UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

SYNTÉZA FLAVÁNOV ZALOŽENÁ NA ENANTIOSELEKTÍVNYCH ALLYLÁCIÁCH

Synthesis of flavanes based on enantioselective allylations

Bakalárska práca

Lenka Honesová

Študijný program: Chemie v prírodních vědách

Vedúci bakalárskej práce: prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2016

Prehlásenie

Prehlasujem, že som túto prácu vypracovala samostatne a že som uviedla všetky použité informačné zdroje a literatúru. Táto práca a žiadna jej časť nebola predložená k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.
Som si vedomá toho, že prípadné využitie výsledkov získaných v tejto práci mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné iba po písomnom súhlase tejto univerzity.

V Prahe dňa 25. júna 2016

Lenka Honesová

Obsah

1. Zoznam použitých skratiek 6
2. Úvod do problematiky 7
2.1. Biologické vlastnosti 7
2.2. Chemické vlastnosti 8
2.3. Metódy syntézy enantioselektívnych flavonoidov 9
2.3.1. Premena flavanónového jadra 10
2.3.2. Intermolekulárna konjugovaná adícia na 4-chromanóny 11
2.3.3. Tvorba väzby uhlík-heteroatóm a Mitsunobu reakcia 12
2.3.4. Intramolekulová konjugovaná adícia alkylidénov 13
3. Cieľ práce 17
4. Výsledky a diskusia 18
4.1. Nový prístup k syntéze flavanónov 18
4.2. Syntéza reaktantov 19
4.3. Allylácie 21
4.4. Mitsunobu reakcia 23
4.5. Heckova reakcia 26
4.6. Oxidácia 28
5. Experimentálna časť 30
5.1. Syntéza reaktantov 30
5.2. Allylácie 32
5.3. Syntéza éterov 34
5.4. Heckova reakcia 36
5.5. Oxidatívne štiepenie dvojitej väzby. Syntéza chromanov 38
6. Záver 40
7. Referencie 41
8. Poďakovanie 44

Abstrakt

Táto bakalárska práca sa zaoberá spôsobmi prípravy chirálnych flavánov, zlúčenín s radou významných biologických vlastností. Zlúčeniny s flavanónovým skeletom vykazujú napríklad antimykotickú a vírus HIV inhibujúcu aktivitu a všeobecne pozitívne interagujú s množstvom receptorov v ľudskom tele.

Nami vybraný syntetický postup umožnuje prípravu týchto zlúčenín využitím allylácie aldehydov, esterifikáciu, cross-couplingovú Heckovu reakciu a oxidáciu terminálnej dvojitej väzby. Práca je rozdelená do dvoch častí. V prvej, teoretickej, je zhrnutý doterajší výskum a možnosti prípravy chirálne čistých flavanónov. Druhá, praktická časť, následne experimentálne skúša nami navrhnutú metodiku.

Kľúčové slová: *enantioselektívna allylácia, prírodné látky, flavány*

Abstract

This thesis deals with preparation options of chiral flavanes, compounds known for their biological activity. Compounds containing a flavanone skeleton evince for example antimycotic and inhibitory HIV activity and generally positively interact with a variety of receptors in a human body.

A chosen synthetic pathway allows a preparation of these compounds using allylation of aldehydes, esterification, cross-coupling Heck reaction and oxidation of terminal double bond. The thesis is divided into two parts. The first, theoretical one summarizes current state of science in this matter and reveals the preparation possibilities of an enantioselective flavanones. The second part deals with an experimental work and examines methodology proposed.

Key words: *enantioselective allylation, natural compounds, flavanes*

1. Zoznam použitých skratiek

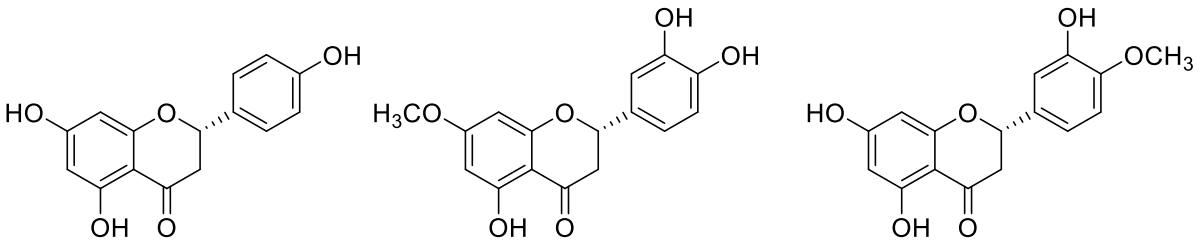
appt	zdanlivý triplet (apparent triplet)
CAN	dusičnan ceričitoamonný
d	dublet
DCM	dichlórmetán
dd	dublet dubletu
δ	chemický posun
DEAD	dietylazodikarboxylát
DIPEA	*N*,*N*-diizopropyletylamín
dt	dublet tripletu
EI	elektrónová ionizácia
ESI	ionizácia elektrosprejom
h	hodina
IR	infračervená spektroskopia
J	interakčná konštanta
m	multiplet
Me	metyl
MeOH	metanol
NFSI	*N*-fluorobenzénsulfonid
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
PDC	pyrídiumdichromát
Ph	fenyl
pTSOH	para-toluénsulfónová kyselina
s	singlet
t	triplet
t.t.	teplota topenia
TClCA	trichlorooctová kyselina
td	triplet dubletu
THF	tetrahydrofurán
tt	triplet tripletu

2. Úvod do problematiky

Flavanóny a sú široko zastúpená podskupina chemických zlúčenín patriacich do triedy flavánov. Flavanoidy (z lat. *flavus* = žltý) sú sekundárne rastlinné metabolity, v prírode sa vyskytujúce prevažne ako žlto sfarbené zlúčeniny, väčšinou vo glykozidovanej forme. Je známych viac než tritisíc druhov zlúčenín obsahujúcich flavonoidový skelet, ktorým bola pripísaná biologická aktivita (*1*).

2.1. Biologické vlastnosti

Flavanóny sú bohato zastúpené v rastlinách, vo veľkom množstve napríklad v citrusových plodoch (*2*). Plnia rôzne funkcie, napríklad u flavanónov extrahovaných z *Aspergillus Saitoi* bola zistená antioxidatívna aktivita *(3)*, flavanónom nachádzajúcich sa v koreni *Virola Surinamesis* antimykotická aktivita *(4)*, a sakurenin izolovaný z listov *Trixis vanthieri* bol aktivný proti trypomastigotnej forme choroby *Trypamosoma cruzi*, prvoka ktorý spôsobuje Changovu chorobu ktorou je v Latinskej Amerike postihnutých okolo 18 miliónov ľudí *(5)*. Ďalej bolo napríklad zistené, že dostatočná konzumácia flavanónov znižuje u žien riziko ischemickej porážky až o 19 % *(6)*. Medzi najznámejšie flavanóny patria naringinin (**1**) , homoeriodictyol (**2**) a hesperetin (**3**) (obrázok 2.1).



naringinin **1** homoeriodictyol **2** hesperetin **3**

Obrázok 2.1. Štruktúry niektorých známych flavanónov.

Naringinin (**1**) sa nachádza najmä v citrusových plodoch, predovšetkým v grapefruite (*Citrus paradisi*) (*7*) a pomele (*Citrus maxima*) (*7*). Naringenin minimalizuje oxidatívne porušenie DNA (*in vitro*) a inhibuje efekt ľudského cytochrómu P450, ktorý môže v tele modifikovať inak neškodné zlúčeniny na karcinogény (*8*).

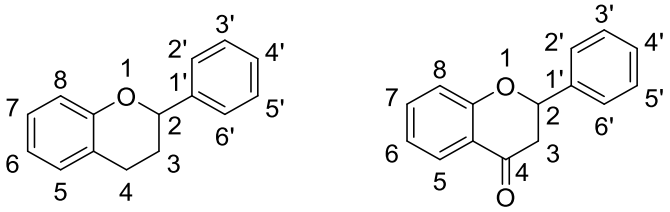
Homoeriodictyol (**2**) je flavanón známy svojou vlastnosťou maskovať horkú chuť. Bol extrahovaný z rastliny *Eriodictyon califormium* (obrázok 2.2) vyskytujúcej sa prevažne v Severnej Amerike, ktorú v prírodnej medicíne používali Indiáni na liečenie astmy, ochorení horných dýchacích ciest a pri liečení poranení kože (*9*). Kvôli svojim antibiotickým a antiseptickým účinkom sa naďalej používa pri liečení horúčky, zimnice a na otvorené poranenia kože.

Hesperetin (**3**) je flavanón vyskytujúci sa v citrusových plodoch a v hube *Stilbella fimetaria* (*10*) (obrázok 2.2). Je reaktantom pri peroxidácii lipidov, čím pôsobí ako antioxidant (*11*) a chráni nervové bunky pred poškodením. Redukuje tiež množstvo lipidov v krvi a bolo zistené, že figuruje pri inhibícii biosyntézy cholesterolu (*12*).

Obrázok 2.2. *Eriodictyon californicum* (vľavo) (*13*) a *Stilbella fimetaria* (vpravo) (*14*).

2.2. Chemické vlastnosti

Flavanóny sú podskupinou flavonoidov s naviazanou ketónovou skupinou na C4 uhlíku. Štruktúra flavanónov je charakterizovaná benzopyranovým jadrom substituovaným v C2 polohe arylovým substiuentom a možnými inými substituentmi v rôznych polohách na benzopyranovom jadre (obrázok 2.2.1).



Obrázok 2.2.1. Štruktúra flavonoidov (vľavo) a flavanónov (vpravo) .

Je známe, že biologická aktivita látok je ovplyvnená ich stereoselektivitou. I cez nespochybniteľne veľký význam flavanónov v biologických systémoch však stále zostáva nedostatok stereoselektívnych metód na ich získanie v chirálne čistých formách. Kvôli nespochybniteľnému biologickému významu je výskum metód ich syntézy obzvlášť dôležitý. Potenciálnym problémom enantioselektívnej syntézy flavanónov môže byť bázická katalýza, ktorou by sa kvôli možnej reverzibilnej eliminácii fenoxidu mohol chirálny flavanón racemizovať (schéma 2.1).

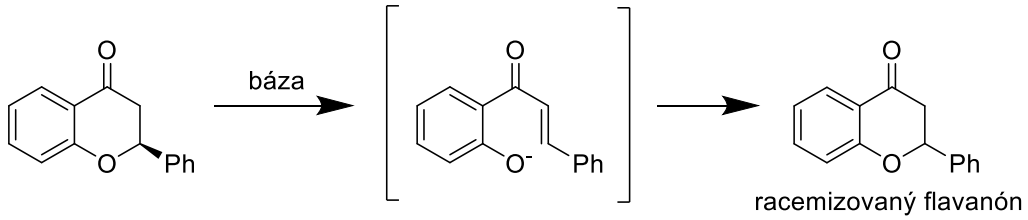


Schéma 2.1. Bázicky katalyzovaná racemizácia enantioselektívneho flavanónu.

2.3. Metódy syntézy enantioselektívnych flavonoidov

Za posledných pár rokov bolo vyvinutých viacero prístupov k syntéze chirálnych flavanónov. Tie najvyužívanejšie je možné rozdeliť do piatich základných kategórii (schéma 2.2):

1. redukcia flavanónu alebo chromanónu (A),
2. tvorba C2-R väzby cez intermolekulárnu konjugovanú adíciu organokovového nukleofilu na 4-chromanón (B),
3. tvorba C2-Y väzby cez intramolekulárnu konjugovanú adíciu (C),
4. tvorba C2-Y väzby cez Mitsunobu inverziu (D),
5. tvorba C2-Y väzby cez intramolekulárnu konjugovanú adíciu/dekarboxyláciu (E).

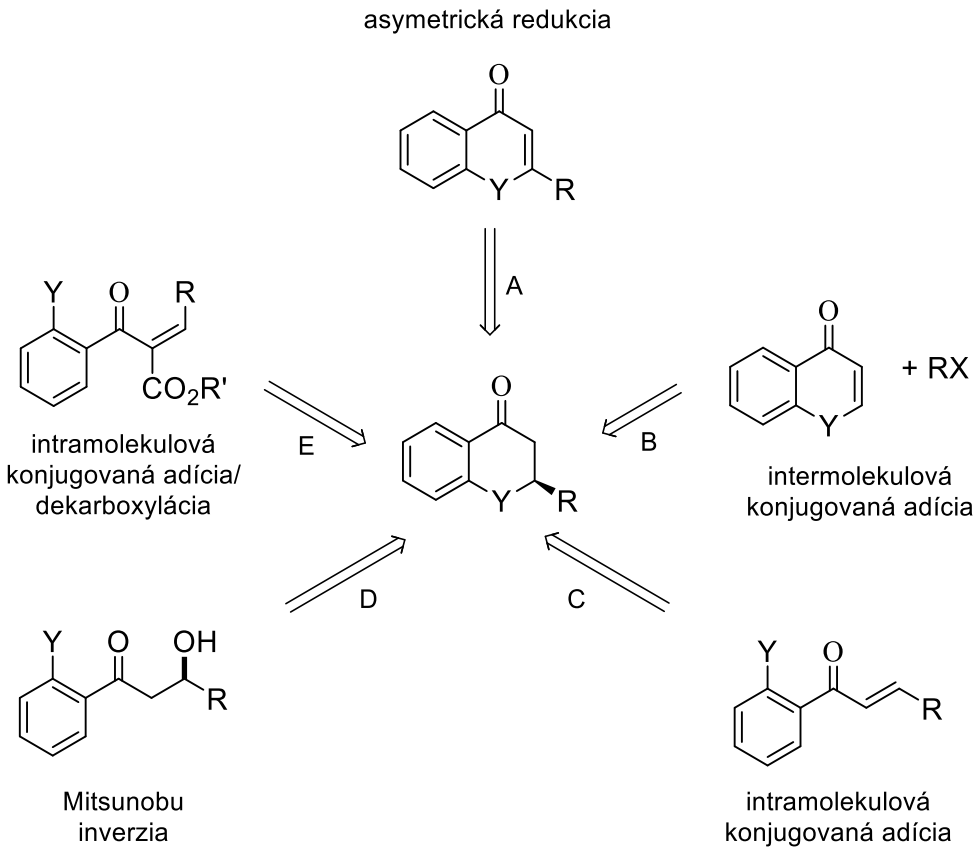


Schéma 2. 1. Všeobecné metódy získania enantioselektívnych flavanónov.

2.3.1. Premena flavanónového jadra (metóda A)

Jednou z metód získania chirálnych flavanónov je asymetrická redukcia materského flavónu. Mnoho racemických flavanónov a achirálnych flavónov je komerčne dostupných a jednotlivé enantioméry je od seba možné oddeliť. Nedávny pokrok v asymetrickej hydrogenácii umožnil chemoselektívne saturovať C2=C3 väzbu flavónu bez redukcie alebo straty karbonylovej skupiny. Existujúce metódy nasycujúce flavónovú C2=C3 väzbu, ako napríklad hydrogenácia H_2 a Pd (*15*) alebo 1,4 adícia hydridu. Málo z nich však redukuje vo vysokej enantioselektivite bez preredukovania benzocyklického ketónu alebo eliminácie fenoxidu.

Asymetrická redukcia C2 substituovaných chromónov nebola bývaná používaná hlavne kvôli už spomínanej tendencii preredukovať chromón na chromanol alebo chroman. Bokel a kol. v roku 2003 publikovali redukciu chromónu **4** na chirálny chromanón **5** (91% *ee)* (schéma 2.3) (*16*).

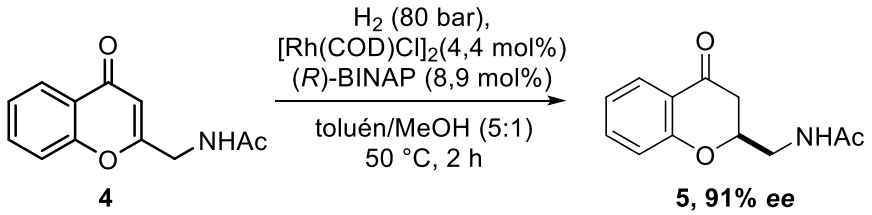


Schéma 2.3. Asymetrická hydrogenácia 4-chromónu.

2.3.2. Intermolekulárna konjugovaná adícia na 4-chromanóny (metóda B)

Tvorba C2-C3 väzby cez intermolekulárnu konjugovanú adíciu nukleofilných organokovových zlúčenín (napr. arylboronovej kyseliny, kuprátu, aryl-lítia) na 4-chromonón sa javí byť jedným z najperspektívnejších prístupov k syntéze flavanónov. Doteraz bol viac využívaný na tetralónoch, kde Y = CH_2, avšak nie na 4-chromonónoch kvôli ľahkej eliminácii fenoxidu po vytvorení enolátu (*17*). Až donedávna tieto metódy získavania flavanónov vyžadovali zachytenie novoformovaného enolátu vhodným elektrofilom, ako napríklad benzaldehydom alebo chlórtrimetylsilánom.

Wallace a Saengchantara ako prví použili chirálny sulfoxid **6** na diastereoselektívnu syntézu chromanónu **8** (schéma 2.4) (*18*). Diastereoselektívna konjugovaná adícia líthiumdimetylkuprátu na sulfoxid **6** viedla ku rozdeliteľnej zmesi diastereomerných chromanónov. Po kolónovej chromatografii a následnej kryštalizácii bol získaný *cis* izomér **7** s výťažkom 24 %. Následná desulfurizácia použitím aluminium-amalgánu vytvorila chromanol, ktorý bol pomocou PDC oxidovaný na chromanón **8**.

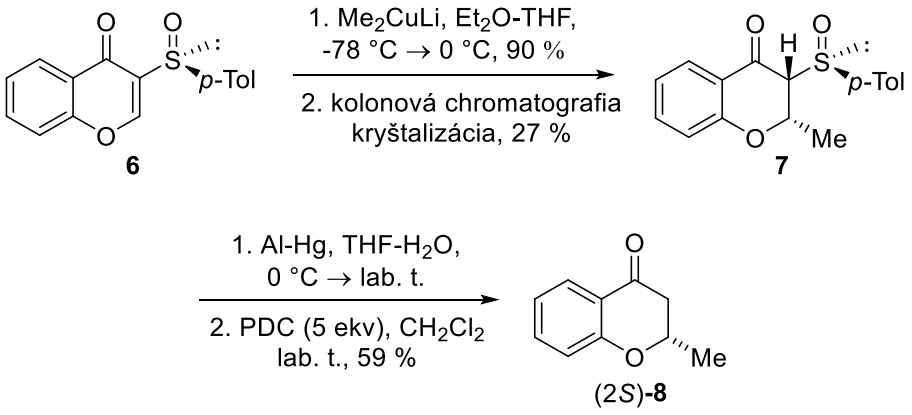


Schéma 2.4. Diastereoselektívna konjugovaná adícia na sulfinylchromanón.

Pokus aplikovať tento prístup na syntézu flavanónu však úspešný nebol a to kvôli nestabilite intermediátneho 2-fenyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)chromanónu, ktorý po sulfoxidovej eliminácii viedol ku vzniku flavónu.

Solladie a kol. neskôr použili tento prístup k totálnej syntéze leridolu (schéma 2.5) (*19*). Adícia lítiumdifenylkuprátu na sulfoxid **9** nasledovaná kolónovou chromatografiou viedla ku vzniku **10** ako produktu 1,4-adície. Kvôli nestabilite produktu adície prebehla desulfurizácia v čo najkratšom čase a výsledný flavanón bol identifikovaný ako (+)dimetylkryptostrobín (**11**). Demetyláciou a hydroxymetyláciou vznikol flavanón **12**, ktorého bod topenia bol výrazne nižší, než prírodný leridol. Bolo tým zistené, že štruktúra flavanónu **12** nie je leridol, ako bolo predtým publikované.

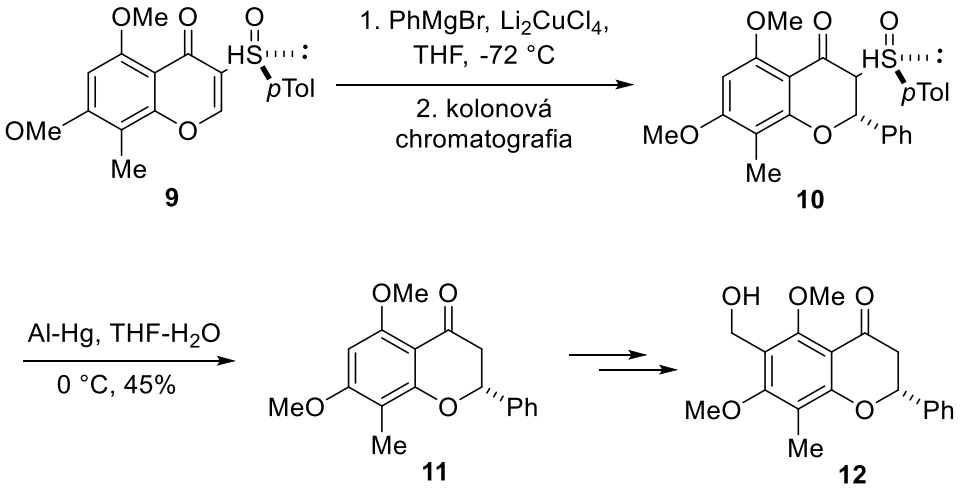


Schéma 2.5. Totálna syntéza pôvodne navrhovanej štruktúry leridolu.

2.3.3. Tvorba väzby uhlík-heteroatóm (metóda C) a Mitsunobu reakcia (metóda D)

Táto metóda je najčastejšie používaná na vytvorenie väzby C2-Y. Stratégia zacyklenia flavanónového jadra je všeobecne založená na:

a) intramolekulárnej konjugovanej adičnej reakcii 2‘-hydroxy- alebo 2‘-aminochalkónu za vytvorenia C2-Y väzby flavanónového jadra alebo

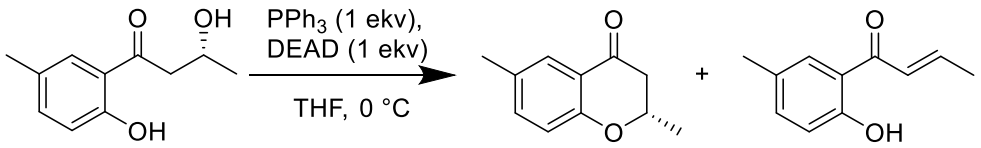
b) Mitsunobu inverzii β-hydroxyketónu (schéma 2.6).

Obe metódy vedú k získaniu chirálnych flavanoidov, prvá však vyžaduje použitie chirálnych katalyzátorov a druhá vytvorenie chirálne čistého aldolu alebo Mannichovho aduktu.

Intramolekulárna konjugovaná adícia bola veľmi používaný prístup k syntéze racemických flavanónov, avšak podmienky k cyklizácii nie sú vždy mierne k funkčným skupinám a môžu viesť k reverzibinému otvoreniu cyklu a zatvoreniu na chalkón. Na získanie asymetrických flavanónov pomocou tejto metódy boli vyvinuté postupy vyžadujúce silnejšie aktivovaný substrát (napr. α-karboxychalkóny).

Populárnou intramolekulovou alternatívou prípravy flavanoidov sa stala Mitsunobu reakcia (metóda D) (*20*). I keď intramolekulárna varianta Mitsunobu reakcie formuje rovnakú C2-Y väzbu ako intramolekulárne adičné reakcie, vyžaduje správnu konfiguráciu sekundárneho alkoholu kvôli inverzii na C2'-fenolu v S_N2 substitúcii.

K. J. Hodgetts (schéma 5) publikoval v 2001 syntézu (S)-2,6-dimetylchroman-4-ónu **14** cyklizáciou (*R*)-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-5-metylfenyl)butan-1-ónu **13** použitím Mitsunobu reakcie (*21*).



13 **14,** 81 % **15, 7 %**

Schéma 2.6. Intramolekulárna Mitsunobu reakcia.

2.3.4. Intramolekulová konjugovaná adícia alkylidénov (metóda E)

V 2007 bola publikovaná prvá všeobecná katalytická enantioselektívna syntéza flavanónov a chromanónov z alkylidénov so všeobecnou štruktúrou **16** (schéma 2.7) (*22*). Tieto intramolekulové konjugované adície sú katalyzované chirálnou tiomočovinou odvodenej od quinínu. Alkylidény **16** podliehali Knoevangelovej kondenzácii a pomocou kryštalizácie boli izolované *E*-alkény v pomere >95:5 *E*/*Z*. Flavanóny a chromanóny **17** sú získané vo vysokej enantioselektivite.

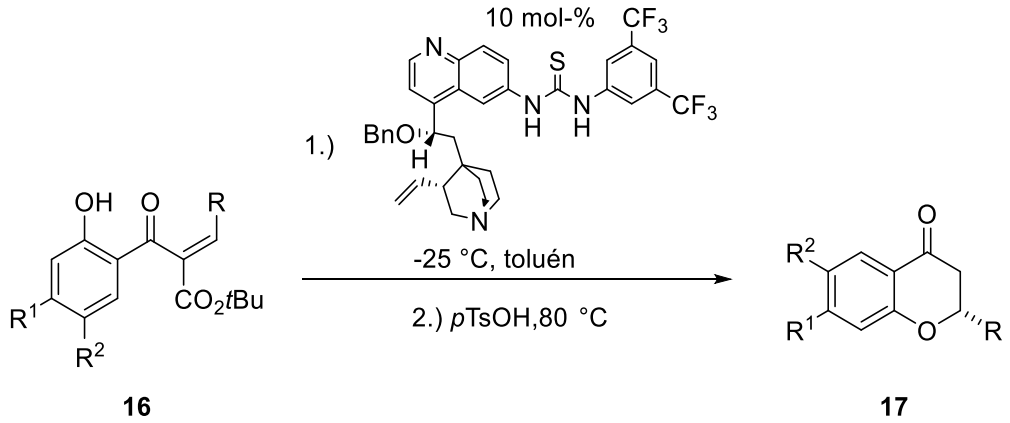


Schéma 2.7. Katalytická enantioselektívna syntéza flavanónov a chromanónov **17** z alkylidénov **16**.

Ishikawa a kol. publikovali štúdiu totálnej syntézy (+)-kalanolidu A a (+)-inophyllu B pomocou intramolekulárnej konjugovanej adície 2'-hydroxychalkónov (schéma 2.8) (*23*), čo sú prírodné produkty kumarínu s potvrdenou inhibičnou aktivitou HIV (*24*) (*25*). Kľúčovým krokom syntézy bolo vytvorenie chromanónového jadra pomocou intramolekulárnej konjugovanej adície *o*-tigloylfenolu v prítomnosti trietylamínu. Použitie quinínu ako bázy viedlo k enantioselektivnej konjugovanej adícii. Fenol **18** s quinínom reagoval kvantitatívne za vzniku zmesi *cis*-**19** a *trans*-**19**. Izomér *cis* je možné pomocou zahrievania na refluxe s $MgI_2 \cdot 6H_2O$ previesť na izomér *trans* s výťažkom 50 %. Následná redukcia *trans*-**19** vytvorila (+)- kalanolid A **20**.

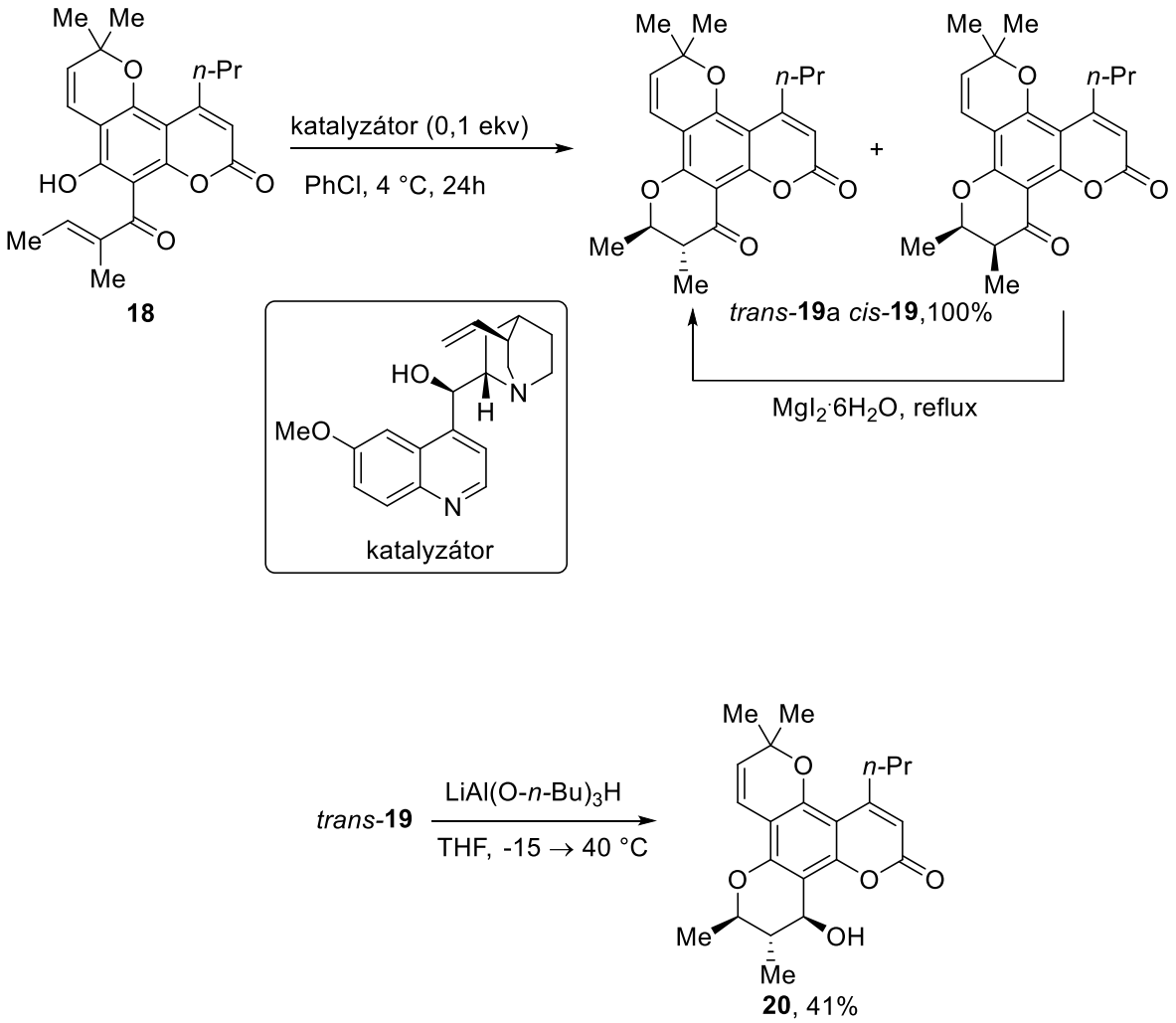


Schéma 2.8. Stereoselektívna cyklizácia *o*-tigloylfenolu pomocou quinínu.

Tandemová intramolekulová konjugovaná adícia/ funkcionalizácia

Na základe článku M. M. Biddlea uskutočnil Zhao a kol. tandemovú intramolekulovú konjugovanú adíciu/elektrofilnú fluorináciu sekvencií odvodených od alkylidénov **21** vedúcu k vytvoreniu rozmanitej škály 3-fluorokarboxyflavanónov **22** a chromanónov (schéma 2.9) (*26*).

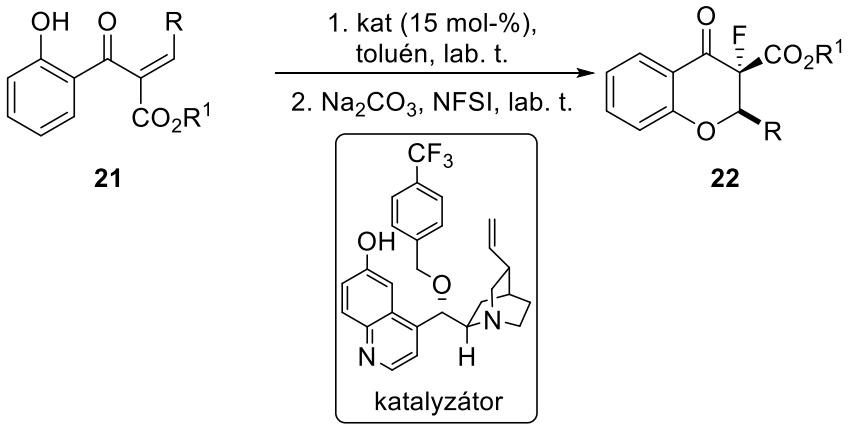


Schéma 2.9. Tandemova cyklizácia/fluorinácia sekvencií odvodených od alkylidénov.

Oxidatívna cyklizácia Wackerovho typu

Ďalším spôsobom prípravy 2-metylchromanónu a jeho derivátov je oxidatívna cyklizácia homoallylalkoholov Wackerovho typu ako napríklad **23** (schéma 2.10). Wang a kol. pozorovali vysokú enantioselektivitu reakcie ((2*S*)-**24** (66 % *ee*)) (*27*).

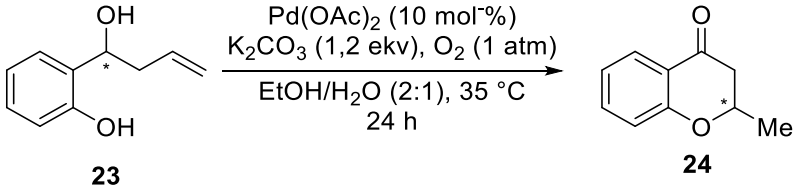


Schéma 2.10. Oxidatívna cyklizácia 2-(1-hydroxybut-3-én-1-yl)fenolu.

3. Cieľ bakalárskej práce

1. Vyskúšať navrhnutú metodiku prípravy flavanónov racemicky s použitím rôzne substituovaných substrátov za použitia allylačnej reakcie, Mitsunobu reakcie, Heckovej reakcie a oxidatívneho štiepenia dvojitej väzby.

2. Navrhnutú metodiku využiť pomocou asymetrickej allylácie na enantioselektívnu syntézu flavanónov.

4. Výsledky a diskusia

4.1. Nový prístup k syntéze flavanónov

K syntéze flavanónov bol zvolený retrosyntetický prístup (schéma 4.1) vychádzajúci z benzaldehydu **25**, ktorý by následnou allyláciou pomocou Grignardovej reakcie s allylmagnéziumbromidom mal vytvoriť homoallylalkohol. Táto známa a dobre popísaná reakcia bola zvolená kvôli jej širokej aplikovateľnosti a vysokým výťažkom (*28*). Takto vzniknutý homoallylalkohol **26** by následne podliehal Mitsunobu reakcii (*20*), pri ktorej reaktanty prechádzajú zmenou konfigurácie. Nasledovalo by zacyklenie šesťčlenného kruhu pomocou paládiom katalyzovanej cross-couplingovej Heckovej reakcie na **28**, ktorá umožňuje substitučné reakcie na sp^2 hybridizovanom uhlíku (*29*). Ďalším krokom by bola oxidácia dvojitej väzby za vzniku flavanónu **29**.

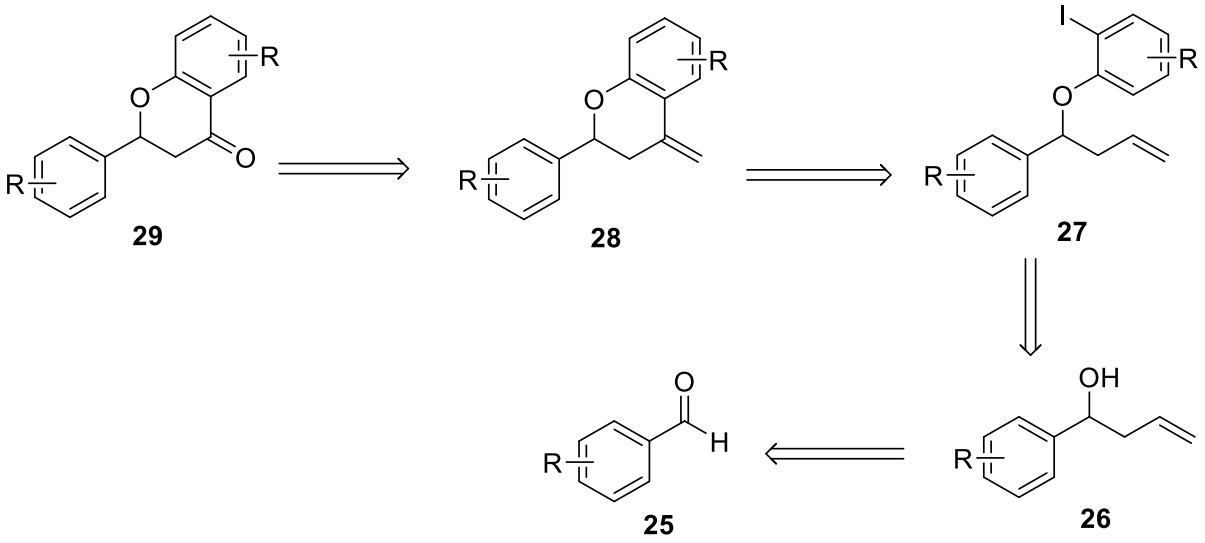


Schéma 4.1. Retrosyntetická schéma syntézy flavanónov.

4.2. Syntéza reaktantov

Niektoré reaktanty v tejto bakalárskej práci neboli bežne komerčne dostupné, preto boli pripravené v laboratóriu. Jednalo sa o regioselektívne halogenované fenoly.

Najskôr bolo potrebné pripraviť 2-jód-4-chlórfenol. Vychádzalo sa z 4-chlórfenolu, ktorý bol selektívne najódovaný na C2 uhlík benzénového jadra.

Priama jodácia aromatických zlúčenín je obťažná kvôli nízkej elektrofilicite molekulového iódu (napríklad v porovnaní s chlórom alebo brómom). Všeobecne bývajú arény jódované za prítomnosti Lewisovej kyseliny alebo oxidačného činidla. Väčšina doteraz publikovaných metód používa toxické a drahé reaktanty alebo je reakčná doba dlhá a teplota príliš vysoká. Článok publikovaný Akhlaginiom (*30*). ukazuje jednoduchú a efektívnu metódu selektívnej monojodácie použitím trichloroizokyanomočovej kyseliny, jódu a mokrého silikagelu vo vysokých výťažkoch (98 %) za laboratórnej teploty takmer okamžite po nasadení. Zaujímavý je spôsob fungovania tejto reakčnej zmesi (schéma 4.2). Silikagel rozmiešaný vo vode (1/1 m/m) za prítomnosti trichlóroizokyanomočovej kyseliny vytvorí HOCl (rozpustná v DCM), ktorá je miernym oxidačným činidlom. Trichlorizokyanomočová kyselina je vďaka svojej veľkej polarite kompletne nerozpustná v DCM a je preto absorbovaná do silikagelu, kde dochádza k jej hydrolýze vodou.

V publikovanom článku je ale postup jodácie nasledovný: do banky navážiť kyselinu trichloroizomočovú, jód a dichlórmetán. Po rozpustení látok bol pridať mokrý silikagel a následne prikvapkať fenol. Tento postup však opakovane nepriniesol žiadaný výsledok a žiaden produkt získaný nebol. Preto bol postup zmodifikovaný a to tak, že najskôr boli do banky navážené sypké zložky (kyselina, jód, silikagel), následne bol pridaný DCM a až posledná voda. Týmto postupom už 4-chlórbenzaldehyd zreagoval, avšak stále nie s očakávaným výťažkom. Jodácia prebehla vo výťažkoch 5- 33 % a to aj za opakovanej snahy výťažok zvýšiť (schéma 4.3).

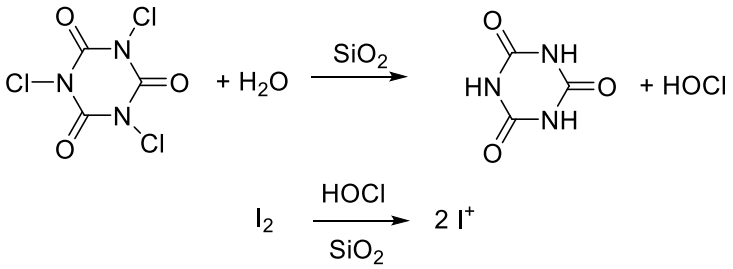


Schéma 4.2. Princíp jodácie za použitia mokrého silikagelu a trichloroizokyanomočovej kyseliny.

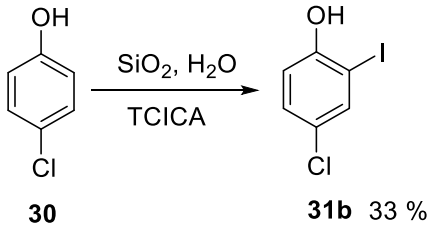


Schéma 4.3. Selektívna jodácia 4-chlórfenolu.

Ako ďalší reaktant bolo potrebné pripraviť 2-jód-4-metoxyfenol. V tomto prípade sa jodácia 4-metoxyfenolu prevádzala jódom v acetonitrile a ako oxidačné činidlo bol použitý $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (tzv. CAN) (schéma 4.4) (*31*). Izolovaný výťažok produktu bol opakovane okolo 30 %.

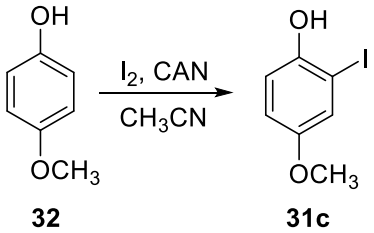


Schéma 4.4. Jodácia 4-metoxyfenolu.

4.3. Allylácia

Prvým krokom syntézy bola allylácia subsituovaných benzaldehydov. Allylácia aldehydov prebieha ako nukleofilná adícia na karbonylovú skupinu pri ktorej vzniká homoallylový alkohol. Pri allylácii vzniká nová C-C väzba a vzniknutý homoallylalkohol obsahuje alkoholovú skupinu a terminálnu dvojitú väzbu (*32*).

Väčšina allylácii bola prevedená pomocou Grignardovej reakcie (schéma 4.5) (*33*) za použitia komerčne dostupných substituovaných benzaldehydov, kedy bol k benzaldehydu rozpustenom v éteri pridaný allylmagnéziumbromid (1.1 ekv) pri 0 °C. Následne bola reakcia ponechaná miešaniu cez noc. Po spracovaní reakčnej zmesi a kolónovej chromatografii odparku boli získané produkty. Výsledky allylácie sú zhrnuté v tabuľke 1.

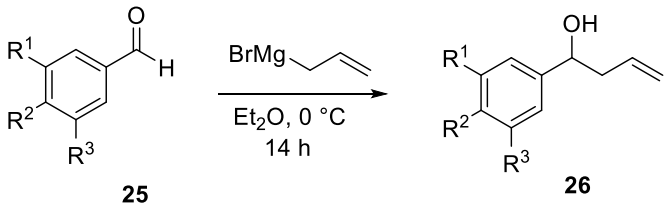


Schéma 4.5 Allylácia benzaldehydu.

Tabuľka 1. Allylácia rôzne substituovaných benzaldehydov pomocou Grignardovej reakcie.

Vstup	R^1	R^2	R^3	**25**	**26**	t (h)	Výťažok (%)[a]
1	H	H	H	**25a**	**26a**	14	88
2	H	Cl	H	**25b**	**26b**	14	67
3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	**25c**	**26c**	14	89

[a] Izolovaný výťažok.

Druhým spôsobom bola allylácia za použitia allyltrichlórsilánu katalyzovaná *N,N'*-dioxidom (obrázok 3.1) v prítomnosti DIPEA v THF (schéma 4.6.) (*34*). Kvôli nižšiemu výťažku za použitia *N,N'* dioxidu (43 %) v porovnaní s výťažkami za použitia Grignardovej reakcie (89%) bola allylácia touto metódou použitá iba jeden krát.

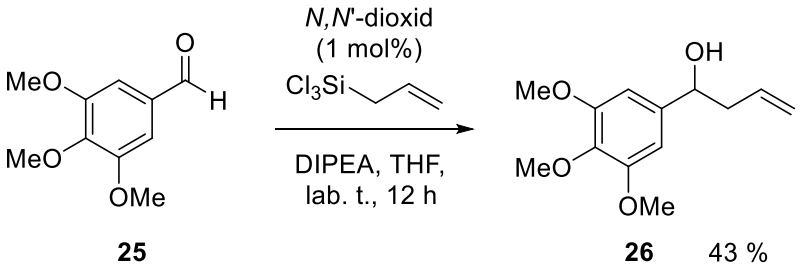
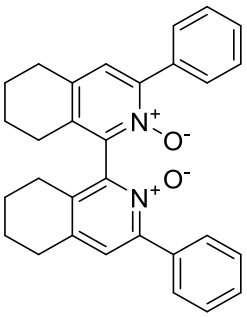


Schéma 4.6. Allylácia 3,4,5-trimetoxybenzaldehydu katalyzovaná *N,N'*-dioxidom.

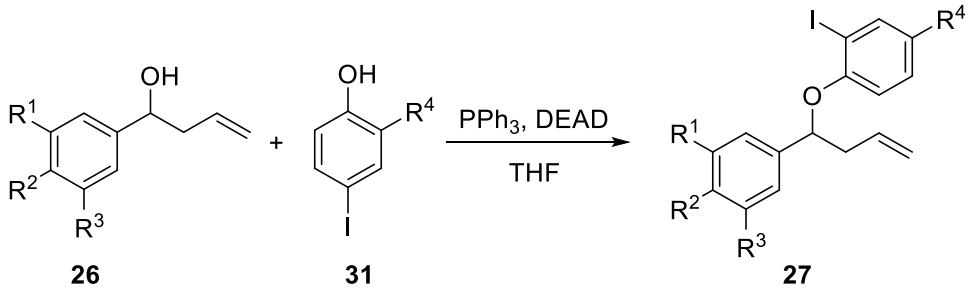


Obrázok 3.1. Štruktúra použitého *N,N'*-dioxidu.

4.4. Mitsunobu reakcia

Mitsunobu reakcia je couplingová reakcia používaná na konverziu prevažne primárnych a sekundárnych alkoholov na radu iných funkčných skupín, ako napríklad estery, fenylestery, thioestery, pomocou nukleofilnej substitúcie. Hlavnou výhodou Mitsunobu reakcie pri enantioselektívnej syntéze je zachovanie optickej čistoty chirálneho alkoholu na sekundárnom uhlíkovom centre (*20*).

Tabuľka 2. Výťažky Mitsunobu reakcie.



Vstup	R^1	R^2	R^3	**26**	R^4	**31**	**27**	Výťažok (%)[a]
1	H	H	H	**26a**	H	**31a**	**27a**	66
2	H	Cl	H	**26b**	H	**31a**	**27b**	70
3	H	Cl	H	**26c**	Cl	**31b**	**27c**	0

[a] Izolovaný výťažok.

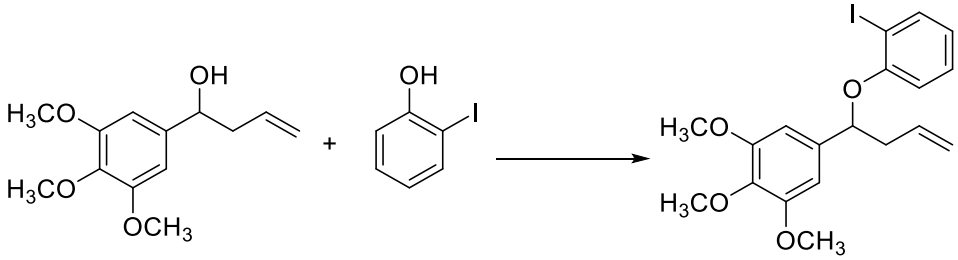
Mitsunobu reakcia bola prevedená nasledovne: alkohol **26** (1 ekv) bol rozpustený v THF a ponechaný prebublávať pod ochrannou atmosférou argónu. Do Schlenkovej banky bol navážený trifenylfosfín (1.11 ekv) a 2-jódfenol **31a** (1.1 ekv). Látky boli prefukované argónom a po zhruba 10 minútach bol pridaný THF (na 1 mmol zhruba 3 ml). Následne bol alkohol **26** rozpustený v THF pridaný do Schlenkovej banky, reakčná zmes ochladená na 0 °C (kvôli minimalizácii tvorby vedľajších produktov) a následne prikvapaný DEAD. Po roztopení ľadu bola reakčná zmes ponechaná miešaniu pri laboratórnej teplote cez noc po dobu 10 hodín. V prípade Mitsunobu reakcie **26b** s **31b** vytvorila látka **26b** éter sama so sebou a to opakovane. Z tohto dôvodu sa v syntéze s touto zlúčeninou nepokračovalo. Výsledky sú v tabuľke 2.

Vyššie popísaný postup však nefungoval všeobecne. U homoallylalkoholu **26c** bola Mitsunobu reakcia s **31a** prevedená presne za rovnakých podmienok, ako v predchádzajúcich reakciách (tzn. na 1 mmol homoallylalkoholu pripadali 3 ml THF). Reakcia však nebola úspešná

a z reakčnej zmesi boli kolónovou chromatografiou získané späť všetky reaktanty. Dôvodom mohla byť nižšia rozpustnosť homoallylalkoholu **26c** v rozpúšťadle, preto bol v ďalšej reakcii vymenený THF za DCM (3 ml). Reakcia však znovu nebola úspešná. Následne bol dvojnásobne zvýšený objem rozpúšťadla (6 ml THF) a bol získaný produkt vo výťažku 8%. Avšak relatívne nízky výťažok reakcie viedol k domnienke, že ani zväčšenie objemu rozpúšťadla neviedlo k dostatočnej optimalizácii podmienok. Následne bola skúsená Mitsunobu reakcia pomocou sonifikácie (*35*), ktorá miesto normálnej reakčnej doby 7 dní vykazuje reakčnú dobu 15 min a zvýšenie výťažkov o 20 % a viac. Taktiež pojednáva o vhodnosti tejto metódy pre stéricky bránené substráty, ktoré v Mitsunobu reakcii nereagujú v žiadanej miere. Sonifikácia prebehla v dvojnásobnom množstve (1 mmol homoallylalkoholu v 9 ml THF) rozpúšťadla po dobu 15 minút, prebehla kontrola TLC, následne prebiehala ešte hodinu. Druhá kontrola TLC zmeny oproti prvej neukázala takže sonifikácia bola ukončená a bola reakcia ponechaná miešaniu cez noc. Spracovanie reakcie však viedlo k výťažku 8 %, teda rovnakému ako v prípade reakcie bez sonifikácie.

Následne bola reakcia odskúšaná ešte v DCM so päťnásobným množstvom rozpúšťadla (15 ml). Objem rozpúšťadla bol pôvodne 6 ml, ale po vizuálnej kontrole bolo zrejmé, že homoallylalkohol nie je úplne rozpustený, preto bolo pridaných ďalších 9 ml. Reakčná zmes bola sonifikovaná po dobu 15 minút a po kontrole TLC bola sonifikácia ukončená a reakcia ponechaná miešaniu cez noc. Výťažok tejto reakcie bol 15 %. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3. Rôzne podmienky Mitsunobu reakcie **26c** a **31a**



26c **31a** **27c**

Vstup	Rozpúšťadlo	Objem (ml)	t (h)	Výťažok (%)[a]
1	THF	3	12	0
2	THF	6	12	8
3	THF	6	12	8[b]
4	DCM	3	1	0
5	DCM	12	1	3[b]
6	DCM	15	12	15[b]

[a] Izolovaný výťažok. [b] Sonifikácia.

4.5. Heckova reakcia

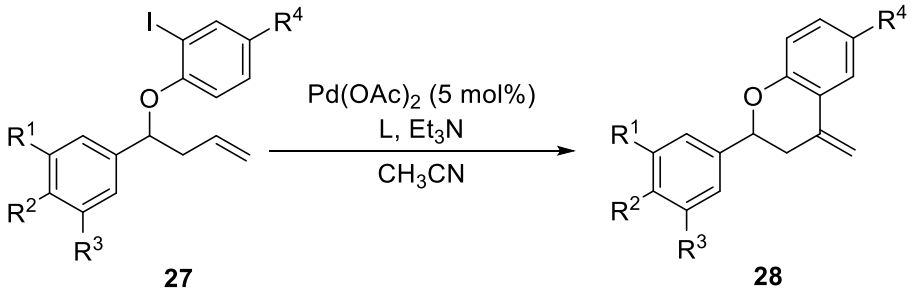
Reakcia publikovaná v roku 1972 R. F. Heckom bola prvou obecnejšou reakciou, kde pomocou katalytického systému Pd(0)/Pd(II) dochádzalo k tvorbe novej C-C väzbe (*29*). Táto paládiom katalyzovaná cross-couplingová reakcia patrí k jednej z najvyhľadávanejších katalytických reakcií a zaujíma veľmi významnú úlohu v organickej syntéze (*36*), o čom svedčí aj fakt, že za ňu bola R.F. Heckovi, E. Negishimu a A. Suzukimu v roku 2010 udelené Nobelova cena za chémiu (*37*). Využitie reakcie je širokosiahle a to od prípravy uhľovodíkov, cez polyméry až k enantioselektívnym syntézam prírodných látok. Reakcia umožňuje substitučné reakcie na planárnom, sp^2 hybridizovanom uhlíkovom atóme. Výhodou je použitie katalytického množstva paládia v oxidačnom stave 0. Pomocou nenasýteného štrnásťelektrónového komplexu $L_2Pd(0)$ slabo koordinovaného s donujúcimi ligandmi (zvyčajne terciárne fosfány) dochádza k adícií s dvojitou väzbou alkénu.

V mojom prípade boli reaktanty pre intramolekulovú Heckovu reakciu zvolené nasledovne: ako zdroj paládia bol zvolený octan paladnatý, ktorého hlavnou výhodou je rozpustnosť v organických rozpúšťadlách, široká aplikovateľnosť, keďže bol úspešne využitý vo veľkom množstve reakcií a relatíve nízka cena. Ako rozpúšťadlo bol zvolený acetonitril, ktorý je bežne používaný v tomto type reakcií a bol popísaný ako vhodný u použitia s katalytickým systémom $Pd(PPh_3)_4$ (*36*). Odstupujúcou skupinou bol v mojom prípade u všetkých molekúl jodidový anión, ktorý je v porovnaní s inými halidmi najlepšie odstupujúci. Ako báza bol zvolený trietylamín, ktorý je taktiež už odskúšaným prvkom v Heckovej reakcii. Ako ligand bol zvolený trifenylfosfín. Reakcia bola tiež vyskúšaná s BINAP a DPPF.

Prvý substrát, na ktorom bola Heckova reakcia vyskúšaná bol **27a**. Všetky reakcie boli prevedené pod ochrannou atmosférou argónu. Do zmesi octanu paládnatého, PPh_3 ako ligandu a **27a** v acetonitrile bol pridaný trietylamín a zmes bola zahriatá na 80 °C. Výťažok reakcie bol 50 %. Následne boli ako ligandy vyskúšané DPPF a BINAP. Pri reakcii s DPPF som skúšala znížiť teplotu reakcie a reakciu zahriať na 60 °C. Reakcia bola monitorovaná pomocou TLC a po dvoch dňoch bez zmeny na TLC, kde bolo na platničke vidieť veľké množstvo reaktantu, bola táto zmes zahriatá na 70 °C po dobu 2 hodín. Po tejto dobe k zmenám na TLC nedochádzalo, reakcia bola ukončená a výsledok reakcie bol 20 %. Pri klasickom postupe so zahriatím na 70 °C a použitím DPPF dala reakcia po 6 hodinách výťažok 49 %. Následne bola reakcia vyskúšaná s BINAP, ktorý pri zahriatí na 80 °C poskytol výťažok 87 %. Najvyššie výťažky poskytol BINAP a trifenylfosfín, preto boli v reakcii s **27b** použité iba tieto ligandy. Reakcia s BINAP však už tak priaznivé

výsledky v porovnaní s predchádzajúcim substrátom nepriniesla a výťažok bol len 5%. Reakcia s trifenylfosfínom poskytla výťažok 20 %. Substrát **27c** s použitím BINAP ako ligandu opakovane neposkytol žiaden produkt. Pôvodne som si myslela, že dôvodom mohlo byť možné zavzdušnenie reakčnej sústavy, na ktoré je reakcia citlivá. Preto som reakciu s BINAP ešte raz zopakovala s uistením sa, že k žiadnej chybe nedošlo. V tomto prípade sa však TLC ani po 20 hodinách pri 80 °C nezmenilo a po chromatografii reakčnej zmesi som dostala takmer celé množstvo látky **27c** a žiadny produkt. Pri reakcii s použitím trifenylfosfínu bol výťažok reakcie 29 %. Reakčné podmienky a výťažky reakcií sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Výťažky Heckovej reakcie.



Vstup	R^1	R^2	R^3	R^4	**27**	**28**	Ligand	t (h)	T (°C)	Výťažok (%)[a]
1	H	H	H	H	**27a**	**28a**	PPh_3	6	80	50
2	H	H	H	H	**27a**	**28a**	BINAP	20	80	87
3	H	H	H	H	**27a**	**28a**	DPPF	6	70	49
4	H	Cl	H	H	**27b**	**28b**	PPh_3	5	80	20
5	H	Cl	H	H	**27b**	**28b**	BINAP	7	80	5
6	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	**27c**	**28d**	BINAP	10	80	0
7	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	**27c**	**28d**	BINAP	20	80	0
8	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	**27c**	**28d**	PPh_3	4	80	29

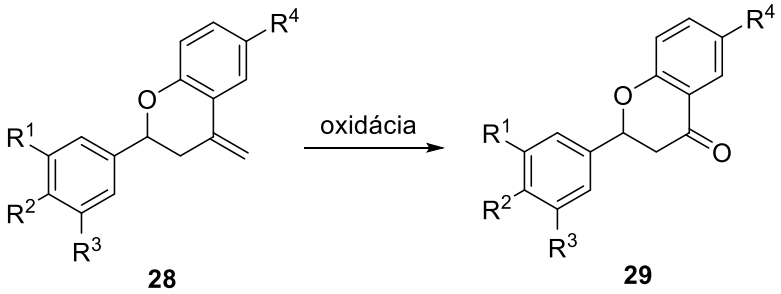
[a] Izolovaný výťažok.

4.6. Oxidácia

Posledným krokom syntézy bola oxidácia terminálnej dvojitej väzby. Keďže po Heckovej reakcii sa molekula skladá z dvoch aromatických kruhov a jedného šesťčlenného laktónového kruhu, bolo predpokladané, že oxidácia prebehne bez výraznejších komplikácií, ktoré by sme mohli čakať u menej stabilných molekúl. Bolo vyskúšaných viacero spôsobov oxidácie. Ako prvá bola skúsená ozonolýza produktu rozpusteného v hexáne (*38*), vďaka jej známym relatívne vysokým výťažkom, všeobecnej aplikovateľnosti a krátkej reakčnej dobe. Následne bola vyskúšaná oxidácia pomocou oxidatívnych systémov $NaIO_4$, $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ v zmesi CH_3CN a CCl_4 (*39*) a $KHSO_5$ a $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (*40*).

Vznik produktu ozonolýzy látky **28a** bol monitorovaný pomocou TLC a získaný v relatívne krátkom čase (1 h) vo výťažku 40 %. V prípade použitia oxidatívneho systému jodistanu sodného a $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ bol výťažok 10 % a v prípade oxónu a $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ len 2 %. Preto sa v prípade oxidácii ďalších látok používala iba ozonolýza, avšak v trochu zmodifikovanej verzii. V prípade oxidácie látok **28b** a **29b** však látky neboli rozpustené v hexáne, ale v zmesi acetón/voda 95/5 a to z dôvodu objavenia článku publikovaného v r. 2008 Schiaffom *(41),* v ktorom autori popisovali zaujímavý prístup k rozkladaniu intermediátnych hydroperoxyhemiacetálov práve vďaka vode v reakčnej zmesi. Použitá metóda umožňuje priamy vznik ketónu bez potreby izolovať alebo rozkladať vznikajúce ozonidy. Týmto by sa predišlo potrebe redukčne spracovávať reakčnú zmes. V minulosti bolo pomerne dobre preskúmané zachytávanie karbonyloxidov do plynnej fázy avšak iba málo priestoru bolo venovaného problematike ich zachytávania do vody *(42)*. Táto metóda sa javí byť sľubnou alternatívou ku klasickej ozonolýze. V mojom prípade však pri použití látok **28b a 29c** nedošlo k oxidácii terminálnej dvojitej väzby a z časových dôvodov reakcia nebola opakovaná. Výsledky prevedených reakcií sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Výťažky oxidačných reakcií



Vstup	R^1	R^2	R^3	R^4	**28**	**29**	Oxidatívny systém	Výťažok (%)[a]
1	H	H	H	H	**28a**	**29a**	O_3 (hexán)	40[a]
2	H	H	H	H	**28a**	**29a**	$NaIO_4$, $RuCl_3 \cdot 3H_2O$	10[a]
3	H	H	H	H	**28a**	**29a**	$KHSO_5$, $RuCl_3 \cdot 3H_2O$	2[a]
4	H	Cl	H	H	**28b**	**29b**	O_3(acetón/H_2O)	0
5	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	**28c**	**29c**	O_3(acetón/H_2O)	0

[a] Izolovaný výťažok.

5. Experimentálna časť

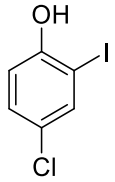
Všetky rozpúšťadlá, pokiaľ nie je uvedené inak boli použité tak, ako boli získané. THF bol destilovaný zo zmesi sodík-benzofenón a DCM z CaH_2 pod argónovou atmosférou. Ostatné zlúčeniny boli získané z komerčných zdrojov.

^{1}H a ^{13}C spektrá boli merané na spektrometri Varian UNITY 300 (^{1}H pri 300 MHz, ^{13}C pri 75 MHz) alebo na spektrometri Bruker AVANCE III 600 (^{1}H pri 600 MHz, ^{13}C pri 75 MHz) pri 25 °C. Ako rozpúšťadlo bol použitý $CDCl_3$, ktorého signál bol používaný ako referenčný. Chemické posuny sú uvedené v stupnici δ a interakčné konštanty *J* sú v Hz. Hmotnostné spektrá boli merané na prístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervené spektrá boli merané na spektroskope FTIR Nicolet Svarar Drift v KBr v jednotkách cm^{-1}.

Pre kolonovú chromatografiu bol používaný silikagel 60A Acros organics. Na TLC bol používaný silikagel 60 F254 nanesený na hliníkovej podložke (Merck).

5.1. Syntéza reaktantov

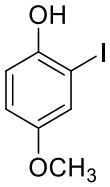
4-Chlór-2-jódfenol (31b). Do banky bol navážený jód (0.99 g, 7.76 mmol), 3-chloroizokyanomočová kyselina (1.80 g, 7.76 mmol) a SiO_2 (3.80 g). Banka bola uzavretá septumom a ponechaná prefukovať argónom po dobu 15 minút. Po tom bol zmesi pridaný DCM (20 ml) a následne destilovaná voda (3.8 ml). Po minúte bola prikvapaný 4-chlórfenol (**30**) (1.00 g, 7.76 mmol) a po 30 minútach bola reakcia ukončená. Reakčná zmes bol zfiltrovaná, filtrát bol vytrepaný 5% vodným roztokom $Na_2S_2O_3$ (4×10 ml). Organické fázy boli vysušené $MgSO_4$, sfiltrované a filtrát bol zakoncentrovaný použitím rotačnej vákuovej odparky. Kolónovou chromatografiou odparku na sikilagele (hexán) bolo získaných 0.65 g (33 %) produktu ako jemne žltej kryštalickej látky.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, *J* = 4.4,1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd. *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H, OH)

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*43*).

2-Jód-4-metoxyfenol (31c). Do zmesi 4-metoxyfenolu (**32**) (2.00 g, 16.11 mmol) a jódu (4.09 g, 16.11 mmol) v CH_3CN bol pridaný CAN (0.88 g, 1.61 mmol). Zmes bola ponechaná miešaniu a po 2 hodinách bola reakcia ukončená priliatím 80 ml 5% vodného roztoku $Na_2S_2O_3$. Následne bola zmes vytrepaná v EtOAc (3×25 ml), organické frakcie boli vysušené $MgSO_4$, zfiltrované a filtrát zakoncentrovaný použitím rotačnej vákovej odparky. Kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 5/1) bolo získaných 0.12 g (3 %) produktu ako hnedej kvapaliny.

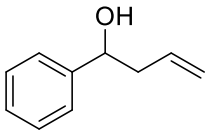


^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*44*).

5.2. Allylácie

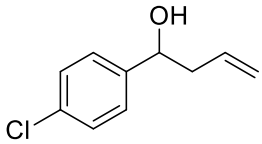
1-Fenylbut-3-én-1-ol (26a). Do roztoku benzaldehydu (**25a**) (1 ml, 1 mol) v éteri (20 ml) bol pod argónovou atmosférou pridaný pri 0 °C allylmagnéziumbromid (11 ml 0.1 M v Et_2O, 1.1 mol). Po dvoch hodinách miešania pri 0 °C bola reakcia ukončená pridaním nasýteného vodného roztoku NH_4Cl (20 ml), vytrepaná do Et_2O (3×20 ml), spojené organické frakcie boli vysušené Na_2SO_4, zakoncentrované za zníženého tlaku na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) poskytla 1.3 g (88 %) produktu vo forme bezfarebnej kvapaliny.



^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.31 (m, 5H), 5.73 (ddt, *J* = 18, 12, 6 Hz, 1H), 5.02-5.11 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 1.03 (s, 1H, OH), IR (v KBr) 3363, 1640, 1455, 698 cm^{-1}.

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*45*).

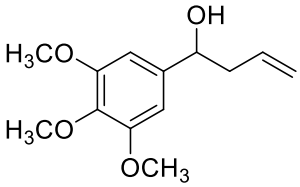
1-(4-Chlórfenyl)but-3-én-1-ol (26b). Do roztoku 4-chlórbenzaldehydu (1.00 g , 7 mmol) v éteri (14.2 ml) bol pod argónovou atmosférou pridaný pri 0 °C allylmagnéziumbromid (7,8 ml 0.1 M v Et_2O, 7,28 mmol). Po 3.5 hodinách miešania pri 0 °C bola reakcia ukončená pridaním nasýteného vodného roztoku NH_4Cl (12 ml), vytrepaná do Et_2O (3×20 ml), spojené organické frakcie boli vysušené Na_2SO_4, zakoncentrované za zníženého tlaku na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 7/1) poskytla 0.84 g (67 %) produktu vo forme svetložltej kvapaliny.



^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.30 (m, 4H), 5.73 (ddt, *J* = 18, 9, 6 Hz, 1H), 5.07-5.12 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,39 (appt, 2H); IR (v KBr) 3383, 3077, 1641 cm^{-1}.

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*45*).

1-(3,4,5-Trimetoxyfenyl)but-3-én-1-ol (26c).



Allylácia použitím allyltrichlórsilánu. Do banky bol navážený benzaldehyd (**25c**) (0.500 g,2.5 mmol) a 3,3'-difenyl-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolín-*N*,*N*'-dioxid (150 mg, 25 μmol) a bol pridaný THF (5 ml). Následne bola do zmesi pridaná DIPEA (0.395 g, 3.06 mmol) a prikvapaný allyltrichlórsilán (0.536 g, 3.06 mmol). Reakcia bola po 10 hodinách ukončená pridaním nasýteného vodného roztoku $NaHCO_3$ (7 ml). Následne bol pridaný dietyléter (3×1.5 ml). Organické frakcie boli vysušené $MgSO_4$ a filtrát bol zakoncentrovaný použitím rotačnej vákuovej odparky. Kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 5/1) bolo získaných 0.26 g produktu (45 %) ako svetložltej kvapaliny.

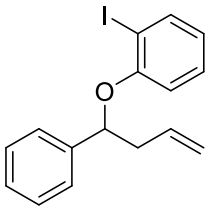
Allylácia použitím allylmagnéziumbromidu. Do roztoku benzaldehydu (**25c**) (3.00 g, 15.3 mmol) v éteri (60 ml) bol pod argónovou atmosférou pridaný pri 0 °C allylmagnéziumbromid (16.8 ml 0.1 M v Et_2O, 16.8 mol). Po 2 hodinách miešania pri 0 °C bola reakcia ponechaná miešaniu za laboratórnej teploty po dobu 12 hodín a následne ukončená pridaním nasýteného vodného roztoku NH_4Cl (40 ml), vytrepaná do Et_2O (3×30 ml), spojené organické frakcie boli vysušené Na_2SO_4, zakoncentrované za zníženého tlaku na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) poskytla 3.64 g (89 %) produktu vo forme jemne žltej kvapaliny.

^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52 (s, 2H), 5.77 (ddt, *J* = 18, 9, 6 Hz, 1H), 5.05-5.15 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H).

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*46*).

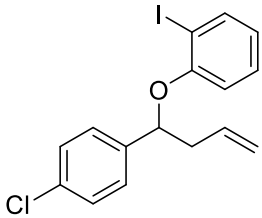
5.3. Syntéza éterov

1-Iód-2-((1-fenylbut-3-én-1-yl)oxy)benzén (27a). Pod argónovou atmosférou bol do zmesi 2-iódfenolu (816 mg, 3.7 mmol) a PPh_3 (981 mg, 3.7 mmol) pridaný 1-fenylbut-3-én-1-ol (**26a**) (500 g, 3.3 mmol) v THF (6 ml). Následne bola reakčná zmes ochladená na 0 °C a do suspenzie bol pridaný DEAD (0.55 ml, 3.55 mmol) v THF (4 ml). Reakcia bola po rozpustení ľadu ponechaná reagovať pri laboratórnej teplote po dobu 20 h. Potom zmes bola zakoncentrovaná na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) poskytla 770 mg (66 %) produktu vo forme svetložltej kvapaliny.



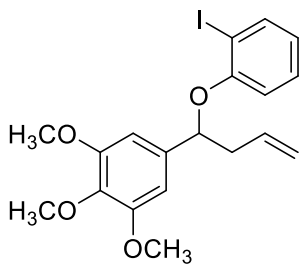
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.06 (m, 1H), 6.59 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 5.84-6.02 (m, 1H), 5.02-5.26 (m, 3H), 2.56-2.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 43.9, 113.8, 118.0, 122.4, 126.2, 127.8, 128.5, 128.6, 128.8, 129.1, 129.1, 133.7, 133.9. IR (KBr) ν 3066, 1583, 1473, 1245, 1024, 925, 746, 698, 501 cm^{-1}.

1-((1-(4-Chlórfenyl)but-3-én-1-yl)oxy-2-jódbenzén) (27b). Pod argónovou atmosférou bol do zmesi 2-iódfenolu (369 mg, 1.68 mmol) a PPh_3 (445 mg, 1.69 mmol) pridaný 1-(4-chlórfenyl)but-3-én-1-ol (**26b)** (280 mg, 1.53 mmol) v THF (6 ml). Následne bola reakčná zmes ochladená na 0 °C a do suspenzie bol pridaný DEAD (1.11 ml, 1.61 mmol) v THF (1 ml). Reakcia bola po rozpustení ľadu ponechaná reagovať pri laboratórnej teplote po dobu 20 hodín. Potom bola zmes zakoncentrovaná na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 30/1) poskytla 0.588 g (70 %) produktu vo forme bielej kryštalickej látky.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.08-7.19 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 2H), 5.98 (ddt, *J* = 17, 10, 7 Hz, 1H), 5.14-5.28 (m, 3H), 2.64-2.92 (m, 2H); IR (KBr) ν 3066, 3025, 1479, 1090, 743, 698, 504 cm^{-1}. HR-MS spočítané pre $C_{16}H_{14}OICl$ ($M+H^+$) 383.9778 namerané 383.9776. t.t. 68,7 °C

5-(1-(2-Jódfenoxy)but-3-én-1-yl)-1,2,3-trimetoxybenzén (27c). Pod argónovou atmosférou bol do zmesi 2-iódfenolu (194 mg, 0.839 mmol) a PPh_3 (231 mg, 0.88 mmol) pridaný 1-(3,4,5-



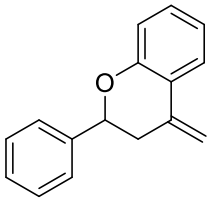
trimetoxyfenyl)but-3-én-1-ol (**26c)** (0.20 g, 0.939 mmol) v DCM (14 ml). Následne bola reakčná zmes ochladená na 0 °C a do suspenzie bol pridaný DEAD (0.14 ml, 0.88 mmol) v DCM (1 ml). Reakcia bola po rozpustení ľadu ponechaná reagovať pri laboratórnej teplote po dobu 20 hod. Potom bola zmes zakoncentrovaná na rotačnej vákuovej odparke. Následná kolónová chromatografia odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) poskytla 0.057 g (15 %) produktu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 4H), 5.94 (ddt, *J* = 18, 12, 7 Hz, 1H), 5.07-5.20 (m, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.65-2.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 197.1, 194.4, 180.5, 179.3, 178.3, 177.4, 17.96, 171.25, 170.25, l63.7, 159.0, 155.0, 144.1, 128.4, 122.1, 101.9, 97.2, 83.8; IR (v KBr) 2938, 1589, 1467, 1416, 1239, 1126, 1006 cm^{-1}. HR-MS spočítané pre $C_{19}H_{21}O_4I$ (M+H$^+$) 440.0478 namerané 440.0485.

5.4. Heckova reakcia

4-Metylén-2-fenylchroman (28a).

Reakcia s PPh_3. Pod ochrannou argónovou atmosférou bol do zmesi $Pd(OAc)_2$ (10.2 mg, 0.045 mmol) a PPh_3 (23.6 mg, 0.1 mmol) bol pridaný 1-iódo-2-((1-fenylbut-3-én-1-yl)oxy)benzén (**27a**) (315 mg, 0.90 mmol) v CH_3CN (5 ml) a následne bol do suspenzie prikvapkaný Et_3N (0.25 ml, 1.78 mmol). Po 6 hodinách pri 80 °C bola zmes ochladená na laboratórnu teplotu, zakoncentrovaná na vákuovej odparke a kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 30/1) bolo získaných 100 mg (50 %) produktu ako bezfarebnej kvapaliny.



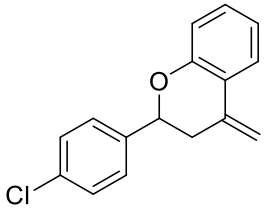
Reakcia s BINAP. Pod argónovou atmosférou bol do reakčnej zmesi $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.1 mmol) a BINAP (67 mg, 0.1 mmol) bol pridaný 1-iódo-2-((1-fenylbut-3-én-1-yl)oxy)benzén (**27a**) (750 mg, 2.14 mmol) v CH_3CN (10 ml) a následne bol do suspenzie prikvapkaný Et_3N (0.59 ml, 4.3 mmol). Zmes bola zahriatá na 60 °C. Po 2 hodinách pri 60 °C bola zmes zahriatá na 80 °C po dobu 2 hodín. Po ochladení zmesi na laboratórnu teplotu bola zmes zakoncentrovaná na vákuovej odparke a kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 20/1) bolo získaných 413 mg (87 %) produktu ako bezfarebnej kvapaliny.

Reakcia s DPPF. Pod argónovou atmosférou bol do zmesi $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 9 μmol) a DPPF (50 mg, 9 μmol) pridaný 1-iódo-2-((1-fenylbut-3-én-1-yl)oxy)benzén (**27a**) (61 mg, 174 μmol) v CH_3CN (1 ml). Následne bol do suspenzie prikvapkaný Et_3N (0.05 ml, 348 μmol). Zmes bola zahriatá na 70 °C a ponechaná reagovať 4 hodiny, následne schladená na laboratórnu teplotu a ponechaná reagovať 15 h a následne zahriatá na 60 °C po dobu 2 hod. Reakčná zmes bola zakoncentrovaná na rotačnej vákuovej odparke a kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 20/1) bolo získaných 19 mg (49 %) produktu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.68 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 5H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 5.69-5.63 (m, 1H), 5.10-5.17 (dd, J = 12, 3 Hz, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 2.78-2.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9, 153.3, 137.7, 133.9, 129.7, 129.4, 128.7, 128.2, 127.7, 126.3, 124.5, 121.1, 117.8, 107.8, 78.5, 39.2; IR (v KBr) 3063, 3034, 2899, 1482 cm^{-1}.

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektru odpovedajú publikovaným hodnotám (*47*).

2-(4-Chlórfenyl)-4-metylénchroman (28b). Pod ochrannou argónovou atmosférou bol do zmesi



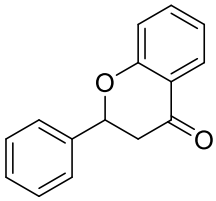
$Pd(OAc)_2$ (8.4 mg, 38. 5 mmol) a PPh_3 (20.4 mg, 77.9 mmol) bol pridaný 1-((1-(4-chlórfenyl)but-3-én-1-yl)oxy-2-jódbenzén (300 mg, 0.80 mmol) v CH_3CN (4 ml) a následne bol do suspenzie prikvapkaný Et_3N (0.22 ml, 1.60 mmol). Po 5.5 hodinách pri 80 °C bola zmes ochladená na laboratórnu teplotu, zakoncentrovaná na vákuovej odparke a kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) bolo získaných 41 mg (20 %) produktu ako bielej kryštalickej látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 146.4, 136.8, 136.9, 133.8, 133.7, 128.8, 128.5, 127.6, 127.8, 122.7, 118.4, 113.8, 87.3, 80.3, 42.6; IR (v KBr) 3066, 3010, 1479, 1090, 698,504 cm^{-1}. HR-MS spočítané pre $C_{16}H_{13}OCl$ ($M+H^+$) 256.0655 namerané 256.0654. R_f 0.68 (hexán/EtOAC 20/1), t.t.73.4 °C.

5.5. Oxidatívne štiepenie dvojitej väzby. Syntéza chromanov.

2-Fenylchromán-4-ón (29a).

Oxidácia $NaIO_4$. Do roztoku 4-metylén-2-fenylchromanu **28a** (50 mg, 225 μmol)



v CH_3CN/CCl_4 (1/1, 7 ml) bola pridaná zmes nasýteného vodného roztoku $NaIO_4$ (0.722 g, 3.37 mmol) a nasýteného vodného roztoku $RuCl_3{\cdot}3H_2O$ (8.8 mg, 34 μmol). Reakčná zmes bola miešaná za laboratórnej teploty po dobu 3 hod, následne vytrepaná v CH_3Cl (3×20 ml), organické fázy boli vysušené $MgSO_4$ a zakoncentrované na rotačnej vákuovej odparke. Kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) boli získané 4 mg (10 %) produktu ako priesvitnej kvapaliny.

Oxidácia $KHSO_5$. Do roztoku 4-metylén-2-fenylchromanu **28a** (50 mg, 225 μmol) v CH_3CN/H2O (3/2, 2.4 ml) bol pridaný nasýtený vodný roztok $RuCl_3{\cdot}3H_2O$ (1.73 mg, 6.74 μmol) a v perióde 10 minút pridaná zmes nasýteného vodného roztoku $KHSO_5$ (50 mg, 0.337 mmol) a nasýteného vodného roztoku $NaHCO_3$ (87 mg, 1.034 mmol). Po 2,5 h miešania za laboratórnej teploty bola reakcia ukončená nasýteným vodným roztokom NaS_2O_3 (10 ml), následne vytrepaná v CH_2Cl_2 (3×20 ml), organické fázy boli vysušené $MgSO_4$ a zakoncentrované na rotačnej vákuovej

odparke. Kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán/EtOAc 10/1) bolo získaných 2.5 mg (5 %) produktu.

Oxidácia O_3. Do roztoku 4-metylén-2-fenylchromanu **28a** (21.4 mg, 69 μmol) v hexáne (10 ml) bol pomocou ozonolyzéra zavedený ozón. Reakčná zmes bola chladená zmesou ľad-acetón. Po 1 h bola zmes zakoncentrovaná na rotačnej vákuovej odparke a kolónovou chromatografiou odparku na silikagele (hexán) bolo získaných 80 mg (40 %) produktu.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.56 (m, 6H), 7.03-7.10 (m, 2H), 5.50 (dd, *J* = 12, 3 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 15, 12 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15,3, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.0, 161.6, 138.7, 136.2 135.1, 128.5, 127.0, 126.1, 121.6, 118.1, 79.6, 44.7; IR (v KBr) 1691, 1606, 1517, 1464, 1223, 1174 cm^{-1}.

Namerané hodnoty posunov v ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektru odpovedajú nameraným hodnotám (*48*).

6. Záver

1. Bola vypracovaná metodika štvorkrokovej syntézy flavanónov skladajúca sa zo základných organických reakcií a to allylácie aldehydu, Mitsunobu reakcie, cross-couplingovej Heckovej reakcie a oxidácie terminálnej dvojitej väzby.

2. Syntéza bola zahájená s celkom 5 aldehydickými zlúčeninami, avšak kvôli komplikáciam so vznikom produktu v rôznych fázach syntézy bolo od syntézy štyroch derivátov upustené. Vo výsledku bol pripravený jeden flavanónový derivát, dva deriváty neboli pripravené v poslednom kroku oxidácie. Z časových dôvodov však zatiaľ iba racemicky.

7. Referencie

1. Farmer, R. L.; Biddle, M. M.; Nibbs, A. E.; Huang, X.; Bergan, R. C.; Scheidt, K. A. *ACS Med. Chem. Lett*. **2010**, *1*, 400–405.

2. Andersen, O. M.; Markham, K. R.: Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications, CRC Press Taylor & Francis, **2006**.

3. Miyake, Y.; Minato, K.; Fukumoto, S.; Yamamoto, K.; Oya-Ito, T.; Kawakishi, S.; Osawa, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 1443–1450.

4. Lopes, N. P.; de C. Franca, S.; Pereira, A. M. S.; Maia, J. G. S.; Kato, M. J.; Cavalheiro, A. J.; Gottlieb, O. R.; Yoshida, M. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1469–1470.

5. Ribeiro, A.; Piló-Veloso, D.; Romanha, A. J.; Zani, C. L. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 836–841.

6. Cassidy, A.; Rimm, B.; O'Reilly, J. E.; Logroscino, G.; Kay, C.; Chiuve, E. S.; Rexrode M. K. *Medscape* **2012**, *43*, 946–951.

7. Ortuno, A.; Garcia-Puig, D.; Fuster, M. D.; Perez, M. L.; Sabater, F.; Porras, I.; Garcia-Lidon, A.; Del Rio, J. A. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 1–5.

8. Fuhr, U.; Klittich, K.; Staib, A. H. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *34*, 431–436.

9. Munz, P. A.: A California flora and supplement, University of California Press, Berkeley, **1973**.

10. Mazzaferro, L.; Piñuel, L.; Minig, M.; Breccia, J. D. *Arch. Microbiol*. **2010**, *192*, 383–393.

11. Cho, J. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 699–706.

12. Kim, H. K.; Jeong, T. S.; Lee, M. K.; Park, Y. B.; Choi, M. S. *Clinica Chimica Acta* **2003**, *327*, 129–137.

13. Heller, A. A. Eriodictyon trichocalyx [online]. Dostupné z: http://www.calflora.net/bloomingplants/images/smoothleafyerbasanta8.jpg.

14. Molero, J. C. P. Stilbella fimetaria [online]. Dostupné z: http://farm3.staticflickr.com/2759/4307621882_5f7af0d7aa_z.jpg.

15. Jarowski, C. I.; Moran, W. J.; Cramer, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 944–946.

16. Bokel, H.; Mackert, R., Muermann, C.; Schweickert, N. Chroman derivatives. US Pat 6646136. 11. 11. **2003**.

17. Cisak, A.; Mielczarek, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, *2*, 1603.

18. Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1986**, *21*, 1592–1595.

19. Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2739–2747.

20. Hodgetts, K. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6860–6870.

21. Hodgetts, K. J. ARKIVOC (Gainesville, FL, U.S.) **2001**, 74–79.

22. Biddle, M. M.; Lin, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3830–3831.

23. Sekino, E.; Kumamoto, T.; Tanaka, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 2760–2767.

24. Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Fuller, R. W.; Cardellina II, J. H.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit Jr., R. W.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2735–2743.

25. Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.; Caranfa, M. J.; Breen, A. L.; Bartus, H. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4131–4138.

26. Wang, H.; Cui, H.; Chai, Z.; Li, P.; Zheng, Ch.; Yang, Y.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13299–13302.

27. Zhang, Z.; Pan, Ch.; Wang, Z. ***Chem. Commun.*** **2007**, *44*, 4686–4688.

28. Sormunen, G. J.; Lewis, D. E. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3473–3480.

29. Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

30. Akhlaghinia, B.; Rahmani, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 3–6.

31. Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarlu, K.; Reddy, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 81–83.

32. Smith, M. B.; March, J.: J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure 6th edition, Wiley-Interscience: Hoboken: NJ, **2007**.

33. Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979–2985.

34. Hrdina R.; Dračínský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449–1456.

35. Lepore, S. D.; He, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8261–8263.

36. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.

37. Nobel Media AB 2014. "The Nobel Prize in Chemistry 2010" [web] Dostupné z URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/.

38. Gaul, D. M.: *Comparison of the ozonolysis products of the methylnaphthalenes and dimethylnaphthalenes in hexane, methanol, and water.* Dizertačná práca. Iowa State University 1984.

39. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J.; Pathirana, C.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 671–677.

40. Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.

41. Schiaffo, P. H.; Dussault, Ch. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4688–4690.

42. Ryzhkov, P. A.; Ariya, B. A. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *367*, 423–429.

43. Bovonsombat, P.; Leykajarakul, J; Juthamard, P.; Khan, Ch.; Kawin, P.; Krause, M. M.; Khanthapura, P.; Ali, R.; Doowa, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2664–2667.

44. Inoue, M.; Carson, M. W.; Frontier, A. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1878–1889.

45. Freitas, J. C. R.; de Oliviera, Ch. K.; Cunha, C. D.; Malvestiti, I.; Alves Jr., S.; Longo, L. R.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1558–1561.

46. Chritien, J. M.; Zammattio, F.; Gauthier, D.; Le Grognec, E.; Paris, M.; Quintard, J. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6816–6828.

47. Spear, R. J.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *17*, 1487–1490.

48. Safavi, M.; Esmati, N.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Ajdari, S.; Davoodi, J.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 573–580.

8. Poďakovanie

Moje veľké ďakujem patrí predovšetkým môjmu školiteľovi prof. Martinovi Kotorovi, CSc. za vedenie mojej bakalárskej práce a za nespočetné množstvo cenných rád a pripomienok pri jej vypracovávaní. Taktiež ďakujem RNDr. Davidovi Nečasovi, PhD., Mgr. Kristýne Kolskej a Mgr. Janovi Ulčovi za pomoc s praktickou časťou práce v laboratóriu.

Mojej mamine, rodine a najbližším za neustálu podporu a pomoc počas celého štúdia v rozsahu, v akom sa to ani zďaleka nepošťastí každému. Terakhir saya mau berterimakasih banyak sama kelurga besar saya di Lombok untuk menerima cinta saya.

V neposlednom rade ďakujem Mgr. Martinovi Poprovi, PhD. a Ing. Šárke Pšondrovej za meranie IR, RNDr. Simone Hybelbauerovej, PhD. za meranie NMR spektier, Mgr. Bohunke Šperlichovej za meranie bodov topenia a skupine hmotnostnej spektrometrie ÚOCHB AV ČR za meranie MS.