

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Kristýna Kolská

ENANTIOSELEKTIVNÍ SYNTÉZA LIQUIRITIGENINU

Enantioselective Synthesis of Liquiritigenin

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857 a GAČR 207/11/0587.

Prohlášení

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

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 24. května 2012.

Obsah

| | |
|---|----|
| 1. Obecný úvod..... | 4 |
| 2. Teoretický úvod..... | 5 |
| 2.1 Příprava bipyridinů cyklotrimerizací..... | 5 |
| 2.2 Bipyridin <i>N,N'</i> -dioxidy | 9 |
| 2.3 Allylace aldehydů katalyzovaná <i>N</i> -oxidy..... | 11 |
| 2.4 Liquiritigenin..... | 12 |
| 3. Cíl bakalářské práce | 13 |
| 4. Metodika práce, výsledky a diskuze..... | 14 |
| 4.1 Příprava katalyzátoru pro asymetrické allylace..... | 14 |
| 4.2 Racemická syntéza prekurzoru liquiritigeninu..... | 16 |
| 4.3 Enantioselektivní syntéza liquiritigeninu | 20 |
| 5. Experimentální část | 23 |
| 5.1 Obecné metody..... | 23 |
| 5.2 Příprava katalyzátoru..... | 24 |
| 5.3 Syntéza liquiritigeninu | 26 |
| 5.3.1 Racemická syntéza | 26 |
| 5.3.2 Enantioselektivní syntéza | 29 |
| 5.4 Příprava Moscherových esterů | 31 |
| 6. Závěr..... | 32 |
| 7. Seznam použité literatury | 33 |
| 8. Seznam použitých zkratk | 35 |
| 9. Poděkování | 36 |

1. Obecný úvod

Vývoj nových asymetrických procesů je jedním z cílů katalýzy v organické syntéze. Katalytické asymetrické reakce je pak možné použít i při syntéze různých přírodních látek, které je možné využít pro medicínské účely. Jedním z takových procesů je příprava chirálních homoallylových alkoholů, které byly použity pro přípravu celé řady biologicky aktivních sloučenin. Potenciálně je možné použití homoallylalkoholů pro syntézu flavonoidů, ale tato metodika byla dosud málo studována. Mezi flavonoidické sloučeniny patří i liquiritigenin, jehož podstatnou vlastností je schopnost aktivovat regulační prvky estrogenních receptorů.

Cílem této práce je pokusit se vyvinout asymetrickou syntézu liquiritigeninu za pomoci metodiky vyvinuté v laboratoři mého školitele Prof. RNDr. Martina Kotory, CSc.

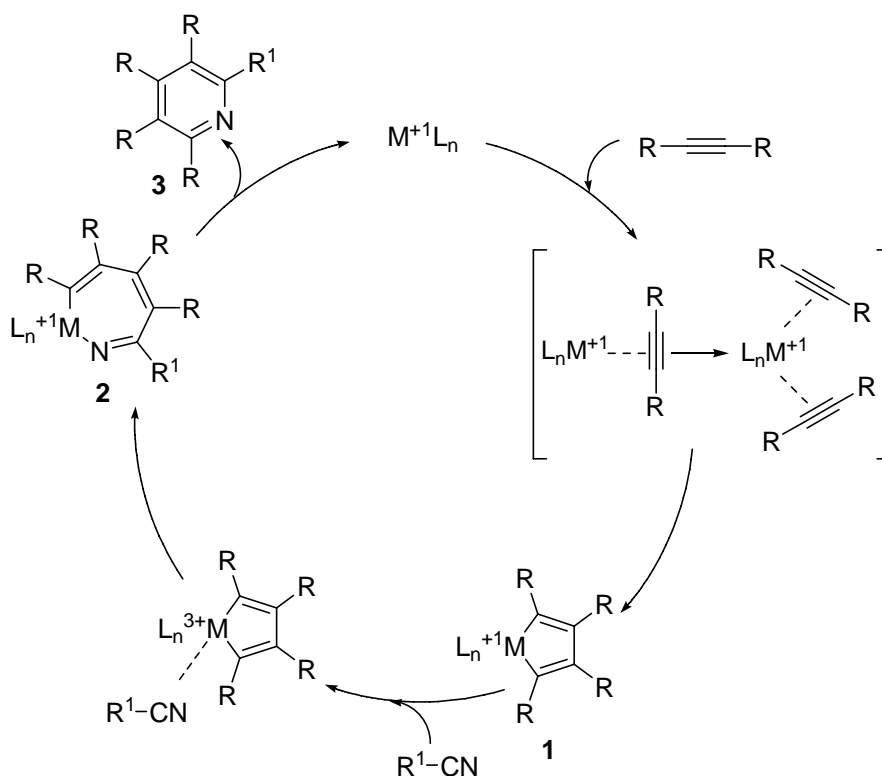
2. Teoretický úvod

2.1 Příprava bipyridinů cyklotrimerizací

Cyklotrimerizace alkyňů s nitrily patří mezi nejjednodušší a nejzajímavější způsoby přípravy sloučenin s pyridinovým kruhem. Důvodem, proč je tento způsob přípravy vyhledávaný, je jednak dostupnost výchozích látek, ale hlavně její syntetická efektivita. Ta spočívá v reakci dvou ekvivalentů alkyňu s nitrilem, přičemž dojde ke vzniku tří nových vazeb a pyridinového kruhu.

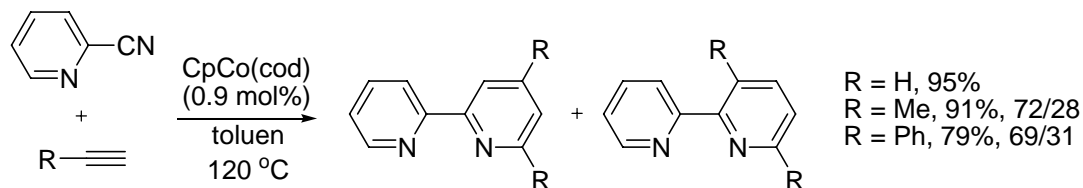
Reakční mechanismus cyklotrimerizace alkyňů s nitrily (schéma 2.1.) začíná reakcí dvou molekul alkyňů obsahujících trojnou vazbu s atomem kovu za vzniku bisalkynového komplexu. Oxidačně-redukční reakcí vzniká metalacyklopentadien **1**, na jehož atom kovu se koordinuje nitril svou trojnou vazbou. Po tomto kroku následuje inserce trojné vazby a vznik azametalacykloheptatrienu **2**. Na závěr celého cyklu dochází k reduktivní eliminaci, vzniká produkt **3** a katalyzátor vstupuje zpět do katalytického cyklu.¹

Schéma 2.1. Reakční mechanismus katalytické cyklotrimerizace alkyňů s nitrily.



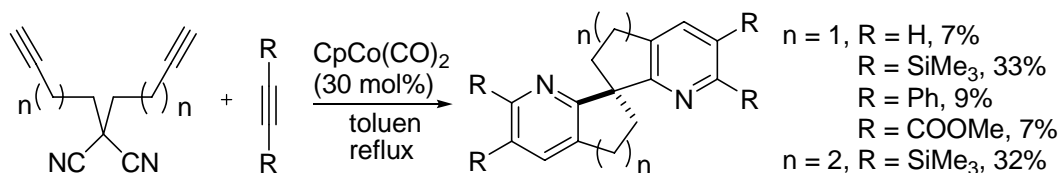
Cyklotrimerizace různě substituovaných alkyňů s nitrily je jednou z možností jak připravovat nejen pyridiny, ale i bipyridiny. Poprvé byl bipyridin připraven cyklotrimerizací pikolinnitrilu s acetylenem s výtěžkem 95 % za použití komplexu katalyzátoru obsahujícího kobalt – CpCo(cod) (schéma 2.2.).⁶ V případě použití terminálních alkyňů dochází k tvorbě dvou regioisomerů.²

Schéma 2.2. Cyklotrimerizace 2-kyanopyridinu s různě substituovaným alkyňem.



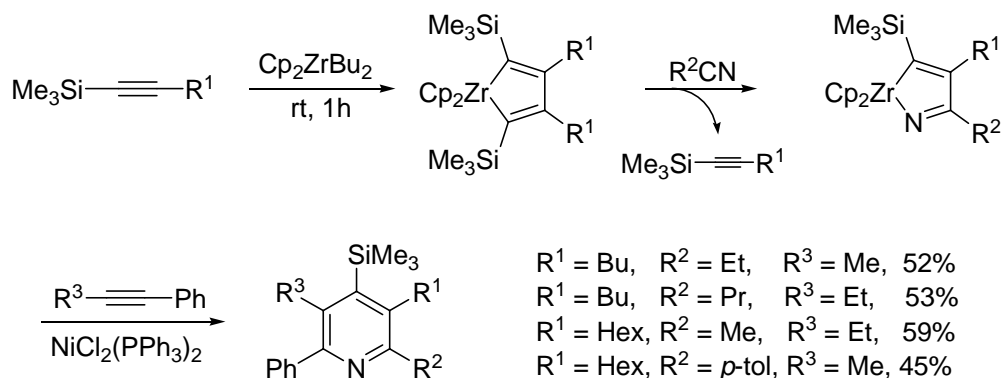
Jednou z dalších reakcí tvořících sloučeniny obsahující pyridinové kruhy, která stojí za zmínění, je cyklotrimerizace bis-alkynylнитrilů s alkyňy (schéma 2.3.). Tato reakce probíhala za použití CpCo(CO)₂ jako katalyzátoru a jako požadované produkty poskytovala příslušné bipyridiny, i když s poměrně malým výtěžkem (7-33 %).³

Schéma 2.3. Cyklotrimerizace bis-alkynylnitřilů s alkyňy.



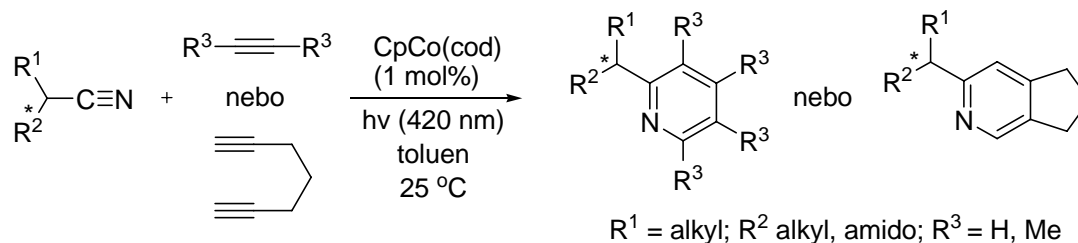
S dalším možným způsobem přípravy pyridinu přišel Takahashi, který připravil substituovaný pyridin za použití nesymetricky substituovaných alkyňů (schéma 2.4.).⁴ Reakce byla založena na tvorbě symetricky substituovaného zirkonacyclopentadienu, následovaná reakcí s nitrilem, přičemž došlo k výměně jednoho alkyňu za nitril a vzniku azazirkonacyclopentadienu. V dalším kroku byla provedena transmetalace s NiCl₂(PPh₃)₂, která poskytla azanikelacyclopentadien, jehož reakcí s novým alkyňem vznikl pyridinový kruh. Při syntéze tohoto pyridinu byl jako druhý alkyň záměrně použit 1-alkyl-2-fenylethyň pro dosažení pouze jediného produktu. Výtěžky reakcí se pohybovaly v rozmezí 45-59 %.⁴

Schéma 2.4. Cyklotrimerizace nesymetricky substituovaných alkynů.



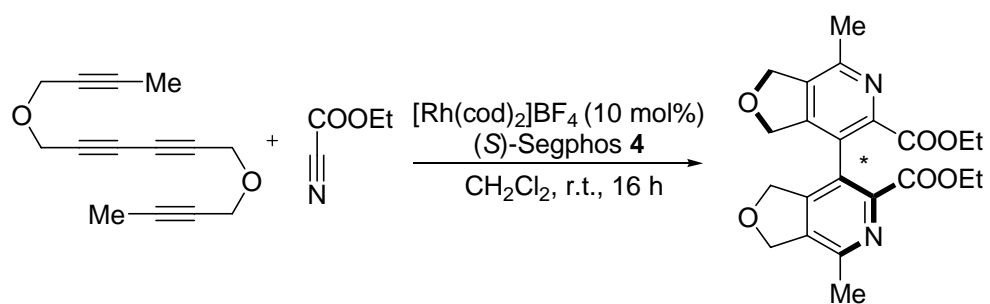
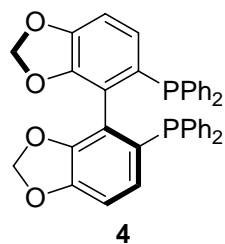
Cyklotrimerizaci alkynů s chirálními nitrily, prováděné za mnohem mírnějších podmínek, než tomu bylo v případě přípravy pyridinů cyklotrimerizací ze schématu 2.2., provedl Heller. Ukázal, že reakce katalyzovaná $\text{CpCo}(\text{cod})$ při 25 °C pod světelným zářením (schéma 2.5.) poskytuje dostatečně vysoké výtěžky daných pyridinů, aniž by došlo k racemizaci.⁵

Schéma 2.5. Cyklotrimerizace alkynů s chirálními nitrily.



Axiálně chirální bypyridin byl v minulosti připraven asymetrickou cyklotrimerizací tetraynu s kyanoacetátem, kde byl jako katalyzátor použit komplex rhodia (schéma 2.6.) s chirálním ligandem (*S*)-Segphos (obrázek 2.1.). Reakce probíhala s poměrně dobrým výtěžkem 38 % a vynikající enantioselektivitou 98 % ee.⁶

Schéma 2.6. Asymetrická cyklotrimerizace tetraynu s kyanoacetátem.

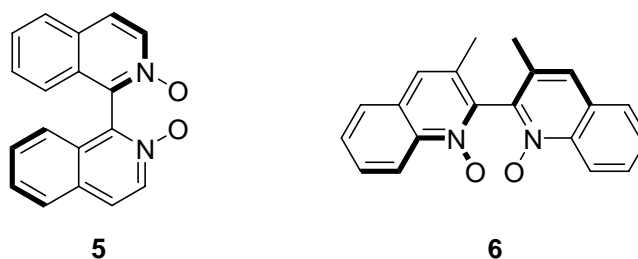
Obrázek 2.1. (*S*)-Segphos.

2.2 Bipyridin-*N,N'*-dioxidy

Pyridin-*N*-oxidy představují jednu ze skupin Lewisových bází, které jsou využívány v oblasti enantioselektivní organokatalýzy. Z hlediska katalytické aktivity a asymetrické interakce patří mezi nejvíce efektivní pyridin-*N*-oxidy ty, jež obsahují prvek axiální chiralit⁷.

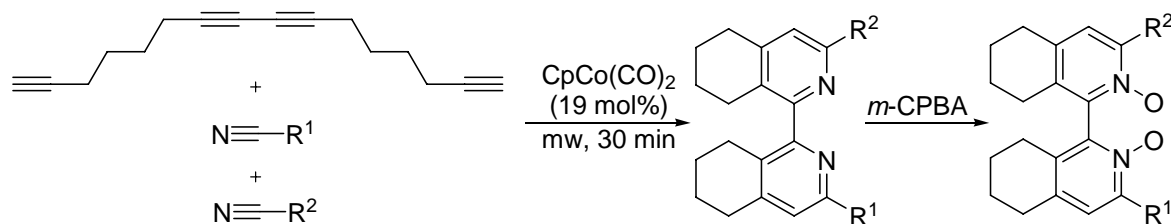
První chirální bipyridin-*N,N'*-dioxid **5** připravil Fujii roku 1992 (obrázek 2.2.).² O pět let později v roce 1997 jej skupina prof. Nakajimy použila společně s dalším bipyridin-*N,N'*-dioxidem **6** (obrázek 2.2) jako katalyzátor pro enantioselektivní allylaci aldehydů.⁸

Obrázek 2.2. Chirální bipyridin-*N,N'*-dioxidy.



Příprava *N,N'*-dioxidů je možná mnoha různými syntetickými metodami, mezi které patří například kondenzační reakce či cross coupling. Pro přípravu axiálně chirálních pyridin-*N*-oxidů a bipyridin-*N,N'*-dioxidů byl vypracován postup založený na cyklotrimerizaci příslušných polyynů s nitrily katalyzovaný $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Zvláště efektivní se ukázala být příprava bis(tetrahydroisochinolinů) založená na reakci 1,7,9,15-hexadekatetraynu s dvěma ekvivalenty nitrilu. V jednom kroku tak došlo k vytvoření dvou pyridinových kruhů (schéma 2.7.). Pro úspěšný průběh bylo reakci nutné provádět v mikrovlnném reaktoru. Příslušné pyridin-*N*-oxidy se získají oxidací vzniklých pyridinů *m*-CPBA.⁹

Schéma 2.7. Cyklotrimerizace tetraynu s dvěma různými nitrily.



Reakci bylo možné provádět i v přítomnosti dvou různě substituovaných nitrilů, přičemž vznikly nesymetricky substituované bis(tetrahydroisochinoliny). Byly vyzkoušeny jednotlivé kombinace odlišných (alifatických či aromatických) nitrilů v různých poměrech vůči sobě. Při použití benzonitrilu a (2*R*)-tetrahydrofurannitrilu vznikl produkt obsahující již předem definované centrum chiralit **8** (schéma 2.8.). Ten byl izolován ve výtěžku 28 % spolu se symetrickým bisfenylovým produktem **7** s výtěžkem 20 %. Třetí možný produkt, bis(tetrahydroisochinolin) nesoucí dva tetrahydrofuranové kruhy, nevznikal.⁹

Schéma 2.8. Syntéza diastereoizomerních bipyridin-*N,N'*-dioxidů.



Získaný nesymetricky substituovaný produkt byl podroben oxidaci pomocí 3 ekvivalentů *m*-CPBA v dichlormethanu. Oxidace poskytla směs diastereoizomerních bipyridin-*N,N'*-dioxidů ve výtěžku 50 % a poměru 3/1 (*R,R*)-**9**/*S,R*)-**9**, které se rozdělily na opticky čisté diastereoizomery pomocí jednoduché sloupcové chromatografie.⁹

2.3 Allylace aldehydů katalyzovaná *N*-oxidy

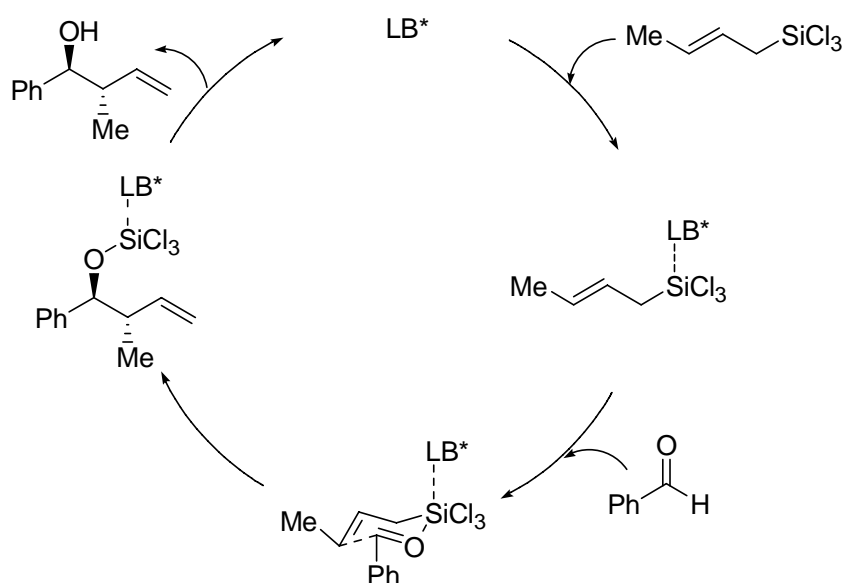
Allylace aldehydů patří mezi nukleofilní adice na karbonylové sloučeniny, při kterých vznikají homoallylové alkoholy. V přítomnosti chirálních katalyzátorů je možné tyto reakce provádět enantioselektivně.

Allylace aldehydů allylsilany může být katalyzována jak Lewisovskými kyselinami (v případě allyltrialkylsilanů), tak i Lewisovskými bázemi (v případě allyltrichlorsilanů).¹⁰ Obě metody mají své výhody i nevýhody, ale v poslední době se ukazuje, že organokatalýza pomocí Lewisovýchází poskytuje lepší výtěžky a probíhá s vyšší enantioselektivitou.

Při tomto typu reakce dochází k aktivaci atomu křemíku na allylsilanu pomocí koordinace k Lewisovské bázi, čímž dojde k tvorbě sloučeniny s hypervalentním křemíkem a ta reaguje s aldehydem za vzniku homoallylalkoholu.¹¹ Tuto vlastnost (nukleofilitu) vůči atomu křemíku vykazují také pyridin-*N*-oxidy (Lewisovské báze), které jsou zároveň využity jako zdroj chirální informace.

Allylace aldehydů katalyzované Lewisovskou bází probíhá přes šestičlenný tranzitní stav. Dokazuje to reakce benzaldehydu s *trans*-krotyltrichlorsilanem, kde reaguje allyltrichlorsilan aktivovaný Lewisovskou bází s benzaldehydem za vzniku cyklického tranzitního stavu. Pro dokončení cyklu se Lewisovská báze vrací zpět do původního stavu (schéma 2.9.).¹²

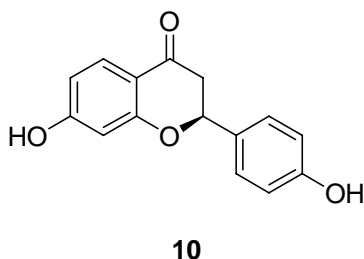
Schéma 2.9. Cyklický průběh aktivace atomu křemíku pomocí Lewisovské báze.



2.4 Liquiritigenin

Přírodní látka (*S*)-liquiritigenin **10** (obrázek 2.3.) se řadí mezi flavonoidy, které mají převážně kladný vliv na lidský organismus. Liquiritigenin je obsažen v kořenové části rostliny *Glycyrrhiza uralensis* neboli čínské lékořice (obrázek 2.4.)¹³, která je často využívána v čínské medicíně.

Obrázek 2.3. Liquiritigenin.



Obrázek 2.4. List rostliny *Glycyrrhiza uralensis*.



Tato přírodní látka aktivuje v organismu jak regulační prvky estrogenních receptorů, tak i původní cílové geny prostřednictvím ER β , a nikoliv ER α .¹⁴

3. Cíl bakalářské práce

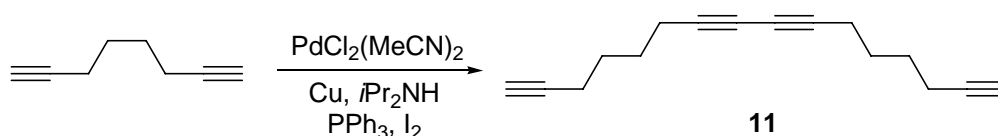
1. Prostudovat asymetrické allylace acetoxybenzaldehydu na příslušný chirální homoallylový alkohol.
2. Využít asymetrickou allylaci pro novou enantioselektivní syntézu liquiritigeninu.

4. Metodika práce, výsledky a diskuze

4.1 Příprava katalyzátoru pro asymetrické allylace

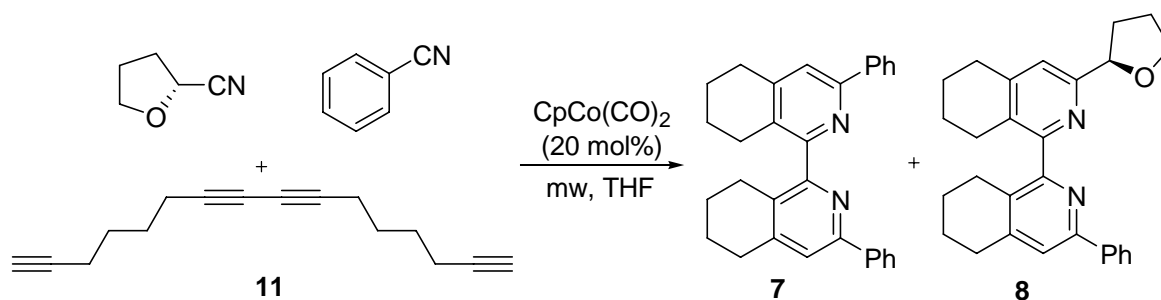
Příprava katalyzátoru probíhala podle již dříve popsaného postupu, který vycházel z komerčně dostupného 1,7-oktadiynu.²⁰ Prvním krokem byla příprava hexadeka-1,7,9,15-tetraynu **11**, která byla založena na oxidativní dimerizaci běžně dostupného 1,7-oktadiynu katalyzované komplexem paladia (1.2 mol%).¹⁵ Při této reakci jsem použila diisopropylamin jako bázi, jako oxidant jód, jodid měďný (2.5 mol%) pro vznik acetylidu a jako rozpouštědlo předestilovaný tetrahydrofuran (schéma 4.1.). K oddělení vzniklého tetraynu od vzniklých oligomerů jsem využila sloupcové chromatografie na oxidu hlinitém. Vzhledem ke špatně regulovatelné oligomeraci oktadiynu se izolovaný výtěžek pohyboval okolo 10 %.

Schéma 4.1.



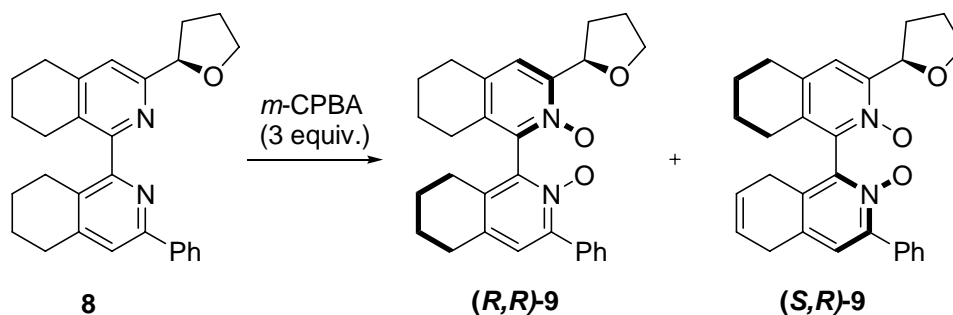
V dalším kroku jsem provedla syntézu 3-fenyl-3'-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolinu **8** (schéma 4.2.). Syntéza byla založena na cyklotrimerizaci tetraynu s dvěma různými nitrily, benzonitrilem a (2*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem, katalyzovanou $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (20 mol%) v tetrahydrofuranu jako rozpouštědle. Použitý benzonitril a (2*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitril byly oproti hexadeka-1,7,9,15-tetraynu v desetinásobném nadbytku. Reakci jsem prováděla v mikrovlnném reaktoru při 200 °C po dobu 15 minut. Po zpracování reakční směsi a kolonové chromatografii na silikagelu byl získán očekávaný nesymetrický produkt **8** (18 %) spolu se symetrickým produktem **7**, který nebyl samostatně izolován.

Schéma 4.2.



Získaný bis(tetrahydroisochinolin) jsem pak oxidovala pomocí nadbytku *m*-CPBA v dichlormethanu při 0 °C po dobu 2 hodin (schéma 4.3.). Po zpracování reakční směsi a kolonové chromatografii (byl použit sled sloupcových chromatografií, nejprve na silikagelu a poté na oxidu hlinitém) došlo k rozdělení vzniklé směsi diastereoizomerních *N,N'*-dioxidů na individuální látky. Takto jsem získala směs ***R,R*-9** a ***S,R*-9** ve výtěžku 14 %. Poměr izolovaných diastereoizomerů byl 9:1 ve prospěch konfigurace ***R,R*-9**.

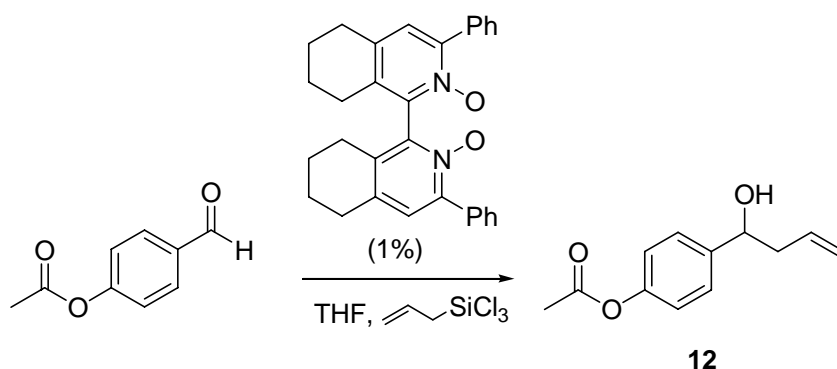
Schéma 4.3.



4.2 Racemická syntéza prekurzoru liquiritigeninu

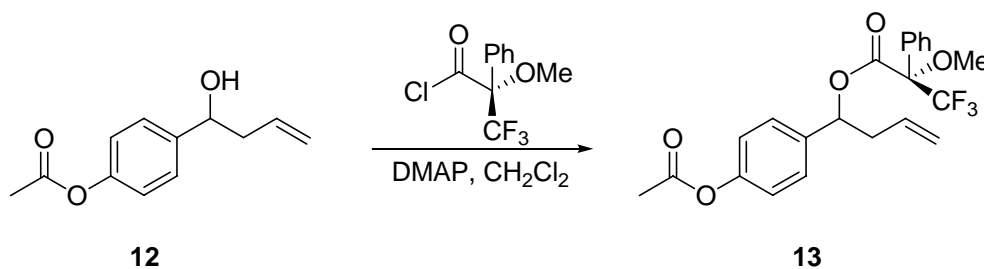
Prvním krokem racemické syntézy liquiritigeninu je allylace *para* substituovaného benzaldehydu. Pro tuto reakci jsem vybrala jako katalyzátor bis(3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinol-1-yl)-*N,N'*-dioxid, který byl již dříve při tomto druhu reakce použit (schéma 4.4).¹⁶ Allylaci běžně dostupného 4-acetoxybenzaldehydu jsem provedla za klasických podmínek, kdy jsem k roztoku katalyzátoru (0.1 mol%) v předestilovaném tetrahydrofuranu přidala 4-acetoxybenzaldehyd, diisopropylethylamin (1.2 ekv.) a allyltrichlorsilan (1.2 ekv.). Kýžený produkt **12** byl izolován ve výtěžku 81 %.

Schéma 4.4.



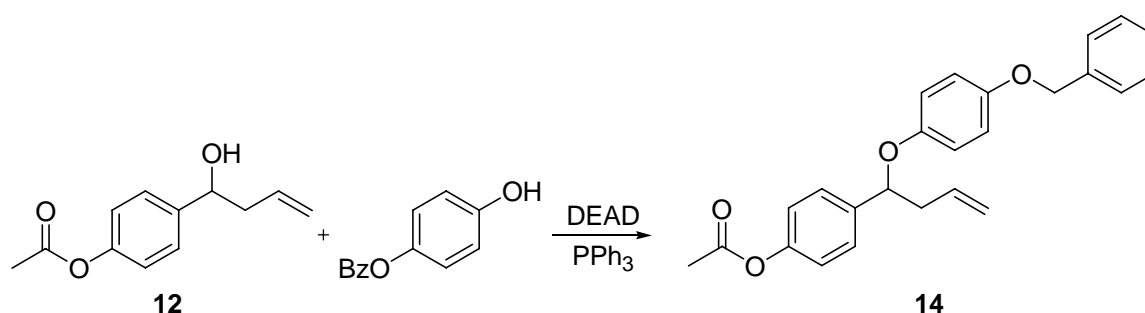
Pro měření enantiomerního přebytku u enantioselektivní syntézy jsem nejdříve provedla reakci alkoholu **12**, vzniklého reakcí s allyltrichlorsilanem za přítomnosti racemického katalyzátoru, s DMAPem a (*R*)-(-)- α -methoxy- α -trifluormethylfenylacetylchloridem za standardních podmínek (schéma 4.5.). Výsledný produkt 1-(4-acetoxyfenyl)but-3-enyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-fenylpropanoát **13**, získaný ve výtěžku 56 %, byl použit k proměření ¹⁹F NMR a později k porovnání s ¹⁹F NMR spektrem esteru (*R*)-**13**.

Schéma 4.5.



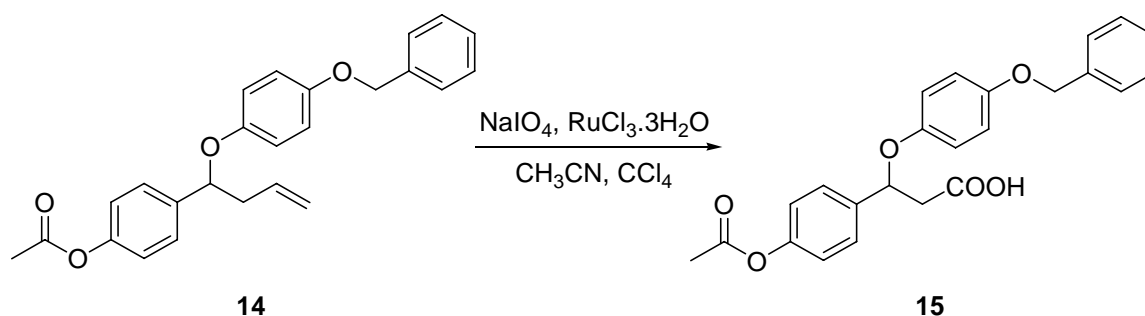
V dalším kroku bylo potřeba připravit benzylfenylester. Pro reakci **12** s 4-(benzyloxy)fenolem jsem využila Mitsunobovu reakci (schéma 4.6.). Pro reakci dvou alkoholů za vzniku esteru jsem použila již vyzkoušenou reakci 4-penten-2-olu s fenolem.¹⁷ K 4-(benzyloxy)fenolu byl za přítomnosti predestilovaného tetrahydrofuranu jako rozpouštědla přidán alkohol **12**, PPh₃ a DEAD. Trifenylfosfin a diethylazokarboxylát zde byly použity pro tvorbu aktivačního činidla a umožnily tak navázání alkoholu. Izolovaný výtěžek produktu substituce {4-[1-(4-benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetát **14** byl 43 %.

Schéma 4.6.



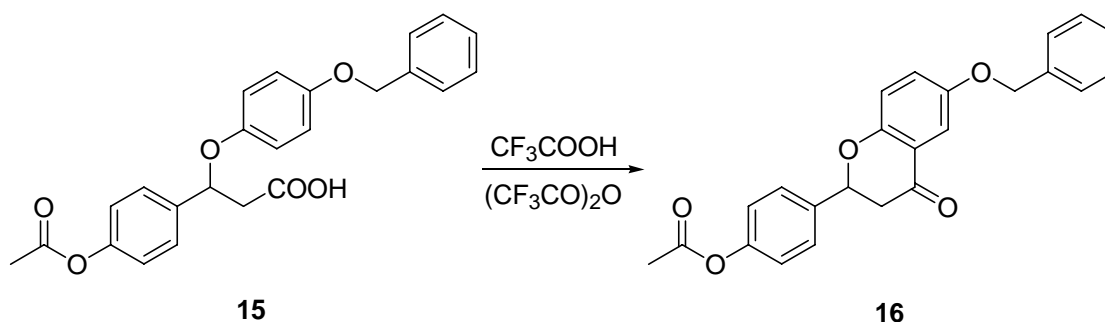
Pro oxidaci **14** byla nejprve zvolena reakce s manganistanem draselným¹⁷, která běžela pouze v případě nesubstituovaného výchozího benzaldehydu. Reakce s 4-acetoxybenzaldehydem neprobíhala a izolována byla pouze výchozí látka **14**. Jako další možný způsob oxidace **14** jsem se rozhodla vyzkoušet oxidaci s katalyzátorem RuCl₃ a NaIO₄ ve směsi CH₃CN a CCl₄ (schéma 4.7.).¹⁸ Tento způsob oxidace byl již účinný a po přečištění na sloupci silikagelu byla 3-(4-cetoxyfenyl)-3-(4-(benzyloxy)fenoxy)propanová kyselina **15** izolována ve výtěžku 69 %.

Schéma 4.7.



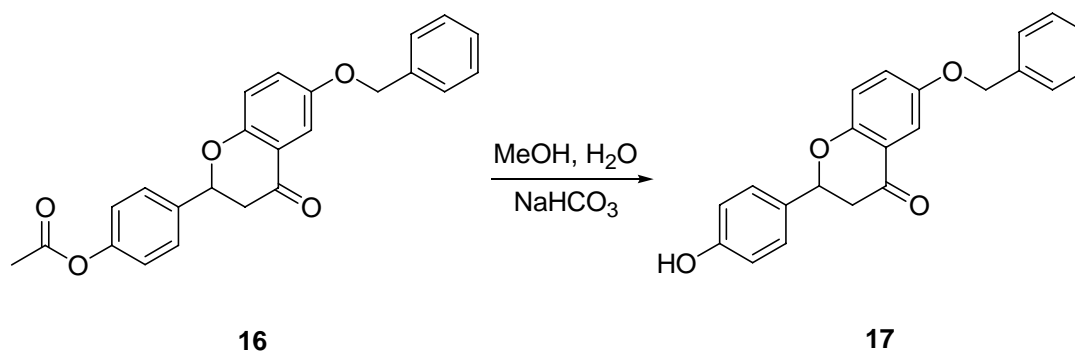
Při cyklizaci **15** jsem vycházela z již publikovaného postupu, a to reakce s trifluoroctovou kyselinou a jejím anhydridem¹⁷, jedná se v podstatě o Friedel-Craftsovu acylaci (schéma 4.8.). Reakce probíhala za klasických podmínek v dichlormethanu. Avšak oproti reakci probíhající s 3-fenoxy-3-fenyl-propanovou kyselinou, která obsahuje mnohem méně substituentů na aromatických kruzích, reakce probíhala s mnohem menším izolovaným výtěžkem, a to 20 %.

Schéma 4.8.



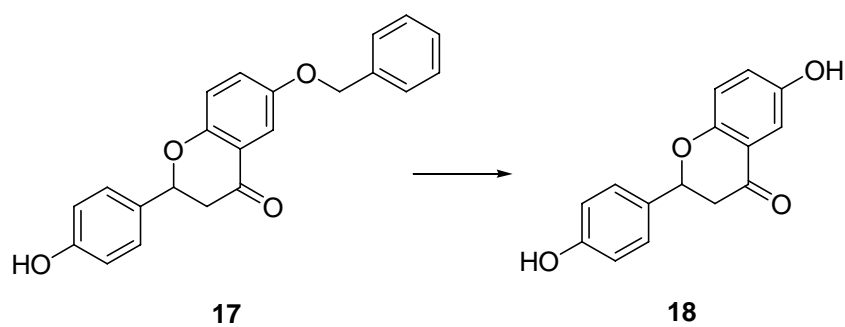
K ochránění alkoholové skupiny nacházející se na benzenovém kruhu jsem zvolila reakci **16** s methanolem a vodou v bazickém prostředí (schéma 4.9.).¹⁹ Tento druh reakce se vzhledem k publikovanému procentuálnímu úspěchu reakce 97 % jevil jako velmi vhodný, což se projevilo i na izolovaném výtěžku 7-(benzyloxy)-2-(4-hydroxyfenyl)chroman-4-one **17** 96 %.

Schéma 4.9.



Posledním krokem syntézy mělo být odstranění chránící skupiny na druhém alkoholu (schéma 4.10.). Pro odstranění benzylu měla být použita hydrogenace. Z důvodu velmi malého výtěžku v předchozím kroku jsem tuto reakci neprováděla a začala jsem s enantioselektivní syntézou.

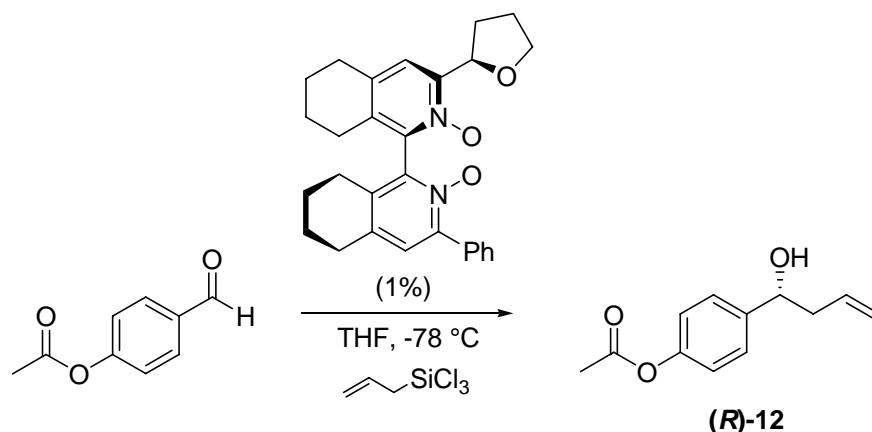
Schéma 4.10.



4.3 Enantioselektivní syntéza liquiritigeninu

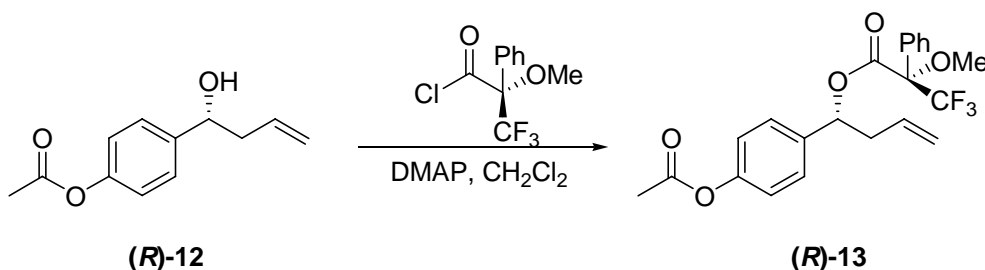
Na rozdíl od racemické syntézy byl při přípravě [(1*R*)-4-(1-hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetátu (**R**)-**12** použit jako katalyzátor **R,R**-**9** (schéma 4.11.). Reakce probíhala za použití stejných látek jako při přípravě **12**, avšak reakce běžela pouze 1 hodinu při -78 °C. Výsledný produkt (**R**)-**12** byl po přečištění od zbytku výchozího aldehydu na sloupci silikagelu izolován ve výtěžku 69 %.

Schéma 4.11.



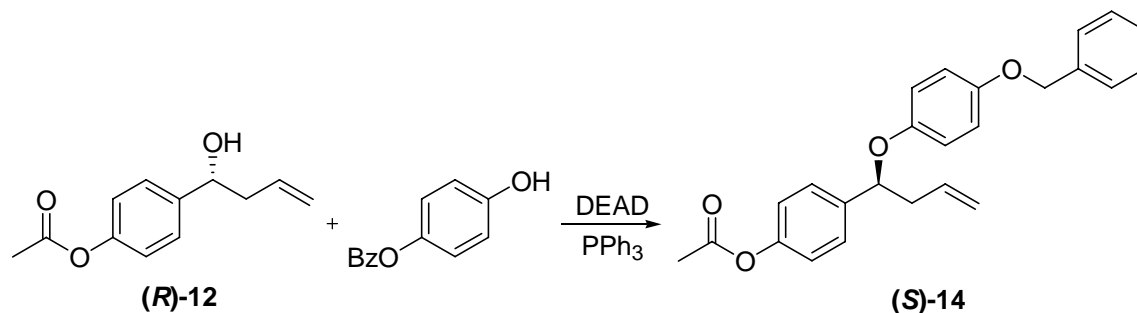
Pro zjištění enantiomerního přebytku jsem použila reakci alkoholu (**R**)-**12** s DMAPem a (*R*)-(-)- α -metoxy- α -trifluormethylfenylacetyl chloridem za standardních podmínek (schéma 4.12.). Výsledný produkt [(1*R*)-1-(4-acetoxyfenyl)but-3-enyl]-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-fenylpropanoát (**R**)-**13**, který byl opět použit k proměření ¹⁹F NMR, byl izolován ve výtěžku 70 %. Pomocí ¹⁹F NMR spektra a za použití integrací zobrazených signálů patřících jednotlivým konfiguracím, jsem určila enantioselektivní přebytek, který měl hodnotu 92 % ee.

Schéma 4.12.



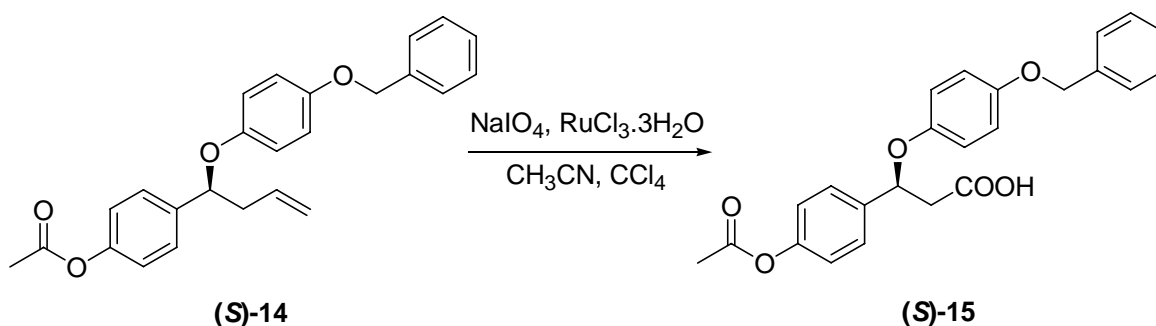
V dalším kroku jsem pro reakci **(R)**-12 s 4-(benzyloxy)fenolem opět použila Mitsunobovu reakci, při které došlo ke změně původní konfigurace *R* na konfiguraci *S*. Konfigurace se již po zbytek syntézy nezměnila. K 4-(benzyloxy)fenolu byl opět přidán alkohol **(R)**-12, PPh_3 a DEAD (schéma 4.13.). Reakce poskytla produkt {(1*S*)-4-[1-(4-benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetát **(S)**-14 v izolovaném výtěžku 38 %.

Schéma 4.13.



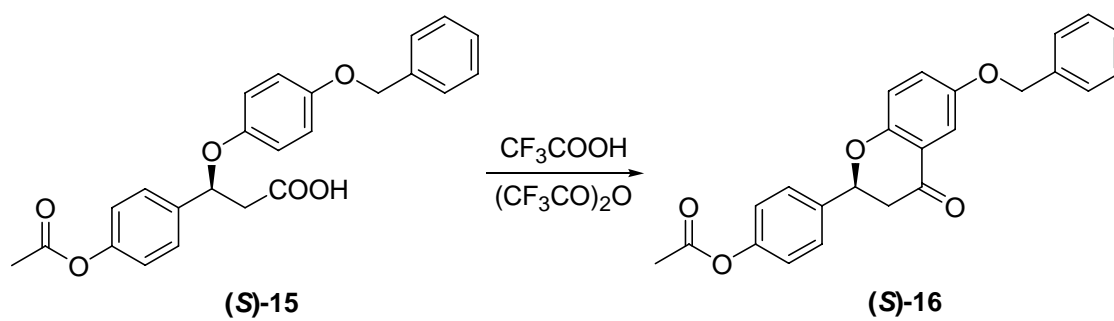
Po neúspěšné oxidaci **14** manganistanem draselným jsem se rozhodla tuto reakci u enantioselektivní syntézy neprovádět a oxidaci **(S)**-14 jsem provedla již za použití RuCl_3 a NaIO_4 ve směsi CH_3CN a CCl_4 (schéma 4.14.). Tento způsob oxidace byl i u enantioselektivní syntézy účinný a (1*S*)-3-(4-acetoxycyclohex-1-en-1-yl)-3-(4-benzyloxyfenoxy)propanová kyselina **(S)**-15 byla izolována ve výtěžku 57 %.

Schéma 4.14.



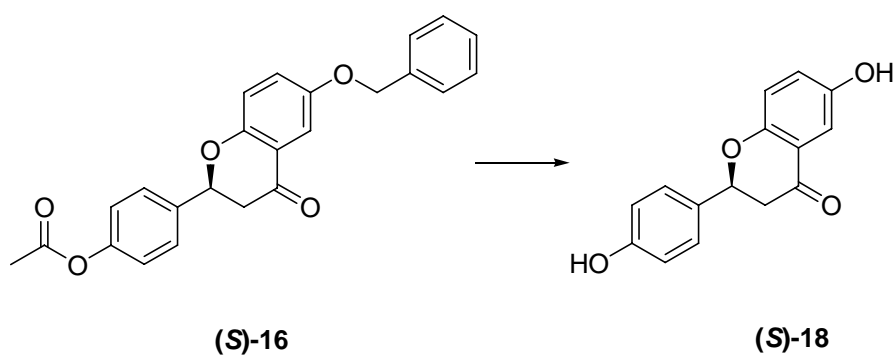
Cyklizace **(S)**-15 byla opět provedena Friedel-Craftsovou acylací za použití trifluoroctové kyseliny a jejího anhydridu (schéma 4.15.). Reakce proběhla s izolovaným výtěžkem produktu {(1*S*)-4-[7-(benzyloxy)-4-oxochroman-2-yl]fenyl}-acetátu **(S)**-16 19 %.

Schéma 4.15.



Posledním krokem enantioselektivní syntézy mělo být odstranění chránících skupin pomocí hydrogenace (schéma 4.16.), kterou jsem kvůli nedostatku času a také malému výtěžku předchozího kroku nestihla provést.

Schéma 4.16.



5. Experimentální část

5.1 Obecné metody

Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF byl destilován ze směsi sodík-benzofenon a dichlormethan z CaH_2 pod ochrannou atmosférou argonu. Ostatní použité sloučeniny byly zakoupeny komerčních zdrojů. Katalyzátor použitý při racemické syntéze pocházel z laboratoře mého školitele a byl připraven v rámci jiné práce.

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz) nebo na Varian 400 (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 100 MHz) při 25 °C, jako rozpouštědlo byl používán CDCl_3 a C_6D_6 . Chemické posuny jsou uvedeny v δ -stupnici a interakční konstanty J v Hz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet Svatat Drift KBr a zaznamenána ve vlnočtech (cm^{-1}).

Na sloupcovou chromatografii byl používán Fluka 60 silikagel nebo oxid hlinitý. K TLC byly použity hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F₂₅₄ (Merck). Všechny reakce byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu v klasických baňkách nebo v mikrovlnném reaktoru Biotage initiator.

5.2 Příprava katalyzátoru

Hexadeka-1,7,9,15-tetrayn (11).

K suspenzi CuI (448 mg, 2.35 mmol), PdCl₂(MeCN)₂ (300 mg, 1.16 mmol) a PPh₃ (1.23 g, 4.7 mmol) v bezvodém THF (200 ml) byl přidán 1,7-oktadiyn (10 g, 94 mmol) za laboratorní teploty pod argonem. Reakční směs byla poté ochlazena na 0 °C a byl přikapán I₂ (3 g, 11.8 mmol) rozpuštěný v THF (7 ml). Po přidání diisopropylaminu (25 g, 0.18 mol) byla reakce míchána při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách byla reakce ukončena přidáním vody (50 ml), směs byla vytřepána do diethyletheru (3 × 200 ml) a zbavena vody pomocí MgSO₄. Směs byla zakoncentrována na vakuové odparce. Získaný odparek byl chromatografován na Al₂O₃ (hexan). Následná destilace za sníženého tlaku poskytla 1 g (10 %) bezbarvé viskózní kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) 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); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 18.7, 19.5, 28.3, 28.4, 67.8, 70.1, 78.3, 84.9. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.²⁰

3-Fenyl-3'-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin (8).

Do roztoku hexadeka-1,7,9,15-tetraynu (200 mg, 0.95 mmol) v bezvodém THF (5 ml) v mikrovlnné kyvetě byl přidán benzonitril (1 ml, 9.5 mmol), (2R)-tetrahydrofuran-2-karbonitril (1 ml, 9.5 mmol) a CpCo(CO)₂ (38 mg, 0.19 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Kyveta byla umístěna do mikrovlnného reaktoru a byla vystavena vlivu mikrovlnného záření po dobu 15 min (300 W). Během této doby bylo dosaženo v reaktoru teploty 200 °C a tlaku 20 barr. Po skončení reakce byly nezreagované nitrily odstraněny za sníženého tlaku a směs byla přetažena přes sloupec silikagelu. Kolonovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 72 mg (18%) bezbarvé viskózní kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 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); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 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 jsou ve shodě s publikovanými daty.²⁰

(*R*_{ax})-(+)-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin) *N,N'*-dioxid ((*R,R*)-9) a (*S*_{ax})-(-)-3-[(2*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin) *N,N'*-dioxid ((*S,R*)-9).

K roztoku 3-fenyl-3'-[(*R*)/tetrahydrofuran-2-yl]-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolinu (360 mg, 0.88 mmol) v CH₂Cl₂ (3.6 ml) byl při 0 °C přidán *m*-CPBA (756 mg, 0.44 mmol). Po 2 hodinách míchání byla reakční směs rozložena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (30 ml), vytřepána do CH₂Cl₂ (3 × 30 ml), spojené organické frakce byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na vakuové odparce. Získaný odparek byl přečištěn filtrací přes krátký sloupec silikagelu (5/1 CHCl₃/aceton) a následnou kolonovou chromatografií Al₂O₃ (8/1 CHCl₃/aceton) bylo získáno 62 mg (14 %) produktu v poměru 9:1 ve prospěch konfigurace *R*. Produktu v konfiguraci *R* bylo 56 mg a v konfiguraci *S* 6 mg.

(*R,R*)-9. B.t. 151-152 °C; [α]_D +238°; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) 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); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 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 údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.²⁰

(*S,R*)-9. B.t. 116-117 °C; [α]_D -79°; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) 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); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 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 jsou ve shodě s publikovanými daty.²⁰

5.3 Syntéza liquiritigeninu

5.3.1 Racemická syntéza

[4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát (12).

K roztoku bis(3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinol-1-yl)-*N,N'*-dioxidu (14 mg, 0.0305 mmol) v THF (10 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány 4-acetyloxybenzaldehyd (0.5 ml, 3.05 mmol), diisopropylethylamin (0.6 ml, 3.66 mmol) a allyltrichlorsilan (0.8 ml, 3.66 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dnu míchání byla reakční směs rozložena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (30 ml) a vytřepána do diethyletheru (3 × 30 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 509 mg (81 %) bezbarvého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.00-2.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 2H), 5.70-5.85 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.09, 43.78, 72.71, 118.54, 121.44 (2C), 126.86 (2C), 134.24, 141.42, 169.89, 169.51.

{4-[1-(4-Benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetát (14).

K roztoku 4-(benzyloxy)fenolu (539 mg, 2.69 mmol) v THF (6 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány PPh₃ (706 mg, 2.69 mmol), [4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát **12** (500 mg, 2.43 mmol) rozpuštěný v THF (2 ml) a směs THF/DEAD (2 ml/0.5 ml, 2.55mmol) při 0 °C pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dnu míchání byla reakční směs zakoncentrována na vakuové odparce a odparek byl rozpuštěn ve směsi hexan/diethylether (3 ml/3 ml). Po filtraci byla směs zakoncentrována za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 390 mg (43 %) bezbarvého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.00-5.18 (m, 3H), 5.85 (ddt, *J* = 16.8, 9.9, 7.2 Hz, 1H), 6.72-6.84 (m, 4H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 7H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.15, 43.00, 70.56, 80.30, 115.62 (2C), 117.16 (2C), 117.60, 121.53 (2C), 127.14 (2C), 127.42 (2C), 127.83, 128.49 (2C), 134.07, 137.23, 139.10, 149.92, 152.28, 153.15, 169.31.

3-(4-Acetoxyfenyl)-3-(4-benzyloxyfenoxy)propanová kyselina (15).

Do roztoku {4-[1-(4-Benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetátu **14** (50 mg, 0.13 mmol) v CH₃CN/CCl₄ (2 ml/2 ml) byly přidány NaIO₄ (425 mg, 1.98 mmol) a RuCl₃·3H₂O (4 mg, 0.02 mmol) za laboratorní teploty. Po 1 dnu míchání byla reakční směs rozložena přidáním CHCl₃ (20 ml) a vody (20 ml), vodná fáze byla vytřepána CHCl₃ (3 × 20 ml) a spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄. Po zakoncentrování na vakuové odparce bylo získáno 36 mg (69 %) oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 16.2, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 5.53 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 4H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 8H).

{4-[7-(Benzyloxy)-4-oxochroman-2-yl]fenyl}-acetát (16).

K roztoku kyseliny 3-(4-acetoxyfenyl)-3-(4-benzyloxyfenoxy)propanové **15** (70 mg, 0.17 mmol) v CH₂Cl₂ (1 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány kyselina trifluoroctová (0.4 ml) a anhydrid kyseliny trifluoroctové (0.4 ml) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 hodině byla reakční směs nalita na rozdrcený led, k ní byl přidán nasycený roztok NaHCO₃ a vše vytřepáno CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 14 mg (20 %) pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 16.8, 3.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.8, 13.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.44 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.30-7.55 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.13, 44.58, 70.62, 79.13, 108.84, 119.79, 120.74, 122.06 (2C), 125.03, 127.33 (2C), 127.60 (2C), 128.10, 128.62 (2C), 136.40, 136.60, 150.81, 153.44, 156.27, 169.34, 191.74.

7-(Benzyloxy)-2-(4-hydroxyfenyl)chroman-4-one (17).

K {4-[7-(Benzyloxy)-4-oxochroman-2-yl]fenyl}-acetátu **16** (13 mg, 0.03 mmol) byly přidány methanol (0.5 ml), voda (0.25 ml) a nasycený roztok NaHCO₃ (0.25 ml) za laboratorní teploty. Reakce byla míchána 45 min a poté ukončena přidáním 10% roztoku HCl (2 ml). Reakční směs byla vytřepána diethyletherem (3 × 10 ml) a spojené organické

frakce byly vysušeny MgSO_4 . Po zakoncentrování na vakuové odparce bylo získáno 11 mg (96 %) pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.90 (dd, $J = 16.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 16.8, 13.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.37 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 9H).

5.3.2 Enantioselektivní syntéza

[(1*R*)-4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát ((*R*)-12).

K roztoku katalyzátoru ((*R,R*)-9) (13.5 mg, 0.0305 mmol) v THF (10 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány 4-acetyloxybenzaldehyd (0.5 ml, 3.05 mmol), diisopropylethylamin (0.6 ml, 3.66 mmol) a allyltrichlorsilan (0.8 ml, 3.66 mmol) při teplotě -78°C pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 hodině míchání při -78°C byla reakční směs rozložena přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (30 ml), vytřepána do diethyletheru (3×30 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO_4 a po vysušení zakonzentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 430 mg (69 %) bezbarvého oleje.

$[\alpha]_{\text{D}} +51.7^{\circ}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 2H), 5.70-5.85 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.09, 43.78, 72.71, 118.54, 121.44 (2C), 126.86 (2C), 134.24, 141.42, 169.89, 169.51; IČ (KBr) v 1760 cm^{-1} (COO); HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ 229.08352, změřeno 229.08347.

{(1*S*)-4-[1-(4-Benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetát ((*S*)-14).

K roztoku 4-(benzyloxy)fenolu (216 mg, 0.92 mmol) v THF (3 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány PPh_3 (282 mg, 0.92 mmol), [(1*R*)-4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát (170 mg, 0.83 mmol) rozpuštěný v THF (2 ml) a směs THF/DEAD (2 ml/0.5 ml, 2.55 mmol) při 0°C pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dnu míchání byla reakční směs zakonzentrována za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/diethylether) bylo získáno 120 mg (38 %) bezbarvého oleje.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.00-5.18 (m, 3H), 5.85 (ddt, $J = 16.8, 9.9, 7.2$ Hz, 1H), 6.72-6.84 (m, 4H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.15, 43.00, 70.56, 80.30, 115.62 (2C), 117.16 (2C), 117.60, 121.53 (2C), 127.14 (2C), 127.42 (2C), 127.83, 128.49 (2C), 134.07, 137.23, 139.10, 149.92, 152.28, 153.15, 169.31; IČ (KBr) v 1757 cm^{-1} (COO); HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 411.15668, změřeno 411.15617.

{(1S)-3-(4-Acetoxyfenyl)-3-(4-benzyloxyfenoxy)propanová kyselina ((S)-15)}.

Do roztoku {(1S)-4-[1-(4-Benzyloxyfenoxy)but-3-enyl]fenyl}-acetátu (110 mg, 0.28 mmol) v CH₃CN/CCL₄ (5 ml/5 ml) byly přidány NaIO₄ (934 mg, 4.37 mmol) a RuCl₃·3H₂O (10.6 mg, 0.05 mmol) za laboratorní teploty. Po 1 dnu míchání byla reakční směs rozložena přidáním CHCl₃ (20 ml) a vody (20 ml), vodná fáze byla vytřepána CHCl₃ (3 × 20 ml) a spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄. Po zakoncentrování na vakuové odparce bylo získáno 66 mg (57 %) oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 16.2, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 5.53 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 4H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 8H); IČ (KBr) v 1700 cm⁻¹ (COOH), 1754 cm⁻¹ (COO); HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₄H₂₂O₆Na 429.13086, změřeno 429.13093.

{(1S)-4-[7-(Benzyloxy)-4-oxochroman-2-yl]fenyl}-acetát ((S)-16)}.

K roztoku kyseliny (1S)-3-(4-acetoxyfenyl)-3-(4-benzyloxyfenoxy)propanové (45 mg, 0.11 mmol) v CH₂Cl₂ (0.7 ml) ve Schlenkově baňce byly přidány kyselina trifluoroctová (0.25 ml) a anhydrid kyseliny trifluoroctové (0.25 ml) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 hodině byla reakční směs nalita na rozdrcený led, k ní byl přidán nasycený roztok NaHCO₃ a vše vytřepáno CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/diethylether) bylo získáno 8 mg (19 %) bílé pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 16.8, 3.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.8, 13.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.44 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.30-7.55 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.13, 44.58, 70.62, 79.13, 108.84, 119.79, 120.74, 122.06 (2C), 125.03, 127.33 (2C), 127.60 (2C), 128.10, 128.62 (2C), 136.40, 136.60, 150.81, 153.44, 156.27, 169.34, 191.74; IČ (KBr) v 1682 cm⁻¹ (C=O), 1757 cm⁻¹ (COO).

5.4 Příprava Moscherových esterů

Do roztoku alkoholu (0.04 mmol) a DMAPu (0.2 mmol, 24 mg) v CH₂Cl₂ (2 ml) byl přidán (*R*)-(-)- α -metoxy- α -trifluormethylfenylacetyl chlorid (0.04 mmol, 10 mg) za laboratorní teploty. Reakční směs byla míchána přes noc a poté byla směs rozložena nasyceným vodným roztokem NH₄Cl (5 ml). Následně byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (4 ml) a organické fáze byly vytřepány do diethyletheru (3 \times 5 ml), vysušeny MgSO₄ a odstraněny za sníženého tlaku. Reziduum bylo použito ke stanovení enantiomerního přebytku bez další separace.

1-(4-Acetoxyfenyl)but-3-enyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-fenylpropanoát (13).

K DMAPu (24 mg, 0.2 mmol) byl přidán [4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát (8 mg, 0.04 mmol) rozpuštěný v CH₂Cl₂ (2 ml) a (*R*)-(-)- α -metoxy- α -trifluormethylfenylacetyl chlorid (10 mg, 0.04 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dnu míchání byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (5 ml). Poté byl přidán nasycený roztok NaHCO₃ (4 ml) a reakční směs byla vytřepána diethyletherem (3 \times 5 ml), spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na vakuové odparce. Bylo získáno 10 mg (59 %) oleje.

¹⁹F NMR (300 MHz) δ -71.49 (50%), -71.24 (50 %).

(*R*)-1-(4-Acetoxyfenyl)but-3-enyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-fenylpropanoát((*R*)-13).

K DMAPu (24 mg, 0.2 mmol) byl přidán [(1*R*)-4-(1-Hydroxybut-3-enyl)fenyl]-acetát (8 mg, 0.04 mmol) rozpuštěný v CH₂Cl₂ (2 ml) a (*R*)-(-)- α -metoxy- α -trifluormethylfenylacetyl chlorid (10 mg, 0.04 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dnu míchání byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (5 ml). Poté byl přidán nasycený roztok NaHCO₃ (4 ml) a reakční směs byla vytřepána diethyletherem (3 \times 5 ml), spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄ a zakoncentrovány na vakuové odparce. Bylo získáno 12 mg (70 %) oleje. Enantiomerní přebytek byl 92% ee.

¹⁹F NMR (300 MHz) δ -71.49 (96%), -71.24 (4 %).

6. Závěr

1. Byla vyzkoušena asymetrická allylace acetoxybenzaldehydu, která probíhala s vysokou enantioselektivitou 92 % ee.
2. Byla vypracována metoda pro racemickou syntézu klíčového intermediátu pro syntézu liquiritigeninu.
3. Byla vypracována metoda pro enantioselektivní syntézu klíčového intermediátu pro syntézu liquiritigeninu.

7. Seznam použité literatury

1. (a) Schore, N. E. *Chem Rev.* **1988**, 88, 1081-1119. (b) Boennemann, H.; Brijoux, W. *Adv. Het. Chem.* **1990**, 48, 177-222. (c) Dzhemilev, U. M.; Selimov, F.A.; Tolstikov, G. A. *ARKIVOC* **2001**, 85-116. (d) Varela, J. A.; Saa, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787-3801. (e) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307-2327. (f) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C. *ARKIVOC* **2007**, 7-35.
2. Boennemann, H.; Brinkmann, R. *Synthesis* **1975**, 600-602.
3. Varela, J. A.; Castedo, L., Saa, C. *Org. Lett* **1999**, 1, 2141-2143.
4. Takahashi, T.; Tsai, F. Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5059-5067.
5. Heller, B.; Sundermann, B.; Fischer, C.; You, J.; Chen, W.; Drexler, H. J.; Knochel, P.; Bonrath, W.; Gutnov, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9221-9225.
6. Nishida, G.; Suzuki, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3489-3492.
7. Kitora, M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1813-1826.
8. Fujii, M.; Honda, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 931-933.
9. Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kitora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1279-1283.
10. Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675.
11. Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6620-6628.
12. Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6419-6420.
13. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Glycyrrhizauralensis.jpg> – staženo dne 3.4.2012.
14. Mersereau, J. F.; Levy, N.; Staub, R. E.; Baggett, S.; Zogric, T.; Chow, S.; Ricke, W. A.; Tagliaferri, M.; Cohen, I.; Bjeldanes, L. F.; Leitman, D. C. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2008**, 283, 49-57.
15. Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371-4374.
16. Vlašaná, K.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kitora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7040-7044.
17. Kawasaki, M.; Kakuda, H.; Goto, M.; Kawabata, S.; Kometani, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 1529-1534.

18. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J.; Pathirana, C.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 671-677.
19. Büchi, G.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 746-752.
20. Dizertační práce Mgr. Anety Kadlčíkové, Praha 2011, Univerzita Karlova.

8. Seznam použitých zkratek

| | |
|-------------------------------|--|
| THF | tetrahydrofuran |
| EtOAc | ethyl-acetát |
| <i>m</i> -CPBA | kyselina <i>meta</i> -chlorperoxobenzoová |
| DEAD | diethylazodikarboxylát |
| CDCl ₃ | deuterovaný chloroform |
| C ₆ D ₆ | deuterovaný benzen |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| s | singlet |
| d | dublet |
| t | triplet |
| m | multiplet |
| IČ | infračervená spektroskopie |
| HRMS | „high resolution“ hmotnostní spektrometrie |
| ee | enantiomerní přebytek |

9. Poděkování

Mé poděkování patří především mému školiteli Prof.RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za vedení mé bakalářské práce, za pomoc a spoustu rad při jejím vypracování. Dále děkuji Mgr. Anetě Kadlčíkové, Ph.D. a Mgr. Štěpánce Jankové, Ph.D., které se mnou strávily spoustu dnů i pozdních večerů v laboratoři. V neposlední řadě chci také poděkovat kolektivu laboratoře č. 142 za příjemné pracovní prostředí při mé práci.

Ráda bych poděkovala Mgr. Martinu Poprovi za měření infračervené spektroskopie, RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR spekter a skupině hmotnostní spektrometrie Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR za měření HRMS.