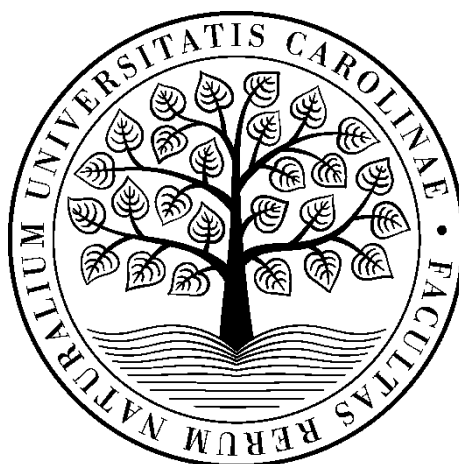


**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie  
Studijní obor: Medicinální chemie



Bc. Kristýna Klanicová

Využití alkenylboronových kyselin v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu  
Use of alkenylboronic acids in the tandem cyclisation/Suzuki cross-coupling

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: PharmDr. Eliška Matoušová, Ph.D.

Praha, 2020

**Prohlášení:**

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

V Praze,

Podpis

## **Abstrakt**

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou polycyklických sloučenin pomocí palladiem katalyzované tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu, modifikací metody, dříve vyvinuté naší výzkumnou skupinou. Předmětem zájmu této práce bylo především studium rozsahu klíčové tandemové reakce s alkenylboronovými kyselinami, případně jejich estery. Produkty této reakce pak podléhaly elektrocyklizaci za vzniku aromatického kruhu. Polycyklický skelet obsahující aromatické jádro nacházíme ve značném množství přírodních látek s biologickou aktivitou. Struktura látek připravených v této práci se podobá miltiorinu D nebo kommiforanu A.

## **Klíčová slova**

Syntéza, kvarterní uhlíková centra, tandemová reakce, Suzukiho coupling, elektrocyklizace

## **Abstract**

This thesis deals with the synthesis of polycyclic compounds using tandem cyclisation/Suzuki cross-coupling, by modification of the method developed by our research group. This thesis mainly investigates the scope of the tandem reaction with aliphatic boronic acids or their esters. The products of the palladium catalyzed reaction then underwent electrocyclization to form an aromatic ring. The polycyclic skeleton, containing the aromatic core, is found in a considerable amount of natural substances with biological activity. The structure of the compounds prepared herein is similar to miltiorin D or commiphorane A.

## **Key words**

Synthesis, quaternary carbon centres, tandem reaction, Suzuki cross-coupling, electrocyclisation

# Obsah

Abstrakt .....	3
Klíčová slova .....	3
Abstract.....	3
Key words.....	3
Seznam zkratk.....	6
1. Přehled problematiky .....	7
1.1. Přírodní látky .....	7
1.1.1. Polycyklické přírodní látky s kvarterními uhlíkovými centry.....	7
1.1.2. Polycyklické přírodní látky s aromatickým jádrem.....	11
1.2. Suzukiho coupling .....	13
1.3. Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling .....	14
1.3.1 Využití alkenylboronových kyselin v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu 15	
1.3.2. Využití tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu v syntéze přírodních látek..	18
2. Cíle práce.....	21
3. Výsledky a diskuse.....	22
3.1. Syntéza výchozích látek.....	23
3.1.1. Výchozí látky s cyklopentenovým kruhem .....	23
3.1.2. Výchozí látky s cyklohexenovým kruhem .....	26
3.2. Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling .....	32
3.3. Cyklizace .....	39
4. Experimentální část.....	43
4.1. Obecné postupy a chemikálie .....	43
4.2. Syntéza výchozích látek.....	44
4.3. Tandemové reakce .....	54

4.4. Cyklizace .....	62
5. Závěr.....	64
6. Poděkování.....	65
7. Literatura .....	66

## Seznam zkratek

Ac	acetyl
BDSB	bromodiethylsulfonium bromopentachloroantimonát
cat	katechol
DAAE	ethyl adiazoacetát
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dikyano- <i>p</i> -benzochinon
DIAD	diisopropyl-azodikarboxylát
DMAP	4-dimethylaminopyridin
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
HFIP	hexafluoropropanol
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (high resolution mass spektrometry)
IČ	infračervená spektrometrie
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
MBS	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
MS	hmotnostní spektrometrie
Ms	methansulfonyl
Ph	fenyl
pin	pinakol
R <sub>f</sub>	retenční faktor
TBAI	tetrabutylamonium-jodid
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TPT	2,4,6-trifenylpyrylium-tetrafluoroborát
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

# 1. Přehled problematiky

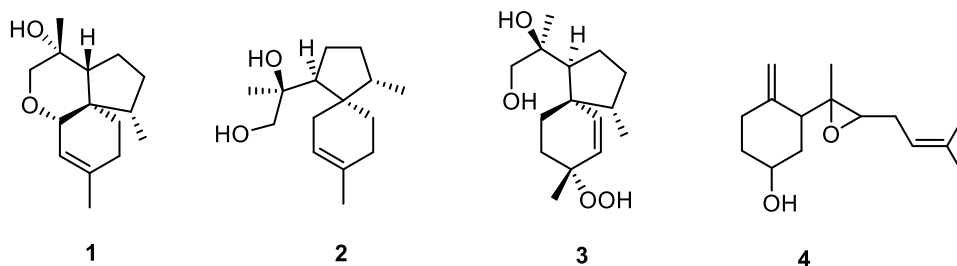
## 1.1. Přírodní látky

Jedním z důležitých odvětví chemie je syntéza biologicky aktivních přírodních látek. Mezi největší přírodní zdroje takových látek patří rostliny, značný výskyt s pestrou diverzitou chemických struktur dále pozorujeme také u mořských organismů. Přírodní látky a jejich deriváty nachází široké uplatnění ve farmaceutickém průmyslu, jsou zdrojem většiny účinných látek v léčivech. Biologicky aktivní látky jsou využívány nejen k léčbě, ale také ke studiu receptorů a inhibitorů v těle. Izolace přírodních látek z jejich přirozených zdrojů je mnohdy velmi nákladná a neefektivní. Proto se vědci snaží vyvíjet metody, které povedou k enantioselektivní syntéze bioaktivních látek a jejich derivátů.<sup>1,2</sup>

Předmětem zájmu této práce jsou biologicky aktivní přírodní látky s polycyklickou strukturou obsahující kvartérní uhlíková centra, mezi něž patří například kordycepol A **1**, který lze převést na biologicky aktivní kordycepol C **3** nebo pentalenolakton E **5** (viz kapitola 1.1.1.) Kromě látek s kvarterním uhlíkovým centrem nás zajímají také polycyklické sloučeniny obsahující aromatické jádro. Mezi tyto řadíme miltiorin D nebo kummiforan A (viz kapitola 1.1.2.).

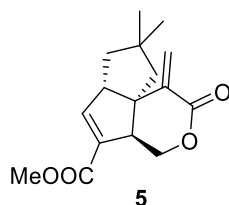
### 1.1.1. Polycyklické přírodní látky s kvarterními uhlíkovými centry

Kordycepol C **3** je spirocyklická přírodní látka, poprvé izolovaná v roce 2013<sup>3</sup> spolu s kordycepolem A **1**, kordycepolem B **2** a kordikolem **4** z parazitické houby *Cordyceps ophioglossoides* (housesnice cizopasná). Totální syntéza této přírodní látky popsána prozatím nebyla. Kordycepol C ve své struktuře obsahuje peroxidovou skupinu, která je nestabilní a může vytvářet volné radikály. Tyto radikály jsou selektivně toxické pro lidské buňky rakoviny jater (HepG2). Zdravé buňky (L-02) oxidativnímu vlivu odolávají a zůstávají nepoškozeny. Strukturně podobné látky kordycepol A a kordycepol B neprokazovaly výraznou biologickou aktivitu proti žádné z testovaných nádorových buněčných linií (rakovina jater, plic, děložního čípku, prsu). Kordykol je obdobně selektivně cytotoxický jako již zmíněný kordycepol C.<sup>3-6</sup>



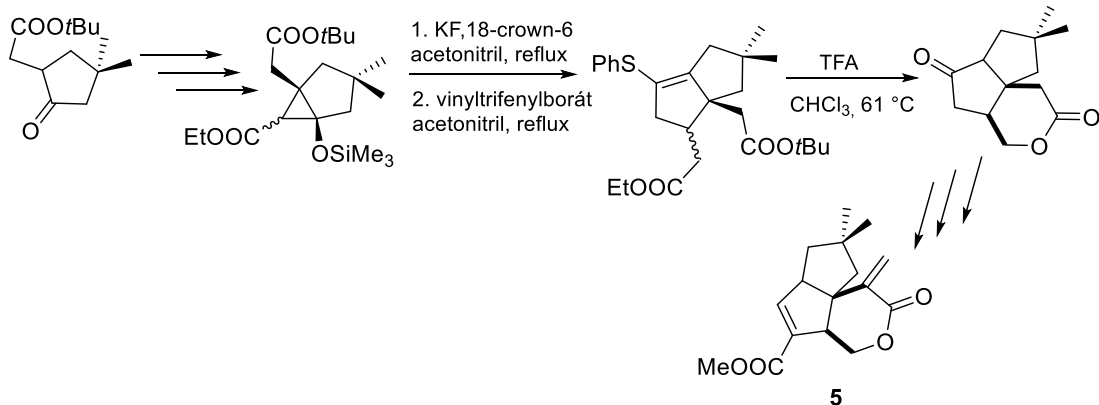
**Obrázek 1.** Struktura kordycepolu A, kordycepolu B, kordycepolu C a kordikolu

Pentalenolakton **5** byl izolován z více než 30 druhů bakterií rodu *Streptomyces*, poprvé v roce 1979.<sup>7</sup> Ve své struktuře tato látka obsahuje laktonový kruh, který je zodpovědný za jeho antibiotické vlastnosti. Mechanismus účinku sestává z inhibice enzymu glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázy. Účinně působí proti Gram-pozitivním i Gram-negativním bakteriím, které se liší rozdílnou strukturou buněčné stěny.<sup>7-10</sup>



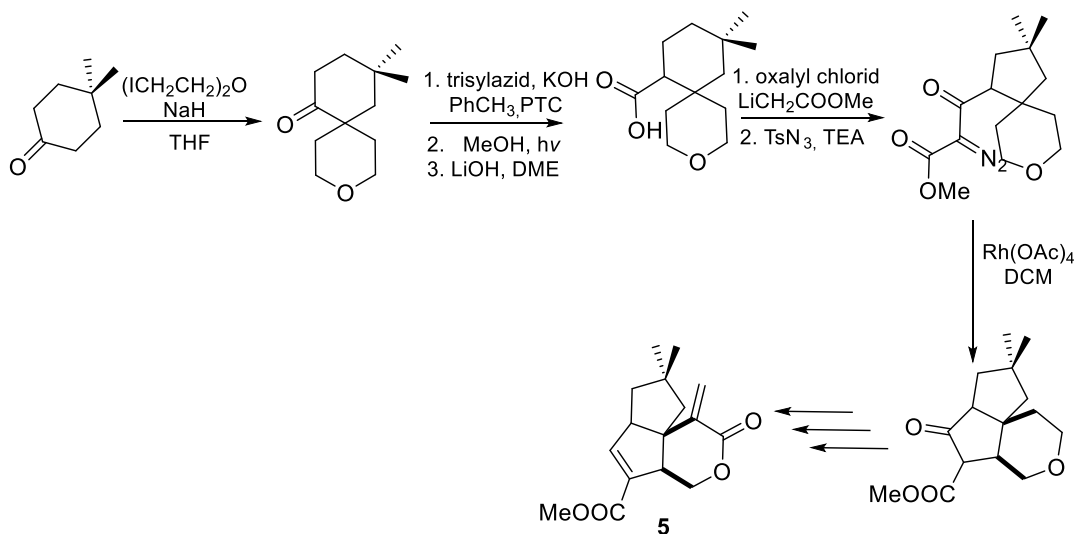
**Obrázek 2.** Struktura pentalenolaktonu E

Na rozdíl od ostatních zde zmíněných přírodních látek, totální syntéza pentalenolaktonu **5**, byla popsána hned několikrát. V roce 1998<sup>11</sup> byla publikována syntéza racemátu esteru pentalenolaktonu E v 13 krocích. Kvarterní uhlíkové centrum bylo tvořeno za současného vzniku tříčlenného cyklu, ten byl dále modifikován za účasti fosfoniové soli vinyltrifenyl fluoroborátu v prekurzor laktonu. Laktonizačním činidlem byla kyselina trifluoroctová, která současně odstranila chránící skupinu za tvorby ketonu.<sup>12</sup>



**Schéma 1.** Totální syntéza racemátu pentalenolaktonu E<sup>12</sup>

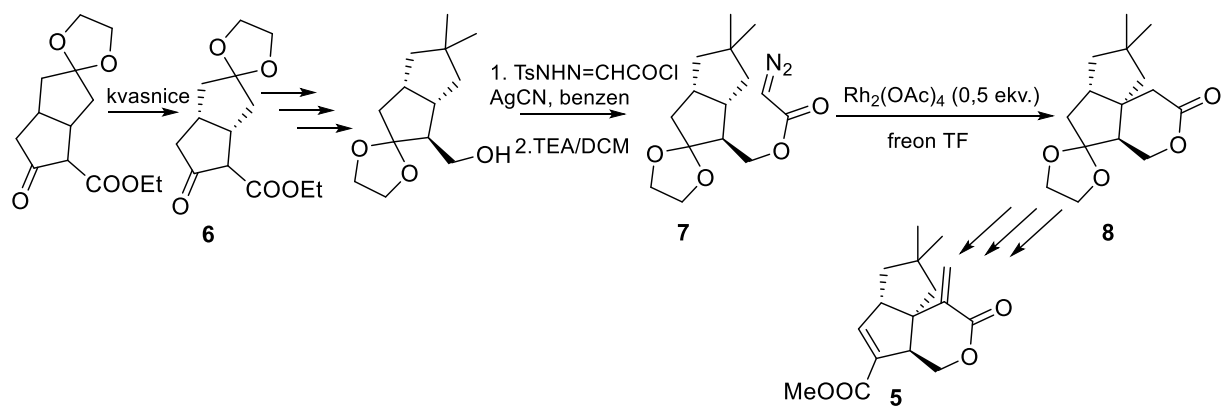
Taber a jeho skupina v roce 1985<sup>13</sup> zvolili pro syntézu pentalenolaktonu E odlišný přístup, na rozdíl od předchozí totální syntézy, zde autoři vytvořili kvarterní uhlíkové centrum spiroanulací s bis(2-jodethyl)etherem. Následně byl vzniklý keton převeden na kyselinu, která pak poskytla klíčový diazo prekurzor pro intramolekulární C–H inzerci katalyzovanou rhodiem. Produkt byl následně ve třech krocích přeměněn na požadovanou přírodní látku.



**Schéma 2.** Totální syntéza racemátu pentalenolaktone E

Enantioselektivně byl vůbec poprvé připraven ester pentalenolaktone E v roce 1988<sup>14</sup> (**Schéma 3**). V celkem 32 reakčních krocích byl připraven (-)-enantiomer methyl esteru pentalenolaktone E s výsledným výtěžkem 0,1 %. Z racemické výchozí látky byl působením pekařských kvasnic separován (+)-enantiomer 6, jenž byl dále redukován v alkohol. Pro modifikaci zbylé části molekuly bylo nutné alkohol chránit a obdobně jako v předchozí

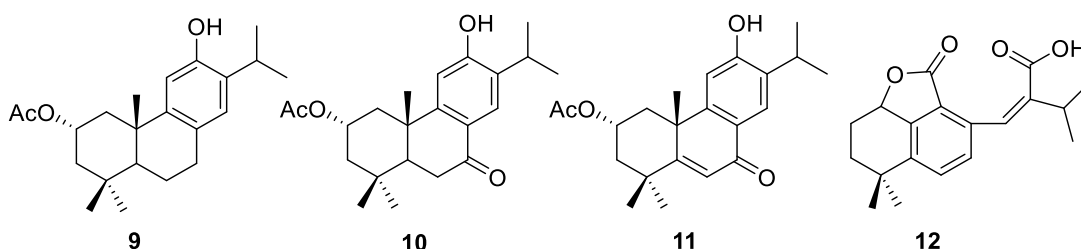
Taberově publikaci byl využit diazoacetát **7** k inserci karbenu za účasti  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  a vzniku kvarterního uhlíkového centra v laktonu. Vzniklá látka **8** byla dalšími 13 kroky převedena na kýžený methyl ester pentalenolaktonu **5**.



**Schéma 3.** První enantioselektivní syntéza pentalenolaktonu **5**

### 1.1.2. Polycyklické přírodní látky s aromatickým jádrem

Miltiorin D **12** byl poprvé izolován v roce 2014<sup>15</sup> z kořenu šalvěje červenokořenné (*Salvia miltiorrhiza*) spolu s miltiorinem A–C **9–11** a dalšími 8 již známými diterpeny. Sušený kořen je hojně užíván v tradiční asijské medicíně, a to zejména k léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění jako je srdeční ischemie nebo infarkt myokardu. Sušený kořen šalvěje je dále užíván k léčbě chronického selhání ledvin, hepatitidy, chřipky typu A nebo proti bolesti. Pro široké spektrum účinků sušené šalvěje, byly všechny izolované látky (včetně miltiorinu A–D) testovány jako inhibitory chřipkové neuraminidázy. Z výsledků je patrné, že miltiorin D nepůsobí jako inhibitory neuraminidázy, na další biologickou aktivitu však prozatím testován nebyl.<sup>15</sup>



Obrázek 3. Struktura miltiorinu A–D

Předmětem zájmu Muñize a jeho skupiny byla syntéza přírodních polycyklických sloučenin obsahujících laktonový kruh. Tricyklický skelet **13**, podobající se z velké části miltiorinu D, byl připraven oxidativní laktonizací s výtěžkem 21 %.<sup>16</sup>

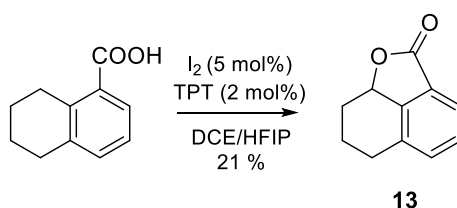
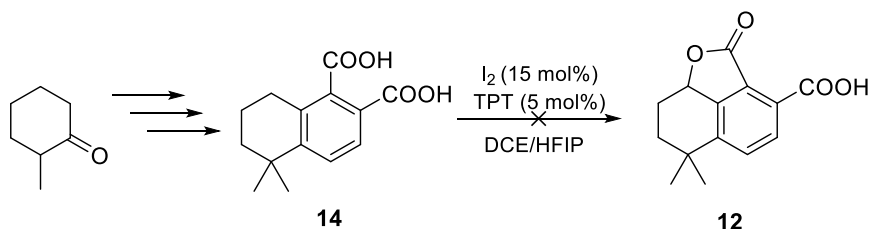


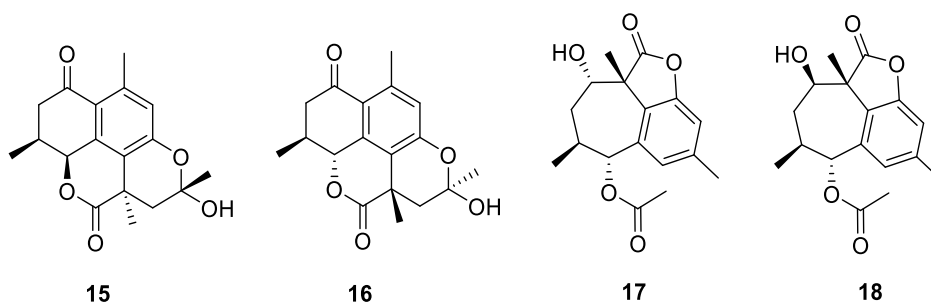
Schéma 4. Syntéza skeletu **13** připomínající miltiorin D

Po úspěšné syntéze tricyklického skeletu **13** (Schéma 4) si autoři vytyčili odvážnější cíl a pokusili se stejnou metodu využít v totální syntéze miltiorinu D **12** (Schéma 5). Použitý aren **14** byl však pro oxidativní cyklizaci příliš elektronově deficitním substrátem a ani navýšení množství molekulárního jodu a TPT nevedlo ke kýženému produktu.<sup>16</sup>



**Schéma 5.** Neúspěšný pokus o syntézu miltiorinu D

Kommiforan A **15** je aromatický, biologicky aktivní terpenoid poprvé izolován společně s kommiforanem B–D **16–18** v roce 2017<sup>17</sup> z pryskyřice rostlin rodu *Commiphora*, mezi něž patří *Commiphora myrrha* (myrhovník pravý). Pryskyřice myrhovníku byla využívána v tradiční medicíně pro její pozitivní účinky na krevní oběh. Byliny podporující krevní oběh pak byly užívány k intervenci fibrózy orgánů, proto se nabízelo testovat antifibrotickou aktivitu látek, izolovaných z rostlin pozitivně ovlivňujících krevní oběh a její srážení. Fibróza se vyznačuje aktivací profibrotického cytokinu TGF- $\beta$ , způsobujícího nadměrnou produkci extracelulární matrix. Kommiforany A–C snižují nadprodukcii fibronektinu a kolagenu I v testovaných krysích buňkách indukovaných cytokinem TGF- $\beta$ 1. Z testovaných látek vykazoval nejvyšší antifibrotickou aktivitu kommiforan C **17**, kommiforan D **18** naopak testovanou aktivitu neprokázal, navzdory strukturní podobnosti s ostatními látkami.<sup>17</sup> Totální syntéza žádné z těchto čtyř sloučenin prozatím nebyla popsána.



**Obrázek 4.** Struktura kommiforanu A–D

## 1.2. Suzukiho coupling

Suzukiho coupling je v chemické syntéze často využívanou vysoce chemo-, stereo- a regioselektivní syntetickou metodou, poprvé publikovanou A. Suzukim v roce 1979. Za objev a vývoj palladiem katalyzované cross-couplingové reakce mu byla společně s R. F. Heckem a E. Negishim udělena v roce 2010 Nobelova cena.<sup>18,19</sup>

Couplingové reakce ve svém katalytickém cyklu (Schéma 6) zahrnují následující tři kroky: oxidativní adici, transmetalaci a reduktivní eliminaci. Reaktanty v Suzukiho couplingu jsou organohalogenid (nejčastěji jodid) a boronová kyselina nebo její derivát. Reakce probíhá za katalýzy Pd<sup>0</sup> a přítomnosti báze.

Krokem určujícím rychlost reakce je oxidativní adice, kdy se palladium **I** vmezeří do vazby C–X **II** za vzniku komplexu **III** a jeho oxidační stav se zvyšuje z Pd<sup>0</sup> na Pd<sup>II</sup>. Následně organopalladnatý komplex **III** reaguje s hydroxidovým aniontem (bází), vzniklá sloučenina **IV** vstupuje do transmetalacího kroku, kde dochází k přenesení ligandu z aktivované organoboronové kyseliny **V** na Pd<sup>II</sup> komplex za vzniku **VI**. Posledním krokem v Suzukiho couplingu je reduktivní eliminace, při níž se eliminuje požadovaný produkt **VII** a regeneruje se katalyzátor **I**. Palladium se redukuje z oxidačního stavu Pd<sup>II</sup> zpět na Pd<sup>0</sup>.<sup>20–22</sup>

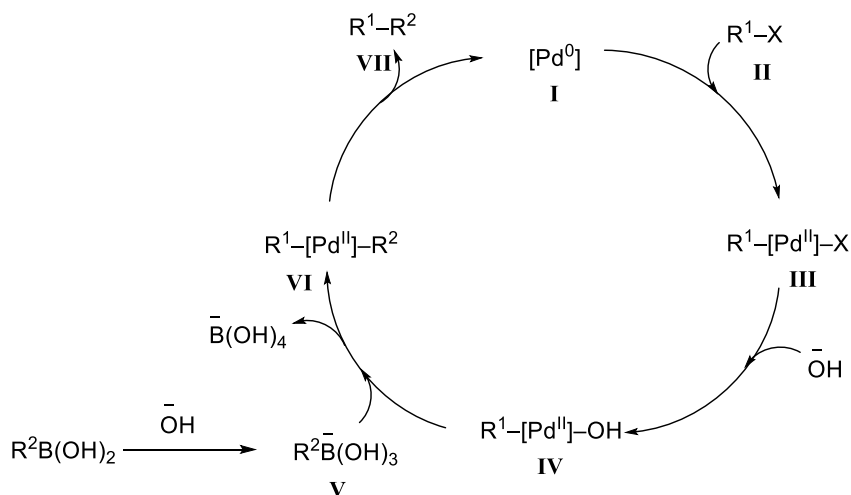
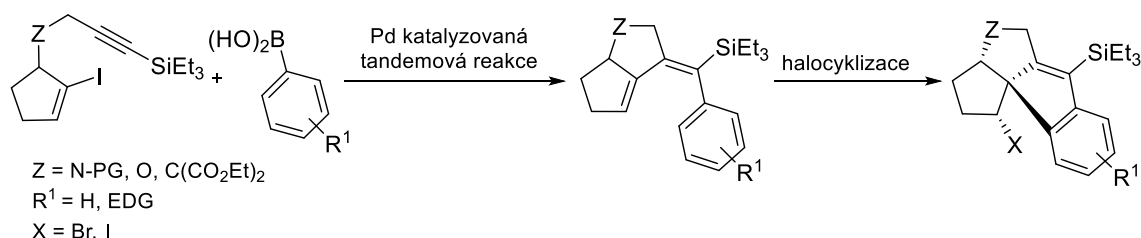


Schéma 6. Mechanismus Suzukiho couplingu

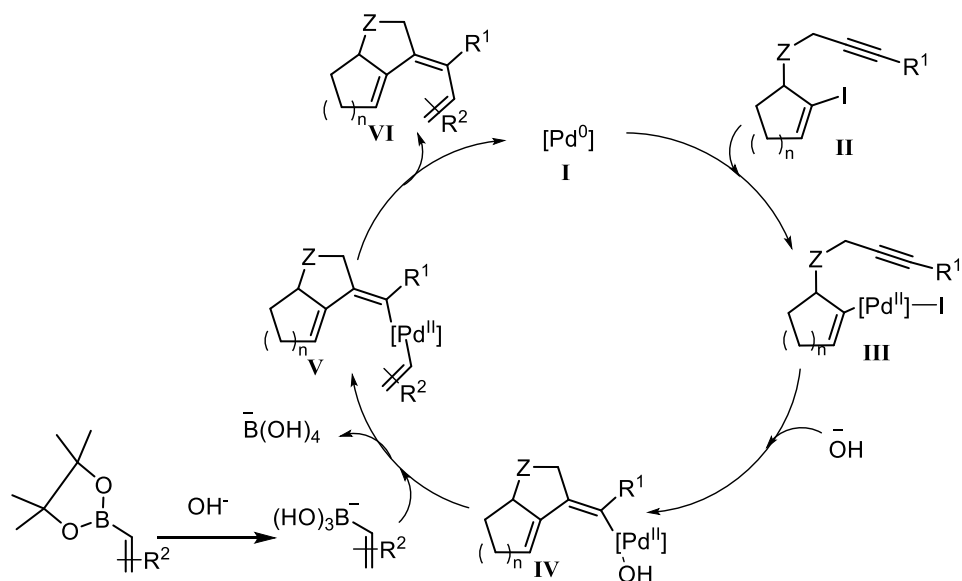
### 1.3. Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling

Jako tandemovou označujeme reakci, v níž je realizováno několik reakčních kroků v rámci jedné syntetické operace. Studovanou reakcí této diplomové práce je tandemová cyklizace/Suzukiho coupling, která je spojením karbopalladace a Suzukiho couplingu. Tato reakce byla klíčovým krokem metody pro enantioselektivní syntézu polycyklických sloučenin s kvarterními uhlíkovými centry, jež byla dříve vyvinuta v naší výzkumné skupině.<sup>23</sup> Získané produkty jsou polycyklické sloučeniny strukturně se podobající rostlinným alkaloidům z čeledi Amarillidaceae. Dvoukroková syntetická metoda (Schéma 7) zahrnovala palladiem katalyzovanou tandemovou cyklizací/Suzukiho coupling, následovanou halocyklizací.



**Schéma 7.** Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halocyklizace

V diskutované reakci (Schéma 8) nejprve dochází k inerci palladia do vazby C–I za vzniku komplexu **III**, následně k uzavření pětičlenného heterocyklu **IV** a navázání substituentu z aktivované boronové kyseliny, za vzniku produktu **VI**.<sup>24</sup>

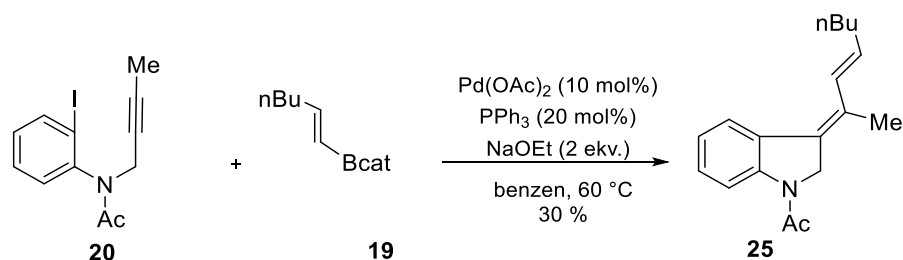


**Schéma 8.** Mechanismus tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu

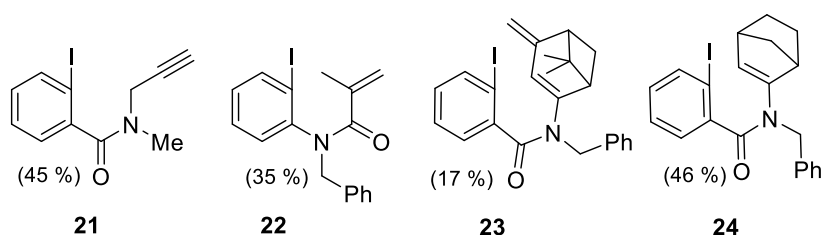
V této práci se ovšem zabývám využitím alkenylboronových kyselin a jejich derivátů ve zmíněné tandemové cyklizaci, proto v následujícím textu budou uvedeny publikované reakce právě s alkenylboronovými kyselinami.

### 1.3.1 Využití alkenylboronových kyselin v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu

Historicky vůbec první tandemová reakce spojující karbopalladaci a Suzukiho coupling byla publikována v roce 1989.<sup>24</sup> Grigg a kolektiv se věnovali tandemovým cyklizacím podobajícím se naší metodě s využitím katecholesteru boronové kyseliny **19** (Schéma 9) a aromatických jodidů **20–24** (Obrázek 5). Ty podléhaly 5-exo-dig a 5-exo-trig cyklizacím za vzniku pětičlenných heterocyklů, s výtěžky zaznamenanými v závorce pod výchozími látkami (Obrázek 5). Uvedené reakční podmínky pak byly v Griggově výzkumné skupině v roce 1997 optimalizovány.<sup>20</sup> Výtěžek látky **25** byl použitím KOH v THF při 60 °C zvýšen z 30 % na 41 %.

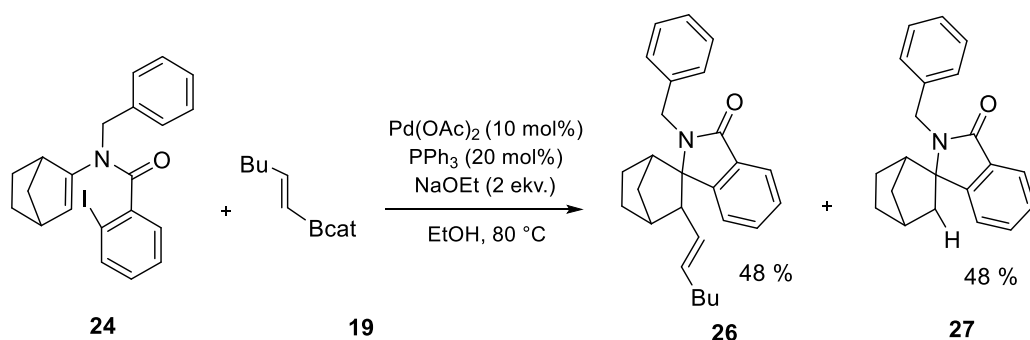


**Schéma 9.** První publikovaná tandemová reakce spojující karbopalladaci a Suzukiho coupling



**Obrázek 5.** Výchozí látky pro tandemovou cyklizaci použité Griggem

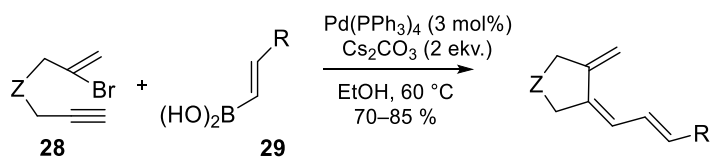
Vedle optimalizace reakčních podmínek výše zmíněné reakce (snížením teploty a použitím KOH), autoři pozorovali při 80 °C v EtOH vznik produktu reaktivní Heckovy reakce.<sup>20</sup> Boronová kyselina **19** v reakci s norbornenylovým substrátem **24** poskytla v ethanolu nejen požadovaný produkt tandemové cyklizace **26** s výtěžkem 48 %, ale i produkt reaktivní Heckovy reakce **27** se stejným výtěžkem 48 % (Schéma 10).



**Schéma 10.** Vznik produktu tandemové a reaktivní Heckovy reakce

Později v roce 2003 pak Oh a jeho skupina zkoumali rozsah tandemové reakce alkenylbromidů **28** s několika aromatickými, ale i alkenylboronovými kyselinami **29** (Schéma 11).<sup>25</sup> Oproti výše zmíněným reakcím, byly použity pouze 3 mol% katalyzátoru ( $\text{Pd}^0$ )

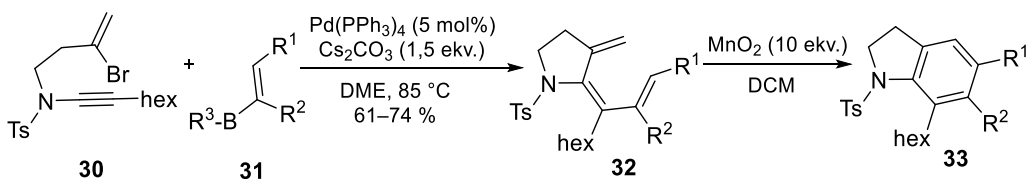
a navzdory použití ethanolu jako rozpouštědla autoři nepozorovali vznik produktu reductivní Heckovy reakce.



R = nBu, Ph  
Z = N-Ts, O, C(COOEt)<sub>2</sub>

**Schéma 11.** Tandemová cyklizace z roku 2003

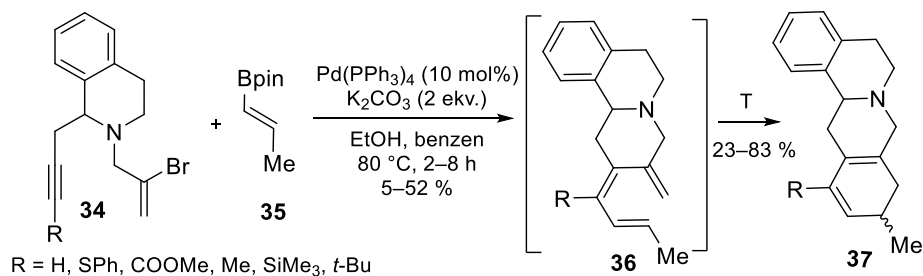
Anderson a kolektiv dříve publikovali několik podobných reakcí s mechanismem tandemové cyklizace za užití cínu.<sup>26</sup> V publikaci z roku 2011 však svou pozornost směřovali k tandemovým reakcím boronových kyselin.<sup>27</sup> Výchozí látka **30** reagovala s alifatickými boronovými kyselinami **31** za vzniku produktu tandemové cyklizace **32**, které podléhaly elektrocyklizaci a následné oxidaci za vzniku azabicyklických sloučenin **33** (Schéma 12).



R<sup>1</sup> = alkyl, aryl, COOEt  
R<sup>2</sup> = H, alkyl  
R<sup>3</sup> = (OH)<sub>2</sub>, pin, cat

**Schéma 12.** Tandemová reakce, následovaná elektrocyklizací a oxidací

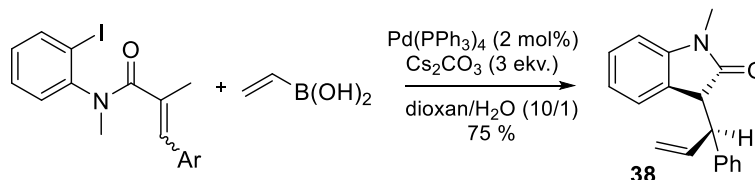
V publikaci z roku 2013 Patel a kolektiv zveřejnili reakci výchozí látky **34** s alifatickou boronovou kyselinou **35**, která podléhala zde diskutované tandemové reakci, za následné tvorby aromatického kruhu pomocí elektrocyklizace (Schéma 13).<sup>28</sup> K elektrocyklizaci produktu couplingu **36**, nesoucí trimethylsilylovou a methylesterovou skupinu, nebylo zapotřebí příliš vysoké teploty a ke vzniku sloučeniny **37**, docházelo spontánně již během couplingové reakce v toulenu při 80 °C. V ostatních případech (H, SPh, Me, *t*-Bu) byla k elektrocyklizaci potřeba vyšší teplota a trien **36** byl nejprve izolován a cyklizoval až při zahřátí na 120 °C v xylenu.<sup>28</sup>



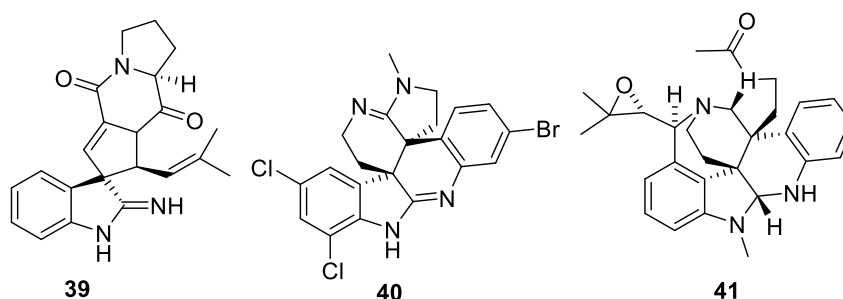
**Schéma 13.** Tandemová reakce následovaná elektrocyklizací

### 1.3.2. Využití tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu v syntéze přírodních látek

Spojení karbopalladace a Suzukiho couplingu v tandemové reakci bylo již několikrát využito pro totální syntézu přírodních látek nebo jim podobných sloučenin. K tomuto účelu byly v tandemových reakcích využívány především aromatické boronové kyseliny. Alifatický ester boronové kyseliny byl v tandemové cyklizaci použitý pouze v případě syntézy 3,3-disubstituovaného oxindolového skeletu **38** (Schéma 14).<sup>29</sup> Připravený oxindolový skelet nacházíme v řadě přírodních látek jako jsou: spirotryprostatin B **39**, perofaranidin **40** nebo kommunesin A **41** (Obrázek 6).

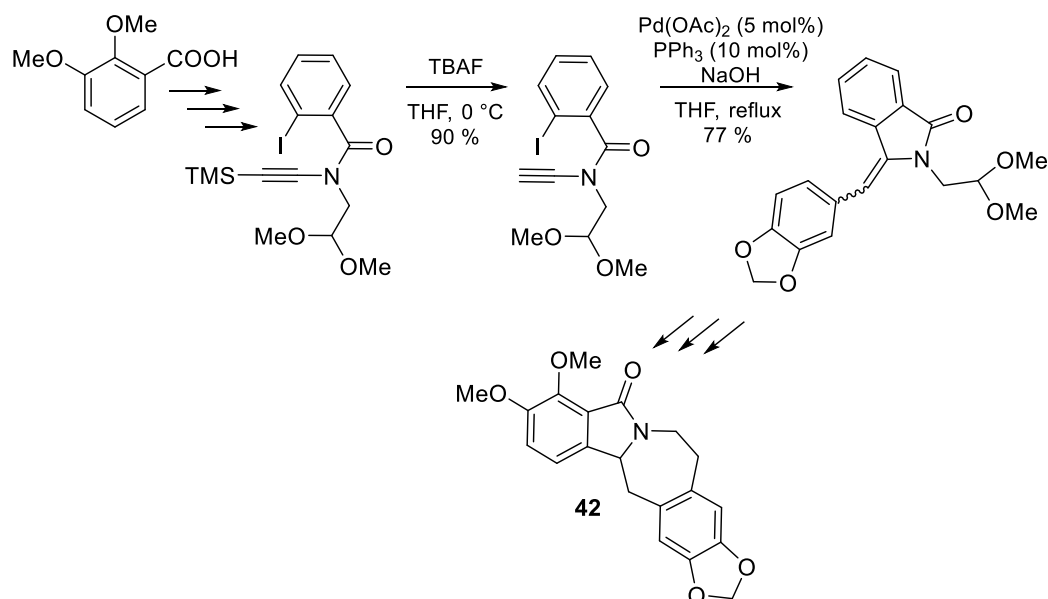


**Schéma 14.** Syntéza 3,3-disubstituovaného oxindolového skeletu



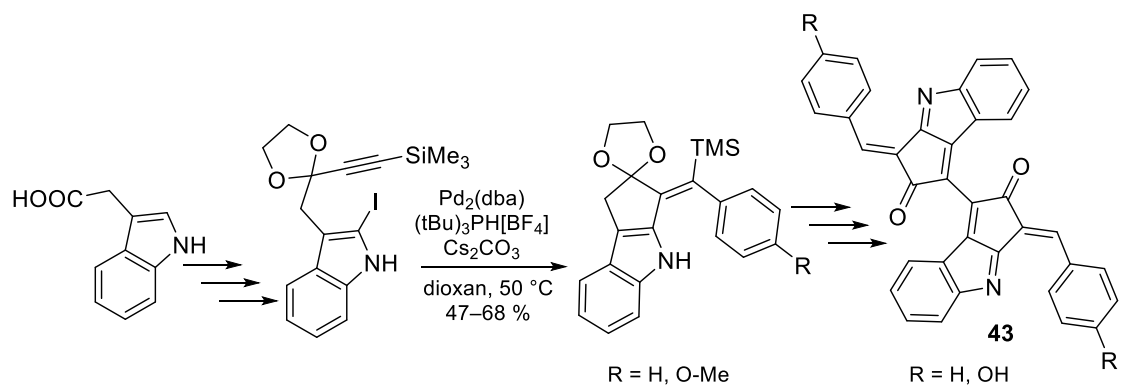
**Obrázek 6.** Struktura přírodních látek spirotryprostatinu B, perofaranidinu a kommunesinu A

Aromatické boronové kyseliny byly využity pro totální syntézu lennoxaminu **42** v tandemové reakci/Suzukiho couplingu v roce 2006.<sup>30</sup> Produkt tandemové reakce vznikal jako směs dvou izomerů na dvojně vazbě v poměru 85/15 (*E/Z*) s výtěžkem 77 % (Schéma 15). Lennoxamin je izoindolobenzazepinový alkaloid přirozeně se vyskytující jako racemát v rostlině *Berberis Darwinii* (dřišťál Darwinův). Přestože tato sloučenina není biologicky aktivní, její polycyklická struktura přitahuje nemalou pozornost syntetických chemiků.



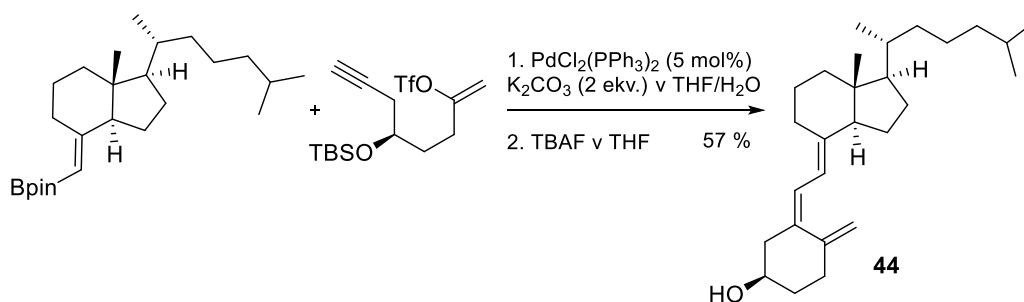
**Schéma 15.** Totální syntéza lennoxaminu za využití diskutované tandemové reakce

Další přírodní látkou, připravenou diskutovanou tandemovou reakcí s aromatickými boronovými kyselinami, je scytonemin **43** (Schéma 16).<sup>31</sup> Na rozdíl od předchozí syntézy lennoxaminu, v tomto případě byla trimethylsilylová skupina odstraněna až následně po tandemové reakci a výsledným produktem byl pouze jeden izomer. Připravená přírodní látka scytonemin je pigment absorbující ultrafialové záření, nacházející se ve více než 300 druzích kyanobakterií. Syntéza skeletu této biologicky aktivní látky by mohla dále směřovat k tvorbě protizánětlivých léků nebo UV stabilizátorů.



**Schéma 16.** Totální syntéza scytoneminu pomocí tandemové reakce

Moriño a jeho skupina v roce 2018 publikovali syntetickou dráhu vedoucí k analogu vitamínu D<sub>3</sub>.<sup>32</sup> Namísto halogenu byl v této reakci využit jeho analog, triflát. Ten byl připraven z komerčně dostupného epoxyimonenu. Metodou zahrnující tandemovou cyklizaci byl stereoselektivně ve 4 krocích připraven 3-epimer vitamínu D<sub>3</sub> **44** (Schéma 17) s celkovým výtěžkem 30 %.

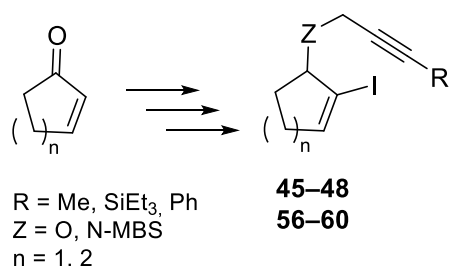


**Schéma 17.** Totální syntéza epimeru vitamínu D<sub>3</sub>

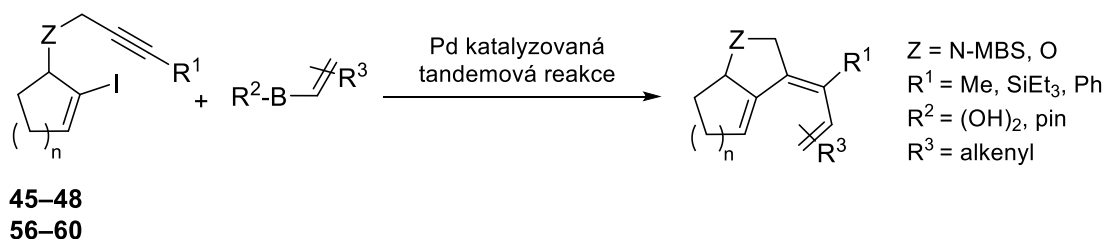
## 2. Cíle práce

Cílem této diplomové práce bylo využití alkenylboronových kyselin v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu. Výsledné sloučeniny měly strukturně připomínat biologicky aktivní přírodní látky s aromatickým jádrem nebo kvarterními uhlíkovými centry. Zmíněný hlavní cíl práce zahrnoval následující dílčí cíle:

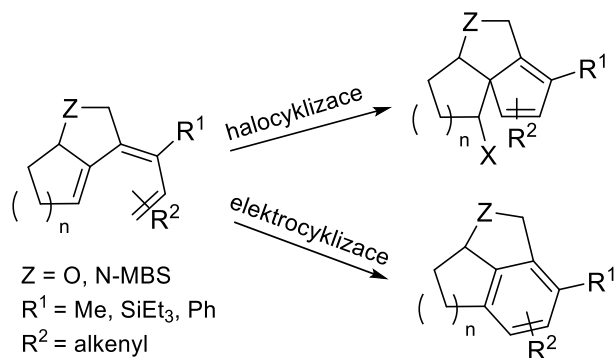
- i. Syntéza výchozích látek **45–48** a **56–60** pro tandemovou reakci z komerčně dostupného cyklopentenonu a cyklohexenonu.



- ii. Zkoumání rozsahu tandemové reakce s výchozími látkami **45–48**, **56–60** s využitím vybraných boronových kyselin a jejich esterů **77a–f** v tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu.



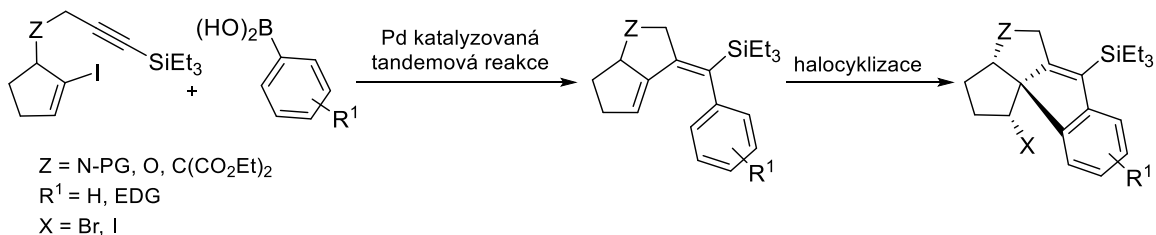
- iii. Využití halocyklizace k syntéze polycyklických sloučenin s kvarterním uhlíkovým centrem z připravených produktů tandemové reakce, případně elektrocyklizace těchto produktů za vzniku aromatického jádra.



### 3. Výsledky a diskuse

Jak již bylo zmíněno v úvodu práce (str. 13), pro enantioselektivní syntézu polycyklických sloučenin s kvarterními uhlíkovými centry byla dříve naší výzkumnou skupinou vyvinuta dvoukroková syntetická metoda. V tandemové reakci byly v tomto případě využity aromatické boronové kyseliny a bylo tak možné elegantně připravit polycyklické sloučeniny podobající se rostlinným alkaloidům.<sup>23</sup> Mým cílem bylo prozkoumat možnost a případný rozsah využití alkenylboronových kyselin ve zmíněné tandemové reakci (Schéma 18). Pro uskutečnění tohoto plánu bylo zapotřebí nejprve připravit výchozí látky s rozdílnou substitucí trojné vazby a skupiny Z, které by podléhaly tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu. Produkty tandemové reakce pak měly být využity pro tvorbu kvarterního uhlíkového centra pomocí halocyklizace nebo k vytvoření aromatického kruhu pomocí elektrocyklizace.

Dřívější práce:



Tato práce:

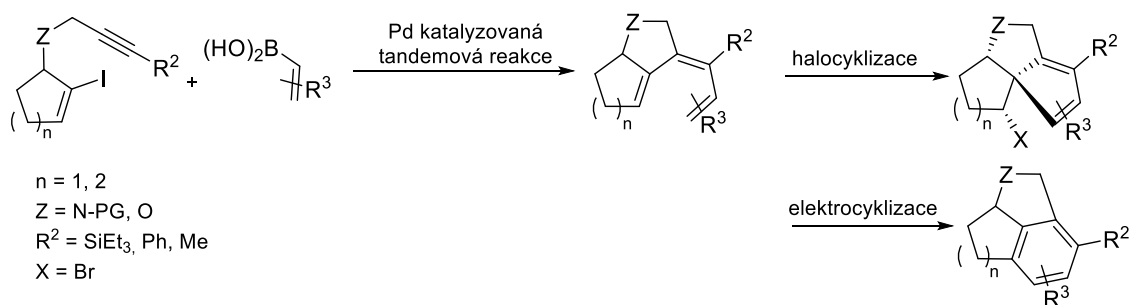
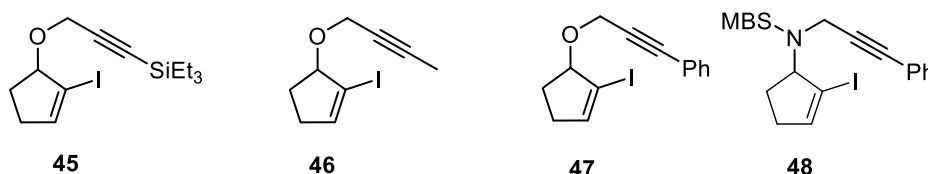


Schéma 18. Klíčová reakce vycházející z dřívější práce výzkumné skupiny

## 3.1. Syntéza výchozích látek

### 3.1.1. Výchozí látky s cyklopentenovým kruhem

Pro zkoumání rozsahu tandemové reakce bylo zapotřebí připravit různé substituované výchozí látky **45–48** (Obrázek 7). Příprava všech výchozích látek započala z komerčně dostupného cyklopentanonu **49**.



Obrázek 7. Výchozí látky pro tandemovou cyklizaci s pětičlenným cyklem

V prvním kroku syntézy byl cyklopentanon **49** selektivně jodován v  $\alpha$  poloze vůči karbonylu za použití jódu a 0,2 ekv. 4-dimethylaminopyridinu.<sup>33</sup> Výtěžek jodace však nedosahoval publikovaných 99 %, jodovaný keton se povedlo izolovat s nejlepším výtěžkem 71 %. Následně byl jodovaný keton **50** Lucheho redukcí<sup>34</sup> převeden na alkohol **51** s téměř kvantitativním výtěžkem (Schéma 19).

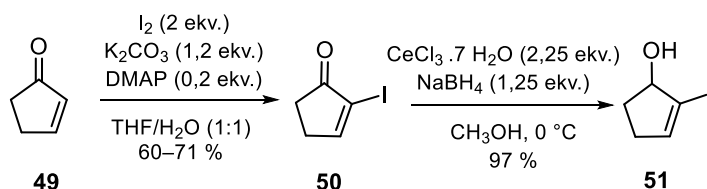


Schéma 19. Selektivní jodace do  $\alpha$  polohy, následovaná Lucheho redukcí

Dalším krokem byla propargylace jodovaného alkoholu **51**, poskytující terminální alkyň **52**, který bylo možné dále substituovat. Terminální trojná vazba byla následně chráněna triethylsilylem za vzniku látky **45** s výtěžkem 80 % (Schéma 20).

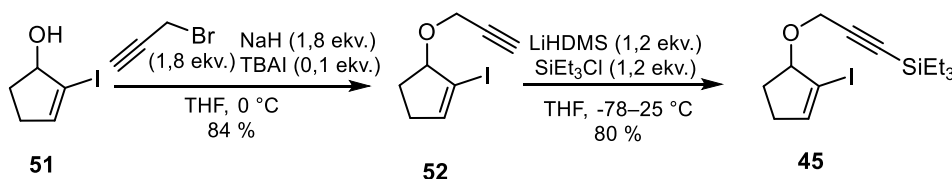
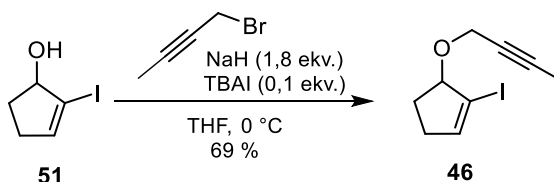


Schéma 20. Propargylace jodovaného alkoholu, následovaná sililací

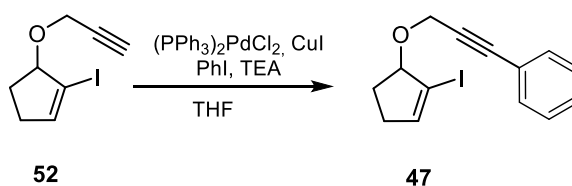
Z jodovaného alkoholu byla za stejných reakčních podmínek, jako v předchozí propargylaci, připravena výchozí látka **46** s trojnou vazbou substituovanou stéricky méně náročnou skupinou, methylem. Namísto propargylbromidu byl k alkylationi využit 1-brombut-2-yn a reakce probíhala s o něco málo nižším výtěžkem 69 % (Schéma 21).



**Schéma 21.** Alkylatione alkoholu **51** za vzniku výchozí látky **46**

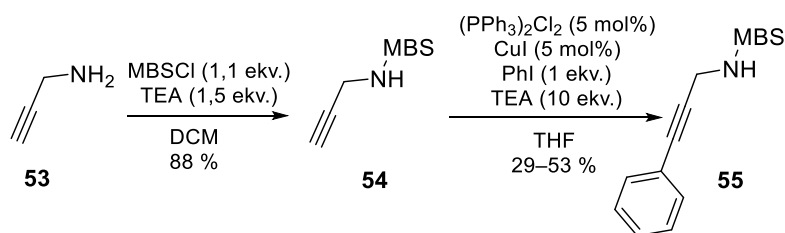
Kromě výchozí látky s methylovou a silylovou skupinou, jsem se pokusila připravit výchozí látku obsahující fenyl pomocí Sonogashirova couplingu. Použití klasických podmínek pro tuto reakci (reakce 1, Tabulka 1), vedlo i přes úplnou konverzi výchozí látky, k velmi nízkému výtěžku 7 %, proto jsem v další reakci použila podmínky Chowdhuryho a jeho skupiny<sup>35</sup> (reakce 2), ani tato reakce ovšem nevedla k uspokojivému výtěžku. Namísto požadovaného produktu vznikal dimer výchozí látky se směsí dalších sloučenin. Výchozí látku **47** se nepodařilo připravit s výtěžkem vyšším než 10 %, a proto připravená sloučenina **47** nebyla použita jako výchozí látka v tandemové reakci.

**Tabulka 1.** Sonogashirův coupling terminálního alkynu a jodbenzenu



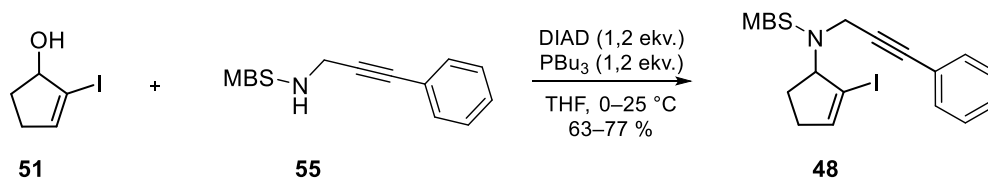
reakce	(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	CuI	PhI	TEA	rozpouštědlo	čas	výtěžek
1	5 mol%	5 mol%	1 ekv.	10 ekv.	THF	21 h	7 %
2	2 mol%	4 mol%	1,05 ekv.	2,5 ekv.	DMF	21 h	10 %

Po neúspěchu s přípravou výchozí látky **47** jsem se rozhodla připravit látku substituovanou fenylem odlišným přístupem, konkrétně Mitsunobovou reakcí. Jelikož alkoholy nejsou příliš dobrými nukleofily pro Mitsunobovu reakci, do reakce byl použit sulfonamid **55**, čímž byl obměněn heteroatom ve výchozí látce pro tandemové reakce. Propargylamin **53** byl nejdříve chráněn pomocí 4-methoxybenzonsulfonylchloridu a sloučenina **55** byla následně připravena Sonogashirovým couplingem (Schéma 22).



**Schéma 22.** Chránění aminu s následným couplingem, za vzniku sloučeniny **55**

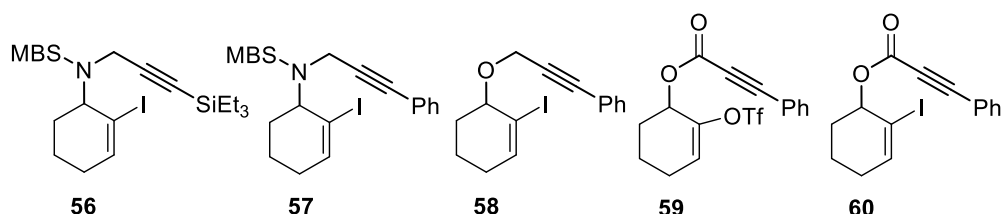
Samotná výchozí látka **48** byla připravena pomocí Mitsunobovy reakce sulfonamidu **55** a jodovaného alkoholu **51** (Schéma 23). Ve zmíněné reakci nastával problém s monitorováním pomocí TLC, jelikož v běžném systému hexan/EtOAc (7/3) měl produkt stejný  $R_f$  jako výchozí látka, v čistém dichlormethanu se ovšem jejich retenční faktor lišil.



**Schéma 23.** Mitsunobova reakce za vzniku výchozí látky **48**

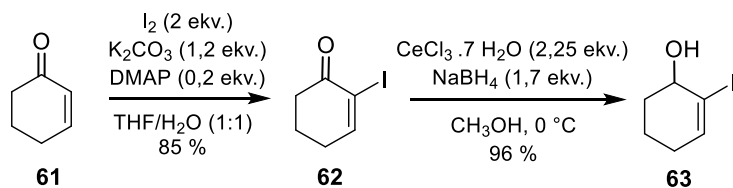
### 3.1.2. Výchozí látky s cyklohexenovým kruhem

Syntéza výchozích látek s šestičlenným cyklem vycházela z cyklohexenonu a byla analogická syntéze výchozích látek s cyklohexenovým kruhem. Obdobně pro výzkum rozsahu tandemové reakce bylo zapotřebí připravit výchozí látky s různými heteroatomy a odlišnou substitucí trojné vazby (Obrázek 8).



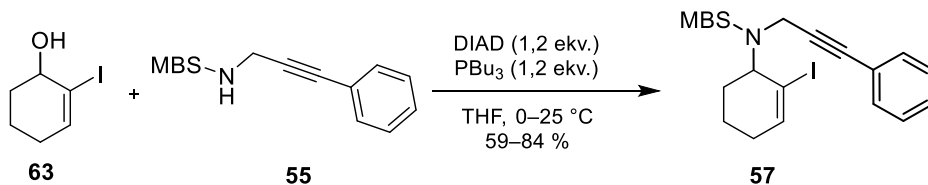
**Obrázek 8.** Výchozí látky pro tandemovou cyklizaci s šestičlenným cyklem

Za stejných podmínek jako u výchozích látek s pětičlenným cyklem, byl i cyklohex-2-en-1-on **61** dvěma kroky převeden na jodovaný alkohol **63**. Jodace šestičlenného cyklu<sup>33</sup> probíhala s vyšším výtěžkem, než tomu bylo v případě pětičlenného ketonu (Schéma 24).



**Schéma 24.** Jodace cyklohexenonu **61** a Lucheho redukce za vzniku alkoholu **63**

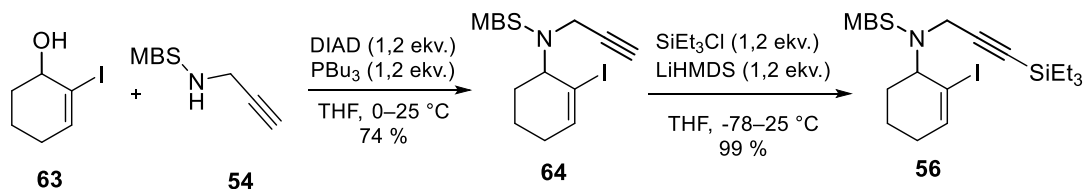
Výchozí látka s dusíkem a fenylovou skupinou na trojné vazbě **57**, byla připravena podobně jako sloučenina s pětičlenným cyklem **48**, pomocí Mitsunobovy reakce jodovaného alkoholu **63** a sulfonamidu **55** (Schéma 25). Se vzniklým produktem byla velmi špatná manipulace, jelikož během sušení na vakuu se lepivá hmota měnila v pěnu.



**Schéma 25.** Příprava dusíkaté výchozí látky **57**

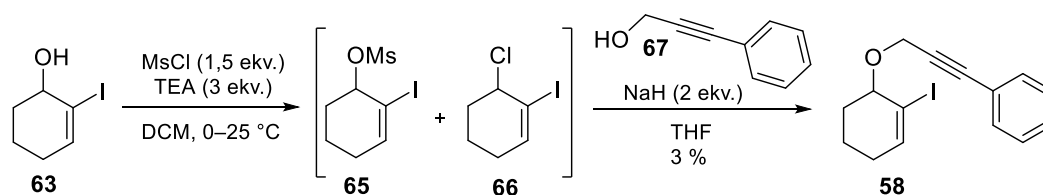
Výchozí látka se silylovou skupinou **56** byla připravena silylací terminárního alkynu **64**, vzniklého Mitsunobovou reakcí jodovaného alkoholu **63** s ochráněným sulfonamidem **54**

(Schéma 26). Výsledkem reakce byl terminální alkyň **64**, který byl následně silylován s téměř kvantitativním výtěžkem.



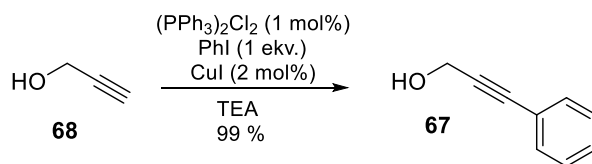
**Schéma 26.** Mitsunobova reakce následovaná sililací terminálního alkynu

Mým dalším záměrem bylo připravit výchozí látku s šestičlenným cyklem, obsahující kyslík a fenylem chráněnou trojnou vazbu **58**. V případě pětičlenné výchozí látky **47** Sonogashirův coupling selhal, a proto bylo k syntéze **58** navrženo hned několik cest. První možností byla substituční reakce, v níž bylo zapotřebí převést jodovaný alkohol **63** na derivát s lepší odstupující skupinou **65** (Schéma 27). Při mesylaci alkoholu **63** jsem se potýkala hned s několika problémy, prvním z nich byl stejný retenční faktor produktu a výchozí látky, bylo tedy obtížné monitorovat reakci pomocí TLC. Reakce proto byla na základě dřívějších zkušeností kolegů ukončena po 1,5 hodině. Během reakce docházelo k přeměně části mesylátu na chlorid **66** a tato směs musela být kvůli své velmi nízké stabilitě ihned bez čištění použita do následující substituční reakce za podmínek z literatury.<sup>36</sup> Substituce byla ukončena po 6 hodinách s neúplnou konverzí přidaného alkoholu **67**. Výchozí látka **58** byla izolována ve velmi nízkém výtěžku 3 %.



**Schéma 27.** Mesylace jodovaného alkoholu následovaná substituční reakcí

Alkohol použitý ve výše zmíněné substituční reakci byl připraven Sonogashirovým couplingem (Schéma 28) z komerčně dostupného prop-2-yn-1-olu **68** podle podmínek z literatury.<sup>37</sup>



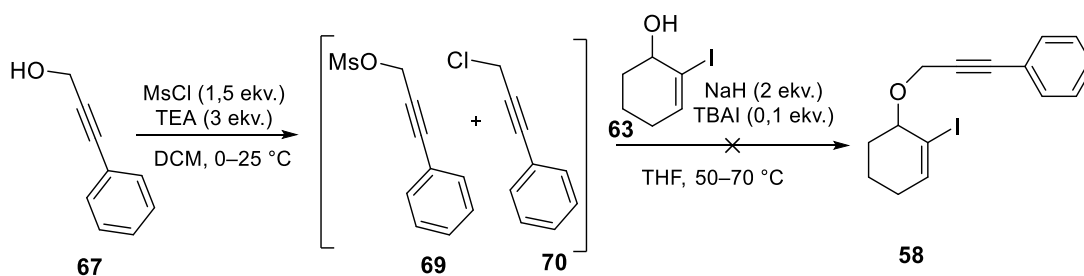
**Schéma 28.** Sonogashiruv coupling

Přestože tvorba etheru nevedla k uspokojivému výtěžku výchozí látky **58**, alkohol **67** byl připraven s velmi vysokým výtěžkem, proto jsem se pokusila připravit mesylát z alkoholu **67**.

Stejně jako v předešlé reakci (Schéma 27

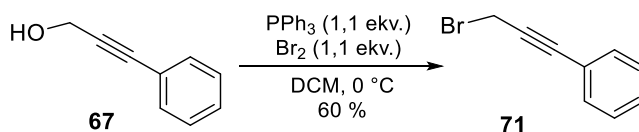
**Schéma 27.** Mesylace jodovaného alkoholu následovaná substituční reakcí

), i v tomto případě vznikal vedle požadovaného produktu **69** stabilnější chlorid **70**. Směs chloridu a mesylátu pak byla bez čištění a charakterizace použita do substituční reakce s alkoholem **63**. Bohužel ani tento přístup neposkytl kýženou látku **58** (Schéma 29). Při 50 °C v reakci nedocházelo k žádným změnám, proto byla teplota po 24 hodinách zvýšena na 70 °C, ale ani po 5 dnech při refluxu nebyl pozorován vznik produktu.



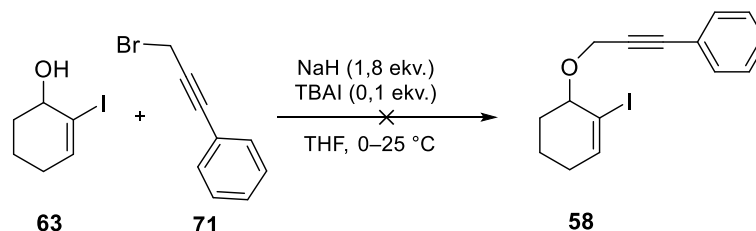
**Schéma 29.** Substituce jodovaného alkoholu **63** s mesylátem **69**

Jelikož žádná ze substitučních reakcí za využití mesylátu nevedla k uspokojivým výsledkům, zkusila jsem převést alkohol **67** na odpovídající bromid **71** (Schéma 30) za použití  $\text{PPh}_3$  a molekulárního bromu podle postupu z publikace.<sup>38</sup> Vzniklý produkt byl však během zakoncentrování se silikagelem na rotační odparce rozložen, proto bylo nezbytné surový, olejovitý produkt nanést přímo na chromatografickou kolonu. Bromid byl izolován s výtěžkem 60 %.



**Schéma 30.** Bromace alkoholu

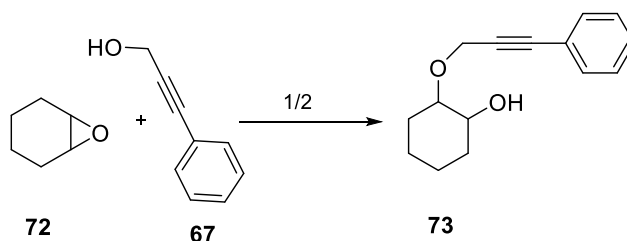
Připravený bromid **71** byl následně použit v substituční reakci s alkoholem **63** (Schéma 31). Bohužel ani tato reakce nebyla úspěšná, po 24 hodinách sice v reakci nebyla přítomna výchozí látka, nedocházelo však k tvorbě produktu a výchozí bromid byl rozložen.



**Schéma 31.** Substituční reakce bromidu s jodovaným alkoholem

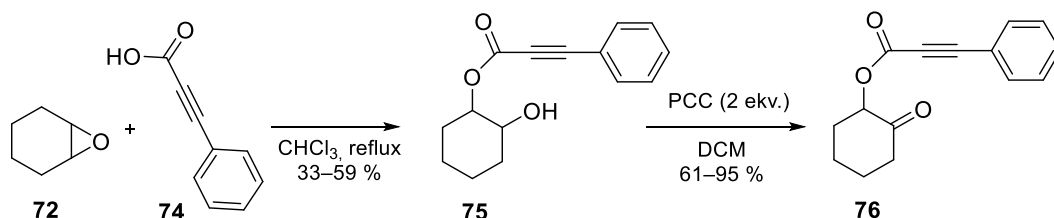
Po neúspěšných pokusech o přípravu výchozí látky substituční cestou, jsem obrátila svoji pozornost k otevírání epoxidu (Tabulka 2). Epoxycyklohexan **72** bez použití rozpouštědla reagoval s alkoholem **67** za katalýzy 10 mol% FeCl<sub>3</sub> (reakce 1), v reakci však nedocházelo k plné konverzi výchozí látky a následně nebylo snadné zbylou výchozí látku od produktu oddělit. O něco lepší výsledek přinesla katalýza 1 mol% Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (reakce 2),<sup>39</sup> ale ani v tomto případě nebyl výchozí epoxid plně zreagován. Podle TLC však byla koncentrace produktu vyšší a požadovaný produkt **73** se podařilo částečně odseparovat od výchozí látky a izolovat s nízkým výtěžkem 23 %.

**Tabulka 2.** Syntéza výchozí látky **99**



Reakce	Katalyzátor (mol%)	Rozpouštědlo	Produkt; výtěžek
1	FeCl <sub>3</sub> (10)	–	špatně dělitelná směs
2	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (1)	DCM	<b>73</b> ; 23 %

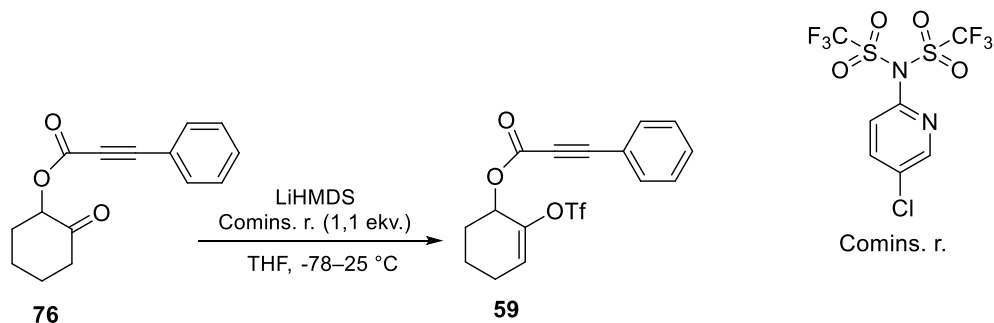
U principu otevírání epoxidu jsem zůstala i nadále a pokusila se ho využít pro přípravu výchozí látky s esterovou skupinou. Epoxycyklohexan **72** byl zahříván s 3-fenylpropionovou kyselinou **74** v bezvodém  $\text{CHCl}_3$  (Schéma 32).<sup>40</sup> Vzniklý alkohol **75** byl pak oxidován pomocí pyridinium chlorochromátu na odpovídající keton **76**.



**Schéma 32.** Kyselé otevírání epoxidu **72** a následná oxidace produktu

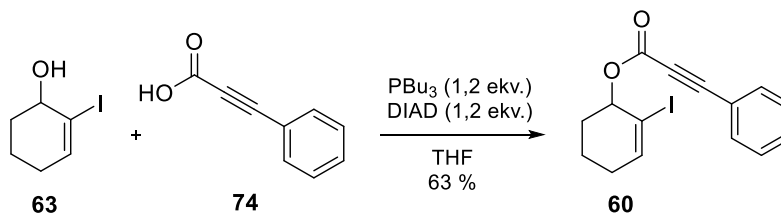
V plánu bylo převést získaný keton **76** na pseudohalogen **59**. Keton **76** byl deprotonován v  $\alpha$  poloze vůči karbonylu pomocí LiHMDS při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Následně došlo za pokojové teploty k navázání triflátové skupiny z Cominsova činidla za využití běžných podmínek pro tuto reakci.<sup>41</sup> V malém měřítku výchozí keton plně zreagoval a podařilo se mi připravit kýžený produkt **59** s nízkým výtěžkem 22 % (reakce 1, Tabulka 3). Ve větším měřítku ovšem nedocházelo k plné konverzi výchozího ketonu (reakce 2, Tabulka 3), proto bylo nutné tuto reakci blíže prozkoumat. V reakci 3 byla prodloužena doba sušení všech komponentů a Cominsův reagent byl přidán v roztoku se suchým THF, namísto přidání činidla v pevné fázi. Ani tato změna nevedla k lepším výsledkům, a proto jsem se zaměřila na deprotonaci výchozí látky. V reakci 4 byl prodloužen čas deprotonace z 0,5 hodiny na 1,5 hodiny a pro bližší porozumění problematické reakci byla do reakční směsi před ukončením přidána deuterovaná voda. Z  $^1\text{H}$  NMR bylo patrné, že problémem je nedokonalá deprotonace výchozí látky, v níž po separaci deuterium nebylo přítomno. Ani přidání dvojnásobného množství báze (reakce 5) nevedlo ke zvýšení výtěžku, a proto nemohla být látka **59** použita v tandemové reakci.

**Tabulka 3. Příprava triflátu 59**



Reakce č.	LiHMDS (ekv.)	Comins. r.	Doba deprotonace [h]	Produkt, výtěžek
1	1,1	pevný	0,5	<b>59</b> ; 22 %
2	1,1	pevný	0,5	výchozí látka
3	1,1	roztok v THF	0,5	výchozí látka
4	1,1	pevný	1,5	výchozí látka
5	2,2	pevný	0,5	výchozí látka

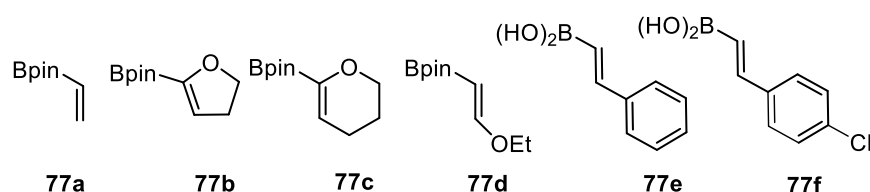
Jelikož otevírání epoxidu nevedlo k úspěšné přípravě výchozí látky obsahující esterovou skupinu, dalším navrženým přístupem k zisku této látky byla Mitsunobova reakce 3-fenylpropionové kyseliny **74** a jodovaného alkoholu **63** (Schéma 33). Tato reakce poskytla požadovaný ester s dobrým výtěžkem 63 %.



**Schéma 33.** Mitsunobova reakce 3-fenylpropionové kyseliny s alkoholem

## 3.2. Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling

S připravenými výchozími látkami byl studován rozsah tandemové reakce za použití alkenylboronových kyselin a esterů **77a–f** (Obrázek 9). V tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu byly využity dvoje reakční podmínky. Podmínky **A**: katalýza 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> s využitím 2 ekvivalentů báze Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v THF/H<sub>2</sub>O nebo toluen/H<sub>2</sub>O při 60 °C,<sup>23</sup> podmínky **B** byly použity v publikaci Andersona a kolektivu v tandemových reakcích se styrylovými boronovými kyselinami, tyto podmínky sestávaly z 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> s využitím 1,5 ekvivalentu Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v EtOH při 80 °C.<sup>27</sup> Výsledky jednotlivých tandemových reakcí jsou shrnuty v následující Tabulka 4 a Tabulka 5.



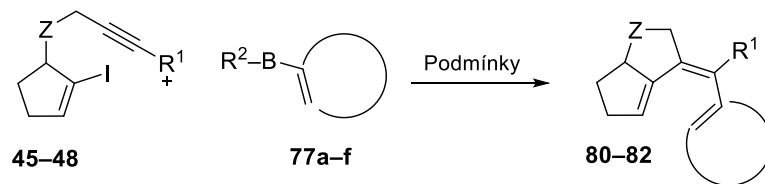
**Obrázek 9.** Boronové kyseliny a jejich estery použité v tandemových reakcích

Výchozí látka **46** v reakci s testovanými boronovými kyselinami **77a–c**, ani v jedné z provedených reakcí neposkytla kýžený produkt (Tabulka 4, reakce 1–3). Namísto požadovaného produktu byly v reakci detekovány fragmenty výchozí látky a boronové kyseliny.

Záměna methylu za sterickejší objemnější triethylsilyl ve výchozí látce **45** vedla k o něco pozitivnějším výsledkům, v reakci s pinakolesterem vinylboronové kyseliny **77a** (Tabulka 4, reakce 4) došlo k tandemové reakci, avšak namísto požadovaného produktu byla izolována sloučenina **78** obsahující furanové jádro. V <sup>1</sup>H NMR spektru byl namísto signálu diastereoizomerních vodíků –OCH<sub>2</sub> skupiny pozorován singlet, odpovídající aromatickému vodíku na furanu s posunem 7.06 ppm. Z naměřených NMR spekter se nám podařilo rozluštit pouze znázorněný fragment (Obrázek 10), ne kompletní strukturu izolované látky. V tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu s boronovou kyselinou **77b** (Tabulka 4, reakce 5) byl k našemu překvapení namísto produktu tandemové reakce, izolován produkt reaktivní Heckovy reakce **79** s výtěžkem 36 %. Se stejnou výchozí látkou **45** podstoupila tandemovou reakci také kyselina **77c** (reakce 6), zde byl poprvé izolován požadovaný produkt, za vzniku dvou izomerů **80** a **81** (Obrázek 10) s výtěžkem 18 % a 9 % (**80:81**).

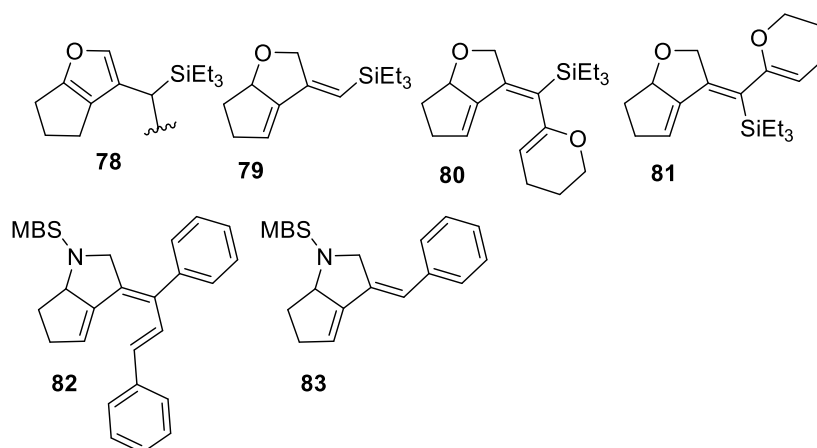
V reakci 8 (Tabulka 4) s výchozí látkou **48** a boronovou kyselinou **77e** byl znovu izolován požadovaný produkt **82**, avšak s nízkým výtěžkem 18 %. Se zmíněnými reagenty byly poprvé využity podmínky **B** (reakce 9, Tabulka 4) z publikace,<sup>27</sup> v níž kyseliny s aromatickým substituentem (**77e** a **77f**), poskytovaly vysoké výtěžky tandemových reakcí. Za použití podmínek **B** byl výtěžek reakce zvýšen z původních 18 % (reakce 8) na 44 % látky **82** (reakce 9). Podmínky **B** pak byly znovu aplikovány v reakci s boronovou kyselinou **77c** (reakce 7, Tabulka 4), zde byl však namísto požadovaného produktu izolován produkt redukční Heckovy reakce **83** s výtěžkem 51 %. V <sup>1</sup>H NMR spektru látky **83** nebyly přítomny očekávané signály alifatických vodíků dihydropyranového kruhu. Multiplet s posunem 6.69 – 6.65 ppm a kvartet na 5.93 ppm odpovídaly dvěma vodíkům na dvojných vazbách produktu redukční Heckovy reakce, struktura látky **83** byla následně potvrzena pomocí hmotnostní spektrometrie. Anderson a kolektiv ve zmíněné publikaci<sup>27</sup> vznik redukčního Heckova produktu odůvodňují použitým rozpouštědlem. Tvorbu tohoto dienu pozorovali ve velkém množství, v poměru 1:1,2 (tandemový produkt:produkt redukční Heckovy reakce) právě v protickém rozpouštědle (EtOH). Záměnou rozpouštědla za THF a použitím 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> byl poměr redukčního Heckova produktu snížen na 20:1. V dimethoxyethanu a při stejném množství katalyzátoru (5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) byl vznik nežádoucího dienu eliminován úplně.

**Tabulka 4.** Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling s pětičlennými výchozími látkami



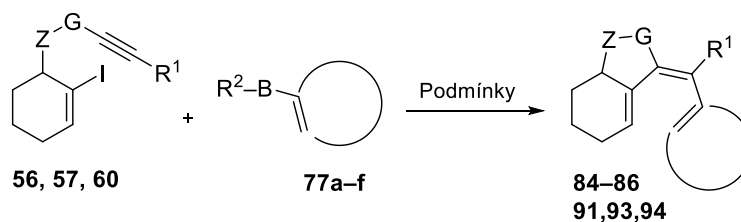
Výchozí látka	Reakce	Boronová kyselina	Podmínky <sup>a)</sup>	Produkt; výtěžek <sup>b)</sup>	Jiný výsledek; výtěžek <sup>b)</sup>
 46	1	<b>77a</b>	<b>A</b>	0 %	rozloženo
	2	<b>77b</b>	<b>A</b>	0 %	rozloženo
	3	<b>77c</b>	<b>A</b>	0 %	rozloženo
 45	4	<b>77a</b>	<b>A</b>	0 %	<b>78</b> ; (furan. produkt) <sup>c)</sup>
	5	<b>77b</b>	<b>A</b>	0 %	<b>79</b> ; 36 % (reduk. Heck) <sup>d)</sup>
	6	<b>77c</b>	<b>A</b>	<b>80</b> ; 18 % a <b>81</b> ; 9 %	–
 48	7	<b>77c</b>	<b>B</b>	0 %	<b>83</b> ; 51 % (reduk. Heck) <sup>d)</sup>
	8	<b>77e</b>	<b>A</b>	<b>82</b> ; 18 %	–
	9	<b>77e</b>	<b>B</b>	<b>82</b> ; 42 %	–

a) **A** = Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.) v THF/H<sub>2</sub>O (10:1), 60 °C; **B** = Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 ekv.) v EtOH, 80 °C; b) izolovaný výtěžek c) furan. produkt = produkt obsahující furanové jádro; d) reduk. Heck = produkt reduktivní Heckovy reakce



**Obrázek 10.** Produkty tandemových reakcí s pětičlennými výchozími látkami

**Tabulka 5.** Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling s šestičlennými výchozími látkami

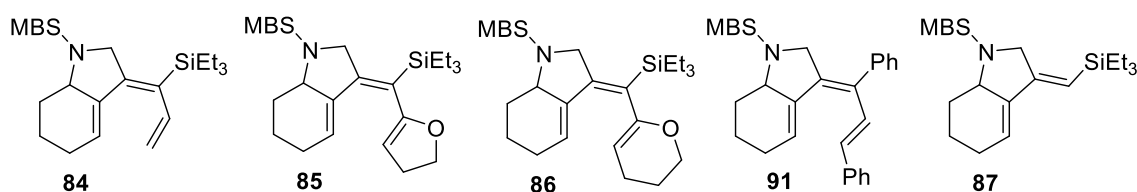


Výchozí látka	Reakce č.	Boronová kyselina	Podmínky <sup>a)</sup>	Produkt; výtěžek <sup>b)</sup>	Jiný výsledek; výtěžek <sup>b)</sup>	
	1	<b>77a</b>	<b>A</b>	<b>84</b> ; (30 %) <sup>e)</sup>	–	
	2	<b>77b</b>	<b>A</b>	<b>85</b> ; 16 %	–	
	3	<b>77c</b>	<b>A</b>	<b>86</b> ; 45 %	<b>87</b> ; 9 % (reduk. Heck) <sup>d)</sup>	
<p><b>56</b></p>	4	<b>77c</b>	<b>B</b>	0 %	<b>87</b> ; 88 % (reduk. Heck) <sup>d)</sup>	
	5	<b>77d</b>	<b>A</b>	0 %	rozloženo	
	6	<b>77e</b>	<b>A</b>	0 %	<b>88</b> ; 36 % (cycl. produkt) <sup>e)</sup>	
	7	<b>77e</b>	<b>B</b>	0 %	<b>88</b> ; 60 % (cycl. produkt) <sup>e)</sup>	
	8	<b>77f</b>	<b>A</b>	0 %	<b>89</b> ; 49 % (cycl. produkt) <sup>e)</sup>	
	9	<b>77f</b>	<b>B</b>	0 %	<b>90</b> ; 52 % (cycl. produkt) <sup>e)</sup> <b>87</b> ; 45 % (reduk. Heck) <sup>d)</sup>	
	<p><b>57</b></p>	10	<b>77e</b>	<b>B</b>	<b>91</b> ; 73 %	–
		11	<b>77c</b>	<b>A</b>	0 %	<b>92</b> ; 23 % (cycl. produkt) <sup>e)</sup>
	<p><b>60</b></p>	12	<b>77c</b>	<b>B</b>	směs	–
13		<b>77e</b>	<b>A</b>	<b>93</b> ; 33 %	–	
14		<b>77f</b>	<b>A</b>	<b>94</b> ; 60 %	–	
15		<b>77f</b>	<b>B</b>	0 %	<b>95</b> ; 42 % (hydrol. produkt) <sup>f)</sup>	

a) **A** = Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.) v THF/H<sub>2</sub>O (10:1), 60 °C; **B** = Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 ekv.) v EtOH, 80 °C; b) izolovaný výtěžek c) přibližný výtěžek d) reduk. Heck = produkt reaktivní Heckovy reakce; e) cykl. produkt = produkt spontánní elektrocyklizace; f) hydrol. produkt = produkt hydrolyzy výchozí látky a následného couplingu

Od výchozích látek s cyklopentenovým kruhem jsem se následně přesunula k tandemovým reakcím s šestičlennými výchozími látkami, jejichž výsledky jsou shrnuty v Tabulka 5. S šestičlennými výchozími látkami byl vedle požadovaného produktu tandemové reakce v některých případech detekován produkt reduktivní Heckovy reakce a neočekávaně také produkty spontánní cyklizace. Vznik reduktivního Heckova produktu ovšem nebyl pozorován v žádné reakci s výchozími látkami s fenylovým substituentem (**57** a **60**).

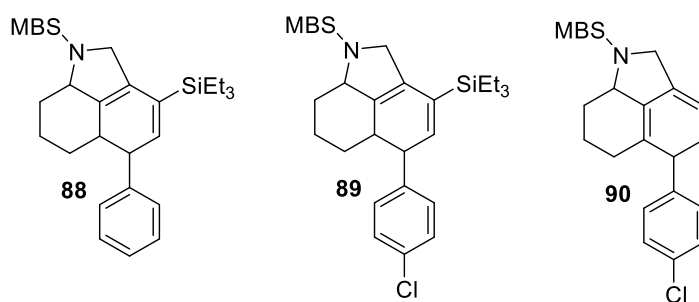
Reakce s využitím boronových kyselin **77a–d** (bez aromatického substituentu na dvojně vazbě) nevedly k vysokým výtěžkům požadovaného produktu. Za podmínek **A** byl do reakce 1 (Tabulka 5) s výchozí látkou **56** použit ester vinylboronové kyseliny **77a**. Produkt **84** (Obrázek 11) v reakci vznikal, ale bylo obtížné ho izolovat, a tudíž nebylo možné určit přesný výtěžek reakce, ten se pohyboval okolo 30 %. Produkt tandemové reakce **85** se podařilo připravit s boronovou kyselinou **77b** (reakce 2, Tabulka 5) za podmínek **A** s nízkým výtěžkem 16 %. Stejná výchozí látka pak v reakci 3 s boronovou kyselinou **77c** vedla k vyššímu výtěžku požadovanému produktu tandemové cyklizace **86**, produkt vznikal s výtěžkem 45 % (Obrázek 11). Vedle požadované látky v reakci 3 vznikal za podmínek **A** produkt reduktivní Heckovy reakce **87** s nízkým výtěžkem 9 %, následným použitím podmínek **B** (reakce 4) se výtěžek nežádoucího reduktivního produktu **87** zvýšil na 88 % a požadovaný produkt tandemové reakce v tomto případě vůbec nevznikal. V reakci 5 byla poprvé použita boronová kyselina **77d**, ta však byla za podmínek **A** rozložena a v reakční směsi byly detekovány pouze rozkladné fragmenty kyseliny s výchozí látkou.



**Obrázek 11.** Produkty tandemové reakce výchozí látky **56** s **77a–c** a **57** s **77e**, produkt reduktivní Heckovy reakce **87**

V tandemových reakcích výchozí látky **56** s boronovými kyselinami **77e–f** docházelo ke tvorbě produktů tandemové reakce, ty však k našemu překvapení podléhaly spontánní cyklizaci za vzniku **88–89** (Obrázek 12). V reakci 6 (Tabulka 5) výchozí látky **56** s **77e** byl z reakční směsi za podmínek **A** izolován namísto tandemového produktu, produkt elektrocyklizace **88** s výtěžkem 36 %. Pro srovnání byly v reakci 7 využity podmínky **B**,

výsledkem byl stejný produkt **88** s vyšším výtěžkem 60 % a výrazně kratším reakčním časem 1,75 hodin (za katalýzy **A** činil reakční čas 26 hodin). Reakce 8 pak stejně jako v předchozích případech poskytla za podmínek **A** s **77f** produkt spontánní elektrocyklizace **89** s výtěžkem 49 % (Obrázek 12). U látky **89** pravděpodobně docházelo k samovolné oxidaci vzdušným kyslíkem, jelikož hmota naměřená na MS po měsíci uchovávání v lednici odpovídala aromatickému produktu. Ihned po reakci měřená NMR spektra potvrdila nearomatizovaný produkt elektrocyklizace. V reakci 9 byl pozorován vznik cyklického produktu, ale pro tentokrát s ochráněnou triethylsilylovou skupinou **90** s obdobným výtěžkem 52 %, vedle cyklického produktu byl navíc v této reakci izolován produkt reaktivní Heckovy reakce **87** s výtěžkem 45 %.

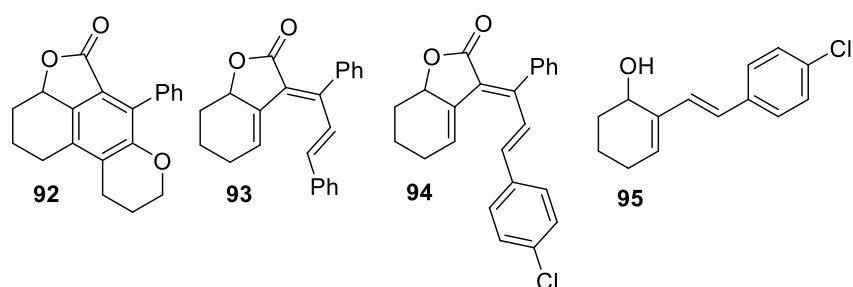


**Obrázek 12.** Produkty spontánní elektrocyklizace **88–90**

Jeden z nejlepších výsledků tandemové reakce poskytla výchozí látka **57** s trojnou vazbou chráněnou fenylovou skupinou s boronovou kyselinou **77e** (reakce 10, Tabulka 5). Za podmínek **B** byl izolován produkt **91** s výtěžkem 73 % (Obrázek 11).

Jelikož bylo v plánu vyzkoušet tandemovou reakci se substrátem s elektronově chudou trojnou vazbou, byla výchozí látka **60** použita do reakce s kyselinou **77c** za podmínek **A** i **B**. Podle podmínek **A** byla v reakci 11 (Tabulka 5) přítomna výchozí látka i po třech dnech a až po zvýšení reakční teploty na 70 °C byla za 24 hodin reakce ukončena a z reakční směsi byl izolován plně aromatizovaný produkt **92** (Obrázek 13), vzniklý elektrocyklizací tandemového produktu a následnou samovolnou oxidací, s výsledným výtěžkem 23 %. Podmínky **B** poskytly v reakci 12 (Tabulka 5) neidentifikovatelnou směs. V reakci 13 (Tabulka 5) stejné výchozí látky **60** s boronovou kyselinou **77e** za katalýzy **A** byl izolován požadovaný produkt tandemové reakce **93** s výtěžkem 33 %. Vyššího výtěžku bylo dosaženo v reakci 14 (Tabulka 5) s boronovou kyselinou **77f**, kdy výtěžek produktu **94** za podmínek **A** činil 60 %. Při použití podmínek **B** (reakce 15) v bezvodém EtOH však došlo nečekaně

k hydrolyze výchozí látky a následnému přímému couplingu s boronovou kyselinou **77f** za vzniku látky **95** s výtěžkem 42 % (Obrázek 13). Z  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spekter látky **95** bylo patrné, že podstatná část očekávané molekuly chybí. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru nebyl přítomný uhlík odpovídající karbonylové skupině, dále chyběl fenylový substituent výchozí látky **60**. V  $^1\text{H}$  NMR spektru namísto signálů odpovídajících 9 aromatickým vodíkům, byly přítomny pouze 2 signály, odpovídající para-disubstituovanému benzenu. Tři signály dvojných vazeb, navíc dvě z nich s interakční konstantou 16 Hz, napovídaly struktuře molekuly **95**, která byla dále potvrzena MS a IČ spektry.



**Obrázek 13.** Produkty tandemových reakcí **92–95**

### 3.3. Cyklizace

Získané produkty tandemových reakcí jsme měli v plánu dále využít pro přípravu polycyklických sloučenin, a to pomocí dvou navržených metod: elektrocyklizace nebo halocyklizace. Halocyklizační reakce byla testována na sloučenině **80** za použití 1,05 ekv. BDSB v MeCN, reakce však nebyla úspěšná a výchozí látka byla během reakce rozložena (Schéma 34).

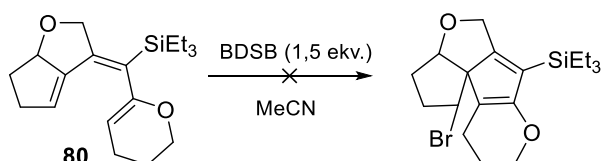


Schéma 34. Pokus o halocyklizaci látky **80**

Po neúspěšném pokusu o halocyklizaci jsem svou pozornost směřovala ke slibněji vyhlížející elektrocyklizaci, jelikož již v některých tandemových reakcích (reakce 6–9 a 11, Tabulka 5) byla pozorována spontánní elektrocyklizace za vzniku sloučenin **88–90**. Naneštěstí stejně jako v případě halocyklizace látky s pětičlenným cyklem, ani pokus o elektrocyklizaci izolovaných produktů tandemových reakcí **80** a **82** se neshledal s úspěchem, látky byly po zahřátí na vyšší teplotu rozloženy (Schéma 35 a Schéma 36). Proto jsem od cyklizace látek s pětičlenným cyklem postoupila k cyklizaci látek obsahující šestičlenný cyklus.

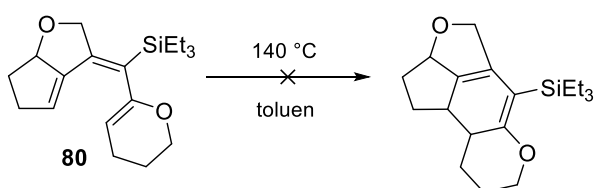


Schéma 35. Pokus o elektrocyklizaci látky **80**

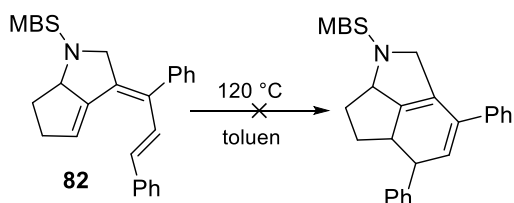
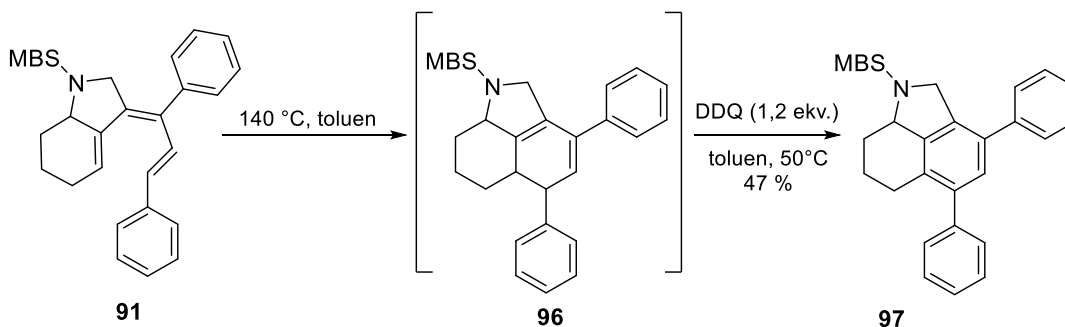


Schéma 36. Pokus o elektrocyklizaci látky **82**

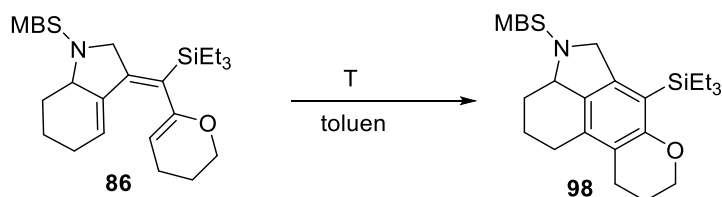
Na základě předchozích zkušeností se stabilitou látky, jsem se o cyklizaci sloučeniny **91** pokoušela nejprve za nižší teploty 90 °C (reakce 1, Tabulka 6), při této teplotě reakce ale vůbec neproběhla. Až při zahřátí na 140 °C byla v reakci 2 detekována směs produktu elektrocyklizace **96** spolu s plně aromatizovaným tricyklickým produktem **97**. Směs dienu a oxidovaného produktu nebylo snadné oddělit sloupcovou chromatografií. Proto bylo nutné produkt elektrocyklizace **96** oxidovat. Na základě publikace Funka<sup>42</sup> jsem se rozhodla do příští reakce přidat 1,2 ekv. DDQ a převést tak vznikající produkt elektrocyklizace na plně aromatizovanou sloučeninu **97** (reakce 3). Po přidání oxidantu byla sloučenina **97** izolována s výtěžkem 47 %.

**Tabulka 6.** Výsledky elektrocyklizace za vzniku **97**



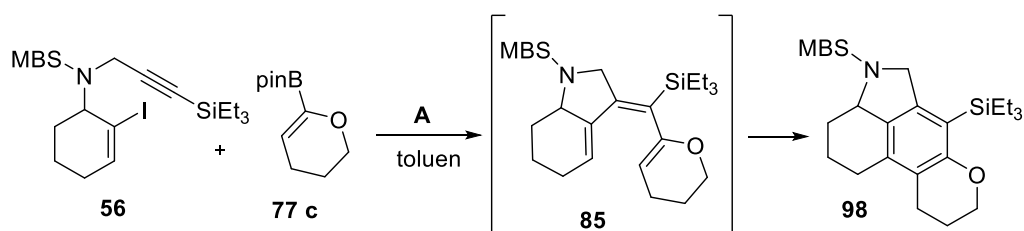
Reakce č.	Teplota	Produkt, výtěžek
1	90 °C	výchozí látka
2	140 °C	směs <b>96</b> a <b>97</b>
3	140 °C, DDQ	<b>97</b> ; 47 %

Reakční podmínky vedoucí k cyklickému aromatizovanému produktu (reakce 3, Tabulka 6) pak byly aplikovány na izolovaný produkt tandemové reakce **86**. Při 140 °C se však látka **86** rozložila (reakce 1, Tabulka 7). Proto byly v reakci 2 použity mírnější podmínky, za kterých byla tetracyklická sloučenina **98** úspěšně izolována s prozatím nejvyšším výtěžkem 69 %, a to i bez přidání oxidačního činidla.

**Tabulka 7.** Výsledky elektrocyklizace

Reakce č.	T	Produkt, výtěžek
1	140 °C	rozloženo
2	100 °C	<b>98</b> ; 69 %

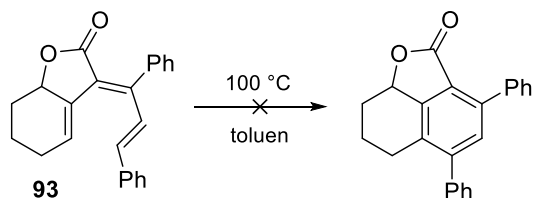
Jak již bylo zmíněno, produkt elektrocyklizace v jednom kroku s tandemovou reakcí byl nečekaně detekován v reakcích 6–9 a 11 (Tabulka 5). Pokusila jsem se tedy zvýšením reakční teploty dosáhnout cyklizace látky **85**. Toto mírné zvýšení teploty (z původních 60 °C na 70 °C) zapříčinilo elektrocyklizaci formujícího se produktu **85** za vzniku tetracyklické sloučeniny **98** s výtěžkem 6 %. Zbylý produkt tandemové reakce **85** byl izolován s výtěžkem 12 % (reakce 1, Tabulka 8). Další zvýšení reakční teploty na 90 °C však mělo za následek vznik reduktivního Heckova produktu **87** s výtěžkem 57 % (reakce 2, Tabulka 8). Cyklizovaná, aromatická sloučenina **98** byla vedle reduktivního produktu izolována s nízkým výtěžkem 10 %.

**Tabulka 8.** Výsledky elektrocyklizace za vzniku **86**

Reakce č.	Podmínky <sup>a)</sup>	Teplota	Produkt, výtěžek
1	<b>A</b>	70 °C	<b>98</b> ; 6 %; <b>85</b> ; 12 %
2	<b>A</b>	90 °C	<b>98</b> ; 10 %; <b>87</b> ; 57 %

a) **A** = Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.) v THF/H<sub>2</sub>O (10:1), 60 °C

Na základě zkušeností s rozkladem některých substrátů při teplotě nad 120 °C, byly pro cyklizaci látky s laktonovým kruhem **93** zvoleny mírnější podmínky, výsledkem reakce však byla pouze neidentifikovatelná směs (Schéma 37). Jediná zdařilá elektrocyklizace látky s laktonovým kruhem byla s výchozí látkou **60** za vzniku produktu **92**.



**Schéma 37.** Pokus o elektrocyklizaci látky **93**

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné postupy a chemikálie

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny a použity bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla čištěna a sušena destilací následujícím způsobem: suchý tetrahydrofuran (THF) byl destilován z benzofenonu a sodíku.

Jednotlivé reakce a čistota produktů byla monitorována pomocí TLC destiček (Merck Silica gel 60-F<sub>254</sub>). TLC destičky byly detekovány pod UV lampou (254 nm) a následně barveny ponořením do detekčního činidla, anisaldehydu nebo roztoku fosfomolybdenanu ceričitého, a vypálením horkovzdušnou pistolí. Anisaldehyd byl připraven následovně: CH<sub>3</sub>COOH (99%, 6ml), anisaldehyd (8ml), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (400ml) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20ml). Roztok fosfomolybdenanu ceričitého byl připraven: Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O (2 g), H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (4 g), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) a H<sub>2</sub>O (200 ml).

Reakční směs byla čištěna kolonovou chromatografií na silikagelu Acros 60 Å (40–63 μm). Rozpouštědla použitá k chromatografickým separacím (hexan, ethyl-acetát) byla před použitím čištěna destilací.

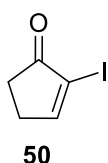
Spektra infračervené spektroskopie byla měřena metodou difuzní reflektance (DRIFT) v KBr, na spektrometru Nicolet Avatar 370 FT-IR. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v cm<sup>-1</sup>.

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 při 298 K. Všechny připravené látky byly pro analýzu NMR rozpuštěny v chloroformu-d (CDCl<sub>3</sub>) a výsledná spektra byla vždy referencována vůči zbytkovému signálu tohoto rozpouštědla, jehož chemický posun je pro <sup>1</sup>H, δ = 7,26 ppm a <sup>13</sup>C, δ = 77,16 ppm. Následně byly určeny chemické posuny δ v ppm a interakční konstanty *J* v Hz. Multiplicita signálu je definována jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet. Pro přehlednost je ve výpisech NMR namísto čárky použita desetinná tečka.

Hmotnostní spektra elektrosprejové ionizace s nízkým rozlišením byla měřena pomocí přístroje Q-ToF micro mass spektrometru (ESI) a GCT Premier (CI a EI). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (ESI a ACPCI) byla naměřena na přístroji LTQ Orbitrap XL hybrid mass spektrometru.

## 4.2. Syntéza výchozích látek

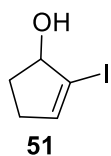
### 2-Jodcyklopent-2-en-1-on (**50**)



Látka **50** byla připravena podle publikovaného postupu.<sup>33</sup> Výchozí cyklopent-2-en-1-on **49** (2,053 g; 24,36 mmol) byl rozpuštěn v THF (60 ml) a H<sub>2</sub>O (60 ml). Následně byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,146 g; 30 mmol) a postupně během 2 minut byl přidán jod (12,691 g; 50 mmol) a DMAP (611 mg, 5 mmol). Reakční směs byla při pokojové teplotě míchána po dobu 3 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena na rotační odparce. Získaná fialová kapalina byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem je bílá krystalická látka **50** (3,710 g; 71 %). Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>43</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 2H).

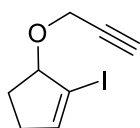
### 2-Jodcyklopent-2-en-1-ol (**51**)



Látka **51** byla připravena podle publikovaného postupu.<sup>34</sup> 2-Jodcyklopent-2-en-1-on **50** (3,710 g; 17,84 mmol) a CeCl<sub>3</sub>·7 H<sub>2</sub>O (14,900 g; 39,99 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (180 ml) a reakční směs byla ochlazená na 0 °C. Po malých dávkách byl do reakční směsi přisypán NaBH<sub>4</sub> (1,170 g; 30,93 mmol) a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním H<sub>2</sub>O (50 ml) a byla míchána ještě 15 minut za laboratorní teploty. MeOH byl odpařen a suspenze byla extrahována mezi H<sub>2</sub>O (40 ml) a EtOAc (3 × 50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována, odpařena na rotační odparce a dosušena na vakuum. Vzniklá světle žlutá krystalická látka **51** (3,411 g; 92 %) byla použita do dalšího kroku syntézy bez čištění. Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>44</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (td, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H).

### 1-Jod-5-(prop-2-yn-1-yloxy)cyklopent-1-en (52)

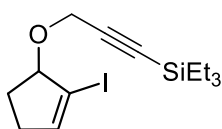


52

Látka **52** byla připravena podle publikovaného postupu.<sup>23</sup> Alkohol **51** byl rozpuštěn pod argonovou atmosférou v suchém THF (20 ml). Byl přidán propargylbromid (1,3 ml; 11,88 mmol) a TBAI (244 mg; 0,66 mmol). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a po ochlazení byl postupně přidán NaH (475 mg 60% roztoku v minerálním oleji; 11,88 mmol). Po přidání NaH byla reakční směs ještě 10 minut míchána při 0 °C, poté ohřata na pokojovou teplotu a míchána 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl do vyčření směsi a extrahována do EtOAc (3 × 50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována, odpařena na rotační odparce. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produkt **52** je žlutohnědý olej (1,551 g; 84 %). Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>23</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (td, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 1H).

### 1-Jod-5-[3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yloxy]cyklopent-1-en (45)

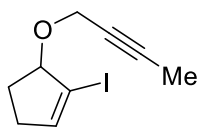


45

Látka **45** byla připravena podle publikovaného postupu.<sup>23</sup> Terminální alkyn **52** (993 mg; 4,00 mmol) byl rozpuštěn pod argonovou atmosférou v suchém THF (4,8 ml) a ochlazen na -78 °C (lázeň aceton a suchý led). Po ochlazení bylo přidáno LiHMDS (5,8 ml 1M roztoku v THF; 4,80 mmol). Reakční směs byla míchána při -78 °C po dobu 1 hodiny. Následně byl za stálého chlazení přidán SiEt<sub>3</sub>Cl (0,8 ml; 4,80 mmol). Reakční směs byla ohřata na pokojovou teplotu a míchána 1 hodinu. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (95/5; hexan/EtOAc). Produkt **45** je nahnědlý olej (1,164 g; 80 %). Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>23</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.35 (td, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.67–4.61 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H).

### 5-(But-2-yn-1-yloxy)-1-jodcyclopent-1-en (46)



46

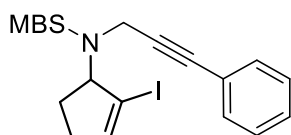
Jodovaný alkohol **51** (1 g; 4,76 mmol) byl rozpuštěn pod argonovou atmosférou v suchém THF (15 ml), dále byl přidán 1-bromobut-2-yn (0,75 ml; 8,57 mmol) a TBAI (0,176 g; 8,57 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C. Po ochlazení bylo přidáno NaH (342 mg 60% roztoku v minerálním oleji; 8,57 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C ještě dalších 10 minut. Následně byla reakce ohřáta na pokojovou teplotu a pod argonovou atmosférou reagovala 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc), nejprve však byla kolona promyta 100 ml hexanu (odstranění minerálního oleje). Produktem je nažloutlá amorfnní látka **46** (0,864 g; 69 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.35 (td, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.21 (dq, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.87 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.2, 95.85, 88.2, 82.5, 75.5, 57.2, 33.1, 29.3, 3.8.

### *N*-(2-Jodcyclopent-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid

(48)



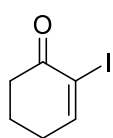
48

Alkohol **51** (90 mg; 0,43 mmol) byl rozpuštěn pod argonovou atmosférou v suchém THF (3 ml), dále bylo přidáno PBu<sub>3</sub> (0,13 ml; 0,51 mmol), sulfonamid (155 mg; 0,51 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a následně byl přidán DIAD (0,1 ml; 0,51 mmol). Reakční směs byla po 5 minutách zahřáta na pokojovou teplotu a míchána po dobu 4 hodin. Do reakce bylo přidán silikagel a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (92/8; hexan/EtOAc). Produktem je žlutá amorfnní látka **48** (163 mg; 77 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.45 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.03 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 146.1, 132.6, 131.6, 130.1, 128.5, 128.4, 122.7, 114.0, 94.9, 85.3, 84.0, 70.4, 55.6, 33.7, 33.2, 26.5. IČ (KBr) ν 2983, 2941, 2836, 1727, 1598, 1332, 1266,

1153, 1096, 1027, 881  $\text{cm}^{-1}$  **MS** (EI)  $m/z$  (%) 494,0 (23); 493,0 (100,  $\text{M}^{++}$ ); 366,1 (18); 322,0 (97); 194,1 (52); 167,1 (16). **HRMS** (EI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SI}$  [ $\text{M}^{++}$ ] vypočteno 493,0209; nalezeno 493,0211.

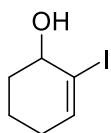
### 2-Jodcyklohex-2-en-1-on (**62**)



**62**

Výchozí látka cyklohex-2-en-1-on **61** (2,4 ml; 25,00 mmol) byla rozpuštěna v 120 ml THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1). Následně byla přidána báze  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,146 g; 30,00 mmol) a postupně během 2 minut byl přidán jod (12,691 g; 50,00 mmol) a DMAP (6,110 g, 5,00 mmol). Reakční směs při pokojové teplotě reagovala 3 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 ml) a směs byla extrahována do EtOAc ( $3 \times 50$  ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a odpařena na rotační odparce. Získaný produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (8/2; hexan/EtOAc). Produktem **62** je žlutohnědá krystalická látka (4,690 g; 85 %). Naměřená spektrální data se shodovala s dříve publikovanými hodnotami.<sup>46</sup>  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.44 (td,  $J = 6.0, 4.4$  Hz, 2H), 2.09 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H).

### 2-Jodcyklohex-2-en-1-ol (**63**)

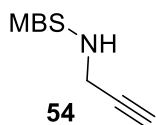


**63**

Jodovaný keton **62** (4,690 g; 21,12 mmol) byl spolu s  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (17,705 g; 47,52 mmol) rozpuštěn v MeOH (211 ml) a reakční směs byla ochlazena na 0 °C. Po malých dávkách byl do reakční směsi přidán  $\text{NaBH}_4$  (1,390 g; 36,75 mmol) a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) a byla míchána ještě 15 min. MeOH byl odpařen a suspenze byla extrahována mezi  $\text{H}_2\text{O}$  a EtOAc ( $3 \times 50$  ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a odpařena na rotační odparce. Vzniklý alkohol **63** je žlutý olej (4,527 g; 96 %). Produkt byl použit do dalšího kroku syntézy bez čištění. Naměřená spektrální data se shodovala s dříve publikovanými hodnotami.<sup>47</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.49 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.15 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H)

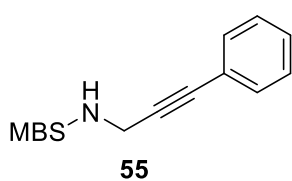
#### 4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (**54**)



Látka byla připravena podle publikovaného postupu.<sup>45</sup> Prop-2-yn-1-amine **53** (2,580 g; 46,84 mmol) a 4-methoxybenzensulfonylchlorid (10,650 g; 51,54 mmol) byl rozpuštěn v DCM (18 ml). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a následně byl přidán TEA (7,111 g; 70,26 mmol). Reakční směs byla ohřáta na pokojovou teplotu a míchána 24 hodin a byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) a extrahována do DCM (3 × 100 ml). Následně byla organická fáze vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Surový produkt byl rozpuštěn v DCM a následně byl přidán hexan, ve kterém produkt částečně zkrystalizoval. Krystaly byly zfiltrovány na fritě a zbytek produktu byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (7/3; hexan/EtOAc). Produktem je bílá krystalická látka **54** (4,25 g; 88 %). Naměřená spektrální data se shodovala s dříve publikovanými hodnotami.<sup>45</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

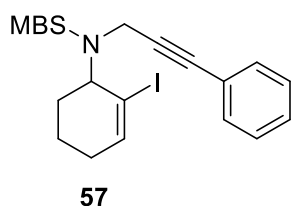
#### 4-Methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamid (**55**)



Jodbenzen (204 mg; 1,00 mmol) byl pod argonovou atmosférou rozpuštěn v suchém THF (10 ml). Následně bylo přidáno CuI (10 mg; 0,05 mmol), TEA (1,4 ml; 10,00 mmol) a výchozí látka **54** (225 mg; 1,00 mmol). Do reakční směsi bylo přidáno (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (35 mg; 0,05 mmol) a reakce byla míchána po dobu 2 hodin a ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (30 ml). Následně byla reakce extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (85/15; hexan/EtOAc). Produktem je bílá krystalická látka **55** (160 mg; 29–53 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 131.7, 131.5, 129.8, 128.7, 128.3, 122.2, 114.4, 84.9, 83.5, 55.7, 33.9. IČ (KBr) ν 3273, 1598, 1497, 1425, 1329, 1263, 1159, 1027, 836, 755, 692 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* (%) 302,1 (12); 301,1 (58, M<sup>+</sup>); 238,1 (82); 236,1 (80); 208,1 (60); 155,0 (80); 130,1 (100). HRMS (EI) *m/z* pro C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>] vypočteno 301,0773; nalezeno 301,0775.

***N*-(2-Jodcyklohex-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (**57**)**

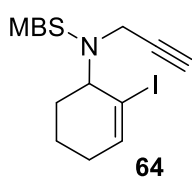


Alkohol **63** (19 mg; 0,08 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (0,6 ml). Následně byl přidán  $\text{PBU}_3$  (0,03 ml; 0,10 mmol) a sulfonamid **55** (30 mg; 0,10 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a byl přidán DIAD (20 mg; 0,10 mmol). Po 5 minutách byla směs ohřata na pokojovou teplotu a míchána 4 hodiny.

Do reakční směsi byl přidán silikagel, rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce a produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (85/15; hexan/EtOAc). Produkt **57** je průhledný olej (40 mg, 84 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 6.78 (ddd,  $J = 5.2, 3.3, 2.0$  Hz, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.55 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.87, 145.60, 133.05, 131.60, 130.09, 128.44, 128.32, 122.84, 113.94, 100.04, 85.70, 84.59, 61.58, 55.61, 34.27, 29.56, 29.04, 20.54.  $\text{I}^{\check{c}}$  (KBr)  $\nu$  2947, 2917, 2869, 2851, 1736, 1595, 1503, 1341, 1302, 1263, 1153, 1099, 1027, 833, 761, 665, 588  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 1037,1 (50,  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 531,0 (26); 530,0 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 448,3 (6); 447,3 (22); 433,1 (10); 365,1 (10). **HRMS** (ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NINaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno 530,0257; nalezeno 530,0256.

***N*-(2-Jodcyklohex-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (**64**)**



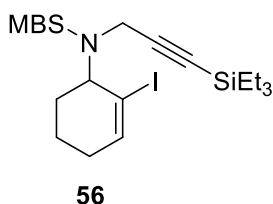
Alkohol **63** (0,600 g; 2,68 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (19 ml). Následně byl přidán  $\text{PBU}_3$  (0,8 ml; 3,22 mmol) a sulfonamid **54** (0,724 g; 3,22 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a byl přidán DIAD (0,650 g; 3,22 mmol). Po 5 minutách byla směs ohřata na pokojovou

teplotu a míchána 4 hodiny. Silikagel byl přidán rovnou do reakční směsi a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce, následně byl produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9:1  $\rightarrow$  8:2; hexan/EtOAc). Produkt **64** je bílá amorfnní látka (860 mg, 74 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 – 7.86 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.75 (ddd,  $J = 5.2, 3.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.31 (dd,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.17 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.79 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 145.9, 132.6, 130.1, 113.9, 99.3, 80.5, 72.7, 61.6, 55.7, 33.4, 29.8, 29.0, 20.5  $\text{I}^{\check{c}}$  (KBr)  $\nu$  3288, 2941, 2836, 1751, 1715, 1595, 1503,

1335, 1302, 1257, 1153, 1099, 1030, 836, 674, 588  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** (APCI)  $m/z$  (%) 432,0 (100  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 433,0 (18); 305,1 (17); 304,1 (65); 260,0 (19); 226,1 (50); 171,0 (19). **HRMS** (APCI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SI}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 432,0130; nalezeno 432,0136.

### ***N*-(2-Jodcyklohex-2-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (56)**

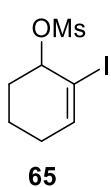


Terminální alkyne **64** (0,851 g; 1,97 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (2,4 ml). Reakční směs byla ochlazena na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (lázeň z acetonu a suchého ledu) a reagovala 1 hodinu. Za stálého chlazení bylo přidáno  $\text{Et}_3\text{SiCl}$  (0,4 ml; 2,36 mmol). Následně byla reakční směs zahřata na pokojovou teplotu, při které 1 hodinu reagovala.

Reakce byl ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a extrahována do EtOAc ( $3 \times 50$  ml). Organická fáze byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a odpařena na rotační odparce. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (85/15; hex/EtOAc). Produktem **43** je nažloutlá krystalická látka (1,042 g, 97 %), t.t. =  $63,5\text{ }^\circ\text{C}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 – 7.85 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.75 (ddd,  $J = 5.3, 3.5, 1.9$  Hz, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.50 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.86, 145.67, 133.15, 129.95, 113.94, 103.20, 99.86, 86.87, 61.38, 55.63, 34.32, 29.50, 29.01, 20.52, 7.46, 4.28. **IČ** (KBr)  $\nu$  2953, 2875, 2173, 1595, 1413, 1335, 1305, 1263, 1159, 1093, 1033, 1003, 902, 875, 833, 731  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 1113,2 (20,  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ); 569,1 (18); 568,1 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 546,1 (3,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 340,1 (6). **HRMS** (ESI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{NISSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 546,0990; nalezeno 546,0992.

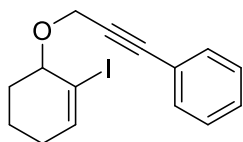
### **2-Jodcyklohex-2-en-1-yl methansulfonát (65)**



Jodovaný alkohol **63** (112 mg; 0,50 mmol) byl rozpuštěn v DCM (1,8 ml), byl přidán TEA (151 mg; 1,50 mmol) a reakční směs byla ochlazena na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Do reakční směsi byl opatrně přikapán  $\text{MsCl}$  (136 mg; 0,75 mmol) a reakce byla míchána při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 10 minut. Následně byla reakční směs ohřata na pokojovou teplotu a míchána 2 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml). Směs byla extrahována mezi nasycený vodný roztok  $\text{NaHCO}_3$  a DCM ( $3 \times 50$  ml). Organická fáze

byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena na rotační odparce, dosušena na vakuu. Vzniklý mesylát **65** byl pro jeho nízkou stabilitu, bez vážení a charakterizace, ihned použit do další reakce.

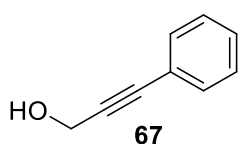
### (3-((2-Jodcyklohex-2-en-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzen (**58**)



**58**

Výchozí látka **65** (151 mg; 0,50 mmol) byla rozpuštěna společně s alkoholem **67** (26 mg; 0,20 mmol) pod argonovou atmosférou v suchém THF (1,5 ml). Následně byl do reakční směsi přidán NaH (16 mg 60% disperze v minerálním oleji; 0,40 mmol). Reakční směs byla za pokojové teploty míchána po dobu 5 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) a extrahována do etheru (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (95/5; hexan/EtOAc). Produktem **58** je bezbarvý olej (2 mg; 3 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 6.59 – 6.55 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 2.20 – 2.00 (m, 3H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H). Z důvodu malého výtěžku se nepodařilo naměřit další spektra.

### 3-Fenylprop-2-yn-1-ol (**67**)

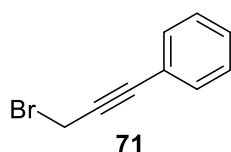


**67**

Pod argonovou atmosférou bylo rozpuštěno Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg; 0,02 mmol) a CuI (6 mg; 0,03 mmol) v Et<sub>3</sub>N (6,5 ml). Následně byl do reakční směsi přidán jod benzen (331 mg; 1,62 mmol) a propargylalkohol (100 mg; 1,78 mmol). Reakce byla po 5 hodinách ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 20 ml). Produkt **67** byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (7/3; hexan/EtOAc). Produktem je hnědá olejovitá kapalina (212 mg; 99 %). Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>37</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 4.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H).

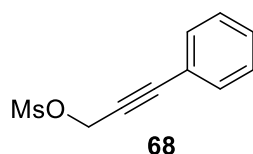
### (3-Bromoprop-1-yn-1-yl)benzen (71)



V DCM (3 ml) byl rozpuštěn PPh<sub>3</sub> (109 mg; 0,416 mmol) a reakční směs byla ochlazena na 0 °C, za této teploty bylo přikapáno Br<sub>2</sub> (66,5 mg; 0,416 mmol). Směs se míchala 30 min., následně byl přikapán alkohol **67** (50 mg; 0,38 mmol) a směs stále při 0 °C reagovala další hodinu. Reakce byla ukončena přidáním hexanu (6 ml) a míchána ještě hodinu. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát koncentrován na odparce. Vzniklý olej byl nanesen bez silikagelu na kolonu (95:5; hexan/EtOAc). Produktem **71** je hnědý olej **71** (44 mg; 60 %). Naměřená spektrální data se neshodují s dříve publikovanými hodnotami<sup>48</sup>, produkt obsahoval nečistotu v podobě singletu odpovídajícímu 1H.

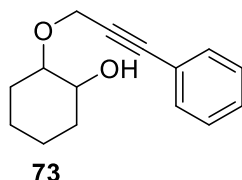
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.34 (m, 5H), 4.63 (s, 1H), 4.20 (s, 1H).

### 3-Fenylprop-2-yn-1-yl methansulfonát (68)



Alkohol **68** (50 mg; 0,38 mmol) byl rozpuštěn v DCM (1,3 ml) pod argonovou atmosférou. Dále byl přidán TEA (115 mg; 1,13 mmol) a reakční směs byla ochlazena na 0 °C. Do reakční směsi byl opatrně přikapán MsCl (0,04 ml; 0,57 mmol) a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 10 minut. Následně byla reakční směs ohřáta na pokojovou teplotu a míchána ještě 2 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním H<sub>2</sub>O (5 ml). Směs byla extrahována mezi nasycený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a DCM (3 × 50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována, odpařena na rotační odparce a dosušena na vakuu. Vzniklý produkt **68** je hnědá kapalina, která byla kvůli nestabilitě bez vážení a charakterizace použita do další reakce.

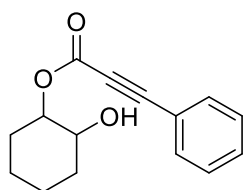
### 6-((3-Fenylprop-2-yn-1-yl)oxy)cyklohexan-1-ol (73)



Katalyzátor Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (224 mg; 0,001 mmol) byl rozpuštěn v DCM (2 ml). Do reakční směsi byl přidán alkohol **67** (50 mg; 0,40 mmol) a epoxycyklohexan (9 mg; 0,10 mmol). Reakční směs byla za pokojové teploty míchána 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaCl (15 ml) a extrahována do DCM (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem je bezbarvá kapalina **73** (5 mg; 23 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 4.50 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.70 – 3.30 (m, 2H), 2.19 – 1.78 (m, 3H), 1.73 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 3H), 1.45 – 1.07 (m, 3H). Z důvodu nízkého výtěžku se nepodařilo naměřit uspokojivé  $^{13}\text{C NMR}$  spektrum.

### 2-Hydroxycyklohex-1-yl 3-fenylpropiolát (76)

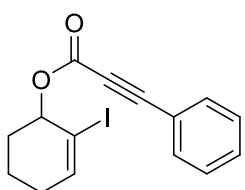


76

Epoxyklohexan (20 mg; 0,2 mmol) byl společně s 3-fenylpropionovou kyselinou (34 mg; 1,16 mmol) rozpuštěn v  $\text{CHCl}_3$  (0,8 ml). Reakce byla zahřáta k refluxu ( $65\text{ }^\circ\text{C}$ ) a po 5,5 hodinách ochlazená na pokojovou teplotu. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml) a extrahována do DCM ( $3 \times 30$  ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem je bezbarvá kapalina **76** (16,5 mg; 33 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 3H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.45 – 1.28 (m, 4H). **IC** (KBr)  $\nu$  3392, 2939, 2864, 2214, 1705, 1491, 1444, 1283, 1192, 1174, 1122, 1007, 758, 688, 606, 534. **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 511,2 (12,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 283,1 (10); 268,1 (18,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 267,1 (100); 147,0 (5). **HRMS** (APCI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 245,1172; nalezeno 245,1173.

### 2-Jodcyklohex-2-en-1-yl 3-fenylpropiolát (60)



60

Výchozí alkohol **63** (200 mg; 0,89 mmol) byl pod argonovou atmosférou rozpuštěn v suchém THF (6 ml). Následně bylo přidáno  $\text{PBU}_3$  (0,3 ml; 1,07 mmol) a 3-fenylpropionová kyselina (157 mg; 1,07 mmol), směs byla ochlazená na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a za chlazení byl přidán DIAD (0,2 ml; 1,07 mmol) a po 5 minutách míchání byla směs zahřáta zpět na pokojovou teplotu a reagovala 3 dny. Do reakční směsi byl přidán silikagel a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (99/1; hexan/EtOAc). Produktem **60** je nažloutlá olejovitá kapalina (200 mg; 63 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 5.58 – 5.53 (m, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 2H). IČ (KBr) ν 2945, 2916, 2866, 2224, 1714, 1489, 1442, 1333, 1283, 1188, 1172, 1159, 1049, 924, 758, 688 cm<sup>-1</sup>. MS (ESI) 376,0 (13); 375,0 (100, [M+Na]<sup>+</sup>); 353,0 (2, [M+H]<sup>+</sup>); 226,1 (9). HRMS (ESI) *m/z* pro C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>INa [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno 374,9852; nalezeno 374,9855.

### 4.3. Tandemové reakce

#### Obecný postup pro tandemové reakce:

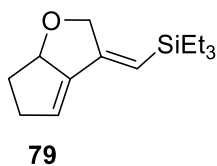
##### Reakční podmínky A

Výchozí látka pro tandemovou reakci (0,10 mmol) byla spolu s boronovou kyselinou (0,15 mmol) rozpuštěna v bezvodém THF (2 ml). Následně bylo do reakce přidáno Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,005 mmol). Reakce byla zahřáta na 60 °C a po zreagování výchozí látky (TLC) byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Následně byla organická fáze vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

##### Reakční podmínky B

Výchozí látka pro tandemovou reakci (0,10 mmol) byla spolu s boronovou kyselinou (0,15 mmol) rozpuštěna v bezvodém EtOH (2 ml). Následně bylo do reakce přidáno Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,01 mmol). Reakce byla zahřáta na 80 °C a po zreagování výchozí látky (TLC) byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Následně byla organická fáze vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena. Produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

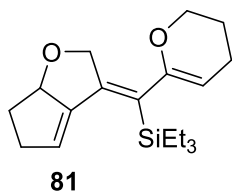
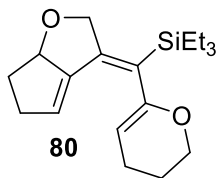
**(Z)-((6,6a-dihydro-2H-cyclopenta[b]furan-3(5H)-ylidene)(4,5-dihydrofuran-2-yl)methyl)triethylsilane (79)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu **A** s boronovou kyselinou **77b**, reakce byla ukončena po 44 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (98/2; hexan/EtOAc). Produktem je žlutý olej **79** (42 mg; 36 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.86 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 5.84 – 5.81 (m, 1H), 4.87 (ddq, *J* = 8.5, 6.5, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 13.4, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.31 (dt, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 12.0, 10.2, 8.5 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.60 (q, *J* = 8.02, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.7, 148.9, 121.4, 116.3, 89.2, 77.4, 36.6, 34.1, 7.6, 4.1. IČ (KBr) ν 3049, 2962, 2875, 1649, 1613, 1419, 1323, 1240, 1162, 1072, 1006, 961, 818, 794, 734 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 253 (20); 239 (32); 236 (22, M<sup>+</sup>); 211 (40); 209 (30); 195 (41); 115 (75); 103 (100); 115 (75); 87 (60); 75 (71); 44 (59).

**(Z)-((6,6a-Dihydro-2H-cyklopenta[b]furan-3(5H)-yliden)(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)methyl)triethylsilan (80, 81)**

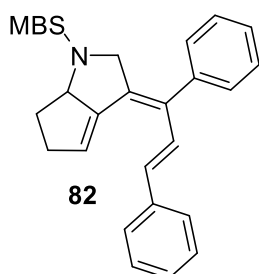


Látka byla připravena s využitím obecného postupu **A** s boronovou kyselinou **77c**, reakce byla ukončena po 44 hodinách a směs izomerů byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (98/2; hexan/EtOAc). Produktem je žlutý olej **80** (52 mg; 18 %) a **81** (26 mg; 9 %).

(79) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.09 (dt, *J* = 3.9, 2.2 Hz, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.64 (q, *J* = 8.3 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5, 146.7, 145.3, 126.0, 96.6, 90.0, 66.4, 60.6, 36.9, 33.0, 22.6, 20.6, 14.3, 7.6, 3.6. IČ (KBr) ν 3440, 3354, 2959, 2875, 1721, 1634, 1419, 1237, 1168, 1072, 1006, 734 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* (%) 319,2 (12); 318,2 (77, M<sup>+</sup>); 290 (34); 289,2 (100); 261,1 (41). HRMS (EI) *m/z* vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>] vypočteno 318,2015; nalezeno 318,2010.

(80)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93 (dt,  $J = 4.0, 2.1$  Hz, 1H), 4.95 (ddt,  $J = 10.0, 6.5, 2.1$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J = 6.9, 3.7$  Hz, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.05 (td,  $J = 6.4, 3.8$  Hz, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H), 0.77 – 0.69 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.2, 146.6, 145.9, 130.8, 126.5, 96.6, 91.1, 66.1, 60.6, 36.9, 33.1, 22.6, 20.6, 14.3, 7.8, 3.3.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu$  3446, 3375, 2959, 2872, 1718, 1631, 1416, 1237, 1177, 1075, 1003, 973, 743  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{MS}$  (EI)  $m/z$  (%) 319,2 (10); 318,2 (100,  $\text{M}^+$ ); 290,2 (46); 289,2 (52); 267,3 (11); 100,1 (10).  $\text{HRMS}$  (EI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ] vypočteno 318,2015; nalezeno 318,2016.

**(Z)-3-((E)-1,3-Difenylallyliden)-1-(fenylsulfonyl)-1,2,3,5,6,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol (82)**

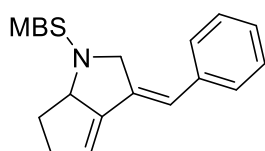


**82**

Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77e**, reakce byla ukončena po 9 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (8/2; hexan/EtOAc). Produktem je světle žlutá amorfní látka **82** (19 mg; 44 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.44 – 7.19 (m, 8H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.47 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.55 – 2.36 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.95 (ddt,  $J = 12.4, 10.8, 8.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.45, 144.38, 138.81, 137.15, 135.41, 133.92, 130.67, 129.28, 128.88, 128.80, 128.17, 127.71, 127.39, 126.83, 126.70, 126.56, 125.98, 114.46, 71.27, 57.64, 55.79, 37.08, 34.15.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu$  2968, 2926, 2848, 1706, 1601, 1500, 1347, 1308, 1260, 1156, 1093, 1030, 839, 704, 561  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{HRMS}$  (APCI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  vypočteno 470,1784; nalezeno 470,1784.

**(Z)-3-Benzyliden-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,5,6,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol (83)**

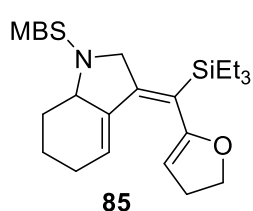


**83**

Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77c**, reakce byla ukončena po 9 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (8/2; hexan/EtOAc). Produktem je žlutá lepivá látka **83** (19 mg; 51 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.69 – 6.65 (m, 1H), 5.93 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.4, 2.3$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 14.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 147.1, 136.4, 130.5, 128.9, 128.5, 128.4, 127.6, 126.9, 122.5, 121.8, 114.5, 69.5, 57.7, 55.8, 36.7, 35.1.

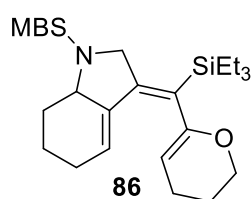
**(Z)-3-((4,5-Dihydrofuran-2-yl)(triethylsilyl)methylene)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol (85)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu A s boronovou kyselinou **77b**, reakce byla ukončena po 26 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (85/15; hexan/EtOAc). Produktem **85** je bezbarvý olej (7,4 mg; 16 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.41 (q,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.45 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.15 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H), 0.65 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 156.1, 146.2, 135.6, 130.3, 130.0, 128.1, 114.4, 114.3, 94.9, 69.5, 60.0, 55.8, 53.9, 30.9, 29.7, 25.6, 19.7, 7.6, 3.6.

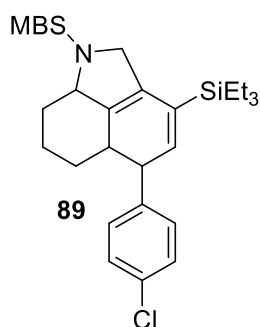
**(Z)-3-((3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)(triethylsilyl)methylene)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol (86)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu A s boronovou kyselinou **77c**, reakce byla ukončena po 25 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **86** je bílá amorfnní látka (21 mg; 45 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.56 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.33 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 3H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H), 0.64 (q,  $J = 8.2$  Hz, 6H).

**5-(4-Chlorofenyl)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-3-(triethylsilyl)-1,2,5,6,7,8,8a-oktahydrobenzo[cd]indol (89)**

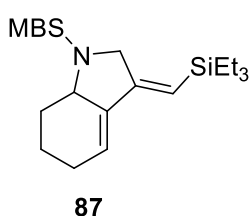


Látka byla připravena s využitím obecného postupu **A** s boronovou kyselinou **77f**, reakce byla ukončena po 48 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem je žlutý olej **89** (28 mg; 49 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.07 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H),

2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 2H), 1.05 – 0.97 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.83 – 0.74 (m, 1H), 0.60 (q, *J* = 9.0 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 140.5, 139.9, 135.3, 132.5, 130.5, 129.7, 129.6, 128.6, 127.8, 126.2, 114.4, 65.8, 55.7 (2C), 44.7, 39.0, 36.3, 28.5, 23.6, 7.6, 3.6. **IČ** (KBr) ν 2953, 2869, 1595, 1497, 1341, 1302, 1257, 1156, 1096, 1015, 836, 731, 561 cm<sup>-1</sup>. **MS** (ESI) *m/z* (%) 576,3 (57); 554,3 (100); 384,4 (64), 276,3 (88); 245,3 (21). Nalezená hmota odpovídá aromatické sloučenině.

**(Z)-1-((4-Methoxyfenyl)sulfonyl)-3-((triethylsilyl)methylen)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol (87)**

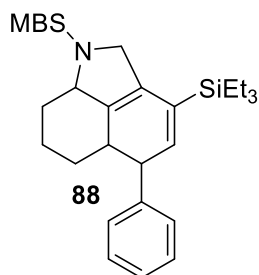


Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77c**, reakce byla ukončena po 1,75 hodině a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **87** je bílá amorfni látka (37 mg; 88 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.03 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 14.4, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 14.3, 2.7 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.59 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.3, 148.4, 138.3, 130.3, 126.9, 121.2, 114.3, 113.5, 59.9, 55.8, 53.7, 29.6, 24.7, 20.2, 7.6, 4.1. **IČ** (KBr) ν 3536, 3249, 2956, 2872, 1598, 1500, 1464, 1350, 1263, 1162, 1093, 1048, 1027, 839, 719, 671, 594, 561 cm<sup>-1</sup>. **MS** (ESI) 861,3 (22, [2M+Na]<sup>+</sup>); 458,1 (20);

443,2 (30); 442,1 (100,  $[M+Na]^+$ ); 420,2 (55,  $[M+H]^+$ ); 301,0 (5). **HRMS** (ESI)  $m/z$  pro  $C_{22}H_{34}O_3NSSi$   $[M+H]^+$  vypočteno 420,2023; nalezeno 420,2025.

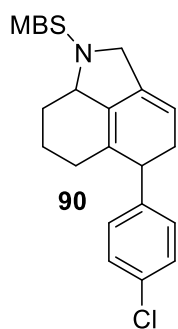
**5-(Fenyl)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-3-(triethylsilyl)-1,2,5,5a,6,7,8,8a-oktahydrobenzo[cd]indol (88)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77e**, reakce byla ukončena po 1,5 hodině a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **88** je žlutý olej (31 mg; 60 %).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 5.99 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.23 – 1.13 (m, 2H), 1.04 – 0.94 (m, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.65 – 0.57 (m, 6H). **IČ** (KBr) v 2951, 2871, 1597, 1496, 1460, 1340, 1304, 1263, 1161, 1097, 1018, 841, 808, 731, 702, 669, 559.

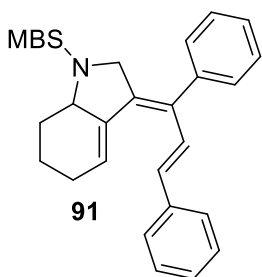
**5-(4-Chlorofenyl)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,4,5,6,7,8,8a-oktahydrobenzo[cd]indol (90)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77f**, reakce byla ukončena po 48 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **90** je žlutý olej (25 mg; 52 %).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.79 (td,  $J = 3.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 2H), 0.90 – 0.77 (m, 1H).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163.0, 139.4, 138.5, 134.5, 132.9, 129.8, 129.7, 128.6, 127.7, 123.4, 122.5, 114.4, 66.3, 57.0, 55.7, 36.9, 36.3, 32.2, 25.9, 23.5 **IČ** (KBr) v 2938, 2854, 1595, 1497, 1341, 1305, 1260, 1162, 1093, 1027, 836, 806, 740, 665. **MS** (ESI) 464,3 (50,  $[M+Na]^+$ ); 442,2 (16,  $[M+H]^+$ ); 413,4 (15); 301,3 (13); 276,3 (100); 245,3 (18).

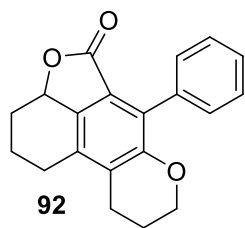
**(Z)-3-((E)-1,3-Difenylallyliden)-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol (91)**



Látka byla připravena s využitím obecného postupu **B** s boronovou kyselinou **77e**, reakce byla ukončena po 1,3 hodině a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **91** je oranžová amorfnní látka (21 mg; 73 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 5H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.13 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.50 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.65 – 1.42 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.13, 139.43, 137.56, 136.18, 134.89, 132.83, 132.50, 130.01, 129.26, 128.78, 128.74, 128.71, 128.61, 128.04, 127.76, 127.70, 126.64, 114.30, 60.47, 55.73, 53.23, 30.15, 25.87, 19.97.  $\text{IČ}$  (KBr)  $\nu$  3443, 3025, 2932, 2869, 1598, 1497, 1440, 1350, 1311, 1260, 1159, 1093, 1030, 836, 755, 674, 564  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{MS}$  (APCI)  $m/z$  (%) 485,2 (30); 484,2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 482,2 (23), 306,1 (20).  $\text{HRMS}$  (APCI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno 484,1941; nalezeno 484,1942.

**6-Fenyl-1,3,3a,8,9,10-hexahydrobenzofuro[4,3-fg]chromen-5(2H)-on (92)**

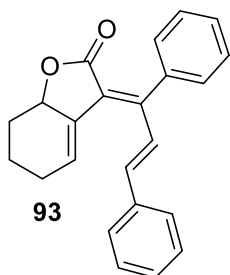


Látka byla připravena s využitím obecného postupu **A** s boronovou kyselinou **77c**, reakce po dobu 41 hodin zahřívána na 60 °C, pak byla teplota zvýšena na 70 °C dalších 24 hodin. Reakce byla ukončena ochlazením na pokojovou teplotu a produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (7/3; hexan/EtOAc). Produktem **92**

je bezbarvá amorfnní látka (10 mg; 23 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 5.13 (dd,  $J = 11.7, 5.0$  Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 3H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 1H).  $\text{IČ}$  (KBr)  $\nu$  2918, 2850, 1761, 1495, 1344, 1263, 1159, 1093, 1068, 1032, 1007, 696  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{MS}$  (EI) 306,1 (35,  $\text{M}^+$ ); 288,1 (50); 286,1 (100); 271,1 (25); 258,1 (30); 202,1 (40).  $\text{HRMS}$  (EI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$  vypočteno 306,1256; nalezeno 306,1246. Z důvodu nízké koncentrace se nepodařilo získat uspokojivé  $^{13}\text{C NMR}$  spektrum.

**(Z)-3-((E)-1,3-Difenylallyliden)-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(3H)-on (93)**

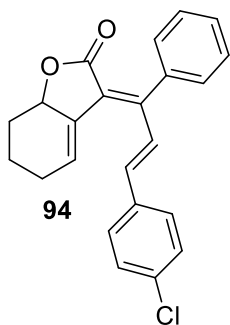


**93**

Látka byla připravena s využitím obecného postupu A s boronovou kyselinou **77e**, reakce byla ukončena po 19 hodinách a produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (8/2; hexan/EtOAc). Produktem **93** je žlutý prášek (22 mg; 33 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 5H), 7.33 – 7.19 (m, 5H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (ddq, *J* = 9.8, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 149.1, 140.0, 137.6, 137.0, 136.1, 129.0, 128.8, 128.3, 127.8, 126.8, 125.6, 119.5, 77.2, 27.8, 25.6, 18.8. Dva signály v aromatické oblasti se překrývají. **ĪČ** (KBr) v 3072, 2945, 2864, 1739, 1637, 1566, 1444, 1342, 1296, 1182, 1105, 1038, 974, 920, 774, 754, 694 cm<sup>-1</sup>. **MS** (ESI) 679,3 (15, [2M+Na]<sup>+</sup>); 352,1 (14); 351,1 (100, [M+Na]<sup>+</sup>); 329,2 (47, [M+H]<sup>+</sup>). **HRMS** (ESI) *m/z* pro C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 329,1536; nalezeno 329,1539.

**(Z)-3-((E)-3-(4-Chlorofenyl)-1-fenylallyliden)-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(3H)-on (94)**

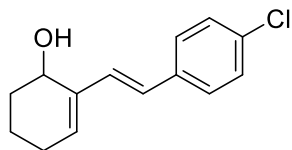


**94**

Látka byla připravena s využitím obecného postupu A s boronovou kyselinou **77f**, reakce byla ukončena po 17 hodinách a produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (85/15; hexan/EtOAc). Produktem **94** je nažloutlá olejovitá kapalina (8 mg; 60 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (ddd, *J* = 10.3, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.60 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H). **ĪČ** (KBr) v 2956, 2918, 2850, 1755, 1491, 1448, 1282, 1184, 1092, 1012, 818, 758, 702 cm<sup>-1</sup>. **MS** (ESI) 747,2 (20, [2M+Na]<sup>+</sup>); 385,1 (95, [M+Na]<sup>+</sup>); 363,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>); 313,1 (8). **HRMS** (ESI) *m/z* pro C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 363,1146; nalezeno 363,1149. Z důvodu nízké koncentrace se nepodařilo získat uspokojivé <sup>13</sup>C NMR spektrum.

#### (E)-2-(4-Chlorostyryl)cyklohex-2-en-1-ol (**95**)



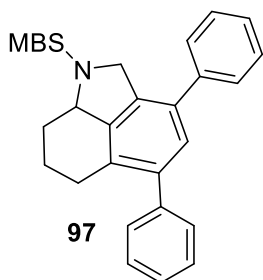
**95**

Látka byla připravena s využitím obecného postupu **A** s boronovou kyselinou **77f**, reakce byla ukončena po 17 hodinách a produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **95** je hnědá amorfnní látka (14 mg; 43 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.04 – 6.00 (m, 1H), 4.59 – 4.56 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4, 136.3, 133.9, 132.8, 130.8, 128.9, 127.5, 125.3, 63.6, 31.4, 26.4, 17.1.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu$  3381, 2941, 1638, 1483, 1404, 1250, 1153, 1092, 1053, 989, 960, 924, 823, 798, 498  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** (APCI) 234,1 (15,  $\text{M}^+$ ); 219,1 (34); 217,1 (100); 175,0 (3). **HRMS** (APCI)  $m/z$  pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OCl}$  [ $\text{M}^+$ ] vypočteno 234,0806; nalezeno 234,0804.

## 4.4. Cyklizace

#### 1-(4-Methoxyfenyl)-3,5-pifenyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydrobenzo[*cd*]indol (**97**)



**97**

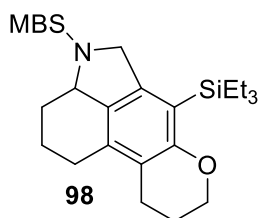
Výchozí látka **91** (30 mg, 0,06 mmol) byla ve vysokotlaké baňce rozpuštěna v toluenu (0,6 ml) a zahřáta na 140 °C. Reakce byla po 2 hodinách ukončena ochlazením na pokojovou teplotu. Následně bylo přidáno DDQ (16 mg; 0,07 mmol) a reakce byla zahřáta na 50 °C. Po 22 hodinách byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrována

a odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem je žlutý olej **97** (14 mg, 47 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 10H), 7.21 (s, 1H), 7.06 – 7.041 (m, 2H), 4.64 (dd,  $J = 13.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 13.3, 2.1$  Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.82 – 1.58 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.36, 141.74, 140.50, 139.43, 138.93, 131.61, 131.34, 131.32, 130.41, 129.89, 129.21, 128.90, 128.42, 128.15, 127.72, 127.69, 127.35, 114.52, 62.64, 55.79, 54.39, 29.77, 24.89, 21.38.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu$  2917, 2848, 1736, 1595, 1500, 1470, 1344, 1311, 1260, 1156, 1096, 1027, 848, 698, 579  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** (ESI)  $m/z$  (%)

483,2 (35); 482,2 (100 [M+H]<sup>+</sup>); 476,2 (21), 309,6 (18). **HRMS** (ESI) *m/z* pro C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> vypočteno 482,1784; nalezeno 482,1785.

**4-((4-Methoxyfenyl)sulfonyl)-6-(triethylsilyl)-2,3,3a,4,5,8,9,10-oktahydro-1*H*-chromeno[7,6,5-*cd*]indol (98)**



Výchozí látka **86** (12 mg; 0,03 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (0,3 ml) a zahřáta na 100 °C. Po 7 hodinách bylo zahřívání ukončeno a reakční směs byla čištěna pomocí sloupcové chromatografie (9/1; hexan/EtOAc). Produktem **98** je bezbarvá amorfní látka (9,5 mg; 69 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 13.0, 1.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.34 (m, 4H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H), 0.81 – 0.72 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 160.5, 138.9, 134.8, 130.4, 129.1, 127.6, 118.4, 116.4, 114.4, 65.6, 61.6, 55.9, 55.8, 30.0, 24.0, 22.2, 21.9, 21.3, 7.9, 4.5. **IČ** (KBr) ν 2941, 2869, 1595, 1497, 1347, 1263, 1162, 1096, 1027, 836, 734, 668, 576, 561 cm<sup>-1</sup>. **MS** (ESI) 523,2 (25); 522,2 (75, [M+Na]<sup>+</sup>); 500,3 (100, [M+H]<sup>+</sup>); 381,3 (15); 353,3 (15). **HRMS** (ESI) *m/z* pro C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>NNaSSi [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno 522,2105; nalezeno 522,2106.

## 5. Závěr

Pro studium rozsahu tandemové reakce, spojující intramolekulární karbopalladaci a Suzukiho couplig, byla úspěšně provedena syntéza devíti výchozích látek, lišících se velikostí cyklu, substitucí na trojné vazbě a obsaženým heteroatomem. Většinu výchozích látek se podařilo připravit bez větších komplikací, avšak příprava šestičlenné látky obsahující etherový kyslík a fenylovou skupinu skýtala mnohá úskalí a nepodařilo se ji připravit v dostačujícím množství. Výchozí látku s požadovanou kombinací kyslíku a benzenového jádra se povedlo připravit až v esterové formě s využitím Mitsunobovy reakce.

Rozsah tandemové reakce byl testován za dvojích podmínek se šesti alkenylboronovými kyselinami nebo estery, z nichž nejvyšší výtěžky poskytovaly boronové kyseliny obsahující benzenové jádro na dvojně vazbě (**77e–f**), uspokojujících výtěžků dosahoval taktéž ester 3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl boronové kyseliny **77c**. Ve zmiňovaných případech **77e–f** a **77c** byl v tandemové reakci pozorován samovolný vznik produktu elektrocyklizace **88–90** a **92**.

Metodou vedoucí k přípravě požadovaných polycyklických sloučenin se stala elektrocyklizace, jejíž podmínky byly v rámci práce studovány. Elektrocyklizací se podařilo připravit celkem pět polycyklických sloučenin. Nejlepší výtěžek cyklizační reakce činil 69 % produktu **98**. Připravená látka **92** obsahovala podstatnou část struktury přírodní látky, miltiorinu D, včetně laktonového kruhu. Halocyklizace nevedla v této práci k tvorbě kvarterního uhlíkového centra, její účinnost však nebyla hlouběji zkoumána.

## 6. Poděkování

Na závěr velké poděkování patří mé školitelce, Dr. Elišce Matoušové za vedení diplomové práce, za laskavou pomoc, cenné rady a konzultace při jejím zpracování. Dále bych chtěla poděkovat Dr. Antonu Nechaevovi a Mgr. Petru Jansovi za pomoc v začátcích práce v laboratoři a v neposlední řadě také celému kolektivu laboratoře 129 za příjemné pracovní prostředí.

Dále bych velmi ráda poděkovala skupině hmotnostní spektrometrie Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR za měření MS. Děkuji také Ing. Adamu Málkovi a Mgr. Michalu Urbanovi za měření infračervené spektroskopie.

Největší poděkování patří mé rodině a přátelům za podporu během celého studia.

## 7. Literatura

- (1) Jiménez, C. Marine Natural Products in Medicinal Chemistry. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (10), 959–961.
- (2) Harvey, A. Natural Products in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2008**, *13* (19–20), 894–901.
- (3) Sun, Y.; Zhao, Z.; Feng, Q.; Xu, Q.; Lü, L.; Liu, J.-K.; Zhang, L.; Wu, B.; Li, Y.-Q. Unusual Spirodecane Sesquiterpenes and a Fumagillol Analogue from *Cordyceps Ophioglossoides*. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96* (1), 76–84.
- (4) Sun, Y.; Lv, L.; Zhao, Z.; He, X.; You, L.; Liu, J.; Li, Y. Cordycepol C Induces Caspase-Independent Apoptosis in Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells. *Biol. Pharm. Bull.* **2014**, *37* (4), 608–617.
- (5) Ding, A.; Meazza, M.; Guo, H.; Yang, J. W.; Rios, R. New Development in the Enantioselective Synthesis of Spiro Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (15), 5946–5996.
- (6) Reddy, D. S.; Kutateladze, A. G. Structure Revision of an Acorane Sesquiterpene Cordycepol A. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4860–4863.
- (7) Cane, D. E.; Rossi, T. The Isolation and Structural Elucidation of Pentalenolactone E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (32), 2973–2974.
- (8) Kim, J. H.; Lee, J.; Park, J.; Gho, Y. S. Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Extracellular Vesicles. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2015**, *40*, 97–104.
- (9) Zhu, D.; Seo, M.-J.; Ikeda, H.; Cane, D. E. Genome Mining in *Streptomyces*. Discovery of an Unprecedented P450-Catalyzed Oxidative Rearrangement That Is the Final Step in the Biosynthesis of Pentalenolactone. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (7), 2128–2131.
- (10) Hartmann, S.; Neeff, J.; Heer, U.; Mecke, D. Arenaemycin (Pentalenolactone): A Specific Inhibitor of Glycolysis. *FEBS Lett.* **1978**, *93* (2), 339–342.
- (11) Rosenstock, B.; Gais, H.-J.; Herrmann, E.; Raabe, G.; Binger, P.; Freund, A.; Wedemann, P.; Krüger, C.; Lindner, J. Formal Asymmetric Synthesis of Pentalenolactone E and Pentalenolactone F-1. Retrosynthesis and  $\pi$ -Facial Differentiation in Palladium-Catalyzed and Dipolar [3 + 2]-Cycloaddition Reactions of Bicyclic Alkenes: Evidence for Electrostatic Control of Stereoselectivity. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998* (2), 257–273.

- (12) Comasseto, J. V.; Petraghani, N. Joseph P. Marino “, Cláudio C. Silveira”. *J Braz Chem Soc* **1996**, 7 (1), 51–65.
- (13) Taber, D. F.; Schuchardt, J. L. Intramolecular Carbon-Hydrogen Insertion: Synthesis of (.+.-)-Pentalenolactone E Methyl Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (18), 5289–5290.
- (14) Mori, K.; Tsuji, M. SYNthesis and Absolute Configuration of (-)-Pentalenolactone E Methyl Ester. *Tetrahedron* **1988**, 44 (10), 2835–2842.
- (15) Hirata, A.; Kim, S.-Y.; Kobayakawa, N.; Tanaka, N.; Kashiwada, Y. Miltiorins A–D, Diterpenes from Radix Salviae Miltiorrhizae. *Fitoterapia* **2015**, 102, 49–55.
- (16) Duhamel, T.; Muñiz, K. Cooperative Iodine and Photoredox Catalysis for Direct Oxidative Lactonization of Carboxylic Acids. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (7), 933–936.
- (17) Dong, L.; Cheng, L.-Z.; Yan, Y.-M.; Wang, S.-M.; Cheng, Y.-X. Commiphoranes A–D, Carbon Skeletal Terpenoids from *Resina Commiphora*. *Org. Lett.* **2017**, 19 (1), 286–289.
- (18) Guo, L.-N.; Duan, X.-H.; Hu, J.; Bi, H.-P.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. Synthesis of Indene and Naphthalene Derivatives by a Palladium-Catalyzed Domino Carbopalladation/Cyclization/Coupling Process. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008 (8), 1418–1425.
- (19) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (36), 3437–3440.
- (20) Grigg, R.; Sansano, JoséM.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D. Palladium Catalysed Tandem Cyclisation-Anion Capture Processes. Part 3. Organoboron Anion Transfer Agents. *Tetrahedron* **1997**, 53 (34), 11803–11826.
- (21) Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457–2483.
- (22) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. Kinetic Data for the Transmetalation/Reductive Elimination in Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reactions: Unexpected Triple Role of Hydroxide Ions Used as Base. *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17 (8), 2492–2503.
- (23) Matoušová, E.; Mikušek, J.; Jansa, P.; Jagtap, P. R.; Vašíček, T.; Císařová, I. Enantioselective Synthesis of All-Carbon Quaternary Centers Structurally Related to *Amaryllidaceae* Alkaloids. *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24 (40), 10069–10072.

- (24) Grigg, R.; Burns, B.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. Regiospecific Palladium Catalysed Tandem Cyclisation-Anion Capture Processes. Stereospecific Group Transfer from Organozinc and Organoboron Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (9), 1135–1138.
- (25) Oh, C. H.; Lim, Y. M. Palladium-Catalyzed Cascade Cyclization-Coupling Reactions of 2-Bromo-1,6-Enynes with Organoboronic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (2), 267–270.
- (26) Kan, S. B. J.; Anderson, E. A. A Cascade Palladium-Mediated Cross-Coupling/Electrocyclization Approach to the Construction of Fused Bi- and Tricyclic Rings. *Org. Lett.* **2008**, *10* (11), 2323–2326.
- (27) Anderson, E. A.; Greenaway, R. L.; Campbell, C. D.; Holton, O. T.; Russell, C. A. Palladium-Catalyzed Cascade Cyclization of Ynamides to Azabicycles. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (51), 14366–14370.
- (28) Patel, A.; Barcan, G. A.; Kwon, O.; Houk, K. N. Origins of 1,6-Stereoinduction in Torquoselective  $6\pi$  Electrocyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (12), 4878–4883.
- (29) Seashore-Ludlow, B.; Somfai, P. Domino Carbopalladation–Cross-Coupling for the Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 3858–3861.
- (30) Couty, S.; Liegault, B.; Meyer, C.; Cossy, J. Synthesis of 3-(Arylmethylene)Isoindolin-1-Ones from Ynamides by Heck–Suzuki–Miyaura Domino Reactions. Application to the Synthesis of Lennoxamine. *Tetrahedron* **2006**, *62* (16), 3882–3895.
- (31) Ekebergh, A.; Karlsson, I.; Mete, R.; Pan, Y.; Börje, A.; Mårtensson, J. Oxidative Coupling as a Biomimetic Approach to the Synthesis of Scytonemin. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4458–4461.
- (32) Carballa, D.; Sigüeiro, R.; Rodríguez-Docampo, Z.; Zacconi, F.; Maestro, M. A.; Mouriño, A. Stereoselective Palladium-Catalyzed Approach to Vitamin D<sub>3</sub> Derivatives in Protic Medium. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24* (13), 3314–3320.
- (33) Krafft, M. E.; Cran, J. W. A Convenient Protocol for the  $\alpha$ -Iodination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds with I<sub>2</sub> in an Aqueous Medium. *Synlett* **2005**, *2005* (08), 1263–1266.
- (34) Hanessian, S.; Chattopadhyay, A. K.; Ly, V. L.; Jakkepally, S.; Berger, G. Total Synthesis of Isodaphlongamine H: A Possible Biogenetic Conundrum. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (7), 2577–2581.

- (35) Chowdhury, C.; Mondal, A.; Kundu, P.; Jash, M. Palladium-Catalysed Stereoselective Synthesis of 4-(Diarylmethylidene)-3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-Ones: Expedient Access to 4-Substituted Isoquinolin-1(2H)-Ones and Isoquinolines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (6), 963–980.
- (36) Cumpstey, I.; Akhtar, T.; Eriksson, L. Unusual Synthesis of Carbohydrate Sec–Sec Ether-Linked Pseudodisaccharides. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343* (12), 2094–2100.
- (37) Panteleev, J.; Huang, R. Y.; Lui, E. K. J.; Lautens, M. Addition of Arylboronic Acids to Arylpropargyl Alcohols En Route to Indenes and Quinolines. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5314–5317.
- (38) Dimirjian, C. A.; Castiñeira Reis, M.; Balmond, E. I.; Turman, N. C.; Rodriguez, E. P.; Di Maso, M. J.; Fettinger, J. C.; Tantillo, D. J.; Shaw, J. T. Synthesis of Spirobicyclic Pyrazoles by Intramolecular Dipolar Cycloadditions/[1s, 5s] Sigmatropic Rearrangements. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7209–7212.
- (39) González, J. M.; Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A. Copper(II) Tetrafluoroborate Catalyzed Ring-Opening Reaction of Epoxides with Alcohols at Room Temperature. *Org. Lett.* **2002**, *4* (17), 2817–2819.
- (40) Weavers, R. T.; Haaima, G.; Lynch, M.-J.; Routledge, A. Synthesis of Iodoalkylidene Lactones from Alkenes. *Tetrahedron* **1993**, *49* (20), 4229–4252.
- (41) Shen, L.; Zhang, M.; Wu, Y.; Qin, Y. Efficient Assembly of an Indole Alkaloid Skeleton by Cyclopropanation: Concise Total Synthesis of (±)-Minfiensine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (19), 3618–3621.
- (42) Greshock, T. J.; Funk, R. L. Synthesis of Indoles via  $6\pi$ -Electrocyclic Ring Closures of Trienecarbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4946–4947.
- (43) Şener, B.; Orhan, I.; Satayavivad, J. Antimalarial Activity Screening of Some Alkaloids and the Plant Extracts from Amaryllidaceae. *Phytother. Res.* **2003**, *17* (10), 1220–1223.
- (44) McNulty, J.; Nair, J. J.; Codina, C.; Bastida, J.; Pandey, S.; Gerasimoff, J.; Griffin, C. Selective Apoptosis-Inducing Activity of Crinum-Type Amaryllidaceae Alkaloids. *Phytochemistry* **2007**, *68* (7), 1068–1074.
- (45) Evidente, A.; Van Goietsenoven, G.; Andolfi, A.; Lallemand, B.; Cimmino, A.; Lamoral-Theys, D.; Gras, T.; Abou-Donia, A.; Dubois, J.; Lefranc, F.; Mathieu, V.; Kornienko, A.; Kiss, R. Amaryllidaceae Alkaloids Belonging to Different Structural

- Subgroups Display Activity against Apoptosis-Resistant Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73* (7), 1223–1227.
- (46) Johnson, R.; Frederic, S. R.; Braun, P. M. 2-(4-Methoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-one: preparation of 2-iodo-2-cyclohexen-1-one and Suzuki coupling with 4-methoxyphenylboronic acid. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 69.
- (47) Baire, B.; Chinta, B. S.; Siraswar, A. The Dehydro Diels-Alder (DDA) Reaction Based Approach to Isofuranonaphthalenone, Nodulones A-C and Xestolactone A. *Tetrahedron* **2017**, *73* (29), 4178–4185.
- (48) Oestreich, M.; Hazra, C. K. Copper(I)-Catalyzed Regio- and Chemoselective Single and Double Addition of Nucleophilic Silicon to Propargylic Chlorides and Phosphates. *Org. Lett.* **2012**, *14* (15), 4010–4013.