

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



David Fatka

Příprava derivátů 3-fenylpentanové a
3-fenylpent-2-enové kyseliny

Preparation of 3-phenylpentanoic and
3-phenylpent-2-enoic acid derivatives

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Aleš Machara, Ph.D.

Praha 2014

Prohlášení

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

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 21. srpna 2014.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školiteli Ing. Aleši Macharovi, Ph.D., za všechno, co mě naučil, a obrovskou trpělivost a psychickou odolnost, kterou mé školení jistě vyžadovalo. Dále bych chtěl poděkovat pracovnícím servisních laboratoří ÚOCHB AV ČR za měření HR-MS spekter. Také bych chtěl poděkovat RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D., za zaškolení v práci s NMR spektrometrem. Další poděkování patří kolegům z laboratoře za přátelský přístup, ochotu vždy pomoci či poradit a politicky nekorektní humor, který vždy pomáhal udržet pracovní morálku. V neposlední řadě nemohu z poděkování vynechat svou rodinu a přátele, kteří mě podporovali za všech okolností.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou intermediátů analgetika tapentadolu. Zvolená syntetická strategie vyžaduje přípravu vhodných derivátů 3-fenylpentanové a 3-fenylpent-2-enové kyseliny, jejichž syntéza tvoří těžiště této práce.

V první části práce je řešena příprava 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-onu, který je potřebným meziproduktem při přípravě v názvu uvedených sloučenin. Na tomto ketonu byly následně studovány adice na karbonylovou skupinu.

Druhá část práce se zaměřuje na jednu z těchto adičních reakcí, Reformatského reakci, a zabývá se její optimalizací. Na závěr byly hledány vhodné dehydratace Reformatského aduktů – terciárních alkoholů benzylového typu.

Abstract

This Bachelor's thesis deals with preparation of the intermediates of the analgesic tapentadol. The chosen synthetic strategy requires a preparation of appropriate derivatives of 3-phenylpentanoic and 3-phenylpent-2-enoic acid. Synthesis of those derivatives represents the cornerstone of the thesis.

In the first part, the thesis describes an effort associated with a preparation of 1-[(3-benzyloxy)phenyl]propan-1-one, a necessary intermediate for the preparation of the titled compounds. Then addition reactions were studied on the aforementioned ketone.

The second part of the thesis focuses on one particular addition, a Reformatsky reaction, and deals with further optimization. In addition, the submitted thesis also describes variety of attempts to carry out dehydration of the Reformatsky adducts, namely, benzylic tertiary alcohols.

Obsah

Seznam použitých zkratek.....	7
1. Úvod	9
2. Teoretická část.....	11
2.1 Současný stav problematiky	11
2.2 Retrosyntetická analýza.....	18
3. Cíle práce.....	22
4. Výsledky a diskuse	23
4.1 Příprava 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-onu	23
4.2 Knoevenagelova reakce a Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace.....	24
4.3 Reformatského reakce	25
4.4 Dehydratace produktů Reformatského reakce.....	26
5. Experimentální část	29
5.1 Použité přístroje a chemikálie.....	29
5.2 Pracovní postupy	29
6. Závěr.....	36
7. Literatura	37

Seznam použitých zkratek

Ac	acetyl
All	allyl
API	aktivní farmaceutická substance
aq.	vodný roztok
Bn	benzyl
δ	chemický posun v ppm
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
d	dublet
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyanobenzo-1,4-chinon
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
dt	dublet tripletu
Et	ethyl
eq.	ekvivalent
HR-ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením a elektrosprejovou ionizací vzorku
HX	neurčená halogenovodíková kyselina
LDA	diisopropylamid lithný
m	multiplet
Ms	mesyl, methansulfonyl
NaHMDS	hexamethylsilazid sodný
NMR	nukleární magnetická rezonance
q	kvartet
qt	kvartet tripletu
RaNi	Raneyův nikl
RT	laboratorní teplota (z angl. room temperature)
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
sono	ultrazvuková sonifikace

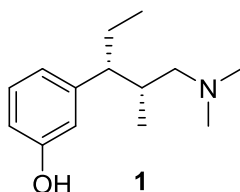
t	triplet
<i>t</i> -Bu	terc-butyl
td	triplet dubletu
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	kyselina trifluoroctová
TFAA	trifluoracetanhydrid
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (z angl. Thin layer chromatography)
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl

1. Úvod

Moderní organickou syntézu je možno chápat jako vědeckou činnost zaměřenou na přípravu látek chemickými reakcemi a také jako systematické úsilí při vývoji takovýchto postupů. Typickým příkladem výše uvedeného je rychle se rozvíjející organokatalýza či snaha provádět reakce s chemikáliemi a rozpouštědly více „šetrnými“ k životnímu prostředí. Obecně platí, že neexistuje žádný „nejlepší“ postup syntézy dané látky, jen nejlepší známý, který lze vždy zlepšit např. zvýšením výtěžků, zlepšením atomové ekonomie postupu, použitím dostupnějších výchozích látek a činidel či snížením technické náročnosti postupu. Byť se může čtenáři jevit, že se často nejedná o zásadní zlepšení v porovnání s před nedávnem publikovanými pracemi, za posledních dvacet let organická syntéza prošla výraznou proměnou. Tyto změny se ve svém důsledku projevují vývojem nových postupů, kterými by bylo možné zamýšlené látky, například farmaceuticky aktivní ingredience, připravit. Výsledkem pak může být ekonomicky výhodnější příprava či výroba chemikálií nebo jen patentové chránění takového přístupu.

Z řady sloučenin, které v posledních letech přišly na trh, se jako velmi zajímavý cíl „inovativní“ organické syntézy jeví analgetikum tapentadol (Schéma 1). Jako analgetikum, tedy látka působící proti bolesti, nachází tapentadol použití zvláště v paliativní (útěšné) medicíně, která se na rozdíl od medicíny kurativní zabývá zvyšováním kvality života nemocných a odstraňováním symptomů (jako je právě bolest), nikoli likvidací příčin choroby.¹ Právě v tlumení bolesti jsou stále standardně využívány opiáty, jako je např. morfin či oxykodon. Tyto látky však, i přes svou účinnost, trpí mnoha nepříznivými vlastnostmi, jako je budování tolerance, vznik závislosti a s tím související zneužívání, vedlejší efekty (např. zmatenost, opiáty indukovaná zácpa) či úzké terapeutické okno.² O alternativu k opiátům, která by měla tyto nepříznivé vlastnosti méně výrazné či úplně potlačené, je tedy značný zájem.

Schéma 1: Struktura tapentadolu



Tapentadol – systematickým názvem 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-

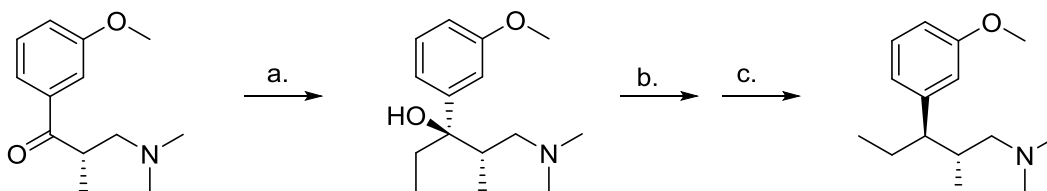
-methylpropyl]fenol, je vyráběn a užíván ve formě hydrochloridu např. pod komerčním názvem Nucynta. Jedná se o neopiátové analgetikum, které svých účinků dosahuje kombinovaně jako agonista μ -opioidních receptorů a jako inhibitor zpětné resorpce noradrenalinu. Předpokládá se, že právě synergickým efektem těchto dvou mechanismů se dosahuje efektu, kdy tapentadol, ačkoliv vykazuje padesátkrát nižší afinitu k μ -opioidním receptorům, je jen dvakrát až třikrát méně účinný v tlumení akutní bolesti s původem v nociceptorech než morfin.³ Působí a používá se proti středně silné až silné akutní bolesti, v případě tablet s postupným uvolňováním proti silné chronické bolesti a neuropatické bolesti, zvláště pak v případě diabetické neuropatie.⁴

2. Teoretická část

2.1 Současný stav problematiky

V současnosti je známo několik způsobů přípravy tapentadolu. Jako jednu z prvních metod přípravy této látky patentovali v roce 2007 autoři Filliers a Broeckx (Janssen Pharmaceutica NV) postup spočívající v trifluoroacetylaci (2*S*,3*R*)-1-(dimethylamino)-3-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-3-pentanolu připraveného Grignardovou reakcí a následné stereospecifické hydrogenolýze vzniklého esteru (Schéma 2).⁵ Vstupní keton byl připraven Mannichovou reakcí 1-(3-methoxyfenyl)propan-1-onu s dimethylaminem a formaldehydem a následným štěpením racemátu kyselinou dibenzoylvinnou v ethanolu.

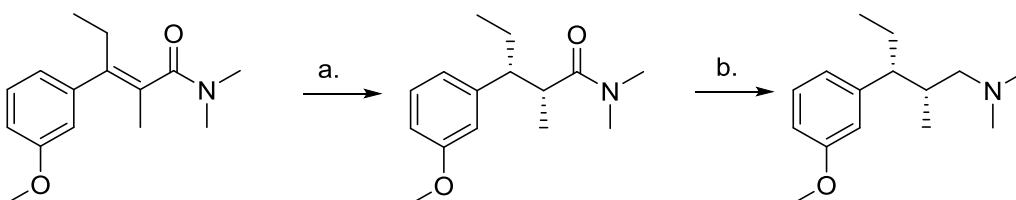
Schéma 2:



a. EtMgBr, THF; **b.** (CF₃CO)₂O; **c.** H₂, Pd/C, 2-methylTHF

Tři různé postupy a jejich obecná rozšíření, využívající různé reduktivní postupy, patentovali v roce 2011 Buschmann a Holenz.⁶ Klíčovým krokem prvního postupu byla stereospecifická hydrogenace dimethylamidu substituované kyseliny skořicové, (Schéma 3).

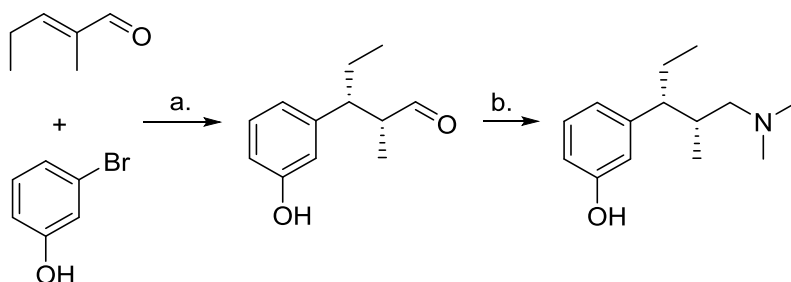
Schéma 3:



a. H₂, Pd/C, RT; **b.** LiAlH₄, THF

Klíčovým krokem druhého, racemického postupu byla měďnými ionty katalyzovaná 1,4-adice odpovídajícího chráněného arylmagnesiumbromidu na (2*E*)-2-methylpent-2-enal následovaná reduktivní aminací získaného aldehydu. Tento postup je ilustrován ve schématu 4.

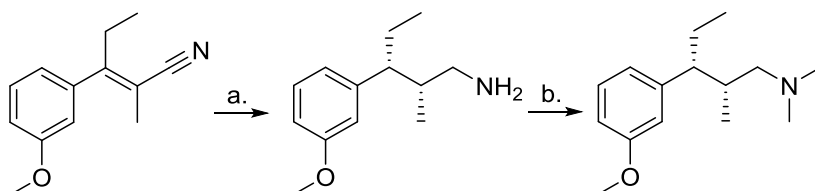
Schéma 4:



a. Mg, CuBr, THF; **b.** NH(CH₃)₂, Na[BH₃(CN)]

Těžištěm třetího z těchto postupů byla stereospecifická hydrogenace konjugovaného nitrilu, kdy docházelo zároveň k redukci nitrilu i dvojně vazby na Raneyově niklu, (Schéma 5).

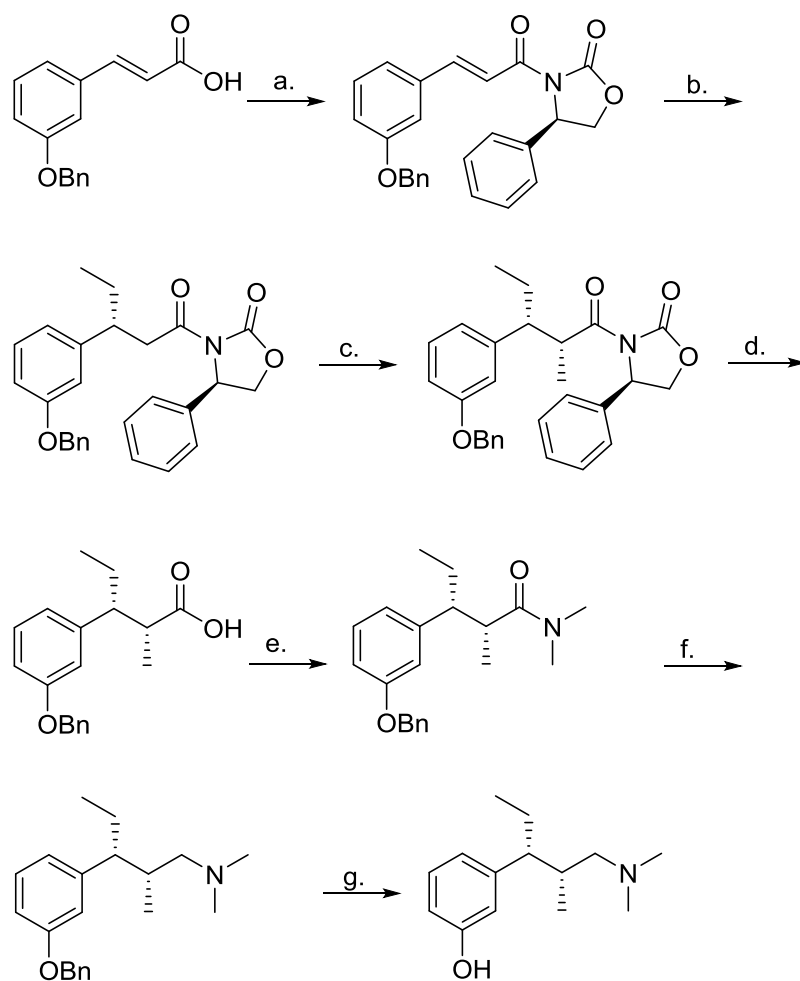
Schéma 5:



a. H₂, RaNi; **b.** HCHO, redukce

V roce 2012 byla publikována enantioselektivní syntéza využívající zavedení pomocné chirální skupiny, Evansova amidu (chirálního 2-oxazolidinonu) na substituovanou kyselinu skořicovou.⁷ V klíčových krocích postupu tato skupina řídila jak Michaelovskou adici ethylmagnesiumbromidu katalyzovanou měďnou solí a diethylether(trifluor)boritým komplexem, tak i následnou methylaci v α -poloze amidu (Schéma 4). Po hydrolytickém odstranění pomocné chirální skupiny byla karboxylová skupina převedena na *N,N*-dimethylamid, který byl následně zredukován komplexním hydridem (Schéma 6).

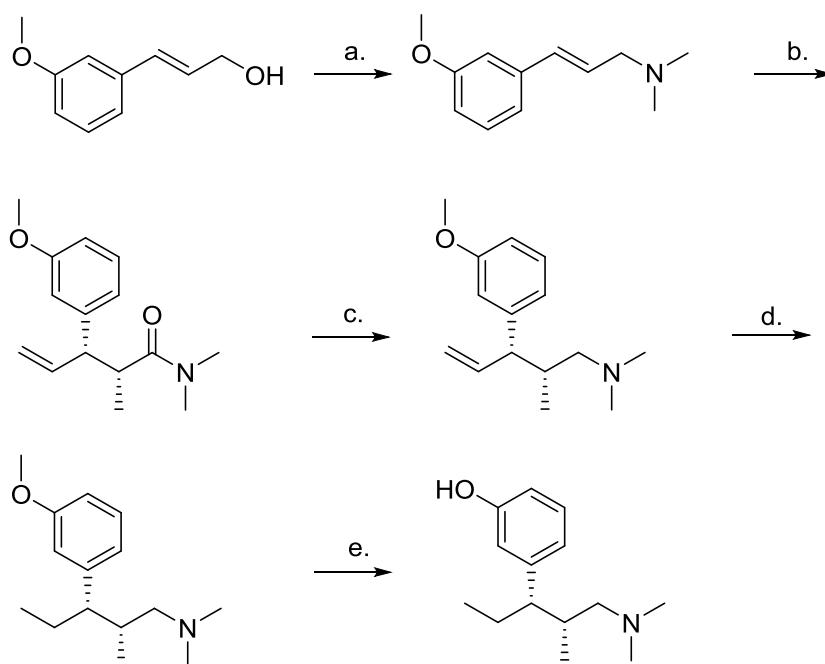
Schéma 6:



a. 1. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 2. (R) -4-fenyl-2-oxazolidinon, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; **b.** $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, EtMgBr , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, THF , -40 to $-20\text{ }^\circ\text{C}$; **c.** NaHMDS , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; MeI , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, THF ; **d.** H_2O_2 , LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, RT , 4 h; **e.** $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, Et_3N , $(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; **f.** LiAlH_4 , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; **g.** 5% Pd/C , H_2 , CH_3OH , RT , 8 h, konc. HCl

V roce 2013 byla publikována další racemická syntéza, jejímž klíčovým krokem je velmi elegantní aza-Belluš-Claisenův přesmyk. $(2E)$ -3-(3-Methoxyfenyl)- N,N -dimethylprop-2-en-1-amin nejprve reaguje s propionylchloridem za katalýzy titaničitou solí v přítomnosti Hünigovy báze a poté následuje [3,3]-sigmatropní přesmyk.⁸ Níže je shrnut tento postup, pro nějž nejsou známy optimální podmínky (Schéma 7). Hlavní slabinou popsané syntetické cesty je nutnost přípravy termodynamicky nevýhodného Z -enolátu s pokud možno co nejvyšší diastereoselektivitou.

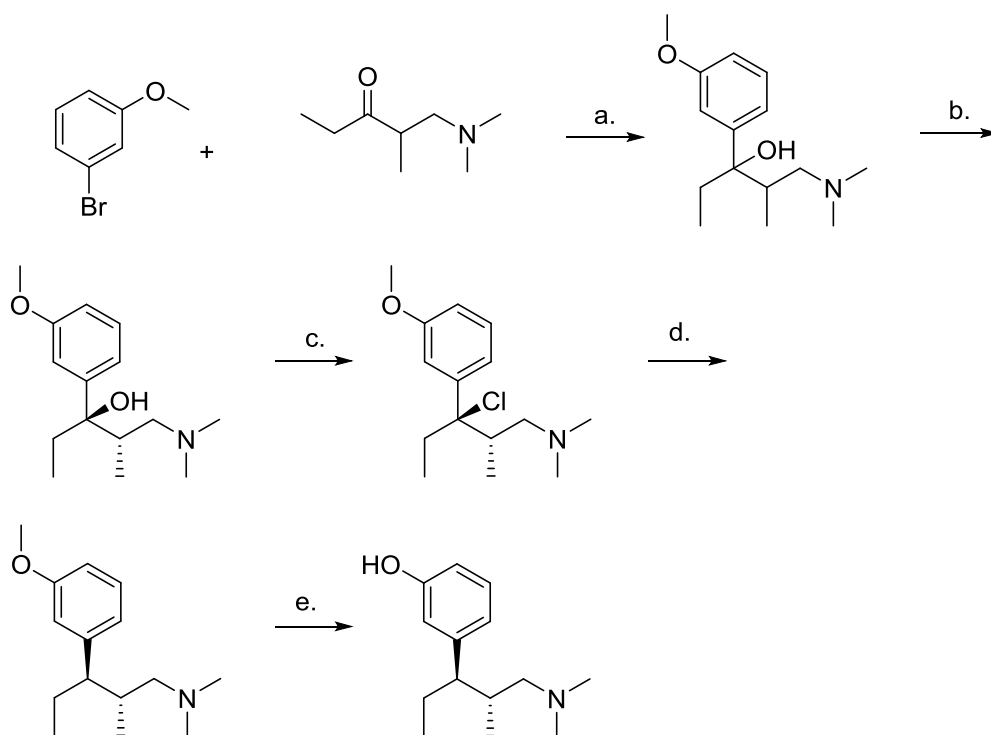
Schéma 7:



a. 1. PBr_3 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (33% aq.), THF, RT; **b.** $\text{TiCl}_4 \cdot 2\text{ THF}$ (kat.), DIPEA, EtCOCl , CH_2Cl_2 , RT; **c.** LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **d.** 10% Pd/C, H_2 , EtOH, RT; **e.** HBr (48% aq.), $105\text{ }^\circ\text{C}$, NaHCO_3

V dubnu 2013 byl publikován patent podaný již v prosinci 2010, ve kterém byla popsána příprava spočívající v adici 3-methoxyfenylmagnesiumbromidu na 1-(dimethylamino)-2-methylpentan-3-on s následnou chirální separací produktu.⁹ Volný hydroxyl byl následně odstraněn převedením na chlorid a jeho redukcí NaBH_4 v přítomnosti ZnCl_2 , (Schéma 8).

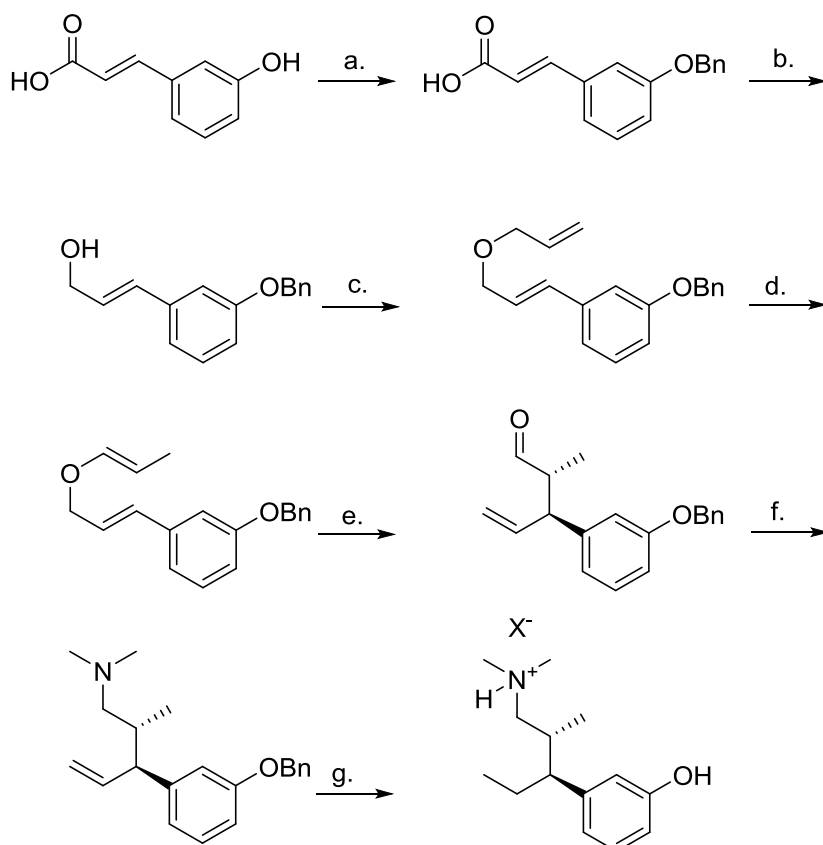
Schéma 8:



a. Mg, THF; **b.** Chirální separace; **c.** SOCl_2 ; **d.** ZnCl_2 , NaBH_4 ; **e.** HBr

V roce 2013 byl publikován patent podaný v prosinci 2012, který popisuje přípravu tapentadolu, jejímž klíčovým krokem je stereoselektivní Claisenův přesmyk katalyzovaný 4-(dimethylamino)-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyridin-2-karboxamidem.¹⁰ Tomuto kroku předchází allylace volné primární hydroxylové skupiny a zajímavý přesmyk dvojné vazby na organokovovém katalyzátoru. S následující reaktivní aminací se jedná o zajímavou ukázkou strategického myšlení při plánování syntézy. Tento postup je ilustrován níže (Schéma 9).

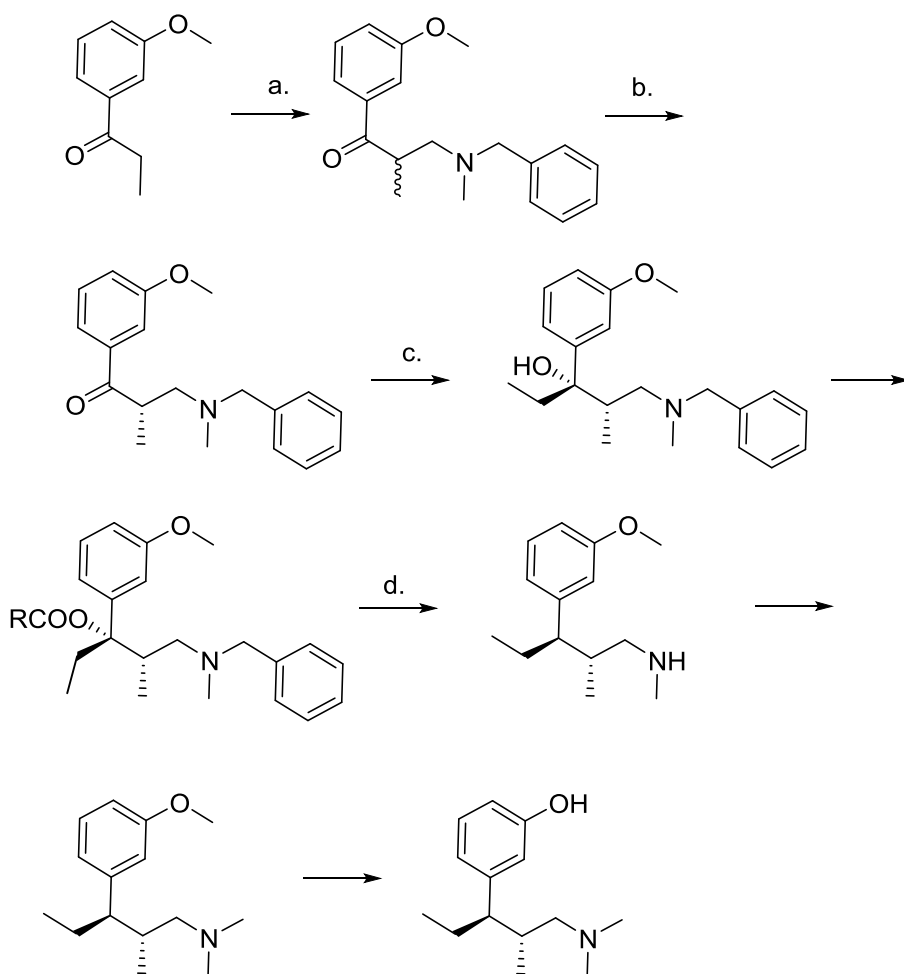
Schéma 9:



a. BnBr; **b.** redukce; **c.** AlIBr; **d.** organokovový katalyzátor; **e.** 4-(dimethylamino)-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyridin-2-karboxamid kat.; **f.** reduktivní aminace; **g.** 1. HX, 2. hydrogenace

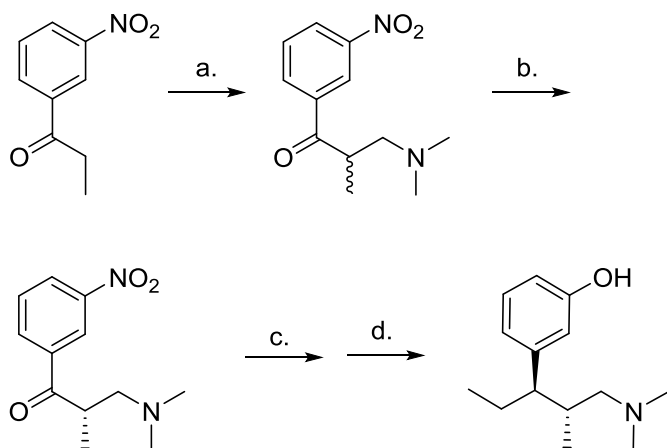
Motta et al. patentoval dva postupy začínající Mannichovou reakcí. V jednom případě je vzniklá aminoskupina substituována methylem a benzylem, který řídí adici ethylmagnesiumbromidu prováděnou po kvantitativním štěpení racemátu, při kterém se využívá rovnovážná tvorba enolu (Schéma 10).¹¹ Ve druhém případě obsahuje vzniklý substrát dimethylaminoskupinu a po chirální resoluci je využito buď Wittigovy reakce, nebo adice organokovových činidel na karbonylovou skupinu (Schéma 11).¹²

Schéma 10:



a. Mannichova kondenzace; **b.** dynamické kinetické rozlišení (enol); **c.** EtMgX;
d. 1. redukce, 2. hydrolýza

Schéma 11:

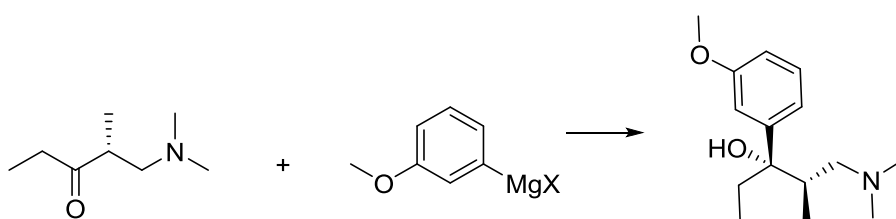


a. Mannichova reakce; **b.** 1. kyselina (2*R*,3*R*)-*O*,*O'*-dibenzoylvinná, 2. NaOH; **c.** Wittigova

reakce nebo adice organokovového činidla na karbonyl; **d.** 1. redukce, 2. tvorba diazoniové soli, 3. hydrolýza

V patentu podaném v lednu 2011 a publikovaném v listopadu 2013 prezentuje Mohan Rao et al. stereospecifickou syntézu spočívající v adici (3-methoxyfenyl)magnesiumhalogenidu na (2*R*)-1-(dimethylamino)-2-methylpentan-3-on (Schéma 12).¹³

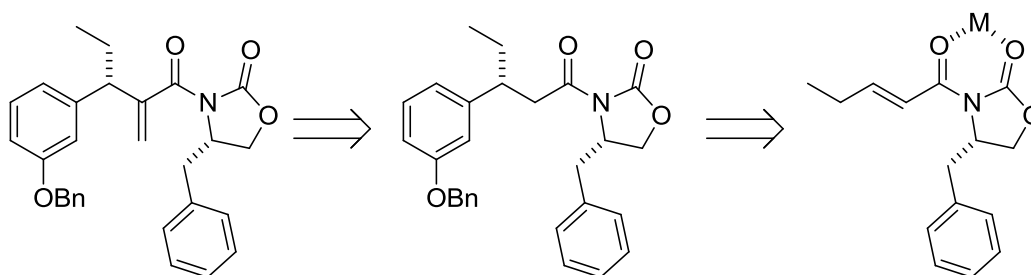
Schéma 12:



2.2 Retrosyntetická analýza

Dolňkovým přístupem k přípravě tapentadolu dle Zhanga⁷ je enantioselektivní Michaelova adice arylkuprátu na Evansův amid odvozený od pentenové kyseliny (Schéma 13). V tomto případě musí mít substrát chirální pomocnou skupinu s opačným stereodeskriptorem. Zároveň zde vyvstává otázka, jak provést metylaci v α -poloze, aniž by byl připraven nesprávný diastereomer. Předpokládali jsme, že tento druhý krok bude možné provést nepříliš obvyklým sledem Mannichovy reakce a standardní hydrogenace. Právě kvůli klíčové hydrogenaci jsme zvolili oxazolidinon substituovaný benzylem. Výhodnost této chirální pomocné skupiny při různých hydrogenacích byla dokumentována již dříve.^{14, 15}

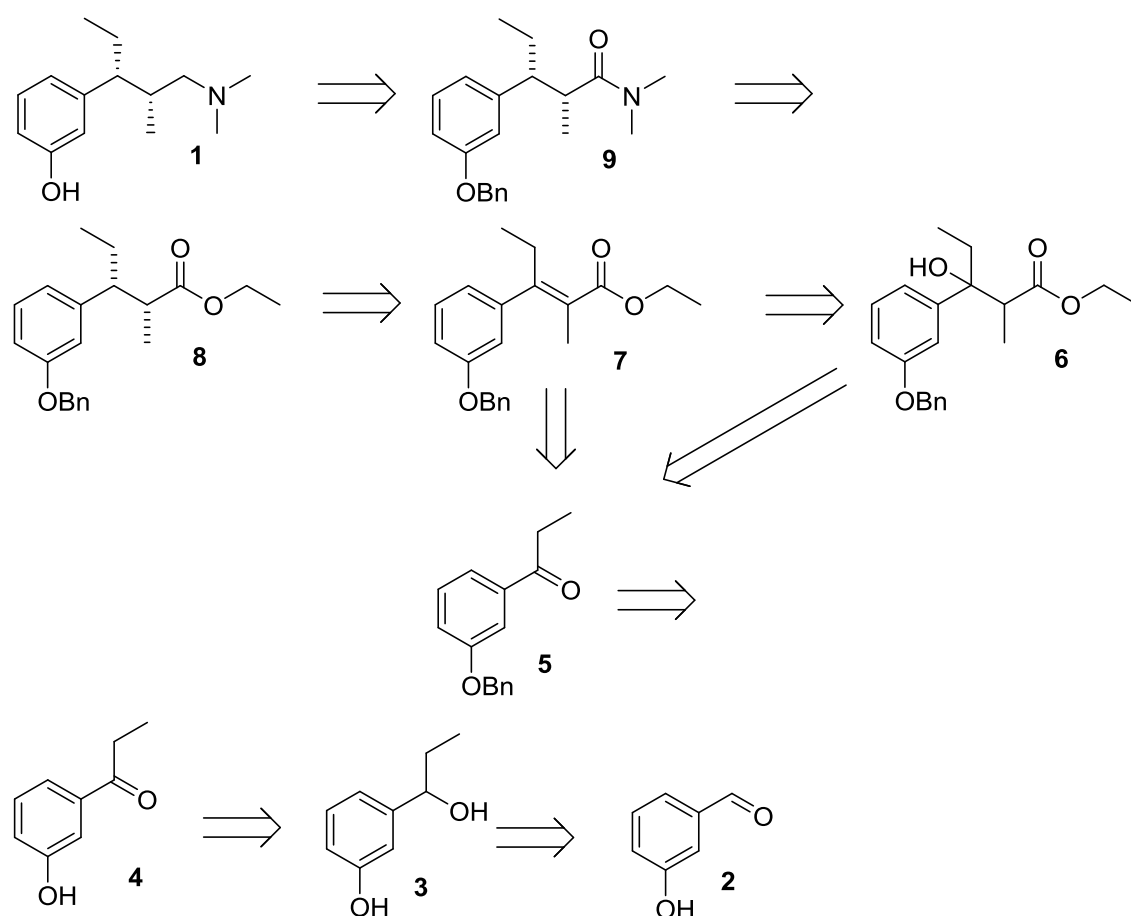
Schéma 13: Retrosyntetická analýza postupu využívajícího Michaelovu adici



Při práci na zde předložené bakalářské práci jsem úspěšně připravil patřičný Evansův amid, ale následná enantioselektivní Michaelova adice neposkytla požadovaný produkt, jen vedlejší produkty dimerizace benzy(3-bromfenyl)etheru; viz Experimentální část. Rozhodli jsme se tedy vypracovat odlišný přístup k tapentadolu založený na pravděpodobně komerčně nejúspěšnějším přístupu výroby API – na enantioselektivní hydrogenaci.

Klíčovým krokem alternativní syntézy je hydrogenace akrylátu či akrylamidu (Schéma 14). Uvedený akrylát by mělo být možné připravit některou ze známých příprav α,β -konjugovaných karbonylů, resp. cinnamátů. Výběr padl na Knoevenagelovu reakci, Horner-Wadsworth-Emmonsovu olefinaci a na Reformatského reakci pro jejich robustnost a relativně nízké náklady vstupních činidel. Substrátem uvedených reakcí je odpovídající arylethylketon, jehož příprava vychází z komerčně dostupného *m*-hydroxybenzaldehydu. V retrosyntetickém návrhu byla použita benzylová chránicí skupina fenolu – předpokládali jsme, že k jejímu odchránění dojde v průběhu (či po „přitvrzení“ podmínek) hydrogenace.

Schéma 14: Retrosyntetická analýza postupu zaměřeného na stereoselektivní hydrogenaci

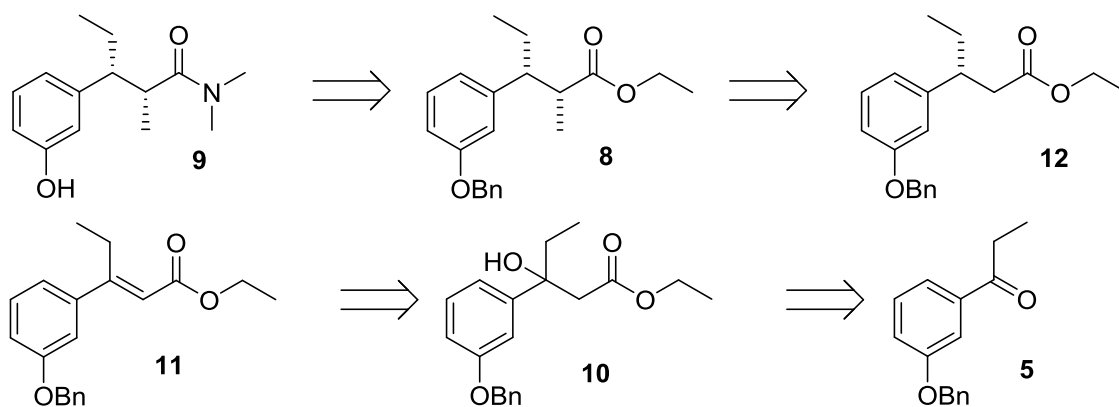


Úspěch uvedené strategie bude záležet nejen na uspokojivém celkovém výtěžku, ale především na dostatečném diastereoselektivním přebytku požadovaného isomeru. Je zjevné, že konfigurace na dvojně vazbě akrylátu **7** bude zásadně ovlivňovat diastereoselektivitu celé syntézy. Jinými slovy – je třeba připravit *E*-isomer pokud možno prostý *Z*-isomeru. Případně vyvinout metodu jejich isomerace.

Reformatskému reakce poskytuje terciární alkohol jako následek adice zinečnatého enolátu na keton. Předpokládali jsme, že adukt **6** by měl snadno podléhat eliminaci za vzniku konjugovaného systému a rovněž jsme doufali, že eliminace bude možné studovat s ohledem na poměr vznikajících konfiguračních isomerů akrylátu **7**.

Alternativně k naznačené strategii je možné navrhnout způsob přípravy API, ve kterém je provedena α -methylace látky **12** v samostatném kroku. Nevýhoda takového přístupu (s nutným krokem methylace) je v porovnání s výše uvedeným kompenzována snazší přípravou akrylátu – např. je možno použít Knoevenagelovu reakci (Schéma 15).

Schéma 15: Retrosyntetická analýza postupu, ve kterém je methylace samostatným krokem



3. Cíle práce

- Připravit 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on
- Provést Knoevenagelovu reakci
- Provést Horner-Wadsworth-Emmonsovu reakci s fosfonátovým derivátem kyseliny octové a propionové
- Provést Reformatského reakci s ethyl-2-bromacetátem a s ethyl-2-brompropionátem
- Prostudovat eliminační reakce vzniklých alkoholů

4. Výsledky a diskuse

4.1 Příprava 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-onu

Nejprve bylo potřeba připravit keton **5**, který byl posléze použit pro studium adičních reakcí. Dosažení tohoto prvního cíle bylo podmínkou pro uskutečňování experimentů vedoucích k plnění ostatních cílů.

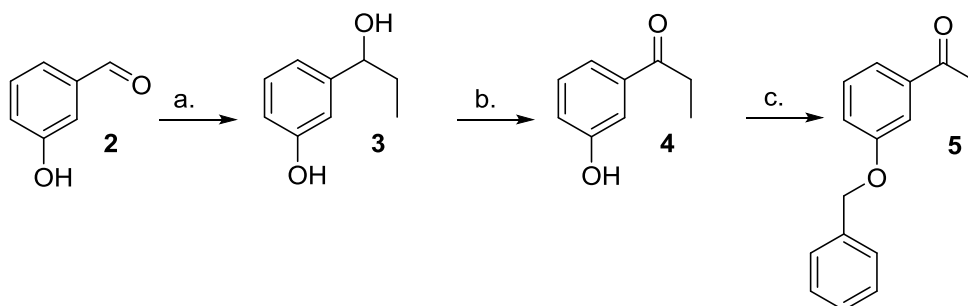
Prvním krokem naplánované syntézy byla Grignardova adice ethylmagnesiumbromidu na 3-hydroxybenzaldehyd, kdy byl využit nadbytek Grignardova činidla, které svou bazicitou nejprve deprotonovalo fenolický hydroxyl, takže nebylo třeba jej chránit.¹⁶ Jako rozpouštědlo byl použit jak diethylether, tak i THF. Druhé jmenované rozpouštědlo se jevílo jako lepší volba i přes náročnější zpracování reakční směsi kvůli jeho snazší mísitelnosti s vodou, neboť v něm byla reakční směs rozpustnější – při provádění reakce v Et₂O jejímu průběhu bránily meziprodukty reakce, vytvářející na hladině obtížně rozpustnou tuhou pěnu. Tato reakce poskytla vysoký výtěžek (93 %) alkoholu **3**.

Získaný 3-(1-hydroxypropyl)fenol byl oxidován na keton **4** pomocí 2,3-dichlor-5,6-dikyanobenzo-1,4-chinonu (DDQ) podle téhož patentu¹⁶ v 1,4-dioxanu s výtěžkem 89 %.

Fenolická skupina tohoto ketonu byla následně převedena na benzylether metodou klasické Williamsonovy syntézy etherů v DMF.¹⁷ Deprotonace fenolické skupiny byla prováděna nadbytkem uhličitanu draselného a jako alkylační činidlo byl použit benzylobromid. Výtěžek reakce činil 93 %.

Celý postup je přiblížen ve Schématu 16. Celkový výtěžek ketonu **5** z 3-hydroxybenzaldehydu činil 77 %. Po výše uvedené úspěšné přípravě ketonu **5** bylo možno přikročit ke studiu adičních reakcí.

Schéma 16: Příprava ketonu **5**

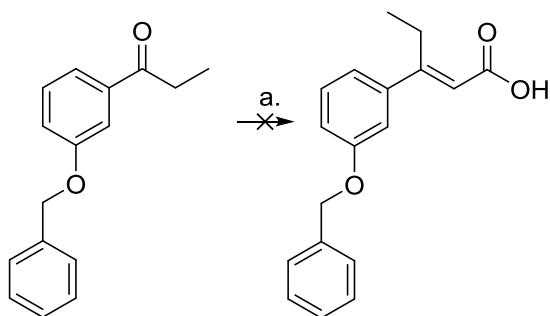


a. EtMgBr, THF; **b.** DDQ, 1,4-dioxan; **c.** BnBr, K₂CO₃, DMF

4.2 Knoevenagelova reakce a Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace

Knoevenagelova reakce s kyselinou malonovou ve směsi pyridin/piperidin byla provedena podle známého postupu za podmínek pro tuto reakci typických (Schéma 17).¹⁸ Jejím výsledkem byla opakovaně nulová konverze výchozího ketonu a tato syntetická cesta byla nakonec opuštěna.

Schéma 17: Knoevenagelova reakce

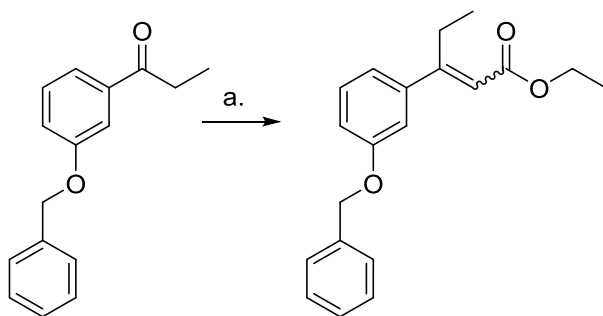


a. Kyselina malonová, piperidin; pyridin

Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace ketonu **5** s ethyl-(diethoxyfosforyl)acetátem (Schéma 18) byla provedena podle Denga¹⁹ v suchém THF s deprotonací fosfonátu hydridem sodným. Reakce poskytovala oba isomery *E* a *Z* odpovídajícího ethyl-esteru substituované skořicové kyseliny **11** ve výtěžcích 12, respektive 27 % a byla velmi citlivá vzhledem ke kvalitě suchého tetrahydrofuranu.

Provedení téže reakce s ethyl-2-(diethoxyfosforyl)propionátem nevedlo k odpovídajícímu alkenu. Z reakční směsi byl vždy izolován pouze výchozí keton **5**. Tato reakce byla provedena rovněž podle Shimanova patentu,²⁰ kdy byl k deprotonaci použit *tert*-butoxid draselný. Výsledek tohoto provedení však byl stejný, tj. nulový výtěžek. Možným důvodem je sterická zábrana při přípravě tetrasubstituovaného alkenu.²¹

Schéma 18: Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace



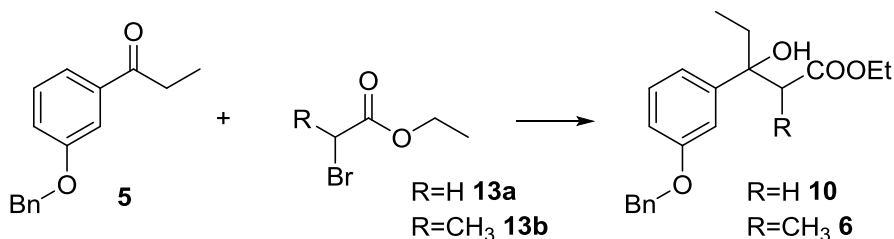
a. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$, NaH; THF

4.3 Reformatského reakce

Reformatského reakce ketonu **5** s ethyl- α -bromacetátem (**13a**) a s ethyl- α -brompropionátem (**13b**) byla provedena za osmi odlišných podmínek s důrazem na různé způsoby aktivace zinku. V případě reakce bromacetátu hrál tento způsob aktivace jen malou roli, v reakcích brompropionátu byl však velmi podstatný. Klíčovým postupem byl modifikovaný postup podle Rosse, kdy bylo použito vysokointenzitního ultrazvukového reaktoru nahrazeno běžnou laboratorní ultrazvukovou lázní a odpovídajícím prodloužením reakční doby.²² Výrazných rozdílů mezi substráty dosahovala obecně méně účinná metoda aktivace zinku chloridem měďným²³ v modifikaci analogické s Rossovým postupem.²²

V případě reakce s ethyl- α -brompropionátem (**13b**) byl vyzkoušen i Rathkeho postup, kdy namísto aktivace zinku byl jako solvent použit trimethylborát.²⁴ Další využitou variantou aktivace zinku je využití Cavovy metody,²⁵ spočívající v jeho míchání v nasyceném roztoku chloridu amonného a následné filtraci. Poslední studovanou možností aktivace zinku bylo použití chlortrimethylsilanu jako aktivačního činidla.²⁶ Zkoumané reakce jsou shrnuty v tabulce **4.1**. Nejlepších výsledků dosahovala reakce, kdy byl použit velký nadbytek (5 eq.) zinku, jenž byl aktivován Cavovou metodou.

Schéma 19: Reformatského reakce



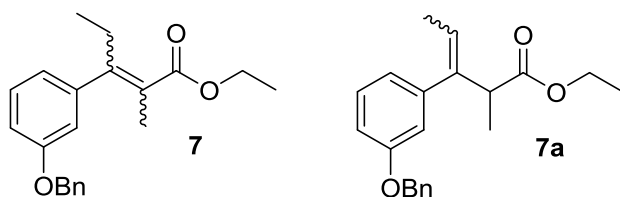
Tabulka 4.1: Výsledky provedení Reformatského reakce za různých podmínek

Ester	Zn	Aktivace	Teplota	Reakční doba	Výtěžek
13a , 1,52 eq.	1,97 eq.	I ₂ , sono	44 °C	75 min	67 %
13a , 1,36 eq.	9,08 eq.	CuCl 0,28 eq., sono	44 °C	60 min	61 %
13b , 1,53eq.	5,08eq.	Cava, sono	44 °C	1 den	58 %
13b , 1,32 eq.	6,79 eq.	CuCl 0,10eq., sono	44 °C	3 h	4 %
13b , 1,55 eq.	2,10 eq.	I ₂ , sono	44 °C	1 den	40 %
13b , 1,29 eq.	1,90 eq.	B(OCH ₃) ₃	RT	3 dny	—
13b , 1,34 eq.	1,75 eq.	B(OCH ₃) ₃	60 °C	2 dny	—
13b , 1,34 eq.	1,41 eq.	1,2-dibromethan 5,9 % eq., TMSCl 5 % eq.	RT	2 dny	—

4.4 Dehydratace produktů Reformatského reakce

Dehydratace hydroxyesterů **10** a **6** se ukázala být náročným krokem. Postupně bylo vyzkoušeno čtrnáct odlišných podmínek eliminace. Jako první se nabízela klasická kyselá dehydratace, kdy bylo kromě typických kyselých činidel (jako kyselina *p*-toluensulfonová či trifluoroctová) využito i zahřívání s vodným roztokem kyseliny šřavelové,²⁷ které bylo vyvinuto pro dehydrataci analogických produktů Reformatského reakce s deriváty thiofenu. Další možností eliminace bylo převedení hydroxylové skupiny na ester silné kyseliny (mesylát, trifluoracetát či triflát), jejíž anion následně tvoří velmi dobrou odstupující skupinu při působení nenukleofilní báze. Dalšími testovanými metodami byla reakce s jódem v benzenu²⁸ a využití dehydratačního Burgessova činidla. Lze shrnout, že dehydratace většinou neměly oproti očekávání dobré výtěžky či reakce neprobíhaly vůbec. Výjimku tvořily zvláště dehydratace látky **6** Burgessovým činidlem (methyl-*N*-(triethylammoniumsulfonyl)karbamát), kdy však jako jediný produkt vznikal namísto požadovaného termodynamického produktu **7** kinetický produkt **7a** (Schéma 20).

Schéma 20 – Produkty dehydratačních reakcí



Výsledky všech použitých podmínek pro eliminaci jsou shrnuty v tabulkách 4.2 a 4.3.

Tabulka 4.2: Výsledky dehydratačních reakcí esteru **10**.

Ester	Dehydratační činidlo	Solvent	Teplota	Reakční doba	Výtěžek
10	Burgess 1,1 eq.	Dichlormethan	RT	3 dny	5 %
10	HCl	Dichlormethan, 1,4-dioxan	RT	3 dny	—
10	TsOH 0,96 eq.	Toluen	120 °C	3 dny	4 %
10	TFA	Dichlormethan	RT	5 dní	7 %
10	TFAA 2 eq.	Dichlormethan	RT	3 dny	10 %*
10	MsCl 2 eq., Et ₃ N 3 eq.	Dichlormethan	RT	3 dny	12 %

* Jako hlavní produkt docházelo k substituci hydroxylového vodíku skupinou CF₃CO (42 %), jehož následná eliminace 2 eq. DBU v toluenu poskytla **11** ve výtěžku 11 % a jeho isomer styrenového typu ve výtěžku 38 %. Celkový výtěžek **11** po obou krocích je tedy 15 %.

Tabulka 4.3: Výsledky dehydratačních reakcí esteru **6**.

6	Burgess 2,2 eq.	THF	RT	3 dny	46 % 7a
6	Burgess 1,5 eq.	Toluen	RT	2 dny	80 % 7a
6	(COOH) ₂ 6% aq.	80 % voda, 20 % 1,4-dioxan	110 °C	8 h	—
6	TsOH, Amberlite	Toluen	100 °C	1 den	—
6	TsOH 4Å mol. síta	Toluen	120 °C	3 dny	—
6	Tf ₂ O 1,1 eq., 2,6-lutidin 3 eq.	Dichlormethan	RT	1 den	—
6	TFAA 1,2 eq., DIPEA 2 eq., DMAP kat.	Dichlormethan	RT	2 h	—*
6	I ₂ 13 % eq.	Benzen	90 °C	5 dní	—

* Docházelo k substituci hydroxylového vodíku skupinou CF₃CO (32 %), jeho eliminace 3 eq. DBU v toluenu poskytla dva isomery **7** v celkovém výtěžku po obou krocích 5 % pro každý z isomerů.

Mimo výše uvedené byly provedeny pokusy o isomeraci kinetického produktu dehydratací **7a** na termodynamický produkt **7** použitím tří různých podmínek nalezených v literatuře. Zaprvé šlo o refluxování v THF v přítomnosti ekvimolárního množství *t*-BuOK, za druhé míchání za laboratorní teploty ve směsi benzen:THF/1:1 v přítomnosti tří ekvivalentů LDA a za třetí působení velkého nadbytku neutrální aluminu na etherický roztok **7a** po dobu pěti dnů.²⁹ Žádný z těchto postupů nebyl úspěšný, vždy byl pouze regenerován vstupní alken **7a**.

5. Experimentální část

5.1 Použité přístroje a chemikálie

Všechna rozpouštědla kromě THF byla použita tak, jak byla získána z komerčních zdrojů. THF byl destilován pod ochrannou atmosférou argonu za směsi sodík-benzofenon. Ostatní sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů a použity tak, jak byly získány. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz), jako rozpouštědlo byl používán chloroform-*d* (EURISO-TOP). HR-ESI-MS spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Průběhy reakcí i sloupcových chromatografií byly sledovány pomocí TLC. Na sloupcovou chromatografii byl používán silikagel 60 (0,063-0,100 mm; Merck). K TLC byly použity hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F₂₅₄ (Merck).

5.2 Pracovní postupy

1-brom-3-(fenylmethoxy)benzen

Do baňky byl předložen uhličitan draselný (5,04 g; 36,5 mmol), *m*-bromfenol (2,96 g; 17,1 mmol) a pod ochrannou atmosférou argonu byl přidán DMF (25 mL). Následně byl do vzniklé suspenze přikapán benzylbromid (2,8 mL; 24,4 mmol) a reakce byla ponechána míchat po dobu jednoho dne. Poté byla reakční směs rozložena vodou (100 mL) a produkt byl extrahován EtOAc (2x20 mL). Spojené organická fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny na RVO. Sloupcová chromatografie (silikagel, mobilní fáze hexan:EtOAc/6:1) odparku poskytla 1,89 g (42 %) bílé krystalické látky s **dráždivými účinky**.

Spektrální data: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 – 7,05 (m, 9H), 5,15 (s, 2H), 2,99 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J=7,3$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200,5, 159,0, 138,3, 136,6, 129,6, 128,6, 128,1, 127,6, 127,0, 120,9, 120,0, 113,5, 70,2, 31,9, 8,3.

(4*S*)-4-benzyl-3-[(2*E*)-pent-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Do vyžíhané baňky byl v ledové lázni pod ochrannou atmosférou argonu předložen suchý THF (13 mL), kyselina (2*E*)-pent-2-enová (500 mg; 4,98 mmol),

triethylamin(541 mg; 5,35 mmol) a následně byl přikapán 2,2-dimethylpropanoylchlorid (635 mg; 5,27 mmol). V druhé baňce bylo k roztoku *S*-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinonu (882 mg; 4,98 mmol) v suchém THF (13 mL) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikapáno butyllithium (8 mL; 1,6M roztok v hexanu; 12,8 mmol). Po 30 min míchání při uvedené teplotě byl obsah druhé baňky převeden do první baňky kanylou. Po dalších 30 min míchání byla odstraněna chladicí lázeň a reakční směs byla ponechána míchat 12 h. Reakční směs byla rozložena roztokem NH_4Cl (30 mL), extrahována EtOAc (2x20 mL), spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým MgSO_4 . Po odstranění těkavých organických podílů byl destilační zbytek čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/6:1) a bylo získáno 1,15 g (89 %) bílé krystalické látky. HR-ESI-MS vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$ 260,1287, nalezeno 260,1285.

Spektrální data: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49 – 7,13 (m, 6H), 4,73 (ddd, $J = 12,8, 6,9, 3,2$ Hz, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 2H), 3,34 (dd, $J = 13,3, 2,8$ Hz, 1H), 2,91 – 2,70 (m, 1H), 2,44 – 2,14 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,16 – 0,79 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,2, 153,5, 153,2, 135,4, 129,5, 128,9, 127,3, 119,6, 66,1, 57,4, 55,3, 37,9, 27,1, 26,4, 25,9, 12,3.

Konjugovaná adice na (4*S*)-4-benzyl-3-[(2*E*)-pent-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Pro provedení této reakce bylo využito Schlenkovy techniky pod ochrannou atmosférou argonu. Do vyžíhané baňky byl předložen hořčík (72 mg; 2,94 mmol) a jód (9,8 mg; 0,04 mmol). Tato baňka byla mírně zahřáta a po zchladnutí byl přidán suchý THF (0,5 mL), roztok 1-brom-3-(fenylmethoxy)benzenu (605 mg; 2,32 mmol) v suchém THF (3 mL) a reakční směs byla míchána pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Po uplynutí této doby byla reakční směs vychlazena na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po dosažení této teploty byl přidán $\text{CuBr}\cdot(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (246 mg; 1,20 mmol) a o 25 min později i $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (176 mg; 1,24 mmol). Reakční směs byla míchána dalších 25 min, načež byl v průběhu jedné hodiny přikapán roztok (4*S*)-4-benzyl-3-[(2*E*)-pent-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-onu (201 mg; 0,78 mmol) v suchém THF (3 mL). Reakční směs byla při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ míchána po dobu 16 h, poté byla rozložena 10% roztokem NH_4Cl a extrahována EtOAc (3x10 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou a vysušeny bezvodým MgSO_4 . Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/6:1) poskytla 184 mg produktu, který byl identifikován jako produkt homo-couplingu 1-brom-3-(fenylmethoxy)benzenu.

Spektrální data: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,05 (m, 14H), 6,82 (dd, $J = 4,6, 3,2$ Hz, 6H), 4,89 (s, 4H).

3-(1-hydroxypropyl)fenol

Do suché tříhrdlé baňky byly předloženy hořčičkové špony kvality pro Grignardovu reakci (5,53 g; 227 mmol), jód (49 mg) a aparatura byla naplněna atmosférou argonu. Baňka byla zahřívána horkovzdušnou pistolí a po jejím zchladnutí na laboratorní teplotu bylo přikapávacíčkou přidáno malé množství suchého THF a následně byl přikapán roztok bromethanu (15 mL; 201 mmol) v THF (celkem 40 mL). Po ukončení přidavku roztoku bromethanu byl v průběhu jedné hodiny přikapán roztok *m*-hydroxybenzaldehydu (7,67 g; 62,8 mmol) v THF. Reakce byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě jeden den. Poté byla reakční směs nalita na led a vzniklá suspenze byla rozložena 5% vodným roztokem HCl. Produkt byl extrahován EtOAc (7x15 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou a vysušeny bezvodým MgSO₄. Sloupcová chromatografie odparku (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/1:1) poskytla 8,93 g (93 %) bílé krystalické látky; na vzduchu pomalu žloutnoucí až hnědnoucí.

Spektrální data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,05 (m, 2H), 6,97 – 6,73 (m, 2H), 6,71 – 6,58 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,90 – 1,58 (m, 3H), 0,88 – 0,80 (m, 3H).

1-(3-hydroxyfenyl)-propan-1-on

Do baňky byl předložen 3-(1-hydroxypropyl)fenol (5,08 g; 33,4 mmol), DDQ (8,05 g; 35,5 mmol) a suchý 1,4-dioxan (130 mL). Vzniklá směs byla míchána dva dny, načež byla zfiltrována a odpařena do sucha. Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/2:1) odparku poskytla 4,45 g (89 %) světle žluté krystalické látky.

1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on

K suspensi 1-(3-hydroxyfenyl)propan-1-onu (1,98 g; 13,2 mmol) a uhličitanu draselného (5,99 g; 43,3 mmol) v DMF (35 mL) byl pod ochrannou atmosférou argonu přikapán benzylbromid (1,5 mL; 12,6 mmol) a směs byla míchána po dobu jednoho dne. Poté byla reakční směs rozložena nejprve vodou, poté 5% vodnou HCl a následně byla extrahována EtOAc (4x20 mL). Spojené organické fáze byly promyty solankou, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny na RVO. Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/4:1) odparku poskytla 2,94 g (93 %) žluté olejovité látky.

Spektrální data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 6H), 7,14 – 7,03 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,89 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200,5, 159,0, 138,3, 136,6, 129,7, 128,7, 128,1, 127,6,

120,9, 120,0, 113,5, 70,2, 31,9, 8,3.

Knoevenagelova reakce ketonu 5

Do baňky opatřené zpětným chladičem byla předložena kyselina malonová (526 mg; 5,1 mmol), 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (296 mg; 1,2 mmol), piperidin (165 mg; 1,9 mmol) a pyridin (3 mL). Reakční směs byla míchána při 115 °C po dobu 3,5 h. Po uplynutí této doby byla reakční směs rozložena směsí HCl a ledu a extrahována dichlormethanem (3x10 mL). Odstranění těkavých organických podílů poskytlo látku, která byla identifikována jako surový výchozí 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on.

Ethyl-3-[3-(benzyloxy)fenyl]pent-2-enoát

Pod ochrannou atmosférou argonu byl do vyžíhané baňky obsahující suspenzi hydridu sodného (168 mg, 60% suspenze s parafinem; 4,20 mmol) a suchého THF (20 mL) v ledové lázni přikapán ethyl-(diethoxyfosforyl)acetát (941 mg; 4,52 mmol). Po 30 min míchání byl přidán 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (500 mg; 2,08 mmol). Vzniklá reakční směs byla poté míchána po dobu jednoho dne za laboratorní teploty. Reakční směs byla rozložena 10% roztokem NH₄Cl, extrahována Et₂O (2x15 mL) a toluenem (2x15 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny do sucha. Produkty byly získány sloupcovou chromatografií (silikagel; mobilní fáze toluen) odparku – frakce s R_f=0,33 poskytla jeden z isomerů *Z/E* látky **11** (76 mg; 0,245 mmol; 12 %), zatímco látka s R_f=0,54 byla znovu čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; mobilní fáze toluen) a bylo získáno 176 mg (27 %) druhého isomeru. HR-ESI-MS vypočteno pro oba isomery C₂₀H₂₃O₃ 311,1641, nalezeno pro produkt s R_f=0,54 311,1650, pro produkt s R_f=0,33 311,1632.

Spektrální data: produkt s R_f=0,54: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 6,87 (m, 11H), 6,01 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,07 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (dt, *J* = 18,3, 7,2 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142,7, 129,5, 128,6, 128,1, 127,5, 119,4, 116,9, 115,0, 113,6, 70,1, 59,8, 24,4, 14,3, 13,5.

Produkt s R_f=0,33: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 – 7,19 (m, 6H), 7,04 – 6,86 (m, 1H), 6,83 – 6,71 (m, 2H), 5,86 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (qt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166,2, 160,6, 158,4, 142,0, 137,0, 128,9, 128,6, 127,9, 127,6, 119,9, 116,4, 113,7, 70,0, 59,8, 33,3, 14,0, 12,1.

Horner-Wadsworth-Emmonsova reakce ketonu 5 s ethyl-2-(diethoxyfosforyl)propionátem

Do vyžíhané baňky byl předložen *t*-BuOK (106 mg; 0,94 mmol) a pod ochrannou atmosférou argonu byl přidán suchý THF (5 mL) a ethyl-2-(diethoxyfosforyl)propionát (216 mg; 0,91 mmol). Reakční směs byla poté míchána 15 min za laboratorní teploty, načež byl přidán 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (196 mg; 0,85 mmol) a reakční směs byla zahřána k refluxu. Po 12 h byla reakční směs rozložena 10% roztokem NH₄Cl a extrahována toluenem. Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze toluen) poskytla pouze výchozí keton **5**.

Ethyl-3-[(3-benzyloxy)fenyl]-3-hydroxypentanoát

Do baňky byl předložen práškový zinek (268 mg; 4,10 mmol) a krystalek jódu (105 mg) a pod ochrannou atmosférou argonu byla baňka vyžíhána a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Poté byl do baňky přidán suchý THF (13 mL), ethyl-bromacetát (529 mg; 3,17 mmol) a 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (500 mg; 2,08 mmol). Z baňky byl vypojen přívod argonu a septum bylo zajištěno parafilmem. V ultrazvukové lázni byla reakční směs sonifikována po dobu 75 min. Následně byla reakční směs rozložena vodou, 5% vodnou HCl a extrahována dichlormethanem (3x15 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a odpařeny do sucha. Sloupcovou chromatografií (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/4:1) odparku bylo získáno 460 mg (67 %) bílé látky. HR-ESI-MS vypočteno pro C₂₀H₂₅O₄ 329,1753, nalezeno 329,1740.

Spektrální data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 – 7,19 (m, 6H), 7,10 (dd, *J* = 10,7, 9,1 Hz, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 2H), 3,11 – 2,71 (dd, *J* = 51,4, 15,8 Hz, 2H), 1,98 – 1,63 (m, 2H), 1,43 – 1,21 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ethyl-3-[(3-benzyloxy)fenyl]-3-hydroxypentanoát

Do baňky byl předložen práškový zinek (1,35 g; 20,7 mmol) a chlorid měďný (28 mg; 0,28 mmol) a dále byl pod ochrannou atmosférou argonu do baňky přidán suchý THF (7 mL), ethyl-bromacetát (516 mg; 3,09 mmol) a nakonec 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (549 mg; 2,28 mmol). Z baňky byl vypojen přívod argonu a septum bylo zajištěno parafilmem. V ultrazvukové lázni byla reakční směs sonifikována po dobu jedné hodiny. Reakční směs byla rozložena vodou, 5% vodnou HCl a extrahována dichlormethanem

(3x15 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny na RVO. Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/4:1) odparku poskytla 460 mg (61 %) bílé látky.

Ethyl-3-[(3-benzyloxy)fenyl]-3-hydroxy-2-methylpentanoát

Pro aktivaci zinku Cavovou²⁵ metodou bylo 1,3 g práškového zinku mícháno 3 dny v nasyceném roztoku NH₄Cl a následně byl zinek odfiltrován na fritě a filtrační koláč byl několikrát promyt postupně vodou, EtOH a Et₂O. Poté byl filtrační koláč převeden do suché baňky a vysušen ve vakuu.

Do baňky byl předložen takto aktivovaný zinek (284 mg; 4,34 mmol) a pod ochrannou atmosférou argonu byla baňka vyžihána a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Poté byl do baňky přidán suchý THF (9 mL), ethyl-2-brompropionát (655 mg; 3,62 mmol) a 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on (580 mg; 2,41 mmol). Z baňky byl vypojen přívod argonu, nahrazen balonkem naplněným argonem a septum bylo zajištěno parafilmem. V ultrazvukové lázni byla reakční směs sonifikována po dobu jednoho dne. Reakční směs byla rozložena 5% vodnou HCl a extrahována dichlormethanem (3x15 mL). Spojené organické fáze byly promyty vodou, solankou, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny na RVO. Sloupcovou chromatografií (silikagel; mobilní fáze hexan:EtOAc/9:1) odparku bylo získáno 68 mg čistého produktu a 471 mg směsné frakce, jejíž složení bylo stanoveno srovnáním integrální intenzity typických píků v ¹H NMR spektru jako 1:4 (výchozí keton:produkt). Celkový výtěžek produktu tedy činil přibližně 470 mg, což odpovídá 54 % výtěžku.

Spektrální data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,61(m, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 12,9 Hz, 3H), 1,65 (td, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 1,91 (td, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,34 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 7,6, 12,1, 13,8, 31,6, 47,4, 60,4, 69,9, 111,8, 112,8, 118,3, 126,6, 127,5, 128,0, 128,8, 137,1, 147,3, 158,6, 177,0.

Ethyl-3-[3-(benzyloxy)fenyl]-2-methylpent-3-enoát

Do vyžihané baňky byl pod ochrannou atmosférou argonu předložen hydroxyester **6** (240 mg; 0,699 mmol), k němu byl přidán toluen (5 mL) a Burgessovo činidlo (methyl-*N*-(triethylammoniumsulfonyl)karbamát; 250 mg; 1,05 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu dvou dnů. Sloupcová chromatografie (silikagel; mobilní fáze

hexan:EtOAc/8:1) poskytla 180 mg bezbarvého oleje (79 %).

Spektrální data: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 – 7,16 (m, 6H), 7,08 – 6,74 (m, 3H), 5,86 – 5,71 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,32 – 4,03 (m, 2H), 3,95 – 3,77 (m, 1H), 1,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,70 – 1,56 (m, 1H), 1,47 – 1,14 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174,6, 158,6, 144,1, 141,2, 140,6, 140,4, 137,2, 129,1, 127,2, 126,6, 126,5, 123,5, 121,7, 120,0, 115,7, 115,0, 114,0, 113,3, 113,2, 70,0, 60,7, 60,5, 47,5, 40,7, 16,7, 15,7, 14,9, 14,2.

6. Závěr

Podářilo se připravit 1-[(3-benzyloxy)fenyl]propan-1-on v celkovém výtěžku 77 %. Dále se podařilo zjistit, že na tomto substrátu neprobíhá Knoevenagelova reakce s kyselinou malonovou a ani Horner-Wadsworth-Emmonsova olefinace s ethyl-2-(diethoxyfosforyl)propionátem. Výše uvedená reakce probíhá jen s ethyl-(diethoxyfosforyl)acetátem, nicméně poskytuje jen průměrné výtěžky požadovaného produktu.

Rovněž byly studovány Reformatského reakce na tomto ketonu s ethyl- α -bromacetátem a ethyl-brompropionátem. Uvedená reakce poskytují průměrné výtěžky odpovídajících alkoholů 67%, resp. 58 %.

Dále byla provedena série dehydratací produktů výše uvedené adice. Výtěžek nad 15 % byl získán pouze v případě eliminace esteru **6** Burgessovým činidlem, kdy však byl získán kinetický eliminační produkt, tedy α -styren.

7. Literatura

1. Morrison R. S., Maroney-Galin, C., Kralovec, P. D., Meier, D. E. *J.Palliat. Med.*, **2005**, 6, 1127-1134
2. <http://reference.medscape.com/drug/ms-contin-avinza-morphine-343319> [cit. 2014-07-31]
3. Kress, H. G. *Eur. J. Pain* **2010**, 8, 781-783
4. <http://reference.medscape.com/drug/nucynta-tapentadol-999202> [cit. 2014-07-29]
5. Filliers W. F. M., Broecx R. L. M., **2007**, Patent PCT/EP2007/057559
6. Buschmann H. H., Holenz J., **2011**, Patent PCT/EP2011/002904
7. Zhang, Q., Li, J.-F., Tian G.-H., Zhang R.-X., Sun J., Suo J., Feng X., Fang D., Jiang X.-R., Shen J.-S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 8, 577-582
8. Bai, D., Huang, S.-H., Lin Z., Yang L., Dai J., Huang M.-Y., Jia X., Hong R. *Chin. J. Chem.* **2013**, 3, 317-320
9. Marom E., Mizhiritskii M., **2013**, Patent US 8410176 B2
10. Fandrick, D. R., Rodriguez, S., Yang B.-S., **2013**, Patent US 20130150622 A1
11. Motta, G., Vergani, D., Bertolini, G., Landoni, N., **2013**, Patent US 20130178644 A1
12. Motta, G., Vergani, D., Bertolini, G., **2014**, Patent US 8729308 B2
13. Mohan Rao D., Krishnareddy, P., Ramachandrareddy, P., Haritha, K., Srinivas, K., **2013**, Patent US 20130296608 A1
14. Kukula, P., Prins, R., *Top. Catal.*, **2003**, 1-4, 29-42
15. Prashad, M., Liu, Y., Kim H.-Y., Repic O., Blacklock, T. J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 3479-3482
16. Bird, T. G. C., Edwards, P. N., Crawley, G. C., Girodeau, J.-M. M. M., Edwards, M. P., Kingston, J. F., **1990**, Patent EP0351194 A2
17. Yuan, J., Degterev, A., Hitomi, J., Cuny, G. D., Jagtap, P., 2007, Patent WO 2007/075772 A2
18. Simpson, C. J., Fitzhenry, M. J., Stamford, P. J., *Tet. Lett.*, **2005**, 40, 6893-6896
19. Deng, J., Duan, Z.-C., Huang, J.-D., Hu X.-P., Wang D.-Y., Yu S.-B., Xu X.-F., Zheng, Z., *Org. Lett.*, **2007**, 23, 4825-4828
20. Shimano, M., Kamei, N., Tanaka, T., Harada, T., Haino, M., Okuyama, A., Arakawa, Y., Murakami, Y., **2002**, Patent EP 1431285 A1

21. McMurry, J., *Organic Chemistry*, Brno, Vutium 2007, s. 706
22. Ross, N. A., Bartsch, R. A., *J. Org. Chem.*, **2003**, 2, 360-366
23. Rudolph, J., Chen, L., Majumdar, D., Bullock W. H., Burns M., Claus, T., DelaCruz F. E., Daly, M., Ehrgott, F. J., Johnson, J. S., Livingston J. N., Schoenleber R. W., Shapiro J., Yang, L., Tsutsumi, M., Ma, X., *J. Med. Chem.*, **2007**, 5, 984-1000
24. Rathke, M. W., Lindert, A., *J. Org. Chem.*, **1970**, 11, 3966-3967
25. Kerdesky, F. A. J., Ardecky, R. J., Lakshmikantam, M. V., Cava, M. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1992-1996
26. Reich, H. J., Jasperse, C. P., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2392-2394
27. Schuetz, R. D., Houff, Wm. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 7, 1836-1838
28. Jackman, L. M., Lown, J. W., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 0, 3776-3784
29. Hudlicky, T., Srnak, T., *Tet. Lett.*, **1981**, 35, 3351-3354