

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Chemie
Organická chemie



Bc. Marek Humpl

Využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantiomerně čistých laktamů

Preparation of enantiomerically pure lactams based on the organocatalysis

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel:

RNDr. Jan Veselý, PhD.

Praha, 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 21.5.2012

Podpis

Název práce: Využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantiomerně čistých laktamů

Anotace: Práce je zaměřena na přípravu vybraných β -laktamů s využitím klasických i organokatalytických asymetrických syntéz a dále na využití metateze pro syntézu β -laktamů typu Ezetimibu.

Klíčová slova: Syntéza β -laktamů, asymetrická syntéza, organokatalýza, metateze olefinů, Ezetimib

Title: Preparation of enantiomerically pure lactams based on the organocatalysis

Annotation: The thesis is focused on the synthesis of selected β -lactams with application of classical and also organocatalytic asymmetric syntheses and to application of olefin metathesis for the synthesis of Ezetimibe-type β -lactams.

Keywords: β -Lactam syntheses, asymmetric syntheses, organocatalysis, olefin metathesis, Ezetimibe

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli RNDr. Janu Veselému, PhD. za odborné vedení, pomoc a trpělivost po celou dobu mé diplomové práce. Můj dík patří i celému veselému kolektivu laboratoře 141 za motivující a příjemné pracovní prostředí. Děkuji celému kolektivu také za pomoc při HPLC chromatografiích a vytváření četných humorných situací.

Děkuji Mgr. Simoně Hybelbaurové, PhD. za změření některých spekter. Děkuji dále RNDr. Mgr. Martinu Poprovi za změření IČ spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí, RNDr. Martinu Štíchovi a kolektivu laboratoře hmotnostní spektrometrie ÚOCHB AV ČR za naměření MS spekter. Děkuji své rodině a všem blízkým za podporu během celého studia.

Abstrakt

Tato diplomová práce pojednává o různých metodách enantioselektivní přípravy β -laktamů s důrazem na organokatalytické metody. Různými katalytickými přístupy byly připraveny nové β -laktamy. Byly úspěšně provedeny metateze olefinů s 3-methyliden- β -laktamy a bylo ověřeno, že je metatezemi těchto látek s olefiny možné připravovat biologicky aktivní β -laktamy typu Ezetimibu.

Abstract

Different catalytic approaches have been applied to new β -lactams preparations. olefin metathesis has been successfully performed with 3- β -methylidene- β -lactams. It was verified that 3- β -methylidene- β -lactams olefin metathesis is applicable to preparation of biologically active β -lactam of Ezetimibe-type.

O

SEZNAM ZKRATEK.....	8
1. ÚVOD.....	9
1.1 Organická syntéza.....	9
1.2. Asymetrická syntéza.....	10
1.3. β -Laktamy.....	13
1.3.1. Příprava β -Laktamů.....	14
1.4. Metateze olefinů.....	22
2. CÍLE PRÁCE.....	25
3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	26
3.1. Příprava β -Laktamů.....	26
3.2 Metateze.....	38
3.3. Příprava prekurzoru Ezetimibu.....	41
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	42
5. ZÁVĚR.....	60
6. POUŽITÁ LITERATURA.....	61

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
Cod	cyklookta-1,5-dien
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCM	dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
ee	enantiomerní přebytek
ESI	elektronová sprejová ionizace
Et	ethyl
FDA	US Food and Drug Administration
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IČ	infračervená spektroskopie
L	ligand
LDA	<i>N, N</i> -diisopropylamid lithný
LT	laboratorní teplota
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
MsCl	methansulfonylchlorid
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
PTC	katalýza fázového přenosu
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TON	total turnover number, počet reakčních obrátů

1. Úvod

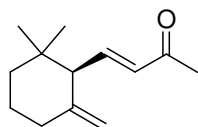
1.1 Organická syntéza

Organická syntéza je nedílnou částí organické chemie. Využívá empirické poznatky a na jejich bázi formulované teorie a třídí je do logického systému, který do dnešní doby umožnil syntézu desítek milionů organických látek, které nemají v přírodě obdoby a jsou zhmotněným produktem lidského myšlení a představivosti.

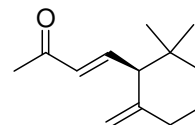
Exponenciální rozvoj vědy a techniky rozšiřuje i možnosti organické syntézy, rozšiřuje se základna komerčně dostupných látek, jsou vyvíjeny nové, selektivnější reagenty; dříve nekonvenční techniky, jako reakce v mikrovlnném poli, použití ultrazvuku či systémy pro kombinatoriální chemii jsou dnes zcela běžné. Na druhé straně stoupají nároky na syntézu nových látek se stále přesněji definovanými vlastnostmi, je kladen důraz na atomovou ekonomii procesů, na ekologickou nezávadnost reagentů. Procesy, které povedou k tvorbě co možno nejčistších látek za využití co nejmenšího počtu syntetických kroků a s nejvyšším výtěžkem však budou v centru zájmu organické syntézy vždy.

Čistota se však netýká jen obsahu různorodých chemických nečistot, ale i obsahu isomerů, které se liší svou konfigurací na centrech chiralit. Zvláště důležitým případem jsou enantiomery – isomery, které se od sebe liší opačnou konfigurací na všech centrech chiralit.

Vlastnosti jednotlivých enantiomerů jsou v achirálním prostředí nerozlišitelné a enantiomery jsou v achirálním prostředí neseparovatelné. Veškeré živé organismy však představují prostředí chirální a jednotlivé enantiomery s ním interagují různě, což má za následky například rozdílné fyziologické účinky těchto isomerů. Příkladem jsou enantiomery γ -methyl iononu na obrázku 1. *S* enantiomer má typickou fialkovou vůni a *R* enantiomer voní ananasově¹:



(-)-(6*R*)- γ -n-methylionon



(+)-(6*S*)- γ -n-methylionon

Obrázek 1: Odlišná vůně enantiomerů γ -methyl iononu.

Rozdílné chování enantiomerů v chirálním prostředí živých organismů je důvodem zájmu o přípravu enantiomerně čistých látek. V roce 2006 bylo 80% léčivých látek, schválených FDA chirálních a 75% z nich bylo enantiomerně čistých². Chirálně čisté látky jsou dále využívány například v potravinářské chemii, parfumerii, v chemii pesticidů.

Enantiomerně čisté látky můžeme připravit více způsoby, jednou z možností je připravit racemickou směs enantiomerů a enantiomerně čisté látky z nich získat resoluční, nebo můžeme využít dynamicko-kinetickou asymetrickou transformaci³ racemátu či resoluční racemátu s využitím jeho metabolisace mikroorganismy či přímo enzymy⁴.

Zcela jiný koncept nabízí syntéza enantiomerně čistých látek, zvaná asymetrická či enantioselektivní syntéza.

1.2 Asymetrická syntéza

Je oborem organické syntézy, který si klade za cíl přímou přípravu enantiomerně čistých či alespoň obohacených látek bez potřeby separace racemátu a tedy čistě synteticky.

Pro dosažení tohoto cíle je zapotřebí, aby syntéza byla konána v chirálním prostředí. To se obvykle zabezpečuje prováděním reakcí s chirálním substrátem, chirálním činidlem, nebo se reakce provádí v chirálním rozpouštědle, ale především a prakticky dominantně se využívá syntéz s chirálními katalyzátory. Chirálních katalyzátorů je více typů.

Enzymy patří mezi nejefektivnější katalyzátory asymetrických syntéz vůbec, co se týče jak reakčních rychlostí, tak i TON a nacházejí uplatnění i v průmyslu⁵.

Katalyzátory kovové (organokovové sloučeniny, kovové soli, komplexy) patří mezi nejlépe prostudované katalyzátory s širokým uplatněním v průmyslu, zejména farmaceutickém, při syntéze chirálních látek. Příkladem je syntéza protizánětlivého léčiva (*S*)-Naproxenu, pro který byla firmou DuPont vyvinuta metoda využívající katalyzátor na bázi niklu s chirálním sacharidovým ligandem⁶:

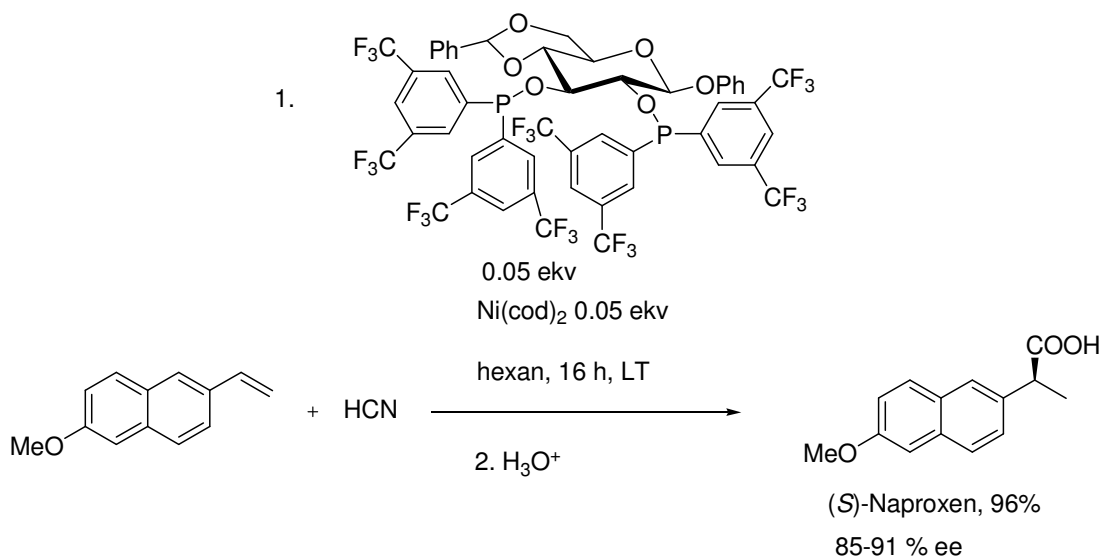


Schéma 1: Syntéza (S)-Naproxenu s využitím enantioselektivní katalytické hydrokyanace.

Organokatalyzátory jsou malé organické molekuly, obsahující často heteroatomy jako O, N, S, P, schopné katalyzovat chemické reakce. Největší rozmach zažívají v současné době. Asymetrická organokatalýza umožňuje provádět celé spektrum reakcí, probíhajících za mírných podmínek, bez přítomnosti těžkého kovu, reakce jsou tolerantní k vodě a kyslíku, organokatalyzátory bývají dobře dostupné a málo toxické. Organokatalyzátory v asymetrické syntéze vhodně doplňují enzymy i kovové katalyzátory.

Příkladem aplikace asymetrické organokatalýzy je syntéza opticky aktivních *N*-Boc- α -alkyliden- β -aminoaldehydů, využívaných v syntézách farmak, za pomoci aza-Baylisovy–Hillmanovy reakce⁷:

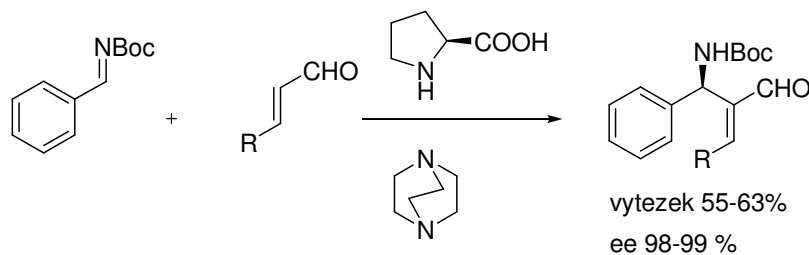


Schéma 2: Syntéza α -alkyliden- β -aminoaldehydů.

Aza-Morita-Baylis–Hillmanova reakce je reakce elektronově deficitního alkenů s iminem za přítomnosti nukleofilu; jejím produktem je allylický amin. Pro reakci terc.butyl-benzyliden karbamátu katalyzovanou (S)-prolinem za přítomnosti DABCO coby nukleofilu (schéma 2) byl navržen následující mechanismus:

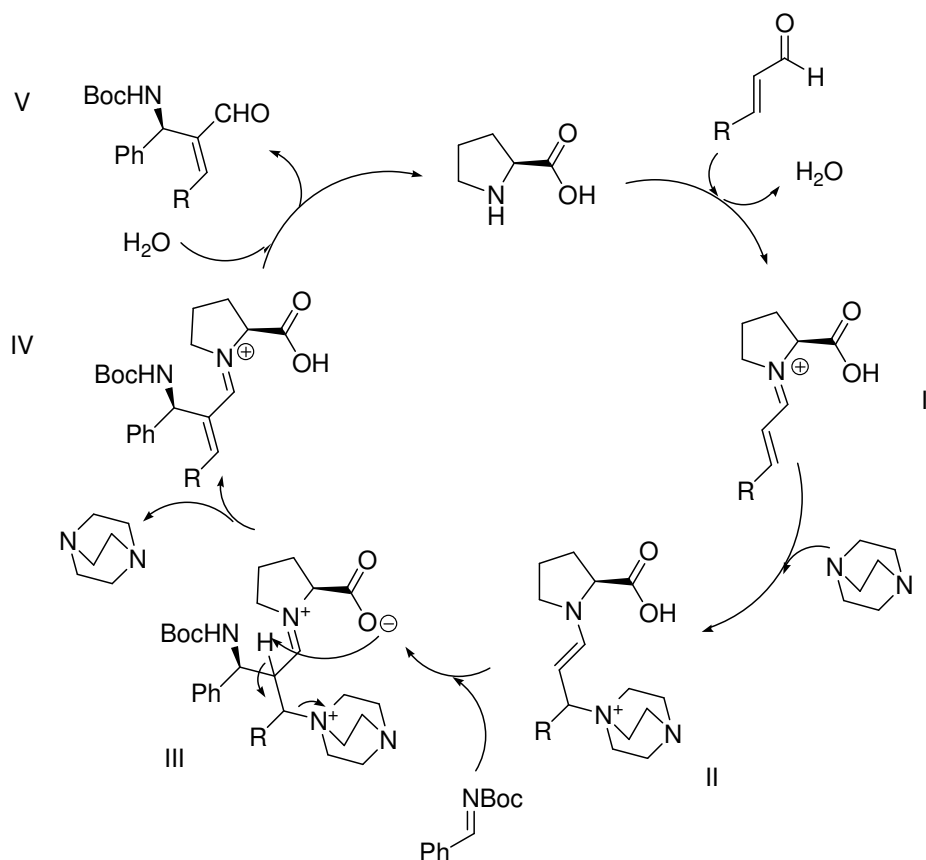


Schéma 3: Možný mechanismus aza-MBH reakce při vzniku *N*-Boc- α -alkyliden- β -aminoaldehydů.

Reakce katalyzátoru - (*S*)-prolinu s α,β -nenasyceným aldehydem vede po odštěpení vody ke vzniku iminiového intermediátu (I). Ten je atakován nukleofilem (DABCO) za vzniku enaminového intermediátu (II). Enaminový intermediát (II) dále atakuje *tert*-butyl-benzyliden karbamát, což je chráněný iminový derivát, za vzniku intermediátu (III). Následná eliminace β -vodíku za odštěpení DABCO vede ke vzniku iminiového intermediátu (IV), který hydrolýzou poskytuje produkt (V) za uvolnění (*S*)-prolinu, který dále vstupuje do katalytického cyklu.

1.3 β -Laktamy

β -Laktamy, azetidín-2-ony, patří mezi nejintenzivněji studované heterocyklické sloučeniny vůbec⁸. Azetidín-2-onový skelet patří totiž mezi základní farmakoforovou skupinu celé řady farmakologicky aktivních látek a léčiv:

Antibiotika

Inhibitory β -laktamázy

Tuberkulostatika

Inhibitory absorpce cholesterolu

Inhibitory tryptázy a chymázy

Inhibitory thrombinu

Inhibitory lidské leukocytové elastázy

Inhibitory lidských cytomegalovirů

Inhibitory cystein proteázy cathepsinu K

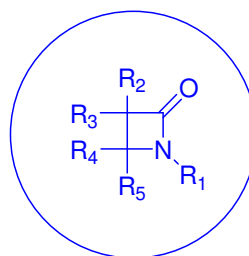
Antidiabetika

Protizánělivá léčiva a analgetika

Kancerostatika

Agonisté vasopressinu VIa

Antiparkinsonika



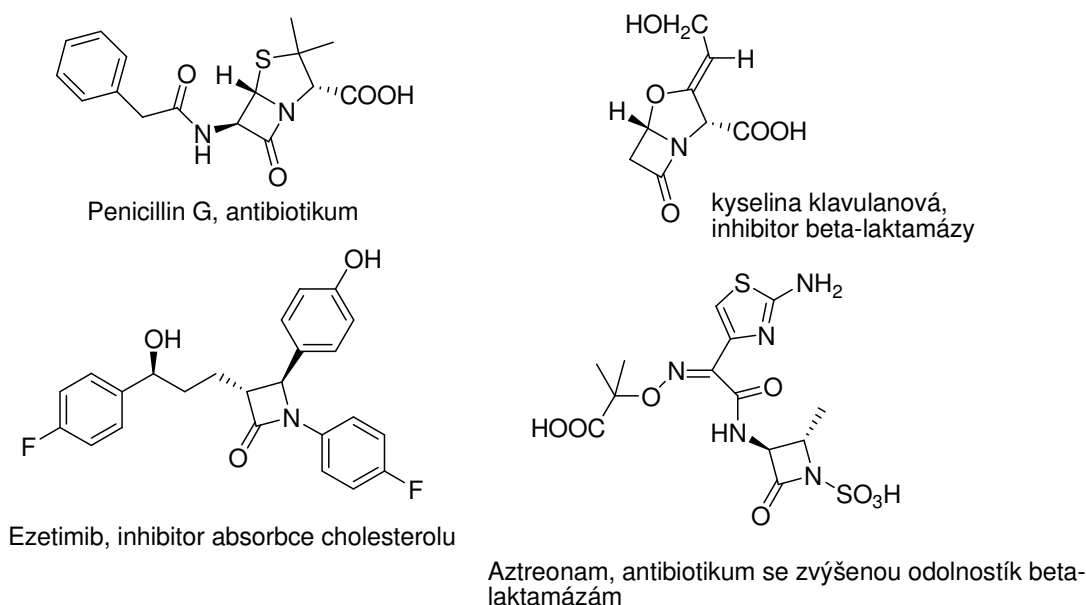
Obrázek 2: Široký farmakologický profil β -laktamů.

β -Laktamová antibiotika do roku 2003 tvořila 65% veškerých na trhu dostupných antibiotik⁹ a představují širokou škálu β -laktamových derivátů, od přírodního penicillinu G až po moderní Aztreonam. Tato antibiotika inhibují syntézu peptidoglykanu v buněčných stěnách bakterií. Problémem je vznik rezistence bakterií na β -laktamová antibiotika tvorbou enzymu β -laktamázy, kterým tato antibiotika hydrolyzují a tím pádem zneškodňují, což s sebou nese důsledky pro farmakoterapii¹⁰. Jedním z řešení je podávání inhibitorů β -laktamázy společně s antibiotikem.

Široce využívaným inhibitorem β -laktamázy je například klavulanová kyselina s β -laktamovou strukturou, která byla izolována z plísně *Streptomyces clavuligerus*¹¹. Mezi poněkud omezené další možnosti, jak zabránit znehodnocení antibiotika v organismu, je

derivatizace β -laktamové struktury u antibiotika Aztreonamu, který je zároveň inhibitorem β -laktamázy¹².

Další třídou léčiv na bázi laktamů představují inhibitory absorpce cholesterolu, které snižují jeho vstřebávání v tenkém střevě. Jejich zástupcem je Ezetimib, který pod názvem Zetia v roce 2009 tvořil v USA 42. nejprodávanější léčivo¹³, ačkoliv výsledky klinických studií ukazují na jisté nedostatky tohoto léčiva¹⁴. Na obrázku 3 jsou uvedeny příklady klinicky využívaných β -laktamů:



Obrázek 3: Příklady klinicky využívaných β -laktamů.

1.3.1 Příprava beta laktamů

Vzhledem k důležitosti β -laktamů bylo vyvinuto značné úsilí o různé metody přípravy azetidín-2-onového skeletu a tyto metodiky jsou předmětem řady přehledných článků¹⁵. Mezi nejdůležitější metody patří zejména Staudingerova syntéza, Gilmanova-Speeterova reakce, Kinugasova reakce a další metody, založené zejména na cyklisaci β -aminokyselin.

Staudingerova syntéza

Staudingerova syntéza je formálně [2+2] cykloadiční reakcí ketenů s iminy bez přítomnosti katalyzátoru, která vede přímo k β -laktamům. Tato reakce byla poprvé popsána Staudingerem v roce 1907¹⁶ a patří mezi nejčastěji využívané metody přípravy β -laktamů. Ačkoliv jde o

reakci široce studovanou a využívanou, její mechanismus je předmětem četných dohadů¹⁷. Jako nejlepší se v současné době jeví dvoukroková přeměna, která je znázorněna na schématu 4. Imin s ketenem nejprve poskytne zwitteriony (**I**, **II**), jejichž existence byla potvrzena za nízkých teplot spektroskopicky pomocí IČ¹⁸. Ionty **I**, **II** poté cyklizují na výsledný β-laktam. Níže uvedené reakční schéma představuje zároveň 1. Staudingerovou syntézu, která z difenylketenu a benzalanilinu poskytla 1,3,3,4-tetrafenylazetidín-2-on.

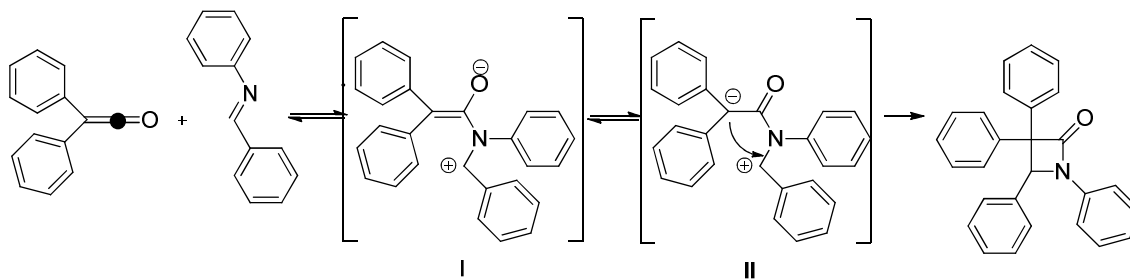


Schéma 4: Reakční mechanismus 1. Staudingerovy syntézy

Při reakci iminu s nesymetricky substituovaným ketenem dochází k preferenční tvorbě *cis* či *trans* β-laktamů a to v závislosti na elektronických vlivech ketenových a iminových substituentů¹⁹. Zavírání azetidionového cyklu je pravděpodobně intramolekulární nukleofilní adice enolátu na iminovou skupinu a jako taková je ovlivněna elektronickými efekty substituentů: Elektronakceptorní či jen slabě elektrondonorní skupiny na ketenu a zároveň elektrondonorní iminové substituenty způsobují zpomalení tvorby azetidín-2-onového kruhu za vzniku *trans* uspořádání. Naopak silně elektrondonorní substituenty na ketenu a elektronakceptorní substituenty na iminu vedou k rychlému vzniku *cis* azetidín-2-onového kruhu.

Příkladem využití Staudingerovy syntézy je příprava meziprojektu syntézy Ezetimibu, kdy vlastní nesymetrický keten je generován *in situ* z chloridu kyseliny a přítomné báze-tributylaminu v toluenovém roztoku²⁰:

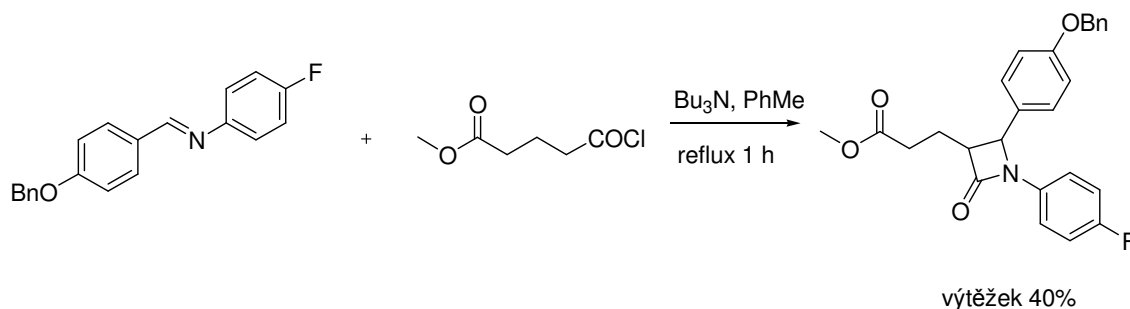


Schéma 5: příprava intermediátu syntézy Ezetimibu

Asymetrické verze Staudingerovy syntézy umožňují využít jak syntézu s dočasnou chirální skupinou v molekule ketenu či iminu, tak i asymetrické syntézy s chirálním organokatalyzátorem. Nejčastějšími organokatalyzátory jsou chirální heterocyklické karbeny, které vznikají in situ z prekursoru karbenu (triazoliové soli) a přítomné báze. Pro ilustraci je na schématu 6 znázorněna syntéza *N*-Boc- β -laktamu z Boc-iminu a ethyl-fenylketenu za katalýzy triazoliovou solí, která s přítomným uhličitánem cesným poskytne příslušný karben²¹, mechanismus je rovněž navržen. Atakem karbenu na keten vzniká zwitterion **I**, na který se aduje Boc-imin a dochází k cyklizaci na příslušný *N*-Boc- β -laktam.

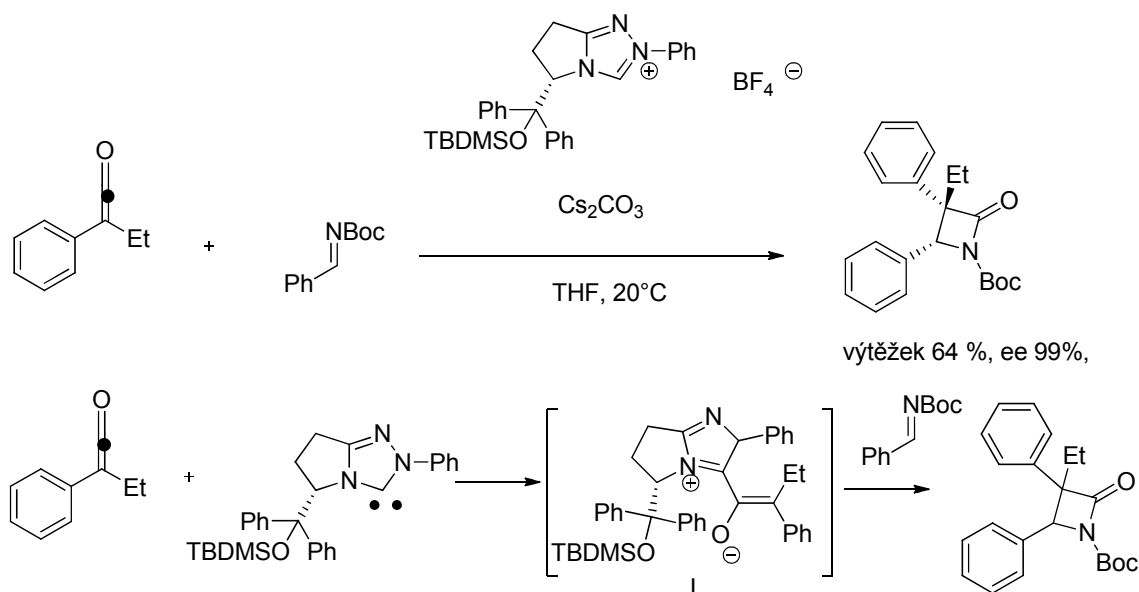


Schéma 6: Využití organokatalýzy karbenem pro enantioselektivní přípravu *N*-Boc- β -laktamu a navržený mechanismus

Kinugasova reakce

Kinugasova reakce je původně reakce, kdy fenylacetylid měďný v pyridinovém roztoku s *C*, *N*-difenylnitrony poskytuje v inertní atmosféře β -laktamy²²:

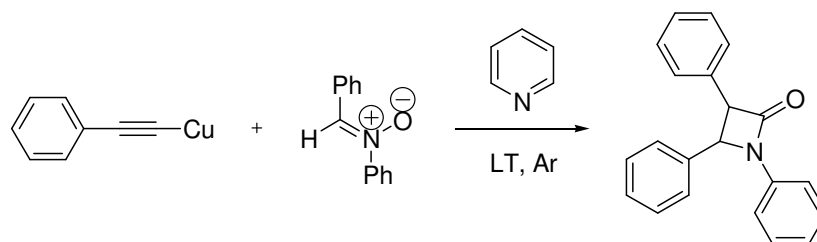


Schéma 7: Kinugasova reakce

Tato reakce byla popsána Kinugasou a Hashimotou v roce 1972. Šlo o první případ reakce *C*, *N*-difenylnitronu s alkynem, která nevedla ke vzniku očekávaného isoxazolinového či pyrrolindionového skeletu, avšak k β -laktamu, který nutně musel vzniknout přesmykem za účasti měďných iontů, bez kterých reakce tímto směrem neprobíhala. Reakce probíhala za laboratorní teploty a během relativně krátké doby, obvykle 30-60 minut a izolované výtěžky dosahovaly 50-60 %. Reakci je od té doby věnována stále větší pozornost²³.

Výzkumem mechanismu Kinugasovy reakce acetylidů měďných s *C*, *N*-difenylnitrony s využitím značené vody – D₂O, a H₂¹⁸O se zabývali Ding and Irwin v práci²⁴ publikované v roce 1976. Bylo zjištěno, že v produktu není ¹⁸O, karbonylový kyslík β -laktamu tedy pochází z výchozího nitronu. Dále bylo zjištěno, že proton v α -poloze k laktamovému karbonylu pochází z rozpouštědla – v produktu byl v α -poloze ke karbonylu přítomen ²H.

S využitím známé schopnosti alkynů podléhat [3+2] cykloadicím s nitrony a vzhledem k výše uvedeným poznatkům Ding a Irwin navrhli následující mechanismus Kinugasovy reakce, znázorněný na schématu 8.

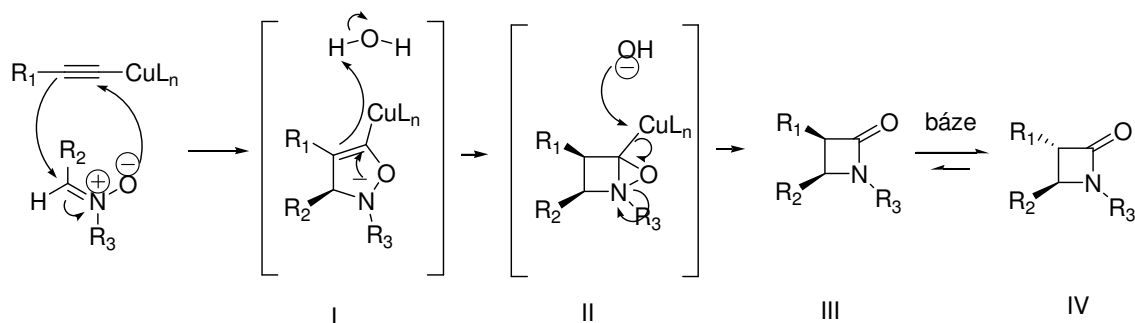


Schéma 8: Navržený mechanismus Kinugasovy reakce.

Regioselektivní [3+2] cykloadice acetylidu měďného s nitronem vede ke vzniku heterocyklického intermediátu (I). Ten se přesmykuje a protonizuje na stericky nejnáročnějším místě za vzniku *cis*-intermediátu (II). Ten podléhá ataku hydroxidového iontu na atom mědi a poté přesmyku, který vede ke vzniku pozorovaného *cis*- β -laktamu (III).

Tento mechanismus popsáný v roce 1976 je přijímán i dnes.

Ding and Irwin dále zjistili, že *cis*- β -laktamy mohou podlehnout bazicky katalyzované epimerizaci na laktam (IV). Zvláště snadno probíhá epimerizace přes karbanion u těch *cis*- β -laktamů, kde R₁ je karbonyl, který zvyšuje aciditu α -vodíku. Ačkoliv je *cis*- β -laktam kineticky zvýhodněným produktem Kinugasovy reakce, může být termodynamicky stabilnější *trans*- β -laktam hlavním produktem po bazické epimerizaci. Dle Dinga a Irwina vedla Kinugasova reakce ke směsím *cis* a *trans* isomerů s převahou *cis* až 12:1.

Regioselektivita reakce závisí na substrátech, například reakce fenylacetylidu měďného v bezvodém pyridinu v inertní atmosféře s benzoyl-*N*-tolylnitronem, provedená Duttou a kolegy vedla ke vzniku pouze jednoho produktu, *trans*-1-tolyl-3-fenyl-4-benzoylazetidinu v 88% výtěžku²⁵ (schéma 9).

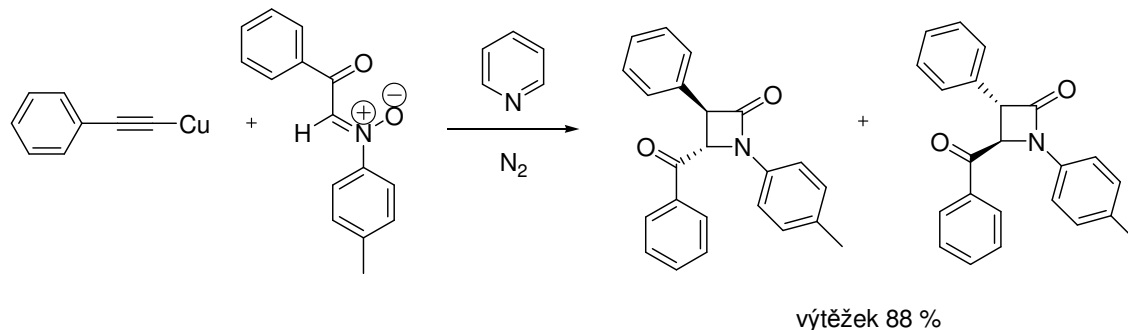
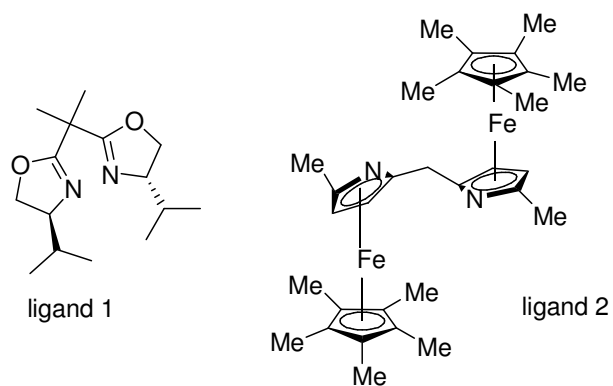


Schéma 9: Vznik *trans*- β -laktamu Kinugasovou reakcí benzoyl-*N*-tolylnitronu s fenylacetylidem měďným.

Původní práce ze 70. a 80. let, zaměřené na Kinugasovu reakci, vyžadovaly stechiometrické množství měďné soli, která je zdrojem in situ vytvářeného acetylidu měďného z přítomného alkyne. Jako ligand jednomocné mědi a zároveň báze sloužil pyridin, používaný jako rozpouštědlo.

Na počátku devadesátých let Miura a spolupracovníci²⁶ publikovali katalytickou Kinugasovu reakci, kdy využívali katalytická množství jodidu měďného a uhličitan draselný jako bázi v reakci fenylacetyleny s *C*, *N*-diarylnitrony. Jako ligandy byly vyzkoušeny fosfiny i aminy (Ph₃P, Bu₃P, dppe, dppp, 2,2'-bipyridyl, pyridin a 1,10-fenantrolin). V nepřítomnosti ligandu nebo s využitím jiných ligandů, než pyridinu a fenantrolinu byly izolovány *trans*- β -laktamy v zanedbatelných množstvích, pyridin či fenantrolin vedl k 50-70% výtěžku směsí *cis* a *trans* β -laktamů.

Tato skupina referovala jako první o asymetrické katalytické Kinugasově reakci s využitím katalytickém množství chirálního bis-oxazolinového ligandu (**1**, obrázek 4). Výtěžky produktu dosahovaly obvykle 40 % a enantiomerní čistota dosahovala 40-67 % ee se zastoupením *cis* a *trans* isomeru 65:35.



Obrázek 4: Vybrané ligandy pro chirální verzi Kinugasovy reakce.

Zajímavým využitím Kinugasovy reakce je příprava 3-methylensubstituovaných-1,3-difenylnitronů v jednom kroku z *C, N*-difenylnitronu a propargylalkoholu za přítomnosti CuI a (*S*)-prolinu jako ligandu v dimethylsulfoxidu²⁷. Přechodně vzniklý 3-hydroxymethylderivát podléhá dehydrataci na alken, jehož enantiomerní čistota dosahuje 15 % ee (schéma 9).

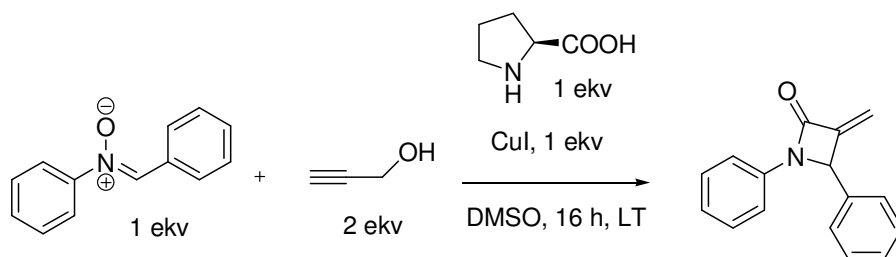


Schéma 9: Kinugasova reakce spojená s eliminací.

První jak diastereoselektivní, tak enantioselektivní (ee až 90% dr až 95:5) Kinugasova reakce byla popsána v roce 2002 skupinou Gregoryho Fu²⁸. Jako ligand využili planární chirální azaferrocenový ligand s C_2 symetrií (**2**, obrázek 4) a jako bázi stericky náročný *N,N,N*-dicyklohexylmethylamin.

Kinugasova reakce byla v roce 2011 využita i k formální syntéze Ezetimibu²⁹. Na schématu 10 je znázorněna syntéza formyl- β -laktam **II**, klíčový intermediát přípravy Ezetimibu. Z něj byl připraven alkohol, jodistanovým štěpením a epimerizací z produktu Kinugasovy reakce, laktamu **I**.

Kinugasova reakce zde vychází z diaromatického nitronu a chirálního alkynu. Byla katalyzována jodidem měďným a různými bázemi (1,1,3,3-tetramethylguanidin, triethylamin, diisopropylethylamin) a probíhala za laboratorní teploty v acetonitrilu. Poskytla 19-44 % výtěžky laktamu **II**, Ezetimibového prekurzoru.

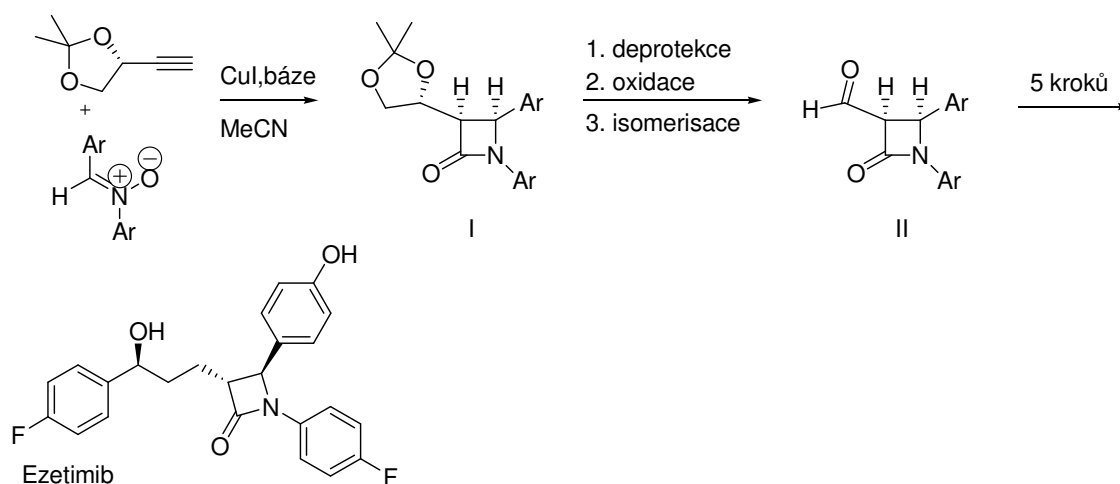


Schéma 10: Formální syntéza Ezetimibu s využitím Kinugasovy reakce.

Ve všech předchozích metodikách Kinugasovy reakce se jako katalyzátory využívají měďné soli. To s sebou nese nutnost práce v inertních podmínkách. V roce 2003 však byla poprvé Kinugasova reakce provedena ve skupině profesora Tanga s dvojmocnou mědí³⁰ - s chloristanem měďnatým a s chirálním tris(oxazolinem) jako ligandem. Reakce měla značnou diastereoselektivitu pro *cis*-laktamy a enantioselektivitu 55-85% ee. Jako nejlepší báze se Tangově skupině osvědčil sekundární amin – dicyklohexylamin. Práce s dvojmocnou mědí umožňuje provádět Kinugasovu reakci na vzduchu a je tedy značným zlepšením.

Ostatní metody přípravy β -laktamů:

Vedle zmíněných metod přípravy β -laktamového skeletu existuje celá řada jiných osvědčených metod. Mezi takové se řadí cyklisace β -aminokyselin, chirálních i achirálních za užití různých kondensačních činidel, jako POCl_3 , DCC, 2-chlor-*N*-methylpyridium jodidu, či methansulfonylchloridu. Posledně zmíněný může být použit i za podmínek PTC za přítomnosti báze-hydrogenuhličitanu draselného, kdy nejprve vzniklý sulfonamid poskytuje s bází anion, který atakuje karbonylovou skupinu za uzavření β -laktamového kruhu³¹, což znázorňuje schéma 11.

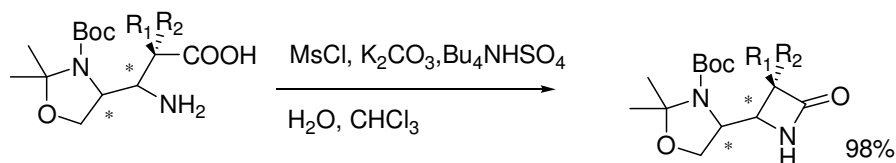


Schéma 11: Cyklizace β -aminokyseliny za podmínek PTC.

Další obecnou metodikou je Gilmanova-Speeterova reakce³², která využívá kondensaci ketenových ekvivalentů (kovových enolátů či silylacetallů ketenů) a iminů. Příkladem je využití karbanionů, vytvořených z esterů fenyloctových kyselin za pomoci LDA, které následně atakují imin za cyklizace na β -laktam v dobrém výtěžku³³ (schéma 12).

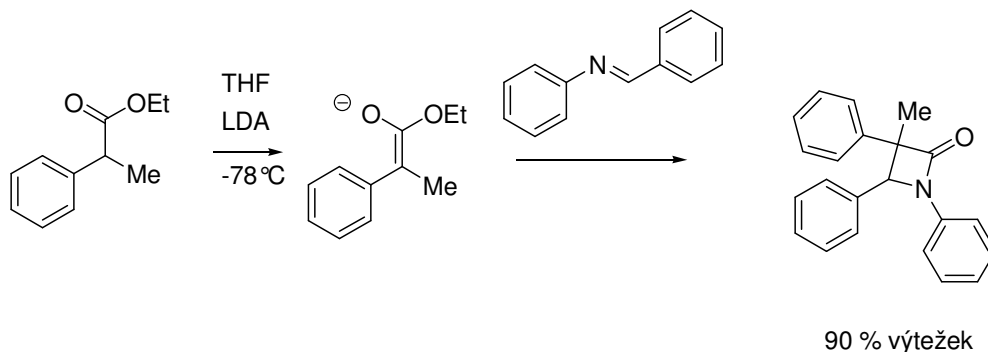


Schéma 12: Příprava β -laktamu přes lithný enolát.

K přípravě β -laktamů slouží také kondensace aktivovaného thioesteru s iminem. Reakce thioesteru s chloridem titaničitým za přítomnosti triethylaminu jako báze vede ke vzniku stabilizovaného enolátu, který ihned zreaguje s přítomným iminem na β -laktam. Příkladem je na schématu 13 uvedená příprava β -laktamu, který je prekurzorem pro inhibitory serin-proteázy s využitím jako marker karcinomu prostaty³⁴:

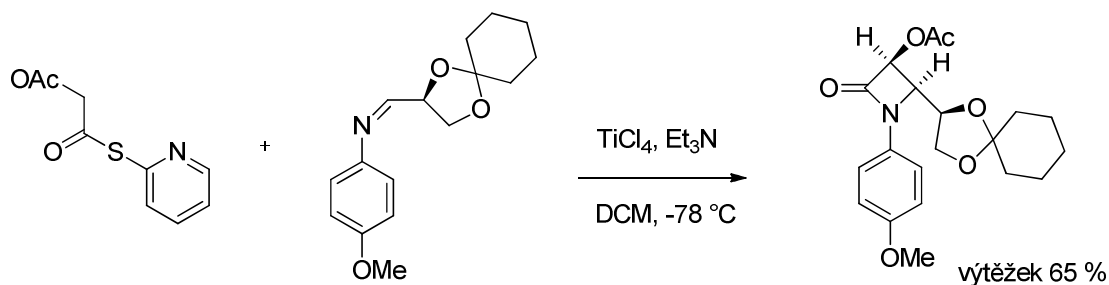


Schéma 13: Příprava β -laktamu reakcí aktivovaného thioesteru a iminu.

Výše zmíněné cesty k přípravě biologicky aktivních β -laktamů představují jednu z možností – z acyklických prekurzorů je získáván různými cyklizačními metodami přímo β -laktamový skelet. Důležitá je však také metoda druhá, kdy azetidín-2-onový synthon modifikujeme C-C skeletotvornými reakcemi za vzniku požadovaných β -laktamů. Mezi široce využívané reakce pro tvorbu vazeb uhlík-uhlík s širokými možnostmi využití patří bezesporu metateze olefinů, která navzdory své popularitě byla pro modifikace β -laktamů silně opominuta.

1. 4 Metateze olefinů

Jde o katalyzovanou transalkylidenační reakci dvou olefinů, kdy dojde přes metallacyklobutanový intermediát k rozštěpení a reorganizaci vazeb ke vzniku dvou odlišných olefinů. Obecně přijímaným mechanismem je Hérissonův a Chauvinův mechanismus³⁵, kdy katalyzátor v podobě alkylidenkovu (I) reaguje [2+2] cykloadicí na dvojnou vazbu olefinu za vzniku metallacyklobutanu (II), který se poté spontánně štěpí za odštěpení ethyleny. Ethylen obvykle uniká z reakční směsi a posunuje tak rovnováhu ve prospěch vzniku alkylidenkovu (III). Intermediát (III) poskytuje s druhým alkenem [2+2] cykloadicí metallacyklobutan (IV), který se štěpí na produkt, olefin V a alkylidenkov (I), který reaguje v dalším katalytickém cyklu. Reakční mechanismus je znázorněn na schématu 13.

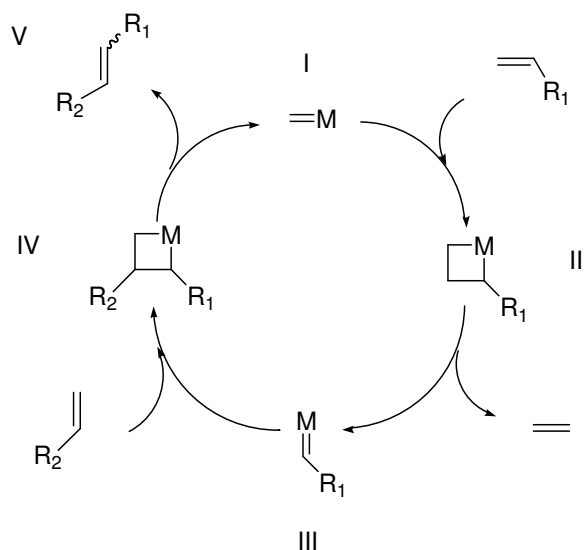


Schéma 13: Mechanismus metateze olefinů.

V případě, že alken obsahuje v molekule další olefinické uskupení, může docházet k metatezi intramolekulární, spojené se zavíráním kruhu (ring closing metathesis), opačným případem je metateze spojená s otevíráním kruhu (ring opening metathesis), která vyžaduje jako reakčního partnera další alken, nejčastěji ethylen.

Zkřížená metateze je reakcí intermolekulární a vede ke vzniku dvou různých alkenů a v současné době je široce využívána v organické syntéze, jak bude rozvedeno dále.

Velmi využívanými metatezemi jsou rovněž polymerizační metateze spojená s otevíráním kruhu (ring-opening metathesis polymerisation).

Intramolekulární metateze spojená se zavíráním kruhu byla s úspěchem použita při syntéze přírodních látek, takovým případem je i syntéza (*R*)-muskonu³⁶, vonného principu pižma, výměšku z pižmového váčku přežvýkavce kabara pižmového, *Moschus moschiferus*. (Kvůli intenzivnímu využívání pižma ve voňavkářství byla populace kabara pižmového dovedena k pokraji vyhynutí). Syntéza muskonu vychází z dienu (I), dostupného syntézou z přírodního citronellalu. Dien (I) za katalýzy Grubbovým katalyzátorem 1. generace poskytuje směs *E/Z* nenasyceného ketonu (II), který hydrogenací na palladiu deponovaném na uhlí poskytuje ve vynikajícím výtěžku (*R*)-muskon. Syntéza je znázorněna na schématu 14.

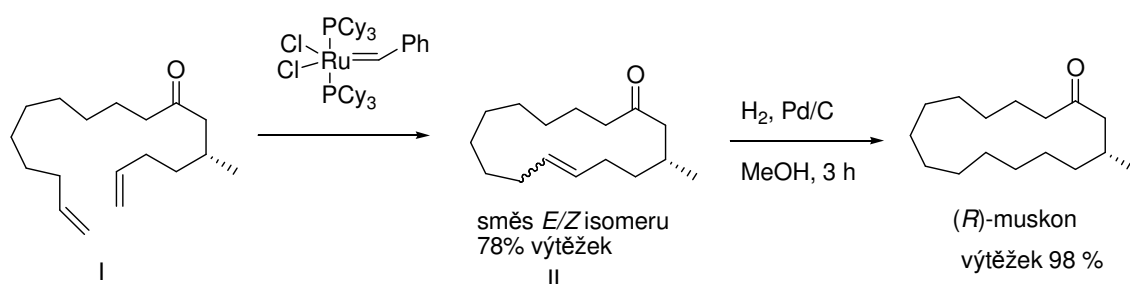


Schéma 14: Syntéza (*R*)-muskonu s využitím metateze olefinů.

Zkřížená metateze olefinů nachází využití i v syntéze hmyzích feromonů. Motýl zavíječ *Platynota stultana* je ve stadiu housenky škůdcem na jabloních, révě vinné, nektarinkách a hrušních a jeho feromonem je směs (*E*)- a (*Z*)-tetradec-5-enyl-acetátů v poměru 82:18 ve prospěch *E*-isomeru³⁷. Tato směs feromonů byla připravena v kilogramovém měřítku s využitím hned dvojí metateze olefinů³⁸ a je znázorněna na schématu 15. Nejprve byl metatezí but-1-enu za katalýzy Grubbovým katalyzátorem 2. generace připraven hexen-3-en, a to jako směs *E* a *Z* isomerů ve správném poměru vzhledem k přirozenému feromonu. S touto směsí byla provedena druhá zkřížená metateze s tímtož katalyzátorem s alkenem (III), který je odvozen od složky přírodního rostlinného oleje. Vzniklý 11-tetradecenyl-acetát (IV) má shodný poměr *E* a *Z* isomeru, jako přírodní feromon.

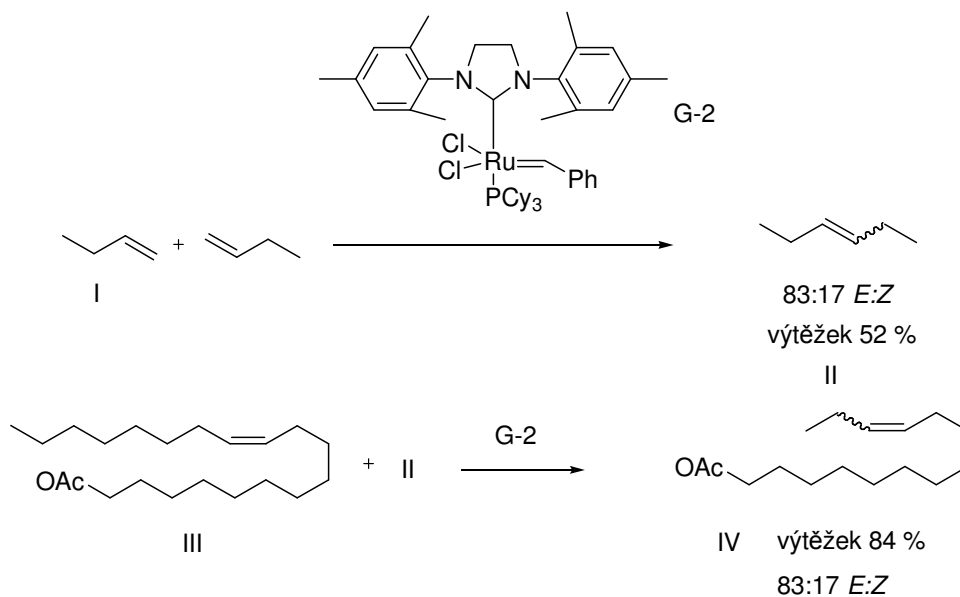


Schéma 15: syntéza motýlího feromonu 11-tetradecenyl-acetátu

Zajímavým příkladem využití metateze spojené se zavíráním kruhu je příprava derivátů crown-etherů s využitím templátového efektu. Tato metodika umožňuje přípravu crown-etheru ve vysokém výtěžku a zároveň poskytuje výlučně *cis*-isomer³⁹:

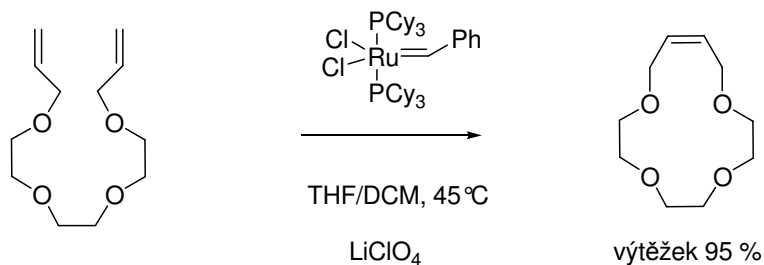


Schéma 16: Metateze s využitím templátového efektu.

Bez přídavku chloristanu lithného vede reakce ke směsi *cis* a *trans* isomerů se výtěžkem 39 %.

2. Cíle práce

S ohledem na potřebu syntézy farmakologicky aktivních β -laktamů, diskutovanou v Kap. XY, bylo obecným cílem této diplomové práce prozkoumání problematiky přípravy β -laktamů ze snadno dostupných výchozích látek pomocí organokatalýzy a jejich následná modifikace za využití metatetických reakcí.

Tento cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Ověření vhodnosti použití organokatalytické *aza*-Baylisovy-Hillmanovy reakce pro přípravu aromatických β -laktamů.
2. Studium reaktivity β -laktamů v metatetických reakcích s olefiny, otevření možnosti přípravy modifikovaných β -laktamů.
3. Nalezení možnosti aplikace výše studovaných reakcí na formální syntézu farmaceuticky aktivních látek, např. Ezetimibu.

Obecným cílem této diplomové práce bylo prozkoumání problematiky přípravy beta laktamů pomocí organokatalýzy a následná modifikace těchto laktamů za pomoci metateze. Takto se měly připravit farmakologicky aktivní beta-laktamy.

Tento cíl zahrnoval několik dílčích dílů:

3. Výsledky a diskuse

V návaznosti na úspěšnou přípravu 3-alkyliden-4-aryl-azetidín-2-onů v naší laboratoři⁷ byla snaha o aplikaci tohoto funkčního konceptu na strukturně odlišné 1,4-diaryl-3-alkyliden-β-laktamy, které jsou přímo farmakologicky aktivní, nebo jsou prekurzory léčiv. Vzhledem k přítomnosti olefinického uskupení v molekule těchto laktamů se pro strukturní modifikace přímo nabízelo využít zkřížené metateze olefinů.

3.1 Příprava β-laktamů

Nejprve byla věnována naše pozornost přípravě laktamů typu **9**, s nimiž máme v naší laboratoři zkušenosti. Jejich příprava vyšla z aldehydu **6**, který oxidací poskytl *N*-Boc kyselinu **7**, která byla následně transformována na aminokyselinu **8**. Ta poskytla cyklisací laktam **9**, což shrnuje schéma 17.

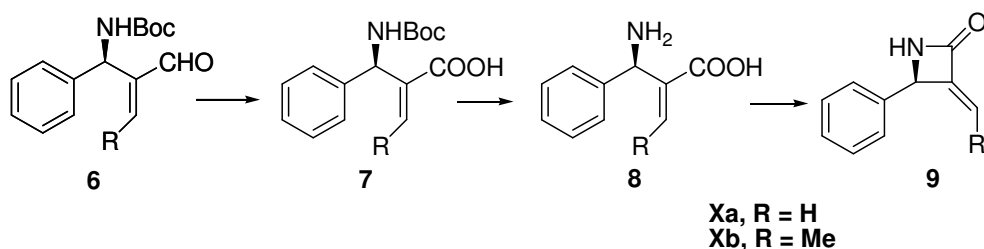
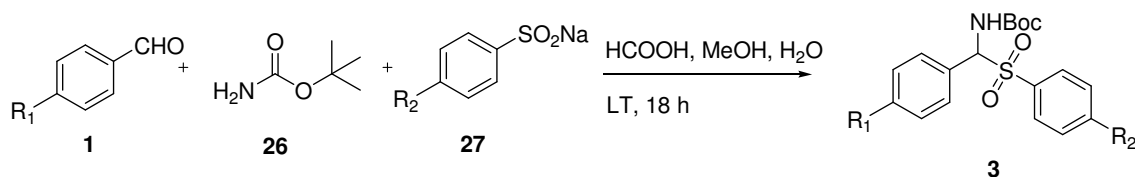


Schéma 17: Příprava laktamu **9**.

K přípravě aldehydů **6**, bylo zapotřebí připravit výchozí látky – sulfony **3**. Jejich přípravu shrnuje tabulka 2.



Vstup	R ¹	R ²	Metoda	Produkt	Výtěžek ^a
1	H	H	A	3a	88
2	OMe	Me	A	3b	91
3	OBn	H	B	3c	0

Tabulka 1: Příprava látek **3**.

^a Výtěžky rekrystalizovaných sulfonů

Látky **3** byly připraveny podle literatury⁶¹ reakcí karbamátu **26**, arylsulfinanu **27** a příslušného benzaldehydu **1**. Produkt **3c** (z aldehydu **1b** připraveného dle literatury⁵⁶) se nepodařilo připravit.

Z takto připravených sulfonů **3** byly reakcí s nenasycenými aldehydy **24** připraveny funkcionalizované aldehydy **6**, jak je patrné ze schématu 18.

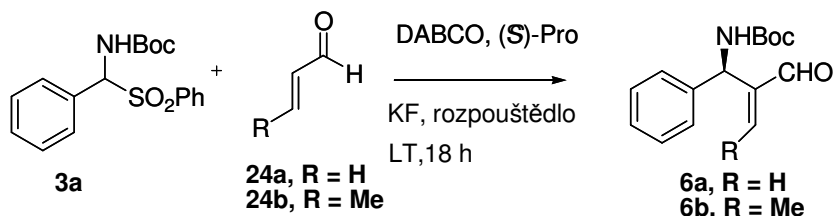


Schéma 18: Příprava aldehydů **6**.

Látka **6a** vznikala sice reakcí aldehydu s látkou **24a**, ale byla kontaminována aldehydickou nečistotou, která vznikala reakcí z akroleinu za výše uvedených podmínek, jak bylo ověřeno pokusem (stejně podmínky reakce bez přítomnosti sulfonu **3**). Tato aldehydická nečistota měla na silikagelu i alumině stejný retenční faktor, jako produkt, a to ve všech vyzkoušených elučních systémech (směsi hexan-ethylacetát, toluen, toluen-ethylacetát chloroform, dichlormethan). Vzhledem ke struktuře olejovitého aldehydu **6a**, nebylo možno ho čistit krystalizací ani vakuovou destilací pro nebezpečí rozkladu. S ohledem na nemožnost separovat látku **5a** chromatograficky a ani jinak od zmíněné nečistoty, byly hledány podmínky reakce tak, aby pokud možno aldehydická nečistota nevznikala. Byly vyzkoušeny různé obměny reakce: obměny rozpouštědel (CHCl₃, THF, toluen), změny ekvivalentů reagentů, postupné přidávání akroleinu do reakční směsi během 8 hodin a také generování akroleinu in situ z allylalkoholu a oxidu manganičitého. Žádná z metod však nevedla k čisté látce **6a**.

Bylo tedy přikročeno k syntéze látky **6b**, kde se využívá krotonaldehyd **24b**, který je oproti akroleinu **24a** méně reaktivní. Po vyčištění kolonovou chromatografií na silikagelu byla získána čistá látka **6b** ve výtěžku 30 % s ee 98 %⁷.

Dalším krokem k přípravě propylidenlaktamu **9b** byla oxidace aldehydické funkce **6b** na karboxylovou látku **7b**. S využitím postupu z literatury⁷ byla získána kyselina **7b** ve výtěžku 42 %. Byla vyzkoušena také metoda využívající systém NaClO₂/KH₂PO₄/H₂O₂ ve vodném MeCN⁴⁰. Tato metoda vedla k izolovanému výtěžku 99 % příslušné aminokyseliny **7b** a je znázorněna na schématu 19.

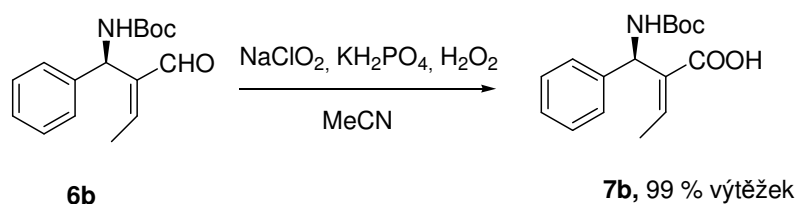


Schéma 19: Příprava kyseliny 7b.

Vzniklá *N*-Boc-kyselina **7b** byla působením kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu za laboratorní teploty převedena na trifluoroacetát látky **8b** a vzhledem k přebytku kyseliny trifluoroctové byla reakční směs po zkoncentrování na RVO předčištěna kolonovou chromatografií na silikagelu a poté (vlastním postupem) chromatografií na katexu – Dowexu 50W v H^+ cyklu. Vodným methanolem byla nejprve eluována vznikající trifluoroctová kyselina a aminokyselina **8b** byla poté eluována roztokem amoniaku ve vodném methanolu. Po zakoncentrování na RVO byla získána aminokyselina **8b** v 84 % výtěžku:

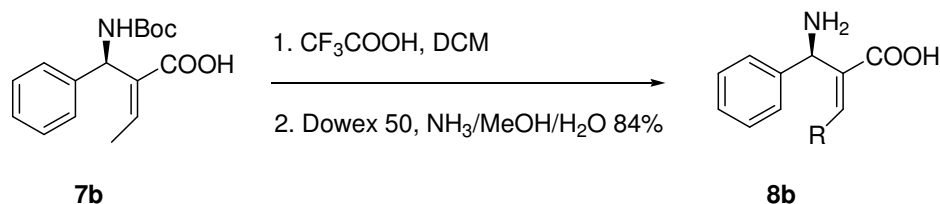
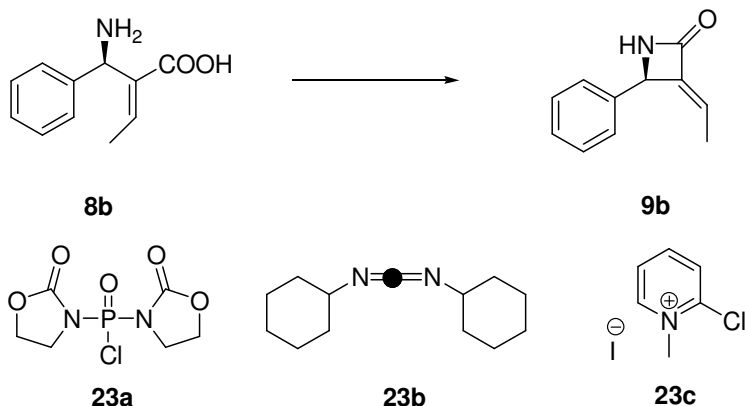


Schéma 20: Příprava aminokyseliny 8b.

Laktam **9b** byl připraven nejprve s využitím postupu z literatury⁷ a to cyklisací aminokyseliny **8b** pomocí látky **23a** za přítomnosti triethylaminu ve velkém zředění v THF s výtěžkem laktamu **9b** 33 %. Byly vyzkoušeny i jiné reagenty, jejichž využití k cyklisaci β -aminokyselin již bylo popsáno. MsCl dle postupu⁴¹ poskytl po 24 hodinovém refluxu v roztoku MeCN za přítomnosti NaHCO_3 28 % výtěžek laktamu **9b**. MsCl byl využit i za PTC podmínek³¹ v dvoufázovém systému chloroform/voda s $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$ jako katalyzátorem fázového přenosu a KHCO_3 coby bází. Reakce vedla k 41 % výtěžku laktamu **9b**. Reakce aminokyseliny **8b** s **23b** v THF inspirovaná⁴² však vedla pouze ke stopám laktamu **9b** dle ^1H NMR. Posledním vyzkoušeným činidlem byla látka **23c**⁴³ v MeCN za přítomnosti triethylaminu, který poskytl laktam **9b** ve výtěžku 35 %. Výsledky cyklisací aminokyseliny **8b** na laktam **9b** jsou shrnuty v tabulce 2. Enantiomerní čistota laktamu je dle enantiomerní čistoty výchozího aldehydu **6b** 98%.



Reakce	Činidlo	Podmínky	Výtěžek
1	23a	Et ₃ N, THF, LT	33
2	MsCl	H ₂ O, CHCl ₃ , Bu ₄ NHSO ₄ , KHCO ₃ , LT	41
3	MsCl	MeCN, NaHCO ₃ , reflux	28
4	23c	MeCN, Et ₃ N, reflux	35
5	23b	THF, LT	stopy

Tabulka 2: Příprava laktamu 9b.

Pozornost byla dále zaměřena na možnost cyklisace *N*-Boc-aminokyseliny **7b** na příslušný synteticky užitečný laktam **9c**. Ani jedna z již dříve zmíněných cyklisáčích metod zde však nevedla dle ¹H NMR ani ke stopám produktu:

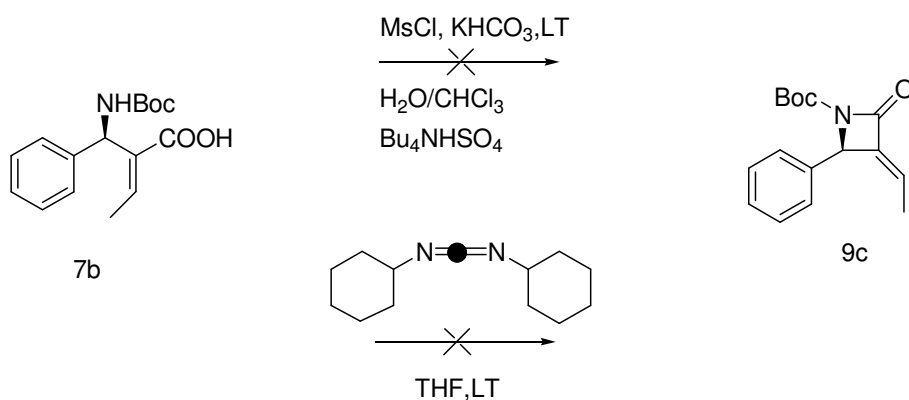
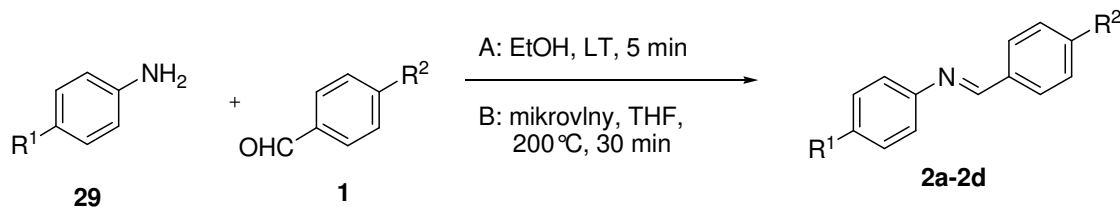


Schéma 21: Pokus o přípravu laktamu 9c cyklisací.

Vzhledem k nízkým úhrnným výtěžkům laktamu **9b** a zároveň s ohledem na přípravu Ezetimibu, bylo vyzkoušeno rozšíření *aza*-Baylisovy-Hillmanovy reakce i na aromatické

iminy **2**. Látky **2a-2d** byly připraveny reakcí příslušného anilinu **29** a benzaldehydu **1** postupem dle literatury. Pro iminy **25c** a **25d** a byla vzhledem k jejich horší rozpustnosti v ethanolu zvolena jiná vlastní metoda-reakce v mikrovlnném reaktoru v THF při 200 °C. Výtěžky iminů popisuje tabulka 6.



Reakce	R ¹	R ²	Metoda	Produkt	Výtěžek ^a
1	H	H	A	2a	58
2	F	OH	A	2b	83
3	F	OBn	B	2c	67
4	F	OTBDMS	B	2d	67

Tabulka 6: Příprava iminů 2a-2d.

^a Výtěžky rekrystalizovaných iminů

Pro přípravu aldehydů **5** byla zkoušena analogie s aza-Baylisovými-Hillmanovými reakcemi *N*-Boc a *N*-Cbz chráněných iminů **2** s aldehydy **24**, katalyzovanými (*S*)-prolinem. Žádná z těchto reakcí nevedla k očekávaným produktům **5**. Byly vyzkoušeny změny reakčních podmínek: různé reakční teploty, zkoušena různá rozpouštědla, prodlužovány reakční doby, byl vyzkoušen Bu₃P coby nukleofil a byl vyzkoušen (*E*-)2-pentenal místo akroleinu.

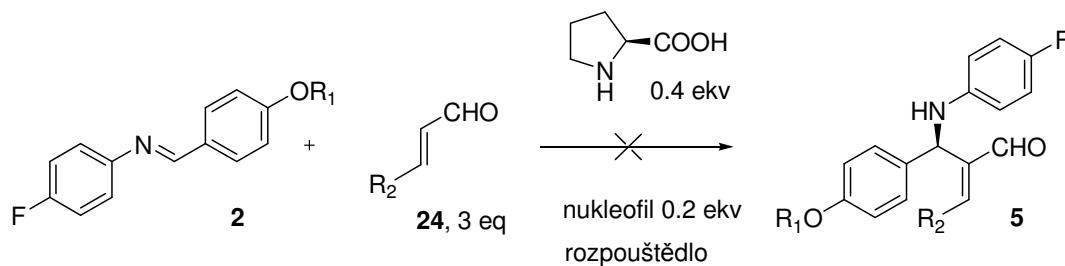


Schéma 22: Pokusy o přípravu α -substituovaných akroleinů 5.

Jelikož reakce vedoucí k aldehydům **5**, které oxidací přes příslušné kyseliny a cyklisací měly poskytnout 3-alkyliden- β -laktamy **12**, nebyly úspěšné, byly hledány jiné, přímé cesty k látkám **12**. Byla vyzkoušena Staudingerova syntéza, která měla vést k laktamu **10**, který by snadno podlehl eliminaci bází na laktam **12**, což znázorňuje schéma 23.

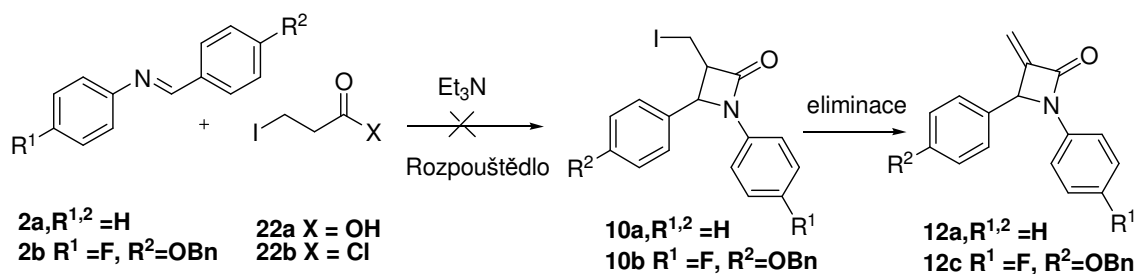
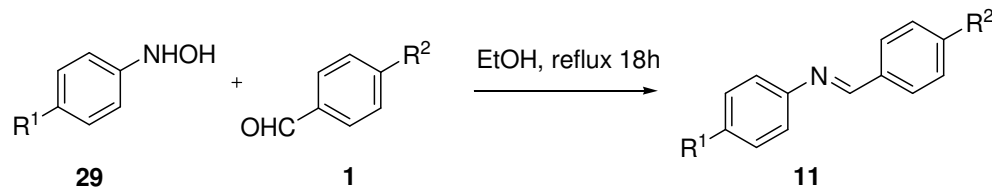


Schéma 23: Pokus o přípravu laktamů 10.

Metoda inspirovaná postupem⁴⁴, vycházejícím z iminu **2d**, látky **22a** a látky **23c** v DCM nevedla ani ke stopovému množství produktu **10**.

Dále byla vyzkoušena jiná metodika inspirovaná podle⁴⁵ a to reakce iminu **2d** s kyselinou **22a** a thionylchloridem v DCM za přítomnosti triethylaminu. Po 18 hodinách míchání za LT naměřené ¹H NMR spektrum neukázalo ani stopu produktu **10b**. Vzhledem k těmto výsledkům byl připraven chlorid kyseliny 3-jodpropionové **22b** z látky **22a** a thionylchloridu za katalýzy DMF ve výtěžku 99 %. Poté s využitím metodiky z literatury⁴⁶, byl vykonán pokus o syntézu laktamu **10b** v mikrovlnném reaktoru, a to reakcí **22b** s iminem **2d** v dioxanu za přítomnosti triethylaminu po dobu 5 minut při teplotě 100°C. Dle ¹H NMR nevznikla ani stopa produktu. Analogická reakce iminu **2a** s látkou **22b** v dioxanu za přítomnosti triethylaminu v mikrovlnném reaktoru po dobu 5 minut při teplotě 125°C. Dle ¹H NMR nevznikla ani stopa produktu, dle ESI-MS chybí základní peak produktu **10a**.

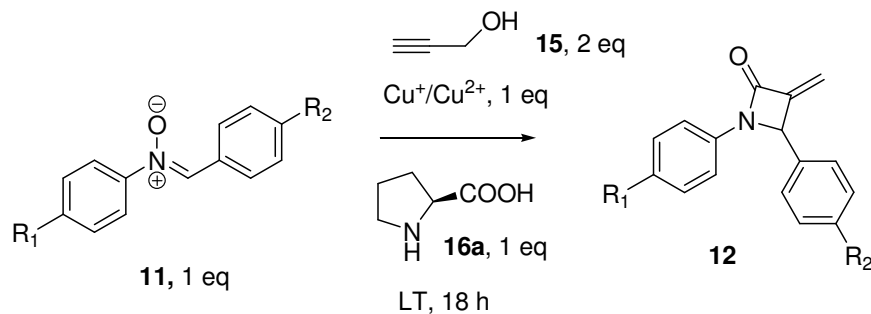
Jelikož Staudingerova syntéza pro přípravu β-laktamu **12c**, vhodného k syntéze Ezetimibových prekurzorů metatezí nefungovala, byla hledána jiná alternativa. Tou se ukázala být Kinugasova reakce. Nejdříve byl dle literatury²⁷ připraven nejjednodušší analog látky **12c** - látka **12a**. Pro její syntézu potřebný *C,N*-difenylnitronu **11a** byl připraven dle literatury⁶² ve výtěžku 57 %. Přípravu dalších nitronů shrnuje tabulka 7.



Reakce	R ¹	R ²	Metoda	Produkt	Výtěžek
1	F	OBn	A	11b	64
2	F	OTBDMS	A	11c	57

Tabulka 7: Příprava nitronů 11b a 11c.

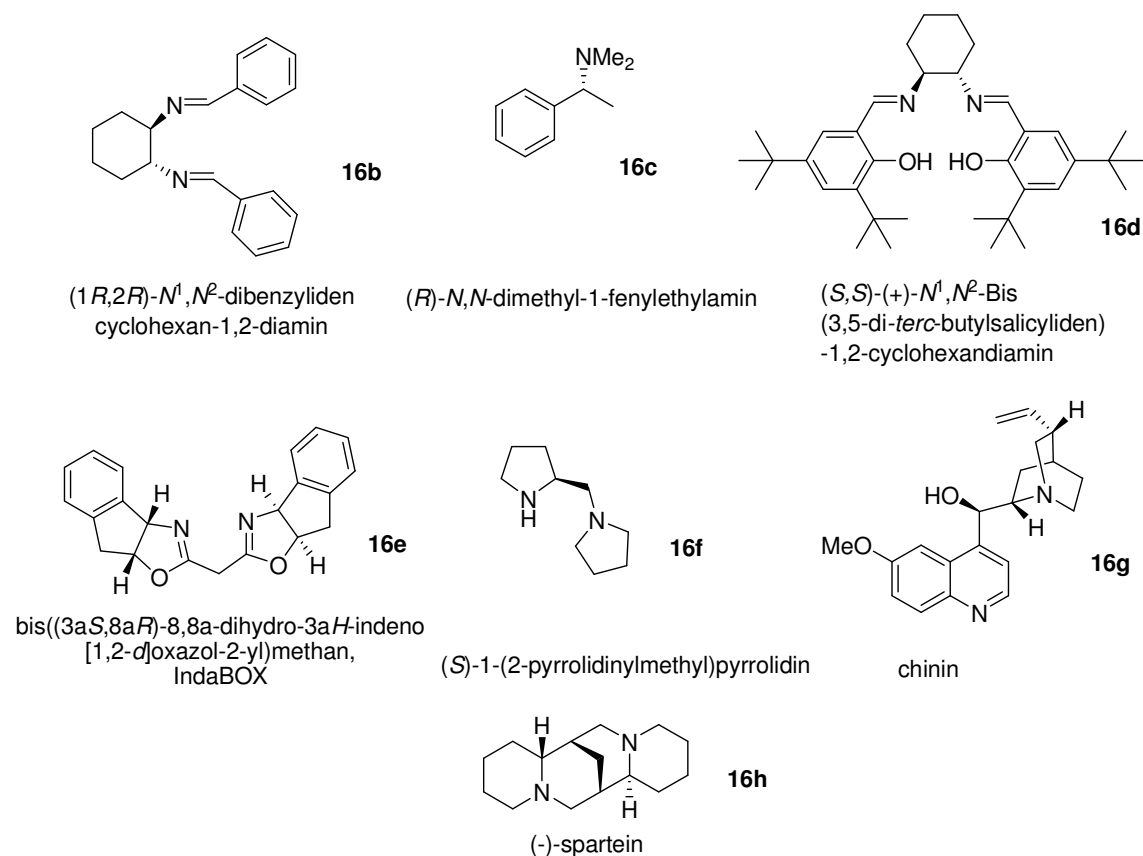
Reakcí nitronu **11a** s propargylalkoholem **15** v DMSO s jedním ekvivalentem (*S*)-prolinu a CuI v argonové atmosféře během 18 hodin poskytlo laktam **12a** ve výtěžku 19 %. Zcela analogicky byly z příslušných nitronů **11b** a **11c** připraveny i odpovídající laktamy **12b** a **12c**. Jejich výtěžky však byly ještě nižší, v případě laktamu **12b** dosáhl výtěžek 3 % a v případě laktamu **12c** dosáhl výtěžek 6 %. Výtěžek byl patrně snížen kvůli zhoršené rozpustnosti nitronů **11b** a **11c** v DMSO. S ohledem na špatnou rozpustnost nitronu **11c** v dipolárních aprotických rozpouštědlech, byl jako rozpouštědlo dále vyzkoušen DCM a toluen při LT, avšak tato reakce vedla pouze ke stopám laktamu **12c**. Použití měďných solí však vyžaduje inertní podmínky a zároveň využití měďnatých solí v Kinugasově reakci vedoucí k laktamům **12** není v literatuře popsáno. Využití měďnatých solí pro přípravu strukturně odlišných β -laktamů Kinugasovou reakcí alkinů s nitrony za přítomnosti sekundárních aminů a s využitím chirálního ligandu- IndaBOXu je však popsáno Saitem a kol.⁴⁷ Vzhledem k tomu byly vyzkoušeny reakce nitronu **11c** s chloristanem měďnatým (připraven reakcí oxidu měďnatého a vodného roztoku kyseliny chloristé) jako katalyzátorem a to v ethanolu, DCM a toluenu, avšak ani ty nevedly ke vzniku produktu **12c**. Reakce jsou shrnuty v tabulce 8:



Reakce	R ¹	R ²	Cu katalyzátor	Rozpouštědlo	Produkt	Výtěžek
1	H	H	CuI	DMSO	12a	19
2	F	OBn	CuI	DMSO	12b	3
3	F	OTBDMS	CuI	DMSO	12c	6
4	F	OTBDMS	CuI	DCM	12c	0
5	F	OTBDMS	CuI	toluen	12c	0
6	F	OTBDMS	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	EtOH	12c	0
7	F	OTBDMS	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	DCM	12c	0
8	F	OTBDMS	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	toluen	12c	0
9	F	OTBDMS	Cu(acac) ₂ ·H ₂ O	DCM	12c	0

Tabulka 8: Příprava laktamů **12** Kinugasovou reakcí.

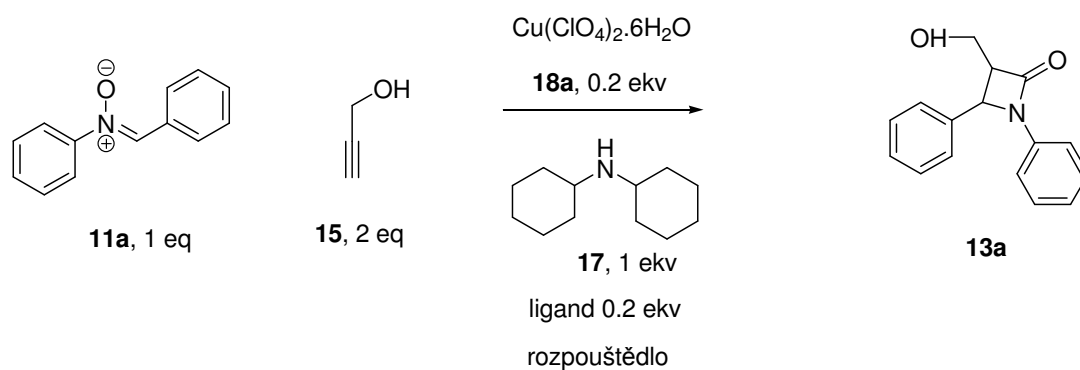
Kvůli těmto neuspokojivým výtěžkům bylo rozhodnuto prozkoumat blíže možnosti přípravy laktamového skeletu pro syntézu látek **12**. V Basakově článku⁷¹ je popsána příprava laktamu **12a** eliminací vody z odpovídajícího hydroxymethylderivátu **13a** přes mesylát a následnou eliminaci pomocí DBU. Pozornost byla zaměřena na přípravu laktamů **13**. Ty byly dle literatury⁷¹ připravovány Kinugasovou reakcí nitronů, propargylalkoholu a jodidu měďného za přítomnosti triethylaminu v dipolárních aprotických rozpouštědlech. Reakce s acetylenem **15** vede k nižším výtěžkům, než reakce fenylacetylenem. Protože využití měďnatých solí vedoucí k laktamům **13** není v literatuře popsáno, avšak je popsána⁴⁷ metodika využití měďnatých solí v reakci alkynů s nitrony za přítomnosti sekundárních aminů a s využitím chirálního ligandu **16e**. Saitova metodika byla námi aplikována na přípravu laktamů **13**, s využitím ligandů na obrázku 4.



Obrázek 4: Ligandy pro Kinugasovou reakci **16b-16h**.

Nejprve byla reakce vyzkoušena bez přidaného ligandu. To vedlo ke vzniku pouze stopových množství produktu **13a** – zřejmě kvůli velmi malé rozpustnosti komplexů $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ s aminem **17** ve všech rozpouštědlech, kromě acetonitrilu, který poskytl 37 % výtěžek laktamu **13a**. Vzhledem k využití (-)-sparteinu jako ligandu pro chirální Kinugasovu reakci

s měďnými solemi,⁴⁸ jsme se rozhodli vyzkoušet tento bis(terciární amin) jako ligand pro chloristan měďnatý. Bylo dosaženo vynikajícího výtěžku laktamu **13a**, avšak s relativně nízkou enantioselektivitou. Ve snaze reakci urychlit byly vyzkoušeny podmínky v THF v mikrovlnném reaktoru, který umožnil podstatně zkrátit reakční dobu za cenu mírného snížení výtěžku a poklesu enantioselektivity; při přílišném zvýšení reakční teploty došlo k rozkladu výchozích látek. Ve snaze zvýšit enantioselektivitu reakce byla Kinugasova reakce provedena v THF, a **17** (1 eq) byl nahrazen (-)-sparteinem (1 ekv), což ovšem vedlo k výtěžku laktamu **13a** pouze 10 % a snížení enantiomernímu přebytku (ee = 2 %). Výsledky shrnuje tabulka 8:



Reakce	Ligand	Doba	Podmínky	Výtěžek	Poměr <i>cis/trans</i> ^a	Enantioselektivita ^b
1	-	24 h	DCM, LT	0	-	-
2	-	24 h	MeCN, LT	37	1:0.13	0
3	-	24 h	THF, LT	stopy	-	-
4	-	24 h	toluen, LT	stopy	-	-
5	-	24 h	EtOAc, LT	stopy	-	-
6	16h	72 h	DCM, LT	87	1:0.29	10
7	16h	72 h	MeCN, LT	69	1:0.47	12
8	16h	72 h	THF, LT	57	1:0.20	16
9	16h	72 h	toluen, LT	25	1:0.33	2
10	16h	72 h	EtOAc, LT	37	1:0.16	8
11	16h	72 h	THF, LT ^c	10	-	2
12	16h	30 min	THF, mikrovlny, 100 °C	33	1:0.18	6
13	16h	30 min	THF, mikrovlny, 130 °C	0	-	-
14	16h	60 min	THF, mikrovlny, 100 °C	58	1:0.38	4

Tabulka 8: Pokus o přípravu racemického laktamu **13a**

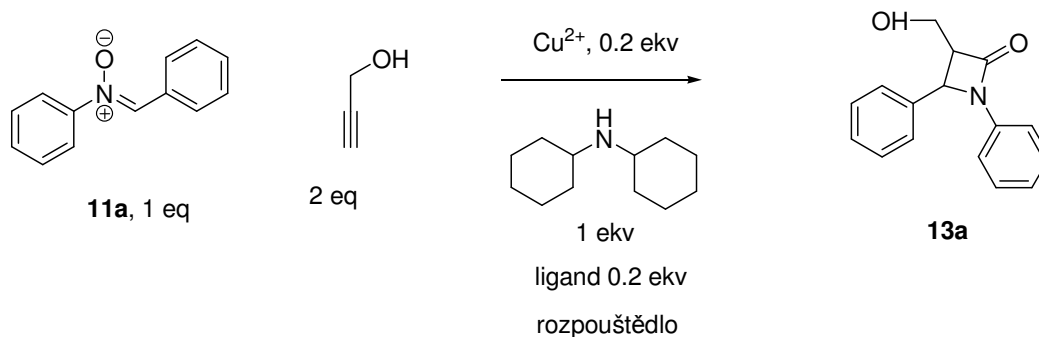
^a Určeno pomocí ¹H NMR.

^b Určeno chirální HPLC u *cis*-isomeru.

^c Dicyklohexylamin (1 eq) nahrazen (-)-sparteinem (1 eq).

Výše uvedené výsledky nás vedly k formulaci jiného typu ligandu, který měl vést ke zvýšení enantioselektivity a pro Kinugasovu reakci v literatuře byl nepopsaný. Tímto ligandem byl bis(imin) **16b** připravený reakcí benzaldehydu s (1*R*, 2*R*)cyklohexan-1,2-diaminem dle literatury⁴⁹. Poskytl dobré výtěžky laktamu **13a**, patrně pro zvýšenou rozpustnost jeho měďnatého komplexu v rozpouštědlech, avšak enantioselektivita reakcí byla mizivá. Ve snaze ještě zvýšit rozpustnost měďnatého komplexu byl místo chloristanu měďnatého použit octan, acetylacetonát a ethyl(acetoacetát) měďnatý v DCM, kde bylo dříve dosaženo nejvyššího výtěžku produktu. Potřebné měďnaté komplexy byly připraveny podle literatury^{54, 55}. I přes vynikající rozpustnost měďnatých komplexů v DCM v případech **18b** a **18c** nedošlo ke zlepšení výtěžku a ani enantioselektivity.

Přestože se podařilo připravit laktam **13a** v dobrém výtěžku, jeho enantiomerní čistota byla malá, byly tedy vyzkoušeny další ligandy, nemající v Kinugasově reakci v literatuře obdoby, a to ligandy **16c**, **16g** a **16f**, jejichž použití v DCM však vedlo k velmi malému výtěžku téměř racemického laktamu **13a**. Tyto výsledky shrnuje tabulka č. 9.



Reakce	Ligand	Doba	Cu^{2+}	Podmínky	Výtěžek	Poměr <i>cis/trans</i> ^a	Enantioselektivita ^b
1	16b	72 h	72 h	DCM, LT	8	1:0.33	0
2	16b	72 h	72 h	MeCN, LT	57	1:0.25	2
3	16b	72 h	72 h	THF, LT	36	1:0.16	2
4	16b	72 h	72 h	toluen, LT	71	1:0.23	4
5	16b	72 h	72 h	EtOAc, LT	41	-	2
6	16b	24 h	24 h	DCM, LT	8	1:0.20	4
7	16b	24 h	24 h	DCM, LT	6	1:0.15	0
8	16b	24 h	24 h	DCM, LT	2	-	2
9	16g	24 h	24 h	DCM, LT	2	-	2
10	16c	24 h	24 h	DCM, LT	4	-	4
11	16f	24 h	24 h	DCM, LT	2	-	4

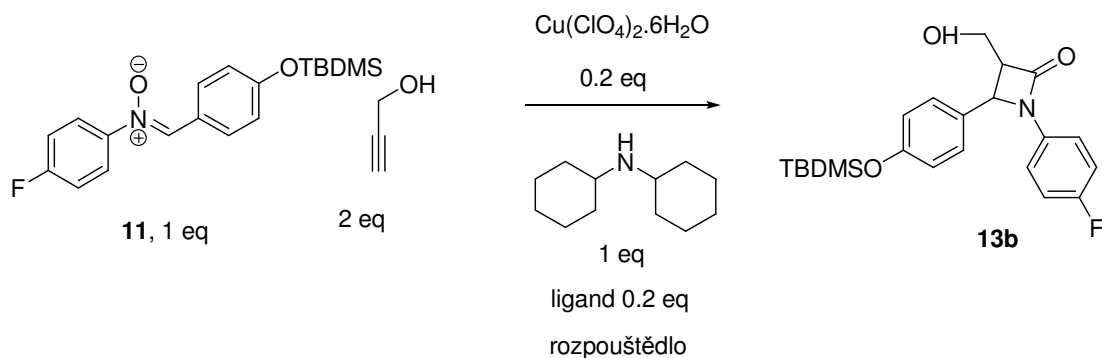
Tabulka 9: Příprava laktamu 13a s dalšími ligandy.

^a Určeno pomocí ^1H NMR.

^b Určeno chirální HPLC u *cis*-isomeru.

Výsledky výše uvedených experimentů byly aplikovány pro přípravu laktamu **13b**, prekursoru Ezetimibu. Aplikace podmínek, za nichž nitron **11a** přecházel na laktam **13a** ve výtěžku 87 %, vedla u nitronu **11c** ke vzniku pouze stop produktu, zřejmě pro odlišné elektronické vlivy substituentů nitronu **11c**. Reakce v THF s ligandem **16h** však poskytovala 24 % výtěžek laktamu **13c** a to se stejnou enantioselektivitou, jako u laktamu **13a**. Byl vyzkoušen i SALENový ligand **16d**, který však vedl k malému výtěžku prakticky racemického laktamu **13c**. Dalším použitým ligandem byl ligand **16e** který v THF vedl k 31 % výtěžku **13c** s ee 3 %. Zajímavé však je, že enantioselektivita reakce s využitím IndaBOXu vzrostla po využití mikrovln.

Dalšího vzrůstu enantioselektivity bylo plánováno dosáhnout zamezením vlivu dicyklohexylaminu, který působí jako báze, ale také jako konkurenční ligand. K tomuto účelu byl vybrán bezvodý uhličitán draselný (1.0 ekv) s IndaBOXem (0.2 ekv) v THF, tato reakce v mikrovlnách ovšem vedla k destrukci výchozích látek. Výsledky Kinugasovy reakce s nitronem **11c** shrnuje tabulka 10:



Reakce	Ligand	Doba	Podmínky	Výtěžek	Poměr <i>cis/trans</i> ^a	Enantioselektivita ^b
1	Sp	72 h	DCM, LT	stopy	-	-
2	Sp	72 h	THF, LT	24	1:0.14	16
3	SAL	72 h	THF, LT	2	1:0.77	2
4	In	72 h	THF, LT	31	-	3
5	in	30 min	THF, mikrovlny, 100 °C	11	1:0.57	20
6	in	60 min	THF, mikrovlny, 100 °C	11	1:0.55	16
7	in	30 min	THF, K ₂ CO ₃ , mikrovlny, 100 °C ^c	0	-	-

Tabulka 10: Příprava laktamu 13c Kinugasovou reakcí s různými ligandy.

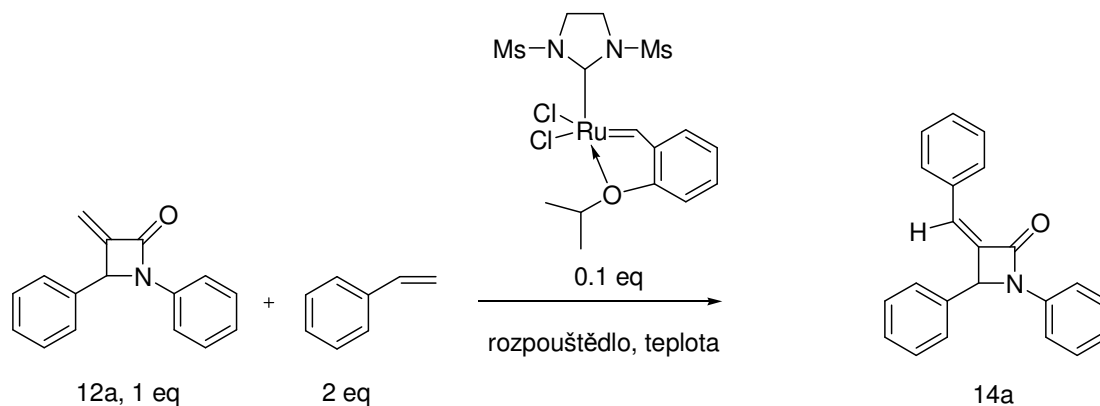
^a Určeno pomocí ¹H NMR.

^b Určeno chirální HPLC u *cis*-isomeru.

^c Dicyklohexylamin (1 eq) nahrazen uhličitánem draselným (1 eq).

3.2 Metateze

V článku Lianga a kol⁵⁰ je popisována zkřížená metateze 3-methylenlaktamů s olefiny za vzniku směsi *cis* a *trans* 3-alkyliden-azetidín-2-onů za katalýzy Hoveydoým-Grubboým katalyzátorem 2. generace **19**. S inspirací těmito reakčními podmínkami byly nejprve hledány optimální reakční podmínky pro reakci laktamu **12a** se styrenem za vzniku látky **14a**. Reakce byla provedena v různých rozpouštědlech s katalyzátorem **19**. Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo v perfluortoluenu:

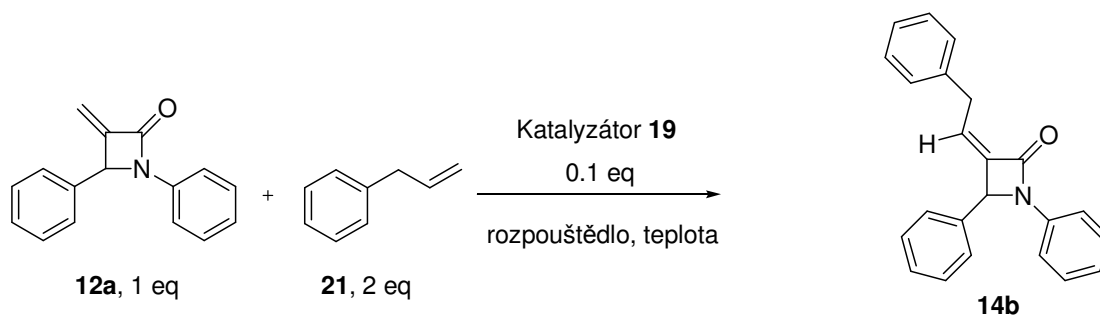


Reakce	Doba	Rozpouštědlo	Teplota	Výtěžek ^a
1	40 h	DCM	40	29
2	90 h	toluen	40	29
3	40 h	toluen	100	39
4	40 h	perfluortoluen	100	48

Tabulka 11: Výsledky metateze laktamu **12a** se styrenem katalyzovaná Hoveydoým-Grubboým katalyzátorem 2. generace.

^a Určeno pomocí ¹H NMR.

Metatetická reakce se styrenem coby jednoduchým alkenem probíhala s uspokojivými výsledky, byla dále zkoumána metatetická reakce laktamu **12a** s alkeny, které se budou blížit struktuře alkenů, které by metatezí poskytly Ezetimibový skelet. Byla tedy vyzkoušena metateze laktamu **12a** s allylbenzenem za vzniku látky **15a**:



Reakce	Doba	Rozpouštědlo	Teplota	Výtěžek ^a
1	40 h	DCM	40	32
2	40 h	toluen	100	37
3	40 h	hexafluorbenzen	70	27
4	40 h	perfluortoluen	100	7

Tabulka 12: Výsledky metateze laktamu **12a** s allylbenzem katalyzovaná katalyzátorem **19**.

^a Určeno pomocí ¹H NMR.

Homoallylalkoholové deriváty **4a-4e**

S ohledem na požadovanou přípravu Ezetimibového prekursoru pomocí metateze, byl dle postupů z literatury⁶⁴ připraven Barbierovou reakcí z benzaldehydu a allylbromidu příslušný homoallylalkohol **4a** ve výtěžku 14 % po vakuové destilaci a chromatografii na silikagelu:

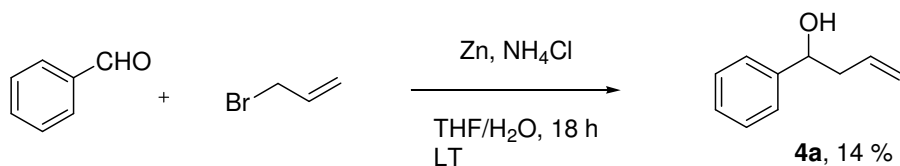


Schéma 23: Příprava alkoholu **4a**

Příslušný benzylether **4b** byl připraven reakcí alkoholu **4a** s hydridem sodným v DMF a poté benzylací benzylbromidem ve výtěžku 48 % po chromatografii. Acetát **4c** byl připraven podle⁶⁵ acylací alkoholu **4a** acetanhydridem za katalýzy jodem ve výtěžku 20 %, ačkoliv postup má vést k více než 90 % výtěžku. Příprava derivátu **4d** reakcí **4a** s terc-butylodimethylsilylchloridem a imidazolem podle⁶⁶ vedlo po chromatografii k 84 % výtěžku látky **4d**. Analogicky byl z chirálního **4f** (*R*)-1-(4-fluorfenyl)but-3-en-1-olu připraven derivát **4e**. Spřátelená skupina prof. Kotory, která alkohol **4f** poskytla měla k dispozici pouze *R*-enantiomer **4f**, tedy opačný, než je nutný v syntéze cílového Ezetimibu. Reakce jsou uvedeny na schématu 24.

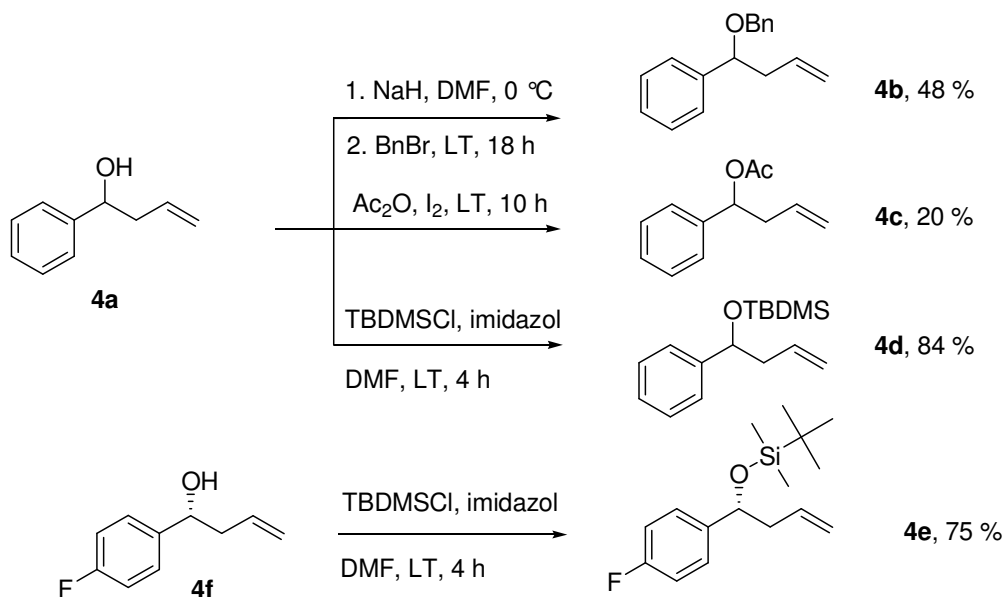
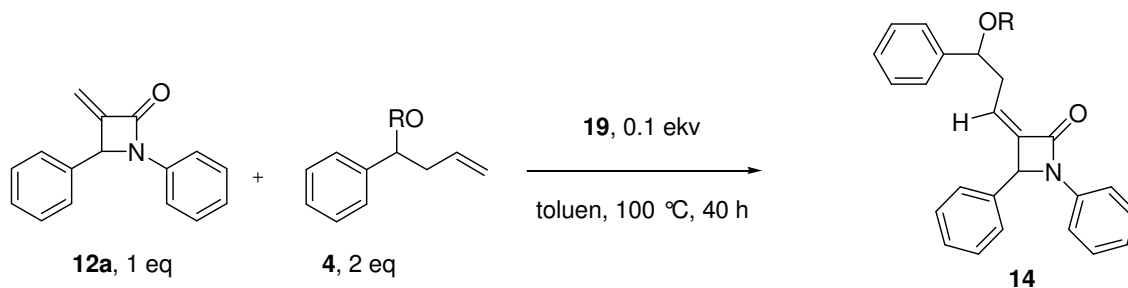


Schéma 24: Příprava olefinů 4b-4e.

U reakcí alkenů **4a-4d** s laktamem **12a** se ukázalo, že chránící skupina hydroxylové skupiny má zásadní vliv na průběh reakce. Produkty **15** nevznikaly vůbec nebo ve stopových množstvích, pokud byly použity alkohol **4a**, acetát **4c** či benzylether **4b**. V případě *tert*-butyldimethylsilylové chránící skupiny však byl izolován laktam **14f** ve výtěžku 51 % jako směs diastereomerů v poměru 1:1. Výsledky shrnuje tabulka 13:



Vstup	R	Produkt	Výtěžek (%) ^a	dr ^a
1	OH	14c	0	-
2	OBn	14d	0	-
3	OAc	14e	0	-
4	OTBDMS	14f	51	1:1

Tabulka 13: Výsledky metateze laktamu **12a** s alkeny **4**, katalyzovaná **19**.

^a Určeno pomocí ¹H NMR.

3.3 Příprava prekursoru Ezetimibu

Na základě dobré zkušenosti s TBDMS chránicí skupinou homoallylalkoholu **4d** který metatezí s laktamem **12a** poskytl v dobrém výtěžku laktam **15d**, byl využit taktéž TBDMS chráněný laktam **12c** pro přípravu Ezetimibového prekursoru **14g**. Ten byl připraven reakcí laktamu **12a** s alkenem **4e** ve výtěžku 28 % jako směs 2 diastereomerů:

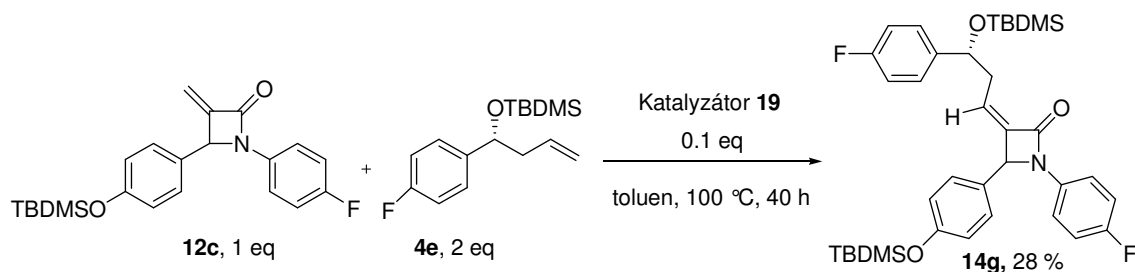


Schéma 25: Příprava Ezetimibového prekursoru **14g** metatezí.

Látka **14g** byla následně podrobena hydrogenolýze v methanolovém roztoku katalyzované palladiem na uhlí, inspirované literárním postupem⁵¹ pro nenasycené laktamy, bylo izolováno 50 % produktu **14h**. Ten je známou látkou, která byla připravena z Ezetimibu. Jelikož šlo o *R* enantiomer látky **4e**, místo potřebného *S* enantiomeru, jde u látky **14h** o diastereomer Ezetimibového derivátu..

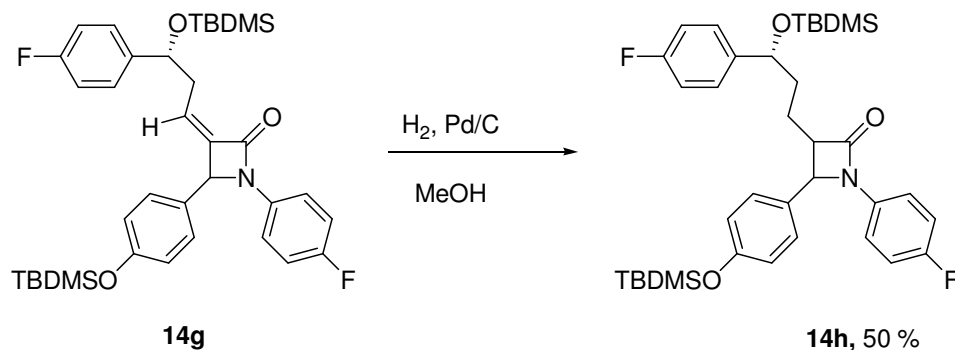


Schéma 26: Příprava Ezetimibového prekursoru **14h** hydrogenolýzou látky **14g**.

Pokus o bazickou isomerisaci (již zmíněnou v úvodu) na laktamovém uhlíku 3, inspirovaný literaturou²⁹ - reakce **14h** s $NaHCO_3$ v DCM – neprobíhal. Důvodem je zřejmě menší kyselost vodíkového atomu v poloze 3, než u literární předlohy.

Formální syntéza Ezetimibu, jako zástupce biologicky aktivního β -laktamu, nebyla dokončena z časových důvodů, ale příprava diastereomerně i enantiomerně čistého Ezetimibu s využitím této funkční metodiky bude dále zkoumána.

4. Experimentální část

Chemikálie byly zakoupeny od dodavatelů v čistotě p.a. nebo čistý, rozpouštědla byla predestilována, případně byla použita rozpouštědla pro HPLC.

Tenkovrstevná chromatografie (TLC) byla prováděna na silikagelových deskách Merck 60 F254, detekce prováděna UV zářením a ponořením do detekčního roztoku (roztok 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g tetrahydrátu síranu ceričitého v 1000 ml 1,12 M vodné kyseliny sírové) a následným zahřátím. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Merck 60 o velikosti částic 0,063 – 0,200 mm. ^1H a ^{13}C spektra byla měřena na spektrometru Varian UNITY INOVA-300 (^1H spektra v CDCl_3 při frekvenci 299,95 MHz, ^{13}C v CDCl_3 při frekvenci 75,43 MHz). Chemické posuny (δ) jsou referencovány vzhledem k signálu rozpouštědla (CDCl_3 : 7,26 ppm pro ^1H NMR, 77,0 ppm pro ^{13}C NMR) a jsou uvedeny v jednotkách ppm. Chemické posuny byly zaokrouhleny na dvě desetinná místa a interakční konstanty na jedno desetinné místo.

Hmotnostní spektra ESI byla naměřena na přístroji Finnigan LCQ DECA, vzorky byla rozpuštěny v methanolu.

Rentgenostrukturní analýza monokrystalů byla prováděna na difraktometru Nonius Kappa CCD, vybaveném plošným detektorem firmy Bruker ApexII a chladícím zařízením Cryostream Cooler (Oxford Cryosystems), při teplotě 150 K. Použité záření $\text{MoK}\alpha$ monochromatizované grafitovým monochromátorem mělo vlnovou délku $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$. Naměřená data byla zpracována pomocí souboru programů Apex2⁵².

Fázový problém byl řešen přímými metodami (SHELXS)⁵³. Upřesnění struktury (polohy atomů, teplotní faktory) bylo prováděno metodou nejmenších čtverců do konvergence výpočtu programem SHELXL97.^{stejná ref} Nevodíkové atomy byly upřesněny s anizotropními teplotními faktory; vodíkové atomy byly fixovány v teoretických polohách s izotropními teplotními faktory rovnými 1.2 násobku izotropního teplotního faktoru jejich vazebného partnera C_{eq} . Atom vodíku na asymetrickém atomu uhlíku však byl nalezen na diferenční mapě elektronové hustoty a upřesněn s izotropním teplotním faktorem.

Monokrystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu byly získány způsoby uvedenými u dotyčných látek.

Specifická optická otáčivost byla měřena v chloroformu čistoty p.a. na automatickém polarimetru AUTOMATIC POLARIMETER, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) s přesností $\pm 2^\circ$. Je uvedena v jednotkách [10^{-1} Deg $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$].

HPLC analýzy byly prováděny na kapalinovém chromatografu LCP 5020 Ingo se spektrofotometrickým detektorem LCD 5000 na chirální koloně Chiralpak IA, IB, IC, AD, OD-H. Mikrovlnné reakce byly provedeny na přístroji Biotage Initiator. IČ spektra byla naměřena metodou difusní reflektance (DRIFT) na bromidu draselném na přístroji Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1} . K odpařování rozpouštědel byla použita RVO Buchi Rotavapor R – 200.

Acetanhydrid, 4-fluoranilin, 4-fluornitrobenzen, TBDMSCl, chlorid kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonové, kyselina 3-jodpropionová, kyselina trifluoroctová, hexafluorbenzen, oktafluortoluen, mesitylen, Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2. generace, (S)-prolin, 4-hydroxybenzaldehyd, benzaldehyd, 4-*tert*-butyldimethylsilyloxybenzaldehyd, (R, R)-1,2-diaminocyklohexan, IndaBOX, triethylamin, síran hořečnatý, síran sodný, chloritan sodný, acetylaceton, ethyl-acetoacetát byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich, s.r.o. Kyselina octová, hydroxid draselný, chlorid sodný, chlorid amonný byly zakoupeny u firmy Ing. Petr Švec Penta. Rozpouštědla diethylether, tetrahydrofuran, toluen, dichlormethan, aceton, methanol, acetonitril byla zakoupena u firmy Lab-Scar analytical sciences, s.r.o.. Kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, peroxid vodíku, oxid měďnatý, octan měďnatý, síran měďnatý, pyridin, thionylchlorid, benzylchlorid, ethanol, hexan, ethylacetát, hydrogenuhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, dicyklohexylamin, práškový zinek, byly zakoupeny u firmy Lach-Ner, s.r.o.

Hexahdrát chloristanu měďnatého (18a)

K míchané a studenou vodou chlazené suspensi CuO (41.0 g, 515 mmol) ve vodě (25 ml) byla přikapána kyselina chloristá (11.7 M aq, 85 ml, 995 mmol), přičemž se reakční směs silně ohřívala a vznikl modrý roztok s malým množstvím nerozpuštěného CuO. Reakční směs byla míchána 10 minut za LT a poté přefiltrována přes vrstvu křemelinu (15 g) na fritě S-2 (průměr 9 cm) a filtrát byl ochlazen studenou vodou na 7°C a vzniklé modré krystaly produktu odsány na fritě S-2 (průměr 9 cm), sušeny prosáváním vzduchu a nakonec promyty Et_2O (3 x 30 ml). Produktem bylo 31 g (17 %) rychle vlhnoucích modrých krystalů, které byly skladovány v těsné lahvičce v exsikátoru nad silikagelem. Látka byla použita v reakcích bez dalšího čištění.

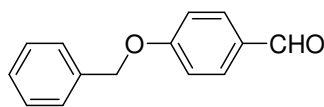
Monohdrát acetylacetonátu měďnatého⁵⁴ (18b)

K roztoku NaOH (1.00 g, 25 mmol) ve vodě (20 ml) byl přilít acetylaceton (2.50 g, 25 mmol), přičemž vznikl žlutý roztok, ke kterému byl najednou přilít roztok CuSO₄·5H₂O (3.10 g, 12.5 mmol) ve vodě (10 ml). Po smísení vznikla ihned fialová sraženina, která byla filtrována přes fritu S-3 (průměr 3.5 cm) a filtrační koláč byl triturován v chloroformu (50 ml). Ze vzniklého dvoufázového systému modročerné barvy byla separována chloroformová fáze, která byla vysušena Na₂SO₄ a zakoncentrována na RVO. Vzniklá pevná látka byla překrytalizována z chloroformu (10 ml) za vzniku až 4 cm dlouhých modrofialových jehlic produktu (2.4 g, 69 %), který byl použit v reakcích bez dalšího čištění.

Monohdrát komplexu bis(ethyl-acetoacetátu) měďnatého⁵⁵ (18c)

K vroucímu roztoku monohdrátu octanu měďnatého (10.0 g, 50 mmol) ve vodném ethanolu (EtOH:H₂O 1:1 V/V, 100 ml) byla najednou přidán ethyl-acetoacetát (13.0 g, 100 mmol). Roztok přitom změnil barvu z modré na zelenou, reakční směs byla hřána k varu a bylo ponecháno volně odtékat asi 50 ml rozpouštědel, přičemž se z roztoku vyloučila zelená krystalická masa, která byla po vychladnutí triturována chloroformem (50 ml) a vzniklého dvoufázového systému zelenočerné barvy byla separována chloroformová fáze, která byla vysušena Na₂SO₄ a zakoncentrována na RVO. Vzniklá pevná látka byla překrytalizována z chloroformu (30 ml) za vzniku zelených krystalů produktu (6.2 g, 37 %), který byl použit v reakcích bez dalšího čištění.

4-Benzyloxybenzaldehyd⁵⁶: (1)



K roztoku 4-hydroxybenzaldehydu (7.50 g, 61 mmol, 1 eq) v DMF (35 ml) byl přisypán bezvodý Na₂CO₃ (8.50 g, 80.2 mmol, 1.31 eq) a k vzniklé suspensi byl přilít benzylchlorid (8.58 g, 68 mmol, 1.1 eq). Reakční směs byla hřána na 60°C po dobu 19 hodin. Po této době byla vzniklá krystalická kaše vlita do vody (65 ml), přičemž vznikla bílá suspence, ke které byl přilít Et₂O (50 ml), organická fáze separována, vodná extrahována Et₂O (3 x 50 ml). Spojené etherické extrakty byly protřepány solankou (75 ml), vysušeny MgSO₄ a zkoncentrovány na RVO. Vzniklá žlutobílá pevná látka byla překrytalizována z vodného methanolu (MeOH:H₂O 6:1 V/V, 70 ml), produktem byly špinavě bílé krystaly (8.17 g, 63%) ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁵⁶.

3-Jodpropionylchlorid podle obecné přípravy chloridů kyselin⁵⁷ (22b)

K roztoku kyseliny 3-jodpropionové **22a** (1.00 g, 5 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán thionylchlorid (1.19 g, 10 mmol) a DMF (30 μ l) a reakční směs byla hřána na 80°C po dobu 18 hodin. Poté byla reakční směs zakoncentrována na RVO a vzniklý olej (1.09 g, 99%) bez dalšího čištění rovnou použit v reakcích.

Obecný postup přípravy iminů (2):

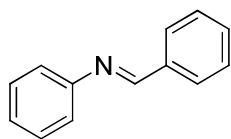
Metoda A:

K aldehydu (50 mmol) v 15 ml 96% EtOH byl přidán příslušný anilin (50 mmol) a po 5 minutách míchání byla vzniklá krystalická kaše odfiltrována na fritě S-3 a produkt překrystalizován z 60 ml EtOH (80% vodný roztok).

Metoda B:

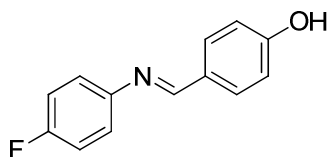
Roztok aldehydu **25** (17 mmol) a příslušného anilinu **29** (17 mmol) v THF (15 ml) byl umístěn do mikrovlnného reaktoru a zahříván na 200°C po dobu 20 minut za tlaku 20 bar. Roztok byl poté odpařen na RVO a vzniklé krystalky rekrystalizovány ze směsi ethyl-acetátu a hexanu (10:3, V/V, 26 ml).

N-Benzylidenanilin (**2a**)



Látka byla připravena postupem A v podobě žlutobílých krystalů, byla rekrystalizována z vodného ethanolu (80 % aq) a získána tak ve výtěžku 58 % po rekrystalizaci. Byla použita bez dalšího čištění.

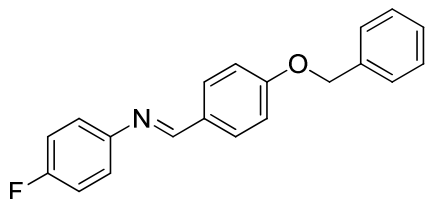
N-(4-Hydroxybenzyliden)-4-fluoranilin (**2b**)



7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) ppm.

Látka byla připravena postupem A v podobě žlutých lístků ve výtěžku 83 %. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁵⁸: $\delta = 10.12$ (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) ppm.

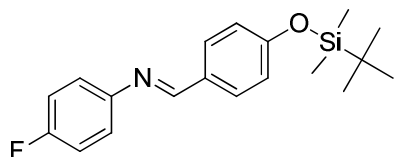
N-(4-Benzoyloxybenzyliden)-4-fluoranilin (**2c**)



Látka byla připravena postupem B v podobě žlutých krystalů ve výtěžku 67 %. ^1H NMR spektrum (300 MHz,

CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁵⁹: δ = 8.37 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.46-7.04 (m, 13H), 5.15 (s, 2H) ppm.

***N*-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzyliden)-4-fluoranilin (2d)**

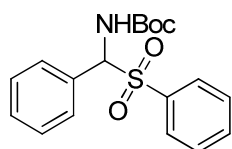


Látka byla připravena postupem B v podobě žlutých krystalů ve výtěžku 61 %. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶⁰: δ = 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz), 1.00 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm.

Obecný postu přípravy sulfonů⁶¹ (3)

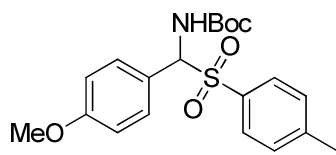
V 250 ml baňce byla utvořena suspence *tert*-butyl karbamátu (5.00 g, 47.73 mmol, 1.0 eq) a arylsulfonanu sodného (85.5 mmol, 2.0 eq.) ve vodném methanolu (methanol:voda 1:2, V/V, 125 ml). Poté byl do směsi přidán najednou příslušný benzaldehyd (64 mmol, 1.5 eq.) a nakonec byla přidána kyselina mravenčí (3.8 ml, 85% aq., 83 mmol, 1.95 eq.). Reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 18 hodin, během níž došlo k vysrážení produktu jako bílé pevné látky. Reakční směs byla přefiltrována přes fritu S-3, filtrační koláč promyt vodou (6 x 15 ml), ledovým diethyletherem (3 x 15 ml) a produkt vysušen.

***tert*-Butyl(fenyl)(benzensulfonyl)methyl) karbamát (3a)**



Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 88 % v podobě bílého prášku. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶¹ δ = 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67-7.43 (m, 8H), 5.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.74 (br. d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.65 (br. d, J = 10 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm.

***tert*-Butyl((4-methoxyfenyl)(4-methylbensulfonyl)methyl) karbamát (3b)**



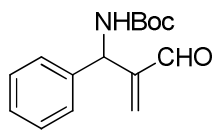
Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 91% v podobě bílého prášku. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶¹: δ = 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.30

(m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.83 (br. d, J = 10 Hz, 1H), 5.65 (br. d, J = 10 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm.

Obecná procedura pro aza-BH reakci podle Číhalové⁷:

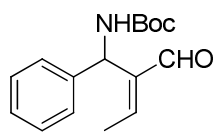
Ke směsi látky **3** (1 mmol, 1 eq.), (*S*)-prolinu (46 mg, 0.4 mmol, 0.4 eq.), diazabicyklooktanu (23 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq.) a bezvodého fluoridu draselného (290 mg, 5 mmol, 5 eq.) v chloroformu (5 ml) byl po kapkách přidán během 1 minuty α , β -nenasycený aldehyd **24** (3 mmol, 3 eq.) a reakční směs byla míchána 72 hodin. Po této době byla reakční směs zakoncentrována na RVO a směs dělena na koloně 20 x 3.5 cm gradientovou elucí na silikagelu (25 g silikagelu, eluent hexan:ethyl-acetát 1-3:1)

tert-Butyl(2-formyl-1-fenylallyl)karbamát (**6a**)



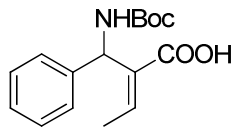
Vždy izolován v doprovodu aldehydické nečistoty. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁷: δ = 9.55 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.63 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.41 (br. d, J = 9.6 Hz), 1.42 (s, 9H) ppm.

(*E*)-*tert*-butyl(2-formyl-1-fenylbut-2-en-1-yl)karbamát (**6b**)



¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁷: δ = 9.35 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 6.74 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 (br. d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 (br. d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 7.2 Hz), 1.46 (s, 9H) ppm.

(*E*)-2-(((*tert*-butoxykarbonyl)amino)(fenyl)methyl)but-2-enová kyselina (**7b**)



Metoda A inspirovaná podle⁷

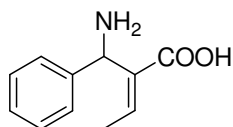
Směs karbamátu (**6b**) (137 mg, 0.5 mmol, 1 eq), dihydrogenfosforečnanu draselného (91 mg, 2 mmol, 4 eq), chloritanu sodného (60 mg, 2 mmol, 4 eq) ve vodném roztoku t-butanolu (0.67 ml t-BuOH v 0.33 ml vody) byla ochlazená v chladicí lázni na 4°C. Ke směsi byl poté přilít isobutylem (1 ml, 30 mmol, 60 eq), a směs byla míchána za této teploty po dobu 14 hodin. Poté byla směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována DCM (3 x 5 ml), extrakty vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na RVO. Vzniklý olej byl kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 20 x 3.5 cm, 13 g silikagelu, eluent hexan:ethyl-acetát 3:1, pak EtOAc čistý a ke konci EtOAc:MeOH 9:1) za vzniku kyseliny v podobě bezbarvého oleje (61 mg, 42%).

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.78 (bs, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 6.27 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 2.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 170.68, 155.58, 149.52, 140.44, 131.97, 128.23, 126.74, 125.48, 79.60, 49.67, 20.86, 14.51 ppm; HR-ESI-MS m/z : pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NNa}$ (M + Na+) = 314.13628: nalezeno 314.13615.

Metoda B, inspirovaná podle⁴⁰

K roztoku karbamátu **6b** (1.672 g, 6.1 mmol) v MeCN (23 ml), ochlazenému na 0°C, byl přilít vodný roztok dihydrogenfosforečnanu draselného (493 mg, 3.6 mmol v 4 ml vody). Poté byl při teplotě 0°C přilít vodný roztok peroxidu vodíku (1.24 ml 30% vodného roztoku, 11 mmol), následovaný vodným roztokem chloritanu sodného (1.235 g, 16.7 mmol v 12 ml vody). Přitom došlo k vývoji bublinek plynu a ke vzniku dvou fází. Reakční směs byla dále míchána při laboratorní teplotě 18 hodin a přidáno dodatečné množství peroxidu vodíku (1 ml, 8.8 mmol) a mícháno dalších 20 hodin do plné konverze dle TLC. Po této době byl k reakční směsi přilít vodný roztok siřičitanu sodného (1.226 g, 4.86 mmol v 6 ml vody), reakční směs hodinu míchána a poté přilít vodný roztok hydrogensíranu draselného (1.344 g, 9.9 mmol v 7 ml vody). Byla oddělena vzniklá organická fáze, vodná extrahována EtOAc (3 x 5 ml), spojené organické fáze vysušeny Na_2SO_4 , zakonzentrovány na RVO za vzniku žlutého oleje (1.756 g, 99%), jehož charakteristiky jsou shodné s látkou z metody A.

(E)-2-(Amino(fenyl)methyl)but-2-enová kyselina (8b)



Kyselina **7b** (1.488 g, 5.1 mmol) byla rozpuštěna v DCM (30 ml) a najednou přidána kyselina trifluoroctová (1.91 ml, 25 mmol) a reakční směs míchána za laboratorní teploty po dobu 48 hodin. Poté byla reakční směs zakonzentrována na RVO a vzniklá polotuhá látka byla kolonově chromatografována na silikagelu (kolona 20 x 5cm, 40 g silikagelu, eluent hexan:ethyl-acetát 3:1 V/V a následně MeOH). Isolovaná pevná, běžová látka byla rozpuštěna ve vodném methanolu (methanol:voda 2:1, V/V, 15 ml) a nanesena katexovou kolonu (20 x 5 cm, ve směsi methanol:voda 2:1, V/V nabobtnalý Dowex 50 W v H+ cyklu, 40 g). Eluční soustavou byla směs methanol:voda (2:1, V/V), kyselé frakce byly vylity, po eluci neutrální frakce byla kolona eluována roztokem vodného amoniaku v methanolu (MeOH: NH_3 aq, 25%, 1:1, V/V, celkem 200 ml). Zásadité frakce byly zakonzentrovány na RVO za vzniku žluté pevné látky (783 mg, 84 %). ^1H NMR spektrum (300 MHz, CD_3OD , 25 °C): δ = 7.42 (m, 5H), 6.38 (bs, 1H), 6.26 (q, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75,43

MHz, CD₃OD, 25 °C): δ = 174.08, 139.25, 138.18, 134.85, 130.12, 129.91, 129.59, 128.40, 53.32, 14.25 ppm; IČ (KBr): 3058, 3031, 3950, 2908, 2881, 2358, 2116, 1709, 1652, 1559, 1497, 1455, 1392, 1365, 1216, 1117, 815, 776, 758, 698 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: pro C₁₁H₁₄O₂N (M + H⁺) = 192.10191: nalezeno 192.10182.

(E)-3-Ethyliden-4-fenylazetidín-2-on (9b)

Metoda A : K suspenzi kyseliny **8b** (714 mg, 3.74 mmol, 1 eq) v THF (450 ml) byl přidán triethylamin (1.500 g, 14.8 mmol, 4 eq), přičemž se kyselina rozpustila. K vzniklému roztoku byla přidána látka **23b** (1.417 g, 5.57 mmol, 1.5 eq) a reakční směs byla míchána po dobu 120 hodin. Poté byla zakoncentrována na RVO, vzniklá pevná látka rozpuštěna v chloroformu a kolonově chromatografována na silikagelu (kolona 30 x 4 cm, 80 g silikagelu, eluentem směs hexan:ethyl-acetát 2:1. Produktem byly bezbarvé krystalky (213 mg, 33 %).

Metoda B, inspirováno⁴¹

K suspenzi kyseliny **8b** (16 mg, 0.08 mmol, 1 eq) v acetonitrilu (1ml) byl přidán NaHCO₃ (35 mg, 0.42 mmol, 2.5 eq) a nakonec methansulfonylchlorid (29 mg, 0.25 mmol, 3.1 eq). Reakční směs byla zahřívána na 80°C ve vialce vybavené šroubovacím PTFE uzávěrem po dobu 24 hodin. Poté byla reakční směs zakoncentrována na RVO, pevný odparek suspendována v EtOAc a kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 15 x 1.5 cm, 8 g silikagelu, eluentem směs hexan:ethyl-acetát 2:1. Produktem byly bezbarvé krystalky (4 mg, 28 %).

Metoda C (PTC), inspirováno³¹

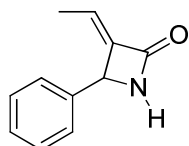
Ve vialce byl vytvořen roztok suspenzi kyseliny **8b** (38 mg, 0.2 mmol, 1 eq), KHCO₃ (80 mg, 0.8 mmol, 2 eq) a tetrabutylammonium hydrogensulfátu (10 mg, 0.03 mmol, 0.15 eq) ve vodě (0.5 ml) a k tomuto roztoku byl přidán chloroform (0.5ml) a přikapán methansulfonylchlorid (46 mg, 0.4 mmol, 2 eq). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 96 hodin, poté byla zakoncentrována na RVO, odparek suspendován v EtOAc a kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 15 x 1.5 cm, 8 g silikagelu, eluentem směs hexan:ethyl-acetát 2:1. Produktem byly bezbarvé krystalky (14 mg, 41 %).

Metoda D, inspirováno⁴³

Ve vialce byla k suspenzi kyseliny **8b** (25 mg, 0.13 mmol, 1 eq) v MeCN (4 ml) přidána látka **23c** (38 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq), následovaný triethylaminem (30 mg, 0.3 mmol,

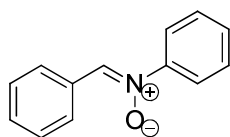
2.2 eq). Reakční směs byla zahřívána na 80°C ve vialce vybavené šroubovacím PTFE uzávěrem po dobu 24 hodin. Poté byla reakční směs zakoncentrována na RVO, pevný odparek suspendován v EtOAc a kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 15 x 1.5 cm, 8 g silikagelu, eluentem směs hexan:ethyl-acetát 2:1. Produktem byly bezbarvé krystalky (8 mg, 35 %).

Látka 9b:



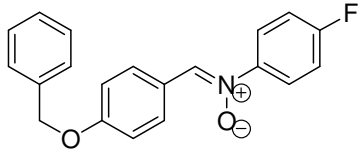
^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.38-7.30 (m, 5H), 6.42 (bs, 1H), 6.22 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 177.91, 165.25, 144.56, 138.78, 128.835, 127.01, 123.43, 58.74, 13.21 ppm; IČ (KBr): 3156, 3063, 3034, 2968, 2944, 2917, 2851, 1742, 1727, 1703, 1452, 1356, 1266, 1159, 934, 755, 698 cm^{-1} ; HR-ESI-MS m/z : pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}$ ($M + \text{H}^+$) = 174.09134: nalezeno 174.09119; $[\alpha]_{\text{D}} = +45.3^\circ$ ($c = 0.27 \text{ g}/100 \text{ ml CHCl}_3$)

C, *N*-difenylnitron⁶² (11a)



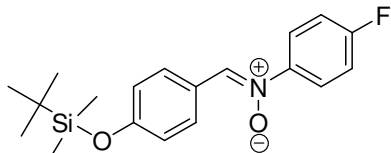
K roztoku nitrobenzenu (12.5 g, 100 mmol, 1.43 eq) v ethanolu (96% aq, 50 ml) byl přidán chlorid amonný (6.25 g, 120 mmol, 1.70 eq) a vzniklá suspenze byla ochlazená na 0°C. V 5 dávkách byl za silného míchání a chlazení reakční směsi na 0°C přidán práškový zinek (15.5 g, 240 mmol, 1.43 eq) a reakční směs byla po přidání míchána za laboratorní teploty 20 minut. K vzniklé šedobílé suspensi byl najednou vlit roztok benzaldehydu (7.48 g, 70 mmol, 1 eq) v kyselině octové (50 ml) a reakční směs byla míchána 30 minut. Po této době byla vzniklá krystalická kaše vlita do 200 ml toluenu v 500 ml dělicí nálevce, přičemž se krystaly rozpustily a směs byla následně extrahována vodou (2 x 150 ml), posléze vodným roztokem NaHCO_3 (150 ml) a konečně 150 ml vody. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4 a odpařena na RVO za vzniku žlutobílých krystalů. Ty byly při 42 °C rozpuštěny v toluenu (50 ml) a roztok sražen přilitím hexanu (100 ml). Sraženina byla odsáta na fritě S-1 a promyta hexanem (3 x 25 ml) a vysušena na vzduchu. Produktem bylo 8.12 g (57%) béžových krystalků. ^1H NMR spektrum je ve shodě s literárními údaji⁶² (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.41-8.38 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2 H), 7.48-7.44 (m, 6H) ppm.

C-(4-Benzoyloxyfenyl)-*N*-(4-fluorfenyl)nitron (11b)



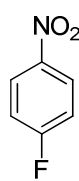
Roztok 4-fluorfenylhydroxylaminu (465 mg, 3.6 mmol) a 4-benzyloxy-benzaldehydu **1** (776 mg, 3.6 mmol) v bezvodém ethanolu (10 ml) byl refluxován 1 hodinu a poté byly vzniklé krystaly odsány na fritě S-3 a promyty acetonem (5 x 5 ml) a vysušeny ve vakuu. Produktem bylo 751 mg (64%) nažloutlých krystalků. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) je v souladu s literaturou⁶³: δ = 8.44-8.42 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.50-7.22 (m, 5H), 7.19-7.05 (m, 4 H), 5.15 (s, 2H) ppm.

C-(4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxyfenyl)-N-(4-fluorfenyl)nitron (11c)



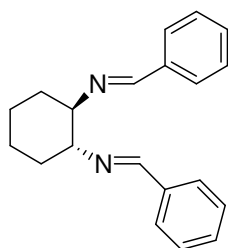
Roztok látky **30** (579 mg, 4.6 mmol) a 4-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-benzaldehydu (1.077 g, 4.6 mmol) v bezvodém ethanolu (10 ml) byl refluxován 18 hodin a poté byly vzniklé krystaly odsány na fritě S-3 a promyty vychlazeným bezvodým ethanolom (-20 °C, 3 x 5 ml) a látka sušena ve vakuu. Produktem bylo 893 mg (57 %) bílých krystalů. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.34-8.31 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 164.12, 157.88, 144.78, 133.94, 130.68, 123.20, 119.91, 115.69, 115.38, 25.14, 17.83, - 4.80 ppm; ^{19}F NMR δ = -110.88 (m) ppm; IČ (KBr): 3120, 3049, 3016, 2959, 2947, 2929, 2890, 2857, 1906, 1691, 1595, 1509, 1497, 1473, 1422, 1320, 1284, 1254, 1236, 1195, 1069, 914, 839, 782 cm^{-1} ; MS m/z : pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FNO}_2\text{SiNa}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 346.2: nalezeno 368.2.

4-Fluorfenylhydroxylamin (**30**) inspirováno podle⁷³ Chem. Commun. 25(2009)3792



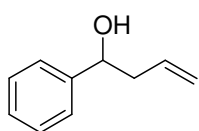
Do suspenze práškového zinku (9.29 g, 142 mmol), 4-fluornitrobenzenu (5.00 g, 35 mmol) v ethanolu (96% aq, 50 ml) byl za intenzivního míchání přikapáván během 30 minut roztok chloridu amonného (2.42 g, 45 mmol) ve směsi ethanol-voda (1:1: V/V, 20 ml), přičemž se reakční směs silně zahřívala. Poté byla reakční směs míchána 10 minut a vzniklá suspenze filtrována přes fritu S-3 a filtrát odpařen za vzniku žluté pevné látky (8.5 g). Ta byla zatepla rozpuštěna v toluenu (15 ml), přičemž vznikly 2 fáze, horní organická byla oddělena, vysušena Na_2SO_4 a ochlazena v ledové lázni na 0°C. Vzniklá krystalická kaše byla filtrována přes fritu S-3, krystalky promyty ledovým toluenem (3 x 5 ml) a vysušeny. Resultovalo 1.911 g (45 %) nažloutlých krystalků, které byly použity v reakcích bez dalšího čištění.

(1*R*, 2*R*)-*N*¹, *N*²-Dibenzylidencyklohexan-1,2-diamin⁴⁹ (16b)



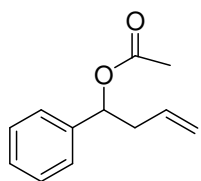
K roztoku (*R*, *R*)-1,2-diaminocyklohexanu (209 mg, 1.83 mmol) v bezvodém ethanolu (10 ml) byl najednou přilít benzaldehyd (399 mg, 3.85 mmol) a směs byla refluxována 3 hodiny. Poté byl vzniklý žlutý roztok zakoncentrován na RVO za vzniku krystalů. Ty byly dvakrát překrystalizovány z 2 ml *n*-hexanu za vzniku žlutobílých krystalů. (496 mg, 93 %). ¹H NMR spektrum bylo v souladu literaturou⁴⁹ (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.21 (s, 2H), 7.60–7.57 (m, 4H), 7.33–7.28 (m, 6H), 3.45–3.39 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 6H), (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 2H) ppm.

1-Fenylbut-3-en-1-ol⁶⁴ (4a)



K suspensi práškového zinku (3.925 g, 60 mmol) v nasyceném vodném roztoku NH₄Cl (12.5 ml, 7 M, 87.5 mmol NH₄Cl) byl přidán THF (1.5 ml) a po kapkách za silného míchání byla přikapána směs allylbromidu (7.25 g, 60 mmol) s benzaldehydem (5.255 g, 50 mmol). Reakční směs se při tom silně hřála. Byl tedy znovu přidán THF (1.5 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin. K vzniklé bílé suspensi byla přidána HCl (2 ml 36 % kyseliny + 4 ml vody), následovaná nasyceným roztokem NH₄Cl (5 ml) a vzniklá emulze byla extrahována Et₂O (3 x 10 ml), etherické fáze spojeny, vysušeny Na₂SO₄ a zakoncentrovány na RVO. Vzniklý bezbarvý olej byl vakuově destilován (3 mbar), produkt vřel při 150-160°C a vážil 2 g a dle ¹H NMR obsahoval 7% výchozího benzaldehydu. Byl tedy čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (kolona 20 x 5 cm, 60 g silikagelu, eluent hexan:EtOAc 10:1), čímž byl získán produkt jako bezbarvý olej (1.057 g, 14 %), jehož ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶⁴ δ = 7.40-7.25 (m, 5H), 5.89-5.75 (m, 1H), 5.21-5.13 (m, 2H), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H) ppm.

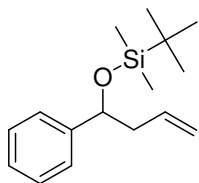
1-Fenylbut-3-en-1-yl acetát⁶⁵ (4c)



K roztoku látky **4a** (296 mg, 2 mmol) v acetanhydridu (216 mg, 2.1 mmol) byl přidán rozetřený jod (51 mg, 0.2 mmol), přičemž vznikl hnědý roztok. Reakční směs byla míchána po dobu 10 hodin a poté k ní byl přilít nasycený vodný roztok Na₂SO₃ (0.5 ml) a nasycený vodný roztok NaHCO₃ přičemž se roztok odbarvil a vznikly 2 fáze. Směs byla extrahována Et₂O (3 x 5 ml), etherické extrakty spojeny, vysušeny Na₂SO₄, zakoncentrovány na RVO za vzniku bezbarvého oleje (76 mg, 20%), jehož ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě

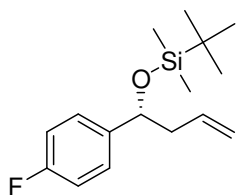
s publikovanými údaji⁶⁵ : $\delta = 7.30-7.18$ (m, 5H), 5.76-5.58 (m, 2H), 5.03-4.96 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm.

(1-Fenylbut-3-en-1-yloxy)(terc.-butyl)dimethylsilan⁶⁶ (4d)



K roztoku látky **4a** (264 mg, 1.78 mmol, 1 eq) v DMF (2.5ml) byl přidán imidazol (182 mg, 2.67 mmol, 1.5 eq) a terc.-butyldimethylsilylchlorid (322 mg, 2.14 mmol, 1.2 eq) a vzniklý čirý roztok byl míchán 4 hodiny. Poté byla reakční směs vlita do DCM (10 ml) a přilita voda (10 ml), fáze separovány, vodná extrahována znovu DCM (5 ml), organické fáze spojeny, vytřepány nasyceným roztokem NH_4Cl (3 x 5 ml), vysušeny Na_2SO_4 a zakoncentrovány na RVO. Vzniklý bezbarvý olej byl kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 20 x 3 cm, 10 g silikagelu, eluent hexan). Produkt byl bezbarvý olej (390 mg, 84 %), jehož ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶⁶ : $\delta = 7.31-7.20$ (m, 5H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.68 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.12 (s, 3H) ppm.

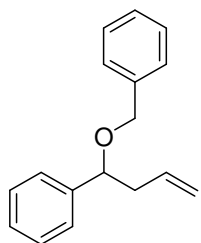
(R)-(1-(4-Fluorfenyl)but-3-en-1-yloxy)(terc.-butyl)dimethylsilan (4e)



K roztoku (*R*)-1-fenylbut-3-en-1-olu (390 mg, 2.35 mmol, 1 eq) v DMF (7.5ml) byl přidán imidazol (240 mg, 3.52 mmol, 1.5 eq) a terc.-butyldimethylsilylchlorid (425 mg, 2.82 mmol, 1.2 eq) a vzniklý čirý roztok byl míchán 4 hodiny. Poté byla reakční směs vlita do DCM (10 ml) a přilita voda (10 ml), fáze separovány, vodná extrahována znovu DCM (5 ml), organické fáze spojeny, vytřepány nasyceným roztokem NH_4Cl (3 x 5 ml), vysušeny Na_2SO_4 a zakoncentrovány na RVO. Vzniklý bezbarvý olej byl kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 20 x 3 cm, 10 g silikagelu, eluent hexan). Produkt byl bezbarvý olej (461 mg, 75 %).

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7.31-7.26$ (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.85-5.71 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.67 (t, $J = 6$ Hz, 1H) 2.49-2.35 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H) ppm; IČ (KBr): 3072, 2959, 2926, 2896, 2857, 1882, 1829, 1760, 1643, 1607, 1509, 1467, 1632, 1251, 1227, 1153, 1081, 1003, 914, 836, 776 cm^{-1} ; ^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 163.57$, 160.33, 140.97, 134.98, 117.19, 115.02, 114.74, 74.46, 45.66, 25.89, 18.31, -4.59, -4.84 ppm; ^{19}F NMR(282 MHz) $\delta = -116.05$ (m) ppm; $[\alpha]_{\text{D}} = +39.6^\circ$ (c = 1.57 g/ 100 ml CHCl_3).

1-((1-Fenylbut-3-enyloxy)methyl)benzen – inspirováno, modifikováno⁷² JACS 1997, 119, 1285 (4b)



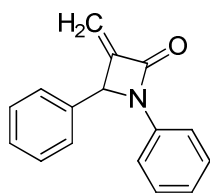
K roztoku látky **4a** (300 mg, 2 mmol) v bezvodém DMF (10 ml), ochlazeném v ledové lázni na 0°C, byl přidán hydrid sodný (74 mg 60% suspenze v minerálním oleji, 2.2 mmol), přičemž docházelo k uvolňování bublinek plynu. Při této teplotě byla reakční směs míchána 10 minut a poté byl přidán během 1 minuty roztok benzylobromidu (376 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq) v DMF (2 ml). reakční směs byla pak míchána za laboratorní teploty 18 hodin. Do vzniklého nažloutlého roztoku byl vlit nasycený roztok NH₄Cl (5 ml), došlo přitom k tvorbě sraženiny. Směs byla extrahována Et₂O (5 x 10 ml), spojené etherické extrakty byly extrahovány vodou (2 x 10 ml), vysušeny Na₂SO₄ a zakoncentrovány na RVO za vzniku oleje. Tento olej byl kolonově chromatografován na silikagelu (kolona 20 x 3 cm, 10 g silikagelu, eluent hexan:ethyl-acetát 10:1, V/V), čímž bylo získán produkt ve formě bezbarvého oleje (228 mg, 48 %), jehož ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji⁶⁷: δ = 7.42 – 7.26 (m, 10H), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.60-4.26 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H) ppm.

Obecný postup přípravy nenasycených laktamů Kinugasovou reakcí⁶⁸ za LT:

Ve 100 ml baňce byla utvořena suspenze (*S*)-prolinu (2,300 g, 20 mmol,) v DMSO (40 ml) pod argonem a míchána po dobu 30 minut. Poté byl v proudu argonu najednou přidán propargylalkohol (1.15 ml, 20 mmol) a po 5 minutách míchání pod argonem byl přidán CuI (3.809 g, 20 mmol, 1 eq) a směs míchána po argonem 5 minut za vzniku žlutozelené suspenze. poté byl ke směsi přikapáván roztok nitronu v DMSO (15 mmol, 0.75 eq v 20 ml DMSO). Směs byla poté pod argonem míchána za laboratorní teploty 18 hodin.

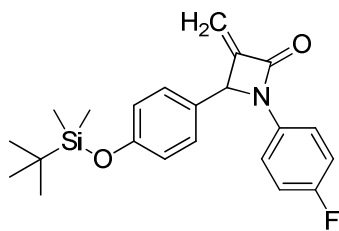
Reakční směs byla poté vlita do 50 ml vody a vzniklá suspenze filtrována přes křemelinu (8 g) a křemelina promyta EtOAc (5 x 10 ml), organické fáze spojeny, vodná extrahována EtOAc (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty byly vytřepány vodou (2 x 100 ml), vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. Pevný odparek byl poté kolonovou chromatografií dělen na silikagelu (kolona 20 x 5 cm, 75 g silikagelu, eluent chloroform).

3-Methylen-1,4-difenylazetidín-2-on (12a)



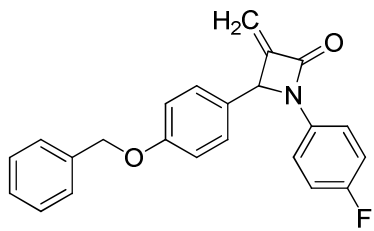
Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 19 % v podobě žlutobílých krystalů. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) je ve shodě s publikovanými údaji (tataž ref.): δ = 7.40-7.23 (m, 9H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 1.2 Hz, 1H) ppm. [α]_D = - 4.5° (c = 0.22 g/ 100 ml CHCl₃).

4-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorofenyl)-3-methylenazetidin-2-on (12c)



Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 6 % bezbarvého oleje. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.33-7.22 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.16 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75,43 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 160.76, 157.41, 156.15, 149.99, 133.76, 128.47, 127.90, 120.46, 118.46, 115.916, 115.616, 110.72, 63.40, 25.46, -4.55 ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, referencováno na vnitřní standard stroje CF₃COOH) δ = - 117.53(m) ppm; HR-ESI-MS *m/z*: pro C₂₂H₂₆O₂NFNaSi (M + Na⁺) = 406.16090: nalezeno 406.16086; IČ (KBr): 3091, 3078, 3062, 3033, 2953, 2931, 2883, 2857, 1739, 1607, 1509, 1470, 1374, 1266, 1227, 1126, 911, 836, 809, 779, 519 cm⁻¹; [α]_D = -3.96° (c = 0.51 g/ 100 ml CHCl₃).

4-(4-(Benzyloxy)fenyl)-1-(4-fluorofenyl)-3-methylenazetidin-2-on (12b)



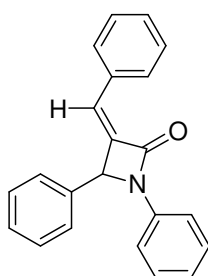
Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 3 % ve formě bílých krystalů. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.44-7.28 (m, 9H), 6.93-7.00 (m, 4H), 5.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.15 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (75,43 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 161.45, 159.93, 158.14, 150.74, 137.22, 134.50, 132.60, 129.24, 128.92, 128.71, 128.10, 119.20, 116.69, 116.03, 111.49, 70.86, 64.02 ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz) δ = -117.53 (m) ppm; HR-ESI-MS *m/z*: pro C₂₃H₁₈FNO₂ (M) = 359.1322: nalezeno 359.1319; IČ (KBr): 3108, 3081, 3066, 3028, 2995, 2932, 2914, 2875, 1733, 1706, 1604, 1515, 1374, 1356, 1302, 1248, 1222, 1174, 1129, 1024, 934, 842, 809, 743, 519 cm⁻¹; [α]_D = 0° (c = 0.41 g/ 100 ml CHCl₃)

Obecný postup zkřížené metateze laktamů 12 s alkeny:

INSPIROVÁNO TL)2009)1020

Ve 4 ml vialce byl pod argonem rozpuštěn laktam **12** (0.1 mmol, 1 eq) v suchém rozpouštědle (1 ml) a v proudu argonu byl přidán alken (**4a-d**, **20**, **21**) (0.2 mmol, 2 eq) a následně katalyzátor **19** (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq). Reakční směs byla míchána pod argonem po určenou dobu a při určené teplotě. Poté byla reakční směs zakoncentrována na RVO a kolonovou chromatografií na silikagelu (kolona 20 x 3,5 cm, 8 g silikagelu, eluent toluen) získány produkty.

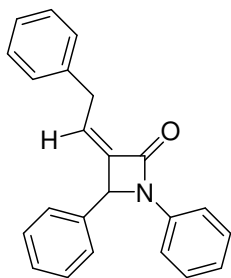
(Z)-3-Benzyliden-1,4-difeny lazetidín-2-on (**14a**)



Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 48 % ve formě bílých jehliček. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) je ve shodě s literaturou⁶⁹ : δ = 8.02 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.47-7.04 (m, 13 H), 6.29 (s, 1H), 5.40 (s, 1H) ppm.

Pro účely rentgenostrukturní analýzy byla látka (9mg) krystalizována ze směsi methanol:aceton (2:1, V/V, 2ml). Byla zjištěna RTG struktura, která je uvedena v příloze

(Z)-1,4-Difeny l-3-(2-fenylethyliden)azetidín-2-on (**14b**)

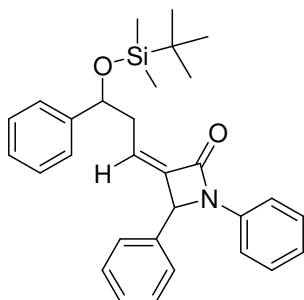


Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 37 % ve formě bílých krystalů. ^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.40-7.20 (m, 14 H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.74 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.81-3.74 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 162.06, 140.15, 139.62, 130.84, 129.81, 129.77, 129.30, 127.22, 125.908, 124.59, 117.64,

63.53, 35.60 ppm; $\text{I}^{\check{c}}$ (KBr): 3060, 3028, 2929, 1727, 1589, 1500, 1455, 1374, 1129, 749, 701 cm^{-1} ; *ESI-MS* m/z : Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ (M) = 325.1476 : nalezeno 325.1463; Pro účely rentgenostrukturní analýzy byla látka (30mg) krystalizována methanolu (2 ml) Byla zjištěna RTG struktura, která je uvedena v příloze.

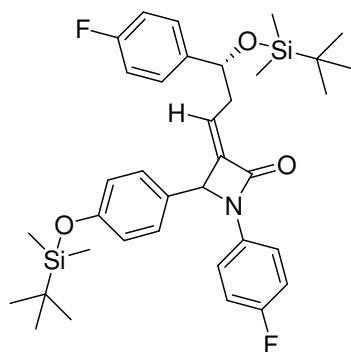
(Z)-3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-fenylpropyliden)-1,4-difeny lazetidín-2-on (**14c**)



Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 51 % ve formě bezbarvého oleje. Směs diastereomerů. ^1H NMR

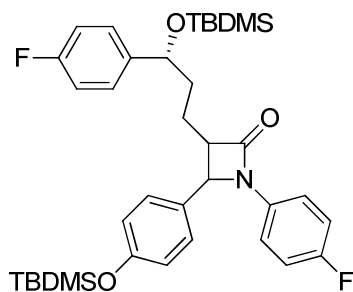
spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.36-7.19 (m, 28H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.85 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.07-2.78 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (s, 6H), -0.013 (s, 6H), -0.15 (s, 6H), - 0.19 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (75,43 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 161.46, 144.25, 144.09, 142.71, 142.60, 137.92, 137.06, 129.04, 128.96, 128.93, 128.52, 128.49, 128.45, 128.09, 128.06, 127.11, 126.99, 126.57, 126.46, 125.80, 125.71, 123.70, 74.51, 74.34, 62.71, 39.52, 39.33, 25.78, 25.71, - 4.81, - 5.02, - 5.26 ppm; IČ (KBr): 3084, 3060, 3031, 2956, 2935, 2896, 2854, 1751, 1595, 1500, 1455, 1371, 1254, 1120, 1090, 1066, 937, 839, 779, 755, 698 cm⁻¹; *APCI-MS m/z*: Pro C₃₀H₃₅NO₂SiNa (M+ Na⁺) = 492.2 : nalezeno 492.2

(Z)-3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(4-fluorfenyl)propyliden-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidin-2-on
(14d)



Látka byla připravena dle výše zmíněného postupu ve výtěžku 51 % ve formě bezbarvého oleje. Směs diastereomerů, dr: 1:1. ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.25-6.78 (m, 24H), 5.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.06-2.72 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.81 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), -0.01 (m, 6H), -0.19 - -0.40 (m, 12 H) ppm; ¹³C NMR (75,43 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 160.46, 157.23, 155.95, 143.03, 129.03, 128.93, 127.84, 127.76, 127.29, 127.18, 120.38, 118.16, 118.04, 115.84, 115.54, 114.97, 114.63, 114.47, 73.82, 73.51, 62.61, 39.40, 39.15, 25.58, - 4.52, - 4.94, - 5.28 ppm; *ESI m/z*: Pro C₃₆H₄₇F₂NO₃Si₂Na (M+ Na⁺) = 658.3 : nalezeno 658.4

**3-((*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(4-fluorfenyl)propyl)-4-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidin-2-on (14h),
inspirováno postupem ⁵¹**



K roztoku látky **14d** (1 mmol) byl přilít methanol (5 ml) a přidáno Pd/C (10 %, 10 mg) a banička, opatřené septem byla vybavena jehlou s balonkem, naplněným vodíkem. Po 24 hodinách byla reakční směs odpařena, suspendována v 0,5 ml chloroformu a nanesena na kolonu (20 x 3,5 cm, silikagel, eluováno směsí hexan:ethyl-acetát 10:1). Bylo získáno 50 % produktu ve formě bezbarvého oleje, jehož ¹H NMR spektrum je obdobou diastereomeru z literatury⁷⁰: ¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.26-6.78 (m, 24H), 5.08 (d, J = 5.7Hz, 2H), 4.43-4.32 (m, 4H) 3.48-3.43 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 8H), 1.55-1.20 (m, 8H), 0.87 (s, 18H), 0.78 (s, 18H), 0.22 (s, 12H), -0.11 (s, 6H), -0.26 (s, 6H) ppm.

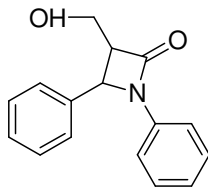
Obecný postup přípravy 3-hydroxymethylaktamů 13 Kinugasovou reakcí s Cu²⁺, modifikovaný postup podle TL(2009)4369za LT:

Ke směsi **18a** (18 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq) a ligandu **16** (0.05 mmol, 0.2 eq) bylo přilito rozpouštědlo (2 ml) a směs míchána 30 minut za laboratorní teploty. Po této době byl přidán amin **17** (45 mg, 0.25 mmol, 1 eq) ihned následovaný látkou **15** (22 mg, 0.375 mmol, 1.5 eq). Poté byla reakční směs míchána 30 minut a po této době přidán najednou nitron **11** (0.25 mmol, 1 eq). Reakční směs byla míchána po stanovenou dobu, zakoncentrována na RVO a kolonovou chromatografií na silikagelu (kolona 20 x 3,5 cm, 10 g silikagelu, gradientová eluce hexan:ethyl-acetát 1:0 – 1:1) byly získány produkty **13**.

Obecný postup přípravy 3-hydroxymethylaktamů 13 Kinugasovou reakcí s Cu²⁺, modifikovaný postup podle TL(2009)4369v mikrovlnném reaktoru:

Ke směsi **18a** (18 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq) a ligandu **16** (0.05 mmol, 0.2 eq) bylo přilito rozpouštědlo (2 ml) a směs míchána 1 minutu za LT. Po této době byl přidán amin **17** (45 mg, 0.25 mmol, 1 eq) ihned následovaný látkou **15** (22 mg, 0.375 mmol, 1.5 eq) a po promíchání byl najednou přidán nitron **11** (0.25 mmol, 1 eq). Reakční směs byla poté přemístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla míchána po stanovenou dobu, za uvedené teploty a po vychladnutí zakoncentrována na RVO a kolonovou chromatografií na silikagelu (kolona 20 x 3,5 cm, 10 g silikagelu, gradientová eluce hexan:ethyl-acetát 1:0 – 1:1) byly získány produkty **13**.

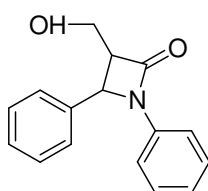
(Z)-3-(Hydroxymethyl)-1,4-difenylazetidín-2-on (13a)



Bezbarvé krystaly.

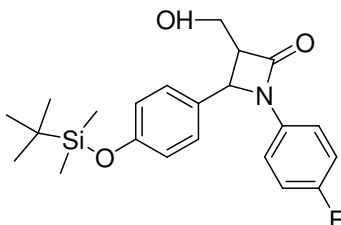
^1H NMR spektrum ve shodě s literaturou⁷¹ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.39-7.01 (m, 10H), 5.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.88-3.56 (m, 3H) ppm. $[\alpha]_D^{25} = +1.79^\circ$ (c = 0.56 g/ 100 ml CHCl_3); Enantiomerní přebytek (16) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IB (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 90:10, λ = 254 nm, průtok : 1 ml/min), t_R = 11.41 min (minoritní enantiomer), t_R = 13.20 min (hlavní enantiomer).

(E)-3-(Hydroxymethyl)-1,4-diphenylazetidin-2-on (13a)



Nažloutlé krystaly. ^1H NMR spektrum ve shodě s literaturou⁷⁰ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.40-7.04 (m, 10H), 5.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20-4.01 (m, 2H), 3.28 (m, 1H) ppm.

(Z+E)-4-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl)azetidin-2-on (13b)



Bezbarvé krystaly.

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.30-6.83 (m, 16H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.04 (d, 2.3 Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.90-3.55 (m, 4H), 0.97 (s, 18H), 0.20 (s, 6H), 0.16 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75,43 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 165.20, 160.76, 156.15, 133.77, 128.04, 126.30, 120.69, 118.70, 118.60, 116.100, 115.81, 58.24, 57.25, 56.96, 52.24, 36.70, 25.67, - 4.31 ppm; IČ (KBr): 3437, 2923, 2851, 1745, 1622, 1512, 1476, 1452, 1443, 1374, 1254, 1236, 1060, 1039, 890, 833 cm^{-1} ; HR-ESI-MS m/z : pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NFNaSi}$ ($M + \text{Na}^+$) = 424.17147: nalezeno 424.17138; $[\alpha]_D^{25} = -2.71^\circ$ (c = 0.37 g/ 100 ml CHCl_3). Enantiomerní přebytek (20) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, λ = 254 nm, průtok : 1 ml/min), t_R = 7.58 min (hlavní enantiomer), t_R = 8.64 min (minoritní enantiomer).

5. Závěr

V rámci této diplomové práce byla studována problematika přípravy β -laktamů pomocí organokatalýzy a následná modifikace těchto laktamů za pomoci metateze.

V první části práce byla studována *aza*-Baylisova-Hillmanova reakce aromatických iminů **2** s nenasycenými aldehydy **24** katalyzované (*S*)-prolinem. Ty však nevedly ke vzniku požadovaných akroleinů **5**. *Aza*-Baylisovy-Hillmanovy reakce prekurzorů iminů **3** s aldehydy **4** vedly ke vzniku příslušného aldehydu **6a** a **6b**, u látky **6a** šlo však o neseparovatelnou směs s nečistotou. Z látky **6b** byl oxidací přes kyselinu **7b** a odchráněním aminoskupiny připravena látka **8b**, která byla cyklisována různými metodami na laktam **9b**, jehož úhrnný výtěžek však byl nízký, i přes vynikající enantioselektivitu 98 % ee.

Byly vyzkoušeny jiné cesty přípravy 3-alkylidenlaktamů, Staudingerova syntéza však nevedla k laktamům **10**. Kinugasova reakce nitronů **11** s alkynem **15** s CuI a (*S*)-prolinem poskytla nenasycené laktamy **12**. Kinugasově reakci byla věnována značná pozornost, byla vyzkoušena celá řada ligandů (**16a-16h**) a byla vypracována příprava laktamu **13a** s izolovaným výtěžkem 87 %.

V druhé části práce byly provedeny metateze připravených laktamů **12a** a **12c** s alkeny **4d**, **4e**, **20**, **21**, které poskytly příslušně substituované laktamy v dobrých výtěžcích.

Ve třetí části byla otevřena možnost využití výše zmíněného konceptu pro přípravu vybraného farmaka – Ezetimibu. Produkt metateze látek **12c** a **4e** poskytl po hydrogenolýze látku **14h**, čímž byla otevřena možnost syntézy Ezetimibu na základě této metodiky. Která umožní syntézu Ezetimibu, čítající 6 reakčních kroků, což představuje zlepšení oproti stávajícímu stavu. Diastereoselektivita a enantioselektivita vyzkoušených přístupů bude předmětem dalšího výzkumu.

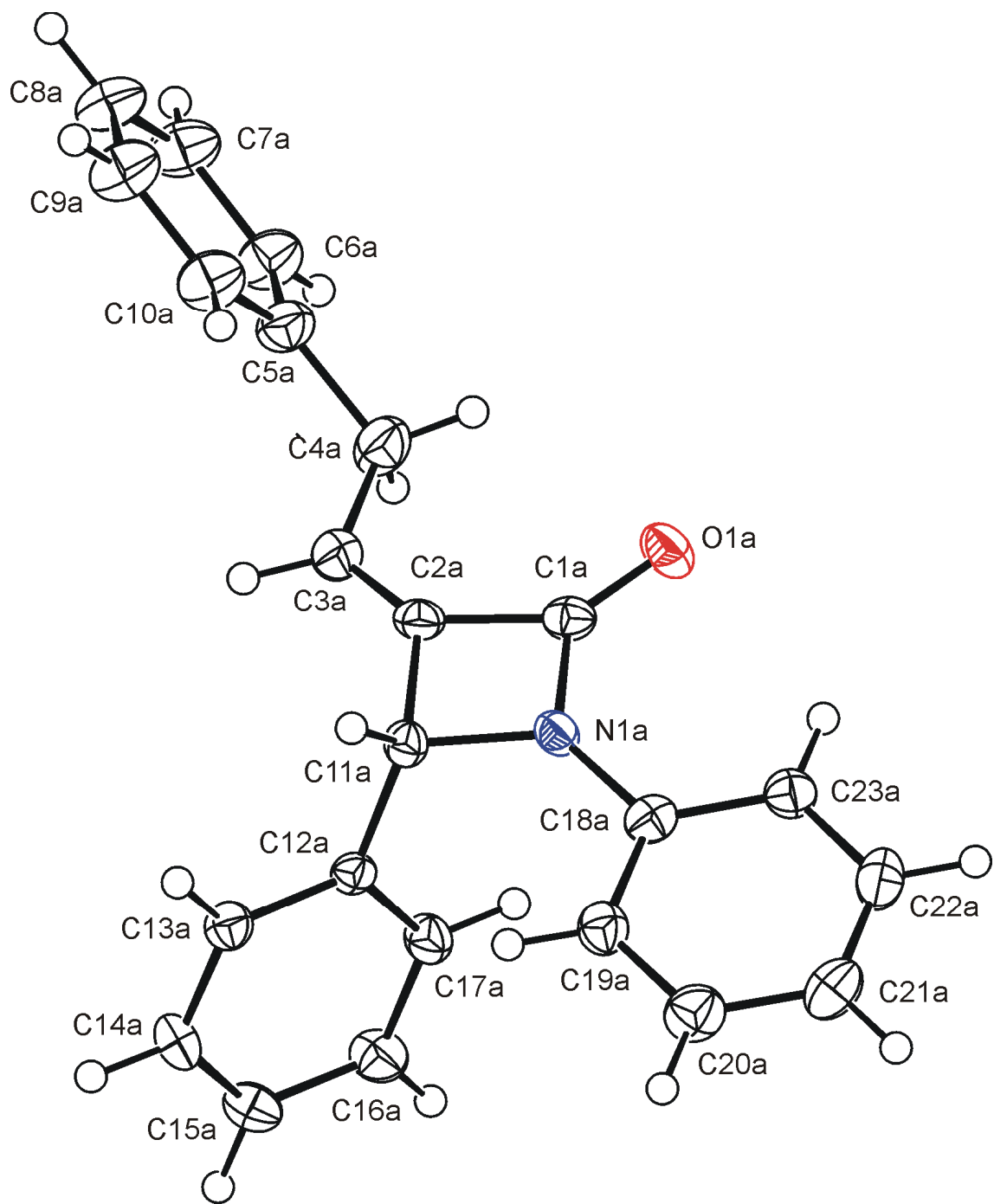
Literatura

- ¹ Barakat, A. et al: *Tetrahedron: Asymmetry* **2008** *19*, 2316–2322.
- ² Thayer, A. M. *Chemical engineering news* **2007** *85*, 11-19.
- ³ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T. and et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.
- ⁴ Recuero, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1684-1688.
- ⁵ Rozzel, J.D. *Bioorg. Med. Chem*, **1999**, *10*, 2253-2261.
- ⁶ Casalnuovo, A. L. RajanBabu, T. V., Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882.
- ⁷ Cihalova, S., Dziedzic, P., Cordova, A., Vesely, J. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2011** *353*, 1096-1108.
- ⁸ Mehta, P. D. et al *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541-5560.
- ⁹ Elander, R. P. *Applied microbiology and biotechnology* **2003**, *61*, 385–392.
- ¹⁰ Li, X. Z., Mehrotra, M., Ghimire, S., Adewoye, L. *Veterinary microbiology* **2007**, *121*, 197-214.
- ¹¹ Reading, C., Cole, M. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1977**, *11*, 852-857.
- ¹² Kobayashi, Y., Uchida, H., Kawakami Y. *J. Antimicrob Chemother* **1992**, *30*, 871–872.
- ¹³ http://www.pharmacytimes.com/media/pdf/PHTM_35.pdf, staženo 17.4.2012
- ¹⁴ Mitka, M. *Journal of the American Medical Association* **2008**, *299*, 2266-2266.
- ¹⁵ Singh, C. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631–7649.
- ¹⁶ Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51–123.
- ¹⁷ Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 925–936.
- ¹⁸ Pacansky, J.; Chang, J. S.; Brown, D. W.; Schwarz, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2233–2234.
- ¹⁹ Jiao, L., Liang, X., Xu, J. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060-6069.
- ²⁰ Wang, S. M. et al *Wuhan Daxue Xuebao, Lixueban*, **2005**, *51*, 695-698.
- ²¹ Zhang, Y.-R., He, L., Wu, X., Shao, P.-L., Ye, S. *Organic Letters* **2008**, *10*, 277-280.
- ²² Kinugasa, M., Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466-467.
- ²³ Marco-Contelles, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2198-2200.
- ²⁴ Ding, L.K.; Irwin, W.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382-2386.
- ²⁵ Dutta, D. K., Boruah, R. C., Sandhu, J. S. *Heterocycles* **1986**, *24*, 655-658
- ²⁶ K. Okuro, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1107-1108;

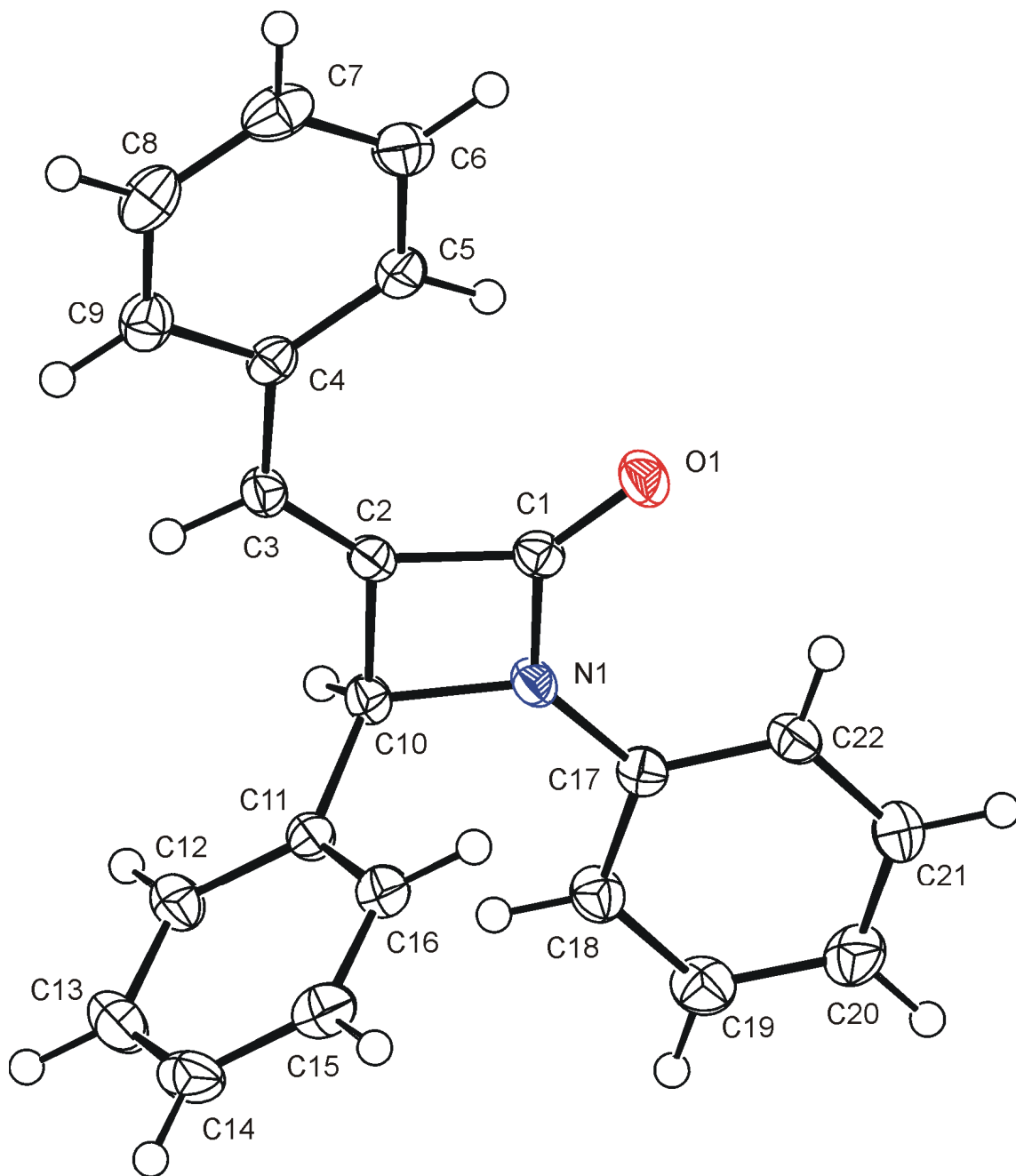
-
- Miura, M. et al *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999-5004.
- ²⁷ Basak, A., Ghosh, S. C. *Synlett*, **2004**, *9*, 1637-1639.
- ²⁸ Lo, M. M.-C.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572-4573.
- ²⁹ Michalak, M. et al *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931-6936.
- ³⁰ M.-C. Ye, J. Zhou, Z.-Z. Huang, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2554 -2555.
- ³¹ Shindo, M. Ohtsuki, K., Shishido, K. *Tetrahedron. Asymmetry.* **2005**, *16*, 2821-2831.
- ³² Gilman, H., Speeter, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255-2256.
- ³³ Gluchowski, C., Cooper, L., Bergbreiter, D. E., Newcomb, m. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3413-3416.
- ³⁴ Annunziata, R., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Puglisi, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1813-1818.
- ³⁵ Hérisson, J.-L., Chauvin, Y. *Die Makromolekulare Chemie* **1971**, *141*, 161-176.
- ³⁶ Kamat, V.P., Hagiwara, H., Katsumi, T., Hoshi, T., Suzuki, T., Ando, M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4397-4403.
- ³⁷ Hill, A. S., Roelofs, W. L., *J. Chem. Ecol.* **1975**, *1*, 91-99.
- ³⁸ Pederson, R.L. Fellows, I.M., Ung, T.A., Ishihara, H, Hajela, S.P. *Advanced Synthesis&Catalysis* **2002**, *344*, 728-735.
- ³⁹ Marsella, M.; Maynard, J. H. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1101-1103.
- ⁴⁰ Beumer, R., Bubert, C., Cabrele, C., Vielhauer, O., Pietzsch, M., Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2000** *65*, 8960-8969.
- ⁴¹ Mouri, S., Chen, Z., Mitsunuma, H., Furutachi, M., Matsunaga, S., Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255-1257.
- ⁴² Wieber, G. M., Hegedus, L. S., Akermark, B., Michalson, E. T. *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 4649-4653.
- ⁴³ Yamamoto, K., Takagi, M.,; Tsuji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 319-321.
- ⁴⁴ Islami, M. R., Allen, A.D., Vukovic, S., Tidwell, T. T. *Organic Letters* **2011**, *13*, 494-497.
- ⁴⁵ Parvez, A., Jyotsna, M., Youssoufi, M.H.; Ben, H.T. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2010**, *185*, 1500-1510.
- ⁴⁶ Ali, P., Meshram, J., Tiwari, V. *International Journal of ChemTech Research* **2010**, *2*, 956-964.
- ⁴⁷ Saito, T., Kikuchi, T., Tanabe, H., Yahiro, J., Otani, T. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4969-4972.

-
- ⁴⁸ Miura, M., Enna, M., Okuro, K., Nomura, M. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 4999-5004.
- ⁴⁹ Zhang, Z., Lippert, K. M., Hausmann, H., Kotke, M., Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9764–9776.
- ⁵⁰ Liang, Y., Raju, R., Le, T., Taylor, C. D., Howell, A. R. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1020–1022.
- ⁵¹ Cardillo, G., Fabbroni, S., Gentilucci, L., Perciaccante, R., Tolomelli, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 833-838.
- ⁵² Bruker APEXII. Bruker AXS Inc.; Madison, Wisconsin, USA: 2003;
Bruker SAINT. Bruker AXS Inc.; Madison, Wisconsin, USA: 2001.
- ⁵³ Sheldrick, G. M. *Acta Crystallographica*. **2008**, *A64*, 112-122.
- ⁵⁴ Potts, R. A. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 539-540.
- ⁵⁵ <http://escholarship.org/uc/item/9t55q385> , staženo 3.4.2012
- ⁵⁶ Maslak, V., Yan, Z., Xia, S., Gallucci, J., Hadad, C. M.; Badjic, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5887-5894.
- ⁵⁷ Hargaden, G. C., Muller-Bunz, H., Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *25*, 4235-4243.
- ⁵⁸ Catusse, C., Catusse, R., Gaset, A., Gorrichon, J. P. *Journal de la Societe Chimique de Tunisie* **1985**, *2*, 11-14.
- ⁵⁹ Tuyen, T., N. *Archives of Pharmacal Research*, **2005**, *28*, 1013-1018.
- ⁶⁰ McKittrick, B. A. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 752–759.
- ⁶¹ Wenzel, A. G., Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12964–12965.
- ⁶² U.S. Patent 4,709,107.
- ⁶³ Michalak, M., Stodulski, M., Stecko, S., Mames, A., Panfil, I., Soluch, M., Furman, B., Chmielewski, M. *J. Org. Chem* **2011**, *76*, 6931-6936.
- ⁶⁴ Demir, A. S. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *1* , 1162-1167.
- ⁶⁵ Radhakrishnan, K. V., Krishnan, K. S., Bhadbhade, M. M., Bhosekar, G. V. *Tetrahedron Letters* **2005**, *45* , 4785-4788.
- ⁶⁶ Hiebel, M.-A., Pelotier, B., Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878.
- ⁶⁷ Seayad, J., Seayad, A. M., Chai, C. L. L. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1412-1415.
- ⁶⁸ Basak, A., Ghosh, S. C. *Synlett*, **2004**, *9*, 1637-1639.
- ⁶⁹ Otto, H. H., Mayrhofer, R. *Liebigs Annalen der Chemie* **1983**, *7*, 1162-1168.
- ⁷⁰ Kværnø, L., Werder, M., Hauser, H., Carreira, E. M. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48* , 6035–6053.
- ⁷¹ Basak, A. et al *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6529-6538
- ⁷² Corey, E. J. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1277-1288.

73 Sato, M., Nagano, S., Seki T. *Chem. Commun* **2009**, 25, 3792-3794.



Příloha 2: Rentgenografická struktura laktamu 14b.



Příloha 3 :Rentgenografická struktura laktamu 14a