

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Organická chemie



**Jan Kretschmer**

**Příprava a využití  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -laktamů ve zkřížených metatezích**

Preparation and use of  $\alpha$ -alkylidene- $\beta$ -lactams in cross-metathesis

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2016

**Prohlášení:**

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

V Praze, 10. 5. 2016

Jan Kretschmer

## Poděkování

Říká se, rodina vždy na prvním místě a tak tomu bude i v tomto poděkování. Chtěl poděkovat celé své rodině za velikou podporu, která mi byla poskytnuta v průběhu mého studia i mimo něj, bez ní by to určitě nešlo. Mé skvělé přítelkyni bych chtěl poděkovat za její velké pochopení pro časovou náročnost mé vědecké práce a podporu, kterou mi poskytla. Můj velký dík si samozřejmě zaslouží všichni moji kamarádi a kolegové, se kterými jsem měl tu čest pracovat a kteří mi mnohokrát a často pomáhali. Děkuji svému školiteli Doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za možnost pracovat v jeho skupině a za pomoc, kterou mi poskytl při tvorbě této diplomové práce.

Na závěr bych chtěl zavzpomínat na svého přítele Dr. Dušana Drahoňovského a poděkovat mu za to, že mě uvedl do světa organické chemie, za jeho přátelský přístup a za všechny užitečné rady a zkušenosti, které mi předal.

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá přípravou  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -laktamů a jejich využitím ve zkřížených metatezích za použití katalyzátorů přechodných kovů. Pro přípravu  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -laktamů byla využita jednak Kinugasova reakce a též cesta vycházející z produktů Morita-Baylis-Hillmanovy reakce. Připravené  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -laktamy byly využity při reakcích s alifatickými alkeny a pro studium elektronického vlivu substituentů na laktamech při zkřížených metatezích. V této práci byla též provedena formální totální syntéza léku Ezetimib za využití metatetického kroku.

## **Klíčová slova**

Zkřížené metateze,  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -laktamy, Kinugasova reakce, Ezetimib.

## **Abstract**

The main topic of this thesis was preparation of  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -lactams and their use in cross metathesis in a presence of transition metal catalyst. Kinugasa reaction as well as Morita-Baylis-Hillman derivatives were used for preparation of lactams.  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -lactams were used in reactions with aliphatic alkenes and for study of substituent electronic effect on lactams in cross metathesis step. The formal total synthesis of Ezetimibe was also developed in this work.

## **Keywords**

Cross metathesis,  $\alpha$ -alkyliden- $\beta$ -lactams, Kinugasa reaction, Ezetimibe.

## Obsah

1	Teoretická část.....	9
1.1	Asymetrická syntéza.....	9
1.1.1	Metoda pomocné chirální látky.....	10
1.1.2	Metoda chirálního reagentu.....	11
1.1.3	Chirální katalýza.....	11
1.2	Organokatalýza.....	12
1.3	Enzymová katalýza.....	15
1.4	Katalýza komplexy přechodných kovů.....	16
1.5	Tvorba alkenů.....	17
1.5.1	Metateze.....	17
1.6	Základní typy metathesí a jejich mechanismy.....	19
1.6.1	Zkřížené metathese.....	21
1.6.2	Kruh zavírající metathese (RCM).....	22
1.6.3	En-Yn metateze.....	23
1.6.4	Polymerace metathesí acyklických dienů (ADMET).....	24
1.6.5	Kruh otevírající metathese (ROM).....	25
1.6.6	Polymerace otevíráním kruhu (ROMP).....	25
1.7	Laktamy.....	25
1.7.1	$\beta$ -Laktamy.....	26
2	Cíle práce.....	31
3	Výsledky a diskuze.....	32
3.1	Příprava výchozích $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů.....	32
3.1.1	Příprava laktamů Kinugasovou reakcí.....	32
3.2	Zkřížené metateze.....	37
3.2.1	Zkřížené metateze mezi 1,4-diaryl $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamy a alifatickými alkeny.....	37
3.2.2	Zkřížené metateze mezi substituovanými 1,4-diaryl $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamy a různě substituovanými styreny.....	38
3.2.3	Syntéza prekursoru ezetimibu.....	39
4	Experimentální část.....	40
4.1	Obecné poznámky k experimentální části.....	40
4.2	Příprava sloučenin.....	41
4.2.1	Obecný postup přípravy (Z)-nitronů.....	41

4.2.2	Obecný postup pro přípravu 3-methylene $\beta$ -laktamů Kinugasovou reakcí	45
4.3	Obecný postup přípravy MBH allyl alkoholů .....	49
4.3.1	Obecný postup acetylace MBH allyl alkoholů .....	50
4.3.2	Obecný postup cyklizace na deriváty $\beta$ -laktamů .....	54
4.3.3	Obecný postup pro metateze s postupným přidáváním katalyzátoru .....	57
5	Závěr .....	68
6	Seznam použité literatury .....	69

## Seznam zkratek

Ac	acetyl
Bn	benzyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBN	1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Hydrochinin 1,4-ftalazindiyl diether
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethyl-acetát
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	elektrosprejová ionizace
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
LT	laboratorní teplota
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
PPh <sub>3</sub>	trifenylfosfin
RVO	rotační vakuová odparka
tol	toluen
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TBDMSO	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyloxy



# 1 Teoretická část

## 1.1 Asymetrická syntéza

Objekt, který je možné ztotožnit s jeho zrcadlovým obrazem, nazýváme objektem achirálním. Pokud objekt nelze ztotožnit s jeho zrcadlovým obrazem, tak je tento objekt chirální. V chemii, pokud je molekula chirální, tak obsahuje jedno nebo více center chiralit. V případě organických molekul je to většinou atom uhlíku nesoucí čtyři různé substituenty. Je častým jevem, že se chirální látky ve svém chirálním okolí chovají různým způsobem. Příkladem může být Thalidomid, lék, předepisovaný na ranní nevolnost u těhotných žen. Nicméně se ukázalo, že pouze *R* enantiomer je účinný vůči ranní nevolnosti, zatímco *S* enantiomer způsobuje vývojové poškození plodu<sup>1</sup>. Vývoj metod pro přípravu opticky čistých látek je tedy velmi důležitým tématem.

Připravit chirální látky jako čisté enantiomery lze různými způsoby. Jednou z možností je chirální resoluce (štěpení) směsi enantiomerů (racemátu). Tímto způsobem lze rozdělit například enantiomery kyseliny vinné, jelikož její isomery krystalizují z roztoku s rozdílnou symetrií krystalů. Nevýhodou při resoluci krystalizací však je, že pouze malé procento látek krystalizuje v opticky čisté formě<sup>2</sup>. Další možností je použití chirálního, opticky čistého, derivatizačního činidla, které vytvoří s racemátem pár diastereoizomerů. Tyto izomery je následně možné rozdělit na základě odlišných fyzikálních vlastností. V průmyslu je separace racemátu nejrozšířenější metodou pro získání enantiomerně čistých látek. Dále se dá využít převedení levného a dostupného enantiomerně čistého výchozího materiálu, např. aminokyseliny na žádaný produkt viz *enantiospecifická syntéza*.

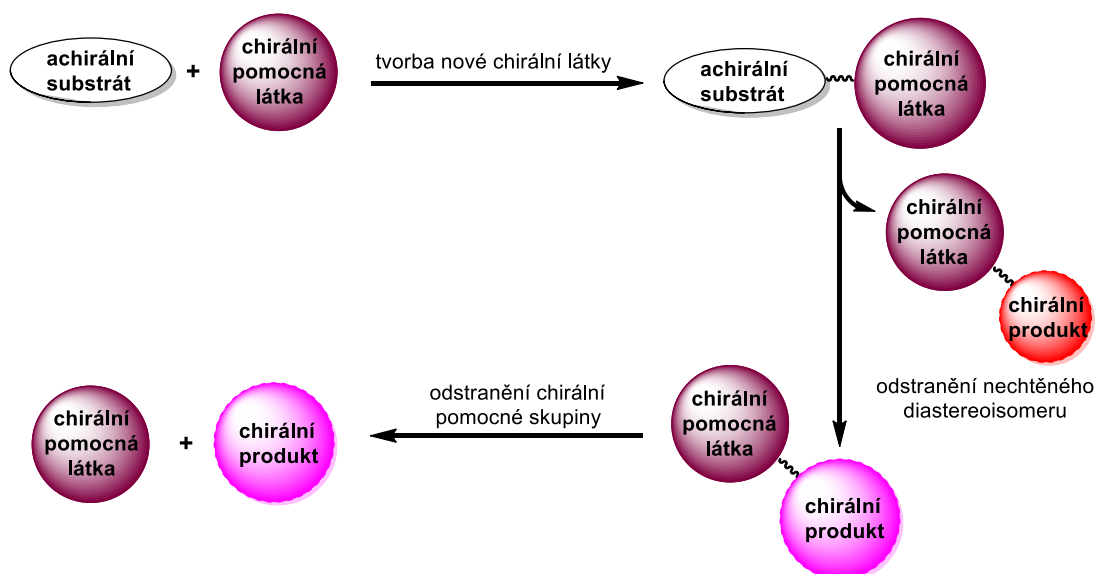
Při asymetrické syntéze dochází k přeměně achirálních výchozích látek na chirální produkty v chirálním prostředí. Jelikož došlo v této oblasti k velkému pokroku, je v současné době mnoho metod pro přípravu širokého spektra enantiomerně obohacených sloučenin<sup>2</sup>.

Kombinací substrátu a činidla vzniká při asymetrické syntéze diastereoemerní nebo chirální přechodný stav. Jeden ze dvou reaktantů musí obsahovat chirální prvek, aby mohl vložit tento prvek asymetrie do reakčního místa. Nejčastěji je prvek asymetrie vytvořen přeměnou trigonálního uhlíku na tetraedrální v místě funkční skupiny<sup>2</sup>.

Metody asymetrické syntézy můžeme rozdělit do čtyř základních skupin<sup>3</sup>. První z nich je *enantiospecifická syntéza* tzv.: „chiral pool“. Při této metodě se vychází z enantiomerně čisté výchozí látky a využívá se při ní stereospecifických reakcí. Pokud máme snadno dostupné, levné, opticky čisté výchozí látky, tak je tato metoda vhodnou volbou. Nevýhodou je často dlouhá syntéza a také to, že mnohdy není dostupný vhodný výchozí materiál.

### 1.1.1 Metoda pomocné chirální látky

V tomto případě achirální substrát reaguje s chirální pomocnou látkou, se kterou vytvoří novou chirální látku. V dalším kroku proběhne stereoselektivní reakce, při níž dojde ke vzniku chtěného stereoisomeru. Poté už stačí pouze odštěpit chirální pomocnou látku od námi žádaného produktu. Hlavní nevýhodou této metody je to, že přidává dva další reakční kroky do celkové syntézy kýžené látky. Dále je nutné mít substrát upravený tak, aby obsahoval místo, kam se bude moci chirální pomocná látka navázat.



**Schéma 1:** Znázornění metody pomocné chirální látky.

### 1.1.2 Metoda chirálního reagentu

Při této metodě je stereochemie od počátku ovlivněna reagentem. Metoda je založena na reakci achirálního substrátu a chirálního činidla. Spolu tyto látky vytvoří chirální komplex a následně dojde k reakci, která poskytne chirální produkt. Tato metoda nevyžaduje další kroky navíc, jako například metoda chirální pomocné látky. Další výhodou je, že tato metoda může být mnohem šetrnější než metoda chirálního pomocného činidla, jelikož zde není nutnost závěrečného odstranění pomocné skupiny. Chirální reagenty však mohou být nákladné, což je nevýhodné vzhledem k tomu, že je třeba použít stechiometrické množství chirálního činidla.

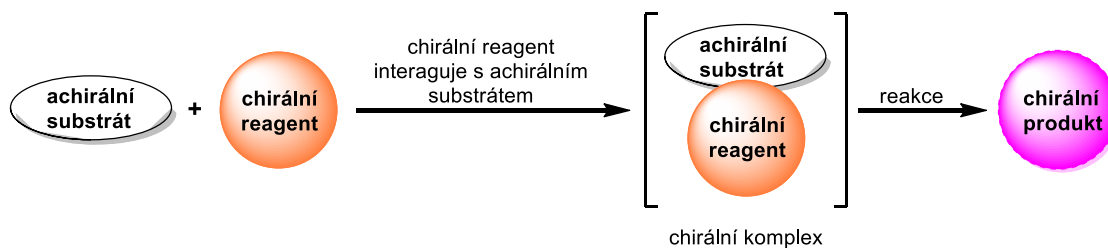
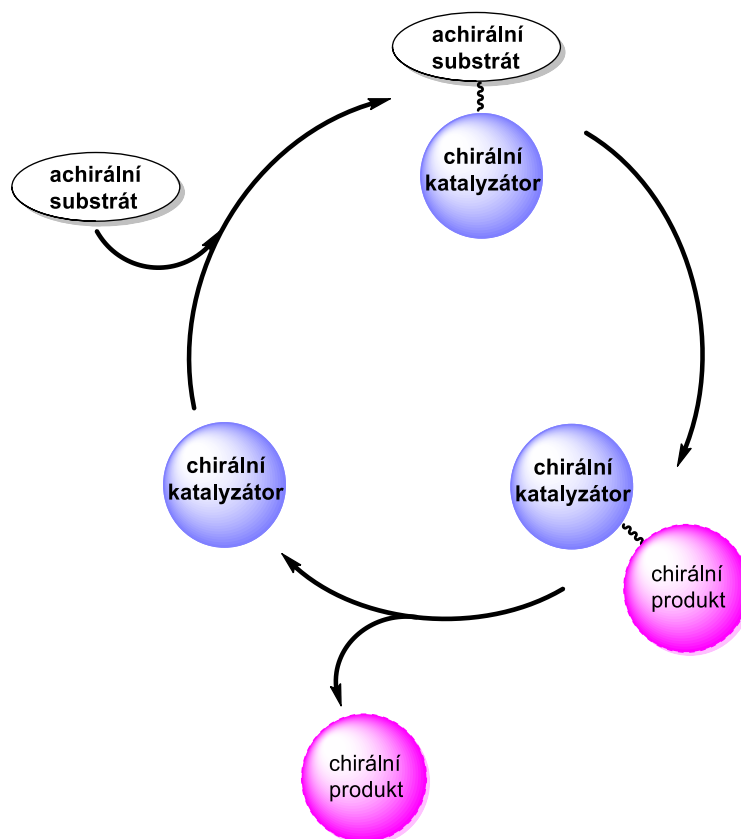


Schéma 2: Znárodnění metody chirálního reagentu.

### 1.1.3 Chirální katalýza

Jednou z metod asymetrické syntézy je asymetrická katalýza, kdy se používá malé množství katalyzátoru, většinou v jednotkách procent. Tento malý přídavek katalyzátoru ovlivní průběh reakce z pohledu stereochemie ve prospěch žádaného enantiomerně obohaceného produktu. Mimo to, použití katalyzátoru často usnadní izolaci produktu, jelikož je zde méně nežádoucích produktů reakce, které bychom museli následně oddělovat z reakční směsi <sup>4</sup>. Tento typ asymetrické syntézy je nejvyužívanější.

Katalyzátory používané při enantioselektivní syntéze můžeme rozdělit do tří hlavních skupin. Na organokatalyzátory, enzymy a komplexy přechodných kovů.



**Schéma 3:** Znázornění metody chirální katalýzy.

## 1.2 Organokatalýza

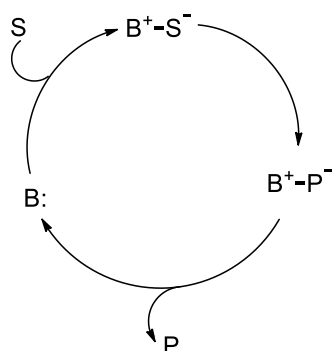
Organokatalyzátory jsou katalyzátory tvořené hlavně z uhlíku, dusíku, síry, fosforu a vodíku. Na rozdíl od organických ligandů používaných při katalýze komplexy přechodných kovů, katalytické centrum organokatalyzátorů se nachází hlavně na lehkých nízkomolekulárních organických molekulách a nikoliv na přechodných kovech<sup>5</sup>.

Organokatalýza nabízí mnohé výhody, jak pro využití ve výzkumu, tak i v průmyslu. Tyto výhody jsou zejména v tom, že organokatalýza nabízí levné a nenáročné reakce. Reakce, které nejsou citlivé na vlhkost a přítomnost vzduchu. Malé organické molekuly používané při organokatalýze mohou být často odvozeny od přírodně dostupných a nenákladných substrátů. Tyto katalyzátory a procesy s nimi spojené jsou tedy i šetrné k životnímu prostředí. Při reakcích ve velkých množstvích v průmyslu, je zajímavá hlavně možnost, že při použití těchto katalyzátorů se sníží

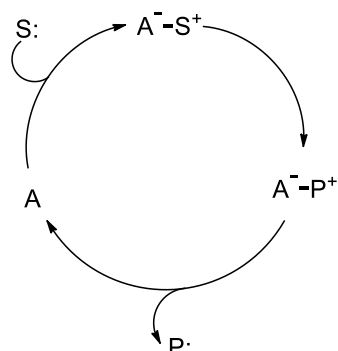
množství produkovaných nečistot, které vznikají při použití mnohdy toxických katalyzátorů přechodných kovů. Odstranění těchto nečistot bývá často velmi nákladné<sup>6</sup>.

Funkcí organokatalyzátorů je odstranění nebo dodání elektronů z/do reakce nebo přechodného stavu. Z tohoto důvodu můžeme rozdělit katalýzu u většiny organokatalyzátorů na: katalýzu Brønstedovými kyselinami, bázemi a katalýzu Lewisovými kyselinami, bázemi<sup>7</sup>. Mechanismy pro jednotlivé druhy katalýzy jsou zjednodušeně vyobrazeny (schéma 4).

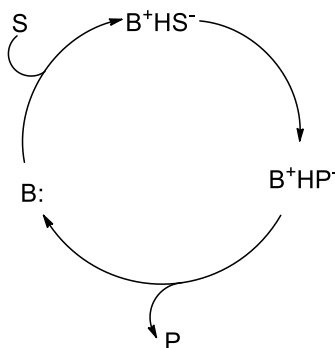
Katalýza Lewisovou bází je založena na nukleofilní adici Lewisovy báze (B:) na substrát (S), takto vzniklý komplex reaguje a vzniká produkt (P) a katalyzátor, který je připravený pro další cyklus. Pokud je katalyzátorem Lewisova kyselina (A), tak aktivuje nukleofilní substrát (S:) a dále cyklus probíhá stejným způsobem, jako v případě použití Lewisovy báze. Při katalytických cyklech za použití Brønstedových bází či kyselin, je katalytický cyklus iniciován parciální protonací či deprotonací substrátu<sup>8</sup>.



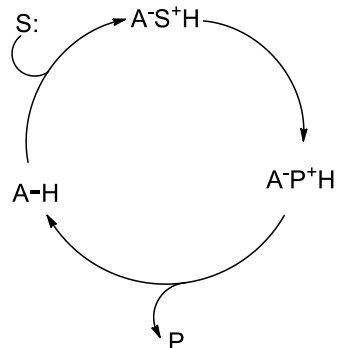
Katalýza Lewisovou bází



Katalýza Lewisovou kyselinou



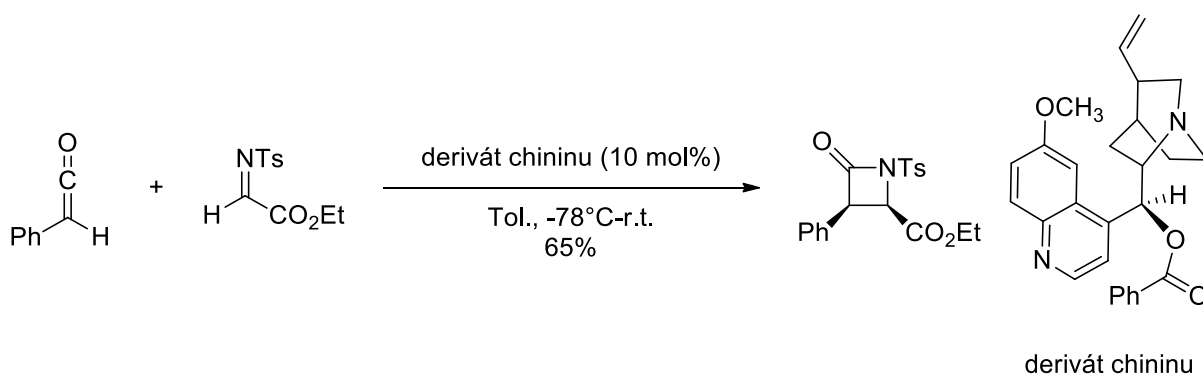
Katalýza Brønstedovou bází



Katalýza Brønstedovou kyselinou

**Schéma 4:** Schémata jednotlivých typů organokatalýzy.

Jako příklad organokatalytické reakce, spadající do katalýzy Lewisovou bazí je zde uvedena 1-ammonium-enolátová katalýza<sup>9</sup>. V případě ammonium enolátové katalýzy, reaguje keten s nukleofilním aminovým katalyzátorem za vzniku ammonium enolátového meziprojektu. Tento intermediát nadále může reagovat s elektrofilu např. aldehydy, iminy, keteny. Touto reakcí vznikají laktony nebo laktamy. Chinolinové alkaloidy jsou typické chirální katalyzátory pro tyto reakce.



**Schéma 5:** Příklad 1-ammonium enolátové katalýzy.

### 1.3 Enzymová katalýza

Enzymy jsou makromolekulární biochemické katalyzátory. Reakce katalyzují tím, že snižují aktivační energii reakce a tím jí urychlují. Téměř všechny metabolické procesy v buňkách potřebují enzymy. Pro živé organismy je nezbytně nutné, aby jejich metabolické procesy probíhaly s dostatečnou efektivitou a rychlostí, z tohoto důvodu musí být enzymy vysoce účinnými katalyzátory. Pro chemii, je enzymatická katalýza velkou výzvou právě z důvodu její vysoké účinnosti.

Enzymy však bohužel nemohou katalyzovat tak širokou škálu reakcí, jakou poskytuje katalýza přechodnými kovy, což je nezbytné například při syntéze komplexních přírodních látek<sup>10</sup>. Enzymy jsou v tomto ohledu omezené na hlavní enzymové typy: oxidoreduktázy, transferázy, ligázy, lyázy, hydrolázy a izomerázy. Na počátku využití enzymů v oblasti organické chemie trpěla tato oblast následujícími omezeními: omezenou tolerancí k substrátu, nedostatečnou stereoselektivitou, inhibicí produktem nebo přílišnou nestabilitou enzymu. Zprvu byl hlavně kladen důraz na to, aby se zvýšila stabilita enzymu<sup>11</sup>. Krátce po tom se výzkumníci začali zabývat rozvojem jiné katalytické vlastnosti a to enantioselektivitou.

Příkladem enantioselektivní reakce katalyzované enzymem je enantioselektivní sulfoxidace katalyzovaná enantioselektivním mutantem cyklohexanon monooxygenázy CHMO Phe432Ser<sup>12</sup>, za využití kyslíku jako oxidantu (schéma 6).

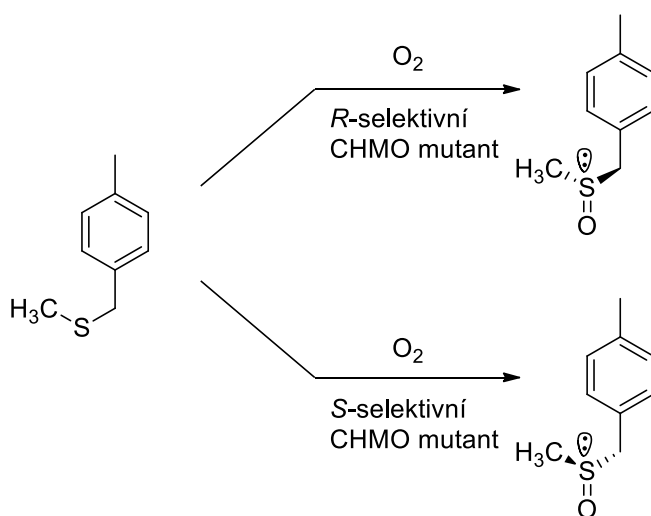


Schéma 6: Příklad enzymové katalýzy.

## 1.4 Katalýza komplexy přechodných kovů

Přechodný prvek je podle definice takový prvek, jehož atomy alespoň v jednom ze svých reálných oxidačních stavů (včetně oxidačního stavu 0) vykazují neúplné obsazení orbitalů d nebo f valenční sféry. Za neúplné obsazení můžeme považovat přítomnost jednoho až devíti elektronů na orbitalech d a jednoho až třinácti elektronů na orbitalech f<sup>13</sup>. Katalýza přechodnými kovy se stala jednou z nejvíce studovaných oblastí homogenní katalýzy. Při této katalýze se využívá d orbitalů kovů v tom smyslu, že tyto katalyzátory aktivují substráty a urychlují reakce koordinací, výměnou ligandů, inzerce, eliminací atd. Tento celý proces vede k tvorbě nových C-C a C-H vazeb. Vlastnosti katalyzátorů přechodných kovů mohou být upraveny modifikací jejich ligandů<sup>14</sup>. Významnými procesy katalyzovanými komplexy přechodných kovů jsou například asymetrické hydrogenace, při kterých se využívá Rh<sup>15</sup>, Ru<sup>16</sup> nebo Ir katalyzátorů nesoucích ligandy obsahující dusík a fosfor. Katalyzátor tvořený komplexem Ti a ligandem kyseliny vinné byl použit při první asymetrické epoxidaci, Sharplesově asymetrické epoxidaci<sup>17</sup>. Asymetrickou dihydroxylaci je možné provádět katalyzátorem tvořeného na bázi Os spolu s deriváty chininu, jako ligandy, tato reakce poskytla cestu pro přípravu postranního řetězce důležité protirakovinné látky taxolu<sup>18</sup> (schéma 7). Dále je možné zmínit Pd katalyzované cross-couplingové reakce mezi elektrofilu a nukleofily. Jako poslední je třeba zmínit metatetické reakce katalyzované komplexy Ru a Mo.

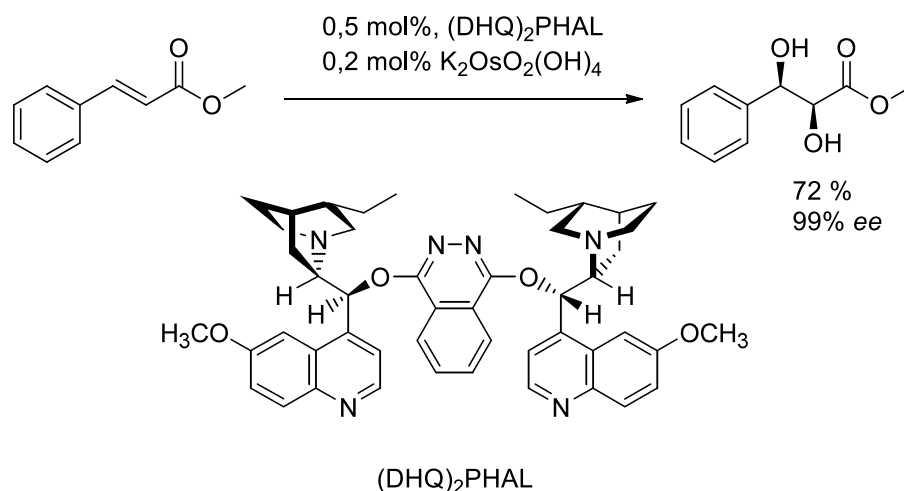


Schéma 7: Asymetrická dihydroxylace.



## 1.5 Tvorba alkenů

Kromě základních reakcí, jako dehydratace alkoholů nebo dehydrogenace halogenalkanů<sup>19</sup> je možné rozdělit metody přípravy alkenů do tří kategorií, na eliminace, tvorbu dvojné vazby reduktivními reakcemi a olefinační reakce. Do eliminačních reakcí patří Hofmannova eliminace a Copeho eliminace. Mezi reduktivní tvorbu alkenů patří například Shapirova a Bamford-Stevensova reakce. Z alkinů lze připravit alkeny hydrogenací za použití katalyzátorů přechodných kovů. Olefinační reakce zahrnují například Wittigovu, Ramberg-Bäcklundovu, Petersonovu reakci, Julia-Lythgoe olefinaci, Knoevanagelovu kondenzaci, Tebbeho olefinaci a též metatetické reakce.

### 1.5.1 Metateze

Základní objev z oblasti metatezí učinil chemik Karl Ziegler, svými katalyzátory ze solí přechodných kovů a alkylačními činidly z hlavní skupiny, které tvořil *in situ*. Tímto způsobem byl schopen podporovat polymerizaci olefinů za šetrných reakčních podmínek. Tento objev měl velký dopad jak na oblast chemického výzkumu, tak i průmyslu<sup>20</sup>. U některých katalyzátorů bylo zjištěno, že nevedou pouze k polymerizaci olefinů, ale také zde probíhal jiný proces. Tímto procesem byla vzájemná alkylidenová výměna alkenů<sup>21</sup>, kterou dnes nazýváme metatezí alkenů (schéma 8).

První generace těchto katalyzátorů s sebou nesla jisté nevýhody. Těmito nevýhodami byla hlavně nízká kompatibilita s polárními funkčními skupinami z důvodu, že tyto funkční skupiny měly charakter silných Lewisových kyselin. Z tohoto důvodu měly katalyzátory tohoto typu omezené využití pouze pro přípravu nefunkcionalizovaných polymerů<sup>22</sup>.

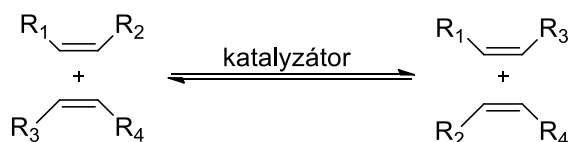
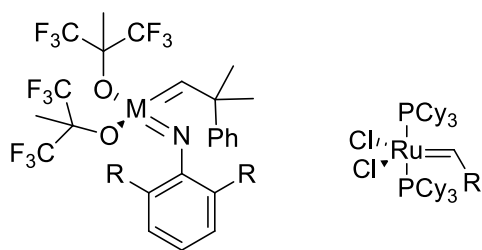


Schéma 8: Metateze alkenů.

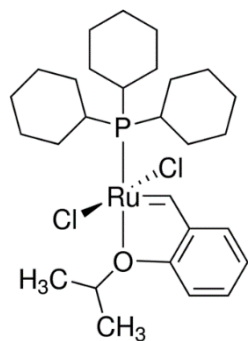
Toto omezení pro metateze se změnilo až při pokroku v oblasti organokovové chemie, kdy byly objeveny alkyldenové komplexy kovů<sup>23</sup>. Tyto komplexy poskytly odrazový můstek pro vývoj stabilních a k funkčním skupinám tolerantních katalyzátorů. Nejznámějšími a nejuniverzálnějšími katalyzátory jsou rutheniové katalyzátory vyvinuté Grubbsem a kol.<sup>24</sup> (obrázek 1) Dále pak katalyzátory na bázi wolfram nebo molybden-alkyldenových komplexů připravené Schrockem a kol.<sup>25</sup> (obrázek 1).

Hoveyda-Grubbsovy katalyzátory obsahují benzyldenové ligandy, které mají chelatuující *ortho*-isopropoxylovou skupinu na benzenovém jádře. Tato skupina je někdy nazývána jako Hoveydův chelát. Chelatuující atom kyslíku nahrazuje fosfinový ligand v původním Grubbsově katalyzátoru. Příprava Hoveyda-Grubbs katalyzátoru první generace byla poprvé publikována v roce 1999 skupinou Hoveyda<sup>26</sup>. Druhá generace katalyzátoru je typická tím, že je u ní fosfinový ligand nahrazen *N*-heterocyklickým karbenem. Tento katalyzátor se vyznačuje vyšší aktivitou a stabilitou vůči vzduchu a vlhkosti. Katalyzátor Hoveyda-Grubbs druhé generace byl publikován v téměř stejnou dobu výzkumnými skupinami Blechter a Hoveyda<sup>27</sup>.

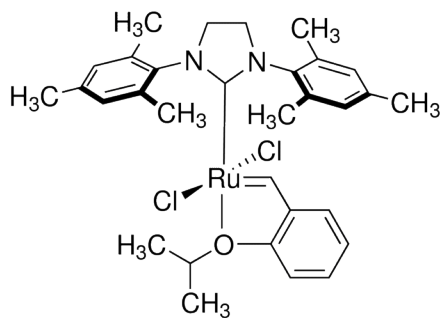


(M= Mo, W)

**Obrázek 1:** Rutheniové katalyzátory vytvořené Grubbsem a molybdenové vytvořené Schrockem.



Hoveyda-Grubbs katalyzátor první generace.

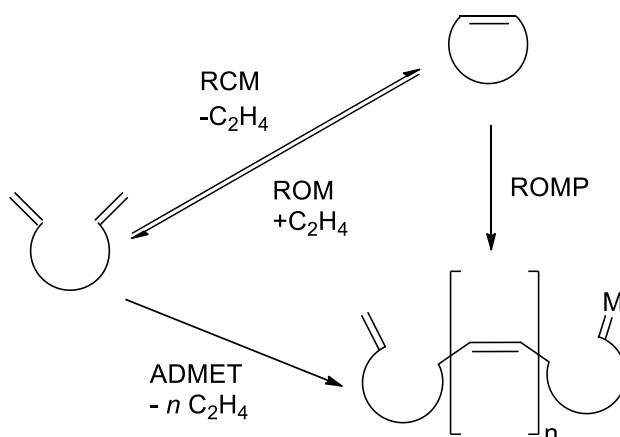


Hoveyda-Grubbs katalyzátor druhé generace.

## 1.6 Základní typy metathesí a jejich mechanismy

Chauvinův mechanismus<sup>28</sup> je obecně uznávaným mechanismem metatetických reakcí.

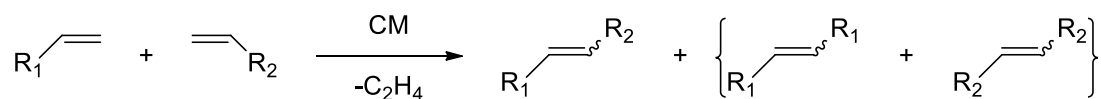
Skládá se ze sekvence [2+2] cykloadičních a cykloreverzních reakcí alkenů, komplexů karbenů a kovů a intermediátů metalacyklobutanů (schéma 11). Pro preparativní využití metatetických reakcí je nezbytné posunout rovnováhu směsi olefinů ve prospěch požadovaného produktu. Toto posunutí rovnováhy je nezbytné z toho důvodu, jelikož všechny kroky metatetického procesu jsou kroky reverzibilními a tedy výsledná reakční směs je rovnovážnou směsí olefinů. Hlavní cest, jak tohoto dosáhnout jsou znázorněny ve schématech 9 a 10<sup>22</sup>.



**Schéma 9:** Základní typy metatetických reakcí: RCM=ring-closing metathesis (metateze při níž dochází k uzavírání kruhu); ROM = ring opening metathesis (metateze při níž dochází k otevírání kruhu); ROMP = ring-opening metathesis polymerization (metateze při níž dochází k polymeraci otevřením kruhu); ADMET = acyclic diene metathesis polymerization (metateze acyklických dienů při níž dochází k polymeraci)

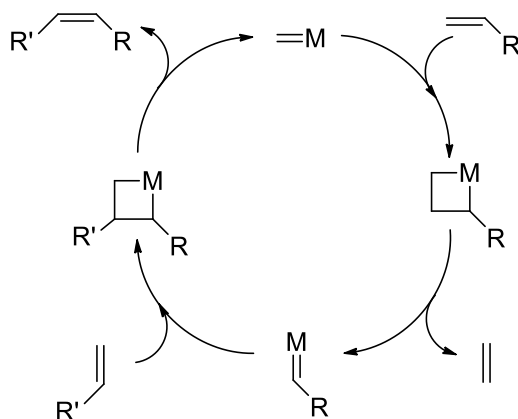
Jelikož metatetické reakce obsahují reverzibilní kroky, tak kinetické a termodynamické faktory ovlivňují selektivitu reakce. Příkladem může být RCM, kdy je tato reakce řízena entropickým faktorem<sup>29</sup>. RCM v tomto případě dělí jednu molekulu substrátu na dva

produkty. Pokud jeden z nich je těkavý (ethen, propen atd.), tak se v reakční směsi hromadí námi žádaný cykloalken.



**Schéma 10:** Znázornění zkřížené metateze

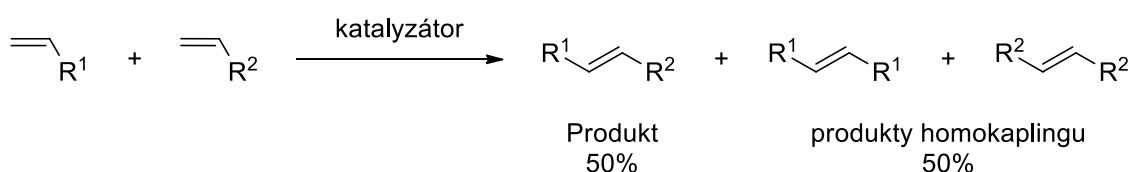
Ve schématu č. 11 je zobrazen Chauvinův mechanismus pro zkříženou metatezi dvou rozdílných olefinů. V možné reakční cestě začíná metateze metalalkylidenu s terminálním olefinem. Tento krok poskytuje metalacyklobutan, který po své fragmentaci poskytuje ethylen a metalalkyliden. Následně tento alkyliden regioselektivně a stereoselektivně reaguje s druhým terminálním olefinem, čímž vzniká metalacyklus, který po své fragmentaci poskytuje disubstituovaný produkt a metalalkyliden.



**Schéma 11:** Chauvinův mechanismus

### 1.6.1 Zkřížené metathese

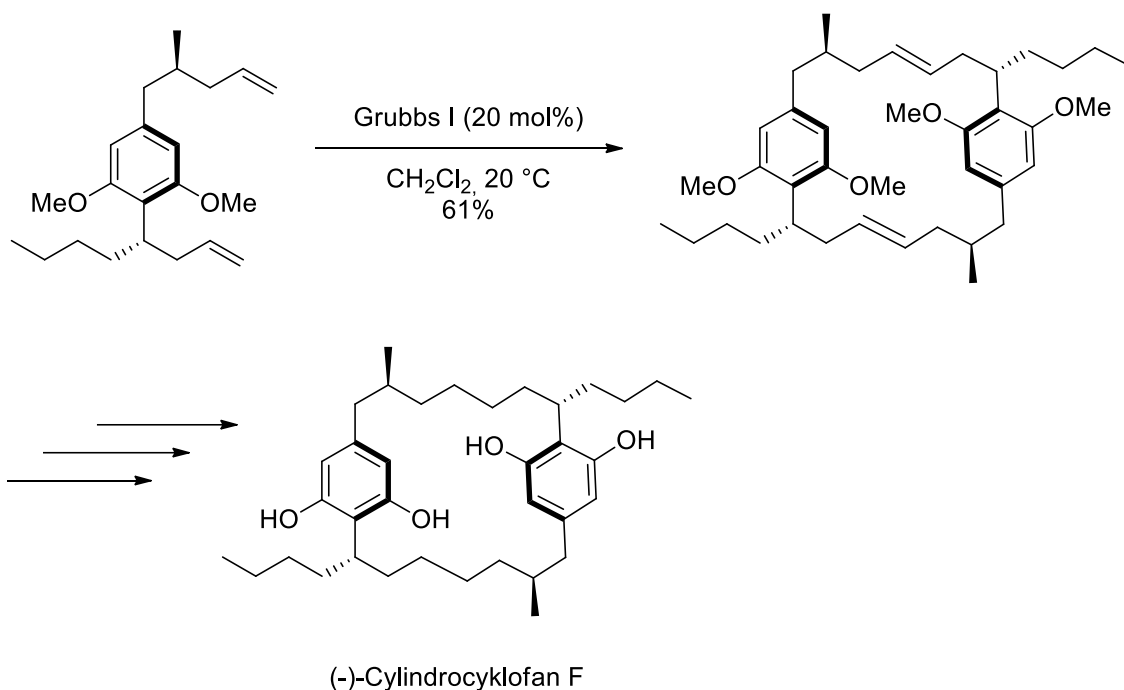
Jak může být zřejmé na mechanismu zkřížené metathese výše, během reakce dochází k redistribuci alkenových vazeb. Mohou zde vznikat různé alkyldenové intermediáty a metathese se může ubírat různými cestami. Tento jev je překážkou při předpovídání, jak určitý katalyzátor ovlivní schopnost různých alkenů účastnit se selektivní zkřížené metathese<sup>30</sup>. Konkrétní příklad je uveden ve schématu 12 níže, kde je zobrazeno, že za předpokladu plné konverze bude maximální výtěžek statisticky pouze 50% a zbytek budou produkty homokaplingu.



**Schéma 12:** Příklad homokaplingu při zkřížené metatezi.

Dalším problémem, který může nastat, je stereoselektivita u výsledného produktu. Termodynamicky je preferováno *trans* uspořádání na dvojné vazbě, nicméně se může stát, že reakcí bude získána směs *E/Z*-izomerů. Tento jev se může objevit, pokud je rozdíl energií mezi *E/Z*-izomery malý. Grubbs a kolegové rozdělili olefiny do několika kategorií<sup>31</sup>. První kategorie zahrnuje olefiny, které rychle přecházejí v produkt homodimerizace. Patří sem například: terminální alkeny, allyl silany, allyl halogenidy, styreny, allyl ethery. Do druhé kategorie spadají olefiny, které podléhají homodimerizaci pomalu a tyto homodimery jsou částečně spotřebovávány v následujícím procesu zkřížené metathese. Do této kategorie patří například: styreny s objemným substituentem v *ortho* poloze, allyl stannany, akryláty, vinyl ketony, sekundární allylové alkoholy. Olefiny třetí kategorie jsou typické tím, že nepodléhají dimerizaci. Jsou to například: terciální allylové aminy, vinyl sulfony, 1,1-disubstituované alkeny, chráněné terciální allylové alkoholy a vinyl siloxany. Poslední, čtvrtou kategorií, jsou alkeny, které při zkřížených metatezích nepodléhají reakci. Těmito olefiny jsou: vinyl nitroolefiny, alkeny obsahující kvarterní allylový uhlík, perfluorované olefiny.

Když spolu reagují dva identické terminální olefiny, tak se problém se selektivitou neobjevuje a transformace probíhá v dobrých výtěžcích. Využití takové (self metathese) bylo použito při přípravě (-)-cylindrocyclofanu  $F^{32}$  (schéma 13).



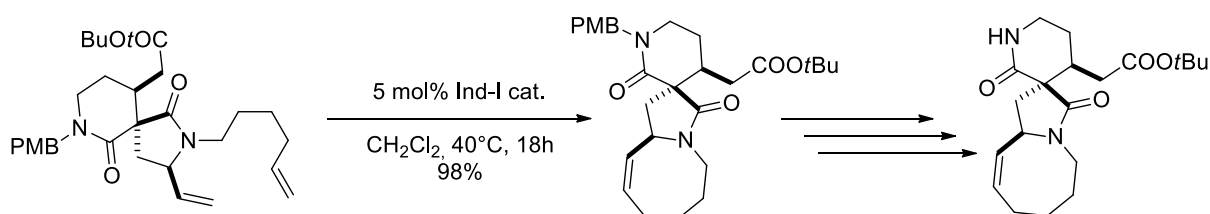
**Schéma 13:** Příprava (-)-cylindrocyclofanu F

Pro elektronicky deaktivované a stericky bráněné olefiny jsou bariéry aktivační energie vysoké, což způsobuje nízké výtěžky u metatetických reakcí. Zvýšením množství jednoho olefinu ve zkřížené metatezi potlačíme tvorbu homodimeru druhého alkenu. Pokud chceme dosáhnout selektivní zkřížené metathese, tak můžeme variovat stechiometrické poměry reagujících olefinů. Pečlivým výběrem spárovaných alkenů také můžeme dosáhnout zvýšené selektivity<sup>30</sup>.

### 1.6.2 Kruh zavírající metathese (Ring closing metathesis=RCM)

Při této metatetické transformaci dochází k intramolekulární reakci, která poskytuje cykloalken a těkavý alken. V tomto případě vznikají z jednoho dienového substrátu dva olefiny, z nichž jeden je těkavý a reakci opouští. Z toho důvodu je tato transformace entropicky upřednostňována. Kruh zavírající metathese je obrácenou reakcí k metatezi kruh otevírající. Jelikož oba procesy jsou v rovnováze, je nutné pro kruh zavírající metatezi provádět experimenty v nízkém zředění. V tomto nízkém naředění proces směřuje spíše k intramolekulárnímu než intermolekulárnímu průběhu<sup>30</sup>. Dalším důležitým faktorem je velikost kruhu u výsledného produktu, u menších kruhů, které jsou více pnuté, dochází ke sníženému výtěžku. Tento snížený výtěžek je důsledkem toho, že zde proběhne konkurenční proces: polymerizace kruh otvírající metathesí. Tento typ metateze je nevíce využíván pro

tvorbu cyklopentenů, které mají di- a trisubstituované dvojné vazby. RCM dle literatury probíhá nejrychleji pro pěti až sedmičlené kruhy, kdy v těchto případech jsou výhodné entalpické a entropické faktory<sup>33</sup>. Fürstner a kol. našli syntetickou cestu k tricyklickému skeletu alkaloidu nakadomarinu A<sup>34</sup>.



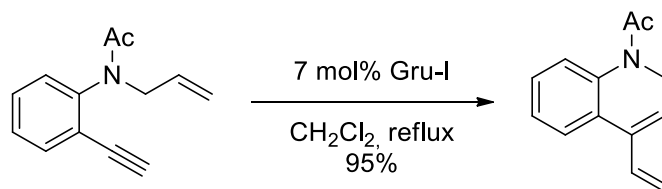
**Schéma 14:** Syntéza nakadomarinu

### 1.6.3 En-Yn metateze

Tento typ metatezí se objevuje při reakci alkenů a alkyňů, kde tato reakce poskytuje 1,3-dien jakožto produkt. Hnací silou této transformace je tvorba termodynamicky stabilního konjugovaného dienu. Pro tento typ metateze jsou diskutovány dva typy mechanismů, zatím ani jeden z nich však nebyl dokázán. Prvním z nich je popsán jako „ene-then-yne“ (en-poté-yn). Prvním krokem v tomto mechanismu je reakce alkenové funkční skupiny s rutheniovým katalyzátorem. Následuje cykloadiční a cykloreverzní reakce, která nám poskytne produkt. Tento mechanismus je podpořen spektroskopickými daty<sup>35</sup>. U makrocyclických systémů mohou probíhat dva módy regiochemické adice. *Exo*-zavírání je preferované pro kruhy do deseti členů a *endo*-cyklizace je preferovaná pro kruhy s dvanácti a více členy<sup>30</sup>.

Druhá varianta mechanismu je známa po názvem „yne-then-ene“ (yn-poté-en) a začíná alkylidenační terminální trojnou vazbou. Tímto mechanismem mohou vznikat dva typy cyklických produktů. První z nich má *exo* methylenovou skupinu a ten druhý vinylový substituent. Výběr katalyzátoru v tomto případě výrazně ovlivňuje, jaký produkt bude tímto mechanismem získán<sup>36</sup>.

V posledních letech se zvyšuje využívání intramolekulární verze en-yn metateze v totálních syntézách bioaktivních látek. Příkladem může být syntéza skeletu podobného estradiolu<sup>37</sup> (schéma 15).

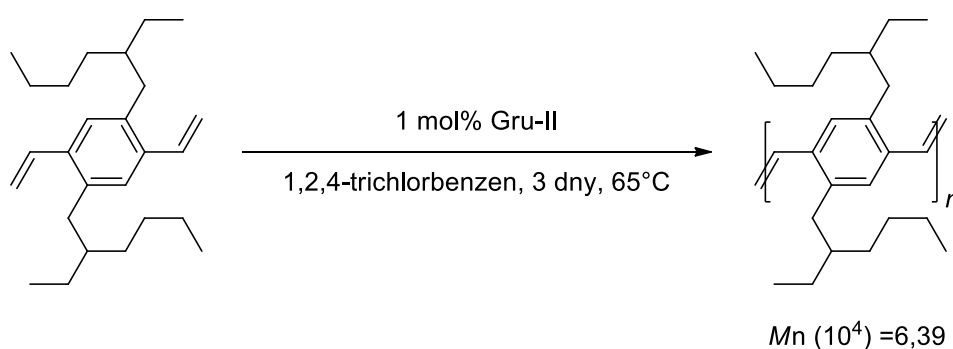


**Schéma 15:** Syntéza skeletu podobného estradiolu.

Tato metoda může být také využita pro přípravu derivátů  $\beta$ -laktamů, kdy se používá anulativní RCM en-ynů k získání látek s bicyklickým  $\beta$ -laktamovým skeletem<sup>38</sup>. Intramolekulární en-yn metateze však není omezena pouze na kruhy, které obsahují běžné prvky jako kyslík, dusík. Intramolekulární en-yn metateze je syntetická cesta, díky níž jde získat široké spektrum látek, jako třeba cyklické siloxany<sup>39</sup> či heterocykly obsahující sulfon<sup>40</sup>.

#### 1.6.4 Polymerace metathesí acyklických dienů (acyclic diene metathesis polymerization-ADMET)

Tento typ metateze se projevil jako velmi užitečný při přípravě různých typů polyethylenů s nízkou a vysokou hustotou. Také je možno touto metodou připravit více sofistikované sloučeniny, jako vysoce rozvětvené<sup>41</sup> či kapalně krystalické polymery<sup>42</sup>, které by bylo obtížné připravit jinou cestou. Při reversibilní reakci dochází k uvolňování ethylenu, což je hnací silou reakce. Pro posunutí rovnováhy je ethylen obvykle odstraňován stálým průtokem inertního plynu. Příkladem významného trendu v polymerní vědě může být níže uvedené schéma (schéma 16), kde vzniká polymer, který je odbouratelný<sup>43</sup>.



**Schéma 16:** Syntéza odbouratelného polymeru.



### 1.6.5 Kruh otevírající metathese (Ring opening metathesis-ROM)

Zkřížená metateze otevírání kruhu (ring-opening cross metathesis-ROM) je sekvence metatetických procesů. Substráty pro tuto metathesi jsou etylen a vyšší alkeny. Jedna z mnoha aplikací je znázorněna níže (schéma 17) přípravy tetrahydropyranového skeletu.

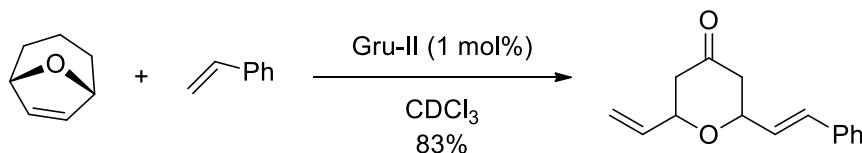


Schéma 17: Syntéza tetrahydropyranového skeletu.

### 1.6.6 Polymerace otevíráním kruhu (Ring opening metathesis polymerization-ROMP)

Je to proces řetězového růstu, katalyzovaný různými katalyzátory přechodných kovů, jehož výsledkem je polymerní materiál. V reakci jsou dvojné vazby rozštěpeny a následně obnoveny do architektury polymeru. Hnací silou této reakce je uvolnění kruhového pnutí v cyklickém monomeru. Pokud je tento monomer hodně pnutý, tak se tato reakce stává reakcí ireversibilní. Z toho důvodu jsou preferovány substráty s velikostí kruhu 3-8 členů. Koncentrace a teplota silně ovlivňují ROMP. Vysoká koncentrace monomerů upřednostňuje polymerizaci, ale při podmínkách, kdy je reakční prostředí méně koncentrované probíhá cyklizace. Díky zvýšené toleranci katalyzátorů na bázi ruthenia, je díky této metodě možná syntéza hustě funkcionalizovaných polymerů<sup>30</sup>.

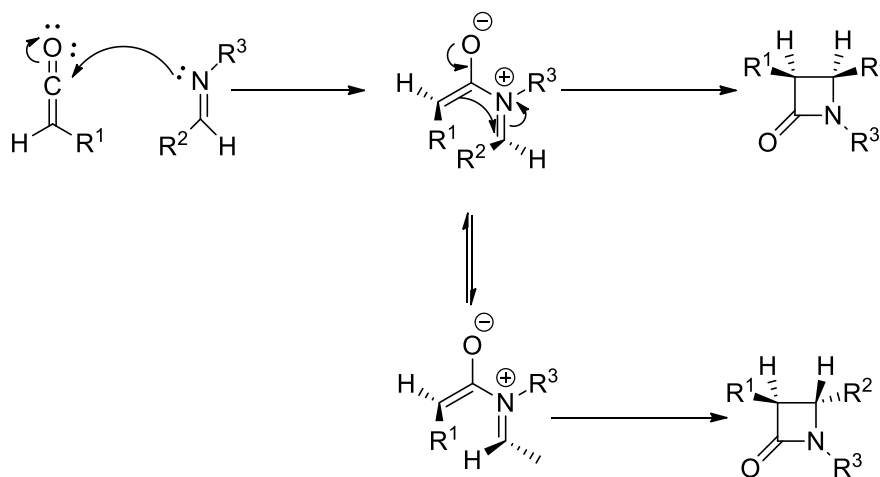
## 1.7 Laktamy

Laktamy jsou cyklické amidy, tento název vznikl spojením slova lakton, cyklického ketonu a názvu amid. Podle velikosti laktamového kruhu můžeme laktamy rozdělit do pěti skupin. Pokud je laktamový kruh tříčlenný, tak jej nazýváme  $\alpha$ -Laktamem. Laktamy s čtyřčlenným kruhem jsou  $\beta$ -Laktamy, pětičlenným  $\gamma$ -Laktamy, šestičlenným  $\delta$ -Laktamy a sedmičlenným  $\epsilon$ -Laktamy. Laktamy jsou jednou z nejznámějších tříd přírodních látek a to hlavně z důvodu, že laktamová skupina nabízí široké spektrum žádaných biologických vlastností. Nejvýznamnější využití laktamů se nachází ve farmaceutickém průmyslu a to zejména  $\beta$ -Laktamů<sup>44</sup>.

## 1.7.1 $\beta$ -Laktamy

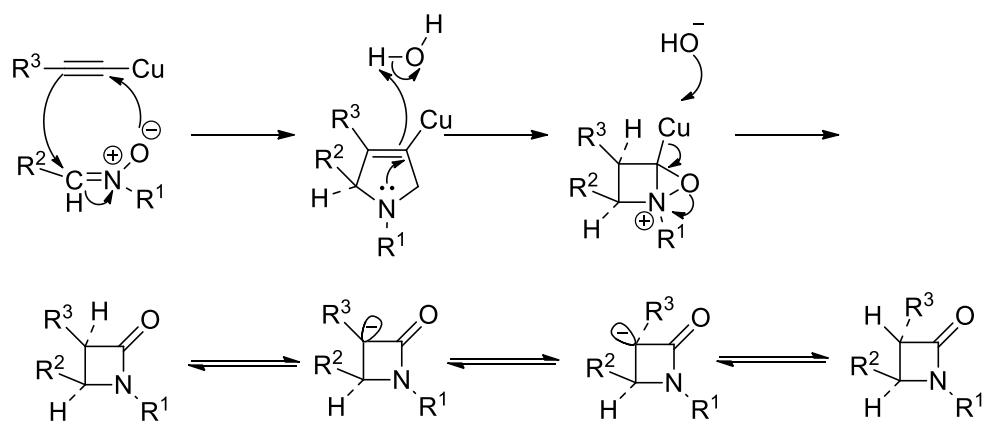
### 1.7.1.1 Příprava $\beta$ -laktamů

Jednou možností, jak připravit  $\beta$ -laktamy je Staudingerova syntéza. Jedná se o [2+2] cykloadici iminů na keteny. V prvním kroku této syntézy se imin, jakožto nukleofil, naváže na keten. Následná cykloadice poskytne  $\beta$ -laktam. Stereoselektivita této reakce je výsledkem dvou konkurenčních reakčních cest. Těmito cestami jsou zavírání kruhu a izomerizace ve zwitteriontovém přechodném stavu. Uzavírání kruhu probíhá intramolekulární nukleofilní adicí enolátu na imin. Tento krok je ovlivněn elektronickými vlastnostmi substituentů na ketenu a iminu. Elektronodonorné substituenty na ketenu a elektronakceptorové substituenty na iminu podporují zavírání kruhu, kdy vzniká *cis*- $\beta$ -laktam. Pokud však jsou na ketenu elektronakceptorové substituenty a elektronodonorné substituenty na iminu, tak dochází k izomerizaci a následným uzavíráním kruhu vzniká *trans*- $\beta$ -laktam<sup>45</sup>(schéma 18).



**Schéma 18:** Mechanismus Staudingerovy syntézy.

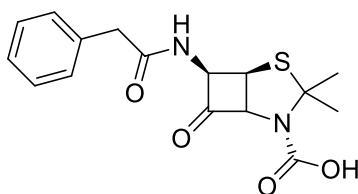
Kinugasova reakce je další možností, jak připravit  $\beta$ -laktamy. Tuto reakci publikovali Kinugasa a Hashimoto v roce 1972<sup>46</sup>, jedná se o „one pot“ reakci mezi terminálním acetylenem a nitronem v přítomnosti mědi(I) a báze. V této publikaci byla reakce prováděna v suchém pyridinu pod atmosférou dusíku. Následná hydrolýza poskytla  $\beta$ -laktamy ve výtěžcích (51-60%). Ding a Irwin<sup>47</sup> studovali Kinugasovu reakci a navrhli pro tuto reakci mechanismus (schéma 19). Tento mechanismus zahrnuje dva kroky: 1,3-dipolární cykloadici následovanou přesmykem a protonací enolátového přechodného stavu.



**Schéma 19:** Mechanismus Kinugasovy reakce

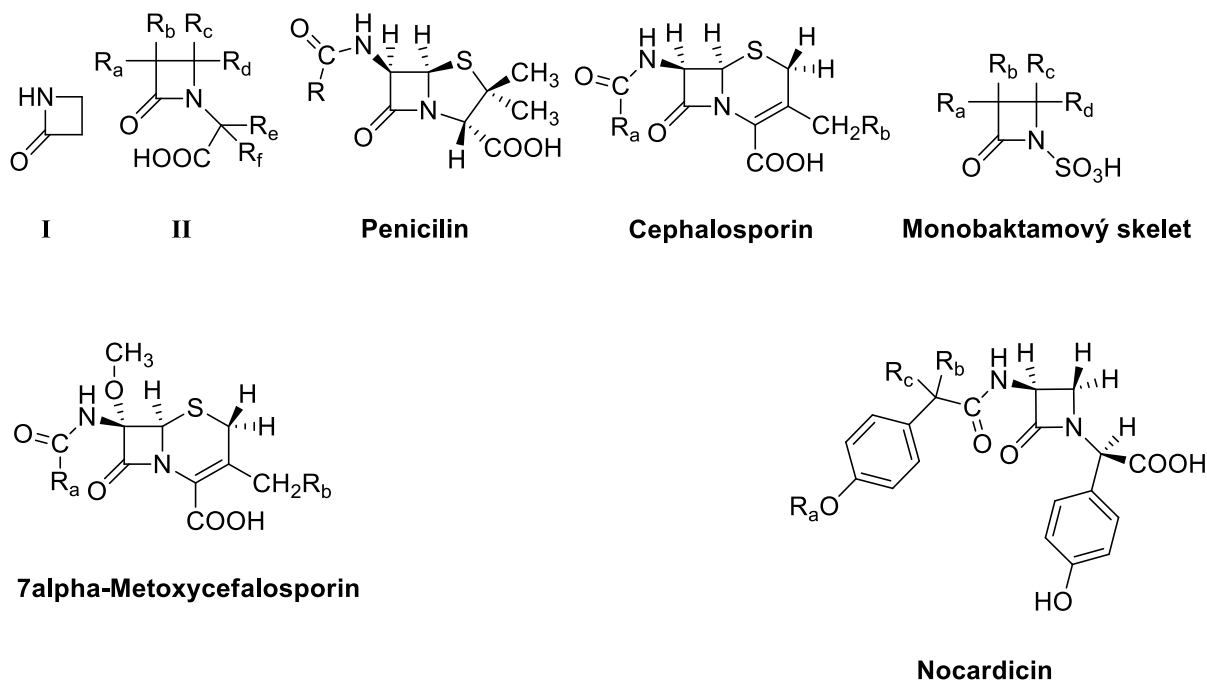
V roce 2015 byla publikována práce Lin Zhu a kol.<sup>48</sup>. V této práci byla provedena metoda přípravy  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -Laktamů za využití Umpolungové cyklizace propiolamidů za katalýzy  $\text{PPh}_3$ . Reakce byly prováděny se sérií 2-propiolamido acetátů a  $\alpha$ -propiolamido ketonů v ethanolu za refluxu v přítomnosti  $\text{PPh}_3$ . Výťažky se pohybovaly v rozmezí 35-95 %.

První  $\beta$ -laktam, penicillin G byl uveden do klinické praxe před padesáti lety<sup>49</sup> a od roku 1984 polovina všech peněz utracených za antibiotika patřila hlavně do skupiny  $\beta$ -laktamových antibiotik<sup>50</sup>. Dnes tato skupina léčiv stále obsahuje nejširě užívané přípravky a reprezentuje kolem poloviny všech antimikrobiálních léčiv<sup>51</sup>. Mnoho látek, které obsahují  $\beta$ -laktamový kruh (**I**) má antimikrobiální aktivitu. Tyto látky, které se přirozeně objevují v přírodě jsou substituovány, jak je naznačeno (**II**). Další třída přirozeně se vyskytujících  $\beta$ -laktamových antibiotik se nazývá monobaktamy. Antibiotická činnost těchto látek je způsobena jejich schopností inhibovat syntézu buněčné stěny bakterií. Níže jsou vyobrazeny některé z biologicky účinných  $\beta$ -laktamů, penicillin, cefalosporin, 7 $\alpha$ -metoxycefalosporin a nokardicin.

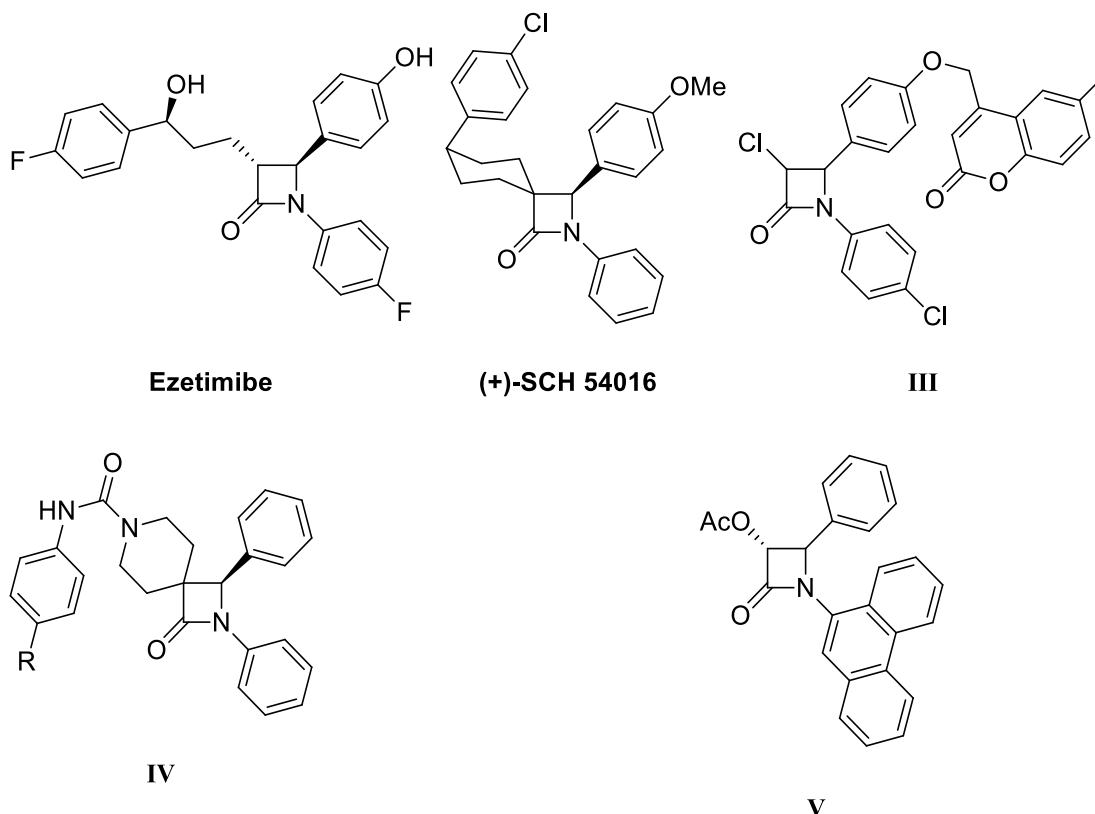


**Penicilin G**

Rozšíření a vznik resistance na antibiotika byl vždy spojen s jejich klinickým užitím. Posledních dvacet let se však lékaři setkávají se znepokojující situací, která s sebou nese zvýšenou úmrtnost ve společnosti či v nemocnicích z důvodu bakteriálních infekcí. Rozšíření užívání  $\beta$ -laktamových antibiotik je zapříčiněno tím, že jsou efektivní a bezpečná, nicméně vznik nových, více agresivních  $\beta$ -laktamáz u bakterií nutí lékaře se uchýlovat k užití léků s nižším terapeutickým rozsahem, jako jsou polymyxiny a tigecykliny. Téměř všechny nově vyvinutá  $\beta$ -laktamová antibiotika jsou studovány v kombinaci s inhibitory  $\beta$ -laktamáz. A to z toho důvodu, protože si bakterie vyvinuly  $\beta$ -laktamázy, které hydrolyzují všechny třídy  $\beta$ -laktamových antibiotik včetně karbapenamů<sup>52</sup>.



Další skupinou látek reprezentující širokou škálu biologicky aktivních látek jsou 1,4-diaryl substituované  $\beta$ -laktamy. Jedná se ať už o absorpční inhibici cholesterolu (Ezetimibe, (+)-SCH 54016), látky s antimykotickou aktivitou (**III**), látky snižující bolest (**IV**) nebo látky s protinádorovým účinkem (**V**)<sup>53</sup>.

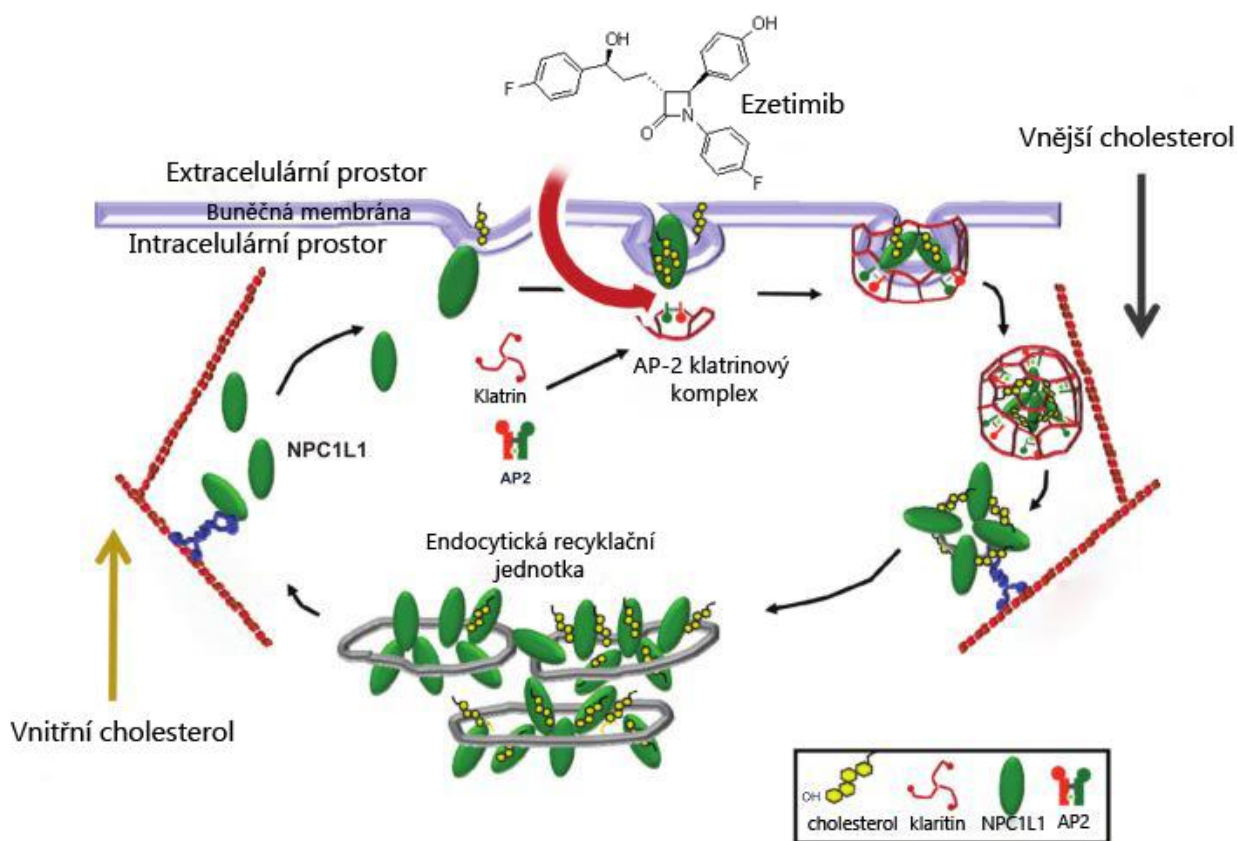


### 1.7.1.2 Ezetimibe

Jak již bylo zmíněno výše, Ezetimibe patří do skupiny léčiv s  $\beta$ -laktamovým kruhem, které snižují hladinu cholesterolu. Cholesterol proudící v plazmě pochází primárně ze dvou zdrojů. Prvním z nich je cholesterol produkovaný z jater a periferní tkáně, dále cholesterol absorbovaný z potravy a žlučový cholesterol v gastrointestinálním traktu<sup>54,55</sup>. Syntéza cholesterolu začíná konverzí acetyl koenzymu A na mevalonát, tato reakce je katalyzována HMG-CoA reduktázou<sup>56</sup>. Altmann a kol. učinili v roce 2004 objev Niemann-Pick C1-like 1 proteinu (NPC1L1). Tento protein slouží jako sterolový transportér a nachází se na povrchu enterocytů, dutin žaludečních buněk a také na hepatobiliárním povrchu<sup>57</sup>. NPC1L1 má doménu citlivou na sterol, tento region se skládá z přibližně 180 aminokyselin, které tvoří pět membránu přemostňujících šroubovic s krátkými zasahujícími smyčkami<sup>58,59</sup>.

Současné poznání naznačuje, že NPC1L1 funguje ve spojení s komplexem adaptorového proteinu 2 (AP2). Tento protein (AP2) s klatrinem usnadňuje přijetí volného cholesterolu do enterocytů (schéma č. 6)<sup>60</sup>.

Ezetimibe inhibuje absorpci střevního cholesterolu tím, že selektivně blokuje NPC1L1 protein ve středním úseku tenkého střeva do enterocytů<sup>61,62</sup>. Přesný mechanismu, jakým Ezetimibe snižuje vstup cholesterolu do enterocytů a hepatocytů není plně prozkoumán. Ge a kol. navrhli variantu, že Ezetimibe předchází interakci mezi komplexem NPC1L1/sterolu s AP2 v klaritinem pokrytých váčcích. Ezetimibe může změnit tvar NPC1L1, aby nebyl schopný vázat steroly, nebo může rušit vázání volného cholesterolu na buněčnou membránu (obrázek 2)<sup>63,64</sup>.



**Obrázek 2:** Účinek Ezetimibu na vstřebávání cholesterolu.

## 2 Cíle práce

Hlavním cílem této práce bylo studium zkřížených metatezí 1,4-difenyl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů s alkeny styrenového typu a 1-substituovanými alkeny s lineárně alifatickým řetězcem. Metateze se substituovanými styreny byly prováděny z důvodu studia elektronického vlivu substituentu na fenylu u 1,4-difenyl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů. Důvodem pro toto studium byl hlavně fakt, že doposud bylo publikováno pouze malé množství prací zabývající se zkříženou metatezí na  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamech. Tento přístup může poskytovat užitečnou cestu, jak se dostat k široké škále potenciálně biologicky aktivních sloučenin. Za hlavní práci zabývající se touto tematikou může být označena práce Amy R. Howella a kol.<sup>65</sup> V této práci se zabývali využitím metatetického kroku na různě substituovaných  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamech, avšak ne na laktamech, které by byly 1,4-difenyl substituované. Též v práci Dinga a kol.<sup>66</sup> bylo využito kroku zkřížené metateze 1,4-difenyl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamu a 1-hexenu.

Aby bylo možné zrealizovat vytyčené cíle bylo nejdříve třeba split cíle dílčí a to:

- 1) Přípravu vhodných  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů at' už pro následné studium vlivu substituentu na aromatickém jádře nebo pro metatetické reakce s alifatickými alkeny.
- 2) Přípravu enantiomerně obohaceného derivát  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamu a jeho využití při formální totální syntéze Ezetimibu.

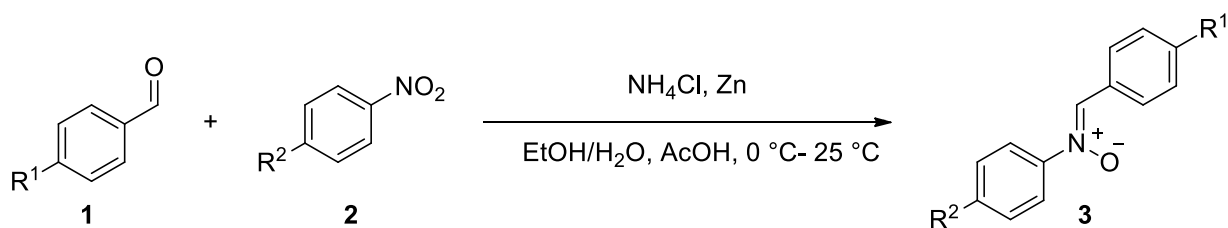
## 3 Výsledky a diskuze

### 3.1 Příprava výchozích $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů

#### 3.1.1 Příprava laktamů Kinugasovou reakcí

Jednou možností jak připravit  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamy je kinugasova reakce. Pro tuto reakci bylo nejdříve nutné připravit vhodně substituované nitrony. K přípravě nitronů byl použit postup publikovaný Westem<sup>67</sup>. Výtěžky připravených nitronů jsou uvedeny v tabulce 1. Nejvyšší výtěžek poskytla reakce **1a** s **2a**, kdy dosažen výtěžek 70% nitronu **3a**. Druhý nejvyšší výtěžek při přípravě nitronu poskytovala reakce benzaldehydu **1c** obsahujícího elektrodonorovou skupinou a nitrobenzenu **2a**, kdy byl získán výtěžek 66% **3g**.

Z níže uvedené tabulky je vidět, že elektronický vliv substituentu na aromatickém jádře má vliv na výtěžek reakce. Nejnížší výtěžky poskytly reakce, při kterých se připravovali nitrony **3f**, **3h** z nitrobenzenu **2d** s elektrodonorovou skupinou.

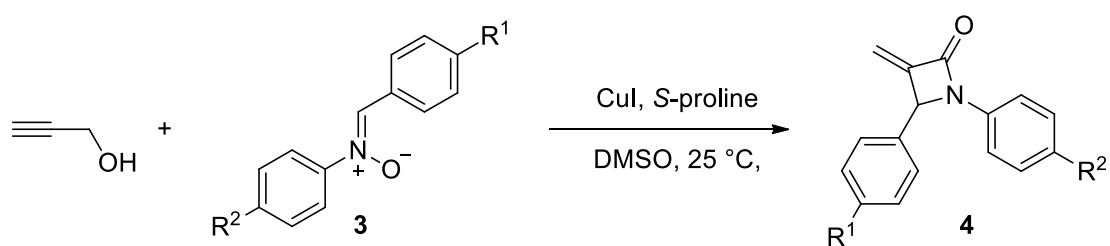


reakce	1	$\text{R}^1$	2	$\text{R}^2$	3	výtěžek (%)
1	<b>1a</b>	H	<b>2a</b>	H	<b>3a</b>	<b>70</b>
2	<b>1a</b>	H	<b>2b</b>	F	<b>3b</b>	<b>39</b>
3	<b>1a</b>	H	<b>2c</b>	$\text{CF}_3$	<b>3c</b>	<b>33</b>
4	<b>1b</b>	$\text{CF}_3$	<b>2a</b>	H	<b>3d</b>	<b>37</b>
5	<b>1b</b>	$\text{CF}_3$	<b>2c</b>	$\text{CF}_3$	<b>3e</b>	<b>58</b>
6	<b>1a</b>	H	<b>2d</b>	OMe	<b>3f</b>	<b>23</b>
7	<b>1c</b>	OMe	<b>2a</b>	H	<b>3g</b>	<b>66</b>
8	<b>1c</b>	OMe	<b>2d</b>	OMe	<b>3h</b>	<b>32</b>
9	<b>1d</b>	OTBDMS	<b>2b</b>	F	<b>3i</b>	<b>58</b>

Tabulka 1: Příprava nitronů



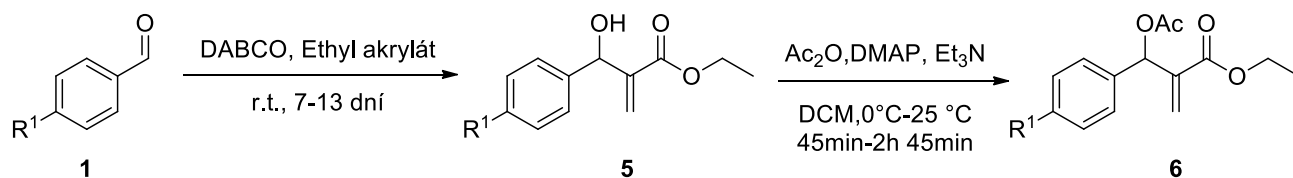
Pro přípravu  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů byl použit postup Basaka a kol.<sup>68</sup>. Výsledky jsou uvedeny (tabulka 2). Při této reakci spolu reaguje ekvimolární množství nitronu, jodidu měďného, propargyl alkoholu a prolinu v DMSO za laboratorní teploty. Přestože v Basakově článku je popsána reakce s *C,N*-difenylnitronem, která poskytla výtěžek 70 %  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamu **4a** za stejných podmínek, tak v případě reakce prováděné v této práci byl výtěžek pouze 20 %. Toto shledání je ve shodě s výsledkem stejné reakce, která již byla prováděna v naší laboratoři<sup>69</sup> a poskytla obdobný výtěžek 19 %. Byl proveden pokus o optimalizaci reakce, tím že bylo DMSO před reakcí degasováno, nicméně to nevedlo k lepšímu výsledku. Kinugasova reakce většinou poskytovala komplexní reakční směs, z toho důvodu byly sloupcové chromatografie po této reakci náročné a někdy bylo nutné přečištění další sloupcovou chromatografií. Dalším pokusem o optimalizaci bylo zavedení roztoku nitronu **3g** za striktní argonové atmosféry do reakční směsi, to vedlo pouze k tomu, že výsledná reakční směs obsahovala méně vedlejších produktů a tedy byla snáze dělitelná za použití sloupcové chromatografie. Ze získaného pozorování nebyla nalezena přímá korelace mezi rozpustností nitronu a výtěžky. Nejhorší rozpustné, CF<sub>3</sub> substituované nitrony **3c**, **3d**, **3e** poskytovali přijatelné výtěžky reakce. Nejvyšší výtěžek poskytovala reakce CF<sub>3</sub> substituovaného nitronu **3c** (41%). Naopak nejnižší výtěžek byl u reakce, kdy byl použit methoxy disubstituovaný nitron **3h**. V tomto případě reakce poskytla pouze stopy žádaného laktamu **4h**.



reakce	<b>3</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>4</b>	výtěžek (%)
1	<b>3a</b>	H	H	<b>4a</b>	<b>20</b>
2	<b>3b</b>	H	F	<b>4b</b>	<b>24</b>
3	<b>3c</b>	H	CF <sub>3</sub>	<b>4c</b>	<b>41</b>
4	<b>3d</b>	CF <sub>3</sub>	H	<b>4d</b>	<b>8</b>
5	<b>3e</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>4e</b>	<b>38</b>
6	<b>3f</b>	H	OMe	<b>4f</b>	<b>26</b>
7	<b>3g</b>	OMe	H	<b>4g</b>	<b>26</b>
8	<b>3h</b>	OMe	OMe	<b>4h</b>	<b>stopy</b>
9	<b>3i</b>	OTBDMS	F	<b>4i</b>	<b>16</b>

**Tabulka 2:** Příprava laktamů Kinugasovou reakcí

Vedle Kinugasovy reakce vedoucí k připravení  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů byla využita druhá metoda vycházející z produktů MBH reakce. Důvodem pro zvolení této cesty k získání  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů bylo to, že laktamy **4d**, **4h** byly obtížně připravitelné Kinugasovou reakcí. Dalším důvodem byla asymetrická aminace s následnou cyklizací vedoucí k enantiomerně obohacenému laktamu **R-4i** pro formální totální syntézu Ezetimibu. Výsledky jsou uvedeny níže (tabulka 3). Příprava MBH aduktů proběhla dle postupu popsánoho Dingem a kol.<sup>66</sup> Při této reakci se používá ekvimolární množství výchozího benzaldehydu, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu a ethylakrylátu. Nejvyšší výtěžek poskytla reakce s para trifluormethyl benzaldehydem **1b**. Následná acylace byla nejdříve zkoušena dle postupu uváděného Dingem a kol.<sup>66</sup> za použití acetanhydridu a triethylaminu. Tato reakce i přes prodloužení reakčního času a zvýšení koncentrace Et<sub>3</sub>N a Ac<sub>2</sub>O poskytovala výtěžek pouze 57%. Proto byla provedena optimalizace reakčních podmínek tak, že se do reakce kromě Et<sub>3</sub>N a Ac<sub>2</sub>O přidalo ještě 0,1 ekvivalentu 4-(dimethylamino)pyridinu. Při acetylaci látky **5c** došlo po této úpravě na snížení reakčního času na 45 minut a k zvýšení výtěžku na 97%.

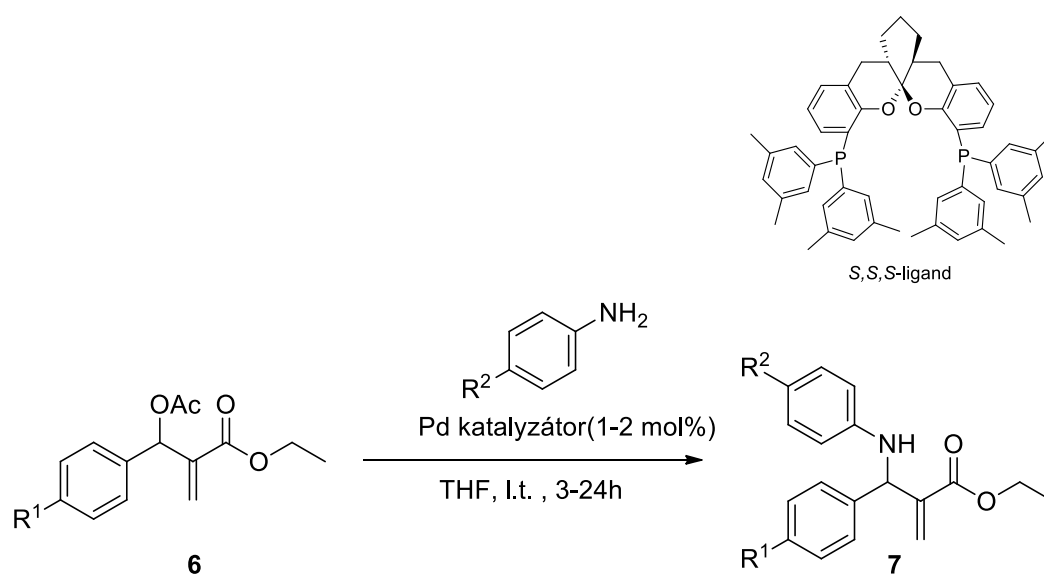


<b>1</b>	R <sup>1</sup>	<b>5</b>	výtěžek (%)	<b>6</b>	výtěžek (%)
<b>1b</b>	CF <sub>3</sub>	<b>5a</b>	<b>66</b>	<b>6a</b>	<b>87</b>
<b>1c</b>	OMe	<b>5b</b>	<b>20</b>	<b>6b</b>	<b>91</b>
<b>1d</b>	TBDMSO	<b>5c</b>	<b>29</b>	<b>6c</b>	<b>97</b>

**Tabulka 3:** MBH reakce a následná acylace.

Acetylované MBH acetáty byly v dalším kroku aminovány viz tabulka 4. U látek **6a**, **6b** byla provedena aminace za použití paládiového katalyzátoru  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  dle postupu J. Iqbala a kol.<sup>70</sup>. Výsledná koncentrace katalyzátoru byla hlavně ovlivněna tím, o jaký výchozí substrát se jednalo a zdali byl *para* methoxy anilin před reakcí přečištěn. Jako první byla provedena reakce **6b** a nepřečištěným *para* methoxy anilinem. Tato reakce byla prováděna po celkovou dobu téměř 24 hodin a  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  katalyzátor byl přidáván pětkrát. Celková koncentrace katalyzátoru dosáhla hodnoty 5 mol %. Tato reakce poskytla produkt **7c** s výtěžkem pouze 29%. Pro další reakci byla výchozí látka, *para* methoxy anilin rekrystalizován z roztoku ethanol/voda. A tato reakce poskytla po 4 hodinách s 1 mol % katalyzátoru výtěžek 86% produktu **7c**.

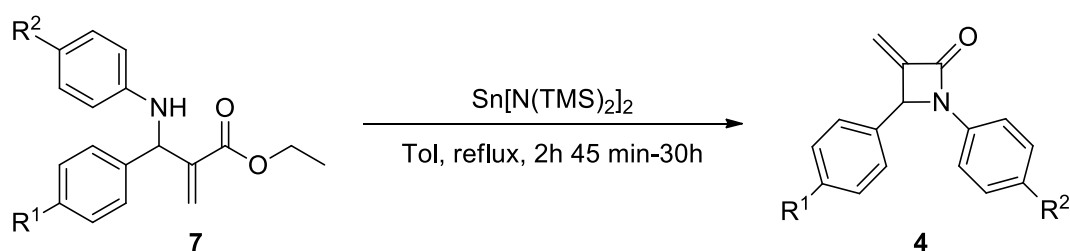
U látky **6c** byla provedena asymetrická aminace za využití paládiového katalyzátoru  $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ , spiro bifosfinového ligandu ((*S,S,S*)**ligand**) a vodného roztoku báze  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Tato metoda byla publikována v článku od Dinga a kol.<sup>66</sup>, kdy byl v jejich případě při reakci s (*S,S,S*)ligandem získán enantiomerní přebytek 95 %. Bohužel při reakci prováděné v rámci této práce bylo dosaženo maximálního enantiomerního přebytku 72% ačkoli byla tato reakce provedena vícekrát.



<b>6</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	katalyzátor/ligand/báze	<b>7</b>	výtěžek (%)
<b>6a</b>	CF <sub>3</sub>	H	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (2 mol%)	<b>7a</b>	<b>35</b>
<b>6b</b>	OMe	H	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1 mol%)	<b>7b</b>	<b>87</b>
<b>6b</b>	OMe	OMe	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1 mol%)	<b>7c</b>	<b>29 /86</b>
<b>6c</b>	TBDMSO	F	$[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ (1 mol%), ( <i>S,S,S</i> )ligand(2,5 mol%), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (aq.)	<b>7d</b>	<b>41(ee 72%)</b>

**Tabulka 4:** Aminace MBH acetátů.

Cyklizace na laktamy byla prováděna dle postupu Dinga a kol.<sup>66</sup>. Při Cyklizaci bylo použito cyklizační činidla  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  v suchém toluenu za refluxu (tabulka 5). Nejprve byla zkoušena možnost přípravy cyklizačního činidla *in situ* z  $\text{SnCl}_2$  a LiHMDS, avšak reakce s tímto činidlem neposkytovali dobré výtěžky. Proto tedy byl použito, již připravené, komerčně dostupné cyklizační činidlo. Pro enantiomerně obohacený výchozí laktam **R-4i** byl použit postup uvedený Dingem a kol.<sup>66</sup>, ale byla prodloužena reakční doba. Pro přípravu ostatních laktamů byla použita vyšší reakční teplota a to 130 °C z důvodu horší reaktivity pozorované za použití tenkovrstvé chromatografie. V případě laktamu **4g** s methoxy substituentem na jádře v poloze 4 byla reakční doba prodloužena na 30 hodin. Reakce v tomto případě však poskytla výtěžek pouze 8% a proto byla tato látka připravena Kinugasovou reakcí.



<b>7</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>4</b>	výtěžek (%)
<b>7a</b>	CF <sub>3</sub>	H	<b>4d</b>	<b>86</b>
<b>7b</b>	OMe	H	<b>4g</b>	<b>8</b>
<b>7c</b>	OMe	OMe	<b>4h</b>	<b>70</b>
<b>7d</b>	TBDMSO	F	<b>R-4i</b>	<b>91 (ee 72%)</b>

**Tabulka 5:** Cyklizace na laktamy.

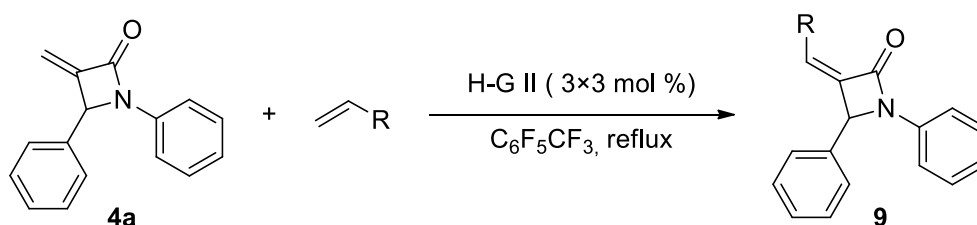
## 3.2 Zkřížené metateze

### 3.2.1 Zkřížené metateze mezi 1,4-diaryl $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamy a alifatickými alkeny

Pro studium zkřížených metatezí byly zvoleny podmínky nalezené v naší laboratoři <sup>71</sup>. Při této metodě byl katalyzátor Hoveyda-Grubbs druhé generace (**H-G II**) dodán do reakce celkem ve třech dávkách, na začátku reakce a poté dvakrát po dvanácti hodinách. Výsledná koncentrace katalyzátoru byla 10 mol %.

Zkřížené metateze s alifatickými olefiny byly prováděny na nesubstituovaném 1,4-fenyl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamu **4a** (tabulka 6). Tento laktam byl vždy před reakcí třikrát kodedistilován s toluenem. Poté byl výchozí laktam sušen pod vysokým vakuem. Přítomnost vlhkosti snižovala výtěžky reakce, proto bylo nutné mít výchozí laktam co nejsušší. Alifatické alkeny využívané při těchto metatezích byly již v minulosti připraveny v naší laboratoři.

Celkově metateze s těmito olefiny neposkytovali moc dobré výtěžky. V případech kdy byly použity alken s benzyloxy **9a**, **9b** a tosylamidovou skupinou **9c** tak nebyl získán žádný produkt. Nejlepší výtěžek poskytla reakce laktamu s *tert*-butyldimethyl(pent-4-en-1-yloxy)silanem poskytující produkt **9d** s výtěžkem (25%).



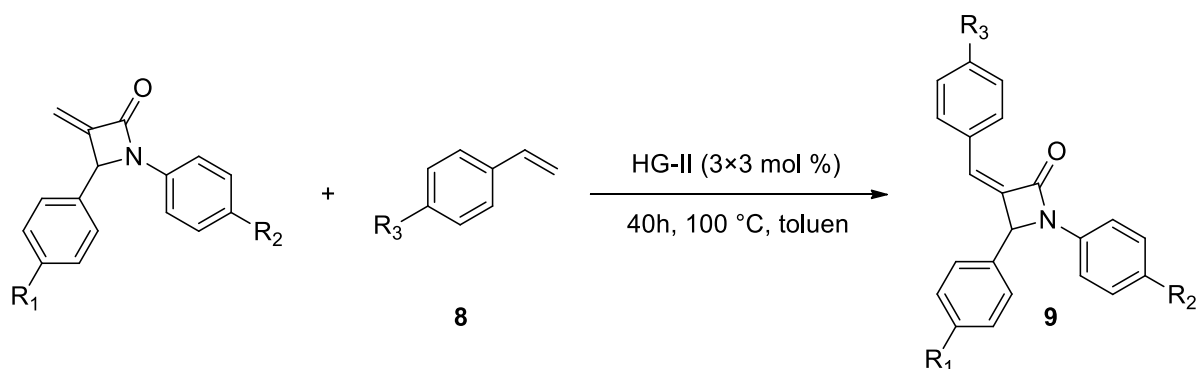
R	9	výtěžek (%)
	<b>9a</b>	x
	<b>9b</b>	x
	<b>9c</b>	x
	<b>9d</b>	25
	<b>9e</b>	8
	<b>9f</b>	18
	<b>9g</b>	13

Tabulka 6: Zkřížené metateze s alifatickými alkeny

### 3.2.2 Zkřížené metateze mezi substituovanými 1,4-diaryl $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamy a různě substituovanými styreny

Dále jsme se zaměřili na studium vlivu substituce při zkřížených metatezích substituovaných 1,4-diaryl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů se substituovanými styreny. Výsledky studia jejich vlivu jsou v tabulce 7. Byly zvoleny elektrodonorové (OMe) a elektroakceptorový (CF<sub>3</sub>) substituenty pro studium vlivu substituce při zkřížených metatezích se substituovanými styreny. Pro tyto metateze byly zvoleny styreny s elektroakceptorovou skupinou (CN) **8a**, elektrodonorovou skupinou **8c** (Me) a s halogenem **8b** (Cl) v *para* poloze. V tabulce 7 je vidět, že nejlépe probíhaly metateze se styrenem, který obsahoval elektrodonorovou skupinu **8c**, reakce **3**, **9** a **12**. Naopak nejhůře probíhaly ty, kdy styren obsahoval elektroakceptorovou skupinu **9a**, reakce **1,4,7** a **10**. Výjimku v těchto případech tvoří reakce **5**, kdy laktam **4h** poskytoval nejvyšší výtěžek s 4-chlorstyrenem **8b**.

Z pohledu substituce se jeví, že vliv substituentů na jádrech 1,4-diaryl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů je minimální. Naopak o to větší vliv mají substituenty na styrenech. Tento fakt je možná způsobený tím, že substituent se nachází poměrně daleko od methylidenové skupiny



reakce	laktam	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>8</b>	R <sup>3</sup>	<b>9</b>	výtěžek (%)
1	<b>4e</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>8a</b>	CN	<b>9h</b>	<b>10</b>
2	<b>4e</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>8b</b>	Cl	<b>9i</b>	<b>55</b>
3	<b>4e</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>8c</b>	Me	<b>9j</b>	<b>83</b>
4	<b>4h</b>	OMe	OMe	<b>8a</b>	CN	<b>9k</b>	<b>12</b>
5	<b>4h</b>	OMe	OMe	<b>8b</b>	Cl	<b>9l</b>	<b>79</b>
6	<b>4h</b>	OMe	OMe	<b>8c</b>	Me	<b>9m</b>	<b>71</b>
7	<b>4d</b>	CF <sub>3</sub>	H	<b>8a</b>	CN	<b>9n</b>	<b>13*</b>
8	<b>4d</b>	CF <sub>3</sub>	H	<b>8b</b>	Cl	<b>9o</b>	<b>68</b>
9	<b>4d</b>	CF <sub>3</sub>	H	<b>8c</b>	Me	<b>9p</b>	<b>86</b>
10	<b>4g</b>	OMe	H	<b>8a</b>	CN	<b>9q</b>	<b>50</b>
11	<b>4g</b>	OMe	H	<b>8b</b>	Cl	<b>9r</b>	<b>59</b>
12	<b>4g</b>	OMe	H	<b>8c</b>	Me	<b>9s</b>	<b>87</b>

\*Výtěžek určen z <sup>1</sup>H NMR

Tabulka 7: Zkřížené metateze se styreny

na laktamu. Celkově lze shrnout, že reakce na substituovaných 1,4-diaryl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamech probíhají dobře u styrenů substituovaných elektrondonorovou a halogenovou skupinou.

### 3.2.3 Syntéza prekurzoru ezetimibu

V poslední fázi jsme se zaměřili na přípravu Ezetimibu za použití námi studované metody<sup>71</sup> pro zkřížené metateze (schéma 20). V metatetické reakci byl použit enantiomerně obohacený laktam **R-4i** a chráněný enantiomerně obohaceným homoallyl alkohol **8f**. Tato metateze poskytla produkt **9t** s výtěžkem 65 %. Produkt byl směsí (4*S*, 4*S*) a (4*S*, 4*R*) diastereoizomerů v poměru 1:3,5. Následně byla tato směs diastereoizomerů redukována na Pd/C za přítomnosti vodíku a byl získán produkt **10** s výtěžkem reakce 98 %. Hydrogenace dvojně vazby probíhala přednostně z méně stericky bráněné strany laktamu, což poskytlo směs diastereoizomerů (3*R*, 4*R*, 7*S*) a (3*S*, 4*S*, 7*S*) v poměru 1:3,5. Dalším krokem byla epimerizace za použití 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-enu, která poskytla prekurzor ezetimibu **11** s výtěžkem 46%. Za podmínek epimerizace pomocí DBN docházelo i k *o*-desilylaci na chráněném fenolu v poloze 4 u laktamu. Snížený výtěžek epimerizace byl pravděpodobně způsoben tím, že DBN, jako báze způsobila otevření laktamového kruhu. Přípravou látky **11** byla dokončena formální totální syntéza Ezetimibu. Tato látka byla v předešlých pracích posléze podrobena reakci s Olahovým činidlem, čímž byl získán Ezetimib<sup>72</sup>.

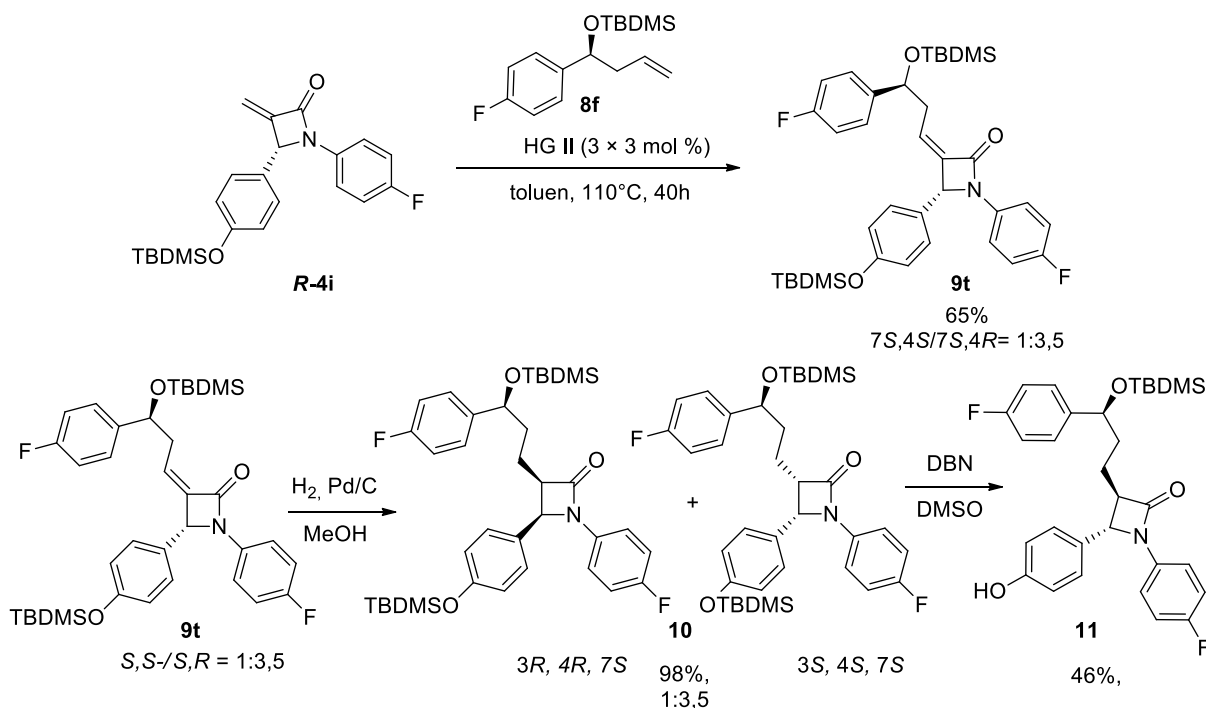


Schéma 20: Formální totální syntéza Ezetimibu

## 4 Experimentální část

### 4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Průběh reakce byl sledován na TLC deskách Kieselgel 60 F<sub>254</sub> od firmy Merck. Detekce látek byla prováděna za použití UV lampy (254 nm).

Rozpouštědla, s výjimkou rozpouštědel kvality HPLC, byla přečištěna destilací. Rozpouštědla, toluen a THF byla sušena předestilováním ze sodíku a benzofenonu.

Rotační vakuová odparka (RVO), Büchi rotavapor R-200 byla použita k odpařování rozpouštědel.

Při sloupcové chromatografii byl použit silikagel od firmy Merck, Kieselgel o velikosti částice 63-200  $\mu\text{m}$ .

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla měřena na přístrojích Varian UNITY INOVA – 300. Protonová spektra při 299,95 MHz, <sup>13</sup>C spektra při 75,43 MHz. NMR spektra nových látek byla měřena na přístrojích Bruker AVANCE III 600 (<sup>1</sup>H při 600.17 MHz a <sup>13</sup>C při 150.91 MHz) a Bruker Avance™ HD 400 MHz (<sup>1</sup>H při 400 MHz, <sup>13</sup>C při 101 MHz a <sup>19</sup>F při 376 MHz). Látky byly pro NMR analýzu rozpouštěny v deuterovaném chloroformu (CDCl<sub>3</sub>) a spektra byla referencována na signál deuterovaného rozpouštědla (<sup>1</sup>H  $\delta$  = 7,26 ppm; <sup>13</sup>C  $\delta$  = 77,0 ppm).

Pro zjištění zastoupení jednotlivých enantiomerů byla použita chirální HPLC analýza. Analýza byla prováděna na stroji SHIMADZU s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Byly použity chirální kolony Daicel Chiralpak IA, IB, IC, AD, ODH.

Spektrometr Nicolet Avatar 370 FTIR byl použit pro měření infračervených spekter metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr.

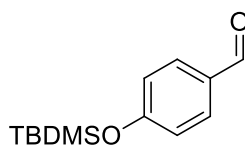
Specifická optická otáčivost byla měřena na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Vzorky byly měřeny v chloroformu čistoty p.a.. Koncentrace  $c$  [g/100 ml] je uvedena u každé hodnoty specifické optické otáčivosti.

Hoveyda- Grubbs II, DBN, ethyl akrylát, *p*-hydroxybenzaldehyd, *p*-trifluormethylbenzaldehyd, *p*-fluorbenzaldehyd, *p*-fluoranilin, pinacol allylboronát, Pd/C (10 %), Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, [PdCl(allyl)]<sub>2</sub>, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], *S*-prolin, acetanhydrid, triethylamin, benzaldehyd byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich. Spiro bifosfinový ligand ((*S,S,S*)ligand) od firmy Strem. TBDMSCl, oktafluortoluen byly zakoupeny u firmy Fluorochem.



## 4.2 Příprava sloučenin

### 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (1d)



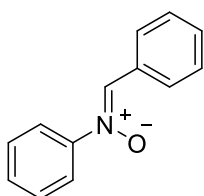
*p*-Hydroxybenzaldehyd (9,5 g, 77,8 mmol, 1 ekv.) byl suspendován v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Poté byla reakční směs ochlazena na teplotu cca 0 °C za použití ledové lázně s NaCl. Do suspenze byl následně přidán imidazol ve čtyřech dílech (10,7 g, 157,2 mmol, 2 ekv.). Reakční směs se stala transparentní a po 15 minutách byl po kapkách přidán roztok TBDMSCl (11,8 g, 78,3 mmol, 1 ekv.) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Reakce byla poté temperována na 25 °C. Reakce byla monitorována za použití TLC a po 1,5 hodině byla reakce ukončena. Reakční směs byla naředěna CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a vodou (50 ml). Následně byla vodná fáze extrahována (2 x 25 ml) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Spojené organické fáze byly sušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny na RVO. Reakční směs byla dělena sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan:EtOAc 20:1. Bylo získáno 18,38 g (92 %) látky ve formě čirého oleje. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.25 (s, 6H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>73</sup>.

#### 4.2.1 Obecný postup přípravy (*Z*)-nitronů

Postup byl inspirovaný metodou uvedenou Westem<sup>67</sup>. Nejprve byl připraven 50% roztok EtOH a H<sub>2</sub>O. Tento roztok byl nalit do baňky a bylo vloženo velké magnetické míchátko o velikosti cca 5cm. Do tohoto roztoku byl za stálého míchání přidán nitrobenzen nebo jeho derivát. Dalším krokem bylo přidání chloridu amoného. Takto vzniklá suspenze byla ochlazena na ledové lázni se solí na teplotu cca 0°C a byla ponechána míchat po dobu 10 minut. Zinek v podobě prášku byl do této suspenze přidán v 6 až 8 porcích vždy s přibližně dvouminutovou přestávkou. Vzniklá reakční směs byla ponechána míchat na po dobu 25 minut ve vodní lázni o teplotě 10 °C. Po uplynulé době byl do reakční směsi přidán roztok benzaldehydu nebo derivátu benzaldehydu v kyselině octové. Reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě 30 minut. Poté byl přidán toluen o objemu V<sub>tol</sub> a byla oddělena organická a vodná fáze. Organická fáze byla promyta 2 × (V<sub>tol</sub>/2) H<sub>2</sub>O, (V<sub>tol</sub>/2) saturovaným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a nakonec (V<sub>tol</sub>/2) saturovaným roztokem NaCl. Organická fáze byla následně sušena nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a její objem byl na RVO redukován na přibližně čtvrtinu až pětinu. Do toluenu byl poté nalit hexan (V<sub>tol</sub>/2) a z roztoku se vysrážela krystalická látka. Tato látka byla následně promyta na fritě hexanem 3 × (V<sub>tol</sub>/4). V některých případech

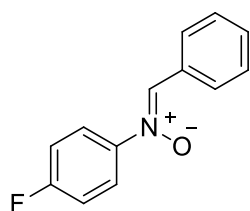
byl matečný loup odpařen na RVO a byla provedena rekrystalizace ze směsi hexan/tol. Nitron byl následně sušen pod vysokým vakuem.

### **C, N-Difenylnitron (3a)**



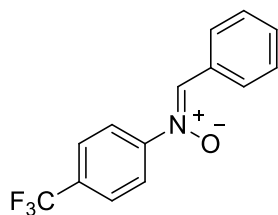
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 50 ml. Benzaldehyd **1a** (7,43 g, 70 mmol, 1 ekv.), nitrobenzen **2a** (12,5 g, 100 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (6,25 g, 117 mmol, 1,67), práškový zinek (15,5 g, 240 mmol, 3,43 ekv.). Kyselina octová o objemu 50 ml, toluen o objemu 200 ml. Byla získána lehce hnědá pevná látka vatové konzistence o hmotnosti 9,7 g (70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 6H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>74</sup>.

### **C-Fenyl-N-(4-fluorfenyl)nitron (3b)**



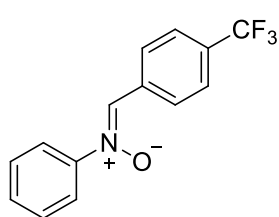
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 17,5 ml. Benzaldehyd **1a** (2,63 g, 24,8 mmol, 1 ekv.), 4-flornitrobenzen **2b** (5 g, 35,4 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (2,27 g, 42,5 mmol, 1,71 ekv.), práškový zinek (5,56 g, 85 mmol, 3,43 ekv.). Kyselina octová o objemu 17,5 ml, toluen o objemu 80 ml. Byla získána bílá pevná látka o hmotnosti 2,05 g (39%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8.46 – 8.28 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>74</sup>.

### **C-Fenyl-N-(4-trifluormethylfenyl)nitron (3c)**



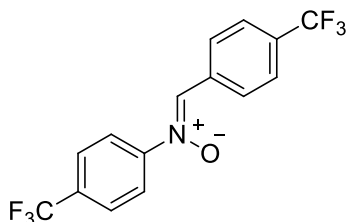
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 20 ml. Benzaldehyd **1a** (0,72 g, 6,8 mmol, 1 ekv.), 4-trifluormethylnitrobenzen **2c** (1,28 g, 6,8 mmol, 1 ekv.), chlorid amonný (0,44 g, 8,1 mmol, 1,2 ekv.), práškový zinek (1,07 g, 16,3 mmol, 2,4 ekv.). Kyselina octová o objemu 5 ml, toluen o objemu 50 ml. Byla získána bílá pevná látka o hmotnosti 0,83 g (33%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 – 8.37 (m, 2H), 7.97 – 7.90 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 3H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>75</sup>.

### C-(4-Trifluormethylfenyl)-N-fenyl nitron (3d)



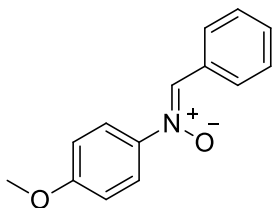
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 20 ml. 4-trifluormethylbenzaldehyd **1b** (1,00 g, 5,74 mmol, 1 ekv.), nitrobenzen **2a** (1,02 g, 8,22 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (0,526 g, 9,82 mmol, 1,71 ekv.), práškový zinek (1,29 g, 19,7 mmol, 3,43 ekv.). Kyselina octová o objemu 5 ml, toluen o objemu 20 ml. Byla získána bílá pevná látka o hmotnosti 0,56 g (37%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 4H), 7.58 – 7.44 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.98, 133.71, 133.03, 131.99, 130.39, 129.29, 128.89, 125.61, 125.57, 125.53, 125.50, 121.73. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.93 (s, 3F). IČ (KBr) ν = 3072, 2944, 1742, 1503, 1374, 1328, 1166, 1126, 1113, 1068, 754, 690 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ONF<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> = 266.07873, nalezeno = 266.07874.

### C-(4-Trifluormethylfenyl)-N-(4-trifluormethylfenyl)nitron (3e)



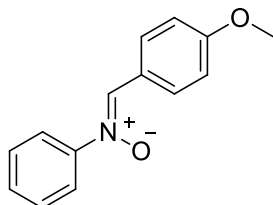
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 25 ml. 4-trifluormethylbenzaldehyd **1b** (0,63 g, 3,6 mmol, 1 ekv.), 4-trifluormethylflornitrobenzen **2c** (1,01 g, 5,26 mmol, 1,46 ekv.), chlorid amonný (0,33 g, 6,22 mmol, 1,71 ekv.), práškový zinek (0,82 g, 12,47 mmol, 3,67 ekv.). Kyselina octová o objemu 10 ml, toluen o objemu 55 ml. V tomto případě byl matečný loup odpařen a odparek rekrystalizován. K odparku bylo přilito 20 ml hexanu a za varu byl do reakční směsi přikapáván toluen do rozpuštění. Reakční směs byla poté ponechána ochladit, kapalná složka dekantována a pevná frakce sušena pod vysokým vakuem. Byla získána bílá pevná látka o hmotnosti 0,69 g (58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 – 7.70 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.85, 150.98, 134.02, 133.12, 132.64, 132.31, 129.21, 127.29, 126.69, 126.66, 126.62, 126.58, 126.18, 126.14, 125.71, 125.68, 125.64, 125.60, 122.33, 113.27. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.74 (s, 3F), -63.02 (s, 3F). IČ (KBr) ν = 3277, 3073, 2864, 1615, 1425, 1337, 1176, 1132, 1112, 1071, 854, 836 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ONF<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> = 334.06611, nalezeno = 334.06619.

### C-Fenyl-N-(4-methoxyfenyl)nitron (3f)



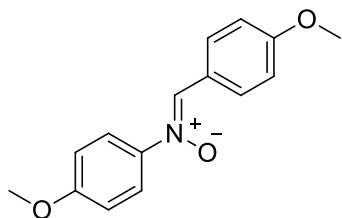
Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 20 ml. Benzaldehyd **1a** (0,72 g, 6,8 mmol, 1 ekv.), 4-methoxyrnitrobenzen **2d** (1,04 g, 6,8 mmol, 1 ekv.), chlorid amonný (0,44 g, 8,2 mmol, 1,2 ekv.), práškový zinek (1,06 g, 16,3 mmol, 2,4 ekv.). Kyselina octová o objemu 5 ml, toluen o objemu 50 ml. Byla získána bílá pevná látka o hmotnosti 0,36 g (23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 – 8.33 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.06 – 6.81 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>75</sup>

### C-(4-Methoxyfenyl)-N-fenyl nitron (3g)



Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 50 ml. 4-methoxybenzaldehyd **1c** (9,53 g, 70 mmol, 1 ekv.), nitrobenzen **2a** (12,5 g, 100 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (6,26 g, 117 mmol, 1,67 ekv.), práškový zinek (15,5 g, 263 mmol, 3,37 ekv.). Kyselina octová o objemu 50 ml, toluen o objemu 200 ml. Byla získána bílá pevná látka, vatovité konzistence o hmotnosti 10,5 g (66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>76</sup>

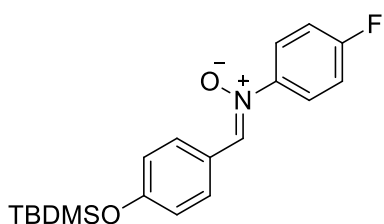
### C-(4-Methoxyfenyl)-N-(4-methoxyfenyl) nitron (3h)



Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 40 ml. 4-methoxybenzaldehyd **1c** (2 g, 14,7 mmol, 1 ekv.), 4-methoxynitrobenzen **2d** (3,23 g, 21 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (1,36 g, 25,2 mmol, 1,71 ekv.), práškový zinek (3,28 g, 50 mmol, 3,4 ekv.). Kyselina octová o objemu 12 ml, toluen o objemu 200 ml. V tomto případě byl matečný louh odpařen a odparek rekrystalizován. K odparce bylo přilít hexanu a za varu byl do reakční směsi přikapáván toluen do rozpuštění. Reakční směs byla poté ponechána ochladit, kapalná složka dekantována a pevná frakce sušena pod vysokým vakuem. Byla získána zlatavě hnědá pevná látka o hmotnosti 1,20 g (32%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79

(s, 1H), 7.70 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 9.0$  Hz, 4H), 3.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.26, 160.29, 142.23, 133.23, 130.93, 130.17, 123.86, 122.76, 121.99, 114.08, 113.93, 55.56, 55.33.  $\text{I}^{\check{c}}$  (KBr)  $\nu = 3060, 3011, 2965, 2932, 2841, 1602, 1509, 1253, 1182, 1028, 836, 528$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 258.11247$ , nalezeno = 258.11258.

### C-(4-*t*-Butyldimethylsilyloxyfenyl)-N-(4-fluorfenyl)nitron (3i)

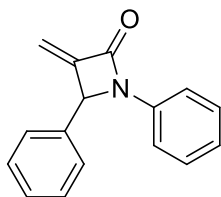


Látka byla připravena dle výše uvedeného postupu. Roztok 50% EtOH/H<sub>2</sub>O o objemu 25 ml. 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd **1d** (2,001 g, 8,46 mmol, 1 ekv.), 4-fluornitrobenzen **2b** (1,71 g, 12,1 mmol, 1,43 ekv.), chlorid amonný (0,78 g, 14,5 mmol, 1,71 ekv.), práškový zinek (1,84 g, 29 mmol, 3,43 ekv.). Kyselina octová o objemu 6 ml, toluen o objemu 25 ml. Byla získána bílá krystalická látka o hmotnosti 1,7 g (58%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (d, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 3H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.94 (d, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>69</sup>.

#### 4.2.2 Obecný postup pro přípravu 3-methylene $\beta$ -laktamů Kinugasovou reakcí

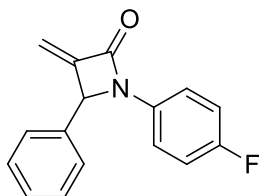
Postup byl inspirovaný metodou popsanou Basakem a kol.<sup>68</sup>. K navážce *S*-prolinu v baňce byl přidán DMSO (HPLC kvalita), na baňku bylo nasazeno septum s balónkem. Poté byla atmosféra evakuována pod silným vakuem a byla naplněna atmosférou argonu. Výměna vakuum/argon byla provedena třikrát. K takto vzniklé suspenzi byl přidán propargyl alkohol a suspenze byla ponechána míchat po dobu 30 minut při laboratorní teplotě. Vznikla lehce žlutá suspenze. Do této suspenze byl přisypána navážka jodidu měďného, reakční směs změnila barvu na barvu zelenou. Po 5 minutách míchání byl do reakční směsi přidán po kapkách roztok nitronu v DMSO. Takto vzniklá směs byla ponechána míchat po uvedenou dobu. Po uplynulé době byla reakční směs nalita do směsi H<sub>2</sub>O a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> v kádince a byla ponechána intenzivně míchat po dobu 15 minut. Byla připravena frita se silikagelem, přes kterou byla reakční směs přefiltrována. Frita byla poté promyta 4 × CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a byla oddělena organická a vodná fáze. Vodná fáze byla následně extrahována 3 × CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická fáze byla promyta 5 × H<sub>2</sub>O, sušena nad bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena na RVO. Posledním krokem bylo použití sloupcové chromatografie.

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



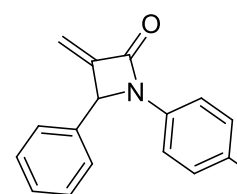
Látka byla připravena z nitronu **3a** (3,00 g, 15 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (1,73 g, 15 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (0,85 g, 15 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (2,86 g, 15 mmol, 1 ekv.) ve 120 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 18 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 a následná rekrystalizace ze směsi hexan/ EtOAc (4/1) při přikapávání toluenu za varu poskytla produkt s výtěžkem 0,70 g (20 %) látky ve formě lehce oranžové pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.19 (m, 9H), 7.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.84 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.49 – 5.35 (m, 1H), 5.22 – 5.10 (m, 1H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>68</sup>

### 4-Fenyl-1-(4-fluorfenyl)-3-methylenazetidín-2-on (4b)



Látka byla připravena z nitronu **3b** (0,32 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,17 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (84 mg, 1,5 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,29 g, 1,5 mmol, 1 ekv.) v 12 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 19 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 4:1 poskytla produkt s výtěžkem 92 mg (24 %) látky ve formě nažloutlé pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.27 (m, 7H), 6.96 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.84 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 1H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>

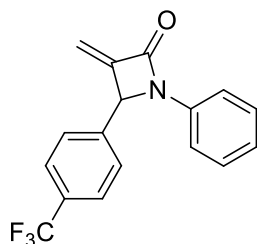
### 4-Fenyl-1-(4-trifluormethylfenyl)-3-methylenazetidín-2-on (4c)



Látka byla připravena z nitronu **3c** (0,56 g, 2,1 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,24 g, 2,1 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (0,12 g, 2,1 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,39 g, 2,1 mmol, 1 ekv.) v 16,8 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 18,5 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 3:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,26 g (41 %) látky ve formě bílé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 7H), 5.91 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.45 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 2.0, 1.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.03,

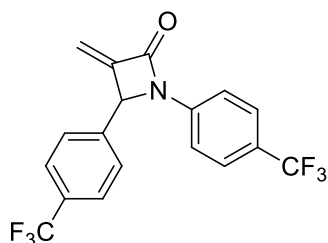
149.50, 140.23, 135.79, 129.24, 129.07, 126.54, 126.45, 126.41, 126.37, 126.34, 116.86, 112.21, 63.72.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.13 (s, 3F). IČ (KBr)  $\nu$  = 3082, 3034, 1743, 1382, 1334, 1162, 1119, 1067, 843, 868  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 304.09441$ , nalezeno = 304.09448.

#### 4-(4-Trifluormethylfenyl)-1-fenyl-3-methylenazetidín-2-on (4d)



Látka byla připravena z nitronu **3d** (0,55 g, 2,08 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,24 g, 2,06 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (0,12 g, 2,08 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,40 g, 2,08 mmol, 1 ekv.) v 16 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechán míchat 27 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 53 mg (8 %) látky ve formě oranžové pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 5.88 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.18 (s, 3F).

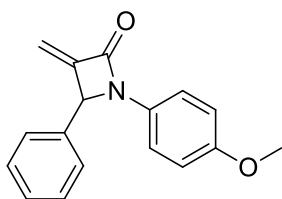
#### 4-(4-Trifluormethylfenyl)-1-(4-trifluormethylfenyl)-3-methylenazetidín-2-on (4e)



Látka byla připravena z nitronu **3e** (0,65 g, 1,95 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,23 g, 1,99 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (0,11 g, 1,91 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,37 g, 1,96 mmol, 1 ekv.) v 15,2 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechán míchat 16 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: v toluenu poskytla produkt s výtěžkem 0,28 g (38 %) látky ve formě světle žluté pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 4H), 7.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.95 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.25 (dd,  $J$  = 2.2, 1.3 Hz, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.55, 148.86, 139.92, 126.85, 126.66, 126.62, 126.59, 126.55, 126.43, 126.39, 126.36, 126.32, 116.82, 112.88, 62.94.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.23 (s, 3F), -62.77 (s, 3F). IČ (KBr)  $\nu$  = 1743, 1615, 1424, 1379, 1327, 1166, 1125, 1068, 1048, 1017, 935, 843  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (neg ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ONF}_6$   $[\text{M} - \text{H}]^- = 370.06611$ , nalezeno = 370.06625.

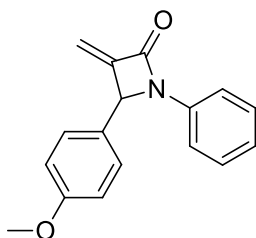
#### 4-Fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-3-methylenazetidín-2-on (4f)

Látka byla připravena z nitronu **3f** (0,34 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,17 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (86 mg, 1,91 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,37 g, 1,5 mmol, 1 ekv.) ve 12 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 19 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,10 g (26 %) látky ve formě žlutooranžové pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.19 (m, 7H), 6.75 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 5.74 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.35 – 5.28 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 1.8, 1.2$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>



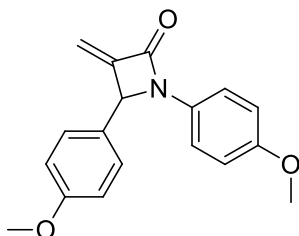
#### 4-(4-Methoxyfenyl)-1-fenyl-3-methylenazetidín-2-on (4g)

Látka byla připravena z nitronu **3g** (2 g, 8,8 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (1,02 g, 8,9 mmol, 1,01 ekv.), propargyl alkoholu (0,50 g, 8,9 mmol, 1,01 ekv.) a jodidu měďného (1,68 g, 6,8 mmol, 1 ekv.) ve 35 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 16 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,607 g (26 %) látky ve formě oranžové pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.21 (m, 6H), 7.05 (ddd,  $J = 8.2, 5.0, 3.9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.83 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 1.8, 1.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>



#### 4-(4-Methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-3-methylenazetidín-2-on (4h)

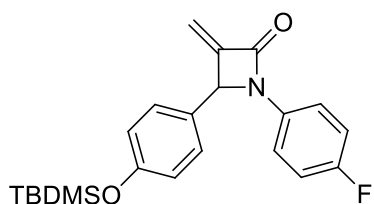
Látka byla připravena z nitronu **3h** (1,15 g, 4,47 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,52 g, 4,47 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (0,25 g, 4,51 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,85 g, 4,47 mmol, 1 ekv.) ve 25 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat 19,5 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: toluen:EA 10:1 poskytla pouze stopy produktu ve





směsné frakci.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.26 (m, 4H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>

#### 4-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-methyleneazetidín-2-on (4i)

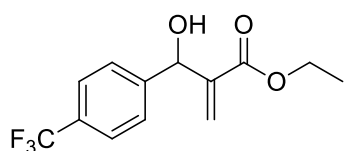


Látka byla připravena z nitronu **3i** (0,52 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), *S*-prolinu (0,17 g, 1,5 mmol, 1 ekv.), propargyl alkoholu (88 mg, 1,16 mmol, 1 ekv.) a jodidu měďného (0,29g, 1,5 mmol, 1 ekv.) v 16 ml DMSO dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechán míchat 13 hodin při laboratorní teplotě. Sloupcová chromatografie: toluen:EA 4:1 poskytla produkt s výtěžkem 91 mg (16 %) látky ve formě oranžové pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.15 (m, 4H), 6.95 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>

### 4.3 Obecný postup přípravy MBH allyl alkoholů

Postup přípravy byl inspirován metodou popsanou Dingem a kol<sup>66</sup>. Navážka substituovaného benzaldehydu byla v baňce smísena s navážkou 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (DABCO) a poté byl do baňky přidán ethyl-akrylát. Reakce probíhala za stálého míchání při laboratorní teplotě po uvedenou dobu. Po uplynulé době byl z reakční směsi odpařen ethyl-akrylát za použití vysokého vakua a reakční směs byla dělena sloupcovou chromatografií.

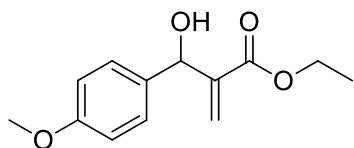
#### Ethyl 2-(hydroxy((4-trifluormethyl)fenyl)methyl)akrylát (5a)



Látka byla připravena dle obecného postupu. Výchozí látkou byl 4-trifluormethylbenzaldehyd **1b** (3,00 g, 17,2 mmol, 1 ekv.). DABCO (1,94 g, 17,2 mmol, 1 ekv.), ethyl-akrylát (1,79 g, 17,2 mmol, 1 ekv.). Reakce probíhala po dobu 13 dní. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 3,10 g (66 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.81 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.59 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$

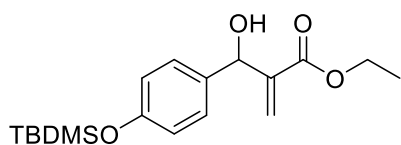
Hz, 2H), 3.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>77</sup>

### Ethyl 2-(hydroxy((4-methoxy)fenyl)methyl)akrylát (5b)



Látka byla připravena dle obecného postupu. Výchozí látkou byl 4-methoxybenzaldehyd **1c** (3,00 g, 22 mmol, 1 ekv.). DABCO (2,47 g, 22 mmol, 1 ekv.), ethyl-akrylát (2,20g, 22 mmol, 1 ekv.). Reakce probíhala po dobu 8 dní. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 1,05 g (20 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>78</sup>

### Ethyl 2-(hydroxy((4-*tert*-butyldimethylsilyl)oxyfenyl)methyl)akrylát (5c)



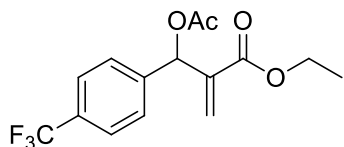
Látka byla připravena dle obecného postupu. Výchozí látkou byl 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehydu **1d** (3,78 g, 16 mmol, 1 ekv.), DABCO (1,79 g, 16 mmol, 1 ekv.), ethyl-akrylát (2,17 g, 19 mmol, 1,18 ekv.). Reakce probíhala po dobu 7 dní. Dvě sloupcové chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 a hexan:EtOAc 20:1 poskytli produkt s výtěžkem 1,56 g (29 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.78 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.18 (tt,  $J = 7.8$ ,  $J' = 4.0$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>

#### 4.3.1 Obecný postup acetylce MBH allyl alkoholů

Postup byl inspirovaný metodou Dinga a kol.<sup>66</sup> MBH allyl alkohol byl rozpuštěn v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reakční směs byla následně ochlazená na  $0^\circ\text{C}$  na ledové lázni a po 10 minutách byl do reakční směsi přidán triethylamin a 4-dimethylamino pyridin (DMAP). Po dalších 10 minutách míchání byl přikapán anhydrid kyseliny octové. Reakční směs byla následně temperována na laboratorní teplotu. Poté, co byla na TLC zjištěno, že proběhla kompletní konverze výchozí látky tak byla reakční směs nalita do  $\text{H}_2\text{O}$ . Následně byla vodná

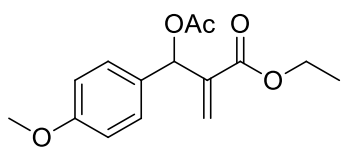
fáze extrahována třikrát  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická fáze byla sušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Následovala sloupcová chromatografie a získaný produkt byl dosušen pod vysokým vakuem.

### Ethyl 2-(acetoxyl(4-(trifluoromethyl)fenyl)methyl)akrylát (6a)



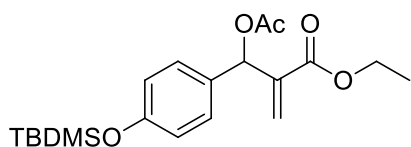
Látka byla připravena dle obecného postupu. K roztoku látky **5a** (1,19 g, 4,29 mmol, 1 ekv.) v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,9 ml, 6,44 mmol, 1,5 ekv.), DMAP (52 mg, 0,43 mmol, 0,1 ekv.) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,6 ml, 6,44 mmol, 1,5 ekv.) Reakce probíhala po dobu 1,5 hodiny. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 1,18 g (87 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 1.4, 0.8$  Hz, 1H), 4.16 (qd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>79</sup>.

### Ethyl 2-(acetoxyl(4-(methoxy)fenyl)methyl)akrylát (6b)



Látka byla připravena dle obecného postupu. K roztoku látky **5b** (0,50 g, 2,13 mmol, 1 ekv.) v 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,45 ml, 3,2 mmol, 1,5 ekv.), DMAP (26 mg, 0,21 mmol, 0,1 ekv.) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,32 ml, 3,2 mmol, 1,5 ekv.). Reakce probíhala po dobu 2 hodin a 45 minut. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,54 g (91 %) látky ve formě lehce hnědého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.86 – 5.81 (m, 1H), 4.99 (s, 3H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

### Ethyl 2-(acetoxyl(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)fenyl)methyl)akrylát (6c)



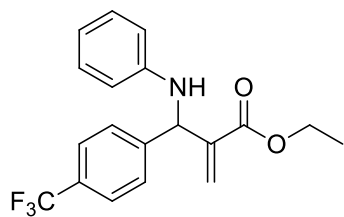
Látka byla připravena dle obecného postupu. K roztoku látky **5c** (1,00 g, 2,97 mmol, 1 ekv.) v 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,63 ml, 4,5 mmol, 1,5 ekv.), DMAP (38 mg, 0,3 mmol, 0,1 ekv.) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,42 ml, 4,5 mmol, 1,5 ekv.). Reakce probíhala po dobu 45 minut. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 1,09 g (97 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78

(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.80 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.14 (qd,  $J = 7.1$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

### Obecný postup pro racemickou aminaci MBH acetátů

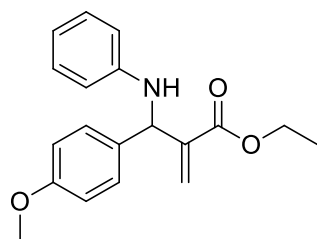
Postup byl inspirován metodou publikovanou J. Iqbala a kol.<sup>70</sup>. V suchém THF byla rozpuštěna výchozí látka, poté byl do reakční směsi přidán  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a následně po kapkách roztok aminu v THF skrze septum. Dále byla provedena výměna vakuum/argon a to celkem třikrát. Takto vzniklá reakční směs byla ponechána míchat po uvedené dobu při laboratorní teplotě. Po uplynutí doby bylo z reakční směsi odpařeno rozpouštědlo na RVO a reakční směs byla dělena na sloupcové chromatografii.

### Ethyl 2-((fenylamino)(4-(trifluoromethyl)fenyl)methyl)akrylát (7a)



Látka byla připravena z MBH acetátu **6a** (0,64 g, 2 mmol, 1 ekv.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (46 mg, 0,039 mmol, 0,02 ekv.) a anilinu (0,19 g, 2 mmol, 1 ekv.) v 5 ml suchého THF dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,25 g (35 %) látky ve formě čiré látky s konzistencí oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.5$ , 7.4 Hz, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 8.6$ , 0.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.94 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.17 (qd,  $J = 7.1$ , 3.0 Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>80</sup>.

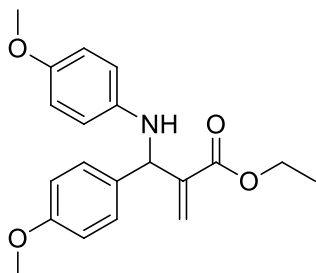
### Ethyl 2-((4-methoxyfenyl)(fenylamino)methyl)akrylát (7b)



Látka byla připravena z MBH acetátu **6b** (0,21 g, 0,75 mmol, 1 ekv.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9,9 mg, 0,1 mmol, 0,13 ekv.) a anilinu (74 mg, 0,79 mmol, 1,05 ekv.) v 2 ml suchého THF dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 30 hodin. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,20 g (87 %) látky ve formě nahnědlé látky s konzistencí oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 8.5$ ,  $J' = 7.4$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$

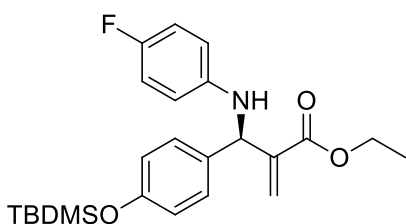
Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.93 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.29 – 4.04 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>81</sup>.

### Ethyl 2-((4-methoxyfenyl)((4-methoxyfenyl)amino)methyl)akrylát (7c)



Látka byla připravena z MBH acetátu **6c** (0,23 g, 0,68 mmol, 1 ekv.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (58 mg, 0,006 mmol, 0,009 ekv.). Poté byl do reakční směsi přidán *p*-methoxyanilin (0,10 g, 0,8 mmol, 1,2 ekv.), rekrystalizovaný ze směsi EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ . Reakční směs byla nasazena v 2 ml suchého THF dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 4 hodin. Poté byl do reakční směsi přidán další  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (6 mg, 0,0009 mmol, 0,0013 ekv.) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 0,24g (86 %) látky ve formě nahnědlé látky s konzistencí oleje.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.92 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

### (R)-Ethyl 2-((4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)fenyl)(4-fluorfenylamino)methyl)akrylát (7d)



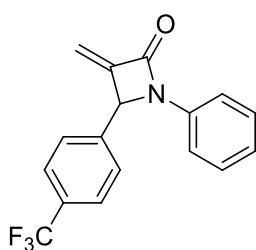
Shlenkova baňka byla vyžihána pod silným vakuem a následně byla naplněna atmosférou argonu. Výměna vakuum/argon byla provedena třikrát. Do vyžihané a zvážené vialky byl navážen **ligand (S, S, S)** při proudu argonu (9,4 mg, 0,0122 mmol, 0,024 ekv.). Stejným způsobem byl navážen i  $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ , kdy v tomto případě byla naváženo 5,8 mg katalyzátoru, který byl následně rozpuštěn v 2 ml suchého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ve vialce pod septem. Ligand byl rozpuštěn v 0,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ve vialce se septem pod atmosférou argonu, poté byl převeden do Shlenkovy baňky a vialka byla dvakrát vypláchnuta 0,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tento roztok měl světle žlutou barvu. Z připraveného roztoku katalyzátoru bylo odebráno 0,62 ml roztoku, což odpovídá (1,8 mg, 0,005 mmol, 0,001 ekv.) Tento roztok byl stejně jako v předešlém případě převeden do Shlenkovy baňky injekční stříkačkou. Vzniklý roztok ligandu a katalyzátoru byl ponechán míchat po dobu 10 minut. Takto vzniklý roztok nabyl sytě žluté

barvy. Do reakční směsi byl následně přidán MBH acetát **6d** (191 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.) a roztok změnil barvu na sytější červenou. Poté byl do reakční směsi přes septum přikapán 1,0 M vodný roztok  $K_2CO_3$  (1,5 ml, 1,5 mmol). Nakonec byl přidán čerstvě predestilovaný *p*-fluoranilin (167 mg, 1,5 mmol, 3 ekv.) v 1,9 ml  $CH_2Cl_2$ , stejně jako v předešlém případě, po kapkách za použití injekční stříkačky. Celkový objem  $CH_2Cl_2$  v reakční směsi byl 5 ml. Reakční směs změnila barvu na oranžovou a při nastavení intenzivního míchání opět na červenou. Po 3 hodinách a 18 minutách intenzivního míchání byla reakční směs naředěna cca 5 ml  $CH_2Cl_2$  a vodná fáze byla extrahována  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 ml). Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 88 mg (41 %) látky ve formě čirého oleje.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $cdCl_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.91 – 6.75 (m, 4H), 6.50 (dd,  $J = 8.9$ ,  $J' = 4.4$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.34 – 4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). HPLC (AD, *n*-heptan/*i*-PrOH 99:1, 1 ml/min): *ee* = 72 %,  $t_R$  (majoritní) = 8,358 min,  $t_R$  (minoritní) = 6,908 min.  $^1H$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

### 4.3.2 Obecný postup cyklizace na deriváty $\beta$ -laktamů

Shlenkova baňka byla vyžihána pod silným vakuem a následně byla naplněna atmosférou argonu. Výměna vakuum/argon byla provedena třikrát. Do Shlenkovy baňky byl injekční stříkačkou převeden roztok MBH amino derivátu v toluenu. Tento toluen byl předtím predestilován ze sodíku a benzofenonu a byl sušen po dobu nejméně jeden den nad aktivovanými molekulovými síty. Následně byla vyžihána vialka pod silným vakuem a byla naplněna atmosférou argonu. Výměna vakuum/argon byla provedena třikrát. Do této vialky byl převeden  $Sn[[N(CH_3)_3Si]_2]_2$  a ten byl rozpuštěn v suchém toluenu. Do Shlenkovy baňky byl převeden objem vzniklého roztoku odpovídající žádanému množství cyklizačního činidla. Následně byla reakční směs zahřata k refluxu při uvedené teplotě a ponechána míchat po uvedenou dobu. Po dokončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno a reakční směs byla dělena za použití sloupcové chromatografie. Produkt byl poté sušen pod vysokým vakuem.

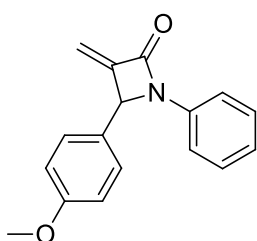
### 3-Methylene-1-fenyl-4-(4-(trifluoromethyl)fenyl)azetidín-2-on (**4d**)



Laktam byl připraven z látky **7a** (0,20 g, 0,57 mmol, 1 ekv.) a  $Sn[N(TMS)_2]_2$  (0,26 g, 0,58 mmol, 1,02 ekv.) v 6,5 ml suchého toluenu dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla zahřata na 130 °C a ponechán míchat přes noc. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc

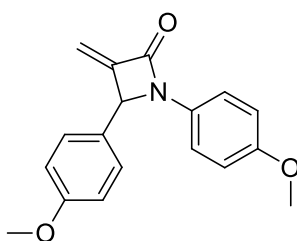
7:1 poskytla produkt s výtěžkem 149 mg (86 %) látky ve formě bílé pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 5.88 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.18 (dd,  $J = 2.1, 1.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.46, 149.17, 140.59, 137.23, 129.28, 126.86, 126.20, 126.16, 124.47, 117.02, 111.49, 62.71.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.69 (s, 1F). IČ (KBr)  $\nu = 3072, 2944, 1742, 1503, 1374, 1328, 1166, 1126, 1113, 1068, 754, 690$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ONF}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 326.07632$ , nalezeno = 326.07640.

#### 4-(4-Methoxyfenyl)-3-methylene-1-fenylazetidín-2-on (4g)



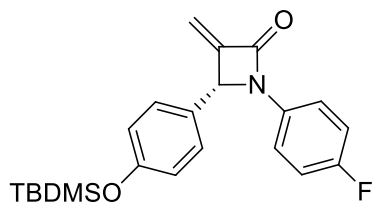
Laktam byl připraven z látky **7b** (0,10 g, 0,32 mmol, 1 ekv.) a  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (0,17 g, 0,39 mmol, 1,2 ekv.) v 4,4 ml suchého toluenu dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla zahřáta na 130 °C a ponechána míchat 30 hodin. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 6,8 mg (8 %) látky ve formě nažloutlé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.19 (m, 5H), 7.11 – 6.98 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.83 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

#### 1,4-bis(4-Methoxyfenyl)-3-methyleneazetidín-2-on (4h)



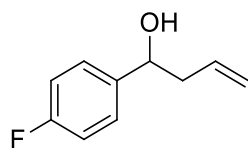
Laktam byl připraven z látky **7c** (0,18 g, 0,53 mmol, 1 ekv.) a  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (0,18 g, 0,4 mmol, 1,25 ekv.) v 7 ml suchého toluenu dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla zahřáta na 130 °C a ponechána míchat přes noc. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 5:1 poskytla produkt s výtěžkem 118 mg (70 %) látky ve formě lehce oranžové pevné krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.17 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.75 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15 – 4.97 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

**(R)-4-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-methyleneazetidín-2-on (R-4i)**



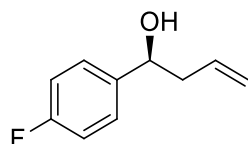
Laktam byl připraven z látky **7d** (88,0 mg, 0,20 mmol, 1 ekv.) a  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$  (108 mg, 0,25 mmol, 1,2 ekv.) v 2,7 ml suchého toluenu dle výše zmíněného postupu. Reakční směs byla zahřáta na 110 °C a ponechána míchat 2 hodiny 45 minut. Sloupcová chromatografie: hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 70 mg (91 %) látky ve formě bílé pevné krystalické látky vonící po smrku.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (dd,  $J = 9.1, 4.7$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.03 – 6.87 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.83 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). HPLC (IC, n-heptan/*i*-PrOH 99:1, 1 ml/min):  $ee = 72\%$ ,  $t_R$  (majoritní) = 15,012 min,  $t_R$  (minoritní) = 16,561 min.  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>66</sup>.

**1-(4-Fluorofenyl)but-3-en-1-ol (8d)**



Ve vyžíhané Shlenkově baňce byl pod argonem smíchán 4-fluorbenzaldehyd (62 mg, 0,5 mmol) s pinakol esterem allylboronové kyseliny (84 mg, 0,5 mmol) v 7 ml suchého toluenu. Takto vzniklá reakční směs byla ponechána míchat po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a reakční směs byla dělena za použití sloupcové chromatografie hexan:EtOAc 9:1, které poskytla produkt s výtěžkem 24 mg (29 %) látky v podobě čiré kapaliny.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.14 – 6.92 (m, 2H), 5.89 – 5.66 (m, 1H), 5.26 – 5.06 (m, 2H), 4.81 – 4.63 (m, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 2H), 2.12 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>83</sup>.

**(S)-1-(4-Fluorofenyl)but-3-en-1-ol (8e)**

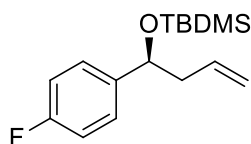


Do plamenem vyžíhané Shlenkovy baňky byla navážena S-TRIP-PA (15 mg, 0,02 mmol, 0,02 ekv.). Navážka katalyzátoru byla rozpuštěna v 5 ml suchého toluenu a byla provedena výměna vakuum/argon a to celkem třikrát. Poté byl do reakční směsi přikapán čerstvě předestilovaný 4-fluorbenzaldehyd (123 mg, 1 mmol, 1 ekv.) ve 2,5 ml suchého toluenu. Reakční směs byla ochlazená na teplotu -30 °C a do reakční směsi byl přikapán pinakol ester allylboronové kyseliny (203 mg, 1,2 mmol, 1,2 ekv.) v 2,5 ml suchého toluenu. Takto vzniklá reakční směs



byla ponechána míchat při  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 18 hodin. Po ukončení reakce bylo z reakční směsi odpařeno rozpouštědlo na RVO a reakční směs byla dělena za použití sloupcové chromatografie hexan:EtOAc 9:1, která poskytla produkt s výtěžkem 149 mg (90%) produktu v podobě čiré kapaliny.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.29 (m, 2H), 7.13 – 6.91 (m, 2H), 5.89 – 5.67 (m, 1H), 5.26 – 5.07 (m, 2H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 2H), 2.02 (d,  $J = 3.2\text{ Hz}$ , 1H).  $[\alpha]_{\text{D}} = -61,1^{\circ}$ . HPLC (IA, n-heptan/*i*-PrOH 98:2, 1 ml/min):  $ee = 95\%$ ,  $t_{\text{R}}$  (majoritní) = 11,575 min,  $t_{\text{R}}$  (minoritní) = 11,257 min.  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>72</sup>.

### (*S*)-*tert*-Butyl((1-(4-fluorfenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (**8f**)



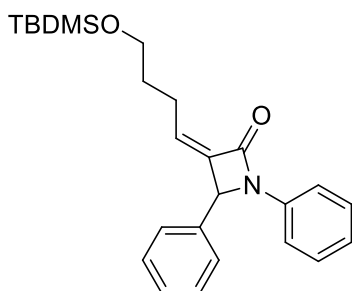
Alkohol **8e** (150 mg, 0,9 mmol, 1 ekv.), TBDMSCl (163 mg, 1,1 mmol, 1,2 ekv.) a imidazol (95,3 mg, 1,4 mmol, 1,5 ekv.) byly smíšeny v 2 ml DCM. Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 2,5 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla naředěna 1 ml suchého DMF a ponechána míchat další 3,5 hodin. Po ukončení reakce byla reakční směs nalita do směsi 20 ml DCM/ $\text{H}_2\text{O}$  1/1. Poté byla vodná fáze extrahována 10 ml a  $2 \times 5\text{ ml}$  DCM. Organická frakce byla následně třepána s 5 ml saturovaného roztoku chloridu amonného a sušena nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 188 mg (75%) v podobě čiré kapaliny.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.19 (m, 2H), 7.09 – 6.89 (m, 2H), 5.83 – 5.64 (m, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 2H), 4.66 (dd,  $J = 7.0, 5.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.49 – 2.29 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).  $^1\text{H}$  spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>69</sup>.

### 4.3.3 Obecný postup pro metateze s postupným přidáváním katalyzátoru

Shlenkova baňka nebo vialka se septem byly vyžihány pod vysokým vakuem. V případně Shlenkovy baňky byl použit plynový hořák a pokud byla použita vialka, tak horkovzdušná pistole. Vialka nebo baňka byla poté naplněna argonem. Následně byl do baňky navážen výchozí  $\beta$ -laktam a byl rozpuštěn v nad síty sušeném toluenu. Při metatetických reakcích s alifatickými alkeny byl použit místo toluenu octafluortoluen. Dalším krokem bylo rozpuštění alkenu v toluenu a jeho převedení do reakční baňky za použití injekční stříkačky. Jako poslední byl přidán Hoveyda Grubbs katalyzátor druhé generace. Poté proběhla třikrát výměna vakuum/argon. Reakční směs byla ponechána míchat při 110

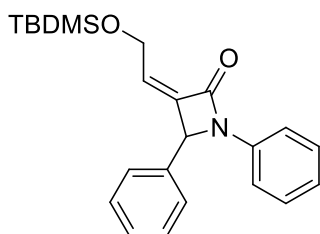
°C. Další dva přídavky HG-II katalyzátoru proběhly po 12 hodinách a reakční směs byla ponechána míchat dalších 16 h, celkově tedy 40 h. Poté bylo z reakční směsi odpařeno rozpouštědlo a reakční směs byla dělena za použití sloupcové chromatografie.

#### (Z)-3-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butyliden)-1,4-difenylazetidín-2-on (9d)



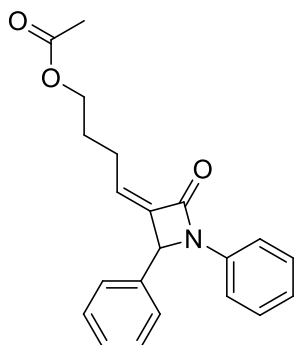
Látka byla připravena z laktamu **4a** (23,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a *tert*-butyldimethyl(pent-4-en-1-yloxy)silanu (41 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie v toluenu poskytla produkt s výtěžkem 10 mg (25 %) látky ve formě nahnědlé pevné látky. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.15 (m, 10H), 5.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.63 (dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 2H), 2.60 (ddt, *J* = 21.6, 14.3, 7.2 Hz, 2H), 1.66 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)., HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N [M - TBDMS+H]<sup>+</sup> = 294.14886, nalezeno = 294.14901.

#### (Z)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyliden)-1,4-difenylazetidín-2-on (9e)



Látka byla připravena z laktamu **4a** (23,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a (allyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (36,0 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 3 mg (8 %) látky ve formě viskózní kapaliny. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 6.95 (m, 10H), 5.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 41.3, 13.6, 6.8 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NNaSi [M + Na]<sup>+</sup> = 402.18598, nalezeno = 402.18609.

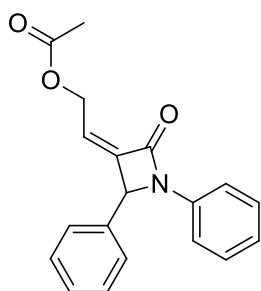
#### (Z)-2-(2-oxo-1,4-Difenylazetidín-3-ylidene)ethyl acetát (9f)



Látka byla připravena z laktamu **4a** (23,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a allyl acetát (20,0 mg, 0,26 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi bylo poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová

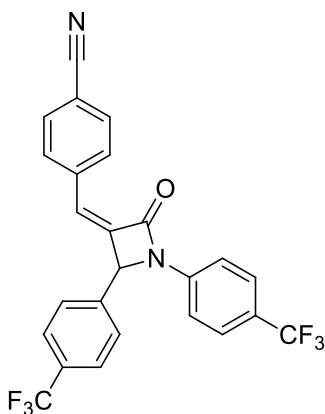
chromatografie hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 6 mg (18 %) látky ve formě oleje.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 6.97 (m, 10H), 5.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.08 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.63 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 358.14136$ , nalezeno = 358.14147.

**(Z)-2-(2-oxo-1,4-Difenylazetidín-3-ylidene)ethyl-acetát (9g)**



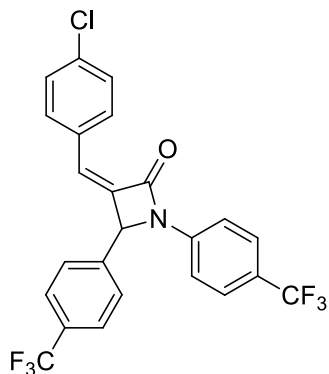
Látka byla připravena z laktamu **4a** (23,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a allyl-acetát (20,0 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 4 mg (13 %) látky ve formě kapaliny medovité konzistence.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 6.97 (m, 10H), 5.68 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.15 – 4.86 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 330.11006$ , nalezeno = 330.11014

**(Z)-4-((2-oxo-1,4-bis(4-(Trifluormethyl)fenyl)azetidín-3-ylidene)methyl)benzonitril (9h)**



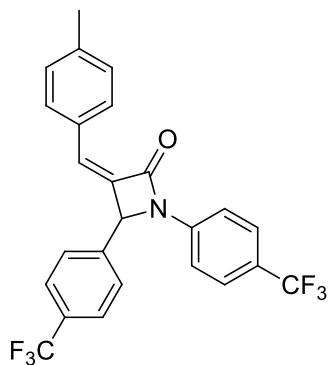
Látka byla připravena z laktamu **4e** (35,5 mg, 0,95 mmol, 1 ekv.) a 4-vinylbenzonitril (23,7 mg, 0,18 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 4,6 mg (10 %) látky ve formě bílé nažloutlé látky.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d, 2H), 7.76 – 7.51 (m, 8H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.55 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.89, 159.29, 145.41, 142.84, 139.82, 137.30, 132.64, 132.50, 130.44, 130.35, 127.28, 127.00, 126.75, 126.71, 126.61, 126.57, 118.44, 116.87, 113.25, 61.87 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.27 (s, 3F), -62.79 (s, 3F). IČ (KBr)  $\nu = 2223, 1722, 1613, 1379, 1331, 1165, 1129, 1067, 859, 836, 826, 554$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (neg ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{ON F}_6$   $[\text{M} - \text{H}]^- = 471.09266$ , nalezeno = 471.09240

### (Z)-3-(2-(4-Chlorbenzyliden)-1,4-bis(4-(trifluormethyl)fenyl)azetidín-2-on (9i)



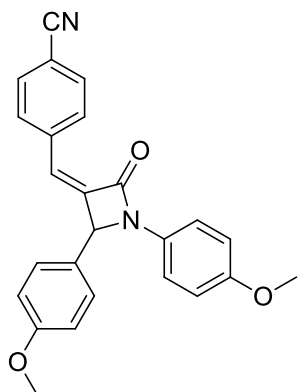
Látka byla připravena z laktamu **4e** (35,0 mg, 0,94 mmol, 1 ekv.) a 1-chlor-4-vinylbenzen (25,7 g, 1,85 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 25 mg (55 %) látky ve formě bílé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.40 (dd,  $J = 22.9, 8.5$  Hz, 4H), 6.29 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 5.50 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.91, 140.34, 140.04, 139.69, 136.27, 131.81, 131.42, 131.39, 129.05, 126.99, 126.66, 126.63, 126.61, 126.47, 126.45, 116.68, 61.73.,  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.20 (s, 3F), -62.75 (s, 3F)., IČ (KBr)  $\nu = 1721, 1613, 1523, 1494, 1381, 1330, 1165, 1130, 1067, 840, 830, 510$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (neg ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{ONClF}_6$   $[\text{M} - \text{H}]^- = 480.05844$ , nalezeno = 480.05819.

### (Z)-3-(4-Methylbenzylidene)-1,4-bis(4-(trifluormethyl)fenyl)azetidín-2-on (9j)



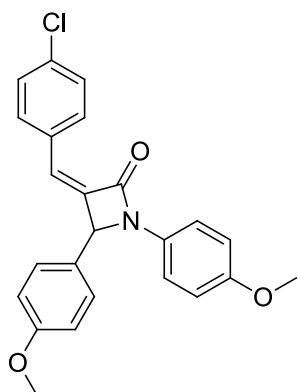
Látka byla připravena z laktamu **4e** (37,1 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-methyl-4-vinylbenzen (24 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 38 mg (83 %) látky ve formě bílé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J = 8.3, 4.2$  Hz, 4H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 140.80, 138.08, 132.90, 130.71, 130.18, 129.53, 127.02, 126.60, 126.56, 126.39, 126.35, 116.55, 61.70, 21.58 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.16 (s, 3F), -62.72 (s, 3F) ppm. IČ (KBr)  $\nu = 1728, 1612, 1521, 1377, 1327, 1165, 1128, 1066, 858, 841, 830, 510$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ONF}_6\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 484.11065$ , nalezeno = 484.11073.

### (Z)-4-((1,2-bis(4-Methoxyfenyl)-4-oxoazetidin-3-yliden)methyl)benzonitril (9k)



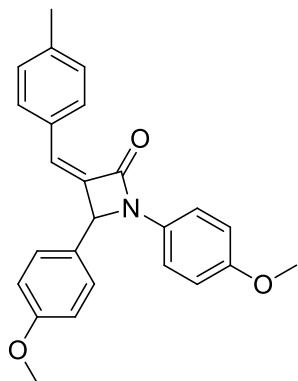
Látka byla připravena z laktamu **4h** (29,6 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 4-vinylbenzonitril (25 mg, 0,19 mmol, 1,9 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 4,9 mg (12 %) látky ve formě žluté pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (dd,  $J = 8.9, 3.4$  Hz, 4H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.20, 159.12, 156.50, 144.94, 138.30, 132.63, 132.34, 130.99, 130.19, 129.02, 128.17, 127.63, 127.27, 118.51, 114.65, 114.49, 112.26, 62.17, 55.45, 55.32 ppm. IČ (KBr)  $\nu = 2959, 2839, 2225, 1716, 1612, 1512, 1381, 1247, 1175, 1034, 832, 551\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 419.13661$ , nalezeno = 419.13678

### (Z)-3-(4-Chlorobenzyliden)-1,4-bis(4-methoxyfenyl)azetidin-2-on (9l)



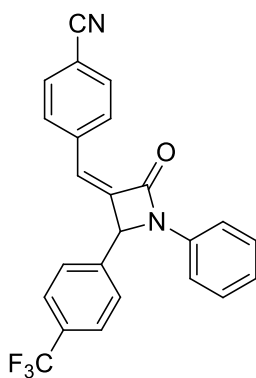
Látka byla připravena z laktamu **4h** (29,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-chlor-4-vinylbenzen (27,5 mg, 2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 32 mg (79 %) látky ve formě nažloutlé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.04, 159.78, 156.23, 141.74, 135.19, 132.67, 131.31, 131.18, 128.81, 128.68, 128.58, 128.18, 118.32, 114.54, 114.43, 62.03, 55.44, 55.30 ppm. IČ (KBr)  $\nu = 2953, 2835, 1719, 1611, 1511, 1495, 1386, 1247, 1138, 1034, 851, 833, \text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NClNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 428.10239$ , nalezeno = 428.10252.

### (Z)-1,4-bis(4-Methoxyfenyl)-3-(4-methylbenzyliden)azetidín-2-on (9m)



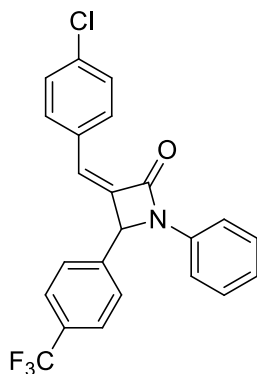
Látka byla připravena z laktamu **4h** (29,5 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-methyl-4-vinylbenzen (24 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 10:1 poskytla produkt s výtěžkem 27,5 mg (71 %) látky ve formě světle žluté pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.20, 159.91, 156.03, 140.12, 139.62, 131.57, 131.51, 130.05, 129.89, 129.33, 129.10, 128.22, 118.20, 114.46, 114.38, 61.98, 55.44, 55.29, 21.49 ppm. IČ (KBr)  $\nu = 2995, 2959, 2835, 1716, 1613, 1511, 1384, 1246, 1133, 1033, 852, 524$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 408.15701$ , nalezeno = 408.15707.

### (Z)-4-((2-Oxo-1-fenyl-4-(4-(trifluormethyl)fenyl)azetidín-3-yliden)methyl)benzonitril(9n)



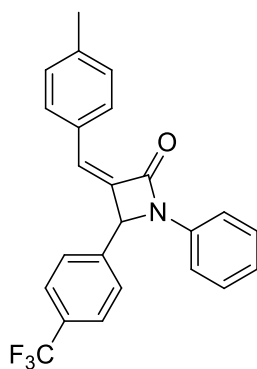
Látka byla připravena z laktamu **4d** (30,2 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 4-vinylbenzonitril (26,4 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla směsnou frakci výchozí látky a produktu o váze 9,1 mg. Výtěžek (13 %) byl určen z  $^1\text{H}$  NMR.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.74 – 7.53 (m, 7H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.50 (s, 1H).

### (Z)-3-(4-Chlorbenzylidene)-1-fenyl-4-(4-(trifluormethyl)fenyl)azetidín-2-on (9o)



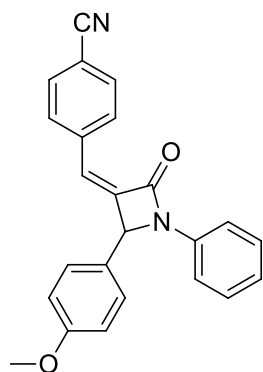
Látka byla připravena z laktamu **4d** (30,3 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-chlor-4-vinylbenzen (27,7 mg, 2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 28 mg (68 %) látky ve formě bílé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.45 – 7.22 (m, 6H), 7.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.45 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.37, 159.73, 140.94, 137.36, 135.82, 132.10, 131.33, 130.07, 129.32, 128.94, 126.99, 126.29, 126.25, 124.47, 116.89, 61.50, 34.71 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.67 (s, 3F) ppm. IČ (KBr)  $\nu = 2953, 2835, 1719, 1511, 1495, 1386, 1247, 1138, 1034, 851, 833, 727$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ONClF}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 436.06865$ , nalezeno = 436.06870.

### (Z)-3-(4-Methylbenzyliden)-1-fenyl-4-(4-(trifluormethyl)fenyl)azetidín-2-on (9p)



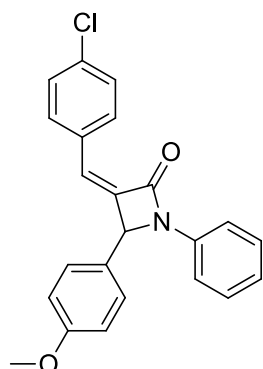
Látka byla připravena z laktamu **4d** (30,2 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-methyl-4-vinylbenzen (24,3 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 33,8 mg (86 %) látky ve formě bílé pevné látky. Je pravděpodobné, že se jedná o směs *E/Z* izomerů  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 17.7, 7.9$  Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.36 (d,  $J = 4.6$  Hz, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.13, 141.38, 140.31, 138.68, 137.61, 137.26, 134.72, 131.55, 130.98, 130.06, 129.44, 129.35, 129.26, 127.61, 127.02, 126.42, 126.29, 126.24, 126.20, 126.16, 126.13, 124.19, 116.80, 61.46, 21.52, 21.22 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.63 (s, 3F) ppm. IČ (KBr)  $\nu = 3007, 2974, 2916, 2854, 1725, 1500, 1378, 1326, 1165, 1128, 830, 752, 514$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ONF}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 416.12327$ , nalezeno = 416.12330.

### (Z)-4-((2-(4-Methoxyfenyl)-4-oxo-1-fenylazetidín-3-ylidén)methyl)benzonitril (9q)



Látka byla připravena z laktamu **4g** (26,7 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 4-vinylbenzonitril (24 mg, 0,19 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 7:1 poskytla produkt s výtěžkem 18,3 mg (50 %) látky ve formě žluté pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46 – 7.24 (m, 6H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.19, 159.61, 144.75, 138.13, 137.44, 132.60, 132.34, 130.23, 129.19, 128.33, 128.13, 128.08, 127.26, 124.46, 118.69, 117.16, 114.66, 112.40, 62.08, 55.31 ppm. IČ (KBr)  $\nu = 3067, 2962, 2902, 2836, 1713, 1514, 1377, 1257, 1131, 1035, 831, 751\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+ = 389.12605$ , nalezeno = 389.12623.

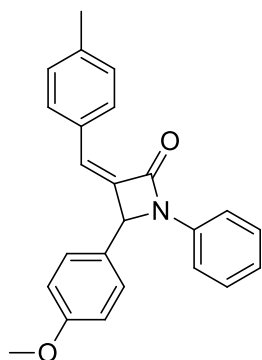
### (Z)-3-(4-Chlorbenzylidén)-4-(4-methoxyfenyl)-1-fenylazetidín-2-on (9r)



Látka byla připravena z laktamu **4g** (26,3 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-chlor-4-vinylbenzen (27,6 mg, 2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 22,2 mg (59 %) látky ve formě bílé pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46 – 7.26 (m, 8H), 7.06 (dd,  $J = 10.5, 4.3$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.27, 160.05, 141.55, 137.75, 135.38, 132.55, 131.24, 129.31, 129.13, 128.84, 128.63, 128.15, 124.09, 117.02, 114.57, 61.96, 55.30. IČ (KBr)  $\nu = 3062, 2929, 2831, 1716, 1501, 1377, 1256, 1130, 1032, 849, 753, 507\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ONClNa}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+ = 398.09183$ , nalezeno = 398.09193.

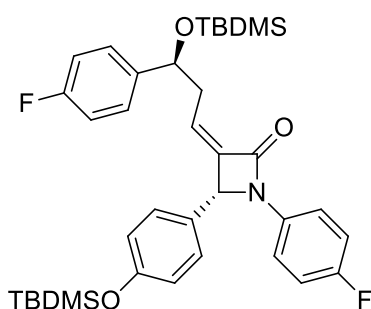


### (Z)-4-(4-Methoxyfenyl)-3-(4-methylbenzyliden)-1-fenylazetidín-2-on (9s)



Látka byla připravena z laktamu **4g** (26,8 mg, 0,1 mmol, 1 ekv.) a 1-methyl-4-vinylbenzen (24,3 mg, 0,2 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi bylo poté ve třech dávkách přidán HG-II (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:EtOAc 20:1 poskytla produkt s výtěžkem 31 mg (87 %) látky ve formě bílé pevné látky. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.33 – 7.15 (m, 4H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.24 (s, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.68, 159.94, 139.93, 139.84, 137.99, 131.41, 130.80, 129.97, 129.36, 129.08, 129.06, 128.20, 123.81, 116.93, 114.49, 61.91, 55.29, 21.50. IČ (KBr) ν = 3043, 3013, 2947, 2830, 1722, 1598, 1513, 1380, 1254, 1133, 828, 750 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>NNa [M + Na]<sup>+</sup> = 378.14645, nalezeno = 378.14661.

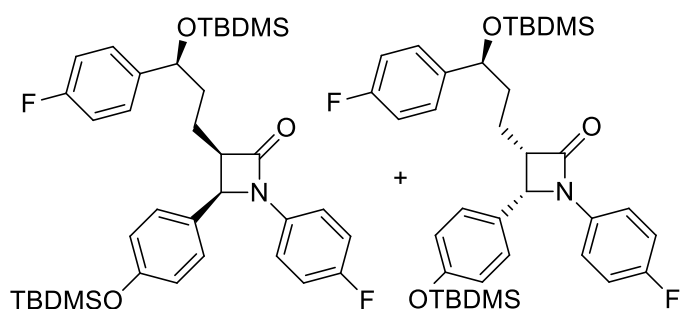
### 3'-(S)-4-(R,S)-(Z)-3-[3'-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-(4-fluorfenyl)propylid-1-en]-4-(4-*t*-butyldimethylsilyloxy)fenyl-1-(4-fluorfenyl)azetidín-2-on (9t)



Látka byla připravena z laktamu *R*-4i (34,7 mg, 0,09 mmol, 1 ekv.) a (*S*)-[1-(4-Fluorfenyl)but-3-en-1-yloxy](*t*-butyl)dimethylsilanu **8f** (50,7 mg, 0,18 mmol, 2 ekv.) v 1 ml suchého toluenu. Do reakční směsi byl poté ve třech dávkách přidán HG-II (5,7 mg, 0,009 mmol, 0,1 ekv.) dle výše zmíněného postupu. Sloupcová chromatografie hexan:toluen 1:2 poskytla produkt s výtěžkem 37 mg (65 %) látky ve formě čirého oleje. Tento produkt byl směsí diastereoizomerů v poměru 1:3,5. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-6.79 (m, 12.33H), 5.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6 Hz, 5.2 Hz, 0.80H, 4*R*,7*S*), 4.73 (dd, *J* = 7.2 Hz, 5.0 Hz, 0.23H, 4*S*,7*S*), 3.04-2.95 (m, 0.99H), 2.88-2.84 (m, 0.81H, 4*R*,7*S*), 2.79-2.75 (m, 0.22H, 4*S*,7*S*), 0.98 (d, 8.50H), 0.85 (s, 7.05H, 4*R*,7*S*), 0.80 (s, 1.68H, 4*S*,7*S*), 0.20 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 5.64H), -0.00 (s, 2.37H, 4*R*,7*S*), -0.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 2.86 H), -0.18 (s, 0.53H, 4*S*,7*S*); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.73, 162.65, 161.34, 161.32, 161.11, 161.03, 159.73, 158.12, 156.04, 143.20, 143.13, 140.03, 140.01, 139.82, 139.80, 134.17, 134.15, 129.17, 129.12, 127.95, 127.91, 127.88, 127.86, 127.36, 127.31, 127.25, 127.20, 120.49, 120.43, 118.23, 118.21, 118.18, 118.15, 115.85, 115.70, 115.00,

114.94, 114.86, 114.80, 73.92, 73.60, 62.75, 62.70, 39.50, 39.24, 25.75, 25.68, 25.60, 18.16, 18.14, 18.08, -4.42, -4.85, -5.01, -5.18;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz)  $\delta$  -115.67 – (-115.75) (m, 0.18F, 4*S*,7*S*), -115.90 – (-115.96) (m, 0.78F), -118.19 – (-118.28) (m, 1F);  $[\alpha]_{\text{D}} = -4.2^\circ$

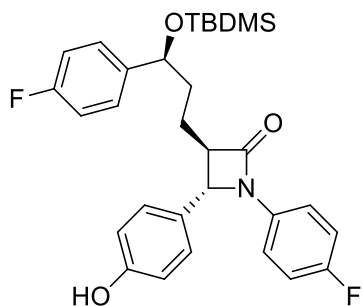
**3'-(*S*)-4-(*R*)-3-(*R*)-[3'-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-(4-fluorophenyl)propyl]-4-(4-*t*-butyldimethylsilyloxy)phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidín-2-on a 3'-(*S*)-4-(*S*)-3-(*S*)-[3'-*t*-butyldimethylsilyloxy-3'-(4-fluorofenyl)propyl]-4-(4-*t*-butyldimethylsilyloxy)fenyl-1-(4-fluorofenyl)azetidín-2-on (10)**



Látka **9t** (18 mg, 0,027 mmol) byla rozpuštěna v 2 ml MeOH a převedena do vyžíhané Shlenkovy baňky naplněné argonem. Do baňky byl přisypán Pd/C (10%, 8,5 mg) a následně byla baňka evakuována.

Ihned po evakuaci baňky byl balónkem do reakční směsi zaveden vodík přes septum. Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 45 minut. Následně byla reakční směs přefiltrována přes křemelinu a křemelina byla promyta toluenem (3 × 5 ml). Odpaření filtrátu poskytlo produkt s výtěžkem 17,7 mg (98 %) látky ve formě čirého oleje. Tento produkt byl směsí diastereoizomerů v poměru 1:3,75.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-6.78 (m, 12.19H), 5.07-5.06 (t, 1H), 4.43 (t,  $J = 5.6$  Hz, 0.23H, 3*R*,4*R*,7*S*), 4.32 (dd,  $J = 7.5, 5.1$  Hz, 0.80H, 3*S*,4*S*,7*S*), 3.49-3.42 (m, 0.98H), 1.73-1.58 (m, 2.51H), 1.45-1.26 (m, 2.61H), 1.13-1.05 (m, 0.90H) 1.00 (s, 8.63H), 0.90-0.84 (m, 0.79H), 0.79 (d, 8.34, 8.44H), 0.22 (s, 5.74H, 3*S*,4*S*,7*S*), -0.13 (d,  $J = 20.3$  Hz, 2.92H), -0.25 (s, 3H), -0.26 (s, 2.80H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.76, 167.59, 162.55, 160.93, 159.64, 158.03, 155.78, 140.81, 140.79, 133.93, 133.91, 133.89, 128.25, 128.15, 127.18, 127.13, 127.10, 127.05, 126.83, 120.20, 120.17, 118.49, 118.44, 115.78, 115.63, 114.83, 114.69, 74.19, 73.92, 58.05, 58.03, 54.68, 54.60, 38.25, 38.20, 25.75, 25.72, 25.60, 22.01, 18.16, 18.13, 18.06, -4.40, -4.43, -4.77, -4.80, -5.09, -5.19  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.09 (tt,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 0.80F), -116.16 – -116.28 (m, 0.10F), -118.45 (dq,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 1F);  $[\alpha]_{\text{D}} = -44^\circ$

**3'-(S)-4-(S)-3-(R)-[3'-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3'-(4-fluorfenyl)propyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-1-(4-fluorfenyl)azetidin-2-on (11)**



Látka **10** (30 mg, 0,048 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml suchého DMSO, následně byl přidán 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-an (7 mg, 0,056 mmol) ve 2 ml suchého DMSO a baňka byla třikrát evakuována/ naplněna argonem. Takto připravená reakční směs byla ponechána míchat po dobu 13 h a poté byla nakapána do vodného roztoku HCl (8 ml, 0,1 M). Vodný roztok byl poté třepán EA ( 4×5 ml).

Organické frakce byly poté třepány vodou ( 5×10 ml) a sušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno na RVO a odparek byl dělen za použití sloupcové chromatografie. Byly provedeny dvě chromatografie, první hexan:EtOAc 7:1 a druhá hexan:EtOAc 10:1. Sloupcová chromatografie poskytla produkt s výtěžkem 11,5 mg (46 %) látky ve formě čirého oleje. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 6.71 (m, 12H), 5.07 (br, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.67 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.17 (s, 3H). <sup>1</sup>H spektrální data odpovídají údajům v literatuře<sup>72</sup>.

## 5 Závěr

Tato práce se zabývala hlavně přípravou  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů a jejich využitím ve zkřížených metatezích.

První část této práce se soustředila hlavně na různé cesty vedoucí k přípravě  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů. Pro přípravu  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů **4a** – **4i** byla zprvu využita Kinugasova reakce, která však neposkytovala uspokojivé výtěžky pro laktamy **4d** a **4h**. Byla tedy zvolena cesta vycházející z produktů Morita-Baylis-Hillmanovy reakce. Touto cestou byl připraven enantiomerně obohacený laktam **R-4i** a laktamy **4d**, **4h**.

V druhé části byly provedeny metatetické reakce mezi laktamem **4a** a alifatickými alkeny, které však neposkytli uspokojivé výsledky. Dále pak byly provedeny zkřížené metateze mezi různě substituovanými laktamy **4d**, **4e**, **4h**, **4g** a různě substituovanými styreny. Z výsledků těchto metatezí bylo zjištěno, že vliv substituentů na jádrech 1,4-diaryl  $\alpha$ -methyliden- $\beta$ -laktamů je minimální na výtěžek reakce. Naopak větší vliv se projevil u substituentů na styrenech. Nejnižší výtěžky poskytovaly metateze s 4-benzovinylnitridem **8a**, který má elektroakceptorní substituent.

Na závěr byla úspěšně provedena formální totální syntéza Ezetimibu s využitím metatetického kroku mezi enantiomerně obohaceným laktamem **R-4i** a enantiomerně obohaceným homo allyl alkoholem **8f**.

## 6 Seznam použité literatury

1. Teo, S. K. et al. *Clinical Pharmacokinetics*, **2004**, *43*, 311–327.
2. Lin, G., Li, Y., Chan, A. S. C. & Wiley, a J. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis.*, **2001**.
3. Aitken, A.; kilenyi, S. N., *Asymmetric synthesis*; CRC Press: Padstow, UK, **1992**.
4. Caprio, V. & Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis-2nd ed.*, **2009**.
5. Gro, H., *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.
6. Ramon Rios Torres, *Stereoselective Organocatalysis*; JohnWiley& Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2013**.
7. List, B. *Topics in Current Chemistry - Asymmetric Organocatalysis. Organic & biomolecular chemistry*, *291*, **2009**.
8. Ley, S. V., *Asymmetric Synth. – Essentials*, **2007**, 211–216.
9. A. E .Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B.Young, W. J. Drury III and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *124*, 7831–7832.
10. E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley, New York, **1995**.
11. K. Chen, F. H. Arnold, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 5618 – 5622.
12. Reetz, M. T., Daligault, F., Brunner, B., Hinrichs, H. & Deege, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* *43*, **2004**, 4078–408.
13. Klikorka J., *Obecná a anorganická chemie*, **1985**.
14. Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 2–4.
15. Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T, Souchi, T. & Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932–7934.
16. Noyori, R. , *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience, New York, **1994**, 16–94.
17. Katsuki, T. & Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* , **1980**, *102*, 5974–5976.
18. Wang. Z. M., Kolb, K. C. & Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5104–5105.
19. McMurry J., *Organická chemie*; Nakladatelství Vutium, **2004**.

20. G. Fink, R. Mulhaupt, H. H. Brintzinger, *Recent comprehensive treatise: Ziegler Catalyst*; Springer, Berlin, **1995**.
21. W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337-2340.
22. Fürstner, A, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012–3043.
23. R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98-104.
24. R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
25. S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
26. Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J. & Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 791–799.
27. Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Gray, B. L. & Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168–8179.
28. J.L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.
29. Randall, M. L. & Snapper, M. L. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *133*, 29–40.
30. Żukowska, K., Szadkowska, A. & Grela, K. *Compr. Inorg. Chem. II*, **2013**, 105–126.
31. Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
32. Smith, A. B., III; Kozmin, S. A.; Adams, C. M.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984–4985.
33. Conrad, J. C.; Fogg, D. E., *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 185–202.
34. Fürstner, A., Guth, O. Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4811–4820.
35. Hoye, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 277–279.
36. Lee, Y.-J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. J., *Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10652–10661.
37. Rosillo, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7029–7031.
38. Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7893–7907.

39. Semeril, D.; Cleran, M.; Perez, A. J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *190*, 9–25.
40. Yao, Q., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 427–430.
41. Voit, B. I.; Lederer, A., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5924–5973.
42. Joo, S. H.; Yun, Y. K.; Jin, J. I.; Kim, D. C.; Zin, W. C., *Macromolecules*, **2000**, *33*, 6704–6712.
43. Fokou, P. A.; Meier, M. A. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1664–1665.
44. Janecki T., *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity.*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2013**
45. L. Jiao, X. Liang, J. X. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060–6069
46. M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 466–467.
47. L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 2382–2386.
48. Zhu, L., Xiong, Y. & Li, C. ,*J. Org. Chem.*, **2014**, 4–9.
49. Turnidge, J. D. & Turnidge, J. D., *The Pharmacodynamics of. Clin. Infect. Dis.*, **1998**, 10–22.
50. E. Raviña, *The Evolution of Drug Discovery*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**, 254–272.
51. Magriotis, P. A., *European J. Org. Chem.* **2014**, 2647–2657.
52. Qin, W., Panunzio, M. & Biondi, S., *Antibiotics* **2014**, *3*, 193–215.
53. Michalak, M. *et al.*, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10806–10817.
54. Bays H., *Expert Opin Investig Drugs.* **2002**, *11*, 1587–1604.
55. Burnett JR, Huff MW., *Expert Opin Investig Drugs.* **2006**; *15*: 1337–1351.
56. Huff MW, Burnett JR., *Curr Opin Lipidol.* **1997**, *8*, 138–145.
57. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al., *Science*, **2004**, *303*, 1201–1204.
58. Radhakrishnan A, Sun LP, Kwon HJ, Brown MS, Goldstein JL., *Mol Cell.*, **2004**, *15*, 259–268.
59. Weinglass AB, Kohler M, Schulte U, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2008**, *105*, 11140–11145.
60. Pearse BM, Smith CJ, Owen DJ., *Curr Opin Struct Biol.*, **2000**, *10*, 220–228.
61. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, et al., *J Med Chem.*, **1998**, *41*, 973–980.
62. Davis HR Jr, Tershakovec AM, Tomassini JE, Musliner T., *Curr Opin Lipidol.* **2011**, *22*, 467–478.
63. Ge L, Wang J, Qi W, et al., *Cell Metab.*, **2008**, *7*, 508–519.

64. Phan, B. A. P., Dayspring, T. D. & Toth, P. P., *Vasc. Health Risk Manag.*, **2012**, *8*, 415–427.
65. Liang, Y., Raju, R., Le, T., Taylor, C. D. & Howell, A. R., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 1020–1022.
66. Ding et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 9276–9282.
67. West, P. R. US Patent 4709107, Nov 24, **1987**.
68. Basak A., *Synlett*, **2004**, 1637–1639.
69. Humpl, M., *Využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantiomerně čistých laktamů*. Diplomová práce. Univerzita Karlova, **2012**.
70. Rajesh, S., Banerji, B. & Iqbal, J., *J. Org Chem*, **2002**, *67*, 7852–7857.
71. Veselý J., Kotora M. a kol. *Stereoselective Synthesis of Ezetimibe via Cross-Metathesis of Homoallylcohols and  $\alpha$ -Methylidene- $\beta$ -Lactams*, manuscript, **2016**.
72. Šimek M., M., *Využití organokatalýzy na přípravu biologicky aktivních sloučenin*. Diplomová práce. Univerzita Karlova, **2015**.
73. Keilitz, J., Newman, S. G. & Lautens, M., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1148-1151.
74. Rai-Shung Liu et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 15372–15375.
75. Nelson, Derek W. et al., *J. Org Chem*, **2001**, *66*, 2572-2582.
76. Herrera R., Nagarajan A., Joaquín Tamariz , *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1252-1263.
77. Singha R., Soumya J., Mukherjee S., *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 121-123.
78. Ferreira, Bruno R. V. et al., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7712-7717.
79. Sisodia, Madhvi, Agrawal, R., *Oriental Journal of Chemistry*, **2006**, *22*, 355-358.
80. Wang, Xiaoming et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 405-411.
81. Wang, Yan et al., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *34*, 6908-6913.
82. Freitas, J.J.R., Couto, T.R., Cavalcanti, I.H., Freitas, J.C.R., Oliveira, R.A., Menezes, P.H., *Ultrasonics Sonochemistry* **2014**, *21*, 1609-1614.