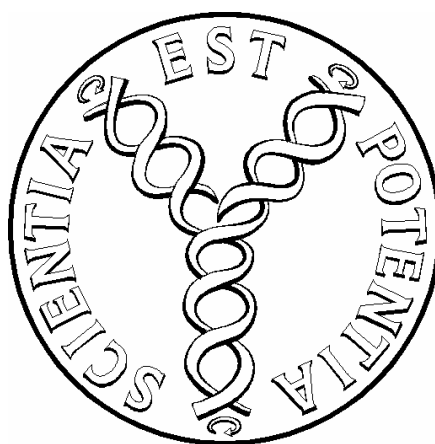


PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MASARYKOVY
UNIVERZITY V BRNĚ

KATEDRA ORGANICKÉ CHEMIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stereoselektivní aza-anelační reakce

Chtěla bych poděkovat vedoucímu diplomové práce RNDr. P. Beňovskému, Ph.D. za možnost zabývat se tímto zajímavým projektem, za ochotu a pomoc při řešení problémů a také vedoucímu katedry Prof. RNDr. M. Potáčkovi, Ph.D. za umožnění práce na katedře organické chemie a vstřícný přístup.

Dále bych ráda poděkovala Doc. RNDr. P. Pazderovi, Ph.D. za jeho velmi cenné rady, díky nimž se nám podařilo připravit výchozí látku pro aza-anelační reakce. Chtěla bych také poděkovat všem ostatním učitelům a studentům katedry organické chemie za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

V neposlední řadě bych ráda velice poděkovala své rodině za psychickou podporu a svému otci Ing. M. Mandelovi, Ph.D. za odborné rady, čas a poskytnutí prostor a vybavení laboratoře firmy Orgachem, s.r.o. pro mé experimenty v době prázdnin.

OBSAH

1. Úvod.....	1
2. Teoretická část.....	2
2.1. Asymetrická syntéza přírodních produktů.....	2
2.1.1. Příprava hydroxylovaných alkaloidů pomocí aza-anelačních reakcí.....	4
2.1.1.1. Polyhydroxylované piperidinové alkaloidy.....	4
2.1.1.2. Indolizidinové alkaloidy.....	10
2.1.1.3. Chinolizidinové alkaloidy.....	12
2.1.2. Příprava izochinolinových alkaloidů pomocí aza-anelačních reakcí.....	13
2.1.3. Fenanthrolinové deriváty.....	16
2.2. Aza-anelační reakce.....	18
2.2.1. Úvod do aza-anelačních reakcí.....	18
2.2.2. Imin-enamin tautomerie.....	20
2.3. Asymetrická indukce v aza-anelačních reakcích.....	21
2.3.1. Alkyl a arylsubstituované enaminové substráty.....	22
2.3.2. Vinylogické amidové substráty.....	23
2.3.3. Vinylogické karbamátové substráty.....	24
2.3.4. Vinylogické močovinnové substráty.....	27
3. Experimentální část.....	29
3.1. Použité přístrojové vybavení.....	29
3.2. Cyklická řada.....	30
3.2.1. Příprava výchozí látky pro aza-annulační reakce.....	30
3.2.1.1. Syntéza ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylátu 2	30
3.2.1.2. Příprava trimethylsilylcyklohex-1-en-1-yl etheru 4	31
3.2.1.3. Syntéza 2-chlorcyklohexanonu 5a	32
3.2.1.4. Syntéza 2-bromcyklohexanonu 5b	33
3.2.1.5. Příprava oktahydrooxanthren-4a, 9a (2 <i>H</i> , 5a <i>H</i>)-diolu 6	33
3.2.1.6. Příprava 2-alkoxycyklohexanonů 7a-b	34
3.2.1.7. Ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylát 8a	36

3.2.2. Ostatní pokusy o přípravu výchozí látky (alkyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexyl-1-karboxylátu 8a-e pro aza-anelační reakce.....	37
3.2.2.1. Z ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylátu 2	37
3.2.2.2. Z 2-alkoxycyklohexanonů 7	38
3.2.2.3. Z ethyl 2-oxocyklohexankarboxylátu 1	40
3.2.2.4. Moderními syntetickými metodami.....	41
3.2.3. Aza-anelační reakce.....	41
3.2.3.1. Enaminy 9	41
3.2.3.2. Vlastní aza-anelační reakce.....	44
3.2.3.3. Hydrolýza aza-anelačního produktu 10a	49
3.2.4. Snaha o zlepšení výtěžku požadovaného produktu aza-anelační reakce.....	49
3.2.5. Snaha o přípravu násobného enaminu.....	51
3.3. Acyklická řada.....	53
3.3.1. Příprava výchozí látky pro aza-annulační reakce.....	53
3.3.1.1. (<i>S</i>)-Ethyl-2-alkoxypropionáty 15a-b	53
3.3.1.2. (<i>S</i>)-2-Methoxypropan-1-ol 16	54
3.3.1.3. (<i>S</i>)- 2-Benzyloxypropanal 17b	55
3.3.1.4. Ethyl (<i>S</i>)-4-(benzyloxy)-3-oxopentanoát 18	55
3.3.1.5. Ethyl 2-benzyl-(<i>S</i>)-4-benzyloxy-3-oxopentanoát 19c	56
3.3.2. Ostatní pokusy o přípravu výchozí látky pro aza-anelační reakce.....	57
3.3.2.1. Snaha o přípravu (<i>S</i>)-2-methoxypropanalu 17a	57
3.3.2.2. Snaha o přímou syntézu alkyl 2-methyl-(<i>S</i>)-4-methoxy-3-oxopentanoátu 19a,c	57
3.3.2.3. Snaha o přípravu ethyl 2-methyl-(<i>S</i>)-4-benzyloxy-3-oxopentanoátu 19b	58
3.3.3. Pokusy o aza-anelační reakce.....	59
3.3.3.1. Příprava enaminu 20	59
3.3.3.2. Vlastní aza-anelační reakce.....	60

4. Výsledky a diskuze.....61

4.1. Cyklická řada reakcí.....	63
4.1.1. Příprava výchozí látky 8 pro aza-anelační reakce.....	64
4.1.2. Příprava enaminů 9	71
4.1.3. Aza-anelační reakce.....	73

4.1.4. Hydrolýza aza-anelačního produktu. 10a	76
4.1.5. Tvorba enamínu z hydrolyzovaného aza-anelačního produktu.....	76
4.2. Acyklická řada.....	77
4.2.1. Příprava výchozí látky 19 pro aza-anelační reakce.....	77
4.2.2. Příprava enamínu 20	81
4.2.3. Aza-anelační reakce.....	82
5. Závěr.....	83
6. Literatura.....	85

Seznam zkratek

Ac = acetyl
Ac₂O = acetanhydrid
Bn = benzyl
Brij®35 = polyoxyethylen(23)laurylether
BuLi = butyllithium
Cetrimid = cetyltrimethylamonium bromid
DBU = diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ = 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H = diizobutylaluminiumhydrid
DMAP = 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin
DMDO = dimethyldioxiran
DME = 1,2-dimethoxyethan
DMF = *N,N*-dimethylformamid
DMSO = dimethylsulfoxid
Et = ethyl
Et₂O = diethylether
EtOAc = ethylacetát
EtOH = ethanol
EWG = elektronakceptorní skupina
FCC = "flash" sloupcová chromatografie
GC = plynová chromatografie
HOAc = kyselina octová
HPLC = vysoko účinná kapalinová chromatografie
KOAc = octan draselný
LAH = lithiumaluminiumhydrid
LDA = lithium diizopropylamid
m-CPBA = 3-chlorperbenzoová kyselina
Me = methyl
MeOH = methanol
MW = mikrovlnné záření
NMO = *N*-methylmorfolin
NMR = nukleární magnetická rezonance
OEt = ethoxy
PCC = pyridiniumchlorochromát
Ph = fenyl
PhIO = jodozobenzen
PPA = polyfosforečná kyselina
p-TsOH = para-toluensulfonová kyselina
RVO = rotační vakuová odparka
TBAF = tetrabutylamonium fluorid
TBDMS = terc-butyldimethylsilyl
TBDMSCl = terc-butyldimethylsilyl chlorid
t-Bu = terc-butyl
THF = tetrahydrofuran
TEA = triethylamin
TLC = tenkovrstvá chromatografie
TMEDA = tetramethylethylendiamin

1. ÚVOD

Aza-anelační reakce jsou velmi dobrou metodou přípravy alkaloidů a různých přírodních látek např. izochinolinových, chinolizidinových, indolizidinových alkaloidů, jež jsou známé pro svou biologickou aktivitu. Tento typ reakcí je významný hlavně svou jednoduchostí a tím, že při těchto reakcích dochází k vytvoření nové vazby uhlík-uhlík, případně ke tvorbě nového kvarterního uhlíkového centra a k zacyklení sloučeniny. Podle dosud známých publikovaných výsledků je stereoselektivita nově vznikajícího kvarterního uhlíkového centra velmi dobře ovlivnitelná pomocí chirálního induktoru (chirální amin) a reakce dává ve většině případů dobré výtěžky.

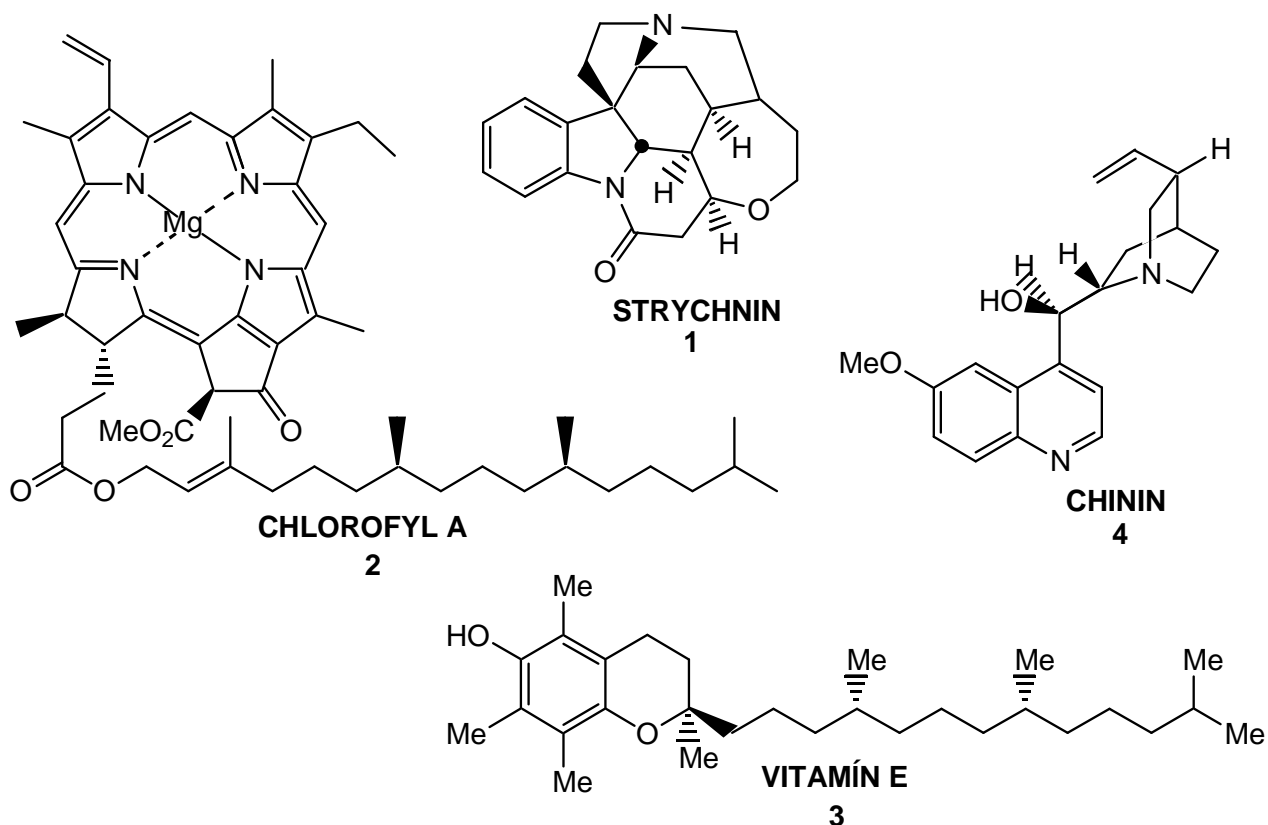
Cílem diplomové práce je obohacení dosud známých poznatků této oblasti chemie o dvojitou aza-anelační reakci, vycházející z ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu. Touto metodou by měly být připraveny dekahydrofenantrolinové deriváty, které by mohly podobně jako fenantrolinové deriváty vykazovat biologickou aktivitu. Důležité by bylo zjištění, které ze tří konečných produktů vznikají, jaký je jejich vzájemný poměr a případně ovlivnění tohoto poměru.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. ASYMETRICKÁ SYNTÉZA PŘÍRODNÍCH PRODUKTŮ

Asymetrie jako taková vnáší do každého systému prvek neuspořádanosti, což má za následek nové a neobvyklé vlastnosti a chování. V chemii přítomnost asymetrického centra ve sloučenině znesnadňuje syntézu takovéto molekuly. Tvorba chirální molekuly byla vždy zajímavým problémem a vytvoření komplexnějších struktur vyžadovalo hodně úsilí. V dnešní době se důležitost asymetrických syntéz a metod pro přípravu užitečných a aktivních chemických substancí značně zvýšila, ať už pro vhodné modelové sloučeniny v biochemických procesech nebo pro nové léčkové substance. Proto se chemici často snaží vymyslet nové metody a technologie pro selektivní tvorbu stereogenních center. Již mnoho úsilí bylo vynaloženo na syntetizování sloučenin vyskytujících se v rostlinách a dalších organismech nebo potenciálně aktivnější analoga. Mezi takovéto skvělé syntézy patří např. syntéza strychninu **1** podle Woodwarda¹, chlorofylu A **2** podle Woodwarda², vitamínu E **3** podle Scotta³, chininu **4** podle Gately⁴ a mnoho dalších. (schéma 2.1.1.)

Schéma 2.1.1. Příklady synteticky připravených přírodních látek.



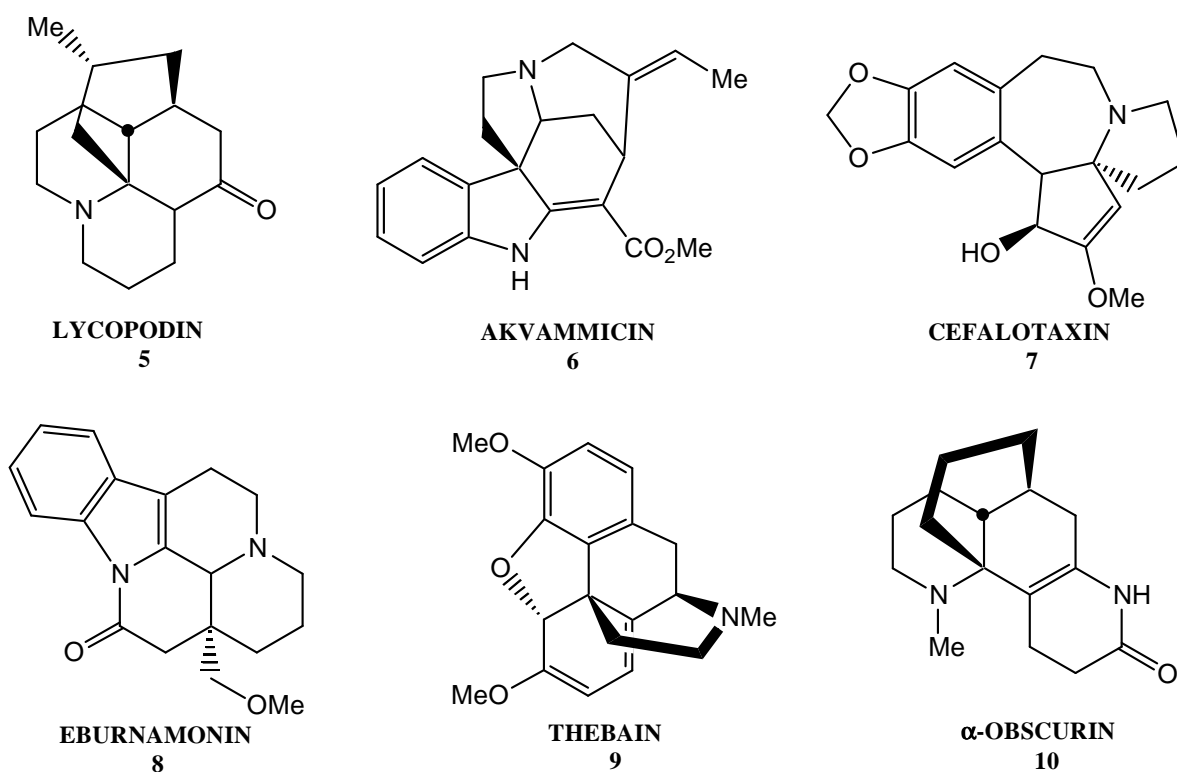
Obecně lze říci, že biologicky zajímavé sloučeniny jako jsou některé přírodní látky, syntetické inhibitory enzymů nebo modely látek vyskytujících se v přírodě, mohou být získány několika odlišnými technikami:^{5,6,7}

- Činidlo nebo reagující látka obsahuje chirální induktor (*auxiliary*), tedy skupinu v blízkosti reakčního místa, která určuje absolutní konfiguraci nově vznikajícího centra nebo center a může být po reakci snadno odstraněna.
- Použije se homochirální katalyzátor (enzym nebo synteticky připravená látka).
- Využije se tzv. *chiral pool approach*, ve kterém se jako stavební kameny použijí snadno dostupné homochirální molekuly, často získané z přírodních zdrojů. Alkaloidy, aminokyseliny a sacharidy jsou pravděpodobně nejdůležitější chirální stavební kameny a nástroje pro tvorbu komplikovaných struktur.

V minulosti byly použity snadno dostupné přírodní asymetrické sloučeniny jako chirální induktory pro specifickou nebo selektivní přípravu požadovaných molekul.

Specifickou skupinu chirálních látek představují molekuly mající kvarterní uhlíkové stereogenní centrum. Příklady zástupců této skupiny jsou uvedeny ve schématu 2.1.2.

Schéma 2.1.2. Příklady sloučenin s kvarterními uhlíkovými stereogenními centry.



Vzhledem ke složitosti tvorby nového kvarterního uhlíkového stereogenního centra jsou metody vedoucí k jeho vzniku velmi ceněny. Takovou metodou je například aza-anelační reakce, která je úzce příbuzná Michaelově adici.

Aza-anelační metodologie se vyznačuje těmito dvěma základními aspekty:

- Vytvoření nové vazby uhlík-uhlík
- Tandemovou cyklizací za tvorby nového heterocyklického kruhu.

Pomocí aza-anelačních reakcí bylo syntetizováno mnoho rozmanitých struktur a přírodních látek, jako jsou např. hydroxylované piperidinové, indolizidinové a chinolizidinové alkaloidy a izochinolinové alkaloidy.

2.1.1. Příprava hydroxylovaných alkaloidů pomocí aza-anelačních reakcí

Alkaloidy tohoto typu vykazují širokou škálu fyziologických vlastností^{8,10} jako jsou protinádorové, antibakteriální a antivirální účinky. Díky této rozmanitosti silných biologických účinků, které vykazují, si hydroxylované piperidinové, indolizidinové a chinolizidinové alkaloidy vysloužily v syntetické organické chemii zvýšenou pozornost. Silná antivirální aktivita této třídy sloučenin byla také motivačním faktorem pro studium těchto molekul jako potenciálních inhibitorů HIV-1 viru.

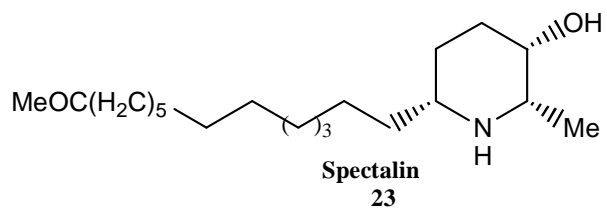
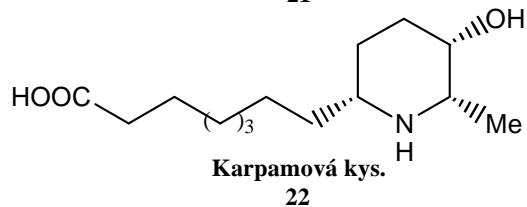
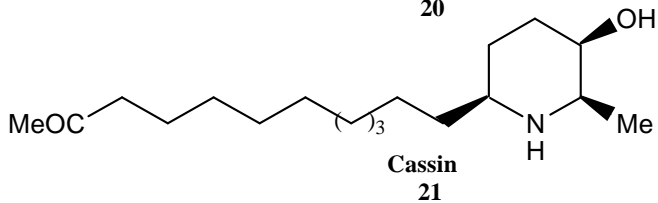
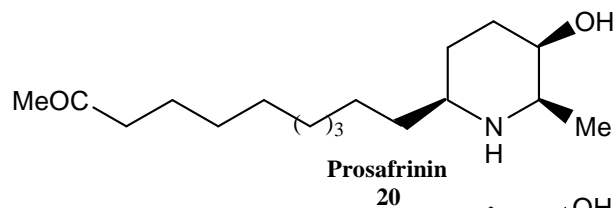
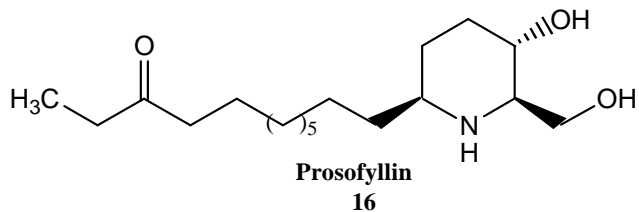
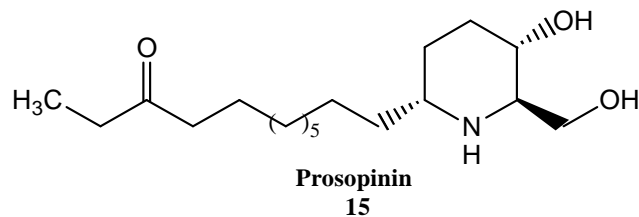
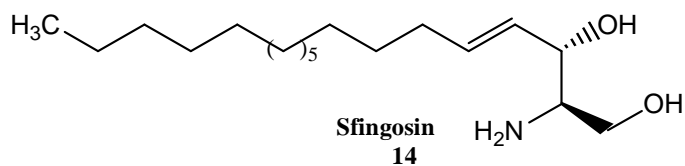
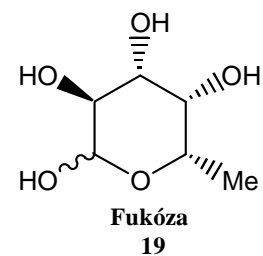
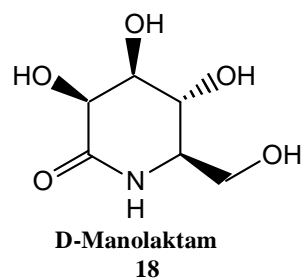
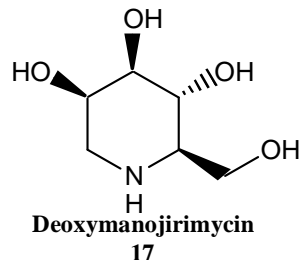
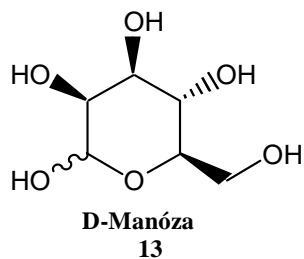
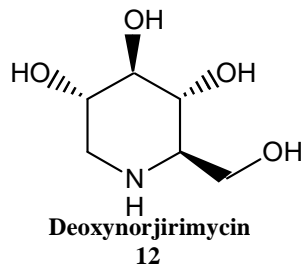
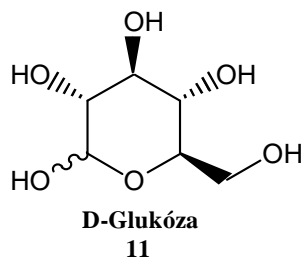
Frekvence s jakou se tyto sloučeniny v přírodě vyskytují závisí primárně na faktu, že tyto alkaloidy jsou přirozeně odvozeny od sacharidových prekurzorů a jejich silná biologická aktivita se tak odvíjí od schopnosti imitovat strukturně podobné sacharidy nebo peptidy v biologických procesech.⁹ Hydroxylované alkaloidy v mnoha případech inhibují procesy vyžadující aktivní místa normálně obsazená substráty, jež se na ně váží svým sacharidovým zbytkem.

2.1.1.1. Polyhydroxylované piperidinové alkaloidy

Polyhydroxylované piperidinové alkaloidy vykazují selektivní inhibici několika biologicky důležitých cest včetně vazby a tvorby (*zpracování*) glykoproteinů.¹⁰ Např. deoxymanojirimycin **17** (schéma 2.1.1.1.1.) inhibuje aktivitu α -L-fukosidázy, α -D-manosidázy a α -D-glukosidázy¹¹ zatímco analogický manolaktam **18** inhibuje jak α -D-manosidázu tak α -D-glukosidázu.^{11d}

Oproti tomu s deoxymanojirimycinem **17** diastereomerní deoxynorjirimycin **12** (liší se pouze konfigurací jedné hydroxylové funkční skupiny) vykazuje selektivní inhibici α -glukosidázy I a II bez efektivní inhibice α -manosidázy.^{9b,12} Tento glukózový analog má potenciální použití v léčení diabetes mellitus, hyperlipoproteinemie, rakoviny a artritidy.¹³ Některé synteticky připravené deriváty deoxynorjirimycinu **12**, jako jsou např. N-butyl-deoxynorjirimycin a N-decyl-deoxynorjirimycin vykazují antivirální aktivitu pomocí inhibice tvorby syncytia (mnohojaderný protoplazmatický útvar) v HIV-1 infikovaných buňkách.¹⁴

Schéma 2.1.1.1.1. Struktury příslušných alkaloidů a sacharidů.

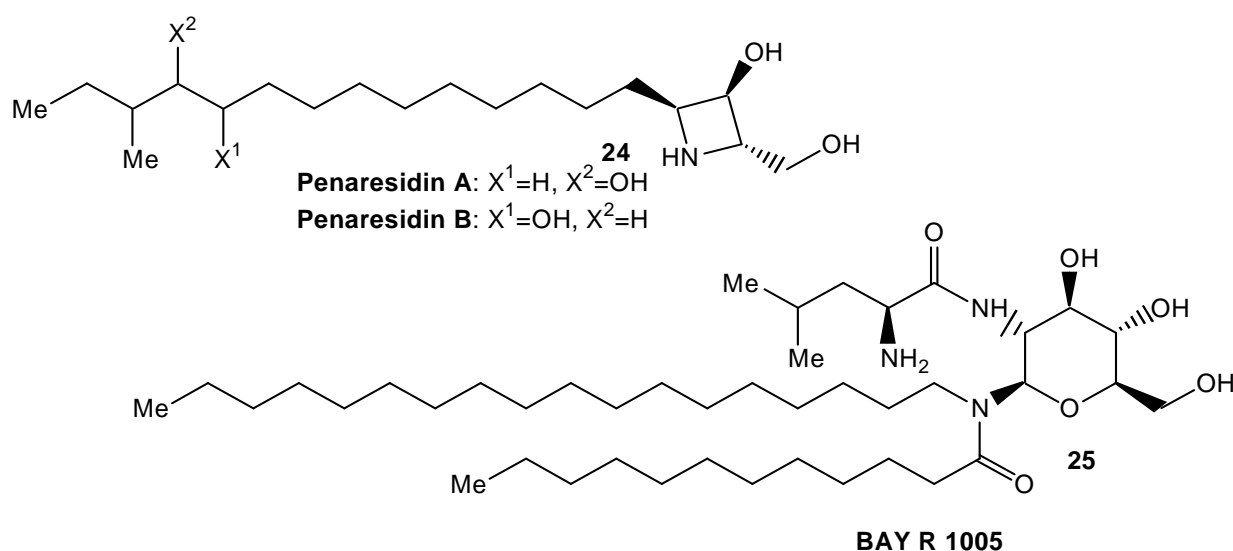


Také v přírodě se vyskytující cyklické aminy s dlouhými alifatickými substituenty jako jsou alkaloidy skupin *Prosopis* (**15** a **16**) a *Cassia* (**20**, **21**, **22** a **23**) vykazují důležité biologické účinky. Díky množství farmakologických vlastností, kterými se vyznačují, je těmto sloučeninám věnována zvýšená pozornost. Např. prosopinin **15** vykazuje anestetické, analgetické a antibiotické účinky¹⁵ a karpain, makrolaktonový dimer karpamové kyseliny **22** vykazuje antituberkulotickou a protinádorovou účinnost, působí na mozek a kardiovaskulární systém, má hemolytické účinky a vliv na snižování krevního tlaku.¹⁶

Alkaloidy druhu *Prosopis* **15** a **16** také upoutávají pozornost, protože obsahují směs fyziologicky důležitých strukturních rysů.¹⁵ Na jednom konci jejich molekuly je polární skupina s takovou konfigurací hydroxylových substituentů, která je podobná konfiguraci nalezené ve strukturách **12** a **17**, zatímco koncová lipofilní část se podobá té, která je v membránovém lipidu sfingosinu **14**. Podobné směsi alkylových řetězovitých „tail“ a sacharidových „head“ strukturních znaků byly již nalezeny i u penaresidinů A a B (**24**)^{17a}, které vykazují vlastnosti aktivující ATPázu. Obdobně látka BAY R 1005 (**25**)^{17b}, která byla následně připravena na základě studia vlastností podobných látek, představuje svými účinky naději na imunizaci pacientů s defektními T-lymfocyty, jako jsou např. pacienti s AIDS.

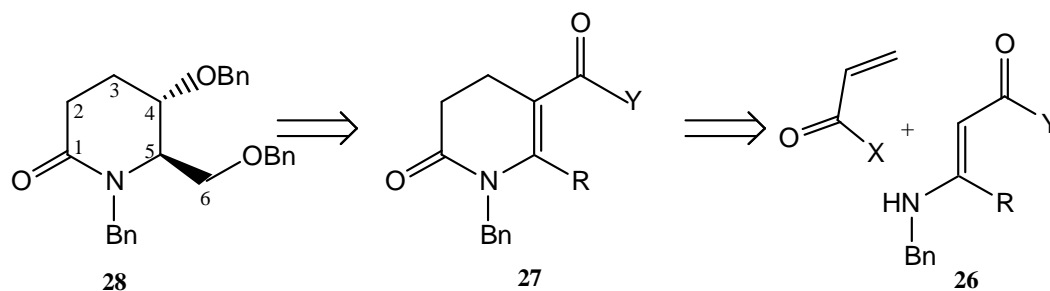
V každé z těchto molekul slouží alkylový řetězec k:

- 1) Usnadnění přenosu přes membránu.
- 2) Interakci s hydrofobní částí enzymů, ke kterým se tyto sloučeniny váží.



Aza-anelační reakce se ukázala být vhodnou metodou pro konstrukci některých hydroxylovaných alkaloidů. Stille a kol. ji např. využili jako velmi účinnou metodu pro tvorbu δ -laktamu **27** z β -enamino karbonylového derivátu **26** (schéma 2.1.1.1.2.).¹⁸

Schéma 2.1.1.1.2. Obecný přístup k tvorbě δ -laktamů aza-annulací/hydrogenací.

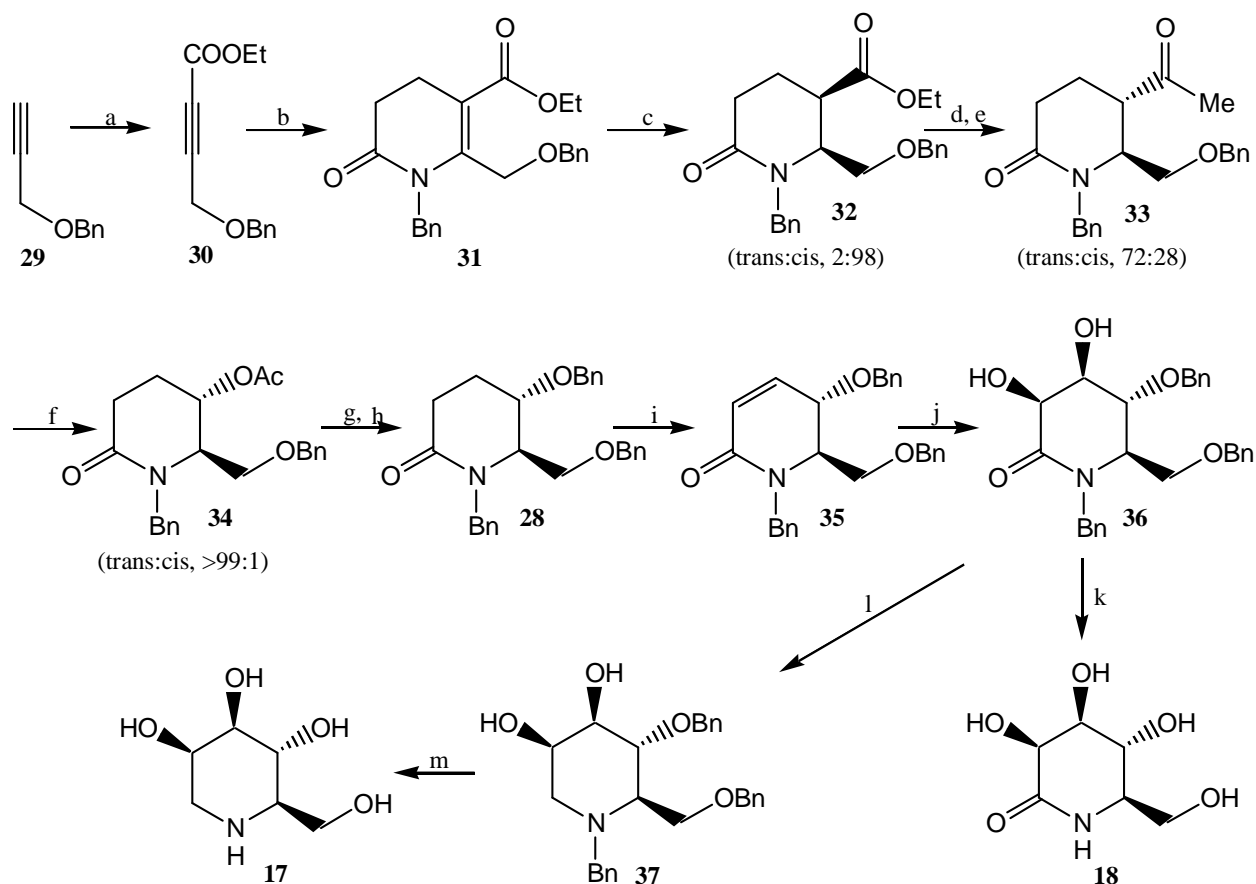


Takto vzniklý heterocyklus pak použili jako základ k ovlivnění stereochemie na uhlících C-4 a C-5 při tvorbě δ -laktamu **28**. Z tohoto intermediátu pak připravili přírodně se vyskytující alkaloidy (+/-)-manolaktam **18**, (+/-)-deoxymanojirimycin **17** a (+/-)-prosopinin **15**.¹⁸

2.1.1.1.1. Příprava (+/-)-manolaktamu **18** a (+/-)-deoxymanojirimycinu **17** aza-anelační reakcí (schéma 2.1.1.1.3.).

Deprotonací a karboxylací benzylpropargyletheru **29** byl získán ethylester **30** (schéma 2.1.1.1.3.), který reakcí s benzylaminem poskytl příslušný β -enamino ester, jehož reakce s anhydridem kyseliny akrylové vyústila v tvorbu aza-anelačního produktu **31** s 62% výtěžkem pro oba reakční kroky. Katalytickou stereoselektivní hydrogenací **31** v přítomnosti Na_2CO_3 (bez odstranění chránící skupiny na hydroxylové skupině) vznikl nasycený δ -laktam **32** s poměrem trans/cis produktů 2:98. Reakcí s TEA a methylmagneziumbromidem byl pak získán příslušný methyl keton **33** se zachovaným poměrem trans/cis produktů, který byl následně změněn bazicky katalyzovanou epimerizací na poměr trans/cis 72:28. Bayerovou-Villigerovou oxidací majoritního diastereomeru za optimalizovaných podmínek poté vznikl selektivně jeden diastereomer **34**. Odstranění chránící skupiny na sekundární hydroxylové skupině následovaná benzylací poskytla očekávaný δ -laktam **28**. Reakcí aniontu **28** generovaného lithiumdiisopropylamidem s PhSeCl , následovanou oxidací jodistanem a eliminací kyseliny selenové vznikl α,β -nenasycený laktam **35**, který *cis*-dihydroxylací oxidem osmičelým poskytl sloučeninu **36** s konfigurací vyhovující strukturám **17** i **18**. (+/-)-Manolaktam **18** byl připraven z **36** odstraněním benzylických chránících skupin ve výtěžku 44 % a (+/-)-deoxymanojirimycin **17** redukcí laktamu **36** následovanou hydrogenolytickou debenzylací v 52% výtěžku. Celkový výtěžek obou alkaloidů v čistě krystalické formě z výchozí látky **29** byl 3 %.

Schéma 2.1.1.1.3. Syntéza (+/-)-manolaktamu **18** a (+/-)-deoxymanojirimycinu **17**.

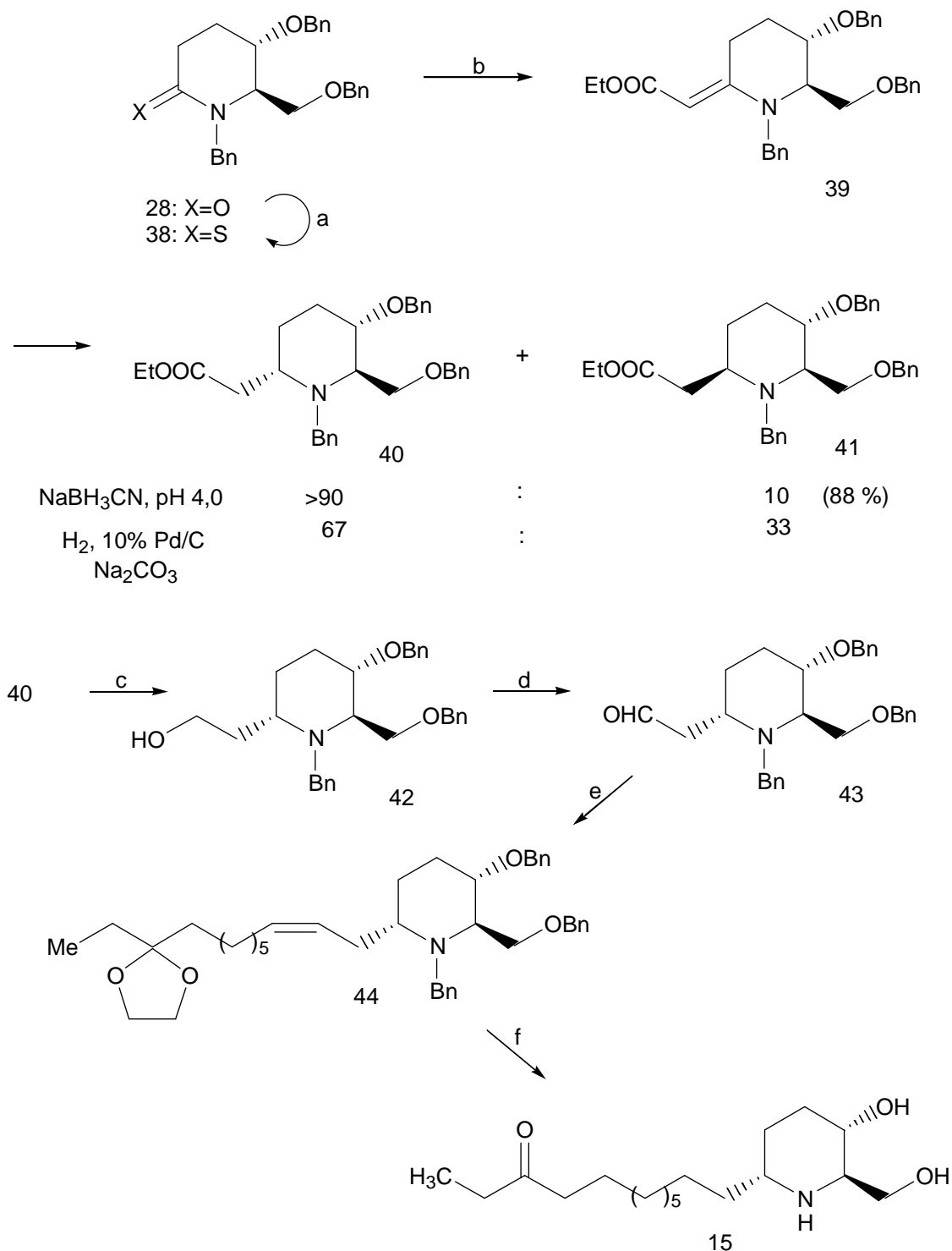


(a) (i) BuLi, (ii) ClCO₂Et, (88 %); (b) (i) BnNH₂, THF, 66 °C, (ii) anhydrid kyseliny akrylové, THF, 66 °C (62 %); (c) 1 atm H₂, Pd/C, Na₂CO₃, EtOH (80 %); (d) NEt₃, MeMgBr; (e) DBU (68 % z **32**); (f) CF₃CO₂H, m-CPBA (55 %); (g) KOH, H₂O (85 %); (h) KOH, BnBr (84 %); (i) (i) LDA, (ii) PhSeCl, (iii) NaIO₄ (78 %); (j) OsO₄, NMO (64 %); (k) Li/NH₃ (44 %); (l) (i) LiAlH₄, (ii) NaOH, H₂O (>98 %); (m) 1 atm H₂, Pd/C, MeOH (52 %).

2.1.1.1.2. Příprava (+/-)-prosopininu **15** aza-anelační reakcí

Prosopinin **15** izolovaný z listů *Prosopis africana*¹⁹ byl připraven obdobně jako (+/-)-manolaktam **18** a (+/-)-deoxymanojirimycin **17** z δ-laktamu **28** (schéma 2.1.1.1.4.)

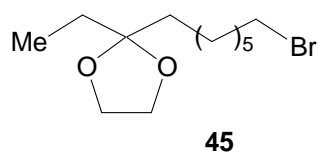
Schéma 2.1.1.1.4. Syntéza (+/-)-prosopininu **15**.



(a) Lawessonovo činidlo (94 %); (b) (i) EtO₂CCH₂Br, (ii) NEt₃, PPh₃ (81 %); (c) (i) LiAlH₄, (ii) NaOH (87 %); (d) DMSO, (COCl)₂, NEt₃; (e) **45**, PPh₃, n-BuLi (55 % z **42**); (f) (i) HCl, H₂O, (ii) 3 atm H₂, Pd/C, HCl (90 %).

Výchozí δ -laktam **28** byl nejprve Lawessonovým činidlem převeden na thiolaktam, který Eschenmoserovým postupem²⁰ poskytl sloučeninu **39** v dobrém celkovém výtěžku Redukcí kyanoborohydridem sodným vznikl selektivně **40** v poměru dvou možných diastereomerů **40/41**

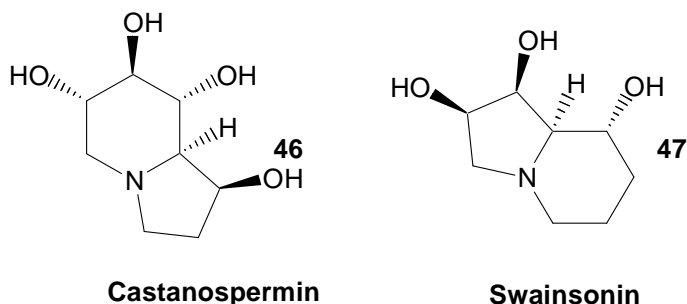
>90:10 (stereochemie hlavního produktu je podobná té, která je v konečném produktu **15**). Katalytickou hydrogenací **39** vznikl také jako hlavní diastereomer **40**, ale v tomto případě s nižší selektivitou (**40/41**, 67:33). Koncové stupně syntézy prosopininu vyžadovaly prodloužení řetězce pomocí Wittigovy reakce. Redukcí **40** byl proto připraven alkohol **42**, který byl následně oxidován na příslušný aldehyd **43** a řetězec byl prodloužen reakcí s ylidem vytvořeným ze **45** (schéma 2.1.1.1.5.). Prodloužení řetězce vedlo k tvorbě **44** jako směsi 15:85 trans/cis alkenových izomerů na alkylovém řetězci. Deprotekcí karbonylové skupiny, následovanou redukcí alkenů a debenzylací během hydrogenace vznikl konečný produkt **15** v celkovém výtěžku 3% z **29**. Schéma 2.1.1.1.5. Reagent **45** použitý v syntéze prosopininu.



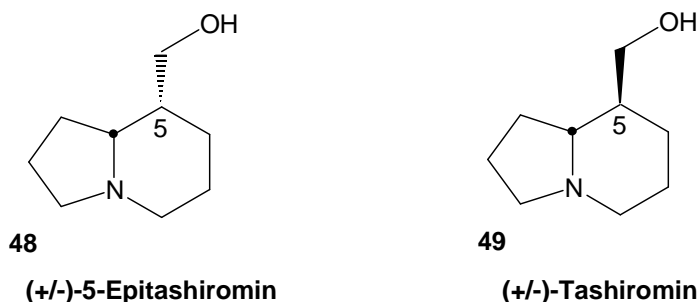
2.1.1.2. Indolizidinové alkaloidy

Indolizidinové alkaloidy mají také řadu důležitých vlastností, pro které přitahují pozornost chemiků. Bylo například zjištěno, že castanospermin **46**, izolovaný ze semen *Castanospermum australe*,²¹ je silným inhibitorem glukosidázy I, nacházející se v endoplazmatickém retikulu a tudíž narušuje procesy na povrchu N-vázaných glykoproteinů. Výsledkem tohoto působení je, že castanospermin **46** potlačuje viry indukovanou tvorbu syncytií (syncytie = mnohjaderný protoplazmatický útvar) v HIV-1 infikovaných buňkách²² a inhibuje tak replikaci virů.

Také swainsonin **47** je důležitým indolizidinovým alkaloidem. Lze ho získat z mnoha zdrojů, např. izolací z rostliny *Astragalus lentiginosus*.²¹ Swainsonin **47** je efektivní inhibitor lysozomální α -manosidázy. Kromě toho má potencionální chemoterapeutický význam jako protimetastázový a protinádorový prostředek.



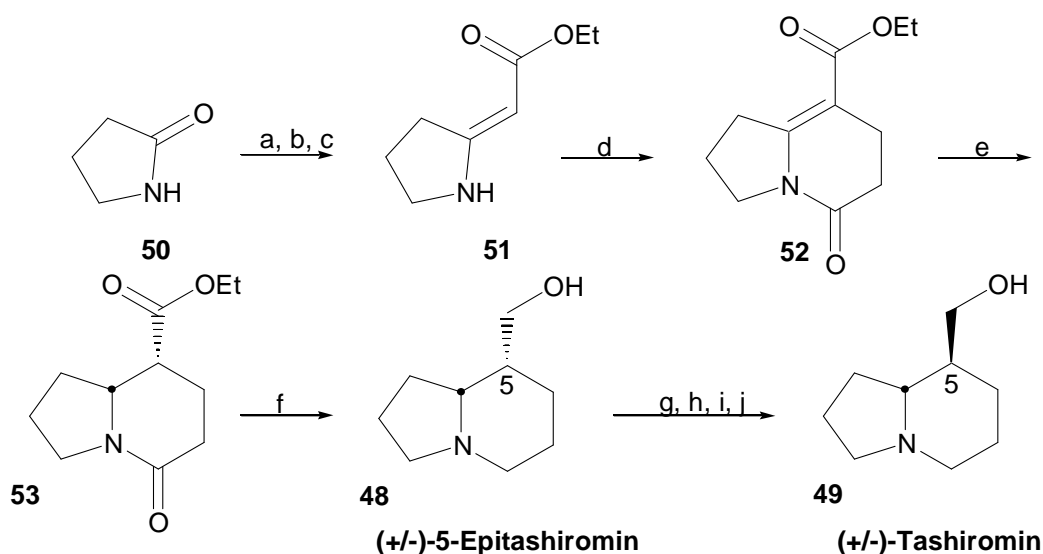
Aza-anelační reakcí příslušného enaminového substrátu s akryloylchloridem, a následnou redukcí vinylogického karbamátu vytvořili Stille a kol. stereoselektivní syntézu důležitých indolizidinových alkaloidů, jako jsou (+/-)-5-epitashiromin **48** a (+/-)-tashiromin **49**²³.



Indolizidinový alkaloid (+/-)-tashiromin **49** se vyskytuje v přírodě a byl izolován z *Maackia tashiroi*.²⁴

Totální syntéza (+/-)-5-epitashirominu **48** a (+/-)-tashirominu **49** pomocí aza-anelační reakce (schéma 2.1.1.2.1.) vychází z enaminu **51** jako zdroje pyrrolidinového kruhu, který anelací s akryloylchloridem poskytl bicyklický systém **52**. Hydrogenací byl pak získán stereoselektivně (95:5 cis/trans) cis-izomer indolizidinového derivátu **53**, který byl následně převeden na (+/-)-5-epitashiromin **48** redukcí tetrahydridohlinitanem lithným. Pro přípravu (+/-)-tashirominu **49** byl (+/-)-5-epitashiromin **48** nejprve Swernovou oxidací převeden na příslušný aldehyd. Epimerizací α -stereogenního centra a následnou redukcí byl pak získán přírodně se vyskytující (+/-)-tashiromin **49** v celkovém výtěžku 44 % z **51**.

Schéma 2.1.1.2.1. Totální syntéza (+/-)-5-epitashirominu **48** a (+/-)-tashirominu **49**.

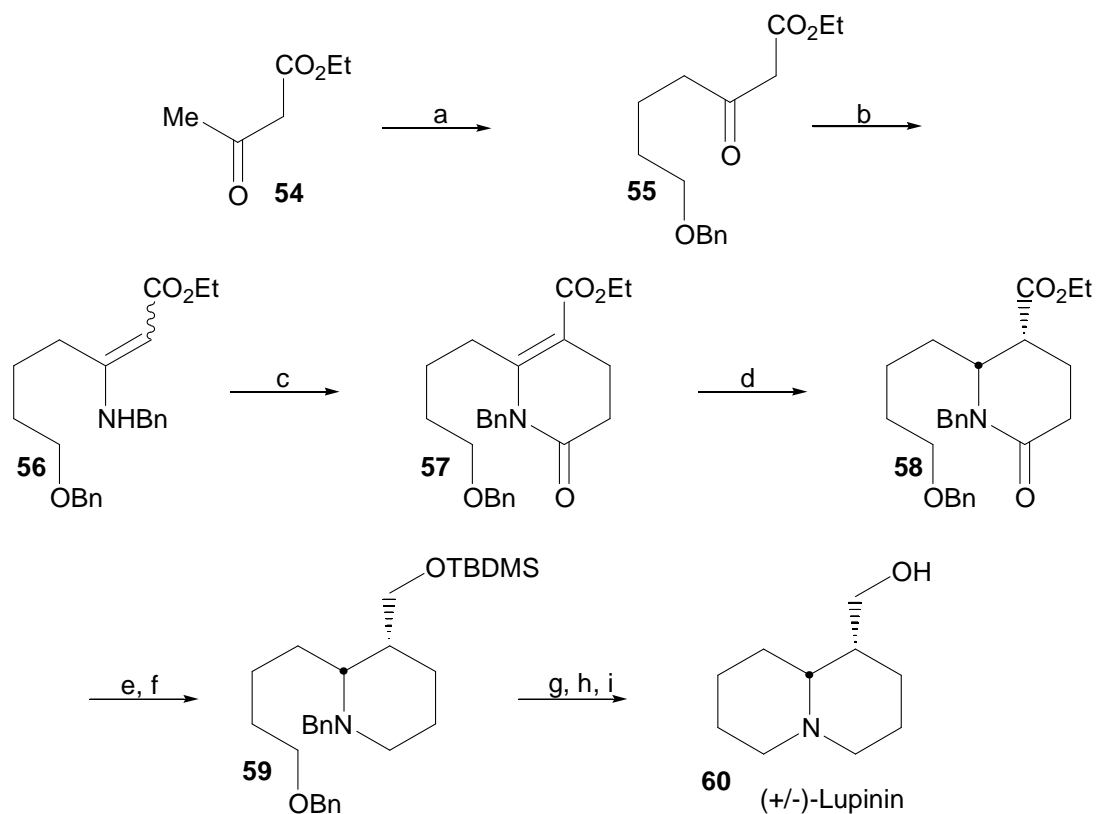


(a) Me_2SO_4 ; (b) Meldrumova kyselina, $\text{Ni}(\text{acac})_2$; (c) NaOEt , EtOH ; (d) akryloylchlorid, THF, reflux (87 %); (e) 3 atm H_2 , Pd/C, Na_2CO_3 (95 %, >95:5 cis/trans); (f) LiAlH_4 (91 %); (g) Swernova oxidace; (h) piperidin, TsOH ; (i) $(\text{CO}_2\text{H})_2$, H_2O , H_2O ; (j) LiAlH_4 (58 % z **48**).

2.1.1.3. Chinolizidinové alkaloidy

Stille a kol. dokázali, že aza-anelační reakce je také efektivní metodou pro stereoselektivní tvorbu chinolizidinového alkaloidu lupininu **60** (schéma 2.1.1.3.1.)²⁵, který vykazuje výrazné lokální anestetické účinky stejně jako deriváty *p*-aminobenzoové kyseliny.²⁶

Schéma 2.1.1.3.1. Totální syntéza (+/-)-Lupininu.



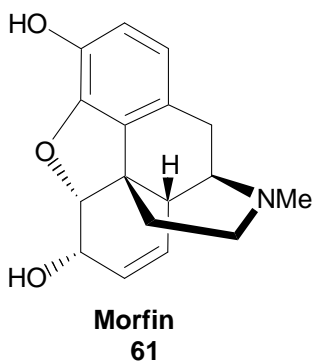
(a) (i) 1 ekviv. NaH, (ii) 1 ekviv. nBuLi, (iii) I-(CH₂)₃OBn (60 %); (b) BnNH₂, pTsOH, benzen, reflux; (c) akryloylchlorid, THF (80 % z **55**); (d) 0,3 MPa H₂, Pd/C, Na₂CO₃, EtOH (94 %); (e) LiAlH₄; (f) TBDMSCl, imidazol (70 %); (g) H₂, Pd/C (75 %); (h) Ph₃P, CBr₄, NEt₃ (54 %); (i) TBAF (60 %).

Syntéza vychází z acetoctanu ethylnatého, který byl ve formě dianionu alkylován reakcí s 3-benzyloxypropyljodidem na β-ketoester **55** v 60% výtěžku. (schéma 2.1.1.3.1.). Kondenzace β-ketoesteru **55** s benzylaminem v benzenu za azeotropického odstraňování vody vytvořila β-enaminoester **56** jako jediný produkt. Po odstranění benzenu byl β-enaminoester **56** rozpuštěn v THF a byl přidán akryloylchlorid. Patnáctihodinovým refluxem reakční směsi byl získán produkt **57** v 80% výtěžku z **55**. Přítomnost Na₂CO₃ během hydrogenace produktu **57** omezila absorpci H₂ na 1 ekvivalent a způsobila stereoselektivní redukci **57** na **58** (cis:trans, >98:2) v 94% výtěžku bez odstranění benzylových chránících skupin. Následnou redukcí amidické i esterové funkční

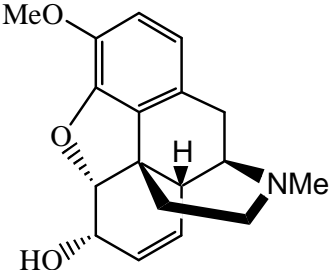
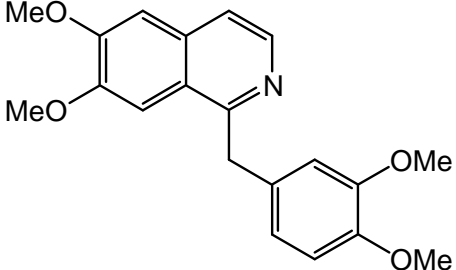
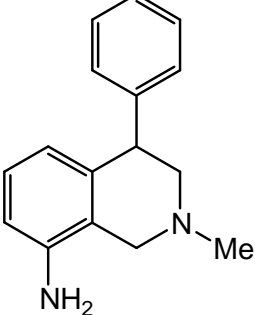
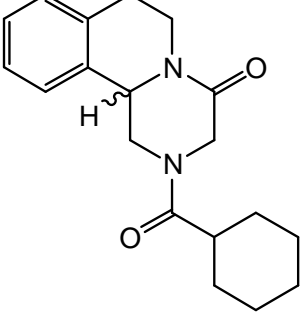
skupiny vznikl odpovídající derivát 3-hydroxymethylpiperidinu, který byl poté ochráněn převedením na TBDMS ether **59**. Odstranění benzylových chránících skupin umožnilo uzavření druhého šestičlenného kruhu a vznik chinolizidinového skeletu v 54% neoptimalizovaném výtěžku použitím směsi trifenylfosfin / tetrabrommethan / TEA. Odštěpením silylové chránící skupiny byl pak získán (+/-)-lupinin **60**.

2.1.2. Příprava izochinolinových alkaloidů pomocí aza-anelačních reakcí

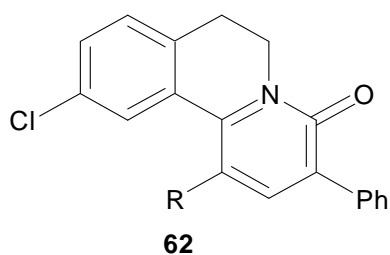
Velké množství možných aplikací izochinolinových alkaloidů nebo jejich analog vyzdvihuje důležitost této třídy sloučenin. Isochinolinová skupina je obsažena v řadě biologicky účinných látek a léčiv. Např. morfin **61** je jeden z hlavních opiových alkaloidů, který je stále nepostradatelný v lékařské praxi díky svým analgetickým, hypnotickým a sedativním účinkům. Dále např. kodein, derivát morfinu, je silné antitussikum. Příklady některých dalších biologicky účinných izochinolinových derivátů jsou uvedeny v tabulce 2.1.2.1.



Tabulka 2.1.2.1. Příklady izochinolinových derivátů a jejich účinků.

Název	Struktura	Aktivita
Kodein		Antitussikum
Papaverin		Spasmolytikum
Nomifensin		Antidepressivum
Praziquatel		Antihelmintikum

Díky svým rozsáhlým fyziologickým aplikacím jsou nové izochinolinové deriváty připravovány jako potenciální léčiva. Například synteticky připravený tricyklický izochinolinový derivát **62** je ceněn pro své uspávací účinky.²⁷



Na základě testů biologické účinnosti bylo zjištěno, že přítomnost atomu chloru na uhlíku 7 hraje klíčovou roli pro indukci a podporu jeho nesedativní hypnotické aktivity. Tento zajímavý izochinolinový derivát **62** byl připraven mimo jiných metod i aza-anelačními reakcemi. Např. syntéza derivátu, kde R=COOEt (Stille a kol.)^{28a} vychází z příslušného izothiokyanátu připraveného z aminu, sirouhlíku a ethylchloroformátu v přítomnosti triethylaminu (schéma 2.1.2.1.) Cyklizace surového produktu bylo docíleno použitím buď polyfosforečné kyseliny, nebo chloridu hlinitého v 1,1,2,2-tetrachlorethanu. Tímto způsobem byl získán příslušný thiolaktam (např. **63**) ve velmi dobré čistotě.

Schéma 2.1.2.1. Tvorba thiolaktamů pomocí izokyanátů (X viz. schéma 2.1.2.2. a tab. 2.1.2.2.).

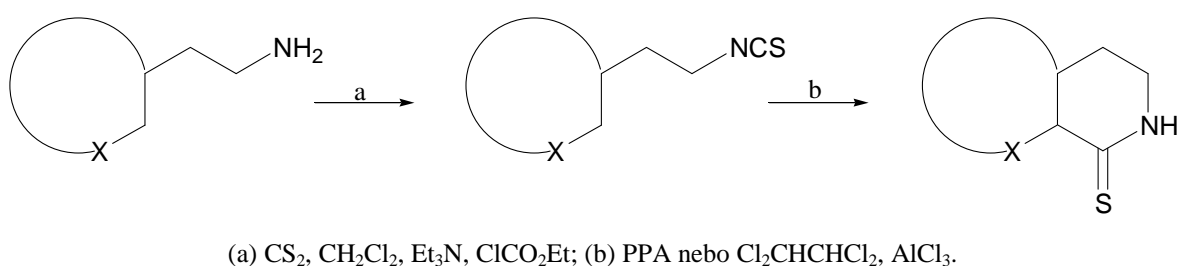
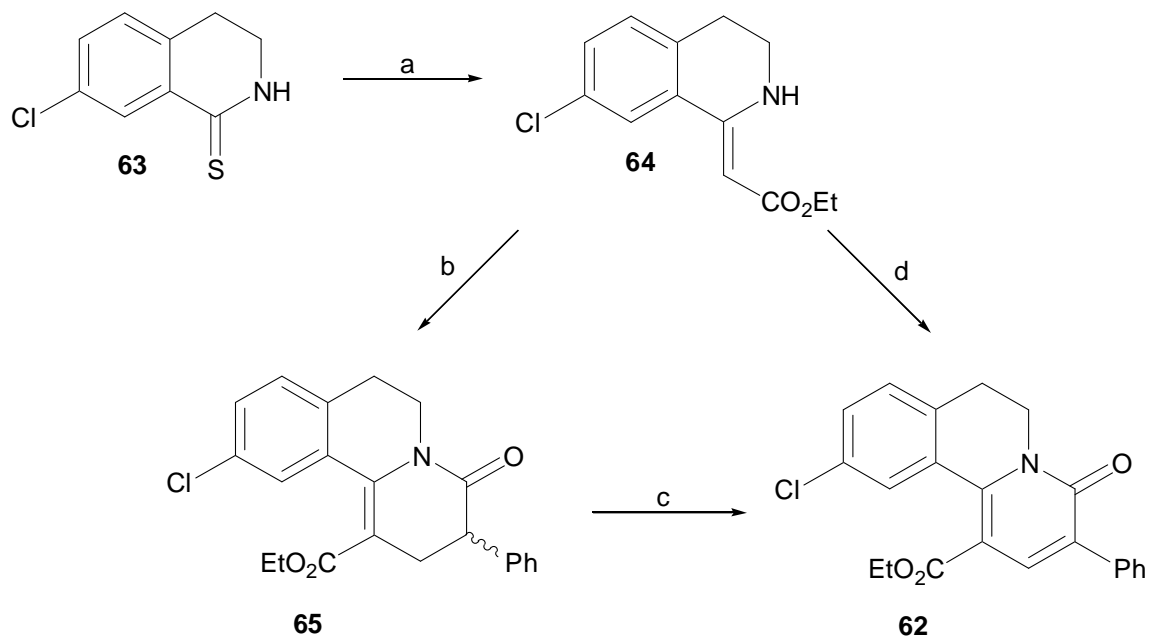


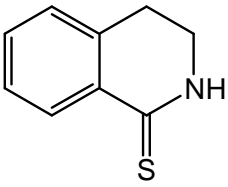
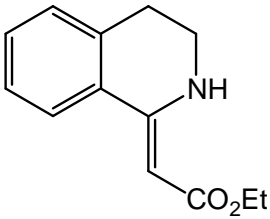
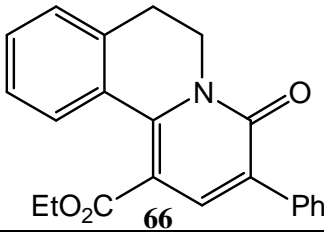
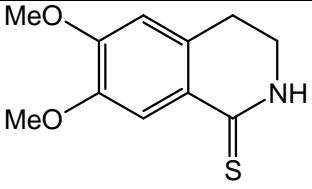
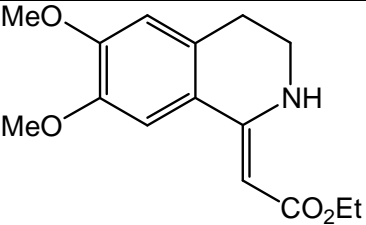
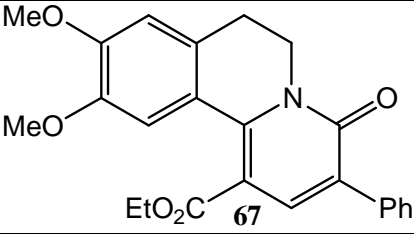
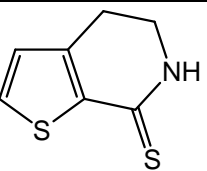
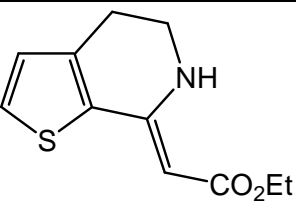
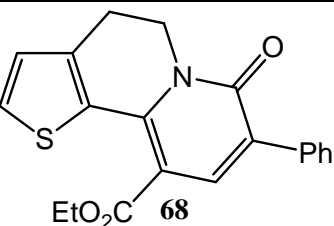
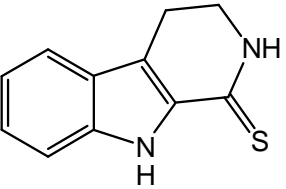
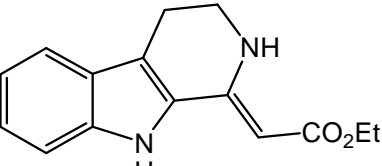
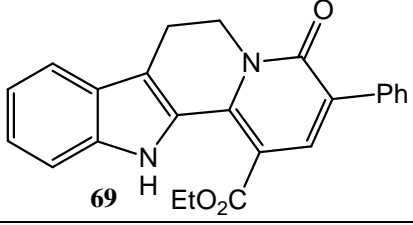
Schéma 2.1.2.2. Příprava tricyklického izochinolinového derivátu **62**.



Při syntéze izochinolinového derivátu **62** byl enaminový meziprodukt **64** získán z thiolaktamu Eschenmoserovou sulfidovou extruzí v 77% výtěžku. 2-Fenylakrylová kyselina získaná reakcí α -bromstyrenu s *n*-BuLi a oxidem uhličitým, vytvořila *in situ* směsný anhydrid s ethylchlorformátem za pomoci NaH a reakce tohoto anhydridu s enamínem **64** vedla k tvorbě struktury **65** v 81% výtěžku (schéma 2.1.2.2.). Oxidací meziproduktu **64** s DDQ v toluenu za refluxu pak vznikl izochinolinový derivát **62** v 81% výtěžku. Alternativní přímou přípravou **62** z enamínu **64** a ethyl 3-dimethylamino-2-fenyl akrylátu v horké koncentrované kyselině octové byl získán produkt **62** pouze v 17% výtěžku (schéma 2.1.2.2.).

Analogickým způsobem připravili Stille a kol. řadu dalších derivátů (tabulka 2.1.2.2.).^{28b}

Tabulka 2.1.2.2. Příklady analogicky připravených izochinolinových a indolových derivátů.

Thiolaktam	Enamino Ester	Anelační produkty
		
		
		
		

2.1.3. Fenanthrolinové deriváty

1,10-Fenanthrolin a jeho komplexy s kovy vykazují značnou biologickou aktivitu.²⁹ Samotný 1,10-fenanthrolin a jeho 2,2- a 3,3- dimethylpentandioátové komplexy vykazují fungicidní aktivitu^{29a,b} (inhibují účinky kvasinek druhu *Candida albicans*).

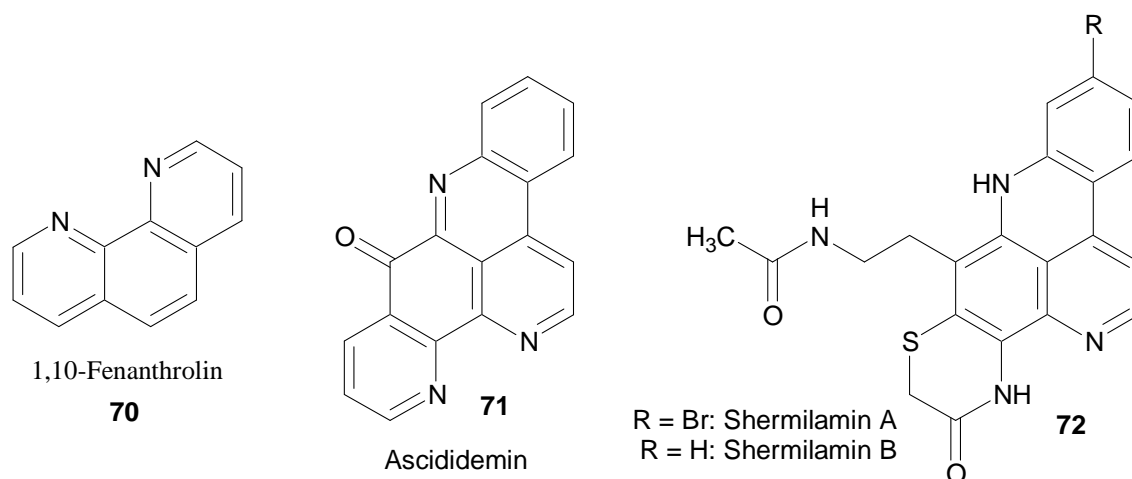
Fungální patogeny jsou vážnou příčinou infekce a smrti u pacientů se sníženou imunitou v důsledku nemoci (např. leukémie) nebo léčebného postupu (např. užívání širokospektrých antibiotik, potlačení imunity organismu kvůli transplantaci orgánů). Kvasinky *Candida albicans* jsou plísňové patogeny, které způsobují řadu onemocnění u náchylných jedinců. Může jít pouze o superinfekce zahrnující infekce ústní dutiny, kožní a vaginální infekce, ale i o vážné životohrožující infekce postihující esenciální orgány. V posledních letech byl s rozšířením AIDS a imunosupresivní léčby zaznamenán značný vzrůst výskytu onemocnění způsobených těmito kvasinkami. Fungicidní aktivita 1,10-fenanthrolinu a jeho substituovaných derivátů, jak samotných, tak jako komplexů s kovy byla srovnatelná s účinky mnoha komerčních azolových léčiv používaných na léčbu plísňových onemocnění.

Jak již bylo zmíněno, biologicky důležité jsou i komplexy 1,10-fenanthrolinu, např. manganaté a platnaté komplexy vykazují protinádorové účinky^{29c} a měďnaté komplexy spasmolytické účinky.^{29d}

Fenanthrolinová struktura je rovněž součástí pyridoakridinových alkaloidů, které mají mnoho zajímavých biologických vlastností. Téměř všechny pyridoakridinové alkaloidy vykazují významnou cytotoxicitu. Většina prokázala v experimentech na zvířatech antineoplastické účinky.^{29e} Pyridoakridinové alkaloidy se nacházejí se v tělech mořských bezobratlých živočichů a do dnešní doby jich bylo izolováno přes 30. Patří mezi ně např. ascididemin, shermilaminy A a B (schéma 2.1.3.1.) a další.

Vzhledem k poměrně rozsáhlé biologické aktivitě fenanthrolinových derivátů lze předpokládat, že i dekahydrofenanthrolinové deriváty by mohly určité biologické účinky vykazovat. Pro syntézu této skupiny látek, pokud je nám známo, nebyla aza-anelační metodologie dosud použita.

Schéma 2.1.3.1. Fenanthrolin a jeho deriváty.



2.2. AZA-ANELAČNÍ REAKCE

2.2.1. Úvod do aza-aneláčních reakcí

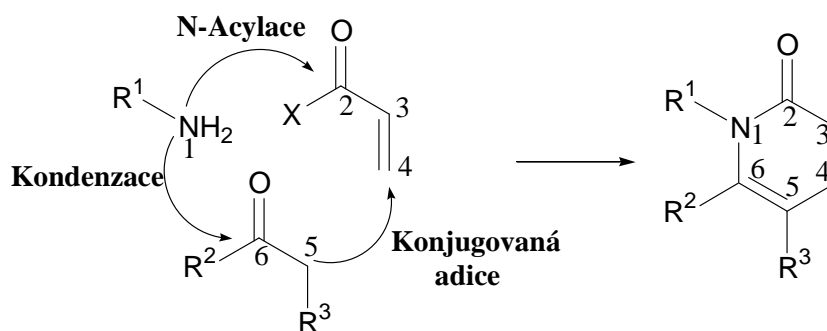
Aza-aneláční reakce patří stejně jako např. Michaelova adice, Dielsova-Alderova reakce, aldolová kondenzace, Mannichova reakce a další mezi důležité reakce, kterými lze vytvořit novou vazbu uhlík-uhlík. Je to také velmi účinná metoda pro přípravu šestičlenných dusíkatých heterocyklů, které jsou součástí mnoha alkaloidů, vyskytujících se v přírodě.

V zásadě existuje více variant aza-aneláčního přístupu k tvorbě heterocyklu, nicméně obecný proces aza-anelace zahrnuje kombinaci tří základních komponent: aminu, derivátu α,β -nenасыcené karboxylové kyseliny a karboxylové sloučeniny (schéma 2.2.1.1.)³⁰.

Kombinace těchto tří aneláčních komponent vyústí ve tři různé procesy, při kterých dochází ke vzniku vazeb:

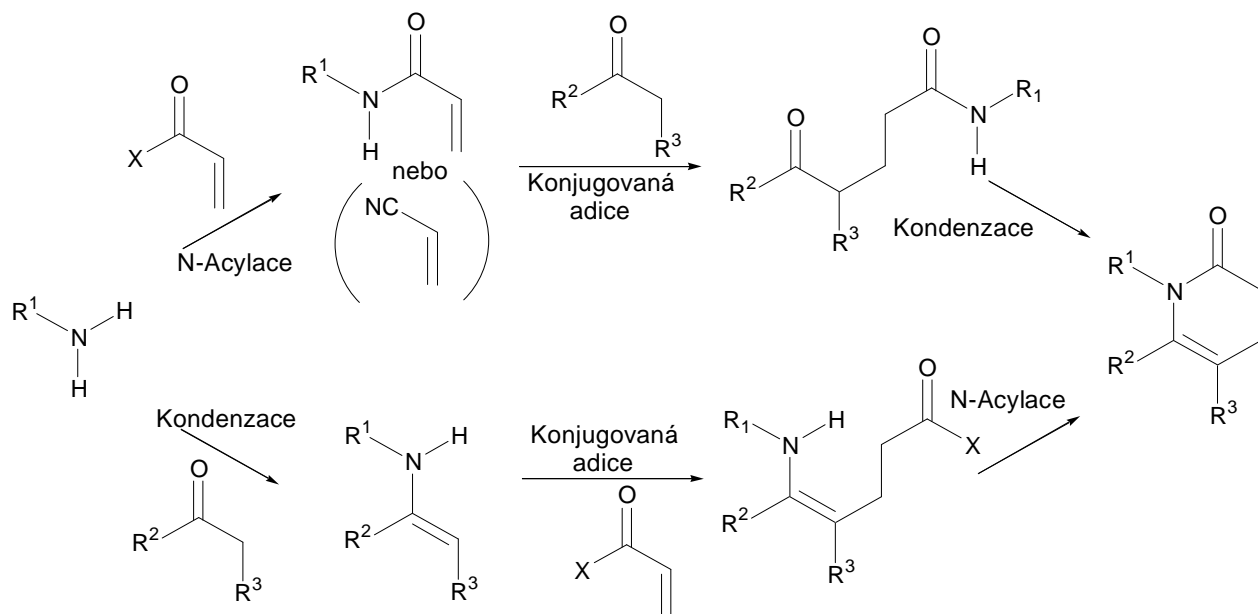
1. Kondenzaci dusíku aminoskupiny s karboxylovou sloučeninou za tvorby enamínu.
2. Konjugovanou adici karboxylové sloučeniny s derivátem α,β -nenасыcené karboxylové kyseliny, který slouží jako Michaelův akceptor.
3. Acylaci dusíku aminoskupiny za tvorby amidické vazby.

Schéma 2.2.1.1. Obecný proces aza-anelace.



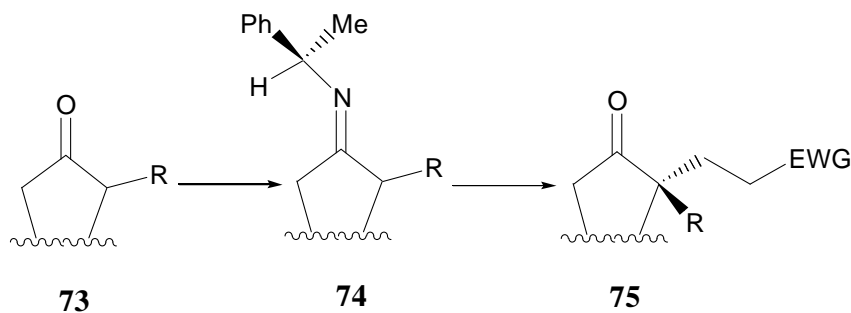
Dva nejčastěji používané přístupy pro aza-aneláční reakci jsou zobrazeny na schématu 2.2.1.2.³⁰ Tyto přístupy se liší pořadím jednotlivých reakčních kroků, ale v každém případě počáteční reakce v aza-aneláčním procesu zahrnuje inkorporaci dusíkového atomu. Ať už je na počátku N-acylace, kterou vzniká akrylamid, (lze použít i snadno dostupný akrylonitril), nebo tvorba enamínu, jedná se o přípravný stupeň pro následující důležitý krok, kterým je tvorba

vazby uhlík-uhlík konjugovanou adicí. Výsledkem konjugované adice je tedy vytvoření vazby uhlík-uhlík k akrylovému derivátu a cyklizace je dokončena buď kondenzací nebo N-acylací
 Schéma 2.2.1.2. Dva nejčastější přístupy pro aza-anelační reakci.



Při použití chirálních enaminů jsou aza-anelační reakce efektivní metodou stereoselektivní tvorby nového kvarterního uhlíkového centra. Podobného výsledku dosáhl d'Angelo v roce 1988, kdy použil chirální amin na deracemizující alkylaci α -substituovaných substituovaných cyklických ketonů³¹ za neutrálních podmínek a vytvořil tak také stereoselektivně nové kvarterní uhlíkové centrum. (schéma 2.2.1.3.).

Schéma 2.2.1.3. Deracemizující alkylace α -substituovaných cyklických ketonů (R = alkyl).



2.2.2. Imin-enamin tautomerie

Když uvážíme tautomerní rovnováhu mezi chirálním iminem **74** a dvěma odpovídajícími regioizomerními enaminy, je zřejmé, že energeticky preferované konformace těchto enaminů jsou **74-a** a **74-b** (schéma 2.2.2.1.), protože jsou v nich minimalizovány hlavní sterické interakce. Je samozřejmé, že tyto struktury vykazují dva hlavní stupně volnosti:

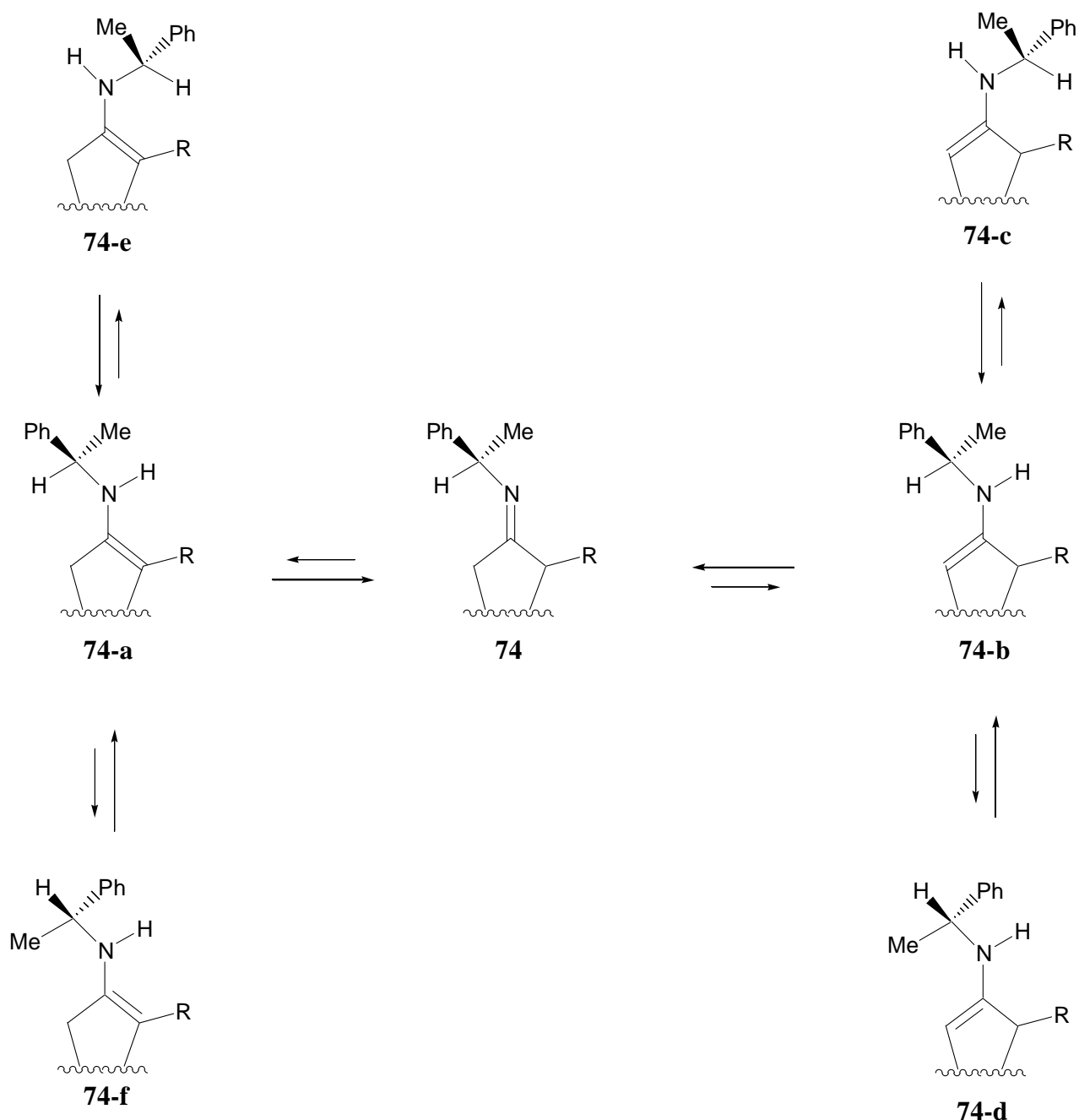
1. rotací o 180° kolem vazby C-N ze **74-a** vzniká **74-e** a ze **74-b** vzniká **74-c**.
2. rotací o 120° kolem vazby C-N ze **74-a** vzniká **74-f** a ze **74-b** vzniká **74-d**.

Všechny tyto další konformery vznikající rotací kolem jednoduché vazby C-N jsou ale znevýhodněny silnými destabilizujícími sterickými interakcemi, které nejsou přítomné ve strukturách **74-a** a **74-b**.

Vzhledem k omezené rotaci kolem jednoduché vazby C-N v enamínu, blokuje objemný substituent efektivně jednu stranu enamínu tak, že umožňuje přístup elektrofilního alkenu pouze z jedné strany.³²

Výhodou cyklických iminů odvozených od cyklických ketonů je, že příslušný enamin má definovanou Z-geometrii (způsobenou přítomností kruhu). Navíc, přítomnost β-karbonylové funkční skupiny, způsobuje omezení rotace kolem jednoduché vazby C-N v enamínu, díky tvorbě intramolekulové vodíkové vazby a tím stabilizuje enamínovou formu.

Schéma 2.2.2.1. Tautomerie imin-enamin.



2.3. ASYMETRICKÁ INDUKCE V AZA-ANELAČNÍCH REAKCÍCH

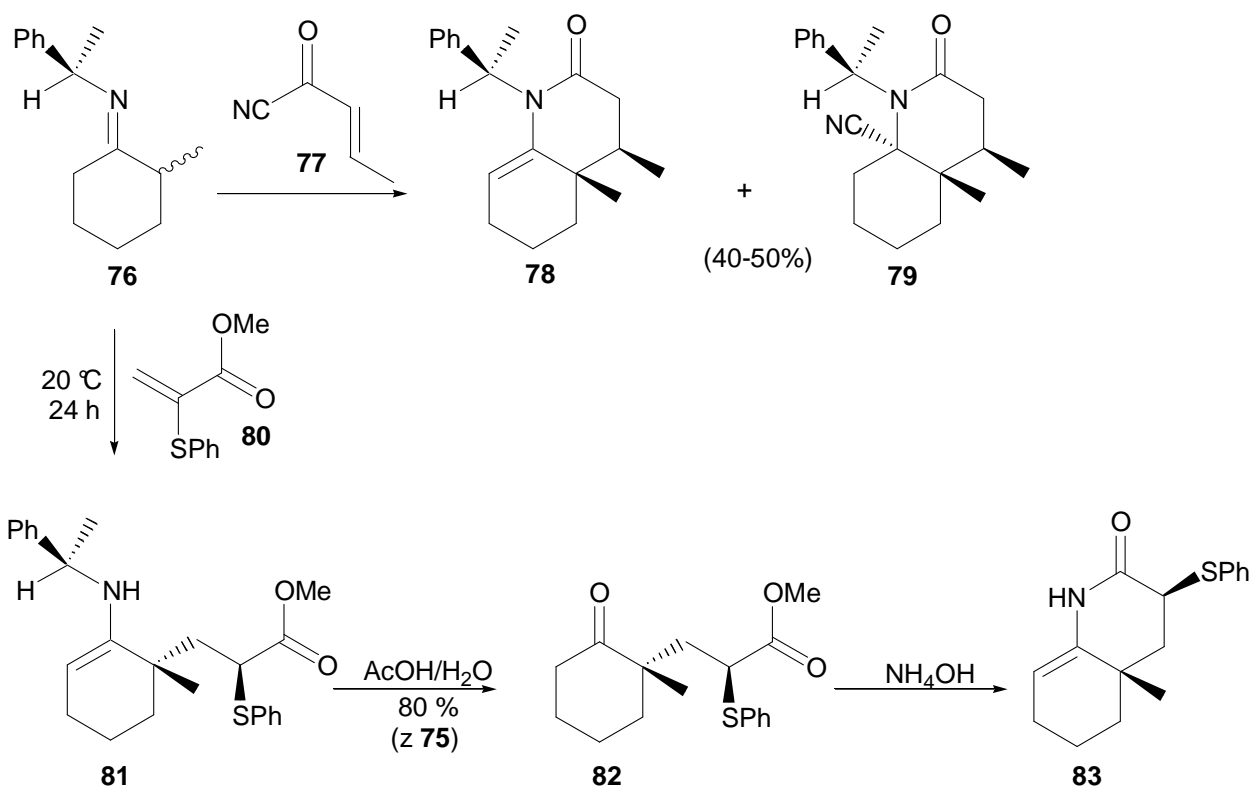
Vzhledem k důležitosti enantioselektivní syntézy při přípravě opticky čistých látek, které jsou nutné pro přípravu např. léčiv, vitamínů, vonných látek, kosmetiky a dalších, je asymetrické indukci (preferenční tvorba jednoho enantiomeru nebo diastereomeru před druhým v důsledku vlivu stereogenního prvku v substrátu, reagentu nebo katalyzátoru³⁴) věnována zvýšená pozornost. Důležitým příspěvkem k této oblasti strategie organických syntéz je i asymetrická indukce v aza-anelačných reakcích.

Asymetrická indukce v aza-anelacích reakcích je řízena primárně pomocí substituce na dusíkovém atomu iminu nebo enamínu, který se zapojuje do heterocyklu. Omezení rotace tohoto asymetrického substituentu vede k tomu, že přednostně vznikají ty konformační izomery, které mají stereofaciální vliv na tvorbu vazby uhlík-uhlík. Z tohoto hlediska existuje řada aza-anelacích reakcí lišících se použitím různých substrátů.

2.3.1. Alkylsubstituované enamínové substráty

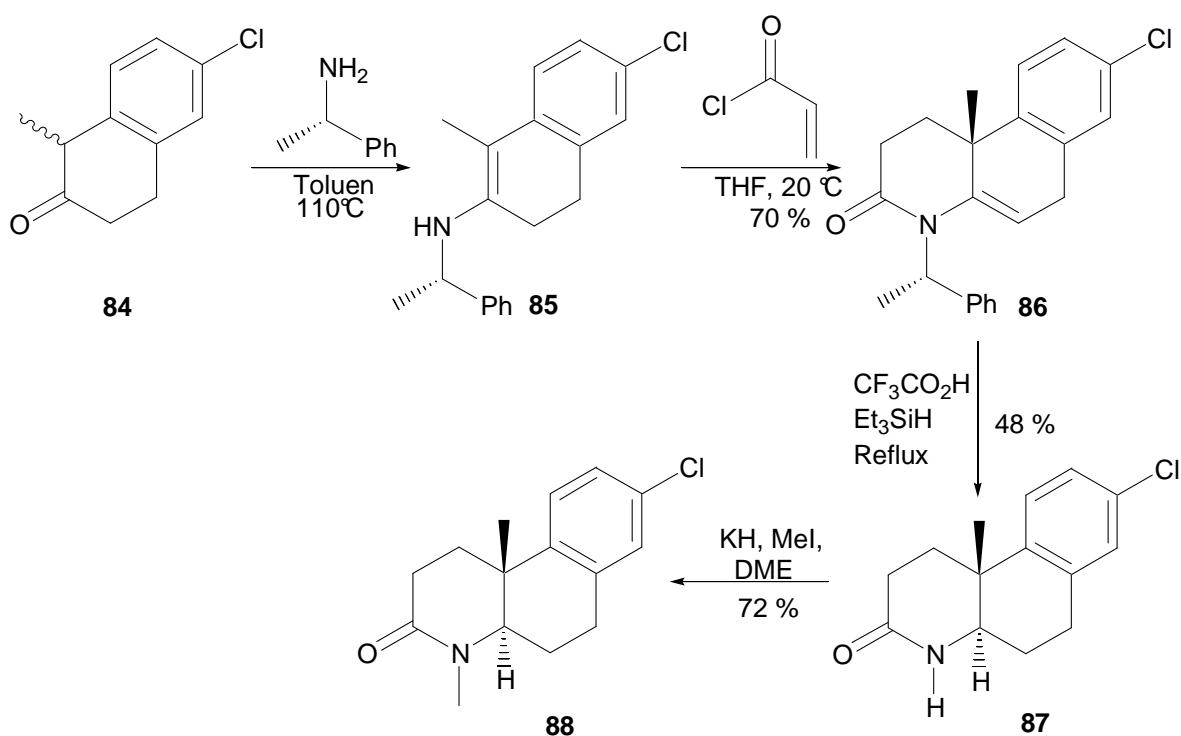
Asymetrická indukce v aza-anelacích reakcích s použitím chirálních induktorů byla zkoumána d'Anglelem a spol.³¹ I přesto, že aza-anelace nebylo dosaženo při použití methylkrotonátu, nitril **77** poskytl ekvimolární směs produktů **78** a **79** s uspokojivým výtěžkem (schéma 2.3.1.1).³¹ Oba produkty **78** a **79** vyhovují regioselektivní Michaelově adici na nejvíce substituovaném α -uhlíku. Vicinální methylové substituenty vznikající při aza-anelacích reakcích měly navzájem cis orientaci. Použití derivátu akrylové kyseliny **80** vedlo k asymetrické tvorbě vazby uhlík-uhlík, čímž vznikl enamín **81**, jehož *in situ* hydrolýza poskytla substituovaný cyklohexanon **82** s dobrou selektivitou.³¹ Tento postupný aza-anelacích proces byl poté dokončen reakcí s hydroxidem amonným, která vedla k tvorbě konečného produktu **83**. Ve svém důsledku vedly obě reakce uvedené na schématu 2.3.1.1. k deracemizaci počátečního racemického ketonického substrátu pomocí tvorby vazby uhlík-uhlík.

Schéma 2.3.1.1. Asymetrická aza-anelace s použitím nitrilu **77** a derivátu akrylové kyseliny **80**.



Audia a kol. použili aza-anelaci reakci pro přípravu heterocyklických analog steroidních enzymových substrátů jako je **88** (selektivní inhibitor steroidní lidské 5- α -reduktázy typu I) (Schéma 2.3.1.2.)

Schéma 2.3.1.2. Aza-anelace jako cesta pro přípravu selektivního inhibitoru steroidní lidské 5- α -reduktázy typu I

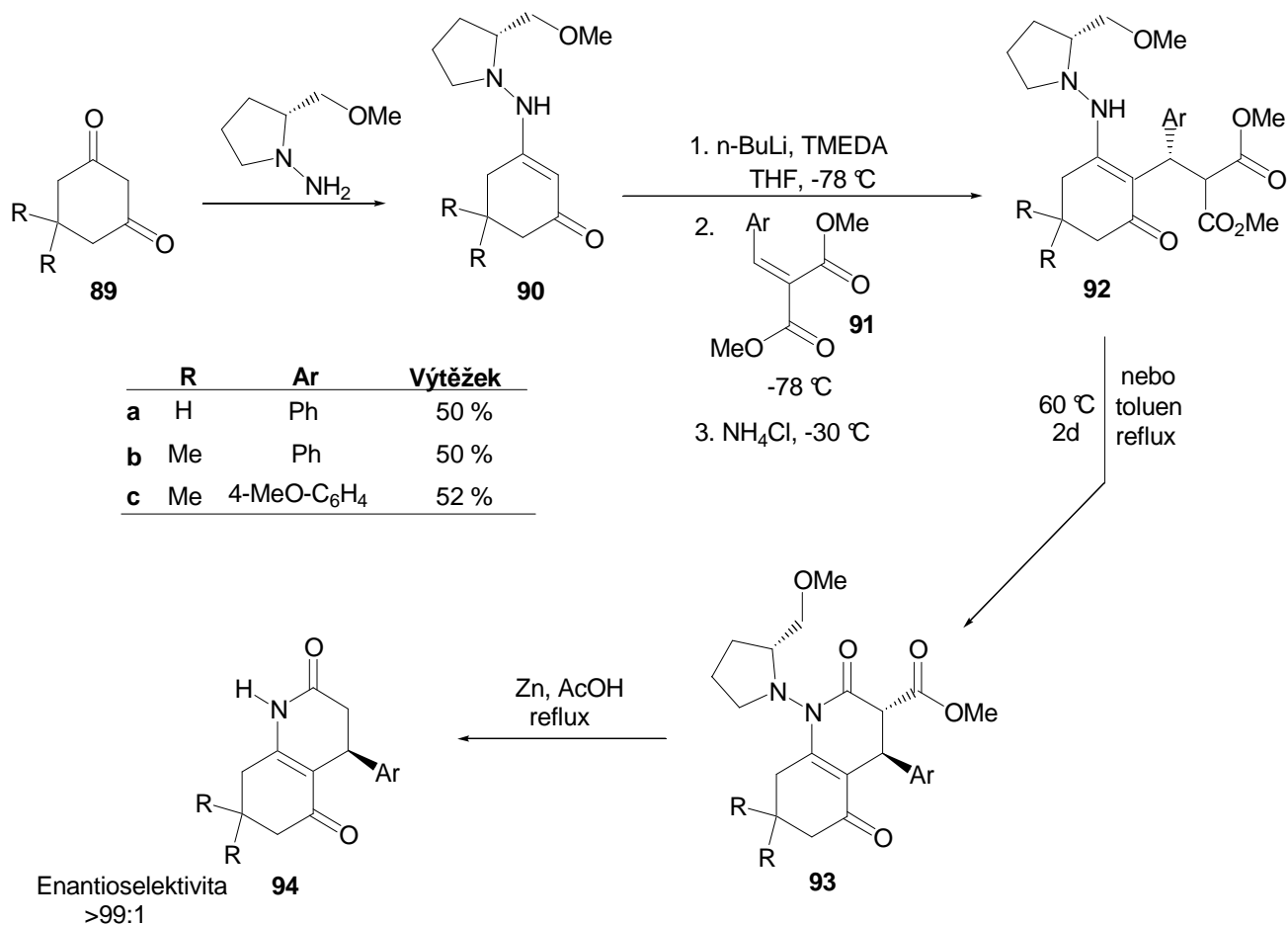


V této reakci vedla kondenzace a aza-anelace methylovaného substrátu **84** k diastereoselektivní tvorbě δ -laktamu **86**, s poměrem izomerů 25:1. Selektivní redukcí tohoto laktamu vznikl δ -laktam **87** spolu s *cis* izomerem v poměru 6:1 a ten methylací poskytl konečnou strukturu **88**.³⁴

2.3.2. Vinylogické amidové substráty

Použití chirálních induktorů jako jsou např. (*S*)-(-)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP) a (*R*)-(+)-1-amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin (RAMP) v aza-anelacím procesu popsali Enders a kol. (schéma 2.3.2.1.).³⁵

Schéma 2.3.2.1. Asymetrická aza-anelace s RAMP jako chirálním induktorem.

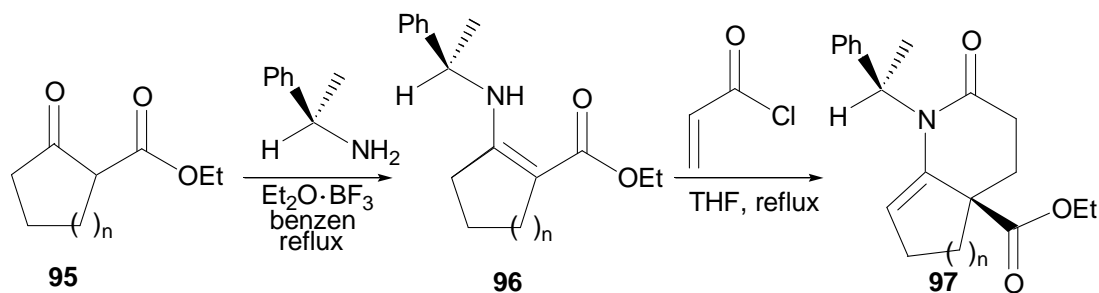


Klíčovým intermediátem tohoto přístupu je opticky aktivní enamino-hydrazon **90** získaný kondenzací **89** s RAMP, ze kterého byl pak pomocí *n*-BuLi vytvořen příslušný anion. Reakcí tohoto anionu enamino-hydrazonu **90** s dimethylesterem **91** vznikla sloučenina **92** jako meziprodukt, který, byl pomalu cyklizován při 60 °C na strukturu **93**. Tvorba heterocyklu může být usnadněna zvýšením reakční teploty (toluen, reflux). Odstraněním chirálního RAMPu vznikl konečný produkt **94** v celkovém výtěžku 50 - 52 % (z **89**) v s poměrem enantiomerů 99:1. Dalším studiem této reakce bylo zjištěno, že substituenty na aromatickém kruhu nemají na celkový výtěžek aza-anelační reakce měřitelný vliv.

2.3.3. Vinylogické karbamátové substráty

Stereoselektivní tvorbu kvarterních uhlíkových center pro řadu tetrasubstituovaných β-enamino esterových substrátů studovali Stille a kol.³⁶ Asymetrické enaminy byly generovány kondenzací buď opticky aktivního aminu, nebo derivátu aminokyseliny s β-ketoesterem. Reakce příslušného β-ketoesteru, (*R*)-1-1-fenylethylaminu a derivátu akrylové kyseliny vytvořila δ-laktamové produkty s vynikající stereoselektivitou a velmi dobrými výtěžky (schéma 2.3.3.1.).³⁶

Schéma 2.3.3.1. Asymetrická aza-anelace s použitím (*R*)-1-fenylethylaminu jako chirálního reagentu.

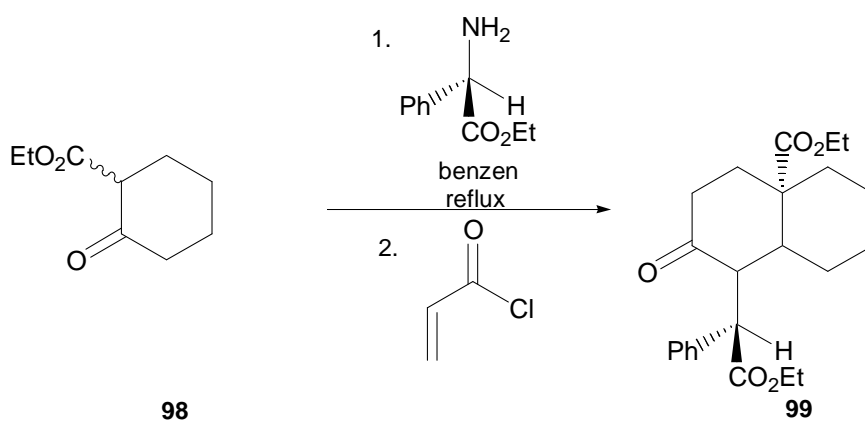


n výtěžek poměr		
a	1	76 % 97:3
b	2	85 % >97:3

Vysoká stereoselektivita pozorovaná při tvorbě produktu je způsobena 1) stabilizací enamínu pomocí vodíkové vazby a 2) relativní sterickou náročností methylové a fenylové skupiny chirálního induktoru.

Pokud byla velikost substituentů na chirálním induktoru srovnatelná, pak se diastereoselektivita reakce výrazně snížila. Dále pak bylo zjištěno, že na rozdíl od Michaelovy adice byly tyto reakce ovlivnitelné teplotou. Např. pro reakci v THF byl poměr produktů 79:21 při 66 °C, 93:7 při 0 °C a 98:2 při -33 °C (schéma 2.3.3.2.). V každém případě pokles reakční teploty také zvýšil výtěžek produktu. U dioxanu byly rozdíly ještě viditelnější.

Schéma 2.3.3.2. Asymetrická aza-anelace s esterovými deriváty.

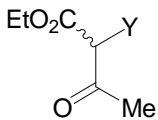
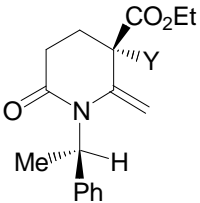
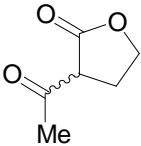
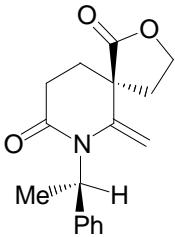
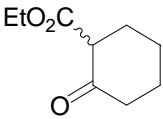
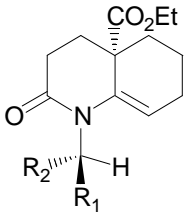


Vliv teploty na asymetrickou indukci a výtěžek reakce

rozpouštědlo	teplota (°C)	diastereomerní poměr
THF	-33	98:2
THF	0	93:7
THF	66	79:21
dioxan	0	92:8
dioxan	66	82:18
dioxan	101	36:64

Aza-anelační reakce acyklických substrátů jako jsou **100-a** a **100-b** vedla také k tvorbě δ -laktamových produktů s vysokým poměrem diastereomerů.³⁶ Podobná reaktivita a stereoselektivita byla pozorována i u reakce s analogickým laktonovým derivátem³⁶ (tab.2.3.3.1.).

Tab. 2.3.3.1. Vliv změny substrátu na asymetrickou indukci.

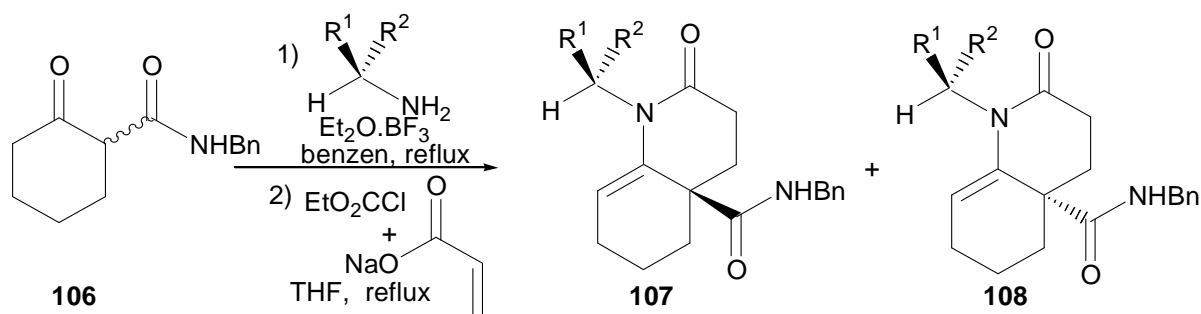
substrát	produkt	diastereomerní poměr	výtěžek																								
 <p>100</p>	 <p>101</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Y</th> <th>poměr</th> <th>výtěžek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a Me</td> <td>97:3</td> <td>92 %</td> </tr> <tr> <td>b OBz</td> <td>92:8</td> <td>58 %</td> </tr> </tbody> </table>	Y	poměr	výtěžek	a Me	97:3	92 %	b OBz	92:8	58 %																
Y	poměr	výtěžek																									
a Me	97:3	92 %																									
b OBz	92:8	58 %																									
 <p>102</p>	 <p>103</p>	94:6	80 %																								
 <p>104</p>	 <p>105</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>poměr</th> <th>teplota</th> <th>výtěžek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a</td> <td>CO₂Et</td> <td>Ph</td> <td>79:21</td> <td>66 °C</td> <td>63 %</td> </tr> <tr> <td>a</td> <td>CO₂Et</td> <td>Ph</td> <td>98:2</td> <td>-33 °C</td> <td>77 %</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>iPr</td> <td>CO₂Me</td> <td>43:57</td> <td>66 °C</td> <td>43 %</td> </tr> </tbody> </table>		R ₁	R ₂	poměr	teplota	výtěžek	a	CO ₂ Et	Ph	79:21	66 °C	63 %	a	CO ₂ Et	Ph	98:2	-33 °C	77 %	b	iPr	CO ₂ Me	43:57	66 °C	43 %	
	R ₁	R ₂	poměr	teplota	výtěžek																						
a	CO ₂ Et	Ph	79:21	66 °C	63 %																						
a	CO ₂ Et	Ph	98:2	-33 °C	77 %																						
b	iPr	CO ₂ Me	43:57	66 °C	43 %																						

Dále bylo zjištěno, že jako potenciální chirální induktory v asymetrické aza-anelaci reakci lze využít i aminokyseliny. Jak již bylo zmíněno pro Michaelovu adici s deriváty akrylové kyseliny, výsledek reakce ukazuje citlivost na speciální rovnováhu sterických náročností methylových a fenylových substituentů. Stupeň diastereoselektivity při tvorbě vazby uhlík-uhlík je závislý na přítomnosti fenylového substituentu. Když byla methylová skupina (*S*)-fenetylaminu nahrazena esterovou skupinou, jako je tomu u derivátu (*R*)- α -fenylglycinu, stereoselektivita při tvorbě produktů **105a** významně poklesla (79:21) a bylo nutné snížení reakční teploty, aby vznikl stereoselektivně jeden produkt³⁶ (tab. 2.3.3.1.). Další změny substituentů ve zdroji asymetrie, jako je použití (*S*)-derivátů valinu, vedly k minimální indukci asymetrie při tvorbě produktu **105-b**.

2.3.4. Vinylogické močovinné substráty

Byly také provedeny studie aza-anelacích reakcí s tetrasubstituovanými β -ketoamidovými substráty. Stille a kol. zjistili, že amidové substráty obecně reagují o 20-25% pomaleji než jejich esterové protějšky a jako výsledek získali větší diastereoselektivitu.^{37,30}

Schéma 2.3.4.1. Aza-anelacní reakce s šestičlennými tetrasubstituovanými β -ketoamidovými substráty.

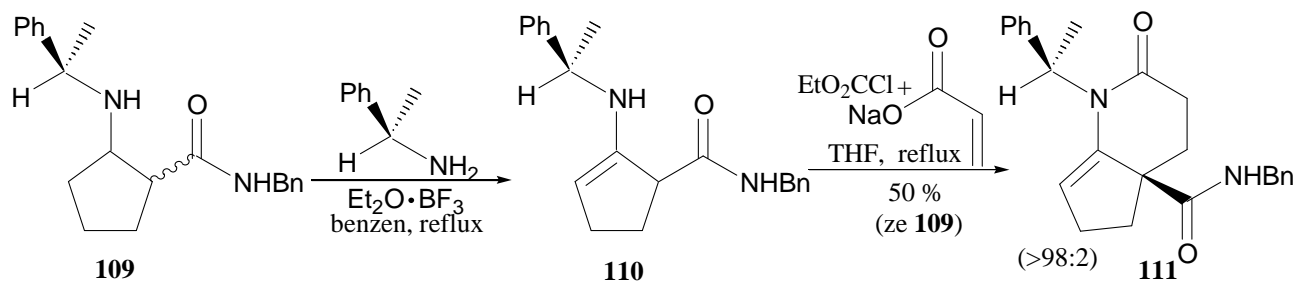


	R ¹	R ²	poměr (107:108)	výtěžek
a	Ph	Me	>98:2	99 %
b	CO ₂ Et	Ph	2:>98	96 %
c	iPr	CO ₂ Me	>98:2	90 %
d	Bn	CO ₂ Et	>95:5	46 %

Kondenzace a aza-anelace cyklohexanonu **106** vedla k tvorbě produktu **107** jako jediného pozorovatelného izomeru s vynikajícím výtěžkem^{37,30} (schéma 2.3.4.1.). V závislosti na použitém chirálním induktoru mohla být získána (*R*) nebo (*S*) absolutní konfigurace kvarterního uhlíkového atomu a pro každý chirální induktor byla získána vysoká selektivita. Derivát fenylalaninu **107d** byl získán v nízkém výtěžku, pravděpodobně kvůli snížené sterické ochraně

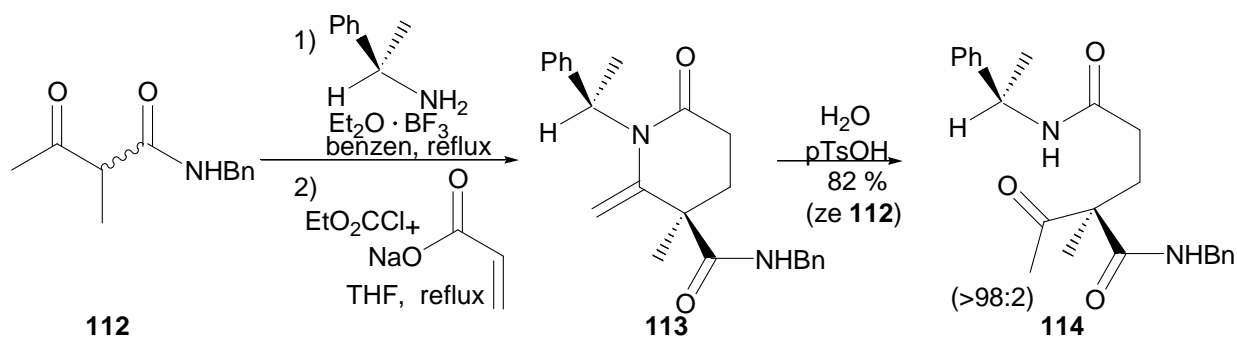
enaminové funkční skupiny, což umožnilo průběh vedlejších reakcí jako je hydrolyza. Analogický substrát **109** s pětičlenným kruhem také reagoval vysoce stereoselektivně. Kondenzací s (*R*)-1-fenylethylaminem a následnou aza-anelací poskytl produkt **111** s poměrem diastereomerů větším než 98:2, ale výtěžek reakce byl nízký kvůli citlivosti produktu **111** k hydrolyze.^{37,30} (schéma 2.3.4.2.).

Schéma 2.3.4.2. Aza-anelací reakce s pětičlennými tetrasubstituovanými β -keto amidovými substráty



Podobně i aza-anelace s acyklickým substrátem vedla k vysokému stupni stereokontroly. Tyto výsledky ukazují, že intramolekulární vodíková vazba enaminu řídí geometrii enaminu a slouží k zábraně rotace chirálního induktoru^{37,30} (schéma 2.3.4.3.). (V tomto případě byl produkt **113** velmi náchylný k hydrolyze a izolace byla tedy provedena až po ní).

Schéma 2.3.4.3. Aza-anelací reakce s acyklickými β -keto amidovými substráty.



3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. POUŽITÉ PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ

Pro sledování průběhu reakce a stanovení čistoty jednotlivých produktů a meziproduktů byly použity tenkovrstvá chromatografie, sloupcová chromatografie, měření teploty tání, vysokotlaká kapalinová chromatografie, preparativní kapalinová chromatografie, plynová chromatografie, hmotnostní, IČ a NMR spektroskopie.

Pro chromatografii na tenké vrstvě byl použit Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck. Jako mobilní fáze byla používána rozpouštědla v čistém stavu a jsou uvedena u jednotlivých reakcí. Detekce byla prováděna UV zářením o vlnové délce 254 nm na přístroji fluotest Universal a pomocí par jodu, roztoků vanilinu, 2,4-dinitrofenylhydrazinu, fosfomolybdenové kyseliny nebo manganistanu draselného.

Při sloupcové chromatografii byl jako stacionární fáze použit silikagel 60 od firmy Fluka (velikost částic 35-70 μm) a rozpouštědla v čistém stavu v poměrech, které jsou uvedeny u jednotlivých reakcí.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku Franz Küstner Nachf. KG Dresden HMK 66/1565 a nejsou korigovány.

Vysokotlaká kapalinová chromatografie byla měřena na přístrojích:

- 1) SHIMADZU LC-10AD s UV-VIS detektorem SHIMADZU SPD-10A, kolona: C 18, mobilní fáze: acetonitril : voda = 6:4, vln. délka: 254 nm, průtok 1 ml/min.
- 2) LCP 3001 s UV detektorem LCD 2040 Lab. přístroje, kolona: SYNERGI 150 x 4,6 mm, 4μ Hydro RP 80A, předkolona 3 x 4 mm C18 (ODS), mobilní fáze: acetonitril : voda = 6:4 w/w, vln. délka: 254 nm a 218 nm, průtok 1 ml/min.

Preparativní kapalinový chromatograf LABIO CPI 03 s UV detektorem (LCD 2082), kolona: MAG 5, 25 x 250 mm, Biosphere PSI 100, 7 μm, mobilní fáze: hexan : aceton = 3:1.

Plynová chromatografie byla měřena na přístrojích:

- 1) GC-17A SHIMADZU s plamenovým ionizačním detektorem (FID), nosný plyn: dusík, kolona: SUPELCO CBP1-W10-100 o délce 15 m a vnitřním průměru 0,1 mm, lineární rychlost plynu 63,6 cm/s: teplotní program: 80 °C, 12 °C/min, 250 °C.
- 2) CHROM 5, Lab. přístroje, s plamenovým ionizačním detektorem (FID), nosný plyn: dusík, kolona: OV 17 Gas-Chrom Q o délce 2,5 m a vnitřním průměru 3 mm, průtok dusíku 32 ml/min: teplotní program: 125 °C/0 min, 15 °C/min, 180 °C/0 min, 12 °C/min, 250 °C/6 min, teplota nástřiku 180 °C, teplota detektoru 250 °C.

Hmotnostní spektra byla měřena na plynovém chromatografu s hmotnostním detektorem GCMS-QP 2010 SHIMADZU, nosný plyn: helium, kolona: J&W Scientific DB-XLB o délce 30 m a vnitřním průměru 0,25 mm, lineární rychlost plynu: 63,6 cm/s, teplotní program: 125 °C, 12 °C/min, 250 °C, teplota nástřiku 180 °C, teplota detektoru 250 °C.

K mikrovlnnému ozařování byl používán přístroj PROLABO 402 Synthwave oven (výkon 100 W, frekvence 2450 MHz)

Komerčně dostupné reagenty byly většinou od firem Fluka a Aldrich a byly používány bez předchozího čištění, rozpouštědla byla destilována a sušena podle publikovaných postupů.⁵⁸ Molekulové síto bylo aktivováno v sušárně (200 °C), případně žíháním za vakua nad kahanem.

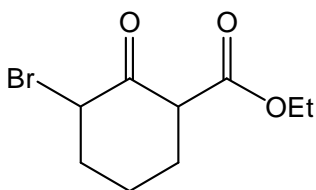
NMR spektra byla měřena na přístroji DRX Avance 300 od firmy Bruker. Pro vodíková spektra byla použita frekvence 300 MHz, pro uhlíková 75 MHz. Jako rozpouštědla byly použity nasycené roztoky deuterovaného chloroformu a metanolu. Jako vnitřní standard sloužil tetramethylsilan. Štěpení signálu je označeno následujícím způsobem: s-singlet, bs-široký singlet, d-dublet, dd-dublet dubletu, ddd-dublet dubletu dubletu, ABq-ABkvartet, t-triplet, q-kvartet a m-multiplet. Hodnoty chemických posunů δ jsou uváděny v ppm a velikost interakčních konstant J v Hz.

3.2. CYKLIČKÁ ŘADA

3.2.1. PŘÍPRAVA VÝCHOZÍ LÁTKY PRO AZA-ANNULAČNÍ REAKCE

3.2.1.1. Ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylát (2)³⁹

V trojhrdlé baňce byl smíchán ethyl-2-oxocyklohexankarboxylát (1,046 mol) a konc. kyselina octová (200 ml) a směs byla ochlazena na cca 15 °C. Po ochlazení byl při 15-20 °C během 50 min. přikapán brom (1,077 mol). Vznikající bromovodík byl likvidován v promývací baňce s hydroxidem draselným, kam byl nesen proudem dusíku. Po přidání veškerého množství bromu byla reakční směs míchána ještě 0,5 h (TLC (hexan : aceton = 10:1 (R_f (v.l.) = 0,71, R_f (prod.) = 0,54) a HPLC prokázalo zmizení výchozího ethyl-2-oxocyklohexankarboxylátu) a pak byla přidána dest. voda (600 ml) a diethylether (800 ml). Směs byla protřepána a oddělena. Organická fáze byla protřepána dest. vodou (1x 200 ml) a spojené vodné fáze byly extrahovány diethyletherem (1x 200 ml). Spojené org. fáze byly ve vysoké kádince zneutralizovány nas. roztokem hydrogenuhličitanu sodného (krystalizuje octan sodný). Poté byl přidán nas. roztok chloridu sodného a fáze byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (1x 200 ml) a spojené org. fáze solankou (1x 200 ml). Spojené org. fáze byly poté sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a následně zahuštěny na RVO a potom na olejové vývěvě.

Struktura:

Sumární vzorec: C₉H₁₃O₃Br **Molární hmotnost:** 249,11 g/mol

Výtěžek: 260,37 g (99,95 %) **Vzhled:** narůžovělá kapalina **Teplota varu:** 121-123 °C / 1 mm Hg (lit. 80-92 °C / 0,09 mm Hg)

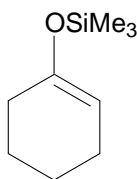
HPLC: (acetonitril/voda 600/400 w/w); čistota produktu 99,74 %

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1,31 (t, 3H, J = 7,1, OCH₂CH₃); 1,70-1,82 (m, 2H, CH₂); 1,93-2,15 (m, 2H, CH₂); 2,18-2,34 (m, 2H, CH₂); 2,43-2,58 (m, 1H, CH); 4,23 a 4,24 (q, 2H, J = 7,2, OCH₂CH₃); 4,69-4,71 (m, 1H, CH);

¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14,22 (OCH₂CH₃); 17,88 (CH₂); 22,36 (CH₂); 32,33 (CH₂); 45,99 (CH-Br); 55,36 (CO-CH-CO); 60,96 (OCH₂CH₃); 166,55 (C_qOOEt), 199,67 (C_qO).

3.2.1.2. Trimethylsilylcyklohex-1-en-1-yl diethylether (4)⁴¹

Do vysušené baňky s míchadlem a čerstvě předestilovaným dioxanem (160 ml) byl pod dusíkem navážen 55% hydrid sodný (0,404 mol), trimethylsilylchlorid (0,475 mol) a cyclohexanon **3** (0,253 mol). Reakční směs byla refluxována 5 h na olejové lázni. Reakce byla sledována pomocí TLC (hexan : ethylacetát = 3:2, R_f = 0,74). Po vymizení vých. látky byla ochlazená na lab. teplotu a byl přidán triethylaminu (0,475 mol). Směs byla pak nalita do vody a převrstvena diethyletherem. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta diethyletherem (4x 40 ml). Organické vrstvy byly spojeny a sušeny nad bezv. síranem hořečnatým. Ten byl následně odstraněn filtrací a diethylether odpařen na RVO. Surový produkt byl vakuově předestilován (15 mm Hg).

Struktura:

Výtěžek: 27,63 g (64,24 %) **Vzhled:** bezbarvá kapalina

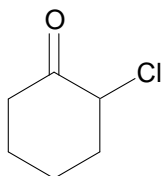
Sumární vzorec: C₇H₁₈SiO **Molární hmotnost:** 170,32 g/mol **Teplota varu:** 64-65 °C / 15 mm Hg (lit. 74-75 °C / 20 mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0,20 (s, 9H, CH₃); 1,51-1,56 (m, 2H, CH₂); 1,66-1,76 (m, 2H, CH₂); 1,85-1,90 (m, 2H, CH₂); 2,00-2,04 (m, 2H, CH₂); 4,87-4,89 (m, 1H, CH).

3.2.1.3. 2-Chlorcyklohexanon (5a)^{43b}

Do roztoku manganistanu draselného (0,955 mol) byla pomalu přikapávána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (870 ml) (kyselina chlorovodíková se musí dávkovat pomalu, protože reakce má časovou prodlevu) a uvolňovaný chlor byl přes 4 pojistné baňky (první prázdná, druhá s vodou, třetí s kyselinou sírovou, čtvrtá prázdná) veden do trojhrdlé baňky s intenzivně míchaným cyklohexanonem (1,634 mol), vodou (450 ml) a míchadlem. Následovaly další dvě pojistné baňky (první prázdná, druhá s vodou) a odvod do odtahu digestoře. Teplota reakční směsi se zaváděním chloru nechala vystoupit na cca 40 °C (po 15 min. došlo při 40 °C k odbarvení nažloutlé reakční směsi) a dále byla udržována v rozmezí 40-50 °C. Chlorace trvala celkem 3 hodiny (reakce sledována pomocí GC). Po ukončení reakce byl zbytkový chlor z aparatury odstraněn dusíkem. Váhový přírůstek po chloraci činil 151 g (4,25 mol Cl). Fáze byly následně odděleny a vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3x 70 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěny na RVO. Produkt byl čištěn dvakrát opakovanou vakuovou rektifikací (20 cm dlouhá vpichová kolona prům. 14 mm, 30 min. totální reflux, pak 2:1, 18-20mm Hg).

Struktura:



Výtěžek: 114,73 g (52,93 %) **Vzhled:** bezbarvá kapalina.

Sumární vzorec: C₆H₉OCl **Molární hmotnost:** 132,59 g/mol **Teplota varu:** 100 °C / 19 mm Hg (lit. 82-83 °C / 10 mm Hg)

GC surové směsi: 80,6 % 2-chlorcyklohexanonu, 19,2 % polychlorované deriváty, 0,2 % výchozího cyklohexanonu

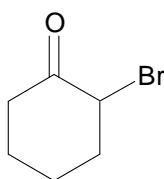
GC hlavní frakce: 97,1 % 2-chlorcyklohexanonu

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,42-1,56 (m, 1H, CH₂); 1,57-1,70 (m, 2H, CH₂); 1,71-1,93 (m, 2H, CH₂); 2,04-2,18 (m, 2H, CH₂); 2,48-2,60 (m, 1H, CH₂); 4,06-4,19 (m, 1H, CH).

3.2.1.4. 2-Bromcyklohexanon (5b)^{43a}

Směs cyklohexanonu (1,019 mol), vody (240 ml), kyseliny octové (160 ml) a několika kapek bromu byla zahřáta na 40 °C a po odbarvení byl během dvou hodin (max. teplota 70 °C) přikapán zbytek bromu (celkově 1,019 mol). Po přidání veškerého množství bromu byla směs ochlazená na lab.teplotu a zneutralizována pomocí hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla oddělena a extrahována roztokem uhličitanu sodného (3x100 ml) a dest. vodou (3x 100 ml). Spojené org. fáze byly vysušeny bezvodým síranem sodným a zahuštěny na rotační vakuové odparce. Produkt byl pro další syntézu přečištěn vakuovou destilací (19 mm Hg).

Struktura:



Výtěžek: 72,24 g (40,03 %) **Vzhled:** žlutohnědá kapalina

Sumární vzorec: C₆H₉OBr **Molární hmotnost:** 177,036 g/mol **Teplota varu:** 115-117 °C / 19 mm Hg (lit. 110-113 / 20 mm Hg)

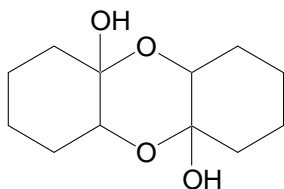
GC: čistota produktu 91,67 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,76-1,80 (m, 2H, CH₂); 1,83-1,94 (m, 2H, CH₂); 2,17-2,23 (m, 1H, CH₂); 2,24-2,29 (m, 2H, CH₂); 2,87-2,95 (m, 1H, CH₂); 4,35-4,40 (m, 1H, CH).

3.2.1.5. Oktahydrooxanthren-4a, 9a (2H, 5aH)-diol (6)^{44a}

K destilovanému 2-chlorcyklohexanonu ochlazenému na 0 °C (0,864 mol) byl během 8h přikapán 28,5% roztok hydroxidu sodného (0,886 mol hydroxidu sodného). Reakční směs se pak nechala míchat 50h při lab. teplotě (vznikla hustá nažloutlá suspenze). Reakce byla sledována pomocí TLC (hexan : ethylacetát = 3:2, R_f (v.l.) = 0,56, R_f (prod.) = 0,47) a poté byl přidán diethylether (30 ml) a voda (20 ml) a reakční směs byla míchána ještě 20 min. Po zfiltrování přes Büchnerovu nálevku byl pevný produkt promyt vodou (1x30 ml), diethyletherem (3x30 ml) a ledovým ethanolem (2x10 ml) a sušen na vzduchu.

Struktura:



Výtěžek: 56,20 g (57,02 %) **Vzhled:** bílá sádrovitá látka.

Sumární vzorec: C₁₂H₂₀O₄ **Molární hmotnost:** 228,28 g/mol **Teplota tání:** 119,7 - 123,2 °C
(lit. 125-128 °C)

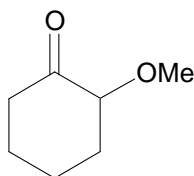
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,40-1,57 (m, 4H, CH₂, CH₂); 1,57-1,81 (m, 4H, CH₂, CH₂); 1,82-2,17 (m, 4H, CH₂, CH₂); 2,24-2,61 (m, 4H, CH₂, CH₂); 3,64 (bs, 2H, OH, OH); 4,07-4,18 (m, 2H, CH, CH).

3.2.1.6. 2-Alkoxyklohexanony (7a-b)^{42,44}

a) Příprava 2-methoxyklohexanonu (7a) z trimethylsilylenoldiethyletheru (4)⁴²

Do vysušené baňky s míchadlem a absolutním methanolem (150 ml) byl navážen jodosobenzen⁵⁴ (0,076 mol) (aparatura uzavřena pod dusíkem) a pipetou byl při lab. teplotě opatrně přikapán diethyletherát fluoridu boritého (0,139 mol). Reakční směs byla ochlazená na -70 °C směsí aceton + kapalný dusík a pak byl přikapán trimethylsilylcyklohexenyl diethylether (0,070 mol). Směs byla míchána při této teplotě 75 minut a poté se nechala postupně (během 2 hodin) vytemperovat na laboratorní teplotu, při které byla ještě 30 minut míchána. Methanol byl odpařen, k odparku byla přilila voda (250 ml) (bílý zákal) a směs byla neutralizována na pH 7 (detekce pH papírkem) 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (160 ml). Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla protřepána dichlormethanem (4x 40 ml). Spojené organické vrstvy byly sušeny nad bezvodým síranem sodným. Ten byl poté odstraněn filtrací a dichlormethan odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí FCC (hexan : ethylacetát = 4 : 1, R_f = 0,21).

Struktura:



Výtěžek: 3,35 g (37,6 %) **Vzhled:** bezbarvá kapalina

Sumární vzorec: C₇H₁₂O₂ **Molární hmotnost:** 128,17 g/mol **Teplota varu:** 36-40 °C / 2 mm Hg (lit. 185 °C / 750 mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,43-1,67 (m, 2H, CH₂); 1,67-1,74 (m, 1H, CH₂); 1,79-1,95 (m, 2H, CH₂); 2,10-2,38 (m, 2H, CH₂); 2,41-2,50 (m, 1H, CH₂); 3,34 (s, 3H, OCH₃); 3,58-3,67 (m, 1H, CH).

b) Příprava 2-methoxycyklohexanonu (7a) z diacetalu (6)^{44a}

Do vysušené baňky s míchadlem byl navážen diacetal **6** (0,885 mol) a přidán bezvodý methanol (72 ml) a diethylether saturovaný chlorovodíkem (5,9 ml) (směs se odbarvila). Reakční směs byla refluxována 27 h. Poté byla ochlazená a při reakci vypadlá pevná bílá látka byla odfiltrována na fritě a promyta diethyletherem. Filtrát byl zneutralizován pevným hydrogenuhličitanem sodným a poté byl zahuštěn a vyloučená pevná látka byla odfiltrována a promyta diethyletherem. Zahuštěný diethyletherový filtrát byl čištěn vakuovou destilací (25 mm Hg).

Výtěžek: 10,72 g (47,29 %) **Vzhled:** bezbarvá kapalina

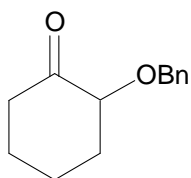
GC: čistota produktu 94,6 %

Struktura, vlastnosti a spektra viz výše.

c) Příprava 2-benzyloxycyklohexanonu (7b) z diacetalu (6)^{44b}

Reakce byla prováděna stejně jako u methoxycyklohexanonu s použitím acetalu **6** (0,210 mol), benzylalkoholu (0,629 mol), kys. chlorovodíkové (21 ml) a toluenu (85 ml). Postup se lišil pouze použitím toluenu jako rozpouštědla, nahrazením diethyletheru saturovaného chlorovodíkem koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a použitím nástavce pro azeotropní destilaci. Reflux za odpuštění vody trval 1,5 h. Po ochlazení, opatrné neutralizaci nas. roztokem hydrogenuhličitanu sodného (uvolňuje se oxid uhličitý) a oddělení vrstev byl toluen odpařen na RVO a zbytek vakuově předestilován (1-2 mm Hg).

Struktura:



Výtěžek: 36,70 g (42,84 %) **Vzhled:** žlutá kapalina

Sumární vzorec: C₁₃H₁₆O₂ **Molární hmotnost:** 204,268 g/mol **Teplota varu:** 126-130 °C / 1 mm Hg (lit. 136-138 °C / 1 mm Hg)

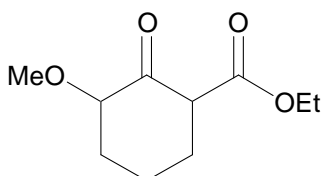
GC: čistota produktu 93,4 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,61-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,71-1,88 (m, 1H, CH₂); 1,88-1,96 (m, 2H, CH₂); 2,18-2,29 (m, 2H, CH₂); 2,55-2,60 (m, 1H, CH₂); 3,88-3,93 (m, 1H, CH); 4,50 (d, 1H, J = 1,9, Ar-CH₂); 4,78 (d, 1H, J = 1,9, Ar-CH₂); 7,28-7,38 (m, 5H, ArH).

3.2.1.7. Ethyl 3-methoxy-2-oxocyclohexancarboxylát (8a)⁴⁶

Do trojhrdlé baňky byl v nepřítomnosti světla navážen oxid stříbrný (0,158 mol), baňka byla zakryta alobalem a poté byl přidán methanol (53 ml). Do příkapávací nálevky byl navážen ethyl 3-brom-2-oxocyclohexancarboxylát **2** (0,201 mol) a methanol (39 ml). Zpočátku byl tento roztok příkapáván pomalu a teplota byla udržována pod 27 °C. Po chvíli se směs přestala zahřívat a bylo možné přidat zbytek roztoku najednou (celkem 12 minut). Směs se pak nechala míchat 22 h (1250 ot./min.) při lab. teplotě. Po 21,5 h míchání potvrdily HPLC (acetonitril : voda = 6:4, w/w) a TLC (hexan : aceton = 5:1 $R_f = 0,34$) zreagování veškeré výchozí látky **2**, takže reakční směs mohla být zpracována. Zfiltrováním přes křemelinu byl odstraněn přebytečný oxid stříbrný a filtrát byl naředěn ethylacetátem (250 ml) a protřepán s nas. roztokem thiosíranu sodného (3x 150 ml). Spojené vodné fáze byly extrahovány ethylacetátem (1x 80 ml) a spojené org. fáze dest. vodou (1x 80 ml). Poté byly spojené org. fáze sušeny 1 h. nad bezvodým síranem hořečnatým a následně zfiltrovány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl přečištěn vakuovou destilací (1 mm Hg, 15 cm vpichová kolona, dest. hlava, total. reflux (5 min.), 5:1 (15 min.), pak plný odběr, trvání destilace: 80 min.).

Struktura:



Výtěžek: 29,25 g (72,76 %) **Vzhled:** bezbarvá kapalina.

Sumární vzorec: C₁₀H₁₆O₄ **Molární hmotnost:** 200,23 g/mol **Teplota varu:** 98-102 °C / 1 mm Hg (lit. 125-130 °C / 10 mm Hg)

GC-MS: 5,86 min: 128; 98; 84; 72; 71; 58; 41; 6,05 min: 168; 128; 98; 84; 71; 58; 41; 6,23 min: 128; 98; 84; 72; 71; 58; 41;

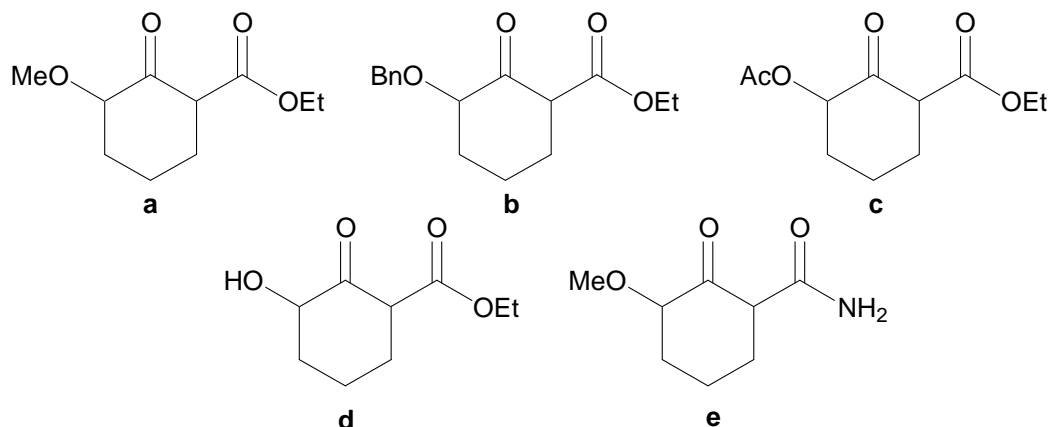
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,14-1,25 (m, 3H, OCH₂CH₃); 1,48-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,75-2,10 (m, 3,6H, CH₂, CH₂); 2,21-2,29 (m, 0,4H, CH₂); 2,93-3,00 (m, 0,6H, CO-CH-COOEt); 3,00-3,07 (m, 0,36H, CO-CH-COOEt); 3,34 (s, 0,44H, OCH₃); 3,45 (s, 0,78H, OCH₃); 3,58 (s, 1,04H, OCH₃); 3,62 (s, 0,73H, OCH₃); 3,70-3,78 (m, 0,5H, CH₃O-CH); 4,00-4,10 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4,11-4,18 (m, 1H, OCH₂CH₃); 12,06 (s, 0,18H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14,20 (OCH₂CH₃); 17,88; 19,89; 22,64; 23,95; 25,34; 27,78; 28,74; 28,85; 30,36; 33,93; 34,53; 34,61 (CH₂); 46,89; 47,04; 47,10; 47,37; 51,63; 51,92; 54,99; 56,53; 57,57; 58,21 (OCH₃, CO-CH-CO); 60,47; 60,60; 60,68; 61,30 (OCH₂CH₃); 75,14 (CH₃O-CH,

enol); 83,55; 84,27 ($\text{CH}_3\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}$, keto); 100,09 ($\underline{\text{C}}_{\text{q}}=\text{C}-\text{OH}$); 168,48; 169,86; 172,77; 173,99; 174,46; 174,92; 175,50 ($\underline{\text{C}}_{\text{q}}\text{OOEt}$, $\text{C}=\underline{\text{C}}_{\text{q}}-\text{OH}$), 205,98 ($\text{C}_{\text{q}}\text{O}$).

3.2.2. OSTATNÍ POKUSY O PŘÍPRAVU VÝCHOZÍ LÁTKY (ALKYL 3-ALKOXY-2-OXOCYKLOHEXYL-1-KARBOXYLÁTU 8a-e) PRO AZA-ANELAČNÍ REAKCE.^{40,45}

Struktury 8a-e:



3.3.2.1. Z ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylátu 2⁴⁰

a) produkt 8a

Pod dusíkem byl smíchán sodík (0,088 mol) a bezvodý methanol (10 ml) a na baňku byl nasazen chlorkalcinový uzávěr. Poté byl pomalu přikapán ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylát **2** (0,004 mol) v bezv. methanolu (5 ml) a po chvíli vznikla hnědá sraženina. Po 1h míchání při lab. teplotě bylo podle TLC zjištěno zreagování veškeré výchozí látky. Methanol byl pak odpařen a odparek rozpuštěn v dichlormethan (30 ml) a vodě (10 ml). Po oddělení fází a opětovné extrakci vodné fáze dichlormethanem (3x10 ml) byly spojené org. fáze sušeny nad bezv. síranem sodným. Následovala filtrace, odpaření a zahuštění na olejové pumpě. Bohužel reakcí halogenovaných esterů v silně bazickém prostředí dochází k Favorského přesmyku a tudíž nebyl získán požadovaný produkt **8a**

b) produkt 8c

Směs ethyl 3-brom-2-oxocyklohexankarboxylátu **2** (0,020 mol), bezv. octanu draselném (0,021 mol) a konc. kyselině octové (10 ml) byla zahřívána k refluxu po dobu 1,5 h. Kyselina octová byla pak oddestilována a zbytek zředěn dest. vodou (15 ml) a produkt byl extrahován

diethyletherem (3x25 ml), vodou (1x25 ml), sušen bezv. síranem sodným, zfiltrován, zahuštěn na RVO a čištěn pomocí FCC. Očekávaný produkt **8c** nebyl izolován.

3.2.2.2. Z 2-alkoxycyklohexanonů (7)

c) s diethyloxalátem^{45a}

Sodík (0,005 mol) byl rozpuštěn v abs. methanolu (4 ml) resp. benzylalkoholu (6 ml) a po přidání benzenu (10 ml) byl roztok ochlazen na 0 °C. K ochlazenému roztoku byl přikapán 2-alkoxycyklohexanon **7a-b** (0,005 mol) a diethyloxalát (0,005 mol) a po vytemperování na lab. tep. byl tento roztok míchán 8 h. Poté byla reakce zastavena přidáním ledové tříště a roztok byl zneutralizován 4% kys. sírovou. Po oddělení fází extrakci diethyletherem, vysušení bezvodým síranem sodným a odpaření byl zbytek čištěn sloupcovou chromatografií. Podle charakteristických píků EtO skupiny v H¹ NMR spektru bylo zjištěno, že byla vyizolována zpět většina diethyloxalátu a 2-alkoxycyklohexanonu **7a-b** v nezměněném stavu. Ta samá reakce byla provedena i v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu, ale na výsledek to bohužel nemělo vliv (produkt **8a-b** nebyl získán). Při tříhodinovém refluxu reakční směsi (sodík, Ethanol, benzen) došlo k vzniku nechtěného kinetického produktu reakce, kterým je ethyl-1-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylát. Následovaly dva pokusy o přeměnu tohoto produktu pomocí mikrovln. První pokus: produkt sorbovaný na silikagel, MW 1 h, max. teplota 200 °C, max. výkon 100 W, extrakce dichlormethanem;

Druhý pokus: produkt, toluen, DMAP (katal. množství), MW 1/2 h, max. teplota 150 °C, max. výkon 100 W, filtrace přes silikagel, extrakce toluenem). Ani jeden z těchto pokusů bohužel nebyl úspěšný (TLC, GC, NMR prokázaly pouze vých. látku).

b) s diethylkarbonátem^{45b,c}

60% Hydrid sodný (0,074 mol) byl opětnou dekantací s benzenem (3x40 ml) zbaven minerálního oleje a k čistému hydridu byl přidán diethylkarbonát (0,052 mol) v abs. benzenu (25 ml). Směs byla zahřáta k refluxu (vše od počátku pod dusíkem - i dekantace) a pak byl přikapán 2-methoxycyklohexanon **7a-b** (0,026 mol) v benzenu (5 ml). Poté byla reakční směs dále refluxována 4,5 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla opatrně za míchání přikapána ledová kyselina octová (12 ml) - vyloučila se pevná látka. Pak byla přidána voda (18 ml) a míchání pokračovalo do úplného rozpuštění pevné látky. Poté byly vrstvy odděleny, vodná vrstva byla promyta toluenem (3x30 ml), spojené org. vrstvy byly promyty vodou (2x40 ml) a sušeny nad síranem sodným. Ten byl pak odstraněn filtrací a toluen s benzenem byly odpařeny. Surový produkt byl přečištěn pomocí FCC. Požadovaný produkt **8a-b** nebyl podle ¹H NMR izolován.

Také tato reakce byla neúspěšně provedena s náhradou benzenu za THF.

Reakce s diethylkarbonátem byla vyzkoušena i za přídavku uhličitanu draselného. Hydrid sodný (0,023 mol) zbavený minerálního oleje byl v inertním prostředí suspendován v čerstvě destilovaném THF (10 ml) a smíchán s bezvodým uhličitanem draselným ($3,6 \times 10^{-4}$ mol) a diethylkarbonátem (0,016 mol). Tato směs byla zahřáta k refluxu a poté byl přikapán 2-alkoxycyklohexanon **7a-b** (0,008 mol) v THF (2 ml). Po dvacetihodinovém refluxu byla reakční směs vlita do nasyceného roztoku uhličitanu draselného (50 ml) s hydroxidem amonným (1,0 ml). Po 30 min. míchání byla reakční směs okyselena na pH 2 koncentrovanou kys. chlorovodíkovou a extrahována diethyletherem (3x50 ml). Po vysušení a zahuštění na RVO byl surový produkt čištěn sloupcovou chromatografií. Po prohlídce H^1 NMR spekter bylo zjištěno, že tento postup opět k požadovanému výsledku nevedl.

c) s chloromravenčanem ethylnatým

2-alkoxycyklohexanon **7a-b** (0,039 mol) a hydrid sodný (0,043 mol) zbavený minerálního oleje byly v inertním prostředí smíchány s čerstvě destilovaným THF (40 ml) a směs byla ochlazená ledovou lázní na 0 °C. Poté byl přikapán chloromravenčan ethylnatý (0,043 mol) a reakční směs se míchala 1 h při 0 °C a pak 2 h při lab. teplotě. Poté byla směs znovu ochlazená na 0 °C a reakce byla zastavena přikapáním vody (50 ml) a diethyletheru (40 ml). Směs byla opatrně okyselena na pH 3 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (0,1 M). Po extrakci vodou (2x30 ml) a diethyletherem (1x30 ml) byly spojené organické fáze sušeny bezvodým chloridem vápenatým a po filtraci a zahuštění vakuově předestilovány. Výsledkem této reakce také nebyl, podle 1H NMR, požadovaný ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8a-b**.

Výše zmíněné reakce s diethyloxalátem a sodíkem a chloromravenčan ethylnatým a hydridem sodným byly provedeny také s náhradou sodíku nebo hydridu sodného za *in situ* generované LDA, ale bohužel ani tato změna reakčních podmínek nevedla ke vzniku ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu **8a-b**. Reakční postup byl u těchto experimentů shodný s níže uvedenou reakcí 2-alkoxycyklohexanonu **7a-b** s kyanomravenčanem methylnatým a LDA v bezvodém THF. Rozdíl byl pouze v náhradě kyanomravenčanu methylnatého příslušným činidlem. Ani tato změna báze však nevedla k získání požadovaného produktu **8a-b**.

d) s kyanomravenčanem methylnatým

Nejdříve bylo v inertním prostředí vytvořeno LDA smícháním 1,66 M roztoku *n*-BuLi v hexanu (0,009 mol) s ochlazeným (0 °C) roztokem čerstvě destilovaného diisopropylaminu (0,009 mol) v čerstvě dest. THF (16 ml) a 30 minutovým míchání. Poté byla směs ochlazená na -78 °C a při této teplotě byl přikapán 2-alkoxycyklohexanon **7a-b** (0,008 mol). Takto vytvořený

nažloutlý roztok byl míchán necelou hodinu při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, pak byl přikapán kyanomravenčan methylnatý (0,008 mol). v THF (2 ml) a směs byla míchána při takto snížené teplotě ještě další hodinu. Poté byla přidána voda (25 ml) a po vytemperování na lab. teplotu diethylether (25 ml). Následovalo oddělení fází a extrakce diethyletherem (2x25 ml). Spojené organické fáze byly ještě vytřepány solankou (50 ml) a sušeny nad bezvodým síranem sodným. Následovala filtrace, zahuštění a sloupcová chromatografie. Reakce opět nebyla úspěšná a výchozí látky byly vyizolovány po chromatografii zpět.

3.3.2.1. Z ethyl 2-oxocyklohexankarboxylátu (1)

a) s dimethyldioxiranem

Do roztoku *in situ* generovaného LDA (diisopropylamin (0,007 mol), 1,81 M roztok *n*-Buli (0,007 mol), THF (10 ml), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, inertní prostředí) míchaného 45 minut při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté ochlazeného na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl pomalu přikapán ethyl 2-oxocyklohexankarboxylát **1** (0,006 mol). Směs byla dále míchána 30 min. při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak byl najednou přidán 0,09 M roztok DMDO⁵⁵ v acetonu (50 ml) ochlazený na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 10 minutách míchání byla reakční směs hydrolyzována přidáním nas. roztoku chloridu amonného a směs byla míchána dalších 60 min. při lab. t. Poté byla zfiltrována přes křemelinu a zahuštěna na RVO. Zbytek byl rozpuštěn v diethyletheru (30 ml), zředěn nas. roztokem chloridu sodného (50 ml), okyselen na pH 2 1M roztokem kys. chlorovodíkové, rozdělen, extrahován diethyletherem (2x20 ml), sušen bezv. síranem sodným, zfiltrován, zahuštěn a RVO a čištěn pomocí FCC. Podle ^1H NMR byl však po chromatografii vyizolován převážně výchozí ethyl 2-oxocyklohexankarboxylát **1** a požadovaný 3-hydroxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8d** nebyl vůbec izolován.

b) s oxonem

Reakční postup je shodný s tím, kde se používá DMDO, liší se pouze poměry (ethyl 2-oxocyklohexankarboxylát **1** (0,012 mol), diisopropylamin (0,026 mol), 1,81 M roztok *n*-Buli (0,026 mol), THF (15 ml), oxon (0,030 mol)) a částečně zpracování (po přidání oxonu byla směs míchána 90 min při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak byla hydrolyzována přilitím dest. vody (30 ml). Po vytemperování na lab. t. následovala rovnou extrakce diethyletherem (3x 20 ml). Dál je postup i výsledek reakce shodný)

3.2.2.4. "Moderními" syntetickými metodami

a) produkt 8a

K rozetřené směsi uhličitanu draselného a hydroxidu sodného (1:1) (0,004 mol) byl přidán cetrimid ($3,57 \times 10^{-5}$ mol), dioxan (3,0 ml) a 2-methoxycyklohexanon **7a** (0,008 mol). Směs byla umístěna do ultrazvukové lázně a po 35 min byl pomalu přikapán ethylchloroformiát (0,009 mol) v dioxanu (1,5 ml). Směs byla ponechána v ultrazvukové lázni ještě 2,5 h a pak byly přidány 3 ml hexanu a trocha silikagelu. Následovala filtrace, odpaření rozpouštědel a zahuštění na olejové pumpě. ^1H NMR vykazovalo velmi komplexní směs, ze které nebyl požadovaný produkt získán.

b) produkt 8e

Směs uhličitanu draselného (0,040 mol), 2-methoxycyklohexanonu **7a** (0,010 mol), nitromočoviny (0,012 mol) a dioxanu (30 ml) byla ponořena do ultrazvukové lázně a poté byl přidán katalyzátor PTC Brij[®]35 (10 molárních %). Směs byla ponechána v ultrazvukové lázni 1,5 h a pak byl přidán další dioxan (10 ml), trocha silikagelu (na vychytání nitromočoviny) a trocha aktivního uhlí (na vychytání katalyzátoru). Silikagel a akt. uhlí byly odstraněny filtrací a dioxan odpařen. Podle ^1H NMR (nepřítomnost amidických vodíků a dalších odlišností ve spektru) bylo zjištěno, že nevznikl požadovaný produkt **8e**.

6.3.2. AZA-ANELAČNÍ REAKCE

3.3.2.1. Enaminy **9**^{36a,b}

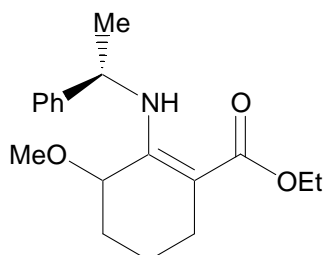
Příslušný primární amin byl za lab. teploty rozpuštěn v dest. toluenu a k tomuto roztoku byl přidán příslušný β -ketoester. Reakční směs v baňce opatřené Dean-Starkovým azeotropním nástavcem s aktivovaným 4[°]A molekulovým sítem byla refluxována zhruba 15 h. Podle TLC bylo zjištěno zreagování veškerého β -ketoesteru a následovalo odpaření toluenu na RVO a zahuštění zbytku na olejové pumpě.

a) Příprava ethyl 2-(1-fenyletylamino)- 3-methoxycyklohex-1-enkarboxylátu (**9a**)

Použité vých. látky byly: (*R*)-1-fenylethylamin (0,0110 mol), toluen (40 ml), ethyl-3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8a** (0,0100 mol). Reflux trval 18,5 h (TLC hexan : aceton = 5:1, R_f = 0,45) NMR prokázalo přítomnost (*R*)-1-fenylethylaminu, proto byla provedena

chromatografická filtrace přes silikagel deaktivovaný přidavkem 10 % dest. vody (hexan : aceton 10:1). Po odpaření a zahuštění na pumpě NMR prokázalo čistý produkt.

Struktura:



Výtěžek: 2,28 g (75,24 %) **Vzhled:** tmavě žlutá kapalina.

Sumární vzorec: C₁₈H₂₅NO₃ **Molární hmotnost:** 303,39 g/mol

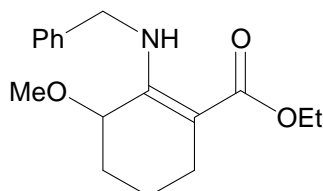
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,14-1,24 (m, 3H, OCH₂CH₃); 1,32 (d, 3H, J= 6,6, CH₃); 1,49-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,72-2,17 (m, 4H, CH₂, CH₂); 2,94-3,00 (m, 1H, N=C-CH-COOEt); 3,65-3,70 (m, 0,5H, CH-OCH₃, enamin); 3,30 (s, 0,8H, OCH₃); 3,58 (s, 1,2H, OCH₃); 3,62 (s, 1H, OCH₃); 3,91-3,98 (m, 0,5H, CH-OCH₃, imin) 4,03-4,09 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4,42-4,83 (m, 1H, Ph-CH-CH₃); 7,16-7,29 (m, 5H, ArH); 9,08-9,17 a 9,89-9,92 (m, 0,25H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 14,28; 14,67 (OCH₂CH₃); 16,85; 16,95 (CH₂); 22,28; 22,52 (Ph-CH-CH₃, imin); 23,95; 23,99; 24,07; 24,61; 24,64; 24,93; 25,38; (CH₂); 25,62; 25,69 (Ph-CH-CH₃, enamin); 28,78; 28,89; 29,78; 30,41 (CH₂); 48,17; 49,12 (CH-COOEt); 51,68; 51,92; 51,98 (Ph-CH-CH₃); 59,14; 60,52; 60,73 (OCH₂CH₃); 71,75; 71,90; 71,95 (CH-OCH₃); 92,56; 93,96; 94,00 (C_q-COOEt); 125, 50; 125,67; 126,26; 126,58; 126,69; 126,81; 127,13; 128,67; 128,70; 128,82 (Ar CH); 146,60; 147,07 (Ar C_q); 152,88; 155,11 (C=C_q-NH); 170,65; 171,12 (C=N); 174,04; 174,50; 174,98; 175,55 (C_qOOEt).

b) Příprava ethyl 2-benzylamino-3-methoxy-cyklohex-1-enkarboxylátu (9b)

Použité vých. látky byly: benzylamin (0,0050 mol), toluen (30 ml) a ethyl-3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8a** (0,0055 mol). Reflux trval 15,5 h (TLC hexan : aceton = 10:1, R_f = 0,55) Zbytek po zahuštění byl kvůli přítomnosti benzylaminu chromatograficky zfiltrován přes silikagel deaktivovaný přidavkem 10 % dest. vody (hexan : aceton 10:1).

Struktura:



Výtěžek: 1,05 g (72,66 %) **Vzhled:** tmavě žlutá kapalina.

Sumární vzorec: C₁₇H₂₃NO₃ **Molární hmotnost:** 301,37 g/mol

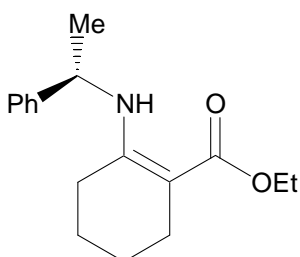
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,17 (t, 3H, J = 7,1, OCH₂CH₃); 1,47-1,58 (m, 2H, CH₂); 1,58-1,80 (m, 1H, CH₂); 1,99-2,10 (m, 2H, CH₂); 2,33-2,41 (m, 1H, CH₂); 3,29 (s, 3H, CH₃); 3,82-3,88 (m, 1H, CH); 3,96-4,12 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4,36 (d, 2H, J = 6,3, NH-CH₂); 7,15-7,28 (m, 5H, ArH); 9,01 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 14,71 (OCH₂CH₃); 17,10 (CH₂); 24,12 (CH₂); 25,29 (CH₂); 46,39 (NH-CH₂); 55,71 (CH₃); 59,18 (OCH₂CH₃); 72,00 (CH); 92,87 (NH-C_q-C_q); 127,19 (Ar CH); 128,82 (Ar CH, CH, CH, CH); 139,92 (Ar C_q); 155,44 (NH-C_q); 171,12 (COOEt).

c) Příprava ethyl 2-(1-(*R*)-1-fenylethylaminocyklohex-1-enkarboxylátu (9c)

Použité vých. látky byly: (*R*)-1-fenylethylamin (0,0032 mol), toluen (20 ml), ethyl-2-oxocyklohexankarboxylát **1** (0,0029 mol). Reflux trval 15 h (TLC hexan : ethylacetát = 3:2, R_f = 0,72).

Struktura:



Výtěžek: 0,79 g (98,4 %) **Vzhled:** nažloutlá kapalina.

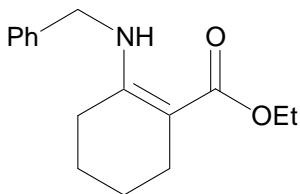
Sumární vzorec: C₁₇H₂₃NO₂ **Molární hmotnost:** 273,36 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,25 (t, 3H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 1,40 (d, 3H, J = 6,6, CH₃); 1,46-1,53 (m, 4H, CH₂, CH₂); 1,78-2,01 (m, 1H, CH); 2,11-2,22 (m, 3H, CH₂, CH); 4,10 (q, 2H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 4,43-4,67 (m, 1H, NH-CH); 7,06-7,29 (m, 5H, ArH); 9,30 (d, 1H, J = 6,6, NH).

d) Příprava ethyl 2-benzylamino-cyklohex-1-enkarboxylátu (9d)

Použité vých. látky byly: benzylamin (0,0032 mol), ethyl-2-oxocyklohexankarboxylát **1** (0,0029 mol), toluen (20 ml) a katal. množství p-TsOH. Reflux trval 13 h (TLC hexan : ethylacetát = 3:2, R_f = 0,62)

Struktura:



Výtěžek: 0,76 g (99,73 %) **Vzhled:** nažloutlá kapalina.

Sumární vzorec: C₁₆H₂₁NO₂ **Molární hmotnost:** 259,34 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,42 (t, 3H, J = 7,3, OCH₂CH₃); 1,66-1,74 (m, 4H, CH₂, CH₂); 2,37-2,41 (m, 2H, CH₂); 2,48-2,52 (m, 2H, CH₂); 4,31 (q, 2H, J = 7,3, OCH₂CH₃); 4,47 (d, 2H, J = 6,3, NH-CH₂); 7,29-7,45 (m, 5H, ArH); 9,57-9,61 (m, 1H, NH).

3.3.2.2. Vlastní aza-anelační reakce³⁶

Aza-anelační reakce byla prováděna dvěma způsoby:

- A) použitím směsného anhydridu vytvořeného reakcí akrylátu sodného s ethylchloroformiátem.
- B) použitím akryloylchloridu.

A) Do vysušené baňky s hydridem sodným v olej. emulzi a čerstvě dest. THF (od počátku pod dusíkem) byla za míchání pomalu přikapána kys. akrylová a vzniklý mléčně bílý roztok se nechal míchat zhruba 30 min. při lab. teplotě. Poté byl přikapán ethylchloroformiát a opět následovalo asi 30 min. míchání. Mezitím byl v další vysušené baňce rozpuštěn příslušný enamin v čerstvě dest. THF a kanylou byl kvantitativně převeden obsah první baňky k tomuto roztoku. Tato reakční směs byla pak míchána zhruba 1 den při lab. teplotě. Na základě vyhodnocení TLC pak byla reakce zastavena přidáním dest. vody a nas. roztoku chloridu sodného. Po 1 h. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze protřepána diethyletherem. Spojené org. fáze byly sušeny nas. bezvodým síranem sodným a poté zahuštěny na RVO. Produkt byl přečištěn pomocí FCC nebo preparativní kapalinové chromatografie.

B) K příslušnému roztoku enaminu v čerstvě dest. THF byl pod dusíkem pomalu přikapán akryloylchlorid v THF. Poté byla reakční směs míchána zhruba 15-20 h. při lab. teplotě, a pak na základě posouzení TLC byla reakce zastavena přidáním nas. roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pH 7). Po 30 min. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze extrahována ethylacetátem. Spojené org. fáze byly sušeny nas. bezvodým síranem hořečnatým a

poté zfiltrvány a zahuštěny na RVO a na olejové pumpě. Produkt reakce byl čištěn pomocí FCC nebo preparativní kapalinové chromatografie.

a) Příprava ethyl 8-methoxy-2-oxo-1-(1-(*R*)-fenylethyl)-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-chinolin-4a-karboxylátu (10a)

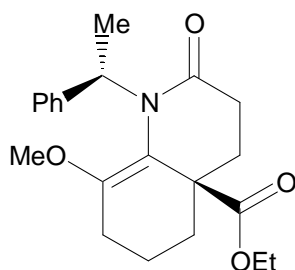
Tento produkt byl připraven jak postupem A, tak postupem B.

Použité vých. látky na postup A byly: Hydrid sodný v olej. emulzi (0,0032 mol), čerstvě dest. THF (6 ml) kys. akrylová (0,0032 mol), ethylchloroformiát (0,0025 mol), ethyl 2-(*R*)-fenylethylaminocyklohex-1-enkarboxylát **9a** (0,0025 mol). Produkt byl čištěn pomocí FCC (hexan : aceton = 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2, aceton, výplach kolony methanol; TLC hexan : aceton = 3:1; 1:1).

Výtěžek: 0,02 g (2,23 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Použité vých. látky na postup B byly: enamin **9a** (0,005 mol), akryloylchlorid (0,006 mol) a THF (10+90 ml). Produkt byl čištěn pomocí preparativní kapalinové chromatografie (hexan : aceton = 3:1, aceton, methanol, průtok 10 ml/min, citlivost 0,08).

Struktura:



Výtěžek: 0,41 g (25,4 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: C₂₁H₂₇NO₄ **Molární hmotnost:** 357,44 g/mol

HPLC: čistota produktu 93,7 % [α]_D²⁰: -23,1° (c = 0,29, CHCl₃)

GC-MS: 358 (M+H); 254; 237; 194; 180; 163,;

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0,98 (t, 3H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 1,14-1,19 (m, 2H, CH₂); 1,36-1,54 (m, 1H, CH₂); 1,56-1,62 (m, 1H, CH₂); 1,63-1,71 (m, 1H, CH₂); 1,72 (d, 3H, J = 7,3, CH₃); 2,00-2,08 (m, 1H, CH₂); 2,18-2,23 (m, 2H, CH₂); 2,23-2,25 (m, 2H, CH₂); 3,34 (s, 3H, OCH₃); 3,65-3,71 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,86-3,92 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4,82 (q, 1H, J = 6,9, N-CH); 7,06-7,26 (m, 5H, ArH).

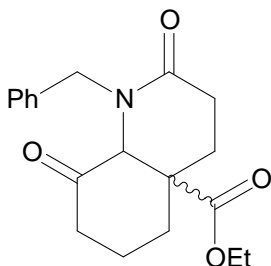
¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 12,92 (OCH₂CH₃); 17,76 (CH₂); 17,78(CH₃); 23,47 (CH₂); 30,76 (CH₂); 31,06 (CH₂); 33,61 (CH₂); 47,71(C_q-COOEt); 53,44 (N-CH); 58,76 (OCH₃); 60,03 (OCH₂CH₃); 118,68 (N-C_q); 124,96 (Ar CH); 125,96 (Ar CH, CH); 126,55 (Ar CH, CH); 142,56 (C_q-OCH₃); 145,11(Ar C_q); 171,12 (COOEt); 174,36 (N-CO).

b) Příprava ethyl 1-benzyl-2,8-dioxo-oktahydrochinolin-4a-karboxylátu (11b)

Tento produkt byl získán rovnou z aza-anelační reakce (postup B) narozdíl od příslušného nehydrolyzovaného produktu, který nebyl ani jednou izolován.

Použité vých. látky na postup B byly: enamin **9b** (0,0033 mol), THF (3 ml) akryloylchlorid (0,0043 mol). Reakční směs byla míchána 21,5 h. Produkt reakce byl čištěn pomocí FCC (hexan : aceton = 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2, aceton, výplach kolony methanol; TLC hexan : aceton = 3:1, $R_f = 0,21$)

Struktura:



Výtěžek: 0,24 g (21,24 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: $C_{19}H_{23}NO_4$ **Molární hmotnost:** 329,39 g/mol

HPLC: čistota produktu 93,3 % $[\alpha]_D^{20}$: $-49,4^\circ$ ($c = 0,78$, $CHCl_3$)

GC-MS: 330 (M+H); 284; 252; 240; 198; 181; 147;

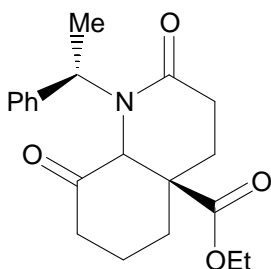
1H -NMR ($CDCl_3$) $\delta = 0,98$ (t, 3H, $J = 7,3$, OCH_2CH_3); 1,75-1,82 (m, 2H, CH_2); 1,91-2,02 (m, 2H, CH_2); 2,06-2,11 (m, 1H, CH_2); 2,27-2,34 (m, 1H, CH_2); 2,38-2,46 (m, 2H, CH_2); 2,52-2,62 (m, 2H, CH_2); 3,51 (d, 1H, $J = 14,9$, N- CH_2); 3,63-3,71 (m, 1H, CH); 4,03 (q, 1H, $J = 7,3$, OCH_2CH_3); 4,07 (q, 1H, $J = 7,3$, OCH_2CH_3); 5,42 (d, 1H, $J = 14,9$, N- CH_2); 7,10-7,23 (m, 5H, ArH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) $\delta = 13,70$ (OCH_2CH_3); 22,41(CH_2); 28,54 (CH_2); 33,73 (CH_2); 40,05 (CH_2); 50,26 (CH_2); 50,78 (C_q -COOEt); 61,59 (N- CH_2); 63,59 (OCH_2CH_3); 67,52 (N-CH); 127,56 (Ar CH); 128,29 (Ar CH, CH); 128,86 (Ar, CH, CH); 136,24 (Ar C_q); 169,70 (N-CO); 172,23 ($COOEt$); 206,11 (CO).

c) Příprava ethyl 2,8-dioxo-1-(1-(R)-fenylethyl)-oktahydrochinolin-4a-karboxylátu (11a)

Tato látka byla získána přímo aza-anelační reakcí (B) i následnou hydrolyzou produktu **10a**. (viz kapitola 7.2.3.2.)

Použité vých. látky na postup B byly: enamin **9a** (0,009 mol), akryloylchlorid (0,011 mol) a THF (3+90 ml). Reakce trvala 16 h. Surový produkt byl čištěn pomocí preparativní kapalinové chromatografie (hexan : aceton = 3:1, aceton, methanol, průtok 10 ml/min, citlivost 0,08).

Struktura:

Výtěžek: 0,1 g (4,26 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: C₂₀H₂₅NO₄ **Molární hmotnost:** 343,42 g/mol

HPLC: čistota produktu 94,1 % [α]_D²⁰: +31,0° (c = 0,57, CHCl₃)

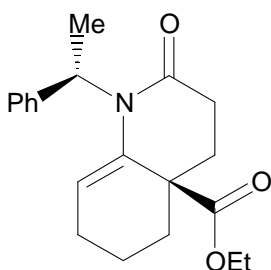
GC-MS: 344 (M+H); 240; 194; 166; 148; 124;

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,24 (t, 3H, J = 7,3, OCH₂CH₃); 1,38 (d, 3H, J = 6,9, CH₃); 1,42-1,54 (m, 2H, CH₂); 1,63-1,74 (m, 2H, CH₂); 1,81-1,92 (m, 2H, CH₂); 1,92-2,03 (m, 2H, CH₂); 2,29-2,43 (m, 1H, CH₂); 2,44-2,51 (m, 1H, CH₂); 4,04-4,10 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4,19-4,25 (m, 1H, OCH₂CH₃); 4,44 (s, 1H, N-CH-CO); 5,76 (q, 1H, J = 6,9, N-CH-Ph); 7,14-7,40 (m, 5H, ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 13,10 (OCH₂CH₃); 15,57 (CH₃); 21,51 (CH₂); 22,20 (CH₂); 27,82 (CH₂); 32,74 (CH₂); 38,59 (CH₂); 51,07 (C_q-COOEt); 51,83 (N-CH-Ph); 60,87 (OCH₂CH₃); 63,70 (N-CH-CO); 126,88 (Ar CH); 127,00 (Ar CH, CH); 127,70 (Ar CH, CH); 137,76 (Ar C_q); 168,19 (N-CO); 172,00 (COOEt); 204,10 (CO).

d) Příprava ethyl 2-oxo-1-(1-(R)-fenylethyl)-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylátu (10c)

Tento produkt byl připraven postupem A. Použité vých. látky byly: Hydrid sodný v olej. emulzi (0,0029 mol), čerstvě dest. THF (14 ml) kys. akrylová (0,0029 mol), ethylchloroformiát (0,0029 mol), enamin **9c** (0,0029 mol). Produkt byl čištěn pomocí FCC (hexan : ethylacetát 2:1, R_f = 0,36)

Struktura:

Výtěžek: 0,30 g (31,25 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: C₂₀H₂₅NO₃ **Molární hmotnost:** 327,42 g/mol

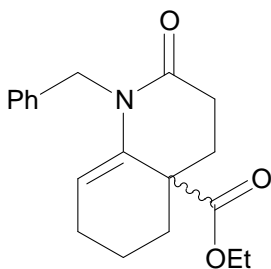
[α]_D²⁰: -109,7° (c = 0,9, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,29 (t, 3H, J = 7,1, OCH₂CH₃); 1,43-1,68 (m, 2H, CH₂); 1,73 (d, 3H, J = 6,9, CH₃); 1,76-1,84 (m, 2H, CH₂); 1,86-2,00 (m, 1H, CH₂); 2,07-2,19 (m, 1H, CH₂); 2,29-2,39 (m, 1H, CH₂); 2,37 (ddd, 1H, J = 12,3; 6,7; 2,3, CH₂); 2,48 (ddd, 1H, J = 18,1; 12,2; 6,3, CH₂); 2,68 (ddd, 1H, J = 18,2; 6,6; 2,3, CH₂); 4,10-4,32 (m, 2H, OCH₂CH₃); 5,02-5,05 (m, 1H, CH); 6,37 (q, 1H, J = 7,0, CH); 7,12-7,28 (m, 5H, ArH)

e) Příprava ethyl 2-oxo-1-benzyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylátu (10d)

Tento produkt byl připraven postupem A. Použité vých. látky byly: Hydrid sodný v olej. emulzi (0,0029 mol), čerstvě dest. THF (14 ml) kys. akrylová (0,0029 mol), ethylchloroformiát (0,0029 mol), enamin **9d** (0,0029 mol). Produkt byl čištěn pomocí FCC (hexan : ethylacetát 2:1, R_f = 0,28)

Struktura:



Výtěžek: 0,25 g (27,17 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: C₁₉H₂₃NO₃ **Molární hmotnost:** 313,39 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,26 (t, 3H, J = 7,0, OCH₂CH₃); 1,45-1,60 (m, 2H, CH₂); 1,62-1,72 (m, 1H, CH₂); 1,69-1,83 (m, 1H, CH₂); 1,97-2,25 (m, 2H, CH₂); 2,28-2,38 (m, 2H, CH₂); 2,45-2,58 (m, 1H, CH₂); 2,70-2,78 (m, 1H, CH₂); 4,19 (q, 2H, J = 7,0, OCH₂CH₃); 4,67 (d, 1H, J = 16,08, CH₂); 5,20-5,22 (m, 1H, CH); 5,34 (d, 1H, J = 16,08, CH₂); 7,20-7,46 (m, 5H, ArH).

3.3.2.3. Hydrolýza aza-anelačního produktu 10a⁴⁷

a) Ethyl 2,8-dioxo-1-(1-(R)-fenylethyl)-oktahydrochinolin-4a-karboxylát (11a)

Aza-anelační produkt **10a** (0,001 mol) byl rozpuštěn v THF (3 ml) a k tomuto roztoku byla přidána dest. voda (2 ml) a 2M kyselina chlorovodíková (1 ml). Reakční směs byla míchána přes víkend při lab. teplotě a pak z důvodu stále přítomné výchozí látky byla zahřáta na 50 °C a míchána při této teplotě ještě 22 h. Poté byla naředěna diethyletherem (5 ml) a fáze byly

odděleny. Vodná fáze byla saturována chloridem sodným a extrahována diethyletherem (3x5 ml). Spojené org. fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým, zfiltrvány, a zahuštěny. Izolovaný produkt **11a** byl dostatečně čistý pro další syntézu.

Výtěžek: 0,39 g (99,9 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Struktura, sumární vzorec, molární hmotnost, ^1H NMR a ^{13}C NMR jsou shodné s údaji v kapitole 3.1.3.2.c.

3.3.3. SNAHA O ZLEPŠENÍ VÝTĚŽKU POŽADOVANÉHO PRODUKTU AZA-ANELAČNÍ REAKCE³⁶

a) enamin, akryloylchlorid, THF, reflux^{36a,b}

K enamínu **9b** (0,003 mol) rozpuštěném v čerstvě dest. THF (3 ml) byl pod dusíkem pomalu byl přikapán akryloylchlorid (0,004 mol) v THF (7 ml) a reakční směs byla refluxována 4 h, a pak na základě posouzení TLC byla reakce zastavena přidáním nas. roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5 ml). Po 30 min. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze extrahována ethylacetátem (4x 7 ml) Spojené org. fáze byly sušeny přes noc nad bezvodým síranem sodným a poté zfiltrvány a zahuštěny na RVO a na olejové pumpě. surový produkt reakce byl čištěn pomocí FCC.

Požadovaný produkt nebyl chromatografií získán.

b) enamin, akryloylchlorid, THF, -35 °C^{36a,b}

K enamínu **9a** (0,005 mol) rozpuštěném v čerstvě dest. THF (5 ml) byl pod dusíkem při 0 °C pomalu byl přikapán akryloylchlorid (0,006 mol) v THF (1 ml) a reakční směs byla míchána 96 h při -35 °C. Pak na základě posouzení TLC byla reakce zastavena přidáním nas. roztoku hydrogenuhličitanu sodného (9 ml, pH 7). Po 30 min. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze extrahována ethylacetátem (4x 7 ml) Spojené org. fáze byly sušeny přes noc nad bezvodým síranem sodným a poté zfiltrvány a zahuštěny na RVO a na olejové pumpě. surový produkt reakce byl čištěn pomocí FCC.

Požadovaný produkt nebyl chromatografií získán.

c) enamin, akryloylchlorid, TEA, DMAP, THF, -35 °C

Enamin **9a** (0,003 mol) rozpuštěný v čerstvě dest. THF (3 ml) byl pod dusíkem ochlazen na -70 °C a pak byl přidán TEA (0,003 mol) , DMAP (3 krystalky) a pomalu byl přikapán akryloylchlorid (0,004 mol) v THF (7 ml). Poté byla reakční směs míchána 20 h. při -35 °C, a

pak na základě posouzení TLC byla reakce zastavena přidáním dest. vody (5 ml). Po 30 min. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze extrahována ethylacetátem (4x 7 ml) Spojené org. fáze byly sušeny přes noc nad bezvodým síranem sodným a poté zfiltrány a zahuštěny na RVO a na olejové pumpě. surový produkt reakce byl čištěn pomocí FCC.

d) enamin, akryloylchlorid, TEA, DMAP, THF, lab. teplota

Postup stejný jako c), ale směs byla ochlazená pouze pod 0 °C (led+ NaCl) a po přidání akryloylchloridu byla vyndána z lázně a míchána při lab. teplotě. Reakce byla míchána do vymizení enamínu (6 h).

Požadovaný produkt nebyl chromatografií získán.

e) enamin, akryloylchlorid, TEA, THF, lab. teplota

Postup stejný jako d), ale bez DMAP. Mícháno 20 h. Požadovaný produkt nebyl chromatografií získán.

f) enamin, akryloylchlorid, BuLi, THF^{36d}

K roztoku enamínu **9a** (0,004 mol) v čerstvě dest. THF (50 ml) ochlazenému na -78 °C bylo pod dusíkem přidáno *n*-Buli (0,005 mol). Následovala 1 h míchání při -78 °C a pak byl přidán akryloylchlorid (0,004 mol) v THF (30 ml). Poté se směs nechala vytemperovat na lab. teplotu a míchat cca 18 h. Při -78 °C byl pak přidán ještě akryloylchlorid (0,001 mol) (protože podle TLC tam byl stále enamin) a směs byla opět míchána 1h při lab. teplotě (pH 7). Poté byla reakční směs naředěna 50 ml dichlormethanem, fáze byly odděleny, org fáze byla vytřepána dest. vodou a solankou a sušena nad síranem hořečnatým. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC.

Požadovaný produkt nebyl chromatografií získán.

g) enamin, akryloylchlorid, LDA, THF^{36c}

K roztoku enamínu **9a** (0,004 mol) v čerstvě dest. THF (25 ml) ochlazenému na -78 °C byl pod dusíkem přidán roztok LDA (0,005 mol) v THF (10 ml) ochlazený na -30 °C. Po 1h míchání při -78 °C byl přidán akryloylchlorid (0,005 mol) a po dalších 15 min. míchání při -78 °C se směs nechala vytemperovat na lab. teplotu a míchat cca 16 h. Poté byl při -78 °C přidán ještě akryloylchlorid (0,0004 mol) (protože podle TLC tam byl stále enamin) a směs byla opět míchána 0,5h při lab. teplotě. Poté byla reakční směs nalita do dest. vody (pH 7), fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3x 30 ml). Spojené org. vrstvy byly sušeny nad síranem sodným. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC.

Požadovaný produkt nebyl nalezen.

Při aza-anelačních reakcích (oba aminy) s akryloylchloridem jsem zkoušela různé koncentrace reakční směsi (tab. 3.1.4.) a dva postupy přidávání:

- A) neředěný akryloylchlorid byl přidáván k ředěnému enamínu.
- B) ředěný akryloylchlorid byl přidáván k téměř neředěnému enamínu.

3.1.4. Tabulka aza-anelačních reakcí za různých koncentrací.

	reakční způsob	enamin	konc. reakční směsi (mol/l)	výtěžek (%)
1	A	9b	1,0	12,4
2	A	9a	0,9	-
3	A	9b	0,7	-
4	B	9a	0,5	-
5	B	9a	0,4	-
6	B	9a, 9b	0,3	-
7	B	9a	0,1	3,4
8	B	9a	0,05	25,4
9	B	9a	0,02	-

I když z některých reakcí byl získán produkt ve vyšším výtěžku, nepodařilo se je zopakovat se stejným výsledkem tudíž nebyla zjištěna závislost výtěžku na koncentraci.

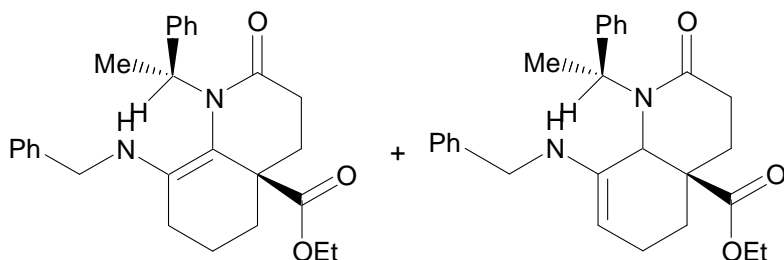
3.2.5. SNAHA O PŘÍPRAVU NÁSOBNÉHO ENAMINU^{36a,b}

K tvorbě dvojitého enamínu **12a-b** a **12c-d** byly použity tytéž podmínky jako v prvním případě, to jest reflux směsi ketonu (v tomto případě **11a-b**) a aminu (v tomto případě benzylaminu) v toluenu za použití Deanova-Starkova nástavce pro azeotropní destilaci a 4°A aktivovaného molekulového síta. Ani po opakovaném několikadenním refluxu však nebyl požadovaný produkt ani v malém množství izolován. Vyzkoušena byla i kyselá katalýza (p-TsOH), ale vzhledem k nedostatku času již nebylo možné tuto reakci optimalizovat.

a) ethyl 8-benzylamino-2-oxo-1-(1-phenylethyl)-1,3,4,5,6,8a-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylát a ethyl 8-benzylamino-2-oxo-1-(1-phenylethyl)-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylát.

Použité vých. látky byly: benzylamin (0,001 mol), hydrolyz. aza-anel. produkt **11a** (0,001 mol), toluen (25 ml) případně kat. množství p-TsOH. reflux trval cca 3 dny. Podle TLC již není výchozí látka přítomna, nicméně ¹H NMR se s ní shoduje.

Struktury 12a a 12b:

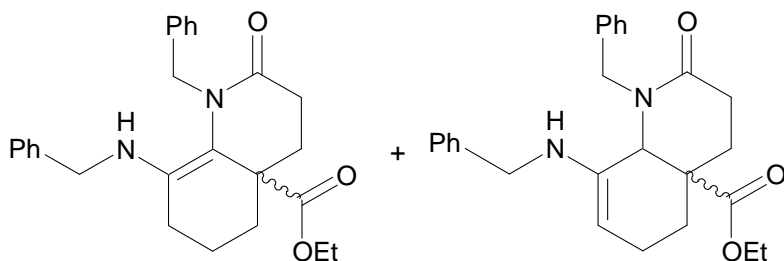


Sumární vzorec: $C_{27}H_{32}N_2O_3$ **Molární hmotnost:** 432,55 g/mol

b) ethyl 8-benzylamino-2-oxo-1-benzyl-1,3,4,5,6,8a-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylát a ethyl 8-benzylamino-2-oxo-1-benzyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-chinolin-4a-karboxylát.

Použité vých. látky byly: benzylamin ($3,64 \times 10^{-4}$ mol), hydrolyz. aza-anel. produkt **11b** ($3,73 \times 10^{-4}$ mol) a toluen (10 ml). Po dvou 30 h. refluxu byla přidána p-TsOH (kat. množství). reflux trval celkem 3 dny. Podle TLC již není výchozí látka přítomna, nicméně 1H NMR se s ní shoduje.

Struktury 12c a 12d:



Sumární vzorec: $C_{26}H_{30}N_2O_3$ **Molární hmotnost:** 418,53 g/mol

3.3. ACYKLIČKÁ ŘADA

3.3.1. PŘÍPRAVA VÝCHOZÍ LÁTKY PRO AZA-ANNULAČNÍ REAKCE

3.3.2.1. (S)-Ethyl-2-alkoxypropionáty **15**⁴⁸

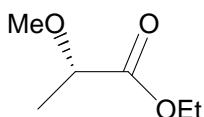
60% Hydrid sodný v olejové emulzi byl pod dusíkem smíchán s čerstvě předestilovaným THF a směs byla ochlazená ledem na 0 °C. Poté byl pomalu během zhruba hodiny, stále při 0 °C a pod dusíkem přikapán ethyl-(S)-2-hydroxypropionát **14** a směs byla míchána dalších 20-30

min. při 0 °C. Pak byl během 30 min. přikapán příslušný alkyljodid, reakční směs byla vyndána z lázně a míchána cca 20 h. při lab. teplotě. Pak byla nalita do nas. roztoku chloridu amonného, fáze byly odděleny a vodná fáze byla protřepána s diethyletherem. Spojené organické fáze byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým. Ten byl poté odstraněn filtrací a diethylether odpařen na RVO.

a) Příprava (S)-ethyl-2-methoxypropionátu (15a)

Výchozí látky pro tuto reakci byly: 60% hydrid sodný v olejové emulzi (0,453 mol), čerstvě předestilovaný THF (470 ml), ethyl-(S)-2-hydroxypropionát **14** (0,423 mol) a MeI (0,508 mol). Reakce trvala 19 h (TLC hexan : ethylacetát = 4:1, R_f (v.l.) = 0,28, R_f (prod.)= 0,43). Produkt byl čištěn vakuovou destilací (26-27 mm Hg).

Struktura:



Výtěžek: 26,53 g (47,46 %) **Vzhled:** žlutá kapalina.

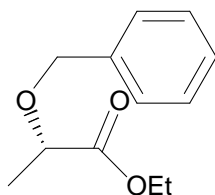
Sumární vzorec: C₆H₁₂O₃ **Molární hmotnost:** 132,16 g/mol **Teplota varu:** 55 °C / 27 mm Hg (lit. 133-135 °C / 760 mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,23 (t, 3H, J = 7,3, OCH₂CH₃); 1,33 (d, 3H, J = 6,6, CH₃); 3,33 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (q, 1H, J = 7,0, CH); 4,16 (q, 2H, J = 7,3, CH₂ CH₃).

b) Příprava (S)-ethyl-2-benzyloxypropionátu (15b)

Výchozí látky pro tuto reakci byly: 60% hydrid sodný v olejové emulzi (0,090 mol), THF (90 ml), ethyl-(S)-2-hydroxypropionát **14** (0,085 mol) a benzyljodid⁵⁶ (0,102 mol). Míchání trvalo 4 h (TLC hexan : ethylacetát = 5:1, R_f (v.l.) = 0,41, R_f (prod.)= 0,64). Produkt byl čištěn vakuovou destilací (2 mm Hg).

Struktura:



Výtěžek: 11,25 g (63,81 %) **Vzhled:** světlehnědočervená kapalina

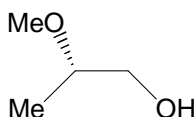
Sumární vzorec: C₁₂H₁₆O₃ **Molární hmotnost:** 208,26 g/mol **Teplota varu:** 88-92 °C / 2 mm Hg (lit. 105-106 °C / 1,5 mm Hg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,23 (t, 3H, J = 7,3, OCH₂CH₃); 1,37 (d, 3H, J = 6,9, CH₃); 3,99 (q, 1H, J = 6,8, CH); 4,14 (q, 2H, J = 7,2, CH₂ CH₃); 4,38 (d, 1H, J = 11,6, CH₂); 4,62 (d, 1H, J = 11,6, CH₂); 7,18-7,33 (m, 5H, ArH).

3.3.1.2. (S)-2-Methoxypropan-1-ol (16)⁵⁰

Do vysušené baňky pod argonem byl navážen práškový lithiualuminiumhydrid (0,029 mol) a přidán čerstvě predestilovaný diethylether (14 ml). Do další vysušené baňky pod argonem byl navážen (S)-ethyl-2-methoxypropionát **15a** (0,038 mol) a čerstvě dest. diethylether (14 ml). Tato směs byla poté během 65 min. přikapána kanylou k roztoku lithiualuminiumhydridu v diethyletheru. Po smíchání byla výsledná směs zahřáta k refluxu a refluxována po dobu 1 h (TLC hexan: ethylacetát = 4:1, R_f = 0,27). Pak byla zchlazena na 0 °C a poté byla přikapána dest. voda (1,5 ml), 15% roztok hydroxidu sodného a pak znovu dest. voda (4,5 ml). Vznikla bílá sraženina, která byla odfiltrována na fritě a promyta diethyletherem (5x 10 ml). Fáze byly odděleny a vodná fáze byla protřepána diethyletherem (2x 15 ml). Spojené org. fáze byly sušeny 1 h. nad bezvodým síranem hořečnatým. Ten byl poté odstraněn filtrací a diethylether opatrně odpařen (max. 40 mm Hg). Produkt byl podle ¹H NMR dostatečně čistý pro další syntézu.

Struktura:



Výtěžek: 2,16 g (63,30 %) **Vzhled:** nažloutlé kapaliny.

Sumární vzorec: C₄H₁₀O₂ **Molární hmotnost:** 90,12 g/mol **Teplota varu:** 126-131 °C / 760 mm Hg (lit. 129-130 °C / 760 mm Hg)

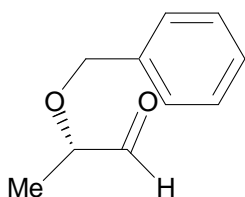
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,05 (d, 3H, J = 5,9, CH₃); 1,84-2,00 (m, 1H, OH); 3,32 (s, 3H, OCH₃); 3,19-3,47 (m, 2H, CH₂); 3,48-3,60 (m, 1H, CH).

3.3.1.3. (S)- 2-Benzyloxypropanal (17b)^{49b}

(S)-ethyl-2-benzyloxypropionát **15b** (0,010 mol) byl ve vysušené baňce pod argonem rozpuštěn v čerstvě destilovaném diethyletheru (20 ml) a tento roztok byl ochlazen směsí aceton + kap. dusík na -78 °C. Poté byl stále pod argonem, při -78 °C přidán 1 M roztok DIBALu-H v hexanu

(0,013 mol) a reakční směs byla při této teplotě míchána 1,5 h. TLC (hexan : ethylacetát = 5:1, R_f = 0,29) po 1 h míchání prokázalo, že výchozí látka plně zreagovala a reakce byla tedy přerušena pomalým nalitím směsi do ledové 4 M kyseliny chlorovodíkové (40 ml). Fáze byly poté rozděleny, vodná fáze byla protřepána diethyletherem (4x 20 ml) a spojené org fáze byly 1x protřepány nas. roztokem chloridu sodného (20 ml) a sušeny cca 1h. nad bezvodým síranem hořečnatým. Pak byl síran hořečnatý odstraněn filtrací a diethylether opatrně odpařen (max. 25 mm Hg). Produkt byl opatrně předestilován (40 mm Hg)

Struktura:



Výtěžek: 1,17 g (74,05 %) **Vzhled:** červenohnědé kapaliny

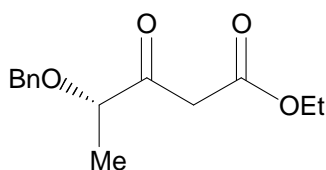
Sumární vzorec: $C_{10}H_{12}O_2$ **Molární hmotnost:** 164,20 g/mol **Teplota varu:** 74-76 °C / 40 mm Hg (lit. 74-76 °C / 40 mm Hg)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 1,26 (d, 3H, J = 6,9); 3,81 (q, 1H, J = 6,9); 4,51 (ABq, 2H, J = 11,9); 7,19 - 7,30 (m, 5H, ArH); 9,60 (s, 1H, CHO).

3.3.2.1. Ethyl (S)-4-(benzyloxy)-3-oxopentanoát (18)⁵²

Do suspenze aldehydu **15b** (0,0025 mol) a dihydrátu chloridu cínatého ($2,5 \times 10^{-4}$ mol) v dichlormethanu (12 ml) ochlazené na 0 °C byl pomalu přikapán roztok ethyldiazoacetátu^{57a} (0,0027 mol) v dichlormethanu a směs byla vytemperována na lab. t. Po 24 h míchání za lab. t. (TLC hexan : ethylacetát = 6:1, R_f = 0,45) byla přidána voda (25 ml), fáze byly odděleny, vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (2x15 ml), spojené organické fáze byly sušeny nad bezv. síranem hořečnatým, zfiltrovány a zahuštěny. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC (mobilní fáze: hexan : ethylacetát = 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1).

Struktura:



Výtěžek: 0,34 g (54,3 %) **vzhled:** tmavě žlutá kapalina

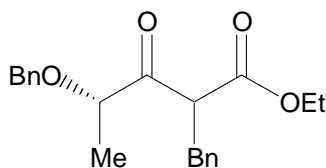
Sumární vzorec: C₁₄H₁₈O₄ **Molární hmotnost:** 250,29 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,23 (t, 3H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 1,39 (d, 3H, J = 6,9, CH₃); 3,53 - 3,70 (m, 2H, CH₂); 3,97-4,12 (m, 1H, CH); 4,20 (q, 2H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 4,58 (s, 2H, CH₂); 7,28-7,37 (m, 5H, ArH).

3.3.1.5. Ethyl 2-benzyl-(S)-4-benzyloxy-3-oxopentanoát (19c)

K suspenzi 60% hydridu sodného (0,0030) v suchém THF (10 ml) ochlazené na 0 °C byl pomalu přikapán pentanoát **18** (0,0027 mol) a směs byla míchána v inertním prostředí při 0 °C 30 min. Pak byl přikapán benzylijodid⁵⁶ (0,0030 mol) v THF (5 ml) a směs byla refluxována 8 h. (TLC hexan : ethylacetát = 6:1, R_f = 0,48) Po ochlazení byl do směsi přidán nas. roztok chloridu sodného (30 ml) a diethylether (20 ml), fáze byly odděleny, vodná fáze byla protřepána diethyletherem (3x20 ml) a organická vodou (1x25 ml). Spojené org. fáze byly sušeny nad bezv. síranem sodným, zfiltrvány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC (mobilní fáze: hexan : ethylacetát = 6:1).

Struktura:



Výtěžek: 0,22 g (23,8 %), **vzhled:** žlutohnědá kapalina

Sumární vzorec: C₂₁H₂₄O₄ **Molární hmotnost:** 340,42 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0,99 (t, 3H, J = 6,9, OCH₂CH₃); 1,11 (d, 3H, J = 6,9, CH₃); 3,00 - 3,39 (m, 2H, CH₂); 3,84-3,93 (m, 1H, CH); 3,93-4,08 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4,11-4,18 (m, 1H, CH); 4,22-4,43 (m, 2H, CH₂) 7,08-7,17 (m, 10H, ArH).

3.3.3. OSTATNÍ POKUSY O PŘÍPRAVU VÝCHOZÍ LÁTKY PRO AZA-ANELAČNÍ REAKCE.

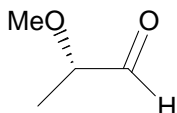
3.3.2.1. Snaha o přípravu (S)-2-methoxypropanalu (17a)^{49a}

a) pomocí PCC⁵¹

PCC (0,017 mol) byl smíchán s bezvodým dichlormethanem (23 ml) a ochlazen na 0°C. Poté byl přidán (S)- 2-methoxypropanol **16** v bezv. dichlormethanu (3 ml) a směs byla míchána

1,5 h při 0°C. Následovalo přidání čerstvě destilovaného diethyletheru, směs byla vyndána z chladicí lázně a po chvíli míchání dekantována. Vzniklá pevná tmavá látka byla promyta bezvodým diethyletherem, spojené organické vrstvy byly zfiltrvány přes křemelinu a diethylether odpařen na RVO. Produkt nebyl pravděpodobně kvůli špatnému PCC izolován.

Struktura:



Sumární vzorec: C₄H₈O₂ **Molární hmotnost:** 88,10 g/mol

b) pomocí acetanhydridu

(S)-2-Methoxypropanol **16** (0,011 mol) byl smíchán s acetanhydridem (0,222 mol) a DMSO (33 ml). Směs byla míchána 17 hodin při laboratorní teplotě, přičemž byla zjištěna změna barvy roztoku z hnědé na zelenou. Pak byl přidán dichlormethan (33 ml) a voda (33 ml). Následovala neutralizace nas. roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze byla oddělena a vytřepána dichlormethan (5x15 ml), spojené organické fáze byly sušeny nad bezv. síranem hořečnatým, zfiltrvány a odpařeny na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC (hexan : ethylacetát = 4:1). Produkt nebyl izolován.

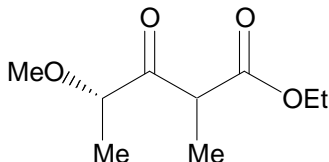
3.3.2.2. Snaha o přímou syntézu alkyl 2-methyl-(S)-4-methoxy-3-oxopentanoátu (19a,c)

Čerstvě predestilovaný diizopropylamin byl v inertním prostředí rozpuštěn v čerstvě dest. THF a ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán 1,66 M roztok *n*-BuLi v hexanu a vzniklá směs byla při této teplotě míchána zhruba 30 min. Následovalo ochlazení na -78 °C a přikapání příslušného esteru propionové kyseliny. Po 1h míchání při -78 °C byl přikapán methoxypropionát **15a** a opět následovala 1h míchání. Po této době byla ke směsi při -78 °C přikapána voda, směs byla vytemperována na lab. t. a zneutralizována roztokem 1 M kys. chlorovodíkové. Následovalo oddělení fází, extrakce diethyletherem, sušení bezvodým síranem sodným, filtrace a zahuštění. Po chromatografii (hexan : diethylether = 5:1,4:1,3:1) byly jak u a) tak u b) vyizolovány zpět pouze výchozí látky.

a) ethyl 2-methyl-(S)-4-methoxy-3-oxopentanoát (19a)

Výchozí látky pro tuto reakci byly: diizopropylamin (0,011 mol), *n*-BuLi (0,011 mol), THF (6 ml), ethylpropionát (0,010 mol), methoxypropionát **15a** (0,011 mol).

Struktura:

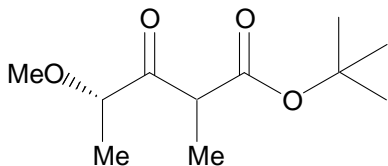


Sumární vzorec: C₉H₁₆O₄ **Molární hmotnost:** 172,22 g/mol

b) tercbutyl 2-methyl-(S)-4-methoxy-3-oxopentanoát (19d)

Výchozí látky pro tuto reakci byly: diizopropylamin (0,008 mol), *n*-BuLi (0,008 mol), THF (15 ml), tercbutylpropionát (0,008 mol), methoxypropionát **15a** (0,007 mol).

Struktura:



Sumární vzorec: C₁₁H₂₀O₄ **Molární hmotnost:** 216,27 g/mol

3.3.2.3. Snaha o přípravu ethyl 2-methyl-(S)-4-benzyloxy-3-oxopentanoátu (19b)

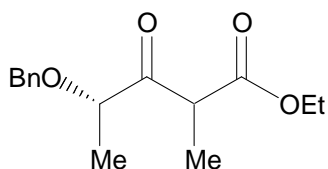
a) z propionátu 18

Sodík (0,002 mol) byl rozpuštěn v bezvodém ethanolu (18 ml) a do roztoku byl přikapán propionát **18** (0,001 mol) Směs byla míchána za laboratorní teploty pod dusíkem 30 minut a poté byla ochlazená na 0°C. Do takto ochlazené směsi byl přikapán roztok MeI (0,002 mol) v bezv. ethanolu (2 ml) byla míchána 17 hodin (TLC hexan : ethylacetát = 4:1). Poté byla zahuštěna na RVO a zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml chloroformu a 20 ml 0,5 M roztoku kys. chlorovodíkové. Fáze byly odděleny a vodná fáze extrahována chloroformem (2x15 ml). Spojené organické fáze byly sušeny nad bezvodým síranem sodným, zfiltrány a zahuštěny. Z ¹H NMR bylo zjištěno, že reakce nevedla ke vzniku požadovaného produktu.

b) z aldehydu 15b

Příprava této látky byla zkoušena také přímo z ethyl (*S*)-2-benzyloxypropan-1alu **17b** reakcí s ethylesterem diazopropionové kyseliny. Do suspenze aldehydu **15b** (0,0023 mol) a dihydrátu chloridu cínatého ($2,3 \times 10^{-4}$ mol) v dichlormethanu (8 ml) ochlazené na 0 °C byl pomalu přikapán roztok ethyldiazopropionátu⁵⁷ (0,0024 mol) v dichlormethanu a směs byla vytemperována na lab. t. Po 24 h (TLC hexan : ethylacetát = 4:1). míchání za lab. t. byla přidána voda (14 ml), fáze byly odděleny, vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3x14 ml), spojené organické fáze byly sušeny nad bezv. síranem hořečnatým, zfiltrvány a zahuštěny. Surový produkt byl čištěn pomocí FCC (hexan : ethylacetát = 4:1,3:1,2:1,1:1, 1:2, ethylacetát). Touto reakcí také nebyl získán zamýšlený produkt.

Struktura:



Sumární vzorec: C₁₅H₂₀O₄ Molární hmotnost: 264,32 g/mol

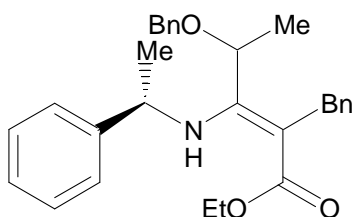
3.3.3. POKUSY O AZA-ANELAČNÍ REAKCE

3.3.3.1. Příprava enaminů^{38,36a,b}

a) ethyl 2-benzyl-4-benzyloxy-3-(1-1-fenylethylamino)-pent-2-enoát (20)

(*R*)-1-fenylethylamin ($7,11 \times 10^{-4}$ mol) byl za lab. teploty rozpuštěn v dest. toluenu (30 ml) a k tomuto roztoku byl přidán pentanoát **19c** ($6,46 \times 10^{-4}$ mol). Reakční směs v baňce opatřené Dean-Starkovým nástavcem s aktivovaným molekulovým sítem byla refluxována po dobu 42 h. Poté byl toluen odpařen na RVO a zbytek zahuštěn na pumpě. Produkt byl značně znečištěn, ale vzhledem k malému vyzolovanému množství byl pokusně nasazen do dalšího kroku.

Struktura:



Výtěžek: 0,28 g **Vzhled:** žlutohnědá kapalina.

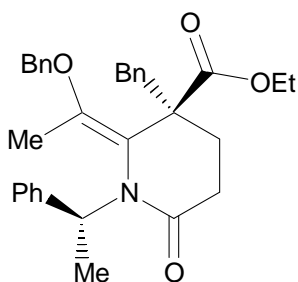
Sumární vzorec: C₂₉H₃₃NO₃ **Molární hmotnost:** 443,59 g/mol

3.3.3.2. Vlastní aza-anelační reakce^{38,36a,b}

a) příprava ethyl 3-benzyl-2-(1-benzyloxyethyliden)-6-oxo-1-(1-fenylethyl)-piperidin-3-karboxylátu (21)

Do vysušené baňky pod dusíkem byl navážen hydrid sodný ($8,40 \times 10^{-4}$ mol), THF (15 ml), kys. akrylová ($8,40 \times 10^{-4}$ mol) a tato směs byla míchána 30 min. Poté byl přidán ethylchloroformiát ($8,40 \times 10^{-4}$ mol) a reakční směs se nechala opět 30 min. míchat. Mezitím byl v další vysušené baňce rozpuštěn enamin **20** ($6,46 \times 10^{-4}$ mol) v THF (5 ml) a kanylou byl kvantitativně převeden obsah první baňky k tomuto roztoku. Tato reakční směs byla pak míchána 17 h. při lab. teplotě. Poté byla reakce zastavena přidáním nas. roztoku chloridu sodného (25 ml) a po 1 h. míchání byly fáze odděleny a vodná fáze protřepána diethyletherem (3x 20 ml). Spojené org. fáze byly sušeny nas bezvodým síranem sodným a poté zahuštěny na RVO. Produkt byl přečištěn pomocí FCC (hexan: ethylacetát = 6:1,4:1,1:1). Po chromatografii byl izolován převážně pravděpodobně amid akrylové kyseliny **23**.

Struktura:



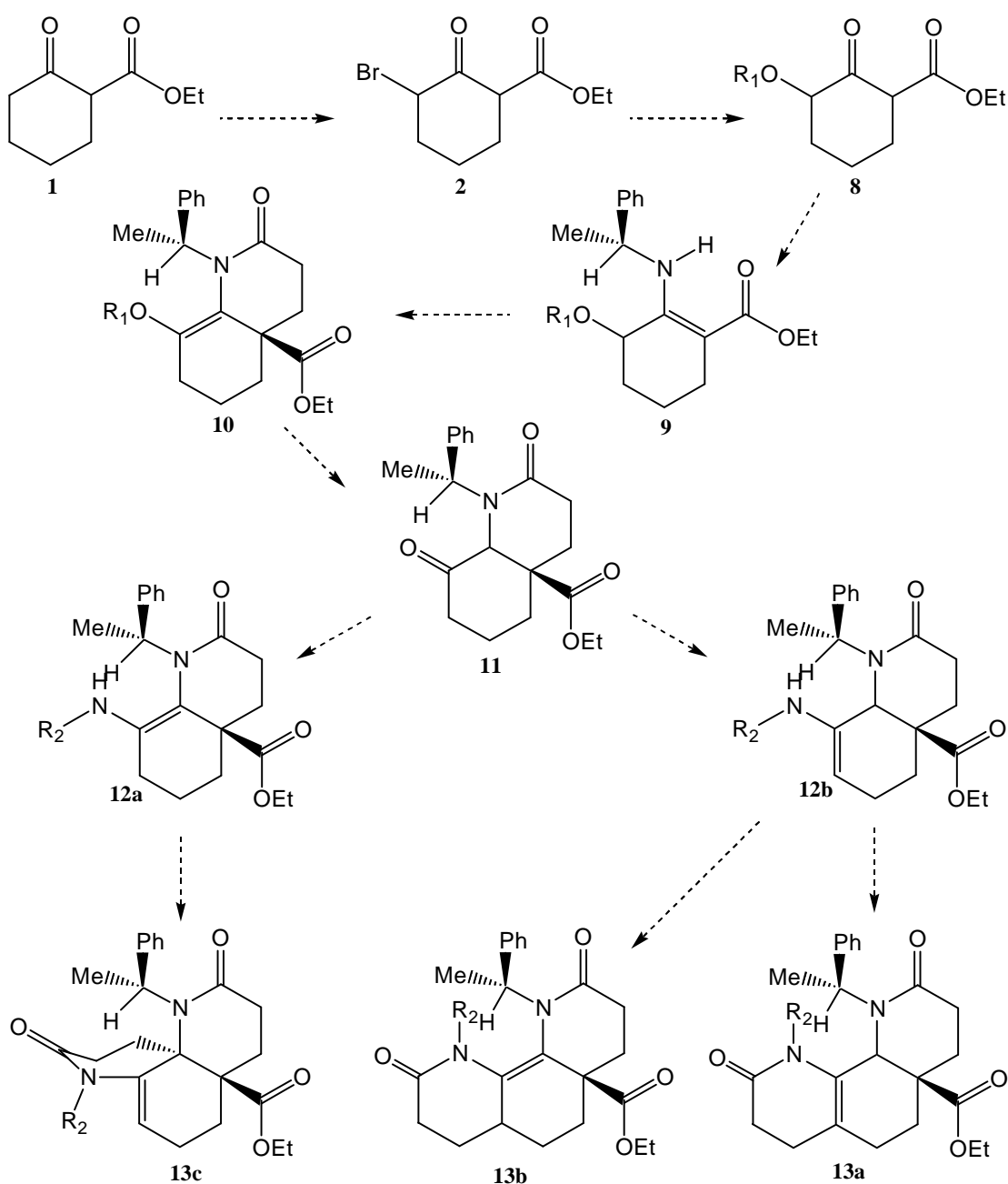
Výtěžek: 0,10 g (4,3 %) **Vzhled:** žlutá olejovitá látka.

Sumární vzorec: C₁₆H₂₀NO₂ **Molární hmotnost:** 258,33 g/mol

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem mé diplomové práce bylo studovat stereoselektivní aza-anelační reakce a navázat tak na výsledky, které v této oblasti získal prof. Stille se svou skupinou.^{36a,b,38} Ve své práci jsem se měla pokusit o přípravu dekahydrofenathrolinových derivátů opakovanou aza-anelační reakcí (schéma 4.0.1.). Syntéza měla vycházet z přípravy ethyl 3-alkoxy-2-oxocyclohexancarboxylátu **8a-b**, jakožto výchozí látky, která měla reakcí s (*R*)-1-fenylethylaminem poskytnout příslušný enamin **9a-b**. Ten měl poté být první aza-anelační reakcí převeden na hexahydro-2*H*-chinolinolinový derivát **10a-b**.

Schéma 4.0.1. Cíl mé diplomové práce v cyklické řadě reakcí.



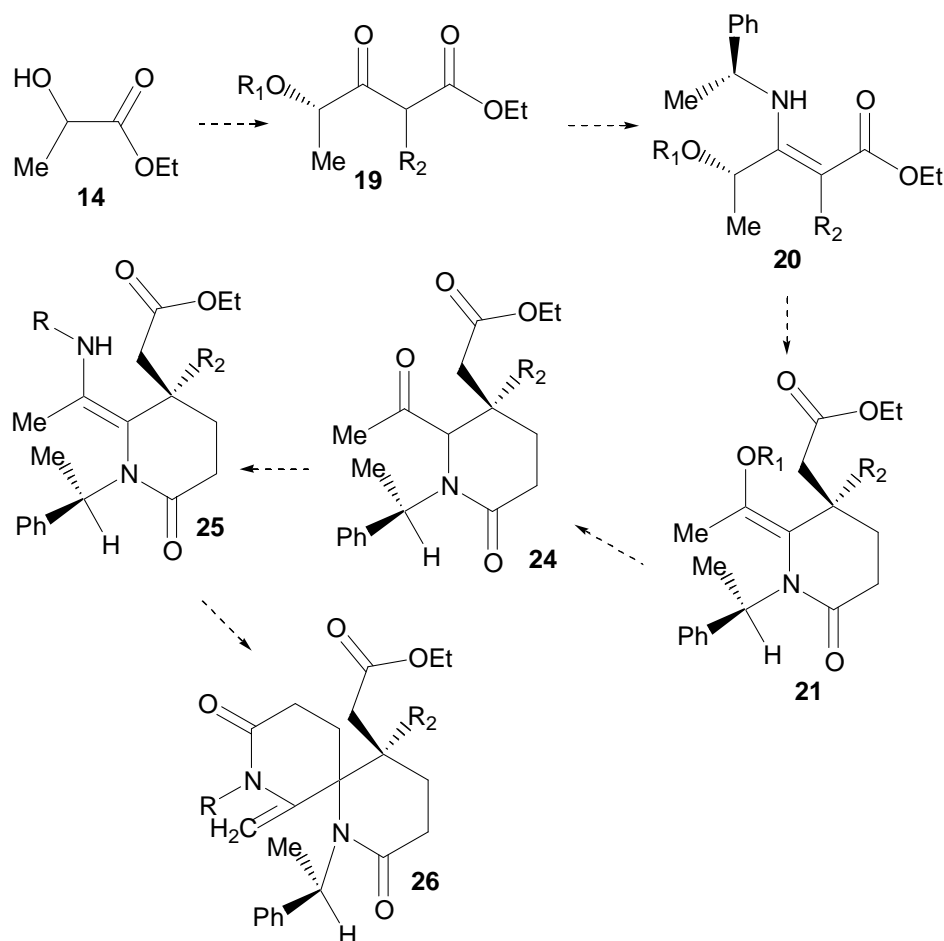
a: $R_1 = \text{Me}$, b: $R_1 = \text{Bn}$, c: $R_1 = \text{Ac}$, d: $R_1 = \text{H}$

$$R_2 = \text{Bn}$$

Hydrolýzou a další reakcí s aminem a následnou druhou aza-anelační reakcí pak měl být připraven konečný dekahydrofenathrolinového derivát **13a-c**.

Paralelně s přípravou tohoto polycyklického alkaloidu v „cyklické řadě reakcí“ (tzn. vycházející z cyklického substrátu, schéma 4.0.1.) měla být vyzkoušena také možnost aza-anelační přípravy piperidinového derivátu **21** v „acyklické řadě reakcí“ (tzn. vycházející z acyklického substrátu, schéma 4.0.2.). Tato syntéza měla vycházet z přípravy ethyl (*S*)-4-alkoxy-2-alkyl-3-oxopentanoátu **19a-c**, který měl být stejně jako u cyklické řady reakcí převeden na enamin **20a-c** a podroben aza-anelační reakci. Hydrolýzou, další reakcí s aminem a následnou aza-anelační reakcí měla být získána konečná spirosloučenina **26**.

Schéma 4.0.2. Cíl mé diplomové práce v acyklické řadě reakcí.



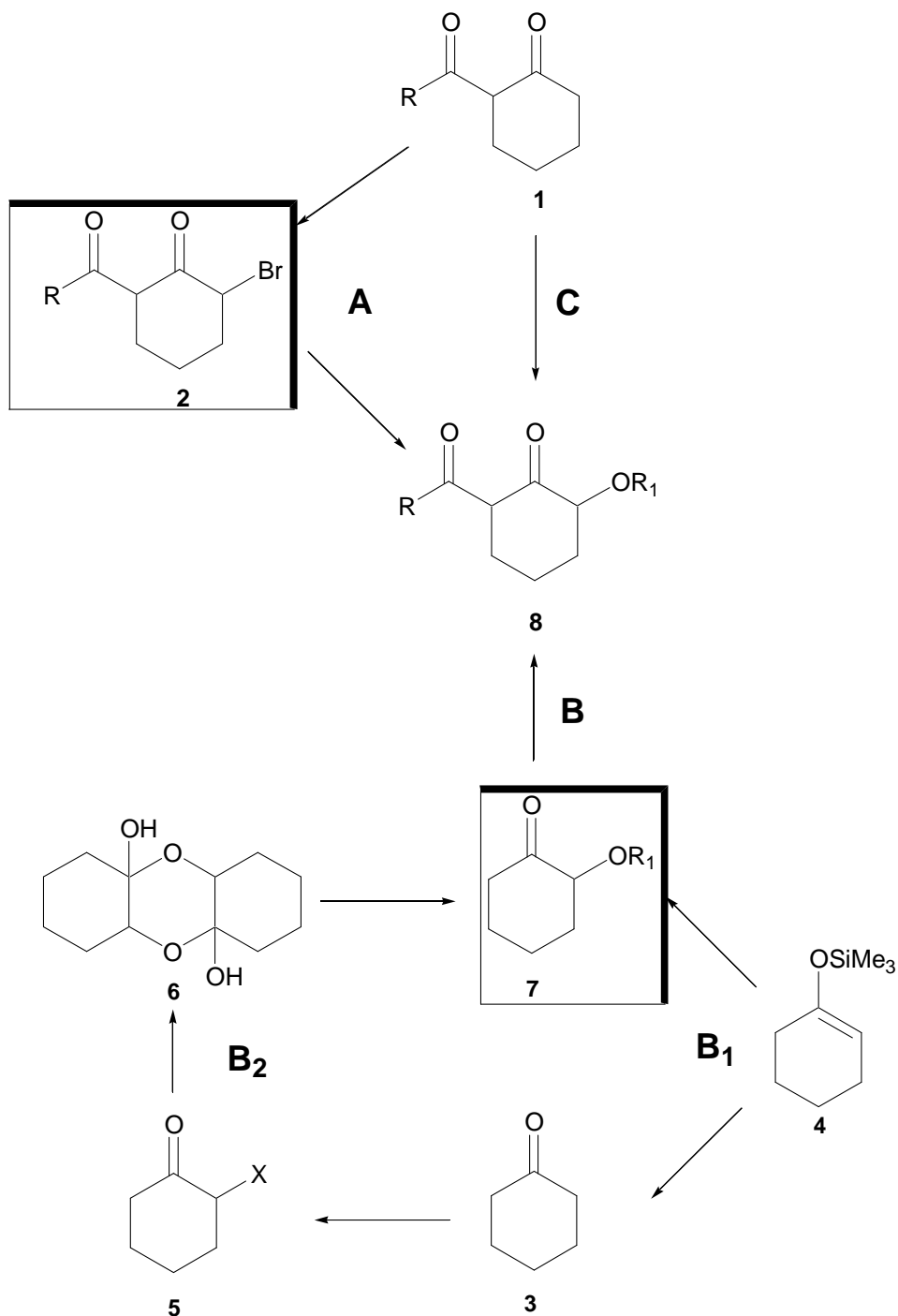
a: $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$; b: $R_1 = \text{Bn}$, $R_2 = \text{Me}$; c: $R_1 = \text{Bn}$, $R_2 = \text{Bn}$

Následující kapitoly tedy popisují převážně syntézu cyklických **8a-b** i acyklických výchozích látek **19a-c** pro aza-anelační reakce, přípravu enaminů a samotné aza-anelační reakce.

4.1. CYKLIČKÁ ŘADA REAKCÍ

Klíčovým meziproduktem pro aza-anelační experimenty v cyklické řadě byl alkyl 3-alkoxy-2-oxocyclohexanocarboxylát **8a-b**, jehož zkoušené postupy syntézy jsou uvedeny ve schématu 4.1.0. Museli jsme vyzkoušet mnoho přístupů, než naše více než dvouletá práce byla korunována úspěchem a podařilo se nám nalézt vhodný způsob jeho syntézy.

Schéma 4.1.0. Zkoušené způsoby přípravy alkyl 3-alkoxy-2-oxocyclohexan-carboxylátů **8**.



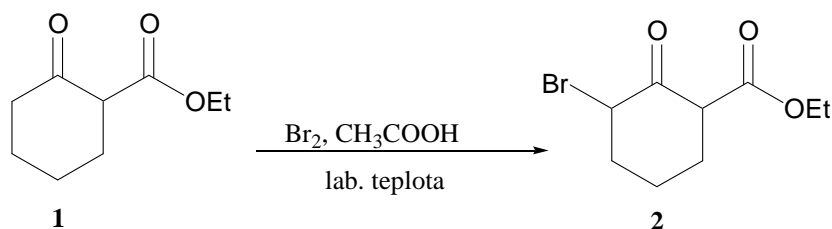
a: R = OEt, R₁ = Me; **b:** R = OEt, R₁ = Bn; **c:** R = OEt, R₁ = Ac; **d:** R = OEt, R₁ = H; **e:** R = NH₂, R₁ = Me

4.1.1. Příprava výchozí látky 8 pro aza-anelační reakce

Nejprve jsme se pokoušeli jít cestou A (schéma 4.1.0.) z ethyl 2-oxocyklohexankarboxylátu **1**, jehož bromace³⁹ a reakce s alkoholátem⁴⁰ měla poskytnout příslušný ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8a-b**.

Je známo, že bromace probíhají obvykle velmi dobře v prostředí kyseliny octové, nicméně mohou probíhat i bez přítomnosti rozpouštědla nebo v prostředí jiných rozpouštědel např. tetrachlormethanu.⁵³ K nalezení nejvýhodnějšího způsobu provedení bromace β -ketoesteru **1** jsme provedli sérii optimalizačních „vialkových“ pokusů za rozdílných podmínek (schéma 4.1.1.1., tabulka 4.1.1.1.), vyhodnocených po 30 minutách. Z jejich výsledků vyplynulo, že s nejvyšším výtěžkem tato reakce probíhá opravdu v prostředí koncentrované kyseliny octové za použití jednoho ekvivalentu bromu. Reakce bez rozpouštědla vyžaduje delší reakční dobu, přičemž při větším nadbytku bromu se sice reakční doba sníží, ale zvýší se procento vedlejších polybromovaných produktů. Při reakci v tetrachlormethanu vznikají také převážně tyto vedlejší produkty. Pro úspěšné provedení reakce ve větším měřítku je třeba pomalejší dávkování bromu kvůli uvolňovanému bromovodíku (přičemž lázeň nemůže být chlazena pod 5 °C, aby neztuhla kys. octová). Reakční směs se potom míchá při laboratorní teplotě už jen cca 1h a po zpracování se získá bromovaný ester v 97% výtěžku dostatečně čistý pro další syntézu (vakuová destilace vede ke ztrátám a snížení čistoty produktu).

Schéma 4.1.1.1. Bromace ethyl 2-oxocyklohexanu **1**.



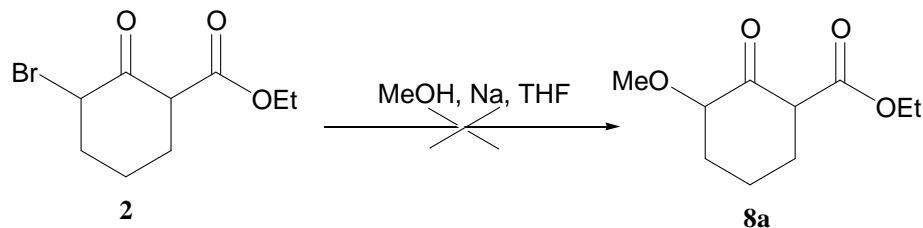
Tabulka 4.1.1.1. Bromace za různých podmínek po 30 minutách.

pokus	ekviv. Br_2	rozpouštědlo	podmínky	výsledek
A	1,0	-	0 °C	nedoreagoval
B	1,3	-	0 °C	nedoreagoval
C	2,0	-	0 °C	+ vedl. prod.
D	1,0	konc. kys. octová	přikap. 5 °C, pak lab.t.	čistý produkt
E	1,3	konc. kys. octová	přikap. 5 °C, pak lab.t.	čistý produkt
F	1,0	tetrachlormethan	0 °C	+ vedl. prod.
G	1,3	tetrachlormethan	0 °C	+ vedl. prod.

Bromací výchozího karboxylátu **1** jsme tedy získali jeho 3-bromderivát **2**,³⁹ ale při jeho reakci s alkoholátem, vytvořeným *in situ* z absolutního alkoholu a sodíku v inertním prostředí, přestože literatura možnost této reakce u podobných sloučenin požadovaným směrem uvádí,⁴⁰

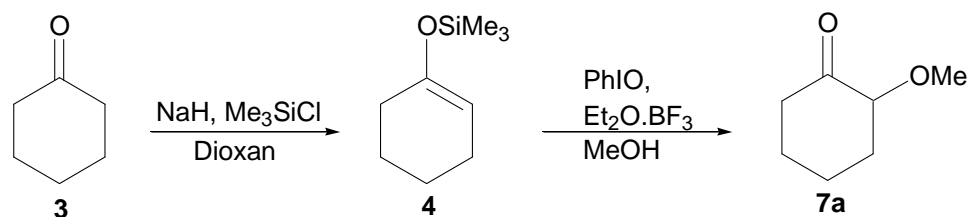
došlo v našich rukou za popisovaných podmínek opakovaně patrně k Favorského přesmyku a tudíž se nepodařilo tímto způsobem požadovaný produkt **8** připravit (schéma 4.1.1.2.).

Schéma 4.1.1.2. Snaha o přípravu ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexancarboxylátu **8a** o-alkylací.



Dalším postupem syntézy ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexancarboxylátu **8**, který nám připadal nadějný, byla karboxylace 2-alkoxycyklohexanonů **7**⁴⁵ (cesta **B**, schéma 4.1.0.). V prvním přístupu (cesta **B**₁) jsme nejprve převedli cyklohexanon **3** na trimethylsilylenolether **4** reakcí s trimethylsilylchloridem a hydridem sodným.⁴¹ Následující oxidace hypervalentním jodem ve formě iodosobenzenu⁵⁴ v přítomnosti Lewisovské kyseliny a methanolu⁴² však poskytla požadovaný 2-methoxycyklohexanonu **7a** v nepříliš vysokém výtěžku (37 %) (schéma 4.1.1.3.).

Schéma 4.1.1.3. Příprava 2-methoxycyklohexanonu přes stabilizovaný enolát.



Proto jsme pro přípravu 2-alkoxycyklohexanonů **7** použili cestu **B**₂ vedoucí přes 2-halogencyklohexanon **5**,⁴³ který reakcí s vodným roztokem hydroxidu sodného poskytl cyklický diacetal **6**.⁴⁴ Jeho reakce s příslušným alkoholem v kyselém prostředí pak vedla k požadovanému 2-alkoxycyklohexanonu **7**⁴⁴ (schéma 4.1.1.4.). Tímto způsobem byly připraveny 2-alkoxycyklohexanony **7a-b** v poměrně dobrém výtěžku (50 %).

Chloraci cyklohexanonu **3** jsme nejprve nepříliš úspěšně prováděli zaváděním chloru z tlakové láhve do roztoku cyklohexanonu **3** ve vodě. Problém této metody spočíval v nesnadnosti určení míry nachlorování výchozího ketonu **3** a tudíž dosažení optimálního poměru mezi co nejmenším množstvím nenachlorované výchozí látky **3** a nejmenším množstvím polychlorovaných produktů. Proto jsme nakonec zvolili postup z Organic Synthesis,^{43b} kde je popisována příprava chloru přikapáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové k manganistanu draselnému. Tímto způsobem tak bylo možné nasytit roztok cyklohexanonu **3** definovaným množstvím chloru. Při použití 1,4 ekvivalentů chloru byl poměr 2-chlorcyklohexanonu **5a** a přechlorovaného produktu 85:14,8 (GC) přičemž výchozího

cyklohexanonu zůstalo pouze 0,2 %. Při mírném snížení ekvivalentu chloru by byl pravděpodobně získán ještě lepší poměr, ale to jsme již neověřovali. Teplota reakční směsi v průběhu chlorace byla chladicí lázní držena mezi 40-50 °C. Po rozdělení vrstev, extrakci etherem, vysušení, odpaření a dvojnásobné vakuové rektifikaci jsme takto získali čistý 2-chlorcyklohexanon **5a** v 62 % výtěžku s obsahem 97 % (GC).

Pro bromaci bromem jsme zvolili opět prostředí kys. octové. Tato reakce nicméně poskytla nižší výtěžky než chlorace.

Chlorid **5a** poskytoval pevný sádrovitý cyklický diacetal **6** s výtěžkem okolo 57 %, výtěžek dosahovaný z bromidu **5b** byl zhruba o 10-15 % nižší. Zjistili jsme navíc, že výtěžek diacetalu **6** je velmi závislý na čistotě výchozího 2-chlorcyklohexanonu **5a** (tab. 4.1.1.2.)

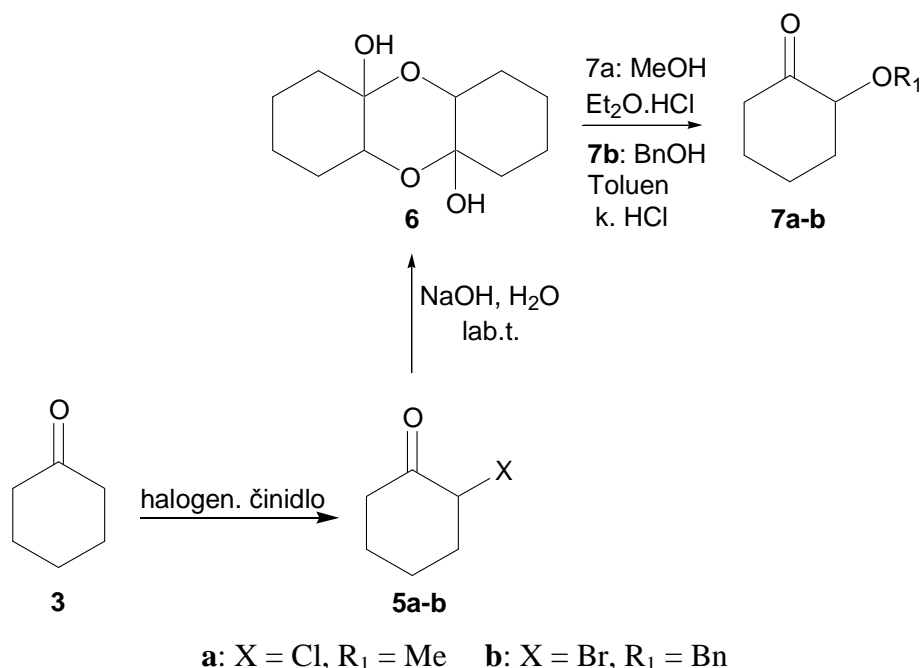
Tabulka 4.1.1.2. Srovnání výtěžků diacetal **6** v závislosti na čistotě 2-chlorcyklohexanonu **5a**

obsah 2-chlorcyklohexanonu 5a	výtěžek diolu 6
97,1 %	57 %
82,7 %	41,6 %
50 %	nekrystalizuje

Následným refluxem diacetalu **6** s absolutním methanolem a chlorovodíkem v etheru v inertním prostředí jsme získali surový 2-methoxycyklohexanon,⁴⁴ který po přečištění vakuovou rektifikací poskytl čistý 2-methoxycyklohexanon **7a** ve výtěžku okolo 50 % (schéma 4.1.1.4.).

Obdobně jsme reakcí s benzylalkoholem a konc. kys. chlorovodíkovou v přítomnosti toluenu připravili se stejným výtěžkem i 2-benzoxycyklohexanon **7b**. Při reakci jsme v tomto případě použili nástavec pro azeotropní destilaci.

Schéma 4.1.1.4. Druhý použitý způsob přípravy 2-alkoxycyklohexanonů **7a-b**.



Po získání 2-alkoxycyklohexanonů **7a-b** jsme se zaměřili na jejich použití k přípravě klíčové výchozí látky **8** (schéma 4.1.1.5., tab. 4.1.1.3.).

Nejprve jsme se opakovaně pokoušeli zopakovat jediný známý postup přípravy ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu **8a** uváděný Protivou a spol.^{45a} (ve velmi nízkém výtěžku), kdy se na 2-methoxycyklohexanon **7a** působí diethyloxalátem a sodíkem v prostředí bezvodého ethanolu a benzenu. Podle charakteristických píků ethoxyskupiny v ¹H NMR spektru jsme však zjistili, že jsme vyizolovali zpět většinu diethyloxalátu a tím i 2-alkoxycyklohexanonu **7a-b** v nezměněném stavu. Tutéž reakci jsme provedli i v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu, ale na výsledek to bohužel nemělo vliv. Při pokusu o provedení této reakce za refluxu došlo k vzniku nechtěného kinetického produktu reakce, kterým je ethyl 1-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylát. Pokoušeli jsme se přeměnit dvakrát tento produkt na požadovanou látku pomocí mikrovln, buď sorbovaný na silikagel, nebo rozpuštěný v toluenu za katalýzy DMAP. Oba pokusy však nebyly úspěšné, TLC, GC a NMR analýzy prokázaly pouze výchozí látku.

Dále jsme se neúspěšně pokoušeli, analogicky se známým způsobem přípravy ethyl 2-oxocyklooktanonkarboxylátu,^{45b} získat požadovaný produkt **8a** reakcí 2-methoxycyklohexanonu **7a** s diethylkarbonátem a hydridem sodným v prostředí bezvodého benzenu nebo tetrahydrofuranu. Použití K₂CO₃^{45c} při této reakci vedlo také pouze k nechtěnému kinetickému produktu (viz výše).

Vyzkoušeli jsme i reakci 2-methoxycyklohexanonu **7a** s chloromravenčan ethylnatým a hydridem sodným v bezvodém tetrahydrofuranu (reakce probíhala stejně jako s diethyloxalátem v inertním prostředí za chlazení v ledové lázni), ale ani tento přístup nevedl k požadovanému produktu **8a**.

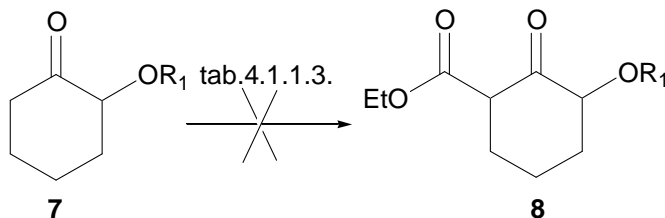
Všechny výše zmíněné reakce byly provedeny také s náhradou sodíku nebo hydridu sodného za *in situ* generovaný LDA, ale překvapivě ani tato změna reakčních podmínek nevedla ke vzniku ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu **8a**.

Obdobně reakce 2-methoxycyklohexanonu **7a** s kyanomravenčanem methylnatým a LDA v bezvodém tetrahydrofuranu nevedla k požadovanému produktu **8a** a po chromatografii byly vyizolovány pouze výchozí látky.

Vzhledem k tomu, že se žádným z výše uvedených způsobů nepodařilo připravit požadovaný ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8a**, rozhodli jsme se zopakovat všechny výše uvedené experimenty s 2-benzoxycyklohexanonem **7b** a pokusit se tak připravit

místo něj ethyl 3-benzoxy-2-oxocyclohexancarboxylát **8b**, o kterém jsme se domnívali, že by byl pro aza-anelační studie také vhodným substrátem. Přes velké úsilí se nám však nepodařilo připravit ani tento karboxylát.

Schéma 4.1.1.5. Snaha o přípravu ethyl 3-alkoxy-2-oxocyclohexan karboxylátu **8a-b**.



a: $R_1 = \text{Me}$, b: $R_1 = \text{Bn}$, c: $R_1 = \text{Ac}$, d: $R_1 = \text{H}$

Tabulka 4.1.1.3. Výtčet neúspěšných reakcí + reakční podmínky.

exp. č	látka	R_1	činidlo	báze	rozpuštědlo	Výtěžek
1	8a	Me	(EtO ₂ C) ₂	Na	benzen, EtOH	-
2	8a	Me	ClCO ₂ Et	NaH	THF	-
3	8a	Me	EtOCO ₂ Et	NaH	benzen	-
4	8a	Me	EtOCO ₂ Et	NaH	THF	-
5	8a	Me	EtOCO ₂ Et	NaH, K ₂ CO ₃	THF	-
6	8a	Me	MeO ₂ CCN	LDA	THF	-
7	8a	Me	(EtO ₂ C) ₂	LDA	THF	-
8	8a	Me	ClCO ₂ Et	LDA	THF	-
9	8b	Bn	(EtO ₂ C) ₂	Na	benzen, EtOH	-
10	8b	Bn	ClCO ₂ Et	NaH	THF	-
11	8b	Bn	EtOCO ₂ Et	NaH	benzen	-
12	8b	Bn	EtOCO ₂ Et	NaH	THF	-
13	8b	Bn	EtOCO ₂ Et	NaH, K ₂ CO ₃	THF	-
14	8b	Bn	MeO ₂ CCN	LDA	THF	-
15	8b	Bn	(EtO ₂ C) ₂	LDA	THF	-
16	8b	Bn	ClCO ₂ Et	LDA	THF	-

Následně jsme se také pokusili připravit látku **8** s jinými substituenty v poloze 3 (tab. 4.1.1.4.). Například reakcí ethyl-2-oxocyclohexancarboxylátu **1** s LDA a oxonem v THF, nebo s LDA a dimethyldioxiranem⁵⁵ v THF (cesta **C**, schéma 4.1.0.) jsme se pokusili získat 3-hydroxy-2-oxocyclohexancarboxylát **8d**. Také jsme se pokusili připravit ethyl 3-acetoxy-2-oxocyclohexancarboxylát **8c** reakcí ethyl 3-brom-2-oxocyclohexancarboxylátu **2** s octanem draselným a kyselinou octovou.⁴⁴ (cesta **A**, schéma 4.1.0.) Bohužel ani jedna z těchto reakcí nevedla k tvorbě očekávaného produktu.

Tab. 4.1.1.4. Další zamýšlené deriváty cyklohexanonu (schéma 4.1.0.) a vyzkoušené reakční podmínky

	v.l.	činidlo	báze	rozpouštědlo	R ₁	R	výtěžek
8d	1	DMDO	LDA	THF	H	COOEt	-
8d	1	oxon	LDA	THF	H	COOEt	-
8c	2	KOAc	KOAc	HOAc	Ac	COOEt	-
8e	7a	NH ₂ CONHNO ₂	K ₂ CO ₃	dioxan	Me	CONH ₂	-

K pokusům o přípravu alkyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylátů **8** jsme použili i některé "moderní" syntetické metody. Mimo výše zmíněného pokusu využití mikrovlnného záření na přeměnu kinetického produktu reakce na termodynamický, jsme vyzkoušeli i kombinaci katalýzy fázovým přenosem a ultrazvukových vln (cca 1,5 h) na přípravu amidu 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny **8e** a ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu **8a** z 2-methoxycyklohexanonu (cesta **B**, schéma 4.1.0.). Obě reakce byly provedeny v dioxanu za přítomnosti báze (**8e**: uhličitán draselný, **8a**: rozetřená směs uhličitánu draselného a hydroxidu sodného v poměru 1:1) v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu (**8e**: Brij®35, **8a**: cetrimid). Jako činidlo byla použita nitromočovina (**8e**) a chloromravenčan ethylnatý (**8a**). Ani tento způsob však nevedl k požadovaným látkám **8**.

Nakonec, po neúspěchu všech předchozích pokusů o přípravu ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylátů **8** a amidu 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny **8e**, jsme se rozhodli vrátit k úplně prvnímu použitému přístupu a pokusit se najít vhodné podmínky umožňující konverzi relativně snadno dostupného ethyl 3-brom-2-oxo-cyklohexankarboxylátu **2** na ethyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexankarboxylát **8** (schéma 4.1.4.). Dostatečně bazickým prostředím umožňujícím nukleofilní substituci, které však nevede k nežádoucímu Favorského přesmyku, se ukázalo být použití methanolu v přítomnosti oxidu stříbrného.⁴⁶ Zjistili jsme, že tato reakce nejenže vede k požadovanému ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu **8a**, ale po optimalizaci podmínek je vhodná i k přípravě většího množství produktu (desítky gramů). Dosahovaný výtěžek destilovaného produktu se pohyboval okolo 65 % s čistotou více než 98 % (GC). Z ¹H NMR spekter destilované látky **8a** vyplývá na základě charakteristických píků OMe skupiny, že se tato látka vyskytuje ve čtyřech formách v poměru zhruba 25 %, 35 %, 25 %, 15 %. Při analýze této látky plynovou chromatografií byly vidět pouze 3 hlavní píky, jejichž poměr se v průběhu destilace měnil, z čehož vyplývá, že se nejedná o rovnovážnou směs, ale o směs izomerů. GS-MS analýza prokázala přítomnost tří látek z nichž dvou vykazují identickou fragmentaci. Hmotové spektrum třetí látky se liší od předchozích dvou pouze fragmentem M-32,

což by mohlo odpovídat odštěpení methanolu z enolformy. Přítomnost jediné enolformy je také v ^1H NMR spektru signalizována jedním singletem při cca 12 ppm, avšak z integrace je zjevné, že je ve směsi přítomna pouze v 18 %.

Abychom dospěli k dobře reprodukovatelnému postupu umožňujícímu přípravu dostatečného množství výchozího substrátu pro aza-anelační reakce, museli jsme se touto reakcí zabývat důkladněji. Ve všech nalezených pracích, pojednávajících o alkylaci alkoholu alkylhalogenidem v přítomnosti oxidu stříbrného, totiž byl používán levný a snadno dostupný alkylhalogenid ve vysokém nadbytku vzhledem k špatně dostupnému alkoholu. Také oxid stříbrný byl většinou v nadbytku, často i vysokém. V našem případě však byla situace přesně obrácená a navíc ze stechiometrie reakce vyplývá, že oxid stříbrný, který je poměrně drahý, by v nadbytku být nemusel a teoreticky by ho mělo stačit 0,5 ekvivalentu. Proto jsme provedli sérii menších "vialkových" pokusů ve snaze nalézt pro tuto reakci optimální podmínky (tab. 4.1.1.5. a 4.1.1.6.)

Tabulka 4.1.1.5. Alkylace ethyl 3-brom-2-oxo-cyklohexankarboxylátem **2** za různých podmínek při stejné reakční době

Pokus	výchozí látka	ekvivalent MeOH	ekvivalent Ag₂O	Rozpouštědlo	podmínky	Výtěžek sur. směsi
A	X	10	1,3	-	lab. t.	82,5 %
B	X	1,1	1,3	-	lab. t.	69,3 %
C	X	1,1	1,3	DMF	lab. t.	-
D	Y	1,1	1,3	-	lab. t.	69,3 %

X = výchozí bromid připravený z bromací ethyl 2-oxocyklohexankarboxylátu bez přítomnosti rozpouštědla

Y = výchozí bromid připravený z bromací ethyl 2-oxocyklohexankarboxylátu v přítomnosti konc. kyseliny octové jako rozpouštědla

Z výsledků těchto experimentů lze říci, že pokusy A, B a D obsahují podle TLC a HPLC stejnou hlavní látku, dále že není rozdíl ve výsledcích pokusů B a D (chromatogramy obou pokusů jsou identické) a tudíž, že pro tuto reakci není důležité jakým způsobem byl výchozí bromid připraven. Z výsledku pokusu C bylo zjištěno, že přítomnost DMF v reakci není žádoucí, protože v tomto případě došlo podle HPLC ke vzniku široké směsi látek. Lze tedy konstatovat, že nejlepší výsledek z hlediska reakčního prostředí je dosažen při použití nadbytku methanolu, který zároveň plní funkci rozpouštědla.

Tabulka 4.1.1.6. Určení nejmenšího nutného počtu ekvivalentů oxidu stříbrného.

Pokus	ekvivalent MeOH	ekvivalent Ag ₂ O	teplota	reakční doba	obsah vých. bromidu
A	10	1,0	lab.t.	20 h	< 1 %
B	10	0,8	lab.t.	20 h	< 1 %
C	10	0,7	lab.t.	20 h	< 1 %
D	10	0,6	lab.t.	20 h	7 %

HPLC jednotlivých reakčních směsí ukázalo, že pokusy A, B a C během 20 hodin plně doreagovaly, kdežto pokus D po této době obsahoval ještě podstatné množství výchozí látky. Z výsledků těchto experimentů tedy vyplývá, že nejmenší nutné množství oxidu stříbrného na reakci je okolo 0,7 ekvivalentu. Nižší množství oxidu stříbrného by patrně bylo na úkor relativně krátké reakční doby 20 hodin a ani tak by nebylo zaručeno úplné doreagování. Mimo jiné jsme také zjistili, že námi připravený oxid stříbrný (srážením z roztoku dusičnanu stříbrného působením roztoku hydroxidu draselného) přes veškeré dekantace a promývání patrně obsahoval zbytky báze a k alkylaci nešel použít.

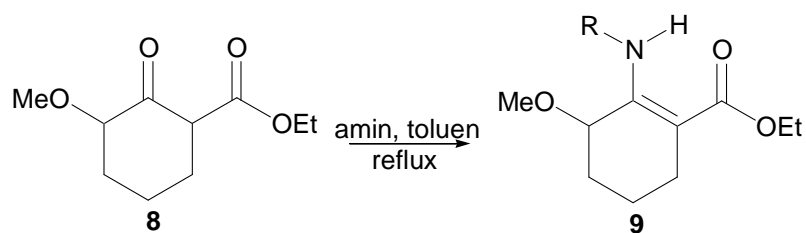
Při vlastním provedení reakce bylo třeba dbát na to, aby kvůli citlivosti oxidu stříbrného na světlo byla reakce prováděna v nepřítomnosti světla (v alobalu). Po nadávkování roztoku ethyl 3-brom-2-oxo-cyklohexankarboxylátu **2** v cca 70 g měřítku stačilo na zreagování prakticky veškeré výchozí látky **2** přibližně 20 h míchání při 1250 ot./min. (velmi důležitá při této reakci je rychlost míchání, protože se jedná o reakci v heterogenní fázi) za lab. teploty, což bylo potvrzeno pomocí HPLC. Při zpracování je vhodné protřepání filtrátu nasyceným roztokem thiosíranu sodného kvůli odstranění zbytkového bromidu stříbrného vzniklého při reakci (jinak filtrát na světle tmavne).

4.1.2. Příprava enaminů **9**

Díky tomuto posunu, po více než dvou letech pokusů o přípravu výchozí látky, bylo konečně možné podle známého postupu připravit enaminy **9a-b**^{36a,b} a poté přistoupit k samotným aza-anelačním reakcím (schéma 4.0.1.). Syntéza enaminů je poměrně snadná, protože vyžaduje pouze několikahodinový reflux příslušného β-ketoesteru, v našem případě ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexankarboxylátu, s příslušným aminem v toluenu nebo benzenu. S výhodou lze použít katalýzu p-toluensulfonovou kyselinou nebo etherátem fluoridu boritého, nicméně reakce probíhá zpravidla velmi dobře i bez katalýzy. Rovnováha je u této reakce posunována k produktům azeotropním odstraňováním vznikající vody pomocí Deanova-Starkova nástavce pro azeotropní destilaci a 4 Å aktivovaného molekulového síta. Na přípravu našich enaminů byly

použity benzylamin (modelový pokus) a (*R*)-1-fenylethylamin. Oba enaminy byly připraveny bez problémů v poměrně vysokém výtěžku (schéma 4.1.2.1.), nicméně obsahovaly výchozí amin. Zjistili jsme, že snížení ekvivalentu aminu (jeho přítomnost by mohla vést při aza-anelační reakci ke vzniku nežádoucího amidu) oproti v literatuře používanému 1,1 ekvivalentu vedlo pouze k prodloužení reakční doby avšak nemá vliv na obsah výchozího ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexanocarboxylátu ani na výtěžek reakce (tab. 4.1.2.1.). ¹H NMR spektrum surového enamínu **9a** vykazovalo poměr diastereomerních iminů a enaminů **9a** přibližně 3:1, což je velice zajímavé, protože by se dalo očekávat, že enaminová forma bude stabilizována vodíkovou vazbou a tudíž preferována. Na ověření tautomerní rovnováhy mezi iminem a enaminem byl proveden pokus pětidenního míchání přečištěného produktu v deuterovaném methanolu. Vzhledem k tomu, že ani po pěti dnech míchání nedošlo k podstatnému snížení intenzity signálu CH-COOEt vodíku (multiplet kolem 3 ppm), ale pouze k vymizení signálů NH enamínu, nepodařilo se nám existenci tautomerní rovnováhy tímto způsobem prokázat. Tato rovnováha je tedy pravděpodobně velmi pomalá, což by odpovídalo i malým výtěžkům aza-anelační reakce. Ve ¹³C NMR spektru jsou v oblasti 170-176 ppm přítomny signály dvou enaminových COOEt uhlíků, dvou iminových COOEt a dvou iminových C=N uhlíků. Je tedy pravděpodobné, že se látka **9a** vyskytuje ve čtyřech ze šesti možných forem. Díky přítomnosti všech těchto izomerů je spektrum, přestože je produkt čistý, velmi komplexní a tudíž špatně luštitelné.

Schéma 4.1.2.1. Syntéza enaminů **9**.



Tabulka 4.1.2.1. Provedené pokusy vedoucí k enaminům **9a-b** a jejich podmínky.

	R	rozp.	ekviv. aminu	reakční doba	výtěžek	obsah vých. 8 (TLC)
9a	(<i>R</i>)-fenylethyl	toluen	1,1	5-7 h	90-97 %	0
9a	(<i>R</i>)-fenylethyl	toluen	1,0	10-15 h	90-97 %	0
9b	benzyl	toluen	1,1	5-7 h	90-97 %	0
9b	benzyl	toluen	1,0	10-15 h	90-97 %	0

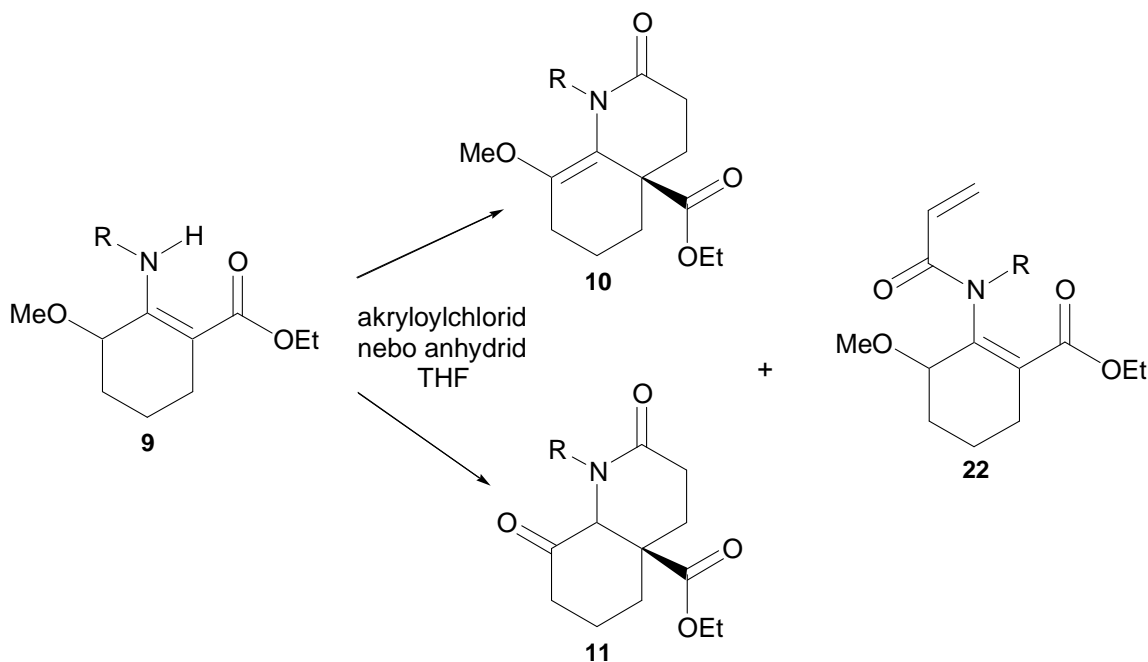
4.1.3. Aza-anelační reakce

Čerstvě připravené enaminy byly použity pro aza-anelační reakce,^{36a,b} jejichž výsledkem byly zamýšlené aza-anelační produkty. Při vlastním provedení aza-anelační reakce byly vyzkoušeny dva způsoby uspořádání, a to

1) reakce enamínu s *in situ* vytvořeným směsným anhydridem při 0 °C (akrylová kys., NaH, chloromravenčan ethylnatý) při lab. teplotě,

2) reakce enamínu s akryloylchloridem při lab. teplotě. Tato reakce je časově méně náročná, protože nevyžaduje žádnou přípravu činidla. Pouze se za laboratorní teploty k příslušnému enamínu v inertním prostředí přikape akryloylchlorid a následuje obvykle 15-20 h míchání.

Schéma 4.1.3.1. Schéma aza-anelačních reakcí.



a: R = (*R*)-fenylethyl **b:** R = benzyl

Konverze na aza-anelační produkty však byla velmi nízká. Podle charakteristických dubletů (5,5-6,5 ppm) patřících vodíkům dvojně vazby v ¹H NMR spektru surových produktů bylo patrné, že docházelo přednostně ke konkurenční reakci acylchloridu nebo směsného anhydridu s aminoskupinou enamínu vedoucí k amиду akrylové kyseliny **22** (schéma 4.1.3.1.). Poprvé byl produkt **10a** izolován preparativní kapalinovou chromatografií ze surové směsi, která podle ¹H NMR obsahovala pouze 3 % této látky. Největší procentuální obsah požadovaného produktu v surové směsi byl 26 %. Stille a kol. v některých publikacích^{36a,b} uvádějí vyšší výtěžky aza-anelačních reakcí při použití anhydridu, nicméně toto nebylo pro náš výchozí enamín potvrzeno (produkt **10a** jsme získali pouze dvakrát, z dalších mnoha reakcí již nebyl ani jednou izolován).

Ve snaze zajistit lepší výtěžek aza-anelacních reakcí byly vyzkoušeny i další změny reakčních podmínek, jako jsou změna teploty a reakce v přítomnosti báze, přičemž potřebná reakční doba byla dána vymizením výchozího enamínu **9a** (TLC) (tab. 4.1.3.1.).

Tabulka 4.1.3.1. Pokusy o aza-anelacní reakce enamínu **9a** s akryloylchloridem v THF

Reakce č.	r. teplota	báze + kat.	reakční doba	produkt aza-anelace
1	reflux	-	4 h	0
2	-35 °C	-	4 dny	0
3	-35 °C	TEA/DMAP	20 h	0
4	lab. t.	TEA/DMAP	6 h	0
5	lab. t.	TEA	20 h	0
6	lab. t.	BuLi	16 h	0
7	lab. t.	LDA	18 h	0

Z výsledků těchto reakcí ($^1\text{H NMR}$) je zjevné, že přítomnost báze patrně není žádoucí, protože ve větší míře probíhají konkurenční reakce za vzniku amidu **22** a dalších produktů. Snížení reakční teploty pak vedlo pouze k prodloužení reakční doby a nikoli k očekávané vyšší selektivitě reakce, kdežto přítomnost DMAP a zvýšení teploty naopak tuto dobu zkrátila bez vlivu na složení surového produktu. Protože snížení reakční teploty ani použití báze nevedlo k požadovanému průběhu reakce zaměřili jsme se na další aspekty uspořádání reakce.

Provedení reakce enamínu s akryloylchloridem je v literatuře popsáno dvěma způsoby:

A) Koncentrovaný akryloylchlorid se přidává k roztoku enamínu v bezv. THF.^{36a}

B) Velmi ředěný akryloylchlorid se přidává k zakoncentrovanému enamínu.^{36b}

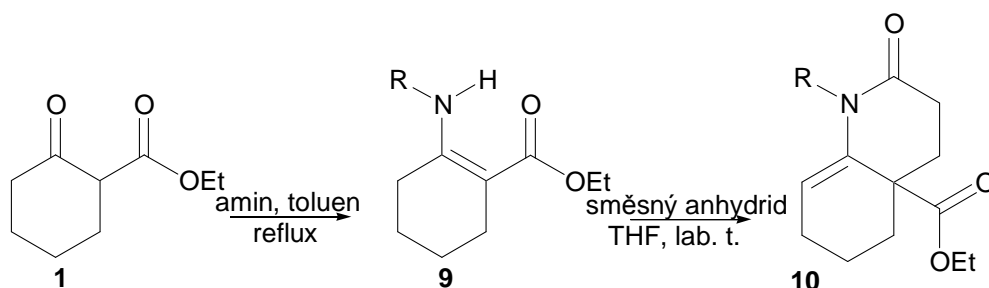
Při praktickém porovnání obou způsobů však nebyl zjištěn příliš velký rozdíl mezi výsledky reakce. Obě uspořádání jsme ověřovali za různé koncentrace reakční směsi (tabulka 4.1.3.2.).

Tabulka 4.1.3.2. Tabulka reakcí za různých koncentrací.

Pokus	reakční způsob	enamin	konc. reakční směsi (mol/l)	výtěžek (%)
1	A	9b	1,0	12,4
2	A	9a	0,9	-
3	A	9b	0,7	-
4	B	9a	0,5	-
5	B	9a	0,4	-
6	B	9a, 9b	0,3	-
7	B	9a	0,1	3,4
8	B	9a	0,05	25,4
9	B	9a	0,02	-

Celkově lze na základě řady provedených experimentů konstatovat, že tato aza-anelační reakce byla bohužel velmi špatně reprodukovatelná z důvodů, které nám nejsou zřejmé, přestože jsme se je opakovaně pokoušeli zjistit. Výtěžek izolovaného produktu se pohyboval mezi 0 – 26 %. Navíc, přestože zpracování reakční směsi bylo prováděno standardně vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, byl téměř v polovině reakcí za stejných podmínek vyizolován místo nehydrolyzovaného produktu **10a** rovnou hydrolyzovaný aza-anelační produkt **11a-b** (přičemž v případě reakce s anhydridem byl získán pouze produkt **10a**, kdežto v případě modelového pokusu s akryloylchloridem nebyl tento produkt **10a** získán ani jednou). Toto chování může být jen těžko vysvětleno extrémní citlivostí produktu **10a-b** k hydrolyze, protože k převedení látky **10a** na **11a** je potřeba několik hodin míchání při zvýšené teplotě. Vzhledem k tomu, že aza-anelační reakce vycházející z komerčně dostupného ethyl-2-oxocyklohexancarboxylátu (liší se od námi používané výchozí látky pouze absencí methoxyskupiny na uhlíku 3) (schéma 4.1.3.2.) byla několikrát popsána s dobrým výtěžkem, což bylo v zásadě námi ověřeno jak u modelového pokusu využívajícího enamin **9d** z benzylaminu, tak u enamínu **9c** z (*R*)-1-fenylethylaminu, je pravděpodobné, že právě methoxyskupina v poloze 3 může být důvodem neúspěchu této reakce. Příčina by mohla být například ve snížení nukleofility enaminové dvojné vazby v důsledku záporného indukčního efektu methoxyskupiny. Dalším možným vysvětlením je pravděpodobně pomalé ustavování tautomerní rovnováhy imin-enamin a tím i nízký obsah enaminové tautomerní formy potřebné pro aza-anelační reakci. Důležitou roli budou patrně hrát také sterické důvody např. sterická náročnost chirálního induktoru.

Schéma 4.1.3.2. Aza-anelační reakce s komerčně dostupným ethyl 2-oxocyklohexancarboxylátem **1**

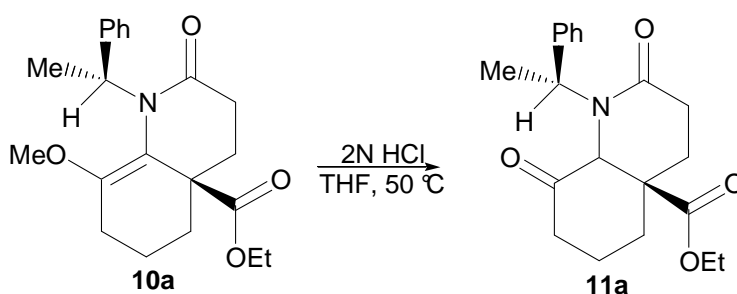


c: R = (*R*)-fenylethyl, **d:** R = benzyl

4.1.4. Hydrolýza aza-anelačního produktu

Hydrolýza methoxyderivátu **10a** na keton **11a** byla provedena klasicky pomocí ředěné (2N) kyseliny chlorovodíkové⁴⁷ (schéma 4.1.4.1.) Míchání za laboratorní teploty na hydrolýzu nestačilo, nicméně zvýšení teploty na 50 °C vedlo po několika hodinách míchání selektivně ke vzniku hydrolyzovaného produktu **11a** ve velmi vysokém výtěžku (99,5 %).

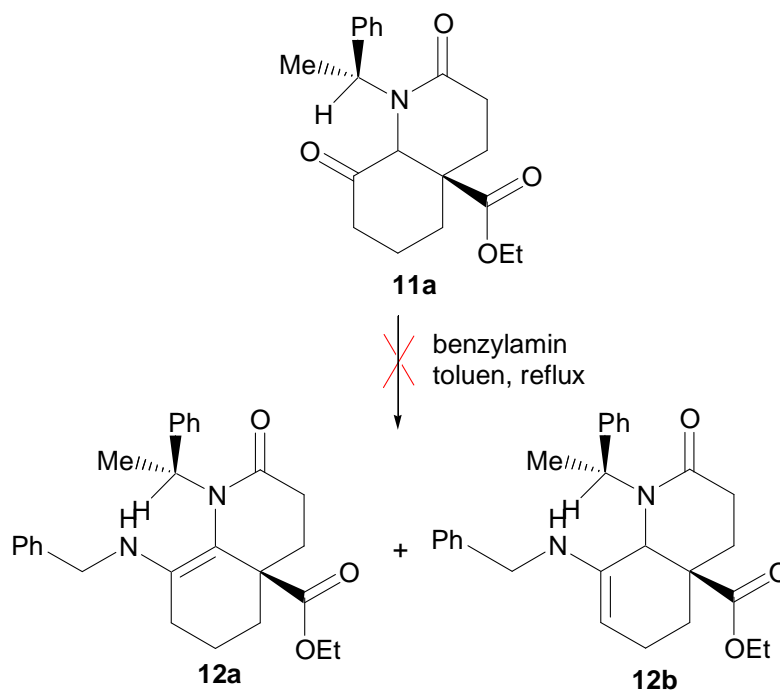
Schéma 4.1.4.1. Hydrolýza aza-anelačního produktu **10a**.



4.1.5. Tvorba enaminu z hydrolyzovaného aza-anelačního produktu

Získané hydrolyzované produkty **11a-b** byly následně opakovaně podrobeny reakci s benzylaminem ve snaze připravit enaminy **12a-b**,^{36a,b} nicméně přes veškerou snahu se nám nepodařilo prokázat přítomnost požadovaného produktu **12a-b** v NMR spektrech surových reakčních produktů, i když TLC reakční směsi po 3 dnech refluxu za azeotropického odstraňování vody vykazovalo přítomnost dvou dalších produktů a vymizení výchozí látky. Izolací preparativní HPLC byly však překvapivě mimo výchozí látku (jako majoritní komponentu) získány pouze produkty s NMR spektry svědčícími o degradaci výchozí molekuly. Domníváme se, že pravděpodobnou příčinou zpětně vyizolované nezměněné výchozí látky by mohla být sterická náročnost obou reagujících komponent a/nebo vysoká citlivost produktu **12a-b** na vzdušnou vlhkost díky které dochází ke zpětné reakci. Vzhledem k nedostatku času již nebylo možné tuto reakci optimalizovat.

Schéma 4.1.10. Tvorba enaminu z hydrolyzovaného aza-anelačního produktu



Enaminy **12a-b** se tedy nepodařilo ani v malém výtěžku získat, a tudíž nebylo možné připravit dvojité aza-anelační produkty **13 a-c**.

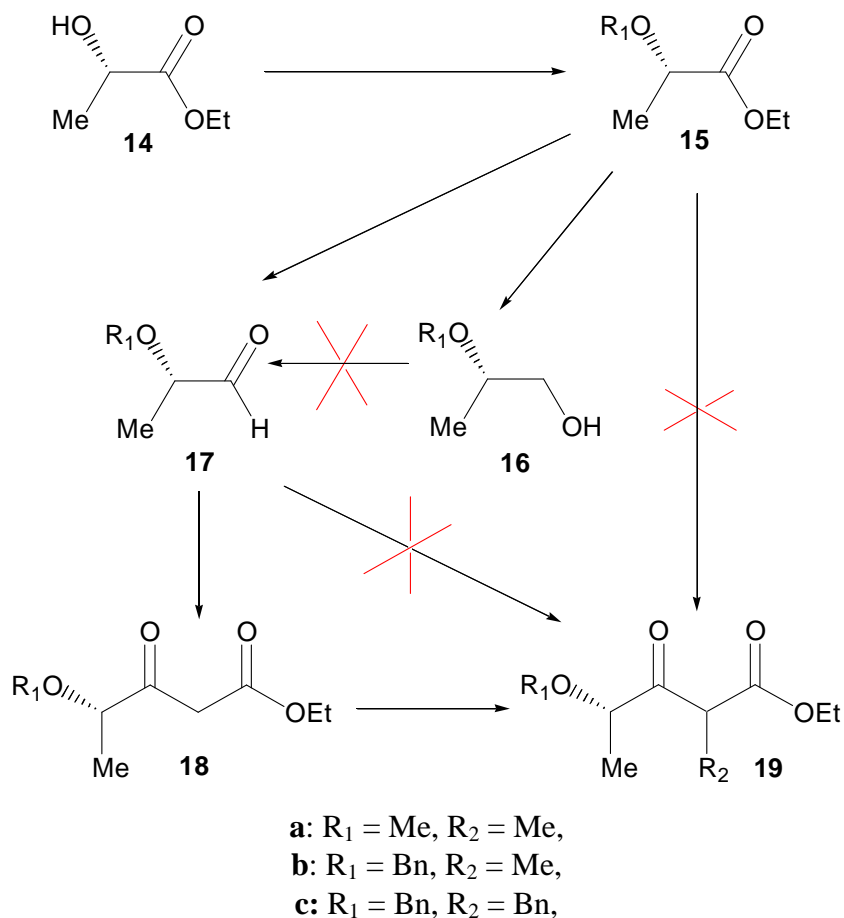
4.2. ACYKLIČKÁ ŘADA

Paralelně s reakcemi cyklické řady jsme prováděli reakce v acyklické řadě. Nejprve jsme se zaměřili na přípravu výchozí látky **19** pro tvorbu enaminu **20**.

4.2.1. Příprava výchozí látky **19** pro aza-anelační reakce

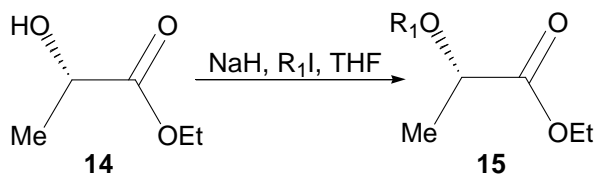
Po provedení rešerše jsme zvolili cestu vycházející z ethyl (*S*)-2-hydroxypropionátu **14** (schéma 4.2.1.0.).

Schéma 4.2.1.0. Způsoby přípravy ethyl (*S*)-4-alkoxy-2-alkyl-3-oxopentanoátu



Běžnou, v literatuře popisovanou,⁴⁸ cestou přeměny hydroxyskupiny na methoxyskupinu je O-alkylace, prováděná pomocí alkylijodidu a hydridu sodného. Tímto způsobem se nám také podařilo z komerčně dostupného ethyl (*S*)-2-hydroxypropionátu **14** získat ethyl (*S*)-2-alkoxypropionát **15a-b** v dobrém výtěžku (schéma 4.2.1.1, tab. 4.2.1.1.).

Schéma 4.2.1.1. Příprava ethyl 2-alkoxypropionátu.

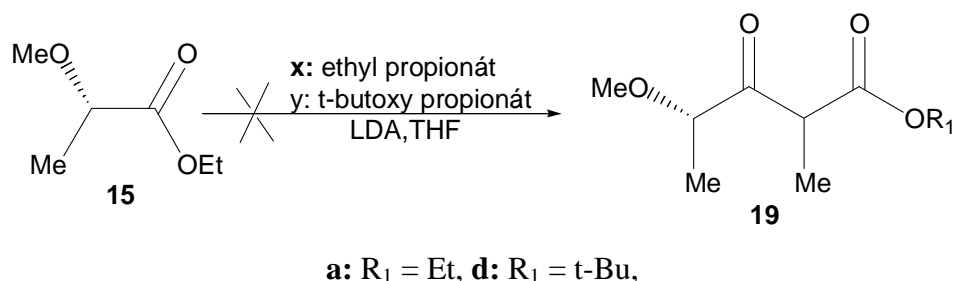


Tabulka 4.2.1.1. Příprava ethyl 2-alkoxypropionátu.

	R₁	podmínky	výtěžek
15a	Me	lab. t. 18h míchání	67 %
15b	Bn	lab. t. 4h míchání	64 %

Získaný ethyl 2-methoxypropionát **15a** byl neúspěšně podroben reakci s aniontem generovaným reakcí LDA s ethylesterem kyseliny propionové při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertním prostředí. Stejný výsledek mělo i použití t-tercbutylesteru kyseliny propionové (schéma 4.2.1.2.).

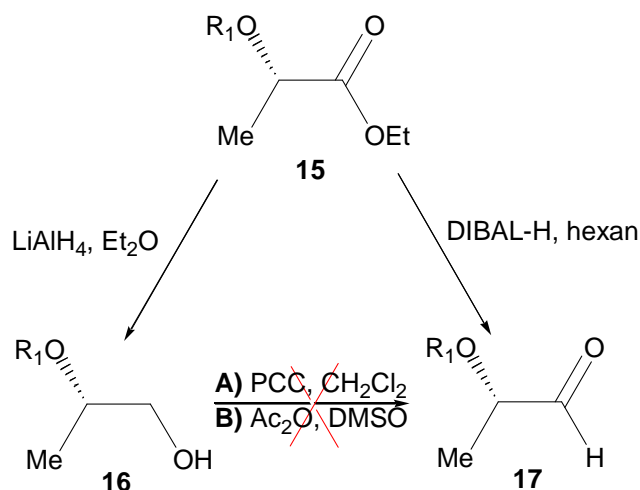
Schéma 4.2.1.2. Pokus o přímou syntézu alkyl 4-methoxy-2-methyl-3-oxopentanoátu.



Po nezdaru přímé syntézy alkyl 4-methoxy-2-methyl-3-oxopentanoátu jsme se rozhodli použít jiný způsob přípravy vedoucí přes (*S*)-2-alkoxypropan-1-al. (schéma 4.2.1.3.). Ethylester **15a** měl být redukován na aldehyd **17a** roztokem DIBALu-H v hexanu.^{49a} Tuto reakci však provázely od počátku nesnáze. Za prvé to byl špatně skladovaný a tudíž neúčinný DIBAL-H, pak fakt, že (*S*)-2-methoxypropan-1-al **17a** má poměrně nízkou teplotu varu, a proto musí být reakční směs po zpracování zahušťována opatrně max. při 100 mm Hg. Další obtíže působila vysoká hydrofilita této látky při extrakcích. Patrně z výše uvedených důvodů se podařilo produkt **17a** připravit pouze v malém výtěžku a nevalné čistotě.

Proto jsme přistoupili k redukcí esteru **15a** až na alkohol **16** a jeho zpětné oxidaci na aldehyd **17a** (schéma 4.2.1.3.). Redukce esteru na alkohol se velmi často provádí LAHem⁵⁰ a tato metoda byla využita i v našem případě. V poměrně vysokém výtěžku získaný čistý 2-methoxypropanol **16a** byl poté podroben oxidaci pomocí PCC⁵¹. Vzhledem k tomu, že pravděpodobně z důvodu špatného PCC byla z reakce vyizolována pouze výchozí látka, byla vyzkoušena ještě oxidace acetanhydridem v DMSO. Bohužel ani touto cestou se nepodařilo příslušný aldehyd **17a** získat.

Schéma 4.2.1.3. Příprava (*S*)-2-alkoxypropan-1-alu **17**.



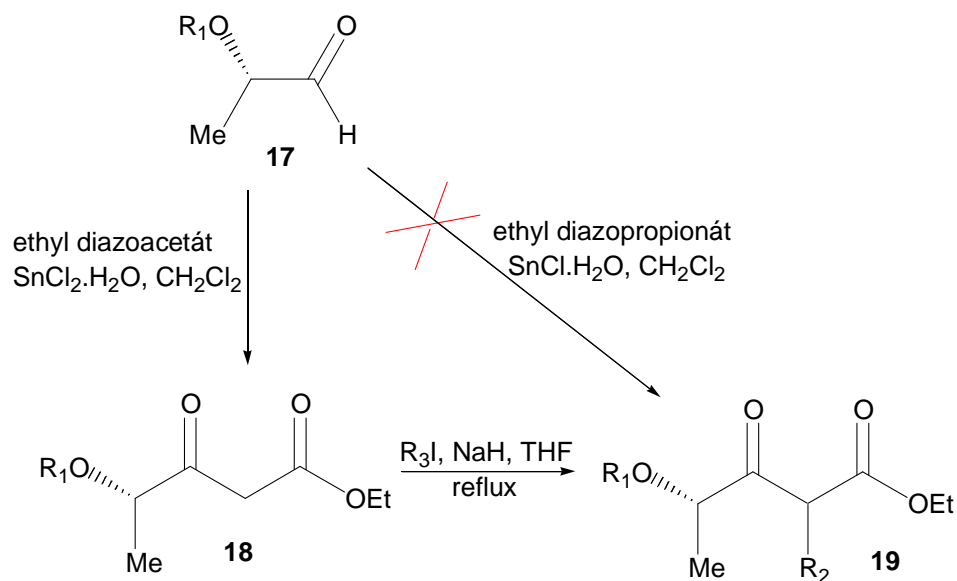
17a: R₁ = Me

17b: R₁ = Bn

Souběžně, vzhledem k neshodám při přípravě methoxyderivátů jsme také pracovali na přípravě analogických benzoxyderivátů. Komerčně dostupný ethyl 2-hydroxypropionát **14** byl úspěšně alkylován benzylijodidem⁵⁶ na ethyl 2-benzoxypropionát **15b**,⁴⁸ který byl následně redukován DIBALem-H na (*S*)-2-benzoxypropan-1-al **17b**^{49b} (schéma 4.2.1.3.). Tímto způsobem byl připraven čistý aldehyd **17b** ve výtěžku 74 %, a proto bylo ustoupeno od dalších pokusů připravit (*S*)-2-methoxypropan-1-al **17a**.

Vzhledem k tomu, že zamýšlená reakce (*S*)-2-benzoxypropan-1-alu **17b** s čerstvě připraveným ethylesterem diazopropionové kyseliny⁵⁷ v přítomnosti dihydrátu chloridu cínatého,⁵² kterou měl být získán rovnou konečný ethyl (*S*)-4-benzoxy-2-methyl-3-oxopentanoát **19b** neproběhla, jsme přistoupili k reakci s ethyl diazoacetátem.^{57,52} Touto reakcí byl získán čistý ethyl 4-benzoxy-3-oxopentanoát **18b** ve výtěžku 54,3 % (schéma 4.2.1.4.). Jeho alkyací⁴⁸ methyljodidem se sice nepodařilo získat příslušný ethyl (*S*)-4-benzoxy-2-methyl-3-oxopentanoát **19b**, ale alkylace benzylijodidem již byla úspěšná, čímž byl získán ethyl (*S*)-4-benzoxy-2-benzyl-3-oxopentanoát **19c** (schéma 4.2.1.4., tab. 4.2.1.2.) Tím byla připravena výchozí sloučenina pro tvorbu enamínu **20** a jeho následnou aza-anelační reakci.

Schéma 4.2.1.4. Příprava ethyl (*S*)-4-benzoxy-2-benzyl-3-oxopentanoátu.



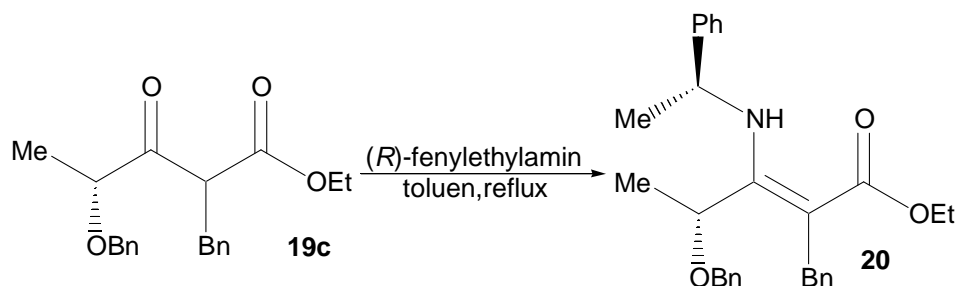
Tabulka 4.2.1.2. Tabulka použitých alkylačních činidel a výtěžků.

	R₁	R₂	R₃	výtěžek
19a	Me	Me	-	-
19b	Bn	Me	Me	-
19c	Bn	Bn	Bn	24 %

4.2.2. Příprava enaminu

Několikahodinovým refluxem ethyl (*S*)-4-benzoxy-2-benzyl-3-oxopentanoátu **19c** s (*R*)-1-fenylethylaminem v toluenu s použitím Deanova-Starkova nástavce pro azeotropní destilaci a aktivovaného 4 Å molekulového síta jsme připravili enamin **20**^{36a,b,38} (schéma 4.2.2.1.), který však byl podle ¹H-NMR značně znečištěn.

Schéma 4.2.2.1. Příprava enaminu **20**.

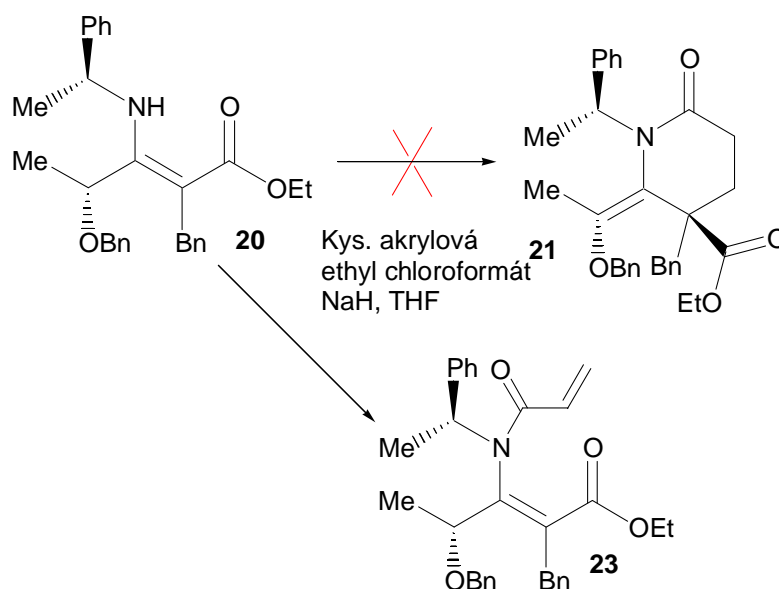


Přesto, vzhledem k jeho malému množství, jsme ho použili do dalšího kroku, kterým byla aza-anelační reakce.

4.2.3. Aza-anelační reakce

Podle charakteristických dubletů v ^1H NMR spektru (5,5-6,5 ppm) bylo zjevné, že reakcí enamínu **20** se směsným anhydridem vytvořeným *in situ* reakcí akrylové kyseliny, NaH a chloromravenčanu ethylnatého^{36a,b,38} byl opět výhradně získán nechtěný amid **23**. Požadovaný produkt **21** nebyl vůbec izolován (schéma 4.2.3.1.).

Schéma 4.2.3.1. Snaha o přípravu acyklického aza-anelačního produktu.



Vzhledem k tomu, že se nám nepodařilo získat aza-anelační produkt **21**, nebylo možné pokračovat v této řadě reakcí dále a tudíž se přes veškerou snahu nepodařilo získat konečný produkt **26**.

5. ZÁVĚR

Cílem mé diplomové práce bylo studovat stereoselektivní aza-anelační reakce a navázat tak na výsledky, které v této oblasti získal prof. Stille se svou skupinou.^{36,38} Ve své práci jsem se měla pokusit o přípravu dekahydrofenathrolinových alkaloidů opakovanou aza-anelační reakcí. Syntéza měla vycházet z přípravy ethyl 3-methoxy-2-oxocyklohexanocarboxylátu **8a**, jakožto výchozí látky, která měla reakcí s (*R*)-fenylethylaminem poskytnout příslušný enamin **9a**. Ten měl poté být první aza-anelační reakcí převeden na hexahydro-2*H*-chinolinolinový derivát **10a**. Hydrolýzou, další reakcí s aminem a následnou druhou aza-anelační reakcí pak měl být připraven konečný dekahydrofenathrolinový derivát **13a-c**. Paralelně s přípravou tohoto polycyklického alkaloidu v „cyklické řadě reakcí“ (tzn. vycházející z cyklického substrátu), měla být vyzkoušena také možnost aza-anelační přípravy spirosloučeniny **26** v „acyklické řadě“ (tzn. vycházející z acyklického substrátu). Tato syntéza měla vycházet z přípravy ethyl 4-alkoxy-2-alkyl-3-oxopentanoátů **19a-c**, které měly být stejně jako u cyklické řady reakcí převedeny na enamin **20a-c** a podrobeny aza-anelační reakci. Pro přípravu výchozí látky **19c** byla zvolena cesta vycházející z ethyl (*S*)-2-hydroxypropionátu **14**, který byl O-alkylací pomocí alkyljodidu a hydridu sodného převeden na ethyl (*S*)-2-alkoxypropionát **15a-b**. Vzhledem k tomu, že se nepodařilo připravit požadovanou látku **19a** přímo z tohoto esteru, byla zvolena další cesta jdoucí přes aldehyd. Kvůli problémům se získáním tohoto aldehydu z (*S*)-2-methoxypropionátu **15a** se však vycházelo z (*S*)-2-benzyloxypropionátu **15b**, jehož převedení na aldehyd již bylo bezproblémové. Protože se reakcí takto získaného aldehydu s diazopropionátem v přítomnosti chloridu cínatého nepodařilo získat přímo derivát **19b**, byl použit jednodušší diazoacetát který poskytl pentanoát **18**, jehož alkylací byl získán požadovaný benzylpentanoát **19c**. Příprava enamínu **20** se však příliš nedařila a produkt získaný ve velmi malém množství byl navíc velmi nečistý. Následující aza-anelační reakce pak poskytla výhradně amid akrylové kyseliny, pravděpodobně **23**. Vzhledem k nedostatku času a k tomu, že se v té době již podařilo získat výchozí látku pro „cyklickou řadu reakcí,“ byla tato řada reakcí opuštěna.

Klíčovým meziproduktem pro aza-anelační experimenty v „cyklické řadě reakcí“ byl alkyl 3-alkoxy-2-oxocyklohexanocarboxylát **8**, jehož příprava byla zkoušena mnoha způsoby po více než dva roky. Nakonec se to podařilo alkylací methanolu bromidem **2** za přítomnosti oxidu stříbrného. Optimalizací reakčních podmínek této reakce bylo dosaženo spotřeby nejmenšího nutného množství poměrně drahého oxidu stříbrného a reprodukovatelně dobrého výtěžku (65 %) a vysoké čistoty (98 % GC). Z takto získaného produktu **8a** byly připraveny enaminy **9a-b** a následující aza-anelační reakcí byl pak získán požadovaný produkt **10a**. Tato reakce se však

vyznačovala velmi špatnou reprodukovatelností, díky které se výtěžek pohyboval v rozmezí 0-25 %. Žádnou z úspěšných reakcí se totiž nepodařilo úspěšně za stejných podmínek zopakovat. Zajímavou vlastností této reakce pak bylo, že v některých případech poskytla očekávaný methoxyderivát **10a**, kdežto jindy za zcela identických podmínek rovnou hydrolyzovaný produkt **11a-b** (v případě enamínu **9b** -modelový pokus- nebyl nehydrolyzovaný produkt **10b** vůbec izolován). Bylo vyzkoušeno mnoho obměn reakčních podmínek (přítomnost báze, zvýšení nebo snížení teploty a změna koncentrace), ale žádná nevedla ke zlepšení průběhu reakce a výtěžku. Tyto aza-anelační reakce byly prováděny jak reakcí enamínu se směsným anhydridem z akrylové kyseliny a ethylchloroformiátu, tak s akryloylchloridem. Mezi výsledky však nebyl zaznamenán výrazný rozdíl.

Následující hydrolýza získaného aza-anelačního produktu **10a** ředěnou kyselinou chlorovodíkovou (v případech, kdy nebyl přímo produktem reakce) proběhla kvantitativně, nicméně příslušné enaminy se z látek **11a** a **11b** nepodařilo získat ani jednou a to ani při použití kyselé katalýzy. Příčinou by mohla být příliš vysoká sterická náročnost tranzitního stavu při vzniku enamínu. Vzhledem k nedostatku času se tuto reakci nepodařilo dále studovat a tudíž nebylo možné ani připravit zamýšlené dekahydrofenanthrolinové deriváty.

6. LITERATURA

- 1) Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.
- 2) Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3800.
- 3) Scott, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 260.
- 4) (a) Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849. (b) Gates *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 205.
- 5) Davies, S. G. *Chem. Brit.* **1989**, 268.
- 6) Brown, J. M.; Davies, S. G. *Nature* **1989**, 342, 631.
- 7) Davies, S. G.; Brown, J. M.; Pratt, A. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Brit.* **1989**, 259
- 8) Paulsen, H. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1966**, 5, 495.
- 9) (a) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171. (b) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744.
- 10) Elbein, A. D., *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, 56, 497.
- 11) (a) Fuhrmann, U.; Bause, E.; Legler, G.; Ploegh, H. *Nature* 1984, 307, 755. (b) Legler, G.; Jülich, E. *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 61. (c) Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inouye, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M. Ogawa, Y. *J. Antibiotics* **1984**, 37, 1579. (d) Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Shing, T. K. M.; Fleet, G. W. *J. Phytochemistry* **1985**, 24, 1953.
- 12) (a) Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Inouye, S.; Koaze, Y.; Niida, T. *Agric. Biol. Chem.* **1970**, 36, 966. (b) Fellows, L. E. *Chem. Ber.* **1987**, 23, 842.
- 13) Sraub, A.; Effenberger, F.; Fisher, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3926.
- 14) Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Dwek, R. A.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 9229.
- 15) Bourrinet, P.; Quevauviller, A. *Ann. Pharm. Fr.* **1968**, 26, 787; *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 29012g.
- 16) (a) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 17; (b) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 491; (c) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 447; (d) Numata, A.; Ibuka, T. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1987; Vol. 31, Chapter 6.
- 17) (a) Kobayashi, J.; Cheng, J. F.; Ishibashi, M.; Walchi, M. R.; Yamamura, S.; Ohizumi, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1135. (b) Lockhoff, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1611.
- 18) Cook, G. R.; Beholz L. G.; Stille J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 13, 3575.
- 19) (a) Ratle, G.; Monseur, X.; Das, B. C.; Yassi, J.; Khuong-Huu, Q.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2945. (b) Khuong-Huu, Q.; Ratle, G.; Monseur, X.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, 81, 425. (c) Khuong-Huu, Q.; Ratle, G.; Monseur, X.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, 81, 443.
- 20) (a) Hart, D. J.; Kanai K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1225. (b) Hart, D. J.; Hong, W. P.; Hsu, L. Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4665.
- 21) (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 52. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 553. (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 485. (d) Howard, A. S.; Michael, J. P. *The Alkaloids*, **1986**, 28, 183.
- 22) Fairbanks, A. J.; Carpenter, N. C.; Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Cenci de Bello, I.; Winchester, B. G.; Al-Daher, S. S.; Nagahashi, G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3365.
- 23) Paulvannan, K.; Stille J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613.
- 24) Ohmiya, S.; Kubo, H.; Otomasu, H.; Saito, K.; Murakoshi, I. *Heterocycles* **1990**, 30, 537.
- 25) Paulvannan, K.; Schwarz, J. B.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 215.
- 26) Glasby, J. S. In *Encyclopedia of The Alkaloids*; Plenum Press; New York, 1975; Vol. 2, p. 866.

- 27) (a) Fisher, U.; Mohler, H.; Schneider, F.; Widmer, U. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 763. (b) Spurr, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2745.
- 28) (a) Beňovský, P. *Dissertation*, 133-135. (b) Beňovský, P. *Dissertation*, 134-139.
- 29) (a) Devereux, M.; McCann, M.; Leon, V.; Kelly, R.; O Shea, D.; McKee, V. *Polyhedron* **2003**, 22, 3187-3194. (b) Coyle, B.; Kinsella, P.; McCann, M.; Devereux, M.; O'Connor, R.; Clynes, M.; Kavanagh, K. *Toxicology in Vitro* **2004**, 18, 63-70. (c) Xu, Z.; Xiao, S.; Yang, M.; Bu, X. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2002**, 90, 79-84. (d) Lemoine, P.; Viossat, B.; Morgant, G.; Greenaway, T.; Thomas, A.; Dung, N.; Sorenson, R. J. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2002**, 89, 18-28. (e) Molinski, T. F. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1825-1834.
- 30) Barta, N; Stille, J. R. *Studies in Natural Products Chemistry: Stereoselective Synthesis* Elsevier, New York, str. 1
- 31) d'Angelo, J.; Guigant, A.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2667.
- 32) (a) Desmaele, D.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2292. (b) Cave, C.; Desmaele, D.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4361.
- 33) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis* Elsevier Science Ltd, **1996**
- 34) Audia, J. E.; Lawhorn, D. E.; Deeter, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7001.
- 35) Enders, D.; Demir, A. S.; Puff, H.; Franken S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3795.
- 36) (a) Barta, N. S.; Brode, A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6201. (b) Beňovský, P.; Stephenson, G.A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11, 2493-2500. (c) Hua, D. H.; Bharathi, S. N.; Panangadan, J. A. K.; Tsujimoto A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6998. (d) Hua, D. H.; Park, J.; Katsuhira, T.; Bharathi, S. N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2144.
- 37) Barta, N; Stille, J. R. *Studies in Natural Products Chemistry: Stereoselective Synthesis* Elsevier, New York, str. 65-68
- 38) (a) Beholz, L. G.; Beňovský, P.; Ward, D. L.; Barta, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033-1042. (b) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5319-5328. (c) Chen, T.; Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6160-6166.
- 39) Utaka, M.; Koyama, J.; Takeda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4, 984-990.
- 40) Lleira, J. M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5544.
- 41) Hudrlik, P. F.; Takacs, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 20, 3861-3865.
- 42) Moriarty, R. M.; Prakash, O; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 150-153.
- 43) (a) Belcher, R.; Hoyle, W.; West, T. S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2743. (b) Newman, M. S.; Farbman, M. D.; Hipsher, H. *Organic Syntheses*, CV 3, 188.
- 44) (a) Lauktien, G.; Volk, F. J.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3457. (b) Bisel, P.; Lauktien, G.; Weckert, E.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4027.
- 45) (a) Hach, V.; Protiva, M. *Coll. Czech. Chem. Com.* **1958**, 23, 1902. (b) Krapcho, A. P.; Diamanti, J.; Cayen, C.; Bingham, R. *Organic Syntheses*, CV 5, 198. (c) Hanessian, S.; Rozema, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9884.
- 46) (a) A. Streitwieser, Jr.; A. C. Waiss, Jr. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 290-292. (b) Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4043-4044. (c) Ethier, J. C.; Neville, G.A. *Tetrahedron Letters* **1972**, 52, 5297-5300.
- 47) Weiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5308-5314.
- 48) Bales, B. C.; Horner, J. H.; Huang, X.; Newcomb, M.*; Crich, D.; Greenberg, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 16, 3623-3629.
- 49) (a) Asao, N.; Shimada T.; Sudo, T.; Tsukada N.; Yazawa, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 18, 6274-6282. (b) *Organic Synthesis* vol.78, pp 177-188
- 50) (a) Terfort, A.; Brunner, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1467. (b) Buchwald, S. L.; Pliura, D. H.; Knowles, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4916-4922.

- 51) Corey, E. J.; Suggs, W. *Tetrahedron Letters* **1975**, 31, 2647-2650.
- 52) (a) Gallos, J. K. a kol. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8043-8053. (b) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3258-3260.
- 53) Hudlický, M. *Preparativní reakce v organické chemii díl II Halogenace a dehalogenace*, Československá akademie věd, **1955**
- 54) (a) Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Organic Syntheses*, CV 5, 658. (b) Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Organic Syntheses*, CV 5, 660.
- 55) Murray, R. W.; Singh, M. *Organic Syntheses*, CV 9, 288.
- 56) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith P. W. G.; Tatchell, A.R. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, Longman Group, UK, **1989**, str. 572
- 57) Womach, E. B.; Nelton, A. B.; *Organic Syntheses*, CV 3, 392.
- 58) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, Pergamon Press, New York, **1988**.