

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Přírodovědecká fakulta**

Chemie v přírodních vědách



**ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLACE**  
**THIOFEN-2-KARBALDEHYDU**  
ENANTIOSELECTIVE ALLYLATION OF  
THIOPHENE-2-CARBALDEHYDE

**Petr Motloch**

Bakalářská práce

Školitel: **prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.**

Praha 2012

Tato bakalářská práce byla vytvořena za podpory grantu P207/11/0587 (Grantová agentura České republiky) a výzkumného záměru MS0021620857 (Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy České republiky).

## **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 dne 31. srpna 2012

## **Abstrakt**

První část této bakalářské práce se zabývá enantioselektivní allylací thiofen-2-karbaldehydu na příslušný chirální homoallylalkohol za použití chirálních Lewisových bází jako katalyzátorů. Nejvyšší dosažená asymetrická indukce byla 97 % ee. Druhá část práce se týká použití připraveného chirálního homoallylalkoholu jako klíčového meziprojektu pro syntézu antidepresiva (*S*)-duloxetinu.

### **Klíčová slova**

enantioselektivní, allylace, Lewisova báze, thiofen-2-karbaldehyd, duloxetin

## **Abstract**

The first part of the bachelor thesis deals with enantioselective allylation of thiophene-2-carbaldehyde to the corresponding chiral homoallylic alcohol by using chiral Lewis bases as catalysts. The highest asymmetric induction achieved was 97 % ee. The second part concerns application of the prepared chiral homoallylic alcohol as the crucial intermediate for synthesis of antidepressant (*S*)-duloxetine.

## **Key words**

enantioselective, allylation, Lewis base, thiophene-2-carbaldehyde, duloxetine

## Seznam použitých zkratek

5-HT	serotonin
Bn	benzyl
Bu	<i>n</i> -butyl
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
dd	dublet dubletu
DIAD	diisopropyl-azodikarboxylát
DIPA	diisopropylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyl(ethyl)amin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ee	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
EtOAc	ethyl-acetát
GC	plynová chromatografie
<i>i</i>	<i>iso</i>
IČ	infračervená
LA	Lewisova kyselina
LAH	tetrahydridohlinitan lithný
LB	Lewisova báze
m	multiplet
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chlorperoxobenzoová kyselina
Me	methyl
min	minuta

mol	molární
<i>mw</i>	mikrovlnné záření
NE	noradrenalin
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
Pr	propyl
<i>rac</i>	racemický
RRR	resolution – racemization – recycle (oddělení – racemizace – recyklace)
s	singlet
( <i>S</i> )-BINAPO	( <i>S</i> )-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl dioxid
<i>t</i>	<i>terc</i>
t	triplet
t.t.	teplota tání
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá kapalinová chromatografie

# Obsah

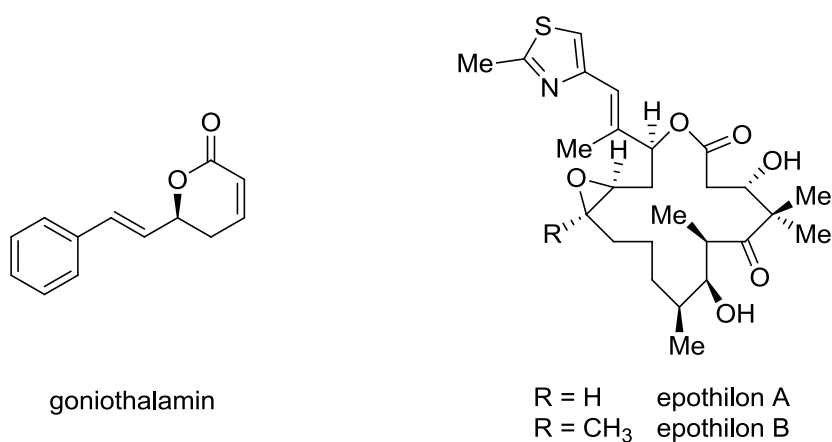
1. Úvod do problematiky.....	8
2. Teoretická část.....	9
2.1 Úvod .....	9
2.2 Asymetrická allylace aldehydů za katalýzy Lewisovými bázemi .....	9
2.3 Duloxetin .....	14
3. Cíle práce.....	18
4. Výsledky a diskuze.....	19
4.1 Syntéza katalyzátorů pro allylaci aldehydů .....	19
4.2 Enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu .....	22
4.3 Racemická syntéza duloxetinu .....	24
4.4 Enantioselektivní syntéza ( <i>S</i> )-duloxetinu .....	26
5. Experimentální část.....	27
5.1 Obecné metody .....	27
5.2 Syntéza katalyzátorů pro allylaci aldehydů .....	28
5.3 Enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu .....	33
5.4 Racemická syntéza duloxetinu .....	36
5.5 Enantioselektivní syntéza ( <i>S</i> )-duloxetinu .....	37
6. Závěr.....	38
7. Poděkování .....	39
8. Seznam literatury.....	40

# 1. Úvod do problematiky

„Kdo je milovník česneku, může několik stroužků se solí utřít a maso tím natřít.“<sup>1</sup>

Allylace aldehydů za vzniku sekundárních alkoholů představují vhodný způsob vytvoření základních stavebních bloků pro organickou syntézu. Při allylaci vznikají dvě nové funkční skupiny zároveň – alkohol a dvojná vazba za současného vytvoření nové C-C vazby.<sup>2</sup> Jelikož vznikající alkoholy obsahují centra chiralidy, lze při využití vhodných chirálních katalyzátorů připravit tyto alkoholy enantioselektivně. Vzniklé opticky čisté homoallylové alkoholy je možno využít v asymetrické syntéze – jak při totálních syntézách malých molekul (např. (*S*)-(-)-goniothalaminu<sup>3</sup> – obr. 1), tak i při totálních syntézách velkých molekul (např. epothilonu A a B<sup>4</sup> – obr. 1).

**Obrázek 1.** Goniothalamín a epothilon A a B



Z hlediska mechanismu může být katalýza allylace aldehydů prováděna pomocí Lewisových kyselin<sup>5</sup>, Lewisových bází<sup>6</sup> či bifunkčních katalyzátorů<sup>7</sup>, jejichž jedna část vystupuje jako Lewisova kyselina a další jako Lewisova báze.

Asymetrické allylace lze využít i při syntéze antidepresiva (*S*)-duloxetinu. Jeden z dosud nevyužitých způsobů je příprava chirálního intermediátu pomocí asymetrické allylace aldehydů vypracované ve skupině profesora Kotory<sup>8,9</sup>, která jako katalyzátory využívá substituované bipyridin-*N,N'*-dioxidy vystupující jako Lewisovy báze.



## 2. Teoretická část

### 2.1 Úvod

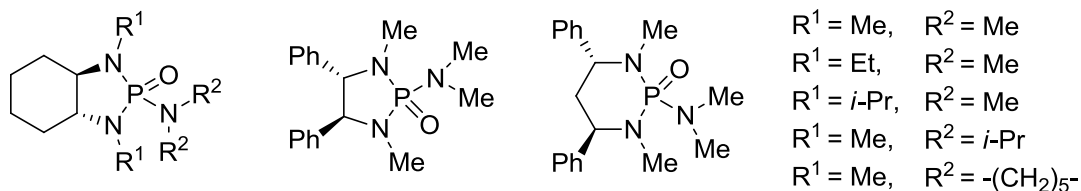
Při reakcích katalyzovaných Lewisovou kyselinou (dále LA) dochází k aktivaci elektrofilu a tím dochází k usnadnění ataku nukleofilu. Mechanismus katalýzy pomocí Lewisovy báze (dále LB) je koncepčně odlišný – LB se váží na allylační species, čímž zvyšují jeho nukleofilitu. Asymetrická allylace katalyzovaná Lewisovými bázemi zastává pouze malou část asymetrických allylací – většina reakcí je prováděna za katalýzy Lewisovými kyselinami.

Katalýza pomocí LB byla objevena později než katalýza pomocí LA – v posledních letech je však katalýze pomocí LB věnována čím dál tím větší pozornost – z důvodu vyšších výtěžků a hlavně vynikajících asymetrických indukcí.<sup>10</sup>

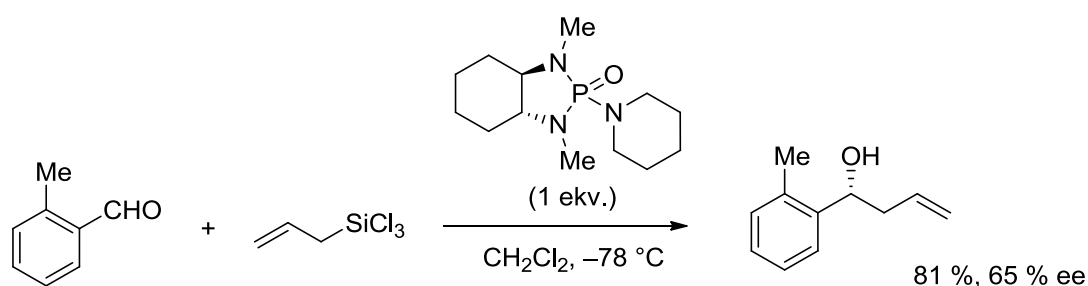
### 2.2 Asymetrická allylace aldehydů za katalýzy Lewisovými bázemi

První asymetrickou allylací aldehydů iniciovanou Lewisovou bází provedli Denmark a kol. v roce 1994. Jako allylační činidlo využili allyltrichlorsilan, jako iniciátor (LB) ve stechiometrickém množství vystupovaly různě substituované chirální fosforamidy (obr. 2). Reakce probíhaly s vysokým výtěžkem a středně vysokou asymetrickou indukcí (až 65 % ee). Nejvyššího enantiomerního přebytku (65 % ee) dosáhli při použití 2-methylbenzaldehydu (schéma 2.2.1).<sup>11</sup>

Obrázek 2. Chirální fosforamidy

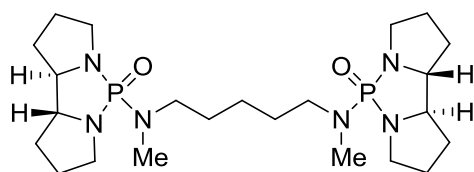


### Schéma 2.2.1. Příklad asymetrická allylace dle Denmarka



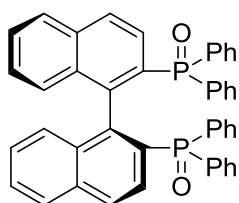
V pozdějších studiích byly syntetizovány i různé bis(fosforamid), ve kterých se jako nejlepší (ve smyslu výtěžku a asymetrické indukce) ukázal bis(fosforamid) se skeletem 2,2'-bis(pyrrolidinu) (obr. 3). Reakce probíhaly ve směsi dichlormethanu a diisopropylethylaminu (1:1) při  $-78^\circ\text{C}$  (až 96 % ee).<sup>12</sup>

Obrázek 3. Bis(fosforamid)



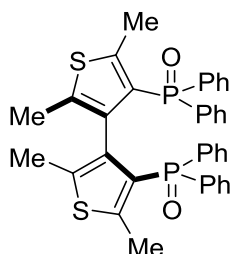
Jako další typ LB vhodných pro katalýzu enantioselektivní allylace aldehydů byly objeveny látky vystupující jako chirální fosfinoxydy. Například Nakajima a kol. provedli asymetrickou allylaci aldehydů pomocí allyltrichlorsilanu za přítomnosti diisopropylethylaminu a tetrabutylammonium jodidu katalyzovanou pomocí (*S*)-BINAPO (obr. 4). Přítomnost tetrabutylammonium jodidu se ukázala jako zásadní pro urychlení reakce. Reakce proběhly s až 66 % ee.<sup>13</sup>

Obrázek 4. (*S*)-BINAPO



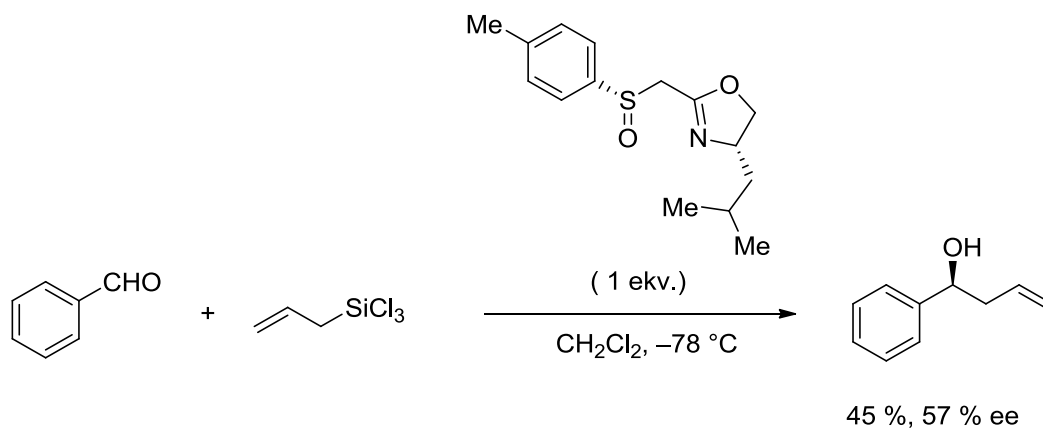
Simonini a kol. připravili katalyzátor na bázi biheteroaromatického difosfinoxidu (obr. 5). Asymetrické allylace aldehydů pomocí allyltrichlorsilanu za přítomnosti diisopropylaminu v acetonitrilu katalyzované tímto katalyzátorem probíhaly s až 95 % ee.<sup>14</sup>

**Obrázek 5.** Biheteroaromatický difosfinoxid



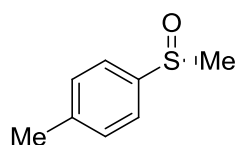
Mezi další typ LB používaných při enantioselektivních allylacích aldehydů vystupují chirální sulfoxidy. Sulfoxidy jsou zajímavé tím, že atom síry v této funkční skupině zaujímá tetraedrickou  $sp^3$  konfiguraci, jejíž přesná geometrie je velmi závislá na dalších substituentech na atomu síry. Navíc jak atom síry, tak atom kyslíku mají volné elektronové páry, což znamená, že se oba atomy mohou chovat jako LB. Sulfoxidy jsou velmi konformačně stálé při laboratorní teplotě (racemizují až při teplotách nad 200 °C).<sup>10</sup> V dnešní době jsou chirální sulfoxidy snadno dostupné díky postupům využívajících katalýzy přechodnými kovy.<sup>15</sup> První asymetrickou allylací využívající chirální sulfoxid jako LB promotor (1 ekv.) publikovali Rowlands a Barnes v roce 2003 – jednalo se o enantioselektivní allylací benzaldehydu pomocí allyltrichlorsilanu (schéma 2.2.2). Reakce proběhly se středně vysokými výtěžky a malou až střední asymetrickou indukci (až 57 % ee).<sup>16</sup>

**Schéma 2.2.2.** První asymetrická allylace iniciovaná chirálním sulfoxidem



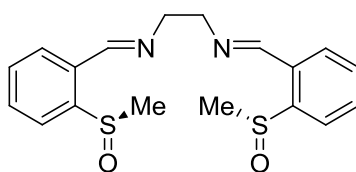
Massa a kol. ukázali, že při reakcích aldehydů s allyltrichlorsilanem a s nadbytkem chirálních aryl-methylsulfoxidů a diisopropylethylaminu jako aditiva v dichlormethanu vznikají příslušné homoallylové alkoholy v dobrých výtěžcích a se střední asymetrickou indukcí – až 55 % ee při použití 3 ekvivalentů (*R*)-methyl-*p*-tolylsulfoxidu (obr. 6). Při tomto postupu lze navíc použitý chirální sulfoxid velmi dobře zpětně izolovat (95% úspěšnost, 97 % ee).<sup>17</sup> Pomocí poznatků skupiny Nakajima (v přítomnosti tetrabutylammoniových solí dochází ke zlepšení výtěžku allylací katalyzovaných LB s kyslíkovými donorovými atomy)<sup>18</sup> vypracovali vylepšený postup asymetrické allylace – použití tetrabutylammonium jodidu jako aditiva mělo za následek zvýšení výtěžků a asymetrické indukce na hodnotu až 97 % ee.<sup>19</sup>

**Obrázek 6.** (*R*)-Methyl-*p*-tolylsulfoxid



Scettri a kol. ukázali, že lze nadbytek chirálního aryl-methylsulfoxidu nahradit za katalytické množství chirálního bis(iminosulfoxidu) (obr. 7), dojde však ke snížení asymetrické indukce na hodnotu max. 70 % ee.<sup>20</sup>

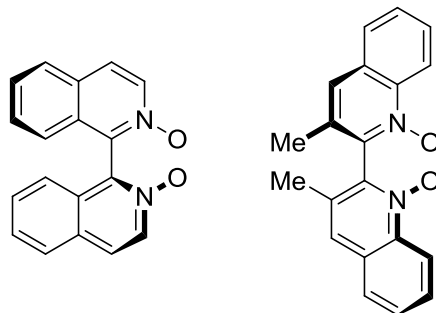
**Obrázek 7.** Chirální bis(iminosulfoxid)



Mezi nejstudovanější LB používané ke katalýzám asymetrických allylací aldehydů náleží chirální *N*-oxidy a chirální *N,N'*-dioxidy. Tyto dvě skupiny se v poslední době ukazují jako nejvhodnější katalyzátory asymetrických allylací aldehydů z důvodu vysokých výtěžků a velmi vysokých asymetrických indukcí. Je zajímavé, že jako první byly pro enantioselektivní allylaci aldehydů využity chirální *N,N'*-dioxidy namísto *N*-oxidů – Nakajima a kol. v roce 1998 provedli enantioselektivní allylaci různých aldehydů pomocí allyltrichlorsilanu v dichlormethanu za přítomnosti diisopropylaminu za katalýzy chirálními deriváty

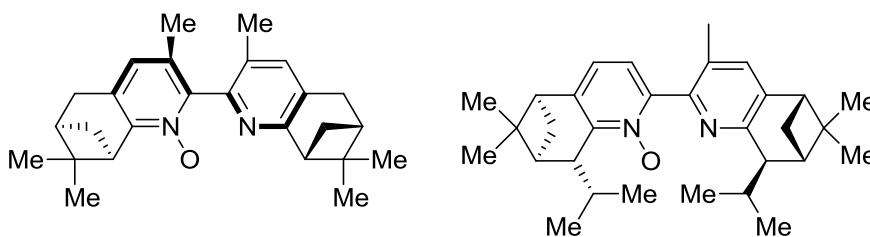
bis(isochinolinu) a bichinolinu (obr. 8). Vzhledem k faktu, že se jednalo o první využití chirálních  $N,N'$ -dioxidů pro tento typ enantioselektivní reakce, byly výtěžky velmi dobré a asymetrické indukce vynikající (až 92 % ee).<sup>21</sup>

**Obrázek 8.** Chirální  $N,N'$ -dioxidy použité Nakajimou a kol.



Kočovský a kol. využili různé bipyridin- $N$ -oxidy (obr. 9) jako katalyzátory enantioselektivní allylace aldehydů pomocí allyltrichlorsilanu za přítomnosti diisopropylaminu a tetrabutylammonium jodidu v dichlormethanu či acetonitrilu. Reakce probíhaly s vysokou asymetrickou indukcí (až 98 % ee).<sup>22</sup>

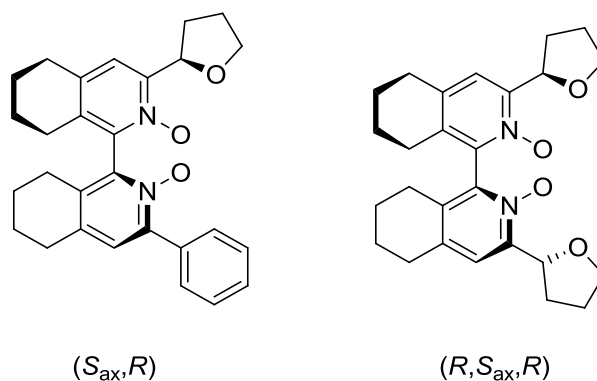
**Obrázek 9.** Chirální  $N$ -oxidy objevené Kočovským a kol.



Kotora a kol. objevili novou skupinu bipyridin- $N,N'$ -dioxidů s axiální chiralitou – přesněji řečeno s kostrou bis(tetrahydroisochinolinů).<sup>23</sup> Jako nejvhodnější katalyzátory se ukázaly ty, které obsahují alespoň jedno definované chirální centrum původně z komerčně dostupného ( $R$ )-furan-2-karbonitrilu – příprava těchto katalyzátorů (obr. 10) je velmi rychlá a rozdělení jednotlivých vzniklých diastereoizomerů lze provést jednoduše pomocí kolonových chromatografií. Zmíněné katalyzátory jsou navíc zajímavé i v používaném množství (typicky 1 mol%) a v reakční době (nejčastěji 1 hodina). Enantioselektivní allylace probíhají pomocí allyltrichlorsilanu za přítomnosti diisopropylaminu při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  či  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  v různých

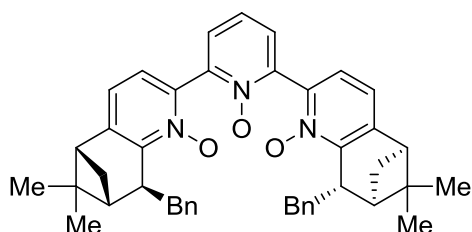
rozpouštědlech (nejčastěji THF a dichlormethan).<sup>8,9</sup> Enantioselektivní allylace  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů pomocí těchto katalyzátorů probíhají s až 99 % ee.<sup>3</sup>

**Obrázek 10.** Příklad chirálních derivátů bipyridinů na bázi bis(tetrahydroisochinolinů)



Kwong a kol. ukázali možnost využití i chirálních  $N,N',N''$ -trioxidů (obr. 11) pro enantioselektivní allylaci aldehydů pomocí allyltrichlorsilanu za přítomnosti diisopropylaminu v dichlormethanu. Reakce proběhly s až 86 % ee.<sup>24</sup>

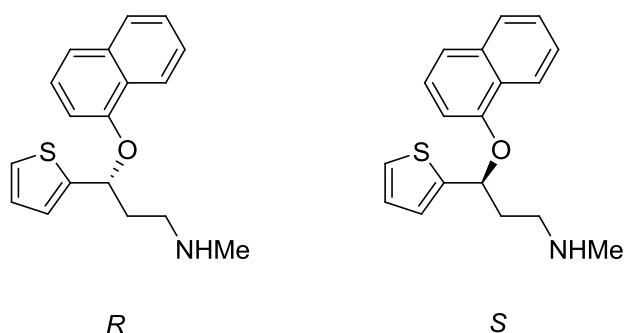
**Obrázek 11.** Chirální  $N,N',N''$ -trioxid



### 2.3 Duloxetin

Duloxetin (obr. 12) byl vyvinut v laboratořích farmaceutické firmy Eli Lilly & Company, která si jej nechala patentovat v roce 1987 jako antidepresivum.<sup>25</sup> Byl objeven při snaze vylepšit již tehdy schválený lék fluoxetin (Prozac<sup>®</sup>), jež byl velmi úspěšný při léčení depresí<sup>26</sup> a později se značně projevil na ziscích Eli Lilly & Company.<sup>27</sup>

**Obrázek 12.** (*R/S*)-Duloxetin



Duloxetin byl zvolen na základě svého účinku – působí jako duální inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT receptor) a noradrenalinu (NE receptor), přičemž (*S*)-duloxetin je zhruba dvakrát lepší inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu než (*R*)-duloxetin.<sup>28</sup> Díky tomuto účinku bylo pro (*S*)-duloxetin navrženo další uplatnění (léčení stresové inkontinence), které vyústilo v patent v roce 1995.<sup>29</sup>

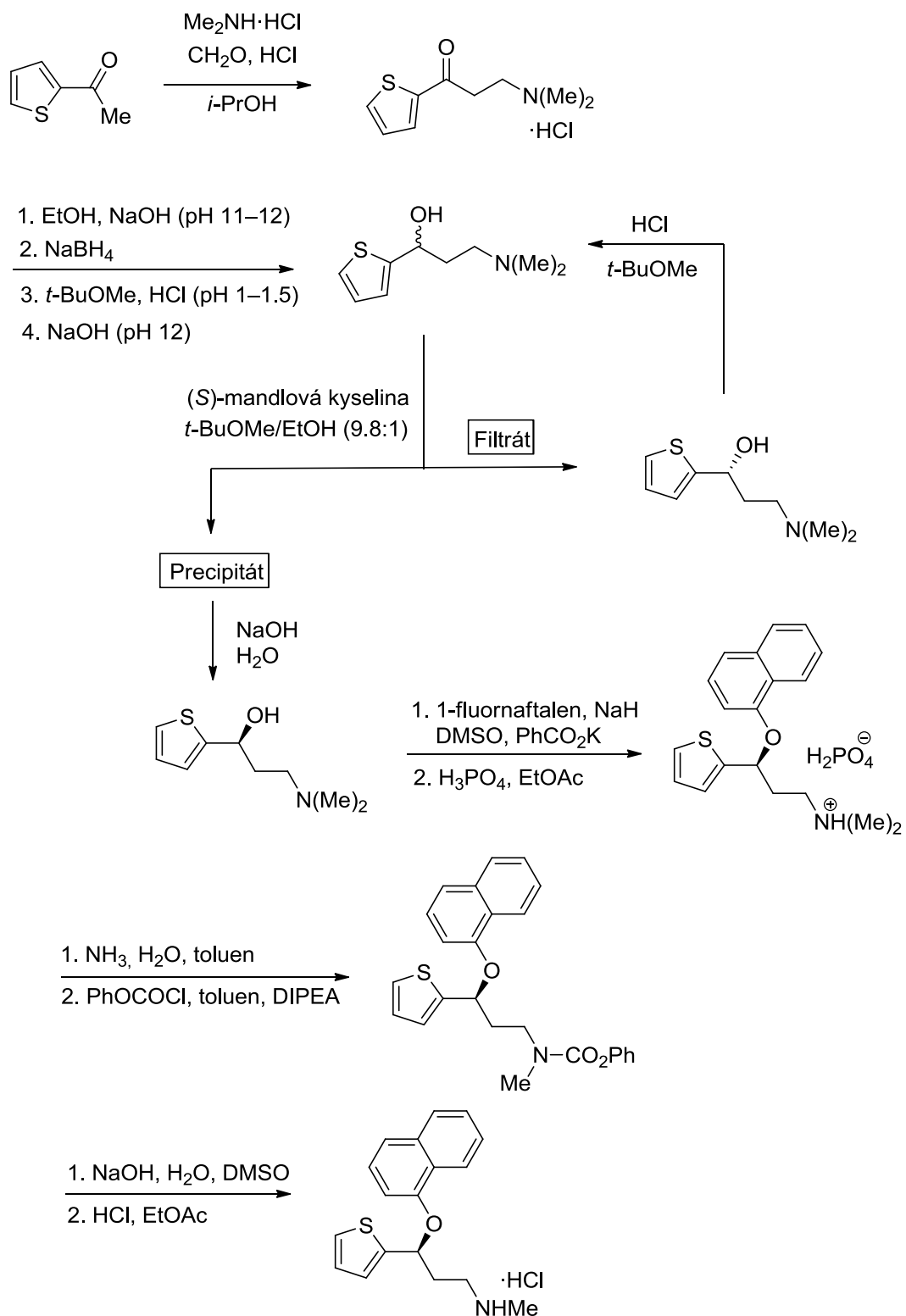
V souhlasu s moderní tendencí ve farmacii hledat pro známé látky nové uplatnění<sup>26</sup> byl duloxetin postupně patentován například k léčení úzkostných poruch<sup>30</sup>, návalů horka při menopauze<sup>31</sup>, poruch trávicího traktu<sup>32</sup> a bolesti<sup>33</sup>. Hydrochlorid (*S*)-duloxetinu byl schválen v roce 2004 americkým úřadem pro kontrolu léčiv k prodeji pod názvem Cymbalta<sup>®</sup> (obr. 13) k léčení depresí.<sup>34</sup>

**Obrázek 13.** Léková forma Cymbalty<sup>®</sup><sup>35</sup>



Tržby Eli Lilly & Company z prodeje Cymbalty<sup>®</sup> byly v roce 2011 ohromné – 4,16 miliard \$, což jen pro představu odpovídá tržbám šesté největší firmy v České republice.<sup>36,37</sup> Cymbalta<sup>®</sup> je vyráběna pomocí následující RRR syntézy (schéma 2.3), což znamená „*resolution – racemization – recycle*“ (neboli „*oddělení – racemizace – recyklace*“), která je založena na rozdělení enantiomerů vzniklého chirálního alkoholu pomocí (*S*)-(+)-mandlové kyseliny, přičemž (*R*)-enantiomer se vrací zpátky do výroby.<sup>25,38</sup>

Schéma 2.3. Syntéza Cyambalty® 25,38,39





V roce 2013 vyprší společnosti Eli Lilly & Company patentová práva na výrobu duloxetinu v USA<sup>36</sup>, což bude mít za následek uvolnění prodeje velkého počtu konkurenčních generických přípravků.<sup>40</sup> Alternativní přípravy (*S*)-duloxetinu lze rozdělit do dvou skupin:

1) *Syntéza založená na dělení enantiomerů*

Při dělení enantiomerů je využíváno přidání chirální látky (vizte výše) či čím dál tím více využívána enzymatická rezoluce – enzymatická hydrolýza esteru za pomoci lipázy B z *Candida antartica* (95 % ee)<sup>41</sup>, transesterifikace 3-hydroxy-3-(thiofen-2-yl)propannitrilu pomocí lipázy z *Pseudomonas cepacia* (>99 % ee)<sup>42</sup>, dále esterifikace  $\gamma$ -azidoalkoholů pomocí lipázy z *Pseudomonas fluorescens* (až 94 % ee)<sup>43</sup> či využití dehydrogenáz mikroorganismů z rodu *Azoarcus* (>85 %)<sup>44</sup>.

2) *Asymetrická syntéza*

Mezi tyto způsoby výroby (*S*)-duloxetinu patří asymetrická redukce ketoskupiny pomocí LAHu (až 88 % ee)<sup>45</sup>, dále enantioselektivní Friedelova-Craftsova acylace thiofenu s glyoxyláty (91 % ee)<sup>46</sup>, enantioselektivní hydrogenace  $\beta$ -ketoesterů (90 % ee)<sup>47</sup>, enantioselektivní hydrogenace 2-tosyloxy-1-(thiofen-2-yl)ethanolu (95 % ee)<sup>48</sup> a asymetrická aldolová reakce thioamidu s thiofen-2-karbaldehydem (92 % ee)<sup>49</sup>.

### 3. Cíle práce

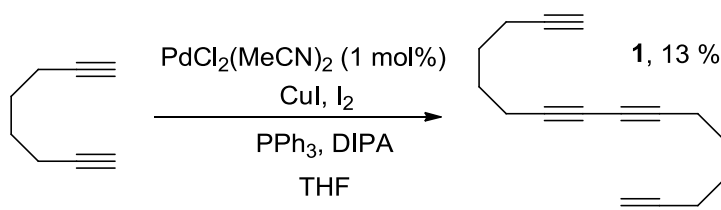
- 1) Syntéza katalyzátorů pro allylaci aldehydů – příprava jednoho racemického a čtyř asymetrických katalyzátorů (pro enantioselektivní syntézu) založených na substituovaných bipyridin-*N,N'*-dioxidech.
- 2) Zjištění nejvhodnějších reakčních podmínek (katalyzátor/rozpouštědlo/teplota/čas) pro allylaci thiofen-2-karbaldehydu s nejvyšším enantiomerním přebytkem.
- 3) Racemická syntéza duloxetinu vycházející z allylace thiofen-2-karbaldehydu za katalýzy připraveného racemického katalyzátoru pro allylaci aldehydů.
- 4) Díky poznatkům z racemické syntézy duloxetinu a při využití nejvhodnějších reakčních podmínek pro allylaci thiofen-2-karbaldehydu s nejvyšším enantiomerním přebytkem enantioselektivně připravit (*S*)-duloxetin.

## 4. Výsledky a diskuze

### 4.1 Syntéza katalyzátorů pro allylaci aldehydů

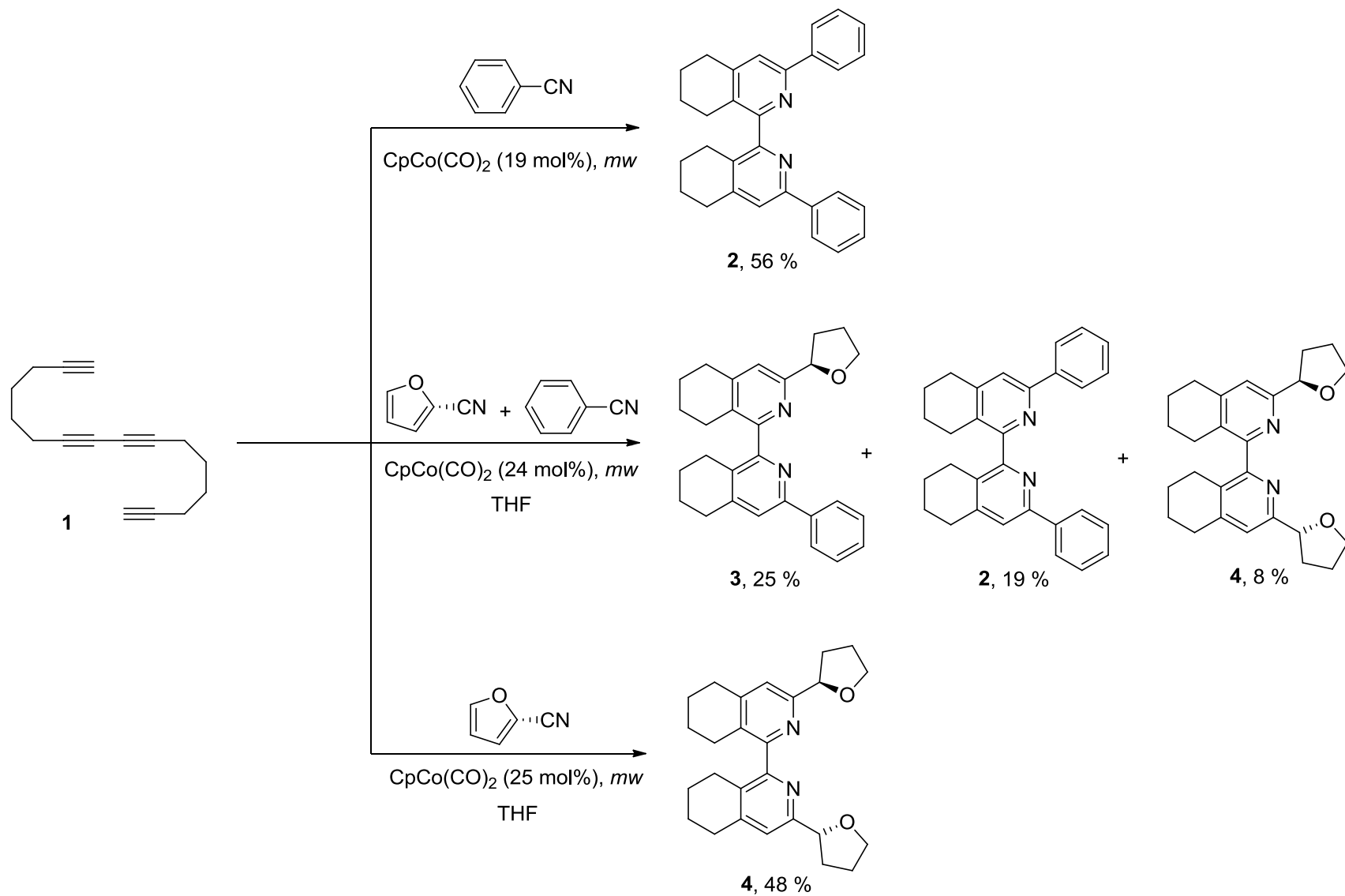
Příprava katalyzátorů pro allylaci aldehydů vycházela ze syntézy hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1**, při níž bylo vycházeno z dříve publikovaného postupu<sup>50</sup> oxidativní dimerizace terminálního alkyne pomocí komplexů palládia – v mém případě byl použit komerčně dostupný oktadi-1,7-yn. K oxidaci byl využit jód, diisopropylamin jako báze a jodid mědný pro vznik acetylidu (schéma 4.1.1). Tetrayn **1** byl od dalších produktů oddělen pomocí kolonové chromatografie na alumině a přečištěn destilací za sníženého tlaku na Kugelrohrově přístroji. Vzhledem k faktu, že oktadi-1,7-yn za těchto podmínek snadno oligomerizuje, byl izolovaný výtěžek reakce pouze 13 %.

Schéma 4.1.1. Syntéza hexadekatetra-1,7,9,15-ynu



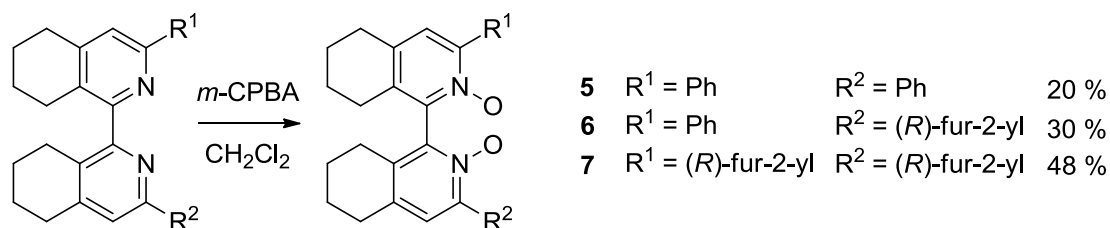
Byly provedeny tři cyklotrimerizace hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** s různými nitrily za katalýzy  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  v mikrovlnném reaktoru dle známých předpisů<sup>8,9</sup> (schéma 4.1.2). Dvě poskytovaly pouze symetricky substituované bipyridiny – při první reakci s benzonitrilem vznikal produkt **2** (56 %), při druhé reakci s (*R*)-furan-2-karbonitrilem vznikal produkt **3** (48 %). Při třetí reakci – hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** s benzonitrilem a (*R*)-furan-2-karbonitrilem vznikal přednostně produkt zkřížené cyklotrimerizace **4** (25 %), byly izolovány i symetrické produkty **2** (19 %) a **3** (8 %). Produkt **3** nebyl v publikovaných předpisech<sup>9,51</sup> izolován – nejspíše z důvodu jeho řádově vyšší polaritě a nevhodně použité fáze při kolonové chromatografii. Nalezl jsem nový vhodný způsob pro izolaci i tohoto produktu – následně promytí kolony EtOAc.

Schéma 4.1.2. Syntéza různých substituovaných bipyridinů na bázi bis(tetrahydroisochinolinů)



Substituované bipyridiny **2**, **3** a **4** byly pomocí reakcí s nadbytkem *m*-CPBA v dichlormethanu přeměněny na substituované bipyridin-*N,N'*-dioxidy (schéma 4.1.3). Při těchto reakcích velmi záleželo na množství a stáří *m*-CPBA – ideální je úplně nová *m*-CPBA v trojnásobném ekvivalentu.

**Schéma 4.1.3.** Syntéza bipyridin-*N,N'*-dioxidů



Vzniklé bipyridin-*N,N'*-dioxidy **6** a **7** vytváří díky axiální chiralitě a přítomným definovaným centřům chiralitity (jedno chirální centrum u bipyridinu **6** či dvě u bipyridinu **7**) každý dva diastereoizomery, které lze dle publikovaných předpisů<sup>8</sup> jednoduše rozdělit pomocí jedné (na alumině u bipyridin-*N,N'*-dioxidu **7**) či dvou následných kolonových chromatografií (u bipyridin-*N,N'*-dioxidu **6** – první přečišťující na silikagelu, druhá rozdělovací na alumině).

V případě prvního publikovaného postupu se nevyskytl žádný problém – pomocí tohoto předpisu bylo izolováno **RR-6** (18 %) a **SR-6** (11 %), tedy *R/S* 3:2. V druhém případě však publikovaný postup nefungoval, což souviselo s několika fakty – zaprvé v době mého nástupu do laboratoře profesora Kotory došly fakultní zásoby aluminy z dob SSSR, na které byl publikovaný postup vyvinut. S nově zakoupenými aluminami (Sigma Aldrich a Merck) však publikovaný postup nešel zopakovat – při použití předepsané mobilní fáze nebyly produkty oxidace z aluminy vůbec uvolněny – po změně kapalně za více polární (EtOAc) a po nestandardně mnoha frakcích byly produkty z aluminy uvolněny, nedošlo však k jejich dobrému rozdělení. Popsaný problém byl nejspíše způsoben vysokou aktivitou nově zakoupených alumin – dříve využívaná zásoba z dob SSSR mohla být částečně deaktivována adsorbovanou vodou. Zadruhé v mých počátcích v laboratoři byla využívána stará *m*-CPBA, díky čemuž vznikalo i velké množství bipyridin-*N*-oxidů, které nešly od bipyridin-*N,N'*-dioxidů jednoduše oddělit.

Po získání staré aluminy (Lachemann) a zakoupení nové *m*-CPBA byl vyvinut nový postup: kolonová chromatografie na alumině (s více polární kapalnou fází –

20:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) za účelem izolace produktu **RRR-7** (43 %) a následné promytí kolony ethanolem za účelem izolace **RSR-7** (5 %), tedy v *R/S* 9:1.

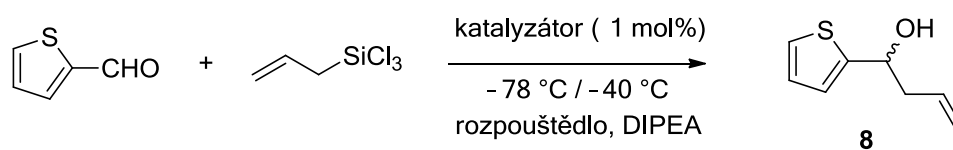
## 4.2 Enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu

Byla provedena allylace thiofen-2-karbaldehydu pomocí allyltrichlorsilanu za katalýzy různými katalyzátory, jako **RR-6**, **SR-6**, **RRR-7**, **RSR-7** (1 mol%) v různých rozpouštědlech a při různých teplotách (tabulka 4.2.1) za účelem zjištění nejvhodnějších podmínek, při kterých dochází k nejvyšší asymetrické indukci. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí GC s chirální stacionární fází.

Výsledky těchto experimentů jsou shrnuty ve tabulce 4.2.1. Při použití **RR-6** byl nejvyšší enantiomerní přebytek zjištěn při reakci v THF při –40 °C (83 % ee (*R*)), jen o něco menší byl ve stejném rozpouštědle při –78 °C (77 % ee (*R*)) – tato skutečnost je proti všeobecnému empirickému faktu, že s vyšší teplotou klesá asymetrická indukce – rozdíl v asymetrické indukci však není nijak velký a mohl být způsoben špatným rozdělením enantiomerů při GC či chybou stanovení této metody. V případě použití **SR-6** bylo dosaženo velmi vysokého enantiomerního přebytku (97 % ee (*S*)) při reakci v THF při –40 °C, jen o něco nižší asymetrické indukce bylo dosaženo i při –40 °C (96 % ee (*S*)) – zde však opět mohl nastat problém zmíněný výše. Reakce při použití **RRR-7** probíhala jen v dichlormethanu při současné vyšší asymetrické indukci (87 % ee (*S*) při –78 °C a 82 % ee (*S*) při –40 °C). Tato skutečnost mohla být způsobena rozdílnými vlivy rozpouštědla na vznikající meziprodukty reakce – v ostatních rozpouštědlech mimo dichlormethan mohl při použití tohoto katalyzátoru vznikat stabilní komplex, který dále nereagoval. V případě použití **RSR-7** byly izolované výtěžky nízké (max. 31 %) a asymetrická indukce postačující (až 81 % ee při –78 °C v THF).

Velmi zajímavá je skutečnost, že katalyzátory s konfigurací *R* na axiální chiralitě indukovaly při reakci v THF vždy produkt allylace s převažující konfigurací *R*, zatímco katalyzátory s konfigurací *S* katalyzovaly v THF vznik produktu s převažující konfigurací *S*. Nebo-li obecně: asymetrická indukce v THF je v souladu s axiální chiralitou použitého katalyzátoru. V případě průběhu reakce v dichlormethanu nastává situace přesně opačná – asymetrická indukce je v nesouladu s axiální chiralitou použitého katalyzátoru. Zmíněný fakt podporuje navrženou teorii dvou rozdílných mechanismů allylace aldehydů v závislosti na polaritě a elektrofilitě použitého rozpouštědla.<sup>52</sup>

**Tabulka 4.2.1.** Enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu



Vstup	Katalyzátor	Rozpuštědlo	Teplota	Čas	Výtěžek <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>RR-6</b>	THF	-78 °C	9 h	42 %	77 (R)
2		THF	-40 °C	13 h	55 %	83 (R)
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	9 h	29 %	53 (S)
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	13 h	56 %	45 (S)
5	<b>SR-6</b>	THF	-78 °C	9 h	54 %	96 (S)
6		THF	-40 °C	13 h	65 %	97 (S)
7		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	9 h	15 %	26 (R)
8		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	13 h	66 %	18 (R)
9	<b>RRR-7</b>	THF	-78 °C	8 h	0 %	-
10		THF	-40 °C	8 h	0 %	-
11		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	8 h	39 %	87 (S)
12		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	7 h	73 %	82 (S)
13		toluen	-78 °C	8 h	0 %	-
14		toluen	-40 °C	8 h	0 %	-
15	<b>RSR-7</b>	THF	-78 °C	28 h	4 %	81 (S)
16		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	21 h	31 %	44 (R)
17		toluen	-78 °C	45 h	23 %	77 (S)

<sup>a</sup> izolovaný výtěžek

<sup>b</sup> dle GC s chirální stacionární fází

Celkově nejvyšších asymetrických indukcí bylo dosaženo pomocí katalyzátoru **SR-6** v THF při -78 °C (96 % ee) a při -40 °C (97 % ee). Hodnota těchto enantiomerních přebytků byla pro srovnání určena i metodou Mosherových esterů (tabulka 4.2.2), pomocí které byla určena jako 94 % ee (v THF při -78 °C) a 93 % ee (v THF při -40 °C).

**Tabulka 4.2.2.** Srovnání různých druhů stanovení ee

Vstup	ee (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	97	93
2	96	94

<sup>a</sup> dle GC s chirální stacionární fází

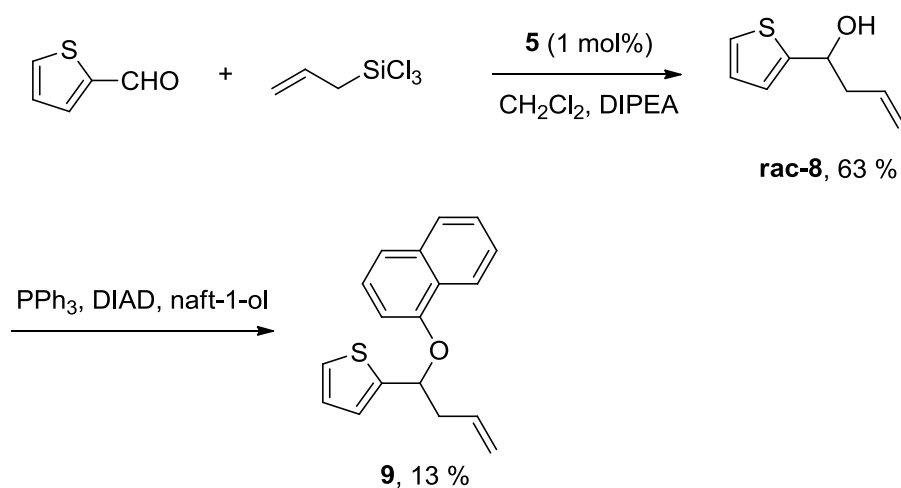
<sup>b</sup> dle Mosherových esterů

### 4.3 Racemická syntéza duloxetinu

Pro racemickou syntézu duloxetinu byl navržen následující syntetický postup: racemická allylace thiofen-2-karbaldehydu za katalýzy připraveného bipyridin-*N,N'*-dioxidu **5** následovaná přípravou etheru z připraveného alkoholu – pomocí Mitsunobuovy reakce<sup>42</sup> či Williamsovy syntézy<sup>47</sup>. Jako další syntetický krok bylo navrhováno oxidativní štěpení dvojně vazby pomocí OsO<sub>4</sub> za vzniku aldehydu.<sup>53</sup> Tento aldehyd měl reaktivní aminací poskytnout duloxetin.<sup>54</sup>

Allylace thiofen-2-karbaldehydu proběhla bez problému s dobrým izolovaným výtěžkem 63 %. Pro etherifikaci vzniklého homoallylového alkoholu **rac-8** byla jako první vyzkoušena Mitsunobuova reakce s DIADem, PPh<sub>3</sub> a naft-1-olem – výtěžek dle NMR byl relativně dobrý (62 %), izolovaný výtěžek byl však výrazně nižší (13 %) z důvodu potřeby použití tří následných kolonových chromatografií vzhledem ke vzniku velkého počtu špatně oddělitelných nečistot (schéma 4.3.1).

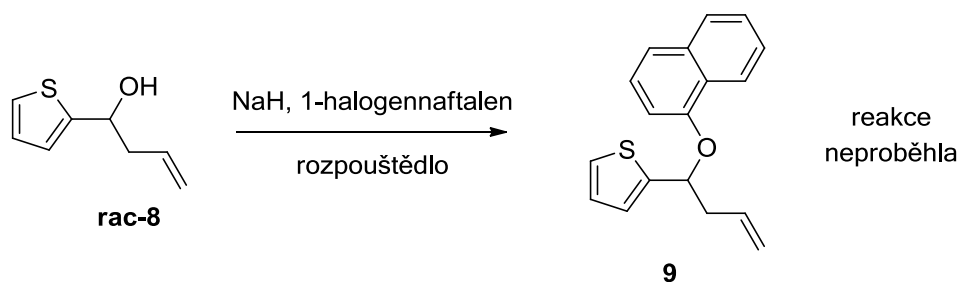
**Schéma 4.3.1.** První část racemické syntézy duloxetinu





Příprava etheru **9** byla dále vyzkoušena pomocí Williamsovy syntézy – vznik alkoxidu pomocí NaH a jeho následná reakce s 1-halogennaftalenem. Byly vyzkoušeny různé podmínky: 1-bromnaftalen v DMSO, 1-fluornaftalen v DMSO, 1-fluornaftalen s přidavkem tetrabutylammonium jodidu v THF, 1-fluornaftalen v DMF. Při všech zmíněných reakčních podmínkách však nedošlo ke vzniku produktu (schéma 4.3.2).

**Schéma 4.3.2.** Syntéza etheru pomocí Williamsovy syntézy



Jediná použitelná syntéza pro přípravu etheru **9** je Mitsunobova reakce, při které však většinou dochází k inverzi konfigurace na chirálním centru<sup>55</sup>, alkohol **8** s nejvyšším enantiomerním přebytkem připravený v kapitole 4.2 je konfigurace *S*. Při Mitsunobově reakci, v tomto případě navíc s malým výtěžkem, by tedy nejspíše došlo ke vzniku produktu s konfigurací *R*. Touto cestou by tedy nešlo následně připravit (*S*)-duloxetin enantioselektivně. Tento postup syntézy tedy nebyl dále zkoumán.

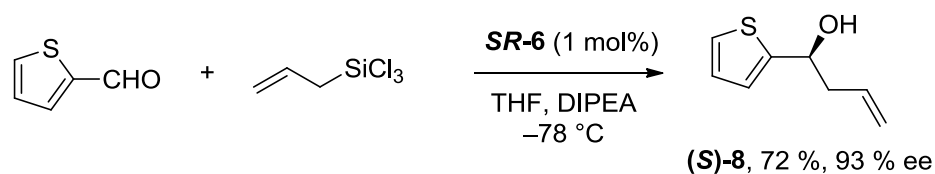
Pro syntézu duloxetinu byla navržena odlišná syntetická cesta: jednotlivé syntetické kroky zůstaly, bylo však změněno jejich pořadí – po allylaci thiofen-2-karbaldehydu bylo navrženo pokračovat oxidativním štěpením dvojně vazby pomocí OsO<sub>4</sub> za vzniku aldehydu, který měl být dále reduktivně aminován. Syntézu by ukončovala Williamsova syntéza pomocí NaH a 1-fluornaftalenu. V tomto případě je navíc poslední syntetický krok již publikován – za vzniku duloxetinu (90 %)<sup>56</sup> či hydrochloridu duloxetinu (93 %)<sup>57</sup>. Nedošlo by tedy k problémům zmíněným výše.

Při oxidativním štěpení alkoholu **8** pomocí OsO<sub>4</sub> došlo k jeho úplnému zreagování (dle TLC), po základním zpracování reakční směsi se však výsledný aldehyd nacházel jen ve stopovém množství (dle NMR). Tento postup syntézy duloxetinu bude v dalších studiích dopracován.

#### 4.4 Enantioselektivní syntéza (*S*)-duloxetinu

Z důvodu nedokončení racemické syntézy duloxetinu, nebyla vypracována ani enantioselektivní syntéza (*S*)-duloxetinu. Byl ověřen pouze první syntetický krok ve větším měřítku, a to enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu za katalýzy **SR-6** (1 mol%) v THF při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  proběhla s 72% výtěžkem a 93 % ee (dle GC s chirální stacionární fází i dle Mosherových esterů) – reakční doba však musela být oproti reakčním podmínkám popsaných v kapitole 4.2 značně prodloužena – až na 60 hodin, nejspíše z důvodu provádění reakce ve větším měřítku (schéma 4.4).

Schéma 4.4. První krok syntézy (*S*)-duloxetinu



## 5. Experimentální část

### 5.1 Obecné metody

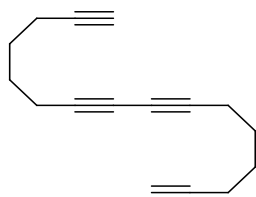
Výchozí látky byly použity tak, jak byly zakoupeny u standardních dodavatelů (Sigma Aldrich, Lachner) či byly získány z historických zdrojů (naft-1-ol: Reachim 1984). Rozpouštědla na reakce byla zakoupena v dostatečné čistotě či byla destilována pod argonem (THF, hexan a toluen ze směsi sodíku a benzofenonu, dichlormethan z hydridu vápenatého). Rozpouštědla na kolonové chromatografie byla zakoupena u standardních dodavatelů a nebyla dále čištěna – kromě acetonu, který byl predestilován. Ke kolonovým chromatografiím byly využívány silikagel Sillica gel 60 (Merck) a alumina: fakulní zásoby z dob SSSR, Aluminium oxide 90 active neutral (Merck), Aluminium oxide 90 active basic (Merck), Aluminium oxide puriss. (Sigma Aldrich), Kysličník hlinitý pro chromatografii (Lachemann). Průběhy reakcí a čistota látek byly sledovány na TLC deskách Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) a na deskách oxidu hlinitého TLC Aluminium oxide 60 F<sub>254</sub> (Merck). Oxidace byly prováděny za přítupu vzduchu. Všechny ostatní reakce byly prováděny pod argonem. Pro reakce iniciované mikrovlnným zářením byl využit reaktor Biotage Initiator EXP EU (400 W).

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>19</sup>F NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístrojích Varian <sup>UNITY</sup> INOVA 300 (<sup>1</sup>H při 300 MHz, <sup>13</sup>C při 75 MHz, <sup>19</sup>F při 282 MHz), Varian <sup>UNITY</sup> INOVA 400 (<sup>1</sup>H při 400 MHz, <sup>13</sup>C při 100 MHz) a Bruker AVANCE 600 (<sup>1</sup>H při 600 MHz, <sup>13</sup>C při 151 MHz). Jako rozpouštědla byla použita CDCl<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. Chemické posuny  $\delta$  [ppm] byly referencovány vůči signálům použitých rozpouštědel. Interakční konstanty  $J$  jsou uvedeny v Hz. Infračervená spektra byla změřena metodou DRIFT v matrici KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FT-IR. Specifické optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research).

Enantiomerní přebytek byl určen pomocí GC s chirální stacionární fází: Injector 200 C, FID 220 C, nosný plyn: vodík (1.5 ml/min); 70 °C (0 min) – 0,5 C/min – 170 °C (60 min); kolona: HP Chiral (20% permethylovaný  $\beta$ -cyklodextrin), 30 m  $\times$  0.25 mm, tloušťka filmu 0.25  $\mu$ m.

## 5.2 Syntéza katalyzátorů pro allylaci aldehydů

### Hexadekatetra-1,7,9,15-yn (1).

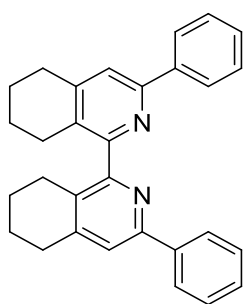


K suspenzi CuI (2.35 mmol, 448 mg), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (1.16 mmol, 300 mg) a PPh<sub>3</sub> (4.7 mmol, 1.23 g) v předestilovaném THF (290 ml) byl pod ochrannou atmosférou argonu přidán octadi-1,7-yn (94 mmol, 10 g). Po ochlazení reakční směsi na 0 °C byl přikapán roztok I<sub>2</sub> (12 mmol, 3 g) v předestilovaném THF (20 ml), poté byl po kapkách přidán diisopropylamin (214 mmol, 30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodiny při 0 °C a poté 2 hodiny při laboratorní teplotě.

Reakce byla ukončena přidáním vody (50 ml) a diethyletheru (100 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována etherem (2 × 50 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a přefiltrovány. Rozpouštědla byla poté odpařena za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na alumině (hexan). Následná destilace na Kugellohrově přístroji poskytla 1.33 g (13 %) bezbarvé viskózní kapaliny:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.26–1.30 (m, 8H), 1.71–1.73 (m, 2H), 1.78–1.80 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 18.7 (2C), 19.5 (2C), 28.3 (2C), 28.4 (2C), 67.8 (2C), 70.1 (2C), 78.3 (2C), 84.9 (2C). Spektrální údaje byly ve shodě s publikovanými daty.<sup>58</sup> R<sub>f</sub> (hexan) = 0.1 (alumina).

### Bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin) (2).



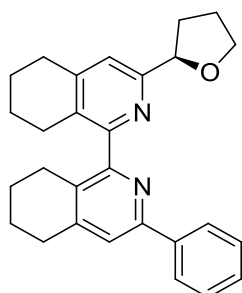
K hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (0.95 mmol, 200 mg) pod ochrannou atmosférou argonu ve vialce byl přidán benzonitril (135 mmol, 15 ml). Do vialky byl poté přidán CpCo(CO)<sub>2</sub> (0.16 mmol, 34 mg) a vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla vystavena mikrovlnnému záření a teplotě 200 °C po dobu 30 minut. Nezareagovaný nitril byl poté odpařen za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (3:1 hexan/ether) poskytla produkt.

Z celkem 444 mg hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (2.11 mmol), 30 ml benzonitrilu a 73 mg CpCo(CO)<sub>2</sub> (0.41 mmol) bylo připraveno 496 mg nažloutlé pevné látky (56 %):

t.t. 193 °C (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.44–1.48 (m, 8H), 2.48–2.52 (m, 4H), 2.64–2.72 (m, 4H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 6H), 8.20–8.22 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.3 (2C), 24.1 (2C), 27.3 (2C), 30.6 (2C), 121.3 (2C), 128.6 (4C), 130.0

(2C), 130.2 (4C), 131.8 (2C), 141.8 (2C), 149.0 (2C), 154.8 (2C), 160.0 (2C). Spektrální data byla ve shodě s publikovanými údaji.<sup>8</sup>  $R_f$  (3:1 hexan/ether) = 0.5 (silikagel).

**5,6,7,8-Tetrahydro-1-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isocinolin-1-yl]-3-fenylisochinolin (3).**



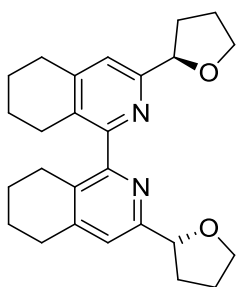
K roztoku hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (0.48 mmol, 100 mg) v bezvodém THF (3 ml) pod ochrannou atmosférou argonu ve vialce byl přidán benzonitril (4.8 mmol, 500 mg, 0.5 ml), (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitril (5.4 mmol, 520 mg, 0.5 ml) a  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (0.10 mmol, 18 mg). Vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla vystavena mikrovlnnému záření a teplotě 180 °C po dobu 25 minut.

Nezreagované nitrily a rozpouštědlo poté byly odpařeny za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5:1 hexan/EtOAc) poskytla symetrický produkt cyklotrimerizace **2** a produkt zkřížené cyklotrimerizace **3**. Po změnění kapalně fáze za EtOAc byl izolován symetrický produkt **4**.

Z celkem 936 mg hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (4.46 mmol), 4.6 ml benzonitrilu, 4.6 ml (*R*)-furan-2-karbonitrilu a 195 mg  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (1.08 mmol) bylo připraveno 466 mg bezbarvé viskózní kapaliny **3** (25 %), 350 mg symetrického produktu (19 %) **2** a 138 mg symetrického produktu **4** (8 %).

**3**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.36–1.68 (m, 11H), 2.08–2.14 (m, 1H), 2.19–2.26 (m, 1H), 2.46–2.68 (m, 7H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.95–4.0 (m, 1H), 5.23 (t,  $J = 7$  Hz; 1H), 7.15–7.19 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.16–8.19 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.2 (2C), 24.0 (2C), 26.7, 27.0, 27.1, 30.4, 30.5, 34.0, 69.5, 82.4, 120.3, 120.5, 128.2, 128.6 (2C), 129.2 (2C), 130.4, 131.0, 140.9, 148.0, 148.1, 153.9, 158.4, 159.1, 160.1. Spektrální údaje byly ve shodě s publikovanými daty.<sup>9</sup>  $R_f$  (5:1 hexan/EtOAc) = 0.1 (silikagel).

#### Bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin] (4).

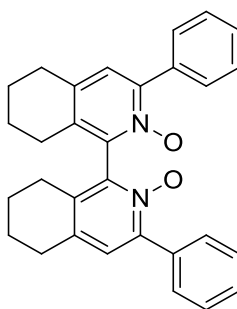


K roztoku hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (0.42 mmol, 90 mg) v bezvodém THF (3 ml) pod ochrannou atmosférou argonu ve vialce byl přidán (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitril (10.7 mmol, 1040 mg, 1 ml) a CpCo(CO)<sub>2</sub> (0.08 mmol, 16 mg). Vialka byla umístěna do mikrovlnného reaktoru, kde byla vystavena mikrovlnnému záření a teplotě 200 °C po dobu 30 minut. Nezareagované nitrily a rozpouštědlo poté byly odpařeny za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (EtOAc) poskytla produkt.

Z celkem 667 mg hexadekatetra-1,7,9,15-ynu **1** (3.18 mmol), 7 ml (*R*)-furan-2-karbonitrilu a 142 mg CpCo(CO)<sub>2</sub> (0.79 mmol) bylo připraveno 616 mg nažloutlé viskózní kapaliny (48 %): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.44–1.64 (m, 12H), 2.04–2.08 (m, 2 H), 2.17–2.22 (m, 2H), 2.48–2.50 (m, 6H), 2.51–2.66 (m, 2H), 3.72–3.78 (m, 2H), 3.92–3.98 (m, 2H), 5.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.2 (2C), 24.0 (2C), 26.6 (2C), 26.9 (2C), 30.4 (2C), 33.9 (2C), 69.5 (2C), 82.4 (2C), 120.2 (2C), 130.3 (2C), 147.8 (2C), 158.5 (2C), 160.0 (2C). Spektrální data byla ve shodě s publikovanými údaji.<sup>8</sup>

*R*<sub>f</sub> (EtOAc) = 0.2 (silikagel).

#### Rac-bis-1,1'-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin)-*N,N'*-dioxid (5).



K roztoku bipyridinu **2** (1.26 mmol, 526 mg) v předestilovaném dichlormethanu (5 ml) při teplotě 0 °C byla přidána *m*-CPBA (1.98 mmol, 450 mg, 77%). Poté byla ledová lázeň odstavena a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Reakce byla zastavena přidáním nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze poté byla extrahována dichlormethanem (3 × 10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (EtOAc) poskytla 112 mg bezbarvé viskózní kapaliny **5** (20 %):

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.44–1.48 (m, 8H), 2.48–2.52 (m, 4 H), 2.64–2.72 (m, 4 H), 7.16–7.20 (m, 2 H), 7.27–7.32 (m, 6 H), 8.20–8.22 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.3 (2C), 24.1 (2C), 27.3 (2C), 30.6 (2C), 121.3 (2C), 128.6 (4C), 130.0 (2C), 130.2 (4C),

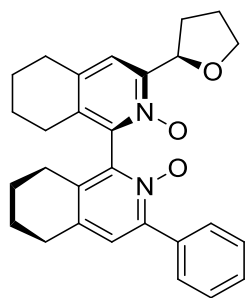
131.8 (2C), 141.8 (2C), 149.0 (2C), 154.8 (2C), 160.0 (2C). Spektrální údaje byly ve shodě s publikovanými daty.<sup>8</sup>  $R_f$  (EtOAc) = 0.2 (silikagel);  $R_f$  (5:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.6 (silikagel).

**(*R*<sub>ax</sub>)-3-[(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin)-*N,N'*-dioxidu (*RR-6*) a (*S*<sub>ax</sub>)-3-[(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin)-*N,N'*-dioxidu (*SR-6*).**

K roztoku bipyridinu **3** (0.24 mmol, 100 mg) v předestilovaném dichlormethanu (2 ml) byla za teploty 0 °C přidána *m*-CPBA (0.73 mmol, 165 mg, 77%). Poté byla reakce míchána po dobu 3 hodin. Reakce byla zastavena přidáním nasyceného roztoku NaCl (4 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3 × 3 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Rychlá kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) a následná kolonová chromatografie na alumině (8:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) poskytla produkty **RR-6** a **SR-6**.

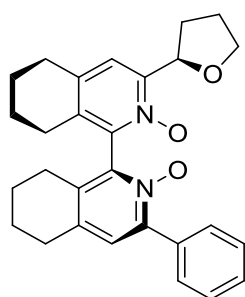
Z celkem 466 mg bisisochinolinu **3** (1.13 mmol), 827 mg *m*-CPBA (77%, 3.66 mmol) bylo připraveno 149 mg (30 %) produktu **6** v poměru diastereoizomerů **R:S** 3:2, tedy 92 mg bezbarvé pevné látky **RR-6** (18 %) a 57 mg bílé viskózní kapaliny **SR-6** (11 %).

**RR-6:** t.t. rozklad >150 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.31–1.50 (m, 9H), 1.94–2.12 (m, 4H), 2.22–2.61 (m, 2H), 2.32–2.36 (m, 2H), 2.61–2.80 (m, 3H), 3.59–3.66 (m, 1H), 3.78–3.83 (m, 1H), 5.70–5.74 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.12–7.16 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.90–7.93 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 21.7, 21.8 (2C), 24.3, 24.4, 25.4 (2C), 28.0, 28.2, 31.3, 68.6, 75.5, 122.1, 126.8, 127.6, 128.6, 129.6 (3C), 133.4, 133.5, 133.9, 134.2, 134.6, 142.2, 142.7, 146.0, 151.0. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými údaji.<sup>9</sup>



$R_f$  (5:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.2 (silikagel);  $R_f$  (8:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.8 (alumina).

**SR-6:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.31–1.58 (m, 10H), 1.78–1.88 (m, 1H), 2.04–2.13 (m, 2H), 2.25–2.32 (m, 4H), 2.71–2.86 (m, 3H), 3.56–3.64 (m, 1H), 3.80–3.87 (m, 1H), 5.54–5.58 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.91–7.39 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 22.5 (3C), 25.0 (2C), 26.1 (2C), 28.7, 28.9, 33.0, 69.0, 76.1, 122.8, 127.5, 128.3, 129.3, 130.3 (3C), 134.1, 134.2, 134.6, 134.0, 135.1, 142.9, 143.4, 146.8, 151.3. Spektrální údaje

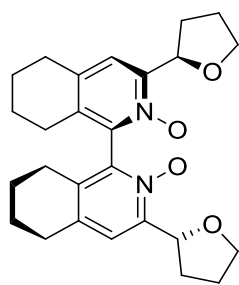


byly ve shodě s publikovanými daty.<sup>9</sup>  $R_f$  (5:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.1 (silikagel);  $R_f$  (8:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.5 (alumina).

**(*R*<sub>ax</sub>)-bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin]-*N,N'*-dioxidu (*RRR*-7) a (*S*<sub>ax</sub>)-bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin]-*N,N'*-dioxidu (*RSR*-7).**

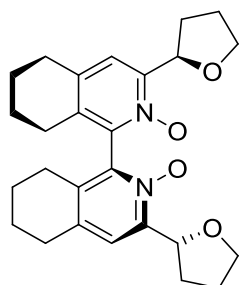
K roztoku bipyridinu **4** (0.47 mmol, 190 mg) v předestilovaném dichlormethanu (2 ml) byla při teplotě 0 °C přidána *m*-CPBA (1.32 mmol, 300 mg, 77%). Reakce poté byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a poté 4 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla zastavena přidáním nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> (4 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze poté byla extrahována dichlormethanem (4 × 8 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na alumině (CHCl<sub>3</sub>) poskytla 88 mg produktu **RRR-7** (43 %). Promytí kolony ethanolom poskytl 10 mg produktu **RSR-7** (5 %).

**RRR-7:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68–2.14 (m, 16H), 2.59–2.65 (m, 4H), 2.77–2.80 (m, 4H), 3.92–3.97 (m, 2H), 4.09–4.14 (m, 2H), 5.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.8 (2C), 21.9 (2C), 24.3 (2C), 25.6 (2C), 28.7 (2C), 31.0 (2C), 69.1 (2C), 75.4 (2C), 122.4 (2C), 134.1 (2C), 136.2 (2C), 141.4 (2C), 150.1 (2C). Spektrální data byla ve shodě s publikovanými údaji.<sup>8</sup>



$R_f$  (3:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0.1 (silikagel).

**RSR-7:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69–1.91 (m, 12H), 1.97–2.02 (2H), 2.18–2.23 (m, 2H), 2.52–2.83 (m, 8H), 3.92–3.96 (m, 2H), 3.98–4.14 (m, 2H), 5.38–5.41 (m, 2H), 7.35 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5 (2C), 21.6 (2C), 25.1 (2C), 25.7 (2C), 28.9 (2C), 29.6 (2C), 31.8 (2C), 69.2 (2C), 75.1 (2C), 123.3 (2C), 134.2 (2C), 141.3 (2C), 151.9 (2C). Spektrální údaje byly ve shodě s publikovanými daty.<sup>8</sup>

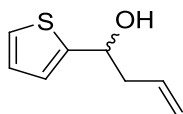


$R_f$  (3:1 CHCl<sub>3</sub>/aceton) = 0 (silikagel).



### 5.3 Enantioselektivní allylace thiofen-2-karbaldehydu

#### (*R/S*)-1-(Thien-2-yl)-but-3-en-1-ol (8).



K roztoku bipyridin-*N,N'*-dioxidu **RR-6** (4.5  $\mu\text{mol}$ , 2 mg), nebo **SR-6** (4.5  $\mu\text{mol}$ , 2 mg), nebo **RRR-7** (4.6  $\mu\text{mol}$ , 2 mg) či **RSR-7** (4.6  $\mu\text{mol}$ , 2 mg) v rozpouštědle (2 ml) byl přidán thiofen-2-karbaldehyd (0.4 mmol, 45 mg, 38  $\mu\text{l}$ ), diisopropylamin (0.6 mmol, 77 mg, 104  $\mu\text{l}$ ). Po ochlazení reakční směsi na  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  či  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  byl přidán allyltrichlorsilan (0.6 mmol, 51 mg, 85  $\mu\text{l}$ ). Reakční směsí bylo mícháno po odpovídající dobu. Reakce poté byla zastavena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována u chlorovaných rozpouštědel dichlormethanem ( $3 \times 4\text{ ml}$ ) u nechlorovaných EtOAc ( $3 \times 4\text{ ml}$ ). Spojené organické frakce byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20:1 hexan/EtOAc) poskytla produkt – nažloutlou kapalinu. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí GC či pomocí Mosherových esterů.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (s, 1H) , 2.70–2.55 (m, 2H), 5.01–4.97 (m, 1H), 5.24–5.15 (m, 2H), 5.91–5.77 (m, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.7, 69.3, 118.8, 123.7, 124.5, 126.6, 133.8, 147.8. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými údaji.<sup>59</sup>

#### Při použití katalyzátoru **RR-6**

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 9 h): 53 % ee (*S*); 42% výtěžek;  $t_R = 87.40\text{ min}$ ,  $t_S = 87.86\text{ min}$ .

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 13 h): 45 % ee (*S*); 56% výtěžek;  $t_R = 87.27\text{ min}$ ,  $t_S = 87.75\text{ min}$ .

THF ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 9 h): 77 % ee (*R*); 29% výtěžek;  $t_R = 87.26\text{ min}$ ,  $t_S = 88.04\text{ min}$ .

THF ( $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 13 h): 83 % ee (*R*); 55% výtěžek; ;  $t_R = 87.12\text{ min}$ ,  $t_S = 88.01\text{ min}$ .

#### Při použití katalyzátoru **SR-6**

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 9 h): 26 % ee (*R*); 15% výtěžek;  $t_R = 87.34\text{ min}$ ,  $t_S = 88.01\text{ min}$ .

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 13 h): 18 % ee (*R*); 66% výtěžek;  $t_R = 87.17\text{ min}$ ,  $t_S = 87.85\text{ min}$ .

THF ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 9 h): 96 % ee (*S*); 54% výtěžek;  $t_R = 87.62\text{ min}$ ,  $t_S = 87.89\text{ min}$ .

THF ( $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 13 h): 95 % ee (*S*); 65% výtěžek;  $t_R = 87.33\text{ min}$ ,  $t_S = 87.58\text{ min}$ .

### **Při použití katalyzátoru *RRR-7***

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (−78 °C; 8 h): 87 % ee (*S*); 39% výtěžek;  $t_R = 88.35$  min,  $t_S = 88.86$  min.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (−40 °C; 7 h): 82 % ee (*S*); 73% výtěžek;  $t_R = 87.67$  min,  $t_S = 88.05$  min.

THF (−78 °C; 8 h): 0% výtěžek.

THF (−40 °C; 8 h): 0% výtěžek.

toluen (−78 °C; 8 h): 0% výtěžek.

toluen (−40 °C; 8 h): 0% výtěžek.

### **Při použití katalyzátoru *RSR-7***

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (−78 °C; 21 h): 44 % ee (*R*); 31% výtěžek;  $t_R = 87.77$  min,  $t_S = 88.86$  min.

THF (−78 °C; 28 h): 81 % ee (*S*); 4% výtěžek; ;  $t_R = 87.52$  min,  $t_S = 87.87$  min.

toluen (−78 °C; 45 h): 77 % ee (*S*); 23% výtěžek; ;  $t_R = 87.53$  min,  $t_S = 87.99$  min.

Vzorky s nejvyššími hodnotami enantiomerních přebytků byly naměřeny vícenásobně.

***SR-6***, −78 °C, THF:

96.1 % ee (*S*),  $t_R = 89.26$  min,  $t_S = 89.51$  min;

91.9 % ee (*S*),  $t_R = 88.57$  min,  $t_S = 88.92$  min;

96.3 % ee (*S*),  $t_R = 87.62$  min,  $t_S = 87.90$  min;

96.3 % ee (*S*),  $t_R = 87.59$  min,  $t_S = 87.85$  min.

Tedy po statistickém zpracování ( $96.3 \pm 0.3$ ) % ee.

***SR-6***, −40 °C, THF:

96.2 % ee (*S*),  $t_R = 88.82$  min,  $t_S = 89.05$  min;

96.6 % ee (*S*),  $t_R = 87.61$  min,  $t_S = 87.84$  min;

97.2 % ee (*S*),  $t_R = 87.48$  min,  $t_S = 87.48$  min;

97.4 % ee (*S*),  $t_R = 87.58$  min,  $t_S = 87.58$  min.

Tedy po statistickém zpracování ( $96.9 \pm 0.9$ ) % ee.

Určení konfigurace (*R/S*) alkoholu **8** bylo učiněno na základě změření měrné optické otáčivosti a porovnání s publikovanými daty<sup>60</sup>:

96 % ee (*S*):  $[\alpha]_D = -35.4^\circ$  ( $c = 0.40$  g/100 ml, CHCl<sub>3</sub>);

83 % ee (*R*):  $[\alpha]_D = +30.4^\circ$  ( $c = 0.34$  g/100 ml, CHCl<sub>3</sub>);

82 % ee (*S*):  $[\alpha]_D = -29.3^\circ$  ( $c = 0.48$  g/100 ml, CHCl<sub>3</sub>).

U vzorků s nejvyššími enantiomerními přebytky stanovenými dle chirální GC bylo provedeno stanovení enantiomerního přebytku i metodou Mosherových esterů:

### Obecná příprava Mosherových esterů

K roztoku DMAPu (0.2 mmol, 24 mg) a alkoholu **8** (0.04 mmol, 6.2 mg) v předestilovaném dichlormethanu (2 ml) byl přidán (*R*)-(-)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluormethylfenylacetyl chlorid (0.04 mmol, 10.1 mg). Reakční směsí poté bylo mícháno přes noc. Reakce byla poté zastavena přidáním nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (4 ml). Poté byl přidán nasycený roztok NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3 × 5 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Vzniklý odparek byl přímo využit pro stanovení chemických posunů vzniklých diastereoizomerů (tabulka 5.3).

**Tabulka 5.3.** Stanovení ee pomocí Mosherových esterů

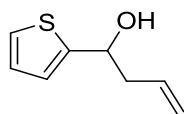
Vstup	ee (%) <sup>a</sup>	<sup>19</sup> F NMR (282 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) [ $\delta$ ]	ee (%) <sup>b</sup>
1	97	-71.72 (3.5 %), -71.42 (96.5 %)	93
2	96	-71.72 (3 %), -71.42 (97 %)	94

<sup>a</sup> dle GC s chirální stacionární fází

<sup>b</sup> dle Mosherových esterů

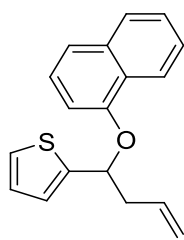
## 5.4 Racemická syntéza duloxetinu

### *Rac*-1-(thien-2-yl)-but-3-en-1-ol (*rac*-8).



K roztoku bipyridin-*N,N'*-dioxidu **5** (28  $\mu$ mol, 12 mg) v dichlormethanu (6 ml) byl přidán thiofen-2-karbaldehyd (2.4 mmol, 274 mg, 228  $\mu$ l) a diisopropylamin (4.3 mmol, 433 mg, 0.6 ml). Po ochlazení reakční směsi na  $-40$  °C byl přidán allyltrichlorsilan (3.3 mmol, 617 mg, 510  $\mu$ l). Reakční směs bylo mícháno přes noc, přičemž chladicí směs byla ponechána bez dalšího přidávání chladicí látky. Reakce poté byla zastavena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (24 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem ( $4 \times 25$  ml). Spojené organické frakce byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20:1 hexan/EtOAc) poskytla 236 mg nažloutlé kapaliny (63 %). Charakterizace je uvedena v kapitole 5.3.

### 2-[1-(Naft-1-yloxy)but-3-en-1-yl]thiofen (**9**).

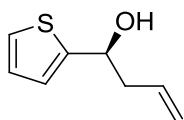


K roztoku  $\text{PPh}_3$  (2.01 mmol, 527 mg) a naft-1-olu (1.95 mmol, 281 mg) v THF (2 ml) byl při  $0$  °C přidán roztok alkoholu *rac*-**8** (1.75 mmol, 269 mg) v THF (1 ml). Poté byl po kapkách přidán roztok DIADu (2.03 mmol, 410 mg) v THF (1 ml). Reakční směs bylo mícháno při laboratorní teplotě po dobu 84 hodin. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno za sníženého tlaku. Tři následné kolonové chromatografie na silikagelu (první 20:1 hexan/EtOAc, druhá 3:1 hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , třetí hexan) poskytly 65 mg bezbarvé kapaliny (13 %).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.81–2.86 (m, 1H), 2.99–3.04 (m, 1H), 5.12–5.14 (m, 1H), 5.19–5.23 (m, 1H), 5.66 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 5.91–5.98 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J_1 = 5.4$  Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.23 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47–7.50 (m, 2H), 7.77–7.80 (m, 1H), 8.35–8.38 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.0, 76.2, 107.0, 118.2, 120.7, 122.2, 124.7, 124.8, 125.2, 125.7, 126.2, 126.3, 126.5, 127.4, 133.6, 134.6, 144.8, 153.4. IČ (KBr)  $\tilde{\nu}$  3066, 3052, 3013, 2977, 2962, 2854, 1577, 1509, 1464, 1398, 1266, 1236, 1090, 1063, 1015, 985  $\text{cm}^{-1}$ .  $R_f$  (5:1 hexan/EtOAc) = 0.8 (silikagel),  $R_f$  (3:1 hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.6 (silikagel),  $R_f$  (hexan) = 0.2 (silikagel).

## 5.5 Enantioselektivní syntéza (*S*)-duloxetinu

### (*S*)-1-(Thien-2-yl)-but-3-en-1-ol (*S*-8).



K roztoku bipyridin-*N,N'*-dioxidu **SR-6** (27  $\mu$ mol, 12 mg) v THF (5 ml) byl přidán thiofen-2-karbaldehyd (2.6 mmol, 294 mg), diisopropylamin (5 mmol, 505 mg, 0.7 ml). Po ochlazení reakční směsi na  $-78$   $^{\circ}$ C byl přidán allyltrichlorsilan (4.1 mmol, 726 mg, 0.6 ml). Reakční směs bylo mícháno při  $-78$   $^{\circ}$ C po dobu 60 hodin. Reakce poté byla zastavena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (24 ml). Organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována etherem ( $4 \times 25$  ml). Spojené organické frakce byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20:1 hexan/EtOAc) poskytla 291 mg nažloutlé kapaliny (72 %). Charakterizace je uvedena v kapitole 5.3.

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.1^{\circ}$  ( $c = 0.27$  g/100 ml,  $\text{CHCl}_3$ )

Dle GC s chirální stacionární fází: 93.4 % ee;  $t_{\text{R}} = 87.51$  min,  $t_{\text{S}} = 87.84$  min.

Dle Mosherových esterů: 93 % ee;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-71.72$  (3.5 %),  $-71.42$  (96.5 %).

## 6. Závěr

- 1) Bylo připraveno pět katalyzátorů na bázi bipyridin-*N,N'*-dioxidů pro allylaci aldehydů. Jeden pro racemickou syntézu, čtyři pro syntézu asymetrickou.
- 2) Při zkřížené cyklotrimerizaci hexadecatetra-1,7,9,15-ynu s benzonitrilem a (*R*)-furan-2-karbonitrilem byl dokázán vznik bis-1,1'-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolinu] jeho izolací.
- 3) Byly nalezeny nejvhodnější podmínky pro asymetrickou allylaci thiofen-2-karbaldehydu s velmi vysokým enantiomerním přebytkem (97 % ee dle GC, respektive 94 % ee dle Mosherových esterů).
- 4) Byla vypracována část racemické syntézy duloxetinu. Bude dokončena v dalších studiích.

## 7. Poděkování

Jako první chci poděkovat Tobě, Kláro, za to, že jsi mne – velmi nepraktického člověka – zasvětila do navýsost praktického oboru a že jsi se mnou měla trpělivost.

Pane profesore Kotoro, děkuji Vám za vedení mé práce a hlavně za Váš optimismus.

Paní profesorko Valterová, Vám děkuji za měření GC.

Slečno doktorko Hybelbauerová, Vám za proškolení v měření NMR spektroskopie.

Pane doktore Tošnere, Vám za změření NMR spektra.

Paní magistro Šperlichová, Vám děkuji za měření optických otáčivostí.

Martine, Tobě za měření IČ spekter.

Aleši, Filipe a Roberte, Vám za pomoc a odpovědi na mé dotazy.

Lucko, Zuzko a Lukáši, Vám za společně strávené chvíle v laborce.

Běďo, Davide, Michale, Tome a Radku, Vám za skvělou společnost.

Mami, tati, bratře a ostatní členové rodiny, děkuji Vám za nepopsatelnou podporu.

Baruš, prostě za to, že jsi.

## 8. Seznam literatury

- (1) Rettigová, M. D. *Domáci Kuchařka*; 10. vydání; Jaroslav Pospíšil: Praha, 1868.
- (2) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition*; Wiley-Interscience: Hoboken: NJ, 2007.
- (3) Kadlcikova, A.; Valterova, I.; Duchackova, L.; Roithova, J.; Kotora, M. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9442.
- (4) Meng, D. F.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.
- (5) Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644.
- (6) Denmark, S. E.; Fu, J. P. *Chem. Commun.* **2003**, 167.
- (7) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655.
- (8) Hrdina, R.; Dracinsky, M.; Valterova, I.; Hodacova, J.; Cisarova, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449.
- (9) Kadlcikova, A.; Hrdina, R.; Valterova, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279.
- (10) Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
- (11) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161.
- (12) Denmark, S. E.; Fu, J. P.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.
- (13) Nakajima, M.; Kotani, S.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157.
- (14) Simonini, V.; Benaglia, M.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 561.
- (15) Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 386.
- (16) Rowlands, G. J.; Barnes, W. K. *Chem. Commun.* **2003**, 2712.
- (17) Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7179.
- (18) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122.
- (19) De Sio, V.; Massa, A.; Scettri, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3055.
- (20) Massa, A.; Acocella, M. R.; De Sio, V.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 202.
- (21) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419.



- (22) Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann, P.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659.
- (23) Hrdina, R.; Boyd, T.; Valterova, I.; Hodacova, J.; Kotora, M. *Synlett* **2008**, 3141.
- (24) Wong, W. L.; Lee, C. S.; Leung, H. K.; Kwong, H. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1967.
- (25) Robertson, D. W.; Wong, D. T.; Krushinski, J. H. (Eli Lilly and Co.) EP273658A1, 1988.
- (26) Ashburn, T. T.; Thor, K. B. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 673.
- (27) McLean, B. *Fortune* **2001**, *144*, 118.
- (28) Bymaster, F. P.; Beedle, E. E.; Findlay, J.; Gallagher, P. T.; Krushinski, J. H.; Mitchell, S.; Robertson, D. W.; Thompson, D. C.; Wallace, L.; Wong, D. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4477.
- (29) Thor, K. B. (Eli Lilly and Co.) EP654264A1, 1995.
- (30) Heiligenstein, J. H.; Tollefson, G. D.; Wong, D. T. (Eli Lilly and Co.) WO9612485A1, 1996.
- (31) Wallace, O. B.; Garnett, T. J. (Eli Lilly and Company) WO2002078691A1, 2002.
- (32) Detke, M. J.; Goldstein, D. J.; Iyengar, S. (Eli Lilly and Company), WO2004045606A1, 2004.
- (33) Iyengar, S.; Jones, C. K.; Shannon, H. E. (Eli Lilly and Company) WO2000028980A2, 2000.
- (34) FDA. Drug Approval Package. Cymbalta (Duloxetine Hydrochloride) Capsules. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021427\\_s000\\_Cymbalta.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021427_s000_Cymbalta.cfm) (staženo 14. února 2012).
- (35) drugdevelopment-technology.com: Cymbalta Capsule. <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/cymbaltadloxetinehci/images/1-1-cymbalta-capsule.jpg> (staženo 20. října 2011).
- (36) *2011 Annual Report*, Eli Lilly and Company, 2012.
- (37) CZECH TOP 100. 100 nejvýznamějších firem. 2011 Tržby. <http://www.czechtopy100.cz/zebricky-firem/100-nejvyznamnejsich-firem/2010/trzby> (staženo 28. ledna 2012).
- (38) Berglund, R. A. (Eli Lilly and Co.) US5362886A, 1994.
- (39) Fujima, Y.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Matsumoto, J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 905.
- (40) FDA. Duloxetine Hydrochloride. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/>

- drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=DULOXETINE%20HYDROCHLORIDE (staženo 29. února 2012).
- (41) Liu, H.; Hoff, B. H.; Anthonsen, T. *Chirality* **2000**, *12*, 26.
- (42) Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Ramu, R.; Krishnaji, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4783.
- (43) Kamal, A.; Malik, M. S.; Shaik, A. A.; Azeeza, S. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *58*, 132.
- (44) Stuermer, R.; Kessler, M.; Hauer, B.; Friedrich, T.; Breuer, M.; Schroeder, H. (BASF Aktiengesellschaft) WO2005108590A2, 2005.
- (45) Deeter, J.; Frazier, J.; Staten, G.; Staszak, M.; Weigel, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7101.
- (46) Majer, J.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4636.
- (47) Ratovelomanana-Vidal, V.; Girard, C.; Touati, R.; Tranchier, J. P.; Ben Hassine, B.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261.
- (48) Kwak, S. H.; Seo, J. M.; Lee, K.-I. *ARKIVOC* **2010**, 55.
- (49) Suzuki, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4496.
- (50) Liu, Q. B.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.
- (51) Kadlčíková, A. Disertační práce; Univerzita Karlova v Praze; Přírodovědecká fakulta; 2011.
- (52) Hrdina, R.; Opekar, F.; Roithova, J.; Katora, M. *Chem. Commun.* **2009**, 2314.
- (53) Fátima, Â. d.; Lapis, A. A. M.; Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 495.
- (54) A. Neidigh, K.; A. Avery, M.; S. Williamson, J.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2527.
- (55) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127.
- (56) Chen, B.-F.; Lu, F.-J.; Yeh, J.-B.; Wong, W.-C. (SCI Pharmtech, Inc.) US20110275835A1, 2011.
- (57) Bombek, S.; Merslavic, M.; Benkic, P.; Zajc, N.; Vrecer, F. (Krka, d.d.) WO2011128370A1, 2011.
- (58) Sondheimer, F.; Amiel, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5817.
- (59) Zhang, L.; Zha, Z.; Zhang, Z.; Li, Y.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7196.
- (60) Huang, X. R.; Pan, X. H.; Lee, G. H.; Chen, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1949.