

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI  
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA  
Katedra organické chemie



Syntéza nosylhydrazidů a studium jejich reaktivity za  
podmínek Mitsunobu reakce

Diplomová práce

Autor:	Bc. Pavlína Horáková
Studijní program:	B1407 Chemie
Studijní obor:	Organická chemie
Typ studia:	Magisterské
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
Termín odevzdání práce:	13. 5. 2015

Prohlášení:

Já, Pavlína Horáková prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci zpracovala samostatně pod odborným dohledem doc. RNDr. Petra Cankaře, Ph.D. a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce, ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného, nebo stejného akademického titulu.

Souhlasím s tím, aby byla má práce zpřístupněna v některé z knihoven Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....

podpis

Poděkování:

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu své diplomové práce panu doc. RNDr. Petru Cankařovi, PhD., za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi při plnění zadaného úkolu poskytl.

## **Bibliografická identifikace:**

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Bc. Pavlína Horáková
<b>Název práce:</b>	Syntéza nosylhydrazidů a studium jejich reaktivity za podmínek Mitsunobu reakce
<b>Typ práce:</b>	Diplomová
<b>Pracoviště:</b>	Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
<b>Školitel:</b>	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
<b>Rok obhajoby práce:</b>	2015

### **Abstrakt:**

Kondenzací vybraných methoxybenzaldehydů s 4-nitrobenzensulfonhydrazidem byla připravena tři činidla, která byla využita pro substituce 19 alkoholů vhodně chráněnou hydrazino skupinou za podmínek Mitsunobu reakce. Skupina testovaných alkoholů obsahovala primární a sekundární hydroxy skupiny i kombinaci obou typů ve formě diolů. Bylo připraveno 31 sloučenin, přičemž 27 z nich se podařilo izolovat a charakterizovat. Rovněž byl testován vliv pořadí přidávaných reakčních komponent na výtěžek reakce a čistotu výsledného produktu. Na závěr byl proveden předběžný průzkum vhodných deprotekčních podmínek benzyldenové a nosylové skupiny.

<b>Klíčová slova:</b>	Mitsunobu reakce, nosylhydrazidy, N-alkylace, alkoholy, substituce nukleofilní, deprotekce
<b>Počet stran:</b>	92
<b>Počet příloh:</b>	52
<b>Jazyk:</b>	Český

## **Bibliographical identification:**

**Author's first name and surname:** Bc. Pavlína Horáková

**Title:** Synthesis of nosylhydrazides and study of their reactivity under the Mitsunobu reaction conditions

**Type of thesis:** Diploma

**Department:** Department of organic chemistry,  
Faculty of Science, Palacký University Olomouc

**Advisor:** doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

**The year of presentation:** 2015

### **Abstract:**

Condensation of chosen methoxybenzaldehydes with 4-nitrobenzenesulfonylhydrazide provided three reagents, which were used for a substitution of 19 alcohols with a masked hydrazino group under the Mitsunobu reaction conditions. The group of tested alcohols contained primary and secondary hydroxy groups or a combination of both as diols. It was prepared 31 compounds, however, only 27 of them were isolated and characterized. The order of Mitsunobu reagents was also tested with respect to reaction yield and purity of the product. Finally, the preliminary deprotection experiments were performed with benzylidene and nosyl group.

**Keywords:** Mitsunobu reaction, nosylhydrazides, N-alkylation, alcohols, nucleophilic substitution, deprotection

**Number of pages:** 92

**Number of appendixes:** 52

**Language:** Czech

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1. Mitsunobu reakce</b> .....	<b>13</b>
2.1.1. Mechanismus .....	13
2.1.2. Intramolekulární Mitsunobu reakce a makrolaktonizace .....	14
2.1.3. Mitsunobu reakce v roztoku a na pevné fázi .....	15
2.1.4. Nukleofily používané pro Mitsunobu reakci .....	15
2.1.5. Používané azo-sloučeniny .....	16
2.1.5.1. Syntéza azodikarboxylátů .....	18
2.1.6. Používané P <sup>III</sup> sloučeniny .....	18
2.1.7. Používaná rozpouštědla .....	19
<b>2.2. N-alkylace pomocí Mitsunobu reakce</b> .....	<b>20</b>
2.2.1. N-alkylace za použití imidů .....	20
2.2.2. Mitsunobu reakce s azidy .....	22
2.2.3. N-alkylace pomocí sulfonamidů a odvozených nukleofilů .....	23
2.2.4. N-alkylace heterocyklů .....	26
<b>3. PŘEHLED DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1. Příprava činidel pro Mitsunobu reakce</b> .....	<b>28</b>
3.1.1. Příprava 4-nitrobenzensulfonhydrazidu (III) .....	28
3.1.2. Kondenzace hydrazidu s aldehydy .....	28
<b>3.2. Vliv pořadí přidávání reaktantů na Mitsunobu reakci</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3. Substituce alkoholů benzyldennošylhydrazidy pomocí Mitsunobu reakce</b> .....	<b>32</b>
<b>3.4. Ortogonální deprotektce</b> .....	<b>40</b>
3.4.1. Deprotektce pomocí kyselin .....	41
3.4.2. Bazická deprotektce .....	44
<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>46</b>
<b>4.1. 4-nitrobenzensulfonhydrazid (III)</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2. N'-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (Va)</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (V b)</b> .....	<b>47</b>
<b>4.4. (4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (V c)</b> .....	<b>47</b>
<b>4.5. Obecný postup Mitsunobu reakce</b> .....	<b>48</b>
4.5.1. Pro monomethoxybenzylidennošylhydrazid jako činidlo: .....	48
4.5.2. Pro dimethoxybenzylidennošylhydrazid jako činidlo: .....	48
4.5.3. Pro trimethoxybenzylidennošylhydrazid jako činidlo: .....	48
<b>4.6. N-benzyl-N'-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VII a)</b> .....	<b>49</b>

4.7.	<i>N</i> -benzyl- <i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VII b) .....	49
4.8.	<i>N</i> -benzyl-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (VII c) .....	50
4.9.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)- <i>N</i> -(3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VIII a).....	50
4.10.	<i>N</i> -(3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (VIII b) .....	51
4.11.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitro- <i>N</i> -(3-(pyridin-4-yl)propyl)benzensulfonhydrazid (IX a) ....	51
4.12.	4-nitro- <i>N</i> -(3-(pyridin-4-yl)propyl)- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (IX b) .....	52
4.13.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)- <i>N</i> -(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (X a) .....	52
4.14.	<i>N</i> -(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (X b) .....	53
4.15.	<i>tert</i> -butyl (2-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)ethyl)karbamát (XI a) .....	53
4.16.	<i>tert</i> -butyl (2-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)ethyl)karbamát (XI b) .....	54
4.17.	<i>tert</i> -butyl (1-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XII a) .....	54
4.18.	<i>tert</i> -butyl (1-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XII b).....	55
4.19.	<i>tert</i> -butyl (1-(benzyloxy)-3-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XIII a) .....	55
4.20.	<i>tert</i> -butyl (1-(benzyloxy)-3-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XIII b) .....	56
4.21.	<i>tert</i> -butyl (1-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)-3-fenylpropan-2-yl)karbamát (XIV a).....	56
4.22.	<i>tert</i> -butyl (1-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)-3-fenylpropan-2-yl)karbamát (XIV b) .....	57
4.23.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)- <i>N</i> -isopropyl-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XV a) .....	57
4.24.	<i>N</i> -isopropyl-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XV b) .....	58
4.25.	methyl 2-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propanoát (XVI a) .....	58
4.26.	Methyl 2-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propanoát (XVI b) .....	59
4.27.	<i>N</i> -cyklohexyl- <i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XVIII a) .....	59

4.28.	<i>N</i> -cyklohexyl-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XVIII b) .....	60
4.29.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitro- <i>N</i> -(quinuclidin-3-yl)benzensulfonhydrazid (XIX a).....	60
4.30.	4-nitro- <i>N</i> -(quinuclidin-3-yl)- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XIX b).....	61
4.31.	<i>N'</i> -(2,4-dimethoxybenzyliden)- <i>N</i> -((2 <i>S</i> )-2-hydroxy-3-methylcyklohex-3-en-1-yl)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XX a).....	61
4.32.	<i>N</i> -((2 <i>S</i> )-2-hydroxy-3-methylcyklohex-3-en-1-yl)-4-nitro- <i>N'</i> -(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XX b) .....	61
5.	ZÁVĚR .....	62
6.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	64
7.	PŘÍLOHY .....	68
Příloha 1.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu V a .....	68
Příloha 2.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu V a .....	68
Příloha 3.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu V b .....	69
Příloha 4.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu V b .....	69
Příloha 5.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu V c .....	70
Příloha 6.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu V c .....	70
Příloha 7.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu VII a .....	71
Příloha 8.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu VII a .....	71
Příloha 9.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu VII b .....	72
Příloha 10.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu VII b .....	72
Příloha 11.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu VII c .....	73
Příloha 12.	<sup>13</sup> C NMR záznam derivátu VII c .....	73
Příloha 13.	Total Scan derivátu VIII a .....	74
Příloha 14.	Total Scan derivátu VIII b .....	74
Příloha 15.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu IX a .....	75
Příloha 16.	Total Scan derivátu IX a .....	75
Příloha 17.	<sup>1</sup> H NMR záznam derivátu IX b.....	76



Příloha 19. Total Scan derivátu X a .....	76
Příloha 20. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu X b .....	77
Příloha 21. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu X b .....	77
Příloha 22. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XI a .....	78
Příloha 23. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XI a .....	78
Příloha 24. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XI b .....	79
Příloha 25. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XI b .....	79
Příloha 26. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XII a .....	80
Příloha 27. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XII a .....	80
Příloha 28. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XII b .....	81
Příloha 29. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XII b .....	81
Příloha 30. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XIII a .....	82
Příloha 31. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XIII a .....	82
Příloha 32. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XIII b .....	83
Příloha 33. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XIII b .....	83
Příloha 34. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XIV a .....	84
Příloha 35. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XIV a .....	84
Příloha 36. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XIV b .....	85
Příloha 37. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XIV b .....	85
Příloha 38. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XV a .....	86
Příloha 39. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XV a .....	86
Příloha 40. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XV b .....	87
Příloha 41. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XV b .....	87
Příloha 42. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XVI a .....	88
Příloha 43. Total Scan derivátu XVI a .....	88
Příloha 44. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XVI b .....	89
Příloha 45. <sup>13</sup> C NMR záznam derivátu XVI b .....	89
Příloha 46. <sup>1</sup> H NMR záznam derivátu XVIII a .....	90

<b>Příloha 47. <math>^1\text{H}</math> NMR záznam derivátu XVIII b.....</b>	<b>90</b>
<b>Příloha 48. <math>^{13}\text{C}</math> NMR záznam derivátu XVIII b .....</b>	<b>91</b>
<b>Příloha 49. Total Scan derivátu XIX a .....</b>	<b>91</b>
<b>Příloha 50. Total Scan derivátu XIX b .....</b>	<b>92</b>
<b>Příloha 51. Total Scan derivátu XX a .....</b>	<b>92</b>
<b>Příloha 52. Total Scan derivátu XX b.....</b>	<b>92</b>

## 1. Úvod

Mitsunobu reakce je bimolekulární nukleofilní substituce primárních nebo sekundárních alkoholů. Tato reakce je široce používaná v totální syntéze sloučenin, chemii heterocyklů i medicíně<sup>6</sup> pro transformaci alkoholické skupiny na estery, ethery, thioethery, alkyl azidy, substituované imidy, substituované sulfonamidy a jiné<sup>1</sup> v závislosti na přístupujícím nukleofilu.

Cílem diplomové práce bylo připravit vhodná činidla pro substituce alkoholů hydrazino skupinou, otestovat jejich reaktivitu za podmínek Mitsunobu reakce v závislosti na použitých alkoholech a nalézt vhodné podmínky pro orthogonální deprotekcí benzylden a nosylové skupiny.

V Teoretické části jsou přehledně shrnuty základní fakta o Mitsunobu reakci – mechanismus, používané komponenty a jejich modifikace. Jelikož se Experimentální část zabývá N-alkylacemi nosylhydrazidů, zabývá se tato část i N-alkylacemi pomocí imidů, azidů, sulfonamidů a heterocyklů.

Výchozí činidla byla připravena reakcí nosyl chloridu s hydrazinem, přičemž vzniklý hydrazid byl následně kondenzován s vybranými aldehydy za vzniku tří sloučenin v závislosti na použitém aldehydu. Dále byl testován vliv pořadí přidávání reakčních komponent na výtěžek reakce. Pro tento účel byl vybrán benzylalkohol jako modelová sloučenina. Následně byla připravená činidla použita pro substituce vybraných alkoholů za podmínek Mitsunobu reakce za neoptimálnějších podmínek získaných v předchozí studii. Cílem bylo porovnat jejich reaktivitu v závislosti na struktuře alkoholu.

Substituce hydroxylové skupiny za benzylden nosylhydrazidovou skupinu umožňuje další modifikaci produktu po Mitsunobu reakci, jelikož obsahuje dvě chránící skupiny, které je možné odštěpit za podmínek orthogonální deprotekcí. Benzyldenová skupina je labilní v kyselém prostředí, naproti tomu nosylová skupina odstupuje v alkalickém prostředí v přítomnosti 2-merkptoethanolu. Po aplikaci orthogonální deprotekcí je tedy možné dále selektivně substituovat jeden ze dvou dusíků maskované hydrazino skupiny nebo dokončit deprotekcí zbylé chránící skupiny za vzniku volné hydrazino skupiny.

Předběžný průzkum vhodných orthogonálních deprotekcí podmínek benzyldenové a nosylové skupiny byl vybrán jako poslední cíl této diplomové práce. Pozornost byla

soustředěna na deprotekcí benzyldenové skupiny v kyselém prostředí a nosylové skupiny v přítomnosti 2-merkaptoethanolu za bazických podmínek.

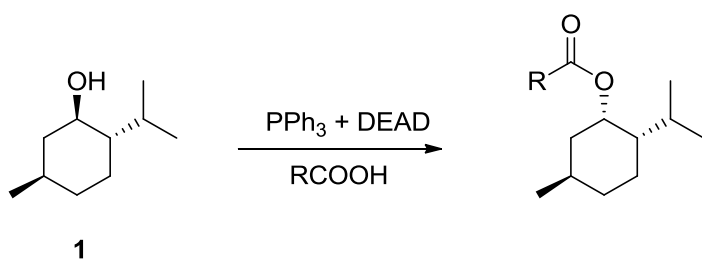
## 2. Teoretická část

### 2.1. Mitsunobu reakce

Mitsunobu reakce je bimolekulární nukleofilní substituce primárních nebo sekundárních alkoholů zprostředkovaná redoxní kombinací trialkyl nebo triarylfosfinu, který je oxidován, s azo sloučeninou, která je redukována<sup>1</sup>. Poprvé byla popsána v roce 1967<sup>2-4</sup> japonským profesorem Oyo Mitsunobu (1934-2003)<sup>5</sup>. Tato reakce je široce používaná v totální syntéze sloučenin, chemii heterocyklů i medicíně<sup>6</sup> pro transformaci alkoholické skupiny na estery, ethery, thioethery, alkyl azidy, substituované imidy, substituované sulfonamidy a jiné<sup>1</sup> v závislosti na přistupujícím nukleofilu.

Široká strukturní variabilita nukleofilů, stereospecifická inverze reakčního centra u chirálních alkoholů, funkční specifita a regioselektivita řadí Mitsunobu reakci mezi velmi užitečné syntetické metody<sup>7</sup>.

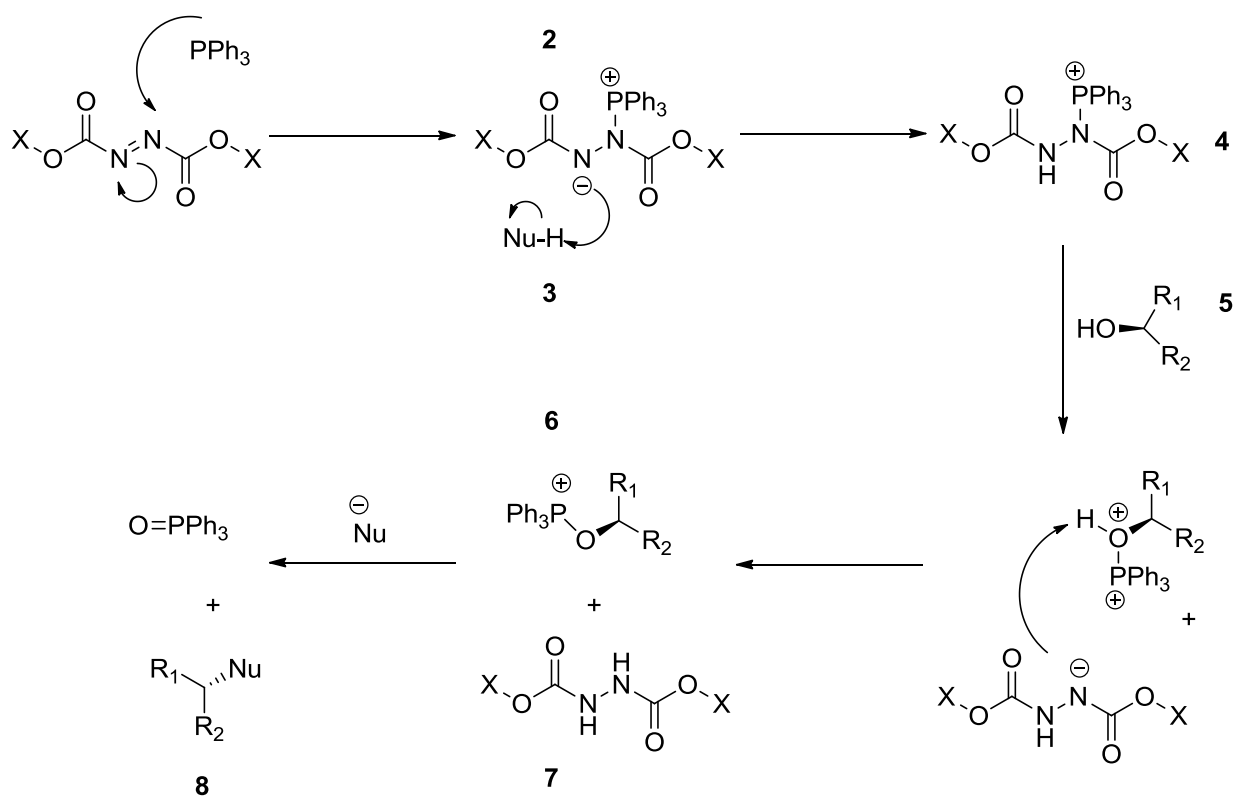
Níže je zobrazeno základní schéma Mitsunobu reakce na obecné esterifikaci (-)-mentholu (**1**), jelikož je často používán jako modelová sloučenina pro tento typ reakce (**Schéma 1**).



**Schéma 1.** Základní schéma Mitsunobu reakce zobrazené na esterifikaci (-)-mentholu.

#### 2.1.1. Mechanismus

Navzdory tomu, jak je Mitsunobu reakce široce používaná v organické syntéze jsou stále mechanistické detaily, zejména na úrovni meziproductů, předmětem intenzivního studia<sup>8-10</sup>. Reakce je zahájena ireverzibilním vznikem tzv. Morrison-Brunn-Huisgenova betainu (**2**), jehož vznik a struktura byly potvrzeny pomocí NMR<sup>11</sup> a ESI-MS<sup>12</sup>. V druhém kroku betain (**2**) přijímá proton od *pro*-nukleofilu (**3**) za vzniku iontové sloučeniny (**4**), která po reakci s alkoholem (**5**) dává vznik alkoxyfosfoniové soli (**6**) a hydrazinu (**7**). Použití sekundárního alkoholu (**5**) vede ke vzniku sloučeniny (**8**), která má inverzní konfiguraci na reakčním centru (**Schéma 2**)<sup>7</sup>.

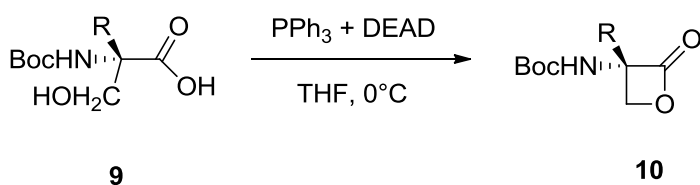


**Schéma 2.** Mechanismus Mitsunobu reakce

### 2.1.2. Intramolekulární Mitsunobu reakce a makrolaktonizace

Podle průběhu reakce můžeme rozlišit intermolekulární, která byla popsána výše, a intramolekulární Mitsunobu reakci. Intramolekulární Mitsunobu reakce může vést k laktonům, laktamům, cyklickým etherům a aminům<sup>13</sup>. Při laktonizaci stericky náročných alkoholů může docházet k zachování konfigurace<sup>8,14</sup>.

Intramolekulární cyklizace například N-Boc- $\alpha$ -alkylserinů (**9**) za užití podmínek Mitsunobu reakce, vede ke vzniku 2-oxetanů (**10**) (**Schéma 3.**)<sup>15</sup>.



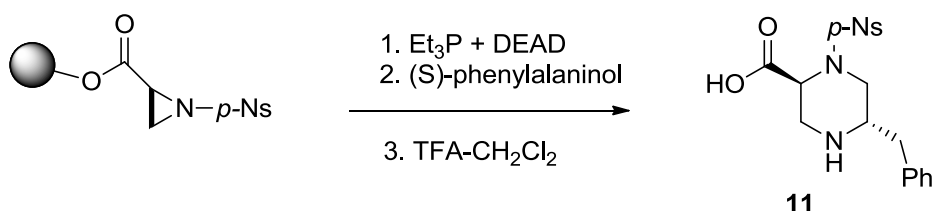
**Schéma 3.** Vznik 2-oxetanů

O makrolaktonizaci mluvíme tehdy, pokud při intramolekulární reakci dochází ke vzniku velkého laktonového cyklu. Příprava těchto sloučenin může být v některých případech složitá, proto se často při přípravě makrocyclů využívá mírných podmínek Mitsunobu reakce. Tento protokol je používán nejčastěji v chemii přírodních sloučenin<sup>16-18</sup>.

### 2.1.3. Mitsunobu reakce v roztoku a na pevné fázi

Nejčastěji používaný protokol pro Mitsunobu reakci začíná přidáním DEADu nebo DIADu do roztoku fosfinu, kdy tato reakční směs je míchána při teplotě 0-25°C následujících 10-15 minut. Během této doby dojde k vyloučení betainu (**2**). Následuje přidání alkoholu a nukleofilu. Je možné použít i opačný postup, kdy PPh<sub>3</sub> je přidán do roztoku prvních tří komponent. Stejně tak použití předmíchaného roztoku PPh<sub>3</sub>/DIAD.

Mitsunobu reakci je možné provádět i na pevné fázi, například s použitím Wangovy pryskyřice. Tento postup byl využit například při syntéze enantiomerně čistých derivátů piperazin karboxylových kyselin (**11**)<sup>19</sup> (**Schéma 4**), kdy produkt po ukončení syntézy je z pryskyřice odštěpen nejčastěji pomocí trifluoroctové kyseliny.



**Schéma 4.** Syntéza derivátů piperazinkarboxylových kyselin na pevné fázi

Syntéza na pevné fázi byla využita i například při přípravě amin-můstkových analog cyklických enkephalinů<sup>20</sup>, tetrahydropyrazin-2-onů<sup>21</sup>, nebo tricyklických derivátů odvozených od hydroxyindolinu<sup>22</sup> a jiné. Velkou výhodou metodiky na pevné fázi je snadnost odstranění reakčních činidel, zejména fosfinu a redukovaného azodikarboxylátu, což je mnohdy obtížné v případě provedení reakce v roztoku.

### 2.1.4. Nukleofily používané pro Mitsunobu reakci

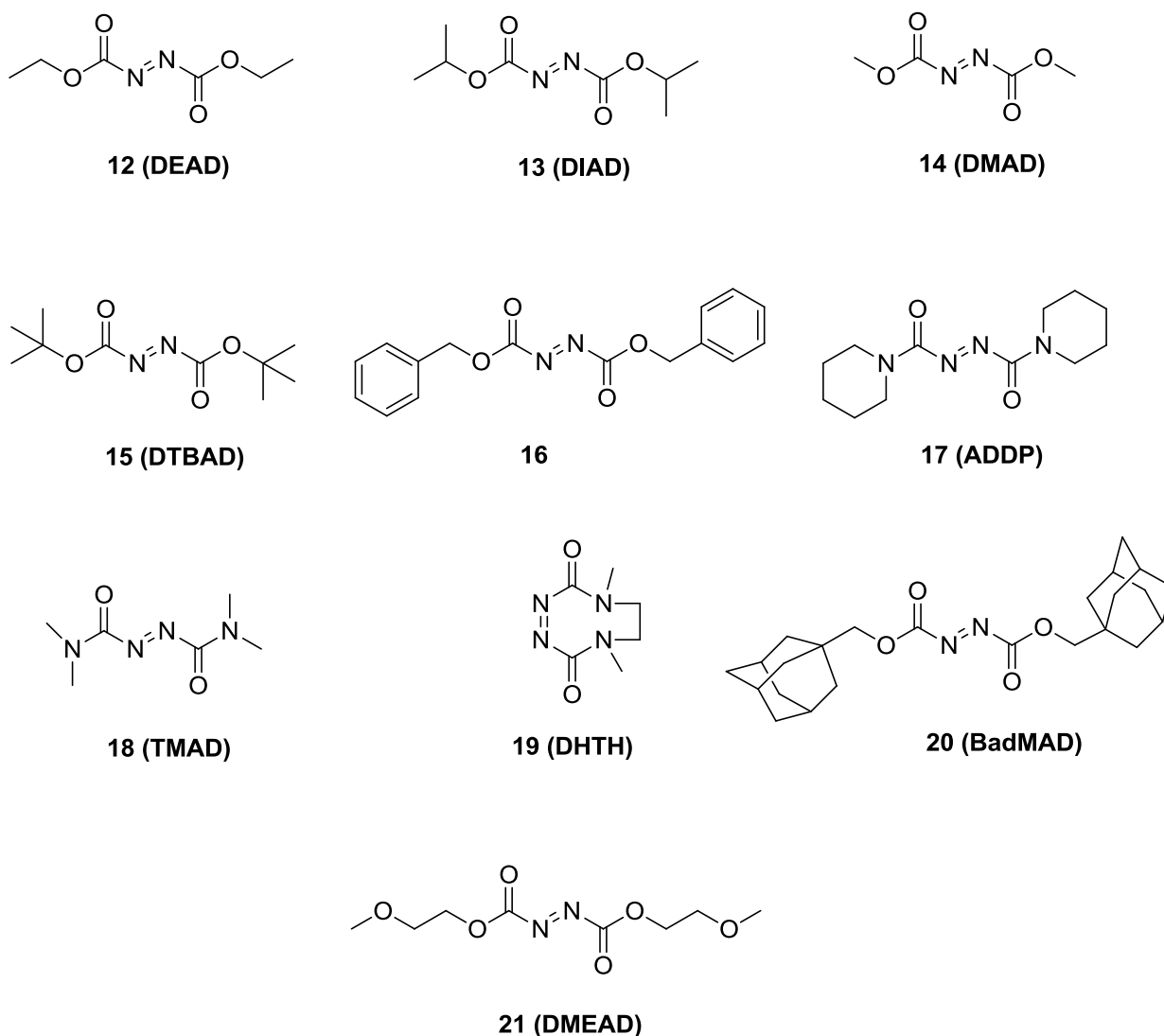
Nukleofil, nebo spíše *pro*-nukleofil, je kyselá sloučenina, obsahující O-H, N-H, nebo S-H vazbu. Aby reakce proběhla uspokojivě, musí mít kyselý vodík nukleofilu (Nu-H) **3** pKa

menší než 11. Pokud má  $pK_a$  větší než 11, dochází ke značnému poklesu výtěžku konečného produktu **8**<sup>23</sup>. Při  $pK_a$  větším než 13 reakce vůbec neprobíhá s klasickými činidly. Mezi nejčastěji používané nukleofily patří karboxylové kyseliny, imidy, fenoly, purinové a pyrimidinové báze a jiné.

### 2.1.5. Používané azo-sloučeniny

Nejčastěji používané azodikarboxyláty, nebo-li estery azokarboxylových kyselin, při Mitsunobu reakci jsou diethyl azodikarboxylát (DEAD) (**12**) a diisopropyl azodikarboxylát (DIAD) (**13**), které jsou komerčně dobře dostupné, avšak díky své senzitivě na světlo, teplo a vlhkost musí být často skladovány při teplotách pod 4°C v tmavém a suchém prostoru. Diethyl a diisopropyl hydrazindikarboxyláty vzniklé z DIADu a DEADu jsou navíc problematické při izolaci konečného produktu díky své nerozpustnosti ve vodě. Z tohoto důvodu je většinou nutné použít kolonové chromatografie pro jeho separaci od nezreagovaných výchozích látek a vedlejších produktů. S ohledem na tyto nevýhody jsou hledány nové alternativní azo-sloučeniny<sup>6,24</sup>. Přehled nejčastěji používaných (**12-16**) a alternativních (**17-21**) azo-sloučenin pro Mitsunobu reakci je shrnut v **Obrázku 1**.





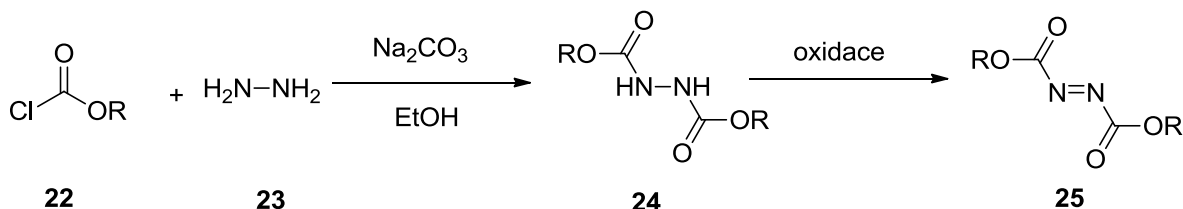
**Obrázek 1.** Přehled běžných azo-sloučenin pro Mitsunobu reakci

Mezi nejčastěji používané činidla patří již zmíněné diethyl (**12**) a diisopropyl azodikarboxyláty (**13**), které jsou často vzájemně nahraditelné, jelikož ve většině případů poskytují totožné výsledky reakcí. Dále sem patří dimethyl (**14**), di-*tert*-butyl (**15**), a dibenzyl azodikarboxylát (**16**).

Mezi méně využívané a alternativní azo-sloučeniny můžeme zařadit 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (**17**), *N,N,N',N'*-tetramethylazodikarboxamin (**18**), 1,6-dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dion (**19**), bis-(2-(1-adamantyl)ethyl) azodikarboxylát (**20**), di-2-methoxyethyl azodikarboxylát (**21**)<sup>6</sup>.

### 2.1.5.1. Syntéza azodikarboxylátů

Nejčastější metodou přípravy těchto sloučenin je reakce alkoxykarbonylu (**22**) s hydrazinem (**23**) (**Schéma 5.**), následovaná oxidací vzniklého hydrazindikarboxylátu (**24**) za vzniku příslušného azodikarboxylátu (**25**). Jako oxidační činidla mohou sloužit N-bromsukcinimid<sup>25,26</sup>, brom<sup>27</sup>, chlor<sup>28</sup> a jiné.

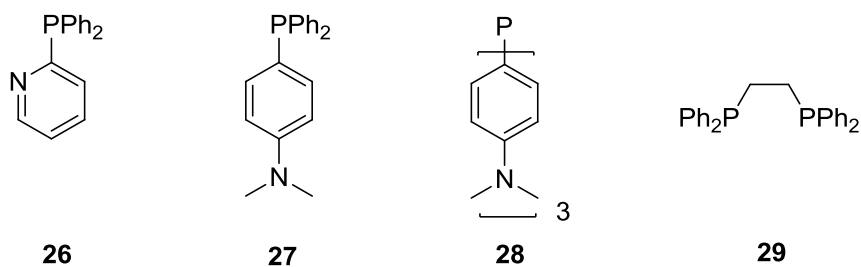


**Schéma 5.** Příprava symetrických azodikarboxylátů

### 2.1.6. Používané P<sup>III</sup> sloučeniny

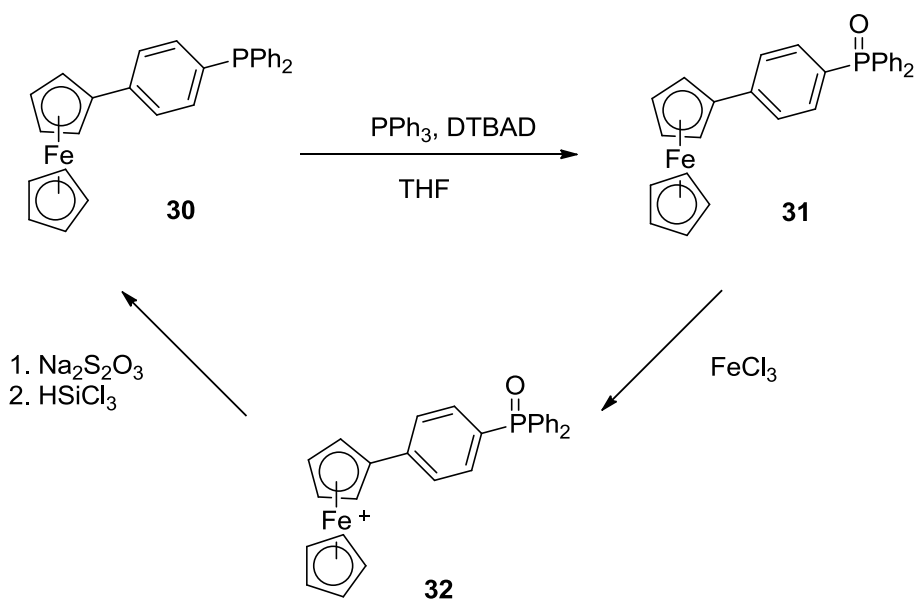
Trifenylfosfin PPh<sub>3</sub> je nejpreferovanější fosfinovou sloučeninou při aplikaci Mitsunobu reakce pro svou cenu a snadnou dostupnost. Nerozpustnost trifenyloxyfosfinu O=PPh<sub>3</sub>, vzniklého oxidací, a nezreagovaného trifenyloxyfosfinu ve vodě způsobuje potíže při izolaci konečného produktu, proto je často nutné použít chromatografii. Těkavost trimethylfosfinu PMe<sub>3</sub> je z pohledu izolace výhodná, avšak pro jeho samozápalnost není tento fosfin velmi často používán. Ačkoliv tributylfosfin funguje velmi dobře ve většině případů<sup>29</sup>, netěší se takové pozornosti jako PPh<sub>3</sub>.

K alternativním fosfinům, které nejsou až tak často využívány, lze zařadit difenyl(2-pyridyl)fosfin (**26**), (4-dimethylaminofenyl)difenylfosfin (**27**), nebo tris-(4-dimethylaminofenyl)fosfin (**28**). Poté je možné vznikající fosfinoxid ze směsi odstranit promytím zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (**Obrázek 2.**). V případě, že vznikající produkt je velmi dobře rozpustný v použitém organickém rozpouštědle (THF, toluen), je dobrou volbou použití 1,2-difenylfosfinoethanu (**29**), jelikož vznikající fosfin oxid je nerozpustný a může být tedy odstraněn filtrací<sup>30</sup>.



**Obrázek 2.** Používané fosfinové sloučeniny při Mitsunobu reakci

Další alternativou  $\text{PPh}_3$  může být použití fosfinu s navázaným ferrocenem (**30**)<sup>31</sup>. Pokud je tato sloučenina použita zároveň s di-*tert*-butyl azodikarboxylátem (DTBAD) (**15**), lze takto odstranit problém nutnosti purifikace pomocí chromatografie. Vzniklý fosfin oxid **31** lze oxidovat na ferrocenovém centru za vzniku kationtu (**32**) a vzniklá sloučenina, díky své menší rozpustnosti, může být odfiltrována od výsledného produktu. Nezareagovaný DTBAD a z něj vzniklý hydrazin, mohou být opět rozloženy promytím zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Redukcí ferrocenového centra lze převést kation (**32**) zpět na výchozí látku (**30**) (Schéma 6).



**Schéma 6.** Použití fosfinové sloučeniny s navázaným ferrocenem

### 2.1.7. Používaná rozpouštědla

Při Mitsunobu reakci je nutné používat bezvodá aprotická rozpouštědla. Nejčastěji tedy tetrahydrofuran, dále toluen, dimethylformamid, diethylether, acetonitril, dichlormethan, 1,4-

dioxan a jiné. Lze použít i benzen, ale ten pro svou karcinogenitu je dobré nahradit toluenem, tam kde je to možné<sup>5</sup>.

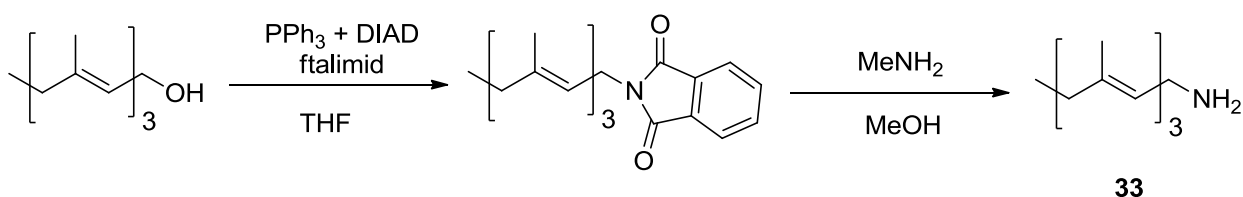
## 2.2. N-alkylace pomocí Mitsunobu reakce

Jelikož Experimentální část (kapitola 3.) se zabývá N-alkylacemi nosylhydrazidů, je zde z tohoto důvodu N-alkylacím věnována samostatná kapitola.

N-alkylace dusíkatých derivátů alkoholy za pomoci Mitsunobu reakce, kdy jako nukleofilu se využívá dusíkaté sloučeniny s kyselým protonem, je intenzivně zkoumána<sup>4</sup>. Při N-alkylacích se nejčastěji používají ftalimidy a podobné sloučeniny, kde vedle dusíku nesoucí kyselý proton je připojena elektronegativní skupina. Lze použít amidy, imidy, ale i nukleobáze, azidovodíkovou kyselinu a její deriváty, či vhodně chráněné aminokyseliny<sup>32-80</sup>.

### 2.2.1. N-alkylace za použití imidů

Reakcí allylalkoholů s ftalimidem, za podmínek Mitsunobu reakce, lze připravit korespondující aminy. Deprotekce pomocí methylaminu, je upřednostňována před hydrazinem, jelikož napomáhá zmírnit problémy spojené s allylovým přesmykem a destrukcí citlivých funkčních skupin. Zároveň za použití mírných reakčních podmínek se dosahuje vysokých výtěžků a isomerní čistoty. Takto byl například připraven farnesyl amin (**33**), který je testován jako inhibitor *ras* prenyl transferázy a může sloužit jako prekurzor syntézy inhibitorů syntézy některých squalenů (**Schéma 7.**)<sup>32</sup>.

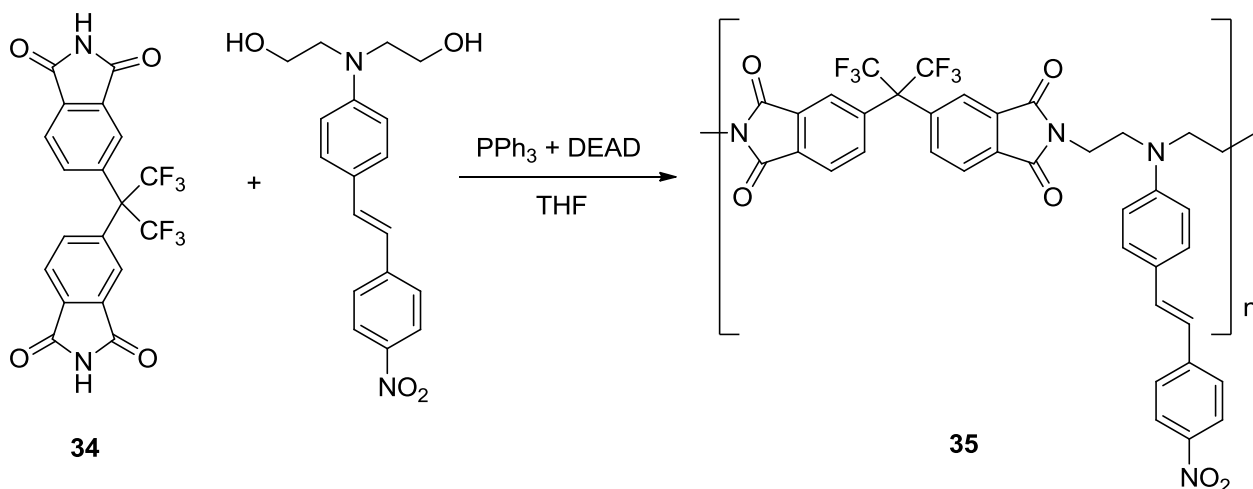


**Schéma 7.** Syntéza farnesyl aminu

Tento typ reakce byl taktéž použit například při syntéze cytostatika Batracyklinu<sup>33</sup> a jeho aza-analog<sup>34</sup>, 4-(aminoalkyl)estradiolu<sup>35</sup>, polyhydroxypiperidinů<sup>36</sup>, či amino-substituovaných triazolů<sup>37</sup> a mnoha dalších derivátů.

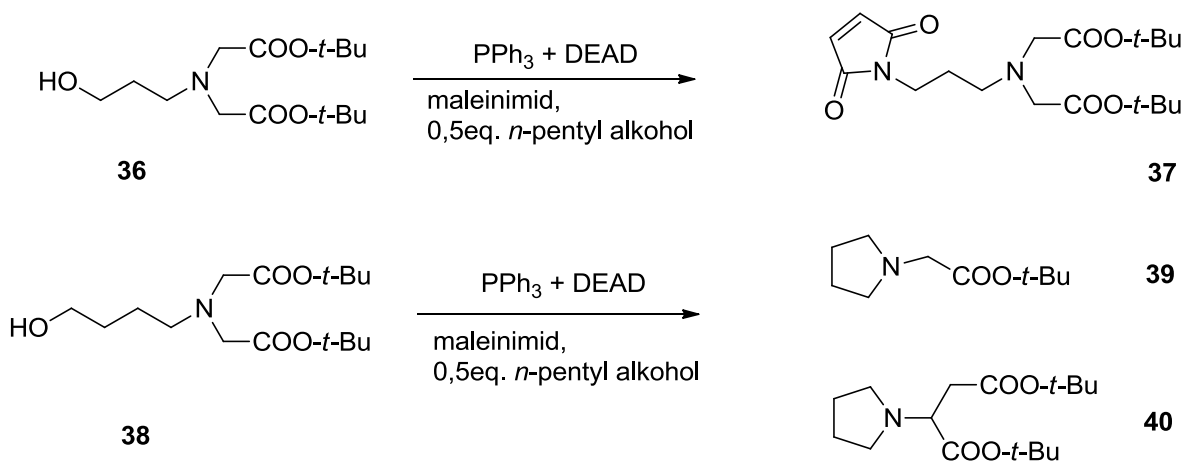
Použití látek obsahující dvě ftalimidové jednotky (**34**) může vést k polymerním sloučeninám se zajímavými vlastnostmi (**Schéma 8.**). Při reakci dojde ke spotřebování veškerého ftalimidu

za vzniku vysoce stabilních, nelineárních sloučenin (**35**)<sup>38</sup>. Byly připraveny i analoga těchto látek za použití podobných alkoholů, ale s azo skupinou<sup>39</sup>.



**Schéma 8.** Příprava polymerovaných sloučenin za využití Mitsunobu reakce

Ftalimid je možné nahradit použitím maleinimidu jako nukleofilní komponenty<sup>40-43</sup>. Této komponenty bylo například využito při syntéze sloučenin (**37**), (**39**) a (**40**) (**Schéma 9**). N-alkylací amino alkoholu (**36**) byla získána sloučenina (**37**)<sup>40,41</sup>. Při použití alkoholu (**38**) jako výchozí sloučeniny, došlo ke vzniku neočekávaných cyklických produktů (**39**) a (**40**). Pokud nebyl použit *n*-pentyl alkohol a maleinimid, byla sloučenina (**39**) výhradním produktem<sup>42</sup>.



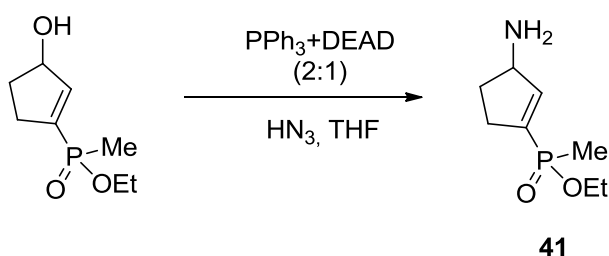
**Schéma 9.** Využití maleinimidu pro Mitsunobu reakce

Pro N-alkylace za použití amidů lze použít například i glutaramid<sup>44</sup>, cantharidinimid<sup>45</sup> a jiné cyklické imidy<sup>46</sup>.

### 2.2.2. Mitsunobu reakce s azidy

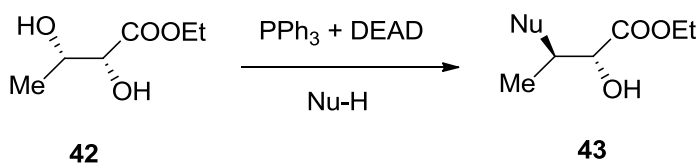
Jako zdroj azidové skupiny pro reakci s alkoholy může sloužit nejčastěji kyselina azidovodíková, trimethylsilyl azid, azid zinečnatý či sodný a jiné. Díky snadné převoditelnosti azidů na jiné funkční skupiny, je tento typ reakce velmi často využíván v organické syntéze<sup>47</sup>.

Při použití fosfinu v nadbytku oproti azodikarboxylové sloučenině, může azidový produkt dále reagovat s nadbytečným fosfinem za vzniku produktů s  $R_3P=N$ - skupinou, která vede ke vzniku  $NH_2$  skupiny. Při použití trifenyfosfinu jako  $P^{III}$  sloučeniny je vzniklá  $-N=PPh_3$  skupina ze všech nejnádhěji převoditelná. Zde je uveden příklad na syntéze (3-aminocyklopenten)alkylfosfinátu (**41**) (Schéma 10.)<sup>48</sup>.



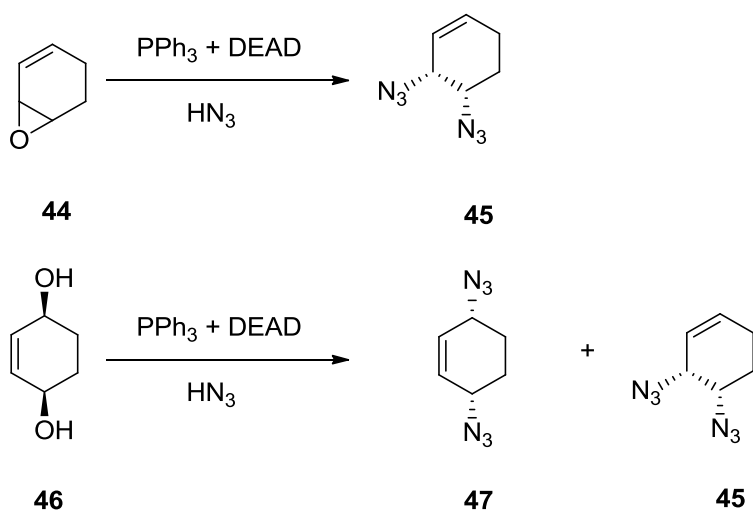
**Schéma 10.** Syntéza (3-aminocyklopenten)alkylfosfinátu

Při azidaci, benzoylaci, nebo tosylaci *syn*-2,3-dihydroxy esterů (**42**) za podmínek Mitsunobu reakce, vykazuje tato reakce výraznou regioselektivitu pro  $\beta$ -hydroxy skupinu. Dochází ke vzniku sloučenin typu (**43**)<sup>49</sup> (Schéma 11.).



**Schéma 11.** Mitsunobu reakce *syn*-2,3-dihydroxy esterů

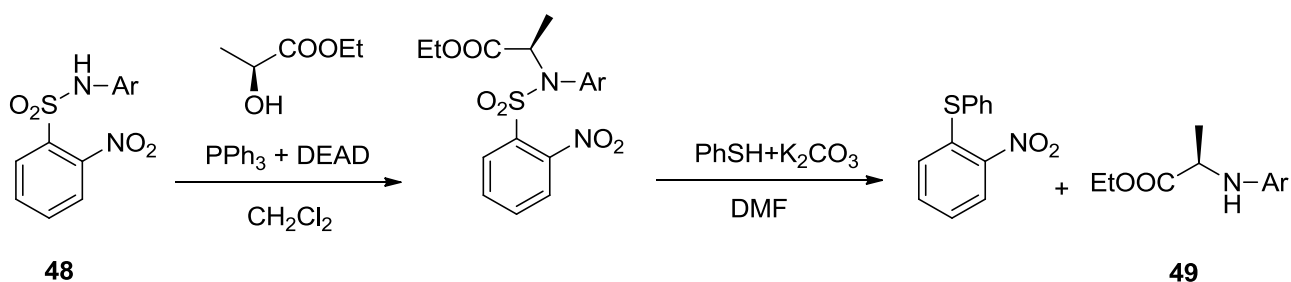
Při reakci epoxidů (**44**) s  $HN_3$  s užitím protokolu pro Mitsunobu reakci, dochází stereospecificky ke vzniku 1,2-diazidů (**45**)<sup>50</sup>. Pokud reakci podléhají dioly, jako například *cis*-cyklohex-2-en-1,4-diol (**46**), dochází ke vzniku směsi *cis*-3,6-diazidocyklohexenu (**47**) a *cis*-3,4-diazidocyklohexenu (**45**) (Schéma 12.). U obou typů sloučenin, jak epoxidů, tak diolů, může tedy docházet k dvojnásobné azidaci.



**Schéma 12.** Azidace diolů a epoxidů za podmínek Mitsunobu reakce

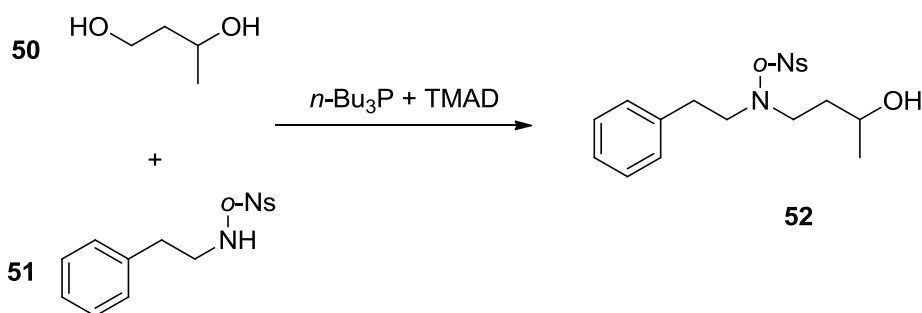
### 2.2.3. N-alkylace pomocí sulfonamidů a odvozených nukleofilů

N-alkylace sekundárních sulfonamidů za podmínek Mitsunobu reakce je nazývána jako Fukuyama-Mitsunobu reakce. Jako *pro*-nukleofil se v tomto případě může uplatnit jak 2- (**48**), tak 4- substituovaný nitrobenzensulfonamid, stejně tak i 2,4-dinitrobenzensulfonamid. Po ukončení reakce, je sulfonamidová skupina odstraněna reakcí s thioley za vzniku sekundárních aminů (**49**) (**Schéma 13.**)<sup>51-53</sup>. Tento typ reakce může taktéž probíhat intramolekulárně za vzniku laktonů, laktamů atd. jak již bylo zmíněno výše (kapitola 2.1.2.)<sup>54</sup>.



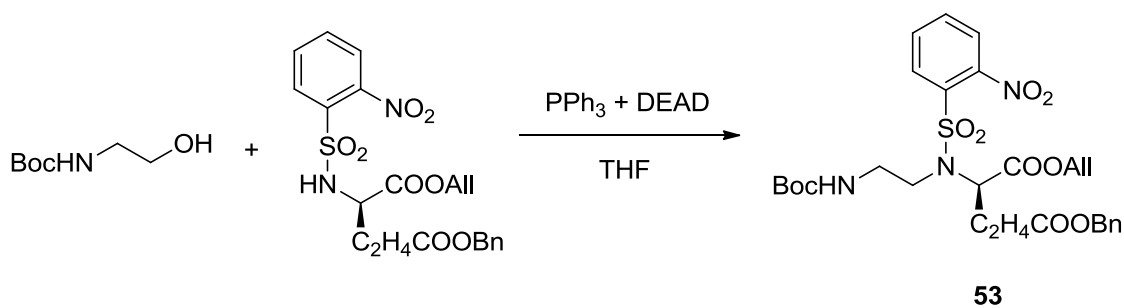
**Schéma 13.** Fukuyama-Mitsunobu reakce

Pokud byl alkylaci podroben (R,S)-1,3-butandiol (**50**), za použití 2-nitro-N-(2-phenylethyl)benzensulfonamidu (**51**), zároveň s *n*-Bu<sub>3</sub>P-TMAD, došlo k alkylaci dominantně na primární alkoholové skupině za vzniku produktu (**52**) (**Schéma 14.**)<sup>55</sup>. Přítomná nosyl skupina zvyšuje nukleofilitu primární amino skupiny.



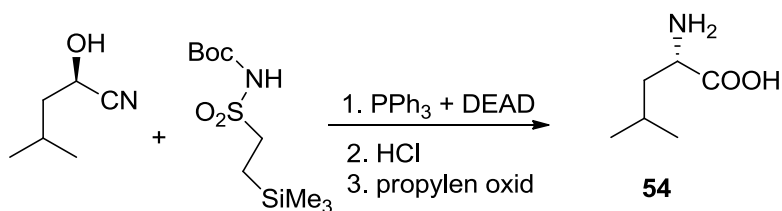
**Schéma 14.** Alkylace (R,S)-1,3-butandiolu

Bylo také zjištěno, že Mitsunobu reakce je univerzálním nástrojem pro přípravu různých redukovaných peptidů, jako je například (53). Zde dochází k aktivaci sulfonamidové skupiny pomocí nitro skupiny v poloze *ortho* (Schéma 15.)<sup>56</sup>.



**Schéma 15.** Příprava redukovaných peptidů pomocí Mitsunobu reakce

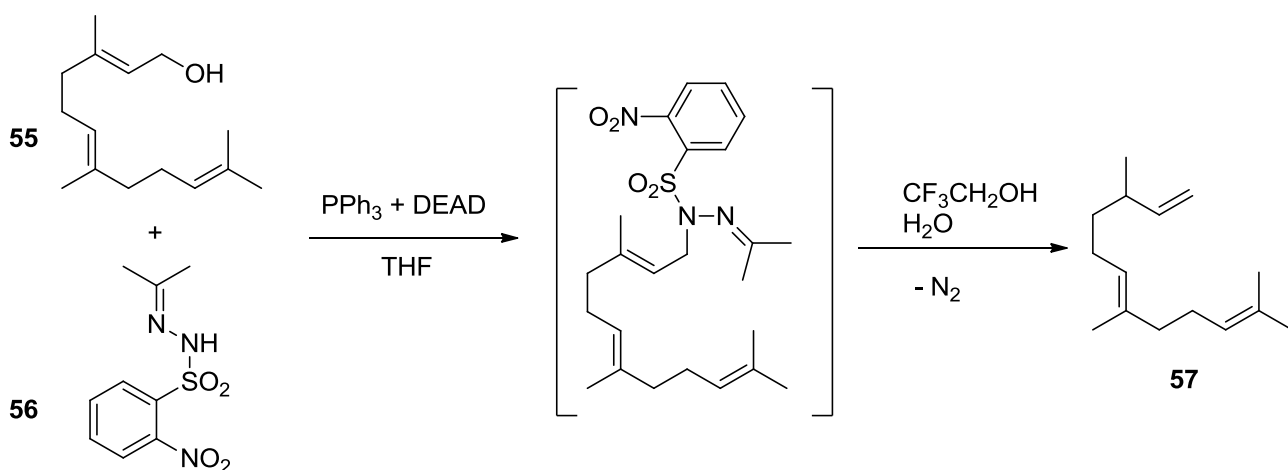
Při alkylacích kyanhydrinů N-chráněným sulfonamidem, došlo ke vzniku nových aminokyselin (54) (Schéma 16.). Ve většině případů, došlo ke vzniku kyselin ve vysoké enantiomerní čistotě<sup>57</sup>.



**Schéma 16.** Příprava nových aminokyselin

Bylo publikováno i zajímavé využití N-isopropyliden-N'-2-nitrobenzensulfonyl hydrazidu (56) při redukcí alkoholů. Po odstranění sulfonové skupiny z derivátu vzniklého po Mitsunobu reakcí, došlo k odštěpení  $\text{N}_2$  za vzniku konečného produktu. Tento postup byl například použit pro přípravu trienu (57) z farnesolu (55) (Schéma 17.)<sup>58, 59</sup>.

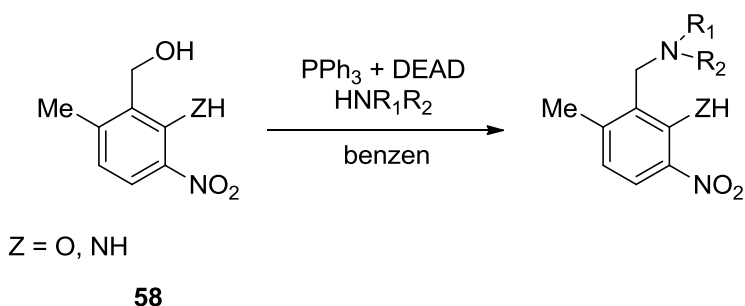




**Schéma 17.** Konverze farnesolu za podmínek Mitsunobu reakce

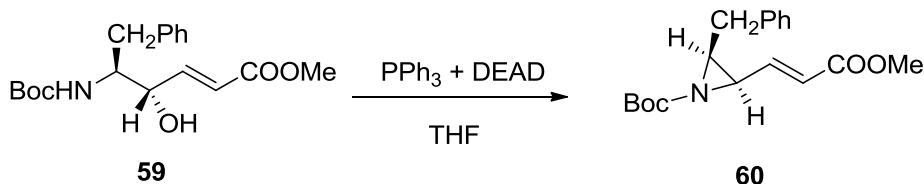
V minulosti bylo publikováno mnoho dalších syntetických postupů využívajících aktivaci pomocí sulfonamidů. Patří sem například příprava analoga fosmidomycinu (antimalarikum)<sup>60</sup>, substituované cyklopentenyl aminy<sup>61</sup>, substituované oxopiperaziny<sup>62</sup> a mnoho dalších.

Široká škála farmaceuticky aktivních dusíkatých heterocyklů je připravována pomocí Mitsunobu reakce. Lze je připravit použitím primárních, nebo sekundárních aminů s aktivovanými benzylalkoholy typu (58) (Schéma 18.)<sup>63</sup>. U této reakce lze podotknout, že aminový nukleofil nebyl nijak aktivován a přesto reakce proběhla. Byla pouze nutná *ortho*-substituce na jádře. Jen stericky bráněné aminy s  $\text{pK}_a < 9$  poskytují nízké výtěžky.



**Schéma 18.** Příprava benzylaminů užitím Mitsunobu reakce

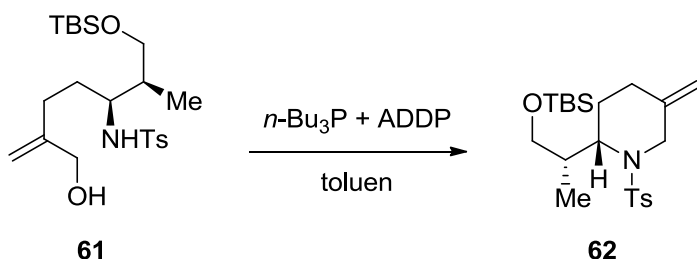
Dusíkaté heterocykly je možné rovněž připravit pomocí Mitsunobu cyklodehydratační N-alkylace. Tohoto postupu bylo využito zejména při přípravě aziridinových derivátů. Konkrétně například při přípravě *cis*- a *trans*- izomerů aziridinu (60). Při této reakci se vycházelo z diastereoizomerních alkoholů (59) (Schéma 19.)<sup>64</sup>.



**Schéma 19.** Příprava *cis*- a *trans*- izomerů aziridinu

Tento postup byl použit dále například při syntéze vinylaziridinů z 1,4-aminoalkoholů obsahujících dvojnou vazbu mezi C2 a C3,<sup>65</sup> při přípravě 2-(2-hydroxy-substituovaných) piperidinových alkaloidů<sup>66</sup>, nosyl-substituovaných aziridinů odvozených od L-serinu<sup>67</sup> a mnoho dalších.

Piperidinový derivát (**62**), používaný jako intermediát pro syntézu deoxynupharidinu byl rovněž připraven pomocí Mitsunobu reakce a to konkrétně cyklizační N-alkylací *p*-toluensulfonamidu (**61**) (Schéma 20).<sup>68</sup> Použití systému *n*-Bu<sub>3</sub>P a ADDP poskytovalo velmi dobré výtěžky (87%) reakce.

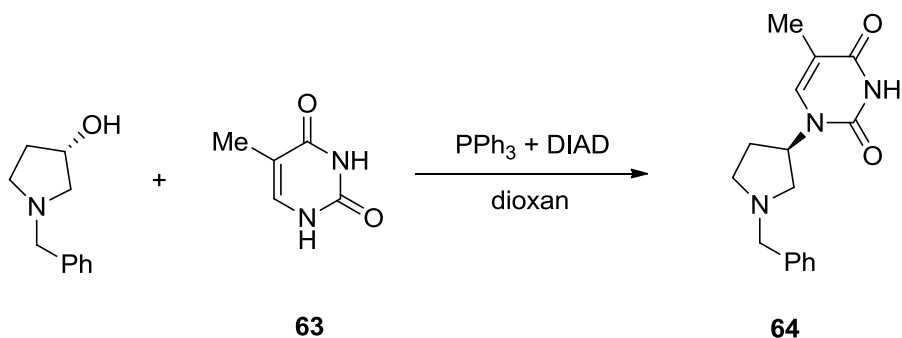


**Schéma 20.** Cyklizační N-alkylace *p*-toluensulfonamidu

Podobný postup byl rovněž použit při syntéze 1-deoxy-D-galactohomonojirimycinu, avšak bylo použito klasického systému PPh<sub>3</sub> + DEAD/THF<sup>69</sup>. Další podobné cyklizace vedoucí k šesti-člennému heterocyklu byly využity například při syntéze 2,6-dimethyl piperazinů<sup>70</sup>, analog 1-deoxymannojirimycinu substituovaných v poloze 6 obsahujících piperidinový kruh<sup>71</sup> či N-arylpiperazonů<sup>72, 73</sup>.

#### 2.2.4. N-alkylace heterocyklů

N-H skupina nenasycených heterocyklů může snadno podléhat Mitsunobu reakci. Jednou z aplikací může být například syntéza pyrrolidinových derivátů (**64**). Použitím nechráněných pyrimidinových bází (**63**) zde dosáhli výhradní N<sup>1</sup>-substituce jen díky vhodné volbě rozpouštědla (Schéma 21).<sup>74</sup>

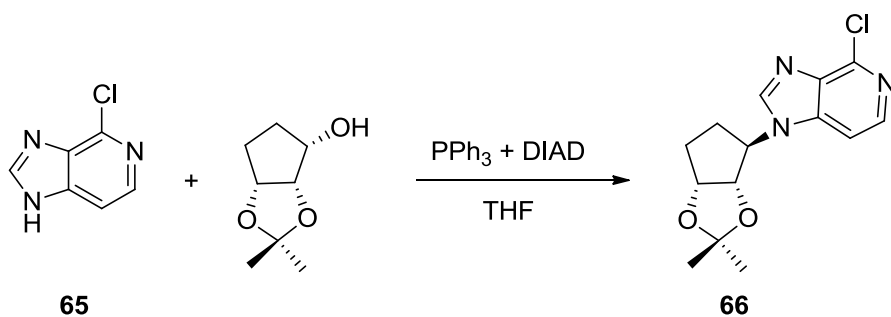


**Schéma 21.** Syntéza pyrrolidinových derivátů

Dalším užitečným využitím N-alkylací dusíkatých heterocyklů může být například syntéza N-substituovaných 1,2,4-triazolonů<sup>75</sup>, bicyklických piridonů<sup>76</sup>, N<sup>1</sup>-substituovaných indazolů<sup>77</sup>, syntéza na pevné fázi D- a L-cykloserinových derivátů<sup>78</sup> a nespočet dalších.

Látky obsahující nukleobáze jsou farmaceuticky velmi důležité. Deriváty jsou lehce získatelné reakcí nukleobází, vystupující jako nukleofil při Mitsunobu reakci, se zvolenými alkoholy. Hlavním problémem u této reakce je však špatná rozpustnost nukleobází, dalším je selektivita reakce, kterou lze ovšem řešit vhodnou protekcí.

Velmi výhodnou komponentou pro tento typ reakce je 6-chlorpurin, jelikož chlor může být poté jednoduše substituován za jiné skupiny. Další výhodou je, že chlor zvyšuje nukleofilitu N-H vazby z pohledu Mitsunobu reakce oproti čistému adeninu a zlepšuje rovněž i jeho rozpustnost v THF. Nahrazením NH<sub>2</sub> skupiny adeninu za N(Boc)<sub>2</sub> lze vyřešit problém rozpustnosti a nukleofility. Nebylo by tedy teoreticky nutné amino skupinu substituovat<sup>79</sup>. 6-Chlor-3-deazapurin (**65**) byl využit například při syntéze 3-deazapurinkarbocyklických nukleosidů (**66**), které mají antivirální potenciál (**Schéma 22.**)<sup>80</sup>.



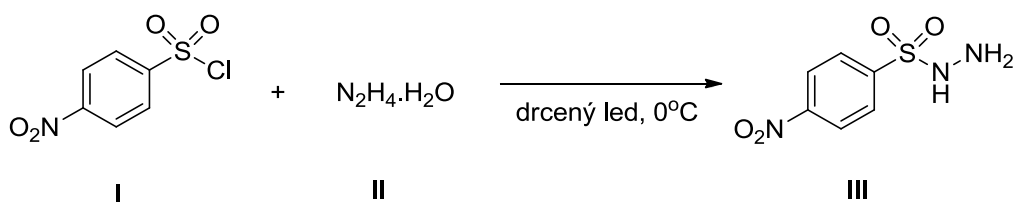
**Schéma 22.** Využití 3-deaza-6-chlorpurinu pro Mitsunobu reakci

### 3. Přehled dosažených výsledků

#### 3.1. Příprava činidel pro Mitsunobu reakce

##### 3.1.1. Příprava 4-nitrobenzensulfonhydrazidu (III)

4-Nitrobenzensulfonhydrazid (III) byl připraven reakcí nosylchloridu (I), který po vnesení na ledovou tříšť byl smíchán s hydrazinem (II) za chlazení **Schéma 23**. Jako rozpouštědlo zde sloužila voda, která se uvolnila při rozpouštění ledové tříště.

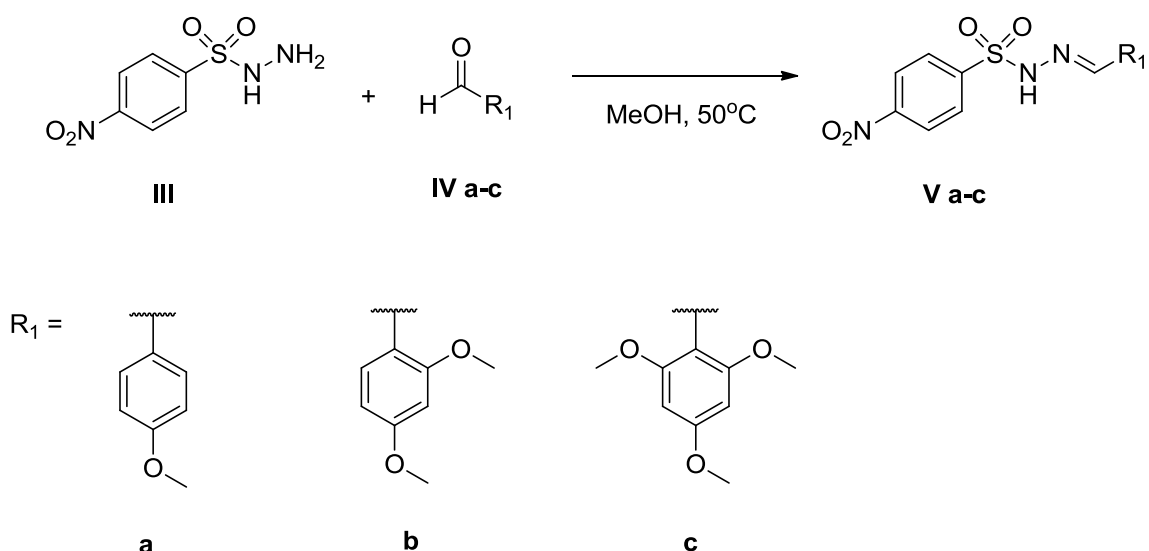


**Schéma 23.** Příprava 4-nitrobenzensulfonhydrazidu

Byl testován i opačný postup smíchání reakčních komponent, tj. nejprve vnesení hydrazinu (II) na ledovou tříšť následované přidávkem nosylchloridu (I). Obě metody poskytovaly stejné výsledky co do čistoty produktu, avšak první metoda dávala vznik sloučenině (III) ve vyšším výtěžku cca o 10%. Získaný hydrazid (III) byl použit pro kondenzaci s vybranými aldehydy za vzniku činidel pro Mitsunobu reakci.

##### 3.1.2. Kondenzace hydrazidu s aldehydy

Hydrazid (III) byl za horka rozpuštěn v MeOH za vzniku 0,4M roztoku. Poté k tomuto roztoku byl pomalu přikapáván 0,2M roztok vybraného aldehydu. Konkrétně byly používány tyto aldehydy: *p*-anisaldehyd (IVa), 2,4-dimethoxybenzaldehyd (IVb) a 2,4,6-trimethoxybenzaldehyd (IVc). Byly připraveny 3 sloučeniny v závislosti na použitém aldehydu a to jmenovitě: *N'*-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (Va), *N'*-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (Vb) a 4-nitro-*N'*-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (Vc).

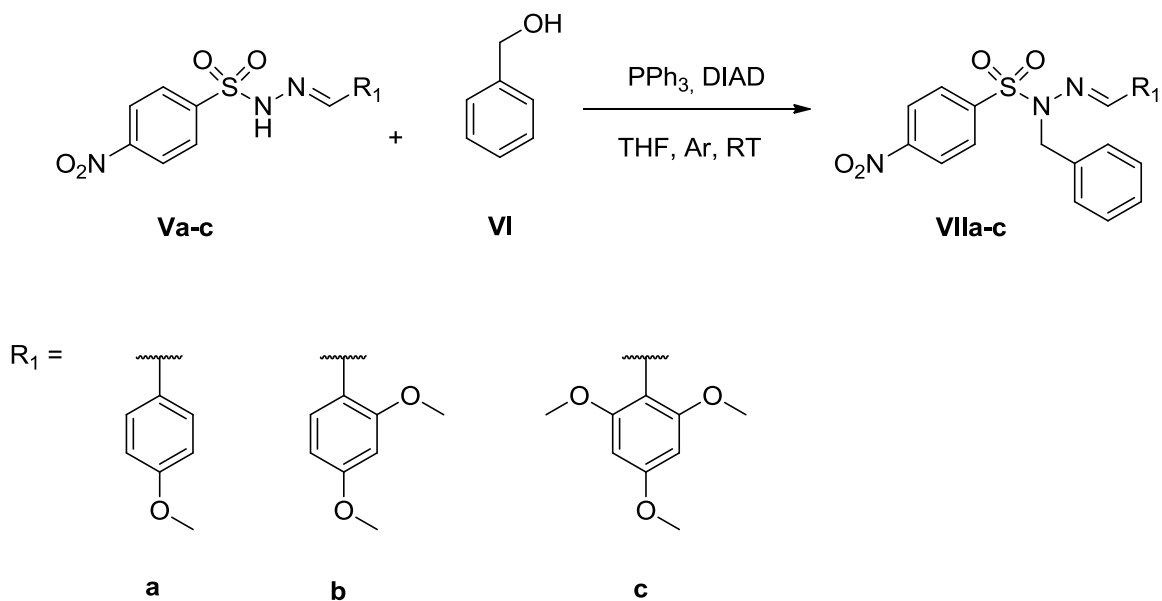


**Schéma 24.** Příprava činidel pro Mitsunobu reakce

Tato připravená činidla byla dále používána pro substituci vybraných alkoholů hydrazino skupinou za podmínek Mitsunobu reakce.

### 3.2. Vliv pořadí přidávání reaktantů na Mitsunobu reakci

Po přípravě činidel bylo potřeba otestovat, zda má pořadí přidávání reakčních komponent do reakce vliv na složení výsledné reakční směsi. Jako modelový alkohol byl vybrán benzylový alkohol (**VI**) pro jeho vysokou reaktivitu.



**Schéma 25.** Modelová reakce pro testování vlivu pořadí přidávání reaktantů na Mitsunobu reakci

Přehled použitých metod je shrnut v **Tabulce 1**. Bylo testováno 5 metod pořadí přidávání reaktantů, kdy 4 z nich zahrnovaly použití ochranné atmosféry argonu (Metoda 2-5). Reakce byly monitorovány pomocí TLC s mobilní fází [hexan/EtOAc (2:1)].

Pořadí přidávání reaktantů a rozpouštědla	Metoda 1	Metoda 2	Metoda 3	Metoda 4	Metoda 5
<b>1.</b>	PPh <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>
<b>2.</b>	suchý THF	hydrazid (V)	hydrazid (V)	suchý THF	suchý THF
<b>3.</b>	DIAD	suchý THF	suchý THF	DIAD	DIAD
	míchat 10 minut	bez časové prodlevy	bez časové prodlevy	míchat 10 minut	míchat 10 minut
<b>4.</b>	alkohol (VI)	DIAD	alkohol (VI)	alkohol (VI)	hydrazid (V)
<b>5.</b>	hydrazid (V)	alkohol (VI)	DIAD	hydrazid (V)	alkohol (VI)
<b>Ar atmosféra</b>	X	✓	✓	✓	✓
<b>Výtěžky a (čistoty<sup>a</sup>) pro jednotlivá činidla</b>	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
<b>V a</b>	reakce neproběhla	98,0 (79,7)	113,3 <sup>b</sup> (72,3)	98,2 (75,6) <sup>a</sup>	109,7 <sup>b</sup> (78,9)
<b>V b</b>	reakce neproběhla	89,1 (100)	138,0 <sup>b</sup> (74,6)	118,2 <sup>b</sup> (100)	113,1 <sup>b</sup> (90,7)
<b>V c</b>	s tímto činidlem neprováděno	s tímto činidlem neprováděno	s tímto činidlem neprováděno	110,7 <sup>b</sup> (100)	121,6 <sup>b</sup> (91,7)

*a* – čistoty určeny integrací LC-MS záznamu po kolonové chromatografii; *b* -, přítomnost diisopropyl hydrazin-1,2-dikarboxylátu způsobila výtěžky vyšší než 100%

**Tabulka 1.** Přehled testovaných pořadí přidávání reakčních komponent

Po analýze výsledné směsi po aplikaci **Metody 1** bylo zjištěno, že reakční směs obsahovala pouze výchozí látky. Bylo tedy jasné, že je nutné reakci provádět v přísně bezvodém prostředí pod argonovou atmosférou. Je to nejspíše z důvodu, že docházelo k rozkladu aktivního komplexu PPh<sub>3</sub> + DIAD (**2**).

**Metoda 2** zahrnovala rozpuštění předmíchané směsi hydrazidu (V) s PPh<sub>3</sub> za následného přidavku DIADu a alkoholu (VI). V případě dimethoxy derivátu (**V b**) byl získán po kolonové chromatografii čistý produkt (**VII b**) ve výtěžku 89,1%. Když byly stejné podmínky a postup aplikovány na monomethoxy derivát (**V a**), reakce opět dala vznik požadovanému

produktu, avšak ve směsi s blíže neurčenou nečistotou MS-APCI (m/z): 627,97<sup>+</sup> ve 2 izomerních formách. Díky tomu byl produkt izolován v čistotě pouze 79,7%.

K Metodě 2 byla použita analogicky **Metoda 3**, která se liší pouze pořadím přidavku alkoholu (**VI**) a DIADu. V případě monomethoxy derivátu (**V a**) docházelo opět ke vzniku nežádoucí nečistoty MS-APCI (m/z): 628,02<sup>+</sup> jako v předchozí Metodě 2. Při použití dimethoxy derivátu (**V b**) byl získán po kolonové chromatografii požadovaný produkt s čistotou 74,6% díky doprovodné nečistotě s MS-APCI (m/z): 397,88<sup>+</sup>.

**Metoda 4** byla vedena tak, že byl nejdříve rozpuštěn PPh<sub>3</sub> v bezvodém tetrahydrofuranu pod argonovou atmosférou. Následně byl přidán DIAD a výsledná směs byla míchána 10 minut při pokojové teplotě. Následoval přidavek alkoholu (**VI**) a hydrazidu (**V**). Tato metoda poskytovala co do čistoty získaných produktů nejlepší výsledky. Při provedení reakce s trimethoxy (**V c**) a dimethoxy (**V b**) deriváty byly dle LC-MS analýzy získány čisté požadované produkty. U monomethoxy derivátu (**V a**) opět docházelo ke vzniku nečistoty MS-APCI (m/z): 349,86<sup>+</sup> nejspíše pocházející z výchozí látky. I přesto, že dle LC-MS analýzy se připravené deriváty jeví jako čisté látky, pomocí NMR analýzy analogicky připraveného isopropylderivátu (**XV a, b**) (kapitola 3.3.) bylo zjištěno, že produkt je izolován ve směsi s diisopropyl hydrazin-1,2-dikarboxylátem, vznikajícím redukcí DIADu. Tento fakt byl i nepřímo potvrzen měřením bodů tání, které díky tomu byly velmi rozptýlené. Krystalické látky připravené touto metodou, bylo tedy nutné po koloně dodatečně rekrystalizovat ze směsi acetonitril/voda (5:1).

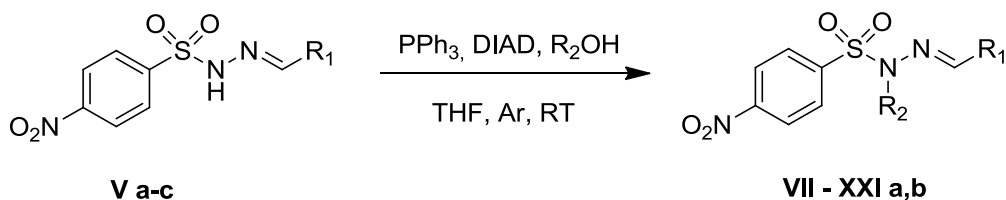
Pro úplnost možností pořadí přidávaných komponent byla provedena i **Metoda 5**, která se od Metody 4 liší pořadím přidání alkoholu (**VI**) a hydrazidu (**V**). U monomethoxy derivátu (**V a**) opět docházelo ke vzniku nežádoucí nečistoty stejně jako u Metody 2, opět ve dvou izomerních formách MS-APCI (m/z): 627,99<sup>+</sup> a 627,97<sup>+</sup>. Dále docházelo ke vzniku další nečistoty, stejně jako v Metodě 4 MS-APCI (m/z): 349,89<sup>+</sup>. Při reakci dimethoxy derivátu (**V b**) za těchto podmínek docházelo ke vzniku tří blíže neurčených nečistot, nejspíše vznikající z výchozí látky. Trimethoxy derivát (**V c**) dával vznik velkému počtu nečistot. Tato metoda co do čistoty produktů poskytovala nejhorší výsledky i přesto, že je pořadí shodné s mechanistickým modelem uváděným obecně pro Mitsunobu reakci.

Tímto bylo tedy zjištěno, že pořadí přidávání reakčních komponent opravdu má vliv na složení výsledné reakční směsi. Bylo zjištěno, že pokud byl monomethoxyhydrazid (**V a**)

přidáván dříve než alkohol, docházelo ke vzniku nečistoty MS-APCI ( $m/z$ ): 627,97<sup>+</sup>. Při opačném pořadí, alkohol a poté hydrazid, dával vzniknout blíže neurčené nečistotě MS-APCI ( $m/z$ ): 349,86<sup>+</sup>. Jelikož monomethoxy substituované činidlo (**V a**) dávalo vznik blíže neurčeným nečistotám i za použití neoptimálnější metody (Metoda 4), bylo upuštěno od jeho dalšího užívání pro substituce.

### 3.3. Substituce alkoholů benzylidennosylhydrazidy pomocí Mitsunobu reakce

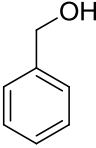
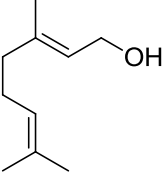
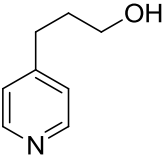
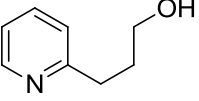
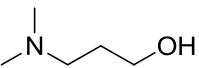
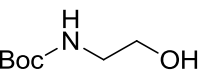
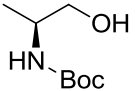
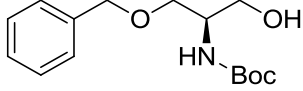
Tato kapitola je věnována diskuzi reaktivity alkoholů, které byly substituovány benzylidennosylhydrazidy (**Va-c**) pomocí Mitsunobu reakce (**Schéma 26.**). Na veškeré alkoholy byla aplikována **Metoda 4** z předchozí studie.

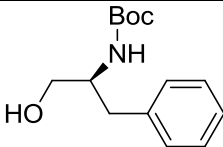

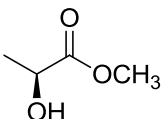
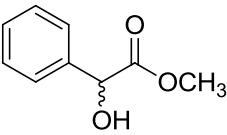
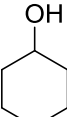
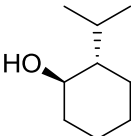
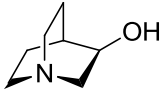
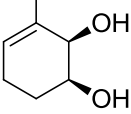


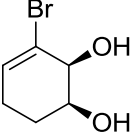
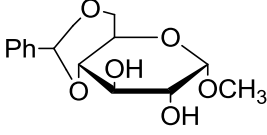
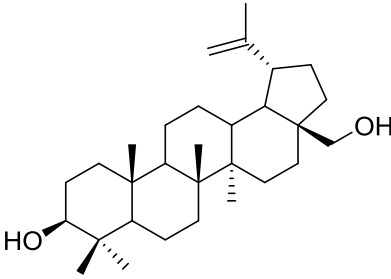
**Schéma 26.** Substituce alkoholů hydrazino skupinou pomocí Mitsunobu reakce

V **Tabulce 2** jsou přehledně zobrazeny připravené sloučeniny. Tabulka je řazena dle použitých alkoholů od primárních, přes sekundární až po dioly. Jsou v ní rovněž uvedena činidla, která byla pro danou substituci použita. Dále jsou zde reakční časy pro každý alkohol a získané výtěžky jednotlivých sloučenin.



Připravená sloučenina	Použitý alkohol R <sub>2</sub> OH	Použitá činidla	Reakční čas [h]	Výtěžek; (čistota) <sup>a</sup> [%]
VII a	 VI	V a	0,25	53,7
VII b		V b	0,25	48,4
VII c		V c	0,25	63,6
VIII a	 XXII	V b	4	68,3 <sup>c</sup>
VIII b		V c	4	59,7
IX a	 XXIII	V b	3	95,1 (87,7) <sup>a</sup>
IX b		V c	3	68,9 (89,4) <sup>a</sup>
-	 XXIV	V b	24	reakce neproběhla
-		V c	24	reakce neproběhla
X a	 XXV	V b	6	97,3 (95,6) <sup>a</sup>
X b		V c	6	62,1
XI a	 XXVI	V b	2	30,2
XI b		V c	2	32,2
XII a	 XXVII	V b	2	71,9
XII b		V c	2	54,9 (81,3) <sup>a</sup>
XIII a	 XXVIII	V b	2	79,0
XIII b		V c	2	70,0

<b>XIV a</b>	 <b>XXIX</b>	<b>V b</b>	0,5	42,0
<b>XIV b</b>		<b>V c</b>	0,5	76,3
<b>XV a</b>	 <b>XXX</b>	<b>V b</b>	3	56,8
<b>XV b</b>		<b>V c</b>	3	38,5
<b>XVI a</b>	 <b>XXXI</b>	<b>V b</b>	0,5	94,5 (92,8) <sup>d</sup>
<b>XVI b</b>		<b>V c</b>	0,5	92,2 (98,0) <sup>a</sup>
-	 <b>XXXII</b>	<b>V a</b>	24	reakce neproběhla
-		<b>V b</b>	24	reakce neproběhla
-		<b>V c</b>	24	reakce neproběhla
<b>XVII a</b>	 <b>XXXIII</b>	<b>V b</b>	5	19,0
<b>XVII b</b>		<b>V c</b>	5	31,2
<b>XVIII a</b>	 <b>XXXIV</b>	<b>V b</b>	24	3,2 <sup>b</sup>
<b>XVIII b</b>		<b>V c</b>	24	4,1 <sup>b</sup>
<b>XIX a</b>	 <b>XXXV</b>	<b>V b</b>	8	46,5 (98,0) <sup>a</sup>
<b>XIX b</b>		<b>V c</b>	8	38,0 (83,9) <sup>a</sup>
<b>XX a</b>	 <b>XXXVI</b>	<b>V b</b>	6	15,4 (90,8) <sup>a</sup>
<b>XX b</b>		<b>V c</b>	6	95,0 (63,5) <sup>a</sup>

<b>XXI a</b>		<b>V b</b>	24	2,3 <sup>b</sup>
<b>XXI b</b>	<b>XXXVII</b>	<b>V c</b>	24	1,4 <sup>b</sup>
-		<b>V b</b>	24	reakce neproběhla
-	<b>XXXVIII</b>	<b>V c</b>	24	reakce neproběhla
-		<b>V b</b>	24	?
-	<b>XXXIX</b>	<b>V c</b>	24	?

*a* - čistota zjištěna integrací LC-MS záznamu izolovaného produktu; *b* - konverze zjištěny integrací LC-MS záznamu surové směsi; *c* – obsahovalo UV neaktivní nečistotu zjištěnou z hmotnostního záznamu; *d* – přepočítáno spojením dvou frakcí

**Tabulka 2.** Přehled připravených sloučenin pomocí Mitsunobu reakce

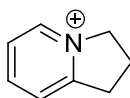
Jak již bylo řečeno, benzylalkohol (**VI**) byl použit jako modelový alkohol pro testování vlivu pořadí přidávání reakčních komponent na čistotu výsledné reakční směsi (kapitola 3.2.). Reakce s tímto alkoholem proběhla velmi rychle, během 10-15 minut u všech tří činidel. Zároveň došlo k odreagování veškerého činidla z reakční směsi. Při použití Metody 4 nedocházelo u dimethoxy (**V b**) a trimethoxy derivátů (**V c**) s benzylalkoholem ke vzniku nežádoucích nečistot. Monomethoxy (**V a**) poskytoval nečistotu MS-APCI (*m/z*): 349,86<sup>+</sup>. Všechny tři připravené deriváty (**VIII a-c**) byly čištěny pomocí kolonové chromatografie za použití systému mobilní fáze [hexan/EtOAc (2:1)]. Poté bylo nutné derivát rekrystalizovat ze směsi acetonitrilu s vodou (5:1), z důvodu přetrvávající přítomnosti diisopropyl hydrazin-1,2-dikarboxylátu vzniklého redukcí DIADu. Nejlepší výtěžek poskytovala reakce s trimethoxy derivátem a to 63,6%. Monomethoxy a dimethoxy deriváty poskytovaly podobné výtěžky.

Při použití geraniolu (**XXII**) byla po šesti hodinách stále ve směsích přítomná výchozí činidla a to cca 10% dimethoxy (**V b**) a 8% trimethoxy derivátu (**V c**) (zjištěno integrací LC-MS záznamu surové směsi), avšak po této době nedocházelo k dalšímu progresu reakce.

Produkt (**VIII a**), připravený reakcí dimethoxy derivátu (**V b**), byl po kolonové chromatografii získán jako žlutý olej ve výtěžku 68,3%. U tohoto produktu byla pozorována doprovodná UV neaktivní nečistota MS-APCI (m/z): 341,03<sup>+</sup>. Z tohoto důvodu nebylo možné určit jeho čistotu integrací LC-MS záznamu, jako u jiných látek, které se nepodařilo izolovat čisté. S trimethoxy činidlem (**V c**) byl získán produkt (**VIII b**) jako hnědo-oranžový olej ve výtěžku 59,7%, čistý dle LC-MS záznamu.

Substitucí 3-(pyridin-4-yl)propan-1-olu (**XXII**) byl získán požadovaný produkt u obou nukleofilních činidel. Při reakci 3-(pyridin-4-yl)propan-1-olu (**XXII**) s dimethoxy činidlem (**V b**), opět nedocházelo k odreagování veškerého výchozího činidla (4%). S tímto alkoholem ovšem vznikala řada nečistot. Po reakci bylo nutné díky tomu produkt čistit dvojnásobnou kolonovou chromatografií, jelikož se nepodařilo veškeré nečistoty při první purifikaci odstranit. I přesto, že bylo použito této metody, i po druhé koloně byl produkt získán ve směsi s trifenyfosfin oxidem (13%), díky jejich blízkým retenčním faktorům. Produkt (**IX a**) byl získán jako světle žlutá olejovitá látka ve výtěžku 95,1% s čistotou 87,7%. Táž metoda purifikace byla aplikována na produkt (**IX b**), získaný N-alkylací pomocí trimethoxy činidla (**V c**). Po druhé koloně byl produkt (**IX b**) opět získán jako žlutá olejovitá látka ve směsi s trifenyfosfin oxidem (10,6%). Na první pohled, dle LC-MS analýz jednotlivých surových reakčních směsí je patrné, že reakce s dimethoxy derivátem (**V b**) probíhala o poznání čistěji, než u více substituovaného činidla.

Naproti tomu, pokud byl reakci podroben 3-(pyridin-2-yl)propan-1-ol (**XXIV**), k reakci vůbec nedocházelo. Bylo to nejspíš z důvodu, že při reakci docházelo ke vzniku bicyklického produktu typu (**XL**) (**Obrázek 3**).



**XL**

**Obrázek 3.** Stuktura 2,3-dihydro-1*H*-indolizin-4-ium kationtu (**XL**)

Reakcí 3-(dimethylamino)propan-1-olu (**XXV**) byl s dimethoxy činidlem (**V b**) po 6 hodinách získán produkt (**X a**) ve výtěžku 97,3% jako oranžový olej. Produkt byl po kolonové chromatografii doprovázen dvěma drobnými neidentifikovanými nečistotami (4,4%). Trimethoxy derivát (**V c**) po reakci s tímto alkoholem dával vzniknout produktu (**X b**) jako žluté pevné látce ve výtěžku 62,1% po kolonové chromatografii a rekrystalizaci. Na LC-MS

záznamu nebyla detekována přítomnost nečistot. Opět nedošlo k odreagování veškerého množství dimethoxy a trimethoxy činidel (**V b, c**), vnesených do reakce.

Při použití strukturně podobného N-Boc-ethanol aminu (**XXVI**), zůstávalo po dvou hodinách v reakční směsi stále 10% dimethoxy činidla (**V b**), s trimethoxy derivátem (**V c**) to bylo už jen procent šest. Dále nedocházelo k postupu reakce. Na první pohled bylo dle LC-MS analýz získaných surových reakčních směsí patrné, že s trimethoxy derivátem (**V c**) substituce tohoto alkoholu probíhá o poznání čistěji. Je zajímavé, že dimethoxy derivát (**V b**) poskytoval při substituci s tímto alkoholem mimo jiné, stejnou nečistotu MS-APCI (m/z): 432,96<sup>+</sup> jako trimethoxy činidlo (**V c**). Po kolonové chromatografii a rekrystalizaci byl produkt (**XI a**) získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 30,2%. Při kolonové chromatografii produktu (**XI a**) byla izolována frakce, obsahující dvě neidentifikované nečistoty. Jedna s poměrem MS-APCI (m/z): 334,03<sup>+</sup>, druhá s MS-APCI (m/z): 432,96<sup>+</sup>. Trimethoxy derivát (**V c**) poskytoval produkt (**XI b**) substituce s tímto alkoholem jako žlutý olej ve výtěžku 32,23%.

Reakce (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanolu (**XXVII**) s dimethoxy činidlem (**V b**), probíhala velmi čistě, po 2 hodinách zůstalo ve směsi 35,5% výchozího činidla. Poté nedocházelo k dalšímu progresu. Po kolonové chromatografii byl produkt (**XII a**) získán jako žlutý olej ve výtěžku 71,9%. S trimethoxy derivátem (**V c**) zůstalo po dvou hodinách ve směsi pouze 18,6% výchozího činidla, avšak na úkor čistoty výsledné směsi. Docházelo ke vzniku dvou nečistot, majoritní byla nečistota MS-APCI (m/z): 446,99<sup>+</sup>, kterou se podařilo odstranit kolonovou chromatografií. Produkt (**XII b**) byl ovšem získán ve směsi s výchozí látkou (**V c**), kterou se bohužel nepodařilo odstranit kolonovou chromatografií, díky podobným retenčním faktorům. Látka (**XII b**) byla získána jako oranžový olej ve výtěžku 54,9% s čistotou 81,3%.

Při reakci R-(+)-3-Benzoyloxy-2-(Boc-amino)propan-1-olu (**XXVIII**) s dimethoxy derivátem (**V b**), zůstalo ve směsi po dvou hodinách 26% výchozího činidla. Po této době už nedocházelo k dalšímu progresu. Reakce proběhla velmi čistě, nedocházelo ke vzniku žádných vedlejších produktů a požadovaný produkt (**XIII a**) byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 79,0%. Trimethoxy derivát (**V c**) poskytoval s tímto alkoholem mnohem vyšší konverzi výchozí látky. Po dvou hodinách došlo ke spotřebování 92% tohoto činidla, avšak již na úkor vzniku vedlejšího produktu. Dále opět nedocházelo k dalšímu postupu reakce. Po kolonové chromatografii byl produkt (**XIII b**) získán jako žlutý olej ve výtěžku 70,0%.

Reakce s (*S*)-(-)-2-(Boc-amino)-3-phenyl-1-propanolem (**XXIX**) proběhla velmi rychle, po 30 minutách zůstávalo v reakční směsi 25% dimethoxy činidla (**V b**) a 8,8% trimethoxy (**V c**). U obou derivátů docházelo ke vzniku jedné nečistoty. Dimethoxy derivát (**V b**) dával vzniknout 13,8% nečistoty s hmotou MS-APCI (*m/z*): 379,86<sup>+</sup>. U trimethoxy (**V c**) vznikalo 18,5% látky MS-APCI (*m/z*): 409,92<sup>+</sup>. Produkt (**XIV a**) byl získán po purifikaci pomocí kolonové chromatografie jako žlutý olej, ve výtěžku 42,0%. Trimethoxy činidlo (**V c**) dalo vzniknout produktu (**XIV b**) rovněž jako žlutý olej, ve výtěžku 76,3%.

Tímto byly popsány veškeré primární alkoholy, které byly podrobeny N-alkylacím pomocí dimethoxy a trimethoxy činidel.

Jako první sekundární alkohol byl testován isopropylalkohol (**XXX**). Jak již bylo zmíněno výše, tento alkohol byl jeden ze dvou, se kterým docházelo k odreagování veškerého výchozího činidla, ať už dimethoxy (**V b**), nebo trimethoxy derivátu (**V c**). Nedocházelo ke vzniku žádných vedlejších produktů a po třech hodinách bylo po kolonové chromatografii a následné rekrystalizaci získáno 56,8% produktu (**XV a**) a 38,5% látky (**XV b**). Výtěžky jsou zde tak nízké z toho důvodu, že byly opět nutné dva purifikační kroky díky přetrvávajícímu diisopropyl hydrazin azodikarboxylátu (**7**) vzniklého při redukci DIADu.

Substituce (-)-methyl-L-laktátu (**XXXI**) dimethoxy derivátem (**V b**) probíhala relativně čistě a velmi rychle. Po 30 minutách zůstávaly v reakčních směsích cca 3% nezreagovaných činidel (**V b, c**). Poté nedocházelo k další konverzi. Dimethoxy derivát (**V b**) poskytoval řadu drobných nečistot, které díky blízkým retenčním faktorům s požadovaným produktem (**XIV a**), nebylo možné odseparovat. Po kolonové chromatografii byly získány dvě frakce této látky. První z nich (100,1 mg) v čistotě 95,5% a druhá (133,6 mg) 90,7%. Výsledná čistota a souhrnný výtěžek (94,5%) obou frakcí byla přepočítána na 92,8%, tato hodnota je i uvedena **Tabulce 2**. Produkt (**XIV a**) byl získán jako žlutý olej, z toho důvodu nebylo ani možné jej přechistit rekrystalizací. Produkt (**XVI b**) vzniklý substitucí trimethoxy derivátu (**V c**), byl získán po kolonové chromatografii jako žlutá pevná látka ve výtěžku 92,2%. Produkt opět obsahoval 2,0% nečistoty s blízkým retenčním faktorem, kterou se nepodařilo odstranit rekrystalizací. S trimethoxy činidlem nedocházelo ke vzniku tak velkého počtu vedlejších nečistot, jako u dimethoxy derivátu.

Při záměně methylové skupiny laktátu za fenyl, k reakci nedocházelo ani s jedním z testovaných činidel (**V a-c**). Je to nejspíše z důvodu, že hydroxy skupina methyl-D,L-

mandelátu (**XXXII**), je již příliš stericky bráněna sousední esterovou a fenylovou skupinou pro přístup nukleofilu.

Pokud byl N-alkylacím podroben cyklohexanol (**XXXIII**), docházelo za standardních podmínek k odreagování jednotlivých činidel pouze z cca jedné třetiny. Produkt (**XVIII a**) s dimethoxy derivátem (**V b**) byl po kolonové chromatografii a rekrystalizaci získán jako světle žlutá pevná látka ve výtěžku 19,0%. Trimethoxy derivát (**V c**) poskytl požadovaný produkt (**XVIII b**) po stejných metodách purifikace, ve výtěžku 31,2%. Z důvodu velmi nízké konverze výchozích činidel, byl otestován vliv přidávaného množství trifenylofosfinu a DIADu. Byl použit dvojnásobek těchto látek. To znamená že, místo standardního poměru 1 ekvivalent činidla a příslušného alkoholu ku 1,5 ekvivalentům  $\text{PPh}_3$  a DIADu, bylo použito poměru 1:3. To vedlo sice k vyšší konverzi jednotlivých činidel, avšak na úkor čistoty výsledného produktu, zejména s dimethoxy derivátem (**V b**). Z tohoto důvodu tato metoda nebyla testována s žádným z jiných alkoholů.

Jak bylo zmíněno v teoretické části (kapitola 2.1.), je (-)-menthol (**XXXIV**) modelovým substrátem pro Mitsunobu reakci sekundárních alkoholů. Z tohoto důvodu byl rovněž v této práci podroben N-alkylacím s dimethoxy (**V b**) a trimethoxy činidlem (**V c**). Po 24 hodinách došlo ke vzniku pouze 3,2% produktu (**XVIII a**) s dimethoxy a 4,2% (**XVIII b**) s trimethoxy deriváty (určeno integrací LC-MS záznamu surové směsi). Takto nízkých konverzí bylo dosaženo nejspíše z důvodu sterické náročnosti (-)-mentholu (**XXXIV**), díky přítomnosti sousední isopropyl skupiny a nejspíš i díky objemnosti činidel používaných pro substituci. V literatuře je například popsána substituce (-)-mentholu nitrobenzoovou kyselinou<sup>81</sup>, která již není tak stericky náročná.

Substitucí quinuclidin-3-olu (**XXXV**), vznikl po osmi hodinách produkt (**XIX a**), jako světle žlutý olej, ve výtěžku 46,5%, nejspíše ve dvou izomerních formách. Byl doprovázen drobnou, nečistotou (2%) MS-APCI (m/z): 166,99<sup>+</sup>. Substituce pomocí trimethoxy derivátu (**V c**) byla mnohem komplikovanější. Docházelo ke vzniku řady neidentifikovaných nečistot, přičemž produkt (**XIX b**) byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 38,0% s čistotou 83,9%.

Při substituci (1*S*,2*R*)-3-methylcyklohex-3-en-1,2-diolu (**XXXV**) bylo dle LC-MS analýzy na první pohled patrné, že reakce s dimethoxy činidlem (**V b**) probíhá mnohem čistěji. Při reakci s dimethoxy derivátem, zůstávalo v reakční směsi stále 3% výchozího činidla (**V b**). Rovněž zde docházelo ke vzniku řady neidentifikovaných vedlejších produktů. Produkt (**XX**

**a)** byl získán jako oranžový olej ve výtěžku 15,4% s čistotou 90,8%. Trimethoxy derivát dával vzniknout mnohem většímu množství neidentifikovaných nečistot. Produkt (**XX b**) byl získán jako hnědý olej, ve výtěžku 95,0% s čistotou pouze 63,5%. Z tohoto důvodu nebyla u této sloučeniny naměřena NMR analýza.

Ve chvíli, kdy byla methylová skupina zaměněna za brom, docházelo po 24 hodinách ke vzniku produktu (**XXI a**) již pouze ze 2,3% s dimethoxy a 1,4% látky (**XXI b**) s trimethoxy činidlem (**V c**) (určeno integrací LC-MS záznamu surové směsi). Je to nejspíše z důvodu objemnosti bromového atomu (1*S*, 2*S*)-3-bromocyklohex-3-en-1,2-diolu (**XXXVI**). Takto nízká konverze látek byla získána i přesto, že byla předpokládána výhradní substituce na  $\beta$ -hydroxy skupině vůči atomu bromu.

Při pokusu o substituci (+)-(4,6-O-benzyliden)-methyl- $\alpha$ -D-glukopyranosidu (**XXXVIII**), nebyl ve směsi pozorován vznik ani nepatrného podílu produktu s žádným z testovaných činidel (**V b**, **c**). To bylo pozorováno nejspíše z důvodu již vysoké sterické náročnosti chráněné glukosy.

Betulin (**XXXIX**) je nejobjemnějším alkoholem, testovaným v této práci. Obsahuje primární i sekundární hydroxy skupinu, kde bylo předpokládáno, že primární hydroxy skupina by prioritně měla podléhat substituci. Výsledky substitucí tohoto alkoholu jsou dosud nevyjasněné. Reakční směs po 24 hodinách stále obsahovala 10% výchozího dimethoxy činidla (**V b**) a 52% blíže neurčené látky, která svým poměrem *m/z* neodpovídala požadovanému produktu. Očekáváno bylo MS-APCI (*m/z*): 790,44 [*M* + 1]<sup>+</sup>, avšak byl získán produkt MS-APCI (*m/z*): 516,04<sup>+</sup>. S trimethoxy derivátem bylo po 24 hodinách v reakční směsi stále přítomno 40% výchozího hydrazidu (**V c**). Opět byla získána blíže neurčená látka v objemu 30%. Očekáváno bylo MS-APCI (*m/z*): 820,45 [*M* + 1]<sup>+</sup>, avšak byl získán produkt MS-APCI (*m/z*): 576,02<sup>+</sup>. U zamýšlených produktů nebyla předpokládána fragmentace při hmotnostní analýze. Tyto látky se nepodařilo charakterizovat, z důvodů nenalezení vhodné metody izolace.

### **3.4. Ortogonální deprotektce**

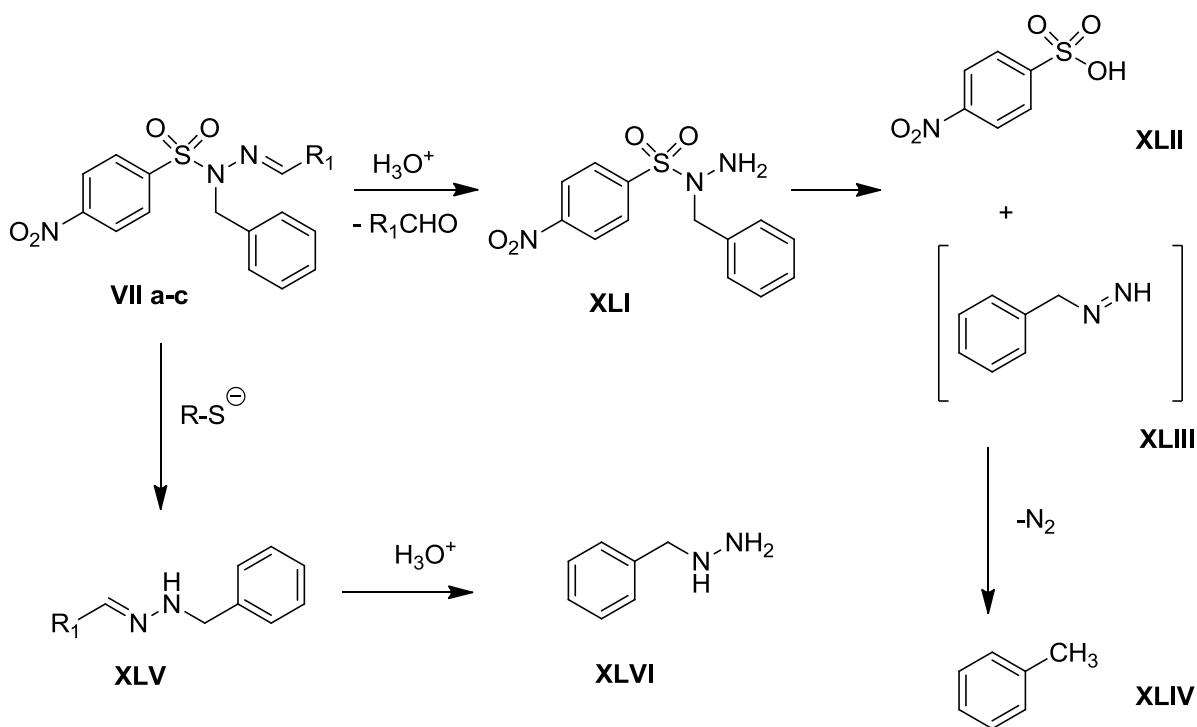
Substituce hydroxy skupiny benzylidennosylhydrazidovou skupinou potenciálně umožňuje další modifikaci a tím dále rozšířit funkční variabilitu příslušných výchozích alkoholů. Benzylidennosylhydrazidová skupina (**VII**) obsahuje dvě chránicí skupiny, které je možné odštěpit za podmínek ortogonální deprotektce. Benzylidenová skupina je labilní



v kyselém prostředí za vzniku (**XLI**), naproti tomu v přítomnosti 2-merkптоethanolu v alkalickém prostředí odstupuje nosylová skupina (**Schéma 27.**). Po dokončení ortogonální deprotektce je tedy možné dále selektivně substituovat jeden ze dvou dusíků maskované hydrazino skupiny nebo dokončit deprotektci zbylé chránící skupiny za vzniku volné hydrazino skupiny (**XLVI**).

Jestliže je nejprve odštěpena benzyldenová a následně nosylová skupina, může docházet k eliminaci nosylové skupiny ve formě sulfinové kyseliny (**XLII**), kdy zároveň dojde k tvorbě diazenu (**XLIII**), který se okamžitě rozkládá na příslušný deoxygenovaný produkt (**XLIV**).

Benzyl derivát (**VII**) byl vybrán jako modelová sloučenina pro studium deprotektčních podmínek obou chránících skupin.

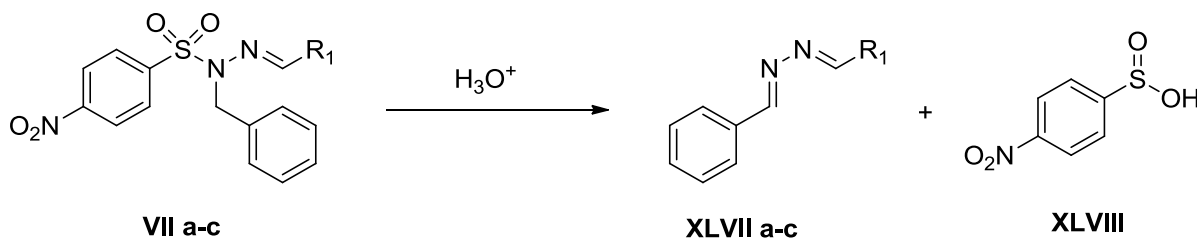


**Schéma 27.** Ortogonální deprotektce derivátů benzylalkoholu

### 3.4.1. Deprotektce pomocí kyselin

Pokud byly mono- (**VII a**), di- (**VII b**) a trimethoxybenzyldenosenylhydrazidy (**VII c**) podrobeny kyselému prostředí, dle experimentálních dat získaných pomocí LC-MS analýz nedocházelo ke vzniku předpokládaného produktu (**XLI**), jak je naznačeno ve (**Schématu 27.**). Na základě LC-MS analýz lze předpokládat, že působením kyselin na methoxybenzyldenosenylhydrazidy (**VII a-c**) dochází k odštěpení nosylové skupiny za vzniku

vysoce konjugovaných azinů (**XLVII a-c**). Tuto teorii potvrzuje i fakt, že v LC-MS spektru je rovněž patrný pík 4-nitrobenzensulfinové kyseliny (**XLVIII**).



**Schéma 28.** Předpokládaný průběh deprotekce v kyselém prostředí

Při studiu deprotekce pomocí kyselin byl sledován vliv rozpouštědla, množství kyseliny k substrátu, reakční čas a teplota.

Benzylidennosylhydrazidy (**VII a-c**) byly nejprve podrobeny působení 2 ekvivalentů kyseliny chlorovodíkové (35%), octové (99,8%) a trifluoroctové kyseliny, které byly zředěny acetonitrilem v poměru 50 : 1 (AcCN : HCl), 83 : 1 (AcCN : CH<sub>3</sub>COOH), 62 : 1 (AcCN : TFA). Průběh reakce byl sledován po 1, 2, 3, 4, a 24 hodinách. Za těchto podmínek žádná kyselina nedokázala odštěpit benzylidenovou skupinu.

Z tohoto důvodu bylo množství kyseliny zvednuto na 10 ekvivalentů, tedy ředění 10 : 1 (AcCN : HCl), 17 : 1 (AcCN : CH<sub>3</sub>COOH), 12,5 : 1 (AcCN : TFA). Opět byl sledován průběh deprotekce po 1, 2, 3, 4, a 24 hodinách. Při pokojové teplotě za použití 10 ekvivalentů kyseliny opět nedošlo k požadované deprotekcí benzylidenové skupiny. Tento poměr ředění byl dále používán ve zbývajících experimentech.

Následně byly jednotlivé reakční směsi zahřívány nejprve na 50°C a reakce byla monitorována po 4 hodinách. U kyseliny chlorovodíkové s monomethoxy derivátem (**VII a**) k reakci vůbec nedocházelo, s dimethoxy derivátem (**VII b**) po 4 hodinách byl výchozí látky a poměr produktu 10,1 : 1 (určeno ze surové směsi integrací ploch píků LC-MS analýzy). U trimethoxy derivátu (**VII c**) opět reakce neproběhla.

Jako další následovalo zvýšení teploty na 60°C. S kyselinou chlorovodíkovou monomethoxy (**VII a**) a trimethoxy deriváty (**VII c**) opět nereagovaly, dimethoxy (**VII b**) poskytl po 4 hodinách poměr výchozí látky a produktu 53 : 47. S TFA došlo s monomethoxy derivátem (**VII a**) pouze k 12% konverzi, u dimethoxy derivátu (**VII b**) vznikalo podobně pouze 14%. Trimethoxy derivát (**VII c**) s kyselinou trifluoroctovou při 60°C nereagoval. S kyselinou

octovou nereagoval ani jeden z derivátů (**VII a-c**), proto bylo od jejího dalšího užívání upuštěno.

Při 60°C za použití kyseliny chlorovodíkové s monomethoxy derivátem (**VII a**) k deprotekcí nedocházelo ani po 8 hodinách. Dimethoxy derivát (**VII b**) poskytl konverzi 26 : 75 (výchozí látka : produkt) a trimethoxy derivát (**VII c**) poskytl dokonce 18% výchozí látky k 82% produktu.

Následně byl sledován vliv teploty na deprotekcí pomocí kyseliny chlorovodíkové a trifluoroctové při 70°C. Kyselina chlorovodíková s monomethoxy derivátem (**VII a**) poskytla po 4 hodinách poměr výchozí látky k produktu pouze 86 : 14. S dimethoxy derivátem (**VII b**) došlo k nárůstu množství produktu na 44 : 56 (výchozí látka : produkt). U trimethoxy derivátu (**VII c**) byl tento poměr menší a to 64 : 36 (výchozí látka : produkt). Kyselina trifluoroctová poskytovala ještě menší konverze výchozí látky. Konkrétně 91: 9 pro monomethoxy derivát (**VII a**), 84 : 16 pro dimethoxy (**VII b**) a s trimethoxy derivátem (**VII c**) k deprotekcí kyselinou trifluoroctovou při 70°C vůbec nedocházelo. Z tohoto důvodu bylo od jejího dalšího užívání upuštěno.

Jelikož s kyselinou chlorovodíkovou při 70°C docházelo k částečné konverzi se všemi třemi deriváty (**VII a-c**), byla opět zvýšena teplota o 10°C. S monomethoxy derivátem (**VII a**) po 4 hodinách byl poměr výchozí látky k produktu 55 : 45. U dimethoxy (**VII b**) to bylo 23 : 77 a trimethoxy derivát (**VII c**) při 80°C poskytl skoro úplnou konverzi a to konkrétně 4 : 96.

Z důvodu, že s trimethoxy derivátem po 4 hodinách zůstávalo ve směsi pouze 4% výchozí látky, byl reakční čas zvednut na dvojnásobek. Po osmi hodinách došlo ke kompletnímu odreagování veškeré výchozí látky se všemi třemi deriváty (**VII a-c**).

Jako poslední byl testován vliv rozpouštědla na výsledek deprotekcí. Výchozí látky (**VII a-c**) byly rozpuštěny v *N, N*-dimethylformamidu a zahřívány s HCl na 80°C. Po čtyřech hodinách došlo ke kompletnímu odreagování veškeré výchozí látky se všemi třemi deriváty, k čemuž v acetonitrilu za tak krátký čas nedošlo. *N, N*-Dimethylformamid je tedy lepším rozpouštědlem pro deprotekcí z pohledu zkrácení reakčního času.

Vše je přehledně shrnuto v **Tabulce 3**.

Podmínky		Derivát		
Kyselina	Teplota	Xa	Xb	Xc
HCl (2 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
CH <sub>3</sub> COOH (2 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
TFA (2 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
HCl (10 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
CH <sub>3</sub> COOH (10 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
TFA (10 ekv.)	RT (24 h)	XXX	XXX	XXX
HCl (10 ekv.)	50°C (4 h)	XXX	10,1 : 1 (vých.látka : produkt)	XXX
HCl (10 ekv.)	60°C (4 h)	XXX	53 : 47 (vých.látka : produkt)	XXX
CH <sub>3</sub> COOH (10 ekv.)	60°C (4 h)	XXX	XXX	XXX
TFA (10 ekv.)	60°C (4 h)	88 : 12 (vých.látka : produkt)	86 : 14 (vých.látka : produkt)	XXX
HCl (10 ekv.)	60°C (8 h)	XXX	26 : 72 (vých.látka : produkt)	18 : 82 (vých.látka : produkt)
HCl (10 ekv.)	70°C (4 h)	86 : 14 (vých.látka : produkt)	44 : 56 (vých.látka : produkt)	64 : 36 (vých.látka : produkt)
TFA (10 ekv.)	70°C (4 h)	91 : 9 (vých.látka : produkt)	84 : 16 (vých.látka : produkt)	XXX
HCl (10 ekv.)	80°C (4 h)	55 : 45 (vých.látka : produkt)	23 : 77 (vých.látka : produkt)	4 : 96 (vých.látka : produkt)
HCl (10 ekv.)	80°C (8 h)	kompletní deprotekce	kompletní deprotekce	kompletní deprotekce
HCl (10 ekv.)	80°C (4 h; DMF)	kompletní deprotekce	kompletní deprotekce	kompletní deprotekce

**Tabulka 3.** Shrnutí reakčních podmínek deprotekce benzyldenové skupiny pro jednotlivé deriváty benzylalkoholu.

### 3.4.2. Bazická deprotekce

Pro deprotekci nosylové skupiny byly zkoušeny 2 ekvivalenty 2-merkptoethanolu v acetonitrilu, nebo DMF (0,5 mL) v poměru ředění 62 : 1 (rozpuštědlo : 2-merkptoethanol) za přítomnosti 2 ekvivalentů báze. Jako báze byly testovány uhličitán draselný a triethylamin. Reakce byly prováděny při pokojové teplotě a monitorovány po 1, 2, 3, 4 a 48 hodinách.

První byl testován uhličitán draselný jako báze v acetonitrilu. U všech tří derivátů docházelo ke vzniku velkého množství vedlejších produktů, čímž nebylo možné určit poměr požadovaného produktu a výchozí látky. Z tohoto důvodu nejsou tyto informace uvedeny v **Tabulce 4**.

Při použití triethylaminu jako báze v acetonitrilu docházelo k deprotekcí se všemi třemi deriváty, přičemž nejvyšší konverzi 73 : 27 (výchozí látka : produkt) po 4 hodinách poskytoval monomethoxy derivát (**VII a**).

Při prodloužení reakční doby na 48 hodin docházelo s monomethoxy derivátem (**VII a**) k nárůstu množství vzniklého produktu na 35%, avšak na úkor čistoty reakční směsi, jelikož docházelo ke vzniku většího množství vedlejších produktů. Dimethoxy derivát (**VII b**) poskytoval 74% produktu, s vyšší čistotou oproti monomethoxy derivátu (**VII b**). Trimethoxy derivát (**VII c**) poskytoval téměř poloviční konverzi, avšak opět na úkor čistoty, jelikož opět docházelo ke vzniku velkého množství vedlejších produktů, stejně jako v případě monomethoxy derivátu benzylalkoholu (**VII a**).

Za stejných podmínek při použití *N, N*-Dimethylformamidu jako rozpouštědla k reakci vůbec nedocházelo s žádným z derivátů benzylalkoholu (**VII a-c**).

Optimalizaci podmínek derotekce pomocí 2-merkptoethanolu se nepodařilo dokočit z časových důvodů.

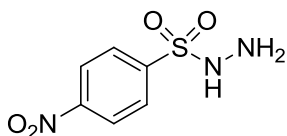
Podmínky			Derivát		
čínidlo	báze	rozpouštědlo	MO (Xa)	DI (Xb)	TRI (Xc)
HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SH (2 ekv.)	NEt <sub>3</sub> (2 ekv.)	AcCN (4 h)	73 : 27 (vých.l. : pr)	85 : 15 (vých.l. : pr)	93 : 7 (vých.l. : pr)
HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SH (2 ekv.)	NEt <sub>3</sub> (2 ekv.)	AcCN (48 h)	35 : 65 (vých.l. : pr)	26 : 74 (vých.l. : pr)	46 : 54 (vých.l. : pr)
HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SH (2 ekv.)	NEt <sub>3</sub> (2 ekv.)	DMF	XXX	XXX	XXX

**Tabulka 4.** Shrnutí reakčních podmínek derotekce aldehydicke skupiny pro jednotlivé deriváty benzylalkoholu.

## 4. Experimentální část

Všechny používané výchozí suroviny jsou komerčně dostupné. Komerční činidla byla použita bez čištění. LC/MS analýzy byly provedeny na UHPLC-MS systému, skládající se z UHPLC chromatografu Accela s fotodiodovou řadou a trojitým kvadrupolovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, CA, USA). NMR  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  byla měřena v DMSO –  $d_6$  při  $25^\circ\text{C}$  na spektrometru Jeol 400 FT NMR. Body tání sloučenin byly měřeny na Stuart melting point SMP30 a nejsou korigovány.

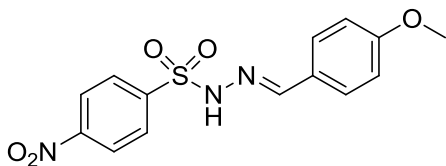
### 4.1. 4-nitrobenzensulfonhydrazid (III)



Nosyl chlorid (**I**) (5,50 g; 24,81 mmol) byl za chlazení vnesen do ledové tříště (8,25 g) následovaný hydrazin monohdrátem (**II**) (2,78 g; 86,85 mmol). Výsledná směs byla míchána při  $0^\circ\text{C}$  po dobu dvou hodin. Poté byla vzniklá světle oranžová sraženina odfiltrována, promyta vodou a vysušena na vzduchu<sup>82</sup>. Bylo získáno 4,46 g (82,7%).

**III**: nažloutlá pevná látka; mp =  $144\text{-}146^\circ\text{C}$ ; MS-APCI (m/z): 216,91 [M - 1].

### 4.2. N'-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (Va)

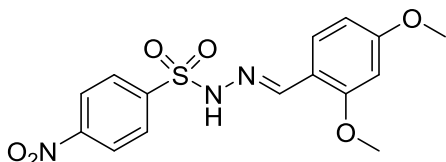


Hydrazid (**III**) (2,10 g; 9,67 mmol) byl za horka rozpuštěn v MeOH (24,2 mL) za vzniku 0,4M roztoku. Po přidání horkého 0,2M roztoku *p*-anisaldehydu (**IV a**) (1,60 g; 9,67 mmol) v MeOH (48,3 mL) byla výsledná směs ochlazená na laboratorní teplotu a míchána 1 hodinu. Vyloučená světle oranžová sraženina byla odsáta, promyta MeOH a vysušena na vzduchu. Bylo získáno 3,14 g (88,9%).

**V a**: žlutá krystalická látka; mp =  $182\text{-}185^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11.67 (s, 1 H), 8.52 - 8.30 (m, 2 H), 8.22 - 8.04 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.64 - 7.45 (m, 2 H), 7.01 - 6.88

(m, 2 H), 3.76 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 161.0, 149.9, 148.4, 144.3, 128.9, 128.6, 125.9, 124.6, 114.3, 55.3; MS-APCI (m/z): 335,91  $[\text{M} + 1]^+$

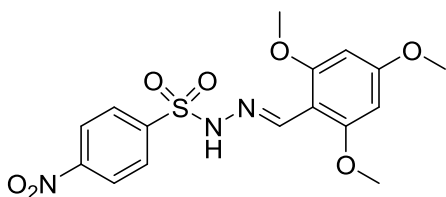
#### 4.3. *N'*-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (V b)



Hydrazid (**III**) (2,10 g; 9,67 mmol) byl za horka rozpuštěn v MeOH (24,2 mL) za vzniku 0,4M roztoku. Po přidání horkého 0,2M roztoku 2,4-dimethoxy benzaldehydu (**IV b**) (1,32; 9,67 mmol) v MeOH (48,3 mL) byla výsledná směs ochlazená na laboratorní teplotu a míchána 1 hodinu. Vyloučená světle žlutá sraženina byla odsáta, promyta MeOH a vysušena na vzduchu. Bylo získáno 2,59 g (79,9 %).

**V b**: krystalická žlutá látka; mp = 191-193°C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11.58 (s, 1 H), 8.46 - 8.39 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.13 - 8.08 (m, 2 H), 7.55 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.59 - 6.56 (m, 1 H), 6.56 - 6.52 (m, 1 H), 3.78 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 162.7, 159.0, 149.9, 144.4, 144.0, 128.8, 126.6, 124.6, 114.1, 106.4, 98.1, 55.8, 55.5; MS-APCI (m/z): 365,94  $[\text{M} + 1]^+$ .

#### 4.4. (4-nitro-*N'*-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (V c)



Hydrazid (**III**) (1,22 g; 6,62 mmol) byl za horka rozpuštěn v MeOH (14,0 mL) za vzniku 0,4M roztoku. Po přidání horkého 0,2M roztoku 2,4,6-trimethoxybenzaldehydu (**IV c**) (1,10 g; 5,62 mmol) v MeOH (28,1 mL) byla výsledná směs ochlazená na laboratorní teplotu a míchána 1 hodinu. Vyloučená světle žlutá sraženina byla odsáta, promyta MeOH a vysušena na vzduchu. Bylo získáno 1,98 g (74,4%).

**V c:** krystalická žlutá látka; mp = 193-196°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.30 (s, 1 H), 8.53 - 8.35 (m, 2 H), 8.16 - 8.09 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 6.22 (s, 2 H), 3.82 - 3.70 (m, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 162.5, 159.8, 149.8, 144.5, 143.8, 129.0, 124.2, 103.0, 91.0, 56.0, 55.5; MS-APCI (m/z): 395,92 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### **4.5. Obecný postup Mitsunobu reakce**

##### ***4.5.1. Pro monomethoxybenzylidennosylhydrazid jako činidlo:***

Trifenyl fosfin (233,44 mg; 0,89 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém tetrahydrofuranu (1,5 mL) pod argonovou atmosférou. Následoval přídavek DIADu (175,24 μL; 0,89 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 10-15 minut, dokud nedošlo k vyloučení světle žluté sraženiny. Po přidání alkoholu **R<sub>2</sub>OH** (0,60 mmol) a monomethoxy hydrazidu (**V a**) (200 mg; 0,60 mmol) byla vzniklá směs míchána po dobu několika hodin.

##### ***4.5.2. Pro dimethoxybenzylidennosylhydrazid jako činidlo:***

Trifenyl fosfin (215,08 mg; 0,82 mmol) by rozpuštěn v bezvodém tetrahydrofuranu (1,5 mL) pod argonovou atmosférou. Následoval přídavek DIADu (161, 45 μL; 0,82 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 10-15 minut, dokud nedošlo k vyloučení světle žluté sraženiny. Po přidání alkoholu **R<sub>2</sub>OH** (0,55 mmol) a dimethoxy hydrazidu (**V b**) (200 mg; 0,55 mmol) byla vzniklá směs míchána po dobu několika hodin.

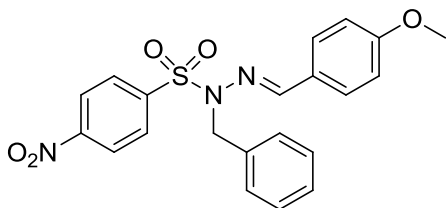
##### ***4.5.3. Pro trimethoxybenzylidennosylhydrazid jako činidlo:***

Trifenyl fosfin (199,34 mg; 0,76 mmol) by rozpuštěn v bezvodém tetrahydrofuranu (1,5 mL) pod argonovou atmosférou. Následoval přídavek DIADu (149,64 μL; 0,76 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 10-15 minut, dokud nedošlo k vyloučení světle žluté sraženiny. Po přidání alkoholu **R<sub>2</sub>OH** (0,51 mmol) a trimethoxy hydrazidu (**V c**) (200 mg; 0,51 mmol) byla vzniklá směs míchána po dobu několika hodin.

U všech modifikací syntetického postupu byla získaná směs po ukončení reakce nasorbována na silikagel a čištěna pomocí kolonové chromatografie za použití vhodné mobilní fáze.



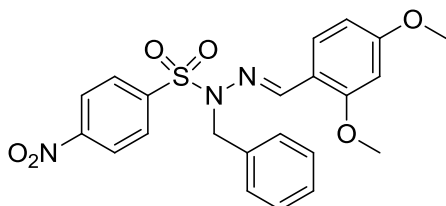
#### 4.6. *N*-benzyl-*N'*-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VII a)



R<sub>2</sub>OH = Benzylalkohol (VI) (0,41 mL; 3,97 mmol), mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)];  
rekrytalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 902,0 mg (53,7%).

**VII a:** světle žlutá pevná látka; mp = 122-124°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.50 - 8.38 (m, 2 H), 8.27 - 8.17 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 2 H), 7.41 - 7.24 (m, 5 H), 6.98 - 6.90 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 161.1, 150.3, 147.3, 142.4, 135.5, 129.5, 129.0, 128.8, 127.6, 127.0, 125.9, 124.6, 114.3, 55.3, 50.7; MS-APCI (m/z): 425,92 [M + 1]<sup>+</sup>.

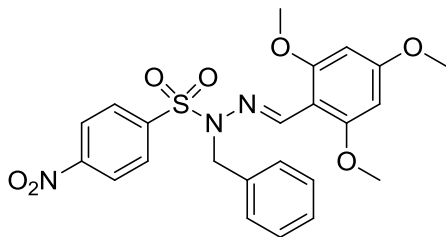
#### 4.7. *N*-benzyl-*N'*-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VII b)



R<sub>2</sub>OH = Benzylalkohol (VI) (0,43 mL; 5,74 mmol), mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)];  
rekrytalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 1,87 g (48,4%).

**VII b:** žlutá pevná látka; mp = 141–143,8°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.50 - 8.42 (m, 2 H), 8.25 - 8.17 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.43 - 7.25 (m, 5 H), 6.60 - 6.55 (m, 1 H), 6.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163.0, 159.3, 150.3, 144.6, 142.2, 135.6, 129.5, 128.8, 127.7, 127.1, 127.0, 124.6, 114.0, 106.6, 98.2, 55.9, 55.5, 51.7; MS-APCI (m/z): 455,95 [M + 1]<sup>+</sup>.

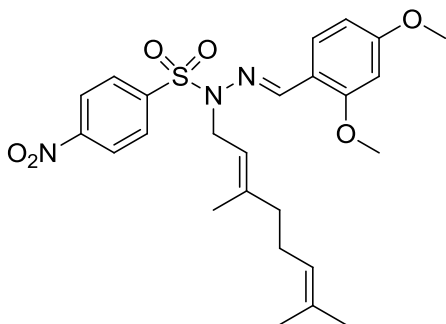
#### 4.8. *N*-benzyl-4-nitro-*N'*-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (VII c)



R<sub>2</sub>OH = Benzylalkohol (**VI**) (0,40 mL; 5,06 mmol), mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 1,17 g (63,6%).

**VII c**: žlutá pevná látka; mp = 123-125°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.55 - 8.42 (m, 2 H), 8.28 - 8.16 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.44 - 7.22 (m, 5 H), 6.20 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70 (s, 6 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163.0, 160.1, 150.2, 146.3, 142.3, 135.9, 129.7, 128.6, 127.5, 127.4, 124.2, 102.9, 91.0, 56.0, 55.5, 51.8; MS-APCI (m/z): 485,97 [M + 1]<sup>+</sup>.

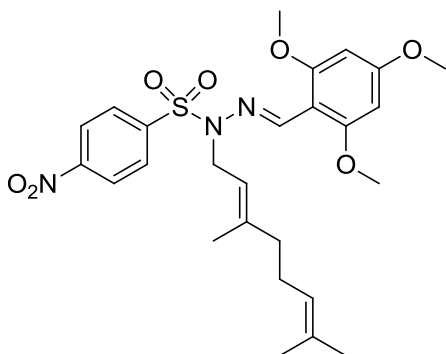
#### 4.9. *N'*-(2,4-dimethoxybenzyliden)-*N*-(3,7-dimethylokta-2,6-dien-1-yl)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (VIII a)



R<sub>2</sub>OH = 3,7-dimethylokta-2,6-dien-1-ol (**XXII**) (96,56 μL; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; výtěžek 187,2 mg (68,3 %).

**VIII a**: žlutý olej; MS-APCI (m/z): 502,01 [M + 1]<sup>+</sup>.

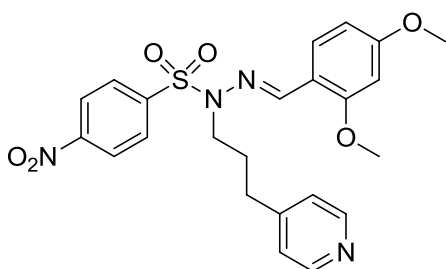
**4.10. N-(3,7-dimethyloкта-2,6-dien-1-yl)-4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (VIII b)**



R<sub>2</sub>OH = 3,7-dimethyloкта-2,6-dien-1-ol (**XXII**) (89,52 μL; 0,51 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; výtěžek 160,7 mg (59,7 %).

**VIII b**: hnědo-oranžový olej; MS-APCI (m/z): 532,10 [M + 1]<sup>+</sup>.

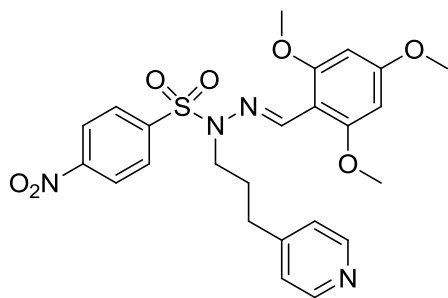
**4.11. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitro-N-(3-(pyridin-4-yl)propyl)benzensulfonhydrazid (IX a)**



R<sub>2</sub>OH = 3-(pyridin-4-yl)propan-1-ol (**XXIII**) (71,11 μL; 0,55 mmol); mobilní fáze 1: [chloroform/MeOH (12:1)], mobilní fáze 2: [hexan/EtOAc (2:1)]; výtěžek 249,3 mg (95,1 %), čistota 87,7%.

**IX a**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.47 - 8.46 (m, 1 H), 8.45 - 8.41 (m, 3 H), 8.29 (s, 1 H), 8.09 - 8.02 (m, 2 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.62 - 6.57 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.52 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.80 (t, J = 7.1 Hz, 2 H) signál H v poloze 6 na benzylidenovém jádře překryt signálem O=PPh<sub>3</sub>; MS-APCI (m/z): 484,94 [M + 1]<sup>+</sup>.

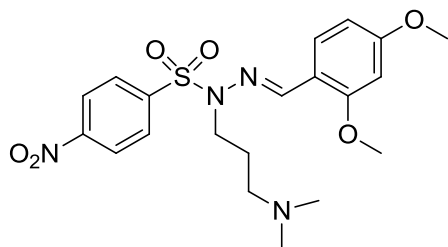
**4.12. 4-nitro-N-(3-(pyridin-4-yl)propyl)-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonohydrazid (IX b)**



R<sub>2</sub>OH = 3-(pyridin-4-yl)propan-1-ol (**XXIII**) (65,94  $\mu$ L; 0,51 mmol); mobilní fáze 1: [chloroform/MeOH (12:1)], mobilní fáze 2: [hexan/EtOAc (2:1)]; výtěžek 260,3 mg (68,9 %), čistota 89,4%.

**IX b:** žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.49 - 8.43 (m, 4 H), 8.40 (s, 1 H), 8.12 - 8.06 (m, 2 H), 7.24 - 7.20 (m, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 - 3.79 (m, 6 H), 3.39 - 3.35 (m, 2 H), 2.68 - 2.62 (m, 2 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H); MS-APCI (m/z): 514,97 [M + 1]<sup>+</sup>.

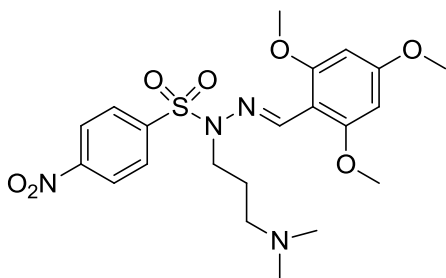
**4.13. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-N-(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitrobenzensulfonohydrazid (X a)**



R<sub>2</sub>OH = 3-dimethylamino-1-propanol (**XXV**) (65,07  $\mu$ L; 0,55 mmol); mobilní fáze: [chloroform/MeOH (8:1)]; výtěžek 239,9 mg (97,3%), čistota 95,56%.

**X a:** oranžový olej; MS-APCI (m/z): 450,94 [M + 1]<sup>+</sup>.

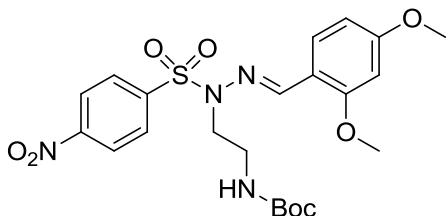
**4.14. N-(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (X b)**



R<sub>2</sub>OH = 3-dimethylamino-1-propanol (**XXV**) (65,07  $\mu$ L; 0,51 mmol); mobilní fáze: [chloroform/MeOH (8:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 151,0 mg (62,1%).

**X b**: světle žlutá pevná látka; mp = 146,5-148,3°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.50 - 8.40 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.15 - 8.06 (m, 2 H), 6.29 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 6 H), 3.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.09 (s, 6 H), 1.62 - 1.52 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 163.4, 160.5, 151.3, 150.2, 141.9, 129.8, 124.1, 102.8, 91.0, 56.1, 56.0, 55.6, 47.1, 45.1, 25.3; MS-APCI (m/z): 481,03 [M + 1]<sup>+</sup>.

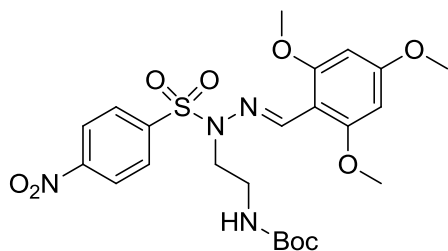
**4.15. tert-butyl (2-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)ethyl)karbamát (XI a)**



R<sub>2</sub>OH = N-Boc-ethanol amin (**XXVI**) (85,09  $\mu$ L; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 84,1 mg (30,2%).

**XI a**: žlutá pevná látka; mp = 146,4-147,2°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.46 (s, 1 H), 8.45 - 8.40 (m, 2 H), 8.10 - 8.00 (m, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.06 (q, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 1.37 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 163.5, 159.8, 155.6, 151.1, 150.2, 141.6, 129.6, 127.6, 124.5, 114.0, 106.6, 98.2, 77.9, 55.8, 55.5, 48.6, 37.9, 30.7, 28.2; MS-APCI (m/z): 508,96 [M + 1]<sup>+</sup>.

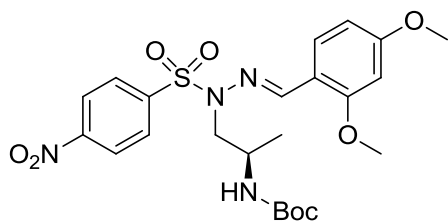
**4.16. tert-butyl (2-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)ethyl)karbamát (XI b)**



R<sub>2</sub>OH = N-Boc-ethanol amin (**XXVI**) (78,90  $\mu$ L; 0,51 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1:1)]; výtěžek 87,8 mg (32,2%).

**XI b**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.47 (s, 1 H), 8.47 - 8.43 (m, 2 H), 8.11 - 8.04 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 - 3.78 (m, 6 H), 3.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.09 - 2.98 (m, 2 H), 1.38 - 1.34 (m, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 164.2, 161.3, 156.7, 154.4, 150.8, 142.1, 130.4, 126.7, 124.7, 103.3, 91.6, 78.4, 68.4, 67.5, 56.7, 56.1, 28.7; MS-APCI (m/z): 539,00 [M + 1]<sup>+</sup>.

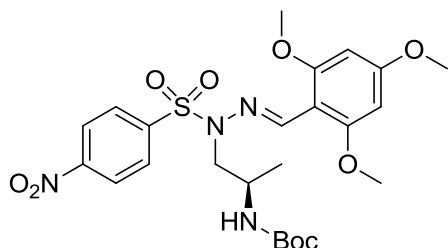
**4.17. tert-butyl (1-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XII a)**



R<sub>2</sub>OH = (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol (**XXVII**) (95,28 mg; 0,55 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1,5:1)]; výtěžek 205,7 mg (71,9%).

**XII a**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.54 (s, 1 H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.62 - 6.57 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.62 - 3.56 (m, 2 H), 1.77 - 1.74 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 163.6, 160.0, 155.0, 152.3, 150.2, 141.6, 129.6, 127.7, 124.5, 114.0, 106.6, 98.2, 77.8, 67.0, 55.8, 55.6, 28.2, 25.1, 18.1; MS-APCI (m/z): 523,06 [M + 1]<sup>+</sup>.

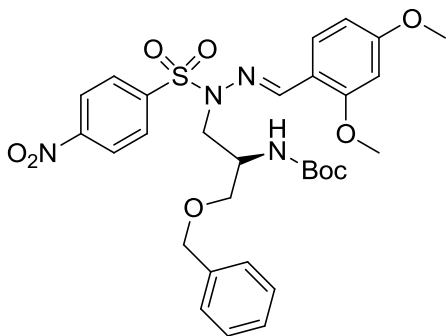
**4.18. tert-butyl (1-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XII b)**



R<sub>2</sub>OH = (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol (**XXVII**) (89,37 mg; 0,51 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1,5:1)]; výtěžek 153,4 mg (54,9%), čistota 81,3%.

**XII b**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.51 (s, 1 H), 8.48 - 8.43 (m, 2 H), 8.09 - 8.04 (m, 2 H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 - 3.78 (m, 6 H), 3.64 - 3.55 (m, 2 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.41 - 1.31 (m, 9 H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163.7, 160.8, 154.8, 154.3, 150.2, 141.7, 129.8, 124.1, 102.8, 91.0, 77.7, 67.0, 56.1, 55.6, 28.2, 25.1, 18.1; MS-APCI (*m/z*): 553,03 [*M* + 1]<sup>+</sup>.

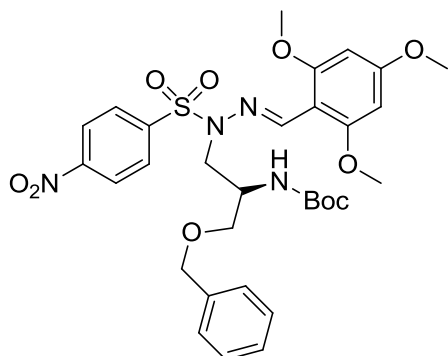
**4.19. tert-butyl (1-(benzyloxy)-3-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XIII a)**



R<sub>2</sub>OH = *R*-(+)-3-benzyloxy-2-(Boc-amino)-1-propanol (**XXVIII**) (154,74 mg; 0,55 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1:1)]; výtěžek 272,0 mg (79,0%).

**XIII a**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.53 - 8.49 (m, 1 H), 8.47 - 8.40 (m, 2 H), 8.04 - 7.98 (m, 2 H), 7.68 - 7.62 (m, 1 H), 7.34 - 7.24 (m, 5 H), 6.91 - 6.86 (m, 1 H), 6.63 - 6.61 (m, 1 H), 6.61 - 6.58 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.63 - 3.54 (m, 2 H), 3.49 - 3.46 (m, 1 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H), 1.34 (s, 8 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163.7, 160.1, 155.2, 153.2, 150.3, 141.5, 138.2, 129.7, 128.3, 127.5, 124.6, 114.0, 106.7, 98.2, 78.1, 72.1, 69.7, 67.1, 55.9, 55.7, 50.6, 28.2, 25.2; MS-APCI (*m/z*): 629,00 [*M* + 1]<sup>+</sup>.

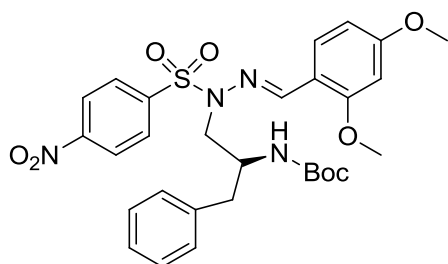
**4.20. tert-butyl (1-(benzyloxy)-3-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propan-2-yl)karbamát (XIII b)**



R<sub>2</sub>OH = *R*-(+)-3-benzyloxy-2-(Boc-amino)-1-propanol (**XXVIII**) (128,17 mg; 0,51 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1:1)]; výtěžek 233,3 mg (79,0%).

**XIII b**: žlutý olej; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.54 (s, 1 H), 8.49 - 8.44 (m, 2 H), 8.08 - 8.02 (m, 2 H), 7.35 - 7.22 (m, 5 H), 6.82 (s, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.78 (s, 6 H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.38 - 3.24 (m, 2 H), 2.10 - 2.05 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163.8, 160.9, 156.2, 155.8, 155.1, 150.2, 141.4, 138.2, 129.9, 128.2, 127.4, 124.2, 102.7, 91.0, 77.9, 72.0, 69.7, 56.1, 55.6, 48.3, 28.2; MS-APCI (m/z): 659,02 [M + 1]<sup>+</sup>.

**4.21. tert-butyl (1-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)-3-fenylpropan-2-yl)karbamát (XIV a)**



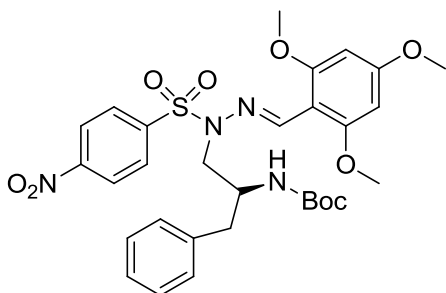
R<sub>2</sub>OH = (*S*)-(-)-2-(Boc-amino)-fenyl-1-propanol (**XXIX**) (138,23 mg; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 137,8 mg (42,0%).

**XIV a**: pevná žlutá látka; mp = 121,9-124°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.52 (s, 1 H), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.09 (m, 5 H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.61 (dd, *J* = 2.1, 8.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.43 (dd, *J* = 6.7, 10.4 Hz, 2 H), 2.88 - 2.62 (m, 2 H), 1.32 - 1.20



(m, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 163.7, 160.0, 155.0, 154.0, 150.2, 141.5, 138.6, 129.6, 129.0, 128.1, 127.8, 126.0, 124.5, 113.9, 106.6, 98.2, 77.7, 55.8, 55.6, 53.4, 50.1, 28.1, 25.1; MS-APCI (m/z): 598,99 [M + 1] $^+$ .

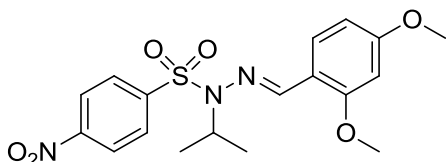
**4.22. tert-butyl (1-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)-3-fenylpropan-2-yl)karbamát (XIV b)**



R<sub>2</sub>OH = (S)-(-)-2-(Boc-amino)-fenyl-1-propanol (**XXIX**) (128,17 mg; 0,51 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; výtěžek 242,8 mg (76,3%).

**XIV b**: žlutý olej;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.58 (s, 1 H), 8.50 - 8.44 (m, 2 H), 8.09 - 8.03 (m, 2 H), 7.29 - 7.10 (m, 5 H), 6.83 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 3.88 - 3.84 (m, 3 H), 3.82 (s, 6 H), 3.63 - 3.57 (m, 2 H), 3.25 - 3.16 (m, 1 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H), 1.29 - 1.21 (m, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 163.9, 160.9, 156.9, 154.9, 150.3, 141.4, 138.7, 129.9, 129.0, 128.1, 126.0, 124.2, 102.7, 91.0, 77.6, 67.0, 56.1, 55.6, 50.1, 28.1, 25.1; MS-APCI (m/z): 628,98 [M + 1] $^+$ .

**4.23. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-N-isopropyl-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XV a)**

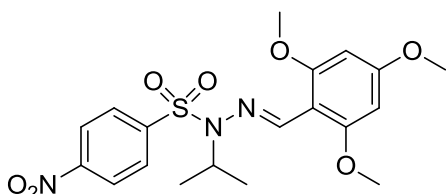


R<sub>2</sub>OH = isopropylalkohol (**XXX**) (42,10  $\mu\text{L}$ ; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 126,7 mg (56,81%).

**XV a**: světle žlutá pevná látka; mp = 156-158°C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.76 (s, 1 H), 8.49 - 8.40 (m, 2 H), 8.06 - 7.98 (m, 2 H), 7.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.68 (d,  $J$  = 2.1 Hz,

1 H), 6.64 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1 H), 4.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 0.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 164.3, 160.9, 160.4, 150.1, 143.6, 129.3, 128.1, 124.6, 113.6, 106.9, 98.1, 56.0, 55.7, 52.6, 19.9$ ; MS-APCI (m/z): 407,92 [M + 1] $^+$ .

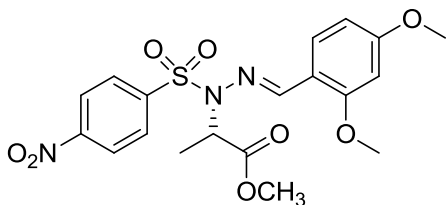
**4.24. N-isopropyl-4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XV b)**



R<sub>2</sub>OH = izopropylalkohol (**XXX**) (39,04  $\mu\text{L}$ ; 0,51 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 85,1 mg (38,5%).

**XV b**: světle žlutá pevná látka; mp = 165-165,6°C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.69$  (s, 1 H), 8.48 - 8.42 (m, 2 H), 8.15 - 8.07 (m, 2 H), 6.32 (s, 2 H), 4.26 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 9 H), 0.88 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 164.2, 162.3, 161.1, 150.0, 144.2, 129.5, 124.2, 102.8, 91.1, 56.3, 55.7, 52.5, 19.9$ ; MS-APCI (m/z): 438,24 [M + 1] $^+$ .

**4.25. methyl 2-(2-(2,4-dimethoxybenzyliden)-1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)hydrazinyl)propanoát (XVI a)**

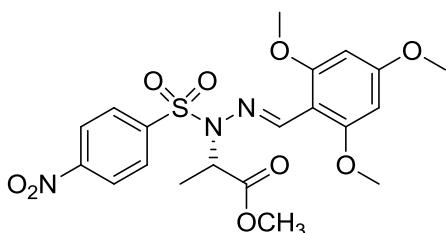


R<sub>2</sub>OH = (-)-methyl-L-laktát (**XXXI**) (52,53  $\mu\text{L}$ ; 0,55 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1,5:1)]; výtěžek 133,7 mg (94,5%), čistota 92,8%.

**XVI a**: žlutý olej;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.48 - 8.42$  (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.14 - 8.08 (m, 2 H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.64 - 6.62 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.28 (d,  $J = 7.0$

Hz, 1 H), 3.85 - 3.83 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); MS-APCI (m/z): 451,97 [M + 1]<sup>+</sup>.

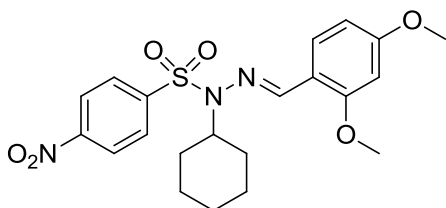
**4.26. Methyl 2-(1-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-2-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)hydrazinyl)propanoát (XVI b)**



R<sub>2</sub>OH = (-)-methyl-L-laktát (**XXXI**) (48,71 μL; 0,51 mmol); mobilní fáze: [*n*-heptan/EtOAc (1,5:1)]; výtěžek 224,6 mg (92,2%).

**XVI b**: žlutá pevná látka; mp = 86,5-89,0°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.49 - 8.42 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.15 - 8.10 (m, 2 H), 6.28 (s, 2 H), 5.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 - 3.79 (m, 6 H), 3.50 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 170.1, 163.7, 160.6, 152.4, 150.1, 143.4, 129.7, 124.2, 124.1, 102.7, 91.1, 56.2, 56.1, 55.6, 52.2, 30.7, 14.0; MS-APCI (m/z): 482,00 [M + 1]<sup>+</sup>.

**4.27. N-cyklohexyl-N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XVIII a)**

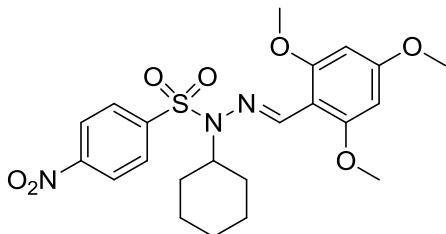


R<sub>2</sub>OH = cyklohexanol (**XXXIV**) (57,84 μL; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 42,4 mg (19,0%); <sup>13</sup>C NMR nenaměřeno z důvodu špatné rozpustnosti v DMSO.

**XVIII a**: světle žlutá pevná látka; mp = 181,3-182,9°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.75 (s, 1 H), 8.55 - 8.33 (m, 2 H), 8.14 - 7.92 (m, 2 H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.68 (d,  $J =$

2.1 Hz, 1 H), 6.64 (dd,  $J = 2.6, 8.8$  Hz, 1 H), 3.93 - 3.87 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.71 - 0.73 (m, 11 H); MS-APCI (m/z): 447,94 [M + 1]<sup>+</sup>.

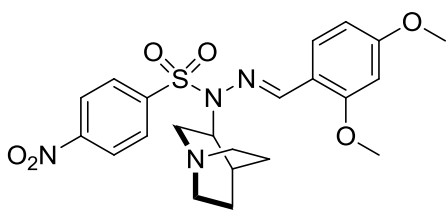
**4.28. N-cyklohexyl-4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XVIII b)**



R<sub>2</sub>OH = cyklohexanol (**XXXIV**) (53,63  $\mu$ L; 0,51 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:1)]; rekrystalizace: [acetonitril/voda (5:1)]; výtěžek 69,6 mg (32,2%).

**XVIII b**: světle žlutá pevná látka; mp = 181,3-182,9°C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.69 (s, 1 H), 8.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 8.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 6.32 (s, 2 H), 3.95 - 3.87 (m, 3 H), 3.85 (br. s., 6 H), 1.74 - 0.74 (m, 11 H); <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 164.2, 162.9, 161.2, 150.0, 144.7, 129.4, 124.2, 102.7, 91.1, 60.3, 56.3, 55.7, 30.1, 25.0, 24.8; MS-APCI (m/z): 477,96 [M + 1]<sup>+</sup>.

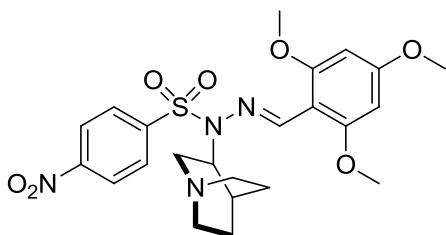
**4.29. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitro-N-(quinuclidin-3-yl)benzensulfonhydrazid (XIX a)**



R<sub>2</sub>OH = quinuclidin-3-ol (**XXXV**) (69,96 mg; 0,55 mmol); mobilní fáze: [DCM/MeOH (5:1)]; výtěžek 120,8 mg (46,5%), čistota 98,0%.

**XIX a**: světle žlutý olej; MS-APCI (m/z): 475,09 [M + 1]<sup>+</sup>.

**4.30. 4-nitro-N-(quinuclidin-3-yl)-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XIX b)**



R<sub>2</sub>OH = quinuclidin-3-ol (48,34 mg; 0,51 mmol); mobilní fáze: [DCM/MeOH (5:1)]; výtěžek 72,7 mg (38,0%), čistota 83,9%.

**XIX b:** světle žlutý olej; MS-APCI (m/z): 505,11 [M + 1]<sup>+</sup>.

**4.31. N'-(2,4-dimethoxybenzyliden)-N-((2S)-2-hydroxy-3-methylcyklohex-3-en-1-yl)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (XX a)**

- struktura neuvedena, jelikož z důvodu nenaměření NMR analýz, nebylo možné určit, zda k substituci dochází na hydroxylové skupině v poloze 1, nebo 2

R<sub>2</sub>OH = (1S,2R)-3-methylcyklohex-3-en-1,2-diol (**XXXVI**) (70,49 mg; 0,55 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:3)]; výtěžek 40,0 mg (15,4%), čistota 90,8%.

**XX a:** oranžový olej; MS-APCI (m/z): 475,97 [M + 1]<sup>+</sup>.

**4.32. N-((2S)-2-hydroxy-3-methylcyklohex-3-en-1-yl)-4-nitro-N'-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (XX b)**

- struktura neuvedena, jelikož z důvodu nenaměření NMR analýz, nebylo možné určit, zda k substituci dochází na hydroxylové skupině v poloze 1, nebo 2

R<sub>2</sub>OH = (1S,2R)-3-methylcyklohex-3-en-1,2-diol (**XXXVI**) (65,37 mg; 0,51 mmol); mobilní fáze: [hexan/EtOAc (2:3)]; výtěžek 243,0 mg (95,0%) čistota 63,5%.

**XX b:** hnědý olej; MS-APCI (m/z): 505,96 [M + 1]<sup>+</sup>.

## 5. Závěr

V Teoretické části byly přehledně shrnuty základní fakta o Mitsunobu reakci – mechanismus, používaná reakční činidla a jejich modifikace. Dále N-alkylace pomocí imidů, azidů, sulfonamidů a heterocyklů.

Podařilo se připravit celkem tři činidla pro substituce alkoholů vhodně ochráněnou hydrazino skupinou. Činidla byla připravena kondenzací vybraných aldehydů s 4-nitrobenzensulfonhydrazidem. V závislosti na použitém aldehydu byly jmenovitě připraveny tyto sloučeniny: *N'*-(4-methoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (**V a**), *N'*-(2,4-dimethoxybenzyliden)-4-nitrobenzensulfonhydrazid (**V b**) a 4-nitro-*N'*-(2,4,6-trimethoxybenzyliden)benzensulfonhydrazid (**V c**).

Dále byl testován vliv pořadí přidávaných reakčních komponent na průběh reakce. Bylo testováno celkem pět metod, kdy nejlepší výsledky poskytovala **Metoda 4**. Tímto bylo potvrzeno, že pořadí přidávání reakčních komponent opravdu má vliv na složení výsledné reakční směsi. Jelikož monomethoxy substituované činidlo dávalo vznik blíže neurčeným nečistotám i za použití nejoptimálnější metody (Metoda 4), bylo upuštěno od jeho dalšího užívání pro substituce alkoholů.

Následně byla připravená činidla použita pro substituci vybraných alkoholů vhodně ochráněnou hydrazino skupinou. Celkem bylo substituci podrobena 19 alkoholů, které měly charakter alkoholů primárních, sekundárních i diolů. Tímto bylo připraveno 31 sloučenin, přičemž 27 z nich se podařilo izolovat. Vznik derivátu připravených substitucí (-)-mentholu (**XXXIV**) a (1*S*,2*S*)-3-bromocyklohex-3-en-1,2-diolu (**XXXVII**) pomocí dimethoxy (**V b**) a trimethoxy činidel (**V c**) se podařilo potvrdit pouze LC-MS analýzou surové směsi. Substituce 3-(pyridin-2-yl)propan-1-olu (**XXIV**), methyl-D,L-mandelátu (**XXXII**) a (+)-(4,6-O-benzyliden)-methyl- $\alpha$ -D-glukopyranosidu (**XXXVIII**) neproběhla s žádným z činidel. Při vyhodnocování výsledků substituce betulinu (**XXXIX**) bylo zjištěno, že došlo ke vzniku blíže neurčené látky, která ovšem nebyla očekávaným produktem.

Experimentální výsledky ukázaly, že pro substituci primárních alkoholů je vhodnější trimethoxy derivát (**V c**). Je to nejspíše díky jeho zvýšené reaktivitě způsobené přítomností vyššího množství methoxy skupin. Pouze u tří primárních alkoholů bylo vhodné činidlo (**V b**). Pro substituci sekundárních alkoholů je rovněž vhodnější trimethoxy činidlo (**V c**), opět z důvodu jeho zvýšené reaktivity. To potvrdilo předpokládaný výsledek, jelikož sekundární alkoholy obecně reagují pomaleji za podmínek Mitsunobu reakce, je vhodné zvolit činidlo se zvýšenou reaktivitou. Pro substituci diolů je jednoznačně lepší využít dimethoxy činidlo (**V b**).

Posledním cílem této práce bylo zjistit vhodné podmínky pro ortogonální deprotekcí benzylidennosylhydrazidové skupiny obsahující dvě chránicí skupiny. Předběžné výsledky LC-MS analýz ukázaly, že působením kyselin za zvýšené teploty na methoxybenzylidennosylhydrazidy (**VII a-c**) dochází k odštěpení nosylové skupiny za vzniku azinů (**XLVII a-c**). Odštěpení nosylové skupiny pomocí 2-merkptoethanolu v přítomnosti triethylaminu za pokojové teploty bylo možné. Náhrada triethylaminu za uhličitan draselný nebyla výhodná, protože došlo k významnému navýšení tvorby nečistot. Záměna acetonitrilu za dimethylformamid zcela potlačila deprotekcí. Optimalizace deprotekcce nebyla dokončena z časových důvodů.

## 6. Seznam použité literatury

1. Huelo A. A., Mastoi G. M.; *Int. J. Chem.* **2013**, 5, 57-69.
2. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935.
3. Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427.
4. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1, 1.
5. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651.
6. Yang, J.; Dai, L.; Wang, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1456-1462.
7. Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017-3020.
8. Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1751.
9. Guanti, G.; Banfi, L.; Basso, A.; Bevilacqua, E.; Bondanza, L.; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetr* **2004**, 15, 2889.
10. Shi, J. Y.; Hughes, D. L.; MacNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609.
11. Von Itzstein, M.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 557.
12. Wilson, S. R.; Perez, J.; Pasternak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1994.
13. Henry, J. R.; Marcin, L. R.; McIntosh, M. C.; Scola, P. M.; Harris, D. G. Jr.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5709-5712.
14. Ahn, C.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1754.
15. Olma, A.; Kudaj, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6239.
16. Still, W. C.; Ohmizu, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5242.
17. Meyers, A. I.; Amos, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 870.
18. Butera, J.; Rini, J.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3676.
19. Lin, X.; Dorr, H.; Nuss, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3309.
20. Rew, Y.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8820.
21. Kung, P. -P.; Swayze, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5651.
22. Arya, P.; Wei, C. -Q.; Barnes, M. L.; Daroszewska, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 65.
23. Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Itō, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.
24. Lanning, M. E.; Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4624-4628.



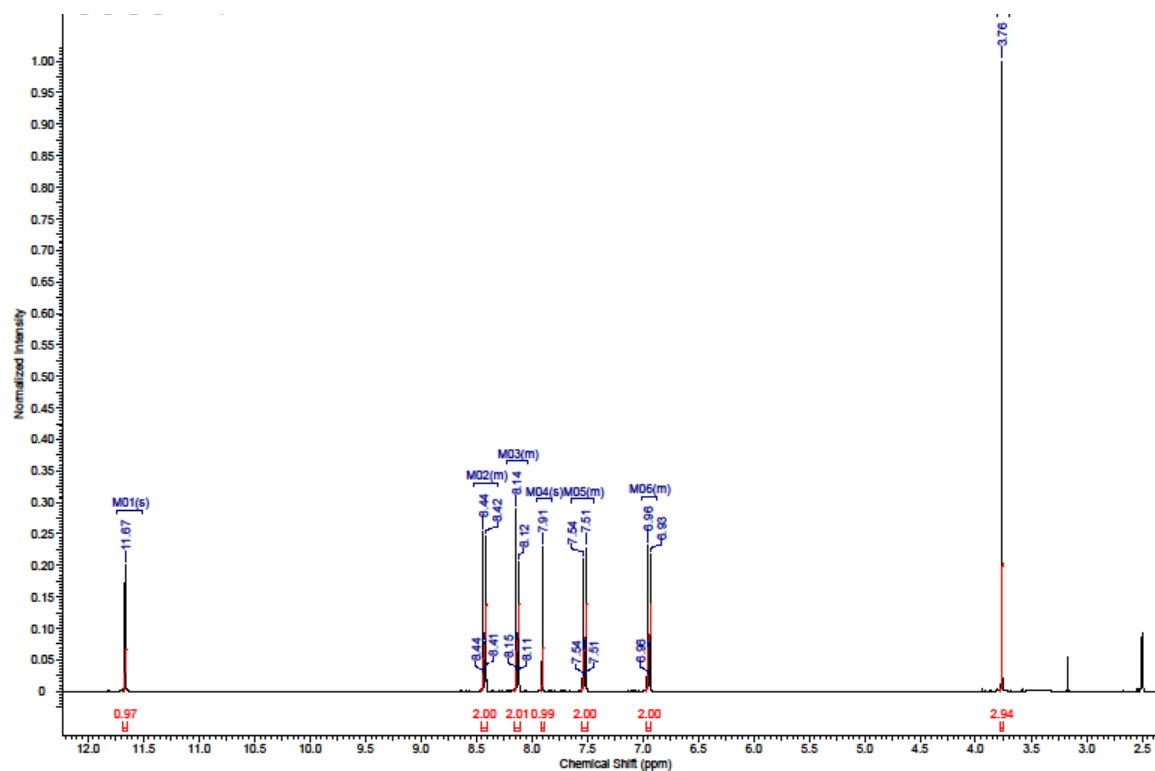
25. Harris, J. M.; Bolessa, A. E.; Mendonca, A. J.; Feng, S.-C.; Vederas, J. C. *J. Chem Soc., Perkin Trans.* **1995**, 1, 1945.
26. Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B.; Corral, R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5069.
27. Starr, J. T.; Rai, G. S.; Dang, H.; McNelis, B. J. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3197.
28. Loew, P.; Weis, C. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 829.
29. Camp, D.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 47.
30. O'Neil, I. A.; Thompson, S.; Murray, C. L.; Kalindjian, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7787.
31. Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1058.
32. Sen, S. E.; Roach, S. L. *Synthesis* **1995**, 756.
33. Martínez-Vituro, C. M.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1023.
34. Martínez-Vituro, C. M.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4707.
35. Lovely, C. J.; Bhat, A. S.; Coughenour, H. D.; Gilbert, N. E.; Bruggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3756.
36. Swaleh, S.; Liebscher, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3184.
37. Urban, F. J.; Breitenbach, R. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 645.
38. Yoon, C.-B.; Shim, H.-K. *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2339.
39. Kim, T.-D.; Lee, K.-S.; Jeong, Y. H.; Jo, J. H.; Chang, S. *Synth. Met.* **2001**, 117, 307.
40. Walker, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5352.
41. Walker, M. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14591.
42. King, H. D.; Dubowchik, G. M.; Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1987.
43. Booker-Milburn, K. I.; Anson, C. E.; Clissold, C.; Costin, N. J.; Dainty, R. F.; Murray, M.; Patel, D.; Sharpe, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1473.
44. Bardot, V.; Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Remuson, R. *Heterocycles* **1998**, 48, 507.
45. Lin, P.-Y.; Shi, S.-J.; Hsu, F.-L. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1611.
46. Peretto, I.; Forlani, R.; Fossati, C.; Giardina, G. A. M.; Giardini, A.; Guala, M.; Porta, E. L.; Petrillo, P.; Radaelli, S.; Radice, L.; Raveglia, L. F.; Santoro, E.; Scudellaro, R.; Scarpitta, F.; Bigogno, C.; Misiano, P.; Dondio, G. M.; Rizzi, A.; Armani, E.; Amari, G.; Civelli, M.;

- Villetti, G.; Patacchini, R.; Bergamaschi, M.; Delcanale, M.; Salcedo, C.; Fernández, A. G.; Imbimbo, B. P. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1571.
47. Alfonso, C. M.; Barros, M. T.; Godinho, L. S.; Maycock, C. D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9671.
48. Hanrahan, J. R.; Mewett, K. N.; Chebib, M.; Matos, S.; Eliopoulos, C. T.; Crean, C.; Kumar, R. J.; Burden, P.; Johnston, G. A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2642.
49. Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2689.
50. Göksu, S.; Secen, H.; Sütbeyaz, Y. *Synthesis* **2002**, 2373.
51. Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373.
52. Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C.-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5831.
53. Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1591.
54. Zapf, C. W.; Del Valle, J. R.; Goodman, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4033.
55. Olsen, C. A.; Jørgensen, M. R.; Witt, M.; Mellor, I. R.; Usherwood, P. N. R.; Jaroszewski, J. W.; Franzyk, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3288.
56. Boyarskaya, N. P.; Prokhorov, D. I.; Kirillova, Y. G.; Zvonkova, E. N.; Shvets, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7359.
57. Decicco, C. P.; Grover, P. *Synlett* **1997**, 529.
58. Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1838.
59. Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8572.
60. Devreux, V.; Wiesner, J.; Jomaa, H.; Rozenski, J.; Van der Eycken, J.; Van Calenbergh, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3783.
61. Oxenford, S. J.; O'Brien, P.; Shipton, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9053.
62. Mohamed, N.; Bhatt, U.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8213.
63. Nikam, S. S.; Kornberg, B. E.; Rafferty, M. F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3754.
64. Berts, W.; Luthman, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13819.
65. Olivo, H. F.; Hemenway, M. S.; Hartwig, A. C.; Chan, R. *Synlett* **1998**, 247.
66. Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1907.
67. Turner, J. J.; Leeuwenburgh, M. A.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8713.

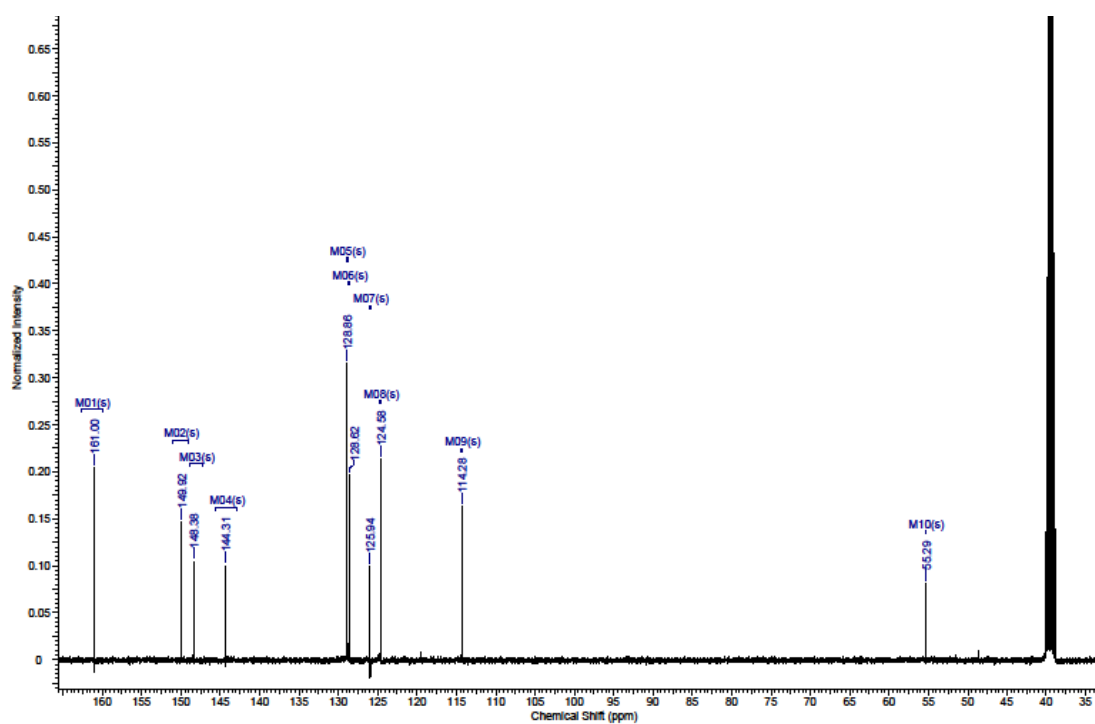
68. Moran, J. W.; Goodenough, K. M.; Raubo, P.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3427.
69. Achmatowicz, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2229.
70. Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4177.
71. Joly, G. J.; Peeters, K.; Mao, H.; Brossette, T.; Hoornaert, G. J.; Compernelle, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2223.
72. Weissman, S. A.; Lewis, S. (nee Scull); Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7459.
73. Maligre, P. E.; Waters, M. S.; Weissman, S. A.; McWilliams, J. C.; Lewis, S.; Cowen, J.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Askin, D. *J.Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 229.
74. Richichi, B.; Cicchi, S.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4013.
75. Sattigeri, J. A.; Arora, J. S.; Verma, A. K.; Malhotra, S.; Salman, M. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2939.
76. Cheng, D.; Croft, L.; Abdi, M.; Lightfoot, A.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5175.
77. Chen, H.-S.; Huang, L.-J.; Wong, F. F.; Lee, F.-Y.; Teng, C.-M.; Kuo, S.-C. *Heterocycles* **2007**, 71, 2689.
78. Gordeev, M. F.; Luehr, G. W.; Hui, H. C.; Gordon, E. M.; Patel, D. V. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15879.
79. Yin, X.-q.; Li, W.-k.; Schneller, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9187.
80. Yang, M.; Zhou, J.; Schneller, S. W. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1295.
81. Dodge, J. A.; Nissen, J. S.; Presnell, M. *Org. Synth.* **1996**, 73, 110.
82. Tripathi, B. C.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3368-3371

## 7. Přílohy

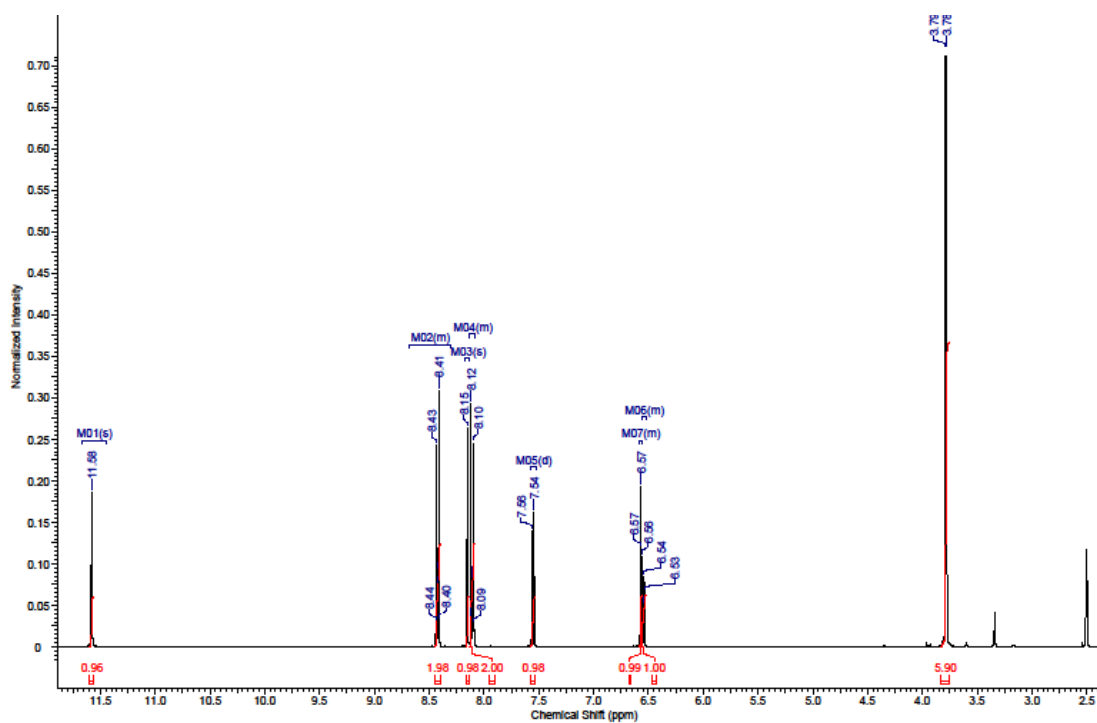
### Příloha 1. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu V a



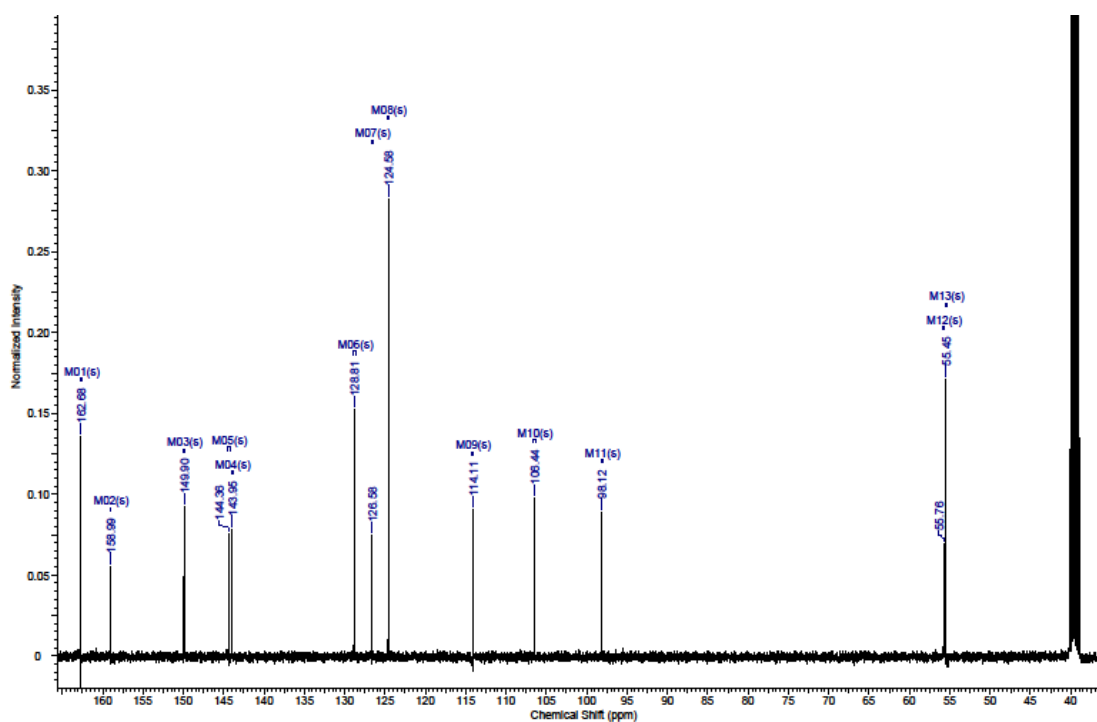
### Příloha 2. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu V a



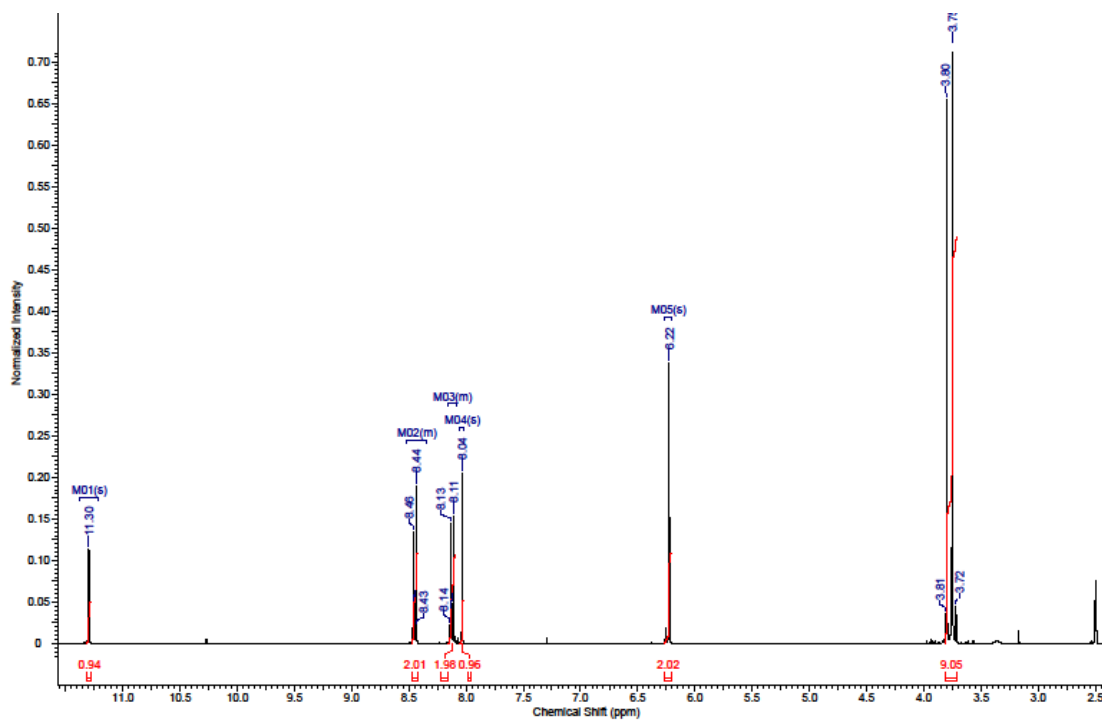
### Příloha 3. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu V b



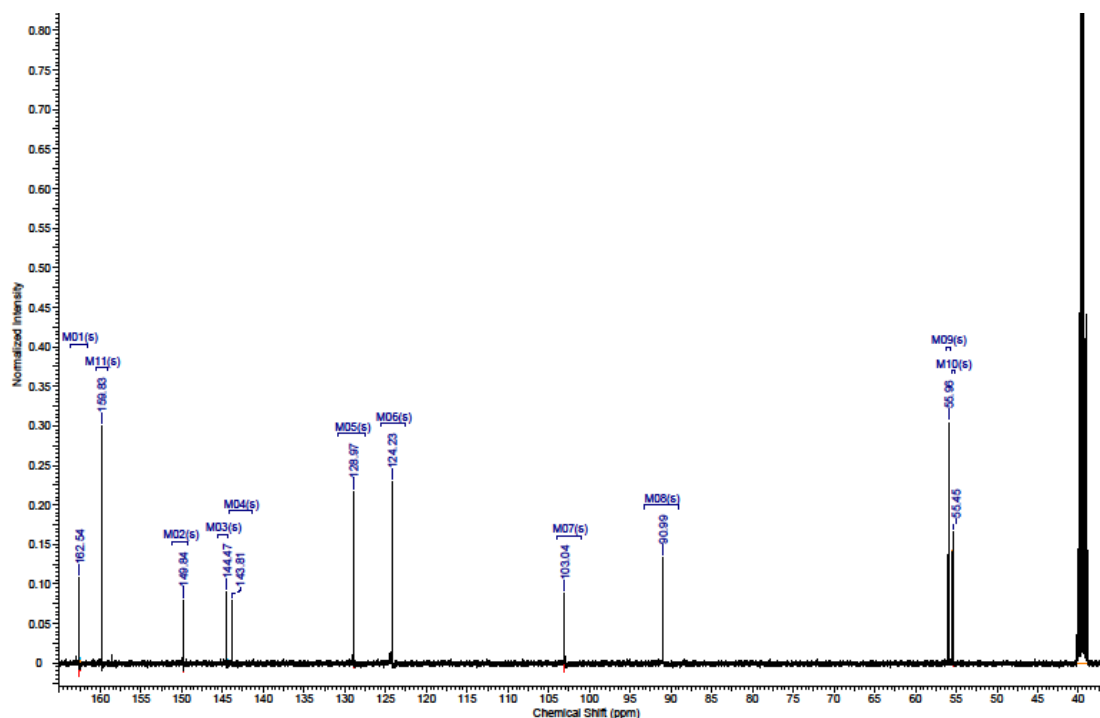
### Příloha 4. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu V b



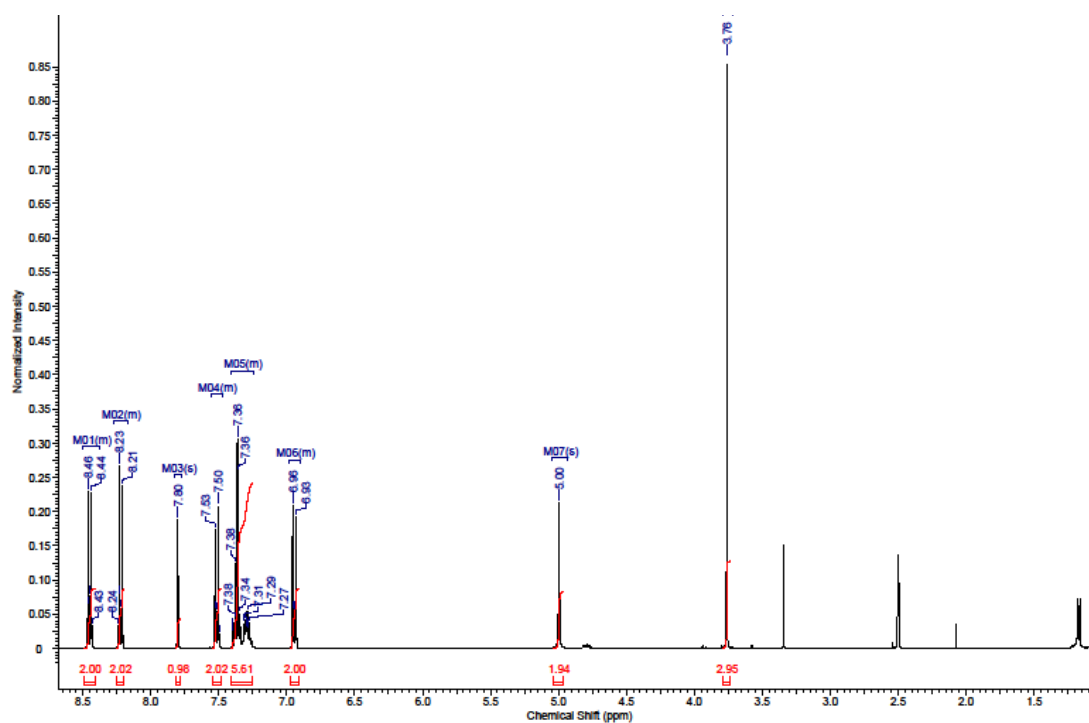
### Příloha 5. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu V c



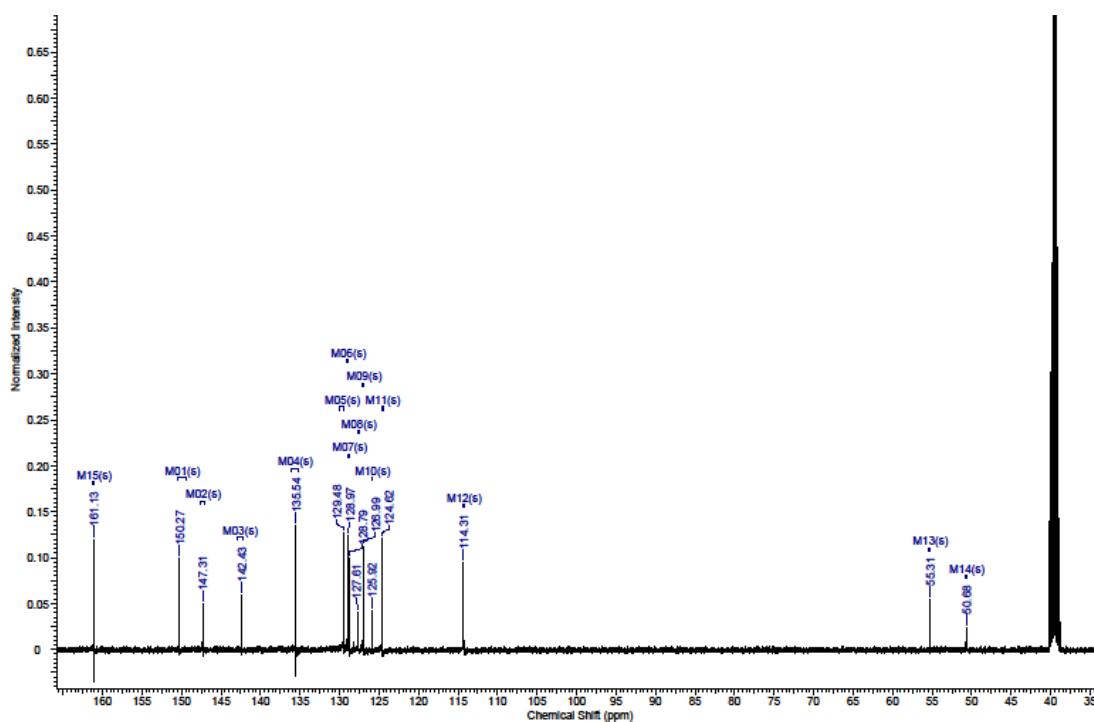
### Příloha 6. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu V c



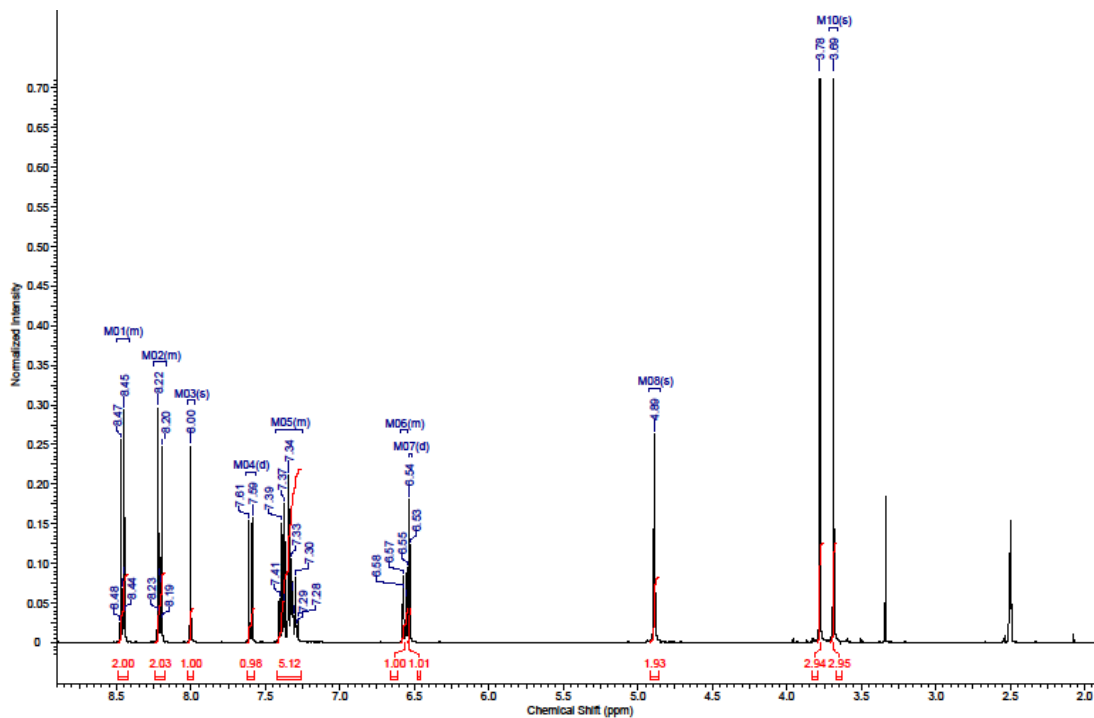
### Příloha 7. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu VII a



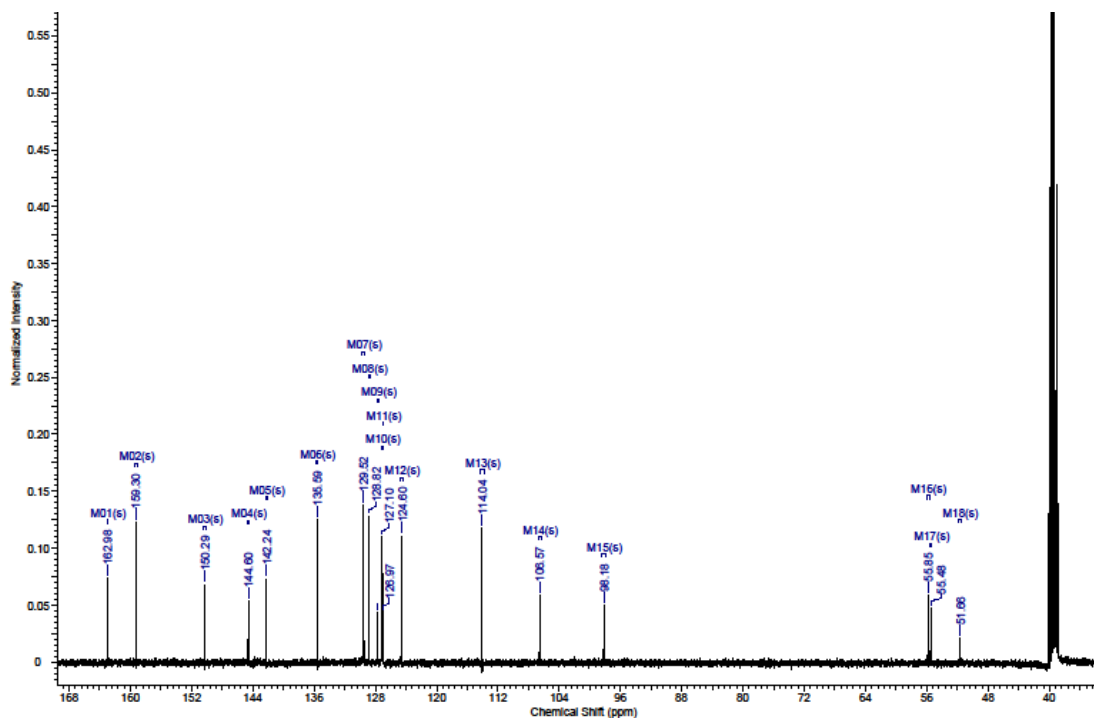
### Příloha 8. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu VII a



### Příloha 9. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu VII b

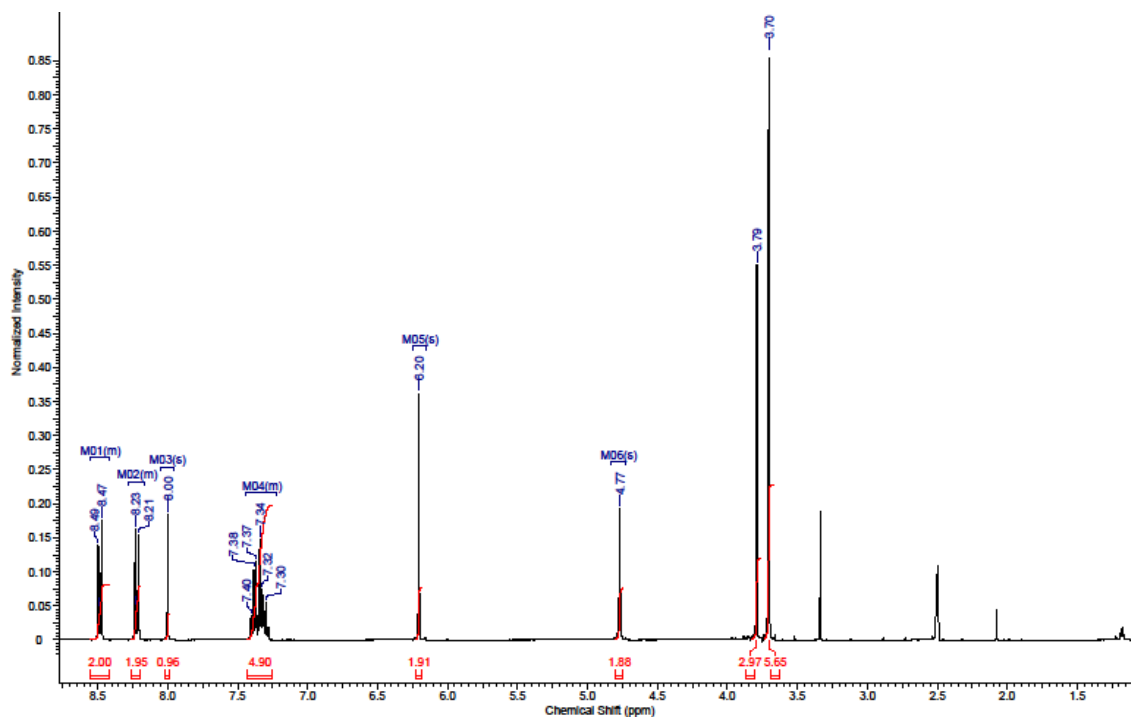


### Příloha 10. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu VII b

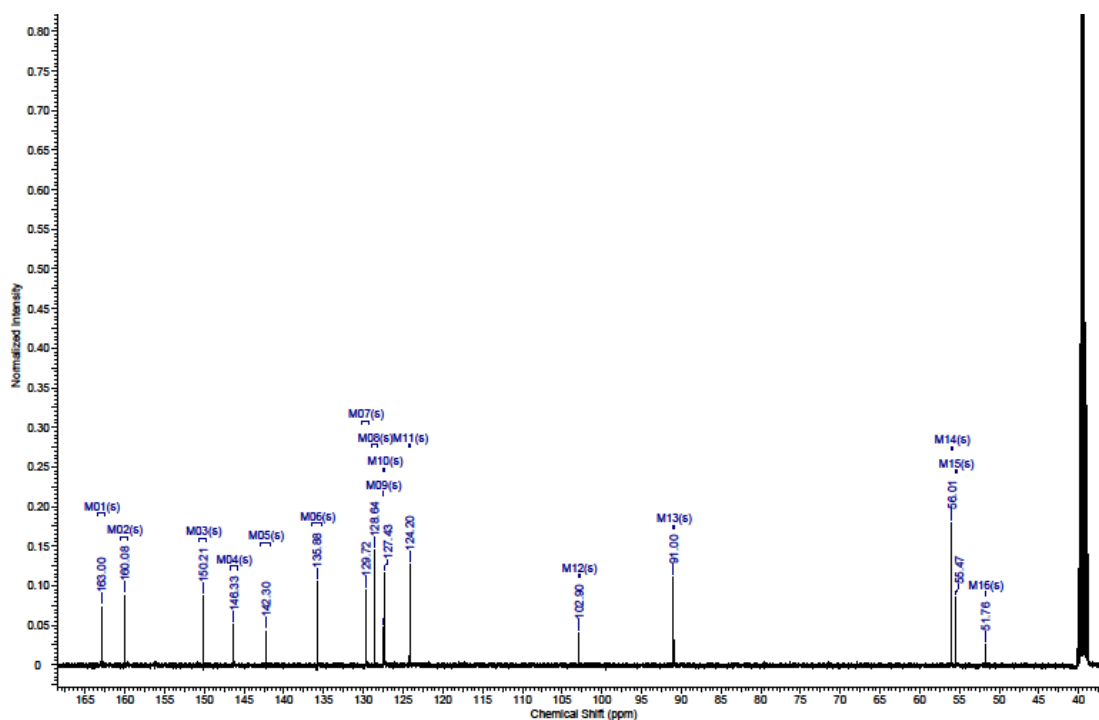




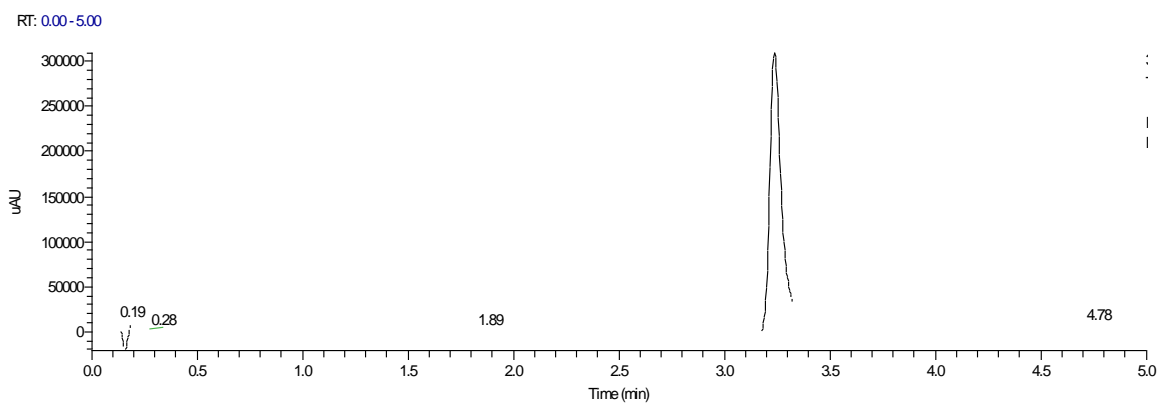
### Příloha 11. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu VII c



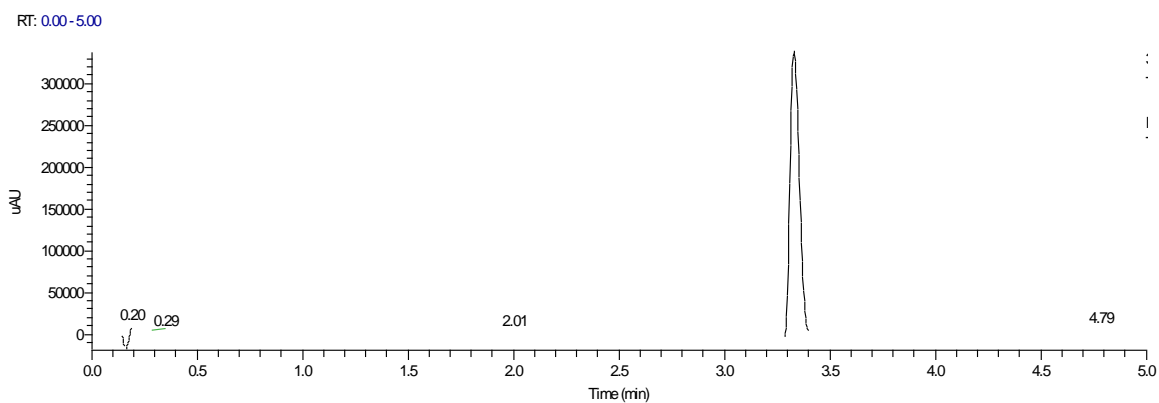
### Příloha 12. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu VII c



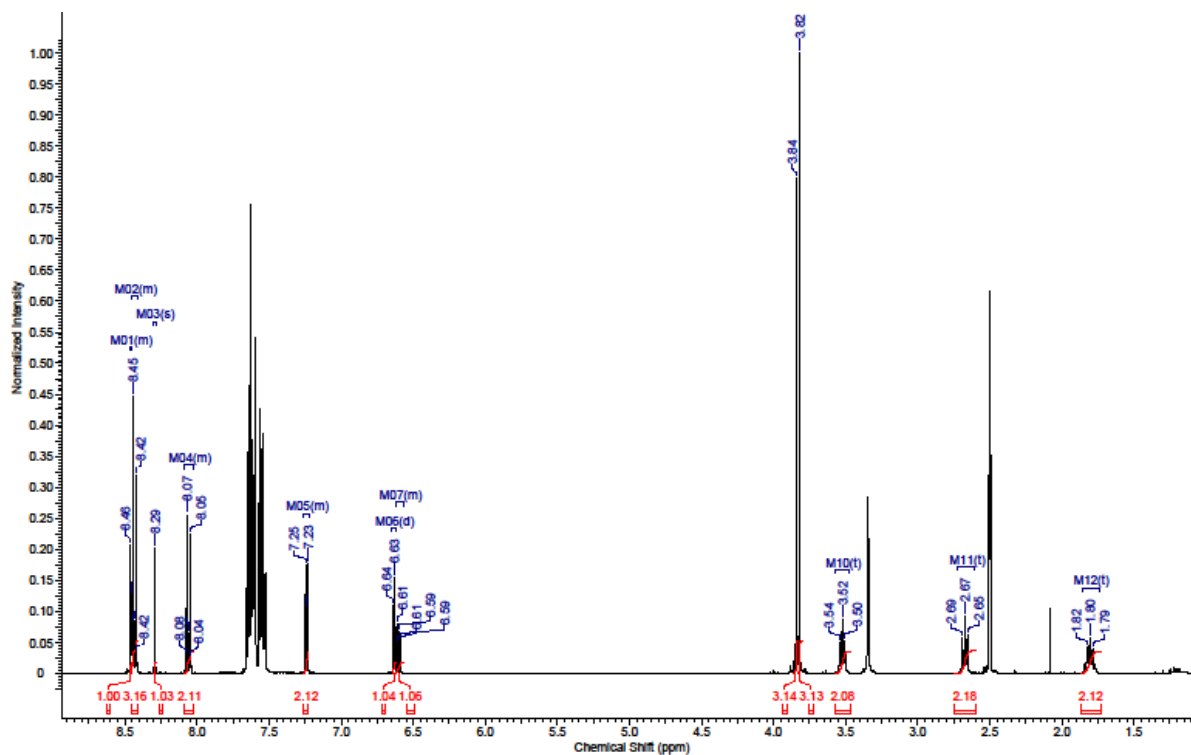
### **Příloha 13. Total Scan derivátu VIII a**



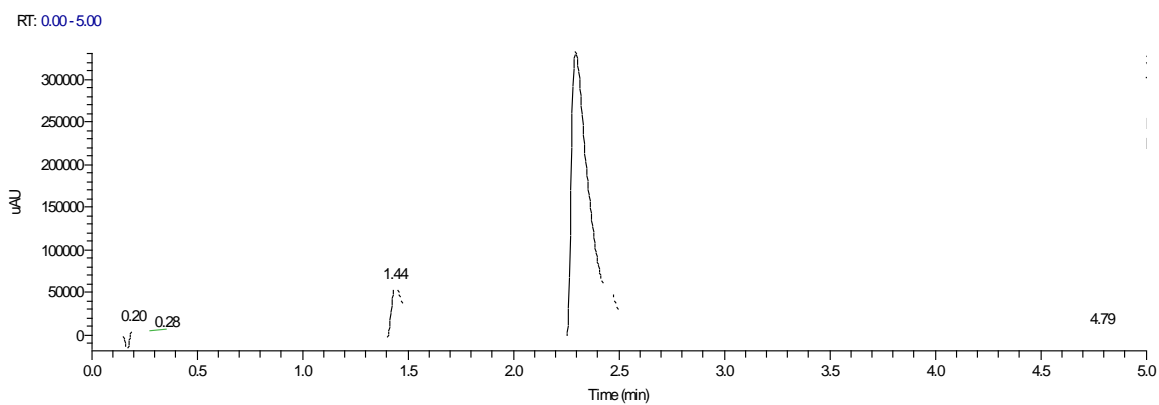
### **Příloha 14. Total Scan derivátu VIII b**



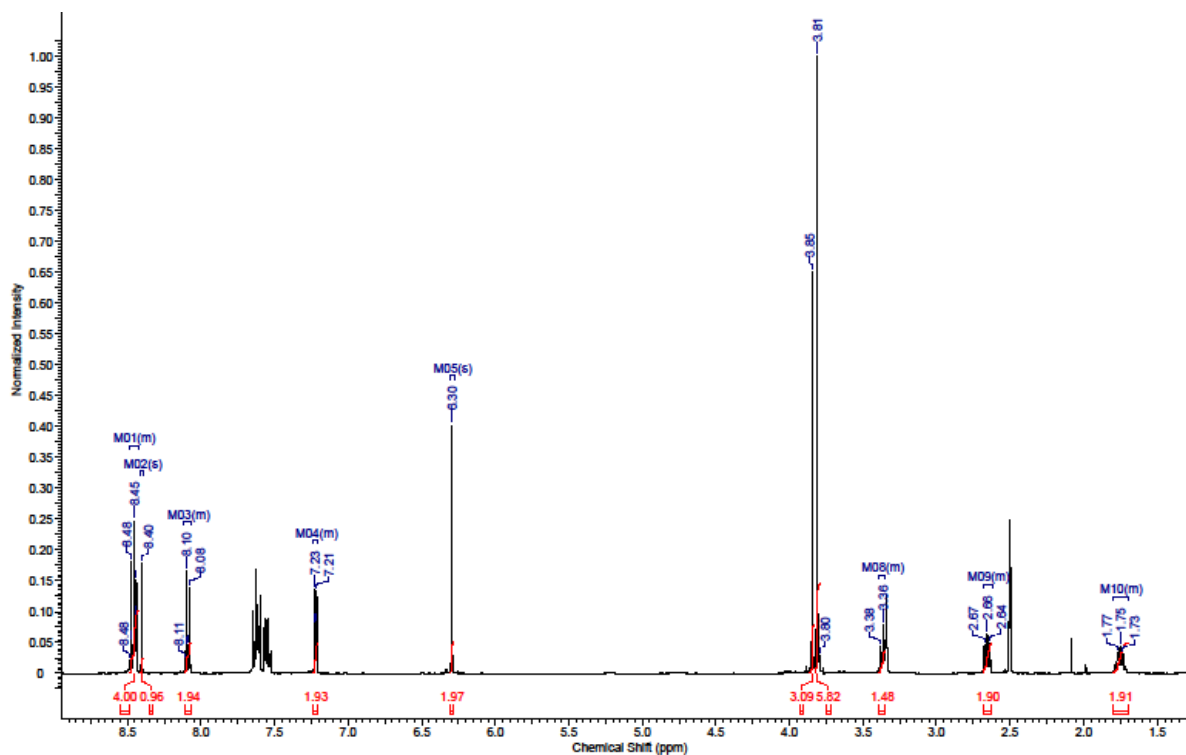
### Příloha 15. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu IX a



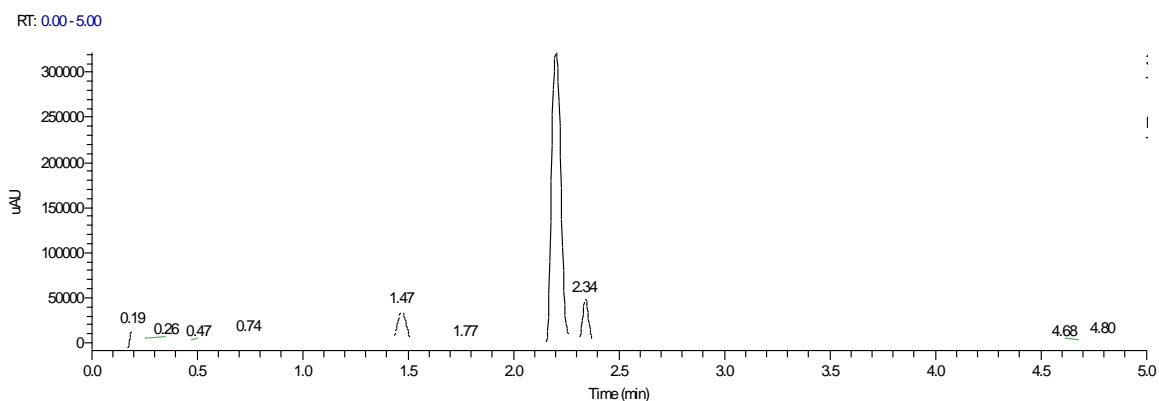
### Příloha 16. Total Scan derivátu IX a



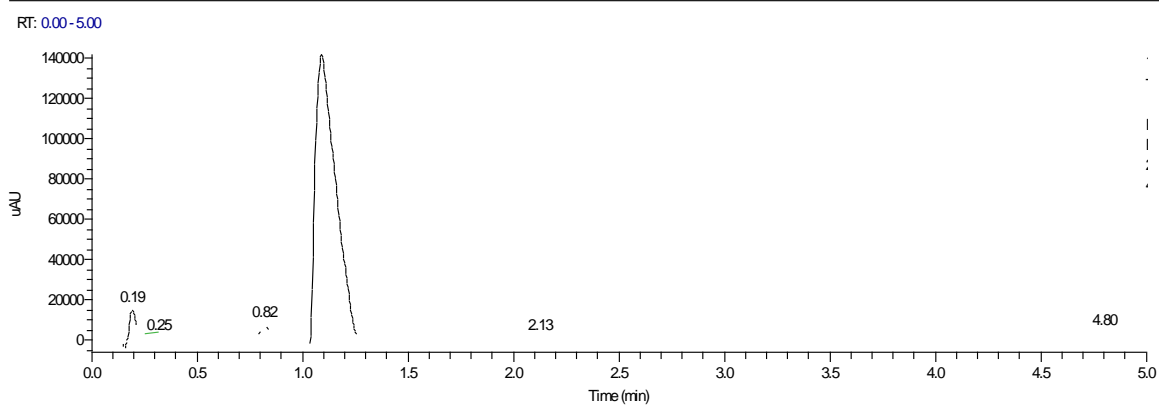
### Příloha 17. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu IX b



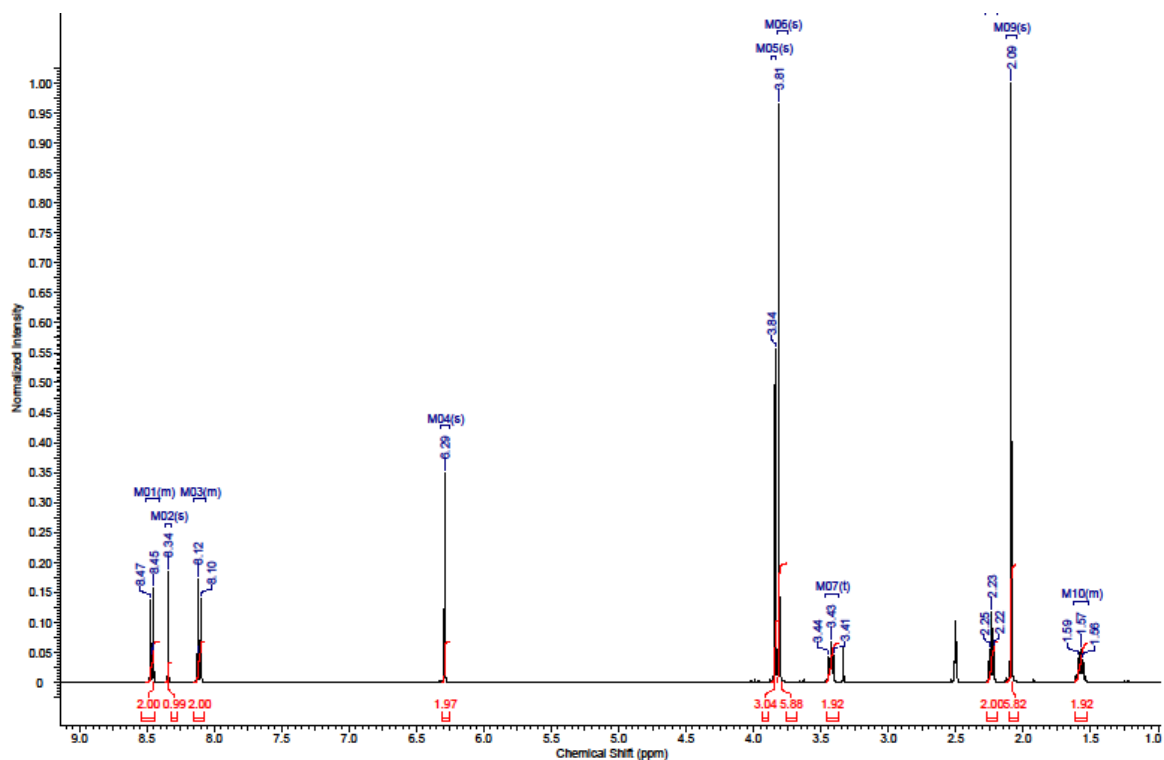
### Příloha 18. Total Scan derivátu IX b



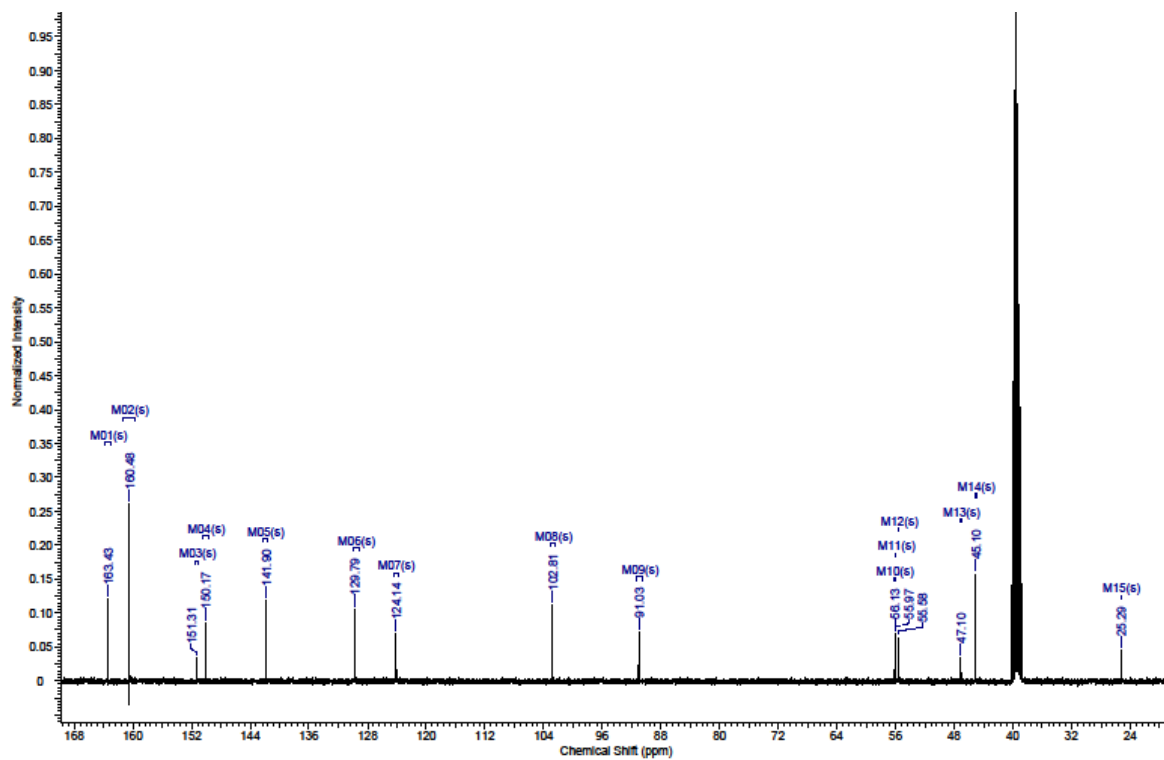
### Příloha 19. Total Scan derivátu X a



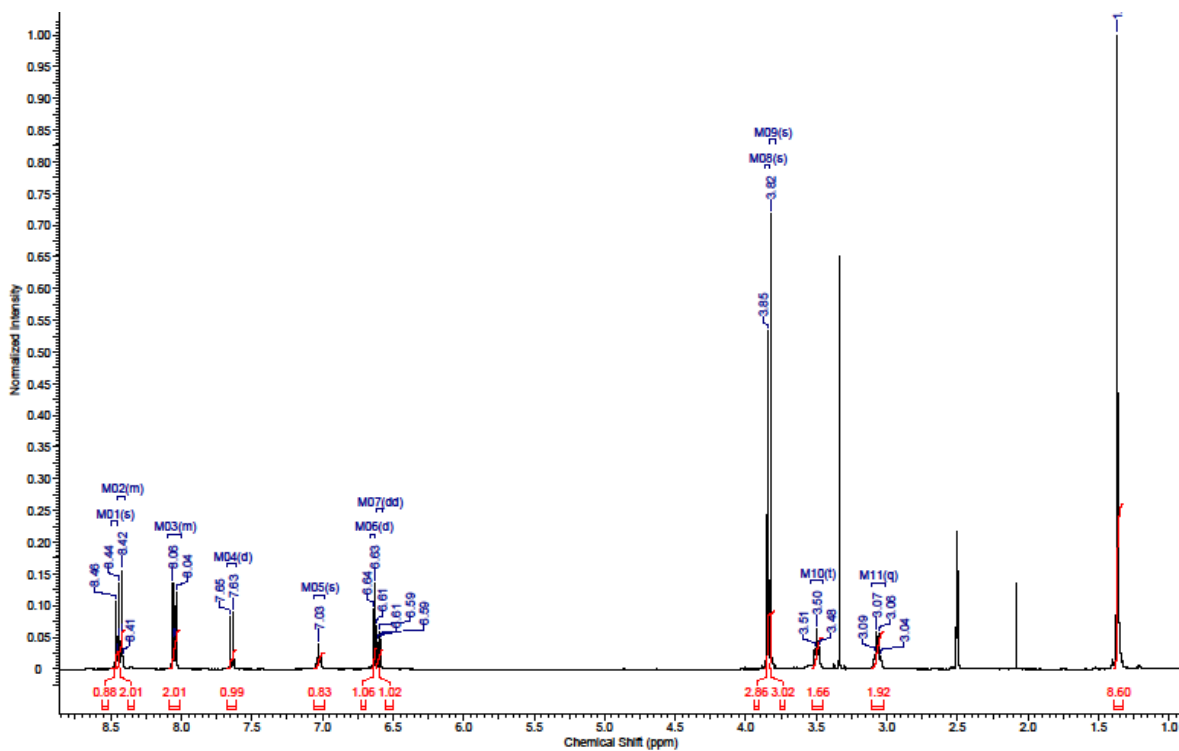
## Příloha 20. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu X b



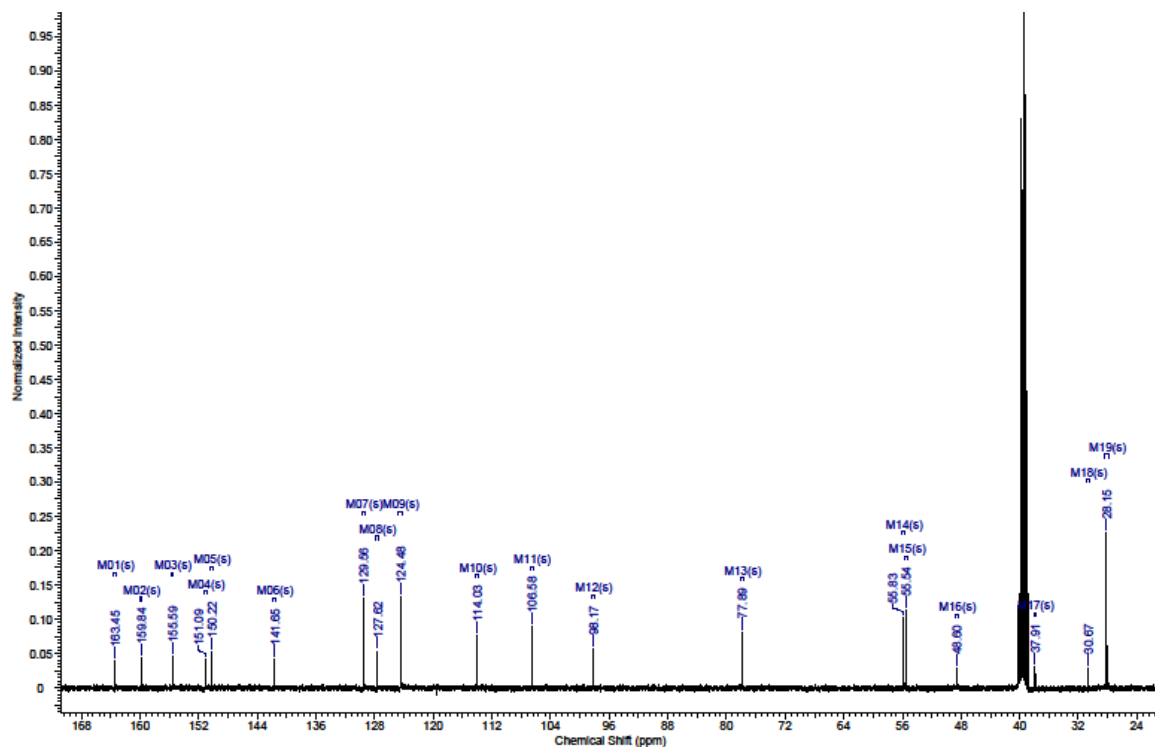
## Příloha 21. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu X b



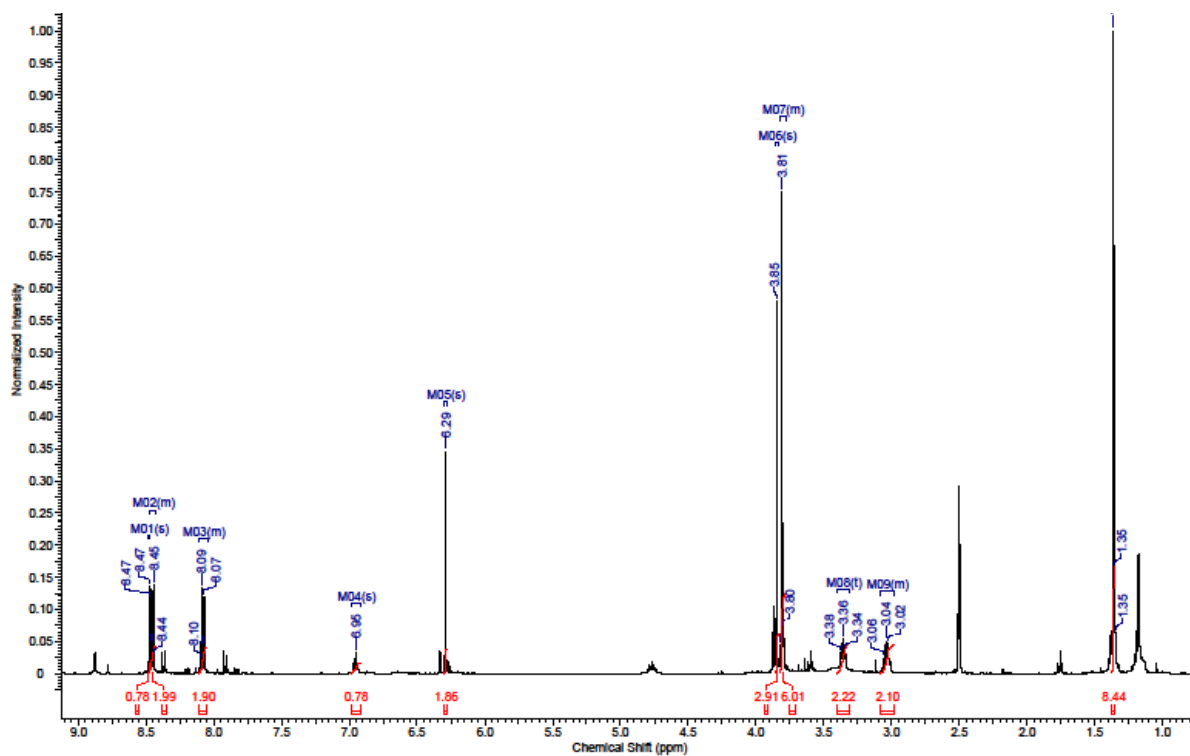
**Příloha 22.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XI a**



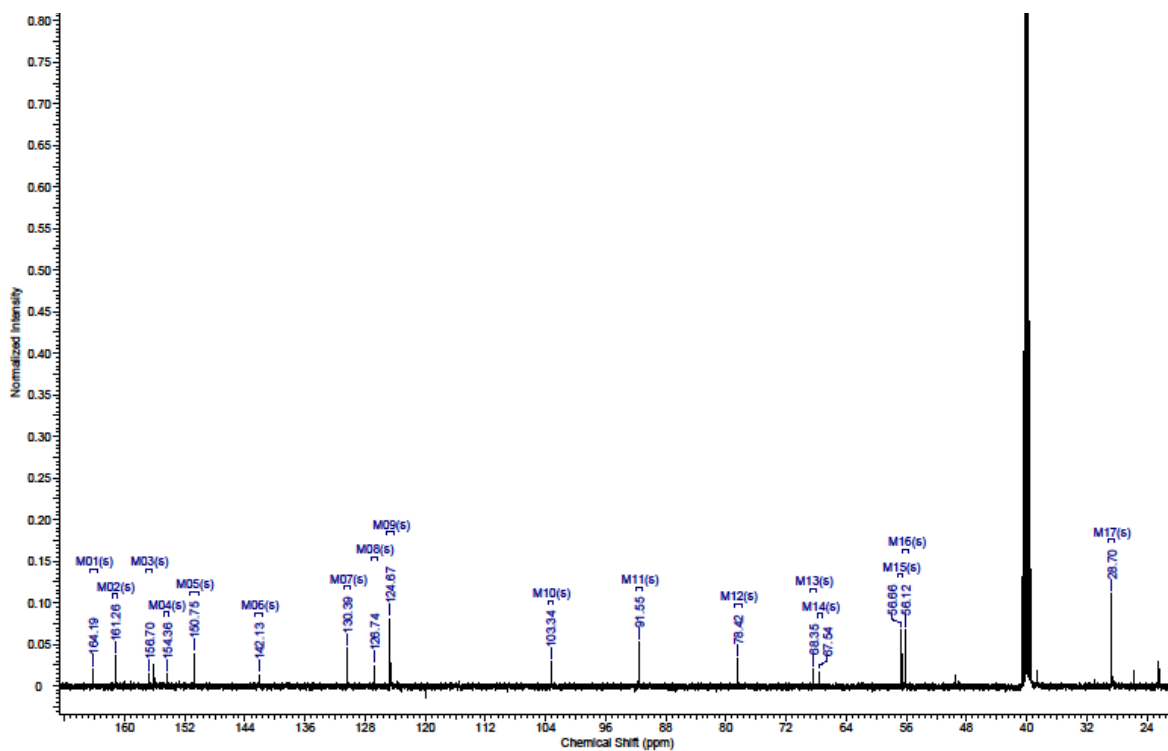
**Příloha 23.  $^{13}\text{C}$  NMR záznam derivátu XI a**



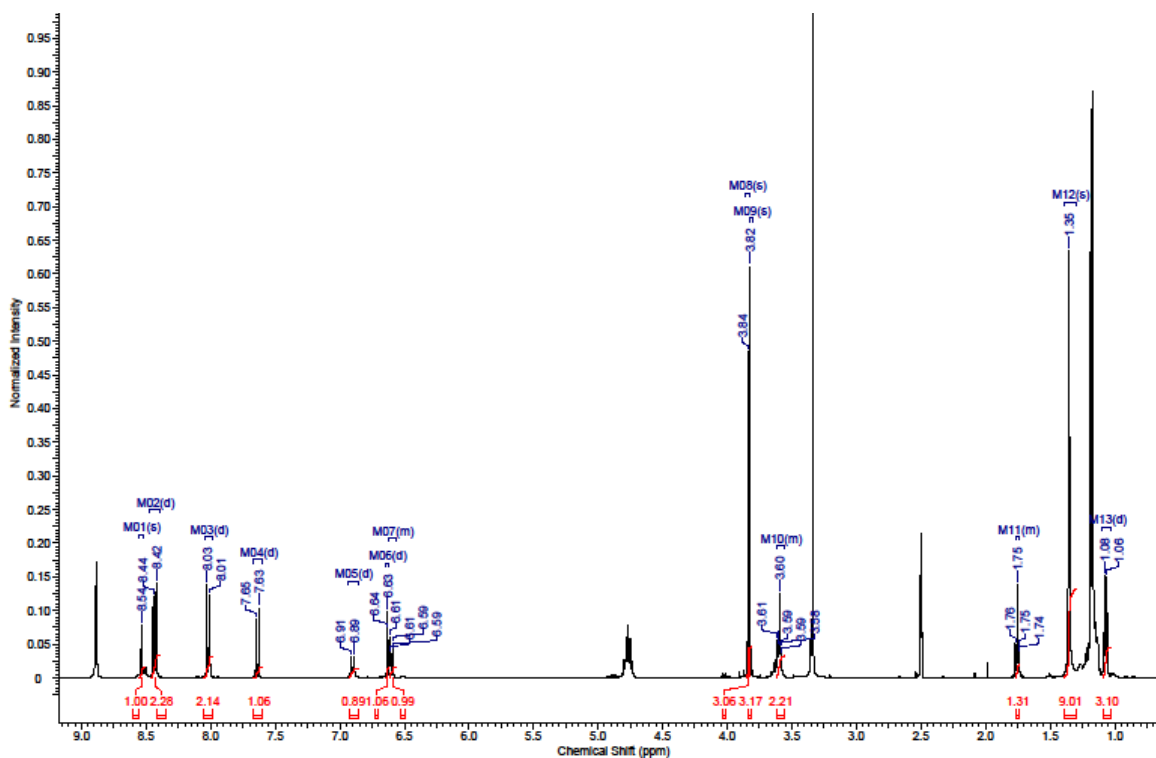
**Příloha 24.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XI b**



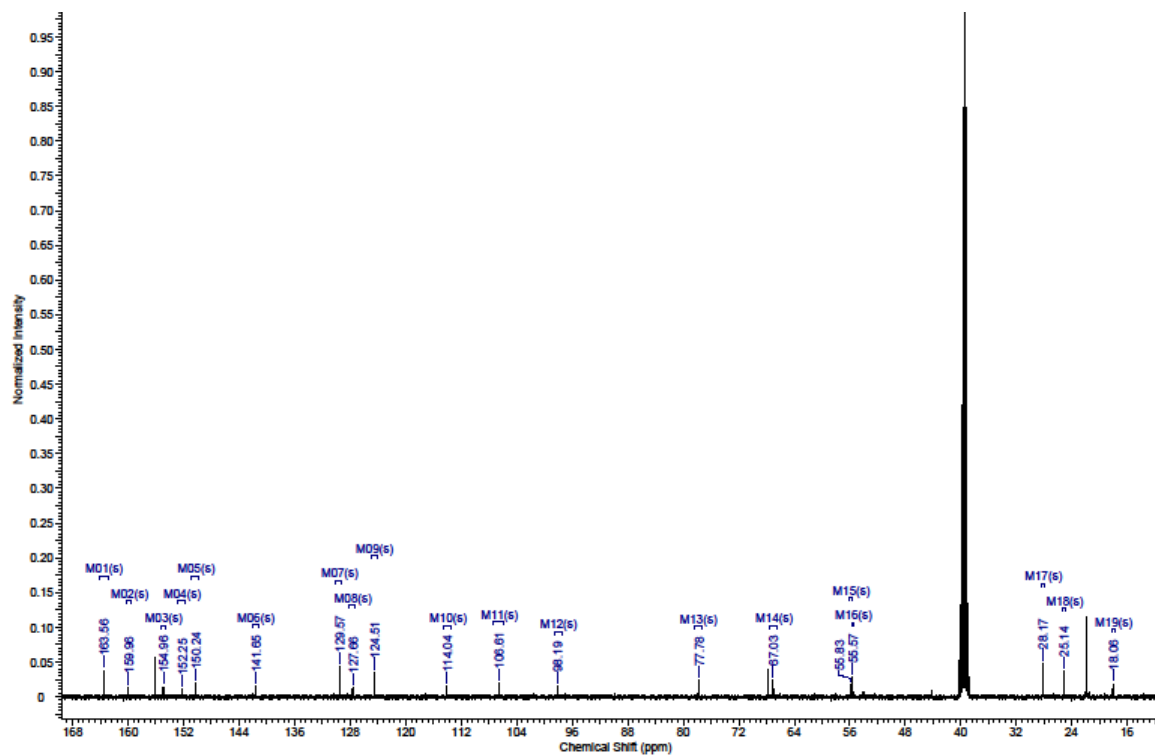
**Příloha 25.  $^{13}\text{C}$  NMR záznam derivátu XI b**



**Příloha 26. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XII a**

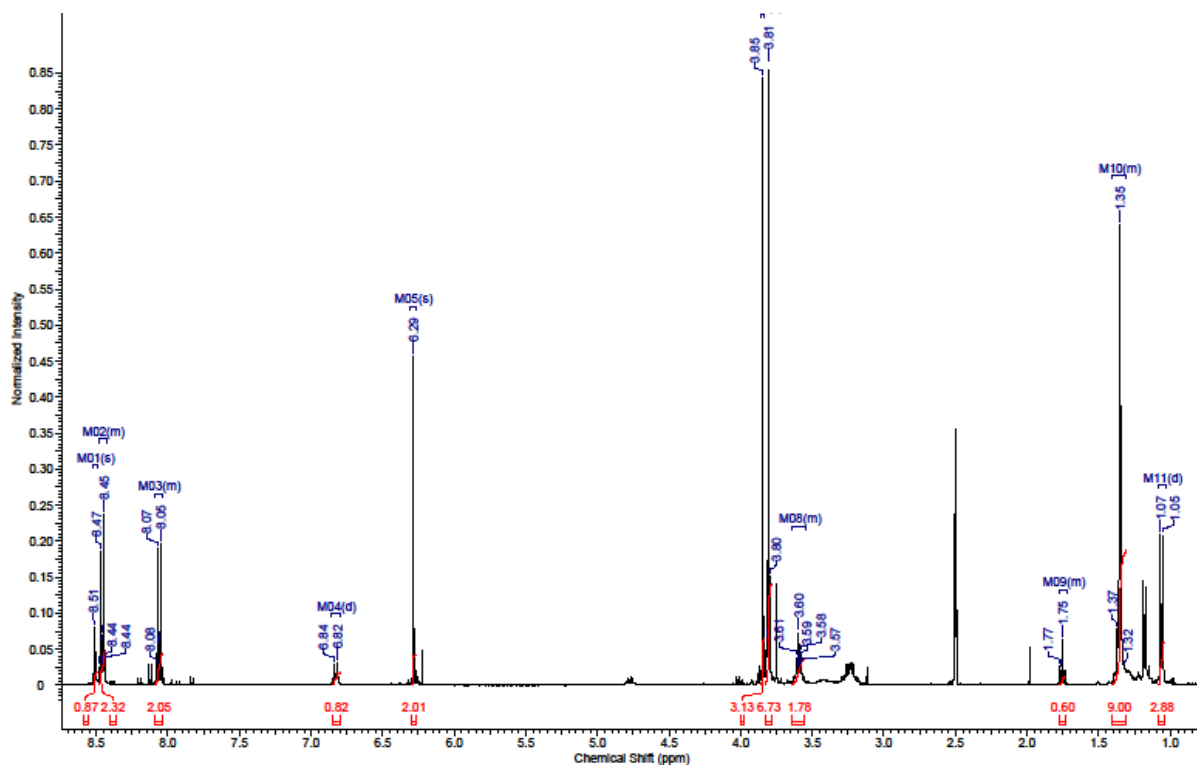


**Příloha 27. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu XII a**

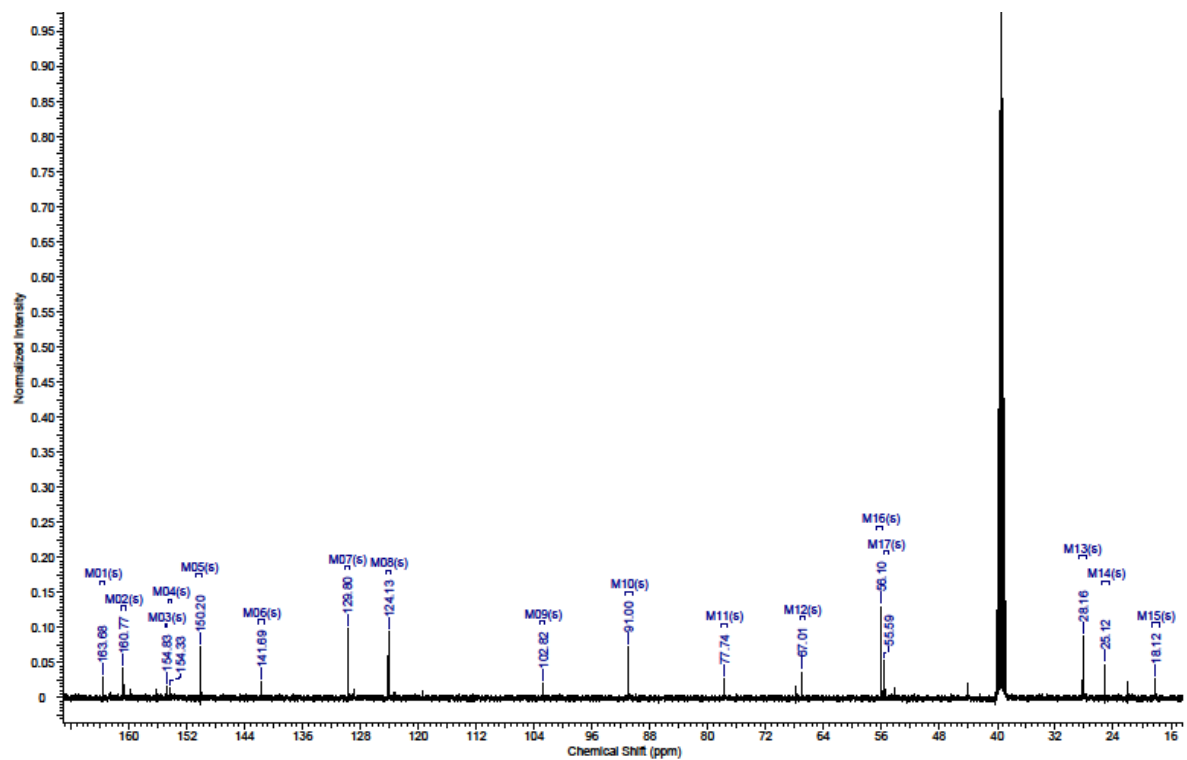




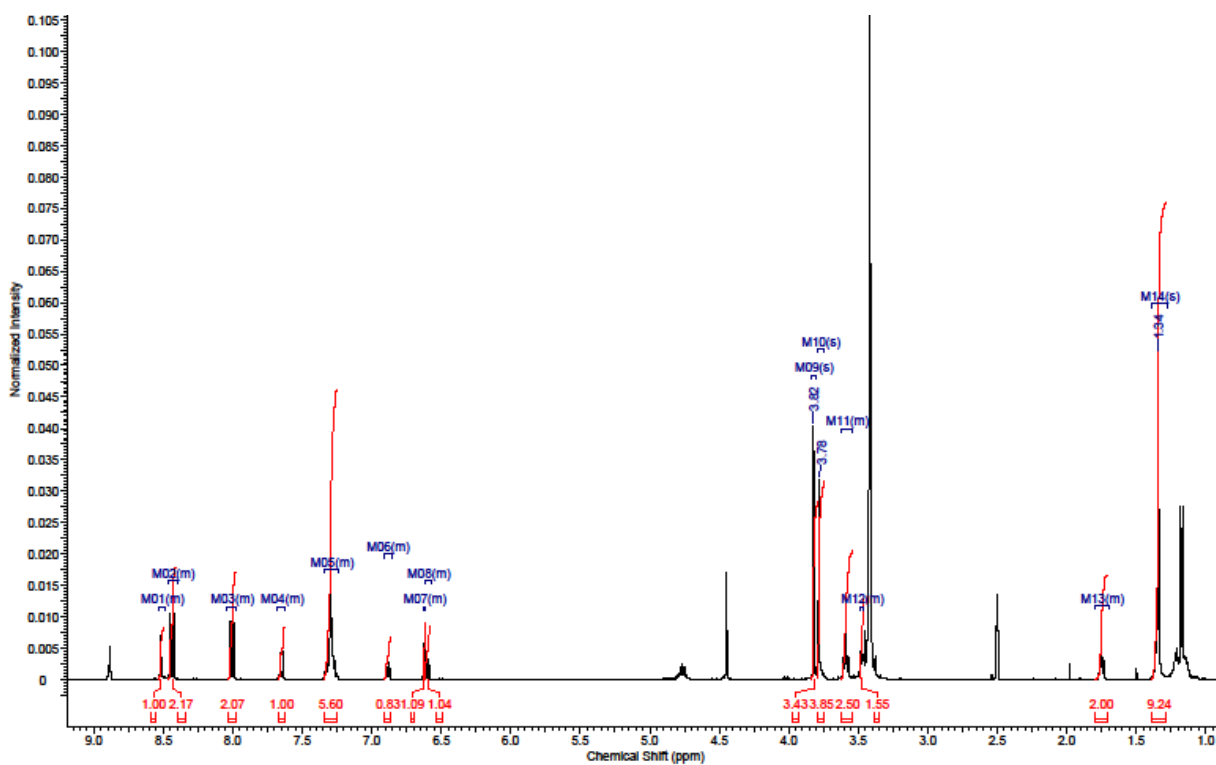
## Příloha 28. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XII b



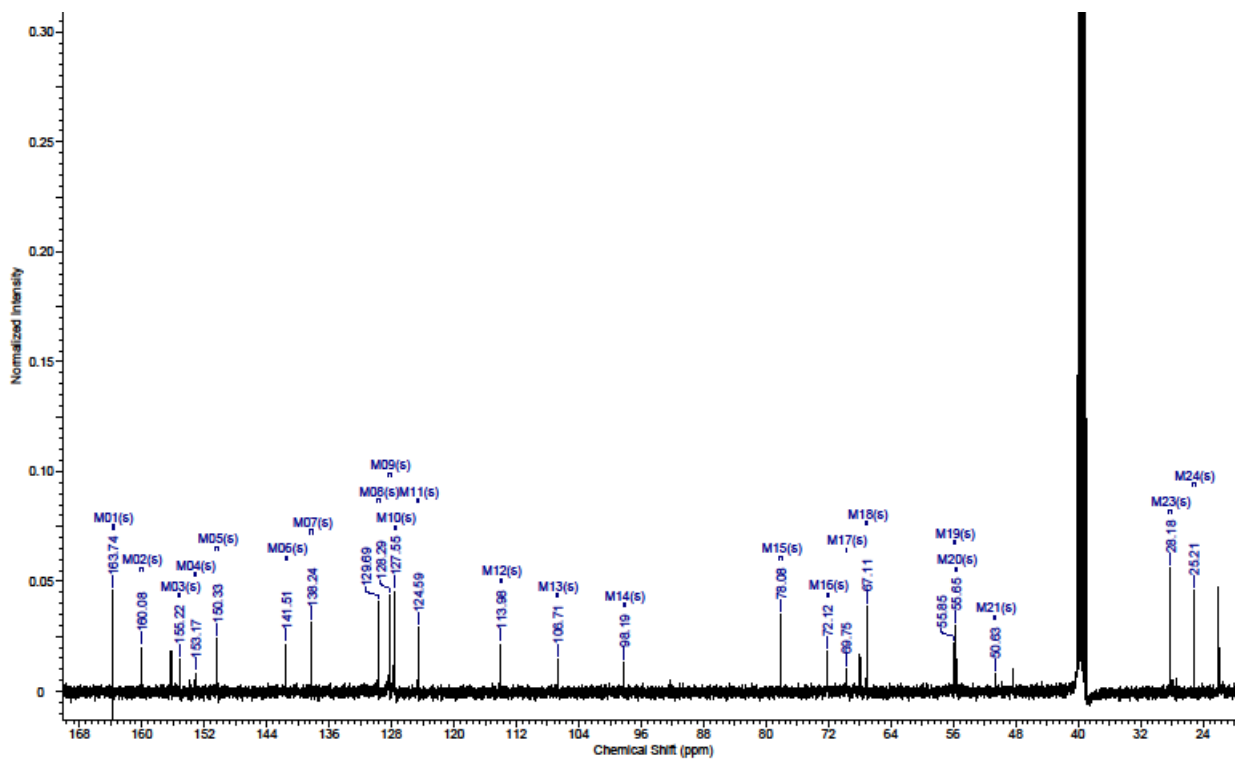
## Příloha 29. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu XII b



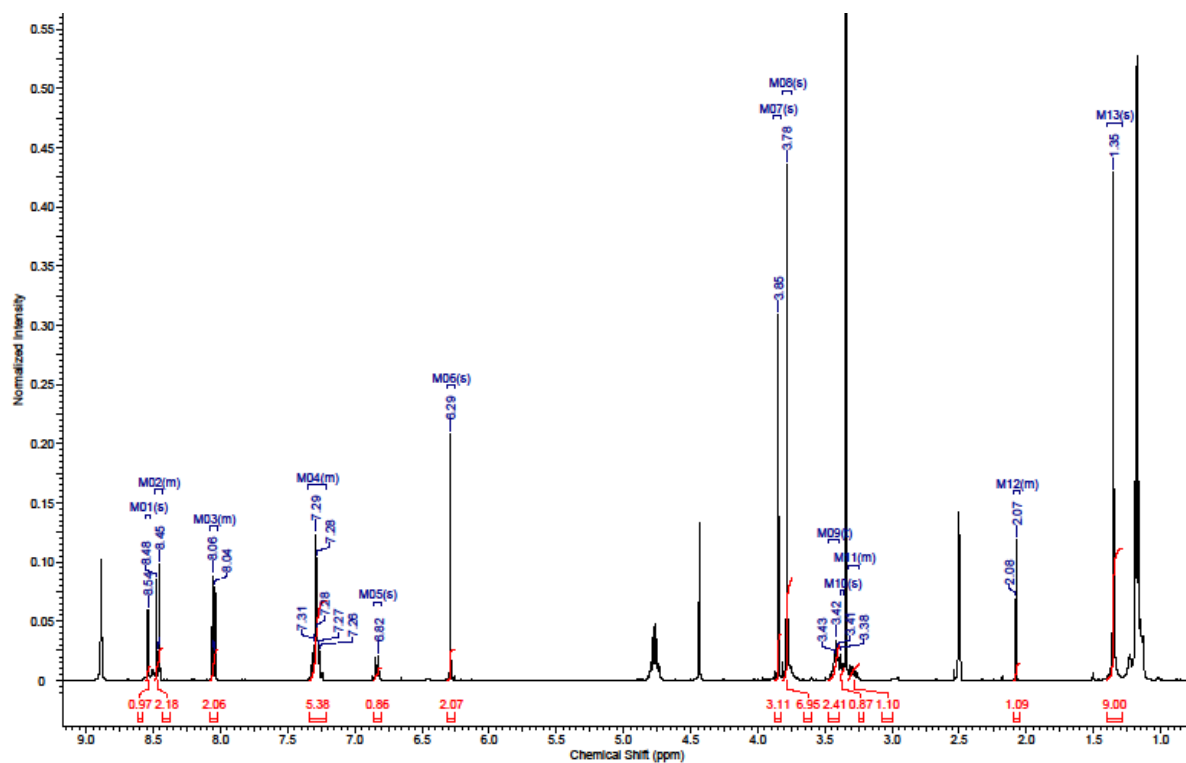
### Příloha 30. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XIII a



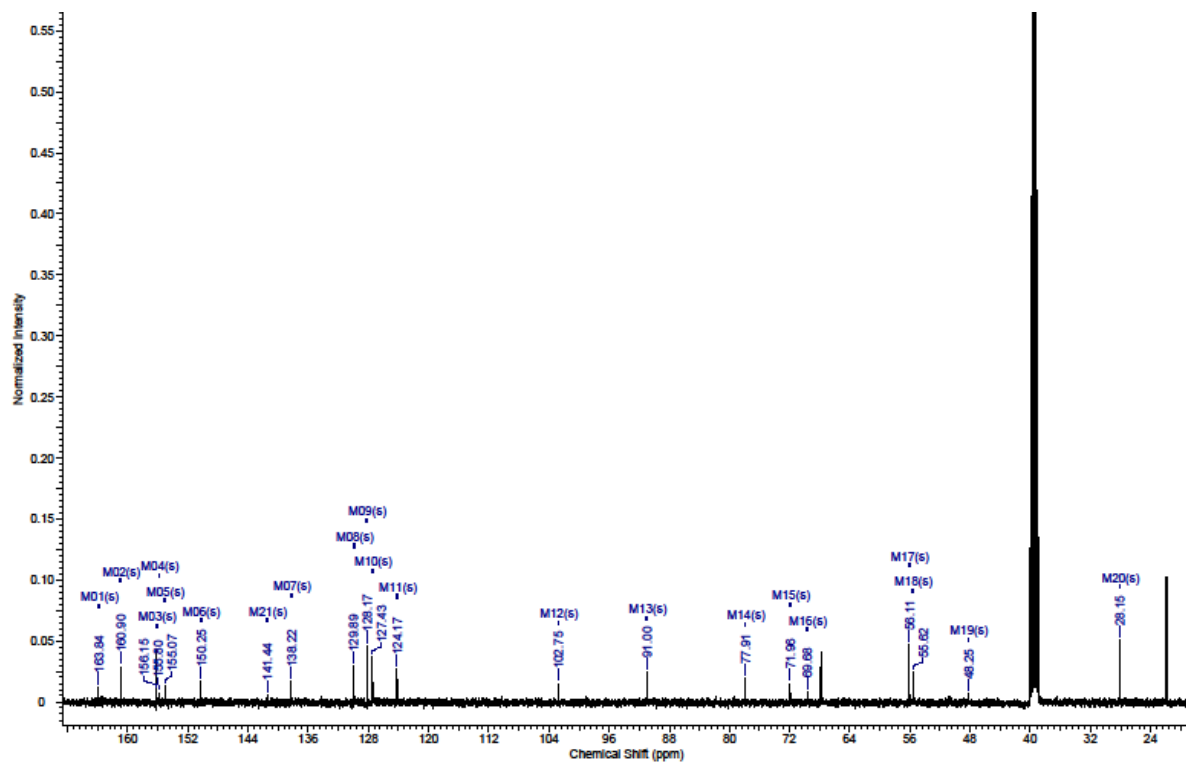
### Příloha 31. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu XIII a



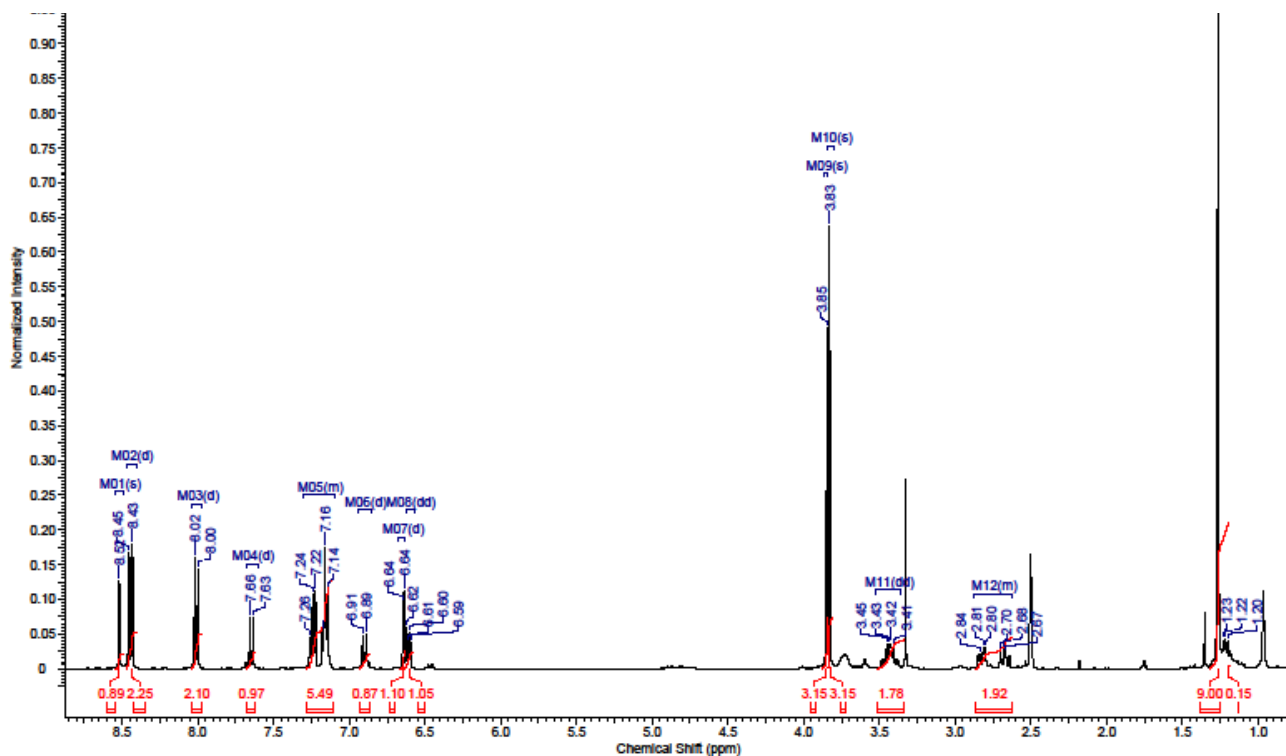
### Příloha 32. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XIII b



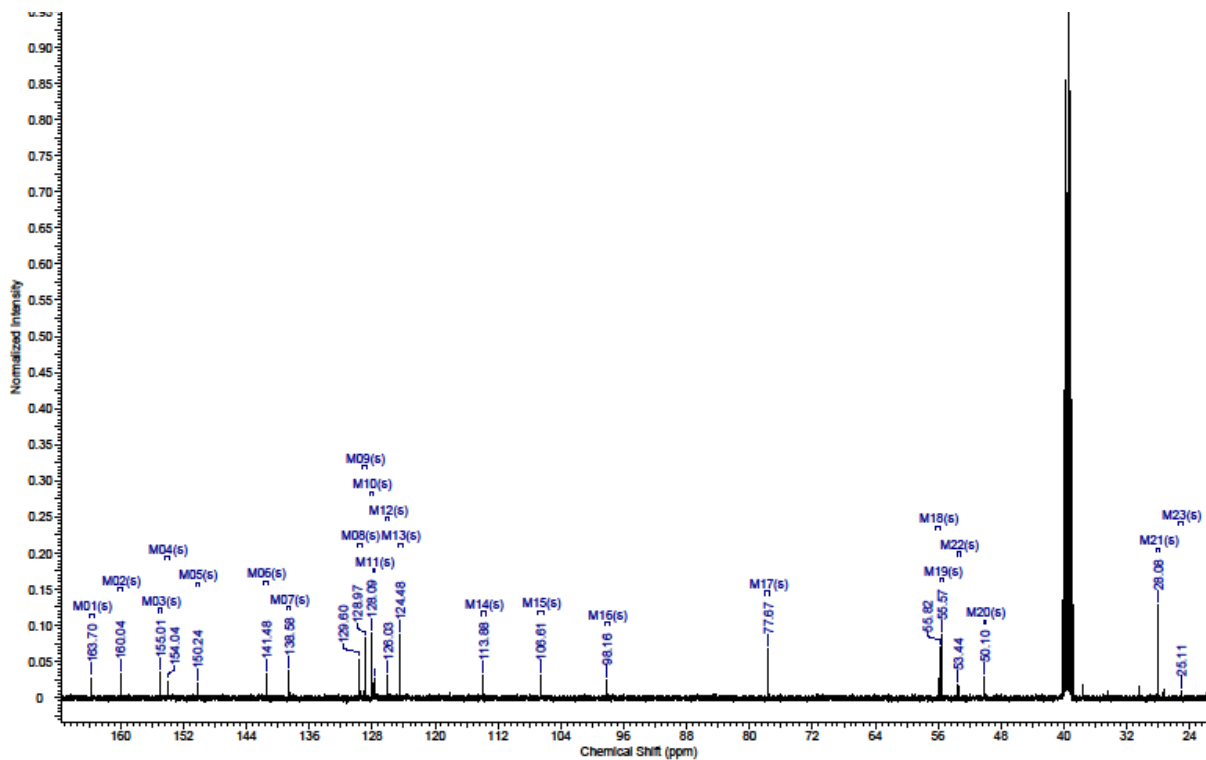
### Příloha 33. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu XIII b



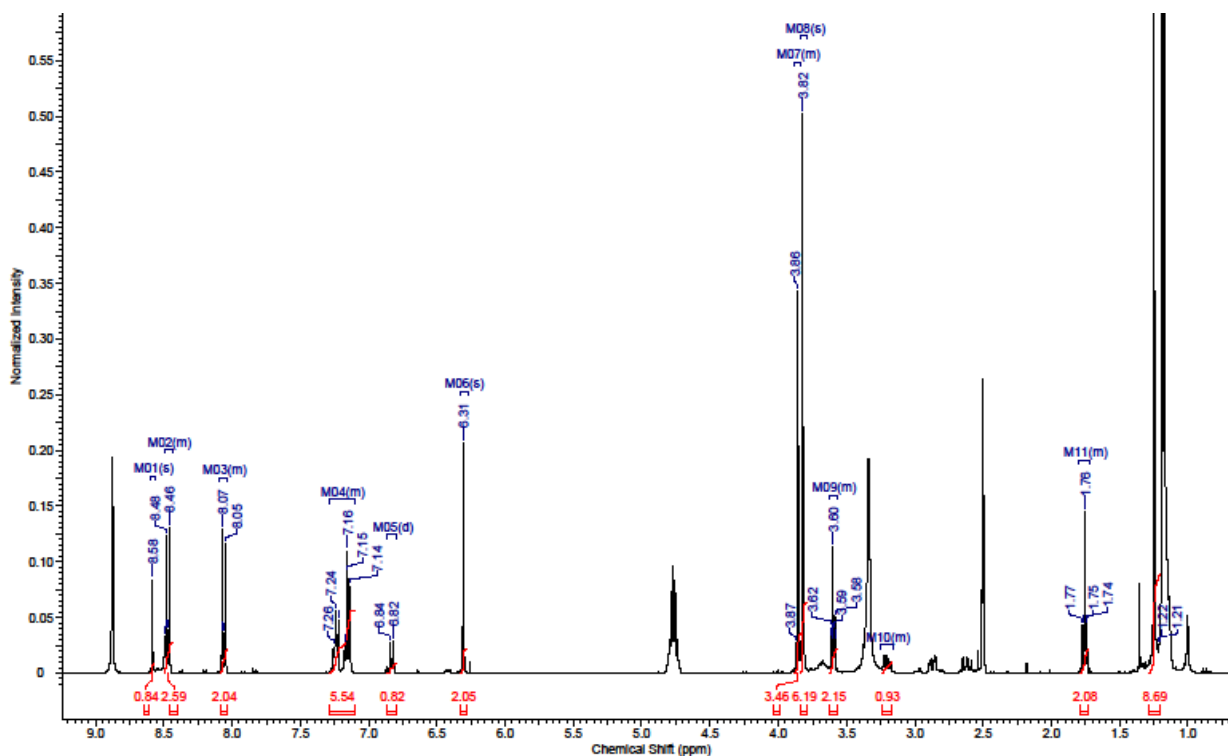
**Příloha 34.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XIV a**



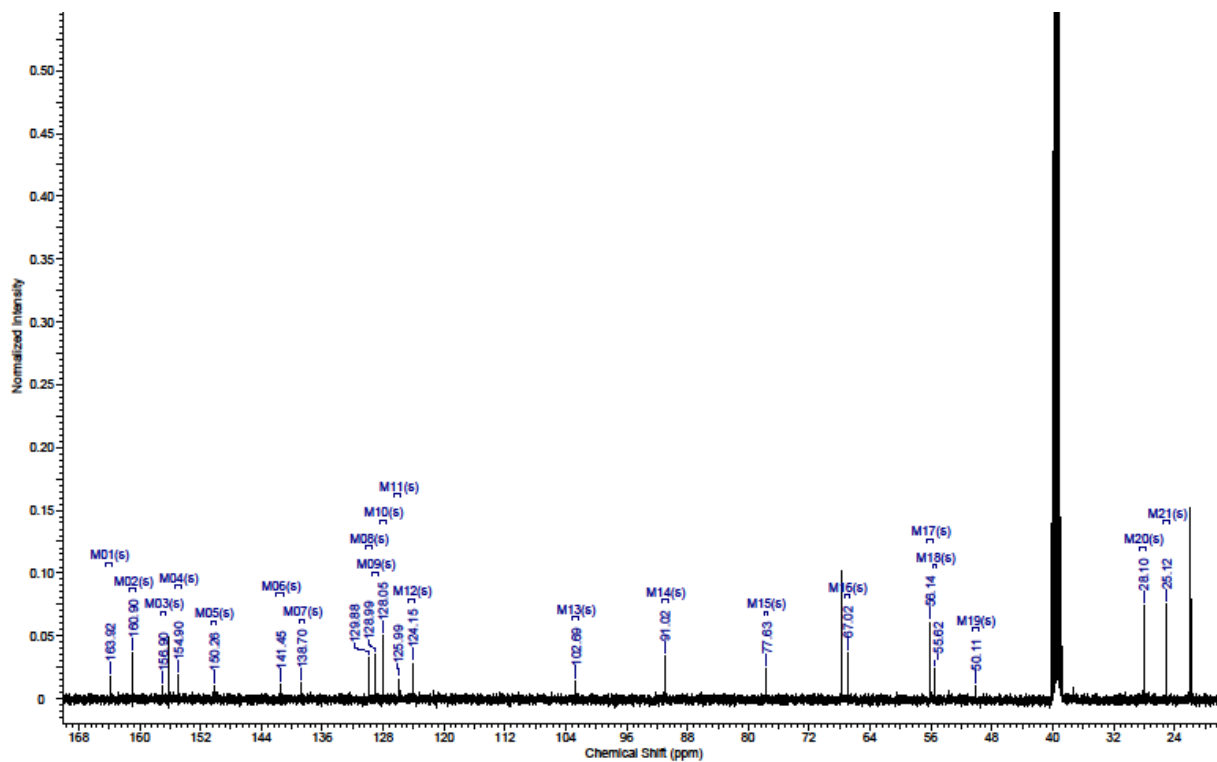
**Příloha 35.  $^{13}\text{C}$  NMR záznam derivátu XIV a**



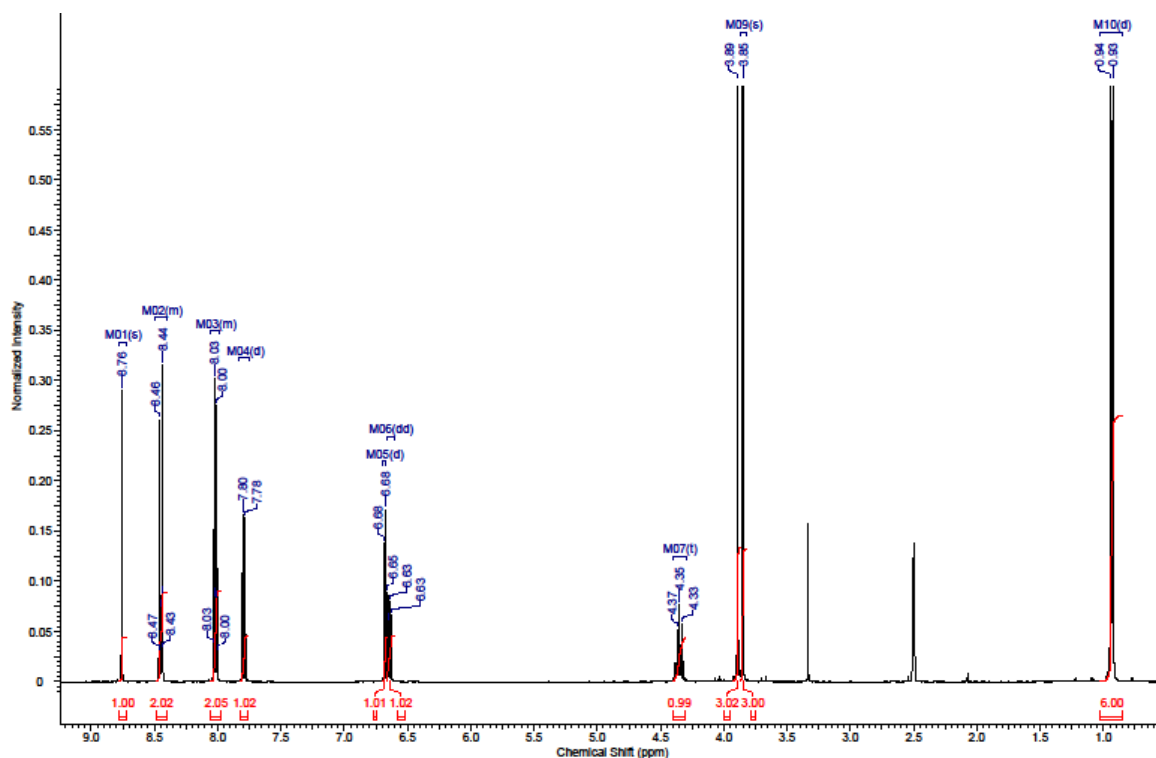
**Příloha 36.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XIV b**



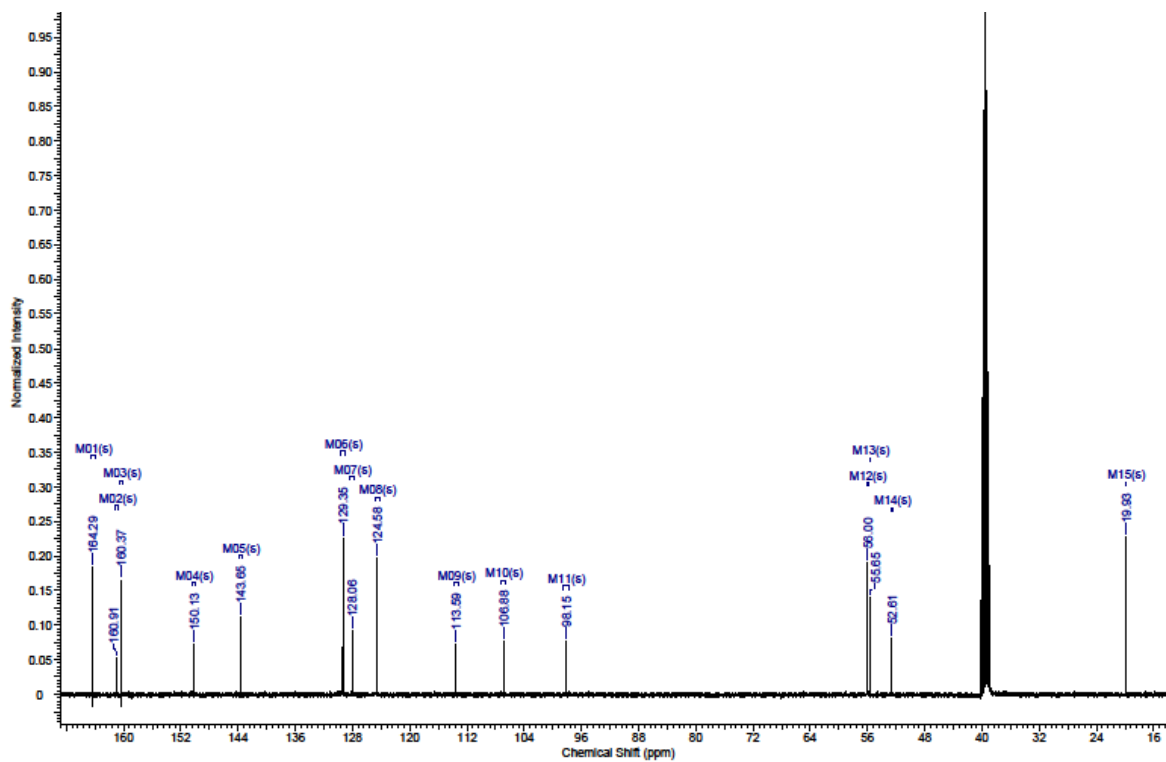
**Příloha 37.  $^{13}\text{C}$  NMR záznam derivátu XIV b**



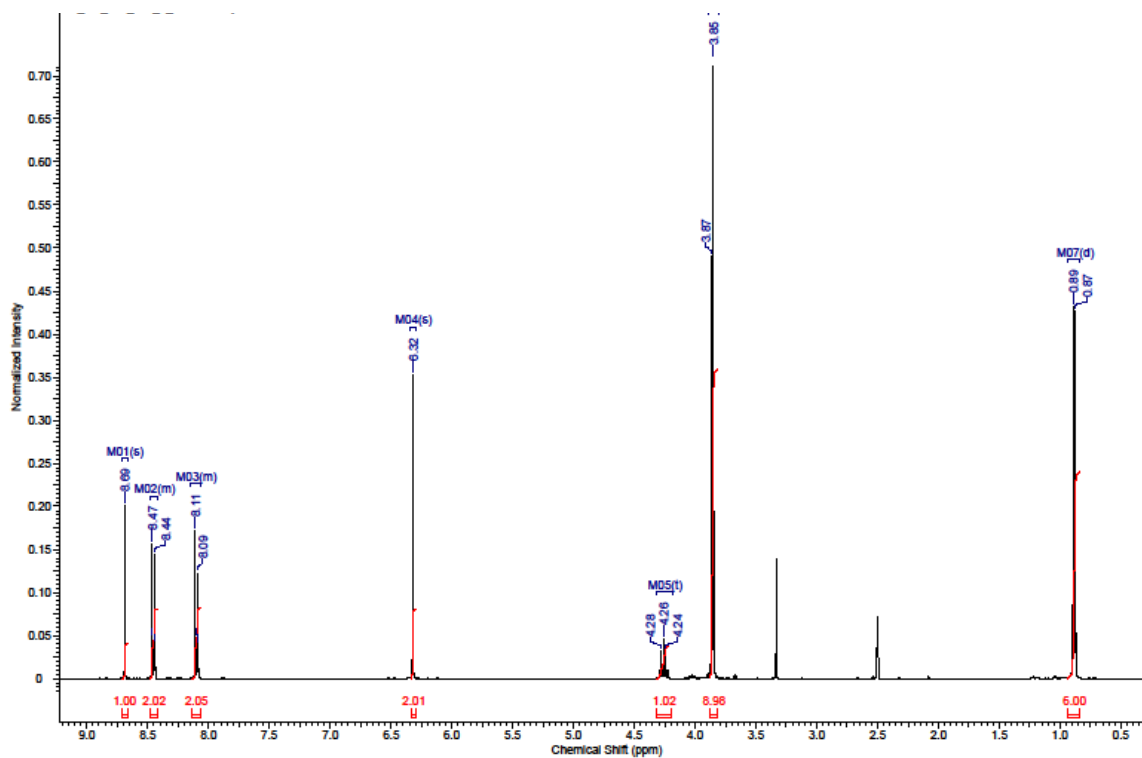
**Příloha 38.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XV a**



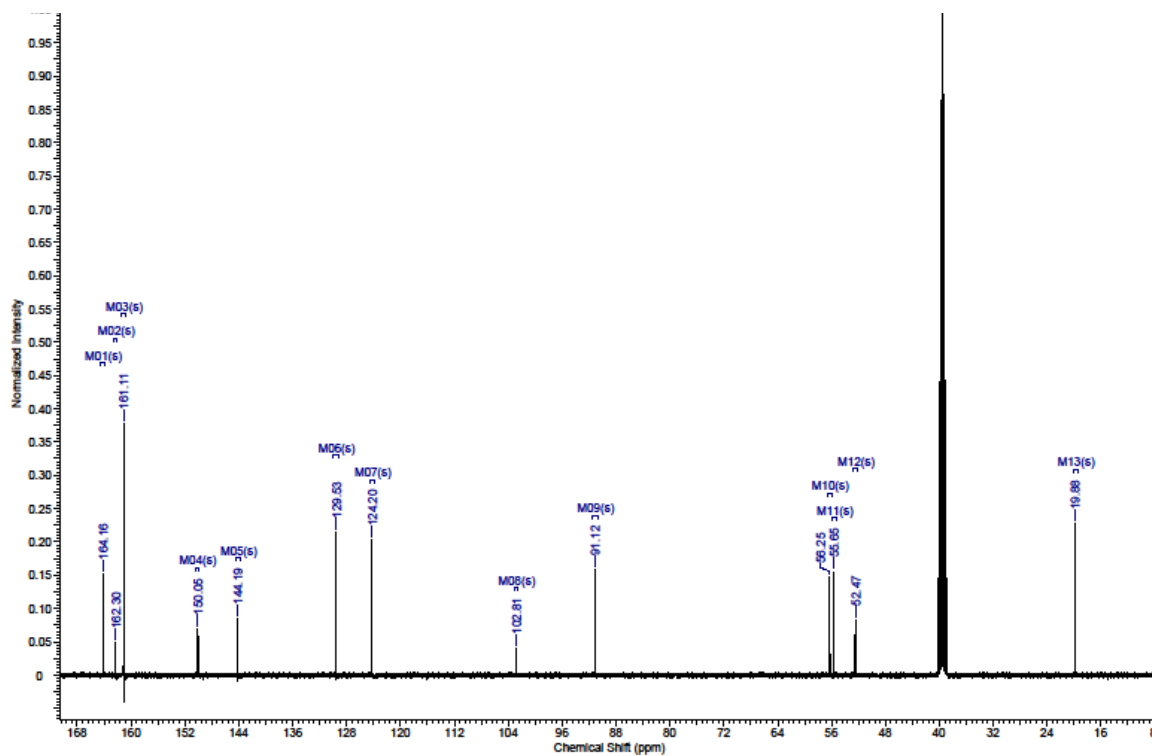
**Příloha 39.  $^{13}\text{C}$  NMR záznam derivátu XV a**



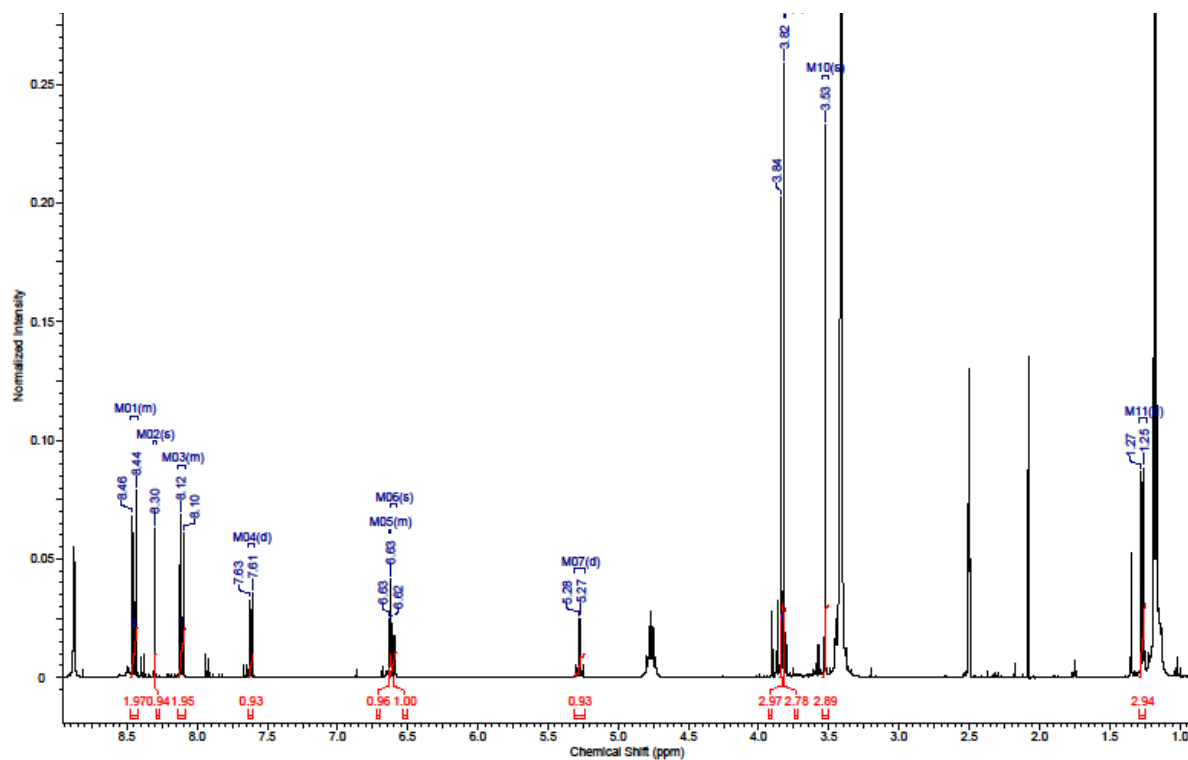
### Příloha 40. $^1\text{H}$ NMR záznam derivátu XV b



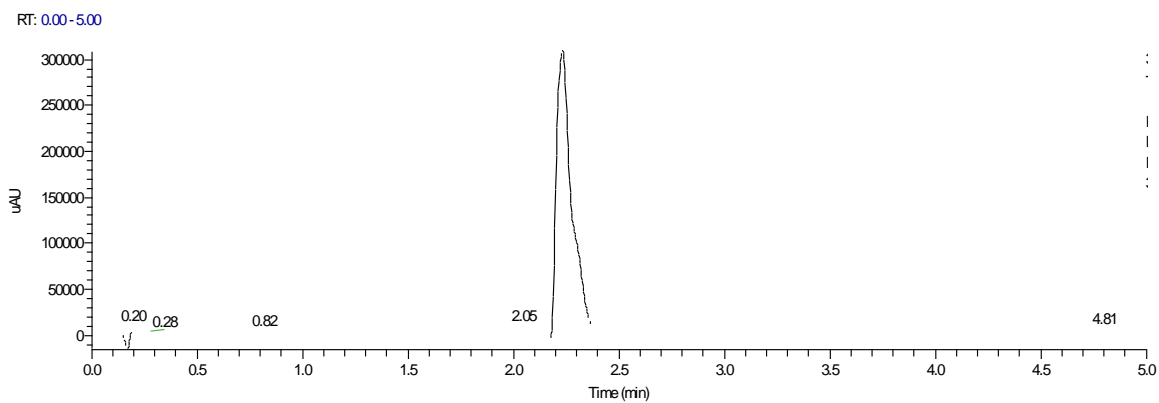
### Příloha 41. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu XV b



### Příloha 42. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XVI a

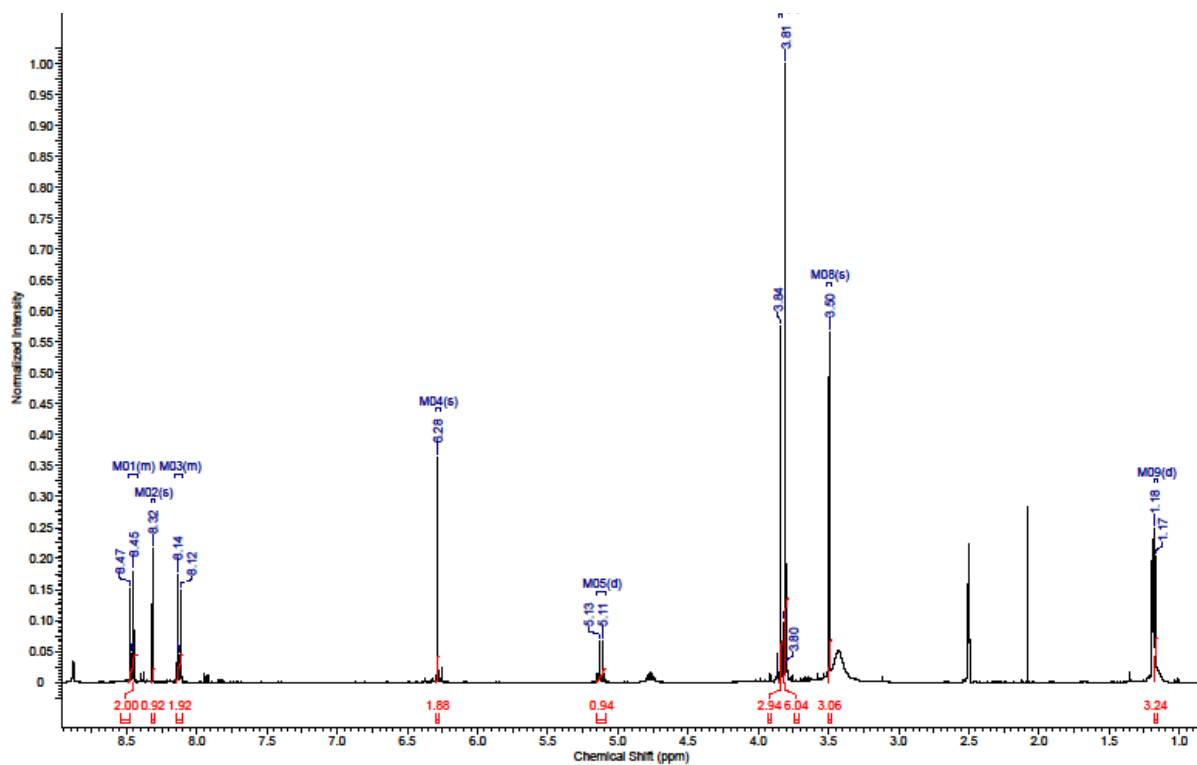


### Příloha 43. Total Scan derivátu XVI a

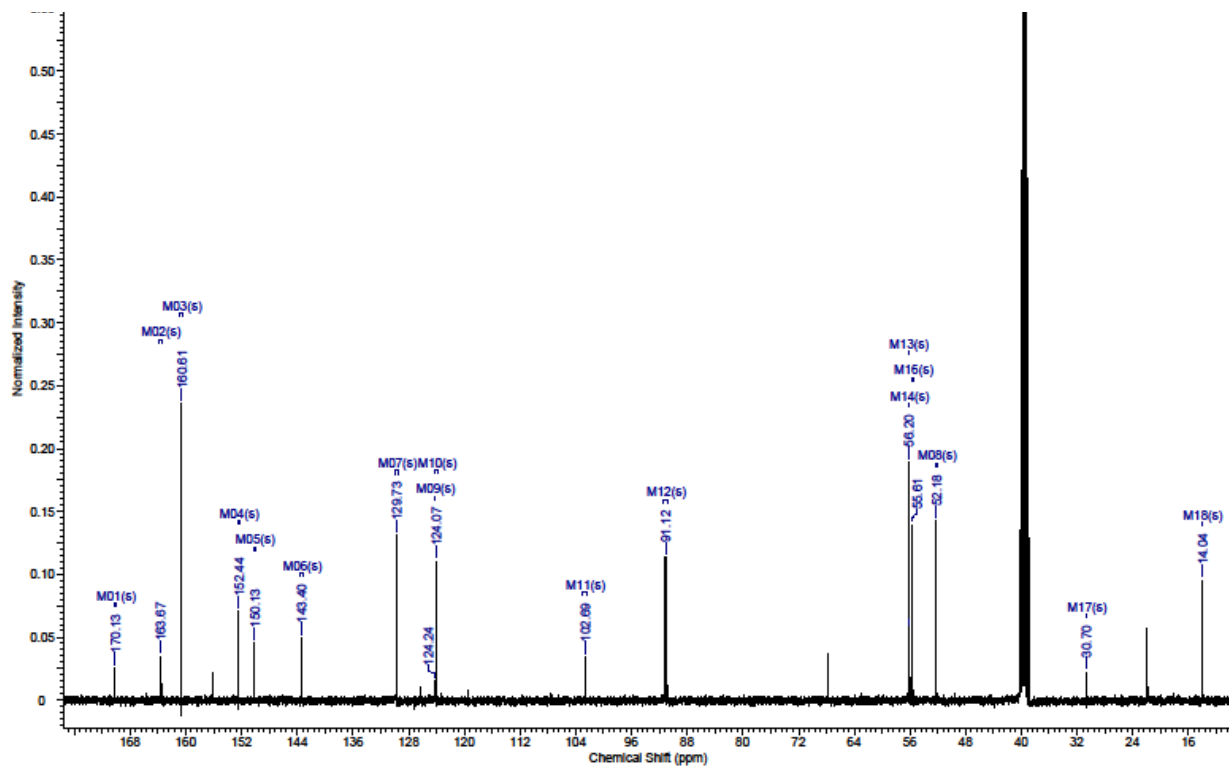




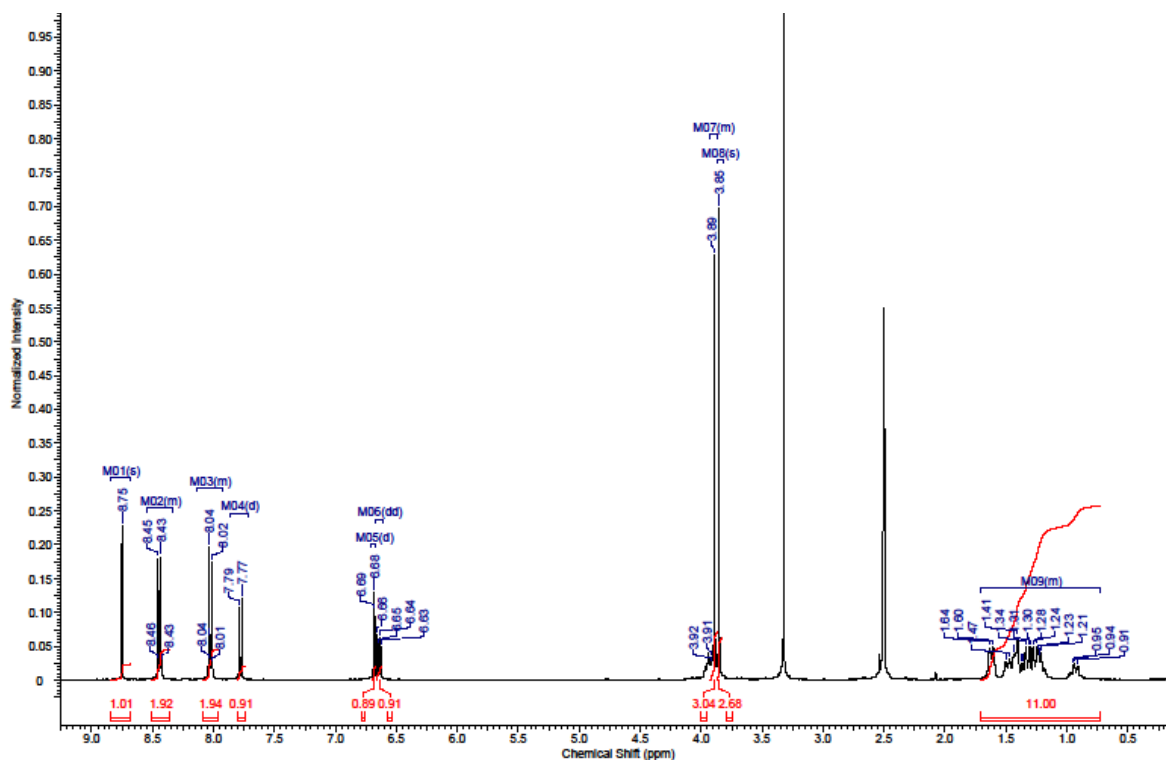
### Příloha 44. <sup>1</sup>H NMR záznam derivátu XVI b



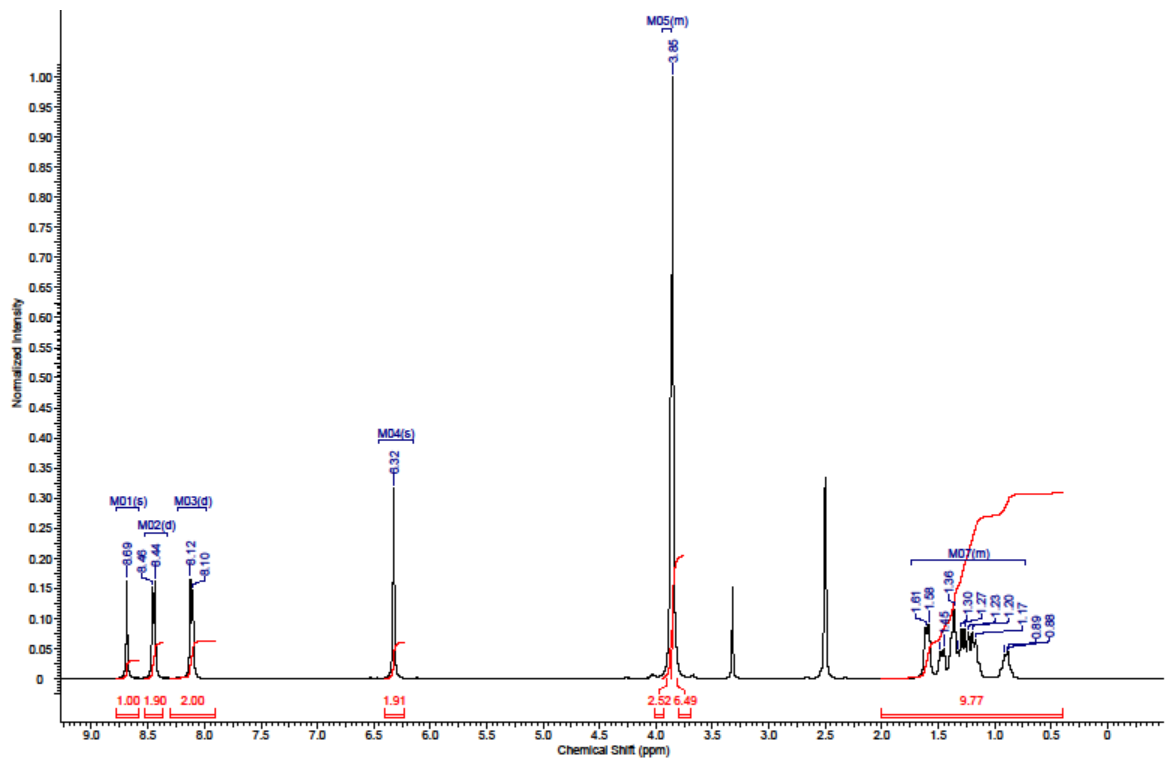
### Příloha 45. <sup>13</sup>C NMR záznam derivátu XVI b



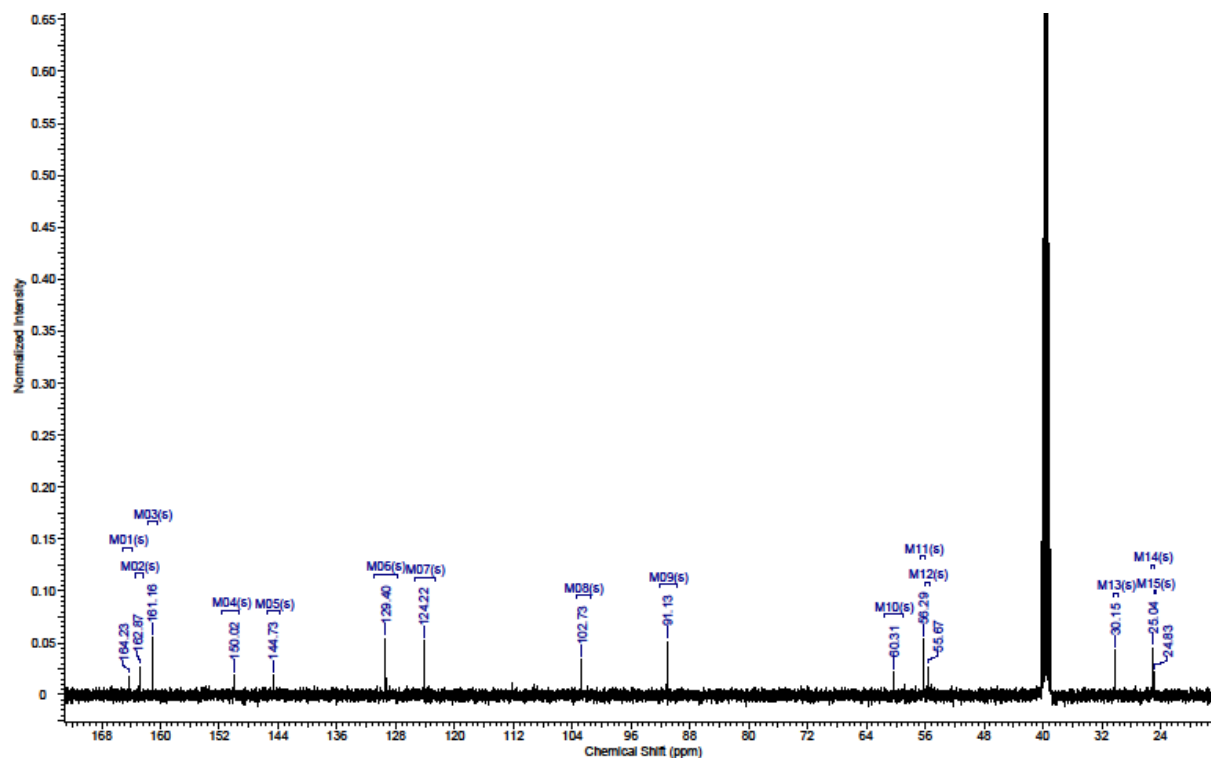
**Příloha 46.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XVIII a**



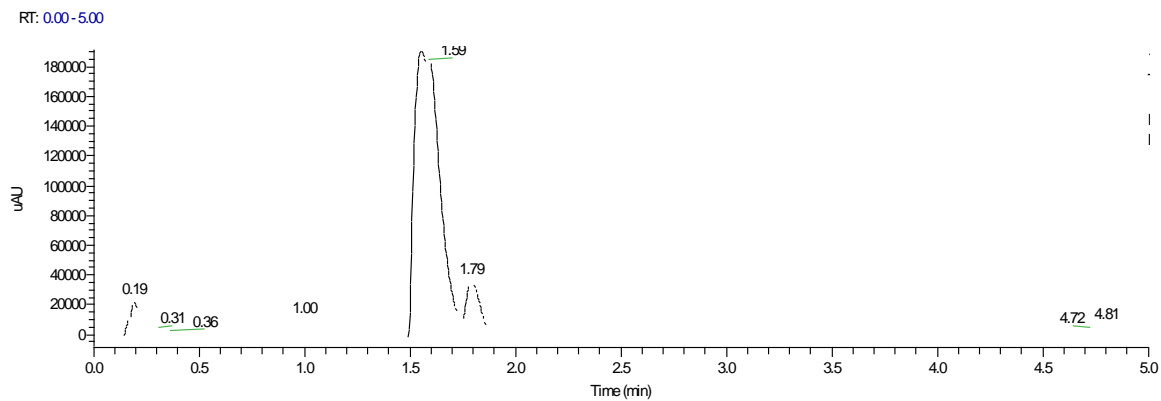
**Příloha 47.  $^1\text{H}$  NMR záznam derivátu XVIII b**



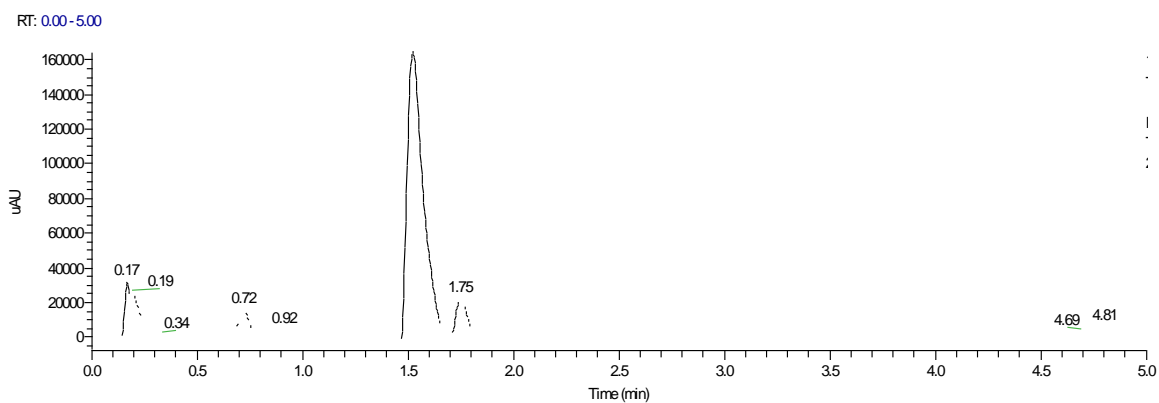
### Příloha 48. $^{13}\text{C}$ NMR záznam derivátu XVIII b



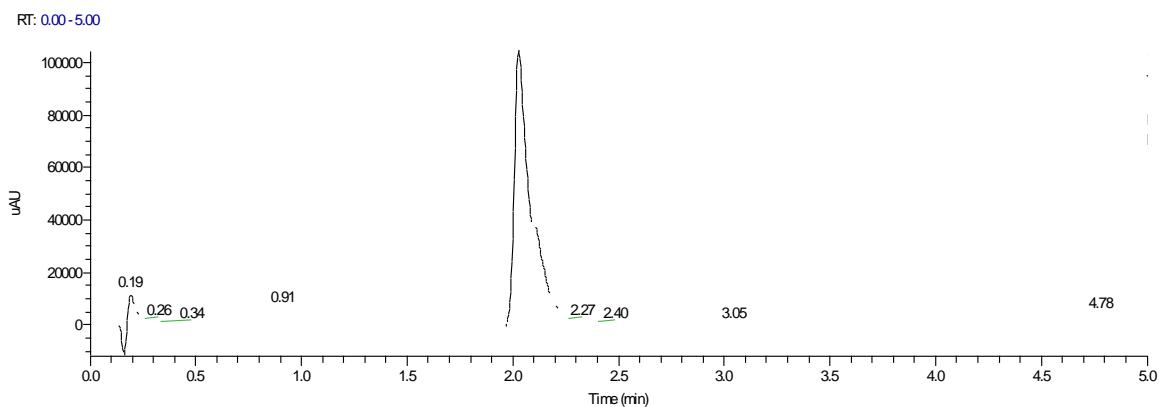
### Příloha 49. Total Scan derivátu XIX a



### **Příloha 50. Total Scan derivátu XIX b**



### **Příloha 51. Total Scan derivátu XX a**



### **Příloha 52. Total Scan derivátu XX b**

