

## C2 – Organická syntéza

Autor: Roman Kučera (e-mail: 408476@mail.muni.cz)

13 bodů

„The practice of total synthesis demands the following virtues from, and cultivates the best in, those who practice it: ingenuity, artistic taste, experimental skill, persistence, and character.“

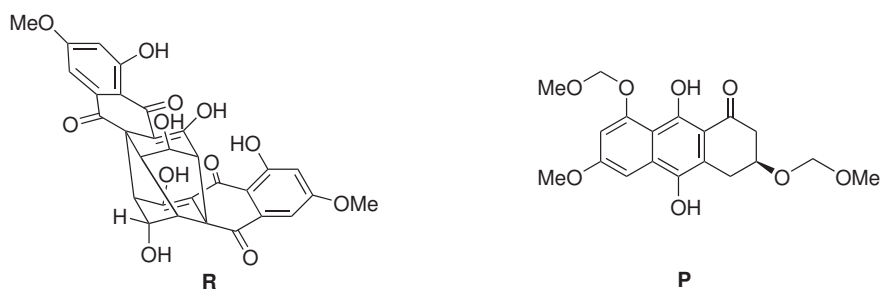
K. C. Nicolaou

I v této sérii se můžete těšit na další kaskádovou reakci, kterou lze připravit přírodní látky (izolované z hub a lišejníků) se zajímavými vlastnostmi, jako např. schopnost působit proti HIV. Jednou z těchto látek je sloučenina **R**, která byla izolována z lišejníku *Acroscyphus sphaerophoroides* (Obrázek 1).



Obr. 1: Lišejník *Acroscyphus sphaerophoroides*

Dříve, než se dostaneme ke kaskádě, kterou tato látka vzniká z monomeru **P**, musíme vyřešit přípravu dvou stavebních bloků **O** a **G**, jejichž spojením vznikne požadovaný monomer (**P**).

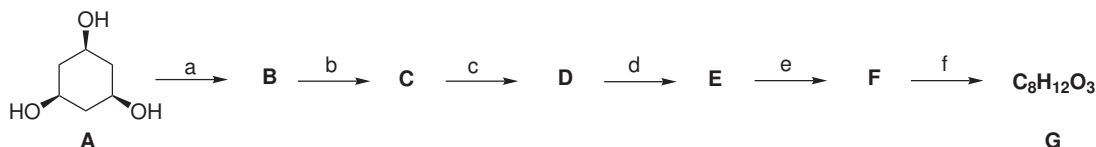


Syntéza prvního stavebního bloku **G** vychází z triolu **A**, který je nejdříve acetylován na všech hydroxylových skupinách a vzniklý produkt (**B**) je následně hydrolyzován do prvního stupně (tj. dochází k hydrolyze pouze jedné esterové skupiny) za vzniku látky **C**. Hydrolyza byla katalyzována esterázou z prasečích jater (PLE) v pufovaném vodném roztoku při pH = 7 a teplotě 30 °C.

**Úkol 1:** Navrhněte reakční podmínky potřebné pro transformaci triolu **A** na látku **B**.

**Úkol 2:** Co by se mohlo stát, pokud by při hydrolyze (**B** → **C**) nebylo dodrženo správné pH a teplota?

Látka **C** byla následně rozpuštěna v dichlormethanu a působením methoxymethylchloridu (MOMCl) a *N,N*-diisopropyl-ethylaminu převedena na látku **D**. Ta byla znovu vystavena působení katalytického množství esterázy, což ji převedlo na látku **E**. Látka **E** byla působením PCC v přítomnosti octanu sodného v dichlormethanu konvertována na sloučeninu **F**, která byla působením DBU v dichlormethanu dále transformována na látku **G**. Tím byla završena syntéza prvního stavebního bloku potřebného pro přípravu monomeru **P**.

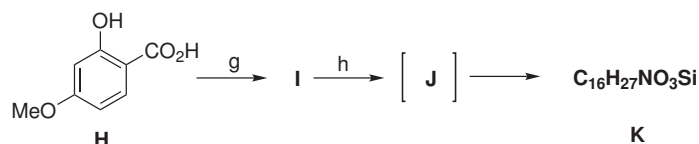


**a)** Acetylace; **b)** PLE, pH 7, 12 h, 90 %; **c)** MOMCl (3,8 ekv.), *i*Pr<sub>2</sub>NEt (3,8 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1,5 h; **d)** PLE, pufr pH = 8 (0,1 mol dm<sup>-3</sup>), *t*-BuOH (8 % v/v), 25 °C, 4 h, 95 % po dvou krocích; **e)** PCC (3,0 ekv.), NaOAc (3,0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h; **f)** DBU (1,0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 10 min, 68 % po dvou krocích.

**Úkol 3:** K čemu slouží a jak vypadá reagent skrývající se za zkratkou DBU?

**Úkol 4:** Navrhněte mechanismus transformace látky **F** na látku **G**.

Syntéza druhého stavebního bloku pro přípravu monomeru **P** vychází z derivátu kyseliny salicylové (**H**), který byl v přítomnosti imidazolu jako báze silylován pomocí TBSCl, za vzniku látky **I**. Látka **I** byla ve dvojstupňové transformaci převedena na látku **K**. První krok této transformace zahrnoval reakci látky **I** s dichloridem kyseliny sřavelové [(COCl)<sub>2</sub>] v dichlormethanu za vzniku látky **J**, ke které byl v druhém kroku přidán hydrochlorid dimethylaminu v přítomnosti triethylaminu.

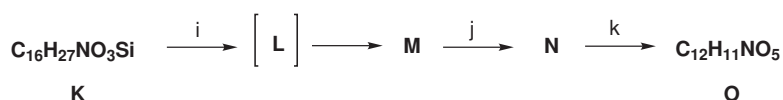


**g)** TBSCl (4,0 ekv.), imidazol (6,0 ekv.), DMF, 25 °C, 16 h; **h)** *i.* (COCl)<sub>2</sub> (1,25 ekv.), DMF (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h; *ii.* Me<sub>2</sub>NH · HCl (1,0 ekv.), Et<sub>3</sub>N (3,0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 85 % po třech krocích.

**Úkol 5:** Proč je nutno látku **I** nejprve vystavit působení (COCl)<sub>2</sub> a až následně přidat amin?

**Úkol 6:** Jaká je úloha triethylaminu v druhém kroku a co by se stalo, kdyby nebyl použit?

Látka **K** byla následně opět podrobena dvojstupňové přeměně. V prvním kroku bylo k jejímu roztoku v THF přidáno *t*-BuLi při -78 °C, což vygenerovalo reaktivní sloučeninu **L**, a po přidání DMF se reakční směs nechala ohřát až na laboratorní teplotu, což vedlo ke vzniku látky **M**. Ta byla vystavena působení TMSCN za katalýzy KCN v přítomnosti cyklického etheru (18-crown-6) a po následné reakci s kyselinou octovou vznikl nitril **N**. Uvedené podmínky vedly rovněž k odstranění silylové chránicí skupiny (TBS) a syntéza stavebního bloku **O** byla završena reakcí látky **N** s methoxymethylchloridem (MOMCl) v přítomnosti *i*Pr<sub>2</sub>NEt.



**i)** TMEDA (3,0 ekv.), *t*-BuLi (3,0 ekv.); potom DMF (3,0 ekv.), THF,  $-78 \rightarrow 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h; **j)** KCN (0,2 ekv.), 18-crown-6 (0,2 ekv.), TMSCN (1,4 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h; potom AcOH, 12 h; **k)** MOMCl (1,5 ekv.), *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,2 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 64 % po třech krocích.

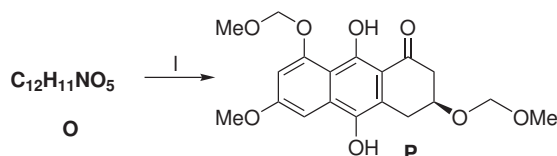
**Úkol 7:** Proč začíná transformace látky **K** při teplotě  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  (podmínky i)?

**Úkol 8:** Jaká sloučenina se skrývá pod zkratkou TMEDA a jaký smysl má její použití v dané transformaci?

**Úkol 9:** Jaký význam má použití crown etheru (18-crown-6) při přeměně látky **M** na **N**?

**Úkol 10:** Pokuste se navrhnout mechanismus přeměny látky **M** na látku **N**.

Monomer **P** byl připraven ze stavebních bloků **O** a **G**. Vystavení nitrilu **O** působení LHMDS při  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  v THF a následné přidání látky **G** a ohřátí reakční směsi na  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  poskytlo látku **P**.



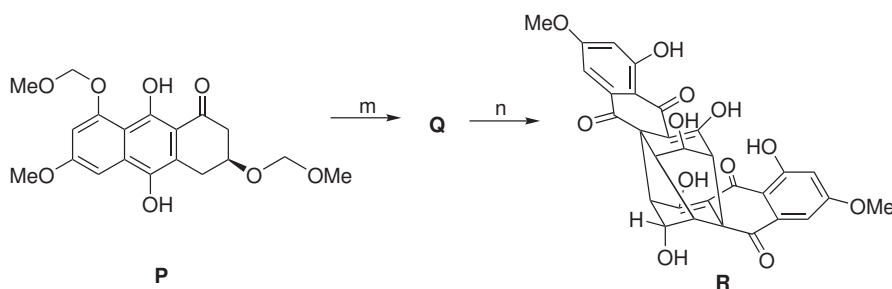
**l)** **O** (1,1 ekv.), THF, LHMDS (1,1 ekv.),  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ ; potom **G** (1,0 ekv.),  $-78 \rightarrow 0 \text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, (přímé použití v další reakci).

**Úkol 11:** Jaká je struktura látky označené LHMDS a jaké je syntetické použití tohoto reagentu?

**Úkol 12:** Navrhněte mechanismus vzniku monomeru **P** ze stavebních bloků **G** a **O**. Výchoziskem by mohlo být určení nejkyselějšího atomu vodíku v molekule nitrilu.

**Úkol 13:** Při hledání možného mechanismu reakce vzniku látky **P** jste mohli dospět k tautomeru této látky. Která z těchto dvou forem látky **P** bude preferována a proč?

Vystavení monomeru **P** působení oxidu manganického a triethylaminu vedlo k jeho přeměně na látku **Q** v několikakrokové kaskádě, která zahrnovala následující reakce: oxidaci látky **P** na naftochinon, enolizaci, formální hetero-Dielsovu-Alderovu reakci mezi dvěma molekulami enol formy oxidovaného monomeru **P** (dimerizace), fragmentaci nově vzniklé sigma vazby C–O za oxidativních podmínek (oxidace na naftochinon) a dvě následné Michaelovy adice. Vystavení polycyklického produktu působení koncentrované kyseliny chlorovodíkové mělo za následek deprotektu MOM chránicí skupiny a vznik finální látky **R** v 93% výtěžku.



**m)**  $\text{MnO}_2$  (1,5 hmot. ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 10 min; potom  $\text{MnO}_2$  (1,5 hmot. ekv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,0 ekv.), 25 → 45 °C, 12 h, 60 %; **n)** konc.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ , 60 °C, 12 h, 93 %.

**Úkol 14:** Pokuste se nakreslit jednotlivé intermediáty této kaskády (**P** → **R**). Může být výhodné uvažovat o této kaskádě i od konce a vždy zvažovat možnost keto-enol tautomerie.

**Úkol 15:** Doplňte strukturu meziproduktů **B** až **Q** v předchozích schématech.

Na závěr je potřeba dodat, že ze všech možných izomerů látky **R** (endo-přístup molekuly shora anebo zdola, exo-přístup molekuly shora anebo zdola) vzniká pouze ten nahoře uvedený.