Abstrakt

Tato práce se skládá ze čtyř samostatných kapitol. Ačkoli se jedná o zdánlivě odlišné projekty, jejich společným znakem je aplikace organokovové chemie.

1. Deriváty fenanthrenu lusianthridin a denbinobin lze nalézt v rostlinách z čeledi vstavačovitých. Vykazují cytostatickou aktivitu proti lidskému karcinomu plic, vaječníku a promyelocytární leukemii. Proto se mohou nové syntetické metody k těmto látkám uplatnit ve výzkumu a vývoji nových bioaktivních látek. Připravoval jsem 9,10-disubstituované fenanthreny reakcemi bifenylenu s alkyny jež byly katalyzovány komplexy iridia. Deriváty fenanthridinu se v přírodě vyskytují ve skupině benzo[c]fenanthridinových alkaloidů. Mezi nejznámější z nich patří sanguinarin a chelerythrin. Sanquinarin selektivně vyvolává apoptózu (plánovaná buněčná smrt) humánních rakovinných buněk, a proto je zkoumán jako potenciální antitumoretikum. Chelerythrin je selektivně inhibuje proteinkinázu C, což vede opět k apoptóze. Zkoumal jsem dosud nepopsané reakce bifenylenu s nitrily katalyzované komplexy rhodia. Tím jsem připravil řadu 6-substituovaných fenanthridinů.

2. Karborany jsou uměle připravené organické sloučeniny bóru, které nemají své zastoupení v přírodě. Na rozdíl od boranů jsou ale poměrně stabilní a netoxické. Mají své využití v experimentální medicíně, kde jsou vhodným zdrojem bóru ^{10}B v záchytné neutronové terapii (BNCT). Karborany nesoucí ferrocenovou skupinu, mohou být rovněž zajímavé z hlediska experimentální medicíny, neboť se mohou specificky vázat na bílkovinnou část hemoglobinu. Ferrocenylované deriváty karboranu jsem připravoval známou reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s alkyny.

3. Chirální organické katalyzátory mohou posloužit k přípravě opticky čistých látek, namísto jejich separace z racemických směsí. K jejich přednostem patří obecně nižší toxicita i cena oproti katalyzátorům na bázi přechodných kovů. Dále odpadá problematické odstraňování zbytkového množství kovů z finálních produktů. Zaměřil jsem se na hledání efektivnějších příprav axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*′-dioxidů. To jsou Lewisovské báze, jenž mohou zprostředkovat například asymetrické allylace aldehydů na příslušné homoallylalkoholy s optickou čistotou až 99% ee. Vyzkoušel jsem dva odlišné syntetické přístupy k těmto organokatalyzátorům. Jedna cesta je založena na chemii organocíničitých

sloučenin a Stilleho cross-couplingu. Druhá metoda využívá přímou lithiaci aromatického kruhu a následné oxidační zdvojení.

4. (*S*)-Dapoxetin je biologicky aktivní látka, jež inhibuje transporter serotoninu. Je klinicky využívaná pod obchodním názvem Priligy k léčbě předčasné ejakulace. V této práci je popsána nová syntéza opticky čistého (*S*)-dapoxetinu, která využívá k vybudování stereogenního centra asymetrickou allylaci benzaldehydu pomocí organického katalyzátoru. Tento klíčový krok následuje sled šesti známých reakcí.