

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Medicinální chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Olga Martynková

Syntéza spirocyklických sloučenin z prekurzorů s močovinou skupinou
Synthesis of Spirocyclic Compounds from Precursors with a Urea Moiety

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: PharmDr. Eliška Matoušová, PhD.

Praha, 2025

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem 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.

Jako doplňkový nástroj při psaní této práce byla použita umělá inteligence ChatGPT (OpenAI). Sloužila ke gramatickým a stylistickým úpravám, zlepšení srozumitelnosti textu, zkracování některých částí a odstraňování nadbytečných formulací. Veškerý výstup generovaný umělou inteligencí byl pečlivě zkontrolován, upraven a přizpůsoben s cílem zajistit jeho přesnost a soulad s akademickými standardy. Použití umělé inteligence je v souladu s etickými zásadami a nenahrazuje vlastní analýzu ani samostatnou odbornou práci.

V Praze, 16. 5. 2025

Olga Martynková

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou močovinových derivátů vycházejících z cyklopent-2-en-1-onu, z nichž měly být následně připraveny cyklické a spirocyklické sloučeniny. První část práce popisuje přípravu výchozích aminů s rozdílnou substitucí na trojné vazbě. V další části je zmíněna příprava močovinových derivátů z těchto aminů. Poslední část se věnuje pokusům o provedení cyklizační reakce, jak s izolovanými močovinami, tak ve dvou po sobě jdoucích krocích bez izolace meziprojektu z aminů.

Klíčová slova: syntéza, spirocyklické sloučeniny, močovina, katalýza

Abstract

This bachelor's thesis focuses on the synthesis of compounds containing a urea moiety, derived from cyclopent-2-en-1-one, intended as precursors for the preparation of cyclic and spirocyclic compounds. The first part of the thesis describes the preparation of the starting amines bearing different substituents on the triple bond. The following section covers the preparation of urea derivatives from these amines. The final part presents the attempts to achieve cyclization, both with isolated ureas and through a one-pot procedure.

Key words: synthesis, spirocyclic compounds, urea, catalysis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí mé bakalářské práce PharmDr. Elišce Matoušové, PhD. za vstřícný přístup a podporu během práce v laboratoři i sepisování práce. Dále bych chtěla poděkovat MSc Kirylovi Vasiutovichovi za jeho trpělivost a ochotu mi poradit během práce v laboratoři. Ráda bych poděkovala i ostatním členům skupiny za vytvoření přátelské atmosféry.

Obsah

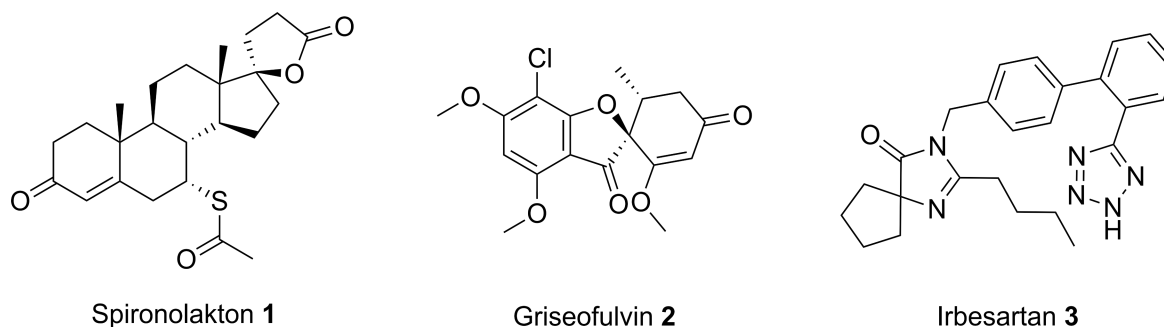
Abstrakt.....	3
Abstract.....	4
Poděkování.....	5
Obsah.....	6
Použité zkratky.....	7
1 Úvod.....	8
1.1 Přírodní a syntetické látky obsahující spirocyklický skelet.....	8
1.2 Metody syntézy cyklických sloučenin obsahujících močovinou skupinu.....	10
1.2.1 Pětičlenné heterocykly.....	10
1.2.2 Šestičlenné heterocykly.....	14
2 Cíle práce.....	16
3 Výsledky a diskuse.....	17
3.1 Syntéza výchozích aminů.....	18
3.2 Reakce s isokyanátem a pokus o cyklizaci močoviny.....	19
3.2.1 Příprava močoviny.....	20
3.2.2 Pokus o cyklizaci čisté močoviny.....	22
3.2.3 Pokus o cyklizaci močoviny one-pot reakcí z aminů.....	26
4 Experimentální část.....	29
4.1 Obecné postupy a chemikálie.....	29
4.2 Příprava sloučenin.....	30
5 Závěr.....	40
6 Literatura.....	41

Použité zkratky

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace elektrosprejem
Et	ethyl
Hex	hexan
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
iBu	isobutyl
IČ	infračervená spektroskopie
iPr	isopropyl
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
OTf	trifluormethansulfonát
Ph	fenyl
PMP	<i>p</i> -methoxyfenyl
Pr	propyl
rt	laboratorní teplota
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl
UV	ultrafialové záření

1 Úvod

Jako spirocyklické se označují takové sloučeniny, které obsahují dva nebo více cyklů propojených přes jeden společný atom. Mnoho spirocyklických látek se vyskytuje v rostlinách a některé z nich vykazují zajímavou biologickou aktivitu. Zavedením spirocyklů do struktury potenciálních léčiv se zvýší rigidita, což může mít kladný vliv na selektivitu například vůči cílovému receptoru. Dále jsou ovlivněny fyzikálně-chemické vlastnosti, jako je rozpustnost a lipofilita, které mají vliv i na farmakokinetický profil.¹ Pro využití spirocyklických látek v medicíně byl přelomovým objev spironolaktonu **1** v roce 1957² (Obrázek 1) a jeho působení jako antagonisty mineralokortikoidového receptoru (MR). O tři roky později byl spironolakton schválen k terapeutickému využití jako diuretikum pro léčbu edémů, primárního hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze.³ Od té doby bylo schváleno mnoho dalších léčiv obsahujících spirocykly ve své struktuře.¹ Mezi tato léčiva se řadí například griseofulvin **2**,⁴ který se využívá proti fungálním infekcím⁵ nebo inhibitoru receptoru pro angiotensin II irbesartan **3**⁶ působící proti hypertenzi⁷ (Obrázek 1).



Spironolakton **1**

Griseofulvin **2**

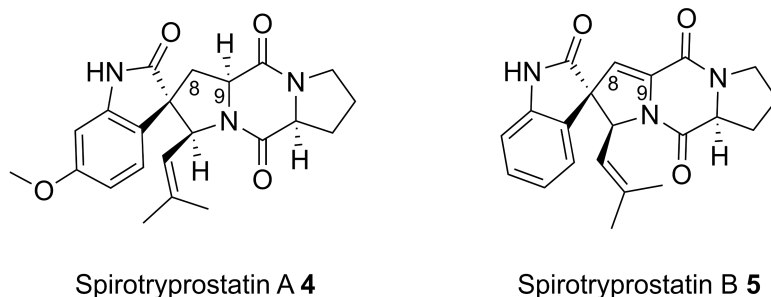
Irbesartan **3**

Obrázek 1

1.1 Přírodní a syntetické látky obsahující spirocyklický skelet

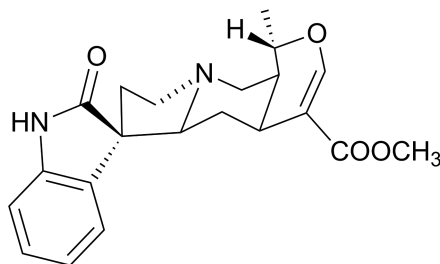
V této části bude uvedeno několik spirocyklických látek vybraných na základě jejich struktury a bioaktivity. Spirotryprostatiny A **4** a B **5** jsou spirocyklické diketopiperazinové alkaloidy, které byly izolovány z houby *Aspergillus fumigatus* (kropidlák zakouřený) jako její sekundární metabolity v roce 1996.⁸ Jejich struktura je zajímavá přítomností kvarterního uhlíkového centra v benzylové pozici (Obrázek 2). Obě látky působí jako inhibitory buněčného cyklu v G2/M fázi, přičemž spirotryprostatin B je účinkem efektivnější a ke kompletní inhibici dochází při nižších koncentracích než v případě spirotryprostatinu A. Nižší efektivita spirotryprostatinu A je kromě absence dvojnás vazby mezi uhlíky C8 a C9 připisována přítomnosti methoxy skupiny na benzenovém jádře, která měla negativní efekt na inhibici

buněčného cyklu i u jiných látek izolovaných z téže houby.⁸ V budoucnu se předpokládá, že na základě struktury spirotryprostatinů vzniknou nové léky, které by mohly hrát významnou roli v léčbě rakoviny. Zatím se však pracuje především na optimalizaci syntézy a struktury těchto látek.⁹



Obrázek 2

Pteropodin **6** (Obrázek 3) je alkaloid, který byl poprvé izolován z liány *Uncaria pteropoda*¹⁰ a později i z jiných rostlin rodu *Uncaria*. Spolu s pteropodinem bylo izolováno ještě několik dalších alkaloidů se stejnou konstitucí, ale odlišnou stereochemií.¹⁰ Celá rostlina vykazuje mimo jiné cytostatické, protizánětlivé a antimutagenní účinky, díky kterým je již po staletí využívána v tradiční medicíně. Navíc se využívá i jako adjuvans při chemoterapii nebo radioterapii. Pteropodin v rostlině zřejmě působí synergicky spolu s ostatními přítomnými látkami, a zesiluje tak její celkový pozitivní účinek. Samotný pteropodin působí jako antioxidant, stimuluje produkci lymfocytů a vykazuje antigenotoxické vlastnosti spojené s ochranou DNA před výměnou sesterských chromatid. Mechanismus účinku pteropodinu a jeho případné použití při léčbě rakoviny zůstávají předmětem výzkumu.¹¹

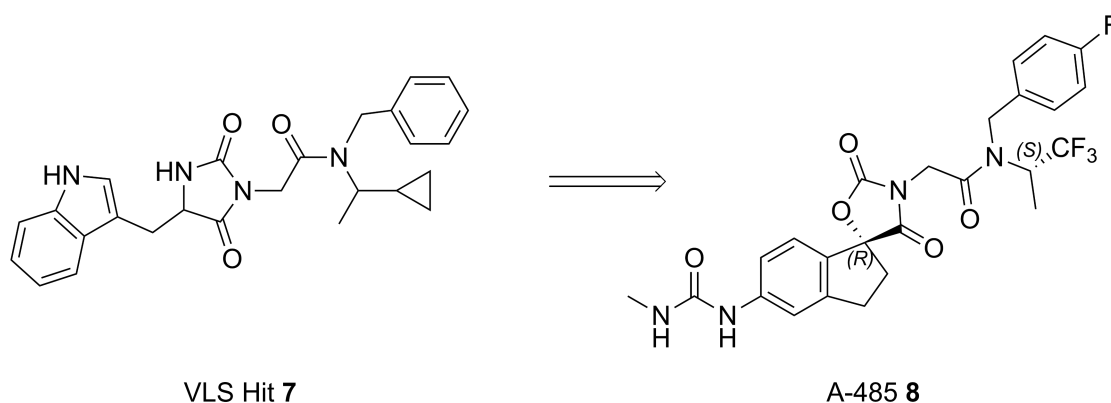


Pteropodin **6**

Obrázek 3

Látka **7** byla nalezena během virtuálního screeningu ligandů histonové acetyltransferázy (HAT). Následnou optimalizací byla připravena látka A-485 **8** (Obrázek 4), která působí jako orálně dostupný inhibitor tohoto enzymu s vysokou účinností a malou hodnotou clearance.¹²

Během optimalizace bylo zjištěno, že zavedením spirocyklu do skeletu sloučeniny se díky větší rigiditě zvýšila účinnost inhibice. K vyšší účinnosti přispělo i navázání močovinové skupiny. Nahrazením dusíku za kyslík byla zvýšena stabilita a permeabilita sloučeniny. Stabilita vůči metabolismu byla posílena zavedením fluoru na benzenovém jádře. Výsledná látka **8** má potenciální využití na léčbu nemocí spojených s aberantní aktivací genů, jako je rakovina, Alzheimerova choroba, kardiovaskulární onemocnění nebo cukrovka.¹²



Obrázek 4

1.2 Metody syntézy cyklických sloučenin obsahujících močovinovou skupinu

Vzhledem k tomu, že se tato práce mimo jiné věnuje i syntéze heterocyklů obsahujících močovinovou skupinu, bude v následující kapitole zmíněno několik způsobů, jak lze tyto sloučeniny připravit. Především některé pětičlenné a šestičlenné heterocykly tohoto typu vykazují zajímavou biologickou aktivitu. Pětičlenné imidazolidinony mají potenciální antivirotické vlastnosti.¹³ Šestičlenné dihydropyrimidinony mají v medicíně využití při syntéze léčiv proti rakovině, cukrovce nebo antimikrobiálních látek.¹⁴

1.2.1 Pětičlenné heterocykly

Výchozí látkou pro syntézu derivátů 2-imidazolidinonu může být propargylmočovina, kterou lze připravit nukleofilní adicí propargylaminu na isokyanát. Následně dochází k cyklizaci, která je často katalyzovaná zásadami nebo kovy.¹⁵

Schahat a Bagnell byli první, kdo popsali cyklizaci propargylmočoviny derivátů **11** vznikajících *in situ* z příslušných propargylaminů **9** a isokyanátů **10** bazickou katalýzou pomocí methoxidu sodného (Schéma 1).¹⁶ Nicméně uvedli pouze tři konkrétní příklady a dosažené výtěžky byly poměrně nízké.

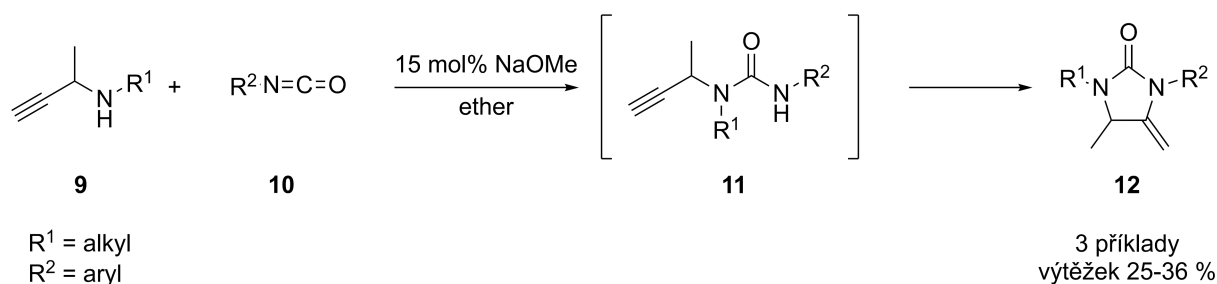


Schéma 1

Analogickým postupem byla připravena peptidomimetika obsahující *N*-aminoimidazolidin-2-on ve své struktuře. Lubell a jeho skupina pro cyklizaci původně testovali katalyzátory na bázi zlata a stříbra. Tyto metody se však ukázaly jako neúčinné, pravděpodobně kvůli nedostatečné elektronové hustotě močovinného dusíku. Až po přidání silné báze bylo dosaženo cyklického produktu **14**, přičemž optimalizace reakčních podmínek vedla k vysokým výtěžkům při použití hydridu sodného jako báze a acetonitrilu jako rozpouštědla při pokojové teplotě (Schéma 2). Připravená peptidomimetika napodobují fenylalanin, histidin a tryptofan a mají potenciální využití jako prekurzory pro vývoj léčiv.¹⁷

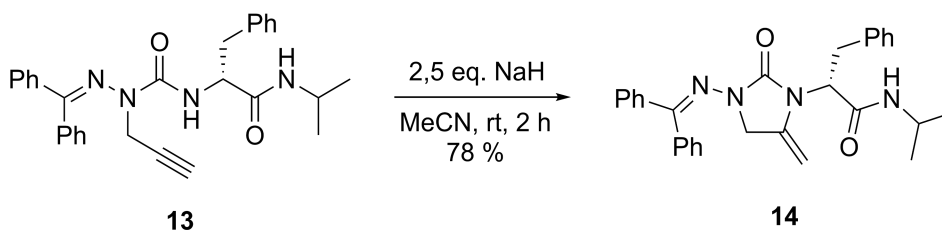
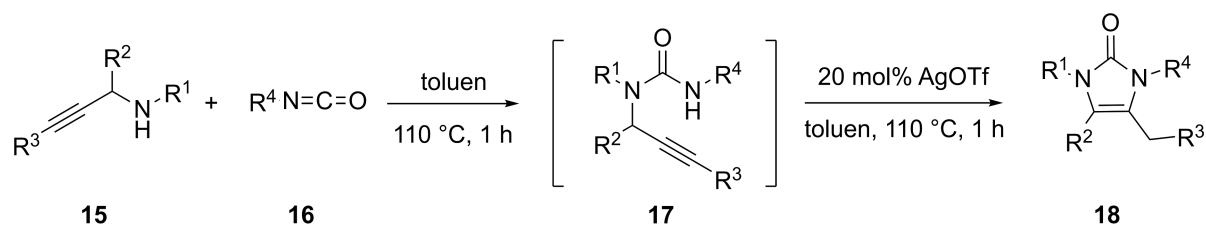


Schéma 2

Dalším způsobem, jak docílit cyklizace propargylmočoviny, je přidání katalyzátoru na bázi stříbra. Van der Eycken a jeho spolupracovníci využili schopnost sloučenin jednomocného stříbra aktivovat trojnou vazbu pro 5-exo-dig cyklizaci propargylmočovinných derivátů **17** a připravili poměrně širokou škálu tetrasubstituovaných 2-imidazolonů **18**.¹⁸ Nejvyšších výtěžků bylo dosaženo, když byla propargylmočovina **17** připravena reakcí sekundárních aminů **15** s isokyanáty **16** v toluenu při teplotě 110 °C a po dosažení plné konverze bylo k reakční směsi přidáno 20 mol% AgOTf (Schéma 3).



R¹ = Pr, Bn, PMB

R² = Et, Pr, *t*-Bu, dec-9-enyl

R³ = Pr, Ph, 3-thienyl

R⁴ = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Tol

12 příkladů
výtěžky 21 - 72 %

Schéma 3

Reakce probíhala dobře i při použití jiných stříbrných katalyzátorů (AgSbF₆, AgNO₃, AgOCOCF₃), výtěžky byly však nižší.¹⁸ Naproti tomu při použití Cu(OTf)₂ jako katalyzátoru byl výtěžek pouze 8 % a to i přes to, že se v jiných reakcích osvědčil jako účinný pro aktivaci trojných vazeb.¹⁹

Van der Eycken a kol. navrhli pro tuto reakci následující reakční mechanismus (Schéma 4).¹⁸ Po vzniku propargylmočoviny **17** dochází po přidání katalyzátoru ke koordinaci stříbrného kationtu na trojnou vazbu, čímž se vazba aktivuje a vzniká intermediát **20**. Močovinový dusík nukleofilně atakuje aktivovanou trojnou vazbu a 5-exo-dig cyklizací vzniká intermediát **21**. V dalším kroku odstupuje stříbro a dochází k protonovému přesunu, čímž se struktura stabilizuje jako 2-imidazolidinon s exocyklickou dvojnou vazbou **19**. Posledním

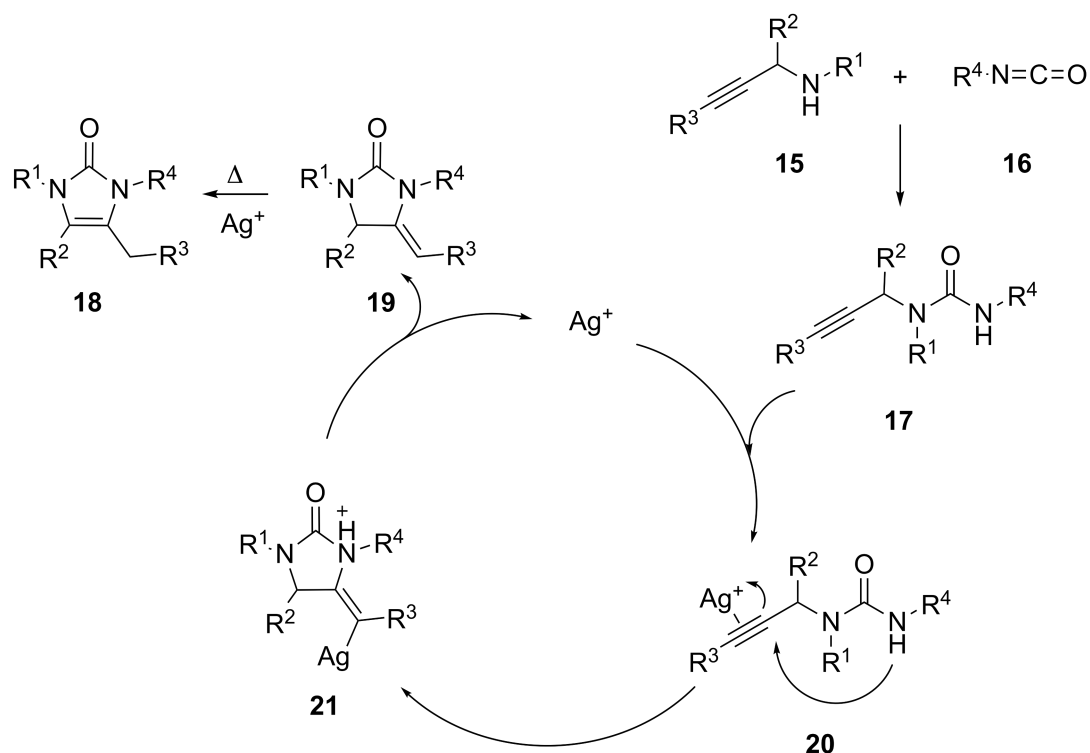


Schéma 4

1.2.2 Šestičlenné heterocykly

Stejně jako pětičlenné cykly, lze šestičlenné cykly syntetizovat z propargylmočoviny. Při použití katalyzátoru na bázi jednomocného zlata jsou produktem tetrasubstituované dihydropyrimidinony **27**, které vznikají 6-endo-dig cyklizací (Schéma 7).²¹ Nejlepší selektivitu a výtěžnost vykazovala reakce při použití AuPPh₃Cl/AgOTf při teplotě 50 °C v chloroformu. Bylo pozorováno, že při reakci terminálních propargylmočoviny dochází za stejných podmínek k 5-exo-dig cyklizaci a šestičlenný produkt nevzniká.

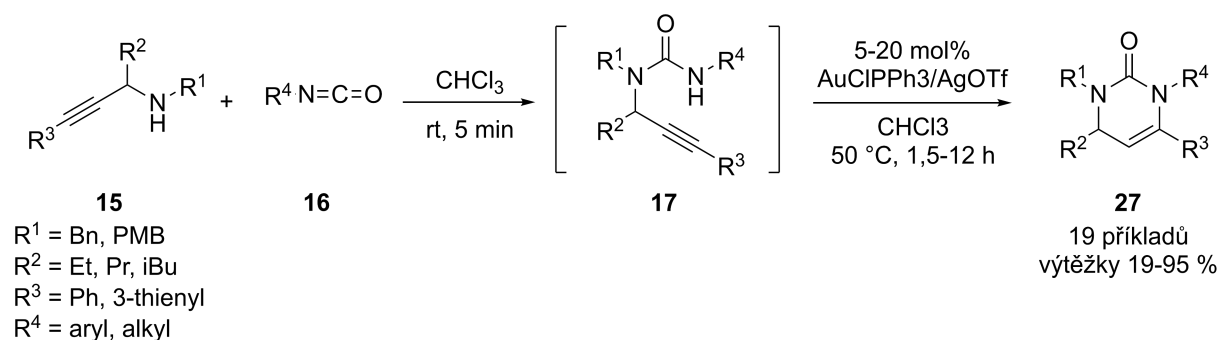


Schéma 7

Looper a jeho skupina se zaměřili na selektivní 6-endo cyklizaci propargylmočoviny pomocí kationtového dirhodného katalyzátoru.²² Tento proces poskytuje přístup k derivátům dihydropyrimidinonů **29**, které mají farmakologický potenciál, například jako inhibitory ADP-rybosylačního faktoru ARF6. Jako katalyzátor bylo testováno i několik π -Lewisových kyselin jako například AgOAc nebo Rh₂(OAc)₄, se kterými však reakce neprobíhala. Při katalýze pomocí Rh₂(TFA)₄ bylo při teplotě 70 °C dosaženo 50% výtěžku a při další úpravě katalyzátoru na kationtový komplex [Rh₂(OAc)₂(MeCN)₆][BF₄]₂ byl výtěžek navýšen až na 94 % a tvořil se výhradně 6-endo produkt **29** (Schéma 8). V případě, že byla substituentem R³ skupina silně odtahující elektrony k cyklizaci nedocházelo.

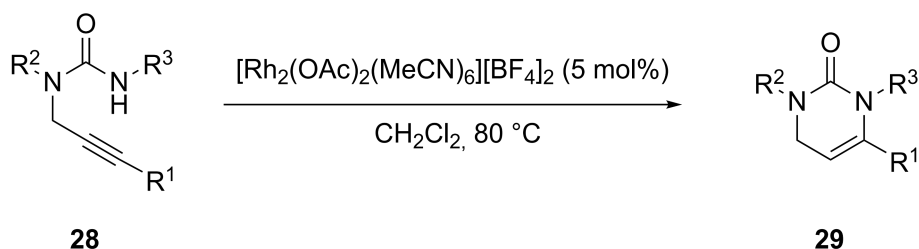


Schéma 8

Dalším způsobem jak připravit dihydropyrimidinony **33** je využití Biginelliho reakce, poprvé popsané Pietrem Biginellim v roce 1893.²³ Jde o reakci β -ketoesteru **30** s aldehydem **31** a derivátem močoviny **32** (Schéma 9). Původní reakce byla katalyzována kyselinou chlorovodíkovou v ethanolu, v průběhu let však došlo k řadě optimalizací vedoucích k vyšší výtěžnosti reakce. Příkladem těchto optimalizací je využití $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ jako katalyzátoru v ethanolu²⁴, polyfosfátového esteru PPE v THF²⁵ nebo katalyzátoru Envirocat EPZ10, ve kterém je aktivní složkou ZnCl_2 v toluenu.²⁶

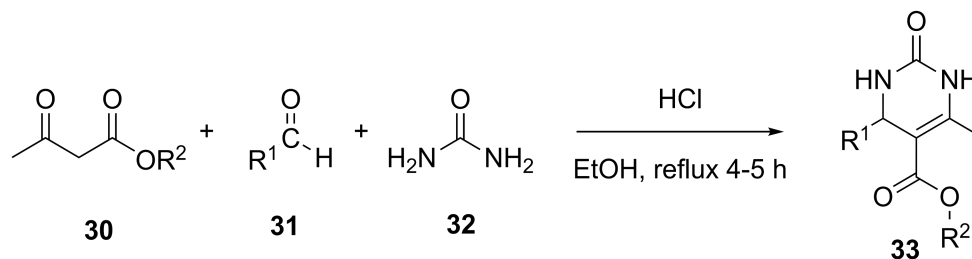


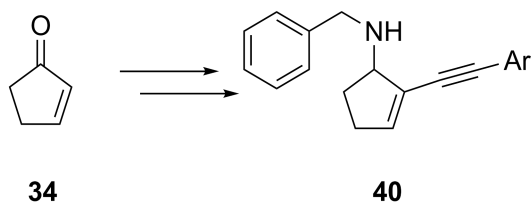
Schéma 9

2 Cíle práce

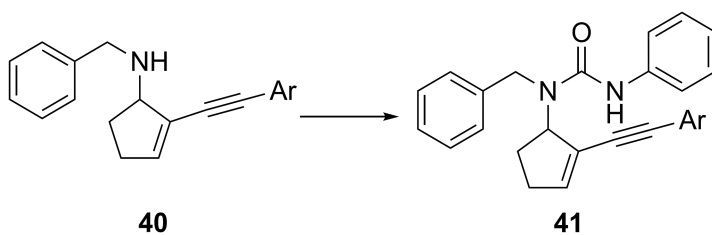
Cílem této práce byla příprava cyklických močovin **54** alternativní syntetickou metodou, oproti postupu dříve vyzkoušenému v naší skupině, který poskytoval nízké výtěžky. Cyklické močoviny tohoto typu by mohly být dále využity k přípravě spirocyklických sloučenin.

Cíle práce jsou rozděleny následovně:

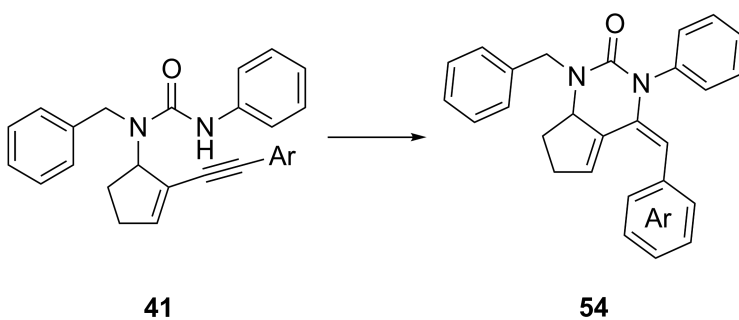
- 1) Syntéza výchozích aminů **40** z cyklopent-2-en-1-onu **34**



- 2) Syntéza močovinových derivátů **41** jako prekurzorů pro cyklizaci



- 3) Cyklizace močoviny **41**



3.1 Syntéza výchozích aminů

Aminy sloužící jako výchozí látky pro další reakce byly připraveny v několika krocích z komerčně dostupného cyklopentenonu. Nejprve bylo potřeba připravit alkohol **37**, který by po mesylaci reakcí s benzylaminem poskytoval požadovaný amin. Tento alkohol byl připraven dvěma způsoby.

V obou případech přípravy alkoholu **37** byla prvním krokem jodace výchozího cyklopent-2-en-1-onu **34** v poloze alfa (Schéma 12). Tato reakce byla provedena použitím jódu ve vodném THF v přítomnosti K_2CO_3 a DMAP.²⁷ Výsledný keton **35** byl získán s výtěžkem 35–62 %. Následně byla provedena Sonogashirova reakce²⁸ s trimethylsilylacetylenem a *p*-methoxyphenylacetylenem, která vedla k produktům **36a** s výtěžkem 41 % a **36b** s výtěžkem 32 %. Takto připravené ketony byly redukovány upravenou Lucheho reakcí,²⁹ při které nedochází k redukcí násobných vazeb. Příslušné alkoholy **37a** a **37b** byly získány ve vysokém výtěžku (90–95 %).

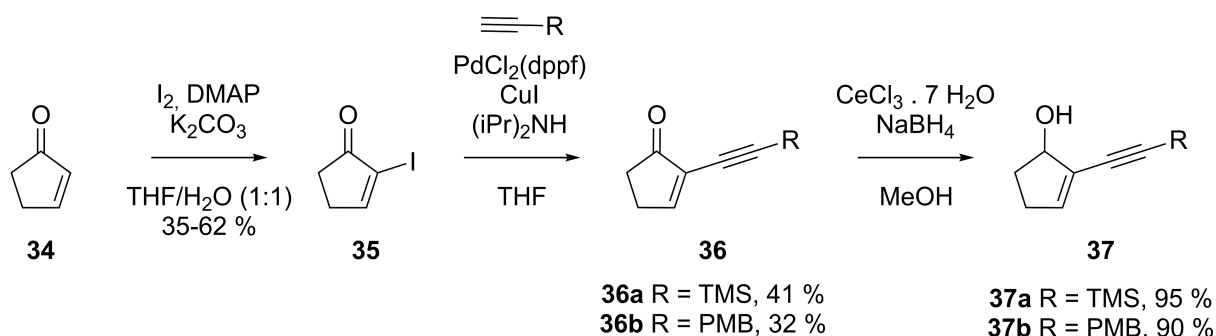


Schéma 12

Při druhém způsobu přípravy alkoholů **37** bylo změněno pořadí posledních dvou reakcí (Schéma 13). Po jodaci byl keton **35** nejprve redukován na alkohol **38** s výtěžkem 40 %. Nízký výtěžek oproti předchozím redukcím byl způsoben chybou při extrakci.

V dalším kroku byla provedena Sonogashirova reakce s příslušnými acetyleny a alkoholy **37a** a **37c** byly izolovány s výtěžkem 44 % a 50 %.

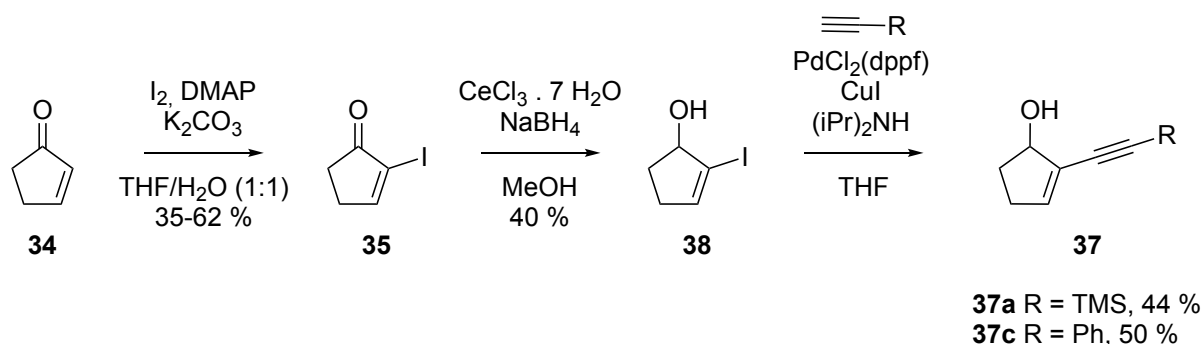


Schéma 13

Druhý způsob přípravy alkoholu **37** lze považovat za výhodnější, protože při opakované syntéze umožňuje návrat k alkoholu **38**, který je stabilnější a lépe skladovatelný než ostatní meziproducty (ketony **35**, **36** i alkohol **37**). Z ostatních hledisek jsou oba postupy rovnocenné.

Další fází syntézy byla mesylace připravených alkoholů a následná reakce s benzylaminem (Schéma 14). Mesylace byla prováděna v suchém DCM v přítomnosti triethylaminu a výsledný produkt **39** byl po extrakci bez další purifikace ponechán reagovat v suchém DCM s benzylaminem. Výsledné aminy **40a** a **40c** byly získány v dobrých výtěžcích.

Amin **40b** se nepodařilo vyčistit. Po reakci s benzylaminem a následné sloupcové chromatografii zůstaly ve vzorku nečistoty. Původně se předpokládalo, že jde o zbylý benzylamin, avšak NMR spektrum tomu neodpovídalo. Signály se navíc z velké části překrývaly se signály aminu, což znemožnilo identifikaci nečistot. V dále prováděných reakcích byl amin použit znečištěný.

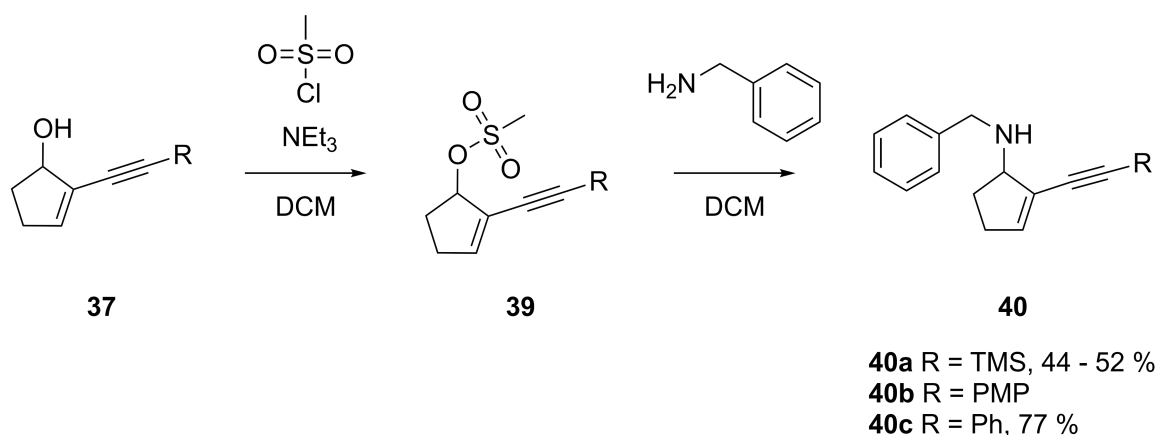


Schéma 14

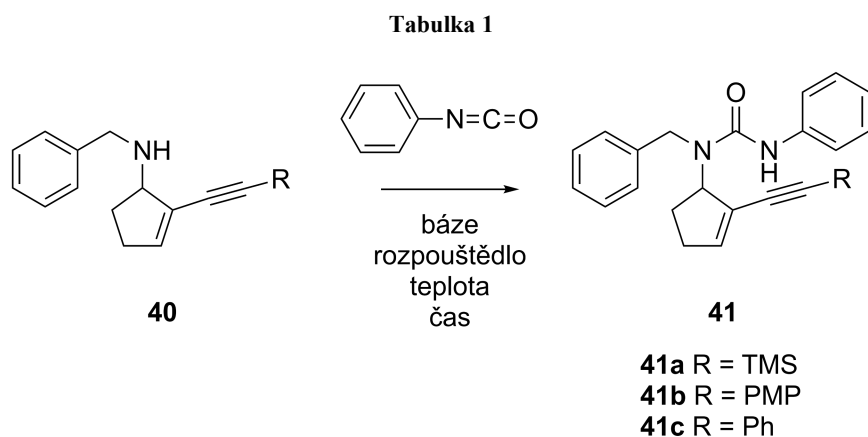
3.2 Reakce s isokyanátem a pokus o cyklizaci močoviny

V této části budou zmíněny reakce připravených aminů s isokyanátem za vzniku močoviny a pokusy o přípravu cyklického produktu. K cyklizaci bylo přistoupeno dvěma

způsoby. Prvním z nich byla cyklizace izolované močoviny. Druhým způsobem bylo provedení one-pot reakce, čímž jsme se snažili připravit cyklický produkt z aminu ve dvou po sobě jdoucích krocích bez izolace meziprojektu.

3.2.1 Příprava močoviny

Z aminů byla močovina připravena jejich nukleofilní adicí na fenyloisokyanát. Bylo vyzkoušeno několik reakčních podmínek (Tabulka 1), při kterých byla reakce prováděna v různých rozpouštědlech, buď v přítomnosti hydridu sodného při laboratorní teplotě, nebo bez báze za zvýšené teploty. Reakce probíhala v případě aminů **40a** a **40c** bez problémů a s vysokým výtěžkem. Změna rozpouštědla reakci významně neovlivnila. Výhodou reakcí za zvýšené teploty byla nepřítomnost minerálního oleje, který je součástí 60% disperze hydridu sodného.



R	báze	rozpouštědlo	teplota [°C]	čas [h]	výtěžek [%]
TMS, 40a	NaH (1,1 ekv.)	DCM	rt	1	86
PMP, 40b	NaH (1,1 ekv.)	DCM	rt	1	směs
Ph, 40c	–	toluen	80	2,5	85
Ph, 40c	–	THF	80	1,75	86

V případě aminu **40b** byly použity stejné podmínky jako u aminu **40a**, ovšem příslušnou močovinu se nepodařilo izolovat. I po přečištění pomocí sloupcové chromatografie obsahovala směs nečistoty a není vyloučeno, že docházelo i k další spontánní reakci. Důvodem mohlo být i využití nečistého výchozího aminu. V dalších reakcích bylo od použití PMP jako arylového zbytku na trojnou vazbu upuštěno a reakce byly prováděny pouze s ostatními aminy a močoviny.

Poslední močovina **41d** obsahující terminální trojnou vazbu byla nejprve připravena odštěpením TMS skupiny z močoviny **41a** pomocí K_2CO_3 v methanolu (Schéma 15). Tato reakce probíhala bez problémů a poskytovala produkt s výtěžkem 87 %.

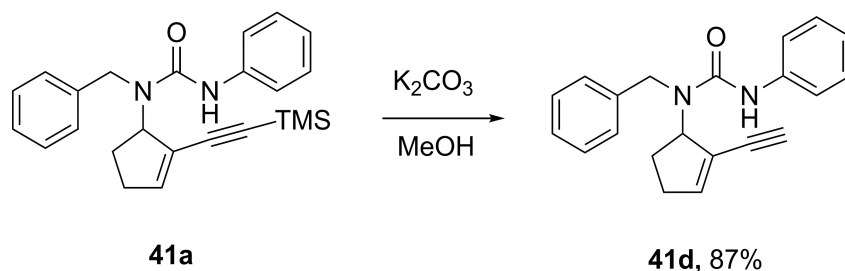


Schéma 15

Při opakované přípravě byl využit jiný postup. Byla provedena reakce aminu **40a** s fenyloisokyanátem za již vyzkoušených podmínek, ale místo vodou byla reakce ukončena methanolem a ke směsi byl přidán K_2CO_3 (Schéma 16). Zpracování reakce bylo v tomto případě komplikovanější. Močovina **41d** byla získána ve výtěžku 41 %.

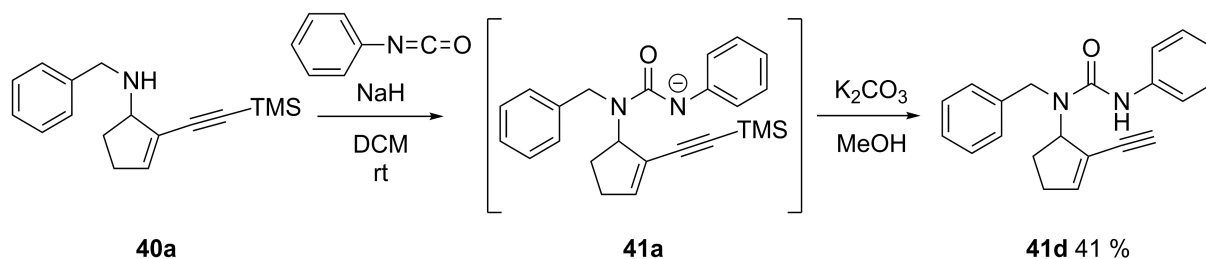


Schéma 16

Podobným postupem jsme se snažili připravit i močovinu **42** s methylovým substituentem na dusíku. Reakce s isokyanátem byla provedena stejně jako v předchozím případě. Po dosažení plné konverze byla reakce ukončena přidáním methyljodidu, který měl působit jako methylační činidlo (Schéma 17). Ke vzniku sloučeniny **42** však nedošlo.

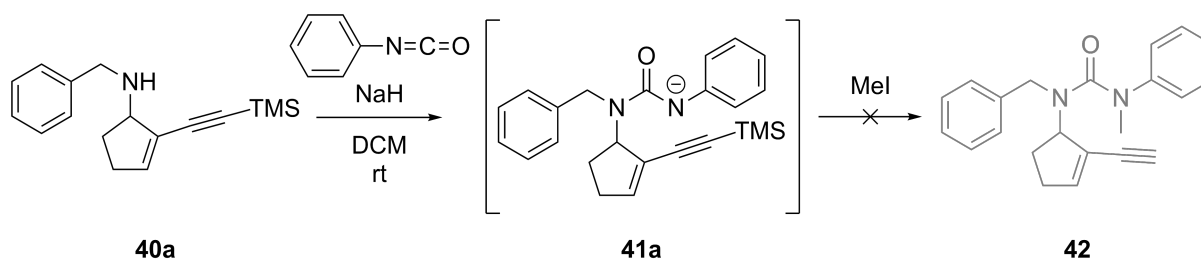
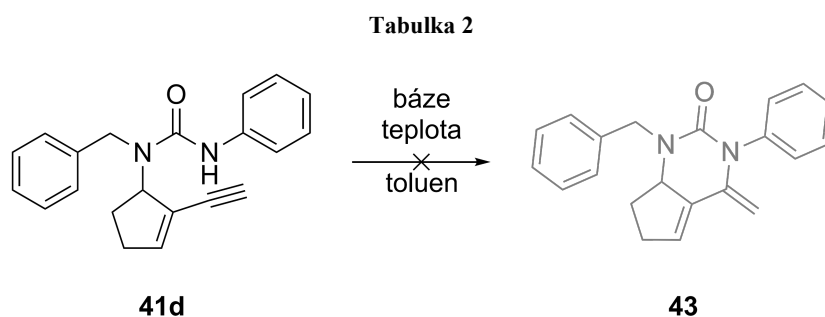


Schéma 17

3.2.2 Pokus o cyklizaci čisté močoviny

V dalším kroku syntézy měla být provedena cyklizace připravené močoviny za vzniku šestičlenného kruhu s exocyklickou dvojnou vazbou. Této cyklizace jsme se snažili docílit několika způsoby.

Jako první bylo vyzkoušeno, zda může ke vzniku cyklického produktu dojít samovolně nebo za přítomnosti báze při pokojové či zvýšené teplotě, jak bylo popsáno u jiných podobných sloučenin v literatuře.^{17,30} Za výchozí látku pro následující reakce byla zvolena sloučenina **41d**. Reakce byly prováděny v toluenu za různých teplot v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze (Tabulka 2).



č. reakce	báze (ekv.)	teplota [°C]	čas [h]	výtěžek [%]
1	–	rt	24	0
2	–	60	48	0
3	NaH (10)	rt	48	0
4	NaH (5)	40	2	0
5	NaH (10)	50	1	0
6	NaH (10)	60	48	0
7	NaH (10)	80	48	0

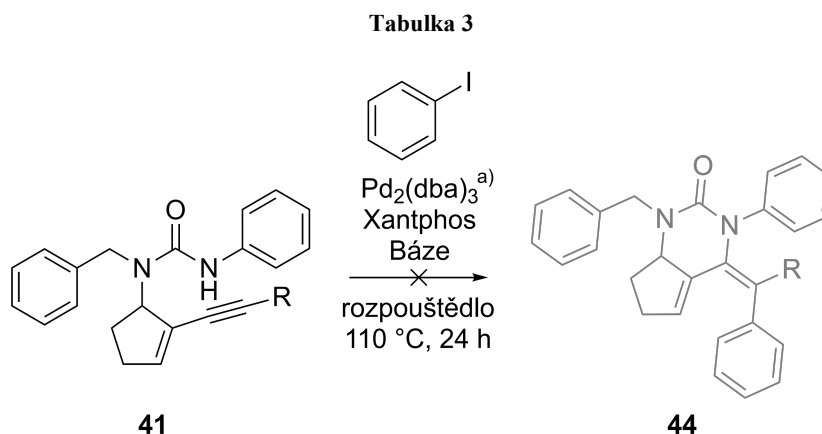
Za nízkých teplot k žádné reakci nedocházelo. Při zvýšení teploty na 60 °C a později 80 °C byla sice na TLC zaznamenána přeměna výchozí látky, ale v žádném z případů nedošlo k plné konverzi a jednalo se s největší pravděpodobností spíše o degradaci než o vznik požadovaného produktu, který se izolovat nepodařilo.

Jako další byly vyzkoušeny reakce s katalyzátorem na bázi palladia v přítomnosti ligandu, báze a fenyljodidu (Tabulka 3). V reakcích byl využit katalyzátor Pd₂(dba)₃ a jako

ligand byl zvolen Xantphos. Reakce byly prováděny v přítomnosti báze při různých teplotách. Podmínky byly inspirovány podobnými reakcemi nalezenými v literatuře.^{31,32,33}

Prvním pokusem byla reakce s močovinou **41a** obsahující TMS skupinu, která měla být působením báze odštěpena. Průběh byl sledován pomocí TLC, přičemž bylo zaznamenáno, že dochází ke spotřebě výchozí látky. Ani po oddělení jednotlivých složek sloupcovou chromatografií se však nepodařilo získat čisté produkty. Frakce obsahovaly směsi různých látek, které od sebe nešlo oddělit.

Podobná reakce byla provedena s močovinou **41d**, která již obsahovala terminální acetylen a báze měla sloužit pouze k deprotonaci močovinového dusíku. Při použití CsCO₃ a PhI ve směsi dioxanu s vodou byla sice znovu pozorována přeměna výchozí látky za vzniku několika produktů, ale jejich rozdělení bylo stejně neúspěšné jako v předchozím případě.

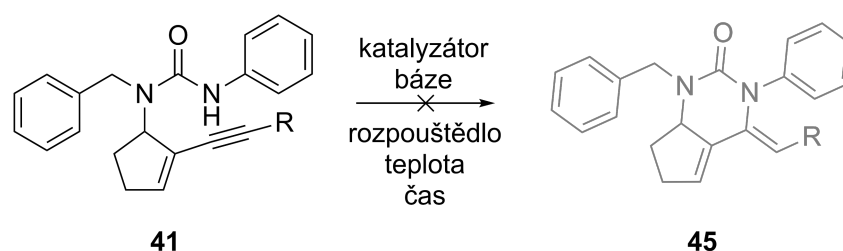


R	báze	ligand (mol%)	rozpouštědlo	výtěžek [%]
TMS, 41a	NaOMe	Xantphos (30)	toluen	0
H, 41d	CsCO ₃	Xantphos (20)	dioxan/voda (1:1)	0

a) 10 mol %

Následně byly testovány reakce za přítomnosti stříbrného katalyzátoru, který měl aktivovat trojnou vazbu (Tabulka 4).^{18,34,35} Nejprve byly provedeny reakce pouze s katalyzátorem při různých teplotách. Při nízkých teplotách k reakci nedocházelo a spotřeba výchozí látky byla zaznamenána až kolem 80 °C. Separací reakční směsi byla získána nová frakce. Naměřené NMR spektrum ukázalo směs výchozí látky s látkou novou, která však nebyla identifikovatelná. Navíc byla při kontrole průběhu reakcí pomocí TLC ve všech případech zaznamenána přítomnost výchozí močoviny a v žádném z případů nedošlo k její plné konverzi.

Tabulka 4



R	katalyzátor (mol%)	báze (ekv.)	rozpouštědlo	teplota [°C]	čas [h]	výtěžek [%]
H, 41d	AgOTf (20)	–	toluen	rt	1	0
H, 41d	AgOTf (20)	–	toluen	60	1,5	0
H, 41d	AgOTf (20)	–	toluen	70	1	0
H, 41d	AgOTf (20)	–	toluen	80	1	0
H, 41d	AgOTf (50)	–	benzen D ₆	60	24	0
H, 41d	AgOtf (50)	–	benzen D ₆	100	24	0
H, 41d	AgOTf (50)	NaHCO ₃ (2)	benzen D ₆	65	0,75	0
H, 41d	AgOTf (50)	NaHCO ₃ (2)	benzen D ₆	80	1,5	0
H, 41d	AgOTf (50)	NaHCO ₃ (2)	benzen D ₆	100	24	0
Ph, 41c	AgOTf (25)	–	toluen	80	24	0
Ph, 41c	AgOTf (25)	–	toluen	100	24	0
Ph, 41c	AuCl(PPh) ₃ /AgSbF ₆ (5/15)	–	DMF	rt	24	0
Ph, 41c	AuCl(PPh) ₃ /AgSbF ₆ (5/15)	–	DMF	50	24	0
Ph, 41c	AuCl(PPh) ₃ /AgSbF ₆ (5/15)	–	DMF	80	24	0

V dalším kroku bylo provedeno několik reakcí v deuterovaném benzenu, které měly za cíl monitorovat vznik pozorované nové látky pomocí NMR. Reakce byly prováděny s bází i bez ní. Při teplotě 65 °C s bází k reakci nedocházelo a teplota byla zvýšena na 80 °C. Při této teplotě se začala výchozí látka spotřebovávat, avšak velmi pomalu. Po zvýšení teploty na 100 °C došlo zřejmě k degradaci či polymeraci některé z látek v reakční směsi a z roztoku se vyloučila nerozpustná černá látka.

Reakce v deuterovaném benzenu bez báze byla provedena nejprve při teplotě 100 °C současně s reakcí s bází a byla zaznamenána obdobná degradace. Byla tedy opakována za nižší

teploty a před přidáním katalyzátoru byl roztok probublán argonem, aby se zamezilo jeho rozkladu. Degradaci se ani při nižší teplotě nepodařilo zabránit a žádný produkt nebyl izolován.

Další pokusy probíhaly za podobných podmínek s močovinou **41c**, nesoucí fenylovou skupinu na trojně vazbě. Jednou z hypotéz, proč předchozí reakce nefungovaly a docházelo k degradaci, byla možnost deprotonace na terminální dvojně vazbě.

Spotřeba výchozí látky byla opět pozorována až při teplotách kolem 80 °C a vyšších, kde docházelo zároveň k degradaci. Z reakční směsi reakce, která probíhala při 80 °C byla po separaci sice izolována jedna nová frakce, ale z NMR spektra bylo zřejmé, že se jednalo o degradovanou látku, a ne o požadovaný produkt.

V dalších experimentech byl stříbrný katalyzátor nahrazen katalyzátorem na bázi zlata. Reakce probíhaly v DMF a byla použita kombinace katalyzátorů AuCl(PPh)₃ a AgSbF₆.^{21,36} Při teplotě 80 °C, která vedla ke spotřebě výchozí látky v předchozích pokusech, došlo k degradaci bez tvorby produktu. Po snížení teploty na 50 °C byla degradace méně výrazná, ale ani za těchto podmínek se reakce nezdařila. Při laboratorní teplotě k žádné reakci nedocházelo.

Posledním pokusem o cyklizaci čisté močoviny byla reakce s CuI a TBHP, která měla probíhat radikálovým mechanismem (Schéma 18).³⁷ Ani za těchto podmínek k žádné reakci nedošlo.

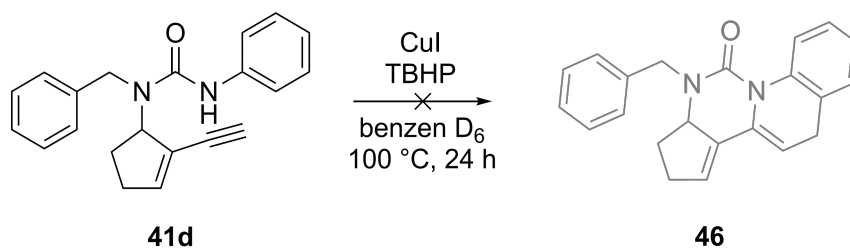


Schéma 18

Jedním z možných důvodů, proč reakce neprobíhaly, mohl být problém s deprotonací močovinového dusíku, který by měl napadnout aktivovanou trojnou vazbu. Byl proto proveden experiment se silnou bází, kdy byla k močovině **41c** rozpuštěné v THF přidána báze v nadbytku (Schéma 19). Reakce probíhala v ledové lázni a po hodině byla ukončena přidáním deuterované vody. Po izolaci produktu bylo naměřeno NMR spektrum, které ukázalo, že k deprotonaci opravdu nedochází.

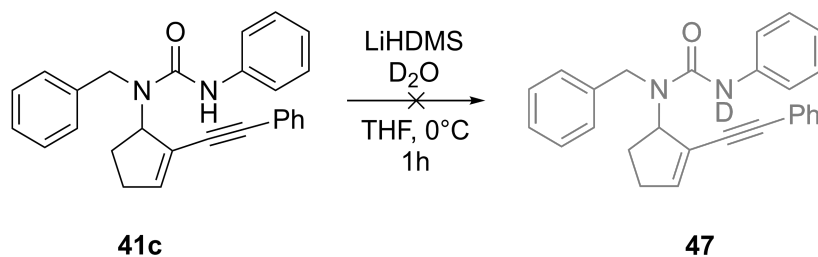
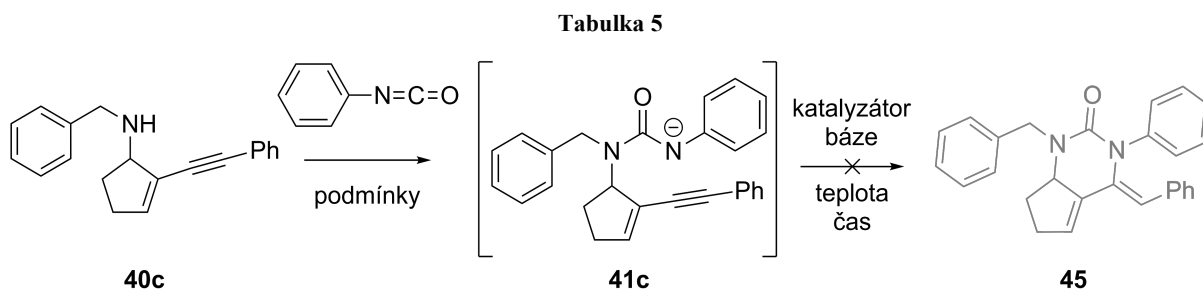


Schéma 19

3.2.3 Pokus o cyklizaci močoviny one-pot reakcí z aminů

Současně s reakcemi izolované močoviny byly reakce zkušeny ve dvou po sobě jdoucích krocích bez izolace meziprojektu. Z aminu byla reakcí s isokyanátem připravena močovina a do reakční směsi byl poté přidán katalyzátor, který měl vyvolat cyklizaci (Tabulka 5). Jelikož v tomto případě nebyla močovina izolována, nemělo dojít k protonaci močovinnového dusíku, a sloučenina tak měla zůstat ve vhodné formě pro cyklizaci.



č. reakce	podmínky 1. kroku	katalyzátor (mol%)	teplota [°C]	čas [h]	výtěžek 45 [%]
1	toluen, NaH, rt, 2,5 h	–	80	48	0
2	toluen, rt, 5 min	AgOTf (20)	50	2,5	0
3	toluen, rt, 5 min	AgOTf (20)	80	24	0
4	toluen, rt, 5 min	AgOTf (20)	100	48	0
5	DMF, 80 °C, 0,5 h	AuCl(PPh) ₃ /AgSbF ₆ (10/10)	80	3	0

V první zkušeny reakci reagoval amin **40c** s fenylisokyanátem v přítomnosti báze a směs byla ponechána při vyšší teplotě. V reakční směsi byla po 48 hodinách detekována pouze močovina **41c** a k cyklizaci nedocházelo.

Dále byla reakce zkušena se stříbrným katalyzátorem za podmínek nalezených v literatuře.³⁸ Za pokojové teploty byl amin rozpuštěn v toluenu, byl přidán isokyanát a po pěti

minutách míchání i katalyzátor. Teplota byla zvýšena nejprve na 50 °C a později i na 80 °C. Při nižší teplotě k žádné další reakci kromě vzniku močoviny nedocházelo. Po zvýšení teploty na 80 °C byla na TLC zaznamenána spotřeba vznikající močoviny. Reakční směs byla separována sloupcovou chromatografií a byla izolováno nová více polární frakce. Z naměřeného NMR spektra ovšem nebylo jasné, o jakou látku se jedná. Jelikož se jednalo o pevnou látku, byla podrobena krystalizaci. Během krystalizace však zřejmě došlo k degradaci, protože NMR spektrum připravených krystalů se s původním spektrem neshodovalo. Sloučenina s podobným spektrem byla pozorována i při provádění reakcí s izolovanou močovinou. I v tomto případě se však jednalo o již degradovaný produkt.

Reakce byla opakována, ale ke vzniku produktů podle TLC nedocházelo. V reakční směsi byla detekována pouze močovina. Při zvýšení teploty na 100 °C došlo k degradaci reakční směsi podobně jako v předchozích případech vyloučením černé nerozpustné látky.

Jako další byla vyzkoušena reakce s katalyzátorem na bázi zlata probíhající v DMF.^{36,38} V tomto případě byl na TLC zaznamenán vznik nového produktu. Po separaci a změření NMR se však ukázalo že se jednalo zřejmě o produkt reakce katalyzátoru s isokyanátem nebo anilinem, který byl v reakční směsi přítomný jako degradační produkt fenylišokyanátu.

Posledním prováděným pokusem byla reakce s palladiovým katalyzátorem v přítomnosti báze (Schéma 20).³⁹ Požadovaný produkt **45** v tomto případě vůbec nevznikal. Pomocí TLC byl však zaznamenán vznik vedlejšího produktu **48** s výtěžkem 29 %. Důvodem jeho vzniku byla neúplná konverze aminu na močovinu a reakce katalyzátoru přímo s aminem.

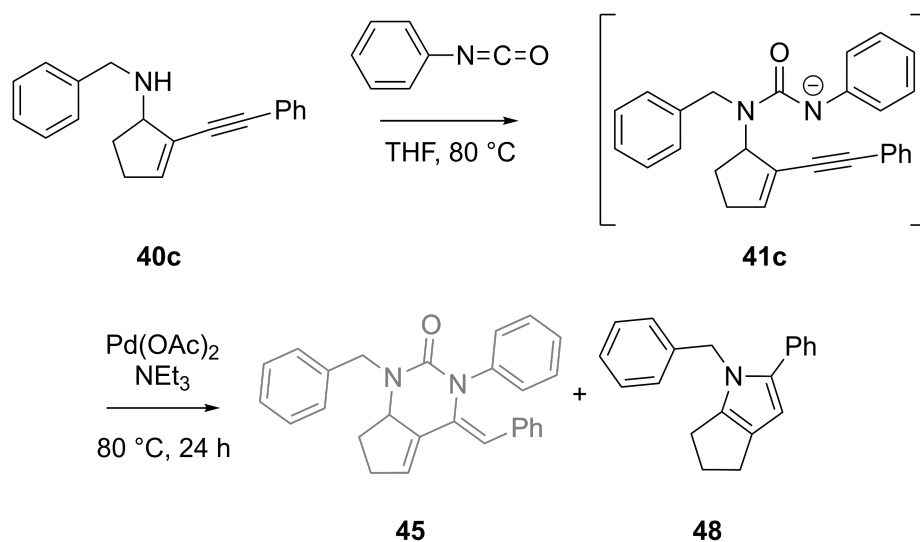


Schéma 20

Příprava sloučeniny **48** byla již dříve publikována, její syntéza však byla poměrně složitá.⁴⁰ Reakce aminu s palladiovým katalyzátorem byla provedena znovu s cílem připravit látku **48**. Produkt se podařilo získat s výtěžkem 27 % (Schéma 21) Pro dosažení vyšších výtěžků by bylo vhodné provést optimalizaci reakčních podmínek. Vzhledem k omezenému času nebyla tato optimalizace provedena a ze stejných důvodů nebyly podniknuty ani další pokusy o cyklizaci močovín.

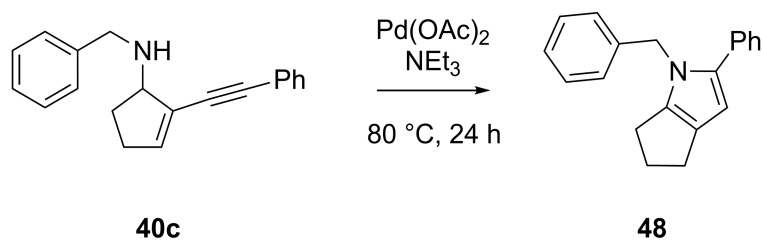


Schéma 21

4 Experimentální část

4.1 Obecné postupy a chemikálie

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny a použity bez dalšího čištění. Všechna rozpouštědla byla před použitím destilována. Bezvodý THF byl vysušen destilací ze sodíku a benzofenonu, bezvodý toluen a DMF byly použity v komerční formě.

Průběh reakcí byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), která byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem Merck TLC 60 F254. Detekce byla prováděna pozorováním pod UV zářením ($\lambda = 254$ nm). Vizualizace byla provedena ponořením destiček do detekčních činidel a zahříváním horkovzdušnou pistolí.

Detekční činidla:

- Fosfomolybdenové činidlo 1: $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (2 g), $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ (4 g), H_2SO_4 (10 ml), H_2O (200 ml)
- Fosfomolybdenové činidlo 2: $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ (10 g), EtOH (100 ml)
- ninhydrinové činidlo: ninhydrin (1,5 g), *n*-butanol (100 ml), CH_3COOH (3 ml)
- KMnO_4 činidlo: KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g), 10% roztok NaOH (2,5 ml), H_2O (300 ml)

Separace produktů byla prováděna pomocí sloupcové chromatografie, ke které byl použit silikagel SiliaFlash P60 (zrnitost 0,040–0,063 nm). Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce.

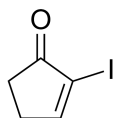
NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker AVANCE III HD 400 MHz a Bruker AVANCE NEO 400 MHz. Vzorky byly připravovány v deuterovaném chloroformu (CDCl_3) a měřeny při pokojové teplotě. Chemické posuny byly referencovány u ^1H spekter na $\delta\text{H}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm a u ^{13}C spekter na $\delta\text{C}(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm. Systém štěpení byl zaznamenáván jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet a m = multiplet, případně jejich kombinace. Spektra byla vyhodnocena v programu MestReNova a pro přehlednost byla u všech hodnot použita tečka místo desetinné čárky.

Infračervená spektra byla měřena na přístroji Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou difúzní reflektance (DRIFT) nebo pomocí ATR (Attenuated Total Reflectance). Vlnová čísla jsou uváděna v jednotkách cm^{-1} .

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na QTOF Compact (Bruker) metodou ESI.

4.2 Příprava sloučenin

2-Jodcyklopent-2-en-1-on

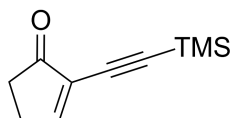


35

Výchozí keton **34** (6,0 g, 73,1 mmol) byl rozpuštěn v THF (140 ml) a za stálého míchání byla přidána destilovaná voda (140 ml), K_2CO_3 (1,5 g, 109 mmol), I_2 (37,0 g, 146 mmol) a DMAP (1,8 g, 14,6 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla ponechána při laboratorní teplotě za stálého míchání přes noc. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku $Na_2S_2O_3$. THF byl odpařen na rotační vakuové odparce a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na_2SO_4 . Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **35** byl získán jako hnědý olej (9,4 g) s výtěžkem 62 % a bez dalšího přečištění použit v následující reakci. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.²⁹

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 2H).

2-((Trimethylsilyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-on



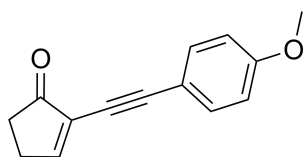
36a

Výchozí keton **35** (2,0 g, 9,6 mmol) byl rozpuštěn ve 40 ml suchého THF. Baňka byla vložena do ledové lázně a za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou přidán $PdCl_2(dppf)$ (352 mg, 0,5 mmol), trimethylsilylacetylen (4,4 ml, 29,9 mmol), $(iPr)_2NH$ (4,0 ml, 28,9 mmol) a CuI (300 mg, 1,6 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla jednu hodinu míchána v ledové lázni a poté za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. THF bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Byla přidána voda a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na_2SO_4 . Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **36a** byl získán jako hnědý olej (704 mg)

s výtěžkem 41 % a bez dalšího přečištění použit v následující reakci. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 0.22 (s, 9H).

2-((4-Methoxyfenyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-on

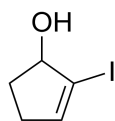


36b

Výchozí keton **35** (1,1 g, 5,3 mmol) byl rozpuštěn ve 30 ml suchého THF. Baňka byla vložena do ledové lázně a za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou přidán PdCl₂(dppf) (193 mg, 0,3 mmol), *p*-methoxyfenylacetylen (1,0 ml, 7,4 mmol), (iPr)₂NH (2,2 ml, 15,9 mmol) a CuI (200 mg, 1,1 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla jednu hodinu míchána v ledové lázni a poté za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. THF byl odpařen na rotační vakuové odparce. Byla přidána voda a reakční směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **36b** byl získán jako hnědý olej (361 mg) s výtěžkem 32 % a bez dalšího přečištění použit v následující reakci. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.77 – 2.73 (m, 2H), 2.53 – 2.48 (m, 2H).

2-Jodcyklopent-2-en-1-ol



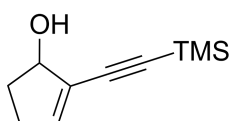
38

Výchozí keton **35** (9,4 g, 45,2 mmol) byl rozpuštěn v 80 ml methanolu. Za stálého míchání byl přidán $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (27,0 g, 72,3 mmol) a baňka byla vložena do ledové lázně. Poté byl pomalu přisypáván NaBH_4 (2,8 g, 72,3 mmol). Po dvou hodinách byla reakce ukončena přidáním 15 ml destilované vody a směs byla míchána ještě dalších 15 minut. Methanol byl odpařen na rotační vakuové odparce a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na_2SO_4 . Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **38** byl získán jako světle žlutá krystalická látka (3,8 g) s výtěžkem 40 %. Část produktu s největší pravděpodobností zůstala po extrakci ve vodné fázi. Naměřená spektrální data se shodují s hodnotami nalezenými v literatuře.²⁹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 – 6.27 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 100.4, 82.4, 32.9, 31.6.

2-((Trimethylsilyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-ol



37a

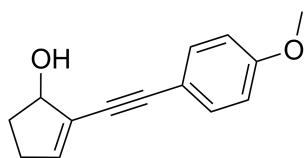
Tato látka byla připravena dvěma způsoby, v prvním z nich byl výchozí keton **36a** (704 mg, 3,9 mmol) rozpuštěn ve 20 ml methanolu. Za stálého míchání byl přidán $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (3,0 g, 7,9 mmol) a baňka byla vložena do ledové lázně. Poté byl pomalu přisypáván NaBH_4 (210 mg, 5,5 mmol). Po dvou hodinách byla reakce ukončena přidáním 3 ml destilované vody a směs byla míchána ještě dalších 15 minut. Methanol byl odpařen na rotační vakuové odparce a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na_2SO_4 . Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **37a** byl získán jako hnědý olej (673 mg) s výtěžkem 95 % a bez dalšího přečištění použit v následující reakci.

Při druhém způsobu přípravy byl výchozí látkou alkohol **38** (3,6 g, 17,1 mmol), který byl rozpuštěn v 60 ml suchého THF. Za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou přidán $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (129 mg, 0,2 mmol), trimethylsilylacetylen (2,0 ml, 15,6 mmol), $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (3,9 ml, 27,8 mmol) a CuI (710 mg, 3,7 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla za stálého míchání při

laboratorní teplotě ponechána přes noc. THF byl odpařen na rotační vakuové odparce. Byla přidána voda a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a NH₄Cl a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 8/2). Produkt **37a** byl získán jako hnědý olej (1,4 g) s výtěžkem 46 %. Sloupcovou chromatografií byla izolována také nezreagovaná výchozí látka **38** (1,1 g, 30 %). Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 – 6.24 (m, 1H), 4.81 – 4.76 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 0.20 (s, 9H).

2-((4-Methoxyfenyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-ol

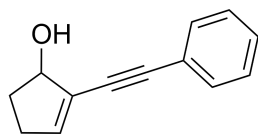


37b

Výchozí keton **36b** (361 mg, 1,7 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml methanolu. Za stálého míchání byl přidán CeCl₃ · 7 H₂O (1,3 g, 3,4 mmol) a baňka byla vložena do ledové lázně. Poté byl pomalu přisypáván NaBH₄ (90 mg, 2,4 mmol). Po dvou hodinách byla reakce ukončena přidáním 3 ml destilované vody a směs byla míchána ještě dalších 15 minut. Methanol byl odpařen na rotační vakuové odparce a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Produkt **37b** byl získán jako hnědý olej (350 mg) s výtěžkem 90 % a bez dalšího přečištění použit v následující reakci.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.25 (td, *J* = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H).

2-(Fenylethynyl)cyklopent-2-en-1-ol



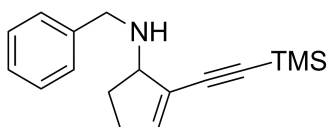
37c

Výchozí alkohol **38** (1,8 g, 8,7 mmol), byl rozpuštěn ve 25 ml suchého THF. Baňka byla vložena do ledové lázně a za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou přidán PdCl₂(dppf) (70 mg, 0,1 mmol), fenylacetylen (1,9 ml, 15,6 mmol), (iPr)₂NH (3,8 ml, 26,0 mmol) a CuI (340 mg, 1,8 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla hodinu míchána v ledové lázni a poté za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. THF byl odpařen na rotační vakuové odparce. Byla přidána voda a směs byla třikrát extrahována EtOAc. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a NH₄Cl a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 8/2). Produkt **37c** byl izolován jako hnědý olej (787 mg) s výtěžkem 50 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.⁴³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.13 (brs, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.5, 131.7, 128.4, 128.4, 128.3, 123.2, 92.2, 84.8, 79.1, 33.0, 31.1.

N-Benzyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-amin



40a

Výchozí alkohol **37a** (213 mg, 1,2 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml suchého DCM. Baňka byla vložena do chladicí lázně a za stálého míchání byl přidán NEt₃ (180 μl, 1,3 mmol). Poté byl pomalu přikapáván mesylchlorid (120 μl, 1,5 mmol). Reakce byla za stálého míchání při

laboratorní teplotě ponechána přes noc. Reakce byla ukončena přidáním 3 ml vody a směs byla míchána ještě dalších 15 minut. Byla přidána 1M HCl a směs byla třikrát extrahována DCM. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Vzniklý mesylát **39a** byl získán jako hnědý olej a okamžitě použit v dalším kroku.

Mesylát **39a** byl rozpuštěn ve 2 ml suchého DCM. Za stálého míchání byl přidán benzylamin (1,5 ml, 13,7 mmol). Reakce byla za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. Ke směsi byla přidána voda a reakční směs byla třikrát extrahována DCM. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 1/1). Produkt **40a** byl získán jako žlutohnědý olej (166 mg) s výtěžkem 53 %. Při pakování reakce byl produkt získán s výtěžkem 44 %.

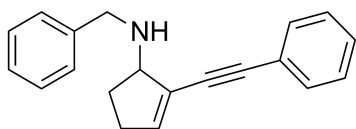
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 – 6.22 (m, 1H), 3.93 (dtd, *J* = 7.7, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.21 (dtd, *J* = 12.9, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.83 (brs, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 0.23 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.7, 140.4, 128.4, 128.2, 127.9, 126.9, 101.6, 97.4, 65.4, 50.7, 31.3, 30.6, 0.0.

IČ (KBr) ν = 3026, 2958, 2843, 2143, 1452, 1250, 841, 758, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₁₇H₂₄NSi [M+H]⁺ 270.1673, nalezeno 270.1672.

***N*-Benzyl-2-(fenylethynyl)cyklopent-2-en-1-amin**



40c

Výchozí alkohol **37c** (688 mg, 3,7 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml suchého DCM. Baňka byla vložena do chladicí lázně a za stálého míchání byl přidán NEt₃ (0,6 ml, 4,3 mmol). Poté byl pomalu přikapáván mesylchlorid (0,4 ml, 5,2 mmol). Reakce byla za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. Reakce byla ukončena přidáním 3 ml vody a směs byla míchána ještě dalších 15 minut. Byla přidána 1M HCl a směs byla třikrát extrahována DCM.

Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Vzniklý mesylát **39c** byl získán jako hnědý olej a okamžitě použit v dalším kroku.

Mesylát **39c** byl rozpuštěn v minimálním množství suchého DCM. Za stálého míchání byl přidán benzylamin (5,0 ml, 45,8 mmol). Reakce byla za stálého míchání při laboratorní teplotě ponechána přes noc. Ke směsi byla přidána voda a reakční směs byla třikrát extrahována DCM. Spojené organické fáze byly protřepány se solankou a sušeny bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 7/1). Produkt **40c** byl získán jako hnědý olej (783 mg) s výtěžkem 77 %.

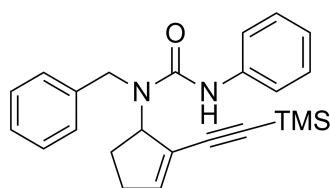
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.29 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.27 (dtd, *J* = 12.8, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.86 – 1.75 (ddt, *J* = 12.3, 9.1, 5.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.7, 139.7, 131.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 127.0, 123.5, 92.2, 85.8, 65.7, 51.0, 31.6, 30.8.

IČ (KBr) ν = 3028, 2929, 2843, 2202, 1489, 1452, 1028, 754, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₂₀H₂₀N [M+H]⁺ 274.1590, nalezeno 274.1595.

1-Benzyl-3-fenyl-1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyklopent-2-en-1-yl)urea



41a

Výchozí amin **40a** (117 mg, 0,4 mmol) byl rozpuštěn v 7 ml suchého DCM. Za stálého míchání byl pod argonovou atmosférou přidán NaH (60%, 19 mg, 0,5 mmol) a fenyloxyanát (80 μ l, 0,7 mmol) v tomto pořadí. Po jedné hodině míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs odpařena se silikagelem a byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 1/1). Produkt **41a** byl izolován jako žlutá krystalická látka

(146 mg) s výtěžkem 86 %. Po krystalizaci z DCM byla teplota tání produktu naměřena jako 115,0 °C.

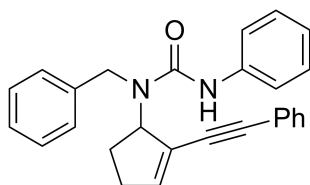
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.41 (brs, 1H, NH), 6.33 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.53 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.54 – 2.30 (m, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 0.17 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 141.9, 139.2, 138.0, 129.2, 128.9, 127.9, 127.2, 126.1, 123.0, 119.9, 100.3, 98.7, 64.7, 48.0, 31.2, 28.5, 0.0.

IČ (KBr) ν = 3244, 3032, 2952, 2148, 1628, 1525, 1446, 1340, 1250, 841, 754, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₂₄H₃₀N₂O₂Si [M+H]⁺ 389.2044, nalezeno 389.2043.

1-Benzyl-3-fenyl-1-(2-(fenylethynyl)cyklopent-2-en-1-yl)urea



41c

Výchozí amin **40c** (330 mg, 1,2 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml suchého THF. Za stálého míchání byl přidán fenylisokyanát (0,8 ml, 7,3 mmol). Teplota byla zvýšena na 80 °C. Po 1,75 h míchání při této teplotě byla reakční směs odpařena se silikagelem a byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex → Hex/EtOAc 8/2). Produkt **41c** byl izolován jako žlutý olej (404 mg) s výtěžkem 86 %.

Při opakování reakce byl jako rozpouštědlo použit suchý toluen a reakce probíhala po dobu 2,5 h. Sloupcová chromatografie byla provedena přímo s reakční směsí (mobilní fáze Hex/DCM 1/1 → Hex/EtOAc 8/2). Produkt **41c** byl izolován s výtěžkem 85 %.

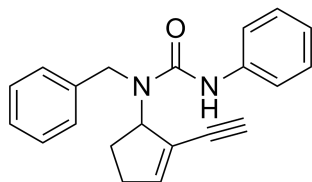
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 8H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H, NH), 6.37 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.74 – 5.63 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.62 – 2.36 (m, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.4, 140.6, 139.2, 138.0, 131.8, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 127.9, 127.0, 126.1, 123.1, 123.0, 120.0, 93.2, 84.6, 64.8, 48.0, 31.4, 28.4.

IČ (KBr) $\nu = 3325, 3032, 2924, 1716, 1666, 1529, 1498, 1442, 1232, 1028, 754, 690 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.1781, nalezeno 415.1786.

1-Benzyl-1-(2-ethynylcyclopent-2-en-1-yl)-3-fenylurea



41d

Tato sloučenina byla připravena dvěma způsoby. V prvním způsobu byla výchozí látkou močovina **41a** (50 mg, 0,1 mmol), která byla rozpuštěna v 10 ml methanolu. Za stálého míchání byl přidán K_2CO_3 (103 mg, 0,7 mmol). Reakce byla po čtyřiceti minutách míchání při laboratorní teplotě ukončena přidáním 3 ml vody a reakční směs byla přefiltrována přes vrstvu silikagelu. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Produkt **41d** byl získán jako žlutá krystalická látka (34 mg) s výtěžkem 87 %.

Při druhém způsobu přípravy byl výchozí látkou amin **40a** (732 mg, 2,7 mmol), který byl rozpuštěn v 9 ml suchého DCM. Za stálého míchání byl k reakční směsi přidán NaH (60%, 178 mg, 4,5 mmol) a fenylisokyanát (370 μl , 3,4 mmol) v tomto pořadí. Po dvou hodinách míchání při laboratorní teplotě byl k reakční směsi přidán methanol (4 ml) a K_2CO_3 (2,5 g, 18,1 mmol). Reakce byla ponechána za stálého míchání při laboratorní teplotě další dvě hodiny. Poté byla reakční směs přefiltrována přes vatku a rozpouštědlo bylo odpařeno. Do baňky byl přidán hexan a směs byla sonifikována. Po odpaření byla směs rozpuštěna v malém množství etheru a odpařena se silikagelem. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex/DCM 1/1 \rightarrow DCM/Hex/EtOAc 8/1/1). Produkt **41d** byl izolován jako žlutá krystalická látka (350 mg) s výtěžkem 41 %. Po krystalizaci z DCM byla teplota tání produktu naměřena jako 108,0 °C.

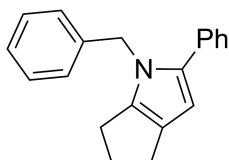
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.39 (q, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (brs, 1H, NH), 5.69 – 5.59 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 3H), 1.89 – 1.73 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 142.6, 139.2, 138.0, 129.2, 128.9, 128.0, 127.0, 125.3, 123.1, 119.8, 81.1, 78.9, 64.4, 47.9, 31.2, 28.4.

IČ (KBr) ν = 3290, 3024, 2846, 1635, 1537, 1442, 1336, 1252, 1176, 737, 696, 501 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1468, nalezeno 339.1465.

1-Benzyl-2-fenyl-1,4,5,6-tetrahydrocyk. lopenta[b]pyrrol



48

Výchozí amin **40c** (37 mg, 0,1 mmol) byl rozpuštěn v 1 ml suchého THF. Za stálého míchání byl přidán NEt_3 (50 μl , 0,4 mmol) a za pět minut také $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 18 μmol). Teplota byla zvýšena na 80 $^\circ\text{C}$. Reakce byla za stálého míchání při této teplotě ponechána přes noc. Reakční směs byla odpařena se silikagelem a byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze Hex \rightarrow Hex/EtOAc 95/5). Produkt **48** byl izolován jako žlutý olej (10 mg) s výtěžkem 27 %. Naměřená spektrální data se shodují s hodnotami nalezenými v literatuře.⁴⁰

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (m, 6H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.71 (dd, J = 7.0, 6.9 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 7.1, 6.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H).

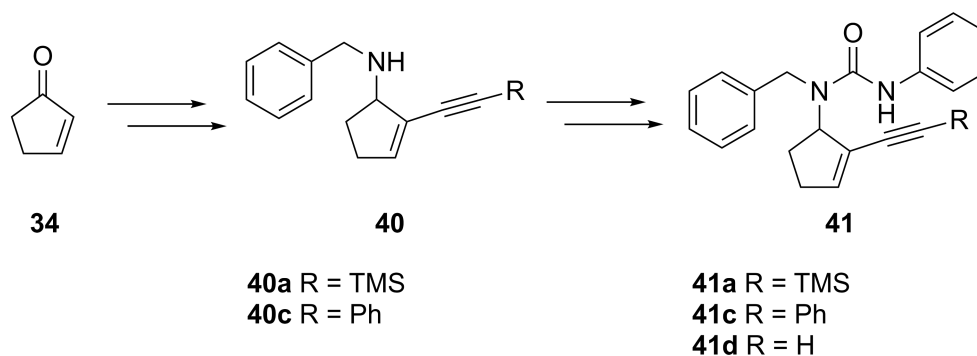
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 139.0, 138.0, 134.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.2, 126.6, 126.4, 126.3, 104.0, 49.3, 28.9, 25.8, 25.2.

IČ (KBr) ν = 2922, 2852, 1676, 1601, 1495, 1452, 1354, 1028, 758, 696 cm^{-1} .

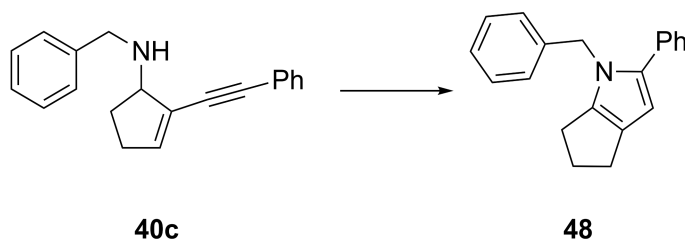
HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1590, nalezeno 274,1591.

5 Závěr

V rámci této bakalářské práce se podařilo z komerčně dostupného cyklopent-2-en-1-onu **34** v šesti syntetických krocích připravit dva výchozí aminy **40** s rozdílnou substitucí na trojně vazbě – v případě aminu **40a** byl substituentem trimethylsilylový zbytek, u aminu **40c** se jednalo o fenyl. Dále byly úspěšně připraveny tři deriváty močoviny **41**. Močoviny **41a** a **41c** byly připraveny reakcí odpovídajícího aminu s fenylisokyanátem. Močovina **41d** byla připravena odštěpením TMS skupiny z močoviny **41a** a také z aminu **40a** ve dvou po sobě jdoucích krocích bez izolace meziprojektu.



S močoviny **41** byly testovány podmínky pro cyklizační reakci. Za žádných z vyzkoušených podmínek však nedocházelo ke vzniku požadovaného produktu. Reakce byly prováděny jak s izolovanou močovinou, tak přímo z aminů **40**. Během jednoho z pokusů se nicméně podařilo najít nový způsob přípravy sloučeniny **48**. Výtěžnost této reakce byla nízká a z časových důvodů nebyla dále optimalizována.



Z plánovaných cílů práce se podařilo splnit dva – přípravu výchozích aminů **40** a syntézu močoviny **41**. Příprava cyklických sloučenin obsahujících močovinou skupinu se bohužel nepodařila.

6 Literatura

- (1) Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (1), 150–183. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01473>.
- (2) Cella, J. A.; Kagawa, C. M. STEROIDAL LACTONES. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (17), 4808–4809. <https://doi.org/10.1021/ja01574a058>.
- (3) Ochs, H. R.; Greenblatt, D. J.; Bodem, G.; Smith, T. W. Spironolactone. *Am. Heart J.* **1978**, *96* (3), 389–400. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(78\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90052-2).
- (4) Oxford, A. E.; Raistrick, H.; Simonart, P. Studies in the Biochemistry of Micro-Organisms. *Biochem. J.* **1939**, *33* (2), 240–248.
- (5) Finkelstein, E.; Amichai, B.; Grunwald, M. H. Griseofulvin and Its Uses. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1996**, *6* (4), 189–194. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(95\)00037-2](https://doi.org/10.1016/0924-8579(95)00037-2).
- (6) Bernhart, C.; Breliere, J.-C.; Clement, J.; Nisato, D.; Perreaut, P. Heterocyclic N-Substituted Derivatives, Their Preparation and Thepharmaceutical Compositions Containing Them. WO9114679A1, October 3, 1991.
- (7) Pouleur, H. G. Clinical Overview of Irbesartan: A New Angiotensin II Receptor Antagonist. *Am. J. Hypertens.* **1997**, *10* (S9), 318S-324S. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00386-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00386-5).
- (8) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitors, Spirotryprostatins A and B, Produced by *Aspergillus Fumigatus*, Which Inhibit Mammalian Cell Cycle at G2/M Phase. *Tetrahedron* **1996**, *52* (39), 12651–12666. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00737-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00737-5).
- (9) Hu, J.; Niu, Z.-X.; Wang, J.-F. Recent Advances in the Total Synthesis of Spirotryprostatin Alkaloids. *Molecules* **2024**, *29* (7). <https://doi.org/10.3390/molecules29071655>.
- (10) Chan, K. C.; Morsingh, F.; Yeoh, G. B. Alkaloids of Uncaria Pteropoda. Isolation and Structures of Pteropodine and Isopteropodine. *J. Chem. Soc. C Org.* **1966**, No. 0, 2245–2249. <https://doi.org/10.1039/J39660002245>.
- (11) Paniagua-Pérez, R.; Madrigal-Bujaidar, E.; Molina-Jasso, D.; Reyes-Cadena, S.; Álvarez-González, I.; Sánchez-Chapul, L.; Pérez-Gallaga, J. Antigenotoxic, Antioxidant and Lymphocyte Induction Effects Produced by Pteropodine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104* (3), 222–227. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00366.x>.
- (12) Michaelides, M. R.; Kluge, A.; Patane, M.; Van Drie, J. H.; Wang, C.; Hansen, T. M.; Risi, R. M.; Mantei, R.; Hertel, C.; Karukurichi, K.; Nesterov, A.; McElligott, D.; de Vries, P.; Langston, J. W.; Cole, P. A.; Marmorstein, R.; Liu, H.; Lasko, L.; Bromberg, K. D.; Lai, A.; Kesicki, E. A. Discovery of Spiro Oxazolidinediones as

- Selective, Orally Bioavailable Inhibitors of P300/CBP Histone Acetyltransferases. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (1), 28–33.
<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00395>.
- (13) Swain, S. P.; Mohanty, S. Imidazolidinones and Imidazolidine-2,4-Diones as Antiviral Agents. *ChemMedChem* **2019**, *14* (3), 291–302.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201800686>.
- (14) Swaminathan, S.; Rajasekaran, A.; Manna, P. DihydroPyrimidinones-A Versatile Scaffold with Diverse Biological Activity. *Pharma Chem.* **2016**, *1*, 57–62.
- (15) Farshbaf, S.; Sreerama, L.; Khodayari, T.; Vessally, E. Propargylic Ureas as Powerful and Versatile Building Blocks in the Synthesis of Various Key Medicinal Heterocyclic Compounds. *Chem. Rev. Lett.* **2018**, *1* (2), 56–67.
<https://doi.org/10.22034/crl.2018.85120>.
- (16) Shachat, N.; Bagnell, J. J. Jr. Reactions of Propargyl Alcohols and Propargylamines with Isocyanates. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (4), 991–995.
<https://doi.org/10.1021/jo01039a028>.
- (17) Proulx, C.; Lubell, W. D. N-Amino-Imidazolin-2-One Peptide Mimic Synthesis and Conformational Analysis. *Org. Lett.* **2012**, *14* (17), 4552–4555.
<https://doi.org/10.1021/ol302021n>.
- (18) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Sharma, S.; Meganathan, T.; Parmar, V. S.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. Tetrasubstituted 2-Imidazolones via Ag(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylic Ureas. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (14), 5867–5872. <https://doi.org/10.1021/jo200789t>.
- (19) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. General and Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles: One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2743–2746.
<https://doi.org/10.1002/anie.200907291>.
- (20) Tamura, M.; Noro, K.; Honda, M.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. Highly Efficient Synthesis of Cyclic Ureas from CO₂ and Diamines by a Pure CeO₂ Catalyst Using a 2-Propanol Solvent. *Green Chem.* **2013**, *15* (6), 1567–1577.
<https://doi.org/10.1039/C3GC40495A>.
- (21) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Peshkov, A. A.; Jacobs, J.; Meervelt, L. V.; Eycken, E. V. V. der. Unexpected Regio- and Chemoselectivity of Cationic Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylureas: Access to Tetrasubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (11), 1741–1750.
<https://doi.org/10.1039/C3OB42221F>.
- (22) Yang, M.; Odelberg, S. J.; Tong, Z.; Li, D. Y.; Looper, R. E. Cationic Dirhodium Carboxylate-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidones from Propargyl Ureas. *Tetrahedron* **2013**, *69* (27–28), 5744–5750. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.071>.

- (23) Biginelli, P. Aldureides of Ethylic Acetoacetate and Ethylic Oxaloacetate. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360–416.
- (24) Lu, J.; Ma, H. Iron(III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett* **2000**, *2000* (1), 63–64. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6469>.
- (25) Kappe, C. O.; Falsone, F. The Biginelli Dihydropyrimidone Synthesis Using Polyphosphate Ester as a Mild and Efficient Cyclocondensation/Dehydration Reagent. *Synlett* **1998**, *2001*, 718–720. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1764>.
- (26) Lee, K.-Y.; Ko, K.-Y. Envirocat EPZ10: A Recyclable Solid Acid Catalyst for the Synthesis of Biginelli-Type 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25* (12), 1929–1931. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2004.25.12.1929>.
- (27) Krafft, M. E.; Cran, J. W. A Convenient Protocol for the α -Iodination of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with I₂ in an Aqueous Medium. *Synlett* **2005**, *2005* (08), 1263–1266. <https://doi.org/10.1055/s-2005-868495>.
- (28) Cho, C.-H.; Larock, R. C. Highly Substituted Lactone/Ester-Containing Furan Library by the Palladium-Catalyzed Carbonylation of Hydroxyl-Substituted 3-Iodofurans. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13* (3), 272–279. <https://doi.org/10.1021/co100088q>.
- (29) Mikušek, J.; Jansa, P.; Jagtap, P. R.; Vašíček, T.; Čísařová, I.; Matoušová, E. Enantioselective Synthesis of All-Carbon Quaternary Centers Structurally Related to Amaryllidaceae Alkaloids. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10069–10072. <https://doi.org/10.1002/chem.201802493>.
- (30) Liu, J.; Zhang, Y.; Li, G.; Roschangar, F.; Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. Z. A Novel One-Pot, Two-Step Synthesis of Polycyclic Indoles via Tandem Intramolecular Hydroamidation/Palladium-Catalyzed Annulation. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (14–15), 2667–2671. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000288>.
- (31) Fritz, J. A.; Wolfe, J. P. Stereoselective Synthesis of Imidazolidin-2-Ones via Pd-Catalyzed Alkene Carboamination. Scope and Limitations. *Tetrahedron* **2008**, *64* (29), 6838–6852. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.04.015>.
- (32) Fritz, J. A. Pd-Catalyzed Carboamination Reactions for the Synthesis of Imidazolidin-2-Ones and Related Heterocycles. Thesis, 2009. <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/63693> (accessed 2025-05-01).
- (33) Geffers, F. J.; Kurth, F. R.; Jones, P. G.; Werz, D. B. Alkyne Aminopalladation/Heck and Suzuki Cascades: An Approach to Tetrasubstituted Enamines. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (60), 14846–14850. <https://doi.org/10.1002/chem.202103567>.
- (34) Arcadi, A.; Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F. 5-Exo-Dig Aminocyclization/Hydroxyfluorination of Propargylic Carbamates. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *211*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.04.002>.

- (35) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Jacobs, J.; Meervelt, L. V.; Van der Eycken, E. V. Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-Imines and Imidazolidin-2-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (4), 781–789. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200905>.
- (36) Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Suárez-Pantiga, S.; de Arellano, C. R.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. Competitive Gold-Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental and Mechanistic Study. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (3), 683–688. <https://doi.org/10.1002/chem.201304087>.
- (37) Liu, Y.-H.; Song, H.; Zhang, C.; Liu, Y.-J.; Shi, B.-F. Copper-Catalyzed Modular Access to α -Fused Polycyclic Indoles and 5-Aroyl-Pyrrol-2-Ones via Intramolecular N—H/C—H Annulation with Alkynes: Scope and Mechanism Probes. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38* (12), 1545–1552. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202000246>.
- (38) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Jacobs, J.; Meervelt, L. V.; Van der Eycken, E. V. Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-Imines and Imidazolidin-2-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (4), 781–789. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200905>.
- (39) Alamsetti, S. K.; Persson, A. K. Å.; Bäckvall, J.-E. Palladium-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Propargylic Carbamates and Carbamothioates. *Org. Lett.* **2014**, *16* (5), 1434–1437. <https://doi.org/10.1021/ol5002279>.
- (40) Mou, X.-Q.; Xu, Z.-L.; Wang, S.-H.; Zhu, D.-Y.; Wang, J.; Bao, W.; Zhou, S.-J.; Yang, C.; Zhang, D. An Au(I)-Catalyzed Rearrangement/Cyclization Cascade toward the Synthesis of 2-Substituted-1,4,5,6-Tetrahydrocyclopenta[b]Pyrrole. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (60), 12064–12067. <https://doi.org/10.1039/C5CC03979G>.
- (41) Botlik, B. B.; Weber, M.; Ruepp, F.; Kawanaka, K.; Finkelstein, P.; Morandi, B. Streamlining the Synthesis of Pyridones through Oxidative Amination of Cyclopentenones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63* (38), e202408230. <https://doi.org/10.1002/anie.202408230>.
- (42) Kabat, M. M.; Kiegiel, J.; Cohen, N.; Toth, K.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. Convergent Synthesis of Vitamin D3 Metabolites. Control of the Stereoselectivity in Samarium-Induced Cyclopropanations of Cyclopentenones. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (1), 118–124. <https://doi.org/10.1021/jo951229d>.
- (43) Praveen, C.; Perumal, P. T. Extrapolation of the Gold-Catalyzed Cycloisomerization to the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling/Cycloisomerization of Acetylenic Alcohols for the Synthesis of Polysubstituted Furans: Scope and Application to Tandem Processes. *Chin. J. Catal.* **2016**, *37* (2), 288–299. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(15\)60994-9](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(15)60994-9).