

UNIVERZITA KARLOVA
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Michaela Sádková

**SYNTÉZA ANALOGŮ PŘÍRODNÍCH ALKALOIDŮ
OBSAHUJÍCÍCH KVARTERNÍ UHLÍKOVÁ CENTRA**

**Synthesis of analogues of natural alkaloids containing
quarternary carbon centres**

Bakalářská práce

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

Praha 2021

PROHLÁŠENÍ

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

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

V Praze dne 15. 6. 2021

Michaela Sádková

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce je zaměřena na organickou syntézu polycyklických sloučenin obsahujících kvarterní uhlíková centra, které se svou strukturou podobají alkaloidům z čeledi Amaryllidaceae a rodu *Sceletium*. Cílem práce byla příprava sloučenin vhodných pro testování biologické aktivity. Klíčovými kroky syntézy pro tvorbu kvarterního uhlíkového centra byly tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halokarbocyklizace.

První část této práce je zaměřena na syntézu výchozích látek se dvěma různými silylovými skupinami. Druhá část práce se zabývá přípravou kvarterního uhlíkového centra použitím tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a halokarbocyklizace. V poslední části jsou popsány experimenty pro vznik dvojně vazby a její následnou derivatizaci za vzniku sloučenin s potenciální biologickou aktivitou.

Klíčová slova: syntéza, alkaloidy, Amaryllidaceae, *Sceletium*, polycyklické sloučeniny, kvarterní uhlíková centra

ABSTRACT

This bachelor thesis is concerned with organic synthesis of polycyclic compounds containing quaternary carbon centres, which are structurally similar to Amaryllidaceae and *Sceletium* alkaloids. The aim of this work was to prepare compounds suitable for biological activity screening. To obtain the quaternary carbon centre, two key steps were used - tandem cyclisation/Suzuki cross-coupling and halocarboyclisation.

The first part of this work is focused on the synthesis of starting materials with two types of silyl groups. The second part deals with the preparation of quaternary carbon centre using tandem cyclisation/Suzuki cross-coupling and halocarboyclisation. In the last part, experiments to form a double bond are described, together with its derivatisation to synthesise compounds with a potential biological activity.

Key words: synthesis, alkaloids, Amaryllidaceae, *Sceletium*, polycyclic compounds, quaternary carbon centres

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla vyjádřit velké poděkování své školitelce PharmDr. Elišce Matoušové, Ph.D. za vedení této bakalářské práce, všechny cenné rady a vstřícnost. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petrovi Jansovi za velkou ochotu a pomoc při mé práci v laboratoři. Další poděkování patří všem členům výzkumné skupiny, díky kterým bylo pracovní prostředí opravdu příjemné.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině a nejbližším za jejich podporu a trpělivost během mého studia.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	7
1. ÚVOD.....	8
1.1. Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae a jejich biologická aktivita	8
1.1.1. Biologická aktivita Amaryllidaceae alkaloidů tazettinového typu.....	9
1.1.2. Syntézy alkaloidů čeledi Amaryllidaceae.....	11
1.2. Alkaloidy rodu <i>Sceletium</i> a jejich biologická aktivita	14
1.2.1. Biologická aktivita vybraných alkaloidů rodu <i>Sceletium</i>	14
1.2.2. Syntézy alkaloidů rodu <i>Sceletium</i>	16
2. CÍLE PRÁCE	19
3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	20
3.1 Syntéza výchozích materiálů se dvěma typy silylových skupin – triethylsilylové a pentamethylsilylové skupiny.....	20
3.2 Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halokarbocyklizace.....	23
3.3. Dehydrojodace a následná derivatizace dvojně vazby	26
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	30
4.1 Obecné experimentální postupy	30
4.2 Příprava látek.....	31
5. ZÁVĚR.....	40
6. SEZNAM LITERATURY.....	42

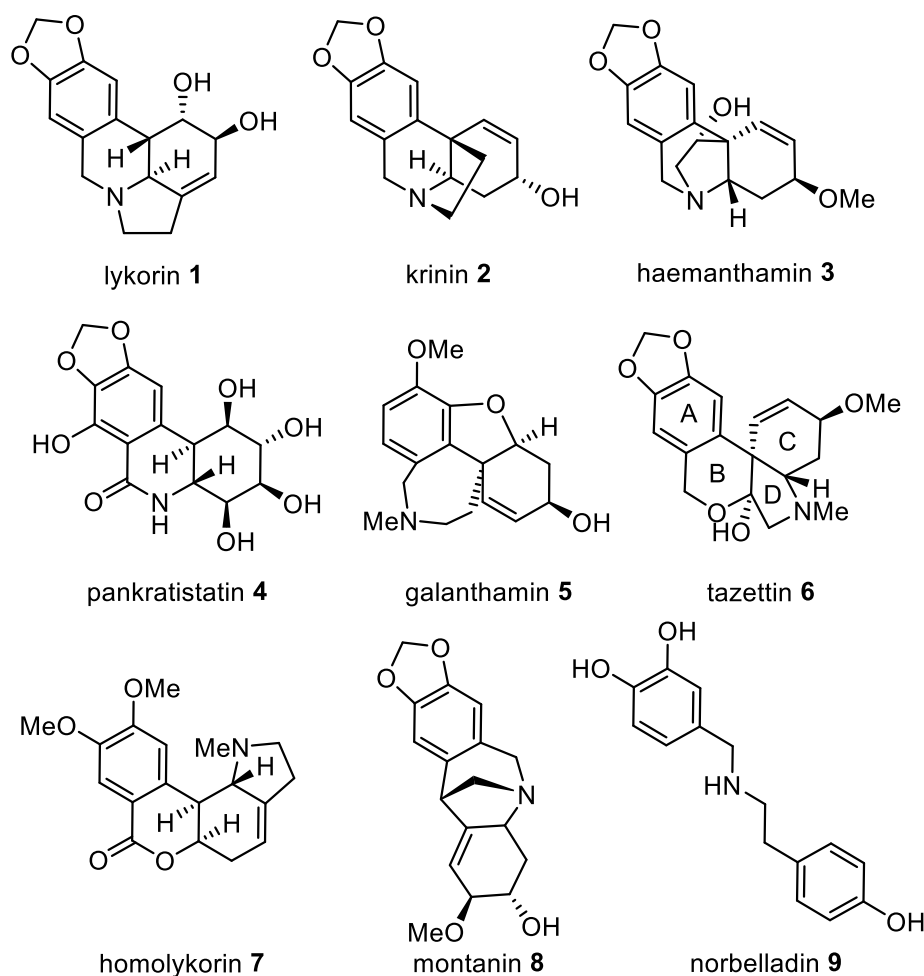
SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
Boc	<i>tert</i> -butylkarbonyl
BuLi	butyllithium
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DHP	dihydropyran
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
Et	ethyl
Hex	hexan
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektrometrie
LDA	diisopropylamid lithný
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
Mbs	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
mCPBA	kyselina <i>m</i> -chlorperoxybenzoová
Me	methyl
Ms	methansulfonyl, mesyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl
Py	pyridin
r.t.	laboratorní teplota
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
Tf	trifluoromethansulfonyl, triflyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl, tosyl

1. ÚVOD

1.1. Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae a jejich biologická aktivita

Rostliny z čeledi Amaryllidaceae (amarylkovité) patří mezi nejhojnější cibulovité rostliny. Vyskytují se v tropických a subtropických oblastech celého světa, mezi tři hlavní lokality patří Jižní Afrika, andská Jižní Amerika a Středomořská pánev. Je známo přibližně 1000 druhů rostlin této čeledi klasifikovaných do 80 rodů.¹ Dodnes z nich bylo izolováno a strukturně popsáno více než 600 alkaloidů.² Často jsou rostliny čeledi Amaryllidaceae pěstované za okrasným účelem, v České republice patří mezi známé například sněženky (*Galanthus*), narcisy (*Narcissus*) nebo bledule (*Leucojum*). První dokumentované léčebné využití rostliny čeledi Amaryllidaceae pochází z doby Hippokrata z Kóu, který již ve čtvrtém století před naším letopočtem použil extrakt z *Narcissus poeticus* pro léčbu děložních nádorů.³ Od této doby jsou rostliny čeledi Amaryllidaceae hojně využívány pro lékařské účely, například proti bolestem žaludku, hlavy, závratím, po uštknutí hadem nebo v léčbě rakoviny.⁴



Obrázek 1: Alkaloidy zastupující 9 základních skupin čeledi Amaryllidaceae

Dle struktury se alkaloidy čeledi Amaryllidaceae dělí do devíti základních skupin. Každá skupina je pojmenována podle svého zástupce, jedná se o lykorinovou (lykorin **1**), krininovou (krinin **2**), haemanthaminovou (haemanthamin **3**), pankratistatinovou (pankratistatin **4**), galanthaminovou (galanthamin **5**), tazettinovou (tazettin **6**), homolykorinovou (homolykorin **7**), montaninovou (montanin **8**) a belladinovou (norbelladin **9**) skupinu.³

Alkaloidy tazettinového typu se svou strukturou nejvíce podobají cílovým sloučeninám této bakalářské práce, proto budou blíže popsány.

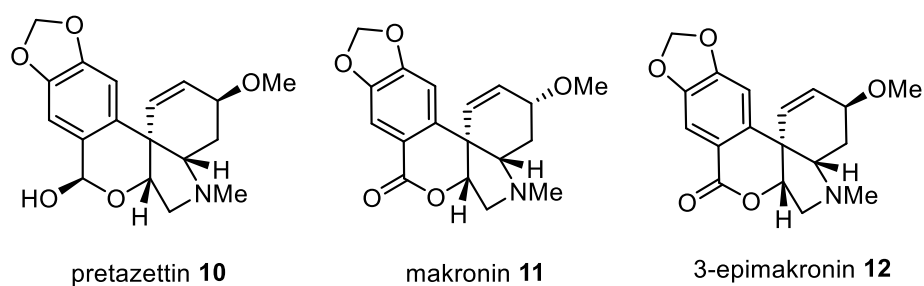
1.1.1. Biologická aktivita Amaryllidaceae alkaloidů tazettinového typu

Ve skupině alkaloidů tazettinového typu se nacházejí deriváty 2-benzopyrano[3,4-*c*]indolu, které jsou charakterizovány tetracyklickým jádrem, mají dva heterocyklické kruhy (B a D), jeden aromatický (A) a jeden alicyklický kruh (C) (Obrázek 1).⁵

Tazettin **6** je jen mírně cytotoxicky aktivní proti Rauscherovým leukemickým buňkám a také slabě aktivní proti primárním buňkám fibroblastické linie LMTK.³ Dále je tazettin slabým induktorem apoptózy (zabraňuje řízené buněčné smrti) v lymfatických buňkách Jurkat. Buněčná linie Jurkat je odvozená z lidské T-buněčné leukemie a je používána pro určení citlivosti k protinádorovým lékům a záření. Tazettin také vykazuje mírnou inhibiční aktivitu na 17 β -hydroxysteroid dehydrogenasu typu 5. Tento enzym katalyzuje redukci karbonylové skupiny v některých steroidních a prostaglandinových molekulách, pokles jeho aktivity snižuje hladinu testosteronu.⁵ V roce 2017 byla studována proliferace buněk u 17 rakovinných buněčných linií po ošetření vybranými 24 alkaloidy, kdy jako nejaktivnější se ukázaly haemanthamin, lykorin a haemanthidin. Tazettin vykazoval podobně mírnou aktivitu jako ostatní alkaloidy.⁶

Pretazettin **10** je biosyntetický prekurzor tazettinu, který vykazuje slibné protirakovinné účinky. Významná je jeho aktivita proti Lewisovu plicnímu karcinomu u myši, které jsou rezistentní vůči standardní chemoterapii,⁷ dále je také účinný proti flavivirům a herpetickým virům (*Herpes simplex*). Pretazettin mimo jiné inhibuje RNA-dependentní DNA polymerasu (omezuje syntézu DNA pomocí templátu RNA) u onkogenních virů³ a je schopen inhibovat syntézu eukaryotických proteinů.⁷

Mezi alkaloidy tazettinového typu patří i makronin **11** a 3-epimakronin **12**. První izolace makroninu byla provedena již v roce 1964 z křínu (*Crinum macrantherum*).⁸ Makronin byl izolován i z cibule *Nerine sarniensis*² a nově, v roce 2020, také z *Crinum glaucum*.⁹ 3-Epmakronin byl v roce 2012 izolován z lilie růžové (*Zephyranthes robusta*) a bylo zjištěno, že vykazuje určitou inhibiční aktivitu vůči butyrylcholinesterase a acetylcholinesterase,¹⁰ tedy omezuje správný průběh enzymatických reakcí. Omezuje hydrolýzu butyrylcholinu v játrech a hydrolýzu acetylcholinu v krvi a nervových synapsích. Později bylo zjištěno, že má vůči acetylcholinesterase podobnou inhibiční aktivitu jako lykoramin a jen o trochu nižší než galanthamin.¹¹ 3-Epmakronin byl dále izolován například z *Cyrtanthus obliquus*¹² nebo z *Nerine sarniensis*.¹³



Obrázek 2: Alkaloidy tazettinového typu

1.1.2. Syntézy alkaloidů čeledi Amaryllidaceae

Následující kapitola se věnuje vybraným syntézám alkaloidů čeledi Amaryllidaceae.

Jako první byla vybrána totální syntéza (\pm)-tazettinu z roku 1997, které byla provedena v 16 krocích v celkovém výtěžku 11% z komerčně dostupného piperonylalkoholu (Schéma 1). Klíčovým krokem byla [4+1] cykloadice.¹⁴

Z piperonylalkoholu **13** byl získán arylstannan **14** a karbomethoxylací komerčně dostupné látky **15** vznikl vinyltriflát **16**, Stilleho coupling látek **14** a **16**, poskytl ester, který byl převeden na azid **17**. Po odstranění azidového substituentu byla provedena [4+1] cykloadice mezi β -aryl vinyl izokyanátem a dimetoxykarbenem (azid **17** reagoval s oxadiazolinem a mesitylenem) a vznikl klíčový hydroindolon **18**. Dále byly v kyselém prostředí odstraněny chránící skupiny, vznikl 2-benzopyrano[3,4-*c*]hydroindolový kruhový systém a po metylaci enamidového dusíku byl získán produkt **19**. V několika dalších krocích vznikaly neoddělitelné směsi včetně potřebných látek pro získání konečného produktu (\pm)-tazettinu **6**.

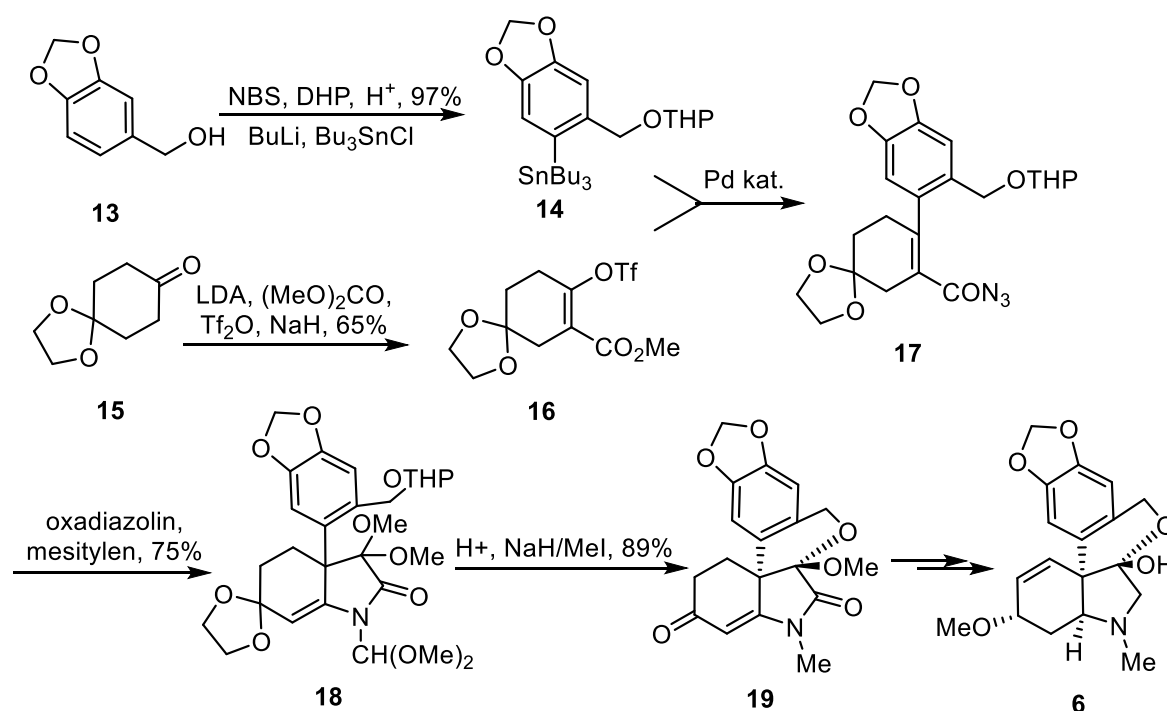


Schéma 1: Totální syntéza (\pm)-tazettinu

První asymetrická totální syntéza (+)-krinaminu, (-)-haemanthidinu a (+)-pretazettinu byla popsána roku 1998 (Schéma 2). Syntézou o několika málo krocích byly získány tyto

alkaloidy v opticky čisté formě.¹⁵

Výchozí látka **20** byla ve dvou krocích převedena na aldehyd **21**. Po několikahodinovém zahřívání toluenového roztoku aldehydu byl získán klíčový hexahydroindol **22**, jehož stereochemie odpovídá stereochemii syntetizovaných alkaloidů. Následná allylová oxidace poskytla alkohol **23** a v dalších dvou krocích byl získán (+)-krinamin **24**. Ze sloučeniny **23** byl ve třech krocích získán (-)-haemanthidin **25** a z něj pak (+)-pretazettin **10**.

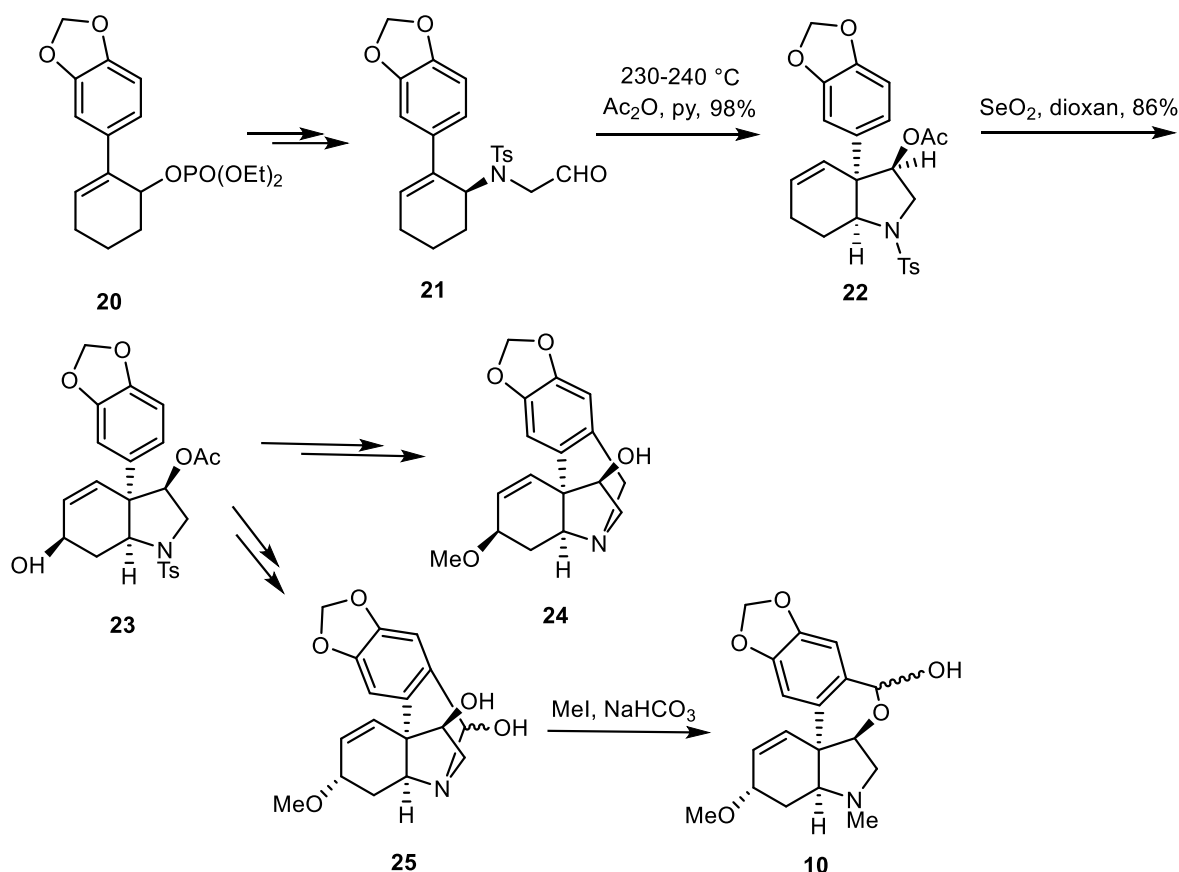


Schéma 2: Totální asymetrická syntéza (+)-krinaminu, (-)-haemanthidinu a (+)-pretazettinu

Enantioselektivní totální syntéza (-)-haemanthidinu, (+)-pretazettinu a (+)-tazettinu, popsaná roku 1999, která využívá D-mannosu jako výchozí látky, je zobrazena na Schématu 3. Syntetická cesta k uvedeným produktům využívá strukturní podobnosti mezi těmito třemi alkaloidy.¹⁶

Z výchozí D-mannosu byl v několika krocích, včetně Petersonovy olefinace, získán trisubstituovaný alken **26**. Hydrolýzou a reakcí s (*S*)-*N*-(1-fenylethyl)hydroxylaminem vznikl nitron, ze kterého byla následně získána klíčová sloučenina **27**. Hydrogenolýza této

sloučeniny poskytla hydroxylaktam **28** a několika dalšími kroky, včetně aldolové cyklizace, byl získán formamid **29**. Následnou cyklizací a hydrolýzou pivalátu byl získán opticky čistý haemanthidin **25**, z něj pak opticky čistý pretazettin **10** a z něj nakonec tazettin **6**.

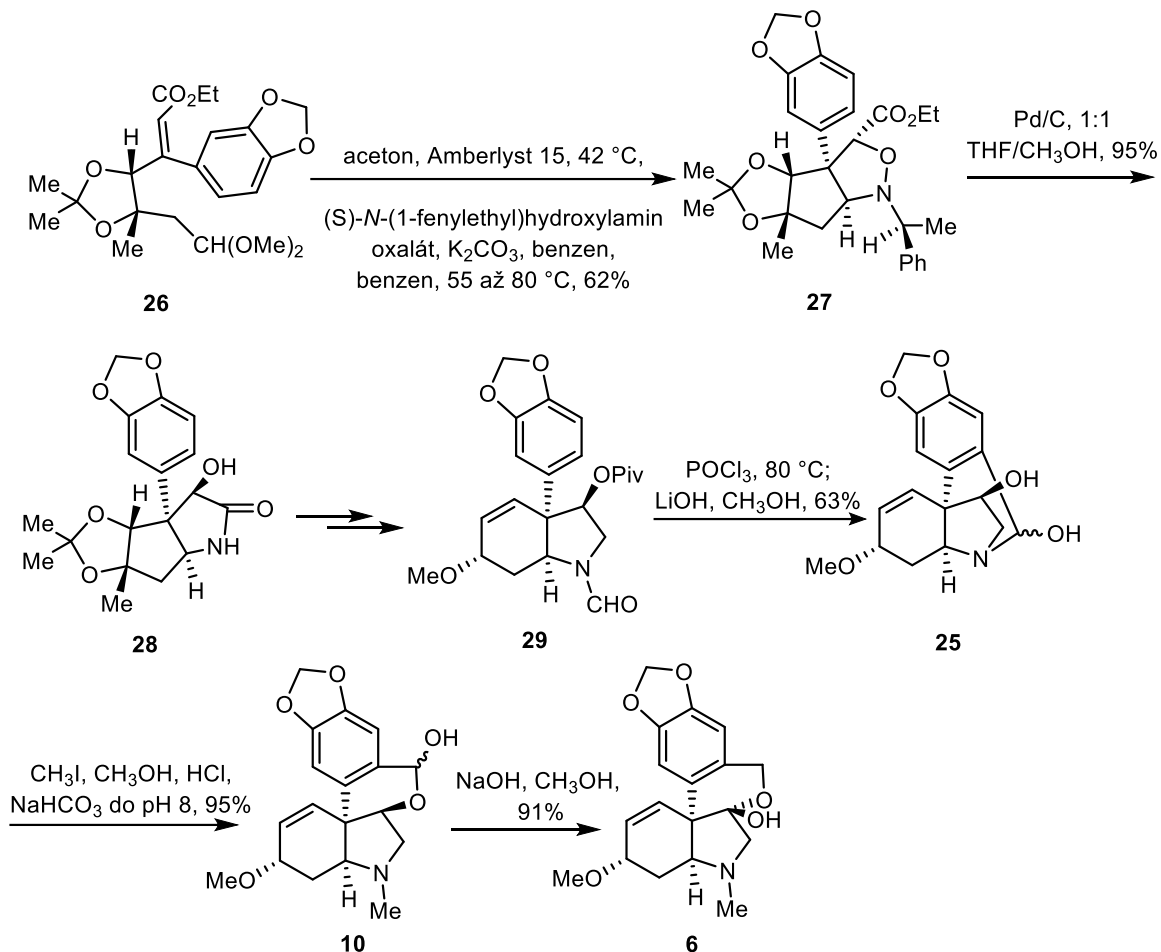
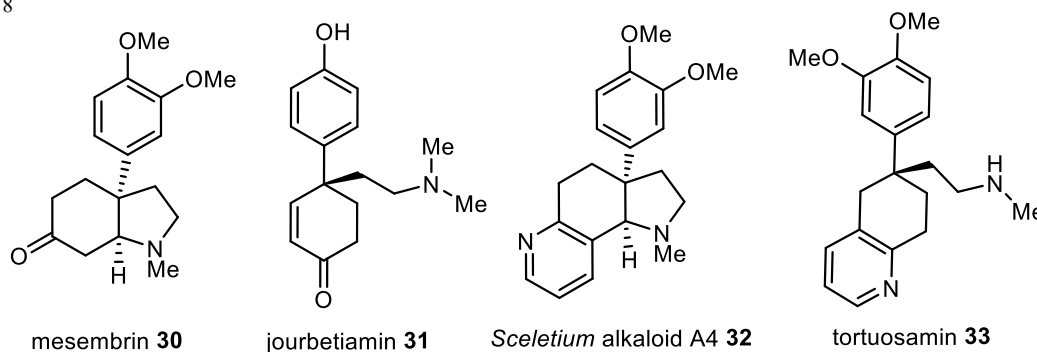


Schéma 3: Totální enantioselektivní syntéza (-)-haemanthidinu, (+)-pretazettinu a (+)-tazettinu

1.2. Alkaloidy rodu *Sceletium* a jejich biologická aktivita

Rostliny rodu *Sceletium* (kosmatec), čeledi Aizoaceae¹⁷ (kosmatcovité), patří mezi komerčně nejslibnější jihoafrické rostliny. Rostlina *S. tortuosum*, známá také jako kanna, se využívá v doplňcích stravy, přírodních léčivech, veterinárních a farmakologických produktech.¹⁸ V posledních letech je velký zájem o zmírnění stresu u zdravých lidí a o léčbu široké škály psychologických a psychiatrických stavů. Prodávaný produkt Zembrin®, který obsahuje standardizovaný extrakt ze *S. tortuosum*, má terapeutický účinek a používá se ke snižování úzkosti u lidí.¹⁷ Experimentální série z roku 2018 odhalila nový fyziologický účinek Zembrinu® na aktivitu hipokampu.¹⁹

V roce 1966 Gerbaulet²⁰ zdokumentoval existenci 8 druhů rodu *Sceletium*, z nichž *S. strictum*, *S. subvelutinum* (= *S. varians*) a *S. tortuosum* jsou nejvíce studovány. *S. joubertii* a *S. namaquense* jsou nyní považována za synonyma *S. tortuosum*. Alkaloidy se vyskytují jen v těchto druzích tohoto rodu. V roce 1982 Jeffs²¹ uspořádal *Sceletium* alkaloidy do 4 kategorií: 1) alkaloidy s oktahydroindolovým skeletem (např. mesembrin **30**, Obr. 3), 2) C-sekomesembrinové alkaloidy (např. joubertiamin **31**), 3) alkaloidy obsahující 2,3-disubstitovaný pyridinový zbytek a dva atomy dusíku (např. *Sceletium* alkaloid A4) **32** a 4) kruhové C-seko *Sceletium* alkaloidy A4 skupiny (např. tortuosamin **33**).¹⁸



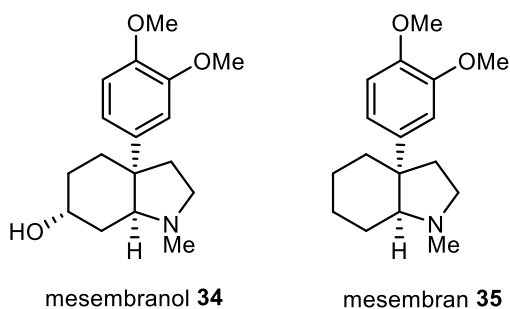
Obrázek 3: Zástupci 4 kategorií alkaloidů rodu *Sceletium*

1.2.1. Biologická aktivita vybraných alkaloidů rodu *Sceletium*

Z rodu *Sceletium* budou blíže popsány alkaloidy obsahující aromatické jádro s 3,4-dimetoxy substitucí, které jsou nejvíce podobné cílovým sloučeninám této bakalářské práce.

První alkaloid, mesembrin **30**, byl izolován z rostliny *S. tortuosum*.²² Antidepresivní aktivita mesembrinu a jemu podobných alkaloidů je založena na selektivní inhibici zpětného vychytávání serotoninu. Zembrin® byl společně s mesembrinem, mesembranolem **34** a dalšími alkaloidy testován v hipokampu, přičemž bylo zjištěno, že mesembranol může sloužit jako látka pro vývoj nových léků pro léčbu epilepsie. Ovšem všechny testované alkaloidy této studie přispívají k významnému účinku Zembrinu®.¹⁹ Mesembranol má také silnou inhibiční aktivitu k proteinu SERT.²³ SERT je protein, který transportuje serotonin ze synaptické štěrbině do presynaptického neuronu, ukončuje působení serotoninu. Mesembrin dále patří do seznamu inhibitorů fosfodiesterázy 4 (blokuje degrační účinek fosfodiesterázy 4 na cyklický adenosinmonofosfát). *Sceletium* alkaloidy jsou biologicky dostupné sloučeniny, které jsou aktivní na CNS a jsou proto předmětem dalších studií.²⁴

Studie z roku 2020 odhalila významnou antidepresivní aktivitu alkaloidní frakce extraktu z kořene apténie srdčitolisté (*Mesembryanthemum cordifolium*), kterou lze částečně připsat jejímu značnému obsahu alkaloidu mesembranu **35**.²³



Obrázek 4: Vybrané alkaloidy rodu *Sceletium*

1.2.2. Syntézy alkaloidů rodu *Scelletium*

Následující kapitola se věnuje vybraným syntézám alkaloidů rodu *Scelletium*.

V roce 1979 byla popsána totální syntéza (\pm)-*O*-methyljoubertiaminu a (\pm)-mesembrinu (Schéma 4).²⁵ Syntéza (\pm)-*O*-methyljoubertiaminu začíná bromanisolem **36**, ze kterého byl několika kroky získán ketoaldehyd **37**. Následnou aldolovou kondenzací byla získána klíčová sloučenina **38**. Oxidativním štěpením dvojné vazby za vzniku enonového aldehydu a reaktivní animací formylové skupiny s dimethylaminem byl připraven (\pm)-*O*-methyljoubertiamin **39**.

Syntéza (\pm)-mesembrinu vychází z aldehydu **40**, který byl přidáním Grignardova činidla a následnou Jonesovou oxidací přeměněn na dion **41**, ze kterého byl dalšími kroky získán ketoaldehyd **42**. Následnou cykloaldolizací a dehydratací vznikl klíčový meziprodukt **43**, jedná se o stejný přístup jako u syntézy (\pm)-*O*-methyljoubertiaminu. Po následné dekarbometylaci a cyklizaci byl izolován (\pm)-mesembrin **30**.

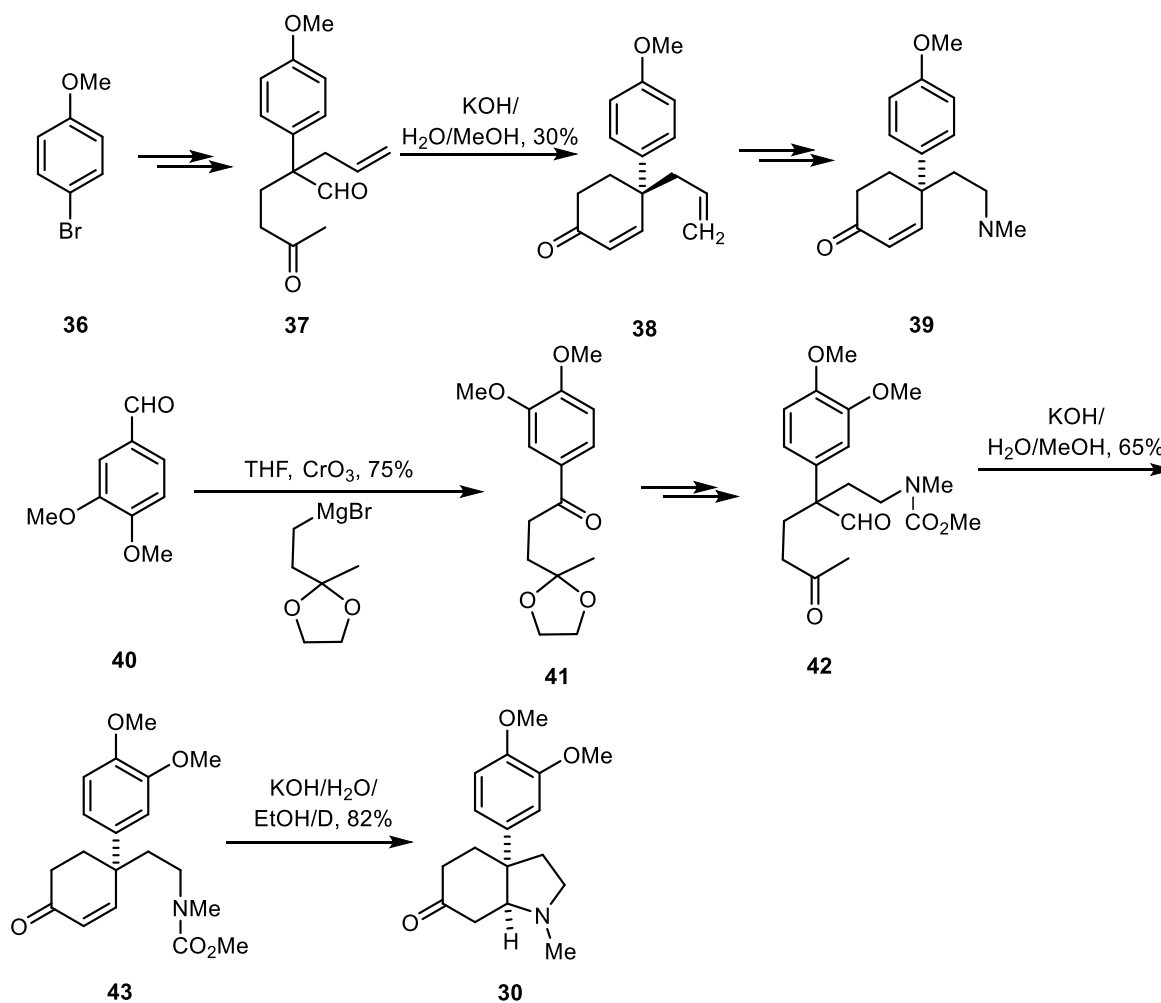


Schéma 4: Totální syntéza (\pm)-*O*-methyljoubertiaminu a (\pm)-mesembrinu

Katalytická enantioselektivní aza-Wackerova reakce byla aplikována v totální syntéze (-)-mesembranu a (+)-krinanu, která byla publikována roku 2018. Reakce je vhodná pro syntézu *Sceletium* i Amaryllidaceae alkaloidů.²⁶

Aza-Wackerovou reakcí výchozí látky **44** s katalyzátorem Pd[(S)-CPA]₂(MeCN)₂, ligandem a molekulárním kyslíkem vznikl cyklizovaný tetrahydroindol **45** s vynikající enantioselektivitou (90% ee). Hydrogenace této látky poskytla sloučeninu **46** ve vysokém výtěžku. Po odstranění tosylové skupiny a následné reaktivní N-metylaci (2 kroky) byl získán (-)-mesembran **35**. Z látky **46** lze čtyřmi kroky získat také (+)-krinan **47**.

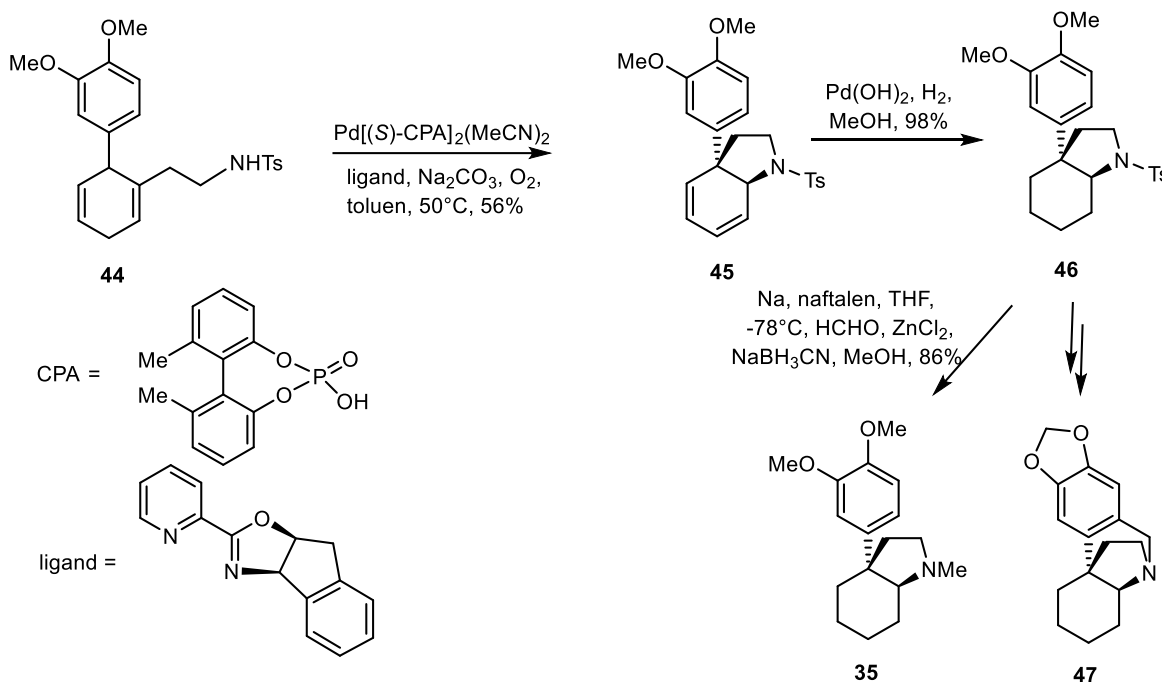


Schéma 5: Totální syntéza (-)-mesembranu a (+)-krinanu

Enantioselektivní totální syntéza sedmi biologicky aktivních přírodních produktů se společným hydroindolovým jádrem z roku 2018 používá jednu strategii.²⁷ Zde je uvedena syntéza (+)-mesembrinu a (+)-mesembranu.

Společná část pro všech sedm alkaloidů začíná ketonem **48**, ze kterého byla v několika krocích získána sloučenina **49**. Oxidativním štěpením dvojné vazby vznikl aldehyd, který byl pomocí reaktivní animace za kyselých podmínek převeden na látku **50** s požadovaným hydroindolovým jádrem. Nyní se syntetická cesta k alkaloidům rozděluje. Odstraněním tosylové skupiny a následnou allylovou oxidací byla látka **50** přeměněna na meziprodukt **51** a dalšími čtyřmi kroky byl získán (+)-mesembrin **30**. Z látky **50** byl

pouze ve třech krocích získán (+)-mesembrin **35**.

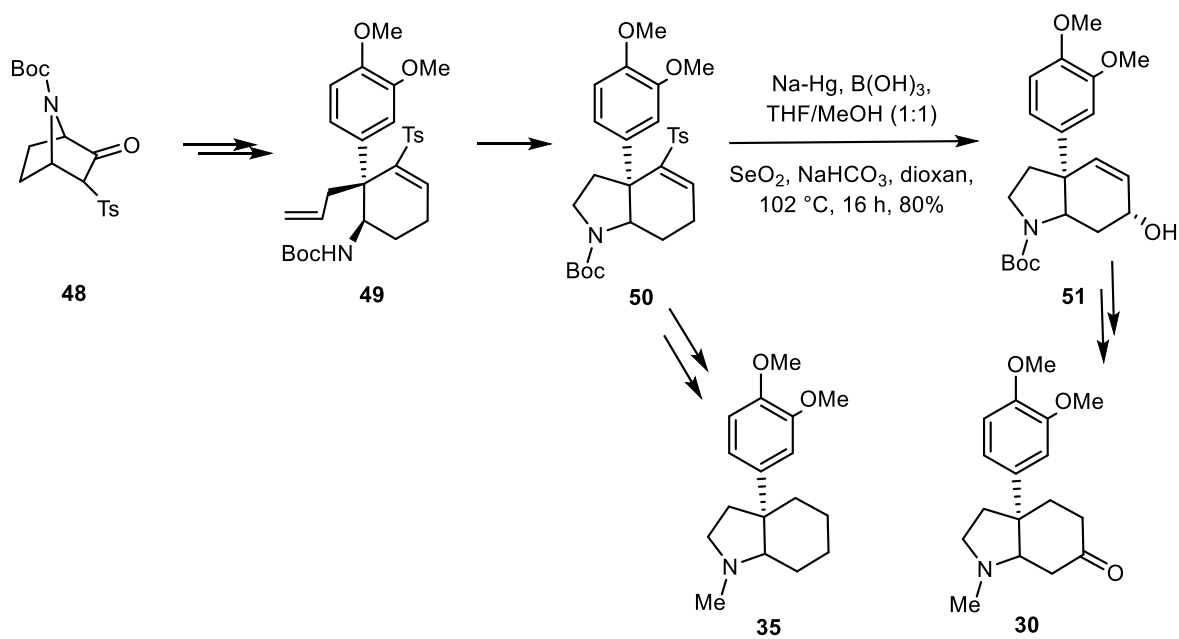
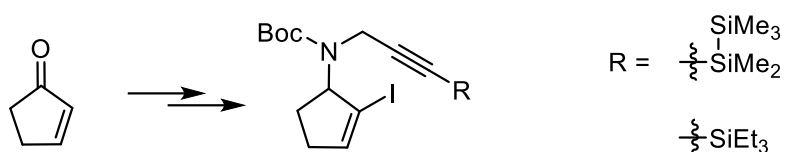


Schéma 6: Enantioselektivní totální syntéza (+)-mesembrinu a (+)-mesembranu

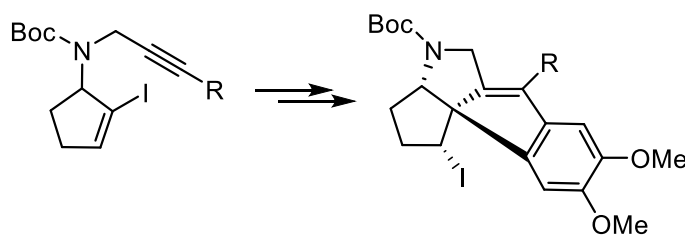
2. CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce byla syntéza analogů přírodních alkaloidů obsahujících kvarterní uhlíková centra pomocí palladiem katalyzované tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné halokarbocyclizace. Dílčí cíle této práce jsou následující:

1. Syntéza výchozích látek se dvěma typy silylových skupin – triethylsilylové a pentamethyldisilylové skupiny.



2. Provedení tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu se 3,4-dimethoxyfenylboronovou kyselinou a následné halokarbocyclizace za vzniku látky obsahující kvarterní uhlíkové centrum.



3. Dehydrojodace za vzniku dvojné vazby a derivatizace této dvojné vazby pro následné testování biologické aktivity.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou polycyklických sloučenin, které obsahují kvarterní uhlíková centra a svou strukturou se podobají Amaryllidaceae alkaloidům. Klíčové kroky pro tvorbu kvarterního uhlíkového centra, palladiem katalyzovaná tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halokarbocyklizace, byly vybrány na základě předešlých výsledků naší výzkumné skupiny.²⁸ Pomocí těchto kroků byly již dříve syntetizovány některé sloučeniny podobné Amaryllidaceae alkaloidům (Schéma 7).

Mým cílem bylo provést syntézu s jinou silylovou skupinou, která by byla vhodná pro následné provedení Tamao-Flemingovy oxidace.²⁹ Za tímto účelem byla vybrána pentamethyldisilylová skupina, která se dá, na rozdíl od triethylsilylové skupiny již použité pro syntézu polycyklických sloučenin, pro tuto oxidaci použít. Další odlišností oproti již syntetizovaným polycyklickým sloučeninám je rozdílná substituce na aromatickém jádře, které jsme dosáhli použitím 3,4-dimethoxyfenylboronové kyseliny. Stejná substituce se vyskytuje u *Sceletium* alkaloidů (Obr. 3, str. 14). Eliminací a derivatizací dvojné vazby po halokarbocyklizaci jsme plánovali připravit sloučeniny vhodné pro testování biologické aktivity, konkrétně cytotoxicity nebo inhibici acetylcholinesterasy. Použitím výchozích látek s pětičlenným cyklem se cílové sloučeniny této práce i publikovaného článku liší od Amaryllidaceae alkaloidů, ale i přesto jsou těmto alkaloidům velmi strukturně podobné a mohly by vykazovat zajímavou biologickou aktivitu.

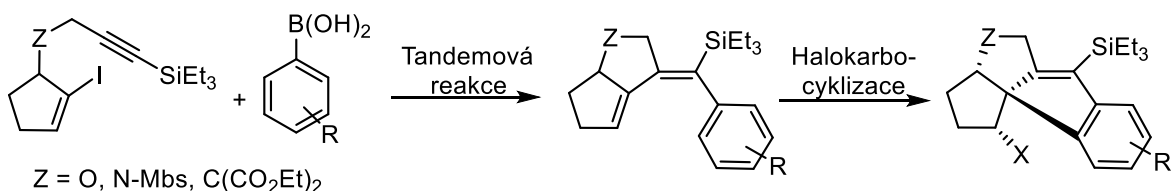


Schéma 7: Syntéza polycyklických sloučenin obsahujících kvarterní uhlíkové centrum publikovaná naší výzkumnou skupinou

3.1 Syntéza výchozích materiálů se dvěma typy silylových skupin – triethylsilylové a pentamethyldisilylové skupiny

Syntéza výchozích materiálů byla provedena v několika krocích, použitím již známých postupů, vycházejících z komerčně dostupného cyklopentenonu (Schéma 8). Zvoleny byly výchozí látky s pětičlenným kruhem, jelikož předchozí výsledky získané naší výzkumnou skupinou ukázaly, že halokarbocyklizace u sloučenin se šestičlenným cyklem neprobíhá.

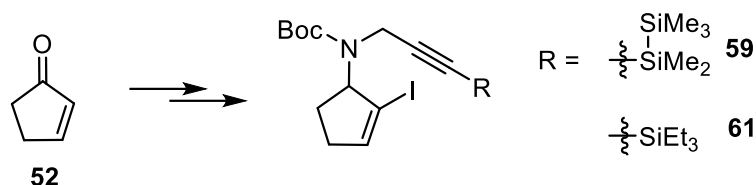


Schéma 8: Syntéza výchozích materiálů

Syntézu výchozích materiálů (Schéma 9) jsme začali jodací výchozího cyklopent-2-en-1-onu **52** do α polohy. Reakce za těchto podmínek proběhla vždy úspěšně, produkt **55** jsme získali v dobrém výtěžku. Poté jsme redukovali ketoskupinu na požadovaný allylový alkohol **56**. Při jednom z provedených experimentů vznikalo více vedlejších produktů, výtěžek reakce byl pouze 67 %. Důvodem bylo použití surového nečištěného produktu předešlé reakce. Dalším krokem byla mesylace, díky které jsme hydroxylovou skupinu převedli na lepší odstupující skupinu. Následná substituce s propargylaminem probíhala jen s minimálním množstvím rozpouštědla. Mesylát jsme neizolovali, substituci propargylaminem jsme vždy provedli ihned po skončení mesylace a následné extrakce s filtrací. Zjistila jsem, že před přidáním propargylaminu je nutné reakční směs ochladit na 0 °C. Přidání propargylaminu do reakční směsi za laboratorní teploty způsobilo přehřátí reakce a rozklad reagentů. Produkt **57** se nám nepodařilo získat.

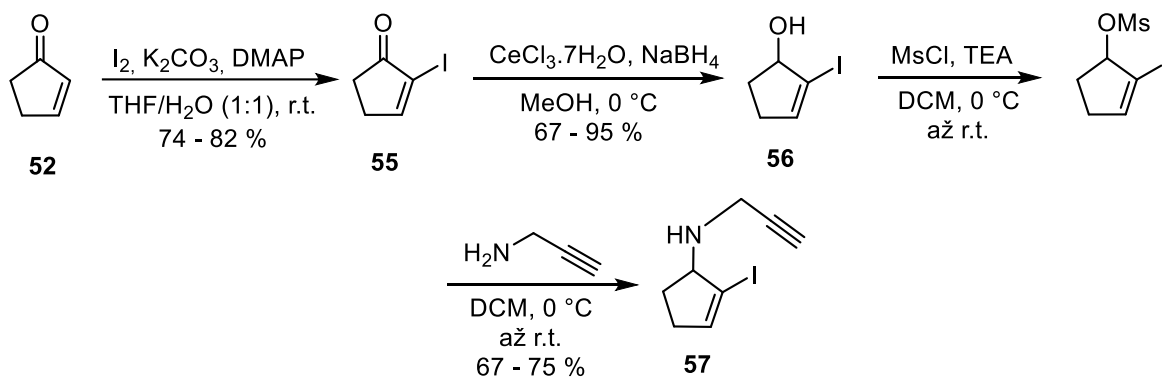


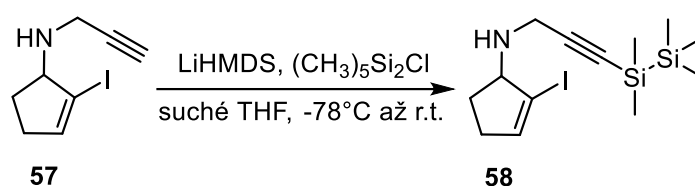
Schéma 9: Syntéza výchozího materiálu 57

Následným krokem syntézy byla silylace látky **57** pomocí chlorpentamethyldisilanu a bis(trimethylsilyl)amidu lithného jako báze. Silylaci jsme prováděli za podmínek, které byly již dříve používány v naší výzkumné skupině (Tabulka 1). Při těchto standardních podmínkách byl bohužel produkt **58** izolován v neuspokojivém výtěžku (Řádek 1). Postupně jsme tedy provedli 5 reakcí s malými změnami podmínek týkajících se změny množství činidel nebo změny reakčního času. Při navýšení množství báze na 2 ekvivalenty zůstala v reakci téměř celá výchozí látka a produkt jsme bohužel neizolovali žádný (Řádek 2). Proto jsme v dalším pokusu zachovali množství báze, ale zvýšili dobu reakce

při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Řádek 3). V tomto případě jsme izolovali produkt v podobném výtěžku jako při standardních podmínkách. Při navýšení množství báze na 1,4 a 1,5 ekvivalentu jsme v dalších dvou pokusech (Řádek 4 a 5) izolovali produkt v dobrém výtěžku. Při pátém pokusu (Řádek 5) jsme získali nejlepší výtěžek 89 %.

Důvodem neúspěšné silylace za standardních podmínek mohlo být použití staršího balení báze. Později, u silylace s chlortriethylsilanem (Schéma 10), bylo totiž zjištěno, že použití nově otevřeného balení báze zajistilo vyšší výtěžky při standardních podmínkách.

Tabulka 1: Silylace výchozího materiálu pomocí chlorpentamethylidisilanu



Reakce č.	LiHMDS (ekv.)	$(\text{CH}_3)_5\text{Si}_2\text{Cl}$ (ekv.)	Čas při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (h)	Čas při r.t. (h)	Izolovaný výtěžek (%)
1	1,2	1,2	3,5	16,5	19
2	2	1,5	2	20	0
3	1,2	1,2	6	18	13
4	1,4	1,2	5	17	64
5	1,5	1,2	2,5	2	89

Dále byl Boc skupinou ochráněn dusík (Schéma 10). Při této reakci jsme vždy pozorovali konverzi celé výchozí látky a získali produkt **59** v dobrém výtěžku.

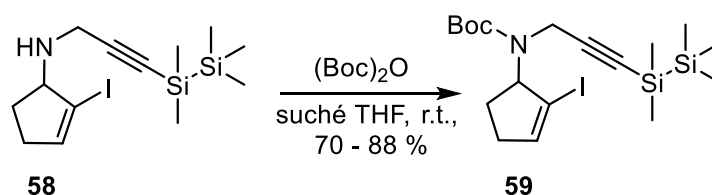


Schéma 10: Ochránění dusíku

Další kroky syntézy s připraveným výchozím materiálem **59** (Kapitola 3.2) poskytovaly sloučeniny o nízkém výtěžku. Proto jsme se rozhodli provést také syntézu výchozího materiálu s triethylsilylovou skupinou (Schéma 11), která již byla dříve v naší výzkumné

skupině syntetizována a charakterizována. Sloučeninu **57** jsme nejprve úspěšně silylovali chlortriethylsilanem za standardních podmínek na látku **60**. Následným ochráněním dusíku jsme získali produkt **61** v téměř kvantitativním výtěžku. Získané výtěžky dosahovaly podobných hodnot jako při dřívější přípravě těchto sloučenin.

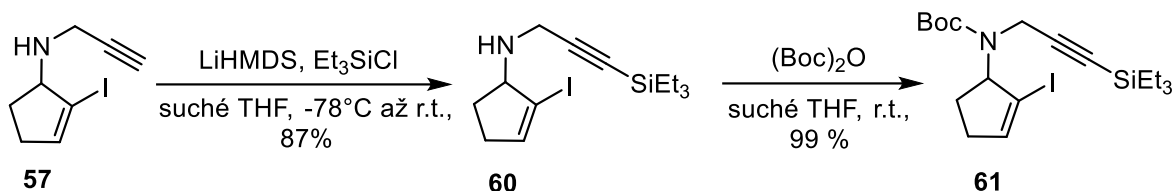


Schéma 11: Silylace výchozího materiálu chlortriethylsilanem a ochránění dusíku

3.2 Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná halokarbocyklizace

Následně jsme provedli tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling s 3,4-dimetoxyfenyloborovou kyselinou u výchozí látky s pentamethyldisilylovou skupinou **59** pomocí naší výzkumnou skupinou dříve vyvinuté metody (Tabulka 2). Zkoušeli jsme provést reakce při třech různých podmínkách. Ve všech těchto reakcích vznikaly směsi mnoha sloučenin, ovšem vznik požadovaného produktu nebyl pozorován. Při standardní reakci s katalyzátorem Pd(PPh₃)₄ a uhličitanem cesným v THF (Řádek 1) nedošlo k úplné konverzi výchozí látky. Naopak, při reakci s uhličitanem draselným v toluenu se stejným katalyzátorem (Řádek 2) došlo ke konverzi celé výchozí látky, ale cílový produkt nebyl bohužel opět izolován. Při druhém pokusu této reakce bylo omylem přidáno dvojnásobné množství uhličitanu draselného, výchozí látka byla v reakci stále přítomna i při prodloužení reakční doby (Řádek 3). Dále jsme provedli reakci s triethylaminem v DMF s Pd/C katalyzátorem, kdy jsme pozorovali úplnou konverzi výchozí látky, ale vznik produktu nebyl pozorován ani v tomto případě (Řádek 4).

V žádné z těchto reakcí tedy nevznikal požadovaný produkt **62a**, ale podařilo se nám izolovat dva vedlejší produkty, jejichž předpokládané struktury jsou uvedeny pod tabulkou. Na základě analytických dat, která se nám podařila získat, se domníváme, že se jedná o keton **63** a sloučeninu **64**, ve které došlo k rozštěpení vazby mezi dvěma křemíky. V NMR spektru látky **63** se nevyskytují žádné signály, které by odpovídaly aromatickým vodíkům, reakce s borovou kyselinou tedy určitě neproběhla. V ¹H ani ¹³C NMR spektrech dále nejsou signály odpovídající dvojně vazbě, která by vznikla cyklizací, ale zároveň se zdá, že k této cyklizaci došlo. Abychom byli schopni jednoznačně určit

Pro zmenšení sterické náročnosti jsme zkusili další dvě reakce s kyselinou 4-methoxyfenylboronovou pro získání sloučeniny **62b**. Byly použity stejné podmínky jako u reakce č. 1, ale s větším množstvím katalyzátoru (Tabulka 2, Řádek 5) a dále podmínky jako u reakce č. 2, jen se zvýšením teploty na 100 °C (Řádek 6). V obou těchto reakcích vždy došlo ke zreagování celé výchozí látky, vznikalo zde mnoho sloučenin, ale produkt **62b** jsme nezískali. Podařilo se nám pouze izolovat sloučeninu **63** ve vyšších výtěžcích než při reakcích s 3,4-dimethoxyfenylboronovou kyselinou. Produkt **65**, který je analogem sloučeniny **64** s rozdílem jedné methoxy skupiny, jsme nezískali.

Přestože se nepodařilo připravit požadovaný produkt s disilylovou skupinou, pokusili jsme se o halokarbocyclizaci látky **64**. Tím jsme získali produkt **66** v uspokojivém výtěžku (Schéma 12). Jako činidlo byl použit NIS, protože je v naší výzkumné skupině osvědčeným činidlem pro halokarbocyclizaci látek s elektronově bohatými jádry. Relativní konfigurace produktu je vyznačena na schématu. Dva pětičlenné cykly jsou vůči sobě v *cis* konfiguraci, která je energeticky výhodnější, *trans* uspořádání by zde způsobovalo vysoké pnutí. Jod a aromatické jádro jsou v *trans* konfiguraci, to je dáno mechanismem cyklizační reakce, kdy je vznikající jodoniový kation napaden nukleofilem (aromatickým jádrem) z opačné strany. Tato stereochemie byla již dříve ověřena u podobných sloučenin pomocí rentgenové analýzy.²⁸

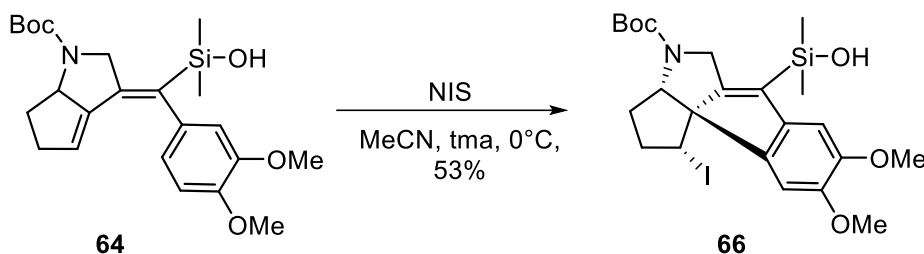
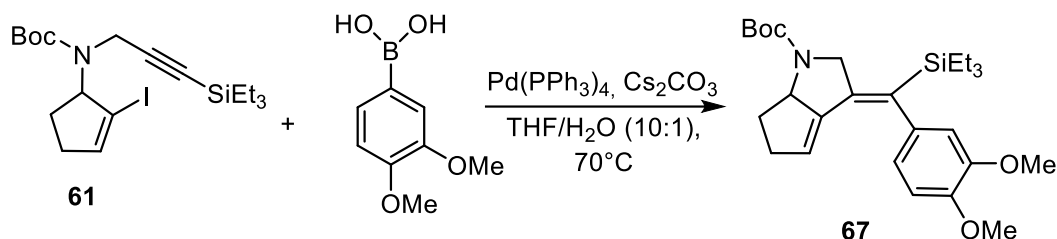


Schéma 12: Halokarbocyclizace látky **64**

Kvůli nízkým výtěžkům sloučenin z tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu jsme se rozhodli v další syntéze použít výchozí látku s triethylsilylovou skupinou **61**, která je za podmínek tandemové reakce a halokarbocyclizace stabilní. Použitím 3,4-dimethoxyboronové kyseliny v tandemové reakci jsme získali produkt s jinou substitucí na aromatickém jádře než mají dříve popsané polycyklické sloučeniny (Tabulka 3). Tandemovou reakci látky **61** jsme provedli dvakrát za standardních podmínek (Tabulka 2). Při experimentu, kdy byla reakce ukončena po 21 hodinách, nebyl výtěžek tak uspokojivý jako při druhém experimentu, kdy reakce probíhala 41 hodin. Z druhého

experimentu jsme tedy izolovali produkt **67** o lepším výtěžku, ale poměr izomerů byl bohužel nižší. Při této cyklizaci/couplingu dochází k oxidativní adici palladia mezi uhlík a jod a následné inserci trojné vazby. Z principu se jedná o *cis* adici, vznikající intermediát ale může částečně izomerizovat, takže po následném Suzukiho couplingu vzniká i menší množství izomeru *E*.

Tabulka 3: Cyklizace/coupling výchozího materiálu s triethylsilylovou skupinou



Reakce č.	Čas (h)	Výtěžek (%)	Z/E
1	21	49	5,7:1
2	41	80	3:1

Následně jsme provedli halokarbocyclizaci za stejných podmínek jako u předchozího produktu cyklizace/couplingové reakce. Úspěšně jsme izolovali požadovaný cyklizovaný produkt **68** (Schéma 13). Výtěžek byl v tomto případě vyšší než u halokarbocyclizace látky **66**.

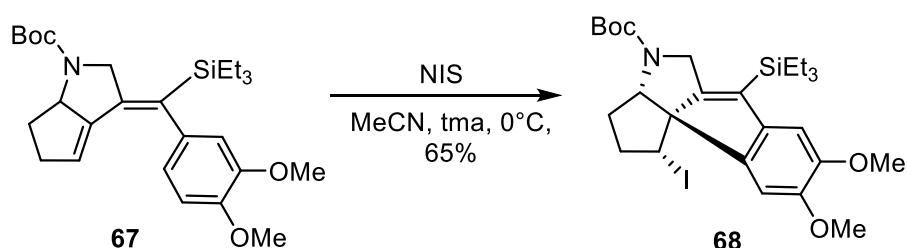


Schéma 13: Halokarbocyclizace látky **67**

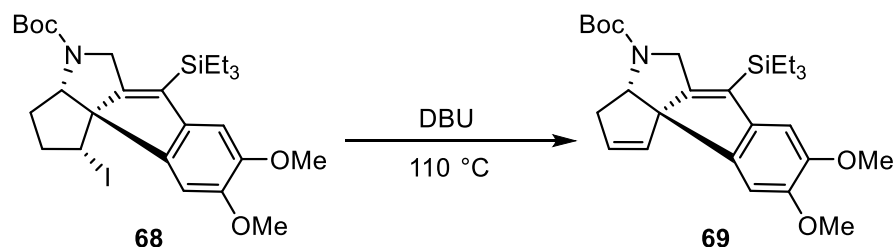
3.3. Dehydrojodace a následná derivatizace dvojné vazby

Po vytvoření kvarterního uhlíkového centra následovalo provedení dehydrojodace za tvorby dvojné vazby. Provedli jsme tři zkušební experimenty s malým množstvím (50 mg) výchozí látky (Tabulka 4). Podle předešlých výsledků naší výzkumné skupiny jsme nejprve zkusili reakci s DBU v toluenu. V reakci jsme pozorovali vznik produktu,

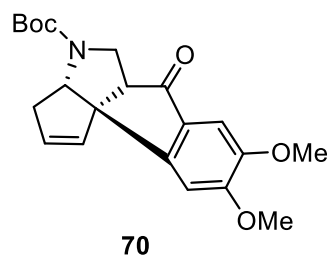
ale výchozí látka ani po 25 hodinách nezreagovala zcela (Řádek 1). Kvůli relativně nízkému výtěžku látky **69** byl proveden další experiment při stejných podmínkách, jen za změny reakčního času. Reakce probíhala do té doby, dokud nezreagovala celá výchozí látka. Tento experiment nám poskytl produkt o vyšším výtěžku (Řádek 2). Nejlepšího výsledku jsme dosáhli při výměně rozpouštědla – toluenu za DMF (Řádek 3). Tyto nejlepší podmínky jsme vybrali a použili pro reakci z většího množství (840 mg). Vybrané podmínky nám, při čtvrté reakci, bohužel poskytly produkt o nižším výtěžku (Řádek 4), důvodem může být odlišný způsob extrakce. Při tomto experimentu jsme po první extrakci vytřepali organickou fázi do nové vodné fáze za účelem odstranění veškerého DMF z reakce. Tím se bohužel snížil izolovaný výtěžek. Po skončení experimentu bylo zjištěno, že se část produktu nachází ve vodné fázi.

Při experimentech 3 a 4 (Řádek 3, 4) vznikal, kromě požadovaného produktu, keton **70**, který se nám také podařilo izolovat (struktura látky je uvedena pod tabulkou). Struktura byla zjištěna na základě NMR spekter, kde chyběla silylová skupina a uhlíky sousedící dvojné vazby. V ^{13}C NMR spektru je navíc zřetelný signál karbonylového uhlíku (204 ppm). Hmotnostní spektrum tuto strukturu potvrdilo.

Tabulka 4: Dehydrojodace za vzniku dvojné vazby



Experiment č.	Rozpouštědlo	Reakční čas (h)	Extrakce	Výtěžek (%)	Látka 70 (%)
1	toluen	25	3x EtOAc/H ₂ O	46	-
2	toluen	78	3x EtOAc/H ₂ O	65	-
3	DMF	23	1x ether/NH ₄ Cl, 3x ether/H ₂ O	75	48
4	DMF	23	3x ether/NH ₄ Cl, 3x ether/H ₂ O	59	10



Následně byly vyzkoušeny čtyři reakce pro derivatizaci dvojné vazby látky **69**, všechny podmínky byly nalezeny v literatuře. První provedenou reakcí byla dvoukroková hydroborace³⁰ (Schéma 14). Reakce probíhala 95 hodin, za tuto dobu jsme pozorovali jen částečnou konverzi výchozí látky. Kromě téměř kvantitativního množství výchozí látky se nám podařilo izolovat stejný keton **70** jako u dehydrojodace. Množství této látky bylo ovšem zanedbatelné.

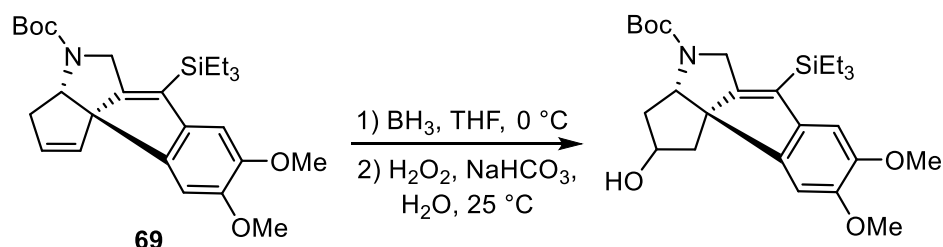


Schéma 14: Hydroborace látky 69

Při druhé reakci (Schéma 15), dihydroxylaci s osmátem draselným a 4*N*-methylmorfolin-*N*-oxidem³¹, vznikala sloučenina **70** také, opět ve velmi malém množství. Reakce probíhala 5 dní, výchozí látka se ale bohužel rozložila.

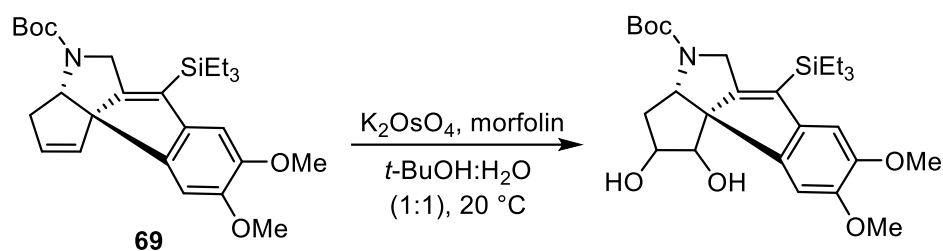


Schéma 15: Dihydroxylace látky 69 (1)

Další reakcí byla zvolena dihydroxylace za jiných podmínek (Schéma 16)³². Výchozí látka reagovala s peroxidem vodíku a manganistanem draselným v prostředí aceton:voda (2:1). Ačkoliv se po dvou hodinách reakčního času podle TLC zdálo, že došlo ke konverzi celé výchozí látky, izolovali jsme ji v téměř kvantitativním množství. Při této reakci vznikalo ještě malé množství další látky, kterou se nám bohužel nepodařilo identifikovat kvůli nízké

koncentraci.

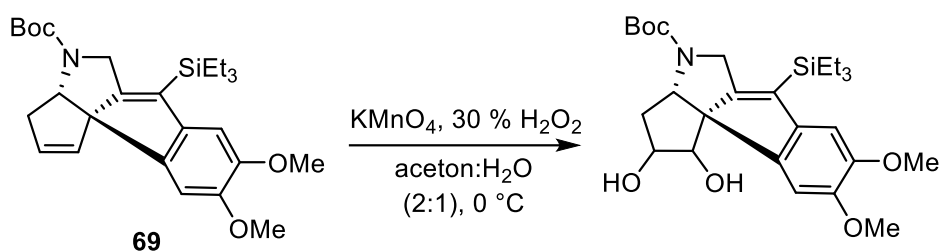


Schéma 16: Dihydroxylace látky **69** (2)

Poslední provedenou reakcí byla epoxidace s použitím *m*CPBA v DCM (Schéma 17)³³. Reakce probíhala 25 hodin, kdy celá výchozí látka zreagovala. Při reakci vznikaly dva produkty, které jsme nemohli identifikovat kvůli špatné kvalitě NMR spekter způsobené nízkou koncentrací látek.

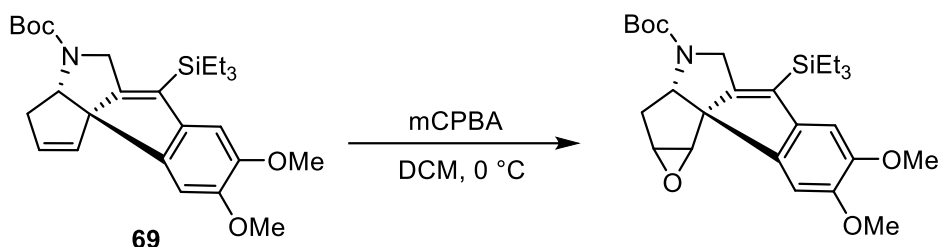


Schéma 17: Epoxidace látky **69**

Derivatizace dvojné vazby se zatím z časových důvodů nepodařila. Zajímavým výsledkem práce je ale keton **70**, který bude využit v další syntéze potenciálně biologicky aktivních látek.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Obecné experimentální postupy

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny z běžně dostupných zdrojů a použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla byla před použitím destilována. THF byl přečištěn a vysušen destilací pomocí systému sodík/benzofenon. Bezvodý MeCN byl použit v komerční formě.

NMR spektra byla změřena na spektroskopu Bruker AVANCE III HD 400 MHz nebo 600 MHz při 25°C. Vzorky byly měřeny v deuterovaném chloroformu a spektra ^1H a ^{13}C byla referencována pro $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm, pro $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm a jsou uvedena v jednotkách ppm. Získaná data byla zpracována pomocí programu MestReNova. Infračervená spektra (IČ) byla měřena spektrometrem Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou difúzní reflektance v KBr. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1} v infračervené oblasti 4000-400 cm^{-1} . Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na přístroji Q-Tof micro (Waters). Spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific). Pro přehlednost jsou ve výpisech všech spekter uvedeny tečky místo desetinných čárek.

Průběh reakcí byl sledován pomocí tenkovrstevné chromatografie (TLC) na aluminiových destičkách pokrytých silikagelem Merck TLC 60 F₂₅₄. Detekce TLC destiček byla provedena pomocí UV záření o vlnové délce 254 nm. TLC destičky byly vyvolány ponořením do níže uvedených detekčních činidel a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí.

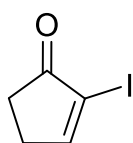
Detekční činidla:

- a) KMnO_4 : KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g), 10% NaOH (2,5 ml) a 300 ml destilované vody
- b) Anisaldehyd: CH_3COOH (99%)(6 ml), anisaldehyd (8 ml), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (400 ml), H_2SO_4 (20 ml)
- c) Ninhydrin: ninhydrin (0,3 g), n-butanol (100 ml), kyselina octová (3 ml)
- d) Fosfomolybdenové činidlo: $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (2 g), $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (4 g), koncentrovaná H_2SO_4 (10 ml) a 200 ml destilované vody

K separaci produktů byla využita sloupcová chromatografie s použitím silikagelu Acros Organics (0,035-0,070 mm). Pro odpaření rozpouštědel a reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka. Produkty byly dále dosušeny pomocí olejové vývěvy.

4.2 Příprava látek

2-Jodcyklopent-2-en-1-on (55)

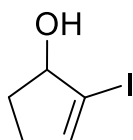


Cyklopentenon (2,5 g, 30,5 mmol) byl rozpuštěn ve směsi THF/H₂O (1:1, 125 ml). K roztoku byl přidán I₂ (15,48 g, 61,0 mmol), K₂CO₃ (5,06 g, 36,6 mmol), DMAP (1,12 g, 9,2 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 2 hodinách byla reakční směs zředěna přidáním EtOAc (200 ml), následně vytřepána mezi Na₂S₂O₃ (300 ml) a EtOAc (2 × 400 ml). Organické frakce byly spojeny a následně vytřepány mezi 1M HCl (400 ml) a EtOAc (1 × 400 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována, rozpouštědlo bylo odpařeno na odparce.

Výtěžek: 5,18 g (82%), žlutá krystalická látka. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 74 – 82%. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H 8.01 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 7.4, 2.9, 2.0 Hz, 2H), 2.51 – 2.47 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C 204.1, 169.7, 103.0, 31.4, 31.0 ppm.

2-Jodcyklopent-2-en-1-ol (56)

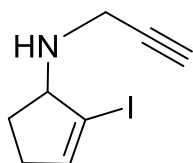


Sloučenina **55** (3,88 g, 18,6 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (179 ml). Po přidání CeCl₃·7H₂O (15,62 g, 41,9 mmol) byla reakční směs ochlazena na 0 °C a byl přidán NaBH₄ (0,88 g, 23,3 mmol). Reakce byla po 90 minutách ukončena přidáním H₂O (50 ml) a MeOH byl odpařen na odparce. Směs byla vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc, organické fáze byly následně vysušeny pomocí Na₂SO₄ a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno.

Výtěžek: 3,71 g (95%), žlutá krystalická látka. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 67 – 95%. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6.32 – 6.25 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C 142.8, 100.4, 82.4, 32.9, 31.6 ppm.

2-Jod-N-(prop-2-yn-1-yl)cyklopent-2-en-1-amin (57)



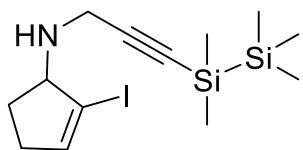
Sloučenina **56** (3,71 g, 17,7 mmol) byla rozpuštěna v DCM (44,2 ml), ochlazena na teplotu 0 °C a k roztoku byl přidán TEA (5,36 g,

53,0 mmol) a MsCl (3,04 g, 26,5 mmol). Po hodině míchání byla reakce ohřata na laboratorní teplotu a po další hodině vytřepána mezi vodný roztok NaHCO₃ a DCM. Organická fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována, rozpouštědlo bylo odpařeno. Pod argonem, za teploty 0 °C, byl k tomuto produktu přidán propargylamin (2,43 g, 44,2 mmol). Po třech hodinách při teplotě 0 °C a dalších čtrnácti hodinách při pokojové teplotě byla reakce ukončena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze Hex/EtOAc (gradientová eluce, 9:1 → 65:35).

Výtěžek: 3,29 g (75%), hnědá olejovitá kapalina. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 67 – 75%. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám dat dosud nepublikovaných látek připravených Mgr. Petrem Jansou.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6.27 – 6.24 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 16.9, 2.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 16.9, 2.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C 142.2, 99.3, 82.1, 71.6, 68.4, 35.1, 33.2, 28.6 ppm.

2-Jod-N-(3-(1,1,2,2,2-pentamethyldisilanyl)prop-2-yn-1-yl)cyklopent-2-en-1-amin (58)



Sloučenina **57** (100 mg, 0,4 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (0,57 ml) a pod argonem, v lázni o teplotě -78 °C, byl přidán LiHMDS (0,6 ml 1 M roztoku v THF, 0,6 mmol).

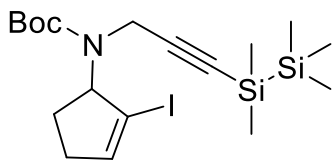
Po hodině byl k reakci přidán (CH₃)₅Si₂Cl (81 mg, 0,5 mmol), o hodinu později byla reakce vyjmuta z lázně a ponechána při laboratorní teplotě. O dvě hodiny později byla reakce zastavena přidáním H₂O a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc. Po vysušení organické fáze pomocí Na₂SO₄ a filtraci bylo odpařeno rozpouštědlo. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (95:5).

Výtěžek: 136 mg (89%), žlutá olejovitá kapalina. Reakce byla provedena vícekrát s podobnými podmínkami s výtěžky v rozmezí 89 - 90%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6.26 (td, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 3.94 (dddt, *J* = 7.8, 4.4, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 17.2, 1H), 3.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.85 (bs, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 0.19 – 0.17 (m, 6H), 0.12 – 0.10 (m, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C 142.3, 106.2, 99.3, 87.0, 68.4, 36.5, 33.2, 28.8, -2.4, -2.8 ppm; IČ (KBr): ν_{max} = 3062, 2951, 2848, 2160, 1603, 1452, 1323, 1246, 984, 837, 800, 766 cm⁻¹; LRMS (ESI) *m/z* (%): 378.1 (100, [M+H]⁺), 379.1 (24); HRMS (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₁₃H₂₅NISi₂ 378.0565; nalezeno

378.0564.

***tert*-Butyl-(2-jodcyklopent-2-en-1-yl)(3-(1,1,2,2,2-pentamethyldisilanyl)prop-2-yn-1-yl)karbamát (59)**

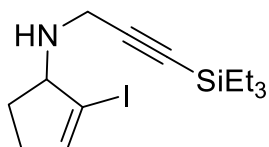


Sloučenina **58** (76 mg, 0,2 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (1,2 ml) a pod argonem, za stálého míchání byl přidán $(\text{Boc})_2\text{O}$ (63 mg, 0,3 mmol). Po 20 hodinách byla směs vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc, organická fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 98:2 \rightarrow 95:5).

Výtěžek: 92 mg (88%), bezbarvá olejovitá kapalina. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 70 – 88%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , směs rotamerů) δ_{H} 6.36 (s, 1H), 6.33 – 6.22 (m, 1H[#]), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 5.20 – 4.74 (m, 1H[#]), 4.29 – 4.11 (m, 1H[#]), 4.05 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.89 – 3.53 (m, 1H[#]), 3.45 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.58 – 2.45 (m, 1H, 1H[#]), 2.38 – 2.08 (m, 3H, 3H[#]), 1.51 – 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 9H, 9H[#]), 0.16 (s, 6H), 0.15 (s, 6H[#]), 0.09 (s, 9H, 9H[#]) ppm (#signály rotameru); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , směs rotamerů) δ_{C} 155.2 (1C, 1C[#]), 146.9[#], 144.3, 105.7 (1C, 1C[#]), 96.9 (1C, 1C[#]), 85.3, 85.2[#], 80.7[#], 80.5, 69.0[#], 68.0, 33.5 (1C, 1C[#]), 28.5 (1C, 1C[#]), 27.6 (1C, 1C[#]), 26.9[#], 26.4, -2.4 (1C, 1C[#]), -2.95[#], -3.0 ppm (#signály rotameru); IČ (KBr): ν_{max} = 2952, 2895, 2170, 1811, 1703, 1435, 1400, 1246, 1169, 1119, 1072, 1003, 835, 802 cm^{-1} ; **LRMS** (APCI) m/z (%): 478.1 (2, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 422.0 (100), 423.0 (27), 378.1 (42), 230.1 (7); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NISi}_2$ 478.1089; nalezeno 478.1089.

2-Jod-N-(3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyklopent-2-en-1-amin (60)

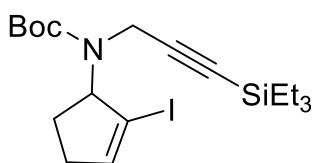


Sloučenina **57** (2,79 g, 11,3 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (15,8 ml) a pod argonem, v lázni o teplotě -78 °C, byl přidán LiHMDS (13,6 ml 1 M roztoku v THF, 13,6 mmol). Po dvou hodinách byl přidán Et_3SiCl (2,05 g, 13,6 mmol), reakce byla odstavena z lázně a ponechána při laboratorní teplotě. Po 2 hodinách byla reakce zastavena přidáním H_2O a vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc. Po sušení organické fáze pomocí Na_2SO_4 a filtraci bylo odpařeno rozpouštědlo. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 95:5 \rightarrow 4:6).

Výtěžek: 3,57 g (87%), žlutá olejovitá kapalina. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám dat dosud nepublikovaných látek připravených Mgr. Petrem Jansou.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.27 – 6.24 (m, 1H), 3.93 (dtd, $J = 7.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.64 (bs, 1H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 142.1, 105.5, 99.5, 85.3, 68.4, 36.4, 33.2, 28.8, 7.6, 4.5 ppm.

tert-Butyl-(2-jodocyklopent-2-en-1-yl)(3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)karbamát (61)

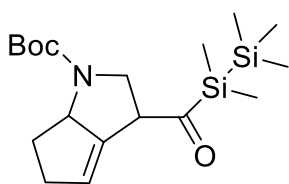


Sloučenina **60** (3,55 g, 9,8 mmol) byla pod argonem rozpuštěna v suchém THF (59 ml). K roztoku byl přidán $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,23 g, 17,7 mmol). Po 18 hodinách byla reakce ukončena a rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 95:5 \rightarrow 8:2).

Výtěžek: 4,49 g (99%), bezbarvá olejovitá kapalina. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁸

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , směs rotamerů) δ_{H} 6.44 – 6.32 (m, 1H), 6.35 – 6.21 (m, 1H[#]), 5.38 – 5.23 (m, 1H), 5.24 – 5.77 (m, 1H[#]), 4.29 – 4.08 (m, 1H[#]), 4.05 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.90 – 3.51 (m, 1H[#]), 3.45 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.61 – 2.46 (m, 1H, 1H[#]), 2.37 – 2.11 (m, 3H, 3H[#]), 1.51 – 1.44 (m, 9H, 9H[#]), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, 9H[#]), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, 6H[#]) ppm ([#] signály rotameru); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 155.3, 144.3, 104.9, 96.9, 85.3, 80.5, 68.0, 33.5, 28.5, 27.6, 26.4, 7.6, 4.5 ppm.

tert-Butyl-3-(1,1,2,2,2-pentamethyldisilanyl-1-karbonyl)-3,5,6,6a-tetrahydrocyklopenta[*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát (63)



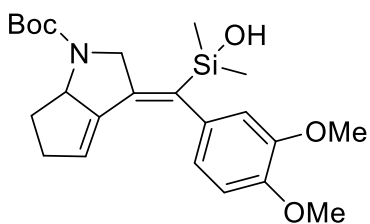
Sloučenina **59** (75 mg, 0,2 mmol) byla rozpuštěna v DMF (1,6 ml). K roztoku byla přidána (3,4-dimetoxyfenyl)boronová kyselina (46 mg, 0,3 mmol) a TEA (0,5 ml). Po výměně atmosféry (2x vakuum \rightarrow argon) bylo přidáno 10% Pd/C (9 mg, 0,008 mmol), následně byla atmosféra ještě jednou vyměněna (1x vakuum \rightarrow argon). Reakce probíhala při 80 °C 3 hodiny. Směs byla následně vytřepána mezi vodný roztok NH_4Cl a EtOAc, organická fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Produkt byl následně přečištěn

sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 95:5 → 9:1).

Výtěžek: 27 mg (44%), žlutá olejovitá kapalina.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.90 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.75 – 2.43 (m, 3H), 2.36 – 2.07 (m, 1H), 1.76 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H), 0.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 154.9, 147.8, 130.2, 79.6, 79.5, 67.1, 58.1, 37.1, 35.5, 28.7, 27.1, 2.9, 2.2 ppm; IČ (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3384, 2976, 2898, 1699, 1674, 1417, 1367, 1250, 1161, 1132, 1034, 887, 843, 808, 777, 692$ cm^{-1} ; **LRMS** (ESI) m/z (%): 641.3 (27), 390.2 (50, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 332.2 (100), 276.1 (8); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{NSi}_2$ 368.2072; nalezeno 368.2071.

***tert*-Butyl-(*Z*)-3-((3,4-dimetoxyfenyl)(hydroxydimethylsilyl)methylen)-3,5,6,6a-tetrahydrocyklopenta[*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát (64)**

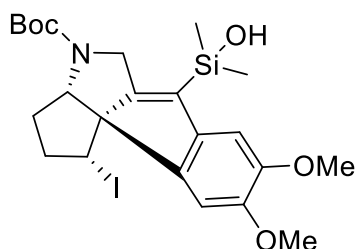


Sloučenina **59** (75 mg, 0,2 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (1,3 ml). K roztoku byla přidána (3,4-dimetoxyfenyl) boronová kyselina (46 mg, 0,3 mmol) a K_2CO_3 (0,2 ml). Po výměně atmosféry (2x vakuum → argon) bylo přidáno $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol), následně byla atmosféra ještě jednou vyměněna (1x vakuum → argon). Reakce probíhala při 80 °C přes noc (22 hodin). Reakce byla následně ukončena přidáním vody a vytřepána do EtOAc, organická fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 9:1 → 1:1).

Výtěžek: 12 mg (17%), žlutá olejovitá kapalina. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 10 – 17%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.86 – 6.81 (m, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 2H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.52 – 2.27 (m, 3H), 2.09 (bs, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.20 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: vzhledem k nízké intenzitě signálů nebylo možné látku uspokojivě charakterizovat; IČ (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3365, 2933, 2835, 1647, 1510, 1427, 1229, 1157, 1132, 1028, 893, 839, 779, 667, 613, 544$ cm^{-1} ; **LRMS** (ESI) m/z (%): 885.4 (40, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 455.2 (8), 454.2 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 432.2 (3, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 376.2 (43); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{NSi}$ 432.2201; nalezeno 432.2200.

***tert*-Butyl-(1*R*,3*aS*,10*bS*)-6-(hydroxydimethylsilyl)-1-iodo-8,9-dimethoxy-1,2,3,3*a*-tetrahydrocyklopenta[*b*]indeno[1,2-*c*]pyrrol-4(5*H*)-karboxylát (66)**

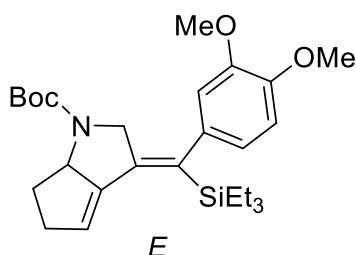
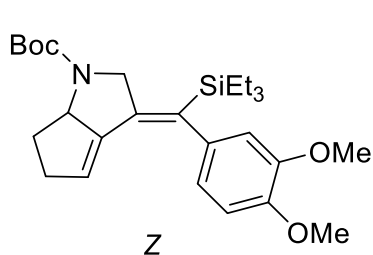


Sloučenina **64** (16 mg, 0,04 mmol) byla rozpuštěna v suchém MeCN (0,7 ml). K roztoku byl pod atmosférou argonu přidán NIS (10 mg, 0,04 mmol). Reakce probíhala při 0 °C, v baňce zakryté alobalem, po dobu 20 minut. Směs byla následně vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc, organická fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 85:15 → 75:25).

Výtěžek: 10 mg (53%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, signály jsou popsány dohromady pro oba rotamery, nelze je snadno odlišit) δ_H 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 6H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 2.56 – 2.29 (m, 3H), 2.26 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 9H), 0.48 – 0.41 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, směs rotamerů) δ 163.3, 163.0[#], 153.6, 153.5[#], 149.3, 149.2[#], 147.4, 147.3[#], 142.0, 141.7[#], 140.1, 139.9[#], 135.8, 165.5[#], 106.8, 106.7[#], 106.63, 106.56[#], 80.2, 80.0[#], 72.1, 71.4[#], 63.31, 63.25[#], 56.6, 56.5[#], 56.3 (1C, 1C[#]), 47.8, 47.4[#], 38.2, 38.0[#], 36.1, 34.9[#], 31.9, 31.7[#], 28.69, 28.66[#], 1.7 (1C, 1C[#]), 1.4, 1.3[#] ppm ([#]signály rotameru); IČ (KBr): ν_{max} = 3367, 2968, 2856, 1670, 1452, 1388, 1306, 1252, 1176, 1101, 1011, 870, 771 cm⁻¹; LRMS (ESI) *m/z* (%): 596.1 (10), 581.1 (25), 580.1 (100, [M+Na]⁺), 502.0 (20), 430.2 (22); HRMS (ESI) *m/z*: vypočteno pro C₂₃H₃₂NIO₅NaSi 580.0987; nalezeno 580.0983.

***tert*-Butyl -3-((3,4-dimethoxyfenyl)(triethylsilyl)methylen)-3,5,6,6*a*-tetrahydrocyklopenta[*b*]pyrrol-1(2*H*)-karboxylát (67)**



Sloučenina **61** (2,23 g, 4,8 mmol) byla rozpuštěna v THF (15 ml) a ve vodě (1,5 ml). K roztoku byla přidána (3,4-dimethoxyfenyl) boronová kyselina (1,41 g, 7,7 mmol) a Cs₂CO₃ (3,14 g, 9,7 mmol). Po výměně atmosféry (2x vakuum → argon) bylo přidáno Pd(PPh₃)₄ (0,28 g, 0,2 mmol), následně byla atmosféra ještě jednou vyměněna

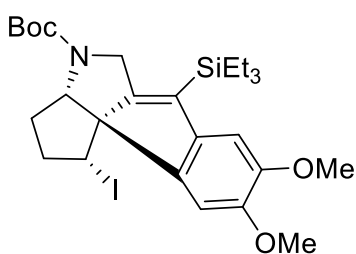
(1x vakuum → argon). Reakce probíhala při 70 °C přes dvě noci (41 hodin), poté bylo rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 9:1 → 1:1).

Výtěžek: 2 mg (80%), poměr *Z/E* (3/1), žlutá olejovitá kapalina. Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 49 – 80%.

(*Z*): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 – 6.40 (m, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.50 – 2.24 (m, 3H), 1.77 – 1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.64 – 0.56 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 155.4, 147.1, 137.6, 137.0, 127.3, 119.2, 110.9, 79.6, 68.3, 56.5, 56.0, 55.9, 36.1, 36.0, 28.6, 7.7, 3.6 ppm (signály čtyř aromatických uhlíků nebyly nalezeny z důvodu nízké intenzity); IČ (KBr): $\nu_{\text{max}} = 2952, 2873, 1699, 1510, 1392, 1238, 1136, 1030, 727$ cm^{-1} ; **LRMS** (ESI) m/z (%): 965.6 (6, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 943.6 (3, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 579.2 (25), 416.2 (30), 279.1 (100); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}$ 472.2878, nalezeno 472.2879.

(*E*): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.85 – 6.72 (m, 1H), 6.54 – 6.38 (m, 2H), 6.04 – 6.00 (m, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.07 – 4.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.79 – 2.35 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.67 – 0.54 (m, 6H) ppm (signály čtyř aromatických uhlíků nebyly nalezeny z důvodu nízké intenzity); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 155.4, 147.1, 137.1, 137.0, 127.3, 119.2, 110.9, 79.4, 69.1, 56.5, 56.01, 55.96, 36.9, 35.9, 28.6, 7.8, 3.9 ppm; IČ (KBr): $\nu_{\text{max}} = 2949, 2871, 1699, 1579, 1510, 1392, 1338, 1257, 1122, 1030, 958, 764, 729$ cm^{-1} .

***tert*-Butyl-(1*R*,3*aS*,10*bS*)-1-iodo-8,9-dimethoxy-6-(triethylsilyl)-1,2,3,3*a*-tetrahydro-cyklopenta[*b*]indeno[1,2-*c*]pyrrol-4(5*H*)-karboxylát (68)**



Sloučenina **67** (1,39 g, 3,0 mmol) byla rozpuštěna v suchém MeCN (59 ml). K roztoku byl pod atmosférou argonu přidán NIS (0,80 g, 3,5 mmol). Reakce probíhala při 0 °C, v baňce zakryté alobalem, po dobu 35 minut. Směs byla následně vytřepána mezi nasycený vodný roztok NaCl a EtOAc,

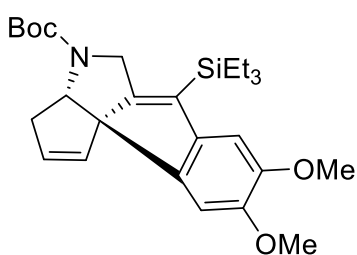
organická fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 85:15 → 7:3).

Výtěžek: 1,09 g (66%). Reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 59 – 66%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , směs rotamerů) δ_{H} 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H[#]) 6.73 (s, 1H[#]),

6.72 (s, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H, 1H[#]), 4.30 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H[#]), 4.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 6H, 6H[#]), 3.88 – 3.80 (m, 1H, 1H[#]), 2.55 – 2.30 (m, 3H, 3H[#]), 1.91 – 1.79 (m, 1H, 1H[#]), 1.45 (s, 9H[#]), 1.45 (s, 9H), 1.06 – 0.98 (m, 9H, 9H[#]), 0.92 – 0.82 (m, 6H, 6H[#]) ppm ([#]signály rotameru); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, směs rotamerů) δ_c 163.6, 163.5[#], 153.55, 153.53[#], 149.1, 149.0[#], 147.14, 147.06[#], 142.9, 142.6[#], 140.3, 140.1[#], 134.1, 133.9[#], 106.74, 106.68[#], 106.5, 106.4[#], 80.0, 79.9[#], 72.4, 71.6[#], 63.54, 63.47[#], 56.54, 56.52[#], 56.28, 56.26[#], 48.1, 47.8[#], 38.4, 38.1[#], 36.1, 35.0[#], 31.5, 31.4[#], 28.63, 28.62[#], 7.74 (1C, 1C[#]), 4.2 (1C, 1C[#]) ppm ([#]signály rotameru); IČ (KBr): ν_{\max} = 2952, 2873, 1693, 1493, 1383, 1325, 1174, 1099, 1011, 872, 727 cm⁻¹; LRMS (ESI) m/z (%): 636.2 (16), 598.2 (10, [M+H]⁺), 542.1 (100), 399.2 (15) 339.1 (9); HRMS (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₇H₄₁NIO₄Si 598.1844; nalezeno 598.1846.

***tert*-Butyl(3a*S*,10*bR*)-8,9-dimethoxy-6-(triethylsilyl)-3,3a-dihydrocyklopenta[*b*]indenno[1,2-*c*]pyrrol-4(5*H*)-karboxylát (69)**

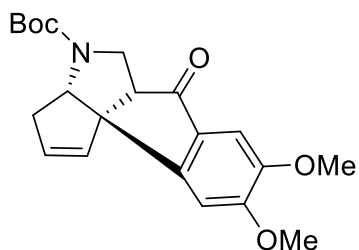


Sloučenina **68** (52 mg, 0,08 μ mol) byla rozpuštěna v DMF (1,5 ml). K roztoku bylo přidáno DBU (66 mg, 0,4 mmol). Reakce probíhala při 110 °C pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Směs byla následně jednou vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH₄Cl a ether, poté třikrát mezi vodu a ether. Organická fáze byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 9:1 → 1:1).

Výtěžek: 30 mg (75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6.96 (dd, $J = 18.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.75 – 6.65 (m, 1H), 6.12 – 5.98 (m, 1H), 5.41 – 5.26 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 33.1, 13.6$ Hz, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 6H), 3.04 – 2.76 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 9H), 1.04 – 0.94 (m, 9H), 0.88 – 0.79 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_c 162.1, 161.9, 154.2, 148.9, 147.0, 146.9, 142.8, 142.5, 139.3, 139.1, 134.1, 133.7, 132.9, 132.2, 132.0, 131.8, 107.7, 107.6, 106.73, 106.69, 79.7, 79.6, 62.32, 62.25, 56.4, 56.4, 56.2, 46.1, 45.8, 42.1, 41.1, 29.8, 28.70, 28.68, 28.5, 7.6, 6.7, 5.9, 5.7, 4.1, 4.1, 1.2 ppm; IČ (KBr): ν_{\max} = 3055, 2958, 2873, 1695, 1577, 1491, 1388, 1311, 1242, 1165, 1099, 1016, 964, 864, 773, 741, 696 cm⁻¹; LRMS (ESI) m/z (%): 961.5 (8), 492.3 (20), 470.3 (17, [M+H]⁺), 414.2 (100), 370.2 (8), 239.1 (25); HRMS (ESI) m/z : vypočteno pro C₂₇H₃₉NO₄SiNa 492.2541; nalezeno 492.2544.

***tert*-Butyl (3a*S*,5a*S*,10b*S*)-8,9-dimethoxy-6-oxo-3,3a,5a,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]indeno[1,2-*c*]pyrrol-4(5*H*)-karboxylát (70)**



Sloučenina **68** (52 mg, 0,08 μ mol) byla rozpuštěna v DMF (1,5 ml). K roztoku bylo přidáno DBU (66 mg, 0,4 mmol). Reakce probíhala při 110 °C pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Směs byla následně jednou vytřepána mezi nasycený vodný roztok NH_4Cl a ether, poté třikrát mezi vodu a ether. Organická fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4

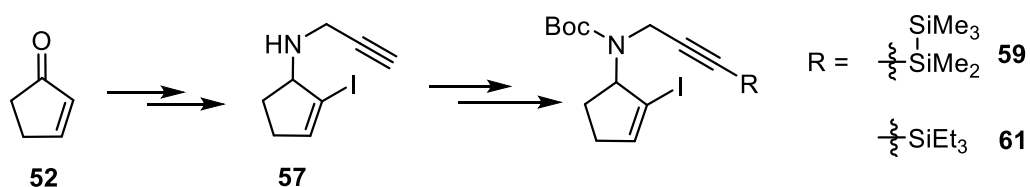
a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází Hex/EtOAc (gradientová eluce, 9:1 \rightarrow 1:1).

Výtěžek: 15 mg (48%).

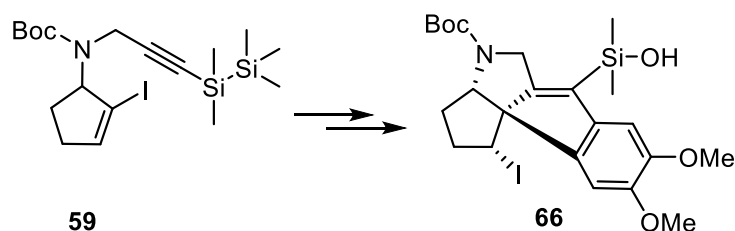
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 5.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.37 – 4.01 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 11.6, 8.5$ Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} 204.4, 156.6, 154.3, 153.6, 150.4, 133.4, 131.7, 128.2, 105.7, 104.1, 80.0, 67.7, 66.7, 58.3, 56.5, 56.3, 46.8, 40.3, 28.5 ppm; **IČ** (KBr): ν_{max} = 3064, 2968, 2931, 1701, 1587, 1496, 1404, 1304, 1246, 1173, 1012, 856, 771 cm^{-1} ; **LRMS** (ESI) m/z (%): 765.3 (3), 410.1 (6), 394.2 (75, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 338.1 (15), 316.1 (100), 298.1 (30), 255.1 (26), 243.1 (8); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ 394.1625; nalezeno 394.1629.

5. ZÁVĚR

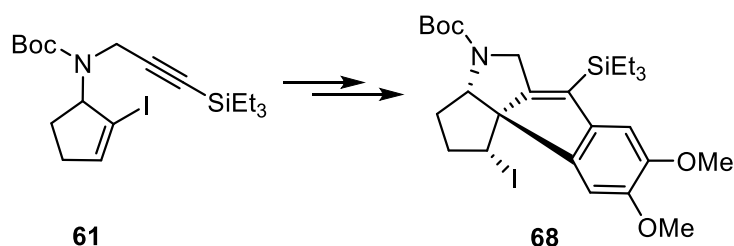
V rámci této bakalářské práce byly úspěšně připraveny výchozí látky pro tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling se dvěma typy silylových skupin – triethylsilylové a pentamethyldisilylové skupiny. Nejprve byla tříkrokovou syntézou připravena látka **57**, ze které byly poté syntetizovány látky **59** a **61** pomocí silylace a ochrání dusíku Boc skupinou.



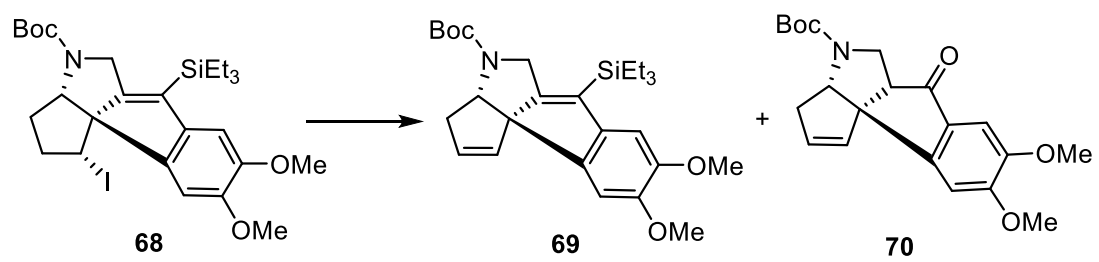
Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling poskytovala v případě výchozí látky s pentamethyldisilylovou skupinou **59** pouze nízké výtěžky produktu **64**, u kterého navíc došlo ke štěpení vazby mezi dvěma křemíky. Následnou haokarbocyklizací jsme získali látku **66**. Kvůli nízkým výtěžkům jsme dále syntetizovali výchozí látku s triethylsilylovou skupinou a s tou pokračovali v syntéze polycyklických sloučenin.



Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling (výtěžek 80%) a halokarbocyklizace (65%) výchozí látky s triethylsilylovou skupinou **61** byla úspěšná.



V poslední části bakalářské práce se dehydrojodací látky **68** podařilo připravit látku **69**. Dalším produktem, který vznikl dehydrojodací látky **68** a také ve dvou derivatizačních reakcích látky **69** (hydroborace a dihydroxylace), byl keton **70**. Tato látka měla být původně připravena Tamao-Flemingovou reakcí, ale nám se ji podařilo získat jako vedlejší produkt v již zmíněných reakcích.



6. SEZNAM LITERATURY

- (1) Nair, J. J.; van Staden, J. The Amaryllidaceae, a Chemically and Biologically Privileged Plant Family. *S. Afr. J. Bot.* **2020**, *136*, 1–6.
- (2) Jin, Z.; Yao, G. Amaryllidaceae and Scelletium Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36* (10), 1462–1488.
- (3) Dalecká, M.; Havelek, R.; Královec, K.; Br, L. Alkaloidy rostlin čeledi Amaryllidaceae jako potenciální léčiva v terapii nádorových onemocnění. *Chem. Listy* **2013**, *8*.
- (4) Omoruyi, S. I.; Kangwa, T. S.; Ibrakaw, A. S.; Cupido, C. N.; Marnewick, J. L.; Ekpo, O. E.; Hussein, A. A. Cytotoxic Activities of Selected Plants of the Family Amaryllidaceae on Brain Tumour Cell Lines. *S. Afr. J. Bot.* **2020**, *136*, 118–125.
- (5) Nair, J. J.; Van Staden, J. Cytotoxic Tazettine Alkaloids of the Plant Family Amaryllidaceae. *S. Afr. J. Bot.* **2020**, *136*, 147–156.
- (6) Havelek, R.; Muthna, D.; Tomsik, P.; Kralovec, K.; Seifrtova, M.; Cahlikova, L.; Hostalkova, A.; Safratova, M.; Perwein, M.; Cermakova, E.; Rezacova, M. Anticancer Potential of Amaryllidaceae Alkaloids Evaluated by Screening with a Panel of Human Cells, Real-Time Cellular Analysis and Ehrlich Tumor-Bearing Mice. *Chem.-Biol. Interact.* **2017**, *275*, 121–132.
- (7) Masi, M.; Frolova, L. V.; Yu, X.; Mathieu, V.; Cimmino, A.; De Carvalho, A.; Kiss, R.; Rogelj, S.; Pertsemlidis, A.; Kornienko, A.; Evidente, A. Jonquailine, a New Pretazettine-Type Alkaloid Isolated from *Narcissus Jonquilla* Quail, with Activity against Drug-Resistant Cancer. *Fitoterapia* **2015**, *102*, 41–48.
- (8) Hauth, H.; Stauffacher, D. Die Alkaloide von *Crinum Macrantherum* ENGL. 5. Mitteilung Über Amaryllidaceen-Alkaloide. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47* (1), 185–194.
- (9) Kianfé, B. Y.; Kühlbörn, J.; Tchuenguem, R. T.; Tchegnitegni, B. T.; Ponou, B. K.; Groß, J.; Teponno, R. B.; Dzoyem, J. P.; Opatz, T.; Tapondjou, L. A. Antimicrobial Secondary Metabolites from the Medicinal Plant *Crinum Glaucum* A. Chev. (Amaryllidaceae). *S. Afr. J. Bot.* **2020**, *133*, 161–166.
- (10) Kulhánková, A.; Cahlíková, L.; Novák, Z.; Macáková, K.; Kuneš, J.; Opletal, L. Alkaloids from *Zephyranthes Robusta* Baker and Their Acetylcholinesterase- and Butyrylcholinesterase-Inhibitory Activity. *Chem. Biodiversity* **2013**, *10* (6), 1120–1127.
- (11) Cortes, N.; Álvarez, R.; Osorio, E.; Alzate, F.; Berkov, S.; Osorio, E. Alkaloid

- Metabolite Profiles by GC/MS and Acetylcholinesterase Inhibitory Activities with Binding-Mode Predictions of Five Amaryllidaceae Plants. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *102*, 222–228.
- (12) Brine, N. D.; Campbell, W. E.; Bastida, J.; Herrera, M. R.; Viladomat, F.; Codina, C.; Smith, P. J. A Dinitrogenous Alkaloid from *Cyrtanthus Obliquus*. *Phytochemistry* **2002**, *61* (4), 443–447.
- (13) Masi, M.; van der Westhuyzen, A. E.; Tabanca, N.; Evidente, M.; Cimmino, A.; Green, I. R.; Bernier, U. R.; Becnel, J. J.; Bloomquist, J. R.; van Otterlo, W. A. L.; Evidente, A. Sarniensine, a Mesembrine-Type Alkaloid Isolated from *Nerine Sarniensis*, an Indigenous South African Amaryllidaceae, with Larvicidal and Adulticidal Activities against *Aedes Aegypti*. *Fitoterapia* **2017**, *116*, 34–38.
- (14) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. Total Synthesis of (±)-Tazettine. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (15), 3664–3670.
- (15) Nishimata, T.; Mori, M. First Asymmetric Total Syntheses of (+)-Crinamine, (–)-Haemanthidine, and (+)-Pretazettine. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7586–7587.
- (16) Baldwin, S. W.; Debenham, J. S. Total Syntheses of (–)-Haemanthidine, (+)-Pretazettine, and (+)-Tazettine. *Org. Lett.* **2000**, *2* (2), 99–102.
- (17) Patnala, S.; Kanfer I. *Sceletium* Plant Species: Alkaloidal Components, Chemistry and Ethnopharmacology. *Alkaloids - Alternatives in Synthesis, Modification and Application. IntechOpen* **2017**.
- (18) Gericke, N.; Viljoen, A. *Sceletium*-A Review Update. *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *119*, 653–663.
- (19) Dimpfel, W.; Franklin, R.; Gericke, N.; Schombert, L. Effect of Zembrin® and Four of Its Alkaloid Constituents on Electric Excitability of the Rat Hippocampus. *J. Ethnopharmacol.* **2018**, *223*, 135–141.
- (20) Gerbaulet, M. Revision of the genus *Sceletium* N. E. Br. (Aizoaceae). *Botanische Jahrbücher* **1996**, *118*, 9–24.
- (21) Jeffs, P. W.; Capps, T. M.; Redfearn, R. *Sceletium* Alkaloids. Structures of Five New Bases from *Sceletium Namaquense*. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (19), 3611–3617.
- (22) Czekelius, C. Total Synthesis of Mesembrine – The Construction of Quaternary Stereocenters by Gold-Catalyzed Diyne Desymmetrization. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (5), 568–577.
- (23) Said, A. A. E.; Ali, T. F. S.; Attia, E. Z.; Ahmed, A.-S. F.; Shehata, A. H.; Abdelmohsen, U. R.; Fouad, M. A. Antidepressant Potential of *Mesembryanthemum*

- Cordifolium Roots Assisted by Metabolomic Analysis and Virtual Screening. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *0* (0), 1–5.
- (24) Krstenansky, J. L. Mesembrine Alkaloids: Review of Their Occurrence, Chemistry, and Pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* **2017**, *195*, 10–19.
- (25) Martin, S. F.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. New Methods for Alkaloid Synthesis. Facile Total Syntheses of (.+-.)-O-Methyljoubertiamine and (.+-.)-Mesembrine. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (19), 3391–3396.
- (26) Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Desymmetrizing Aza-Wacker Reaction: Development and Application to the Total Synthesis of (-)-Mesembrane and (+)-Crinane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (7), 1995–1999.
- (27) Verma, P.; Chandra, A.; Pandey, G. Diversity-Oriented Approach Toward the Syntheses of *Amaryllidaceae* Alkaloids via a Common Chiral Synthon. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (17), 9968–9977.
- (28) Mikušek, J.; Jansa, P.; Jagtap, P. R.; Vašíček, T.; Císařová, I.; Matoušová, E. Enantioselective Synthesis of All-Carbon Quaternary Centers Structurally Related to *Amaryllidaceae* Alkaloids. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10069–10072.
- (29) Suginome, M.; Matsunaga, S.; Ito, Y. Disilanyl Group as a Synthetic Equivalent of the Hydroxyl Group. *Synlett* **1995**, *1995* (09), 941–942.
- (30) Breining, S. R.; Bhatti, B. S.; Hawkins, G. D.; Miao, L.; Mazurov, A.; Phillips, T. Y.; Miller, C. H. Pharmaceutical Compositions and Methods for Relieving Pain and Treating Central Nervous System Disorders. WO2005037832 (A2), April 28, 2005.
- (31) Ellsworth, E. L.; Hutchings, K. M.; Kuss, T. D. O.; Powell, S. A.; Sciotti, R. J.; Starr, J. T.; Murphy, S. T.; Tran, T. P. Quinolone Antibacterial Agents. WO2005026154 (A1), March 24, 2005.
- (32) Dalmizrak, D.; Göksu, H.; Gültekin, M. S. A Facile Synthesis of Vicinal Cis-Diols from Olefins Catalyzed by in Situ Generated Mn_xO_y Nanoaggregates. *RSC Adv.* **2015**, *5* (27), 20751–20755.
- (33) Lyssikatos, J. P.; Liu, W.; Siu, M.; Estrada, A.; Patel, S.; Liang, G.; Huestis, M.; Chen, K. Pyrazole Derivatives and Uses Thereof as Inhibitors of Dlk. WO2015091889 (A1), June 25, 2015.