

Abstrakt

Tématem disertační práce je vývoj nové metodologie termální a oxidativní radikálové cyklizace a její aplikace v totální syntéze alkaloidů, konkrétně přemostěných diketopiperazinových (DKP) alkaloidů.

Popisuje praktickou a rozpouštědel nevyužívající syntézu různých DKP a quinazolinů. Syntéza je založena na termální deprotekcí Boc-skupiny za pomoci silikagelu a následné intramolekulární kondenzaci vzniklých volných dipeptidů a tripeptidů. Metodologie byla uplatněna v syntéze alkaloidů glyantrypinu a adreminu.

Hlavní část disertace je věnována objevu a aplikaci nových, od DKP odvozených alkoxyaminů. Jejich sklon snadno podléhat homolýze C-O vazby, kterou vznikají kaptodativní DKP radikály a perzistentní TEMPO radikál, umožňuje jejich použití jakožto radikálových prekurzorů. V metodologii se uplatňuje výhoda tzv. perzistentního radikálového efektu (PRE).

Metodologie založená na PRE efektu byla použita v asymetrické syntéze alkaloidu asperparalinu C. Asymetrická syntéza pokročilého prekurzoru asperparalinu C, 8-oxoasperparalinu C, byla dokončena v 11 krocích s celkovým výtěžkem 15 %. Klíčové kroky syntézy zahrnují přímou oxidativní cyklizaci DKP, regiosektivní dearomatizaci furanu singletovým kyslíkem a reduktivní radikálovou spirocyklizaci. Metodologie založená na PRE efektu byla taktéž použita jako konceptuálně nová cesta, která vede k rozličným přemostěným DKP. DKP se širokým rozmezím velikosti kruhu byly efektivně připraveny. Použitím této metodologie byla dosažena formální syntéza antibiotika bicyklomycin.

Alkoxyaminy odvozené od DKP vykazují některé neobvyklé vlastnosti. Byla objevena netypická *trans/cis* izomerizace na anomerickém centru, jejíž kinetika byla stanovena ¹H NMR spektroskopií. Taktéž za pomoci ¹H NMR spketroskopie byla studována kinetika PRE efektem zprostředkované radikálové cyklizace. Tyto poznatky umožnily hluboký vhled do mechanismu PRE zprostředkovaných transformací.