

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Benno Liška

Využití tandemové cyklizace/Sonogashirova couplingu v syntéze přírodních látek a jejich derivátů

Using tandem cyclisation/Sonogashira cross-coupling in the synthesis of natural products and their derivatives

Bakalářská práce

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

Praha, 2022

Prohlášení

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

V Praze, 12. 5. 2022

Benno Liška

Abstrakt

Předmětem této bakalářské práce je příprava polycyklických sloučenin pomocí tandemové cyklizace/Sonogashirova couplingu a možné využití této reakce v syntéze přírodních látek a jejich derivátů. Cílem bylo studovat tuto metodu s nearomatickými výchozími látkami se šestičlenným kruhem a zkoumat možnosti funkcionalizace trojné vazby nově připravených sloučenin. První část této práce se zabývá syntézou výchozích látek obsahujících buď etherovou skupinu nebo malonátový zbytek. Druhá část se věnuje optimalizaci podmínek a studiu rozsahu Heckovy reakce a Sonogashirova couplingu. Třetí část popisuje pokusy o hydrataci trojné vazby a poslední část pak obsahuje reakce s allylovými alkoholy.

Klíčová slova: syntéza, tandemová reakce, přírodní látky, Sonogashirův coupling, Heckova reakce

Abstract

The subject of this bachelor's thesis is the preparation of polycyclic compounds using the tandem cyclisation/Sonogashira cross-coupling and a potential application of this reaction to the synthesis of natural products and their derivatives. The aim was to study this method using nonaromatic starting materials with a six-membered ring and to explore possibilities for functionalisation of the triple bond of the newly prepared compounds. The first part of this thesis deals with the synthesis of starting materials containing either an ether group or a malonate residue. The second part deals with the optimisation of conditions and the investigation of the scope of Heck reaction and Sonogashira cross-coupling. The third part describes the attempts to hydrate the triple bond and the last part contains reactions with allylic alcohols.

Keywords: synthesis, tandem reaction, natural products, Sonogashira cross-coupling, Heck reaction

Poděkování

Rád bych poděkoval své vedoucí bakalářské práce PharmDr. Elišce Matoušové, Ph.D. za profesionální přístup, za ochotu a za trpělivost během mé práce v jejím výzkumném týmu. Dále bych chtěl poděkovat Pratapu Jagtapovi, Ph.D. za velmi vstřícnou pomoc a ochotu mi se vším poradit během práce v laboratoři a také ostatním členům týmu za vytvoření přátelského prostředí.

Obsah

Seznam zkratek	7
1. Úvod	9
1.1. Palladiem katalyzované reakce	9
1.2. Sonogashirův coupling	9
1.3. Heck/Sonogashirův coupling	11
1.4. Heck/Sonogashirův coupling ve vybraných syntézách	12
1.4.1. Syntéza dihydrobenzofuranů	12
1.4.2. Syntéza indolinů	15
1.4.3. Syntéza oxindolů	16
1.4.4. Reakce s indoly	18
2. Cíle práce	20
3. Výsledky a diskuze	21
3.1. Syntéza výchozích látek	21
3.2. Tandemová cyklizace/Sonogashirův coupling	23
3.3. Funkcionalizace trojné vazby	26
3.4. Reakce s allylovými alkoholy	28
4. Experimentální část	32
4.1. Obecné postupy	32
4.2. Příprava látek	33
5. Závěr	44
Seznam literatury	46

Seznam zkratek

Ac	acetyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	benzyl
BTEAC	benzyltriethylamonium-chlorid
Bu	butyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dba	dibenzylidenaceton
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
Et	ethyl
IR	infračervená spektroskopie
Me	methyl
Ms	methansulfonyl
MS	hmotnostní spektrometrie
MTBE	methyl(<i>terc</i> -butyl)ether
MW	mikrovlny
naph	naftalen
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nphth	ftalimid
Ph	fenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
Pr	propyl
r.t.	laboratorní teplota
SOS	nanočástice a mikročástice silikagelu
TBAI	tetrabutylamonium-jodid
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoracetát

THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMS	trimethylsilyl
tol	tolyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

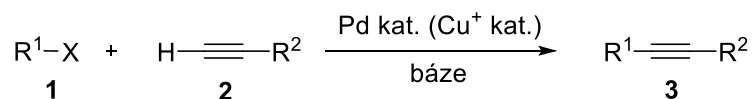
1. Úvod

1.1. Palladiem katalyzované reakce

Palladium je jedním z nejužitečnějších kovů v organické syntéze a v průběhu let bylo vyvinuto mnoho typů reakcí využívajících palladium jako katalyzátor.¹ Mezi nejdůležitější reakce katalyzované palladiem patří zejména couplingové reakce, ve kterých se spojují dvě molekuly a vzniká nová vazba uhlík-uhlík.² První takové reakce popsali Makoto Kumada a Robert Corriu v roce 1972^{3,4} a dnes známe už několik variant, které se mezi sebou liší především typem reaktantů⁵ a které se staly důležitým nástrojem pro přípravu nových přírodních látek.⁵ V roce 2010 získali Richard Heck, Ei-ichi Negishi a Akira Suzuki Nobelovu cenu za výzkum couplingových reakcí⁶ a reakce jimi objevené dodnes patří mezi nejznámější.⁵ Nicméně další couplingy, jako třeba Sonogashirův nebo Stilleho, jsou také známé a neméně důležité.

1.2. Sonogashirův coupling

Sonogashirův coupling je reakce mezi aryl- nebo vinylhalogenidy nebo trifluoromethan-sulfonáty **1** a terminálními alkyny **2** za působení mědi jako katalyzátoru spolu s palladiem (Schéma 1). Jedná se o hlavní metodu pro syntézu arylalkynů a konjugovaných enynů.⁷



R¹ = aryl, heteroaryl, vinyl

R² = aryl, heteroaryl, alkenyl, alkyl, SiR₃

X = I, Br, Cl, OTf

Schéma 1: Obecné reakční schéma Sonogashirova couplingu

Historie Sonogashirova couplingu sahá až do roku 1975, kdy trojice japonských chemiků Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda a Nobue Hagihara objevila, že tato reakce probíhá dobře za pokojové teploty při použití měďného kokatalyzátoru.⁸ Jejich práce se podobala dalším dvěma publikacím z roku 1975, které napsali Cassar⁹ a poté dvojice Dieck a Heck¹⁰. Tyto práce popisovaly stejnou reakci, ovšem za použití pouze palladia jako katalyzátoru, reakce navíc probíhala za vysokých teplot (kolem 100 °C). Díky mírným podmínkám se stal Sonogashirův coupling nejpopulárnější a nejpoužívanější z těchto metod.⁷

Přesný mechanismus Sonogashirova couplingu katalyzovaného mědí a palladiem není dosud zcela znám. Předpokládá se však, že reakce probíhá přes dva samostatné katalytické cykly (Schéma 2).⁷ První z nich, cyklus palladia, je známý z ostatních couplingů, druhým je cyklus mědi, který zatím není přesně popsán.¹¹

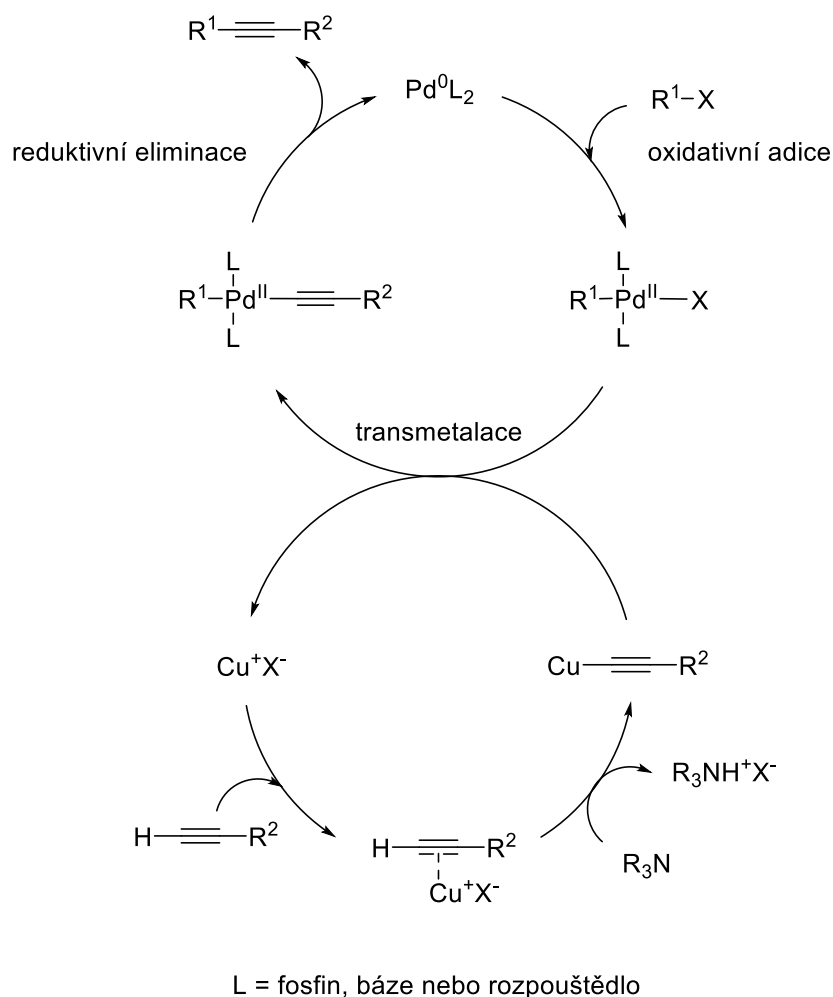


Schéma 2: Mechanismus Sonogashirova couplingu s palladiovým komplexem a terciárním aminem jako bázi

Podle pravděpodobného mechanismu vstupuje do reakce komplex s reaktivní formou palladia s oxidačním číslem 0. Tento komplex může vzniknout buď z Pd^0 komplexů jako například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, nebo z komplexů obsahujících Pd^{II} , například $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.¹¹ Prvním krokem mechanismu je oxidativní adice aryl- nebo vinylhalogenidu na palladium. Adice proběhne snadněji pokud $\text{X} = \text{I}$ nebo OTf a zároveň když je snížena elektronová hustota na $\text{C}-\text{X}$ vazbě přítomností skupiny přitahující elektrony. V dalším kroku se propojí cyklus palladia s cyklem mědi, kdy Pd^{II} komplex reaguje s acetylidem mědi a transmetalací vzniká sloučenina $\text{R}^1\text{Pd}(-\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{L}_2$. Z nově vzniklé látky se potom

reduktivní eliminací tvoří finální interní alkyn a regeneruje se katalyzátor. Předpokládá se, že báze má v druhém cyklu navázat proton z terminálního alkynu a tím v přítomnosti měďné soli umožnit vznik acetylidu mědi. Aminy však obvykle nejsou dostatečně bazické na to, aby dokázaly deprotonovat terminální alkyn za vzniku nukleofilního aniontu. Proto je možné, že v cyklu vzniká π -alkyn-Cu komplex, ve kterém je proton na alkynu kyslejší a tím je pro bázi snazší ho navázat. Pomocí NMR studií se tvorba π -komplexů potvrdila již dříve v Sonogashirově couplingu, kde bylo použito stříbro jako kokatalyzátor a je tedy pravděpodobné, že tyto komplexy vznikají i v klasické verzi, kde je katalyzátorem měď. In situ tvorba Cu-acetylidu jako meziprojektu však nebyla nikdy potvrzena.⁷

Přestože měď způsobuje, že Sonogashirův coupling probíhá za mírných podmínek, její použití v reakci není vždy žádoucí, jelikož je toxická a ekologicky nešetrná.^{7,12} Navíc může také docházet ke vzniku dimerů alkynů jako vedlejších produktů, což je problém zejména pokud je použitý alkyn drahý nebo špatně dostupný. Tyto dimery vznikají oxidativním homocouplingem a jsou obtížně oddělitelné od požadovaných produktů,¹³ jejich tvorbě se však dá zabránit, pokud zamezíme přístupu vzduchu do reakce.⁷ Kvůli zmíněným nevýhodám mědi byla snaha vyvinout verzi Sonogashirova couplingu bez jejího použití, což bylo poprvé popsáno na začátku tohoto století.¹³⁻¹⁵

1.3. Heck/Sonogashirův coupling

Kombinace Heckovy reakce s následujícím couplingem v rámci jedné syntetické operace se stala velmi účinnou a široce používanou metodou pro syntézu základních molekul objevujících se v mnoha přírodních látkách a léčivech.¹⁶ V této práci je využívána tandemová cyklizace/Sonogashirův coupling, která probíhá tak, že nejdříve dochází k intramolekulární reakci Heckova typu za vzniku nového cyklu a poté následuje intermolekulární Sonogashirův coupling, při kterém dochází k navázání alkynu. Tato metoda byla již několikrát využita pro syntézu různých typů sloučenin, v následujících kapitolách byly vybrány ty, které se nejvíce strukturně podobají látkám připraveným v této práci, jsou to zejména dihydrobenzofurany, indoliny nebo oxindoly. Byly popsány i syntézy, ve kterých prvotní Heckova intramolekulární reakce probíhala na látkách s trojnou vazbou, pro největší podobnost budou v následujícím textu popsány pouze syntézy obsahující výchozí látky se dvojnými vazbami. Na rozdíl od této práce všechny vybrané dřívější syntézy obsahují arylhalogenidy jako substráty, jelikož reakce s nearomatickými substráty nebyly dosud popsány.

1.4. Heck/Sonogashirův coupling ve vybraných syntézách

Ačkoliv byly oba typy couplingů objeveny v sedmdesátých letech dvacátého století,^{8,17,18} publikace obsahující jejich kombinaci v jedné syntéze se začaly ve velkém objevovat až ve druhé dekádě dvacátého prvního století. První zmínka o tandemové reakci pochází z roku 1989, kdy byl Heck/Sonogashirův coupling použit profesorem Ronaldem Griggem a jeho týmem. Pro reakci ve své práci použili Pd(OAc)₂ a PPh₃ jako katalytický systém (Schéma 3).¹⁹

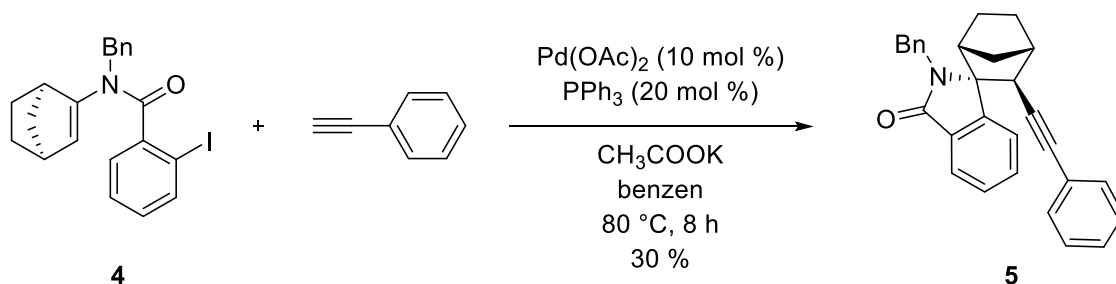
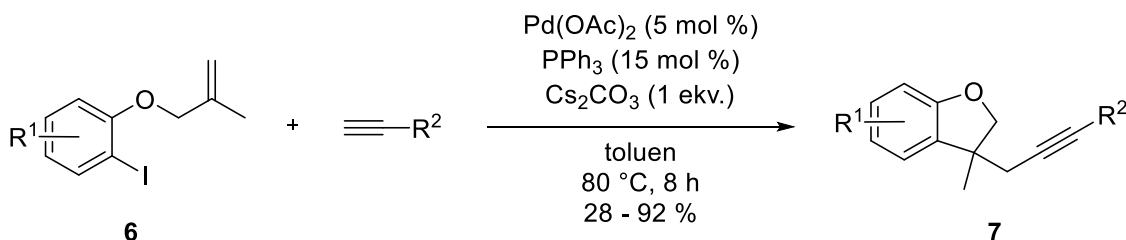


Schéma 3: První pospaná syntéza s Heck/Sonogashirovým couplingem

1.4.1. Syntéza dihydrobenzofuranů

První syntéza dihydrobenzofuranů byla vybrána z práce z roku 2018.²⁰ Na reakci výchozího 1-jod-2-((2-methylallyl)oxy)benzenu **6** s fenylacetylenem byly hledány optimální reakční podmínky (Schéma 4). Reakce proběhla nejlépe při použití Pd(OAc)₂, PPh₃, CsCO₃ a toluenu, a to s 85% výtěžkem. Optimalizované podmínky pak byly použity na přípravu dalších druhů dihydrobenzofuranů **7**. Výtěžek se lišil při použití odlišných funkčních skupin v meta nebo para pozici benzenového kruhu v substrátu, přičemž reakce s ethynylbenzeny s různými skupinami v para pozici poskytly dobré výtěžky. Reakce proběhla i s 2-methylbut-3-yn-2-olem, avšak pouze s výtěžkem 28 %.

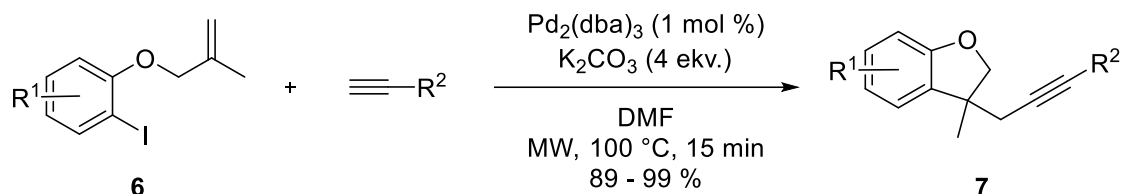


R¹ = H, 4-F, 4-CF₃, 4-*t*Bu, 4-COOMe, 5-Cl, 5-Br

R² = alkyl, aryl, heteroaryl, OH, TMS

Schéma 4: Syntéza substituovaných dihydrobenzofuranů

Ve stejném roce byla popsána příprava dihydrobenzofuranů **7** v mikrovlnném reaktoru v publikaci od Ramesh Karu a Satyanarayana Gedu (Schéma 5).²¹ Při použití mikrovlnného ohřevu bylo dosaženo snížení reakčního času z dvaceti čtyř hodin na patnáct minut a snížení množství použitého katalyzátoru až na 1 mol % při zachování velmi vysokého výtěžku. Další typy dihydrobenzofuranů byly připraveny také s výbornými výtěžky, a to i při použití různých arylacetylenů. Zejména u alifatických alkylnů bylo dosaženo téměř kvantitativních výtěžků.



$R^1 = \text{H, 4-alkyl, 4-F, 4-Cl, 4-Br}$
 $R^2 = \text{alkyl, aryl, heteroaryl, OH, NMe}_2$

Schéma 5: Syntéza dihydrobenzofuranů s mikrovlnným ohřevem

Autory navržený mechanismus je znázorněn na Schématu 6, jedná se o Heck/Sonogashirův coupling bez použití mědi. Cyklus začíná inzercí Pd^0 do vazby C–I výchozí látky a vzniklý komplex potom podléhá intramolekulární Heckově reakci za vzniku bicyklického meziprojektu. Ten následně reaguje s terminálním acetylenem za vzniku nového komplexu a po následné eliminaci HI se acetylen váže na palladium. Reduktivní eliminací vzniká dihydrobenzofuran a regeneruje se katalyzátor ve formě Pd^0 .

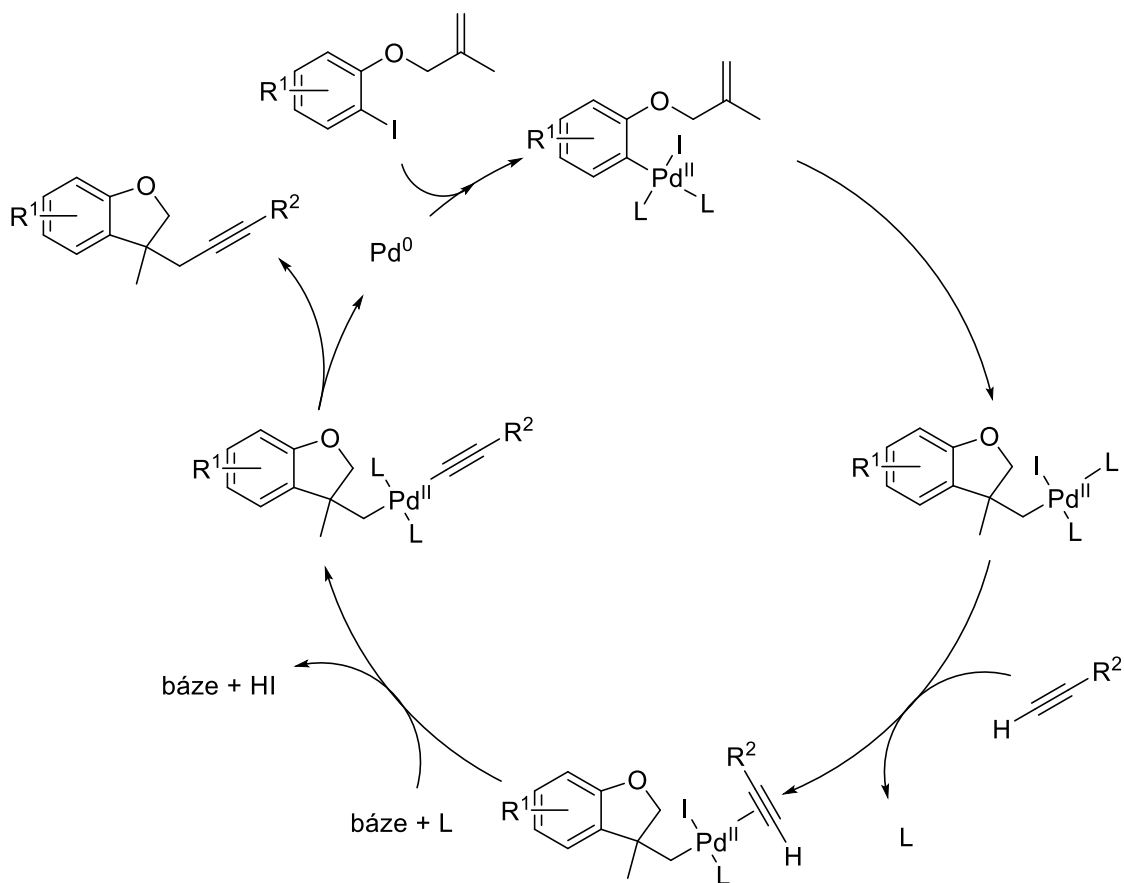


Schéma 6: Mechanismus Heck/Sonogashirova couplingu znázorněný na syntéze dihydrobenzofuranu

Na rozdíl od předchozích prací využívajících běžné homogenní katalyzátory bylo v publikaci z roku 2020 popsáno použití katalyzátoru ve formě nanočástic palladia nanesených na silikagelu (Pd/SOS) (Schéma 7).²² Výhodou tohoto katalytického systému je zejména jeho velká účinnost a díky tomu možnost použití menšího množství celkového palladia. Dále je tento katalyzátor levný a ani po pěti použitích nedochází ke snížení výtěžku. Vyvinutá metoda byla efektivní i pro reakce s acetyleny obsahující dlouhý alifatický řetězec, takové reakce však trvaly oproti těm s arylacetyleny několikanásobně déle.

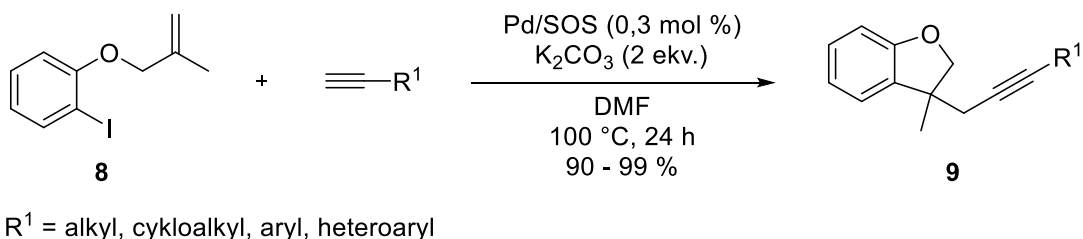


Schéma 7: Syntéza dihydrobenzofuranů s Pd/SOS katalyzátorem

Enantioselektivní syntéza dihydrobenzofuranů **10** se věnovala skupina na univerzitě Fudan v Šanghaji (Schéma 8).¹⁶ Místo uhličitánů v předchozích syntézách zde byl jako báze použit fosforečnan draselný a jako chirální ligand byl zvolen Me-Xu3 uvedený ve schématu. Produkty byly syntetizovány s velmi dobrými výtěžky i enantiomerními přebytky (*ee*, z angl. enantiomeric excess). Dobrých výtěžků i *ee* bylo dosaženo reakcemi s alkynylareny, které měly skupiny přitahující nebo poskytující elektrony v ortho, metha nebo para polohách.

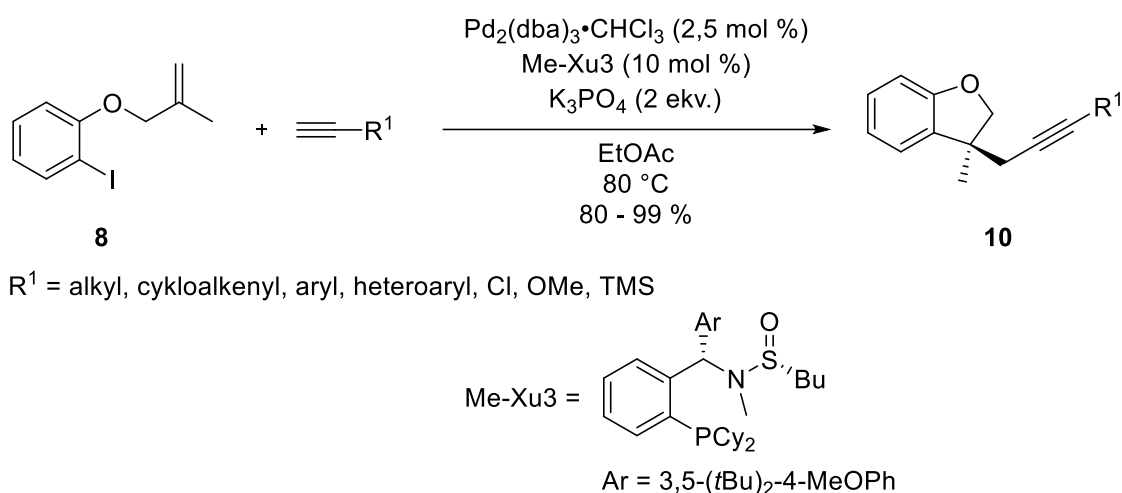
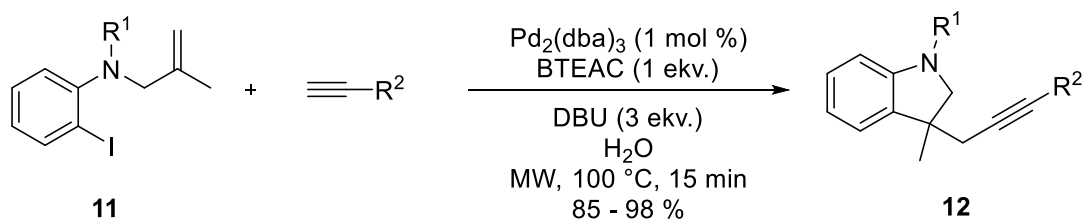


Schéma 8: Enantioselektivní příprava dihydrobenzofuranů

1.4.2. Syntéza indolinů

Postup, kde se využívá mikrovln k ohřevu, byl popsán i u indolinů stejnými autory jako v případě dihydrobenzofuranů (Schéma 9).²³ Ramesh Karu a Satyanarayana Gedu ve své rozsáhlé studii z roku 2018 využili stejné podmínky na přípravu hned tří typů látek. Práce začala u indolinů **12** a oproti dříve publikované syntéze dihydrobenzofuranů byla v optimálních podmínkách jako rozpouštědlo použita voda. Voda na rozdíl od jiných rozpouštědel není toxická, hořlavá nebo těkavá a představuje tak lepší volbu pro životní prostředí. Nejlepších výsledků bylo dosaženo také s použitím benzyltriethylamoniumchloridu (BTEAC) jako aditiva. Optimalizované podmínky byly dostatečně efektivní a několik indolinů bylo připraveno s dobrým výtěžkem. Kromě mnoha dalších látek byl získán i produkt s navázaným arylem na atomu dusíku, pokud však ve výchozí látce na dusíku žádný další substituent nebyl ($\text{R}^1 = \text{H}$), produkt nebyl izolován vůbec.

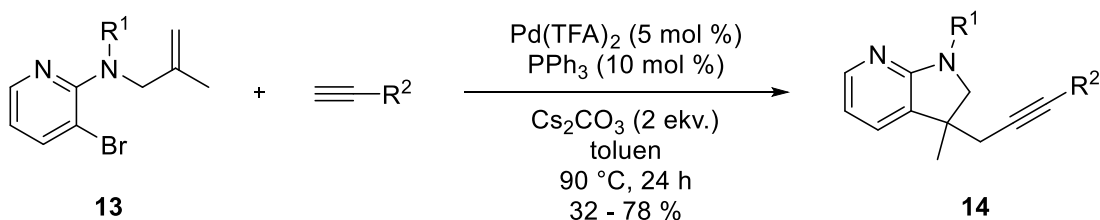


R^1 = alkyl, aryl

R^2 = alkyl, cykloalkyl, aryl, OH, NMe_2

Schéma 9: Syntéza indolinů s mikrovlnným zahříváním

Azaindoliny **14** byly syntetizovány také v roce 2018 (Schéma 10).²⁴ Pro jejich syntézu bylo použito jiných výchozích látek než v předešlé syntéze indolinů, reaktanty obsahovaly pyridinové jádro místo benzenového, a navíc také jód místo bromu. Jak však bylo zjištěno v průběhu studie, azaindoliny bylo možné připravit i s jodderiváty a požadovaný produkt byl získán s mnohem vyšším výtěžkem. To také mohlo zapříčinit poměrně nižší výtěžky u většiny izolovaných azaindolinů. Podobně jako v předešlém případě u indolinů nebyla pozorována tvorba produktu během reakce, pokud výchozí aminopyridin neměl další substituent na atomu dusíku ($\text{R}^1 = \text{H}$). Pro ukázkou širokého využití používané metody syntézy stojí za zmínku uvést reakce s ethynylferrocenem, které poskytly dobré výtěžky produktů.



R^1 = Me, Bn, Ts

R^2 = alkyl, aryl, heteroaryl, OH, TMS, ferrocen

Schéma 10: Syntéza azaindolinů

1.4.3. Syntéza oxindolů

Další syntézy se věnují oxindolům, které se od indolinů liší jen karbonylem vedle dusíku v pětičlenném cyklu, příslušné reaktanty tedy musí obsahovat karbonyl také. Přípravě oxindolů **16** pomocí Heck/Sonogashirovy sekvence se jako první věnoval Jin-Heng Li se svým týmem (Schéma 11).²⁵ V hledání optimálních podmínek byla od začátku zahrnuta měď jako kokatalyzátor ve formě jodidu měďného, při jejím vynechání v reakci se produkt netvořil vůbec. To samé platilo v případě, kdy bylo vynecháno palladium a jako

katalyzátor zůstala jen měď. Později bylo dosaženo lepších výsledků při použití chloridu měďného, naopak při volbě bromidu měďného byl výtěžek nižší. S vybranými podmínkami se skupině podařilo připravit několik zajímavých oxindolů, mezi nimiž byl podobně jako u přípravy azaindolinů produkt s navázaným ferrocenem.

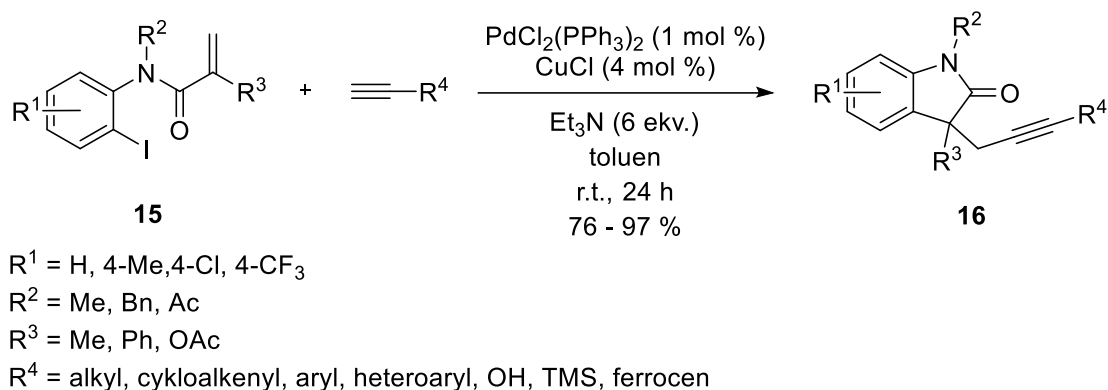


Schéma 11: Syntéza oxindolů

Reakce ve vodném prostředí byly popsány i u přípravy oxindolů, a to v publikaci z roku 2016.²⁶ Na rozdíl od studie s indoliny byly reakce zahřívány konvenčním způsobem, přesto však poskytovaly dobré výtěžky produktů. V práci byl popsán vliv odstupujícího halogenu ve výchozích látkách na výsledek syntézy, a to na reakci tří různých halogenderivátů amidů **17** s *N*-methyl-*N*-propargylanilinem (Schéma 12). Procenta u produktů **18** značí jednotlivé výtěžky, nejlepšího výsledku bylo dosaženo při volbě jodem substituovaného reaktantu.

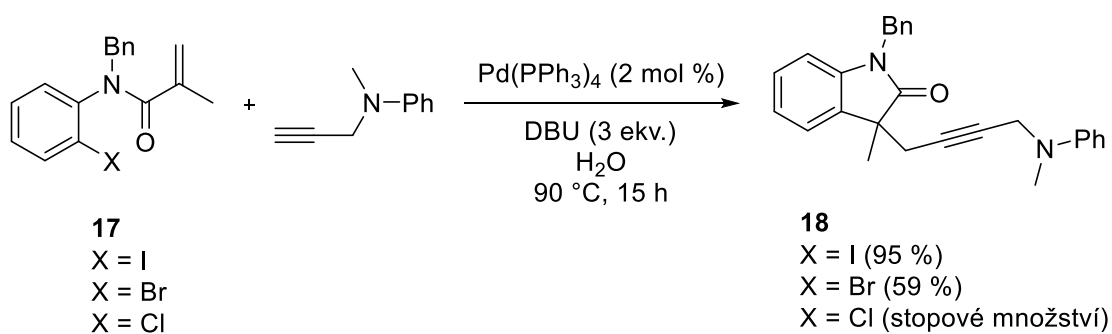


Schéma 12: Vliv halogenu ve výchozí látce na výtěžek reakce

Již zmínění autoři Ramesh Karu a Satyanarayana Gedu se také věnovali oxindolům ve své práci z roku 2018.²³ Jejich podmínky s využitím mikrovln a vodou jako rozpouštědlem opět poskytly dobré výtěžky. Podobně jako u indolinů i v tomto případě byla mezi produkty syntetizována látka s arylem na atomu dusíku. Nově vyvinutý

katalyzátor Pd/SOS byl použit i na přípravu oxindolů.²² Za stejných podmínek však reakce, zejména ty s aromatickými alkyne, probíhaly delší dobu než u indolinů.

V roce 2020 byla publikována enantioselektivní syntéza trifluormethylovaných oxindolů **20** (Schéma 13).²⁷ Oxindoly, stejně jako dihydrobenzofurany a indoliny, se často vyskytují v biologicky aktivních látkách a přítomnost fluoru může těmto látkám dávat nové biologické vlastnosti. Již dříve bylo zjištěno, že se biologická aktivita oxindolu zvýší zavedením fluoru nebo trifluormethylu na C3 uhlík. Heckovy reakce s CF₃-substituovanými alkeny byly mnohem méně studovány oproti těm s běžnými alkeny, a to hlavně kvůli možné eliminaci fluoru. V této práci se však takové eliminaci podařilo zabránit a trifluormethylová skupina zůstala ve všech produktech, které byly připraveny s velmi dobrou enantioselektivitou díky použitému chirálnímu ligandu typu Josiphos.

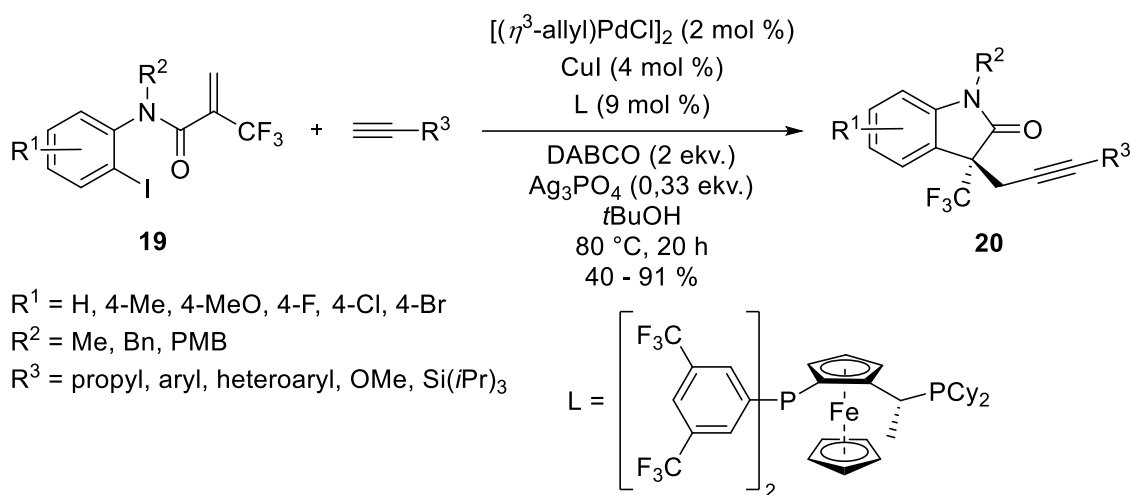
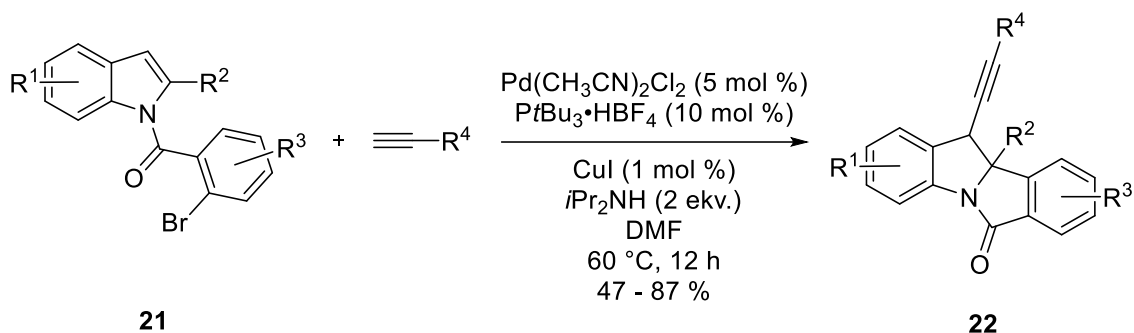


Schéma 13: Syntéza trifluormethylem substituovaných oxindolů

1.4.4. Reakce s indoly

Poslední vybrané syntézy se zabývají reakcemi s indoly, tedy látkami lišícími se od indolinů pouze ve dvojně vazbě na pětičlenném kruhu. Od výše uvedených reakcí se liší tím, že dvojná vazba výchozí látky je součástí indolového kruhu.^{28,29} První takto provedená cyklizace následovaná Sonogashirovým couplingem byla popsána ve studii od Yi-Xia Jia a spoluautorů z roku 2016, ve které byly připraveny tetracyklické produkty **22** obsahující dvě centra chiralit (Schéma 14).²⁸



$\text{R}^1 = \text{H}$, 5-Me, 5-*i*Pr, 6-OMe

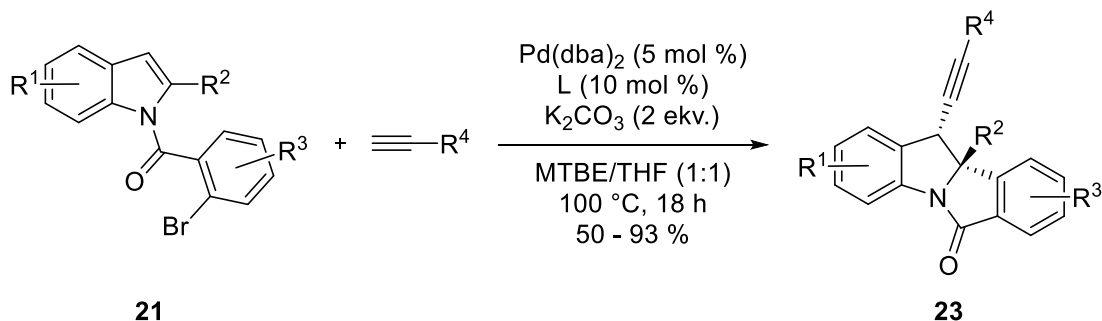
$\text{R}^2 = \text{Me}$, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-naph, 2-furanyl

$\text{R}^3 = 3\text{-Me}$, 4-Me, 4-Cl, 5-Me, 5-OMe, 5-Cl

$\text{R}^4 = \text{alkyl}$, cykloalkyl, aryl, TMS

Schéma 14: Reakce s indoly za vzniku tetracyklických produktů

Tým se o rok později věnoval enantioselektivním reakcím s indoly, při kterých použil nový fosforamiditový ligand založený na struktuře BINOLu (Schéma 15).²⁹ V reakčních podmínkách došlo ke změně i u ostatních parametrů, volbou katalyzátoru Pd(dba)₂ bylo dosaženo lepšího výsledku oproti dříve použitému Pd(CH₃CN)₂Cl₂, navíc zde již nebyl použit jodid měďný jako kokatalyzátor.



$\text{R}^1 = \text{H}$, 5-Me, 5-*i*Pr, 5-F, 5-Cl

$\text{R}^2 = \text{Me}$, Bu, Ph, 4-CF₃C₆H₄, 2-furanyl, CO₂Me

$\text{R}^3 = \text{H}$, 3-Me, 4-Me, 4-OMe, 4,5-OMe, 5-Me, 5-F

$\text{R}^4 = \text{alkenyl}$, aryl, heteroaryl, acetal, Cl, OH, TMS, NPhth, ferrocen

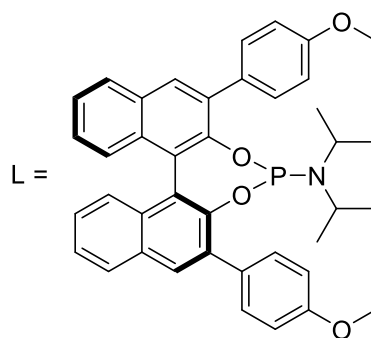
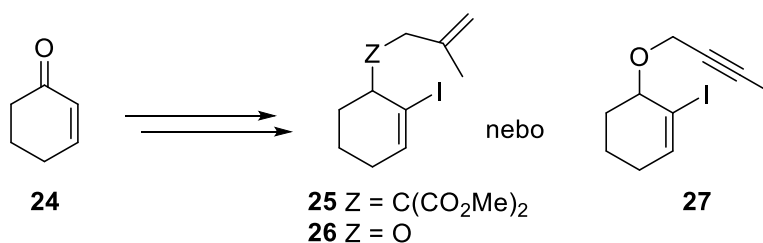


Schéma 15: Enantioselektivní reakce s indoly

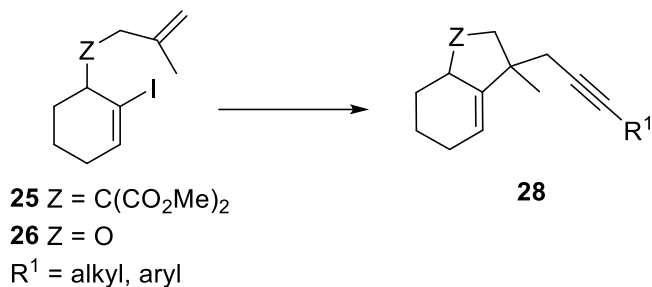
2. Cíle práce

Naše výzkumná skupina se zabývá mimo jiné syntézou přírodních látek s kvartérními uhlíkovými centry pomocí tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné halokarbocyklizace.³⁰ Hlavním úkolem této práce bylo prozkoumat jinou metodu zahrnující tandemovou cyklizaci/Sonogashirův coupling pro syntézu přírodních látek a jejich derivátů. Záměrem bylo tuto metodu použít na nearomatické výchozí látky, které budou mít šestičlenný kruh. Dalším cílem bylo zkoumání možností následné cyklizace vzniklých produktů. Cíle práce jsou rozděleny do následujících částí:

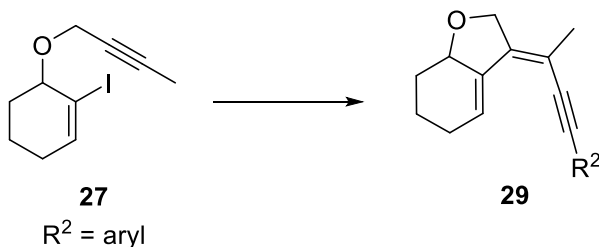
- Syntéza výchozích látek pro tandemovou cyklizaci/Sonogashirův coupling
 - Syntéza výchozích jodderivátů



- Tandemová cyklizace/Sonogashirův coupling s připravenými výchozími látkami
 - S výchozími látkami s kyslíkem a dimethyl-malonátem



- S výchozí látkou obsahující trojnou vazbu



- Hydratace trojné vazby a následná cyklizace

3. Výsledky a diskuze

3.1. Syntéza výchozích látek

Dříve v literatuře popsané syntézy využívající kombinaci Heckovy reakce a Sonogashirova couplingu vycházely vždy jen z aromatických výchozích látek. Záměrem této práce bylo zkoumat tuto tandemovou reakci s nearomatickými výchozími látkami, takže bylo potřeba zvolit také vhodnou počáteční látku, ze které bude syntéza vycházet. Zvolen byl cyklohex-2-en-1-on **24**, který byl nejprve jodován na C2 uhlíku s použitím podmínek dříve publikovaných naší skupinou.³¹ Jodovaný keton **30** byl následně bez čištění převeden na alkohol **31** použitím Lucheho redukce s celkovým výtěžkem 93 % (Schéma 16).

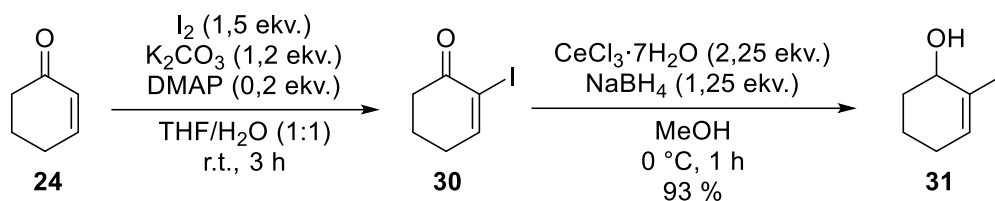


Schéma 16: Jodace ketonu a redukce alkoholu

V následujících krocích syntézy byly použity modifikované podmínky, které byly dříve použité u látek s pětičlenným kruhem.³⁰ Alkohol **31** bylo potřeba převést na lepší odstupující skupinu, k čemuž byla použita mesylace. Mesylát **32** však částečně zreagoval na chlorid **33**, který je více stabilní. Směs mesylátu a chloridu byla následně okamžitě použita do reakce s dimethyl-malonátem za vzniku sloučeniny **34**. Tato látka byla získána s poměrně s nízkým výtěžkem 47 % (Schéma 17). Dalším krokem byla reakce s 3-brom-2-methylpropenem, při které vznikl požadovaný produkt **25**, naměřené NMR spektrum produktu po čištění však ukazovalo nečistoty ve formě výchozí látky a bylo tak potřeba přechistit produkt ještě jednou. Kvůli získání jen 23 % čisté látky musela být příprava sloučeniny **25** zopakována, vycházelo se z již připraveného alkoholu **31**. Použitím malého množství suchého NaI (0,015 ekv.) po 20 hodinách a zvýšením teploty z 70 °C na 90 °C na poslední tři hodiny v reakci s dimethyl-malonátem byl zvýšen výtěžek na 64 %. V následné reakci s 3-brom-2-methylpropenem při teplotě 60 °C a bez použití TBAI byl navíc v průběhu přidán další NaH (0,5 ekv.) a bromid (1 ekv.), čímž byl zvýšen výtěžek reakce na 66 %.

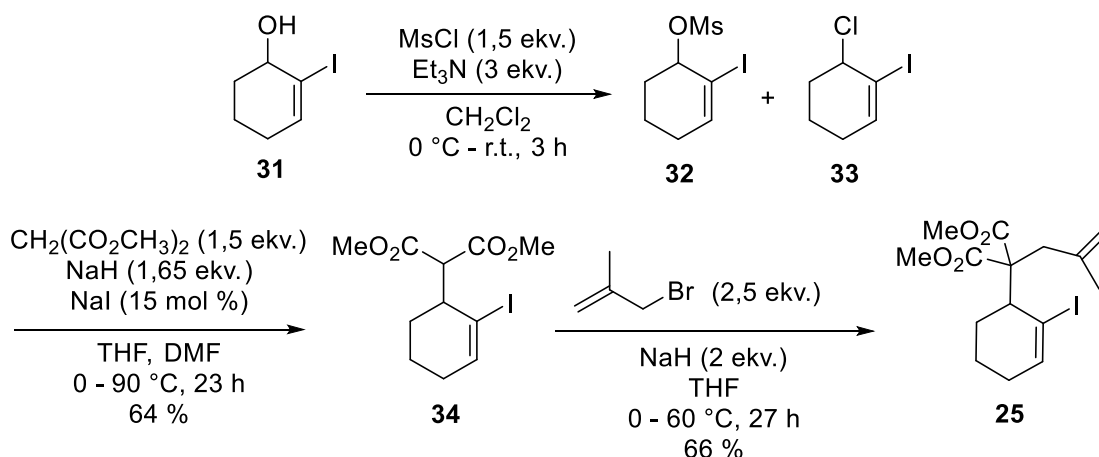


Schéma 17: Mesylace, reakce s dimethyl-malonátem a alkylace

Příprava druhého typu výchozí látky byla značně jednodušší, jednalo se o derivát látky **25**, který obsahoval kyslík místo uhlíku s esterovými skupinami a který vznikl přímo alkyací alkoholu **31** s 3-brom-2-methylpropenem. Reakce proběhla dobře a poskytla požadovanou látku **26** ve výtěžku 94 % (Schéma 18).

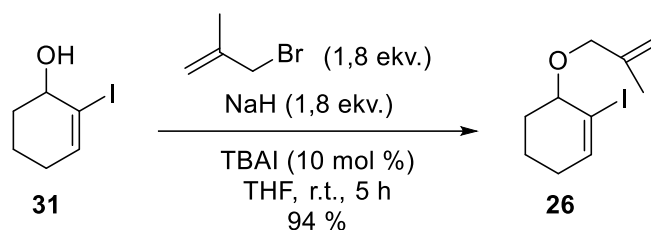


Schéma 18: Příprava druhého typu výchozí látky

Třetím typem výchozí látky byla sloučenina, ve které byla trojná vazba místo dvojně. Alkohol **31** reagoval s 1-brombut-2-ynem, požadovaná látka **27** byla izolována, ale reakce probíhala mnohem delší dobu než u předchozích reakcí s 3-brom-2-methylpropenem (Schéma 19).

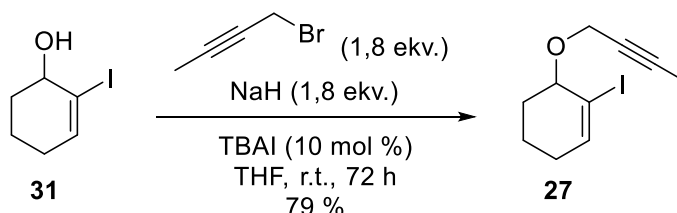
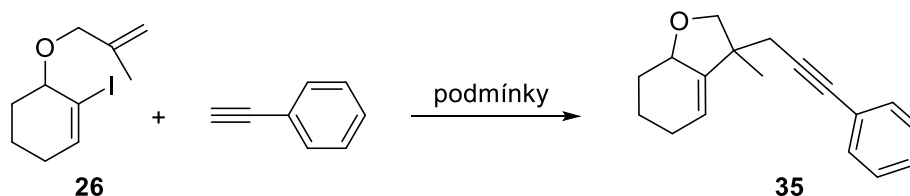


Schéma 19: Příprava třetí výchozí látky s trojnou vazbou

3.2. Tandemová cyklizace/Sonogashirův coupling

Další fází práce byla syntéza několika látek pomocí Heck/Sonogashirova couplingu. Pro tyto reakce bylo nutné najít optimální podmínky a ty byly hledány na reakci výchozí látky **26** s fenylacetylenem (Tabulka 1). První reakce, kdy byl na základě publikace použit Pd(OAc)₂ jako katalyzátor společně s CuI,³² poskytla produkt **35** jen s 15% izolovaným výtěžkem, při druhém pokusu byl zvolen jiný katalyzátor, ale produkt nebyl izolován vůbec. Při třetím pokusu byly vyzkoušeny modifikované podmínky publikované naší skupinou, které byly dříve použity na tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling.³¹ Reakce provedená při laboratorní teplotě neposkytla požadovaný produkt. Zvýšením teploty na 50 °C při další reakci však bylo dosaženo 80% výtěžku produktu. Použitím stejných podmínek na vyšší množství výchozí látky se bohužel snížil výtěžek na 55 %.

Tabulka 1: Hledání optimálních podmínek pro Heck/Sonogashirův coupling



č. reakce	kat. (mol %)	kokat. (mol %)	ligand (mol %)	báze (ekv.)	rozp.	teplota (°C)	čas (h)	výtěžek (%)
1	Pd(OAc) ₂ (5)	CuI (5)	PPh ₃ (20)	Et ₃ N (1,5)	CH ₃ CN	r.t. - 50	52	15
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5)	CuI (5)	PPh ₃ (20)	Et ₃ N (1,5)	CH ₃ CN	50	24	0
3	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	–	–	Cs ₂ CO ₃ (3)	DMF/H ₂ O 4:1	r.t.	24	0
4	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	–	–	Cs ₂ CO ₃ (3)	DMF/H ₂ O 4:1	50	5	80
5*	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	–	–	Cs ₂ CO ₃ (3)	DMF/H ₂ O 4:1	50	5	55

* čtyřikrát větší množství látky **26** (0,719 mmol) než u reakce č. 4

S optimálními podmínkami bylo postoupeno k reakci s druhou výchozí látkou **25** a fenylacetylenem a reakce proběhla hned při prvním pokusu s výtěžkem 67 % (Schéma 20). Později byla i tato reakce provedena ve větším měřítku s přibližně třikrát

větším množstvím substrátu **25** a díky nižším ztrátám při izolaci produktu **36** byl výtěžek zvýšen na 81 %.

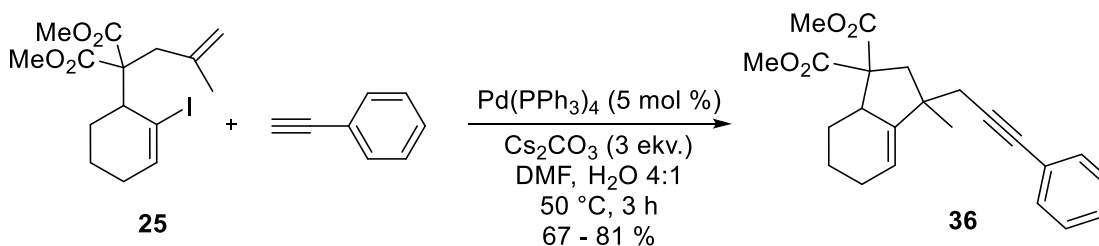


Schéma 20: Syntéza látky s esterovými skupinami pomocí Heck/Sonogashirova couplingu

Po úspěšných reakcích s fenylacetylenem byly vyzkoušeny i další substituované arylacetyleny (Schéma 21). Po první reakci sloučeniny **25** s 1-ethynyl-4-methylbenzenem zůstala v reakční směsi nezreagovaná výchozí látka, kterou se nepodařilo oddělit od produktu. Prodloužením reakčního času z 1,5 na 3 hodiny se podařilo izolovat čistý produkt ve výtěžku 52 %. Reakce s druhou výchozí látkou **26** proběhla také, výtěžky u těchto reakcí s tolylacetylenem však byly nižší než v případě fenylacetyleny. Arylacetylen s methoxy skupinou byl vyzkoušen pouze v reakci s výchozí látkou **26**, výtěžek této reakce byl 64 %.

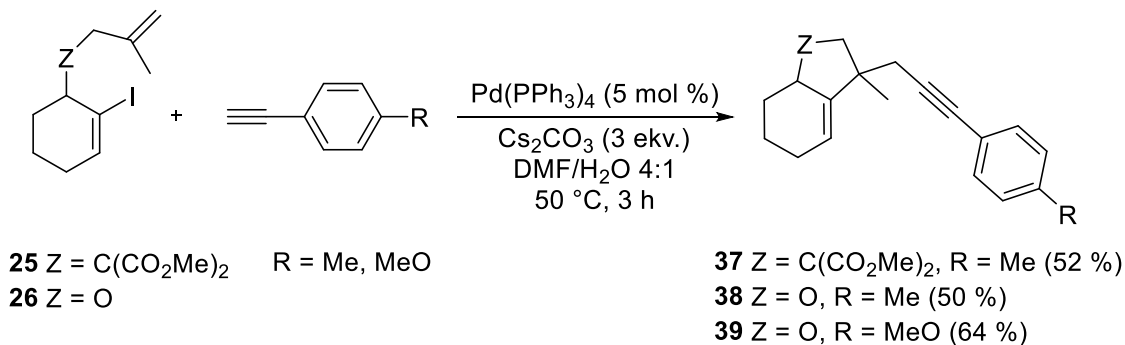


Schéma 21: Heck/Sonogashirův coupling s jinými alkyny s aromatickým kruhem

Jako zástupce alifatických alkynů byl vybrán hept-1-yn, který reagoval s oběma výchozími látkami (Schéma 22). Výtěžky produktů byly nižší v porovnání s arylacetyleny a reakce s látkou **25** trvala o hodinu déle než ta s kyslíkatým derivátem **26**.

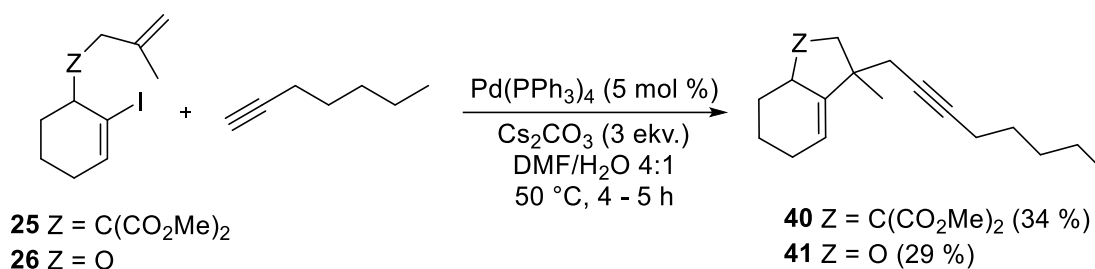


Schéma 22: Heck/Sonogashiruv coupling s alifatickými alkyňy

Další reakce byly pokusem připravit produkty s trimethylsilylovou skupinou, která mohla být po reakci ochráněna za vzniku terminálního alkyňu, a proto byl vybrán ethynyltrimethylsilan jako výchozí alkyň (Schéma 23). Jako první byla zvolena reakce s látkou **26**, po dvaceti sedmi hodinách reakce nebyla pomocí TLC pozorována žádná změna a v reakční směsi byla jen výchozí látka. Reakce se sloučeninou **25** byla po třech hodinách ukončena, látka získaná separací byla však pomocí NMR spektra identifikována jako výchozí látka. Následně byla zopakována reakce s výchozí látkou **26** s použitím zpětného chladiče, který nebyl přítomen při první reakci. Chladič byl použit z důvodu nízké teploty varu ethynyltrimethylsilanu (53 °C). Po třech a půl hodinách byla provedena separace a byl získán znečištěný produkt ve velmi malém množství, který nebyl použitelný do dalších reakcí.

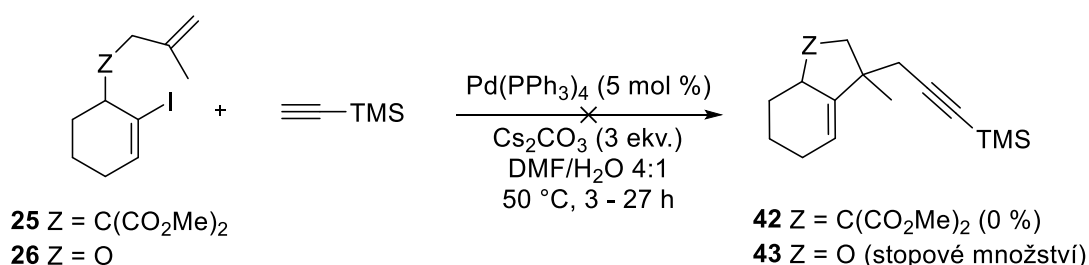


Schéma 23: Neúspěšné reakce s ethynyltrimethylsilanem

Nakonec byl vyzkoušen Heck/Sonogashiruv coupling s výchozí látkou **27** obsahující trojnou vazbu. Reakcí vznikal požadovaný produkt, po separaci byl však získán v nedělitelné směsi s výchozí látkou a bylo tedy nutné reakci zopakovat. Při druhém pokusu se podařilo izolovat čistý produkt **44** s pouze 19% výtěžkem, ačkoliv v reakci vznikal produkt ve větším množství, které se nepodařilo oddělit od vedlejších produktů (Schéma 24).

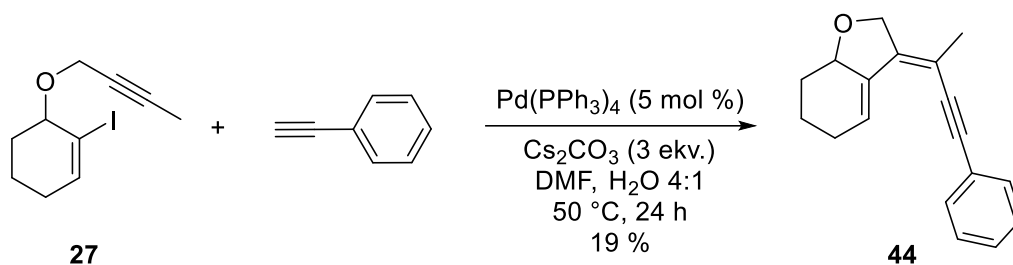
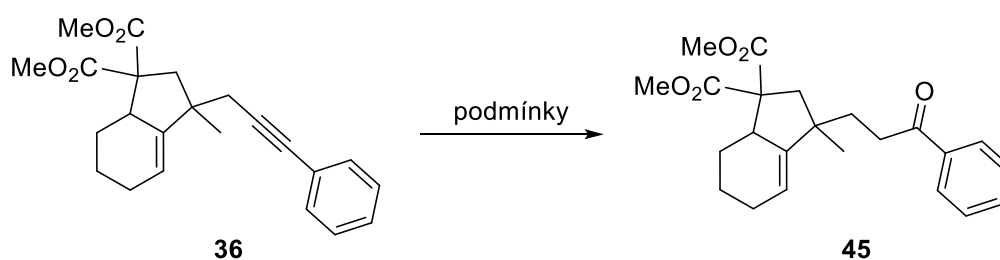


Schéma 24: Heck/Sonogashiruv coupling s výchozí látkou obsahující trojnou vazbu

3.3. Funkcionalizace trojné vazby

Pro případné budoucí využití zkoumané tandemové reakce v syntéze přírodních látek bylo žádoucí připravené látky cyklizovat. Mým úkolem bylo vytvořit nejdříve ketony nebo aldehydy s cílem použít pro následnou cyklizaci karbonyl-enovou reakci. Pro tvorbu ketonů byla zkoumána zlatem katalyzovaná hydratace trojné vazby. Pro první reakci byla vybrána sloučenina **36** s diesterovou skupinou, modifikací podmínek popsanych v literatuře³³ byl zvolen AuCl_3 jako katalyzátor a rozpouštědlem zde byl 1,4-dioxan s malým množstvím vody (Tabulka 2). Po 28 hodinách při laboratorní teplotě bylo přidáno několik miligramů katalyzátoru AuCl_3 a byla zvýšena teplota na 60°C . Po dalších 23,5 hodinách bylo změřeno NMR spektrum reakční směsi, ve kterém nebyl pozorován výchozí substrát, ani požadovaný produkt **45**. Druhá reakce probíhala ve směsi CH_2Cl_2 a MeOH , po třech hodinách byla sledována úplná konverze výchozí látky, a proto byla reakce ukončena. Naměřené NMR spektrum frakce získané čištěním však bylo velmi složité a nešlo určit, zda je ve směsi přítomen i požadovaný produkt.

Tabulka 2: První dvě reakce na hydrataci trojné vazby



č. reakce	kat. (mol %)	rozp.	H_2O (ekv.)	čas při r.t. (h)	čas při 60°C (h)	výtěžek (%)
1	AuCl_3 (5)	1,4-dioxan	3,5	28	23,5	0
2	AuCl_3 (5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1	–	3	–	0

Hydratace byla vyzkoušena také na druhém derivátu s kyslíkem **35**, v tomto případě byla vyzkoušena kombinace katalyzátorů AuCl(PPh₃) a AgOTf a jako rozpouštědlo byl použit znovu 1,4-dioxan s vodou (Schéma 25).³⁴ Ani v tomto případě se však nepodařilo získat čistý produkt, po přečištění byla získána směs dvou neznámých látek v poměru 1:1,2, ve které nebyl pozorován výchozí substrát.

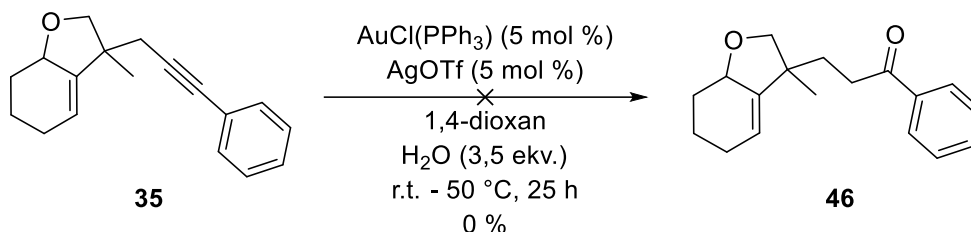


Schéma 25: Hydratace trojné vazby ve sloučenině **35**

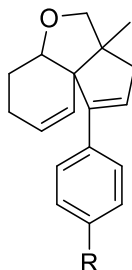
Následující reakce byly provedeny se sloučeninou **39** obsahující methoxyskupinu v para poloze, u které bylo předpokládáno, že bude obecně více reaktivní (Tabulka 3). První reakce proběhla za totožných podmínek jako reakce s látkou **35**, po jedné hodině byla ukončena a přečištěním byla získána nažloutlá olejovitá kapalina, která byla pomocí NMR znovu identifikována jako směs dvou neznámých látek. Podle NMR tato směs odpovídala směsi z předešlé reakce, jen s rozdílnou substitucí. Druhá reakce proběhla bez použití vody, čímž byl zkoumán vliv přítomnosti vody na reakci. Vznikla opět směs stejných dvou látek, ovšem v NMR spektru byla sledována s jinou relativní intenzitou signálů, což naznačovalo tomu, že tyto dvě látky vznikly v jiném poměru. Třetí reakce probíhala při laboratorní teplotě a průběžně byl sledován její průběh odebráním vzorků reakční směsi a následným měřením NMR spekter. Směs těchto dvou látek však byla pozorována již po jedné hodině a dále se neměnila. Poslední reakce byla stejná jako ta první, také byl sledován její průběh a probíhala proto delší dobu. Výsledek byl však bohužel stejný jako u předchozích tří reakcí, po několika hodinách vznikla směs, ve které se nenacházel očekávaný produkt **47**. Po dalších analýzách byla zjištěna pravděpodobná struktura jedné ze dvou látek, v ¹H NMR spektru byly tři signály dvojných vazeb a v MS spektru zřetelný molekulový pík odpovídající navržené struktuře **48**. Na základě porovnání spekter byla odpovídající látka **49** přítomna také ve směsi vznikající při reakci alkyne **35**. Také bylo na základě ¹³C NMR zjištěno, že ve směsi není ani v jedné z látek přítomna karbonylová skupina. V tabulce je uvedený poměr látky **48** a druhé neznámé látky ve směsi, první číslo vždy značí látku **48**. Po první reakci bylo izolováno 11,1 mg směsi v poměru 2,5:1, což odpovídá vzniku 7,9 mg (40 %) látky **48** a 3,2 mg (16 %)

neznámé látky. Druhou reakcí vzniklo 11,7 mg směsi v poměru 1,4:1, což znamená, že vzniklo 6,8 mg (34 %) látky **48** a 4,9 mg (25 %) neznámé látky. Uvedené výtěžky byly určeny na základě předpokladu, že molekulová hmotnost obou produktů je stejná, což vyplývá z GC-MS analýzy směsi. U posledních dvou reakcí nebyla směs izolována.

Tabulka 3: Hydratace trojné vazby ve sloučenině **39** obsahující methoxyskupinu



č. reakce	H ₂ O (ekv.)	čas při r.t. (h)	čas při 50 °C (h)	poměr látek (48:neznámá) ve směsi	výtěžek látky 47 (%)
1	3,5	–	1	2,5:1	0
2	–	–	1	1,4:1	0
3	3,5	3	–	1,4:1	0
4	3,5	–	4	1,7:1	0



48 R = OMe

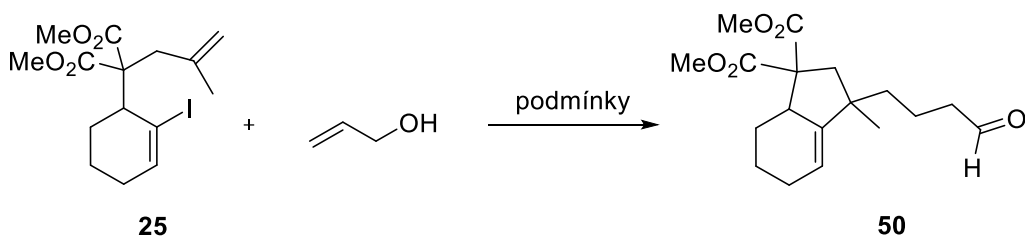
49 R = H

3.4. Reakce s allylovými alkoholy

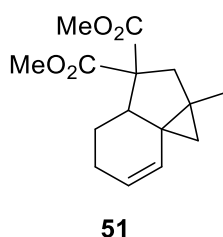
Jelikož předchozí přípravy ketonů nebyly příliš úspěšné, byl zkoumán přístup vedoucí k aldehydům. Pro tvorbu aldehydů byly zvoleny reakce výchozích látek **25**, **26** a **27** s allylovými alkoholy, u kterých bylo předpokládáno, že proběhne jako kombinace dvou Heckových reakcí za vzniku aldehydické skupiny. Při první reakci látky **25** s prop-2-en-1-olem byly použity podmínky z tandemové cyklizace/Sonogashirova couplingu bez vody a s vyšší teplotou (90 °C) (Tabulka 4). Po přečištění byly získány dvě frakce, ani v jedné však nebyl očekávaný produkt **50**. První frakce byla pomocí NMR identifikována jako výchozí látka, ve druhé frakci byla pozorována sloučenina obsahující

cyklopropanový kruh (Sloučenina **51**), která byla popsána již dříve v podobné syntéze.³⁵ Ve druhé reakci probíhající s dříve popsány a modifikovanými podmínkami³⁶ nebyla sledována konverze výchozí látky a reakce byla po 3 hodinách ukončena.

Tabulka 4: První dvě reakce a allylovými alkoholy



č. reakce	kat. (mol %)	ligand (mol %)	báze (ekv.)	rozp. (ml)	teplota (°C)	čas (h)	výtěžek (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	–	Cs ₂ CO ₃ (3)	DMF	90	3	0
2	Pd ₂ (dba) ₃ (10)	P(<i>o</i> -tol) ₃	Cy ₂ NMe (1,1)	DMF	60	3	0



Reakce se stejným alkoholem, při které byly zkombinovány reakční podmínky ze dvou předchozích reakcí s allylovým alkoholem, byla vyzkoušena i s látkou **27** (Schéma 26). I v tomto případě byl aplikován zpětný chladič od začátku reakce. Průběh reakce sledovaný pomocí TLC potvrdil konverzi substrátu a tvorbu nové látky, ale NMR spektrum surového produktu naměřené po 3 hodinách bylo bohužel velmi složité a nešlo určit, zda je přítomný produkt **52**.

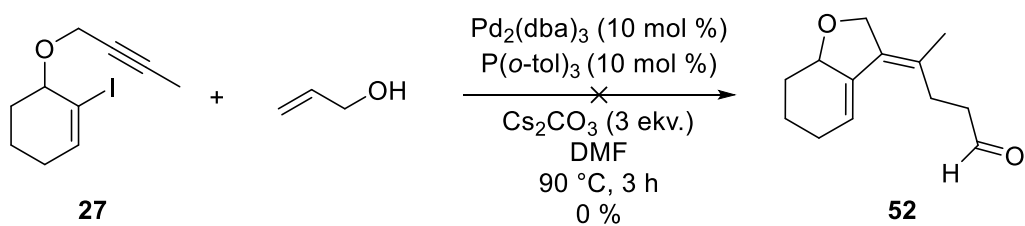


Schéma 26: Reakce s allylalkoholem a výchozí látky s trojnou vazbou

Dále byly vyzkoušeny reakce s jiným typem allylového alkoholu. Pro první reakci s látkou **25** byly rovněž zvoleny jiné podmínky,³⁷ po 25,5 hodinách však nedošlo ke konverzi výchozí látky a NMR spektrum surového produktu potvrdilo přítomnost jen substrátu (Schéma 27).

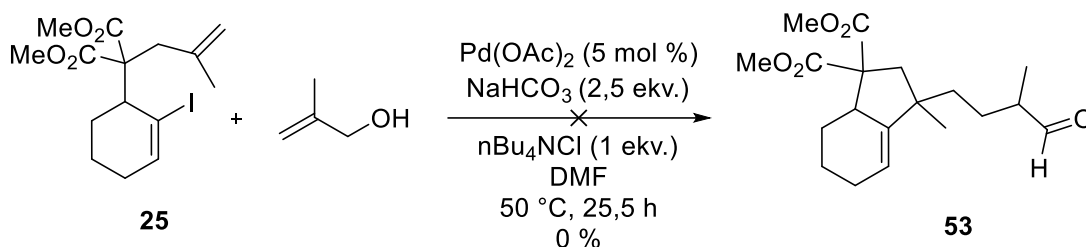


Schéma 27: Reakce jiného allylového alkoholu a výchozí látky **25**

Stejného výsledku bylo dosaženo reakcí látky **26** za již použitých podmínek (Schéma 28). Po 24 hodinách nebyla pozorována konverze a NMR spektrum surového produktu potvrdilo opět jen výchozí látku.

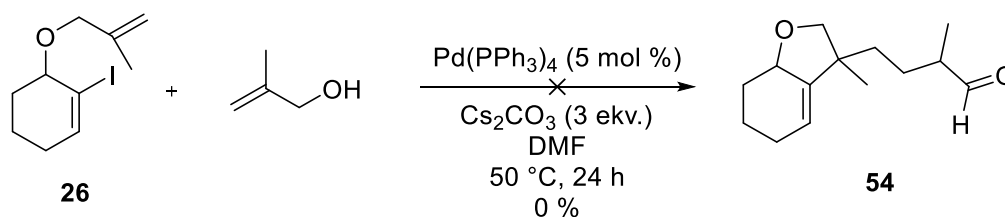


Schéma 28: Reakce jiného allylového alkoholu a výchozí látky **26**

Po těchto neúspěšných přípravách aldehydů byly zkoušeny ještě další reakce s jiným typem alkoholu obsahující aromatický kruh **55**. Příslušný alkohol však musel být nasyntetizován a pro jeho přípravu byla zvolena reakce s Grignardovým činidlem. Reakcí methakroleinu s fenylmagnesiumbromidem vznikl požadovaný alkohol s výtěžkem 56 % (Schéma 29).

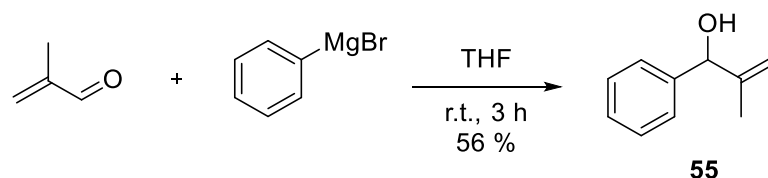


Schéma 29: Příprava požadovaného alkoholu **55**

Nově připravený alkohol **55** dále reagoval s výchozí látkou **26** za již použitých podmínek (Schéma 30). Tato reakce probíhala 22 hodin při 50 °C a poté byla teplota zvýšena na 70 °C na dalších 24 hodin. Během reakce docházelo ke konverzi výchozí látky **26**, výchozí alkohol byl však stále pozorován v reakční směsi i po 46 hodinách. NMR spektrum surového produktu potvrdilo velké množství alkoholu **55** a nebyla pozorována výchozí látka **26** ani očekávaný produkt **56**. Zároveň byly ve spektru nové signály, které naznačovaly tvorbu jiné látky. Po čištění byly získány tři frakce, které byly následně identifikovány pomocí NMR. Spektrum první frakce bylo velmi složité, ale nebyl pozorován alkohol **55** ani produkt **56**. Ve druhé frakci byl pozorován jen alkohol **55** a třetí spektrum bylo opět příliš složité k vyhodnocení.

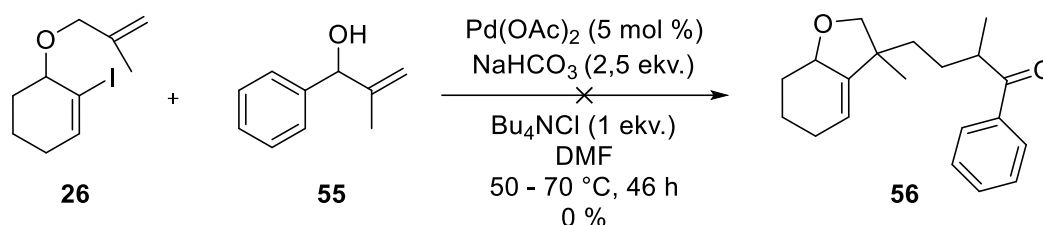


Schéma 30: Reakce s nově připraveným alkoholem a výchozí látkou **26**

Nakonec byly provedeny ještě dvě reakce se stejným alkoholem **55** a s podmínkami z tandemové cyklizace/Sonogashirova couplingu, kdy při první reakci byl navíc použit Bu₄NCl a při druhé nikoliv. Nicméně výsledek obou reakcí byl stejný, v NMR spektru surového produktu bylo velké množství výchozího alkoholu a zároveň nebyl sledován substrát **26** ani očekávaný produkt **56**.

4. Experimentální část

4.1. Obecné postupy

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny z běžně dostupných zdrojů a použity bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla před použitím destilována. Bezvodý THF byl sušen destilací ze sodíku a benzofenonu, bezvodý DMF byl použit v komerční formě.

Reakce byly sledovány pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) na hliníkových destičkách pokrytých silikagelem Merck TLC 60 F₂₅₄. Destičky byly pozorovány pod UV zářením o vlnové délce 254 nm, pro vyvolání byla použita chemická činidla:

- Anisaldehyd: CH₃COOH (99%) (6 ml), *p*-anisaldehyd (8 ml), CH₃CH₂OH (400 ml), H₂SO₄ (20 ml)
- KMnO₄: KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), 10% NaOH (2,5 ml), H₂O (300 ml)
- Fosfomolybdenové: Ce(SO₄)₂ (2 g), H₃PMo₁₂O₄₀ (4 g), H₂SO₄ (10 ml), H₂O (200 ml)

Separace produktů byla provedena pomocí sloupcové chromatografie se silikagelem Acros Organics 60 A (0,035 – 0,070 nm), k odpaření rozpouštědel byla použita vakuová odparka.

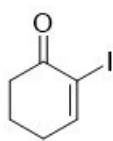
NMR spektra byla naměřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 MHz. Všechny vzorky byly měřeny v CDCl₃ při pokojové teplotě, spektra byla referencována na δ (¹H, CDCl₃) = 7,26 ppm a δ (¹³C, CDCl₃) = 77,16 ppm a dále vyhodnocena v programu MestReNova. Systém štěpení je uveden jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a jejich kombinace, interakční konstanta je v jednotkách Hz. Pro lepší přehlednost byla u všech NMR spekter psána tečka místo desetinné čárky.

Infračervená spektra byla naměřena na přístroji Thermo Nicolet AVATAR FT-IR pomocí metody difúzní reflektance, uvedená vlnová čísla jsou v jednotkách cm⁻¹.

Na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) byla měřena spektra s vysokým rozlišením metodami ESI a APCI, na přístroji Q-ToF micro (Waters) byla měřena spektra s nízkým rozlišením metodou ESI a na přístroji GCT Premier (Waters) byla měřena spektra s nízkým i vysokým rozlišením metodou EI.

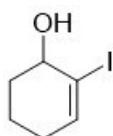
4.2. Příprava látek

2-Jodcyklohex-2-en-1-on (30)



Cyklohex-2-en-1-on **24** (4 ml, 41,61 mmol) byl rozpuštěn v THF (100 ml) a destilované vodě (100 ml). Následně byl přidán I₂ (15,84 g, 62,42 mmol), K₂CO₃ (6,90 g, 49,93 mmol) a DMAP (1,01 g, 8,32 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla směs vytřepána mezi EtOAc (3 × 60 ml) a nasycený vodný roztok Na₂S₂O₃ (60 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a dále odpařena na vakuové odparce. Produkt byl získán v podobě žluto-oranžové pevné látky a byl bez čištění použit do další reakce.

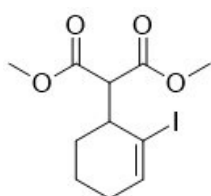
2-Jodcyklohex-2-en-1-ol (31)



Odparek z předchozí reakce (9,24 g, 41,61 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (100 ml). Za míchání byl přidán CeCl₃·7H₂O (34,90 g, 93,62 mmol). Následně muselo být přidáno další množství MeOH k rozpuštění CeCl₃·7H₂O, celkový objem byl 407 ml. Reakční směs byla vložena do ledové lázně a po malých dávkách za míchání byl přidáván NaBH₄ (1,97 g, 52,01 mmol). Po jedné hodině byla reakce ukončena a reakční směs byla vytřepána mezi EtOAc (3 × 70 ml) a destilovanou vodou (70 ml). Po vysušení organické fáze bezvodým síranem sodným, přefiltrování a odpaření byl sloupcovou chromatografií na silikagelu (98/2 → 96/4 hexan/EtOAc) přečištěn produkt. Výtěžek reakce byl 8,67 g (93 %), produkt byl izolován jako žlutá pevná látka. Naměřená spektra této látky se shodovala se spektrálními daty v literatuře.³¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (td, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 2.18 – 1.92 (m, 4H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 2H)

Dimethyl-2-(2-jodcyklohex-2-en-1-yl)malonát (34)

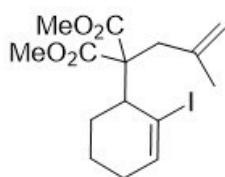


Pod argonem byl rozpuštěn alkohol **31** (2 g, 8,93 mmol) v CH₂Cl₂ (30 ml) a k roztoku byl přidán Et₃N (3,73 ml, 26,78 mmol). Při teplotě 0 °C a za neustálého míchání byl přidáván po kapkách MsCl (1,1 ml, 13,39 mmol), dále byla směs míchána po dobu 3 hodin při laboratorní teplotě. Nakonec byla reakční směs vytřepána mezi CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) a destilovanou vodou (50 ml), vysušena, přefiltrována a na vakuové odparce bylo odpařeno rozpouštědlo. Mezitím byl v další baňce s chladičem pod argonem suspendován NaH (60% disperze

v oleji, 0,59 g, 14,73 mmol) v suchém THF (30 ml) a v malém množství bezvodého DMF (2 ml). Za míchání a při teplotě 0 °C byl postupně přikapáván dimethyl-malonát (1,53 ml, 13,39 mmol), přibližně po půl hodině byl přidán odparek z první baňky a reakční směs byla vložena do olejové lázně o teplotě 70 °C. Reakce probíhala 20 hodin, poté byl přidán vyžíhaný NaI (20 mg, 0,015 mmol) a reakce probíhala další 3 hodiny při teplotě 90 °C. Reakce byla ukončena přidáním malého množství roztoku NH₄Cl a reakční směs byla vytřepána mezi EtOAc (3 × 60 ml) a destilovanou vodou (60 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu (98/2 → 95/5 hexan/EtOAc) bylo získáno 1,94 g (64 %) bezbarvé olejovité kapaliny. Naměřená spektra této látky se shodovala se spektry naměřenými v naší výzkumné skupině a zatím nepublikovanými.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (ddd, *J* = 5.2, 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.07 (tdd, *J* = 7.3, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.57 (m, 2H)

Dimethyl-2-(2-jodyklohex-2-en-1-yl)-2-(2-methylallyl)malonát (25)

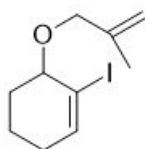


Pod argonem byl rozpuštěn NaH (60% disperze v oleji, 0,18 g, 4,44 mmol) v suchém THF (11 ml). Poté byla po kapkách při teplotě 0 °C přidána látka **34** (1,00 g, 2,96 mmol) za neustálého míchání a po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán 3-brom-2-methylprop-1-en (0,45 ml, 4,44 mmol). Reakce probíhala 3 hodiny při teplotě 60 °C, poté bylo přidáno další množství NaH (0,06 g, 1,48 mmol) a 3-brom-2-methylprop-1-enu (0,3 ml, 2,96 mmol) a reakce probíhala dalších 24 hodin. Reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 40 ml) a destilovanou vodou (40 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu (98/2 → 94/6 hexan/EtOAc) byl získán produkt v podobě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek byl 0,77 g (66 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (td, *J* = 4.3, 1.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.77 (m, 1H), 4.70 – 4.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (ddd, *J* = 6.4, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.4, 143.7, 142.2, 115.6, 97.1, 62.7, 52.1, 51.9, 49.6, 43.7, 29.5, 26.7, 23.4, 19.2; IR (KBr) ν_{max} 2968, 2941, 1743, 1716, 1437, 1302, 1261, 1250, 1201, 1088,

955, 891, 721, 575 cm^{-1} ; **MS** (ESI) m/z (%) 415,0 (30, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 393,1 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 333,0 (20), 205,1 (23), 155,1 (24); **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{I}$ 393,0557, nalezeno 393,0558

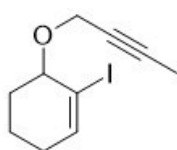
1-Jod-6-((2-methylallyl)oxy)cyklohex-1-en (26)



Pod argonem byl rozpuštěn alkohol **31** (2 g, 8,93 mmol) v suchém THF (36 ml) a k roztoku byl za míchání přidán 3-bromo-2-methylprop-1-en (1,62 ml, 16,07 mmol). Při teplotě 0 °C byl přidán TBAI (0,33 g, 0,89 mmol) a po malých dávkách taky NaH (60% disperze v oleji, 0,64 g, 16,07 mmol). Reakce byla míchána po dobu 5 hodin při laboratorní teplotě, poté byla ukončena. Reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 50 ml) a destilovanou vodou (50 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu (98/2 → 96/4 hexan/EtOAc) byl získán produkt v podobě nažloutlé olejovité kapaliny. Výtěžek byl 2,33 g (94 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.05 – 5.01 (m, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.89 – 1.84 (m, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 141.9, 113.0, 99.4, 78.8, 74.0, 29.6, 29.1, 20.1, 17.3; **IR** (KBr) ν_{max} 2939, 2862, 1450, 1350, 1331, 1161, 1086, 1051, 993, 970, 901, 804, 742 cm^{-1} ; **MS** (APCI) m/z (%) 279,0 (40, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 277,0 (100, $[\text{M}-\text{H}]^-$), 224,0 (18); **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OI}$ 279,0240, nalezeno 279,0241

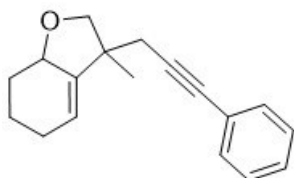
6-(But-2-yn-1-yloxy)-1-jodcyklohex-1-en (27)



Pod argonem byl rozpuštěn alkohol **31** (2 g, 8,93 mmol) v suchém THF (40 ml), poté byl k roztoku přidán 1-brombut-2-yn (1,41 ml, 16,07 mmol). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a byl přidán TBAI (0,33 g, 0,89 mmol) a po malých dávkách NaH (0,39 g, 16,07 mmol). Reakce probíhala 72 hodin při laboratorní teplotě, pak byla reakce ukončena a reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 50 ml) a destilovanou vodou (50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena na vakuové odparce. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (100% hexan → 94/6 hexan/EtOAc) byl přechištěn produkt, který měl podobu žluté olejovité látky a byl získán v množství 1,94 g (79 %). Naměřená spektra této látky se shodovala se spektrálními daty v literatuře.³¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (dd, *J* = 4.6, 3.5 Hz, 1H), 4.27 (dq, *J* = 15.3, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (dq, *J* = 15.2, 2.3 Hz, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 2.18 – 1.93 (m, 3H), 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 1H)

3-Methyl-3-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran (35)

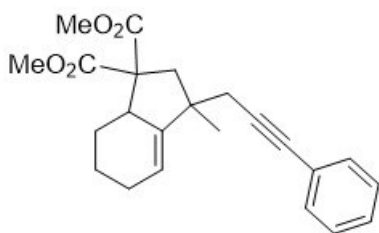


Pod argonem byla rozpuštěna látka **26** (50 mg, 0,18 mmol) v DMF (1,6 ml) a H₂O (0,4 ml). K roztoku byl za míchání přidán fenylacetylen (30 μl, 0,27 mmol) a Cs₂CO₃ (0,18 g, 0,54 mmol). Reakční směs byla ochlazena tekutým dusíkem a poté z ní byly odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu přidán Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,009 mmol) a reakce probíhala 5 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 30 ml) a destilovanou vodou (30 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan → 94/6 hexan/EtOAc) bylo získáno 36,2 mg (80 %) produktu v podobě žluto-hnědé olejovité kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 5.49 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.15 (dddd, *J* = 11.3, 5.4, 3.9, 2.9 Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.50 (tddd, *J* = 13.6, 10.1, 7.2, 2.9 Hz, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.7, 131.7, 128.4, 127.8, 123.9, 117.8, 87.8, 82.1, 78.3, 77.5, 44.4, 30.3, 28.9, 24.9, 23.3, 19.6; IR (KBr) ν_{max} 2937, 2862, 2837, 1489, 1101, 1068, 1047, 993, 914, 800, 756, 692, 525 cm⁻¹; MS (APCI) *m/z* (%) 253,2 (100, [M+H]⁺), 235,1 (10); HRMS (APCI) *m/z* vypočteno pro C₁₈H₂₁O 253,1587, nalezeno 253,1587

Dimethyl-3-methyl-3-(3-fenylprop-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1,1-dikarboxylát (36)

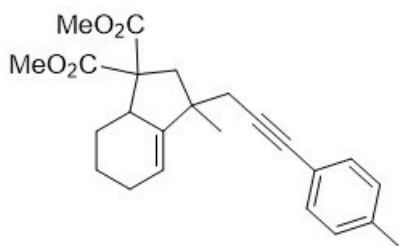
Pod argonem byla rozpuštěna látka **25** (0,23 g, 0,59 mmol) v DMF (4,8 ml) a H₂O (1,2 ml) a k roztoku byl za míchání přidán fenylacetylen (97 μl, 0,88 mmol) a Cs₂CO₃ (0,57 g, 1,76 mmol). Poté byla reakční směs ochlazena pomocí tekutého dusíku a byly odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,029 mmol) a reakce probíhala 3 hodiny při teplotě



50 °C. Po ukončení reakce byla reakční směs vytřepána mezi diethylether (3 × 40 ml) a destilovanou vodou (40 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Následně byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (100% hexan → 95/5 hexan/EtOAc) a byl získán jako žluto-hnědá olejovitá kapalina. Výtěžek byl 173,6 mg (81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.10 – 0.98 (m, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 171.9, 147.6, 131.7, 128.4, 127.8, 124.0, 118.6, 88.4, 82.1, 62.1, 52.7, 52.1, 46.4, 45.7, 44.1, 35.0, 25.7, 25.2, 24.7, 22.5; **IR** (KBr) ν_{\max} 2949, 2929, 2837, 1732, 1491, 1433, 1252, 1200, 1090, 980, 758, 692, 526 cm⁻¹; **MS** (ESI) *m/z* (%) 389,2 (30, [M+Na]⁺), 367,2 (26, [M+H]⁺), 307,2 (100), 247,1 (30), 145,0 (13); **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C₂₃H₂₇O₄ 367,1904, nalezeno 367,1906

Dimethyl-3-methyl-3-(3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1,1-dikarboxylát (37)

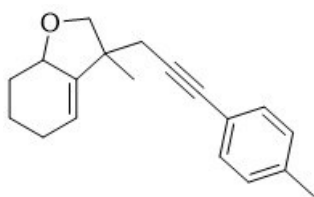


Pod argonem byla rozpuštěna látka **25** (0,10 g, 0,26 mmol) v DMF (3,2 ml) a H₂O (0,8 ml) a k roztoku byl za míchání přidán 1-ethynyl-4-methylbenzen (49 μl, 0,38 mmol) a Cs₂CO₃ (0,27 g, 0,77 mmol). Poté byla reakční směs ochlazená pomocí tekutého dusíku a byly odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol) a reakce probíhala 3 hodiny při teplotě 50 °C. Reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 40 ml) a destilovanou vodou (40 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přečištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan → 97/3 hexan/EtOAc) bylo získáno 50,5 mg (52 %) produktu v podobě žluté olejovité kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 4H), 2.33 (s, 3H),

2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.04 (dddd, $J = 13.1, 12.2, 11.2, 2.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.0, 147.7, 137.7, 131.6, 129.1, 120.9, 118.6, 87.5, 82.1, 62.1, 52.7, 52.1, 46.4, 45.7, 44.2, 35.0, 25.7, 25.2, 24.7, 22.5, 21.6; IR (KBr) ν_{max} 2949, 2931, 2862, 1732, 1510, 1433, 1250, 1200, 1090, 980, 818, 526 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 380,2 (4, M^+), 321,2 (18), 305,1 (8), 251,1 (8), 219,1 (33), 191,1 (100), 145,0 (15), 131,1 (58), 105,1 (29), 91,1 (15); HRMS (EI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 380,1982, nalezeno 380,1987

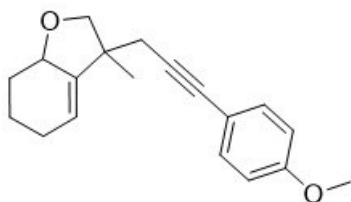
3-Methyl-3-(3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran (38)



Pod argonem byla rozpuštěna látka **26** (0,10 g, 0,36 mmol) v DMF (3,2 ml) a H_2O (0,8 ml) a k roztoku byl přidán 1-ethynyl-4-methylbenzen (68 μl , 0,54 mmol) a Cs_2CO_3 (0,38 g, 1,08 mmol). Ochlazením pomocí tekutého dusíku a zavedením vakua a argonu třikrát po sobě byly odstraněny plyny, poté byl při laboratorní teplotě přidán $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0,018 mmol). Reakce probíhala 3 hodiny při teplotě 50 $^\circ\text{C}$, poté byla ukončena a reakční směs byla vytrěpána mezi diethylether (3×40 ml) a destilovanou vodou (40 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (98/2 \rightarrow 94/6 hexan/EtOAc) byla získána žlutá olejovitá kapalina. Výtěžek byl 48,2 mg (50 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-3 – 7.27 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 5.49 (q, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.25 (ddq, $J = 10.5, 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.8, 137.8, 131.6, 129.1, 120.8, 117.8, 86.9, 82.1, 78.3, 77.5, 44.4, 30.3, 28.9, 24.9, 23.4, 21.6, 19.6; IR (KBr) ν_{max} 2941, 2862, 2837, 1510, 1450, 1377, 1101, 1066, 1047, 993, 914, 816, 694, 525 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 266,2 (40, M^+), 251,1 (77), 223,1 (74), 195,1 (69), 182,1 (76), 129,1 (87), 79,1 (100), 67,1 (99); HRMS (EI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ 266,1665, nalezeno 266,1667

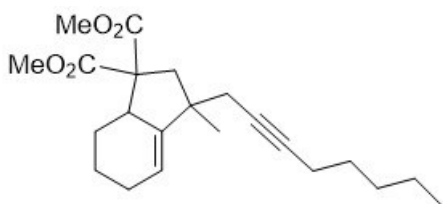
3-(3-(4-Methoxyfenyl)prop-2-yn-1-yl)-3-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran (39)



Pod argonem byla rozpuštěna látka **26** (0,2 g, 0,72 mmol) v DMF (6,4 ml) a H₂O (1,6 ml). K roztoku byl za míchání přidán 1-ethynyl-4-methoxybenzen (0,14 ml, 1,08 mmol) a Cs₂CO₃ (0,76 g, 2,16 mmol). Reakční směs byla ochlazena tekutým dusíkem a poté z ní byly odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0,036 mmol) a reakce probíhala 3 hodiny při teplotě 50 °C, poté byla reakční směs vytřepána mezi diethylether (3 × 40 ml) a destilovanou vodou (40 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (100% hexan → 94/6 hexan/EtOAc) bylo provedeno přečištění a produkt byl získán jako hnědo-červená olejovitá kapalina v množství 129,2 mg (64 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 5.48 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.25 (ddq, *J* = 10.4, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 2H), 2.17 (dddd, *J* = 11.8, 5.4, 3.9, 2.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.49 (tddd, *J* = 13.3, 9.9, 7.1, 2.7 Hz, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 146.8, 133.0, 117.7, 116.1, 114.0, 86.1, 81.8, 78.2, 77.5, 55.4, 44.4, 30.3, 28.9, 24.8, 23.4, 19.5; IR (KBr) ν_{max} 2933, 2862, 2837, 1606, 1510, 1462, 1288, 1246, 1173, 1047, 993, 831, 800, 694, 536 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 282,2 (23, M⁺), 267,1 (25), 254,1 (27), 239,1 (32), 211,1 (25), 198,1 (41), 145,1 (100), 135,1 (23), 121,1 (25), 102,0 (36), 91,1 (29), 79,1 (39), 67,1 (38); HRMS (EI) *m/z* vypočteno pro C₁₉H₂₂O₂ 282,1614, nalezeno 282,1610

Dimethyl-3-methyl-3-(okt-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-1,1-dikarboxylát (40)

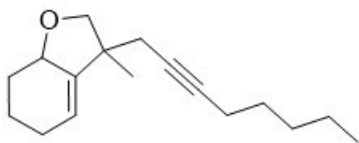


Pod argonem byla rozpuštěna látka **25** (60 mg, 0,15 mmol) v DMF (1,6 ml) a H₂O (0,4 ml). Poté byl k roztoku za míchání přidán Cs₂CO₃ (0,16 g, 0,46 mmol) a reakční směs byla ochlazena pomocí tekutého dusíku. Zavedením vakua a argonu třikrát po sobě byly odstraněny plyny a po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán hept-1-yn (32 μl, 0,24 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmol). Reakce probíhala 5 hodin při teplotě 50 °C a poté byla reakční směs

vytřepána mezi diethylether (3 × 30 ml) a destilovanou vodu (30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přečištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan → 93/7 hexan/EtOAc) bylo získáno 19,0 mg (34 %) produktu v podobě nažloutlé olejovité kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 – 5.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.55 – 1.22 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (dddd, *J* = 13.2, 12.3, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.0, 147.8, 118.2, 81.9, 78.1, 62.1, 52.6, 52.1, 46.4, 45.5, 44.0, 34.5, 31.2, 28.9, 25.7, 25.1, 24.7, 22.5, 22.4, 18.8, 14.1; **IR** (KBr) ν_{\max} 2931, 2839, 1734, 1456, 1433, 1250, 1200, 1147, 1090, 980, 810, 656 cm⁻¹; **MS** (EI) *m/z* (%) 360,2 (1, M⁺), 251,1 (13), 219,1 (39), 191,1 (100), 131,1 (49), 105,1 (23), 91,1 (13); **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno pro C₂₂H₃₂O₄ 360,2295, nalezeno 360,2288

3-Methyl-3-(okt-2-yn-1-yl)-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran (41)

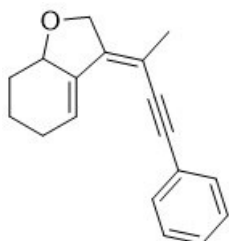


Pod argonem byla rozpuštěna látka **26** (0,1 g, 0,36 mmol) v DMF (3,2 ml) a H₂O (0,8 ml) a k roztoku byl přidán za míchání Cs₂CO₃ (0,38 g, 1,08 mmol). Reakční směs byla ochlazená tekutým dusíkem a byly z ní odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán hept-1-yn (75 μl, 0,58 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,018 mmol). Reakce probíhala 4 hodiny při teplotě 50 °C, poté byla směs vytřepána mezi diethylether (3 × 40 ml) a destilovanou vodu (40 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přečištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan → 96/4 hexan/EtOAc) bylo získáno 25,7 mg (29 %) produktu v podobě žluté olejovité kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.19 (ddq, *J* = 10.4, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 16.3, 2.4 Hz, 1H), 2.20 (dt, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (tt, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 3H), 1.40 – 1.21 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 147.0, 117.4, 81.9, 78.2, 77.50, 77.47, 44.3, 31.2, 29.7, 28.9 (2C), 24.8, 23.4, 22.4, 19.6, 18.8, 14.2; **IR** (KBr) ν_{\max} 2931, 2860, 1456, 1377, 1331, 1101, 1068, 1049, 993, 914, 800, 694, 615 cm⁻¹; **MS** (EI) *m/z* (%) 246,2 (1, M⁺),

189,1 (23), 175,1 (20), 145,1 (18), 137,1 (100), 119,1 (18), 105,1 (20), 91,1 (26), 79,1 (41), 67,1 (33); **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro $C_{17}H_{26}O$ 246,1978, nalezeno 246,1968

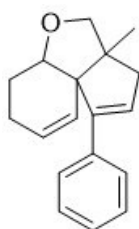
(E)-3-(4-fenylbut-3-yn-2-yliden)-2,3,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran (44)



Pod argonem byla rozpuštěna látka **27** (0,1 g, 0,36 mmol) v DMF (3,2 ml) a H_2O (0,8 ml) a k roztoku byl za míchání přidán fenylacetylen (60 μ l, 0,54 mmol) a Cs_2CO_3 (0,38 g, 1,08 mmol). Reakční směs byla ochlazena pomocí tekutého dusíku a byly z ní odstraněny plyny zavedením vakua a argonu třikrát po sobě. Po ohřátí na laboratorní teplotu byl přidán $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,018 mmol) a reakce dále probíhala 24 hodin při teplotě 50 °C. Poté byla reakční směs vytřepána mezi diethylether (3 \times 40 ml) a destilovanou vodou (40 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (98/2 \rightarrow 96/4 hexan/EtOAc) bylo získáno 17,0 mg (19 %) produktu v podobě žluté olejovité kapaliny.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 4.57 (dd, $J = 14.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.25 (ddt, $J = 10.5, 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.56 (tddd, $J = 13.6, 10.5, 6.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.7, 138.1, 131.5, 128.5, 128.3, 123.7, 123.2, 106.8, 94.2, 91.0, 79.4, 70.9, 28.7, 25.8, 20.7, 19.5; **IR** (KBr) ν_{max} 2941, 2868, 2200, 1724, 1491, 1448, 1275, 1176, 1068, 1026, 916, 758, 712, 692, 526 cm^{-1} ; **MS** (EI) m/z (%) 250,1 (42, M^+), 246,1 (100), 222,1 (47), 215,1 (53), 202,1 (74), 179,1 (58), 94,5 (19); **HRMS** (EI) m/z vypočteno pro $C_{18}H_{18}O$ 250,1352, nalezeno 250,1343

3a-Methyl-1-fenyl-3a,4,5a,6-tetrahydro-3H,7H-cyklopenta[c]benzofuran (49)

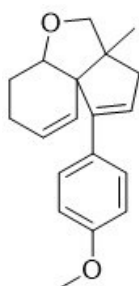


Pod argonem byla rozpuštěna látka **35** (20 mg, 0,08 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml). Poté byl přidán $AuCl(PPh_3)$ (2 mg, 0,004 mmol) a $AgOTf$ (1 mg, 0,004 mmol). Nakonec byla přidána H_2O (5 μ l, 0,28 mmol). Reakce probíhala 22 hodin při laboratorní teplotě a poté 3 hodiny při 50 °C. Následně byla vytřepána mezi diethylether (3 \times 30 ml) a destilovanou vodou (30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan \rightarrow

97/3 hexan/EtOAc) bylo získáno 13,6 mg nedělitelné směsi sloučeniny **49** a neznámé látky v poměru 1:1,2. Výtěžek látky **49** byl 6,2 mg (31 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.07 (ddd, *J* = 10.0, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 5.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.09 (s, 3H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 137.1, 131.6, 128.7, 128.2, 127.3, 126.7, 126.1, 81.3, 79.6, 63.5, 55.0, 42.4, 27.3, 23.1, 20.6; **MS** (EI) *m/z* (%) 252,1 (28, M⁺), 223,1 (26), 207,1 (26), 195,1 (100), 179,1 (68), 165,1 (94), 152,1 (30), 141,1 (26), 128,1 (23), 115,1 (36), 91,1 (40); **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno pro C₁₈H₂₀O 252,1509, nalezeno 252,1508

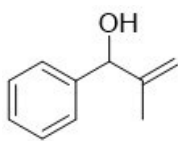
1-(4-Methoxyfenyl)-3a-methyl-3a,4,5a,6-tetrahydro-3H,7H-cyklopenta[c]benzofuran (48)



Pod argonem byla rozpuštěna látka **39** (20 mg, 0,07 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml). Poté byl přidán AuCl(PPh₃) (2 mg, 0,004 mmol) a AgOTf (1 mg, 0,004 mmol). Nakonec byla přidána H₂O (5 μl, 0,25 mmol). Reakce probíhala 1 hodinu při teplotě 50 °C. Následně byla vytřepána mezi diethylether (3 × 30 ml) a destilovanou vodou (30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (100% hexan → 94/6 hexan/EtOAc) bylo získáno 11,1 mg nedělitelné směsi sloučeniny **48** a neznámé látky v poměru 2,5:1. Výtěžek látky **48** byl 7,9 mg (40 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.05 (ddd, *J* = 10.0, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.08 (s, 3H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 147.3, 132.1, 131.8, 128.6, 128.2, 113.6, 81.3, 79.6, 63.5, 55.4, 55.0, 42.3, 27.3, 23.1, 20.6 signál pro jeden uhlík nebyl nalezen z důvodu obtížné interpretace spektra; **MS** (ESI) *m/z* (%) 283,2 (29, [M+H]⁺), 187,4 (12), 135,1 (10)

2-Methyl-1-fenylprop-2-en-1-ol (55)

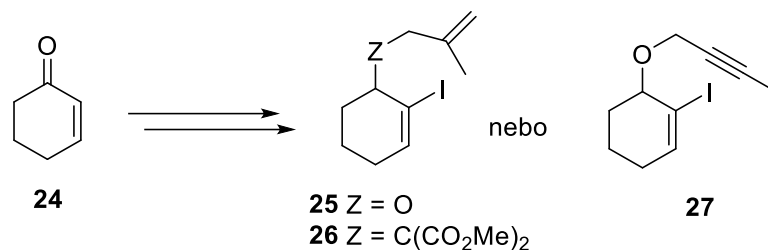


K roztoku methakroleinu (0,9 ml, 0,70 mmol) v THF (4,5 ml) byl pod argonem a při teplotě 0 °C přidán po kapkách fenylmagnesiumbromid (3M roztok v diethyletheru, 3,5 ml, 10,30 mmol) za neustálého míchání. Poté probíhala reakce 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vytřepána mezi diethylether (3 × 50 ml) a destilovanou vodou (50 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, přefiltrována a odpařena. Přechištěním pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (98/2 → 85/15 hexan/EtOAc) bylo získáno 0,83 g (56 %) produktu v podobě bezbarvé kapaliny. Naměřená spektra této látky se shodovala se spektrálními daty v literatuře.³⁸

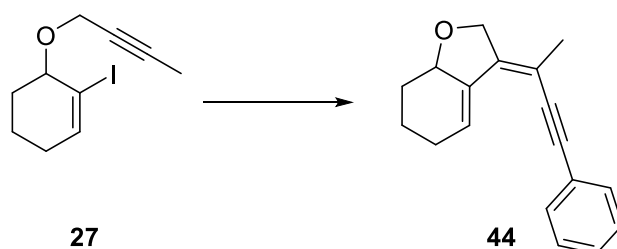
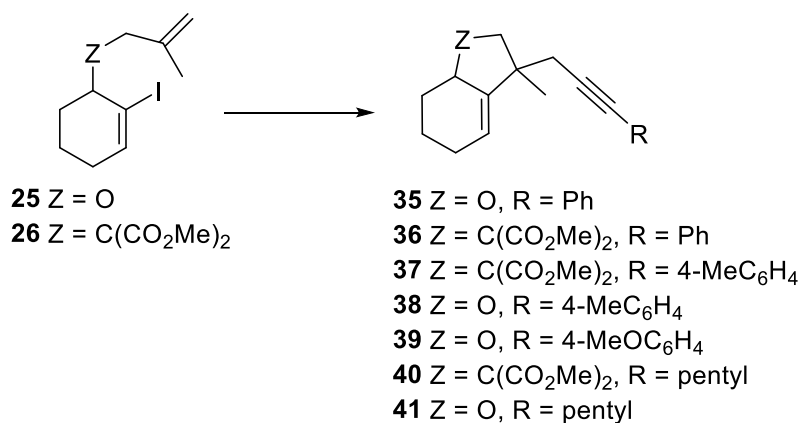
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 5.22 – 5.20 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.98 – 4.95 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (bs, 1H), 1.63 – 1.61 (m, 3H)

5. Závěr

V rámci této bakalářské práce byly z komerčně dostupného cyklohex-2-en-1-onu úspěšně připraveny tři výchozí látky pro tandemovou cyklizaci/Sonogashirův coupling. První dva připravené substráty **25** a **26** obsahovaly buď etherovou skupinu nebo malonátový zbytek. Třetí výchozí látka **27** byla připravena s trojnou vazbou a s etherovou skupinou.



Podářilo se najít optimální podmínky pro tandemovou cyklizaci/Sonogashirův coupling a ty aplikovat na přípravu osmi látek. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u látek s fenylem na trojně vazbě **35** a **36**, látky se substituovaným arylem **37**, **38** a **39** byly připraveny také. S nižšími výtěžky byly získány látky nesoucí alifatický řetězec na trojně vazbě **40** a **41**. Reakce s výchozí látkou obsahující trojnou vazbu **27** proběhla pouze v nízkém výtěžku a poskytla produkt **44**. Bohužel se za těchto podmínek nepodařilo připravit produkty s trimethylsilylovou skupinou.



Následná hydratace trojné vazby připravených produktů pomocí reakcí katalyzovaných zlatem nebyla příliš úspěšná. Tyto reakce poskytovaly směs dvou látek, z nichž se zatím pouze jednu podařilo identifikovat. Jelikož nevznikaly požadované ketony, byl zvolen jiný postup k přípravě aldehydů pomocí reakcí s allylovými alkoholy. Ani tento postup však nebyl úspěšný a aldehydy nebyly izolovány. Při první reakci byla pozorována tvorba látky s cyklopropanovým kruhem, ostatní reakce neproběhly vůbec. Produkty vznikající zlatem katalyzovanou cyklizací byly ale velmi zajímavé a minimálně jeden z nich obsahoval kvarterní uhlíkové centrum. Proto je v plánu se v rámci výzkumné skupiny této reakci dále věnovat.

Seznam literatury

- (1) Negishi, E. Historical Background of Organopalladium Chemistry. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002; pp 1–15.
- (2) King, A.; Yasuda, N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals. In *Top. Organomet. Chem.*; 2004; Vol. 6, pp 205–245.
- (3) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. Activation of Grignard Reagents by Transition-Metal Complexes. A New and Simple Synthesis of Trans-Stilbenes and Polyphenyls. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, No. 3, 144a–144a.
- (4) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. Selective Carbon-Carbon Bond Formation by Cross-Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. Catalysis by Nickel-Phosphine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (12), 4374–4376.
- (5) Devendar, P.; Qu, R.-Y.; Kang, W.-M.; He, B.; Yang, G.-F. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66* (34), 8914–8934.
- (6) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.
- (7) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922.
- (8) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470.
- (9) Cassar, L. Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2), 253–257.
- (10) Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinyllic Acetylene Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2), 259–263.
- (11) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5084–5121.

- (12) Mohajer, F.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Poormohammad, N. Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reactions: An Overview. *RSC Adv.* **2021**, *11* (12), 6885–6925.
- (13) Méry, D.; Heuzé, K.; Astruc, D. A Very Efficient, Copper-Free Palladium Catalyst for the Sonogashira Reaction with Aryl Halides. *Chem. Commun.* **2003**, No. 15, 1934–1935.
- (14) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *2000* (22), 3679–3681.
- (15) Pal, M.; Parasuraman, K.; Gupta, S.; Yeleswarapu, K. R. Regioselective Synthesis of 4-Substituted-1-Aryl-1-Butanones Using a Sonogashira-Hydration Strategy: Copper-Free Palladium-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Aryl Bromides. *Synlett* **2002**, *2002* (12), 1976–1982.
- (16) Zhou, L.; Li, S.; Xu, B.; Ji, D.; Wu, L.; Liu, Y.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. Enantioselective Difunctionalization of Alkenes by a Palladium-Catalyzed Heck/Sonogashira Sequence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (7), 2769–2775.
- (17) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322.
- (18) Dieck, H. A.; Heck, R. F. Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (4), 1133–1136.
- (19) Grigg, R.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. Regiospecific Palladium Catalysed Tandem Cyclisation-Anion Capture Processes. Carbon-, Nitrogen- and Oxygen-Centred Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (9), 1139–1142.
- (20) Hu, M.; Gao, Y.; Wu, W.; Li, J.; Li, C.; Zhang, H.; Jiang, H. Efficient Assembly of Ynones via Palladium-Catalyzed Sequential Carbonylation/Alkynylation. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (40), 7383–7392.
- (21) Karu, R.; Gedu, S. Microwave Assisted Domino Heck Cyclization and Alkynylation: Synthesis of Alkyne Substituted Dihydrobenzofurans. *Green Chem.* **2018**, *20* (2), 369–374.
- (22) Lakshminarayana, B.; Vinodkumar, T.; Satyanarayana, G.; Subrahmanyam, Ch. Novel Ultra-Small Pd NPs on SOS Spheres: A New Catalyst for Domino

- Intramolecular Heck and Intermolecular Sonogashira Couplings. *RSC Adv.* **2020**, *10* (8), 4568–4578.
- (23) Karu, R.; Suchand, B.; Gedu, S. Microwave-Assisted Domino Palladium Catalysis in Water: A Diverse Synthesis of 3,3'-Disubstituted Heterocyclic Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *2018* (19), 2171–2177.
- (24) Wu, X.-X.; Liu, A.; Xu, S.; He, J.; Sun, W.; Chen, S. Palladium-Catalyzed Domino Cyclization/Alkylation of Terminal Alkynes: Synthesis of Alkynyl-Functionalized Azaindoline Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20* (6), 1538–1541.
- (25) Zhou, M.-B.; Huang, X.-C.; Liu, Y.-Y.; Song, R.-J.; Li, J.-H. Alkylation of Terminal Alkynes with Transient σ -Alkylpalladium(II) Complexes: A Carboalkynylation Route to Alkyl-Substituted Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (7), 1843–1846.
- (26) Wang, D.-C.; Wang, H.-X.; Hao, E.-J.; Jiang, X.-H.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles Containing a 3-(4-Aminobut-2-Ynyl) Unit via Domino Heck–Sonogashira Reaction in Water. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (3), 494–499.
- (27) Bai, X.; Wu, C.; Ge, S.; Lu, Y. Pd/Cu-Catalyzed Enantioselective Sequential Heck/Sonogashira Coupling: Asymmetric Synthesis of Oxindoles Containing Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (7), 2764–2768.
- (28) Liu, R.-R.; Xu, T.-F.; Wang, Y.-G.; Xiang, B.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. Palladium-Catalyzed Dearomative Arylalkynylation of Indoles. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (94), 13664–13667.
- (29) Liu, R.-R.; Wang, Y.-G.; Li, Y.-L.; Huang, B.-B.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. Enantioselective Dearomative Difunctionalization of Indoles by Palladium-Catalyzed Heck/Sonogashira Sequence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (26), 7475–7478.
- (30) 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.
- (31) Nechaev, A. A.; Jagtap, P. R.; Bažíková, E.; Neumannová, J.; Císařová, I.; Matoušová, E. Synthesis of Fused 1,2-Naphthoquinones with Cytotoxic Activity Using a One-Pot Three-Step Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (15), 3434–3440.

- (32) Torii, S.; Okumoto, H.; Nishimura, A. Palladium-Catalyzed Tandem Bond Forming Reaction Leading to Aromatic Ring through Diene-Yne System. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (33), 4167–4168.
- (33) Cabrero-Antonino, J. R.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. Regioselective Hydration of Alkynes by Iron(III) Lewis/Brønsted Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (35), 11107–11114.
- (34) Jeong, J.; Ray, D.; Oh, C. H. Cationic Gold-Catalyzed Regioselective Hydration of 1-Arylalkynes through Carbonyl Group Participation. *Synlett* **2012**, *23* (06), 897–902.
- (35) Grigg, R.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S. Alkylpalladium(II) Species. Reactive Intermediates in a Bis-Cyclisation Route to Strained Polyfused Ring Systems. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (31), 3855–3858.
- (36) Lenormand, A.; Reyes Méndez, L.; Coulomb, J. Relay-Heck Cross-Coupling Between Alkenyl Halides and Unsaturated Alcohols in the Synthesis of Open-Chain Analogues of Musk Odorant Vulcanolide. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (36), 9276–9280.
- (37) Jeffery, T. Palladium-Catalysed Arylation of Allylic Alcohols: Highly Selective Synthesis of β -Aromatic Carbonyl Compounds or β -Aromatic α,β -Unsaturated Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (19), 2121–2124.
- (38) Noji, M.; Baba, M.; Hirabe, R.; Hayashi, S.; Takanami, T. Proton-Accelerated Lewis Acid Catalysis for Stereo- and Regioselective Isomerization of Epoxides to Allylic Alcohols. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (58), 7104–7107.