

UNIVERZITA KARLOVA  
Přírodovědecká fakulta  
Katedra organické chemie

---

Studijní program: Chemie  
Studijní obor: Organická chemie



Bc. Vojtěch Havlíček

## **SYNTÉZA C15-C20 FRAGMENTU TIAKUMICINU**

*Synthesis of the C15-C20 tiacumicin fragment*

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2017

Tato práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru Grantové agentury České republiky (P207/11/0587) a Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK 794216).

## **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.

V Praze dne 10. května 2017.

.....

## **Abstrakt**

V rámci předložené diplomové práce byla vypracována metoda přípravy nenasyceného C15-C20 fragmentu tiakumicinu, přírodní látky, která se řadí do skupiny makrolidových antibiotik. Ačkoliv byla syntéza této sloučeniny publikována v předešlých letech, tato práce přináší novou metodu její přípravy. Bylo využíváno katalytických reakcí místo stechiometrických. V druhé části této práce byla studována enantioselektivní allylace (*E*)-3-jod-2-methylpropenalů s využitím katalýzy série *N,N'*-dioxidových katalyzátorů. Asymetrická indukce této reakce přesahuje 99 % *ee*. Tento postup umožňuje relativně jednoduchou, přímočarou a efektivní přípravu celé řady přírodních látek.

## **Klíčová slova**

tiakumicin, asymetrická syntéza, allylace, katalýza, chirální Lewisovy báze, organokatalýza

## **Abstract**

In the diploma thesis, a method for preparation of the unsaturated C15-C20 tiacumicin fragment was developed. Tiacumicin is classified as a macrolidone antibiotic. Although three syntheses of tiacumicin have been recently published, this study has aimed to develop a novel pathway for its preparation utilizing catalytic reactions instead of stoichiometric ones. In the second part, an enantioselective allylation of (*E*)-3-jod-2-methylpropenal has been developed applying catalysis by a series of *N,N'*-dioxide catalysts. The asymmetric induction achieved in the allylation was up to 99% *ee*. This procedure allows relatively simple, straightforward and efficient preparation of wide range of natural products.

## **Keywords**

tiacumicin, asymmetric synthesis, allylation, catalysis, chiral Lewis bases, organocatalysis

## Obsah

Prohlášení .....	- 2 -
Abstrakt .....	- 3 -
Abstract.....	- 4 -
Obsah .....	- 5 -
Použité zkratky .....	- 6 -
1.Úvod .....	- 8 -
2.Současný stav problematiky .....	- 9 -
2.1    Allylace nenasycených aldehydů .....	- 9 -
2.1.1    Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými kyselinami .....	- 10 -
2.1.2    Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými bázemi .....	- 11 -
2.2    Tiakumicin .....	- 18 -
3.Cíle práce.....	- 23 -
4.Výsledky a diskuze.....	- 24 -
4.1    Plán práce – retrosyntetická analýza.....	- 24 -
4.2    Syntéza fragmentu – větev A.....	- 25 -
4.3    Enantioselektivní katalytická allylace pomocí <i>N,N'</i> dioxidů.....	- 29 -
5.Experimentální část .....	- 32 -
5.1    Obecné informace .....	- 32 -
5.2    Syntéza fragmentu – větev A.....	- 33 -
5.2    Enantioselektivní katalytická allylace pomocí <i>N,N'</i> dioxidů.....	- 36 -
6.Závěr.....	- 47 -
7.Poděkování .....	- 48 -
8.Použitá literatura.....	- 49 -

## Použité zkratky

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalen
br	rozšířený signál
C <sub>7</sub> F <sub>8</sub>	oktafluortoluen
CAN	dusičnan ceřičito-amonný
CDCl <sub>3</sub>	deuterovaný chloroform
Cy	cyklohexyl
d	dublet
DCM	dichlormethan
dd	dublet dubletu
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomerní nadbytek
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetát
G II	Grubbsův katalyzátor 2. generace
H-G II	Hoveydův-Grubbsův katalyzátor 2. generace
hod.	hodina
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
Ipc	isopinokamfenyl
kat.	katalyzátor
<i>kol.</i>	kolektiv autorů
m	multiplet
Me	methyl
MeCN	acetonitril
min.	minuta
NMR	nukleární magnetická rezonance
PG	obecná chránící skupina

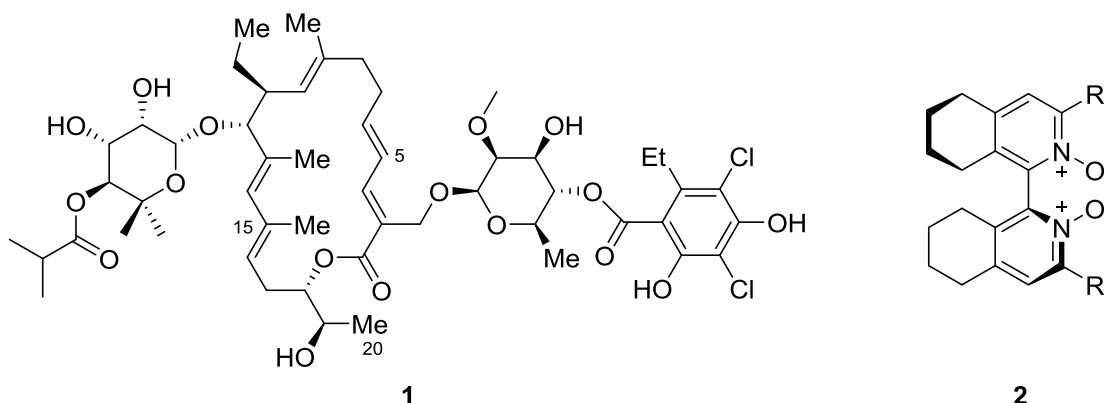
Ph	fenyl
Pin	pinakol
PMP	<i>p</i> -methoxyfenyl
RVO	vakuová rotační odparka
s	singlet
t	triplet
TBDMS-Cl	<i>t</i> -butyl(chlor)dimethylsilan
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluormethansulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TS	tranzitní stav
UV-vis	spektroskopie ultrafialového záření a viditelné části záření
δ	chemický posun

## 1. Úvod

Enantioselektivní allylace je reakce používaná pro přípravu chirálních homoallylových alkoholů, které slouží jako důležité stavební jednotky při syntéze různých přírodních produktů a léčiv. V tomto ohledu je zvlášť zajímavá enantioselektivní allylace  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů, neboť vede ke vzniku chirálních 1,5-hexadien-3-olů, což jsou cenné meziprodukty.

V roce 1987 byla v Abbott Laboratories v USA izolována látka tiakumicin B **1**, jako produkt fermentace z bakterie *Dactylosporangium aurantiacum subsp. hamdenensis*.<sup>1,2</sup> Dnes známe více než 40 strukturně podobných látek této makrolidové skupiny.<sup>3</sup> Tento 18-členný makrolakton je úzkospektrálním makrolidovým antibiotikem, který je známý také pod generickým názvem fixadomicin. Disponuje aktivitou vůči gram-pozitivním bakteriím<sup>4</sup> a také proti *Mykobakteriu tuberculosis*<sup>5</sup>, způsobující tuberkulózu. Jedná se o nesystémové antibiotikum, což znamená, že k distribuci do krevního řečiště dochází pouze v minimální míře. Právě tento mechanismus je často využíván k selektivnímu hubení bakterií, jako například *Clostridium difficile*, s minimálním dopadem na nepatogenní bakterie. Tím nedochází k porušení střevní mikroflory a zároveň tímto udržením normálních podmínek je snížena recidivita onemocnění způsobeného právě touto bakterií.<sup>6</sup> Jelikož tiakumicin obsahuje tři chirální homoallylalkoholové jednotky, rozhodli jsme pro jeho přípravu využít enantioselektivní allylace aldehydů, a to v katalytickém uspořádání s využitím chirálních  $N,N'$ -dioxidových katalyzátorů **2**.

Schéma 1.1 Tiakumicinu B **1** a modelový  $N,N'$ -dioxidový katalyzátor **2**.





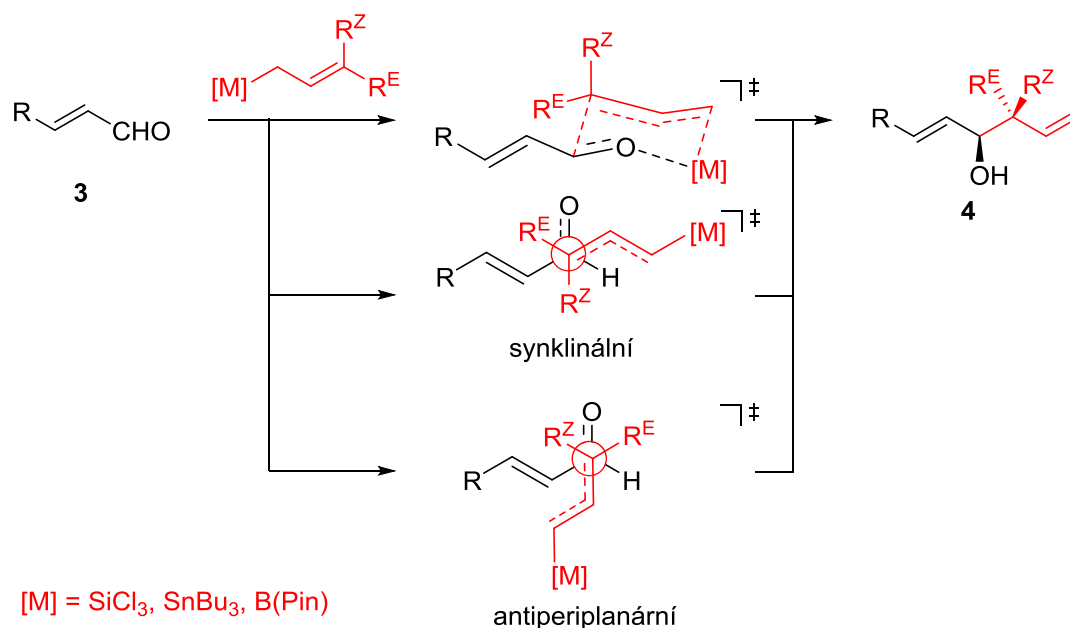
## 2. Současný stav problematiky

### 2.1 Allylace nenasycených aldehydů

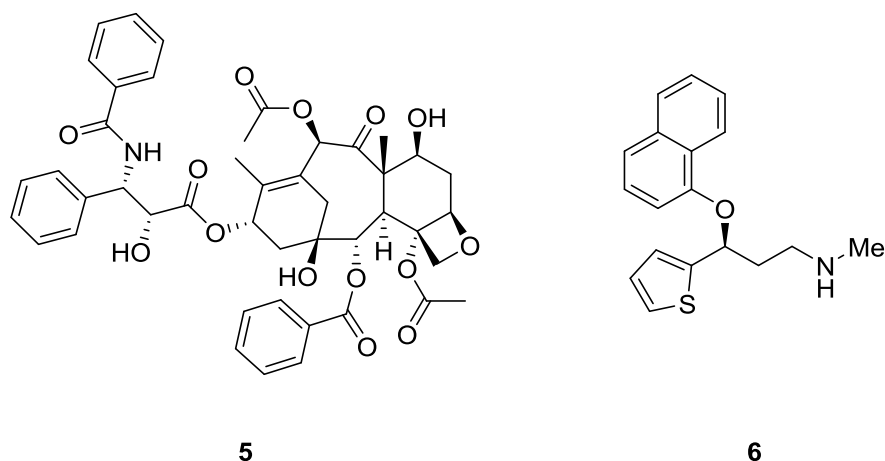
Adice organokovových činidel na karbonylové sloučeniny (aldehydy, ketony, iminy, a další) představuje dobře známou oblast organické syntézy.<sup>7</sup> Zvláštním typem těchto reakcí je adice allylkovových činidel, která v závislosti na tranzitním stavu může probíhat stereoselektivně acyklickým nebo cyklickým TS. V obou případech dochází ke vzniku vazby uhlík-uhlík a nového stereogenního centra.<sup>8</sup> Absolutní konfiguraci tohoto chirálního centra lze ovlivnit několika způsoby – použitím:

- enantiomerně čisté výchozí látky;
- enantiomerně čistého allylačního činidla;
- enantiomerně čistého katalyzátoru;
- dvojitě stereodiferenciace.

Schéma 2.1 Obecné schéma allylace včetně tranzitních stavů



Produktem reakce je homoallylový alkohol **4**, jehož terminální dvojná vazba umožňuje další funkcionalizaci (epoxidaci,<sup>9</sup> Heckův coupling,<sup>10</sup> metathesi olefinů,<sup>11</sup> ozonolýzu,<sup>12</sup> Wackerovu oxidaci,<sup>13</sup> hydroboraci<sup>14</sup> a podobně). Pro vzniklé opticky čisté produkty se nabízí využití v asymetrické syntéze jako chirální stavební podjednotky při totálních syntézách přírodních látek (například syntéza Taxolu™ **5**)<sup>15</sup> nebo ve farmaceutickém průmyslu (například duloxetin **6**).<sup>16</sup>

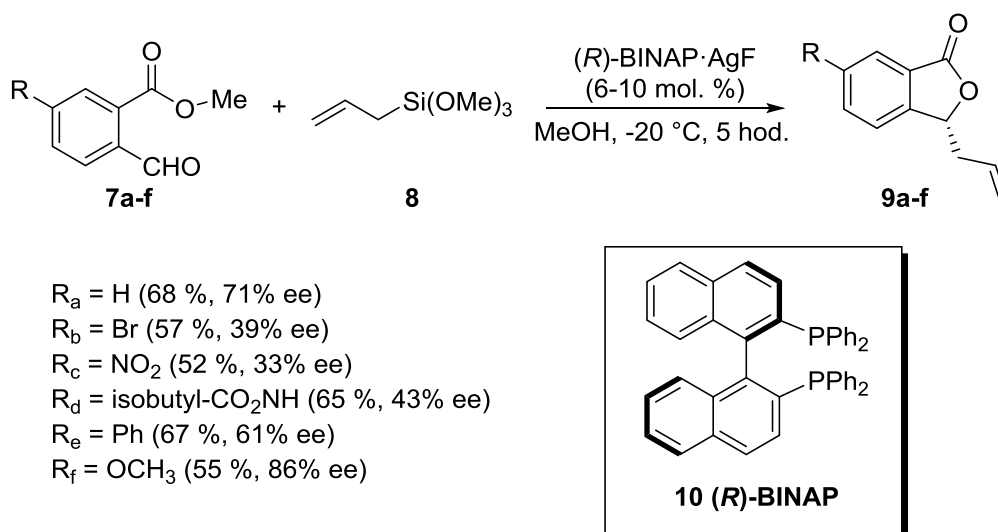
Schéma 2.2 Přírodní látka Taxol™ **5** a biologicky aktivní látka duloxetin **6**.

Asymetrická allylace aromatických a  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů může být katalyzována Lewisovými kyselinami,<sup>17</sup> Lewisovými bázemi,<sup>18</sup> nebo takzvanými bifunkčními katalyzátory.<sup>19</sup> První allylace byly v odborné literatuře popsány v roce 1947 E. Millerem a *kol.*,<sup>20</sup> a první reakce v enantioselektivním uspořádání byla provedena v roce 1984 M. Ishizakim a K. Soaim.<sup>21</sup> V průběhu následujících let se v publikacích objevilo několik dalších syntetických přístupů i nových katalyzátorů, jakožto modifikací a rozšíření původních reakcí. Allylace, které jsou zprostředkované pomocí organokřemičitých sloučenin, představují důležitou součást této skupiny reakcí. Někdy jsou také nazývány jako Hosomi-Sakurai reakce.<sup>22</sup> Nejčastěji používanými reagenty z této skupiny jsou allyltrimethylsilan, allyltrimethoxysilan a allyltrichlorsilan.<sup>23</sup> Další, neméně důležitou skupinou jsou reakce s allylorganostanany a reakce probíhající s allylovými deriváty boronových kyselin.<sup>24</sup>

### 2.1.1 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými kyselinami

Reprezentativním příkladem enantioselektivní allylace aldehydu s allyltrimethoxysilanem katalyzované Lewisovými kyselinami je reakce katalyzovaná stříbrnými ionty, probíhající přes otevřený TS.<sup>25</sup> R. Mirabdolbaghi a T. Dudding v roce 2013 využili allylaci 2-substituovaných benzaldehydů katalyzovanou (*R*)-BINAP·AgF (6-10 mol%) v MeOH (-20 °C) pro přípravu C<sub>3</sub>-funkcionalizovaných ftalidů (schéma 2.3). Tato metoda byla testována na celé řadě výchozích látek.<sup>26</sup> Nejvyššího enantiomerního přebytku bylo dosaženo při přípravě látky **9f** s výtěžkem 55 % a 86 % *ee*. V rámci této reakce zároveň dochází k transesterifikaci, kterou je docíleno uzavření 5-členného laktonového kruhu.

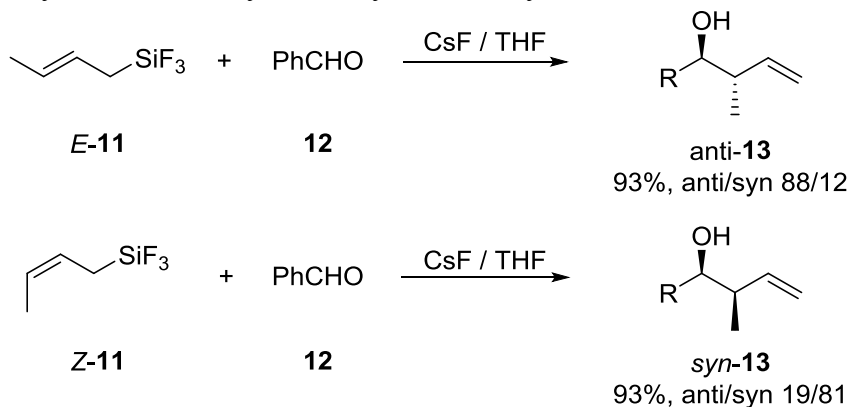
Schéma 2.3 Asymetrická Sakurai-Hosomi allylace/transesterifikace funkcionalizovaných aldehydů



### 2.1.2 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými bázemi

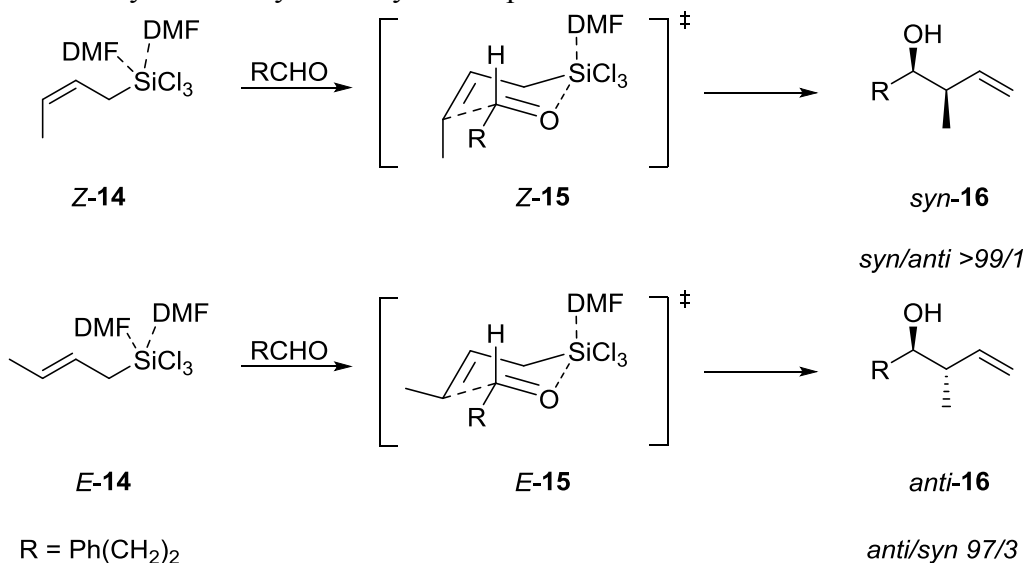
I přes to, že bylo dosaženo poměrně vysoké enantioselektivity v alkylicích katalyzovaných Lewisovými kyselinami, tak tyto výhody jsou výrazně kompenzovány nedostatkem, kterým je nemožnost diastereoselektivní kontroly při otevřeném transitním stavu. Řešením tohoto problému je použití Lewisovy báze ke katalyzování reakce allyltrichlorsilanů s aldehydy.<sup>23</sup> Při tomto typu reakce, na rozdíl od kyseliny katalyzované formy, mechanismus probíhá přes 6-ti členný cyklický transitní stav<sup>27,28</sup> (schéma 2.1). Tento druh reakce byl poprvé publikován v roce 1989 H. Sakuraiem, který pro tuto reakci použil jako allylační činidlo allyltrifluorsilan a jako zdroj bazických fluoridových iontů CsF v THF.<sup>29</sup> Tímto experimentem zjistil, že díky acyklickému tranzitnímu stavu vznikají stereoselektivně *syn*-**13** izomery při použití (*Z*)-2-butenyltrifluorsilanu *Z*-**11** a velmi obdobně stereoselektivně vznikají *anti*-**13** izomery homoallylalkoholu při použití (*E*)-2-butenyltrifluorsilanu *E*-**11** (schéma 2.4).

Schéma 2.4 Allylace benzaldehydu aldehydu 2-butenyltrifluorsilanem.



Na dalším pokroku v této problematice zapracoval S. Kobayashi a *kol.* v roce 1993. Ti popsali reakci allyltrichlorsilanu **14** s 3-fenylpropanalem, která byla katalyzována pomocí DMF, které bylo použito jako rozpouštědlo, a zároveň figuruje v reakci i jako Lewisova báze. Stejně jako u předešlého příkladu, i zde byl popsán mechanismus přes uzavřený 6-ti členný cyklus za vzniku alkenu **16** (schéma 2.5).<sup>27</sup>

Schéma 2.5 Allylace aldehydů katalyzovaná pomocí DMF



V roce 1994 byly provedeny allylační reakce týmem S. Denmarka, který jako allylační činidlo využíval allyltrichlorsilan a jako iniciátory použil řadu různě substituovaných chirálních fosforamidů **17**, **18** a **19** (schéma 2.6).<sup>30</sup> Reakce probíhaly s poměrně vysokými výtěžky, ale asymetrická indukce nepřesahovala 65 % *ee*. Té bylo dosaženo při použití 2-methylbenzaldehydu a fosforamidu **18** jako katalyzátoru (schéma 2.7).

Schéma 2.6 Vybrané fosforamidové katalyzátory

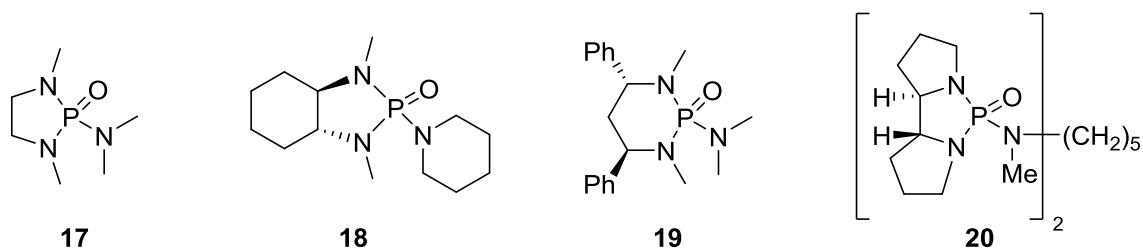
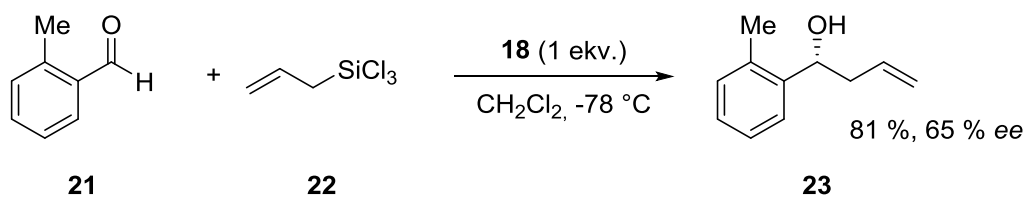
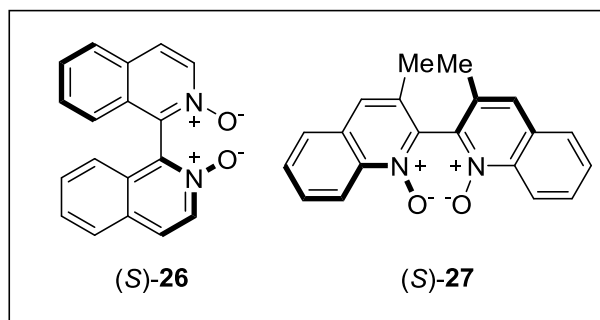
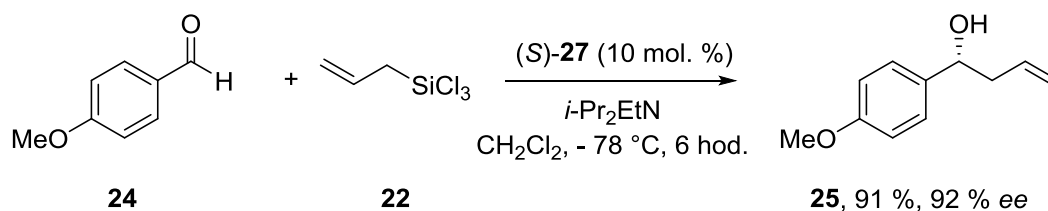


Schéma 2.7 Allylace 2-methylbenzaldehydu s použitím fosforamidů



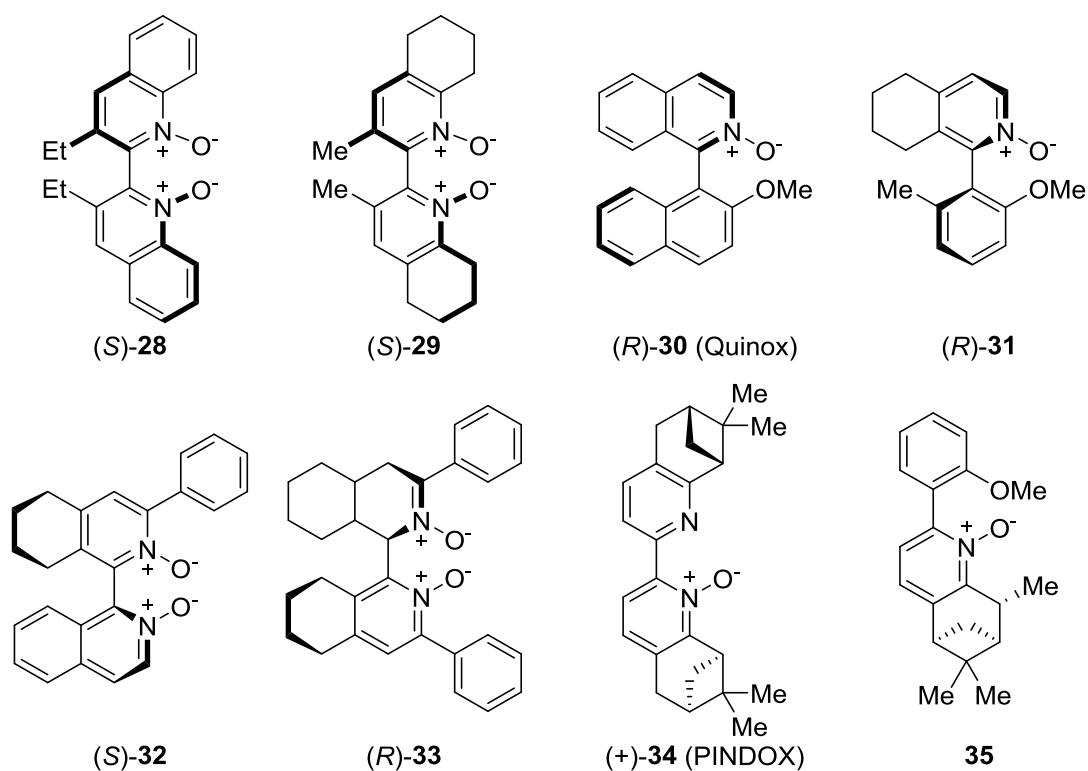
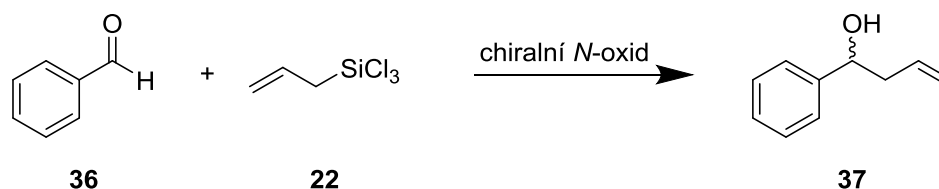
Kromě výše publikovaných katalyzátorů byly testovány i další látky jako například chirální diaminy<sup>31</sup>, chirální močoviny,<sup>32</sup> nebo různé chirální bis(fosforamidy). Jediným katalyzátorem, který vykazoval vyšší enantioselektivitu, byl bis(fosforamid) **20** obsahující chirální 2,2'-bispyrrolidinový fragment, který vykazoval asymetrickou indukci 96 % *ee*.<sup>33</sup>

V současné době mezi nejstudovanější katalyzátory řadící se mezi Lewisovy báze používané pro allylace aldehydů patří chirální *N*-oxidy a *N,N'*-dioxidy. Ačkoliv první chirální *N,N'*-dioxid (*S*)-**26** byl publikován Fujim a Hondou již v roce 1992,<sup>34</sup> tak k prvnímu publikovanému použití této látky jako katalyzátoru došlo až o šest let později v práci M. Nakajima a *kol.*<sup>35</sup> Tyto sloučeniny katalyzují allylační reakce s vysokými výtěžky a především s velmi vysokými asymetrickými indukci. Z historického hlediska byly jako první využívány *N,N'*-dioxidy. V roce 1998 M. Nakajima publikoval allylace různých aldehydů pomocí allyltrimethylsilanu, probíhající v dichlormethanu jako rozpouštědla, za přítomnosti Hünigovy báze (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt) a katalyzátoru (*S*)-**27**. Nejlepšího výtěžku (91 %) a asymetrické indukce (92 % *ee*) bylo dosaženo v případě 4-methoxybenzaldehydu (schéma 2.8).

Schéma 2.8 Enantioselektivní allylace 4-methoxybenzaldehydu katalyzovaná (*S*)-27

Stejnou reakci studoval Chang a *kol.*, kteří použili katalyzátor (*S*)-28 obsahující ethylové skupiny v *ortho*-polohách (schéma 2.8). Výtěžek stejné reakce byl sice nižší (66 %), ale asymetrická indukce (92 % *ee*) byla přesně stejná jako s kalyzátorem (*S*)-27.<sup>36</sup> Dalším použitým katalyzátorem je (*S*)-29 připravený Fengem a *kol.* v roce 2003.<sup>37</sup> Postup jeho přípravy spočíval v katalytické hydrogenaci katalyzátoru (*S*)-27 pomocí PtO<sub>2</sub> v CF<sub>3</sub>COOH. Reakce proběhla s výborným výtěžkem (94 %). Další třídu *N*-oxidových katalyzátorů představují látky (*R*)-30 (QUINOX) P. Kočovským a *kol.* v roce 2003<sup>38</sup> a příprava katalyzátoru (*R*)-31 publikovaná v roce 2006 skupinou M. Kotory.<sup>39</sup>

Další generací a to jak nesymetricky, tak symetricky substituovaných chirálních bipyridin *N,N'*-dioxidů jsou katalyzátory (*S*)-32 a (*R*)-33, které byly připraveny naší skupinou v letech 2007-2009.<sup>40,41,42</sup> Poslední, v této práci zmíněnou skupinou jsou bipyridin *N*-oxid (+)-34 (PINDOX)<sup>43</sup> a strukturně příbuzný pyridin *N*-oxid 30,<sup>44</sup> které byly připraveny opět skupinou prof. Kočovského vycházejíce z přírodních terpenů. V tabulce 2.1 jsou sepsány podmínky a výtěžky reakcí, které byly katalyzovány pomocí výše popsaných *N*-oxidů. Ani výtěžky, ani enantiomerní přebytky, nelze z důvodu různých reakčních podmínek nejde porovnávat, ale lze konstatovat, že většina hodnot týkající se asymetrické indukce je v oblasti  $\geq 80$  % *ee* a v nejlepším případě, při katalýze pomocí (+)-34 (PINDOX) byla rovna 92 % *ee*.

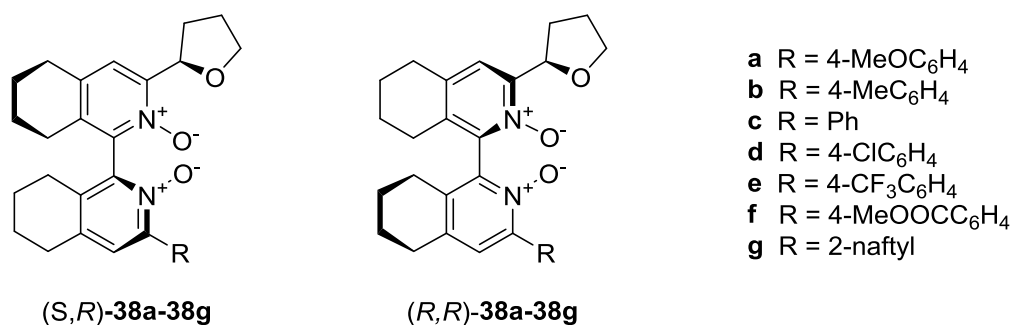
Schéma 2.9 Vybrané deriváty *N*-oxidů s prvky axiální chiralitTabulka 2.1 Allylace benzaldehydu pomocí různých chirálních *N*-oxidů

Katalyzátor	mol (%)	Rozpouštědlo	Podmínky	Výtěžek (%) <sup>a</sup>	ee (%)	Odkaz
(S)-27	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C, 6 hod.	85	88 ( <i>R</i> )	35
(R)-30	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40°C, 2 hod.	60	87 ( <i>R</i> )	38
(R)-31	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20°C, 72 hod.	50	20	39
(S)-32	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C, 1 hod.	48	80 ( <i>R</i> )	40
(R)-33	1	toluen	-78°C, 1 hod.	45	83 ( <i>S</i> )	42
(+)-34	7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-90°C, 24 hod.	67	92 ( <i>S</i> )	43
35	7	MeCN	-60°C, 18 hod.	55	68 ( <i>S</i> )	44

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR výtěžky, pouze u reakce katalyzované (R)-30 se jedná o GC výtěžek.

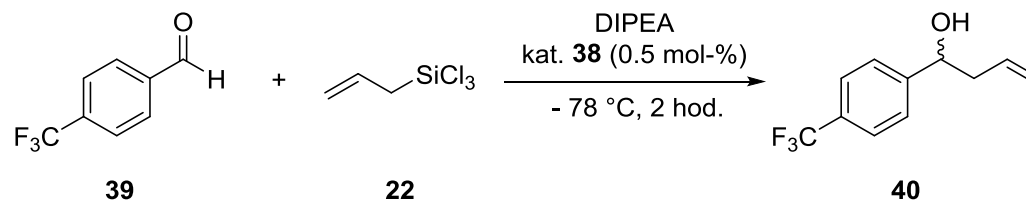
Dalším krokem ve vývoji těchto katalyzátorů v rámci naší vědecké skupiny byla příprava bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů a jejich následné využití v allylačních reakcích aromatických, heteroaromatických a  $\alpha,\beta$ -nenasyčených aldehydů (schéma 2.10).<sup>45</sup>

Schéma 2.10 *N,N'*-dioxidové katalyzátory (*R,R*)-**38** a (*S,R*)-**38**.



V tabulce 2.2 jsou uvedeny výtěžky a enantiomerní přebytky pro jednu z pěti publikovaných allylací aromatického aldehydu **39** a allyltrichlorsilanu **22** katalyzovanou pomocí série *N,N'*-dioxidových katalyzátorů. Mimo rozdílných hodnot enantiomerní čistoty při použití (*R,R*)-**38a-38g** a (*S,R*)-**38a-38g**, můžeme pozorovat také značný vliv rozpouštědla.



Tabulka 2.2 Allylace aldehydu **39** katalyzovaná *N,N'*-dioxidy (*R,R*)- **38a-38g** a (*S,R*)-**38a-38g**.<sup>45</sup>

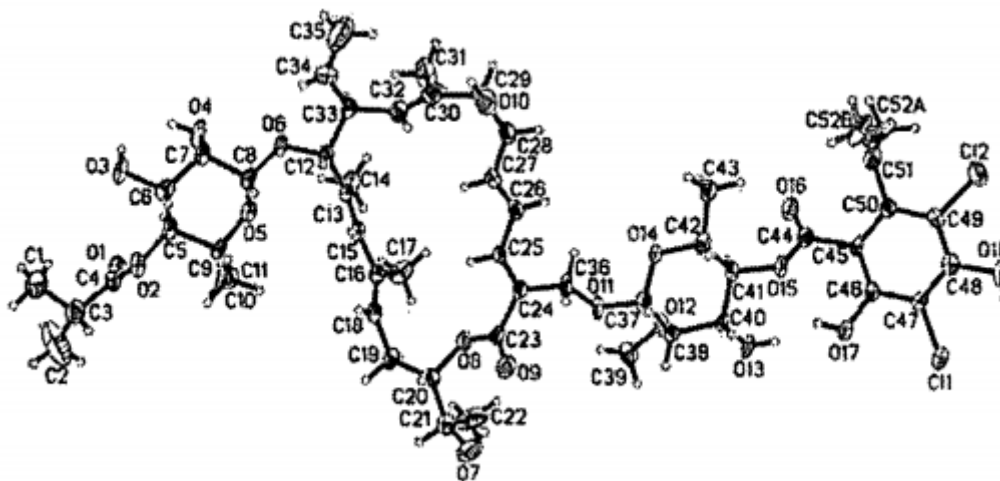
Rozpouštědlo	THF		THF		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
Katalyzátor	<i>(R,R)</i> <sup>a</sup>		<i>(S,R)</i> <sup>a</sup>		<i>(R,R)</i> <sup>a</sup>		<i>(S,R)</i> <sup>a</sup>	
	<i>ee</i> (%)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
<b>38a</b>	90 ( <i>R</i> )	55	93 ( <i>S</i> )	77	51 ( <i>R</i> )	50	1 ( <i>R</i> )	43
<b>38b</b>	93 ( <i>R</i> )	45	91 ( <i>S</i> )	62	51 ( <i>R</i> )	55	15 ( <i>R</i> )	28
<b>38c</b>	95 ( <i>R</i> )	30	93 ( <i>S</i> )	75	57 ( <i>R</i> )	60	6 ( <i>S</i> )	54
<b>38d</b>	92 ( <i>R</i> )	56	93 ( <i>S</i> )	53	66 ( <i>R</i> )	63	30 ( <i>S</i> )	68
<b>38e</b>	96 ( <i>R</i> )	43	88 ( <i>S</i> )	71	81 ( <i>R</i> )	68	30 ( <i>S</i> )	54
<b>38f</b>	93 ( <i>R</i> )	43	91 ( <i>S</i> )	64	69 ( <i>R</i> )	67	12 ( <i>S</i> )	59
<b>38g</b>	95 ( <i>R</i> )	57	91 ( <i>S</i> )	64	47 ( <i>R</i> )	56	11 ( <i>S</i> )	62

<sup>a</sup> Konfigurace katalyzátoru. <sup>b</sup> <sup>1</sup>H NMR výtěžky.

## 2.2 Tiakumicin

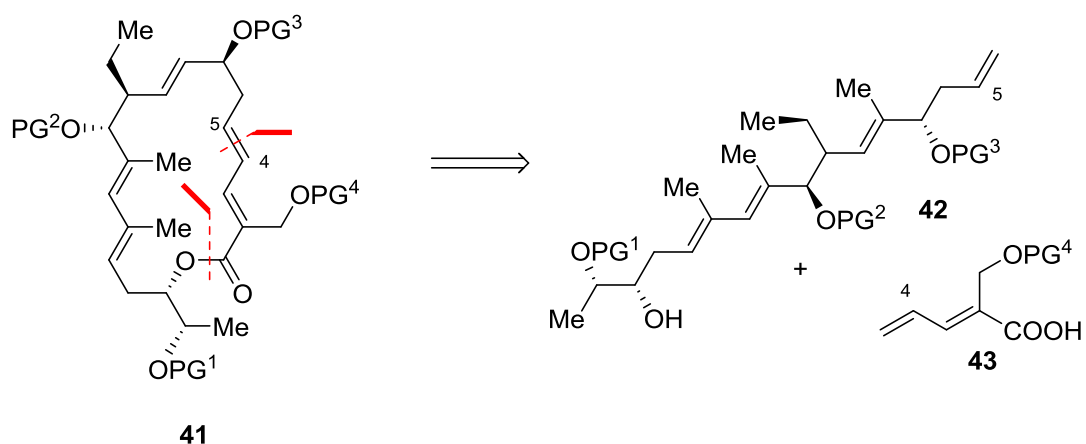
Tiakumicin patří do skupiny makrolidových antibiotik. Ze strukturního hlediska je molekula tiakumicinu je nenasycený lakton a se složitou strukturou obsahující dvě monosacharidové podjednotky a pět stereogenních center. Absolutní konfigurace této látky byla stanovena až pomocí rentgenové strukturní analýzy v roce 2005 (obrázek 2.1).<sup>46</sup> Syntéza aglykonu tiakumicinu byla publikována v roce 2015 týmy Zhu<sup>47</sup>, Gademanna<sup>48</sup> a Altmanna<sup>49</sup>. Ve všech těchto postupech byly využity pro tvorbu stereogenních center diastereoselektivní aldolové kondenzace využívající pomocné chirální skupiny.

Obrázek 2.1 Krystalová struktura Tiakumicinu B<sup>46</sup>

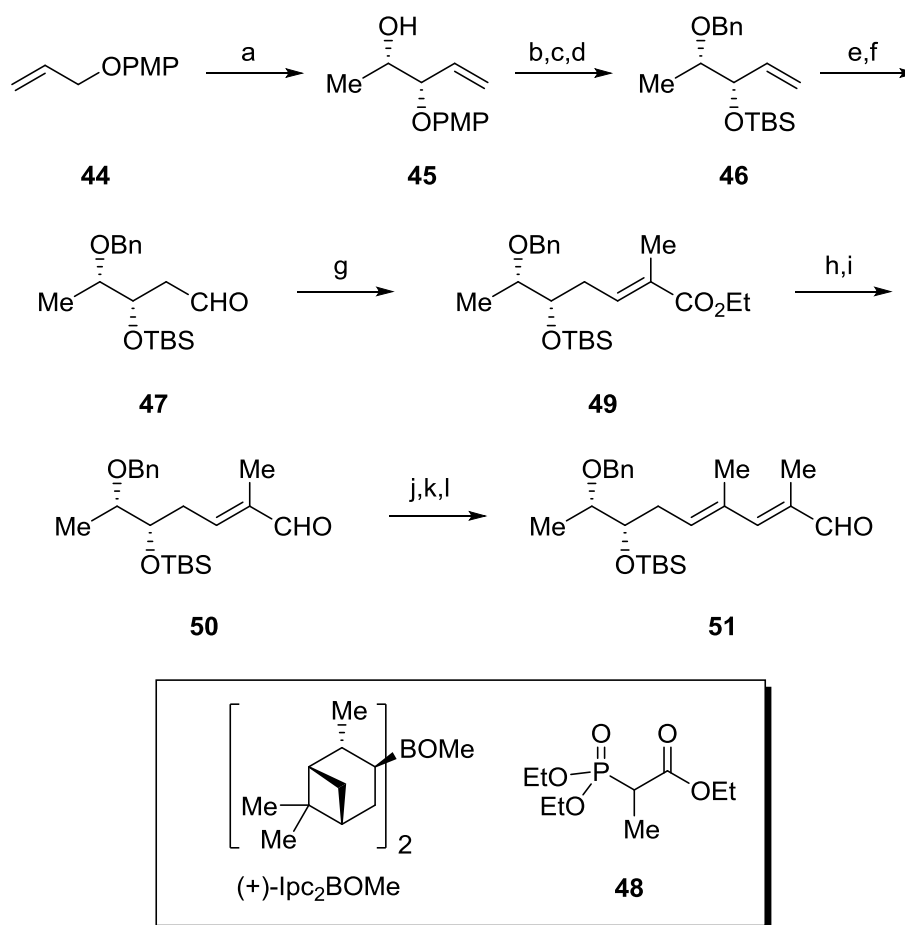


Jako typický příklad byl vybrán přístup členů vědecké skupiny profesora Zhu,<sup>47</sup> který v rámci syntézy aglykonu tiakumicinu připravil fragment, který je i zároveň cílem námi plánované syntézy. Z tohoto důvodu v této kapitole bude popsán právě tento syntetický přístup.

Schéma 2.11 Retrosyntetická analýza aglykonu tiakumicinu B.

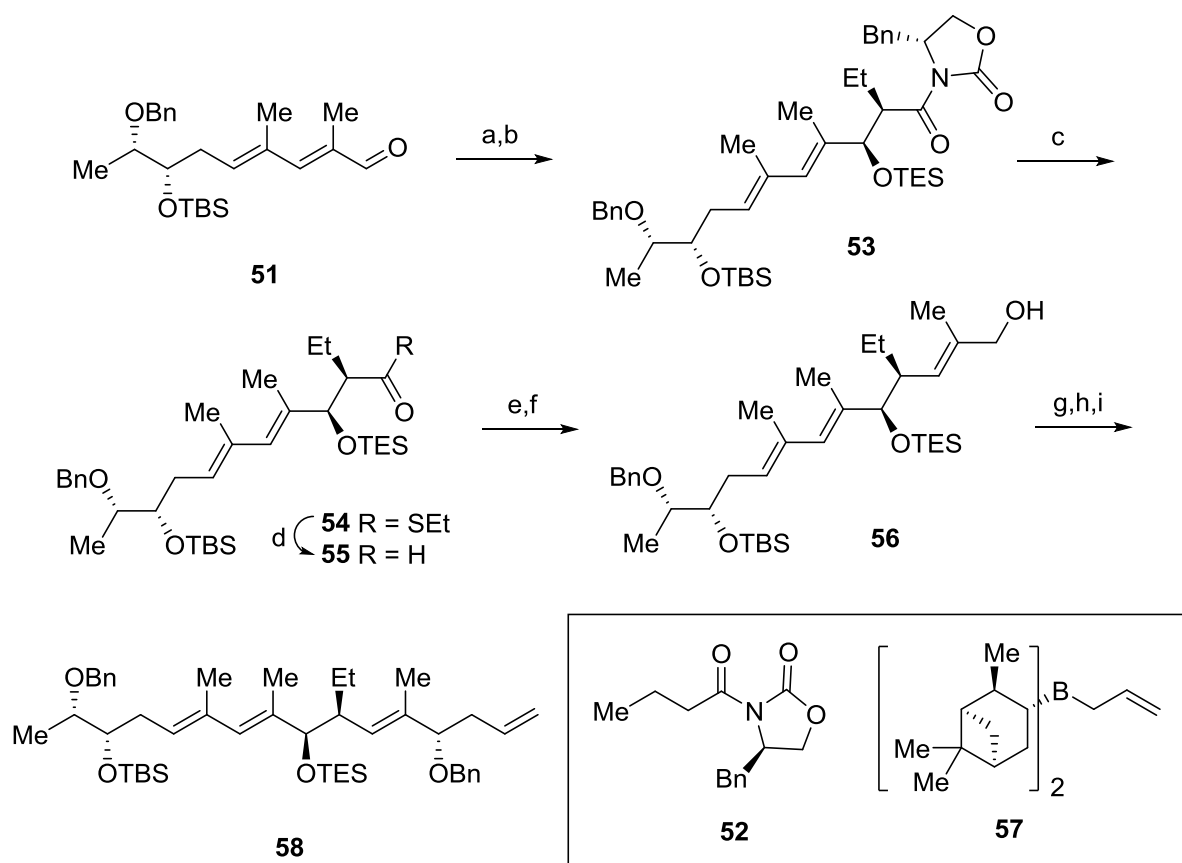


Na schématu 2.11 je zobrazena retrosyntetická analýza syntézy aglykonu tiakumicinu **41**. Rozpojením dvojně vazby C4-C5 a esterové funkce dojde ke vzniku dvou stavebních bloků **42** a **43**. Ze syntetického hlediska se předpokládala tvorba laktonu pomocí makrolaktonizačních postupů a v případě spojení v místě původní dvojně vazby (C4-C5) katalytická metathetická reakce dvou terminálních alkenů.

Schéma 2.3 Syntéza nenasyceného fragmentu tiakumicinu dle Zhu – 1. část.<sup>47</sup>

Reakční podmínky: a) *s*-BuLi, THF, -78 °C, 30 min., následně (+)-Ipc<sub>2</sub>BOMe, -78 °C, 60 min., následně BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, -78 °C, následně acetaldehyd, -78 °C, 3 hod., následně H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, -78 °C, 18 hod., (80 %, 92 % *ee*); b) NaH, DMF, 0 °C, 1 hod., následně BnBr, 0 °C, 18 hod., 81 %; c) CAN, MeCN, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 15 min., 81 %; d) TBSCl, imidazol, DMF, 25 °C, 18 hod., 90 %; e) Cy<sub>2</sub>BH, TF, 0 °C, 2 hod., poté H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, 0 °C, 4 hod., 73 %; f) (CoCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 hod., následně NET<sub>3</sub>, -78 °C, 1 hod., 99 %; g) **48**, NaH, THF, 0 °C, 20 min., následně **47**, 0 °C, 2 hod., 92 %, *E/Z* = 7/1; h) DIBAL-H, toluen., -78 °C, 1 hod., 93 %; i) MnO<sub>2</sub>, THF, 25 °C, 2 hod.; j) **48**, NaH, THF, 0 °C, 20 min., následně **50**, 0 °C, 2 hod., 78 %, *E/Z* = 4/1; k) DIBAL-H, toluen., -78 °C, 1 hod., 59 %; l) MnO<sub>2</sub>, THF, 25 °C, 2 hod.

Cílem prvním částí této syntézy byla příprava fragmentu **51** (schéma 2.3). Prvním syntetickým krokem v této syntéze byla Brownova alkoxyallylace acetaldehydu vycházející z allyletheru **44**, čímž byl získán *syn*-diol **45** jako čistě izolovaný diastereoisomer (2*S*,3*S*) s výtěžkem 80 % a 92 % *ee*. Na nově vzniklý alkohol byla zavedena benzylová chránící skupina a stávající PMP skupina byla odstraněna a nahrazena *t*-butyldimethylsilylovou chránící skupinou. Následujícím krokem byla hydroborace olefinu **46**, která byla následována Swernovou oxidací a jejímž produktem byl aldehyd **47**, který vzniknul v celkovém výtěžku 73 %. Hornerova-Wadsworthova-Emmonsova olefinace spojující aldehyd **47** společně s ethyl 2-(diethoxyfosforyl)propanoátem (**48**) poskytla jako produkt majoritně *trans*-alken (*E/Z* = 7/1) **49** ve výtěžku 92 %. Redukcí DIBAL-H byl ester redukován na alkohol, který byl následně zpětně oxidován pomocí MnO<sub>2</sub> (pyroluzit) na  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **50**. Naprosto identicky byly opakovány poslední tři kroky syntézy. Tímto způsobem byl uhlíkatý řetězec prodloužen o další 3 atomy uhlíku a vzniknul  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **51**.

Schéma 2.4 Syntéza nenasyceného fragmentu tiakumicinu dle Zhu – 2.část.<sup>47</sup>

Reakční podmínky: a) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min., následně **51**, -78 °C, následně H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, pufr o pH 7.0, 10 °C, 1 hod., 86 %; b) TESCOI, imidazol, DMF, 0 °C, 20 min., 73 %; c) EtSH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 5 min., následně **53**, THF, 25 °C, 10 min., 85 %; d) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 20 min.; e) **48**, NaH, THF, 0 °C, 20 min., následně **55**, 0 °C, 2 hod., 70 %, *E/Z* = 4/1; f) DIBAL-H, toluen, -78 °C, 1 hod., 56 %; g) MnO<sub>2</sub>, THF, 25 °C, 2 hod.; h) **57**, THF, -78 °C, 1 hod., následně H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, -78 °C, 3 hod., 58 %, *dr* = 3:1; i) NaH, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, DMF, 0 °C, 1 hod., následně BnBr, 0 °C, 18 hod., 40 %.

Evansova aldolová reakce aldehydu **51** s oxazolidinonem **52** byla následována zavedením triethylsilylové skupiny (TES) na nově formovanou OH skupinu. Tím byl vytvořen alken **53**, který byl transformován na thioester **54**. Ten byl pomocí DIBAL-H zredukován na aldehyd **55**. Dle postupu popsáno v předchozím odstavci byl řetězec opět prodloužen o 3 uhlíky za vzniku alkoholu **56**. Ten byl oxidován opět pomocí MnO<sub>2</sub> a posléze vystaven Brownově allylaci s reagentem **57**. Posledním krokem bylo zavedení benzylové skupiny na alkoholovou funkční skupinu, čímž byl vytvořen klíčový intermediát **58**, který byl následně zapracován do finální syntézy tiakumicinu B.

### **3. Cíle práce**

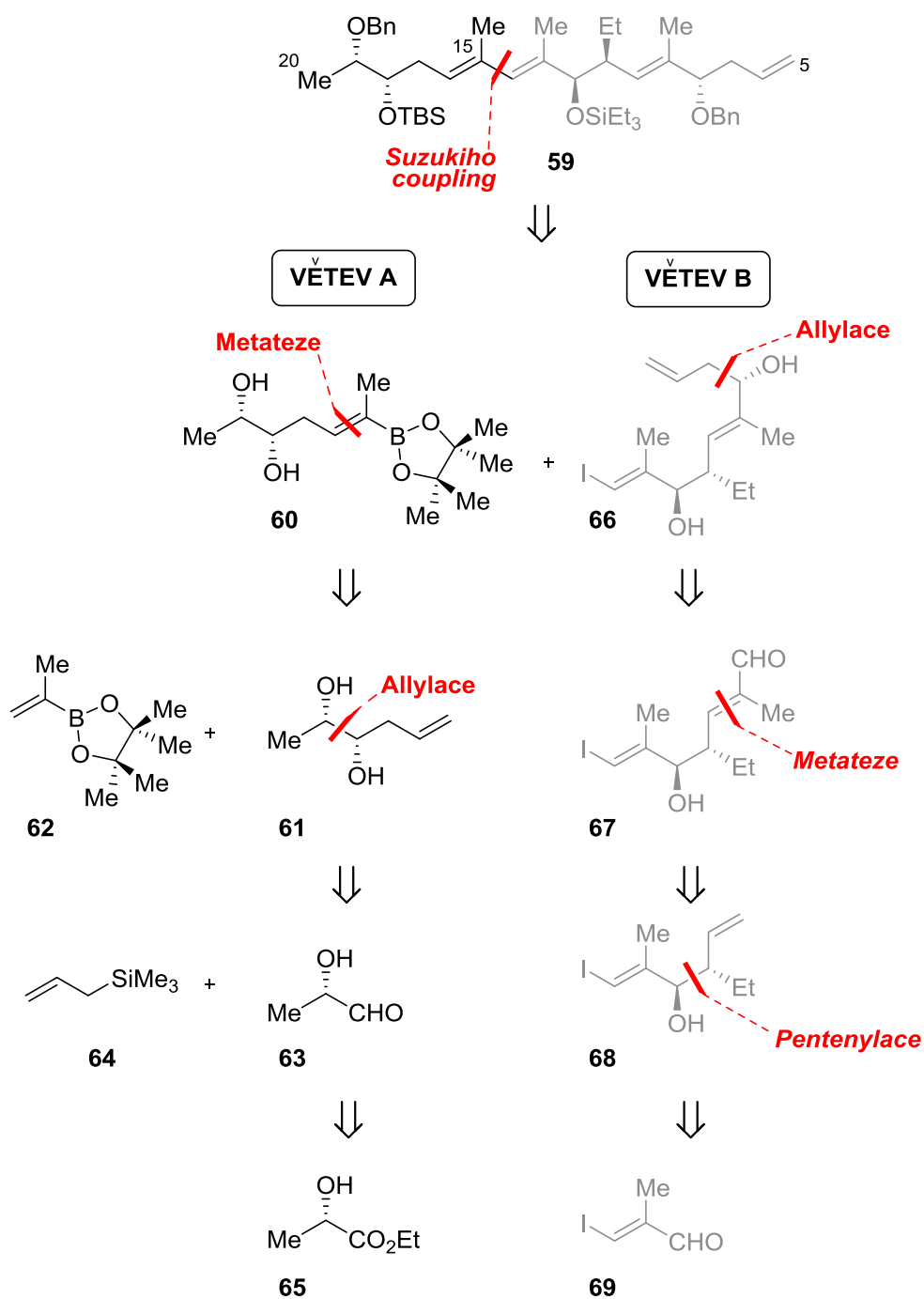
Cílem této práce je prozkoumání allylačních reakcí vedoucích k přípravě nenasyčeného C15-C20 fragmentu tiakumicinu pomocí katalytických reakcí. S tím souvisí také další cíl, kterým je screening *N,N'*-dioxidových katalyzátorů pro allylační reakce, který bude využit v druhé části fragmentu v pozicích C5-C14. Nedílnou součástí je příprava vybraných substrátů pro allylace a optimalizace reakčních podmínek vybraných reakcí.

## 4. Výsledky a diskuze

### 4.1 Plán práce – retrosyntetická analýza

V rámci našeho retrosyntetického přístupu přípravy C15-C20 fragmentu tiakumicinu **59** byla syntéza rozdělena do dvou větví A a B. K rozpojení by mohlo dojít ve vazbě C14-C15 na stavební bloky **60** a **66**, jenž by měly být zpětně spojeny pomocí Suzukiho couplingu.

Schéma 4.1 Retrosyntetická analýza C5-C20 fragmentu tiakumicinu **59**





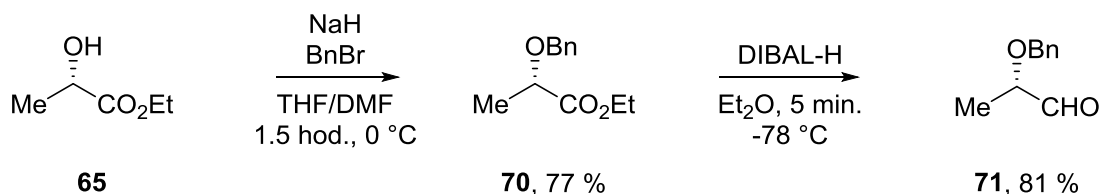
V retrosyntetické analýze se budu nejprve věnovat syntetické větvi A (C15-C20), která byla základem mého projektu. Příprava nenasyceného pinakolesteru boronové kyseliny **60** by mohla být založena metathesí alkenu **61** a pinakolesteru kyseliny isopropenylboronové **62**, která bude katalyzovaná rutheniovým katalyzátorem. Sloučenina **62** je komerčně dostupná a látka **61** bude připravena předcházejícím krokem syntézy. Ten bude spočívat v allylační reakci aldehydu **63** a allyltrimethylsilanu **64** a následnému zavedení chránicí skupiny na nově vytvořenou hydroxylovou funkci. Již zmiňovaný aldehyd **63** bude připraven z enantiomerně čisté přírodní látky (*S*)-laktátu **65** zavedením benzylové chránicí funkce a následnou redukcí esteru na aldehyd.

Druhá část fragmentu (C5-C14) ve schématu 4.1, je označená jako větev B. Přípravou této části molekuly se bude zabývat projekt ing. Petra Koukala<sup>50</sup> v rámci naší výzkumné skupiny. Alken **66** bude připraven pomocí asymetrické allylace aldehydu **67**. Pro přípravu aldehydu **67** bude opět využita křížová metathese se sloučeninou **68**, jež by měla být připravena enantioselektivní pentenylační reakcí (*E*)-3-jod-2-methylpropenal **69**.

## 4.2 Syntéza fragmentu – větev A

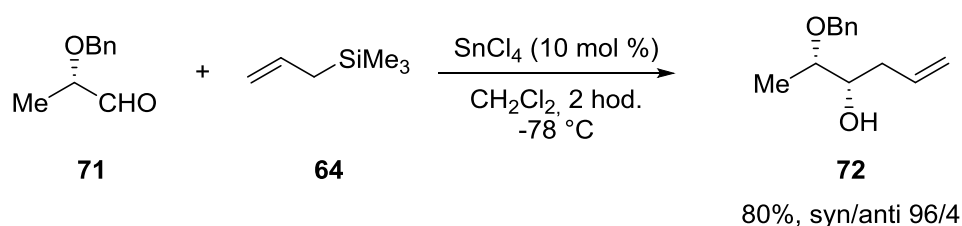
Při syntéze větve A fragmentu **59** jsem vycházel z přírodní chirální látky - (*S*)-laktátu **65**, který je komerčně dostupný. V prvním kroku syntézy jsem zavedl chránicí benzylovou skupinu na (*S*)-laktát pomocí hydridu sodného a benzylbromidu. Reakce byla prováděna po dobu 1.5 hodiny a byla chlazena na teplotu 0 °C (schéma 4.2). Tím jsem získal benzylovaný ester **70** s výtěžkem 77 %. Takto připravený ester **70** byl redukován na aldehyd DIBAL-H. Reakce byla prováděna při -78 °C po dobu 5 minut a následně byla reakční směs rozložena přidávkem vody. Tímto postupem byl s výtěžkem 81 % získán chráněný aldehyd **71** (schéma 4.2).

Schéma 4.2 Zavedení chránicí skupiny na (*S*)-laktát **65** a následná redukce esteru na aldehyd.



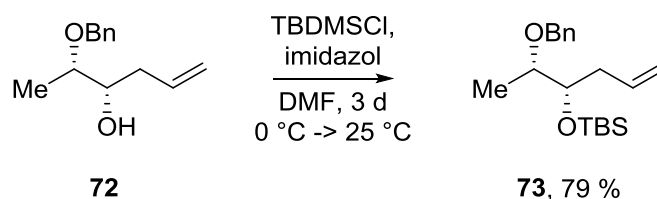
V následujícím kroku byla využita Hosomi-Sakurai reakce. V tomto případě byla absolutní konfigurace výsledného stereogenního centra ovlivněna enantiomerní čistotou výchozí látky **71**. Tento aldehyd byl vystaven reakci s allyltrimethylsilanem **64** za přídavku  $\text{SnCl}_4$  (10 mol %) jako katalyzátoru na bázi Lewisovy kyseliny. Reakce byla prováděna v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  po dobu 2 hodin za teploty  $-78^\circ\text{C}$ . Tím byl připraven allylakohol **72** s poměrem 96/4 *syn/anti* a výtěžkem 80 % (schéma 4.3).

Schéma 4.3 Hosomi-Sakurai reakce aldehydu **71** a allyltrimethylsilanu **64**.



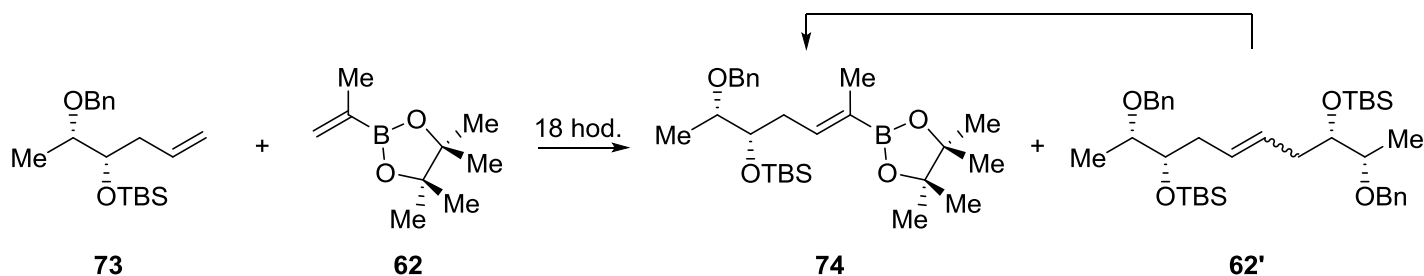
Na volnou hydroxylovou skupinu v allylalkoholu **72** bylo potřeba zavést chránící skupinu. Záměrně jsem zvolil jinou než benzylovou skupinu, která je v látce již obsažena na jiné pozici, a to z důvodu případného selektivního odstranění těchto skupin. Reakce byla prováděna přimícháním TBDMS-Cl a imidazolu k allylalkoholu **72**, reakce byla v průběhu přidávání látek chlazená na teplotu  $0^\circ\text{C}$ , následně byla pozvolna zahřáta na laboratorní teplotu a míchána po dobu 3 dnů dokud nedošlo k plné konverzi z výchozí látky na olefin **73**, který byl izolován s výtěžkem 79 % (schéma 4.4).

Schéma 4.4 Zavedení *t*-butyldimethylsilylové skupiny na alkoholovou funkci.



Terminální alken připravený výše uvedenou metodou byl použit jako výchozí látka pro metathesi. Jako první katalyzátor k metathesi byl vybrán G II (5 mol %), za použití  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  jako rozpouštědla. Reakce byla zahřívána po dobu 18 hodin pod zpětným chladičem za teploty  $60^\circ\text{C}$ . Výtěžek reakce byl 31 % a ve výsledné směsi byl pozorován vznik dimeru **62'**, který vznikal vzájemnou metathesí dvou molekul látky **62**. Při opakování tohoto experimentu byly upraveny dvě proměnné, jednou z nich byla volba jiného katalyzátoru a to konkrétně H-G II a zároveň jsem upravil poměr reaktantů reakce

z původního ekvivalentního zastoupení na dvojnásobné množství alkenů **62**, vůči alkenům **73**. Tímto navýšením bylo v reakční směsi zvýšeno zastoupení alkenů **62**, který, jak již bylo výše řečeno, dimeruje na sloučeninu **62'**. U rozpouštědla a teploty nedošlo k žádné změně. Předpokládané zvýšení výtěžku bylo potvrzeno a výsledkem reakce 2 byl 45% výtěžek látky **74**. Další úvahou byla možnost, že u katalyzátoru, který je jednorázově přidán do reakce, dojde ke snížení, nebo k úplné ztrátě účinnosti v kratší době, než je reakční čas reakce. Z tohoto důvodu jsem se rozhodl pro experiment spočívající v postupném dávkování H-G II katalyzátoru, a to v šesti následných dávkách ( $6 \times 1.3$  mol %) v intervalech po jedné hodině. Jak můžete pozorovat v tabulce 4.1, u reakce 3 bohužel nedošlo ke zvýšení výtěžku požadovaného produktu **74**, ani ke snížení výtěžku dimeru **62'**. Výtěžky až na rozdíl jednoho procentního bodu odpovídaly předchozí reakci. Další proměnou vhodnou ke změně bylo rozpouštědlo. Se změnou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  za vysokovroucí rozpouštědla (toluen,  $\text{C}_7\text{F}_8$ ) bylo možné i zvýšení teploty, a to konkrétně z teploty  $60^\circ\text{C}$  na teplotu  $95^\circ\text{C}$ . Za této teploty byly provedeny tři experimenty (reakce 4-6). Prvním z nich, bylo použití čerstvě vysušeného toluenu jako rozpouštědla této reakce. Výtěžek reakce rapidně vzrostl na 78 % a současně došlo ke snížení obsahu dimeru **62'** v reakční směsi na 6 %. Z důvodu popsaného vlivu použití oktafluortoluenu jako rozpouštědla pro cross-metathetické reakce,<sup>51</sup> jsem jako další možnou změnu zkusil reakci ve směsi toluenu a oktafluortoluenu v poměru 1:1. Předpokládané zvýšení výtěžku nebylo potvrzeno a reakce v tomto uskupení neprobíhala ve vyšších výtěžcích. Po tomto zjištění jsem empiricky ověřil pokus probíhající pouze v komerčně dodávaném suchém oktafluortoluenu, ale jak již bylo předpokládáno, tak i přes mírné zvýšení na výtěžku reakce na 75 % nebyla překročena hodnota 78 % z reakce v nefluorovaném toluenu. V rámci optimalizace byl uskutečněn ještě jeden experiment spočívající ve zvýšení teploty na  $125^\circ\text{C}$  za podmínek jinak nezměněných podmínek. Výtěžek reakce byl téměř identický výtěžku reakce při  $95^\circ\text{C}$ , a proto při uskutečnění reakce v desetinásobném měřítku byly použity podmínky vstupu 4. To znamená využití 10 mol % H-G II katalyzátoru v toluenu, při zahřívání pod zpětným chladičem na teplotu  $95^\circ\text{C}$ . Jak lze pozorovat v reakci 8, tak zvýšení měřítka reakce nezapříčinilo snížení výtěžku, ale naopak, bylo dosaženo nejlepšího výtěžku 79 % žádaného produktu **74**.

Tabulka 4.1 Optimalizace cross-metathese látek **62** a **73**.

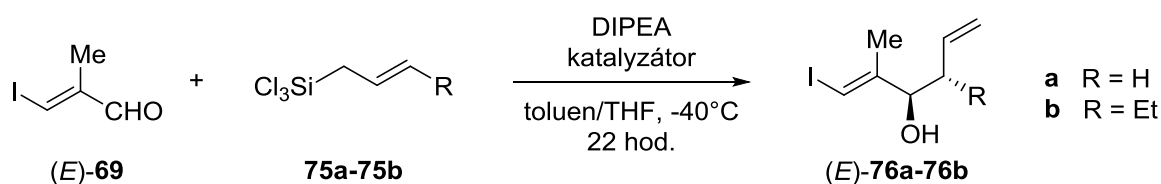
Vstup	<b>73/62</b> poměr	Katalyzátor (mol. %)	Rozpouštědlo	T (°C)	<b>74</b> (%) <sup>b</sup>	<b>62'</b> (%) <sup>b</sup>	<b>62</b> (%) <sup>b</sup>
1	1/1	G II (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	31	34	35
2	1/2	H-G II (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	49	26	28
3	1/2	H-G II (6×1.3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	48	27	20
4	1/2	H-G II (10)	toluen	95	78	6	- <sup>c</sup>
5	1/2	H-G II (10)	toluen/C <sub>7</sub> F <sub>8</sub> (1/1)	95	70	15	- <sup>c</sup>
6	1/2	H-G II (10)	C <sub>7</sub> F <sub>8</sub>	95	75	14	- <sup>c</sup>
7	1/2	H-G II (10)	toluen	125	77	5	- <sup>c</sup>
8	1/2 <sup>a</sup>	H-G II (10)	toluen	95	79	4	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reakce probíhala v 1 mmol látky, namísto od ostatních (0.1 mmol). <sup>b</sup> <sup>1</sup>H NMR výtěžky s mesitylenem jako interním standardem. <sup>c</sup> Látka byla odpařena na vakuové rotační odparce společně s rozpouštědlem.

### 4.3 Enantioselektivní katalytická allylace pomocí *N,N'* dioxidů

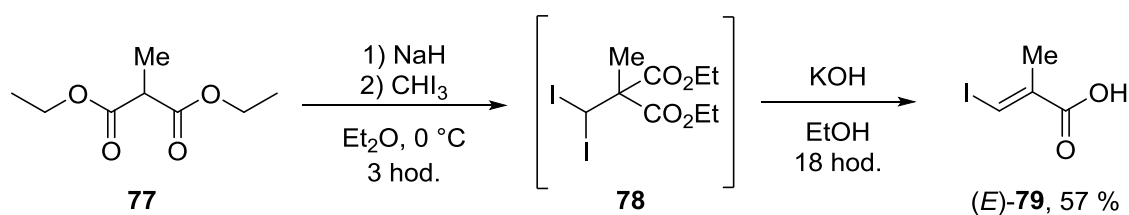
Při námi navrženém postupu syntézy je pro přípravu prvního kroku větve B, tj. látky **68** (schéma 4.1), využito enantioselektivní allylační reakce. V syntéze této látky (schéma 4.1, větve B) bude využito (*E*)-trichlor(pent-2-en-1-yl)silanu **75b**. Zadáním druhé části mého projektu byla z tohoto důvodu příprava série modelových reakcí (screening katalyzátorů), kdy bylo vycházeno ze strukturně jednodušší látky - allyltrichlorsilanu **75a** pro vyvinutí metody k přípravě strukturně složitějších látek.

Schéma 4.5 Modelová reakce pro allylaci nenasyčeného fragmentu tiakumicinu.



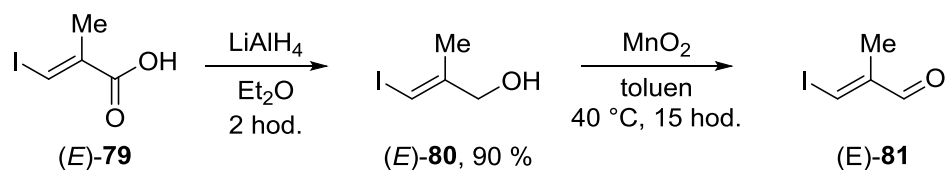
Nejprve byl připraven výchozí aldehyd pro enantioselektivní allylaci. Prvním krokem této syntézy byla příprava (*E*)-3-jodmethylpropenové kyseliny (*E*)-**79** z diethyl methylmalonátu **77** (schéma 4.6). Malonát **77** byl rozpuštěn v etheru a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C. Pak byl přidán hydrid sodný, se kterým byla reakční směs míchána po dobu 3 hod. Následně byl přidán jodoform a směs byla míchána dalších 36 hodin. Směs byla vytřepána do vody, a následně byl ether z reakční směsi odpařen pomocí RVO a látka byla znovu rozpuštěna v ethanolu. Poté byl do roztoku po kapkách přikapán roztok hydroxidu sodného ve vodě a vzniklá reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu dalších 24 hodin.

Schéma 4.6 Příprava substrátu pro enantioselektivní allylaci – 1.část

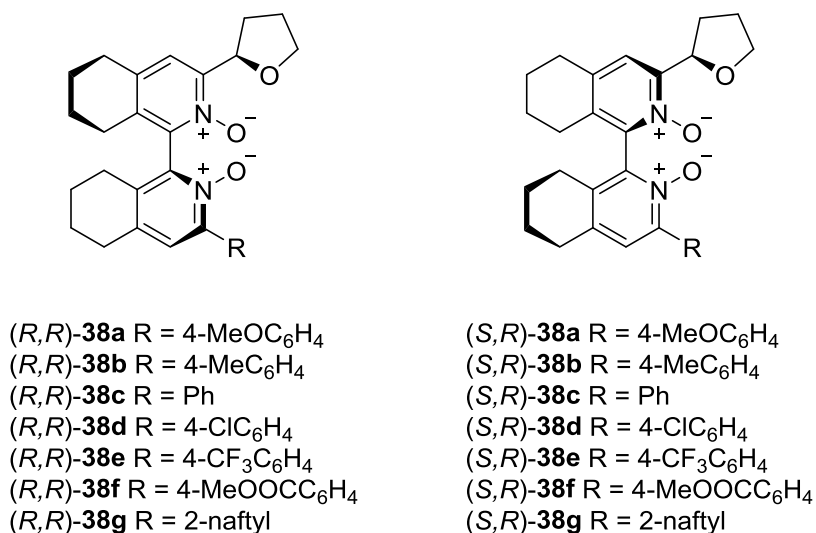


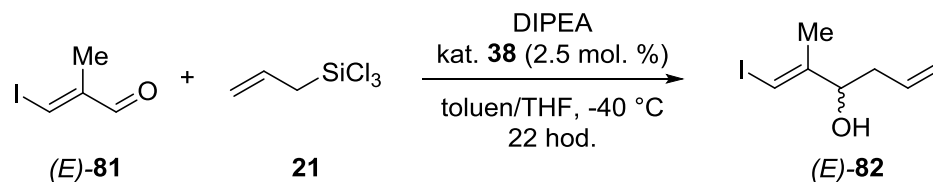
Připravená karboxylová kyselina (*E*)-**79** byla redukována na alkohol (*E*)-**80** pomocí  $\text{LiAlH}_4$ . Z důvodu velké těkavosti aldehydu (*E*)-**81**, který se jinak odpařuje na odparce, bylo přikročeno k přípravě roztoku v toluenu o přesné koncentraci, který bude přímo použit k enantioselektivním allylacím. Bylo tedy stanoveno přesné látkové množství alkoholu a vypočítán objem toluenu, který je potřeba, aby bylo dosaženo výsledné koncentrace 0.2M roztoku aldehydu (*E*)-**81** v suchém rozpouštědle (schéma 4.7).

Schéma 4.7 Příprava substrátu pro enantioselektivní allylaci – 2.část



Série nesymetricky substituovaných diastereoisomerních ( $R_a,R$ ) a ( $S_a,R$ ) chirálních bipyridinových  $N,N'$ -dioxidových katalyzátorů (schéma 4.8) byla použita k provedení enantioselektivních allylací ( $E$ )-3-jod-2-methylpropenal ( $E$ )-**81**. Tyto allylace byly prováděny s 0.2 mmol aldehydu ( $E$ )-**81** (1 ml 0.2 M roztoku v toluenu), 0.4 mmol allyltrichlorosilane, 2.5 mol % katalyzátoru **38**, 0.6 mmol DIPEA v tetrahydrofuranu při teplotě  $-40$  °C po dobu 22 nebo 45 hod v THF (1 ml). V tabulce 4.2 jsou uvedeny výtěžky a enantiomerní nadbytky ( $E$ )-**82** získané při použití jednotlivých katalyzátorů ( $R,R$ )-**38a-38g** a ( $S,R$ )-**38a-38f**. Zajímavější jsou hodnoty především u reakcí katalyzovaných pomocí ( $S_a,R$ )-**38a-f**, kde hodnoty enantioselektivity dosahují ve všech případech excelentní hodnoty  $\geq 98$  % *ee*, v nejlepším případě dokonce 99 % *ee*. Touto metodou lze mimo syntézy tiakumicinu syntetizovat i části dalších důležitých přírodních látek jako je například pteroenon, callispongolid, antillatoxin a případně i dalších.<sup>52,53</sup>

Schéma 4.8 Použité  $N,N'$ -dioxidové katalyzátory ( $R,R$ )-**38a-38g** a ( $S,R$ )-**38a-38g**.

Tabulka 4.2 Allylace aldehydu (*E*)-**81** katalyzované pomocí *N,N'*-dioxidových katalyzátorů (*R<sub>a</sub>,R*)- a (*S<sub>a</sub>,R*)-**38a-38g** ve směsi toluenu a THF.

R (v <b>38</b> )	Katalyzátor	<i>(E)</i> - <b>82</b>		Katalyzátor	<i>(E)</i> - <b>82</b>	
		ee (%) <sup>a</sup>	výtěžek (%) <sup>b</sup>		ee (%) <sup>a</sup>	výtěžek (%) <sup>b</sup>
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>(R,R)</i> - <b>10a</b> <sup>c</sup>	85 ( <i>R</i> )	58	<i>(S,R)</i> - <b>10a</b>	98 ( <i>S</i> )	66
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>(R,R)</i> - <b>10b</b>	96 ( <i>R</i> )	72	<i>(S,R)</i> - <b>10b</b>	98 ( <i>S</i> )	77
Ph	<i>(R,R)</i> - <b>10c</b> <sup>d</sup>	-	-	<i>(S,R)</i> - <b>10c</b> <sup>c</sup>	98 ( <i>S</i> )	49
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>(R,R)</i> - <b>10d</b>	97 ( <i>R</i> )	71	<i>(S,R)</i> - <b>10d</b>	98 ( <i>S</i> )	79
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>(R,R)</i> - <b>10e</b>	94 ( <i>R</i> )	85	<i>(S,R)</i> - <b>10e</b>	99 ( <i>S</i> )	89
4-MeOOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>(R,R)</i> - <b>10f</b>	80 ( <i>R</i> )	70	<i>(S,R)</i> - <b>10f</b>	98 ( <i>S</i> )	76
2-Naftyl	<i>(R,R)</i> - <b>10g</b>	88 ( <i>R</i> )	74	<i>(S,R)</i> - <b>10g</b> <sup>d</sup>	-	-

<sup>a</sup> Určeno pomocí HPLC s chirální stacionární fází. <sup>b</sup> Izolované výtěžky. <sup>c</sup> Reakční čas 45 hod. Po 22 hod. byla pozorována pouze nepatrná konverze výchozí látky. <sup>d</sup> Katalyzátory nebyly testovány.

## 5. Experimentální část

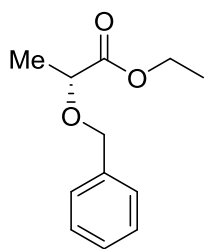
### 5.1 Obecné informace

Použitá rozpouštědla, THF, ether a toluen byla sušena destilací se směsí sodíku a benzofenonu a dichlormethan byl sušen destilací s  $\text{CaH}_2$ . Všechny ostatní sloučeniny byly zakoupeny komerčně.  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena na NMR spektrometrech Varian UNITY 300 ( $^1\text{H}$  při frekvenci 300 MHz,  $^{13}\text{C}$  při frekvenci 75 MHz) a spektrometru Bruker AVANCE III 400 ( $^1\text{H}$  při frekvenci 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  při frekvenci 101 MHz) při teplotě 25°C. Jako rozpouštědlo vzorků byl používán  $\text{CDCl}_3$ , kde jako referenční signál byl používán signál rozpouštědla. Chemické posuny jsou uváděny v  $\delta$ -stupnici a interakční konstanty  $J$  jsou uváděny v Hz. Hmotnostní spektra látek byla měřena na přístrojích LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) a AB SCIEX TripleTOF™ 5600 s HPLC systémem Dionex ULTIMATE 3000. Pro sloupcovou chromatografii byl používán silikagel 60A Acros organics. TLC bylo prováděno pomocí desek Merck TLC silikagel 60 F<sub>254</sub>.



## 5.2 Syntéza fragmentu – větev A

### Ethyl (S)-2-(benzyloxy)propanoát (70)

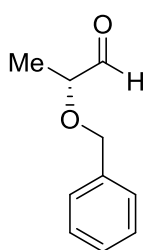


Roztok (-)-ethyl L-laktátu **65** (4.23 mmol, 490  $\mu$ l) rozpuštěného v suchém THF (2 ml) a suchém DMF (2 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C. Následně byl přidán NaH (4.23 mmol, 170 mg). Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut, poté byl přikapáván benzylbromid (4.23 mmol, 500  $\mu$ l) společně s katalytickým množstvím TBAI (10 mol%, 78 mg). Směs byla vyjmuta z ledové lázně a míchána 2 hod. za laboratorní teploty do úplné konverze výchozí látky. Reakce byla ukončena přidáním ledu a extrahována Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  3 ml). Spojené organické fáze byly protřepány nasyceným roztokem NaCl, vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, zfiltrány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (95/5 hexan/Et<sub>2</sub>O) za zisku **70** (677 mg, 77 %) jako bezbarvá kapalina.

$R_f$  (95/5 hexan/EtOAc) 0.5;  $[\alpha]_D^{32}$  -62 ( $c$  1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.27 (m, 5H), 4.70 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.44 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.42, 137.74, 128.56, 128.11, 127.97, 77.16, 74.22, 72.14, 60.99, 18.86, 14.40; MS (ESI) ( $m/z$ ): 231[M + Na]<sup>+</sup>; HRMS-ESI: vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub>: 231.0992, nalezeno 231.0994 [M + Na]<sup>+</sup>.

Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>54</sup>

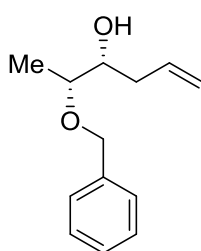
### (S)-2-(Benzyloxy)propanal (71)



K roztoku ethyl (S)-2-(benzyloxy)propanoátu **70** (300 mg, 1.47 mmol) v Et<sub>2</sub>O (8 ml) byl pomalu po kapkách přidáván DIBAL-H (1.0M v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.8 ml, 1.76 mmol) za teploty -78 °C pomocí injekční pumpy. Po 5 minutách za teploty -78 °C byla reakce zastavena přidáním H<sub>2</sub>O a směs byla pozvolna zahřáta na laboratorní teplotu. Výsledný hustý roztok byl přefiltrován přes vrstvu Celitu™ a písku, a extrahován Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  3 ml). Spojené organické fáze byly promyty NaHCO<sub>3</sub>, vysušeny MgSO<sub>4</sub>, zfiltrány a zahuštěny na RVO. Tím byl získán výsledný surový (S)-2-(benzyloxy)propanal **71** (196 mg, 81 %) jako světlá žlutá kapalina.

$R_f$  (95/5 hexan/EtOAc) 0.8; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.67 (d, 1H), 7.38–7.31 (m, 5H), 4.60 (m, 2H), 3.91 (m,  $J$  = 1.8, 7.0 Hz, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H).

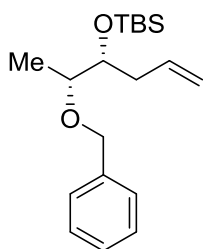
Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>55</sup>

**(2*S*,3*S*)-2-(Benzyloxy)hex-5-en-3-ol (72)**

V 50 ml baňce byl rozpuštěn (*S*)-2-(benzyloxy)propanal **71** (190 mg, 1.16 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a roztok byl ochlazen na teplotu -78 °C. Následně byl po kapkách přidán SnCl<sub>4</sub> (0.14 ml, 0.12 mmol), po 20 minut míchání byl do směsi přidáván allyltrimethylsilan **64** (0.20 ml, 1.27 mmol). Reakce byla ukončena po 2 hodinách míchání za -78 °C přidáním H<sub>2</sub>O (5 ml). Po dosažení laboratorní teploty byla reakční směs extrahována s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 3 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO<sub>4</sub>, zfiltrány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1 hexan/Et<sub>2</sub>O) za zisku látky **72** (187 mg, 78 %) jako bezbarvé kapaliny.

*R<sub>f</sub>*(9/1 hexan/Et<sub>2</sub>O) 0.2; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>32</sup> -52 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29–7.37 (m, 5H), 5.87 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.27–2.38 (m, 1H), 2.19–2.27 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.32, 134.79, 128.45 (2 C), 127.91 (2 C), 127.54, 117.22, 77.52, 74.26, 71.04, 37.54, 15.47.

Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>56</sup>

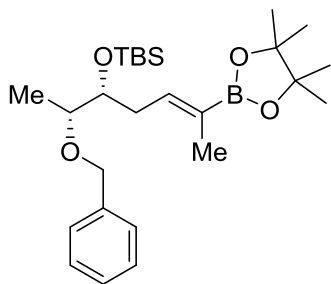
**((2*S*,3*S*)-2-(Benzyloxy)hex-5-en-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan (73)**

V 250 ml baňce byl rozpuštěn (2*S*,3*S*)-2-(benzyloxy)hex-5-en-3-ol **72** (8.94 g, 43.3 mmol) v DCM (140 ml). Směs byla ochlazená na 0 °C a byl do ní přidán imidazol (4.72 g, 69.4 mmol) a TBDMS-Cl (1.63 g, 10.8 mmol). Reakce byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a konzistentně míchána po dobu 96 hod. Pro ukončení reakce byl do směsi přidán nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) a reakční směs byla extrahována s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 3 ml). Spojené organické fáze byly sušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, zfiltrány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí destilace na Kugelrohrově aparatuře (95 °C) se ziskem látky **73** (10.98 g, 79 %) jako nažloutlé kapaliny.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (m, 5H), 5.86 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 13.8, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.16, 136.29, 128.43, 127.71, 127.55, 116.66, 77.48, 73.95, 71.21, 36.46, 25.94, 18.18, 14.13, -3.42; IR (KBr)  $\nu$  914, 940, 988, 1072, 1135, 1210, 1263, 1368, 1601, 1802, 2857, 3073 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI) (*m/z*): 355

$[M + Na]^+$ ; HRMS-ESI: vypočteno pro  $C_{19}H_{32}O_2NaSi$ : 343.20638, nalezeno 343,20642  
 $[M + Na]^+$ , vypočteno pro  $C_{19}H_{33}O_2Si$ : 321.22453, nalezeno 321.22453  $[M + H]^+$ .

**(((2*S*,3*S*,*Z*)-2-(Benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hept-5-en-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (74)**



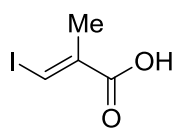
Ve Schlenkově baňce byl rozpuštěn (((2*S*,3*S*)-2-(benzyloxy)hex-5-en-3-yl)oxy)(*t*-butyl)dimethylsilan **73** (30.7 mg, 0.95 mmol) a pinakol ester isopropenylboronové kyseliny (16.9 mg, 0.1 mmol) v toluenu (4 ml). V nezávislé baňce byl připraven roztok Hoveyдова-Grubbova katalyzátoru 2. generace (2.1 mg, 0.1 mmol) v toluenu (3 ml).

Takto připravené směsi byly smíchány a reakční směs byla zahřáta na 95°C a míchána po dobu 18 hod. pod zpětným chladičem. Následně byla ochlazena na laboratorní teplotu a rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí vakuové rotační odparky. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (95/5 hexan/Et<sub>2</sub>O) za zisku látky **74** (34 mg, 78 %) jako bezbarvé kapaliny.

$R_f$  (95/5 hexan/EtOAc) 0.3; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.29 (m, 1H), 6.41 (ddd,  $J = 8.1, 6.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J = 6.4, 4.5$  Hz, 1H), 2.73–2.20 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.2, 127.5, 82.8, 74.3, 70.9, 58.4, 53.4, 33.4, 26.4, 25.8, 25.6, 25.5, 22.5, 18.4, 14.2, 4.6; IR (KBr) 695, 746, 776, 839, 946, 967, 1006, 1111, 1144, 1254, 1317, 1634, 2857, 2977 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI) (m/z): 469  $[M + Na]^+$ ; HRMS-ESI: vypočteno pro  $C_{25}H_{44}O_4BSi$ : 447.30964, nalezeno 447.30993  $[M + H]^+$ , vypočteno pro  $C_{25}H_4O_4BSi$ : 469.29159, nalezeno 469.29186  $[M + Na]^+$ .

## 5.2 Enantioselektivní katalytická allylace pomocí *N,N'* dioxidů

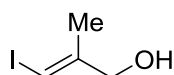
### (*E*)-3-Jod-2-methylpropenová kyselina ((*E*)-79)



Roztok hydridu sodného (60% v minerálním oleji, 7.83 g, 196 mmol) v Et<sub>2</sub>O (102 ml) byl ochlazen na teplotu 0 °C a po kapkách byl pomocí injekční pumpy v průběhu 30 min přikapáván roztok diethyl methylmalonátu **77** (27.8 ml, 163 mmol) v Et<sub>2</sub>O (52 ml). Výsledný roztok byl zahřát na teplotu 40 °C po dobu 2.5 hodiny a následně ochlazen na laboratorní teplotu. Jodoform (64.3 g, 163 mmol) byl přidán najednou a směs byla zahřívána na teplotu 40 °C po dobu 36 hodin, po ochlazení na teplotu 0 °C byla reakce ukončena pomocí 10% HCl (90 ml). Vodná fáze byla extrahována s Et<sub>2</sub>O (5 × 50 ml), spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, zfiltrovány a zahuštěny na RVO. S. Takto zahuštěný meziprodukt byl rozpuštěn v ethanolu (330 ml) a byl přidán vodný roztok KOH (25 g, 408 mmol, ve 110 ml H<sub>2</sub>O). Směs byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin, ochlazená na laboratorní teplotu, zahuštěna na vakuové rotační odparce a znovu rozpuštěna ve vodném roztoku uhličitanu sodného (100 ml). Směs byla filtrována a filtrát byl promyt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 ml), vodná fáze byla okyselena na pH = 1 pomocí koncentrované HCl (asi 10 ml) a následně extrahována s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, zfiltrovány a zahuštěny na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (12/1 hexan/EtOAc) za zisku (*E*)-**79** (19.7 g, 57 %) jako nažloutlé kapaliny.

R<sub>f</sub> (2/1 hexan/E<sub>2</sub>O) 0.3; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.5 (br, 1H), 8.03 (q, *J* = 1.2 Hz; 1H), 2.06 (d, *J* = 1.2 Hz; 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.3, 139.2, 102.0, 19.9; MS (ESI) (*m/z*): 198 [M + H]<sup>+</sup>; HRMS-ESI: vypočteno pro C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>I: 197.9542, nalezeno 197.9543 [M + H]<sup>+</sup>.

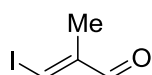
Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>57</sup>

**(E)-3-Jod-2-methylpropen-1-ol ((E)-80)**

K roztoku (*E*)-3-jod-2-methylpropenové kyseliny (*E*)-**79** (17.2 g, 81 mmol) v Et<sub>2</sub>O (50 ml) za 0 °C byl opatrně přidán roztok LiAlH<sub>4</sub> (3.0 g, 81 mmol). Reakční směs byla pozvolna zahřáta na laboratorní teplotu a míchána po dobu 5 hodin. Po uplynutí tohoto času došlo k ochlazení na 0 °C a zastavení reakce pomalým přidáním 2M roztoku kyseliny sírové (170 ml). Vodné fáze byly extrahovány do Et<sub>2</sub>O (3 × 50 ml) a zahuštěny na RVO. Zahuštěná směs byla rozpuštěna v Et<sub>2</sub>O (80 ml) a roztok byl promyt 10% roztokem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 ml). Vodné fáze byly opětovně extrahovány Et<sub>2</sub>O (3 × 50 ml), spojené organické fáze byly nasyceným roztokem NaCl a vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Po zahuštění na RVO byl získán produkt (14.5 g, 90.3 %) jako světle žlutá kapalina (*E*)-**80**, která byla použita bez dalšího čištění do dalšího kroku

*R*<sub>f</sub>(2/1 hexan/Et<sub>2</sub>O) 0.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.27 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.0, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.76 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.2, 77.5, 67.2, 21.5.

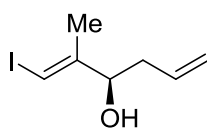
Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>58</sup>

**(2E)-3-Jod-2-methylpropenal ((E)-81)**

K roztoku (*2E*)-3-jod-2-methylpropen-1-ol (*E*)-**80** (990 mg, 5 mmol) v toluenu (12.5 ml) byl přidán aktivovaný MnO<sub>2</sub> (4.3 g, 50 mmol). Takto připravená směs byla zahřívána na teplotu 40 °C a míchána po dobu 24 hodin. Následně byla směs přefiltrována přes fritu a filtrát byl promyt suchým toluenem (12.5 ml), čímž došlo ke vzniku žlutého roztoku látky (*E*)-**81**, která kvůli svojí vysoké těkavosti byla ponechána v roztoku toluenu o přesně definované molaritě (0.2 mol). Roztok byl chráněn před světlem a uchováván pod molekulárními sítý (4 Å) v lednici při konstantní teplotě 5 °C.

*R*<sub>f</sub>(2/1 hexan/Et<sub>2</sub>O) 0.5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 7.78 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.5, 150.9, 109.6, 16.5.

Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>59</sup>

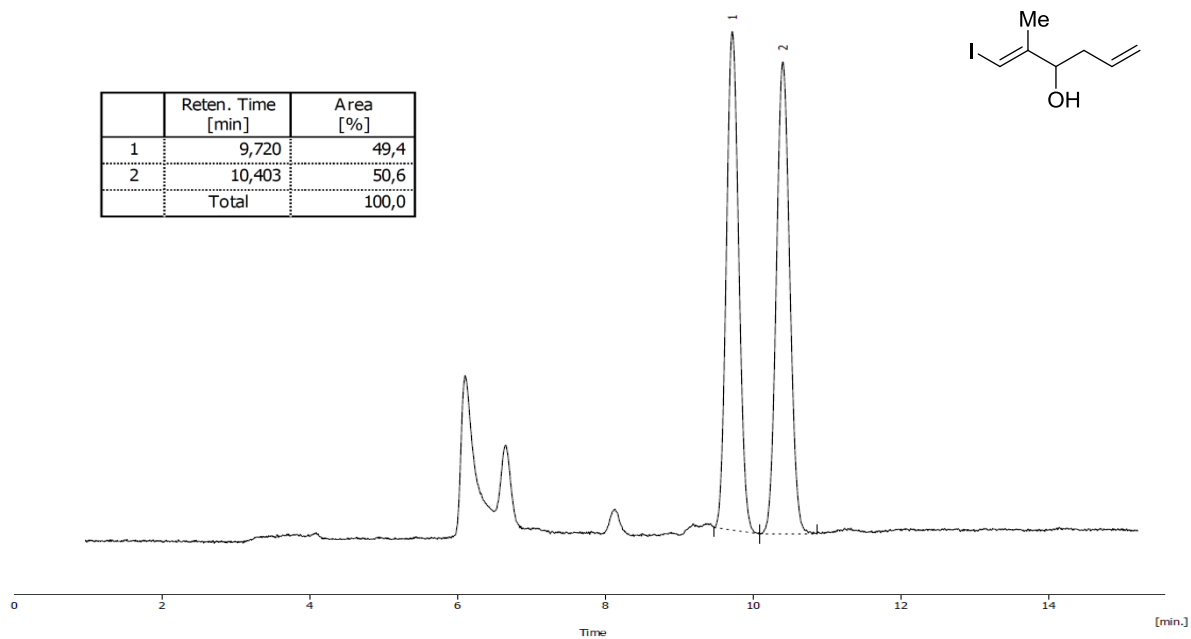
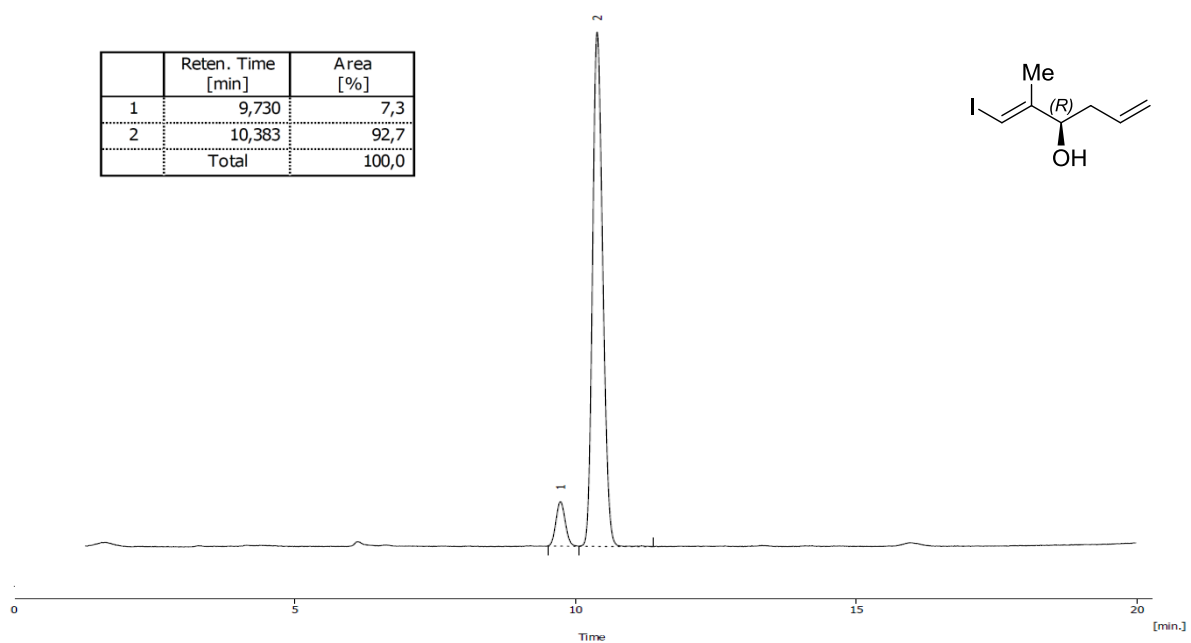
**(3R,E)-1-Jod-2-methylhex-1,5-dien-3-ol ((E)-82)**

K roztoku příslušného roztoku dioxidového katalyzátoru **38a-38g** (2.5 mg, 5 μmol) v THF (2 ml) byl přidán *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.6 mmol, 105 μL) a roztok aldehydu (*E*)-**81** (0.2 mmol) rozpuštěný ve směsi THF/toluen (1/1 ml). Takto připravená směs byla ochlazená na teplotu -40 °C a následně byl přikapán

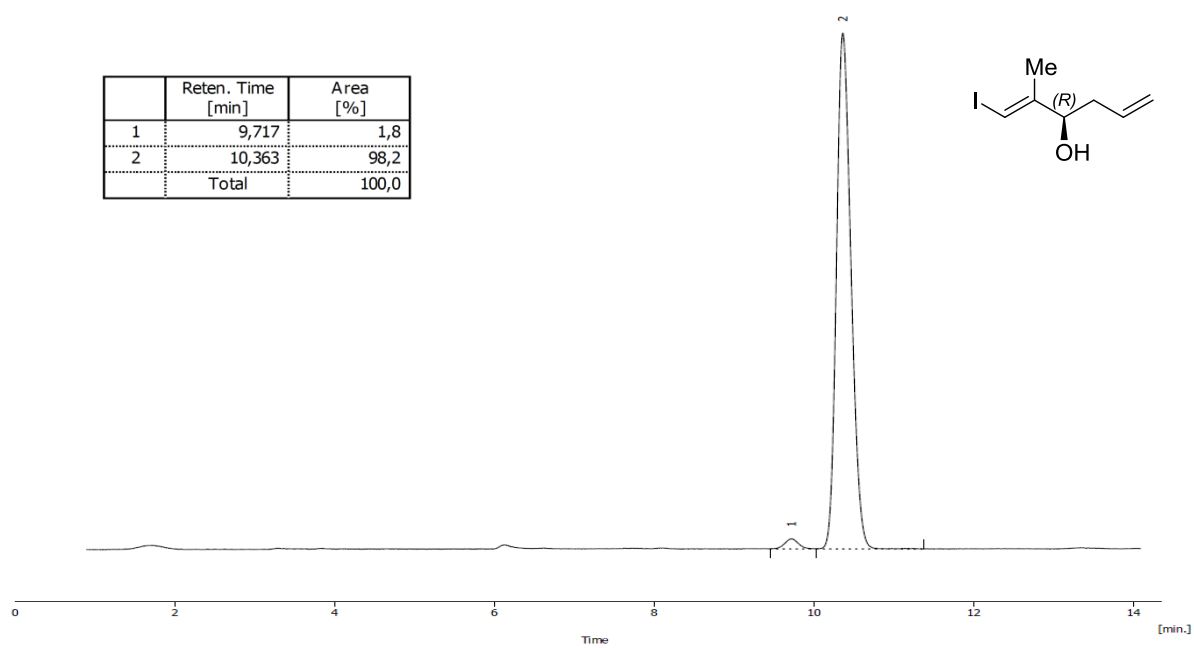
allyltrichlorsilan **21** (0.4 mmol, 64  $\mu$ L). Reakční směs byla míchána při  $-40$  °C po dobu 22 hod. Následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml). Směs byla pozvolně ohřáta na laboratorní teplotu a extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  ml), spojené organické fáze byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ , zfiltrvány a zahuštěny na RVO. Výsledný produkt (*E*)-**82** byl vyčištěn jako bezbarvá kapalina pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (50g, 3/1 hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).

$R_f$  (2/1 hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 0.23;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.31 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (dtt,  $J = 14.1, 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.2, 133.6, 118.8, 78.5, 75.3, 39.9, 20.2; HRMS-ESI: vypočteno pro  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IO}$  237.9855, nalezeno 237.9858.

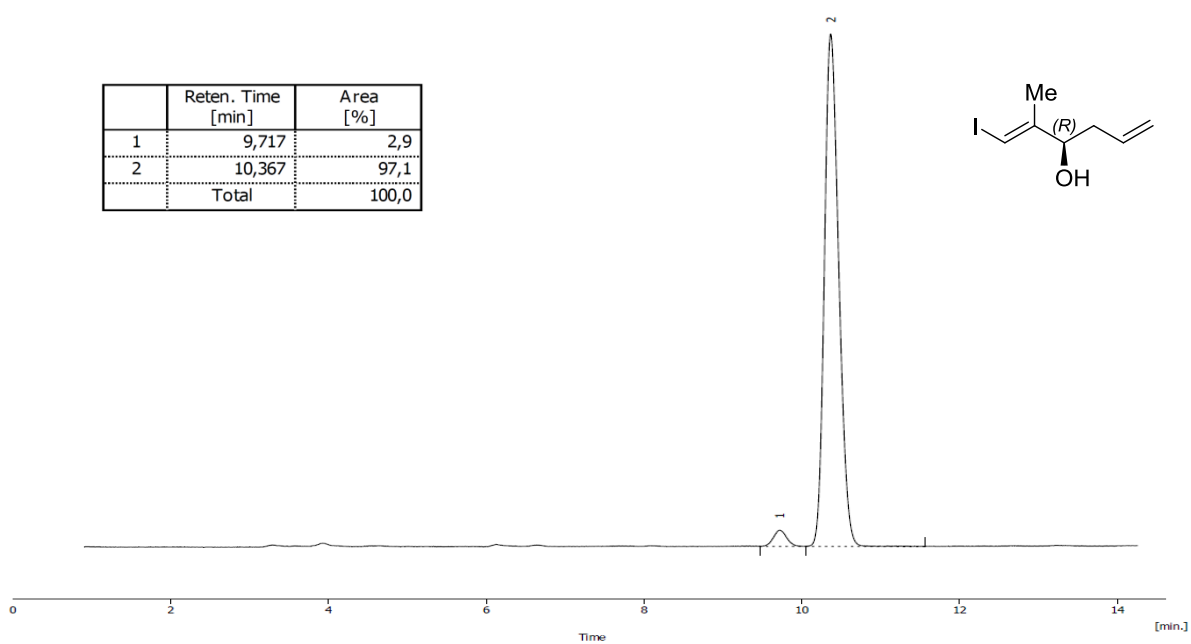
Naměřená data jsou v souladu s publikovanými.<sup>60</sup>

Obrázek 5.1. HPLC chromatogramy látek a) (*E*)-**82** a b)-g) (*R,E*)-**82**.a) Racemický (*E*)-**82**b) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38a**.

c) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38b**.



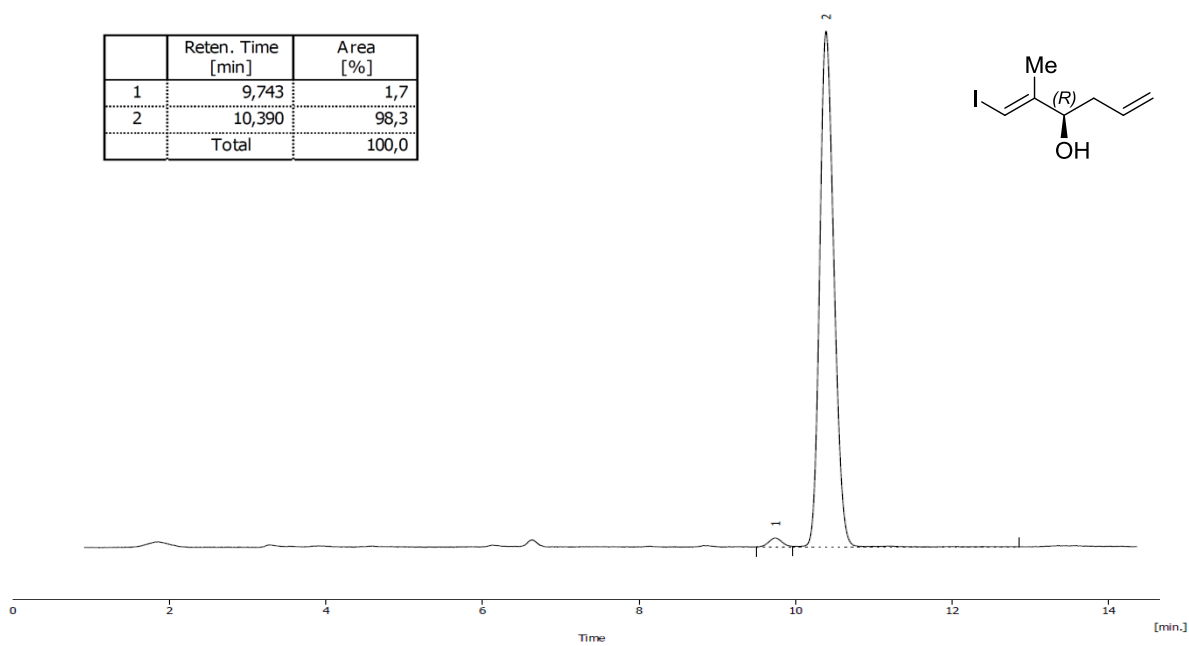
d) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38d**.





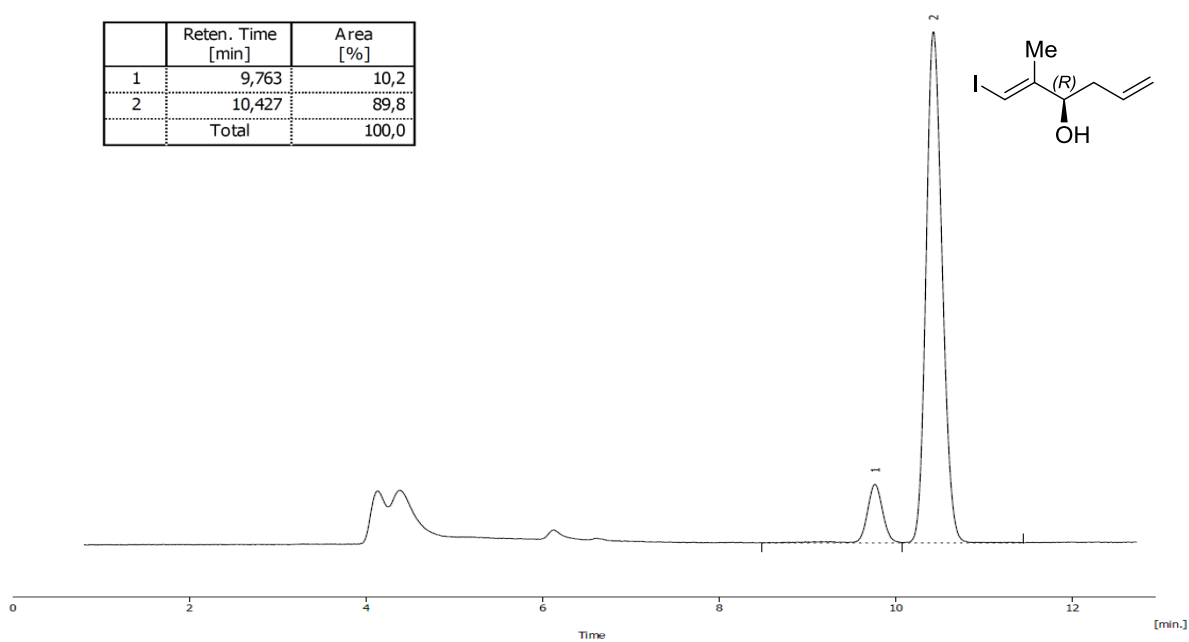
e) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38e**.

	Reten. Time [min]	Area [%]
1	9,743	1,7
2	10,390	98,3
	Total	100,0



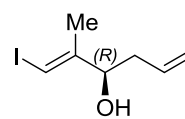
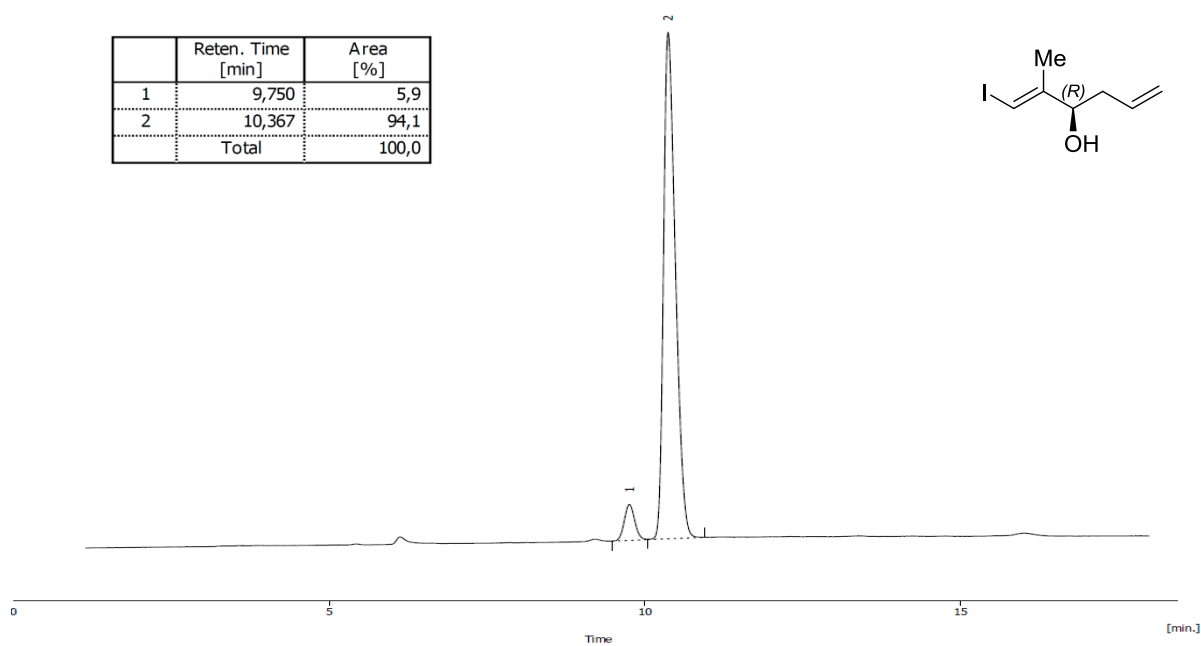
f) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38f**.

	Reten. Time [min]	Area [%]
1	9,763	10,2
2	10,427	89,8
	Total	100,0



g) (*R,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*R,R*)-**38g**.

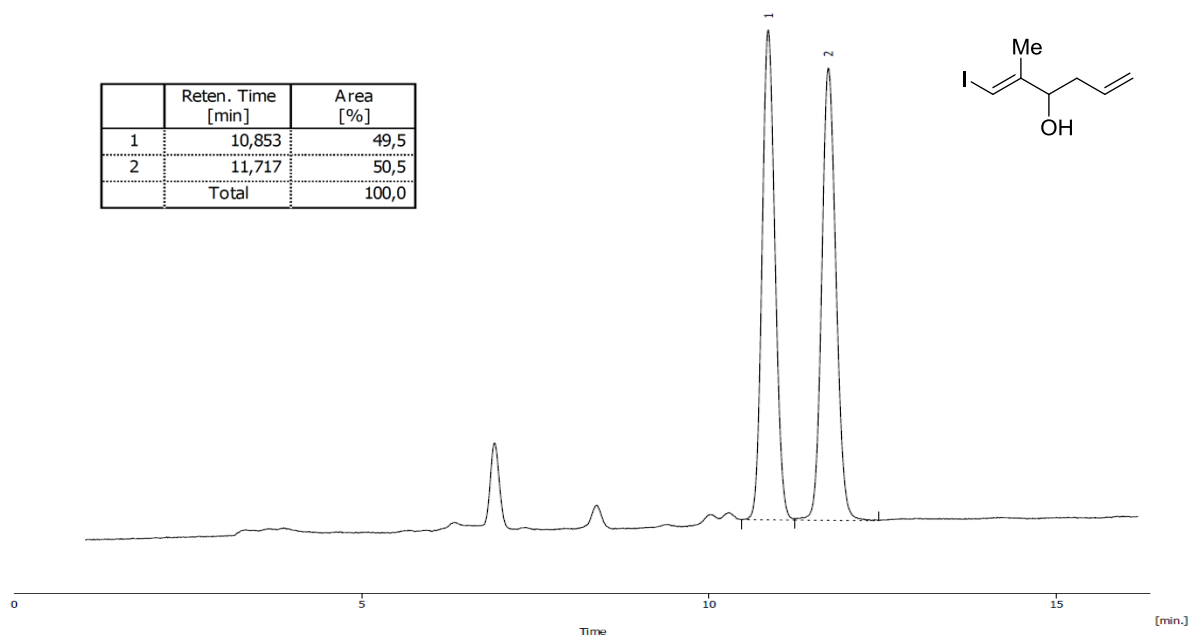
	Reten. Time [min]	Area [%]
1	9,750	5,9
2	10,367	94,1
	Total	100,0



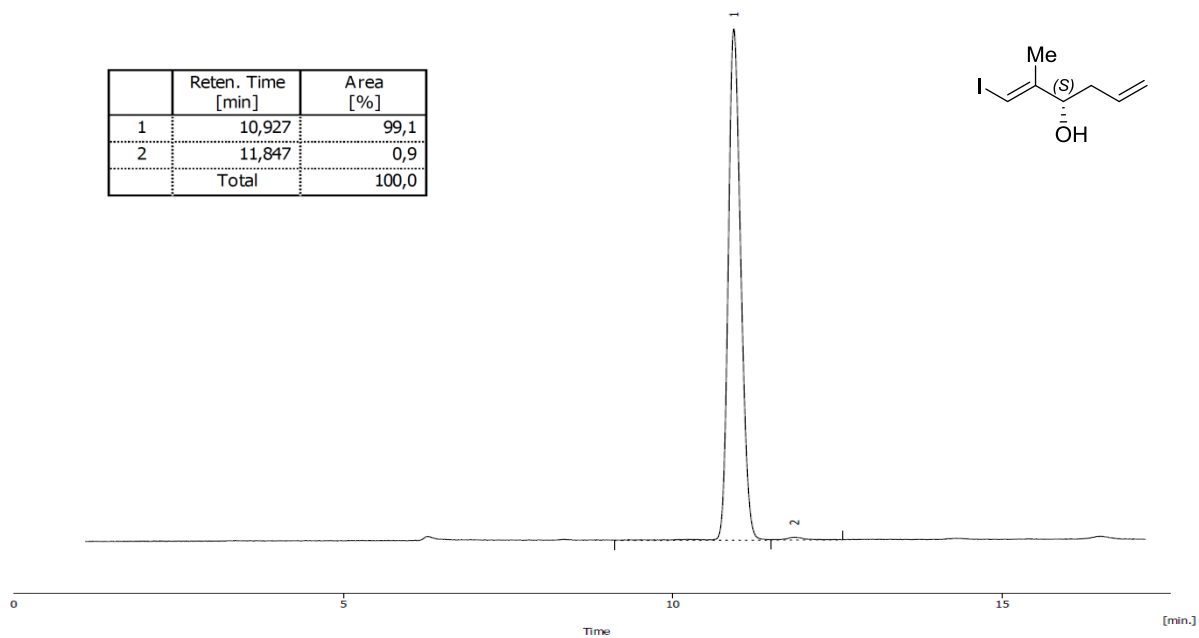
Podmínky separace: Lux Cellulose-3, 254 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 98/2, 1 ml/min.

Obrázek 5.2 HPLC chromatogramy látek a) (*E*)-**82** a b)-g) (*S,E*)-**82**.

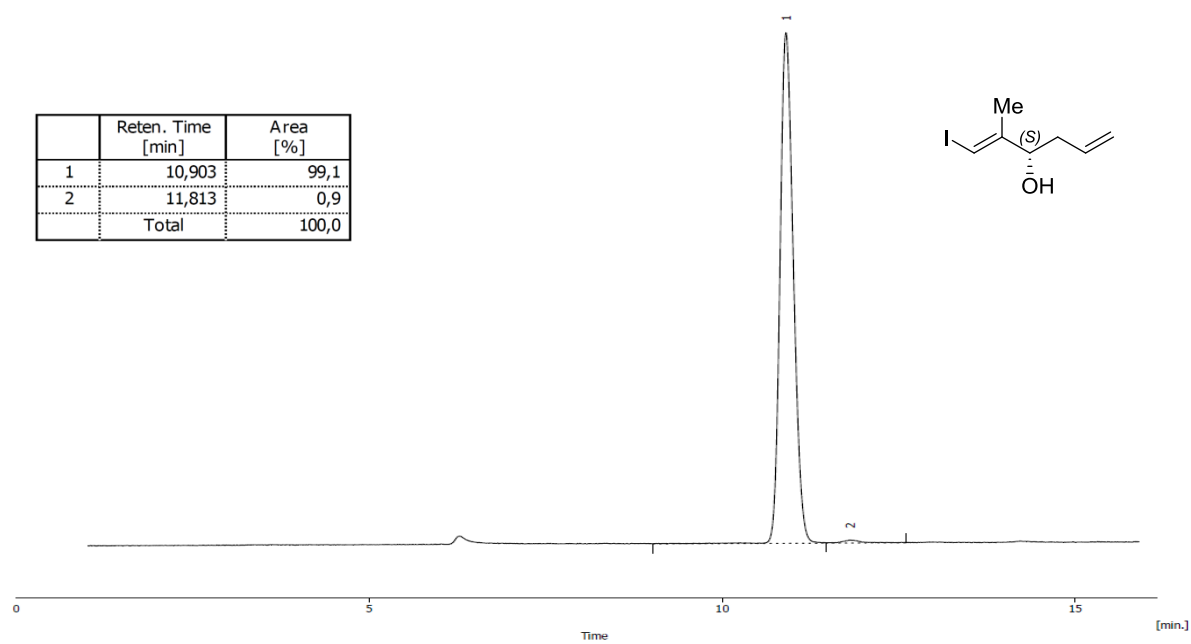
a) Racemický (*E*)-**82**



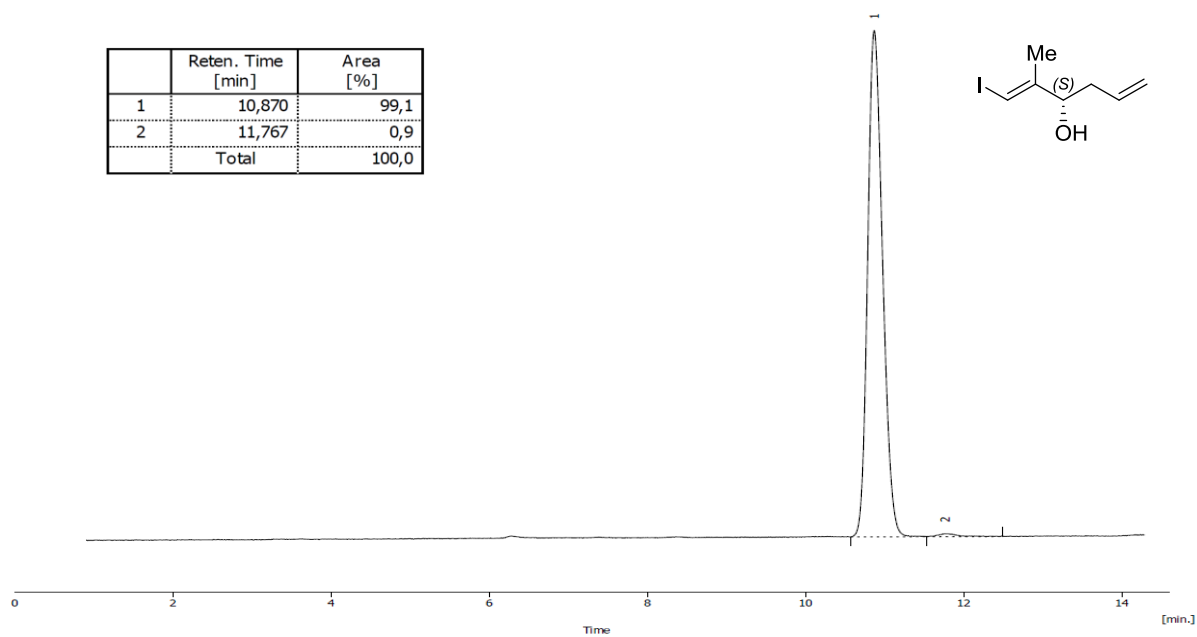
b) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38a**.



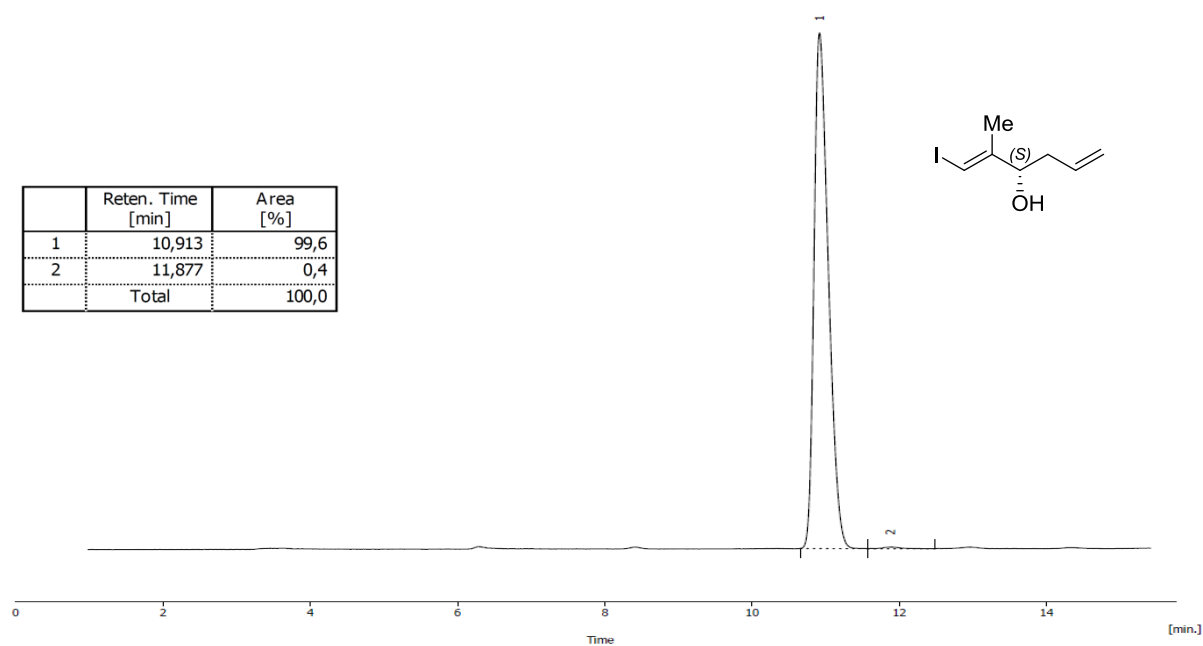
c) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38b**.



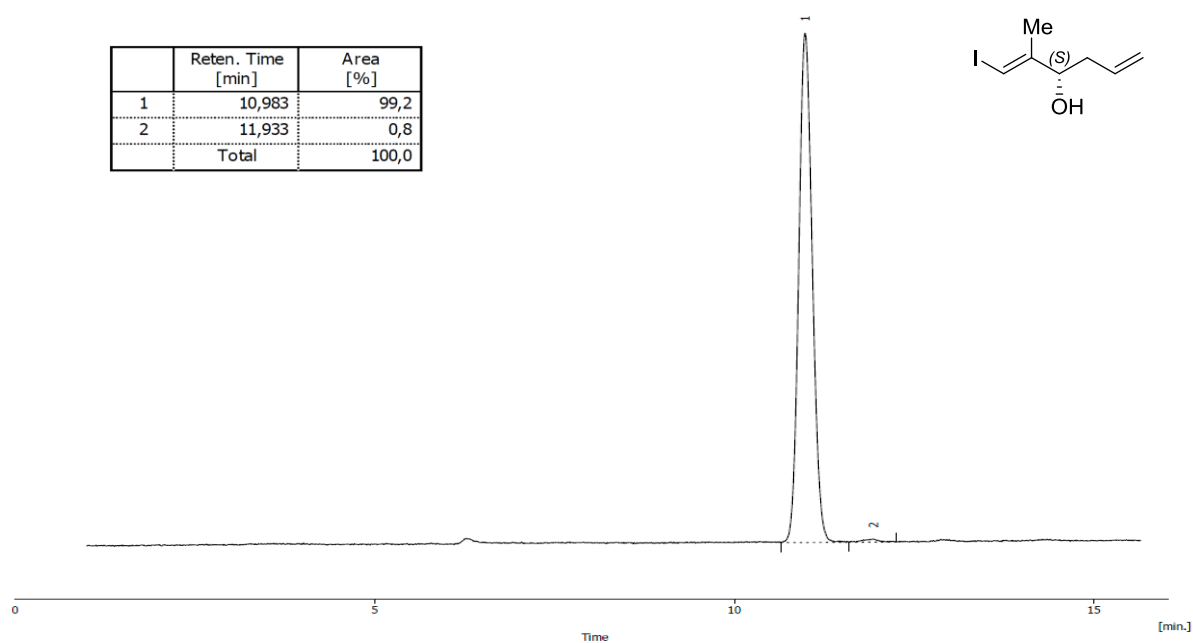
d) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38c**.



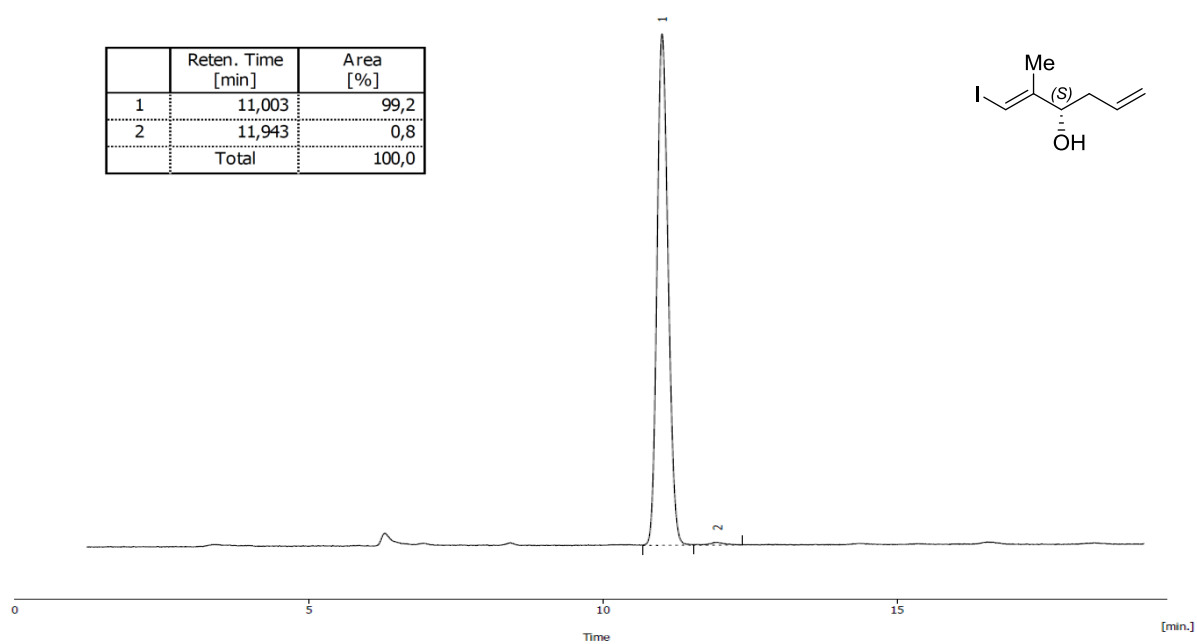
e) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38d**.



f) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38e**.



g) (*S,E*)-**82** připravený allylací katalyzovanou (*S,R*)-**38f**.



Podmínky separace: Lux Cellulose-3, 254 nm, 23 °C, heptan/*i*-PrOH 98/2, 1 ml/min.

## 6. Závěr

- a) Byla vytvořena metoda pro syntézu C15-C20 fragmentu tiakumicinu za využití katalytických allylačních reakcí.
- b) Byla optimalizována zkřížená metathese pinakolesteru kyseliny isopropenylboronové **62** se (((2*S*,3*S*)-2-(benzyloxy)hex-5-en-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilanem **73**, kdy výtěžek takto optimalizované reakce dosahoval hodnoty 79 %.
- c) Byl proveden screening serie bipyridin-*N,N'*-dioxidových katalyzátorů pro asymetrickou allylaci (*E*)-3-jod-2-methylpropenalu (*E*)-**81** s allyltrichlorsilanem **21** s velmi vysokým enantiomerním přebytkem 99 % *ee*.
- d) Tato metoda bude použita pro syntézu větve B nenasyceného fragmentu tiakumicinu a zároveň může být použita pro syntézy jiných přírodních látek.

## 7. Poděkování

Závěrem této práce bych rád poděkoval především mému školiteli prof. RNDr. Matinu Kotorovi CSc. za cenné rady a pomoc, jak při sepisování této práce tak i při metodickém vedení v laboratoři organické syntézy. Dále bych rád za pomoc a konzultace poděkoval Ing. Petru Koukalovi. Moje poděkování také směřuje ke všem členům laboratoří číslo 142, 19 a 129. V neposlední řadě děkuji RNDr. Davidu Nečasovi, Ph.D. za měření enantioselektivní HPLC spekter, členům servisní skupiny Hmotnostní spektrometrie Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. za měření hmotnostních spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optických rotací a bodů tání. Také bych chtěl poděkovat své rodině za podporu během mých studií.



## 8. Použitá literatura

- <sup>1</sup> Theriault, J.; Karwowski, P.; Jackson, M.; Girolami, L.; Sunga, N.; Vojtko, M.; Coen, C. M. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 567–574.
- <sup>2</sup> Hochlowski, J. E.; Swanson, S. J.; Ranfranz, L.; Whittern, D.; Buko, A.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 575–588.
- <sup>3</sup> Erb, W.; Zhu, J. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 161–174.
- <sup>4</sup> Goldstein, E. J. C.; Babakhani, F.; Citron, D. M. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, S143–S148.
- <sup>5</sup> Kurabachew, M.; Lu, S. H. J.; Krastel, P.; Schmitt, E. K.; Suresh, B. L.; Goh, A.; Knox, J. E.; Ma, N. L.; Jiricek, J.; Beer, D.; Cynamon, M.; Petersen, F.; Dartois, V.; Keller, T.; Dick, T.; Sambandamurthy, V. K. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 713–719.
- <sup>6</sup> Louie, T. J.; Emery, J.; Krulicki, W.; Byrne, B.; Mah, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *53*, 261–263.
- <sup>7</sup> Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, 6. vydání.; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2007**, 1251–1253.
- <sup>8</sup> Corey, E. J.; Guzm-Perez, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *37*, 388–401.
- <sup>9</sup> Hwang, J. J. H.; Abu-Omar, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8313–8316.
- <sup>10</sup> Ohmiya, H.; Makida, Y.; Tanaka, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17276–17277.
- <sup>11</sup> Schmidt, B.; Hauke, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4194–4206.
- <sup>12</sup> Hona, Y. S.; Wonga, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1365–1368.
- <sup>13</sup> Weiner, B.; Baeza, A.; Jerphagnon, T.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9473–9474.
- <sup>14</sup> Sibi, M. P.; Li, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4115–4118.
- <sup>15</sup> Meng, D. F.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092.
- <sup>16</sup> Motloch, P.; Valterová, I.; Katora, M. *Adv. Synht. Catal.* **2014**, *356*, 199–204.
- <sup>17</sup> a) Gauthier, D. R. Jr.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363–2365;  
b) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, *3*, 561–562.
- <sup>18</sup> Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233–4235.

- 
- <sup>19</sup> Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822–826.
- <sup>20</sup> Roach, J. R.; Wittcoff, H.; Miller, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2666–2668.
- <sup>21</sup> Soai, K.; Ishizaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1017–1019.
- <sup>22</sup> Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Ilo, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *44*, 5067–5070.
- <sup>23</sup> Denmark, S. E., Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794.
- <sup>24</sup> Xia, G.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2004**, 2437–2442.
- <sup>25</sup> Wang, C. J.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2823–2828.
- <sup>26</sup> Mirabdolbaghi, R.; Dudding, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 3287–3292.
- <sup>27</sup> Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453–3456.
- <sup>28</sup> Hosomi, A.; Kohra, S.; Tominaga, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1517–1518.
- <sup>29</sup> Sakurai, H. *Synlett* **1989**, *1*, 1–8.
- <sup>30</sup> Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.
- <sup>31</sup> Angell, R. M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Swallow, S.; Vickery B. D. *Chem. Comm.* **1997**, 919–920.
- <sup>32</sup> Chataigner, I.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3633–3752.
- <sup>33</sup> Denmark, S. E.; Fu, J. P.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536.
- <sup>34</sup> Fujii, M.; Honda, A., *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 931–932.
- <sup>35</sup> Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
- <sup>36</sup> Kwak, J.; Ohk, J.; Jung, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17778–17788.
- <sup>37</sup> Jiao, Z.; Feng, X.; Liu, B.; Chen, F.; Zhang, G., Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818–3826.
- <sup>38</sup> Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *102*, 3802–3805.
- <sup>39</sup> Hrdina, R.; Stará, G. I.; Dufková, L.; Mitchell, S.; Císařová, I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 968–976.
- <sup>40</sup> Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822–826.
- <sup>41</sup> Hrdina, R.; Dračinský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449–1456.

- <sup>42</sup> Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Katora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *351*, 1279–1283.
- <sup>43</sup> Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, W. K.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049.
- <sup>44</sup> Malkov, A. V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kočovský, P. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *196*, 179–186.
- <sup>45</sup> Příprava nových organokatalyzátorů na bázi bipyridynu. Ulč, J. *Diplomová práce*, Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Česká republika, **2016**; <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/120227750>.
- <sup>46</sup> Shue, Y.-K.; Babakhani, F.; Okumu, F.; Sears, P.; Miller-Shangle, S.; Walsh, R. Treatment of Diseases Associated with the Use of Antibiotics. WO2005112990 (A2), prosinec 1, **2005**.
- <sup>47</sup> Erb, W.; Grassot, J. M.; Linder, D.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1929–1932.
- <sup>48</sup> Miyatake-Ondozabal, H.; Kaufmann, E.; Gademann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1933–1936.
- <sup>49</sup> Glaus, F.; Altmann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1937–1940.
- <sup>50</sup> Koukal, P.; Katora, M. *Nepublikované výsledky*.
- <sup>51</sup> Costa, R. C.; Galdysz, J. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2619–2621.
- <sup>52</sup> Matoušová, E.; Koukal, P.; Formánek, B.; Katora, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5656–5659.
- <sup>53</sup> Koukal, P.; Ulč, J.; Nečas, D.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2110–2112.
- <sup>54</sup> Yadav, J. S.; Mishra, A. K.; Dachavaram, S. S.; Kumar, S. G.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2921–2990.
- <sup>55</sup> Wender, P. A. Bryostatins Analogues, Synthetic Methods and Uses. US2010280262 (A1), listopad 4, **2010**.
- <sup>56</sup> Knust, H.; Hoffmann R. W. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1871–1893.
- <sup>57</sup> Kulyk, S.; Dougherty, W. G.; Kassel, W. S.; Zdilla, M. J.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2180–2183.
- <sup>58</sup> a) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261–2264; b) Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Mayer, K.; Rudolph, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.
- <sup>59</sup> White, J. D.; Blakemore, P. R.; Green, N. J.; Hauser, E. B.; Holoboski, M. A.; Keown, L. E.; Nylund-Kolz, C. S.; Phillips, B. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.

- <sup>60</sup> Nicolaou, K. C.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; He, Y.; Roschangar, F.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Sarabia, F.; Ninkovic, S; Hepworth, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 665-697.