchozí látky pro výrobu řady farmaceutických přípravků.

Vyšší houby, které tvoří makroskopické plodnice jsou často ohroženy jinými organismy, neboť jim mohou posloužit jako potrava. Jedním ze způsobů ochrany je produkce toxinů. Například houby patřící do skupiny *Basidiomykotina* produkují toxicke seskviterpeny s protoiludanovým skeletem A (schéma 1).² Tyto látky jsou pak biochemickými transformacemi přeměňovány na velké množství dalších seskviterpenoidních sloučenin.

Ze schématu 1 je zřejmé, že základní strukturní jednotkou je protoilladan A, ze kterého dochází k tvorbě celé řady dalších seskviterpenů.¹ Tyto seskviterpeny pak také mohou vykazovat protiplísňové, antibakteriální, cytotoxické a inhibiční vlastnosti.

Schéma 1



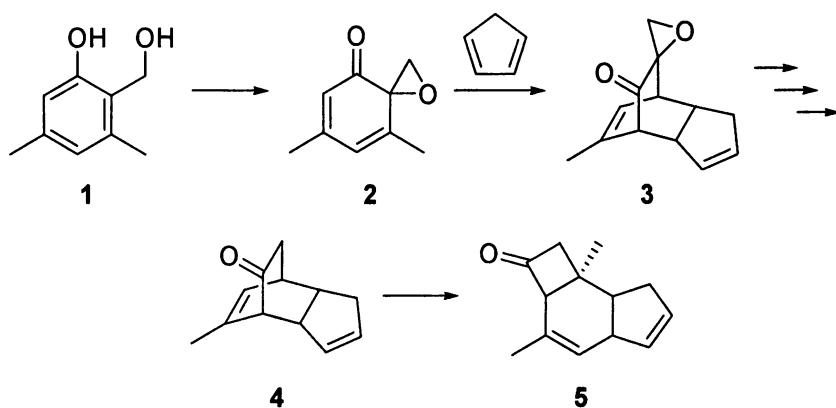
1.2. Známé přípravy protoilludanového skeletu

Pro syntézu protoilludanového skeletu bylo zatím vypracováno několik syntetických postupů založených na různých klíčových reakcích. Tyto postupy je možné rozdělit do tří skupin: a) Diels-Alderova reakce a fotochemický přesmyk, b) fotochemická [2+2]-cykloadice a c) intramolekulární cyklotrimerizace endiynu.

1.2.1. Syntéza protoilludanového skeletu založená na [4 + 2] cykloadici (Diels-Alderova reakce)

Tato syntéza byla založena na selektivní oxidaci 4,6-dimethylsalicylalkoholu **1** jodičnanem sodným za vzniku spiroketodienu s epoxidovým kruhem **2** (schéma 2).³ Tento konjugovaný dien byl použit pro stereoselektivní Diels-Alderovu reakci s cyklopentadienem za vzniku převážně isomeru **3**. Získaný adukt **3** byl sledem několika reakcí převeden na tricyklickou sloučeninu **4**. Jejím fotochemickým přesmykem doprovázeným 1,3-acylovým posunem došlo ke vzniku ketonu **5** s protoilludanovým skeletem.

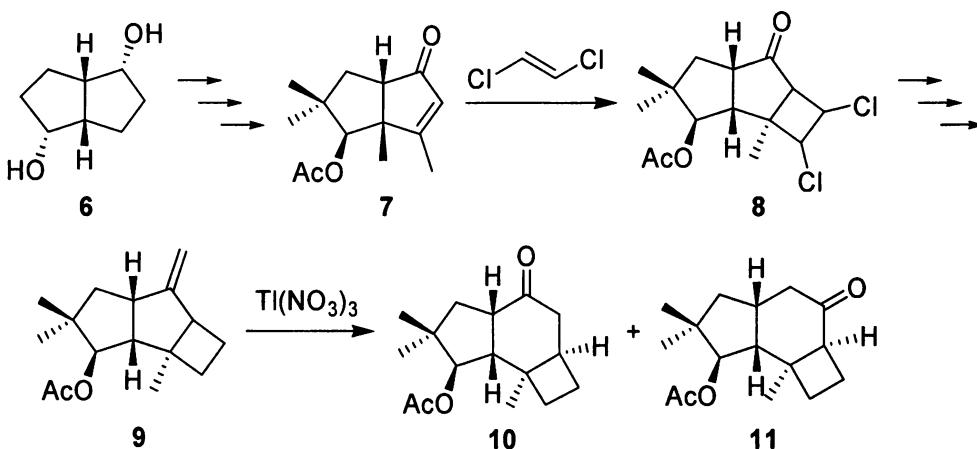
Schéma 2



1.2.2. Syntéza protoilludanového skeletu založena na fotochemické [2 + 2] cykloadici

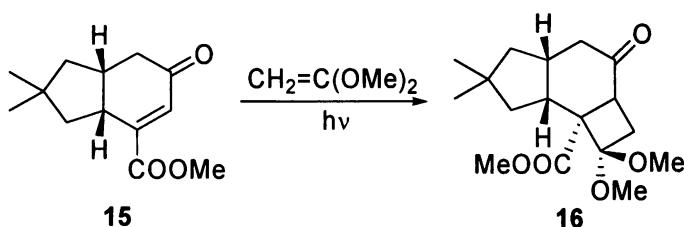
Tato metoda vycházela z komerčně dostupného 1,5-cyklooctadienu, který je (Pt^{2+} katalyzátor) cyklizován a oxidován na *cis*-oktahydropentalen-1,4-diol **6** (schéma 3).⁴ Tento diol byl pak sledem několika reakcí převeden na keton **7**. Fotochemickou cykloadicí *trans*-1,2-dichlorethenu na enon **7** byla získána sloučenina s cyklobutanovým kruhem **8**. Sledem několika dalších reakcí, které zahrnují chránění a odchránění karbonylové skupiny, dehalogenaci, hydrogenaci a Wittigovu reakci byl získán prekurzor **9**. Ten byl expanzí kruhu, katalyzovanou $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ přeměněn na směs dvou látek s protoilludanovým skeletem **10, 11**.

Schéma 3



Další možný postup byl založený na fotochemické [2+2] cykloadici hexahydroindenonu s 1,1-dimethoxyethenem (schéma 4).⁵ Tento postup byl aplikován při reakci elektronově chudého enonu **15** s elektronově bohatým dimethoxyethenem za vzniku látky **16** s protoilludanovým skeletem. Meziprodukt **16** byl převeden na celou řadu různě substituovaných illudanů.

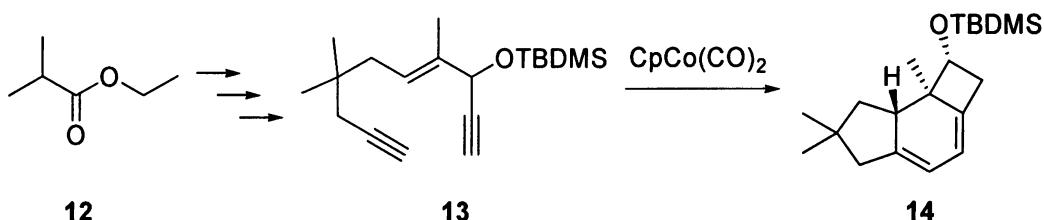
Schéma 4



1.2.3. Příprava protoilludanového skeletu pomocí intramolekulární [2+2+2] cykloadice

V této metodě bylo pro syntézu základního skeletu využito intramolekulární cykloadiční reakce systému tří násobných vazeb vyvolané použitím stechiometrického množství cyklopentadienylového komplexu kobaltu. Výchozí endiyn 13 byl připraven několikastupňovou syntézou z ethylisobutyryátu 12 (schéma 5).⁶ [2+2+2] cykloadice meziproduktu 13 byla zprostředkována $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Vzniklá tricyklická sloučenina 14 byla dále převedena pomocí oxidačních a redukčních reakcí na illudol.

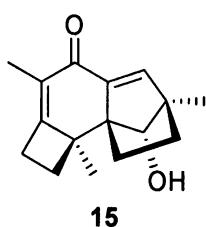
Schéma 5



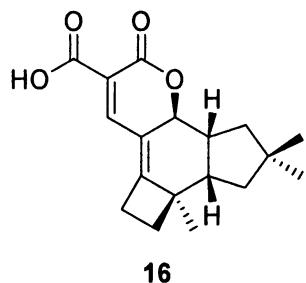
1.3. Biologická aktivita vybraných protoilludanů

Protoilludany patří do třídy seskviterpenoidních sloučenin vykazující různou biologickou aktivitu. Mnohé z nich mají například antibakteriální, cytostatické či jiné účinky.¹

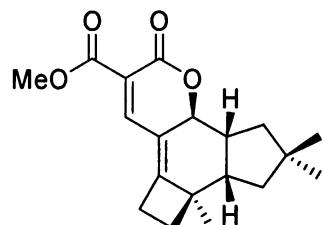
Radulon A **15** je derivát protoilludanu, který silně inhibuje seskupování krevních destiček v lidském organismu vyvolané ADP. Předpokládá se, že podstata inhibice je založena na neselektivní reakci sulfhydrylových a aminových skupin cysteinových a lysinových jednotek receptorů a bílkovin účastnících se signální transdukce. Mimo to radulon A vykazuje cytotoxické a antimikrobiální účinky.⁷



Další sloučeninou s protoilludanovým skeletem, která má biologické účinky je lentinellová kyselina **16**. Tato látka má antibakteriální, cytotoxickou a nízkou antifungální aktivitu. Není bez zajímavosti, že její methylester **17** vykazuje vysokou antifungální aktivitu, ale postrádá antibakteriální účinky.⁸

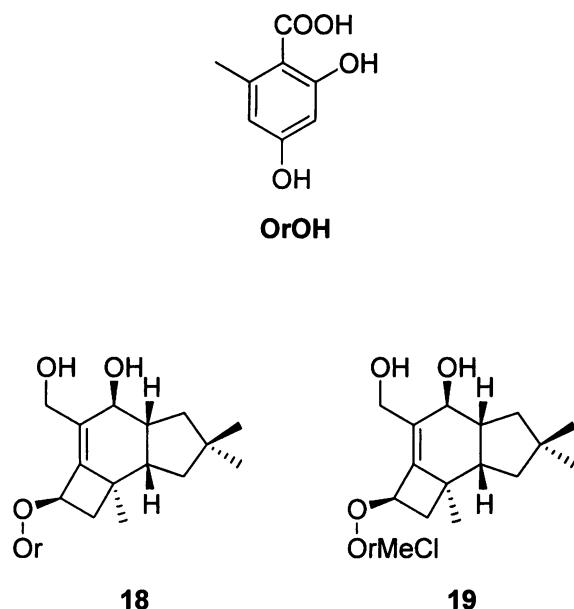


16

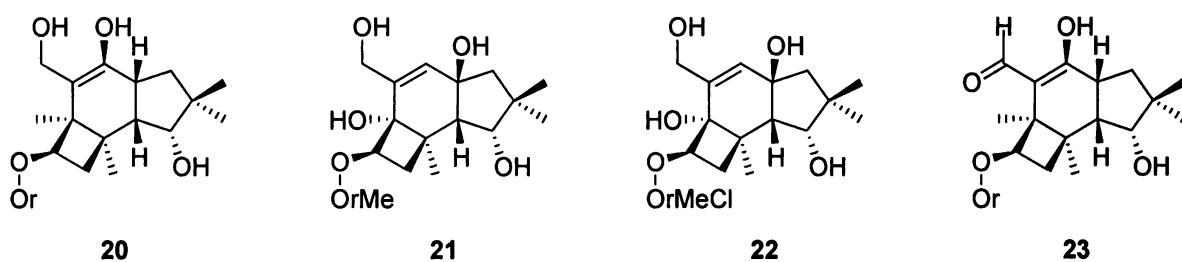


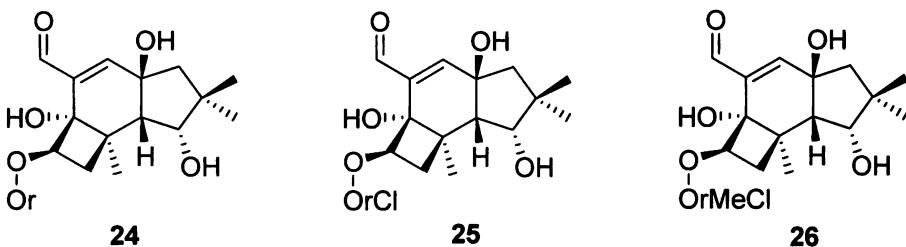
17

Bylo pozorováno, že houba *Armillaria mellea* produkuje celou řadu obranných látok proti bakteriím, jež ji napadají.⁹ Tyto látky jsou zdrojem celé řady protoilludanových esterů, které mají antibakteriální účinky. Většinou se jedná o estery kyseliny orselinové (**OrOH**) a jejich chlorovaných derivátů (**OrClOH** a **OrMeClOH**). Typickými představitelem je armillyl orselinát **18** a chlorovaný derivát arnamiol **19**.¹



Ze stejného druhu plísně byla izolována i řada dalších esterů s kyselinou orselinovou nebo jejích chlorovaných derivátů s antibakteriálními účinky. Jedná se například o melleolid B, C, D, H (20, 21, 22, 23) a melledonal A, B a C (24, 25, 26).



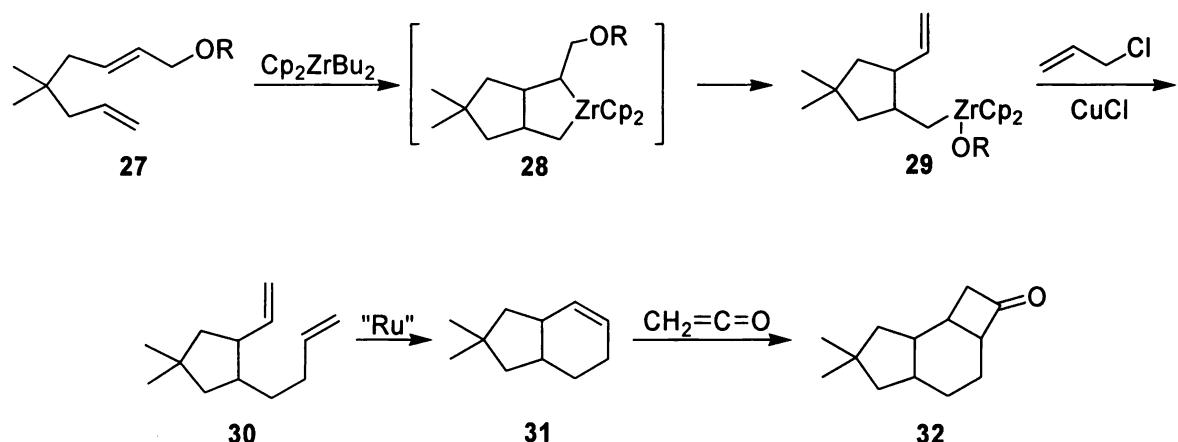


1.4. Návrh syntézy sloučenin s protoilludanovým skeletem

V kapitole 1.2. bylo ukázáno, že protoilludany je možné připravit několika způsoby. Nicméně tím nejsou syntetické metody vyčerpány. Jeden z dalších možných postupů, zatím nevyzkoušených, by mohl být založen na využití zirkoniové chemie. Nedávno bylo ukázáno, že zirkoniová chemie může být s úspěchem využita při syntéze terpenoidních sloučenin, jako například isomerů 3-methoxy-16-ketoestronu¹⁰ nebo androstendionu.¹¹

Navrhovaná syntéza protoilludanů je založena na použití ochráněného oktadienolu jako výchozí klíčové látky (schéma 6). V prvním kroku by reakce ochráněného oktadienolu s Cp_2ZrBu_2 (Negishiho čnidlo) měla poskytnout alkylzirkoničitou sloučeninu,¹² která by reakcí s allylchloridem v přítomnosti katalytického množství CuCl ¹³ měla poskytnout dien. V dalším kroku by intramolekulární methateze dvojních vazeb katalyzovaná karbenovými komplexy ruthenia (tzv. Grubbsovy katalyzátory, například $[\text{P}(c\text{-hex})_3]_2\text{Ru}(\text{=CHPh})\text{Cl}_2$) měla poskytnout cyklohexen. Tvorba cyklobutanového kruhu by měla být provedena [2+2] cykloadicí cyklohexenu s ketenem. Ketoskupina by měla být zredukována na alkan za použití standardních metod (např. Kižněr-Wolfova nebo Clemmensenova redukce).¹⁴

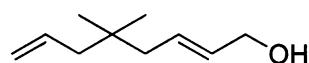
Schéma 6



Otevřenou otázkou samozřejmě zůstavá stereoselektivita některých reakčních kroků. Předpokládá se, že průběh těchto reakcí bude možné ovlivnit vhodnými reakčními podmínkami.

2. Cíl práce

Cílem této práce bylo vypracovat metodu pro přípravu oktadienolu (struktura je uvedena níže), který by měl sloužit jako výchozí látka pro syntézu sloučenin s protoilludanovým skeletem. Tato příprava měla být založena na využití co nejjednodušších syntetických operací založených na použití klasické organické chemie a za použití minimálního počtu reakčních kroků.

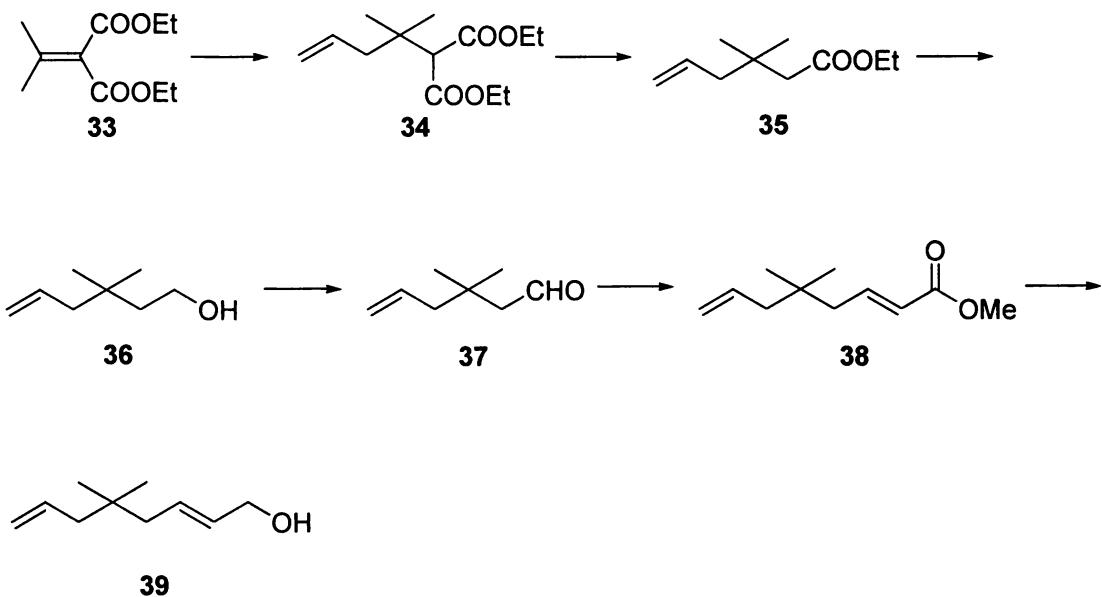


3. Výsledky a diskuze

Syntézu klíčového meziproduktu **39**, který by měl sloužit jako výchozí látka k cyklizaci pomocí organokovových činidel je uvedena na schématu 7. Z obecného hlediska bylo předpokládáno, že příprava klíčového meziproduktu **39** by měla být připravena sledem následujících reakcí:

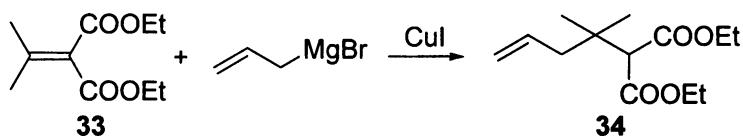
- allylace dvojné vazby alkylidenmalonátu konjugovanou adicí vhodného organokovového činidla (**33** → **34**),
- dekarboxylace malonátu (**34** → **35**),
- redukce esteru na alkohol (**35** → **36**),
- oxidace alkoholu na aldehyd (**36** → **37**),
- prodloužení řetězce a zavedení dvojné vazby Wittigovou reakcí (**37** → **38**),
- redukce nenasyceného esteru na allylový alkohol (**38** → **39**).

Schéma 7



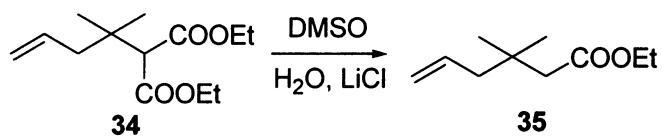
Syntéza klíčového meziproduktu pro přípravu látek s protoilludanovým skeletem vychází z komerčně dostupného diethyl-isopropylidenmalonátu **33**. V prvním kroku byla provedena konjugovaná adice allylmagnesiumbromidu katalyzovaná CuI za vzniku malonátu **34** (schéma 8).¹⁵ Reakce byla provedena opakováně a vždy proběhla dle očekávání s obvyklým výtěžkem kolem 90 %. Problémy se vyskytly pouze během izolace produktu z reakční směsi. Jelikož dělení vodné a organické fáze probíhalo špatně, bylo nutné vzniklou směs přefiltrovat přes křemelinu. Tím došlo k odstranění anorganických zbytků, které měly nepříznivý vliv na dělení fází.

Schéma 8



Dalším krokem byla dekarboxylace malonátu **34** na ester **35** (schéma 9).¹⁶ Přestože tato reakce byla popsána jako jednoduchý krok, jsem se při jejím provádění setkal s řadou problémů. Po vyzkoušení celé řady různých podmínek a dokonce i pokusů urychlit ji pomocí mikrovlnného záření, které však nepřineslo kýžený efekt, byla dekarboxylace prováděna 20 hodinovým refluxováním v DMSO s přídavkem vody. Při extrakci reakční směsi hexanem však docházelo k tvorbě nedělitelné emulze a proto ji bylo nutné několikrát opakovat. Přes veškerou snahu se výtěžek dekarboxylace v jednotlivých reakcích velmi lišil a zpravidla se pohyboval v rozmezí 30-70% (po vakuové destilaci).

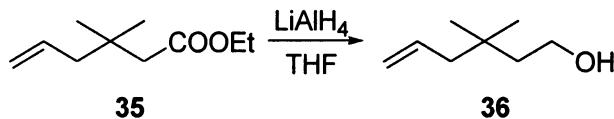
Schéma 9



V dalším kroku byl ester **35** redukován pomocí LiAlH₄ na alkohol **36** (schéma 10).

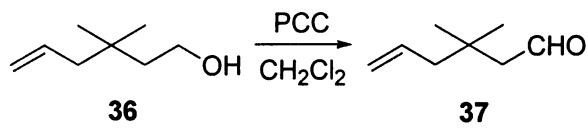
Reakce byla prováděna v bezvodém THF a pod inertní atmosférou. Reakce probíhala téměř kvantitativně a její izolované výtěžky se pohybovaly okolo 90%.

Schéma 10



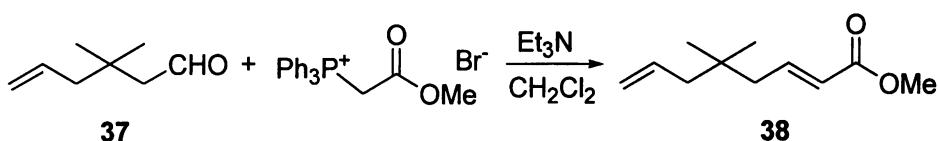
Alkohol **36** byl oxidován pomocí pyridinium chlorochromátu (PCC) v bezvodém dichlormethanu, v přítomnosti silikagelu pod inertní argonovou atmosférou na aldehyd **37** (schéma 11). Surový aldehyd získaný při izolaci byl nestabilní, zřejmě díky stopám solí chromu, které katalyzovaly jeho oxidaci vzdušným kyslíkem na karboxylovou kyselinu. Proto bylo nutné surový aldehyd ihned po izolaci předestilovat a uchovávat v mrazícím boxu (-18 °C). Nízká stabilita aldehydu **37** může být jedním z důvodů, proč se výtěžky pohybovaly kolem 50 %.

Schéma 11



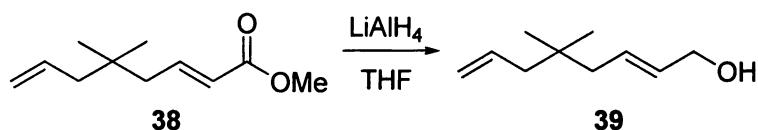
Získaný aldehyd **37** byl Wittigovou reakcí s (karbomethoxymethyl)-trifenylfosfoniumbromidem v přítomnosti triethylaminu jako báze převeden převážně na *trans* ester **38** (schéma 12). Poměr *trans/cis* izomerů byl přibližně 19/1 podle GC. Ester **38** získaný izolací z reakční směsi ve výtěžku 96 % byl dostatečně čistý (cca 95 %) pro použití do dalšího kroku bez dodatečného čištění.

Schéma 12



Posledním krokem byla redukce esteru **38** pomocí LiAlH_4 v THF na alkohol **39** (schéma 13). Redukce proběhla zcela podle očekávání a cílový alkohol byl získán ve výtěžku 86 % v dostatečné čistotě jednoduchou izolací z reakční směsi.

Schéma 13



4. Experimentální část

4.1. Obecné metody

Infračervená spektra byla změřena v chloroformu na spektrofotometru Nicolet Avatar 370FTIR při teplotě 23 °C. ^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla měřena přístrojem Varian UNITY 400 INOVA (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 100.6 MHz) v CDCl_3 za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu. Hmotnostní spektra byla změřena přístrojem Shimadzu GCMS-QP2010. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na deskách fy Merck, typ 5554, s vrstvou silikagelu Kieselgel 60 F₂₅₄. Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl použit silikagel fy Fluka (Silica gel 60), a to padesátinásobek hmotnosti chromatografované směsi, pokud není uvedeno jinak. Roztoky byly odpařovány za sníženého tlaku při teplotách do 55 °C. Rozpouštědla byla sušena a destilována. THF byl předestilován z benzofenonketylu sodíku a uchováván pod argonem. CH_2Cl_2 byl předestilován z CaH_2 a uchováván pod argonem. Ostatní rozpouštědla (pentan, hexan, diethylether a dimethylsulfoxid) byla použita bez dalších úprav. Pentan a LiCl byly od firmy Lachema. Dále byly použity diethyl isopropylidenmalonát a PCC od firmy Fluka. Roztoky LiAlH₄ v THF a allylmagnesiumbromidu v etheru, (karboxymethoxymethyl)-trifenylfosfoniumbromid byly dodány firmou Sigma-Aldrich.

4.2. Syntéza látek

Příprava diethyl-2-(1,1-dimethyl-but-3-en-1-yl)malonátu (34).

Ke katalytickému množství CuI (0.72g, 4 mmol) v suché 250 ml baňce pod argonovou atmosférou byl přidán při -35 °C 1M etherický roztok allylmagnesiumbromidu (80 ml, 80 mmol). Poté byl k roztoku během 10 min přikapán malonát 33 (15.17 g, 76 mmol). Po 20 minutách byla reakční směs ohřáta na laboratotní teplotu a opatrně rozložena vodou.

Vodná fáze byla okyselena 3M HCl. Pak byla reakční směs filtrována přes křemelinu a vzniklý malonát 34 byl extrahován diethyletherem (4 × 25 ml). Extrakt byl sušen bezvodým MgSO₄ a diethylether byl odpařen za sníženého tlaku na rotační odparce. Bylo získáno 16.76 g (91 %) malonátu 34. Produkt byl bez přečištění použit do další reakce.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.12 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.0, 4H), 5.02–5.12 (m, 2H), 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 7.5 Hz, 2H). Naměřené hodnoty odpovídají publikovaným údajům.¹⁵

Příprava ethyl 3,3-dimethyl-hex-5-enoátu (35).

Roztok malonátu 34 (16.76 g, 69 mmol) a LiCl (5.90 g, 139 mmol) ve směsi DMSO (115 ml) a vody (2.3 g, 128 mmol) byl refluxován v 250 ml baňce 20 hodin. Poté byla reakční směs rozředěna vodou (100 ml) a vzniklý ester 35 byl extrahován hexanem (5 × 40 ml). Extrakt byl sušen bezvodým MgSO₄, poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku na rotační odparce. Surový produkt tmavě žluté barvy byl přečištěn destilací za sníženého tlaku (Kugelrohr, membránová vývěva). Bylo získáno 8.29 g (70 %) esteru 35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.00 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.2, 3H), 2.08 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.01–5.09 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 7.5 Hz, 2H). Naměřené hodnoty odpovídají publikovaným údajům.¹⁵

Příprava 3,3-dimethyl-hex-5-en-1-olu (36).

Do roztoku ethylesteru **35** (5.42 g, 31.9 mmol) v suchém THF (78 ml) v 250 ml baňce pod argonovou atmosférou byl při 0 °C během 10 minut přikapán 1 M roztok LiAlH₄ (20 ml, 20 mmol). Poté se reakční směs nechala ohřát na laboratorní teplotu, po 2 hodinách byla nalita na ledovou drť a organické podíly byly extrahovány diethyletherem (3 × 25 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄, rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku na rotační odparce. Destilací surového produktu za sníženého tlaku (Kugelrohr, membránová vývěva) bylo získáno 3.67 g (90 %) alkoholu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.91 (s, 6H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 6.4. Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.98-5.06 (m, 2H), 5.82 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.5 Hz, 1H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 27.20 (2C), 32.44, 44.18, 46.92, 59.60, 117.03, 135.26. Naměřené hodnoty odpovídají publikovaným údajům.¹⁷

Příprava 3,3-dimethyl-hex-5-en-1-alu (37).

Ke směsi PCC (4.60 g, 21 mmol) a silikagelu (1.2 g) v bezvodém dichlormethanu (60 ml) v 250 ml baňce byl pod argonovou atmosférou během 10 minut při laboratorní teplotě přidán alkohol **36** (2.20 g, 17 mmol) a reakční směs byla míchána 4 hodiny. Podle GC analýzy došlo ke kvantitativní konverzi alkoholu **36**. Reakční směs byla rozředěna diethyletherem a filtrována přes silikigel. Získaný filtrát byl odpařen na vakuové odparce. Surový produkt byl přečištěn destilací za sníženého tlaku (Kugelrohr, membránová vývěva). Bylo získáno 1.01 g (47 %) aldehydu **37**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.06 (bs, 6H), 2.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 5.00-5.15 (m, 2H), 5.75-5.89 (m, 1H), 9.85 (s, 1H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 27.35 (2C), 46.98, 54.37, 118.22, 134.23, 203.55. Naměřené hodnoty odpovídají publikovaným údajům.¹⁷

Příprava methyl-5,5-dimethyl-okta-2,7-dienoátu (38).

K roztoku fosfoniové soli (1.33 g, 3.2 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (20 ml) v 50 ml Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou bylo za stálého míchání během 10 minut přikapán triethylamin (0.87 g, 9 mmol). Vzniklý roztok velmi slabě zežloutl. Po 10 min byl při laboratorní teplotě ve dvou porcích přidán aldehyd **37** (0.40 g, 3.2 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 20 hodin. CH₂Cl₂ by odpařen a zbytek byl extrahován pentanem (3 × 15 ml). Odpařením extraktu na vakuové odparce bylo získáno 0.56 g (96 %) esteru nažloutlé barvy.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.91 (s, 6H), 1.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.99–5.08 (m, 2H), 5.75–5.86 (m, 2H), 6.99 (dt, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 26.86 (2C), 34.08, 44.46, 46.43, 51.40, 117.50, 123.04, 134.82, 146.75, 166.89.

MS (EI) m/z (%) 167 (2, M⁺-CH₃), 141 (15), 100 (97), 83 (53), 59 (25), 55 (100), 41 (58). IČ (CHCl₃) v 2960, 1714, 1655, 1437, 1279, 1201, 919 cm⁻¹.

Příprava 5,5-dimethyl-okta-2,7-dienolu (39).

K roztoku surového esteru **38** (0.35 g, 1.9 mmol) v bezvodém THF (2 ml) v 25 ml Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou byl během 5 minut při 0 °C přidán 1M roztok LiAlH₄ v THF (2.0 ml, 2.0 mmol). Reakční směs byla míchána 45 minut při laboratorní teplotě. Poté byla rozložena malým množstvím drceného ledu a slabě okyselena 3M HCl. Dále byla provedena extrakce hexanem (2 × 5 ml) a diethytetherem (5 × 5 ml). Spojené organické frakce byly sušeny bezvodým MgSO₄. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku na vakuové odparce bylo získáno 0.26 g (86 %) alkoholu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.86 (s, 6H), 1.92–1.98 (m, 4H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.98–5.06 (m, 2H), 5.57–5.76 (m, 2H), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 26.73 (2C), 33.58, 44.55, 46.28, 63.77, 116.94, 130.97, 131.44, 135.42.

MS (EI) m/z (%) 136 (3, M⁺-H₂O), 121 (7), 107 (5), 95 (48), 83(39), 69 (43), 55 (100), 41 (60).

I_C (CHCl₃) ν 2960, 1638, 1467, 1385, 1235, 1083, 992, 975, 918 919 cm⁻¹.

5. Závěr

Byla vypracována příprava 5,5-dimethyl-2,7-oktadienolu v pěti krocích z komerčně dostupného diethyl-isopropylidenmalonátu v celkovém výtěžku 22 %. Uvedená syntéza využívá výhradně komerčně dostupná činidla a je založena na jednoduchých metodách. Je sice pravda, že v některých krocích nebyly zatím dosaženy optimální výtěžky, například oxidace alkoholu **36** na aldehyd **37**, ale tyto budou v blízké budoucnosti optimalizovány.

Získaný alkohol bude použit jako výchozí látka pro syntézu sloučenin s protoilludanovým skeletem.

6. Použitá literatura

1. Abraham, W. R. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 583-606.
2. Hanssen, H.-P.; Sprechner, E.; Abraham, W.-R. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1979-1980.
3. Singh, V.; Sharma, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 305-312.
4. Metha, G.; Ghosh, P.; Sreenivas, K. *Arkivoc* **2003**, 176-187.
5. Takeshita, H.; Kouna, I.; Iino, M.; Iwabuchi, H.; Nomura, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3641-3647.
6. Vollhart, K. P. C.; Johnson, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 381-382.
7. Fabian, K.; Lorenzan, K.; Anke, T.; Johansson, M.; Sterner, O. *Z. Naturforsch., C: Biosci.* **1998**, *53*, 939-945.
8. (a) Arnone, A.; Nasini, G.; Assante, G.; van Eijk, G.W. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2047-2050. (b) Stark, A.; Anke, T.; Mocek, U.; Steglich, W.; Kirfel, A.; Will, G. Z. *Naturforsch., C: Biosci.* **1988**, *43*, 177-183.
9. Donnelly, D. M. X.; Quigley, P. F.; Coveney, D. J.; Polonsky, J. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3075-3077.
10. Herrmann, P.; Kotora, M.; Buděšínský, M.; Šaman, D.; Císařová, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1315-1318.
11. Taber, D. F.; Zhang, W.; Campbell, C. L.; Rheingold, A. R.; Incarvito, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4813-4814.
12. (a) Negishi, E. v *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., editori; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 5, s. 1163-1184. (b) *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., editor; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002. (c) Negishi, E. *Dalton Trans.* **2005**, 827-848.

13. (a) Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5685-5688. (b) Takahashi, T.; Kotora, M.; Xi, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1503-1504. (c) Kasai, K.; Kotora, M.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 109-110. (d) Takahashi, T.; Nishihara, Y.; Hara, R.; Huo, S.; Kotora, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1599-1600.
14. *Organická syntheza, Organikum*, Academia, **1971**, s. 460-462.
15. Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1632-1641.
16. Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 138-146.
17. Pattenden, G.; Teague, S. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5637-5652.