

MANNICHOVA A PŘÍBUZNÉ REAKCE V TOTÁLNÍ SYNTÉZE ALKALOIDŮ

JOSEF HÁJÍČEK

Zentiva/Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, a.s.,
U kabelovny 130, 10237 Praha 10
josef.hajicek@zentiva.cz

Došlo 11.8.04, přijato 11.10.04.

Klíčová slova: alkaloidy, totální syntéza, Mannichova reakce, dvojná vazba C=N, imin, iminium, *N*-acyliminium, cyklizace, kaskádové/tandemové reakce

Obsah

1. Úvod
2. Rané období
3. Klasické období
4. Období systematického rozvoje
5. Mannichova a příbuzné reakce
6. Mannichova reakce na přelomu století. Výhled

Článek umožňuje stručný náhled do vývoje a současného stavu totální syntézy alkaloidů, přičemž se soustřeďuje na transformace dvojně vazby C=N. Na konkrétních příkladech je ukázáno použití Mannichovy reakce a dalších příbuzných procesů, které reprezentují základní metody syntézy těchto sekundárních metabolitů.

1. Úvod

Alkaloidy představují patrně strukturně nejrozmanitější skupinu přírodních látek¹. Vznik cílené chemie alkaloidů můžeme klást zhruba do počátku 19. století, kdy byly izolovány první alkaloidy v čistém stavu. V mnoha případech však bylo nutno vynaložit enormní množství degra-

dační práce, v průběhu často více než celého století, k tomu, aby byla určena struktura izolovaných bazí. Postupné rozšiřování arzenálu strukturního chemika po 2. světové válce o efektivní metody, jako např. hmotnostní, a zvláště NMR spektroskopii a chiroptické metody, vedlo k nesmírnému urychlení procesu strukturní analýzy. V závěrečných dekádách 20. století izolační práce již prakticky bez výjimky popisují i úplně určené struktury izolovaných alkaloidů, včetně absolutní, nebo alespoň relativní stereochemie.

Obdobný vývoj zaznamenala i syntéza, a zvláště totální syntéza alkaloidů. Její pokrok souvisel s rozvojem teoretické organické chemie, obecné organické syntézy a speciálních metod, zvláště chemií C=N dvojně vazby. Praktická realizace byla podporována dostupnými metodami strukturní analýzy. Některé z publikovaných syntéz alkaloidů patří ke zlatému fondu totální syntézy²⁻⁴.

Základním zdrojem informací o alkaloidech je několik mnohasvazkových monografií⁵⁻⁷, zvláště *The Alkaloids*, založené R. H. F. Manskem. Výborným zdrojem informací nejen o syntéze alkaloidů je referátový časopis *Natural Product Reports*⁸, v němž vychází pravidelně tématicky zaměřené články (přehledový článek je zpravidla označen R^x).

Omezený prostor je důvodem, proč se tento přehled pokouší pouze nastínit možnosti, které v syntéze těchto sekundárních metabolitů představují transformace dvojně vazby C=N. Ze stejného důvodu je v některých případech ve schématech znázorněna pouze sekvence jinak dlouhé totální syntézy; rozšířená verze literatury se zachovaným číslováním je umístěna na webové stránce časopisu Chemické listy (<http://chemicke-listy.vscht.cz>). Přehled používaných zkratk čtenář najde např. v cit.²⁻⁴, případně v citovaných pracích, a 0 °C 1 h → rfl (0,5 h) 2 h znamená, že směs byla nejprve udržována 1 h při 0 °C, potom zahřata během 0,5 h k varu a dále zahřívána k varu 2 h.

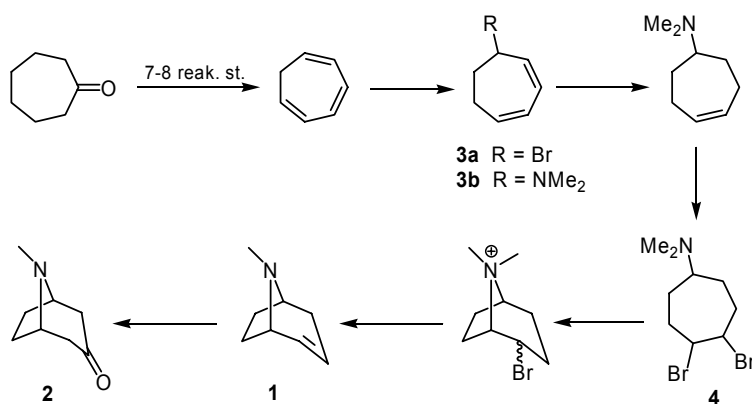


Schéma 1. Historická syntéza tropinonu

2. Rané období

Syntéza alkaloidů se zpočátku koncentrovala na jednodušší typy z praktických důvodů: U komplikovanějších alkaloidů prostě nebyly známy struktury; např. u morfinu trvalo úplné určení struktury 121 let (1804-1925), u strychninu 127 let (1819-1946). Prvním alkaloidem získaným totální syntézou je patrně racemický i opticky aktivní koniin, připravený v roce 1886 Ladenburgem⁹. Vývoj syntéz

alkaloidů ilustruje dobře příklad bicyklického tropanového skeletu. První syntéza tropidinu (1) a tropinonu (2) je poplatná době svého vzniku¹⁰ (konec 19. století), a spočívá v postupném budování skeletu cílové sloučeniny (Schéma 1). Výchozí cykloheptanon byl konvertován v cykloheptatrien a dále přes intermediát 3 v symetrický dibromamin 4; jeho cyklizace vedla přes tropidin (1) k tropanonu (2).

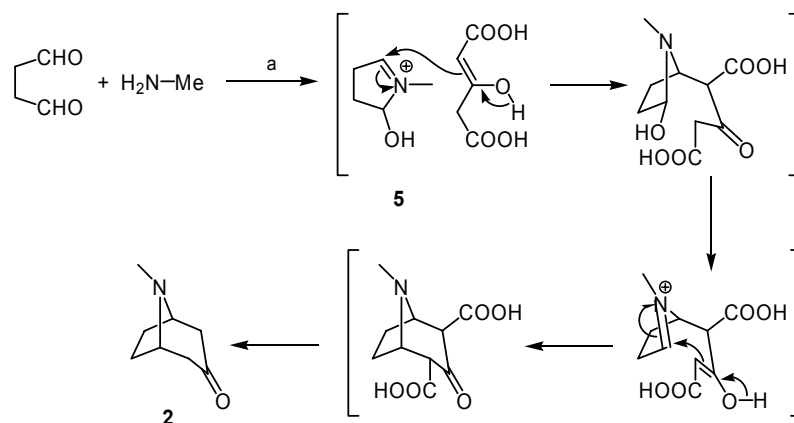


Schéma 2. **Syntéza tropinonu**; činidla a podmínky: a) H₂O, pufr, pH 3–11 (47–86 %)

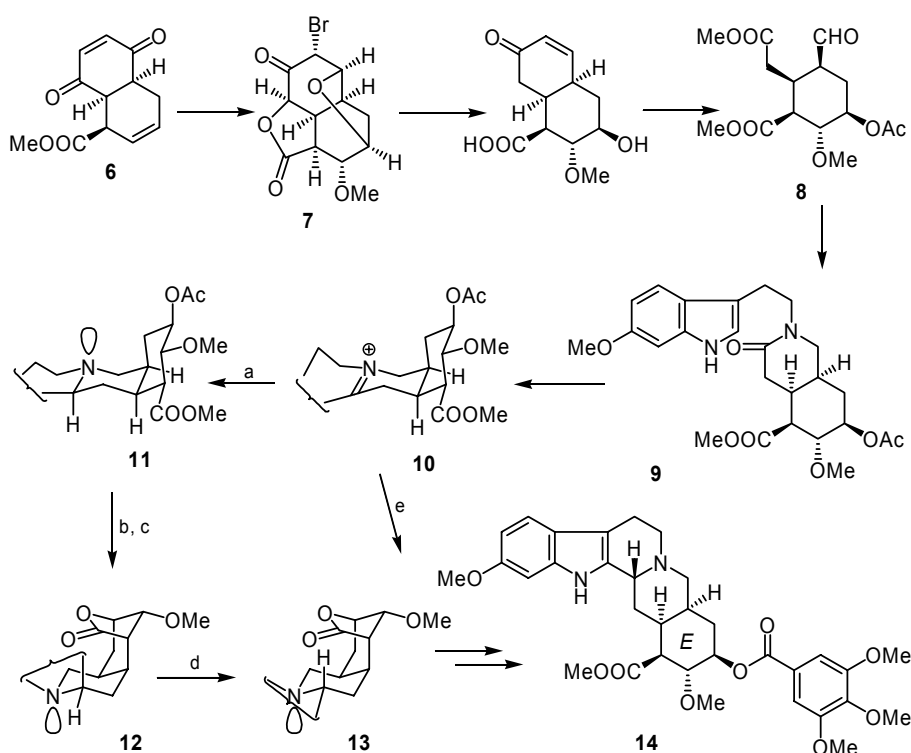


Schéma 3. **Syntéza (-)-reserpinu**; činidla a podmínky: a) NaBH₄, MeOH vod. b) K₂CO₃, MeOH vod., rfl 2 h. c) DCC, py, 100 °C 2 h. d) Me₃C.COOH, xylén, rfl 16 h. e) Zn, HClO₄, Me₂CO, THF, H₂O, rfl 20 min (β-H:α-H 3:1).

3. Klasické období

Následující syntéza tropinonu¹¹ R. Robinsona (z roku 1917) je již na první pohled odlišná. Postupné budování skeletu s použitím „průhledných“ transformací je zde nahrazeno elegantním složením molekuly z jednoduchých stavebních kamenů (Schéma 2). Kondenzace jantarového dialdehydu s methylaminem a následná tandemová Mannichova reakce iminia **5** s kyselinou acetondikarboxylovou (nejprve intermolekulární) poskytla přímo tropinon (**2**) v nízkém výtěžku. Tato totální syntéza, realizovaná na základě úvah o biosyntéze „one-pot“ (R^{12}) způsobem, je současně první biomimetickou alkaloidní syntézou ($R^{13,14}$). Postup byl optimalizován Schöpfem¹⁴, a výtěžek byl zvýšen až na 83 %. Obdobným způsobem byl z glutarového aldehydu získán pseudopelletierin^{15,16}, pozdější aplikace¹⁷.

Touto syntézou začíná období klasické, vymezené z druhé strany přibližně pracemi R. B. Woodwarda a spolupracovníků. Je to období, kdy totální syntéza byla skutečným uměním, kdy výsledek závisel na chemikově umu. Nádhernou ilustrací je Woodwardova syntéza reserpinu¹⁸ (**14**), (Schéma 3). V sérii pečlivě plánovaných experimentů byl [4+2] cykloadukt **6** konvertován v lakton **7**, mající všechna chirální centra budoucího kruhu E reserpinu se správnou relativní konfigurací. Lakton **7** byl transformován v aldehyd **8**, a posléze přes piperidon **9** v imoniou sůl **10**. Redukce (NaBH_4) poskytla očekávatelný, avšak nežádoucí stereoisomer **11**. Jeho epimerizace na C-3 bylo dosaženo po změně konformace ($\rightarrow$ lakton **12**) a následnou kyselou isomerizací (R^{19}); získaný 3- β H isomer **13** byl potom konvertován, s využitím optického štěpení, v (-)-reserpin (**14**). Později bylo zjištěno²⁰, že redukce

imoniových solí **10** kovy v kyselém prostředí vede přímo k produktům s 3- β H konfigurací.

V tomto období byly mj. dokončeny syntézy racemického fysostigminu (Julian)^{21,22}, morfinu (Gates)²³ a strychninu (Woodward)²⁴.

4. Období systematického rozvoje

Totální syntéza kobyrové kyseliny (a vitaminu B_{12}), společné dílo týmů Woodwarda a Eschenmosera²⁵, představuje i po více než třech desetiletích jeden z největších úspěchů totální syntézy přírodních látek; v souvislosti s touto syntézou byly vyvíjeny nové postupy a byla formulována pravidla zachování orbitalní symetrie (Woodward, Hoffmann).

Přibližně zde začíná dosud neukončené období systematického a bouřlivého rozvoje syntetických metod a stereoselektivních reakcí²⁶. Často jsou to právě požadavky totální syntézy, které vedou k vývoji nových, nebo variant známých reakcí a transformací^{27–29}. Na významu nabývají kaskádové/tandemové sekvence, v nichž reakce proces zahajující je následována jednou, nebo více reakcemi stejného, nebo odlišného typu^{30–33}. Je zřetelná tendence syntetizovat látky opticky aktivní. S tím souvisí bouřlivý rozvoj enantioselektivních, s výhodou katalytických procesů, a využívání chirálních ligandů³⁴ a stavebních kamenů³⁵.

Toto období přineslo Coreyho retrosyntetickou analýzu³⁶, plánování syntéz bylo převedeno na racionální základ. Rozvíjí se rovněž Mannichova reakce a příbuzné procesy^{37,38}, které patří k základním metodám syntézy alkaloidů³⁹.

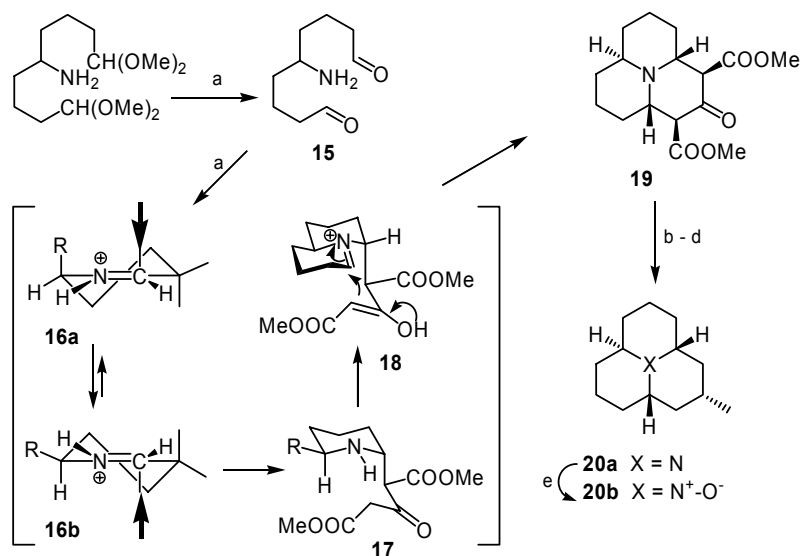


Schéma 4. **Syntéza kokcinellinu**; činidla a podmínky: a) HCl vod. (pH 1), rt 1 h, potom pH $\rightarrow$ 5,5 (25% NaOH vod. + citráto-fosfátový pufr), potom $\text{O}=\text{C}(\text{CH}_2\text{COOMe})_2$, rt 24 h, potom pH $\rightarrow$ 8, rt 24 h (75 %). b) NaCl , H_2O (3,5 ekv.), DMF, rfl 4 h (56 %). c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, Et_2O , rt 1 h $\rightarrow$ rfl 0,5 h (82 %). d) H_2 , 10% Pd/C , MeOH , rt 8 h. e) m -CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C 8 h (64 % 2 stupně)

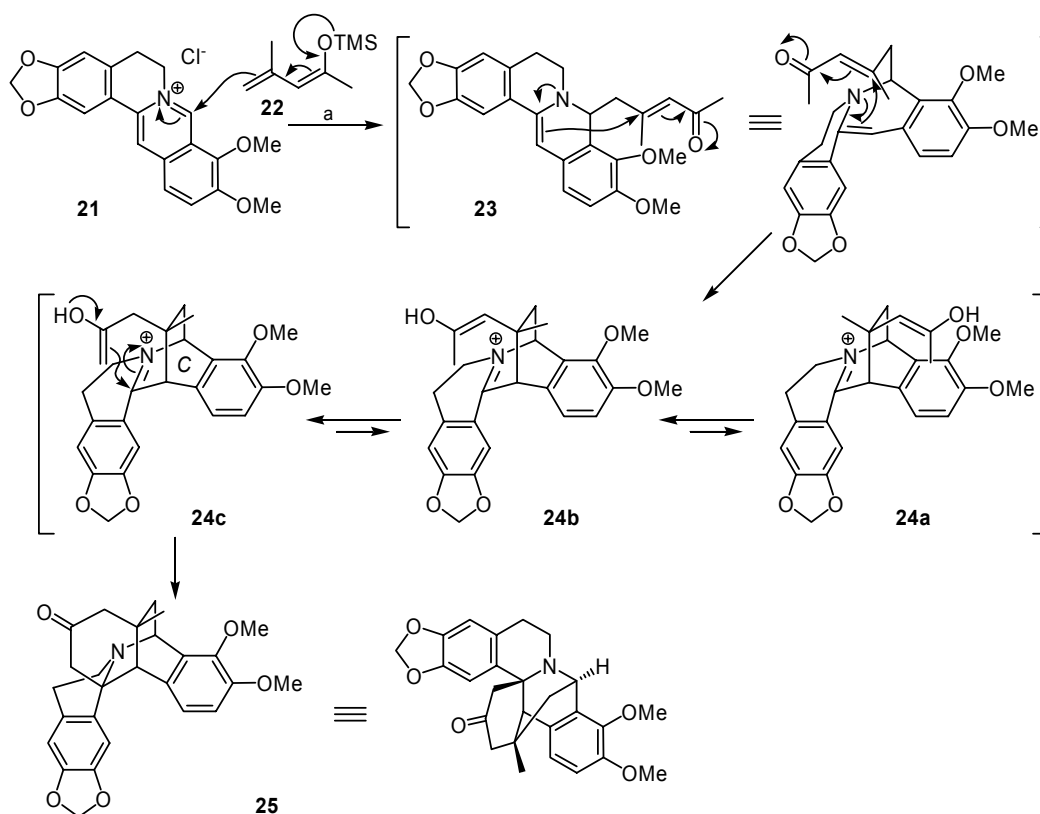


Schéma 5. Syntéza (±)-karačinu; činidla a podmínky: a) DMSO, 100 °C (66 %)

5. Mannichova a příbuzné reakce

Pokročilejší variaci chemie ukázané ve Schématu 2, a ilustraci uplatnění stereochemických vlivů v Mannichových procesech, je Stevensova syntéza⁴⁰ kokcinelinu (20b) a prekoccinelinu (20a), (Schéma 4). Aminodialdehyd **15** cyklokondenzuje za vzniku iminia, které reaguje přednostně v židličkovém tranzitním stavu **16b**, v němž se vyvíjí menší pnutí během ataku nukleofilu. Obdobně se sterické a stereoelektronické efekty (R^{41}) uplatňují i v následující intramolekulární adici nukleofilu v bicyklickém iminiu (**18** → **19**); viz R^{42} .

Pozornost si zaslouží i mnohé další totální syntézy založené na Mannichově cyklizaci, jako např. lucidulinu⁴³, lykopodinu⁴⁴ a porantherinu^{45,46}. Efektivní „one-pot“ syntéza karačinu⁴⁷ (**25**) bicykloanulací berberinu (**21**) se silyloxydienem **22** je založena na delikátní bilanci různých faktorů v Mannichově cyklizaci, (Schéma 5). Intermediát **23** podlehl intramolekulární Michaelově adici enaminu na enon a poskytl primárně směs imonií **24a** a **24b** s vaničkovou konformací kruhu C; v důsledku toho se neuplatní energetický faktor, který by jinak vedl k preferenční *anti*-adici v židličkovém tranzitním stavu. Navíc, kinetický enol **24c** je spotřebováván následnou Mannichovou kondenzací vedoucí k **25**, produktu jinak

nevýhodné *syn*-adice.

Z preparativního hlediska je celý proces velmi jednoduchý, neboť prosté zahřívání berberinu (**21**) s **22** poskytuje racemický karačin (**25**) ve výtěžku 66 %.

Elegantní konstrukce tetracyklického ketonu **31** ve Winklerově syntéze (±)-manzaminu A⁴⁸ je založena na sekvenci [2+2] cykloadice a následné násobné retro-Mannichovy/Mannichovy reakce (Schéma 6). Vinylogický amid **26**, získaný adicí diynonu na azocin, fotocykloval za vzniku [2+2] cykloaduktu **27**. Cyklobutan (β-amino-keton) podlehl fragmentaci a intermediární enol okamžitě atakoval iminium **28**. Oxan **29** fragmentoval působením py/AcOH za vzniku iminia **30**; závěrečná Mannichova cyklizace umožnila izolaci tetracyklu **31** v celkovém 20% výtěžku.

Brilantní výstavba klíčového intermediátu v Magnusově novém přístupu k syntéze komplexních indolových alkaloidů⁴⁹ je založena na kaskádě iminio-vých cyklizací⁵⁰. Syntéza schizozyanového alkaloidu (-)-strepeliopinu⁵¹ (**39**) je založena na pravděpodobně biomimetickém reduktivním přesmyku⁵² indoleninu **35**, (Schéma 7). (+)-18-Methylenkadiiformin (**34**), přístupný „one-pot“ kondenzací aminu **32** s aldehydem **33**, adaptací klasického postupu dle Kuehneho, a následným optickým štěpením, byl nekysle⁵³ dekarboxylován. Získaný

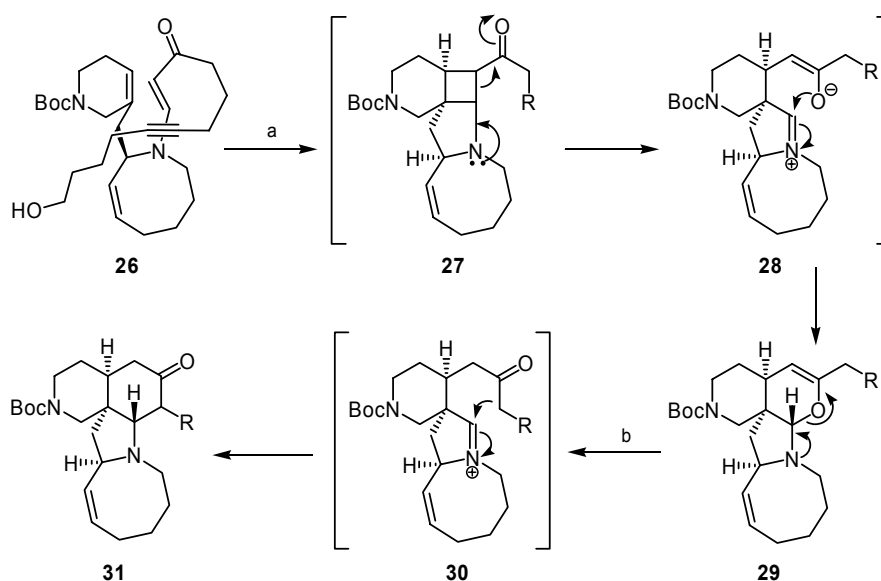


Schéma 6. Sekvence ze syntézy (±)-manzaminu **A**; činidla a podmínky: a) $h\nu$, MeCN. b) AcOH, py, MeCN, r.t. 4 h (20 % 2 stupně)

indolenin **35** byl v kyselém prostředí v rovnováze s iminiem **36**, které bylo atakováno stereoselektivně indolem, a generované iminium **37** okamžitě redukováno z více přístupné α -strany (Zn/CuSO₄, AcOH) za vzniku indolinu **38a**, izolovaného jako formanilid (-)-**38b**; během procesu byla vytvořena 3 chirální centra, a jejich absolutní konfigurace efektivně řízena uhlíkem C20. Obdobný přesmyk je základem biomimetické syntézy eburnanových alkaloidů⁵⁴. Předpokládané intermediáty typu **37** je možno za jistých podmínek zachytit a ve stabilizované podobě izolovat⁵⁵.

Intermediární iminia příbuzná **37** se uplatnila i v totální syntéze protinádorově účinných bisindolových alkaloidů⁵⁶. Schéma 8 ilustruje závěrečné stupně Fukuyamovy *de novo* totální syntézy (+)-vinblastinu (**39**, VLB)⁵⁷, která zahrnuje i nový radikálový postup konstrukce indolového jádra (**40** → **41**). Indol **42**, jehož 11-členný kruh byl uzavřen regioselektivním otevřením oxiranu **41** (82 %), byl elektrofilně chlorován za vzniku chlorakrylátu **43**. Působením TFA byl chlorderivát ionizován a generovaný konjugovaný akrylát **44** bezprostředně napaden vindolinem jako nukleofilem v α -poloze (obrácená regioselektivita). Takto byl izolován bis-indol **45** jako jediný stereoisomer v 97% (!) výtěžku z **42**. Odchráněním a uzavřením piperidinového cyklu byla dokončena syntéza (+)-VLB (**46**), která zahrnuje rovněž totální syntézu potřebného (-)-vindolinu⁵⁸; viz rovněž⁵⁹. Popsaný proces byl užit i v Kuehneho⁶⁰ a Magnusově⁶¹ totální syntéze VLB. V Potierově biomimetické parciální syntéze⁶² těchto bis-indolů byla konjugovaná iminia typu **44** generována fragmentací *N*-oxidu kataranthinu (Potierova-Polonovského reakce)⁶³; viz rovněž⁶⁴ pro alternativní syntézu.

Brilantní enantioselektivní syntézu alkaloidu (-)-aspidofytinu (**54**) zveřejnil Corey⁶⁵ (Schéma 9). Acetát **47**,

získaný CBS redukcí příslušného ketonu, byl konvertován v několika krocích v dialdehyd **48**. Jeho kondenzace s tryptaminem iniciovala kaskádu iminiových cyklizací, v níž primárně vzniklé dihydropyridinium **49** bylo nejprve atakováno arylem z méně bráněné α -strany (Pictet-Spengler), a potom rezultující indoleninium **50** allylsilánem z β -strany. Celý proces byl zakončen redukcí enaminu (NaBH₃CN) a pentacyklický ester **51** byl izolován v 66% výtěžku; stejně jako ve Schématu 7, přítomné chirální centrum (C20) indukovalo korektní konfiguraci 3 generovaných center chiralit. Za zmínku stojí i vysoce efektivní tvorba butanolidového cyklu, která je založena na efektivní tvorbě iminia **52** pomocí K₃[Fe(CN)₆] (**51** → **53** 92 %); další totální syntéza alkaloidu⁶⁶.

Na kaskádě nukleofilní adice na *N*-alkylpyridiniové soli a následné Pictetově-Spenglerově cyklizaci (R⁶⁷) je založen dnes již klasický Wenkertův přístup k syntéze indolových alkaloidů⁶⁸; pro příbuznou chemii viz⁶⁹. Cyklizace tohoto typu byly opakovaně užity v syntéze racemických⁷⁰ i opticky aktivních⁷¹ saframycinů. Rovněž dihydropyridiny se uplatňují jako intermediáty⁷². Klíčovým krokem v syntéze (+)-kannabisativinu je adice kovového enolátu na chirální *N*-acylpyridiniovou sůl⁷³.

Při adicích se mohou uplatnit i vinylsilany, allylsilany a propargylsilany⁷⁴, čehož bylo využito např. v syntéze pumiliotoxinů⁷⁵.

Mannichova reakce může navazovat na předřazenou reakci, a posouvat tak rovnováhu ve prospěch produktu. Na kombinaci azonia-Copeho přesmyku a Mannichovy reakce (R⁷⁶) je založena Overmanova syntéza (-)-strychninu⁷⁷ (**62**, Schéma 10); pro přehled syntéz tohoto alkaloidu viz R⁷⁸. Optická aktivita byla indukována již v úvodu syntézy: Racemický diacetát **56b**, připravený Pd-kataly-

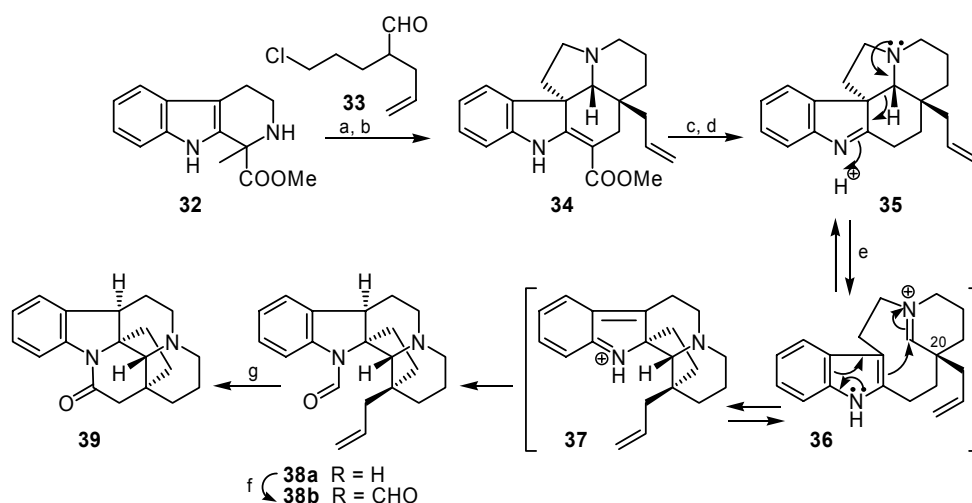


Schéma 7. **Syntéza (-)-strepeliopinu**; činidla a podmínky: a) TsOH (kat.), PhMe, rfl 110 h, potom DBU, rfl 15 h (50 %). b) kyselina (+)-vinná, EtOH, (97 %). c) KOH, EtOH, rfl 2 h. d) PhH, rfl 1 h (92 % 2 stupně). e) Zn, CuSO₄·5H₂O (kat.), AcOH, 60 °C → 102 °C 2 h, potom Zn, CuSO₄·5H₂O (kat.), 102 °C 2 h. f) HCOOH, Ac₂O, 10 °C → rt 9 h (34 % 2 stupně). g) O₃, 1N HCl vod., MeOH, rt, potom 30% H₂O₂ vod., rt 15 h (35–49 %)

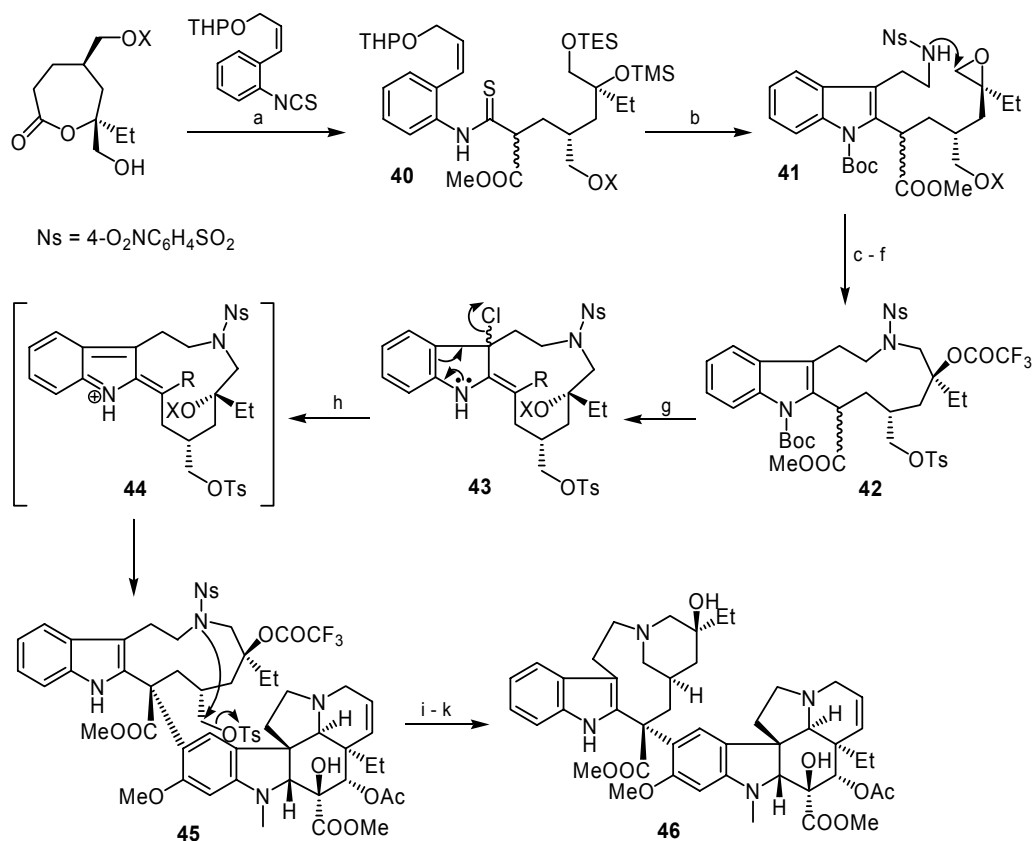


Schéma 8. **Syntéza (+)-vinkaleukoblastinu (VLB)**; činidla a podmínky: a) LDA, THF, -78 °C → 0 °C (76 %). b) Bu₃SnH, Et₃B, THF, rt (67 %); + 5 dalších stupňů. c) K₂CO₃, DMF, 90 °C (82 %). d) TFA, CH₂Cl₂, rt (85 %). e) TsCl, Me₂N(CH₂)₃NMe₂, MeCN/PhMe, rt (88 %). f) TFAA, py, CH₂Cl₂, rt (90 %). g) *t*-BuOCl, CH₂Cl₂, 0 °C. h) (-)-vindolin, TFA, CH₂Cl₂, 0 °C → rt (97 %). i) Et₃N, CH₂Cl₂, rt (kvant.). j) HSCH₂CH₂OH, DBU, MeCN, rt (76 %). k) NaHCO₃, *i*-PrOH vod., rt (66 %)

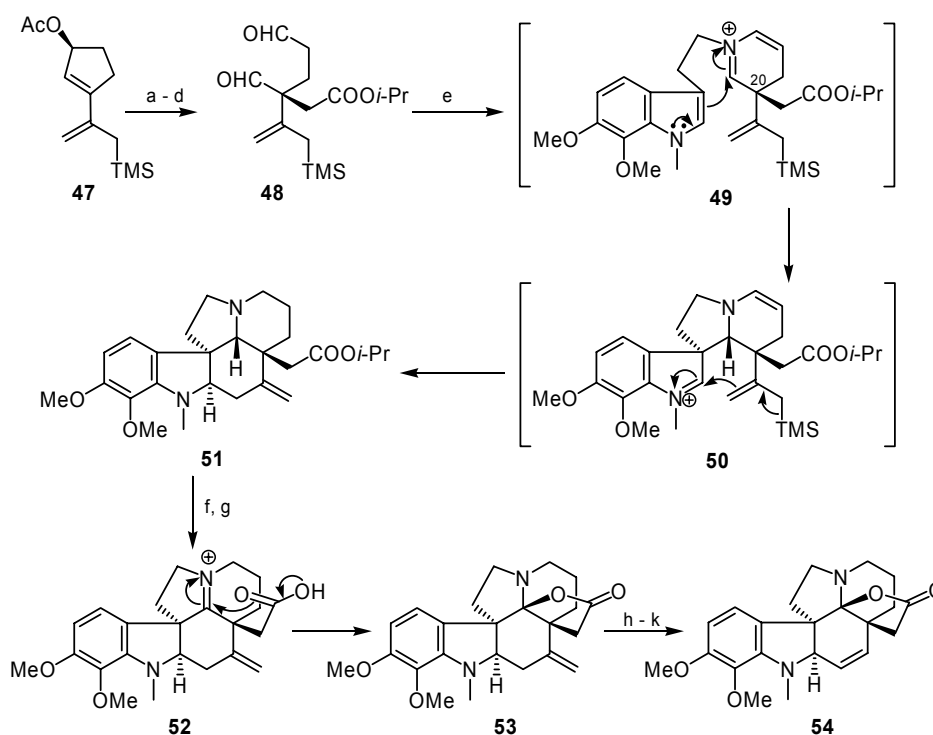


Schéma 9. **Syntéza (-)-aspidofytinu**; činidla a podmínky: a) LDA, THF, HMPA, -78°C , potom TBDMSCl, -78°C 15 min $\rightarrow$ rt 1 h $\rightarrow$ rfl 3 h. b) EDCI, DMAP (kat.), *i*-PrOH, 40°C 3 h (57 % 2 stupně). c) OsO_4 (0,05 ekv.), NMO, Me_2CO , 0°C $\rightarrow$ rt 6 h (57 %). d) NaIO_4 , THF/ H_2O (4:1), rt 35 min (98 %). e) 6,7-Dimethoxy-*N*_a-methyltryptamin, MeCN, rt 5 min, potom TFAA, 0°C 2 h, potom NaBH_3CN , 0°C $\rightarrow$ rt 30 min (66 %). f) NaOH vod., EtOH, 75°C 20 h (88 %). g) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, NaHCO_3 , *t*-BuOH/ H_2O (1:2), rt (92 %). h) OsO_4 (1 ekv.), DMAP (2 ekv.), *t*-BuOH/ H_2O (1:2), rt 5–10 min, potom Na_2SO_3 . i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, AcOH, CH_2Cl_2 , -20°C (71 % 2 stupně). j) KHMDS, THF, -78°C 30 min, potom PhNTf_2 , -78°C (54 %). k) Bu_3SnH (8 ekv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 ekv.), THF, rt 1 h (86 %)

zovanou *syn*-1,4-adicí kyseliny octové na epoxycyklo-penten **55**, byl enantioselektivně hydrolyzován působením EEAC (pro biotransformace viz R^{79}). Získaný monoacetát (1*R*,4*S*)-**56c** byl konvertován v karbonát **56d**, přestavený v sérii reakcí na epoxid **57**. Otevření epoxidu poskytlo piperidin **58**, konvertovaný interakcí s formaldehydem v iminium **59a**. Následující stereoselektivní azonia-Copeův přesmyk vedl k isomernímu iminiu **59b**, které bylo bezprostředně atakováno C-nukleofilem (přesmykem generovaným enolem) za vzniku tricyklického aminoketonu ve výtěžku 98 % z aminu **58**! Keton **60** byl transformován ve dvou stupních v anilinoakrylát **61**, a posléze přes Wielandův-Gumlichův aldehyd v přírodní (-)-strychnin (**62**). Postup byl rovněž aplikován v syntéze (+)-strychninu⁸⁰, aspidospermanových⁸¹, strychnanových⁸² i melodanových⁸³ bazí; byl rovněž klíčovým procesem v syntéze α -allokainové kyseliny⁸⁴ a antibiotika preussinu⁸⁵.

Adice vinylogického ($\text{R}^{86,87}$) nukleofilu **65** na C=N dvojnou vazbu dihydro- β -karbolinu **64** je úvodním krokem Martinovy syntézy⁸⁸ analogu akuammicinu **61**, a tudíž biomimetické formální syntézy racemického strychninu ($\pm$)-(**62**), (Schéma 11). Protože siloxydien **65** není dostatečně reaktivní, byla reakce prováděna v přítomnosti **66b**,

a probíhala tak pravděpodobně přes silně elektrofilní acyliminium (80 %). Získaný akrylaldehyd (1-oxadien) **67** podlehl intramolekulární hetero [4+2] cykloadici a získaný cykloadukt **68** (85 %) byl konvertován v indol **69b**, jehož chlorací vznikla směs 3-chlorindolenií **70**. Pouze isomer **70b** podlehl působením silné báze transformaci (přes **71**) ve sloučeninu **61**. S využitím krotonylchloridu (**66a**) byl obdobně připraven ($\pm$)-akuammicin⁸⁹ (**63**).

Pěknou ilustraci opakované adice vinylogického nukleofilu (2-silyloxyfuranu) na C=N dvojnou vazbu (jedna z nich *N*-acyliminiového typu, druhá generována dekarboxylací α -aminokyseliny) je možno nalézt⁹⁰ v enantioselektivní syntéze (+)-krominu. Na generaci iminií dekarboxylací 5-substituovaných prolinů je založena rovněž enantioselektivní syntéza (+)-anatoxinu A^{91} (R^{92}), (+)-epibatidinu⁹³ a (+)-ferrugininu⁹⁴; příbuzný postup byl aplikován v syntéze (+)-apovinkaminu⁹⁵.

Klasickým příkladem užití *N*-acyliminiových cyklizací ($\text{R}^{96,97}$) je syntéza ($\pm$)-lykopolinu (**77**) podle Storka⁹⁸, otcé enaminové chemie, (Schéma 12). *trans*-3,5-Disubstituovaný cyklohexanon **72** poskytl reakcí pyrrolidinového enaminu s akrylamidem enamidový isomer **74** (nizký výtěžek 20–25 % v důsledku neregioselektivní tvorby **73**). Přednostní *para*-adici arylu v odvozeném acyliminiu **75**

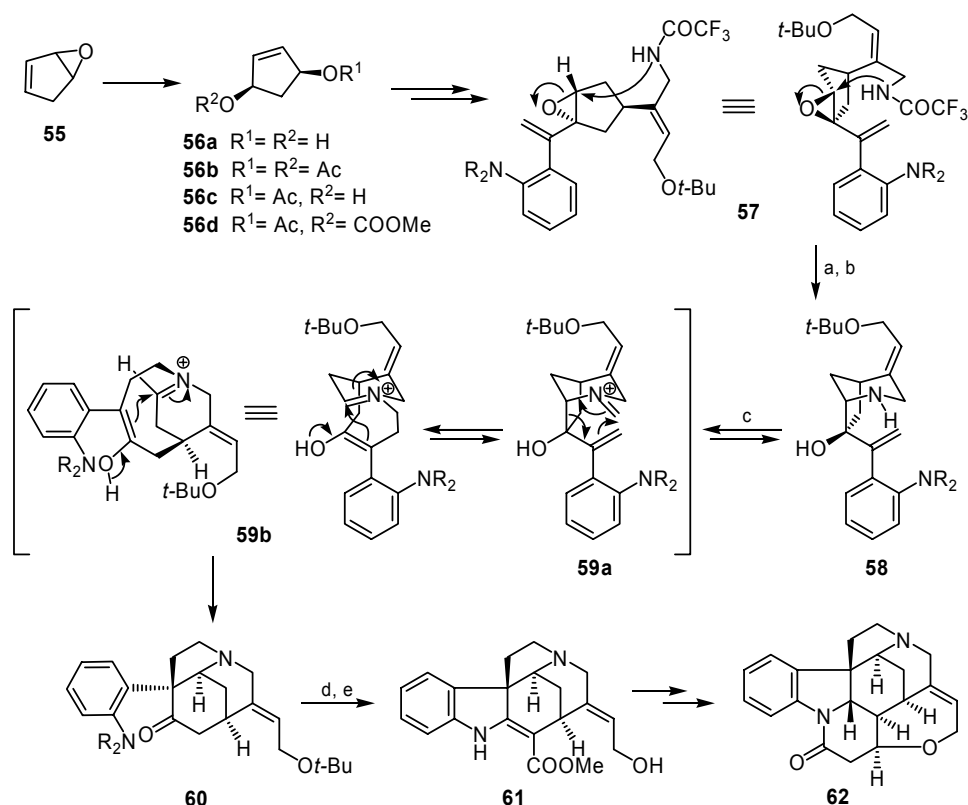


Schéma 10. **Syntéza (-)-strychninu**; činidla a podmínky: a) NaH, PhH, rt $\rightarrow$ 100 °C 48 h. b) KOH, EtOH/H₂O (5:1), 70 °C 3 h (75 % 2 stupně). c) (CH₂O)_n, Na₂SO₄, MeCN, rfl 10 min (98 %). d) LDA, THF, -78 °C $\rightarrow$ 0 °C 30 min, potom NC.COOMe, -78 °C 2 h, potom H₂O, -78 °C $\rightarrow$ rt. e) 10% HCl/MeOH, rfl 12 h (70% 2 stupně)

byl získán tetracyklický laktam **76** (55 % + 29 % isomer). Zde, stejně jako ve Woodwardově syntéze strychninu²⁴, bylo degradace elektronově bohatého arylu využito k výstavbě potřebného substituentu.

Generaci *N*-acyliminiového intermediátu během kaskádového procesu (R⁹⁹) ilustruje Padwova syntéza¹⁰⁰ erythrinanového skeletu (Schéma 13). Sulfoxid **78** podlehl působením TFAA Pummererově reakci (R¹⁰¹); generované thionium bylo atakováno amidickým karbonylem za vzniku amidofuranu **79** (R¹⁰²), který poskytl intramolekulární [4+2] cykloadici intermediát **80**. Jeho bezprostřední isomerizace přítomným BF₃.OEt₂ vedla přes enamid **81** k acyliminiu **82**, které bylo atakováno arylem. Transformace proběhla stereoselektivně s výtěžkem 83 %. Spirocyclický laktam **83** byl posléze konvertován v (±)-erysotramidin (**84**), příbuzná sekvence byla užita např. v syntéze (±)-jamtinu¹⁰³; enamidů typu **81** bylo využito v syntéze dendrobinu¹⁰⁴. Syntéza (±)-aspidospermidinu je založena na kaskádové cyklizaci acyklického ketoaldehydu¹⁰⁵.

Redukce imoniových solí již byla zmíněna u reserpinu (Schéma 3). Redukce 3,4,5,6-tetrahydropyridinu je klíčovým stupněm Storkovy stereoselektivní syntézy (-)-chininu¹⁰⁶ (**92**), (Schéma 14). Tato syntéza svou celkovou strategií připomíná dnes již klasickou syn-

tézu (±)-chininu (Uskoković; Hoffmann-La Roche)¹⁰⁷, která stereosektivní nebyla, neboť za zvolených podmínek (AcOH, NaOAc) byla konjugovaná adice ve vinylnicholinu **89** odvozeném z acetátu **88** reverzibilní, a vedla ke směsi deoxychininu (**90**) a deoxychinidinu (**91**) v poměru 43:57. Ve Storkově syntéze byla epimerní směs alkoholů **94** oxidována na keton, který za podmínek Staudingerovy reakce cyklizoval za vzniku tetrahydropyridinu **95** (69 %). Ten zaujímal přednostně konformaci s oběma substituenty s pseudoekvatoriální orientací a byl podle předpokladu redukován za vzniku piperidinu **95** jako jediného stereoisomeru (91 %). Z něj odvozený deoxychinin (**90**) byl konvertován v (-)-chinin (**92**) modifikovaným Uskokovićovým postupem, na jehož vysoké stereoselektivě (14:1) se podílel patrně chinuklidinový dusík (78 %).

Stereoselektivní redukce byla široce využívána např. v syntéze eburnanových alkaloidů, kde redukce tetracyklických imonií byla aplikována v syntéze (+)-vinkaminu¹⁰⁸. U téměř planárních pentacyklických imoniových solí jsou redukcí získávány nepřírozené *trans*-D/E eburnany¹⁰⁹ (sterická kontrola angulárním ethylem), zatímco redukce rozpouštějícími se kovy stereochemický průběh obrací¹¹⁰. Klíčovým stupněm v syntéze¹¹¹ monomorinu I je redukce imoniových specií s využitím stereoelektronic-

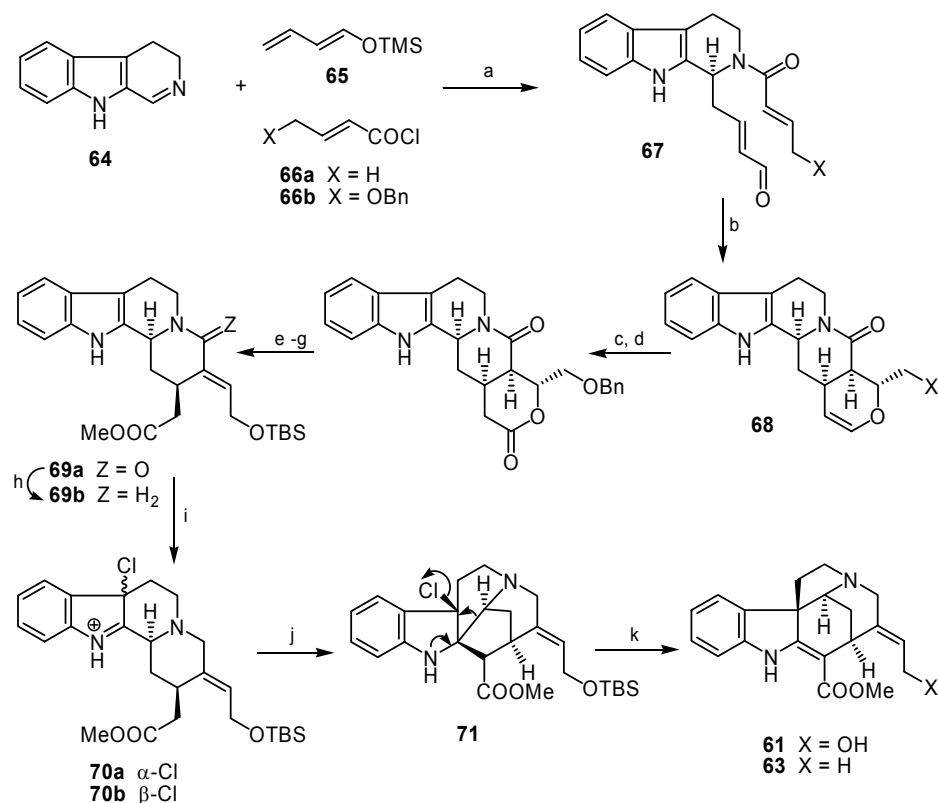


Schéma 11. **Formální syntéza racemického strychninu**; činidla a podmínky: a) **66b**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 h $\rightarrow$ rt 1 h (79 %). b) mesitylen, $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 d (85 %). c) 70% HClO_4 vod. (kat.), THF/ H_2O (5:1), $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 12 h (93 %). d) *trans*- $\text{PhCH}=\text{CHAc}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$, Et_3N , PhMe , rfl 24 h (79 %). e) H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, AcOEt , EtOH , rt 5 h (67 %). f) NaOMe (3 ekv.), MeOH , rt 24 h, potom TsOH (5 ekv.), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 h $\rightarrow$ rt 5 h (74 %). g) TBSCl , DMAP , py , rt 24 h (71 %). h) $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, 2,6-di-*t*-butylpyridin, CH_2Cl_2 , rt 24 h, potom NaBH_4 , MeOH , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 min (83 %). i) SnCl_4 , PhMe , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min, potom *t*- BuOCl , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min. j) LiHMDS , THF, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min $\rightarrow$ rt 3 h (26 %). k) 2N HCl , MeOH , rt přes noc (83 %)

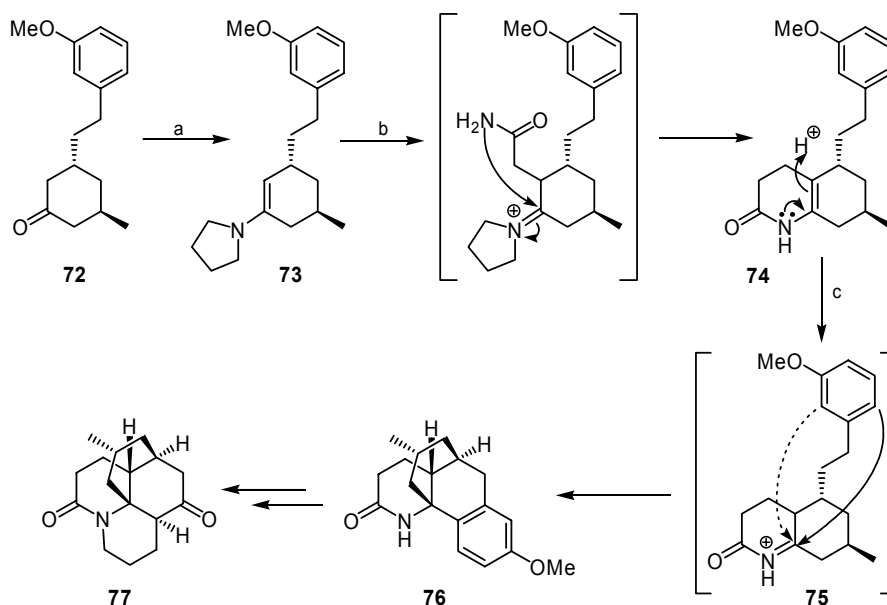


Schéma 12. **Syntéza (±)-lykopoдинu**; činidla a podmínky: a) pyrrolidin. b) $\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$, dioxan, rfl přes noc, potom H_2O , rfl 2 h (**74** 20–25 % + isomer). c) 80% $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{HCOOH}$ (1:1), rt 20 h (**76** 55 % + isomer 29 %)

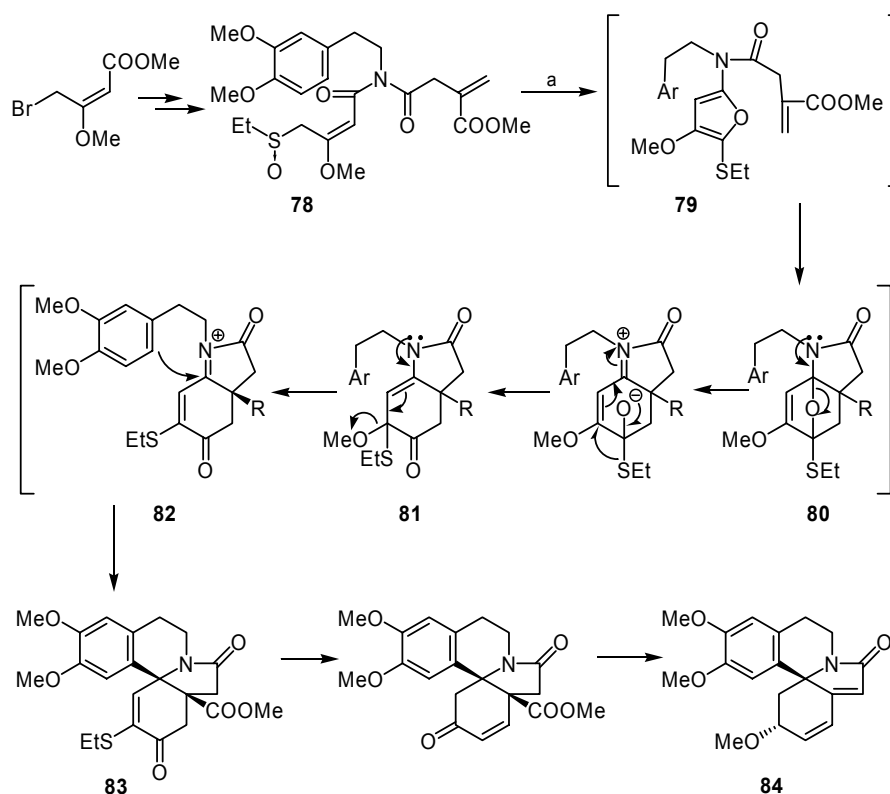


Schéma 13. **Syntéza (±)-erysotramidinu**; činidla a podmínky: a) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, –78 °C 10 min, potom BF₃·OEt₂, → rt 30 min → rft 20 h (83 %)

kých efektů; obdobné efekty se uplatnily při adici kyanidového aniontu a následné reakci Grignardových činidel s resultujícími aminonitryly¹¹².

Cyklické α-kyanaminy, odvozené od fenyglycinolu, jsou užitečné chirální syntony, které byly využity v asymetrické syntéze pestré škály alkaloidních typů (Husson, tzv. CN (*R,S*) metoda)¹¹³. Strategie se uplatnila např. v syntéze (+)-ferrugininu¹¹⁴, (–)-adalinu a (–)-eufokocininu¹¹⁵, a rovněž obou enantiomerů spirocyklického isonitraminu¹¹⁶. Schéma 15 ukazuje její užití v přípravě alkaloidu (+)-tetraonerinu-8 (**104**)¹¹⁷, v níž je dvakrát užito stereoselektivní alkylace aminonitrilu (**97** → **98** a **102** → **103**), následované, opět vysoce stereoselektivní, redukcí získaných produktů. Pozornost si zaslouží i elegantní transformace aminu **99** v tricyklický aminonitril **102**; tato „one-pot“ konverze, spočívající v ko-kondenzaci dvou aminoaldehydů, poskytla látku **102** jako výhradní stereoisomer v 84% výtěžku! Ve variantě postupu jsou univerzálními intermedii odpovídající laktamy¹¹⁸. Fenylyalaninol je rovněž využitelný v těchto strategiích a může být zabudován do molekuly, jak demonstruje syntéza erythrinanového skeletu¹¹⁹, probíhající přes acyliminiové typu **82**.

Při konstrukci alkaloidních skeletů se uplatňují v adicích na C=N dvojnou vazbu i *N*-nukleofily, jak bylo již zmíněno v souvislosti s chininem. Adice anilinu je klíčovým krokem tvorby *N*-acylaminalové skupiny v totální

syntéze (±)-isoschizogaminu¹²⁰, z příbuzného enamidu byl vybudován alkaloid (±)-vallesamidin¹²¹. Přímocharý přístup k syntéze (–)-fysostigminu C-3 methylací tryptofanových derivátů a následným zachycením indoleninlia dusíkem se podařilo realizovat¹²² pomocí Coreyho-Kimova činidla (MeSCH₂Cl); pro příbuzný přístup s využitím aziridinů (R¹²³) viz¹²⁴.

Kapitolu uzavírá dominová sekvence reakcí, která byla použita^{125,126} Heathcockem při konstrukci skeletu dafnilyllových alkaloidů. Strategii ilustruje biomimetická syntéza (±)-methyl-homosekodafnilyllátu (**112**)¹²⁷, (Schéma 16). Pyridin **106a** podlehl působením kyseliny octové hetero [4+2] cykloadici v odvozeném 2-azoniadienu **107a**, a získané iminium **108a** bylo atakováno olefinem (aza-Prinsova reakce) za vzniku pentacyklického aminu **110** v celkovém 83% výtěžku z alkoholu **105**. Během transformace byly generovány 3 cykly a stereoselektivně 5 chirálních center! V případě *N*-methyliminiové soli **106b** (≡ **107b**) podlehl karbokation **109b**, generovaný aza-Prinsovou cyklizací z iminia **108b**, hydridovému přenosu z *N*-methylu (nebo enová reakce?); hydrolýzou byl získán isopropyl-amin **111** ve výtěžku 75 %! Aminy **110** a **111** byly konvertovány v (±)-methyl-homosekodafnilyllát (**112**); (–)-**112** a (–)-sekodafnifillin¹²⁸. Tato strategie byla využita i v syntéze dafnilaktonu A (**113**)¹²⁹ a (±)-bukittingginu¹³⁰; R¹³¹ zahrnuje i odlišné přístupy k syntéze těchto alkaloidů.

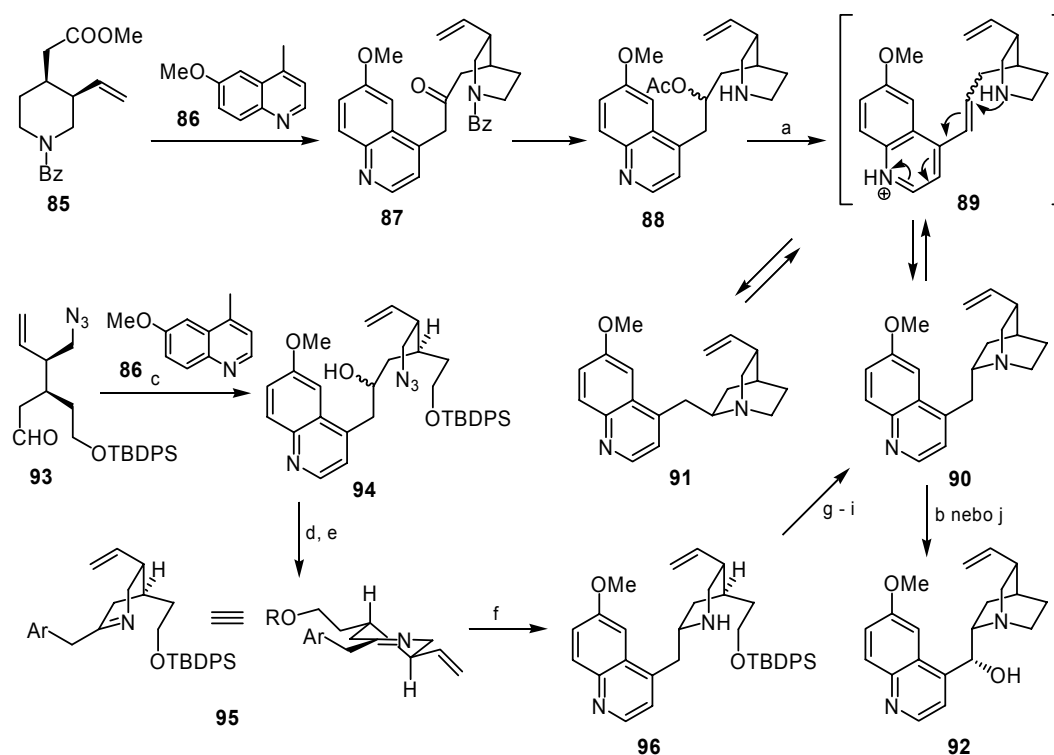


Schéma 14. **Syntéza (+/-)- a (-)-chininu**; činidla a podmínky: a) AcOH, NaOAc, PhH, rfl 14 h (79 %; **90:91** 43:57). b) O₂, KO^t-Bu, DMSO/*t*-BuOH (4:1), 20 °C 9 min ((±)-**92** 32 % + chinidin 40 %). c) **86**, LDA, THF, -78 °C → 0 °C 15 min, potom **93**, -78 °C 15 min → 0 °C 20 min (70 %). d) (COCl)₂, Et₃N, DMSO, -78 °C 1 h (85 %). e) Ph₃P, THF, rfl 3 h (81 %). f) NaBH₄, MeOH/THF (1:1), rt 3 h (91 %). g) 40% HF vod., MeCN, rt 1 h (95 %). h) MsCl, py, CH₂Cl₂, rt přes noc. i) MeCN, rfl 3 h (68 % 2 stupně). j) O₂, NaH, DMSO, 45 min ((-)-**92** 78 %)

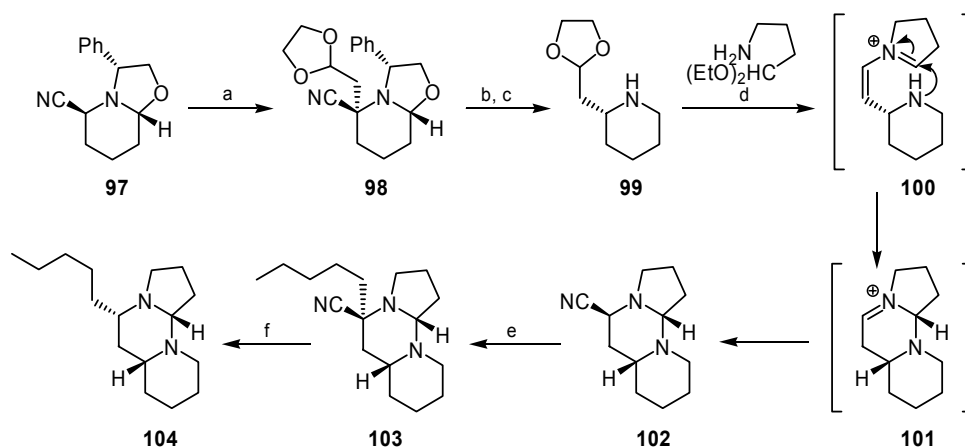


Schéma 15. **Syntéza alkaloidů CN(RS) metodu**; činidla a podmínky: a) (CH₂O)₂CHCH₂Br, LDA, HMPA, THF, -78 °C (84 %). b) NaBH₄, EtOH, rfl 2 h (kvant.). c) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 40 min (81 %). d) HCl vod., rt přes noc, potom H₂NCH₂CH₂CH₂CH(OEt)₂, KCN, pH 2–3, rt 2 h (84 %). e) *n*-C₅H₁₁Br, LDA, HMPA, THF, -78 °C (61 %). f) Na, NH₃ (l) (97 %)

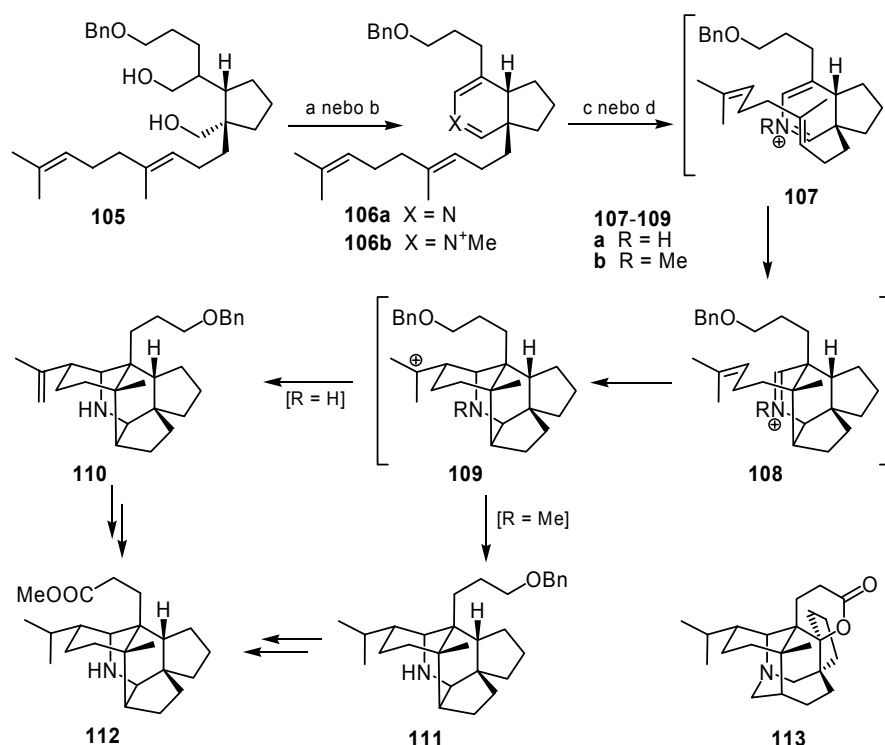


Schéma 16. **Syntéza (+/-)-methyl-homosekodaefnyllátu**; činidla a podmínky: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C 15 min, potom Et_3N , -78°C 5 min $\rightarrow 0^\circ\text{C}$ 50 min, potom NH_3 (g), 0°C 10 min $\rightarrow \text{rt}$ (45 min). b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C 30 min, potom Et_3N , -78°C 5 min $\rightarrow 0^\circ\text{C}$ 1 h, potom MeNH_2 (g), 0°C $\rightarrow \text{rt}$ (1 h). c) **106a**, NH_4OAc , AcOH , rt 30 min $\rightarrow 70^\circ\text{C}$ 1,5 h (**110** 82 %). d) **106b**, NH_4OAc , AcOH , 85°C 10 h (**111** 75 %)

6. Mannichova reakce na přelomu století.

Výhled

Rozpoznání faktorů, ovlivňujících průběh pestré škály procesů založených na adici nukleofilů na dvojnou vazbu $\text{C}=\text{N}$, umožňuje cílené využívání takových procesů v efektivní konstrukci skeletů stále složitějších alkaloidů. Krásnou ilustraci můžeme nalézt ve vysoce stereo- a enantioselektivní syntéze ekteinascidinu 743 (**125**), kterou publikoval^{132,133} Corey se spolupracovníky (Schéma 17). Tento metabolit nebyl dostupný izolací v množství potřebném pro biologické studie, a jeho totální syntéza tak měla kromě prestižního i praktický důvod.

Pentacyklické jádro alkaloidu bylo vybudováno pomocí dvou *N*-acyliminiových cyklizací: Z acetalu **114** uvolněný aldehyd cyklodehydratoval za vzniku *N*-acyliminia **115**, jehož Pictetovou-Spenglerovou cyklizací ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) byl získán přemostěný isochinolin **116** (73 %). Jeho interakcí s aldehydem **117** generované imi-

nium bylo zachyceno kyanidem. Izolovaný α -kyanaminolakton **118** byl redukován na laktol. Za kyselé katalýzy (MsOH) utvořené další *N*-acyliminium **119** bylo následnou Pictetovou-Spenglerovou cyklizací (tvorba dalšího tetrahydroisochinolinu; 55 % ze **118**) a dalšími úpravami transformováno ve fenol **120**. Neméně zajímaví je následující výstavba 10-členného cyklu, která spočívá v regioselektivní oxidaci fenolu **120** a následné konverzi v hydroxyketon **121**. Pomocí Swernova činidla (není oxidace!) a bázi generovaný enon-thiolát **122** podlehl interní Michaelově adici za vzniku **123** (po acetylaci) v 79% vý-
těžku! Konverze na α -ketolakton **124** umožnila další stereoselektivní Pictetovu-Spenglerovu kondenzaci (82 %) a nakonec transformaci v hemiaminal ekteinascidin 743 (**125**); další totální syntézy^{134,135}.

Mannichova a příbuzné reakce se vyvinuly v mohutný nástroj syntézy dusíkatých heterocyklů; je více než pravděpodobné, že tyto procesy si významné postavení v totálních syntézách nejen alkaloidů i nadále udrží.

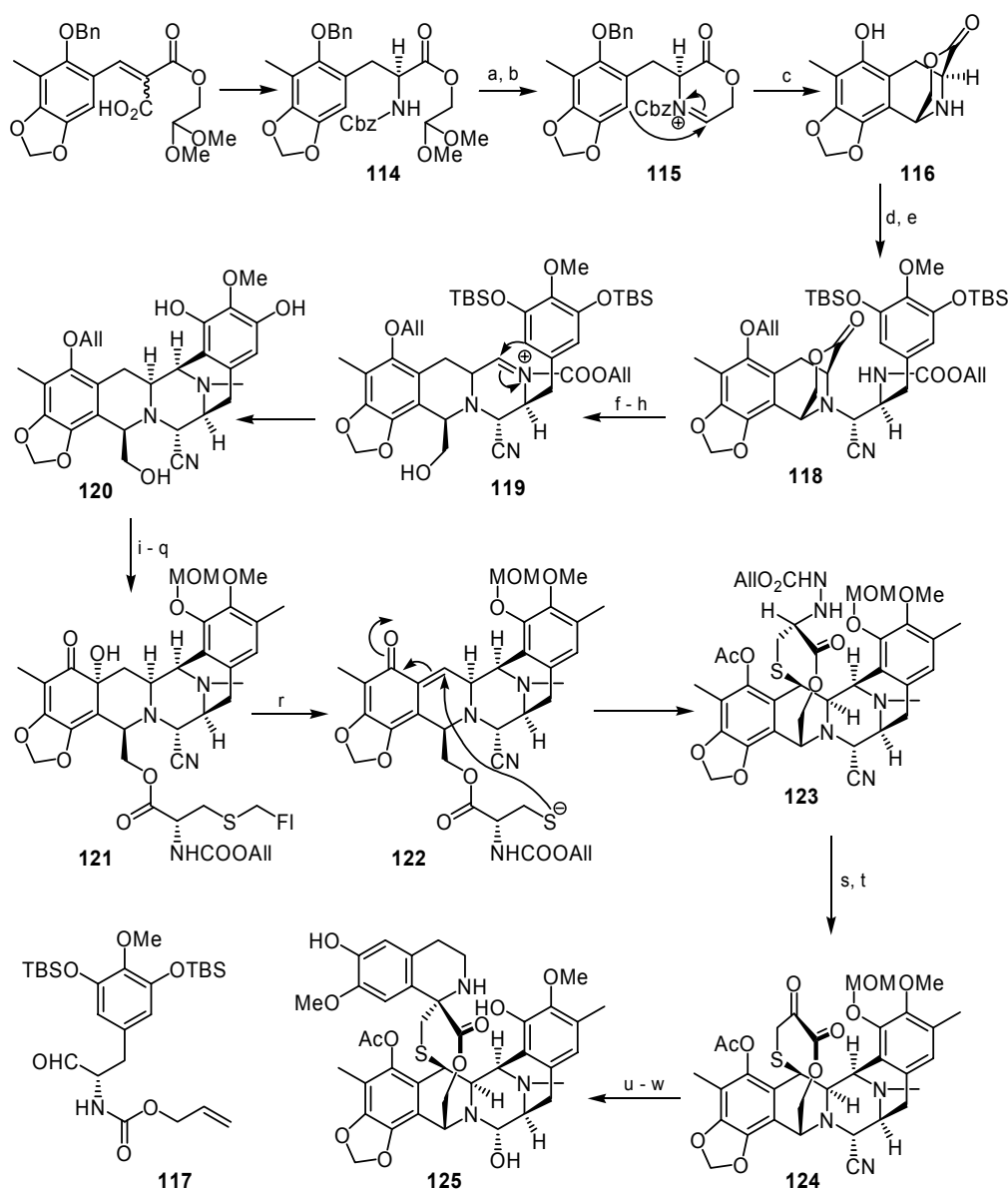


Schéma 17. **Syntéza ekeinascidinu 743**; činidla a podmínky: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 ekv.), H_2O (10 ekv.), CH_2Cl_2 , 0 °C 10 min. b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (17 ekv.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 23 °C 18 h (73 %). c) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, AcOEt, 23 °C 6 h (100 %). d) **117**, KCN (25 ekv.), AcOH, 23 °C 18 h. e) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (5 ekv.), Cs_2CO_3 (2 ekv.), DMF, 23 °C 1 h (87 % 2 stupně). f) Dibal-H (1,2 ekv.), PhMe, –78 °C 5 h. g) $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (přebytek), MeOH, 23 °C 20 min. h) MsOH (20 ekv.), 3 Å MS, CH_2Cl_2 , 23 °C 5 h (55 % ze **118**). i) TiF_2NPh (5 ekv.), Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 23 °C 6 h (72 %). j) TBDPSCl (přebytek), DMAP, CH_2Cl_2 , 23 °C 13 h (89 %). k) MOMBr, *i*-Pr₂NEt, CH_2Cl_2 , 23 °C 20 min (92 %). l) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (kat.), Bu_3SnH , AcOH (přebytek), CH_2Cl_2 , 23 °C 15 min (100 %). m) CH_2O (přebytek), NaBH_3CN , AcOH, MeCN, CH_2Cl_2 , 23 °C 30 min (95 %). n) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, Me_4Sn (přebytek), LiCl, DMF, 80 °C 2 h (83 %). o) $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ (1,1 ekv.), CH_2Cl_2 , 23 °C 15 min. p) TBAF (2 ekv.), THF, 23 °C 10 min (75 % 2 stupně). q) *N*-AlloOC-S-CH₂FI-Cys-OH, EDC.HCl (5 ekv.), DMAP (5 ekv.), CH_2Cl_2 , 23 °C 30 min (91 %). r) TiF_2O , DMSO, –40 °C 30 min, potom *i*-Pr₂NEt, → 0 °C 30 min, potom *t*-BuOH, 0 °C, $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{N}t\text{-Bu}$, 23 °C, potom Ac_2O , 23 °C (79 % celkem). s) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (kat.), Bu_3SnH (přebytek), AcOH, CH_2Cl_2 , 23 °C 5 min (84 %). t) 4-Formyl-1-methylpyridinium jodid (20 ekv.), DBU (20 ekv.), DMF, CH_2Cl_2 , 23 °C 40 min (70 %). u) (3-Hydroxy-4-methoxyfenyl)ethylamin, silikagel, EtOH, 23 °C 10 h (82 %). v) TFA/THF/ H_2O (4:1:1), 23 °C 9 h. w) AgNO_3 (20 ekv.), MeCN/ H_2O (3:2), CH_2Cl_2 , 23 °C 11 h (77 %)

LITERATURA

1. Hesse M.: *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing*. Wiley-VCH, New York 2002.
2. Nicolaou K. C., Sorensen E. J.: *Classics in Total Synthesis*. VCH, Weinheim 1996.
3. Nicolaou K. C., Snyder S. A.: *Classics in Total Synthesis II*. Wiley-VCH, Weinheim 2003.
4. Nicolaou K. C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P. S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 44 (2000).
5. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. (Manske R. H. F., ed.), díl 1. Academic Press, New York 1950.
6. *Studies In Natural Products Chemistry*. (Rahman A., ed.), díl 1. Elsevier, Amsterdam.
7. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. (Pelletier S. W., ed.), díl 1. Elsevier Science, Amsterdam.
8. *Nat. Prod. Rep.* 1, 1 (1984).
9. Ladenburg A.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19, 2578 (1886).
10. Willstätter R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34, 3163 (1901).
11. Robinson R.: *J. Chem. Soc.* 111, 762 (1917).
12. Posner G. H.: *Chem. Rev.* 86, 831 (1986).
13. Scholz U., Winterfeldt E.: *Nat. Prod. Rep.* 17, 349 (2000).
14. de la Torre M., Sierra M. A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 160 (2004).
15. Schöpf C.: *Angew. Chem.* 50, 797 (1937).
16. Cope A. C., Dryner H. L., Jr., Overberger C. G., D'Addieco A. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3416 (1951).
17. Paquette L. A., Heimaster J. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 763 (1966).
18. Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2023 (1956).
19. Lounasmaa M., Berner M., Brunner M., Suomalainen H., Tolvanen A.: *Tetrahedron* 54, 10205 (1988).
20. Protiva M., Jilek J. O., Ernest I., Novák L.: *Tetrahedron Lett.* 11, 12 (1959).
21. Julian P. L., Pikl J., Boggess D.: *J. Am. Chem. Soc.* 56, 1797 (1934).
22. Witkop B.: *Heterocycles* 49, 9 (1998).
23. Gates M., Tschudi G.: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1109 (1952).
24. Woodward R. B., Cava M. P., Ollis W. D., Hunger A., Daeniker H. U., Schenker K.: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4749 (1954).
25. Nicolaou K. C., Sorensen E. J.: *Classics in Total Synthesis*, kap. 8. VCH, Weinheim 1996.
26. Koskinen A. M. P.: *Asymmetric Synthesis of Natural Products*. John Wiley & Sons, New York 1993.
27. Nicolaou K. C., Baran P. S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2678 (2002).
28. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2005 (2001).
29. Sierra M. A., de la Torre M. C.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 1538 (2000).
30. Ho T. L.: *Tandem Organic Reactions*. Wiley, New York 1992.
31. Tietze L. F.: *Chem. Rev.* 96, 115 (1996).
32. Parsons P. J., Penkett C. S., Shell A. J.: *Chem. Rev.* 96, 195 (1996).
33. Nicolaou K. C., Montagnon T., Snyder A. A.: *Chem. Commun.* 2003, 551.
34. Roos G.: *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, díl 1–3. Academic Press, New York 2002.
35. *Synthesis of Natural Products: Problems of Stereoselectivity*, (Kočovský P., Tureček F., Hájíček J., eds.), díl I, kap. 8. CRC Press, Boca Raton 1986.
36. Corey E. J., Cheng X.-M.: *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley, New York 1989.
37. Royer J., Bonin M., Micoun L.: *Chem. Rev.* 104, 2311 (2004).
38. *Synthesis of Natural Products: Problems of Stereoselectivity*, (Kočovský P., Tureček F., Hájíček J., eds.), díl II, kap. 1. CRC Press, Boca Raton 1986.
39. Arend M., Westermann B., Risch N.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 1045 (1998).
40. Stevens R. V., Lee W. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 101, 7032 (1979).
41. Deslongchamps P.: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press, New York 1983.
42. Stevens R. V.: *Acc. Chem. Res.* 17, 289 (1984).
43. Scott W. L., Evans D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4779 (1972).
44. Heathcock C. H., Kleinman E. F., Binkley E. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 100, 8036 (1978).
45. Corey E. J., Balanson R. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6516 (1974).
46. Ryckman D. M., Stevens R. V.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4940 (1987).
47. Stevens R. V., Pruitt J. R.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1425 (1983).
48. Winkler J. D., Axten J. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 6425 (1998).
49. Magnus P., Gazzard L., Hobson L., Payne A. H., Rainey T. J., Westlund N., Lynch V.: *Tetrahedron* 58, 3423 (2002).
50. Magnus P., Gazzard L., Hobson L., Payne A. H., Lynch V.: *Tetrahedron Lett.* 40, 5135 (1999).
51. Hájíček J., Trojáněk J.: *Tetrahedron Lett.* 23, 365 (1982).
52. Maupérin P., Lévy J. J.: *Tetrahedron Lett.* 1971, 999.
53. Hájíček J., Trojáněk J.: *Tetrahedron Lett.* 22, 1523 (1981).
54. Hugel G., Massiot G., Lévy J., LeMen J.: *Tetrahedron* 37, 1369 (1981).
55. Palmisano G., Danieli B., Lesma G., Trupiano F., Pilati T.: *J. Org. Chem.* 53, 1056 (1988).
56. Rahman A.-u., Iqbal Z., Nasir H. v.: *Studies In Natural Products Chemistry*, (Rahman A., ed.), díl 14, str. 805. Elsevier, Amsterdam 1994.
57. Yokoshima S., Ueda T., Kobayashi S., Sato A., Ku-

- boyama T., Tokuyama H., Fukuyama T.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2137 (2002).
58. Kobayashi S., Ueda T., Fukuyama T.: *Synlett* 2000, 883.
59. Schneider C.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 4217 (2002).
60. Kuehne M. E., Bornmann W. G.: *J. Org. Chem.* **56**, 513 (1991).
61. Magnus P., Mendoza J. S., Stamford A., Ladlow M., Willis P.: *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10232 (1992).
62. Langlois N., Guéritte F., Langlois Y., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7017 (1976).
63. Grierson D. v: *Organic Reactions*, (Paquette L. A., ed.), díl 39, str. 85. John Wiley & Sons, New York 1990.
64. Kutney J. P., Choi L. S. L., Nakano J., Tsukamoto H., McHugh M., Boulet C. A.: *Heterocycles* **27**, 1845 (1988).
65. He F., Bo Y., Altom J. D., Corey E. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 6771 (1999).
66. Sumi S., Matsumoto K., Tokuyama H., Fukuyama T.: *Org. Lett.* **5**, 1891 (2003).
67. Cox E. D., Cook J. M.: *Chem. Rev.* **95**, 1797 (1995).
68. Le Ménez P., Kunesch N., Liu S., Wenkert E.: *J. Org. Chem.* **56**, 2915 (1991).
69. Bosch J., Bennasar M.-L.: *Synlett* 1995, 587.
70. Fukuyama T., Yang L., Ajeck K. L., Sachleben R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3712 (1990).
71. Myers A. G., Plowright A. T.: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5114 (2001).
72. Lavilla R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141.
73. Kuethe J. T., Comins D. L.: *Org. Lett.* **2**, 855 (2000).
74. Blumenkopf T. A., Overman L. E.: *Chem. Rev.* **86**, 857 (1986).
75. Franklin A. S., Overman L. E.: *Chem. Rev.* **96**, 505 (1996).
76. Overman L. E.: *Acc. Chem. Res.* **25**, 352 (1992).
77. Knight S. D., Overman L. E., Pairedeau G.: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 9293 (1993).
78. Bonjoch J., Solé D.: *Chem. Rev.* **100**, 3455 (2000).
79. Santaniello E., Ferraboschi P., Grisenti P., Manzocchi A.: *Chem. Rev.* **92**, 1071 (1992).
80. Knight S. D., Overman L. E., Pairedeau G.: *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 5776 (1995).
81. Overman L. E., Sworin M., Burk R. M.: *J. Org. Chem.* **48**, 2685 (1983).
82. Angle S. R., Fevig J. M., Knight S. D., Marquis R. W., Jr., Overman L. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 3966 (1993).
83. Overman L. E., Robertson G., Robichaud A. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 2598 (1991).
84. Agami C., Cases M., Couty F.: *J. Org. Chem.* **59**, 7937 (1994).
85. Deng W., Overman L. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 11241 (1994).
86. Martin S. F.: *Acc. Chem. Rev.* **35**, 895 (2002).
87. Bur S. K., Martin S. F.: *Tetrahedron* **57**, 3221 (2001).
88. Ito M., Clark C. W., Mortimore M., Goh J. B., Martin S. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 8003 (2001).
89. Martin S. F., Clark C. W., Ito M., Mortimore M.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 9804 (1996).
90. Martin S. F., Barr K. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3299 (1996).
91. Sardina F. J., Howard M. H., Morningstar M., Rapoport H.: *J. Org. Chem.* **55**, 5025 (1990).
92. Mansell H. L.: *Tetrahedron* **52**, 6025 (1996).
93. Hernandez A. S., Marcos M., Rapoport H.: *J. Org. Chem.* **60**, 2683 (1995).
94. Hernandez A. S., Thaler A., Castella J., Rapoport H.: *J. Org. Chem.* **61**, 314 (1996).
95. Christie B. D., Rapoport H.: *J. Org. Chem.* **50**, 1239 (1985).
96. Speckamp W. N., Hiemstra H.: *Tetrahedron* **41**, 4367 (1985).
97. Maryanoff B. E., Zhang H.-C., Cohen J. H., Turchi I. J., Maryanoff C. A.: *Chem. Rev.* **104**, 1431 (2004).
98. Stork G., Kretschmer R. A., Schlessinger R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1647 (1968).
99. Padwa A., Waterson A. G.: *Curr. Org. Chem.* **4**, 175 (2000).
100. Padwa A., Hennig R., Kappe C. O., Reger T. S.: *J. Org. Chem.* **63**, 1144 (1998).
101. Bur S. K., Padwa A.: *Chem. Rev.* **104**, 2401 (2004).
102. Kappe C. O., Murphree S. S., Padwa A.: *Tetrahedron* **53**, 14179 (1997).
103. Padwa A., Danca D.: *Org. Lett.* **4**, 715 (2002).
104. Padwa A., Brodney M. A., Dimitroff M., Liu B., Wu T.: *J. Org. Chem.* **66**, 3119 (2001).
105. Toczko M. A., Heathcock.: *J. Org. Chem.* **65**, 2642 (2000).
106. Stork G., Niu D., Fujimoto A., Koft E. R., Balkovec J. M., Tata J. R., Dake G. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 3239 (2001).
107. Gutzwiller J., Uskokovic M.: *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 576 (1978).
108. Szántay C., Szabó L., Kalaus G.: *Tetrahedron* **33**, 1803 (1977).
109. Massiot G., Oliveira F. S., Lévy J.: *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1982**, 185.
110. Buzas A., Retourne C., Jacquet J. P., Lavielle G.: *Tetrahedron* **34**, 3001 (1978).
111. Stevens R. V., Lee A. W. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 102.
112. Stevens R. V., Lee A. W. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 103.
113. Royer J., Husson H.-P.: *Janssen Chim. Acta* **11** (No. 28), 3 (1993).
114. Gauthier I., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* **62**, 6704 (1997).
115. Yue C., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* **57**, 4211 (1992).
116. François D., Lallemand M.-C., Selkti M., Tomas A., Kunesch N., Husson H.-P.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 104 (1998).
117. Yue C., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* **55**,

- 1140 (1990).
118. Amat M., Llor N., Hidalgo J., Escolano C., Bosch J.: *J. Org. Chem.* **68**, 1919 (2003).
119. Allin S. M., James S. L., Elsegood M. R. J., Martin W. P.: *J. Org. Chem.* **67**, 9464 (2002).
120. Hubbs J. L., Heathcock C. H.: *Org. Lett.* **1**, 1315 (1999).
121. Heathcock C. H., Norman M. H., Dickman D. A.: *J. Org. Chem.* **55**, 798 (1990).
122. Kawahara M., Nishida A., Nakagawa M.: *Org. Lett.* **2**, 675 (2000).
123. Tanner D.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33**, 599 (1994).
124. Nakagawa M., Kawahara M.: *Org. Lett.* **2**, 953 (2000).
125. Heathcock C. H., Piettre S., Ruggeri R. B., Ragan J. A., Kath J. C.: *J. Org. Chem.* **57**, 2554 (1992).
126. Wallace G. A., Heathcock C. H.: *J. Org. Chem.* **66**, 450 (2001).
127. Heathcock C. H., Hansen M. M., Ruggeri R. B., Kath J. C.: *J. Org. Chem.* **57**, 2544 (1992).
128. Heathcock C. H., Stafford J. A.: *J. Org. Chem.* **57**, 2566 (1992).
129. Heathcock C. H., Ruggeri R. B., McClure K. F.: *J. Org. Chem.* **57**, 2585 (1992).
130. Heathcock C. H., Stafford J. A., Clark D. L.: *J. Org. Chem.* **57**, 2575 (1992).
131. Heathcock C. L.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **31**, 665 (1992).
132. Corey E. J., Gin D. Y., Kania R. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 9202 (1996).
133. Martinez E. J., Corey E. J.: *Org. Lett.* **2**, 993 (2000).
134. Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6552 (2002).
135. Menchaca R., Martínez V., Rodríguez A., Rodríguez N., Flores M., Gallego P., Manzanares I., Cuevas C.: *J. Org. Chem.* **68**, 8859 (2003).

J. Hájíček (*Zentiva – Research Institute of Pharmacy and Biochemistry, Prague*): **Mannich and Related Reactions in Total Synthesis of Alkaloids**

The review concentrates on various transformations of the C=N double bond as principal methods of total synthesis of alkaloids. Selected examples of Mannich reaction and related processes illustrate the development as well as present state of the art of synthesis of alkaloids.

31. konference s mezinárodní účastí

Projektování a provoz povrchových úprav

se koná 9. – 10. 3. 2005 v hotelu Pyramida v Praze

Hlavní témata: aktuální změny v platné legislativě
projektování povrchových úprav
progresivní materiály, technologie, zařízení
problematika provozu, emise, odpady, odpadní vody
hygiena a bezpečnost práce

Akce je určena pro široký okruh posluchačů: majitele lakoven, galvanizoven a zinkoven, konstruktéry, projektanty, technology povrch. úprav, řídící technicko-hosp. pracovníky, pracovníky marketingu, odbytu, zásobování, výrobce, distributory a uživatele nátěr. hmot, požár. a bezpečnost. techniky, pracovníky hygien. stanic, inspektorátů ŽP, inspektorátů bezp. práce, odbor. škol a další.

Informace u pořadatele: PhDr. Zdeňka Jelínková, CSc. – PPK
Korunní 73, 130 00 Praha 3
tel./fax.: 224 256 668
E-mail: JelinkovaZdenka@seznam.cz
<http://sweb.cz/JelinkovaZdenka/>

Mannichova a příbuzné reakce v totální synthese alkaloidů

Josef Hájíček: Chem. listy 98, 1096 – 1111 (2004)

Literatura - Rozšířená verze

- [1] Hesse M.: *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing*. Wiley-VCH, New York, 2002.
- [2] Nicolaou K. C., Sorensen E. J.: *Classics in Total Synthesis*. VCH, Weinheim, 1996.
- [3] Nicolaou K. C., Snyder S. A.: *Classics in Total Synthesis II*. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [4] Nicolaou K. C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P. S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 44 (2000). Viz rovněž:
Nicolaou K. C.: *Tetrahedron* 59, 6683 (2003).
- [5] a) *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. Manske R. H. F., red., Academic Press, New York, 1950, díl 1-.
- [6] *Studies In Natural Products Chemistry*. Rahman A.-u., red., Elsevier, Amsterdam, díl 1-.
- [7] *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Pelletier S. W., red., Elsevier Science, Amsterdam, díl 1-.
- [8] *Nat. Prod. Rep.* 1, 1 (1984).
- [9] Ladenburg A.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19, 2578 (1886). Viz rovněž:
Ladenburg A.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19, 439 (1886).
- [10] Willstätter R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34, 3163 (1901). Viz rovněž:
a) Willstätter R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34, 129 (1901).
b) Willstätter R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 29, 936 (1896).
- [11] Robinson R.: *J. Chem. Soc.* 111, 762 (1917).
- [12] Posner G. H.: *Chem. Rev.* 86, 831 (1986).
- [13] Scholz U., Winterfeldt E.: *Nat. Prod. Rep.* 17, 349 (2000).
- [14] de la Torre M., Sierra M. A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 160 (2004).
- [15] Schöpf C.: *Angew. Chem.* 50, 797 (1937). Viz rovněž:
a) Schöpf C., Lehmann G.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 518, 1 (1935).
b) Schöpf C.: *Angew. Chem.* 50, 779 (1937).
- [16] Cope A. C., Dryner H. L., Jr., Overberger C. G., D'Addieco A. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3416 (1951). Viz rovněž:
Organic Synth. Kol. díl IV, Rabjohn N., red., John Wiley, New York, 1963, 816.

- [17] Paquette L. A., Heimaster J. W.: J. Am. Chem. Soc. 88, 763 (1966). Další aplikace:
a) Hess J.: Chem. Ber. 105, 441 (1972).
b) Chen Z., Izenwasser S., Katz J. L., Zhu N., Klein C. L., Trudell M. L.: J. Med. Chem. 39, 4744 (1996).
- [18] Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R.: J. Am. Chem. Soc. 78, 2023 (1956). Viz rovněž:
a) Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R.: J. Am. Chem. Soc. 78, 2657 (1956). Plné znění:
b) Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R.: Tetrahedron 2, 1 (1958).
- [19] Lounasmaa M., Berner M., Brunner M., Suomalainen H., Tolvanen A.: Tetrahedron 54, 10205 (1988). Viz rovněž:
a) Lounasmaa M., Berner M., Tolvanen A.: Heterocycles 48, 1275 (1998).
b) Lounasmaa M., Berner M., Tolvanen A.: Heterocycles 50, 243 (1999).
- [20] Protiva M., Jílek J. O., Ernest I., Novák L.: Tetrahedron Lett. 11, 12 (1959). Viz rovněž:
Jílek J. O., Ernest I., Novák L., Rajšner M., Protiva M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 687 (1961).
- [21] Julian P.L., Pikl J., Boggess D.: J. Am. Chem. Soc. 56, 1797 (1934). Viz rovněž:
a) Julian P.L., Pikl J.: J. Am. Chem. Soc. 57, 539 (1935).
b) Julian P.L., Pikl J.: J. Am. Chem. Soc. 57, 563 (1935).
c) Julian P.L., Pikl J.: J. Am. Chem. Soc. 57, 755 (1935).
- [22] Witkop B.: Heterocycles 49, 9 (1998). Viz rovněž:
Robinson B.: Heterocycles 57, 1327 (2002).
- [23] Gates M., Tschudi G.: J. Am. Chem. Soc. 74, 1109 (1952). Viz rovněž:
Gates M., Tschudi G.: J. Am. Chem. Soc. 78, 1380 (1956).
- [24] Woodward R. B., Cava M. P., Ollis W. D., Hunger A., Daeniker H. U., Schenker K.: J. Am. Chem. Soc. 76, 4749 (1954). Plné znění:
Woodward R. B., Cava M. P., Ollis W. D., Hunger A., Daeniker H. U., Schenker K.: Tetrahedron 19, 247 (1963).
- [25] Nicolaou K. C., Sorensen E. J.: *Classics in Total Synthesis*. VCH, Weinheim, 1996, Kap. 8. Toto je výborný přehled celé synthesy; jsou v něm uvedeny i četné citace původních prací.

- [26] Koskinen A. M. P.: *Asymmetric Synthesis of Natural Products*. John Wiley & Sons, New York, 1993. Viz rovněž:
- a) *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B. M., red., díl 1-9, Pergamon Press, Oxford, 1991.
 - b) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Katritzky A. R., Meth-Cohn O., Rees C., red., díl 1-7, Elsevier Science, Oxford, 1995.
- [27] Nicolaou K. C., Baran P. S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2678 (2002). Viz rovněž:
- a) Seebach D.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29, 1320 (1990).
 - b) Magnuson S. R.: *Tetrahedron* 51, 2167 (1995).
 - c) Danishefsky S. J.: *Tetrahedron* 53, 8689 (1997).
 - d) Trost B. M.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34, 259 (1995).
- [28] Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2005 (2001).
- [29] Sierra M. A., de la Torre M. C.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 1538 (2000).
- [30] Ho T. L.: *Tandem Organic Reactions*. Wiley, New York, 1992. Viz rovněž:
- a) Waldmann H.: v *Organic Synthesis Highlights*. Waldmann H., red., VCH, Weinheim, 1995, 193.
 - b) Bunce R. A.: *Tetrahedron* 48, 13103 (1995).
- [31] Tietze L. F.: *Chem. Rev.* 96, 115 (1996). Viz rovněž:
- Tietze L. F., Beifuss U.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 32, 131 (1993).
- [32] Parsons P. J., Penkett C. S., Shell A. J.: *Chem. Rev.* 96, 195 (1996).
- [33] Nicolaou K. C., Montagnon T., Snyder A. A.: *Chem. Commun.* 551 (2003).
- [34] Roos G.: *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*. Díl 1-3, Academic Press, New York, 2002.
- [35] *Synthesis of Natural Products: Problems of Stereoselectivity*. Kočovský P., Tureček F., Hájíček J., red., díl I, CRC Press, Boca Raton, 1986, kap. 8.
- [36] Corey E. J., Cheng X.-M.: *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley, New York, 1989.
- [37] Royer J., Bonin M., Micoun L.: *Chem. Rev.* 104, 2311 (2004). Další přehled:
- Tramontini M., Angiolini L.: *Tetrahedron* 46, 1791 (1990).
- [38] *Synthesis of Natural Products: Problems of Stereoselectivity*. Kočovský P., Tureček F., Hájíček J., red., díl II, CRC Press, Boca Raton, 1986, kap. 1.
- [39] Arend M., Westermann B., Risch N.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 1045 (1998). Další přehled:
- Stevens R. V. v *The Total Synthesis of Natural Products*. ApSimon J., red., díl 3, Wiley-Interscience, New York, 1977, 439.

- [40] Stevens R. V., Lee W. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7032 (1979).
- [41] Deslongchamps P.: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press, New York, 1983.
- [42] Stevens R. V.: *Acc. Chem. Res.* **17**, 289 (1984).
- [43] Scott W. L., Evans D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4779 (1972).
- [44] Heathcock C. H., Kleinman E. F., Binkley E. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8036 (1978).
Plné znění: Heathcock C. H., Kleinman E. F., Binkley E. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1054 (1982).
- [45] Corey E. J., Balanson R. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6516 (1974).
- [46] Ryckman D. M., Stevens R. V.: *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 4940 (1987).
- [47] Stevens R. V., Pruitt J. R.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 1425.
- [48] Winkler J. D., Axten J. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 6425 (1998).
Další syntesa manzaminu A:
a) Martin S. F., Humphrey J. M., Ali A., Hillier M. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 866 (1999).
b) Humphrey J. M., Liao Y., Ali A., Rein T., Wong Y.-L., Chen H.-J., Courtney A. K., Martin S. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8584 (2002).
- [49] Magnus P., Gazzard L., Hobson L., Payne A. H., Rainey T. J., Westlund N., Lynch V.: *Tetrahedron* **58**, 3423 (2002). Viz rovněž:
Magnus P., Payne A. H., Hobson L.: *Tetrahedron Lett.* **41**, 2077 (2000).
- [50] Magnus P., Gazzard L., Hobson L., Payne A. H., Lynch V.: *Tetrahedron Lett.* **40**, 5135 (1999). Viz rovněž:
Magnus P., Westlund N.: *Tetrahedron Lett.* **41**, 9369 (2000).
- [51] Hájíček J., Trojánek J.: *Tetrahedron Lett.* **23**, 365 (1982). Viz rovněž:
a) Hájíček J., Trojánek J.: *Tetrahedron Lett.* **22**, 2927 (1981).
b) Hájíček J., Trojánek J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **51**, 1731 (1986).
- [52] Maupérin P., Lévy J., J.: *Tetrahedron Lett.* 1971, 999.
- [53] Hájíček J., Trojánek J.: *Tetrahedron Lett.* **22**, 1523 (1981).
- [54] Hugel G., Massiot G., Lévy J., LeMen J.: *Tetrahedron* **37**, 1369 (1981). Viz rovněž:
Lewin G., Poisson J.: *Tetrahedron Lett.* **25**, 3813 (1984).
- [55] Palmisano G., Danieli B., Lesma G., Trupiano F., Pilati T.: *J. Org. Chem.* **53**, 1056 (1988).
- [56] Rahman A.-u., Iqbal Z., Nasir H. v *Studies In Natural Products Chemistry*. Díl 14, Rahman A.-u., red., Elsevier, Amsterdam, 1994, 805.

- [57] Yokoshima S., Ueda T., Kobayashi S., Sato A., Kuboyama T., Tokuyama H., Fukuyama T.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2137 (2002).
- [58] Kobayashi S., Ueda T., Fukuyama T.: *Synlett* 2000, 883. Viz rovněž:
Kobayashi S., Peng G., Fukuyama T.: *Tetrahedron Lett.* **40**, 1512 (1999).
- [59] Schneider C.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 4217 (2002).
- [60] Kuehne M. E., Bornmann W. G.: *J. Org. Chem.* **56**, 513 (1991). Viz rovněž:
Kuehne M. E., Bornmann W. G.: *J. Org. Chem.* **54**, 3407 (1989).
- [61] Magnus P., Mendoza J. S., Stamford A., Ladlow M., Willis P.: *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10232 (1992).
- [62] Langlois N., Guéritte F., Langlois Y., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7017 (1976).
Viz rovněž:
a) Potier P.: *Chimia* **30**, 544 (1976).
b) Mangeley P., Andriamialisoa R. Z., Langlois N., Langlois Y., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2243 (1979).
- [63] Grierson D. v *Organic Reactions*. Díl 39, Paquette L. A., red., John Wiley & Sons, New York, 1990, 85.
- [64] Kutney J. P., Choi L. S. L., Nakano J., Tsukamoto H., McHugh M., Boulet C. A.: *Heterocycles* **27**, 1845 (1988). Viz rovněž:
Vucovic J., Goodbody A. E., Kutney J. P., Misawa M.: *Tetrahedron* **44**, 325 (1988).
- [65] He F., Bo Y., Altom J. D., Corey E. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 6771 (1999).
- [66] Sumi S., Matsumoto K., Tokuyama H., Fukuyama T.: *Org. Lett.* **5**, 1891 (2003). Plné znění včetně alternativního postupu:
Sumi S., Matsumoto K., Tokuyama H., Fukuyama T.: *Tetrahedron* **59**, 8571 (2003).
- [67] Cox E. D., Cook J. M.: *Chem. Rev.* **95**, 1797 (1995).
- [68] Le Ménez P., Kunesch N., Liu S., Wenkert E.: *J. Org. Chem.* **56**, 2915 (1991). Viz dále:
a) Wenkert E., Orito K., Simmons D. P., Ardisson J., Kunesch N., Poisson J.: *J. Org. Chem.* **48**, 5006 (1983).
b) Wenkert E., Liu S.: *J. Org. Chem.* **59**, 7677 (1994).
- [69] Bosch J., Bennasar M.-L.: *Synlett* 1995, 587. Viz rovněž:
Bennasar M.-L., Vidal B., Bosch J.: *J. Org. Chem.* **62**, 3597 (1997).
- [70] Fukuyama T., Yang L., Ajeck K. L., Sachleben R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3712 (1990). Viz také:

- a) Kubo A., Saito N., Yamato H., Masubuchi K., Nakamura M.: J. Org. Chem. 53, 4295 (1988).
- b) a) Saito N., Yamauchi R., Nishioka H., Ida S., Kubo A.: J. Org. Chem. 54, 5391 (1989).
- [71] Myers A. G., Plowright A. T.: J. Am. Chem. Soc. 123, 5114 (2001). Viz rovněž:
Myers A. G., Kung D. W.: J. Am. Chem. Soc. 121, 10828 (1999).
- [72] Lavilla R.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2002, 1141.
- [73] Kuethe J. T., Comins D. L.: Org. Lett. 2, 855 (2000).
- [74] Blumenkopf T. A., Overman L. E.: Chem. Rev. 86, 857 (1986).
- [75] Franklin A. S., Overman L. E.: Chem. Rev. 96, 505 (1996). Viz rovněž:
Daly J. W., Garraffo H. M., Spande T. F. v *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Díl 13, Pelletier S. W., red., Elsevier Science, 1999, 1.
- [76] Overman L. E.: Acc. Chem. Res. 25, 352 (1992).
- [77] Knight S. D., Overman L. E., Pairaudeau G.: J. Am. Chem. Soc. 115, 9293 (1993).
- [78] Bonjoch J., Solé D.: Chem. Rev. 100, 3455 (2000). Další přehled:
Beifuss U.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 33, 1144 (1994).
- [79] Santaniello E., Ferraboschi P., Grisenti P., Manzocchi A.: Chem. Rev. 92, 1071 (1992).
- [80] Knight S. D., Overman L. E., Pairaudeau G.: J. Am. Chem. Soc. 117, 5776 (1995).
- [81] Overman L. E., Sworin M., Burk R. M.: J. Org. Chem. 48, 2685 (1983).
- [82] Angle S. R., Fevig J. M., Knight S. D., Marquis R. W., Jr., Overman L. E.: J. Am. Chem. Soc. 115, 3966 (1993). Viz rovněž:
Fevig J. M., Marquis R. W., Jr., Overman L. E.: J. Am. Chem. Soc. 113, 5085 (1991).
- [83] Overman L. E., Robertson G., Robichaud A. J.: J. Am. Chem. Soc. 113, 2598 (1991).
- [84] Agami C., Cases M., Couty F.: J. Org. Chem. 59, 7937 (1994).
- [85] Deng W., Overman L. E.: J. Am. Chem. Soc. 116, 11241 (1994).
- [86] Martin S. F.: Acc. Chem. Rev. 35, 895 (2002).
- [87] Bur S. K., Martin S. F.: Tetrahedron 57, 3221 (2001).
- [88] Ito M., Clark C. W., Mortimore M., Goh J. B., Martin S. F.: J. Am. Chem. Soc. 123, 8003 (2001).
- [89] Martin S. F., Clark C. W., Ito M., Mortimore M.: J. Am. Chem. Soc. 118, 9804 (1996).
- [90] Martin S. F., Barr K. J.: J. Am. Chem. Soc. 118, 3299 (1996). Plné znění:
Martin S. F., Barr K. J., Smith D. W., Bur S. K.: J. Am. Chem. Soc. 121, 6990 (1999).

- [91] Sardina F. J., Howard M. H., Morningstar M., Rapoport H.: J. Org. Chem. 55, 5025 (1990).
- [92] Mansell H. L.: Tetrahedron 52, 6025 (1996).
- [93] Hernandez A. S., Marcos M., Rapoport H.: J. Org. Chem. 60, 2683 (1995).
- [94] Hernandez A. S., Thaler A., Castella J., Rapoport H.: J. Org. Chem. 61, 314 (1996).
- [95] Christie B. D., Rapoport H.: J. Org. Chem. 50, 1239 (1985).
- [96] Speckamp W. N., Hiemstra H.: Tetrahedron 41, 4367 (1985). Další přehled:
Speckamp W. N., Moolenaar M. J.: Tetrahedron 56, 3817 (2000).
- [97] Maryanoff B. E., Zhang H.-C., Cohen J. H., Turchi I. J., Maryanoff C. A.: Chem. Rev. 104, 1431 (2004).
- [98] Stork G., Kretschmer R. A., Schlessinger R. A.: J. Am. Chem. Soc. 90, 1647 (1968).
Viz rovněž:
Stork G.: Pure Appl. Chem. 17, 383 (1968).
- [99] Padwa A., Waterson A. G.: Curr. Org. Chem. 4, 175 (2000). Viz rovněž:
a) Padwa A.: Chem. Commun. 1998, 1417.
b) Padwa A., Heidelbaugh T. M., Kuethe J. T.: J. Org. Chem. 65, 2368 (2000).
- [100] Padwa A., Hennig R., Kappe C. O., Reger T. S.: J. Org. Chem. 63, 1144 (1998).
- [101] Bur S. K., Padwa A.: Chem. Rev. 104, 2401 (2004). Další přehledy:
a) Padwa A., Gunn D. E., Jr., Osterhout M. H.: Synthesis 1997, 1353.
b) De Lucchi O., Miotti U., Modena G. v *Organic Reactions*. Díl 40, Paquette L. A., red., John Wiley & Sons, New York, 1991, 157.
- [102] Kappe C. O., Murphree S. S., Padwa A.: Tetrahedron 53, 14179 (1997).
- [103] Padwa A., Danca D.: Org. Lett. 4, 715 (2002).
- [104] Padwa A., Brodney M. A., Dimitroff M., Liu B., Wu T.: J. Org. Chem. 66, 3119 (2001).
- [105] Toczko M. A., Heathcock.: J. Org. Chem. 65, 2642 (2000).
- [106] Stork G., Niu D., Fujimoto A., Koft E. R., Balkovec J. M., Tata J. R., Dake G. R.: J. Am. Chem. Soc. 123, 3239 (2001).
- [107] Gutzwiller J., Uskokovic M.: J. Am. Chem. Soc. 100, 576 (1978). Další syntheses:
a) Raheem I. T., Goodman S. N., Jacobsen E. N.: J. Am. Chem. Soc. 126, 706 (2004).
b) Tetrahedron Lett. 45, 3481 (2004).
c) Chem. Commun. 2004, 3481.
- [108] Szántay C., Szabó L., Kalaus G.: Tetrahedron 33, 1803 (1977).
- [109] Massiot G., Oliveira F. S., Lévy J.: Bull. Soc. Chim. Fr. II 1982, 185.

- [110] Buzas A., Retourne C., Jacquet J. P., Lavielle G.: *Tetrahedron* 34, 3001 (1978).
- [111] Stevens R. V., Lee A. W. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 102.
- [112] Stevens R. V., Lee A. W. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 103.
- [113] Royer J., Husson H.-P.: *Janssen Chim. Acta* 11 (No. 28), 3 (1993). Viz rovněž:
a) Royer J., Husson H.-P.: *Tetrahedron Lett.* 28, 6175 (1987).
b) Huang P. Q., Arseniyadis S., Husson H.-P. v *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*. Dondoni A., red., díl 2, JAI Press, London, 1995, 1.
- [114] Gauthier I., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* 62, 6704 (1997).
- [115] Yue C., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* 57, 4211 (1992).
- [116] François D., Lallemand M.-C., Selkti M., Tomas A., Kunesch N., Husson H.-P.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 37, 104 (1998). Viz také:
Quiron J.-C., Grierson D. S., Royer J., Husson H.-P.: *Tetrahedron Lett.* 29, 3311 (1988).
- [117] Yue C., Royer J., Husson H.-P.: *J. Org. Chem.* 55, 1140 (1990).
- [118] Amat M., Llor N., Hidalgo J., Escolano C., Bosch J.: *J. Org. Chem.* 68, 1919 (2003).
- [119] Allin S. M., James S. L., Elsegood M. R. J., Martin W. P.: *J. Org. Chem.* 67, 9464 (2002).
- [120] Hubbs J. L., Heathcock C. H. *Org. Lett.* 1, 1315 (1999).
- [121] Heathcock C. H., Norman M. H., Dickman D. A.: *J. Org. Chem.* 55, 798 (1990).
- [122] Kawahara M., Nishida A., Nakagawa M.: *Org. Lett.* 2, 675 (2000).
- [123] Tanner D.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 33, 599 (1994).
- [124] Nakagawa M., Kawahara M.: *Org. Lett.* 2, 953 (2000).
- [125] Heathcock C. H., Piettre S., Ruggeri R. B., Ragan J. A., Kath J. C.: *J. Org. Chem.* 57, 2554 (1992).
- [126] Wallace G. A., Heathcock C. H.: *J. Org. Chem.* 66, 450 (2001). Viz rovněž:
Heathcock C. H., Joe D.: *J. Org. Chem.* 60, 1131 (1995).
- [127] Heathcock C. H., Hansen M. M., Ruggeri R. B., Kath J. C.: *J. Org. Chem.* 57, 2544 (1992). Viz rovněž:
a) Ruggeri R. B., Hansen M. M., Heathcock C. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 110, 8734 (1988).
b) Ruggeri R. B., Heathcock C. H.: *J. Org. Chem.* 55, 3714 (1990).
- [128] Heathcock C. H., Stafford J. A.: *J. Org. Chem.* 57, 2566 (1992).
- [129] Heathcock C. H., Ruggeri R. B., McClure K. F.: *J. Org. Chem.* 57, 2585 (1992).
- [130] Heathcock C. H., Stafford J. A., Clark D. L.: *J. Org. Chem.* 57, 2575 (1992).

- [131] Heathcock C. L.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **31**, 665 (1992). Další přehled:
Heathcock C. L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 14323 (1996).
- [132] Corey E. J., Gin D. Y., Kania R. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 9202 (1996).
- [133] Martinez E. J., Corey E. J.: *Org. Lett.* **2**, 993 (2000).
- [134] Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6552 (2002).
- [135] Menchaca R., Martínez V., Rodríguez A., Rodríguez N., Flores M., Gallego P.,
Manzanares I., Cuevas C.: *J. Org. Chem.* **68**, 8859 (2003).