

Totalna sinteza strihnina

Mandić, Aleksandar

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:071845>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Aleksandar Mandić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Totalna sinteza strihnina

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Neposredni voditelj rada: dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

27. kolovoza 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

30. rujna 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK	VII
§ 1. UVOD	1
1.1. Sintetska organska kemija	1
1.1.1. <i>Prirodni spojevi</i>	2
1.2. Strihnin	3
1.2.1. <i>Opće značajke roda Strychnos alkaloida</i>	3
1.2.2. <i>Povijesni pregled, identifikacija i primjena strihnina</i>	4
1.2.3. <i>Fizikalno-kemijska svojstva</i>	7
1.2.4. <i>Mehanizam djelovanja</i>	7
§ 2. TOTALNE SINTEZE STRIHNINA	9
2.1. Woodward i suradnici (1954): Početak zlatnog doba totalne sinteze	10
2.2. Magnus i suradnici (1992): Transanularna oksidativna ciklizacija deveteročlanog Stemmadeninskog intermedijera	18
2.3. Overman i suradnici (1993): Primjena kaskade posredovane preko kationske pregradnje	24
2.4. Rawal i suradnici (1994): Sinteza intramolekulskom Diels-Alderovom i Heckovom reakcijom	31
2.5. Kuehne i suradnici (1998): Upotreba tandemne Mannichove ciklizacije i [3,3] sigmatropne pregradnje u nastajanju pirolo[2,3-<i>d</i>]karbazolnog međuprodukta	35
2.6. MacMillan i suradnici (2011): Totalna enantioselektivna sinteza (-)-strihnina korištenjem optimizirane organokatalitičke kaskade	40
2.7. Vanderwal i suradnici (2011): Intramolekulska [4+2] cikloadicija Zinckeovog aldehida i indola	44
§ 3. ZAKLJUČAK	50
§ 4. POPIS KRATICA	52
§ 5. LITERATURNI IZVORI	54

§ Sažetak

Sintetski organski kemičari imaju moć repliciranja struktura širokog spektra spojeva prirodnog podrijetla u laboratoriju. Vođeni pravilima organske kemije i kemije općenito, primjenjuju razvijene sintetske strategije za dizajn i sintezu ciljnih molekula te se koriste općepoznatim analitičkim alatima i tehnikama za izolaciju te identifikaciju istih. Prirodni spojevi imaju izrazito kompleksne i inovativne strukture koje uključuju i do nekoliko kiralnih središta, a većina ih posjeduje karakteristična farmakološka svojstva.^{1,2}

Strihnin, monoterpenski heptaciklički indolinski alkaloid, prvi je puta izoliran (Pelletier i Caventou) u čistom obliku kao otrov, iz kore i sjemena istočnoindijskog strihninovca (*Strychnos nux-vomica*) i sjemenki strihninovca sv. Ignacija (*Strychnos ignatii*) davne 1818. godine. Dugogodišnje opsežne analize kemijskih i fizikalnih svojstava strihnina kao i klasične metode sintetske razgradnje strihnina na manje, već poznate fragmente (tzv. klasična ili degradacijska istraživanja) koje su provodili Robinson, Leuchs i Woodward kulminirali su 1948. godine potvrdom strukture strihnina upotrebom UV spektroskopije (Woodward i Brehm).³⁻⁴

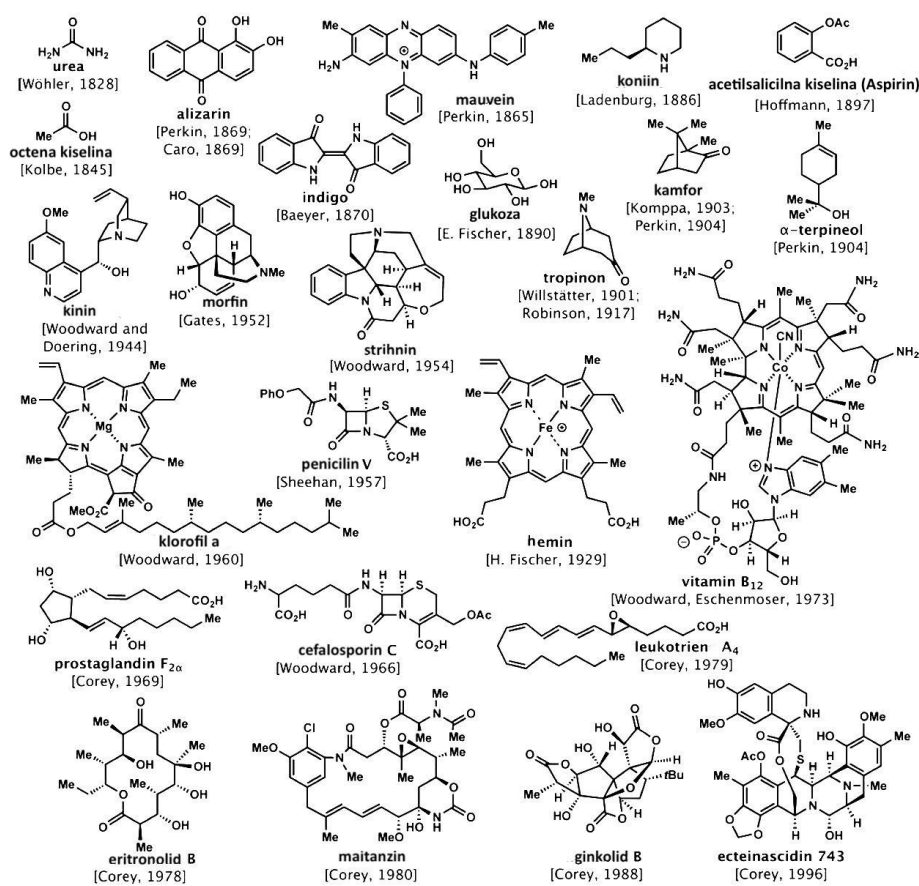
Totalna sinteza podvrsta je organske sinteze koja podrazumijeva kemijsku sintezu ciljne molekule (CM) iz relativno jednostavnih i jeftinih početnih reagenasa. Danas je u literaturi poznato devetnaest totalnih sinteza alkaloida strihnina. U ovome radu opisano je nekoliko odabranih totalnih sinteza strihnina (kronološkim redoslijedom) kao i njihove retrosintetske analize. Odabrane totalne sinteze ističu se po: povijesnoj važnosti (Woodward), enantioselektivnosti postupka (Woodward, Magnus, Overman, Kuehne i MacMillan), prinosu (Rawal i MacMillan), karakterističnim kemijskim transformacijama (MacMillanov organokatalitički ciklus i Overmanova enantioselektivna enzimaska hidroliza) te po minimalnom broju koraka korištenih u sintezi (Vanderwal).⁵

§ 1. UVOD

1.1. Sintetska organska kemija

Svoj početak sintetska organska kemija bilježi Wöhlerovom sintezom uree 1828. godine te su od tada organska kemijska sinteza i molekule živog svijeta neraskidivo isprepletene. Spojevi koji se izoliraju iz prirode kao i oni koje pripravljamo sintetskim putem pronalaze svoju primjenu u skoro svakom dijelu ljudskog života, a najčešće ih se upotrebljava u medicini i tehnologiji (slika 1). U većini slučajeva sinteza željenog spoja rezultira i sintezom velikog broja njegovih derivata čija su svojstva nerijetko izraženija, specifičnija i sofisticiranija.^{1,2}

Totalna sinteza podvrsta je organske sinteze koja podrazumijeva kemijsku sintezu ciljne molekule (CM) iz relativno jednostavnih i jeftinih početnih reagenasa. Postoji nekoliko vrsta totalnih sinteza: (i) formalna totalna sinteza podrazumijeva sintezu ključnog međuprodukta čija je pretvorba u ciljnu molekulu u literaturi već otprije poznata, (ii) „relay“ totalna sinteza koja podrazumijeva sintezu ključnih međuprodukata (tzv. „relay“ spojeva) koji nastaju degradacijom ciljne molekule ili se u nju mogu prevesti sintetskim putem i (iii) enantioselektivna ili asimetrična totalna sinteza u kojoj preferentno nastaje samo jedan stereoizomer (dijastereoizomer ili enantiomer) ciljne molekule. Formalne i „relay“ totalne sinteze često su i asimetrične. S druge strane, retrosintetska analiza predstavlja misaoni proces rastavljanja (diskonekcije) ciljne molekule unatrag do početnog materijala i moćan je alat kojim se služe moderni sintetski organski kemičari prilikom planiranja optimalnog puta sinteze nekog spoja složene strukture.



Slika 1. Strukturalne formule nekkih važnih prirodnih spojeva čije su totalne sinteze opisane u literaturi (Prilagođeno prema *Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory*, str 4.)²

1.1.1. Prirodni spojevi

Prirodni se spojevi mogu klasificirati prema njihovoj ulozi, biološkim putevima u kojima ih nalazimo ili izvoru. Jedna od njihovih podjela je na tzv. primarne i sekundarne metabolite. Većina biološki aktivnih prirodnih spojeva sekundarni su metaboliti nižih organizama (gljivica, bakterija) koji im služe kao zaštita ili u prilagodbi na nove sredine i uvjete. Primarno se prirodni spojevi izoliraju iz prirodnih materijala, no većina njih može se pripremiti putem kemijske sinteze čime se razvijaju nove sintetske strategije, tehnike i transformacije.⁶

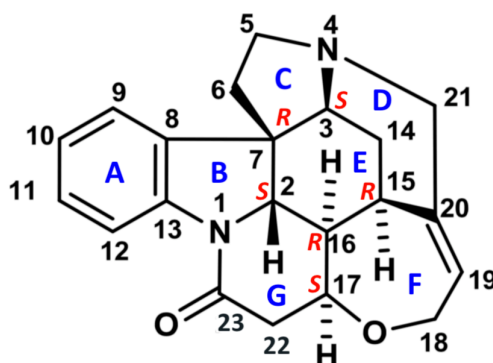
Alkaloidi su skupina prirodnih spojeva, uglavnom sekundarni metaboliti biljaka (rjeđe mikroorganizama i životinja), koji nerijetko posjeduju biološku aktivnost. Etimologija riječi alkaloid dolazi zapravo od njihovih bazičnih (alkalnih) svojstava koja su posljedica prisutnosti jednog ili više dušikovih atoma u heterocikličkom sustavu ovih spojeva. Biološka aktivnost alkaloida uvelike ovisi o pretvorbi dušikovih atoma u kvaterne amonijeve soli (primjerice protoniranjem pri fiziološkom pH). Podjela alkaloida temelji se na strukturalnom

fragmentu koji sadržava dušikov atom pa su tako alkaloidi često pirolidinski, piridinski, piperidinski, kinolinski, indolni i slični sustavi. Dušikov atom i ugljikovodični dio strukturnog fragmenta alkaloida potječe iz određene aminokiseline (ornitin, lizin, histidin, tirozin, triptofan itd.). Aromatska aminokiselina L-triptofan gradivni je blok alkaloida koji posjeduju, primjerice, indolni, kinolinski, β -karbolinski i terpenoidno-indolni fragment.⁷ Terpenoidno-indolni fragment nalazimo kod alkaloida roda *Strychnos* čiji je predstavnik upravo strihnin.

1.2. Strihnin

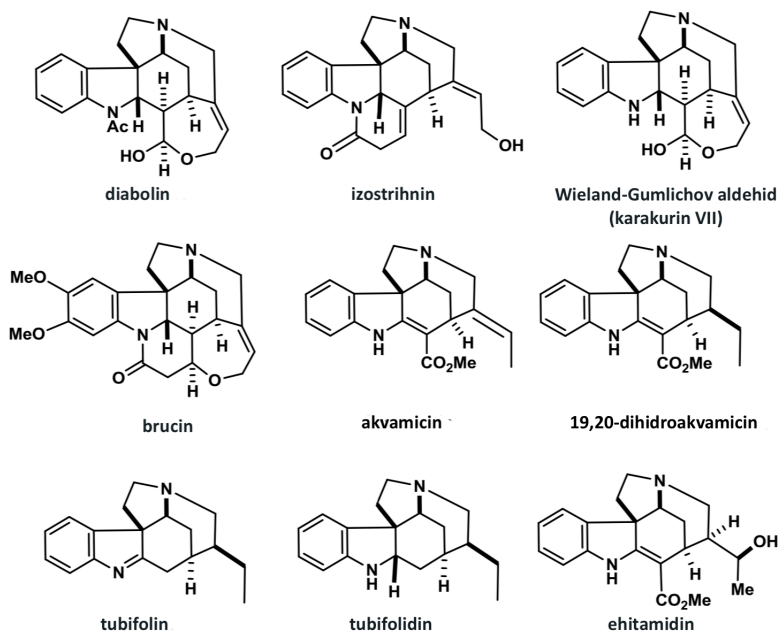
1.2.1. Opće značajke roda *Strychnos* alkaloida

Danas je izolirano i identificirano ~30 prirodnih *Strychnos* alkaloida. Rod *Strychnos* najznačajniji je rod *Loganiaceae* porodice koja uključuje oko 190 vrsta stabala i puzavica iz toplih dijelova Azije, Amerike i Afrike. Svi pripadnici roda *Strychnos* sadrže alkaloide s karakterističnim ABCED pentacikličkim ugljikovodičnim skeletom (slika 2).^{4,8}



Slika 2. Strukturna formula molekule strihnina s oznakama pojedinih prstenova (plavo) te apsolutnim konfiguracijama na kiralnim centrima (crveno) (Prilagođeno prema *Towards the synthesis of monoterpenoids indole alkaloids of the aspidospermatan and strychnan type*, str. 10)⁴

Razlika između ovih alkaloida zasniva se na razlici u strukturi B i E prstena (slika 3) koja može biti: (i) α -metilenindolinska (npr. u akvamicinu), (ii) indolna (npr. u stemadeninu) ili (iii) indolinska, odnosno dihidroindolna (npr. u strihninu i Wieland-Gumlichovom aldehidu). Posljednja skupina karakteristična je po tome što aromatski A prsten može sadržavati različite supstituente (kao npr. u brucinu).⁹



Slika 3. Strukturne formule nekih članova *Strychnos* roda alkaloida (Prilagođeno prema *Towards the synthesis of monoterpene indole alkaloids of the aspidospermatan and strychnan type*, str. 13)⁴

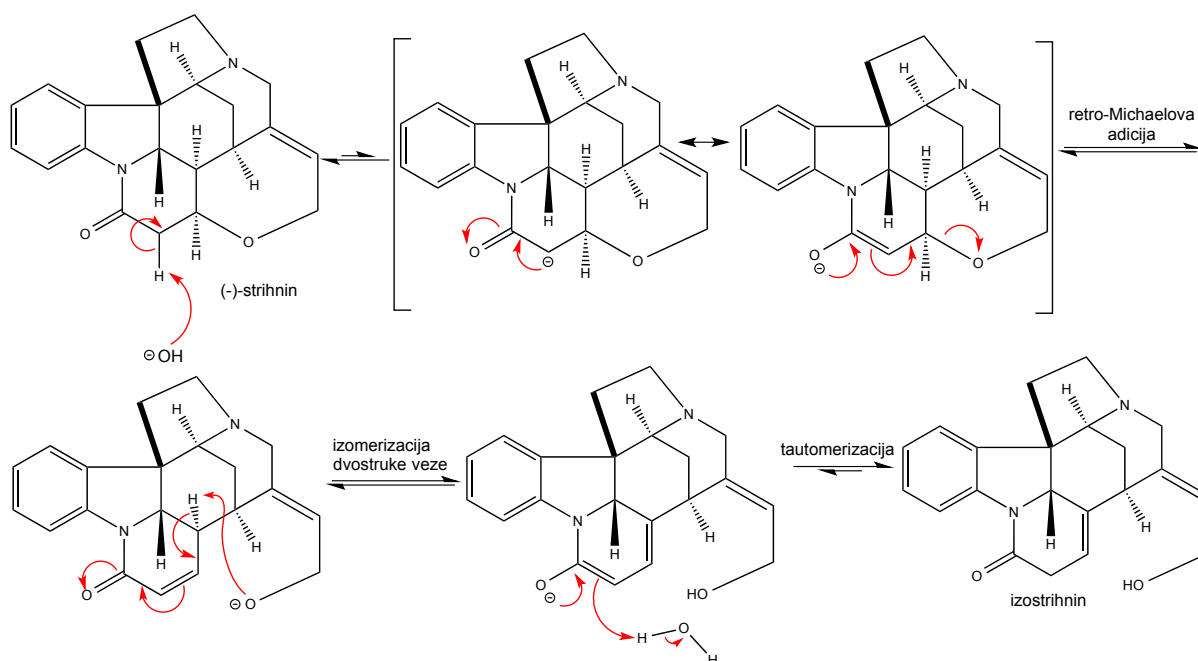
Strihnin, monoterpenski heptaciklički indolinski alkaloid, predstavlja „krunu“ *Strychnos* roda alkaloida. Svi atomi, osim vodika i laktamskog kisika, povezani su u gusto pakiranu i zbijenu heptacikličku cjelinu, a središnji cikloheksanski prsten E sadržava 5 od 6 stereogenih centara. Upravo zbog te složene strukture i činjenice da se radi o spoju s malom relativnom molekulskom masom ($M_r \approx 334$), strihnin dandanas ostaje jedan od strukturno najkompleksnijih prirodnih spojeva te veliki izazov organskom kemičaru u sintetskom smislu.^{3,4,10}

1.2.2. Povijesni pregled, identifikacija i primjena strihnina

Strihnin je u čistom obliku prvi puta izoliran davne 1818. godine (Pelletier i Caventou) kao otrov iz kore i sjemena istočnoindijskog strihninovca (*Strychnos nux-vomica*) i sjemenki strihninovca sv. Ignacija (*Strychnos ignatii*). Dvadeset godina nakon toga određen mu je elementni sastav (Regnault, 1838.). Strihnin je bio jedan od prvih izoliranih i pročišćenih prirodnih spojeva, ali među zadnjima kojem je određena struktura. Također, strihnin je bio jedan od zadnjih prirodnih spojeva čija je struktura većinski bila određena klasičnim sintetskim metodama. Robinson, Leuchs i Woodward objavili su skoro 400 znanstvenih radova do 1950-ih, koji su se temeljili na degradacijskim tehnikama, sa svrhom određivanja strukture strihnina. Uz upotrebu UV spektroskopije Woodward i Brehm su 1948. godine

potvrdili strukturu strihnina te time istaknuli važnost upotrebe spektroskopije. Relativna (Robertson i Beevers, 1950. i Bijvoet et al., 1951.) i apsolutna stereokemija (Peerdeman, 1956.) određene su na monokristalu strihnina difrakcijom rendgenskog zračenja.^{3,10}

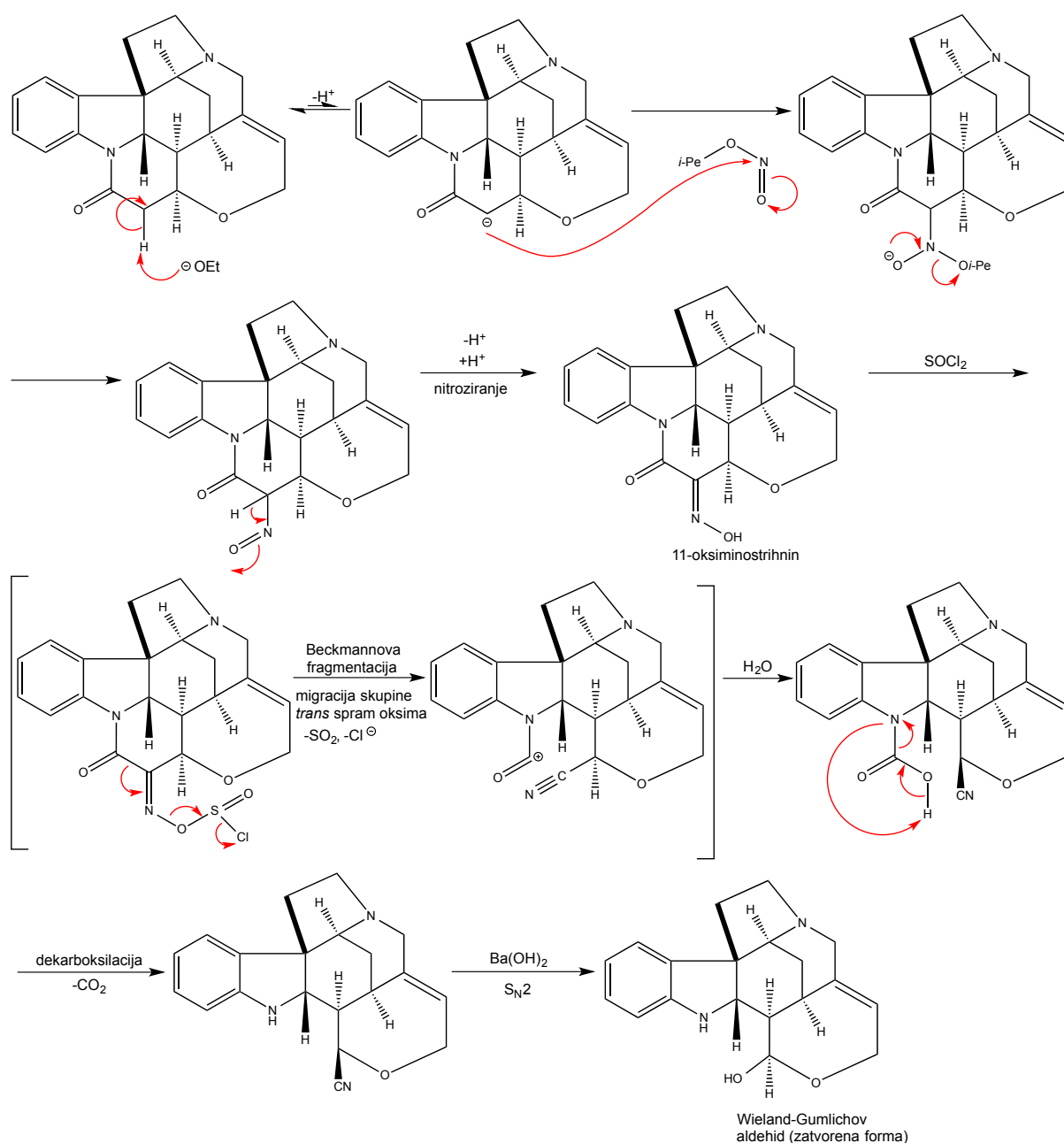
Degradacijska istraživanja kroz povijest pokazala su da se strihnin može u jednom koraku, ovisno o reagensima, prevesti u jedan od dva poznata međuprodukta, izostrihnin i Wieland-Gumlichov aldehid, koji su i sami prirodni spojevi. Prelog-Taylorova pretvorba, bazno ili kiselinski katalizirana retro-Michaelova adicija i izomerizacija dvostruke veze, podrazumijeva reverzibilnu pretvorbu strihnina u izostrihnin (slika 4). Ravnoteža ove pretvorbe pomaknuta je, u približnom omjeru 3:1, prema otvorenom obliku izomera izostrihnina.^{3,10,11}



Slika 4. Shematski prikaz Prelog-Taylorove pretvorbe strihnina u izostrihnin

Druga reakcija temelji se na pretvorbi strihnina u Wieland-Gumlichov aldehid (slika 5), a uključuje nitroziranje strihnina smjesom izopentil-nitrita i natrijevog etoksida pri čemu nastaje 11-oksiminostrihnin. Iz oksima Beckmannovom pregradnjom (tj. fragmentacijom) upotrebom tionil-klorida kao Lewisove kiseline nastaje više produkata. Produkt koji vodi nitrilnom derivatu ima *trans* laktamsku karbonilnu skupinu prema oksimu i nakon pregradnje daje rezonantno stabilizirani acilijev ion koji se hidrolizira uz nastanak karbaminske kiseline. Ona je nestabilna i dekarboksilira se, a nakon toga slijedi nukleofilna supstitucija s barijevim

hidroksidom i nastajanje Wieland-Gumlichovog aldehida u zatvorenoj poluacetalnoj formi.^{12,13}



Slika 5. Shematski prikaz Wieland-Gumlichove pretvorba strihnina u Wieland-Gumlichov aldehyd

Primjena strihnina kroz povijest se mijenjala. Snažna i opasna farmakološka svojstva strihnina omogućila su ljudima da ga koriste kao ubojito sredstvo, kako u stvarnom svijetu, tako i kao inspiracija u kriminalističkim romanima („Zagonetni događaj u Stylesu“ Agathe Christie) i filmovima („Psiho“ Alfreda Hitchcocka). U malim dozama koristio se za

povećanje apetita, poboljšanje pamćenja te se u jednom periodu koristio i kao sredstvo za povećanje učinkovitosti u sportu. Danas se, međutim, primjenjuje samo kao sredstvo za deratizaciju (rodenticid).¹⁴

1.2.3. Fizikalno-kemijska svojstva

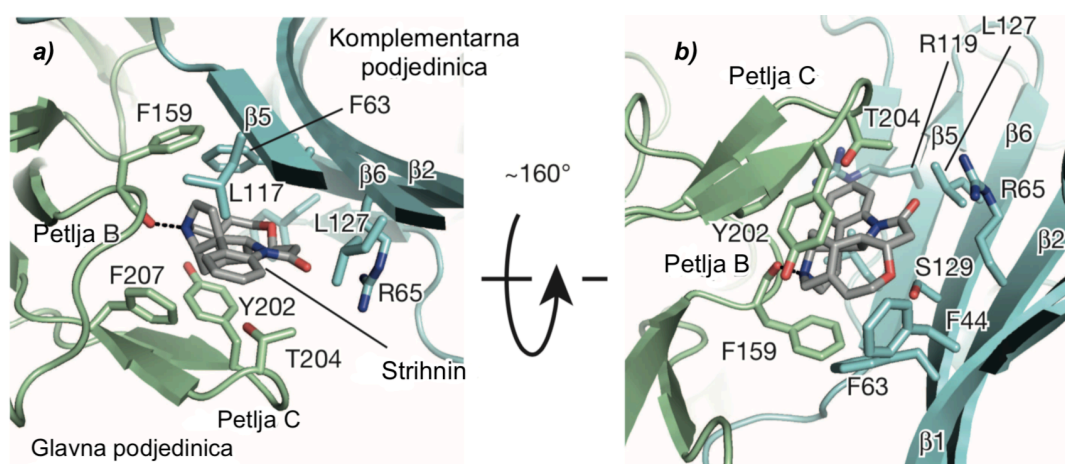
Strihnin, spoj kemijske formule $C_{21}H_{22}N_2O_2$, (M_r 334,419), organska je krutina bez mirisa u obliku bezbojnih kristala. Ima gorak okus koji potječe od bazičnog tercijarnog amina u njegovoj strukturi. Tali se pri 275 °C – 285 °C, a gustoća mu iznosi 1,36 g/cm³. Strihnin je gotovo netopljiv u vodi, ali je nešto bolje topljiv u alkoholu, benzenu i kloroformu. Zakreće ravninu polariziranog svjetla za određeni kut budući da je kiralan. Shodno tome, specifična rotacija (-)-stihnina pri 25 °C uz upotrebu natrijeve D linije ($\lambda = 589$ nm) iznosi $[\alpha]_D^{25} = -139^\circ$ ($c = 1,0$ M, $CHCl_3$).^{8,15}

1.2.4. Mehanizam djelovanja

Ukoliko strihnin dospije u organizam oralno ili inhalacijom, brzo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta preko crijevne barijere budući da strihnin posjeduje određeni stupanj nepolarnosti i nabijenosti zbog prisutnosti bazičnog tercijarnog amina. Kad uđe u krvotok iz gastrointestinalnog trakta ili intravenozno prenosi se do tkiva te u središnjem živčanom sustavu reagira s humanim glicinskim receptorima. Humani glicinski receptori (GlyRs) pentamerni su kanali kontrolirani ligandom glicinom, a njihova uloga je regulacija protoka kloridnih iona kroz kanale u leđnoj moždini i moždanom deblu. Uslijed vezanja glicina, agonista i glavnog inhibicijskog neurotransmitera akcijskog potencijala, dolazi do konformacijske promjene koja omogućuje transmembranskoj domeni ovih receptora selektivno propuštanje kloridnih aniona u stanicu. Strihnin je kompetitivni antagonist postsinaptičkog glicinskog receptora, pri čemu se GlyR α 3 veže za strihnin s vrlo visokim afinitetom (konstanta disocijacije K_d iznosi ~ 50 nM) i uzrokuje nekontrolirani protok postsinaptičkih neurona, uslijed nepropuštanja kloridnih aniona, što dovodi do nenamjernih mišićnih konvulzija. Ukoliko se trovanje strihninom ne tretira ili se proguta letalna doza, hiperekscitacija neurona uzrokuje poremećaje u kontroli disanja te u konačnici asfiksiju čime nastupa smrt u roku od nekoliko sati. Ove tvrdnje upućuju na to da je strihnin snažan neurotoksin. Ne postoji specifičan protuotrov za strihnin, a terapija pri trovanju zasniva se na korištenju aktivnog ugljena, dok se kontrola mišićnih kontrakcija i spazama regulira visokim

dozama antikonvulziva (npr. benzodiazepinom). Letalna doza (LD_{50}) strihnina u većine sisavaca odgovara vrijednosti u rasponu od 0,4 mg do 3 mg po kg tjelesne mase.^{10,14,16}

Iz kristalne strukture humanog glicinskog receptora- α_3 (slika 6) vidljivo je da se strihnin veže u džep između susjednih podjedinica u odgovarajuće mjesto za vezanje prirodnog liganda glicina, takozvano ortosteričko vezno mjesto. Ortosteričko vezno mjesto građeno je od dvije fenilalaninske jedinice (Phe63 i Phe159) koje služe kao hidrofobna podloga kako bi se prsteni C, D i F strihnina usidrili u vezno mjesto. Granica veznog mjesta obložena je s Tyr202, Thr204 i Phe207 koji potječu iz petlje C receptora. Karbonilna skupina Phe159 ostvaruje vodikovu vezu s tercijskim aminom koji je protoniran pri fiziološkom pH ($pK_a \approx 8,26$), a laktamski kisik strihnina stabiliziran je s elektropozitivnom regijom u kojoj se nalazi protonirani Arg65.¹⁶



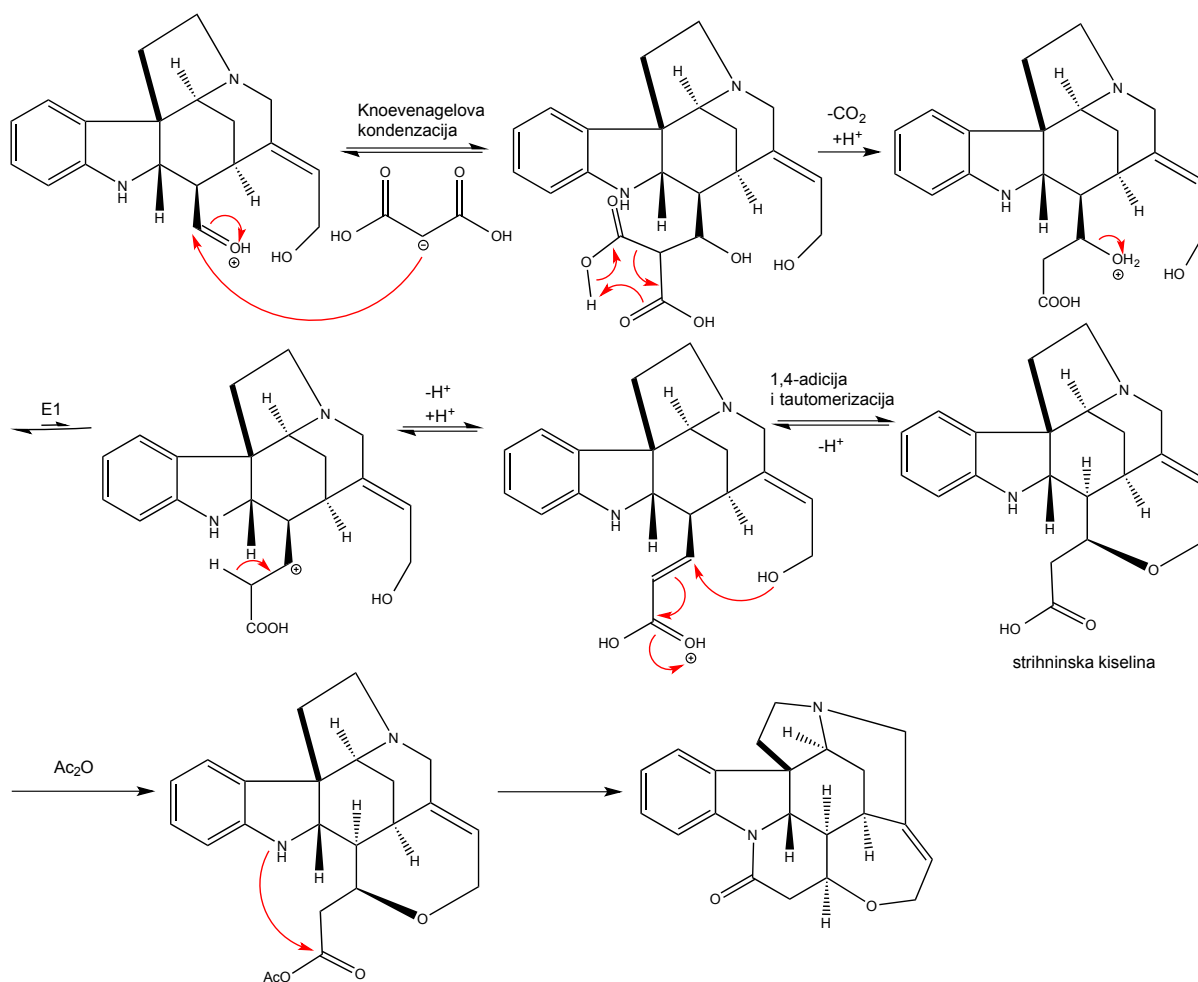
Slika 6. Prikaz dva kuta gledišta (a i b) ortosteričkog veznog mjesta GlyRa3 zauzetog antagonistom strihninom. Crne crtane crtice prikazuju vodikovu vezu okosnice karbonilnog kisika Phe159 i protoniranog tercijskog amina strihnina. Jednoslovne kratice za aminokiseline u slikama su redom: R – arginin (Arg), L – leucin (Leu), F – fenilalanin (Phe), S – serin (Ser), T – treonin (Thr), Y – tirozin (Tyr). (Prilagođeno prema *Crystal structure of human glycine receptor- α_3 bound to antagonist strychnine*, str. 278)¹⁶

§ 2. TOTALNE SINTEZE STRIHNINA

Danas je u literaturi poznato devetnaest totalnih sinteza strihnina, od čega su dvije tipa „relay“ (Woodward i Magnus) i sedam enantioselektivnih totalnih sinteza (-)-strihnina (Overman, Kuehne, MacMillan, Mori, Fukuyama, Shibasaki te Bonjoch/Bosch). Zadnju totalnu (formalnu) sintezu do danas proveli su Canesi i suradnici (2015.).

Kako bi sinteza ovog alkaloida bila uspješno provedena, bilo je potrebno razviti strategiju za dobivanje nekih od njezinih važnih strukturnih dijelova: (i) nastajanje C7 spirocentra s ispravnom stereokemijom, (ii) konstrukcija CDE tricikličke jedinice koja sadržava 5 od 6 stereogenih centara te (iii) nastanak *E*-hidroksietilidenske C19-C20 dvostruke veze.

Sve poznate sinteze strihnina završavaju s izostrihninom ili Wieland-Gumlichovim aldehidom kao zadnjim međuproduktom u sintezi. Izostrihnin Prelog-Taylorovom reverzibilnom bazno kataliziranom Michaelovom adicijom, koja započinje izomerizacijom dvostruke veze (slika 4), prelazi u strihnin u niskom iskorištenju (28 %) budući da je ravnoteža te reakcije pomaknuta prema međuproduktu izostrihninu. Izrazito niska iskorištenja razlog su činjenice da je većina sinteza usmjerena na sintezu Wieland-Gumlichovog međuprodukta. Anet i Robinson predložili su biomimetičku transformaciju u kojoj se Wieland-Gumlichov aldehid sa smjesom malonske kiseline, natrijevog acetata, octene kiseline i acetanhidrida pri 110 °C prevodi u strihnin u znatno većem iskorištenju (do 68 %). Pojam biomimetička transformacija odnosi se na onu vrstu reakcije koja je inspirirana nekim biosintetskim putem. Ova transformacija podsjeća na Knoevenagelovu kondenzaciju malonske kiseline s aldehidnim centrom Wieland-Gumlichovog aldehida koji se nakon dekarboksilacije i eliminacije nastalog alkohola prevode u strihninsku kiselinu koja u konačnici daje strihnin (slika 7).^{3-5,10}

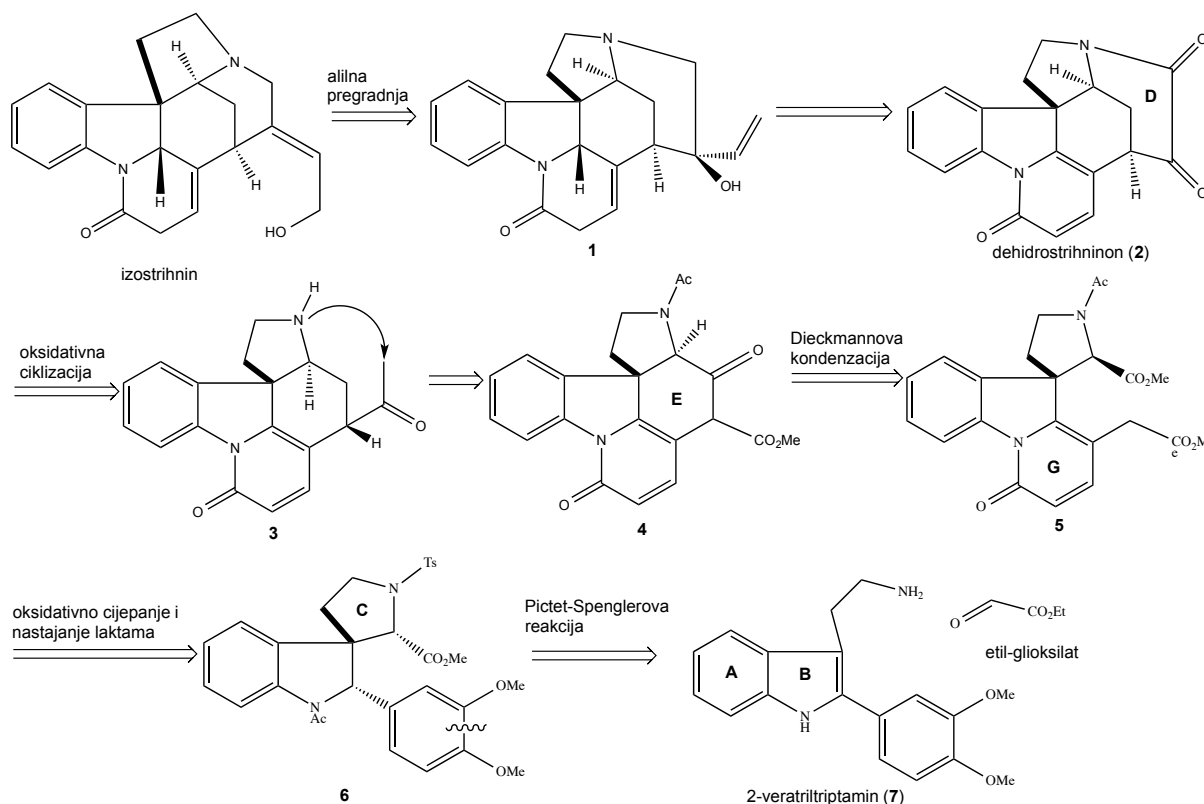


Slika 7. Shematski prikaz pretpostavljenog mehanizma Anet-Robinsonove pretvorbe Wieland-Gumlichovog aldehida u strihnin

2.1. Woodward i suradnici (1954): Početak zlatnog doba totalne sinteze

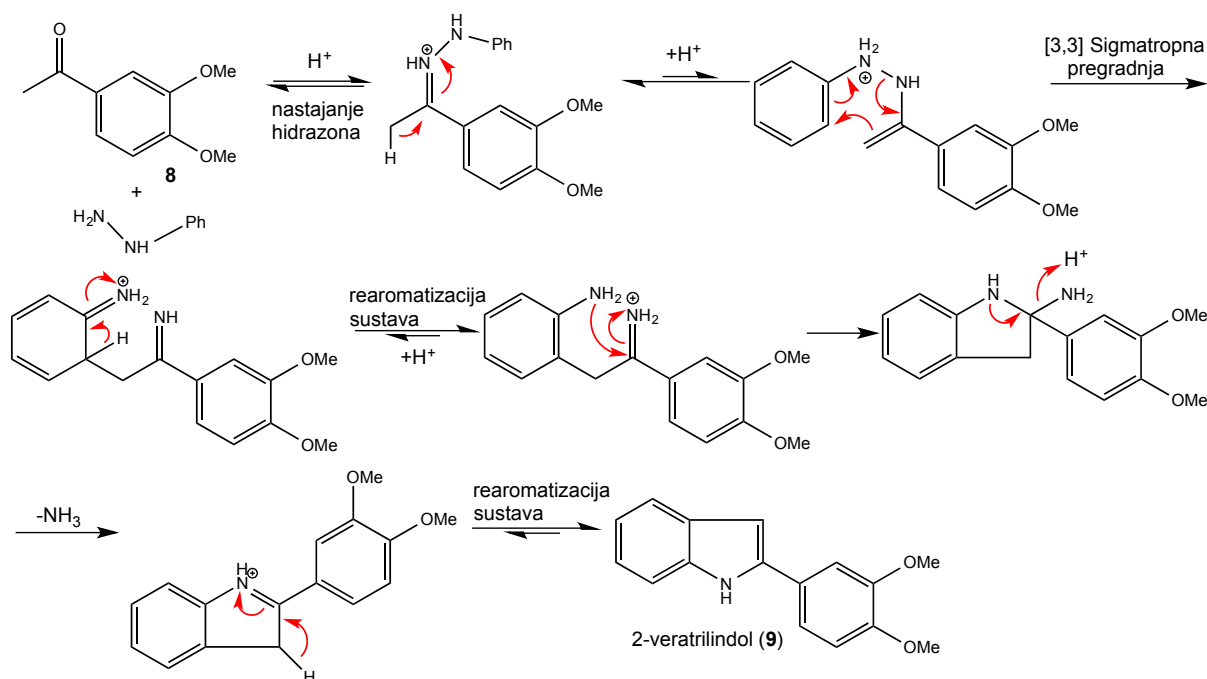
Šest godina nakon potvrđene strukture molekule strihnina UV spektroskopijom Woodward i suradnici proveli su prvu „relay“ totalnu sintezu (-)-strihnina. Woodward je odlučio sintezu usmjeriti na dobivanje izostrihnina kao posljednjeg međuprodukta u sintezi budući da se tad znalo samo za pretvorbu izostrihnina u strihnin djelovanjem baze. Dehidrostrihninon **2** zamišljen je kao odgovarajući „relay“ prekursor izostrihnina, a pretpostavljeno je da bi dao izostrihnin kroz dvije ključne transformacije: (i) uvođenjem hidroksietilidenskog bočnog ogranka izomerizacijom alilne veze uslijed dehidratiranja alkohola i (ii) redukcijom aromatske α -piridonske srži prstena G do dihidro stupnja. Zatvaranje piperidinskog prstena D predviđeno je intramolekulskom oksidativnom ciklizacijom metil-ketona **3** koji je lako dostupan iz β -ketoestera **4**. Prsten E spoja **4** rastavljen je retro-Dieckmannovom kondenzacijom čime je dobiven diester **5** koji je u sintetskom smislu bio zamišljen

selektivnim oksidativnim cijepanjem 3,4-dimetoksifenilne skupine i nastajanjem laktamskog prstena G iz spoja **6**. Diskonekcijom spoja **6** retro-Pictet-Spenglerovom reakcijom u konačnici bi nastao 2-veratriltriptamin **7** i etil-gliksilat (slika 8).



Slika 8. Shematski prikaz retrosintetske analize izostrihnina dobivenog Woodwardovom sintezom

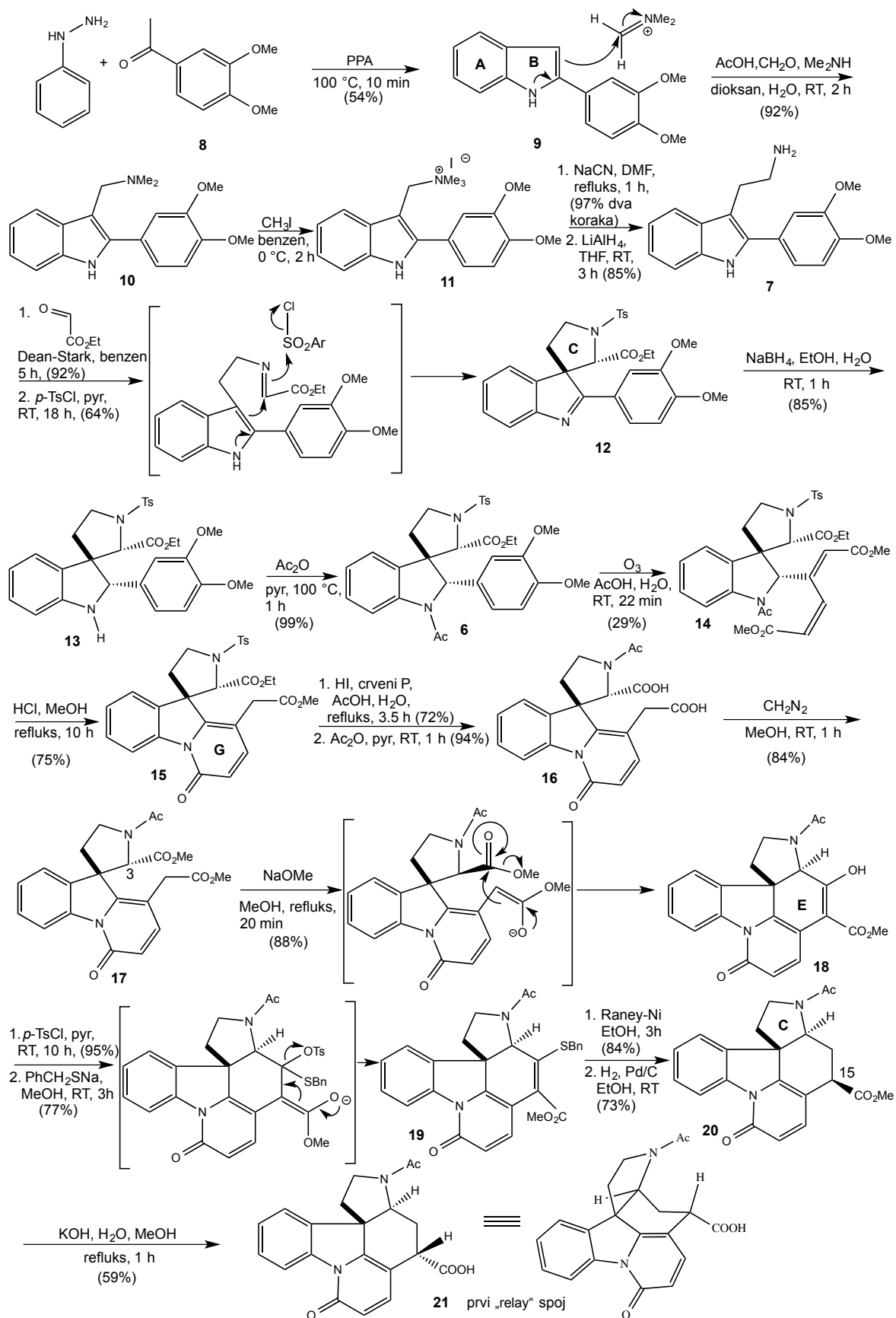
Kao početni materijal u Woodwardovoj sintezi korišten je indolni derivat 2-veratriltriptamin **7** dobiven Fischerovom sintezom indola iz acetoveratrona **8** i fenilhidrazina u prisutnosti polifosforne kiseline (slika 9). Reakcijski mehanizam Fischerove sinteze indola u Woodwardovoj sintezi strihnina započinje s kiselinski kataliziranim nastajanjem hidrazona iz acetoveratrona i fenilhidrazina koji izomerizira u enamin. Nakon protoniranja slijedi [3,3] sigmatropna pregradnja pri čemu nastaje imin kojeg napada anilinski dušik te nastaje ciklički aminoketal. Konačno, eliminacija amonijaka i rearomatizacija sustava daju vrlo stabilni aromatski 2-veratrilindol **9**.



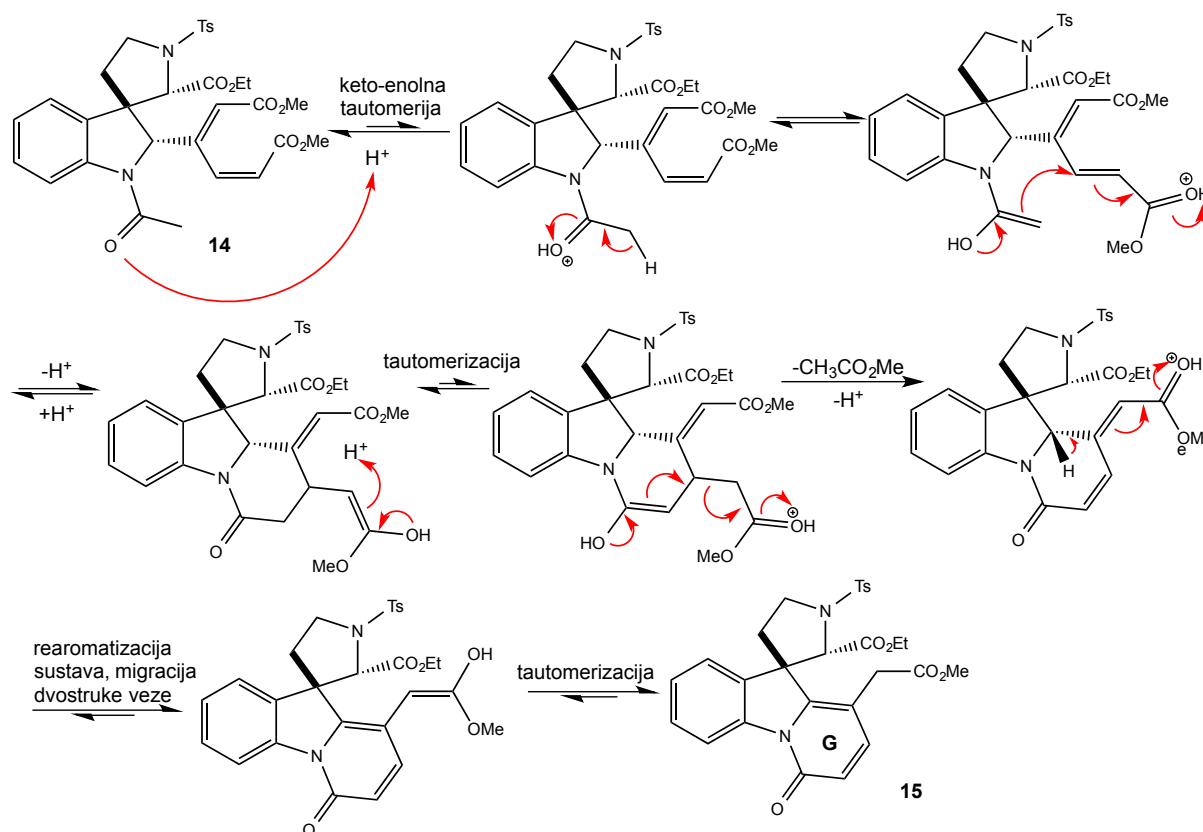
Slika 9. Shematski prikaz mehanizam nastajanja 2-veratrilindola **9** Fischerovom sintezom indola

Sljedeći korak bilo je uvođenje 2-aminoetilnog supstituenta u β -položaj 2-veratrilindola što je učinjeno Mannichovom reakcijom 2-veratrilindola s iminijevom soli pri čemu je dobiven indolni derivat **10** (slika 10). Taj je spoj nadalje podvrgnut nukleofilnoj supstituciji s metiljodidom. Dobivena kvaterna amonijeva sol **11** prevedena je u nitril nukleofilnom supstitucijom s natrijevim cijanidom u *N,N*-dimetilformamidu, a zatim u amin **7** redukcijom nitrila s litijevim aluminijevim hidridom. Iz 2-veratriltriptamina **7** Woodward je dobio C7 kvaterni centar u reakciji s etil-glioksilatom pri čemu je dobivena Schiffova baza koja je s *p*-toluensulfonil-kloridom u piridinu dala ABC spiro međuprodukt **12**, čime je zatvoren C prsten strihnina. Tosil-klorid bio je potreban u Pictet-Spenglerovoj reakciji kako bi povećao elektrofilnost Schiffove baze i kako bi ciklizacijski produkt bio stabiliziran. Kemoselektivna i stereoselektivna redukcija indoleninske dvostruke veze spoja **12** s natrijevim borhidridom dala je indolin **13**. Destabilizirajuće steričke interakcije između etilnog estera i veratrilne skupine uzrokovale su napad borhidridnog aniona s dostupnije β -strane prokiralnog indolnog dijela molekule. Indolin je u sljedećoj reakciji s acetanhidridom preveden u *N*-acetilni derivat **6**. Veratrilna skupina selektivno je pocijepana ozonom pri čemu je dobiven dimetilni diester derivata mukonske kiseline **14**. Ozonoliza je u ovom slučaju bila vrlo otežana budući da se radi o aromatskim sustavima s visokostabilnim π -sustavom dvostrukih veza, ali uspijeva zbog

prisutnosti jakih elektron-donirajućih metoksi-skupina koje povećavaju nukleofilnost aromatskog prstena i olakšavaju cijepanje s elektrofilnim ozonom. Zagrijavanje spoja **14** u metanolnoj otopini klorovodične kiseline induciralo je nastajanje šesteročlanog laktama (prsten G) i migraciju egzocikličke dvostruke veze uz simultani izlazak acetata. Mehanizam nastanka prstena G detaljno je prikazan na slici 11. Nastali aromatski α -piridon **15** sadrži sve ugljikove atome i funkcijske skupine potrebite za izgradnju prstena E Dieckmannovom kondenzacijom. Tosilna skupina je uklonjena, a dvije esterske skupine hidrolizirane korištenjem vruće jodovodične kiseline. Dobiven je dikiselinski međuprodukt koji je podvrgnut acetiliranju s acetanhidridom te je pripremljen *N*-acetilni dikiselinski međuprodukt **16**. Zatim je uslijedila esterifikacija diazometanom i nastanak dimetilnog diestera **17**. Tretiranje **17** s natrijevim metoksidom u metanolu uzrokovalo je prvotnu epimerizaciju stereogenog C3 centra nakon čega je uslijedila Dieckmannova kondenzacija i zatvaranje prstena E. β -ketoester **18** u otopini postoji kao stabilni enol te je pretvoren u lakoizlazeću skupinu, tosilat, pomoću tosil-klorida u piridinu. Sulfid **19** nastaje iz tosilata korištenjem natrijevog benzilmerkaptida. Ova transformacija postignuta je adicijsko-eliminacijskim mehanizmom, tj. konjugiranom supstitucijom. Sulfidna skupina uklonjena je tretiranjem spoja **19** s Raney niklom te je dobiven α,β -nezasićeni ester čija je dvostruka veza hidrogenirana uz nastanak *cis* zasićenog estera **20** kao glavnog produkta. Rezultat hidrogeniranja s manje sterički ometane α -strane jest *cis* odnos metoksikarbonilne skupine i prstena C spoja **20** pri čemu je esterska skupina smještena u nepovoljniji aksijalni položaj. Epimerizacija C15 u lužnatim uvjetima dala je karboksilnu kiselinu **21** kod koje je karboksilna skupina smještena u stabilniji, ekvatorijalni položaj i koja je poslužila kao prvi „relay“ spoj u sintezi. Enantiomeri spoja **21** razdvojeni su kemijskom rezolucijom s kinidinom.



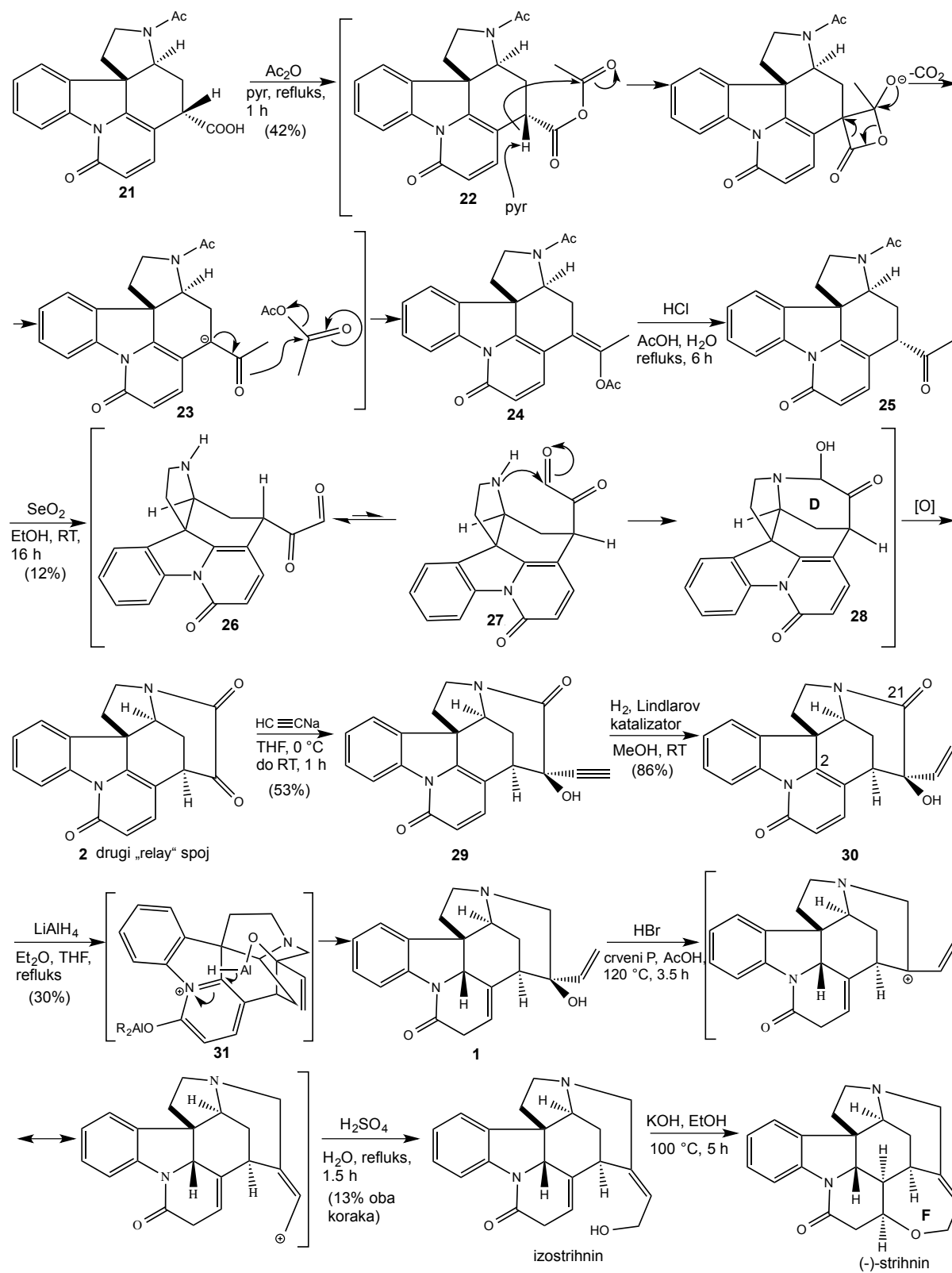
Slika 10. Shematski prikaz sinteze prvog „relay“ spoja u Woodwardovoj sintezi strihnina



Slika 11. Shematski prikaz mehanizma nastajanja piperidonskog prstena G

Woodwardovi sljedeći koraci bili su usmjereni ka sintezi piperidinskog prstena **D** za čije je nastajanje bilo potrebno uvesti dvije modifikacije na spoju **21** (slika 12): (i) dodatak jednog ugljika i (ii) inverzija stereogenog centra na C15. Karboksilna kiselina **21** pretvorena je u enolni acetat **24** korištenjem acetanhidrida i piridina. Ova reakcija uključuje prvotni nastanak mješovitog anhidrida **22** čiji C15 enolat unutarmolekulskom reakcijom nukleofilno napada acetilni ugljik uz nastajanje napetog oksetanskog prstena koji se raspada u metil-keton **23** i ugljikov dioksid. Konačna *O*-acetiliranje s acetanhidridom daje enol-acetat **24** čijom su hidrolizom uklonjene *N*-acetilna i *O*-acetilna skupina uz nastajanje aminoketona **25** s retencijom stereokemije C15 stereogenog centra. Nakon izlaganja spoja **25** selenijevom dioksidu u etanolu dobiven je heksaciklički dehidrostrihninon **2**. Ekvatorijalno smješten α -ketoaldehid **26**, prvotno nastao oksidacijom, u ravnoteži je s manje stabilnim aksijalnim epimerom **27** koji može stupiti u reakciju s piperidinskim dušikom i tako zatvoriti prsten **D** uslijed čega nastaje spoj **28**. Konačna oksidacija α -hidroksiketona **28** dala je dehidrostrihninon **2**, drugi „relay“ spoj ove sinteze. Stereoselektivna adicija natrijevog acetilida s dostupnije α -strane derivata **2** dala je spoj **29** čija je trostruka veza parcijalno

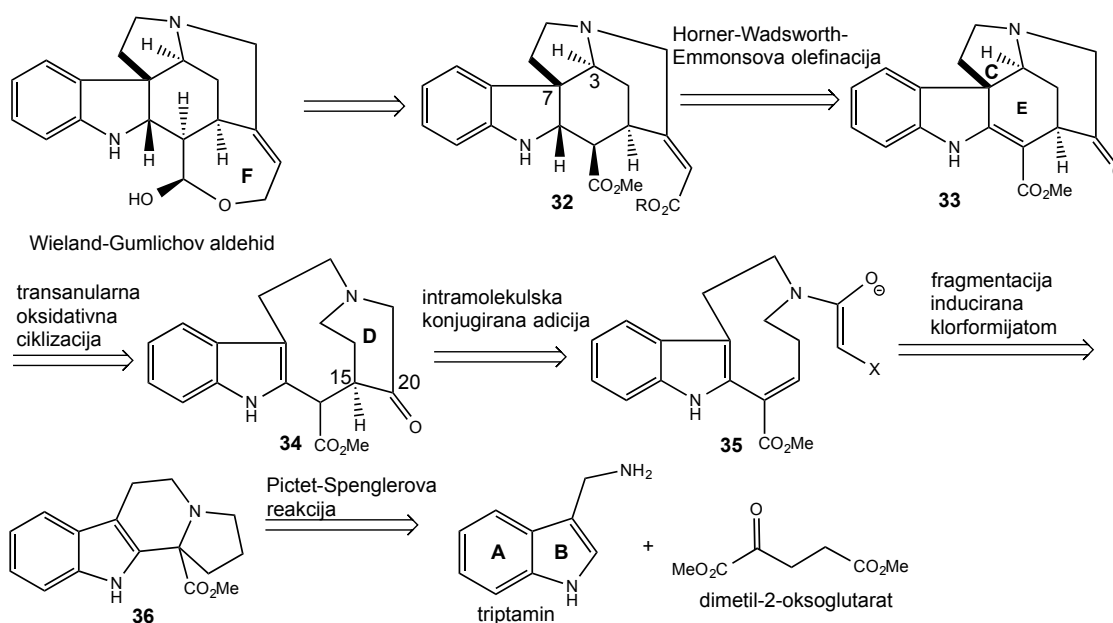
reducirana Lindlarovim katalizatorom te je nastao alilni alkohol **30**. Redukcijom s litijevim aluminijevim hidridom nije samo skinuta amidna karbonilna skupina na C21, već je i reduciran α -piridonski prsten do dihidroprodukta **1**. Regio- i diastereoselektivnost redukcije određena je reakcijom tercijarnog alkohola **30** s LiAlH_4 pri čemu nastaje aluminijev alkoksid **31** koji sudjeluje u intramolekulskom napadu hidrida na C2 sa sterički zahtjevnije strane molekule. Zagrijavanje alilnog izomera izostrihnina **1** u smjesi bromovodične i octene kiseline dalo je složenu regioizomernu i diastereoizomernu smjesu alilnih bromida (spojevi nisu prikazani na shemi radi preglednosti). Ovako složena smjesa posljedica je: a) stereoselektivnosti $\text{S}_{\text{N}}1$ reakcija u kojoj iz stabilnijeg tercijarnog alilnog kationa nastaju stereoizmerni produkti i b) činjenice da iz primarnog manje stabilnog kationa nastaju *E* i *Z* alilni bromidi. Tako dobivena smjesa alil-bromida podvrgnuta je nadalje hidrolizi s vodenom otopinom sumporne kiseline pri čemu nastaje, između ostalog, i traženi *E* izomer izostrihnina. Nisko iskorištenje od 13 % ovog reakcijskog slijeda može se pripisati upravo gore navedenim razlozima. Izostrihnin ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23^\circ$, $c = 2,54 \text{ M}$, EtOH) s optičkom čistoćom od 92 % preveden je u (-)-strihnin upotrebom etanolne otopine KOH. Polazeći iz acetoveratrona **8** Woodward i suradnici prvi su izolirali (-)-strihnin u 0,0002 % iskorištenju (29 koraka).¹⁷⁻²²



Slika 12. Shematski prikaz završetka Woodwardove sinteze strihnina (pretvorba prvog „relay“ spoja **21** u (-)-stryhnin)

2.2. Magnus i suradnici (1992): Transanularna oksidativna ciklizacija deveteročlanog Stemmadeninskog intermedijera

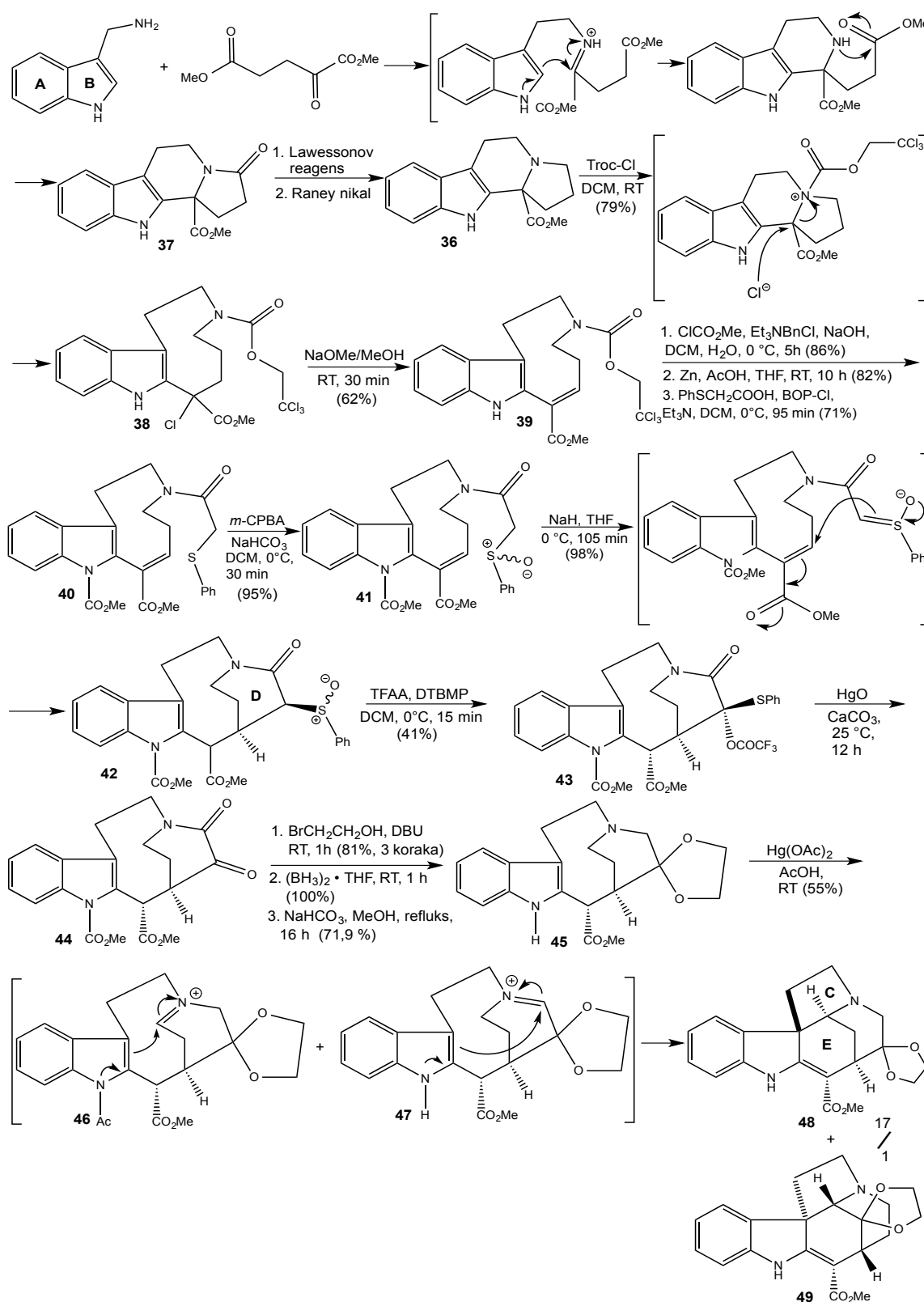
Nakon skoro 40 godina od prve totalne sinteze strihnina, Magnus i suradnici su 1992. godine uspješno proveli drugu totalnu „relay“ sintezu (-)-strihnina. S obzirom na činjenicu da je Woodwardova sinteza u zadnjem koraku pretvorbe izostrihnina u strihnin bila izrazito nepovoljna u smislu prinosa, nova sinteza bila je orijentirana na sintezu Wieland-Gumlichovog aldehida kao konačnog međuprodukta korištenjem već opisane Anet-Robinsonove biomimetičke transformacije (slika 7). Retrosintetska analiza prikazana je na slici 13. Diskonekcija sedmeročlanog alilnog eterskog prstena Wieland-Gumlichovog aldehida daje pentaciklički diester **32**. Stereospecifičnom Horner-Wadsworth-Emmonsovom reakcijom postignuta je *E*-konfiguracija dvostruke veze u kasnoj fazi sinteze. Pentaciklički keton **33** pojednostavljen je diskonekcijom C3-C7 veze retro-transanularnom oksidativnom ciklizacijom. Transanularna oksidativna ciklizacija omogućila je usporedno zatvaranje prstena C i E iz međuprodukta s deveteročlanim prstenom **34**. Zatvaranje piperidinskog prstena D nastajanjem C15-C20 veze postignuto je intramolekulskom konjugiranom adicijom amidnog enolata stabiliziranog heteroatomom (spoj **35**). Konstrukcija deveteročlanog prstena zamišljena je fragmentacijom induciranom klorformijatom tetracikličkog amina **36**. Amin je u konačnici pojednostavljen retro-Pictet-Spenglerovom kondenzacijom do polaznih spojeva triptamina i dimetil-2-oksoglutarata.



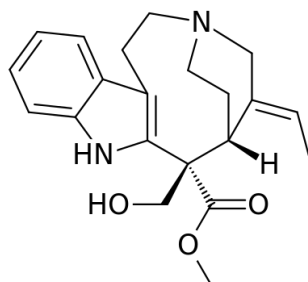
Slika 13. Shematski prikaz retrosintetske analize strihnina dobivenog Magnusovom sintezom

Pictet-Spenglerovom ciklizacijom i uzastopnom laktamizacijom nastalog iminijevog iona triptamina i dimetil-2-oksoglutarata dobiven je tetraciklički laktam **37** (slika 14). U sljedećem koraku sinteze laktam je preveden u tiolaktam korištenjem Lawessonovog reagensa pa reduciran do amina upotrebom Raney-nikla. Proširenje šesteročlanog i peteročlanog prstena tetracikličkog amina **36** do deveteročlanog prstena, potrebnog za dobivanje stemadeninskog sustava (slika 15), postignuto je korištenjem β,β,β -trikloretil-klorformijata pri čemu je dobivena smjesa α -klorestera **38** i α,β -nezasićenog estera **39** koja je prevedena u α,β -nezasićeni ester **39** eliminacijom s natrijevim metoksidom u metanolu. Karbamatna zaštita indolnog dušikovog atoma uvedena je korištenjem metil-klorformijata, a zatim je korištenjem cinka u kiselim uvjetima uklonjena trikloretilna karbamatna skupina. Nastali sekundarni amin acetiliran je s (feniltio)ocetnom kiselinom aktiviranom bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfinskim kloridom pri čemu je dobiven α -feniltioamid **40**. Oksidacija s *meta*-klorperbenzojevom kiselinom dala je racemičnu smjesu sulfoksida **41**, koja je, kad je bila podvrgnuta djelovanju suspenzije natrijevog hidrida u tetrahidrofuranu pri 0 °C, dala dijasteromerne sulfoksidi **42** u izvrsnom iskorištenju (98 %). Smatra se da je nastajanje prstena D posljedica napada amidnog enolatnog iona, dobivenog deprotoniranjem s natrijevim hidridom, na proksimalni α,β -nezasićeni ester. Nakon što je stemadeninski sustav s deveteročlanim prstenom bio pripravljen, Magnus i suradnici fokusirali su se na ključni korak u sintezi, transanularnu oksidativnu ciklizaciju. Sulfoksidi su, u uvjetima tipičnim za Pummererovu pregradnju (anhidrid trifluorocetne kiseline i 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridin; mehanizam je detaljno prikazan na slici 17), prevedeni u nestabilni α -feniltio-trifluoracetat **43**. Hidroliza potpomognuta živinim(II) ionima dala je α -ketolaktam **44**. Zatim je α -keto-skupina laktama zaštićena kao ciklički ketal upotrebom 2-brometanola uz prisutnosti baze 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-ena. Laktam je reduciran u tercijarni amin korištenjem kompleksa diborana u tetrahidrofuranu te je zatim uklonjena karbamatna zaštita na indolnom dušiku upotrebom natrijevog hidrogenkarbonata u metanolu pri čemu nastaje derivat **45**. Transanularna oksidativna ciklizacija, provedena korištenjem živinog(II) acetata u octenoj kiselini, rezultirala je nastankom smjese pentacikličkih amina **48** i **49** s vrlo visokom regioselektivnošću procesa (17:1). Nakon dehidrogeniranja amina u iminijeve ione dolazi do istovremenog zatvaranja prstena C i E te nastanka C7 kvaternog centra napadom indolne dvostruke veze na elektrofilni iminijev ion. Visoka regioselektivnost posljedica je preferiranog nastanka iminijevog iona **46** od tri moguća. On je najmanje napet te je

endocikličan s obzirom na deveteročlani i šeteročlani prsten. Drugi mogući iminijev ion **47** daje u konačnici manje zastupljeni regioizomer **49**.



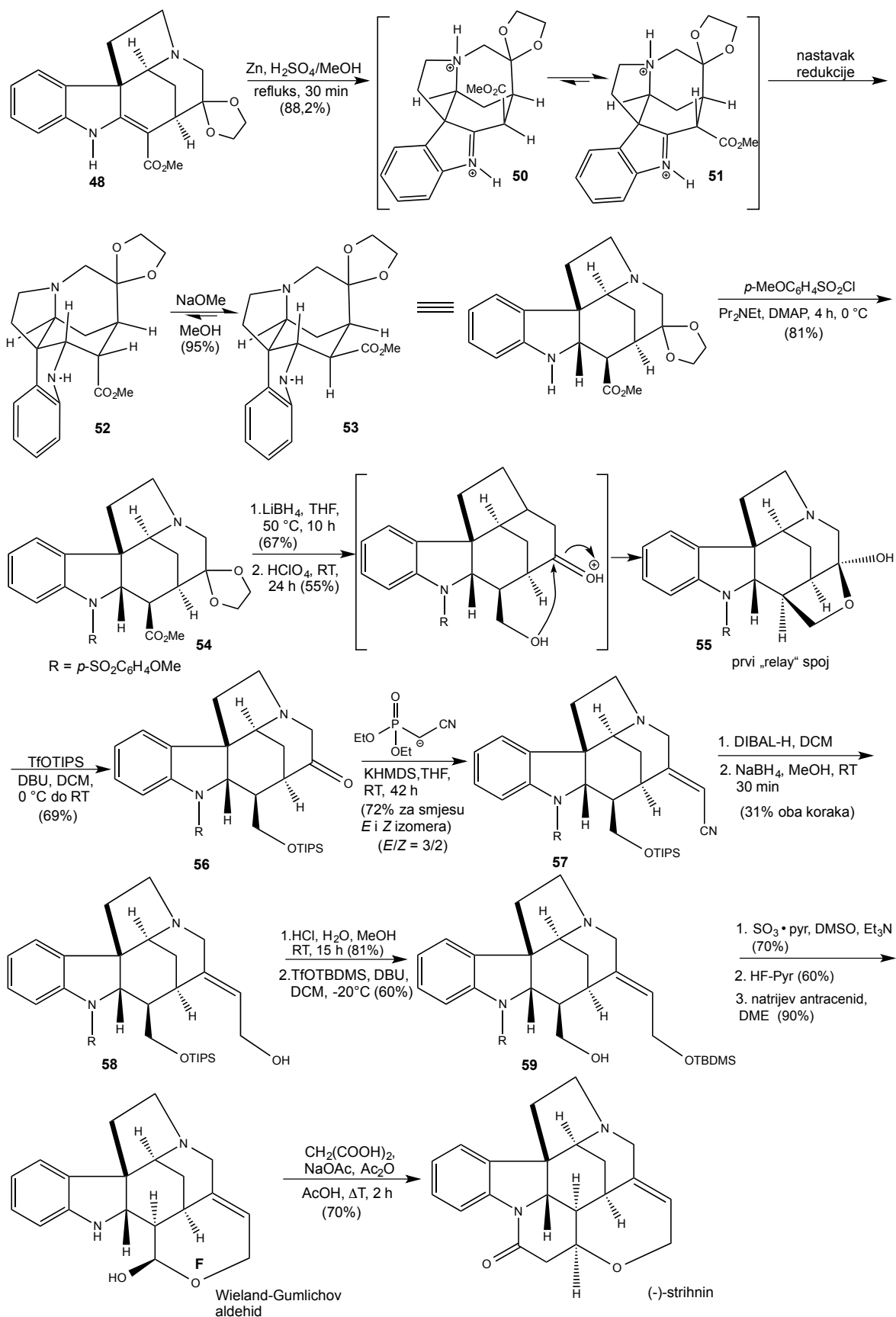
Slika 14. Shematski prikaz simultanog zatvaranja prstena C i E u Magnusovoj sintezi i sinteza međuprodukata **48** i **49**



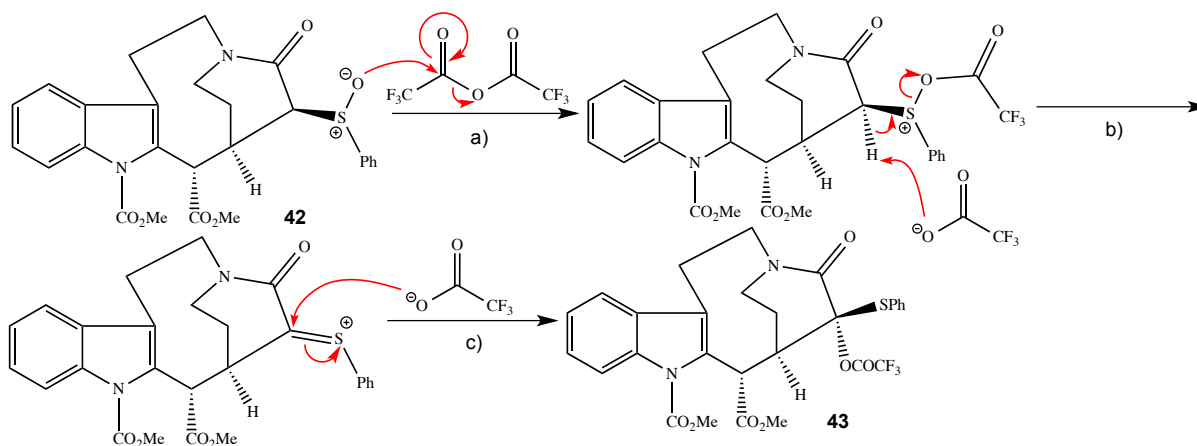
Slika 15. Strukturna formula molekule stemadenina

Redukcijom konjugirane dvostruke veze **48** α,β -nezasićenog estera s cinkovim prahom u otopini sumoporne kiseline dobiven je α -ester **52** kao rezultat preferiranijeg protoniranja spoja **48** sa sterički ometane β strane (slika 16). Ovakav stereokemijski ishod posljedica je činjenice da metoksikarbonilna skupina preferentno zauzima pseudoekvatorijalni položaj na spoju **51** dok je E prsten u konformaciji čamca. Nastavak redukcije generiranog iminijevog iona s β -strane daje točnu stereokemiju C2 centra, dok konformacija čamca prelazi u stabilniju konformaciju stolca, a metoksikarbonilna skupina uslijed konverzije prelazi u aksijalni položaj. Bazno katalizirana epimerizacija dala je željeni β -ester **53** u kojem je velika esterska skupina u stabilnijem ekvatorijalnom položaju. Ester **53** je preveden u ciklički poluketal **55** zaštitom indolinskog dušika s *para*-metoksifenilsulfonilnom skupinom, redukcijom esterske skupine s litijevim borhidridom te kiselom hidrolizom koja je uzrokovala intramolekulski napad novonastalog alkohola na nezaštićenu keto-skupinu i ciklizaciju. Ciklički poluketal **55** poslužio je kao „relay“ spoj kojeg je bilo moguće dobiti degradacijom strihnina u puno većoj količini. Zadnja faza u sintezi zahtjevala je stereospecifično uvođenje *E*-hidroksietilidenskog supstituenta. Tretiranje cikličkog poluketala s triizopropil-triflatom u diklormetanu pri sobnoj temperaturi uzrokovalo je otvaranje poluketala i zaštitu alkohola u obliku sililnog etera **56**. Nastali keton je u Harner-Wadsworth-Emmonsovim uvjetima s dietil-cijanometilfosfonatom i kalijevim heksametildisilazanom dao smjesu *E* i *Z* geometrijskih izomera (3:2) α,β -nezasićenih nitrila **57**. Izomer s neispravnom stereokemijom (*Z*) fotokemijskim je ozračivanjem izomeriziran u *E*-izomer te je time povećan njegov prinos (52 %). Redukcija *E*-nitrila s diizobutilaluminijevim hidridom te s natrijevim borhidridom dala je alilni alkohol **58** kojem je uklonjena triizopropilsililna zaštita kiselom hidrolizom. Kemoselektivna sililacija s *tert*-butildimetilsilil-triflatom dala je alil-*tert*-butildimetilsilil-eter **59** ($[\alpha]_D^{25} = +37,3^\circ$, $c = 1,0$ M, EtOAc). Sinteza Wieland-Gumlichovog aldehida završena je u tri koraka: (i) oksidacija

primarnog alkohola **59** u alhid ($[\alpha]_D^{25} = +50,0^\circ$, $c = 1,0$ M, EtOAc) smjesom kompleksa sumporovog trioksida i piridina te trietilamina u dimetilsulfoksidu, (ii) uklanjanje *tert*-butildimetilsililne eterske zaštite upotrebom kompleksa fluorovodične kiseline i piridina što je uzrokovalo spontanu ciklizaciju i zatvaranje prstena F te (iii) uklanjanje *para*-metoksifenilsulfonilne skupine sa zaštićenog Wieland-Gumlichovog alhida korištenjem natrijevog antracena u dimetil-eteru. Wieland-Gumlichov alhid u konačnici je preveden u (-)-strihnin korištenjem Robinsonovih uvjeta. Na ovaj način Magnus je, polazeći od tetracikličkog amina **36** u 27 koraka, izolirao (-)-strihnin u znatno većem prinosu (0,03 %) od onog dobivenog Woodwardovom sintezom.^{19,20,23-25}



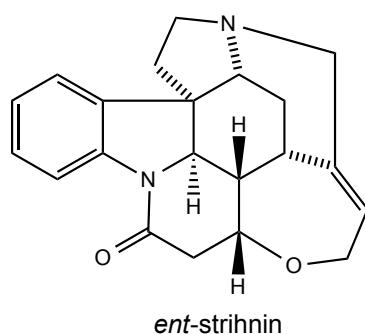
Slika 16. Shematski prikaz Magnusove sinteze Wieland-Gumlichovog aldehyda i (-)-stryhnina



Slika 17. Shematski prikaz mehanizma nastajanja α -feniltio-trifluoracetata **43** Pummererovom pregradnjom: a) *O*-aciliranje sulfoksida anhidridom trifluoroctene kiseline; b) eliminacija uz pomoć trifluoroacetata kao baze i nastanak elektrofilne kationske tioketonske vrste; c) napad trifluoroacetatnog iona na tioketon i nastanak α -feniltio-trifluoracetata **43**

2.3. Overman i suradnici (1993): Primjena kaskade posredovane preko kationske pregradnje

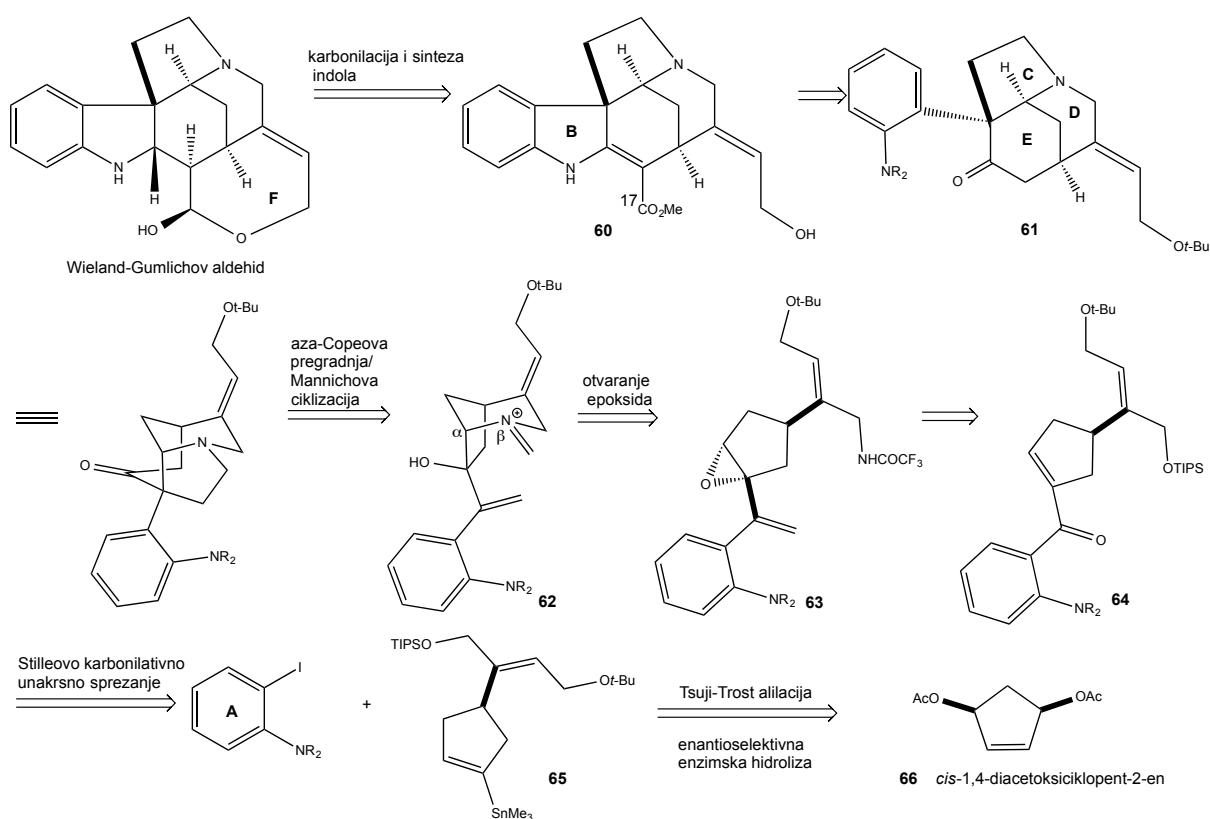
Prva enantioselectivna totalna sinteza prirodnog (-)-strihnina postignuta je u istraživačkom timu Overmana i suradnika. Dvije godine nakon sinteze (-)-strihnina, Overman i suradnici objavili su jedinu sintezu neprirodnog (+)-strihnina do danas poznatu u literaturi (slika 18).



Slika 18. Strukturna formula neprirodnog enantiomera strihnina, (+)-strihnin

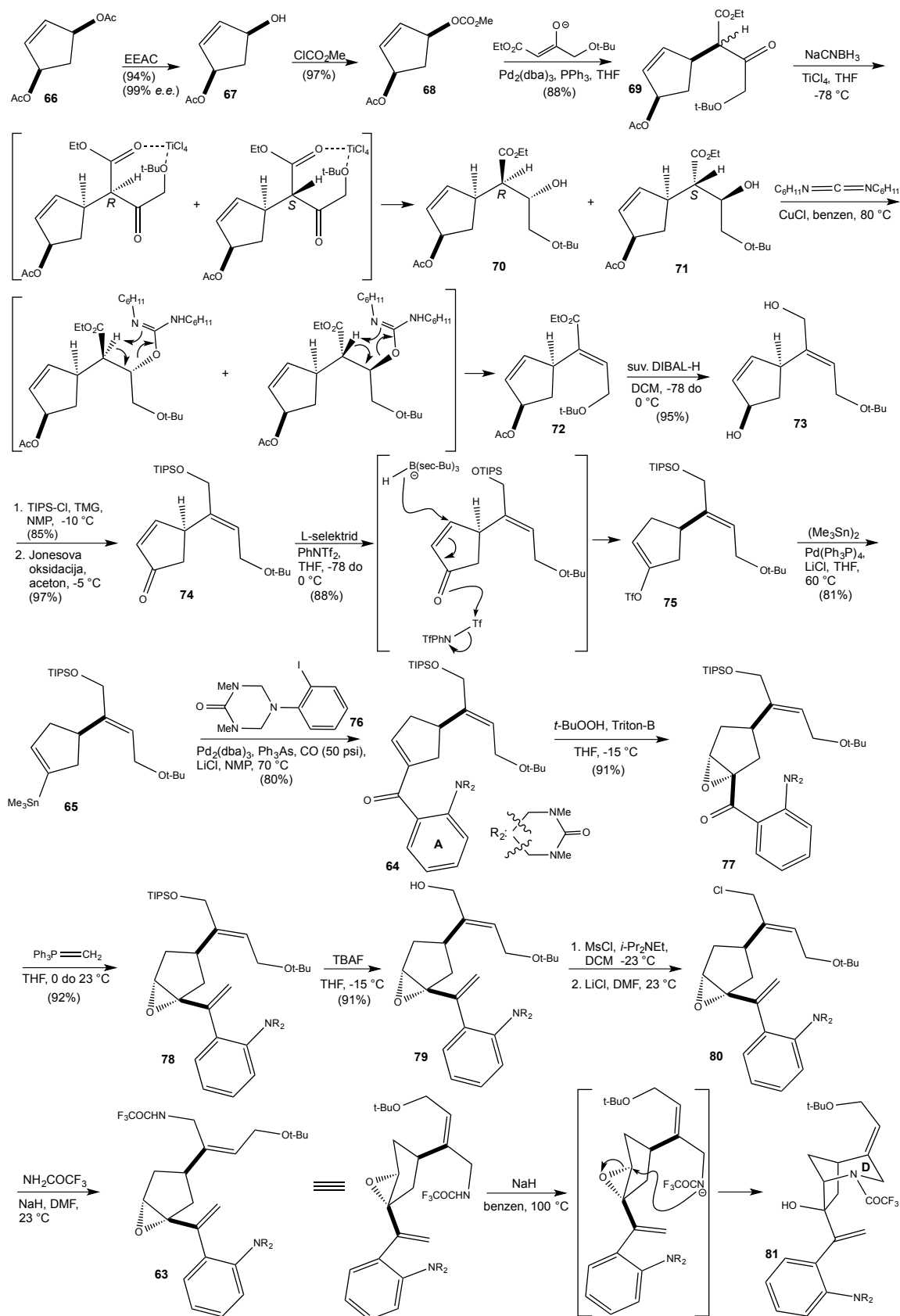
Retrosintetska analiza (-)-strihnina bila je usmjerena na sintezu Wieland-Gumlichovog aldehida kojeg je Overman rastavio dalje do pentacikličkog intermedijera **60** (slika 19). Taj je derivat već ranije bio pripremljen u sintezi akvamicina, spoja također iz roda *Strychnos* alkaloida (slika 3). Daljnjim pojednostavljenjem pentacikla **60** dolazi se do azatricikličkog

ketona **61**, koji sadrži ACDE prstenove ciljnog alkaloida i koji je omogućio uvođenje ugljika C17 te zatvaranje prstena B pomoću sinteze indola. Ključna CDE srž azatricikličkog ketona pojednostavljena je nadalje kaskadnom retro-aza-Copeovom pregradnjom/Mannichovom ciklizacijom do iminijeve soli **62** koja sadrži A i D prstenove ciljne molekule. Piperidinski prsten D diskonektiran je cijepanjem β -aminoalkoholne jedinice do epoksida **63**. U sintetskom je smislu ova transformacija postignuta intramolekulskim S_N2 otvaranjem epoksida. Interkonverzijom funkcijskih skupina epoksid je pretvoren u enon **64** koji je rastavljen do ključnog vinil-stanana **65** i zaštićenog 2-jodanilinskog prekursora retro-Stilleovim karbonilativnim unakrsnim sprežanjem. Stananski intermedijer u konačnici je pojednostavljen do enantiočistog početnog materijala *cis*-1,4-diacetoksiciklopent-2-ena **66**. Stanan je priređen iz početnog materijala enzimatskom hidrolizom i Tsuji-Trost Pd- π -aliliranjem.



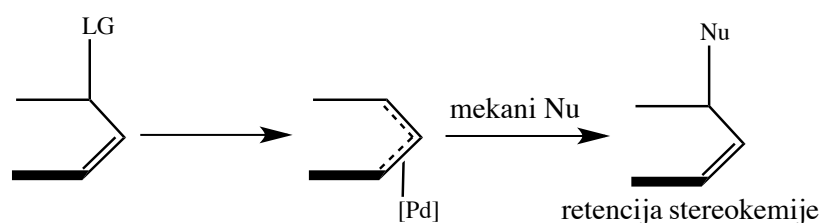
Slika 19. Shematski prikaz retrosintetske analize strihnina dobivenog Overmanovom sintezom

Overmanova sinteza (-)-stryhnina (slika 20) započela je pripravom alilnog karbonata **68** reakcijom alilnog alkohola **67** i metil-klorformijata.



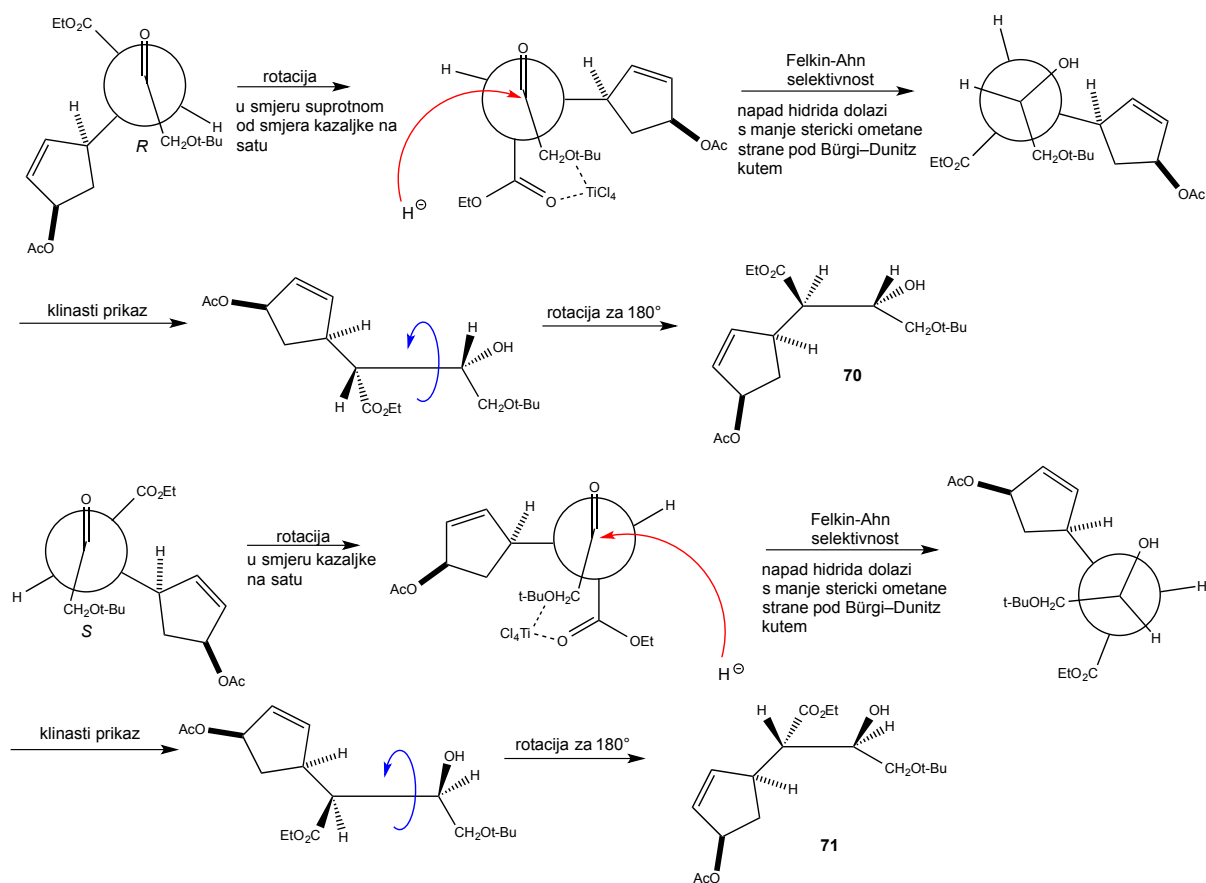
Slika 20. Shematski prikaz Overmanove sinteze 2-azabicyklo[3.2.1]oktanskog međuprodukta **81**

Alilni alkohol **67** dobiven je enzimskom hidrolizom *cis*-1,4-diacetoksiciklopent-2-ena **66** korištenjem acetilkolinesteraze izolirane iz električne jegulje (EEAC) u visokom iskorištenju i s visokom enantiomernom čistoćom (99 %). Paladijem katalizirano Tsuji-Trostovo aliliranje alilnog karbonata **68** i natrijeve soli etil-(4-*tert*-butoksi-3-okso)butirata s katalitičkom količinom tris(dibenzilidenaceton)dipaladija(0) dala je 1:1 smjesu diastereomernih estera **69**, ali s potpunom retencijom *cis* stereokemije supstituenata na 1 i 4 položaju ciklopentenskog prstena. Stereokontrola reakcije posljedica je činjenice da su enolati meki nukleofili koji, uslijed prvotne inverzije stereokemije nastankom π -alilpaladijevog kompleksa, ponovno uzrokuju inverziju stereokemije napadom na π -alilpaladijevu jedinicu pa je ukupni stereokemijski ishod retencija stereokemije (slika 21). Regioselektivnost je definirana steričkim utjecajima susjednih skupina pa je nastanak 1,4 smjese diastereomera favoriziran budući da bi u 1,2 položaju došlo do steričkih smetnji etanoiloksi-skupine i voluminozne *tert*-butilne skupine β -ketoestera. Redukcijom smjese natrijevim cijanoborhidridom u prisutnosti titanijevog tetraklorida kao Lewisove kiseline dobivena je smjesa β -hidroksiestera **70** i **71** s visokom *anti* stereoselektivnošću (*anti:sin* > 20:1, odnos hidroksilne i esterske skupine).



Slika 21. Shematski prikaz utjecaja mekog nukleofila na stereokemijski ishod Tsuji-Trost aliliranja

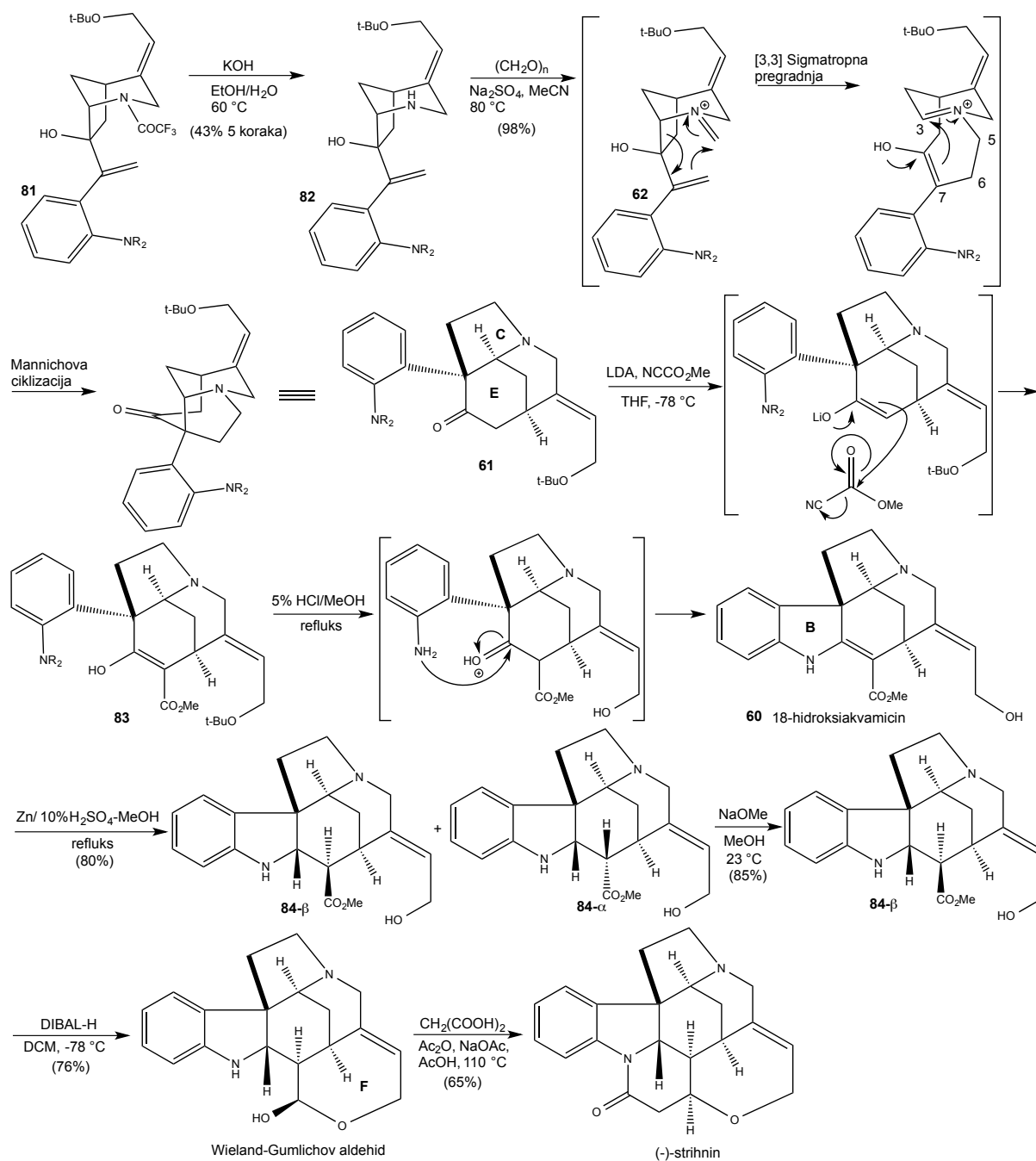
Ovakav stereokemijski ishod, *anti* redukcija, posljedica je napada hidridnog aniona na manje sterički ometanu stranu uslijed kelatno kontroliranog nastanka rigidnog sedmeročlanog prstena u kojem je titanij koordiniran s esterom i *tert*-butilnim eterom. Ovaj rezultat u skladu je s Felkin-Ahnovim modelom predviđanja stereokemije uslijed diastereoselektivnog nukleofilnog napada (slika 22). Model koristi Bürgi-Dunitz kut od 107° koji definira smjer nukleofilnog napada na trigonalni karbonilni ugljikov atom kod niza spojeva koji sadrže karbonilnu skupinu pa tako i kod ketona kao što je ovdje slučaj.



Slika 22. Objašnjenje stereokemijskog ishoda *anti* redukcije stereoisomera **69** Felkin-Ahn modelom

U daljnjem tijeku Overmanove sinteze (slika 20) stereospecifična *syn* eliminacija smjese *anti* β -hidroksiestera **70** i **71** s *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimidom u prisutnosti CuCl dala je kao glavni produkt *E*- α,β -nezasićeni ester **72** uz visoku dijastereoselektivnost (>20:1, *E:Z*). Sporedni *Z*-izomer kromatografski je odvojen. Ovakvom jednostavnom *anti* redukcija – *syn* eliminacija sekvencom konstruirana je potrebna *E*-dvostruka veza strihnina u ranoj fazi sinteze. Tretiranjem *E*- α,β -nezasićenog estera **72** sa suviškom DIBAL-H dala je diol **73** čiji je primarni alkohol selektivno zaštićen korištenjem triizopropilsilil-klorida i 1,1,3,3-tetrametilvanidina. Jonesova oksidacija triizopropilsililnog etera dala je ciklopentenon **74** u 97 % iskorištenju. Regioselektivna pretvorba ciklopentenona **74** u enolni triflat **75** provedena je redukcijom s L-selektridom (litijev tri-*sec*-butilborohidrid) i pretvorbom nastalog enolata u enol triflat u reakciji s *N*-fenil-bis(trifluormetansulfonimidom). Paladijem katalizirana stanilacija enolnog triflata **75** heksametildikositrom dala je ključni vinil stanani **65**. Karbonilativnim Stilleovim unakrsnim sprežanjem stanana **65** s triazon-zaštićenim *ortho*-jodanilinom **76** dobiven je enon **64**, koji sadrži A prsten strihnina te funkcijske skupine koje

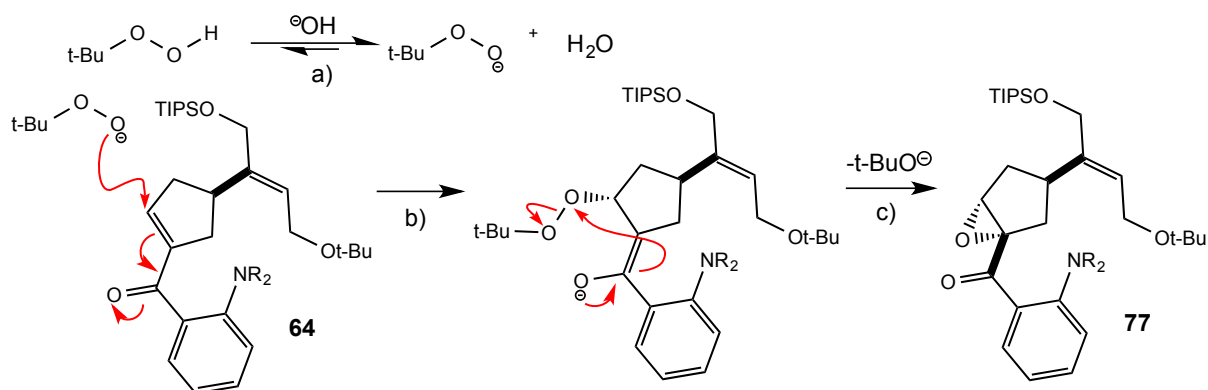
omogućavaju konstrukciju indolinskog prstena B strihnina. Regioselektivna nukleofilna epoksidacija enona **64** *tert*-butil-hidroperoksidom (mehanizam je detaljno objašnjen na slici 24) provedena je s visokom *anti*-stereoselektivnošću sa strane suprotne od voluminozne butenilne jedinice te je dobiven *anti* epoksid **77** u visokom iskorištenju. Ova reakcija, unatoč tome što je *tert*-butoksid loša izlazna skupina, i dalje daje dobra iskorištenja budući da se radi o cijepanju slabe O-O peroksidne veze te konjugiranim sustavima omogućavaju izlazak loših izlaznih skupina (npr. hidroksida uslijed E1cB mehanizma). Reakcijskom sekvencom modifikacija funkcijskih skupina koje uključuju Wittigovu metilenaciju, skidanje triizopropilsililne zaštite s tetra-*n*-butilamonijevim fluoridom te konverziju nastalog alilnog alkohola u alil-klorid pa u trifluoracetamid, epoksid je pretvoren u derivat **63**. Sljedeći korak bila je izgradnja D prstena koja je postignuta intramolekulskim otvaranjem epoksida uslijed deprotonacije amidnog dušika i napada na manje supstituiranu stranu epoksida, što odgovara S_N2 mehanizmu reakcije. Dobiveni 2-azabiciklo[3.2.1]oktanski sustav **81** s *trans* odnosom amidnog dušika i tercijarnog alkohola bio je potreban za dovođenje iminijevog iona i metilenskog alkena u povoljan položaj za ostvarivanje veznih interakcija u predstojećoj tandemnoj transformaciji. Lužnata hidroliza trifluoracetamida azabicikloktanskog intermedijera **81** (slika 23) dala je sekundarni amin **82** koji je u reakciji s paraformaldehidom preveden u iminijevu sol **62**. Iminijeva sol inicirala je ključnu domino aza-Copeovu pregradnju/Mannichovu ciklizaciju nakon koje je prevedena u azatriciklički keton **61** u približno kvantitativnom prinosu. S mehanističkog stajališta ova kaskada uključuje simultano zatvaranje prstena C i E te nastanak C7 kvaternog centra uslijed prvotne [3,3] sigmatropne pregradnje (nastala C5-C6 veza), a zatim i intramolekulske Mannichove ciklizacije (nastala C3-C7 veza). Visok prinos i blagi uvjeti ove domino reakcije rezultat su dva faktora: (i) [3,3] sigmatropna pregradnja favorizirana je zbog prisutnosti nabijenih vrsta uključenih u mehanizam same reakcije i (ii) činjenice da je nakon aza-Copeove pregradnje nastali iminijev ion predodređen za reakciju s proksimalnim enolom što pomiče ravnotežu inače reverzibilnog procesa u desno. Azatriciklički keton **61** preveden je u litijev enolat korištenjem litijevog diizopropilamida koji je u kondenzaciji nalik Claisenovoj s metil-cijanoformijatom dao enolni oblik β-ketoestera **83**. Triazonska i *tert*-butilna zaštita uklonjene su reakcijom β-ketoestera s metanolnom otopinom HCl što je uzrokovalo zatvaranje prstena B intramolekulskim napadom anilinskog dušika na njegovu keto-skupinu.



Slika 23. Shematski prikaz Overmanove sinteze Wieland-Gumlichova aldehida i (-)-strihnina

Nastali 18-hidroksiakvamicin **60** reduciran je do smjese C16 epimera (9:1 u korist nastanka α -estera koji je rezultat redukcije sa sterički više ometane β strane) zasićenih estera **84-β** i **84-α** korištenjem cinkovog praha u metanolnoj otopini sumporne kiseline. Stereokemijski ishod ove redukcije objašnjen je preko Magnusove redukcije C2-C16 veze (slika 16). Bazno kataliziranom epimerizacijom smjese dobiven je u potpunosti β -ester **84-β** (produkt redukcije s manje sterički ometane α strane) s esterskom skupinom u stabilnijoj ekvatorijalnoj poziciji.

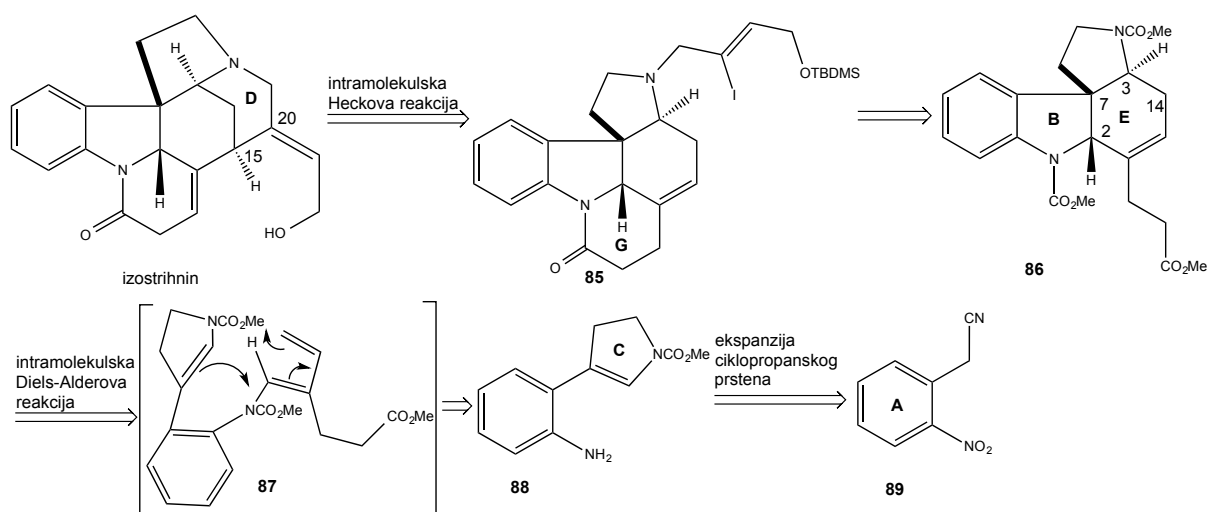
Pretposljednja reakcija u sintezi bila je redukcija C17 esterske skupine u aldehydu korištenjem DIBAL-H, čime je dobiven Wieland-Gumlichov aldehyd. Wieland-Gumlichov aldehyd je u poznatoj kondenzaciji s malonskom kiselinom preveden u (-)-strihnin (*e.e.* 100 %) s iskorištenjem od 3 % polazeći od *cis*-1,4-diacetoksiciklopent-2-ena (u 25 koraka).^{19,20,26-30}



Slika 24. Shematski mehanizam nukleofilne epoksidacije s *tert*-butil-hidroperoksidom: a) kiselobazna reakcija *tert*-butil-hidroperoksida ($pK_a \approx 12,8$) i benziltrimetilamonijevog hidroksida (Triton B) u kojoj nastaje voda ($pK_a = 15,4$); b) hidroperoksidni anion vrši konjugiranu adiciju na enonski sustav spoja pri čemu nastaje enolati anion koji u sljedećem koraku tvori karbonilnu skupinu; c) dvostruka veza napada hidroperoksidni kisik uz izlazak *tert*-butoksida i nastajanje epoksida

2.4. Rawal i suradnici (1994): Sintaza intramolekulskom Diels-Alderovom i Heckovom reakcijom

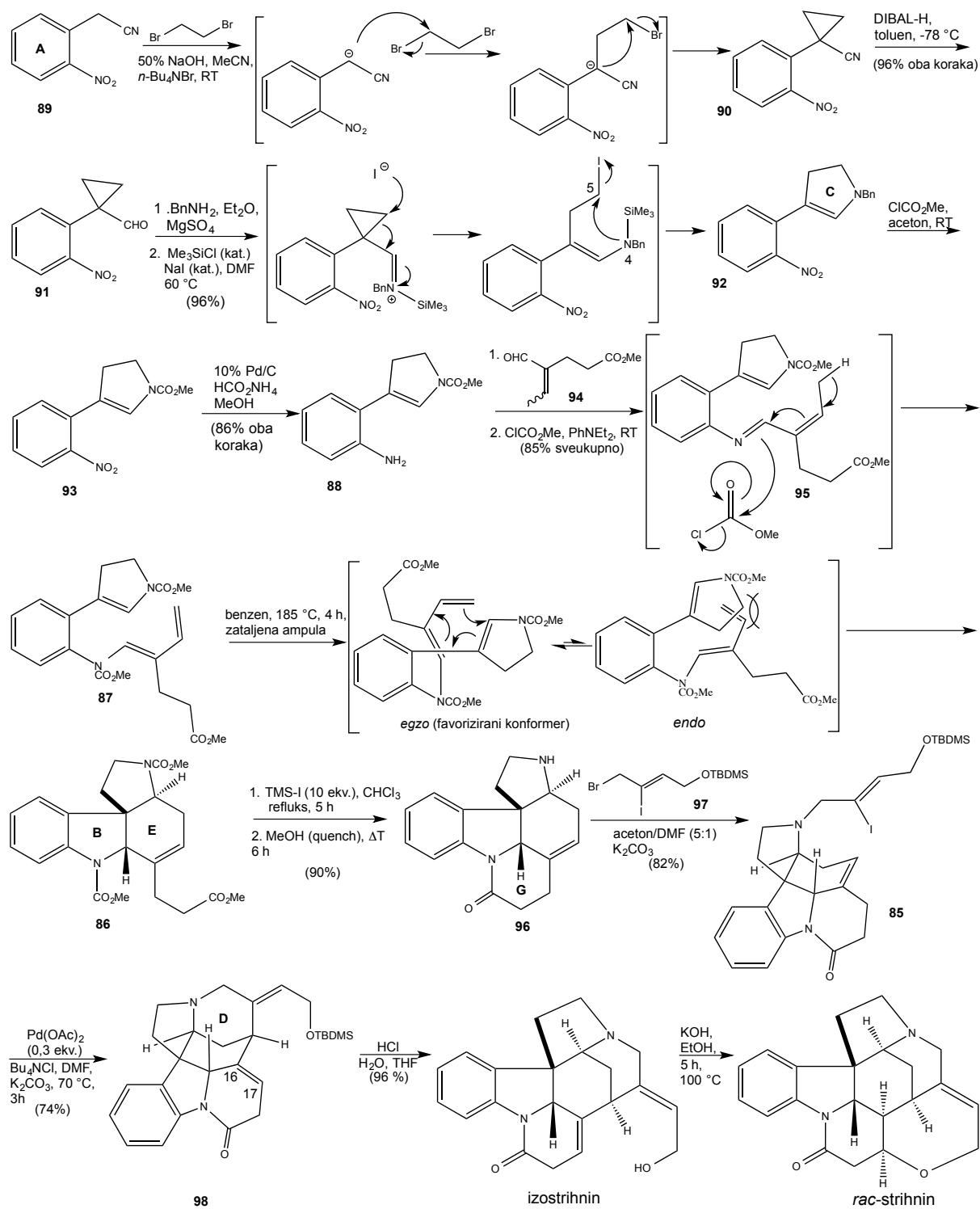
Odlukom da izostrihnin bude zadnji međuprodukt u formalnoj totalnoj sintezi racemičnog strihnina, Rawal i suradnici pojednostavili su strihninski kostur na način da su iskoristili intramolekulske verzije Diels-Alderove i Heckove reakcije. Prvi ključni korak u retrosintetskoj analizi (slika 25) bilo je pojednostavljenje piperidinskog prstena D strihnina diskonekcijom C15-C20 veze što je u sintetskom smislu zamišljeno korištenjem intramolekulske Heckove reakcije iz pirololo[2,3-*d*]karbazolnog međuprodukta **85**. Pirololo[2,3-*d*]karbazol vinil jodid **85** dalje je pojednostavljen do međuprodukta **86** koji sadrži prstenove A, B, C i E alkaloida. Diskonekcijom veza C2-C7 i C3-C14 **86** korištenjem retro Diels-Alderove reakcije dobiven je odgovarajući enkarbamat **87**. Enkarbamat je diskonektiran do pirolina **88** koji se može dobiti iz komercijalno dostupnog *o*-nitrofenilacetonitrila **89** pregradnjom ciklopropil-iminijevog iona.



Slika 25. Retrosintetska analiza Rawalove sinteze racemičnog strihnina

Polazeći iz *o*-nitrofenilacetonitrila **89** (slika 26) dvostrukom je alkilacijom nitrilovog enolata u *phase-transfer* uvjetima i selektivnom redukcijom nitrila **90** koristeći DIBAL-H priređen ciklopropilni aldehyd **91**. Aldehyd **91** kondenziran je s benzilaminom uz nastajanje odgovarajućeg imina, koji je zatim podvrgnut uvjetima pregradnje ciklopropil-iminijevog iona (trimetilsilil-klorid i natrijev jodid) uz nastajanje 3-aril supstituiranog pirolina **92**. Ovom pregradnjom pripremljen je prsten C strihnina uz nastajanje N4-C5 veze. Pirolin **92** pretvoren je u enkarbamat **93** u reakciji s metil-klorformijatom pa je nitro-skupina 3-arilne podjedinice pirolina kemoselektivno reducirana do amino-skupine spoja **88** korištenjem 10 % paladija na ugljiku. Kondenzacijom novonastale 3-anilinske podjedinice pirolina **88** s metil-(4-formil)heks-4-enoatom (**94**) rezultiralo je nastajanjem imina **95** koji je odmah preveden u dien-karbamat **87**, čime je pripremljen pogodan 4π supstrat za Diels-Alderovu reakciju. Nastali spoj, čiji su dien i dienofil (dvostruka veza pirolina) elektronima bogate komponente, zagrijan je u zataljenoj ampuli u benzenu pri 185 °C što je induciralo intramolekulsku Diels-Alderovu reakciju i dalo pirolo[2,3-*d*]karbazolni tetracikl **86**. Reakcija je provedena uz gotovo kvantitativni prinos i s kompletnom stereokontrolom, što se odrazilo na stereokemiju novonastalih prstena B i E. Konformacijskom analizom *egzo* i *endo* konformera utvrđeno je da Diels-Alderova reakcija favorizira nastajanje *egzo* produkta s minimiziranim steričkim interakcijama. Zagrijavanjem tetracikla **86** u suvišku trimetilsilil-jodida ester i dva karbamata su demetilirani te je dodatkom metanola dobiven pentaciklički laktam **96** koji sadržava G prsten strihnina. Sekundarni amin (N4) pentacikličkog laktama **96** alkiliran je sa zaštićenim

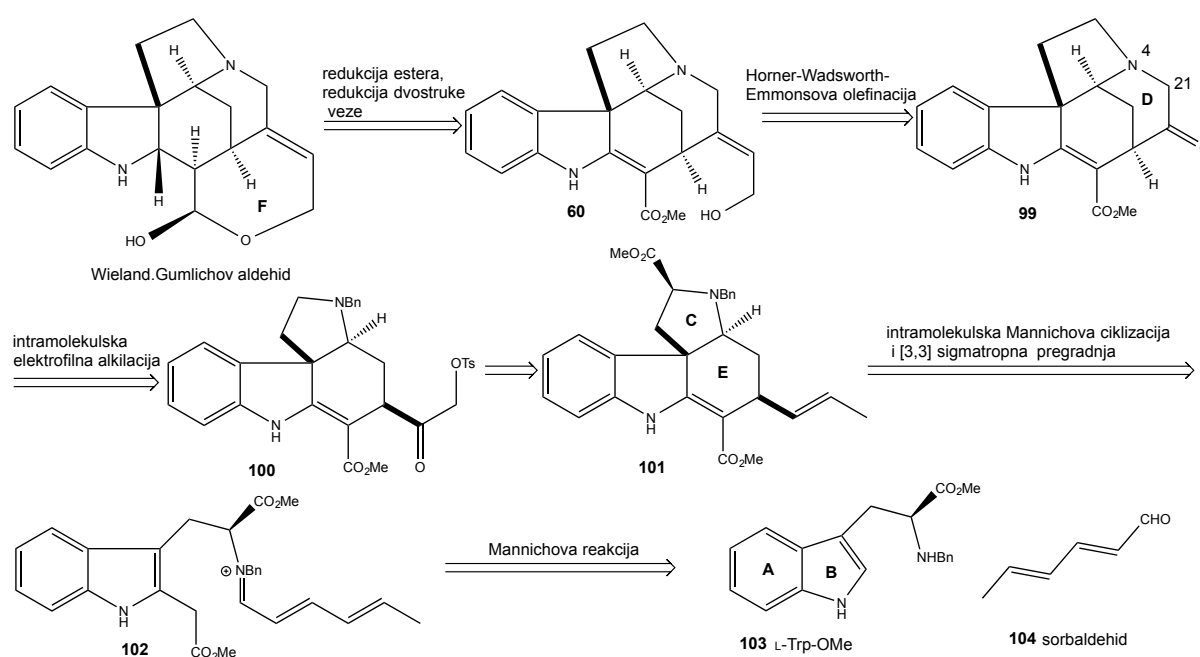
alil-bromidom **97** u prisutnosti slabe baze K_2CO_3 te je dobiven ključni vinil-jodid **85**. Ključno zatvaranje piperidinskog prstena D nastankom C15-C20 veze postignuto je upotrebom intramolekulske Heckove reakcije, modificirane korištenjem Jeffreyevih uvjeta. Dobiven je heksaciklički međuprodukt **98** u 74 % iskorištenju koji je, osim prstena D i *E*-hidroksietilidenske dvostruke veze, sadržavao i C16-C17 dvostruku vezu potrebnu za posljednji korak u sintezi strihnina iz izostrihnina. Uklanjanjem sililne zaštite u kiselim uvjetima dobiven je izostrihnin pri čemu je sveukupno iskorištenje polazeći od *o*-nitrofenilacetonitrila **89** bilo 34 %. Zadnji korak ove formalne sinteze, bazno katalizirana retro-Michaelova adicija (mehanizam je detaljno objašnjen na slici 4) nije provedena, pa je izračunat okvirni prinos za racemični strihnin (15 koraka, 10 %) što čini Rawalovu sintezu strihnina do danas najučinkovitijom u smislu iskorištenja.^{19,20,31-34}



Slika 26. Shematski prikaz Rawalove sinteze racemičnog strihnina

2.5. Kuehne i suradnici (1998): Upotreba tandemne Mannichove ciklizacije i [3,3] sigmatropne pregradnje u nastajanju pirolo[2,3-*d*]karbazolnog međuproducta

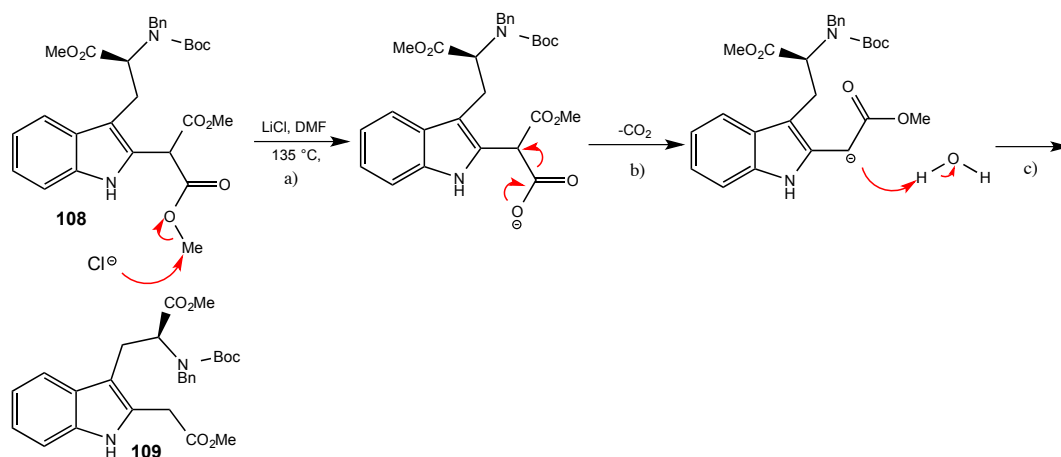
Nakon uspješne totalne sinteze racemičnog strihnina iz 1993. godine, Kuehne i suradnici uvidjeli su mogućnost primjene njihove prethodno korištene tandemne sekvence koja uključuje sigmatropnu pregradnju i ciklizacijske reakcije u enantioselektivnoj sintezi ABCE tetracikličkih pirolo[2,3-*d*]karbazolnih međuproducta. Tetraciklički međuproducti poslužili su kao modelni spojevi u sintezi alkaloida iz roda *Strychnos*. Polazeći iz Wieland-Gumlichovog aldehida, retrosintetska analiza (slika 27) isplanirana je tako da prsten F strihnina nastaje u kasnoj fazi sinteze. U sintetskom smislu, riječ je o pripojenju *E*-hidroksietilidenske ruke Horner-Wadsworth-Emmons-ovom reakcijom i sintezi spoja **60** iz spoja **99**. Pentaciklički keton **99** dalje je pojednostavljen diskonekcijom veze N4-C21 dajući pirolo[2,3-*d*]karbazolni međuproduct **100**. Zatvaranje piperidinskog prstena D iz pirolkarbazola **100** učinjeno je intramolekulskim elektrofilnim alkiliranjem N4 atoma pirolidina. Tetraciklički strihninski ABCE kostur **101** izgrađen je iz prethodno utemeljene kaskade reakcija kondenzacija i sigmatropne pregradnje između metilnog estera L-triptofana **103** i sorbaldehida **104**.



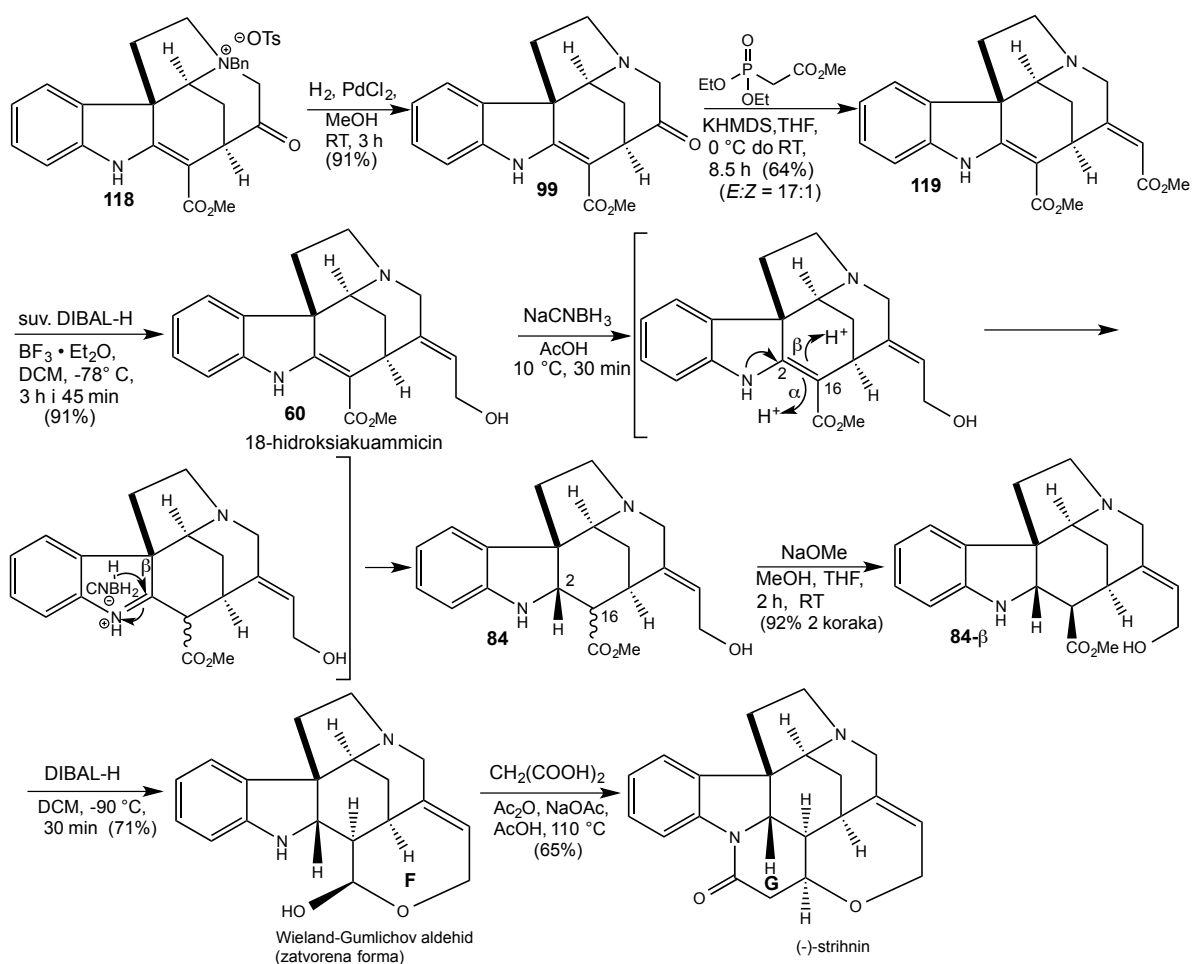
Slika 27. Shematski prikaz retrosintetske analize Wieland-Gumlichovog aldehida temeljen na sintezi Kuehnea i suradnika

Reakcijski slijed započinje kondenzacijom aminoestera L-triptofana **103** s benzaldehidom pri čemu je nastao imin koji je kemoselektivno reduciran do amina **105** korištenjem natrijevog borhidrida u metanolu (slika 28). Nastali *N*-benziltriptaminski ester **105** zaštićen je na položaju N4 Boc skupinom (spoj **106**) te je monokloriran radikalskim halogeniranjem s *tert*-butilnim hipokloritom na položaju 3 indoleninskog prstena dajući spoj **107**. Dodatak Lewisove kiseline, cinkovog klorida, učinio je indoleninski sustav elektrofilnijim i pogodnijim za nukleofilnu aromatsku supstituciju s litijevim dimetilmalonatom u položaju 2 te je došlo do rearomatizacije i nastanka indolnog sustava **108**. Zatim je nastali međuprodukt **108** Krapchovom dekarboksilacijom monodekarboksiliran u **109** (mehanizam ovog koraka detaljno je prikazan na slici 29) i skinuta mu je Boc zaštitna skupina korištenjem trimetilsilil-triflata i trietilamina (**110**). Reakcijom aminoestera **110** sa sorbaldehidom u benzenu u kiselim uvjetima pokrenulo je ključnu kaskadu reakcija te je s visokom dijastereoselektivnošću dobiven pirololo[2,3-*d*]karbazolni međuprodukt **101**. Smatra se da kaskada započinje intramolekulskom Mannichovom reakcijom na prokiralni iminijev ion nastao kondenzacijom sa sorbaldehidom **104**. Napadom dvostruke veze indola na *Re*-konformer umanjene su nepoželjne steričke interakcije metilnog estera i indola koje postoje u *Si*-konformeru. Nakon tautomerizacije nastalog spirocikličkog derivata **111** dolazi do [3,3] sigmatropne Copeove pregradnje u kojem nastaje C15-C16 veza E prstena. Sama sigmatropna pregradnja favorizirana je zbog propenskog i esterskog supstituenta koji se nalaze u pseudoekvatorijalnim pozicijama cikloheksanskog prstena. Konačno, kiselinski kataliziranom Mannichovom ciklizacijom došlo je do istovremenog nastanka prstena C i E strihnina nastankom C3-C7 veze. Uklanjanje triptofanilne esterske skupine tetracikličkog (-)pirololo[2,3-*d*]karbazola **101** postignuto je pretvorbom u amidnu skupinu korištenjem amonijaka u metanolu, dehidratiranjem do nitrilne skupine **112** i redukcijom α -aminonitrila nukleofilnom supstitucijom s kalijevim borhidridom **113**. Nakon toga uslijedilo je cijepanje egzocikličke dvostruke veze te je tetracikl *sin*-dihidroksiliran kalijevim osmatom, a nastali vicinalni diol oksidativno pocijepan kalijevim perjodatom dajući spoj **114**. Aldehidni centar enantiomerno čistog (-)pirolokarbazola **114** podvrgnut je reakciji s tri-*n*-butil-1-(etoksi)etoksimetilkositrom i *n*-butillitijem koji služi za generiranje organolitijevog spoja transmetalacijom. Reakcijom je nastala epimerna smjesa alkohola **115** koja je prevedena u keton **116** oksidacijom s dimetil-sulfidom i *N*-klorsukcinimidom uz prisutnost jake baze trietilamina. Acetalna skupina hidrolizirana je u prisutnosti katalitičke količine *p*-toluensulfonske kiseline, a nastali α -

hidroksiketon **117** u reakciji s *p*-toluensulfonskim anhidridom dao je nestabilni tosilatni intermedijer **100** koji je poslužio za zatvaranje D prstena intramolekulskom elektrofilnom alkilacijom N4 dušika te nastanka **118**. Pentaciklička ABCED kvaterna amonijeva sol **118** debenzilirana je korištenjem vodika i paladijevog(II) klorida (slika 30) pri čemu je nastao pentaciklički keton **99**. Horner-Wadsworth-Emmonsovom reakcijom ketona **99** s metil-2-(diethylfosfono)acetatom dobiven je α,β -nezasićeni ester **119** s favoriziranom *E*-konfiguracijom dvostruke veze (*E/Z* omjer 17:1). Kemoselektivnom redukcijom α,β -nezasićenog estera **119** suviškom DIBAL-H i borovog trifluorida dobiven je 18-hidroksiakvamicin **60**, koji je podvrgnut redukciji s natrijevim cijanoborhidridom u octenoj kiselini čime je reducirana C2-C16 dvostruka veza te je nastao C2 stereogeni centar s točnom stereokemijom. Stereokemijski ishod ove redukcije zasnovan je na pretpostavci da cijanoborhidridni anion, uslijed inicijalnog napada C2-C16 dvostruke veze na proton što je posredovano nepodijeljenim elektronskim parom na dušiku N1, tvori intimni ionski par s protoniranim dušikom. Intimni ionski par nastao na sterički više ometanoj β strani bolje sjeda u šupljinu 18-hidroksiakvamicinskog supstrata čime je osiguran točan stereokemijski ishod na C2 centru uslijed napada hidrida. Tretiranje smjese C16 epimera **84** s natrijevim metoksidom u metanolu dalo je stabilniji zasićeni ester **84- β** u kojem je esterska skupina smještena u ekvatorijalni položaj. Redukcijom esterske skupine upotrebom DIBAL-H nastao je Wieland-Gumlichov aldehid s optičkom čistoćom od 96,4 % ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -129^\circ$, $c = 0,23 \text{ M}$, MeOH) koji je u zadnjoj biomimetičkoj transformaciji s malonskom kiselinom dao (-)-strihnin. Kuehne i suradnici su u ukupno 24 koraka polazeći iz metilnog estera L-triptofana **103** izolirali (-)-strihnin u 4 % iskorištenju, čime ova sinteza do dandanas ostaje jedna od kraćih enantioselektivnih sinteza strihnina.^{19,20,35-37}



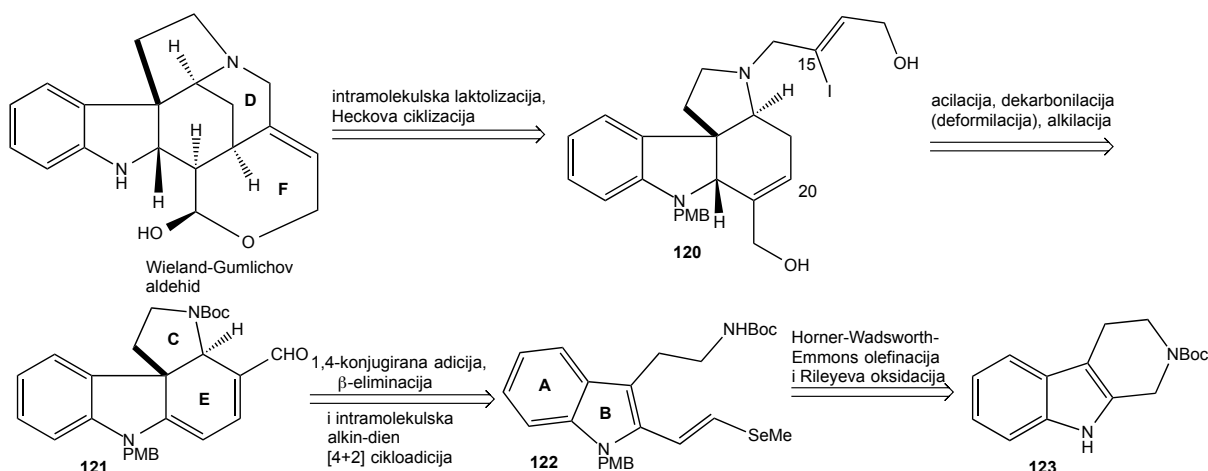
Slika 29. Shematski prikaz mehanizma Krapchove dekarboksilacije indolnog derivata **108**: a) napad kloridnog iona na metilnu skupinu jednog od estera bimolekulskom nukleofilnom supstitucijom; b) nastali karboksilatni intermedijer se, uslijed visoke temperature, raspada uz izlazak ugljikovog dioksida iz reakcijske smjese; c) hidroliza nastalog karbaniona, rezonancijski stabiliziranog preko esterske karbonilne skupine.



Slika 30. Shematski prikaz Kuehneove sinteze Wieland-Gumlichovog aldehyda i (-)-stryhnina

2.6. MacMillan i suradnici (2011): Totalna enantioselektivna sinteza (-)-strihnina korištenjem optimizirane organokatalitičke kaskade

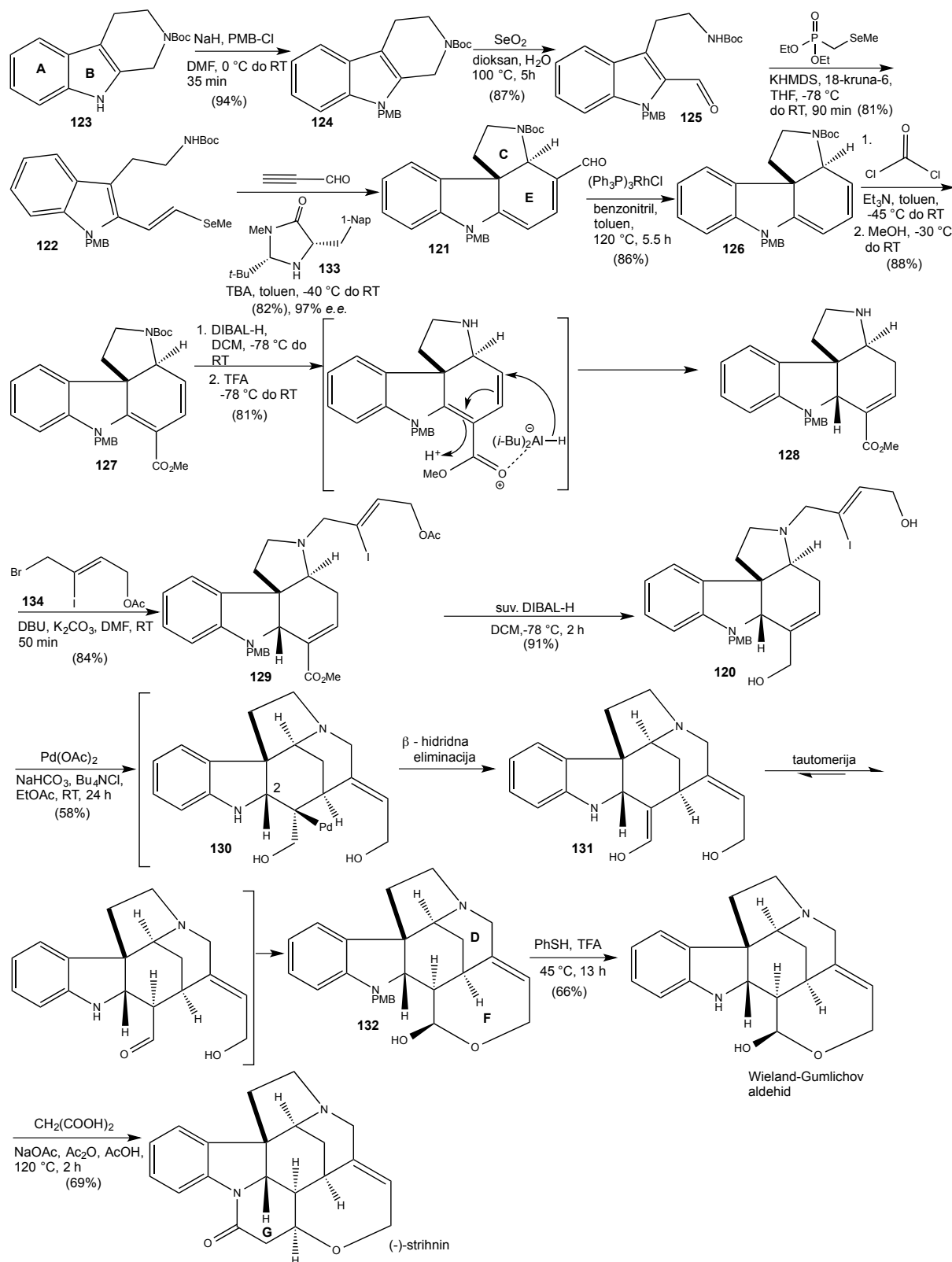
MacMillan i suradnici su, primjenom tehnika nazvanih organokatalitička kaskada i kolektivna sinteza prirodnih spojeva, omogućili kratku enantioselektivnu totalnu sintezu strukturno raznolikih indolnih alkaloida iz roda *Strychnos*, *Aspidosperma* i *Kopsia* preko zajedničkog poznatog međuprodukta. Krenuvši od Wieland-Gumlichovog aldehida kao posljednjeg međuprodukta, retrosintetska analiza (slika 30) provedena je diskonekcijom C15-C20 veze prstena D strihnina čime je dobiven pirolo[2,3-*d*]karbazolni prekursor **120**, što bi u sintetskom smislu odgovaralo intramolekularnoj Heckovoj reakciji. Daljnje pojednostavljenje intermedijera **120** išlo bi do dienala **121** koji bi enantioselektivnom retro Diels-Alder organokatalitičkom kaskadom posredovanom alkinom dao 2-alkeniltriptamin **122**. U konačnici bi 2-alkeniltriptamin bio preveden u početni materijal, zaštićeni triptolin **123**. Zaštićeni triptolin **123** preveden je u 2-alkeniltriptamin **122** poznatom Horner-Wadsworth-Emmonsonovom reakcijom i Rileyevom oksidacijom.



Slika 31. Shematski prikaz retrosintetske analize (-)-strihnina dobivenog MacMillanovom sintezom

Boc-zaštićeni triptolin **123** (slika 32) podvrgnut je uvjetima zaštićivanja indolnog dušika s *p*-metoksibenzilnom skupinom (**124**) i preveden je Rileyevom oksidacijom korištenjem selenijevog dioksida u zaštićeni 2-karboksaldehidtriptamin **125**. Horner-Wadsworth-Emmonsovom reakcijom 2-karboksaldehidtriptamin **125** preveden je u 2-(vinil-1-selenometil)triptamin **122** koji je poslužio kao supstrat za „one-pot“ enantioselektivnu

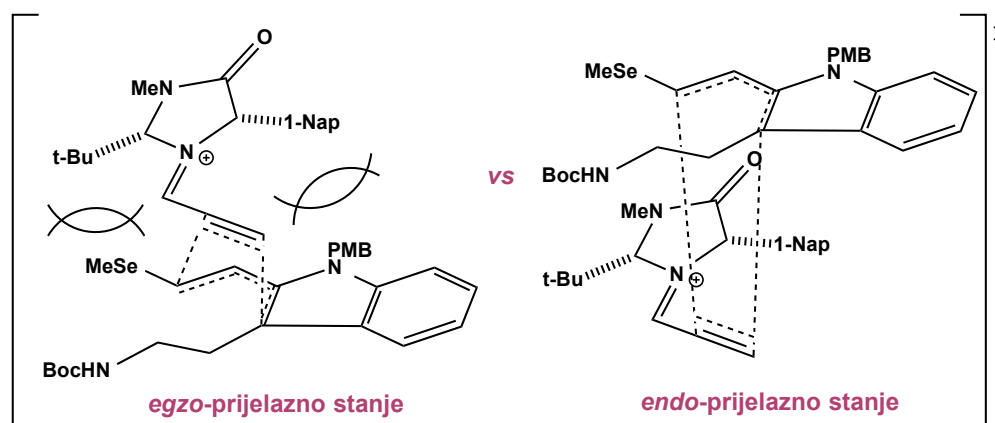
organokatalitičku kaskadu (detalji ovog ključnog koraka objašnjeni su u nastavku uz slike 33 i 34) uz enantiomerno čisti imidazolidinonski katalizator **133** i propargil-aldehid. Dobiven je zajednički međuprodukt, odnosno pirolo[2,3-*d*]karbazol dienal **121** u odličnom iskorištenju i vrlo visokom enantiomernom suvišku (*e.e.* 97 %). Ovom kaskadom pokazana je sintetska moć enantioselektivnog imidazolidinonskog katalizatora čime su, u jednom koraku, dobiveni C i E prsten strihnina uz kompletnu stereo- i regiokontrolu. Tetraciklički dienal **121** je, korištenjem Wilkinsonovog katalizatora, deformiliran dajući spoj **126**. Uvođenje karbmetoksi skupine u α -poziciju dienamina **126** postignuto je elektrofilnom aromatskom supstitucijom supstrata s fosgenom i zatim nukleofilnom adicijom-eliminacijom s metanolom (**127**). Sklonost supstitucije na α -, a ne terminalnoj γ -poziciji, posljedica je postojanja voluminozne Boc skupine koja bi s karbmetoksi skupinom stupala u nepoželjne steričke interakcije. Korištenjem DIBAL-H te trifluoroctene kiseline (TFA) provedena je redukcija dienamina do α,β -nezasićenog estera **128**. U ovom koraku također je nastao C2 indolinski centar s pravilnom stereokemijom te je skinuta Boc zaštitna skupina. Korištenjem jake nenukleofilne baze DBU i (*Z*)-4-brom-3-jod-but-2-enil-acetata **134** dušik na položaju 4 je aliliran i dobiven je vinil-jodidni derivat **129**. Suviškom DIBAL-H nezasićeni ester i acetat **129** reducirani su do alkohola **120**. Vinil-jodidni supstrat **120** podvrgnut je Jeffrey-Heckovim uvjetima uz istovremeno nastajanje prstena D intramolekulskom Heckovom reakcijom i prstena F laktolizacijom. Kaskadni slijed reakcija, intramolekulska Jeffrey-Heck ciklizacija te nastajanje laktola, bio je favoriziran zbog pretpostavljenog oksidativnog umetanja paladija u vinil-jodid i karbopaladacije uz nastajanje šesteročlanog prstena D i karbopaladata **130**. Karbopaladat **130** zatim β -hidridnom eliminacijom daje enol **131** koji pri uspostavi ravnoteže s keto tautomerom daje laktol napadom alilnog alkohola na nastali aldehidni centar čime nastaje prsten F zaštićenog Wieland-Gumlichovog aldehida **132**. Za osiguravanje pravilne regioselektivnosti β -hidridne eliminacije karbopaladata bilo je ključno korištenje *p*-metoksibenzilne zaštitne skupine (PMB) koja favorizira eliminaciju hidrida s alkoholnog dijela molekule, a ne s položaja C2 indolinskog prstena. Zaštićenom Wieland-Gumlichovom aldehidu uklonjena je PMB skupina upotrebom trifluoroctene kiseline. Nastali Wieland-Gumlichov aldehid preveden je u (-)-strihnin korištenjem poznatih uvjeta s malonskom kiselinom u 6 % sveukupnom iskorištenju. MacMillanova sintetska ruta danas je najefikasnija i najkraća (12 koraka) enantioselektivna ruta koja dovodi do (-)-strihnina ($[\alpha]_D^{23} = -118^\circ$, $c = 0,30$ M, CHCl_3).^{19,20,38,39}



Slika 32. Shematski prikaz MacMillanove sinteze (-)-stryhnina

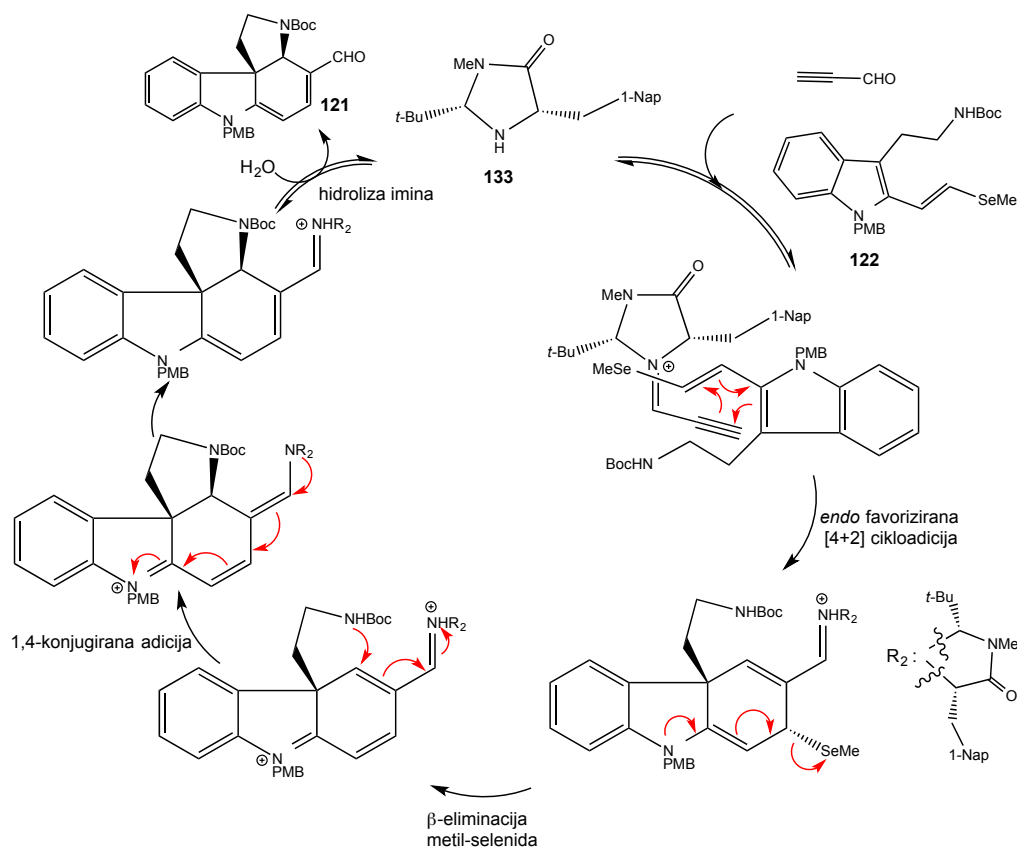
Kao što je navedeno ključni dio MacMillanove sinteze je organokaskadni katalitički ciklus koji započinje s reakcijom propargil-aldehida i imidazolidinonskog katalizatora **133** pri čemu

nastaje imin. Imin zatim reagira s 2-(vinil-1-selenometil)triptaminskim sustavom **122** u *endo*-favoriziranoj [4+2] Diels-Alderovoj reakciji. Enantikontrola same reakcije postignuta je prisutnošću 1-naftilne i *tert*-butilne skupine koje se učinkovito smještaju s donje strane alkena čime se favorizira nastajanje *endo*-izomera što je vidljivo iz usporedbe prijelaznog *egzo*- i *endo*- stanja (slika 33).



Slika 33. Usporedba *egzo*- i *endo*-prijelaznog stanja u [4+2] alkin-dien cikloadiciji

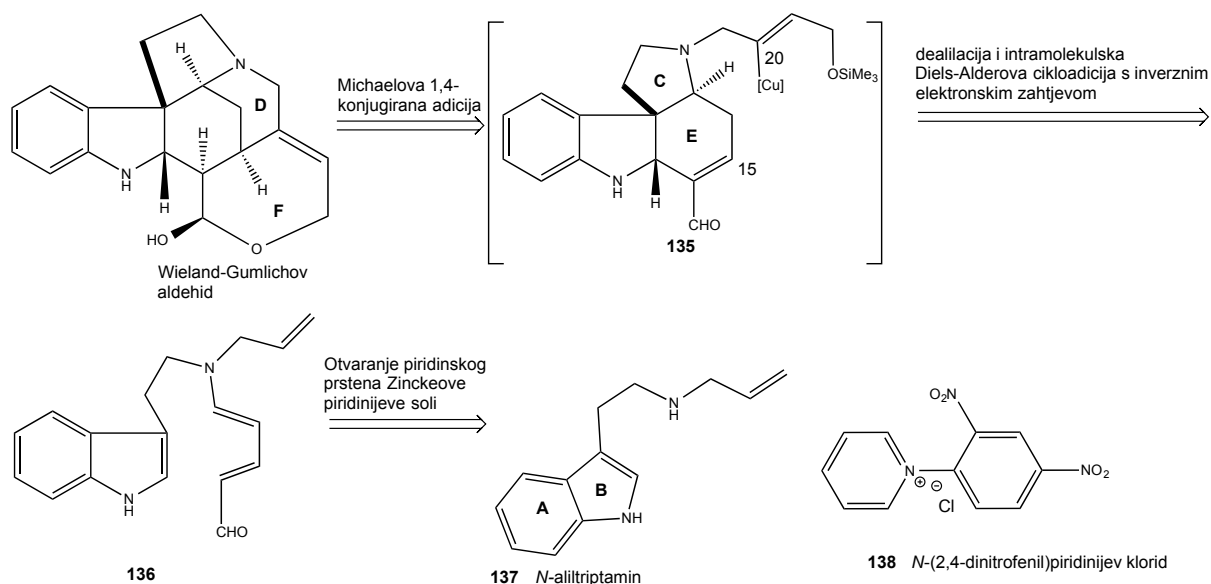
Nakon nastajanja kompleksnog *endo*-cikloadukta (slika 34) slijedi regioselektivna β -eliminacija metilselenida posredovana preko N1 dušika indolina. Lakoća izlaska metilselenida osigurala je regioselektivnost. Napad Boc skupinom zaštićenog N4 dušika Michaelovom adicijom na konjugiranu dvostruku vezu novonastalog prstena E daje prsten C s odgovarajućom stereokemijom. Zatim slijedi izomerizacija dvostruke veze katalizirana imidazolidinonskim iminom uz nastajanje spiroindolinske srži strihninskog kostura koji hidrolizom generira slobodni imidazolidinonski katalizator spreman za novi katalitički ciklus i zajednički prekursor, pirolo[2,3-*d*]karbazolni dienal (*e.e.* 97 %) **121**.³⁹



Slika 34. Shematski prikaz MacMillanovog organokatalitičkog ciklusa

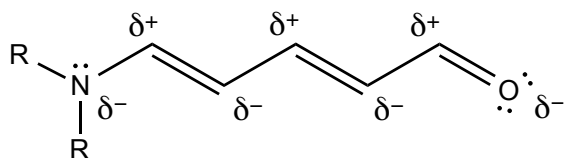
2.7. Vanderwal i suradnici (2011): Intramolekulska [4+2] cikloadicija Zinckeovog aldehida i indola

Vanderwal i suradnici razvili su najkraću formalnu totalnu sintezu strihnina od svega 9 koraka polazeći od Wieland-Gumlichovog aldehida kao posljednjeg međuprodukta. Kostur strihnina analiziran je koristeći uzastopne diskonekcije (slika 35). Nastajanje piperidinskog prstena D Wieland-Gumlichovog aldehida zamišljeno je intramolekulskom adicijom *Z*-butenilnog organobakrovog bočnog ogranka na elektronima osiromašenu konjugiranu vezu prstena E pirolo[2,3-*d*]karbazola **135** uz nastanak C15-C20 veze. Pirolokarbazol **135** dalje je pojednostavljen intramolekulskom bazno induciranom retro-Diels-Alderovom cikloadicijom s inverznim elektronskim zahtjevom Zinckeovog dienala **136** kao 4π komponente i indola kao 2π dienofila. U konačnici bi Zinckeov aldehyd **136** potekao iz *N*-aliltriptamina **137** i Zinckeove soli **138**. Sintetski gledano, Zinckeov aldehyd **136** bi nastao otvaranjem piridinskog prstena Zinckeovom reakcijom između **137** i **138**.



Slika 35. Shematski prikaz retrosintetske analize Wieland-Gumlichovog aldehida dobivenog Vanderwalovim sintetskim putem

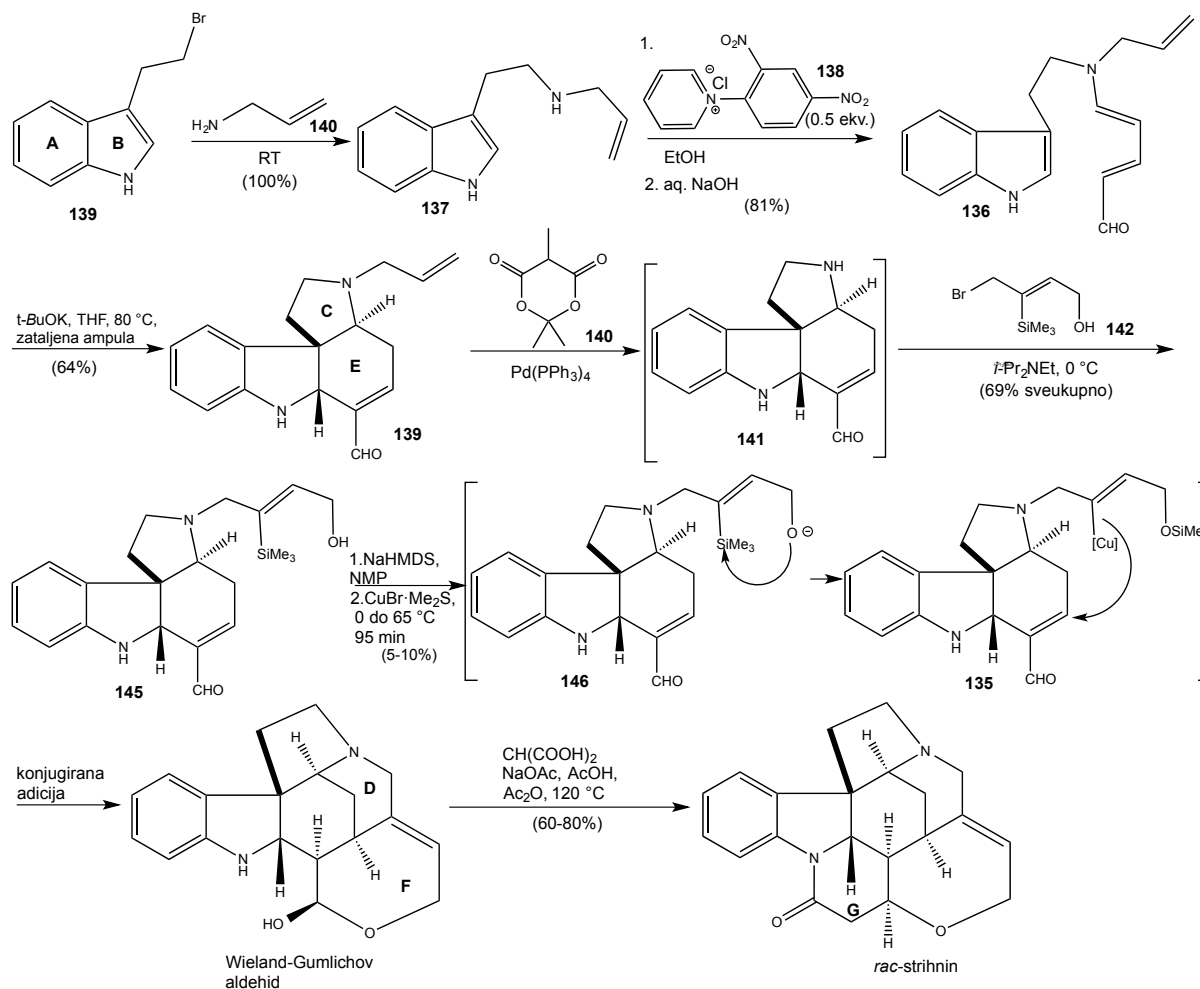
Sama sinteza imala je nekoliko izazova koji su morali biti savladani. Prvi je činjenica da su indoli stabilni aromatski heterociklički spojevi čiji su C2-C3 π -sustavi loši dienofili za [4+2] cikloadiciju. Drugi izazov bila je činjenica da su Zinckeovi aldehidi loši dieni u cikloadicijskim reakcijama što se može pripisati tzv. „push-pull“ stabilizaciji konjugiranih veza (slika 36). Ovi izazovi savladani su predlaganjem bazno inducirane Diels-Alderove cikloadicije uz korištenje kalijevog *tert*-butoksida u THF-u pri relativno visokoj temperaturi od 80 °C u zataljenoj ampuli. Sljedeći potencijalni problem bilo je ograničenje Zinckeove reakcije koja je efikasna jedino u slučaju elektronima bogatih sekundarnih amina. Budući da su korišteni bazični uvjeti i visoka temperatura u reakciji cikloadicije, N4 dušik morao se zaštititi skupinom otpornom na bazične uvjete te je uklanjanje iste trebalo biti neovisno o reduktivnim i/ili kiselim uvjetima. Nakon pozamašne pretrage podobnih skupina, ispostavilo se da se jedino *N*-alilnu skupinu moglo skinuti nakon reakcije.



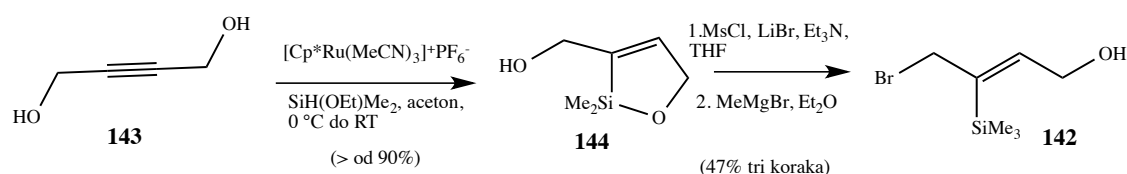
Slika 36. Prikaz „push-pull“ stabilizacije Zinckeovog aldehida (5-amino-2,4-dienal)

Sinteza je krenula iz komercijalno dostupnog *N*-aliltriptamina **137**, priređenog S_N2 reakcijom 3-(2-brometil)indola **139** i suviška alilamina **140** (slika 37). *N*-aliltriptamin **137** podvrgnut je standardnim uvjetima Zinckeove reakcije s *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinijevim kloridom **138** uz nastanak Zinckeovog aldehida **136**. Supstrat je zatim podvrgnut oštrim uvjetima pogodnim za bazno induciranu biciklizacijsku reakciju uz nastanak α,β -nezasićenog aldehida **139** te prstena C i E strihnina. Paladijem katalizirano dealiliranje uz korištenje metil-Meldrumove kiseline **140** i tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) dala je dealilirani N4 pirolokarbazol **141** koji je odmah podvrgnut djelovanju snažne baze i nestabilnom trifunkcionaliziranom vinilsilanskom intermedijeru **142** s elektrofilnim i nukleofilnim centrom koji su potrebni za alkiliranje atoma dušika na položaju 4 C prstena strihnina. Korištenjem trifunkcionaliziranog vinilsilana izbjegnuto je korištenje zaštitnih skupina, a samim time reduciran je broj koraka i povećan prinos. Metil-Meldrumova kiselina bila je potrebna kako bi spriječila nepoželjne reakcije alilnog fragmenta. Jedina mana bila je spora Knoevenagelova kondenzacija s α,β -nezasićenim aldehydним centrom, ali taj utjecaj je minimiziran zbog same voluminoznosti metil-Meldrumove kiseline te ograničenosti kiselih protona u istoj. Nestabilni vinilsilan **142** (slika 38) pripremljen je iz komercijalno dostupnog but-2-in-1,4-diola **143** korištenjem rutenijem katalizirane *trans*-hidrosililacije te preveden u siloksacikl **144** u visokom prinosu. Ova reakcija omogućila je zaštićivanje jedne hidroksilne skupine u obliku sililnog etera, dok je druga prevedena u mesilat pa u bromid. Korištenje metilmagnezijevog bromida uzrokovalo je kemoselektivno otvaranje siloksacikličkog prstena i nastajanje potrebnog *Z*-vinilsilana **142**. Nastali refunkcionalizirani terciarni amin **145** podvrgnut je djelovanju jake baze koja je generirala alkoksid **146** u polarnom kootapalu (*N*-metil-2-pirolidon) potrebnom za inicijaciju Brookove pregradnje, odnosno anionsku migraciju sililne skupine s ugljika na kisik u prisutnosti katalitičke količine baze, i pretpostavljenu transmetalaciju s bakrom uslijed dodatka Cu(I) soli. Nastala vinil-organobakrova vrsta **135** zatim ulazi u konjugiranu adiciju s α,β -nezasićenim aldehydom, uz nastanak piperidinskih prstena D i F strihnina. Laktolizacijom uslijed hidrolize sililnog etera nastaje Wieland-Gumlichov aldehyd. Izbor korištenja bakrovih soli uslijed generiranja vinil-bakrovih vrsta bio je logičan s obzirom da u samom supstratu postoji N-H indolinski proton te osjetljiva aldehydna skupina zbog kojih bi korištenje reaktivnijih organometalnih vrsta (npr. organolitijevih) dovelo do nepoželjnih reakcija. Izrazito loše iskorištenje kaskade reakcija pregradnje i konjugirane adicije moglo bi se pripisati mnogobrojnim kiselim protonima u

supstratu i/ili produktu koji bi reagirali sa slabim organokupratom i rezultirali nepoželjnim i ireverzibilnim reakcijama. Nastali Wieland-Gumlichov aldehyd u konačnici je preveden u racemičnu smjesu strihnina poznatim korakom kondenzacije s malonskom kiselinom pri čemu je prinos cjeloukupnog puta bio 2-3 %.^{19,20,40-42}



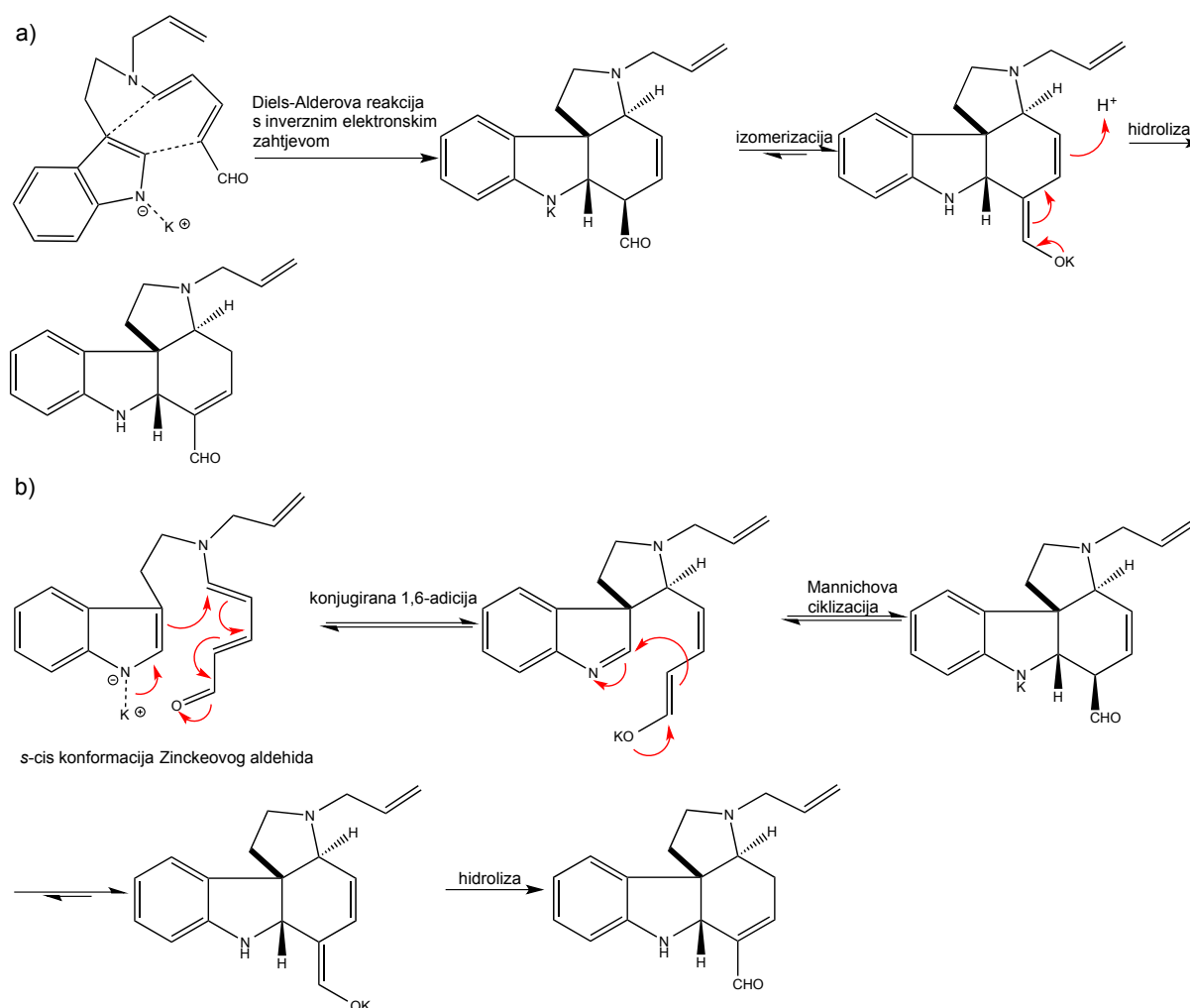
Slika 37. Shematski prikaz Vanderwalove sinteze strihnina



Slika 38. Shematski prikaz sinteze trifunkcionaliziranog Z-vinilsilanskog fragmenta

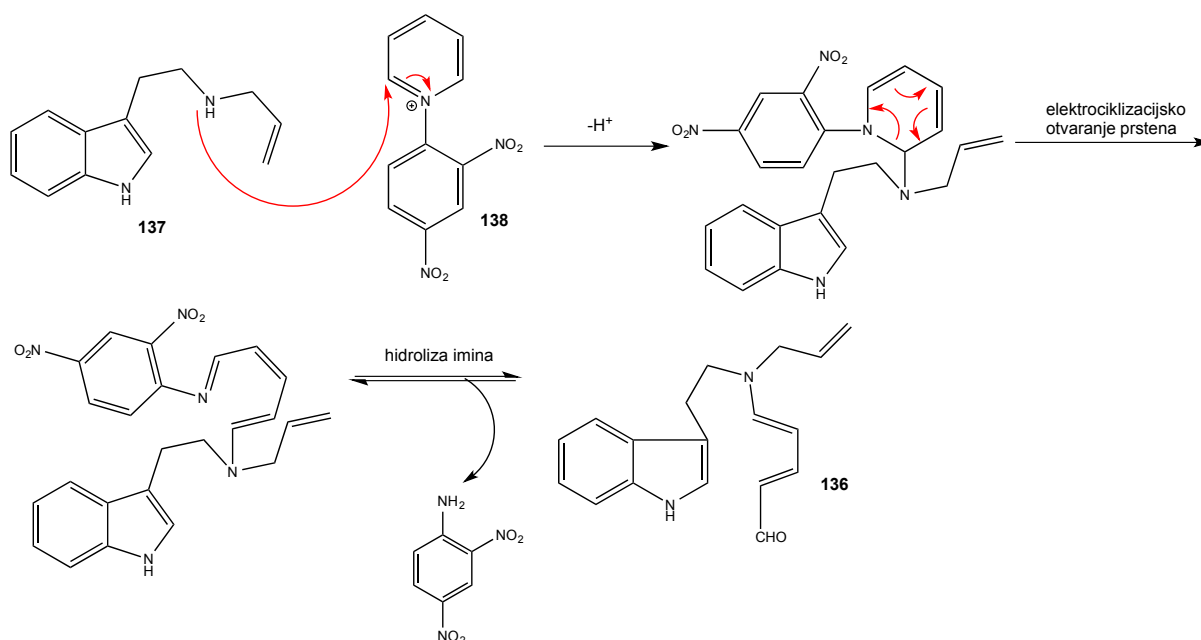
Pretpostavljeni mehanizam bazno inducirane cikloadicije u pripravi aldehyda **139** moguć je korištenjem usklađenog i postepenog modela. U usklađenom modelu (slika 39a) dolazi do Diels-Alderove reakcije s inverznim elektronskim zahtjevom reakcije između deprotoniranog

indola i diena (Zinckeovog aldehida). Gubitak konjugacije sustava između indolnog dušikovitog nepodijeljenog elektronskog para i dienala (Zinckeovog aldehida) moguć je zbog termičkih uvjeta same cikloadicije. U tom slučaju bi dušik služio samo kao elektron-odvlačeća skupina što bi dodatno pogodovalo Diels-Alderovoj reakciji s inverznim elektronskim zahtjevom. Novonastali šesteročlani prsten izomerizirao bi u stabilniji dienolatni izomer uslijed regeneracije konjugacije. Hidrolizom dienolata nastao bi opaženi produkt cikloadicije. U postepenom modelu (slika 39b) Zinckeov aldehyd bi također morao poprimiti *s-cis* konformaciju kako bi se generirala potrebna geometrija dvostruke veze. Nakon Michaelove 1,6-konjugirane adicije, novonastali dienolat intramolekulskom Mannichovom ciklizacijom dao bi nekonjugirani izomer kao i u usklađenom modelu te bi uslijed izomerizacije i hidrolize nastao opaženi produkt cikloadicije.⁴²



Slika 39. Shematski prikaz a) usklađenog modela i b) postepenog modela bazno inducirane cikloadicije

Ključni korak u Vanderwalovoj sintezi jest otvaranje piridinskog prstena Zinckeove soli (*N*-(2,4-dinitrofenil)piridinijev klorid) i generiranja Zinckeovog aldehida (5-amino-2,4-dienala) uslijed bazične hidrolize imina (slika 40). Sam mehanizam započinje nukleofilnim napadom sekundarnog amina supstrata u *ortho*-položaj piridinijeve soli, nakon čega slijedi elektrociklizijsko otvaranje prstena i generiranje imina koji u bazičnim uvjetima pribjegava hidrolizi čime se generira Zinckeov aldehyd.



Slika 40. Shematski prikaz mehanizma Zinckeove reakcije

§ 3. ZAKLJUČAK

Nakon Woodwardove sinteze (-)-strihnina u totalnoj sintezi te sintetskoj organskoj kemiji općenito primijećeni su brojni pozitivni trendovi. Moderne reakcije (npr. Heckova i Stilleova reakcija) omogućile su kemičarima sintezu kompleksnih spojeva. Napredne analitičke tehnike i alati, posebice NMR spektroskopija, uvelike su olakšale identifikaciju i izolaciju prirodnih spojeva.

Upravo su zbog prethodno navedenih reakcija i tehnika kemičari mogli skratiti broj koraka u sintezama (-)-strihnina (Macmillan, 12 koraka) i (\pm)-strihnina (Vanderwal, 9 koraka). Prinos samih sinteza postupno se povećavao kroz povijest pa tako sve sinteze u ovom radu osim Magnusove i Woodwardove imaju prinos jednak ili viši od 2 % (tablica 1), pri čemu Rawalova sinteza ima najviši prinos (10 %).

Od iznimne su važnosti bile prethodno utemeljene ili novootkrivene kemijske transformacije korištene u sintezama. Moć kemije iminijevog iona prisutna je u nekoliko sinteza: (i) Woodward (Pictet-Spenglerova reakcija iskorištena za konstrukciju C prstena), (ii) Magnus (transanularna oksidativna ciklizacija upotrebljena za istovremeno nastajanje C i E prstena) te (iii) Overman i Kuehne (tandemni slijed [3,3] sigmatropne pregradnje/intramolekulske Mannichove reakcije za istovremeno zatvaranje C i E prstena). Paladijem katalizirane reakcije unakrsnog sprežanja pokazale su se korisnim u: (i) MacMillanovoj i Rawalovoj sintezi (intramolekulska Heckova reakcija za izgradnju prstena D) te (ii) Overmanovoj sintezi (dvije C-C veze nastale Stilleovim karbonilativnim sprežanjem i Tsuji-Trost alilacijom te jedna C-Sn veza nastala Pd-kataliziranom stanilacijom). Konačno, uporaba asimetričnih reakcija (Overmanova enantioselektivna enzimaska hidroliza i MacMillanov organokatalitički ciklus) u enantioselektivnim sintezama omogućilo je sintetskim kemičarima dobivanje ključnih međuprodukata s visokom optičkom čistoćom.

Iako je poznato devetnaest totalnih sinteza, strihnin dandanas ostaje izazovna meta sintetskim organskim kemičarima koja otvara mogućnosti prema novim i sofisticiranijim reakcijama u svrhu dodatnog skraćivanja ukupnog broja koraka te povećanja prinosa same sinteze.²⁰

Tablica 1. Sažetak odabranih totalnih sinteza strihnina opisanih u ovom radu

Glavni autor	Godina	Ciljna molekula	Broj koraka	Prinos/%	Redoslijed nastajanja prstenova
Woodward	1954.	(-)-strihnin	29	0,0002	A → AB → ABC → ABCG → ABCEG → ABCDEG → CM
Magnus	1992.	(-)-strihnin	27	0,03	AB → ABD → ABCDE → ABCDEF → CM
Overman	1993.	(-)-strihnin	25	3	A → AD → ACDE → ABCDE → ABCDEF → CM
Rawal	1994.	(±)-strihnin	15	10	A → AC → ABCE → ABCEG → ABCDEG → CM
Kuehne	1998.	(-)-strihnin	24	4	AB → ABCE → ABCDE → ABCDEF → CM
MacMillan	2011.	(-)-strihnin	12	6	AB → ABCE → ABCDEF → CM
Vanderwal	2011.	(±)-strihnin	9	2,3	AB → ABCE → ABCDEF → CM

§ 4. POPIS KRATICA

1-Nap	1-naftilna skupina
Ac	acetilna skupina
Ar	arilna skupina
Bn	benzilna skupina
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonilna skupina
BOP-Cl	bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfinski klorid
Bu	butilna skupina
Cp*	pentametilciklopentadienil
dba	dibenzilidenacetone
DCC	<i>N,N'</i> -dicikloheksilkarbodiimid
DCE	1,2-dikloretoan
DCM	diklorometan
DMAP	4-(<i>N,N'</i> -dimetilamino)piridin
DIBAL-H	diizobutilaluminijev hidrid
DME	dimetil-eter
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridin
E1	eliminacija prvog reda
<i>e.e.</i>	enantiomerni višak (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
EEAC	acetilkolinesteraza izolirana iz električne jegulje
Et	etilna skupina
GlyRs	glicinski receptori
KHMDS	kalijev heksametilidisilazan
LDA	litijev diizopropilamid
LG	izlazna skupina (engl. <i>leaving group</i>)
L-selektrid	litijev tri- <i>sec</i> -butilborhidrid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -klorperbenzojeva kiselina

Me	metilna skupina
Ms	metansulfonilna skupina
NaHMDS	natrijev heksametildisilazan
NCS	<i>N</i> -klorosukcinimid
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidon
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
Nu	nukleofil
Ph	fenilna skupina
PMB	<i>para</i> -metoksibenzilna skupina
PPA	polifosforna kiselina
pyr	piridin
RT	sobna temperatura (engl. <i>room temperature</i>)
S _N 1	nukleofilna supstitucija prvog reda
S _N 2	nukleofilna supstitucija drugog reda
TBA	tribromoctena kiselina
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilamonijev fluorid
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililna skupina
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilna skupina
Tf	trifluormetansulfonilna skupina
TFA	trifluoroctena kiselina
TFAA	anhidrid trifluoroctene kiseline
THF	tetrahidrofuran
TIPS	triizopropilsililna skupina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidin
TMS	trimetilsililna skupina
Triton-B	benziltrimetilamonijev hidroksid
Troc	trikloretoksikarbonilna skupina
Ts	<i>para</i> -toluensulfonilna skupina (tosilna skupina)

§ 5. LITERATURNI IZVORI

1. I. E. Markó, *Science* **294** (2001) 1842-1843.
2. K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. A.* **470** (2014) 1-7.
3. J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **100** (2000) 3455-3458.
4. D. H. Dawood, *Towards the synthesis of monoterpene indole alkaloids of the aspidospermatan and strychnan type*, Doktorski rad, Sveučilište u Bordeauxu I, 2010, str. 9-15.
5. https://www.chemistryviews.org/details/ezone/8092401/Strychnine_From_Isolation_to_Total_Synthesis__Part_3.html (datum pristupa 17. svibnja 2020.)
6. G. L. Patrick, *An Introduction To Medicinal Chemistry*, 5th edition, Oxford University Press, New York, 2013, str. 199.
7. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002, str. 291-292.
8. S. K. Talapatra, B. Talapatra, *Chemistry of Plant Natural Products*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2015, str. 891-893.
9. J. E. Saxton, *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Indole, Part Four, The Monoterpene Indole Alkaloids, Volume 25*, John Wiley & Sons, Kanada, 1983, str. 294-296.
10. J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 4289-4292.
11. V. Prelog, J. Battegay, W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta* **31** (1948) 2244-2246.
12. https://en.wikipedia.org/wiki/Wieland-Gumlich_aldehyde (datum pristupa 15. kolovoza 2020.)
13. R. H. F. Manske, *The Alkaloids: Chemistry and Physiology. Volume 8, Indole Alkaloids*, Academic press, New York, 1965, str. 605-607.
14. A. Hulita, *Reaktor Ideja* **4** (2019) 23.
15. B. Uhlik, *Kem. Ind.* **61** (2012) A1193-A1195.
16. X. Huang, H. Chen, K. Michelsen, S. Schneider, P. L. Shaffer, *Nature* **526** (2015) 277-280.
17. <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/syntheses/#strychnine-woodward> (datum pristupa 25. travnja 2020.)
18. <https://synarchive.com/syn/10> (datum pristupa 25. travnja 2020.)

19. J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **100** (2000) 3458-3475.
20. J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 4292-4308.
21. R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 4749-4751.
22. R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **19** (1963) 247-288.
23. <https://synarchive.com/syn/162> (datum pristupa 28. travnja 2020.)
24. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 4403-4405.
25. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 8116-8129.
26. <https://synarchive.com/syn/11> (datum pristupa 20. svibnja 2020.)
27. S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 9293-9294.
28. S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 5776-5788.
29. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Second edition, Oxford University Press, New York, 2012, str. 513-514.
30. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/tsuji-trost-reaction.shtm> (datum pristupa 20. svibnja 2020.)
31. <https://synarchive.com/syn/157> (datum pristupa 14. lipnja 2020.)
32. V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 3030-3031.
33. V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 2685-2686.
34. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Second edition, Oxford University Press, New York, 2012, str. 598.
35. <https://synarchive.com/syn/166> (datum pristupa 17. lipnja 2020.)
36. M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 7490-7497.
37. M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 9427-9433.
38. <https://synarchive.com/syn/170> (datum pristupa 17. srpnja 2020.)
39. S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **475** (2011) 183-188.
40. <https://synarchive.com/syn/161> (datum pristupa 20. srpnja 2020.)
41. D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2** (2011) 649-651.
42. D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 17-46.